

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480018051.1

[51] Int. Cl.

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 277/46 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 487/08 (2006.01)

C07D 471/10 (2006.01)

C07D 451/02 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 8 月 30 日

[11] 公开号 CN 1826339A

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/427 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

[22] 申请日 2004.4.22

[21] 申请号 200480018051.1

[30] 优先权

[32] 2003.4.25 [33] FR [31] 03/05213

[86] 国际申请 PCT/FR2004/000981 2004.4.22

[87] 国际公布 WO2004/096798 法 2004.11.11

[85] 进入国家阶段日期 2005.12.26

[71] 申请人 赛诺菲 安万特

地址 法国巴黎

[72] 发明人 P·卡拉杨 P·卡塞拉斯

D·弗卢塔尔 P·弗雷斯

S·杰格汉姆 B·拉贝厄弗

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司

代理人 沙永生

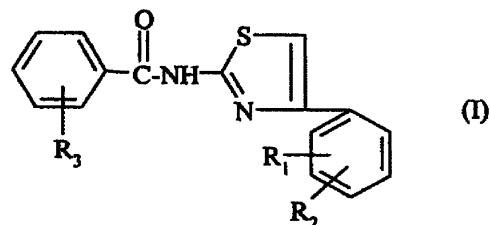
权利要求书 11 页 说明书 91 页

[54] 发明名称

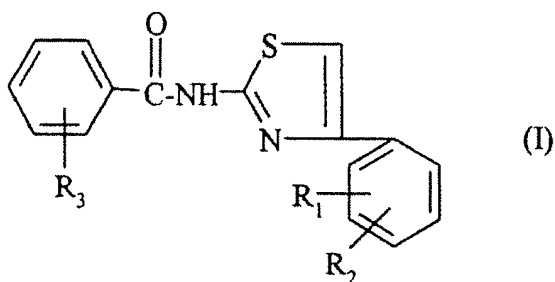
2-酰氨基-4-苯基噻唑衍生物,其制备方法
及其在治疗学上的应用

[57] 摘要

本发明涉及通式(I)所示的2-酰氨基-4-苯基噻唑衍生物。本发明还涉及它们的制备方法及其在治疗学上的应用。

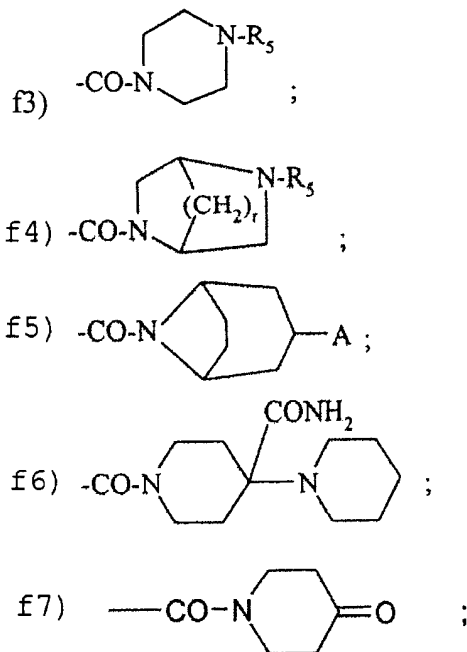


1. 通式(I)所示的化合物,



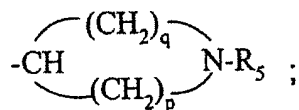
5 式中:

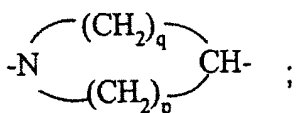
- R_1 代表氢或卤素原子或(C₁-C₄)烷基、三氟乙基、羟基、(C₁-C₄)烷氧基、三氟甲氧基、三氟乙氧基、(C₃-C₈)环烷氧基、烯丙氧基、环丙基甲氧基或(C₁-C₄)烷硫基;
- R_2 代表氢或卤素原子或(C₁-C₈)烷基、三氟乙基、全氟(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、苯基、(C₁-C₈)烷氧基、三氟甲氧基、三氟乙氧基、烯丙氧基、(C₃-C₈)环烷基甲氧基、(C₃-C₈)环烷氧基或(C₃-C₈)环烷基甲基;
- R_3 代表选自以下的基团:
 - m) a1) -O-(C₂-C₄)alk-A;
 - a2) -O-(C₁-C₄)alk-B;
 - 15 a3) -O-E;
 - n) -(C₁-C₄)alk-A;
 - o) -B;
 - p) d1) -(C₁-C₄)alk-NR₄-(C₂-C₃)alk-A;
 - d2) -(C₁-C₄)alk-NR₄-(C₁-C₃)alk-B;
 - 20 q) e1) -CONR₄-(C₂-C₄)alk-A;
 - e2) -CONR₄-(C₁-C₄)alk-B;
 - e3) -CONR₄-E;
 - r) f1) -CO-D-(C₁-C₂)alk-A;
 - f2) -CO-G-A;
 - 25

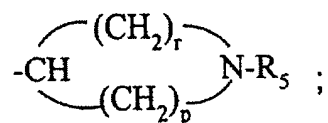


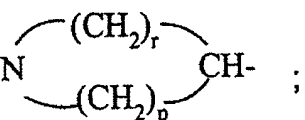
- R_4 代表氢原子或 (C_1-C_4) 烷基;

- A 代表基团 NR_5R_6 ;

5 - B 代表基团  ;

- D 代表基团  ;

- E 代表基团  ;

- G 代表基团  ;

- R_5 和 R_6 各自独立地代表氢原子或 (C_1-C_6) 烷基、烯丙基、
 10 $(C_2-C_4)alk-O-(C_1-C_4)$ 烷基、 $(C_2-C_4)alk-OH$ 、 $(C_1-C_3)alk-CON(R_4)_2$ 、
 $(C_2-C_3)alk-NHCO-(C_1-C_4)$ 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基、 (C_3-C_7) 环烷基甲基、 $-CO-(C_1-C_4)$
 烷基、苄基、任选地以 $-CO-(C_1-C_4)$ 烷基取代的吡咯烷基、四氢吡喃基、四氢
 吡喃基甲基、二甲基四氢吡喃基、四氢呋喃基或四氢呋喃基甲基;

- 或者 R_5 和 R_6 与它们连接的氮原子一起构成杂环基, 所述杂环基选自吡丙啶基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、全氢氮杂萘基、吗啉基、哌嗪基、托烷基、奎宁环基、2-氮杂二环[2,2,1]庚基、2-氮杂二环[2,2,2]辛基、所述杂环基是未取代或者以苯基、卤代苯基、三氟甲基苯基、三氟甲基、羟基、甲氧基、羟甲基、甲氧基甲基、甲酰氨基或三氟乙酰氨基、 $-NR_4R_7$ 、四氢吡喃-4-基氨基、 $-\text{CON}(R_4)_2$ 、 $-\text{CONR}_4R'_4$ 、 $-\text{CH}_2\text{CON}(R_4)_2$ 、 (C_1-C_4) 烷基- CONR_4 -、 (C_3-C_8) 环烷基- CONR_4 -、 (C_1-C_4) 烷基- OCONR_4 -、 (C_3-C_8) 环烷基- OCONR_4 -、 $((C_1-C_4)$ 烷基- $\text{OCO})_2\text{N}$ -或 (C_1-C_4) 烷基- COO -取代; 或者以一或多个甲基取代;

- R'_4 代表与带有 $-\text{CONR}_4R'_4$ 的碳原子连接的基团 $(\text{CH}_2)_s$;

10 - R_7 代表氢原子、 (C_1-C_4) 烷基或 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 基团, 或者 R_4 和 R_7 与它们连接的氮原子一起构成吡咯烷基或哌啶基;

- p 代表 1、2、3、4 或 5;

- q 代表 0、1 或 2;

- r 代表 1 或 2;

15 - s 代表 2 或 3;

- $p+q$ 少于或等于 5;

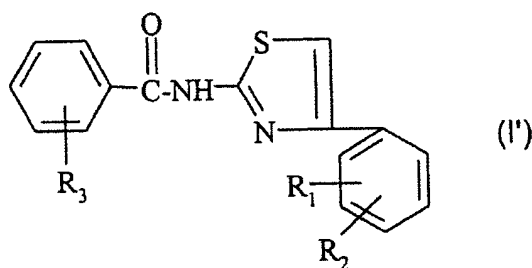
- $p+r$ 少于或等于 5;

- alk 代表亚烷基;

条件是 R_1 和 R_2 不同时为氢原子,

20 以碱的形式或酸加成盐的形式, 也可以是水合物或溶剂化物的形式。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其以通式(I')表示,



式中:

- R_1 代表氢或卤素原子或 (C_1-C_4) 烷基、三氟乙基、羟基、 (C_1-C_4) 烷氧基、三氟甲氧基、三氟乙氧基、 (C_3-C_8) 环烷氧基、烯丙氧基、环丙基甲氧基

25

或(C₁-C₄)烷基硫基;

- R₂ 代表氢或卤素原子或(C₁-C₈)烷基、三氟乙基、全氟(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、苯基、(C₁-C₈)烷氧基、三氟甲氧基、三氟乙氧基、烯丙氧基、(C₃-C₈)环烷基甲氧基、(C₃-C₈)环烷氧基或(C₃-C₈)环烷基甲基;

5 - R₃ 代表选自以下的基团:

a) a1) -O-(C₂-C₄)alk-A;

a2) -O-(C₁-C₄)alk-B;

a3) -O-E;

b) -(C₁-C₄)alk-A;

10 c) -B;

d) d1) -(C₁-C₄)alk-NR₄-(C₂-C₃)alk-A;

d2) -(C₁-C₄)alk-NR₄-(C₁-C₃)alk-B;

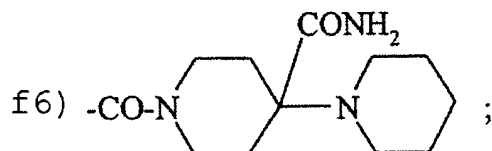
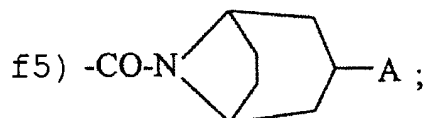
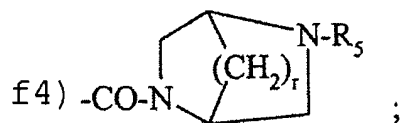
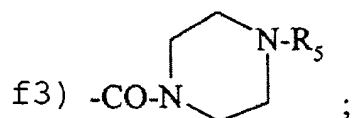
e) e1) -CONR₄-(C₂-C₄)alk-A;

e2) -CONR₄-(C₁-C₄)alk-B;

15 e3) -CONR₄-E;

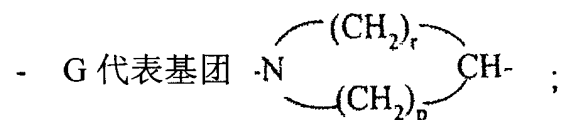
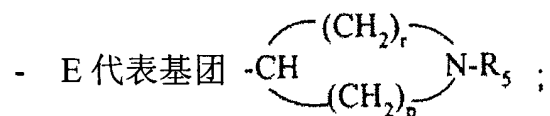
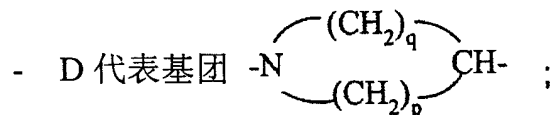
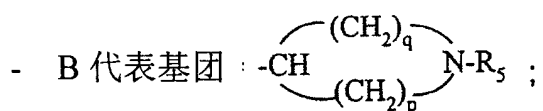
f) f1) -CO-D-(C₁-C₂)alk-A;

f2) -CO-G-A;



- R₄ 代表氢原子或(C₁-C₄)烷基;

20 - A 代表基团 NR₅R₆;



- 5 - R_5 和 R_6 各自独立地代表氢原子或 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、烯丙基、 $(\text{C}_2\text{-C}_4)\text{alk-O-}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_4)\text{alk-OH}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alk-CON}(\text{R}_4)_2$ 、 $(\text{C}_2\text{-C}_3)\text{alk-NHCO-}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 环烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 环烷基甲基、苄基、四氢吡喃基、四氢吡喃基甲基、二甲基四氢吡喃基、四氢呋喃基或四氢呋喃基甲基;
- 10 - 或者 R_5 和 R_6 与它们连接的氮原子一起构成杂环基,所述杂环基选自:吡丙啶基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、全氢氮杂萘基、吗啉基、哌嗪基、托烷基、奎宁环基、2-氮杂二环[2,2,1]庚基、2-氮杂二环[2,2,2]-辛基,所述杂环基是未取代或者以苯基、卤代苯基、三氟甲基苯基、三氟甲基、羟基、甲氧基、羟甲基、甲氧基甲基、甲酰氨基或三氟乙酰氨基、基团 $\text{-NR}_4\text{R}_7$ 、四
- 15 氢吡喃-4-基氨基、 $\text{-CON}(\text{R}_4)_2$ 、 $\text{-CONR}_4\text{R}'_4$ 、 $\text{-CH}_2\text{CON}(\text{R}_4)_2$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基 $\text{-CONR}_4\text{-}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基 $\text{-OCONR}_4\text{-}$ 或 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基 -COO- 取代; 或者以一或多个甲基取代;
- R'_4 代表与带有 $\text{-CONR}_4\text{R}'_4$ 的碳原子连接的基团 $(\text{CH}_2)_s$;
- R_7 代表氢原子或 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基, 或者 R_4 和 R_7 与它们连接的氮原子一起
- 20 构成吡咯烷基或哌啶基;
- p 代表 1、2、3、4 或 5;
- q 代表 0、1 或 2;

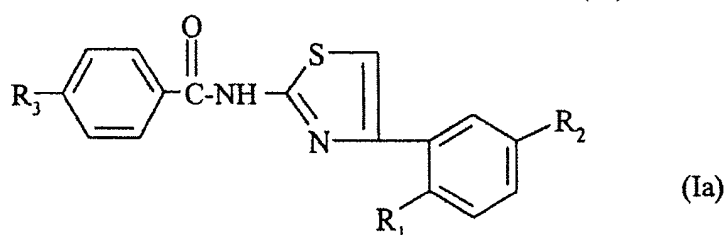
- r 代表 1 或 2;
- s 代表 2 或 3;
- p + q 少于或等于 5;
- p + r 少于或等于 5;

5 - alk 代表亚烷基;

条件是 R_1 和 R_2 不同时为氢原子,

以碱的形式或酸加成盐的形式, 也可以是水合物或溶剂化物的形式。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述化合物, 其以通式(Ia)表示,



10

式中: R_1 、 R_2 和 R_3 如通式(I)所定义,

以碱的形式或酸加成盐的形式, 也可以是水合物或溶剂化物的形式。

4. 根据权利要求 3 所述的化合物, 其以通式(Ia)表示, 式中:

- R_1 代表卤素原子或(C₁-C₄)烷基、三氟甲基、羟基、(C₁-C₄)烷氧基、
- 15 (C₃-C₈)环烷氧基、烯丙氧基、环丙基甲氧基或(C₁-C₄)烷硫基; 和/或
- R_2 代表卤素原子或(C₁-C₈)烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、苯基、(C₁-C₈)烷氧基、烯丙氧基、(C₃-C₈)环烷基甲氧基、(C₃-C₈)环烷氧基或(C₃-C₈)环烷基甲基; 和/或
- R_3 代表如权利要求 1 中通式(I)所定义的基团, 所述基团选自 a)、b)、
- 20 c)、d)、e)和 f)。
- 5. 根据权利要求 4 所述的化合物, 其以通式(Ia)表示, 式中:
- R_1 代表(C₁-C₄)烷氧基、环丙基甲氧基或(C₁-C₄)烷硫基; 和/或
- R_2 代表卤素原子或(C₁-C₈)烷基、三氟甲基、(C₃-C₁₀)环烷基或(C₁-C₈)烷氧基; 和/或

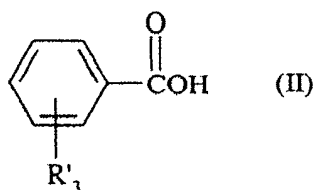
25 - R_3 代表基团 f2 或 e2,

以碱的形式或酸加成盐的形式, 也可以是水合物或溶剂化物的形式。

6. 根据权利要求 1 至 5 中任何一项所述的通式(I)所示的化合物的制备方

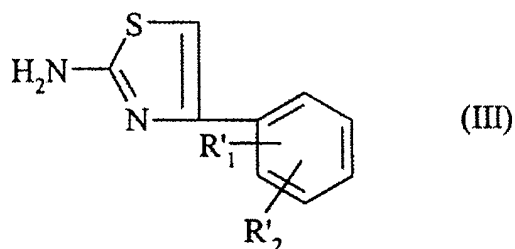
法, 其特征在于:

使下式所示的酸的功能性衍生物,



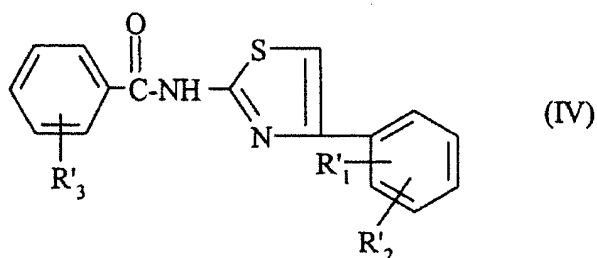
式中, R'_3 代表上述通式(I)所定义的 R_3 或者是 R_3 的前体,

5 用下式所示的 2-氨基噻唑衍生物处理,



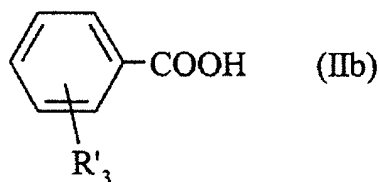
式中, R'_1 和 R'_2 分别代表权利要求 1 中通式(I)所定义的 R_1 和 R_2 或者是 R_1 和 R 的前体;

10 然后, 如果合适的话, 将得到的下式化合物



式中, R'_1 、 R'_2 和 R'_3 分别是 R_1 、 R_2 或 R_3 , 或者是 R_1 、 R_2 和 R_3 的前体, 转化为通式(I)化合物。

7. 通式(IIb)所示的化合物,



15

式中, R'_3 代表 R_3 , 选自基团

b): $(C_1-C_4)alk-A$

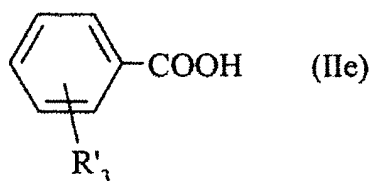
或 c): B

其中, 基团 A 和 B 如上述通式(I)所定义, 条件是当(C₁-C₄)alk 代表亚甲基时, B 不是哌啶基;

或者 R'₃ 代表 R₃ 的前体, 其中所带有的胺和/或羟基功能受到保护;

5 及其(C₁-C₄)脂肪酯或者未取代或用甲氧基取代苯基的苄基酯。

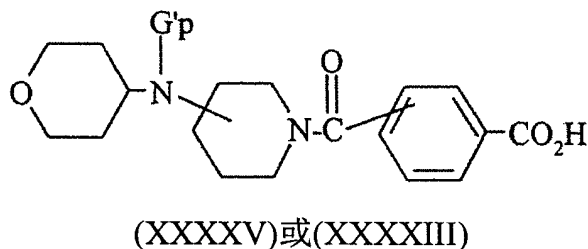
8. 通式(IIe)所示的化合物,



式中: R'₃ 代表 R₃, 选自上述通式(I)所定义的基团 e2)、e3)、f1)、f2)、f3)、f4)、f5)和 f6); 或者 R'₃ 代表 R₃ 的前体, 其中所带有的胺和/或羟基功能
10 受到保护的基团;

及其(C₁-C₄)脂肪酯, 或者未取代或用甲氧基取代苯基的苄基酯。

9. 下式所示的酸,

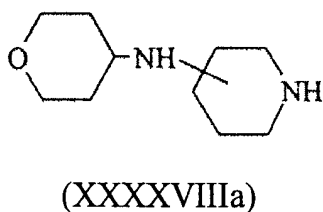


15

式中: G'p 代表氢原子或氮原子的保护基, 所述保护基选自: Boc、Fmoc、苄氧基羰基、苄基或(C₁-C₄)烷酰基,

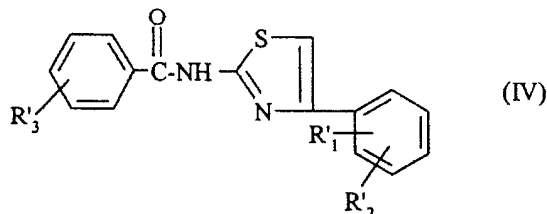
及其以通式(XXXIV)所示的(C₁-C₄)烷基酯, 或者未取代或用甲氧基取代苯基的苄基酯。

20 10. 下式所示的化合物,



式中, 胺功能是自由的或者受到保护基保护, 所述保护基例如是 Fmoc、苄基、叔丁氧基羰基、苄氧基羰基或(C₁-C₄)烷酰基。

11. 通式(IV)所示的化合物,



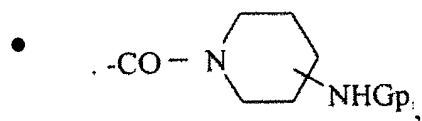
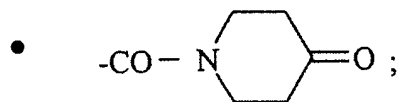
5 式中:

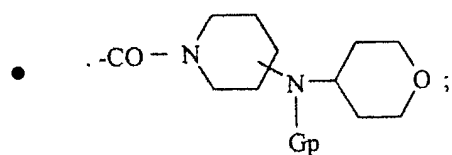
- R'₁ 和 R'₂ 各自代表通式(I)化合物所定义的 R₁ 或 R₂ 或者是 R₁ 和 R₂ 的前体;

- R'₃ 代表以下基团:

- -OPg, Pg 是保护基, 例如叔丁基、苯甲酰基或芳基磺酰基(苯基-磺酰基、甲苯基磺酰基或萘基磺酰基);
- -O-(C₁-C₃)alk-Q, Q 是二甲氧基甲基、二乙氧基甲基或甲酰基;
- -O-(C₂-C₄)alk-OX, X 代表氢原子、四氢吡喃基或者基团 SO₂R', 其中 R' 是甲基或甲基;
- -(C₁-C₃)alk-Q;
- 15 • -(C₁-C₄)alk-Hal, Hal 代表卤素原子;
- -I;
- -COOH; -COOR 中的 R 代表氢原子、(C₁-C₄)烷基、或者未取代或以甲氧基取代苯基的苄基;
- -CONH-(C₁-C₃)alk-Q;

20

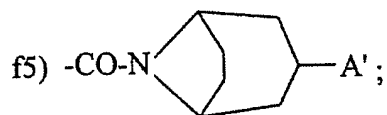
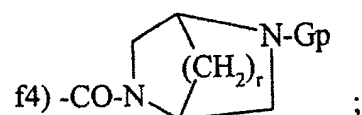
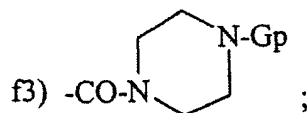




5

- a) a1) $-\text{O}-(\text{C}_2-\text{C}_4)\text{alk}-\text{A}'$;
a2) $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alk}-\text{B}'$;
a3) $-\text{O}-\text{E}'$;
- b) $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alk}-\text{A}'$;
- c) $-\text{B}'$;
- d) d1) $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alk}-\text{NR}_4-(\text{C}_2-\text{C}_3)\text{alk}-\text{A}'$;
d2) $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alk}-\text{NR}_4-(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{alk}-\text{B}'$;
- e) e1) $-\text{CONR}_4-(\text{C}_2-\text{C}_4)\text{alk}-\text{A}'$;
e2) $-\text{CONR}_4-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alk}-\text{B}'$;
e3) $-\text{CONR}_4-\text{E}'$;
- f) f1) $-\text{CO}-\text{D}-(\text{C}_1-\text{C}_2)\text{alk}-\text{A}'$;
f2) $-\text{CO}-\text{G}-\text{A}'$;

10



15

式中:

- A' 、 B' 和 E' 各自代表通式(I)所定义的 A 、 B 和 E , 其中 R_5 用 Gp 代替;
- Gp 代表氮原子的保护基, 例如 Boc 、 Fmoc 、 (C_1-C_4) 烷酰基、苄氧基羰基或苄基。

20

12. 根据权利要求11所述的通式(IV)所示的化合物, 式中:

- R'_1 在苯基的-2位上, 如通式(I)所定义的 R_1 ;

- R'_2 在苯基的-5 位上, 如通式(I)所定义的 R_2 ;
- R'_3 在另一苯基的-4 位上, 如权利要求 10 所定义。

13. 一种医药产品, 其特征在于, 所述药物产品含有权利要求 1 至 5 中任何一项所述的通式(1)化合物或者该化合物药学上可接受的酸的加成盐, 或者
5 通式(1)化合物的水合物或溶剂化物。

14. 一种药物组合物, 其特征在于, 所述药物组合物含有权利要求 1 至 5 中任何一项所述的通式(1)化合物或者该化合物的药学上可接受的盐或者水合物或溶剂化物, 以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

15. 根据权利要求 1 至 5 中任何一项所述的通式(I)化合物在制备用于治疗
10 和预防涉及细胞因子的任何疾病的医药产品中的用途。

16. 根据权利要求 15 所述的用途, 用于治疗和预防急性或慢性免疫炎性疾病和综合征, 例如动脉粥样硬化、过敏性疾病以及涉及血管生成过程的疾病。

17. 根据权利要求 15 所述的用途, 用于治疗和预防病毒性或细菌性疾病、
15 心脏病理和肥胖。

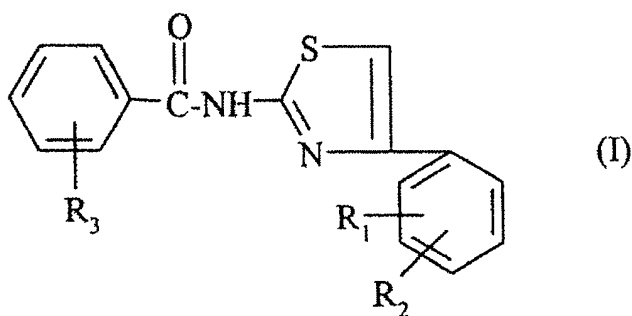
2-酰氨基-4-苯基噻唑衍生物，其制备方法及其在治疗学上的应用

5 技术领域

本发明涉及 2-酰氨基-4-苯基噻唑衍生物、其制备及其在治疗学上的应用。

发明内容

本发明涉及通式 (I) 所示的化合物：



式中，

- R_1 代表氢或卤素原子或(C₁-C₄)烷基、三氟乙基、羟基、(C₁-C₄)烷氧基、三氟甲氧基、三氟乙氧基、(C₃-C₈)环烷氧基、烯丙氧基、环丙基甲氧基或(C₁-C₄)烷硫基；

15 - R_2 代表氢或卤素原子或(C₁-C₈)烷基、三氟乙基、全氟(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、苯基、(C₁-C₈)烷氧基、三氟甲氧基、三氟乙氧基、烯丙氧基、(C₃-C₈)环烷基甲氧基、(C₃-C₈)环烷氧基或(C₃-C₈)环烷基甲基；

- R_3 代表选自以下的基团：

a) a1) -O-(C₂-C₄)alk-A；

20 a2) -O-(C₁-C₄)alk-B；

a3) -O-E；

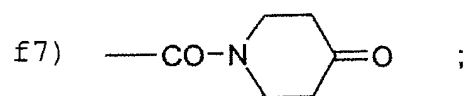
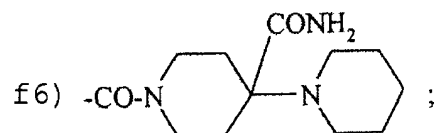
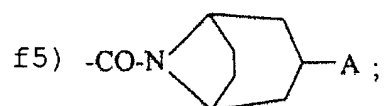
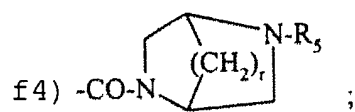
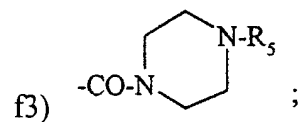
b) -(C₁-C₄)alk-A；

c) -B；

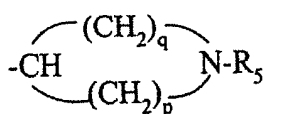
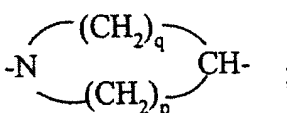
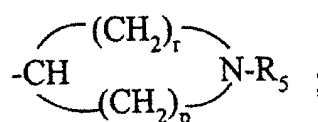
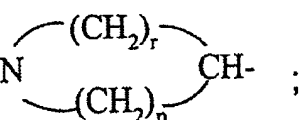
d) d1) -(C₁-C₄)alk-NR₄-(C₂-C₃)alk-A；

25 d2) -(C₁-C₄)alk-NR₄-(C₁-C₃)alk-B；

5

e) e1) $-\text{CONR}_4-(\text{C}_2-\text{C}_4)\text{alk-A}$;e2) $-\text{CONR}_4-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alk-B}$;e3) $-\text{CONR}_4-\text{E}$;f) f1) $-\text{CO-D}-(\text{C}_1-\text{C}_2)\text{alk-A}$;f2) $-\text{CO-G-A}$;- R_4 代表氢原子或 (C_1-C_4) 烷基;- A 代表基团 NR_5R_6 ;

10

- B 代表基团  ;- D 代表基团  ;- E 代表基团  ;- G 代表基团  ;

