



(21) 申请号 201810251394.6

(22) 申请日 2013.04.24

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108383858 A

(43) 申请公布日 2018.08.10

(30) 优先权数据
61/638577 2012.04.26 US
61/787680 2013.03.15 US

(62) 分案原申请数据
201380032304.X 2013.04.24

(73) 专利权人 百时美施贵宝公司
地址 美国新泽西州
专利权人 蒙特利尔大学

(72) 发明人 J.班维勒 R.雷米拉 E.H.吕迪格
D.H.德昂 M.加农 L.迪贝 J.盖
E.S.普里斯特利 S.L.波西
B.D.麦克斯韦尔 黄楚滨
M.R.劳伦斯 M.M.米勒

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001
专利代理人 万雪松

(51) Int.Cl.

C07D 513/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/5386 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 104583218 B, 2018.04.24

审查员 张英姝

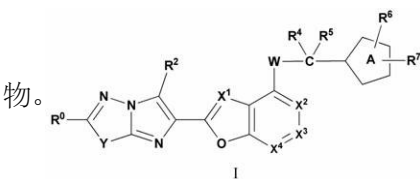
权利要求书3页 说明书409页 附图3页

(54) 发明名称

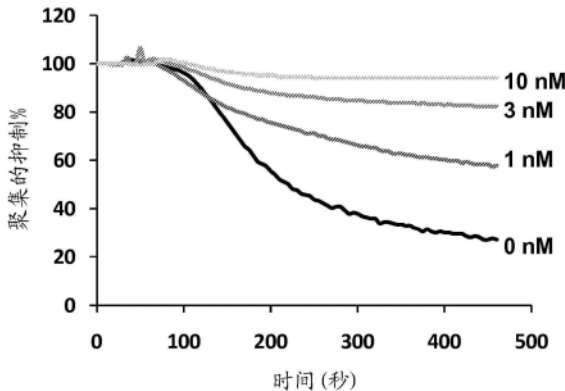
治疗血小板聚集的咪唑并噻二唑和咪唑并吡嗪的衍生物

(57) 摘要

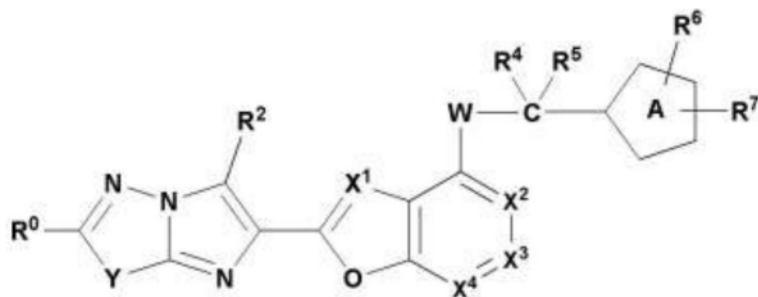
本发明提供其中W、Y、R⁰、R²、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、X¹、X²、X³和X⁴如本文所定义的式I的噻唑化合物,或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、药物前体酯或溶剂合物形式,其中所有这些变量均如本文所定义。这些化合物是血小板聚集抑制剂,因此可用作治疗或预防血栓栓塞性病症的药物。



实施例3对1.5nM α-凝血酶
诱导的人洗涤血小板聚集的抑制

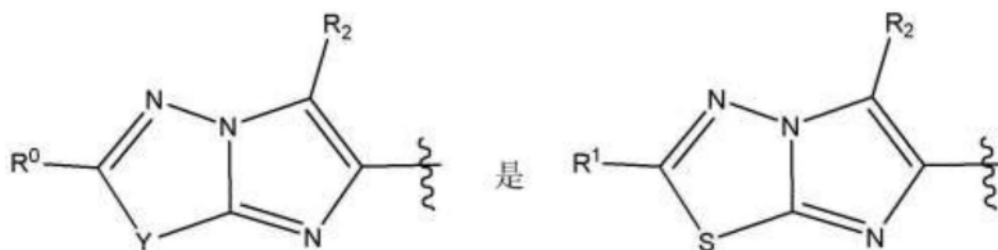


1. 式I的化合物:



I

或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐,其中:



其中

R^1 是 OCH_3 、 $-\text{CHFCH}_3$ 或 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$;

R^2 是H;

X^1 是CH;

X^2 和 X^4 都是CH;

X^3 是 CR^3 ;

R^3 是 OCH_3 或氟;

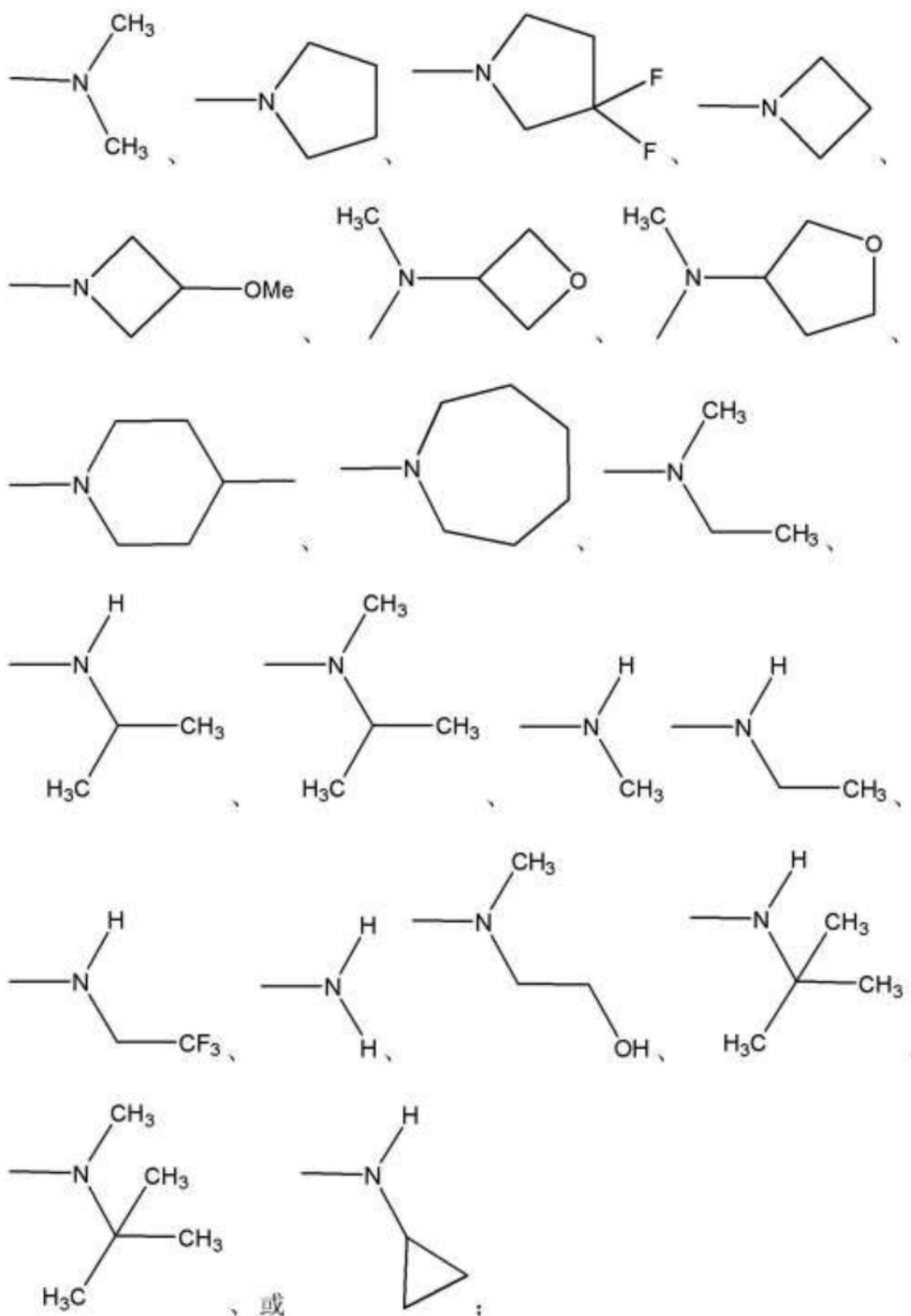
W是O;

R^4 和 R^5 独立地选自H和 CH_3 ;



R^6 选自:

a) 被0至3个独立选自氟、氯、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、OH、氰基、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 OCF_3 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 和 $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 的基团取代的苯基,其中 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 选自:

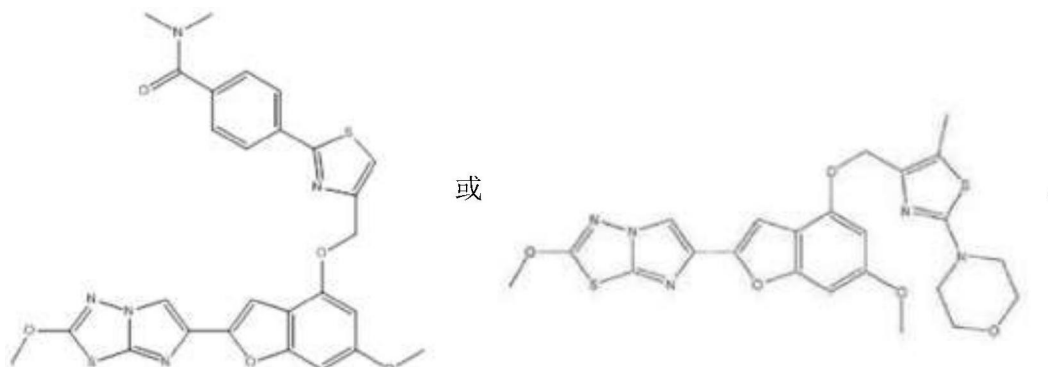


- b) 被0至3个独立选自氟、氯、 $-\text{CH}_3$ 和 $-\text{OCH}_3$ 的基团取代的吡啶基或嘧啶基；
- c) 四氢吡喃基、四氢噻喃基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基或哌嗪，其被0至3个独立地选自氟、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 和 $-\text{NH}_2$ 的基团取代；和
- d) 环己基，其被0至3个独立地选自氟、 $-\text{OH}$ 和 $-\text{NH}_2$ 的基团取代；和
- R^7 选自H和 $-\text{CH}_3$ 。
2. 药物组合物，其包括药学上可接受的载体和单独的或与另一种治疗剂组合的如权利要求1中定义的化合物、或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐。
3. 如权利要求1中定义的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗血栓栓塞性病

症或一级或二级预防血栓栓塞性病症的药物中的用途,其中所述血栓栓塞性病症选自动脉心血管血栓栓塞性病症、静脉心血管血栓栓塞性病症、脑血管血栓栓塞性病症、和心脏腔室或外周循环中的血栓栓塞性病症。

4. 如权利要求1中定义的化合物在制备用于抑制或预防血小板聚集的药物中的用途。

5. 药物组合物,其包括药学上可接受的载体和单独的或与另一种治疗剂组合的具有下式之一的权利要求1的化合物:



6. 权利要求5的药物组合物在制备用于治疗血栓栓塞性病症或一级或二级预防血栓栓塞性病症的药物中的用途,其中所述血栓栓塞性病症选自动脉心血管血栓栓塞性病症、静脉心血管血栓栓塞性病症、脑血管血栓栓塞性病症、和心脏腔室或外周循环中的血栓栓塞性病症。

7. 权利要求5的药物组合物在制备用于抑制或预防血小板聚集的药物中的用途。

治疗血小板聚集的咪唑并噻二唑和咪唑并吡嗪的衍生物

[0001] 相关申请的相互参照

[0002] 本申请是申请日2013年4月24日、中国申请号201380032304.X、发明名称“作为蛋白酶活化受体4 (PAR4) 抑制剂用于治疗血小板聚集的咪唑并噻二唑和咪唑并吡嗪的衍生物”的中国专利申请的分案申请。本申请要求于2012年4月26日和2013年3月15日分别提交的美国临时申请序列号 61/638,577和61/787,680的利益。这些申请各自的全部内容在此引入作为参考。

技术领域

[0003] 本发明提供新颖的咪唑并噻二唑 (imidazothiadiazole) 和咪唑并吡嗪 (imidazopyridazine) 的血小板聚集抑制剂,其有助于预防或治疗血栓栓塞性疾病 (thromboembolic disorders)。本发明还涉及含有这些化合物的药物组合物及其使用方法。

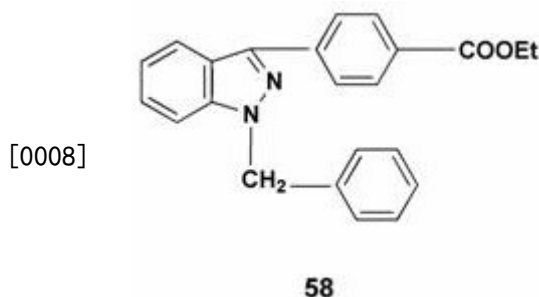
背景技术

[0004] 血栓栓塞性疾病在发达国家中仍然是死亡的主要原因,尽管有可利用的抗凝血剂如华法林 (COUMADIN®)、肝素、低分子量肝素 (LMWH)、合成的戊多糖,和抗血小板剂如阿司匹林和氯吡格雷 (PLAVIX®)。

[0005] 当前的抗血小板疗法具有局限性,包括出血风险增加以及部分功效 (相对心血管风险降低在20~30%的范围)。因此,发现和开发安全和有效的口服或胃肠外抗血栓剂以预防和治疗广泛血栓栓塞性疾病仍然是重要的目标。

[0006] α -凝血酶是已知最有效的血小板聚集和脱粒的激活剂。血小板活化有原因地涉及动脉粥样化血栓形成的血管闭塞。凝血酶通过裂解称为蛋白酶激活受体 (PAR) 的G-蛋白偶联受体激活血小板。PAR提供其自身隐藏的存在于N末端胞外结构域的配体,其通过蛋白水解裂解而暴露出来,随后与受体分子内结合以诱导信号 (系联配体机制;Coughlin, S.R., *Nature*, 407:258-264 (2000))。模拟蛋白水解激活所新形成N末端序列的合成肽可以不依赖于受体裂解而诱导信号。血小板在动脉粥样化血栓形成事件中发挥关键作用。人血小板表达至少两种凝血酶受体,通常称为PAR1和PAR4。PAR1抑制剂已得到广泛研究,且包括 vorapaxar (沃拉帕沙) 和 atopaxar (阿托帕沙) 的数种化合物已进入后期临床试验。近来,在ACS患者的示踪III期试验中,vorapaxar没有显著减少心血管事件,而是显著增加严重出血的风险 (Tricoci, P.等人, *N. Eng. J. Med.*, 366(1):20-33 (2012)。因此,仍然需要发现新的具有增加功效和减少出血副作用的抗血小板药。

[0007] 有一些PAR4抑制剂临床前研究的早期报告。Lee, F-Y.等人“Synthesis of 1-Benzyl-3-(5'-hydroxymethyl-2'-furyl)indazole Analogues as Novel Antiplatelet Agents”, *J. Med. Chem.*, 44(22):3746-3749 (2001) 在摘要中公开了以下化合物



[0009] “被发现是选择性和有效的抑制剂或蛋白酶活化受体型4 (PAR4) - 依赖的血小板活化。”

[0010] 化合物58在Wu, C-C.等人, “Selective Inhibition of Protease-activated Receptor 4-dependent Platelet Activation by YD-3”, *Thromb. Haemost.*, 87:1026-1033 (2002) 中也称为 YD-3。此外, 参见 Chen, H.S.等人, “Synthesis and platelet activity”, *J. Bioorg. Med. Chem.*, 16:1262-1278 (2008)。

[0011] EP1166785 A1和EP0667345公开了用作血小板聚集抑制剂的多种吡唑衍生物。

发明内容

[0012] 已经发现, 根据本发明的咪唑并噻二唑和咪唑并哒嗪化合物是PAR4拮抗剂, 其在 γ -凝血酶诱导的血小板聚集测定中抑制血小板聚集。此外, 本发明化合物已显示出在 α -凝血酶诱导的血小板聚集测定中抑制血小板聚集, 和在食蟹猴的动脉血栓形成模型中抑制血栓形成。

[0013] 因此, 本发明提供为PAR4拮抗剂并用作选择性血小板聚集抑制剂的新颖的咪唑并噻二唑类似物和咪唑并哒嗪类似物, 包括其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或药物前体酯。

[0014] 本发明还提供用于制备本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或药物前体酯的方法和中间体。

[0015] 本发明还提供药物组合物, 其包含药学上可接受的载体和至少一种本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或药物前体酯。

[0016] 本发明还提供用于治疗或预防血栓栓塞性病症的方法, 其包括给需要这种治疗或预防的患者施用治疗有效量的至少一种本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或药物前体酯。

[0017] 本发明还提供本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或药物前体酯, 其用于治疗。

[0018] 本发明还提供本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或药物前体酯用于制备治疗或预防血栓栓塞性病症的药物中的用途。

[0019] 本发明的其它特征和优点根据下面的详细描述和权利要求书将是明白的。

附图说明

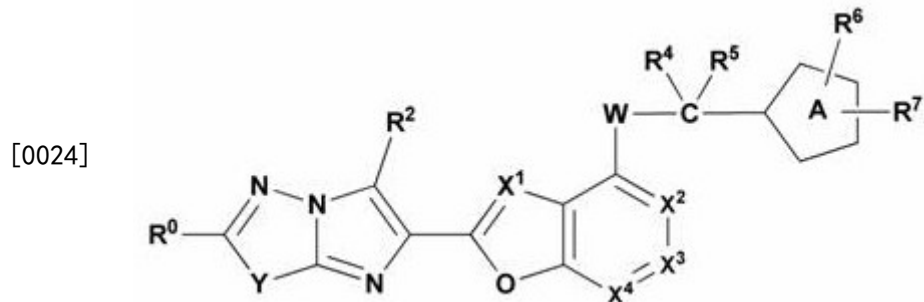
[0020] 图1A是曲线图, 其显示实施例3在抑制由1.5 nM α -凝血酶刺激的人洗涤血小板的聚集中的效果。

[0021] 图1B是个曲线图,其显示实施例3在抑制 α -凝血酶诱导的血小板聚集中的 IC_{50} ;和

[0022] 图1C是曲线图,其显示实施例3在食蟹猴电解损伤诱导的颈动脉血栓形成模型中的抗血栓形成的功效。

详细说明

[0023] 在一种实施方案中,本发明提供具有下列结构的式I的咪唑并噻二唑或咪唑并吡嗪化合物、其立体异构体、互变异构体、盐、溶剂合物或药物前体:



[0025] I

[0026] 其中:

[0027] W是O或S;

[0028] R^0 是 R^1 或 R^{1a} ;

[0029] Y是S或 $-CR^8=CR^9-$;

[0030] R^1 独立地选自:

[0031] 卤素,

[0032] C_1 - C_4 烷基,

[0033] C_2 - C_3 烯基,

[0034] C_2 - C_3 炔基,

[0035] C_3 - C_4 环烷基,

[0036] C_1 - C_4 烷氧基,

[0037] C_1 - C_2 烷氧基- C_1 - C_2 烷基,

[0038] 四氢呋喃-2-基;

[0039] C_1 - C_4 烷基硫基,

[0040] C_1 - C_4 烷基NH-,

[0041] $(C_1-C_4\text{烷基})_2N-$,

[0042] 卤代- C_1 - C_2 -烷基,其含有1~5个卤素,其中卤素为F 或Cl,

[0043] 卤代- C_3 - C_4 环烷基,

[0044] 卤代- C_1 - C_2 烷氧基,和

[0045] 卤代- C_1 - C_2 烷基硫基;


[0046] R^{1a} 独立地选自:

[0047] H,

[0048] 卤素,

[0049] C_1 - C_4 烷基,

- [0050] C_2 - C_3 烯基,
- [0051] C_2 - C_3 炔基,
- [0052] C_3 - C_4 环烷基,
- [0053] C_1 - C_4 烷氧基,
- [0054] C_1 - C_2 烷氧基- C_1 - C_2 烷基,
- [0055] 四氢呋喃-2-基;
- [0056] C_1 - C_4 烷基硫基,
- [0057] C_1 - C_4 烷基NH-,
- [0058] $(C_1$ - C_4 烷基) $_2$ N-,
- [0059] 卤代- C_1 - C_2 -烷基,其含有1~5个卤素,其中卤素为F 或Cl,
- [0060] 卤代- C_3 - C_4 环烷基,
- [0061] 卤代- C_1 - C_2 烷氧基,和
- [0062] 卤代- C_1 - C_2 烷基硫基;
- [0063] R^8 和 R^9 独立地选自:
- [0064] H,
- [0065] 卤素,
- [0066] C_1 - C_4 烷基,
- [0067] C_1 - C_4 烷氧基,
- [0068] 卤代- C_1 - C_2 烷基,
- [0069] 卤代- C_1 - C_2 烷氧基,
- [0070] CN,和
- [0071] OH;
- [0072] 条件是 R^{1a} 、 R^8 和 R^9 中至少一个不是H;
- [0073] R^2 选自:
- [0074] H,
- [0075] 卤素,
- [0076] C_1 - C_4 烷基,
- [0077] C_1 - C_4 烷氧基,和
- [0078] 氰基;
- [0079] X^1 选自CH、N或 CR^{10} ;
- [0080] X^2 、 X^3 和 X^4 独立地选自 CR^3 或N;
- [0081] R^3 选自H; C_1 - C_4 烷基; C_2 - C_4 烯基; C_2 - C_4 炔基; C_1 - C_4 烷氧基; C_1 - C_4 烷基硫基;卤素;OH;
CN; OCF_3 ; $OCHF_2$; OCH_2F ; C_1 - C_2 -烷氧基- C_1 - C_2 -烷氧基;卤代- C_1 - C_3 -烷基,其含有1~5个卤素;
苄基氧基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的
杂芳基、OH、 $OCHF_2$ 、二- C_1 - C_4 -烷基氨基、和氰基的基团取代;和- $(CH_2)_n^1$ -苯基,其被0~3个
独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、 $OCHF_2$ 、
二- C_1 - C_4 -烷基氨基、和氰基的基团取代;
- [0082] R^4 和 R^5 独立地选自H和 C_1 - C_6 烷基,或 R^4 和 R^5 可以与它们所连接的碳一起形成 C_3 - C_7
环烷基环;

[0083]  是包含至少一个O、N或S原子的5元杂芳基环；


[0084] R^6 选自H；卤素； OCF_3 ； $OCHF_2$ ；OH；CN； NO_2 ； $NR^{11}R^{12}$ ； $COOH$ ； C_1-C_4 烷氧基羰基； $(C=O)NR^{11}R^{12}$ ； C_1-C_4 烷基磺酰基； $S(=O)_2NR^{11}R^{12}$ ；和 C_1-C_5 烷基，其被0~7个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、OH、羟基- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷氧基- C_1-C_4 烷氧基、二- C_1-C_4 -烷基氨基苯基- C_1-C_4 -烷基、(二- C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基)- C_1-C_4 -烷基、二- C_1-C_4 -烷基氨基、 C_3-C_6 -环烷基、和 C_1-C_4 烷基硫基的基团取代，或

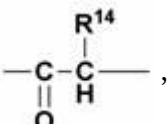
[0085] R^6 是B-D-，其中D是连接体，其选自：

[0086] 单键，

[0087] -O-，

[0088] -S-，

[0089] ，

[0090] ，

[0091] C_1-C_4 亚烷基，其被0~4个独立地选自卤素或OH的基团取代，

[0092] C_1-C_4 亚烷基氧基，

[0093] C_1-C_4 亚烷基硫基，

[0094] C_1-C_4 亚烷基氧基- C_1-C_4 -亚烷基，

[0095] C_1-C_4 -亚烷基硫基- C_1-C_4 -亚烷基，

[0096] -S- C_1-C_4 -亚烷基，

[0097] -O- C_1-C_4 -亚烷基，

[0098] C_2-C_6 亚烯基，和

[0099] B选自：

[0100] C_6-C_{10} 芳基，其被0~3个独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷氧基、卤代- C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基、卤代- C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 环烷基、氰基、硝基、 $NR^{11}R^{12}$ 、OH、 C_1-C_4 -烷基羰基氧基- C_1-C_4 -烷基、羟基- C_1-C_4 -烷基、氰基- C_1-C_4 -烷基、 $COOR^{14}$ 、 SO_2R^{14} 、 $(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ 、 $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ 、 $NR^{13}S(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $O(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $O(C=O)OR^{14}$ 、 $O(C=O)R^{14}$ 、和5~6元的杂芳基的基团取代，

[0101] 5至10元的杂芳基，其被0~3个独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷氧基、卤代- C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基、卤代- C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 环烷基、氰基、硝基、 $NR^{11}R^{12}$ 、OH、 C_1-C_4 -烷基羰基氧基- C_1-C_4 -烷基、羟基- C_1-C_4 -烷基、 $COOR^{14}$ 、 SO_2R^{14} 、 $(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ 、 $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ 、 $NR^{13}S(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $O(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $O(C=O)OR^{14}$ 、 $O(C=O)R^{14}$ 、和5~6元的杂芳基、和 $(CH_2)_n$ 苯基的基团取代，

[0102] 4至10元的杂环基，其包含碳原子和1~2个额外的选自N、O、和S的杂原子，且被0~3个独立地选自以下的基团取代：卤素；氧代； $-(CHR^{13})_n$ -5或6元的杂芳基，其被0~3个独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代； $NR^{13}S(O)R^{14}$ ； $NR^{13}SO_2R^{14}$ ； $-(CHR^{13})_n$ -4至10元的杂环基，其被0~3个独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4

烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代；OH；羟基- C_1 - C_4 -烷基； C_1 - C_4 烷氧基；卤代- C_1 - C_4 烷氧基；二- C_1 - C_4 -烷基氨基- C_1 - C_4 -烷基； $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ ；氰基； C_1 - C_4 烷基；卤代- C_1 - C_4 烷基； C_3 - C_6 环烷基； C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基； C_3 - C_6 环烷基- C_1 - C_4 -烷基羰基； C_6 - C_{10} 芳基羰基； C_1 - C_4 -烷基羰基氧基- C_1 - C_4 -烷基； COOR^{14} ； SO_2R^{14} ； $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ； $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ； $\text{N}(\text{R}^{13})(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ； $\text{N}(\text{R}^{13})(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$ ； $\text{N}(\text{R}^{13})(\text{C}=\text{O})\text{R}^{14}$ ； $0(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ； $0(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$ ； $0(\text{C}=\text{O})\text{R}^{14}$ ； $(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$ ；和 C_6 - C_{10} 芳基，其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、 C_1 - C_4 -烷氧基羰基、 $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代；

[0103] C_3 - C_6 环烷基，其可含有不饱和度(unsaturation)，且被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、氧代、羟基- C_1 - C_4 -烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 COOH 、氧代、 C_1 - C_4 -烷氧基羰基、 $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 和 C_1 - C_4 烷基的基团取代；和

[0104] C_5 - C_{11} 螺环烷基，其可含有不饱和度和任选含有1~3个选自O、N或S的杂原子，且被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、羟基- C_1 - C_4 -烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、和 C_1 - C_4 烷基的基团取代；

[0105] R^{11} 和 R^{12} 在每次出现时独立地选自：

[0106] H，

[0107] C_1 - C_4 烷基，

[0108] 卤代- C_1 - C_4 -烷基，

[0109] C_2 - C_4 烯基，

[0110] C_2 - C_4 炔基，

[0111] $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{14})_n^1$ -苯基，其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、 0CHF_2 、二- C_1 - C_4 -烷基氨基、和氰基的基团取代，

[0112] $-(\text{CHR}^{13})_n^1$ - C_3 - C_6 -环烷基，其被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、羟基- C_1 - C_4 -烷基、和 C_1 - C_4 烷基的基团取代，

[0113] $-(\text{CHR}^{13})_n^1$ -4至10元的杂环基，其被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、氧代、羟基- C_1 - C_4 -烷基、和 C_1 - C_4 烷基的基团取代，

[0114] $-(\text{CHR}^{13})_n^1$ -5至10元的杂芳基，其被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、羟基- C_1 - C_4 -烷基、和 C_1 - C_4 烷基的基团取代，

[0115] 二- C_1 - C_4 -烷基氨基- C_1 - C_4 -烷基，

[0116] C_1 - C_4 -烷基羰基氨基- C_1 - C_4 -烷基，

[0117] 二- C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基，

[0118] 二- C_1 - C_4 -烷基氨基苯基，

[0119] 羟基- C_1 - C_4 -烷基，

[0120] 氰基- C_1 - C_4 -烷基，

[0121] C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基，

[0122] C_1 - C_4 -烷氧基羰基- C_1 - C_4 -烷基，


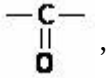
[0123] C_1 - C_4 -烷氧基羰基，

[0124] C_1 - C_4 -烷基羰基，

[0125] 苯基羰基；

[0126] C_1 - C_4 -烷氧基羰基氨基- C_1 - C_4 -烷基羰基，

- [0127] 二- C_1 - C_4 -烷基氨基- C_1 - C_4 -烷基羰基,
- [0128] 氨基- C_1 - C_4 -烷基羰基,
- [0129] 4至10元的杂环基-羰基,和
- [0130] 替代选择地, R^{11} 和 R^{12} ,当连接至同一氮时,结合以形成 4至8元的杂环,其含有被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 CHF_2 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCH_2F 、5或6元的杂芳基、OH、氧代、羟基- C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 烷基和 C_1 - C_4 烷氧基的基团所取代的碳原子,和0~2个额外的选自N、 NR^{13} 、O和S(O)_p的杂原子;
- [0131] R^{13} 在每次出现时独立地选自H、 C_1 - C_6 烷基和-(CH₂)_n苯基;
- [0132] R^{14} 在每次出现时独立地选自H; C_1 - C_6 烷基;卤代- C_1 - C_4 -烷基; C_1 - C_4 -烷氧基羰基氨基;(C₆-C₁₀芳基羰基氨基);(5至10元的杂芳基羰基氨基)和-(CH₂)_n¹苯基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、 $OCHF_2$ 、二- C_1 - C_4 -烷基氨基、和氰基的基团取代,
- [0133] R^7 选自H;卤素;羟基;氧代; C_1 - C_4 烷基;羟基- C_1 - C_4 -烷基; C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基;卤代- C_1 - C_4 -烷基,其含有1~5个卤素; C_1 - C_4 -烷氧基;和卤代- C_1 - C_4 -烷氧基;
- [0134] 或 R^6 和 R^7 可以与它们连接的碳一起形成C₆-C₁₀芳基环;
- [0135] R^{10} 选自 C_1 - C_4 烷基;卤素; C_1 - C_4 烷氧基;和卤代- C_1 - C_2 -烷基,其含有1~5个卤素,其中卤素是F或Cl;
- [0136] n¹在每次出现时选自 0、1、2、3、4或5;和
- [0137] p在每次出现时选自0、1和2。
- [0138] 在另一种实施方案中,本发明提供化合物、其立体异构体、互变异构体、盐、溶剂合物或药物前体,其中W为O。
- [0139] 在另一种实施方案中,本发明提供化合物、其立体异构体、互变异构体、盐、溶剂合物或药物前体,其中:
- [0140] R^0 是 R^1 或 R^{1a} ;
- [0141] Y是S或- $CR^8=CR^9$ -;
- [0142] R^1 独立地选自:
- [0143] 卤素,
- [0144] C_1 - C_4 烷氧基,
- [0145] 卤代- C_1 - C_2 -烷基,其含有1~5个卤素,其中卤素为F 或Cl,
- [0146] 和 C_1 - C_4 烷基硫基;
- [0147] R^{1a} 独立地选自:
- [0148] H,
- [0149] 卤素,
- [0150] C_1 - C_4 烷基,
- [0151] C_1 - C_4 烷氧基,
- [0152] 卤代- C_1 - C_2 -烷基,其含有1~5个卤素,和
- [0153] C_1 - C_4 烷基硫基;
- [0154] R^8 和 R^9 独立地选自:
- [0155] H,

- [0156] 卤素,
- [0157] C_1 - C_4 烷基,
- [0158] C_1 - C_4 烷氧基,
- [0159] CF_3 ,
- [0160] CF_3O ,
- [0161] CHF_2 ,和
- [0162] OH ;
- [0163] 条件是 R^{1a} 、 R^8 和 R^9 中至少一个不是H;
- [0164] R^2 选自:
- [0165] H,
- [0166] 卤素,
- [0167] C_1 - C_4 烷基,
- [0168] C_1 - C_4 烷氧基,和
- [0169] 氰基;
- [0170] X^1 选自CH、N或 CR^{10} ;
- [0171] X^2 、 X^3 和 X^4 独立地选自 CR^3 或N;
- [0172] R^3 选自H; C_1 - C_4 烷氧基; C_1 - C_4 烷基硫基; 卤素; OCF_3 ; $OCHF_2$; OCH_2F ; 和卤代- C_1 - C_2 -烷基, 其含有1~5个卤素;
- [0173] R^4 和 R^5 独立地选自H和 C_1 - C_6 烷基, 或 R^4 和 R^5 可以与它们所连接的碳一起形成 C_3 - C_7 环烷基环;
- [0174]  是包含至少一个O、N或S原子的5元杂芳基环;
- [0175] R^6 选自H; 卤素; OCF_3 ; $OCHF_2$; OH ; CN ; NO_2 ; $NR^{11}R^{12}$; $COOH$; C_1 - C_4 烷氧基羰基; $(C=O)NR^{11}R^{12}$; C_1 - C_4 烷基磺酰基; $S(=O)_2NR^{11}R^{12}$; 和 C_1 - C_4 烷基, 其被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、 OH 、羟基- C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、二- C_1 - C_4 -烷基氨基苯基- C_1 - C_4 -烷基、(二- C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基)- C_1 - C_4 -烷基、和 C_1 - C_4 烷基硫基的基团取代, 或
- [0176] R^6 是B-D-, 其中D是连接体, 其选自:
- [0177] 单键,
- [0178] -O-,
- [0179] -S-,
- [0180] ,
- [0181] C_1 - C_4 亚烷基,
- [0182] C_1 - C_4 亚烷基氧基,
- [0183] C_1 - C_4 亚烷基硫基,
- [0184] C_1 - C_4 亚烷基氧基- C_1 - C_4 -亚烷基,
- [0185] C_1 - C_4 -亚烷基硫基- C_1 - C_4 -亚烷基,
- [0186] -S- C_1 - C_4 -亚烷基,和
- [0187] -O- C_1 - C_4 -亚烷基,和

[0188] B选自:

[0189] C_6-C_{10} 芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷氧基、卤代- C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基、卤代- C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 环烷基、氰基、硝基、 $NR^{11}R^{12}$ 、OH、 C_1-C_4 -烷基羰基氧基- C_1-C_4 -烷基、羟基- C_1-C_4 -烷基、 $COOR^{14}$ 、 SO_2R^{14} 、 $(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ 、 $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ 、 $NR^{13}S(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $O(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $O(C=O)OR^{14}$ 、 $O(C=O)R^{14}$ 、 $(C=O)OR^{14}$ 、和5~6元的杂芳基的基团取代,

[0190] 5至10元的杂芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷氧基、卤代- C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基、卤代- C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 环烷基、氰基、硝基、 $NR^{11}R^{12}$ 、OH、 C_1-C_4 -烷基羰基氧基- C_1-C_4 -烷基、羟基- C_1-C_4 -烷基、 $COOR^{14}$ 、 SO_2R^{14} 、 $(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ 、 $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ 、 $NR^{13}S(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $O(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $O(C=O)OR^{14}$ 、 $O(C=O)R^{14}$ 、 $(C=O)OR^{14}$ 、5~6元的杂芳基、和 (CH_2) 苯基的基团取代,

[0191] 4至10元的杂环基,其包含碳原子和1~2个额外的选自N、O、和S的杂原子,且被0~3个独立地选自以下的基团取代:卤素;氧代;- $(CHR^{13})_n^{1-}$ 5或6元的杂芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代; $NR^{13}S(O)R^{14}$; $NR^{13}SO_2R^{14}$;- $(CHR^{13})_n^{1-}$ 4至10元的杂环基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代;OH;羟基- C_1-C_4 -烷基; C_1-C_4 烷氧基;卤代- C_1-C_4 烷氧基;二- C_1-C_4 -烷基氨基- C_1-C_4 -烷基; $NR_{11}R_{12}$;氰基; C_1-C_4 烷基;卤代- C_1-C_4 烷基; C_3-C_6 环烷基; C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基; C_3-C_6 环烷基- C_1-C_4 -烷基羰基; C_6-C_{10} 芳基羰基; C_1-C_4 -烷基羰基氧基- C_1-C_4 -烷基; $COOR^{14}$; SO_2R^{14} ; $(C=O)NR^{11}R^{12}$; $SO_2NR^{11}R^{12}$; $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$; $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$; $N(R^{13})(C=O)R^{14}$; $O(C=O)NR^{11}R^{12}$; $O(C=O)OR^{14}$; $O(C=O)R^{14}$; $(C=O)OR^{14}$;和 C_6-C_{10} 芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基、环丙基、 C_1-C_4 -烷氧基羰基、 $(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代;

[0192] C_3-C_6 环烷基,其可含有不饱和度,且被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、氧代、羟基- C_1-C_4 -烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 $COOH$ 、氧代、 C_1-C_4 -烷氧基羰基、 $(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、和 C_1-C_4 烷基的基团取代;和

[0193] C_5-C_{11} 螺环烷基,其可含有不饱和度和任选含有1~3个选自O、N或S的杂原子,且被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、羟基- C_1-C_4 -烷基、 C_6-C_{10} 芳基、和 C_1-C_4 烷基的基团取代;

[0194] R^{11} 和 R^{12} 在每次出现时独立地选自:

[0195] H,

[0196] C_1-C_4 烷基,

[0197] 卤代- C_1-C_4 -烷基,

[0198] C_2-C_4 烯基,

[0199] C_2-C_4 炔基,

[0200] - $(CR^{14}R^{14})_n^{1-}$ 苯基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、 $OCHF_2$ 、二- C_1-C_4 -烷基氨基、和氰基的基团取代,

[0201] - $(CHR^{13})_n^{1-}$ C_3-C_6 -环烷基,其被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、羟基- C_1-C_4 -烷基、和 C_1-C_4 烷基的基团取代,

[0202] - $(CHR^{13})_n^{1-}$ 4至10元的杂环基,其被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂

芳基、OH、氧代、羟基-C₁-C₄-烷基、和C₁-C₄烷基的基团取代，

[0203] - (CHR¹³)_n¹-5 至10 元的杂芳基，其被0~3个独立地选自卤素、CF₃、OCF₃、5或6元的杂芳基、OH、羟基-C₁-C₄-烷基、和C₁-C₄烷基的基团取代，

[0204] 二-C₁-C₄-烷基氨基-C₁-C₄-烷基，

[0205] C₁-C₄-烷基羰基氨基-C₁-C₄-烷基，

[0206] 二-C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基，

[0207] 二-C₁-C₄-烷基氨基苯基，

[0208] 羟基-C₁-C₄-烷基，

[0209] 氰基-C₁-C₄-烷基，

[0210] C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基，

[0211] C₁-C₄-烷氧基羰基-C₁-C₄-烷基，

[0212] C₁-C₄-烷氧基羰基，

[0213] C₁-C₄-烷基羰基，

[0214] 苯基羰基；

[0215] C₁-C₄-烷氧基羰基氨基-C₁-C₄-烷基羰基，

[0216] 二-C₁-C₄-烷基氨基-C₁-C₄-烷基羰基，

[0217] 氨基-C₁-C₄-烷基羰基，

[0218] 4至10元的杂环基-羰基，和

[0219] 替代选择地，R¹¹和R¹²，当连接至同一氮时，结合以形成 4至6元的杂环，其含有被0~3个独立地选自卤素、CF₃、CHF₂、OCF₃、OCHF₂、OCH₂F、5或6元的杂芳基、OH、氧代、羟基-C₁-C₄-烷基、C₁-C₄烷基和C₁-C₄烷氧基的基团所取代的碳原子，和0~2个额外的选自N、NR¹³、O和S(O)_p的杂原子；

[0220] R¹³在每次出现时独立地选自H、C₁-C₆烷基和-(CH₂)₂苯基；

[0221] R⁷选自H；卤素；C₁-C₃烷基；羟基-C₁-C₃-烷基；卤代-C₁-C₂-烷基，其含有1~3个卤素；和卤代-C₁-C₂-烷氧基；

[0222] R¹⁰选自C₁-C₃烷基；卤素；C₁-C₂烷氧基；和卤代-C₁-C₂-烷基，其含有1~3个卤素，其中卤素是F或Cl；

[0223] n¹选自 0、1、2、3、4或5；和

[0224] p在每次出现时选自0、1和2。

[0225] 在再一种实施方案中，本发明提供化合物、其立体异构体、互变异构体、盐、溶剂合物或药物前体，其中：

[0226] Y是S或CH=CH-；

[0227] X¹是CH或N；

[0228] X²、X³和X⁴各自独立地是CR³；

[0229] R⁰是R¹或R^{1a}；

[0230] R¹和R^{1a}独立地选自：

[0231] C₁-C₂烷基，

[0232] C₁-C₂烷基硫基，

[0233] C₁-C₂烷氧基，和

[0234] 卤代- C_1-C_2 -烷基,其含有1~5个卤素;

[0235] R^2 是H;

[0236] R_3 选自:

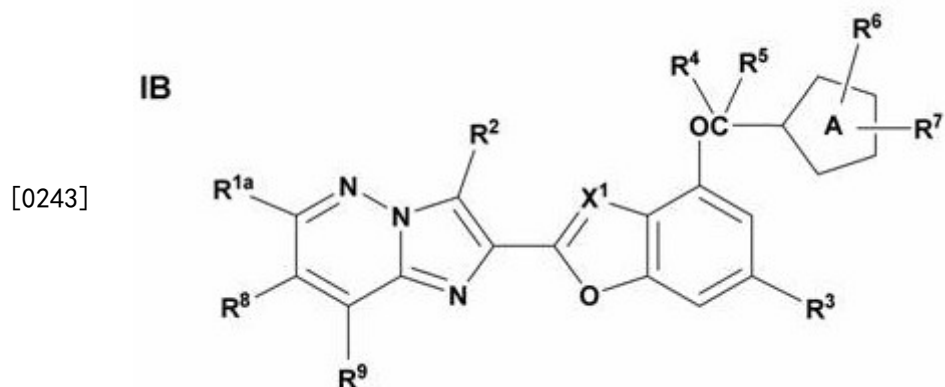
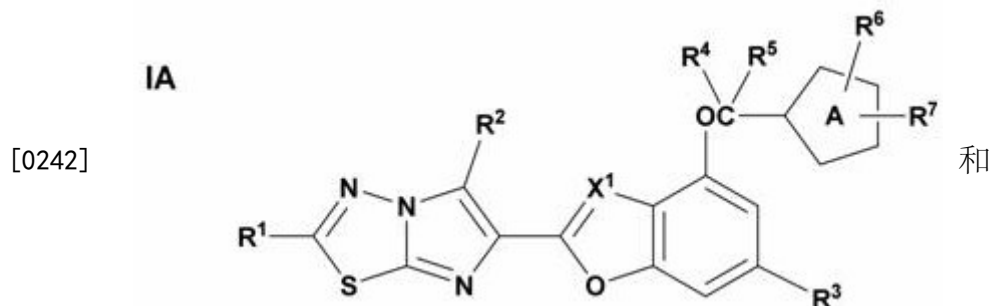
[0237] H

[0238] C_1-C_2 烷氧基,和

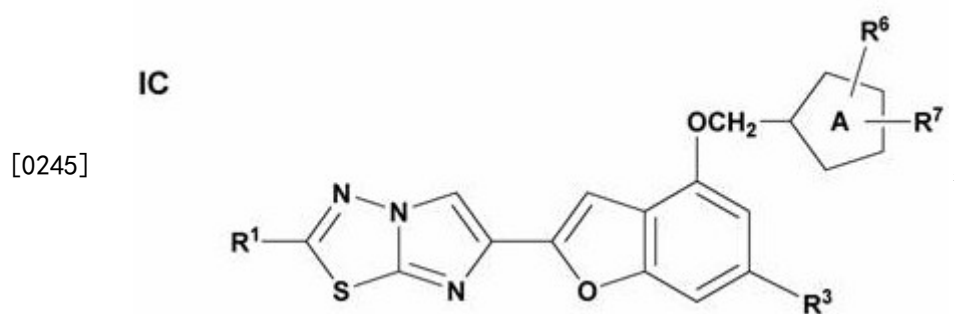
[0239] 卤素;和

[0240] R^4 和 R^5 各自是H。

[0241] 在又一种实施方案中,本发明提供化合物、其立体异构体、互变异构体、盐、溶剂合物或药物前体,其中所述化合物是式IA和IB的化合物:

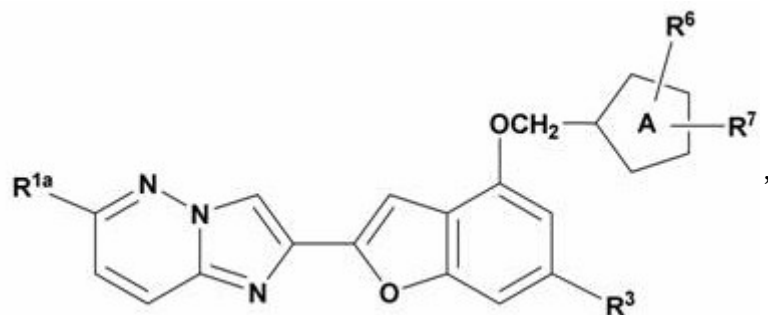


[0244] 在一种实施方案中,本发明提供化合物、其立体异构体、互变异构体、盐、溶剂合物或药物前体,其中所述化合物是式IC、ID、IE和IF的化合物:



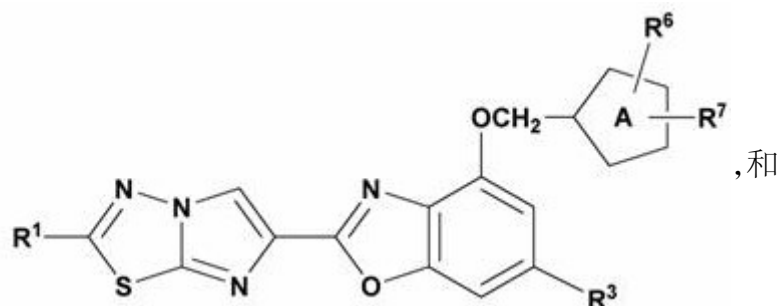
[0246]

ID



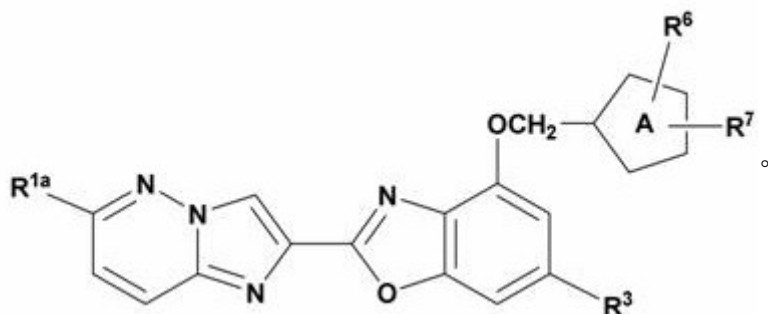
[0247]

IE



[0248]

IF



[0249] 在一种实施方案中,本发明提供化合物、其立体异构体、互变异构体、盐、溶剂合物或药物前体,其中所述化合物是式IA的化合物。

[0250] 在一种实施方案中,本发明提供化合物、其立体异构体、互变异构体、盐、溶剂合物或药物前体,其中所述化合物是式IB的化合物。

[0251] 在一种实施方案中,本发明提供化合物、其立体异构体、互变异构体、盐、溶剂合物或药物前体,其中所述化合物是式IC的化合物。

[0252] 在一种实施方案中,本发明提供化合物、其立体异构体、互变异构体、盐、溶剂合物或药物前体,其中所述化合物是式ID的化合物。

[0253] 在一种实施方案中,本发明提供化合物、其立体异构体、互变异构体、盐、溶剂合物或药物前体,其中所述化合物是式IE的化合物。

[0254] 在一种实施方案中,本发明提供化合物、其立体异构体、互变异构体、盐、溶剂合物或药物前体,其中所述化合物是式IF的化合物。

[0255] 在再一种实施方案中,本发明提供化合物、其立体异构体、互变异构体、盐、溶剂合

物或药物前体,其中R⁶是  且  选自:

[0256] C₆-C₁₀芳基,其被0~3个独立地选自卤素、C₁-C₄烷氧基、卤代-C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷

基、卤代- C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 环烷基、氰基、硝基、 $NR^{11}R^{12}$ 、OH、 C_1-C_4 -烷基羰基氧基- C_1-C_4 -烷基、羟基- C_1-C_4 -烷基、 $COOR^{14}$ 、 SO_2R^{14} 、 $(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ 、 $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ 、 $NR^{13}S(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $O(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $O(C=O)OR^{14}$ 、 $O(C=O)R^{14}$ 、 $(C=O)OR^{14}$ 、和5~6元的杂芳基的基团取代，

[0257] 5至10元的杂芳基，其被0~3个独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷氧基、卤代- C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基、卤代- C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 环烷基、氰基、硝基、 $NR^{11}R^{12}$ 、OH、 C_1-C_4 -烷基羰基氧基- C_1-C_4 -烷基、羟基- C_1-C_4 -烷基、 $COOR^{14}$ 、 SO_2R^{14} 、 $(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ 、 $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ 、 $NR^{13}S(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $O(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $O(C=O)OR^{14}$ 、 $O(C=O)R^{14}$ 、 $(C=O)OR^{14}$ 、5~6元的杂芳基、和 (CH_2) 苯基的基团取代，

[0258] 4至10元的杂环基，其包含碳原子和1~2个额外的选自N、O、和S的杂原子，且被0~3个独立地选自以下的基团取代：卤素；氧代； $-(CHR^{13})_n^1$ -5或6元的杂芳基，其被0~3个独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代； $NR^{13}S(O)R^{14}$ ； $NR^{13}SO_2R^{14}$ ； $-(CHR^{13})_n^1$ -4至10元的杂环基，其被0~3个独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代；OH；羟基- C_1-C_4 -烷基； C_1-C_4 烷氧基；卤代- C_1-C_4 烷氧基；二- C_1-C_4 -烷基氨基- C_1-C_4 -烷基； $NR_{11}R_{12}$ ；氰基； C_1-C_4 烷基；卤代- C_1-C_4 烷基； C_3-C_6 环烷基； C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基； C_3-C_6 环烷基- C_1-C_4 -烷基羰基； C_6-C_{10} 芳基羰基； C_1-C_4 -烷基羰基氧基- C_1-C_4 -烷基； $COOR^{14}$ ； SO_2R^{14} ； $(C=O)NR^{11}R^{12}$ ； $SO_2NR^{11}R^{12}$ ； $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$ ； $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ ； $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ ； $O(C=O)NR^{11}R^{12}$ ； $O(C=O)OR^{14}$ ； $O(C=O)R^{14}$ ； $(C=O)OR^{14}$ ；和 C_6-C_{10} 芳基，其被0~3个独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基、环丙基、 C_1-C_4 -烷氧基羰基、 $(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代；和

[0259] C_3-C_6 环烷基，其可含有不饱和度，且被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、氧代、羟基- C_1-C_4 -烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 $COOH$ 、氧代、 C_1-C_4 -烷氧基羰基、 $(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、和 C_1-C_4 烷基的基团取代。

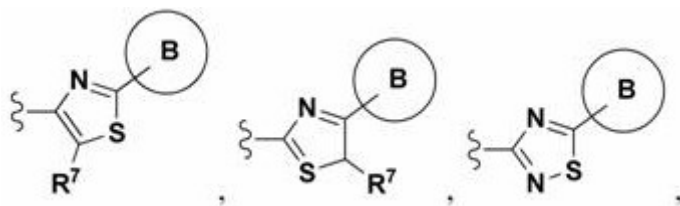
[0260] 在再一种实施方案中，本发明提供化合物、其立体异构体、互变异构体、盐、溶剂合物或药物前体，其中 R^6 选自H；卤素； OCF_3 ； $OCHF_2$ ； $NR^{11}R^{12}$ ； C_1-C_4 烷氧基羰基； $(C=O)NR^{11}R^{12}$ ； C_1-C_4 烷基磺酰基； $S(=O)_2NR^{11}R^{12}$ ；和 C_1-C_5 烷基，其被0~7个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、OH、羟基- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷氧基- C_1-C_4 烷氧基、二- C_1-C_4 -烷基氨基苯基- C_1-C_4 -烷基、(二- C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基)- C_1-C_4 -烷基、二- C_1-C_4 -烷基氨基、和 C_3-C_6 -环烷基的基团

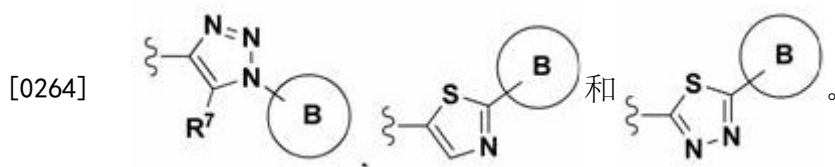
[0261] 取代。

[0262] 在再一种实施方案中，本发明提供化合物、其立体异构体、互变异构体、盐、溶剂合

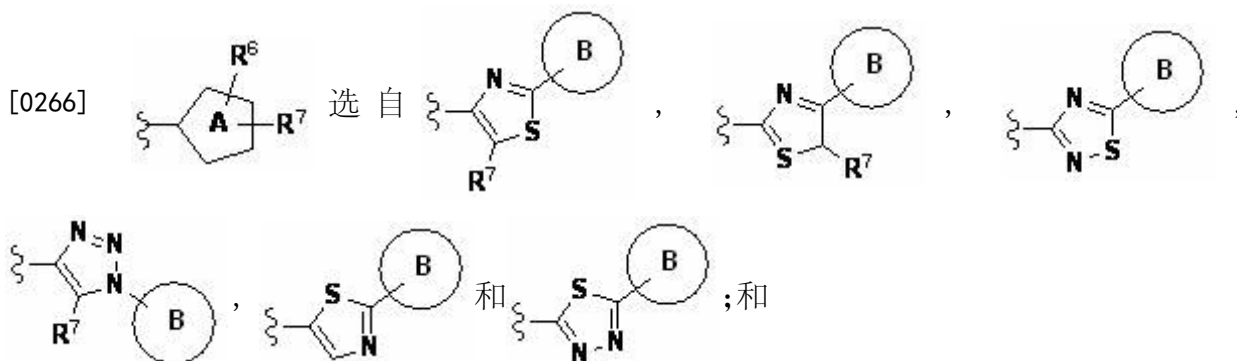
物或药物前体，其中  选自

[0263]





[0265] 在又一种实施方案中,本发明提供化合物、其立体异构体、互变异构体、盐、溶剂合物或药物前体,其中:



[0267]  选自:

[0268] C_6-C_{10} 芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷氧基、卤代- C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基、卤代- C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 环烷基、氰基、硝基、 $NR^{11}R^{12}$ 、OH、 C_1-C_4 -烷基羰基氧基- C_1-C_4 -烷基、羟基- C_1-C_4 -烷基、 $COOR^{14}$ 、 SO_2R^{14} 、 $(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ 、 $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ 、 $NR^{13}S(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $O(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $O(C=O)OR^{14}$ 、 $O(C=O)R^{14}$ 、 $(C=O)OR^{14}$ 、和5~6元的杂芳基的基团取代,

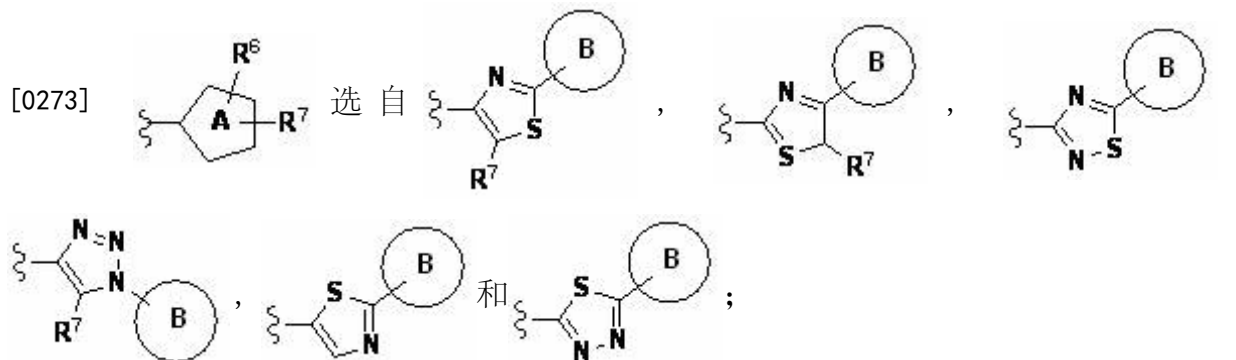
[0269] 5至10元的杂芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷氧基、卤代- C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基、卤代- C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 环烷基、氰基、硝基、 $NR^{11}R^{12}$ 、OH、 C_1-C_4 -烷基羰基氧基- C_1-C_4 -烷基、羟基- C_1-C_4 -烷基、 $COOR^{14}$ 、 SO_2R^{14} 、 $(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ 、 $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ 、 $NR^{13}S(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $O(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $O(C=O)OR^{14}$ 、 $O(C=O)R^{14}$ 、 $(C=O)OR^{14}$ 、5~6元的杂芳基、和 $(CH_2)_6$ 苯基的基团取代,

[0270] 4至10元的杂环基,其包含碳原子和1~2个额外的选自N、O、和S的杂原子,且被0~3个独立地选自以下的基团取代:卤素;氧代;- $(CHR^{13})_n^{1-5}$ 或6元的杂芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代; $NR^{13}S(O)R^{14}$; $NR^{13}SO_2R^{14}$;- $(CHR^{13})_n^{1-4}$ 至10元的杂环基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代;OH;羟基- C_1-C_4 -烷基; C_1-C_4 烷氧基;卤代- C_1-C_4 烷氧基;二- C_1-C_4 -烷基氨基- C_1-C_4 -烷基; $NR^{11}R^{12}$;氰基; C_1-C_4 烷基;卤代- C_1-C_4 烷基; C_3-C_6 环烷基; C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基; C_3-C_6 环烷基- C_1-C_4 -烷基羰基; C_6-C_{10} 芳基羰基; C_1-C_4 -烷基羰基氧基- C_1-C_4 -烷基; $COOR^{14}$; SO_2R^{14} ; $(C=O)NR^{11}R^{12}$; $SO_2NR^{11}R^{12}$; $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$; $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$; $N(R^{13})(C=O)R^{14}$; $O(C=O)NR^{11}R^{12}$; $O(C=O)OR^{14}$; $O(C=O)R^{14}$; $(C=O)OR^{14}$;和 C_6-C_{10} 芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基、环丙基、 C_1-C_4 -烷氧基羰基、 $(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代;和

[0271] C_3-C_6 环烷基,其可含有不饱和度,且被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、氧代、羟基- C_1-C_4 -烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 $COOH$ 、氧代、 C_1-C_4 -烷氧基羰基、 $(C=O)$

$\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、和 C_1 - C_4 烷基的基团取代。

[0272] 在一种实施方案中,本发明提供化合物、其立体异构体、互变异构体、盐、溶剂合物或药物前体,其中:



[0274]  选自:

[0275] C_6 - C_{10} 芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、卤代- C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、卤代- C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、氰基、硝基、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 OH 、 C_1 - C_4 -烷基羰基氧基- C_1 - C_4 -烷基、羟基- C_1 - C_4 -烷基、 COOR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{13})$ $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{13})$ $(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{13})$ $(\text{C}=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{R}^{14}$ 、 $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$ 、和5~6元的杂芳基的基团取代,

[0276] 5至10元的杂芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、卤代- C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、卤代- C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、氰基、硝基、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 OH 、 C_1 - C_4 -烷基羰基氧基- C_1 - C_4 -烷基、羟基- C_1 - C_4 -烷基、 COOR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{13})$ $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{13})$ $(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{13})$ $(\text{C}=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{R}^{14}$ 、 $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$ 、5~6元的杂芳基、和 (CH_2) 苯基的基团取代,

[0277] 4至10元的杂环基,其包含碳原子和1~2个额外的选自N、O、和S的杂原子,且被0~3个独立地选自以下的基团取代:卤素;氧代; $-(\text{CHR}^{13})_n^{1-}$ 5或6元的杂芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代; $\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$; $\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{R}^{14}$; $-(\text{CHR}^{13})_n^{1-}$ 4至10元的杂环基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代; OH ;羟基- C_1 - C_4 -烷基; C_1 - C_4 烷氧基;卤代- C_1 - C_4 烷氧基;二- C_1 - C_4 -烷基氨基- C_1 - C_4 -烷基; $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$;氰基; C_1 - C_4 烷基;卤代- C_1 - C_4 烷基; C_3 - C_6 环烷基; C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基; C_3 - C_6 环烷基- C_1 - C_4 -烷基羰基; C_6 - C_{10} 芳基羰基; C_1 - C_4 -烷基羰基氧基- C_1 - C_4 -烷基; COOR^{14} ; SO_2R^{14} ; $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$; $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$; $\text{N}(\text{R}^{13})$ $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$; $\text{N}(\text{R}^{13})$ $(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$; $\text{N}(\text{R}^{13})$ $(\text{C}=\text{O})\text{R}^{14}$; $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$; $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$; $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{14}$; $(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$;和 C_6 - C_{10} 芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、 C_1 - C_4 -烷氧基羰基、 $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代;和


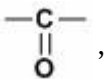
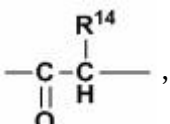
[0278] C_3 - C_6 环烷基,其可含有不饱和度,且被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、 OH 、氧代、羟基- C_1 - C_4 -烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 COOH 、氧代、 C_1 - C_4 -烷氧基羰基、 $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、和 C_1 - C_4 烷基的基团取代;和

[0279] R^7 选自H、卤素、 C_1 - C_4 烷基,和 羟基- C_1 - C_4 -烷基。

[0280] 在另一种实施方案中,本发明提供化合物、其立体异构体、互变异构体、盐、溶剂合

物或药物前体,其中:

- [0281] W是O或S;
- [0282] R^0 是 R^1 或 R^{1a} ;
- [0283] Y是S或 $-CR^8=CR^9-$;
- [0284] R^1 独立地选自:
- [0285] 卤素,
- [0286] C_1-C_4 烷基,
- [0287] C_2-C_3 烯基,
- [0288] C_2-C_3 炔基,
- [0289] C_3-C_4 环烷基,
- [0290] C_1-C_4 烷氧基,
- [0291] C_1-C_2 烷氧基- C_1-C_2 烷基,
- [0292] 四氢呋喃-2-基;
- [0293] C_1-C_4 烷基硫基,
- [0294] 卤代- C_1-C_2 -烷基,其含有1~5个卤素,其中卤素为F 或Cl,
- [0295] 卤代- C_3-C_4 环烷基,
- [0296] 卤代- C_1-C_2 烷氧基,和
- [0297] 卤代- C_1-C_2 烷基硫基;
- [0298] R^{1a} 独立地选自:
- [0299] H,
- [0300] 卤素,
- [0301] C_1-C_4 烷基,
- [0302] C_2-C_3 烯基,
- [0303] C_2-C_3 炔基,
- [0304] C_3-C_4 环烷基,
- [0305] C_1-C_4 烷氧基,
- [0306] C_1-C_2 烷氧基- C_1-C_2 烷基,
- [0307] 四氢呋喃-2-基;
- [0308] C_1-C_4 烷基硫基,
- [0309] 卤代- C_1-C_2 -烷基,其含有1~5个卤素,其中卤素为F 或Cl,
- [0310] 卤代- C_3-C_4 环烷基,
- [0311] 卤代- C_1-C_2 烷氧基,和
- [0312] 卤代- C_1-C_2 烷基硫基;
- [0313] R^8 和 R^9 独立地选自:
- [0314] H,
- [0315] 卤素,
- [0316] C_1-C_4 烷基,
- [0317] C_1-C_4 烷氧基,
- [0318] 卤代- C_1-C_2 烷基,

- [0319] 卤代- C_1 - C_2 烷氧基,和
- [0320] OH;
- [0321] 条件是 R^{1a} 、 R^8 和 R^9 中至少一个不是H;
- [0322] R^2 选自:
- [0323] H,
- [0324] 卤素,
- [0325] C_1 - C_4 烷基,和
- [0326] C_1 - C_4 烷氧基;
- [0327] X^1 选自CH、N或 CR^{10} ;
- [0328] X^2 、 X^3 和 X^4 独立地选自 CR^3 或N;
- [0329] R^3 选自H; C_1 - C_4 烷基; C_2 - C_4 烯基; C_2 - C_4 炔基; C_1 - C_4 烷氧基; C_1 - C_4 烷基硫基;卤素;OH;CN; OCF_3 ; C_1 - C_2 -烷氧基- C_1 - C_2 -烷氧基;卤代- C_1 - C_3 -烷基,其含有1~5个卤素;苄基氧基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、 $OCHF_2$ 、二- C_1 - C_4 -烷基氨基、和氰基的基团取代;和- $(CH_2)_n^1$ -苯基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、 $OCHF_2$ 、二- C_1 - C_4 -烷基氨基、和氰基的基团取代;
- [0330] R^4 和 R^5 独立地选自H和 C_1 - C_6 烷基,或 R^4 和 R^5 可以与它们所连接的碳一起形成 C_3 - C_7 环烷基环;
- [0331]  是包含至少一个O、N或S原子的5元杂芳基环;
- [0332] R^6 选自H;卤素; OCF_3 ; $OCHF_2$;OH;CN; NO_2 ; $NR^{11}R^{12}$; $COOH$; C_1 - C_4 烷氧基羰基; $(C=O)NR^{11}R^{12}$; C_1 - C_4 烷基磺酰基;和 C_1 - C_5 烷基,其被0~7个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、OH、羟基- C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷氧基- C_1 - C_4 烷氧基、二- C_1 - C_4 -烷基氨基苯基- C_1 - C_4 -烷基、(二- C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基)- C_1 - C_4 -烷基、二- C_1 - C_4 -烷基氨基、 C_3 - C_6 -环烷基、和 C_1 - C_4 烷基硫基的基团取代,或
- [0333] R^6 是B-D-,其中D是连接体,其选自:
- [0334] 单键,
- [0335] -O-,
- [0336] -S-,
- [0337] ,
- [0338] ,
- [0339] C_1 - C_4 亚烷基,其被0~4个独立地选自卤素或OH的基团取代,
- [0340] C_1 - C_4 亚烷基氧基,
- [0341] C_1 - C_4 亚烷基硫基,
- [0342] C_1 - C_4 亚烷基氧基- C_1 - C_4 -亚烷基,
- [0343] C_1 - C_4 -亚烷基硫基- C_1 - C_4 -亚烷基,

[0344] C_2 - C_6 亚烯基,和

[0345] B选自:

[0346] C_6 - C_{10} 芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、卤代- C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、卤代- C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、氰基、硝基、 $NR^{11}R^{12}$ 、OH、 C_1 - C_4 -烷基羰基氧基- C_1 - C_4 -烷基、羟基- C_1 - C_4 -烷基、 $COOR^{14}$ 、 SO_2R^{14} 、 $(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ 、 $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ 、 $NR^{13}S(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $O(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $O(C=O)OR^{14}$ 、 $O(C=O)R^{14}$ 、和5~6元的杂芳基的基团取代,

[0347] 5至10元的杂芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、卤代- C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、卤代- C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、氰基、硝基、 $NR^{11}R^{12}$ 、OH、 C_1 - C_4 -烷基羰基氧基- C_1 - C_4 -烷基、羟基- C_1 - C_4 -烷基、 $COOR^{14}$ 、 SO_2R^{14} 、 $(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ 、 $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ 、 $NR^{13}S(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $O(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $O(C=O)OR^{14}$ 、 $O(C=O)R^{14}$ 、和5~6元的杂芳基、和 (CH_2) 苯基的基团取代,

[0348] 4至10元的杂环基,其包含碳原子和1~2个额外的选自N、O、和S的杂原子,且被0~3个独立地选自以下的基团取代:卤素;氧代;- $(CHR^{13})_n^{1-5}$ 或6元的杂芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代; $NR^{13}S(O)R^{14}$; $NR^{13}SO_2R^{14}$;- $(CHR^{13})_n^{1-4}$ 至10元的杂环基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代;OH;羟基- C_1 - C_4 -烷基; C_1 - C_4 烷氧基;卤代- C_1 - C_4 烷氧基;二- C_1 - C_4 -烷基氨基- C_1 - C_4 -烷基; $NR_{11}R_{12}$;氰基; C_1 - C_4 烷基;卤代- C_1 - C_4 烷基; C_3 - C_6 环烷基; C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基; C_3 - C_6 环烷基- C_1 - C_4 -烷基羰基; C_6 - C_{10} 芳基羰基; C_1 - C_4 -烷基羰基氧基- C_1 - C_4 -烷基; $COOR^{14}$; SO_2R^{14} ; $(C=O)NR^{11}R^{12}$; $SO_2NR^{11}R^{12}$; $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$; $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$; $N(R^{13})(C=O)R^{14}$; $O(C=O)NR^{11}R^{12}$; $O(C=O)OR^{14}$; $O(C=O)R^{14}$; $(C=O)OR^{14}$;和 C_6 - C_{10} 芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、 C_1 - C_4 -烷氧基羰基、 $(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代;

[0349] C_3 - C_6 环烷基,其可含有不饱和度,且被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、氧代、羟基- C_1 - C_4 -烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 $COOH$ 、氧代、 C_1 - C_4 -烷氧基羰基、 $(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、和 C_1 - C_4 烷基的基团取代;和

[0350] C_5 - C_{11} 螺环烷基,其可含有不饱和度和任选含有1~3个选自O、N或S的杂原子,且被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、羟基- C_1 - C_4 -烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、和 C_1 - C_4 烷基的基团取代;

[0351] R^{11} 和 R^{12} 在每次出现时独立地选自:

[0352] H,

[0353] C_1 - C_4 烷基,

[0354] 卤代- C_1 - C_4 -烷基,

[0355] C_2 - C_4 烯基,

[0356] C_2 - C_4 炔基,

[0357] - $(CR^{14}R^{14})_n^{1-}$ 苯基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、 $OCHF_2$ 、二- C_1 - C_4 -烷基氨基、和氰基的基团取代,

[0358] - $(CHR^{13})_n^{1-}$ C_3 - C_6 -环烷基,其被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、羟基- C_1 - C_4 -烷基、和 C_1 - C_4 烷基的基团取代,

[0359] $-(\text{CHR}^{13})_n^{1-4}$ 至10元的杂环基,其被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、氧代、羟基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、和 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基的基团取代,

[0360] $-(\text{CHR}^{13})_n^{1-5}$ 至10元的杂芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、羟基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、和 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基的基团取代,

[0361] 二- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基氨基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基,

[0362] 二- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基,

[0363] 羟基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基,

[0364] 氰基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基,

[0365] $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基,

[0366] $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基羰基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基,

[0367] $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基羰基,

[0368] $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基羰基,

[0369] 苯基羰基;

[0370] $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基羰基氨基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基羰基,

[0371] 二- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基氨基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基羰基,

[0372] 氨基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基羰基,

[0373] 4至10元的杂环基-羰基,和

[0374] 替代选择地, R^{11} 和 R^{12} ,当连接至同一氮时,结合以形成4至8元的杂环,其含有被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 CHF_2 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 OCH_2F 、5或6元的杂芳基、OH、氧代、羟基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基和 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基的基团所取代的碳原子,和0~2个额外的选自N、 NR^{13} 、O和S(O)_p的杂原子;

[0375] R^{13} 在每次出现时独立地选自H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基和 $-(\text{CH}_2)_n$ 苯基;

[0376] R^{14} 在每次出现时独立地选自H; $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基;卤代- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基; $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基羰基氨基;(C₆-C₁₀芳基羰基氨基);(5至10元的杂芳基羰基氨基)和 $-(\text{CH}_2)_n^{1-5}$ 苯基,其被0~3个独立地选自卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、 OCHF_2 、二- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基氨基、和氰基的基团取代,

[0377] R^7 选自H;卤素;羟基;氧代; $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基;羟基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基; $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基;卤代- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基,其含有1~5个卤素; $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基;和卤代- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基;

[0378] R^{10} 选自 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基;卤素; $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基;和卤代- $\text{C}_1\text{-C}_2$ -烷基,其含有1~5个卤素,其中卤素是F或Cl;

[0379] n^1 在每次出现时选自0、1、2、3、4或5;和

[0380] p在每次出现时选自0、1和2。

[0381] 在再一种实施方案中,本发明提供化合物、其立体异构体、互变异构体、盐、溶剂合物或药物前体,其中:

[0382] W是O或S;

[0383] R^0 是 R^1 或 R^{1a} ;

[0384] Y是S或 $-\text{CR}^8=\text{CR}^9-$;


[0385] R^1 独立地选自:

[0386] 卤素,

- [0387] C_1 - C_4 烷基,
- [0388] C_2 - C_3 烯基,
- [0389] C_2 - C_3 炔基,
- [0390] C_3 - C_4 环烷基,
- [0391] C_1 - C_4 烷氧基,
- [0392] C_1 - C_4 烷基硫基,
- [0393] 卤代- C_1 - C_2 -烷基,其含有1~5个卤素,其中卤素为F 或Cl,
- [0394] 卤代- C_3 - C_4 环烷基,
- [0395] 卤代- C_1 - C_2 烷氧基,和
- [0396] 卤代- C_1 - C_2 烷基硫基;
- [0397] R^{1a} 独立地选自:
- [0398] H,
- [0399] 卤素,
- [0400] C_1 - C_4 烷基,
- [0401] C_2 - C_3 烯基,
- [0402] C_2 - C_3 炔基,
- [0403] C_3 - C_4 环烷基,
- [0404] C_1 - C_4 烷氧基,
- [0405] C_1 - C_4 烷基硫基,
- [0406] 卤代- C_1 - C_2 -烷基,其含有1~5个卤素,其中卤素为F 或Cl,
- [0407] 卤代- C_3 - C_4 环烷基,
- [0408] 卤代- C_1 - C_2 烷氧基,和
- [0409] 卤代- C_1 - C_2 烷基硫基;
- [0410] R^8 和 R^9 独立地选自:
- [0411] H,
- [0412] 卤素,
- [0413] C_1 - C_4 烷基,
- [0414] C_1 - C_4 烷氧基,
- [0415] 卤代- C_1 - C_2 烷基,和
- [0416] 卤代- C_1 - C_2 烷氧基;
- [0417] 条件是 R^{1a} 、 R^8 和 R^9 中至少一个不是H;
- [0418] R^2 选自:
- [0419] H,
- [0420] 卤素,和
- [0421] C_1 - C_4 烷基;
- [0422] X^1 选自CH、N或 CR^{10} ;
- [0423] X^2 、 X^3 和 X^4 独立地选自 CR^3 或N;
- [0424] R^3 选自H; C_1 - C_4 烷基; C_2 - C_4 烯基; C_2 - C_4 炔基; C_1 - C_4 烷氧基; C_1 - C_4 烷基硫基;卤素;OH;
CN;OCF₃; C_1 - C_2 -烷氧基- C_1 - C_2 -烷氧基;卤代- C_1 - C_3 -烷基,其含有1~5个卤素;和- $(CH_2)_n^1$ -苯

基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、 OH 、 $OCHF_2$ 、二- C_1-C_4 -烷基氨基、和氰基的基团取代;

[0425] R^4 和 R^5 独立地选自H和 C_1-C_6 烷基,或 R^4 和 R^5 可以与它们所连接的碳一起形成 C_3-C_7 环烷基环;

[0426]  是包含至少一个O、N或S原子的5元杂芳基环;


[0427] R^6 选自H; 卤素; OCF_3 ; $OCHF_2$; OH ; CN ; NO_2 ; $NR^{11}R^{12}$; $COOH$; C_1-C_4 烷氧基羰基; $(C=O)NR^{11}R^{12}$; 和 C_1-C_5 烷基,其被0~7个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、 OH 、羟基- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷氧基- C_1-C_4 烷氧基、二- C_1-C_4 -烷基氨基苯基- C_1-C_4 -烷基、(二- C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基)- C_1-C_4 -烷基、二- C_1-C_4 -烷基氨基、 C_3-C_6 -环烷基、和 C_1-C_4 烷基硫基的基团取代; 或

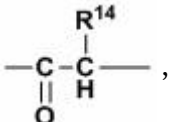
[0428] R^6 是B-D-,其中D是连接体,其选自:

[0429] 单键,

[0430] -O-,

[0431] -S-,

[0432] ,

[0433] ,

[0434] C_1-C_4 亚烷基,其被0~4个独立地选自卤素或OH的基团取代,

[0435] C_1-C_4 亚烷基氧基,

[0436] C_1-C_4 亚烷基硫基,

[0437] C_2-C_6 亚烯基,和

[0438] B选自:

[0439] C_6-C_{10} 芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷氧基、卤代- C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基、卤代- C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 环烷基、氰基、硝基、 $NR^{11}R^{12}$ 、 OH 、 C_1-C_4 -烷基羰基氧基- C_1-C_4 -烷基、羟基- C_1-C_4 -烷基、 $COOR^{14}$ 、 SO_2R^{14} 、 $(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ 、 $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ 、 $NR^{13}S(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $O(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $O(C=O)OR^{14}$ 、 $O(C=O)R^{14}$ 、 $(C=O)OR^{14}$ 、和5~6元的杂芳基的基团取代,

[0440] 5至10元的杂芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷氧基、卤代- C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基、卤代- C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 环烷基、氰基、硝基、 $NR^{11}R^{12}$ 、 OH 、 C_1-C_4 -烷基羰基氧基- C_1-C_4 -烷基、羟基- C_1-C_4 -烷基、 $COOR^{14}$ 、 SO_2R^{14} 、 $(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ 、 $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ 、 $NR^{13}S(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $O(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $O(C=O)OR^{14}$ 、 $O(C=O)R^{14}$ 、 $(C=O)OR^{14}$ 、5~6元的杂芳基、和 $(CH_2)_n$ 苯基的基团取代,

[0441] 4至10元的杂环基,其包含碳原子和1~2个额外的选自N、O、和S的杂原子,且被0~3个独立地选自以下的基团取代:卤素;氧代;- $(CHR^{13})_n$ -5或6元的杂芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代; $NR^{13}S(O)R^{14}$; $NR^{13}SO_2R^{14}$; - $(CHR^{13})_n$ -4至10元的杂环基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4

烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代；OH；羟基- C_1 - C_4 -烷基； C_1 - C_4 烷氧基；卤代- C_1 - C_4 烷氧基；二- C_1 - C_4 -烷基氨基- C_1 - C_4 -烷基； $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ ；氰基； C_1 - C_4 烷基；卤代- C_1 - C_4 烷基； C_3 - C_6 环烷基； C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基； C_3 - C_6 环烷基- C_1 - C_4 -烷基羰基； C_6 - C_{10} 芳基羰基； C_1 - C_4 -烷基羰基氧基- C_1 - C_4 -烷基； COOR^{14} ； SO_2R^{14} ； $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ； $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ； $\text{N}(\text{R}^{13})(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ； $\text{N}(\text{R}^{13})(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$ ； $\text{N}(\text{R}^{13})(\text{C}=\text{O})\text{R}^{14}$ ； $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ； $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$ ； $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{14}$ ； $(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$ ；和 C_6 - C_{10} 芳基，其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、 C_1 - C_4 -烷氧基羰基、 $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代；

[0442] C_3 - C_6 环烷基，其可含有不饱和度，且被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、氧代、羟基- C_1 - C_4 -烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 COOH 、氧代、 C_1 - C_4 -烷氧基羰基、 $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、和 C_1 - C_4 烷基的基团取代；和

[0443] C_5 - C_{11} 螺环烷基，其可含有不饱和度和任选含有1~3个选自O、N或S的杂原子，且被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、羟基- C_1 - C_4 -烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、和 C_1 - C_4 烷基的基团取代；

[0444] R^{11} 和 R^{12} 在每次出现时独立地选自：

[0445] H，

[0446] C_1 - C_4 烷基，

[0447] 卤代- C_1 - C_4 -烷基，

[0448] C_2 - C_4 烯基，

[0449] $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{14})_n$ -苯基，其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、 OCHF_2 、二- C_1 - C_4 -烷基氨基、和氰基的基团取代，

[0450] $-(\text{CHR}^{13})_n$ - C_3 - C_6 -环烷基，其被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、羟基- C_1 - C_4 -烷基、和 C_1 - C_4 烷基的基团取代，

[0451] $-(\text{CHR}^{13})_n$ -4至10元的杂环基，其被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、氧代、羟基- C_1 - C_4 -烷基、和 C_1 - C_4 烷基的基团取代，

[0452] $-(\text{CHR}^{13})_n$ -5至10元的杂芳基，其被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、羟基- C_1 - C_4 -烷基、和 C_1 - C_4 烷基的基团取代，

[0453] 二- C_1 - C_4 -烷基氨基- C_1 - C_4 -烷基，

[0454] 二- C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基，

[0455] 羟基- C_1 - C_4 -烷基，

[0456] 氰基- C_1 - C_4 -烷基，

[0457] C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基，

[0458] C_1 - C_4 -烷氧基羰基- C_1 - C_4 -烷基，

[0459] C_1 - C_4 -烷氧基羰基，

[0460] C_1 - C_4 -烷基羰基，

[0461] 苯基羰基；

[0462] C_1 - C_4 -烷氧基羰基氨基- C_1 - C_4 -烷基羰基，

[0463] 二- C_1 - C_4 -烷基氨基- C_1 - C_4 -烷基羰基，

[0464] 氨基- C_1 - C_4 -烷基羰基，

[0465] 4至10元的杂环基-羰基，和

[0466] 替代选择地, R^{11} 和 R^{12} , 当连接至同一氮时, 结合以形成 4 至 8 元的杂环, 其含有被 0 ~ 3 个独立地选自卤素、 CF_3 、 CHF_2 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCH_2F 、5 或 6 元的杂芳基、OH、氧代、羟基- C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 烷基和 C_1 - C_4 烷氧基的基团所取代的碳原子, 和 0 ~ 2 个额外的选自 N、 NR^{13} 、O 和 $S(O)_p$ 的杂原子;

[0467] R^{13} 在每次出现时独立地选自 H、 C_1 - C_6 烷基和 $-(CH_2)_n$ 苯基;

[0468] R^{14} 在每次出现时独立地选自 H; C_1 - C_6 烷基; 卤代- C_1 - C_4 -烷基; C_1 - C_4 -烷氧基羰基氨基; (C_6 - C_{10} 芳基羰基氨基); 和 $-(CH_2)_n$ 苯基, 其被 0 ~ 3 个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、5 或 6 元的杂芳基、OH、 $OCHF_2$ 、二- C_1 - C_4 -烷基氨基、和氰基的基团取代,

[0469] R^7 选自 H; 卤素; 羟基; 氧代; C_1 - C_4 烷基; 羟基- C_1 - C_4 -烷基; C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基; 卤代- C_1 - C_4 -烷基, 其含有 1 ~ 5 个卤素; 和 C_1 - C_4 -烷氧基;

[0470] R^{10} 选自 C_1 - C_4 烷基; 卤素; 和卤代- C_1 - C_2 -烷基, 其含有 1 ~ 5 个卤素, 其中卤素为 F 或 Cl;

[0471] n^1 在每次出现时选自 0、1、2、3 或 4; 和

[0472] p 在每次出现时选自 0、1 和 2。

[0473] 在再一种实施方案中, 本发明提供化合物、其立体异构体、互变异构体、盐、溶剂合物或药物前体, 其中:

[0474] W 是 O;

[0475] R^0 是 R^1 或 R^{1a} ;

[0476] Y 是 S 或 $-CR^8=CR^9-$;

[0477] R^1 独立地选自:

[0478] 卤素,

[0479] C_1 - C_4 烷基,

[0480] C_2 - C_3 烯基,

[0481] C_2 - C_3 炔基,

[0482] C_3 - C_4 环烷基,

[0483] C_1 - C_4 烷氧基,

[0484] C_1 - C_4 烷基硫基,

[0485] 卤代- C_1 - C_2 -烷基, 其含有 1 ~ 5 个卤素, 其中卤素为 F 或 Cl, 和

[0486] 卤代- C_3 - C_4 环烷基;

[0487] R^{1a} 独立地选自:

[0488] H,

[0489] 卤素,

[0490] C_1 - C_4 烷基,


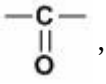
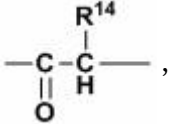
[0491] C_2 - C_3 烯基,

[0492] C_2 - C_3 炔基,

[0493] C_3 - C_4 环烷基,

[0494] C_1 - C_4 烷氧基,

[0495] C_1 - C_4 烷基硫基,

- [0496] 卤代- C_1-C_2 -烷基,其含有1~5个卤素,其中卤素为F 或Cl,和
- [0497] 卤代- C_3-C_4 环烷基;
- [0498] R^8 和 R^9 独立地选自:
- [0499] H,
- [0500] 卤素,
- [0501] C_1-C_4 烷基,
- [0502] C_1-C_4 烷氧基,和
- [0503] 卤代- C_1-C_2 烷基;
- [0504] 条件是 R^{1a} 、 R^8 和 R^9 中至少一个不是H;
- [0505] R^2 选自:
- [0506] H,
- [0507] 卤素,和
- [0508] C_1-C_4 烷基;
- [0509] X^1 选自CH、N或 CR^{10} ;
- [0510] X^2 、 X^3 和 X^4 独立地选自 CR^3 ;
- [0511] R^3 选自H; C_1-C_4 烷基; C_1-C_4 烷氧基; C_1-C_4 烷基硫基;卤素;OH;CN; OCF_3 ; C_1-C_2 -烷氧基- C_1-C_2 -烷氧基;卤代- C_1-C_3 -烷基,其含有1~5个卤素;和- $(CH_2)_n^1$ -苯基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、 $OCHF_2$ 、二- C_1-C_4 -烷基氨基、和氰基的基团取代;
- [0512] R^4 和 R^5 独立地选自H和 C_1-C_6 烷基;
- [0513]  是包含至少一个O、N或S原子的5元杂芳基环;
- [0514] R^6 选自H;卤素; OCF_3 ; $OCHF_2$;OH;CN; NO_2 ; $NR^{11}R^{12}$; C_1-C_4 烷氧基羰基; $(C=O)NR^{11}R^{12}$;和 C_1-C_5 烷基,其被0~7个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、OH、羟基- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷氧基- C_1-C_4 烷氧基、二- C_1-C_4 -烷基氨基苯基- C_1-C_4 -烷基、(二- C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基)- C_1-C_4 -烷基、二- C_1-C_4 -烷基氨基、 C_3-C_6 -环烷基、和 C_1-C_4 烷基硫基的基团取代,或
- [0515] R^6 是B-D-,其中D是连接体,其选自:
- [0516] 单键,
- [0517] -O-,
- [0518] -S-,
- [0519] ,
- [0520] ,
- [0521] C_1-C_4 亚烷基,其被0~4个独立地选自卤素或OH的基团取代,
- [0522] C_1-C_4 亚烷基氧基,
- [0523] C_2-C_6 亚烯基,和
- [0524] B选自:

[0525] C_6-C_{10} 芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷氧基、卤代- C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基、卤代- C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 环烷基、氰基、硝基、 $NR^{11}R^{12}$ 、OH、 C_1-C_4 -烷基羰基氧基- C_1-C_4 -烷基、羟基- C_1-C_4 -烷基、 $COOR^{14}$ 、 SO_2R^{14} 、 $(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ 、 $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ 、 $NR^{13}S(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $O(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $O(C=O)OR^{14}$ 、 $O(C=O)R^{14}$ 、和5~6元的杂芳基的基团取代,

[0526] 5至10元的杂芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷氧基、卤代- C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基、卤代- C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 环烷基、氰基、硝基、 $NR^{11}R^{12}$ 、OH、 C_1-C_4 -烷基羰基氧基- C_1-C_4 -烷基、羟基- C_1-C_4 -烷基、 $COOR^{14}$ 、 SO_2R^{14} 、 $(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ 、 $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ 、 $NR^{13}S(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $O(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $O(C=O)OR^{14}$ 、 $O(C=O)R^{14}$ 、和5~6元的杂芳基、和 (CH_2) 苯基的基团取代,

[0527] 4至10元的杂环基,其包含碳原子和1~2个额外的选自N、O、和S的杂原子,且被0~3个独立地选自以下的基团取代:卤素;氧代;- $(CHR^{13})_n^{1-}$ 5或6元的杂芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代; $NR^{13}S(O)R^{14}$; $NR^{13}SO_2R^{14}$;- $(CHR^{13})_n^{1-}$ 4至10元的杂环基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代;OH;羟基- C_1-C_4 -烷基; C_1-C_4 烷氧基;卤代- C_1-C_4 烷氧基;二- C_1-C_4 -烷基氨基- C_1-C_4 -烷基; $NR_{11}R_{12}$;氰基; C_1-C_4 烷基;卤代- C_1-C_4 烷基; C_3-C_6 环烷基; C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基; C_3-C_6 环烷基- C_1-C_4 -烷基羰基; C_6-C_{10} 芳基羰基; C_1-C_4 -烷基羰基氧基- C_1-C_4 -烷基; $COOR^{14}$; SO_2R^{14} ; $(C=O)NR^{11}R^{12}$; $SO_2NR^{11}R^{12}$; $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$; $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$; $N(R^{13})(C=O)R^{14}$; $O(C=O)NR^{11}R^{12}$; $O(C=O)OR^{14}$; $O(C=O)R^{14}$; $(C=O)OR^{14}$;和 C_6-C_{10} 芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基、环丙基、 C_1-C_4 -烷氧基羰基、 $(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代;

[0528] C_3-C_6 环烷基,其可含有不饱和度,且被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、氧代、羟基- C_1-C_4 -烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 $COOH$ 、氧代、 C_1-C_4 -烷氧基羰基、 $(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、和 C_1-C_4 烷基的基团取代;和

[0529] C_5-C_{11} 螺环烷基,其可含有不饱和度和任选含有1~3个选自O、N或S的杂原子,且被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、羟基- C_1-C_4 -烷基、 C_6-C_{10} 芳基、和 C_1-C_4 烷基的基团取代;

[0530] R^{11} 和 R^{12} 在每次出现时独立地选自:

[0531] H,

[0532] C_1-C_4 烷基,

[0533] 卤代- C_1-C_4 -烷基,

[0534] C_2-C_4 烯基,

[0535] - $(CR^{14}R^{14})_n^{1-}$ 苯基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、 $OCHF_2$ 、二- C_1-C_4 -烷基氨基、和氰基的基团取代,

[0536] - $(CHR^{13})_n^{1-}$ C_3-C_6 -环烷基,其被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、羟基- C_1-C_4 -烷基、和 C_1-C_4 烷基的基团取代,

[0537] - $(CHR^{13})_n^{1-}$ 4至10元的杂环基,其被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、氧代、羟基- C_1-C_4 -烷基、和 C_1-C_4 烷基的基团取代,

[0538] - $(CHR^{13})_n^{1-}$ 5至10元的杂芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的

杂芳基、OH、羟基-C₁-C₄-烷基、和C₁-C₄烷基的基团取代，

[0539] 二-C₁-C₄-烷基氨基-C₁-C₄-烷基，

[0540] 二-C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基，

[0541] 羟基-C₁-C₄-烷基，

[0542] 氰基-C₁-C₄-烷基，

[0543] C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基，

[0544] C₁-C₄-烷氧基羰基-C₁-C₄-烷基，

[0545] C₁-C₄-烷氧基羰基，

[0546] C₁-C₄-烷基羰基，

[0547] 苯基羰基；

[0548] C₁-C₄-烷氧基羰基氨基-C₁-C₄-烷基羰基，和

[0549] 二-C₁-C₄-烷基氨基-C₁-C₄-烷基羰基，

[0550] 替代选择地，R¹¹和R¹²，当连接至同一氮时，结合以形成 4至8元的杂环，其含有被0~3个独立地选自卤素、CF₃、CHF₂、OCF₃、OCHF₂、OCH₂F、5或6元的杂芳基、OH、氧代、羟基-C₁-C₄-烷基、C₁-C₄烷基和C₁-C₄烷氧基的基团所取代的碳原子，和0~2个额外的选自N、NR¹³、O和S(O)_p的杂原子；

[0551] R¹³在每次出现时独立地选自H、C₁-C₆烷基和-(CH₂)_n苯基；

[0552] R¹⁴在每次出现时独立地选自H；C₁-C₆烷基；卤代-C₁-C₄-烷基；C₁-C₄-烷氧基羰基氨基；和-(CH₂)_n苯基，其被0~3个独立地选自卤素、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷基、环丙基、CF₃、OCF₃、5或6元的杂芳基、OH、OCHF₂、二-C₁-C₄-烷基氨基、和氰基的基团取代，

[0553] R⁷选自H；卤素；羟基；氧代；C₁-C₄烷基；羟基-C₁-C₄-烷基；C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基和卤代-C₁-C₄-烷基，其含有1~5个卤素；

[0554] R¹⁰选自C₁-C₄烷基；卤素；和卤代-C₁-C₂-烷基，其含有1~5个卤素，其中卤素为F 或Cl；

[0555] n¹在每次出现时选自 0、1、2或3；和

[0556] p在每次出现时选自0、1和2。

[0557] 在又一种实施方案中，本发明提供化合物、其立体异构体、互变异构体、盐、溶剂合物或药物前体，其中：

[0558] W是O；

[0559] R⁰是R¹或R^{1a}；

[0560] Y是S或-CR⁸=CR⁹-；

[0561] R¹独立地选自：

[0562] 卤素，

[0563] C₁-C₄烷基，


[0564] C₂-C₃烯基，

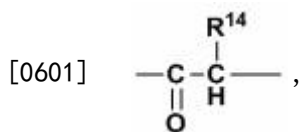
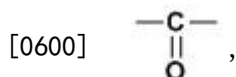
[0565] C₂-C₃炔基，

[0566] C₃-C₄环烷基，

[0567] C₁-C₄烷氧基，

[0568] C₁-C₄烷基硫基，和

- [0569] 卤代- C_1-C_2 -烷基,其含有1~5个卤素,其中卤素为F 或Cl;
- [0570] R^{1a} 独立地选自:
- [0571] H,
- [0572] 卤素,
- [0573] C_1-C_4 烷基,
- [0574] C_2-C_3 烯基,
- [0575] C_2-C_3 炔基,
- [0576] C_3-C_4 环烷基,
- [0577] C_1-C_4 烷氧基,
- [0578] C_1-C_4 烷基硫基,和
- [0579] 卤代- C_1-C_2 -烷基,其含有1~5个卤素,其中卤素为F 或Cl;
- [0580] R^8 和 R^9 独立地选自:
- [0581] H,
- [0582] 卤素,
- [0583] C_1-C_4 烷基,和
- [0584] 卤代- C_1-C_2 烷基;
- [0585] 条件是 R^{1a} 、 R^8 和 R^9 中至少一个不是H;
- [0586] R^2 选自:
- [0587] H,
- [0588] 卤素,和
- [0589] C_1-C_4 烷基;
- [0590] X^1 选自CH、N或 CR^{10} ;
- [0591] X^2 、 X^3 和 X^4 独立地选自 CR^3 ;
- [0592] R^3 选自H; C_1-C_4 烷基; C_1-C_4 烷氧基; C_1-C_4 烷基硫基;卤素;OH;CN; OCF_3 ;卤代- C_1-C_3 -烷基,其含有1~5个卤素;和- $(CH_2)_n^1$ -苯基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、 $OCHF_2$ 、二- C_1-C_4 -烷基氨基、和氰基的基团取代;
- [0593] R^4 和 R^5 独立地选自H和 C_1-C_6 烷基;
- [0594]  是包含至少一个O、N或S原子的5元杂芳基环;
- [0595] R^6 选自H;卤素; OCF_3 ; $OCHF_2$;OH; $NR^{11}R^{12}$; C_1-C_4 烷氧基羰基; $(C=O)NR^{11}R^{12}$;和 C_1-C_5 烷基,其被0~7个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、OH、羟基- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷氧基- C_1-C_4 烷氧基、二- C_1-C_4 -烷基氨基苯基- C_1-C_4 -烷基、(二- C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基)- C_1-C_4 -烷基、二- C_1-C_4 -烷基氨基、 C_3-C_6 -环烷基、和 C_1-C_4 烷基硫基的基团取代,或
- [0596] R^6 是B-D-,其中D是连接体,其选自:
- [0597] 单键,
- [0598] -O-,
- [0599] -S-,



[0602] $\text{C}_1\text{-C}_4$ 亚烷基,其被0~4个独立地选自卤素或OH的基团取代,

[0603] $\text{C}_2\text{-C}_6$ 亚烯基,和

[0604] B选自:

[0605] $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基、卤代- $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、卤代- $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基、氰基、硝基、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、OH、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基羰基氧基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、羟基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、 COOR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{13})$ $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{13})$ $(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{13})$ $(\text{C}=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{R}^{14}$ 、 $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$ 、和5~6元的杂芳基的基团取代,

[0606] 5至10元的杂芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基、卤代- $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、卤代- $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基、氰基、硝基、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、OH、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基羰基氧基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、羟基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、 COOR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{13})$ $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{13})$ $(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{13})$ $(\text{C}=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{R}^{14}$ 、 $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$ 、5~6元的杂芳基、和 $(\text{CH}_2)_n$ 苯基的基团取代,

[0607] 4至10元的杂环基,其包含碳原子和1~2个额外的选自N、O、和S的杂原子,且被0~3个独立地选自以下的基团取代:卤素;氧代;- $(\text{CHR}^{13})_n^{1-}$ 5或6元的杂芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代; $\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$; $\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{R}^{14}$;- $(\text{CHR}^{13})_n^{1-}$ 4至10元的杂环基,其被0~3个独立地选自卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代;OH;羟基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基; $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基;卤代- $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基;二- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基氨基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基; $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$;氰基; $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基;卤代- $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基; $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基; $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基; $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基羰基; $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基羰基; $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基羰基氧基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基; COOR^{14} ; SO_2R^{14} ; $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$; $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$; $\text{N}(\text{R}^{13})$ $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$; $\text{N}(\text{R}^{13})$ $(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$; $\text{N}(\text{R}^{13})$ $(\text{C}=\text{O})\text{R}^{14}$; $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$; $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$; $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{14}$; $(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$;和 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、环丙基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基羰基、 $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代;和

[0608] $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基,其可含有不饱和度,且被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、氧代、羟基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基、 COOH 、氧代、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基羰基、 $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、和 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基的基团取代;

[0609] R^{11} 和 R^{12} 在每次出现时独立地选自:

[0610] H,

[0611] $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基,

[0612] 卤代- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基,

[0613] $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烯基,

[0614] $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{14})_n^{1-}$ 苯基,其被0~3个独立地选自卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、 OCHF_2 、二- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基氨基、和氰基的基团取代,

[0615] $-(\text{CHR}^{13})_n^1-\text{C}_3-\text{C}_6$ -环烷基,其被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、羟基- C_1-C_4 -烷基、和 C_1-C_4 烷基的基团取代,

[0616] $-(\text{CHR}^{13})_n^1$ -4至10元的杂环基,其被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、氧代、羟基- C_1-C_4 -烷基、和 C_1-C_4 烷基的基团取代,

[0617] $-(\text{CHR}^{13})_n^1$ -5至10元的杂芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、羟基- C_1-C_4 -烷基、和 C_1-C_4 烷基的基团取代,

[0618] 二- C_1-C_4 -烷基氨基- C_1-C_4 -烷基,

[0619] 二- C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基,

[0620] 羟基- C_1-C_4 -烷基,

[0621] 氰基- C_1-C_4 -烷基,

[0622] C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基,

[0623] C_1-C_4 -烷氧基羰基- C_1-C_4 -烷基,

[0624] C_1-C_4 -烷氧基羰基,

[0625] C_1-C_4 -烷基羰基,和

[0626] 苯基羰基;

[0627] 替代选择地, R^{11} 和 R^{12} ,当连接至同一氮时,结合以形成4至8元的杂环,其含有被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 CHF_2 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 OCH_2F 、5或6元的杂芳基、OH、氧代、羟基- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 烷基和 C_1-C_4 烷氧基的基团所取代的碳原子,和0~2个额外的选自 N 、 NR^{13} 、 O 和 $\text{S}(\text{O})_p$ 的杂原子;

[0628] R^{13} 在每次出现时独立地选自 H 、 C_1-C_6 烷基和 $-(\text{CH}_2)_n$ 苯基;

[0629] R^{14} 在每次出现时独立地选自 H 、 C_1-C_6 烷基;卤代- C_1-C_4 -烷基;和 $-(\text{CH}_2)_n^1$ 苯基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、 OCHF_2 、二- C_1-C_4 -烷基氨基、和氰基的基团取代,

[0630] R^7 选自 H ;卤素;氧代; C_1-C_4 烷基;羟基- C_1-C_4 -烷基; C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基;和卤代- C_1-C_4 -烷基,其含有1~5个卤素;

[0631] R^{10} 选自 C_1-C_4 烷基;卤素;和卤代- C_1-C_2 -烷基,其含有1~5个卤素,其中卤素为 F 或 Cl ;

[0632] n^1 在每次出现时选自0、1、2或3;和

[0633] p 在每次出现时选自0、1和2。

[0634] 在一种实施方案中,本发明提供化合物、其立体异构体、互变异构体、盐、溶剂合物或药物前体,其中:

[0635] W 是 O ;

[0636] R^0 是 R^1 或 R^{1a} ;

[0637] Y 是 S 或 $-\text{CR}^8=\text{CR}^9-$;


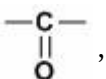
[0638] R^1 独立地选自:

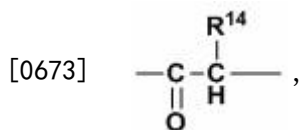
[0639] 卤素,

[0640] C_1-C_4 烷基,

[0641] C_2-C_3 烯基,

[0642] C_1-C_4 烷氧基,

- [0643] C_1 - C_4 烷基硫基,和
- [0644] 卤代- C_1 - C_2 -烷基,其含有1~5个卤素,其中卤素为F 或Cl;
- [0645] R^{1a} 独立地选自:
- [0646] H,
- [0647] 卤素,
- [0648] C_1 - C_4 烷基,
- [0649] C_2 - C_3 烯基,
- [0650] C_1 - C_4 烷氧基,
- [0651] C_1 - C_4 烷基硫基,和
- [0652] 卤代- C_1 - C_2 -烷基,其含有1~5个卤素,其中卤素为F 或Cl;
- [0653] R^8 和 R^9 独立地选自:
- [0654] H,
- [0655] 卤素,
- [0656] C_1 - C_4 烷基,和
- [0657] 卤代- C_1 - C_2 烷基;
- [0658] 条件是 R^{1a} 、 R^8 和 R^9 中至少一个不是H;
- [0659] R^2 选自:
- [0660] H,
- [0661] 卤素,和
- [0662] C_1 - C_4 烷基;
- [0663] X^1 选自CH或 CR^{10} ;
- [0664] X^2 、 X^3 和 X^4 独立地选自 CR^3 ;
- [0665] R^3 选自H; C_1 - C_4 烷基; C_1 - C_4 烷氧基; C_1 - C_4 烷基硫基;卤素;OH;卤代- C_1 - C_3 -烷基,其含有1~5个卤素;和- $(CH_2)_n^1$ -苯基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、 $OCHF_2$ 、二- C_1 - C_4 -烷基氨基、和氰基的基团取代;
- [0666] R^4 和 R^5 独立地选自H和 C_1 - C_6 烷基;
- [0667]  是包含至少一个O、N或S原子的5元杂芳基环;
- [0668] R^6 选自H;卤素;OH; $NR^{11}R^{12}$; C_1 - C_4 烷氧基羰基; $(C=O)NR^{11}R^{12}$;和 C_1 - C_5 烷基,其被0~7个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、OH、羟基- C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷氧基- C_1 - C_4 烷氧基、二- C_1 - C_4 -烷基氨基苯基- C_1 - C_4 -烷基、(二- C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基)- C_1 - C_4 -烷基、二- C_1 - C_4 -烷基氨基、 C_3 - C_6 -环烷基、和 C_1 - C_4 烷基硫基的基团取代,或
- [0669] R^6 是B-D-,其中D是连接体,其选自:
- [0670] 单键,
- [0671] -O-,
- [0672] ,



[0674] C_1 - C_4 亚烷基,其被0~4个独立地选自卤素或OH的基团取代,

[0675] C_2 - C_6 亚烯基,和

[0676] B选自:

[0677] C_6 - C_{10} 芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、卤代- C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、卤代- C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、氰基、硝基、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、OH、 C_1 - C_4 -烷基羰基氧基- C_1 - C_4 -烷基、羟基- C_1 - C_4 -烷基、 COOR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{13})$ $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{13})$ $(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{13})$ $(\text{C}=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{R}^{14}$ 、 $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$ 、和5~6元的杂芳基的基团取代,

[0678] 5至10元的杂芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、卤代- C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、卤代- C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、氰基、硝基、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、OH、 C_1 - C_4 -烷基羰基氧基- C_1 - C_4 -烷基、羟基- C_1 - C_4 -烷基、 COOR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{13})$ $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{13})$ $(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{13})$ $(\text{C}=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{R}^{14}$ 、 $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$ 、5~6元的杂芳基、和 $(\text{CH}_2)_n$ 苯基的基团取代,

[0679] 4至10元的杂环基,其包含碳原子和1~2个额外的选自N、O、和S的杂原子,且被0~3个独立地选自以下的基团取代:卤素;氧代;- $(\text{CHR}^{13})_n^{1-}$ 5或6元的杂芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代; $\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$; $\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{R}^{14}$;- $(\text{CHR}^{13})_n^{1-}$ 4至10元的杂环基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代;OH;羟基- C_1 - C_4 -烷基; C_1 - C_4 烷氧基;卤代- C_1 - C_4 烷氧基;二- C_1 - C_4 -烷基氨基- C_1 - C_4 -烷基; $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$;氰基; C_1 - C_4 烷基;卤代- C_1 - C_4 烷基; C_3 - C_6 环烷基; C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基; C_3 - C_6 环烷基- C_1 - C_4 -烷基羰基; C_6 - C_{10} 芳基羰基; C_1 - C_4 -烷基羰基氧基- C_1 - C_4 -烷基; COOR^{14} ; SO_2R^{14} ; $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$; $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$; $\text{N}(\text{R}^{13})$ $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$; $\text{N}(\text{R}^{13})$ $(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$; $\text{N}(\text{R}^{13})$ $(\text{C}=\text{O})\text{R}^{14}$; $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$; $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$; $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{14}$; $(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$;和 C_6 - C_{10} 芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、 C_1 - C_4 -烷氧基羰基、 $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代;和

[0680] C_3 - C_6 环烷基,其可含有不饱和度,且被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、氧代、羟基- C_1 - C_4 -烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 COOH 、氧代、 C_1 - C_4 -烷氧基羰基、 $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、和 C_1 - C_4 烷基的基团取代;

[0681] R^{11} 和 R^{12} 在每次出现时独立地选自:

[0682] H,

[0683] C_1 - C_4 烷基,

[0684] 卤代- C_1 - C_4 -烷基,

[0685] C_2 - C_4 烯基,

[0686] - $(\text{CR}^{14}\text{R}^{14})_n^{1-}$ 苯基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、 OCHF_2 、二- C_1 - C_4 -烷基氨基、和氰基的基团取代,

[0687] - $(\text{CHR}^{13})_n^{1-}$ C_3 - C_6 -环烷基,其被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、羟基- C_1 - C_4 -烷基、和 C_1 - C_4 烷基的基团取代,

[0688] $-(\text{CHR}^{13})_n^{1-4}$ 至10元的杂环基,其被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、氧代、羟基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、和 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基的基团取代,

[0689] $-(\text{CHR}^{13})_n^{1-5}$ 至10元的杂芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、羟基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、和 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基的基团取代,

[0690] 二- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基氨基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基,

[0691] 二- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基,

[0692] 羟基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基,

[0693] 氰基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基,

[0694] $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基,

[0695] $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基羰基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基,和

[0696] $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基羰基;

[0697] 替代选择地, R^{11} 和 R^{12} ,当连接至同一氮时,结合以形成4至8元的杂环,其含有被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 CHF_2 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 OCH_2F 、5或6元的杂芳基、OH、氧代、羟基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基和 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基的基团所取代的碳原子,和0~2个额外的选自 N 、 NR^{13} 、O和 $\text{S}(\text{O})_p$ 的杂原子;

[0698] R^{13} 在每次出现时独立地选自H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基和 $-(\text{CH}_2)_n$ 苯基;

[0699] R^{14} 在每次出现时独立地选自H; $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基,和 $-(\text{CH}_2)_n^{14}$ 苯基,其被0~3个独立地选自卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、 OCHF_2 、二- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基氨基、和氰基的基团取代,

[0700] R^7 选自H;卤素; $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基;羟基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基; $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷氧基- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基和卤代- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基,其含有1~5个卤素;

[0701] R^{10} 选自 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基;卤素;和卤代- $\text{C}_1\text{-C}_2$ -烷基,其含有1~5个卤素,其中卤素为F或Cl;

[0702] n^1 在每次出现时选自0、1、2或3;和

[0703] p 在每次出现时选自0、1和2。

[0704] 在另一种实施方案中,本发明提供化合物、其立体异构体、互变异构体、盐、溶剂合物或药物前体,其中:

[0705] W是O;

[0706] R^0 是 R^1 或 R^{1a} ;

[0707] Y是S或 $-\text{CR}^8=\text{CR}^9-$;

[0708] R^1 独立地选自:

[0709] 卤素,

[0710] $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基,

[0711] $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基,


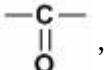
[0712] $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基硫基,和

[0713] 卤代- $\text{C}_1\text{-C}_2$ -烷基,其含有1~5个卤素,其中卤素为F或Cl;

[0714] R^{1a} 独立地选自:

[0715] H,

[0716] 卤素,

- [0717] C_1 - C_4 烷基,
- [0718] C_1 - C_4 烷氧基,
- [0719] C_1 - C_4 烷基硫基,和
- [0720] 卤代- C_1 - C_2 -烷基,其含有1~5个卤素,其中卤素为F 或Cl;
- [0721] R^8 和 R^9 独立地选自:
- [0722] H,
- [0723] C_1 - C_4 烷基,和
- [0724] 卤代- C_1 - C_2 烷基;
- [0725] 条件是 R^{1a} 、 R^8 和 R^9 中至少一个不是H;
- [0726] R^2 选自:
- [0727] H,和
- [0728] 卤素;
- [0729] X^1 选自CH或 CR^{10} ;
- [0730] X^2 、 X^3 和 X^4 独立地选自 CR^3 ;
- [0731] R^3 选自H; C_1 - C_4 烷基; C_1 - C_4 烷氧基; C_1 - C_4 烷基硫基;卤素;卤代- C_1 - C_3 -烷基,其含有1~5个卤素;和- $(CH_2)_n^1$ -苯基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、 $OCHF_2$ 、二- C_1 - C_4 -烷基氨基、和氰基的基团取代;
- [0732] R^4 和 R^5 独立地选自H和 C_1 - C_6 烷基;
- [0733]  是包含至少一个O、N或S原子的5元杂芳基环;
- [0734] R^6 选自H;卤素; $NR^{11}R^{12}$; C_1 - C_4 烷氧基羰基; $(C=O)NR^{11}R^{12}$;和 C_1 - C_5 烷基,其被0~7个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、OH、羟基- C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷氧基- C_1 - C_4 烷氧基、二- C_1 - C_4 -烷基氨基苯基- C_1 - C_4 -烷基、(二- C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基)- C_1 - C_4 -烷基、二- C_1 - C_4 -烷基氨基、 C_3 - C_6 -环烷基、和 C_1 - C_4 烷基硫基的基团取代,或
- [0735] R^6 是B-D-,其中D是连接体,其选自:
- [0736] 单键,
- [0737] -O-,
- [0738] ,
- [0739] C_1 - C_4 亚烷基,其被0~4个独立地选自卤素或OH的基团取代,
- [0740] C_2 - C_6 亚烯基,和
- [0741] B选自:
- [0742] C_6 - C_{10} 芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、卤代- C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、卤代- C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、氰基、硝基、 $NR^{11}R^{12}$ 、OH、 C_1 - C_4 -烷基羰基氧基- C_1 - C_4 -烷基、羟基- C_1 - C_4 -烷基、 $COOR^{14}$ 、 SO_2R^{14} 、 $(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ 、 $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ 、 $NR^{13}S(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $O(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $O(C=O)OR^{14}$ 、 $O(C=O)R^{14}$ 、 $(C=O)OR^{14}$ 、和5~6元的杂芳基的基团取代,
- [0743] 5至10元的杂芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、卤代- C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、卤代- C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、氰基、硝基、 $NR^{11}R^{12}$ 、OH、 C_1 - C_4 -烷基羰基氧基- C_1 -

C_4 -烷基、羟基- C_1 - C_4 -烷基、 $COOR^{14}$ 、 SO_2R^{14} 、 $(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ 、 $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ 、 $NR^{13}S(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $O(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $O(C=O)OR^{14}$ 、 $O(C=O)R^{14}$ 、 $(C=O)OR^{14}$ 、5~6元的杂芳基、和 (CH_2) 苯基的基团取代，

[0744] 4至10元的杂环基，其包含碳原子和1~2个额外的选自N、O、和S的杂原子，且被0~3个独立地选自以下的基团取代：卤素；氧代； $-(CHR^{13})_n^{1-5}$ 或6元的杂芳基，其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代； $NR^{13}S(O)R^{14}$ ； $NR^{13}SO_2R^{14}$ ； $-(CHR^{13})_n^{1-4}$ 至10元的杂环基，其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代；OH；羟基- C_1 - C_4 -烷基； C_1 - C_4 烷氧基；卤代- C_1 - C_4 烷氧基；二- C_1 - C_4 -烷基氨基- C_1 - C_4 -烷基； $NR_{11}R_{12}$ ；氰基； C_1 - C_4 烷基；卤代- C_1 - C_4 烷基； C_3 - C_6 环烷基； C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基； C_3 - C_6 环烷基- C_1 - C_4 -烷基羰基； C_6 - C_{10} 芳基羰基； C_1 - C_4 -烷基羰基氧基- C_1 - C_4 -烷基； $COOR^{14}$ ； SO_2R^{14} ； $(C=O)NR^{11}R^{12}$ ； $SO_2NR^{11}R^{12}$ ； $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$ ； $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ ； $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ ； $O(C=O)NR^{11}R^{12}$ ； $O(C=O)OR^{14}$ ； $O(C=O)R^{14}$ ； $(C=O)OR^{14}$ ；和 C_6 - C_{10} 芳基，其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、 C_1 - C_4 -烷氧基羰基、 $(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代；和

[0745] C_3 - C_6 环烷基，其可含有不饱和度，且被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、氧代、羟基- C_1 - C_4 -烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 $COOH$ 、氧代、 C_1 - C_4 -烷氧基羰基、 $(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、和 C_1 - C_4 烷基的基团取代；

[0746] R^{11} 和 R^{12} 在每次出现时独立地选自：

[0747] H，

[0748] C_1 - C_4 烷基，

[0749] 卤代- C_1 - C_4 -烷基，

[0750] C_2 - C_4 烯基，

[0751] $-(CR^{14}R^{14})_n^{1-}$ 苯基，其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、 $OCHF_2$ 、二- C_1 - C_4 -烷基氨基、和氰基的基团取代，

[0752] $-(CHR^{13})_n^{1-}$ C_3 - C_6 -环烷基，其被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、羟基- C_1 - C_4 -烷基、和 C_1 - C_4 烷基的基团取代，

[0753] $-(CHR^{13})_n^{1-4}$ 至10元的杂环基，其被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、氧代、羟基- C_1 - C_4 -烷基、和 C_1 - C_4 烷基的基团取代，

[0754] $-(CHR^{13})_n^{1-5}$ 至10元的杂芳基，其被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、羟基- C_1 - C_4 -烷基、和 C_1 - C_4 烷基的基团取代，

[0755] 二- C_1 - C_4 -烷基氨基- C_1 - C_4 -烷基，

[0756] 二- C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基，


[0757] 羟基- C_1 - C_4 -烷基，

[0758] 氰基- C_1 - C_4 -烷基，和

[0759] C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基；

[0760] 替代选择地， R^{11} 和 R^{12} ，当连接至同一氮时，结合以形成4至8元的杂环，其含有被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 CHF_2 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCH_2F 、5或6元的杂芳基、OH、氧代、羟基- C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 烷基和 C_1 - C_4 烷氧基的基团所取代的碳原子，和0~2个额外的选自N、 NR^{13} 、O和S(O)_p的杂原子；

- [0761] R^{13} 在每次出现时独立地选自H和 C_1-C_6 烷基;
- [0762] R^{14} 在每次出现时独立地选自H; C_1-C_6 烷基,和 $-(CH_2)_n^1$ 苯基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、 $OCHF_2$ 、二- C_1-C_4 -烷基氨基、和氰基的基团取代;
- [0763] R^7 选自H;卤素; C_1-C_4 烷基;羟基- C_1-C_4 -烷基,和卤代- C_1-C_4 -烷基,其含有1~5个卤素;
- [0764] R^{10} 选自 C_1-C_4 烷基;卤素;和卤代- C_1-C_2 -烷基,其含有1~5个卤素,其中卤素为F 或Cl;
- [0765] n^1 在每次出现时选自 0、1、2或3;和
- [0766] p在每次出现时选自0、1和2。
- [0767] 在再一种实施方案中,本发明提供化合物、其立体异构体、互变异构体、盐、溶剂合物或药物前体,其中:
- [0768] W是O;
- [0769] R^0 是 R^1 或 R^{1a} ;
- [0770] Y是S或 $-CR^8=CR^9-$;
- [0771] R^1 独立地选自:
- [0772] C_1-C_4 烷基,
- [0773] C_1-C_4 烷氧基,
- [0774] C_1-C_4 烷基硫基,和
- [0775] 卤代- C_1-C_2 -烷基,其含有1~5个卤素,其中卤素为F 或Cl;
- [0776] R^{1a} 独立地选自:
- [0777] H,
- [0778] C_1-C_4 烷基,
- [0779] C_1-C_4 烷氧基,
- [0780] C_1-C_4 烷基硫基,和
- [0781] 卤代- C_1-C_2 -烷基,其含有1~5个卤素,其中卤素为F 或Cl;
- [0782] R^8 和 R^9 独立地选自:
- [0783] H,
- [0784] C_1-C_4 烷基,和
- [0785] 卤代- C_1-C_2 烷基;
- [0786] 条件是 R^{1a} 、 R^8 和 R^9 中至少一个不是H;
- [0787] R^2 是H;
- [0788] X^1 选自CH;
- [0789] X^2 、 X^3 和 X^4 独立地选自 CR^3 ;
- [0790] R^3 选自H; C_1-C_4 烷基; C_1-C_4 烷氧基;卤素;卤代- C_1-C_3 -烷基,其含有1~5个卤素;和 $-(CH_2)_n^1$ -苯基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、 $OCHF_2$ 、二- C_1-C_4 -烷基氨基、和氰基的基团取代;
- [0791] R^4 和 R^5 独立地选自H和 C_1-C_6 烷基;


[0792]  是包含至少一个O、N或S原子的5元杂芳基环；

[0793] R^6 选自H；卤素； $NR^{11}R^{12}$ ； C_1-C_4 烷氧基羰基； $(C=O)NR^{11}R^{12}$ ；和 C_1-C_5 烷基，其被0~7个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、OH、羟基- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷氧基- C_1-C_4 烷氧基、二- C_1-C_4 -烷基氨基苯基- C_1-C_4 -烷基、(二- C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基)- C_1-C_4 -烷基、二- C_1-C_4 -烷基氨基、 C_3-C_6 -环烷基、和 C_1-C_4 烷基硫基的基团取代，或

[0794] R^6 是B-D-，其中D是连接体，其选自：

[0795] 单键，

[0796] -O-，

[0797] , 和

[0798] C_1-C_4 亚烷基，其被0~4个独立地选自卤素或OH的基团取代；

[0799] B选自：

[0800] C_6-C_{10} 芳基，其被0~3个独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷氧基、卤代- C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基、卤代- C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 环烷基、氰基、硝基、 $NR^{11}R^{12}$ 、OH、 C_1-C_4 -烷基羰基氧基- C_1-C_4 -烷基、羟基- C_1-C_4 -烷基、 $COOR^{14}$ 、 SO_2R^{14} 、 $(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ 、 $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ 、 $NR^{13}S(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $O(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $O(C=O)OR^{14}$ 、 $O(C=O)R^{14}$ 、 $(C=O)OR^{14}$ 、和5~6元的杂芳基的基团取代，

[0801] 5至10元的杂芳基，其被0~3个独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷氧基、卤代- C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基、卤代- C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 环烷基、氰基、硝基、 $NR^{11}R^{12}$ 、OH、 C_1-C_4 -烷基羰基氧基- C_1-C_4 -烷基、羟基- C_1-C_4 -烷基、 $COOR^{14}$ 、 SO_2R^{14} 、 $(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ 、 $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ 、 $NR^{13}S(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $O(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $O(C=O)OR^{14}$ 、 $O(C=O)R^{14}$ 、 $(C=O)OR^{14}$ 、5~6元的杂芳基、和 $(CH_2)_n$ 苯基的基团取代，



[0802] 4至10元的杂环基，其包含碳原子和1~2个额外的选自N、O、和S的杂原子，且被0~3个独立地选自以下的基团取代：卤素；氧代； $-(CHR^{13})_n^{1-5}$ 或6元的杂芳基，其被0~3个独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代； $NR^{13}S(O)R^{14}$ ； $NR^{13}SO_2R^{14}$ ； $-(CHR^{13})_n^{1-4}$ 至10元的杂环基，其被0~3个独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代；OH；羟基- C_1-C_4 -烷基； C_1-C_4 烷氧基；卤代- C_1-C_4 烷氧基；二- C_1-C_4 -烷基氨基- C_1-C_4 -烷基； $NR_{11}R_{12}$ ；氰基； C_1-C_4 烷基；卤代- C_1-C_4 烷基； C_3-C_6 环烷基； C_1-C_4 烷氧基- C_1-C_4 -烷基； C_3-C_6 环烷基- C_1-C_4 -烷基羰基； C_6-C_{10} 芳基羰基； C_1-C_4 -烷基羰基氧基- C_1-C_4 -烷基； $COOR^{14}$ ； SO_2R^{14} ； $(C=O)NR^{11}R^{12}$ ； $SO_2NR^{11}R^{12}$ ； $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$ ； $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ ； $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ ； $O(C=O)NR^{11}R^{12}$ ； $O(C=O)OR^{14}$ ； $O(C=O)R^{14}$ ； $(C=O)OR^{14}$ ；和 C_6-C_{10} 芳基，其被0~3个独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基、环丙基、 C_1-C_4 -烷氧基羰基、 $(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代；和

[0803] C_3-C_6 环烷基，其可含有不饱和度，且被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、氧代、羟基- C_1-C_4 -烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 $COOH$ 、氧代、 C_1-C_4 -烷氧基羰基、 $(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、和 C_1-C_4 烷基的基团取代；

[0804] R^{11} 和 R^{12} 在每次出现时独立地选自：

[0805] H，

- [0806] C_1 - C_4 烷基,
- [0807] 卤代- C_1 - C_4 -烷基,
- [0808] C_2 - C_4 烯基,
- [0809] $-(CR^{14}R^{14})_n^1$ -苯基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、 $OCHF_2$ 、二- C_1 - C_4 -烷基氨基、和氰基的基团取代,
- [0810] $-(CHR^{13})_n^1$ - C_3 - C_6 -环烷基,其被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、羟基- C_1 - C_4 -烷基、和 C_1 - C_4 烷基的基团取代,
- [0811] $-(CHR^{13})_n^1$ -4至10元的杂环基,其被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、氧代、羟基- C_1 - C_4 -烷基、和 C_1 - C_4 烷基的基团取代,
- [0812] $-(CHR^{13})_n^1$ -5至10元的杂芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、羟基- C_1 - C_4 -烷基、和 C_1 - C_4 烷基的基团取代,
- [0813] 二- C_1 - C_4 -烷基氨基- C_1 - C_4 -烷基,
- [0814] 羟基- C_1 - C_4 -烷基,和
- [0815] 氰基- C_1 - C_4 -烷基;
- [0816] 替代选择地, R^{11} 和 R^{12} ,当连接至同一氮时,结合以形成4至8元的杂环,其含有其被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 CHF_2 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCH_2F 、5或6元的杂芳基、OH、氧代、羟基- C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 烷基和 C_1 - C_4 烷氧基的基团所取代的碳原子,和0~2个额外的选自N、 NR^{13} 、O和S(O)_p的杂原子;
- [0817] R^{13} 在每次出现时独立地选自H和 C_1 - C_6 烷基;
- [0818] R^{14} 在每次出现时独立地选自H; C_1 - C_6 烷基,和 $-(CH_2)_n^1$ 苯基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、 $OCHF_2$ 、二- C_1 - C_4 -烷基氨基、和氰基的基团取代,
- [0819] R^7 选自H;卤素; C_1 - C_4 烷基;羟基- C_1 - C_4 -烷基,和卤代- C_1 - C_4 -烷基,其含有1~5个卤素;
- [0820] n^1 在每次出现时选自0、1、2或3;和
- [0821] p 在每次出现时选自0、1和2。
- [0822] 在再一种实施方案中,本发明提供化合物、其立体异构体、互变异构体、盐、溶剂合物或药物前体,其中:
- [0823] W是O;
- [0824] R^0 是 R^1 或 R^{1a} ;
- [0825] Y是S或 $-CR^8=CR^9-$;
- [0826] R^1 独立地选自:
- [0827] C_1 - C_4 烷氧基,
- [0828] C_1 - C_4 烷基硫基,和
- [0829] 卤代- C_1 - C_2 -烷基,其含有1~5个卤素,其中卤素为F或Cl;
- [0830] R^{1a} 独立地选自:
- [0831] H,
- [0832] C_1 - C_4 烷基,
- [0833] C_1 - C_4 烷氧基,

- [0834] C_1 - C_4 烷基硫基,和
- [0835] 卤代- C_1 - C_2 -烷基,其含有1~5个卤素,其中卤素为F 或Cl;
- [0836] R^8 和 R^9 独立地选自:
- [0837] H,
- [0838] C_1 - C_4 烷基,和
- [0839] 卤代- C_1 - C_2 烷基;
- [0840] 条件是 R^{1a} 、 R^8 和 R^9 中至少一个不是H;
- [0841] R^2 是H;
- [0842] X^1 选自CH;
- [0843] X^2 、 X^3 和 X^4 独立地选自 CR^3 ;
- [0844] R^3 选自H; C_1 - C_4 烷基; C_1 - C_4 烷氧基;卤素;和卤代- C_1 - C_3 -烷基,其含有1~5个卤素;
- [0845] R^4 和 R^5 独立地选自H和 C_1 - C_6 烷基;
- [0846]  是包含至少一个O、N或S原子的5元杂芳基环;
- [0847] R^6 选自H;卤素; $NR^{11}R^{12}$; C_1 - C_4 烷氧基羰基;和 C_1 - C_5 烷基,其被0~7个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、OH、羟基- C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷氧基- C_1 - C_4 烷氧基、二- C_1 - C_4 -烷基氨基苯基- C_1 - C_4 -烷基、(二- C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基)- C_1 - C_4 -烷基、二- C_1 - C_4 -烷基氨基、 C_3 - C_6 -环烷基、和 C_1 - C_4 烷基硫基的基团取代,或
- [0848] R^6 是B-D-,其中D是连接体,其选自:
- [0849] 单键,
- [0850] -O-,
- [0851] ,和
- [0852] C_1 - C_4 亚烷基,其被0~4个独立地选自卤素或OH的基团取代;
- [0853] B选自:
- [0854] C_6 - C_{10} 芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、卤代- C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、卤代- C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、氰基、硝基、 $NR^{11}R^{12}$ 、OH、 C_1 - C_4 -烷基羰基氧基- C_1 - C_4 -烷基、羟基- C_1 - C_4 -烷基、 $COOR^{14}$ 、 SO_2R^{14} 、 $(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ 、 $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ 、 $NR^{13}S(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $O(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $O(C=O)OR^{14}$ 、 $O(C=O)R^{14}$ 、 $(C=O)OR^{14}$ 、和5~6元的杂芳基的基团取代,
- [0855] 5至10元的杂芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、卤代- C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、卤代- C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、氰基、硝基、 $NR^{11}R^{12}$ 、OH、 C_1 - C_4 -烷基羰基氧基- C_1 - C_4 -烷基、羟基- C_1 - C_4 -烷基、 $COOR^{14}$ 、 SO_2R^{14} 、 $(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ 、 $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ 、 $NR^{13}S(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $O(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $O(C=O)OR^{14}$ 、 $O(C=O)R^{14}$ 、 $(C=O)OR^{14}$ 、5~6元的杂芳基、和 (CH_2) 苯基的基团取代,
- [0856] 4至10元的杂环基,其包含碳原子和1~2个额外的选自N、O、和S的杂原子,且被0~3个独立地选自以下的基团取代:卤素;氧代;- $(CHR^{13})_n^1$ -5或6元的杂芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代; $NR^{13}S(O)R^{14}$; $NR^{13}SO_2R^{14}$;- $(CHR^{13})_n^1$ -4至10元的杂环基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4

烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代；OH；羟基- C_1 - C_4 -烷基； C_1 - C_4 烷氧基；卤代- C_1 - C_4 烷氧基；二- C_1 - C_4 -烷基氨基- C_1 - C_4 -烷基； $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$ ；氰基； C_1 - C_4 烷基；卤代- C_1 - C_4 烷基； C_3 - C_6 环烷基； C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基； C_3 - C_6 环烷基- C_1 - C_4 -烷基羰基； C_6 - C_{10} 芳基羰基； C_1 - C_4 -烷基羰基氧基- C_1 - C_4 -烷基； COOR^{14} ； SO_2R^{14} ； $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ； $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ； $\text{N}(\text{R}^{13})(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ； $\text{N}(\text{R}^{13})(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$ ； $\text{N}(\text{R}^{13})(\text{C}=\text{O})\text{R}^{14}$ ； $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ ； $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$ ； $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{14}$ ； $(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$ ；和 C_6 - C_{10} 芳基，其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、 C_1 - C_4 -烷氧基羰基、 $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代；和

[0857] C_3 - C_6 环烷基，其可含有不饱和度，且被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、氧代、羟基- C_1 - C_4 -烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 COOH 、氧代、 C_1 - C_4 -烷氧基羰基、 $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、和 C_1 - C_4 烷基的基团取代；

[0858] R^{11} 和 R^{12} 在每次出现时独立地选自：

[0859] H，

[0860] C_1 - C_4 烷基，

[0861] 卤代- C_1 - C_4 -烷基，

[0862] $-(\text{CR}^{14}\text{R}^{14})_n^1$ -苯基，其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、 OCHF_2 、二- C_1 - C_4 -烷基氨基、和氰基的基团取代，

[0863] $-(\text{CHR}^{13})_n^1$ - C_3 - C_6 -环烷基，其被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、羟基- C_1 - C_4 -烷基、和 C_1 - C_4 烷基的基团取代，

[0864] $-(\text{CHR}^{13})_n^1$ -4至10元的杂环基，其被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、氧代、羟基- C_1 - C_4 -烷基、和 C_1 - C_4 烷基的基团取代，

[0865] $-(\text{CHR}^{13})_n^1$ -5至10元的杂芳基，其被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、羟基- C_1 - C_4 -烷基、和 C_1 - C_4 烷基的基团取代，

[0866] 羟基- C_1 - C_4 -烷基，和

[0867] 氰基- C_1 - C_4 -烷基；

[0868] 替代选择地， R^{11} 和 R^{12} ，当连接至同一氮时，结合以形成4至8元的杂环，其含有碳原子且被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 CHF_2 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 OCH_2F 、5或6元的杂芳基、OH、氧代、羟基- C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 烷基和 C_1 - C_4 烷氧基的基团取代；

[0869] R^{13} 在每次出现时独立地选自H和 C_1 - C_6 烷基；

[0870] R^{14} 在每次出现时独立地选自H； C_1 - C_6 烷基，和 $-(\text{CH}_2)_n^1$ 苯基，其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、 OCHF_2 、二- C_1 - C_4 -烷基氨基、和氰基的基团取代，

[0871] R^7 选自H；卤素； C_1 - C_4 烷基和卤代- C_1 - C_4 -烷基，其含有1~5个卤素；和

[0872] n^1 在每次出现时选自0、1或2。

[0873] 在又一种实施方案中，本发明提供化合物、其立体异构体、互变异构体、盐、溶剂合物或药物前体，其中：


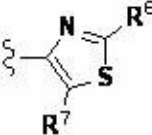
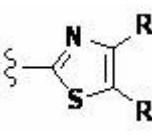
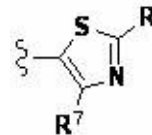
[0874] Y是S或 $-\text{CH}=\text{CH}-$ ；

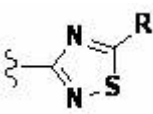
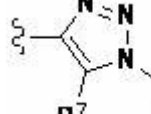
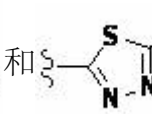
[0875] R^1 和 R^{1a} 选自：

[0876] CH_3 ，

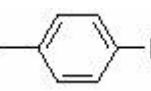
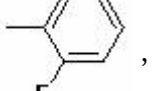
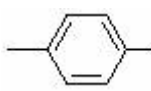
[0877] SCH_3 ，

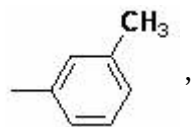
[0878] OCH_3 ,[0879] $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{F}$,[0880] $\text{C}(\text{CH}_3)\text{F}_2$, 和[0881] CF_3 ;[0882] X^1 是 CH 或 N ;[0883] X^2 和 X^4 各自是 CH ; 和[0884] X^3 是 CR^3 , 其中 R^3 是 OCH_3 、 F 或 Cl ;

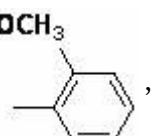
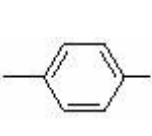
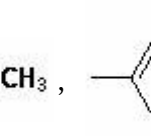
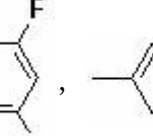
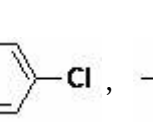
[0885] 所述5元的杂芳基环  选自 , , ,

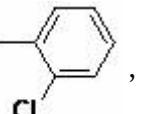
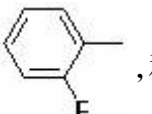
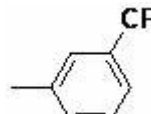
,  和 .

