

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580035693.7

[51] Int. Cl.

A61K 31/433 (2006.01)

C07D 285/12 (2006.01)

[43] 公开日 2009年3月18日

[11] 公开号 CN 101389335A

[22] 申请日 2005.10.18

[21] 申请号 200580035693.7

[30] 优先权

[32] 2004.10.18 [33] US [31] 60/619,010

[86] 国际申请 PCT/US2005/037374 2005.10.18

[87] 国际公布 WO2006/044860 英 2006.4.27

[85] 进入国家阶段日期 2007.4.18

[71] 申请人 安姆根有限公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 曾庆平 姚国民 G·E·沃尔希特

V·N·维斯瓦纳汉 A·塔斯克

J·T·赖德 H·莫宁谢恩

C·多明格斯 M·P·波尔博

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 段晓玲 邹雪梅

权利要求书 6 页 说明书 66 页

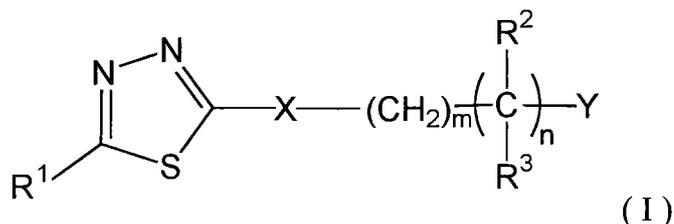
[54] 发明名称

噻二唑化合物和使用方法

[57] 摘要

本发明涉及可用于治疗由蛋白激酶 B (PKB) 介导的疾病的噻二唑化合物。本发明还涉及所述噻二唑化合物和其组合物在治疗与异常细胞生长、癌症、炎症和代谢失调有关的疾病状态中的治疗用途。

## 1. 通式 I 的化合物



其中:

Y 是  $-\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^5$  或  $-\text{OR}^5$ ;

X 是 O、S 或  $\text{N}(\text{R}^6)$ ;

$\text{R}^1$  是芳基或杂芳基;

$\text{R}^2$  和  $\text{R}^3$  各自独立地选自可被一个或多个杂原子间断的  $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基、 $-(\text{CR}^7\text{R}^8)_t$ (芳基)、 $-(\text{CR}^7\text{R}^8)_t$ (杂芳基)、 $-(\text{CR}^7\text{R}^8)_t$ (环烷基)或  $-(\text{CR}^7\text{R}^8)_t$ (杂环基),

或  $\text{R}^2$  是  $-\text{H}$ ;

或  $\text{R}^2$  和  $\text{R}^3$  与它们所连接的碳原子一起形成  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  杂环或碳环系统,

或者  $\text{R}^3$  和  $\text{R}^6$  连接形成杂环;

$\text{R}^4$  是  $-\text{H}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_8$  烷基、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}^7\text{R}^8)_t\text{N}(\text{R}^6)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}^7\text{R}^8)_t$ 、 $-\text{C}(\text{O})_2(\text{CR}^7\text{R}^8)_t$ 、 $-(\text{CR}^7\text{R}^8)_t$ (芳基)、 $-(\text{CR}^7\text{R}^8)_t$ (杂芳基)、 $-(\text{CR}^7\text{R}^8)_t$ (环烷基)或  $-(\text{CR}^7\text{R}^8)_t$ (杂环基),

或者  $\text{R}^4$  和  $\text{R}^3$  连接形成杂环;

$\text{R}^5$  和  $\text{R}^6$  独立地选自  $-\text{H}$  和  $\text{C}_1\text{-C}_8$  烷基, 或者  $\text{R}^5$  和  $\text{R}^6$  与它们所连接的原子一起连接形成 5 至 6 元杂环, 或者

$\text{R}^4$  和  $\text{R}^5$  与它们所连接的氮原子一起连接形成 5 至 6 元杂环或杂芳环; 和

$\text{R}^7$  和  $\text{R}^8$  独立地选自  $-\text{H}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基和芳基;

其中 n 是 1 至 6 的整数; m 是 0 至 2 的整数; 和各个 t 独立的是 0 至 3 的整数;

其中以上烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基部分和杂环和碳环中的每一个任选地并且独立地被 1-3 个选自以下的取代基取代:

氨基,

芳基、杂芳基、环烷基或杂环基, 其任选地被 1-5 个选自以下的取代基取代:

$C_1-C_6$  烷氧基,

$C_1-C_6$  烷基, 其任选地被卤素取代,

芳基,

卤素,

杂芳基,

$C_1-C_6$  羟基, 和

$-NHS(O)_2-(C_1-C_6$  烷基);

$C_1-C_6$  烷基、 $C_1-C_6$  卤代烷基、 $C_1-C_6$  羟基烷基、 $C_1-C_6$  烷氧基、 $C_1-C_6$  烷基氨基、 $C_2-C_6$  链烯基或  $C_2-C_6$  炔基, 其中这些中的每一个可被一个或多个杂原子间断,

氰基,

卤素,

羟基,

硝基或

$-O$ -芳基;

或者其药学可接受的盐、水合物或立体异构体。

2. 权利要求 1 的化合物或其药学可接受的盐、水合物或立体异构体, 其中  $m$ 、 $n$  和  $t$  是 1。

3. 权利要求 1 的化合物或其药学可接受的盐、水合物或立体异构体, 其中  $X$  是  $-N(R^6)$  和  $Y$  是  $-N(R^4)(R^5)$ 。

4. 权利要求 1 的化合物或其药学可接受的盐、水合物或立体异构体, 其中  $X$  是  $-N(R^6)$ ,  $Y$  是  $-N(R^4)(R^5)$ ,  $R^1$  是杂芳基,  $R^2$  是  $-H$ ,  $R^3$  是  $-(CR^7R^8)_t$ (芳基)或  $-(CR^7R^8)_t$ (杂芳基), 和  $m$ 、 $n$  和  $t$  是 1。

5. 权利要求 4 的化合物或其药学可接受的盐、水合物或立体异构体, 其中  $X$  是  $-N(R^6)$ ,  $Y$  是  $-N(R^4)(R^5)$ ,  $R^1$  是杂芳基,  $R^2$  是  $-H$ ,  $R^3$  是  $-(CR^7R^8)_t$ (芳基)或  $-(CR^7R^8)_t$ (杂芳基), 和  $m$ 、 $n$  和  $t$  是 1, 其中  $R^4$ 、 $R^5$  和  $R^6$  是  $-H$ , 和  $R^7$  和  $R^8$  独立地选自  $H$  和  $C_1-C_3$  烷基。

6. 权利要求 1 的化合物, 其选自

(S)-3-(3-氟-苯基)-N-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-

丙-1,2-二胺;

(S)-3-(3,4-二氟-苯基)-N-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-丙-1,2-二胺;

(S)-3-(3,4-二氯-苯基)-N-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-丙-1,2-二胺;

N-((S)-2-氨基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(2-溴苯基)丙基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(4-乙基苯基)丙基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(3,5-二氟苯基)丙基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(2-甲氧基苯基)丙基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

(S)-3-(4-甲氧基-苯基)-N-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-丙-1,2-二胺;

(S)-3-(2-氟-苯基)-N-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-丙-1,2-二胺;

(S)-N-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-3-邻-甲苯基-丙-1,2-二胺;

(S)-N-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-3-(3-三氟甲基-苯基)-丙-1,2-二胺;

(S)-3-(4-氟-苯基)-N-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-丙-1,2-二胺;

(S)-3-(4-氯-苯基)-N-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-丙-1,2-二胺;

(S)-N-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-3-间-甲苯基-丙-1,2-二胺;

N-((S)-2-氨基-3-(3-溴苯基)丙基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(3-氯苯基)丙基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻

二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(4-异丙基苯基)丙基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(2,4-二氯苯基)丙基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-对-甲苯基丙基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(萘-2-基)丙基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(苯并[b]噁吩-3-基)丙基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(4-氯苯基)丙基)-5-(1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)-5-(1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(萘-2-基)丙基)-5-(1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(4-异丙基苯基)丙基)-5-(1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(3,4-二氯苯基)丙基)-5-(1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(2,4-二氯苯基)丙基)-5-(1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(4-甲氧基苯基)丙基)-5-(1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(4-溴苯基)丙基)-5-(1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(3-(三氟甲基)苯基)丙基)-5-(1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(3-(三氟甲基)苯基)丙基)-5-(3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-胺;

N-((S)-3-(4-氯苯基)-2-(甲基氨基)丙基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-

1,3,4-噻二唑-2-胺;

5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-N-((S)-2-(甲基氨基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)丙基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

5-(1H-吡唑-5-基)-N-((S)-2-(甲基氨基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(4-甲氧基苯基)丙基)-5-(异喹啉-6-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(3-(三氟甲基)苯基)丙基)-5-(异喹啉-6-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)-5-(异喹啉-6-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(3-甲氧基苯基)丙基)-5-(异喹啉-6-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(2,4-二氯苯基)丙基)-5-(异喹啉-6-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(4-二氯苯基)丙基)-5-(异喹啉-6-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(3,5-二氟苯基)丙基)-5-(异喹啉-6-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-间-甲苯基丙基)-5-(异喹啉-6-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)-5-(1,6-萘啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(4-溴苯基)丙基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

N-((2S,3S)-2-氨基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丁基)-5-(异喹啉-6-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺; 和

N-((2S,3S)-2-氨基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丁基)-5-(1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺。

7. 一种药物组合物, 其包括药学可接受的载体和权利要求 1 的化合物。

8. 权利要求 7 的组合物, 还包括至少一种另外的治疗药剂。

9. 一种用于在需要其的哺乳动物中治疗激酶介导的病症的方法，其包括将治疗有效量的权利要求1的化合物给予哺乳动物。

10. 权利要求9的方法，其中该病症是由以下介导的：PKA、PKB、PKC、FKHR、SGK、LCK、BTK、Tie2、KDR、Erk、MSK、MK2、MSK、p38、P70S6、ROCK2、GSK3或CDK复合物。

11. 权利要求9的方法，其中该病症是由PKB介导的。

12. 权利要求9的方法，其中治疗包括选择性抑制PKB。

13. 权利要求9的方法，其中该病症是癌症。

14. 一种用于在需要其的哺乳动物中治疗与增生有关的病症的方法，其包括将治疗有效量的权利要求1的化合物给予哺乳动物。

15. 权利要求14的方法，其中该病症是异常细胞生长。

16. 权利要求14的方法，其中该病症是炎症或与炎症有关的病症。

17. 权利要求14的方法，其中该病症是代谢疾病。

18. 权利要求17的方法，其中该代谢疾病是糖尿病。

19. 权利要求15的方法，其中该病症是癌症。

## 噻二唑化合物和使用方法

### 1、技术领域

本发明涉及可用于治疗由蛋白激酶 B (PKB) 介导的疾病的噻二唑化合物。本发明还涉及所述噻二唑化合物和其组合物在治疗与异常细胞生长、癌症、炎症和代谢失调有关的疾病状态中的治疗用途。

### 2、背景技术

蛋白激酶代表了一大类在对细胞功能保持控制的各种细胞过程的调控中起重要作用的蛋白质。所述激酶的部分列表包括 ab1、AKT、bcr-ab1、Blk、Brk、Btk、c-kit、c-met、c-src、c-fms、CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8、CDK9、CDK10、cRaf1、CSF1R、CSK、EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4、Erk、Fak、fes、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FGFR5、Fgr、flt-1、Fps、Frx、Fyn、GSK3 $\alpha$ 、GSK3 $\beta$ 、Hck、IGF-1R、INS-R、Jak、KDR、Lck、Lyn、MEK、MK2、MSK1、p38、PDGFR、PIK、PKB、PKA、PRAK、PRK2、PKC、PYK2、P70S6、ROCK2、ros、tie、tie2、TRK、Yes 和 Zap70。抑制所述激酶已变为重要的治疗目标。

AKT (亦称蛋白激酶 B (PKB) 或 Rac-PK- $\beta$ ) 和其基因家族产物, 已经被确定为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。Testa 等, Proc. Natl. Acad. Sci., 2001, 98, 10983-10985; Lawlor 等, J. Cell Sci., 2001, 114, 2903-2910; Duan, Circ. Res., 2000, 86, 15-23。PKB 的三种同工型目前是已知的, PKB $\alpha$  (AKT1)、PKB $\beta$  (AKT2) 和 PKB $\gamma$  (AKT3)。Cheng, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1992, 89, 9267-9271; Brodbeck 等, J. Biol. Chem. 1999, 274, 9133-9136。PKB 介导许多 IGF-1 及其他生长因子对肿瘤生长和细胞凋亡抑制的影响。Nicholson 等, Cell. Signal., 2002, 14, 381-395。PKB 在细胞增生、细胞凋亡和对胰岛素响应中起重要作用。为此, 在治疗肿瘤发生、异常细胞增生和糖尿病中调节 PKB 是令人感兴趣的。

PKB 的分子结构包含接近多肽的羧基末端的调节位点、具有带有苏氨酸的激活环的催化结构域和氨基末端普列克底物蛋白同源域。普列克底物蛋白同源域使酶能够通过和磷脂的相互作用锚着于细胞膜,

这触发了 PKB 的激活。普列克底物蛋白同源域的功用需要经由磷脂酰肌醇 3-激酶 PI3K (一种与激活受体酪氨酸激酶有关的 SH2 域蛋白质, 特别地 IGF-1R) 在 D-3 位置磷酸化磷脂酰肌醇。特别地, 磷酸肌醇-3-激酶, 当由受体酪氨酸激酶激活时, 催化磷酸肌醇-3,4-二磷酸酯和磷脂酰肌醇 3,4,5-三磷酸酯的合成。普列克底物蛋白同源域结合了 3-磷酸肌醇, 其是由 PI3K 在生长因子例如血小板衍生的生长因子 (PDGF)、神经生长因子 (NGF) 和胰岛素样生长因子 (IGF-1) 刺激时合成的。Kulik 等, *Mol. Cell. Biol.*, 1997, 17, 1595-1606; Hemmings, *Science*, 1997, 275, 628-630; Datta, 等 *Genes Dev.*, 1999, 13, 2905-2927。结合到普列克底物蛋白同源域的脂质促进了 PKB 易位到质膜。通过由另一蛋白激酶 (对于 PKB 同工型 1、2 和 3 来说, 分别在 Thr308、Thr309 和 Thr305 的 PDK1) 进行磷酸化, 出现了 PKB 的进一步激活。激活的第三步是由激酶催化的, 所述激酶在 PKB/AKT-1、-2 和-3 的 C-末端尾部中使 Ser473、Ser474 或 Ser472 分别磷酸化。Ser473 激酶活性已被识别为与质膜有关和不是由于 PKB 和 PDK1 激酶活性造成的。Hill 等, *Current Biology*, 2002, 12, 1251-1255; Hresko 等, *J. Biol. Chem.*, 2003, 278, 21615-21622。该过程生产了 PKB 的完全激活形式。

通过抑制 D-3 磷酸肌醇特异性磷酸酶, PTEN, PKB 的激活也可能发生, 所述磷酸酶是一种与膜相关的 FYVE 指 (finger) 磷酸酶, 其通常在许多癌症 (包括前列腺癌) 中被灭活。Besson 等, *Eur. J. Biochem.*, 1999, 263, 605-611; Li 等, *Cancer Res.*, 1997, 57, 2124-2129。

PKB 的催化结构域引起靶蛋白中的丝氨酸或苏氨酸磷酸化。

一旦激活, PKB 介导了若干细胞功能, 包括增生、细胞生长和促进存活。在心脏中冠状动脉内腺病毒介导的 akt 基因转移限制了体内缺血-再灌注伤害后的梗塞面积。Miao 等, *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2000, 32, 2397-2402。据报道 PKB 的抗细胞凋亡功能的介导是由其磷酸化细胞程序死亡调节分子的能力造成的, 所述细胞程序死亡调节分子包括 BAD、caspase 9、IKK-和叉头转录因子 FKHRL1。Datta 等, 第 2905 页。PKB 信号还涉及生理调节器官尺寸 (Verdu 等, *Nat. Cell Biol.*, 1999, 1, 500-506)、葡萄糖体内平衡 (Czech 等, *J. Biol. Chem.*, 1999, 274, 1865-1868)、血管舒缩张力 (Luo, 等 *J. Clin. Invest.* 1999, 106,

493-499) 和血管生成 (Kureishi 等, *Nat. Med.*, 2000, 6, 1004-1010)。

改变 PKB 调节的表现在损伤和疾病中显现, 最重要的功用是在癌症中。在具有 PTEN 突变、PI 3-激酶突变和过表达以及受体酪氨酸激酶过表达的肿瘤中, PKB 激酶活性是组成性激活的。PKB 还是响应生长因子信号的正常细胞功能的介导体。在 15% 人卵巢癌病例中发现 AKT 基因表达被放大。Cheng 等, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1992, 89, 9267-9271。在 12% 的胰腺癌中, 也发现 AKT 被过表达。Cheng 等, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1996, 93, 3636-3641。特别地, 在 12% 卵巢癌和 50% 的未分化肿瘤中, AKT-2 被过表达, 表明 PKB 可能与肿瘤进攻性有关。Bellacosa 等, *Int. J. Cancer*, 1995, 64, 280-285。PKB 还是正常细胞功能的介导体。Khwaja, *Nature*, 1999, 401, 33-34; Yuan 等, *Oncogene*, 2000, 19, 2324-2330; Namikawa 等, *J Neurosci.*, 2000, 20, 2875-2886。

PKB 在生长增加和细胞程序死亡抑制中的作用的解释由于 PKB 的许多蛋白质底物而变得复杂, 这些包括 BAD、Forkhead (FOXO 族)、GSK3、Tuberin (TSC2)、p27 Kip1、p70S6k、蛋白激酶 C-、横纹肌肉瘤中的叉头、Raf、cAMP-响应元件-结合蛋白、糖原合酶激酶-3、mTOR 和雄激素受体。Lin 等, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2001, 98, 7200-7205; Blume-Jensen 等, *Nature* 2001, 411, 355-365; Vivanco 等, *Nat. Rev. Cancer*, 2002, 2, 489-501。

在不同类型的哺乳动物细胞中, 各种 PKB 在其丰度方面变化很大。例如, PKB $\beta$  特别在高度胰岛素-响应组织 (包括褐色脂肪) 中大量存在。

由小分子的 PKB 调节能够通过识别结合到一个或多个 PKB 并且使其活化或抑制的化合物来完成。Cao 等 (美国, 公开号 2004/0122016, 公开日 2004 年 6 月 24 日) 公开了某些噻吩衍生物和噻吩类似物作为蛋白质激酶的抑制剂。特别地, 该公开内容宣称那些组合物有效用作 Rho-相关的形成卷曲螺旋的蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶 (ROCK)、胞外信号调节激酶 (ERK)、糖原合酶激酶 (GSK) 和蛋白激酶的 AGC 子族元素的抑制剂。同上, 第 4 页。激酶的 AGC 子族包括蛋白激酶 A (PKA)、PDK、p70<sup>S6K</sup>-1、p70<sup>S6K</sup>-2 和 PKB。同上。

据报道曲西立滨在 pbk $\beta$  过表达细胞、变异细胞中抑制了细胞生

长,并且有效浓度为 50nM. Yang 等, *Cancer Res.*, 2004, 64, 4394-4399.