- R_5 和 R_6 各自独立地代表氢原子或 (C_1-C_6) 烷基、烯丙基、
 $(C_2-C_4)alk-O-(C_1-C_4)$ 烷基、 $(C_2-C_4)alk-OH$ 、 $(C_1-C_3)alk-CON(R_4)_2$ 、
 $(C_2-C_3)alk-NHCO-(C_1-C_4)$ 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基、 (C_3-C_7) 环烷基甲基、 $-CO-(C_1-C_4)$
 烷基、任选地以 $-CO-(C_1-C_4)$ 烷基取代的吡咯烷基、苄基、四氢吡喃基、四氢
 5 吡喃基甲基、二甲基四氢吡喃基、四氢呋喃基或四氢呋喃基甲基；

- 或者 R_5 和 R_6 与它们连接的氮原子一起构成杂环基，所述杂环基选自
 吡丙啶基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、全氢氮杂萘基、吗啉基、哌嗪
 基、托烷基、奎宁环基、2-氮杂二环[2,2,1]庚基、2-氮杂二环[2,2,2]辛基、所
 述杂环基是未取代或者以苯基、卤代苯基、三氟甲基苯基、三氟甲基、羟基、
 10 甲氧基、羟甲基、甲氧基甲基、甲酰氨基或三氟乙酰氨基、 $-NR_4R_7$ 、四氢吡
 喃-4-基氨基、 $-CON(R_4)_2$ 、 $-CONR_4R'_4$ 、 $-CH_2CON(R_4)_2$ 、 (C_1-C_4) 烷基- $CONR_4-$ 、
 (C_3-C_8) 环烷基- $CONR_4-$ 、 (C_1-C_4) 烷基- $OCONR_4-$ 、 (C_3-C_8) 环烷基- $OCONR_4-$ 、
 $((C_1-C_4)烷基-OCO)_2N-$ 或 $(C_1-C_4)烷基-COO-$ 取代；或者以一或多个甲基取代；

- R'_4 代表与带有 $-CONR_4R'_4$ 的碳原子连接的基团 $(CH_2)_s$ ；
 15 - R_7 代表氢原子、 (C_1-C_4) 烷基或 $-SO_2CH_3$ 基团，或者 R_4 和 R_7 与它们
 连接的氮原子一起构成吡咯烷基或哌啶基；

- p 代表 1、2、3、4 或 5；

- q 代表 0、1 或 2；

- r 代表 1 或 2；

20 - s 代表 2 或 3；

- $p+q$ 少于或等于 5；

- $p+r$ 少于或等于 5；

- alk 代表亚烷基；

条件是 R_1 和 R_2 不同时为氢原子。

25 通式 (I) 化合物可包含一或多个不对称碳原子。它们可以对映体或非对
 映异构体形式存在。这些对映体和非对映异构体及其包括外消旋混合物在内
 的混合物是本发明的一部分。类似地，轴向和赤道、内和外构型化合物及其
 混合物也是本发明一部分。

通式 (I) 化合物可以碱的形式或者以酸加成盐形式存在。这样的加成盐
 30 是本发明的一部分。

这些盐可用药上可接受的酸来很好地制备，但用来例如纯化或分离通式 (I) 化合物的其它酸生成的盐，也是本发明的组成部分。

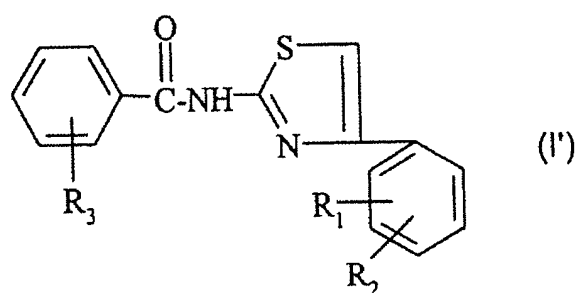
通式 (I) 化合物可以水合物或溶剂化物形式存在，即该化合物与一个或多个水分子或一个溶剂分子缔合或结合。这些水合物和溶剂化物也是本发

5 的组成部分。

本发明上下文中，以下术语定义如下：

- 卤素原子：氟、氯、溴或碘。
- 烷基：带有 1 至 4 个碳原子，适当时带有 1 至 8 个碳原子的直链或支链一价饱和脂肪基团。例如，甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、
10 叔丁基、戊基、新戊基、叔戊基等等；
- 环烷基：带有 3 至 8 个碳原子，适当时带有 3 至 10 个碳原子(可任选地是桥连的)环状烷基，例如，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基以及金刚烷基；
- 烷氧基：-O-烷基，其中烷基如上述定义；
- 15 - 亚烷基：带有 1 至 3 个碳原子，适当时带有 2 至 3 个或者 2 至 4 个碳原子的直链或支链二价饱和脂肪基团。

在本发明的通式 (I) 化合物中，第一组提到的化合物以通式(I')表示：



式中：

- 20 - R_1 代表氢或卤素原子或(C₁-C₄)烷基、三氟乙基、羟基、(C₁-C₄)烷氧基、三氟甲氧基、三氟乙氧基、(C₃-C₈)环烷氧基、烯丙氧基、环丙基甲氧基或(C₁-C₄)烷硫基；
- R_2 代表氢或卤素原子或(C₁-C₈)烷基、三氟乙基、全氟(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₁₀)环烷基、苯基、(C₁-C₈)烷氧基、三氟甲氧基、三氟乙氧基、烯丙氧基、
25 (C₃-C₈)环烷基甲氧基、(C₃-C₈)环烷氧基或(C₃-C₈)环烷基甲基；

- R_3 代表选自以下的基团:

g) a1) $-\text{O}-(\text{C}_2-\text{C}_4)\text{alk}-\text{A}$;

a2) $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alk}-\text{B}$;

a3) $-\text{O}-\text{E}$;

5 h) $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alk}-\text{A}$;

i) $-\text{B}$;

j) d1) $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alk}-\text{NR}_4-(\text{C}_2-\text{C}_3)\text{alk}-\text{A}$;

d2) $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alk}-\text{NR}_4-(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{alk}-\text{B}$;

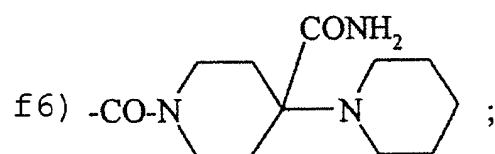
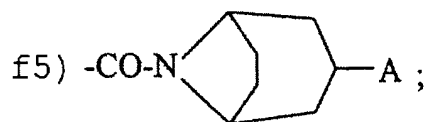
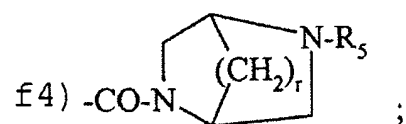
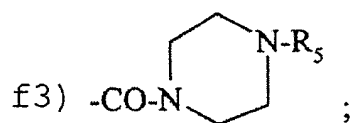
k) e1) $-\text{CONR}_4-(\text{C}_2-\text{C}_4)\text{alk}-\text{A}$;

10 e2) $-\text{CONR}_4-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alk}-\text{B}$;

e3) $-\text{CONR}_4-\text{E}$;

l) f1) $-\text{CO}-\text{D}-(\text{C}_1-\text{C}_2)\text{alk}-\text{A}$;

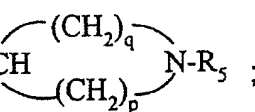
f2) $-\text{CO}-\text{G}-\text{A}$;

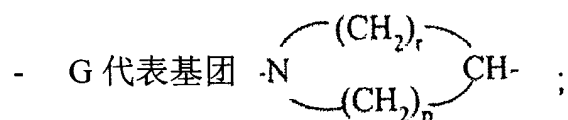
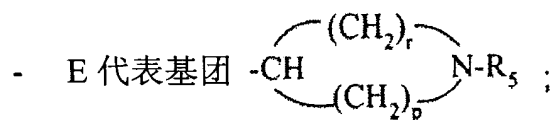
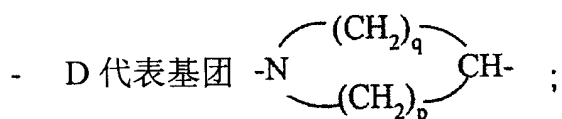


15

- R_4 代表氢原子或 (C_1-C_4) 烷基;

- A 代表基团 NR_5R_6 ;

- B 代表基团: $-\text{CH}$  ;



- R_5 和 R_6 各自独立地代表氢原子或 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、烯丙基、
5 $(\text{C}_2\text{-C}_4)\text{alk-O-(C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $(\text{C}_2\text{-C}_4)\text{alk-OH}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alk-CON(R}_4)_2$ 、
 $(\text{C}_2\text{-C}_3)\text{alk-NHCO-(C}_1\text{-C}_4)$ 烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 环烷基、 $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 环烷基甲基、苄基、四
氢吡喃基、四氢吡喃基甲基、二甲基四氢吡喃基、四氢呋喃基或四氢呋喃基
甲基;

- 或者 R_5 和 R_6 与它们连接的氮原子一起构成杂环基, 所述杂环基选自:
10 吡丙啶基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、全氢氮杂萘基、吗啉基、哌嗪
基、托烷基、奎宁环基、2-氮杂二环[2,2,1]庚基、2-氮杂二环[2,2,2]-辛基, 所
述杂环基是未取代或者以苯基、卤代苯基、三氟甲基苯基、三氟甲基、羟基、
甲氧基、羟甲基、甲氧基甲基、甲酰氨基或三氟乙酰氨基、基团 $\text{-NR}_4\text{R}_7$ 、四
氢吡喃-4-基氨基、 $\text{-CON(R}_4)_2$ 、 $\text{-CONR}_4\text{R}'_4$ 、 $\text{-CH}_2\text{CON(R}_4)_2$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基
15 $\text{-CONR}_4\text{-}$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基- $\text{OCONR}_4\text{-}$ 或 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基- COO- 取代; 或者以一或多个
甲基取代;

- R'_4 代表与带有 $\text{-CONR}_4\text{R}'_4$ 的碳原子连接的基团 $(\text{CH}_2)_s$;

- R_7 代表氢原子或 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基, 或者 R_4 和 R_7 与它们连接的氮原子一起
构成吡咯烷基或哌啶基;

- 20 - p 代表 1、2、3、4 或 5;
- q 代表 0、1 或 2;
- r 代表 1 或 2;
- s 代表 2 或 3;
- p + q 少于或等于 5;

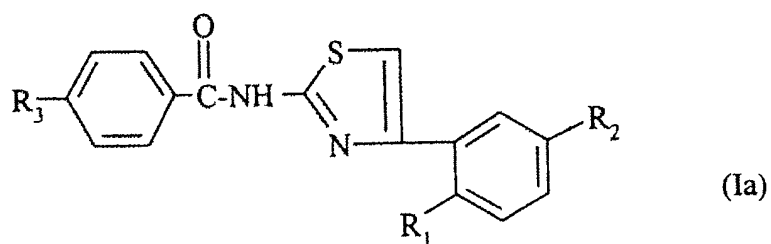
- $p + r$ 少于或等于 5;

- alk 代表亚烷基;

条件是 R_1 和 R_2 不同时为氢原子。

在本发明的通式 (I) 化合物中, 第二组提到的化合物定义如下:

- 5 R_1 在苯基的-2 位上和/或 R_2 在苯基的-5 位上和/或 R_3 是另一苯基的-4 位上; 因此, 特别提到以下通式所示的化合物:



式中 R_1 、 R_2 和 R_3 如通式(I)所定义。

- 10 在这些化合物中, 另一组提到的化合物以通式(Ia)表示, 式中:

- R_1 代表卤素原子或(C_1 - C_4)烷基、羟基、(C_1 - C_4)烷氧基、(C_3 - C_8)环烷氧基、烯丙氧基、环丙基甲氧基或(C_1 - C_4)烷硫基; 和/或

- R_2 代表卤素原子或(C_1 - C_8)烷基、三氟甲基、(C_3 - C_{10})环烷基、苯基、(C_1 - C_8)烷氧基、烯丙氧基、(C_3 - C_8)环烷基甲氧基、(C_3 - C_8)环烷氧基或(C_3 - C_8)

- 15 环烷基甲基; 和/或

- R_3 代表选自上述通式(I)中所定义的基团 a)、b)、c)、d)、e)和 f) 。

在这些化合物中, 更特别提到的化合物定义如下:

- R_1 代表(C_1 - C_4)烷氧基、环丙基甲氧基或(C_1 - C_4)烷硫基; 和/或

- 20 烷氧基; 和/或

- R_3 代表基团 f2 或 e2。

在本发明的通式(I)化合物中, 尤其提到以下化合物:

- 4-((4-[3-(R)-(乙酰氨基)吡咯烷-1-基]哌啶-1-基)羰基)-N-[4-(5-丁基-2-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-2-基]苯甲酰胺;

- 25 - (1-(1-(4-(4-(5-丁基-2-甲氧基-苯基)噻唑-2-基氨基甲酰基)哌啶-4-基)氨基甲酸乙酯;

- N-(4-(5-丁基-2-甲氧基苯基)噻唑-2-基)-4-(4-(3-(R)-乙酰氨基吡咯烷-1-基)哌啶-1-羰基)苯甲酰胺;
- N-(4-(5-丁基-2-甲氧基苯基)噻唑-2-基)-4-(4-(四氢吡喃-4-基氨基)哌啶-1-羰基)苯甲酰胺;
- 5 - N-(4-(5-环己基-2-甲氧基苯基)噻唑-2-基)-4-(2-(四氢吡喃-4-基氨基)乙氧基)苯甲酰胺;
- N-(4-(5-乙基-2-甲氧基苯基)噻唑-2-基)-4-(3-(四氢吡喃-4-基氨基)丙基)苯甲酰胺;
- N-(4-(5-环己基-2-乙氧基苯基)噻唑-2-基)-4-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-羰基)苯甲酰胺;
- 10 - N-(4-(5-环己基-2-甲氧基苯基)噻唑-2-基)-N'-吡咯烷-2-基甲基对苯二酰胺;
- N-(4-(5-丁基-2-甲氧基苯基)噻唑-2-基)-4-(4-(3-(R)-(环丙烷羰基氨基)吡咯烷-1-基)哌啶-1-羰基)苯甲酰胺;
- 15 - N-(4-(5-丁基-2-甲氧基苯基)噻唑-2-基)-4-(4-(3-(R)-异丁酰氨基吡咯烷-1-基)哌啶-1-羰基)苯甲酰胺;
- N-(4-(5-环己基-2-甲氧基苯基)噻唑-2-基)-4-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-羰基)苯甲酰胺;
- N-(4-(5-丁基-2-甲氧基苯基)噻唑-2-基)-4-(4-(3-(R)-羟基吡咯烷-1-基)哌啶-1-羰基)苯甲酰胺;
- 20 - N-(4-(5-丁基-2-甲氧基苯基)噻唑-2-基)-N'-((S)-(1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)对苯二酰胺;
- N-(4-(5-丁基-2-甲氧基苯基)噻唑-2-基)-4-(4-(3-羟基氮杂环丁-1-基)哌啶-1-羰基)苯甲酰胺;
- 25 - N-(4-(5-丁基-2-甲氧基苯基)噻唑-2-基)-4-(4-(3-(S)-乙酰氨基吡咯烷-1-基)哌啶-1-羰基)苯甲酰胺;
- N-(4-(5-乙基-2-乙氧基苯基)噻唑-2-基)-N'-哌啶-3-基对苯二酰胺;
- N-(4-(5-乙基-2-乙氧基苯基)噻唑-2-基)-4-(4-(3-(R)-羟基吡咯烷-1-基)哌啶-1-羰基)苯甲酰胺;
- 30 - N-(4-(5-乙基-2-乙氧基苯基)噻唑-2-基)-N'-((S)-(1-乙基吡咯烷-2-基)

- 甲基)对苯二酰胺;
- N-(4-(5-环己基-2-乙氧基苯基)噻唑-2-基)-N'-((S)-(1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)对苯二酰胺;
 - N-(4-(5-环己基-2-甲氧基苯基)噻唑-2-基)-N'-((S)-(1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)对苯二酰胺;
- 5 甲基)对苯二酰胺;
- N-(4-(5-环戊基-2-甲氧基苯基)噻唑-2-基)-4-(4-(四氢吡喃-4-基氨基)哌啶-1-羰基)苯甲酰胺;
 - N-(4-(5-己基-2-甲氧基苯基)噻唑-2-基)-4-(4-(四氢吡喃-4-基氨基)哌啶-1-羰基)苯甲酰胺;
- 10 - N-(4-(5-环己基-2-甲氧基苯基)噻唑-2-基)-4-(4-(3-(R)-乙酰氨基吡咯烷-1-基)哌啶-1-羰基)苯甲酰胺;
- N-(4-(5-丁基-2-甲氧基苯基)噻唑-2-基)-4-(4-(3-(R)-甲酰基氨基吡咯烷-1-基)哌啶-1-羰基)苯甲酰胺;
 - N-(4-(5-环己基-2-甲氧基苯基)噻唑-2-基)-4-(4-(3-(S)-羟甲基吡咯烷-1-基)哌啶-1-羰基)苯甲酰胺;
- 15 -1-基)哌啶-1-羰基)苯甲酰胺;
- N-(4-(5-丙基-2-甲氧基苯基)噻唑-2-基)-4-(4-(3-(R)-乙酰氨基吡咯烷-1-基)哌啶-1-羰基)苯甲酰胺;
 - N-(4-(5-环戊基-2-甲氧基苯基)噻唑-2-基)-4-(4-(3-(R)-乙酰氨基吡咯烷-1-基)哌啶-1-羰基)苯甲酰胺;
- 20 - 1-(1-(4-(4-(5-丁基-2-甲氧基苯基)噻唑-2-基氨基甲酰基)苯甲酰基)哌啶-4-基)吡咯烷-3-(R)-基丙酸乙酯;
- N-(4-(5-环己基-2-甲氧基苯基)噻唑-2-基)-4-(4-(3-(R)-丙酰基氨基吡咯烷-1-基)哌啶-1-羰基)苯甲酰胺;
 - N-(4-(5-环己基-2-甲氧基苯基)噻唑-2-基)-4-(4-(3-(R)-丁酰基氨基吡咯烷-1-基)哌啶-1-羰基)苯甲酰胺;
- 25 烷-1-基)哌啶-1-羰基)苯甲酰胺;
- N-(4-(5-环己基-2-乙氧基苯基)噻唑-2-基)-4-(4-(3-(R)-乙酰氨基吡咯烷-1-基)哌啶-1-羰基)苯甲酰胺;
 - N-(4-(5-乙基-2-乙氧基苯基)噻唑-2-基)-4-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-羰基)苯甲酰胺;
- 30 - N-(4-(5-乙基-2-乙氧基苯基)噻唑-2-基)-N'-((R)-(1-乙基吡咯烷-2-基)

甲基)对苯二酰胺;

- 甲基 1-(1-(4-(4-(5-丁基-2-甲氧基-苯基)噻唑-2-基氨基甲酰基)哌啶-4-基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸酯;

5 - N-(4-(5-环戊基-2-甲氧基苯基)噻唑-2-基)-4-(4-(3-(R)-丙酰基氨基吡咯烷-1-基)哌啶-1-羰基)苯甲酰胺;

- N-(4-(5-丁基-2-乙氧基苯基)噻唑-2-基)-4-(4-(3-(R)-丙酰基氨基吡咯烷-1-基)哌啶-1-羰基)苯甲酰胺;

- N-(4-(5-环戊基-2-乙氧基苯基)噻唑-2-基)-4-(4-(3-(R)-丙酰基氨基吡咯烷-1-基)哌啶-1-羰基)苯甲酰胺;

10 - 乙基 1-(1-(4-(4-(5-环戊基-2-乙氧基-苯基)噻唑-2-基氨基甲酰基)哌啶-4-基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸酯。

通式(I)所示的化合物中有一些可用作制备通式(I)所示的其它化合物的中间体, 见下面给出的实施例。

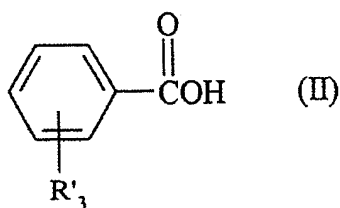
下文提到的术语“保护基团 Pg”指的是这样的基团: 首先它在合成过程中可保护反应官能团, 如羟基或胺, 其次, 它在合成结束时可再生完整的反应官能团。保护基的例子以及保护和脱保护的方法可参见 Green 等人的“Protective Groups in Organic Synthesis”, 第二版, (John Wiley & Sons Inc., New York)。

20 下文提到的术语“离去基团 Pg”指的是通过断裂异裂键可轻易从分子中被切除的基团, 失去一对电子。所以, 在例如取代反应中以另一个基团易于置换此类基团。这样的离去基团例如是卤素或活化羟基, 如甲磺酰基、甲苯磺酰基、三氟甲磺酰基、乙酰基等等。离去基团的例子以及它们的参考制备方法在“Advances in Organic Chemistry”, J. March, 第三版, Wiley Interscience, p. 310-316 中有描述。

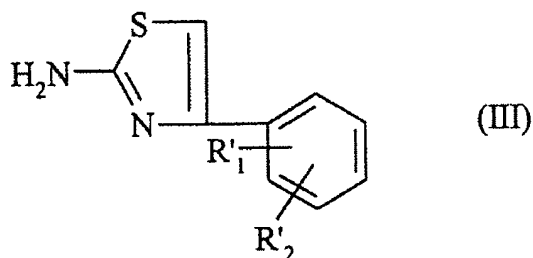
25 根据本发明, 通式(I)化合物可按照以下方法制备。

该方法的特征在于:

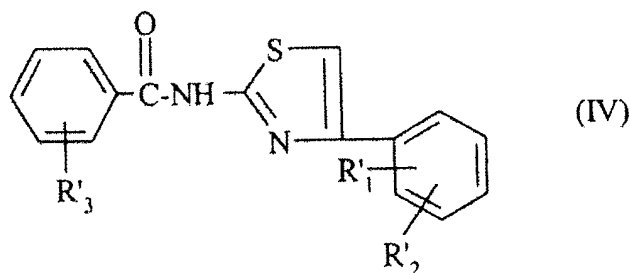
将下式(II)所示的酸的功能性衍生物,



式中, R'_3 代表通式(I)所定义的 R_3 或者是 R_3 的前体, 用下式(III)所示的 2-氨基噻唑衍生物处理,



- 5 式中, R'_1 和 R'_2 分别代表通式(I)所定义的 R_1 和 R_2 或者 R_1 和 R_2 的前体; 然后, 如果合适的话, 将得到的下式化合物:



式中, R'_1 、 R'_2 和 R'_3 分别是 R_1 、 R_2 或 R_3 , 或者是 R_1 、 R_2 和 R_3 的前体, 转化为通式(I)化合物。

- 10 术语“ R_1 、 R_2 或 R_3 的前体”指的是经过一或多个化学反应可以转化为 R_1 、 R_2 或 R_3 的取代基。

- 术语“通式(II)所示的酸的功能性衍生物”指的是酰基氯化物、混合或对称酸酐、或者例如用苯并三唑-1-基氧基-三(二甲基氨基)六氟磷酸磷 (BOP) 或者 O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基六氟磷酸脲(HBTU)或者 O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基四氟硼酸脲(TBTU)适当激活的酸。
- 15

第一步在碱性介质中的质子溶剂 9 如二氯甲烷、乙腈、THF 或 DMF)中进行。

通式(II)化合物通过已知的方法制备, 取决于通式(II)化合物的取代基 R_3 或 R'_3 的值而变化。

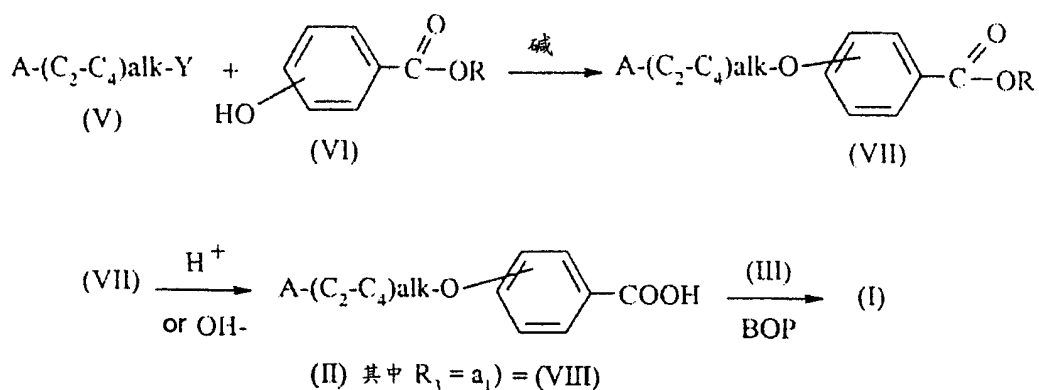
在下述流程中, 考虑基团 R'_1 和 R'_2 分别代表 R_1 和 R_2 或者 R_1 和 R_2 的前体, 可在下一步采用本领域技术人员已知的反应把它们转换。

当一或多个取代基 R'_1 、 R'_2 和/或 R'_3 代表含有胺或羟基功能的基团时, 这些功能可在中间过程得到保护: 例如, 可用烷酰基、苄基、叔丁氧基羰基 (Boc)、苄氧基-羰基或 9-芴基甲氧基羰基 (Fmoc) 保护胺功能; 可以醚或酯形式保护羟基功能。

要制备通式(I)化合物, 其中 R_3 代表通式(I)所定义的基团 a), 可进行以下反应流程制备通式(II)化合物, 其中 R_3 代表基团 a), 图中所示为 a1), 然后再利用本发明的方法。

10

流程 1



Y = 离去基团

15

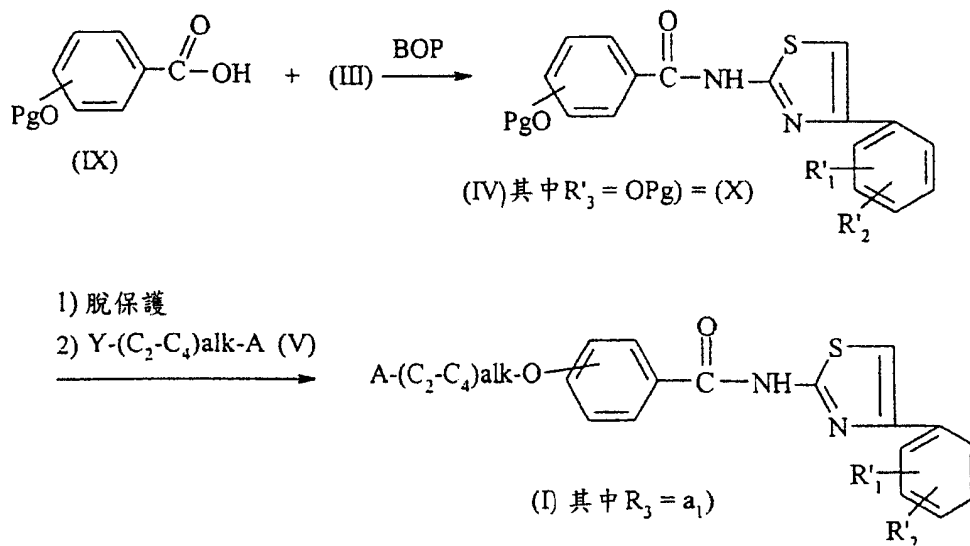
R = (C₁-C₄)烷基.

按照流程 1 实施此方法, 但用羟基取代通式(V)化合物中的离去基团 Y, 如 Mitsunobu 反应那样(Bull. Chem. Soc. Japan, 1967, 40, 2380)。

另一个选择是, 要制备通式(I)化合物, 其中 R_3 代表基团 a), 可按照下列反应流程制备含有基团 R'_3 (是 R_3 的前体) 的通式(IV)所示的化合物, 再在下一步转化为基团 R_3 。

25

流程 2



Y: 离去基团.