[0886] R^6 选自:




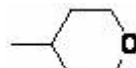
[0887] a) 苯基或取代的苯基, 其选自 , , ,

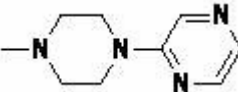
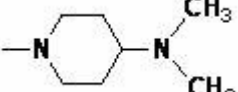


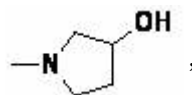
[0888] , , , , ,

[0889] , , 和 ,

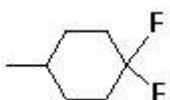
[0890] b) 杂环基, 其选自


[0891] , , , 和 ,

[0892] c) 取代的杂环基, 其选自 , , 和

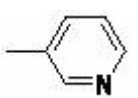

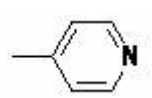


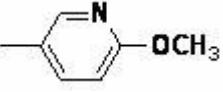
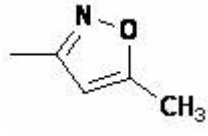
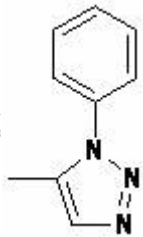
[0893] d) 环烷基, 其选自

[0894] , $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}-\text{CH}_3$, 和 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$,

[0895] e) 杂芳基- C_1 - C_3 -烷基, 其是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,

[0896] f) 杂芳基, 其选自

[0897] , , 和 ,


[0898] g) 取代的杂芳基, 其选自 , , 或 ,

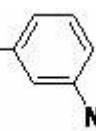
[0899] h) 卤代烷基, 其是 $-\text{CF}_3$,

[0900] i) 卤素, 其是 Br,

[0901] j) 烷氧基烷氧基烷基, 其是 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$,


[0902] k) 烷基, 其选自 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 CH_3 ,

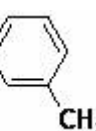
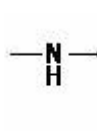
[0903] l) 芳基- C_1 - C_3 -烷基, 其选自 $-\text{CH}_2-$  或

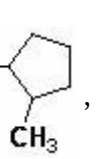
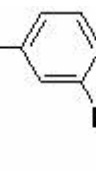
[0904] $-\text{CH}_2-$ ,

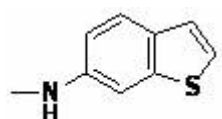
[0905] m) H,

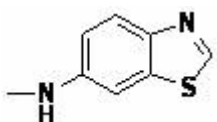
[0906] n) $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, 其选自

[0907] $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ ,

[0908] $-\text{NH}-$ , $-\text{NH}-$ , $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$,

[0909] $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$, $-\text{NH}-$ ,

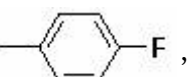
[0910] $-\text{NH}-$ , $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CN}$, $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OCH}_3$, 和

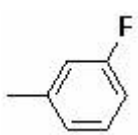
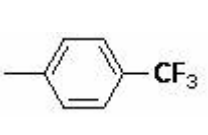
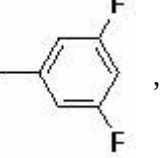
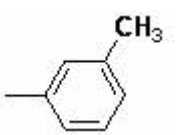
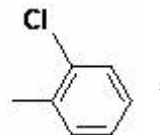

[0911] ; 和

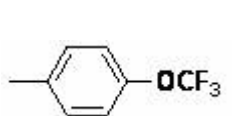
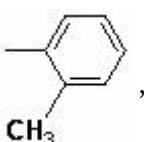
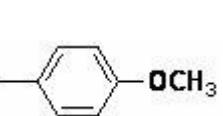
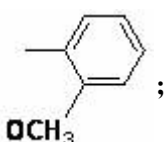
[0912] R^7 选自 H 和 C_1-C_4 烷基。

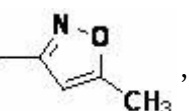
[0913] 在一种实施方案中, 本发明提供化合物、其立体异构体、互变异构体、盐、溶剂合物或药物前体, 其中:

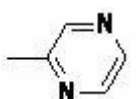
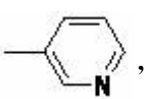
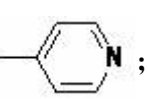
[0914]  选自 ;

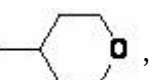
[0915] 取代的苯基, 其选自 ,

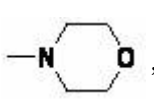
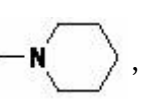
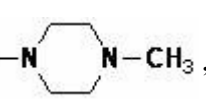
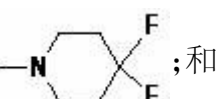
[0916] , , , , ,
,

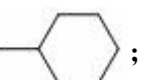
[0917] , , , 和 ;

[0918] 杂芳基, 其选自 ,

[0919] , , 和 ;

[0920] 杂环基, 其选自 ,

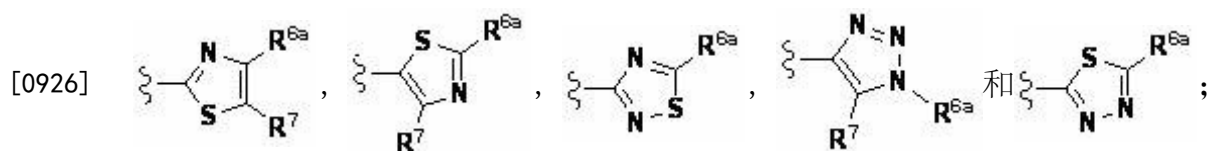
[0921] , , , 和 ; 和

[0922] 环烷基, 其是 ; 和

[0923] R^7 选自 H 或 C_1-C_4 烷基。

[0924] 在再一种实施方案中, 本发明提供化合物、其立体异构体、互变异构体、盐、溶剂合物或药物前体, 其中:

[0925]  选自 ,



[0927] R^6 选自H、卤素、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 C_3-C_6 环烷基氧基、OH、CN、 NO_2 、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $COOH$ 、 C_1-C_4 烷氧基羰基、 $C(=O)NR^{11}R^{12}$ 、 C_1-C_4 烷基磺酰基、 $S(=O)_2NR^{11}R^{12}$ 、苯基氧基、苯基硫基、苯基- C_1-C_4 -烷氧基、杂芳基- C_1-C_4 -烷氧基、和苯基- C_1-C_4 -烷基；和

[0928] R^7 是H或 CH_3 。

[0929] 在又一种实施方案中,本发明提供化合物、其立体异构体、互变异构体、盐、溶剂合物或药物前体,其中:

[0930] Y是S;

[0931] X^1 是CH;

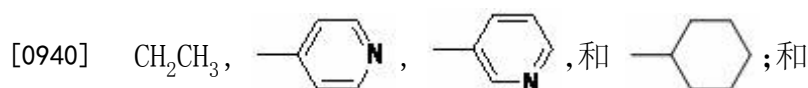
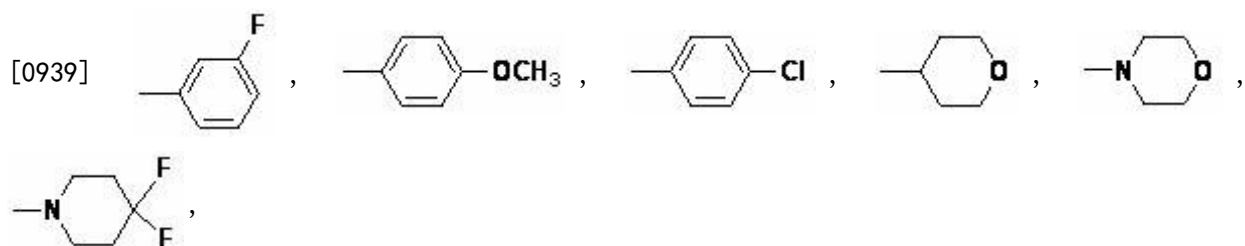
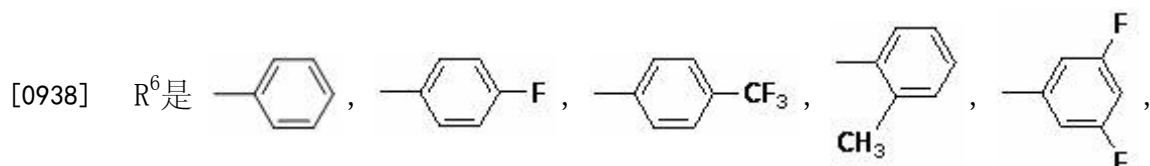
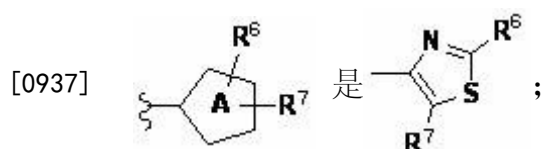
[0932] R^2 是H;

[0933] R^4 和 R^5 各自是H;

[0934] R^1 是 OCH_3 或 $-CH(CH_3)F$;

[0935] R^3 是 OCH_3 或F;

[0936] R^4 和 R^5 各自是H;



[0941] R^7 是H或 CH_3 。

[0942] 在一种实施方案中,本发明提供化合物、其立体异构体、互变异构体、盐、溶剂合物或药物前体,其中:

[0943] Y是 $CH=CH$;

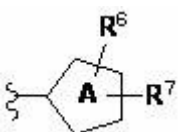
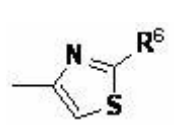
[0944] X^1 是CH;

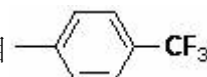
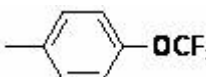
[0945] R^2 是H;

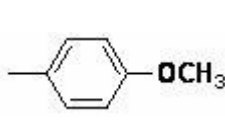
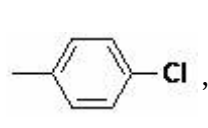
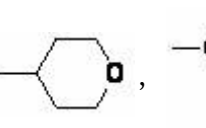

[0946] R^4 和 R^5 各自是H;

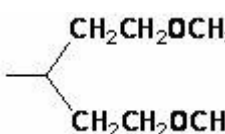
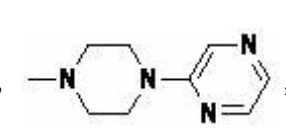
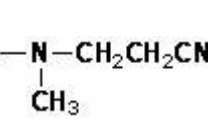
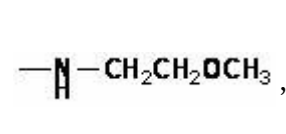
[0947] R^{1a} 是 CH_3 ;

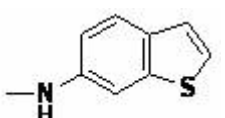
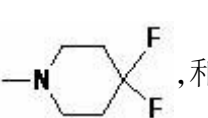
[0948] R^3 是 OCH_3 或F;

[0949]  是  ;

[0950] R^6 选自  ,  ,

[0951]  ,  ,  ,  ,

[0952]  ,  ,  ,  ,

[0953]  ,  , 和 $-CH_2CH_3$; 和

[0954] R^7 是H。

[0955] 在另一种实施方案中,本发明提供化合物、其立体异构体、互变异构体、盐、溶剂合物或药物前体,其中:

[0956] R^0 是 C_1-C_4 烷氧基; C_1-C_4 烷基;卤代- C_1-C_2 -烷基,其含有1~5个卤素,其中卤素为F或Cl;或卤素;

[0957] R^2 是H;

[0958] R^3 是 C_1-C_4 烷氧基或卤素;

[0959] R^4 是H;和

[0960] R^5 是H。

[0961] 在再一种实施方案中,本发明提供化合物、其立体异构体、互变异构体、盐、溶剂合物或药物前体,其中:

[0962] X^1 是CH;

[0963]  是  或  , 其中 R^1 或 R^{1a} 独立地

选自 C_1-C_4 烷基;卤代- C_1-C_2 -烷基,其含有1~5个卤素,其中卤素为F或Cl;或 C_1-C_3 烷氧基;

[0964] R^8 和 R^9 各自是H;和

[0965] R^2 是H。

[0966] 在又一种实施方案中,本发明提供化合物、其立体异构体、互变异构体、盐、溶剂合物或药物前体,其中:

[0967] X^1 是CH或N;

[0968] R^3 是 OCH_3 或氟;和

[0969] R^6 是

[0970] C_1-C_3 烷基,

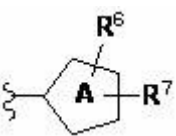
[0971] 卤代- C_1-C_2 -烷基,

[0972] 苯基,

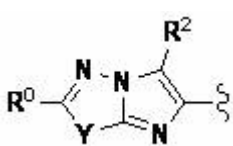
[0973] 苯基,其被0~3个选自以下的取代基取代:1或2个卤素基团、包含1~5个卤素的卤代- C_1-C_2 烷基、 C_1-C_3 烷基和 C_1-C_3 烷氧基,或

[0974] .

[0975] 在一种实施方案中,本发明提供化合物、其立体异构体、互变异构体、盐、溶剂合物

或药物前体,其中  是5-元的杂芳基环,其包含1或2个N原子和1个S原子或3个N原子。

[0976] 在另一种实施方案中,本发明提供化合物、其立体异构体、互变异构体、盐、溶剂合物或药物前体,其中:

[0977]  是  或 .

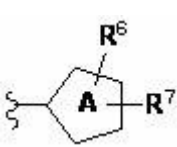
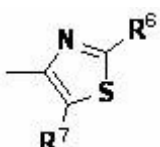
[0978] X^1 是CH;

[0979] R^1 是 OCH_3 、 CH_3 、 C_2H_5 或*i*- C_3H_7 ;

[0980] R^{1a} 是 CH_3 ;

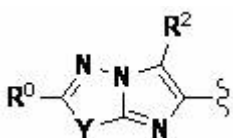
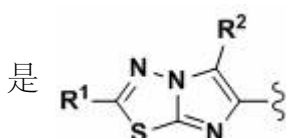
[0981] R^2 是H;

[0982] R^3 是 $OCHF_2$ 、 OCH_3 或F;

[0983]  是  ;和

[0984] R^8 和 R^9 各自是H。

[0985] 在再一种实施方案中,本发明提供化合物、其立体异构体、互变异构体、盐、溶剂合物或药物前体,其中:

[0986]  是  , 其中


[0987] R^1 是 OCH_3 、 $-CHFCH_3$ 、或 $-CF_2CH_3$;

[0988] R^2 是H;

[0989] X^1 是CH;

[1003] R^2 是H;

[1004] R^3 是 OCH_3 ;

[1005]  是

[1006] R^6 选自:

[1007] a) 苯基,其被0~3个独立地选自氯、 $-CF_3$ 、氰基、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SO_2CH_3$ 和 $(C=O)N(CH_3)_2$ 的基团取代;

[1008] b) 吡啶基或嘧啶基,其被0~3个独立地选自氟、氯、 $-CH_3$ 和 $-OCH_3$ 的基团 取代;和

[1009] c) 哌啶基、吗啉基或硫代吗啉基,其被0~3个独立地选自氟、OH、 $-CH_3$ 和 $-NH_2$ 的基团取代;

[1010] R^7 选自H和 $-CH_3$;和

[1011] R^8 和 R^9 各自是H。

[1012] 在再一种实施方案中,本发明提供化合物、其立体异构体、互变异构体、盐、溶剂合物或药物前体,其中:

[1013] W是O或S;

[1014] R^0 是 R^1 或 R^{1a} ;

[1015] Y是S或 $-CR^8=CR^9-$;

[1016] R^1 独立地选自:

[1017] 卤素,

[1018] C_1-C_4 烷基,

[1019] C_2-C_3 烯基,

[1020] C_2-C_3 炔基,

[1021] C_3-C_4 环烷基,

[1022] C_1-C_4 烷氧基,

[1023] C_1-C_2 烷氧基- C_1-C_2 烷基,

[1024] 四氢呋喃-2-基;

[1025] C_1-C_4 烷基硫基,

[1026] 卤代- C_1-C_2 -烷基,其含有1~5个卤素,其中卤素为F 或Cl,

[1027] 卤代- C_3-C_4 环烷基,

[1028] 卤代- C_1-C_2 烷氧基,和

[1029] 卤代- C_1-C_2 烷基硫基;

[1030] R^{1a} 独立地选自:

[1031] H,


[1032] 卤素,

[1033] C_1-C_4 烷基,

[1034] C_2-C_3 烯基,

[1035] C_2-C_3 炔基,

[1036] C_3-C_4 环烷基,

- [1037] C_1 - C_4 烷氧基,
- [1038] C_1 - C_2 烷氧基- C_1 - C_2 烷基,
- [1039] 四氢呋喃-2-基;
- [1040] C_1 - C_4 烷基硫基,
- [1041] 卤代- C_1 - C_2 -烷基,其含有1~5个卤素,其中卤素为F 或Cl,
- [1042] 卤代- C_3 - C_4 环烷基,
- [1043] 卤代- C_1 - C_2 烷氧基,和
- [1044] 卤代- C_1 - C_2 烷基硫基;
- [1045] R^8 和 R^9 独立地选自:
- [1046] H,
- [1047] 卤素,
- [1048] C_1 - C_4 烷基,
- [1049] C_1 - C_4 烷氧基,
- [1050] 卤代- C_1 - C_2 烷基,和
- [1051] 卤代- C_1 - C_2 烷氧基;
- [1052] 条件是 R^{1a} 、 R^8 和 R^9 中至少一个不是H;
- [1053] R^2 选自:
- [1054] H,
- [1055] 卤素,
- [1056] C_1 - C_3 烷基,和
- [1057] C_1 - C_2 烷氧基;
- [1058] X^1 选自CH、N或 CR^{10} ;
- [1059] X^2 、 X^3 和 X^4 独立地选自 CR^3 或N;
- [1060] R^3 选自H; C_1 - C_4 烷基; C_2 - C_4 烯基; C_2 - C_4 炔基; C_1 - C_4 烷氧基; C_1 - C_4 烷基硫基;卤素;OH;
CN; OCF_3 ; C_1 - C_2 -烷氧基- C_1 - C_2 -烷氧基;卤代- C_1 - C_3 -烷基,其含有1~5个卤素;苄基氧基,其
被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、
 $OCHF_2$ 、二- C_1 - C_4 -烷基氨基、和氰基的基团取代;和- $(CH_2)_n^1$ -苯基,其被0~3个独立地选自卤
素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、 $OCHF_2$ 、二- C_1 - C_4 -烷基氨
基、和氰基的基团取代;
- [1061] R^4 和 R^5 独立地选自H和 C_1 - C_6 烷基,或 R^4 和 R^5 可以与它们所连接的碳一起形成 C_3 - C_7
环烷基环;
- [1062]  是包含至少一个O、N或S原子的5元杂芳基环;
- [1063] R^6 选自H;卤素; OCF_3 ; $OCHF_2$;OH;CN; NO_2 ; $NR^{11}R^{12}$; $COOH$; C_1 - C_4 烷氧基羰基;(C=O)
 $NR^{11}R^{12}$; C_1 - C_4 烷基磺酰基;和 C_1 - C_5 烷基,其被0~7个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、OH、羟基- C_1 -
 C_4 -烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷氧基- C_1 - C_4 烷氧基、二- C_1 - C_4 -烷基氨基苯基- C_1 - C_4 -烷基、(二-
 C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基)- C_1 - C_4 -烷基、二- C_1 - C_4 -烷基氨基、 C_3 - C_6 -环烷基、和 C_1 - C_4 烷基硫
基的基团取代,或
- [1064] R^6 是B-D-,其中D是连接体,其选自:

[1065] 单键,

[1066] -O-,

[1067] -S-,

[1068] $\begin{array}{c} \text{—C—} \\ || \\ \text{O} \end{array}$,

[1069] $\begin{array}{c} \text{R}^{14} \\ | \\ \text{—C—C—} \\ || \quad | \\ \text{O} \quad \text{H} \end{array}$,

[1070] C_1 - C_4 亚烷基,其被0~4个独立地选自卤素或OH的基团取代,

[1071] C_1 - C_4 亚烷基氧基,

[1072] C_1 - C_4 亚烷基硫基,

[1073] C_1 - C_4 亚烷基氧基- C_1 - C_4 -亚烷基,

[1074] C_1 - C_4 -亚烷基硫基- C_1 - C_4 -亚烷基,

[1075] C_2 - C_6 亚烯基,和

[1076] B选自:

[1077] C_6 - C_{10} 芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、卤代- C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、卤代- C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、氰基、硝基、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、OH、 C_1 - C_4 -烷基羰基氧基- C_1 - C_4 -烷基、羟基- C_1 - C_4 -烷基、 COOR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{13})$ $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{13})$ $(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{13})$ $(\text{C}=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{R}^{14}$ 、 $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$ 、和5~6元的杂芳基的基团取代,

[1078] 5至10元的杂芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、卤代- C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、卤代- C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、氰基、硝基、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、OH、 C_1 - C_4 -烷基羰基氧基- C_1 - C_4 -烷基、羟基- C_1 - C_4 -烷基、 COOR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{13})$ $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{13})$ $(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{13})$ $(\text{C}=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{R}^{14}$ 、 $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$ 、5~6元的杂芳基、和 (CH_2) 苯基的基团取代,

[1079] 4至10元的杂环基,其包含碳原子和1~2个额外的选自N、O、和S的杂原子,且被0~3个独立地选自以下的基团取代:卤素;氧代; $-(\text{CHR}^{13})_n^{1-5}$ 或6元的杂芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代; $\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})\text{R}^{14}$; $\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{R}^{14}$; $-(\text{CHR}^{13})_n^{1-4}$ 至10元的杂环基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代;OH;羟基- C_1 - C_4 -烷基; C_1 - C_4 烷氧基;卤代- C_1 - C_4 烷氧基;二- C_1 - C_4 -烷基氨基- C_1 - C_4 -烷基; $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$;氰基; C_1 - C_4 烷基;卤代- C_1 - C_4 烷基; C_3 - C_6 环烷基; C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基; C_3 - C_6 环烷基- C_1 - C_4 -烷基羰基; C_6 - C_{10} 芳基羰基; C_1 - C_4 -烷基羰基氧基- C_1 - C_4 -烷基; COOR^{14} ; SO_2R^{14} ; $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$; $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$; $\text{N}(\text{R}^{13})$ $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$; $\text{N}(\text{R}^{13})$ $(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$; $\text{N}(\text{R}^{13})$ $(\text{C}=\text{O})\text{R}^{14}$; $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$; $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$; $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{14}$; $(\text{C}=\text{O})\text{OR}^{14}$;和 C_6 - C_{10} 芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、 C_1 - C_4 -烷氧基羰基、 $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代;

[1080] C_3 - C_6 环烷基,其可含有不饱和度,且被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、氧代、羟基- C_1 - C_4 -烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 COOH 、氧代、 C_1 - C_4 -烷氧基羰基、 $(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、和 C_1 - C_4 烷基的基团取代;和

[1081] C_5 - C_{11} 螺环烷基,其可含有不饱和度和任选含有1~3个选自O、N或S的杂原子,且被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、羟基- C_1 - C_4 -烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、和 C_1 - C_4 烷基的基团取代;

[1082] R^{11} 和 R^{12} 在每次出现时独立地选自:

[1083] H,

[1084] C_1 - C_4 烷基,

[1085] 卤代- C_1 - C_4 -烷基,

[1086] C_2 - C_4 烯基,

[1087] C_2 - C_4 炔基,

[1088] $-(CR^{14}R^{14})_n^1$ -苯基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、 $OCHF_2$ 、二- C_1 - C_4 -烷基氨基、和氰基的基团取代,

[1089] $-(CHR^{13})_n^1$ - C_3 - C_6 -环烷基,其被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、羟基- C_1 - C_4 -烷基、和 C_1 - C_4 烷基的基团取代,

[1090] $-(CHR^{13})_n^1$ -4至10元的杂环基,其被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、氧代、羟基- C_1 - C_4 -烷基、和 C_1 - C_4 烷基的基团取代,

[1091] $-(CHR^{13})_n^1$ -5至10元的杂芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、羟基- C_1 - C_4 -烷基、和 C_1 - C_4 烷基的基团取代,

[1092] 二- C_1 - C_4 -烷基氨基- C_1 - C_4 -烷基,

[1093] 二- C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基,

[1094] 羟基- C_1 - C_4 -烷基,

[1095] 氰基- C_1 - C_4 -烷基,

[1096] C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基,

[1097] C_1 - C_4 -烷氧基羰基- C_1 - C_4 -烷基,

[1098] C_1 - C_4 -烷氧基羰基,

[1099] C_1 - C_4 -烷基羰基,

[1100] 苯基羰基;

[1101] C_1 - C_4 -烷氧基羰基氨基- C_1 - C_4 -烷基羰基,

[1102] 二- C_1 - C_4 -烷基氨基- C_1 - C_4 -烷基羰基,

[1103] 氨基- C_1 - C_4 -烷基羰基,

[1104] 4至10元的杂环基-羰基,和

[1105] 替代选择地, R^{11} 和 R^{12} ,当连接至同一氮时,结合以形成4至8元的杂环,其含有被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 CHF_2 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCH_2F 、5或6元的杂芳基、OH、氧代、羟基- C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 烷基和 C_1 - C_4 烷氧基的基团所取代的碳原子,和0~2个额外的选自N、 NR^{13} 、O和S(O)_p的杂原子;

[1106] R^{13} 在每次出现时独立地选自H、 C_1 - C_6 烷基和 $-(CH_2)_n$ 苯基;

[1107] R^{14} 在每次出现时独立地选自H; C_1 - C_6 烷基;卤代- C_1 - C_4 -烷基; C_1 - C_4 -烷氧基羰基氨基;(C₆-C₁₀芳基羰基氨基);(5至10元的杂芳基羰基氨基)和 $-(CH_2)_n^1$ 苯基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、 $OCHF_2$ 、二- C_1 - C_4 -烷基氨基、和氰基的基团取代,

[1108] R^7 选自H;卤素;羟基;氧代; C_1-C_4 烷基;羟基- C_1-C_4 -烷基; C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基;卤代- C_1-C_4 -烷基,其含有1~5个卤素; C_1-C_4 -烷氧基;和卤代- C_1-C_4 -烷氧基;

[1109] R^{10} 选自 C_1-C_4 烷基;卤素; C_1-C_4 烷氧基;和卤代- C_1-C_2 -烷基,其含有1~5个卤素,其中卤素为F 或Cl;

[1110] n^1 在每次出现时选自 0、1、2、3、4或5;和

[1111] p 在每次出现时选自0、1和2。

[1112] 在再一种实施方案中,本发明提供化合物、其立体异构体、互变异构体、盐、溶剂合物或药物前体,其中:

[1113] W 是O或S;

[1114] R^0 是 R^1 或 R^{1a} ;

[1115] Y 是S或 $-CR^8=CR^9-$;

[1116] R^1 独立地选自:

[1117] 卤素,

[1118] C_1-C_4 烷基,

[1119] C_2-C_3 烯基,

[1120] C_2-C_3 炔基,

[1121] C_3-C_4 环烷基,

[1122] C_1-C_4 烷氧基,

[1123] C_1-C_4 烷基硫基,

[1124] 卤代- C_1-C_2 -烷基,其含有1~5个卤素,其中卤素为F 或Cl,

[1125] 卤代- C_3-C_4 环烷基,

[1126] 卤代- C_1-C_2 烷氧基,和

[1127] 卤代- C_1-C_2 烷基硫基;

[1128] R^{1a} 独立地选自:

[1129] H,

[1130] 卤素,

[1131] C_1-C_4 烷基,

[1132] C_2-C_3 烯基,

[1133] C_2-C_3 炔基,

[1134] C_3-C_4 环烷基,

[1135] C_1-C_4 烷氧基,

[1136] C_1-C_4 烷基硫基,

[1137] 卤代- C_1-C_2 -烷基,其含有1~5个卤素,其中卤素为F 或Cl,

[1138] 卤代- C_3-C_4 环烷基,

[1139] 卤代- C_1-C_2 烷氧基,和


[1140] 卤代- C_1-C_2 烷基硫基;

[1141] R^8 和 R^9 独立地选自:

[1142] H,

[1143] 卤素,

- [1144] C_1 - C_4 烷基,
 [1145] C_1 - C_4 烷氧基,
 [1146] 卤代- C_1 - C_2 烷基,和
 [1147] 卤代- C_1 - C_2 烷氧基;
 [1148] 条件是 R^{1a} 、 R^8 和 R^9 中至少一个不是H;
 [1149] R^2 选自:
 [1150] H,
 [1151] 氟,
 [1152] 氯,和
 [1153] CH_3 ;
 [1154] X^1 选自CH、N或 CR^{10} ;
 [1155] X^2 、 X^3 和 X^4 独立地选自 CR^3 或N;
 [1156] R^3 选自H; C_1 - C_3 烷基; C_2 - C_3 烯基; C_2 - C_3 炔基; C_1 - C_3 烷氧基; C_1 - C_3 烷基硫基; 卤素; OH; CN ; OCF_3 ; 和卤代- C_1 - C_3 -烷基,其含有1~5个卤素;
 [1157] R^4 和 R^5 独立地选自H和 C_1 - C_3 烷基,或 R^4 和 R^5 可以与它们所连接的碳一起形成环丙基环;

[1158]  是包含至少一个O、N或S原子的5元杂芳基环;

[1159] R^6 选自H; 卤素; OCF_3 ; $OCHF_2$; OH; CN ; NO_2 ; $NR^{11}R^{12}$; $COOH$; C_1 - C_4 烷氧基羰基; ($C=O$) $NR^{11}R^{12}$; 和 C_1 - C_5 烷基,其被0~7个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、OH、羟基- C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷氧基- C_1 - C_4 烷氧基、二- C_1 - C_4 -烷基氨基苯基- C_1 - C_4 -烷基、(二- C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基)- C_1 - C_4 -烷基、二- C_1 - C_4 -烷基氨基、 C_3 - C_6 -环烷基、和 C_1 - C_4 烷基硫基的基团取代,或

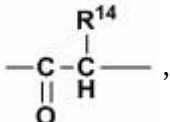
[1160] R^6 是B-D-,其中D是连接体,其选自:

[1161] 单键,

[1162] -O-,

[1163] -S-,

[1164] ,

[1165] ,

[1166] C_1 - C_4 亚烷基,其被0~4个独立地选自卤素或OH的基团取代,

[1167] C_1 - C_4 亚烷基氧基,

[1168] C_1 - C_4 亚烷基硫基,

[1169] C_2 - C_6 亚烯基,和

[1170] B选自:

[1171] C_6 - C_{10} 芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、卤代- C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、卤代- C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、氰基、硝基、 $NR^{11}R^{12}$ 、OH、 C_1 - C_4 -烷基羰基氧基- C_1 - C_4 -烷基、

羟基- C_1-C_4 -烷基、 $COOR^{14}$ 、 SO_2R^{14} 、 $(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ 、 $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ 、 $NR^{13}S(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $O(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $O(C=O)OR^{14}$ 、 $O(C=O)R^{14}$ 、 $(C=O)OR^{14}$ 、和5~6元的杂芳基的基团取代，

[1172] 5至10元的杂芳基，其被0~3个独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷氧基、卤代- C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基、卤代- C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 环烷基、氰基、硝基、 $NR^{11}R^{12}$ 、OH、 C_1-C_4 -烷基羰基氧基- C_1-C_4 -烷基、羟基- C_1-C_4 -烷基、 $COOR^{14}$ 、 SO_2R^{14} 、 $(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ 、 $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ 、 $NR^{13}S(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $O(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $O(C=O)OR^{14}$ 、 $O(C=O)R^{14}$ 、 $(C=O)OR^{14}$ 、5~6元的杂芳基、和 (CH_2) 苯基的基团取代，

[1173] 4至10元的杂环基，其包含碳原子和1~2个额外的选自N、O、和S的杂原子，且被0~3个独立地选自以下的基团取代：卤素；氧代； $-(CHR^{13})_n^1$ -5或6元的杂芳基，其被0~3个独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代； $NR^{13}S(O)R^{14}$ ； $NR^{13}SO_2R^{14}$ ； $-(CHR^{13})_n^1$ -4至10元的杂环基，其被0~3个独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代；OH；羟基- C_1-C_4 -烷基； C_1-C_4 烷氧基；卤代- C_1-C_4 烷氧基；二- C_1-C_4 -烷基氨基- C_1-C_4 -烷基； $NR_{11}R_{12}$ ；氰基； C_1-C_4 烷基；卤代- C_1-C_4 烷基； C_3-C_6 环烷基； C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基； C_3-C_6 环烷基- C_1-C_4 -烷基羰基； C_6-C_{10} 芳基羰基； C_1-C_4 -烷基羰基氧基- C_1-C_4 -烷基； $COOR^{14}$ ； SO_2R^{14} ； $(C=O)NR^{11}R^{12}$ ； $SO_2NR^{11}R^{12}$ ； $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$ ； $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ ； $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ ； $O(C=O)NR^{11}R^{12}$ ； $O(C=O)OR^{14}$ ； $O(C=O)R^{14}$ ； $(C=O)OR^{14}$ ；和 C_6-C_{10} 芳基，其被0~3个独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基、环丙基、 C_1-C_4 -烷氧基羰基、 $(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代；

[1174] C_3-C_6 环烷基，其可含有不饱和度，且被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、氧代、羟基- C_1-C_4 -烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 $COOH$ 、氧代、 C_1-C_4 -烷氧基羰基、 $(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、和 C_1-C_4 烷基的基团取代；和

[1175] C_5-C_{11} 螺环烷基，其可含有不饱和度和任选含有1~3个选自O、N或S的杂原子，且被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、羟基- C_1-C_4 -烷基、 C_6-C_{10} 芳基、和 C_1-C_4 烷基的基团取代；

[1176] R^{11} 和 R^{12} 在每次出现时独立地选自：

[1177] H，

[1178] C_1-C_4 烷基，

[1179] 卤代- C_1-C_4 -烷基，

[1180] C_2-C_4 烯基，

[1181] $-(CR^{14}R^{14})_n^1$ -苯基，其被0~3个独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、 $OCHF_2$ 、二- C_1-C_4 -烷基氨基、和氰基的基团取代，

[1182] $-(CHR^{13})_n^1$ - C_3-C_6 -环烷基，其被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、羟基- C_1-C_4 -烷基、和 C_1-C_4 烷基的基团取代，


[1183] $-(CHR^{13})_n^1$ -4至10元的杂环基，其被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、氧代、羟基- C_1-C_4 -烷基、和 C_1-C_4 烷基的基团取代，

[1184] $-(CHR^{13})_n^1$ -5至10元的杂芳基，其被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、羟基- C_1-C_4 -烷基、和 C_1-C_4 烷基的基团取代，

[1185] 二- C_1-C_4 -烷基氨基- C_1-C_4 -烷基，

- [1186] 二- C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基,
- [1187] 羟基- C_1 - C_4 -烷基,
- [1188] 氰基- C_1 - C_4 -烷基,
- [1189] C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基,
- [1190] C_1 - C_4 -烷氧基羰基- C_1 - C_4 -烷基,
- [1191] C_1 - C_4 -烷氧基羰基,
- [1192] C_1 - C_4 -烷基羰基,
- [1193] 苯基羰基;
- [1194] C_1 - C_4 -烷氧基羰基氨基- C_1 - C_4 -烷基羰基,
- [1195] 二- C_1 - C_4 -烷基氨基- C_1 - C_4 -烷基羰基,
- [1196] 氨基- C_1 - C_4 -烷基羰基,
- [1197] 4至10元的杂环基-羰基,和
- [1198] 替代选择地, R^{11} 和 R^{12} ,当连接至同一氮时,结合以形成 4至8元的杂环,其含有被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 CHF_2 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCH_2F 、5或6元的杂芳基、OH、氧代、羟基- C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 烷基和 C_1 - C_4 烷氧基的基团所取代的碳原子,和0~2个额外的选自N、 NR^{13} 、O和S(O)_p的杂原子;
- [1199] R^{13} 在每次出现时独立地选自H、 C_1 - C_6 烷基和-(CH₂)_n苯基;
- [1200] R^{14} 在每次出现时独立地选自H; C_1 - C_6 烷基;卤代- C_1 - C_4 -烷基; C_1 - C_4 -烷氧基羰基氨基;(C₆-C₁₀芳基羰基氨基);和-(CH₂)_n苯基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、 $OCHF_2$ 、二- C_1 - C_4 -烷基氨基、和氰基的基团取代,
- [1201] R^7 选自H;卤素;羟基;氧代; C_1 - C_4 烷基;羟基- C_1 - C_4 -烷基; C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基;卤代- C_1 - C_4 -烷基,其含有1~5个卤素;和 C_1 - C_4 -烷氧基;
- [1202] R^{10} 选自 C_1 - C_4 烷基;卤素;和卤代- C_1 - C_2 -烷基,其含有1~5个卤素,其中卤素为F 或Cl;
- [1203] n¹在每次出现时选自 0、1、2、3或4;和
- [1204] p在每次出现时选自0、1和2。
- [1205] 在又一种实施方案中,本发明提供化合物、其立体异构体、互变异构体、盐、溶剂合物或药物前体,其中:
- [1206] W是O;
- [1207] R^0 是 R^1 或 R^{1a} ;
- [1208] Y是S或- $CR^8=CR^9$ -;
- [1209] R^1 独立地选自:
- [1210] 卤素,
- [1211] C_1 - C_2 烷基,
- [1212] 环丙基,
- [1213] C_1 - C_2 烷氧基,
- [1214] C_1 - C_2 烷基硫基,
- [1215] 卤代- C_1 - C_2 -烷基,其含有1~5个卤素,其中卤素为F 或Cl,和

- [1216] 卤代- C_3-C_4 环烷基;
- [1217] R^{1a} 独立地选自:
- [1218] H,
- [1219] 卤素,
- [1220] C_1-C_2 烷基,
- [1221] 环丙基,
- [1222] C_1-C_2 烷氧基,
- [1223] C_1-C_2 烷基硫基,
- [1224] 卤代- C_1-C_2 -烷基,其含有1~5个卤素,其中卤素为F 或Cl,和
- [1225] 卤代- C_3-C_4 环烷基;
- [1226] R^8 和 R^9 独立地选自:
- [1227] H,
- [1228] 氟,
- [1229] 氯,
- [1230] C_1-C_3 烷基,
- [1231] C_1-C_2 烷氧基,和
- [1232] 卤代- C_1-C_2 烷基;
- [1233] 条件是 R^{1a} 、 R^8 和 R^9 中至少一个不是H;
- [1234] R^2 是H;
- [1235] X^1 选自CH或N;
- [1236] X^2 、 X^3 和 X^4 独立地选自 CR^3 ;
- [1237] R^3 选自H; C_1-C_3 烷基; C_1-C_3 烷氧基;氟;氯; OCF_3 ;和卤代- C_1-C_2 -烷基,其含有1~5个卤素;
- [1238] R^4 和 R^5 独立地选自H和甲基;

[1239]  是 5-元的杂芳基环,其选自噻唑、噻二唑、噁唑、噁二唑、和三唑;

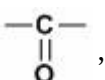
[1240] R^6 选自H;卤素; OCF_3 ; $OCHF_2$; OH ; CN ; NO_2 ; $NR^{11}R^{12}$; C_1-C_4 烷氧基羰基; $(C=O)NR^{11}R^{12}$;和
 C_1-C_5 烷基,其被0~7个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、 OH 、羟基- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4
 烷氧基- C_1-C_4 烷氧基、二- C_1-C_4 -烷基氨基苯基- C_1-C_4 -烷基、(二- C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷
 基)- C_1-C_4 -烷基、二- C_1-C_4 -烷基氨基、 C_3-C_6 -环烷基、和 C_1-C_4 烷基硫基的基团取代,或

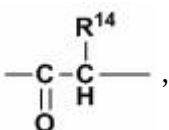
[1241] R^6 是B-D-,其中D是连接体,其选自:

[1242] 单键,

[1243] -O-,

[1244] -S-,

[1245] ,

[1246] ,

[1247] C_1 - C_4 亚烷基,其被0~4个独立地选自卤素或OH的基团取代,

[1248] C_1 - C_4 亚烷基氧基,

[1249] C_2 - C_6 亚烯基,和

[1250] B选自:

[1251] C_6 - C_{10} 芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、卤代- C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、卤代- C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、氰基、硝基、 $NR^{11}R^{12}$ 、OH、 C_1 - C_4 -烷基羰基氧基- C_1 - C_4 -烷基、羟基- C_1 - C_4 -烷基、 $COOR^{14}$ 、 SO_2R^{14} 、 $(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ 、 $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ 、 $NR^{13}S(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $O(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $O(C=O)OR^{14}$ 、 $O(C=O)R^{14}$ 、 $(C=O)OR^{14}$ 、和5~6元的杂芳基的基团取代,

[1252] 5至10元的杂芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、卤代- C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、卤代- C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、氰基、硝基、 $NR^{11}R^{12}$ 、OH、 C_1 - C_4 -烷基羰基氧基- C_1 - C_4 -烷基、羟基- C_1 - C_4 -烷基、 $COOR^{14}$ 、 SO_2R^{14} 、 $(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ 、 $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ 、 $NR^{13}S(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $O(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $O(C=O)OR^{14}$ 、 $O(C=O)R^{14}$ 、 $(C=O)OR^{14}$ 、5~6元的杂芳基、和 $(CH_2)_6$ 苯基的基团取代,

[1253] 4至10元的杂环基,其包含碳原子和1~2个额外的选自N、O、和S的杂原子,且被0~3个独立地选自以下的基团取代:卤素;氧代;- $(CHR^{13})_n^{1-5}$ 或6元的杂芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代; $NR^{13}S(O)R^{14}$; $NR^{13}SO_2R^{14}$;- $(CHR^{13})_n^{1-4}$ 至10元的杂环基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代;OH;羟基- C_1 - C_4 -烷基; C_1 - C_4 烷氧基;卤代- C_1 - C_4 烷氧基;二- C_1 - C_4 -烷基氨基- C_1 - C_4 -烷基; $NR_{11}R_{12}$;氰基; C_1 - C_4 烷基;卤代- C_1 - C_4 烷基; C_3 - C_6 环烷基; C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基; C_3 - C_6 环烷基- C_1 - C_4 -烷基羰基; C_6 - C_{10} 芳基羰基; C_1 - C_4 -烷基羰基氧基- C_1 - C_4 -烷基; $COOR^{14}$; SO_2R^{14} ; $(C=O)NR^{11}R^{12}$; $SO_2NR^{11}R^{12}$; $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$; $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$; $N(R^{13})(C=O)R^{14}$; $O(C=O)NR^{11}R^{12}$; $O(C=O)OR^{14}$; $O(C=O)R^{14}$; $(C=O)OR^{14}$;和 C_6 - C_{10} 芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、 C_1 - C_4 -烷氧基羰基、 $(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代;

[1254] C_3 - C_6 环烷基,其可含有不饱和度,且被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、氧代、羟基- C_1 - C_4 -烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 $COOH$ 、氧代、 C_1 - C_4 -烷氧基羰基、 $(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、和 C_1 - C_4 烷基的基团取代;和

[1255] C_5 - C_{11} 螺环烷基,其可含有不饱和度和任选含有1~3个选自O、N或S的杂原子,且被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、羟基- C_1 - C_4 -烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、和 C_1 - C_4 烷基的基团取代;

[1256] R^{11} 和 R^{12} 在每次出现时独立地选自:

[1257] H,

[1258] C_1 - C_4 烷基,

[1259] 卤代- C_1 - C_4 -烷基,

[1260] C_2 - C_4 烯基,

[1261] - $(CR^{14}R^{14})_n^{1-}$ 苯基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、 $OCHF_2$ 、二- C_1 - C_4 -烷基氨基、和氰基的基团取代,

[1262] - $(CHR^{13})_n^{1-}$ - C_3 - C_6 -环烷基,其被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳

基、OH、羟基- C_1-C_4 -烷基、和 C_1-C_4 烷基的基团取代，

[1263] $-(CHR^{13})_n^{1-4}$ 至10元的杂环基，其被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、氧代、羟基- C_1-C_4 -烷基、和 C_1-C_4 烷基的基团取代，

[1264] $-(CHR^{13})_n^{1-5}$ 至10元的杂芳基，其被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、羟基- C_1-C_4 -烷基、和 C_1-C_4 烷基的基团取代，

[1265] 二- C_1-C_4 -烷基氨基- C_1-C_4 -烷基，

[1266] 二- C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基，

[1267] 羟基- C_1-C_4 -烷基，

[1268] 氰基- C_1-C_4 -烷基，

[1269] C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基，

[1270] C_1-C_4 -烷氧基羰基- C_1-C_4 -烷基，

[1271] C_1-C_4 -烷氧基羰基，

[1272] C_1-C_4 -烷基羰基，

[1273] 苯基羰基；

[1274] C_1-C_4 -烷氧基羰基氨基- C_1-C_4 -烷基羰基，和

[1275] 二- C_1-C_4 -烷基氨基- C_1-C_4 -烷基羰基，

[1276] 替代选择地， R^{11} 和 R^{12} ，当连接至同一氮时，结合以形成4至8元的杂环，其含有被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 CHF_2 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCH_2F 、5或6元的杂芳基、OH、氧代、羟基- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 烷基和 C_1-C_4 烷氧基的基团所取代的碳原子，和0~2个额外的选自N、 NR^{13} 、O和S(O)_p的杂原子；

[1277] R^{13} 在每次出现时独立地选自H、 C_1-C_6 烷基和 $-(CH_2)_n$ 苯基；

[1278] R^{14} 在每次出现时独立地选自H； C_1-C_6 烷基；卤代- C_1-C_4 -烷基； C_1-C_4 -烷氧基羰基氨基；和 $-(CH_2)_n$ 苯基，其被0~3个独立地选自卤素、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、 $OCHF_2$ 、二- C_1-C_4 -烷基氨基、和氰基的基团取代，

[1279] R^7 选自H；卤素；羟基；氧代； C_1-C_3 烷基；羟基- C_1-C_3 -烷基；和卤代- C_1-C_2 -烷基，其含有1~5个卤素；

[1280] n^1 在每次出现时选自0、1、2或3；和

[1281] p 在每次出现时选自0、1和2。

[1282] 在一种实施方案中，本发明提供化合物、其立体异构体、互变异构体、盐、溶剂合物或药物前体，其中：

[1283] W是O；

[1284] R^0 是 R^1 或 R^{1a} ；

[1285] Y是S或 $-CR^8=CR^9-$ ；

[1286] R^1 独立地选自：


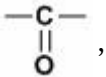
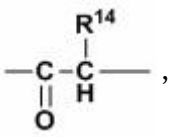
[1287] C_1-C_2 烷基，

[1288] C_1-C_2 烷氧基，

[1289] C_1-C_2 烷基硫基，和

[1290] 卤代- C_1-C_2 -烷基，其含有1~5个卤素，其中卤素为F或Cl；

[1291] R^{1a} 独立地选自：

- [1292] H,
- [1293] 氟,
- [1294] 氯,
- [1295] C_1 - C_2 烷基,
- [1296] C_1 - C_2 烷氧基,
- [1297] C_1 - C_2 烷基硫基,和
- [1298] 卤代- C_1 - C_2 -烷基,其含有1~5个卤素,其中卤素为F 或Cl;
- [1299] R^8 和 R^9 独立地选自:
- [1300] H,
- [1301] 氟,
- [1302] 氯,
- [1303] CH_3 ,
- [1304] OCH_3 ,
- [1305] CF_3 ,和
- [1306] CHF_2 ;
- [1307] 条件是 R^{1a} 、 R^8 和 R^9 中至少一个不是H;
- [1308] R^2 是H;
- [1309] X^1 选自CH或N;
- [1310] X^2 和 X^4 是CH;
- [1311] X^3 是 CR^3 ;
- [1312] R^3 选自H; C_1 - C_3 烷基; C_1 - C_3 烷氧基;氟;氯; OCF_3 ;和卤代- C_1 - C_2 -烷基,其含有1~5个卤素;
- [1313] R^4 和 R^5 独立地选自H和 C_1 - C_6 烷基;
- [1314]  是 5-元的杂芳基环,其选自噻唑、噻二唑、噁唑、噁二唑、和三唑;
- [1315] R^6 选自H;卤素; OCF_3 ; $OCHF_2$; OH ; $NR^{11}R^{12}$; C_1 - C_4 烷氧基羰基; $(C=O)NR^{11}R^{12}$;和 C_1 - C_5 烷基,其被0~7个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、 OH 、羟基- C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷氧基- C_1 - C_4 烷氧基、二- C_1 - C_4 -烷基氨基苯基- C_1 - C_4 -烷基、(二- C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基)- C_1 - C_4 -烷基、二- C_1 - C_4 -烷基氨基、 C_3 - C_6 -环烷基、和 C_1 - C_4 烷基硫基的基团取代,或
- [1316] R^6 是B-D-,其中D是连接体,其选自:
- [1317] 单键,
- [1318] -O-,
- [1319] -S-,
- [1320] ,
- [1321] ,
- [1322] C_1 - C_4 亚烷基,其被0~4个独立地选自卤素或OH的基团取代,和

[1323] C_2 - C_6 亚烯基,和

[1324] B选自:

[1325] C_6 - C_{10} 芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、卤代- C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、卤代- C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、氰基、硝基、 $NR^{11}R^{12}$ 、OH、 C_1 - C_4 -烷基羰基氧基- C_1 - C_4 -烷基、羟基- C_1 - C_4 -烷基、 $COOR^{14}$ 、 SO_2R^{14} 、 $(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ 、 $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ 、 $NR^{13}S(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $O(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $O(C=O)OR^{14}$ 、 $O(C=O)R^{14}$ 、 $(C=O)OR^{14}$ 、和5~6元的杂芳基的基团取代,

[1326] 5至10元的杂芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、卤代- C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、卤代- C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、氰基、硝基、 $NR^{11}R^{12}$ 、OH、 C_1 - C_4 -烷基羰基氧基- C_1 - C_4 -烷基、羟基- C_1 - C_4 -烷基、 $COOR^{14}$ 、 SO_2R^{14} 、 $(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$ 、 $N(R^{13})(C=O)R^{14}$ 、 $NR^{13}S(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $O(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $O(C=O)OR^{14}$ 、 $O(C=O)R^{14}$ 、 $(C=O)OR^{14}$ 、5~6元的杂芳基、和 (CH_2) 苯基的基团取代,

[1327] 4至10元的杂环基,其包含碳原子和1~2个额外的选自N、O、和S的杂原子,且被0~3个独立地选自以下的基团取代:卤素;氧代;- $(CHR^{13})_n^{1-5}$ 或6元的杂芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代; $NR^{13}S(O)R^{14}$; $NR^{13}SO_2R^{14}$;- $(CHR^{13})_n^{1-4}$ 至10元的杂环基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代;OH;羟基- C_1 - C_4 -烷基; C_1 - C_4 烷氧基;卤代- C_1 - C_4 烷氧基;二- C_1 - C_4 -烷基氨基- C_1 - C_4 -烷基; $NR_{11}R_{12}$;氰基; C_1 - C_4 烷基;卤代- C_1 - C_4 烷基; C_3 - C_6 环烷基; C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基; C_3 - C_6 环烷基- C_1 - C_4 -烷基羰基; C_6 - C_{10} 芳基羰基; C_1 - C_4 -烷基羰基氧基- C_1 - C_4 -烷基; $COOR^{14}$; SO_2R^{14} ; $(C=O)NR^{11}R^{12}$; $SO_2NR^{11}R^{12}$; $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$; $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$; $N(R^{13})(C=O)R^{14}$; $O(C=O)NR^{11}R^{12}$; $O(C=O)OR^{14}$; $O(C=O)R^{14}$; $(C=O)OR^{14}$;和 C_6 - C_{10} 芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、 C_1 - C_4 -烷氧基羰基、 $(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代;和

[1328] C_3 - C_6 环烷基,其可含有不饱和度,且被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、氧代、羟基- C_1 - C_4 -烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 $COOH$ 、氧代、 C_1 - C_4 -烷氧基羰基、 $(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、和 C_1 - C_4 烷基的基团取代;

[1329] R^{11} 和 R^{12} 在每次出现时独立地选自:

[1330] H,

[1331] C_1 - C_4 烷基,

[1332] 卤代- C_1 - C_4 -烷基,

[1333] C_2 - C_4 烯基,

[1334] - $(CR^{14}R^{14})_n^{1-}$ 苯基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、 $OCHF_2$ 、二- C_1 - C_4 -烷基氨基、和氰基的基团取代,


[1335] - $(CHR^{13})_n^{1-}$ C_3 - C_6 -环烷基,其被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、羟基- C_1 - C_4 -烷基、和 C_1 - C_4 烷基的基团取代,

[1336] - $(CHR^{13})_n^{1-}$ 4至10元的杂环基,其被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、氧代、羟基- C_1 - C_4 -烷基、和 C_1 - C_4 烷基的基团取代,

[1337] - $(CHR^{13})_n^{1-}$ 5至10元的杂芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、羟基- C_1 - C_4 -烷基、和 C_1 - C_4 烷基的基团取代,

- [1338] 二-C₁-C₄-烷基氨基-C₁-C₄-烷基,
- [1339] 二-C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基,
- [1340] 羟基-C₁-C₄-烷基,
- [1341] 氰基-C₁-C₄-烷基,
- [1342] C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基,
- [1343] C₁-C₄-烷氧基羰基-C₁-C₄-烷基,
- [1344] C₁-C₄-烷氧基羰基,
- [1345] C₁-C₄-烷基羰基,和
- [1346] 苯基羰基;
- [1347] 替代选择地,R¹¹和R¹²,当连接至同一氮时,结合以形成 4至8元的杂环,其含有被0~3个独立地选自卤素、CF₃、CHF₂、OCF₃、OCHF₂、OCH₂F、5或6元的杂芳基、OH、氧代、羟基-C₁-C₄-烷基、C₁-C₄烷基和C₁-C₄烷氧基的基团所取代的碳原子,和0~2个额外的选自N、NR¹³、O和S(O)_p的杂原子;
- [1348] R¹³在每次出现时独立地选自H、和C₁-C₃烷基;
- [1349] R¹⁴在每次出现时独立地选自H、C₁-C₃烷基、和卤代-C₁-C₂-烷基;
- [1350] R⁷选自H;氟;氯;氧代;C₁-C₃烷基;羟基-C₁-C₃-烷基;和卤代-C₁-C₂-烷基,其含有1~5个卤素;
- [1351] n¹在每次出现时选自 0、1、2或3;和
- [1352] p在每次出现时选自0、1和2。
- [1353] 在另一种实施方案中,本发明提供化合物、其立体异构体、互变异构体、盐、溶剂合物或药物前体,其中:
- [1354] W是O;
- [1355] R⁰是R¹或R^{1a};
- [1356] Y是S或-CH=CH-;
- [1357] R¹独立地选自:
- [1358] CH₃,
- [1359] OCH₃,
- [1360] SCH₃,
- [1361] CHFCH₃,和
- [1362] CF₂CH₃;
- [1363] R^{1a}独立地选自:
- [1364] 氯,
- [1365] CH₃,和
- [1366] OCH₃,
- [1367] R²是H;
- [1368] X¹是CH;
- [1369] X²和X⁴是CH;
- [1370] X³是CR³;
- [1371] R³选自OCH₃、氟、和氯;

[1372] R^4 和 R^5 独立地选自H和 CH_3 ;

[1373]  是 5-元的杂芳基环,其选自噻唑和噁唑;

[1374] R^6 选自 $NR^{11}R^{12}$;和 C_1 - C_5 烷基,其被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、OH、羟基- C_1 - C_4 -烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷氧基- C_1 - C_4 烷氧基、二- C_1 - C_4 -烷基氨基苯基- C_1 - C_4 -烷基、(二- C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基)- C_1 - C_4 -烷基、二- C_1 - C_4 -烷基氨基、 C_3 - C_6 -环烷基、和 C_1 - C_4 烷基硫基的基团取代,或

[1375] R^6 是B-D-,其中D是单键;

[1376] B选自:

[1377] C_6 - C_{10} 芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、卤代- C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、卤代- C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、氰基、硝基、 $NR^{11}R^{12}$ 、OH、 C_1 - C_4 -烷基羰基氧基- C_1 - C_4 -烷基、羟基- C_1 - C_4 -烷基、 $COOR^{14}$ 、 SO_2R^{14} 、 $(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})$ $(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})$ $(C=O)OR^{14}$ 、 $N(R^{13})$ $(C=O)R^{14}$ 、 $NR^{13}S(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $O(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $O(C=O)OR^{14}$ 、 $O(C=O)R^{14}$ 、 $(C=O)OR^{14}$ 、和5~6元的杂芳基的基团取代,

[1378] 5至10元的杂芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、卤代- C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、卤代- C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、氰基、硝基、 $NR^{11}R^{12}$ 、OH、 C_1 - C_4 -烷基羰基氧基- C_1 - C_4 -烷基、羟基- C_1 - C_4 -烷基、 $COOR^{14}$ 、 SO_2R^{14} 、 $(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $SO_2NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})$ $(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $N(R^{13})$ $(C=O)OR^{14}$ 、 $N(R^{13})$ $(C=O)R^{14}$ 、 $NR^{13}S(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}SO_2R^{14}$ 、 $O(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 $O(C=O)OR^{14}$ 、 $O(C=O)R^{14}$ 、 $(C=O)OR^{14}$ 、5~6元的杂芳基、和 $(CH_2)_2$ 苯基的基团取代,

[1379] 4至10元的杂环基,其包含碳原子和1~2个额外的选自N、O、和S的杂原子,且被0~3个独立地选自以下的基团取代:卤素;氧代;- $(CHR^{13})_n^{1-}$ 5或6元的杂芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代; $NR^{13}S(O)R^{14}$; $NR^{13}SO_2R^{14}$;- $(CHR^{13})_n^{1-}$ 4至10元的杂环基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代;OH;羟基- C_1 - C_4 -烷基; C_1 - C_4 烷氧基;卤代- C_1 - C_4 烷氧基;二- C_1 - C_4 -烷基氨基- C_1 - C_4 -烷基; $NR_{11}R_{12}$;氰基; C_1 - C_4 烷基;卤代- C_1 - C_4 烷基; C_3 - C_6 环烷基; C_1 - C_4 烷氧基- C_1 - C_4 烷基; C_3 - C_6 环烷基- C_1 - C_4 烷基羰基; C_6 - C_{10} 芳基羰基; C_1 - C_4 烷基羰基氧基- C_1 - C_4 -烷基; $COOR^{14}$; SO_2R^{14} ; $(C=O)NR^{11}R^{12}$; $SO_2NR^{11}R^{12}$; $N(R^{13})$ $(C=O)NR^{11}R^{12}$; $N(R^{13})$ $(C=O)OR^{14}$; $N(R^{13})$ $(C=O)R^{14}$; $O(C=O)NR^{11}R^{12}$; $O(C=O)OR^{14}$; $O(C=O)R^{14}$; $(C=O)OR^{14}$;和 C_6 - C_{10} 芳基,其被0~3个独立地选自卤素、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基、环丙基、 C_1 - C_4 -烷氧基羰基、 $(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、 CF_3 、 OCF_3 、和 CF_2CH_3 的基团取代;和

[1380] C_3 - C_6 环烷基,其可含有不饱和度,且被0~3个独立地选自卤素、 CF_3 、 OCF_3 、5或6元的杂芳基、OH、氧代、羟基- C_1 - C_4 -烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 $COOH$ 、氧代、 C_1 - C_4 -烷氧基羰基、 $(C=O)NR^{11}R^{12}$ 、和 C_1 - C_4 烷基的基团取代;

[1381] R^{11} 和 R^{12} 在每次出现时独立地选自:

[1382] H,

[1383] C_1 - C_4 烷基,

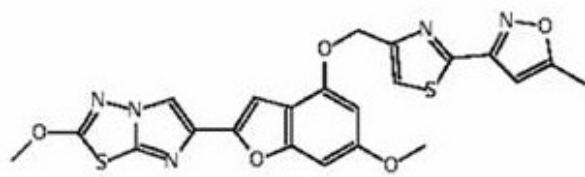
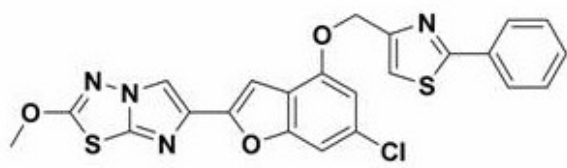
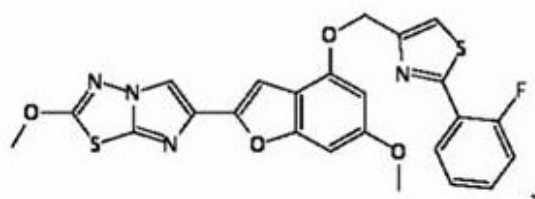
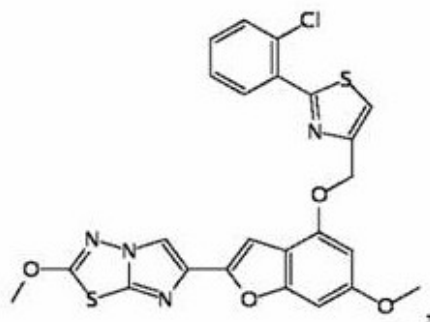
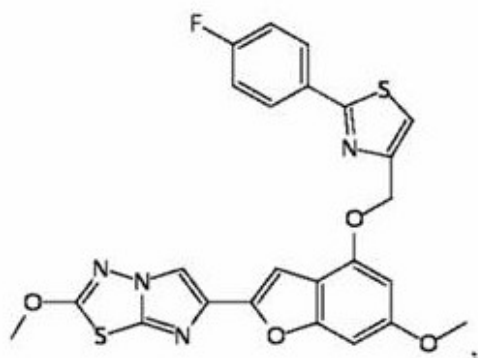
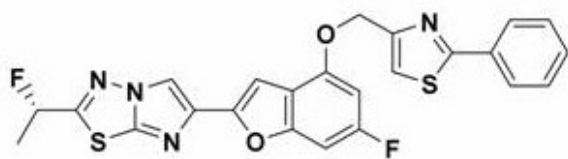
[1384] 卤代- C_1 - C_4 -烷基,

[1385] 二- C_1 - C_4 -烷基氨基- C_1 - C_4 -烷基,

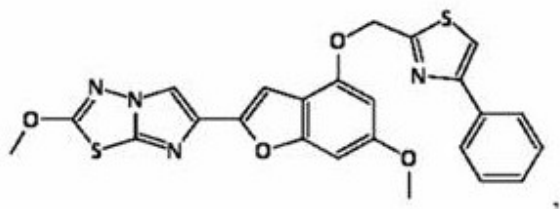
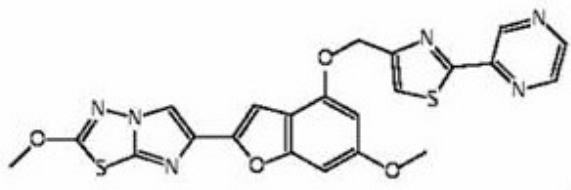
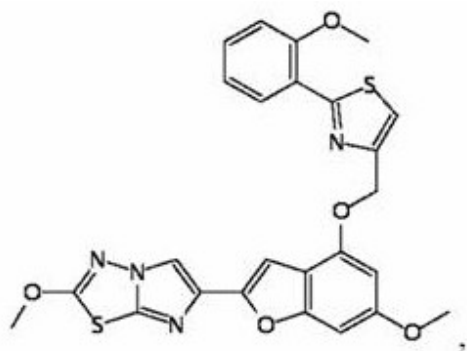
[1386] 二- C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基,

- [1387] 羟基-C₁-C₄-烷基,
- [1388] 氰基-C₁-C₄-烷基,
- [1389] C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基,
- [1390] C₁-C₄-烷氧基羰基-C₁-C₄-烷基,和
- [1391] C₁-C₄-烷氧基羰基;
- [1392] 替代选择地,R¹¹和R¹²,当连接至同一氮时,结合以形成 4至7元的杂环,其含有被0~2个独立地选自卤素、CF₃、CHF₂、OCF₃、OCHF₂、OCH₂F、OH、氧代、羟基-C₁-C₂-烷基、C₁-C₃烷基和C₁-C₃烷氧基的基团所取代的碳原子,和0~2个额外的选自N、NR¹³、O和S(O)_p的杂原子;
- [1393] R¹³在每次出现时独立地选自H、和C₁-C₃烷基;
- [1394] R¹⁴在每次出现时独立地选自H、和C₁-C₃烷基
- [1395] R⁷选自H;氟;氯;C₁-C₃烷基;羟基-C₁-C₃-烷基;和卤代-C₁-C₂-烷基,其含有1~5个卤素;
- [1396] n¹在每次出现时选自 0、1、2或3;和
- [1397] p在每次出现时选自0、1和2。
- [1398] 在再一种实施方案中,本发明提供化合物、其立体异构体、互变异构体、盐、溶剂合物或药物前体,其中所述化合物选自实施例,优选实施例3~318。
- [1399] 在又一种实施方案中,本发明提供化合物、其立体异构体、互变异构体、盐、溶剂合物或药物前体,其中所述化合物选自:

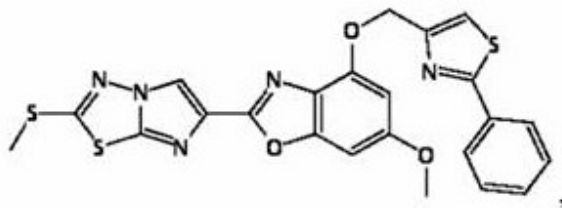
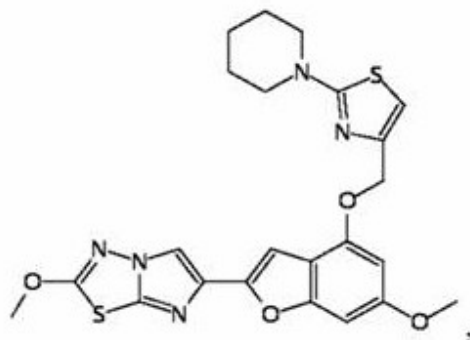
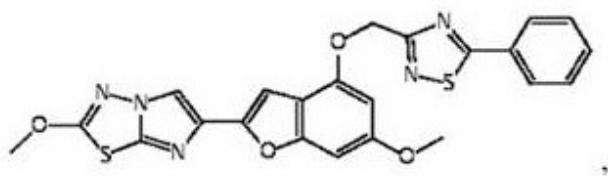
手性

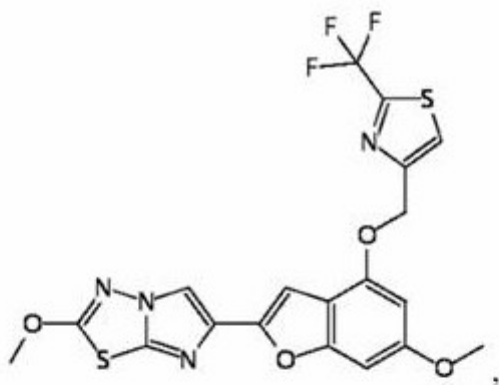


[1400]

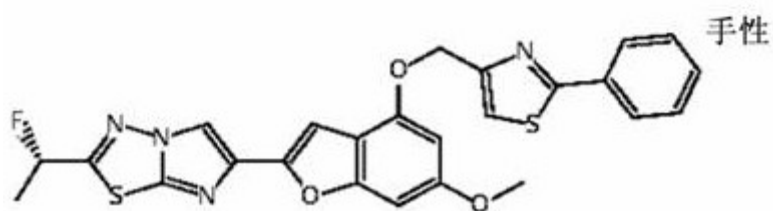
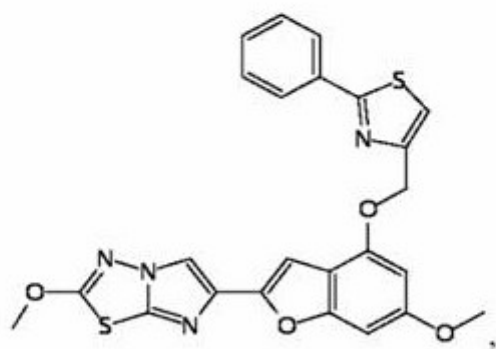
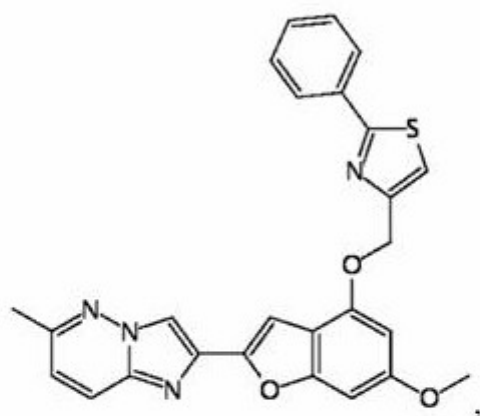


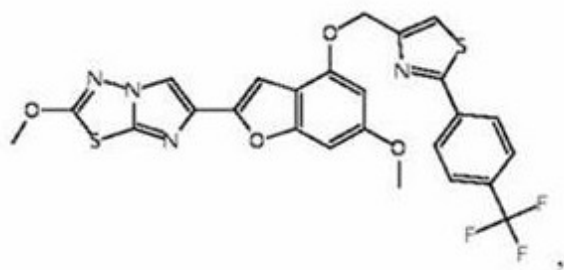
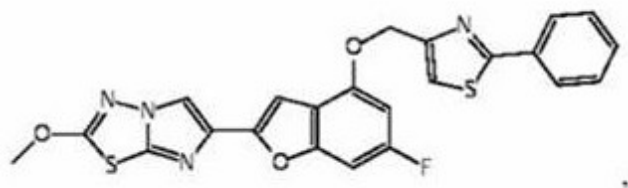
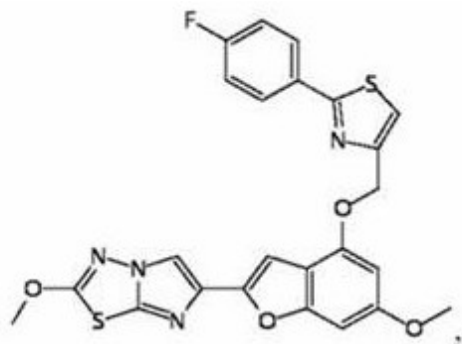
[1401]



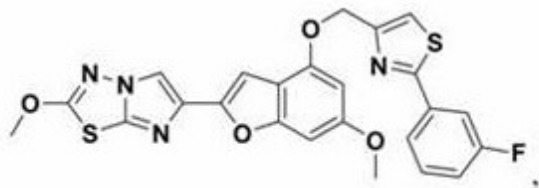
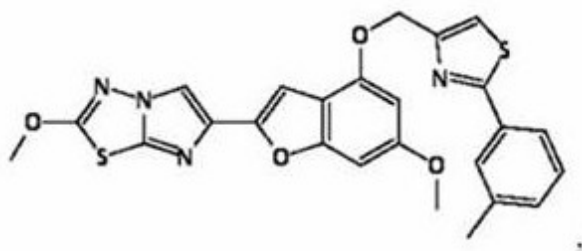
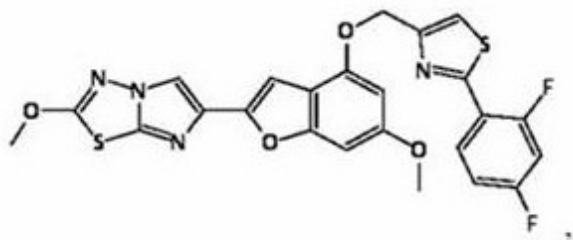


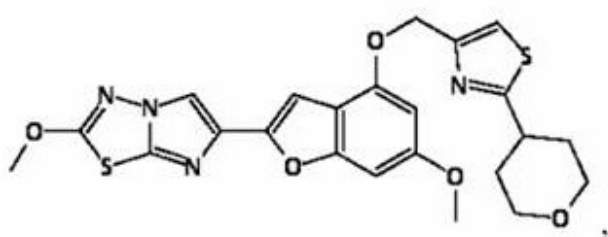
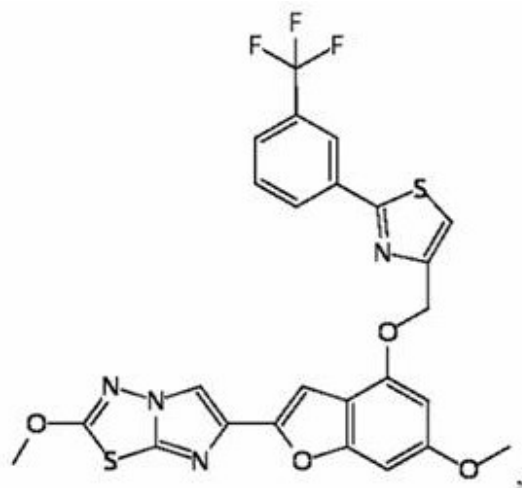
[1402]



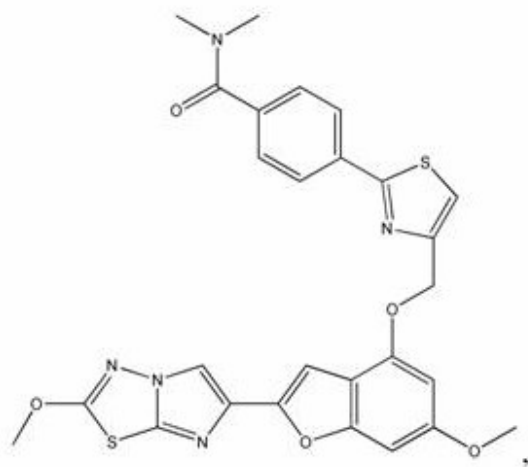
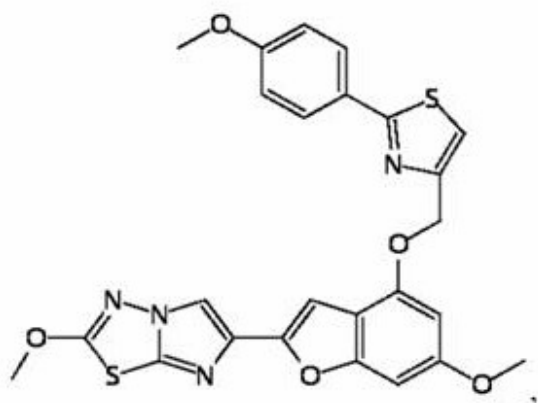


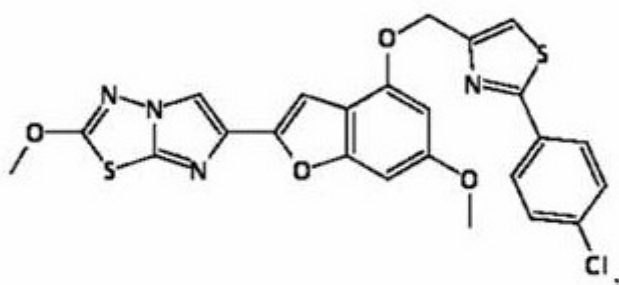
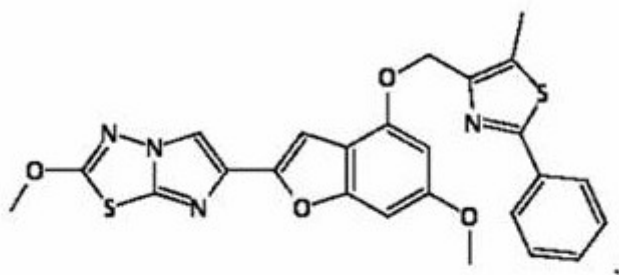
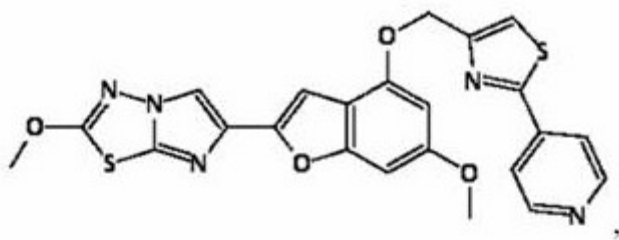
[1403]



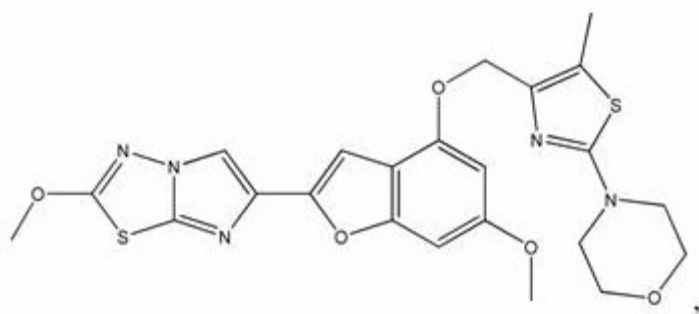
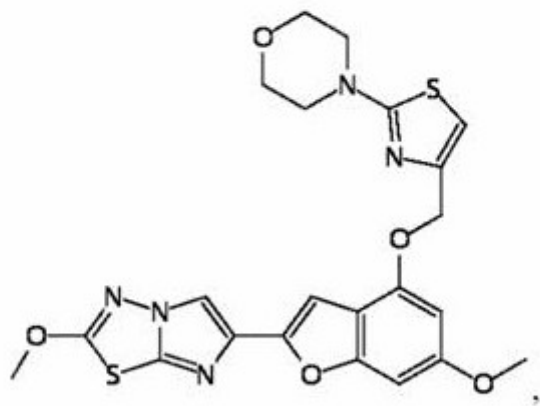


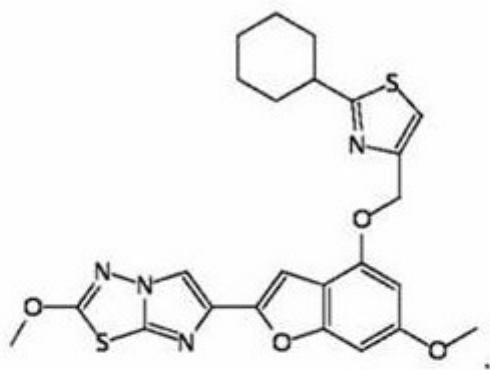
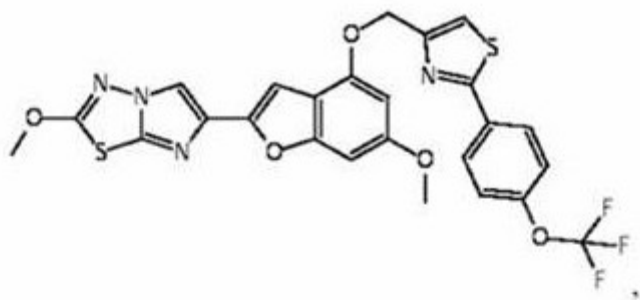
[1404]



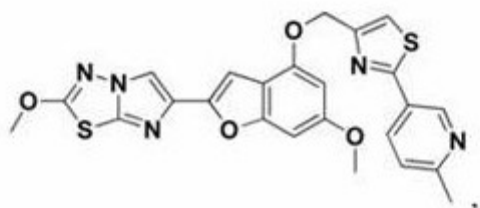
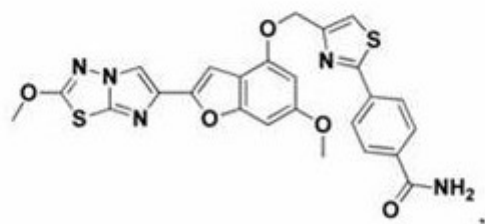
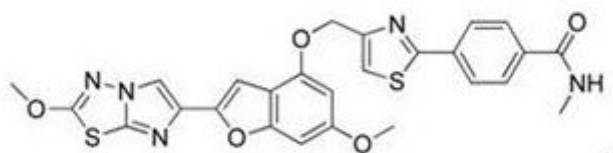
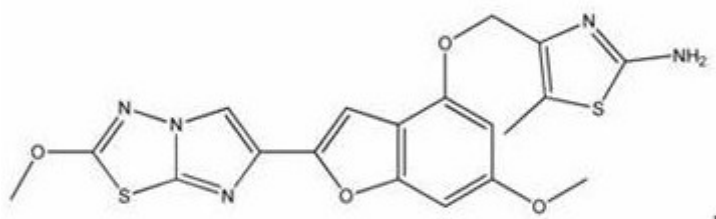


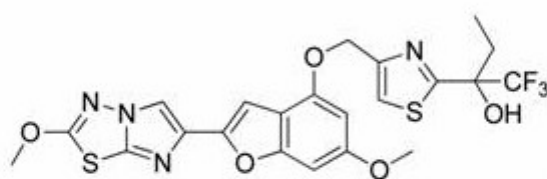
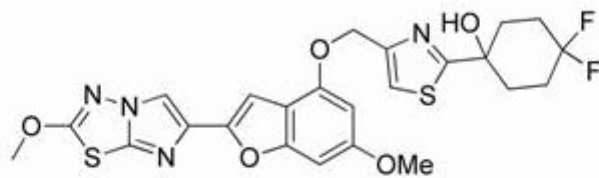
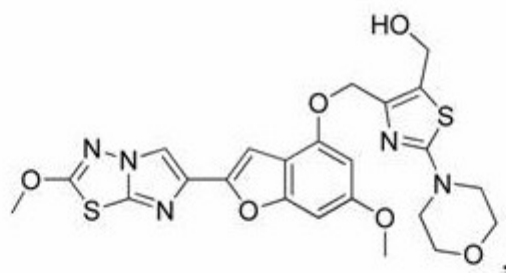
[1405]



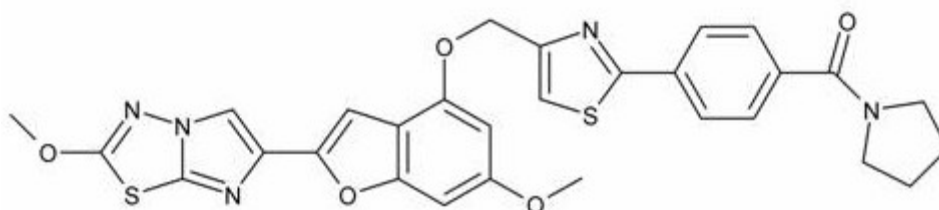
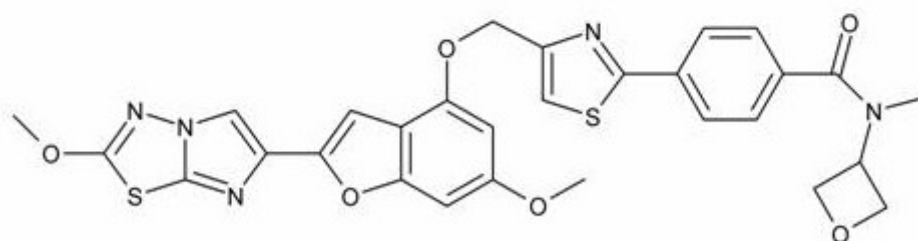
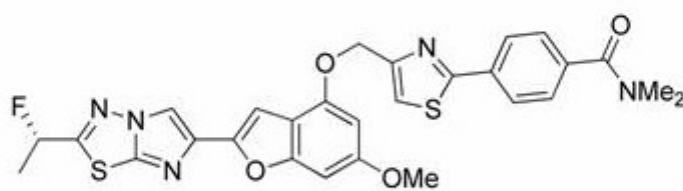


[1406]

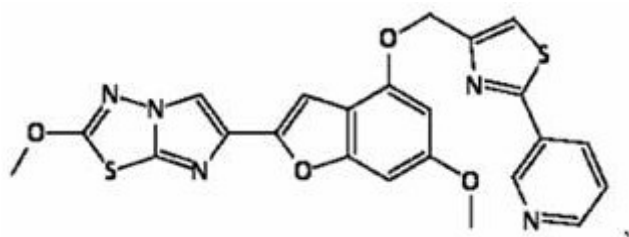




[1407]

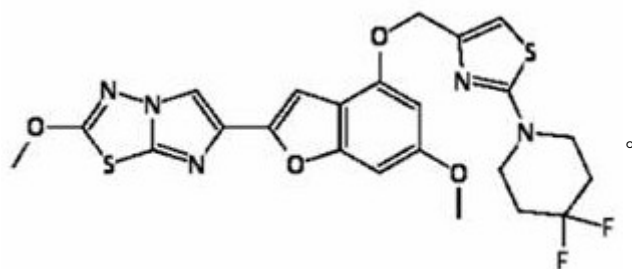


[1408]



和

[1409]



[1410] 优选地,本发明的PAR4化合物在FLIPR测定(在下文中描述)具有 IC_{50} 值为约10 μM ,优选为5 μM 或更小,更优选为500 nM或更小,更加优选为10 nM或更小。本发明化合物的活性数据在实施例F的表中给出。

[1411] 在一些实施方案中,本发明提供至少一种本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或药物前体酯。

[1412] 在一些实施方案中,本发明提供药物组合物,其包括药学上可接受的载体和单独或与另一种治疗剂组合的治疗有效量的式I、IA、IB、IC、ID、IE、或IF的化合物,优选为选自实施例之一的化合物,更优选实施例3~318的化合物,或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、药物前体酯、或溶剂合物。

[1413] 在一些实施方案中,本发明提供药物组合物,其进一步包括另外的治疗剂。在优选的实施方案中,本发明提供药物组合物,其中所述额外的治疗剂是抗血小板剂或其组合。优选地,抗血小板剂是P2Y₁₂受体拮抗剂和/或阿司匹林。优选地,P2Y₁₂拮抗剂是氯吡格雷、替卡格雷或普拉格雷。在另一优选的实施方案中,本发明提供药物组合物,其中所述额外的治疗剂是抗凝血剂或其组合。优选地,抗凝血剂是FXa抑制剂或凝血酶抑制剂。优选地,所述FXa抑制剂是阿哌沙班或利伐沙班。优选地,凝血酶抑制剂为达比加群。

[1414] 在一些实施方案中,本发明提供治疗或预防血栓栓塞性病症的方法,其包括给需要这种治疗或预防的受试者(例如,人)施用治疗有效量的至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或药物前体酯的步骤。

[1415] 在一些实施方案中,本发明提供治疗血栓栓塞性病症或一级或二级预防血栓栓塞性病症的方法,其包括给需要其的患者(例如,人)施用治疗有效量的式I、IA、IB、IC、ID、IE、或IF的化合物,优选为选自实施例之一的化合物,更优选实施例3~318的化合物,或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、药物前体酯、或溶剂合物的步骤,其中所述血栓栓塞性病症选自动脉心血管血栓栓塞性病症、静脉心血管血栓栓塞性病症、脑血管血栓栓塞性病症、和心脏腔室或外周循环中的血栓栓塞性病症。

[1416] 在一些实施方案中,本发明提供治疗血栓栓塞性病症或一级或二级预防血栓栓塞性病症的方法,其包括给需要其的患者(例如,人)施用治疗有效量的式I、IA、IB、IC、ID、IE、或IF的化合物,优选为选自实施例之一的化合物,更优选实施例3~318的化合物,或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、药物前体酯、或溶剂合物的步骤,其中所述血栓栓塞性病症选自急性冠状动脉综合征、不稳定型心绞痛、稳定型心绞痛、ST-升高的心肌梗死、非ST-抬高心肌梗死、心房纤维性颤动、心肌梗死、短暂性脑缺血发作、中风、动脉粥样硬化、外周动脉疾病、静脉血栓形成、深静脉血栓形成、血栓性静脉炎、动脉栓塞、冠状动脉血栓形成、脑动脉血栓形成、脑栓塞、肾栓塞、肺栓塞、癌症相关的血栓形成、和因医疗植入物、装置和其中血液暴露于人工表面以促进血栓形成的操作程序所引起的血栓形成。

[1417] 在一些实施方案中,本发明提供治疗血栓栓塞性病症或一级或二级预防血栓栓塞性病症的方法,其包括给需要其的患者(例如,人)施用治疗有效量的式I、IA、IB、IC、ID、IE、或IF的化合物,优选为选自实施例之一的化合物,更优选实施例3~318的化合物,或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、药物前体酯、或溶剂合物的步骤,其中所述血栓栓塞性病症选自急性冠状动脉综合征、不稳定型心绞痛、稳定型心绞痛、ST-升高的心肌梗死、和非ST-抬高心肌梗死。

[1418] 在一些实施方案中,本发明提供治疗血栓栓塞性病症或一级或二级预防血栓栓塞性病症的方法,其包括给需要其的患者(例如,人)施用治疗有效量的式I、IA、IB、IC、ID、IE、或IF的化合物,优选为选自实施例之一的化合物,更优选实施例3~318的化合物,或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、药物前体酯、或溶剂合物的步骤,其中所述血栓栓塞性病症选自短暂性脑缺血发作和中风。

[1419] 在一些实施方案中,本发明提供治疗血栓栓塞性病症或一级或二级预防血栓栓塞性病症的方法,其包括给需要其的患者(例如,人)施用治疗有效量的式I、IA、IB、IC、ID、IE、或IF的化合物,优选为选自实施例之一的化合物,更优选实施例3~318的化合物,或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、药物前体酯、或溶剂合物的步骤,其中所述血栓栓塞性病症是外周动脉疾病。

[1420] 在一些实施方案中,本发明包括如上所述的方法,其中所述血栓栓塞性病症选自不稳定型心绞痛、急性冠状动脉综合征、心房纤维性颤动、首次心肌梗死、复发性心肌梗死、缺血性猝死、短暂性脑缺血发作、中风、动脉粥样硬化、外周闭塞性动脉病、静脉血栓形成、深静脉血栓形成、血栓性静脉炎、动脉栓塞、冠状动脉血栓形成、脑动脉血栓形成、脑栓塞、肾栓塞、肺栓塞、和因医疗植入物、装置和其中血液暴露于人工表面以促进血栓形成的操作程序所引起的血栓形成。

[1421] 在一些实施方案中,本发明包括抑制或预防血小板聚集的方法,其包括给需要其的受试者(诸如人)施用治疗有效量的PAR4拮抗剂的步骤,所述PAR4拮抗剂为本发明的式I、IA、IB、IC、ID、IE、或IF的化合物,优选为选自实施例之一的化合物,更优选实施例3~318的化合物。

[1422] 本发明的其它实施方案

[1423] 在一些实施方案中,本发明提供用于制备本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或药物前体酯的方法。

[1424] 在一些实施方案中,本发明提供用于制备本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或药物前体酯的中间体。

[1425] 在一些实施方案中,本发明提供治疗或预防血栓栓塞性病症的方法,其涉及给需要其的受试者(例如人)施用治疗有效量的化合物,所述化合物结合PAR4(诸如本发明式I的化合物)和抑制PAR4裂解和/或信令,其中所述受试者具有双重的PAR1/PAR4血小板受体库。

[1426] 在一些实施方案中,本发明提供本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或药物前体酯,其在用于治疗或预防血栓栓塞性病症的疗法中应用。

[1427] 在一些实施方案中,本发明还提供本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或药物前体酯在制备用于治疗或预防血栓栓塞性病症的药物

中应用。

[1428] 本发明可以以其他特定形式来体现而不脱离其精神或本质属性。本发明涵盖本文所指出的本发明优选方面的所有组合。应当理解,本发明任何和所有的实施方案可以结合任何其他一种或多种实施方案来描述额外的实施方案。还应当理解,

[1429] 这些实施方案的各单个元素是其自身独立的实施方案。此外,一种实施方案的任何元素意在与任何实施方案的任何和所有的其他元素相结合来描述额外的实施方案。

[1430] 化学

[1431] 本发明的化合物可具有一个或多个不对称中心。除非另有说明,本发明化合物的所有手性(对映异构体和非对映异构体)和外消旋形式都包括在本发明中。烯烃、C = N双键等的许多几何异构体也可存在于本化合物中,且所有这些稳定的异构体均涵盖在本发明中。本发明化合物的顺式和反式几何异构体均得以描述,并且可以被分离为异构体的混合物或为单独的异构体形式。本发明化合物可被分离为光学活性的或外消旋的形式。本领域公知如何制备光学活性形式,诸如通过外消旋形式的拆分或通过光学活性起始物质的合成。除非具体指出特定的立体化学或异构体形式,否则旨在包括一种结构的所有手性(对映异构体和非对映异构体)和外消旋形式和所有几何异构体形式。当没有具体提及化合物(或不对称碳原子)的构型(顺式、反式或R或S)时,则旨在包括任何一种异构体或一种以上异构体的混合物。制备方法可使用外消旋体、对映异构体或非对映异构体作为起始物质。用于制备本发明化合物的所有方法和在其中制成的中间体都被认为是本发明的一部分。当制备对映异构体或非对映异构体产物时,可通过常规方法例如通过色谱法或分级结晶来分离。本发明的化合物及其盐,可以存在多种互变异构形式,其中氢原子转移到分子的其它部分,并因此该分子的原子之间的化学键重排。应当理解,所有互变异构形式,只要它们可以存在,也包括在本发明范围内。

[1432] 本发明的化合物的分子量优选小于每摩尔约800 g。

[1433] 本文所用的术语“烷基”或“亚烷基”,单独或作为另一基团的一部分,旨在包括具有1至10个碳或指定数目的碳原子的支链和直链饱和脂族烃基。例如,“C₁₋₁₀烷基”(或亚烷基),旨在包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、和C₁₀烷基。此外,例如,“C₁-C₆烷基”表示具有1至6个碳原子的烷基。烷基可以是未取代的或是其至少一个氢被替换为不同化学基团而取代的。实例的烷基包括但不限于甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如正丙基和异丙基)、丁基(例如正丁基、异丁基、叔丁基)、和戊基(例如正戊基、异戊基、新戊基),及其链状异构体等,以及这些基团可任选包括1至4个取代基,所述取代基诸如卤素(如F、Br、Cl、或I)、或CF₃、烷基、烷氧基、芳基、芳基氧基、芳基(芳基)或二芳基、芳基烷基、芳基烷基氧基、烯基、环烷基、环烷基烷基、环烷基烷基氧基、氨基、羟基、羟基烷基、酰基、杂芳基、杂芳基氧基、杂芳基烷基、杂芳基烷氧基、芳基氧基烷基、烷基硫基、芳基烷基硫基、芳基氧基芳基、烷基酰氨基、烷基酰基氨基、芳基羰基氨基、硝基、氰基、巯基、卤代烷基、三卤代烷基、和/或烷基硫基、以及(=O)、OR_a、SR_a、(=S)、-NR_aR_b、-N(烷基)₃⁺、-NR_aSO₂、-NR_aSO₂R_c、-SO₂R_c-SO₂NR_aR_b、-SO₂NR_aC(=O)R_b、SO₃H、-PO(OH)₂、-C(=O)R_a、-CO₂R_a、-C(=O)NR_aR_b、-C(=O)(C₁-C₄亚烷基)NR_aR_b、-C(=O)NR_a(SO₂)R_b、-CO₂(C₁-C₄亚烷基)NR_aR_b、-NR_aC(=O)R_b、-NR_aCO₂R_b、-NR_a(C₁-C₄亚烷基)CO₂R_b、=N-OH、=N-O-烷基,其中R_a和R_b是相同或不同的,且独立地选自氢、烷基、烯基、CO₂H、CO₂(烷基)、C₃-C₇环烷基、苯基、苄基、苄基乙基、萘基、4至7元杂环基、或5至6元杂芳基,或当连接于同一氮原子

时可结合以形成杂环基或杂芳基,和 R_c 选自与 R_a 和 R_b 相同的基团,但不为氢。每个不为氢的基团 R_a 和 R_b ,以及每个 R_c 基团任选具有至多达三个进一步在 R_a 、 R_b 、和/或 R_c 的任何可用的碳或氮原子上连接的取代基,所述取代基是相同或不同的,且独立地选自(C_1 - C_6)烷基、(C_2 - C_6)烯基、羟基、卤素、氰基、硝基、 CF_3 、 O (C_1 - C_6 烷基)、 OCF_3 、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)$ (C_1 - C_6 烷基)、 CO_2H 、 CO_2 (C_1 - C_6 烷基)、 $NHCO_2$ (C_1 - C_6 烷基)、 $-S$ (C_1 - C_6 烷基)、 $-NH_2$ 、 NH (C_1 - C_6 烷基)、 N (C_1 - C_6 烷基) $_2$ 、 $N(CH_3)_3^+$ 、 SO_2 (C_1 - C_6 烷基)、 $C(=O)$ (C_1 - C_4 亚烷基) NH_2 、 $C(=O)$ (C_1 - C_4 亚烷基) NH (烷基)、 $C(=O)$ (C_1 - C_4 亚烷基) N (C_1 - C_4 烷基) $_2$ 、 C_3 - C_7 环烷基、苯基、苄基、苄基乙基、苄基氧基、苄基氧基、萘基、4至7元杂环基、或5至6元杂芳基。当取代的烷基被芳基、杂环基、环烷基、或杂芳基取代时,所述环状系统如下定义,并因此可具有0、1、2、或3个也如下定义的取代基。

[1434] “烯基”或“亚烯基”,单独或作为另一基团的一部分,旨在包括直链或支链构型的烃链并具有一个或多个碳-碳双键,其可出现在沿链的任何稳定点。例如,“ C_{2-6} 烯基”(或亚烯基)旨在包括 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、和 C_6 烯基。烯基的实例包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、2-甲基-2-丙烯基、和4-甲基-3-戊烯基,并且其可以任选被1至4个取代基取代,所述取代基即卤素、卤代烷基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、环烷基、氨基、羟基、杂芳基、环杂烷基、烷酰基氨基、烷基酰氨基、芳基羰基-氨基、硝基、氰基、巯基和/或烷基硫基。

[1435] “炔基”或“亚炔基”,单独或作为另一基团的一部分,旨在包括直链或支链构型的烃链并具有一个或多个碳-碳叁键,其可出现在沿链的任何稳定点。例如,“ C_{2-6} 炔基”(或亚炔基)旨在包括 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、和 C_6 炔基;例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、和己炔基,并且其可以任选被1至4个取代基取代,所述取代基即卤素、卤代烷基、烷基、烷氧基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、环烷基、氨基、杂芳基、环杂烷基、羟基、烷酰基氨基、烷基酰氨基、芳基羰基氨基、硝基、氰基、巯基和/或烷基硫基。

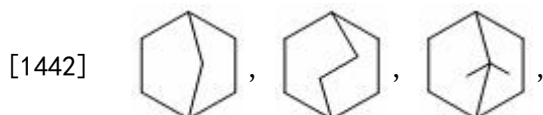
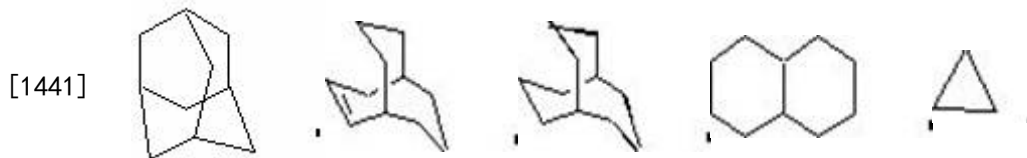
[1436] 术语“烷氧基”或“烷基氧基”,单独或作为另一基团的一部分,是指- O -烷基,其中烷基如上所定义。“ C_{1-6} 烷氧基”(或烷基氧基)旨在包括 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、和 C_6 烷氧基。实例的烷氧基包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基和异丙氧基)、和叔丁氧基。类似地,“烷基硫基”或“硫基烷基”,单独或作为另一基团的一部分,表示通过硫桥连接的如上定义的具有指定碳原子数目的烷基或烷氧基;例如甲基-S-和乙基-S-。

[1437] “卤代”或“卤素”,单独或作为另一基团的一部分,包括氟、氯、溴、和碘。

[1438] “卤代烷基”旨在包括具有指定碳原子数目的支链和直链饱和脂族烃基,其被1至7个卤素,优选1至4个卤素,优选F和/或Cl取代。卤代烷基的实例包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基、五氯乙基、1,1-二氟乙基、1-氟乙基、2,2,2-三氟乙基、七氟丙基、和七氯丙基。卤代烷基的实例还包括“氟代烷基”,其旨在包括具有指定碳原子数目的支链和直链饱和脂族烃基,其被1至7个氟原子,优选1至4个氟原子取代。

[1439] “卤代- C_1 - C_2 -烷氧基”或“卤代烷基氧基”表示通过氧桥连接的如上定义的具有指定碳原子数目的卤代烷基。例如“ C_{1-6} 卤代烷氧基”旨在包括 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、和 C_6 卤代烷氧基。卤代烷氧基的实例包括但不限于三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、和五氟乙氧基等。类似地,“卤代烷基硫基”或“硫基卤代烷氧基”表示通过硫桥连接的如上定义的具有指定碳原子数目的卤代烷基;例如三氟甲基-S-、和五氟乙基-S-。

[1440] 除非另有说明,本文单独或作为另一基团的一部分所用的术语“环烷基”包括饱和或部分不饱和(包含1或2个双键)的含有1至3个环的环烷基,包括单环烷基、二环的烷基(或二环烷基)、和三环烷基,其包含总数3至10个形成环的碳(C_3 - C_{10} 环烷基),且其可与1或2个如关于芳基所述的芳环稠合,其包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环癸基、环十二烷基、环己烯基、降冰片基(norbornyl)、



[1443] 其任何基团可任选被1至4个取代基取代,所述取代基例如卤素、烷基、烷氧基、羟基、芳基、芳基氧基、芳基烷基、环烷基、烷基酰氨基、烷酰基氨基、氧代、酰基、芳基羰基氨基、氨基、硝基、氰基、巯基、和/或烷基巯基,和/或任何的关于烷基的取代基,以及这些包括2个自由键并因此为连接作用的基团。

[1444] 如本文所用的“碳环”或“碳环残基”旨在指任何稳定的3-、4-、5-、6-、或7-元的单环或二环或7-、8-、9-、10-、11-、12-、或13-元的双环或三环,其任一可以是饱和的、部分不饱和的、不饱和的或芳族的。这样的碳环的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环丁烯基、环戊基、环戊烯基、环己基、环庚烯基、环庚基、环庚烯基、金刚烷基、环辛基、环辛烯基、环辛二烯基、[3.3.0]二环辛烷、[4.3.0]二环壬烷、[4.4.0]二环癸烷、[2.2.2]二环辛烷、茛基、苯基、萘基、茛满基、金刚烷基、蒽基、和四氢萘基(萘满)。如上所示,桥环也包括在碳环的定义中(例如,[2.2.2]二环辛烷)。除非另有说明,优选的碳环是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基和茛满基。当使用术语“碳环”时,其旨在包括“芳基”。当一个或多个碳原子连接两个不相邻的碳原子时,产生桥连的环。优选的桥是一个或两个碳原子。应注意,桥通常将单环转化为三环。当环被桥连时,关于该环上所述的取代基也可存在于桥上。

[1445] “芳基”是指单环或多环的芳族烃,包括例如苯基、萘基和菲基(phenanthranyl)。芳基基团是众所周知的并且描述在例如 Lewis, R.J., 编, *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 第13版, John Wiley & Sons, Inc., New York (1997)中。“ C_{6-10} 芳基”是指苯基和萘基。除非另有说明,“芳基”、“ C_{6-10} 芳基”或“芳族残基”可以是未取代的或被1~3个选自OH、 OC_1-C_3 烷氧基、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、 NH_2 、 $N(CH_3)H$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 $C(=O)CH_3$ 、 SCH_3 、 $S(=O)CH_3$ 、 $S(=O)_2CH_3$ 、 C_1-C_3 烷基、 CO_2H 、和 CO_2CH_3 的基团取代。

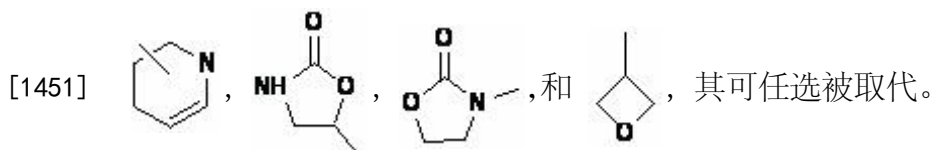
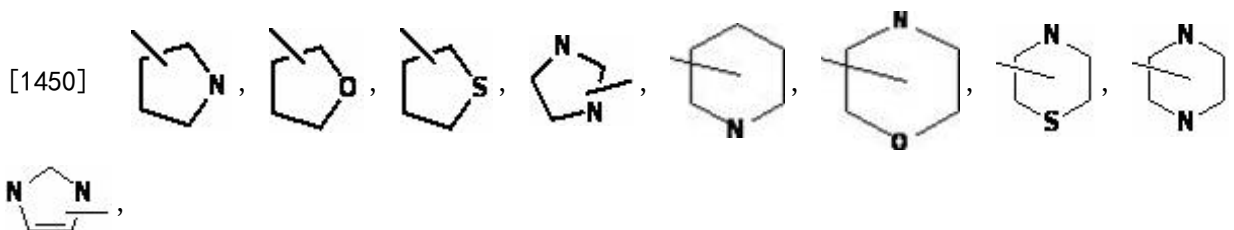
[1446] 本文所用的术语“杂环”、“杂环基”或“杂环的”基团旨在指稳定的4元至14元单环、二环或三环的杂环,其是饱和的或部分不饱和的且其由碳原子和1、2、3、或4个独立地选自N、NH、O和S的杂原子组成,并包括其中任何上述定义的杂环与苯环稠合的任何双环基团。氮和硫杂原子可任选被氧化(即, $N \rightarrow O$ 和 $S(O)_p$, 其中p是0、1或2)。氮原子可以是取代或未取代的(即,N或NR,其中R为H或另一种取代基,如所定义)。该杂环可以在产生稳定结构的任何杂原子或碳原子上被连接至其侧基(pendant group)。只要得到的化合物是稳定的,本文所描述的杂环可任选在碳或氮原子上被1至3个选自OH、 OC_1-C_3 烷氧基、Cl、F、Br、I、CN、 NO_2 、

NH_2 、 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{H}$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 CF_3 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 $=\text{O}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 SCH_3 、 $\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 CO_2H 和 CO_2CH_3 的基团取代。杂环上的氮可任选被季铵化。优选的是,当杂环上的S和O原子的总数超过1时,则这些杂原子彼此不相邻。优选的是,杂环上的S和O原子的总数不超过1。螺环和桥环也包括在杂环的定义中。当一个或多个原子(即,C、O、N、或S)连接两个不相邻的碳或氮原子时,产生桥连的环。桥环的实例包括但不限于一个碳原子、两个碳原子、一个氮原子、两个氮原子、和碳-氮基团。应注意,桥通常将单环转化为三环。当环被桥连时,关于该环上所述的取代基也可存在于桥上。当使用术语“杂环”时,其旨在不包括杂芳基。

[1447] 示例性的单环杂环基团包括氮杂环丁烷基、吡咯烷基、氧杂环丁烷基、咪唑啉基、噁唑烷基、异噁唑啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基(isothiazolidinyl)、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代氮杂萘基(2-oxoazepinyl)、氮杂萘基、4-哌啶酮基、四氢吡喃基、吗啉基、硫杂吗啉基(thiamorpholinyl)、硫杂吗啉基亚砷、硫杂吗啉基砷、1,3-二氧戊环、和四氢-1,1-二氧代噻吩基等。

[1448] 示例性的二环杂环基团包括奎宁环基。

[1449] 优选的杂环基团包括



[1452] 本文所用的术语“芳族杂环基”或“杂芳基”旨在指稳定的单环和多环的芳族烃,其包括至少一个杂原子环成员,如硫、氧或氮。杂芳基包括但不限于吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、呋喃基、噻吩基、异噻吩基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、吡唑基、吡咯甲基(pyrrolyl)、噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、异噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、1,2,4-噻二唑基、异噻唑基、嘌呤基、呋唑基、苯并咪唑基、二氢吡唑基、苯并二氧戊环基(benzodioxolanyl)、和苯并二噁烷(benzodioxane)。杂芳基是未取代的或被1~3个选自 OH 、 $\text{OC}_1\text{-C}_3$ 烷氧基、 Cl 、 F 、 Br 、 I 、 CN 、 NO_2 、 NH_2 、 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{H}$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 CF_3 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 $=\text{O}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 SCH_3 、 $\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基、 CO_2H 和 CO_2CH_3 的基团取代。氮原子是取代或未取代的(即, N 或 NR ,其中 R 为 H 或另一种取代基,如所定义)。氮和硫杂原子可任选被氧化(即, $\text{N}\rightarrow\text{O}$ 和 $\text{S}(\text{O})_p$,其中 p 是0、1或2)。桥环也包括在杂芳基的定义中。当一个或多个原子(即,C、O、N、或S)连接两个不相邻的碳或氮原子时,产生桥连的环。桥环的实例包括但不限于一个碳原子、两个碳原子、一个氮原子、两个氮原子、和碳-氮基团。应注意,桥通常将单环转化为三环。当环被桥连时,关于该环上所述的取代基也可存在于桥上。

[1453] 优选的杂芳基包括

所要求保护的氮原子被认为是涵盖所示的氮及其N-氧化物(N→O)的衍生物。在本发明化合物具有季碳原子的情形中,这些可替换为硅原子,条件是它们不形成Si-N或Si-O键。

[1467] 当任何变量在化合物的任何成分或式中出现多于一次时,其在每次出现时的定义独立于其所有其它出现时的定义。因此,例如,如果基团被示为用 0~3个R^{3a}取代,则所述基团可任选地被至多3个R^{3a}基团取代,且每次出现的R^{3a}独立地选自R^{3a}的定义。此外,取代基和/或变量的组合是允许的,只要这样的组合产生稳定的化合物。

[1468] 当接至取代基的键被示为与连接环中两个原子的键交叉时,则该取代基可以键合到环的任何原子上。当列出取代基而未指示其中该取代基键合到给出式的化合物的其余部分的原子时,则该取代基可通过所述取代基的任何原子键合。取代基和/或变量的组合是允许的,只要这样的组合产生稳定的化合物。

[1469] 本文所用短语“药学上可接受的”是指那些化合物、物质、组合物、和/或剂型在合理的医学判断的范围内适合用于接触人类与动物的组织,而没有过度的毒性、刺激性、变应性反应、和/或其它问题或并发症,且与合理的利益/风险比相称。

[1470] 本文所用的“药学上可接受的盐”是指所公开化合物的衍生物,其中母体化合物通过制备其酸或碱盐而被修饰。药学上可接受的盐的实例包括但不限于碱性基团如胺的矿物酸盐或有机酸盐;和酸性基团如羧酸的碱盐或有机盐。药学上可接受的盐包括例如由无毒无机酸或有机酸所形成的母体化合物的常规无毒的盐或季铵盐。例如,这样的常规无毒盐包括由无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸和硝酸衍生的那些盐;以及由有机酸如乙酸、丙酸、琥珀酸、羟基乙酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、双羧萘酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸、和羟乙磺酸等制得的盐。

[1471] 本发明药学上可接受的盐可以通过常规的化学方法由含有碱性或酸性基团的母体化合物来合成。通常,这样的盐可以通过将游离酸或碱形式的这些化合物与化学计量的合适的碱或酸在水中、或在有机溶剂中、或在这两者混合物中反应来制得;通常,非水介质如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈是优选的。合适盐的列表见于Allen, L.V., Jr., 编, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第22版, Pharmaceutical Press, London, UK (2012), 其公开的内容在此引入作为参考。

[1472] 此外,式I的化合物可具有前体药物的形式。将在体内转化以提供生物活性剂(即式I的化合物)的任何化合物是本发明范围和精神内的前体药物。各种形式的前体药物是本领域公知的。这样的前体药物衍生物的实例,参见:

[1473] a) Bundgaard, H., 编, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985), 和 Widder, K.等人编, *Methods in Enzymology*, 112:309-396, Academic Press (1985);

[1474] b) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs", Krosgaard-Larsen, P.等人编, *A Textbook of Drug Design and Development*, pp. 113-191, Harwood Academic Publishers (1991);

[1475] c) Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8:1-38 (1992);

[1476] d) Bundgaard, H.等人, *J. Pharm. Sci.*, 77:285 (1988);

[1477] e) Kakeya, N.等人, *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984); 和

[1478] f) Rautio, J (编辑). *Prodrugs and Targeted Delivery (Methods and*

Principles in Medicinal Chemistry), Vol 47, Wiley-VCH, 2011。

[1479] 前体药物的制备是本领域熟知的且描述在例如 King, F.D., 编, *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (第2版, 翻印 (2006)); Testa, B. 等人, *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA和Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003); Wermuth, C.G., 编, *The Practice of Medicinal Chemistry*, 第三版, Academic Press, San Diego, CA (2008)。

[1480] 本文还提供本发明同位素标记的化合物, 即, 其中一个或多个所述的原子被该原子的同位素替代 (例如, ^{12}C 被 ^{13}C 或被 ^{14}C 替代; 和氢的同位素包括氘和氚)。这样的化合物具有多种潜在用途, 例如, 在确定潜在药物化合物结合靶蛋白质或受体的能力中作为标准品和试剂, 或在体内或体外用于与生物受体结合的本发明化合物的成像。

[1481] 本发明的化合物在其制备后优选进行分离和纯化, 以获得包含按重量计等于或大于98%、优选99%量的本发明化合物的成分 (“基本上纯化”), 其然后如本文所述使用或配制。这样的 “基本上纯化” 化合物也被本文考虑作为本发明的一部分。

[1482] “稳定的化合物” 和 “稳定的结构” 意在表明化合物在从反应混合物中分离至有用程度和制成有效治疗剂时能足够稳固地生存。优选地, 本发明的化合物不含有N-卤素、S(O)₂H、或S(O)H基团。

[1483] 术语 “溶剂合物” 是指本发明化合物与无论是有机或无机的一个或多个溶剂分子的物理缔合。这种物理缔合包括氢键。在一些情况中, 溶剂合物能够被分离, 例如当一个或多个溶剂分子掺入结晶固体的晶格中时。“溶剂合物” 包括溶液相和可分离的溶剂合物。示例性的溶剂合物包括但不限于水合物、乙醇合物、甲醇合物、和异丙醇合物。溶剂化的方法是本领域普遍已知的。

[1484] 本文所用的缩写定义如下: “1 x” 表示一次, “2 x” 表示两次, “3 x” 表示三次, “°C” 表示摄氏度, “eq” 表示当量或多个当量, “g” 表示克, “mg” 表示毫克, “L” 表示升, “mL” 表示毫升, “μL” 表示微升, “N” 表示当量 (normal) 浓度, “M” 表示摩尔浓度, “mmol” 表示毫摩尔, “min” 表示分钟, “h” 表示小时, “rt” 表示室温, “RT” 表示保留时间, “atm” 表示大气压, “psi” 表示磅/每平方英寸, “conc.” 表示浓, “sat” 或 “sat’d” 表示饱和, “MW” 表示分子量, “mp” 表示熔点, “MS” 或 “Mass Spec” 表示质谱, “ESI” 表示电喷雾电离质谱, “HR” 表示高分辨率, “HRMS” 表示高分辨率质谱, “LCMS” 表示液相色谱质谱, “HPLC” 表示高压液相色谱, “RP HPLC” 表示反相HPLC, “TLC” 表示薄层色谱, “SM” 表示起始物质, “NMR” 表示核磁共振波谱, “¹H” 表示质子, “δ” 表示delta, “s” 表示单重峰, “d” 表示双重峰, “t” 表示三重峰, “q” 表示四重峰, “m” 表示多重峰, “br” 表示宽峰, “Hz” 表示赫兹, 和 “tlc” 表示薄层色谱。“α”、“β”、“R”、“S”、“E”、和 “Z” 是本领域技术人员所熟知的立体化学的称号。

[1485]

Me	甲基
Et	乙基
Pr	丙基
i-Pr	异丙基
Bu	丁基
i-Bu	异丁基
t-Bu	叔丁基
Ph	苯基
Bn	苄基

AcOH	乙酸
MeOH	甲醇
EtOH	乙醇
EtOAc	乙酸乙酯
Et ₂ O	二乙醚
<i>i</i> -PrOH或IPA	异丙醇
HOAc	乙酸
BOP试剂	苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐
BBr ₃	三溴化硼
Boc	叔丁氧基羰基
cDNA	互补DNA
CDCl ₃	氘代氯仿
CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷
CH ₃ CN	乙腈
ACN	乙腈
DABCO	1,4-二氮杂二环 [2.2.2] 辛烷
DCE	1,2二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
DCC	二环己基碳二亚胺
DIAD	偶氮二甲酸二异丙酯
DIEA或DIPEA	<i>N,N</i> -二异丙基乙胺
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	二甲基甲酰胺
DMAP	<i>N,N</i> -二甲基氨基吡啶
DMSO	二甲基亚砷
DPPA	二苯基磷酰基叠氮化物
EDC (或EDC·HCl) 或 EDCI (或EDCI·HCl) 或 EDAC	3-乙基-3'-(二甲基氨基) 丙基-碳二亚胺盐酸盐 或1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐
EDTA	乙二胺四乙酸
HATU	0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)- <i>N,N,N',N'</i> -四甲基脲鎓六氟磷酸盐(tetramethyluronium hexafluorophosphate)
HCl	盐酸
HEPES	4-(2-羟基乙基)哌嗪(piperazine)-1-乙烷磺酸
Hex	己烷
HOBt 或 HOBt	1-羟基苯并三唑-1-水合物
Hunig's 碱	<i>N,N</i> -二异丙基乙基胺
LAH	氢化铝锂
LDA	二异丙基氨基锂
LiHMDS	二(三甲基硅烷基)氨基锂
mCPBA 或 m-CPBA	间-氯过苯甲酸
NMM	<i>N</i> -甲基吗啉
Pd/C	钯/碳
PPA	聚磷酸
PS	聚苯乙烯
PXPd2	双[二-叔丁基氯化磷(phosphinous chloride)-KP]二-间氯二氯二钯
PyBOP	(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷基磷(tripyrrolidinophosphonium)六氟磷酸盐
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TRIS	三(羟基甲基)氨基甲烷
KOAc	乙酸钾
K ₃ PO ₄	磷酸钾
MgSO ₄	硫酸镁
NaCl	氯化钠
NaH	氢化钠
NaHCO ₃	碳酸氢钠
NaOH	氢氧化钠
Na ₂ SO ₃	亚硫酸钠
Na ₂ SO ₄	硫酸钠
NH ₃	氨
NH ₄ Cl	氯化铵
NH ₄ OH	氢氧化铵
OTs	甲苯磺酸酯,对-甲苯磺酸酯

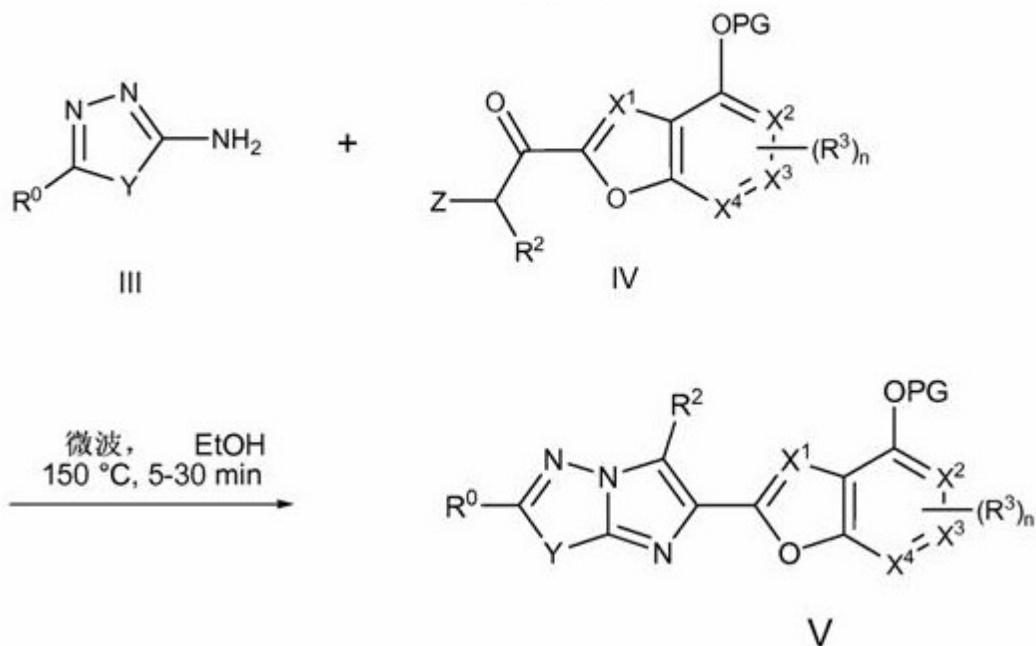
PBr ₃	三溴化磷
Pd(PPh ₃) ₄	四(三苯基膦)钯(0)
(S, S)-EtDuPhosRh(I)	(+)-1,2-双((2S,5S)-2,5-二乙基磷杂环戊烷基(phospholano))苯(环辛二烯)铑(I)三氟甲磺酸盐

[1486] 本发明的化合物可以用有机合成领域技术人员已知的多种方法来制备。使用下述方法以及有机合成化学领域中已知的合成方法,或通过如本领域技术人员所理解的在其上进行变化的方法,可以合成本发明的化合物。优选的方法包括但不限于以下描述的那些。在适合所用试剂和物质且适于完成转化的溶剂或溶剂混合物中,进行反应。有机合成领域的技术人员应当理解,分子上存在的官能团应与所提出的转化一致。为了获得本发明所希望的化合物,有时需要判断以修改合成步骤的顺序或选择一种特定的优于另一种的工艺方案。

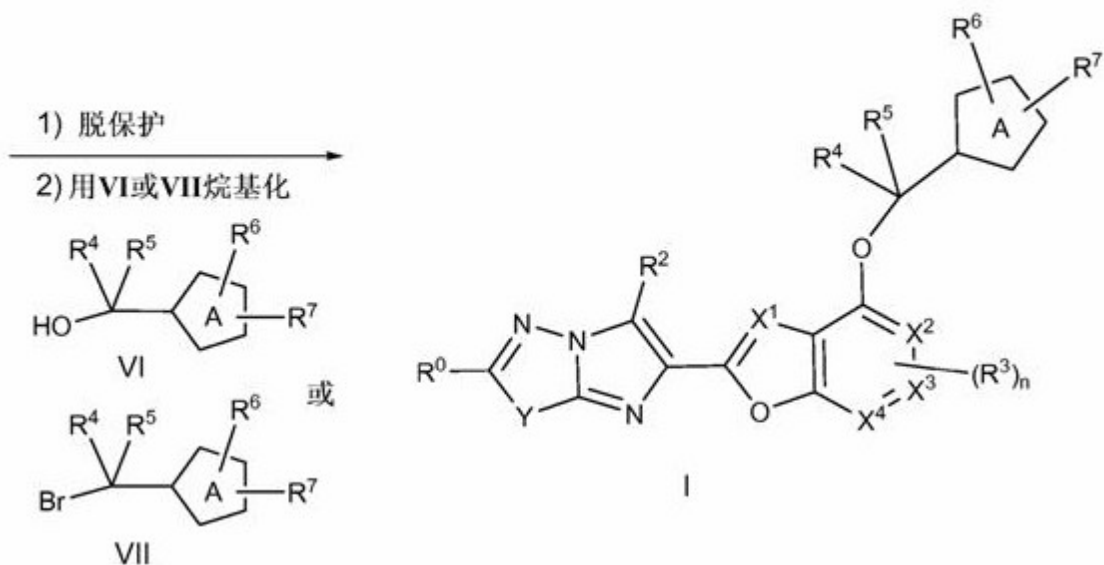
[1487] 还应当认识到,在该领域任何合成路线的计划中,另一主要考虑是用于保护本发明所述化合物中反应性官能团的保护基的正确选择。为受过训练的从业者描述的许多替代选择的权威说明是Wuts等, (*Greene's Protective Groups In Organic Synthesis*, 第4版, Wiley-Interscience (2006))。

[1488] 如方案1中所示,本发明式I的化合物可以通过式III的胺与式IV的酮缩合得到,所述酮包含离去基团Z(如溴、碘或甲苯磺酸基)和保护基团PG如苄基。式III和IV的两种化合物是可商购获得的或可通过本领域技术人员已知的手段来制备。该缩合通过加热(热力或者优选微波辐射)来促进。通过本领域已知的方法,例如在-78℃和五甲基苯存在下的BCl₃,可以除脱保护基团。在Mitsunobu条件下使用醇VI或在碱如碳酸钾存在下使用溴化物VII进行随后的烷基化,提供式I的化合物。醇和溴化物的VI和VII可商购获得或可通过本领域技术人员已知的手段来制备。

方案 1

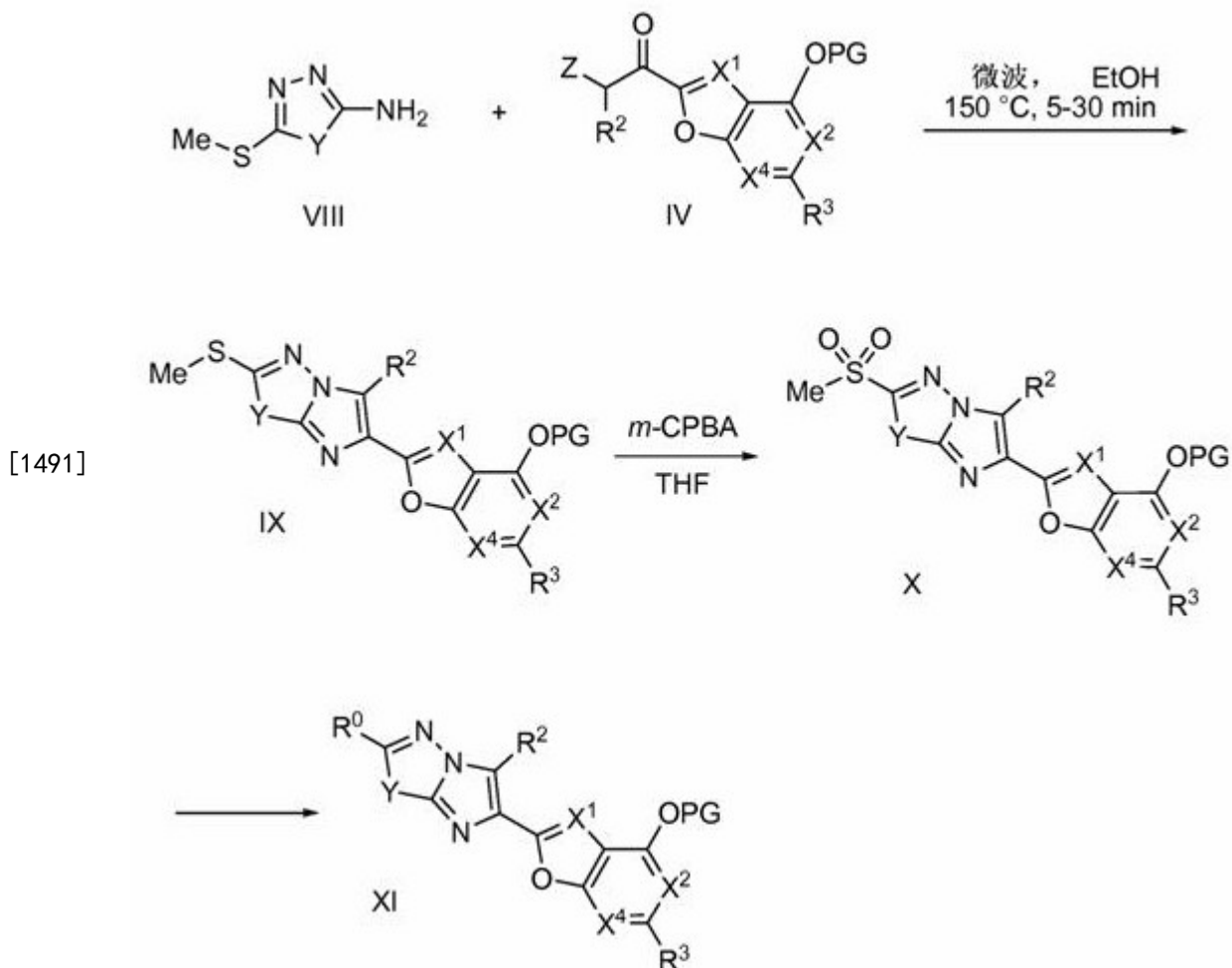


[1489]



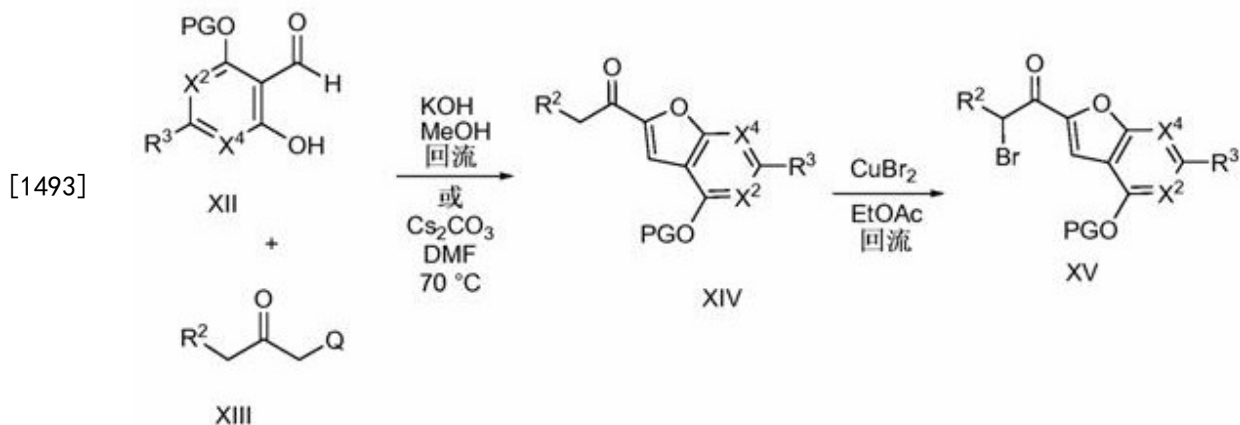
[1490] 替代选择地,如方案2中所示,通过该硫基甲基氧化为砒VII的活化,可以由式IX的化合物制备式I的化合物。这允许在碱如碳酸钾或氢化钠存在下,在纯的或在极性非质子溶剂如二甲基甲酰胺中,引入多种亲核试剂作为基团R⁰(如醇、硫醇和胺),得到化合物XI。如方案1中所述,通过除脱保护基团(PG)和烷基化,可以将化合物XI转化为式I的化合物。

方案 2



[1492] 如方案3中所示,可以制备在2位上携带 α -溴代酮取代基的取代的苯并呋喃(XV)。邻-羟基苯甲醛XII可以通过有机合成领域技术人员已知的方法来制备,且可以与式XIII的带有离去基团Q(如氯、溴或甲苯磺酰氧基)的酮缩合,得到苯并呋喃XIV。将式XIV化合物的溴化,得到溴代酮XV,其可以根据方案1与取代的氨基杂环III缩合,得到式I的化合物。溴代酮XV是方案1中化合物IV的特定子集。

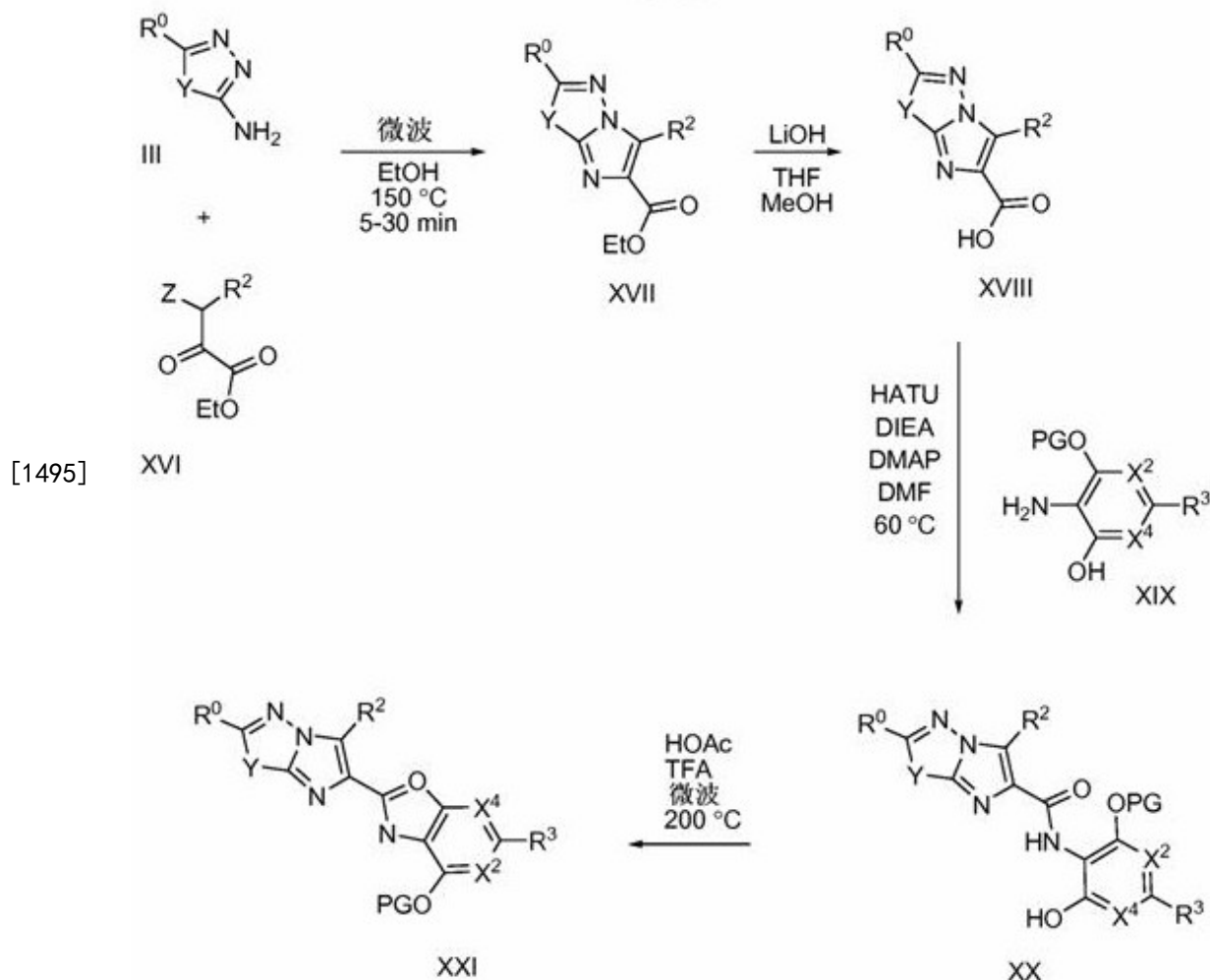
方案 3



[1494] 如方案4中所示,由取代的氨基杂环III和式XVI的丙酮酸酯(其含有离去基团Z如

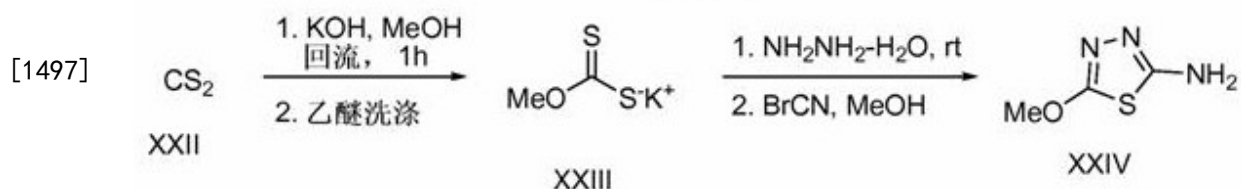
溴、碘或甲苯磺酸基)开始,可以制备式I的苯并噁唑化合物。式III和XVI的两种化合物是商购可获得的或是通过本领域技术人员已知的手段可获得的。经缩合和酯的皂化以形成酸XVIII,然后与式XIX的氨基酚偶联以形成式XX的酰胺,其可以在酸催化下环化以形成式XXI的苯并噁唑化合物。这些可以如方案1中所示脱保护和烷基化,以提供式I的化合物。