在其它工作中, 美国专利 No.3,904,756 (1975 年 9 月 9 日授权) 公开了被取代的硝基咪唑基噻二唑和噻二唑作为抗菌剂和生长促进化合物。该专利未谈及 PKB 的调节。

美国专利 No.5,086,053 (1992 年 2 月 4 日授权) 公开了 1,3,4-噻二唑的某些衍生物、获得它们的方法和包含它们的药物组合物。这些药剂被称作草毒碱胆碱能激动剂。同上, 在第 2 栏, 第 6-7 行。然而, '053 专利没有公开 PKB 调节剂。

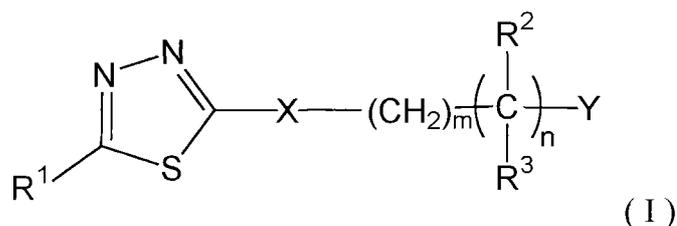
合成了 1,3,4-氧杂(硫杂)二氮杂嘧啶-5-酮的衍生物和相关化合物。Yadav 等, *Synthesis*, 2003, 1, 63-66. Singh 和同事合成了噻唑并吡啶并嘧啶和噻唑并-噻二唑并嘧啶的若干衍生物, 并且检测了抗霉菌活性。Singh 等, *Indian J. Chem.*, 1994, 33B, 350-354. 已经合成了 2-氨基-1,3,4-噻二唑的衍生物和相关化合物, 并且检测了麻醉活性。Mazzone 等, *Il Farmaco*, 1993, 48, 1207-1224. 合成了一些噻二唑的衍生物并检测了抗微生物活性。Pachhamia 等, *J. Inst. Chemists (India)*, 1989, 61, 54-56. 此外, 还报道过 1,3,4-噻二唑的乙酰胺衍生物和相关化合物的合成。Shah 等, *J. Indian Chem. Soc.*, 1982, LIX, 678-680. 上述参考文献都没有公开 PKB 的调节。

已经报道过一些 1,3,4-噻二唑衍生物的抗肿瘤作用。Platonova, *Akad Med Nauk, SSSR* 2, 167, 如 Shah 等在第 678 页所引述的。

### 3、发明内容

本发明包括可用于治疗由 PKB 介导的疾病或病况的新型化合物。本发明还包括所述化合物和其组合物在治疗与异常细胞生长如癌症或者代谢疾病状态如糖尿病或炎症有关的疾病状态中的治疗用途。

在一个方面中, 本发明包括通式 I 的化合物



其中:

Y 是  $-N(R^4)R^5$  或  $-OR^5$ ;

X 是 O、S 或  $N(R^6)$ ;

$R^1$  是芳基或杂芳基;

$R^2$  和  $R^3$  各自独立地选自可被一个或多个杂原子间断的  $C_1-C_6$  烷基、 $-(CR^7R^8)_t$ (芳基)、 $-(CR^7R^8)_t$ (杂芳基)、 $-(CR^7R^8)_t$ (环烷基)或  $-(CR^7R^8)_t$ (杂环基),

或者  $R^2$  是  $-H$ ;

或者  $R^2$  和  $R^3$  与它们所连接的碳原子一起连接形成  $C_3-C_{10}$  杂环或碳环系统,

或者  $R^3$  和  $R^6$  连接形成  $C_3-C_{10}$  杂环;

$R^4$  是  $-H$ 、 $C_1-C_8$  烷基、 $-C(O)(CR^7R^8)_tN(R^6)_2$ 、 $-C(O)(CR^7R^8)_t$ 、 $-C(O)_2(CR^7R^8)_t$ 、 $-(CR^7R^8)_t$ (芳基)、 $-(CR^7R^8)_t$ (杂芳基)、 $-(CR^7R^8)_t$ (环烷基)或  $-(CR^7R^8)_t$ (杂环基),

或者  $R^4$  和  $R^3$  连接形成  $C_3-C_{10}$  杂环;

$R^5$  和  $R^6$  独立地选自  $-H$  和  $C_1-C_8$  烷基, 或者  $R^5$  和  $R^6$  与它们所连接的原子一起连接形成 5 至 6 元杂环, 或者

$R^4$  和  $R^5$  与它们所连接的氮原子一起连接形成 5 至 6 元杂环或杂芳环; 和

$R^7$  和  $R^8$  独立地选自  $-H$ 、 $C_1-C_6$  烷基和芳基;

其中  $n$  是 1 至 6 的整数;  $m$  是 0 至 2 的整数; 和各个  $t$  独立的是 0 至 3 的整数;

其中以上烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基部分和杂环和碳环中的每一个任选地并且独立地被 1-3 个选自以下的取代基取代:

氨基,

芳基、杂芳基、环烷基或杂环基, 其任选地被 1-5 个选自以下的取代基取代:

$C_1-C_6$  烷氧基,

$C_1-C_6$  烷基, 其任选地被卤素取代,

芳基,

卤素,

杂芳基,

$C_1-C_6$  羟基, 和

-NHS(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基);

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>羟基烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基氨基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>链烯基或C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基, 其中这些中的每一个可被一个或多个杂原子间断,

氰基,

卤素,

羧基,

硝基或

-O-芳基;

或者其药学可接受的盐、水合物或立体异构体。

在一个实施方案中, 本发明包括通式 I 的化合物, 其中 m、n 和 t 是 1。

在另一个实施方案中, 本发明包括通式 I 的化合物, 其中 X 是 -N(R<sup>6</sup>) 和 Y 是 -N(R<sup>4</sup>)(R<sup>5</sup>)。

在另一个实施方案中, 本发明包括通式 I 的化合物, 其中 X 是 -N(R<sup>6</sup>), Y 是 -N(R<sup>4</sup>)(R<sup>5</sup>), R<sup>1</sup> 是杂芳基, R<sup>2</sup> 是 -H, R<sup>3</sup> 是 -(CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>)<sub>i</sub>(芳基) 或 -(CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>)<sub>i</sub>(杂芳基), 和 m、n 和 t 是 1。

在另一个实施方案中, 本发明包括通式 I 的化合物, 其中 X 是 -N(R<sup>6</sup>), Y 是 -N(R<sup>4</sup>)(R<sup>5</sup>), R<sup>1</sup> 是杂芳基, R<sup>2</sup> 是 -H, R<sup>3</sup> 是 -(CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>)<sub>i</sub>(芳基) 或 -(CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>)<sub>i</sub>(杂芳基), 和 m、n 和 t 是 1, 其中 R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 是 -H, 和 R<sup>7</sup> 和 R<sup>8</sup> 独立地选自 H 和 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基。

在另一个实施方案中, 本发明包括选自以下的通式 I 的化合物

(S)-3-(3-氟-苯基)-N-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-丙-1,2-二胺;

(S)-3-(3,4-二氟-苯基)-N-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-丙-1,2-二胺;

(S)-3-(3,4-二氯-苯基)-N-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-丙-1,2-二胺;

N-((S)-2-氨基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(2-溴苯基)丙基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(4-乙基苯基)丙基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(3,5-二氟苯基)丙基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(2-甲氧基苯基)丙基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

(S)-3-(4-甲氧基-苯基)-N-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-丙-1,2-二胺;

(S)-3-(2-氯-苯基)-N-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-丙-1,2-二胺;

(S)-N-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-3-邻-甲苯基-丙-1,2-二胺;

(S)-N-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-3-(3-三氟甲基-苯基)-丙-1,2-二胺;

(S)-3-(4-氟-苯基)-N-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-丙-1,2-二胺;

(S)-3-(4-氯-苯基)-N-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-丙-1,2-二胺;

(S)-N-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-3-间-甲苯基-丙-1,2-二胺;

N-((S)-2-氨基-3-(3-溴苯基)丙基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(3-氯苯基)丙基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(4-异丙基苯基)丙基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(2,4-二氯苯基)丙基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-对-甲苯基丙基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(萘-2-基)丙基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(苯并[b]噻吩-3-基)丙基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(4-氯苯基)丙基)-5-(1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)-5-(1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(萘-2-基)丙基)-5-(1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(4-异丙基苯基)丙基)-5-(1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(3,4-二氯苯基)丙基)-5-(1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(2,4-二氯苯基)丙基)-5-(1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(4-甲氧基苯基)丙基)-5-(1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(4-溴苯基)丙基)-5-(1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(3-(三氟甲基)苯基)丙基)-5-(1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(3-(三氟甲基)苯基)丙基)-5-(3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

N-((S)-3-(4-氯苯基)-2-(甲基氨基)丙基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-N-((S)-2-(甲基氨基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)丙基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

5-(1H-吡唑-5-基)-N-((S)-2-(甲基氨基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(4-甲氧基苯基)丙基)-5-(异喹啉-6-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(3-(三氟甲基)苯基)丙基)-5-(异喹啉-6-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)-5-(异喹啉-6-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(3-甲氧基苯基)丙基)-5-(异喹啉-6-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(2,4-二氯苯基)丙基)-5-(异喹啉-6-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(4-二氯苯基)丙基)-5-(异喹啉-6-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(3,5-二氯苯基)丙基)-5-(异喹啉-6-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-间-甲苯基丙基)-5-(异喹啉-6-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)-5-(1,6-萘啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

N-((S)-2-氨基-3-(4-溴苯基)丙基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺;

N-((2S,3S)-2-氨基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丁基)-5-(异喹啉-6-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺; 和

N-((2S,3S)-2-氨基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丁基)-5-(1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺。

在另一个方面中，本发明包括通式 I 的化合物的药学可接受的盐、水合物或溶剂化物。在一个实施方案中，通式 I 的化合物的药学可接受的盐选自三氟乙酸铵和氯化铵。

在另一个方面中，本发明包括一种药物组合物，其包括药学可接受的载体和通式 I 的化合物。

在另一个方面中，本发明包括一种用于治疗哺乳动物中激酶介导的病症的方法，其包括将治疗有效量的通式 I 的化合物给予所述哺乳动物。所述病症可以是一种由以下介导的病症：PKA、PKB、PKC、FKHR、SGK、LCK、BTK、Tie2、KDR、Erk、MSK、MK2、MSK、p38、P70S6、ROCK2、GSK3 或 CDK 复合物 (complex)。

在另一个实施方案中，本发明包括具有选择性激酶活性的通式 I 的化合物，即它们对一种特异激酶具有显著活性同时对别的激酶具有

较少或极小活性。

本发明的另一个实施方案包括通过将治疗有效量的本发明的化合物给予需要其的受试者而治疗异常细胞生长。异常细胞生长可以是良性生长或恶性生长。具体来说，异常细胞生长可以是癌症、肉瘤、淋巴瘤或白血病。在所述方法的一种实施方案中，异常细胞生长是癌症，包括但不限于肺癌、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头或颈部癌症、皮肤或眼内黑素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛区肿瘤、胃癌、结肠癌、乳腺癌、子宫癌、输卵管癌、子宫内膜癌、宫颈癌、阴道癌、阴门癌、霍奇金病、食管癌、小肠癌、内分泌系统癌症、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、淋巴细胞性淋巴瘤、膀胱癌、肾或输尿管癌、肾细胞癌、肾盂肿瘤、中枢神经系统（CNS）肿瘤、原发性 CNS 淋巴瘤、脊椎枢椎（spinal axis）肿瘤、脑干胶质瘤、垂体腺瘤或以上癌症中的一个或多个的结合。本发明方法还包括治疗患有癌症的患者，其中所述癌症选自小细胞肺癌、非小细胞肺癌、食道癌、肾癌、胰腺癌、黑素瘤、膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、肝癌、肺癌、肉瘤、胃癌、胆管癌、间皮瘤或前列腺癌。在所述方法的另一个实施方案中，所述异常细胞生长是一种良性增生性疾病，包括但不限于牛皮癣、良性前列腺肥大或再狭窄。

在另一个实施方案中，本发明包括一种将治疗有效量的通式 I 的化合物给予哺乳动物以治疗选自糖尿病、炎症和代谢失调的疾病状态或病况的方法。

在另一个实施方案中，本发明包括一种在需要其的患者中用于治疗或预防癌症的方法，该方法包括将治疗或预防有效量的通式 I 的化合物和药学可接受的赋形剂、载体或媒介物给予该患者。

在另一个方面中，本发明包括一种在需要其的患者中用于治疗或预防癌症的方法，该方法包括将治疗或预防有效量的通式 I 的化合物和至少一种另外的治疗药剂给予该患者。

#### 4、具体实施方式

##### 4.1、定义

当在本说明书中使用以下术语时，按如下定义使用它们：

术语“包括”和“包含”在本文中以其开放、非限制性意思使用。

如本文中所用，除非另作说明，术语“烷基”是指具有 1-20 个碳原子、优选地 1-10 个碳原子和最优选 1-4 个碳原子的饱和的直链或支链非环烃。典型的饱和直链烷基包括-甲基、-乙基、-正丙基、-正丁基、-正戊基、-正己基、-正庚基、-正辛基、-正壬基和-正癸基；而饱和支链烷基包括-异丙基、-仲丁基、-异丁基、-叔丁基、-异戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基丁基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基戊基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基戊基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、2-甲基-4-乙基戊基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2-甲基-4-乙基己基、2,2-二乙基戊基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基、3,3-二乙基己基等。烷基可以是未被取代或被取代的。

如本文中所用，除非另作说明，术语“链烯基”是指具有 2-20 个碳原子和至少一个碳-碳双键的不饱和的直链或支链非环烃。优选地，链烯基具有 2-10 个碳原子和最优选 2-4 个碳原子。示范性的直链链烯基包括-丁-3-烯、-己-4-烯和-辛-1-烯。示范性的支链链烯基包括-2-甲基-丁-2-烯、-1-甲基-己-4-烯和-4-乙基-辛-1-烯。链烯基可以是取代的或未被取代的。

如本文中所用，除非另作说明，术语“炔基”是指其中用相等数目的碳碳三键替换一个或多个碳碳单键的烷基。炔基必须包括至少两个碳原子，并且可以是取代的或未被取代的。

如本文中所用，除非另作说明，术语“卤代烷基”是指其中一个或多个氢已被卤素原子取代的烷基。卤素原子是氟、氯、溴或碘原子。

如本文中所用，除非另作说明，术语“羟基烷基”是指其中一个或多个氢已被羟基取代的烷基。

术语“烷氧基”是指通式-O-烷基结构。

术语“烷基磺酰基”是指通式-S(O)<sub>2</sub>-烷基结构。

术语“烷基胺”和“二烷基氨基”分别是指通式-N-烷基和-NH(烷基)烷基结构，其中烷基如上所定义。

术语“烷酰基”，单独地或者与另一术语结合，是指“R-C(O)-”类

型的基团，其中“R”是如上所定义的烷基和“-C(O)-”是羰基。所述烷酰基的实例包括乙酰基、三氟乙酰基、羟基乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基、4-甲基戊酰基等。术语“烷酰基氨基”和“烷酰基氧基”分别是指-NH-烷酰基和-O-烷酰基。

术语“烷氧基羰基氨基”是指通式-NHC(O)O-烷基结构。

术语“烷基磺酰基氨基”是指通式-NHS(O)<sub>2</sub>-烷基结构。

如本文中所示，除非另作说明，术语“芳基”是指含 5-14 个环原子的碳环或环系统，其中至少一个环是芳香环。碳环芳基的环原子全部是碳原子。芳基包括单环、双环或三环基团以及苯并稠合的碳环部分，如 5,6,7,8-四氢萘基等。优选地，芳基是单环或双环。典型的芳基包括苯基、甲苯基、萘基、茚基、茚基、茚基、菲基和萘基。芳基可以是未被取代或被取代的。

术语“杂芳基”是指芳基，其中一个或多个但并非全部的环碳原子被杂原子取代。示范性的杂原子是 N、O、S 和 Si。杂芳基可以是未被取代或被取代的。

术语“环烷基”是指不饱和或饱和烃，其形成至少一个具有 3-20 个环碳原子、优选 3-10 个环碳原子的环。环烷基中的环不是芳香环。环烷基可以是未被取代或被取代的。

术语“杂环基”是指其中至少一个但并非全部的环碳原子被杂原子取代的环烷基。示范性的杂原子是 NH、O 和 S。

如本文所述的，本发明的化合物可任选地被一个或多个取代基取代，如以上一般性举例说明的或者如由本发明特定类别、子类和物种所例证的。应当理解的是，短语“任选被取代的”可以和短语“被取代的或未被取代的”互换使用。通常，术语“被取代的”，无论其前面是否有术语“任选”，都指的是在给定结构中用所指定的取代基来代替氢基团。除非另有陈述，任选被取代的基团可以在该基团每一可取代的位置处具有取代基，并且当任何给定结构中一个以上位置可以被选自特定一组的一个以上的取代基取代时，该取代基在每一位置可以是相同的或不同的。本发明所预见的取代基的组合优选是导致形成稳定的或化学上可行的化合物的那些。

术语“PKB”是指蛋白激酶 B，亦称 AKT。

术语“治疗”是指：

- (i) 防止疾病、病症或病况在哺乳动物中的发生，所述哺乳动物可能易感染该疾病、病症和/或病况，但还没有被诊断为患病；
- (ii) 抑制疾病、病症或病况的发生，即阻止其发展；和
- (iii) 减轻疾病、病症或病况，即使得疾病、病症和/或病况或其症状中的一个或多个退行。

术语“预防”是指本发明的化合物或组合物在被诊断为患病或处于形成所述疾病风险下的哺乳动物中预防本文所述的疾病的能力。该术语还包括在已经遭受所述疾病或者具有所述疾病症状的哺乳动物中防止该疾病进一步发展。

术语“哺乳动物”是指非人动物或人。

如本文中所示，术语“患者”或“受试体”是指动物（例如，牛、马、羊、猪、鸡、火鸡、鹤鹑、猫、狗、小鼠、大鼠、兔、豚鼠等）或哺乳动物，包括嵌合和转基因动物和哺乳动物。在治疗或预防癌症中，术语“患者”或“受试体”优选地是指猴子或人，最优选人。在特别的实施方案中，患者或受试体被癌症折磨。