5 Pg: 氧原子的保护基团, 例如叔丁基、苯甲酰基或芳基磺酰基。

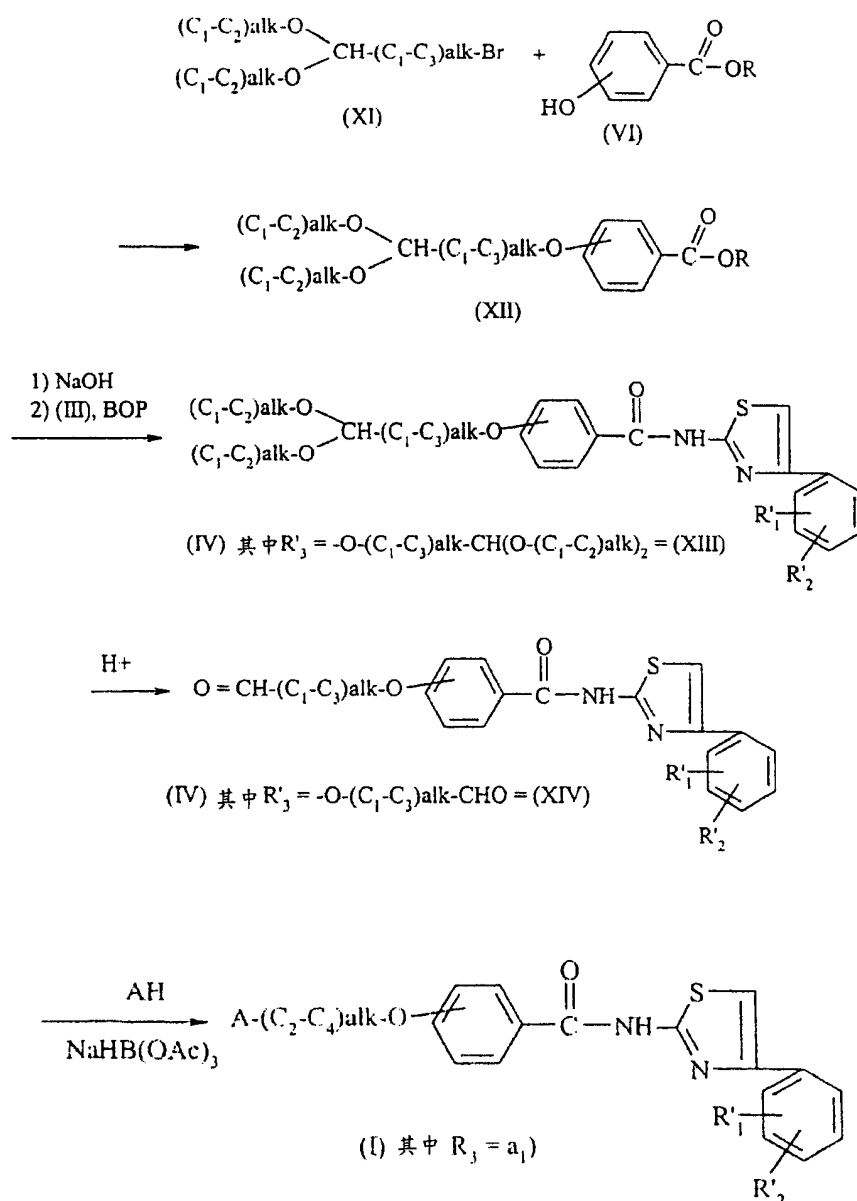
用通式 Y-E 所示的化合物(其中 E 如上所述)代替通式(V)化合物, 取代基 R_5 可任选地以氮的保护基取代, 得到通式(I)化合物, 其中 $R_3 = a_3$ 。

R_3 代表 a)的通式(I)化合物也可以用含有基团 R'_3 (是 R_3 的前体)的化合物
10 为起始材料, 根据以下反应流程制备。

15

20

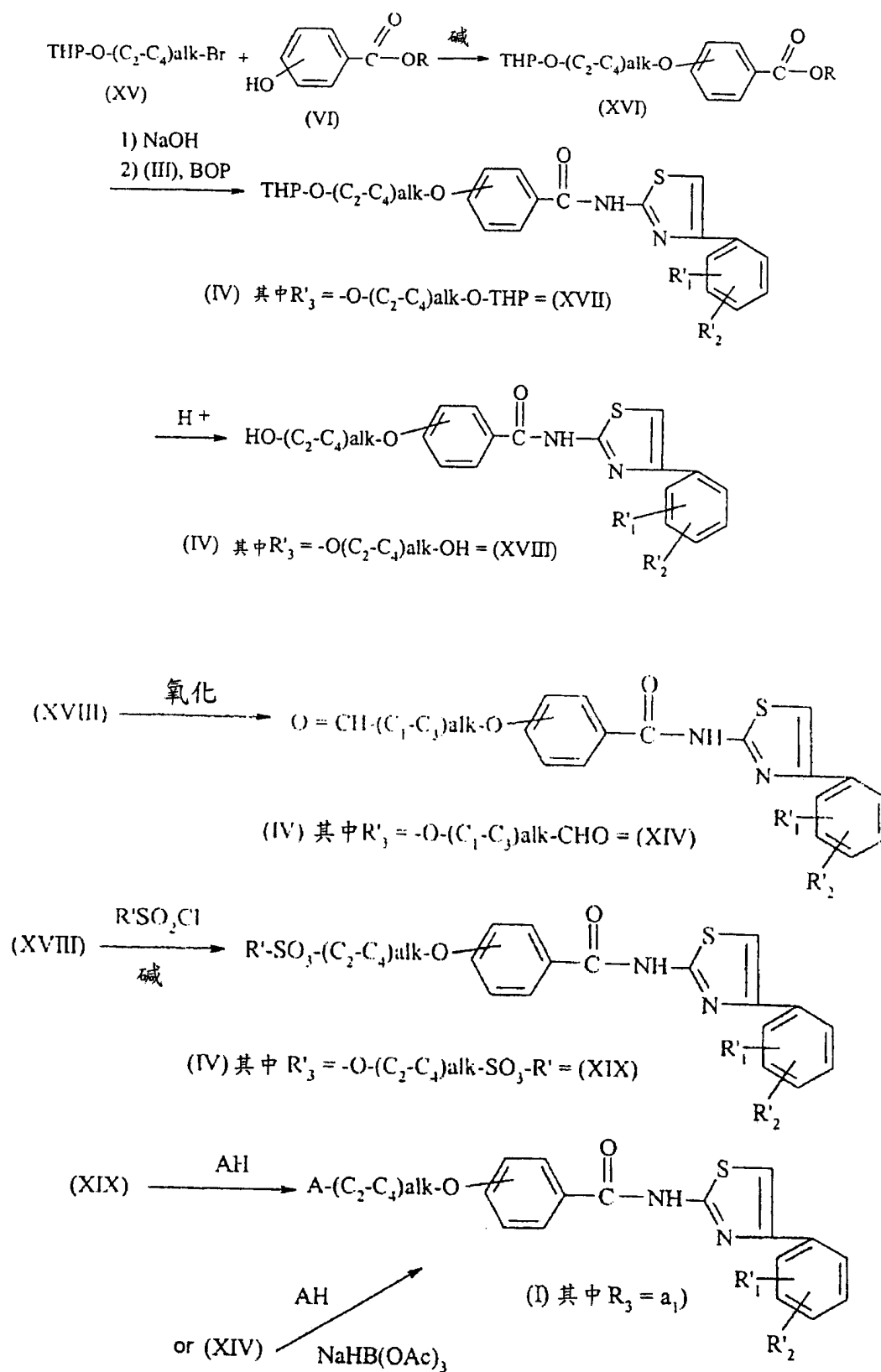
流程 3



根据以下文献所述的方法进行最后一步的胺加成反应: Synth. Commun., 1998, 28 (10), 1897-1905, J. Org. Chem., 1992, 57 (11), 3218-3225, J. Org. Chem., 1996, 61, 3849-3862, Tetrahedron Lett., 1990, 31, 5595-5598.

R_3 代表基团 a) 的通式(I)化合物的另一种制备方法如以下反应流程所示, 采用含 R'_3 (是 R_3 的前体) 的通式(IV)化合物为起始材料。

流程 4



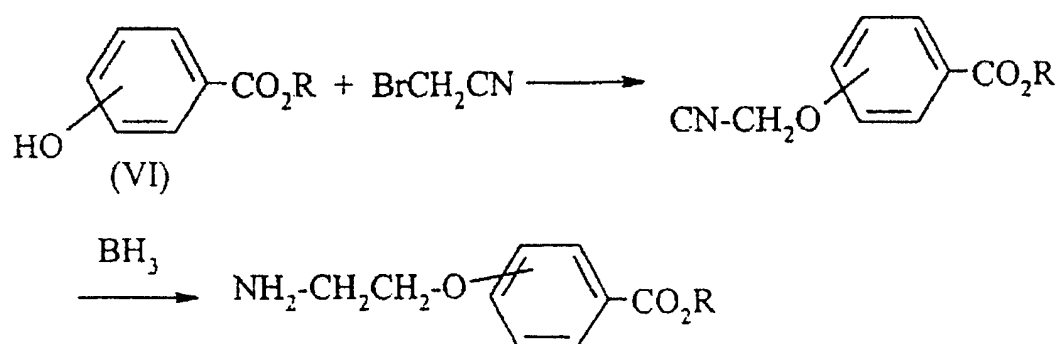
$R' =$ 甲基或甲苯基

THP = 四氢吡喃-2-基

例如, 通过 Swern 氧化反应, 可以实现通式(XVIII)化合物的氧化转化。

5 下面描述通式(II)(其中 $R'_3 = a1$)的其中一种制备方法。

流程 5



(II) 其中 $R'_3 = -\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2 = (\text{XX})$

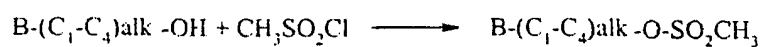
10 以获得的化合物(XX)为起始材料, 适当地置换伯胺可以制备各种化合物(II)。

要制备通式(I)化合物, 其中 R_3 是基团 a2)或 a3), 可通过通式(II)化合物(其中 $R_3 = a2$)或 a3))与通式(III)化合物反应, 实施此方法; 通式(II)化合物的制备参照以下关于 a2)所示的反应流程。

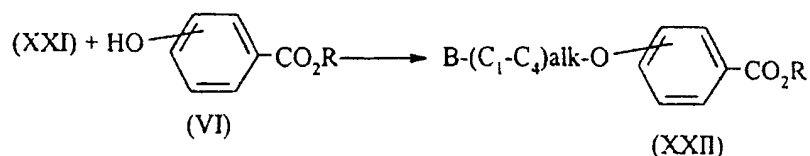
15

20

流程 5a

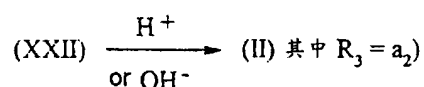


(XXI)

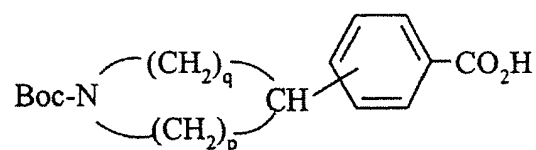


(VI)

(XXII)



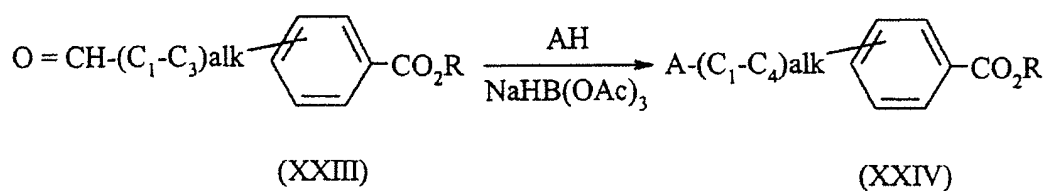
5 以下通式所示的酸:



与通式(III)所示的氨基噻唑起反应,可以制备通式(IV)化合物,其中 $\text{R}'_3 = \text{c}$ 。

要制备通式(I)化合物,其中 R_3 是基团 b), 可通过通式(II)化合物(其中 $\text{R}_3 = \text{b}$)与通式(III)化合物反应, 实施此制备; 通式(II)化合物或其酯的制备参照以下反应流程。

流程 6



(XXIII)

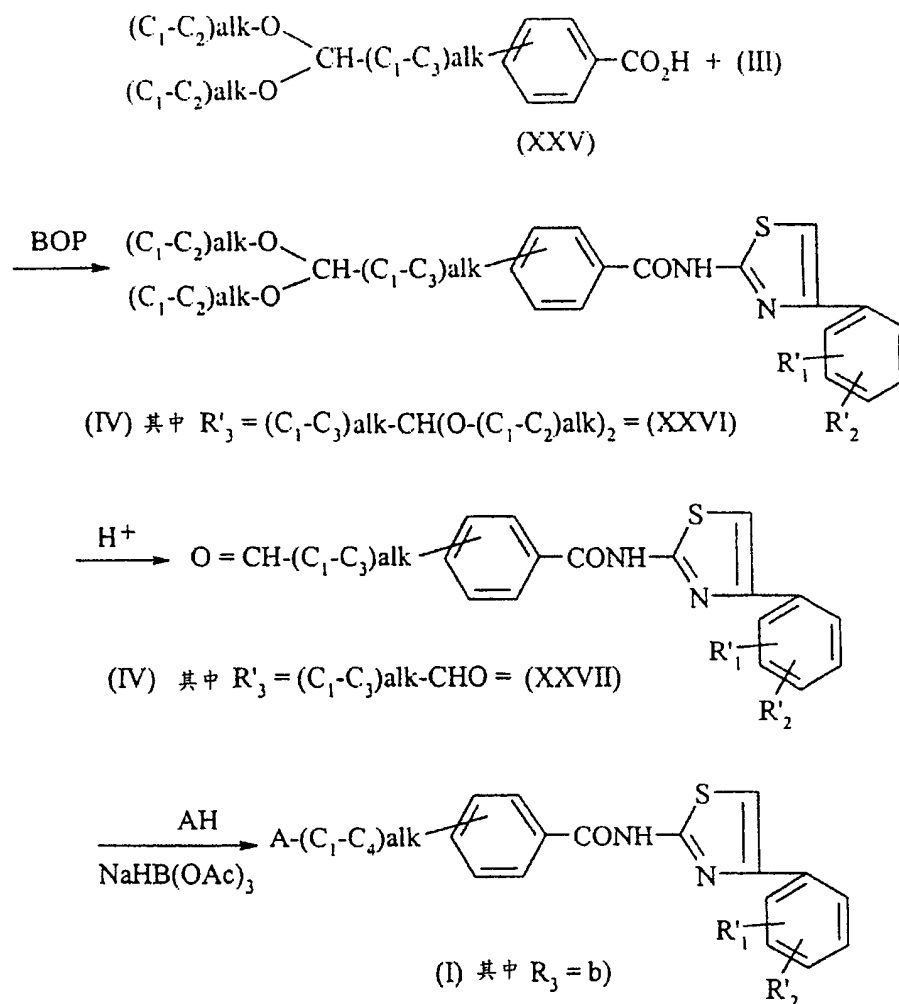
(XXIV)

15

R_3 是基团 b)的通式(I)化合物可根据以下反应方案制备, 所述方案重复方

案3的步骤以适应本情况:

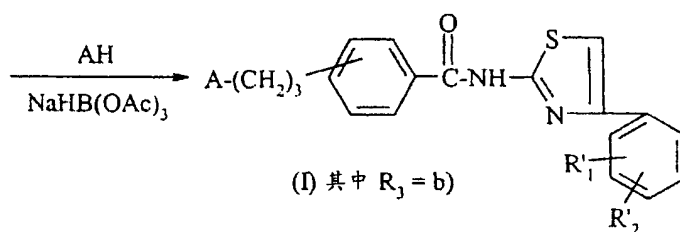
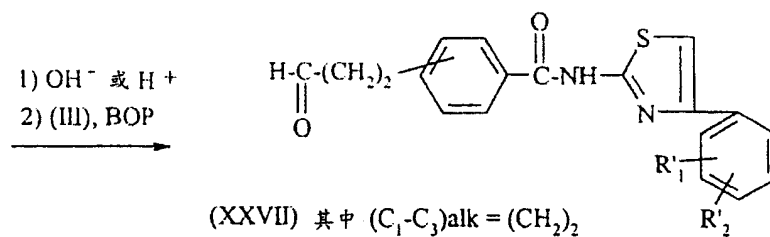
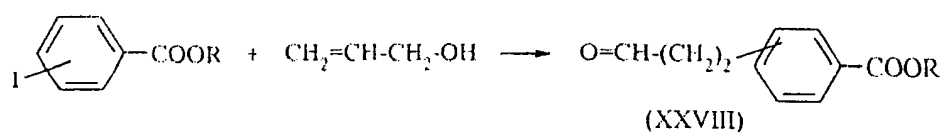
流程 7



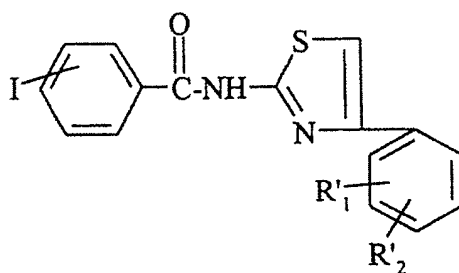
5

在制备 R_3 是基团 b), $(C_1-C_4)\text{alk} = (\text{CH}_2)_3$ 的通式(I)化合物的具体情况下, 可按照以下反应流程把 R'_3 是基团 b) 的前体的通式(IV)化合物转化为通式(I)化合物。

流程 8



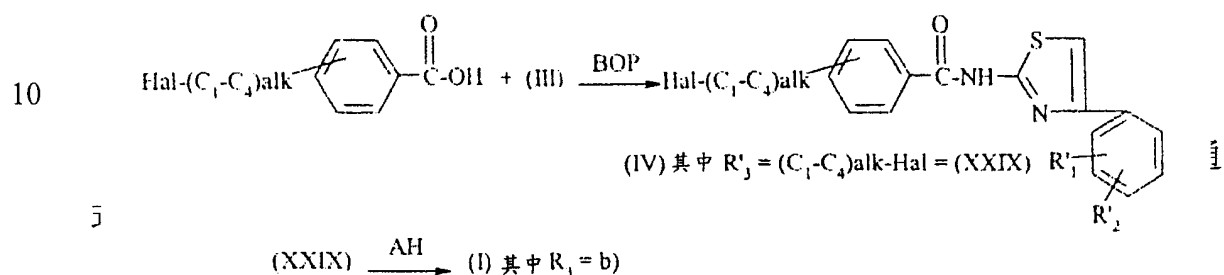
使碘苯甲酸与通式(III)化合物起反应, 再使 2-丙烯-1-醇与得到的通式(XXVIIa)化合物反应, 就可以制备通式(XXVII)化合物。



5

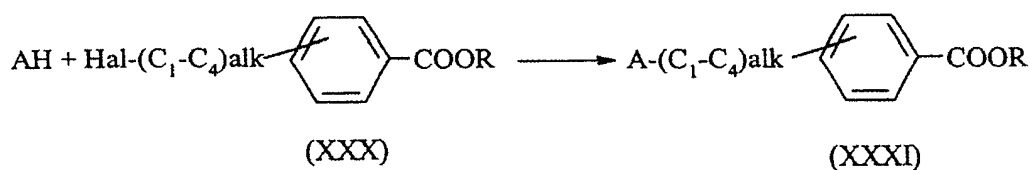
可按照以下反应流程制备 R_3 是 b) 的通式(I)化合物。

流程 9



5

流程 10



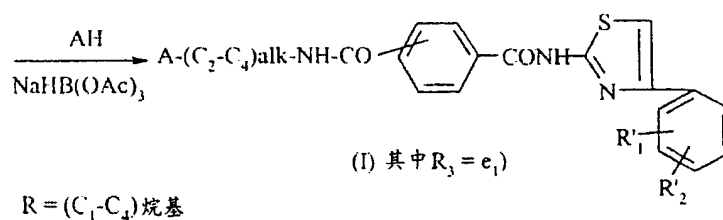
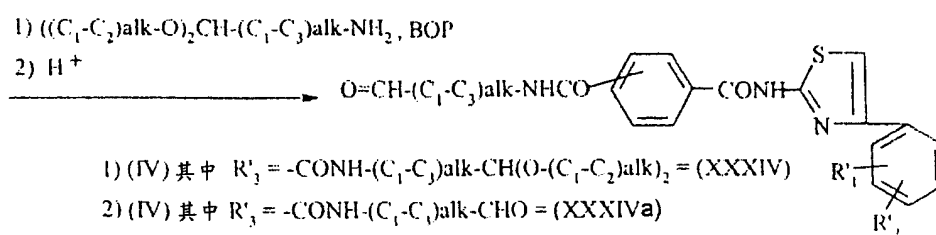
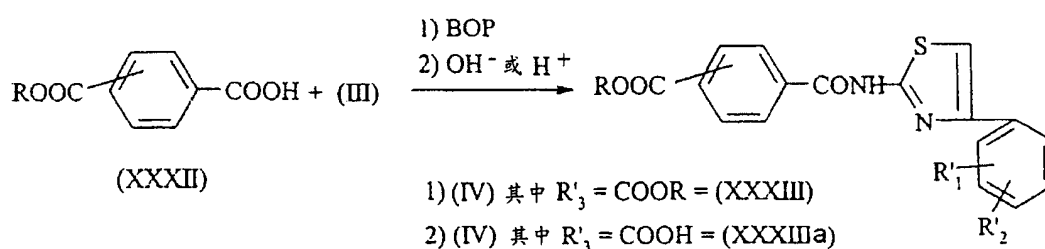
R₃ 是 c) 的通式(II)化合物可参照文献所述的方法制备(Syn. Lett., 1998, 4, 379-380)。

制备 R₃ 是 d) 的通式(I)化合物的方法与制备 R₃ 是 b) 的通式(I)化合物相类似。

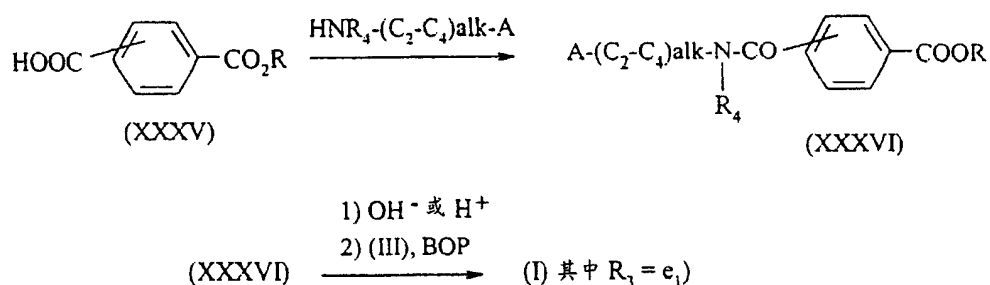
要制备 R₃ 是取代酰胺基(基团 e)和 f)) 的通式(I)化合物, 可参照以下流程 11 和 12 进行, 此两种流程均示出 R₃ = e1) 的情形。

10

流程 11



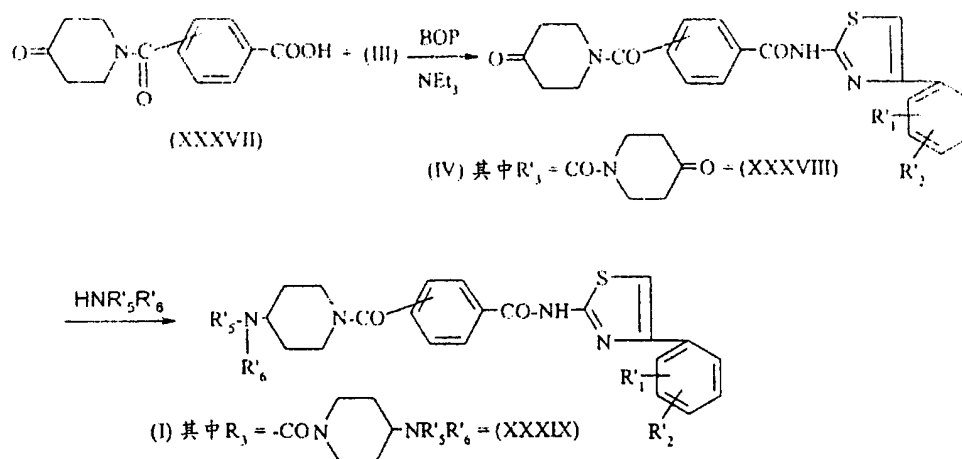
流程 12



按照此程序，以通式 (XXXIIIa) 化合物为起始材料，与通式 5 $\text{HNR}_4-(\text{C}_2-\text{C}_4)\text{alk-A}$ 所示的二胺反应，可以直接得到 R_3 是 e_1) 的通式(I)化合物。

在 R_3 是基团 f_2), G 代表哌啶基的具体情况下，可按照以下流程进行制备。

流程 13

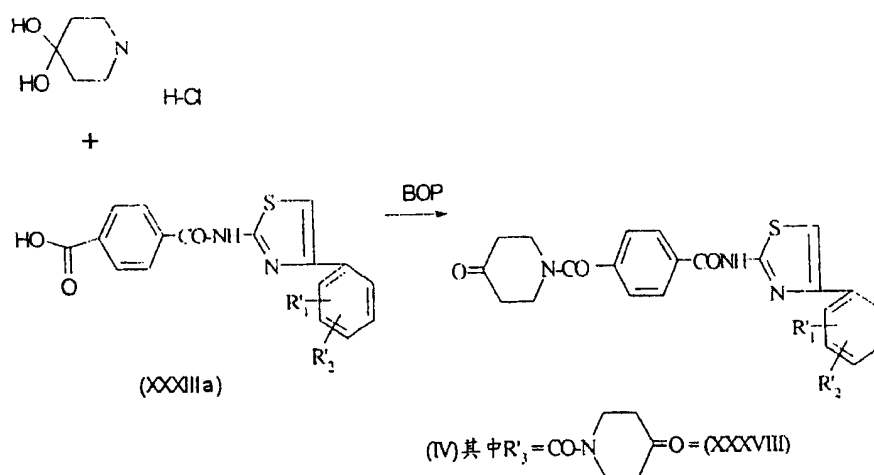


10

根据本领域技术人员已知的方法，可以通过胺 $\text{NR}'_5\text{R}'_6$ 的脱保护和官能化把得到的化合物转化为式中 NR_3R_6 如通式(I)所定义的化合物。

按照以下流程，从通式(XXXIIIa)化合物可以制备通式(XXXVIII)化合物。

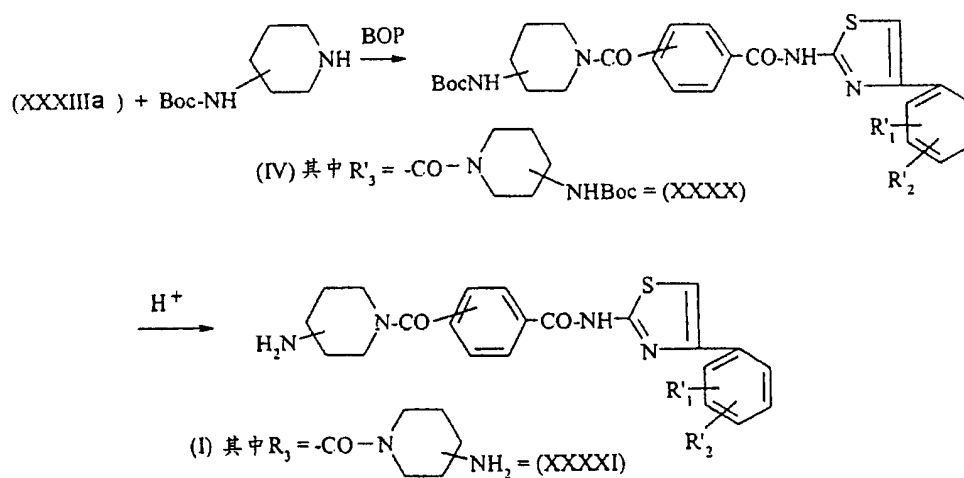
15



要制备 R_3 是基团 f2), G 代表哌啶基的通式(I)化合物, 可按照以下流程进行。

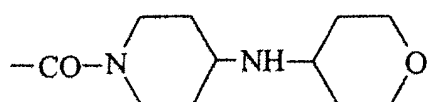
流程 14

5



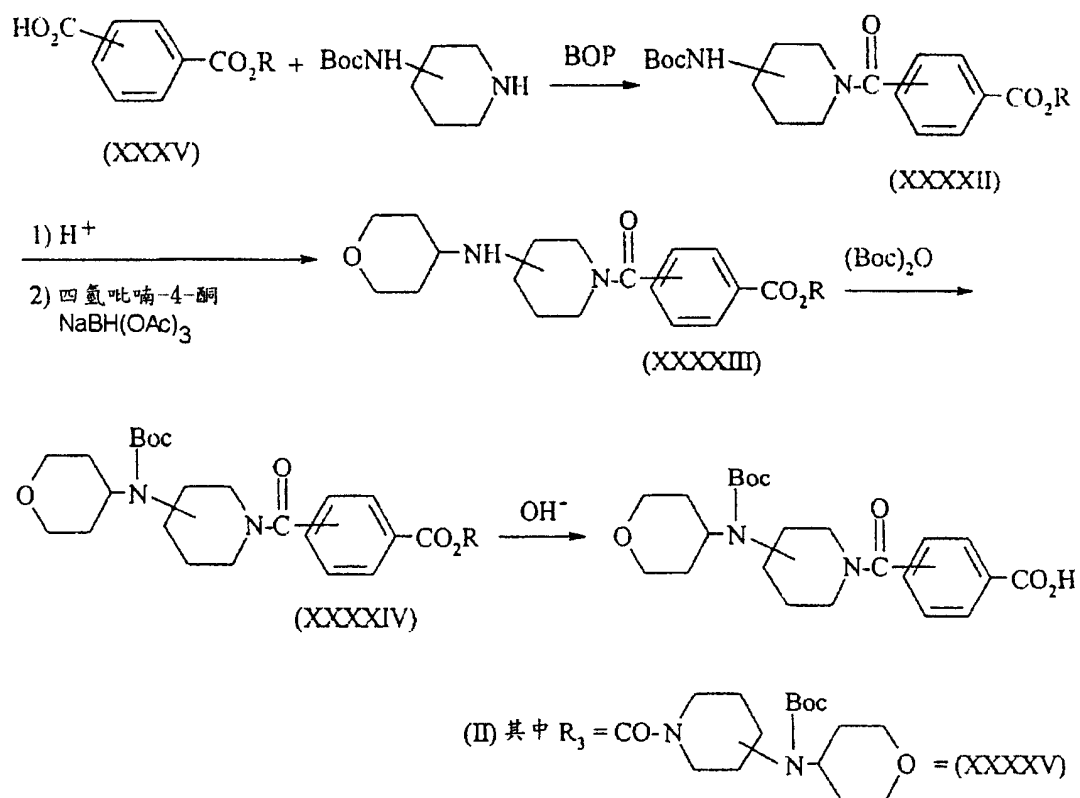
以获得的化合物(XXXXXI)为起始材料, 适当地置换伯胺功能可以制备各种化合物(I), 其中 $R_3 = \text{f2}$ 。

10 例如, 与四氢吡喃-4-酮反应, 制成通式(I)化合物, 其中 R_3 代表以下基团:



要制备 R_3 是基团 e) 或 f) 的通式(I)化合物, 可按照以下流程进行, 所述流程给出 $R_3 = f2)$ 和 G 代表哌啶的情形,

流程 15



5

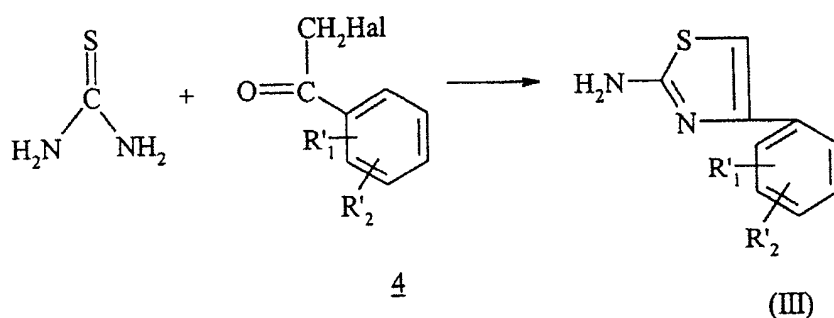
或者, 反转开始几步, 按照以下流程进行;