方案 4



[1496] 氨基杂环XXIV可以经由硫代黄原酸酯 (thioxanthate) 中间体XXIII从二硫化碳 (XXII) 制得。这些氨基杂环有用于制备式I的化合物。

方案 5



[1498] 氨基杂环XXX是制备其中Y = -CH₂CH₂-的式I化合物的有用中间体,其可以由酮酯XXV制备。与肼一起环化,随后用溴氧化,得到哒嗪酮XXVII。氯化,用肼置换,和随后氢化,提供氨基杂环XXX,其是方案I中化合物III的特定子集。因此,这些氨基杂环有用于制备式I的化合物。



实施例

[1500] 本发明下面的化合物已使用本文公开的方法进行了制备、分离和表征。它们表明本发明的部分范围,但不意味着限制本发明的范围。在实验操作方法中,除非另有说明,溶液比例表示为体积关系。NMR化学位移(δ)以百万分率(ppm)报告。产物通过反相分析HPLC使用下列方法进行了分析:

[1501] 方法 A:柱:ZORBAX® XDB-C18 3.5 μ m, 4.6 x 30 mm;流动相:A=MeOH:H₂O:TFA (95:5:05), B=MeOH:H₂O:TFA (5:95:05)。梯度:T=0:100%溶剂A;T=2:100%溶剂B;停止时间:4分钟。流量=3.0mL/min。

[1502] 方法 B:柱:Agilent POROSHELL® 120;EC-C18, 2.7 μ m;2.1x30 mm;流动相:溶剂A:5% MeOH:95% H₂O + 0.1% AcOH;溶剂B:95% MeOH:5% H₂O + 0.1% AcOH;梯度:T=0:100%溶剂A;T=1:100%溶剂B;停止时间:4分钟。流量=1.0mL/min。

[1503] 方法 C:SunfireC18 3.5 μ m柱(4.6 x 30 mm),用2分钟100% A~100% B的梯度(A:5% 甲醇, 94.95% 水, 0.05% TFA;B:5% 水, 94.95% 甲醇, 0.05% TFA, UV 220 nm),以3 mL/min洗脱。

[1504] 方法 D:Eclipse XDB-C18 3.5 μ m柱(4.6 x 30 mm),用2分钟的100% A~100% B的梯度(A:5% 甲醇, 94.95% 水, 0.05% TFA;B:5% 水, 94.95% 甲醇, 0.05% TFA, UV 220 nm),以3 mL/min洗脱。

[1505] 方法 E:Eclipse XDB-C18 3.5 μ m柱(4.6 x 30 mm),用2分钟的100% A~100% B的梯度(A:5% 乙腈, 94.95% 水, 0.05% TFA;B:5% 水, 94.95% 乙腈, 0.05% TFA, UV 220 nm),以3 mL/min洗脱。

[1506] 方法 F:ZORBAX® SB-苯基3.5 μ m柱 (4.6x50 mm),用2分钟的100% A~100% B的梯度(A:5% 甲醇, 94.95% 水, 0.05% TFA;B:5% 水, 94.95% 甲醇, 0.05% TFA, UV 220 nm),以3 mL/min洗脱。

[1507] 方法 G:Waters BEH C18柱(2.0 x 50 mm, 1.7- μ m颗粒);流动相A:5:95 甲醇:水,含有10 mM醋酸铵;流动相B:95:5 甲醇:水,含有10 mM醋酸铵;温度:40°C;梯度:在0%B保持0.5分钟,经4分钟0-100% B,然后在100% B保持0.5分钟;流量:0.5 mL/min。

[1508] 方法 H:Waters BEH C18柱(2.0 x 50 mm, 1.7- μ m 颗粒);流动相A:5:95 乙腈:水,含有10 mM醋酸铵;流动相B:95:5乙腈:水,含有10 mM醋酸铵;温度:40°C;梯度:在0%B保

持0.5分钟,经4分钟0-100% B,然后在100% B保持0.5分钟;流量:1 mL/min。

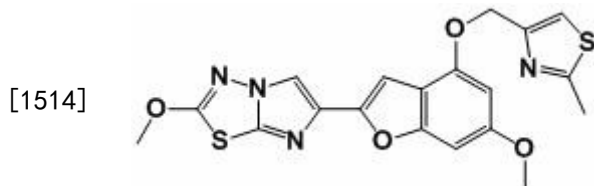
[1509] 通过反相制备型HPLC,使用以下方法,进行了产品的纯化:

[1510] 方法 A:柱:ZORBAX® SB-C18 PrepHT, 5 μ m, 21.2 x 100 mm;流动相:A=MeOH:H₂O:TFA (5:95:0.05), B=MeOH:H₂O:TFA (95:5:0.05)。梯度:0 ~ 2 分钟:等梯度的25%溶剂B;8分钟的从25至100%溶剂B的梯度;停止时间 = 15分钟。流量= 20 mL/min, 在UV 220 nm处检测。

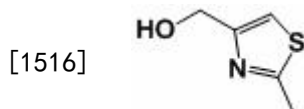
[1511] 实施例 1

[1512] 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((2-甲基噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)

[1513] 咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

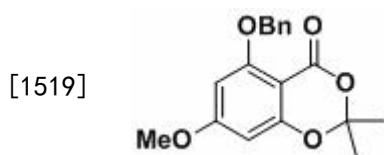


[1515] 1A. (2-甲基噻唑-4-基)甲醇



[1517] 将2-甲基-噻唑-4-甲酸乙酯(1.26g, 7.36 mmol)的乙醚(10 mL)溶液冷却至-78℃,用经10分钟逐滴加入的LAH (0.83g, 21.9 mmol)的无水THF (30 mL)溶液处理。3小时后,将混合物在-78℃用饱和Na₂SO₄ (约20 mL)停止反应。让混合物升温至22℃并用乙醚(4 x 50 mL)萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水MgSO₄干燥并浓缩,得到油。在硅胶垫(3 x 7 cm)上过滤,用乙酸乙酯洗脱,得到油,将其蒸馏,得到油的标题物质(0.664g, 70%),使其结晶。B.p. 60-70℃/0.2托。HRMS (ESI) C₅H₈NOS [M+H]⁺ m/z的计算值130.0321,实测值130.0342。¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 6.99 (d, J= 0.8 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 2.98 (br s, 1H), 2.68 (s, 3H)。

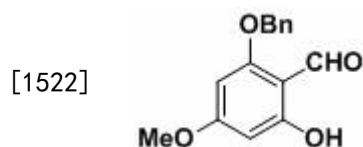
[1518] 1B. 5-(苄基氧基)-7-甲氧基-2,2-二甲基-4H-苯并[d][1,3]二氧杂环己烯(dioxin)-4-酮



[1520] 将5-羟基-7-甲氧基-2,2-二甲基-4H-苯并[d][1,3]二氧杂环己烯-4-酮 (30.00 g, 0.134 mol, 其制备参见Kamisuki, S.等人, *Tetrahedron*, 60:5695-5700 (2004))的N,N-二甲基甲酰胺(400 mL)溶液用一次全部加入的粉末状无水碳酸钾(19.41 g, 0.14 mol)处理。将所得混合物在真空搅拌10分钟,然后用氮气冲洗。将反应烧瓶置于水浴(22℃)中,并用经15分钟逐滴加入的苄基溴(24.03 g, 0.14 mol)处理。然后将所得混合物在22℃搅拌18小时(通过tlc监测没有剩下起始原料)。将固体过滤,用N,N-二甲基甲酰胺洗涤。真空蒸发滤液,将剩余油用乙酸乙酯(500 mL)稀释,用冷的0.1 N盐酸、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤。经无水硫酸镁干燥后,蒸出溶剂得到粘稠浆液。从乙酸乙酯(50 mL)和己烷(150 mL)

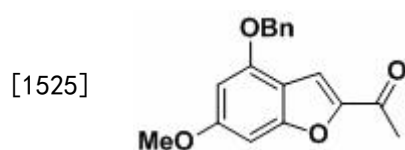
中结晶,得到35.17 g 5-(苄基氧基)-7-甲氧基-2,2-二甲基-4H-苯并[d][1,3]二氧杂环己烯-4-酮,为无色大棱晶。将母液在硅胶上进行色谱法(4 x 13 cm, 甲苯-乙酸乙酯0-5%洗脱),又得到6.64 g物质,共得到总产量41.81 g (99%)。HRMS (ESI) $C_{18}H_{19}O_5$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值315.1227,实测值315.1386。 1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 1.68 (s, 6H), 3.77 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.04 (d, $J = 2.03$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J = 2.03$ Hz, 1H), 7.27 (宽 t, 1H), 7.36 (宽 t, 2H), 7.52 (宽 d, 2H)。

[1521] 1C. 2-(苄基氧基)-6-羟基-4-甲氧基苯甲醛



[1523] 将5-(苄基氧基)-7-甲氧基-2,2-二甲基-4H-苯并[d][1,3]二氧杂环己烯-4-酮(实施例 1B, 6.76 g, 21.5 mmol)的二氯甲烷(120 mL)溶液冷却到-78℃,用经20分钟逐滴加入的43 mL (64.5 mmol) 1.5 M二异丁基氢化铝的甲苯溶液处理。然后将所得混合物在-78℃搅拌3小时。通过小心加入经15分钟逐滴加入的甲醇(5 mL),随后经 15分钟逐滴加入1N盐酸(50 mL),将反应混合物停止反应。然后除去冷却浴,经20分钟加入额外150 mL的1N盐酸。然后将混合物在22℃搅拌2小时,用二氯甲烷(400 mL)稀释。收集有机相,将水相(pH ~1)用二氯甲烷(3 x 50 mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥和真空浓缩。将剩余油用四氢呋喃(70 mL)稀释,用10 mL 0.1N盐酸处理,并在20℃搅拌2小时。将反应混合物用乙酸乙酯(300 mL)稀释,用盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥,在真空中蒸发,得到澄清的油。硅胶色谱法(4 x 13 cm, 甲苯洗脱),得到4.08 g (73%产率)标题的醛,为澄清油,将其静置固化。LC(方法 C):2.237分钟。HRMS (ESI) $C_{15}H_{15}O_4$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值259.0965,实测值259.1153。 1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 3.80 (s, 3H), 5.07 (s, 2H), 5.97 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.01 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.3 - 7.4 (m, 5 H), 10.15 (s, 1H), 12.49 (s, 1H)。

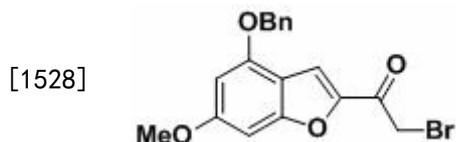
[1524] 1D. 1-(4-(苄基氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)乙酮



[1526] 将2-(苄基氧基)-6-羟基-4-甲氧基苯甲醛(实施例 1C, 3.46 g, 13.4 mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(50 mL)溶液用一次全部加入的粉末状无水碳酸铯(4.58 g, 14.05 mmol)处理。将所得混合物在真空搅拌10分钟,然后用氮气冲洗。将反应烧瓶置于水浴(22℃)中,用经 5分钟逐滴加入的氯丙酮(1.74 g, 18.7 mmol)处理。然后将所得混合物在22℃搅拌18小时(通过tlc监测没有剩下起始醛且形成了中间体烷基化醛)。将固体过滤,用N,N-二甲基甲酰胺洗涤。真空蒸发滤液,将剩余油用乙酸乙酯(300 mL)稀释,用冷0.1 N盐酸、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤。经无水硫酸镁干燥后,蒸出溶剂,得到粘稠浆状物。浆状物用四氢呋喃(50 mL)和乙酸乙酯(50 mL)稀释,用对甲苯磺酸一水合物(0.2 g)处理,并在20℃搅拌1小时(tlc表明中间体烷基化醛完全环化为苯并呋喃)。将反应混合物用乙酸乙酯(300 mL)稀释,用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤。经无水硫酸镁干燥后,蒸出溶剂,得到粘稠浆状物。

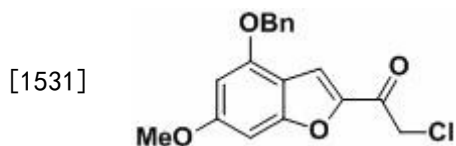
硅胶色谱法(4 x 12 cm, 甲苯-乙酸乙酯2-4%洗脱),得到3.51 g (88%产率)标题的苯并呋喃,为黄色固体。从乙酸乙酯(10 mL)和己烷(20 mL)中重结晶,得到标题的物质,为黄色大棱晶(3.15 g)。LC(方法 D):2.148分钟。HRMS(ESI) $C_{18}H_{17}O_4$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值297.1121,实测值297.1092。 1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 2.51 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 6.37 (d, J = 1.77 Hz, 1H), 6.63 (宽 s, 1H), 7.34 (宽 t, 1H), 7.39 (宽 t, 2H), 7.44 (宽 d, 2H), 7.55 (d, J = 0.7 Hz, 1H)。

[1527] 1E. 1-(4-(苄基氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-溴乙酮



[1529] 将250-mL的三颈烧瓶装备磁力搅拌棒并用氮气气氛净化,加入无水四氢呋喃(25 mL),然后加入9.3 mL (9.3 mmol)的1M双(三甲基甲硅烷基)氨基锂的四氢呋喃溶液。将混合物冷却至-78℃,用经 10分钟逐滴加入的1-(4-(苄基氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)乙酮(实施例 1D, 2.40 g, 8.1 mmol)的四氢呋喃(20 mL)溶液处理。然后将所得混合物在-78℃搅拌45分钟。然后经5分钟逐滴加入三甲基氯硅烷(1.18 mL, 9.31 mmol),将所得溶液在-78℃再搅拌20分钟。然后除去冷却浴,让混合物经30分钟升温至室温。然后将反应混合物通过加入到乙酸乙酯(200 mL)、饱和碳酸氢钠(30 mL)和冰的冷溶液中,停止反应。将有机相经无水硫酸镁迅速干燥(磁力搅拌)并真空蒸发,得到油的甲硅烷基烯醇醚,将其用甲苯(20 mL)共蒸发。然后将甲硅烷基烯醇醚溶于无水四氢呋喃(40 mL)中,冷却至-20℃,用固体碳酸氢钠(0.10 g)处理,随后经15分钟分小份加入N-溴琥珀酰亚胺(1.44 g, 8.1 mmol)。将反应混合物经2小时升温至0℃,然后通过加入乙酸乙酯(300 mL)和饱和碳酸氢钠停止反应。将有机相用盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥并蒸发,得到橙色油。硅胶色谱法(4 x 12 cm, 甲苯-乙酸乙酯0-5%洗脱),得到2.62 g (86%产率)标题的溴甲基酮,为黄色固体。从乙酸乙酯(10 mL)和己烷(20 mL)中重结晶,得到黄色棱晶(2.30 g)。LC(方法 E):1.977分钟。HRMS(ESI) $C_{18}H_{16}BrO_4$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值375.0226,实测值375.0277。 1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 3.84 (s, 3H), 4.33 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.38 (d, J = 1.76 Hz, 1H), 6.64 (宽 s, 1H), 7.35 (宽 t, 1H), 7.40 (宽 t, 2H), 7.44 (宽 d, 2H), 7.70 (s, 1H)。

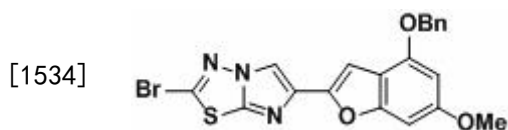
[1530] 1EE. 1-(4-(苄基氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-氯乙酮



[1532] 在氮气氛围下和在1 L多颈圆底烧瓶中,将苄基三甲基二氯碘酸铵(117 g, 169 mmol)加入到1-(4-(苄基氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)乙酮(实施例 1D, 50 g, 170 mmol)的THF (500 mL)溶液中。将反应混合物在室温搅拌6小时,冷却至0℃,用10% $NaHCO_3$ 溶液停止反应。将有机层用1M硫代硫酸钠溶液、水和盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,真空浓缩(浴温 <45℃)。将剩余物用5% EtOAc/石油醚研磨,干燥得到标题的氯甲基酮,为浅黄色固体(48 g, 130 mmol, 78%)。 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 3.84-3.82 (d, J = 4.5 Hz, 3H)

4.98 (s, 2H), 5.27(s, 2H), 6.62–6.61 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 6.92–6.93 (m, 1H), 7.54–7.36 (m, 5H), 8.10–8.09 (d, $J = 3\text{Hz}$, 1H); MS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 331.0。

[1533] 1F. 6-(4-(苄基氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-溴咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

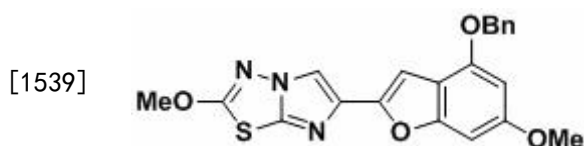


[1535] 在装有磁力搅拌棒的耐压烧瓶中,将1-(4-(苄基氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-溴乙酮(实施例 1E, 3.00 g, 8.0 mmol)和5-溴-1,3,4-噻二唑-2-胺(1.65 g, 9.16 mmol)在异丙醇(100 mL)中的混合物在78–80℃加热18小时(20分钟后为均质的,然后在2小时后形成沉淀)。然后将冷却的混合物转移到5个20 mL微波小瓶中,然后在微波装置中加热至150℃,保持30分钟。每个小瓶然后用二氯甲烷(250 mL)稀释,用饱和碳酸氢钠(25 mL)和盐水(25 mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥。合并各部分,真空浓缩。橙棕色的剩余固体在硅胶上进行色谱法(4 x 10 cm, 由于溶解性差用二氯甲烷缓慢洗脱),得到2.96 g标题的咪唑并噻二唑,其混有一些1-(4-(苄基氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)乙酮。将固体物质用乙酸乙酯(20 mL)研磨,过滤,用乙酸乙酯(10 mL)洗涤并真空干燥,得到 2.34 g (64%产率)标题纯的咪唑并噻二唑,为灰白色固体,将其原样用于下一步骤。LC(方法 E):2.188分钟。HRMS (ESI) $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 的计算值456.00175,实测值456.00397。 ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ 3.82 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 6.38 (d, $J = 1.67\text{ Hz}$, 1H), 6.66 (宽 s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.31 (宽 t, 1H), 7.38 (宽 t, 2H), 7.45 (宽 d, 2H), 8.02 (s, 1H)。

[1536] 替代选择地,实施例 1F,6-(4-(苄基氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-溴咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑,制备如下:

[1537] 在装有磁力搅拌棒并用氮气净化过的1000-mL三颈烧瓶中,加入无水NMP (200 mL),然后加入1-(4-(苄基氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-氯乙酮(实施例 1EE, 50 g, 150 mmol)和5-溴-1,3,4-噻二唑-2-胺(27.2 g, 151 mmol)。将所得混合物在80℃搅拌8小时。TLC(8:2 二氯甲烷/石油醚)和LC/MS显示中间体未环化的物质(m/z 476),反应混合物在120℃搅拌3小时。将反应混合物冷却至室温,用水停止反应,用EtOAc(3X)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并真空浓缩。稠的棕色剩余物通过硅胶色谱法(0~100%二氯甲烷/石油醚)纯化,得到棕色固体。将该物质用EtOAc研磨并干燥,得到标题的咪唑并噻二唑(24 g, 50 mmol, 33%),为浅棕色固体。(关于分析数据参见上面提出的操作方法)。

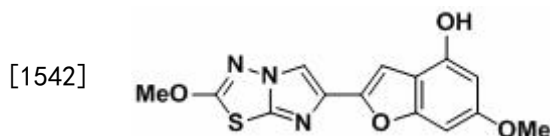
[1538] 1G. 6-(4-(苄基氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑



[1540] 在22℃将6-(4-(苄基氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-溴咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑(实施例 1F, 2.30 g, 5.04 mmol)在二氯甲烷(180 mL)和甲醇(45 mL)的混合

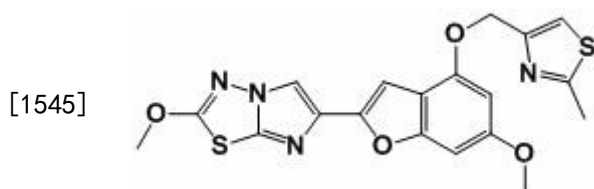
物中的溶液用整份添加的4.2 mL 25 wt.%甲醇钠的甲醇溶液(0.2 mmol)处理。加入更多的甲醇(45 mL),并将混合物搅拌1小时。通过加入25 mL 1N盐酸和随后加入20 mL饱和碳酸氢钠,将反应混合物停止反应。在减压下蒸发溶剂,将剩余物用二氯甲烷(400 mL)稀释,用盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥并真空蒸发。将剩余物在硅胶上进行色谱法(3 x 10 cm, 用二氯甲烷-乙酸乙酯0-4%洗脱),得到1.70 g (83%产率)标题化合物,为白色固体。将该物质从乙酸乙酯(30 mL/g, 80%回收率)中重结晶,得到白色针状物。LC(方法 D):2.293分钟。HRMS (ESI) $C_{21}H_{18}N_3O_4S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值408.1013,实测值408.1024。 1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 3.81 (s, 3H), 4.18 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 6.37 (d, $J = 1.75$ Hz, 1H), 6.67 (宽 s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.31 (宽 t, 1H), 7.37 (宽 t, 2H), 7.45 (宽 d, 2H), 7.81 (s, 1H)。

[1541] 1H. 6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-醇



[1543] 在氮气氛下,将6-(4-(苄基氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑(实施例 1G, 1.250 g, 3.06 mmol)和五甲基苯(3.17 g, 21.4 mmol)在二氯甲烷(200 mL)中的混合物冷却至-78℃,然后立即(以避免结晶)用经 3分钟逐滴加入的8 mL (8 mmol)1 M三氯化硼的二氯甲烷溶液处理。将所得混合物在-78℃搅拌1小时。然后通过加入整份添加的碳酸氢钠(6 g)的水(100 mL)溶液,将反应混合物停止反应。除去冷却浴,将所得混合物在室温搅拌1小时。将所形成的固体过滤,依次用水(50 mL)和二氯甲烷(50 mL)洗涤。滤饼用无水乙醇(15 mL)浸泡,然后吸干。然后将所得白色固体在真空下干燥24小时,得到0.788 g (80%产率)纯的标题物质(> 95%,hplc)。将合并的滤液和洗涤液用二氯甲烷(600 mL)稀释,并在温水浴中搅拌,直至有机相是澄清的,没有明显的悬浮固体。将有机相收集,经无水硫酸镁干燥,并趁热迅速过滤。将滤液蒸发,该剩余物(产物和五甲基苯)用甲苯(20 mL)研磨,收集固体,用甲苯(20 mL)洗涤,得到0.186 g (19%产率, 99%组合产率)标题物质,为棕褐色固体(> 95%,hplc)。LC(方法 E):1.444分钟。HRMS (ESI) $C_{14}H_{12}N_3O_4S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值318.0543,实测值318.0578。 1H NMR ($DMSO-d_6$, 600 MHz) δ 3.71 (s, 3H), 4.16 (s, 3H), 6.21 (d, $J = 1.87$ Hz, 1H), 6.61 (宽 s, 1H), 6.95 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 9.96 (s, 1H)。

[1544] 实施例 1. 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((2-甲基噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

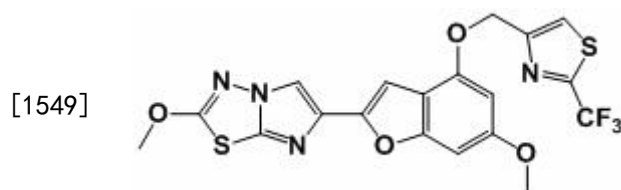


[1546] 将6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-醇(实施例 1H, 0.100g, 0.315 mmol)和三苯基膦(0.123g, 0.47 mmol)的混合物在真空下保持10分钟。将混合物用氮气冲洗,然后加入无水THF (8 mL)和(2-甲基噻唑-4-基)甲醇

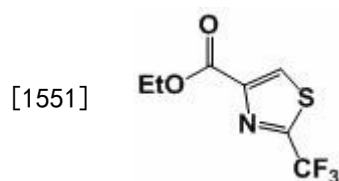
(实施例 1A, 0.049g, 0.38 mmol)。将混合物升温至50℃并超声处理5分钟。将冷却的混合物经20分钟用分三份滴加的DIAD (0.096g, 0.47 mmol)的无水THF (2 mL)溶液处理。40分钟后,混合物为均质的,在22℃搅拌6小时。将反应混合物用二氯甲烷(250 mL)稀释,用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤,经无水MgSO₄干燥。蒸发得到半固体剩余物,将其经硅胶色谱法(2.5 x 10 cm, 二氯甲烷/EtOAc 8:2)纯化,得到白色立方体的标题物质(0.103g, 76%)。LC(方法A):2.224分钟。HRMS(ESI) C₁₉H₁₇N₄O₄S₂ [M+H]⁺ *m/z*的计算值429.0686,实测值429.0605。¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 7.82 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.67 (m, 1H), 6.39 (d, *J* = 1.89 Hz, 1H), 5.25 (d, *J*=0.9 Hz, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.72 (s, 3H)。

[1547] 实施例 2

[1548] 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((2-(三氟甲基)噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

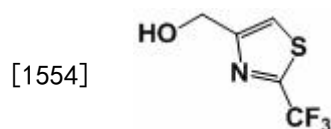


[1550] 2A. 2-(三氟甲基)噻唑-4-甲酸乙酯



[1552] 将2,2,2-三氟乙酰胺(7.12g, 63 mmol)和劳氏(Lawesson's)试剂(15.3g, 37.8 mmol)在THF (60 mL)中的混合物加热回流18小时。然后将反应冷却至室温,用溴代丙酮酸乙酯(8.0 mL, 63 mmol)处理。反应在回流下再搅拌18小时,然后在真空浓缩,用乙酸乙酯稀释。混合物用水(1X)和盐水(1X)洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩。该剩余物通过硅胶色谱法(8X11 cm, 甲苯,然后第二次用120g硅胶,己烷/乙酸乙酯)纯化,得到标题物质(4.47g, 32%),为浅黄色固体。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.37 (s, 1H), 4.45 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.41 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H)。

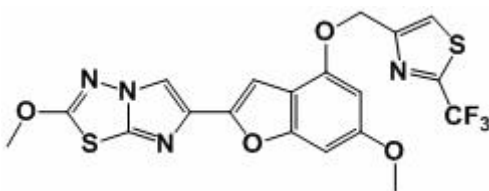
[1553] 2B. (2-(三氟甲基)噻唑-4-基)甲醇



[1555] 2-(三氟甲基)噻唑-4-甲酸乙酯(实施例 2A, 1.50g, 6.66 mmol)如实施例1A中所述进行反应,在蒸馏后得到期望的标题物质(0.95g, 78%),为澄清油(b.p.:55-65℃ / 0.2托)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.47 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 2.25 (br s, 1H)。

[1556] 实施例 2. 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((2-(三氟甲基)噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[1557]

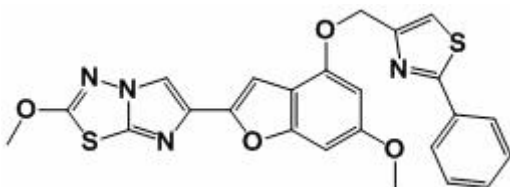


[1558] 6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-醇 (实施例 1H, 0.100g, 0.315mmol) 和 (2-(三氟甲基)噻唑-4-基)甲醇 (实施例 2B, 0.075g, 0.409 mmol) 如实施例1中所述进行反应,在AcOEt中结晶后,得到标题物质 (0.070, 46%)。LC(方法 B):2.448分钟。HRMS (ESI) $C_{19}H_{14}F_3N_4O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值483.0403,实测值483.0411。 1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 7.82 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.67 (m, 1H), 6.39 (d, $J = 1.89$ Hz, 1H), 5.25 (d, $J=0.9$ Hz, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.72 (s, 3H)。

[1559] 实施例 3

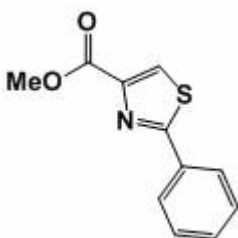
[1560] 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((2-苯基噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[1561]



[1562] 3A. 2-苯基噻唑-4-甲酸甲酯

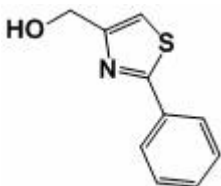
[1563]



[1564] 将硫代苯甲酰胺 (benzothioamide) (4.0g, 29.2 mmol) 的 THF (80 mL) 溶液用溴代丙酮酸甲酯 (7.6g, 39 mmol) 逐滴处理,加热回流18小时。然后将反应在真空浓缩,用乙酸乙酯稀释,用水 (1x)、盐水 (1x) 洗涤,经无水硫酸镁干燥。将浓缩后得到的剩余物用硅胶色谱法 (4.5 x 11 cm, 20% AcOEt/甲苯) 纯化,接着用20% AcOEt/己烷再纯化。浓缩后,得到黄色油的标题物质 (5.25, 77%)。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 8.14 (s, 1H) 8.00 (m, 2H) 7.46-7.42 (m, 3H) 4.43 (q, $J=7.0$ Hz, 2H) 1.42 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)。

[1565] 3B. (2-苯基噻唑-4-基)甲醇

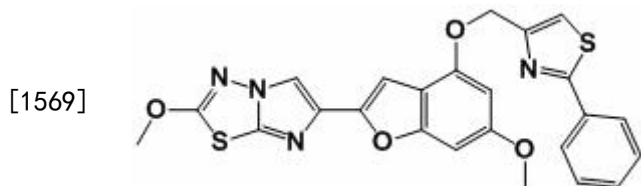
[1566]



[1567] 在250 mL圆底烧瓶中,将2-苯基噻唑-4-甲酸甲酯 (实施例 3A, 1.50 g, 6.43 mmol) 溶解在乙醚 (40 mL) 中。将溶液冷却至-78℃,经20分钟用分批的氢化铝锂 (0.75g, 19.76 mmol) 处理。将反应在-78℃搅拌3.5小时,然后用20 mL饱和 Na_2SO_4 溶液处理。让反应

达到室温,用乙酸乙酯稀释,用HCl 1N (1x)、盐水(1x)洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将剩余物通过硅胶色谱法(3 x 12cm, 30%乙酸乙酯/二氯甲烷)纯化,得到浅黄色油(1.06 g),然后蒸馏(球对球(bulb to bulb), bp:110-120°C/0.2托),得到澄清油的标题物质(0.88 g, 72%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.95-7.90 (m, 2H) 7.45-7.40 (m, 3H) 7.16 (s, 1H) 4.82 (s, 2H) 2.34 (br s, 1H)。

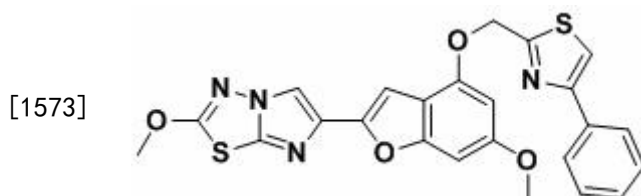
[1568] 实施例 3. 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((2-苯基噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑



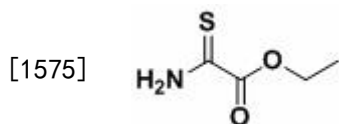
[1570] 在200 mL装有加料漏斗的烧瓶中,将6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-醇(实施例 1H, 0.800 g, 2.52 mmol)、三苯基膦(0.992 g, 3.78 mmol)和(2-苯基噻唑-4-基)甲醇(实施例 3B, 0.555 g, 2.90 mmol)的混合物在真空保持十分钟。然后将混合物用氮气冲洗,加入无水的四氢呋喃(60 mL, 经氢化铝锂蒸馏过)。将溶液升温至~50°C,然后超声处理5分钟。然后在22°C将冷却的非均质混合物用经2.5小时滴加的偶氮二甲酸二异丙酯(0.663 g, 3.28 mmol)的四氢呋喃(15 mL)溶液处理。在加入结束时,该反应是均质的(淡黄色)。混合物然后再搅拌2.5小时(总共5小时)。然后将反应混合物用二氯甲烷(400 mL)稀释,用饱和碳酸氢钠(20 mL)、盐水洗涤并干燥(无水硫酸镁)。蒸发得到白色固体,将其在硅胶上层析(3 x 12 cm, 二氯甲烷-乙酸乙酯98.5:1.5至97:3洗脱)。收集级分,蒸发,得到白色固体的所需化合物(1.40 g),通过tlc监测其混有酰肼。在乙酸乙酯(40 mL)中结晶,得到纯的标题物质(0.838 g, 68%),为白色固体。母液(0.475 g)在硅胶上层析(3 x 12 cm, 二氯甲烷-乙酸乙酯98.5:1.5至97:3洗脱),从乙酸乙酯(30 mL)中结晶后,又得到所需化合物(0.160 g, 13%, 总计 81%),为白色固体。LC(方法 C):2.480分钟。HRMS (ESI) C₂₄H₁₉N₄O₄S₂ [M+H]⁺ m/z的计算值491.0842,实测值491.0865。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 3.85 (s, 3H) 4.21 (s, 3H) 5.33 - 5.55 (m, 2H) 6.48 (d, J=1.96 Hz, 1H) 6.72 (dd, J=1.96, 0.78 Hz, 1H) 7.12 (s, 1H) 7.36 - 7.39 (m, 1H) 7.41 - 7.50 (m, 3H) 7.86 (s, 1H) 7.95 - 8.02 (m, 2H)。

[1571] 实施例 4

[1572] 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((4-苯基噻唑-2-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

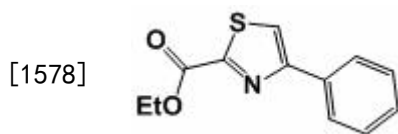


[1574] 4A. 2-氨基-2-硫代乙酸(thioxoacetate)乙酯



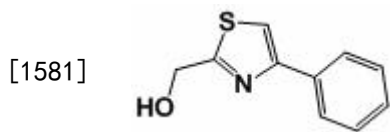
[1576] 将2-氨基-2-氧代乙酸乙酯(5.00 g, 42.7 mmol)的四氢呋喃(150 mL)溶液用粉末状(研钵和研杵)劳氏试剂(9.50 g, 23.49 mmol)处理,将所得橙色澄清溶液在回流(浴温85℃)下加热4小时(TLC,形成具有较高Rf的产品和剩余一些起始物质)。在减压下浓缩冷却的混合物,将剩余物用乙酸乙酯(400 mL)稀释,用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤,并经无水硫酸镁干燥。蒸发得到橙色固体,将其在硅胶上层析(3 x 10 cm, 甲苯-乙酸乙酯 9 :1洗脱),得到黄色固体的标题物质(3.189 g, 56%)。LC(方法 C):0.816分钟。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm:1.41 (t, J=7.0 Hz, 3H), 4.38 (q, J=7.0 Hz, 2H), 7.69 (br s, 1H) 8.24 (br s, 1H)。

[1577] 4B. 4-苯基噻唑-2-甲酸乙酯



[1579] 将2-溴-1-苯基乙酮(1.790 g, 8.99 mmol)和2-氨基-2-硫代乙酸乙酯(实施例 4A, 1.20 g, 9.01 mmol)在苯(80 mL)和乙醇(10 mL)中的混合物在室温搅拌18小时。混合物在80℃加热1小时。减压蒸发溶剂,让剩余物在乙酸乙酯(300 mL)和碳酸氢钠饱和水溶液(100 mL)之间分配。将有机相用盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥和真空浓缩。剩余的澄清油在硅胶上层析(4 x 10 cm, 甲苯-乙酸乙酯0-2-4%洗脱),得到黄色油(1.588g)。将其真空蒸馏(bp:105-115℃/0.1托, 球对球蒸馏,空气浴温度),得到标题物质(1.409g, 67%),为浅黄色浆状物,静置后固化为几乎无色的固体。LC(方法 C):2.009分钟。HRMS(ESI) C₁₂H₁₂NO₂S [M+H]⁺ m/z的计算值234.0583,实测值234.0597。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm:1.48 (t, J=7.2 Hz, 3H), 4.52 (q, J=7.2 Hz, 2H), 7.35 - 7.49 (m, 3H), 7.75 (s, 1H), 7.93 - 8.00 (m, 2H)。

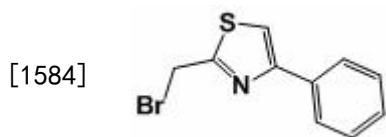
[1580] 4C. 2-(羟基甲基)-4-苯基噻唑



[1582] 在氮气氛下,在500 mL烧瓶中将4-苯基噻唑-2-甲酸乙酯(实施例 4B, 1.300 g, 5.57 mmol)的二乙醚(60 mL)溶液冷却至-40℃(干冰-水-氯化钙浴),用一次全部加入的固体LiAlH₄(0.40 g, 10.54 mmol)处理。将混合物在-40℃搅拌2.5小时。通过逐滴加入乙酸乙酯(1 mL)、水(0.4 mL),随后15%氢氧化钠水溶液(0.4 mL)和水(1.2 mL),将反应停止。然后除去浴槽,将混合物在室温搅拌50分钟。将形成的固体过滤,用乙醚(50 mL)洗涤。将合并的滤液和洗涤液用盐水(20 mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥。蒸发得到黄色油,其通过硅胶色谱法(2.5 x 8 cm, 甲苯-乙酸乙酯9 :1, 8 :2至 7 :3洗脱)纯化。然后将所得淡黄色油(0.931g)真空蒸馏(bp:105-110℃/0.1托, 球对球, 空气浴温度),得到无色浆状的标题物质(0.918g, 86%)。LC(方法 C):1.672分钟。HRMS(ESI) C₁₀H₁₀NOS [M+H]⁺ m/z的计算值192.0478,实测值192.0508。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm:2.90 (br t, 1H), 5.02

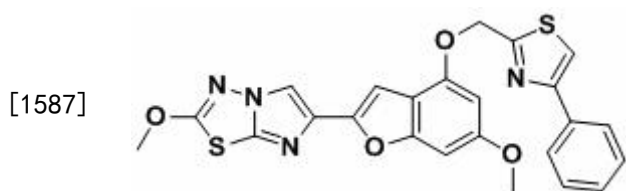
(d, $J=4.30$ Hz, 2H), 7.31 - 7.38 (m, 1H), 7.39 - 7.45 (m, 2H), 7.46 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.85 - 7.92 (m, 2H)。

[1583] 4D. 2-(溴甲基)-4-苯基噻唑



[1585] 将(4-苯基噻唑-2-基)甲醇(实施例 4C, 0.530 g, 2.77 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中的溶液冷却至 0℃(冰浴),用经 2分钟逐滴加入的PBr₃ (0.118 mL, 1.247 mmol)处理。立即形成重的白色胶状物。10分钟后,除去浴槽,将溶液在22℃搅拌4小时。将反应混合物用冰(~10 g)停止反应,并倒入乙酸乙酯(150 mL)和饱和碳酸氢钠(50 mL)的混合物中。将有机相用盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥和真空浓缩。将固体剩余物在硅胶上层析(2.5 x 6 cm, 甲苯洗脱),得到标题物质(0.561 g, 80%),为淡黄色油,其在冰箱中固化为浅黄色固体。LC(方法 C):2.062分钟。HRMS(ESI) C₁₀H₉BrNS [M+H]⁺ m/z 的计算值253.9634,实测值253.9655。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm:4.81 (s, 2H), 7.34 - 7.39 (m, 1H), 7.41 - 7.47 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.86 - 7.92 (m, 2H)。

[1586] 实施例 4. 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((4-苯基噻唑-2-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

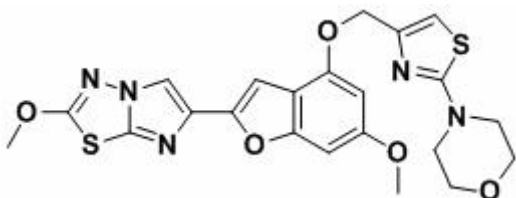


[1588] 将6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-醇(实施例 1H, 0.080 g, 0.252 mmol)和2-(溴甲基)-4-苯基噻唑(0.128 g, 0.504 mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(3 mL)中的悬浮液在真空(10 毫巴)下保持5分钟。然后将烧瓶用氮气冲洗,一次全部地加入无水新鲜粉末状(研钵和研杵)碳酸钾(0.105 g, 0.756 mmol)。在少许短时期超声处理(~1 min)下,将所得混合物在室温搅拌1小时。10分钟后,非均质混合物几乎变成均质(除碳酸钾外),并开始再次沉淀析出奶油色固体。将反应混合物用1N盐酸(2 mL)停止反应,然后在二氯甲烷(150 mL)和饱和碳酸氢钠(20 mL)之间分配。将有机相用盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥和真空浓缩。淡黄色固体剩余物在硅胶上层析(2.5 x 6 cm, 二氯甲烷-乙酸乙酯0-2-5%洗脱),得到标题物质(0.116 g, 94%),为浅黄色固体。在乙酸乙酯(12 mL)中结晶,得到标题物质(0.086 g),为浅黄色固体。LC(方法 C):2.474分钟。HRMS(ESI) C₂₄H₁₉N₄O₄S₂ [M+H]⁺ m/z 的计算值491.0842,实测值491.0864。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm:3.86 (s, 3H), 4.22 (s, 3H), 5.54 (s, 2H), 6.48 (d, $J=1.96$ Hz, 1H), 6.75 (宽 d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.32 - 7.39 (m, 1H), 7.41 - 7.49 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.90 - 7.95 (m, 2H)。

[1589] 实施例 5

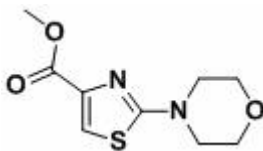
[1590] 4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)吗啉

[1591]



[1592] 5A. 2-吗啉代噻唑-4-甲酸甲酯

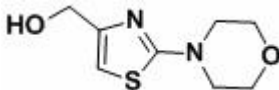
[1593]



[1594] 将2-溴噻唑-4-甲酸甲酯 (0.20 g, 0.901 mmol) 在THF (10 mL) 中的溶液用吗啉 (0.17 mL, 1.94 mmol) 处理并回流18小时。然后将反应用乙酸乙酯稀释, 用饱和NaHCO₃ (1x)、盐水(1x) 洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。该剩余物通过硅胶色谱法 (2.5 x 10 cm, 50% AcOEt/CH₂Cl₂) 纯化, 得到黄色固体的标题物质 (0.192 g, 92%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7.44 (s, 1H) 3.82 (s, 3H) 3.75 (m, 4H) 3.45 (m, 4H)。

[1595] 5B. (2-吗啉代噻唑-4-基) 甲醇

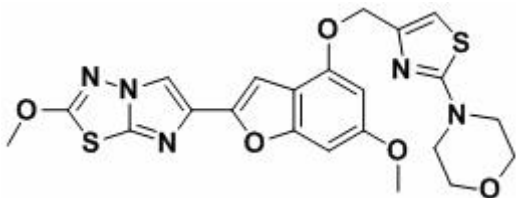
[1596]



[1597] 将2-吗啉代噻唑-4-甲酸甲酯 (0.76 g, 3.33 mmol) 在乙醚 (20 mL) 中的溶液经10分钟用分批的氢化铝锂 (0.38 g, 10.01 mmol) 处理。将混合物在 -78°C 搅拌4小时, 然后用乙酸乙酯 (10 mL) 和饱和Na₂SO₄ (20 mL) 缓慢处理。将混合物升温至室温, 用乙酸乙酯稀释, 用饱和NaHCO₃ (1x)、盐水(1x) 洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。将剩余物通过硅胶色谱法 (3 x 10 cm, 25% AcOEt/CH₂Cl₂ 至 100% AcOEt) 纯化, 得到米色固体的标题物质 (0.458 g), 然后将其蒸馏 (球对球, 135-145°C / 0.2托), 得到所需产物 (0.455g, 68%), 为白色固体。LC (方法 F): 0.873分钟。HRMS (ESI) C₈H₁₃N₂O₂S [M+H]⁺ m/z 的计算值201.07, 实测值201.2。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 6.43 (s, 1H) 4.53 (d, J=3.9 Hz, 2H) 3.79 (m, 4H) 3.44 (m, 4H) 2.17 (s, 1H)。

[1598] 实施例 5. 4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基) 苯并呋喃-4-基) 氧基) 甲基) 噻唑-2-基) 吗啉

[1599]

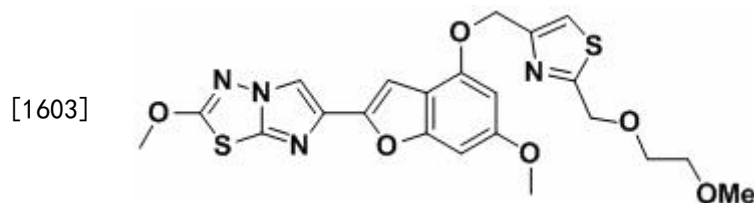


[1600] 将6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基) 苯并呋喃-4-醇 (实施例 1H, 0.10g, 0.315 mmol)、三苯基膦 (0.124g, 0.473 mmol) 和 (2-吗啉代噻唑-4-基) 甲醇 (实施例 5B, 0.086g, 0.429 mmol) 加入到25 mL圆底烧瓶中, 并在真空下用氮气吹扫。然后加入四氢呋喃 (8 mL), 将该混合物用在四氢呋喃 (10 mL) 中的DIAD (0.083g, 0.410 mmol) 处理。将混合物在22°C 搅拌1小时, 用乙酸乙酯稀释。将其用饱和NaHCO₃ (1x) 和盐水(1x) 洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。该剩余物用硅胶柱色谱法 (2.5 x 10

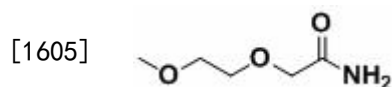
cm, 40%乙酸乙酯/ CH_2Cl_2) 纯化, 将浓缩后得到的剩余物于乙酸乙酯中结晶, 得到晶体的标题物质 (0.083g, 53%), 和从母液得到无定形的不纯固体 (0.169g)。LC (方法 F): 2.466 分钟。HRMS (ESI) $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 的计算值 500.1057, 实测值 500.1075。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 7.82 (s, 1H) 7.07 (s, 1H) 6.67 (d, $J=2$ Hz, 1H) 6.62 (s, 1H) 6.40 (d, $J=1.5$ Hz, 1H) 5.10 (s, 2H) 4.19 (s, 3H) 3.82 (s, 3H) 3.81 (m, 4H) 3.46 (m, 4H)。

[1601] 实施例 6

[1602] 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((2-((2-甲氧基乙氧基)甲基)噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

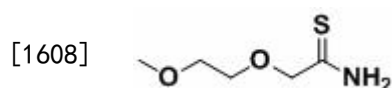


[1604] 6A. 2-(2-甲氧基乙氧基)乙酰胺



[1606] 将2-(2-甲氧基乙氧基)乙酸 (5.0g, 37.3 mmol) 在 CH_2Cl_2 (50 mL) 中的溶液用草酰氯 (9.5 mL, 109 mmol) 和DMF (2 滴) 处理, 并将反应搅拌3小时。在真空蒸发后, 该剩余物用 CH_2Cl_2 (2x) 共蒸发, 然后溶解在THF (10 mL) 中, 用氢氧化铵 (12 mL)、THF (25 mL) 和水 (10 mL) 的混合物滴加处理5分钟。然后将反应在0-5℃搅拌30分钟, 然后在22℃搅拌1小时。将反应用 CH_2Cl_2 稀释, 用水 (1x)、HCl 1N (1x)、饱和 NaHCO_3 (1x) 和盐水 (1x) 洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。由于产物似乎是溶于水的, 将水相真空蒸发, 用 CH_2Cl_2 (5x 200 mL) 萃取, 经无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 得到油的标题物质 (3.59 g, 72%), 将其固化。将其蒸馏 (球对球, 105-115℃/0.2托), 得到纯的所需产物 (3.39g), 为澄清油, 其固化成白色固体。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 6.93 (极宽 s, 1H), 5.43 (极宽 s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.66 - 3.70 (m, 2H), 3.53 - 3.56 (m, 2H), 3.39 (s, 3H)。

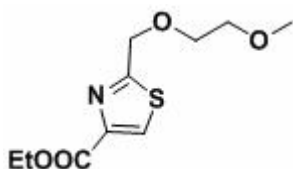
[1607] 6B. 2-(2-甲氧基乙氧基)硫代乙酰胺 (ethanethioamide)



[1609] 将2-(2-甲氧基乙氧基)乙酰胺 (实施例 6A, 3.39g, 25.5 mmol) 在THF (40 mL) 中的溶液用劳氏试剂 (6.55g, 16.19 mmol) 处理, 并将反应回流18小时。然后将反应冷却至室温, 并真空浓缩, 用乙酸乙酯稀释, 用饱和 NaHCO_3 (1x) 和盐水 (1x) 洗涤。用乙酸乙酯 (2 x 200 mL) 萃取水相, 将有机萃取物经无水硫酸镁干燥, 过滤和浓缩。该剩余物通过硅胶色谱法 (3.5 x 11 cm, 30% $\text{AcOEt}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) 纯化, 得到黄色油的标题物质 (3.26g, 86%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 8.58 (极宽 s, 1H), 7.50 (极宽 s, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.66 - 3.69 (m, 2H), 3.53 - 3.56 (m, 2H), 3.39 (s, 3H)。

[1610] 6C. 2-((2-甲氧基乙氧基)甲基)噻唑-4-甲酸乙酯

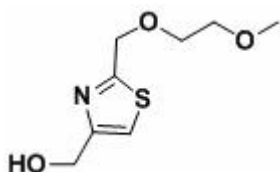
[1611]



[1612] 向2-((2-甲氧基乙氧基)硫代乙酰胺(实施例 6B, 3.26g, 21.85 mmol)在乙醇(60 mL)的溶液中,逐滴加入溴代丙酮酸乙酯(3.7 mL, 29.5 mmol),并将混合物回流18小时。然后将反应真空浓缩,用乙酸乙酯稀释,用水(1x)、盐水(1x)洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩。该剩余物通过硅胶柱色谱法(3.5 x 10cm, 30%乙酸乙酯/CH₂Cl₂)纯化,得到油的标题物质(4.36g, 81%)。LC(方法 F):1.791分钟。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm:8.16 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.41 (q, J = 7.10 Hz, 2H), 3.74 - 3.77 (m, 2H), 3.57 - 3.60 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 1.39 (t, J = 7.10 Hz, 3H)。

[1613] 6D. 2-((2-甲氧基乙氧基)甲基)噻唑-4-基)甲醇

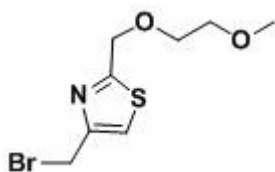
[1614]



[1615] 在-78℃,向2-((2-甲氧基乙氧基)甲基)噻唑-4-甲酸乙酯(实施例 6C, 2.27g, 9.25 mmol)在乙醚(50 mL)的溶液中,经10分钟分批加入氢化铝锂(1.06g, 27.9 mmol)。然后将反应在-78℃搅拌1小时。然后将乙酸乙酯(10 mL)加入到反应中,接着加入水(20 mL),并让反应达到室温。然后将混合物用乙酸乙酯稀释,用HCl 1N (1x)和盐水(1x)洗涤。将合并的水相用乙酸乙酯(2 x 300 mL)萃取,经无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩。该剩余物通过硅胶色谱法(3.5 x 10 cm, 乙酸乙酯)纯化,得到棕色油的标题物质(0.357g, 19%)。LC(方法 F):1.791分钟。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm:7.16 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.74 (宽 s, 2H), 3.7 - 3.75 (m, 2H), 3.54 - 3.61 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.28 (宽 s, 1H)。

[1616] 6E. 4-(溴甲基)-2-((2-甲氧基乙氧基)甲基)噻唑

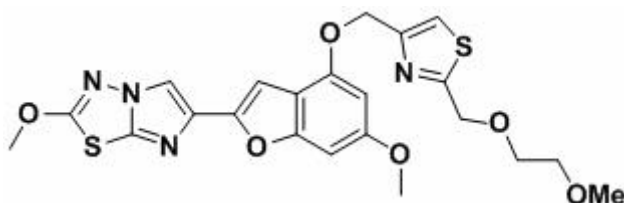
[1617]



[1618] 在室温,将2-((2-甲氧基乙氧基)甲基)噻唑-4-基)甲醇(0.35 g, 1.72 mmol)在乙醚(15 mL)中的溶液用PBr₃(0.1 mL, 1.06 mmol)处理。有沉淀形成。将反应在室温搅拌18小时,然后用乙酸乙酯稀释,用饱和NaHCO₃(1x)和盐水(1x)洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩。该剩余物通过硅胶色谱法(3 x 10 cm, 20%乙酸乙酯/CH₂Cl₂)纯化,得到澄清油的标题物质(0.233 g, 51%)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm:7.27 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.73 - 3.76 (m, 2H), 3.57 - 3.60 (m, 2H), 3.39 (s, 3H)。

[1619] 实施例 6. 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((2-((2-甲氧基乙氧基)甲基)噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[1620]

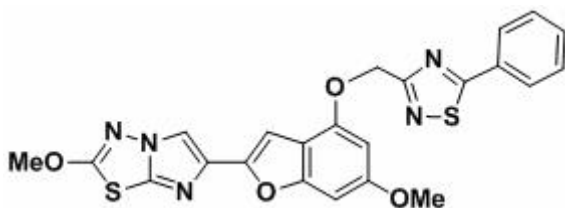


[1621] 将6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-醇(实施例 1H, 0.10g, 0.315 mmol)和4-(溴甲基)-2-((2-甲氧基乙氧基)甲基)噻唑(实施例 6E, 0.10g, 0.376 mmol)在DMF (5 mL)中的悬浮液在真空和氮气下吹扫10分钟。然后将混合物用碳酸钾(0.10g, 0.724 mmol)处理,并将反应在室温搅拌2.5小时。然后将反应用二氯甲烷稀释,用水(1x)、盐水(1x)洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩。该剩余物通过硅胶色谱法(2.5 x 10 cm, 50%乙酸乙酯/CH₂Cl₂)纯化,得到标题物质,将其在乙酸乙酯中结晶,得到期望的标题物质(0.055g, 35%)以及非结晶的物质(9 mg, 6%)。LC(方法 F): 2.476分钟。HRMS (ESI) C₂₂H₂₃N₄O₆S₂ [M+H]⁺ m/z的计算值503.1054,实测值503.1066。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7.82 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.68 (宽s, 1H), 6.39 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.19 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.74 - 3.77 (m, 2H), 3.58 - 3.61 (m, 2H), 3.39 (s, 3H)。

[1622] 实施例 7

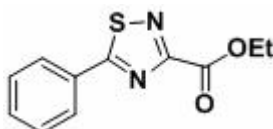
[1623] 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((5-苯基-1,2,4-噻二唑-3-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[1624]



[1625] 7A. 5-苯基-1,2,4-噻二唑-3-甲酸乙酯

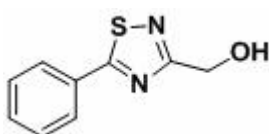
[1626]



[1627] 将2-氧代-1,3,4-噁噻唑-5-甲酸乙酯(美国公开号2005/0096362) (1.5 g, 8.56 mmol)和苄腈(4.37 mL, 42.8 mmol)在1,2-二氯苯(dichlorobenzene) (15.42 mL, 137 mmol)中的混合物加热至160°C,保持4天。然后将反应冷却至室温,经最大真空下75°C加热反应,将溶剂蒸发。该剩余物用硅胶色谱法(100% CH₂Cl₂ ~ 3% EtOAc/CH₂Cl₂)纯化,得到标题物质(0.064g, 3%)。LC(方法 B): 2.021分钟。HRMS (ESI) C₁₁H₁₁N₂O₂S [M+H]⁺ m/z的计算值235.0541,实测值235。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 8.01 - 8.09 (m, 1H), 7.49 - 7.59 (m, 2H), 4.56 (q, J=7.17 Hz, 1H), 1.50 (t, J=7.24 Hz, 1H)。

[1628] 7B. (5-苯基-1,2,4-噻二唑-3-基)甲醇

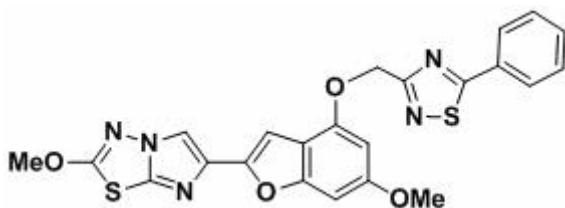
[1629]



[1630] 在0℃,向5-苯基-1,2,4-噻二唑-3-甲酸乙酯(实施例 7A, 230 mg, 0.982 mmol)的无水乙醇(3 mL, 51.4 mmol)溶液中,加入NaBH₄ (149 mg, 3.93 mmol)。将反应混合物加热到80℃,保持30分钟,然后加入HCl 1N (1 mL),蒸发乙醇。将二氯甲烷加入到该反应中,随后加入盐水,用二氯甲烷(3x)萃取。将有机层经无水硫酸镁干燥并浓缩。该剩余物用硅胶柱色谱法(100% CH₂Cl₂至高达10% EtOAc/CH₂Cl₂)纯化,得到标题物质(25 mg, 13%)。LC(方法 B):1.858分钟。LCMS (APCI) C₉H₉N₂OS [M+H]⁺ m/z的计算值193.04,实测值193.0。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm:7.89 - 8.03 (m, 2H), 7.46 - 7.62 (m, 3H), 4.99 (d, J=5.87 Hz, 2H), 2.81 (t, J=6.06 Hz, 1H)

[1631] 实施例 7. 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((5-苯基-1,2,4-噻二唑-3-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[1632]

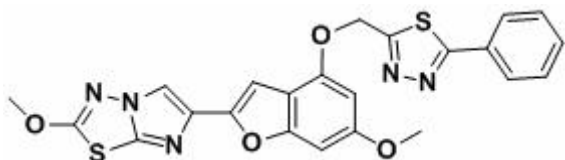


[1633] 将6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-醇(实施例 1H, 8.25 mg, 0.026 mmol)和(5-苯基-1,2,4-噻二唑-3-基)甲醇(实施例 7B, 5 mg, 0.025 mmol)放入烧瓶中,用N₂冲洗。加入无水THF (4 mL),向所得悬浮液中加入三正丁基膦(0.017 mL, 0.065 mmol),在2小时内通过注射泵逐滴加入1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(16.57 mg, 0.065 mmol)的无水THF (2.5 mL)溶液。在室温将所得悬浮液再搅拌2小时,此时LC表明无起始物质剩余。将混合物用EtOAc稀释,用0.2N HCl、饱和NaHCO₃水溶液和盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将剩余物用硅胶色谱法(50% 二氯甲烷/己烷至100%二氯甲烷至1% EtOAc/CH₂Cl₂至7% EtOAc/CH₂Cl₂)纯化,并在MeCN/水中冻干,得到标题物质(6.2 mg, 49%)。LC(方法 B):2.615分钟。HRMS (ESI) C₂₃H₁₈N₅O₄S₂ [M+H]⁺ m/z的计算值492.0795,实测值492.0828。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm:8.00 (dd, J=8.02, 1.37 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.50 - 7.56 (m, 3H), 7.14 (s, 1H), 6.71 - 6.75 (m, 1H), 6.51 (d, J=1.57 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.84 (s, 3H)。

[1634] 实施例 8

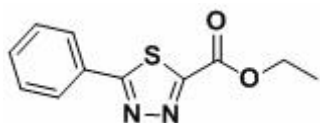
[1635] 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((5-苯基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[1636]



[1637] 8A. 5-苯基-1,3,4-噻二唑-2-甲酸乙酯

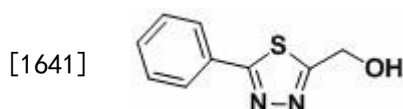
[1638]



[1639] 向2-(2-苯甲酰肼基)-2-氧代乙酸乙酯(1g, 4.23 mmol)的无水THF (5 mL, 61.0

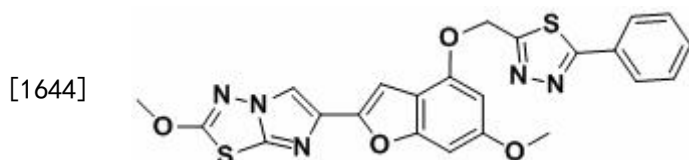
mmol)溶液中加入劳氏试剂 (1.079 g, 2.67 mmol)。将反应在室温搅拌2小时,没有任何反应。然后将混合物加热至50℃,然后加热至回流。再加入劳氏试剂 (1.079 g, 2.67 mmol),在回流16小时后,反应完成一半。将混合物蒸发至干,该剩余物通过硅胶柱色谱法(50% CH₂Cl₂/己烷至高达100% CH₂Cl₂)纯化,得到标题物质(0.35g, 35%)。LC(方法 B):2.063 min, LCMS (APCI) C₁₁H₁₁N₂O₂S [M+H]⁺ *m/z*的计算值235.05,实测值235.0。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm:1.49 (t, *J*=1.00 Hz, 3H), 4.55 (q, *J*=1.00 Hz, 2H), 7.45 - 7.65 (m, 3H), 8.02 - 8.07 (m, 2H)。

[1640] 8B. (5-苯基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲醇



[1642] 在0℃向5-苯基-1,3,4-噻二唑-2-甲酸乙酯 (350 mg, 1.494 mmol)的无水甲醇(5 mL, 124 mmol)溶液中,加入NaBH₄ (226 mg, 5.98 mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌16小时。加入AcOH (2 mL),将反应浓缩至干。将剩余物溶于EtOAc、盐水和水中,用EtOAc (3x) 萃取。将合并的有机萃取物用饱和NaHCO₃水溶液和盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥。过滤和蒸发后,用乙醚研磨剩余物,得到标题物质,为第一批产物(150 mg, 52%)。LC(方法 B):2.022 min, LCMS (APCI) C₉H₉N₂OS [M+H]⁺ *m/z*的计算值193.04,实测值193.2。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm:7.92 - 8.03 (m, 2H), 7.44 - 7.59 (m, 3H), 5.14 (br. d, *J*=3.90 Hz, 2H), 2.63 (br. s., 1H)。

[1643] 实施例 8. 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((5-苯基-1,3,4-噻二唑-2-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑



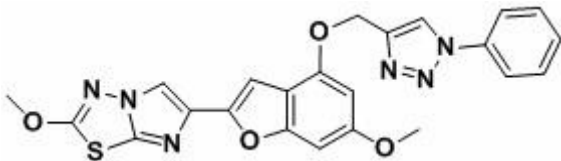
[1645] 在200 mL圆底烧瓶中,将苯加入到5-苯基-1,3,4-噻二唑-2-甲酸乙酯 (实施例 8B, 80 mg, 0.252 mmol)和6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-醇(实施例 1H, 58.2 mg, 0.303 mmol)中,并将混合物超声处理(sonificated)30秒,真空浓缩以除去起始物质中的痕量水。加入三苯基膦(99 mg, 0.378 mmol),将混合物在高真空干燥10分钟。加入THF (40 mL),并将混合物超声处理/加热5分钟。在约1小时内逐滴加入于THF (4 mL)中的偶氮二甲酸二异丙酯(68.6 μl, 0.353 mmol),LC/MS表明反应不完全。再加入偶氮二甲酸二异丙酯(2滴),将混合物用CH₂Cl₂稀释,用饱和NaHCO₃水溶液(1x)、盐水(1x)洗涤,经无水MgSO₄干燥和浓缩。该剩余物用硅胶色谱法(100% CH₂Cl₂至高达15% EtOAc/CH₂Cl₂)纯化,以得到剩余物,将其用MeCN研磨,得到标题物质(36 mg, 29%)。LC(方法 A):2.901分钟。HRMS (ESI) C₂₃H₁₇N₅O₄S₂ [M+H]⁺ *m/z*的计算值492.0722,实测值492.0806。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm:7.96 - 8.02 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.45 - 7.55 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 6.73 - 6.78 (m, 1H), 6.48 (d, *J*=1.57 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.86 (s, 3H)。

[1646] 实施例 9

[1647] 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-

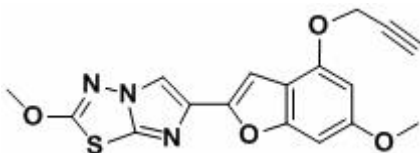
基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[1648]



[1649] 9A. 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-(丙-2-炔-1-基氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

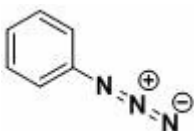
[1650]



[1651] 在室温和氮气气氛下,将6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-醇(实施例 1H, 205 mg, 0.646 mmol)的THF (10 mL)溶液,用炔丙醇(0.096 mL, 1.615 mmol)、三正丁基膦(0.398 mL, 1.615 mmol)和用经25分钟时期滴加的1,1'-偶氮二羰基二哌啶(408 mg, 1.615 mmol)的THF (10 mL)溶液处理。混合物在浴槽中超声处理30分钟,并在室温再搅拌30分钟。然后将混合物溶于二氯甲烷(50 mL)中,用饱和NaHCO₃水溶液、盐水洗涤并干燥(MgSO₄)。蒸发溶剂,得到固体,将其通过硅胶柱色谱法ISCO进行纯化,得到标题物质(180 mg, 0.507 mmol, 78%产率)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 8.38 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.86 (dd, *J*=1.8, 1.0 Hz, 1H), 6.53 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 4.94 (d, *J*=2.7 Hz, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.77-3.84 (m, 3H), 3.60-3.66 (m, 1H)。

[1652] 9B. 叠氮苯

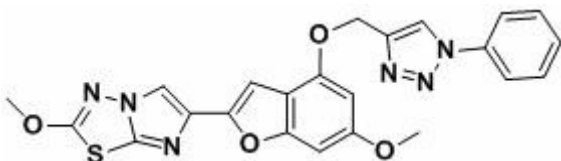
[1653]



[1654] 将苯胺(500 mg, 5.37 mmol)的乙腈(10 mL, 191 mmol)溶液在冰浴中冷却,用亚硝酸叔丁酯(680 mg, 6.59 mmol)和用滴加的TMS-N₃ (0.713 mL, 5.37 mmol)处理。移除冰浴,将混合物在室温和N₂下搅拌过夜。小心地蒸发乙腈(注意:叠氮苯也是挥发性的),将剩余物(750 mg)通过硅胶垫(20g),用石油醚(35-55°C)洗脱。蒸发溶剂,得到油的标题物质(500 mg, 4.20 mmol, 78%产率),其如¹H NMR所示仍包含痕迹溶剂。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7.32-7.41 (m, 2H), 7.12-7.19 (m, 1H), 7.01-7.09 (m, 2H)。

[1655] 实施例 9. 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((1-苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[1656]



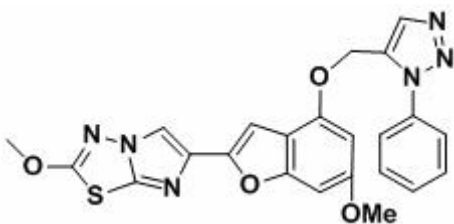
[1657] 在室温和氮气气氛下,将2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-(丙-2-炔-1-基氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑(实施例 9A, 20 mg, 0.056 mmol)和叠氮苯(实施例 9B, 19 mg, 0.159 mmol)的DMF (4 mL, 51.7 mmol)溶液,用(R)-2-((S)-1,2-二羟

基乙基)-4-羟基-5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-醇(dihydrofuran-3-olate)钠(8 mg, 0.040 mmol)和硫酸铜(II)五水合物(5 mg, 0.020 mmol)处理。将混合物搅拌2小时(由HPLC跟从反应),然后用二氯甲烷(60 mL)稀释,用饱和NaHCO₃、盐水洗涤并干燥(MgSO₄)。蒸发溶剂,将固体剩余物用乙腈(2 x 1 mL)研磨,冻干得到标题物质(13 mg, 0.027 mmol, 49%产率)。LC(方法 A):2.213分钟。HRMS(ESI) C₂₃H₁₉N₆O₄S [M+H]⁺ *m/z*的计算值475.1183,实测值475.1204。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm:9.04 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.90-7.99 (m, 2H), 7.58-7.67 (m, 2H), 7.51 (tt, *J*=7.4, 1.2 Hz, 1H), 6.97-7.03 (m, 1H), 6.83-6.88 (m, 1H), 6.71 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 5.38 (s, 3H), 4.20 (s, 3H), 3.83 (s, 3H)。

[1658] 实施例 10

[1659] 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((1-苯基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[1660]




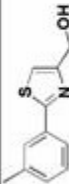
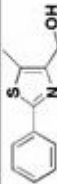
[1661] 在5 mL微波小瓶中,在氮气氛下加入2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-(丙-2-炔-1-基氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑(实施例 9A, 27 mg, 0.076 mmol)

[1662] 、叠氮苯(实施例 9B, 30 mg, 0.252 mmol)、无水DMF (2.5 mL, 32.3 mmol) 和(Cp*RuCl)₄ (12 mg)。将小瓶封盖,并在微波装置中110℃加热20分钟。蒸发溶剂,该剩余物经硅胶色谱法ISCO纯化,浓缩并用甲醇(2 x 1 mL)研磨两次。向固体中加入乙腈(2 mL)和水(4 mL),并将混合物冷冻干燥过周末,得到标题物质(5 mg, 10.54 μmol, 14%产率)。LC(方法 F):2.480分钟。HRMS(ESI) C₂₃H₁₉N₆O₄S [M+H]⁺ *m/z*的计算值475.1183,实测值475.1234。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm:8.35 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.66-7.73 (m, 2H), 7.53-7.63 (m, 3H), 6.84 (dd, *J*=2.0, 0.8 Hz, 1H), 6.75 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.79 (s, 3H)。


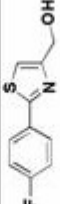
[1663] 醇的制备

[1664] 以下的醇根据实施例3~8中所述的操作方法制得。

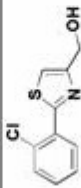
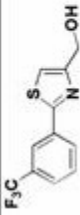
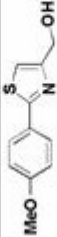
[1665]

结构	式	计算值 [M+H] ⁺ m/z	计算值 [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	NMR
	C ₁₁ H ₈ F ₃ NOS	260.04	242.04	260.00	242.00	1.943 / A	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm: 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 2H) 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 2H) 7.28 (s, 1H) 4.87 (d, J = 5.5 Hz, 2H) 2.31 (t, J = 5.5 Hz, 1H)
	C ₁₁ H ₁₁ NOS	206.0634	189.06	206.1	188.1	1.842 / A	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm: 7.78 (s, 1H) 7.70 - 7.75 (m, 1H) 7.30 - 7.36 (m, 1H) 7.23 - 7.27 (m, 1H) 7.16 - 7.19 (m, 1H) 4.84 (d, J = 5.5 Hz, 2H) 2.53 (t, J = 6.1 Hz, 1H) 2.42 (s, 3H)
	C ₁₁ H ₁₁ NOS	206.0634		206.0674		1.616 / C	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 2.07 (t, J=5.1 Hz, 1H) 2.46 (s, 3H) 4.83 (d, J=5.1 Hz, 2H) 7.34 - 7.51 (m, 3H) 7.80 - 8.01 (m, 2H)

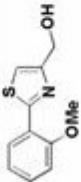
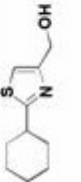
[1666]

结构	式	计算值 [M+H] ⁺ m/z	计算值 [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	NMR
	C ₉ H ₁₃ NO ₂ S	200.074		200.077		1.139 / C	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.75 - 1.99 (m, 2H) 1.99 - 2.15 (m, 2H) 2.27 - 2.45 (m, 1H) 3.11 - 3.34 (m, 1H) 3.55 (td, J=11.74, 1.96 Hz, 2H) 4.08 (ddd, J=11.74, 4.11, 1.37 Hz, 2H) 4.76 (d, J=5.87 Hz, 2H) 7.09 (d, J=0.78 Hz, 1H)
	C ₁₀ H ₈ FNOS	210.04	192.03	210		1.607 / A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7.88 - 7.97 (m, 2H), 7.71 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 7.10 - 7.18 (m, 2H), 4.91 (dd, J = 6.1, 1.0 Hz, 2H), 1.92 (t, J = 6.1 Hz, 1H)




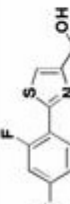
[1667]

结构	式	计算值 [M+H] ⁺ m/z	计算值 [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	NMR
	C ₁₀ H ₈ ClNOS					1.819 / A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.15 - 8.2 (m, 1H), 7.45 - 7.5 (m, 1H), 7.3 - 7.41 (m, 3H), 4.85 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.33 (t, J = 5.9 Hz, 1H)
	C ₁₁ H ₈ F ₃ NOS	260.0351		260.0362		1.987 / A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.19 (s, 1H), 8.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (宽 t, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 2.58 (宽 s, 1H)
	C ₁₁ H ₁₁ NO ₂ S	222.0583		222.0591		1.712 / A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.79 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.31 (t, J = 6.1 Hz, 1H)。

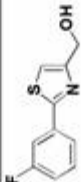
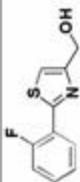
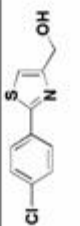
[1668]

结构	式	计算值 [M+H] ⁺ m/z	计算值 [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	NMR
	C ₁₁ H ₁₁ NO ₂ S	222.0583		222.0598		1.659 / A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.36 (dd, J = 8.8, 1.45 Hz, 1H), 7.35 - 7.40 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.06 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.34 (t, J = 5.9 Hz, 1H)。
	C ₁₀ H ₁₅ NOS	198.0947		198.0956		1.829 / F	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7.01 (s, 1H), 4.72 (宽 s, 2H), 2.91 - 3.0 (m, 1H), 2.56 (宽 s, 1H), 2.08 - 2.13 (m, 2H), 1.72 - 1.85 (m, 2H), 1.7 - 1.72 (m, 1H), 1.14 - 1.54 (m, 5H)。

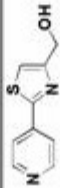
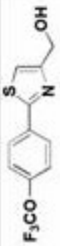

[1669]

结构	式	计算值 [M+H] ⁺ m/z	计算值 [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	NMR
	<chem>C9H14N2OS</chem>					1.188 / F	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 6.34 (s, 1H), 4.51 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.41 - 3.44 (m, 4H), 2.17 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 1.59 - 1.68 (m, 6H)。
	<chem>C9H15N3OS</chem>	214.1009		214.1012		0.534 / F	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 6.40 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.48 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.50 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.75 (宽 s, 1H)。
	<chem>C6H9NOS</chem>	144.0478		144.0502		0.803 / C	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.39 (t, J=7.63 Hz, 3 H) 2.90 - 3.15 (m, 3 H) 4.74 (d, J=5.87 Hz, 2 H) 7.04 (s, 1 H)
	<chem>C10H7F2NOS</chem>	228.03	210.02	228	210		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.29 (td, J = 8.7, 6.5 Hz, 1H), 7.29 - 7.33 (m, 1H), 6.92 - 7.05 (m, 2H), 4.86 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.32 (t, J = 6.1 Hz, 1H)

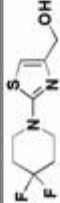

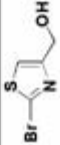
[1670]

结构	式	计算值 [M+H] ⁺ m/z	计算值 [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	NMR
	C ₁₀ H ₈ FNOS	210.04	192.03	210	192	1.738 / A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7.65 - 7.74 (m, 2H), 7.41 (td, J = 7.9, 5.7 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.13 (td, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.42 (t, J = 5.9 Hz, 1H)
	C ₁₀ H ₈ FNOS	210.04	192.03	210	192	1.741 / A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.21 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.40 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.11 - 7.24 (m, 2H), 4.82 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 6.1 Hz, 1H)
	C ₁₀ H ₈ ClNOS	226.01	208.00	226	208	1.902 / A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7.87 - 7.91 (m, 2H), 7.39 - 7.45 (m, 2H), 7.21 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.31 (t, J = 5.7 Hz, 1H)

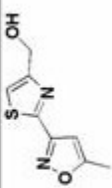
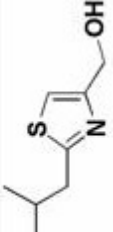
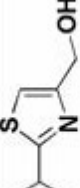
[1671]

结构	式	计算值 [M+H] ⁺ m/z	计算值 [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	NMR
	C ₉ H ₈ N ₂ OS	193.04	175.03	193	175	1.248 / B	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.71 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 4.88 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 2.45 (br. s., 1H)
	C ₁₁ H ₈ F ₃ NO ₂ S	276.03	258.02	276	258	2.020 / A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7.98 (dd, J = 8.1, 4.8 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 4.84 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 5.5 Hz, 1H)
	C ₉ H ₈ N ₂ OS	193.04	175.03	193		1.152 / A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 9.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.66 (dd, J = 4.9, 1.4 Hz, 1H), 8.28 (dt, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 5.44 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 5.9 Hz, 2H)

[1672]

结构	式	计算值 [M+H] ⁺ m/z	计算值 [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	NMR
	C ₉ H ₁₂ F ₂ N ₂ OS	235.07	217.06	235	217	1.293 / A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 6.46 (s, 1H), 4.55 (br. s., 2H), 3.66 (dd, J = 6.0 Hz, 4H), 2.17 (br. s., 1H), 2.02 - 2.15 (m, 4H)
	C ₈ H ₇ N ₃ OS	194.04	176.03	194	176	1.577 / B	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 9.43 (br. d, J=1.60 Hz, 1H), 8.62 (d, J=2.74 Hz, 1H), 8.56 - 8.60 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.89 (d, J=5.87 Hz, 2H), 2.24 (t, J=6.06 Hz, 1H)
	C ₄ H ₄ BrNOS	193.93	175.92		176	1.101 / A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7.18 (d, J=0.78 Hz, 1H), 4.76 (d, J=1.00 Hz, 2H), 2.28 - 2.71 (m, 1H)

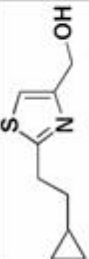
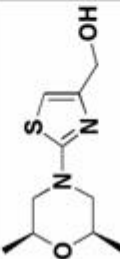
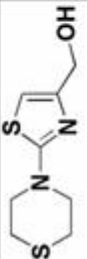
[1673]

结构	式	计算值 [M+H] ⁺ m/z	计算值 [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	NMR
	<chem>C8H8N2O2S</chem>	197.04	179.03	197	179	1.689 / B	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7.32 (s, 1H), 6.57 (br. d, J=0.80 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 2.52 (d, J=0.78 Hz, 3H)
	<chem>C8H13NOS</chem>	172.0791		172.0788		1.528 / A	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm: 7.05 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 2.87 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.39 (br. s., 1H), 2.01 - 2.19 (m, 1H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, 6H)
	<chem>C17H11NOS</chem>	158.0634		158.0634		1.169 / A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7.04 (s, 1H), 4.75 (br. s., 2H), 3.25 - 3.39 (m, 1H), 2.44 (br. s., 1H), 1 (d, J = 6.6 Hz, 6H)

[1674]

结构	式	计算值 [M+H] ⁺ m/z	计算值 [M+H] ⁺ m/z	计算值 [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ H ₂ O m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	NMR
	<chem>C11H9NO3S</chem>	236.0376	236.0386				1.900 / A	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ ppm: 7.41 - 7.46 (m, 2H), 7.38 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.11 (s, 2H), 5.34 (br. s., 1H), 4.59 (宽 s, 2H)。
	<chem>C7H8F3NOS</chem>	212.0351	212.035				1.484 / A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7.15 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.28 - 3.36 (m, 2H), 3.1 (宽 s, 1H), 2.65 - 2.79 (m, 2H)。
	<chem>C9H13NOS2</chem>	216.0511	216.0516				1.705 / A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7.14 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.27 (宽 s, 1H), 3.12 - 3.18 (m, 1H), 2.80 - 2.90 (m, 2H), 2.70 - 2.78 (m, 2H), 2.42 - 2.52 (m, 2H), 1.90 - 2.04 (m, 2H)。

[1675]

结构	式	计算值 [M+H] ⁺ m/z	计算值 [M+H] ⁺ m/z	计算值 [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ H ₂ O m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	NMR
	<chem>C9H13NOS</chem>	184.0791	184.0787				1.544 / A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7.04 (s, 1H), 4.74 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 1.63 - 1.74 (m, 2H), 0.71 - 0.84 (m, 1H), 0.40 - 0.53 (m, 2H), 0.05 - 0.12 (m, 2H)
	<chem>C10H16N2O2S</chem>	229.1005	229.1015				2.013 / B	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 6.44 (s, 1H), 4.56 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.69 - 3.81 (m, 4H), 2.73 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 2.14 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 1.26 (d, J = 5.9 Hz, 6H)
	<chem>C8H12N2OS2</chem>	217.0464	217.0467				1.13 / A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 6.42 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.78 - 3.90 (m, 4H), 2.67 - 2.76 (m, 4H), 2.05 - 2.18 (m, 1H)

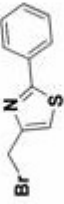
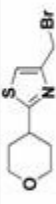
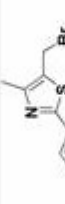
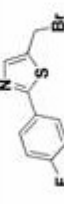
[1676]

结构	式	计算值 [M+H] ⁺ m/z	计算值 [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ - H ₂ O m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	NMR
	C ₉ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	215.0849		215.0845		0.93 / A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 6.35 (s, 1H), 4.54 (宽 s, 2H), 3.83 - 3.89 (m, 2H), 3.76 - 3.81 (m, 4H), 3.68 - 3.76 (m, 2H), 2.47 (br. s., 1H), 2.02 - 2.10 (m, 2H)。

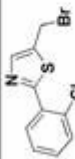

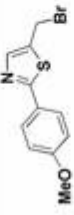
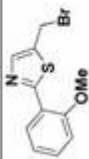
[1677] 溴化物的制备

[1678] 以下的溴化物根据实施例4中所述的操作方法制得。





[1679]

结构	式	计算值 [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	NMR
	$C_{10}H_8BrNS$	253.9634	253.9654	2.10 / A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 4.65 (s, 2 H), 7.31 (s, 1 H), 7.42 - 7.49 (m, 3 H), 7.93 - 8.00 (m, 2 H)
	$C_9H_{12}BrNOS$	261.9896	261.9903	1.535 / A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.79 - 1.99 (m, 2H) 1.99 - 2.13 (m, 2H) 3.27 (tt, J=11.69, 3.96 Hz, 1H) 3.54 (td, J=11.74, 1.96 Hz, 2H) 4.00 - 4.17 (m, 2H) 4.57 (s, 2H) 7.21 (s, 1H)
	$C_{11}H_{10}BrNS$			分解	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 2.47 (s, 3H) 4.74 (s, 2H) 7.40 - 7.47 (m, 3H) 7.87 - 7.94 (m, 2H)
	$C_{10}H_7BrFNS$	271.9539	271.9543	2.165 / A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7.88 - 7.97 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.09 - 7.19 (m, 2H), 4.76 (s, 2H)。

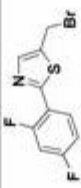
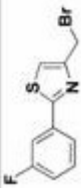
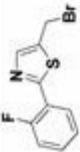

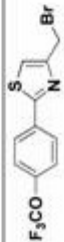
[1680]

结构	式	计算值 [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	NMR
	C ₁₀ H ₇ BrClNS				¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.2 - 8.5 (m, 1H), 7.45 - 7.5 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.3 - 7.4 (m, 2H), 4.65 (s, 2H)。
	C ₁₁ H ₇ BrF ₃ NS				¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.20 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.62 (s, 2H)。
	C ₁₁ H ₁₀ BrNOS				¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7.87 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 6.93 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.85 (s, 3H)。
	C ₁₁ H ₁₀ BrNOS				¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.39 (dd, J = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.41 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.05 - 7.09 (m, 1H), 7.01 (d, J = 8.16 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.0 (s, 3H)。

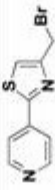
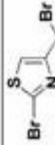
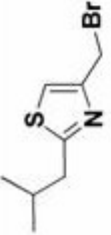
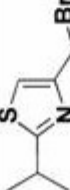
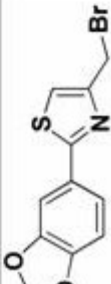
[1681]

结构	式	计算值 $[M+H]^+ m/z$	LCMS $[M+H]^+ m/z$	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	NMR
	$C_8H_{11}BrN_2OS$	262.9848	262.9864	1.625 / F	1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 6.52 (s, 1H) 4.32 (s, 2H), 3.74 (t, J = 5.05 Hz, 4H), 3.40 (t, J = 5.05 Hz, 4H)。
	$C_{10}H_{14}BrNS$	260.0103	260.0127	2.184 / F	1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.13 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 2.94 - 3.03 (m, 1H), 2.10 - 2.14 (m, 2H), 1.80 - 1.86 (m, 2H), 1.69 - 1.75 (m, 1H), 1.2 - 1.54 (m, 5H)。
	$C_9H_{13}BrN_2S$	261.0056	261.0067	1.604 / F	1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 6.49 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.42 - 3.45 (m, 4H), 1.59 - 1.69 (m, 6H)。
	C_6H_8BrNS	205.96 207.96	206 208	1.748 / F	1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.17 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.04 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.28 - 1.49 (m, 3H)

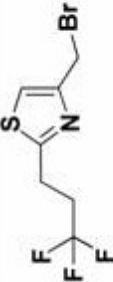
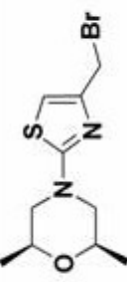
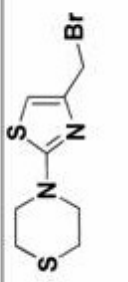
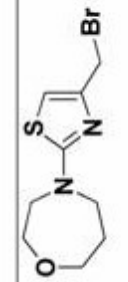
[1682]

结构	式	计算值 [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	NMR
	$C_{10}H_6BrF_2NS$	289.94 291.94	290 292	2.134 / A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.33 (td, J = 8.7, 6.5 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.91 - 7.05 (m, 2H), 4.66 (d, J = 0.8 Hz, 2H)
	$C_{10}H_7BrFNS$	271.95 273.95	272 274	1.986 / A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7.67 - 7.75 (m, 2H), 7.38 - 7.46 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.11 - 7.18 (m, 1H), 4.64 (s, 2H)
	$C_{10}H_7BrFNS$	271.95 273.95	272 274	2.082 / A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.28 - 8.36 (m, 1H), 7.38 - 7.47 (m, 2H), 7.24 - 7.30 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 11.3, 8.2 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H)
	$C_{10}H_7BrClNS$	287.92 289.92	288 290	2.223 / F	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 4.63 (s, 2H)
	$C_{11}H_7BrF_3NOS$	337.95 339.94	338 340	2.251 / A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.00 (dd, J = 9.0, 1.0 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 9.0, 1.0 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H)

[1683]

结构	式	计算值 $[M+H]^+ m/z$	LCMS $[M+H]^+ m/z$	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	NMR
	$C_9H_7BrN_2S$	254.96 256.96	255 257	1.828 / B	
	$C_4H_3Br_2NS$	255.84 257.84	256 258	1.813 / B	
	$C_8H_{12}BrNS$	233.9947	233.996	2.022 / A	1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.17 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 2.88 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.05 - 2.16 (m, 1H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H)
	$C_7H_{10}BrNS$	219.979	219.9792	1.89 / A	1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.17 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.28 - 3.38 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.7 Hz, 6H)
	$C_{11}H_8BrNO_2S$	297.9532	297.9545	2.185 / A	1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.43 - 7.53 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.64 (s, 2H)。

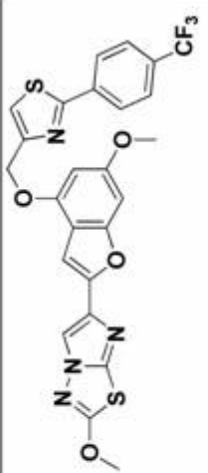
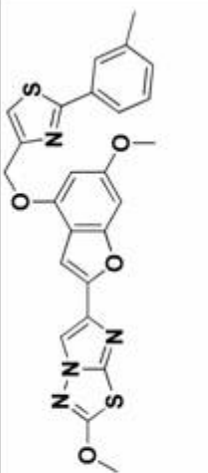
[1684]

结构	式	计算值 [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	NMR
	$C_7H_7BrF_3NS$	273.9507	273.9511	1.918 / A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7.21 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.21 - 3.30 (m, 2H), 2.59 - 2.77 (m, 2H)
	$C_{10}H_{15}BrN_2OS$	291.0161	291.018	1.911 / A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 6.58 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.70 - 3.81 (m, 4H), 2.74 (dd, J = 12.9, 11.0 Hz, 2H), 1.26 (d, J = 6.3 Hz, 6H)
	$C_8H_{11}BrN_2S_2$	278.962	278.9636	1.912 / A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 6.57 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.79 - 3.90 (m, 4H), 2.67 - 2.79 (m, 4H)
	$C_9H_{13}BrN_2OS$	277.0005	277.0017	1.437 / A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 6.53 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.87 - 3.94 (m, 2H), 3.84 - 3.87 (m, 2H), 3.75 - 3.83 (m, 4H), 2.03 - 2.10 (m, 2H)

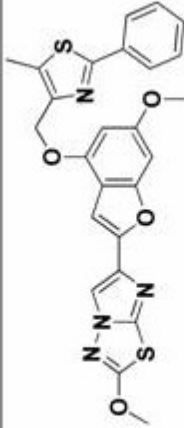
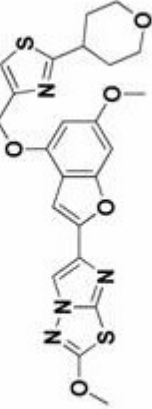
[1685] 实施例 11 ~ 35

[1686] 以下其它的实施例已使用上述公开的方法进行了制备、分离和表征。

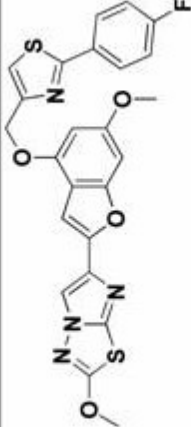
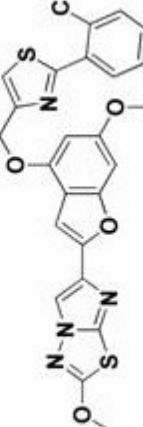
[1687]

实 施 例	结 构	式	计 算 值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
11		<chem>C25H17F3N4O4S2</chem>	559.0716	2.501 / A	559.0725	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm: 8.10 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.44 - 7.48 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.71 - 6.75 (m, 1H), 6.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.86 (s, 3H)
12		<chem>C25H20N4O4S2</chem>	505.0999	2.506 / A	505.1012	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm: 8.10 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.44 - 7.48 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.71 - 6.75 (m, 1H), 6.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.86 (s, 3H)

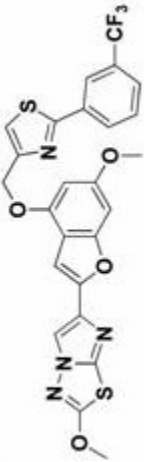
[1688]

实 施 例	结 构	式	计 算 值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
13		C ₂₅ H ₂₀ N ₄ O ₄ S ₂	505.0999	2.498 / C	505.1197	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 2.53 (s, 3H) 3.87 (s, 3H) 4.21 (s, 3H) 5.31 (s, 2H) 6.44 (d, J=1.56 Hz, 1H) 6.74 (宽 d, 1H) 7.06 (s, 1H) 7.38 - 7.48 (m, 3H) 7.85 (s, 1H) 7.90 - 7.97 (m, 2H)
14		C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₅ S ₂	499.1104	2.303 / C	499.1139	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 1.82 - 2.02 (m, 2H) 2.02 - 2.20 (m, 2H) 3.21 - 3.35 (m, 1H) 3.56 (td, J=11.74, 1.96 Hz, 2H) 3.85 (s, 3H) 4.05 - 4.13 (m, 2H) 4.22 (s, 3H) 5.31 (s, 2H) 6.44 (d, J=1.96 Hz, 1H) 6.71 (d, J=0.78 Hz, 1H) 7.09 (s, 1H) 7.85 (s, 1H)

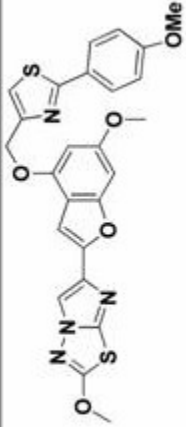
[1689]

实 施 例	结 构	式	计 算 值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
15		C ₂₄ H ₁₇ FN ₄ O ₄ S ₂	509.0748	2.637 / B	509.0769	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7.9 - 7.97 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.13 - 7.15 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.70 (d, J = 1.87 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 1.87 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.19 (s, 3H), 3.83 (s, 3H)。
16		C ₂₄ H ₁₇ ClN ₄ O ₄ S ₂	525.0453	2.502 / A	525.0458	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.2 - 8.25 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48 - 7.50 (m, 1H), 7.31 - 7.39 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.70 (宽 d, 1H), 6.46 (d, J = 1.88 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.19 (s, 3H), 3.83 (s, 3H)。

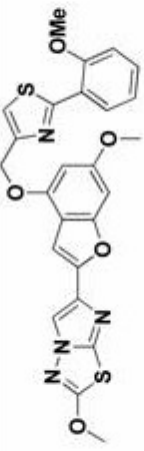
[1690]

实 施 例	结 构	式	计 算 值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
17		C ₂₅ H ₁₇ F ₃ N ₄ O ₄ S ₂	559.0716	2.534 / A	559.0752	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.23 (宽 s, 1H), 8.12 (宽 d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.67 (宽 d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (宽 t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.70 (宽 d, 1H), 6.46 (d, J = 1.54 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.19 (s, 3H), 3.83 (s, 3H)。

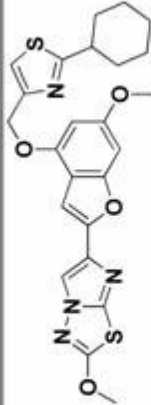
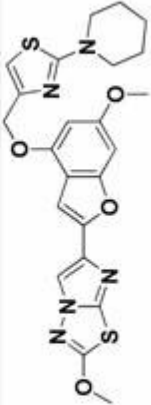
[1691]

实 施 例	结 构	式	计算值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
18		C ₂₅ H ₂₀ N ₄ O ₅ S ₂	521.0948	2.451 / A	521.0977	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7.86 - 7.90 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.93 - 6.96 (m, 2H), 6.69 (宽 d, 1H), 6.45 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.19 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H)。

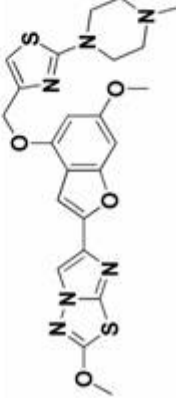
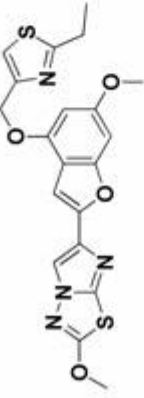
[1692]

实 施 例	结 构	式	计 算 值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
19		C ₂₅ H ₂₀ N ₄ O ₅ S ₂	521.0948	2.460 / A	521.0984	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.33 (dd, J = 7.84, 1.7 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.29 - 7.34 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.95 - 7.04 (m, 2H), 6.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.76 (s, 3H)。

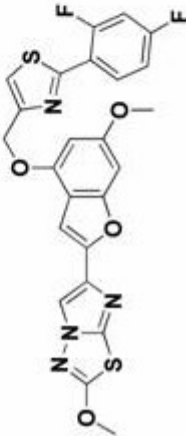
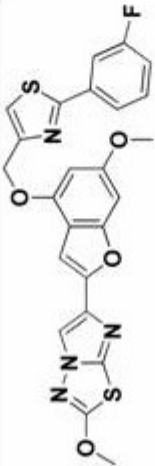
[1693]

实 施 例	结 构	式	计 算 值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
20		<chem>C24H24N4O4S2</chem>	497.1312	2.631 / F	497.1350	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7.82 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.68 (宽 d, 1H), 6.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.19 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.95 - 3.03 (m, 1H), 2.13 - 2.16 (m, 2H), 1.82 - 1.87 (m, 2H), 1.7 - 1.75 (m, 1H), 1.12 - 1.58 (m, 5H)。
21		<chem>C23H23N5O4S2</chem>	498.1264	2.409 / F	498.1329	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7.82 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.68 (宽 s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.41 (宽 s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.43 - 3.46 (m, 4H), 1.60 - 1.68 (m, 6H)。

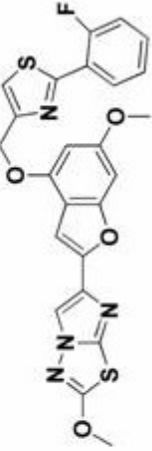
[1694]

实 施 例	结 构	式	计算值 [M+H] ⁺ <i>m/z</i>	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ <i>m/z</i>	NMR
22		C ₂₃ H ₂₄ N ₆ O ₄ S ₂	513.1373	2.208 / F	513.1391	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7.85 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.70 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.43 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.53 (t, <i>J</i> = 1.0 Hz, 4H), 2.54 (t, <i>J</i> = 1.0 Hz, 4H), 2.36 (s, 3H)。
23		C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₄ S ₂	443.0842	2.491 / F	443.0796	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7.85 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 6.43 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.07 (q, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 1.43 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H)

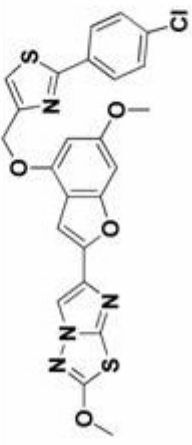
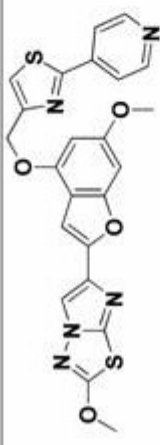
[1695]

实 施 例	结 构	式	计算值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
24		C ₂₄ H ₁₆ F ₂ N ₄ O ₄ S ₂	527.0654	2.490 / A	527.0661	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.33 (td, J = 8.6, 6.7 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.93 - 7.06 (m, 2H), 6.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.85 (s, 3H)
25		C ₂₄ H ₁₇ FN ₄ O ₄ S ₂	509.0748	2.475 / A	509.0757	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7.86 (s, 1H), 7.68 - 7.77 (m, 2H), 7.39 - 7.47 (m, 2H), 7.10 - 7.18 (m, 2H), 6.70 - 6.75 (m, 1H), 6.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.85 (s, 3H)

[1696]

实 施 例	结 构	式	计 算 值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
26		C ₂₄ H ₁₇ FN ₄ O ₄ S ₂	509.0748	2.477 / A		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.28 - 8.36 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.38 - 7.46 (m, 1H), 7.28 - 7.31 (m, 1H), 7.18 - 7.25 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.73 (dd, J = 2.0, 0.8 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.85 (s, 3H)

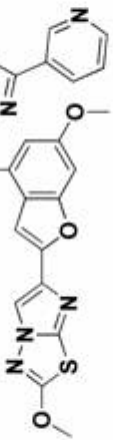
[1697]

实 施 例	结 构	式	计 算 值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
27		C ₂₄ H ₁₇ ClN ₄ O ₄ S ₂		2.668 / F		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.28 - 8.36 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.38 - 7.46 (m, 1H), 7.28 - 7.31 (m, 1H), 7.18 - 7.25 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.73 (dd, J = 2.0, 0.8 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.85 (s, 3H)
28		C ₂₃ H ₁₇ N ₅ O ₄ S ₂	492.0795	2.219 / A	492.0822	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.68 - 8.73 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.79 - 7.83 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.07 - 7.11 (m, 1H), 6.71 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.38 - 5.41 (m, 2H), 4.19 (s, 3H), 3.83 (s, 3H)

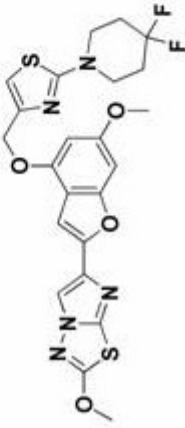
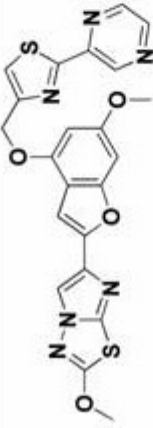
[1698]

实 施 例	结 构	式	计 算 值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
29		$C_{25}H_{17}F_3N_4O_5S_2$	575.0665	2.549 / A	575.0691	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.01 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.40 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.70 - 6.75 (m, 1H), 6.45 - 6.50 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.85 (s, 3H)

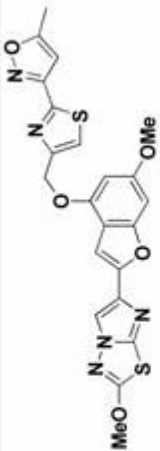
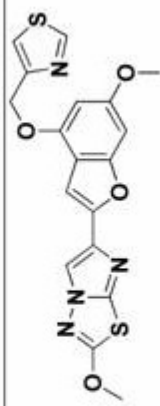
[1699]

实 施 例	结 构	式	计 算 值 [M+H] ⁺ <i>m/z</i>	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ <i>m/z</i>	NMR
30		C ₂₃ H ₁₇ N ₅ O ₄ S ₂	492.0795	2.344 / A	492.0815	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 9.20 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.68 (dd, <i>J</i> = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 8.24 - 8.31 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.41 (dd, <i>J</i> = 7.8, 4.7 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.71 - 6.76 (m, 1H), 6.48 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.86 (s, 3H)

[1700]

实 施 例	结 构	式	计 算 值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
31		C ₂₃ H ₂₁ F ₂ N ₅ O ₄ S ₂	534.1076	2.428 / A	534.1097	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7.85 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.44 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.63 - 3.73 (m, 4H), 2.03 - 2.20 (m, 4H)
32		C ₂₂ H ₁₆ N ₆ O ₄ S ₂	493.0747	2.371 / A	493.0750	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 3.86 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 6.45 - 6.52 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 7.06 - 7.19 (m, 1H), 7.08 - 7.15 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.82 - 7.90 (m, 1H), 8.53 - 8.67 (m, 2H), 9.46 (s, 1H)

[1701]

实 施 例	结 构	式	计 算 值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
33		$C_{22}H_{17}N_5O_5S_2$	496.0744	2.330 / A	496.0757	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 2.53 (d, J=1.17 Hz, 3H), 3.85 (s, 3 H), 4.22 (s, 3H), 5.40 (d, J=0.78 Hz, 2H), 6.45 (d, J=1.96 Hz, 1H), 6.56 - 6.63 (m, 1H), 6.73 (dd, J=1.96, 0.78 Hz, 1H), 7.07 - 7.14 (m, 1H), 7.49 (t, J=0.98 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H)
34		$C_{18}H_{14}N_4O_4S_2$	415.0529	2.193 / A	415.0546	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 3.85 (s, 3H), 4.22 (s, 3H), 5.38 - 5.43 (m, 2H), 6.45 (d, J=1.96 Hz, 1H), 6.70 - 6.74 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.40 - 7.49 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.85 (d, J=1.96 Hz, 1H)

[1702]

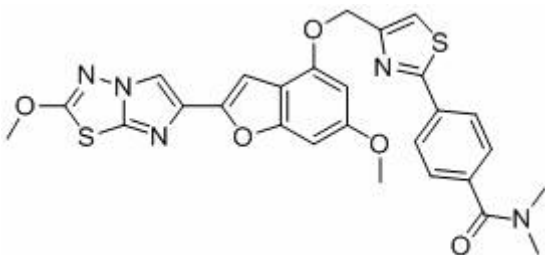
实 施 例	结 构	式	计算值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
35		C ₁₈ H ₁₃ BrN ₄ O ₄ S ₂	494.9614	2.333 / A	494.9620	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 3.85 (s, 3H), 4.19 - 4.25 (m, 3H), 5.30 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.30 - 7.38 (m, 1H), 7.86 (s, 1H)

[1703] 实施例 36

[1704] 4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-

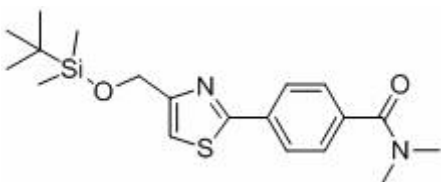
4-基) 氧基) 甲基) 噻唑-2-基) -N,N-二甲基苯甲酰胺

[1705]



[1706] 36A. 4-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-2-基) -N,N-二甲基苯甲酰胺

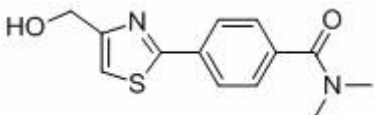
[1707]



[1708] 在350 mL玻璃耐压烧瓶中,将2-溴-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-甲基)噻唑 (实施例 37B, 3.00 g, 9.73 mmol)、(4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)-硼酸 (2.82 g, 14.61 mmol) 在甲苯(90 mL)和EtOH (30 mL)中的混合物用2 M Na_2CO_3 (6.0 mL, 12.0 mmol) 处理,将所得非均质混合物用氮气冲洗10分钟。向此混合物中加入Pd(dppf)Cl₂.DCM (0.50 g, 0.61 mmol),将密封的小瓶在95℃加热2小时。然后让冷却的反应混合物在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠之间分配。将有机相分离,用盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥和真空浓缩。将所得浅黄色浆状物在硅胶上层析 (用0-20%乙酸乙酯- 二氯甲烷洗脱),得到3.24 g (88%) 标题物质,为澄清浆状物。LC(方法 A):2.401分钟。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm:7.97 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.48 - 7.54 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.00 (br. s., 3H), 2.93 (br. s., 3H), 0.91 (s, 9H), 0.11 (s, 6H)。

[1709] 36B. 4-(4-(羟基甲基)噻唑-2-基) -N,N-二甲基苯甲酰胺

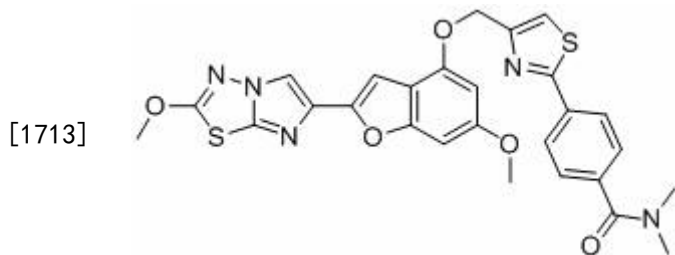
[1710]



[1711] 将4-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-2-基) -N,N-二甲基苯甲酰胺 (3.24 g, 8.6 mmol)的四氢呋喃 (150 mL)溶液用三乙胺三氢氟酸盐 (7.0 mL, 43.0 mmol) 处理,所得澄清溶液在23℃搅拌18小时。然后用饱和碳酸氢钠水溶液(100 mL)使反应混合物停止反应,并搅拌10分钟。该反应混合物用二氯甲烷(3 x 250 mL)萃取,将合并的有机相用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥和真空浓缩。将所得剩余物在硅胶上层析(用50-100%乙酸乙酯- 二氯甲烷洗脱),得到1.98 g (88%) 标题物质,为白色固体。LC(方法 A):1.762分钟。HRMS(ESI) $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z的分析计算值263.0849;实测值263.0865。¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm:7.96 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.13 (br. s., 3H), 3.00 (br. s., 3H), 2.66 (br. s., 1H)。

[1712] 实施例 36. 4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-

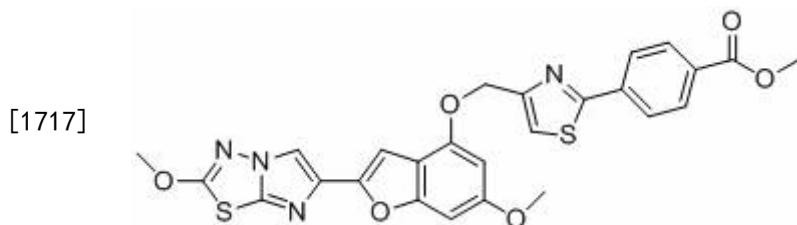
基) 苯并呋喃-4-基) 氧基) 甲基) 噻唑-2-基) -N,N-二甲基苯甲酰胺



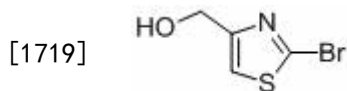
[1714] 在22℃和在氮气氛下,将6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基) 苯并呋喃-4-醇 (实施例 1H, 1.00 g, 3.15 mmol) 和4-(4-(羟基甲基) 噻唑-2-基) -N,N-二甲基苯甲酰胺 (实施例 36B, 0.950 g, 3.62 mmol) 在无水四氢呋喃 (80 mL) 中的混合物用整份添加的三正丁基磷 (2.0 mL, 8.11 mmol) 处理,然后经 40分钟逐滴加入1,1'-(偶氮二羰基) 二哌啶 (2.00 g, 7.93 mmol) 的四氢呋喃 (20 mL) 溶液。在22℃下再经2小时后,让反应混合物在二氯甲烷和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。将有机相用盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥和真空浓缩,得到玻璃状剩余物。经硅胶色谱法 (乙酸乙酯/二氯甲烷的洗脱梯度),并在乙腈中研磨后,得到1.343 g (66%) 标题物质,为白色固体。LC (方法 A): 2.597分钟。HRMS (ESI) $C_{27}H_{24}N_5O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的分析计算值562.1213;实测值562.1216。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.73 (br s, 1H), 6.48 (br s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.15 (br s, 3H), 3.02 (br s, 3H)。

[1715] 实施例 37

[1716] 4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基) 苯并呋喃-4-基) 氧基) 甲基) 噻唑-2-基) 苯甲酸甲酯

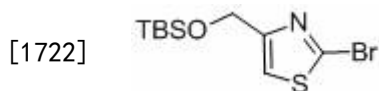


[1718] 37A. (2-溴噻唑-4-基) 甲醇



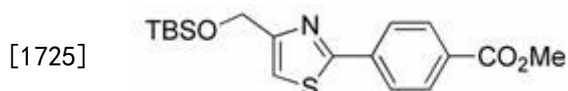
[1720] 在50 mL烧瓶中,在氮气氛下将2-溴噻唑-4-甲酸甲酯 (0.500 g, 2.25 mmol) 的 EtOH (10 mL) 溶液冷却至0℃,并经5分钟用分批的 $NaBH_4$ (170 mg, 4.50 mmol) 处理。在0℃搅拌15分钟后,将反应混合物在90℃加热1小时。然后将冷却的混合物用饱和 NH_4Cl 水溶液 (15 mL) 停止反应,并继续搅拌20分钟。然后加入乙酸乙酯 (50 mL),将有机相分离,用盐水洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥并浓缩,得到标题化合物 (0.212 g, 49%),将其原样用于下一步骤。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 7.18 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 2.21 (br s, 1H)。

[1721] 37B. 2-溴-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 甲基) 噻唑



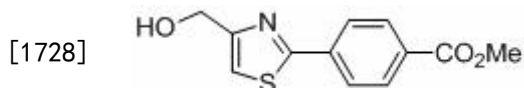
[1723] 向(2-溴噻唑-4-基)甲醇(0.212 g, 1.09 mmol)的DMF(10 mL)冰冷溶液中,加入TBDMSCl(0.329 g, 2.19 mmol),接着加入咪唑(0.171 g, 2.51 mmol)。然后经10分钟将反应混合物升温至室温,在N₂下搅拌18小时。通过在0℃加入EtOH,将反应停止,并将混合物在20℃搅拌10分钟,然后分配于EtOAc和饱和NaHCO₃水溶液之间。将有机层分离,用盐水洗涤,经MgSO₄干燥并过滤。将剩余物使用REDISEP® 12 g柱在ISCO上纯化(0至5% EtOAc-DCM),得到所需产物,为黄色油(0.333 g, 99%)。LCMS (APCI): C₁₀H₁₉BrNOSSi [M+H]⁺ m/z的计算值308.01,实测值308.0。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7.14 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 0.95 (s, 9H), 0.12 (s, 6H)。

[1724] 37C. 4-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-2-基)苯甲酸甲酯



[1726] 将2-溴-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑(0.150 g, 0.487 mmol)和(4-(甲氧基羰基)苯基)硼酸(0.119 g, 0.662 mmol)在四氢呋喃(4 mL)中的混合物用氟化钾(0.085 g, 1.460 mmol)、2-(二叔丁基膦基)联苯(0.015 g, 0.049 mmol)和乙酸钯(II)(5.5 mg, 0.024 mmol)处理。将反应混合物用氮气吹洗5分钟,然后在70℃加热16小时。将冷却的反应混合物浓缩,该剩余物在硅胶上层析(ISCO,二氯甲烷/己烷的洗脱梯度),得到0.050 g (28%)标题物质。LC(方法 B): 2.793分钟。LCMS (APCI): C₁₈H₂₆NO₃SSi [M+H]⁺ m/z的计算值364.14;实测值364.2。¹H NMR (400 MHz, 丙酮-d₆) δ ppm: 8.11 (s, 4H), 7.51 (s, 1H), 4.92 (d, J = 1.17 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.16 (s, 6H)。

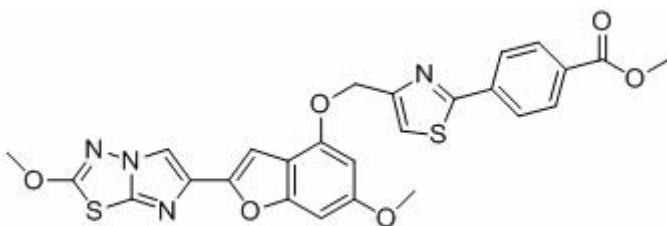
[1727] 37D. 4-(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)苯甲酸甲酯



[1729] 在氮气氛下,将4-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-2-基)苯甲酸甲酯(0.050 g, 0.138 mmol)在无水四氢呋喃(10 mL)中的溶液用滴加的三乙胺三氢氟酸盐(0.112 mL, 0.688 mmol)处理,并将溶液在室温搅拌16小时。然后让反应混合物分配于二氯甲烷-饱和的碳酸氢钠水溶液中,将有机相分离,用盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥并真空浓缩。得到0.030 g (88%)标题物质,为米色泡沫状物,将其原样用于下一步骤。LC(方法 B): 2.049分钟。LCMS (APCI): C₁₂H₁₂NO₃S [M+H]⁺ m/z的计算值250.05;实测值250.2。¹H NMR (400 MHz, 丙酮-d₆) δ ppm: 8.09 (s, 4H), 7.51 (s, 1H), 4.73-4.87 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.83 (br s, 1H)。

[1730] 实施例 37. 4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)苯甲酸甲酯。

[1731]

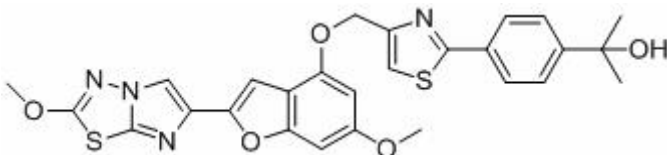


[1732] 该标题化合物根据实施例36中所述的一般偶合操作方法制备,得到固体。LC(方法 A):2.488分钟。HRMS(ESI) $C_{26}H_{21}N_4O_6S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值549.0903;实测值549.0913。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm:8.37 (s, 1H), 8.05-8.16 (m, 4H), 8.01 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.85 (br s, 1H), 6.65 (d, $J=1.96$ Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (s, 3H)。

[1733] 实施例 38

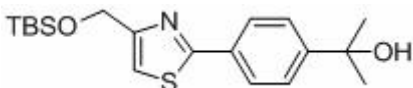
[1734] 2-(4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)苯基)丙-2-醇

[1735]



[1736] 38A. 2-(4-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-2-基)苯基)丙-2-醇

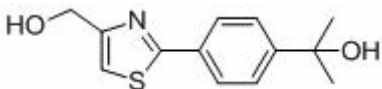
[1737]



[1738] 将4-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-2-基)苯甲酸甲酯(实施例 37C, 0.150 g, 0.413 mmol)的四氢呋喃(5 mL)冰冷溶液用甲基溴化镁(1 M的丁基醚溶液, 1.65 mL, 1.65 mmol)处理。然后除去冷却浴,将混合物在室温搅拌30分钟,然后在乙酸乙酯和柠檬酸水溶液之间分配。将有机层分离,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩,得到0.100 g (67%)标题物质,将其原样用于下一步骤。LC(方法 B):2.773分钟。LCMS (APCI): $C_{19}H_{30}NO_2SSi$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值364.18;实测值364.2。

[1739] 38B. 2-(4-(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)苯基)丙-2-醇

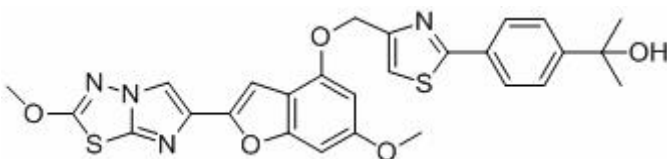
[1740]



[1741] 该化合物根据实施例37D中所述的脱保护操作方法制得。LC(方法 A):1.584分钟。HRMS(ESI): $C_{13}H_{16}NO_2S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值250.0902;实测值250.0895。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:7.92 (m, $J=8.22$ Hz, 2H), 7.57 (m, $J=8.22$ Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 4.84 (d, $J=5.87$ Hz, 2H), 2.20-2.29 (m, 1H), 1.77 (s, 1H), 1.62 (s, 6H)。

[1742] 实施例 38. 2-(4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)苯基)丙-2-醇

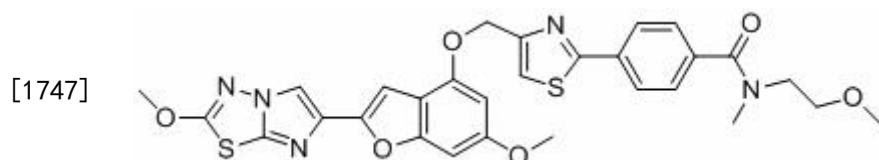
[1743]



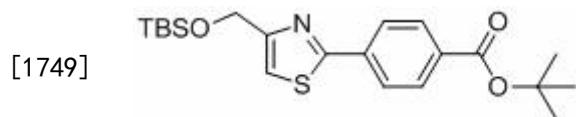
[1744] 该标题化合物根据实施例36中所述的Mitsunobu偶合操作法制得。LC(方法 A): 2.379分钟。HRMS(ESI): $C_{27}H_{25}N_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值549.1266;实测值549.1221。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.95 (m, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.59 (m, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.45-6.52 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 1.77 (s, 1H), 1.63 (s, 6H)。

[1745] 实施例 39

[1746] 4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基苯甲酰胺

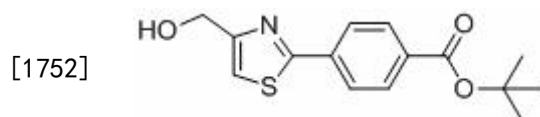


[1748] 39A. 4-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-2-基)苯甲酸叔丁酯



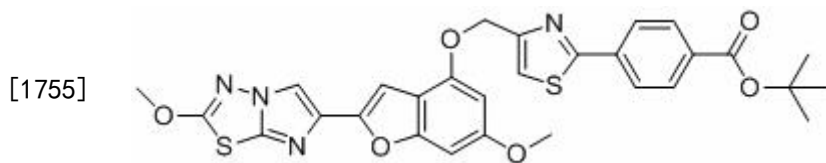
[1750] 在密封烧瓶中,将2-溴-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑 (实施例 37B, 1.542 g, 5.000 mmol) 和(4-(叔丁氧基羰基)苯基)硼酸(1.388 g, 6.25 mmol)在甲苯-叔丁醇(3:1, 60 mL)中的混合物用 N_2 气泡流吹扫15分钟。向此混合物中,加入Pd(dppf) Cl_2 .DCM (0.204 g, 0.250 mmol)和2 M Na_2CO_3 (3.13 mL, 6.25 mmol),将烧瓶密封,混合物在95℃(油浴温度)搅拌4小时。再加入0.25当量的硼酸和2 M Na_2CO_3 ,以及少量的催化剂。将混合物在95℃再加热2小时后,冷却至室温,然后分配于EtOAc-水中。将有机相分离,洗涤(盐水),干燥(Na_2SO_4)并蒸发,得到暗褐色的胶状物。将此胶状物进行快速色谱法(Isco/ 0-10% EtOAc-己烷),得到标题化合物(1.065 g, 52.5%),为无色胶状物。该物质原样用于下一步骤。LC(方法 B):3.407分钟。LCMS (APCI): $C_{21}H_{32}NO_3SSi$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值406.19;实测值406.2。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.04 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.98 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 1.47 (s, 9H), 0.82 (s, 9H), 0.10 (s, 6H)。

[1751] 39B. 4-(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)苯甲酸叔丁酯



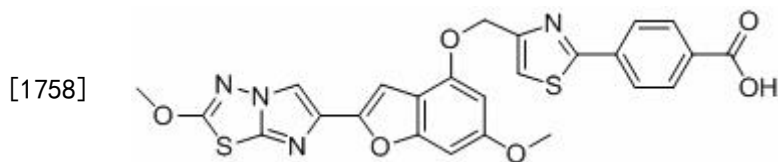
[1753] 在 N_2 下,向4-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-2-基)苯甲酸叔丁酯(1.058 g, 2.61 mmol)的无水THF (25 mL)溶液中,逐滴加入三乙胺三氢氟酸盐(1.274 mL, 7.82 mmol),将混合物在室温搅拌18小时。将所得混合物分配于EtOAc-饱和 $NaHCO_3$ 水溶液中,将有机相分离,干燥(Na_2SO_4)并蒸发,得到标题化合物(0.760 g, 100%),为无色胶状物,将其真空静置结晶。该物质是基本上纯的并原样用于下一步骤。LC(方法 B):2.239分钟。LCMS (APCI): $C_{15}H_{18}NO_3S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值292.10;实测值292.2。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.18-7.92 (m, 4H), 7.27 (s, 1H), 4.86 (d, $J=5.87$ Hz, 2H), 2.41-2.22 (m, 1H), 1.63 (s, 9H)。

[1754] 39C. 4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)苯甲酸叔丁酯。



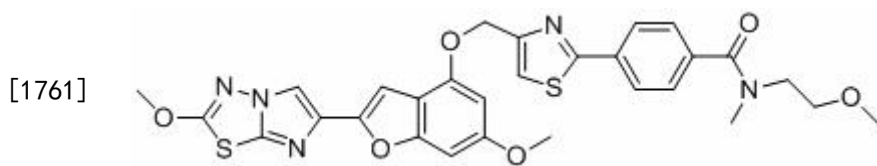
[1756] 该标题化合物根据实施例36中所述的一般Mitsunobu偶合操作方法制得。LC(方法 A) 2.599分钟。HRMS(ESI): $C_{29}H_{27}N_4O_6S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值591.1372;实测值591.1363。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.99-8.10 (m, 4H), 7.86 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.71-6.75 (m, 1H), 6.46-6.49 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 1.63 (s, 9H)。

[1757] 39D. 4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)苯甲酸



[1759] 向4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)苯甲酸叔丁酯 (0.841 g, 1.424 mmol)的DCM (6 mL)溶液中,加入TFA (3 mL),将所得浅黄色溶液在室温搅拌4小时,然后在真空除去挥发物。该剩余物用最小容量的DCM研磨,将所得固体过滤,然后从DMSO中冻干。得到基本上纯的固体标题化合物(0.701 g, 92%),将其原样用于下一步骤。LC(方法 A):2.347分钟。HRMS(ESI): $C_{25}H_{19}N_4O_6S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值535.0746;实测值535.0742。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm: 13.18 (br s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.03-8.13 (m, 4H), 8.00 (s, 1H), 7.01-7.06 (m, 1H), 6.85 (d, $J=0.78$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J=1.96$ Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.82 (s, 3H)。

[1760] 实施例 39. 4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基苯甲酰胺

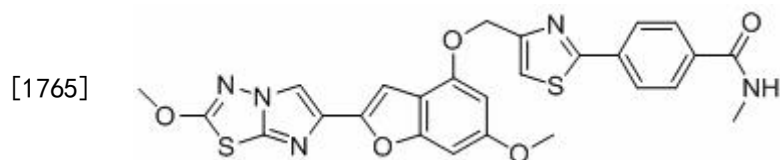


[1762] 向4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)苯甲酸 (0.050 g, 0.094 mmol)的DMF (3 mL)溶液中,加入DIEA (0.082 mL, 0.468 mmol),随后加入2-甲氧基-N-甲基乙胺(0.0092 g, 0.103 mmol),最后加入HATU (0.039 g, 0.103 mmol)。将所得混合物在室温搅拌2小时,然后蒸发至干。该剩余物分配于DCM-水中,将有机相分离,洗涤(饱和 $NaHCO_3$ 水溶液),干燥(Na_2SO_4),并直接吸附在硅胶前置柱上。快速色谱法(Isco, 0-80% EtOAc-DCM的洗脱梯度),然后从乙腈-水中冻干所得到的物质,得到固体标题化合物(0.044 g, 78%)。LC(方法 A):2.325分钟。HRMS(ESI): $C_{29}H_{28}N_5O_6S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值606.1481;实测值606.1469。 1H NMR (400

MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.01 (m, $J = 7.83$ Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.45 - 6.49 (m, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.65-3.81 (m, 2H), 3.45-3.53 (m, 2H), 3.37-3.45 (m, 2H), 3.24-3.37 (m, 1H), 3.12-3.21 (m, 2H), 3.06-3.11 (m, 1H)。

[1763] 实施例 40

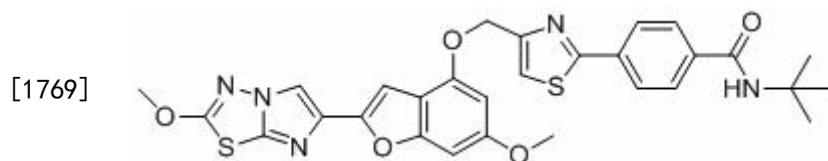
[1764] 4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)-N-甲基苯甲酰胺



[1766] 该标题化合物根据实施例39中所述的一般酰胺偶合的方法制得。LC (方法 A): 2.239分钟。HRMS (ESI): $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 的计算值548.1062; 实测值548.1058。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.04 (d, $J = 8.22$ Hz, 2H), 7.81-7.89 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.66-6.78 (m, 1H), 6.44-6.50 (m, 1H), 6.14-6.24 (m, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.06 (d, $J = 5.09$ Hz, 3H)。

[1767] 实施例 41

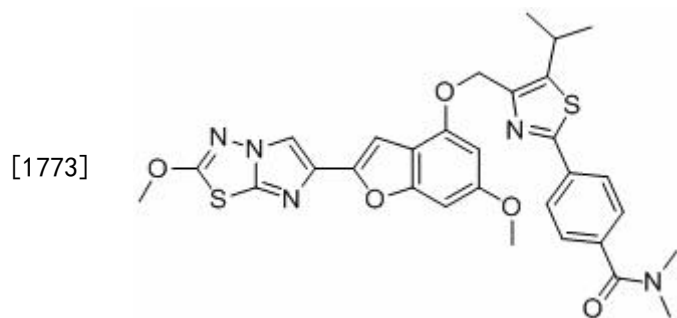
[1768] N-(叔丁基)-4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)苯甲酰胺



[1770] 该标题化合物根据实施例39中所述的一般酰胺偶合的方法制得。LC (方法 A): 2.458分钟。HRMS (ESI): $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 的计算值590.1532; 实测值590.1536。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.03 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.48 (br s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 1.51 (s, 9H)。

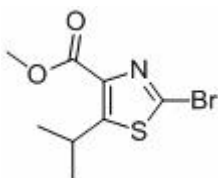
[1771] 实施例 42

[1772] 4-(5-异丙基-4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺



[1774] 42A. 2-溴-5-异丙基噻唑-4-甲酸甲酯

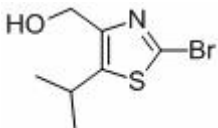
[1775]



[1776] 向2-氨基-5-异丙基噻唑-4-甲酸甲酯 (1.000 g, 4.99 mmol) 的CH₃CN (10 mL) 溶液中,加入亚硝酸异戊酯 (1.073 mL, 7.99 mmol), 然后加入溴化铜 (I) (1.433 g, 9.99 mmol), 将所得混合物在80℃加热3小时。然后减压浓缩反应混合物,将剩余物分配在EtOAc和水之间。将有机相分离,通过CELITE® (硅藻土) 垫过滤并浓缩。该剩余物在ISCO上使用REDISEP® 24 柱 (0至40%EtOAc-己烷) 纯化,得到所需产物,为淡红色油 (0.787 g, 60%)。LCMS (APCI): C₈H₁₁BrNO₂S [M+H]⁺ *m/z* 的计算值263.962,实测值264.0。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 4.17 (dt, *J* = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.33 (s, 3H)。

[1777] 42B. (2-溴-5-异丙基噻唑-4-基) 甲醇

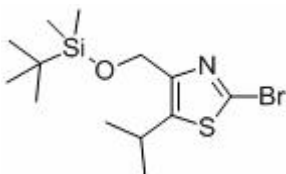
[1778]



[1779] 该化合物根据实施例37A中所述的操作方法制得。将反应混合物用MeOH (10 mL) 停止反应,在室温搅拌10分钟,然后减压浓缩。将剩余物溶解在DCM中,用饱和NaHCO₃水溶液、水和盐水洗涤,经MgSO₄干燥,蒸发。该粗产物在ISCO上使用REDISEP® 12 g柱 (0至 15% MeOH-DCM) 纯化,得到所需产物,为白色固体 (0.509 g, 72%)。LCMS (APCI): C₇H₁₁BrNOS [M+H]⁺ *m/z* 的计算值234.97,实测值218.0 (M+H-OH)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 4.64 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.32 (dt, *J* = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 2.26 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)。

[1780] 42C. 2-溴-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-异丙基噻唑

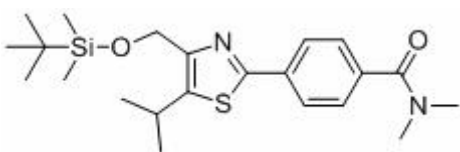
[1781]



[1782] 该化合物根据实施例37B中描述的操作方法制得。该粗产物在ISCO上使用REDISEP® 12 g柱 (0至50%EtOAc-己烷) 纯化,得到无色油的纯产物 (0.744 g, 99%)。LCMS (APCI): C₁₃H₂₅BrNOSSi [M+H]⁺ *m/z* 的计算值350.05,实测值350.1。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 4.73 (s, 2H), 3.47 (dt, *J* = 13.7, 7.0 Hz, 1H), 1.29 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H), 0.91 (s, 9H), 0.10 (s, 6H)。

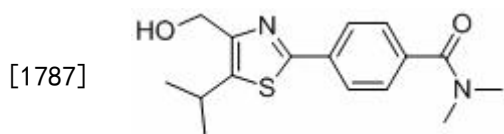
[1783] 42D. 4-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-异丙基噻唑-2-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[1784]



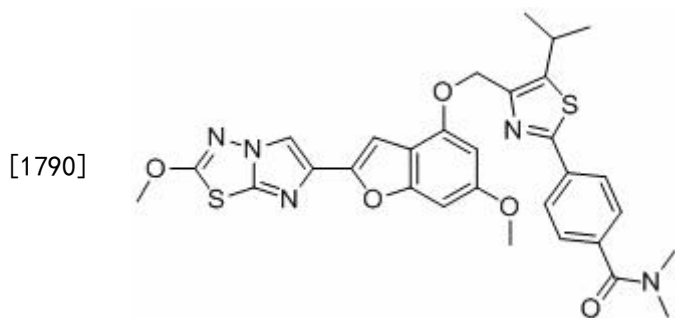
[1785] 在75 mL密封管中,在甲苯-乙醇(3 :1, 6.5 mL)的混合物中,加入2-溴-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-异丙基噻唑 (0.200 g, 0.571 mmol)、4-(二甲基氨基甲酰基)苯基)硼酸(0.166 g, 0.859 mmol)和Pd(dppf)Cl₂.DCM (0.030 g, 0.037 mmol)。将所得橙色溶液用氮气泡流脱气15分钟,然后加入2 M Na₂CO₃水溶液 (0.342 mL, 0.685 mmol),将反应容器密封,混合物在95℃(浴温)加热4小时。将冷却的深褐色反应混合物用EtOAc稀释,用饱和NaHCO₃水溶液和盐水洗涤,经MgSO₄干燥,蒸发。该剩余物在ISCO上使用REDISEP® 12 g柱(0 至60% EtOAc-DCM)纯化,得到标题化合物,为无色油(0.080 g, 34%)。LCMS (APCI):C₂₂H₃₅N₂O₂SSi [M+H]⁺ m/z的计算值419.21,实测值419.2。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm:7.91 - 7.96 (m, 2H), 7.45 - 7.49 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.51 (dt, J = 13.6, 6.7 Hz, 1H), 3.13 (br. s., 3H), 3.01 (br. s., 3H), 1.36 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.13 (s, 6H)。

[1786] 42E. 4-(4-(羟基甲基)-5-异丙基噻唑-2-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺



[1788] 该反应按照实施例 37D的操作方法进行。将反应混合物用DCM稀释,用饱和NaHCO₃水溶液、水和盐水洗涤,经MgSO₄干燥,蒸发。将粗物质在ISCO上使用REDISEP® 4 g柱(0至15% MeOH-DCM)纯化,得到黄色固体的所需产物(0.056 g, 96%)。LCMS (APCI):C₁₆H₂₁N₂O₂S [M+H]⁺ m/z的计算值305.125,实测值305.1。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm:7.4 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.74 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.34 (dt, J = 13.6, 6.7 Hz, 1H), 3.14 (br. s., 3H), 3.01 (br. s., 3H), 2.45 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 1.36 (d, J = 7.0 Hz, 6H)。

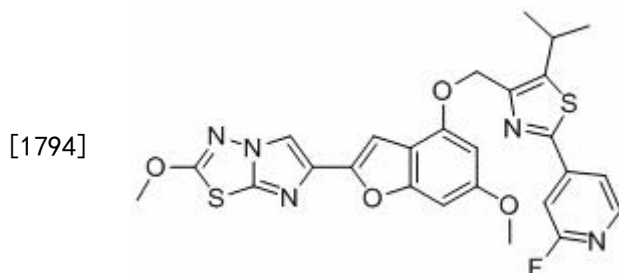
[1789] 实施例 42. 4-(5-异丙基-4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺



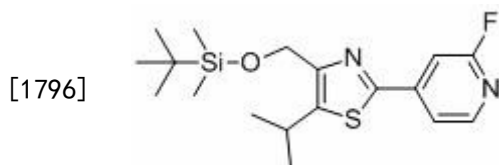
[1791] 该标题化合物根据用于实施例36合成的操作方法制得。将粗产物悬浮于CH₃CN中,超声处理,过滤并干燥(x2),得到标题化合物,为灰白色固体(0.018 g, 16%)。LC(方法 C): 2.359分钟。HRMS (ESI):C₃₀H₃₀N₅O₅S₂ [M+H]⁺ m/z的计算值604.161,实测值604.1690。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm:7.95-8.00 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.47-7.52 (m, J = 8.2 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.60 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.50 (dt, J = 13.8, 7.0 Hz, 1H), 3.14 (br s, 3H), 3.02 (br s, 3H), 1.37 (d, J = 7.0 Hz, 6H)。

[1792] 实施例 43

[1793] 6-(4-((2-(2-氟吡啶-4-基)-5-异丙基噻唑-4-基)甲氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

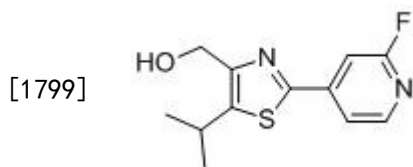


[1795] 43A. 4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-(2-氟吡啶-4-基)-5-异丙基噻唑



[1797] 该化合物根据实施例42D所述的操作方法制得。该粗产物在ISCO上使用REDISEP® 12 g柱(0至5% EtOAc-DCM)纯化,得到白色固体的产物(0.078 g, 38%)。LCMS (APCI): $C_{18}H_{28}FN_2OSSi$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值367.16,实测值367.2。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 8.26 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.64 (dt, $J = 5.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.54 (dt, $J = 13.7, 6.8$ Hz, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.13 (s, 6H)。

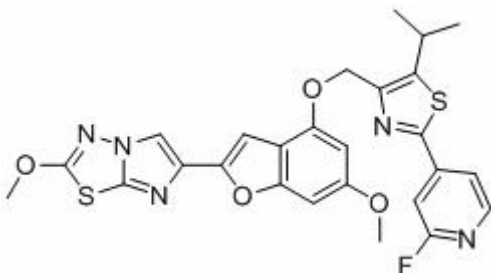
[1798] 43B. (2-(2-氟吡啶-4-基)-5-异丙基噻唑-4-基)甲醇



[1800] 该化合物使用实施例 37D中描述的操作方法制得。将反应混合物用DCM稀释,用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液、水和盐水洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥,蒸发。该粗产物在ISCO上使用REDISEP® 4 g柱(0至15% MeOH-DCM)纯化,得到所需产物,为无色固体(0.048 g, 89%)。LCMS (APCI): $C_{12}H_{13}FN_2OS$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值253.073,实测值253.1。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 8.28 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.65 (dt, $J = 5.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.41 - 7.45 (m, 1H), 4.77 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.38 (dt, $J = 13.7, 6.8$ Hz, 1H), 2.36 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 1.38 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H)。

[1801] 实施例 43. 6-(4-((2-(2-氟吡啶-4-基)-5-异丙基噻唑-4-基)甲氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[1802]

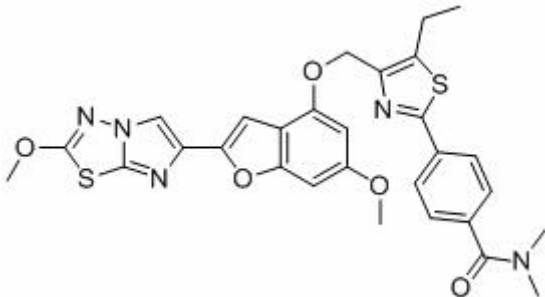


[1803] 该标题化合物按照用于实施例36合成的操作方法制得。将粗产物悬浮于CH₃CN中, 超声处理并过滤。将所得固体在ISCO上使用REDISEP® 4 g柱(0至40% EtOAc-DCM)纯化, 得到标题化合物, 为黄色固体(0.063 g, 60%)。LC(方法 C): 2.457分钟。HRMS(ESI): C₂₆H₂₃FN₅O₄S₂ [M+H]⁺ *m/z*的计算值552.110, 实测值552.1181。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 8.29 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.68 (dt, *J* = 5.5, 1.6 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.72 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.53 (dt, *J* = 13.6, 7.0 Hz, 1H), 1.39 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H)。

[1804] 实施例 44

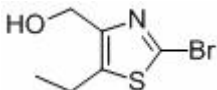
[1805] 4-(5-乙基-4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)-*N,N*-二甲基苯甲酰胺

[1806]



[1807] 44A. (2-溴-5-乙基噻唑-4-基) 甲醇

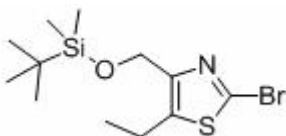
[1808]



[1809] 该化合物使用实施例 37A中描述的操作方法制得。将反应混合物用MeOH (10 mL) 停止反应, 在室温搅拌10分钟。然后减压浓缩混合物, 将剩余物溶解在DCM中, 用饱和NaHCO₃水溶液、水和盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 蒸发, 得到所需产物, 为无色油(0.156 g, 88%)。LCMS (APCI): C₆H₉BrNOS [M+H]⁺ *m/z*的计算值220.95, 实测值205.9 (M+H-OH)。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 4.63 (br. s., 2H), 2.82 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.29 (br. s., 1H), 1.28 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)。

[1810] 44B. 2-溴-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-乙基噻唑

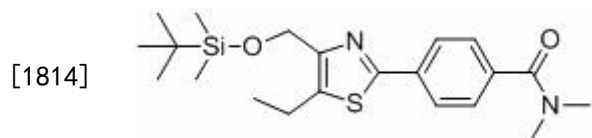
[1811]



[1812] 该化合物根据实施例37B中描述的操作方法制得。该粗产物在ISCO上使用REDISEP

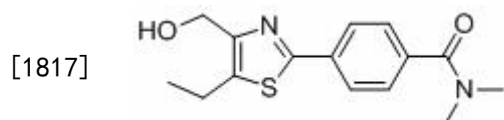
® 12 g柱(0至50% EtOAc-己烷)纯化,得到标题化合物,为无色油(0.173 g, 73%)。LCMS (APCI): $C_{12}H_{23}BrNOSSi$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值336.04,实测值337.1。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 4.73 (s, 2H), 2.88 (q, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.28 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.10 (s, 6H)。

[1813] 44C. 4-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-乙基噻唑-2-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺



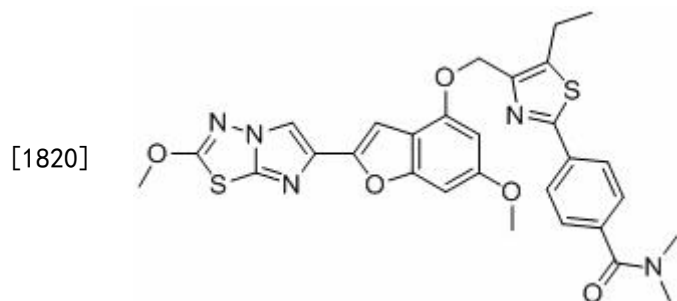
[1815] 该化合物根据实施例36A所述的操作方法制得。该粗产物在ISCO上使用REDISEP® 4 g柱(0至60% EtOAc-DCM)纯化,得到标题化合物,为呈褐色的油(0.155 g, 75%)。LCMS (APCI): $C_{21}H_{33}N_2O_2SSi$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值405.20,实测值405.2。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 7.90-7.96 (m, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.44-7.50 (m, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.13 (br s, 3H), 3.01 (br s, 3H), 2.96 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.13 (s, 6H)。

[1816] 44D. 4-(5-乙基-4-(羟基甲基)噻唑-2-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺



[1818] 该化合物根据实施例36B中所述的操作方法制得。将反应混合物用DCM稀释,用饱和和 $NaHCO_3$ 水溶液、水和盐水洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥,蒸发。该粗产物在ISCO上使用REDISEP® 4 g柱(0至15% MeOH-DCM)纯化,得到所需产物,为无色油(0.094 g, 85%)。LCMS (APCI): $C_{15}H_{19}N_2O_2S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值291.109,实测值291.1。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 7.91 - 7.96 (m, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.46 - 7.51 (m, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.73 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.14 (br. s., 3H), 3.01 (br. s., 3H), 2.89 (q, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.40 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 1.34 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)。

[1819] 实施例 44. 4-(5-乙基-4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

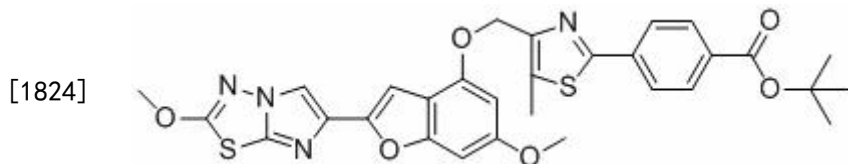


[1821] 该标题化合物根据合成实施例36所述的操作方法制得。将粗产物悬浮于 CH_3CN 中,超声处理并过滤,然后在ISCO上使用REDISEP® 4 g柱(0至70% EtOAc-DCM)纯化,得到标题化合物,为灰白色固体(0.059 g, 49%)。LC(方法 C): 2.409分钟。HRMS (ESI): $C_{29}H_{28}N_5O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值590.145,实测值590.1505。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 7.94 -

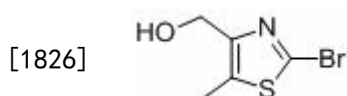
8.00 (m, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.46 - 7.52 (m, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.71 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.14 (br s, 3H), 2.95 - 3.06 (m, 5H), 1.35 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)。

[1822] 实施例 45

[1823] 4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸叔丁酯

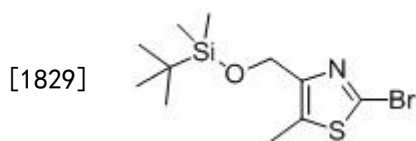


[1825] 45A. (2-溴-5-甲基噻唑-4-基)甲醇



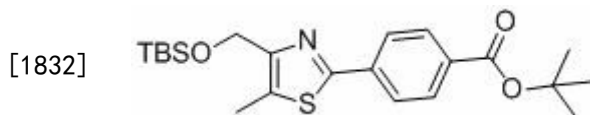
[1827] 该化合物使用实施例 37A中描述的操作方法制得。将反应混合物用MeOH (10 mL) 停止反应,在室温搅拌10分钟。然后减压浓缩混合物,将剩余物溶解在DCM中,用饱和NaHCO₃水溶液、水和盐水洗涤,经MgSO₄干燥,蒸发,得到所需产物,为无色油(0.843 g, 96%)。LCMS (APCI): C₅H₇BrNOS [M+H]⁺ m/z 的计算值207.94,实测值208.0。

[1828] 45B. 2-溴-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-甲基噻唑



[1830] 该化合物根据实施例37B中描述的操作方法制得。该粗产物在ISCO上使用REDISEP® 40 g柱(50至100% DCM-己烷)纯化,得到标题化合物,为无色油(0.682 g, 52%)。LCMS (APCI): C₁₁H₂₁BrNOSSi [M+H]⁺ m/z 的计算值322.03,实测值322.0。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 4.64 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 0.81 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。

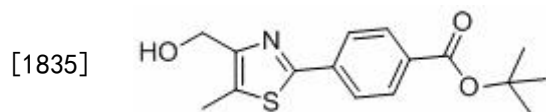
[1831] 45C. 4-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸叔丁酯



[1833] 在可密封的小瓶中,将(4-(叔丁氧基羰基)苯基)硼酸(0.611 g, 2.75 mmol)和2-溴-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-甲基噻唑(0.682 g, 2.116 mmol)在甲苯(34 mL)和乙醇(9.3 mL)中的悬浮液用2 M碳酸钠水溶液(1.27 mL, 2.54 mmol)处理,然后用氮气吹扫5分钟。向此混合物中加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)·DCM(0.091 g, 0.133 mmol),将小瓶密封,该混合物在95℃加热4小时。将冷却的反应混合物分配于乙酸乙酯-饱和碳酸氢钠水溶液中,分离有机相,用盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥和真空蒸发。该剩余物在硅胶上进行色谱法(ISCO,二氯甲烷/己烷的洗脱梯度),得到0.654 g (74%)标题化合物。LC(方法 A): 2.966分钟。HRMS(ESI): C₂₂H₃₄NO₃SSi [M+H]⁺ m/z 的计算值

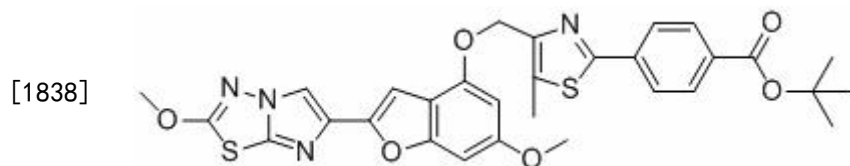
420.2029;实测值420.2038。¹H NMR (400 MHz,CDCl₃) δ ppm:7.97-8.10 (m, 2H), 7.85-7.97 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.62 (s, 9H), 0.94 (s, 9H), 0.14 (s, 6H)。

[1834] 45D. 4-(4-(羟基甲基)-5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸叔丁酯



[1836] 该标题化合物根据实施例 37D中描述的方法制得。LC(方法 A):2.225分钟。HRMS (ESI):C₁₆H₂₀NO₃S [M+H]⁺ m/z的计算值306.1164;实测值306.1161。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm:7.99-8.07 (m, 2H), 7.87-7.99 (m, 2H), 4.74 (d, J= 5.77 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.35 (t, J= 5.77 Hz, 1H), 1.62 (s, 9H)。

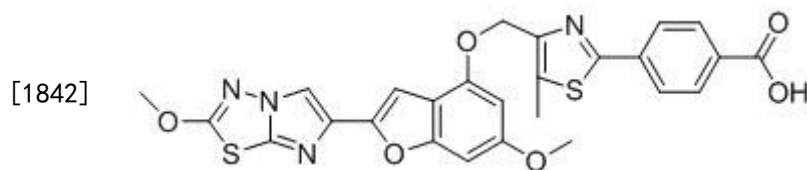
[1837] 实施例 45. 4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸叔丁酯



[1839] 该标题化合物根据实施例36中所述的一般Mitsunobu偶合操作方法制得。LC(方法 A):2.761分钟。HRMS (ESI):C₃₀H₂₉N₄O₆S₂ [M+H]⁺ m/z的计算值605.1529;实测值605.1518。¹H NMR (400 MHz,CDCl₃) δ ppm:8.00-8.07 (m, 2H), 7.92-7.99 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.69-6.73 (m, 1H), 6.55-6.59 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.62 (s, 9H)。

[1840] 实施例 46

[1841] 4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸

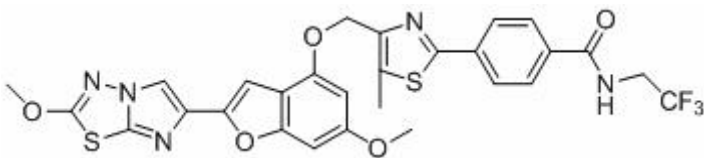


[1843] 该标题化合物根据实施例39D中所述的一般脱保护方法由以上实施例 45制得。LC(方法 A):2.436分钟。HRMS (ESI):C₂₆H₂₁N₄O₆S₂ [M+H]⁺ m/z的计算值549.0903;实测值549.0898。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm:13.07 (br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.92-8.01 (m, 4H), 6.87 (s, 1H), 6.76-6.79 (m, 1H), 6.60-6.64 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.52 (s, 3H)。

[1844] 实施例 47

[1845] 4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-5-甲基噻唑-2-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酰胺

[1846]

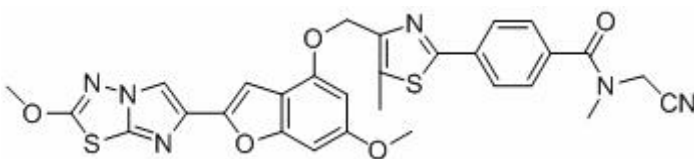


[1847] 该标题化合物根据实施例 39中所述的一般酰胺偶合方法由实施例 46制得。LC (方法 A): 2.412分钟。HRMS (ESI): $C_{28}H_{23}F_3N_5O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值630.1093;实测值630.1092。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.99 (d, $J = 8.22$ Hz, 2H), 7.76-7.88 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.32 (t, $J = 6.46$ Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.06-4.22 (m, 5H), 3.83 (s, 3H), 2.57 (s, 3H)。

[1848] 实施例 48

[1849] N-(氰基甲基)-4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-5-甲基噻唑-2-基)-N-甲基苯甲酰胺

[1850]

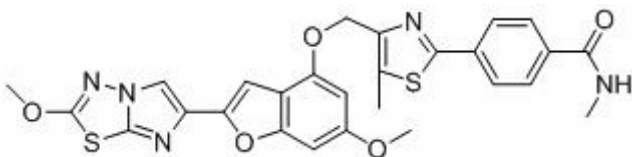


[1851] 该标题化合物根据实施例 39中所述的一般酰胺偶合方法由实施例 46制得。LC (方法 A): 2.327分钟。HRMS (ESI): $C_{29}H_{25}N_6O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值601.1328;实测值601.1328。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.00 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.52-7.59 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.69-6.74 (m, 1H), 6.53-6.59 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.48 (br s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.59 (s, 3H)。

[1852] 实施例 49

[1853] 4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-5-甲基噻唑-2-基)-N-甲基苯甲酰胺

[1854]

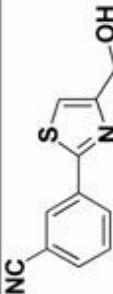
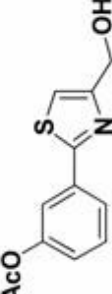
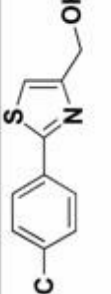


[1855] 该标题化合物根据实施例 39中所述的一般酰胺偶合方法由实施例 46制得。LC (方法 A): 2.364分钟。HRMS (ESI): $C_{27}H_{24}N_5O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值562.1219;实测值562.1215。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.98 (d, $J = 8.22$ Hz, 2H), 7.78-7.86 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 6.65-6.76 (m, 1H), 6.53-6.59 (m, 1H), 6.12-6.24 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.05 (d, $J = 5.09$ Hz, 3H), 2.58 (s, 3H)。

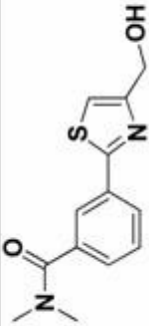
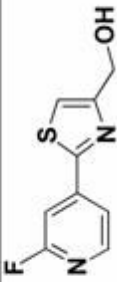
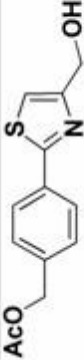
[1856] 醇的制备

[1857] 以下其它的醇根据实施例36~49中所述的操作方法制得。

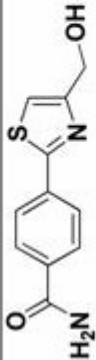
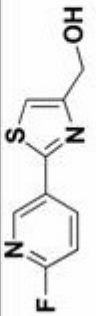
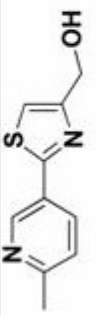
[1858]

结构	式	计算值 $[M+H]^+ m/z$	LCMS $[M+H]^+ m/z$	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	NMR
	$C_{11}H_8N_2OS$	217.0	217.0	1.804 / A	1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.27 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.86 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.26 (t, J = 6.0 Hz, 1H)。
	$C_{12}H_{11}NO_3S$	250.0532	250.0566	1.813 / A	1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (宽 s, 1H), 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.17 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.26 (br. t., 1H)。
	$C_{11}H_8N_2OS$			1.809 / A	1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 4.87 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.22 (t, J = 5.9 Hz, 1H)。

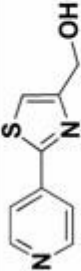
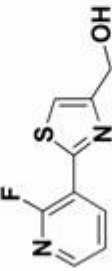
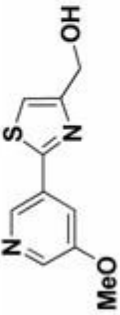
[1859]

结构	式	计算值 [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	NMR
	<chem>C13H14N2O2S</chem>	263.0849	263.0854	1.744 / A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7.96 - 8.04 (m, 2H), 7.43 - 7.54 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 4.84 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.15 (宽 s, 3H), 3.02 (宽 s, 3H), 2.33 (t, J = 6.0 Hz, 1H)。
	<chem>C9H7FN2OS</chem>	211.0336	211.032	1.633 / A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.32 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.70 (dt, J = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.89 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.24 (t, J = 5.9 Hz, 1H)。
	<chem>C13H13NO3S</chem>	264.0689	264.0687	1.928 / A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.84 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.29 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H)。

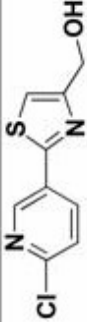
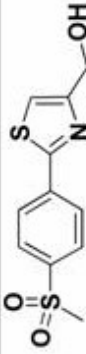
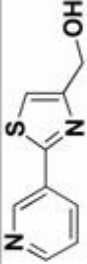
[1860]

结构	式	计算值 [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	NMR
	$C_{11}H_{10}N_2O_2S$	235.0536	235.0537	1.528 / A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8.08 (br. s., 1H), 7.95 - 8.02 (m, 4H), 7.55 (s, 1H), 7.46 (br. s., 1H), 5.41 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 5.3 Hz, 2H)。
	$C_9H_7FN_2OS$			1.357 / A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8.78 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.43 - 8.52 (m, 1H), 7.57 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 5.43 (br. t., 1H), 4.64 (宽 d, 2H)。
	$C_{10}H_{10}N_2OS$	207.0587	207.0593	0.853 / A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 9.05 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.85 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.38 (t, J = 5.4 Hz, 1H)。

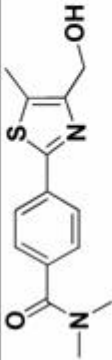
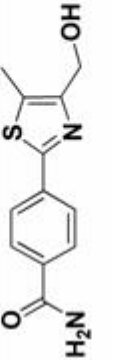
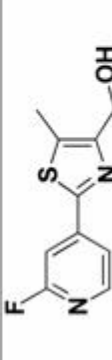
[1861]

结构	式	计算值 [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	NMR
	C ₉ H ₈ N ₂ OS	193.043	207.0437	0.710 / A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.67 - 8.77 (m, 2H), 7.77 - 7.87 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 4.88 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.32 (t, J = 5.9 Hz, 1H)。
	C ₉ H ₇ FN ₂ OS			1.412 / A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.67 - 8.79 (m, 1H), 8.28 (宽 d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.31 - 7.38 (m, 1H), 4.88 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.23 (t, J = 6.0 Hz, 1H)。
	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₂ S	223.0536	223.053	1.168 / A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.74 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.77 - 7.80 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.87 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.27 (t, J = 5.9 Hz, 1H)。

[1862]

结构	式	计算值 [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	NMR
	C ₉ H ₇ ClN ₂ OS	227.004	227.0036	1.529 / A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.94 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.86 (d, J = 5.9, Hz, 2H), 2.21 (t, J = 5.9 Hz, 1H)。
	C ₁₁ H ₁₁ NO ₃ S ₂	270.0252	270.026	1.337 / A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.12 - 8.19 (m, 2H), 7.99 - 8.06 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 4.88 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.24 (t, J = 5.9 Hz, 1H)。
	C ₉ H ₈ N ₂ OS	193.043	193.0445	0.836 / A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 9.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.67 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.22 - 8.27 (m, 1H), 7.40 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.87 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.37 (t, J = 5.9 Hz, 1H)。

[1863]

结构	式	计算值 [M+H] ⁺ <i>m/z</i>	LCMS [M+H] ⁺ <i>m/z</i>	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	NMR
	<chem>C14H16N2O2S</chem>	277.1005	277.1013	1.845 / A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7.92 (~d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.48 (~d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.73 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.13 (br. s., 3H), 3.01 (br. s., 3H), 2.49 (s, 3H), 2.48 (t, J = 5.9 Hz, 1H)。
	<chem>C12H12N2O2S</chem>	249.0692	249.0692	1.658 / A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8.06 (br. s., 1H), 7.90 - 8.00 (m, 4H), 7.44 (br. s., 1H), 5.14 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.5 (Me, 在 DMSO 下)。
	<chem>C10H9FN2OS</chem>	225.0492	225.0494	1.551 / A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.76 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.30 (t, J = 5.9 Hz, 1H)。

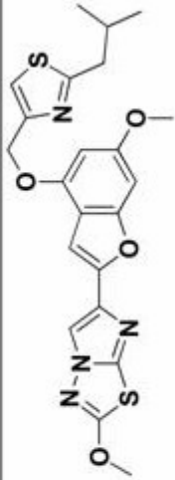
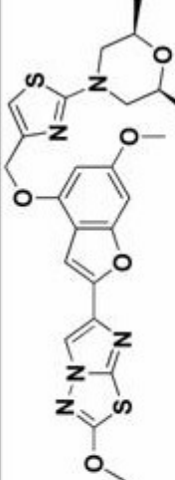
[1864]

结构	式	计算值 [M+H] ⁺ m/z	LCMS [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	NMR
	C ₁₄ H ₁₅ NO ₃ S	278.0845	278.0849	1.996 / A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7.90 (s, 1H), 7.80 - 7.84 (m, 1H), 7.37 - 7.46 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.73 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.43 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H)。

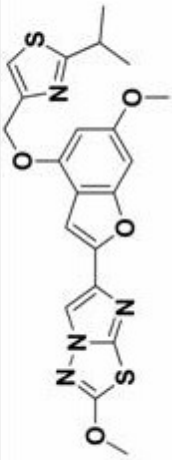
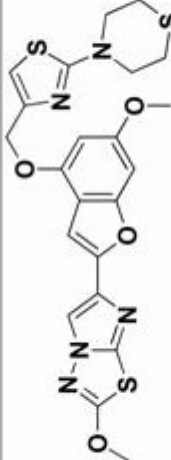
[1865] 实施例 50 ~ 82

[1866] 以下其它的实施例已使用上述公开的方法进行了制备、分离和表征。

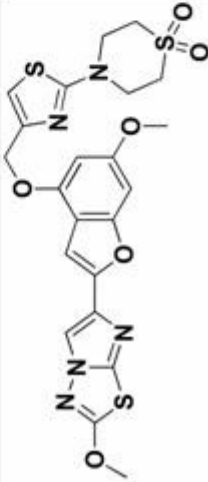
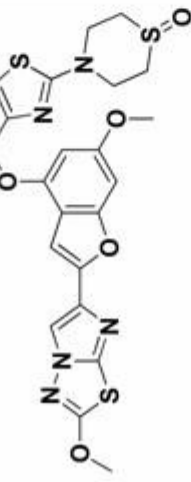
[1867]

实 施 例	结 构	式	计 算 值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
50		C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₄ S ₂	471.1155	2.574 / A	471.1236	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm: 7.85 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.71 (br. d, 1H), 6.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.90 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.10 - 2.18 (m, 1H), 1.02 (d, J = 6.7 Hz, 6H)
51		C ₂₄ H ₂₅ N ₅ O ₅ S ₂	528.137	2.572 / A	528.1415	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm: 7.85 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.70 (br. d, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.70 - 3.82 (m, 4H), 2.76 (dd, J = 12.9, 11.0 Hz, 2H), 1.27 (d, J = 6.3 Hz, 6H)

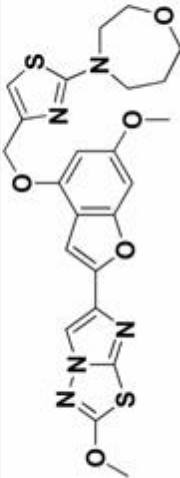
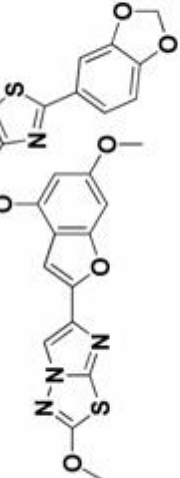
[1868]

实 施 例	结 构	式	计 算 值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
52		$C_{21}H_{20}N_4O_4S_2$	457.0999	2.517 / A	457.1057	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm : 7.85 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.71 (br. d, 1H), 6.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.3 - 3.4 (m, 1H), 1.44 (d, J = 7.0 Hz, 6H)
53		$C_{22}H_{21}N_5O_4S_3$	516.0828	2.481 / A	516.0887	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7.85 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.70 (br. d, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.44 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.85 - 3.90 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 2.68 - 2.79 (m, 4H)

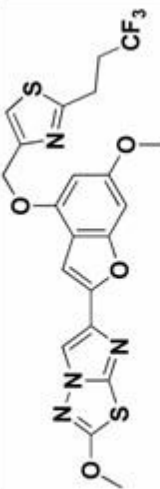
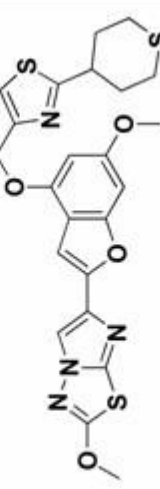
[1869]

实 施 例	结 构	式	计算值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
54		C ₂₂ H ₂₁ N ₅ O ₆ S ₃	548.0727	2.47 / A	548.0744	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8.37 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.98 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.83 (br. d, 1H), 6.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.89 - 3.99 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.21 - 3.28 (m, 4H)。
55		C ₂₂ H ₂₁ N ₅ O ₅ S ₃	532.0778	2.526 / A	532.0839	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8.37 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.82 (br. d, 1H), 6.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.82 - 3.96 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 2.91 - 3.06 (m, 2H), 2.75 - 2.85 (m, 2H)。

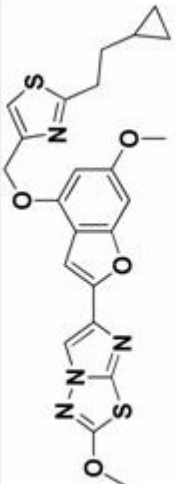
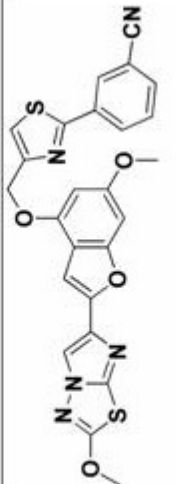
[1870]

实 施 例	结 构	式	计 算 值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
56		<chem>C23H23N5O5S2</chem>	514.1213	2.411 / A	514.1258	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7.86 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.72 (br. s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.49 (br. s, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.90 - 4.0 (m., 4H), 3.85 (s, 3H), 3.78 - 3.88 (m, 4H), 2.09 - 2.21 (m, 2H)。
57		<chem>C25H18N4O6S2</chem>	535.0741	2.681 / A	535.0766	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7.87 (br. s., 1H), 7.49 - 7.62 (m, 3H), 7.39 (br. s., 1H), 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.71 (br. s, 1H), 6.50 (br. s, 1H), 6.06 (s, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.27 (s, 3H), 3.86 (s, 3H)。

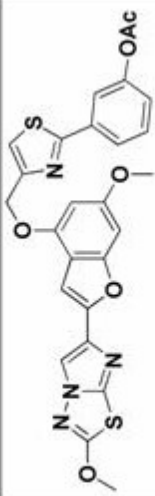
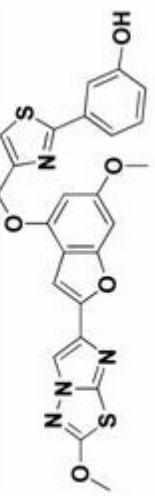
[1871]

实 施 例	结构	式	计算值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
58		C ₂₁ H ₁₇ F ₃ N ₄ O ₄ S ₂	511.0716	2.499 / A	511.0773	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7.86 (s, 1H), 7.32 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 6.70 (br. d, 1H), 6.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.28 (br. s, 2H), 4.27 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.26 - 3.35 (m, 2H), 2.63 - 2.79 (m, 2H)。
59		C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₄ S ₃	515.0876	2.613 / A	515.091	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8.37 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.84 (br. d, 1H), 6.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.10 - 3.18 (m, 1H), 2.75 - 2.86 (m, 2H), 2.63 - 2.74 (m, 2H), 2.30 - 2.42 (m, 2H), 1.72 - 1.88 (m, 2H)。

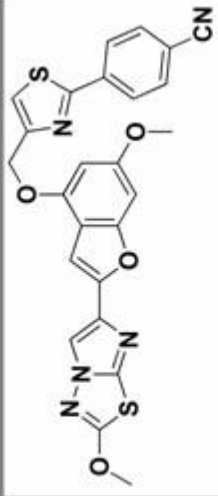
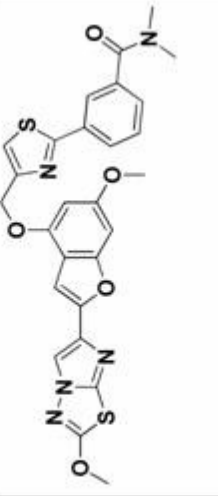
[1872]

实 施 例	结 构	式	计 算 值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
60		C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₄ S ₂	483.1155	2.549 / A	483.1191	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7.85 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.71 (br. d, 1H), 6.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.09 - 3.17 (m, 2H), 1.68 - 1.78 (m, 2H), 0.74 - 0.88 (m, 1H), 0.44 - 0.52 (m, 2H), 0.06 - 0.15 (m, 2H)。
61		C ₂₅ H ₁₇ N ₅ O ₄ S ₂	516.0795	2.561 / A	516.0823	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.29 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (br. t, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.73 (br. d, 1H), 6.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.86 (s, 3H)。

[1873]

实 施 例	结 构	式	计 算 值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
62		C ₂₆ H ₂₀ N ₄ O ₆ S ₂	549.0897	2.538 / A	549.0534	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7.86 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (br. s, 1H), 7.47 (br. t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.73 (br. d, 1H), 6.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。
63		C ₂₄ H ₁₈ N ₄ O ₅ S ₂	507.0729	2.459 / A	507.0831	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 9.77 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.35 - 7.41 (m, 2H), 7.27 - 7.34 (m, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.88 - 6.92 (m, 1H), 6.85 (br. d, 1H), 6.65 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.82 (s, 3H)。

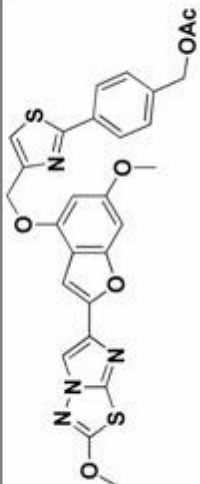
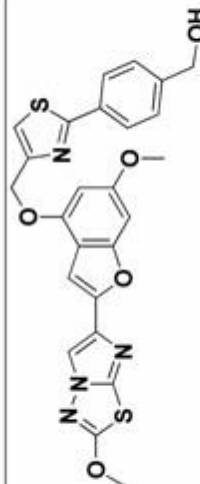
[1874]

实 施 例	结 构	式	计 算 值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
64		C ₂₅ H ₁₇ N ₅ O ₄ S ₂	516.0795	2.607 / A	516.0805	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.09 (宽 d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.75 (br. d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.73 (br. d, 1H), 6.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.86 (s, 3H)。
65		C ₂₇ H ₂₃ N ₅ O ₅ S ₂	562.1213	2.592 / A	562.1235	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7.99 - 8.06 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.47 - 7.55 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.73 (br. d, 1H), 6.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.15 (br. s., 3H), 3.04 (br. s, 3H)。

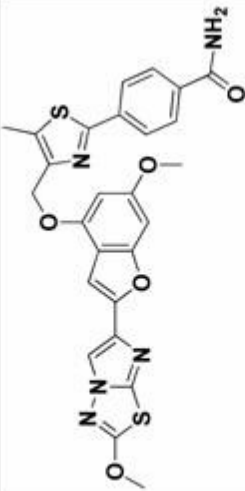
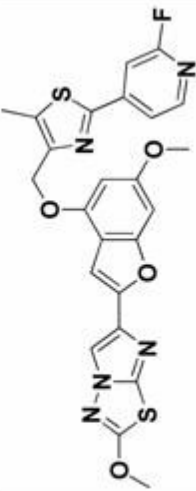
[1875]

实 施 例	结 构	式	计 算 值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
66		$C_{28}H_{25}N_5O_5S_2$	576.137	2.571 / A	576.1386	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.71 (br. s, 1H), 6.56 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.13 (br. s., 3H), 3.02 (br. s., 3H), 2.58 (s, 3H)。
67		$C_{23}H_{16}NFN_5O_4S$ 2	510.0701	2.602 / A	510.0739	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.33 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.73 (br. d, 1H), 6.46 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.86 (s, 3H)。

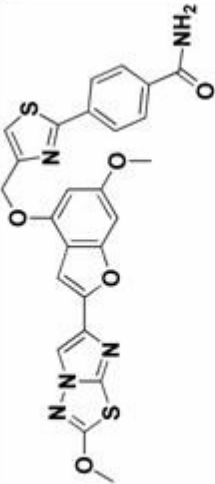
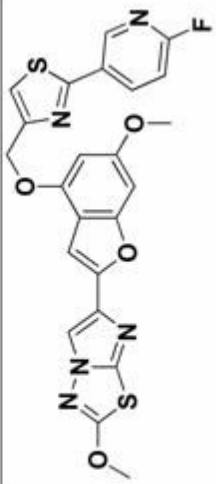
[1876]

实 施 例	结 构	式	计 算 值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
68		C ₂₇ H ₂₂ N ₄ O ₆ S ₂	563.1054	2.634 / A	563.1053	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7.97 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.73 (br. d, 1H), 6.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。
69		C ₂₅ H ₂₀ N ₄ O ₅ S ₂	521.0948	2.500 / A	521.0948	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8.36 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.84 (br. d, 1H), 6.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.31 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.19 (s, 3H), 3.81 (s, 3H)。

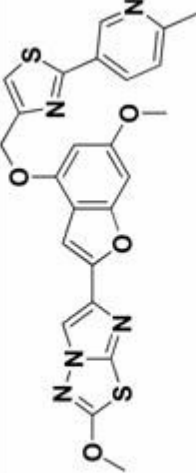
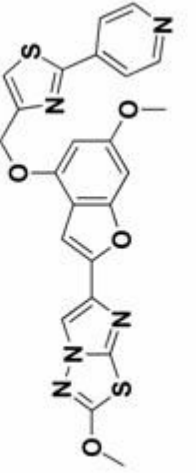
[1877]

实 施 例	结 构	式	计 算 值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
70		<chem>C26H21N5O5S2</chem>	548.1057	2.445 / A	548.1054	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8.37 (s, 1H), 8.07 (宽 s, 1H), 7.93 - 8.01 (m, 4H), 7.46 (br. s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.85 (宽 d, 1H), 6.69 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.19 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)。
71		<chem>C24H18FN5O4S2</chem>	524.0857	2.382 / A	524.0882	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.65 - 7.68 (m, 1H), 7.44 (br. s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.72 (br.d, 1H), 6.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)。

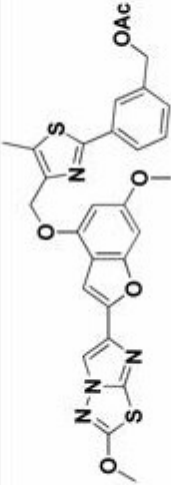
[1878]

实 施 例	结 构	式	计 算 值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
72		C ₂₅ H ₁₉ BrN ₅ O ₅ S ₂	534.09	2.457 / A	534.0902	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.37 (s, 1H), 8.09 (br. s., 1H), 7.98 - 8.07 (m, 4H), 7.97 (s, 1H), 7.48 (br. s., 1H), 7.03 (s, 1H), 6.85 (宽 d, 1H), 6.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.82 (s, 3H)。
73		C ₂₃ H ₁₆ FN ₅ O ₄ S ₂	510.0701	2.347 / A	510.0706	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.80 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.39 (ddd, J = 8.6, 7.4, 2.7 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.12 (br.s, 1H), 7.05 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.74 (br. d, 1H), 6.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.86 (s, 3H)。

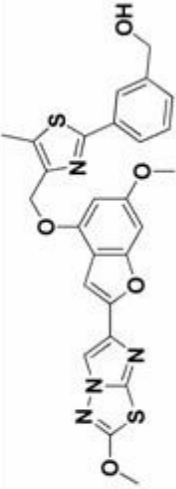
[1879]

实 施 例	结 构	式	计 算 值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
74		C ₂₄ H ₁₉ N ₅ O ₄ S ₂	506.0951	2.176 / A	506.0952	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 9.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.73 (br. d, 1H), 6.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.63 (s, 3H)。
75		C ₂₃ H ₁₇ N ₅ O ₄ S ₂	492.0795	2.143 / A	492.0796	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.70 - 8.77 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.82 - 7.86 (m, 2H), 7.52 (br. s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.73 (br. d, 1H), 6.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.86 (s, 3H)。

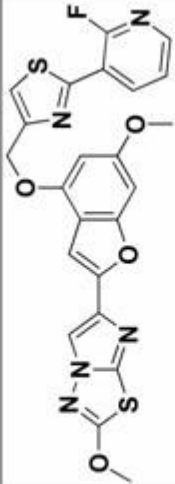
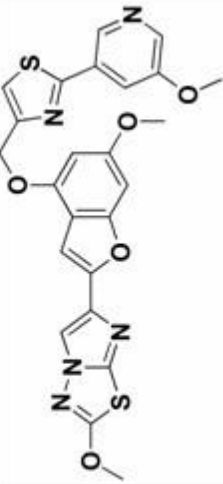
[1880]

实 施 例	结 构	式	计 算 值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
76		$C_{28}H_{24}N_4O_6S_2$	577.121	2.660 / A	577.1213	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 7.93 (s, 1H), 7.86 (宽 d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.37 - 7.47 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.71 (宽 d, 1H), 6.57 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。

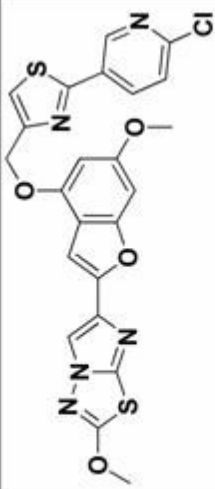
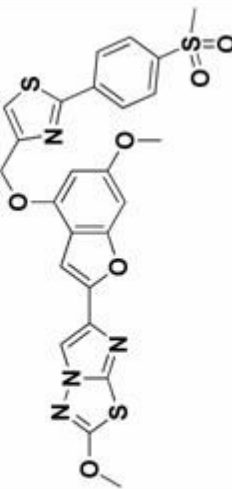
[1881]

实 施 例	结 构	式	计 算 值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
77		$C_{26}H_{22}N_4O_5S_2$	535.1104	2.535 / A	535.1102	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8.37 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.75 (宽 d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 - 7.48 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.84 (宽 d, 1H), 6.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.33 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.57 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.19 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.56 (s, 3H)。

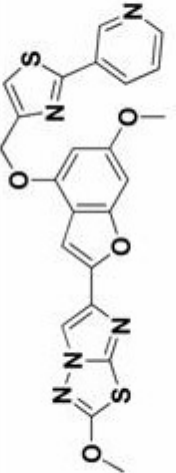
[1882]

实 施 例	结 构	式	计 算 值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
78		<chem>C23H16FN5O4S2</chem>	510.0701	2.452 / A	510.0691	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.76 (ddd, J = 9.5, 7.5, 2.2 Hz, 1H), 8.24 - 8.33 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.57 (br. s, 1H), 7.32 - 7.41 (m, 1H), 7.12 (br. s, 1H), 6.73 (br. d, 1H), 6.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.86 (s, 3H)。
79		<chem>C24H19N5O5S2</chem>	522.09	2.383 / A	522.0874	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.75 (s, 1H), 8.38 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.82 (br. s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.73 (br. d, 1H), 6.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.86 (s, 3H)。

[1883]

实 施 例	结 构	式	计 算 值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
80		C ₂₃ H ₁₆ ClN ₅ O ₄ S ₂	526.0405	2.429 / A	526.0402	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.96 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.73 (br. d, 1H), 6.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.86 (s, 3H)。
81		C ₂₅ H ₂₀ N ₄ O ₆ S ₃	569.0618	2.310 / A	569.0624	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.14 - 8.22 (m, 2H), 8.00 - 8.07 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.73 (br.d, 1H), 6.47 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.11 (s, 3H)。

[1884]

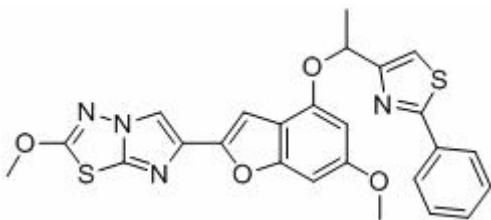
实 施 例	结 构	式	计算值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
82		C ₂₃ H ₁₇ N ₅ O ₄ S ₂	492.0795	2.307 / A	492.0798	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 9.16 - 9.24 (m, 1H), 8.68 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.25 - 8.30 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 - 7.44 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.73 (br. d, 1H), 6.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.86 (s, 3H)。

[1885] 实施例 83

[1886] 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-(1-(2-苯基噻唑-4-基)乙氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑

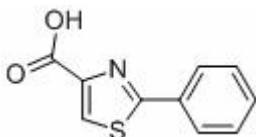
并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[1887]



[1888] 83A. 2-苯基噻唑-4-甲酸

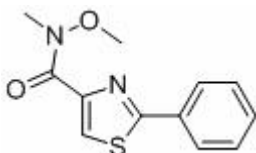
[1889]



[1890] 将2-苯基噻唑-4-甲酸乙酯 (实施例 4B, 3.046 g, 13.06 mmol) 的甲醇 (20 mL) 溶液用经2分钟逐滴加入的NaOH (1.044 g, 26.1 mmol) 的水 (10 mL) 溶液处理, 将所得溶液在室温搅拌1小时。然后在减压下蒸发甲醇, 将剩余糊状物用水 (30 mL) 和乙酸乙酯 (200 mL) 的混合物稀释。用浓盐酸调节pH至~3, 分离有机相, 将水相用乙酸乙酯 (2 x 150 mL) 再萃取。将合并的有机萃取物用盐水 (3 x 35 mL) 洗涤, 经无水硫酸镁干燥。在减压浓缩溶剂后, 将所得固体剩余物在真空干燥18小时, 得到2.629 g (98%) 标题化合物, 为白色结晶固体。LC (方法 A): 1.842分钟。HRMS (ESI) $C_{10}H_8NO_2S$ $[M+H]^+$ m/z 的分析计算值 206.027; 实测值 206.0266。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 8.30 (s, 1H), 7.94 - 8.05 (m, 2H), 7.4 - 7.55 (m, 3H)。

[1891] 83B. *N*-甲氧基-*N*-甲基-2-苯基噻唑-4-甲酰胺

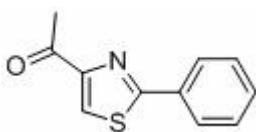
[1892]



[1893] 将2-苯基噻唑-4-甲酸 (1.00 g, 4.87 mmol) 在二氯甲烷 (20 mL) 中的混合物用草酰氯 (1.237 g, 9.75 mmol) 和一滴N,N-二甲基甲酰胺处理, 将所得混合物在22℃搅拌4小时。在减压下蒸发溶剂, 将剩余固体用甲苯 (10 mL) 共蒸发。该固体用二氯甲烷 (10 mL) 稀释, 并经2分钟逐滴加入到N,O-二甲基羟胺盐酸盐 (0.713 g, 7.31 mmol) 和三乙胺 (2.03 mL, 14.62 mmol) 于二氯甲烷 (20 mL) 的冰冷混合物中。然后除去冷却浴, 将具有白色沉淀的混合物在室温搅拌1小时。通过加入饱和碳酸氢钠水溶液 (30 mL) 和二氯甲烷 (200 mL), 将反应混合物停止反应。将有机相用盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥和真空浓缩, 得到澄清的油。该油在硅胶上层析 (甲苯-乙酸乙酯; 8:2至7:3洗脱), 得到1.054 g (87%) 标题化合物, 为澄清油。LC (方法 A): 2.022分钟。HRMS (ESI) $C_{12}H_{13}N_2O_2S$ $[M+H]^+$ m/z 的分析计算值 249.0692; 实测值 249.0694。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 8.03 (s, 1H), 7.91 - 8.01 (m, 2H), 7.39 - 7.55 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.51 (br s, 3H)。

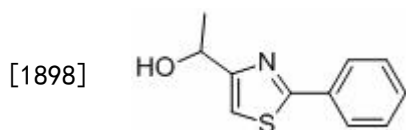
[1894] 83C. 1-(2-苯基噻唑-4-基) 乙酮

[1895]



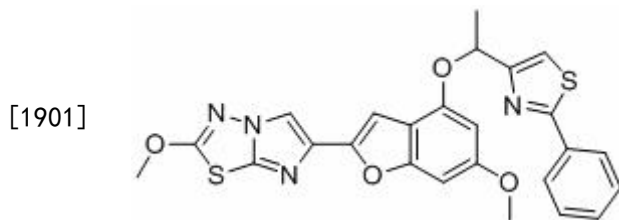
[1896] 在0℃,将N-甲氧基-N-甲基-2-苯基噻唑-4-甲酰胺 (1.00 g, 4.03 mmol)的无水四氢呋喃 (20 mL)溶液用经2分钟滴加的甲基溴化镁(1M丁基醚溶液, 6.0 mL, 6.0 mmol)处理。将所得浅黄色溶液在0℃搅拌30分钟,然后将反应混合物加入到冰(约200 g)和浓盐酸(2 mL)的混合物中以停止反应。用乙酸乙酯萃取水相,将有机萃取物用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。将有机相经无水硫酸镁干燥,真空浓缩,得到白色固体。将该固体在硅胶上层析(用0-5%乙酸乙酯-甲苯洗脱),得到标题化合物0.806 g (98%),为无色棱晶。LC(方法 A):2.017分钟。HRMS(ESI) $C_{11}H_{10}NOS$ $[M+H]^+$ m/z 的分析计算值 204.0478;实测值 204.0484。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm:8.14 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.95 - 8.05 (m, 2H), 7.43 - 7.57 (m, 3H), 2.76 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H)。

[1897] 83D. 1-(2-苯基噻唑-4-基)乙醇



[1899] 将1-(2-苯基噻唑-4-基)乙醇 (0.410 g, 2.017 mmol)在无水四氢呋喃 (5 mL)中的溶液冷却至0℃,用硼氢化钠(0.114 g, 3.03 mmol)、随后用甲醇(0.040 mL, 1.0 mmol)处理。将所得紫色混合物在0℃搅拌15分钟,然后在23℃搅拌5小时。将混合物在冰中再冷却,并用1 mL 50%乙酸水溶液滴加处理。然后让混合物在乙酸乙酯(200 mL)和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。将有机相分离,用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥并减压蒸发,得到黄色浆状物。该物质在硅胶上层析(用20-40%乙酸乙酯-甲苯洗脱),得到0.392 g (95%)标题物质,为浅黄色浆状物。LC(方法 A):1.874分钟。HRMS(ESI) $C_{11}H_{12}NOS$ $[M+H]^+$ m/z 的分析计算值206.0634;实测值206.0638。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm:7.9 - 8.0 (m, 2H), 7.4 - 7.5 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 5.05 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.87 (br s, 1H), 1.63 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)。

[1900] 实施例 83. 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-(1-(2-苯基噻唑-4-基)乙氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

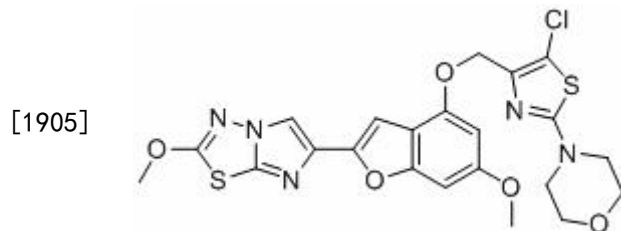


[1902] 在22℃和在氮气下,将6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-醇(实施例 1H, 0.080 g, 0.252 mmol)和1-(2-苯基噻唑-4-基)乙醇(0.062 g, 0.303 mmol)在无水四氢呋喃 (10 mL)中的混合物用整份添加的三正丁基膦(0.157 mL, 0.63 mmol)处理,随后经 30分钟逐滴加入1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(0.083 g, 0.328 mmol)的四氢呋喃 (4 mL)溶液。在22℃再经2小时后,让反应混合物在二氯甲烷和饱和碳酸氢钠之间分配。将有机相用盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥和真空浓缩,得到玻璃状剩余物。经硅胶色谱法(乙酸乙酯在二氯甲烷中的洗脱梯度),用乙腈研磨后,得到0.078 g (61%)标题化合物,为白色固体。LC(方法 A):2.596分钟。HRMS(ESI) $C_{25}H_{20}N_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的分析计算值505.0999;实测值505.1001。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm:7.95 -

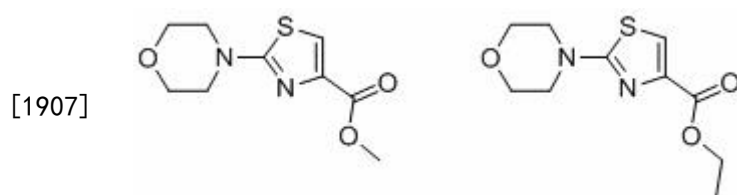
8.0 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.40 - 7.50 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.68 (br d, 1H), 6.39 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.73 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.22 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 1.82 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。

[1903] 实施例 84

[1904] 4-(5-氯-4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-*b*]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)噻唑-2-基)吗啉

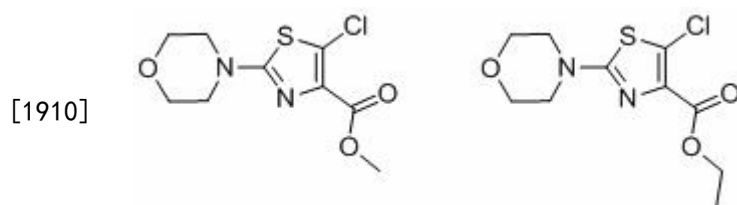


[1906] 84A. 2-吗啉代噻唑-4-甲酸甲酯和乙酯



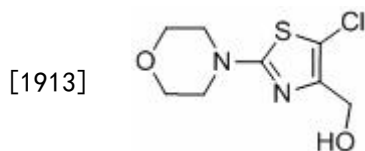
[1908] 将吗啉 (3.0 mL, 34.2 mmol) 的 EtOH (50 mL) 溶液用 2-溴噻唑-4-甲酸甲酯 (1.65 g, 7.43 mmol) 和 DIEA (6.8 mL, 39.4 mmol) 处理, 在 N_2 下将所得混合物回流 18 小时。然后减压浓缩反应混合物, 该剩余物在 ISCO 上使用 REDISEP® 24 g 柱 (0 至 30% EtOAc-DCM) 纯化, 得到产物 (1.22 g, 72%; 甲酯和乙酯的混合物), 为黄色油。此混合物原样用于下一步骤。LCMS (APCI): $C_{10}H_{15}N_2O_3S$ $[M+H]^+$ 的计算值 m/z 277.03, 实测值 277.1; LCMS (APCI): $C_9H_{13}N_2O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值 229.06, 实测值 229.1。

[1909] 84B. 5-氯-2-吗啉代噻唑-4-甲酸乙酯和 5-氯-2-吗啉代噻唑-4-甲酸甲酯



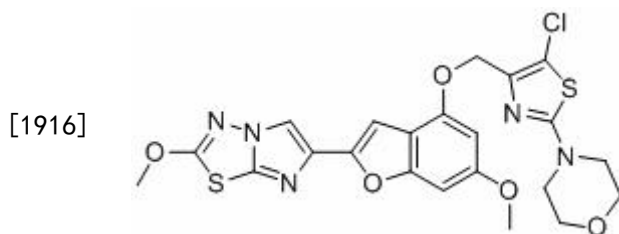
[1911] 在 22°C, 将 2-吗啉代噻唑-4-甲酸乙酯和甲酯的混合物 (1.22 g, 5.04 mmol) 在 DCM- $CHCl_3$ -乙酸的混合物 (1:1:1, 9 mL) 中用 N-氯琥珀酰亚胺 (0.807 g, 6.04 mmol) 处理。将所得混合物在室温搅拌 2 小时, 然后再加入 NCS (0.050 g), 将混合物在 40°C 搅拌 18 小时。然后加入 CELITE®, 并浓缩混合物。加入 DCM, 随后加入饱和 $NaHCO_3$ 水溶液, 将有机层分离, 用盐水洗涤, 经 $MgSO_4$ 干燥并蒸发至干。该剩余物在 ISCO 上使用 REDISEP® 24 g 柱 (0 至 30% EtOAc-DCM) 纯化, 得到白色固体的标题酯 (0.746 g, 54%)。此混合物原样用于下一步骤。LCMS (APCI): $C_{10}H_{14}ClN_2O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值 277.03, 实测值 277.1; LCMS (APCI): $C_9H_{12}ClN_2O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值 263.02, 实测值 263.0。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 4.38 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.76 - 3.83 (m, 4H), 3.40 - 3.49 (m, 4H), 1.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H)。

[1912] 84C. (5-氯-2-吗啉代噻唑-4-基) 甲醇



[1914] 将2-吗啉代噻唑-4-甲酸乙酯和甲酯的混合物(0.746 g, 2.70 mmol)在Et₂O (50 mL)中冷却至-78℃,并用LAH (0.307 g, 8.09 mmol)处理。然后除去冷却浴,将所得混合物在室温搅拌2.5小时。将反应混合物在-78℃重新冷却,经5分钟逐滴加入乙酸乙酯(5 mL)以停止反应。10分钟后,经5分钟逐滴加入水(8.0 mL),然后加入1 N NaOH水溶液(8.5 mL),最后加入水(10 mL)。除去冷却浴,将非均质混合物在室温搅拌,直至其变为白色(约30 min)。然后将悬浮液过滤,用二乙醚(10 mL)洗涤滤饼。将合并的滤液用盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥。蒸发,得到所需化合物,为灰白色固体(0.249 g, 39%)。该物质原样用于下一步骤。LCMS (APCI): C₈H₁₂ClN₂O₂S [M+H]⁺ m/z的计算值235.02,实测值235.1。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 4.52 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.76 - 3.84 (m, 4H), 3.37 - 3.44 (m, 4H), 2.32 (t, J = 5.7 Hz, 1H)。

[1915] 实施例 84. 4-(5-氯-4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)噻唑-2-基)吗啉

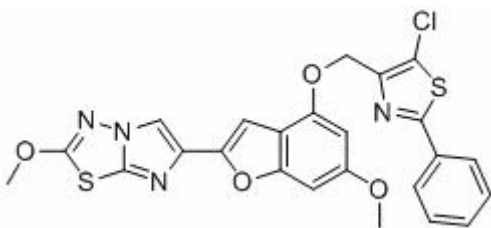


[1917] 将6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-醇(实施例 1H, 0.070 g, 0.22 mmol)和(5-氯-2-吗啉代噻唑-4-基)甲醇(0.057 g, 0.24 mmol)加入到25 mL圆底烧瓶中,然后用N₂冲洗。然后加入无水THF (4 mL)和三正丁基磷(0.14 mL, 0.55 mmol),并将反应混合物用经1小时滴加的1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(0.139 g, 0.55 mmol)的无水THF (3.5 mL)溶液处理。将所得米色悬浮液在室温再搅拌2小时,然后将其用EtOAc稀释,用NaHCO₃和盐水洗涤,经MgSO₄干燥并蒸发至干。该剩余物在ISCO上使用REDISEP® 4 g柱(0至40% EtOAc-DCM)纯化。将所得固体悬浮在MeOH中,超声处理,过滤并真空干燥,得到标题化合物(0.082 g, 70%),为白色固体。LC(方法 C): 2.366分钟。HRMS (ESI): C₂₂H₂₁ClN₅O₅S₂ [M+H]⁺ m/z的计算值534.059,实测值534.0719。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7.83 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.77 - 3.83 (m, 4H), 3.39 - 3.46 (m, 4H)。

[1918] 实施例 85

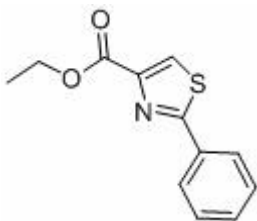
[1919] 6-(4-((5-氯-2-苯基噻唑-4-基)甲氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基(methox)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[1920]



[1921] 85A. 2-苯基噻唑-4-甲酸乙酯

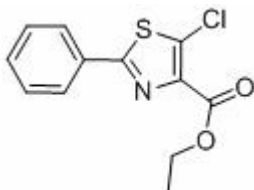
[1922]



[1923] 将硫代苯甲酰胺 (3.00 g, 21.87 mmol) 在 EtOH (70 mL) 中的溶液用滴加的溴代丙酮酸乙酯 (5.10 g, 26.2 mmol) 处理, 并在室温搅拌 30 分钟, 然后加热回流 1.5 小时。将冷却的混合物用乙酸乙酯 (200 mL) 稀释, 洗涤 (NaHCO₃ 水溶液, 盐水), 经无水 MgSO₄ 干燥和蒸发。该剩余物在 ISCO 上使用 REDISEP® 80 g 柱 (10 至 20% EtOAc-己烷) 纯化, 得到标题化合物 (4.82 g, 94%), 为黄色油。LCMS (APCI): C₁₂H₁₂NO₂S [M+H]⁺ *m/z* 的计算值 234.05, 实测值 234.1。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 8.14 - 8.19 (m, 1H), 7.98 - 8.07 (m, 2H), 7.41 - 7.51 (m, 3H), 4.46 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

[1924] 85B. 5-氯-2-苯基噻唑-4-甲酸乙酯

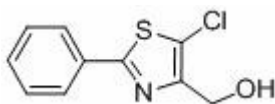
[1925]



[1926] 将 2-苯基噻唑-4-甲酸乙酯 (0.300 g, 1.29 mmol) 按以上实施例 84B 中描述的方法进行处理。将该粗剩余物在 ISCO 上使用 REDISEP® 24 g 柱 (0 至 30% EtOAc-己烷) 纯化, 得到无色油的标题物质 (0.066 g, 19%)。LCMS (APCI): C₁₂H₁₁ClNO₂S [M+H]⁺ *m/z* 的计算值 268.01, 实测值 268.0。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7.87 - 7.94 (m, 2H), 7.42 - 7.50 (m, 3H), 4.48 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.46 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

[1927] 85C. (5-氯-2-苯基噻唑-4-基) 甲醇

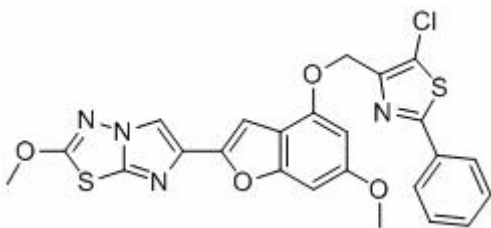
[1928]



[1929] 将 5-氯-2-苯基噻唑-4-甲酸乙酯 (0.066 g, 0.25 mmol) 按照实施例 5B 中所述的方法还原, 得到标题化合物 (0.048 g, 86%), 为浅黄色固体。LCMS (APCI): C₁₀H₉ClNOS [M+H]⁺ *m/z* 的计算值 226.00, 实测值 226.0。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7.86 (dd, *J* = 6.5, 2.2 Hz, 2H), 7.39 - 7.50 (m, 3H), 4.77 (s, 2H), 2.39 (br s, 1H)。

[1930] 实施例 85. 6-(4-((5-氯-2-苯基噻唑-4-基)甲氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑

[1931]

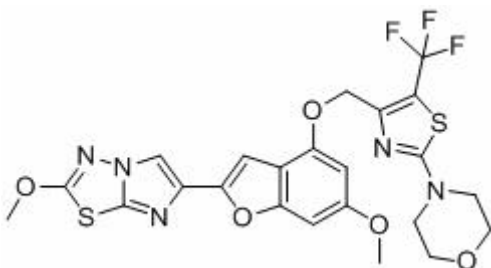


[1932] 将6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-醇(实施例 1H, 0.058 g, 0.18 mmol) 和(5-氯-2-苯基噻唑-4-基)甲醇(0.041 g, 0.18 mmol)如实施例36中所述进行反应。将该粗剩余物在ISCO上使用REDISEP® Gold 12 g柱(5至20% EtOAc-DCM)纯化,将所得产物用CH₃CN-MeOH研磨。所得固体在ISCO上使用REDISEP® 4 g柱(0至10% EtOAc-DCM)重新纯化,得到纯的标题化合物,为浅黄色固体(0.048 g, 50%)。LC(方法 C):2.569分钟。LCMS (APCI):C₂₄H₁₈ClN₄O₄S₂ [M+H]⁺的计算值 m/z 525.04,实测值525.10。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm:7.86 (dt, J = 3.8, 3.0 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.39 - 7.46 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.84 (s, 3H)。

[1933] 实施例 86

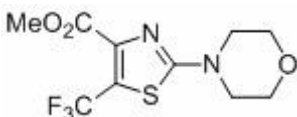
[1934] 4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-5-(三氟甲基)噻唑-2-基)吗啉

[1935]



[1936] 86A. 2-吗啉代-5-(三氟甲基)噻唑-4-甲酸甲酯

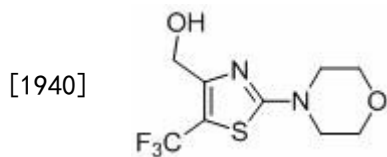
[1937]



[1938] 本产物以采用Nagib, D.A.等人(*Nature*, 480:224 (2011))所述的方法学制得。因此,在50 mL圆底烧瓶中,加入2-吗啉代噻唑-4-甲酸甲酯(0.200 g, 0.876 mmol)[参照实施例 84A]、磷酸氢二钾(1.831 g, 10.51 mmol)[在真空105℃预先干燥过夜]和二氯三(1,10-邻二氮杂菲(phenanthroline))-钌(II)水合物(0.030 g, 0.04 mmol),并将混合物在真空保持10分钟。然后将烧瓶用氮气冲洗,加入乙腈(10 mL),在低真空脱气2分钟,然后再次用氮气冲洗。然后一次全部地加入三氟甲磺酰氯(0.742 mL, 7.01 mmol),将橙色悬浮液搅拌并在13 W Globe荧光灯泡下照射24小时。然后将反应混合物加入到乙酸乙酯(200 mL)和水(50 mL)的混合物中,停止反应。将有机相分离,用饱和碳酸氢钠水溶液(20 mL)和盐水依次洗涤,经无水硫酸镁干燥并减压蒸发。将所得浅黄色油剩余物在硅胶上层析(用二氯甲烷-乙酸乙酯90:10洗脱),得到0.189 g (72%)呈白色长的板状标题物质。LC(方法 A):2.047分钟。HRMS (ESI):C₁₀H₁₂F₃N₂O₃S [M+H]⁺ m/z 的分析计算值297.0515;实测值297.0526。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm:3.94 (s, 3H), 3.78 - 3.87 (m, 4H), 3.50 - 3.59 (m,

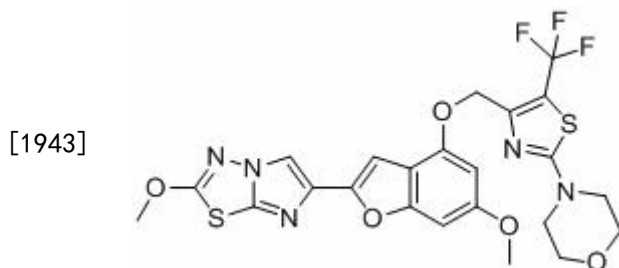
4H)。

[1939] 86B. (2-吗啉代-5-(三氟甲基)噻唑-4-基)甲醇



[1941] 在氮气下,将2-吗啉代-5-(三氟甲基)噻唑-4-甲酸甲酯 (0.177 g, 0.597 mmol) 在四氢呋喃 (4 mL) 中的溶液冷却至0℃,并用甲醇 (0.048 mL, 1.19 mmol) 处理,随后用一次全部加入的硼氢化锂 (0.026 g, 1.195 mmol) 处理。30分钟后,除去冷却浴,将所得混浊溶液在室温搅拌2.5小时。将反应混合物在冰中再冷却,用50%乙酸水溶液 (2滴) 停止反应,并用乙酸乙酯 (100 mL) 稀释。将该混合物用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥并减压浓缩。将所得白色固体剩余物在硅胶上层析 (用乙酸乙酯洗脱),得到0.144 g (90%) 标题物质,为白色固体。LC (方法 A): 1.833分钟。HRMS (ESI): $C_9H_{12}F_3N_2O_2S$ $[M+H]^+$ m/z 的分析计算值269.0566;实测值269.0573。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 4.62 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.82 (d, $J = 5.0$ Hz, 4H), 3.51 (d, $J = 5.0$ Hz, 4H), 2.57 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H)。

[1942] 实施例 86. 4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-5-(三氟甲基)噻唑-2-基)吗啉

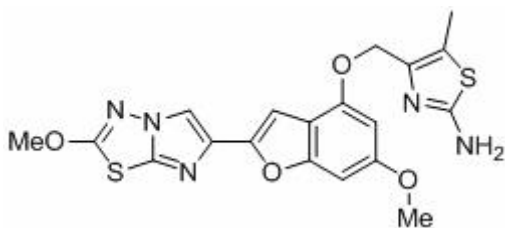


[1944] 在22℃和在氮气下,将6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-醇 (实施例 1H, 0.080 g, 0.252 mmol) 和2-吗啉代-5-(三氟甲基)噻唑-4-基)甲醇 (0.074 g, 0.277 mmol) 在无水四氢呋喃 (10 mL) 中的混合物用整份添加的三正丁基膦 (0.128 g, 0.63 mmol) 处理,随后经 30分钟逐滴加入1,1'-((偶氮二羰基)二哌啶 (0.102 g, 0.403 mmol) 的四氢呋喃 (2 mL) 溶液。在22℃再经2小时后,让反应混合物在二氯甲烷和饱和碳酸氢钠之间分配。将有机相用盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥和真空浓缩,得到玻璃状剩余物。经硅胶色谱法 (乙酸乙酯/二氯甲烷的洗脱梯度),在乙腈中研磨后,得到0.104 g (73%) 标题化合物,为白色固体。LC (方法 A): 2.576分钟。HRMS (ESI): $C_{23}H_{21}F_3N_5O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的分析计算值568.0931;实测值568.0978。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.84 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.71 (br. s, 1H), 6.47 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.79 - 3.84 (m, 4H), 3.48 - 3.55 (m, 4H)。

[1945] 实施例 87

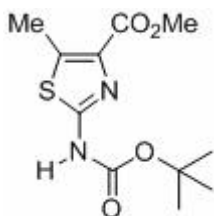
[1946] 4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-5-甲基噻唑-2-胺

[1947]



[1948] 87A. 2-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-甲基噻唑-4-甲酸甲酯

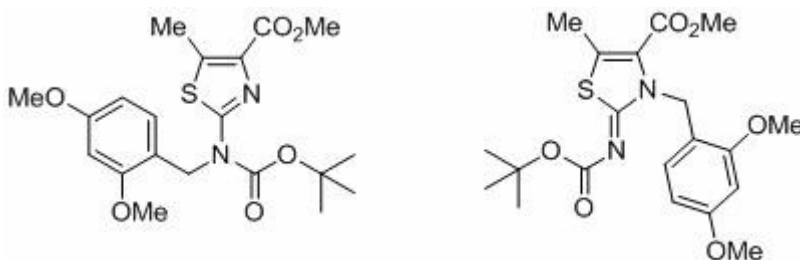
[1949]



[1950] 将2-氨基-5-甲基噻唑-4-甲酸甲酯 (1.00 g, 5.81 mmol) 在四氢呋喃 (20 mL) 中的溶液用一次全部加入的二碳酸二叔丁酯 (1.27 g, 5.81 mmol) 处理, 随后加入三乙胺 (1.619 mL, 11.61 mmol) 和 DMAP (0.040 g, 0.327 mmol)。将所得溶液在 22℃ 搅拌 18 小时。该反应混合物然后用乙酸乙酯 (200 mL) 和水 (50 mL) 稀释, 将有机相依次用水、冷的 0.1 N 盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥。在减压下蒸出溶剂, 得到澄清油, 将其在硅胶上层析 (用甲苯-乙酸乙酯 8:2 至 7:3 洗脱), 得到 1.319 g (83%) 标题物质, 为浅黄色固体。LC (方法 A): 2.049 分钟。LCMS (APCI): $C_{11}H_{15}N_2O_4S$ $[M-H]^-$ m/z 的分析计算值 271; 实测值 271。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 8.24 (br. s., 1H), 3.90 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 1.53 (s, 9H)。

[1951] 87B. 2-((叔丁氧基羰基)(2,4-二甲氧基苄基)氨基)-5-甲基噻唑-4-甲酸甲酯, 和 (Z)-2-((叔丁氧基羰基)亚氨基)-3-(2,4-二甲氧基苄基)-5-甲基-2,3-二氢噻唑-4-甲酸甲酯

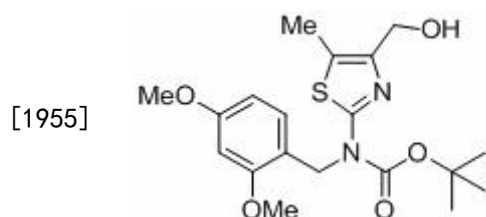
[1952]



[1953] 在 22℃ 将 2-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-甲基噻唑-4-甲酸甲酯 (1.18 g, 4.33 mmol) 和 (2,4-二甲氧基苄基) 甲醇 (0.802 g, 4.77 mmol) 在无水四氢呋喃 (40 mL) 中的混合物用一次全部加入的三正丁基磷 (2.67 mL, 10.83 mmol) 处理, 随后经 40 分钟逐滴加入 1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶 (2.187 g, 8.67 mmol) 的四氢呋喃 (25 mL) 溶液。将该混合物再搅拌 2 小时, 然后让其在乙酸乙酯 (250 mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL) 之间分配。将有机相分离, 用盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥和真空浓缩, 得到胶状剩余物。硅胶色谱法 (用 0-5% 乙酸乙酯-甲苯洗脱), 得到 0.993 g (54%) 2-((叔丁氧基羰基)(2,4-二甲氧基苄基)氨基)-5-甲基噻唑-4-甲酸甲酯, 为白色固体。LC (方法 A): 2.388 分钟。HRMS (ESI): $C_{20}H_{27}N_2O_6S$ $[M+H]^+$ m/z 的分析计算值 423.1584; 实测值 423.1474。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 6.96 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.43 (宽 s, 1H), 6.38 (br d, $J = 8.2$ Hz,

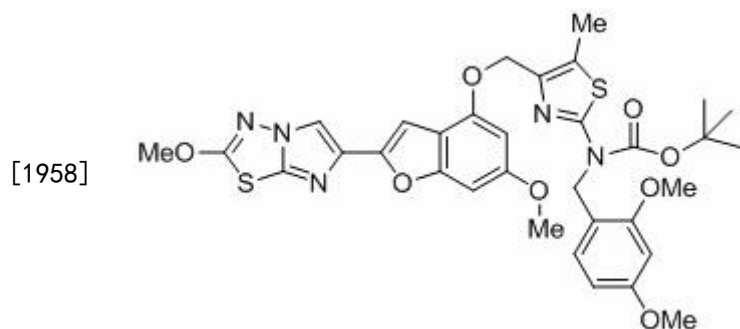
1H), 5.28 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.43 (s, 9H)。进一步洗脱得到0.287 g (16%) (Z)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2,4-二甲氧基苄基)-5-甲基-2,3-二氢噻唑-4-甲酸甲酯,为白色固体。LC(方法 A):2.310分钟。HRMS (ESI): $C_{20}H_{27}N_2O_6S$ $[M+H]^+$ m/z 的分析计算值423.1584;实测值423.1481。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm:6.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.34 - 6.40 (m, 2H), 5.58 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.55 (s, 9H)。

[1954] 87C. 2,4-二甲氧基苄基(4-(羟基甲基)-5-甲基噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯



[1956] 在0℃和在氮气下,将2-((叔丁氧基羰基)(2,4-二甲氧基苄基)氨基)-5-甲基噻唑-4-甲酸甲酯(0.650 g, 1.538 mmol)在四氢呋喃(15 mL)中的溶液冷却,并用甲醇(0.124 mL, 3.08 mmol)、随后用一次全部加入的硼氢化锂(0.134 g, 6.15 mmol)处理。10分钟后,除去冷却浴,将所得混浊溶液在室温搅拌6小时。将反应混合物在冰中再冷却,用50%乙酸水溶液(1 mL)停止反应。在停止释放氢气后,将反应混合物用二氯甲烷(250 mL)稀释,用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤,然后经无水硫酸镁干燥。减压浓缩后,将获得的固体剩余物在硅胶上层析(二氯甲烷-乙酸乙酯95:5至9:1洗脱),得到0.488 g (80%)标题物质,为白色固体。LC(方法 A):2.213分钟。HRMS (ESI): $C_{19}H_{27}N_2O_5S$ $[M+H]^+$ m/z 的分析计算值395.1635;实测值395.1627。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm:6.91 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.38 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.49 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.32 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.46 (s, 9H)。

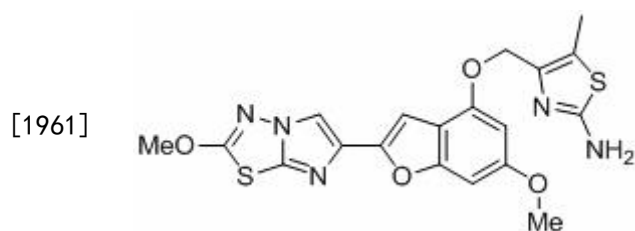
[1957] 87D. 2,4-二甲氧基苄基(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-5-甲基噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯



[1959] 在22℃,将6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-醇(实施例 1H, 0.378 g, 1.19 mmol)和2,4-二甲氧基苄基(4-(羟基甲基)-5-甲基噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.469 g, 1.19 mmol)在无水四氢呋喃(30 mL)中的混合物用整份添加的三正丁基膦(0.88 mL, 3.57 mmol)处理,随后经40分钟逐滴加入1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(0.450 g, 1.785 mmol)的四氢呋喃(10 mL)溶液。在22℃再经2小时后,

将反应混合物在二氯甲烷(300 mL)和饱和碳酸氢钠水溶液之间进行分配。将有机相用盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥和真空浓缩,得到玻璃状剩余物。硅胶色谱法(用0-5%乙酸乙酯-二氯甲烷洗脱),得到0.622 g (75%) 标题物质,为白色固体。LC(方法 A):2.703分钟。HRMS (ESI): $C_{33}H_{36}N_5O_8S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的分析计算值694.2005;实测值694.2006。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm:7.83 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.95 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.47 (br s, 1H), 6.43 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.37 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.44 (s, 9H)。

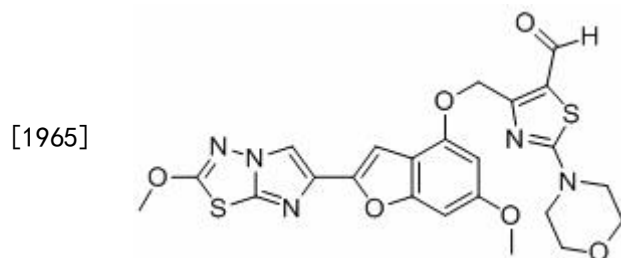
[1960] 实施例 87. 4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-5-甲基噻唑-2-胺



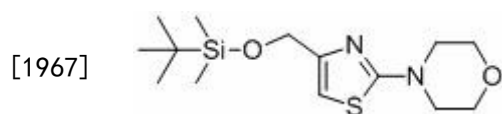
[1962] 向2,4-二甲氧基苄基(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并-[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-5-甲基噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.643 g, 0.927 mmol)和1,2,3,4,5-五甲基苯(2.40 g, 16.19 mmol)在二氯甲烷(10 mL)的混合物中,整份加入2,2,2-三氟乙酸(15 mL, 196 mmol),将所得澄清溶液在23℃搅拌3小时。然后减压蒸发挥发物,让剩余物在二氯甲烷(500 mL)和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。分离水相,用二氯甲烷(2 x 50 mL)反萃取,将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥并减压浓缩,得到白色剩余物。将该固体剩余物在硅胶上层析(用1-5% MeOH-二氯甲烷洗脱),得到0.351 g (85%) 标题化合物,为白色固体。LC(方法 A):2.189分钟。HRMS (ESI): $C_{19}H_{18}N_5O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的分析计算值444.0795;实测值444.0797。 1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ ppm:8.37 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.74 (br s, 2H), 6.57 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

[1963] 实施例 88

[1964] 4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-2-吗啉代噻唑-5-甲醛

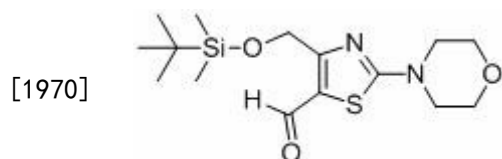


[1966] 88A. 4-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-2-基)吗啉



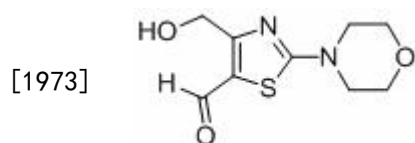
[1968] 在50 mL压力小瓶中,将2-溴-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑(实施例 37B, 2.46 g, 7.98 mmol)和吗啉(3.13 mL, 35.9 mmol)在THF (7 mL)中的混合物在83℃加热48小时。然后在真空蒸发冷却的混合物,将剩余物用乙酸乙酯(200 mL)稀释,依次用水、冷的0.1N HCl、饱和碳酸氢钠和洗涤。经无水硫酸镁干燥后,蒸发溶剂,将所得浅黄色油性剩余物在ISCO上通过快速色谱法(40 g柱体,用0-9%乙酸乙酯-DCM洗脱)纯化,得到黄色油(1.98 g, 79%)。该油在真空中蒸馏(Kugelrohr),得到1.85 g (74%)标题化合物,为浅黄色油:bp 105-115℃ / 0.04托。LC(方法 F):2.205分钟。HRMS(ESI): $C_{14}H_{27}N_2O_2SSi$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值 315.156,实测值315.158。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm:6.47 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 3.74-3.90 (m, 4H), 3.39-3.51 (m, 4H), 0.95 (s, 9H), 0.11 (s, 6H)。

[1969] 88B. 4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-吗啉代噻唑-5-甲醛



[1971] 在氮气下,将4-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-2-基)吗啉(0.400 g, 1.272 mmol)的无水THF (10 mL)溶液冷却到-78℃,然后经 10分钟逐滴加入BuLi (1.6 M,在己烷中, 1.11 mL, 1.780 mmol)的溶液。在-78℃将所得混合物搅拌30分钟,然后逐滴加入无水DMF(0.591 mL, 7.63 mmol)。将混合物在-78℃搅拌2小时,然后使其升温至室温。反应完成(LC)后,加入 NH_4Cl 饱和水溶液(3 mL),将所得混合物在20℃搅拌10分钟,然后在DCM (50 mL)中稀释,用盐水洗涤。将有机相干燥($MgSO_4$),蒸发,该剩余物在ISCO上使用REDISEP® 12 g柱(60~100% DCM-己烷)纯化,得到标题产物,为亮黄色固体(0.20 g, 46%)。LCMS (APCI): $C_{15}H_{27}N_2O_3SSi$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值343.14,实测值343.1。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm:10.22 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.78 - 3.83 (m, 4H), 3.56 - 3.63 (m, 4H), 0.94 (s, 9H), 0.14 (s, 6H)。

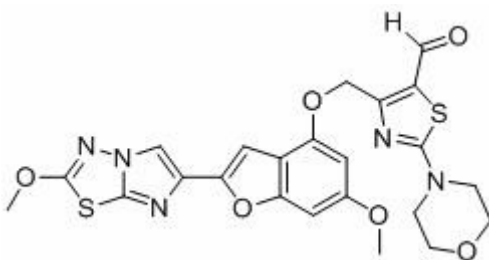
[1972] 88C. 4-(羟基甲基)-2-吗啉代噻唑-5-甲醛



[1974] 在 N_2 下,向 4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-吗啉代噻唑-5-甲醛(0.200 g, 0.584 mmol)在无水THF (5 mL)的溶液中,逐滴加入TBAF (2.7 M,在THF中, 0.427 mL, 1.168 mmol),将混合物在室温搅拌2小时。然后将反应混合物用DCM稀释,用 $NaHCO_3$ 水溶液和盐水洗涤,然后将其经 $MgSO_4$ 干燥并蒸发。该粗产物在ISCO上使用REDISEP® 4 g柱(0至15% MeOH-DCM)纯化,得到黄色固体的产物(0.102 g, 77%)。LCMS (APCI): $C_9H_{13}N_2O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值229.06,实测值229.1。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm:9.88 (s, 1H), 4.84 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.78 - 3.87 (m, 4H), 3.59 - 3.68 (m, 4H), 2.77 (t, J = 5.1 Hz, 1H)。

[1975] 实施例 88. 4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-2-吗啉代噻唑-5-甲醛

[1976]

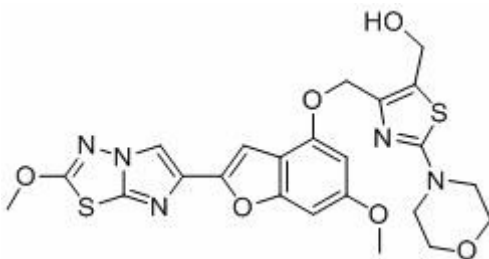


[1977] 将6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-醇(实施例 1H, 0.139 g, 0.438 mmol)和4-(羟基甲基)-2-吗啉代噻唑-5-甲醛(0.100 g, 0.438 mmol)如实施例86中所述进行反应。在真空浓缩该反应混合物,并将粗剩余物悬浮于CH₃CN中,超声处理并过滤。将所得固体在ISCO上使用REDISEP® Gold 4 g柱(0至60% EtOAc-DCM)纯化。将所得物质悬浮于CH₃CN中,超声处理,过滤并干燥,得到标题化合物,为灰白色固体(0.100 g, 43%)。LC(方法 C):2.287分钟。HRMS(ESI):C₂₃H₂₂N₅O₆S₂ [M+H]⁺ *m/z*的计算值528.093,实测值528.0988。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm:10.15 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.45 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.81 - 3.85 (m, 4H), 3.65 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H)。

[1978] 实施例 89

[1979] 4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-2-吗啉代噻唑-5-基)甲醇

[1980]

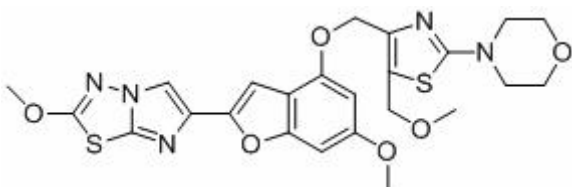


[1981] 在氮气氛下,在50 mL烧瓶中,将4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-2-吗啉代噻唑-5-甲醛(0.088 g, 0.167 mmol)在无水THF(10 mL)中的溶液冷却至0℃,并用MeOH(6.75 μl, 0.167 mmol)、随后用LiBH₄(3.63 mg, 0.167 mmol)处理。将所得混合物在0℃搅拌1小时,然后用MeOH(5 mL)停止反应,在室温搅拌10分钟。然后将反应混合物用DCM稀释,用NaHCO₃水溶液和盐水洗涤,经MgSO₄干燥并蒸发。该剩余物在ISCO上使用REDISEP® 4 g柱(0至100% EtOAc-DCM)纯化,得到白色固体的标题化合物(0.084 g, 95%)。LC(方法 C):2.062分钟。HRMS(ESI):C₂₃H₂₄N₅O₆S₂ [M+H]⁺ *m/z*的计算值530.109,实测值530.114。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm:7.84 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.48 - 6.53 (m, 1H), 5.11 - 5.17 (m, 2H), 4.77 - 4.83 (m, 2H), 4.26 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.79 - 3.87 (m, 7H), 3.45 - 3.52 (m, 4H), 1.91 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H)。

[1982] 实施例 90

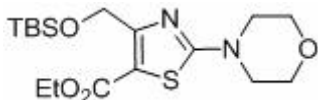
[1983] 4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-5-(甲氧基甲基)噻唑-2-基)吗啉

[1984]



[1985] 90A. 4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-吗啉代噻唑-5-甲酸乙酯

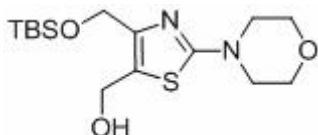
[1986]



[1987] 在-78℃和在N₂下,将4-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-2-基)吗啉(实施例 88A, 0.060 g, 0.191 mmol)在无水THF (2 mL)中的溶液冷却,然后逐滴加入正丁基锂(1.5 M的己烷溶液, 0.165 mL, 0.248 mmol)。将所得浅黄色溶液在相同温度下搅拌35分钟,然后逐滴加入氯甲酸乙酯(0.027 mL, 0.286 mmol)。将所得混合物经2小时升温至室温,然后将其在乙酸乙酯和饱和氯化铵水溶液之间进行分配。将有机相分离,用盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥和真空蒸发。将剩余物在硅胶上进行色谱法(ISCO,乙酸乙酯/二氯甲烷的洗脱梯度),得到 0.065 g (88%) 标题化合物。LC(方法 B):2.999分钟。LCMS (APCI):C₁₇H₃₁N₂O₄SSi [M+H]⁺ m/z的计算值387.18;实测值387.2。

[1988] 90B. (4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-吗啉代噻唑-5-基)甲醇

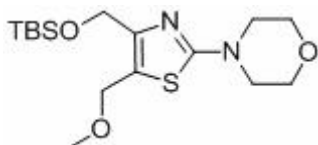
[1989]



[1990] 向4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-吗啉代噻唑-5-甲酸乙酯 (0.065 g, 0.168 mmol)在四氢呋喃 (5 mL)的冰冷溶液中,加入甲醇(0.020 mL, 0.504 mmol),接着加入硼氢化锂(0.0073 g, 0.336 mmol)。在0℃15分钟后,除去冷却浴,将反应混合物升温至环境温度,同时搅拌3小时。然后让反应混合物分配于二氯甲烷-饱和氯化铵水溶液中,将水相分离,用二氯甲烷(x3)反萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥和真空蒸发。将剩余物在硅胶上进行色谱法(ISCO,乙酸乙酯/二氯甲烷的洗脱梯度),得到 0.048 g (83%) 标题化合物。LC(方法 A):2.017分钟。HRMS(ESI):C₁₅H₂₉N₂O₃SSi [M+H]⁺ m/z的计算值345.1668;实测值345.1662。¹H NMR (400 MHz,CDCl₃) δ ppm:4.74 (s, 2H), 4.68 (d, J= 6.2 Hz, 2H), 3.74-3.84 (m, 4H), 3.36-3.47 (m, 4H), 2.63 (t, J= 6.2 Hz, 1H), 0.94 (s, 9 H), 0.15 (s, 6H)。

[1991] 90C. 4-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-(甲氧基甲基)噻唑-2-基)吗啉

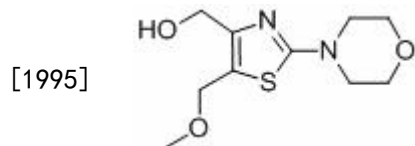
[1992]



[1993] 向在氮气下-15℃冷却的(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-吗啉代噻唑-5-基)甲醇 (0.048 g, 0.139 mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(2.5 mL)的溶液中,加入氢化钠(60%, 分散在油中, 0.017 g, 0.418 mmol),将该混合物在-15℃至-10℃搅拌25分钟。

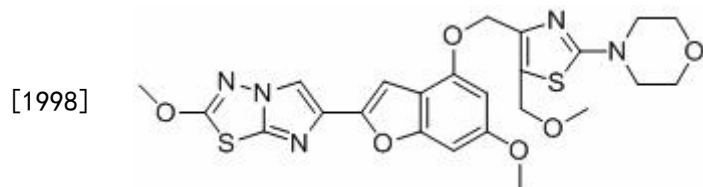
然后加入碘甲烷 (0.044 mL, 0.697 mmol), 将所得混合物在相同温度下搅拌4小时, 然后在乙醚和饱和氯化铵水溶液之间分配。将水相分离, 用乙醚 (x3) 反萃取, 将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥和真空蒸发。由此得到标题化合物 (0.050 g, 100%), 其未进一步纯化以原样用于下一步骤。LC (方法 A): 2.224分钟。HRMS (ESI): $C_{16}H_{31}N_2O_3SSi$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值359.1825; 实测值359.1819。

[1994] 90D. (5-(甲氧基甲基)-2-吗啉代噻唑-4-基) 甲醇



[1996] 在氮气下, 将4-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-(甲氧基甲基)噻唑-2-基)吗啉 (0.050 g, 0.139 mmol) 在无水四氢呋喃 (4 mL) 中的溶液用三乙胺三氢氟酸盐 (0.136 mL, 0.837 mmol) 逐滴处理, 所得混合物在室温搅拌36小时。该反应混合物然后分配于二氯甲烷-饱和碳酸氢钠水溶液中, 将有机相分离, 用盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥并真空蒸发。将剩余物在硅胶上进行色谱法 (ISCO, 乙酸乙酯/二氯甲烷的洗脱梯度), 得到0.025 g (74%) 标题化合物, 为白色结晶固体。LC (方法 A): 0.933分钟。HRMS (ESI): $C_{10}H_{17}N_2O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值245.0960; 实测值245.0954。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 4.55 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.77-3.84 (m, 4H), 3.41-3.49 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 2.46 (br s, 1H)。

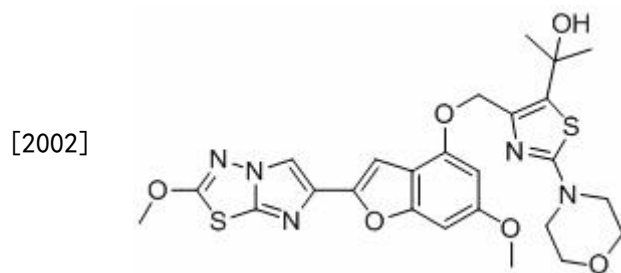
[1997] 实施例 90. 4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-5-(甲氧基甲基)噻唑-2-基)吗啉



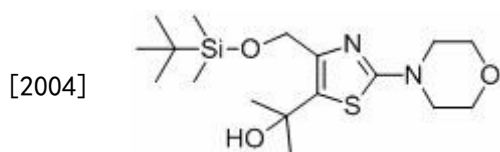
[1999] 该标题化合物根据实施例86 中所述的一般Mitsunobu 偶合操作方法制得。LC (方法 A): 2.191分钟。HRMS (ESI): $C_{24}H_{26}N_5O_6S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值544.1325; 实测值544.1322。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.83 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.70 (d, $J=0.78$ Hz, 1H), 6.47-6.52 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.77-3.89 (m, 7H), 3.43-3.52 (m, 4H), 3.33 (s, 3H)。

[2000] 实施例 91

[2001] 2-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-2-吗啉代噻唑-5-基)丙-2-醇

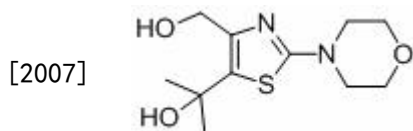


[2003] 91A. 2-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-吗啉代噻唑-5-基)丙-2-醇



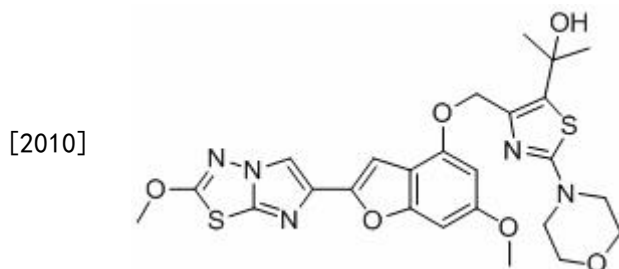
[2005] 在-78℃和在氮气下,将4-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-2-基)吗啉(实施例 88A, 0.100 g, 0.318 mmol)在无水THF (5 mL)中的溶液冷却,然后经 10 分钟逐滴加入n-BuLi (1.26 M的己烷溶液, 0.454 mL, 0.572 mmol)溶液。将所得混合物在-78℃搅拌30分钟,然后逐滴加入无水丙酮(1.0 mL, 13.62 mmol)。将反应混合物升温至室温,再搅拌2小时,然后用饱和NH₄Cl水溶液 (5 mL) 停止反应。将混合物用DCM (50 mL) 稀释,用盐水洗涤,减压浓缩后,将粗物质在ISCO上使用REDISEP® 4 g柱(0至50% EtOAc-DCM)纯化,得到所需产物(0.040 g, 25%),为无色油,将其原样用于下一步骤。LC (方法 A): 2.072分钟。LCMS (APCI): C₁₇H₃₃N₂O₃Si [M+H]⁺ m/z的计算值373.20,实测值373.20。

[2006] 91B. 2-(4-(羟基甲基)-2-吗啉代噻唑-5-基)丙-2-醇



[2008] 在N₂下,向2-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-吗啉代噻唑-5-基)丙-2-醇 (0.040 g, 0.107 mmol)在无水THF (2 mL)的溶液中,逐滴加入三乙胺三氢氟酸盐 (0.105 mL, 0.644 mmol),将混合物在室温搅拌过夜。该反应混合物用DCM稀释,将溶液用NaHCO₃水溶液洗涤,经MgSO₄干燥并蒸发。该剩余物在ISCO上使用REDISEP® 4 g柱(0至15% MeOH-DCM)纯化,得到标题化合物,为白色固体 (0.019 g, 69%)。LCMS (APCI): C₁₁H₁₉N₂O₃S [M+H]⁺ m/z的计算值259.104,实测值259.1。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 4.70 (s, 2H), 3.76 - 3.83 (m, 4H), 3.36 - 3.43 (m, 4H), 3.07 (br. s., 1H), 2.94 (br. s., 1H), 1.63 (s, 6H)。

[2009] 实施例 91. 2-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-2-吗啉代噻唑-5-基)丙-2-醇

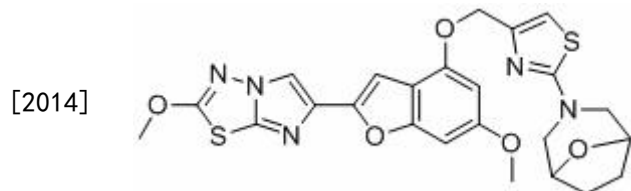


[2011] 将6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-醇(实施例 1H, 0.023 g, 0.074 mmol)和2-(4-(羟基甲基)-2-吗啉代噻唑-5-基)丙-2-醇 (0.019 g, 0.074 mmol)如实施例 86中所述进行反应。在真空浓缩该反应混合物,将剩余物悬浮在CH₃CN中,超声处理并过滤。将所得固体在ISCO上使用REDISEP® Gold 4 g柱(0至70% EtOAc-DCM)纯化,将所得物质悬浮在CH₃CN中,超声处理,过滤并干燥,得到标题化合

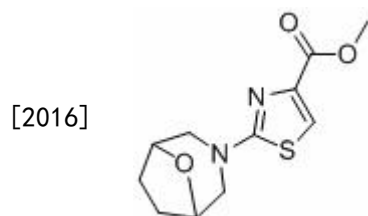
物,为灰白色固体(0.005 g, 13%)。LC(方法 C):2.047分钟。HRMS(ESI): $C_{25}H_{28}N_5O_6S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值 558.140,实测值558.1482。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm:7.84 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.68 - 6.72 (m, 1H), 6.57 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.78 - 3.84 (m, 4H), 3.41 - 3.47 (m, 4H), 2.89 (s, 1H), 1.64 (s, 6H)。

[2012] 实施例 92

[2013] 3-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷

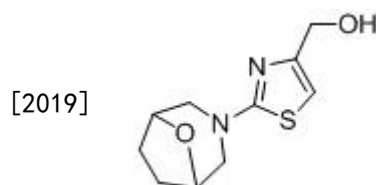


[2015] 92A. 2-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)噻唑-4-甲酸甲酯



[2017] 将双环吗啉(bicyclomorpholine) (0.52 mL, 4.75 mmol)在THF (10 mL)中的溶液用2-溴噻唑-4-甲酸甲酯 (1.0 g, 4.24 mmol)和DIEA (1.66 mL, 9.50 mmol)处理,将所得混合物在 N_2 下回流18小时。然后减压浓缩反应混合物,该剩余物在ISCO上使用REDISEP® 24 g柱(0至40% EtOAc-DCM)纯化,得到所需产物,其为黄色胶状物(0.740 g, 62%)。LCMS (APCI): $C_{11}H_{15}N_2O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值255.07,实测值255.1。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm:7.48 (s, 1H), 4.48 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.58 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 3.37 (dd, $J = 11.9, 2.5$ Hz, 2H), 1.98 - 2.07 (m, 2H), 1.86 - 1.94 (m, 2H)。

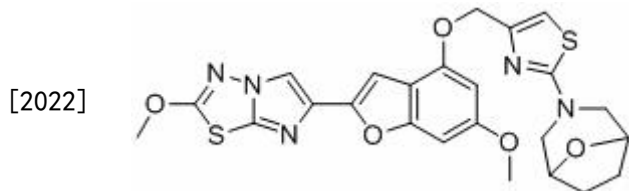
[2018] 92B. (2-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)噻唑-4-基)甲醇



[2020] 在50 mL烧瓶中,在氮气氛围下,将2-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)噻唑-4-甲酸甲酯 (0.740 g, 2.91 mmol)在无水THF (15 mL)中的溶液冷却至0℃,并用 $LiBH_4$ (0.127 g, 5.82 mmol)处理,随后用MeOH (0.24 mL, 5.82 mmol)处理。在0℃10分钟后,除去浴槽,将反应混合物在室温搅拌过夜。然后将反应混合物用MeOH (10 mL)停止反应,减压浓缩,将剩余物溶于DCM,经 $MgSO_4$ 干燥。减压除去挥发物,该剩余物在ISCO上使用REDISEP® 24 g柱(0至15% MeOH-DCM)纯化,得到无色油的标题的醇(0.60 g, 91%),将其在真空静置固化,得到白色固体。LCMS (APCI): $C_{10}H_{15}N_2O_2S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值227.08,实测值227.1。

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 6.41 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.02 (dt, $J = 12.2$, 6.2 Hz, 2H), 3.49 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 3.30 (dd, $J = 12.1$, 2.0 Hz, 2H), 2.78 (br.s., 1H), 1.96 - 2.03 (m, 2H), 1.88 - 1.92 (m, 2H)。

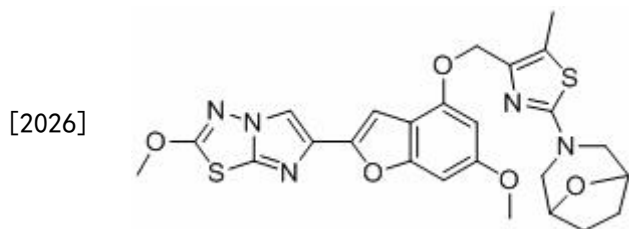
[2021] 实施例 92. 3-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷



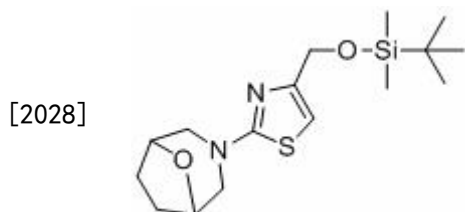
[2023] 将6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-醇(实施例 1H, 0.070 g, 0.22 mmol)和(2-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)噻唑-4-基)甲醇(0.055 g, 0.24 mmol)按实施例86中所述进行反应。该粗物质在ISCO上使用 REDISEP® Gold 4 g柱(0至45% EtOAc-DCM)纯化,将所得物质用 CH_3CN 研磨,得到标题化合物,为奶油色固体(0.032 g, 28%)。LC(方法 C): 2.262分钟。HRMS(ESI): $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 的计算值526.114,实测值526.124。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 8.37 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.56 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.42 (br.s., 2H), 4.20 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.47 (d, $J = 11.7$ Hz, 3H), 3.14 - 3.19 (m, 3H), 1.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 1.76 - 1.80 (m, 2H)。

[2024] 实施例 93

[2025] 3-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-5-甲基噻唑-2-基)-8-氧杂-3-氮杂双环-[3.2.1]-辛烷



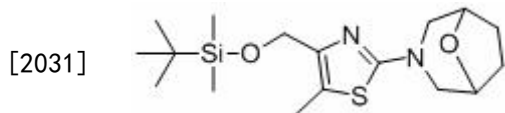
[2027] 93A. 3-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-2-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷



[2029] 向在 N_2 下 0°C 冷却的(2-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)噻唑-4-基)甲醇(0.490 g, 2.165 mmol)在DMF (10 mL)的溶液中,加入TBDMS-Cl (0.653 g, 4.33 mmol),然后加入咪唑 (0.339 g, 4.98 mmol)。将反应混合物经10分钟升温至室温,并在相同温度下搅拌18小时。然后将混合物在 0°C 重新冷却,加入EtOH (2 mL)。10分钟后,将混合物升温至室温,然后在EtOAc和饱和 NaHCO_3 水溶液之间分配。将有机层用盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥,过

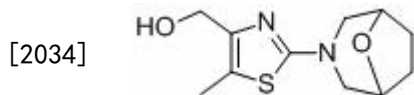
滤并蒸发。该剩余物在ISCO上使用REDISEP® 12 g柱(0至20% EtOAc-DCM)纯化,得到所需产物,为无色油(0.70 g, 95%)。LCMS (APCI): $C_{16}H_{29}N_2O_2SSi$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值341.16,实测值341.2。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 6.30 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.32 - 4.37 (m, 2H), 3.38 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.18 (dd, J = 11.7, 2.3 Hz, 2H), 1.84 - 1.91 (m, 2H), 1.76 - 1.83 (m, 2H), 0.83 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。

[2030] 93B. 3-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-甲基噻唑-2-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷



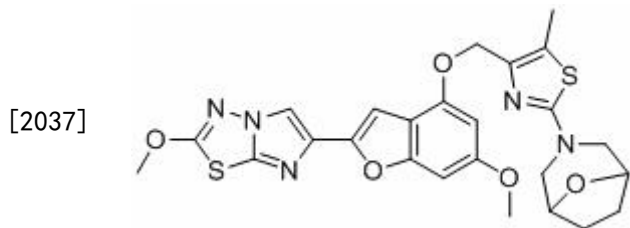
[2032] 在氮气下,将3-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-2-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷 (0.700 g, 2.055 mmol)在无水THF (20 mL)中的溶液在-78℃冷却,经 10分钟逐滴加入BuLi (1.6 M, 在己烷中, 2.70 mL, 4.32 mmol)溶液。将所得混合物在-78℃搅拌30分钟,然后将其用滴加的碘甲烷(0.257 mL, 4.11 mmol)处理。除去冷却浴,将混合物在室温搅拌2小时,然后用饱和NH₄Cl 水溶液(5 mL)停止反应。搅拌10分钟后,将混合物用DCM(100 mL)稀释,用盐水洗涤。将有机相干燥(MgSO₄)并蒸发,该剩余物在ISCO上使用REDISEP® 24 g柱(0至40% EtOAc-DCM)纯化,得到所需产物,其为黄色油(0.514 g, 71%)。LCMS (APCI): $C_{17}H_{31}N_2O_2SSi$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值355.18,实测值355.2。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 4.55 - 4.61 (m, 2H), 4.40 - 4.47 (m, 2H), 3.44 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.24 (dd, J = 12.1, 2.3 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.93 - 2.01 (m, 2H), 1.85 - 1.93 (m, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.10 (s, 6H)。

[2033] 93C. (2-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-5-甲基噻唑-4-基)甲醇



[2035] 在N₂下,向3-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-甲基噻唑-2-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷 (0.514 g, 1.450 mmol)在无水THF (10 mL)的溶液中,逐滴加入三乙胺三氢氟酸盐(1.3 mL, 7.98 mmol),将混合物在室温搅拌过夜。然后将反应混合物用MeOH停止反应,减压浓缩。该剩余物在ISCO上使用REDISEP® 12 g柱(0至15% MeOH-DCM)纯化,得到标题产物,为灰白色固体(0.278 g, 80%)。LCMS (APCI): $C_{11}H_{17}N_2O_2S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值241.09,实测值241.1。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 4.35 - 4.41 (m, 4H), 3.62 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.45 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.10 (dd, J = 12.1, 2.3 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.86 - 1.94 (m, 2H), 1.79 - 1.86 (m, 2H)。

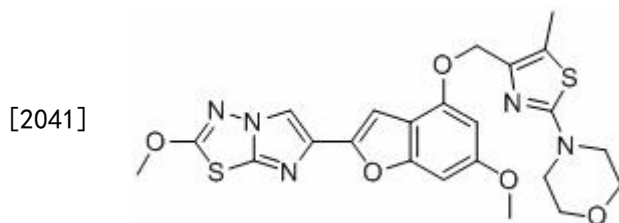
[2036] 实施例 93. 3-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-*b*]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-5-甲基噻唑-2-基)-8-氧杂-3-氮杂双环-[3.2.1]-辛烷



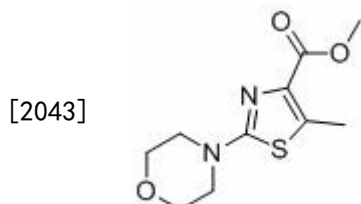
[2038] 将6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-醇(实施例 1H, 0.070 g, 0.22 mmol)和(2-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-5-甲基噻唑-4-基)甲醇(0.058 g, 0.24 mmol)按实施例86中所述进行反应。在真空浓缩该反应混合物,将剩余物悬浮于CH₃CN中,超声处理并过滤。将所得固体在ISCO上使用REDISEP® Gold 4 g柱(0至70% EtOAc-DCM)纯化,得到标题化合物,为白色固体(0.056 g, 47%)。LC(方法 C):2.182分钟。LCMS (APCI):C₂₅H₂₆N₅O₅S₂ [M+H]⁺ *m/z*的计算值540.130,实测值540.1。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm:8.33 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.57 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.37 (br. s., 2H), 4.17 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.37 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 3.08 (dd, *J* = 11.8, 2.2 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.78 -1.87 (m, 2H), 1.68 - 1.78 (m, 2H)。

[2039] 实施例 94

[2040] 4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-5-甲基噻唑-2-基)吗啉



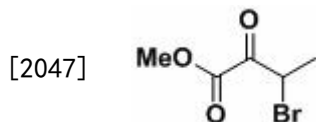
[2042] 94A. 5-甲基-2-吗啉代噻唑-4-甲酸甲酯



[2044] 在氮气下,将2-溴-5-甲基噻唑-4-甲酸甲酯(2.80 g, 11.86 mmol)和吗啉(4.5 mL, 51.7 mmol)在THF(10 mL)中的溶液加热回流18小时。然后在减压下除去挥发物,将粗产物在ISCO上使用REDISEP® 40 g柱(0至40% EtOAc-DCM)纯化,得到标题化合物(2.20 g, 77%),为黄色固体。LCMS (APCI):C₁₀H₁₅N₂O₃S [M+H]⁺ *m/z*的计算值243.07,实测值243.1。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm:3.89 (s, 3H), 3.77-3.83 (m, 4H), 3.41-3.47 (m, 4H), 2.64 (s, 3H)。

[2045] 替代选择地,实施例 94A,5-甲基-2-吗啉代噻唑-4-甲酸甲酯,制备如下:

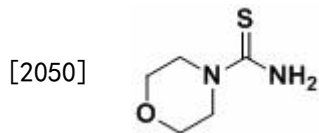
[2046] 94AA. 3-溴-2-氧代丁酸甲酯



[2048] 在配有机械搅拌器、测温热电偶、冷凝器和1L加料漏斗的5L四颈圆底烧瓶中,加入溴化铜(II)(962 g, 4310 mmol)和乙酸乙酯(2 L)。逐滴加入2-酮基-丁酸甲酯(250 g, 2150 mmol)的CHCl₃(828 mL)溶液。连接洗涤器(400 mL 1 N NaOH),将反应混合物加热至回流(75℃)。反应开始为深绿色,随着加热进展,变为浅绿色并有白色沉淀物形成。在回流1

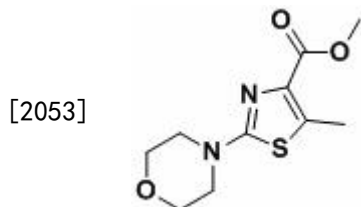
小时后,NMR表明反应已完成。将反应冷却至室温,并通过CELITE®垫过滤。浓缩滤液成油,将其溶于二氯甲烷(500 mL),并通过CELITE®再次过滤。然后将滤液通过硅胶垫,并用乙酸乙酯洗脱。浓缩滤液,得到标题的溴代酮酯(399 g, 2040 mmol, 95%),为黄色油。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ 5.18 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 1.83 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

[2049] 94AAA. 吗啉-4-硫代甲酰胺(carbothioamide)



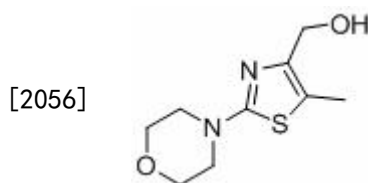
[2051] 向吗啉(199 g, 2280 mmol)的CHCl₃(1 L)溶液中,逐滴加入三甲硅烷基异硫氰酸酯(150 g, 1140 mmol)。几乎立即形成白色沉淀,将反应在室温搅拌1小时。然后将反应物过滤,将所得固体用另外的CHCl₃洗涤,真空干燥,得到标题的硫脲,为白色固体。(137 g, 937 mmol, 82%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 3.81 - 3.71 (m, 2H), 3.17 - 3.08 (m, 2H)。

[2052] 94A. 5-甲基-2-吗啉代噻唑-4-甲酸甲酯



[2054] 向 吗啉-4-硫代甲酰胺(实施例 94AAA, 175 g, 1200 mmol)的甲醇(500 mL)溶液中,加入3-溴-2-氧代丁酸甲酯(实施例 94AA, 233 g, 1200 mmol)。然后将反应加热至回流1小时,冷却至室温,过滤。浓缩滤液,将粗产物通过硅胶色谱法纯化。分离得到黄色油的标题的噻唑(206g, 850 mmol, 71%)。(关于分析数据参见上面提出的操作方法)。

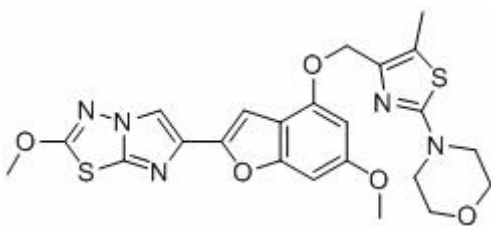
[2055] 94B. (5-甲基-2-吗啉代噻唑-4-基)甲醇



[2057] 该化合物根据实施例92B所述的方案制得。将粗产物在ISCO上使用REDISEP® Gold 24 g柱(0至50% EtOAc-DCM)纯化,得到标题化合物,为白色固体(0.086 g, 51%)。LCMS (APCI):C₉H₁₅N₂O₂S [M+H]⁺ *m/z*的计算值215.08,实测值215.1。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm:4.48 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 3.77-3.83 (m, 4H), 3.37-3.43 (m, 4H), 2.30 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H)。

[2058] 实施例 94. 4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-5-甲基噻唑-2-基)吗啉

[2059]

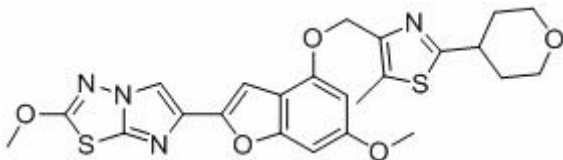


[2060] 该标题化合物根据实施例86所述的方案制得。该粗产物在ISCO上使用REDISEP® 4 g柱(0至40% EtOAc-DCM)纯化,将所得固体悬浮在MeOH中,超声处理,过滤并干燥,得到标题化合物,为灰白色固体(0.094 g, 53%)。LC(方法 C):2.314分钟。HRMS (ESI): $C_{23}H_{24}N_5O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值514.122,实测值514.126。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm:7.83 (s, 1H), 7.06 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.78- 3.84 (m, 4H), 3.39- 3.46 (m, 4H), 2.37 (s, 3H)。

[2061] 实施例 95

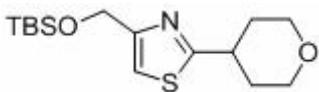
[2062] 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((5-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[2063]



[2064] 95A. 4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑

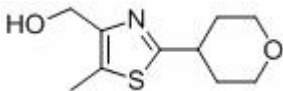
[2065]



[2066] 在室温下,向(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基)甲醇(0.075 g, 0.376 mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液中,加入咪唑(0.0384 g, 0.565 mmol),然后加入叔丁基二甲基氯硅烷(0.071 g, 0.470 mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌18小时,然后将其用甲醇停止反应,减压浓缩。将粗剩余物通过柱色谱法(Isco, 24 g柱体)纯化,用乙酸乙酯/二氯甲烷的梯度(从0至50%)洗脱,得到标题的纯化合物(0.102g, 86%)。LC(方法 A):2.416分钟。LCMS (APCI) $C_{15}H_{28}NO_2SSi$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值314.16,实测值314.2。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm:0.11 (s, 6H), 0.94 (s, 9H), 1.82-1.94 (m, 2H), 1.99-2.07 (m, 2H), 3.16-3.26 (m, 1H), 3.53 (td, J = 2.5, 11.7 Hz, 2H), 4.02-4.09 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 7.06 (s, 1H)。

[2067] 95B. (5-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基)甲醇

[2068]

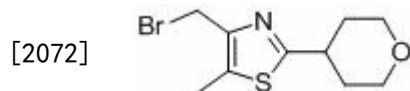


[2069] 在-78℃和氮气下,向4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑(1.38 g, 4.40 mmol)在无水THF(50 mL)的溶液中,逐滴加入n-BuLi(1.5 M, 在己烷中, 4.40 mL, 6.60 mmol)。将该反应混合物在相同温度下搅拌20分钟,然后加入甲基碘(0.826 mL, 13.20 mmol)。然后将所得反应混合物经2小时升温至-20℃,然后将

其用甲醇停止反应,减压浓缩。将所得粗剩余物溶于二氯甲烷,用水和盐水洗涤,干燥(MgSO_4)并蒸发。该粗产物(1.44 g, 100%)原样用于下一步骤。LC(方法 A):2.648分钟。LCMS (APCI): $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{NO}_2\text{SSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 的计算值 328.18,实测值328.2。

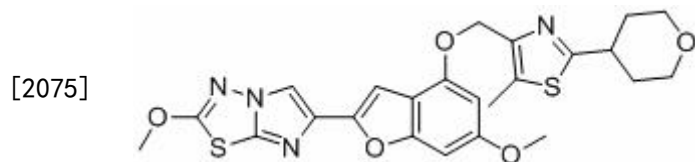
[2070] 在室温下,向4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑(1.44 g, 4.40 mmol)的THF (30 mL)溶液中,加入TBAF (75%水溶液, 2.381 mL, 6.60 mmol),将所得混合物在室温搅拌2小时。然后加入另一当量TBAF (75%水溶液, 1.587 mL, 4.40 mmol),并在室温再继续搅拌3小时。将反应混合物用水停止反应,产物用二氯甲烷(3x)萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩。将所得粗剩余物通过柱色谱法(Isco, 40 g柱体)纯化,用乙酸乙酯/二氯甲烷的梯度(0至100%)洗脱,得到白色固体的标题化合物(0.782 g, 83%)。LC(方法 A):1.255分钟。LCMS (APCI): $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 的计算值214.09,实测值214.2。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ ppm:1.59-1.72 (m, 2H), 1.85-1.94 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 3.08-3.20 (m, 1H), 3.43 (td, $J=1.6, 11.3$ Hz, 2H), 3.87-3.93 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.98 (br s, 1H)。

[2071] 95C. 4-(溴甲基)-5-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑



[2073] 向在0℃冷却的(5-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基)甲醇(250 mg, 1.172 mmol)的二氯甲烷(25 mL)溶液中,加入三溴化磷(0.055 mL, 0.586 mmol)。在搅拌5分钟后,除去冷却浴,该溶液在室温搅拌3小时。将该反应混合物倾入乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液的混合物中,将有机层用盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩。将所得粗剩余物通过柱色谱法(Isco, 12 g柱体)纯化,用乙酸乙酯/二氯甲烷(1:1)的混合物洗脱,得到白色固体的产物(0.285 g, 88%)。LC(方法 A):1.828分钟。LCMS (APCI): $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{BrNOS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 的计算值276.01,实测值276.0。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ ppm:1.58-1.72 (m, 2H), 1.87-1.96 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 3.10-3.22 (m, 1H), 3.43 (td, $J=2.0, 11.3$ Hz, 2H), 3.87-3.94 (m, 2H), 4.70 (s, 2H)。

[2074] 实施例 95. 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((5-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

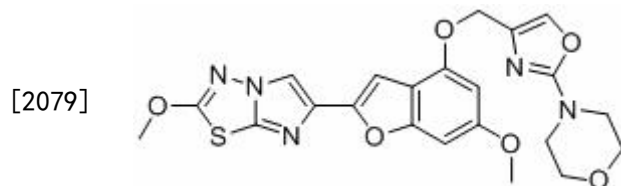


[2076] 在氮气下,向 6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-醇(实施例 1H, 0.060 g, 0.189 mmol)和4-(溴甲基)-5-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑(0.055 g, 0.199 mmol)在DMF (5mL)的溶液中,加入碳酸钾(0.065 g, 0.473 mmol),将所得混合物在室温搅拌1.25小时。将粗反应混合物溶于二氯甲烷,用水和盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩。将所得粗剩余物通过柱色谱法(Isco, 12 g柱体)纯化,用乙酸乙酯/二氯甲烷的梯度(从0至50%)洗脱。将所得白色固体在乙腈中研磨,得到白色固体的标题化合物(0.050 g, 52%)。LC(方法 A):2.348分钟。LCMS (ESI): $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2$ $[\text{M}$

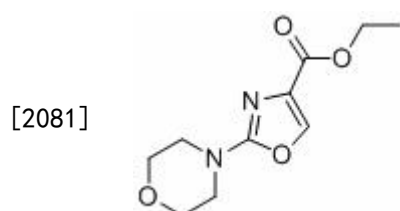
$[H]^+$ m/z 的计算值513.1266,实测值513.1299。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm:1.62-1.75 (m, 2H), 1.91-1.98 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.45 (td, J = 1.6, 11.3 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.87-3.94 (m, 2H), 4.20 (s, 3H), 5.19 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 8.37 (s, 1H)。

[2077] 实施例 96

[2078] 4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噁唑-2-基)吗啉

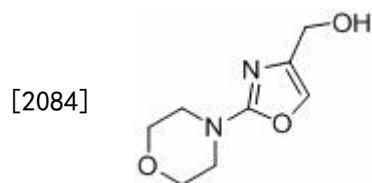


[2080] 96A. 2-吗啉代噁唑-4-甲酸乙酯



[2082] 向吗啉 (1.5 mL, 17.22 mmol) 在无水THF (10 mL) 的溶液中,加入2-溴噁唑-4-甲酸乙酯 (1.00 g, 4.55 mmol)。然后在95℃和 N_2 下将混合物加热18小时。减压浓缩反应混合物,将粗物质在ISCO上使用REDISEP® 24 g柱(0至60% EtOAc-DCM)纯化,得到标题化合物,为黄色油(1.02 g, 99%)。LCMS (APCI): $C_{10}H_{15}N_2O_4$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值227.10,实测值227.1。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm:7.80 (s, 1H), 4.36 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.73- 3.81 (m, 4H), 3.51- 3.59 (m, 4H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

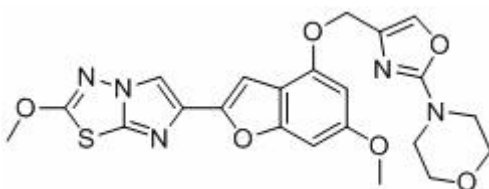
[2083] 96B. (2-吗啉代噁唑-4-基)甲醇



[2085] 该化合物通过使用实施例92B中描述的方案由2-吗啉代噁唑-4-甲酸乙酯 (1.029 g, 4.55 mmol) 制得。将粗产物的混合物在ISCO上使用REDISEP® Gold 12 g柱(0至15% MeOH-DCM)纯化,得到标题化合物,为白色固体(0.354 g, 42%)。LCMS (APCI): $C_8H_{13}N_2O_3$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值185.09,实测值185.1。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm:7.18 (s, 1H), 4.48 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.73-3.82 (m, 4H), 3.44-3.54 (m, 4H), 2.65 (t, J = 5.7 Hz, 1H)。

[2086] 实施例 96. 4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噁唑-2-基)吗啉

[2087]

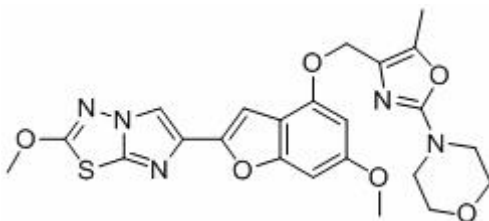


[2088] 该标题化合物根据实施例86所述的一般操作方法制得。该粗产物在ISCO上使用 REDISEP® Gold 4 g柱 (0至80% EtOAc-DCM) 纯化,将所得物质悬浮在CH₃CN中,超声处理,过滤并干燥,得到标题化合物,为白色固体 (0.060 g, 56%)。LC (方法 C): 2.173分钟。HRMS (ESI): C₂₂H₂₂N₅O₆S [M+H]⁺ *m/z* 的计算值483.129,实测值484.132。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7.84 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.43 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.77-3.82 (m, 4H), 3.50-3.55 (m, 4H)。

[2089] 实施例 97

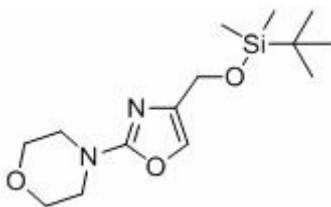
[2090] 4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-5-甲基噁唑-2-基)吗啉

[2091]



[2092] 97A. 4-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噁唑-2-基)吗啉

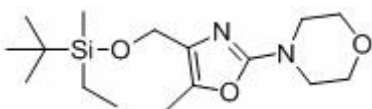
[2093]



[2094] 该标题化合物通过使用实施例92C所述的方案由(2-吗啉代噁唑-4-基)甲醇 (0.250 g, 1.36 mmol) 制得。将粗产物的混合物在ISCO上使用 REDISEP® Gold 12 g柱 (0至15% MeOH-DCM) 纯化,得到标题化合物,为白色固体 (0.354 g, 42%)。LCMS (APCI): C₁₄H₂₇N₂O₃Si [M+H]⁺ *m/z* 的计算值 299.17,实测值299.2。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7.11 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 3.74-3.81 (m, 4H), 3.44-3.50 (m, 4H), 0.91-0.95 (m, 9H), 0.12 (s, 6H)。

[2095] 97B. 4-(4-(((叔丁基(乙基)(甲基)甲硅烷基)氧基)甲基)-5-甲基噁唑-2-基)吗啉

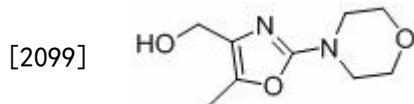
[2096]



[2097] 该标题化合物根据实施例93B中描述的方案由4-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噁唑-2-基)吗啉 (0.296 g, 0.99 mmol) 制得。将粗产物的混合物在ISCO上使用 REDISEP® Gold 12 g柱 (0至60% EtOAc-DCM) 纯化,得到标题化合物,为无色油 (0.127 g,

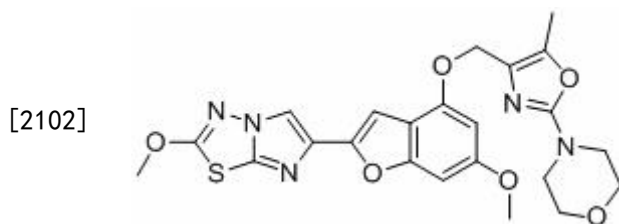
32%)。LCMS (APCI): $C_{16}H_{31}N_2O_3Si$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值327.20, 实测值327.2。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 4.53 (s, 2H), 3.73-3.80 (m, 4H), 3.39-3.46 (m, 4H), 2.24 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 0.97-1.04 (m, 3H), 0.91 - 0.96 (m, 9H), 0.73 (s, 1H), 0.60 (s, 1H), 0.11 (s, 3H)。

[2098] 97C. (5-甲基-2-吗啉代噁唑-4-基) 甲醇



[2100] 该标题化合物根据实施例93C中所述的方案由4-(4(((叔丁基(乙基)(甲基)甲硅烷基)氧基)甲基)-5-甲基噁唑-2-基)吗啉 (0.124 g, 0.38 mmol) 制得。将粗产物的混合物在ISCO上使用REDISEP® Gold 4 g柱(0至15% MeOH-DCM)纯化, 得到油, 将其溶于DCM(100 mL), 用1N HCl (2 x 30 mL) 洗涤。将水层用固体 Na_2CO_3 碱化至pH8, 然后用DCM (5 x 20 mL) 反萃取。将合并的有机相经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并浓缩, 得到所需产物, 为游离碱(0.035 g, 34%)。LCMS (APCI): $C_9H_{15}N_2O_3$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值199.11, 实测值199.1。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 4.42 (br s, 2H), 3.74-3.81 (m, 4H), 3.41-3.48 (m, 4H), 2.18-2.26 (m, 4H)。

[2101] 实施例 97. 4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-5-甲基噁唑-2-基)吗啉

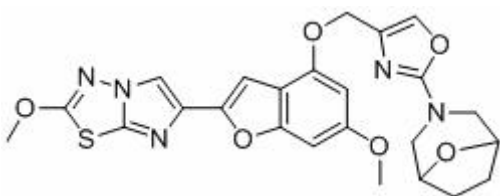


[2103] 将6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-醇 (实施例 1H, 0.042 g, 0.13 mmol) 和(2-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-5-甲基噁唑-4-基) 甲醇 (0.026 g, 0.13 mmol) 按实施例86中所述进行反应。真空浓缩该反应混合物, 将剩余物悬浮于 CH_3CN 中, 超声处理并过滤。将所得固体在ISCO上使用REDISEP® Gold 4 g柱(0至70% EtOAc-DCM)纯化, 将所得物质悬浮于 CH_3CN 中, 超声处理, 过滤并干燥, 得到标题化合物, 为灰白色固体(0.022 g, 34%)。LC (方法 C): 2.126分钟。LCMS (APCI): $C_{23}H_{24}N_5O_6S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值498.14, 实测值498.1。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 7.84 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.45 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.77-3.81 (m, 4H), 3.45-3.50 (m, 4H), 2.28 (s, 3H)。

[2104] 实施例 98

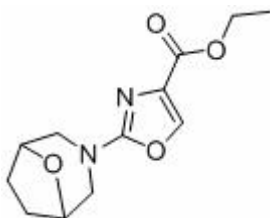
[2105] 3-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-噁唑-2-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷

[2106]



[2107] 98A. 2-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)噁唑-4-甲酸乙酯

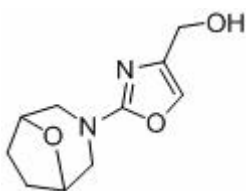
[2108]



[2109] 向8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷 (0.292 mL, 2.65 mmol)的THF (10 mL)溶液中,加入2-溴噁唑-4-甲酸乙酯 (0.583 g, 2.65 mmol),接着加入DIEA (0.926 mL, 5.30 mmol)。将混合物在 N_2 下加热至回流18小时。然后减压浓缩冷却的反应混合物,将粗剩余物在ISCO上使用REDISEP® 24 g柱(0至45% EtOAc-DCM)纯化,得到所需产物,为浅黄色固体(0.592 g, 89%)。LCMS (APCI): $C_{12}H_{17}N_2O_4$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值253.11,实测值253.1。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 7.78 (s, 1H), 4.43 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 4.35 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.66 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 3.34 (dd, $J = 12.3, 2.2$ Hz, 2H), 1.92-2.04 (m, 2H), 1.84-1.92 (m, 2H), 1.36 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

[2110] 98B. (2-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)噁唑-4-基)甲醇

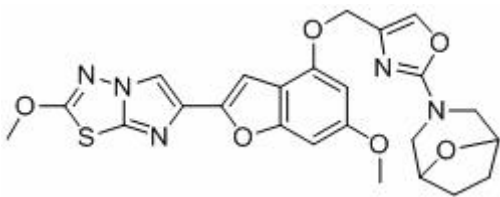
[2111]



[2112] 该标题化合物根据实施例92B中所述方法由2-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)噁唑-4-甲酸乙酯制得。将粗产物的混合物在ISCO上使用REDISEP® 4 g柱(0至15% MeOH-DCM)纯化,将所得物质悬浮于MeOH,超声处理,过滤并干燥,得到所需产物,为白色固体(0.382 g, 77%)。LCMS (APCI): $C_{10}H_{15}N_2O_3$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值211.11,实测值211.1。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 7.35 (s, 1H), 4.98 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.34-4.40 (m, 2H), 4.20 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.45 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 3.10 (dd, $J = 12.1, 2.3$ Hz, 2H), 1.79-1.89 (m, 2H), 1.71 - 1.79 (m, 2H)。

[2113] 实施例 98. 3-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噁唑-2-基)-8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷

[2114]

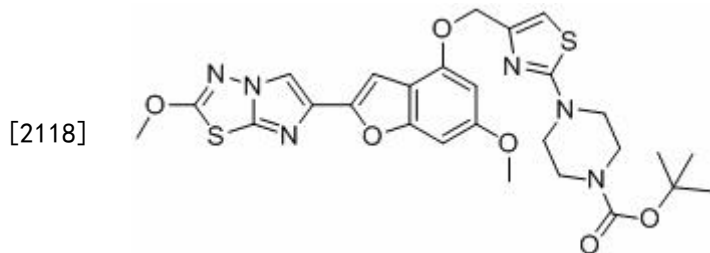


[2115] 该标题化合物根据合成实施例92B所述的操作方法制得。将粗产物的混合物在ISCO上使用REDISEP® Gold 12 g柱(0至80% EtOAc-DCM)纯化,将所得物质再悬浮于 CH_3CN ,

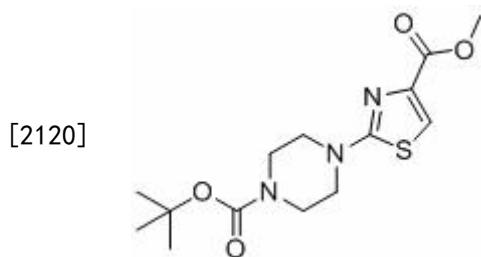
超声处理,过滤并干燥,得到标题化合物,为白色固体(0.046 g, 41%)。LC(方法 C):2.218 分钟。LCMS (APCI): $C_{24}H_{24}N_5O_6S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值510.15,实测值510.2。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm:8.30 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.52 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.32 (br s, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.43 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 3.09 (dd, $J = 12.1, 2.0$ Hz, 2H), 1.74-1.84 (m, 2H), 1.66-1.74 (m, 2H)。