如本文中所示，“治疗有效量”是指本发明通式 I 的化合物或其前体药物足以在治疗或预防病况或疾病如癌症中提供益处以延迟或最小化与病况或疾病有关的症状或者治愈或改善疾病或其病因的量。特别地，治疗有效量是指足以提供体内治疗益处的量。在与本发明化合物的量一起使用时，该术语优选地包括无毒性的量，其改善总的治疗效果，减小或消除疾病的症状或病因，或者强化另一种治疗药剂的治疗效能或与另一治疗药剂协同作用。

如本文中所示，“预防有效量”是指本发明的化合物或其它活性成分足以导致预防病况或疾病如癌症或者癌复发或转移的量。预防有效量可指足以预防首次发病或疾病复发或传播的量。该术语优选地包含无毒性的量，其改善总的预防效果，或者强化另一种预防或者治疗药剂的预防效能或与另一预防或者治疗药剂协同作用。

如本文中所示，“结合”是指同时或接连使用多于一个的预防和/或治疗药剂。可以以这样的方式选择和给予药剂使得它们各自作用是叠加的或协同的。

如本文中所示，术语“药学可接受的盐”是指从药学可接受的无毒性的酸或碱，包括无机和有机酸和碱，制备的盐。如果通式 I 的化合

物是碱，那么期望的药学可接受的盐可以通过本领域可获得的任何适当的方法制备，例如，用无机酸或有机酸处理游离碱，所述无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等，所述有机酸如乙酸、马来酸、琥珀酸、扁桃酸、富马酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、羟基乙酸、水杨酸、吡喃糖苷酸 (pyranosidyl acid) 如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸、 $\alpha$ -羧基酸如柠檬酸或酒石酸、氨基酸如天冬氨酸或谷氨酸、芳香酸如苯甲酸或肉桂酸、磺酸如对甲苯磺酸或乙磺酸等。如果通式 I 的化合物是酸，那么期望的药学可接受的盐可以通过任何适当的方法制备，例如，用无机或有机碱如胺 (伯胺、仲胺或叔胺)、碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物等处理游离酸。适当的盐的示意性实例包括衍生自氨基酸如甘氨酸和精氨酸，氨，伯胺、仲胺和叔胺，环胺如哌啶、吗啉和哌嗪的有机盐，和衍生自钠、钙、钾、镁、锰、铁、铜、锌、铝和锂的无机盐。

术语“前体药物”意图是指任何化学实体，其在给予后被转化为不同治疗有效的化学实体。

本发明的化合物可以包含一个或多个不对称中心，因而以外消旋体和外消旋混合物、scalemic 混合物、单个对映异构体、单独非对映异构体和非对映体混合物的形式存在。所有这些化合物的所述异构形式都明确地包括在本发明中。

如这里所用，除非另有陈述，术语“光学纯”或“立体异构纯”是指一种组合物，其包括化合物的一种立体异构体并且基本上不含该化合物的其它立体异构体。例如，具有一个手性中心的立体异构纯化合物将基本上不含该化合物的相对的对映异构体。一般的立体异构纯化合物包括大于约 80wt% 的该化合物的一种立体异构体和小于约 20wt% 的该化合物的其它立体异构体，更优选地，大于约 90wt% 的该化合物的一种立体异构体和小于约 10wt% 的该化合物的其它立体异构体，还更优选地，大于约 95wt% 的该化合物的一种立体异构体和小于约 5wt% 的该化合物的其它立体异构体，最优选地，大于约 97wt% 的该化合物的一种立体异构体和小于约 3wt% 的该化合物的其它立体异构体。

本发明的化合物可以显示出互变异构现象。虽然通式 I 不能明确地描述全部可能的互变异构形式，应将理解的是通式 I 意图表示所述化合物的任何互变异构形式，其不应被仅局限于由该通式图形所描述

的特定化合物形式。

#### 4.2、治疗和预防由 PKB 活性介导的疾病状态的方法

本发明提供用于处理或预防 PKB 介导的疾病状态如癌症的方法。

##### 4.2.1、剂量

本发明通式 I 的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物、水合物或立体异构体在急性或慢性治疗或预防疾病或病况如异常细胞生长或癌症中的预防或治疗剂量的大小随疾病的性质和严重程度以及给予活性成份的途径而变化。剂量以及有时剂量频率还将根据个体患者的待治疗的异常细胞生长、年龄、体重以及响应而变化。适当考虑上述因素，本领域技术人员可以容易地选择合适的剂量方案。

本发明通式 I 的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物、水合物或立体异构体在急性或慢性治疗或预防癌症或病况中的预防或治疗剂量的大小随病况的性质和进攻性以及给予活性成份的途径而变化。剂量以及有时剂量频率还将根据个体患者的待治疗的病况、年龄、体重以及响应而变化。适当考虑上述因素，本领域技术人员可以容易地选择合适的剂量方案。在一个实施方案中，所给予的剂量取决于所用的特定化合物以及患者的体重和病况。通常，每日剂量为大约 0.001 至 100mg/kg，优选地大约 1 至 25mg/kg，更优选地大约 1 至大约 5mg/kg。对于治疗患有癌症的人来说，以一天大约 1-4 段，给予每日大约 0.1mg 至大约 15g，优选地每日 10mg 至 12g，更优选地每日 40mg 至 500mg。在一个实施方案中，以一天大约 1-4 段，给予每日 40mg 至 500mg 的本发明化合物。另外，推荐的所用 (ran) 日剂量能够以单一药剂或与其它治疗药剂结合按周期 (in cycle) 给予。在一个实施方案中，日剂量以单剂量或等分剂量的方式给予。在相关的实施方案中，推荐的日剂量可以每周一次、每周两次、每周三次、每周四次或每周五次给予。

本发明化合物能够被给予以在患者内提供所述化合物的全身性分布。在相关实施方案中，本发明化合物被给予以在身体内产生全身效果。

在另一实施方案中，本发明化合物被直接给予至受病况影响的部位，如可达到的皮肤或食道癌。

在另一实施方案中，本发明的化合物经由口服、粘膜（包括舌下、

面颊 ( buccal )、直肠、鼻、或阴道)、肠胃外 ( 包括皮下、肌内、弹丸注射、动脉内或静脉内 )、透皮或局部给予的方式给予。在特定实施方案中, 本发明的化合物经由粘膜 ( 包括舌下、面颊、直肠、鼻、或阴道 )、肠胃外 ( 包括皮下、肌内、弹丸注射、动脉内或静脉内 )、透皮或局部给予的方式给予。在进一步特定的实施方案中, 本发明化合物经由口服给予。在另一特定的实施方案中, 本发明化合物不經由口服给予。

不同治疗有效量可适用于不同病况, 这是本领域技术人员将容易理解的。同样, 足以治疗或预防上述病况但不足以引起或足以降低与常规治疗有关的副作用的量也被上述剂量的量和剂量频率时间表所包涵。

#### 4.2.2、联合治疗

本发明特定的方法进一步包括将附加的治疗药剂 ( 即除本发明化合物以外的治疗药剂 ) 的给予。在本发明某些实施方案中, 本发明化合物能够与至少一种其它治疗药剂联合使用。所述治疗药剂包括、但不局限于抗生素、抗呕吐药剂、抗抑郁药、抗真菌药剂、消炎药剂、抗病毒药剂、其它抗癌药剂、免疫调制药剂、 $\alpha$ -干扰素、 $\beta$ -干扰素、烷化剂、激素或细胞因子。在优选的实施方案中, 本发明包含给予一种显示抗癌活性的附加治疗药剂。

本发明化合物和其它治疗药剂能够叠加或优选协同发挥作用。在优选的实施方案中, 与另一种治疗药剂给予的同时给予含本发明化合物的组合物, 相对于含本发明化合物的组合物来说, 所述另一种治疗药剂可以是相同组合物的一部分或者是在不同的组合物中。在另一个实施方案中, 在给予另一种治疗药剂之前或之后, 给予本发明化合物。在个别实施方案中, 本发明化合物被给予这样的患者, 其以前没有经受或现在没有经受用另一种治疗药剂治疗。

在一个实施方案中, 本发明方法包括给予一种或多种本发明通式 I 的化合物, 而没有附加的治疗药剂。

#### 4.3、药物组合物和剂型

本发明还包含含本发明通式 I 的化合物或其药学可接受的盐、水合物、代谢物或立体异构体的药物组合物和单个单位剂型。本发明的单独剂型可适用于口服、粘膜 ( 包括舌下、面颊 ( buccal )、直肠、鼻、

或阴道)、肠胃外(包括皮下、肌内、弹丸注射、动脉内或静脉内)、经皮或局部给予。本发明的药物组合物和剂型一般地还包括一个或多个药学可接受的赋形剂。还预期无菌剂型。

在备选实施方案中,由该实施方案包含的药物组合物包括本发明通式 I 的化合物或其药学可接受的盐、水合物或立体异构体和至少一种附加的治疗药剂。附加的治疗药剂的实例包括但不限于以上 4.2.2 小节所列出的那些。

本发明剂型的组成、形状和种类一般将取决于其用途而变化。例如,用于急性治疗疾病或相关疾病的剂型可以包含较多量的一种或多种其所包含的活性成分,与用于慢性治疗的相同疾病中的剂型相比。同样,肠胃外剂型可以包含较少量的一种或多种其所包含的活性成分,与用于治疗相同疾病或病症中的口服剂型相比。这些和其它方式(其中本发明所包含的特定剂型将彼此不同)对于本领域技术人员将是显而易见的。参见例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 20 版, Mack Publishing, Easton PA 2000。剂型的实例包括但不限于:片剂;小胶囊;胶囊如软弹性胶囊;扁胶囊;含片(troches);锭剂(lozenge);分散体;栓剂;油膏;泥罨剂(cataplast)(泥敷剂,poultice);糊剂;粉剂;敷料;乳剂;膏药;溶液;裹布(patch);气溶胶(例如鼻腔喷雾或吸入剂);凝胶;适用于口服或粘膜给予至患者的液体剂型,包括悬浮液(例如,含水或非含水液体悬浮液、水包油乳化剂、油包水液体乳化剂)、溶液和酏剂;特别适用于肠胃外给予至患者的液体剂型;和无菌固体(例如,晶体或无定形固体),所述无菌固体可被重构以提供适用于肠胃外给予患者的液体剂型。

取决于因素例如(如但不限于此)被给予患者的途径,赋形剂的量和种类、剂型中的活性成分的量 and 特定种类等可以不同。然而,含本发明通式 I 的化合物或其药学可接受的盐、水合物或立体异构体的本发明的一般的剂型包括每单位 0.1mg 至 1500mg 以提供每日大约 0.01 至 200mg/kg 的剂量。

上文显示了本发明的恰当和重要的特征。本领域技术人员将理解其许多变体和实施方案可被作出。因此,意图所附权利要求覆盖所有这些变体和实施方案。

## 5、制备实施例

根据以下合成方案和本文中详述的单独的实施例来制备通式 I 的化合物。使用 Chemdraw Ultra (8.07 版) 对化合物进行命名。提供这些方案和实施例仅仅为了例证说明的目的, 不意味着限制本发明的范围。

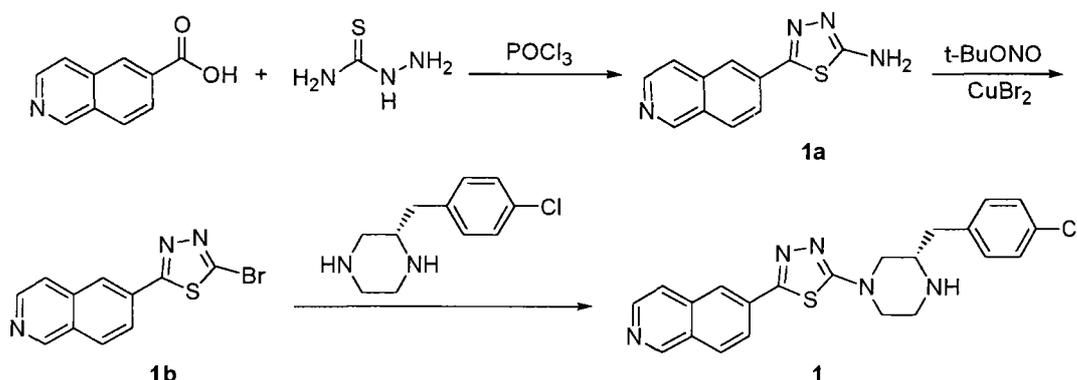
除非另作说明, 全部材料均从商业供应商处获得并且使用时无需进一步提纯。无水溶剂如 DMF、THF、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 和甲苯是从 Aldrich 化学公司获得的。涉及空气或水分敏感化合物的所有反应在氮气气氛下进行。使用 Aldrich 化学公司硅胶 (200-400 目, 60A) 或 Biotage 预填充柱进行快速色谱法。使用 Analtech 凝胶薄层色谱板 (250 $\mu$ ) 进行薄层色谱法 (TLC)。使用 Analtech 硅胶板 (1000-2000 $\mu$ ) 进行制备 TLC。在 Beckman 或 Waters HPLC 系统上进行制备 HPLC, 其中 0.1%TFA/H<sub>2</sub>O 和 0.1%TFA/CH<sub>3</sub>CN 作为流动相。流速为 20mL/min, 使用梯度法。使用超级处理的 FT NMR 光谱仪 (在 400MHz 下运转) 或 Varian (在 300MHz 下运转) 装置来确定 <sup>1</sup>H NMR 光谱。化学位移用 ppm 表示, 自内标四甲基硅烷的低磁场方向。所有化合物显示出与它们所指定的结构一致的 NMR 光谱。在 Perkin Elmer-SCIEX API 165 电喷射质谱仪 (正极和/或负极) 或 HP 1100 MSD LC-MS (具有电喷射离子化作用和四级检测) 上确定质谱 (MS)。全部份数是按重量计算的并且温度是摄氏度, 除非另有陈述。

使用以下缩写:

AcOH 或 HOAc (乙酸), Ac<sub>2</sub>O (乙酸酐), Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (氧化铝), AIBN (2,2'-偶氮二异丁腈), Ar (氩), AgSO<sub>4</sub> (硫酸银), ATP (三磷酸腺苷), 9-BBN (9-硼二环[3.3.1]壬烷), BH<sub>3</sub> (甲硼烷), BINAP (2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘), Boc (叔丁氧羰基), Boc<sub>2</sub>O (Boc 酐), BOP-Cl (双(2-氧-3-噁唑烷基)次膦酸氯), Br<sub>2</sub> (溴), BSA (牛血清清蛋白), t-BuOH (叔丁醇), CAN (硝酸铈 (IV) 铵), CH<sub>3</sub>CN 或 AcCN (乙腈), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (二氯甲烷), CH<sub>3</sub>I 或 MeI (碘代甲烷或甲基碘), CCl<sub>4</sub> (四氯化碳), CCl<sub>3</sub> (氯仿), CO<sub>2</sub> (二氧化碳), CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (碳酸铯), DIEA (二异丙基乙胺), CuI (碘化亚铜), DCE (1,2-二氯乙烷), DEA (二乙胺), DEAD (偶氮二羧酸二乙酯), DIEA (二异丙基乙胺), dppf (1,1-二苯基膦基二茂铁), DMAP (4-(二甲基氨基)吡啶), DMAC (N,N-二甲基乙酰胺), DMF (二甲基甲酰胺), DMSO (二甲亚砷), DTT

(二硫苏糖醇), EDC 或者 EDAC, 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-(乙基碳二亚胺盐酸盐), EGTA (乙二醇-双( $\beta$ -氨基乙基醚)), N,N,N',N' (四乙酸), EtOAc (乙酸乙酯), EtOH (乙醇), Et<sub>2</sub>O (二乙醚), Fe (铁), g (克), h (小时), HATU (O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'(四甲基脲鎓)六氟磷酸盐), H<sub>2</sub> (氢), H<sub>2</sub>O (水), HCl (盐酸), H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (硫酸), H<sub>2</sub>NNH<sub>2</sub> (胍), HC(OEt)<sub>3</sub> (原甲酸三乙酯), HCHO 或 H<sub>2</sub>CO (甲醛), HCOOH (甲酸), HCO<sub>2</sub>Na (甲酸钠), HOAc、AcOH (乙酸), HOAt (1-羟基-7-氮杂苯并三唑), HOBt (羟基苯并三唑), ipOH, i-PrOH (异丙醇), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (碳酸钾), KHMDS (六甲基硅氮烷钾), KNO<sub>3</sub> (硝酸钾), KOAc (乙酸钾), KOH (氢氧化钾), LAH 或 LiAlH<sub>4</sub> (氢化铝锂), LDA (二异丙基酰胺锂), LiCl (氯化锂), LiHMDS (六甲基二硅叠氮化锂 (lithium hexamethyldisilazide)), LiOH (氢氧化锂), LiN(TMS)<sub>2</sub> (双(三甲基甲硅烷基)氨基化锂), MeOH (甲醇), MgCl<sub>2</sub> (氯化镁), MgSO<sub>4</sub> (硫酸镁), mg (毫克), min (分钟), mL (毫升), MnCl<sub>2</sub> (氯化锰), NBS (N-溴丁二酰亚胺), NMO (4-甲基吗啉), N-氧化物, NMP (N-甲基吡咯烷酮), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (硫酸钠), Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (焦亚硫酸钠), NaHCO<sub>3</sub> (碳酸氢钠), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (碳酸钠), NaCl (氯化钠), NaH (氢化钠), NaI (碘化钠), NaOH (氢氧化钠), NaOMe (甲醇钠), NaOtBu (叔丁醇钠), NaCNBH<sub>3</sub> (氰基硼氢钠), NaBH<sub>4</sub> (硼氢化钠), NaNO<sub>2</sub> (亚硝酸钠), NaBH(OAc)<sub>3</sub> (三乙酰氧基硼氢化钠), NH<sub>4</sub>Cl (氯化铵), N<sub>2</sub> (氮气), Pd/C (在碳上的钯), PdCl<sub>2</sub>, (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (氯化钯双(三苯基膦)), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (二亚苄基丙酮钯), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (1,1-双(二苯基膦基)二茂铁, 氯化钯), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (四(三苯基膦)钯), Pd(OH)<sub>2</sub> (氢氧化钯), Pd(OAc)<sub>2</sub> (乙酸钯), PMB (对甲氧基苄基), POCl<sub>3</sub> (磷酰氯), PPh<sub>3</sub> (三苯基膦), PtO<sub>2</sub> (氧化铂), RT (室温), SiO<sub>2</sub> (二氧化硅), SOCl<sub>2</sub> (亚硫酸酐二氯), TBAI (碘化四丁铵), TBTU (O-(1H-苯并三唑-1-基), N,N,N,N (四甲基脲鎓)四氟硼酸盐), TEA (三乙胺), TF<sub>2</sub>NPh (N-苯基三氟甲烷磺酰亚胺), TFA (三氟乙酸), THF (四氢呋喃), TPAP (四丙基过钨酸铵), 三 HCl (三(羟基甲基)氨基甲烷盐酸盐), 和 Zn (锌)。