在流程 14、15 和 16 所代表的方法中,可采用的氮的保护基是图标的 Boc, 或者任何合适的保护基团 Gp, 例如甲酰基或乙酰基等烷酰基、苄基、9-苄基甲氧基羰基(Fmoc)或者苄氧基羰基或叔丁氧基羰基(Boc)。

运用已知的方法制备通式(III)所示的氨基噻唑, 参见文献 EP 518 731、
5 EP 611 766 和 WO 99/15525 所述的方法。

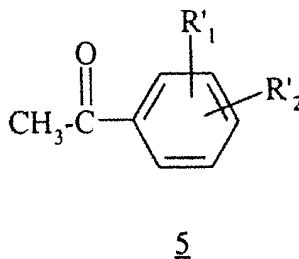
一般地, 按照以下反应流程, 使硫脲与通式 4 所示的卤代酮反应。

流程 17



10 取代基 R'₁ 和 R'₂ 如上所定义, 即 R'₁ 和 R'₂ 分别代表通式(I)所示的 R₁ 和 R₂, 或者代表 R₁ 和 R₂ 的前体基团; Hal 代表卤素原子, 优选溴、氯或碘原子。

通式 4 所示的卤代酮可利用本领域技术人员已知的方法制备。例如, 溴代酮可通过溴、溴化铜或苯基三甲基三溴化铵(PTT)与以下通式所示的苯乙酮衍生物在有机溶剂, 如乙酸乙酯、氯化溶剂或其混合物, 或者醇中反应而制
15 成,



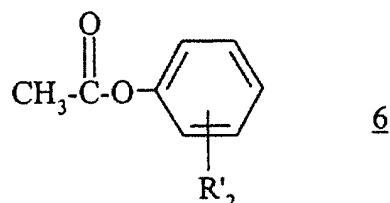
式中, R'₁ 和 R'₂ 如上所定义。

如果通式 5 所示的苯乙酮无法通过商业途径获得, 可按如下各种方法制备:

20 - Friedel-Crafts 反应, 采用 R'₁ 和 R'₂ 取代的苯, 它与乙酰氯或乙酐在路易斯酸 (如 AlCl₃ 或 TiCl₄) 存在下反应;

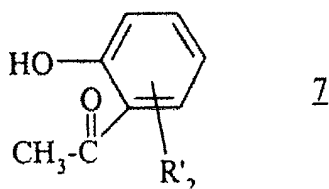
- 在钪存在下乙酰氯与 R'_1 和 R'_2 取代的苯反应，待苯脱保护后(例如与丁基锂反应)，加入氯化锌或碘化镁。这种反应可用于制备通式 5 所示的苯乙酮衍生物，其中 $R'_2 = R_2 = (C_1-C_4)$ 全氟烷基；

- Fries 重排反应：以下式所示的乙酸基苯衍生物为起始材料，



5

与路易斯酸反应，得到下式所示的羟基苯乙酮衍生物。



羟基功能对应于基团 R'_1 ，它可在下一步骤转化为基团 $-O-Z$ ，例如 (C_1-C_8) 烷氧基、三氟甲氧基、三氟乙氧基、烯丙氧基、 (C_3-C_8) 环烷基甲氧基或 (C_3-C_8) 环烷氧基。

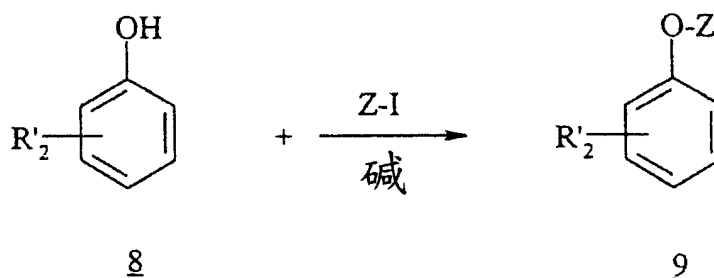
10

对通式(III)所示的氨基噻唑或者对通式(I)所示的化合物反应，将 R'_1 转化为 R_1 。

R'_1 和 R'_2 取代的苯衍生物可以通过商业途径获得，或者可以根据本领域技术人员公知的方法制备。

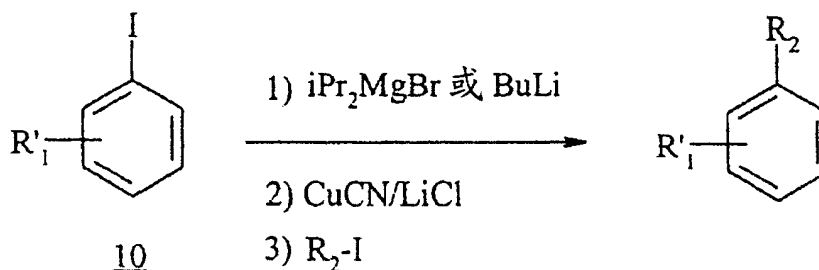
15 例如，要制备 R_1 是上述定义的基团 $-O-Z$ 的化合物，可以按以下方式进行：

流程 18



根据以下流程，可以取代卤代苯衍生物：

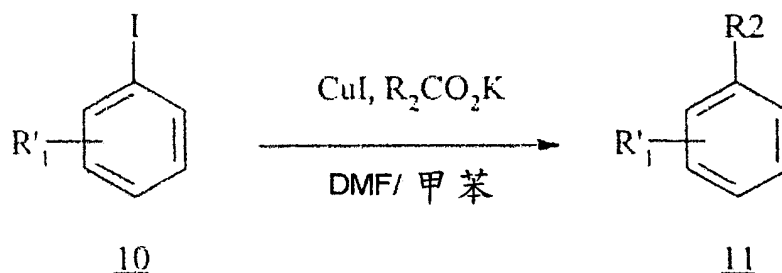
流程 19



5

在 R_2 代表 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 全氟烷基的具体情况下，按照以下流程进行此方法。

流程 20



10

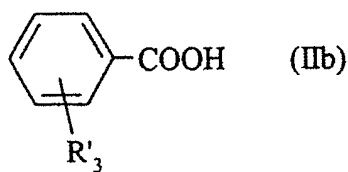
以下文献特别描述了通式(II)所示的酸，其中 R'_3 代表 R_3 ，是通式(I)以 a) 定义的醚基：Arch. Pharm., 1962,295, 292-304; Eur. J. Med. Chem., 1994, 26 (9), 675-686; J. Med. Chem., 2002, 45 (16), 3406-3417; 以及 WO-02/53534; WO-01/00206; WO-96/21656; WO-00/39087; EP-A-62504; EP-A-393 607;

15 EP-A-997 465。

以通式(II)所示的酸大致上是新颖的，其中 R'_3 代表 R_3 ，是通式(I)所定义的基团 b)或 c)。4-((1-甲基哌啶-4-基)甲基苯甲酸酯和 4-((1-乙基哌啶-4-基)甲基苯甲酸酯的描述参见 Pesticide Sciences, 1995, 44 (1), 96-102。

所以，本发明的一个主题是下式所示的化合物，

20



式中, R'_3 代表 R_3 , 选自基团

b): $(C_1-C_4)alk-A$

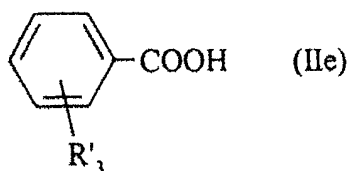
5 或 c): B

其中, 基团 A 和 B 如通式(I)所定义, 条件是当 $(C_1-C_4)alk$ 代表亚甲基时, B 不是哌啶基; 或者 R'_3 代表 R_3 的前体, 尤其是所带有的胺和/或羟基功能受到保护的基团。

10 通式(IIb)所示的酸的酯, 尤其是 (C_1-C_4) 脂肪酯或者未取代或以甲氧基取代苯基的苄酯, 是新颖化合物, 构成本发明的一部分。

通式(II)所示的酸, 其中 R'_3 代表 R_3 , 是通式(I)所定义的基团 e)或 f), 是新颖化合物。通式(II)所示的化合物(其中 R_3 代表基团 e1))的描述见文件 WO-98/56760 和 US 5 411 984。

所以, 本发明的另一个主题是下式所示的化合物,

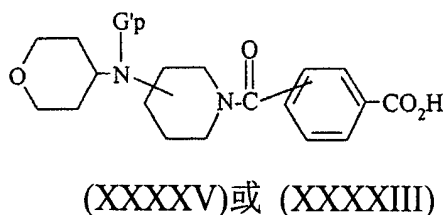


15

式中: R'_3 代表 R_3 , 选自通式(I)所定义的基团 e2)、e3)、f1)、f2)、f3)、f4)、f5)和 f6); 或者 R'_3 代表 R_3 的前体, 尤其是所带有的胺和/或羟基功能受到保护的基团。

20 通式(IIe)所示的酸的酯, 尤其是 (C_1-C_4) 脂肪酯或者未取代或以甲氧基取代苯基的苄酯, 是新颖化合物, 构成本发明的一部分。

具体地, 下式所示的酸,

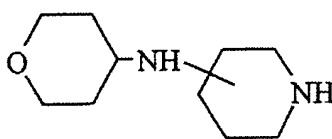


式中: G'p 代表氢原子或者氮的保护基, 例如 Boc、Fmoc、苄氧基羰基、苄基或者(C₁-C₄)烷酰基,

及其以通式(XXXXIV)所示的(C₁-C₄)烷基酯或者未取代或以甲氧基取代苯基的苄酯是新颖化合物, 构成本发明的一个特定主题。

5 用来制备通式(XXXXV)化合物的通式(XXXXVI)、(XXXXVII)和(XXXXVIII)所示的中间体化合物也是新颖化合物。

所以, 本发明的另一个主题是下式所示的化合物,



(XXXXVIIIa)

式中: 胺功能是游离的, 或者受诸如 Fmoc、苄基、叔丁氧基羰基、苄氧基羰基或(C₁-C₄)烷酰基等保护基保护。

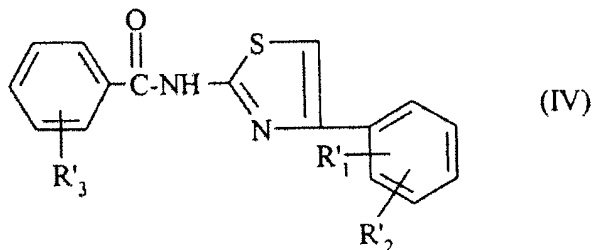
一般地, 通式(III)所示的 2-氨基噻唑是已知化合物, 尤其可参看以下文献: EP-A-819 681、EP-A-44442 或者 Indian J. Chem., section B, 1987, 26B (3),

15 287-289。

通式(IV)所示的中间体化合物, 即通式 X、XIII、XIV、XVII、XVIII、XIX、XXVI、XXVII、XXVIIa、XXIX、XXXIII、XXXIIIa、XXXIV、XXXIVa、XXXVIII、XXXX 和 XXXXIX 化合物也是新颖的, 构成本发另一个主题。

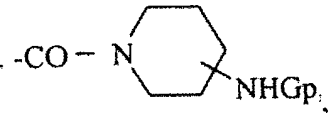
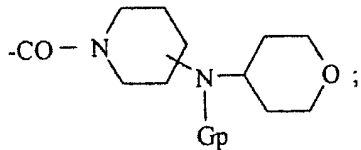
此外, 通式(IV)所示的中间体化合物, 其中基团 R'₃ 含有受保护的胺功能, 20 即基团-NGp 代替-NR₅, 也是新颖化合物。

本发明的再一个主题是下式所示的化合物,



式中:

- R'₁ 和 R'₂ 各自代表通式(I)化合物所定义的 R₁ 或 R₂ 或者 R₁ 和 R₂ 的前
25 体; 更特别地, R'₁ 和 R'₂ 各自代表 R₁ 和 R₂;

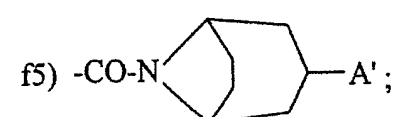
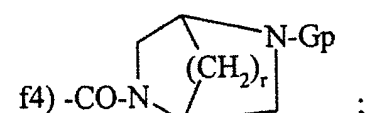
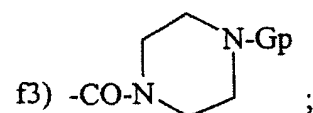
- R'_3 代表以下基团:
- -OPg, Pg 是保护基, 例如叔丁基、苯甲酰基或芳基磺酰基(苯基-磺酰基、甲苯基磺酰基或萘基磺酰基);
 - -O-(C₁-C₃)alk-Q, Q 是二甲氧基甲基、二乙氧基甲基或甲酰基;
 - 5 • -O-(C₂-C₄)alk-OX, X 代表氢原子、四氢吡喃基或者基团 SO₂R', 其中 R' 是甲基或甲苯基;
 - -(C₁-C₃)alk-Q;
 - -(C₁-C₄)alk-Hal, Hal 代表卤素原子;
 - -I;
 - 10 • -COOH; -COOR 中的 R 代表氢原子、(C₁-C₄)烷基、或者未取代或以甲氧基取代苯基的苄基;
 - -CONH-(C₁-C₃)alk-Q;
 -  ;
 -  Gp 代表氮原子的保护基, 例如 Fmoc、
 - 15 (C₁-C₄)烷酰基、苄基、苄氧基羰基或叔丁氧羰基;
 -  ;
 - a) a1) -O-(C₂-C₄)alk-A';
a2) -O-(C₁-C₄)alk-B';
a3) -O-E';
 - 20 • b) -(C₁-C₄)alk-A';
 - c) -B';
 - d) d1) -(C₁-C₄)alk-NR₄-(C₂-C₃)alk-A';
d2) -(C₁-C₄)alk-NR₄-(C₁-C₃)alk-B';
 - e) e1) -CONR₄-(C₂-C₄)alk-A';

e2) $-\text{CONR}_4-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alk}-\text{B}'$;

e3) $-\text{CONR}_4-\text{E}'$;

• f) f1) $-\text{CO}-\text{D}-(\text{C}_1-\text{C}_2)\text{alk}-\text{A}'$;

f2) $-\text{CO}-\text{G}-\text{A}'$;



5

式中:

- A'、B'和E'各自代表通式(I)所定义的 A、B 和 E, 其中 R₅用 Gp 代;
- Gp 代表氮原子的保护基, 例如 Boc、Fmoc、(C₁-C₄)烷酰基、苄氧基羰基或苄基.

10 更具体地, 本发明涉及通式(IV)所示的化合物, 式中:

- R'₁在苯基的-2 位上, 如通式(I)所定义的 R₁;
- R'₂在苯基的-5 位上, 如通式(I)所定义的 R₂;
- R'₃在另一苯基的-4 位上, 如上所定义。

以下制备方法和实施例举例说明本发明某些化合物的制备。这些实施例

15 对本发明没有限制作用, 仅作举例说明。给出的化合物编号指的是下表列出的化合物编号。本说明书使用以下缩写:

RT: 室温

dec.: 分解

DCM: 二氯甲烷

20 DMF: 二甲基甲酰胺

Et₃N: 三乙胺

BOP: 苯并三唑-1-基-氧基三(二甲基氨基)六氟磷酸磷

Boc: 叔丁氧基羰基

ether: 乙醚

MTBE: 甲基叔丁醚

Me: 甲基

Et: 乙基

Pr: 丙基

5 Bu: 丁基

Pn: 戊基

Hex: 己基

DIPEA: 二异丙基乙胺

THP: 四氢吡喃-4-基

10 m.p. : 熔点。

化合物以下列方法表征:

质子核磁共振(^1H NMR)谱在 $\text{d}_6\text{-DMSO}$ 的 200 MHz 处记录; 以 $\text{d}_6\text{-DMSO}$ 峰为参考。化学位移 δ 以每百万部分(ppm)表示。观察到的信号表示如下: s 为单峰; bs 为宽单峰; d 为双峰; dd 为两重双峰; t 为三峰; dt 为两重三峰; q 为四重峰; m: 未解析峰; mt 为多重峰。

以下制备和实施例合成的全部化合物, 都经过 NMR 谱检查, 与预期的结构相符。

本发明的化合物联用 LC/UV/MS(液相色谱法/UV 检测/质谱)来分析。测定分子峰(MH^+)和停留时间(t)。

采用购自 Waters 的机器和 $2.1 \times 50 \text{ mm}$ 柱, 颗粒度为 $3.5 \mu\text{m}$, 室温, 流速为 0.4 ml/分钟。

洗脱液组成如下:

- 溶剂 A: 0.005% 三氟乙酸(TFA)的水溶液
- 25 - 溶剂 B: 0.005% TFA 的乙腈溶液。

梯度	时间(分)	%B
	0	0
	10	90
	15	90
	15.5	0
	20	0

在 210 ± 8 nm 处检测紫外线(UV), 在阳性模式下电子离子化(电雾离子化, ESI)之后进行质量检测。

具体实施方式

5 通式(III)所示的中间体的制备

制备 1.1

4-(2-甲氧基-5-丙氧基苯基)-1,3-噻唑-2-胺

A) 1-(2-羟基-5-丙氧基苯基)乙酮

将 10 g 2,5-二羟基苯乙酮在 100 ml 丙酮中的悬液置于 500 ml 圆底烧瓶中, 加入 9.14 g 无水 K_2CO_3 , 然后加入 12.4 g 丙基碘。反应介质回流 30 小时。冷却至室温后, 介质用 Celite® 过滤, 浓缩。得到的褐色油收集在乙酸乙酯中, 过滤, 用水、2M 盐酸溶液再用饱和氯化钠溶液洗涤。有机相蒸发, 得到黑色糊状物。该糊状物收集在氯仿中, 过滤。介质浓缩, 得到 11.4 g 黑色固体。此固体用无水乙醇收集。溶液放在冷凝器内, 保持 10 分钟; 有固体沉淀出来, 15 过滤收集。滤液浓缩, 收集在乙醇中, 在冷凝器中冷却, 然后再次过滤。该操作重复多 4 次, 得到 8.35 g 预期产化合物, 为粉末。

B) 1-(2-甲氧基-5-丙氧基苯基)乙酮

向 35 g 上述固体在 350 ml DMF 中的溶液加入 49.8 g K_2CO_3 , 然后加入 20 22.4 ml 甲基碘。反应介质在 $60^\circ C$ 加热 12 小时。冷却至室温后, 介质用 Celite® 过滤, 醚稀释, 2M 盐酸溶液洗涤。水相用醚萃取两次。有机相合并, 用稀释氢氧化钠溶液洗涤, 再用水洗二次, 并用饱和氯化钠溶液洗涤。有机相用 $MgSO_4$ 干燥, 蒸发, 得到 35.55 g 褐色油。在 $115^\circ C$ 和 减压条件下蒸馏得到的油, 得到 32.8 g 预期化合物, 为一种油。

25

C) 2-溴-1-(2-甲氧基-5-丙氧基苯基)乙酮

取 16.4 g 上一步得到的油溶解在 100 ml 甲醇中, 在该溶液中加入 4.8 ml 溴。介质在室温搅拌 30 分钟, 然后蒸发。得到的油收集在二氯甲烷中, 用水洗三次, 然后 $MgSO_4$ 干燥, 蒸发, 得到 24.5 g 褐色油。

30

D) 4-(2-甲氧基-5-丙氧基苯基)-1,3-噻唑-2-胺

取 42 g 上一步制成的溴酮溶解在 200 ml 乙醇中, 在该溶液中加入 24.5 g 硫脲。介质回流 1.5 小时。然后将介质放在冷凝器中, 保持 12 小时, 再过滤。收集到的固体先用小量冷乙醇再用醚冲洗。回收得到 25 g 氢溴酸盐。

- 5 将固体悬于水/二氯甲烷混合物中, 加入氢氧化钠回收得到碱。水相用二氯甲烷萃取二次。有机相合并, 用 MgSO_4 干燥, 然后蒸发。得到的油经硅胶色谱法处理, 得到 12 g 预期产物, 为粉末。熔点 = 76°C 。

制备 1.2

10 4-(5-丁基-2-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-2-胺

A) 4-丁基苯基乙酸酯

使 10 g 4-正丁基苯酚、10 ml 乙酸酐和 8 ml 吡啶的溶液与 10 ml 二氯甲烷回流搅拌。2 小时后, 将介质冷却至室温, 用二氯甲烷稀释, 水洗涤, 1M 盐酸溶液洗涤, 饱和硫酸铜溶液洗涤, 再用水洗涤, MgSO_4 干燥。蒸发后,

- 15 回收得到 10.8 g 预期化合物, 为一种油。

B) 1-(5-丁基-2-羟基苯基)乙酮

使 3.22g AlCl_3 分批滴加到在 100 ml 圆底烧瓶内的 5 g 上一步骤得到的油中。介质在 130°C 加热 1 小时。冷却至室温后, 向粗反应产物倒入用 35% 盐酸酸化的冰冷水。把介质置于超声波浴中。加入乙酸乙酯, 15 分钟后, 得到介质的分解液。水相用乙酸乙酯萃取三次, 有机相先用水再用饱和氯化钠溶液洗涤。经 MgSO_4 干燥和蒸发后, 得到 4.5 g 黄色油。

C) 1-(5-丁基-2-甲氧基苯基)乙酮

- 25 把 1.44 g K_2CO_3 和 0.648 ml 甲基碘依次加入到 1 g 上一步骤的油在 10 ml DMF 中的溶液中。介质在 60°C 加热过夜。冷却至室温后, 介质用 Celite® 过滤, 醚稀释, 2M 盐酸溶液洗涤。有机相合并, 用稀释氢氧化钠溶液洗涤, 再用水洗二次, 然后用饱和氯化钠洗涤。有机相用 MgSO_4 干燥, 蒸发, 得到 1.27 g 褐色油。这种油经色谱法纯化, 得到 0.66 g 预期化合物。

D) 4-(5-丁基-2-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-2-胺

取 0.66 g 上一步骤得到的产物溶解在 10 ml 甲醇中, 向此溶液加入 0.19 g 溴。介质搅拌 10 分钟, 然后蒸发, 收集在二氯甲烷中。有机相用水洗三次, 然后 MgSO_4 干燥。蒸发后得到 0.79 g 预期产物。在 0.46 g 硫脲存在下, 将该
5 产物溶解在 5 ml 乙醇中, 介质回流 2.5 小时。冷却至室温过程中有固体沉淀出来。收集到的固体先用小量冷却乙醇再用醚洗涤。回收得到 0.6 g 氢溴酸盐。

将固体悬于水/二氯甲烷混合物中, 加入氢氧化钠回收得到碱。水相用二氯甲烷萃取二次。有机相合并, 用 MgSO_4 干燥, 然后蒸发, 缓慢结晶出 0.34 g 黄色油。蒸发母液, 再在水/二氯甲烷混合物中搅拌, 加入氢氧化钠回收得到
10 碱。水相用二氯甲烷萃取二次。有机相合并, 用 MgSO_4 干燥, 然后蒸发。经硅胶色谱法处理得到的油, 生牢 0.18 g 预期产物。熔点 = 48°C 。

制备 1.3

4-(5-环己基-2-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-2-氨基-1-环己基-4-甲氧基苯

15 A) 向 5 g 4-环己基苯酚在 60 ml DMF 中的溶液加入 7.84 g K_2CO_3 , 然后加入 3.53 ml 甲基碘。介质在 60°C 加热过夜。冷却至室温后, 介质用 Celite[®] 过滤, 醚稀释, 并用水进行水解。水相酸化, 用 3×50 ml 醚萃取。有机相合并, 用稀释氢氧化钠洗涤, 用水洗二次, 并用饱和氯化钠溶液洗涤。有机相用 MgSO_4 干燥, 蒸发, 得到 4.31 g 预期化合物, 为固体。熔点 = 67°C 。

20

B) 1-(5-环己基-2-甲氧基苯基)乙酮

使 5.6 g AlCl_3 在 40 ml 二氯甲烷的悬液冷却至 -10°C 。加入 3 ml AcCl 和 4 g 上一步骤得到的化合物。介质在 -10°C 搅拌 1 小时, 然后倒入装有冰与 35% 盐酸的混合物之烧杯内。沉降分离两相后, 有机相合并, MgSO_4 干燥, 蒸发,
25 得到 4.54 g 预期产物。

C) 4-(5-环己基-2-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-2-胺

取 4.5 g 上一步骤得到的产物, 溶解在 25 ml 甲醇中, 向该溶液滴加 1.16 ml 溴。介质在室温搅拌 30 分钟, 逐渐变成粘性物质。加多 5 ml 甲醇, 再加入
30 3.23 g 硫脲。使介质回流 2 小时。冷却至室温后, 有固体沉淀析出。收集此

固体，用小量冷却甲醇洗涤。将固体悬于水/二氯甲烷混合物中，加入氢氧化钠回收得到碱。水相用二氯甲烷萃取二次。有机相合并， MgSO_4 干燥，蒸发，得到 3.33 g 预期化合物，为固体。熔点 = 113°C 。

5 制备 1.4

4-(5-五氟乙基-2-甲氧基-苯基)噻唑-2-基胺

A) 1-甲氧基-4-五氟乙基苯

惰性气氛下，在配置有 Dean-Stark 装置和冷凝器的 500 ml 三颈烧瓶中加入 8.3 g 五氟丙酸钾和 9.8 g CuI 。加入 90 ml DMF 和 110 ml 甲苯。介质在氮气存在下被加热到 140°C ，蒸馏去掉 80 ml 甲苯。使介质冷却至室温，喷入氮气以脱氧。再加入 6 g 碘苯甲醚，然后在 155°C 加热 20 小时。冷却至室温后，介质用 200 ml 水/乙酸乙酯混合物稀释，再用 Celite® 过滤。有机相用水洗三次， MgSO_4 干燥，蒸发，得到 4.3 g 褐色油。

15 B) 1-(2-甲氧基-5-五氟乙基-苯基)乙酮

-70°C 下，向 3.5 g 1-甲氧基-4-五氟乙基苯在 50 ml 无水 THF 中的溶液加入 7.4 ml BuLi 的 2.5M 己烷溶液。介质在 -70°C 搅拌 30 分钟，再在 0°C 搅拌 45 分钟。加入 15.5 ml 1M 氯化锌的醚溶液。 0°C 搅拌 10 分钟后，加入 1.33 ml 乙酰氯。介质通入氮气脱氧，再加入在 5 ml 无水 THF 中的 332 mg 苄基(氯)二(三苯基膦)钯。介质在 0°C 搅拌 2.5 小时，再在室温搅拌 72 小时。将介质倒入 2.5M 盐酸溶液，再用醚萃取。有机相用 5% NaHCO_3 水溶液、水和饱和氯化钠溶液洗涤。经过 MgSO_4 干燥和蒸发后，粗产物用快速硅胶色谱法纯化，得到 2.25 g 白色固体。熔点 = 47°C 。

25 C) 4-(2-甲氧基-5-五氟乙基-苯基)噻唑-2-基胺

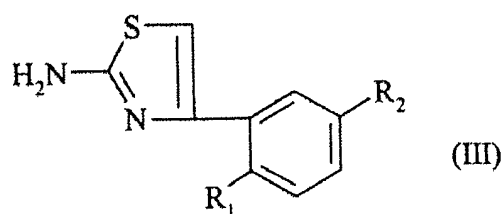
取 0.5 ml 溴溶解在 8 ml 甲醇中，加入到 2.25 g 上一步骤得到的产物在 10 ml 甲醇中的溶液。使介质搅拌 10 分钟，蒸发，收集到二氯甲烷中。有机相用水洗三次， MgSO_4 干燥。蒸发后回收得到 2.63 g 溴化物。在 1.25 g 硫脲存在下，将此化合物溶解在 15 ml 甲醇中，使介质回流 2 小时。冷却至室温过程中有固体沉淀析出。收集到的固体用乙酸乙酯洗涤。将固体悬于水/二氯甲

烷混合物中，加入氢氧化钠回收得到碱。水相用二氯甲烷萃取二次。有机相合并，用 MgSO_4 干燥，然后蒸发，得到 1.63 g 黄色固体。熔点 = 125°C 。

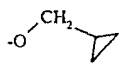
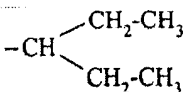
参照上述程序，制备下表所示的通式(III)化合物。

5

表 1



制备 No.	R ₁	R ₂	盐	特性表征
1.1	-OMe	-OPr	-	m.p.= 76°C
1.2	-OMe	-NBu	-	m.p.= 48°C
1.2a	-OMe	-NBu	HBr	m.p.= 186°C
1.3	-OMe		-	m.p.= 113°C
1.4	-OMe	-NPr	-	m.p.= 85°C
1.5	-OEt	-Et	-	m.p.= 83°C
1.6	-OMe	-Et	-	m.p.= 100°C
1.7	-OEt		-	m.p.= 110°C
1.8	-OMe		-	m.p.= 110°C
1.9	-OEt	-NBu	-	m.p.= 65°C
1.10	-OMe	CF_3	-	m.p.= 144°C
1.11	-OMe	-iPr	-	m.p.= 109°C
1.12	-OMe	-Me	-	m.p.= 121°C

1.13		-NBu	-	m.p.=59°C
1.14	-OMe		-	m.p.=91-93°C
1.15	-OMe	苯基	-	m.p.=116°C
1.16	-Cl	CF ₃	-	m.p.=110°C
1.17	-OEt	Me	-	m.p.=124°C
1.18	-SO ₂ Et	-NBu	-	m.p.=121°C
1.19	-OMe	-CH(nPr) ₂	HCl	MH ⁺ =305.4 t = 7.61
1.20	-OnPr	-NBu	-	m.p.=63°C
1.21	-OMe	-NHex	-	m.p.=43°C
1.22	-OMe	金刚烷基	-	m.p.=81-82°C
1.23	-OEt	-NHex	-	m.p.=75°C
1.24	-OMe	CF ₃ CF ₂	-	m.p.=125°C
1.25	-OEt	CF ₃ CF ₂	-	MH ⁺ =338 T = 7.88
1.26	-OEt	-NPr	-	m.p.=87°C
1.27	-OEt	环戊基	-	m.p.=128°C