[2116] 实施例 99

[2117] 4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

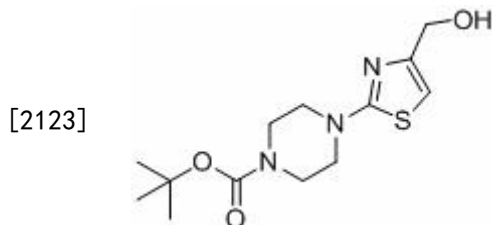


[2119] 99A. 2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)噻唑-4-甲酸甲酯



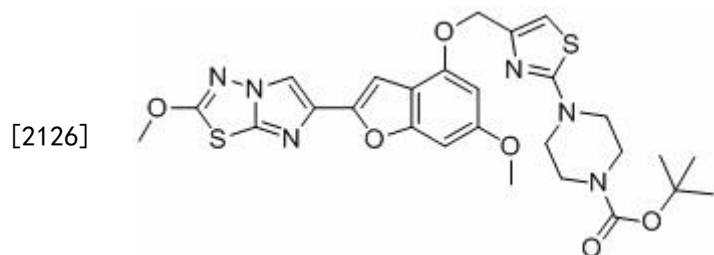
[2121] 向哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (3.77 g, 20.26 mmol) 的 MeOH (40 mL) 的溶液中,加入 2-溴噻唑-4-甲酸甲酯 (1.50 g, 6.75 mmol),接着加入 DIEA (6.25 mL, 35.8 mmol)。然后在 N_2 下将混合物加热至回流 18 小时。然后减压浓缩冷却的混合物,该剩余物在 ISCO 上使用 REDISEP® 40 g 柱 (0 至 30% EtOAc-DCM) 纯化,得到奶油色固体的产物 (0.579 g, 26%)。LCMS (APCI): $C_{14}H_{22}N_3O_4S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值328.13,实测值328.2。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm:7.50 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.55 (br s, 8H), 1.47-1.51 (m, 9H)。

[2122] 99B. 2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)噻唑-4-甲酸甲酯



[2124] 该化合物根据实施例 92 中描述的操作方法制得。将粗产物在 ISCO 上使用 REDISEP® 24 g 柱 (0 至 20% MeOH-DCM) 纯化,得到标题化合物,为白色泡沫状物 (0.494 g, 93%)。LCMS (APCI): $C_{13}H_{22}N_3O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值300.13,实测值300.1。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm:6.45 (s, 1H), 4.56 (br s, 2H), 3.53-3.61 (m, 4H), 3.49 (br s, 4H), 3.35-3.44 (m, 1H), 1.49 (s, 9H)。

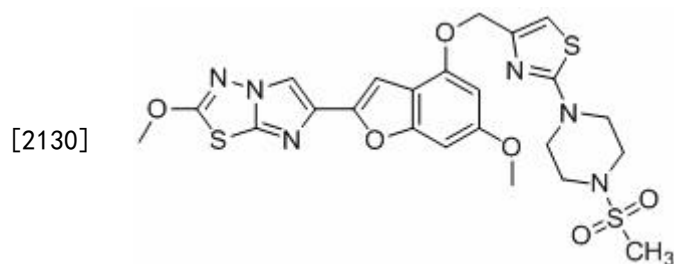
[2125] 实施例 99. 4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯



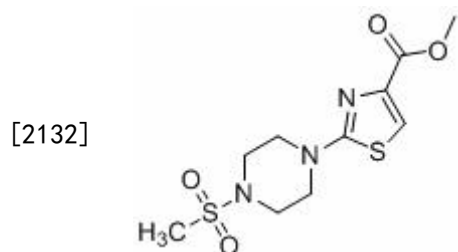
[2127] 该标题化合物根据实施例86中所述的操作方法制备并分离,为灰白色固体(0.339 g, 38%)。LC(方法 C):1.602分钟。HRMS (ESI): $C_{27}H_{31}N_6O_6S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值599.175,实测值599.177。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm:7.85 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.44 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.59 (d, $J = 5.5$ Hz, 4H), 3.55 (br s, 4H), 1.49 (s, 9H)。

[2128] 实施例 100

[2129] 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((2-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

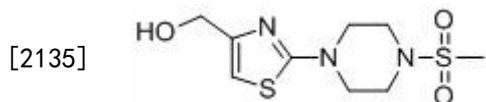


[2131] 100A. 2-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)噻唑-4-甲酸甲酯



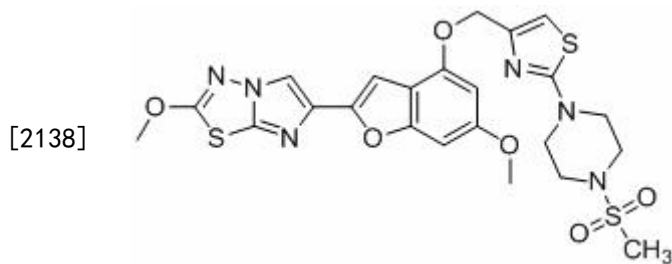
[2133] 向2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)噻唑-4-甲酸甲酯 (0.20 g, 0.61 mmol)在DCM (5 mL)的溶液中,加入三氟乙酸 (2 mL, 26 mmol)。将所得混合物在室温搅拌3小时,然后将其减压浓缩,粗的剩余物原样用于下一步骤。将所得2-(哌嗪-1-基)噻唑-4-甲酸甲酯TFA盐(0.32 g, 0.94 mmol)溶于DCM (10 mL),用三乙胺(1.10 mL, 7.92 mmol)处理,并在25℃搅拌5分钟。然后将混合物在0℃冷却,加入甲磺酰氯(0.10 mL, 1.29 mmol),将混合物在0℃搅拌4小时,然后在25℃搅拌过夜。然后将反应混合物用DCM稀释,用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液和盐水洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥并蒸发。该剩余物在ISCO上使用REDISEP® 24 g柱(0至35% EtOAc-DCM)纯化,得到所需产物,为白色固体(0.281, 98%)。LCMS (APCI): $C_{10}H_{16}N_3O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值306.06,实测值306.1。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm:7.49-7.53 (m, 1H), 3.85-3.91 (m, 3H), 3.63-3.72 (m, 4H), 3.30-3.39 (m, 4H), 2.80 (s, 3H)。

[2134] 100B. (2-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)噻唑-4-基)甲醇



[2136] 该化合物根据实施例92B中描述的操作方法制得。将粗产物在ISCO上使用REDISEP® 24 g柱(0至20% MeOH-DCM)纯化,得到标题化合物,为白色泡沫状物(0.215 g, 84%)。LCMS (APCI): $C_9H_{16}N_3O_3S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值278.06,实测值278.1。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 6.50 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.80 (br s, 3H), 3.55-3.69 (m, 1H), 3.39-3.48 (m, 4H), 3.33-3.39 (m, 1H), 2.80-2.88 (m, 3H)。

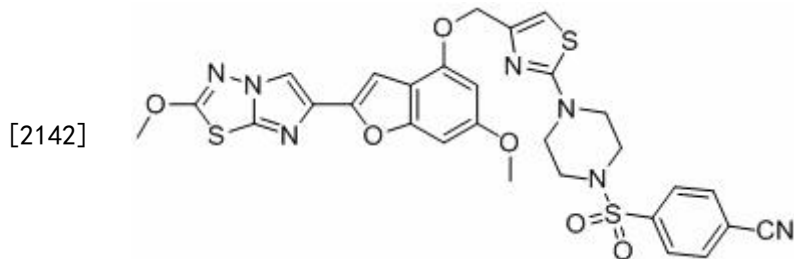
[2137] 实施例 100. 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((2-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑



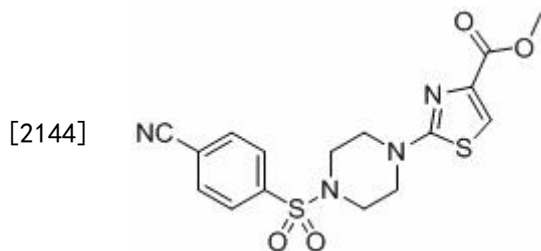
[2139] 该标题化合物根据实施例86中描述的方法制备和纯化,并分离得到灰白色固体(0.038 g, 30%)。LC(方法 C): 2.225分钟。HRMS (ESI): $C_{23}H_{25}N_6O_6S_3$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值577.0998,实测值577.1017。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 8.37 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.82 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.51-3.58 (m, 4H), 3.21-3.28 (m, 4H), 2.92 (s, 3H)。

[2140] 实施例 101

[2141] 4-((4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)哌嗪-1-基)磺酰基)苄腈



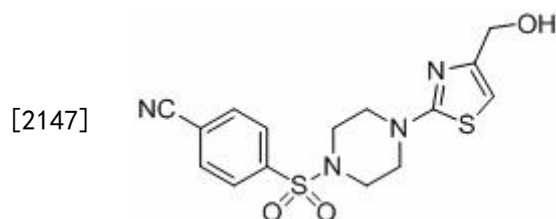
[2143] 101A. 2-(4-((4-氰基苯基)磺酰基)哌嗪-1-基)噻唑-4-甲酸甲酯



[2145] 该化合物使用以上实施例100A中所述的操作方法制得。将粗产物在ISCO上使用REDISEP® 24 g柱(0至40% EtOAc-DCM)纯化,得到所需产物,为白色固体(0.222 g, 93%)。

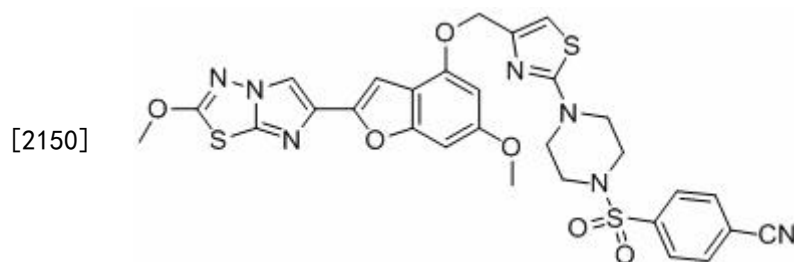
LCMS (APCI): $C_{16}H_{17}N_4O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值 393.07, 实测值 393.1。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 7.83-7.93 (m, 4H), 7.50 (s, 1H), 3.87-3.91 (m, 3H), 3.66-3.73 (m, 3H), 3.57-3.62 (m, 1H), 3.16-3.25 (m, 4H)。

[2146] 101B. 4-((4-(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)哌嗪-1-基)磺酰基)苄腈



[2148] 该化合物根据实施例92B中描述的操作方法制得。将粗产物在ISCO上使用REDISEP® 24 g柱(0至15% MeOH-DCM)纯化,得到所需产物,为白色固体(0.103 g, 50%)。LCMS (APCI): $C_{15}H_{17}N_4O_3S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值 365.06, 实测值 365.1。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 7.83-7.95 (m, 4H), 6.47 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.84 (br s, 3H), 3.54-3.67 (m, 1H), 3.23-3.31 (m, 3H), 3.15-3.22 (m, 1H)。

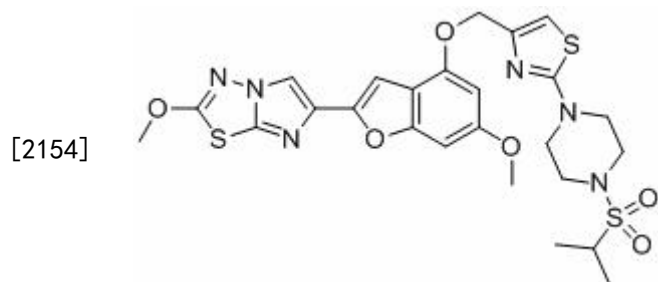
[2149] 实施例 101. 4-((4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)哌嗪-1-基)磺酰基)苄腈



[2151] 该标题化合物根据实施例86中描述的操作方法制得。将粗产物在ISCO上使用REDISEP® 4 g柱(0至60% EtOAc-DCM)纯化,得到标题化合物,为奶油色固体(0.051 g, 41%)。LC(方法 C): 2.339分钟。HRMS (ESI): $C_{29}H_{26}N_7O_6S_3$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值 664.1107, 实测值 664.1118。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 7.83-7.94 (m, 5H), 7.20 (s, 1H), 6.69 (s, 2H), 6.42 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.25 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (br s, 4H), 3.23-3.30 (m, 4H)。

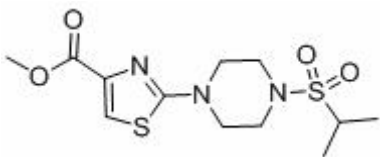
[2152] 实施例 102

[2153] 6-(4-((2-(4-(异丙基磺酰基)哌嗪-1-基)噻唑-4-基)甲氧基)-6-甲氧基苯并-呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑



[2155] 102A. 2-(4-(异丙基磺酰基)哌嗪-1-基)噻唑-4-甲酸甲酯

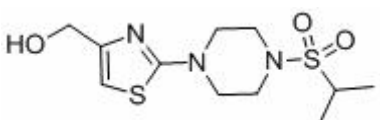
[2156]



[2157] 该化合物根据实施例100A中所述的操作方法制得。将粗产物在ISCO上使用 REDISEP® 24 g柱 (0至55% EtOAc-DCM) 纯化,得到所需产物,为白色固体 (0.080 g, 56%)。LCMS (APCI): $C_{12}H_{20}N_3O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值334.08,实测值334.1。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 7.53 (s, 1H), 3.89-3.94 (m, 3H), 3.64-3.70 (m, 3H), 3.46-3.58 (m, 5H), 3.17-3.27 (m, 1H), 1.37 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H)。

[2158] 102B. (2-(4-(异丙基磺酰基)哌嗪-1-基)噻唑-4-基)甲醇

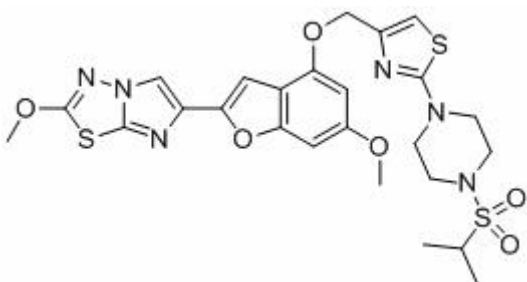
[2159]



[2160] 该化合物根据实施例92B中描述的操作方法制得。将粗产物在ISCO上使用 REDISEP® 4 g柱 (0至15% MeOH-DCM) 纯化,得到白色泡沫状的所需产物 (0.070 g, 96%)。LCMS (APCI): $C_{11}H_{20}N_3O_3S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值306.09,实测值306.1。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 6.49 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.81 (br s, 3H), 3.46-3.63 (m, 5H), 3.15-3.29 (m, 1H), 1.61 (br s, 1H), 1.37 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H)。

[2161] 实施例 102. 6-(4-((2-(4-(异丙基磺酰基)哌嗪-1-基)噻唑-4-基)甲氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[2162]

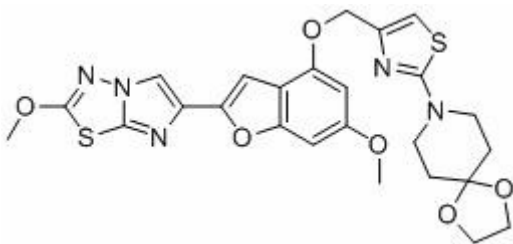


[2163] 该标题化合物根据实施例86中描述的操作方法制得。将粗产物在ISCO上使用 REDISEP® 4 g柱 (0至60% EtOAc-DCM) 纯化,得到标题化合物,为奶油色固体 (0.082 g, 71%)。LC (方法 C): 2.266分钟。HRMS (ESI): $C_{25}H_{29}N_6O_6S_3$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值605.1311,实测值605.1327。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 8.36 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H), 6.80-6.84 (m, 1H), 6.56 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.45-3.50 (m, 4H), 3.36-3.39 (m, 4H), 3.29 (s, 1H), 1.23 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H)。

[2164] 实施例 103

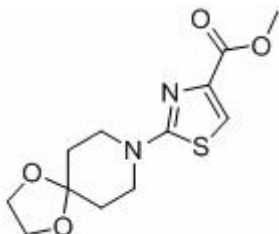
[2165] 8-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷

[2166]



[2167] 103A. 2-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)噻唑-4-甲酸甲酯

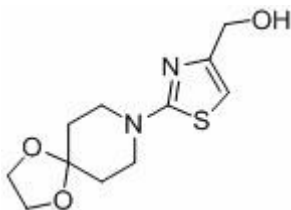
[2168]



[2169] 该化合物根据实施例92A中描述的操作方法制得。将粗产物在ISCO上使用REDISEP® 24 g柱(0至55% EtOAc-DCM)纯化,得到所需产物,为无色油(0.416 g, 65%)。LCMS (APCI): $C_{12}H_{17}N_2O_4S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值285.09,实测值285.1。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 7.46 (s, 1H), 4.00 (s, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.64-3.73 (m, 4H), 1.77-1.86 (m, 4H)。

[2170] 103B. (2-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)噻唑-4-基)甲醇

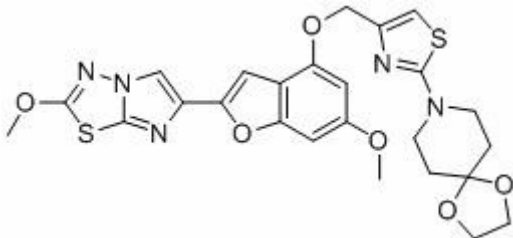
[2171]



[2172] 该化合物根据实施例92B中描述的操作方法制得。将粗产物在ISCO上使用REDISEP® 4 g柱(0至15% MeOH-DCM)纯化,得到所需产物,为无色油(0.124 g, 69%)。LCMS (APCI): $C_{11}H_{17}N_2O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值257.10,实测值257.1。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 6.39 (s, 1H), 4.55 (br s, 2H), 3.99-4.02 (m, 5H), 3.65-3.73 (m, 4H), 1.81 - 1.88 (m, 4H)。

[2173] 实施例 103. 8-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷

[2174]

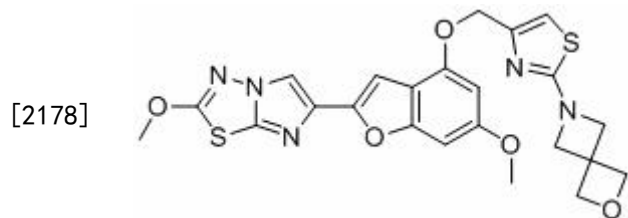


[2175] 该标题化合物根据实施例86中描述的操作方法制得。将粗产物在ISCO上使用REDISEP® 4 g (0至50% EtOAc-DCM)纯化,得到标题化合物,为奶油色固体(0.083 g, 38%)。LC(方法 C): 2.395分钟。HRMS (ESI): $C_{25}H_{26}N_5O_6S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值 556.1325,实测值556.1352。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 7.85 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.68-

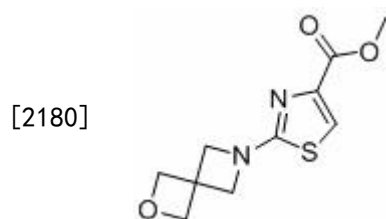
6.73 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.46 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.25 (br s, 2H), 4.21 (s, 3H), 4.01 (s, 4H), 3.83-3.86 (m, 3H), 3.78 (br. s., 3H), 1.84-1.92 (m, 4H)。

[2176] 实施例 104

[2177] 6-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷

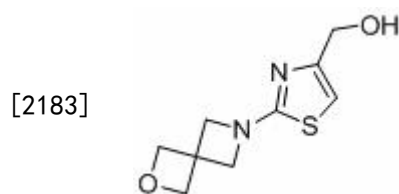


[2179] 104A. 2-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)噻唑-4-甲酸甲酯



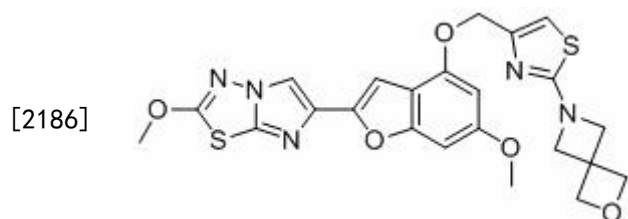
[2181] 该化合物根据实施例92A中描述的操作方法制得。将粗产物在ISCO上使用REDISEP® 24 g柱(0至100% EtOAc-DCM)纯化,得到所需产物,为白色固体(0.145 g, 34%)。LCMS (APCI): $C_{10}H_{13}N_2O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值241.06,实测值241.1。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 7.51 (s, 1H), 4.85 (s, 4H), 4.30 (s, 4H), 3.90 (s, 3H)。

[2182] 104B. (2-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)噻唑-4-基)甲醇



[2184] 该化合物根据实施例92B中描述的操作方法制得。将反应混合物用MeOH (10 mL) 停止反应,并在室温搅拌10分钟。然后将混合物减压浓缩,溶于DCM,用 $NaHCO_3$ 水溶液、水和盐水洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥并蒸发。分离出产物,为白色胶状物(0.053 g, 41%)。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 6.45-6.47 (m, 1H), 4.85-4.86 (m, 4H), 4.56 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.24 (s, 4H), 2.11 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H)。

[2185] 实施例 104. 6-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷

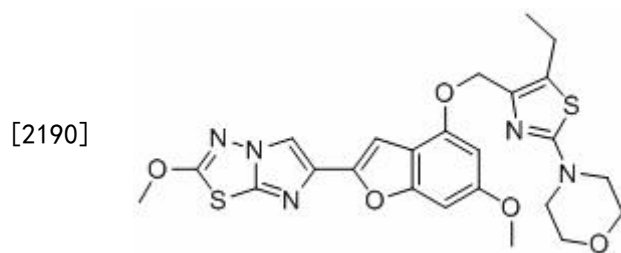


[2187] 该标题化合物根据实施例86中描述的操作方法制得。将粗产物在ISCO上使用

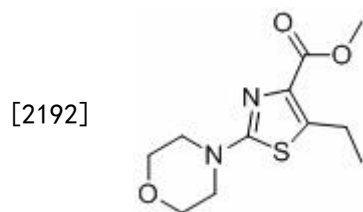
REDISEP® 4 g柱(0至100% EtOAc-DCM)纯化,得到标题化合物,为白色固体(0.070 g, 62%)。LC(方法 C):2.081分钟。HRMS(ESI): $C_{23}H_{22}N_5O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值512.1062,实测值512.1067。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm:7.85 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.41 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.87 (s, 4H), 4.27 (s, 4H), 4.22 (s, 3H), 3.84 (s, 3H)。

[2188] 实施例 105

[2189] 4-(5-乙基-4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)吗啉

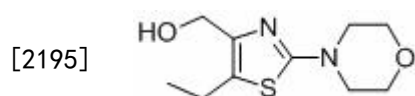


[2191] 105A. 5-乙基-2-吗啉代噻唑-4-甲酸甲酯



[2193] 该化合物根据实施例92A中描述的操作方法制得。将粗产物在ISCO上使用REDISEP® 12 g柱(0至50% EtOAc-DCM)纯化,得到所需产物,为白色固体(0.349 g, 68%)。LCMS (APCI): $C_{11}H_{17}N_2O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值257.09,实测值257.1。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm:3.88 (s, 3H), 3.75 - 3.85 (m, 4H), 3.41 - 3.50 (m, 4H), 3.14 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.27 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

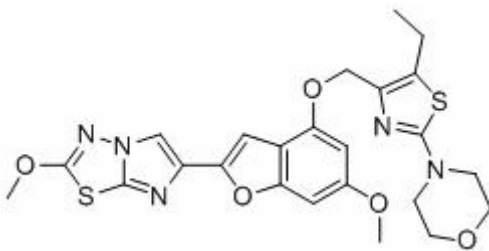
[2194] 105B. (5-乙基-2-吗啉代噻唑-4-基)甲醇



[2196] 该化合物根据实施例92B中描述的操作方法制得。将反应混合物用MeOH (10 mL) 停止反应,并在室温搅拌10分钟。然后将混合物减压浓缩,用DCM稀释,用 $NaHCO_3$ 、水和盐水洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥并蒸发。该剩余物在ISCO上使用REDISEP® 12 g柱(0至15% MeOH-DCM)纯化,得到所需产物,为白色固体(0.235 g, 76%)。LCMS (APCI): $C_{10}H_{17}N_2O_2S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值 229.10,实测值229.1。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm:4.48 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.77-3.85 (m, 4H), 3.37-3.46 (m, 4H), 2.68 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.25 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 1.22 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

[2197] 实施例 105. 4-(5-乙基-4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)吗啉

[2198]

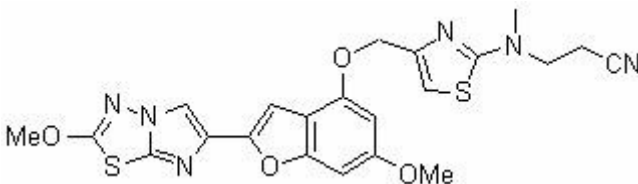


[2199] 该标题化合物根据合成实施例86所述的操作方法制得。将粗产物在ISCO上使用 REDISEP® 4 g柱(0至60% EtOAc-DCM)纯化,将所得固体悬浮于CH₃CN中,超声处理,过滤并干燥,得到标题化合物,为灰白色固体(0.086 g, 74%)。LC(方法 C):2.263分钟。HRMS (ESI):C₂₄H₂₆N₅O₅S₂ [M+H]⁺ *m/z*的计算值528.1375,实测值528.1374。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm:7.83 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.69 (dd, *J* = 2.0, 0.8 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.79-3.84 (m, 4H), 3.42-3.47 (m, 4H), 2.78 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。

[2200] 实施例 106

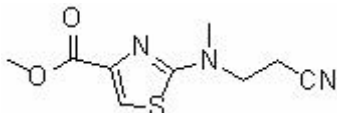
[2201] 3-((4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)(甲基)氨基)丙腈

[2202]



[2203] 106A. 2-((2-氰基乙基)(甲基)氨基)噻唑-4-甲酸甲酯

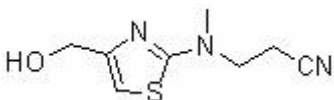
[2204]



[2205] 在可密封管中,将2-溴噻唑-4-甲酸甲酯(0.500 g, 2.252 mmol)和3-(甲基氨基)丙腈(0.176 mL, 1.876 mmol)在二噁烷(8 mL)中的溶液用碳酸铯(0.611 g, 1.876 mmol)、乙酸铯(II)(0.021 g, 0.094 mmol)和Xantphos(0.065 g, 0.113 mmol)处理。该体系用氮气吹扫5分钟,然后将管密封,在100℃加热混合物16小时。然后让冷却的反应混合物在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。将有机相用盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥和真空浓缩。将所得剩余物在硅胶上层析(ISCO,甲醇/二氯甲烷的洗脱梯度),得到0.300 g (59%)标题化合物。LC(方法 B):1.927分钟。LCMS (APCI):C₉H₁₂N₃O₂S [M+H]⁺ *m/z*的计算值226.07;实测值226.0。

[2206] 106B. 3-((4-(羟基甲基)噻唑-2-基)(甲基)氨基)丙腈

[2207]

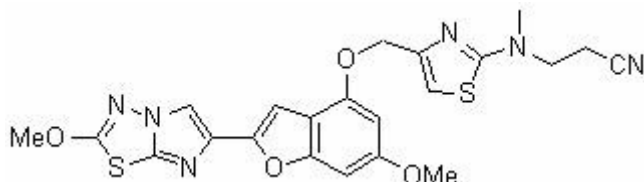


[2208] 在0℃,将2-((2-氰基乙基)(甲基)氨基)噻唑-4-甲酸甲酯(0.300 g, 1.332 mmol)在乙醇(5 mL)中的溶液用硼氢化钠(0.151 g, 4.00 mmol)、随后用氯化钙(0.177 g, 1.598 mmol)处理,然后在室温搅拌4小时。然后让反应混合物在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配,分离有机相,用盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥和真空浓缩。将所得剩余物

在硅胶上层析 (ISCO, 乙酸乙酯/二氯甲烷的洗脱梯度), 得到0.048 g (18%) 油的标题物质, 将其静置结晶, 得到白色固体。LC (方法 B): 1.376分钟。LCMS (APCI): $C_8H_{12}N_3OS$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值198.07; 实测值198.0。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 6.43 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.80 (t, $J=6.55$ Hz, 2H), 3.18 (br s, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.73 (t, $J=6.55$ Hz, 2H)。

[2209] 实施例 106. 3-((4-((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)(甲基)氨基)丙腈

[2210]

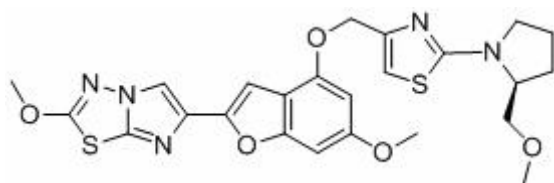


[2211] 在氮气下, 于22℃将6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-醇 (实施例 1H, 0.064 g, 0.203 mmol) 和3-((4-(羟基甲基)噻唑-2-基)(甲基)-氨基)丙腈 (0.048 g, 0.243 mmol) 在无水THF (3.5 mL) 中的混合物用三正丁基膦 (0.132 mL, 0.507 mmol) 处理, 随后经1小时逐滴加入 (经由注射器泵) 1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶 (0.129 g, 0.507 mmol) 的无水THF (2.5 mL) 溶液。将所得米色悬浮液再搅拌1小时, 然后让其在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。将有机相分离, 用盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥和真空浓缩。将所得剩余物在硅胶上层析 (ISCO, 乙酸乙酯/二氯甲烷的洗脱梯度), 得到0.085 g (85%) 的标题化合物, 为白色固体。LC (方法 A): 2.179分钟。HRMS (ESI): $C_{22}H_{21}N_6O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值497.1066; 实测值: 497.1113。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.85 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.68-6.72 (m, 1H), 6.62 (br s, 1H), 6.46 (d, $J=1.96$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.82-3.89 (m, 5H), 3.20 (s, 3H), 2.80 (t, $J=6.46$ Hz, 2H)。

[2212] 实施例 107

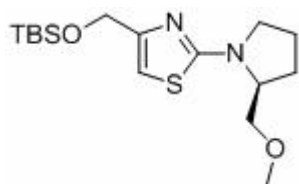
[2213] (S)-2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((2-(2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[2214]



[2215] 107A. (S)-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-(2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)噻唑

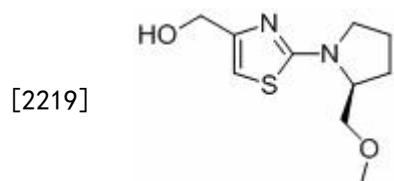
[2216]



[2217] 将2-溴-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑 (实施例 37B, 0.500 g, 1.622 mmol) 和(S)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷 (0.224 g, 1.946 mmol) 在1,4-二噁烷 (5 mL)

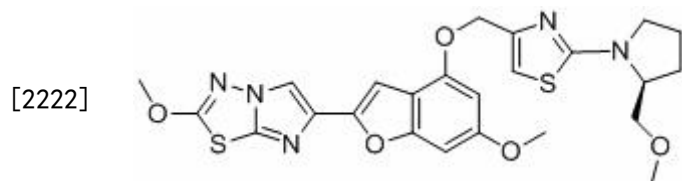
中的溶液用三乙胺 (0.678 mL, 4.87 mmol) 处理, 并将所得混合物在 100℃ 加热 18 小时。将冷却的反应混合物真空浓缩, 该剩余物在硅胶上层析 (ISCO, 乙酸乙酯/二氯甲烷的洗脱梯度), 得到 0.175 g (31%) 标题物质。LC (方法 B): 2.685 分钟。LCMS (APCI): $C_{16}H_{31}N_2O_2SSi$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值 343.19; 实测值 343.2。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 6.35 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.02 (dt, $J=6.65, 3.33$ Hz, 1H), 3.61 (dd, $J=9.39, 3.4$ Hz, 1H), 3.40-3.56 (m, 2H), 3.28-3.39 (m, 4H), 1.91-2.16 (m, 4H), 0.95 (s, 9H), 0.12 (s, 6H)。

[2218] 107B. (S) - (2 - (2 - (甲氧基甲基) 吡咯烷-1-基) 噻唑-4-基) 甲醇



[2220] 该标题化合物根据实施例 93C 中所述脱保护的操作方法制得。LC (方法 B): 1.431 分钟。LCMS (APCI): $C_{10}H_{17}N_2O_2S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值 229.10; 实测值 229.2。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 6.33 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.96-4.08 (m, 1H), 3.38-3.63 (m, 4H), 3.27-3.37 (m, 4H), 1.92-2.19 (m, 4H)。

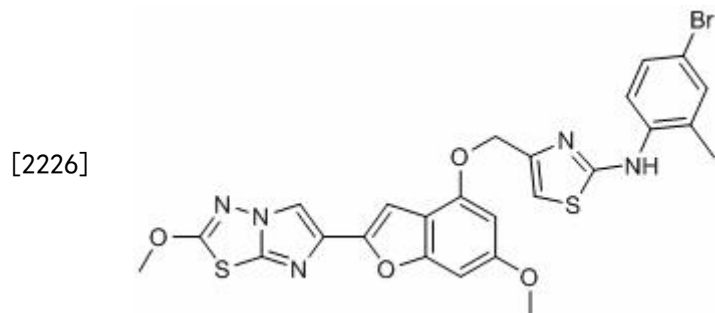
[2221] 实施例 107. (S) - 2-甲氧基-6-((6-甲氧基-4-((2 - (2 - (甲氧基甲基) 吡咯烷-1-基) 噻唑-4-基) 甲氧基) 苯并呋喃-2-基) 咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑



[2223] 该标题化合物根据实施例 106 中所述一般偶合的操作方法制得。LC (方法 A): 2.090 分钟。HRMS (ESI): $C_{24}H_{26}N_5O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值 528.1375; 实测值 528.1352。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.83 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.19 (s, 3H), 4.05 (br s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.58-3.66 (m, 1H), 3.43-3.58 (m, 2H), 3.31-3.43 (m, 4H), 1.94-2.19 (m, 4H)。

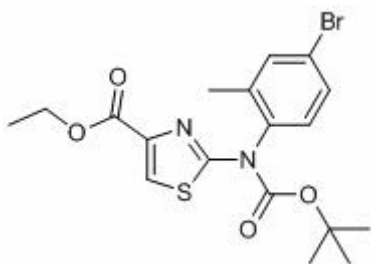
[2224] 实施例 108

[2225] N - (4-溴-2-甲基苯基) - 4 - (((6-甲氧基-2 - (2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基) 苯并呋喃-4-基) 氧基) 甲基) 噻唑-2-胺



[2227] 108A. 2 - ((4-溴-2-甲基苯基) (叔丁氧基羰基) 氨基) 噻唑-4-甲酸乙酯

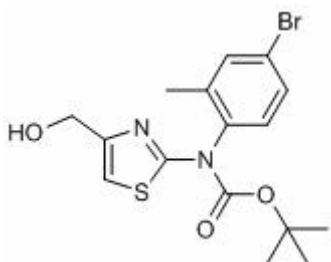
[2228]



[2229] 在氮气下,将2-((4-溴-2-甲基苯基)氨基)噻唑-4-甲酸乙酯 (0.083 g, 0.243 mmol;由1-(4-溴-2-甲基苯基)硫脲与溴代丙酮酸乙酯缩合得到)在THF (2 mL)中的悬浮液用二碳酸二叔丁酯(0.169 mL, 0.730 mmol)、DMAP (0.015 g, 0.122 mmol)和三乙胺(0.102 mL, 0.730 mmol)处理。将混合物在室温搅拌3小时,然后减压浓缩。将所得固体剩余物在ISCO上使用REDISEP® Gold 12 g柱(用己烷-EtOAc洗脱)纯化,得到固体的标题物质(0.080 g, 74.5%)。LC(方法 F):2.341分钟。LCMS (APCI) $C_{18}H_{22}BrN_2O_4S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值441.05,实测值441.2。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:7.82 (s, 1 H), 7.45 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 7.40 (dd, $J=8.2, 2.3$ Hz, 1 H), 7.06 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H), 4.28 (q, $J=7.2$ Hz, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 1.44 (s, 9 H), 1.32 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H)。

[2230] 108B. (4-溴-2-甲基苯基)(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯

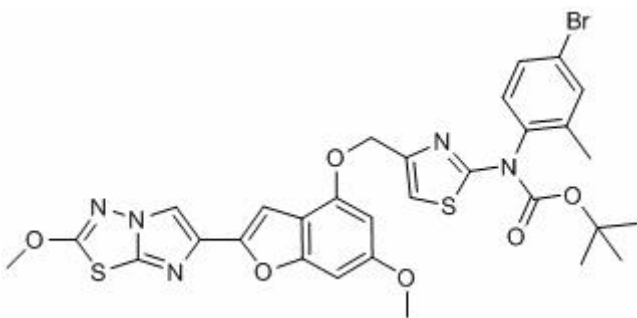
[2231]



[2232] 在氮气下,将2-((4-溴-2-甲基苯基)(叔丁氧基羰基)氨基)-噻唑-4-甲酸乙酯(0.080 g, 0.181 mmol)在THF (3 mL)中的冰冷溶液用 $NaBH_4$ (0.0274 g, 0.725 mmol)和甲醇(0.147 mL, 3.63 mmol)处理。30分钟后,移去冰浴,将反应在室温搅拌5.5小时。此时,再加入 $NaBH_4$ (0.013 g)和甲醇(0.3 mL),并继续搅拌30分钟。将所得浑浊溶液在冰浴中冷却,用乙酸(0.5 mL)停止反应。将反应混合物用乙酸乙酯(40 mL)稀释,用饱和碳酸氢钠水溶液(2x20 mL)和盐水(20mL)洗涤,然后经无水硫酸镁干燥。蒸去溶剂,得到泡沫状剩余物,将其在ISCO上使用REDISEP® Gold 4 g柱(用己烷-EtOAc洗脱)纯化,得到标题物质(0.064 g, 88%)。LC(方法 F):2.216分钟。LCMS (APCI): $C_{16}H_{20}BrN_2O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值399.04,实测值399.0。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:7.45 (d, $J=2.3$ Hz, 1 H), 7.40 (dd, $J=8.4, 2.2$ Hz, 1 H), 7.02 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 4.49 (d, $J=6.3$ Hz, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 1.96 (t, $J=6.3$ Hz, 1 H), 1.44 (s, 9 H)。

[2233] 108C. (4-溴-2-甲基苯基)(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯

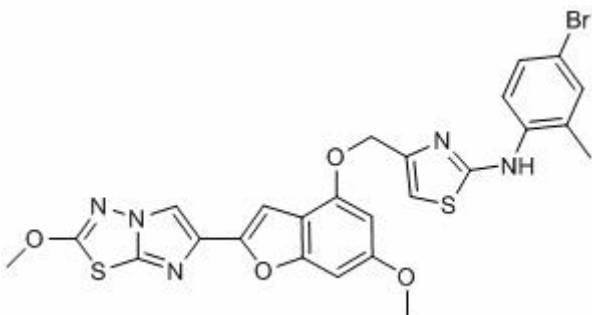
[2234]



[2235] 在室温 and 氮气下,向固体6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-醇(实施例 1H, 0.045 g, 0.142 mmol)中加入(4-溴-2-甲基苯基)(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.062 g, 0.156 mmol)和三正丁基膦(0.175 mL, 0.709 mmol),并将该混合物在高真空下抽气20分钟。然后加入无水THF (3 mL),随后经 20分钟逐滴加入1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(0.089 g, 0.355 mmol)的THF (3 mL)溶液。将混合物在室温再搅拌3小时,然后用二氯甲烷(75 mL)稀释,用NaHCO₃饱和水溶液(2x20 mL)、水(20 mL)和盐水(20 mL)洗涤,最后干燥(MgSO₄)。蒸去溶剂,得到半固体,将其在ISCO上使用REDISEP® Gold 24 g柱(用己烷-EtOAc洗脱)纯化,得到固体,将其进一步用乙腈(1 mL)研磨并冻干,得到固体的标题化合物(0.088 g, 89%)。LC(方法 F):2.630分钟。HRMS(ESI):C₃₀H₂₉BrN₅O₆S₂ [M+H]⁺ m/z的计算值698.0743,实测值698.0753。¹H NMR (400 MHz,DMSO-d₆) δ ppm:8.36 (s, 1 H), 7.59 (d, J= 2.0 Hz, 1 H), 7.48 (dd, J= 8.4, 2.2 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.25 (d, J= 8.2 Hz, 1 H), 6.89- 6.94 (m, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.48 (d, J= 1.6 Hz, 1 H), 5.02 (s, 2 H), 4.21 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 2.00 (s, 3 H), 1.37 (s, 9 H)。

[2236] 实施例 108. N-(4-溴-2-甲基苯基)-4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-胺

[2237]



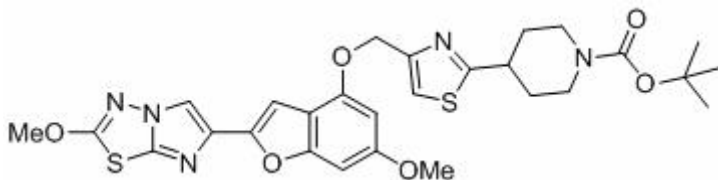
[2238] 向(4-溴-2-甲基苯基)(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯(0.030 g, 0.043 mmol)在二氯甲烷(4 mL)的溶液中,加入TFA (0.5 mL)在水中的95%溶液。将混合物在室温搅拌3小时,然后加入甲苯(5 mL),并将混合物浓缩。将甲苯(5 mL)加入到该浓缩物中,并蒸发挥发物,得到固体,随后将其用乙腈(1 mL)研磨。过滤混合物,将所得固体从MeCN-水中冻干,得到标题化合物(0.025 g, 97%),为白色粉末。LC(方法 F):2.535分钟。HRMS(ESI):C₂₅H₂₁BrN₅O₄S₂ [M+H]⁺ m/z的计算值598.0218,实测值598.0214。¹H NMR (400 MHz,DMSO-d₆) δ ppm:9.37 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.96 (d, J= 8.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J= 2.0 Hz, H), 7.33 (dd, J= 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J= 7.4 Hz, 2H), 6.83 (d, J=

1.2 Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

[2239] 实施例 109

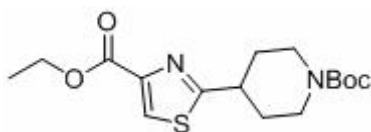
[2240] 4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[2241]



[2242] 109A. 2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)噻唑-4-甲酸乙酯

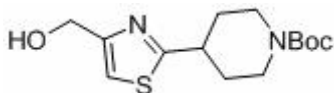
[2243]



[2244] 在0℃,向4-硫代氨基甲酰基(carbamothioyl)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.50 g, 6.14 mmol)在乙醇(6 mL)的悬浮液中,逐滴加入3-溴-2-氧代丙酸乙酯(0.788 mL, 6.26 mmol)的乙醇(6 mL)溶液。然后移除冰浴,将反应混合物在环境温度下搅拌过夜。然后加入三乙胺(1.5 mL, 10.76 mmol),浓缩混合物至近干,将浓缩物用乙酸乙酯稀释,用盐水洗涤,干燥(MgSO₄)并蒸发至干。将剩余物通过快速色谱法纯化,用己烷-乙酸乙酯为洗脱剂,得到2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)噻唑-4-甲酸乙酯(1.55 g, 74.2%),为几乎无色的油,将其静置结晶,得到白色固体。LC(方法 A):2.115分钟。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm:8.42 (s, 1H), 7.20 (br s, 2H), 4.29 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.88 (br s, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

[2245] 109B. 4-(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

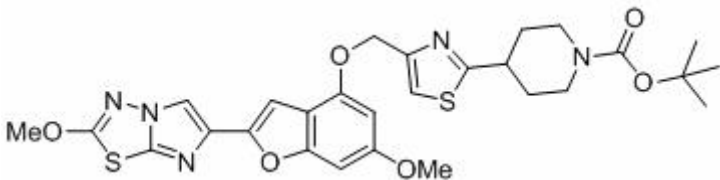
[2246]



[2247] 在环境温度下,向2-(1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基)噻唑-4-甲酸乙酯(1.430 g, 4.20 mmol)于THF(21 mL)的搅拌溶液中加入硼氢化锂(0.183 g, 8.40 mmol),然后加入MeOH(0.340 mL, 8.40 mmol)。将所得混合物在室温搅拌16小时,然后用饱和NH₄Cl水溶液停止反应,用EtOAc萃取。将有机相分离,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩至干。将剩余物通过快速色谱法纯化,用DCM-EtOAc为洗脱液,得到澄清无色油的产物。将该油溶于乙腈-水并冻干,得到4-(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.996 g, 79%),为白色固体。LC(方法 A):1.875分钟。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm:7.27 (m, 1H), 5.26 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H), 3.99 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 3.15 (m, 1H), 2.87 (br s, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)。

[2248] 实施例 109. 4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[2249]

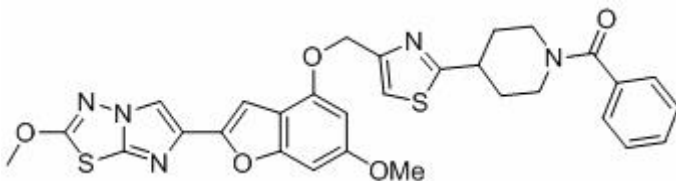


[2250] 向6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-醇(实施例 1H, 0.339 g, 1.069 mmol)和4-(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.319 g, 1.069 mmol)在无水THF (8 mL)的悬浮液中,加入三正丁基膦(0.694 mL, 2.67 mmol),随后经30分钟通过注射器泵逐滴加入ADDP (0.674 g, 2.67 mmol)的THF (2 mL)溶液。在再搅拌30分钟后,让反应混合物在EtOAc和饱和NaHCO₃水溶液之间分配。将有机相分离,用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩至干。该剩余物通过快速色谱法纯化,用DCM-EtOAc为洗脱液,得到标题化合物(0.432 g, 67.6%),为白色固体。LC(方法 A):2.479分钟。HRMS (ESI):C₂₈H₃₂N₅O₆S₂ [M+H]⁺ *m/z*的计算值598.1794,实测值598.1806。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm:8.37 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 4.00 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.22 (m, 1H), 2.90 (br s, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)。

[2251] 实施例 110

[2252] (4-(4-((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)哌啶-1-基)(苯基)甲酮

[2253]



[2254] 向4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.406 g, 0.679 mmol)在DCM (8 mL)的搅拌悬浮液中加入TFA (1 mL),将该混合物在室温搅拌4小时,然后浓缩至干。让剩余物分配于乙酸乙酯-饱和NaHCO₃水溶液中,将有机相分离,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩至干,得到 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((2-(哌啶-4-基)噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑 (TFA盐, 0.415 g, 100%),为米色固体。LC (方法 A):1.990分钟。LCMS (APCI):C₂₉H₂₄N₅O₄S₂ [M+H]⁺ m/z的计算值 498.13,实测值498.20。

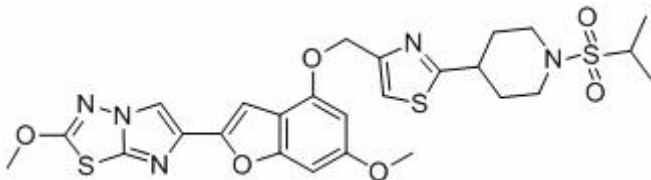
[2255] 向2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((2-(哌啶-4-基)噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑 (0.025 g, 0.050 mmol)于DMF (1 mL)的搅拌溶液中,加入DIEA (0.044 mL, 0.250 mmol)和苯甲酸 (0.0067 g, 0.055 mmol),随后加入HATU (0.021 g, 0.055 mmol)。将反应混合物搅拌1小时,然后用 DMF (1 mL)稀释,将其直接通过制备型HPLC(方法 A)进行纯化。将含产物的级分浓缩至干,该剩余物从MeCN-水中冻干,得到标题化合物(0.012 g, 39.9%),为无定形的白色固体。LC(方法 A):2.328分钟。HRMS (ESI): $C_{30}H_{28}N_5O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值602.1532,实测值602.1532。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm:8.37 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.46-7.39 (m, 5H), 6.98 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.26 (s,

2H), 4.52 (br s, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.65 (br s, 1H), 3.08 (m, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.69 (m, 2H)。

[2256] 实施例 111

[2257] 6-(4-((2-(1-(异丙基磺酰基)哌啶-4-基)噻唑-4-基)甲氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[2258]

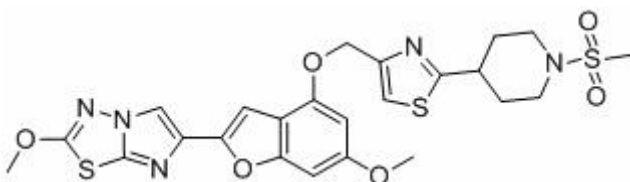


[2259] 向2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((2-(哌啶-4-基)噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑 (0.025 g, 0.050 mmol)于DMF (1 mL)的搅拌溶液中,加入DIEA(0.044 mL, 0.250 mmol)和丙烷-2-磺酰氯(5.61 μ l, 0.050 mmol)。将反应混合物在室温搅拌1小时,然后用 DMF (1 mL) 稀释,并通过制备型HPLC(方法 A)纯化。将含产物的级分浓缩至干,该剩余物从MeCN-水中冻干,得到标题化合物(0.007 g, 0.012 mmol, 23.19%),为无定形白色固体。LC(方法 A):2.283分钟。HRMS(ESI): $C_{26}H_{30}N_5O_6S_3$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值604.1358,实测值604.1373。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm:8.37 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.98 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 0.8, 2.0 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.22 (d, J = 7.0 Hz, 6H)。

[2260] 实施例 112

[2261] 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((2-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[2262]

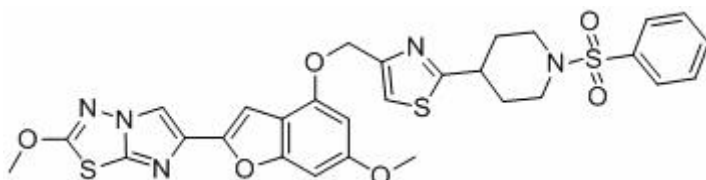


[2263] 该标题化合物根据以上实施例 111中描述的方法制得,并分离出固体。LC(方法 A):2.172分钟。HRMS(ESI): $C_{24}H_{26}N_5O_6S_3$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值576.1040,实测值576.1041。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm:8.37 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.84 (dd, J = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.64 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.18 (m, 2H), 1.75 (m, 2H)。

[2264] 实施例 113

[2265] 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((2-(1-(苯基磺酰基)哌啶-4-基)噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[2266]

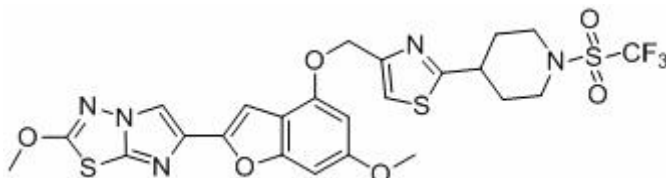


[2267] 该标题化合物根据以上实施例 111 中描述的方法制得,并分离出固体。LC (方法 A): 2.014 分钟。HRMS (ESI): $C_{29}H_{28}N_5O_6S_3$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值 638.1202, 实测值 638.1422。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm: 8.37 (s, 1H), 7.79 - 7.64 (m, 6H), 6.97 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.71 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.72 (m, 2H)。

[2268] 实施例 114

[2269] 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((2-(1-((三氟甲基)磺酰基)哌啶-4-基)噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[2270]

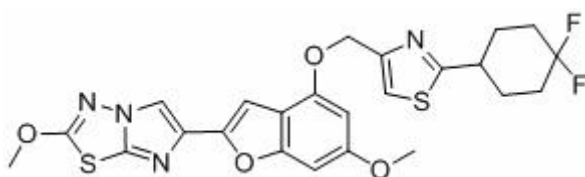


[2271] 该标题化合物根据以上实施例 111 中描述的方法制得,并分离出固体。LC (方法 A): 2.403 分钟。HRMS (ESI): $C_{24}H_{23}F_3N_5O_6S_3$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值 630.0763, 实测值 630.0821。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm: 8.37 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.98 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.89 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.23 (m, 2H), 1.74 (m, 2H)。

[2272] 实施例 115

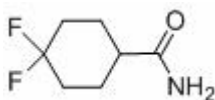
[2273] 6-(4-((2-(4,4-二氟环己基)噻唑-4-基)甲氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[2274]



[2275] 115A. 4,4-二氟环己烷甲酰胺

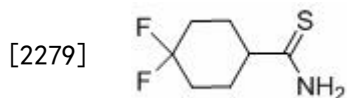
[2276]



[2277] 向 4,4-二氟环己烷甲酸 (1.50 g, 9.14 mmol) 在 DCM (22 mL) 的搅拌溶液中加入草酰氯 (1.600 mL, 18.28 mmol), 将反应混合物在室温搅拌 1 小时, 然后蒸发至干。将该剩余物溶于无水 THF (4.5 mL), 并在搅拌下加入到冰冷的浓氨水 (22 mL) 中。将混合物在 0℃ 搅拌 2 分钟, 然后在室温搅拌 30 分钟, 然后用水稀释, 用 EtOAc 萃取。将有机相干燥 ($MgSO_4$), 过滤并浓缩至干, 得到 4,4-二氟环己烷甲酰胺 (1.02 g, 68.4%), 为白色固体。该物质原样用于下一步骤。LC (方法 F): 2.567 分钟。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm: 7.29 (br s,

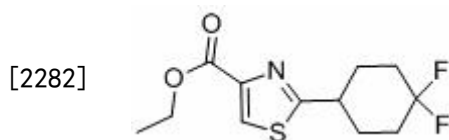
1H), 6.79 (br s, 1H), 2.26-2.18 (m, 1H), 2.07-1.97 (m, 2H), 1.86-1.70 (m, 4H), 1.62-1.51 (m, 2H)。

[2278] 115B. 4,4-二氟环己烷硫代甲酰胺



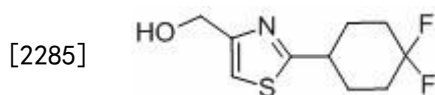
[2280] 向4,4-二氟环己烷甲酰胺(1.00 g, 6.13 mmol)在THF (10 mL)的溶液中,加入劳氏试剂(1.239 g, 3.06 mmol),在密封容器中将混合物在65℃加热6小时。让冷却的混合物在EtOAc-饱和NaHCO₃水溶液之间分配,将有机相用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩至干。该剩余物通过快速色谱法纯化,用己烷-EtOAc为洗脱剂,得到4,4-二氟环己烷-硫代甲酰胺(0.634 g, 3.54 mmol, 57.7%),为白色固体。LC(方法 F):1.432分钟。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm:9.42 (br s, 1H), 9.15 (br s, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 2H), 1.90 - 1.80 (m, 1H), 1.79 - 1.72 (m, 5H)。

[2281] 115C. 2-(4,4-二氟环己基)噻唑-4-甲酸乙酯



[2283] 在可密封的容器中,加入4,4-二氟环己烷硫代甲酰胺 (0.600 g, 3.35 mmol)、溴代丙酮酸乙酯(0.505 mL, 4.02 mmol)和*i*-PrOH (15 mL),将混合物在85℃加热3小时。让冷却的混合物在EtOAc-饱和的NaHCO₃水溶液之间分配,将有机相干燥(MgSO₄),过滤并浓缩至干。将剩余物通过柱色谱法纯化,用己烷-EtOAc为洗脱剂,得到2-(4,4-二氟环己基)噻唑-4-甲酸乙酯 (0.600 g, 2.179 mmol, 65.1%),为白色固体。LC(方法 F):2.089分钟。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm:8.43 (s, 1H), 4.29 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.27 (m, 1H), 2.20-1.91 (m, 6H), 1.75 (m, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

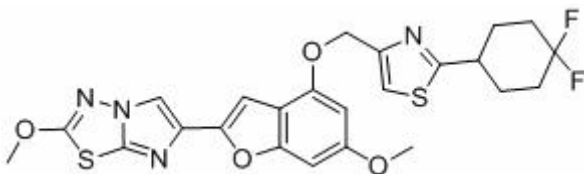
[2284] 115D. (2-(4,4-二氟环己基)噻唑-4-基)甲醇



[2286] 向2-(4,4-二氟环己基)噻唑-4-甲酸乙酯 (0.580 g, 2.107 mmol)在THF (11 mL)的冰冷溶液中,一次全部地加入LiBH₄ (0.092 g, 4.20 mmol),随后加入MeOH (0.170 mL, 4.20 mmol)。将所得混合物在0℃搅拌5分钟,然后在环境温度下搅拌4小时。然后将混合物在冰浴中冷却,通过逐滴加入饱和NH₄Cl水溶液停止反应,用乙酸乙酯萃取。然后将有机相用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩至干。将剩余物通过快速色谱法纯化,用0至100% EtOAc/己烷的梯度,得到(2-(4,4-二氟环己基)噻唑-4-基)甲醇 (0.398 g, 81%),为澄清无色油。LC(方法 F):1.776分钟。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm:7.28 (m, 1H), 5.26 (br s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.17 (m, 1H), 2.14 - 1.90 (m, 6H), 1.78 - 1.67 (m, 2H)。

[2287] 实施例 115. 6-(4-((2-(4,4-二氟环己基)噻唑-4-基)甲氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[2288]

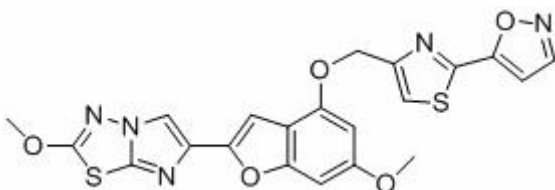


[2289] 该标题化合物根据实施例109中描述的方法制得,并分离出固体。LC (方法 F): 2.556分钟。HRMS (ESI): $C_{24}H_{23}FN_4O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值533.1145,实测值533.1161。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm: 8.37 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.61 (m, 1H), 5.28 (m, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), 2.18-1.92 (m, 6H), 1.76 (m, 2H)。

[2290] 实施例 116

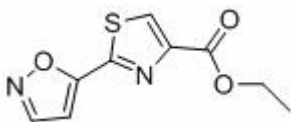
[2291] 5-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)异噁唑

[2292]



[2293] 116A. 2-(异噁唑-5-基)噻唑-4-甲酸乙酯

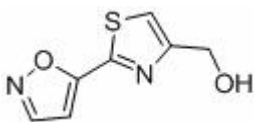
[2294]



[2295] 向异噁唑-5-硫代甲酰胺 (0.500 g, 3.90 mmol) 在乙醇 (10 mL) 的悬浮液中,加入 3-溴-2-氧代丙酸乙酯 (0.598 mL, 4.29 mmol), 将所得混合物加热至 90℃, 保持 1.5 小时。将冷却的反应混合物蒸发至干, 然后让剩余物在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。将有机相分离, 用盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥和真空浓缩。将所得剩余物在硅胶上层析 (ISCO, 乙酸乙酯/二氯甲烷的洗脱梯度), 得到 0.800 g (92%) 标题物质, 为淡红色固体。LC (方法 B): 2.167 分钟。LCMS (ESI): $C_9H_9N_2O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值 225.03; 实测值: 225.0。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.36-8.42 (m, 1H), 8.28-8.34 (m, 1H), 6.94-7.10 (m, 1H), 4.35-4.53 (m, 2H), 1.31-1.48 (m, 3H)。

[2296] 116B. (2-(异噁唑-5-基)噻唑-4-基) 甲醇

[2297]

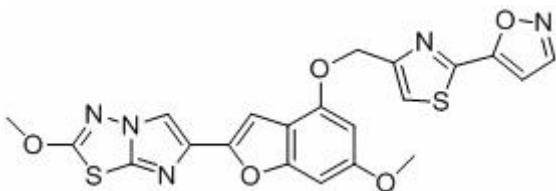


[2298] 在 0℃, 将 2-(异噁唑-5-基)噻唑-4-甲酸乙酯 (0.087 g, 0.388 mmol) 的 THF (2 mL) 溶液用甲醇 (0.056 mL, 1.395 mmol)、随后用硼氢化锂 (0.030 g, 1.395 mmol) 处理。15 分钟后, 除去冷却浴, 将反应混合物在 22℃ 搅拌 3 小时。该反应混合物然后用饱和 NH_4Cl 水溶液停止反应, 用二氯甲烷稀释。将水相分离, 用二氯甲烷反萃取 (x3), 将合并的有机萃取物经 $MgSO_4$ 干燥并减压蒸发, 得到 0.039 g (56%) 标题物质, 将其原样用于下一步骤。LC (方法 B): 1.818 分钟。LCMS (APCI): $C_7H_7N_2O_2S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值 183.02; 实测值: 183.0。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.36 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.87 (d, $J=$

1.8 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 5.4 Hz, 1H)。

[2299] 实施例 116. 5-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)异噻唑

[2300]

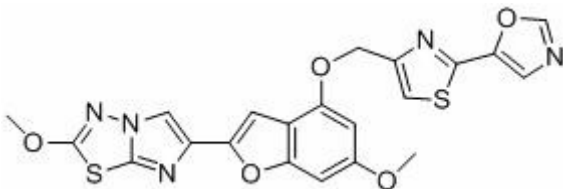


[2301] 在氮气下,在22℃将6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-醇(实施例 1H, 0.032 g, 0.100 mmol)和(2-(异噻唑-5-基)噻唑-4-基)甲醇(0.020 g, 0.110 mmol)于无水THF (2.5 mL)中的混合物用三正丁基膦(0.065 mL, 0.249 mmol)处理,随后经1小时逐滴加入(经由注射器泵)1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(0.064 g, 0.249 mmol)在无水THF (2.5 mL)中的溶液。将所得米色悬浮液在室温再搅拌1小时,然后将其在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。将有机相分离,用盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥和真空浓缩。将所得剩余物在硅胶上层析(ISCO,乙酸乙酯/二氯甲烷的洗脱梯度),将所得物质用甲醇研磨,得到(过滤和真空干燥后)0.013 g (27%)标题化合物。LC(方法 A):2.289分钟。HRMS(ESI): $C_{21}H_{16}N_5O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值482.0593;实测值:482.0602。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:8.38 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.89 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 6.69 - 6.76 (m, 1H), 6.43 (d, J = 1.57 Hz, 1H), 5.37-5.45 (m, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.85 (s, 3H)。

[2302] 实施例 117

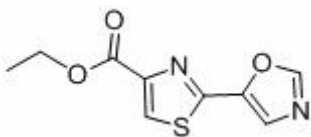
[2303] 5-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)噻唑

[2304]



[2305] 117A. 2-(噻唑-5-基)噻唑-4-甲酸乙酯

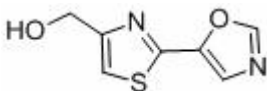
[2306]



[2307] 将噻唑-5-硫代甲酰胺(0.390 g, 3.04 mmol)如以上实施例116A中所述与3-溴-2-氧代丙酸乙酯(0.263 mL, 1.884 mmol)进行反应,得到0.085 g (22%)标题物质。LC(方法 B):1.811分钟。LCMS (APCI): $C_9H_9N_2O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值225.03;实测值:225.0。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:8.21 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.44 (q, J = 7.04 Hz, 2H), 1.41 (t, J = 7.04 Hz, 3H)。

[2308] 117B. (2-(噻唑-5-基)噻唑-4-基)甲醇

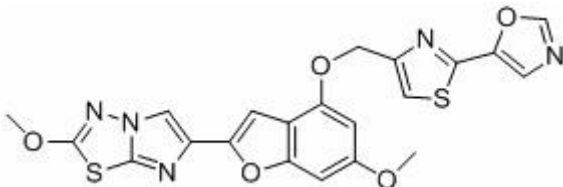
[2309]



[2310] 将2-(噁唑-5-基)噻唑-4-甲酸乙酯 (0.112 g, 0.499 mmol) 如以上实施例116B中所述用硼氢化锂 (0.022 g, 0.999 mmol) 处理,快速色谱法后得到 0.024 g (26%) 标题化合物。LC(方法 B):1.462分钟。HRMS (ESI): $C_7H_7N_2O_2S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值183.0228;实测值183.0222。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:7.99 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 2.90(br s, 1H)。

[2311] 实施例 117. 5-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)噁唑

[2312]

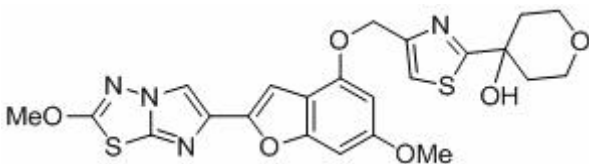


[2313] 将6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-醇 (实施例 1H, 0.079 g, 0.249 mmol) 如以上实施例116中所述与 (2-(噁唑-5-基)噻唑-4-基)甲醇 (0.050 g, 0.274 mmol) 进行反应,得到0.035 g (29%) 标题化合物,为米色固体。LC(方法 A):2.278分钟。HRMS (ESI): $C_{21}H_{16}N_5O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值482.0593;实测值482.0595。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:7.98 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.72 (br d, 1H), 6.44 (d, $J=1.96$ Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.85 (s, 3H)。

[2314] 实施例 118

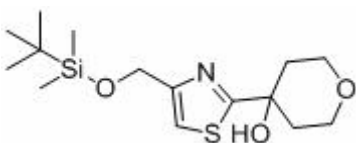
[2315] 4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-醇

[2316]



[2317] 118A. 4-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-醇

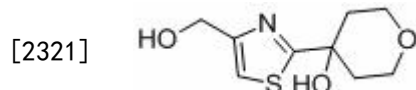
[2318]



[2319] 在 N_2 和-78℃下,将 2-溴-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑 (实施例 37B, 3.39 g, 11.00 mmol) 在无水THF (55 mL) 中的溶液冷却,然后逐滴加入1.45 M正丁基锂 (9.10 mL, 13.20 mmol)。将所得混合物搅拌30分钟,得到淡棕色溶液。向此混合物中,缓慢加入二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮 (1.219 mL, 13.20 mmol) 在无水THF (5 mL) 中的溶液,该混合物在-78℃保持1小时,得到淡棕色溶液。通过加入饱和 NH_4Cl (15 mL) 水溶液,将反应停止,然后除去冷却浴,让混合物分配于EtOAc-水。将有机相分离,洗涤(盐水),干燥(Na_2SO_4)并蒸发,得到浅黄色油。快速色谱法 (Isco/ 0-30% 丙酮-己烷),得到4-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-醇 (2.97 g, 82%),为无色

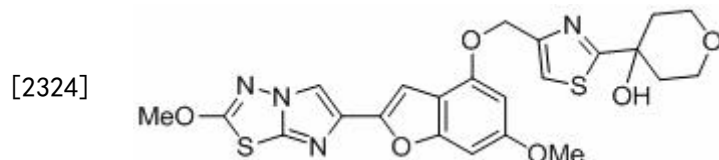
油,将其真空静置结晶。LC (方法 A): 2.262 分钟。HRMS (ESI): $C_{15}H_{28}NO_3SSi$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值 330.156; 实测值 330.158。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.23 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.64 (m, 4H), 2.00 (ddd, $J=5.48, 11.35, 13.69$ Hz, 2H), 1.56 (br d, $J=12.91$ Hz, 2H), 0.81 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。

[2320] 118B. 4-(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-醇



[2322] 在 N_2 下,向 4-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-醇 (2.96 g, 8.98 mmol) 在无水 THF (40 mL) 的溶液中,逐滴加入三乙胺三氢氟酸盐 (3.66 mL, 22.46 mmol),将混合物在室温搅拌 16 小时。然后将混合物浓缩至一半体积,将浓缩物用 DCM 稀释,然后加入饱和 $NaHCO_3$ 水溶液 (小心: 激烈的气体放出!)。将有机相分离,洗涤 (饱和 $NaHCO_3$ 水溶液),干燥 (Na_2SO_4) 并蒸发,只得到少量的浅黄色剩余物。水相随后用固体 NaCl 饱和,将混合物用 DCM (x6) 萃取。将合并的有机萃取物干燥 (Na_2SO_4) 并蒸发,得到白色固体。然后将水相用浓 HCl 中和 (pH 7),用 DCM (x5) 再萃取。再将有机萃取物干燥 (Na_2SO_4) 并蒸发,得到额外的物质,为灰白色固体。将这些固体合并,得到 4-(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-醇 (1.145 g, 59.2%),为奶油色固体,将其未进一步纯化以原样用于下一步骤。LC (方法 A): 0.861 分钟。HRMS (ESI): $C_9H_{14}NO_3S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值 216.069; 实测值 216.070。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.24 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.21 (t, $J=5.87$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J=5.87$ Hz, 2H), 3.68 (m, 4H), 2.04 (m, 2H), 1.60 (br d, $J=13.30$ Hz, 2H)。

[2323] 实施例 118. 4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-醇

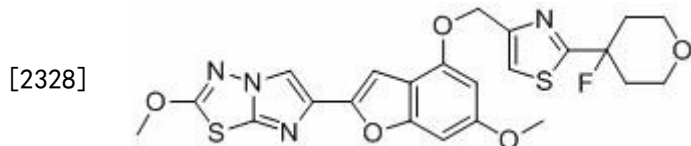


[2325] 向火焰干燥的烧瓶中,加入 6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-醇 (实施例 1H, 0.040 g, 0.126 mmol) 和 4-(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-醇 (0.034 g, 0.158 mmol),然后将烧瓶用 N_2 冲洗,加入无水 THF (2 mL)。向所得悬浮液中加入三正丁基膦 (0.082 mL, 0.315 mmol),然后经 30 分钟逐滴加入 (经由注射器泵) 1,1'-((偶氮二羰基)二哌啶) (0.080 g, 0.315 mmol) 在无水 THF (2 mL) 中的溶液。将所得混合物在室温再搅拌另外 1 小时,然后将其用 EtOAc 稀释,洗涤 (饱和 $NaHCO_3$ 水溶液、 H_2O 、盐水),干燥 (Na_2SO_4) 并蒸发,得到浅黄色胶状物。快速色谱法 (Isco/0-30% 乙醚-DCM, 然后 0-100% EtOAc-DCM 和最后 0-3% MeOH-DCM),得到 4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-醇 (0.049 g, 76%),为无色胶状物,将其从 MeCN-水中冻干,为灰白色固体。LC (方法 A): 2.106 分钟。HRMS (ESI): $C_{23}H_{23}N_4O_6S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值 515.106; 实测值 515.107。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.33 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.59 (d, $J=1.57$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.17 (s, 3H), 3.77 (s,

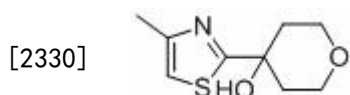
3H), 3.70 (m, 4H), 2.08 (ddd, $J = 5.48, 10.96, 13.30$ Hz, 1H), 1.64 (br d, $J = 12.52$ Hz, 2H)。

[2326] 实施例 119

[2327] 6-(4-((2-(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基)甲氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑



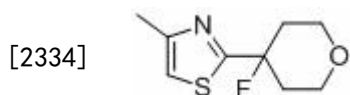
[2329] 119A. 4-(4-甲基噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-醇



[2331] 在 -78°C 和 N_2 下,将4-甲基噻唑 (0.910 mL, 10.0 mmol)在无水THF (45 mL)

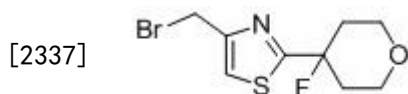
[2332] 中的溶液冷却,然后逐滴加入正丁基锂(1.45 M, 在己烷中, 7.59 mL, 11.00 mmol)。将所得混合物搅拌15分钟,得到亮黄色溶液。向此混合物中,缓慢加入二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮(1.108 mL, 12.00 mmol)在无水THF (5 mL)中的溶液,该混合物在 -78°C 保持1小时,得到淡黄色溶液。通过加入饱和 NH_4Cl (5 mL)水溶液,将反应停止,让该混合物分配于EtOAc-水中。将有机相分离,洗涤(盐水),干燥(Na_2SO_4)并蒸发,得到浅黄色油,将其真空静置固化。快速色谱法(Isco/ 0-50% 丙酮-己烷),得到 4-(4-甲基噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-醇 (1.535 g, 77%),为白色结晶固体。该物质原样用于下一步骤。LC(方法 A):1.091分钟。HRMS: $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+1]^+$ m/z 的计算值200.075;实测值200.075。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:1.59 (br d, $J = 12.52$ Hz, 2H), 2.04 (ddd, $J = 5.87, 10.56, 13.30$ Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 3.72-3.62 (m, 4H), 5.95 (s, 1H), 7.08 (s, 1H)。

[2333] 119B. (2-(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)-4-甲基噻唑



[2335] 在氮气下,向在 0°C 冷却的 4-(4-甲基噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-醇 (0.022 g, 0.110 mmol)的二氯甲烷(1.75 mL)溶液中,逐滴加入DAST (0.018 mL, 0.138 mmol)。将所得反应混合物在 0°C 搅拌2小时,然后加入饱和碳酸钠水溶液,将非均质的混合物剧烈搅拌15分钟以确保完全停止反应。然后将混合物分配于二氯甲烷和饱和碳酸氢钠水溶液中。将有机层分离,经硫酸镁干燥并减压浓缩。该粗产物(0.021 g, 95%)原样用于下一步骤。LC(方法 A):1.722分钟。LCMS (APCI): $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{FNOS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 的计算值202.07,实测值202.2。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm:2.00-2.11, (m, 2H), 2.28-2.49 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.79-3.98 (m, 4H), 6.88 (s, 1H)。

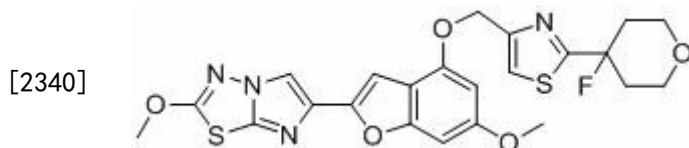
[2336] 119C. 4-(溴甲基)-2-(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑



[2338] 在密封的管中,加入2-(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)-4-甲基噻唑 (0.021 g, 0.104

mmol)、四氯化碳(2 mL)、NBS (0.0204 g, 0.115 mmol)和过氧化苯甲酰(0.002 g, 8.26 μ mol)。然后将反应混合物在85℃搅拌2.5小时。冷却后,将粗反应混合物溶解在二氯甲烷中,将存在的固体通过过滤除去。浓缩滤液,将粗剩余物通过制备型HPLC(方法 A)纯化,得到纯的标题化合物(0.010g, 34%)。LC(方法 A):1.784分钟。LCMS (APCI): $C_9H_{12}BrFNOS$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值279.98,实测值280.0。 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ ppm:1.96-2.09 (m, 2H), 2.26-2.46 (m, 2H), 3.77-3.96 (m, 4H), 4.62 (s, 2H), 7.60 (s, 1H)。

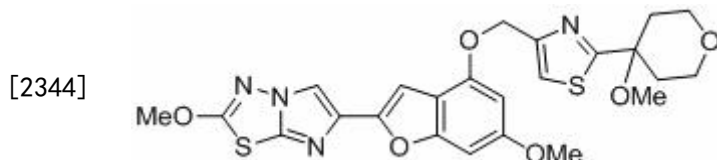
[2339] 实施例 119. 6-(4-((2-(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基)甲氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑



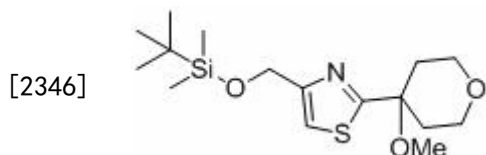
[2341] 在氮气氛下,向6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-醇(实施例 1H, 0.009 g, 0.028 mmol)和4-(溴甲基)-2-(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑(0.010 g, 0.036 mmol)在DMF (1 mL)的搅拌溶液中,加入碳酸钾(0.009 g, 0.065 mmol),将所得反应混合物在室温搅拌2小时。将粗反应混合物用二氯甲烷稀释,用水和盐水洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并浓缩。所得粗的剩余物通过制备型HPLC(方法 A)纯化,得到纯的标题化合物(0.010 g, 68%)。LC(方法 A):2.376分钟。LCMS (ESI): $C_{23}H_{22}FN_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值517.1016,实测值517.1054。 1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ ppm:2.01-2.15 (m, 2H), 2.17-2.39 (m, 2H), 3.63-3.77 (m, 2H), 3.78-3.90 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.20 (s, 3H), 5.32 (s, 2H), 6.62 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.37 (s, 1H)。

[2342] 实施例 120

[2343] 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((2-(4-甲氧基四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑



[2345] 120A. 4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-(4-甲氧基四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑

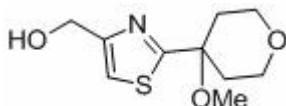


[2347] 在 N_2 下,向氢化钠(0.097 g, 2.428 mmol) [注意:将油中的60% NaH用己烷(x2)洗涤至无油,然后将无水THF 加入到反应烧瓶中]在无水THF (5 mL)的悬浮液中,加入4-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-醇(实施例 118A, 0.400 g, 1.214 mmol)在无水THF (3 mL)中的溶液,将混合物在室温搅拌,直到不再有气体放出(约30分钟)。向所得浅黄色混合物中,逐滴加入碘甲烷(0.091 mL, 1.457

mmol), 在室温继续搅拌16小时。然后小心地加入饱和 NH_4Cl 水溶液(5 mL)以将反应混合物停止反应,随后分配于EtOAc-水中。将有机相分离,干燥(Na_2SO_4)并蒸发,得到几乎无色的油。快速色谱法(Isco/ 0-50% EtOAc-己烷),得到4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-(4-甲氧基四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑(0.362 g, 87%),为无色油,将其原样用于下一步骤。LC(方法 A):2.442分钟。HRMS(ESI): $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{NO}_3\text{SSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 的计算值344.171;实测值344.173。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.42 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.58 (m, 4H), 2.99 (s, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 0.81 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。

[2348] 120B. (2-(4-甲氧基四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基)甲醇

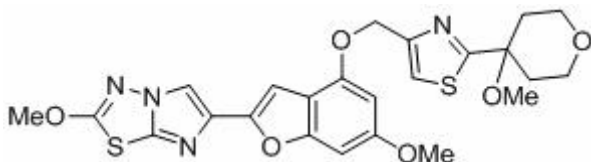
[2349]



[2350] 在 N_2 下,向4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-(4-甲氧基四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑(0.358 g, 1.042 mmol)在无水THF (10 mL)的溶液中,逐滴加入三乙胺三氢氟酸盐(0.848 mL, 5.21 mmol),在室温搅拌该混合物5小时。然后将混合物用DCM稀释,将溶液洗涤(饱和 NaHCO_3 水溶液)、干燥(Na_2SO_4)并蒸发,得到(2-(4-甲氧基四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基)甲醇(0.227 g, 95%),为几乎无色的胶状物,将其原样用于下一步骤。LC(方法 A):1.301分钟。HRMS(ESI): $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 的计算值230.085;实测值230.085。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.38 (t, $J=1.17$ Hz, 1H), 5.23 (t, $J=5.48$ Hz, 1H), 4.48 (dt, $J=1.17, 5.48$ Hz, 2H), 3.58 (m, 4H), 2.99 (s, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.87 (m, 2H)。

[2351] 实施例 120. 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((2-(4-甲氧基四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[2352]

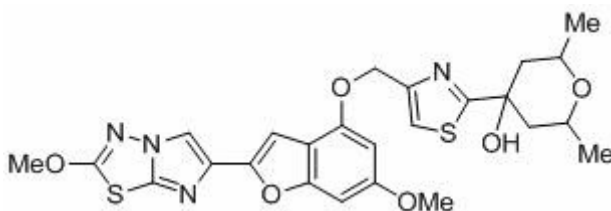


[2353] 向火焰干燥的烧瓶中,加入6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-醇(实施例 1H, 0.040 g, 0.126 mmol)和(2-(4-甲氧基四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基)甲醇(0.036 g, 0.158 mmol),然后将烧瓶用 N_2 冲洗,加入无水THF (2 mL)。向所得悬浮液中加入三正丁基膦(0.082 mL, 0.315 mmol),然后经30分钟逐滴加入(经由注射器泵)1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(0.080 g, 0.315 mmol)在无水THF (2 mL)中的溶液。将所得混合物在室温再搅拌1小时,然后用 EtOAc稀释,洗涤(饱和 NaHCO_3 水溶液、 H_2O 、盐水),干燥(Na_2SO_4)并蒸发,得到浅黄色胶状物。快速色谱法(Isco/0-50%乙醚-DCM),得到2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((2-(4-甲氧基四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑(0.045 g, 67.5%),为白色固体。LC(方法 A):2.348分钟。HRMS(ESI): $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 的计算值529.122;实测值529.124。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.33 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.59 (d, $J=1.57$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.17 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.64 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 2.09 (m, 2H), 1.95 (m, 2H)。

[2354] 实施例 121

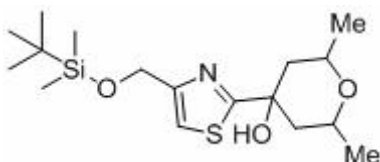
[2355] 4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-醇

[2356]



[2357] 121A. 4-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-2-基)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-醇

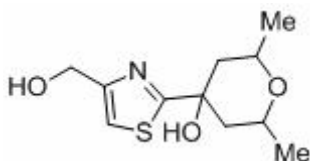
[2358]



[2359] 在-78℃和在N₂下,将2-溴-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑(实施例 37B, 5.00 g, 16.22 mmol)在无水THF (75 mL)中的溶液冷却,然后逐滴加入1.45 M正丁基锂(11.89 mL, 17.84 mmol)。将所得混合物搅拌15分钟,得到浅棕色溶液。向此混合物中,缓慢加入3,5-二甲基二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮(2.494 g, 19.46 mmol) [Aube, J.等人, *J. Org. Chem.*, 69:1716 (2004)]在无水THF (5 mL)中的溶液,在-78℃继续搅拌2小时,得到浅棕色溶液。然后通过加入饱和NH₄Cl 水溶液(10 mL),将反应停止,除去冷却浴,将混合物分配于EtOAc-水。将有机相分离,洗涤(水、盐水),干燥(Na₂SO₄)并蒸发,得到浅黄色油。快速色谱法(Isco/ 0-100% EtOAc-甲苯),得到无色油的不纯产物(2.11 g)。将该物质再层析(Isco/ 0-50% 乙醚-氯仿),得到4-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-2-基)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-醇(1.767 g, 30.5%),为粘稠油,将其静置后固化。该物质原样用于下一步骤。LC(方法 A):2.352分钟。HRMS(ESI):C₁₇H₃₂NO₃SSi [M+H]⁺ m/z的计算值358.187;实测值358.188。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆):δ 7.30 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.78 (ddq, J= 1.57, 6.26, 12.52 Hz, 2H), 1.98 (d, J= 12.52 Hz, 2H), 1.36 (t, J= 12.52 Hz, 2H), 1.00 (d, J= 6.26 Hz, 6H), 0.80 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。

[2360] 121B. 4-(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-醇

[2361]

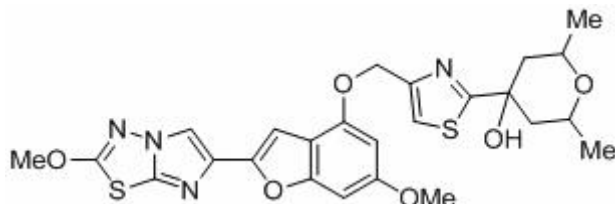


[2362] 在N₂下,向4-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-2-基)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-醇(1.742 g, 4.87 mmol)在无水THF (30 mL)的溶液中,逐滴加入三乙胺三氢氟酸盐(2.380 mL, 14.61 mmol),将混合物在室温搅拌14小时。然后将混合物用DCM稀释,将溶液洗涤(饱和NaHCO₃水溶液),干燥(Na₂SO₄)并蒸发,得到产物(0.800 g, 68%),为浅黄色固体。将水相用固体NaCl饱和并用EtOAc (x2)萃取,又得到(在分离,干燥,和蒸发合并的有机相后)0.329 g (28%)产物,为白色结晶固体。将固体合并,得到4-(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-醇(1.129 g, 95%),其为基本上纯的并原样

用于下一步骤。LC (方法 A) : 1.210 分钟。HRMS (ESI) : $C_{11}H_{18}NO_3S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值 244.100; 实测值 244.101。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 7.29 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.20 (t, J = 5.87 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 5.48 Hz, 2H), 3.78 (ddq, J = 1.96, 6.26, 11.35 Hz, 2H), 2.02 (d, J = 12.91 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 11.74 Hz, 2H), 1.04 (d, J = 6.26 Hz, 6H)。

[2363] 实施例 121. 4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-醇

[2364]

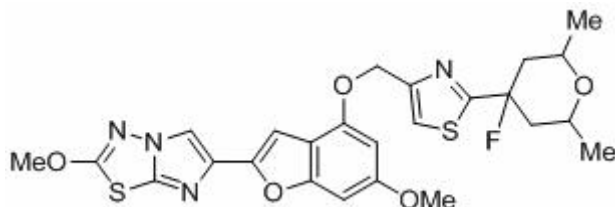


[2365] 向火焰干燥的烧瓶中,加入6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-醇 (实施例 1H, 0.600 g, 1.891 mmol) 和4-(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-醇 (0.552 g, 2.269 mmol),然后将烧瓶用 N_2 冲洗,加入无水THF (20 mL)。向所得悬浮液中加入三正丁基膦 (1.228 mL, 4.73 mmol),然后经30分钟逐滴加入 (经由注射器泵) 1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶 (1.205 g, 4.73 mmol) 在无水THF (8 mL) 中的溶液。将所得混合物在室温再搅拌1小时,然后将其用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液停止反应,并分配于DCM-水中。将有机萃取物分离,干燥(Na_2SO_4)并蒸发,得到浅黄色固体。快速色谱法 (Isco/ 0-100% EtOAc-DCM),得到固体,将其用MeCN研磨,得到 (在过滤,用极小体积的MeCN洗涤和真空干燥后) 4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-醇 (679 mg, 66%),为奶油色固体。LC (方法 A) : 2.202 分钟。HRMS (ESI) : $C_{25}H_{27}N_4O_6S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值 543.137; 实测值 543.140。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 8.30 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.59 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.00 (d, J = 11.76 Hz, 2H), 1.37 (t, J = 11.74 Hz, 2H), 0.99 (d, J = 6.26 Hz, 6H)。

[2366] 实施例 122

[2367] 6-(4-((2-(4-氟-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基)甲氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[2368]

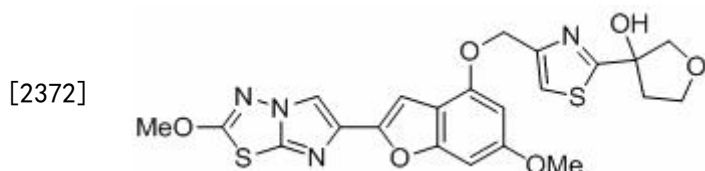


[2369] 在 N_2 下,向4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)-2,6-二甲基-四氢-2H-吡喃-4-醇 (0.023 g, 0.042 mmol) 在DCM (3 mL) 的冰冷悬浮液中,逐滴加入DAST (0.014 mL, 0.106 mmol),将所得混合物在0℃搅拌20分钟。加入另一份DAST (0.007 mL, 0.053 mmol),除去冷却浴,将

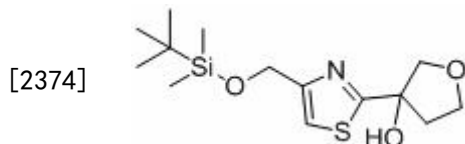
所得浅黄色溶液在室温搅拌16小时。然后在0℃将反应混合物再冷却,并通过逐滴加入饱和NaHCO₃水溶液(3 mL)停止反应。将混合物在0℃剧烈搅拌5分钟,然后除去冷却浴,并继续搅拌,直到不再观察到气体放出。随后将有机相分离,并直接加至硅胶前置柱。快速色谱法(Isco/ 0-100% EtOAc-己烷),得到 6-(4-((2-(4-氟-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基)甲氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑(0.020 g, 87%产率),为无色胶状物,将其从MeCN-水中冻干,得到白色固体。NMR显示,其为3:2的同分异构体混合物。LC(方法 A):2.470分钟。HRMS(ESI):C₂₅H₂₆FN₄O₅S₂ [M+H]⁺ *m/z*的计算值 545.133;实测值545.135。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆):δ 8.31 (s, 0.4H), 8.30 (s, 0.6H), 7.97 (s, 0.6H), 7.84 (s, 0.4H), 6.93 (s, 0.4H), 6.91 (s, 0.6H), 6.77 (m, 1H), 6.58 (d, *J*= 1.96 Hz, 0.6H), 6.56 (d, *J*= 1.57 Hz, 0.4H), 5.29 (s, 1.2H), 5.23 (s, 0.8H), 4.14 (s, 3H), 3.76 (m, 0.8H), 3.74 (s, 1.2H), 3.73 (s, 1.8H), 3.53 (m, 1.2H), 2.38 (dd, *J*= 1.96, 12.52 Hz, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.83-1.61 (m, 2H), 1.10 (d, *J*= 6.26 Hz, 2.4H), 1.08 (d, *J*= 6.26 Hz, 3.6H)。

[2370] 实施例 123

[2371] 3-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并-呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)四氢呋喃-3-醇

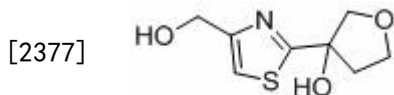


[2373] 123A. 3-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-2-基)四氢呋喃-3-醇



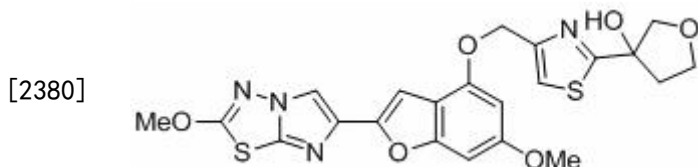
[2375] 在-78℃和N₂下,将2-溴-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑(实施例37B, 1.542 g, 5.000 mmol)在无水THF (20 mL)中的溶液冷却,然后逐滴加入1.45 M正丁基锂(3.79 mL, 5.50 mmol)。将所得混合物搅拌15分钟,得到浅黄色-棕色溶液。向此混合物中,缓慢加入二氢呋喃-3(2H)-酮(0.517 g, 6.00 mmol)在无水THF (2.5 mL)中的溶液,将混合物在-78℃搅拌1小时,得到浅棕色溶液。然后通过加入饱和NH₄Cl 水溶液(5 mL),将反应停止,除去冷却浴,将混合物分配于EtOAc-水。将有机相分离,洗涤(盐水),干燥(Na₂SO₄)并蒸发,得到浅黄色油。快速色谱法(Isco/ 0-50% EtOAc-己烷),得到油的3-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-2-基)四氢呋喃-3-醇(1.052 g, 66.7%),将其真空静置结晶。该物质原样用于下一步骤。LC(方法 A):2.226分钟。HRMS(ESI):C₁₄H₂₆NO₃SSi [M+H]⁺ *m/z*的计算值 316.140;实测值316.147。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆):δ 7.28 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.78 (q, *J*= 9.00 Hz, 2H), 2.36 (dt, *J*= 9.00, 12.52 Hz, 1H), 2.09 (dt, *J*= 5.09, 12.52 Hz, 1H), 0.82 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。

[2376] 123B. 3-(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)四氢呋喃-3-醇



[2378] 在 N_2 下,向3-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-2-基)四氢呋喃-3-醇 (1.022 g, 3.24 mmol) 在无水THF (20 mL) 的溶液中,逐滴加入三乙胺三氢氟酸盐 (1.319 mL, 8.10 mmol),将混合物在室温搅拌16小时。然后将混合物用DCM稀释,然后加入饱和 $NaHCO_3$ 水溶液(小心:激烈的气体放出)。将有机相分离,洗涤(饱和 $NaHCO_3$ 水溶液),干燥(Na_2SO_4)并蒸发,得到无色胶状物,将其真空静置固化。将水相用固体NaCl饱和,用DCM反萃取,又得到(如前所述干燥后)无色胶状物,亦将其静置固化。合并这些固体,得到3-(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)四氢呋喃-3-醇,为奶油色固体。该物质未经进一步纯化以原样用于下一步骤。LC(方法 A):0.734分钟。HRMS(ESI): $C_9H_{12}NO_3S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值202.054;实测值202.055。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7.18 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.12 (br s, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.85 (dd, $J=1.57, 9.00$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J=9.00$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J=9.00$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J=9.00$ Hz, 1H), 2.29 (dt, $J=9.00, 12.91$ Hz, 1H), 2.02 (dt, $J=5.09, 12.52$ Hz, 1H)。

[2379] 实施例 123. 3-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)四氢呋喃-3-醇

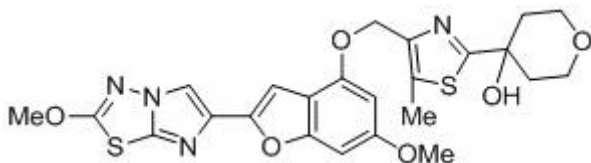


[2381] 向火焰干燥的烧瓶中,加入6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-醇(实施例 1H, 0.063 g, 0.200 mmol)和3-(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)四氢呋喃-3-醇 (0.040 g, 0.200 mmol),然后将烧瓶用 N_2 冲洗,加入无水THF (5 mL)。向所得悬浮液中加入三正丁基膦(0.123 mL, 0.500 mmol),然后经30分钟逐滴加入(经由注射器泵)1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(0.127 g, 0.500 mmol)在无水THF (2 mL) 中的溶液。将所得混合物在室温再搅拌1小时,然后用 EtOAc稀释,洗涤(饱和 $NaHCO_3$ 水溶液、 H_2O 、盐水),干燥(Na_2SO_4)并蒸发,得到浅黄色的半固体。快速色谱法(Isco/ 0-100% EtOAc-DCM),得到固体3-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)四氢呋喃-3-醇 (0.015 g, 14.98%)。LC(方法 A):2.161分钟。HRMS(ESI): $C_{22}H_{21}N_4O_6S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值501.090;实测值501.092。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.33 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.58 (d, $J=1.57$ Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.17 (s, 3H), 3.98 (d, $J=5.09$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J=5.48$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J=9.00$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J=9.00$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.43 (m, 1H), 2.16 (dt, $J=5.09, 12.52$ Hz, 2H)。

[2382] 实施例 124

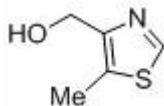
[2383] 4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-5-甲基噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-醇

[2384]



[2385] 124A. (5-甲基噻唑-4-基) 甲醇

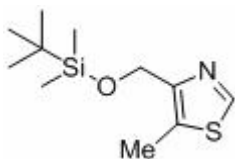
[2386]



[2387] 在 N_2 下,向5-甲基噻唑-4-甲酸乙酯 (2.57 g, 15.00 mmol) 在无水THF (50 mL) 的冰冷溶液中,一次全部地加入硼氢化锂 (0.654 g, 30.0 mmol),随后逐滴加入MeOH (1.214 mL, 30.0 mmol)。然后除去冷却浴,将混合物在室温搅拌16小时。然后将混合物在0℃重新冷却,在剧烈搅拌下缓慢加入饱和 NH_4Cl 水溶液 (20 mL),小心地停止反应。然后除去冷却浴,将混合物分配于EtOAc-水。分离有机相,然后将其用水和盐水洗涤。将合并的水相用固体NaCl饱和,用EtOAc (x4) 反萃取。将合并的有机相干燥 (Na_2SO_4) 并蒸发,得到黄色油,其通过快速色谱法 (Isco/ 0-100% EtOAc-DCM) 纯化,得到 (5-甲基噻唑-4-基) 甲醇 (1.144 g, 59.0%),为几乎无色的油,将其真空静置结晶,得到固体。该物质原样用于下一步骤。LC (方法 X): 0.620分钟。HRMS (ESI): C_5H_8NOS $[M+H]^+$ m/z 的计算值 130.032;实测值 130.032。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.75 (s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.40 (s, 3H)。

[2388] 124B. 4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-甲基噻唑

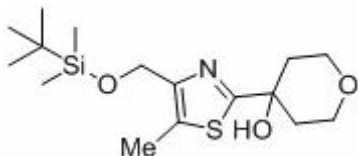
[2389]



[2390] 在 N_2 下,向 (5-甲基噻唑-4-基) 甲醇 (1.134 g, 8.78 mmol) 和咪唑 (1.793 g, 26.3 mmol) 在DMF (40 mL) 中的溶液中,加入叔丁基二甲基氯硅烷 (1.455 g, 9.66 mmol),将所得混合物在室温和 N_2 下搅拌16小时。然后减压浓缩溶液,让剩余的油分配于EtOAc-饱和 NH_4Cl 水溶液中。将有机相分离,洗涤(水、盐水),干燥 (Na_2SO_4) 并蒸发,得到浅黄色粘稠油。快速色谱法 (Isco/ 0-10% EtOAc-DCM),得到4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-甲基噻唑 (1.484 g, 69.4%),为无色油,将其原样用于下一步骤。LC (方法 A): 2.272分钟。HRMS (ESI): $C_{11}H_{22}NOSSi$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值244.119;实测值244.123。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.46 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 0.82 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。

[2391] 124C. 4-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-甲基噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-醇

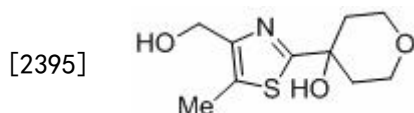
[2392]



[2393] 在-78℃和在 N_2 下,将4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-甲基噻唑

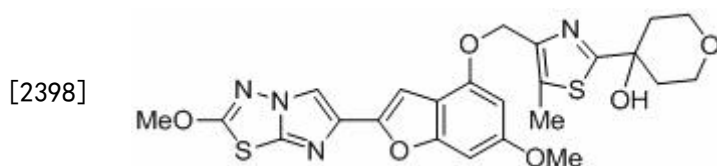
(1.480 g, 6.08 mmol) 在无水THF (45 mL) 中的溶液冷却, 然后逐滴加入正丁基锂 (1.45 M, 在己烷中, 5.03 mL, 7.30 mmol)。最初无色溶液在加入快结束时变成亮紫色, 将所得混合物在相同温度下搅拌15分钟。向此紫溶液中, 缓慢加入二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮 (0.674 mL, 7.30 mmol) 在无水THF (3 mL) 中的溶液, 并将溶液在-78℃保持1小时, 得到淡橙色溶液。然后通过加入饱和NH₄Cl 水溶液 (10 mL), 将反应停止, 然后除去冷却浴, 将混合物分配于EtOAc-水中。将有机相分离, 洗涤(盐水), 干燥(Na₂SO₄) 并蒸发, 得到浅黄色油。快速色谱法 (Isco/ 0-30% 丙酮-己烷), 得到4-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 甲基)-5-甲基噻唑-2-基) 四氢-2H-吡喃-4-醇 (1.865 g, 89%), 为无色油, 将其原样用于下一步骤。LC (方法 A): 2.297分钟。HRMS (ESI): C₁₆H₃₀NO₃SSi [M+H]⁺ m/z 的计算值344.172; 实测值344.176。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.92 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.66 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.57 (d, J= 12.91 Hz, 2H), 0.81 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。

[2394] 124D. 4-(4-(羟基甲基)-5-甲基噻唑-2-基) 四氢-2H-吡喃-4-醇



[2396] 在N₂下, 向4-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 甲基)-5-甲基噻唑-2-基) 四氢-2H-吡喃-4-醇 (1.861 g, 5.42 mmol) 在无水THF (15 mL) 的溶液中, 逐滴加入三乙胺三氢氟酸盐 (2.65 mL, 16.25 mmol), 将混合物在室温搅拌18小时。然后将混合物减压浓缩至约一半体积, 用DCM稀释浓缩液, 并将该溶液洗涤(饱和NaHCO₃水溶液), 干燥(Na₂SO₄) 并蒸发, 得到4-(4-(羟基甲基)-5-甲基噻唑-2-基) 四氢-2H-吡喃-4-醇 (1.114 g, 90%), 为白色固体。该物质基本上是纯的并原样用于下一步骤。LC (方法 A): 1.062分钟。HRMS (ESI): C₁₀H₁₆NO₃S [M+H]⁺ m/z 的计算值230.085; 实测值230.086。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5.90 (s, 1H), 4.93 (t, J= 5.87 Hz, 1H), 4.38 (d, J= 5.48 Hz, 2H), 3.67 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.02 (m, 2H), 1.58 (d, J= 11.74 Hz, 2H)。

[2397] 实施例 124. 4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基) 苯并呋喃-4-基) 氧基) 甲基)-5-甲基噻唑-2-基) 四氢-2H-吡喃-4-醇



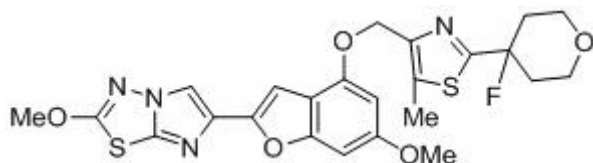
[2399] 向火焰干燥的烧瓶中, 加入6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基) 苯并呋喃-4-醇 (实施例 1H, 0.060 g, 0.189 mmol) 和4-(4-(羟基甲基)-5-甲基噻唑-2-基) 四氢-2H-吡喃-4-醇 (0.054 g, 0.236 mmol), 然后将烧瓶用N₂冲洗, 加入无水THF (3 mL)。向所得悬浮液中加入三正丁基膦 (0.123 mL, 0.473 mmol), 然后经30分钟逐滴加入(经由注射器泵) 1,1'-(偶氮二羰基) 二哌啶 (0.120 g, 0.473 mmol) 在无水THF (2 mL) 中的溶液。将所得混合物在室温再搅拌1小时, 然后将其用 EtOAc 稀释, 洗涤(饱和NaHCO₃水溶液、H₂O、盐水), 干燥(Na₂SO₄) 并蒸发, 得到浅黄色的半固体。快速色谱法 (Isco/ 0-100% EtOAc-DCM), 得到4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基) 苯并呋喃-4-基) 氧基) 甲基)-5-甲基噻唑-2-基) 四氢-2H-吡喃-4-醇。

6-基) 苯并呋喃-4-基) 氧基) 甲基) -5-甲基噻唑-2-基) 四氢-2*H*-吡喃-4-醇 (0.077 g, 77%), 为白色固体。LC (方法 A): 2.214分钟。HRMS (ESI): $C_{24}H_{25}N_4O_6S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值 529.122; 实测值 529.125。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.30 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.59 (d, J = 1.57 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.02 (m, 2H), 1.58 (d, J = 12.91 Hz, 2H)。

[2400] 实施例 125

[2401] 6-(4-((2-(4-氟四氢-2*H*-吡喃-4-基)-5-甲基噻唑-4-基) 甲氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]-噻二唑

[2402]

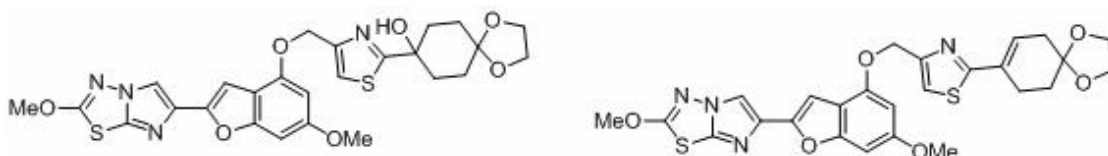


[2403] 在 N_2 下, 向 4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基) 苯并呋喃-4-基) 氧基) 甲基) -5-甲基噻唑-2-基) 四氢-2*H*-吡喃-4-醇 (0.025 g, 0.047 mmol) 于 DCM (3 mL) 的冰冷悬浮液中, 逐滴加入 DAST (0.016 mL, 0.118 mmol), 将所得混合物在 0℃ 搅拌 20 分钟。然后除去冷却浴, 所得浅黄色溶液在室温搅拌 1 小时。然后将反应混合物在 0℃ 重新冷却, 并通过逐滴加入饱和 $NaHCO_3$ 水溶液 (3 mL) 以停止反应。将混合物在 0℃ 剧烈搅拌 5 分钟, 然后除去冷却浴, 将混合物用 DCM 和另外的饱和 $NaHCO_3$ 水溶液稀释, 继续搅拌, 直到不再观察到气体放出。然后将有机相分离, 并直接加至硅胶前置柱。快速色谱法 (Isco/ 0-100% EtOAc-己烷), 得到 6-(4-((2-(4-氟四氢-2*H*-吡喃-4-基)-5-甲基噻唑-4-基) 甲氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑 (0.020 g, 80%), 为无色胶状物, 将其从 MeCN-水中冻干, 得到白色固体。LC (方法 A): 2.405 分钟。HRMS (ESI): $C_{24}H_{24}FN_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值 531.117; 实测值 531.118。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.30 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.58 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.74 (m, 2H), 3.62 (dt, J = 1.96, 10.96 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.23-2.10 (m, 2H), 1.99 (m, 2H)。

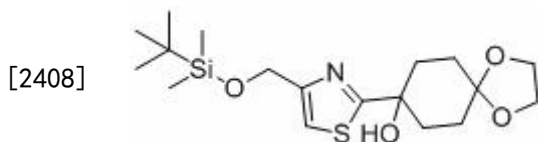
[2404] 实施例 126 和 127

[2405] 分别为 8-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基) 苯并呋喃-4-基) 氧基) 甲基) -噻唑-2-基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-醇, 和 6-(4-((2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-烯-8-基) 噻唑-4-基) 甲氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑。

[2406]

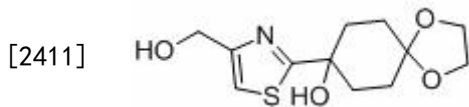


[2407] 126A. 8-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 甲基) 噻唑-2-基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-醇



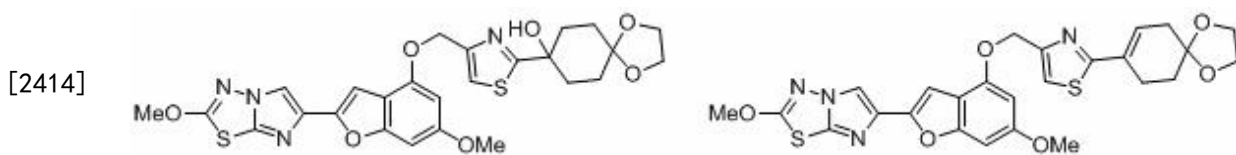
[2409] 在 -78°C 和 N_2 下,将2-溴-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑(实施例37B, 1.00 g, 3.24 mmol)在无水THF (15 mL)中的溶液冷却,然后逐滴加入正丁基锂(1.45 M, 在己烷中, 2.68 mL, 3.89 mmol)。将所得混合物搅拌30分钟,得到浅黄色-棕色溶液。向此混合物中,逐滴加入1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-酮(0.608 g, 3.89 mmol)在无水THF (4 mL)中的溶液,将混合物在 -78°C 保持2小时。然后通过加入饱和 NH_4Cl 水溶液(5 mL),将反应停止,然后除去冷却浴,让混合物分配于EtOAc-水。将有机相分离,洗涤(盐水),干燥(Na_2SO_4)并蒸发,得到浅黄色油,将其通过快速色谱法(Isco/ 0-100% EtOAc-己烷)纯化,得到8-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-甲基)噻唑-2-基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-醇(0.920 g, 73.6%),为无色胶状物,将其真空静置结晶。该物质原样用于下一步骤。LC(方法 A):2.287分钟。HRMS(ESI): $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{NO}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 的计算值386.182;实测值386.182。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.20 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.81 (s, 4H), 2.03 (dt, $J=3.91, 12.91$ Hz, 2H), 1.78 (dt, $J=4.30, 13.30$ Hz, 2H), 1.68 (d, $J=12.91$ Hz, 2H), 1.53 (d, $J=12.52$ Hz, 2H), 0.82 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。

[2410] 126B. 8-(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-醇



[2412] 在 N_2 下,向8-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-2-基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-醇(0.916 g, 2.376 mmol)在无水THF (10 mL)中的溶液中,逐滴加入三乙胺三氢氟酸盐(1.160 mL, 7.13 mmol),将混合物在室温搅拌18小时。然后将混合物分配于EtOAc-饱和 NaHCO_3 水溶液中,将有机相洗涤(盐水),干燥(Na_2SO_4)并蒸发,得到8-(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-醇(0.579 g, 90%),为无色胶状物,将其真空静置结晶。该物质基本上是纯的并原样用于下一步骤。LC(方法 A):1.148分钟。HRMS(ESI): $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 的计算值272.096;实测值272.095。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.20 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.20 (t, $J=5.48$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J=5.09$ Hz, 2H), 3.84 (s, 4H), 2.07 (dt, $J=3.91, 12.91$ Hz, 2H), 1.81 (dt, $J=4.30, 13.30$ Hz, 2H), 1.70 (d, $J=12.91$ Hz, 2H), 1.55 (d, $J=12.52$ Hz, 2H)。

[2413] 实施例126和127. 8-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-噻唑-2-基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-醇和 6-(4-((2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)噻唑-4-基)甲氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

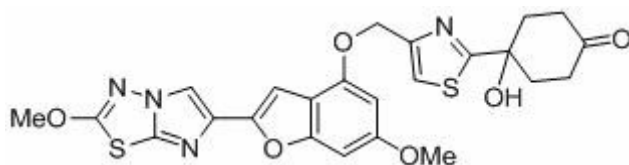


[2415] 向火焰干燥的烧瓶中,加入6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-醇(实施例 1H, 0.600 g, 1.891 mmol)和8-(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-醇(0.539 g, 1.985 mmol),然后将烧瓶用N₂冲洗,加入无水THF(15 mL)。向所得悬浮液中加入三正丁基膦(1.228 mL, 4.73 mmol),然后约经30分钟加入(经由注射器泵)1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(1.205 g, 4.73 mmol)在无水THF(10 mL)中的溶液。将所得混合物在室温再搅拌1小时,然后将其用EtOAc稀释,洗涤(饱和NaHCO₃水溶液、H₂O、盐水),干燥(Na₂SO₄)并蒸发,得到浅琥珀色的半固体。快速色谱法(Isco/ 0-100% EtOAc-DCM),得到两个主要产物。级分1经鉴定为6-(4-((2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)噻唑-4-基)甲氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑(0.127 g, 12.15%),并分离为白色泡沫状物。该物质从MeCN-水中冻干,得到奶油色固体。LC(方法 A):2.362分钟。HRMS(ESI):C₂₆H₂₅N₄O₆S₂ [M+H]⁺ *m/z*的计算值553.121;实测值553.122。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆):δ 8.34(s, 1H), 7.67(s, 1H), 6.97(s, 1H), 6.80(s, 1H), 6.57(s, 1H), 6.50(br s, 1H), 5.24(s, 2H), 4.17(s, 3H), 3.89(s, 4H), 3.77(s, 3H), 2.63(br s, 2H), 2.38(br s, 2H), 1.79(t, *J*= 6.26 Hz, 2H)。级分2经鉴定为8-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-醇(0.254 g, 23.54%),并分离为灰白色泡沫状物。该物质从MeCN-水中冻干,得到奶油色固体。LC(方法 A):2.193分钟。HRMS(ESI):C₂₆H₂₇N₄O₇S₂ [M+H]⁺ *m/z*的计算值571.132;实测值571.132。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆):δ 8.29(s, 1H), 7.58(s, 1H), 6.89(s, 1H), 6.75(s, 1H), 6.53(s, 1H), 5.92(s, 1H), 5.16(s, 2H), 4.12(s, 3H), 3.80(s, 4H), 3.73(s, 3H), 2.06(dt, *J*= 3.13, 12.91 Hz, 2H), 1.78(dt, *J*= 3.52, 13.30 Hz, 2H), 1.70(d, *J*= 13.30 Hz, 2H), 1.53(d, *J*= 12.52 Hz, 2H)。

[2416] 实施例 128

[2417] 4-羟基-4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)环己-酮

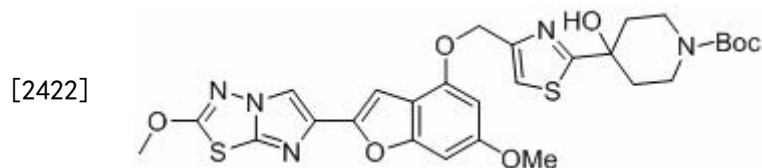
[2418]



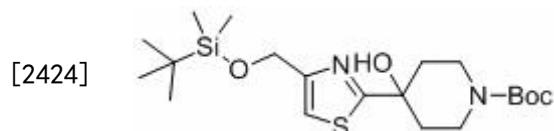
[2419] 向8-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-醇(0.013 g, 0.023 mmol)在DCM(1 mL)中的混合物中加入TFA(0.2 mL),在密封烧瓶中将所得溶液在室温搅拌18小时。然后蒸发挥发物,得到不纯的固体产物。快速色谱法(Isco/ 0-100% EtOAc-DCM),得到4-羟基-4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)-甲基)噻唑-2-基)环己酮(0.009 g, 75%),为白色固体。LC(方法 A):2.208分钟。HRMS(ESI):C₂₄H₂₃N₄O₆S₂ [M+H]⁺ *m/z*的计算值527.105;实测值527.106。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆):δ 8.30(s, 1H), 7.66(s, 1H), 6.91(s, 1H), 6.76(s, 1H), 6.54(d, *J*= 1.57 Hz, 1H), 6.39(s, 1H), 5.19(s, 2H), 4.14(s, 3H), 3.73(s, 3H), 2.60(m, 2H), 2.25(dt, *J*= 4.70, 14.09 Hz, 2H), 2.18(m, 2H), 2.06(m, 2H)。

[2420] 实施例 129

[2421] 4-羟基-4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

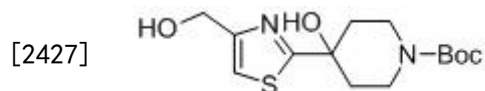


[2423] 129A. 4-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-2-基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯



[2425] 在-78℃和N₂下,将4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑 (0.738 g, 3.22 mmol) 在无水THF (8 mL) 中的溶液冷却,然后逐滴加入正丁基锂(1.45 M, 在己烷中, 2.440 mL, 3.54 mmol)。将所得混合物搅拌35分钟,得到浅棕色溶液。向此混合物中,缓慢加入4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.769 g, 3.86 mmol) 在无水THF (2 mL) 中的溶液,将混合物在-78℃搅拌2小时,得到浅棕色溶液。然后通过加入饱和NH₄Cl水溶液 (5 mL),将反应停止,除去冷却浴,将混合物分配于EtOAc-水。将有机相分离,用盐水洗涤,干燥(MgSO₄)并蒸发,得到黄色油。该油通过快速色谱法纯化,用己烷-EtOAc为洗脱剂,得到4-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-2-基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.850 g, 61.6%),为澄清无色胶状物。LC(方法 A):2.427分钟。LCMS (APCI):C₂₀H₃₇N₂O₄SSi [M+H]⁺ m/z的计算值429.22,实测值429.20。

[2426] 129B. 4-羟基-4-(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[2428] 向4-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-2-基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.850 g, 1.983 mmol) 在THF (11 mL) 中的搅拌溶液中加入三乙胺三氢氟酸盐 (1.60 mL, 9.83 mmol),将反应混合物在室温搅拌4小时。然后将所得混合物分配于EtOAc-饱和NaHCO₃水溶液,将有机相分离,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩至干。将剩余物通过快速色谱法纯化,用DCM-EtOAc为洗脱液,得到4-羟基-4-(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.476 g, 77%),为澄清无色油。LC(方法 A):1.670分钟。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm:7.27 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.23 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.12 (br s, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.68 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H)。

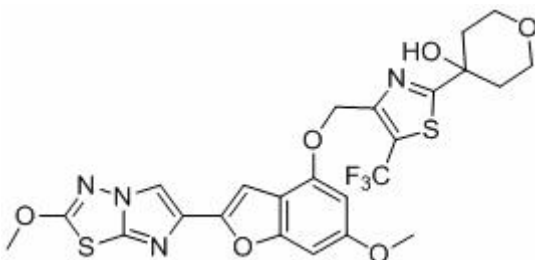
[2429] 实施例 129. 4-羟基-4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

6.63 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.30 (br s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.36 (br s, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.48 (m, 2H), 3.24 (br s, 1H), 2.03 (br s, 2H), 1.79 (m, 2H)。

[2436] 实施例 131

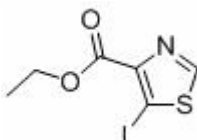
[2437] 4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)-氧基)甲基)-5-(三氟甲基)噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-醇

[2438]



[2439] 131A. 5-碘代噻唑-4-甲酸乙酯

[2440]

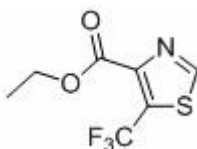


[2441] 向2-氨基噻唑-4-甲酸乙酯 (2.92 g, 16.96 mmol) 在二氯甲烷 (100 mL) 中的溶液中加入NIS (5.00 g, 22.22 mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌24小时,然后将其用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩,得到2-氨基-5-碘代噻唑-4-甲酸乙酯 (4.75 g, 90%),其原样用于下一步骤。LC (方法 A): 1.549分钟。LCMS (APCI): $\text{C}_6\text{H}_8\text{IN}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 的计算值 298.94,实测值299.0。

[2442] 在氮气下,将2-氨基-5-碘代噻唑-4-甲酸乙酯 (4.75 g, 15.93 mmol) 在DMF (70 mL) 中的溶液在冰浴中冷却,然后加入亚硝酸叔丁酯 (2.74 mL, 23.04 mmol),该混合物在室温搅拌2小时。将反应混合物倾入盐水中,用乙酸乙酯萃取混合物3次。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩。将所得粗剩余物通过柱色谱法 (Isco, 8g柱体) 纯化,用乙酸乙酯在己烷中的梯度 (从0至50%) 洗脱,得到纯的标题化合物 (0.825 g, 18%)。LC (方法 A): 1.601分钟。LCMS (APCI): $\text{C}_6\text{H}_7\text{INO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 的计算值283.92,实测值283.9。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 1.45 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 4.46 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 8.95 (s, 1H)。

[2443] 131B. 5-(三氟甲基)噻唑-4-甲酸乙酯

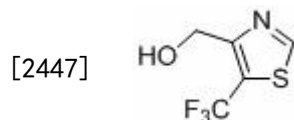
[2444]



[2445] 向装有5-碘代噻唑-4-甲酸乙酯 (0.825 g, 2.91 mmol) 和无水DMF (20 mL) 的可密封管中,加入2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯 (0.742 mL, 5.83 mmol),随后加入碘化铜(I) (1.110 g, 5.83 mmol)。密封反应容器,将反应混合物在85°C (浴温) 搅拌过夜。将冷却的反应混合物溶于乙醚中,并通过CELITE®垫过滤。然后将滤液用水和盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩。将所得粗剩余物通过柱色谱法 (Isco, 24 g柱体) 纯化,用EtOAc 在己烷

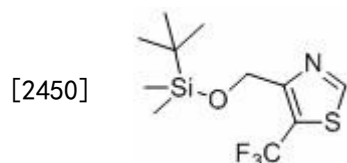
中的梯度(从0至50%)洗脱,得到所需化合物,为黄色固体(0.438 g, 67%)。LC(方法 A): 1.750分钟。LCMS (APCI): $C_7H_7F_3NO_2S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值226.01,实测值226.0。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 1.43 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 4.48 (q, $J=7.4$ Hz, 2H), 8.90 (s, 1H)。

[2446] 131C. (5-(三氟甲基)噻唑-4-基)甲醇



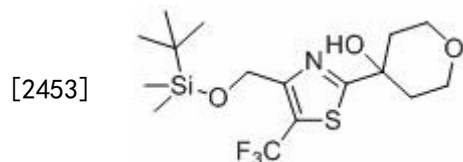
[2448] 在氮气下,向5-(三氟甲基)噻唑-4-甲酸乙酯(0.425 g, 1.887 mmol)在无水THF(50 mL)中的冰冷溶液中,一次全部地加入硼氢化锂(0.082 g, 3.77 mmol),然后逐滴加入甲醇(0.153 mL, 3.77 mmol)。然后除去冷却浴,该混合物在室温搅拌1小时。将混合物在0℃再冷却,在剧烈搅拌下缓慢加入饱和 NH_4Cl 水溶液(10 mL),小心地停止反应。然后除去冷却浴,让混合物分配于乙酸乙酯-水。将有机相分离,用盐水洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并浓缩。将所得粗剩余物通过柱色谱法(Isco, 12 g柱体)纯化,用EtOAc在己烷中的梯度(从0至100%)洗脱,得到所需产物,为浅黄色油(0.200 g, 58%)。LC保留时间(方法 A): 1.248分钟。LCMS (APCI): $C_5H_5F_3NOS$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值184.00,实测值184.0。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 4.90 (s, 2H), 8.96 (s, 1H)。

[2449] 131D. 4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-(三氟甲基)噻唑



[2451] 在室温向(5-(三氟甲基)噻唑-4-基)甲醇(0.200 g, 1.092 mmol)在二氯甲烷(10 mL)中的溶液中,加入咪唑(0.112 g, 1.638 mmol),随后加入叔丁基二甲基氯硅烷(0.206 g, 1.365 mmol)。所得反应混合物在室温搅拌1小时,然后用MeOH将反应停止,并减压浓缩。将粗剩余物通过柱色谱法(Isco, 12 g柱体)纯化,用乙酸乙酯在己烷中的梯度(从0至50%)洗脱,得到所需产物,为无色油(0.145 g, 45%)。LC(方法 A): 2.409分钟。LCMS (APCI): $C_{11}H_{19}F_3NOSSi$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值298.09,实测值298.2。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 0.11 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 4.92 (s, 2H), 8.84 (s, 1H)。

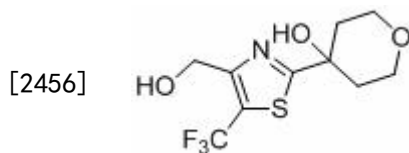
[2452] 131E. 4-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-(三氟甲基)噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-醇



[2454] 在-78℃和在氮气下,将4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-(三氟甲基)噻唑(0.145 g, 0.488 mmol)在无水THF(5 mL)中的溶液冷却,然后逐滴加入正丁基锂(1.5 M, 在己烷中, 0.390 mL, 0.585 mmol)。将所得溶液在-78℃搅拌15分钟,然后缓慢加入二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮(0.054 mL, 0.585 mmol)在无水THF(1 mL)中的溶液。将所

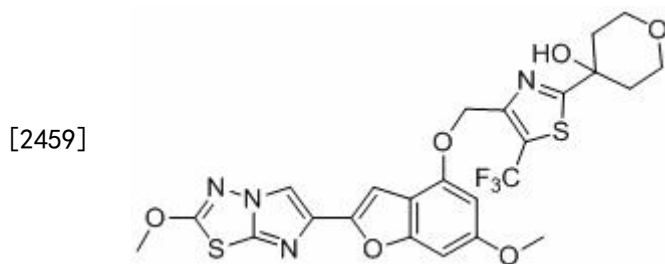
得反应混合物在-78℃搅拌1小时,然后通过加入饱和NH₄Cl水溶液 (1.5 mL),将其停止反应。然后除去冷却浴,用乙酸乙酯稀释混合物。将有机相分离,洗涤(盐水),干燥(MgSO₄),过滤并蒸发,得到浅黄色油。将所得粗剩余物通过柱色谱法(Isco, 12 g柱体)纯化,用EtOAc在己烷中的梯度(从0至50%)洗脱,得到所需的化合物,为浅黄色油(0.185 g, 95%)。LC(方法 A):2.415分钟。LCMS (APCI):C₁₆H₂₇F₃NO₃SSi [M+H]⁺ *m/z*的计算值398.14,实测值398.2。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm:0.10 (s, 6H), 0.91 (s, 9H), 1.61 (br s, 1H), 1.75-1.82 (m, 2H), 2.25-2.36 (m, 2H), 3.83-3.97 (m, 4H), 4.84 (d, *J*= 0.8 Hz, 2H)。

[2455] 131F. 4-(4-(羟基甲基)-5-(三氟甲基)噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-醇



[2457] 在室温向 4-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5-(三氟甲基)噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-醇 (0.185 g, 0.465 mmol) 在THF (3mL) 中的溶液中,加入TBAF (75% 水溶液, 0.252 mL, 0.698 mmol)。搅拌30分钟后,加入另一当量的TBAF (75% 水溶液, 0.168 mL, 0.465 mmol),将该混合物再搅拌1小时。将所得混合物用盐水停止反应,然后加入二氯甲烷。将分离出的有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将所得粗剩余物通过柱色谱法(Isco, 12 g柱体)纯化,用乙酸乙酯在己烷中的梯度(从0至100%)洗脱,得到所需化合物,为无色油(0.101 g, 77%)。LC(方法 A):1.504分钟。LCMS (APCI):C₁₀H₁₃F₃NO₃S [M+H]⁺ *m/z*的计算值284.06,实测值284.0。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm:1.65 (br s, 1H), 1.79 (dd, *J*= 2.0, 14.0 Hz, 2H), 2.28-2.38 (m, 2H), 2.71 (br s, 1H), 3.82-3.97 (m, 4H), 4.81 (d, *J*= 1.2 Hz, 2H)。

[2458] 实施例 131. 4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-5-(三氟甲基)噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-醇



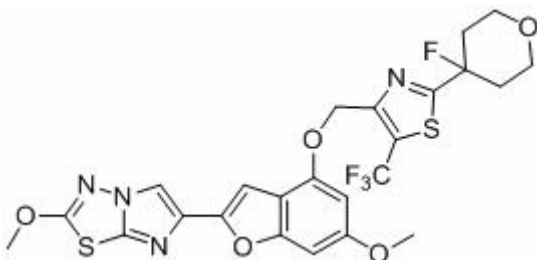
[2460] 在氮气下,向6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-醇 (实施例 1H, 0.090 g, 0.284 mmol) 和4-(4-(羟基甲基)-5-(三氟甲基)噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-醇 (0.100 g, 0.355 mmol) 的混合物中,加入无水THF (5 mL)。向所得悬浮液中,加入三正丁基膦(0.184 mL, 0.709 mmol),随后逐滴加入1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(0.181 g, 0.709 mmol) 在无水THF (2.5 mL) 中的溶液。将所得反应混合物在室温搅拌45分钟,然后将其用乙酸乙酯稀释,并用饱和NaHCO₃水溶液洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将所得粗剩余物通过柱色谱法(Isco, 24 g柱体)纯化,用EtOAc/DCM的梯度(从0至50%)洗脱,得到标题化合物,为白色固体(0.108 g, 65%)。LC(方法 A):2.689分钟。HRMS (ESI):C₂₄H₂₂F₃N₄O₆S₂ [M+H]⁺ *m/z*的计算值583.0933,实测值523.0967。¹H NMR (DMSO-d₆,

400 MHz) δ ppm: 1.70 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 2.06-2.17 (m, 2H), 3.62-3.83 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 4.20 (s, 3H), 5.37 (s, 2H), 6.63 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.86 (s, 2H), 8.38 (s, 1H)。

[2461] 实施例 132

[2462] 6-(4-((2-(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)-5-(三氟甲基)噻唑-4-基)甲氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[2463]

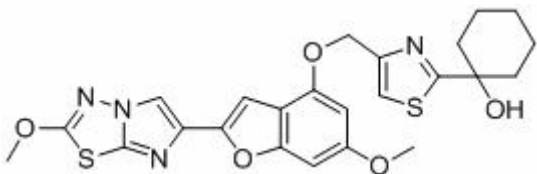


[2464] 在氮气下,向4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-5-(三氟甲基)噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-醇 (0.052 g, 0.089 mmol)在二氯甲烷(10 mL)的冰冷悬浮液中,逐滴加入DAST (0.029 mL, 0.223 mmol)。将所得混合物在0℃搅拌20分钟,然后除去冷却浴,将所得浅黄色溶液在室温搅拌1小时。将反应混合物再冷却至0℃,通过逐滴加入饱和NaHCO₃水溶液 (5 mL)以停止反应,并剧烈搅拌15分钟以确保完全停止反应。将所得混合物用二氯甲烷和饱和碳酸氢钠水溶液稀释,然后将有机层分离,经硫酸镁干燥并减压浓缩。将所得粗剩余物通过柱色谱法(Isco, 24 g柱体)纯化,用EtOAc/DCM的梯度(从0至50%)洗脱,得到标题化合物,为白色固体(0.045 g, 86%)。LC(方法 A):2.492分钟。LCMS(ESI):C₂₄H₂₁F₄N₄O₅S₂ [M+H]⁺ m/z 的计算值585.0890,实测值585.0904。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm:2.03-2.39 (m, 4H), 3.69 (td, J = 2.0, 11.7 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.85-3.92 (m, 2H), 4.20 (s, 3H), 5.43 (s, 2H), 6.65 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.87 (s, 2H), 8.38 (s, 1H)。

[2465] 实施例 133

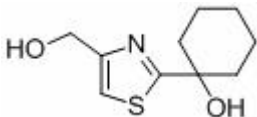
[2466] 1-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)环己醇

[2467]



[2468] 133A:1-(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)环己醇

[2469]



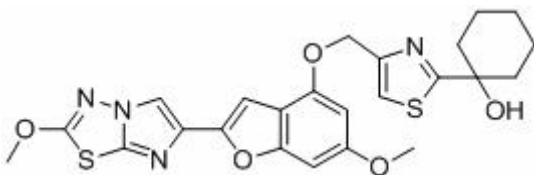
[2470] 一般方法:在-78℃和在氮气下,将2-溴-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-噻唑(实施例 37B, 0.195 g, 0.632 mmol)在无水THF (5 mL)中的溶液冷却,然后逐滴加入正丁基锂(1.5 M, 在己烷中, 0.506 mL, 0.759 mmol)。将所得混合物搅拌15分钟,然后加入环己酮 (0.075 mg, 0.759 mmol)在无水THF (1 mL)的溶液,并在-78℃继续搅拌

1小时。然后通过加入饱和 NH_4Cl 水溶液 (1.5 mL), 将反应停止, 然后除去冷却浴, 用乙酸乙酯稀释混合物。将有机相分离, 洗涤 (盐水), 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发, 得到浅黄色油。将所得粗1-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)-氧基)甲基)噻唑-2-基)环己醇 (0.185 g, 89%) 原样用于下一步骤。LC (方法 A): 2.391分钟。LCMS (APCI): $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{NO}_2\text{SSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 的计算值328.18, 实测值328.2。

[2471] 在室温, 向粗的1-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-2-基)环己醇 (0.185 g, 0.480 mmol) 在THF (3mL) 的溶液中, 加入TBAF (75% 水溶液, 0.260 mL, 0.720 mmol)。30分钟后, 加入另一当量的TBAF (75% 水溶液, 0.173 mL, 0.480 mmol), 将所得混合物再搅拌1小时。然后将反应混合物用盐水停止反应, 加入DCM。将分离出的有机层用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。将所得粗剩余物通过柱色谱法 (Isco, 12 g柱体) 纯化, 用乙酸乙酯在己烷中的梯度 (从0至100%) 洗脱, 得到所需化合物, 为无色油 (0.076g, 74%)。LC (方法 A): 1.319分钟。LCMS (APCI): $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 的计算值214.09, 实测值214.2。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ ppm: 1.18-1.32 (m, 1H), 1.48-1.75 (m, 7H), 1.84 (td, $J=3.9, 12.9$ Hz, 2H), 4.50 (dd, $J=0.8, 5.9$ Hz, 2H), 5.22 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 7.21 (s, 1H)。

[2472] 实施例 133. 1-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)环己醇

[2473]

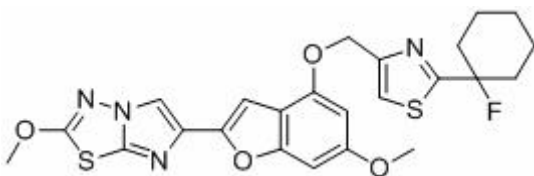


[2474] 在室温和氮气下, 向6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-醇 (实施例 1H, 0.090 g, 0.284 mmol) 和1-(4-(羟基甲基)-噻唑-2-基)环己醇 (0.076 g, 0.355 mmol) 的混合物中加入无水THF (5 mL)。向所得悬浮液中加入三正丁基膦 (0.184 mL, 0.709 mmol), 然后逐滴加入1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶 (0.181 g, 0.709 mmol) 在无水THF (2.5 mL) 中的溶液, 并将所得混合物在室温搅拌45分钟。然后将反应混合物用乙酸乙酯稀释。用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。将所得粗剩余物通过柱色谱法 (Isco, 24 g柱体) 纯化, 用乙酸乙酯在二氯甲烷中的梯度 (从0至50%) 洗脱, 得到标题化合物, 为白色固体 (0.104 g, 72%)。LC (方法 A): 2.339分钟。LCMS (ESI): $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 的计算值 513.1266, 实测值513.1256。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ ppm: 1.20-1.36 (m, 1H), 1.48-1.79 (m, 7H), 1.88 (td, $J=3.5, 12.5$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.20 (s, 3H), 5.24 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 6.61 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.82-6.84 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.37 (s, 1H)。

[2475] 实施例 134

[2476] 6-(4-((2-(1-氟环己基)噻唑-4-基)甲氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[2477]

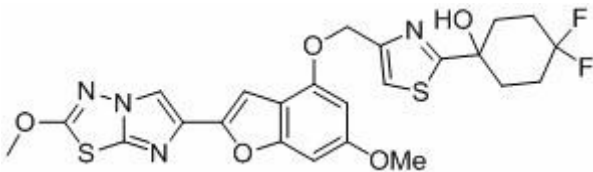


[2478] 在氮气下,向1-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)环己醇 (0.050 g, 0.098 mmol) 在二氯甲烷 (10 mL) 中的冰冷悬浮液中,逐滴加入DAST (0.032 mL, 0.244 mmol)。将所得混合物在0℃搅拌15分钟,然后除去冷却浴,将所得浅黄色溶液在室温搅拌1小时。将反应混合物在0℃再冷却,通过逐滴加入饱和NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) 以停止反应,并剧烈搅拌15分钟以确保完全停止反应。将混合物进一步用二氯甲烷和饱和碳酸氢钠水溶液稀释,将有机层分离,经硫酸镁干燥并减压浓缩。将所得粗剩余物通过柱色谱法 (Isco, 24 g柱体) 纯化,用乙酸乙酯在二氯甲烷中的梯度 (从0至50%) 洗脱,得到标题化合物,为白色固体 (0.037 g, 74%)。LC (方法 A): 2.524分钟。LCMS (ESI): C₂₄H₂₄FN₄O₄S₂ [M+H]⁺ m/z 的计算值515.1223,实测值515.1203。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 1.30-1.46 (m, 1H), 1.56-1.73 (m, 5H), 1.95-2.13 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 4.20 (s, 3H), 5.30 (s, 2H), 6.62 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 6.83-6.85 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.37 (s, 1H)。