## 方案 1



### 5-异喹啉-6-基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺(1a):

将市售可得异喹啉-6-羧酸(15.4g, 89mmol)和氨基硫脲(12.2g, 133mmol)在150ml 磷酰氯中混合。混合物在80°C加热60小时。减压下通过旋转蒸发除去过量磷酰氯后,剩余的残余物与冰水混合并且用KOH将pH值升高到12。过滤和水洗后,获得黄色无定形固体1a,粗产物(17g, y(收率)=85%)。其被直接地用于下一步。使该粗产物进行硅胶柱色谱法,梯度为1-5%,二氯甲烷中的2M NH<sub>3</sub> 甲醇溶液作为洗脱液,获得产物的纯样品。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.73 (s, 2H), 8.02 (d, J=6Hz, 1H), 8.27 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.66 (d, J=6Hz, 1H), 9.45 (s, 1H)。

MS (API-ES) m/z(%): 229 (100%, M<sup>+</sup>+1)。

### 6-(5-溴-[1,3,4]噻二唑-2-基)-异喹啉(1b):

在圆底烧瓶中将亚硝酸叔丁基酯(1.95g, 18.9mmol)和溴化铜(II)(3.38g, 15.1mmol)在50ml 乙腈中加热至60°C。将5-异喹啉-6-基-[1,3,4]噻二唑-2-基胺(1a)细悬浮在100ml 乙腈中。将悬浮液滴加到受热的圆底烧瓶中,在70°C加热所得混合物1.5小时。减压下将反应混合物浓缩至30ml,并且与100ml 20% HBr 水溶液混合。使所得混合物在冰箱(-20°C)中静置12小时。过滤后,用10% HBr 水溶液洗涤滤饼,然后用水,经真空干燥,获得浅绿色固体(3.7g, y=79%),其为期望产物的HBr盐。MS (API-ES) m/z (%): 292 (100%, M<sup>+</sup>+1), 294 (100%, M<sup>+</sup>+3)。

该粗产物被直接地用于下一步。

### 实施例 1:

6-(5-((S)-3-(4-氯苄基)-哌嗪-1-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-异喹啉 (1)。

在 2ml 微波加热小瓶中将化合物 1b (0.31g, 0.83mmol)、S-2-(4-氯-苄基)-哌嗪 (0.23g, 1.10mmol)、二异丙基乙胺 (0.58ml, 3.33mmol) 和 1.5ml N-甲基吡咯烷酮混合。在微波下在 180°C 加热该混合物 40 分钟。将反应混合物在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液中分配。除去乙酸乙酯后, 使粗产物进行硅胶柱和 HPLC 色谱法而得到黄色无定形固体, 其作为纯产物 (0.16g, y=46%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.67 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 3.12 (m, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.86 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 4.01 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.30 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.67 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 8.01 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.16 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 8.55 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 9.25 (s, 1H); MS (API-ES)  $m/z$  (%): 422 (100%,  $\text{M}^+ + 1$ )。

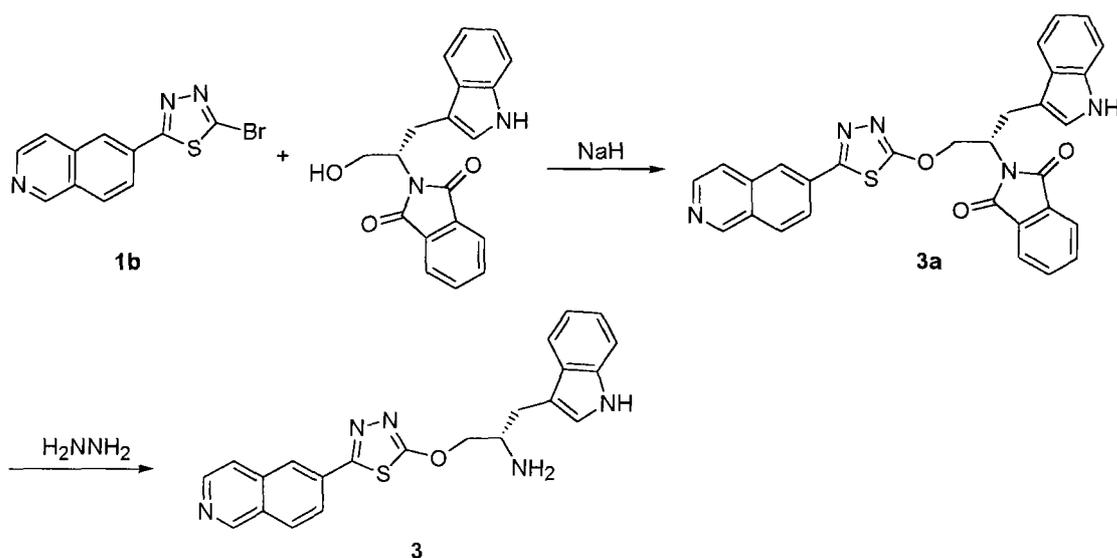
### 实施例 2

N-((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-5-(异喹啉-6-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺 (2)

以类似于实施例 1 的方式合成该化合物, 用反相 HPLC 纯化, 得到 TFA 盐:

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 甲醇- $d_4$ ):  $\delta$  3.08 (m, 2H), 3.71 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 7.38 (m, 5H), 8.50-8.60 (m, 5H), 9.75 (s, 1H), MS (API-ES)  $m/z$  (%): 363 (100%,  $\text{M}^+ + 1$ ); HRMS (ESI):  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{S}$  [ $\text{M} + 1$ ] 的计算值: 362.1439; 实测值: 362.1424。

### 方案 2



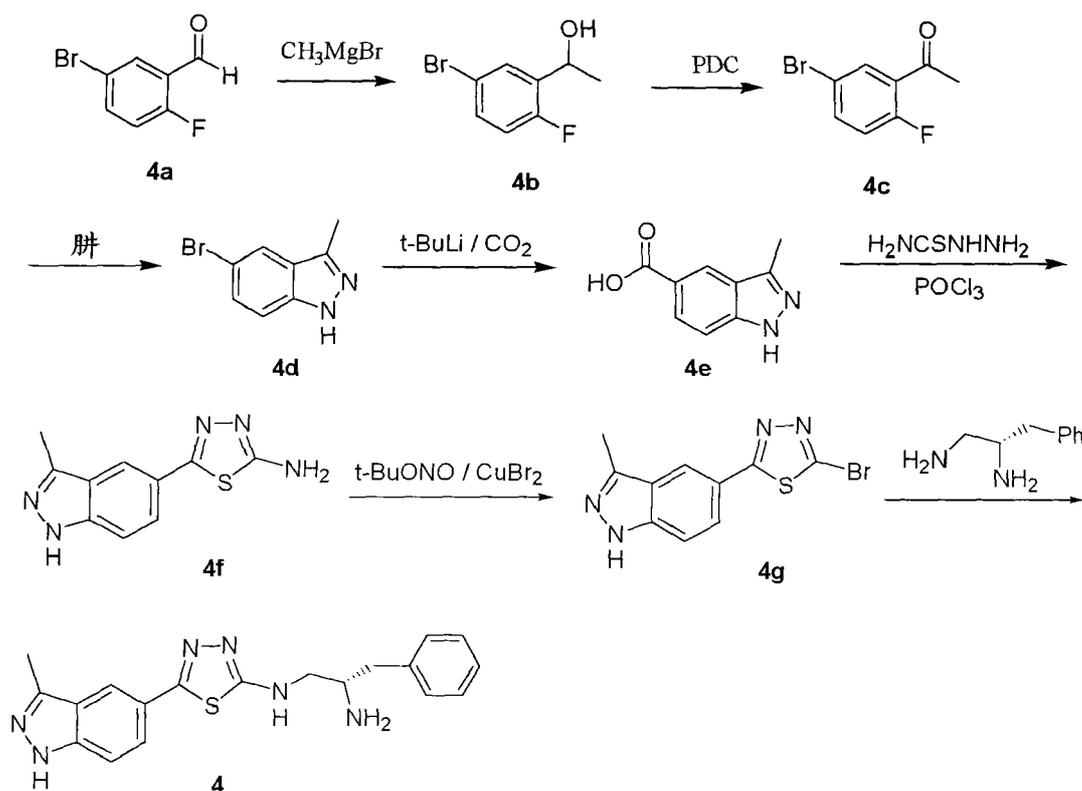
### 实施例 3:

(2S)-1-(1H-吲哚-3-基)-3-(5-(异喹啉-6-基)-1,3,4-噻二唑-2-基氧基)丙-2-胺(3):

将(S)-2-(1-羟基-3-(1H-吲哚-3-基)丙-2-基)异二氢吲哚-1,3-二酮(150mg, 0.47mmol)和矿物油中60%氢化钠(37.6mg, 0.94mmol)混合在2ml N-甲基吡咯烷酮中。搅拌10分钟后,添加悬浮在2ml N-甲基吡咯烷酮中的化合物1b,在20°C搅拌反应混合物达1小时。将反应混合物在乙酸乙酯和饱和氯化铵水溶液中分配。用更饱和氯化铵水溶液洗涤乙酸乙酯相,用无水硫酸钠干燥。除去乙酸乙酯后,使剩余残余物进行硅胶柱色谱法分离而得到中间体2-((S)-3-(1H-吲哚-3-基)-1-(5-(异喹啉-6-基)-1,3,4-噻二唑-2-基氧基)丙-2-基)异二氢吲哚-1,3-二酮(3a)。在微波加热管中,将化合物3a溶解在4ml乙醇、0.5ml水和0.5ml一水合肼中。在微波下在100°C加热该管达5分钟。除去全部溶剂后,使剩余物进行C18反相HPLC分离而得到(2S)-1-(1H-吲哚-3-基)-3-(5-(异喹啉-6-基)-1,3,4-噻二唑-2-基氧基)丙-2-胺(3)(2.4mg),其作为TFA盐。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>): δ 3.08 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 7.33 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.32 (m, 2H), 8.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.53 (m, 2H), 8.72 (s, 1H), 9.60 (s, 1H); MS (API-ES) m/z (%): 402 (95%, M<sup>+</sup>+1), 424 (100%, M+Na<sup>+</sup>);

HRMS (ESI):  $C_{22}H_{19}N_5OS$  [M+1]计算值: 402.1388; 实测值: 402.1394。

### 方案 3



#### 5-溴-2-氟-苯基-乙醇(4b):

将市售可得 4a (150.0g, 739mmol) 装入 2 升圆底烧瓶中。将烧瓶中的反应混合物沉浸在冰-水浴中。经加液 (additional) 漏斗滴加甲基溴化镁 (270ml, 812mmol)。添加后, 不断搅拌反应混合物再达 1 小时。反应完成后, 将混合物慢慢倒入 500ml 冰水和 250ml 饱和氯化铵中。在分液漏斗中用醚 (800ml x2) 萃取所得水溶液。用盐水洗涤合并的醚层, 用硫酸钠干燥。去除溶剂得到产物(4b) (150g, 收率=93%)。该产物被直接地用于下一步而无需进一步提纯。

#### 1-(5-溴-2-氟-苯基)-乙酮(4c):

将化合物 4b (50.0g, 228mmol) 以及 300ml 二氯甲烷装入 2 升圆底烧瓶中。将压碎的重铬酸吡啶鎓 (171.0g, 456mmol) 和粉末状分子筛 (10g) 都添加到烧瓶中。在  $20^{\circ}C$  搅拌非均相反应混合物达 16 小时。使所得反应混合物滤过硅藻土并且用醚 (500ml x3) 洗涤。在

减压下浓缩合并的滤液。用己烷中 10% EtOAc 通过短硅胶垫（长度 3 英寸）洗脱粗产物。所得产物（42.0g，收率=84%）用于下一步。

#### 5-溴-3-甲基-1H-吡啶(4d):

将化合物(4c) (66.0g, 304mmol) 和 350ml 无水肼装入 1 升圆底烧瓶中。在 117°C 使所得反应混合物回流 5 小时。使反应混合物冷却至室温后，减压蒸发过量的肼而得到白色固体。将 400ml 水倒入所得固体并滤出水。用 400ml 水洗涤固体两次。为除去痕量的肼，将该白色固体吸收于 600ml EtOAc 中，用 300ml 水（两次）和饱和盐水溶液洗涤。然后用硫酸钠干燥 EtOAc 层。去除溶剂得到期望产物，其为白色无定形固体（60.0g，收率=94%）。该产物被直接地用于下一步而无需进一步提纯。

#### 3-甲基-1H-吡啶-5-羧酸(4e):

向三颈圆底烧瓶（装备有内部温度计和高架搅拌马达）中填充 600mL 的 THF 并冷冻至 -78°C。将叔丁基锂（1.7M，在 THF 中，200mL，0.340mol）加入到烧瓶中，搅拌该混合物 15 分钟。然后通过加液漏斗添加 200mL THF 中的 5-溴-3-甲基-1H-吡啶(4d)（22.4g，0.106mol）。严格监控添加速率以确保内部温度低于 -70°C。搅拌所得橙色溶液 30 分钟，此时 CO<sub>2</sub> 鼓泡通过混合物。观察到白色沉淀。

20 分钟后，除去冰浴，使温度升高到室温（rt），再搅拌 30 分钟。然后添加水，先是 40mL 然后进而 200mL。在减压下部分浓缩双相混合物，除去约 75% 的原始有机部分。然后将双相溶液转移到加液漏斗，用 100mL 的 2M NaOH 萃取有机相。然后将合并的萃取水溶液用醚洗涤，然后用浓 HCl 酸化至 pH 值为 2.0。沉淀开始形成，并将混合物冷却至 0°C 以完成沉淀。过滤所得固体，用 1M HCl 洗涤，在 160°C 用五氧化二磷减压干燥，得到 3-甲基-1H-吡啶-5-羧酸(4e)（18.1g，96% 收率），其为粉红色/米黄色固体。

<sup>1</sup>H NMR 400MHz (d<sub>4</sub> MeOH) 2.61 (3 H, s), 3.33 (2 H, s), 7.52 (1 H, d, J = 6.0 Hz), 8.05 (1 H, t, J = 5.2 Hz), 8.50 (1 H, s)。

MS (API-ES) m/z (%): 177 (100%, M<sup>+</sup>+H)。

使用两种方法制备 5-(3-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基胺 (4f)。

### 方法 1

使用与制备 1a 类似的方法。

### 方法 2

将 80g 多磷酸添加到圆底烧瓶中，其装备有高架搅拌马达。烧瓶受热至 90°C，在 30 分钟内缓慢添加 3-甲基-1H-吡唑-5-羧酸 4e (8.0g, 45.5mmol) 和氨基硫脲 (4.1g, 45.4mmol) 的细磨混合物。搅拌所得混合物 24 小时。此时，将 200ml 的冰水添加到溶液中，使用固体 KOH 将所得混合物的 pH 值调整到 7.0。在该过程中形成沉淀。过滤分离沉淀，用水和醚顺序洗涤，减压干燥，得到 5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基胺(4f) (5.50g, 53%收率)，为黄褐色固体。

$^1\text{H}$  400 MHz NMR ( $d_6$  DMSO), 2.54 (3 H, s), 3.17 (1 H, s), 7.54 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.83 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz), 8.06 (1H, s)。

MS (API-ES)  $m/z$  (%): 232 (100%,  $M^+ + H$ )。

5-(5-溴-[1,3,4]噻二唑-2-基)-3-甲基-1H-吡唑(4g):

将 20ml 乙腈中的 5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基胺(4f) (1.10g, 4.76mmol) 悬浮液添加到亚硝酸叔丁基酯 (0.74g, 7.14mmol) 和溴化铜(II) (1.27g, 5.71mmol) 的混合物中，所述混合物被预热至 60°C。在 60°C 加热所得混合物 2 小时。减压下经蒸发去除全部溶剂后，剩余的残余物在乙酸乙酯和饱和盐水之间分配。用盐水洗涤乙酸乙酯溶液，用硫酸钠干燥。除去溶剂后获得橙色固体，其为粗产物 (1.10g)。其被直接地用于下一步。

MS (API-ES)  $m/z$  (%): 295 (100%,  $M^+ + 1$ ), 297 (97%,  $M^+ + 3$ )。

### 实施例 4

S-N-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-3-苯基-丙-1,2-二胺(4)

使用 4g 和 S-3-苯基-丙-1,2-二胺作为原料以类似于实施例 1 的方式合成实施例 4。通过反相 HPLC 方法进行提纯，得到 TFA 盐：

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 甲醇- $d_4$ ):  $\delta$  2.60(s, 3H), 3.06 (m, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.57 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.87 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 8.08 (s, 1H); MS (API-ES)  $m/z$

(%): 365 (100%,  $M^+ + 1$ ), 751 (60%,  $2M + Na^+$ ); HRMS (ESI):  $C_{19}H_{21}N_6S$   
 [M+1]计算值: 365.1543; 实测值: 365.1542.

### 实施例 5

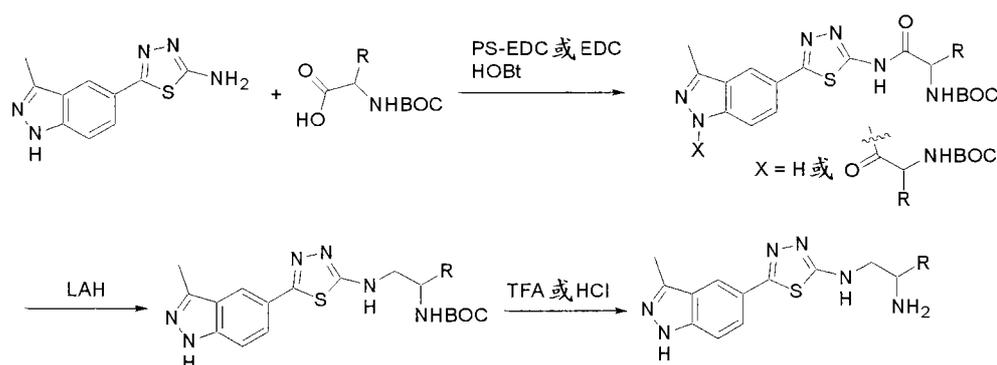
S-3-(1H-咪唑-3-基)-N-[5-(3-甲基-1H-咪唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-丙-1,2-二胺(5)

使用 4g 和 S-3-(1H-咪唑-3-基)-丙-1,2-二胺作为原料以类似于实施例 1 的方式合成实施例 5。通过反相 HPLC 方法进行提纯, 得到 TFA 盐:

$^1H$  NMR (400 MHz, 甲醇- $d_4$ ):  $\delta$  2.62 (s, 3H), 3.18 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 7.09 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.17 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.42(d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.89 (dd,  $J = 8.4, 1.2$  Hz, 1H), 8.10 (s, 1H); MS (API-ES)  $m/z$  (%): 404 (100%,  $M^+ + 1$ ), 829 (30%,  $2M + Na^+$ ); HRMS (ESI):  $C_{21}H_{22}N_7S$  [M+H]计算值: 404.1652; 实测值: 404.1651.