制备 2.1

N-(Boc),N-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-胺

5 A) 1-苄基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-胺 (XXXXVI)

在干燥氮气存在下, 把 19 g 4-氨基-1-苄基哌啶放入 50 ml 1,2-二氯乙烷中, 加入 10 g 四氢吡喃-4-酮在 20 ml 1,2-二氯乙烷中的溶液中; 搅拌 10 分钟后, 加入 29.6 g NaBH(OAc)₃, 然后将混合物搅拌 1 天。向反应介质加入 10% Na₂CO₃ 溶液和乙酸乙酯, 沉降分离两相。有机相先后用 10% Na₂CO₃ 溶液和饱和氯化钠溶液洗涤, 然后 MgSO₄ 干燥, 真空蒸发。得到 23.4 g 预期化合物。熔点 = 60°C。

B) 1-苄基-N-Boc,-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-胺

将 14.92 g 上一步骤得到的化合物放入 100 ml 乙酸乙酯中，然后冰浴冷却溶液，加入 12.46 g (Boc)₂O 在 30 ml 乙酸乙酯中的溶液。此混合物在 50°C 加热 4 天，再室温搅拌 2 天。反应介质用水洗三次，MgSO₄ 干燥，蒸发。得到的油结晶析出，使固体在戊烷中研磨，过滤，60°C 五氧化二磷干燥。得到 15.9 g 预期化合物，熔点 = 104°C。

C) N-(Boc),N-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-胺

将上一步骤得到的 15.8 g 化合物放入 100 ml 甲醇和 1 g 10% 钨/炭中，30°C 和大气压下使介质进行加氢反应 1 天。介质再用 Celite[®] 过滤，甲醇冲洗。蒸发滤液后，结晶析出 11.15 g 预期化合物。熔点 = 125°C。

通式(II)所示的中间体的制备

制备 3.1

15 4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯甲酸

(II): R₃' = 4-OCH₂CH(OEt)₂

A) 4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯甲酸甲酯

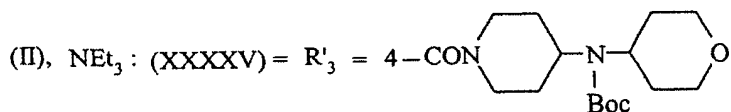
将含有 10 g 4-羟基-苯甲酸甲酯和 22.71 g K₂CO₃ 以及 100 ml THF 的混合物在 100°C 加热 5 分钟，冷却至室温，加入 15.54 g 2-溴-1,1-二乙氧基乙烷，使混合物室温搅拌 2 小时，再在 100°C 搅拌 32 小时，再冷却至室温。滤掉无机物质，用 DMF 洗涤。蒸发滤液，收集在 DCM 中，用水洗三次，再用饱和氯化钠溶液洗涤，MgSO₄ 干燥，蒸发。得到 16.68 g 预期化合物(比理论质量多)。

25 B) 4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯甲酸

将 8.08 g 上一步骤得到的酯放入 50 ml 甲醇与 16 ml 5N NaOH 中，搅拌 6 小时。蒸发溶剂后，残留物收集在水中，加入 1.2M HCl 至 pH = 3；过滤此混合物，用水冲洗，得到沉淀物，真空干燥。滤液用 DCM 萃取二次，MgSO₄ 干燥。共得到 7.29 g 预期化合物。

制备 3.2

4-((4-(N-Boc)四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)哌啶-1-基羰基)苯甲酸, 三乙胺盐



5 A) 4-((4-N-Boc 氨基)哌啶-1-基羰基)苯甲酸甲酯

将含有 5.39 对苯二酸一甲酯、40 ml CH_3CN 、6 ml Et_3N 、14.8 g BOP 和 5 g 4-(N-Boc 氨基)哌啶的混合物在室温搅拌 4 天。反应介质用 EtOA 稀释, 用 10% Na_2CO_3 溶液洗四次, 再用水洗四次。得到的溶液用 MgSO_4 干燥, 浓

10 缩至干燥, 再收集在 Et_2O /环己烷混合物中。使得到的溶液过滤, 干燥, 得到

B) 4-((4-氨基哌啶-1-基)羰基)苯甲酸甲酯盐酸盐

将 17.66 g 上一步骤得到的化合物放入 120 ml 盐酸在二恶烷的 4M 溶液中, 室温搅拌 2 小时。加入醚, 持续搅拌多 1 小时。过滤此混合物, 用醚冲

15 洗, 干燥。得到 15 g 预期化合物。熔点 = 236-238°C。

C) 4-((4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)哌啶-1-基)羰基)苯甲酸甲酯

将含有 15 g 上一步骤的化合物与 50 ml DMF 、5 g 四氢-4H-吡喃-4-酮以及 4 ml Et_3N 的混合物搅拌过夜。加入 1.36 ml 乙醇、12.7 g $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 和

20 50 ml DMF , 持续搅拌 3 小时。反应介质浓缩至干燥, 收集在 DCM 中, 用 10% Na_2CO_3 溶液洗涤。沉降分离两相, 有机相用水洗三次, MgSO_4 干燥, 浓缩至干燥。得到 9.5 g 预期化合物, 为固体。熔点 = 129°C。

D) 4-((4-((N-Boc)四氢-2H-吡喃-4-基氨基)哌啶-1-基)羰基)苯甲酸甲酯

25 将含有 3.16 g 上一步骤的化合物与 12 ml DMF 的混合物在 4.5 g Boc_2O 和 1.65 ml Et_3N 存在下回流 10 小时。冷却反应介质后, 用 pH 2 的缓冲液洗三次, 再用水洗三次。有机相用 MgSO_4 干燥, 浓缩至干燥。得到 4.63 g 预期化合物。

E) 4-((4-(N-Boc)四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)哌啶-1-基)羰基)苯甲酸, 三乙胺盐

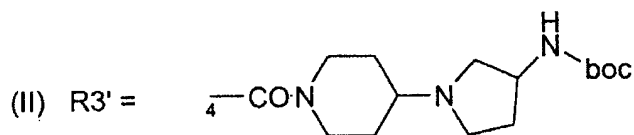
取 4 g 上一步骤得到的化合物, 在 100 ml 5N NaOH 的甲醇溶液中搅拌 48 小时。蒸发去掉甲醇, 粗产物收集在水中, 水相用 DCM 洗涤, 盐酸酸化至 pH = 3。使得到的相过滤, 用醚洗涤, 将获得的固体收集在 DCM/水/Et₃N 中。

5 水相用 DCM 萃取, MgSO₄ 干燥, 浓缩至干燥, 得到 700 mg 预期化合物, 为固体。MH⁺ = 433.3; t = 6.71。

制成相应的游离酸: 熔点 = 190°C, MH⁺ = 433.3; t = 6.70。

制备 3.3

10 4-(4-((R)-3-(N-Boc)-吡咯烷-1-基)哌啶-1-羰基)苯甲酸



15 A) (1-(苄基哌啶-4-基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯

把 4.66 g 1-苄基-4-哌啶酮在 6 ml 二氯乙烷中的溶液加入到 4.6 g (3R)-(3-叔丁氧基羰基氨基)吡咯烷在 5 ml 二氯乙烷中的溶液中。室温保持 20 分钟后, 加入 7.31 g NaBH(OAc)₃, 保持介质的温度在 20°C 以下, 然后加入 20 ml 二氯乙烷以溶解固体介质。使介质在室温搅拌 24 小时, 加入 10% Na₂CO₃ 水溶液进行水解, 并用乙酸乙酯稀释。沉降分离两相后, 有机相先后用 10% Na₂CO₃ 水溶液和饱和氯化钠溶液洗涤, MgSO₄ 干燥, 蒸发。粗产物在醚中研磨, 过滤, 醚洗涤, 干燥, 得到 7.38 g 白色固体。熔点 = 118°C。

B) (1-哌啶-4-基吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯

25 在大气压、室温和 1 g 10% Pd/C 存在下, 使 7.37 g 上述化合物在 50 ml 甲醇中的溶液加氢反应 12 小时。介质用 Celite[®] 过滤, 固体用甲醇冲洗。蒸发滤液后, 研磨凝固得到 5.2 g 油, 无需进一步纯化可用于下一步骤中。

C) 4-(4-((R)-3-(N-Boc)吡咯烷-1-基)哌啶-1-羰基)苯甲酸甲酯

30 把 3.8 g 对苯二酸二甲酯加入到 4.75 g 上一步骤得到的化合物在 35 ml 乙

腈中的溶液中, 然后加入 9.4 g BOP 和 2.2 g 三乙胺。介质在室温搅拌 24 小时, 浓缩。粗产物收集在乙酸乙酯中, 用水洗二次, 再用 10% Na_2CO_3 水溶液洗二次, 然后用饱和氯化钠溶液洗涤。有机相用 MgSO_4 干燥后, 蒸发, 回收得到 8.62 g 粗产物, 在醚/乙酸乙酯混合物中研磨。过滤后, 收集到 5.28 g 预期产物。

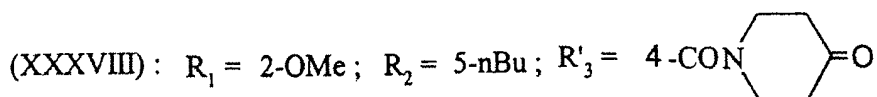
D) 4-(4-((R)-3-(N-Boc)吡咯烷-1-基)哌啶-1-羰基)苯甲酸

把 1.17 g 氢氧化钠加入到 5.05 g 上一步骤得到的酯在 20 ml 甲醇中的溶液中。介质在室温搅拌 12 小时, 然后蒸发, 收集在水中。水相用醚洗涤, 酸化至 pH = 5, 用乙酸乙酯萃取二次。有机相用 MgSO_4 干燥后, 浓缩。水相蒸发, 与乙醇共沸蒸馏干燥。残留物收集在乙醇中, 用 Celite[®] 过滤, 蒸发滤液。合并两种粗产物, 得到 3.65 g 预期产物。

$\text{MH}^+ = 418$, $t = 4.7$ 分钟。

15 通式(IV)所示的中间体的制备

制备 4.1.1.



20 N-(4-(5-丁基-2-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-2-基)-4-((4-氧基哌啶-1-基)羰基)苯甲酰胺

使含有 0.86 制备 1.2 得到的氨基噻唑、1 g 4-((4-氧基哌啶-1-基)羰基)苯甲酸和 0.6 ml Et_3N 在 8 ml 乙腈中的悬液室温搅拌 3 天, 加入 1.9 g BOP。滤出形成的沉淀, 用 0.3 ml CH_3CN 再用 1 ml 醚洗涤, 得到 0.85 g 预期化合物。

25 熔点 = 184°C

化合物(XXXVIII)的制备也可参照以下方法。

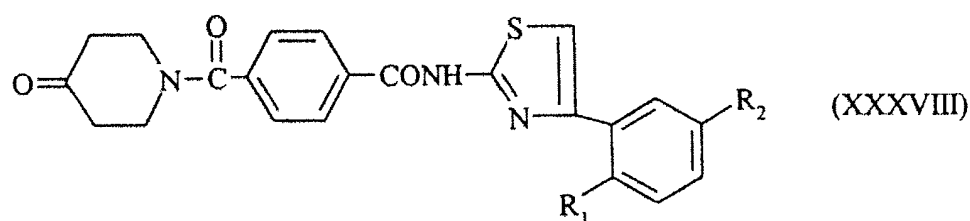
把 4.7 g 4-哌啶酮盐酸盐一水合物加入到 10.4 g 以 4.2.1 所述方法制成的酸在 50 ml 乙腈中的溶液中, 然后加入 15.7 g BOP。 0°C 时加入 13.3 ml DIPEA, 使温度升至室温。室温搅拌 24 小时后, 过滤反应介质, 固体用乙腈冲洗, 滤液浓缩, 收集在二氯甲烷中。有机相用 10% Na_2CO_3 水溶液、0.5M HCl 和饱

和氯化钠溶液依次洗涤。有机相用 MgSO_4 干燥后，回收得到 11.33 g 预期产物。

以类似方式，制备下表所列的化合物。

5

表 2



制备	R ₁	R ₂	特性表征
4.1.1	MeO	nBu	m.p. = 184°C
4.1.2 (化合物 242)	MeO	nPrO	m.p. = 196°C
4.1.3	MeO	Me	m.p. = 183°C
4.1.4	MeO	Et	m.p. = 180°C
4.1.5	MeO	nPr	m.p. = 172°C
4.1.6 (化合物 243)	MeO	环己基	m.p. = 186°C dec.
4.1.7 (化合物 244)	EtO	环己基	m.p. = 236°C
4.1.8	EtO	Et	m.p. = 160°C
4.1.9	MeO	环戊基	MH ⁺ = 504.5 t = 10.55
4.1.10	-OEt	-NBu	MH ⁺ = 506 t = 10.3

10 制备 4.2.1

4-(((4-(5-丁基-2-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-2-基)氨基)羰基)苯甲酸

(XXXIIIa): R₁ = 2-OMe; R₂ = 5-NBu; R'₃ = 4-COOH

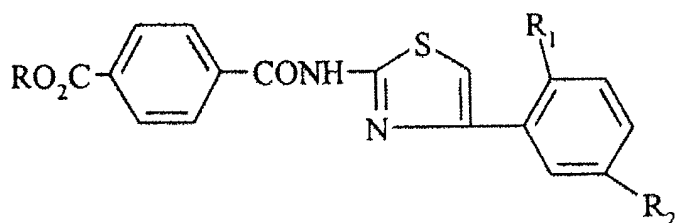
把 5 g 制备 1.2 得到的氨基噻唑、4.12 g 4-羧基苯甲酸甲酯和 1.85 ml Et₃N、25 ml CH₃CN 以及 10.13 g BOP 混合在一起，室温搅拌 4 天。滤出形成

的沉淀,用乙腈洗涤。沉淀物收集在乙酸乙酯与饱和 Na_2CO_3 溶液之混合物中。沉降分离两相后,水相用 DCM 萃取。有机相合并, MgSO_4 干燥,浓缩。得到 3.18 g 预期化合物,为甲酯。把这种酯悬于 34 ml 甲醇中,加入 5.3 ml 5N 氢氧化钠。室温搅拌 5 天,反应介质浓缩至干燥。将得到的固体溶解在 5 ml 水中,然后用 50 ml 乙酸乙酯洗二次。水相用 1M 盐酸化至 $\text{pH} = 2$,滤出形成的沉淀物,用醚冲洗。干燥后,得到 2.78 g 预期化合物,为糊状物。熔点 = 160°C 。

以与上述制备类似的方式,制备下表所列的中间体化合物。

10

表 3



(XXXIII)和(XXXIIIa)

制备	R ₁	R ₂	R	盐	特性表征
4.2.1	MeO-	nBu	H	-	MH ⁺ = 410 t = 21.53
4.2.2	MeO-	nPrO	Me	-	m.p. = 180°C
4.2.3	MeO-	nPrO	H	HCl	MH ⁺ = 412 t = 6.11
4.2.4	MeO-	nBu	Me	-	MH ⁺ = 424 t = 21.35
4.2.5	MeO-	nPr	Me	-	-
4.2.6	MeO-	nPr	H	-	MH ⁺ = 396 t = 8.17
4.2.7	EtO-	Et	H	TFA	MH ⁺ = 396 t = 14.45 m.p. = 250°C
4.2.8	EtO-	Et	tBu	-	NMR
4.2.9	MeO-	环己基	Me	-	MH ⁺ = 440 t = 8.11

4.2.10	MeO-	环己基	H	-	MH ⁺ = 436 t = 10.49 m.p. > 260°C
4.2.11	EtO-	环己基	Me	-	-
4.2.12	EtO-	环己基	H	-	MH ⁺ = 450 t = 11.05
4.2.13	MeO-	Et	Me	-	NMR
4.2.14	MeO-	Et	H	-	NMR
4.2.15	MeO-	nHex	Me	-	MH ⁺ = 453 t = 11.9
4.2.16	MeO-	nHex	H	-	MH ⁺ = 439 t = 11.0
4.2.17	EtO-	nBu	Me	-	MH ⁺ = 439 t = 12.1
4.2.18	EtO-	nBu	H	-	MH ⁺ = 425 t = 8.6

NMR: 制备 4.2.8.: 1.2 ppm: t: 3H; 1.6 ppm: t: 3H; 1.7 ppm: s: 9H; 2.7 ppm: m: 2H; 4.2 ppm: q: 2H; 7.0-7.2 ppm: m: 2H; 7.8 ppm: s: 1H; 8.0-8.3 ppm: m: 5H; 12.9 ppm: bs: 1H。

5 NMR: 制备 4.2.13.: 1.2 ppm: t: 3H; 2.6 ppm: q: 2H; 3.9 ppm: s: 6H; 7.0-7.2 ppm: m: 2H; 7.7 ppm: s: 1H; 8.0-8.4 ppm: m: 5H; 12.8 ppm: bs: 1H。

NMR: 制备 4.2.14.: 1.2 ppm: t: 3H; 2.7 ppm: q: 2H; 3.9 ppm: s: 3H; 7.0-7.2 ppm: m: 2H; 7.7 ppm: s: 1H; 8.0-8.4 ppm: m: 5H; 12.6-13 ppm: 10 bs: 1H; 13.2-13.5 ppm: bs: 1H。

制备 4.3.1

N-(4-(5-丁基-2-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-2-基)-4-(2-氯乙基)苯甲酰胺

15 (XXIX): R₁ = 2-OMe; R₂ = 5-NBu; R'₃ = 4-(CH₂)₂Cl

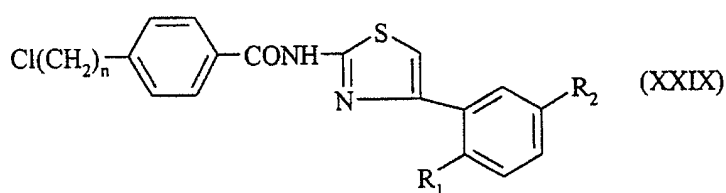
制备含有 3 g 制备 1.2 得到的氨基噻唑、10 ml CH₃CN、2.54 g 4-(2-氯乙基)苯甲酸、1.11 ml Et₃N 和 6.1 g BOP 的混合物, 搅拌 48 小时。反应介质用

乙酸乙酯稀释, 饱和 Na_2CO_3 溶液洗二次, 再用饱和氯化钠溶液洗涤, 然后 MgSO_4 干燥, 浓缩至干燥。在 EtOH 中研磨后, 过滤除去形成的不溶性物质, 滤液浓缩至干燥, 得到 7.7 g 预期化合物。此化合物经硅胶色谱法纯化, 洗脱液为甲苯/环己烷梯度(9/1; v/v)至纯甲苯。

5

参照上述程序, 制备下表所列的通式(XXIX)化合物。

表 4



10

制备	n	R ₁	R ₂	特性表征
4.3.1	2	MeO-	nBu	NMR
4.3.2	2	MeO-	Et	NMR
4.3.3	2	MeO-	nPrO	MH ⁺ = 431.2 t = 9.91
4.3.4	1	MeO-	nBu	-
4.3.5	1	MeO-	Et	m.p. = 141°C

NMR: 制备 4.3.1.: 0.85 ppm: t: 3H; 1.05-1.6 ppm: m: 4H; 2.5-2.6 ppm: m: 2H; 3.0 ppm: m: 2H; 3.8-4.0 ppm: m: 5H; 7.0 ppm: m: 2H; 7.4-7.6 ppm: d: 2H; 7.7 ppm: s: 1H; 8.0 ppm: m: 3H; 12.6 ppm: bs: 1H。

15

NMR: 制备 4.3.2.: 1.2 ppm: t: 3H; 2.7 ppm: q: 2H; 3.2 ppm: t: 2H; 4.0 ppm: m: 5H; 7.0-7.2 ppm: m: 2H; 7.6 ppm: d: 2H; 7.8 ppm: s: 1H; 8.0-8.3 ppm: m: 3H; 12.7 ppm: bs: 1H。

制备 4.4.1

20

N-(4-(5-丁基-2-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-2-基)-4-(3-氧基丙基)苯甲酰胺

R₁ = 2-OMe; R₂ = 5-NBu; R₃ = 4-(CH₂)₂CHO

A) N-(-4-(5-丁基-2-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-2-基)-4-碘苯甲酰胺

制备含有 6.62 g 制备 1.2 得到的氨基噻唑、75 ml CH₃CN、7.53 g 4-碘苯甲酸、4.2 ml Et₃N 和 13.45 g BOP 的混合物，室温搅拌 8 小时。滤出形成的产物，用 CH₃CN 冲洗。将沉淀物重新溶解在 DCM 中，用 7% NaOH 溶液洗二次，MgSO₄ 干燥，蒸发。平行地，蒸发 CH₃CN 中的滤液，收集在 DCM 中，用 7% NaOH 溶液洗四次，MgSO₄ 干燥。共得到 16.81 g 预期化合物。MH⁺ = 492; t = 12.01 分钟。

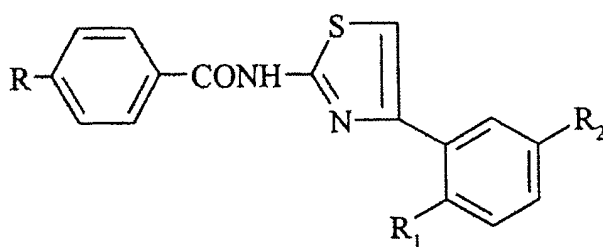
B) N-(4-(5-丁基-2-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-2-基)-4-(3-氧基丙基)苯甲酰胺

把 2 g 上一步骤得到的化合物放入 15 ml DMF 与 0.79 g 4 Å 分子筛、0.42 ml 烯丙醇、1.31 g 干燥四(正丁基)溴化铵和 0.85 g 干 NaHCO₃。室温搅拌 2 小时后，加入 50 mg Pd(OAc)₂，并在干氮气下室温搅拌 20 小时。得到的混合物 Celite® 过滤，DMF 冲洗，然后加入水和醚。沉降分离两相后，水相用醚萃取三次。有机相用 MgSO₄ 干燥，真空蒸发，得到 2 g 预期化合物。

15

参照上述程序，制备通式(XXVII)化合物及上述制备 A 步骤中的其碘前体。

表 5



20

(XXVII): R = (CH₂)₂CHO

(XXVIIa): R = I

制备 No.	R ₁	R ₂	R	特性表征
	OMe	nBu	I	MH ⁺ = 493.2 t = 12.01
4.4.1	OMe	nBu	-(CH ₂) ₂ CHO	-

	OEt	Et	I	m.p. = 180°C
4.4.2	OEt	Et	-(CH ₂) ₂ CHO	-
	OMe	Et	I	MH ⁺ = 465.1 t = 11.35
4.4.3	OMe	Et	-(CH ₂) ₂ CHO	-

制备 4.5

N-(4-(2-甲氧基-5-丙氧基苯基)-1,3-噻唑-2-基)-N'-(2-氧基乙基)对苯二酰胺盐
酸盐

5 (XXXIVa), HCl: R₁ = 2-OMe; R₂ = 5-OnPr; R'₃ = 4-CONHCH₂CHO

A) N-(2,2-二甲氧基乙基)-N'-(4-(2-甲氧基-5-丙氧基苯基)-1,3-噻唑-2-基)对苯二酰胺

使含有 2.6 g 制备 4.2.3 得到的化合物、30 ml CH₃CN、1.61 ml Et₃N、0.53 ml 氨基乙醛二乙缩醛以及 2.56 g BOP 的混合物在室温下搅拌 3.5 小时。过滤后，
10 滤饼用 CH₃CN 和 DCM 洗涤。蒸发滤液，残留物在 CH₃CN 中研磨，过滤得到 2 g 预期化合物。

B) N-(4-(2-甲氧基-5-丙氧基苯基)-1,3-噻唑-2-基)-N'-(2-氧乙基)对苯二酰胺
盐酸盐

15 在干氮气存在下，把 0.2 g 上一步骤得到的化合物放入 2 ml 二恶烷中，混合物回流加热溶解，冷却至室温，然后加入 3 ml 4M HCl 的二恶烷溶液，此混合物搅拌 7 小时。在氮气存在下滤出形成的沉淀物，得到 0.15 g 预期化合物。

制备 4.6

20 4-(2-羟基乙氧基)-N-(4-(2-甲氧基-5-丙氧基苯基)-1,3-噻唑-2-基)苯甲酰胺
(XVIII): R₁ = 2-OMe; R₂ = 5-OnPr; R'₃ = 4-O(CH₂)₂OH.

A) 4-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基)苯甲酸甲酯

使含有 40 g 4-羟基苯甲酸甲酯和 90.84 g K₂CO₃ 与 400 ml DM 的混合物加热至 100°C，缓慢加入 71.47 g 2-(2-溴乙氧基)四氢-2H-吡喃，连续加热 8 小
25 时。滤出无机物质，用 DMF 冲洗。滤液真空蒸发，然后收集在 DCM 中，用

水洗三次, MgSO_4 干燥, 蒸发。得到 77.66 g 预期化合物。

B) 4-(2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)乙氧基)苯甲酸

在室温和干氮气存在下, 使含有 77.66 g 上一步骤得到的产物与 400 ml
5 甲醇、135 ml 5M NaOH 的混合物搅拌 1 天。反应介质蒸发, 收集在水中, 加入盐酸酸化至 $\text{pH} = 5$ 。使得到的混合物过滤, 用水冲洗。滤液用 DCM 萃取两次, MgSO_4 干燥, 蒸发。得到 72 g 预期化合物。

C) N-(4-(2-甲氧基-5-丙氧基苯基)-1,3-噻唑-2-基)-4-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)
10 乙氧基)苯甲酰胺

(XVII): $\text{R}'_3 = 4\text{-O}(\text{CH}_2)_2\text{-OTHP}$

室温下, 使含有 3.83 g 制备 1.1 得到的化合物、30 ml CH_3CN 、4.63 g 上一步骤得到的酸、7.69 g BOP 和 2.4 ml Et_3N 的混合物搅拌 4 天。滤出形成的沉淀物, 用 CH_3CN 冲洗, 60°C 下五氧化二磷干燥, 得到 5.5 g 预期化合物,
15 熔点 = 114°C 。

D) 4-(2-羟基乙氧基)-N-(4-(2-甲氧基-5-丙氧基-苯基)-1,3-噻唑-2-基)苯甲酰胺

把 5.41 g 上一步骤得到的化合物放入 25 ml 4M HCl 的二恶烷溶液中, 搅拌 30 分钟。滤出形成的沉淀物, 用二恶烷和醚洗涤, 60°C 下五氧化二磷干燥。
20 得到 4.6 g 预期化合物。

制备 4.7

N-(4-(2-甲氧基-5-丙氧基苯基)-1,3-噻唑-2-基)-4-(2-氧基乙氧基)苯甲酰胺

(XIV): $\text{R}_1 = \text{OMe}$; $\text{R}_2 = \text{OnPr}$; $\text{R}'_3 = 4\text{-OCH}_2\text{CHO}$

25 A) 4-(2,2-二乙氧基乙氧基)-N-(4-(2-甲氧基-5-丙氧基苯基)-1,3-噻唑-2-基)苯甲酰胺

使含有 4.56 g 制备 1.1 得到的化合物、5.26 g 制备 3.1 得到的苯甲酸衍生物与 40 ml CH_3CN 的混合物与 9.16 g BOP 和 2.9 ml Et_3N 搅拌 3 天。蒸发后, 残留物收集在 DCM 中, 用水洗 3 次, MgSO_4 干燥, 蒸发。得到的产物经硅胶色谱法纯化, 洗脱液为甲苯/乙酸乙酯混合物(95/5; v/v)。将产物收集在醚
30

中, 过滤, 洗涤, 60°C 下五氧化二磷干燥, 得到 6.12 g 预期化合物。熔点 = 107°C。

B) N-(4-(2-甲氧基-5-丙氧基苯基)-1,3-噻唑-2-基)-4-(2-氧基乙氧基)苯甲酰胺

- 5 把 1.52 g 上一步骤得到的化合物放入 3.8 ml 甲酸中, 50°C 加热 3 小时。冷却至室温后, 加入水, 混合物过滤, 用水洗涤, 60°C 下五氧化二磷干燥。得到 1.25 g 预期化合物。

制备 4.7a

- 10 N-(4-(2-甲氧基-5-丙氧基苯基)-1,3-噻唑-2-基)-4-(2-氧基乙氧基)苯甲酰胺

在干氮气存在下, 使含有 0.4 g 制备 4.6 得到的化合物与 0.36 ml DMSO 以及 5 ml DCM 冷却至 -60°C, 搅拌 2 小时。加入 0.83 ml Et₃N, 让温度回复至室温。滤出无机物质, 用 DCM 洗涤。滤液用水、10% Na₂CO₃ 溶液洗涤, 再用饱和氯化钠溶液洗二次。得到的溶液用 MgSO₄ 干燥, 蒸发。得到 0.39 g 预期化合物。

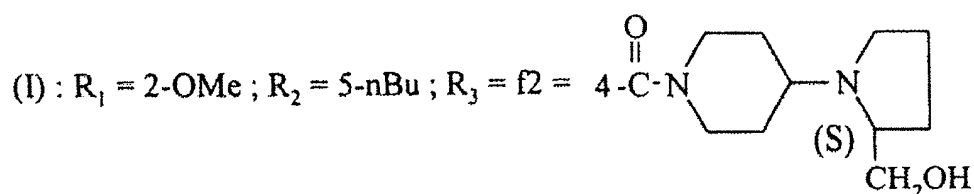
制备 4.8

2-(4-(((4-(2-甲氧基-5-丙氧基苯基)-1,3-噻唑-2-基)氨基)羰基)苯氧基)乙基甲烷磺酸酯

- 20 制备含有 0.4 g 制备 4.6 得到的化合物与 5 ml DCM、0.28 ml Et₃N 和 120 μl CH₃SO₂Cl 的混合物。此混合物在冰浴冷却条件下搅拌 1.5 小时。滤出不溶性物质, 用 DCM 洗涤。滤液用水洗三次。无机相用 MgSO₄ 干燥, 过滤, DCM 洗涤, 蒸发。得到 0.38 g 预期化合物。