[2479] 实施例 135

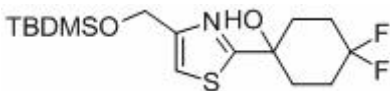
[2480] 4,4-二氟-1-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)环己醇

[2481]



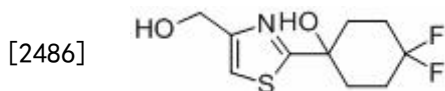
[2482] 135A. 1-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-2-基)-4,4-二氟环己醇

[2483]



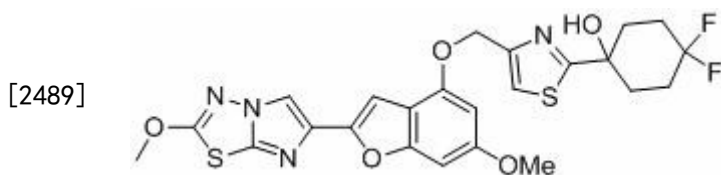
[2484] 在-78℃和在N₂下,将2-溴-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑 (实施例 37B, 0.500 g, 1.622 mmol) 在无水的THF (8 mL) 中的溶液冷却,然后逐滴加入正丁基锂 (1.45 M, 在己烷中, 0.714 mL, 1.784 mmol)。将所得混合物搅拌35分钟,得到浅棕色溶液。向此混合物中,缓慢加入4,4-二氟环己酮 (0.218 g, 1.622 mmol) 在无水的THF (2 mL) 中的溶液,并将混合物在-78℃搅拌2小时,得到浅棕色溶液。然后通过加入饱和NH₄Cl水溶液 (5 mL),将反应停止,除去冷却浴,将混合物分配于EtOAc-水中。将有机相分离,用盐水洗涤,干燥(MgSO₄)并蒸发,得到浅黄色油。该油通过快速色谱法纯化,用DCM-EtOAc为洗脱液,得到1-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-2-基)-4,4-二氟环己醇 (0.289 g, 49.0%),为米色固体。LC (方法 A): 2.354分钟。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 7.32 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 2.21-1.99 (m, 6H), 1.86 (m, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.06 (s, 6H)。

[2485] 135B. 4,4-二氟-1-(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)环己醇



[2487] 在 N_2 下,向1-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-2-基)-4,4-二氟环己醇 (0.289 g, 0.795 mmol) 在无 H_2O THF (10 mL) 的溶液中,逐滴加入三乙胺三氢氟酸盐 (0.647 mL, 3.97 mmol),将混合物在室温搅拌16小时。然后将混合物用EtOAc稀释,将溶液洗涤(饱和 $NaHCO_3$ 水溶液),干燥($MgSO_4$)并蒸发,得到4,4-二氟-1-(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)环己醇 (0.164 g, 83%),为白色固体。该物质未经进一步纯化以原样用于下一步骤。LC (方法 A):1.332分钟。 1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ ppm:7.28 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.25 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.21 - 1.99 (m, 6H), 1.88 (m, 2H)。

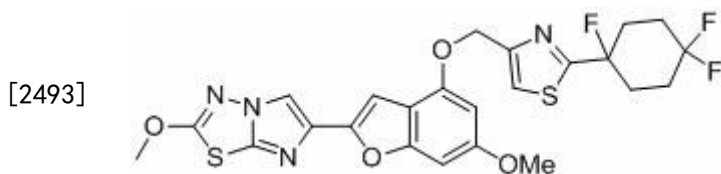
[2488] 实施例 135. 4,4-二氟-1-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)环己醇



[2490] 向6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-醇 (实施例 1H, 0.186 g, 0.586 mmol) 和4,4-二氟-1-(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)环己醇 (0.146 g, 0.586 mmol) 在无 H_2O THF (8 mL) 中的悬浮液中,加入三正丁基膦 (0.380 mL, 1.464 mmol),随后经30分钟通过注射器泵逐滴加入ADDP (0.369 g, 1.464 mmol) 在THF (2 mL) 中的溶液。再搅拌30分钟后,将反应混合物在EtOAc和饱和 $NaHCO_3$ 水溶液之间分配。将有机相分离,用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并浓缩至干。该剩余物通过快速色谱法纯化,用DCM-EtOAc为洗脱剂,得到带有黄色调的米色固体。该固体进一步用乙腈研磨,将所得固体过滤,用二乙醚清洗并真空干燥,得到标题化合物 (0.250 g, 78%),为米色固体。LC (方法 A):2.322分钟。HRMS (ESI): $C_{24}H_{23}F_2N_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值549.1078,实测值549.1101。 1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ ppm:8.37 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.62 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.29 (br s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.20-2.01 (m, 6H), 1.91 (m, 2H)。

[2491] 实施例 136

[2492] 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((2-(1,4,4-三氟环己基)噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑



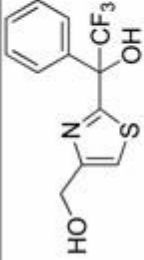
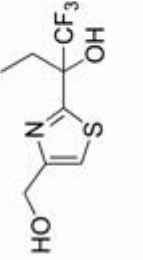
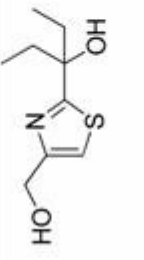
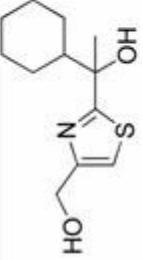
[2494] 在 N_2 下,向4,4-二氟-1-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)环己醇 (0.050 g, 0.091 mmol) 在二氯甲烷 (4 mL) 中的冰冷混合物中,逐滴加入DAST (0.036 mL, 0.273 mmol)。将反应混合物在0℃搅拌1小时,然后用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液停止反应。将所得混合物用EtOAc萃取,然后将

有机相用盐水洗涤,干燥(MgSO_4),过滤并浓缩至干。该剩余物通过快速色谱法纯化,使用0到100%EtA0c/DCM的梯度,得到标题化合物(0.007 g, 0.013 mmol, 13.95%),为白色固体。LC(方法 A):2.322分钟。HRMS(ESI): $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 的计算值551.1035,实测值551.1055。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ ppm:8.37 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.84 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.34-2.07 (m, 8H)。

[2495] 醇的制备

[2496] 以下其它的醇根据实施例133A中所述的一般操作方法制得。

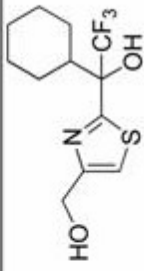
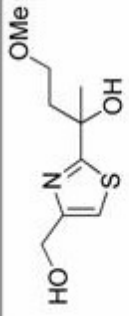
[2497]

结构	式	计算值 [M+H] ⁺ m/z	LCMS 实测值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (min) / 方法	NMR
	$C_{12}H_{10}F_3NO_2S$	290.046	290.047	1.661 / A	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm: 4.59 (dd, J= 0.8, 5.5 Hz, 2H), 5.37 (t, J= 5.9 Hz, 1H), 7.37-7.45 (m, 3H), 7.51-7.52 (m, 1H), 7.70-7.74 (m, 2H), 8.28 (s, 1H)。
	$C_8H_{10}F_3NO_2S$	242.046	242.047	1.254 / A	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm: 0.74 (t, J= 7.4 Hz, 3H), 1.95-2.08 (m, 1H), 2.18-2.31 (m, 1H), 4.55 (d, J= 5.5 Hz, 2H), 5.32 (t, J= 5.9 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.46 (s, 1H)。
	$C_9H_{15}NO_2S$	202.09	202.2	1.165 / A	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm: 0.73 (t, J= 7.4 Hz, 6H), 1.67-1.90 (m, 4H), 4.51 (dd, J= 0.8, 5.5 Hz, 2H), 5.21 (t, J= 5.9 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 7.20-7.21 (m, 1H)。
	$C_{12}H_{19}NO_2S$	242.12	242.2	1.702 / A	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz) δ ppm: 1.00-1.32 (m, 5H), 1.41-1.50 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.59-1.88 (m, 5H), 4.65 (s, 2H), 7.23 (s, 1H)。

[2498]

结构	式	计算值 [M+H] ⁺ m/z	LCMS 实测值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (min) / 方法	NMR
	$C_7H_8F_3NO_2S$	228.030	228.030	1.134 / A	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm: 1.73 (s, 3H), 4.55 (d, J= 5.1 Hz, 2H), 5.33 (t, J= 5.9 Hz, 1H), 7.47-7.49 (m, 1H), 7.52 (br s, 1H)。
	$C_{11}H_{15}NO_2S$	226.090	226.090	1.389 / A	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm: 0.18-0.27 (m, 2H), 0.33-0.51 (m, 6H), 1.28-1.39 (m, 2H), 4.52 (d, J= 3.5 Hz, 2H), 5.22 (br s, 2H), 7.21 (s, 1H)。
	$C_{12}H_9ClF_3NO_2S$	324.01	324.0	1.905 / A	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm: 4.59 (d, J= 3.9 Hz, 2H), 5.34-5.42 (m, 1H), 7.48-7.55 (m, 3H), 7.75 (d, J= 8.6 Hz, 2H), 8.45 (s, 1H)。

[2499]

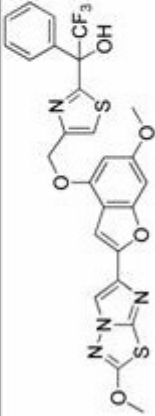
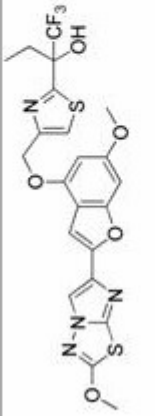
结构	式	计算值 [M+H] ⁺ m/z	LCMS 实测值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (min) / 方法	NMR
	$C_{12}H_{16}F_3NO_2S$	296.093	296.094	1.837 / A	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm: 0.95-1.38 (m, 6H), 1.53-1.86 (m, 4H), 2.18-2.30 (m, 1H), 4.54 (d, J= 3.9 Hz, 2H), 5.33 (t, J= 4.7 Hz, 1H), 7.07 (br s, 1H), 7.42 (s, 1H)。
	$C_9H_{15}NO_3S$	218.09	218.2	1.008 / A	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm: 1.47 (s, 3H), 1.94-2.10 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.15-3.24 (m, 1H), 3.38-3.46 (m, 1H), 4.50 (dd, J= 0.8, 5.5 Hz, 2H), 5.23 (t, J= 5.9 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 7.22 (s, 1H)。

[2500] 实施例 137 ~ 147

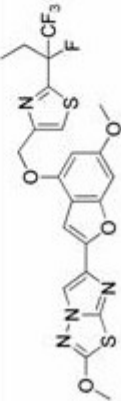
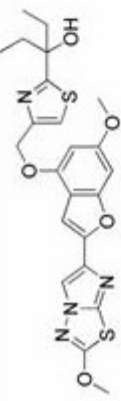
[2501] 以下其它的实施例已使用以上实施例 133和134中公开的方法进行了制备、分离

和表征。

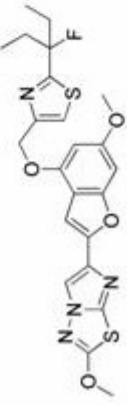
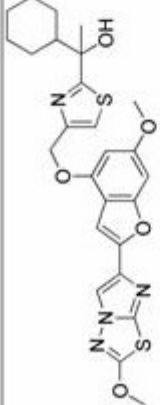
[2502]

实 施 例	结 构	式	计算值 [M+H] ⁺ m/z	LCMS 实测值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (min) / 方法	NMR
137		$C_{26}H_{19}F_3N_4O_5S_2$	589.082	589.084	2.354 / A	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm: 3.80 (s, 3H), 4.20 (s, 3H), 5.37 (s, 2H), 6.65 (d, J= 1.6 Hz, 1H), 6.83- 6.84 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.38-7.42 (m, 3H), 7.71-7.76 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.39 (d, J= 10.2 Hz, 2H)。
138		$C_{22}H_{19}F_3N_4O_5S_2$	541.082	541.080	2.258 / A	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm: 0.75 (t, J= 7.0 Hz, 3H), 1.99- 2.10 (m, 1H), 2.24-2.34 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.20 (s, 3H), 5.31 (s, 2H), 6.61 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 6.82-6.84 (m, 1H), 6.97 (d, J= 0.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.37 (s, 1H)。

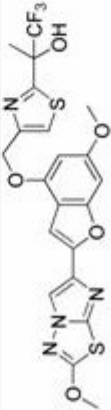
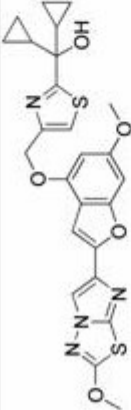
[2503]

实 施 例	结 构	式	计算值 [M+H] ⁺ m/z	LCMS 实测值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (min) / 方法	NMR
139		C ₂₂ H ₁₈ F ₄ N ₄ O ₄ S ₂	543.078	543.079	2.472 / A	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm: 0.86 (t, J= 7.4 Hz, 3H), 2.34- 2.47 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.20 (s, 3H), 5.37 (s, 2H), 6.61 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 6.83-6.85 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.37 (s, 1H)。
140		C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₅ S ₂	501.126	501.128	2.302 / A	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm: 0.74 (t, J= 7.4 Hz, 6H), 1.71- 1.92 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 4.20 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 5.49 (s, 1H), 6.60 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 6.81-6.83 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.62 (s, 1 H), 8.37 (s, 1H)。

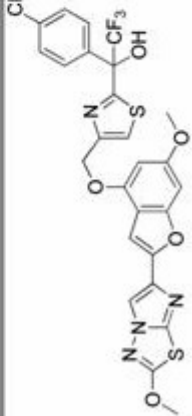
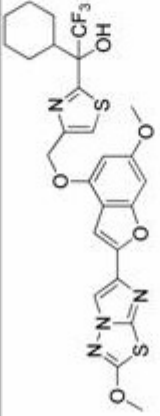
[2504]

实 施 例	结 构	式	计算值 [M+H] ⁺ m/z	LCMS 实测值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (min) / 方法	NMR
141		$C_{23}H_{23}FN_4O_4S_2$	503.122	503.122	2.492 / A	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm: 0.81 (t, J= 7.4 Hz, 6H), 1.97- 2.18 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 4.20 (s, 3H), 5.31 (s, 2H), 5.60 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 6.82-6.84 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.84 (s, 1 H), 8.37 (s, 1H)。
142		$C_{26}H_{28}N_4O_5S_2$	541.157	541.157	2.423 / A	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm: 0.82-1.20 (m, 4H), 1.43-1.83 (m, 7H), 1.47 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.20 (s, 3H), 5.26 (s, 2H), 5.71 (s, 1H), 6.60 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 6.80-6.82 (m, 1H), 6.96 (d, J= 0.8 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.36 (s, 1H)。

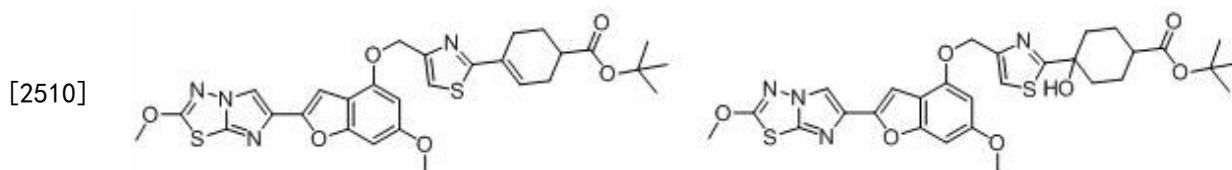
[2505]

实 施 例	结 构	式	计算值 [M+H] ⁺ m/z	LCMS 实测值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (min) / 方法	NMR
143		$C_{21}H_{17}F_3N_4O_5S_2$	527.067	527.067	2.240 / A	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm: 1.77 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.20 (s, 3H), 5.30 (s, 2H), 6.62 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 6.82-6.85 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.37 (s, 1H)。
144		$C_{25}H_{24}N_4O_5S_2$	525.126	525.126	2.318 / A	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm: 0.20-0.29 (m, 2H), 0.36-0.54 (m, 6H), 1.32-1.41 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.20 (s, 3H), 5.26 (s, 2H), 5.36 (s, 1H), 6.62 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 6.82-6.83 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H)。

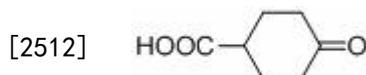
[2506]

实 施 例	结 构	式	计算值 [M+H] ⁺ m/z	LCMS 实测值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (min) / 方法	NMR
145		$C_{26}H_{18}ClF_3N_4O_5S_2$	623.043	623.044	2.462 / A	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm: 3.80 (s, 3H), 4.20 (s, 3H), 5.37 (s, 2H), 6.65 (d, J= 1.6 Hz, 1H), 6.83-6.84 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.77 (d, J= 8.6 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.56 (s, 1H)。
146		$C_{26}H_{25}F_3N_4O_5S_2$	595.129	595.130	2.467 / A	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm: 0.91-1.88 (m, 10H), 2.20-2.31 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.20 (s, 3H), 5.31 (s, 2H), 6.60 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 6.80-6.82 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.17 (br s, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.36 (s, 1H)。

2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)环己烷甲酸叔丁酯。

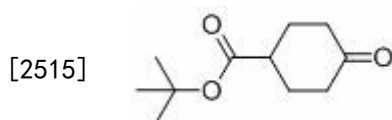


[2511] 148A. 4-氧代环己烷甲酸



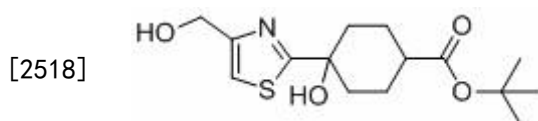
[2513] 向4-氧代环己烷甲酸乙酯(5.00 g, 29.4 mmol)在甲醇(30 mL)和THF (125 mL)的混合物中的溶液中,加入NaOH 水溶液(3 N, 29.4 mL, 88 mmol),所得反应混合物在60℃加热3小时。将冷却的混合物在减压下浓缩,水性浓缩液用1N HCl酸化(pH 1),用DCM(x3)萃取混合物。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩,得到标题化合物(3.175 g, 76%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 1.70-1.86 (m, 2H), 2.03-2.14 (m, 2H), 2.18-2.30 (m, 2H), 2.32-2.46 (m, 2H), 2.66-2.77 (m, 1H), 12.32 (br s, 1H)。

[2514] 148B. 4-氧代环己烷甲酸叔丁酯



[2516] 向4-氧代环己烷甲酸(3.175 g, 22.34 mmol)在吡啶(12 mL, 148 mmol)和叔丁醇(17 mL, 178 mmol)的冰冷溶液中,加入纯的POCl₃(3.0 mL, 32.2 mmol)。然后除去冷却浴,将反应混合物在室温搅拌4小时。然后将粗制混合物倾入水中,用EtOAc(3x)萃取产物。将合并的有机萃取物用2 N HCl(x2)和盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将所得粗剩余物未经进一步纯化以原样应用(3.02 g, 68%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 1.41 (s, 9H), 1.70-1.85 (m, 2H), 2.01-2.13 (m, 2H), 2.18-2.29 (m, 2H), 2.32-2.45 (m, 2H), 2.63-2.75 (m, 1H)。

[2517] 148C. 4-羟基-4-(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)环己烷甲酸叔丁酯

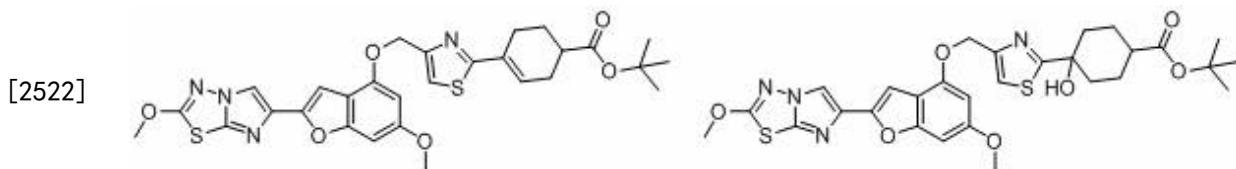


[2519] 向在氮气下-78℃冷却的2-溴-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑(实施例 37B, 0.200 g, 0.649 mmol)在无水THF (5 mL)中的溶液中,逐滴加入正丁基锂(1.5 M, 在己烷中, 0.519 mL, 0.778 mmol)。将所得混合物搅拌5分钟,然后将4-氧代环己烷甲酸叔丁酯(0.129 g, 0.649 mmol)在无水THF (1 mL)中的预冷却(-78℃)的溶液经插管加入到反应混合物中。将所得混合物在-78℃搅拌1.5小时,然后通过加入饱和NH₄Cl水溶液(3 mL),将反应停止。然后除去冷却浴,用乙酸乙酯稀释混合物。将有机相分离,洗涤(盐水),干燥(MgSO₄),过滤并蒸发,得到粗产物4-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-2-基)-4-羟基环己烷甲酸叔丁酯(0.177 g, 64%),为浅黄色油。该物质未经进一

步纯化以原样用于下一步骤。LC (方法 A): 2.447 分钟。LCMS (APCI): $C_{21}H_{38}NO_4Si$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值 428.23, 实测值 428.2。

[2520] 在室温向 4-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-2-基)-4-羟基环己烷甲酸叔丁酯 (0.277 g, 0.415 mmol) 在 THF (5 mL) 中的溶液中, 加入 TBAF (75% 水溶液, 0.299 mL, 0.829 mmol)。将所得混合物搅拌 1 小时, 然后用盐水将反应停止, 将所得混合物用二氯甲烷稀释。将有机层分离, 用盐水洗涤, 经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并浓缩。将所得粗剩余物通过柱色谱法 (Isco, 12 g 柱体) 纯化, 用乙酸乙酯在二氯甲烷中的梯度 (从 0 至 100%) 洗脱, 得到粘稠无色油的所需化合物, 为顺式和反式异构体的混合物 (0.073 g, 56%)。LC (方法 A): 1.768, 1.789 分钟。LCMS (APCI): $C_{15}H_{24}NO_4S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值 314.14, 实测值 314.2。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm: 1.40 (s, 9H), 1.52-1.93 (m, 7H), 2.01-2.12 (m, 1H), 2.17-2.28 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 5.23 (t, $J=5.1$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=11.3$ Hz, 1H)。

[2521] 实施例 148 和 149. 分别为 4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)环己-3-烯甲酸叔丁酯和 4-羟基-4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)环己烷甲酸叔丁酯

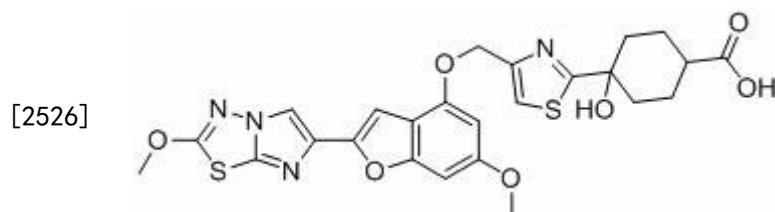


[2523] 向 6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-醇 (实施例 1H, 0.070 g, 0.221 mmol) 和 4-羟基-4-(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)环己烷甲酸叔丁酯 (0.069 g, 0.221 mmol) 的混合物中, 加入无水 THF (5 mL), 并用氮气冲洗烧瓶。向所得悬浮液中加入三正丁基膦 (0.143 mL, 0.551 mmol), 随后逐滴加入 1,1'-((偶氮二羰基)二哌啶) (0.141 g, 0.551 mmol) 在无水 THF (2.5 mL) 中的溶液。将所得反应混合物在室温搅拌 1.5 小时, 然后将其用乙酸乙酯稀释, 用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液洗涤, 经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并浓缩。将所得粗剩余物通过快速色谱法 (Isco, 24 g 柱体) 纯化, 用 EtOAc/DCM 的 0-100% 梯度, 得到两种级分。所得级分 1 为固体, 将其进一步用 MeOH 研磨, 得到 (在过滤, 用 MeOH 洗涤并真空干燥后) 4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)环己-3-烯甲酸叔丁酯 (0.011 g, 8%), 为白色固体。LC (方法 A): 2.567 分钟。HRMS (ESI) $C_{29}H_{31}N_4O_6S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值 595.168, 实测值 595.168。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm: 1.38 (s, 9H), 1.64 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 2.25-2.65 (m, 5H), 3.77 (s, 3H), 4.17 (s, 3H), 5.23 (s, 2H), 6.57 (d, $J=1.57$ Hz, 1H), 6.61 (br s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.33 (s, 1H)。级分 2 经制备性 HPLC (方法 A) 进一步纯化, 得到白色固体 4-羟基-4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)环己烷甲酸叔丁酯, 其为顺式和反式异构体的混合物 (0.010 g, 7%)。LC (方法 A): 2.320 分钟。HRMS (ESI) $C_{29}H_{33}N_4O_7S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值 613.1791, 实测值 613.1789。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm: 1.39 (s, 4.5H), 1.41 (s, 4.5H), 1.61-1.98 (m, 7H),

2.04-2.16 (m, 1H), 2.21-2.31 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.21 (s, 3H), 5.24 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 5.87 (br s, 1H), 6.60 (d, $J=2.0$ Hz, 0.5H), 6.61 (d, $J=2.0$ Hz, 0.5H), 6.81-6.84 (m, 1H), 6.97 (d, $J=0.8$ Hz, 0.5H), 6.98 (d, $J=0.8$ Hz, 0.5H), 7.65 (s, 0.5H), 7.68 (s, 0.5H), 8.36 (s, 0.5H), 8.37 (s, 0.5H)。

[2524] 实施例 150

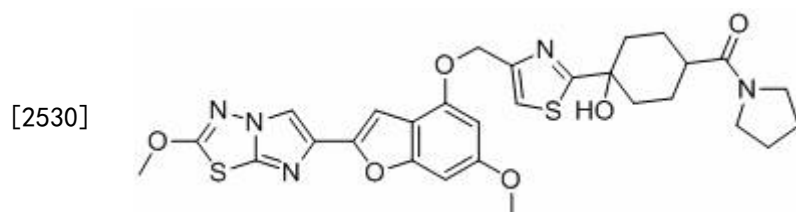
[2525] 4-羟基-4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)环己烷甲酸



[2527] 在室温向4-羟基-4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)环己烷甲酸叔丁酯(0.486 g, 0.587 mmol)在二氯甲烷(20 mL)中的溶液中加入TFA(2.261 mL, 29.3 mmol),将混合物搅拌1.5小时。将所得混合物用甲苯稀释,然后在减压下除去挥发物。将所得橙色油用甲醇(x2)共蒸发,得到橙色固体的粗标题化合物(0.297 g, 91%),其为顺式和反式异构体的混合物。该物质未经进一步纯化以原样用于下一步骤。LC(方法 A):2.110, 2.142分钟。HRMS(ESI): $C_{25}H_{25}N_4O_7S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值557.1165,实测值557.1169。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm:1.60-2.15 (m, 8H), 2.24-2.35 (m, 1H), 2.21-2.31 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.21 (s, 3H), 5.24 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.90 (s, 0.5H), 5.92 (s, 0.5H), 6.61 (d, $J=2.0$ Hz, 0.5H), 6.62 (d, $J=2.0$ Hz, 0.5H), 6.82-6.85 (m, 1H), 6.99 (d, $J=0.4$ Hz, 0.5H), 7.00 (d, $J=0.8$ Hz, 0.5H), 7.66 (s, 0.5H), 7.67 (s, 0.5H), 8.38 (s, 1H)。

[2528] 实施例 151

[2529] (4-羟基-4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)环己基)(吡咯烷-1-基)甲酮

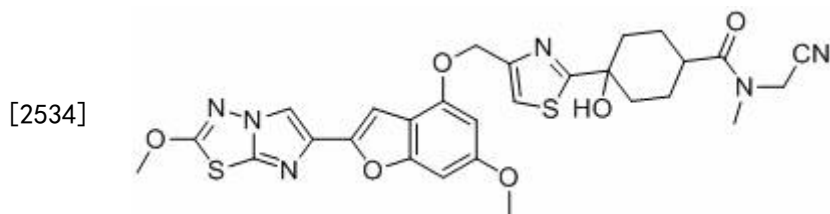


[2531] 向4-羟基-4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)环己烷甲酸(0.025 g, 0.045 mmol)和吡咯烷(3.71 μ l, 0.045 mmol)在DMF(1 mL)中的溶液中加入DIEA(0.039 mL, 0.225 mmol),随后加入HATU(0.0214 g, 0.056 mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌3小时,然后将其用乙酸乙酯稀释,用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液和盐水洗涤。将有机层分离,经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并浓缩。将所得粗制剩余物经制备型HPLC(方法 A)纯化,得到两个级分。级分1经鉴定为标题化合物的异构体A(0.008 g, 25%)。LC(方法 A):2.236分钟。HRMS(ESI): $C_{29}H_{32}N_5O_6S_2$ $[M+H]^+$

m/z 的计算值610.1794,实测值610.1777。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm:1.60-1.91 (m, 11), 2.28-2.36 (m, 2H), 3.24 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.19 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 5.80 (br s, 1H), 6.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.81-6.84 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.38 (s, 1H)。级分2通过制备型HPLC(方法 A)再纯化,得到标题化合物的纯异构体B(0.004 g, 14%)。LC(方法 A):2.301分钟。HRMS(ESI): $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 的计算值610.1794,实测值610.1791。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm:1.51-1.60 (m, 2H), 1.70-2.04 (m, 11H), 3.27 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.48 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.20 (s, 3H), 5.23 (s, 2H), 5.90 (s, 1H), 6.60 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.82-6.84 (m, 1H), 6.97 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.37 (s, 1H)。

[2532] 实施例 152

[2533] N-(氰基甲基)-4-羟基-4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)-N-甲基环己烷甲酰胺

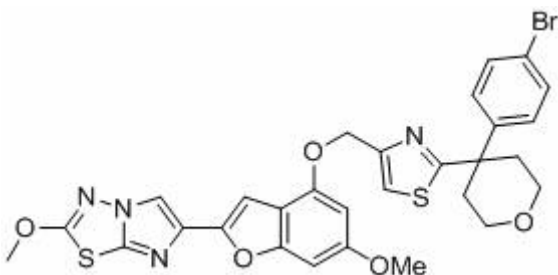


[2535] 该标题化合物根据以上实施例151中描述的方法由4-羟基-4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)环己烷甲酸和2-(甲基氨基)乙腈制得。将粗产物的混合物用制备型HPLC(方法 A)分离成两种异构体。异构体A. LC(方法 A):2.143分钟。HRMS(ESI): $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 的计算值609.1590,实测值609.1581。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm:1.61-1.88 (m, 7H), 2.27-2.34 (m, 1H), 2.78-2.89 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.20 (s, 3H), 4.36 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 5.88 (br s, 1H), 6.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.81-6.85 (m, 1H), 7.00 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.37 (s, 1H)。异构体B. LC(方法 A):2.177分钟。HRMS(ESI): $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 的计算值609.1590,实测值609.1580。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm:1.49-1.62 (m, 2H), 1.74-1.90 (m, 4H), 1.96-2.10 (m, 2H), 2.72-2.85 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.20 (s, 3H), 4.37 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 5.94 (br s, 1H), 6.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.82-6.85 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 8.37 (s, 1H)。

[2536] 实施例 153

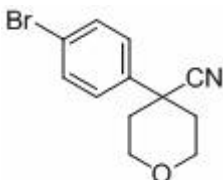
[2537] 6-(4-((2-(4-(4-溴苯基)四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基)甲氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[2538]



[2539] 153A. 4-(4-溴苯基)四氢-2H-吡喃-4-甲腈

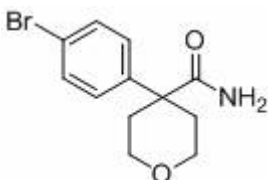
[2540]



[2541] 将2-(4-溴苯基)乙腈(1.00 g, 5.10 mmol)在无水THF (5.85 mL)中的溶液用17 M氢氧化钠(9.00 mL, 153 mmol)、四丁基硫酸氢铵(0.173 g, 0.510 mmol)和1-氯-2-(2-氯乙氧基)乙烷(0.628 mL, 5.36 mmol)处理。将反应混合物加热至回流4小时,然后将冷却的混合物用EtOAc稀释,用1N HCl、水和饱和NaHCO₃水溶液洗涤。将有机相经MgSO₄干燥,过滤并浓缩至干。然后将剩余物通过快速色谱法纯化,用0~100%EtOAc/己烷的梯度,得到4-(4-溴苯基)四氢-2H-吡喃-4-甲腈(1.11 g, 82%),为澄清的黄色油。LC(方法 F):2.080分钟。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm:7.66 (ddd, J = 2.0, 2.7, 8.6 Hz, 2H), 7.52 (ddd, J = 2.0, 2.7, 8.6 Hz), 4.01 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 2.12 - 1.99 (m, 4H)。

[2542] 153B. 4-(4-溴苯基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺

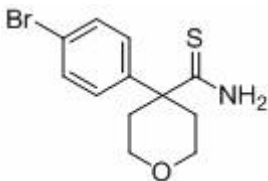
[2543]



[2544] 在室温,将4-(4-溴苯基)四氢-2H-吡喃-4-甲腈(1.09 g, 4.10 mmol)在浓硫酸(3 mL)中搅拌40小时。然后将混合物倒入冰中,过滤所得悬浮液,将滤饼用水彻底洗涤,直至洗涤液的pH为中性。将所得白色固体用己烷清洗,然后在减压下干燥,得到4-(4-溴苯基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺(1.065 g, 92%)。LC(方法 F):1.835分钟。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm:7.53 (dt, J = 2.5, 9.0 Hz, 2H), 7.32 (dt, J = 2.5, 9.0 Hz, 2H), 7.23 (br s, 1H), 7.06 (br s, 1H), 3.73 (dt, J = 3.7, 11.7 Hz, 2H), 3.46 (dt, J = 2.0, 11.7 Hz, 2H), 2.40 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.77 (m, 2H)。

[2545] 153C. 4-(4-溴苯基)四氢-2H-吡喃-4-硫代甲酰胺

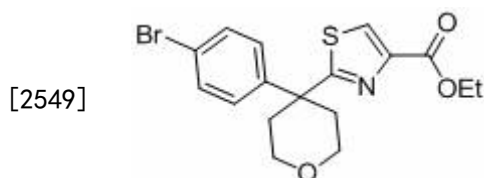
[2546]



[2547] 向4-(4-溴苯基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺(1.00 g, 3.52 mmol)在THF (12 mL)中的搅拌溶液中,一次全部地加入劳氏试剂(0.712 g, 1.760 mmol),将反应混合物加热

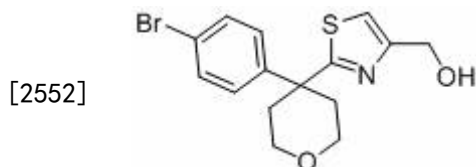
至回流6小时。然后将冷却的反应混合物浓缩至近干,并分配于EtOAc-饱和的NaHCO₃水溶液中。将有机相干燥(MgSO₄),过滤并浓缩至干,该剩余物通过快速色谱法纯化,用己烷-EtOAc为洗脱剂,得到4-(4-溴苯基)四氢-2H-吡喃-4-硫代甲酰胺,为白色固体(0.771 g, 73.0%)。LC(方法 F):1.993分钟。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm:9.70 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.54 (ddd, J = 2.0, 2.7, 8.6 Hz, 2H), 7.40 ((ddd, J = 2.0, 2.7, 8.6 Hz, 2H), 3.59 (m, 4H), 2.60 (m, 2H), 2.07 (m, 2H)。

[2548] 153D. 2-(4-(4-溴苯基)四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-甲酸乙酯



[2550] 向4-(4-溴苯基)四氢-2H-吡喃-4-硫代甲酰胺 (0.725 g, 2.415 mmol) 在异丙醇 (10 mL) 中的混合物中加入溴代丙酮酸乙酯 (0.365 mL, 2.90 mmol), 将反应混合物加热至回流2.75小时。将冷却的混合物在EtOAc和饱和NaHCO₃水溶液之间分配,将有机相用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩至干。将剩余物通过快速色谱纯化,应用0~100%EtOAc/己烷的梯度,得到2-(4-(4-溴苯基)四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-甲酸乙酯 (0.288 g, 30.1%), 为澄清的无色油。LC(方法 F):2.320分钟。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm:8.46 (s, 1H), 7.55 (dt, J = 2.4, 9.0 Hz, 2H), 7.38 (dt, J = 2.4, 9.0 Hz, 2H), 4.29 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

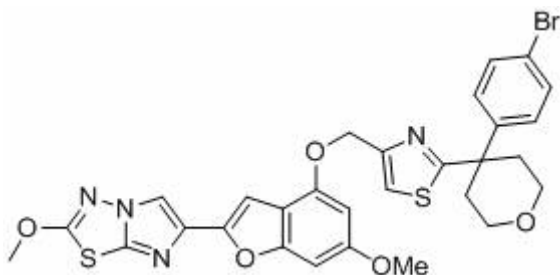
[2551] 153E. (2-(4-(4-溴苯基)四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基)甲醇



[2553] 向2-(4-(4-溴苯基)四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-甲酸乙酯 (0.288 g, 0.727 mmol) 在THF (3.6 mL) 中的冰冷溶液中,一次全部地加入LiBH₄ (0.0314 g, 1.441 mmol), 然后加入MeOH (0.058 mL, 1.441 mmol)。将所得混合物在0℃搅拌5分钟,然后在环境温度下搅拌16小时。然后将混合物在0℃再冷却,通过逐滴加入饱和NH₄Cl水溶液小心地停止反应。将所得混合物用乙酸乙酯萃取,然后将有机相用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发至干。将所得剩余物通过快速色谱法纯化,应用0~100%EtOAc/己烷的梯度,得到(2-(4-(4-溴苯基)四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基)甲醇 (0.226 g, 89%), 为白色固体。LC(方法 F):2.111分钟。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm:7.52 (m, 2H), 7.35 (m, 3H), 5.28 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 1.2, 5.9 Hz, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.69 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 3.55 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.29 (m, 2H)。

[2554] 实施例 153. 6-(4-((2-(4-(4-溴苯基)四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基)甲氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[2555]

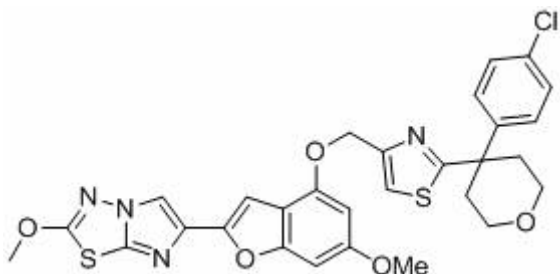


[2556] 向含有6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-醇 (实施例 1H, 0.035 g, 0.110 mmol) 和 (2-(4-(4-溴苯基)四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基)甲醇 (0.039 g, 0.110 mmol) 的先前用火焰干燥过的烧瓶中,加入无水THF (4 mL), 随后加入三正丁基磷(0.072 mL, 0.276 mmol)。向所得悬浮液中,经30分钟通过注射器泵逐滴加入ADDP (0.070 g, 0.276 mmol) 在THF (1 mL) 中的溶液。搅拌1.5小时后,将反应混合物用EtOAc稀释,然后用1N HCl、饱和NaHCO₃水溶液、水和盐水洗涤。干燥(MgSO₄)并蒸发有机相,将粗物质用DMSO研磨,过滤,用乙腈清洗并真空干燥,得到标题化合物(0.035 g, 48.6%),为米色固体。LC(方法 F):2.732分钟。HRMS(ESI):C₂₉H₂₆BrN₄O₅S₂ [M+H]⁺ m/z的计算值653.0528,实测值653.0530。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm:8.36 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.74 - 3.70 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.35 - 2.28 (m, 2H)。

[2557] 实施例 154

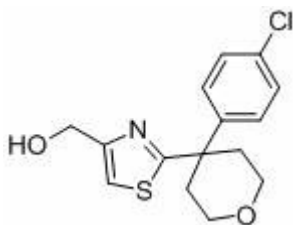
[2558] 6-(4-((2-(4-(4-氯苯基)四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基)甲氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[2559]



[2560] 154A. (2-(4-(4-氯苯基)四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基)甲醇

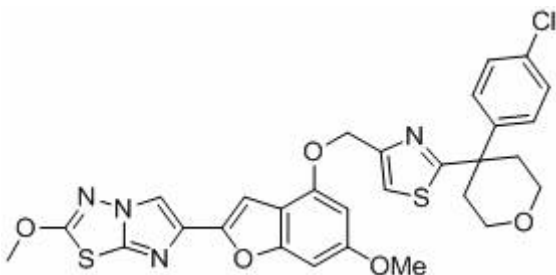
[2561]



[2562] 该醇根据以上实施例153中描述的方法制得。LC(方法 F):2.076分钟。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm:7.40 (m, 4H), 7.34 (m, 1H), 5.28 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 1.2, 5.9 Hz, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.30 (m, 2H)。

[2563] 实施例 154. 6-(4-((2-(4-(4-氯苯基)四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基)甲氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[2564]

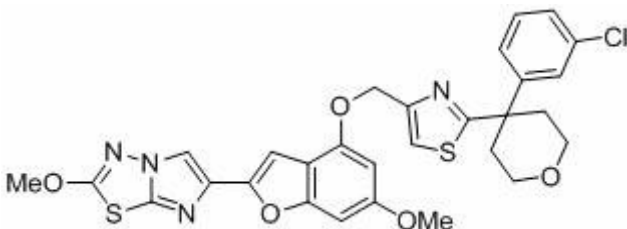


[2565] 该标题化合物根据以上实施例153中描述的方法制得并分离得到固体。LC (方法 F) : 2.728分钟。HRMS (ESI) : $C_{29}H_{26}ClN_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值609.1028, 实测值609.1077。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm: 8.37 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.41 (m, 4H), 6.98 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.75 - 3.70 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.32 (m, 2H)。

[2566] 实施例 155

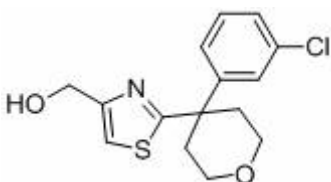
[2567] 6-(4-((2-(4-(3-氯苯基)四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基)甲氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[2568]



[2569] 155A. (2-(4-(3-氯苯基)四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基)甲醇

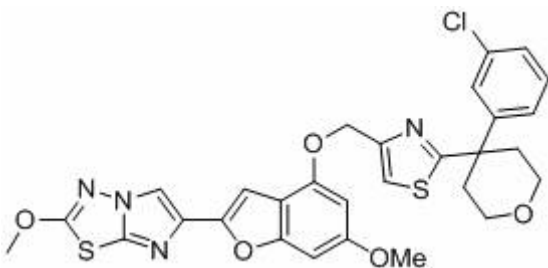
[2570]



[2571] 该醇根据以上实施例153中描述的方法制得。LC (方法 F) : 2.057分钟。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm: 7.40-7.35 (m, 4H), 7.32-7.29 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.71 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J = 2.3, 9.4$ Hz, 1H), 3.53 (dd, $J = 2.3, 9.4$ Hz, 1H), 2.56 (dd, $J = 2.0, 11.7$ Hz, 2H), 2.33 (dd, $J = 3.9, 9.4$ Hz, 1H), 2.29 (m, 1H)。

[2572] 实施例 155. 6-(4-((2-(4-(3-氯苯基)四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基)甲氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[2573]

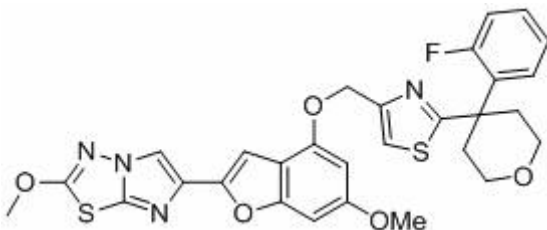


[2574] 该标题化合物根据以上实施例153中描述的方法制得并分离得到固体。LC (方法 F): 2.679分钟。HRMS (ESI): $C_{29}H_{26}ClN_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值609.1033, 实测值609.1042。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm: 8.36 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 3H), 7.30 (m, 1H), 6.98 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (dt, $J = 4.3, 12.1$ Hz, 2H), 3.55 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.37 - 2.30 (m, 2H)。

[2575] 实施例 156

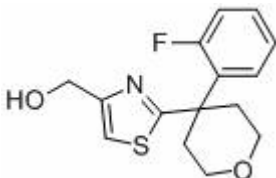
[2576] 6-(4-((2-(4-(2-氟苯基)四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基)甲氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[2577]



[2578] 156A. (2-(4-(2-氟苯基)四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基)甲醇

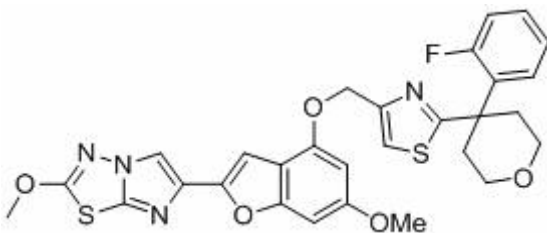
[2579]



[2580] 该醇根据以上实施例153中描述的方法制得。LC (方法 F): 1.948分钟。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm: 7.48 (dt, $J = 2.0, 8.2$ Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.23 (dt, $J = 1.6, 7.8$ Hz, 1H), 7.13 (ddd, $J = 1.2, 8.2, 12.9$ Hz, 1H), 5.27 (br s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.73-3.62 (m, 4H), 2.44 (m, 4H)。

[2581] 实施例 156. 6-(4-((2-(4-(2-氟苯基)四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基)甲氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[2582]

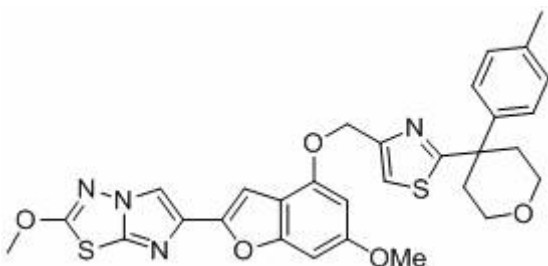


[2583] 该标题化合物根据以上实施例153中描述的方法制得并分离得到固体。LC (方法 F): 2.633分钟。HRMS (ESI): $C_{29}H_{26}FN_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值593.1329, 实测值593.1356。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm: 8.37 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.51 (dt, $J = 1.6, 8.2$ Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.25 (dt, $J = 1.2, 7.4$ Hz, 1H), 7.15 (ddd, $J = 1.2, 8.2, 12.9$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.83 (dd, $J = 0.8, 2.0$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.74 - 3.63 (m, 4H), 2.58 - 2.42 (m, 4H)。

[2584] 实施例 157

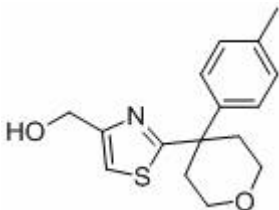
[2585] 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((2-(4-(对甲苯基)四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[2586]



[2587] 157A. (2-(4-(对甲苯基)四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基)甲醇

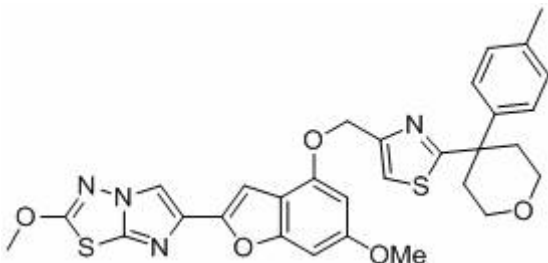
[2588]



[2589] 该醇根据以上实施例153中描述的方法制得。LC (方法 F): 2.043分钟。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 7.29 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 5.26 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H), 3.72 - 3.66 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.55 (dd, *J* = 2.7, 9.0 Hz, 1H), 2.53 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 2.25 (s, 3H)。

[2590] 实施例 157. 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((2-(4-(对甲苯基)四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[2591]

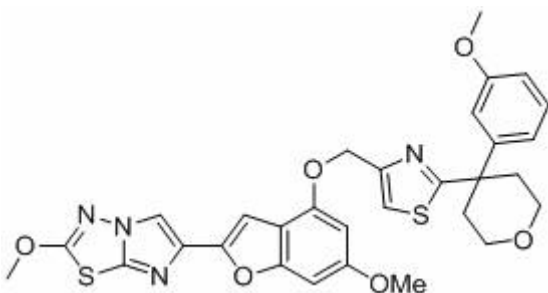


[2592] 该标题化合物根据以上实施例153中描述的方法制得并分离得到固体。LC (方法 F): 2.662分钟。HRMS (ESI): C₃₀H₂₉N₄O₅S₂ [M+H]⁺ *m/z*的计算值589.1579, 实测值589.1593。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 8.37 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.83 (dd, *J* = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.71 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.25 (s, 3H)。

[2593] 实施例 158

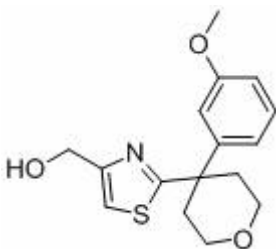
[2594] 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((2-(4-(3-甲氧基苯基)四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[2595]



[2596] 158A. (2-(4-(3-甲氧基苯基)四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基)甲醇

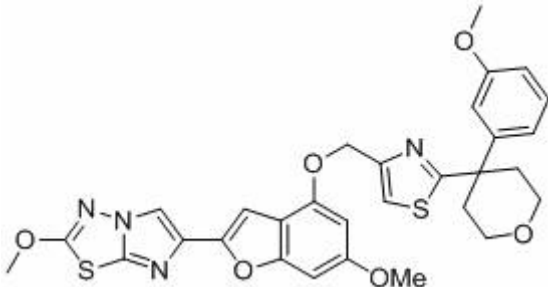
[2597]



[2598] 该醇根据以上实施例153中描述的方法制得。LC (方法 F): 1.953分钟。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 7.32 (s, 1H), 7.26 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 1.2, 7.8 Hz, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.80 (dd, *J* = 2.3, 8.0 Hz, 1H), 5.28 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.54 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.29 (ddd, *J* = 3.5, 9.2, 13.3 Hz, 2H)。

[2599] 实施例 158. 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((2-(4-(3-甲氧基苯基)四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[2600]

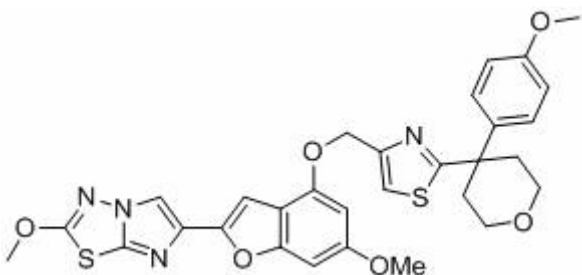


[2601] 该标题化合物根据以上实施例153中描述的方法制得并分离得到固体。LC (方法 F): 2.675分钟。HRMS (ESI): C₃₀H₂₉N₄O₆S₂ [M+H]⁺ *m/z*的计算值605.1529, 实测值605.1544。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 8.36 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.25 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.62 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.56 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.32 (m, 2H)。

[2602] 实施例 159

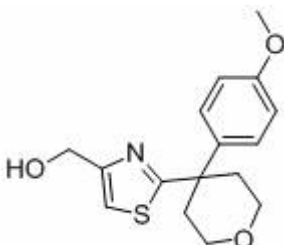
[2603] 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((2-(4-(4-甲氧基苯基)四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[2604]



[2605] 159A. (2-(4-(4-甲氧基苯基)四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基)甲醇

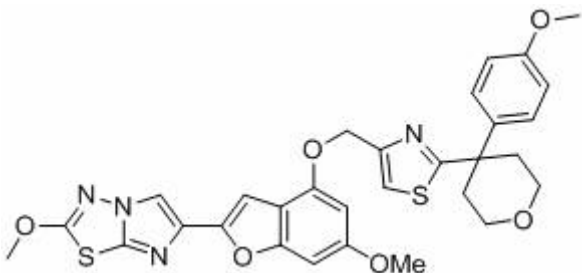
[2606]



[2607] 该醇根据以上实施例153中描述的方法制得。LCMS (APCI): $C_{16}H_{20}NO_3S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值306.12, 实测值306.20。

[2608] 实施例 159. 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((2-(4-(4-甲氧基苯基)四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[2609]

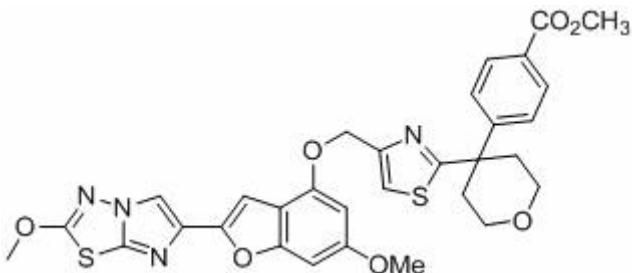


[2610] 该标题化合物根据以上实施例153中描述的方法制得并分离得到固体。LC (方法 F): 2.440分钟。HRMS (ESI): $C_{30}H_{29}N_4O_6S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值605.1529, 实测值605.1557。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm: 8.36 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.88 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.62 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.70 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.30 (m, 2H)。

[2611] 实施例 160

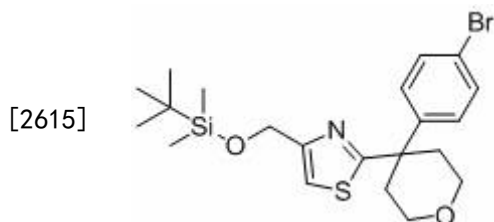
[2612] 4-(4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-基)苯甲酸甲酯

[2613]



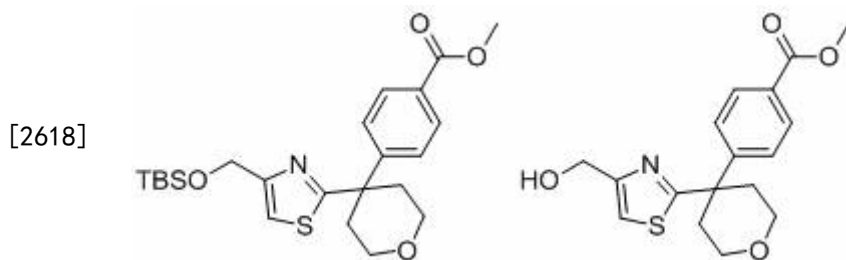
[2614] 160A. 2-(4-(4-溴苯基)四氢-2H-吡喃-4-基)-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)-氧基

基) 甲基) 噻唑



[2616] 在环境温度下,向(2-(4-(4-溴苯基)四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基)甲醇(实施例 153E, 0.163 g, 0.460 mmol)和咪唑(0.047 g, 0.690 mmol)在DCM (7.5 mL)中的搅拌溶液中,加入叔丁基二甲基氯硅烷(0.087 g, 0.575 mmol)。将反应混合物搅拌过夜,然后用MeOH停止反应,并浓缩至干。该剩余物通过柱色谱法纯化,用己烷-EtOAc为洗脱剂,得到2-(4-(4-溴苯基)四氢-2H-吡喃-4-基)-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑(0.214 g, 99%),为澄清的无色油。LC(方法 A):2.683分钟。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm:7.46 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 0.81 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。

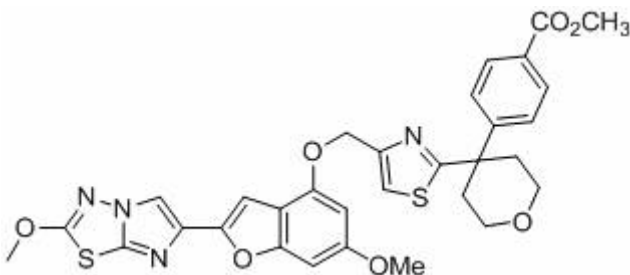
[2617] 160B. 4-(4-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-基)苯甲酸甲酯和4-(4-(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-基)苯甲酸甲酯



[2619] 向Pd(OAc)₂ (0.002 g, 9.14 μ mol)和Xantphos (0.0106 g, 0.018 mmol)的混合物中,加入2-(4-(4-溴苯基)四氢-2H-吡喃-4-基)-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑 (0.214 g, 0.457 mmol)在Et₃N (2 mL, 14.35 mmol)中的溶液,之后加入MeOH (0.185 mL, 4.57 mmol)。将反应混合物置于高真空下,然后回充CO(g) (使用CO充气球)。将容器密封,然后在70°C (油浴温度)加热并搅拌24小时。将冷却的混合物通过CELITE®过滤,滤饼用另外的甲醇洗涤。蒸发滤液,该剩余物通过快速色谱法纯化,用己烷-EtOAc为洗脱剂,得到4-(4-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-基)苯甲酸甲酯 (0.052 g, 25.4%),为澄清的无色油。LC(方法 A):2.552分钟。LCMS (APCI):C₂₃H₃₄N₂O₄SSi [M+H]⁺ m/z 的计算值448.20,实测值448.20。进一步洗脱,得到4-(4-(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-基)苯甲酸甲酯 (0.029 g, 19.04%),为白色固体。LC(方法 A):1.769分钟。LCMS (APCI):C₁₇H₂₁N₂O₄S [M+H]⁺ m/z 的计算值334.11,实测值334.20。

[2620] 实施例 160. 4-(4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-基)苯甲酸甲酯

[2621]

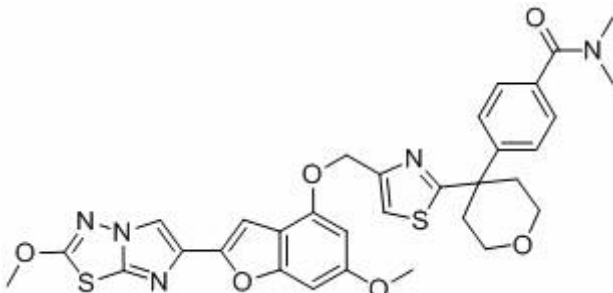


[2622] 该标题化合物根据以上实施例153中描述的方法制得并分离得到固体。LC (方法 A): 2.588分钟。HRMS (ESI): $C_{31}H_{29}N_4O_7S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值633.1478, 实测值633.1493。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm: 8.36 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.61 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (dt, $J = 3.9, 12.1$ Hz, 2H), 3.57 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.36 (m, 2H)。

[2623] 实施例 161

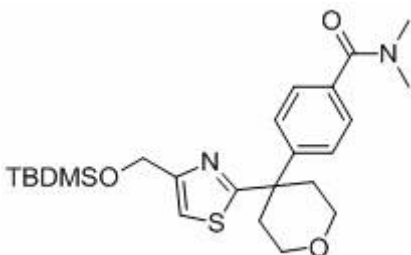
[2624] 4-(4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[2625]



[2626] 161A. 4-(4-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[2627]

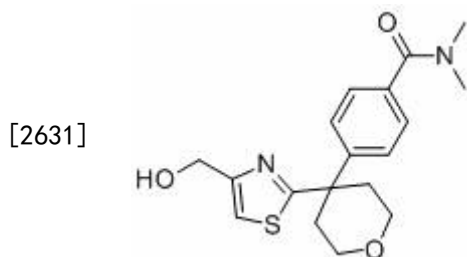


[2628] 向4-(4-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-基)苯甲酸甲酯 (实施例 160B, 0.863 g, 1.928 mmol) 在MeOH (10 mL) 中的搅拌溶液中, 加入1 N氢氧化钠 (2.121 mL, 2.121 mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌2小时, 然后在55℃搅拌1小时。将冷却的混合物用1N HCl中和 (pH 7), 继续搅拌10分钟。将所得浆液过滤, 该剩余物用水洗涤, 然后真空干燥, 得到4-(4-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-基)苯甲酸 (0.305 g, 0.703 mmol, 36.5%), 为白色固体。LC (方法 A): 2.418分钟。LCMS (APCI): $C_{22}H_{32}NO_4SSi$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值434.18, 实测值434.20。

[2629] 向4-(4-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-

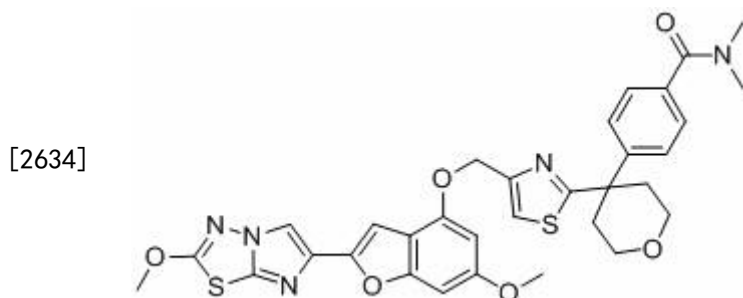
基)苯甲酸 (0.100 g, 0.231 mmol) 在 DMF (3 mL) 中的搅拌溶液中, 加入二甲胺 (0.115 mL, 0.231 mmol)、DIEA (0.201 mL, 1.153 mmol) 和 HATU (0.088 g, 0.231 mmol)。在室温搅拌 2 小时后, 将混合物在 EtOAc 和饱和 NaHCO₃ 水溶液之间分配。将有机相分离, 干燥 (MgSO₄), 过滤并浓缩至干。将剩余物通过快速色谱法纯化, 用 DCM-EtOAc 为洗脱液, 得到 4-(4-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺 (0.088 g, 83%), 为白色固体。LC (方法 A): 2.343 分钟。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 7.43 (m, 2H), 7.37 (m, 3H), 4.73 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 4.34 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.44 (m, 1H), 2.95 (br s, 2H), 2.88 (br s, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.06 (s, 6H)。

[2630] 161B. 4-(4-(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺



[2632] 向 4-(4-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺 (0.088 g, 0.191 mmol) 在 THF (1 mL) 中的搅拌溶液中, 加入三乙胺三氢氟酸盐 (0.156 mL, 0.955 mmol), 将混合物在室温搅拌 4 小时。将所得混合物在 EtOAc 和饱和 NaHCO₃ 水溶液之间分配, 将有机相分离, 干燥 (MgSO₄), 过滤并浓缩至干。将剩余物通过快速色谱法纯化, 用 DCM-EtOAc 为洗脱液, 得到 4-(4-(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺 (0.044 g, 66.5%), 为澄清的无色油。LC (方法 A): 1.492 分钟。LCMS (APCI): C₁₈H₂₃N₂O₃S [M+H]⁺ m/z 的计算值 347.14, 实测值 347.20。

[2633] 实施例 161. 4-(4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺



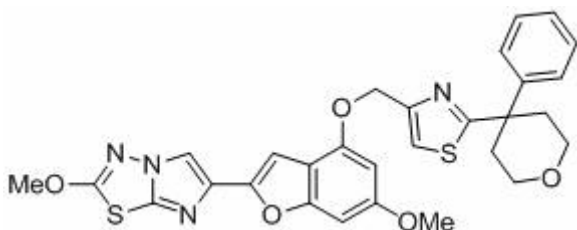
[2635] 向 6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-醇 (实施例 1H, 0.040 g, 0.127 mmol) 和 4-(4-(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺 (0.044 g, 0.127 mmol) 在无水 THF (8 mL) 中的悬浮液中, 加入三正丁基磷 (0.082 mL, 0.318 mmol), 然后经 30 分钟通过注射器泵逐滴加入 ADDP (0.080 g, 0.318 mmol) 在 THF (2 mL) 中的溶液。再搅拌 30 分钟后, 将反应混合物在 EtOAc 和饱和

NaHCO₃水溶液之间分配。将有机相分离,用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩至干。该剩余物经快速柱色谱法纯化,用含0~10%的MeOH:NH₄OH (9:1)的DCM为洗脱剂,得到略微不纯的产物。将所得物质用MeCN进一步研磨,并将所得浆液过滤,用极小体积的MeCN洗涤,减压干燥,得到标题化合物(0.040 g, 48.8%),为白色固体。LC(方法 A):2.297分钟。HRMS(ESI): C₃₂H₃₂N₅O₆S₂ [M+H]⁺ *m/z*的计算值646.1794 实测值,646.1870。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm:8.36 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.4, 38.5 Hz, 4H), 6.97 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 2.95 (br s, 3H), 2.87 (br s, 3H), 2.61 (m, 2H), 2.35 (m, 2H)。

[2636] 实施例 162

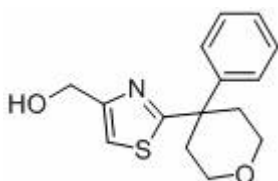
[2637] 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((2-(4-苯基四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[2638]



[2639] 162A. (2-(4-苯基四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基)甲醇

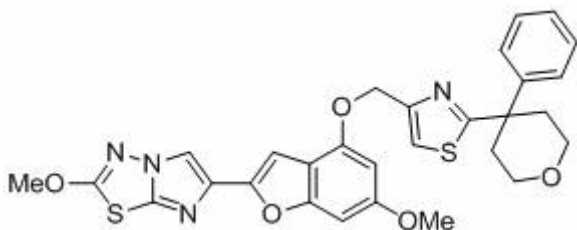
[2640]



[2641] 该醇根据以上实施例153中描述的方法制得。LC(方法 F):1.936分钟。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm:7.39 (m, 2H), 7.34 (m, 3H), 7.22 (m, 1H), 5.27 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.54 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.58 (dd, *J* = 2.3, 9.4 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 2.3, 9.4 Hz, 1H), 2.56 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.30 (dd, *J* = 3.9, 9.4 Hz, 1H)。

[2642] 实施例 162. 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((2-(4-苯基四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[2643]



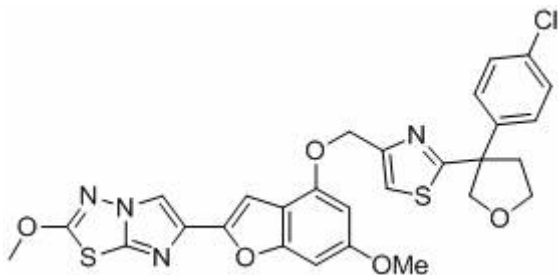
[2644] 该标题化合物根据以上实施例153中描述的方法制得并分离得到固体。LC(方法 F):2.651分钟。HRMS(ESI): C₂₉H₂₇N₄O₅S₂ [M+H]⁺ *m/z*的计算值575.1423,实测值575.1442。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm:8.36 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 6.98 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 0.8, 1.6 Hz,

1H), 6.63 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (dt, $J = 4.3, 11.3$ Hz, 2H), 3.57 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.34 (m, 2H)。

[2645] 实施例 163

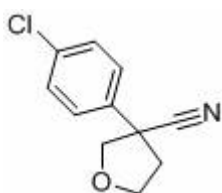
[2646] 6-(4-((2-(3-(4-氯苯基)四氢呋喃-3-基)噻唑-4-基)甲氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[2647]



[2648] 163A. 3-(4-氯苯基)四氢呋喃-3-甲腈

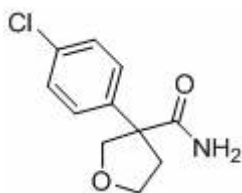
[2649]



[2650] 向在 -20°C 冷却的NaH (60%, 于油中, 0.792 g, 19.79 mmol) (注意: 先前用己烷洗涤两次并真空干燥) 在NMP (17 mL) 中的搅拌悬浮液中, 逐滴加入2-(4-氯苯基)乙腈 (1.00 g, 6.60 mmol) 和1-氯-2-(氯甲氧基)乙烷 (0.851 g, 6.60 mmol) 在二乙醚 (4 mL) 中的混合物。然后将混合物经24小时升温至室温。将反应缓慢地用冰-水停止, 所得混合物用乙醚(x3)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤, 干燥(MgSO_4), 浓缩并蒸发。将剩余物通过快速色谱法纯化, 用己烷-EtOAc 为洗脱剂, 得到3-(4-氯苯基)四氢呋喃-3-甲腈 (0.621 g, 45.3%), 为橙色油。LC (方法 F): 1.970分钟。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ ppm: 7.54 (m, 4H), 4.39 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.06 (dd, $J = 5.7, 8.2$ Hz, 2H), 3.84 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.48 (m, 1H)。

[2651] 163B. 3-(4-氯苯基)四氢呋喃-3-甲酰胺

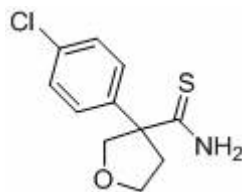
[2652]



[2653] 在环境温度下, 将3-(4-氯苯基)四氢呋喃-3-甲腈 (0.615 g, 2.96 mmol) 在浓 H_2SO_4 (4 mL) 中的溶液搅拌过夜。然后用碎冰小心地使反应混合物停止反应, 将混合物搅拌1小时。过滤所得悬浮液, 将滤饼用水、然后用二乙醚洗涤, 最后将其减压干燥, 得到3-(4-氯苯基)-四氢呋喃-3-甲酰胺 (0.466 g, 69.7%), 为米色固体。LC (方法 F): 1.699分钟。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ ppm: 7.40 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.30 (br s, 1H), 7.07 (br s, 1H), 4.45 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.75 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 2.82 (ddd, $J = 5.1, 7.4, 12.5$ Hz, 1H), 2.10 (m, 1H)。

[2654] 163C. 3-(4-氯苯基)四氢呋喃-3-硫代甲酰胺

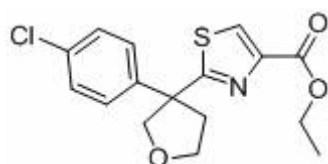
[2655]



[2656] 向3-(4-氯苯基)四氢呋喃-3-甲酰胺 (0.450 g, 1.994 mmol) 在THF (15 mL) 的搅拌溶液中,一次全部地加入2,4-双(4-甲氧基苯基)-1,3,2,4-二硫杂二磷杂环丁烷(dithiadiphosphetane)2,4-二硫化物 (0.403 g, 0.997 mmol),将混合物加热回流2小时。然后浓缩所得混合物至近干,让浓缩物在EtOAc和饱和NaHCO₃水溶液之间分配。将有机相分离,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩至干。将剩余物通过快速色谱法纯化,用己烷-EtOAc为洗脱剂,得到3-(4-氯苯基)-四氢呋喃-3-硫代甲酰胺 (0.356 g, 73.9%),为白色固体。LC(方法 F):1.864分钟。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm:9.71 (br s, 1H), 9.00 (br s, 1H), 7.43 (m, 4H), 4.43 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.84 - 3.71 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.33 (m, 1H)。

[2657] 163D. 2-(3-(4-氯苯基)四氢呋喃-3-基)噻唑-4-甲酸乙酯

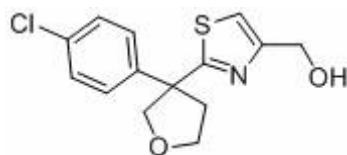
[2658]



[2659] 向3-(4-氯苯基)四氢呋喃-3-硫代甲酰胺 (0.345 g, 1.427 mmol) 在*i*-PrOH (10 mL) 中的混合物中加入溴代丙酮酸乙酯 (0.215 mL, 1.713 mmol),将反应混合物加热至回流3小时。将冷却的混合物在EtOAc和饱和NaHCO₃水溶液之间分配,将有机相用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩至干。该剩余物通过快速色谱法纯化,用0~100% EtOAc/己烷的梯度,得到2-(3-(4-氯苯基)四氢呋喃-3-基)噻唑-4-甲酸乙酯 (0.200 g, 41.5%),为澄清黄色的油。LC(方法 F):2.248分钟。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm:8.45 (s, 1H), 7.41 (m, 4H), 4.58 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.29 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.11 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.97 - 3.86 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

[2660] 163E. (2-(3-(4-氯苯基)四氢呋喃-3-基)噻唑-4-基)甲醇

[2661]

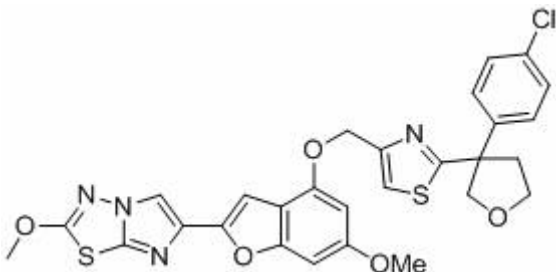


[2662] 向2-(3-(4-氯苯基)四氢呋喃-3-基)噻唑-4-甲酸乙酯 (0.200 g, 0.592 mmol) 在THF (3 mL) 中的冰冷溶液中,一次全部地加入LiBH₄ (0.026 g, 1.184 mmol),然后加入MeOH (0.048 mL, 1.184 mmol)。将所得混合物在0℃搅拌5分钟,然后在环境温度下搅拌4小时。然后将混合物在0℃重新冷却,通过逐滴加入饱和NH₄Cl水溶液停止反应,然后用乙酸乙酯萃取。将有机相分离,用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩至干。将剩余物通过柱色谱法纯化,用0~100%EtOAc在己烷中的梯度,得到(2-(3-(4-氯苯基)四氢呋喃-3-基)噻

唑-4-基) 甲醇 (0.146 g, 83%), 为澄清无色的油: LC(方法 F): 1.990分钟。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 7.39 (m, 4H), 7.32 (s, 1H), 5.28 (br s, 1H), 4.54 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.09 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.95 - 3.84 (m, 2H), 2.95 (ddd, J = 4.7, 7.0, 12.1 Hz, 1H), 2.55 (m, 1H)。

[2663] 实施例 163. 6-(4-((2-(3-(4-氯苯基)四氢呋喃-3-基)噻唑-4-基)甲氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[2664]

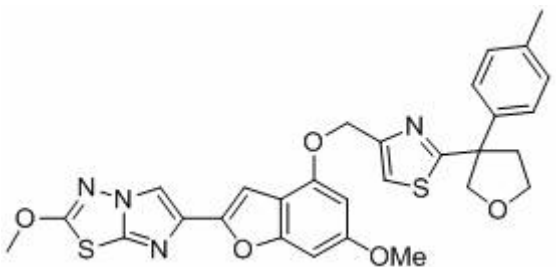


[2665] 向6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-醇(实施例 1H, 0.032 g, 0.101 mmol)和(2-(3-(4-氯苯基)四氢呋喃-3-基)噻唑-4-基)甲醇(0.030 g, 0.101 mmol)在无水THF (8 mL)的悬浮液中,加入三正丁基膦(0.066 mL, 0.254 mmol),然后经30分钟通过注射器泵逐滴加入ADDP (0.064 g, 0.254 mmol)在THF (2 mL)中的溶液。再搅拌30分钟后,将反应混合物在EtOAc和饱和NaHCO₃水溶液之间分配。将有机相分离,用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩至干。将剩余物通过快速色谱法纯化,用DCM-EtOAc为洗脱液,得到产物,为黄-米色固体。将该物质进一步用乙腈研磨,过滤混合物,将滤饼用二乙醚清洗,然后在真空下干燥。得到纯的6-(4-((2-(3-(4-氯苯基)四氢呋喃-3-基)噻唑-4-基)甲氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑 (0.041 g, 67.9%), 为白色固体。LC(方法 F): 2.619分钟。HRMS (ESI): C₂₈H₂₄ClN₄O₅S₂ [M+H]⁺ m/z 的计算值595.0877,实测值595.0888。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 8.37 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.40 (s, 4H), 6.98 (s, 1H), 6.83 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.59 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.98 - 3.87 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.99 (m, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 1H)。

[2666] 实施例 164

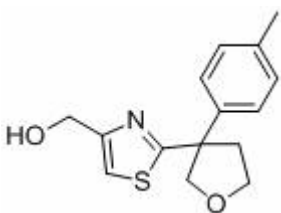
[2667] 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((2-(3-(对甲苯基)四氢呋喃-3-基)噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[2668]



[2669] 164A. (2-(3-(对甲苯基)四氢呋喃-3-基)噻唑-4-基)甲醇

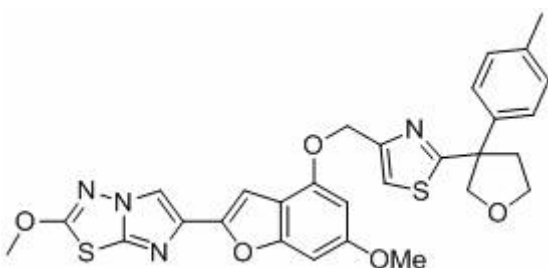
[2670]



[2671] 该醇根据以上实施例163中描述的方法制得。LC (方法 F): 1.995分钟。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 7.28 (s, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.26 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.50 (dd, *J* = 0.8, 5.9 Hz, 2H), 4.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.93 - 3.83 (m, 2H), 2.94 (ddd, *J* = 4.7, 7.2, 12.1 Hz, 1H), 2.53 (m, 1H)。

[2672] 实施例 164. 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((2-(3-(对甲苯基)四氢呋喃-3-基)噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[2673]

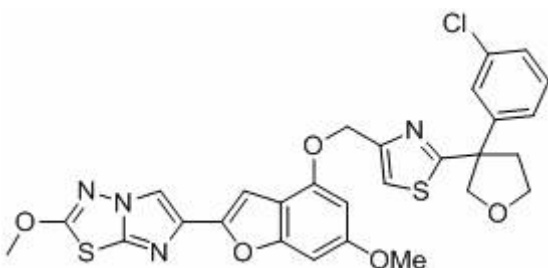


[2674] 该标题化合物根据以上实施例163中描述的方法制得并分离得到固体。LC (方法 F): 2.628分钟。HRMS (ESI): C₂₉H₂₇N₄O₅S₂ [M+H]⁺ *m/z*的计算值 575.1423, 实测值575.1441。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 8.37 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.10 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.96 - 3.86 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.98 (m, 1H), 2.56 (dt, *J* = 8.2, 12.5 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H)。

[2675] 实施例 165

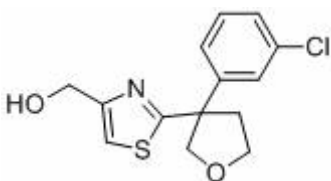
[2676] 6-(4-((2-(3-(3-氯苯基)四氢呋喃-3-基)噻唑-4-基)甲氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[2677]



[2678] 165A. (2-(3-(3-氯苯基)四氢呋喃-3-基)噻唑-4-基)甲醇

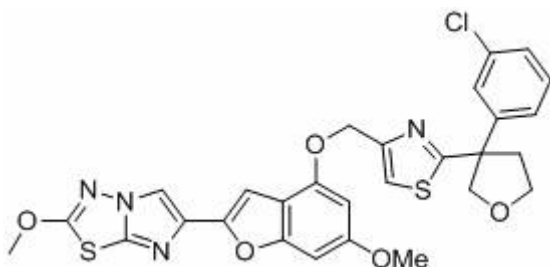
[2679]



[2680] 该醇根据以上实施例163中描述的方法制得。LC (方法 F): 2.004分钟。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 7.37 - 7.27 (m, 5H), 5.25 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.83 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 2.93 (ddd, J = 4.7, 7.4, 12.5 Hz, 1H), 2.54 (dt, J = 8.2, 12.5 Hz, 1H)。

[2681] 实施例 165. 6-(4-((2-(3-(3-氯苯基)四氢呋喃-3-基)噻唑-4-基)甲氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[2682]

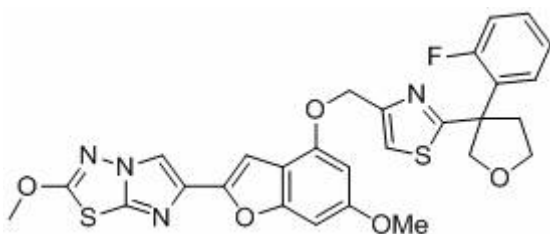


[2683] 该标题化合物根据以上实施例163中描述的方法制得并分离得到固体。LC (方法 F): 2.650分钟。HRMS (ESI): C₂₈H₂₄ClN₄O₅S₂ [M+H]⁺ m/z 的计算值595.0877, 实测值595.0896。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 8.65 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.19 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 2.1, 10.0 Hz, 2H), 5.44 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.53 (s, 3H)。

[2684] 实施例 166

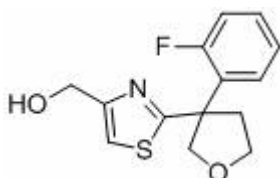
[2685] 6-(4-((2-(3-(2-氟苯基)四氢呋喃-3-基)噻唑-4-基)甲氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[2686]



[2687] 166A. (2-(3-(2-氟苯基)四氢呋喃-3-基)噻唑-4-基)甲醇

[2688]

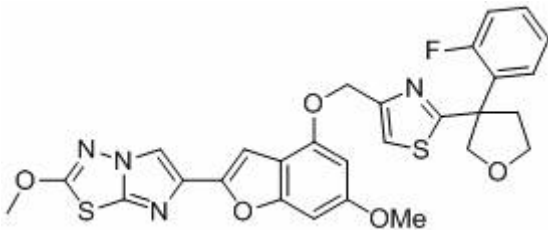


[2689] 该醇根据以上实施例163中描述的方法制得。LC (方法 F): 1.900分钟。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 7.52 (dt, J = 1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.23 (dt, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.18 (ddd, J = 1.2, 8.2, 11.7 Hz, 1H), 5.26 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 3.1, 8.6 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.91 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.55 (m, 1H)。

[2690] 实施例 166. 6-(4-((2-(3-(2-氟苯基)四氢呋喃-3-基)噻唑-4-基)甲氧基)-6-

甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[2691]

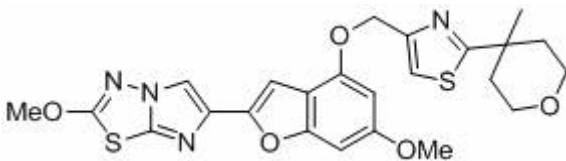


[2692] 该标题化合物根据以上实施例163中描述的方法制得并分离得到固体。LC (方法 F): 2.627分钟。HRMS (ESI): $C_{28}H_{24}FN_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值579.1172, 实测值579.1202。¹H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm: 8.36 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.55 (dt, $J = 1.6$, 7.8 Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.25 (dt, $J = 1.2$, 7.4 Hz, 1H), 7.20 (ddd, $J = 0.8$, 8.2, 11.7 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.82 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.62 (dd, $J = 2.7$, 8.6 Hz, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.12 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.01 (m, 1H), 2.58 (dt, $J = 8.4$, 12.5 Hz, 1H)。

[2693] 实施例 167

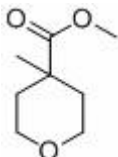
[2694] 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((2-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[2695]



[2696] 167A. 4-甲基四氢-2H-吡喃-4-甲酸甲酯

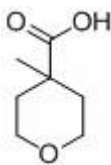
[2697]



[2698] 在-78℃和氮气下,向四氢-2H-吡喃-4-甲酸甲酯 (0.926 mL, 6.94 mmol) 在无水 THF (20 mL) 中的搅拌溶液中,经30分钟逐滴加入LDA (1 M, 于xx中, 8.32 mL, 8.32 mmol)。然后将混合物升温至0℃,保持15分钟,然后将其再冷却至-78℃,经 5分钟逐滴加入碘甲烷(0.867 mL, 13.87 mmol)。将溶液在-78℃搅拌30分钟,然后在0℃搅拌3小时,然后用饱和NH₄Cl水溶液停止反应,用乙酸乙酯萃取。将有机相用水和盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发,得到无色油。该物质通过快速色谱法纯化,用0~100%EtOAc在己烷中的梯度,得到4-甲基四氢-2H-吡喃-4-甲酸甲酯 (0.666 g, 60.7%),为澄清的无色油。LC (方法 F): 1.549分钟。¹H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm: 3.67 (dt, $J = 4.5$, 12.2 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.33 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.43 (dd, $J = 3.9$, 9.8 Hz, 1H), 1.40 (dd, $J = 3.9$, 9.8 Hz, 1H), 1.16 (s, 3H)。

[2699] 167B. 4-甲基四氢-2H-吡喃-4-甲酸

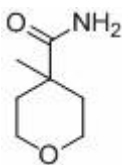
[2700]



[2701] 向4-甲基四氢-2H-吡喃-4-甲酸甲酯 (0.600 g, 3.79 mmol) 在MeOH (15 mL) 中的搅拌溶液中加入1 N氢氧化钠 (7.59 mL, 7.59 mmol), 将混合物在环境温度下搅拌24小时。然后浓缩混合物以除去MeOH, 将水性浓缩物用EtOAc洗涤。将水相用浓HCl酸化至pH1, 然后用EtOAc萃取。将有机萃取物干燥 (MgSO_4), 过滤并浓缩至干, 得到4-甲基四氢-2H-吡喃-4-甲酸 (0.316 g, 57.8%), 为澄清的无色油。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ ppm: 12.21 (s, 1H), 3.67 (dt, $J = 4.5, 12.1$ Hz, 2H), 3.35 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.36 (ddd, $J = 3.9, 9.8, 13.7$ Hz, 2H), 1.15 (s, 3H)。

[2702] 167C. 4-甲基四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺

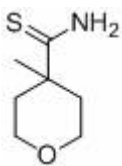
[2703]



[2704] 向4-甲基四氢-2H-吡喃-4-甲酸 (0.300 g, 2.081 mmol) 在DCM (5 mL) 中的搅拌溶液中加入草酰氯 (0.364 mL, 4.16 mmol), 将反应混合物搅拌1小时, 然后浓缩至干。将剩余物溶解在THF (1 mL) 中, 在0°C将该溶液在搅拌下加入到浓氨水 (5 mL) 中。将混合物在0°C搅拌2分钟, 然后在环境温度下搅拌30分钟, 然后用水稀释并用EtOAc萃取。将水相浓缩至干, 得到白色固体, 将其悬浮于EtOAc (20 mL) 中, 将混合物在60°C加热并搅拌20分钟, 然后趁热过滤。将滤液与初始有机萃取物合并并蒸发至干, 得到4-甲基四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺 (0.255 g, 86%), 为白色固体, 将其原样用于下一步骤。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ ppm: 7.18 (br s, 1H), 6.86 (br s, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.33 (dd, $J = 3.9, 9.4$ Hz, 1H), 1.30 (m, 1H), 1.09 (s, 3H)。

[2705] 167D. 4-甲基四氢-2H-吡喃-4-硫代甲酰胺

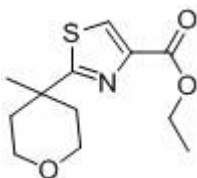
[2706]



[2707] 向4-甲基四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺 (0.250 g, 1.746 mmol) 在THF (4 mL) 的搅拌溶液中加入劳氏试剂 (0.353 g, 0.873 mmol), 将反应混合物加热回流6小时。将冷却的混合物浓缩至近干, 然后分配于EtOAc-饱和 NaHCO_3 水溶液中。将有机相分离, 水相用(固体) NaCl饱和, 用EtOAc反萃取。将合并的有机萃取物干燥 (MgSO_4), 过滤并浓缩至干。将剩余物通过快速柱纯化, 用己烷-EtOAc为洗脱剂, 得到4-甲基四氢-2H-吡喃-4-硫代甲酰胺 (0.052 g, 18.7%), 为白色固体。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ ppm: 9.61 (br s, 1H), 8.79 (br s, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.18 (s, 3H)。

[2708] 167E. 2-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-甲酸乙酯

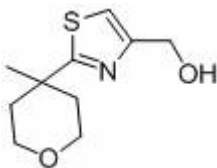
[2709]



[2710] 向4-甲基四氢-2H-吡喃-4-硫代甲酰胺 (0.052 g, 0.327 mmol) 在 *i*-PrOH (5 mL) 的混合物中加入溴代丙酮酸乙酯 (0.049 mL, 0.392 mmol), 将反应混合物加热至回流3小时。将冷却的混合物在EtOAc-饱和NaHCO₃水溶液之间分配, 将有机相用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并浓缩至干。将剩余物通过快速色谱法纯化, 用0~100% EtOAc在己烷中的梯度, 得到2-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-甲酸乙酯 (44 mg, 0.172 mmol, 52.8% 产率), 为澄清的无色油。粗物质未进一步纯化原样应用。LC (方法 F): 2.003 min。

[2711] 167F. (2-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基) 甲醇

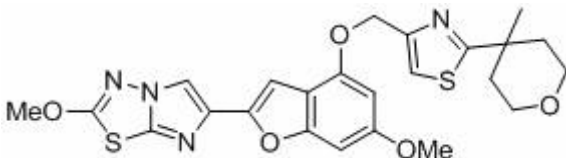
[2712]



[2713] 向2-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-甲酸乙酯 (0.045 g, 0.176 mmol) 在 THF (1 mL) 中的冰冷溶液中, 一次全部地加入LiBH₄ (0.008 g, 0.352 mmol), 然后加入 MeOH (0.014 mL, 0.352 mmol)。将所得混合物在0℃搅拌5分钟, 然后在环境温度下搅拌16小时。然后将混合物在0℃重新冷却, 通过缓慢加入饱和NH₄Cl水溶液停止反应。将所得混合物用乙酸乙酯萃取, 然后将有机相用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并浓缩至干。将剩余物通过快速色谱法纯化, 用0~100% EtOAc在己烷中的梯度, 得到(2-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基) 甲醇 (0.028 g, 74.5%产率), 为澄清的无色油。LC (方法 F): 1.564 min。

[2714] 实施例 167. 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((2-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[2715]



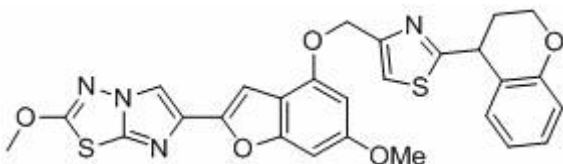
[2716] 向6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-醇 (实施例 1H, 0.042 g, 0.131 mmol) 和(2-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基) 甲醇 (0.028 g, 0.131 mmol) 在无水THF (4 mL) 的混合物中加入三正丁基膦 (0.085 mL, 0.328 mmol), 向所得悬浮液中, 经30分钟通过注射器泵逐滴加入ADDP (0.083 g, 0.328 mmol) 在 THF (1 mL) 中的溶液。搅拌1.5小时后, 将反应混合物用EtOAc稀释, 然后用1N HCl、饱和NaHCO₃水溶液、水和盐水洗涤。蒸发有机溶液, 将所得粗的剩余物溶于DMSO中, 并通过制备型HPLC (ZORBAX® SB-C18柱21.2 x 100 mm, 用 CH₃CN-水-0.1% TFA洗脱) 纯化。将含产物的级分浓缩至干, 该剩余物从CH₃CN-水中冻干, 得到标题化合物 (0.038 g, 0.074 mmol, 56.5%), 为无定形白色固体。LC (方法 F): 2.590分钟。HRMS (ESI): C₂₄H₂₅N₄O₅S₂ [M+H]⁺ *m/z* 的计算值513.1266, 实测值513.1305。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 8.37 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 6.62

(d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.70 (m, 2H), 3.53 (dd, $J = 3.1, 7.8$ Hz, 1H), 3.50 (dd, $J = 3.1, 7.8$ Hz, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.38 (s, 3H)。

[2717] 实施例 168

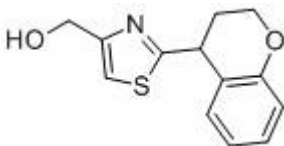
[2718] 6-(4-((2-(色满-4-基)噻唑-4-基)甲氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[2719]



[2720] 168A. (2-(色满-4-基)噻唑-4-基)甲醇

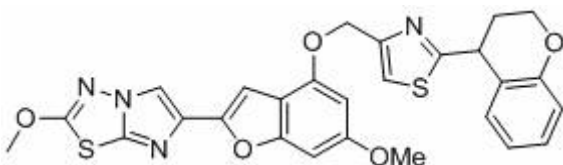
[2721]



[2722] 该醇根据实施例167中描述的方法制得。LC(方法 F):1.894分钟。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm:7.30 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.09 (dd, $J = 1.2, 7.4$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 1.2, 7.4$ Hz, 1H), 6.82 (m, 1H), 5.29 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.54 (dd, $J = 1.2, 5.9$ Hz, 2H), 4.24 (m, 1H), 4.13 - 4.08 (m, 1H), 2.32 - 2.28 (m, 2H)。

[2723] 实施例 168. 6-(4-((2-(色满-4-基)噻唑-4-基)甲氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[2724]

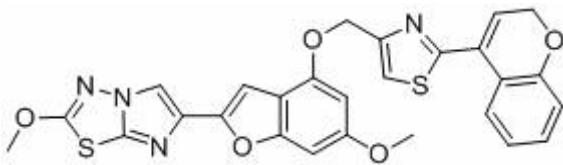


[2725] 该标题化合物根据以上实施例167中描述的方法制得并分离得到固体。LC(方法 F):2.638分钟。HRMS(ESI): $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 的计算值547.1110,实测值547.1130。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm:8.37 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.98 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 6.88 - 6.82 (m, 3H), 6.61 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.63 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.13 - 4.08 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.34 (q, $J = 5.5$ Hz, 2H)。

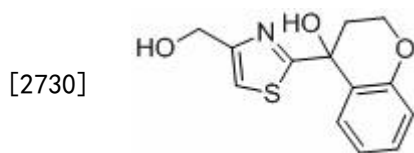
[2726] 实施例 169

[2727] 6-(4-((2-(2H-色烯-4-基)噻唑-4-基)甲氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[2728]

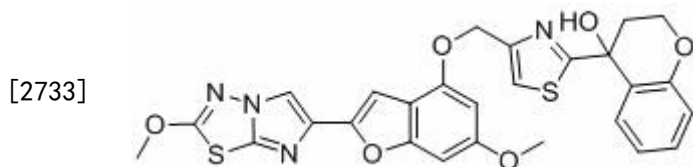


[2729] 169A. 4-(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)色满-4-醇



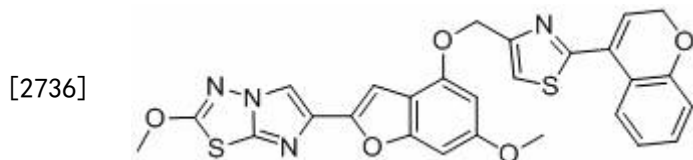
[2731] 该醇根据实施例118中描述的方法制得。LC(方法 F):1.519分钟。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm:7.33 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.81 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 5.22 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.46 - 4.41 (m, 3H), 4.30 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.17 (ddd, *J* = 2.7, 5.7, 13.7 Hz, 1H)。

[2732] 169B. 4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)色满-4-醇



[2734] 该标题化合物根据实施例118中描述的方法由 6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-醇 (实施例 1H) 和4-(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)色满-4-醇制得并分离得到固体。LC(方法 A):2.478分钟。HRMS(ESI):C₂₇H₂₃N₄O₆S₂ [M+H]⁺ *m/z* 的计算值563.1059,实测值563.1059。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm:8.36 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.83 (m, 4H), 6.55 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.54 (m, 1H), 2.21 (m, 1H)。

[2735] 实施例 169. 6-(4-((2-(2H-色烯-4-基)噻唑-4-基)甲氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

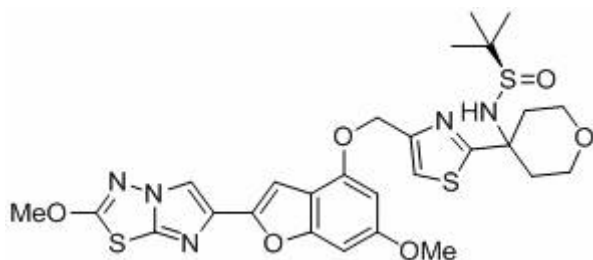


[2737] 向 4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)色满-4-醇 (0.025 g, 0.044 mmol) 在DCM (5 mL) 的冰冷溶液中加入DAST (0.018 mL, 0.133 mmol), 将反应混合物在0℃搅拌5分钟, 然后在室温搅拌20分钟。然后在0℃用饱和NaHCO₃水溶液将反应停止, 用DCM稀释。将有机相分离, 干燥 (MgSO₄), 过滤并浓缩至干。将剩余物通过制备型HPLC(方法 A) 纯化。将含产物的级分蒸发, 该剩余物从MeCN-水中冻干, 得到6-(4-((2-(2H-色烯-4-基)噻唑-4-基)甲氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑 (0.007 g, 28.9%), 为无定形的白色固体。LC(方法 F):2.206分钟。HRMS(ESI):C₂₇H₂₁N₄O₅S₂ [M+H]⁺ *m/z* 的计算值545.0953, 实测值545.0956。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm:8.37 (s, 1H), 7.90 (dd, *J* = 1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.02 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.94 (dt, *J* = 1.2, 7.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 1.2, 7.8 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.57 (t, *J* = 4.1 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.85 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.81 (s, 3H)。

[2738] 实施例 170

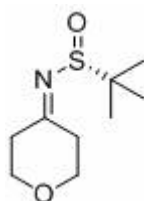
[2739] (R)-N-(4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

[2740]



[2741] 170A. (R)-N-(二氢-2H-吡喃-4(3H)-亚基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

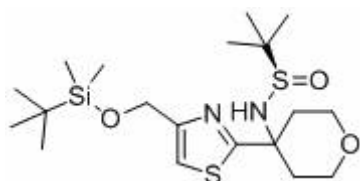
[2742]



[2743] 在室温和氮气下,向二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮(2.40 g, 23.97 mmol)在THF (50 mL)的搅拌溶液中加入乙醇钛(IV)(8.80 mL, 42.0 mmol),接着加入(R)-(+)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.58 g, 21.29 mmol)。将反应物在室温搅拌3小时,然后在快速搅拌下,将其倒入冷的饱和NaHCO₃水溶液(50 mL)和EtOAc (50 mL)的混合物中以停止反应。将所得浆液过滤,该剩余物用EtOAc清洗。将滤液的水层分离,用EtOAc再萃取。将合并的有机物干燥(Na₂SO₄)并浓缩,得到浅黄色油。快速色谱法(Isco/ 0-100% EtOAc-己烷),得到(R)-N-(二氢-2H-吡喃-4(3H)-亚基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.045 g, 47.2%),为澄清的无色油,将其真空静置结晶。该物质原样用于下一步骤。LC(方法 A):1.199分钟。HRMS(ESI): C₉H₁₈NO₂S [M+H]⁺ m/z的计算值204.106;实测值204.106。

[2744] 170B. (R)-N-(4-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

[2745]

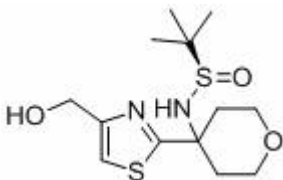


[2746] 在-78℃和N₂下,将2-溴-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑(实施例37B, 2.58 g, 8.37 mmol)在无水THF (40 mL)中的溶液冷却,然后逐滴加入1.45 M正丁基锂(6.93 mL, 10.04 mmol)。将所得混合物搅拌30分钟,得到浅黄色-棕色溶液。向此混合物中,经5分钟加入(R)-N-(二氢-2H-吡喃-4(3H)-亚基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.042 g, 10.04 mmol)在无水THF (10 mL)中的溶液,将混合物在-78℃保持2小时。然后通过加入饱和NH₄Cl水溶液(10 mL),将反应停止,然后除去冷却浴,让混合物分配于EtOAc-水中。将有机相分离,水相用EtOAc反萃取,将合并的有机相洗涤(盐水),干燥(Na₂SO₄)并蒸发,得到浅黄色油。快速色谱法(Isco/ 0-5% [10% NH₄OH-MeOH]-DCM),得到(R)-N-(4-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-甲基)噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

胺 (3.05 g, 84%), 为几乎无色的胶状物。该物质原样用于下一步骤。LC (方法 A): 2.394 分钟。HRMS (ESI): $C_{19}H_{37}N_2O_3S_2Si$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值 433.201; 实测值 433.203。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.35 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.49 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.09 (m, 3H), 1.02 (s, 9H), 0.81 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。

[2747] 170C. (R)-N-(4-(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

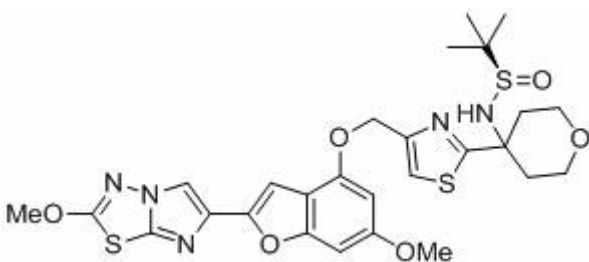
[2748]



[2749] 在 N_2 下, 向(R)-N-(4-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (3.045 g, 7.04 mmol) 在无水THF (25 mL) 中的溶液中, 逐滴加入三乙胺三氢氟酸盐 (3.44 mL, 21.11 mmol), 将混合物在室温搅拌2天。然后将混合物用DCM稀释, 将溶液洗涤(饱和 $NaHCO_3$ 水溶液), 干燥(Na_2SO_4)并蒸发, 得到(R)-N-(4-(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (2.074 g, 93%), 为无色油, 将其真空静置结晶。该物质基本上是纯的并原样用于下一步骤。LC (方法 A): 1.426 分钟。HRMS (ESI): $C_{13}H_{23}N_2O_3S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值 319.115; 实测值 319.115。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.31 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.22 (t, J = 5.87 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 5.87 Hz, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.49 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.09 (m, 3H), 1.03 (s, 9H)。

[2750] 实施例 170. (R)-N-(4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺

[2751]



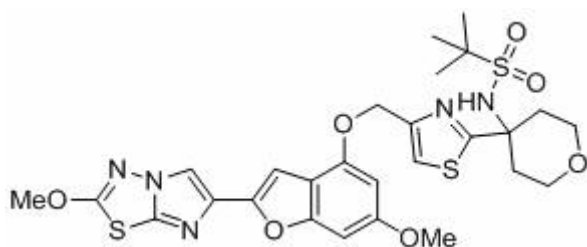
[2752] 向火焰干燥的烧瓶中, 加入6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-醇 (实施例 1H, 0.200 g, 0.630 mmol) 和(R)-N-(4-(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (0.241 g, 0.756 mmol), 然后将烧瓶用 N_2 冲洗, 加入无水THF (8 mL)。向所得悬浮液中加入三正丁基膦 (0.409 mL, 1.576 mmol), 然后经30分钟逐滴加入 (经由注射器泵) 1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶 (0.402 g, 1.576 mmol) 在无水THF (5 mL) 中的溶液。将所得混合物在室温再搅拌1小时, 然后将其用 EtOAc 稀释, 洗涤 (饱和 $NaHCO_3$ 水溶液、 H_2O 、盐水), 干燥(Na_2SO_4)并蒸发, 得到浅黄色胶状物。快速色谱法 (Isco/ 0-5% [10% NH_4OH -MeOH]-DCM), 得到固体, 将其用极小体积的 MeCN 研磨。将所得悬浮液过滤, 滤饼用少许 MeCN 洗涤, 然后真空干燥, 得到(R)-N-(4-(4-(((6-甲

氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (0.294 g, 76%), 为白色固体。LC(方法 A): 2.240分钟。HRMS (ESI): $C_{27}H_{32}N_5O_6S_3$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值618.151; 实测值618.150。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.33 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.59 (d, $J=1.57$ Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.17 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.18 (m, 3H), 1.08 (s, 9H)。

[2753] 实施例 171

[2754] *N*-(4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2-甲基丙烷-2-磺酰胺

[2755]

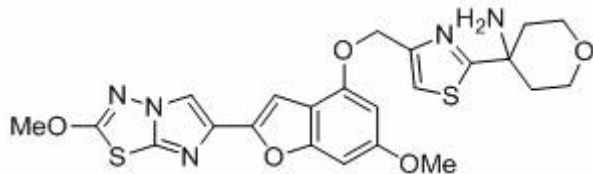


[2756] 在 N_2 下,向(*R*)-*N*-(4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (0.050 g, 0.081 mmol)在DCM (3 mL)中的溶液中,一次全部地加入70% 3-氯过氧苯甲酸(0.030 g, 0.121 mmol),将所得黄色混合物在室温搅拌6小时。然后将反应混合物用DCM稀释,并将该混合物洗涤(0.1 N NaOH、饱和 $NaHCO_3$ 水溶液、盐水),干燥(Na_2SO_4)并蒸发,得到暗绿色固体。快速色谱法(Isco/ 0-100% 丙酮-己烷),得到*N*-(4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2-甲基丙烷-2-磺酰胺 (0.004 g, 7.80%), 为灰白色固体。LC(方法 A): 2.258分钟。HRMS (ESI): $C_{27}H_{32}N_5O_7S_3$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值634.146; 实测值634.147。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.33 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.55 (d, $J=1.96$ Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.70 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 2.24 (m, 4H), 1.12 (s, 9H)。

[2757] 实施例 172

[2758] 4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)四氢-2*H*-吡喃-4-胺, HCl

[2759]



[2760] 方法 A: 向(*R*)-*N*-(4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)四氢-2*H*-吡喃-4-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (0.0103 g, 0.017 mmol)在THF (1 mL)中的溶液中加入6 M HCl水溶液 (0.050 mL),在室温将混合物在密封小瓶中搅拌30分钟。然后将混合物用 DCM稀释,洗涤(饱和

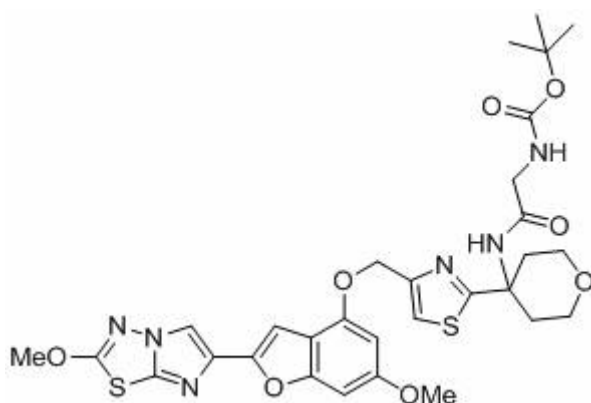
NaHCO₃水溶液),干燥(Na₂SO₄)并蒸发,得到胶状物。该物质通过制备型HPLC(方法 A)纯化,得到固体,将其从MeCN-水中冻干,得到4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-胺, TFA (0.005 g, 48.0%),为白色固体。LC(方法 A):1.911分钟。HRMS(ESI):C₂₃H₂₄N₅O₅S₂ [M+H]⁺ *m/z*的计算值514.122;实测值514.122。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.55 (d, *J*= 1.96 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.26 (m, 4H), 2.20-2.04 (m, 6H)。

[2761] 方法 B:向(R)-N-(4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (0.280 g, 0.453 mmol)在THF (12 mL)中的悬浮液中,加入6 M HCl水溶液 (0.755 mL, 4.53 mmol),在室温将混合物在密封小瓶中搅拌30分钟。随后过滤混合物,将滤饼用少量THF洗涤,然后将其真空干燥,得到4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-胺, HCl (0.249 g, 100%产率),为白色固体。将小部分固体分配于EtOAc-饱和NaHCO₃水溶液(加入极小体积的MeOH以助于溶解),将有机相分离,干燥(Na₂SO₄)并蒸发,得到白色固体。快速色谱法(Isco/ 0-10% [10% NH₄OH-MeOH]-DCM),得到4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-胺,为白色固体。LC(方法 A):2.038分钟。HRMS(ESI):C₂₃H₂₄N₅O₅S₂ [M+H]⁺ *m/z*的计算值514.122;实测值514.120。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.56 (d, *J*= 1.96 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.70 (dt, *J*= 2.35, 10.96 Hz, 2H), 3.63 (dt, *J*= 4.30, 11.35 Hz, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.50 (d, *J*= 12.52 Hz, 2H)。

[2762] 实施例 173

[2763] (2-((4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并-[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯

[2764]



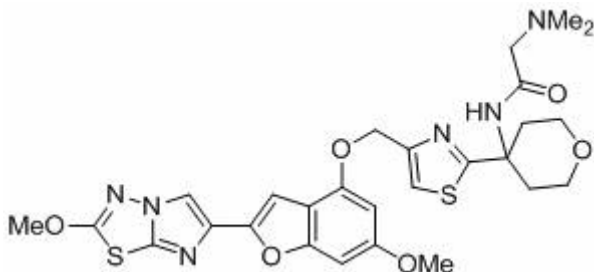
[2765] 向4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-胺(0.035 g, 0.068 mmol)和2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙酸(0.013 g, 0.076 mmol)在DMF (2 mL)中的混合物中,加入DIEA (0.048 mL, 0.275 mmol),随后加入HATU (0.029 g, 0.076 mmol)。将所得浅黄色溶液在

室温搅拌16小时,然后将其用水(6 mL)稀释,过滤所得浆液,将剩余物用水洗涤。然后将湿的剩余物用DCM-饱和 NaHCO_3 水溶液进行分配,将有机相分离,干燥(Na_2SO_4)并蒸发,得到无色胶状物。快速色谱法(Isco/ 0-10% [10% NH_4OH -MeOH]-DCM),得到2-((4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(0.029 g, 62.9%),为无色胶状物,将其从MeCN-水中冻干,得到白色固体。LC(方法 A):2.292分钟。HRMS(ESI): $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_8\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 的计算值671.196;实测值671.195。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.38 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.93 (t, $J=5.87$ Hz, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.20 (t, $J=1.96$ Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (m, 2H), 3.63-3.57 (m, 4H), 2.32 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.38 (s, 9H)。

[2766] 实施例 174

[2767] 2-(二甲基氨基)-N-(4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺

[2768]

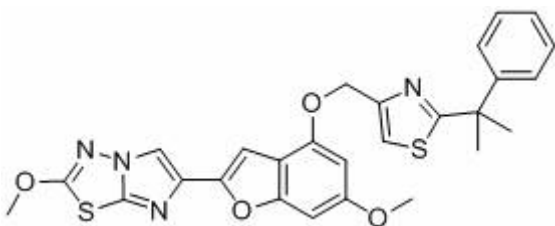


[2769] 向4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-胺, HCl (实施例 172, 0.035 g, 0.064 mmol)和2-(二甲基氨基)乙酸(7.44 mg, 0.070 mmol)在DMF(1.5 mL)中的悬浮液中,加入DIEA(0.056 mL, 0.318 mmol),随后加入HATU(0.027 g, 0.070 mmol)。将所得浅黄色溶液在室温搅拌1小时,然后将混合物用水(3 mL)稀释,过滤所得浆液,将剩余物用水洗涤。然后将湿的剩余物用DCM-饱和 NaHCO_3 水溶液进行分配,将有机相分离,干燥(Na_2SO_4)并蒸发,得到无色胶状物。快速色谱法(Isco/ 0-10% [10% NH_4OH -MeOH]-DCM),得到固体2-(二甲基氨基)-N-(4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺(0.026 g, 68.2%)。LC(方法 A):2.026分钟。HRMS(ESI): $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 的计算值599.175;实测值599.176。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.31 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.55 (d, $J=1.96$ Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.70 (m, 2H), 3.51 (t, $J=10.96$ Hz, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.07 (m, 2H)。

[2770] 实施例 175

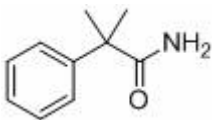
[2771] 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((2-(2-苯基丙-2-基)噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[2772]



[2773] 175A. 2-甲基-2-苯基丙酰胺

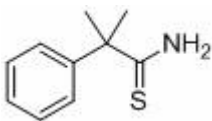
[2774]



[2775] 向2-甲基-2-苯基丙酸 (2.00 g, 12.18 mmol) 在DCM (29 mL) 中的搅拌溶液中加入草酰氯 (2.132 mL, 24.36 mmol), 将反应混合物在室温搅拌1小时, 然后蒸发至干。然后将所得剩余物溶于THF (6 mL), 并在搅拌下加入到冰冷的浓氨水 (29 mL) 中。2分钟后, 除去冷却浴, 将混合物在室温搅拌30分钟。将所得混合物用水稀释, 然后用EtOAc萃取。将有机相用盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并浓缩至干, 得到2-甲基-2-苯基丙酰胺 (0.763 g, 38.4%), 为白色固体。该物质原样用于下一步骤。LC (方法 F): 1.563分钟。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ ppm: 7.35-7.29 (m, 4H), 7.20 (m, 1H), 6.86 (br s, 2H), 1.42 (s, 6H)。

[2776] 175B. 2-甲基-2-苯基硫代丙酰胺 (propanethioamide)

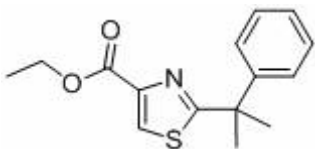
[2777]



[2778] 将2-甲基-2-苯基丙酰胺 (0.756 g, 4.63 mmol) 和劳氏试剂 (0.937 g, 2.316 mmol) 在THF (5 mL) 中的溶液加热至回流2小时。将冷却的反应混合物用EtOAc-饱和 NaHCO_3 水溶液分配, 将有机相分离, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发。该剩余物通过快速色谱法纯化, 用己烷-EtOAc为洗脱剂, 得到2-甲基-2-苯基硫代丙酰胺 (0.452 g, 54.4%), 为白色固体。LC (方法 F): 1.784分钟。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ ppm: 9.54 (br s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 1.56 (s, 6H)。

[2779] 175C. 2-(2-苯基丙-2-基)噻唑-4-甲酸乙酯

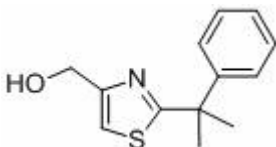
[2780]



[2781] 向2-甲基-2-苯基硫代丙酰胺 (0.445 g, 2.482 mmol) 在*i*-PrOH (5 mL) 中的混合物中, 加入溴代丙酮酸乙酯 (0.375 mL, 2.98 mmol), 将反应混合物加热至回流3小时。将冷却的混合物用EtOAc-饱和 NaHCO_3 水溶液分配, 将有机相分离, 用盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并浓缩至干。将剩余物通过柱色谱法纯化, 用0~100% EtOAc在己烷中的梯度, 得到2-(2-苯基丙-2-基)噻唑-4-甲酸乙酯 (524 mg, 77%产率), 为澄清的无色油。LC (方法 F): 2.206分钟。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ ppm: 8.41 (s, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 4H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 4.29 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.79 (s, 6H), 1.30 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

[2782] 175D. (2-(2-苯基丙-2-基)噻唑-4-基)甲醇

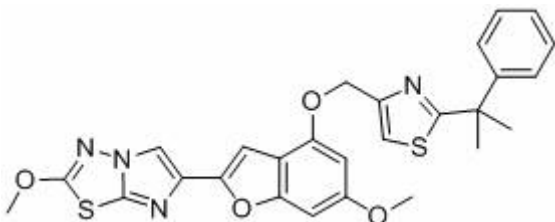
[2783]



[2784] 向2-(2-苯基丙-2-基)噻唑-4-甲酸乙酯 (0.515 g, 1.870 mmol) 在THF (9 mL) 中的溶液中,加入LiBH₄ (0.081 g, 3.74 mmol),随后加入MeOH (0.151 mL, 3.74 mmol)。反应混合物随后在室温搅拌16小时,然后逐滴加入饱和NH₄Cl水溶液以停止反应。将所得混合物用乙酸乙酯萃取,然后将有机相用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩至干。将剩余物通过快速色谱法纯化,用0~100%EtOAc在己烷中的梯度,得到(2-(2-苯基丙-2-基)噻唑-4-基)甲醇 (0.350 g, 80%),为澄清的无色油。LC(方法 F):1.528分钟。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm:7.35-7.26 (m, 5H), 7.22 (m, 1H), 5.26 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.53 (dd, *J* = 0.8, 5.5 Hz, 2H), 1.76 (s, 6H)。

[2785] 实施例 175. 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((2-(2-苯基丙-2-基)噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[2786]

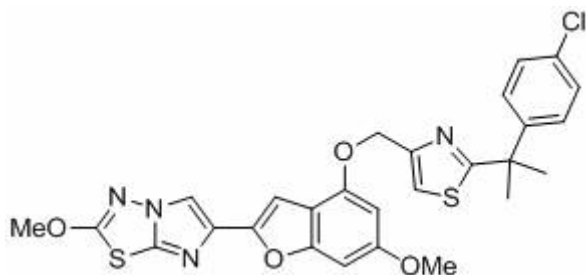


[2787] 向6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-醇 (实施例 1H, 0.105 g, 0.330 mmol) 和(2-(2-苯基丙-2-基)噻唑-4-基)甲醇 (0.077 g, 0.330 mmol) 在无水THF (8 mL) 中的悬浮液中,加入三正丁基膦(0.214 mL, 0.825 mmol),随后经30分钟通过注射器泵逐滴加入ADDP (0.208 g, 0.825 mmol) 在THF (2 mL) 中的溶液。再搅拌30分钟后,将反应混合物在EtOAc和饱和NaHCO₃水溶液之间分配。将有机相分离,用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩至干。将剩余物通过柱色谱法纯化,用DCM-EtOAc为洗脱液,得到标题化合物(0.097 g, 0.182 mmol, 55.2%),为米色固体。LC(方法 A):2.536分钟。HRMS (ESI):C₂₇H₂₅N₄O₄S₂ [M+H]⁺ *m/z*的计算值533.1317,实测值533.1336。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm:8.37 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 4H), 7.23 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.62 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 1.80 (s, 6H)。

[2788] 实施例 176

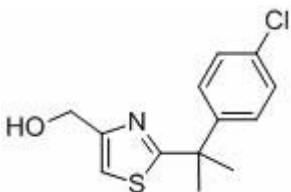
[2789] 6-(4-((2-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)噻唑-4-基)甲氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[2790]



[2791] 176A. (2-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)噻唑-4-基)甲醇

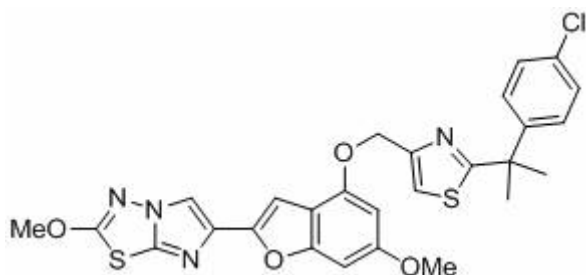
[2792]



[2793] 该醇根据以上实施例175中描述的方法制得。LC (方法 A): 2.032分钟。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 7.36 (m, 4H), 7.29 (s, 1H), 5.27 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 1.75 (s, 6H)。

[2794] 实施例 176. 6-(4-((2-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)噻唑-4-基)甲氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[2795]

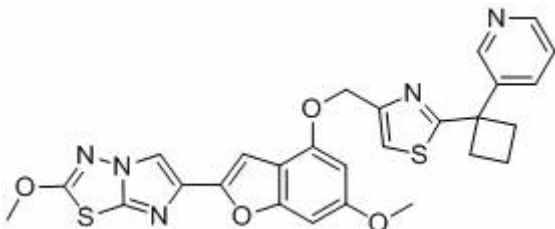


[2796] 该标题化合物根据以上实施例175中描述的方法制得并分离得到固体。LC (方法 A): 2.588分钟。HRMS (ESI): C₂₇H₂₄ClN₄O₄S₂ [M+H]⁺ *m/z*的计算值567.0928, 实测值567.0937。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 8.37 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.37 (s, 4H), 6.98 (s, 1H), 6.83 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 1.78 (s, 6H)。

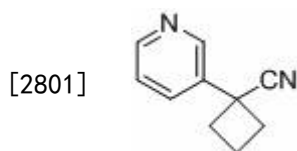
[2797] 实施例 177

[2798] 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((2-(1-(吡啶-3-基)环丁基)噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[2799]

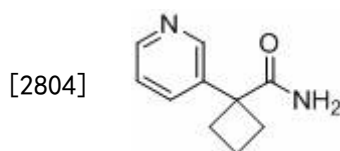


[2800] 177A. 1-(吡啶-3-基)环丁烷甲腈



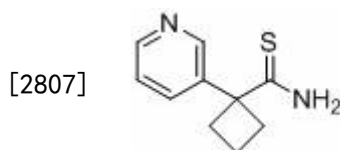
[2802] 向 2-(吡啶-3-基)乙腈 (0.903 mL, 8.46 mmol) 在无水 THF (10 mL) 中的溶液中加入 17 M 氢氧化钠 (14.94 mL, 254 mmol) 和四丁基硫酸氢铵 (0.287 g, 0.846 mmol), 随后逐滴加入 1,3-二溴丙烷 (0.902 mL, 8.89 mmol)。将所得混合物加热至回流 4 小时, 然后将其冷却, 小心地倾析水相。将有机相用 EtOAc 稀释, 用水和盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩至干。该剩余物通过快速柱纯化, 用 0~10% MeOH: NH_4OH (9:1) 在 DCM 中的梯度, 得到 1-(吡啶-3-基)环丁烷甲腈 (0.659 g, 49.2%), 为黄色油。LC (方法 A): 0.746 分钟。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ ppm: 8.71 (dd, $J = 0.8, 2.7$ Hz, 1H), 8.57 (dd, $J = 1.6, 4.7$ Hz, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.48 (ddd, $J = 0.8, 4.7, 7.8$ Hz, 1H), 2.81 - 2.74 (m, 2H), 2.72 - 2.64 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.04 (m, 1H)。

[2803] 177B. 1-(吡啶-3-基)环丁烷甲酰胺



[2805] 将 1-(吡啶-3-基)环丁烷甲腈 (0.659 g, 4.17 mmol) 和浓 H_2SO_4 (4 mL) 的混合物在环境温度下搅拌 16 小时。然后将反应混合物小心地倒在碎冰上, 将混合物用固体 NaHCO_3 碱化, 直到停止放出气体。然后将混合物用 EtOAc 萃取, 将有机相分离, 干燥 (MgSO_4), 过滤并浓缩至干。该剩余物通过快速柱纯化, 用 0~10% MeOH: NH_4OH (9:1) 在 DCM 中的梯度洗脱剂, 得到 1-(吡啶-3-基)环丁烷甲酰胺 (0.283 g, 34.7% 产率), 为米色固体。LCMS (APCI): $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 的计算值 177.10, 实测值 177.20。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ ppm: 8.55 (dd, $J = 0.8, 2.7$ Hz, 1H), 8.43 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.35 (ddd, $J = 0.8, 4.7, 8.2$ Hz, 1H), 7.28 (br s, 1H), 6.96 (br s, 1H), 2.75 - 2.66 (m, 2H), 2.40 - 2.33 (m, 2H), 1.88 - 1.72 (m, 2H)。

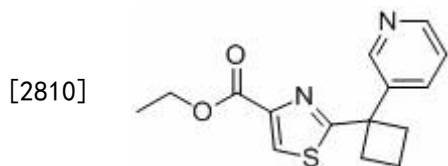
[2806] 177C. 1-(吡啶-3-基)环丁烷硫代甲酰胺



[2808] 向 1-(吡啶-3-基)环丁烷甲酰胺 (0.283 g, 1.445 mmol) 在 THF (5 mL) 中的搅拌溶液中加入劳氏试剂 (0.292 g, 0.723 mmol), 将混合物加热至回流 6 小时。然后将冷却的混合物浓缩至近干, 浓缩物在 EtOAc-饱和 NaHCO_3 水溶液之间分配。将有机相分离, 干燥 (MgSO_4), 过滤并浓缩至干。该剩余物通过柱色谱纯化, 用 0~10% MeOH: NH_4OH (9:1)/DCM 为洗脱剂, 得到 1-(吡啶-3-基)环丁烷硫代甲酰胺 (0.208 g, 74.8%), 为白色固体。LC (方法 A): 0.929 分钟。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ ppm: 9.54 (br s, 1H), 9.09 (br s, 1H), 8.73 (dd, $J = 0.8, 2.3$ Hz, 1H), 8.44 (dd, $J = 1.6, 4.7$ Hz, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.36 (ddd, $J = 0.8, 4.7, 7.8$ Hz, 1H), 2.87 - 2.80 (m, 2H), 2.59 - 2.52 (m,

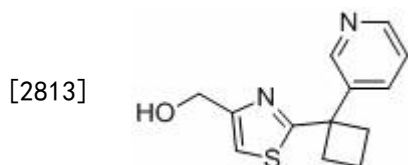
2H), 1.73 - 1.60 (m, 2H)。

[2809] 177D. 2-(1-(吡啶-3-基)环丁基)噻唑-4-甲酸乙酯



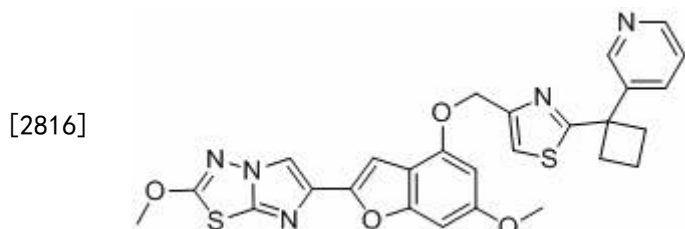
[2811] 在0℃,向1-(吡啶-3-基)环丁烷硫代甲酰胺 (0.200 g, 1.040 mmol) 在乙醇 (2 mL) 的悬浮液中,逐滴加入3-溴-2-氧代丙酸乙酯 (0.124 mL, 0.988 mmol) 在乙醇 (2 mL) 中的溶液。然后除去冰浴,将反应混合物在环境温度下搅拌24小时,然后在EtOAc和饱和NaHCO₃水溶液之间分配。将有机相分离,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩至干。将剩余物通过快速柱纯化,用0-10% MeOH:NH₄OH (9:1)/DCM,得到2-(1-(吡啶-3-基)环丁基)噻唑-4-甲酸乙酯 (0.169 g, 53.0%产率),为浅黄色油。LC(方法 A):1.456分钟。LCMS (APCI):C₁₅H₁₇N₂O₂S [M+H]⁺ m/z的计算值289.10,实测值289.20。

[2812] 177E. (2-(1-(吡啶-3-基)环丁基)噻唑-4-基)甲醇



[2814] 在环境温度下,向2-(1-(吡啶-3-基)环丁基)噻唑-4-甲酸乙酯 (0.169 g, 0.586 mmol) 在THF (3 mL) 中的搅拌溶液中加入LiBH₄ (0.027 g, 1.232 mmol),接着加入MeOH (0.050 mL, 1.232)。将反应混合物搅拌16小时,然后加入饱和NH₄Cl水溶液将其停止反应。将所得混合物用乙酸乙酯萃取,将有机相干燥(MgSO₄),过滤并浓缩至干。将剩余物通过快速柱纯化,用0~10%MeOH:NH₄OH (9:1) 在DCM中的梯度为洗脱剂,得到(2-(1-(吡啶-3-基)环丁基)噻唑-4-基)甲醇 (0.053 g, 34.9%),为澄清的无色油。LC(方法 A):1.607分钟。LCMS (APCI):C₁₃H₁₅N₂OS [M+H]⁺ m/z的计算值247.09,实测值247.20。

[2815] 实施例 177. 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((2-(1-(吡啶-3-基)环丁基)噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑



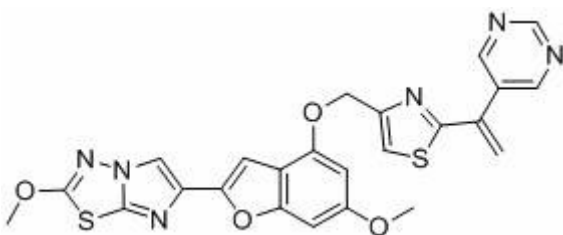
[2817] 该标题化合物根据以上实施例175中描述的方法制得并分离得到固体。LC(方法 A):2.324分钟。HRMS (ESI):C₂₇H₂₄N₅O₄S₂ [M+H]⁺ m/z的计算值546.1270,实测值546.1251。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm:8.51 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 5.7, 8.0 Hz, 1H), 7.18 (br s, 1H), 6.99 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.36 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.44 (m, 2H), 2.92 - 2.81 (m, 4H), 2.20 - 2.13 (m, 1H),

2.02 - 1.92 (m, 1H)。

[2818] 实施例 178

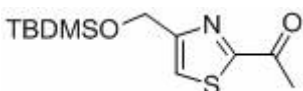
[2819] 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((2-(1-(嘧啶-5-基)乙烯基)噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[2820]



[2821] 178A. 1-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-2-基)乙酮

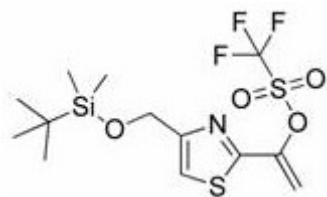
[2822]



[2823] 在-78℃和在N₂下,将 2-溴-4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑 (实施例 37B, 2.00 g, 6.49 mmol)在无水THF (32 mL)中的溶液冷却,然后逐滴加入正丁基锂(1.45 M, 在己烷中, 4.92 mL, 7.14 mmol)。将所得混合物搅拌35分钟,得到浅棕色溶液。向此混合物中缓慢加入N,N-二甲基乙酰胺(0.608 mL, 6.49 mmol)在无水THF (8 mL)中的溶液,将混合物在-78℃搅拌2小时,得到浅棕色溶液。然后通过加入饱和NH₄Cl水溶液将反应停止,除去冷却浴,将混合物用EtOAc-水分配。将有机相分离,洗涤(盐水),干燥(MgSO₄)并蒸发,得到浅黄色油。该油通过柱色谱纯化,用0至10%乙醚/己烷的梯度,得到1-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-2-基)乙酮 (1.07 g, 60.8%产率),为黄色油。LC(方法 A):2.368分钟。LCMS (APCI):C₁₂H₂₂NO₂SSi [M+H]⁺ m/z的计算值272.11,实测值272.20。

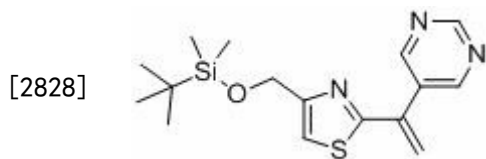
[2824] 178B. 1-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-2-基)乙烯基三氟甲磺酸酯

[2825]



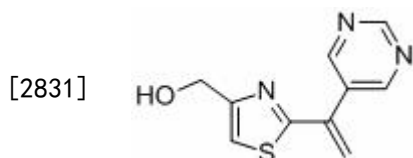
[2826] 在-78℃,向1-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-2-基)乙酮 (1.068 g, 3.93 mmol)和1,1,1-三氟-N-苯基-N-((三氟甲基)磺酰基)-甲磺酰胺(1.546 g, 4.33 mmol)在THF (27 mL)中的搅拌溶液中,经20分钟逐滴加入KHMDS (1.1 M, 于THF中, 4.32 mL, 3.93 mmol)。然后将反应混合物升温至-20℃,并在相同温度下搅拌2小时,然后用饱和NH₄Cl水溶液停止反应,用EtOAc萃取。将有机相用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩至干。将剩余物通过快速色谱纯化,用0至10%二乙醚在己烷中的梯度,得到1-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-2-基)乙烯基三氟甲磺酸酯(0.432 g, 27.2%产率),为澄清的无色油。LC(方法 A):2.484分钟。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm:7.69 (s, 1H), 6.31 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.09 (s, 6H)。

[2827] 178C. 4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-(1-(嘧啶-5-基)乙烯基)噻唑



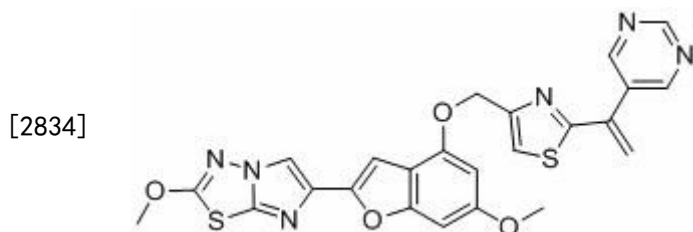
[2829] 向1-(4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)噻唑-2-基)乙烯基三氟甲磺酸酯 (0.272 g, 0.506 mmol)和嘧啶-5-基硼酸(0.094 g, 0.758 mmol)在甲苯(8 mL)和乙醇(1.5 mL)中的混合物中,加入2 M碳酸钠(0.303 mL, 0.607 mmol),将混合物用氮气泡流脱气5分钟。然后向此混合物中,加入PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0.025 g, 0.030 mmol),将容器密封,在90℃加热混合物3小时。将冷却的混合物分配于饱和 NaHCO₃水溶液-DCM中,将有机相分离,用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩。将剩余物通过快速柱纯化,用DCM-EtOAc为洗脱剂,得到4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-(1-(嘧啶-5-基)乙烯基)噻唑(0.103 g, 0.309 mmol, 61.1%产率),为黄色油。LC(方法 A):2.358分钟。LCMS (APCI): C₁₆H₂₄N₃OSSi [M+H]⁺ m/z的计算值334.14,实测值334.20。

[2830] 178D. (2-(1-(嘧啶-5-基)乙烯基)噻唑-4-基)甲醇



[2832] 在环境温度下,向4-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-(1-(嘧啶-5-基)乙烯基)噻唑 (0.103 g, 0.309 mmol)在THF (2 mL)中的搅拌溶液中,加入三乙胺三氢氟酸盐(0.251 mL, 1.544 mmol),将混合物搅拌16小时。将所得混合物用EtOAc-饱和NaHCO₃水溶液分配,将有机相分离,干燥(MgSO₄),过滤并蒸发至干。将剩余物通过快速柱色谱法纯化,用己烷-乙酸乙酯为洗脱剂,得到(2-(1-(嘧啶-5-基)乙烯基)噻唑-4-基)甲醇 (0.017 g, 0.078 mmol, 25.1%),为澄清的无色油。LC(方法 A):1.242分钟。LCMS (APCI): C₁₀H₁₀N₃OS [M+H]⁺ m/z的计算值220.05,实测值220.20。

[2833] 实施例 178. 2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((2-(1-(嘧啶-5-基)乙烯基)噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

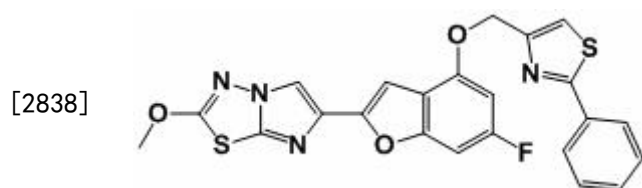


[2835] 向6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-醇(实施例 1H, 0.0246 g, 0.078 mmol)和(2-(1-(嘧啶-5-基)乙烯基)噻唑-4-基)甲醇(0.017 g, 0.078 mmol)在无水THF (8 mL)中的悬浮液中,加入三正丁基膦(0.050 mL, 0.194 mmol),然后经30分钟通过注射器泵逐滴加入ADDP (0.049 g, 0.194 mmol)在THF (2 mL)中的溶液。再搅拌30分钟后,将反应混合物分配于EtOAc和饱和NaHCO₃水溶液,将有

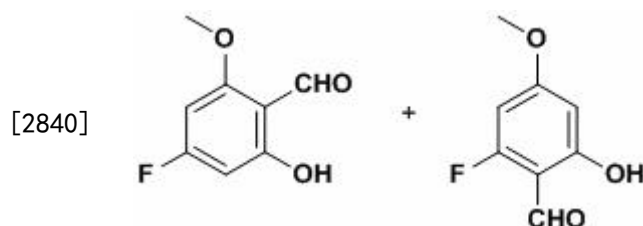
机相分离,用盐水洗涤,干燥(MgSO_4),过滤并浓缩至干。该剩余物经快速柱纯化,用DCM-EtOAc为洗脱液,得到不纯的产物。该物质再经层析,用己烷-EtOAc为洗脱剂,得到白色固体的纯产物,随后将其从乙腈-水中冻干,得到标题化合物(0.014 g, 0.024 mmol, 30.6%),为无定形白色固体。LC(方法 A):2.288分钟。HRMS(ESI): $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 的计算值519.0904,实测值519.0902。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ ppm:9.21 (s, 1H), 8.99 (s, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.00 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.61 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.79 (s, 3H)。