使用以下如方案 4 所示的一般性方法合成实施例 6-69:

### 方案 4



用于氨基噻二唑酰胺键形成反应的一般性方法: 将 150mg 氨基噻二唑 (0.65mmol, 1 当量) 溶解在 6ml DMF 和 PS-EDC (1083mg, 1.95mmol, 3 当量) 中, 添加 HOBt (263mg, 1.95mmol, 3 当量) 和相应酸 (1.95mmol, 3 当量)。在室温下搅拌反应混合物过夜并过滤。用 DMF 洗涤该树脂 3 次 (每次 20ml), 蒸发合并的 DMF 相。使

粗黄色油进行随后的还原步骤，而无需进一步提纯。

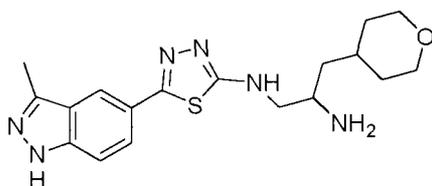
氢化铝锂 (LAH) 诱发的酰胺还原的一般性方法：将上一步的粗产物溶解在 5ml 的 THF 中并冷却至 0°C。添加 6ml 的 LAH (1M, 在 THF 中)，除去冷却浴。在室温下继续搅拌 2 小时。添加 50ml 的无水 THF，将反应混合物倒入 50ml THF 中的 10g  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{xH}_2\text{O}$  的搅拌混合物中。在室温下继续搅拌 30 分钟，过滤反应混合物。洗涤 (用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ，每次 80mL，3 次)，用  $\text{MgSO}_4$  干燥合并的有机层后，蒸发混合物。在 2 个制备 TLC 上部分提纯粗产物，使得被还原的中间体的平均纯度为 75-85%。在最后的 BOC 脱保护步骤中，使用这种材料而无需进一步提纯。

TFA 诱发的 BOC 脱保护的一般性方法：

在室温，将来自之前反应的半纯材料溶解在 10ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中，添加 3ml 的 TFA。在室温搅拌反应 2 小时，添加 50ml 的甲苯。蒸发反应混合物并再溶解于 2ml 的甲醇中。使用 5M NaOH (水溶液) (3-10 滴，自 Pasteur 移液管) 使混合物的 pH 值升高，将其装在制备 TLC 板上进行纯化 (10% MeOH, 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中)，产生游离胺。为获得该化合物相应的 HCl 盐，用 1ml 的 HCl (1M, 在  $\text{Et}_2\text{O}$  中) 酸化制备 TLC 硅胶冲洗溶液，然后蒸发。如果需要在制备 HPLC (TFA 缓冲液) 上的附加提纯步骤的话，就获得了相应的 TFA 盐。

实施例 6: 2-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基氨基]-1-(四氢-吡喃-4-基甲基)-乙基-三氟乙酸铵(6)。

MS (API-ES) m/z (%): 373 (100%,  $\text{M}^+ + 1$ ), 374 (25%,  $\text{M}^+ + 2$ ), 395 (10%,  $\text{M}^+ + 23$ ), 767 (33%,  $2\text{M}^+ + 23$ )。



实施例 7: (S)-{1-苄基-2-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基氨基]-乙基}-甲基-三氟乙酸铵(7)。

MS (API-ES) m/z (%): 379 (100%,  $\text{M}^+ + 1$ ), 380 (25%,  $\text{M}^+ + 2$ ),

401 (10%,  $M^{+23}$ ), 779 (25%,  $2M^{+23}$ ).

实施例 8: (R)-1-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基氨基甲酰基]-2-苯基-乙基-氯化铵(8).

MS (API-ES) m/z (%): 365 (100%,  $M^{+1}$ ), 366 (25%,  $M^{+2}$ ), 387 (33%,  $M^{+23}$ ), 751 (85%,  $2M^{+23}$ ).

实施例 9: (2-甲基氨基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基甲基)-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-胺(9).

MS (API-ES) m/z (%): 405 (100%,  $M^{+1}$ ), 427 (15%,  $M^{+23}$ ), 831 (75%,  $2M^{+23}$ ).

实施例 10:

(2-甲基氨基-茛满-2-基甲基)-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-胺(10).

MS (API-ES) m/z (%): 391 (100%,  $M^{+1}$ ), 413 (10%,  $M^{+23}$ ), 803 (75%,  $2M^{+23}$ ).

实施例 11:

(S)-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-(2-甲基-1,2,3,4-四氢-异喹啉-3-基甲基)-胺(11).

MS (API-ES) m/z (%): 391 (100%,  $M^{+1}$ ), 413 (7%,  $M^{+23}$ ), 803 (15%,  $2M^{+23}$ ).

实施例 12:

$N^2$ -[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-1-(1,2,3,4-四氢-萘-2-基)-乙-1,2-二胺(12).

MS (API-ES) m/z (%): 405 (100%,  $M^{+1}$ ), 427 (30%,  $M^{+23}$ ), 831 (95%,  $2M^{+23}$ ).

实施例 13:

(2-氨基-茛满-2-基甲基)-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-

**2-基]-胺(13)。**

MS (API-ES) m/z (%): 377 (85%,  $M^{+1}$ ), 399 (15%,  $M^{+23}$ ), 775.2 (100%,  $2M^{+23}$ )。

**实施例 14:**

(2-氨基-1,2,3,4-四氢-萘-2-基甲基)-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-胺(14)。

MS (API-ES) m/z (%): 391 (100%,  $M^{+1}$ ), 413 (10%,  $M^{+23}$ ), 803 (20%  $2M^{+23}$ )。

**实施例 15:**

(S)-3-(3-氟-苯基)-N-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-丙-1,2-二胺(15)。

MS (API-ES) m/z (%): 383 (100%,  $M^{+1}$ ), 405 (8%,  $M^{+23}$ ), 787 (55%,  $2M^{+23}$ )。

**实施例 16:**

(S)-3-(3,4-二氟-苯基)-N-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-丙-1,2-二胺(16)。

MS (API-ES) m/z (%): 401 (100%,  $M^{+1}$ ), 423 (8%,  $M^{+23}$ ), 823 (65%,  $2M^{+23}$ )。

**实施例 17:**

(S)-N<sup>1</sup>-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-3-吡啶-2-基-丙-1,2-二胺(17)。

MS (API-ES) m/z (%): 366 (100%,  $M^{+1}$ ), 388 (35%,  $M^{+23}$ ), 753 (40%,  $2M^{+23}$ )。

**实施例 18:**

(S)-3-(3,4-二氟-苯基)-N-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-丙-1,2-二胺(18)。

MS (API-ES) m/z (%): 433 (100%,  $M^{+1}$ ), 435 (65%,  $M^{+3}$ ),

887 (15%,  $2M^{+}+23$ ), 889 (20%  $2M^{+}+25$ ).

实施例 19:

(S)-1-(1H-吡啶-2-基甲基)-3-[5-(3-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基氨基]-丙基-三氟乙酸铵(19)。

MS (API-ES) m/z (%): 418 (100%,  $M^{+}+1$ ), 440 (30%,  $M^{+}+23$ ), 857 (50%,  $2M^{+}+23$ ).

实施例 20:

(2-羟基-3-苯基-丙基)-[5-(3-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-三氟乙酸铵(20)。

MS (API-ES) m/z (%): 366 (100%,  $M^{+}+1$ ), 388 (20%,  $M^{+}+23$ ).

实施例 21:

(2-羟基-3-苯氧基-丙基)-[5-(3-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-三氟乙酸铵(21)。

MS (API-ES) m/z (%): 382 (100%,  $M^{+}+1$ ), 404 (18%,  $M^{+}+23$ ).

实施例 22:

(1S,2S)-1-{{[5-(3-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基氨基]-甲基}-2-苯基-丙基-氯化铵(22)。

MS (API-ES) m/z (%): 379 (100%,  $M^{+}+1$ ), 401 (40%,  $M^{+}+23$ ), 779 (80%,  $2M^{+}+23$ ).

实施例 23:

(S)-2-[5-(3-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基氨基]-1-(4-三氟甲基-苄基)-乙基-氯化铵(23)。

MS (API-ES) m/z (%): 433 (100%,  $M^{+}+1$ ), 455 (20%,  $M^{+}+23$ ), 887 (55%,  $2M^{+}+23$ ).

实施例 24:

(S)-2-(2-溴-苄基)-1-{{[5-(3-甲基-1H-吡啶-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基

氨基]-甲基}-乙基-三氟乙酸铵(24)。

MS (API-ES) m/z (%): 443 (95%,  $M^{+1}$ ), 445 (100%,  $M^{+3}$ )。

实施例 25:

(S)-2-(4-乙基-苄基)-1-[[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基氨基]-甲基}-乙基-三氟乙酸铵(25)。

MS (API-ES) m/z (%): 393 (100%,  $M^{+1}$ ), 415 (15%,  $M^{+23}$ ), 807 (45%,  $2M^{+23}$ )。

实施例 26:

(S)-1-(3,5-二氟-苄基)-2-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基氨基]-乙基-氯化铵(26)。

MS (API-ES) m/z (%): 401 (100%,  $M^{+1}$ ), 423 (15%,  $M^{+23}$ ), 823 (75%,  $2M^{+23}$ )。

实施例 27:

(S)-1-(2-甲氧基-苄基)-2-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基氨基]-乙基-氯化铵(27)。

MS (API-ES) m/z (%): 395 (100%,  $M^{+1}$ ), 417 (25%,  $M^{+23}$ ), 811 (50%,  $2M^{+23}$ )。

实施例 28:

(S)-1-[[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基氨基]-甲基}-2-(2-嘧啶-2-基-苄基)-乙基-三氟乙酸铵(28)。

MS (API-ES) m/z (%): 443 (100%,  $M^{+1}$ ), 465 (15%,  $M^{+23}$ )。

实施例 29:

(S)-1-(3,4-二甲氧基-苄基)-2-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基氨基]-乙基-氯化铵(29)。

MS (API-ES) m/z (%): 425 (100%,  $M^{+1}$ ), 849 (10%,  $2M^{+1}$ ), 871 (8%,  $2M^{+23}$ )。

## 实施例 30:

(S)-2-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基氨基]-1-苯基-乙基-氯化铵(30)。

MS (API-ES) m/z (%): 351 (100%,  $M^+ + 1$ ), 373 (5%,  $M^+ + 23$ ), 723 (25%,  $2M^+ + 23$ )。

## 实施例 31:

(S)-3-(4-甲氧基-苯基)-N-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-丙-1,2-二胺(31)。

HRMS (ESI):  $C_{20}H_{23}N_6OS$  [ $M^+ + H$ ]计算值, 395.16486; 实测值 395.16511。

## 实施例 32:

(S)-N-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-4-苯基-丁烷-1,2-二胺(32)。

HRMS (ESI):  $C_{20}H_{23}N_6S$  [ $M^+ + H$ ]计算值, 379.17041; 实测值: 379.16994。

## 实施例 33:

(S)-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-(2,3,4,9-四氢-1H- $\beta$ -咔啉-3-基甲基)-胺(33)。

HRMS (ESI):  $C_{22}H_{22}N_7S$  [ $M^+ + H$ ]计算值, 416.16519, 实测值: 416.16537。

## 实施例 34:

(S)-3-(2-氟-苯基)-N-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-丙-1,2-二胺(34)。

HRMS(ESI):  $C_{19}H_{20}FN_6S$  [ $M^+ + H$ ]计算值, 383.14487; 实测值 383.14511。

## 实施例 35:

(S)-3-(2-氯-苯基)-N-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-

丙-1,2-二胺(35)。

HRMS(ESI):  $C_{19}H_{20}ClN_6S$   $[M^+ + H]$  计算值, 399.11532; 实测值 399.11554。

实施例 36:

(S)-N-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-3-邻-甲基-丙-1,2-二胺(36)。

HRMS (ESI):  $C_{20}H_{23}N_6S$   $[M^+ + H]$  计算值, 379.16994; 实测值 379.17011。

实施例 37:

(S)-N-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-3-(3-三氟甲基-苯基)-丙-1,2-二胺(37)。

HRMS (ESI):  $C_{20}H_{20}F_3N_6S$   $[M^+ + H]$  计算值, 433.14168; 实测值 433.14208。

实施例 38: (R)-3-(2-氯-苯基)-N-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-丙-1,2-二胺(38)。

HRMS (ESI):  $C_{19}H_{20}ClN_6S$   $[M^+ + H]$  计算值 399.11532; 实测值 399.11575。

实施例 39: (S)-3-(4-氟-苯基)-N-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-丙-1,2-二胺(39)。

HRMS (ESI): 计算值  $C_{19}H_{20}FN_6S$   $[M^+ + H]$ , 383.14487; 实测值 383.14465。

实施例 40:

(S)-N-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-3-吡啶-3-基-丙-1,2-二胺(40)。

HRMS (ESI): 计算值  $C_{18}H_{20}N_7S$   $[M^+ + H]$ , 366.14954 实测值 366.14995。

**实施例 41:**

(S)-N-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-3,3-二苯基-丙-1,2-二胺(41)。

HRMS (ESI):  $C_{25}H_{25}N_6S$   $[M^+ + H]$  计算值, 441.18559; 实测值 441.18616。

**实施例 42:**

(S)-3-(4-氯-苯基)-N-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-丙-1,2-二胺(42)。

HRMS (ESI):  $C_{19}H_{20}ClN_6S$   $[M^+ + H]$  计算值, 399.11532; 实测值 399.11578。

**实施例 43:**

(S)-N-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-3-间-甲苯基-丙-1,2-二胺(43)。

FTMS(M+H)理论值 379.16994, 实测值 379.16979。

**实施例 44:**

(S)-N-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-3-噻吩-2-基-丙-1,2-二胺(44)。

FTMS(M+H)理论值 371.11071, 实测值 371.11044。

**实施例 45:**

(S)-N-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-3-(2-三氟甲基-苯基)-丙-1,2-二胺(45)。

FTMS(M+H)理论值 433.14168, 实测值 433.14131。

**实施例 46:**

5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-N-(((2S,3R)-3-苯基吡咯烷-2-基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(46)。

FTMS(M+H)理论值 391.16994, 实测值 391.17039。

**实施例 47:**

(S)-3-(3-甲氧基-苯基)-N1-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-丙-1,2-二胺(47)。

FTMS(M+H)理论值 395.16486, 实测值 395.16545。

**实施例 48:**

5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-N-(((2S,4S)-4-苯基吡咯烷-2-基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(48)。

FTMS(M+H)理论值 391.16994, 实测值 391.17009。

**实施例 49:**

N-((S)-2-氨基-2-(2,3-二氢-1H-茛-2-基)乙基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(49)。

FTMS(M+H)理论值 391.16994, 实测值 391.17051。

**实施例 50:**

(2S)-4-(5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基氨基)-1-苯基丁烷-2- 2,2,2-三氟乙酸铵(50)。

MS (API-ES) m/z (%): 379.2 (100%, M<sup>+</sup>+1), 380.1 (25%, M<sup>+</sup>+2), 381.3 (10%, M<sup>+</sup>+3)。

**实施例 51:**

N-((S)-2-氨基-3-(4-乙氧基苯基)丙基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(51)。

LCMS (M+H) 409.2, C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>6</sub>OS 的计算值, 409.18。

**实施例 52:**

N-((S)-2-氨基-3-(1H-咪唑-5-基)丙基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(52)。

MS (API-ES) m/z (%): 355 (100%, M<sup>+</sup>+H)。

**实施例 53:**

**N-((S)-2-氨基-3-(3-溴苯基)丙基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(53)**

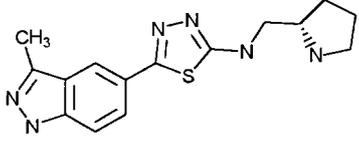
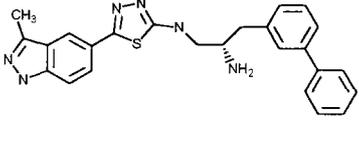
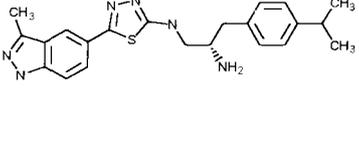
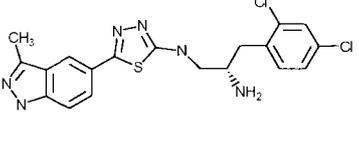
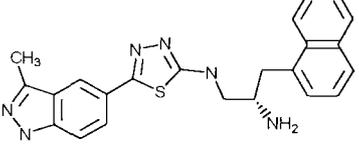
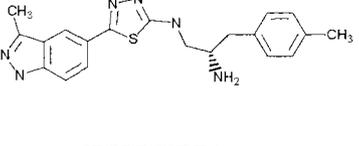
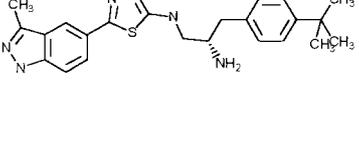
**MS (API-ES) m/z (%): 444 (100%, M<sup>+</sup>+H).**

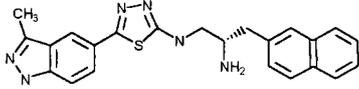
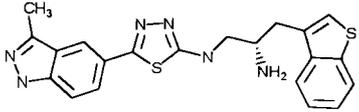
**实施例 54:**

**N-((S)-2-氨基-4-(4-甲氧基苯基)丁基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(54)**

**MS (API-ES) m/z (%): 409 (100%, M<sup>+</sup>+H).**

实施例编号	结构	名称	分子式	理论值 (M+H)	实测值 (M+H)FTMS
55		N-((R)-2-氨基-3-(4-叔丁基苯基)丙基)-5-(1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> S	331.16990	331.17024
56		N-((S)-2-氨基-3-(3-氯苯基)丙基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>6</sub> S	399.11532	399.11569
57		N-((S)-2-氨基-3-((4-苯基)苯基)丙基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> S	441.18559	441.18568
58		4-((S)-2-氨基-3-(5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基氨基)丙基)苯酚	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> OS	381.14921	381.14943
59		N-(4-((S)-2-氨基-3-(5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基氨基)丙基)苯基)甲磺酰胺	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> N <sub>7</sub> O <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	458.14274	458.14300