实施例 1: 化合物 65

- 25 N-[4-(5-丁基-2-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-2-基]-4-((4-[2-(S)-(羟甲基)吡咯烷-1-基]哌啶-1-基)羰基)苯甲酰胺

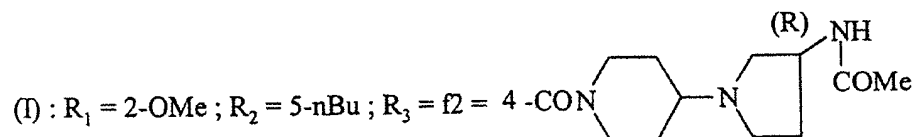


- 使含有 82 mg 制备 4.1.1 得到的化合物和 45 mg (S)-脯氨酸以及 2 ml DCM 和 5 滴 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ 的溶液搅拌 30 分钟, 加入 100 mg $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, 此混合物搅拌 12 小时。介质用 200 ml 乙酸乙酯稀释, Na_2CO_3 洗二次, MgSO_4 干燥, 蒸发。得到的粗产物在 5 ml 醚存在下进行超声波处理, 过滤, 得到 70 mg 预期化合物。熔点 = 199°C 。

NMR 谱: 0.85 ppm: t: 3H; 1.1-2 ppm: m: 12H; 2.2-4.6 ppm: m: 15H; 6.8-7.2 ppm: dd: 2H; 7.45 ppm: d: 2H; 7.65 ppm: s: 1H; 7.95 ppm: s: 1H; 8.1 ppm: d: 2H; 12.6 ppm: bs: 1H。

10 实施例 2: 化合物 120

4-((4-[3-(R)-(乙酰氨基)吡咯烷-1-基]哌啶-1-基)羰基)-N-[4-(5-丁基-2-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-2-基]苯甲酰胺

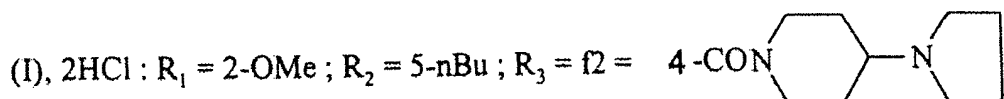


- 15 在干氮气存在下, 使含有 0.25 g 制备 4.1.1 得到的化合物、0.13 g (3R)-3-乙酰氨基吡咯烷和 2 ml DCM 的混合物搅拌 15 分钟, 加入 0.22 g $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 和 8 滴乙醇, 室温持续搅拌 3 小时 50 分。加入 10% Na_2CO_3 溶液和乙酸乙酯。沉降分离两相后, 有机相用 10% Na_2CO_3 洗涤, MgSO_4 干燥, 蒸发。残留物在醚中研磨, 过滤, 醚洗涤, 60°C 下五氧化二磷干燥。得到 0.25 g 预期化合物。熔点 $>200^\circ\text{C}$ (分解)。

NMR 谱: 0.85 ppm: t: 3H; 1-2.1 ppm: m: 13H; 2.1-4.5 ppm: m: 15H; 6.8-7.2 ppm: dd: 1H; 7.45 ppm: d: 2H; 7.65 ppm: s: 1H; 7.85 ppm: d: 1H; 8.15 ppm: d: 2H; 12.65 ppm: bs: 1H。

25 实施例 3: 化合物 107

N-[4-(5-丁基-2-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-2-基]-4-((4-吡咯烷-1-基哌啶-1-基)羰基)苯甲酰胺二盐酸盐



使含有 0.6 g 制备 4.2.1 得到的化合物、6 ml CH_3CN 、0.31 ml 乙基二异丙胺、0.27 g 4-(吡咯烷-1-基)哌啶与 2 ml CH_3CN 和 0.78 g BOP 的混合物室温搅拌 9 天。蒸发溶剂后，介质收集在乙酸乙酯中，先用 10% Na_2CO_3 水溶液洗三次，再用饱和氯化钠溶液洗涤， MgSO_4 干燥，真空蒸发。残留物用硅胶色谱法纯化，洗脱液为 DCM/甲醇 (100/3; v/v)，得到 0.43 g 碱。熔点 = 128°C ， $\text{MH}^+ = 547.4$ ； $t = 6.83$ 。

将得到的碱收集在 DCM 中，然后加入氯代烃。过滤和干燥后得到 0.44 g
10 预期化合物。

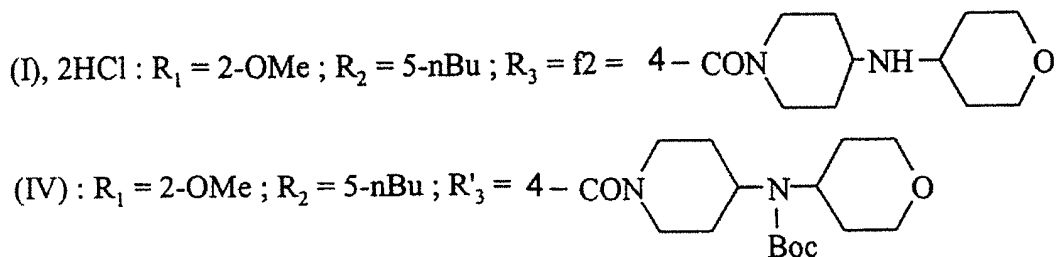
NMR 谱: 0.85 ppm: t: 3H; 1.05-2 ppm: m: 12H; 2.25 ppm: m: 1H; 2.5 ppm: t: 2H; 2.8-4.40 ppm: m: 12H; 6.95 ppm: d: 1H; 7.05 ppm: dd: 1H; 7.5 ppm: d: 2H; 7.65 ppm: s: 1H; 7.95 ppm: d: 1H; 8.15 ppm: d: 1H; 12.55 ppm: bs: 1H。

15

实施例 4: 化合物 68

N-[4-(5-丁基-2-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-2-基]-4-((4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)哌啶-1-基)羰基)苯甲酰胺二盐酸盐.

20



A)

25 把 0.3 g 制备 4.2.1 得到的化合物放入 3 ml CH_3CN 中，加入 153 μl 乙基二异丙胺、0.25 g 制备 2.1 得到的胺和 0.39 g BOP。混合物在室温搅拌过夜，然后过滤，醚冲洗，60°C 下五氧化二磷干燥。得到 0.36 g 预期化合物。熔点

= 152°C。

B)

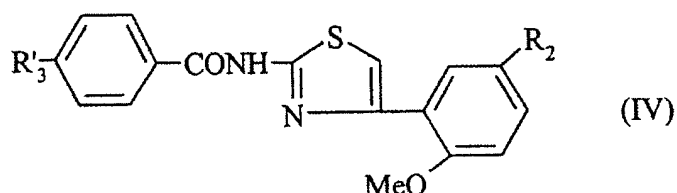
把 0.35 g 上一步骤得到的化合物放入 3 ml 4M 盐酸的二恶烷溶液中，室温搅拌 35 分钟。加入醚，混合物过滤，醚洗涤，60°C 下五氧化二磷干燥。得到 0.32 g 预期化合物。熔点 = 181°C。

NMR 谱：0.85 ppm: t: 3H; 1.25 ppm: sext: 2H; 1.15-1.90 ppm: m: 10H; 2.5 ppm: t: 2H; 2.65-4.70 ppm: m: 15H; 6.95 ppm: d: 1H; 7.05 ppm: dd: 1H; 7.45 ppm: d: 2H; 7.65 ppm: s: 1H; 7.95 ppm: d: 1H; 8.1 ppm: d: 2H; 9.3 ppm: bs: 1H; 12.65 ppm: bs: 1H。

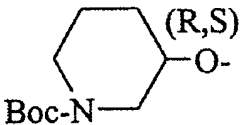
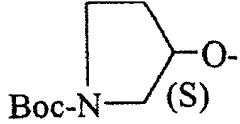
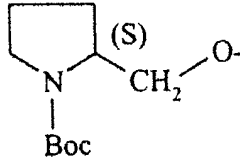
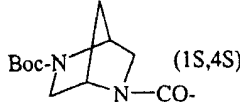
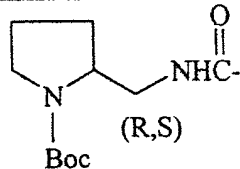
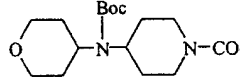
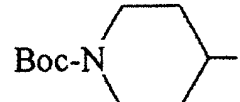
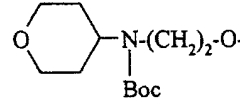
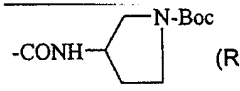
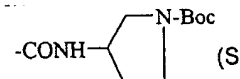
以下表所述的中间体化合物为起始材料，按照实施例 4 步骤 B 在酸介质中处理进行所述方法，制成本发明通式(I)所示的化合物。

15

表 6

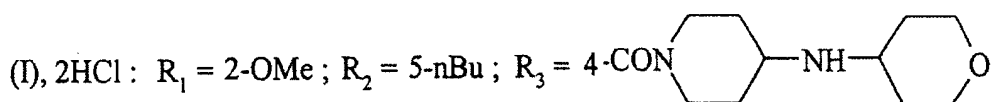


制备	R ₂	R' ₃	特性表征
5.1	-NBu		m.p. = 152°C
5.2	-Et	Boc-NH-(CH ₂) ₂ -N HCO-	m.p. = 221°C
5.3	-OnPr		MH ⁺ = 581.4 t = 10.12
5.4	-OnPr		MH ⁺ = 581.4 t = 9.74

5.5	-NBu		$MH^+ = 566.4$ $t = 12.11$
5.6	-NBu		$MH^+ = 552.5$ $t = 11.84$
5.7	-NBu		$MH^+ = 566.5$ $t = 12.37$
5.8	-NBu		$MH^+ = 591.4$ $t = 10.63$ m.p. = 115°C
5.9	-NBu		m.p. = 98°C
5.10	环戊基		m.p. = 180°C
5.11	-NBu		m.p. = 82°C
5.12	-NPr		$MH^+ = 596.3$ $t = 10.74$
5.13	-NBu		$MH^+ = 579$ $t = 10.6$
5.14	-NBu		$MH^+ = 579$ $t = 10.6$

实施例 4a: 化合物 68

N-[4-(5-丁基-2-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-2-基]-4-((4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)哌啶-1-基)羰基)苯甲酰胺二盐酸盐



A)

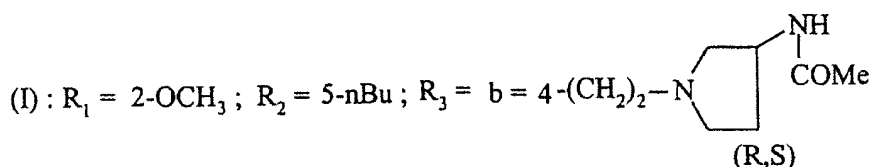
使含有 370 mg 制备 1.2 得到的化合物、3 ml CH_3CN 、378 mg BOP 和
5 151 mg 制备 3.2 得到的化合物在室温搅拌 48 小时。反应介质用乙酸乙酯稀释，
10% Na_2CO_3 溶液洗三次，再用氯化钠水溶液洗三次。有机相用 MgSO_4 干燥，
浓缩至干燥。残留物收集在异丙醚中，过滤，得到 325 mg 预期化合物。熔点
= 152°C 。

10 B)

使 320 mg 上一步骤得到的化合物与 3 ml 4M 盐酸的二恶烷溶液搅拌 1 小
时。加入醚，过滤混合物，固体用醚洗涤，干燥，得到 259 mg 预期化合物。
熔点 = 181°C 。

15 实施例 5: 化合物 161

4-[3-(3-(乙酰氨基)吡咯烷-1-基)丙酰基]-N-[4-(5-丁基-2-甲氧基苯基)-1,3-噻唑
-2-基]苯甲酰胺



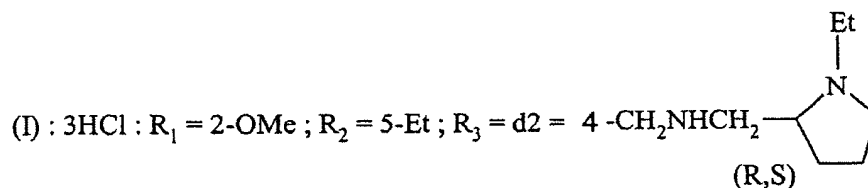
20 使含有 0.3 g 制备 4.3.1 得到的化合物、0.12 g KI、0.06 g NaHCO_3 与 3 ml
DMF 和 897.3 mg 吡咯烷-3-乙酰胺的混合物在 50°C 搅拌 2 天。介质浓缩至干
燥，然后收集在 DCM 中。有机相用饱和氯化钠溶液洗二次，再用 MgSO_4
干燥，浓缩至干燥。产物在 MTBE 存在下结晶析出。过滤和干燥后，得到 0.02 g
预期化合物，熔点 = 112°C 。

25

实施例 6: 化合物 185

N-[4-(5-乙基-2-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-2-基]-4-[N-((1-乙基吡咯烷-2-基)甲基)甘

氨酰基]苯甲酰胺三盐酸盐

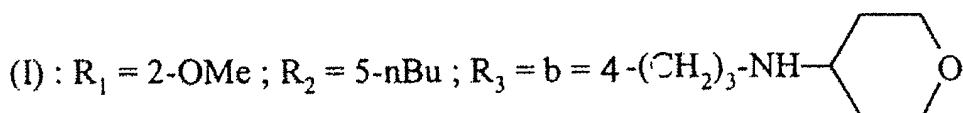


使含有 0.25 g 制备 4.3.5 得到的化合物在 3 ml CH_3CN 中的溶液和 0.21 g
5 2-氨基甲基-1-乙基吡咯烷在 1 ml CH_3CN 中的溶液之混合物回流 5.5 小时。室
温搅拌过夜，混合物蒸发，残留物收集在 DCM 中，用水洗三次， MgSO_4 干
燥，蒸发。得到的产物用硅胶色谱法纯化，洗脱液为 DCM/甲醇 (100/5; v/v)。

将得到的化合物收集在 DCM 中，加入氯代烃，滤出形成的沉淀物，用
醚洗涤。60°C 下五氧化二磷干燥，得到 0.17 g 预期化合物，熔点 = 163°C (分
10 解)。

实施例 7：化合物 182

N-[4-(5-丁基-2-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-2-基]-4-[3-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)丙
基]苯甲酰胺



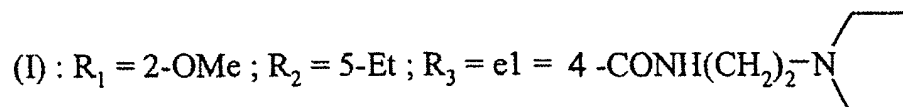
15

使含有 0.38 g 制备 4.4.1 得到的化合物在 3 ml DCM 中的溶液和 0.15 g
4-氨基四氢吡喃在 1 ml DCM 中的溶液之混合物在氮气存在下搅拌 15 分钟。
加入 0.31 g NaBH(OAc)_3 ，再连续搅拌 6 小时。加入 10% Na_2CO_3 溶液和乙酸
20 乙酯，沉降分离两相，有机相用 10% Na_2CO_3 溶液洗涤， MgSO_4 干燥，蒸发。
得到的产物用硅胶色谱法纯化，洗脱液为 DCM/甲醇 (100/4; v/v)。得到 0.11
g 预料化合物。

实施例 8：化合物 95

25 N-[4-(5-乙基-2-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-2-基]-N'-(2-吡咯烷-1-基乙基)对苯二酰

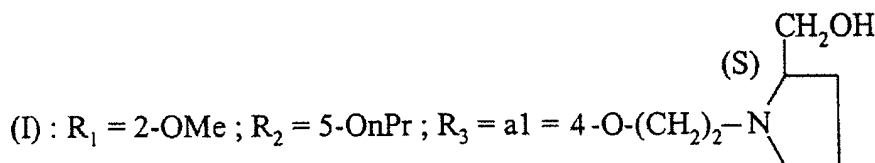
胺



- 使含有 0.3 g 制备 4.2.14 得到的化合物、3 ml CH_3CN 、0.25 ml 乙基二异丙胺、98 mg 1-(2-氨基乙基)吡咯烷在 2 ml CH_3CN 中的溶液以及 0.38 g BOP 和 1 ml DMF 的混合物在室温搅拌 2 天。滤出产物，用 CH_3CN 洗涤，60°C 下五氧化二磷干燥。得到 0.22 预期化合物。熔点 = 170°C。

实施例 9：化合物 9

- 4-[2-(2-(S)-(羟甲基)吡咯烷-1-基)乙氧基]-N-[4-(2-甲氧基-5-丙氧基苯基)-1,3-噻唑-2-基]苯甲酰胺



- 使含有 0.2 g 制备 4.7 得到的化合物、3 ml DCM、112 μl (S)-(+)-2-吡咯烷甲醇、0.2 g NaBH(OAc)_3 和 5 滴 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ 的混合物搅拌 18 小时。在反应介质中加入饱和 Na_2CO_3 溶液、水和 DCM，沉降分离两相。有机相用水洗涤， MgSO_4 干燥，蒸发。残留物经硅胶色谱法纯化，洗脱液为 DCM/甲醇混合物 (100/2, v/v)。得到 100 mg 预期化合物。

$\text{MH}^+ = 511$; $t = 5.72$ 分钟。

- $[\alpha]_D^{20} = -11.2^\circ$ ($c = 0.848$, DMSO)

实施例 10：化合物 183

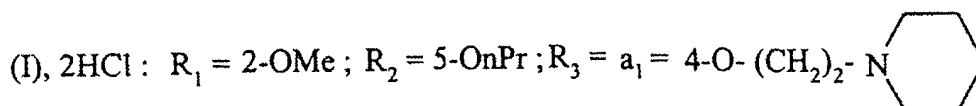
N-[4-(5-丁基-2-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-2-基]-4-[(4-四氢-2H-吡喃-4-基氨基)哌啶-1-基]甲基]苯甲酰胺

25

的沉淀物, 45°C 五氧化二磷干燥。得到 57 mg 预期化合物, 为固体。熔点 = 168°C (分解)。

实施例 12: 化合物 14a

- 5 N-(4-(2-甲氧基-5-丙氧基-苯基)-1,3-噻唑-2-基)-4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苯甲酰胺二盐酸盐

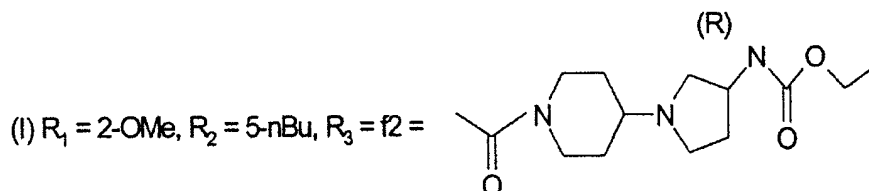


- 使含有 0.19 g 制备 4.8 得到的化合物、62 mg K_2CO_3 和 38 mg 哌啶与 3 ml DMF 的混合物在 80°C 加热 2 小时 40 分钟。混合物冷却至室温, 加入 DCM 和水。反应介质用水和稀释氢氧化钠溶液依次洗涤。有机相用 MgSO_4 干燥, 蒸发。残留物经硅胶色谱法纯化, 洗脱液为 DCM/甲醇 (100/2; v/v)。将混合物收集在 DCM 中, 加入氯代烃, 过滤, 醚洗涤。60°C 五氧化二磷干燥, 得到 54 mg 预期化合物。

- 15 NMR 谱: 化合物 14a: 0.97 ppm: t: 3H; 1.2-2.0 ppm: m: 8H; 2.9-3.1 ppm: m: 2H; 3.4-3.6 ppm: m: 4H; 3.8-4.0 ppm: m: 5H; 4.49 ppm: t: 2H; 6.88 ppm: dd: 1H; 7.02 ppm: d: 1H; 7.13 ppm: d: 2H; 7.74 ppm: s: 1H; 7.77 ppm: d: 1H; 8.17 ppm: d: 2H; 10.4 ppm: bs: 1H; 12.5 ppm: bs: 1H。

- 20 实施例 13: 化合物 186

(1-(1-(4-(4-(5-丁基-2-甲氧基苯基)噻唑-2-基氨基甲酰基)哌啶-4-基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸乙酯



- A) (1-(1-(4-(4-(5-丁基-2-甲氧基苯基)噻唑-2-基氨基甲酰基)哌啶-4-基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯

向 0.4 g 制备 4.1.1 得到的化合物在 3 ml 二氯乙烷中的溶液加入 0.3 g

(3R)-3-(叔丁氧羰基氨基)吡咯烷酮，然后加入 0.35 g $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$ 。在反应介质中加入 3 滴乙酸，室温搅拌 2 小时。加入水进行水解，然后用二氯甲烷稀释，用 1M 氢氧化钠洗三次。有机相用饱和氯化钠溶液洗涤， MgSO_4 干燥，蒸发，得到 0.37 g 预期化合物。获得的粗产物无需进一步纯化可用在下一步骤中。

快速色谱法纯化粗产物中的一个馏分，其熔点 = 104°C 。

B) 4-(4-(3-氨基吡咯烷-1-基)哌啶-1-羰基)-N-(4-(5-丁基-2-甲氧基苯基)噻唑-2-基)苯甲酰胺

10 0°C 下，向 2.7 g 化合物 151 溶解在 9 ml 二氯甲烷中的溶液加入 3 ml 三氟乙酸。混合物的温度升至室温。保持室温 2 小时后，蒸发介质，然后用二氯甲烷收集三次，再蒸发。得到的油溶解在二氯甲烷中，再用 10% Na_2CO_3 溶液处理。有机相用 10% Na_2CO_3 溶液、饱和氯化钠溶液依次洗涤， MgSO_4 干燥，蒸发，得到 2.18 g 褐色固体。在二氯甲烷/甲醇混合物中研磨纯化游离碱，
15 得到 1.9 g 预期产物。向游离碱在二氯甲烷/甲醇混合物中的溶液缓慢加入 2M 盐酸盐在醚中的溶液，得到盐酸盐。蒸发悬液，真空干燥，得到 2 g 盐酸盐。
熔点 = 188°C 。

C) (1-(1-(4-(4-(5-丁基-2-甲氧基苯基)噻唑-2-基氨基甲酰基)哌啶-4-基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸乙酯

20 把 0.46 g 氯甲酸乙酯加入到 2 g 化合物 152 的碱形式在 7 ml 二氯甲烷中的溶液中。介质冷却至 0°C 。滴入 0.7 g 二异丙基乙胺。搅拌介质，直至温度回复至室温。加入水使介质进行水解反应，然后用二氯甲烷稀释。有机相用摩尔氢氧化钠溶液、水和饱和氯化钠溶液依次洗涤， MgSO_4 干燥，蒸发。粗
25 产物经快速色谱法纯化，得到 1.7 g 预期产物。

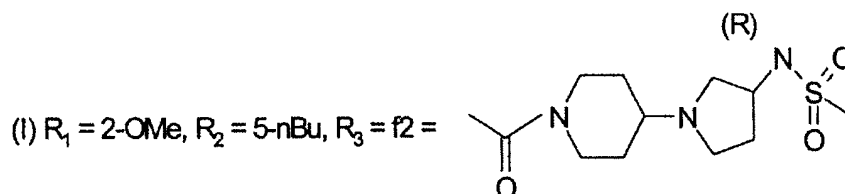
熔点 = 126°C 。

将得到的固体溶解在二氯甲烷中，缓慢加入 2M 盐酸盐在醚中的溶液进行成盐反应。蒸发后，收集得到 1.72 g 盐酸盐。

熔点 = 178°C 。

实施例 14: 化合物 187

N-(4-(5-丁基-2-甲氧基苯基)噻唑-2-基)-4-(4-(3-甲磺酰基氨基吡咯烷-1-基)哌啶-1-羰基)苯甲酰胺



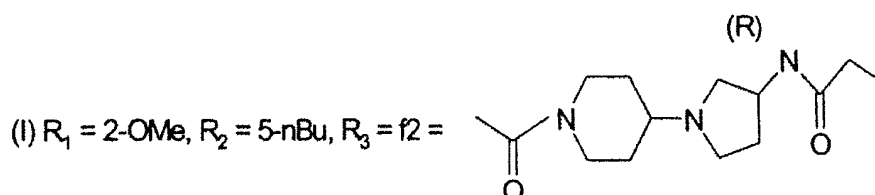
5

向 0.14 g 化合物 152 的碱形式在 2 ml 1/1 乙酸乙酯和 DCM 之混合物中的溶液加入 57 mg 甲磺酰氯和 0.14 ml 三乙胺。室温保持 24 小时后, 过滤介质, 蒸发, 收集在乙酸乙酯中。有机相用饱和氯化钠溶液洗二次, MgSO_4 干燥, 蒸发。粗产物经快速色谱法纯化, 得到 65 mg 白色固体。

10 熔点 = 125°C。

实施例 15: 化合物 153

N-(4-(5-丁基-2-甲氧基苯基)噻唑-2-基)-4-(4-(3-丙酰基氨基吡咯烷-1-基)哌啶-1-羰基)苯甲酰胺



15

向 0.1 g 化合物 152 的碱形式在 0.5 ml 乙酸乙酯中的溶液加入 0.04 g 丙酸酐和 0.05 ml 三乙胺。室温保持 2 小时后, 介质用二氯甲烷稀释。有机相用水与饱和氯化钠溶液洗涤, MgSO_4 干燥, 蒸发。粗产物经快速色谱法纯化, 得到 67 mg 白色固体。

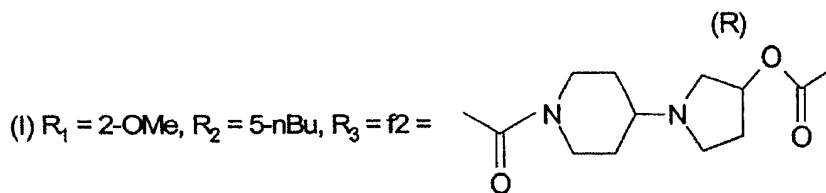
20

熔点 = 128°C。

实施例 16: 化合物 188

1-(1-(4-(4-(5-丁基-2-甲氧基苯基)噻唑-2-基氨基甲酰基)苯甲酰基)哌啶-4-基)

吡咯烷-3-基乙酸酯

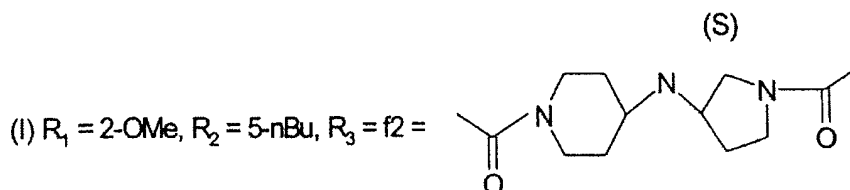


向 0.2 g 化合物 66 溶解在 1 ml 二氯甲烷中的溶液加入 73 mg 乙酸酐。室温保持 2 小时后，加多 73 mg 乙酸酐，混合物室温搅拌 12 小时。介质用二氯甲烷稀释。有机相用 10% Na_2CO_3 溶液洗三次，再用水和饱和氯化钠溶液洗涤，然后 MgSO_4 干燥，蒸发，得到 194 mg 白色固体。

熔点 = 99°C 。

10 实施例 17：化合物 189

4-(4-(1-乙酰基吡咯烷-3-基氨基)哌啶-1-羰基)-N-4-(5-丁基-2-甲氧基苯基)噻唑-2-基)苯甲酰胺



15

A) 3-(1-(4-(4-(5-丁基-2-甲氧基苯基)噻唑-2-基氨基甲酰基)苯甲酰基)哌啶-4-基氨基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

使 0.23 g (S)-3-氨基-1-N-Boc-吡咯烷和 0.5 g 制备 4.1.1 得到的化合物在 2 ml 二氯甲烷中的溶液在室温搅拌 30 分钟。在反应混合物中加入 0.43 g $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$ 和 8 滴乙酸。反应介质在室温搅拌 4 小时。加入水使介质进行水解反应，再用二氯甲烷稀释，用摩尔氢氧化钠溶液洗三次。有机相用饱和氯化钠溶液洗涤， MgSO_4 干燥，蒸发，得到 0.65 g 预期化合物。由此得到的粗产物无需进一步纯化可用于下一步骤中。

$\text{MH}^+ = 662$, $t = 7.3$ 分钟。

B) N-4-(5-丁基-2-甲氧基苯基)噻唑-2-基)-4-(4-(吡咯烷-3-基氨基)哌啶-1-羰基)苯甲酰胺

把 2 ml 氯化烃加入到 0.61 g 上一步骤得到的化合物在 2 ml 二氯甲烷中的溶液中。室温保持 4.5 小时后，蒸发介质。粗产物在醚中研磨，过滤，醚洗
5 涤，干燥，得到 0.51 g 预期化合物。

$MH^+ = 562$, $t = 5.83$ 分钟。

C) 4-(4-(1-乙酰基吡咯烷-3-基氨基)哌啶-1-羰基)-N-4-(5-丁基-2-甲氧基苯基)噻唑-2-基)苯甲酰胺

10 取 0.5 g 上一步骤得到的化合物与二氯甲烷/乙酸乙酯混合物配成悬液，用 10% Na_2CO_3 溶液处理。沉降分离两相后，水相用乙酸乙酯再用二氯甲烷萃取。有机相合并， $MgSO_4$ 干燥，然后蒸发。