[2836] 实施例 179

[2837] 6-(6-氟-4-((2-苯基噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

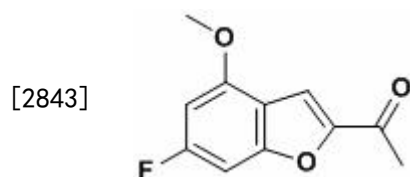


[2839] 179A. 4-氟-2-羟基-6-甲氧基苯甲醛和2-氟-6-羟基-4-甲氧基苯甲醛



[2841] 将4-氟-2,6-二甲氧基苯甲醛和2-氟-4,6-二甲氧基苯甲醛 (*Helvetica Chim. Acta*, 81:1596-1607 (1998), 1 g, 5.43 mmol) 1:5的混合物在30 mL二氯甲烷中冷却至0-5°C。向此混合物中,经25分钟逐滴加入在10 mL二氯甲烷中的三溴硼烷(7.33 mL, 7.33 mmol),将反应在0-5°C搅拌约5-10分钟。然后将混合物倒入冰中,用二氯甲烷稀释,用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机层经 MgSO_4 干燥,过滤和浓缩。将剩余物经ISCO硅胶柱色谱法(40g gold柱,用90%己烷与10%二氯甲烷至高达80%己烷与10%二氯甲烷和10%乙酸乙酯)纯化。同时收集两种异构体,得到标题物质(0.720 g, 78%),为白色结晶固体。2-氟-6-羟基-4-甲氧基苯甲醛(主要异构体,非需要的)- ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:11.91 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 6.17 - 6.25 (m, 1H), 3.86 (s, 3H)。4-氟-2-羟基-6-甲氧基苯甲醛(次要异构体,需要的)- ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm:12.23-12.42 (m, 1H), 10.22 (s, 1H), 6.23 - 6.27 (m, 1H), 6.13 (dd, $J=10.96, 2.35$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H)。

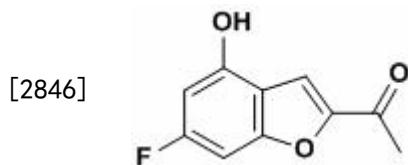
[2842] 179B. 1-(6-氟-4-甲氧基苯并呋喃-2-基)乙酮



[2844] 向4-氟-2-羟基-6-甲氧基苯甲醛和2-氟-6-羟基-4-甲氧基苯甲醛的混合物

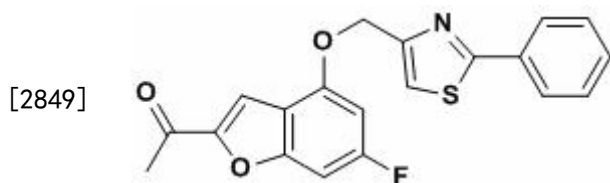
(4.63 g, 27.2 mmol)在乙腈(49.7 mL, 952 mmol)中的溶液中,加入碘化钾(0.903 g, 5.44 mmol)、碳酸铯(9.75 g, 29.9 mmol)和1-氯丙-2-酮(2.395 mL, 28.6 mmol)。将混合物在室温搅拌2小时,用0.1当量的碳酸铯处理,并加热到60℃,保持1小时,再加热到80℃,保持另外1小时。将反应在室温下过夜,然后经二氧化硅小垫过滤,用乙酸乙酯(约500 mL)清洗。将浓缩后得到的剩余物通过硅胶色谱法纯化(ISCO, 120g 二氧化硅, 100% 甲苯, 在 315 nm 使用UV, 然后将极性随时间增加至高达10% 乙酸乙酯)。蒸发级分,得到需要的/非需要的异构体的7:1 混合物,将其用乙酸乙酯重结晶过夜。得到标题物质(0.216 g, 3.8%),为无色晶体。LC(方法 B):1.928分钟。LCMS (APCI) $C_{11}H_{10}FO_3$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值209.06, 实测值209.1。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm:7.55-7.61 (m, 1H), 6.78- 6.99 (m, 1H), 6.46-6.53 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.55-2.60 (m, 3H)。

[2845] 179C. 1-(6-氟-4-羟基苯并呋喃-2-基)乙酮



[2847] 向1-(4,6-二甲氧基苯并呋喃-2-基)乙酮(0.216 g, 1.038 mmol)在氯苯(3.69 mL, 36.3 mmol)中的搅拌溶液中加入三氯化铝(0.277 g, 2.075 mmol)。在85℃加热3小时后,将混合物用冰和1.0N HCl停止反应,用乙酸乙酯(4x)萃取。将合并的有机层经无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将剩余物经硅胶色谱法(BIOTAGE® 24g, 用己烷和乙酸乙酯的梯度洗脱)纯化,得到标题物质(0.191 g, 95%),为白色固体。LC(方法 B):1.794分钟。LCMS (APCI) $C_{10}H_8FO_3$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值195.05, 实测值195.9。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm:7.58 (s, 1H), 6.87 - 6.93 (m, 1H), 6.46 - 6.53 (m, 1H), 5.62 (s, 1H), 2.60 (s, 3H)。

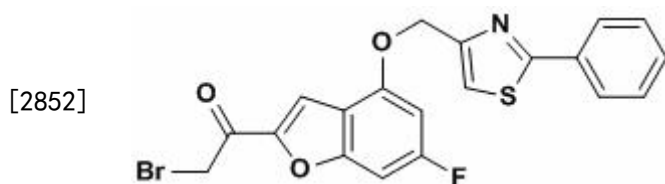
[2848] 179D. 1-(6-氟-4-((2-苯基噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)乙酮



[2850] 将苯加入到1-(6-氟-4-羟基苯并呋喃-2-基)乙酮(0.178 g, 0.917 mmol),将混合物超声处理30秒,真空浓缩以除去起始物质中的痕量水。加入三苯基膦(373 mg, 1.421 mmol),并将混合物在高真空干燥10分钟。加入(2-苯基噻唑-4-基)甲醇(实施例 3B, 0.175 g, 0.917 mmol)和THF(15 mL),将该混合物超声处理/加热5分钟。经1小时逐滴加入在THF(2 mL)中的偶氮二甲酸二异丙酯(275 μ L, 1.412 mmol),将所得黄色溶液超声处理15分钟,在室温搅拌过夜。将混合物在二氯甲烷中稀释,用饱和 $NaHCO_3$ 、盐水洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥并浓缩。将剩余物用硅胶色谱法(ISCO 24 g gold 柱,用在己烷中的5%乙酸乙酯至40%(10%增量))纯化,得到标题物质(0.132 g, 32%),为白色固体。LC(方法 B):2.613分钟。LCMS (APCI) $C_{20}H_{15}FNO_3S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值368.07, 实测值368.2。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm:7.94-8.02 (m, 2H), 7.62-7.67 (m, 1H), 7.44-7.51 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 6.91-6.96 (m, 1H), 6.64-6.72 (m, 1H), 5.39 (d, $J=0.78$ Hz, 2H), 2.58

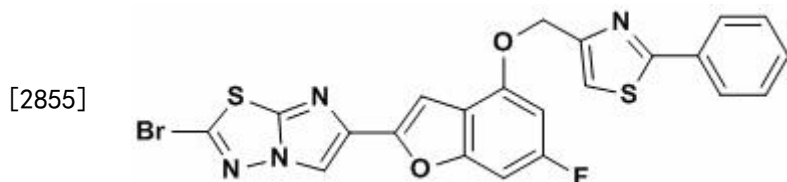
(s, 3H)。

[2851] 179E. 2-溴-1-(6-氟-4-((2-苯基噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)乙酮



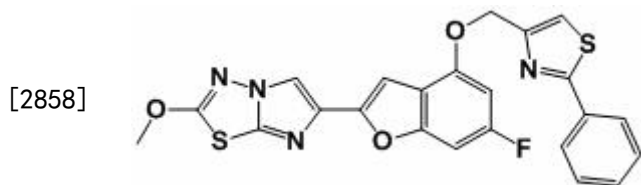
[2853] 向1-(6-氟-4-((2-苯基噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)乙酮 (0.132 g, 0.359 mmol) 在乙酸乙酯 (5 mL) 中的悬浮液中, 加入溴化铜(II) (160 mg, 0.719 mmol), 将混合物加热到80℃, 保持48小时。将固体滤出, 用冷的EtOAc清洗。将固体经硅胶色谱法 (ISCO 12g, 二氯甲烷和乙酸乙酯 (95:5)) 纯化, 得到标题物质 (0.055g, 34%), 为灰白色固体。LC (方法 B): 2.424分钟。LCMS (APCI) $C_{20}H_{14}BrFNO_3S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值445.99, 实测值446.0。

[2854] 179F. 2-溴-6-(6-氟-4-((2-苯基噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑



[2856] 在2-5 mL微波压力小瓶中, 加入于丙-2-醇 (2 mL) 中的2-溴-1-(6-氟-4-((2-苯基噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)乙酮 (0.035 g, 0.078 mmol), 随后加入5-溴-1,3,4-噻二唑-2-胺 (16.2 mg, 0.09 mmol)。将反应在微波炉中加热至80℃过夜, 且加热至150℃, 保持1小时。然后将反应混合物倒入二氯甲烷 (8 mL) 和饱和 $NaHCO_3$ (2 mL) 的混合物中, 将其用二氯甲烷萃取两次。将有机萃取液经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并浓缩。该剩余物通过硅胶色谱法 (ISCO 12g gold柱, 用0~2%乙酸乙酯/二氯甲烷) 纯化, 得到标题物质 (0.018 g, 43%), 为微黄色固体。LC (方法 B): 2.754分钟。LCMS (APCI) $C_{22}H_{13}BrFN_4O_2S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值526.96, 实测值527.0。

[2857] 实施例 179. 6-(6-氟-4-((2-苯基噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

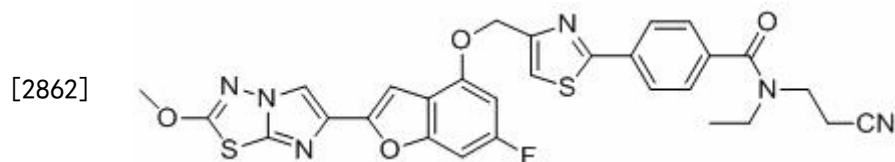


[2859] 将2-溴-6-(6-氟-4-((2-苯基噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑 (0.017 g, 0.032 mmol) 溶于二氯甲烷 (1.3 mL) (需要一些热量和超声处理)。然后加入甲醇 (0.3 mL), 随后一次性加入甲醇钠 (14.74 μ L, 0.064 mmol)。将反应在室温搅拌25分钟, 然后用1.0 N HCl停止反应并搅拌, 直至反应颜色变为黄色。然后加入饱和 $NaHCO_3$ 水溶液, 将其用二氯甲烷 (4x) 萃取。将合并的有机层经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤和浓缩。该剩余物通过硅胶柱色谱法 (BIOTAGE® 12g柱, 用0~5%乙酸乙酯/二氯甲烷) 纯化, 得到标题

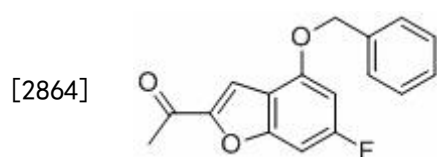
物质 (0.010 g, 64%), 为微黄色固体。LC (方法 A): 2.488 分钟。HRMS (ESI) $C_{23}H_{15}FN_4O_3S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值 479.0570, 实测值 479.0661。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 7.94-8.03 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.43 - 7.53 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.85 - 6.94 (m, 1H), 6.59 - 6.68 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.23 (s, 3H)。

[2860] 实施例 180

[2861] *N*-(2-氰基乙基)-*N*-乙基-4-(4-(((6-氟-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)苯甲酰胺

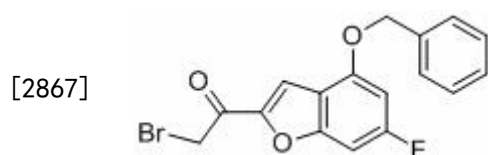


[2863] 180A. 1-(4-(苄基氧基)-6-氟苯并呋喃-2-基)乙酮



[2865] 将1-(6-氟-4-羟基苯并呋喃-2-基)乙酮 (实施例 179C, 1.00 g, 5.15 mmol) 在 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中的溶液用无水碳酸钾 (0.747 g, 5.41 mmol) 处理, 随后用经 5 分钟逐滴加入的苄基溴 (0.735 mL, 6.18 mmol) 处理。将所得非均质混合物超声处理 1 小时, 然后将所得悬浮液过滤, 将滤饼用 *N,N*-二甲基甲酰胺洗涤。将合并的滤液蒸发至干, 该剩余物在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。将有机相分离, 用盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥和真空浓缩。将所得剩余物在硅胶上层析 (ISCO, 二氯甲烷在己烷中的洗脱梯度), 得到 1.33 g (91%) 标题物质, 为白色固体。LC (方法 A): 2.334 分钟。HRMS (ESI): $C_{17}H_{14}FO_3$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值 285.0927; 实测值 285.0927。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.59 (s, 1H), 7.33-7.49 (m, 5H), 6.76-6.94 (m, 1H), 6.51-6.58 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 2.54 (s, 3H)。

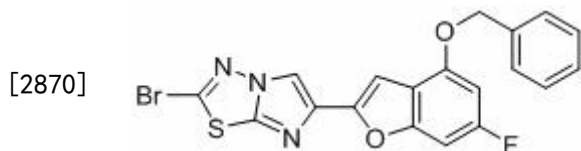
[2866] 180B. 1-(4-(苄基氧基)-6-氟苯并呋喃-2-基)-2-溴乙酮



[2868] 在装有磁力搅拌棒并用氮气气氛净化过的烧瓶中, 加入无水 THF (35 mL), 随后加入双(三甲基甲硅烷基)氨基锂 (1 M THF 溶液, 6.30 mL, 6.30 mmol)。将混合物冷却至 -78°C, 经 2 分钟逐滴加入三甲基氯硅烷 (0.771 mL, 6.04 mmol)。5 分钟后, 经 10 分钟逐滴加入 1-(4-(苄基氧基)-6-氟苯并呋喃-2-基)乙酮 (1.492 g, 5.25 mmol) 在无水 THF (14 mL) 中的溶液, 将所得混合物在 -78°C 搅拌 30 分钟。然后除去冷却浴, 将混合物经 20 分钟升温至约 10°C。然后将反应混合物加入到乙酸乙酯 (300 mL)、饱和碳酸氢钠水溶液 (40 mL) 和冰的冷混合物中以停止反应。将有机相快速分离, 经无水硫酸镁干燥并真空蒸发, 得到甲硅烷基烯醇醚, 为澄清油。将该油用甲苯 (10 mL, 2 毫巴) 共蒸发, 然后溶于无水四氢呋喃 (35 mL)。在氮气下将混合物冷却至 -35°C, 用固体碳酸氢钠 (30 mg) 处理, 随后经 10 分钟分小份

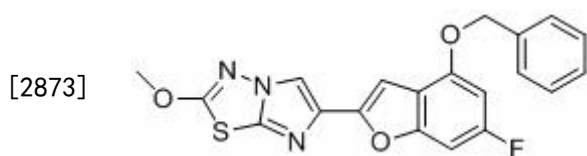
加入N-溴琥珀酰亚胺 (0.981 g, 5.51 mmol)。将反应混合物经3.5小时升温至5℃,然后通过加入乙酸乙酯 (400 mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (40 mL), 将其停止反应。将有机相分离, 用盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥并蒸发, 得到白色固体。硅胶色谱法 (ISCO, 二氯甲烷在己烷中的洗脱梯度), 得到1.509 g (79%) 标题物质, 为黄色固体。LC (方法 A): 2.282分钟。HRMS (ESI): $C_{17}H_{13}BrFO_3$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值363.0032; 实测值363.004。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.75 (d, $J=0.78$ Hz, 1H), 7.35-7.51 (m, 5H), 6.91 (m, 1H), 6.58 (dd, $J=11.35, 1.96$ Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.37 (s, 2H)。

[2869] 180C. 6-(4-(苄基氧基)-6-氟苯并呋喃-2-基)-2-溴咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑



[2871] 在密封的压力烧瓶中, 将1-(4-(苄基氧基)-6-氟苯并呋喃-2-基)-2-溴乙酮 (1.07 g, 2.95 mmol) 和5-溴-1,3,4-噻二唑-2-胺 (0.610 g, 3.39 mmol) 在异丙醇 (80 mL) 中的混合物在80℃加热18小时。然后在微波反应器中, 将所得非均质的混合物在150℃加热30分钟。将冷却的反应混合物分配于二氯甲烷-饱和碳酸氢钠水溶液, 将有机相分离, 用盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥并真空浓缩。将所得剩余物在硅胶上层析 (ISCO, 乙酸乙酯/二氯甲烷的洗脱梯度), 得到0.740 g (57%) 固体标题物质。LC (方法 A): 2.456分钟。HRMS (ESI): $C_{19}H_{12}BrFN_3O_2S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值443.9818; 实测值443.9834。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.09 (s, 1H), 7.32-7.54 (m, 5H), 7.21 (s, 1H), 6.86-6.91 (m, 1H), 6.52-6.59 (m, 1H), 5.21 (s, 2H)。

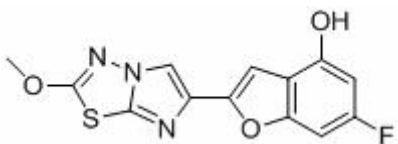
[2872] 180D. 6-(4-(苄基氧基)-6-氟苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑



[2874] 在22℃, 将6-(4-(苄基氧基)-6-氟苯并呋喃-2-基)-2-溴咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑 (0.740 g, 1.666 mmol) 在二氯甲烷 (30 mL) 和甲醇 (10 mL) 的混合物中的悬浮液用整份添加的甲醇钠 (25 wt%的MeOH溶液, 1.01 mL, 4.45 mmol) 处理。30分钟后, 将澄清的反应混合物通过加入5 mL 1 N盐酸停止反应, 在减压下蒸发溶剂。该剩余物在二氯甲烷和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配, 将有机相分离, 用盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥并真空蒸发。将剩余物在硅胶上进行色谱法 (ISCO, 乙酸乙酯/二氯甲烷的洗脱梯度), 得到0.480 g (82%) 标题化合物, 为白色固体。LC (方法 A): 2.477分钟。HRMS (ESI): $C_{20}H_{15}FN_3O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值396.0818; 实测值396.0862。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.88 (s, 1H), 7.32-7.55 (m, 5H), 7.13 (s, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.54 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.22 (s, 3H)。

[2875] 180E. 6-氟-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-醇

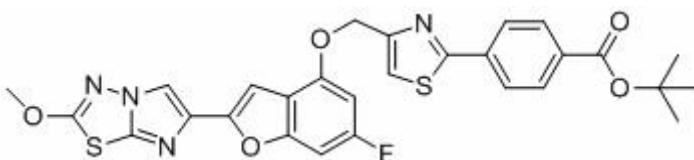
[2876]



[2877] 在-78℃和在氮气下,将 6-(4-(苄基氧基)-6-氟苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑 (0.480 g, 1.21 mmol)和五甲基苯 (1.26 g, 8.50 mmol)在二氯甲烷(75 mL)中的混合物冷却,然后用经 2分钟逐滴加入的三氯化硼(1 M,于DCM中, 3.5 mL, 3.5 mmol)处理。将所得混合物在-78℃搅拌40分钟,然后通过加入饱和碳酸氢钠水溶液(45 mL),将其停止反应。除去冷却浴,将所得混合物在室温搅拌2小时。将所得悬浮液过滤,滤饼依次用水和二氯甲烷洗涤,然后将其真空干燥(经五氧化二磷),得到0.363 g (98%)标题化合物,为棕褐色固体。LC(方法 A):2.096分钟。HRMS(ESI): $C_{13}H_9FN_3O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值 306.0349;实测值306.0369。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm:10.51 (br s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.90-6.99 (m, 1H), 6.42-6.52 (m, 1H), 4.21 (s, 3H)。

[2878] 180F. 4-(4-(((6-氟-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)苯甲酸叔丁酯

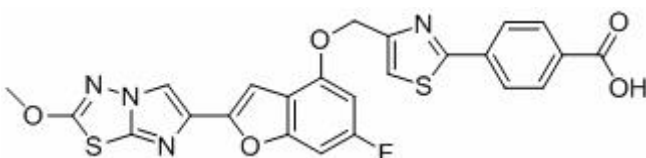
[2879]



[2880] 该标题化合物根据实施例36中所述的一般操作方法制得。LC(方法 A):2.689分钟。HRMS(ESI): $C_{28}H_{24}FN_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值579.1172;实测值579.1159。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:7.99-8.11 (m, 4H), 7.89 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.88-6.94 (m, 1H), 6.63 (dd, $J=11.35, 1.96$ Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 1.63 (s, 9H)。

[2881] 180G. 4-(4-(((6-氟-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)苯甲酸

[2882]

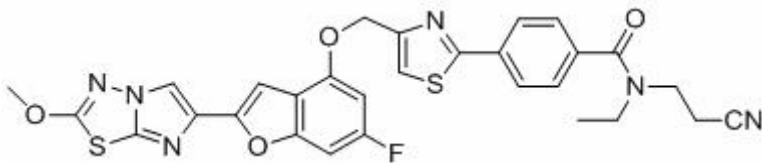


[2883] 向4-(4-(((6-氟-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)苯甲酸叔丁酯 (0.345 g, 0.596 mmol)在二氯甲烷(6 mL)中的溶液中加入三氟乙酸(3 mL),将均质的微黄色混合物在室温搅拌4小时。然后减压蒸发挥发物,将所得固体剩余物用二氯甲烷研磨,过滤和真空干燥,得到 0.272 g (87%)标题化合物,为米色固体。LC(方法 A):2.428分钟。HRMS(ESI): $C_{24}H_{16}FN_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值 523.0546;实测值523.0541。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm:8.46 (s, 1H), 8.00-8.13 (m, 5H), 7.18 (d, $J=9.00$ Hz, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.99-7.06 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.20 (s, 3H)。

[2884] 实施例 180. N-(2-氰基乙基)-N-乙基-4-(4-(((6-氟-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-

b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)苯甲酰胺

[2885]

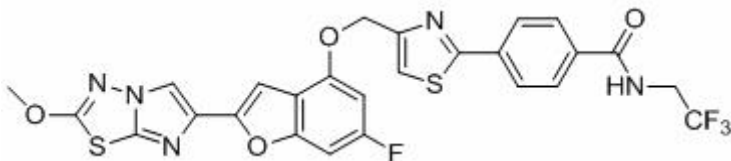


[2886] 将4-(4-(((6-氟-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)苯甲酸 (0.040 g, 0.077 mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中的溶液用二异丙基乙胺 (0.067 mL, 0.383 mmol), 随后用3-(乙基氨基)丙腈 (0.0083 g, 0.084 mmol) 处理。然后加入HATU (0.032 g, 0.084 mmol), 将反应混合物在室温搅拌3小时。然后在真空中蒸发挥发物, 将剩余物在氯仿和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。将有机相分离, 用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空蒸发。将剩余物在硅胶上进行色谱法 (ISCO, 乙酸乙酯/氯仿的洗脱梯度), 得到0.034 g (74%) 标题化合物, 为白色固体。LC (方法 A): 2.374分钟。HRMS (ESI): $C_{29}H_{24}FN_6O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值603.1285; 实测值603.1286。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.05 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.43 (d, $J=0.78$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.91 (d, $J=8.61$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J=11.54, 1.76$ Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.74 (br s, 2H), 3.46 (br s, 2H), 2.87 (br s, 2H), 1.21 (br s, 3H)。

[2887] 实施例 181

[2888] 4-(4-(((6-氟-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)苯甲酰胺

[2889]

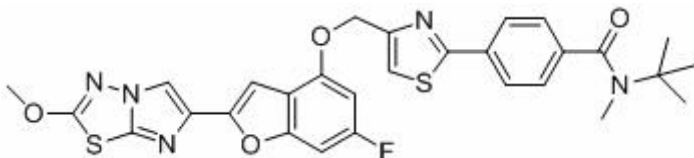


[2890] 该标题化合物根据以上实施例180中描述的方法制得。LC (方法 A): 2.369分钟。HRMS (ESI): $C_{26}H_{18}F_4N_5O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值604.0736; 实测值604.0725。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm: 9.24 (t, $J=6.26$ Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.06-8.14 (m, 2H), 7.98-8.06 (m, 3H), 7.18 (d, $J=7.83$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.03 (dd, $J=12.13, 1.96$ Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 4.04-4.17 (m, 2H)。

[2891] 实施例 182

[2892] N-(叔丁基)-4-(4-(((6-氟-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)-N-甲基苯甲酰胺

[2893]



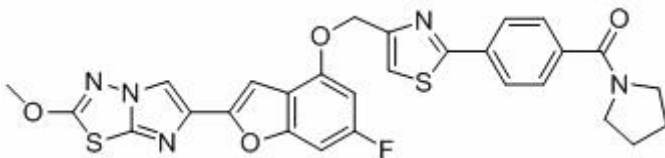
[2894] 该标题化合物根据以上实施例180中描述的方法制得。LC (方法 A): 2.391分钟。HRMS (ESI): $C_{29}H_{27}FN_5O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值592.1489; 实测值592.1500。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7.88-7.94 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.33 (s,

1H), 7.07 (s, 1H), 6.83 (dd, $J=8.61, 0.78$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J=11.35, 1.96$ Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.14 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.46 (s, 9H)。

[2895] 实施例 183

[2896] 4-(4-(((6-氟-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)苯基)(吡咯烷-1-基)甲酮

[2897]

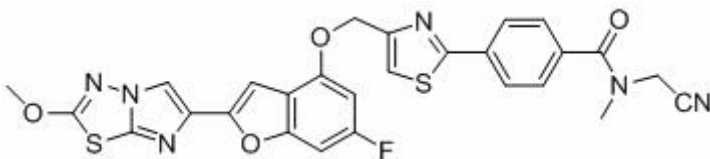


[2898] 该标题化合物根据以上实施例180中描述的方法制得。LC(方法 A):2.307分钟。HRMS(ESI): $C_{28}H_{23}FN_5O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值576.1176;实测值576.1159。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:8.02 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.91 (d, $J=8.61$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J=11.35, 1.96$ Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.68 (t, $J=6.85$ Hz, 2H), 3.47 (t, $J=6.46$ Hz, 2H), 1.84 - 2.05 (m, 4H)。

[2899] 实施例 184

[2900] N-(氰基甲基)-4-(4-(((6-氟-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)-N-甲基苯甲酰胺

[2901]

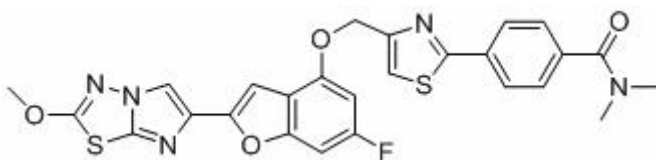


[2902] 该标题化合物根据以上实施例180中描述的方法制得。LC(方法 A):2.274分钟。HRMS(ESI): $C_{27}H_{20}FN_6O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值575.0972;实测值575.0963。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:8.07 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.91 (dd, $J=8.61, 0.78$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J=11.35, 1.96$ Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.49 (br s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.20 (s, 3H)。

[2903] 实施例 185

[2904] 4-(4-(((6-氟-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[2905]

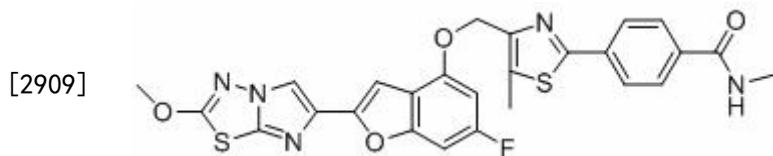


[2906] 该标题化合物根据实施例 36中描述的一般方法由6-氟-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-醇(实施例 180E)和4-(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)-N,N-二甲基苯甲酰胺(实施例 36B)制得。LC(方法 A):2.327分钟。HRMS(ESI): $C_{26}H_{21}FN_5O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值550.1019;实测值:550.0999。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:8.02 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.91 (d, $J=8.61$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J=11.35$ Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.22 (s,

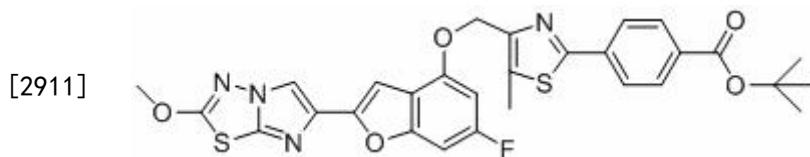
3H), 3.15 (br s, 3H), 3.02 (br s, 3H)。

[2907] 实施例 186

[2908] 4-(4-(((6-氟-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-5-甲基噻唑-2-基)-N-甲基苯甲酰胺

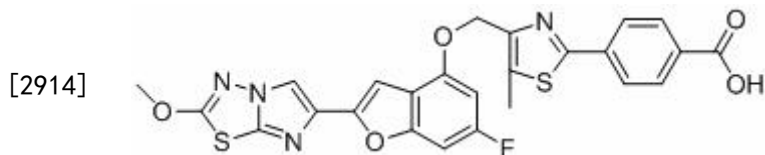


[2910] 186A. 4-(4-(((6-氟-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸叔丁酯



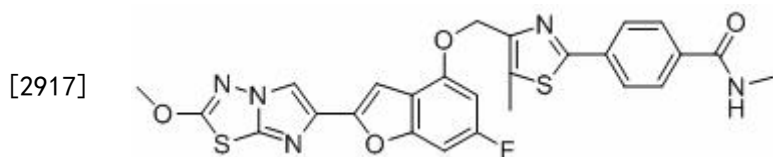
[2912] 该标题化合物根据实施例 180F中描述的一般方法由6-氟-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-醇 (实施例 180E)和4-(4-(羟基甲基)-5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸叔丁酯(实施例 45D)制得。LC(方法 A):2.788分钟。HRMS(ESI): $C_{29}H_{26}FN_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值593.1329;实测值593.1318。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm:8.02-8.07 (m, 2H), 7.93-7.99 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.89 (dd, J = 8.61, 0.78 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 11.74, 1.96 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.62 (s, 9H)。

[2913] 186B. 4-(4-(((6-氟-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-5-甲基噻唑-2-基)苯甲酸



[2915] 该标题化合物根据实施例180G中所述的一般脱保护的方法制得。LC(方法 A):2.436分钟。HRMS(ESI): $C_{25}H_{18}FN_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值537.0703;实测值537.0696。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm:13.14 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.99-8.08 (m, 4H), 7.14-7.21 (m, 1H), 6.99-7.09 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 2.60 (s, 3H)。

[2916] 实施例 186. 4-(4-(((6-氟-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-5-甲基噻唑-2-基)-N-甲基苯甲酰胺

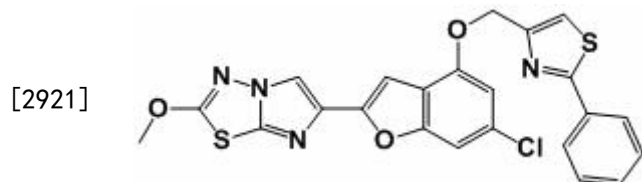


[2918] 该标题化合物根据实施例180中所述的一般酰胺偶合的方法制得。LC(方法 A):2.389分钟。HRMS(ESI): $C_{26}H_{20}FN_5O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值549.0941;实测值550.1029。 1H

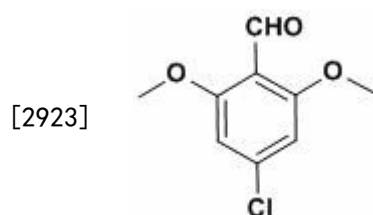
NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.89 (d, $J = 8.61$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 11.54, 1.76$ Hz, 1H), 6.15 (br s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.05 (d, $J = 5.09$ Hz, 3H), 2.59 (s, 3H)。

[2919] 实施例 187

[2920] 6-(6-氯-4-((2-苯基噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

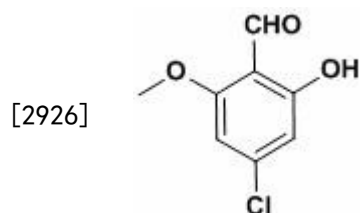


[2922] 187A. 4-氯-2,6-二甲氧基苯甲醛



[2924] 在 -78°C 和 N_2 气氛下,向1-氯-3,5-二甲氧基苯(5 g, 29.0 mmol)和TMEDA (4.37 mL, 29.0 mmol)在二乙醚(100 mL, 962 mmol)中的溶液中,经30分钟用注射泵逐滴加入BuLi (19.91 mL, 31.9 mmol)。在 -78°C 搅拌4小时后,加入DMF,将反应混合物继续搅拌1.5小时,然后加入1N HCl (~30 mL) (均在 -78°C)。将反应混合物升温至室温,用乙酸乙酯萃取。将有机相干燥(MgSO_4),过滤并浓缩至干。该剩余物通过ISCO用己烷/EtOAc为洗脱剂进行纯化。将含有所需产物的级分浓缩至干,得到标题物质(1.97 g, 9.82 mmol, 33.9%产率),为淡黄色固体。LC(方法 B):1.924分钟。LCMS (APCI) $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 的计算值201.03,实测值201.0。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm:10.28 (s, 1H), 6.87 (s, 2H), 3.86 (s, 6H)。

[2925] 187B. 4-氯-2-羟基-6-甲氧基苯甲醛

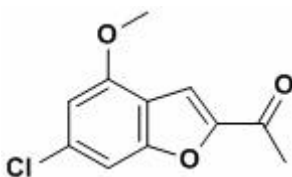


[2927] 在 -78°C ,向4-氯-2,6-二甲氧基苯甲醛 (1.95 g, 9.72 mmol)在DCM (20 mL, 311 mmol)的搅拌溶液中缓慢加入三溴化硼(9.72 mL, 9.72 mmol)。将反应混合物在 -78°C 搅拌10分钟,然后升温至室温并搅拌1小时,同时通过LCMS监测反应进程。一旦所有起始物质(s.m.)均已耗尽,用水将反应停止,用DCM萃取。将有机相用盐水洗涤,干燥(MgSO_4),过滤并浓缩至干,得到标题物质(1.79 g, 9.59 mmol, 99%产率),为紫色固体。LC(方法 B):2.199分钟。LCMS (APCI) $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 的计算值187.02,实测值187.0。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm:11.89 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 6.75 (t, $J = 2.0$ Hz,

1H), 6.66 (m, 1H), 3.91 (s, 1H)。

[2928] 187C. 1-(6-氯-4-甲氧基苯并呋喃-2-基)乙酮

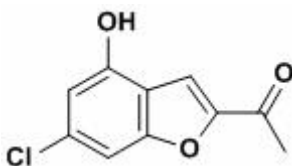
[2929]



[2930] 向4-氯-2-羟基-6-甲氧基苯甲醛 (1.79 g, 9.59 mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (15 mL, 9.59 mmol) 的搅拌溶液中加入碳酸铯 (3.75 g, 11.51 mmol) 和1-氯丙-2-酮 (0.975 mL, 11.51 mmol)。在密封的容器中,将反应混合物在65℃加热7小时,经沃特曼 (Whatman) 滤纸过滤,用DCM清洗,然后用饱和NaHCO₃洗涤,以除去不溶物。将有机相干燥 (MgSO₄), 过滤并浓缩至干。该剩余物通过ISCO用己烷/EtOAc为洗脱剂进行纯化。将含有所需产物的级分浓缩,得到标题物质 (1.43 g, 6.37 mmol, 66%产率), 为浅黄色固体。LC (方法 A): 1.952分钟。LCMS (APCI) C₁₁H₁₀ClO₃ [M+H]⁺ m/z 的计算值225.03, 实测值225.0。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 7.94 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H)。

[2931] 187D. 1-(6-氯-4-羟基苯并呋喃-2-基)乙酮

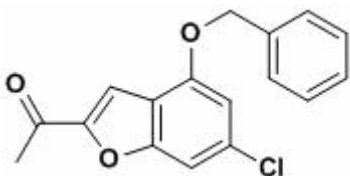
[2932]



[2933] 向1-(6-氯-4-甲氧基苯并呋喃-2-基)乙酮 (1.43 g, 6.37 mmol) 在氯苯 (15 mL, 148 mmol) 的搅拌溶液中,经10分钟分份加入氯化铝 (3.40 g, 25.5 mmol)。然后密封反应容器,在100℃加热40分钟,然后冷却至室温并倾入碎冰中 (用EtOAc漂洗搅拌棒)。将其搅拌30分钟,然后用乙酸乙酯萃取。将有机相干燥 (MgSO₄), 过滤并浓缩至干。该剩余物通过ISCO用己烷/EtOAc为洗脱剂进行纯化。将含有所需产物的级分浓缩,得到标题物质 (1.18 g, 5.60 mmol, 88%产率), 为淡棕色固体。LC (方法 A): 1.783分钟。LCMS (APCI) C₁₀H₈ClO₃ [M+H]⁺ m/z 的计算值211.02, 实测值211.0。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 11.01 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 2.52 (s, 3H)。

[2934] 187E. 1-(4-(苄基氧基)-6-氯苯并呋喃-2-基)乙酮

[2935]

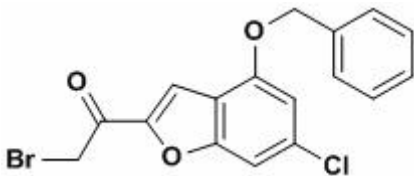


[2936] 在室温,向1-(6-氯-4-羟基苯并呋喃-2-基)乙酮 (1.18 g, 5.60 mmol) 在无水DMF (10 mL, 129 mmol) 的搅拌溶液中加入K₂CO₃ (0.774 g, 5.60 mmol) 和DMF。将反应混合物搅拌1.5小时,然后在乙酸乙酯和水之间分配。将有机相用盐水洗涤,干燥 (MgSO₄), 过滤并浓缩至干。该剩余物通过ISCO用己烷/EtOAc为洗脱剂进行纯化。将含有所需产物的级分浓缩,得到标题物质 (1.57 g, 5.22 mmol, 93%产率), 为琥珀色油。LC (方法 B): 2.420分钟。LCMS (APCI) C₁₇H₁₄ClO₃ [M+H]⁺ m/z 的计算值301.06, 实测值301.0。¹H NMR (CDCl₃,

400 MHz) δ ppm: 8.00 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.44 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.10 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 2.54 (s, 3H)。

[2937] 187F. 1-(4-(苄基氧基)-6-氯苯并呋喃-2-基)-2-溴乙酮

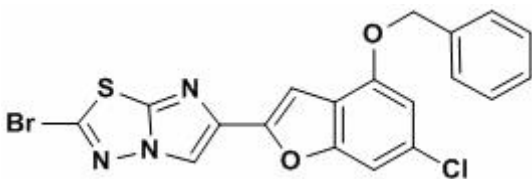
[2938]



[2939] 在氮气氛围下,向火焰干燥的装有搅拌棒的200 mL圆底烧瓶中,加入无水THF (12 mL),然后加入双(三甲基甲硅烷基)氨基锂 (6.22 mL, 6.22 mmol)。将混合物冷却至-78℃,用经 10分钟通过注射泵逐滴加入的1-(4-(苄基氧基)-6-氯苯并呋喃-2-基)乙酮 (1.56 g, 5.19 mmol)在THF (6mL + 2mL 洗涤)的溶液处理。将所得混合物在-78℃搅拌45分钟,然后经5分钟通过注射器泵逐滴加入三甲基氯硅烷 (0.769 mL, 6.02 mmol),然后再搅拌20分钟。除去冷却浴,将混合物升温至+10℃,保持30分钟。将反应混合物用冷乙酸乙酯 (80 mL)、饱和NaHCO₃ (12 mL)和冰的混合物停止反应。将有机相干燥(MgSO₄),搅拌~5分钟以除去所有痕量的水,过滤并浓缩至干,得到黄色油的甲硅烷基烯醇醚,将其用甲苯 (4 mL)共蒸发。将甲硅烷基烯醇醚溶解在无水THF (20 mL)中,冷却至-30℃(用1:1 CaCl₂:水制成的冷却浴,使用干冰,浴温稳定在-30至-45℃),用NaHCO₃ (~50 mg)处理,随后经15分钟分小份加入N-溴琥珀酰亚胺 (0.923 g, 5.19 mmol)。将反应混合物经2小时升温至0℃(通过LCMS监测),然后通过加入乙酸乙酯 (100 mL)和饱和NaHCO₃停止反应。将有机相用盐水洗涤,干燥(MgSO₄)并蒸发,得到橙色固体,将其通过ISCO用己烷/EtOAc为洗脱剂进行纯化。将含有所需产物的级分浓缩,得到标题物质1.48 g, 3.51 mmol, 67.6%产率),为黄色固体。LC(方法 B):2.528分钟。LCMS (APCI) C₁₇H₁₃BrClO₃ [M+H]⁺ m/z 的计算值378.97,实测值379.0。

[2940] 187G. 6-(4-(苄基氧基)-6-氯苯并呋喃-2-基)-2-溴咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

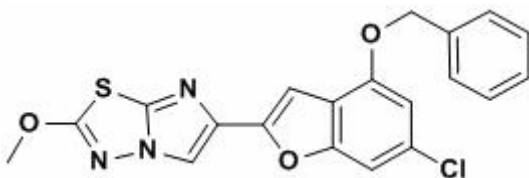
[2941]



[2942] 在可密封的容器中加入1-(4-(苄基氧基)-6-氯苯并呋喃-2-基)-2-溴乙酮 (1.48 g, 3.51 mmol)、5-溴-1,3,4-噻二唑-2-胺 (0.632 g, 3.51 mmol)和IPA (25 mL, 324 mmol)。将反应混合物在油浴中80℃加热6小时,然后在微波中150℃加热1小时。将反应混合物静置1小时,然后将不溶性物质滤出,用MeOH清洗,得到所需产物,为棕色固体 (1.19 g, 2.58 mmol, 73.6%产率)。LC(方法 A):2.549分钟。LCMS (APCI) C₁₉H₁₂BrClN₃O₂S [M+H]⁺ m/z 的计算值459.95,实测值460.0。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 8.74 (s, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.45 - 7.34 (m, 4H), 7.17 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.32 (s, 2H)。

[2943] 187H. 6-(4-(苄基氧基)-6-氯苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

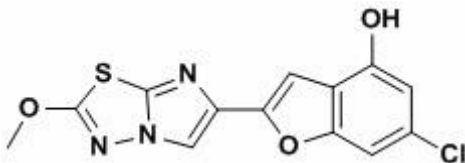
[2944]



[2945] 向6-(4-(苄基氧基)-6-氯苯并呋喃-2-基)-2-溴咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑(1.18 g, 2.56 mmol)在DCM (40 mL, 622 mmol)和甲醇(10 mL, 247 mmol)的搅拌溶液中加入甲醇钠(1.164 mL, 5.12 mmol)。将反应混合物在室温搅拌1小时15分钟,同时通过TLC (7:3 己烷:EtOAc)监测。将反应混合物用1N HCl停止反应,用DCM萃取。将有机相用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩至干。将剩余物用MeOH研磨(超声处理),将固体物质滤出,用MeOH清洗,抽吸干燥,得到所需化合物,为棕色固体(859 mg, 2.086 mmol, 81%产率)。LC (方法 A):2.478分钟。LCMS (APCI) C₂₀H₁₅ClN₃O₃S [M+H]⁺ m/z的计算值412.05,实测值412.0。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm:8.50 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.09 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.21 (s, 3H)。

[2946] 187I. 6-氯-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-醇

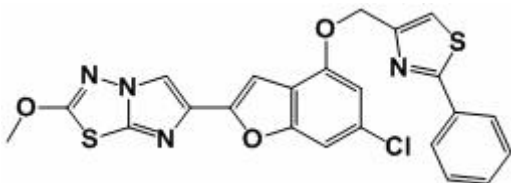
[2947]



[2948] 在N₂气氛下,将6-(4-(苄基氧基)-6-氯苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑(0.85 g, 2.064 mmol)和五甲基苯(2.142 g, 14.45 mmol)在DCM中的搅拌溶液冷却至-78℃,然后经~4分钟逐滴加入三氯化硼(5.16 mL, 5.16 mmol)。用1:1己烷-EtOAc为洗脱液,通过TLC监测反应。将反应混合物在-78℃搅拌30分钟,然后加入(在-78℃)水(40 mL)和饱和 NaHCO₃ (5 mL)的混合物,将混合物搅拌,直至到达环境温度(从冷却浴中取出)。将固体沉淀物滤出,用二乙醚清洗,然后干燥过夜,得到标题物质(441 mg, 1.371 mmol, 66.4%产率),为米色固体。将滤液用DCM萃取。将有机相用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),并浓缩至干。将剩余物通过ISCO用DCM/EtOAc为洗脱剂进行纯化。将含有所需产物的级分浓缩,得到标题物质(25 mg, 0.078 mmol, 3.77%产率),为米色固体。LC (方法 A):2.167分钟。LCMS (APCI) C₁₃H₉ClN₃O₃S [M+H]⁺ m/z的计算值322.00,实测值322.0。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm:10.50 (br. s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.17 (dd, J = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 4.21 (s, 3H)。

[2949] 实施例 187. 6-(6-氯-4-((2-苯基噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[2950]

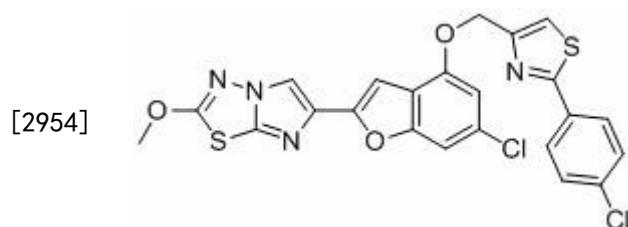


[2951] 向含有于无水THF (4 mL) 中的6-氯-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-

6-基) 苯并呋喃-4-醇 (0.025 g, 0.078 mmol) 和(2-苯基噻唑-4-基) 甲醇 (实施例 3B, 37.2 mg, 0.194 mmol) 的火焰干燥的100 mL圆底烧瓶中, 加入三丁基膦(0.050 mL, 0.194 mmol)。向所得溶液中, 经30分钟通过注射器逐滴装入ADDP (0.049 g, 0.194 mmol) 在THF (1 mL) 中的溶液。搅拌1.5小时后, 将反应混合物用EtOAc稀释, 然后用1N HCl、饱和NaHCO₃、水和盐水洗涤。将有机相干燥(MgSO₄), 然后浓缩至干。将剩余物通过ISCO用0至10% 二乙醚/DCM 进行纯化。将含有所需产物的级分浓缩, 得到标题物质, 为米色固体(0.020 g, 0.040 mmol, 52.0%产率)。LC(方法 A): 2.534分钟。LCMS (APCI) C₂₃H₁₆ClN₄O₃S₂ [M+H]⁺ *m/z* 的计算值495.03, 实测值495.0。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 8.49 (s, 1H), 7.99 - 7.96 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 3H), 7.40 (dd, *J* = 0.8, 1.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 0.4, 1.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.21 (s, 3H)。

[2952] 实施例 188

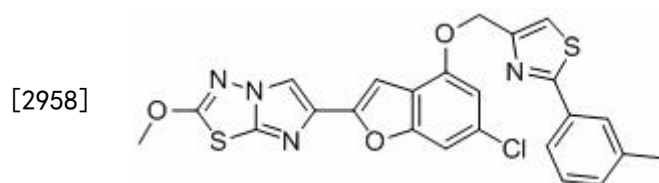
[2953] 6-(6-氯-4-((2-(4-氯苯基)噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑



[2955] 将6-氯-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基) 苯并呋喃-4-醇 (实施例 187I, 0.030 g, 0.093 mmol) 和2-(溴甲基)-4-(4-氯苯基)噻唑 (0.0404 g, 0.140 mmol) 在*N,N*-二甲基甲酰胺 (3 mL) 中的悬浮液在真空(10 毫巴)下保持5分钟。然后将烧瓶用氮气冲洗, 一次全部地加入新鲜粉末化的无水碳酸钾(0.105 g, 0.756 mmol)。所得混合物在室温搅拌16小时。将非均质混合物用1 N盐酸(1 mL) 停止反应, 然后加入水和MeOH。将固体物质滤出, 滤饼用水、甲醇和乙腈清洗, 得到米色固体。将固体物质溶解在DCM和少量甲醇中, 然后吸附于硅胶前置柱上, 通过快速色谱法 (0-100% EtOAc- 二氯甲烷) 纯化。将所得产物从乙腈-水中冻干, 得到标题化合物, 为无定形的米色固体(0.031 g, 0.059 mmol, 62.8%)。LC(方法 F): 2.714分钟。HRMS (ESI): C₂₃H₁₅Cl₂N₄O₃S₂ [M+H]⁺ *m/z* 的计算值528.9963, 实测值528.9954。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm: 8.47 (s, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.12 (d, *J* = 0.8 Hz, 2H), 5.42 (s, 2H), 4.20 (s, 3H)。

[2956] 实施例 189

[2957] 6-(6-氯-4-((2-(间甲苯基)噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑



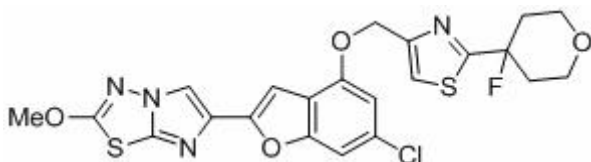
[2959] 该标题化合物根据以上实施例188中描述的方法制备, 得到固体。LC(方法 F):

2.687分钟。HRMS (ESI): $C_{24}H_{18}ClN_4O_3S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值509.0509, 实测值509.0512。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ ppm: 8.49 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)。

[2960] 实施例 190

[2961] (6-(6-氯-4-((2-(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[2962]

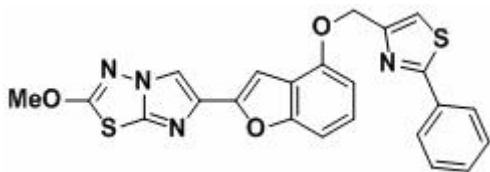


[2963] 向 4-(溴甲基)-2-(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑 (实施例 119C, 0.016 g, 0.057 mmol) 在 DMF (1.5 mL) 中的溶液中, 加入 6-氯-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基) 苯并呋喃-4-醇 (实施例 187I, 0.017 g, 0.052 mmol), 随后加入新鲜粉末化的碳酸钾 (0.022 g, 0.156 mmol)。在密封小瓶中, 将混合物在室温搅拌 2 小时, 然后将其用水稀释, 过滤所得混合物, 将滤饼用饱和 NH_4Cl 水溶液、然后用水洗涤。将湿的剩余物溶于 DCM 中, 将溶液洗涤 (饱和 $NaHCO_3$ 水溶液), 干燥 (Na_2SO_4) 并蒸发, 得到胶状物。快速色谱法 (Isco/ 0-30% EtOAc-DCM), 得到固体 6-(6-氯-4-((2-(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑 (0.012 g, 44.4%)。LC (方法 A): 2.483 分钟。HRMS (ESI): $C_{22}H_{19}ClFN_4O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值 521.052; 实测值 521.053。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.46 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.36 (br s, 1H), 7.08 (d, $J = 1.57$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.17 (s, 3H), 3.81 (m, 2H), 3.67 (dt, $J = 1.96, 10.96$ Hz, 2H), 2.33-2.16 (m, 2H), 2.05 (m, 2H)。

[2964] 实施例 191

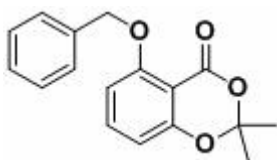
[2965] 2-甲氧基-6-(4-((2-苯基噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[2966]



[2967] 191A. 5-(苄基氧基)-2,2-二甲基-4H-苯并[d][1,3]二氧杂环己烯-4-酮

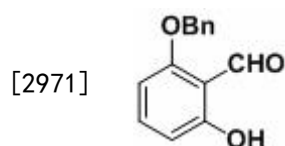
[2968]



[2969] 将 5-羟基-2,2-二甲基-4H-苯并[d][1,3]二氧杂环己烯-4-酮 (6.00 g, 30.9 mmol) (Hadfield, A. 等人, *Synthetic Communications*, 24(7):1025-1028 (1994)) 在 N,N -二甲基甲酰胺 (35 mL) 中的溶液用一次全部加入的粉末状无水碳酸钾 (5.15 g, 37.26

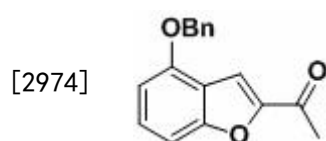
mmol) 处理。将所得混合物在真空搅拌10分钟,然后用氮气冲洗。将反应烧瓶置于水浴(22℃)中,用经 15分钟逐滴 加入的苄基溴(5.55 g, 32.16 mmol)处理。然后将所得混合物在22℃搅拌18小时。将形成的固体过滤,用 N,N -二甲基甲酰胺洗涤。在真空中蒸发滤液,将剩余油用乙酸乙酯(300 mL)稀释,用冷的0.1N盐酸、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤。经无水硫酸镁干燥后,蒸出溶剂得到粘稠浆状物。硅胶色谱法(4 x 13 cm, 甲苯-乙酸乙酯0 - 5%洗脱),得到8.78 g (100%产率)标题物质,为白色固体。LC(方法 A):1.982分钟。 ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ ppm:1.69 (s, 6H), 5.23 (s, 2H), 6.53 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 - 7.3 (m, 1H), 7.34 - 7.4 (m, 3 H), 7.52 (宽 d, J = 7.4 Hz 2H)。

[2970] 191B. 2-(苄基氧基)-6-羟基苯甲醛



[2972] 将5-(苄基氧基)-2,2-二甲基-4H-苯并[d][1,3]二氧杂环己烯-4-酮(4.00 g, 14.07 mmol)在二氯甲烷(80 mL)中的溶液冷却至-78℃,用经 20分钟逐滴加入的二异丁基氢化铝(6.00 g, 42.2 mmol)在甲苯(40 mL)中的溶液处理。然后将所得混合物在-78℃搅拌3小时。经15分钟小心地逐滴加入甲醇(5 mL),随后经 15分钟逐滴加入4 N盐酸(20 mL),将反应混合物停止反应。然后除去冷却浴,经10分钟加入另外80 mL的4N盐酸,将混合物在22℃剧烈搅拌4小时。将反应混合物用乙酸乙酯(200 mL)稀释,用盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥并真空蒸发。将所得油在硅胶上层析(4 x 10 cm, 甲苯洗脱),得到2.25 g (70%产率)标题物质,为浅黄色固体。LC(方法 A):2.219分钟。HRMS(ESI) $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 的计算值229.0859,实测值229.0859。 ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ ppm:5.12 (s, 2H), 6.43 (d, J = 8.25 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 8.46 Hz, 1H), 7.34 - 7.4 (m, 6 H), 10.39 (s, 1H), 11.95 (s, 1H)。

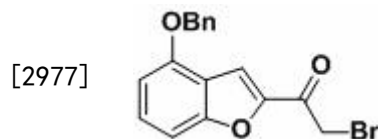
[2973] 191C. 1-(4-(苄基氧基)苯并呋喃-2-基)乙酮



[2975] 将2-(苄基氧基)-6-羟基苯甲醛(11.10 g, 48.63 mmol)在 N,N -二甲基甲酰胺(120 mL)中的溶液用一次全部加入的粉末状无水碳酸铯(15.8 g, 48.63 mmol)处理。将所得混合物在真空搅拌10分钟,然后用氮气冲洗。将反应烧瓶置于水浴(22℃)中,用经 10分钟逐滴 加入的氯丙酮(4.65 mL, 58.4 mmol)处理。然后将所得混合物在22℃搅拌18小时(通过TLC,没有起始醛剩余并形成中间体烷基化的醛)。然后将反应混合物在真空(10 毫巴)保持15分钟,以除去任何未反应的氯丙酮,然后用氮气冲洗。然后加入无水碳酸铯(1.0 g, 3.1 mmol),将混合物在55℃加热并搅拌40小时(在24小时和32小时后再加入碳酸铯, 1 g),直到通过TLC监测时中间体烷基化的醛完全转化为苯并呋喃。将固体过滤,用 N,N -二甲基甲酰胺洗涤。在真空蒸发滤液,将剩余油用乙酸乙酯(400 mL)稀释,用冷的0.1 N盐酸、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤。经无水硫酸镁干燥后,蒸出溶剂得到粘稠浆状物。硅胶色谱法(4.5

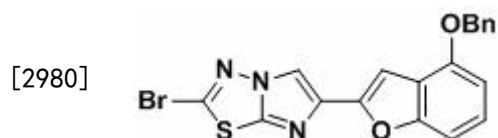
x 12 cm, 甲苯-乙酸乙酯2 - 4%洗脱), 得到11.67 g (90%产率) 标题的苯并呋喃, 为淡黄色固体。从乙酸乙酯(40 mL)和己烷(40 mL)的混合物中重结晶, 得到无色棱晶(10.50 g)。LC(方法 A): 2.162分钟。HRMS (ESI) $C_{17}H_{15}O_3$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值 267.1016, 实测值 267.1022。 1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ ppm: 2.56 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 6.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.3 - 7.5 (m, 6H), 7.63 (s, 1H)。

[2976] 191D. 1-(4-(苄基氧基)苯并呋喃-2-基)-2-溴乙酮



[2978] 将250-mL的三颈烧瓶装备磁力搅拌棒并用氮气气氛净化, 加入无水四氢呋喃 (40 mL), 随后加入21.6 mL (21.6 mmol) 的双(三甲基甲硅烷基)氨基锂在四氢呋喃中的1M溶液。将混合物冷却至-78℃, 并用经 10分钟逐滴加入的1-(4-(苄基氧基)苯并呋喃-2-基)乙酮 (5.00 g, 18.77 mmol 在四氢呋喃 (20 mL) 中的溶液处理。然后将所得混合物在-78℃搅拌45分钟。然后经5分钟逐滴加入三甲基氯硅烷(2.74 mL, 21.6 mmol), 将所得溶液在-78℃再搅拌20分钟。然后除去冷却浴, 让混合物经30分钟升温至室温。然后将反应混合物通过加入到乙酸乙酯(300 mL)、饱和碳酸氢钠(40 mL)和冰的冷溶液中, 停止反应。将有机相经无水硫酸镁迅速干燥(磁力搅拌)并真空蒸发, 得到油的甲硅烷基烯醇醚, 将其用甲苯(20 mL)共蒸发。然后将甲硅烷基烯醇醚溶于无水四氢呋喃(80 mL)中, 冷却至-25℃, 并用固体碳酸氢钠(0.10 g)处理, 随后经10分钟分小份加入的N-溴琥珀酰亚胺(3.34 g, 18.8 mmol)处理。将反应混合物经2小时升温至0℃, 然后通过加入乙酸乙酯(350 mL)和饱和碳酸氢钠停止反应。将有机相用盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥并蒸发, 得到橙色油。硅胶色谱法(4.5 x 12 cm, 甲苯-乙酸乙酯0 - 1%洗脱), 得到6.13 g标题的溴甲基酮, 为黄色固体。从乙酸乙酯(20 mL)和己烷(40 mL)中重结晶, 得到浅黄色棱晶(4.93 g, 76%产率)。LC(方法 A): 2.215分钟。HRMS (ESI) $C_{17}H_{14}BrO$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值345.0121, 实测值345.0109。 1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ ppm: 4.39 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.75 (d, J = 7.86 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.25 Hz, 1H), 7.34 - 7.46 (m, 6H), 7.78 (s, 1H)。

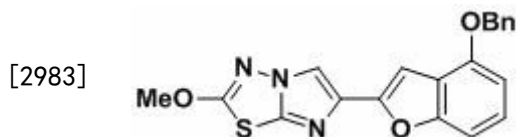
[2979] 191E. 6-(4-(苄基氧基)苯并呋喃-2-基)-2-溴咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑



[2981] 在配有磁力搅拌棒的压力烧瓶中, 将1-(4-(苄基氧基)苯并呋喃-2-基)-2-溴乙酮 (3.00 g, 8.69 mmol) 和5-溴-1,3,4-噻二唑-2-胺(1.80 g, 10.0 mmol) 在异丙醇(100 mL) 中的混合物在80℃加热20小时(20分钟后为均质的, 然后在2小时后形成沉淀)。然后将冷却的混合物转移到5个20 mL微波小瓶中, 然后在微波装置中加热至150℃, 保持30分钟。然后将每个小瓶用二氯甲烷(250 mL)稀释, 用饱和碳酸氢钠(25 mL)和盐水(25 mL)洗涤, 经无水硫酸镁干燥。将各部分合并, 真空浓缩。将橙棕色剩余的固体在硅胶上进行色谱法(4 x 10 cm, 用二氯甲烷缓慢洗脱), 得到2.82 g 标题的咪唑并噻二唑, 其混有一些1-(4-(苄基氧基)苯并呋喃-2-基)乙酮。将固体物质用乙酸乙酯(15 mL)研磨, 过滤, 用乙酸乙酯洗涤

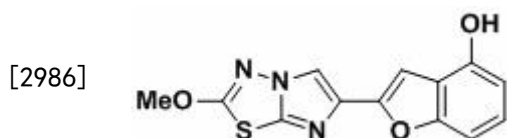
(10 ml)并真空干燥,得到2.37 g (64%产率)标题的纯咪唑并噻二唑,为灰白色固体,将其原样用于下一步骤。LC(方法 A):2.425分钟。HRMS(ESI) $C_{19}H_{13}BrN_3O_2S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值425.9906,实测值425.9893。 1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ ppm:5.21 (s, 2H), 6.72 (d, J = 8.07 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.26 Hz, 1H), 7.18 (宽 t, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.32 (宽 t, 1H), 7.38 (宽 t, 2H), 7.47 (宽 d, 2H), 8.09 (s, 1H)。

[2982] 191F. 6-(4-(苄基氧基)苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑



[2984] 在22℃将6-(4-(苄基氧基)苯并呋喃-2-基)-2-溴咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑(3.22 g, 7.55 mmol)在二氯甲烷(400 mL)和甲醇(50 mL)的混合物中的溶液用整份添加的6.3 mL 25 wt.%甲醇钠的甲醇溶液(30.2 mmol)处理。再加入甲醇(45 mL),并将混合物搅拌40分钟。通过加入40 mL 1 N盐酸,随后加入10 mL饱和碳酸氢钠,将反应混合物停止反应。在减压下蒸发溶剂,该剩余物用二氯甲烷(400 mL)稀释,用盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥并真空蒸发。将白色固体剩余物从1,2-二氯乙烷(30 mL)中结晶,得到2.19 g标题物质,为白色固体。将母液在硅胶上进行色谱法(3 x 10 cm, 用0 - 1%乙酸乙酯-二氯甲烷洗脱),得到另外0.46 g产物(总产率, 2.65 g, 93%)。LC(方法 A):2.379分钟。HRMS(ESI) $C_{20}H_{16}N_3O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值378.0907,实测值378.0911。 1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ ppm:4.18 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 6.71 (dd, J = 7.4 Hz和 J = 0.95 Hz, 1H), 7.12 - 7.17 (m, 3H), 7.32 (宽 t, 1H), 7.38 (宽 t, 2H), 7.47 (宽 d, 2H), 7.88 (s, 1H)。

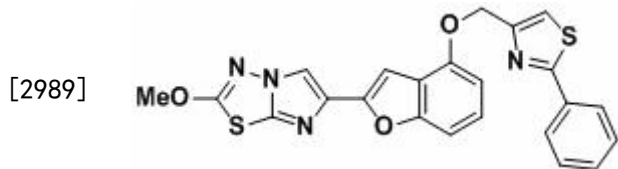
[2985] 191G. 2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-醇



[2987] 在氮气氛下,将6-(4-(苄基氧基)苯并呋喃-2-基)-2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑(2.640 g, 6.99 mmol)和五甲基苯(7.25 g, 48.9 mmol)在二氯甲烷(400 mL)中的混合物冷却至-78℃,然后立即用经3分钟逐滴加入的18.2 mL (8.2 mmol) 1 M三氯化硼的二氯甲烷溶液处理。将所得混合物在-78℃搅拌1小时。然后通过整份加入的碳酸氢钠(10.6 g)的水(50 mL)溶液,将反应混合物停止反应。除去冷却浴,所得混合物在室温搅拌1小时。将所形成的固体过滤,依次用水(50 mL)和二氯甲烷(25 mL)洗涤。将滤饼用无水乙醇(10 mL)浸泡,然后吸干。然后将所得白色固体在真空经五氧化二磷干燥数天,直至恒重,得到1.459 g (72%产率)标题物质。将合并的滤液和洗液(来自脱保护步骤的有机相和水相)用二氯甲烷(500 mL)稀释,在温水浴中搅拌,直至有机相是澄清的,且悬浮液中没有明显的固体。将有机相收集,经无水硫酸镁干燥,并趁热迅速过滤。蒸发滤液,该剩余物(产物和五甲基苯)用甲苯(20 mL)研磨。将固体通过过滤收集,用甲苯(20 mL)洗涤,真空干燥后得到0.239 g (12%产率;84%组合产率)标题物质,为棕褐色固体。LC(方法 A):1.908分

钟。HRMS (ESI) $C_{13}H_{10}N_3O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值 288.0437, 实测值 288.0446。 1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ ppm: 4.46 (s, 3H), 6.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.15 Hz, 1H), 7.0 - 7.07 (m, 3H), 8.40 (s, 1H)。

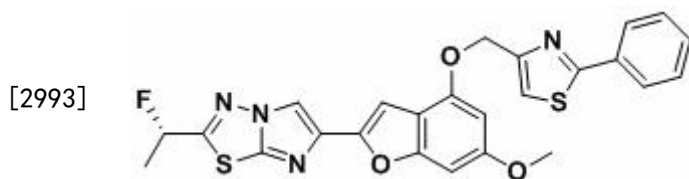
[2988] 实施例 191. 2-甲氧基-6-(4-((2-苯基噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑



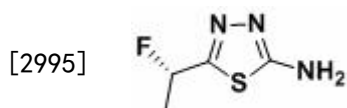
[2990] 在 50 mL 烧瓶中, 将 2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-醇 (0.100 g, 0.349 mmol)、三苯基膦 (0.165 g, 0.627 mmol) 和 (2-苯基噻唑-4-基)甲醇 (实施例 3B, 0.080 g, 0.418 mmol) 的混合物在真空保持 10 分钟, 然后用氮气吹扫。加入无水四氢呋喃 (10 mL), 将所得混合物稍微加热, 并在超声波浴中保持 5 分钟。在 22°C 将冷却的混合物 (仍为多相的) 用经 1 小时逐滴加入的偶氮二甲酸二异丙酯 (0.113 g, 0.558 mmol) 在四氢呋喃 (2 mL) 中的溶液处理。然后将混合物在 2°C 搅拌 4 小时。通过加入二氯甲烷 (100 mL) 和饱和碳酸氢钠 (10 mL), 将澄清的反应混合物停止反应。将有机相用盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥和真空浓缩。将剩余物在硅胶上进行色谱法 (2.5 x 12 cm, 0 - 3% 乙酸乙酯-二氯甲烷洗脱), 随后将所需部分用乙酸乙酯 (8 mL) 结晶, 得到 0.028 g (24% 产率) 标题物质, 为白色固体。LC (方法 A): 2.426 分钟。HRMS (ESI) $C_{23}H_{17}N_4O_3S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值 461.0737, 实测值 461.0926。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 4.22 (s, 3H), 5.45 (d, J = 0.78 Hz, 2H), 6.80 (dd, J = 7.04, 1.57 Hz, 1H), 7.15 - 7.21 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.42 - 7.51 (m, 3H), 7.92 (s, 1H), 7.95 - 8.03 (m, 2H)。

[2991] 实施例 192

[2992] (S)-2-(1-氟乙基)-6-(6-甲氧基-4-((2-苯基噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑



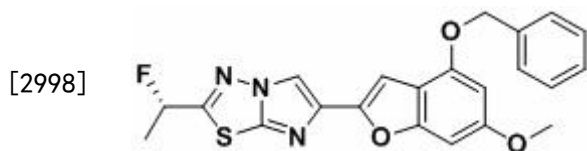
[2994] 192A. (S)-5-(1-氟乙基)-1,3,4-噻二唑-2-胺



[2996] 在 350 mL 可密封的压力容器中, 装入氨基硫脲 (11.17 g, 122.5 mmol) 和无水二噁烷 (100 mL), 将该混合物在 0°C 和 N_2 气氛下冷却。向此快速搅拌的混合物中, 缓慢加入 (S)-2-氟丙酸 (9.40 g, 102.1 mmol, 根据 Fritz-Langhals, E., *Tetrahedron Asymmetry*, 981 (1994)) 在二噁烷 (10 mL) 中的溶液。向所得混合物中逐滴加入 $POCl_3$ (11.22 mL, 122.5 mmol), 然后除去冷却浴, 将稠的白色浆液在室温搅拌 1 小时。然后密封

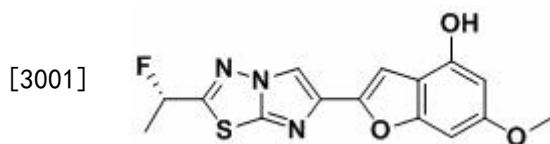
容器,将混合物在90-95℃ (油浴温度)加热5小时。将冷却的混合物在室温搅拌14小时,然后将上清液(两相混合物)倾析并在减压下浓缩。将下层相缓慢倒入冰水(250 mL)中,然后亦加入浓缩物。将该混合物迅速搅拌,直至其基本上是均质(混浊)的溶液,然后将其用40% NaOH水溶液碱化至pH 9-9.5。将所得浆液过滤,滤饼用水洗涤(注意:LC表明,此米色固体仅含有痕量的所需产物,因此它没有被进一步研究)。该合并的滤液然后用EtOAc (x3)萃取,将有机相干燥(Na_2SO_4)并蒸发,得到奶油色固体(10.58 g, 70%),根据LC和LCMS,其基本上是纯的产物。该物质未经进一步纯化原样应用。将分析样品通过快速色谱法[Isco/ 0-20% (MeOH- NH_4OH , 9:1) -DCM]纯化,得到白色固体。LC (方法 B): 0.608分钟。MS (ESI) $\text{C}_4\text{H}_6\text{FN}_3\text{S}$ m/z 的计算值:147.03;实测值:148.05 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.38 (s, 2H), 5.82 (dq, $J=6.4, 48.0$ Hz, 1H), 1.65 (dd, $J=6.4, 24.0$ Hz, 3H)。手性LC:S:R= 95:5。

[2997] 192B. (S)-6-(4-(苄基氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-(1-氟乙基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑



[2999] 在20 mL小瓶中,将1-(4-(苄基氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-溴乙酮(实施例 1E, 1.501 g, 4.000 mmol)和(S)-5-(1-氟乙基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(0.589 g, 4.000 mmol)悬浮在2-丙醇(20 mL)中,在80℃加热16小时。然后在微波反应器中将混合物在150℃加热30分钟。将冷却的混合物蒸发至干,将所得剩余物吸收在 CH_2Cl_2 (200 mL)中,洗涤(饱和 NaHCO_3 水溶液),干燥(Na_2SO_4)并浓缩。该剩余物在ISCO (0-30% 丙酮-己烷)上纯化,得到标题化合物(0.922 g, 54.4%),为浅黄色固体。LC (方法 B): 2.403分钟。MS (ESI) $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 的计算值:424.1131;实测值:424.1146。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.61 (s, 1H) 7.51 (d, $J=7.4$ Hz, 2H) 7.42 (t, $J=7.6$ Hz, 2H) 7.35 (t, $J=7.0$ Hz, 1H) 7.08 (s, 1H) 6.83 - 6.85 (m, 1H) 6.54 (d, $J=1.2$ Hz, 1H) 6.16 (dq, $J=47.1, 6.4$ Hz, 1H) 5.26 (s, 2H) 3.80 (s, 3H) 1.79 (dd, $J=24.5, 6.8$ Hz, 3H)。

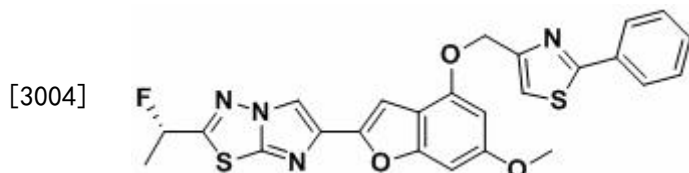
[3000] 192C. (S)-2-(2-(1-氟乙基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)-6-甲氧基苯并呋喃-4-醇



[3002] 在氮气气氛下,将(S)-6-(4-(苄基氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-(1-氟乙基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑 (0.152 g, 0.359 mmol)和五甲基苯(0.374 g, 2.52 mmol)在二氯甲烷(24 mL, 373 mmol)中的混合物冷却至-78℃,然后立即用经3分钟逐渐加入的1.0M三氯化硼的二氯甲烷溶液(1 mL, 1.000 mmol)处理。将所得混合物在-78℃搅拌1小时。通过整份加入碳酸氢钠(0.71 g)的水(12 mL)溶液,将反应混合物停止反应。除去冷却浴,将所得混合物在室温搅拌1小时。将所形成的固体过滤,依次用水(8 mL)和二氯甲

烷 (8 mL) 洗涤。将滤饼用无水乙醇浸泡, 吸干。将所得白色固体在 P_2O_5 上真空干燥 36 小时。LC (方法 B): 2.038 分钟。MS (ESI) $C_{15}H_{13}FN_3O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值: 334.0656; 实测值: 334.0680。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 10.06 (s, 1H) 8.56 (s, 1H) 7.09 (s, 1H) 6.67 (s, 1H) 6.26 - 6.28 (m, 1H) 6.16 (dq, $J=46.9, 6.4$ Hz, 1H) 3.76 (s, 3H) 1.80 (dd, $J=24.7, 6.3$ Hz, 3H)。

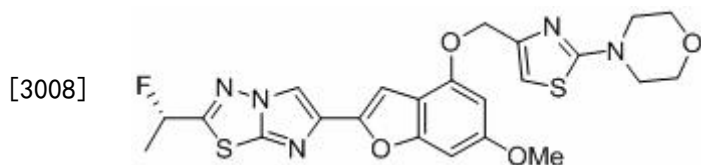
[3003] 实施例 192. (S)-2-(1-氟乙基)-6-(6-甲氧基-4-((2-苯基噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑



[3005] 在 N_2 下, 向 (S)-2-(2-(1-氟乙基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)-6-甲氧基苯并呋喃-4-醇 (0.050 g, 0.150 mmol)、(2-苯基噻唑-4-基)甲醇 (实施例 3B, 0.086 g, 0.450 mmol) 和三苯基膦 (0.118 g, 0.450 mmol) 的混合物中加入无水 THF (3 mL)。向所得浅琥珀色的溶液中, 经 2 小时逐滴加入 DIAD (0.087 mL, 0.450 mmol) 在无水 THF (2 mL) 中的溶液, 得到浅黄褐色溶液。在室温下再搅拌 30 分钟后, LC 表明未剩余起始物质。然后减压除去挥发物, 得到琥珀色胶状物。快速色谱法 (Isco/ 0-20% 乙醚-DCM), 得到产物, 为几乎无色的胶状物。此胶状物用极小体积的 MeOH 研磨, 过滤所得浆液, 将滤饼用极小体积的 MeOH 洗涤, 然后真空干燥, 得到固体的标题物质 (0.048 g, 63.2%), 将其进一步从 MeCN- H_2O 中冻干, 得到奶油色固体。LC (方法 A): 2.453 分钟。HRMS (ESI) $C_{25}H_{20}FN_4O_3S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值 507.096, 实测值 506.098。 1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ ppm: 8.67 (s, 1H), 8.05-8.02 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.60-7.56 (m, 3H), 7.20 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J=0.8, 2.0$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 6.23 (dq, $J=6.7, 47.0$ Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.86 (d, $J=6.7, 24.6$ Hz, 3H)。

[3006] 实施例 193

[3007] (S)-4-(4-(((2-(2-(1-氟乙基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)-6-甲氧基苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)吗啉

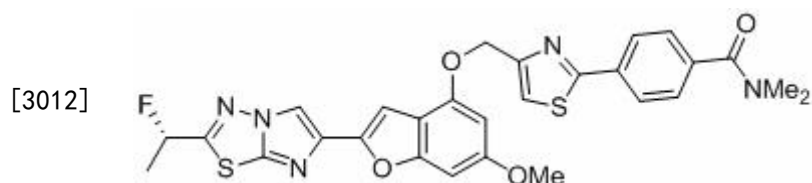


[3009] 在 N_2 下, 将 (S)-2-(2-(1-氟乙基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)-6-甲氧基苯并呋喃-4-醇 (实施例 192C, 0.050 g, 0.150 mmol) 在 DMF (2 mL) 中的溶液搅拌, 然后加入 4-(4-(溴甲基)噻唑-2-基)吗啉 (0.047 g, 0.180 mmol), 接着加入粉末状的碳酸钾 (0.062 g, 0.450 mmol), 将混合物在室温搅拌 4 小时。然后将混合物用饱和 NH_4Cl 水溶液稀释, 用 DCM (x2) 萃取。将有机萃取物洗涤 (盐水), 干燥 (Na_2SO_4) 并蒸发, 得到浅琥珀色胶状物。快速色谱法 (Isco/ 0-100% EtOAc-己烷), 得到 (S)-4-(4-(((2-(2-(1-氟乙基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)-6-甲氧基苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)吗啉 (0.055 g, 71.1%), 为无色胶状物, 将其从 MeCN-水中冷干, 为奶油色固体。LC (方法 A):

2.271分钟。HRMS (ESI): $C_{23}H_{23}FN_5O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值 516.118; 实测值 516.121。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.54 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.52 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 6.10 (dq, J = 6.26, 46.95 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.64 (t, J = 4.89 Hz, 4H), 3.31 (t, J = 4.89 Hz, 4H), 1.73 (dd, J = 6.26, 24.65 Hz, 3H)。

[3010] 实施例 194

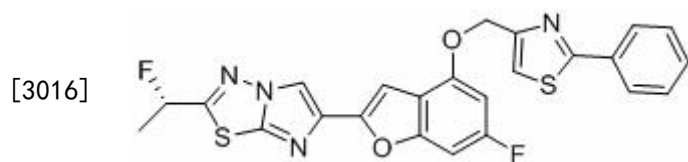
[3011] (S)-4-(4-(((2-(2-(1-氟乙基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)-6-甲氧基苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)-*N,N*-二甲基苯甲酰胺



[3013] 向火焰干燥的烧瓶中,加入(S)-2-(2-(1-氟乙基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)-6-甲氧基苯并呋喃-4-醇(实施例 192C, 0.050 g, 0.150 mmol)和4-(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)-*N,N*-二甲基苯甲酰胺(实施例 36B, 0.047 g, 0.180 mmol),然后将烧瓶用 N_2 冲洗,加入无水THF (3 mL)。向所得悬浮液中加入三正丁基磷(0.097 mL, 0.375 mmol),然后经30分钟逐滴加入(经由注射器泵)1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(0.096 g, 0.375 mmol)在无水THF (2 mL)中的溶液。将所得混合物在室温再搅拌15分钟,然后将混合物用EtOAc稀释,洗涤(饱和 $NaHCO_3$ 水溶液、 H_2O 、盐水),干燥(Na_2SO_4)并蒸发,得到黄色半固体。快速色谱法(Isco/ 0-100% EtOAc-DCM),得到无色胶状物,将其用MeCN研磨。过滤所得浆液,将滤饼用MeCN洗涤,然后真空干燥,得到浅黄色固体,将其从MeCN-水中冻干,得到(S)-4-(4-(((2-(2-(1-氟乙基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)-6-甲氧基苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)-*N,N*-二甲基苯甲酰胺(0.066 g, 76%),为浅黄色固体。LC (方法 A): 2.345分钟。HRMS (ESI): $C_{28}H_{25}FN_5O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值 578.133; 实测值 578.133。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.54 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.61 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.61 Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.60 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 6.10 (dq, J = 6.65, 46.95 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.94 (br s, 3H), 2.87 (br s, 3H), 1.73 (dd, J = 6.65, 24.65 Hz, 3H)。

[3014] 实施例 195

[3015] (S)-6-(6-氟-4-((2-苯基噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)-2-(1-氟乙基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

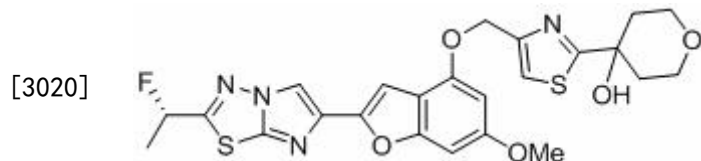


[3017] 将2-溴-1-(6-氟-4-((2-苯基噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)乙酮(实施例 179E, 0.020 g, 0.045 mmol)和(S)-5-(1-氟乙基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(实施例 192A, 0.008 g, 0.052 mmol)在丙-2-醇 (2 mL)中的溶液在70℃加热16小时。然后将冷却的反应混合物在二氯甲烷和饱和碳酸氢钠水溶液之间进行分配。将有机相分离,用盐水洗涤,经无

水硫酸镁干燥和真空浓缩。将所得剩余物在硅胶上层析 (ISCO, 乙酸乙酯/二氯甲烷的洗脱梯度), 得到白色固体的标题化合物 (0.015 g, 68%)。LC (方法 A): 2.493 分钟。HRMS (ESI) $C_{24}H_{16}F_2N_4O_2S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值: 494.0761; 实测值 495.0776。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 8.07 (s, 1H), 7.93-8.02 (m, 2H), 7.42-7.51 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.87 - 6.94 (m, 1H), 6.64 (dd, J = 11.35, 1.96 Hz, 1H), 5.65-6.04 (m, 1H), 5.41 (s, 2H), 1.80-1.95 (m, 3H)。

[3018] 实施例 196

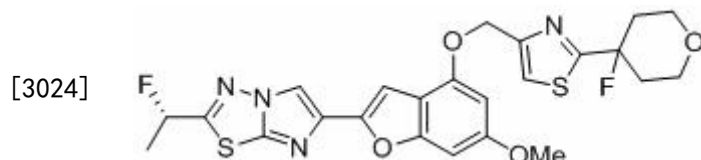
[3019] (S)-4-(4-(((2-(2-(1-氟乙基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)-6-甲氧基苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-醇



[3021] 向火焰干燥的烧瓶中,加入 (S)-2-(2-(1-氟乙基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)-6-甲氧基苯并呋喃-4-醇 (实施例 192C, 0.040 g, 0.120 mmol) 和 4-(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-醇 (实施例 118B, 0.032 g, 0.150 mmol), 然后将烧瓶用 N_2 冲洗, 加入无水 THF (2 mL)。向所得悬浮液中加入三正丁基膦 (0.078 mL, 0.300 mmol), 然后经 30 分钟逐滴加入 (经由注射器泵) 1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶 (0.076 g, 0.300 mmol) 在无水 THF (2 mL) 中的溶液。将所得混合物在室温搅拌 2 小时, 此时再加入三正丁基膦 (0.078 mL, 0.300 mmol) 和 1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶 (0.076 g, 0.300 mmol), 搅拌持续 16 小时。然后将混合物用 EtOAc 稀释, 洗涤 (饱和 $NaHCO_3$ 水溶液、 H_2O 、盐水), 干燥 (Na_2SO_4) 并蒸发, 得到金黄色胶状物。快速色谱法 (Isco/ 0-100% EtOAc-DCM), 得到标题化合物 (0.047 g, 73.8%), 为无色胶状物, 将其从 MeCN-水中冻干, 为灰白色固体。LC (方法 A): 2.236 分钟。HRMS (ESI): $C_{24}H_{24}FN_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值 531.117; 实测值 531.120。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.54 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.57 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 6.11 (dq, J = 6.65, 46.95 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.67 (m, 4H), 2.05 (ddd, J = 5.48, 11.35, 13.69 Hz, 2H), 1.73 (dd, J = 6.65, 25.04 Hz, 3H), 1.61 (br d, J = 12.91 Hz, 3H)。

[3022] 实施例 197

[3023] (S)-2-(1-氟乙基)-6-(4-((2-(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基)甲氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑



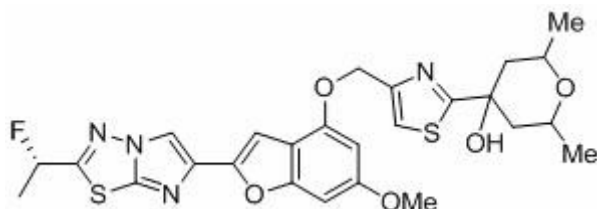
[3025] 向 4-(溴甲基)-2-(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑 (实施例 119C, 0.016 g, 0.057 mmol) 在 DMF (1.5 mL) 中的溶液中, 加入 (S)-2-(2-(1-氟乙基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)-6-甲氧基苯并呋喃-4-醇 (实施例 192C, 0.017 g, 0.052 mmol), 接着

加入新鲜粉末化的碳酸钾(0.022 g, 0.156 mmol)。在密封小瓶中,将混合物在室温搅拌2小时,然后将其用饱和NH₄Cl水溶液稀释,过滤所得混合物,将滤饼用水洗涤。将湿的胶状剩余物溶于DCM中,将溶液洗涤(饱和NaHCO₃水溶液),干燥(Na₂SO₄)并蒸发,得到黄色胶状物。快速色谱法(Isco/ 0-40% EtOAc-DCM),得到略微不纯的产物,为浅黄色胶状物。该物质通过制备型HPLC(方法 A)再纯化,得到纯的固体的(S)-2-(1-氟乙基)-6-(4-((2-(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基)甲氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑(0.020 g, 72.3%)。LC(方法 A):2.400分钟。HRMS(ESI):C₂₄H₂₃F₂N₄O₄S₂ [M+H]⁺ m/z的计算值533.113;实测值533.115。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.57 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.61 (d, J= 1.57 Hz, 1H), 6.13 (dq, J= 6.65, 46.56 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.67 (dt, J= 1.57, 10.96 Hz, 2H), 2.33-2.16 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.73 (dd, J= 6.65, 24.65 Hz, 3H)。

[3026] 实施例 198

[3027] 4-(4-(((2-(2-((S)-1-氟乙基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)-6-甲氧基苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-醇

[3028]

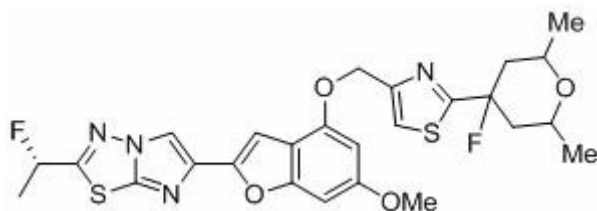


[3029] 向火焰干燥的烧瓶中,加入(S)-2-(2-(1-氟乙基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)-6-甲氧基苯并呋喃-4-醇(实施例 192C, 0.630 g, 1.890 mmol)和4-(4-(羟基甲基)噻唑-2-基)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-醇(实施例 121B, 0.552 g, 2.268 mmol),然后将烧瓶用N₂冲洗,加入无水THF (20 mL)。向所得悬浮液中加入三正丁基膦(1.227 mL, 4.72 mmol),然后经30分钟逐滴加入(经由注射器泵)1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(1.204 g, 4.72 mmol)在无水THF (10 mL)中的溶液。将所得混合物在室温再搅拌2小时,然后将其用EtOAc稀释,洗涤(饱和NaHCO₃水溶液、H₂O、盐水),干燥(Na₂SO₄)并蒸发,得到黄色半固体。快速色谱法(Isco/ 0-100% EtOAc-DCM),得到固体产物。将该固体用MeCN研磨,过滤所得浆液,将滤饼用MeCN洗涤,然后真空干燥,得到4-(4-(((2-(2-((S)-1-氟乙基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)-6-甲氧基苯并呋喃-4-基)氧基)-甲基)噻唑-2-基)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-醇(0.823 g, 78%),为灰白色固体。LC(方法 A):2.324分钟。HRMS(ESI):C₂₆H₂₈FN₄O₅S₂ [M+H]⁺ m/z的计算值559.149;实测值559.151。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.54 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.62 (d, J= 1.57 Hz, 1H), 6.11 (dq, J= 6.65, 46.95 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.01 (d, J= 12.91 Hz, 2H), 1.74 (dd, J= 6.65, 25.04 Hz, 3H), 1.39 (t, J= 12.91 Hz, 2H), 1.01 (d, J= 6.26 Hz, 6H)。

[3030] 实施例 199

[3031] 6-(4-((2-(4-氟-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基)甲氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-((S)-1-氟乙基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[3032]

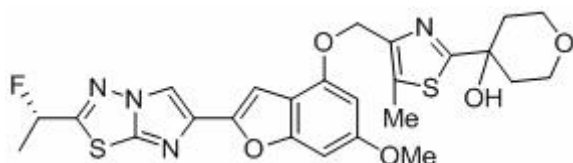


[3033] 在 N_2 下,向4-(4-(((2-(2-((S)-1-氟乙基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)-6-甲氧基苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-醇(实施例 198, 0.021 g, 0.038 mmol)在DCM (3 mL)中的冰冷悬浮液中,逐滴加入DAST (0.012 mL, 0.094 mmol),将所得混合物在0℃搅拌20分钟。加入另一份DAST (0.007 mL, 0.053 mmol),除去冷却浴,将所得浅黄色溶液在室温搅拌16小时。然后在0℃将反应混合物重新冷却,并通过逐滴加入饱和 $NaHCO_3$ 水溶液(3 mL)停止反应。将混合物在0℃剧烈搅拌5分钟,然后除去冷却浴,并继续搅拌,直至不再观察到气体放出。随后将有机相分离,并直接加至硅胶前置柱。快速色谱法(Isco/ 0-100% EtOAc-己烷),得到 6-(4-((2-(4-氟-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑-4-基)甲氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-((S)-1-氟乙基)咪唑并-[2,1-b][1,3,4]噻二唑 (0.014 g, 66.4%),为无色胶状物,将其从MeCN-水中冻干,得到白色固体。NMR显示,其为3:2的异构体的混合物。LC(方法 A):2.487分钟。HRMS (ESI): $C_{26}H_{27}F_2N_4O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值561.144;实测值561.146。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.54 (s, 0.4H), 8.53 (s, 0.6H), 7.94 (s, 0.6H), 7.85 (s, 0.4H), 7.03 (s, 0.4H), 7.02 (s, 0.6H), 6.79 (m, 1H), 6.59 (d, J = 1.57 Hz, 0.6H), 6.57 (d, J = 1.96 Hz, 0.4H), 6.10 (dq, J = 6.65, 46.56 Hz, 1H), 5.30 (s, 1.2H), 5.25 (s, 0.8H), 3.76 (m, 0.8H), 3.75 (s, 1.2H), 3.74 (s, 1.8H), 3.53 (m, 1.2H), 2.38 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.83-1.61 (m, 2H), 1.73 (dd, J = 6.65, 25.04 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.26 Hz, 2.4H), 1.01 (d, J = 6.26 Hz, 3.6H)。

[3034] 实施例 200

[3035] (S)-4-(4-(((2-(2-(1-氟乙基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)-6-甲氧基苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-5-甲基噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-醇

[3036]

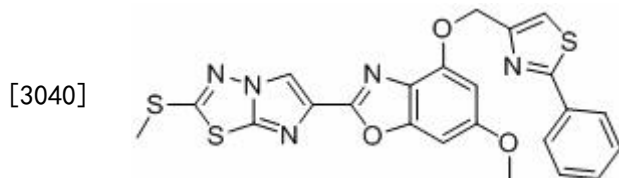


[3037] 向火焰干燥的烧瓶中,加入(S)-2-(2-(1-氟乙基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)-6-甲氧基苯并呋喃-4-醇(实施例 192C, 0.050 g, 0.150 mmol)和4-(4-(羟基甲基)-5-甲基噻唑-2-基)四氢-2H-吡喃-4-醇(实施例 124D, 0.038 g, 0.165 mmol),然后将烧瓶用 N_2 冲洗,加入无水THF (3 mL)。向所得悬浮液中加入三正丁基膦(0.097 mL, 0.375 mmol),然后经30分钟逐滴加入(经由注射器泵)1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(0.096 g, 0.375 mmol)在无水THF (2 mL)中的溶液。将所得混合物在室温再搅拌15分钟,然后将混合物用 EtOAc稀释,洗涤(饱和 $NaHCO_3$ 水溶液、 H_2O 、盐水),干燥(Na_2SO_4)并蒸发,得到浅黄色蜡状固体。快速色谱法(Isco/ 0-100% EtOAc-DCM),得到标题化合物(0.061 g, 74.7%),为无色胶状物,将其从MeCN-水中冻干,为固体。LC(方法 A):2.256分钟。HRMS (ESI):

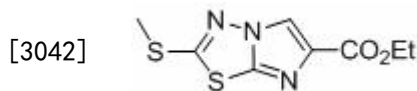
$C_{25}H_{26}FN_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值545.133;实测值545.132。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.54 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.61 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 6.09 (dq, J = 6.65, 46.95 Hz, 1H), 5.99 (br s, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.02 (m, 2H), 1.72 (dd, J = 6.65, 24.65 Hz, 3H), 1.58 (d, J = 11.74 Hz, 3H)。

[3038] 实施例 201

[3039] 6-甲氧基-2-(2-(甲基硫基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)-4-((2-苯基噻唑-4-基)甲氧基)苯并[d]噻唑

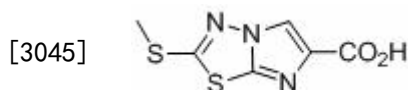


[3041] 201A. 2-(甲基硫基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-甲酸乙酯



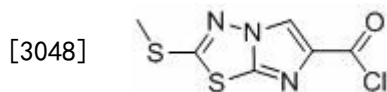
[3043] 在350 mL可密封的容器中,将2-氨基-5-甲基硫基-1,3,4-噻二唑 (25.0 g, 0.17 mol)、3-溴丙酮酸乙酯(23.7 mL, 0.189 mol)和乙醇(125 mL)的混合物在150℃(油浴温度)加热20分钟。然后将冷却的混合物浓缩至干,该剩余物分配于乙酸乙酯-饱和 $NaHCO_3$ 水溶液。将有机相分离,洗涤(盐水),干燥($MgSO_4$),过滤并浓缩至干。将所得剩余物溶解在极小体积的二氯甲烷中,过滤所得浆液,将滤饼用少量的二氯甲烷洗涤。将固体剩余物真空干燥,回收得到氨基-5-甲基硫基-1,3,4-噻二唑 (3.7 g, 15%)。随后蒸发所得滤液,将剩余物从极小体积的热乙醇中结晶,得到标题化合物,为米色结晶固体(10.8 g, 26%)。LC(方法B):1.267分钟。 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm:8.76 (s, 1H), 4.27 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

[3044] 201B. 2-(甲基硫基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-甲酸



[3046] 在可密封的微波小瓶中,将 2-(甲基硫基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-甲酸乙酯 (1.22 g, 5.0 mmol)在冰醋酸(15 mL)中的溶液用48% HBr (1.42 mL, 12.5 mmol)逐滴处理。然后密封小瓶,将所得浆液在150℃(微波)加热1.5小时。然后过滤冷却后的混合物,将滤饼用极小体积的冰醋酸,然后用DCM洗涤。真空干燥后,得到基本上纯的标题化合物的HBr盐(1.37 g, 92%),为白色固体。该物质原样用于下一步骤。LC(方法A):1.313分钟。LCMS (APCI): $C_6H_6N_3O_2S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值 215.99;实测值216.00。 1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm:8.63 (s, 1H), 2.75 (s, 3H)。

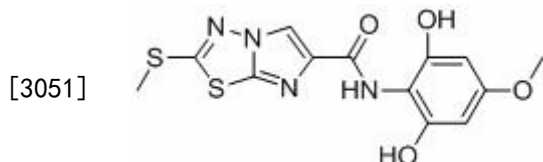
[3047] 201C. 2-(甲基硫基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-碳酰氯



[3049] 向2-(甲基硫基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-甲酸 (15.0 g, 0.070 mol)在

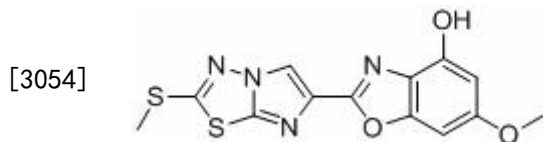
DCM (350 mL) 中的搅拌悬浮液中,加入草酰氯(29.5 mL, 0.348 mol),随后加入DMF(1滴)。观察到气体放出,将反应混合物在室温搅拌3.5小时。然后将悬浮液浓缩至干,得到标题化合物,为浅黄色固体(假设定量产率),将其原样用于下一步骤。LC(方法 A):1.686 min;¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.68 (s, 1 H) 2.78 (s, 3H)。

[3050] 201D. N-(2,6-二羟基-4-甲氧基苯基)-2-(甲基硫基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-甲酰胺



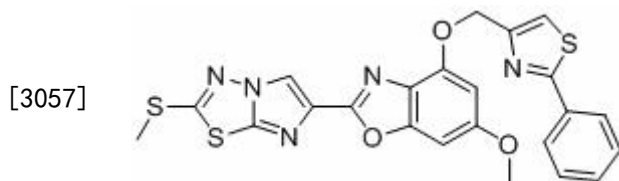
[3052] 向2-(甲基硫基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-碳酰氯(0.378 g, 1.62 mmol)和2-氨基-5-甲氧基苯-1,3-二醇(0.251 g, 1.62 mmol)在DMF (10 mL)中的冰冷悬浮液中,加入三乙胺(1.13 mL, 8.10 mmol)。将反应混合物搅拌5分钟,然后除去冷却浴,并在室温继续搅拌16小时。将所得混合物蒸发至干,该剩余物分配于DCM-盐水-水(2:1:1)。将有机相分离,干燥(MgSO₄)并蒸发至干。该剩余物用MeOH研磨,将产物滤出并真空干燥,得到标题化合物,为米色固体(0.100 g, 0.284 mmol, 17.5%)。LC(方法 E):1.828分钟。HRMS (ESI):C₁₃H₁₃N₄O₄S₂ [M+H]⁺ m/z的计算值353.0378,实测值353.0603。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm:10.26 (m, 2H), 9.26 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 6.01 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.81 (s, 3H)。

[3053] 201E. 6-甲氧基-2-(2-(甲基硫基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并[d]噻唑-4-醇



[3055] 向可微波的容器中,装入N-(2,6-二羟基-4-甲氧基苯基)-2-(甲基硫基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-甲酰胺(0.086 g, 0.244 mmol)、TFA (1 mL)和乙酸(1 mL)。然后将容器密封,在微波中200℃加热10分钟。反应混合物在室温放置16小时,将所得棕色结晶固体滤出,真空干燥,得到标题化合物(0.044 g, 0.098 mmol, 40%)。LC(方法 E):1.961分钟。HRMS (ESI):C₁₃H₁₁N₄O₃S₂ [M+H]⁺ m/z的计算值335.0273,实测值335.0505。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm:8.85 (s, 1H), 6.79 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.81 (s, 3H)。

[3056] 实施例 201. 6-甲氧基-2-(2-(甲基硫基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)-4-((2-苯基噻唑-4-基)甲氧基)苯并[d]噻唑

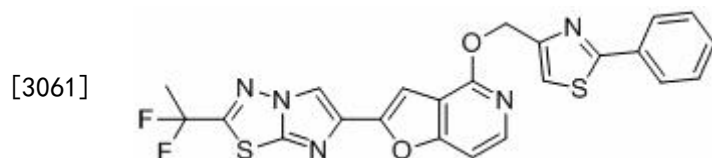


[3058] 将6-甲氧基-2-(2-(甲基硫基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并[d]噻唑-4-醇(0.080 g, 0.239 mmol)和2-(溴甲基)-4-苯基噻唑(0.122 g, 0.479 mmol)在

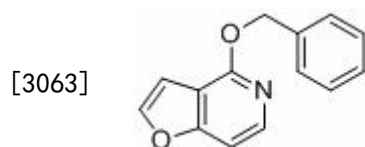
N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL) 中的悬浮液在真空 (10 毫巴) 保持5分钟,然后将烧瓶用氮气冲洗,一次全部地加入新鲜粉末化的无水碳酸钾 (0.105 g, 0.756 mmol)。将所得混合物在室温搅拌16小时,然后用1N HCl (2 mL) 将反应停止,最后分配在二氯甲烷 (150 mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (20 mL) 中。将有机相分离,用盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥和真空浓缩。该剩余物用乙腈研磨,将所需产物滤出并真空干燥,得到 6-甲氧基-2-(2-(甲基硫基)咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)-4-((2-苯基噻唑-4-基)甲氧基)苯并[d]噻唑 (0.068 g, 0.134 mmol, 56.0%), 为白色固体。LC (方法 F): 2.653分钟。HRMS (ESI): $C_{23}H_{18}N_5O_3S_3$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值508.0572, 实测值508.0607。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ ppm: 8.88 (s, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.51-7.46 (m, 3H), 6.96 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.77 (s, 3H)。

[3059] 实施例 202

[3060] 2-(2-(1,1-二氟乙基)咪唑并[2,1-*b*][1,3,4]噻二唑-6-基)-4-((2-苯基噻唑-4-基)甲氧基)呋喃并[3,2-*c*]吡啶

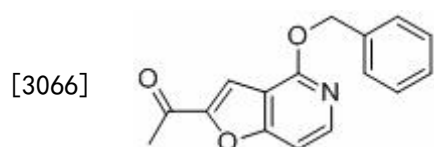


[3062] 202A. 4-(苄基氧基)呋喃并[3,2-*c*]吡啶



[3064] 向微波小瓶中,装入呋喃并[3,2-*c*]吡啶-4(5H)-酮 (0.676 g, 5.0 mmol, 如EP 2100895中所述制备) 和苄基溴 (1.189 mL, 10.0 mmol), 然后加入正己烷 (20 mL) 和碳酸银 (50%, 于 CELITE® 上, 3.31 g, 6.00 mmol)。然后在微波反应器中,将所得反应混合物在 125°C 加热10分钟。将粗反应混合物过滤,滤饼用乙酸乙酯洗涤,将滤液减压浓缩。将所得粗剩余物通过柱色谱法 (Isco/ 25 g柱体) 纯化,用乙酸乙酯在己烷中的梯度 (从0至5%) 洗脱,得到标题化合物 (0.766 g, 68%)。LC (方法 A): 2.127分钟。LCMS (APCI): $C_{14}H_{12}NO_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值226.09, 实测值226.0。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 5.54 (s, 2H), 6.86-6.88 (m, 1H), 7.11-7.13 (m, 1H), 7.30-7.42 (m, 3H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H)。

[3065] 202B. 1-(4-(苄基氧基)呋喃并[3,2-*c*]吡啶-2-基)乙酮

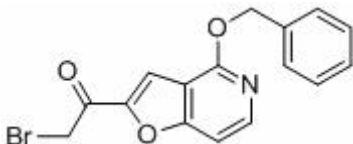


[3067] 在-78°C和氮气下,将4-(苄基氧基)呋喃并[3,2-*c*]吡啶 (1.532g, 6.80 mmol) 在无水THF (40 mL) 中的溶液冷冻,逐滴加入正丁基锂 (2.5 M, 在己烷中, 3.40 mL, 8.50 mmol)。加入完成后,将反应混合物搅拌20分钟,然后加入*N,N*-二甲基乙酰胺 (1.265 mL, 13.60 mmol)。将反应混合物在-78°C搅拌1小时,然后将其经4小时升温至-30°C。将反应混

合物随后倒入碎冰中,用乙酸乙酯(x2)萃取混合物。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩。将粗产物用柱色谱法(Isco, 40 g柱体)纯化,用乙酸乙酯/己烷的梯度(从0至25%)洗脱,得到标题化合物(1.15 g, 63%)。LC(方法 A):2.129分钟。LCMS (APCI): $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 的计算值268.10,实测值268.1。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm:2.59 (s, 3H), 5.56 (s, 2H), 7.16 (dd, $J=1.2, 6.3$ Hz, 1H), 7.33-7.43 (m, 3H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.58 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J=6.3$ Hz, 1H)。

[3068] 202C. 1-(4-(苄基氧基)呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基)-2-溴乙酮

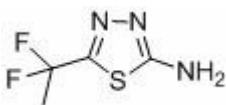
[3069]



[3070] 向在 -78°C 和氮气下搅拌的LiHMDS (1 M的THF溶液, 5.15 mL, 5.15 mmol)在无水THF (35 mL)中的溶液中,逐滴加入1-(4-(苄基氧基)呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基)乙酮(1.148g, 4.30 mmol)在THF (15 mL)中的溶液。45分钟后加入三甲基氯硅烷(0.604 mL, 4.72 mmol),并将反应在相同温度下再搅拌30分钟。然后除去冷却浴,将反应在室温搅拌30分钟,然后用饱和 NaHCO_3 水溶液(15 mL)停止反应,用冷的乙酸乙酯(100 mL)稀释。将分离出的有机层经 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩。将所得剩余物用甲苯共蒸发两次,以除去所有痕迹的水。然后将所得甲硅烷基烯醇醚溶解在无水THF (25 mL)中,在氮气下冷却至 -30°C 。向所得溶液中,加入碳酸氢钠(0.072 g, 0.859 mmol),随后加入NBS (0.726 g, 4.08 mmol)(后者经15分钟分小份加入)。加入完成后,将反应混合物经2小时升温至 0°C ,同时通过LCMS进行监测。反应完成后,将粗反应混合物用EtOAc稀释,用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并减压浓缩。将所得剩余物通过柱色谱法(Isco, 40 g柱体)纯化,用己烷/二氯甲烷/乙酸乙酯(从100:0:0至0:100:0至0:50:50)洗脱,得到标题化合物(0.225 g, 15%)。LC(方法 A):2.209分钟。LCMS (APCI): $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrNO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 的计算值346.01,实测值346.0。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm:4.38 (s, 2H), 5.56 (s, 2H), 7.17 (dd, $J=1.2, 6.3$ Hz, 1H), 7.32-7.44 (m, 3H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.73 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H)。

[3071] 202D. 5-(1,1-二氟乙基)-1,3,4-噻二唑-2-胺

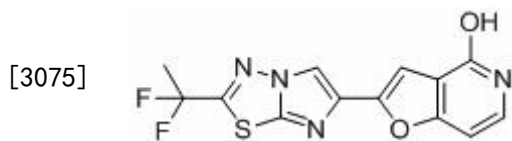
[3072]



[3073] 使用修改的经报道的操作方法(参见He, J.等人,*Chinese Chemical Letters*, 19:1281 (2008))。因此,向氨基硫脲(4.97 g, 54.5 mmol)在二噁烷(45 mL)中的冰冷悬浮液中,缓慢加入2,2-二氟丙酸(4.50 g, 40.9 mmol)在二噁烷(5 mL)中的溶液。向所得稠的灰白色浆液中,逐滴加入 POCl_3 (4.99 mL, 54.5 mmol),然后除去冷却浴,将混合物在室温搅拌1小时。然后密封容器,将搅拌的混合物于 $90-95^\circ\text{C}$ (油浴温度)加热5小时。减压浓缩所得混浊混合物,将浓缩物倾入冰水(150 mL)中。将混合物用40%NaOH水溶液碱化至约pH 9,过滤所得浆液,将剩余物用水、然后用乙醚、最后用己烷洗涤。将剩余物真空干燥,得到标题化合物(4.31 g, 64%),为白色固体,将其原样用于下一步骤。LC(方法 B):1.045分钟。LCMS (APCI): $\text{C}_4\text{H}_6\text{F}_2\text{N}_3\text{S}$ $[\text{M}+1]^+$ m/z 的计算值165.02;实测值166.0。 ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

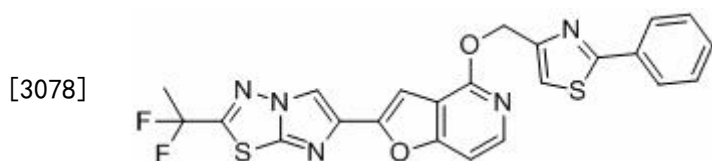
δ ppm: 7.69 (s, 2H), 2.06 (t, J = 19.0 Hz, 3H)。

[3074] 202E. 2-(2-(1,1-二氟乙基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)呋喃并[3,2-c]吡啶-4-醇



[3076] 向微波小瓶中,装入1-(4-(苄基氧基)呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基)-2-溴乙酮 (0.100 g, 0.289 mmol)、5-(1,1-二氟乙基)-1,3,4-噻二唑-2-胺 (0.0573 g, 0.347 mmol) 和 *i*-PrOH (2.5 mL)。在微波辐射下将所得悬浮液在 80℃ 加热 1 小时,然后在 150℃ 再加热 90 分钟。将粗反应混合物用二氯甲烷稀释,用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩。将所得粗剩余物吸附在硅胶前置柱上,产物用柱色谱法 (Isco, 12 g 柱体) 纯化,用 (1% NH_4OH -9% MeOH-90% CH_2Cl_2) 在二氯甲烷中的梯度 (从 0 至 10%) 洗脱,得到标题化合物 (0.054 g, 58%)。LC (方法 A): 2.015 分钟。HRMS (ESI): $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 的计算值 323.0414, 实测值 323.0448。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ ppm: 2.24 (t, J = 19.6 Hz, 3H), 6.70 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 5.9, 7.0 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 11.55 (br s, 1H)。

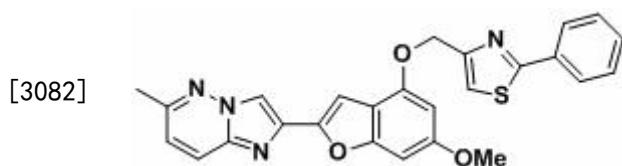
[3077] 实施例 202. 2-(2-(1,1-二氟乙基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)-4-((2-苯基噻唑-4-基)甲氧基)呋喃并[3,2-c]吡啶



[3079] 向微波小瓶中,装入2-(2-(1,1-二氟乙基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)呋喃并[3,2-c]吡啶-4-醇 (0.010 g, 0.031 mmol) 和 4-(溴甲基)-2-苯基噻唑 (0.0087 g, 0.034 mmol), 然后加入正己烷 (1 mL) 和碳酸银 (50%, 于 CELITE® 上, 0.0107 g, 0.039 mmol)。然后在微波辐射下将所得反应混合物在 150℃ 加热 1 小时。将粗反应混合物过滤,减压浓缩滤液。将所得剩余物通过制备型 HPLC (方法 A) 纯化,得到标题化合物 (0.0025 g, 16%)。LC (方法 A): 2.477 分钟。HRMS (ESI): $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 的计算值 496.0714, 实测值 496.0754。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ ppm: 2.24 (t, J = 19.2 Hz, 3H), 5.67 (s, 2H), 7.29 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 0.8, 5.9 Hz, 1H), 7.46-7.55 (m, 3H), 7.84-7.85 (m, 1H), 7.94-7.99 (m, 2H), 8.09 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H)。

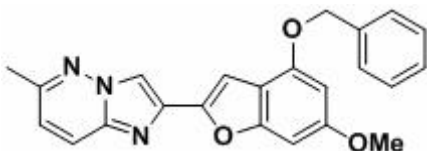
[3080] 实施例 203

[3081] 4-(((6-甲氧基-2-(6-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-2-苯基噻唑



[3083] 203A. 2-(4-(苄基氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪

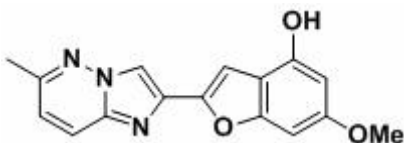
[3084]



[3085] 在150 mL压力烧瓶中,将6-甲基吡嗪-3-胺(1.52 g, 13.93 mmol)、1-(4-(苄基氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-2-溴乙酮(实施例 1E, 5.00 g, 13.33 mmol)和2-丙醇(110 mL)的混合物在65℃加热。加热30分钟后,混合物几乎是均质的,40分钟后,再次沉淀。将混合物总共加热48小时。将冷却的反应混合物用二氯甲烷(600 mL)稀释,用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥。蒸发后得到橙棕色固体,将其在硅胶上层析(4 x 9 cm, 二氯甲烷-乙酸乙酯0 - 5%洗脱),得到标题物质(3.64 g),为橙棕色固体。将固体用乙酸乙酯(30 mL, 部分溶解)煮沸,并使其在室温下静置2小时。将晶体通过过滤收集,真空干燥过夜,得到浅黄色棕色针状的标题物质(3.440 g, 67%)。LC(方法 A):2.279分钟。HRMS(ESI) $C_{23}H_{20}N_3O_3$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值386.1505,实测值386.1532。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm:2.59 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 5.21 (s, 2 H), 6.43 (d, $J=1.96$ Hz, 1 H), 6.75 (宽 d, 1 H), 6.94 (d, $J=9.39$ Hz, 1 H), 7.31 - 7.38 (m, 2 H), 7.38 - 7.45 (m, 2 H), 7.50 (宽 d, $J=7.43$ Hz, 2 H), 7.82 (d, $J=9.39$ Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H)。

[3086] 203B. 6-甲氧基-2-(6-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)苯并呋喃-4-醇

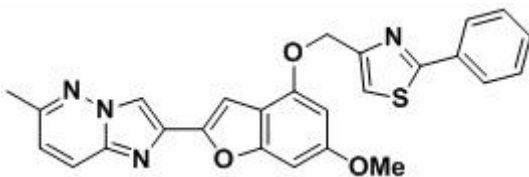
[3087]



[3088] 在1 L烧瓶中,将2-(4-(苄基氧基)-6-甲氧基苯并呋喃-2-基)-6-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪(实施例 39A, 1.00 g, 2.59 mmol)在二氯甲烷(420 mL)和甲醇(150 mL)的混合物中的溶液,在1 atm氢气下经10%钯/碳(0.30 g, 即, 30 mg Pd)氢化6小时。将反应混合物在真空下保持2分钟,然后用氮气冲洗。将催化剂过滤,用温二氯甲烷-甲醇(8:2, 100 mL)洗涤,将合并的滤液减压浓缩。将黄色剩余物与1,2-二氯乙烷(30 mL)一起煮沸,并使其在室温下静置18小时。将固体过滤(通过NMR,含有甲醇),在120℃真空干燥12小时,得到黄色固体的标题物质(0.760 g, 99%产率)。LC(方法 A):1.844分钟。 1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ ppm:2.54 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 6.28 (d, $J=1.96$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J=1.96, 1.17$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=9.39$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=0.78$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=9.78$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 10.10 (br s, 1H)。

[3089] 实施例 203. 4-(((6-甲氧基-2-(6-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-2-苯基噻唑

[3090]

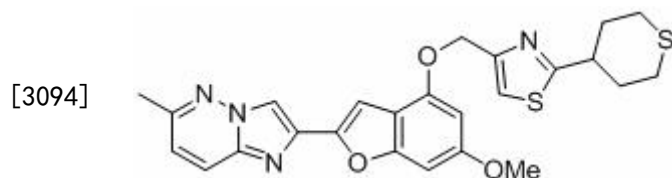


[3091] 在100 mL圆底烧瓶中,将6-甲氧基-2-(6-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)苯并呋喃-4-醇

喃-4-醇 (0.190 g, 0.643 mmol) 和 4-(溴甲基)-2-苯基噻唑 (0.180 g, 0.708 mmol) 在 DMF (5 mL) 中的悬浮液在真空和 N_2 下吹扫 10 分钟。将反应用碳酸钾 (0.24 g, 1.737 mmol) 处理, 在 22℃ 搅拌 18 小时, 然后用 DCM 稀释, 用水 (1x)、盐水 (1x) 洗涤。将有机层经无水硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。将剩余物通过硅胶色谱法 (2.5 x 10 cm, 0%~50% EtOAc/ CH_2Cl_2) 纯化, 得到不纯的标题物质 (0.198 g, 66%)。将固体在热乙酸乙酯中研磨, 得到纯的标题物质 (0.176 g)。LC (方法 A): 2.414 分钟。HRMS (ESI) $C_{26}H_{21}N_4O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值 469.1334, 实测值 469.1379。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 2.57 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 5.39 (s, 2H), 6.46 (d, $J=1.96$ Hz, 1H), 6.74 (宽 d, 1H), 6.91 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.39 - 7.46 (m, 3H), 7.80 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.90 - 8.0 (m, 2H), 8.19 (s, 1H)。

[3092] 实施例 204

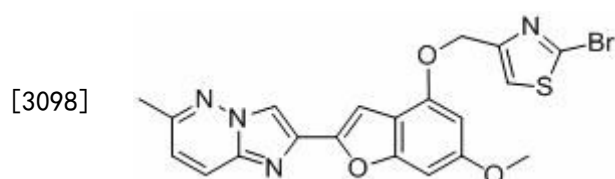
[3093] 4-(((6-甲氧基-2-(6-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-2-(四氢-2H-噻喃-4-基)噻唑



[3095] 在装有加料漏斗的 100 mL 圆底烧瓶中, 将 6-甲氧基-2-(6-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)苯并呋喃-4-醇 (实施例 203B, 0.340 g, 1.15 mmol) 和 2-(四氢-2H-噻喃-4-基)噻唑-4-基)甲醇 (0.266 g, 1.24 mmol) 的混合物在真空下保持 5 分钟。然后将烧瓶用氮气冲洗, 加入无水四氢呋喃 (30 mL), 随后整份加入三丁基膦 (0.74 mL, 3.0 mmol)。然后在 22℃ 将非均质的混合物用经 1 小时 (伴有少许短时期超声处理) 逐滴加入的 1,1'-((偶氮二羰基)二哌啶) (0.43 g, 1.70 mmol) 在四氢呋喃 (20 mL) 中的溶液处理。该反应混合物在加入结束时为均质的, 再搅拌 2 小时。反应混合物然后在二氯甲烷 (250 mL) 和饱和碳酸氢钠之间分配。将有机相用盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥和真空浓缩, 得到玻璃状剩余物。将剩余物在硅胶上层析 (0 - 30% 乙酸乙酯-二氯甲烷洗脱), 得到 0.420 g (74% 产率) 标题物质, 为浅黄色固体。LC (方法 A): 2.561 分钟。HRMS (ESI): $C_{25}H_{25}N_4O_3S_2$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值 493.1368, 实测值 493.1388。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm: 8.53 (s, 1H), 8.01 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.18 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 6.88 (br d, 1H), 6.63 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.10-3.18 (m, 1H), 2.75-2.85 (m, 2H), 2.65-2.72 (m, 2H), 2.5 (s, 3H), 2.28-2.43 (m, 2H), 1.70-1.90 (m, 2H)。

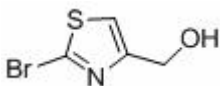
[3096] 实施例 205

[3097] 2-溴-4-(((6-甲氧基-2-(6-甲基咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑



[3099] 205A. (2-溴噻唑-4-基) 甲醇

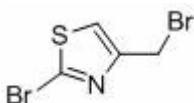
[3100]



[3101] 在0℃向2-溴噻唑-4-甲酸甲酯 (1.00 g, 4.50 mmol) 在乙醇 (15 mL) 中的溶液中,加入NaBH₄ (1.022 g, 27.0 mmol)。除去冷却浴,将反应混合物在环境温度下搅拌15分钟,然后在90℃搅拌1.5小时。冷却的反应混合物用乙酸 (5 mL) 处理,然后将混合物减压蒸发至干。将所得剩余物在硅胶上层析 (ISCO, 乙酸乙酯/二氯甲烷的洗脱梯度), 得到无色油的标题物质 (0.571 g, 65%)。LC (方法 A): 1.101分钟。LRMS (APCI): C₄H₅BrNOS [M+H]⁺ m/z 的计算值: 193.93; 实测值 193.90。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.18 (d, J = 0.78 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 1.00 Hz, 2H), 2.28 - 2.71 (m, 1H)。

[3102] 205B. 2-溴-4-(溴甲基)噻唑

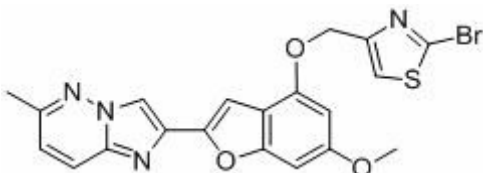
[3103]



[3104] 将(2-溴噻唑-4-基) 甲醇 (0.571 g, 2.94 mmol) 在二氯甲烷 (8 mL) 中的溶液冷却至0℃,用经2分钟滴加的PBr₃ (0.128 mL, 1.359 mmol) 处理。5分钟后,除去冰浴,将溶液在22℃搅拌4小时。然后将反应混合物倾入乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液的混合物中,将有机相分离,用盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥和真空浓缩。将所得剩余物在硅胶上层析 (ISCO, 二氯甲烷在己烷中的洗脱梯度), 得到0.550 g (72%) 标题物质,为无色油。LC (方法 B): 1.813分钟。LRMS (APCI): C₄H₄Br₂NS [M+H]⁺ m/z 的计算值: 255.84; 实测值: 255.80。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7.27 (s, 1H, 在CHCl₃下), 4.54 (s, 2H)。

[3105] 实施例 205. 2-溴-4-(((6-甲氧基-2-(6-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基) 苯并呋喃-4-基) 氧基) 甲基) 噻唑

[3106]

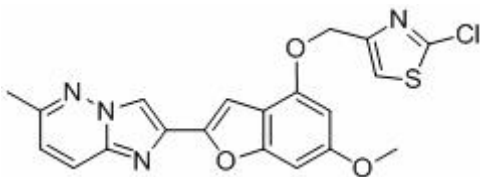


[3107] 将6-甲氧基-2-(6-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基) 苯并呋喃-4-醇 (实施例 203B, 0.208 g, 0.704 mmol) 和2-溴-4-(溴甲基)噻唑 (0.181 g, 0.704 mmol) 在DMF (5 mL) 中的混合物在真空下保持5分钟,然后用氮气冲洗烧瓶,一次全部地加入粉末状无水碳酸钾 (0.291 g, 2.10 mmol)。将所得混合物在室温搅拌1.5小时,然后将其用1 N盐酸 (1 mL) 停止反应,最后在二氯甲烷和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。将有机相分离,用盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥和真空浓缩。将所得剩余物在硅胶上层析 (ISCO, 乙酸乙酯/二氯甲烷的洗脱梯度), 得到0.220 g (66%) 固体的标题物质。LC (方法 A): 2.267分钟。HRMS (ESI) C₂₀H₁₆BrN₄O₃S [M+H]⁺ m/z 的计算值: 471.0126; 实测值 471.0121。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.18 (s, 1 H), 7.82 (d, J = 9.39 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.93 (d, J = 9.00 Hz, 1H), 6.74-6.79 (m, 1H), 6.40 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 5.27-5.34 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.59 (s, 3H)。

[3108] 实施例 206. 2-氯-4-(((6-甲氧基-2-(6-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基) 苯并呋喃-4-基) 氧基) 甲基) 噻唑

喃-4-基)氧基)甲基)噻唑

[3109]

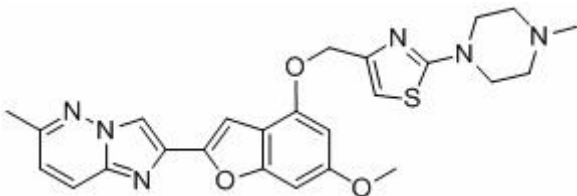


[3110] 该标题化合物根据以上实施例205中描述的方法用2-氯-4-(溴甲基)噻唑制得。LC (方法 A): 2.314分钟。HRMS (ESI) $C_{20}H_{16}ClN_4O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值427.0632; 实测值427.0611。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.19 (s, 1H), 7.82 (d, $J=9.39$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.94 (d, $J=9.39$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.59 (s, 3H)。

[3111] 实施例 207

[3112] 4-(((6-甲氧基-2-(6-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)噻唑

[3113]

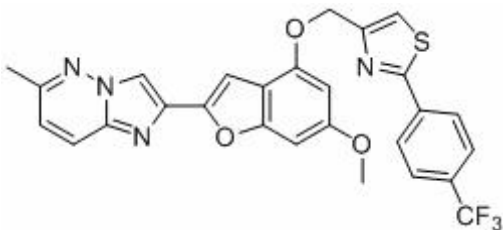


[3114] 在密封管中,将2-溴-4-(((6-甲氧基-2-(6-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑 (实施例 205, 0.025 g, 0.053 mmol) 在四氢呋喃 (2 mL) 中用1-甲基哌嗪 (8.85 μ l, 0.080 mmol) 处理,将所得混合物在80℃加热16小时。将冷却的反应混合物用1 N盐酸 (0.5 mL) 停止反应,然后在二氯甲烷和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。将有机相分离,用盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥和真空浓缩。将所得剩余物在硅胶上层析 (ISCO, 乙酸乙酯/二氯甲烷的洗脱梯度),并将所得物质用乙酸乙酯研磨,得到 (在过滤和真空干燥后) 0.016 g (60%) 固体的标题化合物。LC (方法 A): 1.955分钟。HRMS (ESI) $C_{25}H_{27}N_6O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值: 491.1865; 实测值491.1876。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8.19 (s, 1H), 7.82 (d, $J=9.39$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.94 (d, $J=9.39$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.54 (t, $J=1.00$ Hz, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.54 (t, $J=4.89$ Hz, 4H), 2.36 (s, 3H)。

[3115] 实施例 208

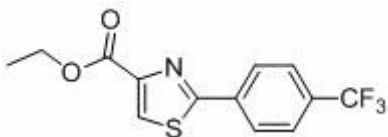
[3116] 4-(((6-甲氧基-2-(6-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噻唑

[3117]



[3118] 208A. 2-(4-(三氟甲基)苯基)噻唑-4-甲酸乙酯

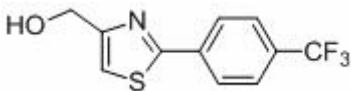
[3119]



[3120] 在22℃,将4-(三氟甲基)硫代苯甲酰胺 (3.00 g, 14.62 mmol)在THF (45 mL)中的溶液,用经5分钟逐滴加入的3-溴-2-氧代丙酸乙酯 (2.202 mL, 17.54 mmol)在THF (5 mL)中的溶液处理。将所得混合物在室温搅拌30分钟,然后将其在回流下加热18小时。将冷却的混合物用乙酸乙酯 (200 mL) 稀释,用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥并蒸发。该剩余物在ISCO上使用REDISEP® 80 g柱 (30~100% DCM-己烷) 纯化,得到所需产物,为黄色固体 (2.52 g, 57%)。LCMS (APCI): $C_{13}H_{11}F_3NO_2S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值302.05,实测值302.0。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 8.23 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.47 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

[3121] 208B. (2-(4-(三氟甲基)苯基)噻唑-4-基)甲醇

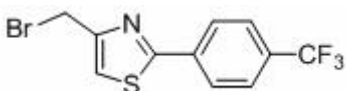
[3122]



[3123] 在氮气下,将2-(4-(三氟甲基)苯基)噻唑-4-甲酸乙酯 (2.00 g, 6.64 mmol)在无水二乙醚 (120 mL) 中的溶液冷却至-78℃,然后经5分钟用分批的固体LiAlH₄ (0.756 g, 19.9 mmol) 处理。在-78℃3小时后,通过经5分钟逐滴加入乙酸乙酯 (10 mL),将反应混合物停止反应。10分钟后,经10分钟逐滴加入水 (1 mL),然后加入15% NaOH 水溶液 (1 mL),最后再加入水 (2.1 mL)。然后除去冷却浴,将非均质的混合物在室温搅拌30分钟,得到白色悬浮液。然后过滤悬浮液,将滤饼用乙醚 (200 mL) 洗涤。将合并的滤液用盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥并蒸发,得到所需产物,为白色固体 (1.46 g, 85%)。LCMS (APCI): $C_{11}H_9F_3NOS$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值260.028,实测值260.0。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 4.87 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.31 (t, J = 5.5 Hz, 1H)。

[3124] 208C. 4-(溴甲基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噻唑

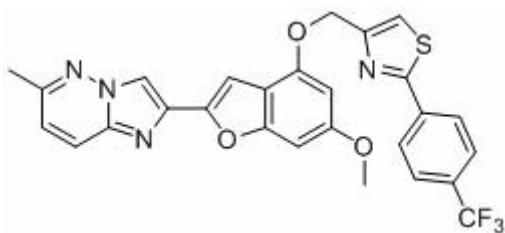
[3125]



[3126] 在氮气下,向(2-(4-(三氟甲基)苯基)噻唑-4-基)甲醇 (0.500 g, 1.93 mmol)在无水DCM (20 mL) 的搅拌溶液中加入三溴化磷 (0.37 mL, 3.86 mmol),将反应混合物在室温搅拌16小时。完成后,浓缩混合物,将浓缩物在饱和碳酸氢钠水溶液和DCM之间进行分配。将有机相分离,水相用DCM反萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥并浓缩。该剩余物在ISCO上使用REDISEP® 40 g柱 (20~100% DCM-己烷) 纯化,得到所需产物,为白色固体 (0.196 g, 32%)。LCMS (APCI): $C_{11}H_7BrF_3NS$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值321.94,实测值321.9。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ppm: 8.05-8.11 (m, 2H), 7.68-7.75 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 4.65 (s, 2H)。

[3127] 实施例 208. 4-(((6-甲氧基-2-(6-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噻唑

[3128]

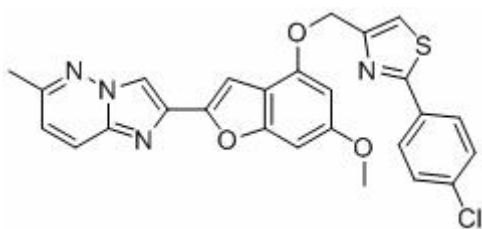


[3129] 将4-甲氧基-2-(6-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)苯并呋喃-6-醇 (实施例 203B, 0.060 g, 0.20 mmol) 和4-(溴甲基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)-噻唑 (0.072 g, 0.22 mmol) 在DMF (8 mL) 中的混合物用 K_2CO_3 (0.076 g, 0.55 mmol) 处理, 将所得均质混合物在23℃搅拌1小时, 得到悬浮液。再经3小时后, 将反应混合物用二氯甲烷(100 mL) 稀释, 用水和盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥并蒸发。将所得灰白色粉末悬浮在乙腈中, 超声处理, 过滤并干燥, 得到标题化合物, 为灰白色固体(0.090 g, 83%)。LC(方法 F): 2.453分钟。LCMS (APCI): $C_{27}H_{20}F_3N_4O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值537.11, 实测值537.1。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 8.20 (s, 1H), 8.07 - 8.13 (m, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.70 - 7.75 (m, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.95 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 2.0, 0.8$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.39 - 5.45 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.60 (s, 3H)。

[3130] 实施例 209

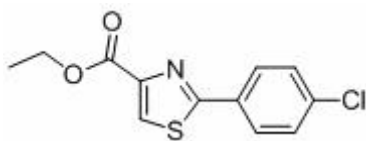
[3131] 2-(4-氯苯基)-4-(((6-甲氧基-2-(6-甲基咪唑并[1,2-b]吡嗪-2-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑

[3132]



[3133] 209A. 2-(4-氯苯基)噻唑-4-甲酸乙酯

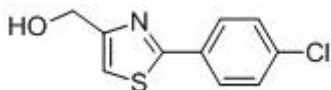
[3134]



[3135] 该化合物根据实施例 208A中所述的方法制得。将粗物质在ISCO上使用REDISEP® 120 g柱(30 ~ 100% DCM-己烷)纯化, 得到所需产物, 为黄色固体(3.18 g, 51%)。LCMS (APCI): $C_{12}H_{11}ClNO_2S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值268.01, 实测值268.0。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 8.17 (s, 1H), 7.96 (dd, $J = 8.8, 4.8$ Hz, 2H), 7.44 (dd, $J = 9.2, 4.8$ Hz, 2H), 4.46 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.44 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

[3136] 209B. (2-(4-氯苯基)噻唑-4-基)甲醇

[3137]

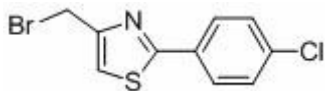


[3138] 该化合物根据实施例 208B中所述的方法制得。将所需产物分离, 得到黄色固体(2.51 g, 93%)。LCMS (APCI): $C_{10}H_9ClNOS$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值226.00, 实测值226.0。 1H

NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 7.87 - 7.91 (m, 2H), 7.39 - 7.45 (m, 2H), 7.21 (t, $J = 1.0$ Hz, 1H), 4.84 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.31 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H)。

[3139] 209C. 4-(溴甲基)-2-(4-氯苯基)噻唑

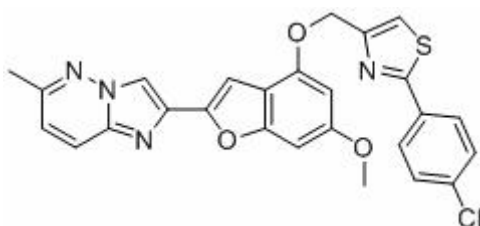
[3140]



[3141] 该化合物根据实施例 208C中所述的方法制得。将所需产物分离,得到白色固体 (0.320 g, 83%)。LCMS (APCI): $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrClNOS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 的计算值 287.92, 实测值 287.9。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 7.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 4.63 (s, 2H)。

[3142] 实施例 209. 2-(4-氯苯基)-4-(((6-甲氧基-2-(6-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑

[3143]

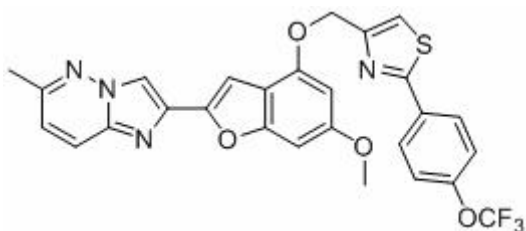


[3144] 该化合物根据实施例 208中所述的方法制得。将粗物质在ISCO上使用REDISEP® 12 g柱 (20 ~ 100% EtOAc-DCM) 纯化,并将所得黄色粉末悬浮在乙腈中,超声处理,过滤并干燥,得到标题化合物,为浅黄色固体 (0.087 g, 85%)。LC (方法 A): 2.569 分钟。LCMS (APCI): $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 的计算值 503.09, 实测值 503.1。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm: 8.20 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.95 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 2.0, 0.8$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.60 (s, 3H)。

[3145] 实施例 210

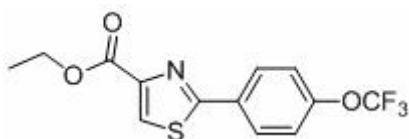
[3146] 4-(((6-甲氧基-2-(6-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)噻唑

[3147]



[3148] 210A. 2-(4-(三氟甲氧基)苯基)噻唑-4-甲酸乙酯

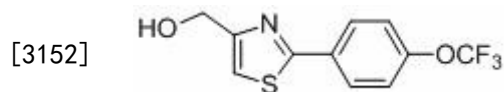
[3149]