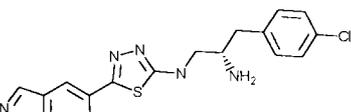
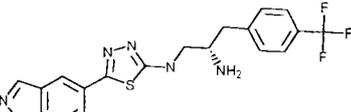
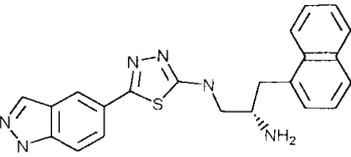
实施例编号	结构	名称	分子式	理论值 (M+H)	实测值 (M+H)FTMS
60		5-(3-甲基-1H-咪唑-5-基)-N-((S)-吡咯烷-2-基甲基)-1,3,4-噻二唑-2-胺	$C_{15}H_{18}N_6S$	315.13864	315.13863
61		N-((S)-2-氨基-3-((3-苯基)苯基)丙基)-5-(3-甲基-1H-咪唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺	$C_{25}H_{24}N_6S$	441.18559	441.18513
62		N-((S)-2-氨基-3-(4-异丙基苯基)丙基)-5-(3-甲基-1H-咪唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺	$C_{22}H_{26}N_6S$	407.20124	407.20095
63		N-((S)-2-氨基-3-(2,4-二氯苯基)丙基)-5-(3-甲基-1H-咪唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺	$C_{19}H_{18}Cl_2N_6S$	433.07635	433.07657
64		N-((S)-2-氨基-3-(萘-1-基)丙基)-5-(3-甲基-1H-咪唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺	$C_{23}H_{22}N_6S$	415.16994	415.16976
65		N-((S)-2-氨基-3-对-甲苯基丙基)-5-(3-甲基-1H-咪唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺	$C_{20}H_{22}N_6S$	379.16994	379.17001
66		N-((S)-2-氨基-3-(4-叔丁基苯基)丙基)-5-(3-甲基-1H-咪唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺	$C_{23}H_{28}N_6S$	421.21689	421.21648

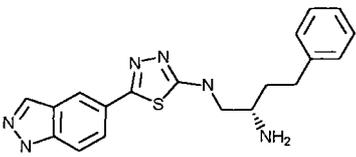
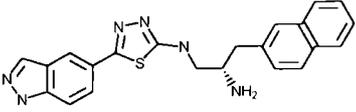
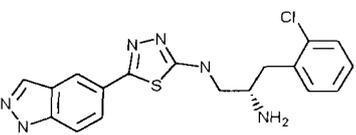
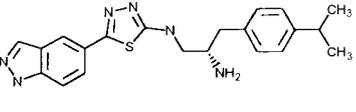
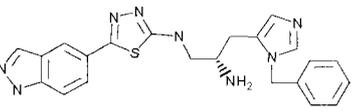
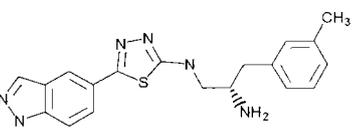
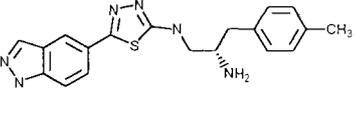
实施例编号	结构	名称	分子式	理论值 (M+H)	实测值 (M+H)FTMS
67		N-((S)-2-氨基-3-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺	$C_{23}H_{22}N_6S$	415.16994	415.17026
68		N-((S)-2-氨基-3-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺	$C_{21}H_{20}N_6S_2$	421.12636	421.12660

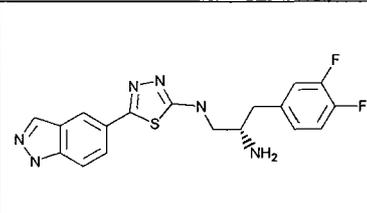
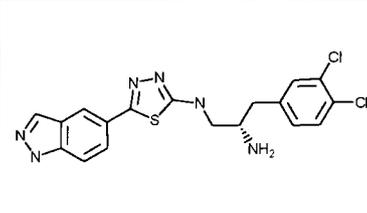
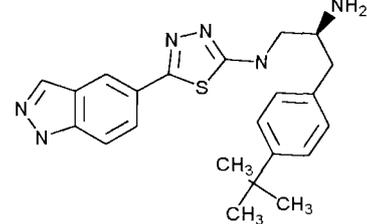
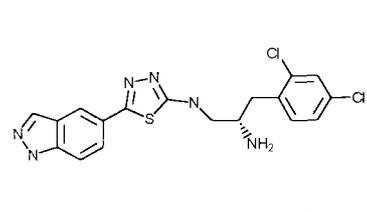
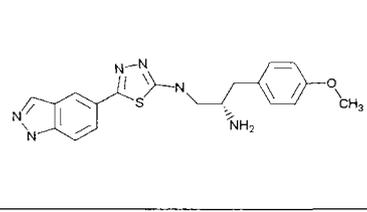
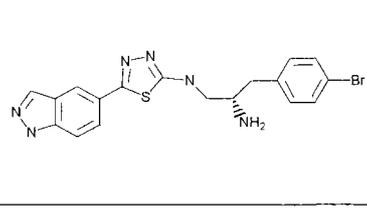
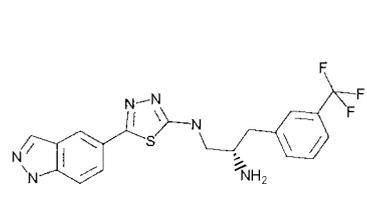
### 实施例 69:

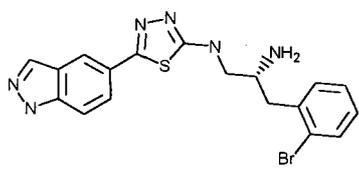
在三个步骤中以类似于方案 3 中所示 4f 的方式, 用市售可得 5-溴-2-氟苯甲醛作为原料合成 5-(1H-咪唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺。MS (API-ES) m/z (%): 218 (100%,  $M^+ + 1$ )。

使用实施例 69 (5-(1H-咪唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺)作为原料以类似于方案 4 中所示的方式合成实施例 70-87。

实施例编号	结构	名称	分子式	理论值 (M+H)	实测值 (M+H)
70		N-((S)-2-氨基-3-(4-氯苯基)丙基)-5-(1H-咪唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺	$C_{18}H_{17}ClN_6S$	385.09967	385.09996
71		N-((S)-2-氨基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)-5-(1H-咪唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺	$C_{19}H_{17}F_3N_6S$	419.12603	419.12604
72		N-((S)-2-氨基-3-(1-基)丙基)-5-(1H-咪唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺	$C_{22}H_{20}N_6S$	401.15429	401.15391

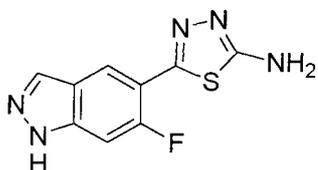
实施例编号	结构	名称	分子式	理论值 (M+H)	实测值 (M+H)
73		N-((S)-2-氨基-4-苯基丁基)-5-(1H-咪唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺	$C_{19}H_{20}N_6S$	365.14702	365MS(AP I-ES)
74		N-((S)-2-氨基-3-(萘-2-基)丙基)-5-(1H-咪唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺	$C_{22}H_{20}N_6S$	400.14702	401MS(AP I-ES)
75		N-((S)-2-氨基-3-(2-氯苯基)丙基)-5-(1H-咪唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺	$C_{18}H_{17}ClN_6S$	385.09967	385.09932
76		N-((S)-2-氨基-3-(4-异丙基苯基)丙基)-5-(1H-咪唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺	$C_{21}H_{24}N_6S$	393.18559	393.18528
77		N-((S)-2-氨基-3-(1-苄基-1H-咪唑-5-基)丙基)-5-(1H-咪唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺	$C_{22}H_{22}N_8S$	431.17609	431.17653
78		N-((S)-2-氨基-3-间-甲苯基丙基)-5-(1H-咪唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺	$C_{19}H_{20}N_6S$	365.15429	365.15435
79		N-((S)-2-氨基-3-对-甲苯基丙基)-5-(1H-咪唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺	$C_{19}H_{20}N_6S$	365.154.29	365.15458

实施例编号	结构	名称	分子式	理论值 (M+H)	实测值 (M+H)
80		N-((S)-2-氨基-3-(3,4-二氟苯基)丙基)-5-(1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺	$C_{18}H_{16}F_2N_6S$	387.11980	387.11959
81		N-((S)-2-氨基-3-(3,4-二氯苯基)丙基)-5-(1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺	$C_{18}H_{16}Cl_2N_6S$	419.06070	419.06058
82		N-((S)-2-氨基-3-(4-叔丁基苯基)丙基)-5-(1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺	$C_{22}H_{26}N_6S$	407.20124	407.20120
83		N-((S)-2-氨基-3-(2,4-二氯苯基)丙基)-5-(1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺	$C_{18}H_{16}Cl_2N_6S$	419.06070	419.06111
84		N-((S)-2-氨基-3-(4-甲氧基苯基)丙基)-5-(1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺	$C_{19}H_{20}N_6OS$	381.14921	381.14908
85		N-((S)-2-氨基-3-(4-溴苯基)丙基)-5-(1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺	$C_{18}H_{17}BrN_6S$	429.04915	429.04956
86		N-((S)-2-氨基-3-(3-(三氟甲基)苯基)丙基)-5-(1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺	$C_{19}H_{17}F_3N_6S$	419.12603	419.12659

实施例编号	结构	名称	分子式	理论值 (M+H)	实测值 (M+H)
87		N-((R)-2-氨基-3-(2-溴苯基)丙基)-5-(1H-咪唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺	$C_{18}H_{17}BrN_6S$	429.04915	429.04952

### 实施例 88:

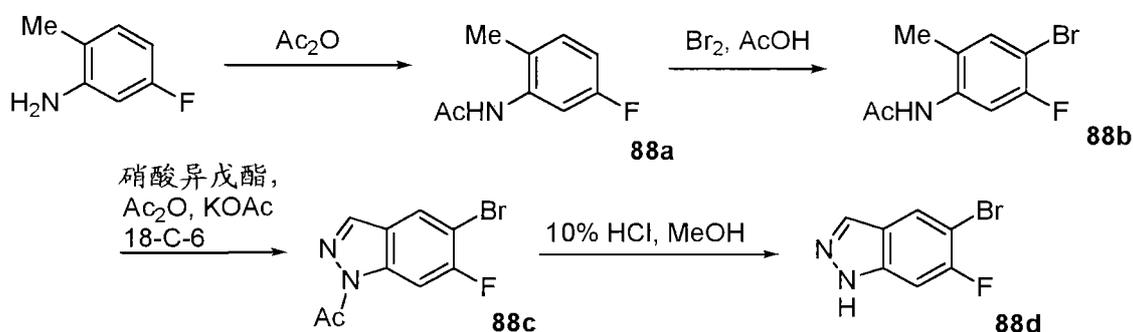
#### 5-(6-氟-1H-咪唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(88):



使用 5-溴-6-氟-1H-咪唑 (88d), 其用叔丁基锂和二氧化碳处理而得到 6-氟-1H-咪唑-5-羧酸, 以类似于方案 3 中所示的方式制备该化合物。进而用氨基硫脲和多磷酸处理该化合物而形成 5-(6-氟-1H-咪唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺。MS (API-ES)  $m/z$  (%): 236 (100%,  $M^++1$ )。

在以下方案 5 中显示了用于制备实施例 88 的中间体的方法。

### 方案 5



将原料 5-氟-2-甲基苯胺 (12.37g, 99mmol) 溶解在甲苯 (120ml) 中, 添加乙酸酐 (12.5mL, 113mmol)。将混合物加热至 100°C 达 1 小时。在真空中除去全部溶剂, 将所得固体 (88a) 溶解在乙酸 (70mL)

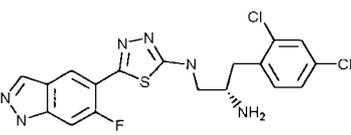
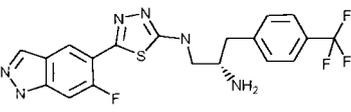
中，然后滴加溴（4.82mL，94mmol）。在室温下搅拌该深色溶液达12小时，在此期间形成黄褐色沉淀。

压碎沉淀并吸收于水（50mL）中，过滤，水洗（50mL），得到N-(4-溴-5-氟-2-甲基苯基)乙酰胺（88b），收率为94%。将乙酰胺（88b）（10g，41mmol）悬浮在氯仿（90mL）中，顺序添加乙酸酐（11.5mL，122mmol）、乙酸钾（KOAc，8.0g，81mmol）、18-冠-6（0.54g，2mmol）和亚硝酸异戊酯（12.3ml，92mmol）。在65°C加热混合物24小时，冷却至室温并用碳酸氢钠洗涤（饱和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>，70mL x3），用硫酸钠（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）干燥并且直接地装载到硅胶上。柱色谱法（0-20% EtOAc，在己烷中）得到1-(5-溴-6-氟-1H-吲唑-1-基)乙酮（89c），收率为55%。

将所得吲唑悬浮在10%HCl（70mL）中，添加甲醇（大约20mL）。回流下加热悬浮液直到澄清（大约1小时），这时将其冷却，添加氢氧化钠（NaOH，5N）使pH值上升，这使得出现浅白色固体沉淀。过滤溶液，在真空中干燥所得固体以得到期望产物（88d），收率为84%。LCMS(M+H) 215.1，C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>BrFN<sub>2</sub>的计算值，214.96。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) MeOD: 8.06 (d, J=6.8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.8 Hz, 1H)。

使用88作为原料，使用类似于方案4中所示的方法制备实施例89-93。

实施例编号	结构	名称	分子式	理论值 (M+H)	实测值 (M+H)
89		N-((S)-2-氨基-3-(2,4-二氯苯基)丙基)-5-(6-氟-1H-吲唑-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-胺	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> FN <sub>6</sub> S	437.05128	437.05061
90		N-((S)-2-氨基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)-5-(6-氟-1H-吲唑-5-基)-1,3,4-噁二唑-2-胺	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> F <sub>4</sub> N <sub>6</sub> S	437.11660	437.11588

91		N-((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-5-(6-氟-1H-咪唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺	$C_{18}H_{17}FN_6S$	369.12922	369.12949
92		N-((S)-2-氨基-3-(4-溴苯基)丙基)-5-(6-氟-1H-咪唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺	$C_{18}H_{16}BrFN_6S$	447.03973	447.03906
93		N-((S)-2-氨基-3-(4-甲氧基苯基)丙基)-5-(6-氟-1H-咪唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺	$C_{19}H_{19}FN_6OS$	399	399MS (API-ES)

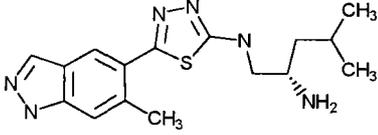
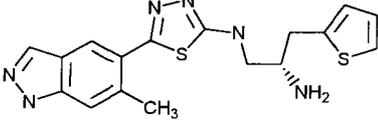
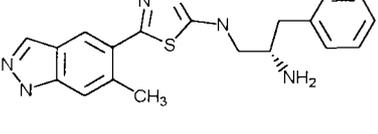
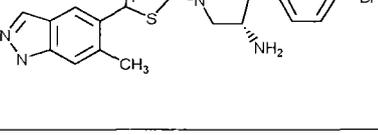
#### 实施例 94:

#### 5-(6-甲基-1H-咪唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(94)

使用 5-溴-6-甲基-1H-咪唑作为原料，其是以类似于 5-溴-6-氟-1H-咪唑的方式制备的，以类似于方案 3 中所示的方式制备该化合物。用叔丁基锂和二氧化碳处理该原料而得到 6-甲基-1H-咪唑-5-羧酸，其进而用氨基硫脲和多磷酸处理而形成 94。

使用 94 作为原料，使用类似于方案 4 中所示的方法制备实施例 95-100。

实施例号	结构	名称	分子式	理论值 (M+H)	实测值 (M+H)
95		N-((S)-2-氨基-3-(2,4-二氯苯基)丙基)-5-(6-甲基-1H-咪唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺	$C_{19}H_{18}Cl_2N_6S$	433.07635	433.07639
96		N-((S)-2-氨基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)-5-(6-甲基-1H-咪唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺	$C_{20}H_{19}F_3N_6S$	433.14168	433.14151

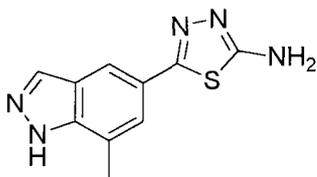
实施例号	结构	名称	分子式	理论值 (M+H)	实测值 (M+H)
97		N-((S)-2-氨基-4-甲基戊基)-5-(6-甲基-1H-咪唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺	$C_{16}H_{22}N_6S$	331.16994	331.16946
98		N-((S)-2-氨基-3-(噻吩-2-基)丙基)-5-(6-甲基-1H-咪唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺	$C_{17}H_{18}N_6S_2$	371.11071	371.11037
99		N-((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-5-(6-甲基-1H-咪唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺	$C_{19}H_{20}N_6S$	365.15429	365.15384
100		N-((S)-2-氨基-3-(4-溴苯基)丙基)-5-(6-甲基-1H-咪唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺	$C_{19}H_{19}BrN_6S$	443.06480	443.06411

**实施例 101:**

N-((S)-2-氨基-3-甲基-3-苯基丁基)-5-(3-甲基-1H-咪唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(101)

以类似于方案 4 中所示的方式制备该化合物。

MS (API-ES) m/z (%): 393 (100%,  $M^+ + H$ ).