由此回收到 0.37 g 游离碱，将它溶解在 2 ml 二氯甲烷中。加入 0.062 ml 乙酸酐，混合物室温搅拌 3.5 小时。蒸发介质，经硅胶色谱法纯化，得到 0.3 g
15 预期产物。

$MH^+ = 604$, $t = 6.68$ 分钟。

下表给出本发明一部分化合物的化学结构和物理性质。表中：

- “盐”一栏中，“-”代表游离碱形式的化合物，而“HCl”代表盐酸盐形式的化合物；

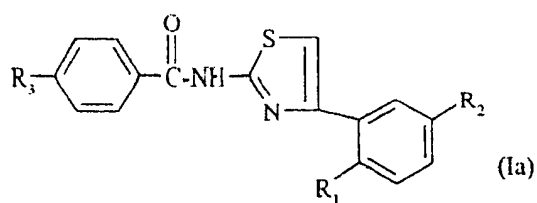
20 - Me、Et、nPr、iPr、nBu、iBu、tBu 和 nHex 分别代表甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基和正己基；

- Ph 和 Bn 分别代表苯基和苄基；

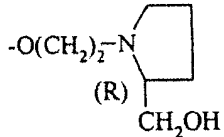
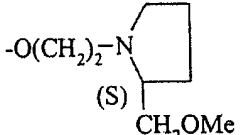
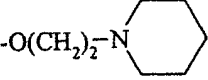
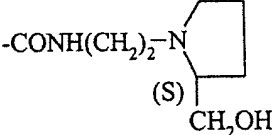
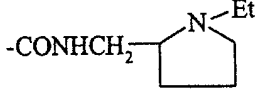
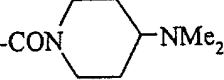
- THP 代表四氢吡喃-4-基。

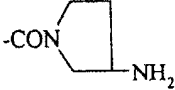
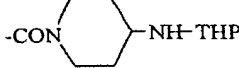
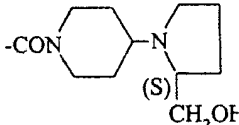
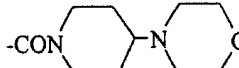
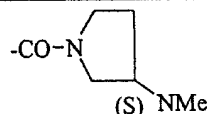
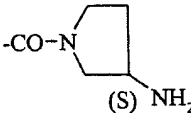
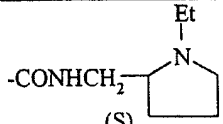
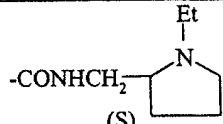
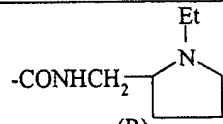
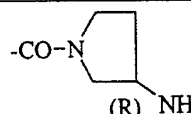
这些化合物或者用核磁共振(NMR)谱(见表后面)，或者用熔点(m.p.)，或者用质谱： MH^+ 和停留时间(t，以分钟计)来表征。
25

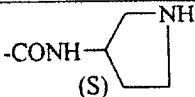
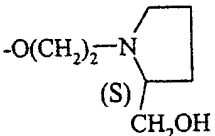
表 7

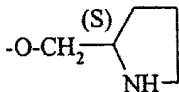
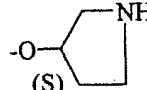
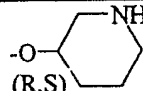
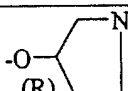
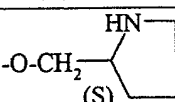
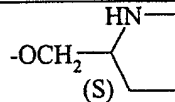


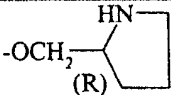
化合物 No.	R ₁	R ₂	R ₃	盐	特性表征
1	-OMe	-OnPr	-O(CH ₂) ₂ NEt ₂	2HCl	NMR
2	-OMe	-OnPr	-O(CH ₂) ₂ -N	2HCl	MH ⁺ = 498.4 t = 6.64
3	-OMe	-OnPr	-O(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ OH	-	MH ⁺ = 472.4 t = 6.45
4	-OMe	-OnPr	-O(CH ₂) ₂ -N	2HCl	MH ⁺ = 482.3 t = 5.87
5	-OMe	-OnPr	-O(CH ₂) ₂ NHiPr	2HCl	MH ⁺ = 470.2 t = 5.84
6	-OMe	-OnPr	-O(CH ₂) ₂ -N-Ph	2HCl	MH ⁺ = 572.5 t = 7.59
7	-OMe	-OnPr	-O(CH ₂) ₂ -N	-	MH ⁺ = 468.4 t = 5.73
8	-OMe	-OnPr	-O(CH ₂) ₂ -N-OH	-	MH ⁺ = 512.4 t = 5.64
9	-OMe	-OnPr	-O(CH ₂) ₂ -N (S) CH ₂ OH	-	MH ⁺ = 512.4 t = 5.72

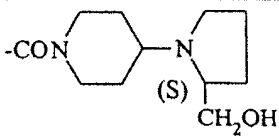
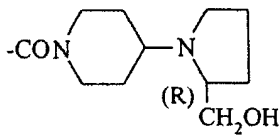
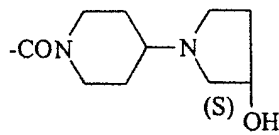
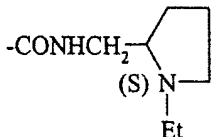
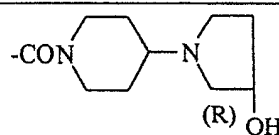
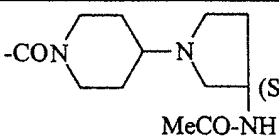
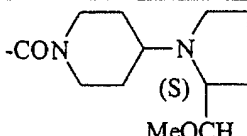
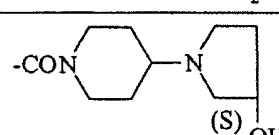
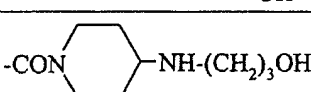
10	-OMe	-OnPr		2HCl	MH ⁺ = 512.3 t = 5.71
11	-OMe	-OnPr	-O(CH ₂) ₂ NH-THP	2HCl	MH ⁺ = 512.3 t = 5.75
12	-OEt	-OEt	-O(CH ₂) ₂ NEt ₂	2HCl	MH ⁺ = 484.4 t = 5.94
13	-OMe	-OnPr		2HCl	m.p. = 122°C (dec) MH ⁺ = 525.5 t = 6.84
14	-SEt	-nBu	-O(CH ₂) ₂ NEt ₂	2HCl	MH ⁺ = 512.5 t = 7.64
14 a	-OMe	-OnPr		2HCl	NMR
15	-OMe	-OnPr	-CONH(CH ₂) ₂ NEt ₂	-	m.p. = 204°C MH ⁺ = 511.4 t = 5.70
16	-OMe	-OnPr	-CONH(CH ₂) ₃ NEt ₂	-	MH ⁺ = 525.3 t = 5.73
17	-OMe	-OnPr		-	m.p. = 168°C MH ⁺ = 539.3 t = 5.68
18	-OMe	-OnPr		-	m.p. = 166°C MH ⁺ = 523.3 t = 5.86
19	-OMe	-OnPr	-CONH(CH ₂) ₂ N ₁ CCCCO ₁	2HCl	MH ⁺ = 525.5 t = 6.55
20	-OMe	-OnPr	-CONH(CH ₂) ₃ N ₁ CCCCO ₁	2HCl	MH ⁺ = 539.5 t = 6.55
21	-OMe	-OnPr		-	MH ⁺ = 523.3 t = 5.56

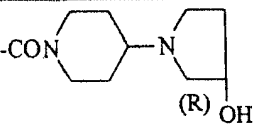
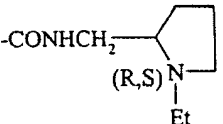
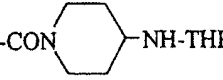
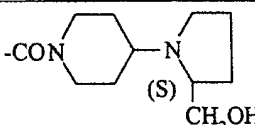
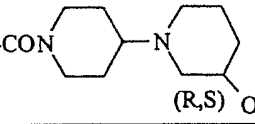
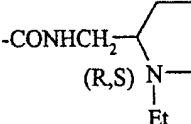
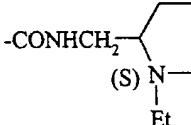
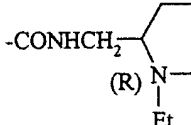
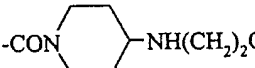
22	-OMe	-OnPr		2CF ₃ -CO ₂ H	MH ⁺ = 481.5 t = 6.28
23	-OMe	-OnPr		-	m.p. = 153°C MH ⁺ = 579.5 t = 6.32
24	-OMe	-OnPr		-	m.p. = 205°C MH ⁺ = 579.5 t = 6.31
25	-OMe	-OnPr		-	m.p. = 205°C
26	-OMe	-OnPr		-	m.p. = 178°C
27	-OMe	-OnPr		2CF ₃ -CO ₂ H	MH ⁺ = 481.2 t = 6.30
28	-OMe	-OnPr		-	m.p. = 152°C MH ⁺ = 523.4 t = 6.52
29	-OMe	-OnPr		2HCl	MH ⁺ = 523.3 t = 6.58
30	-OMe	-OnPr		-	m.p. = 150°C MH ⁺ = 523.4 t = 6.52
31	-OMe	-OnPr		2CF ₃ -CO ₂ H	MH ⁺ = 481.5 t = 6.10

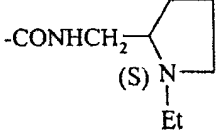
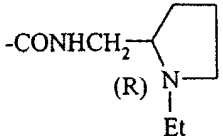
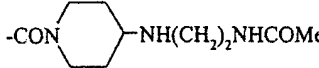
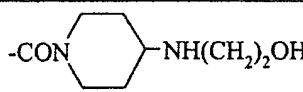
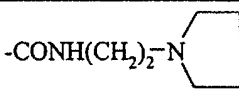
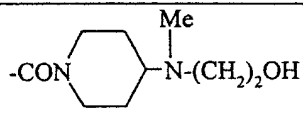
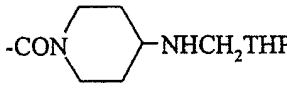
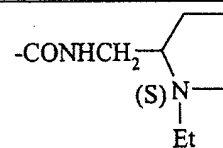
32	-OMe	-OnPr		-	MH ⁺ = 481.4 t = 6.25
33	-OMe	-OnPr	-(CH ₂) ₂ -NEt ₂	2(HO ₂ C -CO ₂ H)	NMR
34	-OMe	-OnPr	-CH(Me)NH(CH ₂) ₂ -N 	-	m.p. = 141°C
35	-OMe	-nBu	-O(CH ₂) ₂ NEt ₂	2HCl	MH ⁺ = 482.4 t = 6.46
36	-OMe	-nPr	-O(CH ₂) ₂ NEt ₂	2HCl	MH ⁺ = 468.3 t = 6.17
37	-OMe	-OEt	-O(CH ₂) ₂ NEt ₂	2HCl	MH ⁺ = 454.2 t = 5.84
38	-OMe	-nPr	-O(CH ₂) ₂ -N 	-	MH ⁺ = 466.3 t = 6.12
39	-OMe	-nPr	-O(CH ₂) ₂ NH-THP	2CF ₃ - CO ₂ H	MH ⁺ = 496.3 t = 6.03
40	-OMe	-nPr	-O(CH ₂) ₂ NMe-THP	-	MH ⁺ = 510.4 t = 6.13
41	-OMe	-iPr	-O(CH ₂) ₂ NEt ₂	2HCl	MH ⁺ = 468.4 t = 6.16
42	-OMe	-Ph	-O(CH ₂) ₂ NEt ₂	2HCl	MH ⁺ = 502.2 t = 7.16
43	-OMe		-O(CH ₂) ₂ NEt ₂	2HCl	MH ⁺ = 508.5 t = 7.41
44	-OEt	-Et	-O(CH ₂) ₂ NEt ₂	2HCl	F = 180°C MH ⁺ = 468.4 t = 6.89
45	-OMe	-CF ₃	-O(CH ₂) ₂ NEt ₂	2HCl	MH ⁺ = 494.5 t = 6.68
46	-OMe	-nBu	-O(CH ₂) ₂ -N 	-	MH ⁺ = 510.4 t = 7.11

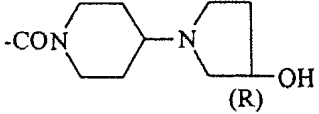
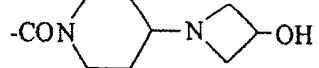
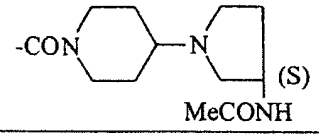
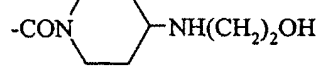
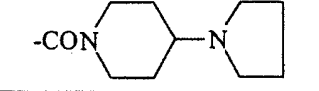
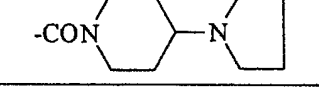
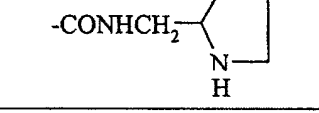
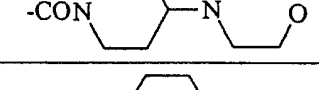
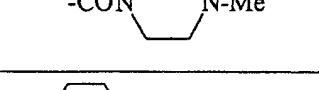
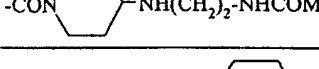
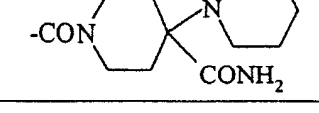
47	-OMe		$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NH-THP}$	2HCl	$\text{MH}^+ = 536.4$ $t = 7.31$
48	-OEt	<i>tert</i> -Pentyl	$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NEt}_2$	-	m.p. = 116°C $\text{MH}^+ = 510.5$ $t = 7.60$
49	-OMe	-secBu	$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NEt}_2$	2HCl	m.p. = 150-156°C $\text{MH}^+ = 482.5$ $t = 7.24$
50	-OMe	-tertBu	$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NEt}_2$	2HCl	m.p. = 149-151°C $\text{MH}^+ = 482.4$ $t = 6.05$
51	-OMe	-nBu		2HCl	$\text{MH}^+ = 466.3$ $t = 7.09$
52	-OMe	-nBu		2HCl	$\text{MH}^+ = 452.4$ $t = 7.01$
53	-OMe		$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NEt}_2$	2HCl	$\text{MH}^+ = 494.4$ $t = 7.23$
54	-OMe	-nBu		2HCl	$\text{MH}^+ = 466.4$ $t = 7.12$
55	-OMe	-CHEt ₂	$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NEt}_2$	2HCl	$\text{MH}^+ = 496.4$ $t = 7.29$
56	-OMe	-nBu		2HCl	$\text{MH}^+ = 452.4$ $t = 6.98$
57	-OMe			2HCl	$\text{MH}^+ = 492.4$ $t = 7.33$
58	-OMe	-CH-(nPr) ₂	$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NEt}_2$	2HCl	$\text{MH}^+ = 524.4$ $t = 7.84$
59	-O-CH ₂ - 	-nBu	$-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NEt}_2$	2HCl	$\text{MH}^+ = 522.4$ $t = 7.81$
60	-OEt			2HCl	$\text{MH}^+ = 506.3$ $t = 7.53$

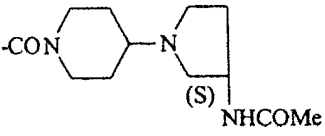
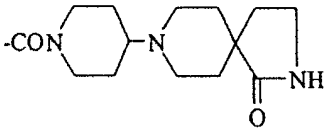
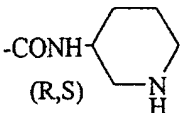
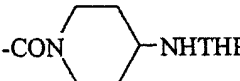
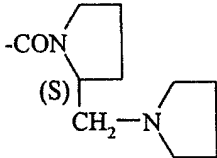
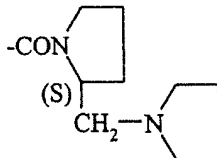
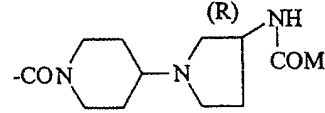
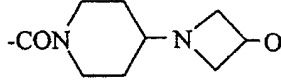
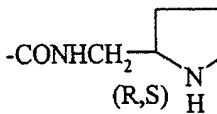
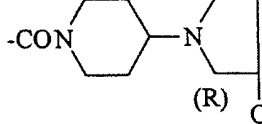
61	-OMe	-nBu		2HCl	MH ⁺ = 466.3 t = 6.93
62	-OEt	-nBu	-O(CH ₂) ₂ NEt ₂	2HCl	MH ⁺ = 496.3 t = 7.56
63	-OnPr	-nBu	-O(CH ₂) ₂ NEt ₂	2HCl	MH ⁺ = 510.3 t = 7.90
64	-OMe	-nBu	-CONH(CH ₂) ₂ -N 	-	MH ⁺ = 523.3 t = 6.22
65	-OMe	-nBu	-CO-N  -N 	-	m.p. = 199°C MH ⁺ = 577.5 t = 6.83
66	-OMe	-nBu	-CON  -N 	-	MH ⁺ = 563.3 t = 6.84
67	-OMe	-nBu	-CON  -NH-THP	- NMR	160°C dec MH ⁺ = 577.5 t = 6.84 ; NMR
68	-OMe	-nBu	-CON  -NH-THP	2HCl	m.p. = 181-189°C dec MH ⁺ = 577.5 t = 6.80
69	-OMe	-Et	-CON  -N 	-	NMR
70	-OMe	-Et	-CON  -NH-THP	-	NMR
71	-OMe	-Et	-CONH(CH ₂) ₂ -N 	-	m.p. = 208°C MH ⁺ = 494 t = 6.39
72	-OMe	-Et	-CON  -N 	-	MH ⁺ = 549.5 t = 6.35

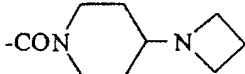
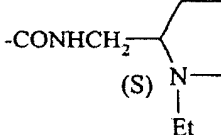
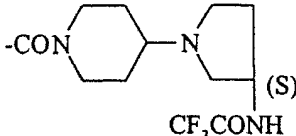
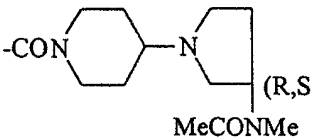
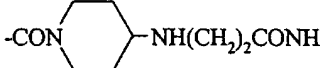
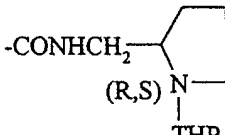
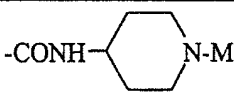
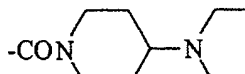
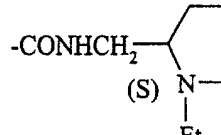
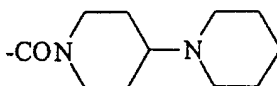
73	-OMe	-Et		-	MH ⁺ = 549.5 t = 6.35
74	-OMe	-nBu		-	m.p. = 190°C MH ⁺ = 577.5 t = 6.98
75	-OMe	-Et		-	m.p. ≈ 140°C MH ⁺ = 535.4 t = 6.27
76	-OMe	-Et		-	m.p. = 90°C MH ⁺ = 493.4 t = 6.45
77	-OMe	-Et		-	m.p. ≈ 143°C MH ⁺ = 535.4 t = 6.22
78	-OMe	-Et		-	m.p. = 225°C MH ⁺ = 576.4 t = 6.16
79	-OMe	-Et		-	m.p. = 165°C MH ⁺ = 563.4 t = 6.42
80	-OMe	-nBu		-	m.p. ≈ 129°C MH ⁺ = 563.5 t = 6.68
81	-OMe	-nBu		-	m.p. = 140°C MH ⁺ = 551.5 t = 6.73

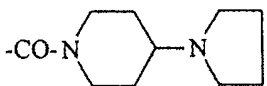
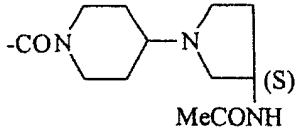
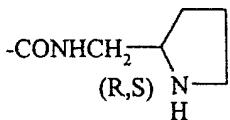
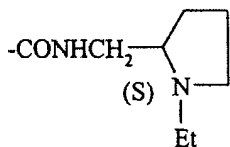
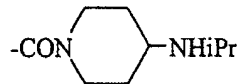
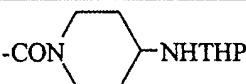
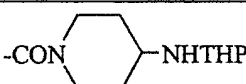
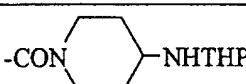
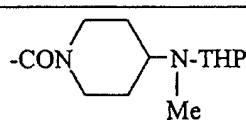
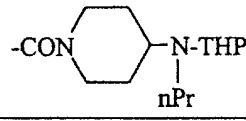
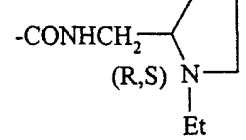
82	-OMe	-Me		-	m.p. $\approx$ 155°C MH ⁺ = 521.4 t = 5.87
83	-OMe	-nBu		-	m.p. $\approx$ 76°C MH ⁺ = 521.4 t = 7.13
84	-OMe	-Me		-	m.p. = 198°C MH ⁺ = 535.5 t = 5.96
85	-OMe	-Me		-	m.p. = 160°C MH ⁺ = 535.5 t = 5.93
86	-OMe	-nBu		-	m.p. = 170°C MH ⁺ = 577.5 t = 6.80
87	-OMe	-nPr		-	m.p. = 158°C MH ⁺ = 507.5 t = 6.76
88	-OMe	-nPr		-	m.p. = 102°C MH ⁺ = 507.4 t = 6.68
89	-OMe	-nPr		-	m.p. = 160°C MH ⁺ = 507.4 t = 6.79
90	-OMe	-nBu		-	MH ⁺ = 537.5 t = 6.67

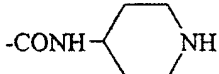
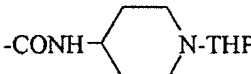
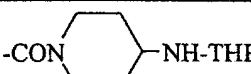
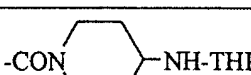
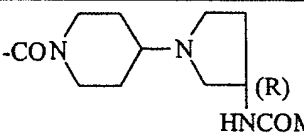
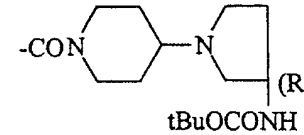
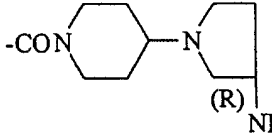
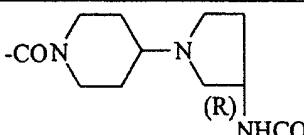
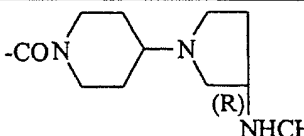
91	-OMe	-nBu		-	m.p. = 208°C MH ⁺ = 521.5 t = 7.30
92	-OMe	-nBu		-	m.p. = 132°C MH ⁺ = 521.3 t = 7.04
93	-OMe	-Et		-	MH ⁺ = 550.4 t = 6.30
94	-OMe	-Et		-	MH ⁺ = 509.4 t = 6.28
95	-OMe	-Et		-	m.p. = 170°C MH ⁺ = 479.5 t = 6.44
96	-OMe	-Et	-CONH(CH ₂) ₂ NH ₂	2HCl	MH ⁺ = 425.4 t = 6.32
97	-OMe	-Et	-CONH(CH ₂) ₂ NEt ₂	2HCl	m.p. = 130°C dec MH ⁺ = 481.4 t = 6.55
98	-OMe	-Et		-	m.p. = 146°C MH ⁺ = 523.5 t = 6.29
99	-OMe	-Et	-CONH(CH ₂) ₂ NHCOMe	-	m.p. > 260°C MH ⁺ = 467.4 t = 8.04
100	-OMe	-nBu		-	m.p. = 177°C MH ⁺ = 591.4 t = 5.95
101	-OMe	-Et		2HCl	MH ⁺ = 493.5 t = 6.59

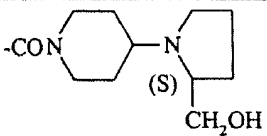
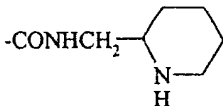
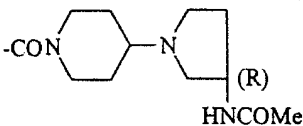
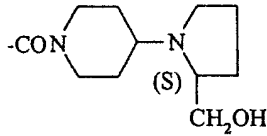
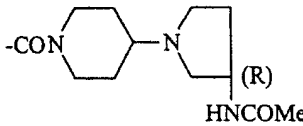
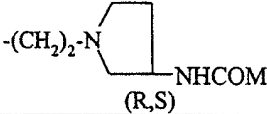
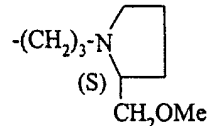
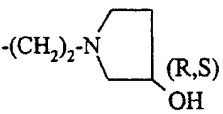
102	-OMe	-Et	 (R)OH	2HCl	m.p. = 187°C MH ⁺ = 535.4 t = 6.12
103	-OMe	-nBu		2HCl	MH ⁺ = 549.5 t = 6.75
104	-OMe	-nBu	 (S) MeCONH	-	m.p. = 207°C MH ⁺ = 604.4 t = 6.74
105	-OMe	-nBu		2HCl	MH ⁺ = 537.4 t = 6.69
106	-OMe	-nBu		-	MH ⁺ = 547.4 t = 6.83
107	-OMe	-nBu		2HCl	MH ⁺ = 547.3 t = 6.93
108	-OMe	-nBu	 H	2HCl	m.p. = 196°C MH ⁺ = 493.3 t = 6.84
109	-OMe	-nBu	 (1S,4S)	2HCl	m.p. = 192°C MH ⁺ = 492.4 t = 6.65
110	-OMe	-nBu		-	MH ⁺ = 563.3 t = 6.84
111	-OMe	-nBu		-	m.p. = 180°C MH ⁺ = 494.3 t = 6.80
112	-OMe	-nBu		-	MH ⁺ = 578.4 t = 6.80
113	-OMe	-nBu		-	m.p. = 150°C MH ⁺ = 604.4 t = 6.91

114	-OEt	-Et		-	m.p. = 153°C MH ⁺ = 590.4 t = 6.41
115	-OMe	-nBu		-	MH ⁺ = 630.4 t = 6.74
116	-OEt	-Et		2HCl	m.p. = 171°C MH ⁺ = 479.4 t = 6.57
117	-OEt	-Et		-	m.p. = 171°C MH ⁺ = 563.4 t = 6.50
118	-OMe	-nBu		-	MH ⁺ = 547.4 t = 7.18
119	-OEt	-Et		2HCl	MH ⁺ = 533.4 t = 6.75
120	-OMe	-nBu		-	m.p. = 200°C dec MH ⁺ = 604.5 t = 6.65
121	-OEt	-Et		-	m.p. = 136°C MH ⁺ = 535.3 t = 6.37
122	-OEt	-Et		2HCl	m.p. = 145°C MH ⁺ = 479.3 t = 6.52
123	-OEt	-Et		-	m.p. = 134°C MH ⁺ = 549.3 t = 6.34

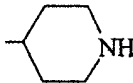
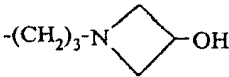
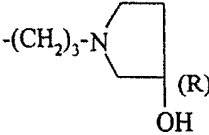
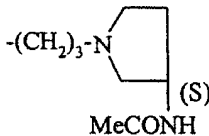
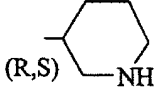
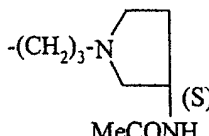
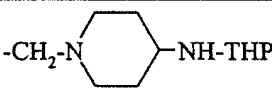
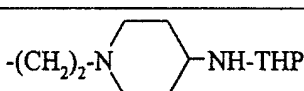
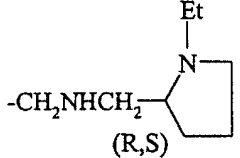
124	-OMe	-nBu		-	$MH^+ = 533.4$ $t = 6.91$
125	-OEt	-Et		2HCl	m.p. = 136°C $MH^+ = 507.4$ $t = 6.75$
126	-OMe	-nBu		-	$MH^+ = 658.3$ $t = 7.14$
127	-OMe	-nBu		2HCl	$MH^+ = 618.4$ $t = 6.79$
128	-OMe	-nBu		2HCl	$MH^+ = 564.6$ $t = 6.69$
129	-OEt	-Et		-	m.p. = 170°C $MH^+ = 563.4$ $t = 6.74$
130	-OMe	-nBu		-	m.p. = 222°C $MH^+ = 507.3$ $t = 6.80$
131	-OEt			-	m.p. = 143°C $MH^+ = 487.5$ $t = 7.53$
132	-OEt			-	m.p. = 97°C $MH^+ = 561.4$ $t = 7.74$
133	-OMe	-nBu		-	m.p. = 188°C $MH^+ = 561.4$ $t = 6.99$

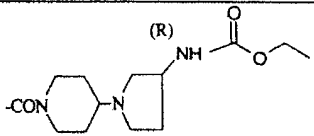
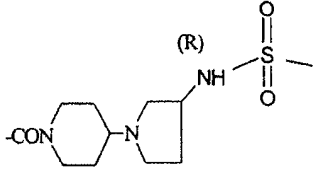
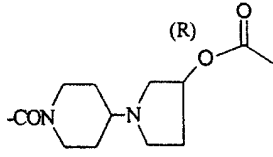
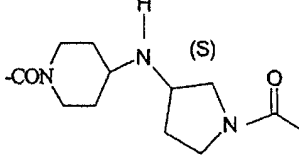
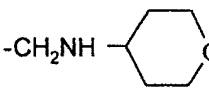
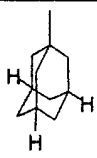
134	-OMe			-	m.p. = 192°C MH ⁺ = 573.4 t = 7.16
135	-OEt	-Et		2HCl	MH ⁺ = 590.3 t = 6.49
136	-OMe			2HCl	MH ⁺ = 519.3 t = 7.03
137	-OMe			-	m.p. = 104°C MH ⁺ = 547.3 t = 7.18
138	-OMe	-nBu		2HCl	MH ⁺ = 494.3 t = 6.96
139	-OEt			2HCl	MH ⁺ = 617.3 t = 7.32
140	-OMe			2HCl	MH ⁺ = 603.3 t = 7.03
141	-OMe	-nPr		-	MH ⁺ = 563.4 t = 6.42
142	-OMe	-nBu		-	MH ⁺ = 591.3 t = 6.84
143	-OMe	-nBu		-	MH ⁺ = 619.4 t = 7.07
144	-OMe			-	m.p. = 134°C MH ⁺ = 533.3 t = 7.03