[3150] 该化合物根据实施例 208A中所述的方法制得。该剩余物在ISCO上使用REDISEP® 80 g柱 (30 ~ 100% DCM-己烷) 纯化,得到所需产物,为白色固体 (3.75 g, 87%)。LCMS

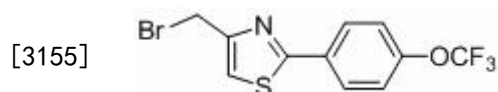
(APCI): $C_{13}H_{11}F_3NO_3S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值318.03, 实测值318.0。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 8.18 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.46 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.44 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

[3151] 210B. (2-(4-(三氟甲氧基)苯基)噻唑-4-基)甲醇



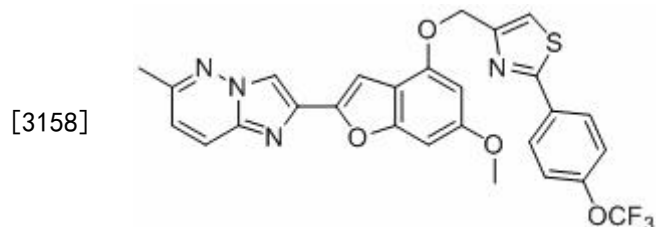
[3153] 该化合物根据实施例 208B中所述的方法制得。将所需产物分离, 得到白色固体 (2.63 g, 82%)。LCMS (APCI): $C_{11}H_9F_3NO_2S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值276.02, 实测值276.0。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: (d, $J = 8.1$, 2H), 7.29 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 4.84 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.47 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H)。

[3154] 210C. 4-(溴甲基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)噻唑



[3156] 该化合物根据实施例 208C中所述的方法制得。该剩余物在ISCO上使用REDISEP® 40 g柱 (50~100% DCM-己烷) 纯化, 得到标题化合物, 为白色固体 (0.078 g, 22%)。LCMS (APCI): $C_{11}H_8BrF_3NOS$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值337.94, 实测值338.0。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 8.00 (d, $J = 9.0$, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 9.0$, 2H), 4.64 (s, 2H)。

[3157] 实施例 210. 4-(((6-甲氧基-2-(6-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)噻唑

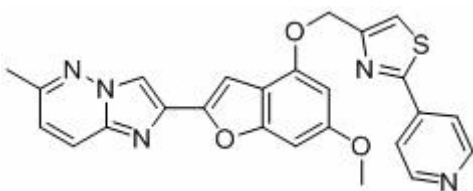


[3159] 该化合物根据实施例 208中所述的方法制得。将剩余物在ISCO上使用REDISEP® 12 g柱 (10~80% EtOAc-DCM) 纯化, 并将所得黄色粉末悬浮于乙腈中, 超声处理, 过滤, 得到标题化合物, 为黄色固体 (0.079 g, 71%)。LC (方法 A): 2.544分钟。LCMS (APCI): $C_{27}H_{20}F_3N_4O_4S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值553.11, 实测值553.1。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 8.20 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.49 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.60 (s, 3H)。

[3160] 实施例 211

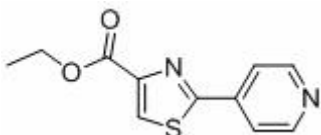
[3161] 4-(((6-甲氧基-2-(6-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-2-(吡啶-4-基)噻唑

[3162]



[3163] 211A. 2-(吡啶-4-基)噻唑-4-甲酸乙酯

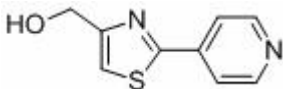
[3164]



[3165] 该化合物根据实施例 208A中所述的方法制得。该剩余物在ISCO上使用REDISEP® 120 g柱(30~80% EtOAc-己烷)纯化,得到所需产物,为暗红色油(2.18 g, 43%)。LCMS (APCI): $C_{11}H_{11}N_2O_2S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值235.05,实测值235.1。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm:8.71 - 8.78 (m, 2H), 8.28 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.85 - 7.91 (m, 2H), 4.43 - 4.51 (m, 2H), 1.41 - 1.48 (m, 3H)。

[3166] 211B. (2-(吡啶-4-基)噻唑-4-基)甲醇

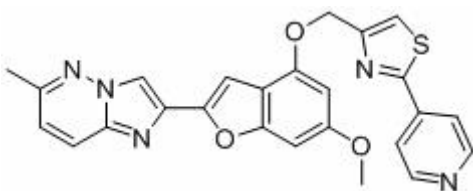
[3167]



[3168] 在250 mL烧瓶中,在氮气气氛下将2-(吡啶-4-基)噻唑-4-甲酸乙酯(2.18 g, 9.31 mmol)在EtOH (70 mL)中的溶液冷却至0℃,用经10分钟分小份加入的 $NaBH_4$ (2.11 g, 55.8 mmol)处理。在0℃10分钟后,除去冷却浴,将反应混合物在70℃搅拌1小时。然后将冷却的混合物用饱和 NH_4Cl 水溶液(15 mL)停止反应,再搅拌20分钟,然后用乙酸乙酯(100 mL)萃取。将有机相用盐水洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥并浓缩,得到棕褐色固体,将其在 Et_2O 中研磨,得到白色粉末的产物(1.20 g, 67%)。LCMS (APCI): $C_9H_9N_2OS$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值193.04,实测值193.1。 1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ ppm:8.69 (d, J = 4.4, 2H), 7.85 (d, J = 4.4, 2H), 7.66 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.47 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 5.7, 1.1 Hz, 2H)。

[3169] 实施例 211. 4-(((6-甲氧基-2-(6-甲基咪唑并[1,2-*b*]吡嗪-2-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)-2-(吡啶-4-基)噻唑

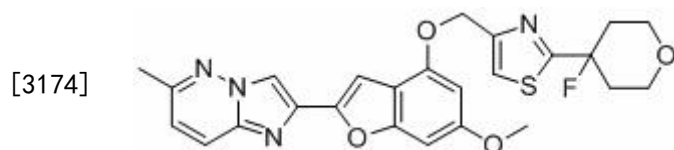
[3170]



[3171] 该标题化合物根据实施例36中描述的一般方法制得。将粗产物在ISCO上使用REDISEP® 12 g柱(0至15% MeOH-DCM)纯化,并将所得黄色粉末悬浮于 CH_3CN 中,超声处理,过滤并干燥,得到标题化合物,为浅黄色固体(0.079 g, 71%)。LC(方法 A):2.392分钟。LCMS (APCI): $C_{25}H_{20}N_5O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 的计算值470.12,实测值470.2。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm:8.70-8.79 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.81-7.87 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.95 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.60 (s, 3H)。

[3172] 实施例 212

[3173] 2-(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)-4-(((6-甲氧基-2-(6-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑

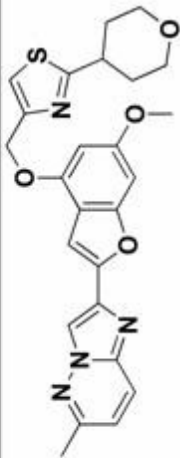


[3175] 在氮气下,向6-甲氧基-2-(6-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)苯并呋喃-4-醇 (实施例 203B, 0.0285 g, 0.096 mmol)和4-(溴甲基)-2-(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)噻唑 (实施例 119C, 0.027 g, 0.096 mmol)在DMF (2 mL)中的溶液中,加入碳酸钾(0.0306 g, 0.222 mmol),将所得反应混合物在室温搅拌2.5小时。然后将粗反应混合物用二氯甲烷稀释,用水洗涤和盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将所得粗剩余物通过柱色谱法(Isco, 12 g柱体)纯化,用乙酸乙酯在二氯甲烷中的梯度(从0至100%)洗脱。将柱色谱法所得到的产物用乙醇研磨,将固体通过过滤收集并真空干燥,得到纯的标题化合物(0.034 g, 71%)。LC(方法 A):2.306分钟。HRMS (ESI):C₂₅H₂₄FN₄O₄S [M+H]⁺ m/z的计算值495.1502,实测值495.1797。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ ppm:2.03-2.15 (m, 2H), 2.18-2.40 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 3.65-3.76 (m, 2H), 3.81-3.89 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 5.34 (s, 2H), 6.65 (d, J= 2.0 Hz, 1H), 6.89-6.91 (m, 1H), 7.19 (d, J= 9.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.01 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H)。

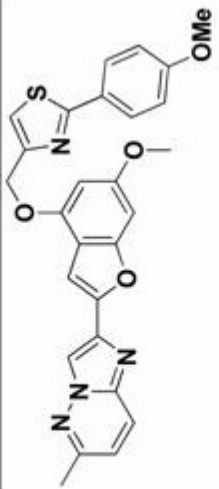
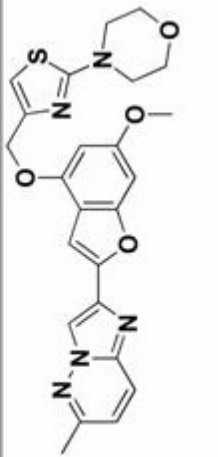
[3176] 实施例 213~242

[3177] 以下其它的实施例已根据上述公开的方法进行了制备、分离和表征。

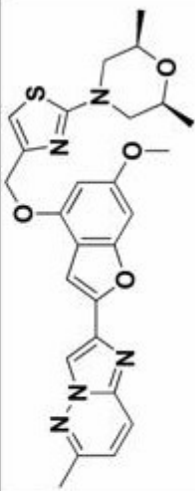
[3178]

实 施 例	结 构	式	计算值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
213		C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O ₄ S	477.1591	2.179 / A	477.1643	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm: 1.86 - 2.0 (m, 2 H), 2.04 - 2.14 (m, 2 H), 2.60 (s, 3 H), 3.28 (tt, J=11.7, 3.91 Hz, 1 H), 3.57 (tt, J=11.7, 2.0 Hz, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 4.05 - 4.15 (m, 2 H), 5.32 (d, J=1.17 Hz, 2 H), 6.45 (d, J=1.96 Hz, 1 H), 6.76 (dd, J=1.96, 0.78 Hz, 1 H), 6.94 (d, J=9.39 Hz, 1 H), 7.29 (br. s, 1 H), 7.33 (d, J=0.78 Hz, 1 H), 7.82 (d, J=9.39 Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H)。

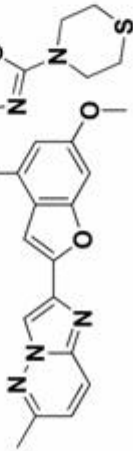
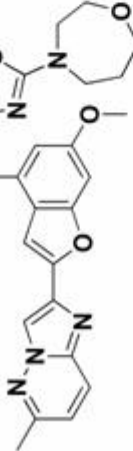
[3179]

实 施 例	结 构	式	计 算 值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
214		C ₂₇ H ₂₂ N ₄ O ₄ S	499.1435	2.402 / A	499.1487	¹ H NMR (CDCl ₃) δ ppm: 2.57 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 5.36 (s, 2 H), 6.46 (d, J=1.92 Hz, 1 H), 6.74 (br. d, 1 H), 6.91 (d, J=9.3 Hz, 1 H), 6.95 (br. d, J=8.9 Hz, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.80 (d, J=9.3 Hz, 1 H), 7.89 (br. d, J=8.9 Hz, 2 H), 8.17 (s, 1 H)。
215		C ₂₄ H ₂₃ N ₅ O ₄ S	478.1544	2.446 / A	478.1565	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 2.57 (s, 3 H), 3.45 - 3.49 (m, 4 H), 3.80 - 3.83 (m, 4 H), 3.83 (s, 3 H), 5.10 (s, 2 H), 6.42 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 6.63 (s, 1H), 6.72 (br. d, 1 H), 6.91 (d, J=9.46 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.80 (d, J=9.46 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H)。

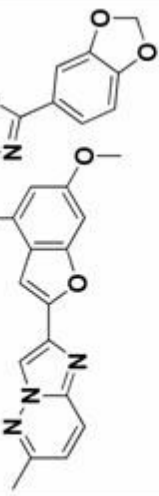
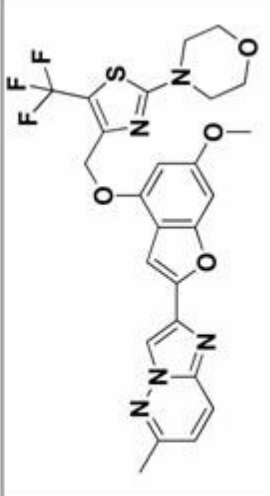
[3180]

实 施 例	结 构	式	计 算 值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
216		C ₂₆ H ₂₇ N ₅ O ₄ S	506.1857	2.479 / A	506.1874	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.19 (s, 1H), 7.82 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.94 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.75 (br. d, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.71 - 3.83 (m, 4H), 2.76 (dd, J = 12.7, 11.2 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.27 (d, J = 6.2 Hz, 6H)

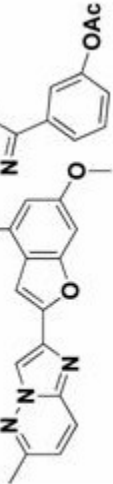
[3181]

实 施 例	结 构	式	计算值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
217		$C_{24}H_{23}FN_5O_3S_2$	494.1315	2.487 / A	494.1451	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.18 (s, 1H), 8.06 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.09 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.73 (br. d, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.89 - 3.97 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 2.75- 2.80 (m, 4H), 2.64 (s, 3H)。
218		$C_{25}H_{25}N_5O_4S$	492.17	2.386 / A	492.1727	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.18 (s, 1H), 7.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.74 (br. d, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.49 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.78 - 3.96 (m, 8H), 3.86 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.10 - 2.15 (m, 2H)。

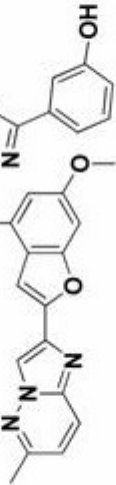
[3182]

实 施 例	结 构	式	计 算 值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
219		C ₂₇ H ₂₀ N ₄ O ₅ S	513.1227	2.574 / A	513.1281	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8.54 (s, 1H), 8.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.46 - 7.55 (m, 2H), 7.31 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.89 (br. d, 1H), 6.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.12 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.53 (s, 3H)。
220		C ₂₅ H ₂₂ F ₃ N ₅ O ₄ S	546.1417	2.521 / A	546.1435	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.18 (s, 1H), 7.82 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.93 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.80 - 3.85 (m, 4H), 3.49 - 3.56 (m, 4H), 2.59 (s, 3H)。

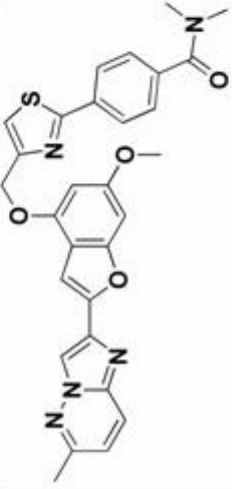
[3183]

实 施 例	结 构	式	计 算 值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
221		C ₂₈ H ₂₂ N ₄ O ₅ S	527.1384	2.513 / A	527.0872	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.20 (s, 1H), 7.83 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.73 - 7.77 (m, 1H), 7.47 (br. t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.15 - 7.22 (m, 1H), 6.94 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.77 (br. d, 1H), 6.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。

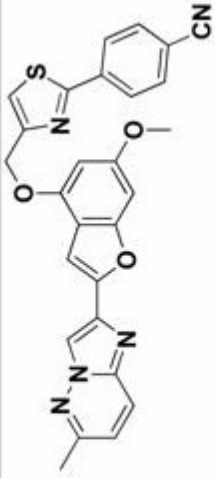
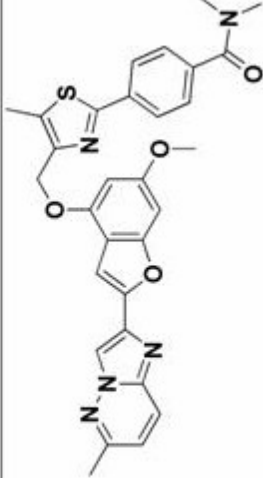
[3184]

实 施 例	结 构	式	计算值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
222		C ₂₆ H ₂₀ N ₄ O ₄ S	485.1278	2.441 / A	485.1284	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.78 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.35 - 7.41 (m, 2H), 7.26 - 7.35 (m, 2H), 7.19 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.84 - 6.93 (m, 2H), 6.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.53 (s, 3H)。

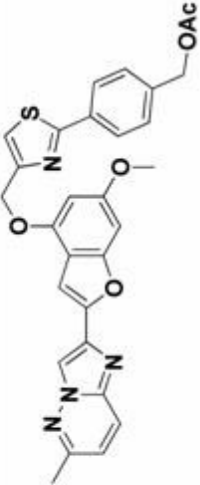
[3185]

实 施 例	结 构	式	计 算 值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
223		C ₂₉ H ₂₅ N ₅ O ₄ S	540.17	2.527 / A	540.1686	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.20 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.94 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.77 (br. d, 1H), 6.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.14 (br. s., 3H), 3.02 (br. s., 3H), 2.60 (s, 3H)。

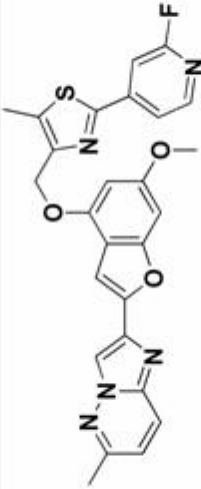
[3186]

实 施 例	结 构	式	计 算 值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
224		C ₂₇ H ₁₉ N ₅ O ₃ S	494.1281	2.556 / A	494.1298	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.20 (s, 1H), 8.07 - 8.13 (m, 2H), 7.83 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.73 - 7.79 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.36 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.78 (br. d, 1H), 6.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.60 (s, 3H)。
225		C ₃₀ H ₂₇ N ₅ O ₄ S	554.1857	2. / A	554.1865	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.18 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.93 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.76 (br. s, 1H), 6.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.14 (br. s., 3H), 3.02 (br. s., 3H), 2.59 (s, 6H)。

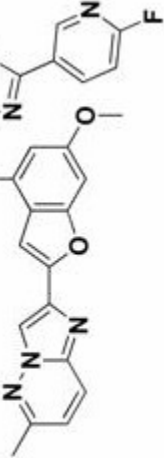
[3187]

实 施 例	结 构	式	计算值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
226		C ₂₉ H ₂₄ N ₄ O ₅ S	541.154	2.585 / A	541.1537	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.20 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.94 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.77 (br. d, 1H), 6.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。

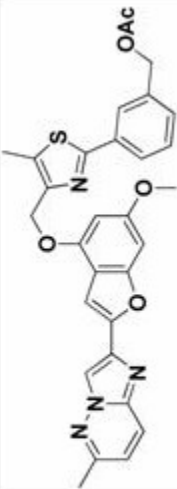
[3188]

实 施 例	结 构	式	计 算 值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
227		C ₂₆ H ₂₀ FN ₅ O ₃ S	502.1344	2.299 / A	502.1344	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.29 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.45 (br. s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.94 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.77 (br. s, 1H), 6.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.59 (s, 3H)。

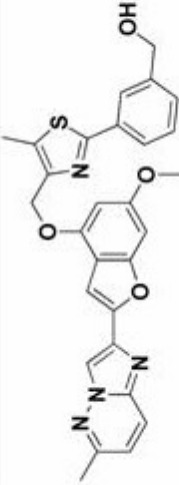
[3189]

实 施 例	结 构	式	计 算 值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
228		C ₂₅ H ₁₈ FN ₅ O ₃ S	488.1187	2.249 / A	488.1189	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.81 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.40 (ddd, J = 8.6, 7.4, 2.3 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.36 (br. s, 1H), 7.05 (dd, J = 8.6, 3.1 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.78 (br.d, 1H), 6.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.60 (s, 3H)

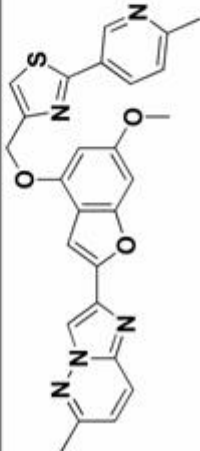
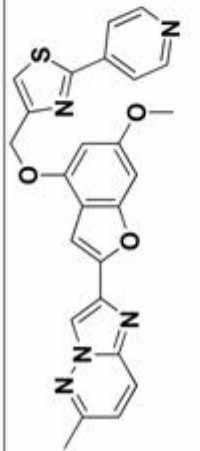
[3190]

实 施 例	结 构	式	计 算 值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
229		C ₃₀ H ₂₆ N ₄ O ₅ S	555.1697	2.573 / A	555.1717	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.18 (s, 1H), 7.94 (宽 s, 1H), 7.82 - 7.90 (m, 1H), 7.82 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.38 - 7.47 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.93 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.76 (宽 d, 1H), 6.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。

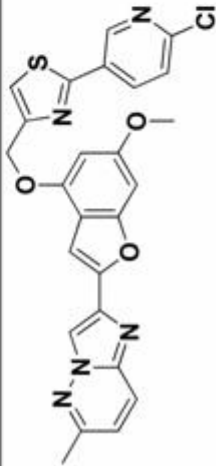
[3191]

实 施 例	结 构	式	计算值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
230		C ₂₈ H ₂₄ N ₄ O ₄ S	513.1591	2.472 / A	513.1593	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8.55 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.76 (宽 d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.49 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.17 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.89 (宽 s, 1H), 6.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.34 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.57 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.52 (s, 3H)。

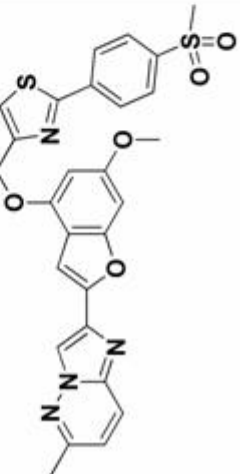
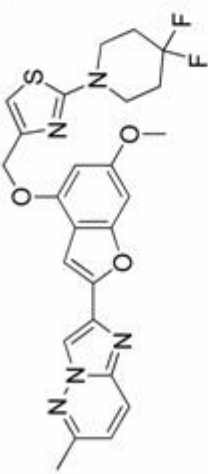
[3192]

实 施 例	结 构	式	计算值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
231		$C_{26}H_{21}N_5O_3S$	484.1438	2.111 / A	484.1446	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 9.07 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.16 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.43 (br. s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 6.94 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.60 (s, 3H)。
232		$C_{25}H_{19}N_5O_3S$	470.1281	2.127 / A	470.1285	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.68 - 8.80 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.82 - 7.89 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.95 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.78 (br.d, 1H), 6.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.60 (s, 3H)。

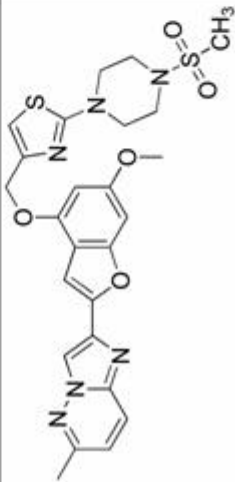
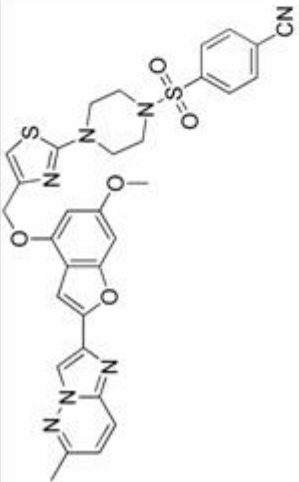
[3193]

实 施 例	结 构	式	计算值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
233		C ₂₅ H ₁₈ ClN ₅ O ₃ S	504.0892	2.355 / A	504.0892	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.97 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.83 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.95 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.78 (br. d, 1H), 6.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.60 (s, 3H)。

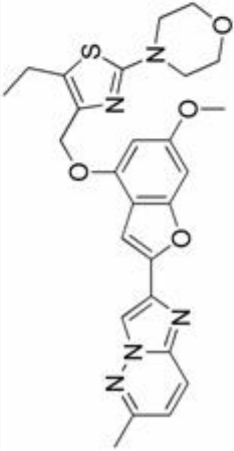
[3194]

实 施 例	结 构	式	计算值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
234		$C_{27}H_{22}N_4O_5S_2$	547.1104	2.250 / A	547.1126	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.17 - 8.21 (m, 3H), 8.04 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.52 (br. s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.95 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.78 (br. d, 1H), 6.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.60 (s, 3H)。
235		$C_{25}H_{23}F_2N_5O_3S$	512.149	2.339 / A	512.2	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ ppm: 8.19 (s, 1H), 7.82 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.94 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.65 - 3.73 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.04 - 2.19 (m, 4H)。

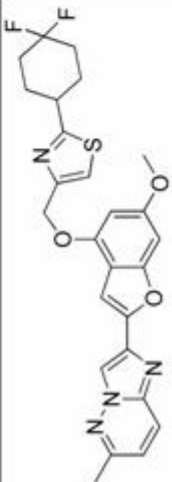
[3195]

实 施 例	结 构	式	计算值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
236		$C_{25}H_{26}N_6O_5S_2$	555.1484	2.205 / C	555.1492	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ ppm: 8.54 (s, 1H), 8.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.51 - 3.59 (m, 4H), 3.22 - 3.29 (m, 4H), 2.92 (s, 3H), 2.54 (s, 3H)。
237		$C_{31}H_{27}N_7O_5S_2$	642.1593	2.344 / C	642.1605	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ ppm: 8.17 (s, 1H), 7.85 - 7.94 (m, 5H), 7.65 (br. s., 1H), 7.18 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.42 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.84 - 3.88 (m, 3H), 3.64 - 3.70 (m, 4H), 3.20 - 3.25 (m, 4H), 2.67 (s, 3H)。

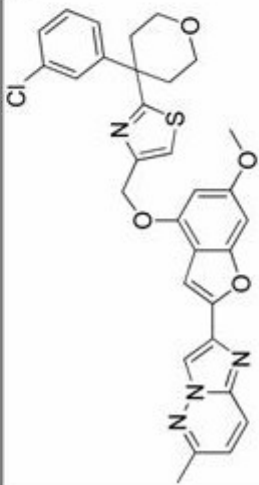
[3196]

实 施 例	结 构	式	计算值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
238		C ₂₆ H ₂₇ N ₅ O ₄ S	506.1862	2.214 / C	506.1864	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ ppm: 8.17 (s, 1H), 7.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.93 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.79 - 3.85 (m, 4H), 3.42 - 3.48 (m, 4H), 2.79 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.23 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

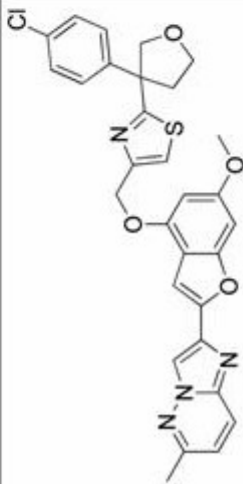
[3197]

实 施 例	结 构	式	计算值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
239		C ₂₆ H ₂₄ F ₂ N ₄ O ₃ S	511.1615	2.509/ F	511.1652	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm: 8.54 (s, 1H), 8.01 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.26 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.19 - 1.92 (m, 6H), 1.77 (m, 2H)。

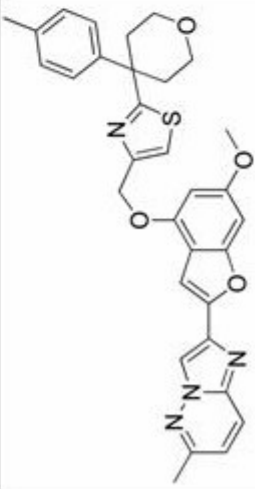
[3198]

实 施 例	结 构	式	计 算 值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
240		C ₃₁ H ₂₇ ClN ₄ O ₄ S	587.1520	2.009/ F	587.1564	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm: 8.53 (s, 1H), 8.01 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 3H), 7.30 (dt, J = 2.0, 7.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.35 (m, 2H)。

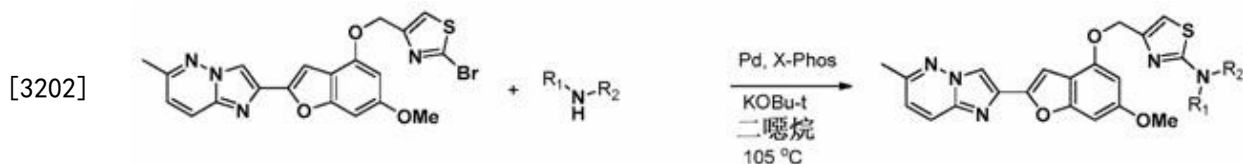
[3199]

实 施 例	结 构	式	计算值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
241		C ₃₀ H ₂₅ ClN ₄ O ₄ S	573.1363	2.564/ F	573.1397	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm: 8.54 (s, 1H), 8.01 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.41 (s, 4H), 7.26 (s, 1H), 7.19 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.59 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.00 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.54 (s, 3H)。

[3200]

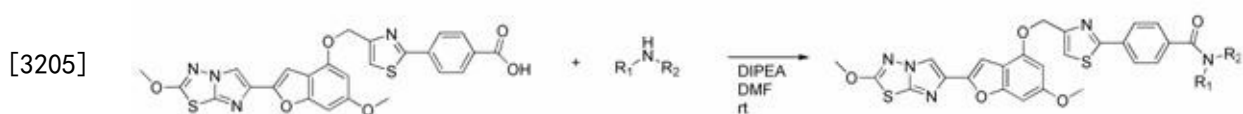
实 施 例	结 构	式	计算值 [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (Min)/ 方法	LCMS [M+H] ⁺ m/z	NMR
242		C ₃₂ H ₃₀ N ₄ O ₄ S	567.2066	2.622/ F	567.2117	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ ppm: 8.54 (s, 1H), 8.01 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.27 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.74 - 3.68 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.33 (m, 2H), 2.25 (s, 3H)。

[3201] 实施例 243 ~ 286 根据以下操作方法制得：



[3203] 在二噁烷(0.6 mL)中,将2-溴-4-(((6-甲氧基-2-(6-甲基咪唑并[1,2-b]呋喃-2-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑(实施例 205, 15 mg, 0.031 mmol)加入到含有胺(0.108 mmol)和搅拌棒的惠顿(Wheaton)管(16 x 100 mm)中。然后将丁醇钾(8.1 mg, 72 μ mol)和钯-氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2-氨基乙基)苯基]钯(II)甲基叔丁基醚加合物(2.1 mg, 2.9 μ mol)加入到该溶液中。将所有试管加盖,并在加热块中105 $^{\circ}$ C加热过夜。将所有样品通过氮气流干燥,溶于DMF (1.0 mL)中,用Whatman 0.45 μ m PVDF过滤器过滤,并通过制备型HPLC纯化。

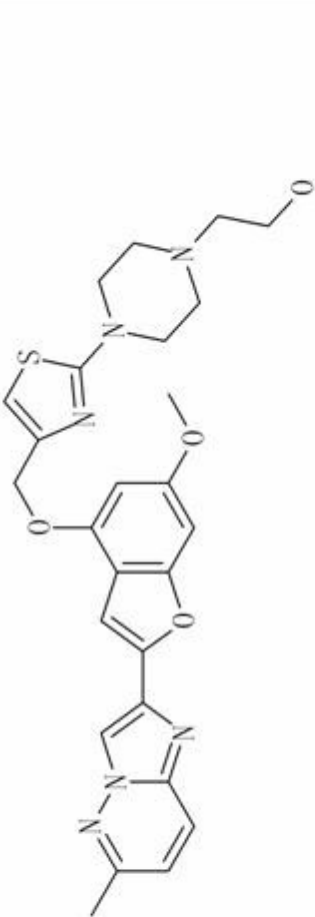
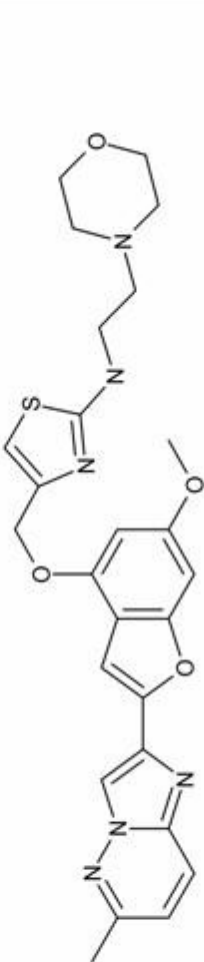
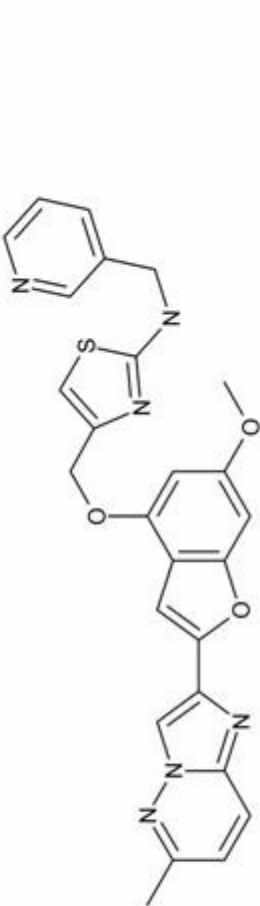
[3204] 实施例 287 ~ 317 根据以下操作方法制得:



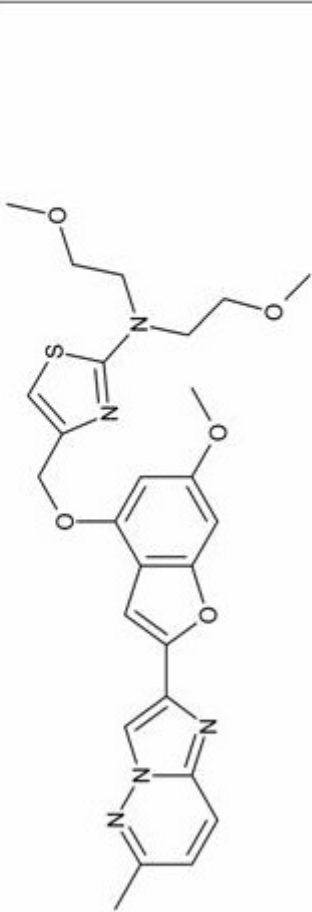
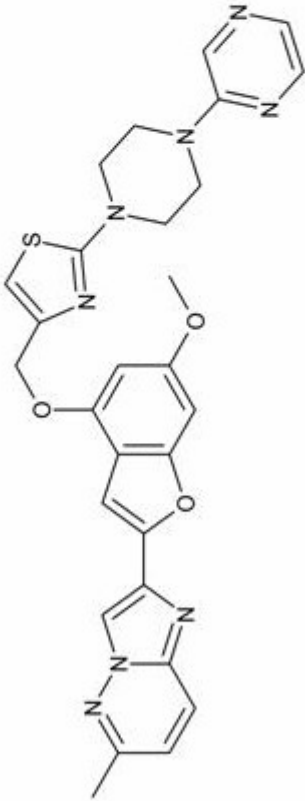
[3206] 在惠顿管(16 x 100mm)中,向4-(4-(((6-甲氧基-2-(2-甲氧基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-6-基)苯并呋喃-4-基)氧基)甲基)噻唑-2-基)苯甲酸(实施例 39D, 10.5 mg, 20 μ mol)的DMF (0.6 mL)溶液中,加入HATU (9.71 mg, 26 μ mol)和DIPEA(14 μ l, 79 μ mol)。将混合物在室温搅拌5分钟,然后加入胺(200 μ mol)在DMF中的溶液,将管加盖,并在室温摇动2小时。将粗的反应混合物通过制备型HPLC纯化。

[3207] 在以下实施例 243 ~ 317所提出的结构中,连接到碳原子上的“O”用于表示“-OH”基团。类似地,在以下实施例 243 ~ 317所提出的结构中,连接到碳原子上的“N”用于表示“-NH”基团。

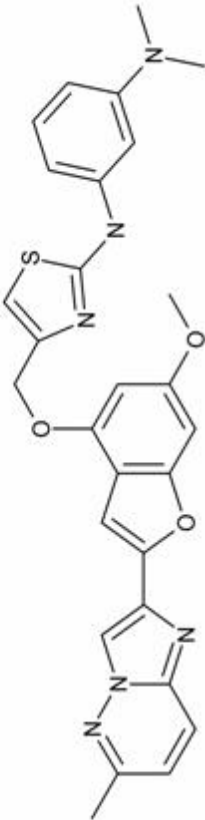
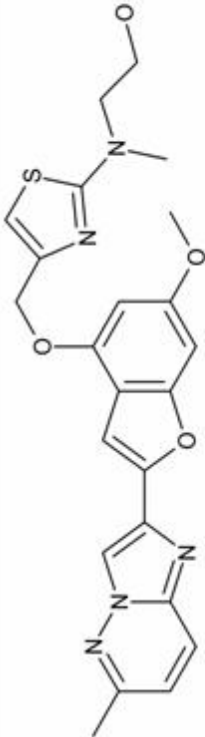
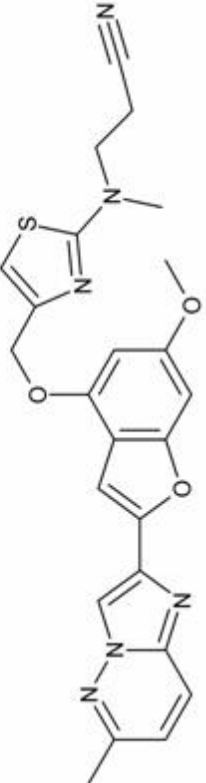
[3208]

实 施 例	结 构	式 量	LCMS [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (min)	HPLC 方 法
243		520.61	521.23	2.50	G
244		520.61	521.23	4.12	G
245		498.57	499.19	2.64	H

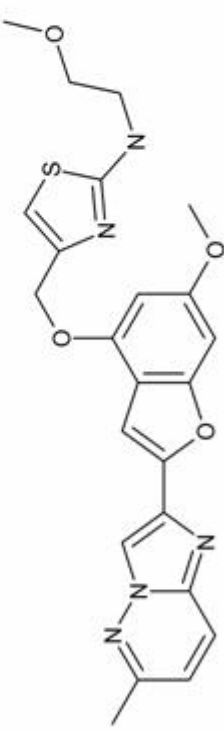
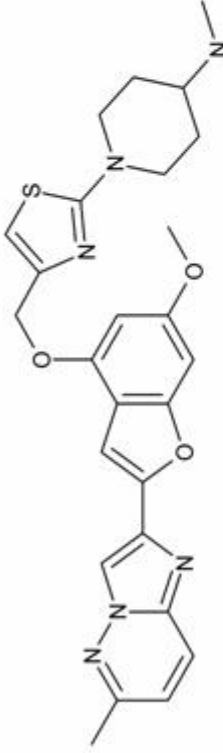
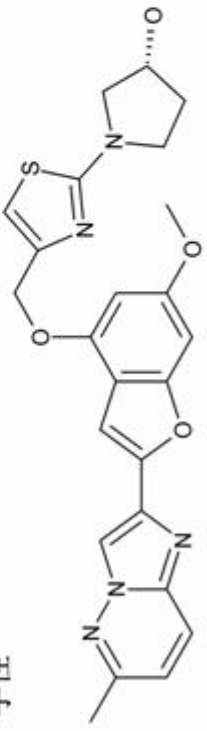
[3209]

实 施 例	结 构	式量	LCMS [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (min)	HPLC 方法
246		523.61	524.24	3.03	G
247		554.63	553.34	4.45	G

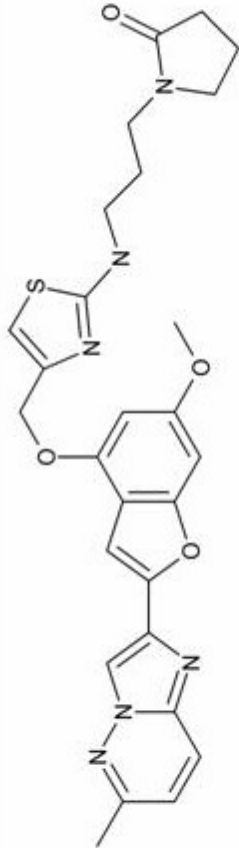
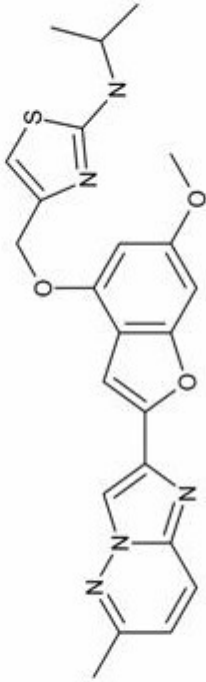
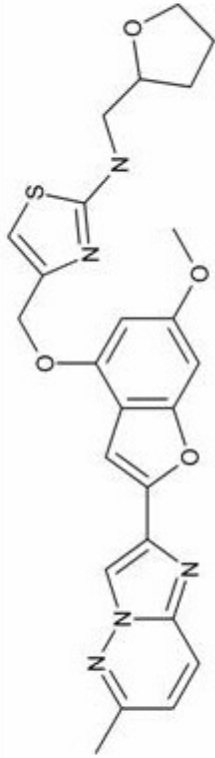
[3210]

实 施 例	结 构	式 量	LCMS [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (min)	HPLC 方法
248		526.62	527.23	4.60	G
249		465.53	466.18	4.13	G
250		474.54	475.17	4.12	G

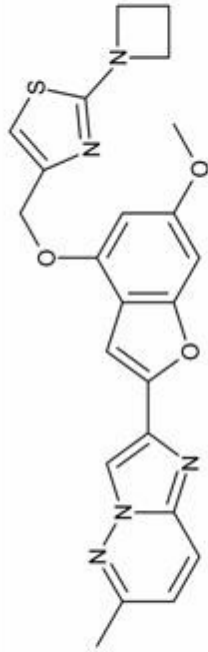
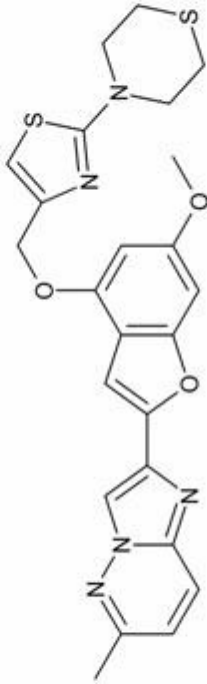
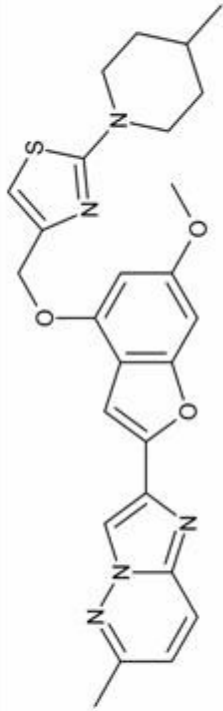
[3211]

实 施 例	结 构	式 量	LCMS [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (min)	HPLC 方法
251		465.53	466.14	4.12	G
252		518.64	519.26	2.36	H
253	手性 	477.54	478.22	4.10	G

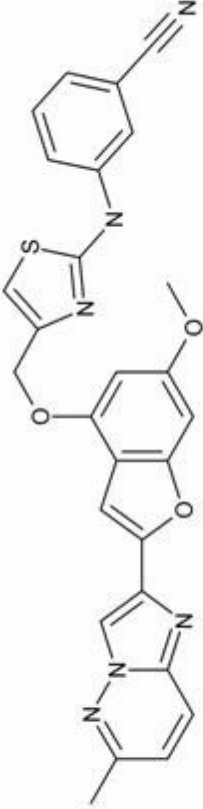
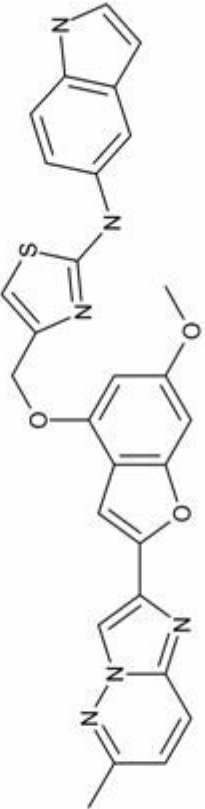
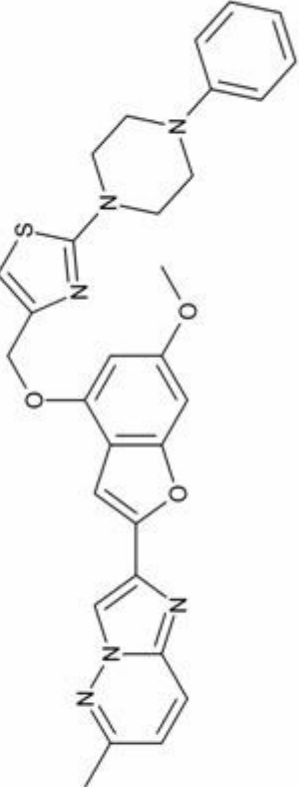
[3212]

实 施 例	结 构	式 量	LCMS [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (min)	HPLC 方法
254		532.62	533.23	4.11	G
255		449.53	450.19	3.08	H
256		491.57	492.20	4.26	G

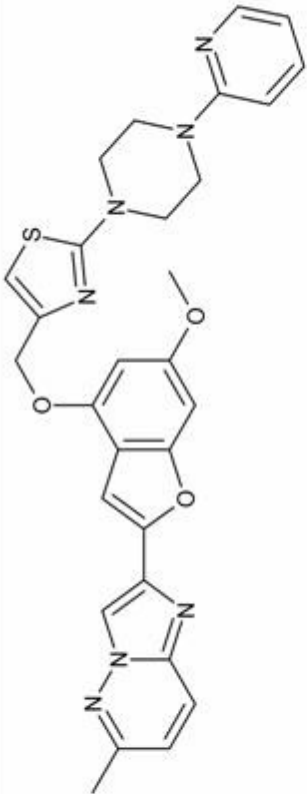
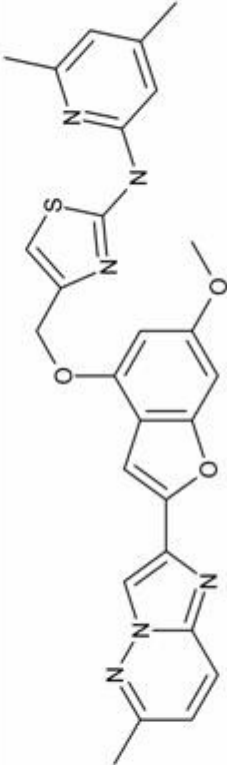
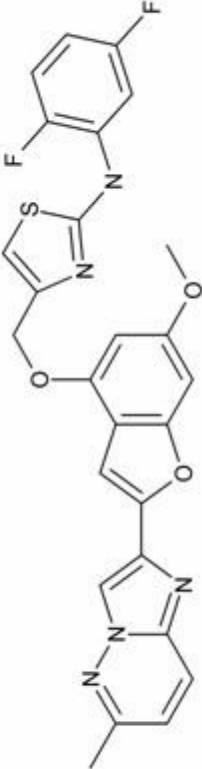
[3213]

实 施 例	结 构	式量	LCMS [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (min)	HPLC 方法
257		447.52	448.02	2.96	H
258		493.61	494.21	3.15	H
259		489.60	490.26	4.74	G

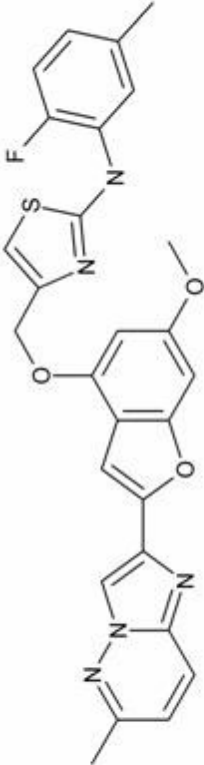
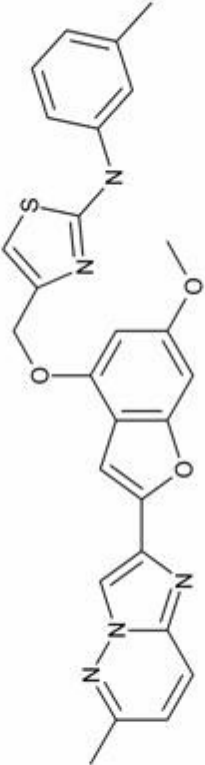
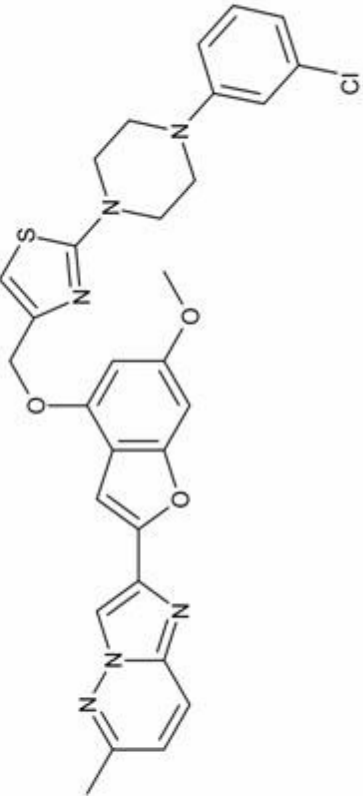
[3214]

实 施 例	结 构	式量	LCMS [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (min)	HPLC 方法
260		508.56	509.21	3.14	H
261		522.59	523.20	2.96	H
262		552.66	553.03	3.54	H

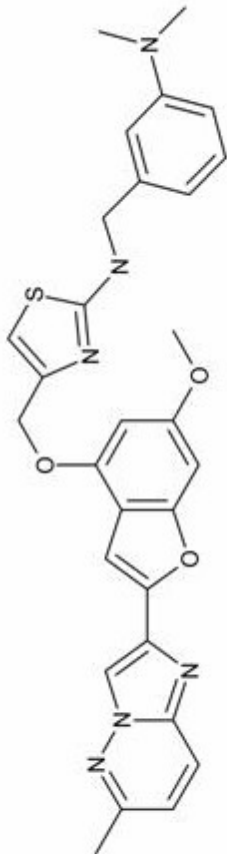
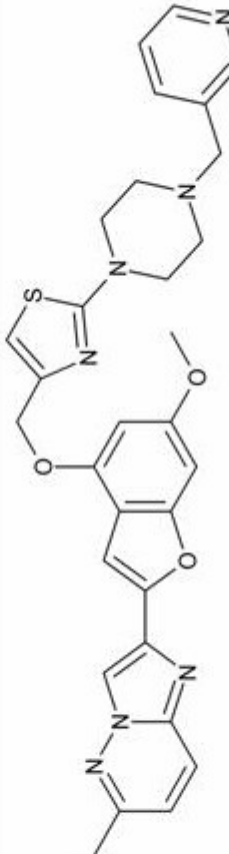
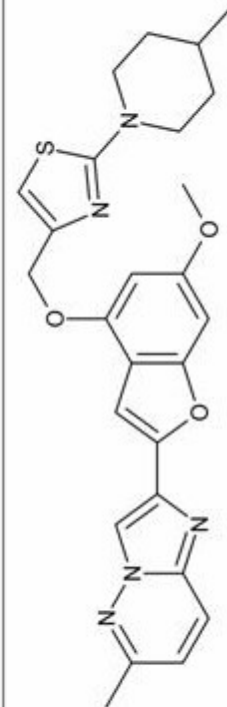
[3215]

实 施 例	结 构	式 量	LCMS [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (min)	HPLC 方法
263		553.64	554.01	3.27	H
264		512.59	513.26	4.73	G
265		519.53	520.19	3.33	H

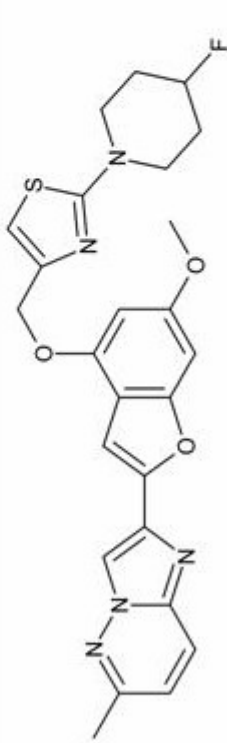
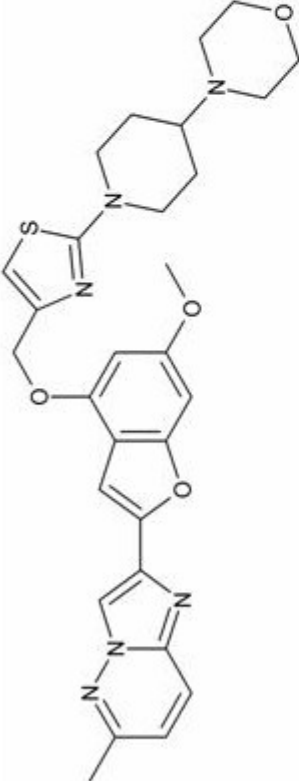
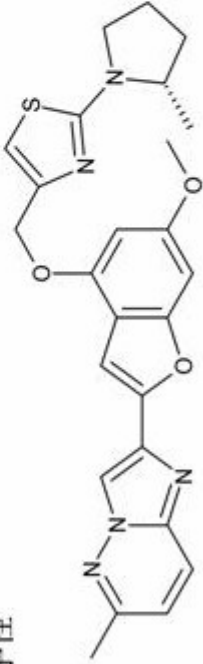
[3216]

实施 例	结构	式量	LCMS [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (min)	HPLC 方法
266		515.57	516.23	3.36	H
267		497.58	498.22	4.59	G
268		587.10	587.17	3.68	H

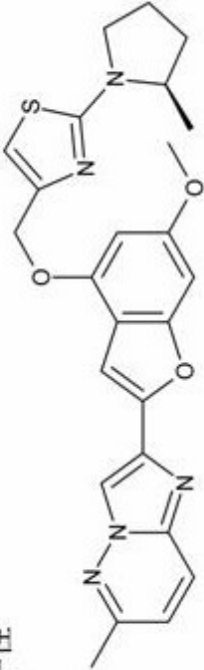
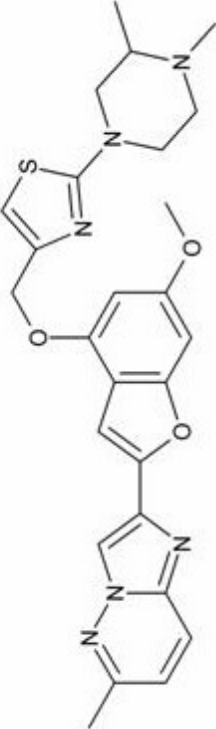
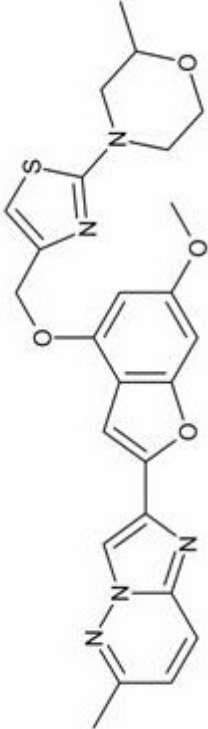
[3217]

实 施 例	结 构	式 量	LCMS [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (min)	HPLC 方法
269		540.65	541.27	3.22	H
270		567.67	568.26	2.86	H
271		503.63	504.05	3.74	H

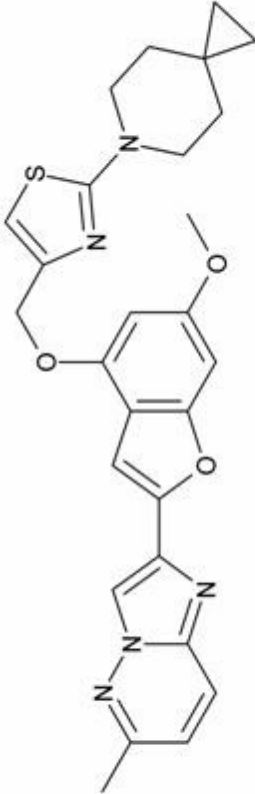
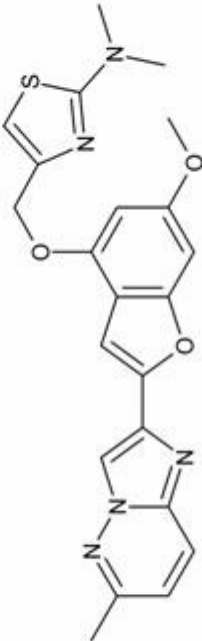
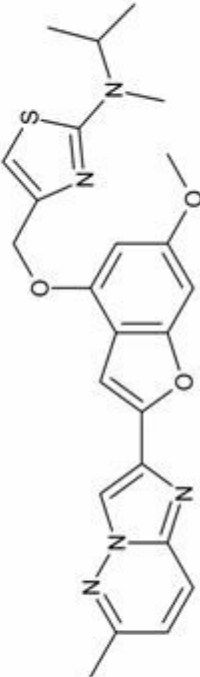
[3218]

实 施 例	结 构	式量	LCMS [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (min)	HPLC 方法
272		493.56	494.24	3.11	H
273		560.68	561.02	2.77	H
274	手性 	475.57	476.04	3.31	H

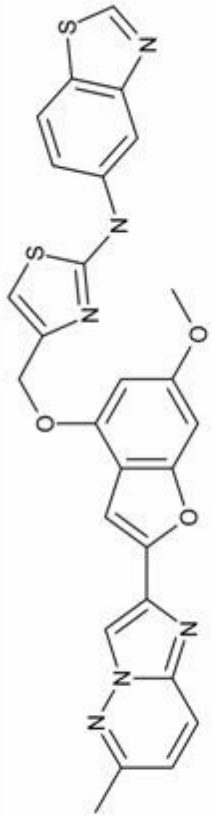
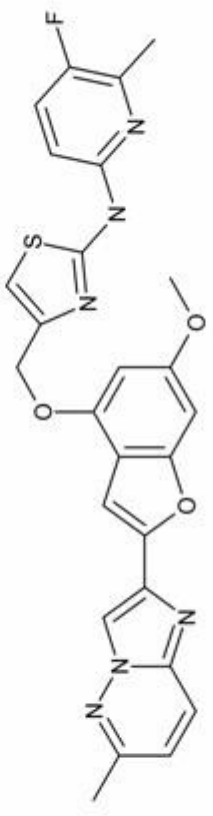
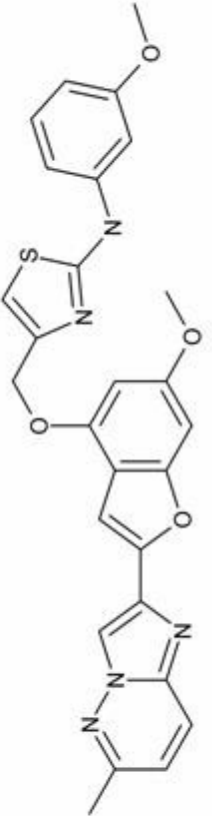
[3219]

实 施 例	结 构	式 量	LCMS [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (min)	HPLC 方法
275	手性 	475.57	476.06	3.31	H
276		504.61	505.24	4.34	G
277		491.57	492.22	4.38	G

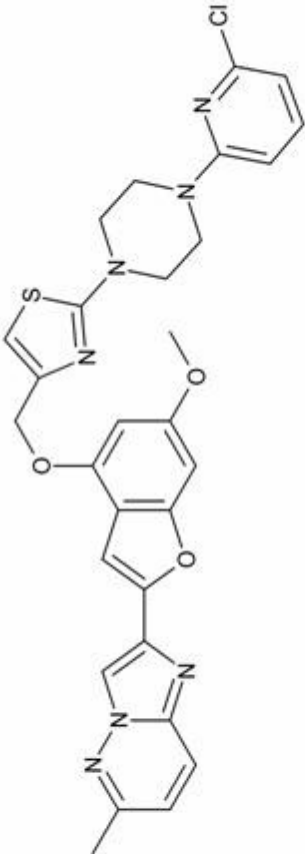
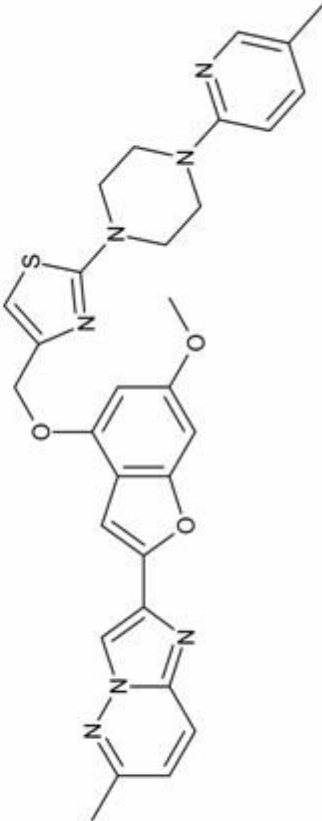
[3220]

实 施 例	结 构	式 量	LCMS [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (min)	HPLC 方 法
278		501.61	502.24	3.52	H
279		435.51	436.21	2.88	H
280		463.56	464.06	3.30	H

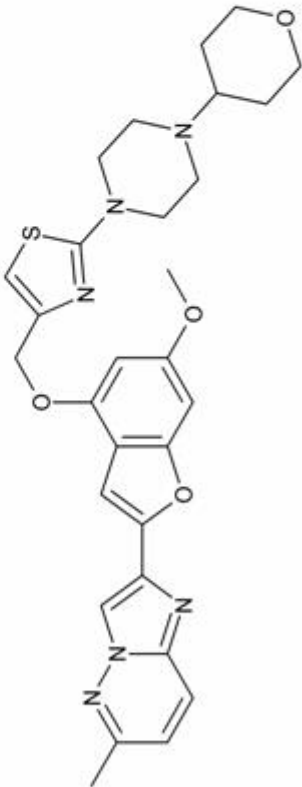

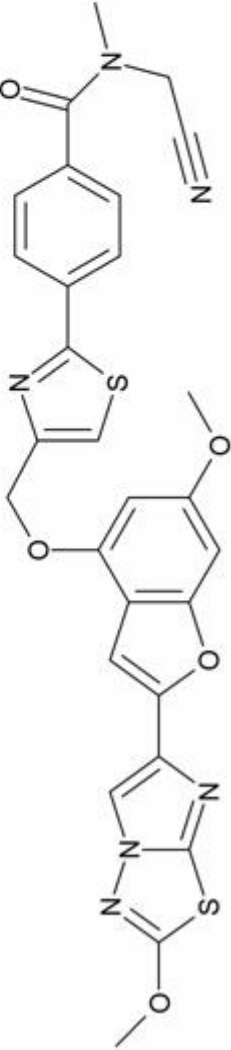
[3221]

实 施 例	结 构	式量	LCMS [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (min)	HPLC 方法
281		540.63	541.16	4.37	G
282		516.56	517.18	4.65	G
283		513.58	514.21	3.17	H


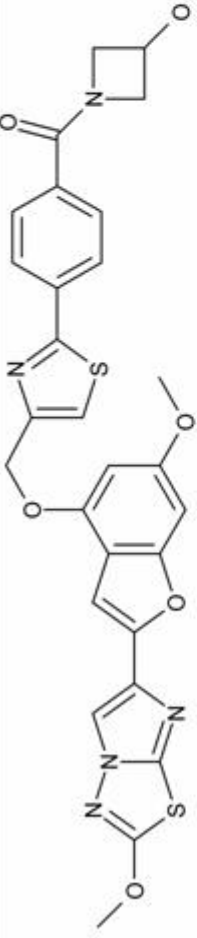
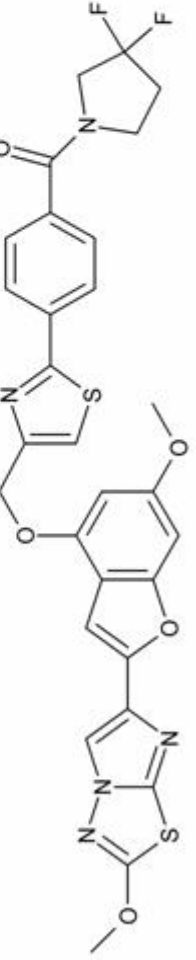
[3222]

实施 例	结构	式量	LCMS [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (min)	HPLC 方法
284		588.09	587.96	3.62	H
285		567.67	568.24	4.60	G

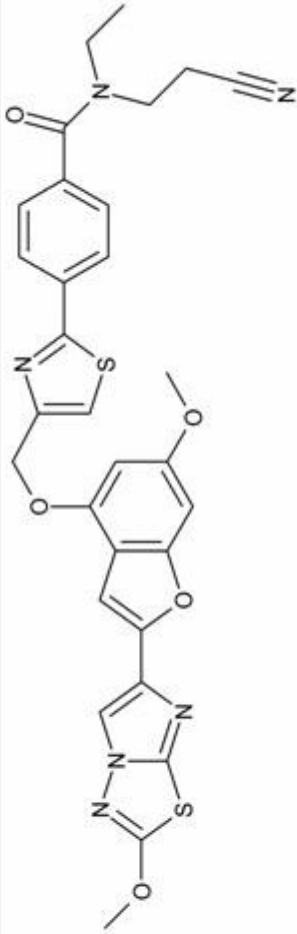
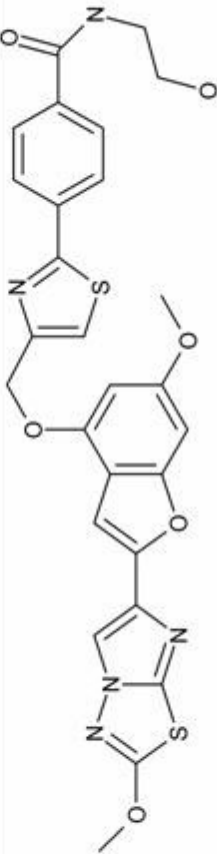
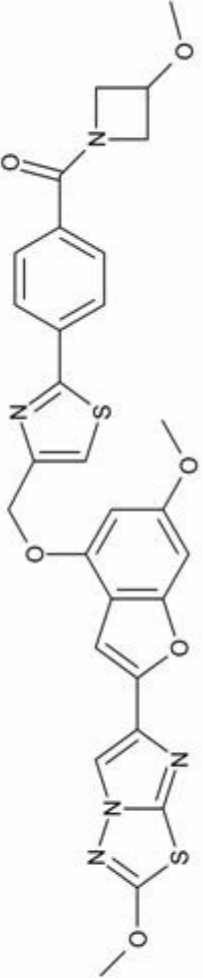
[3223]

实施 施 例	结构	式量	LCMS [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (min)	HPLC 方法
286		560.68	561.28	2.77	H
287		603.723	604.4	3.38	H
288		586.6521	587.4	3.04	H

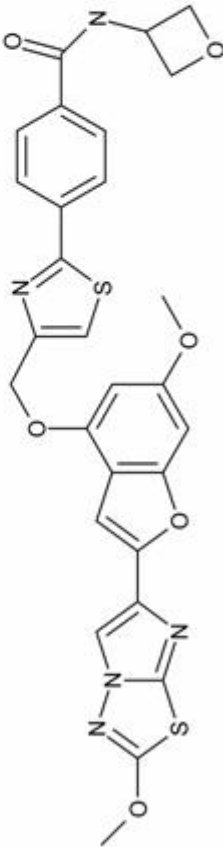
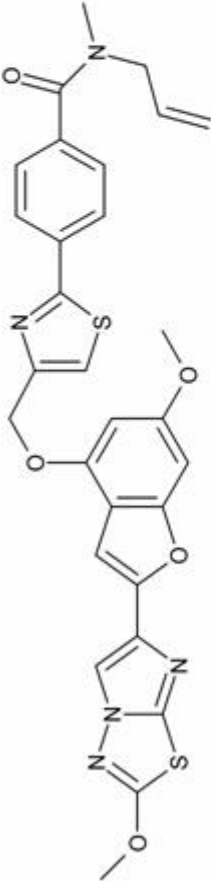

[3224]

实 施 例	结 构	式 量	LCMS [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (min)	HPLC 方法
289		573.6533	574.4	3.00	H
290		589.6527	590.4	4.06	G
291		623.6611	624.5	4.31	G

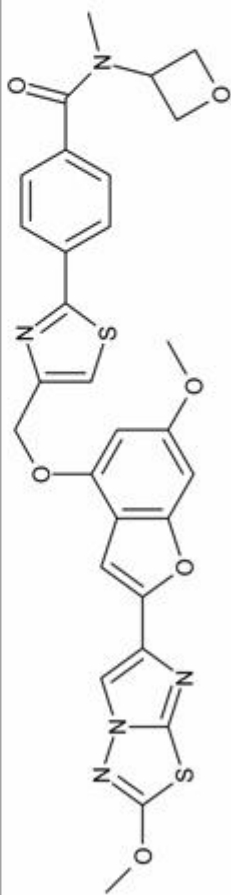
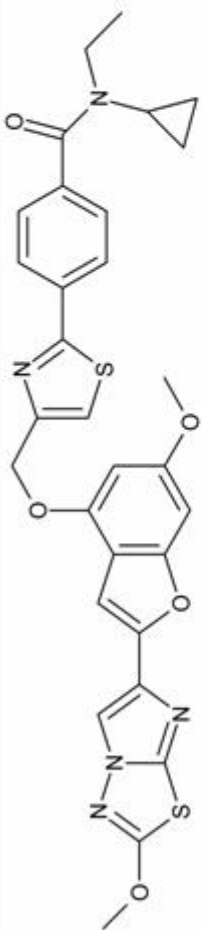
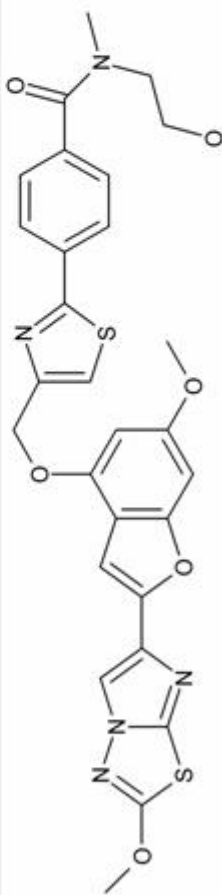
[3225]

实 施 例	结 构	式 量	LCMS [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (min)	HPLC 方法
292		614.7059	615.5	4.17	G
293		577.6417	578.4	4.05	G
294		603.6796	604.4	4.24	G

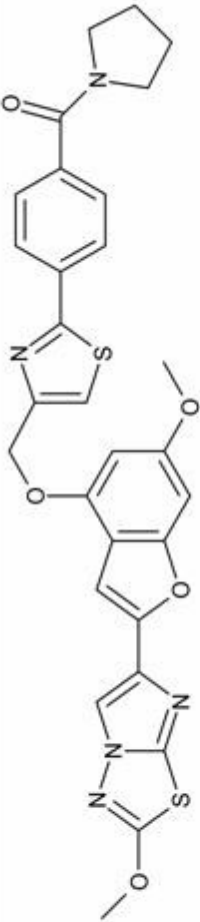
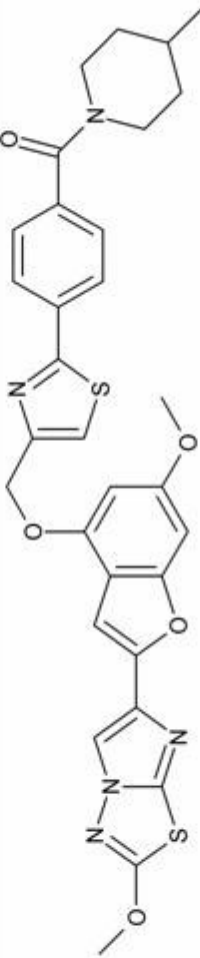
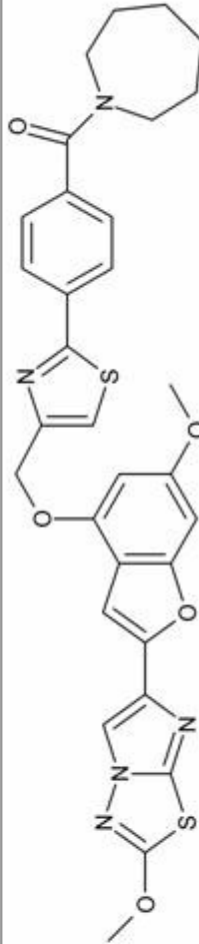
[3226]

实 施 例	结 构	式 量	LCMS [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (min)	HPLC 方 法
295		589.6527	590.5	3.87	G
296		587.6802	588.4	4.36	G
297		603.723	604.5	4.52	G

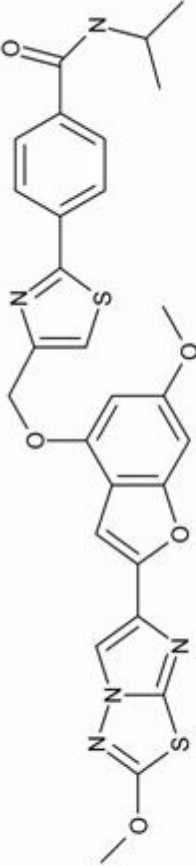
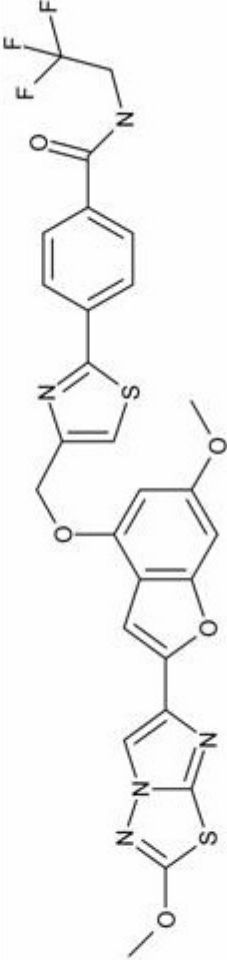
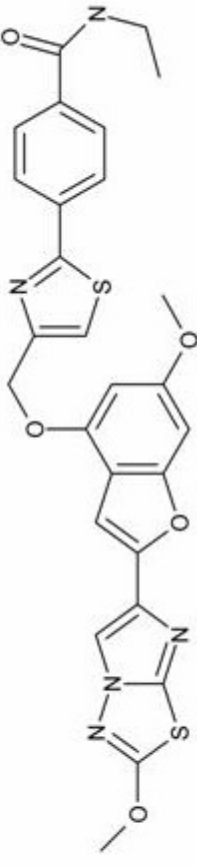
[3227]

实 施 例	结 构	式量	LCMS [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (min)	HPLC 方法
298		603.6796	604.4	4.13	G
299		601.7071	602.5	4.43	G
300		591.6686	592.5	4.09	G

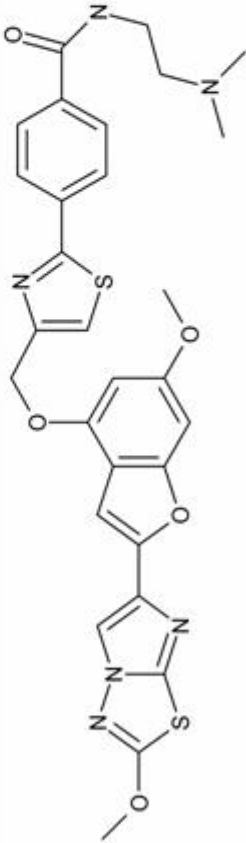

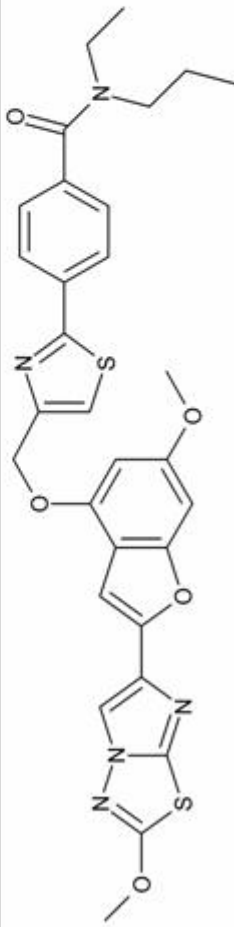
[3228]

实 施 例	结 构	式 量	LCMS [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (min)	HPLC 方法
301		587.6802	588.7	4.42	G
302		615.734	616.4	4.53	G
303		615.734	616.4	4.50	G


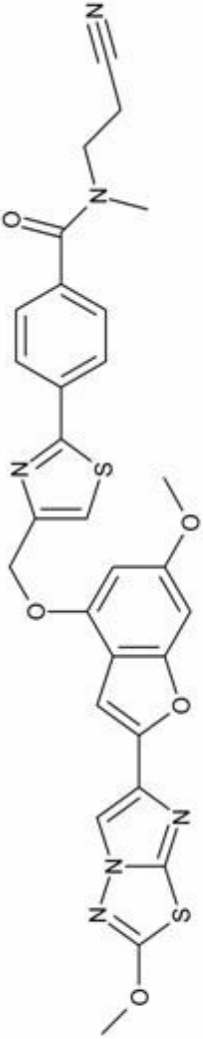
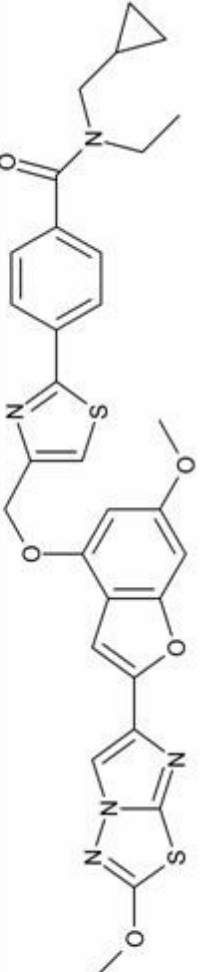
[3229]

实 施 例	结 构	式量	LCMS [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (min)	HPLC 方法
304		575.6692	576.4	4.28	G
305		615.6137	616.5	4.35	G
306		561.6423	562.4	4.20	G

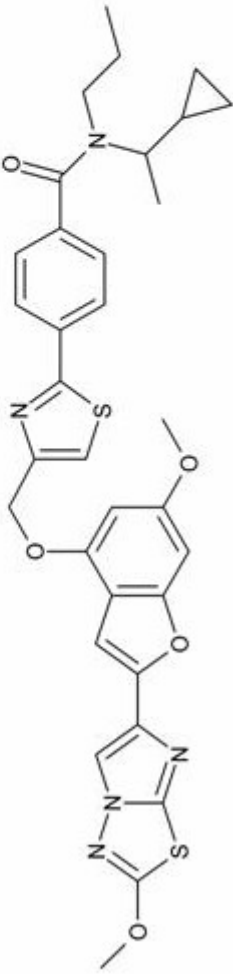
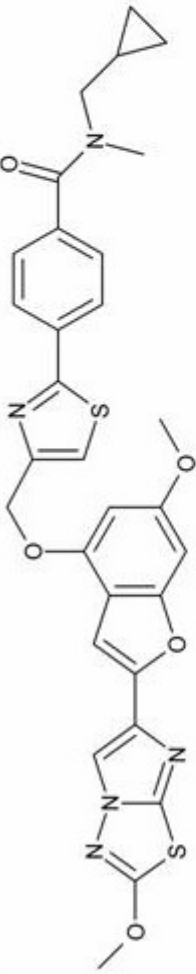
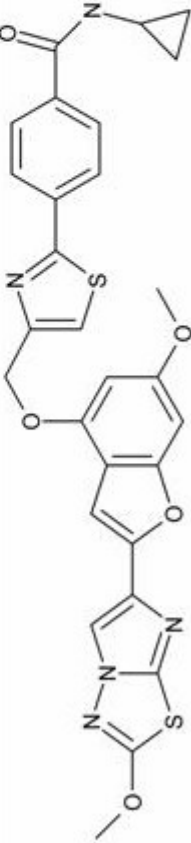
[3230]

实 施 例	结 构	式 量	LCMS [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (min)	HPLC 方法
307		604.7108	605.5	4.04	G
308		575.6692	576.4	4.27	G
309		603.723	604.5	4.54	G

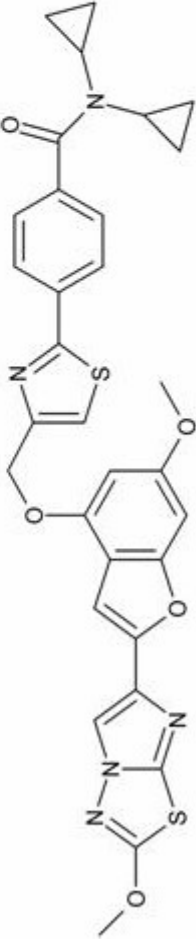
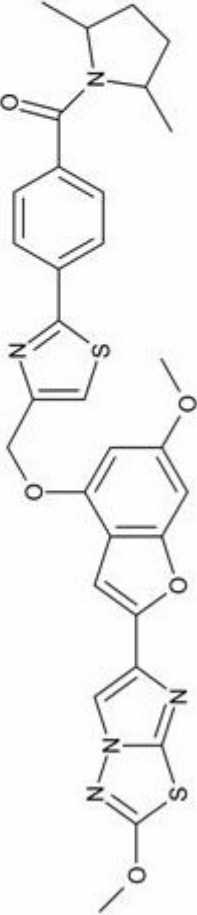
[3231]

实 施 例	结 构	式 量	LCMS [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (min)	HPLC 方法
310		589.6961	590.5	4.37	G
311		714.7029	601.5	4.12	G
312		615.734	616.4	4.53	G

[3232]

实 施 例	结 构	式 量	LCMS [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (min)	HPLC 方 法
313		643.7877	644.4	4.68	G
314		601.7071	602.3	4.45	G
315		573.6533	574.3	4.26	G

[3233]

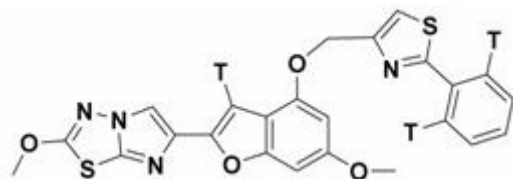
实 施 例	结 构	式 量	LCMS [M+H] ⁺ m/z	HPLC 保留时间 (min)	HPLC 方 法
316		613.7181	614.4	4.45	G
317		615.734	616.3	4.50	G

[3234] 实施例 318

[3235] 氚标记的2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((2-苯基噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-

基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[3236]



[3237] 在具有搅拌棒的Trisorber烧瓶中,装入2-甲氧基-6-(6-甲氧基-4-((2-苯基噻唑-4-基)甲氧基)苯并呋喃-2-基)咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑(实施例3, 0.50 mg, 1.02 μmol)和克拉布特里氏(Crabtree's) 催化剂(((*SP*-4)三(环己基)磷烷(phosphane) [(1-2- η :5-6- η)-环辛-1,5-二烯]吡啶铱六氟磷酸盐(pyridineiridium hexafluoridophosphate)) (2.3 mg, 2.86 μmol)。通过注射器向其中加入 CH_2Cl_2 (0.50 ml)。将烧瓶连接至Trisorber,并进行冷冻,抽吸和解冻循环,以除去溶解的气体。向反应混合物中加入1.0 Ci氚气,并将混合物在室温搅拌。18小时后,通过旋转蒸发(rotovap)除去 CH_2Cl_2 。将粗产物溶解在乙醇中,在通过旋转蒸发除去乙醇时,不稳定的氚得到交换。此过程再重复2次。将粗产物溶于5.0 ml乙醇。将一份粗制混合物(20 μl)稀释在5.0 ml乙醇中。此稀释溶液的20 μl 等分试样通过液体闪烁计数进行计数,且显示出存在207 mCi氚标记的物质。HPLC分析(AGILENT® 1100 HPLC, BetaRam放射化学检测器,柱= PHENOMENEX® Luna 5 μm C18(2), 250 X 4.6 mm 流动相A= 100 水:1 TFA, 流动相B = 1000乙腈 :1 TFA。梯度 = 0 min 90% B, 8 min 90% B, 15 min 100% B, 流速 = 1.0 ml/min)显示,粗产物混合物含有8.5%所需产物(保留时间 = 6.4 min)。将粗产物通过半制备型HPLC(AGILENT® 1100 HPLC,柱 = PHENOMENEX® Luna, 5 μm C18(2), 10 X 250 mm, 流动相A = 700 CH_3CN : 300水,含0.1% TFA, 流动相B = MeOH,梯度 = 0 min 100% A, 25 min 100% A, 30 min 100% B, 流速 = 4.0 ml/min, 在305 nm处UV检测)纯化。在保留时间20.2~23.5分钟,收集含有产物的级分。将收集的级分合并,通过旋转蒸发除去溶剂。将所得产物溶于 8.5 ml 90:10乙醇:水,以产生1.0 mCi/ml溶液,总计8.5 mCi。HPLC/拉德(Rad)分析(AGILENT® 1100 HPLC系统,柱= PHENOMENEX® Luna 5 μm C18(2), 4.6 X 150 mm, 流动相A = 水1000 :1 TFA, 流动相D = 乙腈。梯度 = 0 min 65% D, 20 min 65% D, 25 min 100% D, 35min 100% D, 流速= 1.2 ml/min;在305 nm处 UV检测, 保留时间 = 11.95 min, 99.74%放射化学纯。LC/MS分析(+离子)显示出 m/z = 491/492/493/494/495/486/497/498/499。通过与未标记的实施例3的LC/MS分析相比,通过LC/MS确定了放射性比度,为42.5 Ci/mmol。 ^3H -NMR (320 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.02 (s, T), 7.09 (s, T)。

[3238] 生物学

[3239] 术语“PAR4拮抗剂”表示血小板聚集的抑制剂,其结合PAR4和抑制PAR4裂解和/或信令。通常,与对照细胞中的该活性相比,PAR4活性以剂量依赖的方式降低至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、或100%。所述对照细胞是未用化合物处理过的细胞。PAR4活性通过本领域任何标准的方法确定,包括本文描述的那些方法(例如在表达PAR4的细胞中的钙动员,血小板聚集,测量例如钙动员、P-选择素(p-selectin)或CD40L释放的血小板活化测定法,或血栓形成和止血的模型)。术语“PAR4拮抗剂”也包括抑制PAR1和PAR4两者的化合物。

[3240] 期望在一种或多种以下类别中,与已知的抗血小板剂相比,发现具有有利和改进

的特性的化合物,所述类别作为示例给出,且不旨在限于:(a) 药动学性质,包括口服生物利用度、半衰期和清除率;(b) 制药学性质;(c) 剂量要求;(d) 降低血药浓度峰谷比值(peak-to-trough)特性的因素;(e) 增加活性药物在受体的浓度的因素;(f) 降低临床药物-药物相互作用易患性的因素;(g) 降低潜在的不良反应的因素,包括与其它生物靶相比的选择性;(h) 提高治疗指数,同时具有更少的出血倾向;和(h) 改进的制造成本或可行性的因素。

[3241] 本文所用的术语“化合物”是指化学药品,其是天然存在的或人工衍生的。化合物可以包括例如肽、多肽、合成有机分子、天然存在的有机分子、核酸分子、肽核酸分子、及其组分和衍生物。

[3242] 本文所用的术语“患者”包括所有的哺乳动物物种。

[3243] 本文所用的术语“受试者”是指任何人或非人生物体,其可能潜在地受益于PAR4拮抗剂的治疗。示例性的受试者包括任何年龄的具有心血管疾病风险因素的人类,或已经历一次心血管疾病发作的患者。常见的风险因素包括但不限于年龄、男性、高血压、吸烟或吸烟史、甘油三酯升高、总胆固醇或LDL胆固醇的升高。

[3244] 在一些实施方案中,受试者是具有二重PAR1/PAR4血小板受体库的物种。本文所用的术语“二重PAR1/PAR4血小板受体库”是指受试者在血小板中表达PAR1和PAR4或它们的前体。示例性的具有二重PAR1/PAR4血小板受体库的受试者包括人类、非人类灵长类动物、和豚鼠。

[3245] 在其它实施方案中,受试者是具有二重PAR3/PAR4血小板受体库的物种。本文所用的术语“二重PAR3/PAR4血小板受体库”是指受试者在血小板中表达PAR3和PAR4或它们的前体。示例性的具有二重PAR3/PAR4血小板受体库的受试者包括啮齿类动物和兔子。

[3246] 本文所用的“治疗”或“治疗”涵盖哺乳动物特别是人类的疾病状态的治疗,且包括:(a) 抑制疾病状态,即阻止其发展;和/或 (b) 缓解疾病状态,即引起疾病状态消退。

[3247] 本文所用的“预防”或“防止”涵盖哺乳动物特别是人类的亚临床疾病状态的预防治疗,旨在降低临床疾病状态发生的概率。基于已知的与普通人群相比会增加患临床疾病状态的风险因素,选择用于预防性治疗的患者。“预防”治疗可分为(a) 一级预防和(b) 二级预防。一级预防被定义为在还未出现临床疾病状态的受试者中的治疗,而二级预防被定义为防止相同或相似的临床疾病状态的再次出现。

[3248] 本文使用的“降低风险”涵盖临床疾病状态发展的发病率降低的疗法。因此,一级和二级预防的疗法是降低风险的实例。

[3249] “治疗有效量”旨在包括当本发明化合物在单独或组合施用,其有效抑制和/或拮抗PAR4和/或预防或治疗本文所列的病症的量。当应用于组合时,该术语是指活性成分导致预防或治疗效果的组合量,无论是连续地还是或同时地组合施用。

[3250] 本文所用的术语“血栓形成”是指在血管内形成或出现血栓(复数血栓),其可引起该血管供给的组织缺血或梗死。本文所用的术语“栓塞”是指动脉由于血流将凝块或外来物质带到其沉积处的突然堵塞。本文所用的术语“血栓栓塞”是指血管由于血流从起源位置带来的以堵塞另一血管的血栓形成的物质的阻塞。术语“血栓栓塞性病症”蕴含“血栓形成”和“栓塞”两种病症(定义如上)。

[3251] 本文所用的术语“血栓栓塞性病症”包括动脉心血管血栓栓塞性病症、静脉心血管

或脑血管血栓栓塞性病症、和心脏腔室或外周循环中的血栓栓塞性病症。本文所用的术语“血栓栓塞性病症”还包括选自但不限于以下的特定病症：不稳定型心绞痛或其它急性冠状动脉综合征、心房纤维性颤动、首次或复发性心肌梗死、缺血性猝死、短暂性脑缺血发作、中风、动脉粥样硬化、外周闭塞性动脉病、静脉血栓形成、深静脉血栓形成、血栓性静脉炎、动脉栓塞、冠状动脉血栓形成、脑动脉血栓形成、脑栓塞、肾栓塞、肺栓塞、和因医疗植入物、装置和其中血液暴露于人工表面将会促进血栓形成的操作程序所引起的血栓形成。医疗植入物或装置包括但不限于：人工心脏瓣膜、人工瓣膜、留置导管、支架、血液充氧器、分流器、血管入口、心室辅助装置和人工心脏或心脏腔室、和血管移植。该操作程序包括但不限于：心肺分流术、经皮冠状动脉介入术、和血液透析。在另一种实施方案中，术语“血栓栓塞性病症”包括急性冠状动脉综合征、中风、深静脉血栓形成、和肺栓塞。

[3252] 在另一种实施方案中，本发明提供治疗血栓栓塞性病症的方法，其中所述血栓栓塞性病症选自不稳定型心绞痛、急性冠状动脉综合征、心房纤维性颤动、心肌梗死、短暂性脑缺血发作、中风、动脉粥样硬化、外周闭塞性动脉病、静脉血栓形成、深静脉血栓形成、血栓性静脉炎、动脉栓塞、冠状动脉血栓形成、脑动脉血栓形成、脑栓塞、肾栓塞、肺栓塞、和因医疗植入物、装置和其中血液暴露于人工表面将会促进血栓形成的操作程序所引起的血栓形成。在另一种实施方案中，本发明提供治疗血栓栓塞性病症的方法，其中所述血栓栓塞性病症选自急性冠状动脉综合征、中风、静脉血栓形成、心房纤维性颤动、和因医疗植入物和装置所引起的血栓形成。

[3253] 在另一种实施方案中，本发明提供一级预防血栓栓塞性病症的方法，其中所述血栓栓塞性病症选自不稳定型心绞痛、急性冠状动脉综合征、心房纤维性颤动、心肌梗死、缺血性猝死、短暂性脑缺血发作、中风、动脉粥样硬化、外周闭塞性动脉病、静脉血栓形成、深静脉血栓形成、血栓性静脉炎、动脉栓塞、冠状动脉血栓形成、脑动脉血栓形成、脑栓塞、肾栓塞、肺栓塞、和因医疗植入物、装置和其中血液暴露于人工表面将会促进血栓形成的操作程序所引起的血栓形成。在另一种实施方案中，本发明提供一级预防血栓栓塞性病症的方法，其中所述血栓栓塞性病症选自急性冠状动脉综合征、中风、静脉血栓形成、和因医疗植入物和装置所引起的血栓形成。

[3254] 在另一种实施方案中，本发明提供二级预防血栓栓塞性病症的方法，其中所述血栓栓塞性病症选自不稳定型心绞痛、急性冠状动脉综合征、心房纤维性颤动、复发性心肌梗死、短暂性脑缺血发作、中风、动脉粥样硬化、外周闭塞性动脉病、静脉血栓形成、深静脉血栓形成、血栓性静脉炎、动脉栓塞、冠状动脉血栓形成、脑动脉血栓形成、脑栓塞、肾栓塞、肺栓塞、和因医疗植入物、装置和其中血液暴露于人工表面将会促进血栓形成的操作程序所引起的血栓形成。在另一种实施方案中，本发明提供二级预防血栓栓塞性病症的方法，其中所述血栓栓塞性病症选自急性冠状动脉综合征、中风、心房纤维性颤动和静脉血栓形成。

[3255] 如本文所用的术语“中风”是指栓塞性中风或动脉粥样化血栓形成的中风，其起于颈总动脉(carotid communis)、颈内动脉(carotid interna)、或脑内动脉中闭塞性血栓形成。

[3256] 应当注意，血栓形成包括血管闭塞(例如，在旁路后)和再闭塞(例如，在经皮腔内冠状动脉成形术过程中或之后)。血栓栓塞性病症可起因于包括但不限于以下情况：动脉粥样硬化、手术或手术并发症、长期固定(prolonged immobilization)、动脉纤维性颤动、先

天性血栓形成倾向、癌症、糖尿病、药物或激素的影响、和妊娠并发症。

[3257] 血栓栓塞性病症经常与患者的动脉粥样硬化有关。动脉粥样硬化的风险因素包括但不限于男性性别、年龄、高血压、脂质紊乱、和糖尿病。动脉粥样硬化的风险因素同时是动脉粥样硬化的并发症即血栓栓塞性病症的风险因素。

[3258] 类似地,动脉纤维性颤动经常与血栓栓塞性病症相关。动脉纤维性颤动和随后的血栓栓塞性病症的风险因素包括心血管疾病、风湿性心脏疾病、非风湿性二尖瓣病、高血压性心血管疾病、慢性肺疾病、和多种多样的心脏异常,以及甲状腺毒症。

[3259] 糖尿病经常与动脉粥样硬化和血栓栓塞性病症有关。较常见的2型糖尿病的风险因素包括但不限于家族史、肥胖、缺乏身体活动、人种/种族、先前受损的空腹血糖或糖耐量试验、妊娠期糖尿病史或分娩“大婴儿”、高血压、低 HDL胆固醇、和多囊卵巢综合征。

[3260] 血栓形成已经相关于多种肿瘤类型,例如胰腺癌、乳腺癌、脑肿瘤、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、胃肠道恶性肿瘤、和何杰金氏和非何杰金氏淋巴瘤。最近的研究表明,血栓形成患者的癌症频率反映总人口中特定癌症类型的频率。(Levitan, N. 等人, *Medicine* (Baltimore), 78 (5):285-291 (1999); Levine M. 等人, *N. Engl. J. Med.*, 334 (11): 677-681 (1996); Blom, J.W. 等人, *JAMA*, 293 (6):715-722 (2005)。)因此,男性中与血栓形成相关的最常见的癌症是前列腺癌、结肠直肠癌、脑癌和肺癌,以及在女性中是乳腺癌、卵巢癌和肺癌。在癌症患者中所观察到静脉血栓栓塞 (VTE) 的程度是显著的。不同肿瘤类型之间的VTE变化程度最有可能与患者群体的选择相关。处于血栓形成风险的癌症患者可具有任何或全部的下列风险因素: (i) 癌症阶段 (即,存在转移), (ii) 存在中央静脉导管, (iii) 手术和抗癌疗法,包括化学疗法,和 (iv) 激素和抗血管生成药物。因此,对晚期肿瘤患者给予肝素或低分子量肝素以防止血栓栓塞性病症是常见的临床实践。多种低分子量肝素制剂已被FDA批准用于这些适应症。

[3261] 本文所用的术语“药物组合物”是指任何组合物,其包含至少一种治疗或生物活性剂,且适合给患者施用。任何这些制剂可通过本领域公知和公认的方法来制备。参见,例如, Gennaro, A.R., 编, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第20版, Mack Publishing Co., Easton, Pa. (2000)。

[3262] 本发明包括给受试者施用药物组合物,其包括结合PAR4和抑制PAR4裂解和/或信令的化合物 (本文称为“PAR4拮抗剂”或“治疗性化合物”)。

[3263] 本发明公开的化合物可以在这样的口服剂型中施用,所述剂型如片剂、胶囊 (其各自包括持续释放或定时释放制剂)、丸剂、粉剂、颗粒剂、酏剂、酏剂、混悬剂、糖浆剂和乳剂。它们也可以在静脉内 (推注或输注)、腹膜内、皮下、或肌肉形式中施用,所有使用的剂型对制药领域普通技术人员来说是公知的。它们可以单独施用,但通常将与基于所选的给药途径和标准药学实践所选择的药物载体一起施用。

[3264] PAR4拮抗剂的优选剂量是生物活性剂量。生物活性剂量是将抑制PAR4的裂解和/或信令且具有抗血栓形成作用的剂量。期望地,PAR4拮抗剂具有降低PAR4 活性的能力未处理对照水平的至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、或超过100%。血小板中PAR4的水平通过本领域已知的任何方法包括例如受体结合测定、血小板聚集、血小板活化测定法 (例如通过FACS的P-选择素表达)、蛋白质印迹 (Western blot) 或使用PAR4裂解敏感的抗体的ELISA分析来测量。替代选择地,PAR4的生物学活性通过评估由

PAR4引起的细胞信令(如钙动员或其他第二信使测定)来测量。

[3265] 在一些实施方案中,PAR4化合物的治疗有效量优选为约小于100 mg/kg、50 mg/kg、10 mg/kg、5 mg/kg、1 mg/kg、或小于1 mg/kg。在更优选的实施方案中,PAR4化合物的治疗有效量小于5 mg/kg。在最优选的实施方案中,PAR4化合物的治疗有效量小于1 mg/kg。如同本领域技术人员公认的一样,有效剂量根据给药途径和赋形剂的使用而变化。

[3266] 可以以鼻内形式经由适合鼻内媒介的局部应用,或者使用透皮贴片经由透皮途径,施用本发明的化合物。当以透皮给药系统的形式施用时,整个剂量方案中剂量的给予将当然是连续的而不是间断的。

[3267] 化合物通常与合适的药物稀释剂、赋形剂或载体(本文中统称为药物载体)混合施用,所述药物稀释剂、赋形剂或载体是就给药的预期形式即口服片剂、胶囊剂、酏剂、和糖浆剂等而论适当选择的并与常规药物实践一致的。

[3268] 举例来说,在用于口服给药的片剂或胶囊的形式中,活性药物组分可与口服的、无毒的、药学上可接受的惰性载体结合,所述载体如乳糖、淀粉、蔗糖、葡萄糖、甲基纤维素、硬脂酸镁、磷酸二钙、硫酸钙、甘露醇、和山梨醇等;在用于口服给药的液体形式中,口服药物组分可与任何口服的、无毒的、药学上可接受的惰性载体结合,所述载体如乙醇、甘油、和水等。此外,当需要时或必要时,合适的粘合剂、润滑剂、崩解剂和着色剂也可以加入到混合物中。合适的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖如葡萄糖或 β -乳糖、玉米甜味剂、天然和合成的胶(如阿拉伯胶、黄蓍胶、或藻酸钠)、羧甲基纤维素、聚乙二醇,和蜡等。在这些剂型中使用的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、和氯化钠等。崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、和黄原胶等。

[3269] 本发明的化合物也可以以脂质体递送系统的形式如小单层囊泡,大单层囊泡和多层囊泡施用。脂质体可以由多种磷脂如胆固醇、十八烷胺(医学称硬脂酰胺)或磷脂酰胆碱形成。

[3270] 本发明的化合物也可以与作为靶向药物载体的可溶性聚合物结合。这样的聚合物可包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟基丙基甲基丙烯酸酯-苯酚、聚羟基乙基天冬酰胺苯酚、或棕榈酰残基取代的聚环氧乙烷-聚赖氨酸。此外,本发明的化合物可与一类有用于实现药物控制释放的生物可降解聚合物结合,所述聚合物例如聚乳酸、聚乙醇酸、聚乳酸和聚羟基乙酸共聚物、聚 ϵ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯(polycyanoacylates)、和水凝胶的交联或两亲性嵌段共聚物。

[3271] 适合给药的剂型(药物组合物)可包含每剂量单位约1毫克至约100毫克的活性成分。在这些药物组合物中,活性成分通常按重量计以基于组合物总重量的约0.5-95%的量存在。

[3272] 明胶胶囊可含有活性成分和粉状载体,如乳糖、淀粉、纤维素衍生物、硬脂酸镁、和硬脂酸等。类似的稀释剂可以用于制备压制片剂。片剂和胶囊都可以制成持续释放的产品,以提供数小时时期内药物的连续释放。压制片剂可以进行糖包衣或薄膜包衣以掩盖任何令人不愉快的味道和保护片剂免受大气影响,或进行肠溶包衣以在胃肠道中选择性地崩解。

[3273] 口服给药的液体剂型可含有着色剂和矫味剂,以增加患者的接受度。

[3274] 一般而言,水、合适的油、盐水、右旋糖(葡萄糖)水溶液、以及相关的糖溶液和二醇如丙二醇或聚乙二醇是胃肠外溶液的合适载体。用于肠胃外给药的溶液可含有活性成分的

水溶性盐、合适的稳定剂,以及如果需要,可含有缓冲物质。抗氧化剂,如亚硫酸氢钠、亚硫酸钠、或抗坏血酸,无论是单独或组合,是合适的稳定剂。还使用柠檬酸及其盐和EDTA钠。此外,胃肠外溶液可以含有防腐剂,例如苯扎氯铵、对羟基苯甲酸甲基或丙基酯、和氯丁醇。

[3275] 合适的药物载体描述在本领域的标准参考文献*Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company中。

[3276] 代表性的用于本发明化合物给药的药物剂型可说明如下:

[3277] 胶囊

[3278] 大量的单位胶囊可以通过填充标准的两段硬明胶胶囊来制备,各胶囊含有100毫克粉末状活性成分、150毫克乳糖、50毫克纤维素、和6毫克硬脂酸镁。

[3279] 软明胶胶囊

[3280] 可制得活性成分在可消化的油如大豆油、棉籽油或橄榄油中的混合物,并可通过正排量泵(positive displacement pump)注入明胶内,以形成含有100毫克活性成分的软明胶胶囊。胶囊应进行清洗和干燥。

[3281] 片剂

[3282] 片剂可以通过常规程序制得,使得剂量单位是100毫克活性成分、0.2毫克胶态二氧化硅、5毫克硬脂酸镁、275毫克微晶纤维素、11毫克淀粉和98.8毫克乳糖。适当的包衣可用于增加适口性或延迟吸收。

[3283] 分散体

[3284] 喷雾干燥的分散体可通过本领域技术人员已知的方法来制得,以用于口服给药。

[3285] 注射剂

[3286] 适合注射给药的肠胃外组合物可通过在10体积%的丙二醇和水中搅拌1.5重量%的活性成分来制得。该溶液应当用氯化钠制成等渗的并灭菌。

[3287] 悬浮液

[3288] 水性悬浮液可以制得以用于口服给药,使得每5 mL含有100 mg细分散的活性成分、200 mg羧甲基纤维素钠、5 mg苯甲酸钠、1.0 g 山梨糖醇溶液(U.S.P.)、和0.025 mL香草醛。

[3289] 在两种或更多种上述第二治疗剂与式I、IA、IB、IC、ID、IE或IF化合物优选与选自实施例之一的化合物一起施用,鉴于组合给药时治疗剂的累加或协同作用,每种成分在一般日剂量和一般剂型中的通常量,可以相对于单独给药时所述治疗剂的常用剂量,进行减少。

[3290] 特别地,当以单一剂量单位提供时,在组合的活性成分之间存在潜在的化学相互作用。出于这个原因,当实施例的化合物和第二治疗剂组合在单一的剂量单位时,应配制它们以使得尽管活性成分组合在单一剂量单位中,活性成分之间的物理接触是最小化的(即,减少)。例如,可以将一种活性成分进行肠溶包衣。通过将活性成分之一的肠溶性包衣,不仅可使组合的活性成分之间的接触最小化,而且还可在胃肠道中控制这些成分之一的释放,使得这些成分之一在胃中不释放,而是在肠内释放。活性成分之一也可以用以下材料包衣,所述材料在整个胃肠道中起持续释放的作用,并且还用于使组合的活性成分之间的物理接触最小化。此外,持续释放的组分可另外包肠溶衣,使得该组分的释放仅发生在肠中。又一方法将涉及组合产品的配制,其中一种组分包有缓释和/或肠释聚合物,和其他组分也

包有聚合物如低粘度级别的羟丙基甲基纤维素 (HPMC) 或本领域中已知的其它合适的材料, 以进一步分离活性组分。聚合物包衣用于形成与其他组分相互作用的额外屏障。

[3291] 这些以及其它的使本发明组合产品 (不管以单一剂型给药或以分开的形式但在同一时间通过相同的方式给药) 的各组分之间接触最小化的方法, 一旦阅读本发明内容, 其对本领域技术人员来说将是容易明白的。

[3292] 此外, 本文公开的一些化合物可以用作其它化合物的代谢物。因此, 在一种实施方案中, 化合物可以用作基本上纯的化合物, 其然后也可以掺入药物组合物中, 或者可以用作代谢物, 其在该化合物的前体药物给药后产生。在一种实施方案中, 化合物可以用作代谢物, 用于治疗本文所述的病症。

[3293] 本发明的PAR4拮抗剂的活性可在多种体外测定法中测量。示例性测定法示于下面的实施例中。

[3294] FLIPR测定是示例性的用于测量本发明PAR4拮抗剂活性的体外测定法。在此测定法中, 在表达PAR4的细胞中通过PAR4激动剂诱导细胞内钙动员, 并监测钙动员。参见, 例如, 实施例 A。

[3295] AYPGKF是已知的PAR4激动剂。一种替代选择的PAR4激动剂是H-Ala-Phe (4-F) -Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂。如下面的实施例B所示, H-Ala-Phe (4-F) -Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂在FLIPR测定中被验证为PAR4激动剂。使用AYPGKF 并与H-Ala-Phe (4-F) -Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂比较, 进行了~180个化合物的IC₅₀值的并排比较。该结果表明了两种测定之间有很强的相关性。此外, 与AYPGKF相比, H-Ala-Phe (4-F) -Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂具有改进的激动剂活性, 在FLIPR测定中, 其EC₅₀值是10倍的低于AYPGKF的EC₅₀值。H-Ala-Phe (4-F) -Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂可使用本领域技术人员众所周知的方法来合成。

[3296] FLIPR测定也可以用作反筛选 (counterscreen), 以在表达PAR1和PAR4两者的细胞系中测试激动剂活性或PAR1拮抗剂活性。通过该化合物抑制PAR1激动剂肽SFLLRN或其他PAR1激动剂肽所诱导的钙动员的能力, 可以测试PAR1拮抗剂活性。

[3297] 本发明的化合物可以如实施例C所示在体外测试它们抑制 γ -凝血酶所诱导的血小板聚集的能力。 γ -凝血酶, 一种不再与PAR1相互作用的 α -凝血酶的蛋白水解产物, 选择性裂解和激活PAR4 (Soslau, G. 等人, "Unique pathway of thrombin-induced platelet aggregation mediated by glycoprotein Ib", *J. Biol. Chem.*, 276:21173-21183 (2001))。在96孔微量培养板的聚集测定形式中或利用标准血小板聚集仪, 可以监测血小板聚集。聚集测定也可以用于测试化合物抑制由PAR4激动剂肽、PAR1激动剂肽、ADP、或血栓素类似物U46619所诱导的血小板聚集的选择性。

[3298] 实施例 D是 α -凝血酶诱导的血小板聚集测定。 α -凝血酶激活PAR1和PAR4。使用标准的光学聚集仪, 测量了本发明的选择性PAR4拮抗剂的能力, 即, 实施例3的化合物抑制血小板聚集。实施例3的化合物对 α -凝血酶诱导的血小板聚集的抑制示于图1A和1B中。该数据显示, 本领域第一次, 单独的PAR4拮抗剂能有效抑制血小板聚集。PAR4拮抗剂对血小板抑制的程度至少比得上先前所述的PAR1拮抗剂的程度。

[3299] 实施例 E是组织因子诱导的血小板聚集测定。该测定条件模拟血栓形成中的生理事件。在该测定中, 通过加入组织因子和CaCl₂, 引起了人PRP的血小板聚集。组织因子, 外源

性凝血级联反应的引发剂,在人动脉粥样硬化斑块中是高度升高的。在动脉粥样硬化位点,血液暴露于组织因子,触发凝血酶稳健产生并诱导阻塞性血栓的形成。

[3300] 本发明PAR4拮抗剂在防止血栓形成中的功效,也可以在多种体内测定法中进行测量。示例性的哺乳动物,其可以提供血栓形成和止血的模型来测试本发明PAR4拮抗剂作为抗血栓形成剂的效力,包括但不限于豚鼠和灵长类动物。相关功效的模型包括但不限于电解损伤诱导的颈动脉血栓形成、 FeCl_3 -诱导的颈动脉血栓形成和动静脉分流血栓形成。肾出血时间、肾脏出血时间和其它出血时间测量的模型,可用于评估本发明所述的抗血栓形成剂的出血风险。实施例G描述了食蟹猴中动脉血栓形成的体内模型。本发明的化合物可在该模型中测试它们抑制颈动脉电解损伤诱导的血栓形成的能力。在该模型中证实的功效支持本发明的PAR4拮抗剂用于治疗血栓栓塞性疾病的效用。

[3301] 测定

[3302] 材料

[3303] 1) PAR1和PAR4激动剂肽

[3304] SFFLRR是已知高亲和力的PAR1选择性激动剂肽。(参考:Seiler, S.M., "Thrombin receptor antagonists", *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 22(3): 223-232 (1996))。合成了PAR4激动剂肽AYPGKF和H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂。H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂在FLIPR测定(H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂的EC₅₀为 8 μM 和AYPGKF的EC₅₀为 60 μM)中和在洗涤血小板聚集测定(H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂的EC₅₀为0.9 μM 和AYPGKF的EC₅₀为 12 μM)中,均显示出改进的超过AYPGKF的PAR4激动剂活性。

[3305] 2) 表达PAR4的细胞

[3306] 通过人 F2R23 cDNA表达载体转染的标准方法或通过Athersys Inc. (Cleveland,OH)的RAGE技术,产生了稳定表达PAR4的HEK293细胞,且基于mRNA表达的PAR4蛋白表达对其进行了选择。使用FLIPR(荧光成像板阅读器;Molecular Devices Corp.),这些细胞表现出对PAR4激动剂肽诱导的细胞内钙升高的功能反应。这些细胞表达内源性PAR1,并可以对PAR1激动剂肽的刺激诱发出钙信号。在37°C和5% CO₂下,让细胞在达尔伯克改良伊格尔培养基(DMEM) (Invitrogen, Carlsbad, CA), 10%FBS, 1% PSG, 3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 嘌呤霉素和25 nM 甲氨蝶呤(Methotrexate))中生长。

[3307] 3) 富含血小板的血浆 (PRP) 的制备

[3308] 在3.8%柠檬酸钠中以每9 ml血液1ml的比例收集了人血液。富含血小板的血浆通过在170 g下离心14分钟得到分离。

[3309] 4) 洗涤血小板 (WP) 的制备

[3310] 将人血以每10 ml血液1.4 ml的比例收集在ACD(85 mM柠檬酸三钠、78 mM柠檬酸、110 mM D-葡萄糖,pH 4.4)中。将 PRP在170 g离心14分钟分离,并将血小板在1300 g进一步离心6分钟以集结成粒。血小板用含有1 mg/ml牛血清白蛋白的10 ml ACD洗涤一次。将血小板以 $\sim 2.5 \times 10^8/\text{ml}$ 再悬浮在台氏(Tyrode's)缓冲液(137 mM NaCl、2 mM KCl、1.0 mM MgCl₂、1 mM CaCl₂、5 mM葡萄糖、20 mM HEPES pH 7.4)中。

[3311] 实施例 A

[3312] 在表达PAR4的HEK293细胞中的FLIPR测定

[3313] 通过使用FDSS6000 (Hamamatsu Photonics, Japan), 经由荧光4(fluo-4) 监测H-Ala-Phe (4-F) -Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂-诱导的细胞内钙动员, 在表达PAR4的细胞中测试了本发明PAR4 拮抗剂的活性。还进行了激动剂活性和PAR1拮抗剂活性的反筛选。简言之, 在试验前24小时, 将HEK293 EBNA PAR4克隆20664.1J的细胞接种在384孔的聚-D-赖氨酸涂覆的黑色透明底板(Greiner Bio-One, Monroe, NC) 中。将细胞以20,000个细胞/孔接种在20 μ l的生长培养基中, 并在37℃和5% CO₂下孵育过夜。在测定时, 将培养基用40 μ l 1x Hank氏缓冲盐溶液(HBSS) (含10 mM HEPES) 替换, 并在FDSS上加入20 μ l也稀释于1X HBSS缓冲液中的多种浓度的测试化合物和0.67% DMSO最终浓度, 用于激动剂测量。然后将细胞在室温孵育30分钟, 随后在FDSS上加入20 μ l激动剂肽, 用于拮抗剂测量。激动剂肽H-Ala-Phe (4-F) -Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂对PAR4的拮抗筛选或SFFLRR对PAR1的反筛选均进行了常规测试, 以确保在测定中EC₅₀的反应(~2,5 μ M的H-Ala-Phe (4-F) -Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂和600 nM的 SFFLRR)。

[3314] 实施例 B

[3315] H-Ala-Phe (4-F) -Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂

[3316] 作为PAR4 激动剂的验证

[3317] 为了在FLIPR测定中验证H-Ala-Phe (4-F) -Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂作为PAR4激动剂, 使用AYPGKF对H-Ala-Phe (4-F) -Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂, 进行了~180个化合物的IC₅₀值的并排比较。结果表明了两种测定之间有很强的相关性(斯皮尔曼(Spearman)秩相关系数 $\rho=0.7760$, $p<0.0001$)。通过与洗涤血小板测定结合的直接测定, 在HEK293细胞中证实了FLIPR测定的相关性。来自AYPGKF FLIPR测定的~200个化合物的IC₅₀值与来自AYPGKF洗涤血小板聚集测定的值是强相关的(Spearman秩相关系数 $\rho=0.836$, $p<0.001$)。将使用H-Ala-Phe (4-F) -Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂的FLIPR和洗涤血小板的数据比较, 获得了类似的结果。

[3318] 实施例 C

[3319] γ -凝血酶诱导的血小板聚集的测定

[3320] 本发明化合物抑制 γ -凝血酶诱导的血小板聚集的能力在96孔微量培养板聚集测定形式中进行了测试。简言之, 将PRP或洗涤血小板的悬浮液(100 μ l) 与多种浓度的化合物一起在室温进行预孵育5分钟。聚集通过~10-50 nM γ -凝血酶(Haematologic Technologies, Essex Junction, VT) 启动, 每天将其滴定以达到80%的血小板聚集。将1 U/mL的瑞福丹(Refludan) (Berlex, Montville, NJ) 加入到 γ -凝血酶样品中, 以防止由残余 α -凝血酶污染诱导的PAR1活化。然后将该板置于37℃的Molecular Devices (Sunnyvale, CA) SPECTRAMAX® Plus Plate Reader。将该板混合10秒, 然后在 405 nM第一次读数, 再每次间隔50秒读数至高达15分钟。数据用SOFTMAX® 4.71软件采集。该板还包括充当ODmax的未处理的对照样品, 而不含血小板的缓冲液为ODmin。血小板聚集通过从ODmin减去 ODmax确定为100%聚集值。在实验样品中, 将观察到的透射从最小值中减去, 然后与100%聚集值相比, 以确定百分数聚集。使用 Excel Fit软件确定IC₅₀值。

[3321] 通过使用SFFLRR(针对PAR1)、胶原蛋白(Chrono-Log, Havertown, PA) (针对胶原蛋白受体)、ADP(针对P2Y1和P2Y12)和U46619(Cayman Chemical, Ann Arbor, MI) (针对血

栓素受体),聚集测定也被用以测试化合物对其他血小板受体的选择性。

[3322] 实施例 D

[3323] α -凝血酶诱导的血小板聚集测定

[3324] PAR4拮抗剂抑制 α -凝血酶诱导的血小板聚集的能力通过使用人洗涤血小板进行了测试。将实施例 3与洗涤血小板一起预孵育20分钟。在1000 rpm搅拌速度下,向300 μ l洗涤血小板中,通过加入1.5 nM α -凝血酶(Haematologic Technologies, Essex Junction, VT),启动了聚集。使用Optical Aggregometer (Chrono-Log, Havertown, PA),监测了血小板聚集,并测量了6分钟的曲线下面积(AUC)。使用媒介物对照作为0%抑制,计算了 IC_{50} 。实施例 3对血小板聚集抑制的 IC_{50} 经计算为5 nM (n=3) (图1A和1B)。

[3325] 实施例 E

[3326] 组织因子诱导的血小板聚集的测定

[3327] PAR1或PAR4拮抗剂抑制内源性凝血酶诱导的血小板聚集的能力可在组织因子驱动的聚集测定中进行测试。聚集通过加入 $CaCl_2$ 和重组人组织因子启动,其通过在血浆中激活凝血途径导致凝血酶产生。50 μ g/ml抗凝血剂如玉米胰蛋白酶抑制剂(Haematologic Technologies, Essex Junction, VT) 和PEFABLOC® FG (Centerchem,Norwalk,CT) 也被加入到样品中,以防止研究期间纤维蛋白凝块形成。使用标准的仪器包括光学凝集计或阻抗凝集计,对血小板聚集进行监测。

[3328] 实施例 F

[3329] 下面的表中列出了在FLIPR测定和血小板聚集测定 (PRP测定) 中采用本发明多种化合物测试所得的结果。如上所指出的,FLIPR测定(一种体外测定)测量了如实施例A中所述的测试化合物的PAR4拮抗活性。PRP 测定(一种体外测定)测量了在血浆蛋白质和凝血酶激动剂存在下如实施例C中所述的测试化合物的PAR4拮抗测定。

表1

实施例	PAR4 FLIPR 测定 (EC ₅₀ , nM)
1	1.8
2	0.42
3	0.32
4	1.1
5	0.61
6	0.68
7	1.5
8	3.9
9	5.3
10	3.5
11	1.3
12	1.3
13	2.1
14	1.2
15	0.98
16	3.4
17	1.1
18	2.5
19	1.0
20	1.1
21	0.43
22	0.69
23	0.64
24	1.1
25	0.55
26	1.8
27	1.6
28	0.51
29	1.4

[3330]

[3331]

实施例	PAR4 FLIPR 测定 (EC ₅₀ , nM)
30	0.65
31	0.59
32	1.3
33	1.7
34	1.2
35	1.3
36	0.45
37	0.45
38	2.5
39	0.46
40	0.26
41	0.90
42	2.5
43	0.34
44	0.90
45	1.3
46	2.4
47	0.77
48	0.51
49	0.82
50	0.21
51	0.26
52	0.51
53	0.52
54	0.36
55	0.79
56	0.24
57	0.67
58	0.33

[3332]

实施例	PAR4 FLIPR测定 (EC ₅₀ , nM)
59	0.47
60	0.38
61	0.64
62	0.48
63	0.63
64	2.3
65	0.81
66	0.75
67	0.34
68	0.49
69	0.23
70	0.89
71	0.46
72	0.26
73	0.35
74	0.56
75	0.32
76	0.42
77	1.0
78	0.40
79	2.6
80	0.74
81	0.85
82	0.67
83	1.1
84	0.97
85	1.1
86	0.30
87	24

[3333]

实施例	PAR4 FLIPR 测定 (EC ₅₀ , nM)
88	2.9
89	0.69
90	0.33
91	0.27
92	0.63
93	0.45
94	0.43
95	0.83
96	0.64
97	0.63
98	0.37
99	0.84
100	0.25
101	0.36
102	2.3
103	0.31
104	0.68
105	0.32
106	0.98
107	1.3
108	1.2
109	0.69
110	0.78
111	0.86
112	0.37
113	0.43
114	0.49
115	0.33
116	0.32

[3334]

实施例	PAR4 FLIPR 测定 (EC ₅₀ , nM)
117	0.43
118	0.33
119	0.72
120	0.45
121	0.27
122	0.72
123	0.50
124	0.29
126	0.33
127	1.6
128	0.35
129	0.96
130	0.40
131	0.66
132	1.9
133	0.37
134	1.2
135	0.79
136	1.2
137	1.2
138	0.82
139	0.41
140	0.67
141	0.47
142	0.31
143	0.39
144	0.26
145	0.45
146	0.73

[3335]

实施例	PAR4 FLIPR 测定 (EC ₅₀ , nM)
147	0.96
148	0.37
149	4.1
150	0.92
151	0.84
152	0.68
153	1.7
154	1.1
155	0.62
156	0.52
157	3.6
158	0.95
159	0.41
160	0.50
161	0.69
162	0.67
163	0.82
164	1.3
165	1.1
166	0.97
167	0.26
168	0.28
169	1.3
170	1.7
171	0.27
172	0.94
173	0.67
174	24
175	1.4

[3336]

实施例	PAR4 FLIPR 测定 (EC ₅₀ , nM)
176	1.3
177	0.61
178	0.87
179	1.0
180	0.47
181	0.72
182	0.30
183	0.36
184	0.38
185	0.41
186	0.58
187	1.6
188	0.85
189	1.3
190	0.47
191	2.6
192	1.9
193	0.91
194	1.6
195	1.3
196	0.46
197	0.34
198	0.42
199	1.1
200	0.51
202	43
203	0.76
204	0.72
205	3.5

[3337]

实施例	PAR4 FLIPR 测定 (EC ₅₀ , nM)
206	12
207	7.7
208	0.82
209	1.2
210	0.86
211	0.72
212	0.29
213	3.6
214	1.2
215	3.3
216	0.99
217	0.61
218	0.56
219	1.0
220	0.72
221	1.2
222	0.65
223	0.62
224	0.75
225	0.54
226	0.81
227	0.31
228	0.18
229	0.76
230	1.3
231	1.8
232	0.99
233	2.8
234	0.66

[3338]

实施例	PAR4 FLIPR 测定 (EC ₅₀ , nM)
235	0.44
236	1.9
237	3.5
238	0.73
239	0.58
240	6.9
241	1.2
242	0.59
243	32
244	909
245	5.5
246	1.4
247	0.42
248	3.1
249	15
250	3.6
251	11
252	871
253	9.7
254	19
255	1.7
256	7.8
257	7.5
258	0.81
259	0.58
260	7.0
261	39
262	0.75
263	1.2

[3339]

实施例	PAR4 FLIPR 测定 (EC ₅₀ , nM)
264	207
265	48
266	16
267	4.2
268	1.7
269	2.5
270	5.8
271	1.3
272	2.0
273	53
274	3.4
275	4.2
276	24
277	1.1
278	1.4
279	7.3
280	6.2
281	0.60
282	3475
283	2.9
284	1.1
285	2.9
286	110
287	0.48
288	0.36
289	1.2
290	0.60
291	0.65
292	0.27

[3340]

实施例	PAR4 FLIPR 测定 (EC ₅₀ , nM)
293	0.72
294	0.40
295	92
296	2.2
297	0.52
298	0.99
299	0.55
300	0.42
301	0.63
302	0.44
303	0.85
304	0.88
305	1.0
306	1.2
307	24
308	0.64
309	0.54
310	0.53
311	0.65
312	0.77
313	0.43
314	0.37
315	1.3
316	0.95
317	1.6

表2

[3341]

实施例	PRP 测定 (γ -凝血酶, IC ₅₀ , nM)
-----	---

实施例	PRP 测定 (γ -凝血酶, IC ₅₀ , nM)
2	49
3	4.7
6	2034
8	>3000
9	>3000
10	2700
18	3.6
28	2.9
33	38
34	2324
36	2.1
39	2.1
44	2.0
48	1.2
56	23
67	2.2
73	1.9
74	0.96
75	1.6
77	1.9
80	0.94
81	1.6
87	>3000
93	27
94	7.6
103	24
115	28
118	25
121	27

[3342]

[3343]

实施例	PRP 测定 (γ -凝血酶, IC ₅₀ , nM)
125	5.7
126	1.9
131	>3000
137	23
139	26
141	24
145	29
151	26
152	28
161	27
192	28
201	156
202	>3000
205	2382
209	23
219	25
243	>3000
244	>3000
245	3132
249	>3000
254	>3000
256	>3000
257	>3000
261	>3000
264	>3000
265	>3000
266	>3000
268	2359
273	>3000

[3344]

实施例	PRP 测定 (γ -凝血酶, IC ₅₀ , nM)
274	>3000
275	2632
276	>3000
279	>3000
281	>3000
282	>3000
285	2338
288	1.0
301	1.9
305	2.0
311	2.0

[3345] 实施例 G

[3346] 食蟹猴的电解损伤诱导的颈动脉血栓形成的模型

[3347] 将健康食蟹猴用于本研究中。这些猴子是从其他的药代学和药效学研究中退出的,并具有至少4周的洗脱期。

[3348] 在研究的当天,在实验前1至2小时经口施用化合物或媒介物。然后通过肌肉内注射施用0.2 mg/kg阿托品、5 mg/kg TELAZOL®(替来他明/唑拉西泮)和0.1 mg/kg氢吗啡酮使猴子镇静,以便于气管内导管的放置。将静脉内导管置于左头部静脉,用于供应流体以防止脱水。然后将动物施用吸入麻醉剂异氟烷(1-5%以起效)和氧气,通风,并置于恒温控制的加热垫上以维持体温在37℃。使用吸入的异氟烷和氧气,在手术平面上维持全身麻醉。将左肱动脉插管以记录血压和心率。监测血压和心率,以维持正常的生命体征。

[3349] 猴颈动脉血栓形成模型是以如Wong等人所述的兔动脉血栓形成模型为基础的。(Wong, P.C.等人, "Nonpeptide factor Xa inhibitors:II. Antithrombotic evaluation in a rabbit model of electrically induced carotid artery thrombosis", *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 295:212-218 (2002).) 使用外部不锈钢双极电极,通过在10 mA将颈动脉电刺激5分钟,诱导了血栓形成。使用适当大小的TRANSONIC®流量探针和TRANSONIC®血管周的流量计(TS420 Model, Transonic Systems Inc., Ithaca, NY),测量了颈动脉血流量。在90分钟期间连续地记录,以监测血栓形成引起的阻塞。通过流量-时间曲线下面积测量了积分的颈动脉血流量。它是以总对照颈动脉血流量%表示的,如果对照血流量已连续保持90分钟,将得到总对照颈动脉血流量。此外,移出损伤动脉的血栓,在称量纸上印迹两次以除去残余液体,并称重。图1C示出了实施例 3在食蟹猴电力引起的颈动脉血栓模型中的剂量响应实验的结果,证实了PAR4拮抗剂的体内抗血栓形成的功效。

[3350] 虽然本文所公开申请的实施方案很显然是非常适合实现上述目标的,但应当理

解,许多修改和其他实施方案是本领域技术人员可以应用的,且意图在所附的权利要求书中覆盖所有这样的落入本申请的实质精神和范围内的修改和实施方案。

实施例3对1.5nM α -凝血酶
诱导的人洗涤血小板聚集的抑制

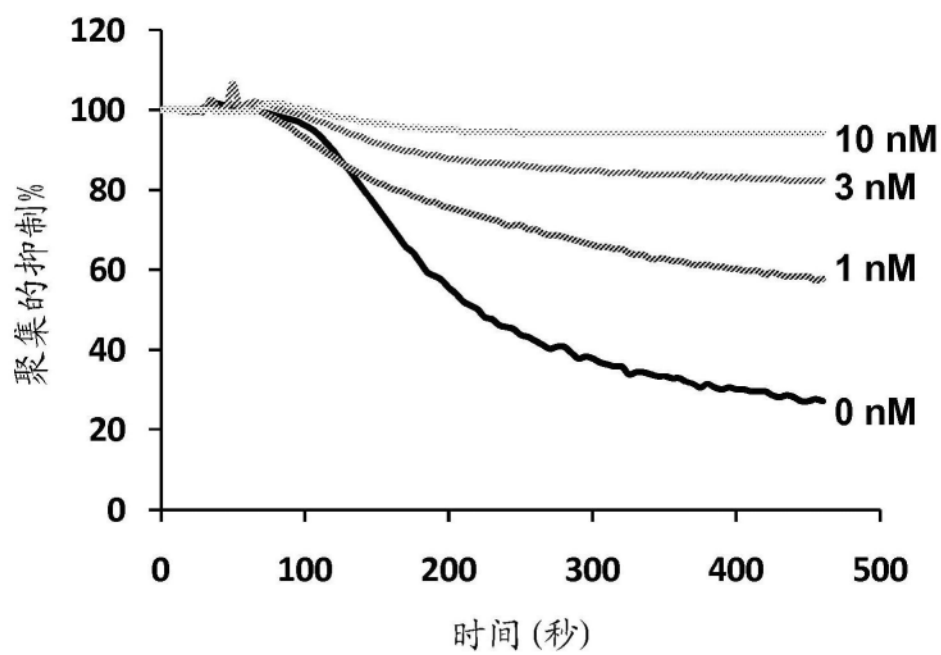


图1A

实施例3对血小板聚集
抑制的剂量-响应曲线

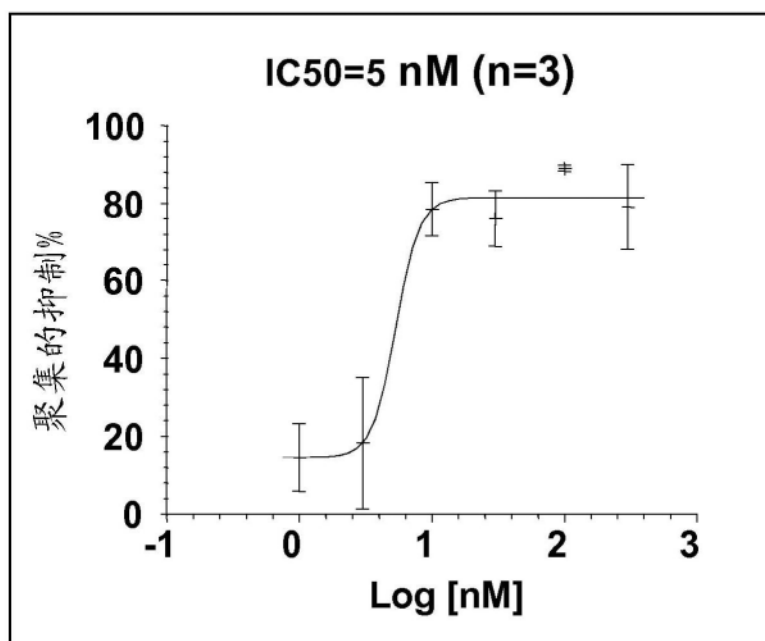


图1B

实施例3在食蟹猴电损伤诱导的颈动脉血栓形成
模型中的抗血栓形成的功效

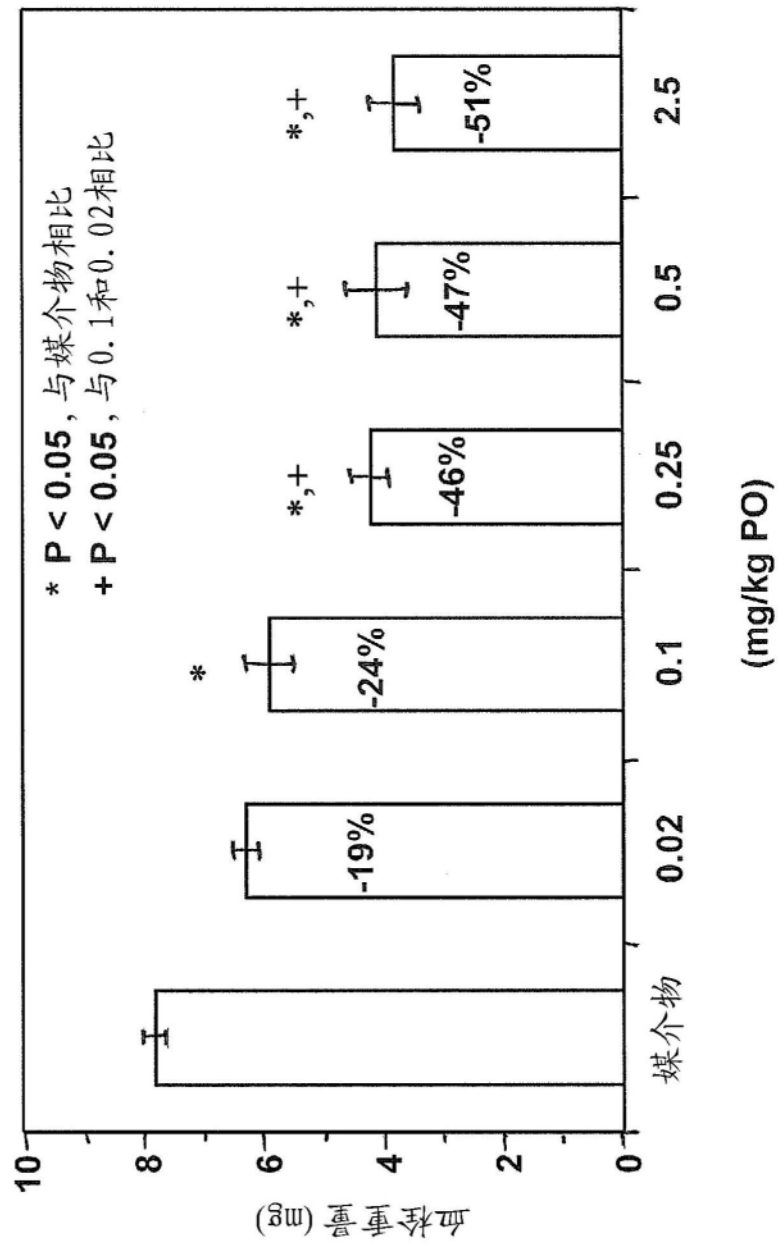


图1C