**实施例 102:**

5-(7-甲基-1H-咪唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(102)

使用市售可得的 4-溴-2,5-二甲基苯胺作为原料以类似于制备实施

例 88 的方式制备该化合物。酰化步骤后,用亚硝酸异戊酯处理 N-(4-溴-2,6-二甲基苯基)乙酰胺,然后用 10% HCl 水溶液处理而得到 5-溴-7-甲基-1H-吡唑。用叔丁基锂和二氧化碳处理 5-溴-7-甲基-1H-吡唑而得到 6-甲基-1H-吡唑-5-羧酸,其进而用氨基硫脲和多磷酸处理以形成 5-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺。

MS (API-ES) m/z (%): 232 (100%,  $M^{+1}$ )。

使用 102 作为原料,以类似于方案 4 中所示的方法制备实施例 103-105。

实施例 103:

N-((S)-2-氨基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)-5-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(103)

FTMS(M+H)理论值 433.14168, 实测值 433.14158。

实施例 104:

N-((S)-2-氨基-3-(4-氯苯基)丙基)-5-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(104)。

FTMS(M+H)理论值 399.11532, 实测值 399.11591。

实施例 105:

N-((S)-2-氨基-3-(2,4-二氯苯基)丙基)-5-(7-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺(105)

FTMS(M+H)理论值 433.07635, 实测值 433.07629。

实施例 106:

5-(7-氯-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺

使用市售可得的 4-溴-2-氯-6-甲基苯胺作为原料以类似于 102 的方式制备该化合物。

MS(API-ES)m/z(%): 232(100%,  $M^{+1}$ )。

实施例 107:

N-((S)-2-氨基-3-(4-氯苯基)丙基)-5-(7-氯-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二

**唑-2-胺**

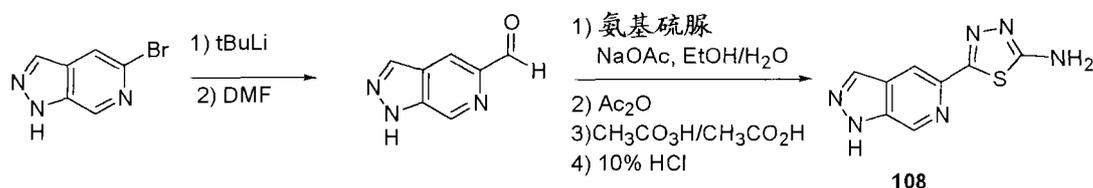
使用 106 作为原料以类似于方案 4 中所示的方式制备该化合物。

FTMS(M+H)理论值 419.06070, 实测值 419.06044。

**实施例 108:**

5-(1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺。

如方案 6 中所示, 制备该实施例。

**方案 6**

使用市售可得的 6-溴-4-甲基吡啶-3-胺作为原料以类似于方案 5 中所示的方式制备 5-溴-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶。酰化步骤后, 用亚硝酸异戊酯处理 N-(6-溴-4-甲基吡啶-3-基)乙酰胺, 然后用 10% HCl 水溶液而得到 5-溴-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶。

在-78°C, 将叔丁基锂 (27mL, 1.7M, 在戊烷中) 添加到 100mL 的 THF 中。通过加液漏斗, 将 5-溴-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶 (3.0g, 15mmol) 滴加到 50ml 的 THF 溶液。搅拌所得混合物 1 小时, 此时滴加 DMF (6.0mL, 76mmol)。使反应混合物升温至室温并且搅拌 2 小时。然后小心地用 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液猝灭反应, 用 EtOAc 稀释。在分液漏斗中分配所得的两相混合物。用 EtOAc 萃取水相部分三次, 将合并的有机萃取物用盐水洗涤并用 MgSO<sub>4</sub> 干燥。过滤, 在减压下浓缩, 随后在硅胶上进行快速色谱法 (100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 至 7.5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 得到期望的 1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-甲醛 (carbaldehyde) (1.1g, 收率 50%), 其为白色固体。H<sup>1</sup> NMR (MeOD, 400 MHz) 酮互变异构体: 10.17 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.46 (s, 1H); 烯醇互变异构体: 9.00 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (s, 2H), 5.73 (s, 1H)。MS (API-ES) m/z (%): 147 (100%, M<sup>+</sup>+1)。

NaOAc (0.44g) 和氨基硫脲 (1.1g) 被吸收于 30mL 的 EtOH 中,

加热至回流。加水，直到混合物变均质。除去加热浴，一次性添加 1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-甲醛 (1.1g, 7.5mmol)。使反应混合物恢复为回流，并搅拌 3 小时。随反应进行，沉淀开始形成。然后使反应混合物冷却至室温，通过过滤收集沉淀，然后用 MeOH 和 Et<sub>2</sub>O 洗涤，高真空干燥，得到 1.4g 粗产物，其被直接用于下一步。

将前步反应的产物吸收于 15mL 的 Ac<sub>2</sub>O 中，并加热至回流 30 分钟。在减压下浓缩得到粘固体。将该粘固体吸收于 17mL 的乙酸中。添加过乙酸 (4.2mL, 25wt%, 在乙酸中)，加热混合物至 65°C。90 分钟后，将反应冷却至室温，形成沉淀。通过过滤收集沉淀，用 H<sub>2</sub>O 和 Et<sub>2</sub>O 洗涤，高真空干燥。将干燥的沉淀置于 30mL 的 10% HCl 中，加热至回流以完全溶解。然后冷却反应混合物至室温，用 20% NaOH 水溶液调节溶液的 pH 值至 7.0。通过过滤收集所形成的白色固体，用 Et<sub>2</sub>O 洗涤，高真空干燥，获得期望的 5-(1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺 108 (0.88g, 收率为 72%)，其为基本上不溶的白色固体。MS (API-ES) m/z (%): 219 (100%, M<sup>+</sup>+1)。

使用 108 作为原料以类似于方案 4 中所示的方式制备实施例 109-111。

#### 实施例 109:

N-((S)-2-氨基-3-(2,4-二氯苯基)丙基)-5-(1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺。

FTMS(M+H)理论值 420.05595, 实测值 420.05603。

#### 实施例 110:

N-((S)-2-氨基-3-(4-溴苯基)丙基)-5-(1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺。

MS (API-ES) m/z (%): 430 (100%, M<sup>+</sup>+1), 432(96%, M<sup>+</sup>+3)。

#### 实施例 111:

N-((S)-2-氨基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)-5-(1H-吡唑并[3,4-c]吡啶-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺。

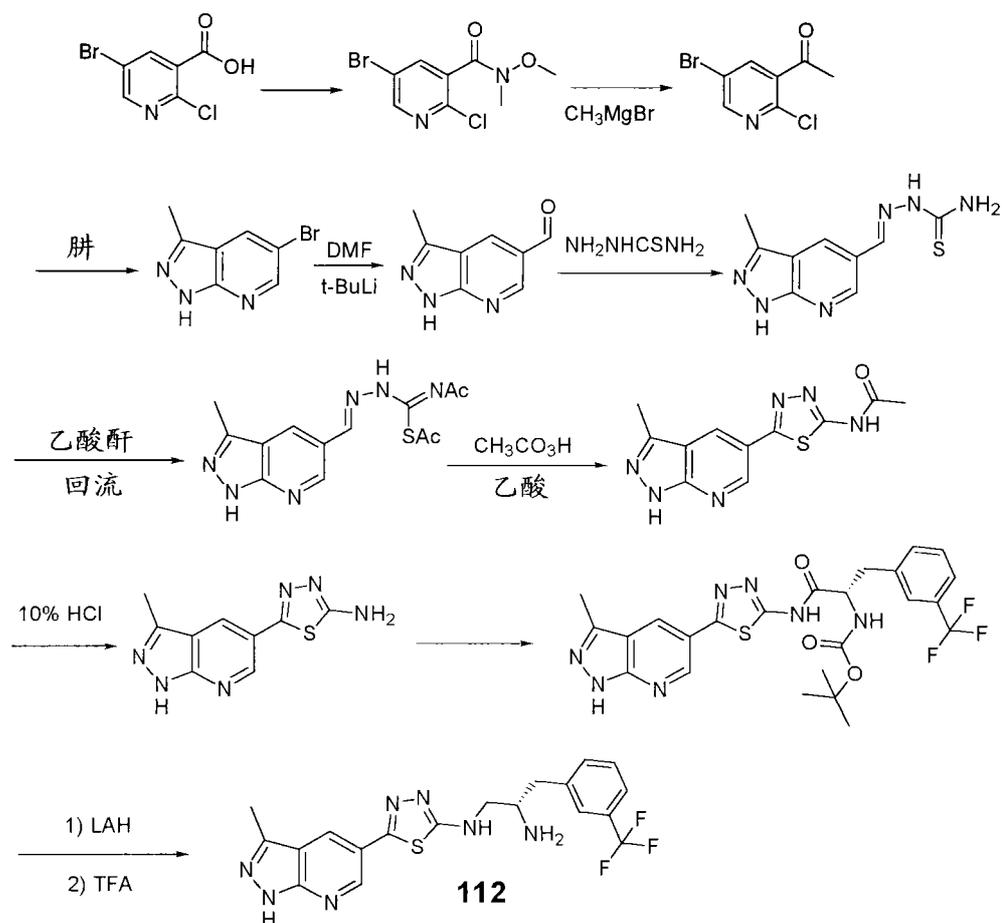
MS (API-ES) m/z (%): 420 (100%, M<sup>+</sup>+1)。

### 实施例 112:

## N-((S)-2-氨基-3-(3-(三氟甲基)苯基)丙基)-5-(3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺

根据方案 7 中所示的方法来制备该化合物。

### 方案 7



### 5-溴-2-氯-N-甲氧基-N-甲基烟酰胺:

将市售可得 5-溴-2-氯烟酸(1a) (15.0g, 63.44mmol) 溶解在 50ml DMF 中, 按份添加 N,N'-羰二咪唑 (11.30g, 69.78mmol)。搅拌所得溶液 10 分钟, 然后添加 N,O-二甲基羟基胺盐酸盐。1 小时后, 减压下经由旋转蒸发除去 DMF, 用饱和碳酸氢钠稀释所得剩余物, 在分液漏斗中通过二氯甲烷萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 用硫酸钠干燥。以定量的收率, 除去溶剂, 得到产物。该产物被直接地用于下一

步而无需进一步提纯。

#### 1-(5-溴-2-氯吡啶-3-基)乙酮:

将原料, 5-溴-2-氯-N-甲氧基-N-甲基烟酰胺 (5.0g, 17.89mmol) 装入 250ml 圆底烧瓶中并将该烧瓶冷冻至 $-78^{\circ}\text{C}$ 。经由加液漏斗, 滴加 5mL THF 中的甲基溴化镁 (96.5ml, 19.68mmol)。在 $-78^{\circ}\text{C}$ , 搅拌所得混合物 3 小时。在减压下经由旋转蒸发除去 THF 溶剂后, 在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配反应混合物。除去乙酸乙酯后, 用己烷中 20%乙酸乙酯使所得粗产物进行硅胶柱处理。所得产物 (2.28g,  $y=54.3\%$ ) 用于下一步。

#### 5-溴-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶:

将原料, 1-(5-溴-2-氯吡啶-3-基)乙酮 (5.8g, 24.7mmol) 和 100ml 无水肼装入 500ml 圆底烧瓶中, 在室温下搅拌所得混合物过夜。在减压下经由旋转蒸发除去过量的肼后, 用蒸馏水稀释剩余残余物, 出现固体。过滤水以后, 将所得固体吸收于乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液中, 用乙酸乙酯萃取两次。用水和盐水洗涤合并的有机层, 用硫酸钠干燥。使粗产物通过短硅胶柱 (长度 3 英寸) 用乙酸乙酯洗脱, 得到白色固体 (4.0g,  $y=77\%$ )。

#### 3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛:

将 80ml 无水 THF 装入 250ml 的圆底烧瓶中, 并冷冻至 $-78^{\circ}\text{C}$ 。经注射器将叔丁基锂 (1.70M, 在 THF 中, 17.6ml, 30mmol) 添加到烧瓶中。搅拌 5 分钟后, 滴加 5-溴-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶 (2.12g, 10mmol)。30 分钟后, 滴加 20mL THF 中的 DMF (3.65g, 50mmol), 搅拌该混合物过夜。通过饱和氯化铵水溶液使反应猝灭。蒸发过量的 THF 后, 用乙酸乙酯萃取反应混合物两次。用盐水洗涤合并的有机层一次, 用硫酸钠干燥。用己烷中 50%乙酸乙酯使粗产物经色谱纯化, 得到期望产物 (0.23g,  $y=20.5\%$ )。

#### 1-((3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)亚甲基)氨基硫脲:

将乙酸钠 (166 毫克, 2.02mmol)、氨基硫脲 (333 毫克, 3.66mmol)、100ml 乙醇和 2ml 蒸馏水装入 250ml 圆底烧瓶。将所得悬浮液加热至 $80^{\circ}\text{C}$ , 直到它变成透明溶液。然后使反应冷却至室温, 将所得混合物添加到含 3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-甲醛 (333mg, 2.1mmol) 的 250ml 圆底烧瓶中。添加后, 加热所得混合物至 $80^{\circ}\text{C}$ 达 16 小时。

将混合物冷却至室温，沉淀出固体。滤出固体，用醚（50ml）洗涤。产物（500mg,  $y=95\%$ ）被直接用于下一步而无需进一步提纯。

1-乙酰基-3-((E)-(3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)亚甲基氨基)异硫脲:

将原料，1-((3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)亚甲基)氨基硫脲（500mg, 2.0mmol）和乙酸酐（20ml）混合，将其加热到  $80^{\circ}\text{C}$  达 1 小时。然后将反应混合物冷却至室温。沉淀出黄色固体并滤出。用醚（50ml）洗涤该黄色固体。以定量收率获得产物，其被用于下一步而无需进一步提纯。

N-(5-(3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)乙酰胺:

在圆底烧瓶中将原料，1-乙酰基-3-((E)-(3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)亚甲基氨基)异硫脲（5g）（80mg, 0.22mmol）吸收于 5ml 乙酸和 1.2ml 过乙酸中。加热混合物至  $60^{\circ}\text{C}$ 。15 分钟后，沉淀出产物。滤出固体，用醚（50ml）洗涤。该反应的收率是定量的，产物用于下一步而无需进一步提纯。

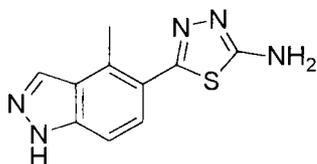
5-(3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺:

在 100ml 圆底烧瓶中，将原料，N-(5-(3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基)乙酰胺（60mg, 0.18mmol）和 20ml 10% HCl 溶液混合。加热所得混合物 1 小时。冷却反应混合物，用 20% 氢氧化钠溶液中和直到该溶液呈碱性。将溶液在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液中分配。用盐水溶液洗涤有机层，用硫酸钠干燥。将所得产物（50mg,  $y=90\%$ ）用于下一步而无需进一步提纯。

最后，以类似于方案 4 中所示的方法的方式将 5-(3-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺转化为 112。

实施例 113:

5-(4-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺



使用市售可得的 4-溴-2,3-二甲基苯胺作为原料以类似于制备实施例 88 的方式制备该化合物。酰化步骤后，用亚硝酸异戊酯处理 N-(4-溴-2,3-二甲基苯基)乙酰胺，然后用 10% HCl 水溶液处理而得到 5-溴-4-甲基-1H-吡唑。用叔丁基锂和二氧化碳处理 5-溴-4-甲基-1H-吡唑而得到 4-甲基-1H-吡唑-5-羧酸，其进而用氨基硫脲和多磷酸处理以形成 5-(4-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺。

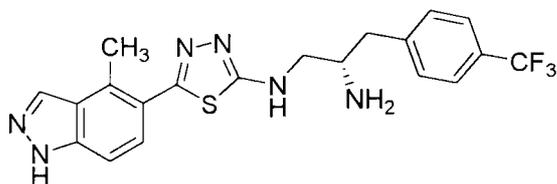
MS (API-ES) m/z (%): 232 (100%,  $M^+ + 1$ ).

使用 113 作为原料，使用类似于方案 4 中所示的方法制备实施例 114-116。

实施例 114:

N-((S)-2-氨基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)-5-(4-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺

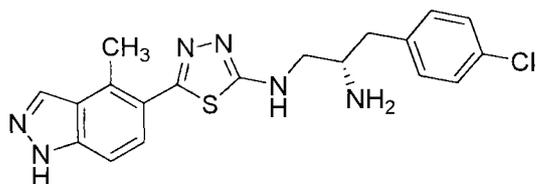
FTMS(M+H) 理论值 433.1416, 实测值 433.1415。



实施例 115:

N-((S)-2-氨基-3-(4-氯苯基)丙基)-5-(4-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺

FTMS(M+H)理论值 399.11532, 实测值 399.11524。

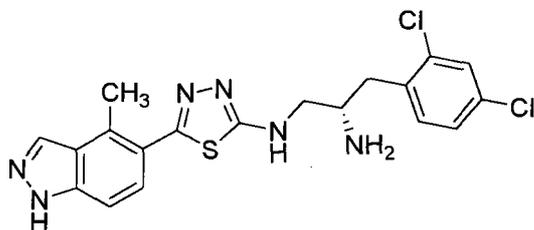


实施例 116:

N-((S)-2-氨基-3-(2,4-二氯苯基)丙基)-5-(4-甲基-1H-吡唑-5-基)-

**1,3,4-噻二唑-2-胺**

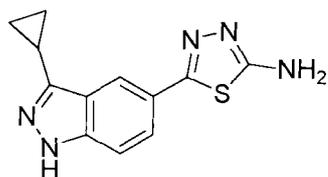
FTMS(M+H)理论值 433.07635, 实测值 433.07693。



实施例 117:

**5-(3-环丙基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺。**

以类似于方案 3 中所示的方法的方式来制备该化合物。第一步使用环丙基溴化镁来代替甲基溴化镁。MS (API-ES) m/z (%): 258 (100%, M<sup>+</sup>+1)。



使用 117 作为原料以类似于方案 4 中所示的方式制备实施例 118-120。

实施例 118:

**N-((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-5-(3-环丙基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺**

MS (API-ES) m/z (%): 381 (100%, M<sup>+</sup>+H)。

实施例 119:

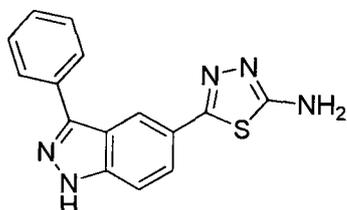
**N-((S)-2-氨基-3-(4-氯苯基)丙基)-5-(3-环丙基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺**

MS (API-ES) m/z (%): 425 (100%, M<sup>+</sup>+H)。

实施例 120:

**N-((S)-2-氨基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)-5-(3-环丙基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺**

**MS (API-ES) m/z (%): 422 (100%, M<sup>+</sup>+H).**



**实施例 121:**

**5-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺**

以类似于方案 3 中所示的方式制备该化合物，不同的是第一步使用苯基溴化镁来代替甲基溴化镁。

**MS(API-ES)m/z(%): 294(100%, M<sup>+</sup>+1).**

使用 117 作为原料以类似于方案 4 中所示的方式制备实施例 122-124。

**实施例 122:**

**N-((S)-2-氨基-4-甲基戊基)-5-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺**

**FTMS(M+H)理论值 393.1856, 实测值 393.1853。**

**实施例 123:**

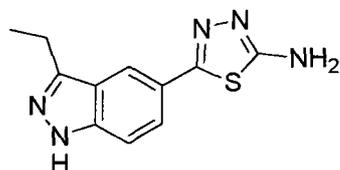
**N-((S)-2-氨基-3-(3-(三氟甲基)苯基)丙基)-5-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺**

**FTMS(M+H)理论值 495.1573, 实测值 495.1575。**

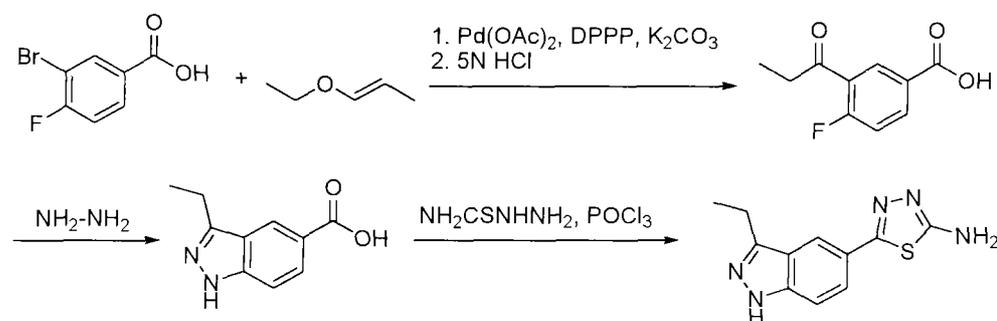
**实施例 124:**

**N-((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-5-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺**

**FTMS(M+H)理论值 427.1699, 实测值 427.1696。**

**实施例 125:****5-(3-乙基-1H-吲唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺**

125的合成在方案8中进行举例说明。

**方案 8**

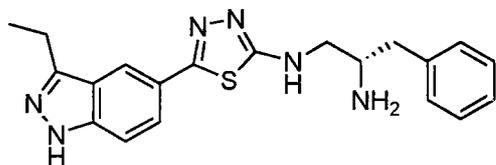
4-氟-3-丙酰基苯甲酸是这样合成的：在微波下在 130°C 用 DMF 中的 1-乙氧基丙-1-烯（6 当量）、乙酸钯（0.03 当量）、1,3-双-(二苯基膦基)-丙烷（0.06 当量）和碳酸钾（1.2 当量）和水处理商业可得的 3-溴-4-氟苯甲酸 3 小时，然后用酸处理。通过在微波下在 160°C 用肼处理 4-氟-3-丙酰基苯甲酸半小时而获得 3-乙基-1H-吲唑-5-羧酸。以类似于方案 3 中所示的方式使用与 POCl<sub>3</sub> 和氨基硫脲来制备 5-(3-乙基-1H-吲唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺。