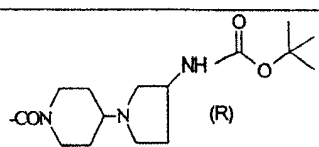
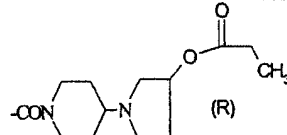
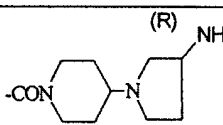
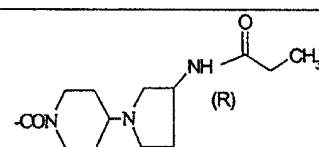
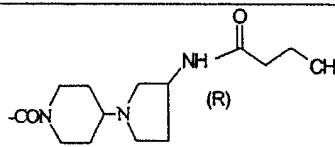
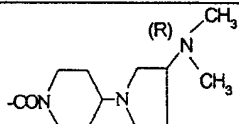
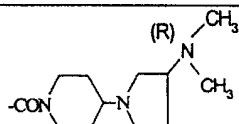
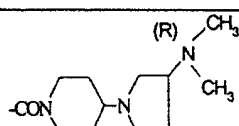
145	-OMe	-nBu		2HCl	MH ⁺ = 493.3 t = 6.81
146	-OMe	-nPr		-	m.p. = 163°C MH ⁺ = 533.3 t = 6.56
147	-OMe	-nBu		-	m.p. ≈ 170°C MH ⁺ = 577.3 t = 6.82
148	-OMe			2HCl	m.p. ≈ 180°C MH ⁺ = 589.3 t = 6.76
149	-OMe	-nHex		2HCl	MH ⁺ = 605.3 t = 7.35
150	-OMe		 (R) HNCOMe	-	m.p. = 164°C dec MH ⁺ = 630.4 t = 6.97
151	-OMe	-nBu	 (R) tBuOCONH	-	m.p. = 104°C MH ⁺ = 662.3 t = 7.33
152	-OMe	-nBu	 (R) NH ₂	3HCl	m.p. = 188°C MH ⁺ = 561.9 t = 5.82
153	-OMe	-nBu	 (R) NHCOEt	-	m.p. = 128°C MH ⁺ = 618.3 t = 6.84
154	-OMe	-nBu	 (R) NHCHO	-	m.p. = 148°C MH ⁺ = 590.3 t = 6.73

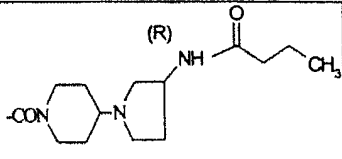
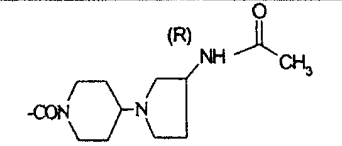
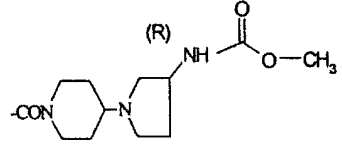
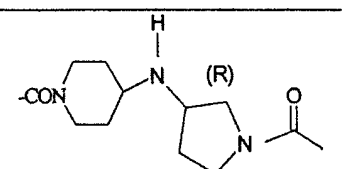
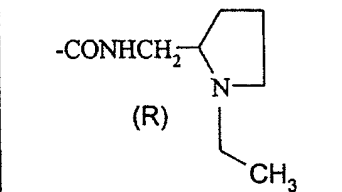
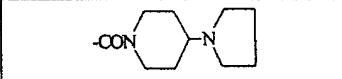
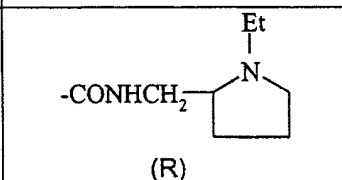
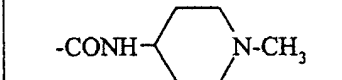
155	-OMe		 -CON ₆ -N ₅ (S) CH ₂ OH	2HCl	MH ⁺ = 603.3 t = 7.08
156	-OMe	-nBu	 -CONHCH ₂ -C ₆ H ₁₁ N-H	-	m.p. = 182°C MH ⁺ = 507.4 t = 6.89
157	-OMe	-nPr	 -CON ₆ -N ₅ (R) HNCOMe	-	m.p. = 230°C MH ⁺ = 590.3 t = 6.39
158	-OMe	-nPr	 -CON ₆ -N ₅ (S) CH ₂ OH	-	m.p. = 226°C MH ⁺ = 563.2 t = 6.51
159	-OMe	-nBu	 -CON ₆ -NHTHP (endo)	-	m.p. = 94°C dec MH ⁺ = 603.3 t = 6.86
160	-OMe		 -CON ₆ -N ₅ (R) HNCOMe	-	m.p. = 148°C MH ⁺ = 616.3 t = 6.66
161	-OMe	-nBu	 -(CH ₂) ₂ -N ₅ NHCOMe (R,S)	-	m.p. = 112°C MH ⁺ = 521.4 t = 6.98
162	-OMe	-Et	-(CH ₂) ₃ NEt ₂	2HCl	MH ⁺ = 452.5 t = 6.76
163	-OMe	-Et	 -(CH ₂) ₃ -N ₅ (S) CH ₂ OMe	-	MH ⁺ = 494.5 t = 6.95
164	-OMe	-nBu	 -(CH ₂) ₂ -N ₅ (R,S) OH	-	MH ⁺ = 480.4 t = 7.18

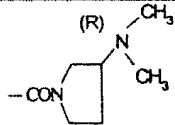
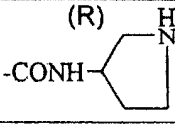
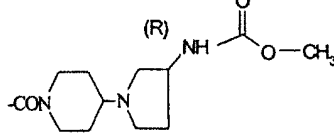
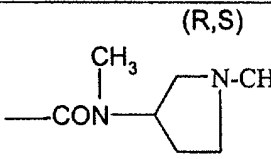
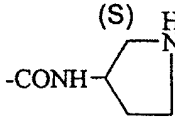
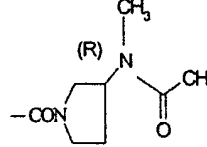
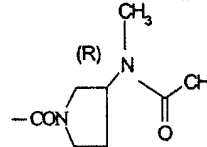
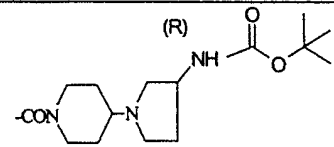
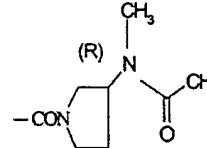
165	-OMe	-nBu	$-(\text{CH}_2)_2\text{-N} \begin{array}{c} \text{---} \text{---} \text{---} \text{---} \\ \text{(R,S)} \\ \text{NMe}_2 \end{array}$	-	$\text{MH}^+ = 507.5$ $t = 6.25$
166	-OMe	-Et	$-(\text{CH}_2)_3\text{-N} \begin{array}{c} \text{---} \text{---} \text{---} \text{---} \\ \text{(S)} \\ \text{NHCOMe} \end{array}$	-	$\text{MH}^+ = 507.6$ $t = 6.62$
167	-OMe	-nBu	$-(\text{CH}_2)_2\text{-N} \begin{array}{c} \text{---} \text{---} \text{---} \text{---} \\ \text{(S)} \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	-	$\text{MH}^+ = 494.4$ $t = 7.76$
168	-OMe	-Et	$-(\text{CH}_2)_3\text{-N} \begin{array}{c} \text{---} \text{---} \text{---} \text{---} \\ \text{(R)} \\ \text{OH} \end{array}$	-	$\text{MH}^+ = 466.4$ $t = 6.57$
169	-OMe	-Et	$-(\text{CH}_2)_2\text{-N} \begin{array}{c} \text{---} \text{---} \text{---} \text{---} \\ \text{(R,S)} \\ \text{NHCOMe} \end{array}$	-	$\text{MH}^+ = 493.5$ $t = 6.93$
170	-OMe	-Et	$-(\text{CH}_2)_2\text{-N} \begin{array}{c} \text{---} \text{---} \text{---} \text{---} \\ \text{(R,S)} \\ \text{OH} \end{array}$	-	$\text{MH}^+ = 452.4$ $t = 6.94$
171	-OMe	-Et	$-(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	-	m.p. = 140°C dec $\text{MH}^+ = 440.4$ $t = 7.11$
172	-OMe	-Et	$-(\text{CH}_2)_3\text{NH-THP}$	2HCl	$\text{MH}^+ = 480.5$ $t = 6.54$
173	-OMe	-Et	$-(\text{CH}_2)_3\text{-N} \begin{array}{c} \text{---} \text{---} \text{---} \text{---} \\ \text{(R)} \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$	-	$\text{MH}^+ = 480.4$ $t = 6.49$
174	-OMe	-Et	$-(\text{CH}_2)_3\text{-N} \begin{array}{c} \text{---} \text{---} \text{---} \text{---} \end{array}$	2HCl	$\text{MH}^+ = 450.5$ $t = 6.54$
175	-OMe	-Et	$-(\text{CH}_2)_3\text{-N} \begin{array}{c} \text{---} \text{---} \text{---} \text{---} \\ \text{OH} \end{array}$	2HCl	$\text{MH}^+ = 452.4$ $t = 6.35$

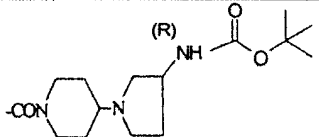
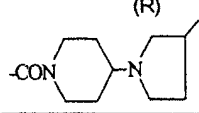
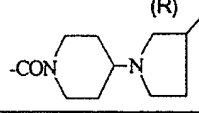
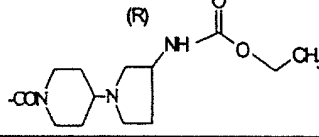
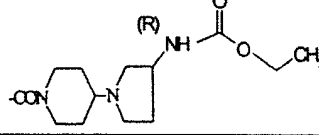
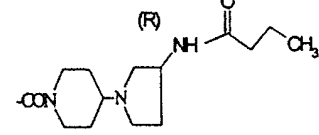
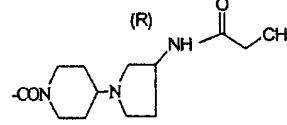
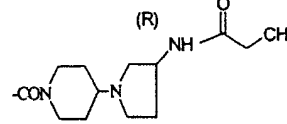
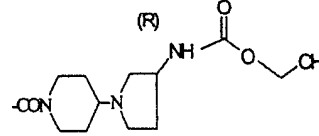
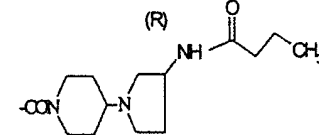
176	-OMe	-nBu		2HCl	m.p. = 173°C MH ⁺ = 450.4 t = 7.18
177	-OMe	-nBu		-	MH ⁺ = 480.4 t = 7.13
178	-OMe	-nBu		-	MH ⁺ = 494.4 t = 7.04
179	-OMe	-nBu		-	MH ⁺ = 535.4 t = 6.99
180	-OMe	-nBu		2HCl	m.p. = 220°C MH ⁺ = 450.4 t = 7.19
181	-OEt	-Et		-	MH ⁺ = 521.4 t = 6.63
182	-OMe	-nBu	$-(CH_2)_3NH-THP$	-	m.p. = 150°C MH ⁺ = 508.4 t = 7.10
183	-OMe	-nBu		-	m.p. = 80°C dec MH ⁺ = 563.4 t = 5.80
184	-OMe	-nBu		-	m.p. = 80°C dec MH ⁺ = 577.3 t = 5.94
185	-OMe	-Et		2HCl	m.p. = 163°C dec MH ⁺ = 479.4 t = 6.14

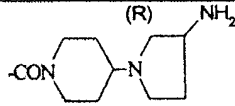
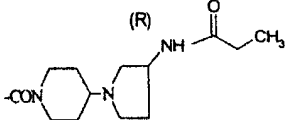
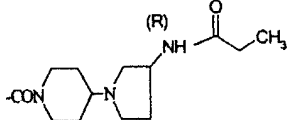
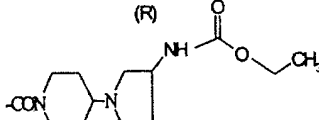
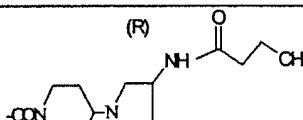
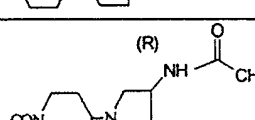
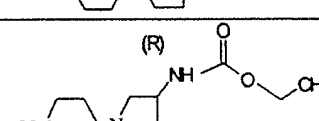
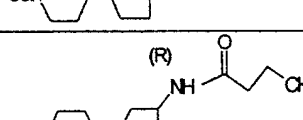
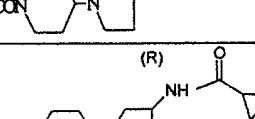
186	-OMe	-nBu		HCl	m.p. = 178°C MH ⁺ = 634 t = 7.03
187	-OMe	-nBu		-	m.p. = 125°C MH ⁺ = 640 t = 6.88
188	-OMe	-nBu		-	m.p. = 99°C MH ⁺ = 605 t = 6.92
189	-OMe	-nBu		-	MH ⁺ = 604 t = 6.68
190	-OMe	-OnPr		-	m.p. = 210°C
191	-OMe	-F	-O(CH ₂) ₂ NEt ₂	HCl	m.p. = 228°C
192	-OMe	-nHex	-O(CH ₂) ₂ NEt ₂	HCl	MH ⁺ = 510 t = 7.73
193	-OEt	-nHex	-O(CH ₂) ₂ NEt ₂	HCl	m.p. = 182°C MH ⁺ = 524 t = 8.05
194	-OMe		-O(CH ₂) ₂ NEt ₂	HCl	MH ⁺ = 560 t = 7.93
195	-OEt	-nPr	-O(CH ₂) ₂ NEt ₂	-	MH ⁺ = 482 t = 7.11

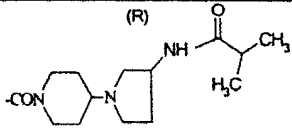
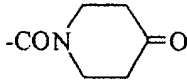
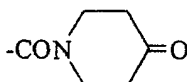
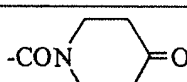
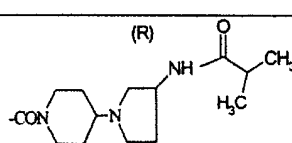
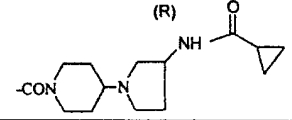
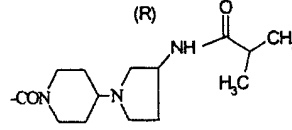
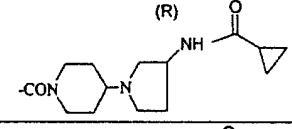
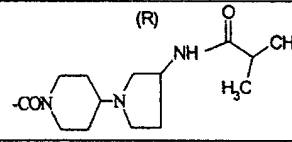
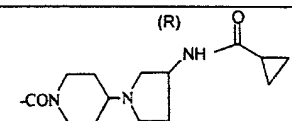
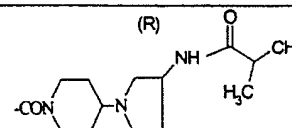
196	-OMe	-CF ₂ CF ₃	-O(CH ₂) ₂ NEt ₂	-	MH ⁺ = 544 t = 6.79
197	-OMe			-	MH ⁺ = 688 t = 7.53
198	-OMe	-nBu		-	m.p. = 158°C MH ⁺ = 619 t = 7.09
199	-OMe			-	MH ⁺ = 588 t = 6.06
200	-OMe			-	MH ⁺ = 643 t = 7.06
201	-OMe	-nBu		-	MH ⁺ = 632 t = 7.01
202	-OMe			-	MH ⁺ = 602 t = 5.94
203	-OMe	-nPr		-	MH ⁺ = 576 t = 5.64
204	-OMe	-nBu		-	MH ⁺ = 590 t = 5.91

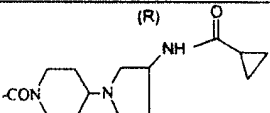
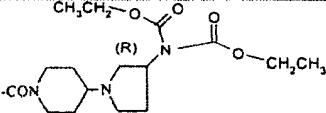
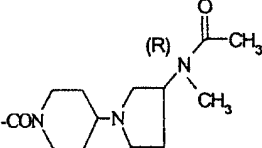
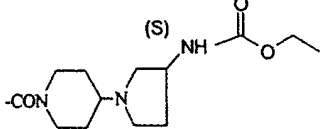
205	-OMe			-	MH ⁺ = 658 t = 7.28
206	-OEt			-	m.p. = 156°C MH ⁺ = 644 t = 7.33
207	-OMe			-	m.p. = 121°C MH ⁺ = 646 t = 7.24
208	-OMe	-nBu		-	m.p. = 158°C MH ⁺ = 604 t = 6.78
209	-OEt			-	MH ⁺ = 561 t = 7.77
210	-OEt	-Et		-	m.p. = 125°C MH ⁺ = 533 t = 6.53
211	-OEt	-Et		-	m.p. = 151°C MH ⁺ = 507 t = 6.75
212	-OEt	-Et		-	m.p. = 230°C MH ⁺ = 493 t = 6.69

213	-OMe	-nBu		-	m.p. = 97°C MH ⁺ = 507 t = 6.76
214	-OMe	-nBu		-	m.p. = 230°C MH ⁺ = 479 t = 6.84
215	-OMe	-nBu		-	m.p. = 112°C MH ⁺ = 620 t = 6.89
216	-OMe	-nBu		-	m.p. = 195°C MH ⁺ = 507 t = 6.23
217	-OMe	-nBu		-	m.p. = 221°C MH ⁺ = 479 t = 6.79
218	-OMe	-nBu		-	m.p. = 142°C MH ⁺ = 535 t = 9.04
219	-OMe			-	m.p. = 190°C MH ⁺ = 561 t = 9.8
220	-OMe			-	m.p. = 172°C MH ⁺ = 674 t = 7.38
221	-OMe	-nHex		-	m.p. = 124°C MH ⁺ = 563 t = 9.96

222	-OEt			-	m.p. = 176°C MH ⁺ = 702 t = 7.98
223	-OMe			-	m.p. = 189°C MH ⁺ = 574 t = 5.16
224	-OEt			-	m.p. = 161°C MH ⁺ = 602 t = 6.39
225	-OMe			-	m.p. = 144°C MH ⁺ = 660 t = 7.37
226	-OEt			-	m.p. = 136°C MH ⁺ = 674 t = 7.59
227	-OEt			-	m.p. = 131°C MH ⁺ = 672 t = 7.52
228	-OEt			-	m.p. = 152°C MH ⁺ = 658 t = 7.47
229	-OMe			-	m.p. = 163°C MH ⁺ = 630 t = 7.16
230	-OMe			-	m.p. = 136°C MH ⁺ = 646 t = 7.09
231	-OMe			-	m.p. = 182°C MH ⁺ = 643 t = 7.29

232	-OEt	-nBu		-	m.p. = 138°C MH ⁺ = 576 t = 6.06
233	-OEt	-nBu		-	m.p. = 126°C MH ⁺ = 632 t = 7.12
234	-OEt			-	MH ⁺ = 644 t = 7.33
235	-OEt			-	MH ⁺ = 660 t = 7.51
236	-OEt			-	m.p. = 105°C MH ⁺ = 658 t = 7.27
237	-OEt			-	m.p. = 121°C MH ⁺ = 630 t = 7.04
238	-OEt	-nBu		-	m.p. = 102°C MH ⁺ = 648 t = 7.48
239	-OEt	-nBu		-	m.p. = 129°C MH ⁺ = 646 t = 7.42
240	-OMe	-nBu		-	m.p. = 124°C MH ⁺ = 630 t = 7.59

241	-OMe	-nBu		-	m.p. = 135°C MH ⁺ = 632 t = 7.62
242 (4.1.2.)	-OMe	-OnPr		-	m.p. = 196°C
243 (4.1.6.)	-OMe			-	m.p. = 186°C
244 (4.1.7.)	-OEt			-	m.p. = 236°C
245	-OMe			-	m.p. = 154°C
246	-OMe			-	m.p. = 158°C
247	-OEt	-nBu		-	m.p. = 116°C
248	-OEt	-nBu		-	m.p. = 118°C
249	-OEt			-	m.p. = 135°C
250	-OEt			-	m.p. = 141°C
251	-OMe	-nBu		-	m.p. = 119°C

252	-OMe	-nBu		-	m.p. = 109°C
253	-OMe	-nBu		HCl	m.p. = 148°C
254	-OMe	-nBu		-	m.p. = 118°C
255	-OMe	-nBu		HCl	m.p. = 176°C

NMR 谱: 化合物 1: 0.98 ppm: t: 3H; 1.24 ppm: t: 6H; 1.72 ppm: sext: 2H; 3.1-3.3 ppm: m: 4H; 3.4-3.6 ppm: m: 2H; 3.8-4.0 ppm: m: 5H; 4.50 ppm: t: 2H; 6.87 ppm: dd: 1H; 7.04 ppm: d: 1H; 7.16 ppm: d: 2H; 7.7-7.8 ppm: m: 2H; 8.16 ppm: d: 2H; 10.6 ppm: bs: 1H; 12.5 ppm: bs: 1H。

NMR 谱: 化合物 33: 1.00 ppm: t: 3H; 1.26 ppm: t: 6H; 1.74 ppm: sext: 2H; 2.9-3.5 ppm: m: 8H; 3.8-4.0 ppm: m: 5H; 6.88 ppm: dd: 1H; 7.04 ppm: d: 1H; 7.5 ppm: d: 2H; 7.7-7.8 ppm: m: 2H; 8.14 ppm: d: 2H。

NMR 谱: 化合物 67: 0.80 ppm: t: 3H; 0.95-1.95 ppm: m: 12H; 2.45 ppm: t: 2H; 2.55-4.4 ppm: m: 13H; 6.95 ppm: d: 1H; 7.05 ppm: dd: 1H; 7.45 ppm: d: 2H; 7.65 ppm: s: 1H; 7.90 ppm: s: 1H; 8.1 ppm: d: 2H。

NMR 谱: 化合物 69: 1.1 ppm: t: 3H; 1.15-1.90 ppm: m: 4H; 2.20-4.50 ppm: m: 17H; 6.95 ppm: d: 1H; 7.05 ppm: dd: 1H; 7.45 ppm: d: 2H; 7.60 ppm: s: 1H; 7.95 ppm: s: 1H; 8.1 ppm: d: 2H; 12.65 ppm: bs: 1H。

NMR 谱: 化合物 70: 0.85-1.95 ppm: m: 11H; 2.30-4.4 ppm: m: 15H; 6.95 ppm: d: 1H; 7.05 ppm: dd: 1H; 7.40 ppm: d: 2H; 7.60 ppm: s: 1H; 7.90 ppm: s: 1H; 8.1 ppm: d: 2H。

对本发明化合物进行药理试验,以确定它们对细胞因子受体的调节活性。

细胞因子是低分子量蛋白质,属于促炎性细胞因子家族,参与白细胞和内皮细胞的趋化性。细胞因子控制许多生物过程,与应激病症(conditions of stress)期间以及感染期间出现的炎症相关;对细胞因子的作用进行调节,可以防止或治疗某些病理病症,例如哮喘、关节炎、过敏症、自身免疾病、动脉粥样硬化或血管生成(C.D. Paavola 等人, J. Biol. Chem., 1998, 273, (50), 33157-33165)。

较为突出的细胞因子是 hMCP-1 (人单核细胞趋化蛋白),属于 CC 细胞因子组,它们的作用受 CCR2b 受体介导。

10 测定本发明化合物对表达人 CCR2b 受体的细胞的抑制活性。抑制一半 (IC_{50}) CCR2b 受体活性的天然激动剂 hMCP-1 的浓度是 0.57 nM。本发明化合物的 IC_{50} 值一般少于 0.1 μ M。

例如,化合物 12 的 IC_{50} 值是 0.081 μ M;

化合物 244 的 IC_{50} 值是 0.088 μ M;

15 化合物 203 的 IC_{50} 值是 0.093 μ M。

根据 A. Albini 等人(Cancer Res., 1987, 47, 3239-3245)所述的技术改造,测定本发明化合物对人 THP-1 单核细胞(购自 DSMZ - 德国)的趋化性抑制作用。在这些条件下, hMCP-1 的 IC_{50} 值是 6 nM。本发明化合物的 IC_{50} 值一般少于 1 μ M。

20 本发明化合物对趋化性的抑制是它们对细胞因子受体,特别是 CCR2b 表现拮抗活性的标志。

由此可以看出,本发明的化合物是细胞因子特别是 hMCP-1 的作用的拮抗剂。

25 根据 V. Dolle 等人(J. Med. Chem., 2000, 43, 3949, 3962)所述的技术改造,测定本发明化合物对感染 HIV-1 Bal 病毒的 PBMCs(外周血单核细胞)的抑制活性。根据这种技术, PMBCs 受到 HIV-1 Bal 感染,把测试化合物加入到培养基,培养 5 天。接触结束时,测定上清液中逆转录酶的含量,此含量与细胞内病毒复制水平相关。

在这些条件下, AZT(抑制病毒复制的参考分子)的 IC_{50} 值少于 0.1 μ M。

30 本发明化合物的 IC_{50} 值一般少于 0.1 μ M。例如,化合物 104 的 IC_{50} 值是

0.063 μM 。

因此，本发明的化合物可用来制备医药产品，尤其是作为细胞因子作用拮抗剂的医药产品。

这样，从另一方面来说，本发明的主题是医药产品，该产品含有通式(I)化合物，或其与药用酸的加成盐，或通式(I)化合物的水合物或溶剂化物。

这些医药产品能用于治疗，特别是治疗或预防各种病理病症，例如：

- 急性和慢性免疫炎性疾病和综合征，例如，动脉粥样硬化症、再狭窄、慢性肺病，尤其是 COPD (慢性阻塞性肺病)；呼吸窘迫综合征；支气管多动症(bronchial hyperactivity)；结肠炎；硅肺病；纤维化病理，肺纤维化和囊肿性纤维化；病毒性或细菌性感染，AIDS，脑膜炎，疟疾，麻疯病、肺结核、疱疹和巨细胞病毒感染；脓毒性休克，败血病和内毒素休克；移植排斥；骨病理，例如骨质疏松症和骨关节炎；结膜炎；非典型或接触性皮炎；湿疹，肾小球性肾炎；胰腺炎；溃疡性结肠炎，自身免疫性疾病，例如类风湿性关节炎，多发性硬化症，肌萎缩性脊髓侧索硬化症，克罗恩氏病(Crohn's disease)，红斑狼疮症，硬皮病和银屑病；帕金森氏症；阿尔茨海默氏病；糖尿病；恶质病；肥胖；
- 治疗疼痛，尤其是神经性和炎性疼痛；
- 过敏性疾病，例如过敏性呼吸疾病，哮喘，鼻炎，肺部超敏反应和迟发性超敏反应；
- 涉及血管生成过程的疾病和障碍，例如癌症(肿瘤内血管生成)和视网膜疾病(老年黄斑病变：ARMD)；
- 心脏病理：出血性休克；心脏缺血；缺血后再灌注发作；心肌梗塞，冠状动脉血栓症，心机能不全和心绞痛。

另一方面，本发明涉及药物组合物，它们含有本发明的化合物作为活性成份。这些药物组合物包含有效剂量的至少一种本发明化合物，或者所述化合物药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物，以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

根据药物形式和所需的给药方法，所述赋形剂从已知的常用赋形剂中进行选择。

在供口服，舌下，皮下，肌内，静脉，表面，局部，气管内，鼻腔内，

经皮、或直肠途径给药的本发明药物组合物中，上述通式 (I)，或其可能的盐、溶剂化物或水合物的活性成份，可以与常规药用赋形剂一起，以单剂量给药形式供动物用和人用，用于预防或治疗上述的失调或疾病。

5 适宜的单位剂量给药形式包括口服给药形式，比如片剂、软或硬胶囊、粉剂、颗粒剂和口服溶液或混悬剂，舌下、口腔、气管内、眼内或鼻腔内给药形式，吸入给药形式，表面、经皮、皮下、肌内或静脉给药形式，直肠给药形式和植入物。对于局部表面给药，本发明化合物可以其霜剂、凝胶、软膏剂或洗剂使用。

例如，本发明化合物的给药剂型是片剂时，单位剂型可含有以下组分：

本发明的化合物	50.0 mg
甘露醇	223.75 mg
交联焦糖钠(Sodium croscarmellose)	6.0 mg
玉米淀粉	15.0 mg
羟丙基甲基纤维素	2.25 mg
硬脂酸镁	3.0 mg

10 对于口服途径，每日给予的活性成分剂量最多可为 0.1 至 1000 mg/kg，可分一剂或多剂摄入。

也可能有适宜用较高或较低的剂量的特殊情况；这样的剂量没有超出本发明的范围。根据常规的实践，对于每个患者的合适剂量是医生依据给药方式、病人的体重和反应而确定的。

15 根据另一方面，本发明还涉及一种治疗上述病症的方法，包括向患者给予有效剂量的本发明化合物，或其药学上可接受的盐或其水合物或溶剂化物。

20