MS (API-ES) m/z (%): 246 (100%, M<sup>+</sup>+1)。

**实施例 126:****N-((S)-2-氨基-3-苯基丙基)-5-(3-乙基-1H-吲唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺**

以类似于方案 4 中所示的方法的方式制备该化合物，不同的是使用 125 作为原料。

**MS (API-ES) m/z (%): 379 (100%, M<sup>+</sup>+1).**

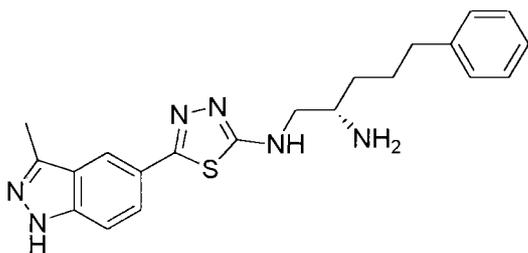


以类似于方案 4 中所示的方式合成实施例 127-128。

**实施例 127:**

**N-((S)-2-氨基-5-苯基戊基)-5-(3-甲基-1H-咪唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺**

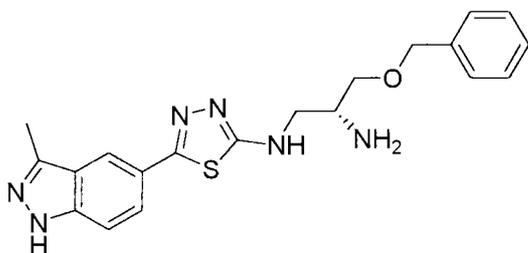
**MS (API-ES) m/z (%): 393 (100%, M<sup>+</sup>+1).**



**实施例 128:**

**N-((R)-2-氨基-3-(苄氧基)丙基)-5-(3-甲基-1H-咪唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺**

**MS (API-ES) m/z (%): 395 (100%, M<sup>+</sup>+1).**



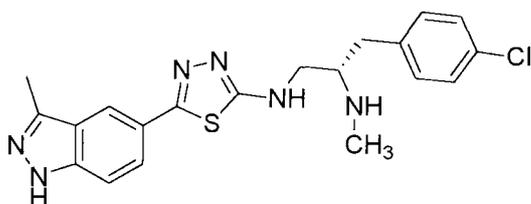
根据如方案 4 所示的一般性方法制备实施例 129-134，不同的是使用 LAH 在 60°C 而非在 0°C 同时还还原酰胺键和 Boc 基团。将如方案 4 所示的酰胺键形成而得到的粗产物 (1mmol) 溶解在 5ml 的 THF

中，然后添加 6ml 的 LAH (1M, 在 THF 中)。在密封管中加热反应混合物至 60°C 达 2 小时，其后冷却至室温。用 20ml THF 稀释反应混合物，倒入 10g Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O 在 30ml THF 中的混合物中，继续搅拌 20 分钟。将反应混合物过滤，洗涤，用 MgSO<sub>4</sub> 干燥并浓缩。反应产物在制备 TLC 上提纯 (在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 12%MeOH)。

### 实施例 129

N-((S)-3-(4-氯苯基)-2-(甲基氨基)丙基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺

MS (API-ES) m/z (%): 413 (100%, M<sup>+</sup>+1), 415 (45%, M<sup>+</sup>+3), 414 (30%, M<sup>+</sup>+2)。



### 实施例 130:

5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-N-((S)-2-(甲基氨基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)-1,3,4-噻二唑-2-胺

MS (API-ES) m/z (%): 447 (100%, M<sup>+</sup>+1), 448 (20%, M<sup>+</sup>+2)。

### 实施例 131:

5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-N-((S)-2-(甲基氨基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)丙基)-1,3,4-噻二唑-2-胺

MS (API-ES) m/z (%): 447 (100%, M<sup>+</sup>+1), 448 (20%, M<sup>+</sup>+2)。

### 实施例 132:

N-((S)-3-(2,4-二氯苯基)-2-(甲基氨基)丙基)-5-(1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺

FTMS(M+H)理论值 433.0764, 实测值 433.0760。

**实施例 133:**

**N-((S)-3-(4-氯苯基)-2-(甲基氨基)丙基)-5-(1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺**

FTMS(M+H)理论值 399.1153, 实测值 399.1150。

**实施例 134:**

**5-(1H-吡唑-5-基)-N-((S)-2-(甲基氨基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)-1,3,4-噻二唑-2-胺**

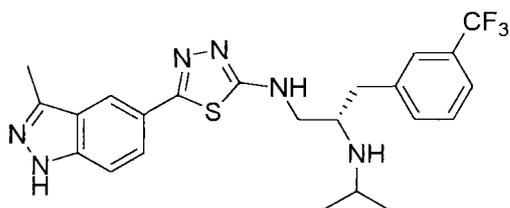
FTMS(M+H)理论值 433.1417, 实测值 433.1411。

经由还原烷基化方法使用 37 作为原料制备实施例 135-144。将 (S)-N-[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基]-3-(3-三氟甲基-苯基)-丙-1,2-二胺 (15mg) 溶解在 0.1 ml 的 MeOH 中, 添加 5 滴 (从 Pasteur 移液管) 乙酸。添加 6 当量的羰基化合物, 继续搅拌 30 分钟。添加 3 当量的  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ , 继续搅拌过夜。将反应混合物装载在制备 TLC 板上而无需进一步提纯或者装载在制备 HPLC 以进行提纯。

**实施例 135:**

**N-异丙基-1-(5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基氨基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)丙-2-氯化铵**

MS (API-ES) m/z (%): 475 (100%,  $\text{M}^+ + 1$ ), 497 (5%,  $\text{M}^+ + 23$ )。

**实施例 136:**

**N-(1-(5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基氨基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)丙-2-基)-N-丙基丙-1-2,2,2-三氟乙酰胺:**

MS (API-ES) m/z (%): 517 (100%,  $\text{M}^+ + 1$ )。

**实施例 137:**

N-(1-(5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基氨基)-3-(3-(三氟甲基)苄基)丙-2-基)庚-1-2,2,2-三氟乙酸铵

MS (API-ES) m/z (%): 531 (100%,  $M^{+1}$ ), 532 (30%,  $M^{+2}$ ).

实施例 138:

N-庚基-N-(1-(5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基氨基)-3-(3-(三氟甲基)苄基)丙-2-基)庚-1-2,2,2-三氟乙酸铵

MS (API-ES) m/z (%): 629 (100%,  $M^{+1}$ ), 630 (30%,  $M^{+2}$ ).

实施例 139:

N-(1-(5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基氨基)-3-(3-(三氟甲基)苄基)丙-2-基)环己烷氯化铵

MS (API-ES) m/z (%): 515 (100%,  $M^{+1}$ ), 516 (30%,  $M^{+2}$ ).

实施例 140:

N-(4-羟基苄基)-1-(5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基氨基)-3-(3-(三氟甲基)苄基)丙-2-2,2,2-三氟乙酸铵

MS (API-ES) m/z (%): 539 (100%,  $M^{+1}$ ), 561 (10%,  $2M^{+23}$ ).

实施例 141:

N-(4-甲氧基苄基)-1-(5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基氨基)-3-(3-(三氟甲基)苄基)丙-2-2,2,2-三氟乙酸铵

MS (API-ES) m/z (%): 553 (100%,  $M^{+1}$ ).

实施例 142:

N-(环己基甲基)-1-(5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基氨基)-3-(3-(三氟甲基)苄基)丙-2-2,2,2-三氟乙酸铵

MS (API-ES) m/z (%): 529 (100%,  $M^{+1}$ ), 530 (30%,  $M^{+2}$ ).

实施例 143:

N-(3-(三氟甲基)苄基)-1-(5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基氨基)-3-(3-(三氟甲基)苄基)丙-2-2,2,2-三氟乙酸铵

**MS (API-ES) m/z (%): 591 (100%, M<sup>+</sup>+1) 592 (30%, M<sup>+</sup>+2).**

**实施例 144:**

**N-(咪喃-2-基甲基)-1-(5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基氨基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)丙-2-2,2,2-三氟乙酸铵**

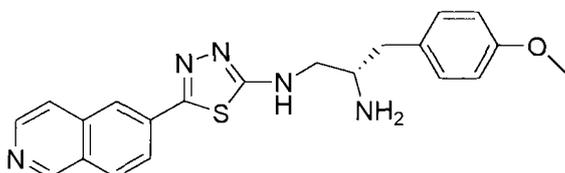
**MS (API-ES) m/z (%): 513 (100%, M<sup>+</sup>+1).**

以类似于方案 4 中所示化合物的方式制备实施例 145-155, 不同的是使用 5-异喹啉-6-基-[1,3,4]噻二唑-2-基-胺 (见方案 1) 作为原料。这些化合物是经过如下过程获得的: 5-异喹啉-6-基-[1,3,4]噻二唑-2-基-胺与相应的 Boc 保护的氨基酸结合, 然后进行 LAH 还原方法, 随后是酸处理步骤以除去 Boc 基团。

**实施例 145:**

**N-((S)-2-氨基-3-(4-甲氧基苯基)丙基)-5-(异喹啉-6-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺**

**FTMS 理论值(M+H<sup>+</sup>) 392.15396 实测值 392.15448.**



**实施例 146:**

**N-((S)-2-氨基-3-(3-(三氟甲基)苯基)丙基)-5-(异喹啉-6-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺**

**FTMS 理论值(M+H<sup>+</sup>) 430.13078 实测值 430.13139.**

**实施例 147:**

**N-((S)-2-氨基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)-5-(异喹啉-6-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺**

**FTMS 理论值(M+H<sup>+</sup>) 430.13078 实测值 430.13048.**

**实施例 148:**

N-((S)-2-氨基-3-(3-甲氧基苯基)丙基)-5-(异喹啉-6-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺

FTMS 理论值(M+H<sup>+</sup>) 392.15396 实测值 392.15439。

实施例 149:

N-((S)-2-氨基-3-(2,4-二氯苯基)丙基)-5-(异喹啉-6-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺

FTMS 理论值(M+H<sup>+</sup>) 430.06545 实测值 430.06551。

实施例 150:

N-((S)-2-氨基-3-(4-二氯苯基)丙基)-5-(异喹啉-6-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺

FTMS 理论值(M+H<sup>+</sup>) 396.10442 实测值 396.10486。

实施例 151:

N-((S)-2-氨基-3-(3,5-二氟苯基)丙基)-5-(异喹啉-6-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺

FTMS 理论值(M+H<sup>+</sup>) 398.12455 实测值 398.12463。

实施例 152:

N-((S)-2-氨基-3-间-甲苯基丙基)-5-(异喹啉-6-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺

FTMS 理论值(M+H<sup>+</sup>) 376.15904 实测值 376.15917。

实施例 153:

N-((S)-2-氨基-3-(3-氟苯基)丙基)-5-(异喹啉-6-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺

FTMS 理论值(M+H<sup>+</sup>) 380.13397 实测值 380.13423。

实施例 154:

N-((S)-2-氨基-3-对-甲苯基丙基)-5-(异喹啉-6-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺

FTMS 理论值(M+H<sup>+</sup>) 376.15904 实测值 376.15970。

实施例 155:

N-((R)-2-氨基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)-5-(异喹啉-6-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺

FTMS 理论值(M+H<sup>+</sup>) 430.13078 实测值 430.13096。

以类似于方案 4 中所示的化合物的方式合成实施例 156-162, 不同的是 69 5-(1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺用作原料。

实施例 156:

N-((S)-2-氨基-3-(4-氟苯基)丙基)-5-(1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺

FTMS 理论值(M+H<sup>+</sup>) 369.12922 实测值 369.12939。

实施例 157:

N-((S)-2-氨基-2-(2,3-二氢-1H-茚-2-基)乙基)-5-(1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺

FTMS 理论值(M+H<sup>+</sup>) 377.15429 实测值 377.15422。

实施例 158:

N-((S)-2-氨基-3-(吡啶-2-基)丙基)-5-(1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺

FTMS 理论值(M+H<sup>+</sup>) 352.13389 实测值 352.13446。

实施例 159:

5-(1H-吡唑-5-基)-N-(((2S,4S)-4-苯基吡咯烷-2-基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-胺

FTMS 理论值(M+H<sup>+</sup>) 377.15429 实测值 377.15448。

实施例 160:

4-((S)-3-(5-(1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基氨基)-2-氨基丙基)-2-氯酚

FTMS 理论值(M+H<sup>+</sup>) 401.09460 实测值 401.09510。

实施例 161:

3-((S)-3-(5-(1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-基氨基)-2-氨基丙基)-1H-吡啶-6-醇

FTMS 理论值(M+H<sup>+</sup>) 406.14450 实测值 406.14507。

实施例 162:

N-((S)-2-氨基-3-(吡啶-4-基)丙基)-5-(1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺

FTMS 理论值(M+H<sup>+</sup>) 352.13389 实测值 352.13465。

实施例 163:

N-(((2S,4R)-4-(苄氧基)吡咯烷-2-基)甲基)-5-(1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺

MS (API-ES) m/z (%): 407.1 (100%, M<sup>+</sup>+1)。

以类似于实施例 145-155 的方式制备实施例 164-168。

实施例 164:

N-(((2S,4R)-4-(苄氧基)吡咯烷-2-基)甲基)-5-(异喹啉-6-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺

MS (API-ES) m/z (%): 418.2 (100%, M<sup>+</sup>+1)。

实施例 165:

5-(异喹啉-6-基)-N-(((3S,4R)-4-(4-(三氟甲基)苯基)吡咯烷-3-基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-胺

MS (API-ES) m/z (%): 456.1 (100%, M<sup>+</sup>+1)。

实施例 166:

N-(((1R,2S)-1-氨基-2-苯基环丙基)甲基)-5-(异喹啉-6-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺

MS (API-ES) m/z (%): 374.1 (100%, M<sup>+</sup>+1)。

**实施例 167:**

**N-((S)-2-氨基-3-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)丙基)-5-(异喹啉-6-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺**

**MS (API-ES) m/z (%): 448.1 (100%, M<sup>+</sup>+1).**

**实施例 168:**

**N-((S)-1-(5-(异喹啉-6-基)-1,3,4-噻二唑-2-基氨基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙-2-基)乙酰胺**

**MS (API-ES) m/z (%): 488.14 (100%, M<sup>+</sup>+1).**

**实施例 169:**

**N-((S)-2-氨基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)-5-(1,6-萘啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺**

以类似于方案 4 中所示的方式使用 5-(1,6-萘啶-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺作为原料合成该化合物，上述原料胺是以类似于方案 1 中所示的方法的方式从市售可得的 1,6-萘啶-2-羧酸制备的。

**MS (API-ES) m/z (%): 431.1 (100%, M<sup>+</sup>+1).**

以类似于方案 4 中所示的化合物的方式合成实施例 170-173。

**实施例 170:**

**N-((S)-2-氨基-2-((R)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)乙基)-5-(3-甲基-1H-吡啶-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺**

**FTMS 理论值(M+H<sup>+</sup>) 391.16994 实测值 391.17051.**

**实施例 171:**

**5-(3-甲基-1H-吡啶-5-基)-N-((3-苯基哌啶-2-基)甲基)-1,3,4-噻二唑-2-胺**

**FTMS 理论值(M+H<sup>+</sup>) 405.18559 实测值 405.18614.**

**实施例 172:**

**N-((S)-2-氨基-3-(4-溴苯基)丙基)-5-(3-甲基-1H-吡啶-5-基)-1,3,4-噻**

**二唑-2-胺**

**MS (API-ES) m/z (%): 431 (100%, M<sup>+</sup>+1)。**

**实施例 173:**

**N-((S)-2-氨基-3-(噻吩-3-基)丙基)-5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺**

**MS (API-ES) m/z (%): 371 (100%, M<sup>+</sup>+1)。**

以类似于实施例 145-155 的方式合成实施例 174-176。

**实施例 174:**

**5-(异喹啉-6-基)-N-(2-(甲基氨基)乙基)-1,3,4-噻二唑-2-胺**

**MS (API-ES) m/z (%): 400.1 (100%, M<sup>+</sup>+1)。**

**实施例 175:**

**N-(2-((4-(三氟甲基)苄基)(甲基氨基)乙基)-5-(异喹啉-6-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺**

**MS (API-ES) m/z (%): 444.2 (100%, M<sup>+</sup>+1)。**

**实施例 176:**

**N-((2S,3S)-2-氨基-3-(4-(三氟甲基)苄基)丁基)-5-(异喹啉-6-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺**

**MS (API-ES) m/z (%): 444 (100%, M<sup>+</sup>+1)。**

以类似于方案 4 中所示的方式合成实施例 177-178, 使用 69 5-(1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺作为原料。

**实施例 177:**

**N-((2S,3S)-2-氨基-3-(4-(三氟甲基)苄基)丁基)-5-(1H-吡唑-5-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺**

**MS (API-ES) m/z (%): 433 (100%, M<sup>+</sup>+1)。**

**实施例 178:**

**N-((2S,3R)-2-氨基-3-(4-(三氟甲基)苄基)丁基)-5-(1H-吡唑-5-基)-**

### 1,3,4-噻二唑-2-胺

MS (API-ES) m/z (%): 433 (100%, M<sup>+</sup>+1)。

#### 实施例 179:

#### 5-(3-甲基异喹啉-6-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺

以类似于方案 1 中所示的化合物的方式制备该化合物, 不同的是使用 3-甲基异喹啉-6-羧酸作为原料。

MS (API-ES) m/z (%): 243 (100%, M<sup>+</sup>+1)。

#### 实施例 180:

#### N-((S)-2-氨基-3-(4-(三氟甲基)苯基)丙基)-5-(3-甲基异喹啉-6-基)-1,3,4-噻二唑-2-胺。

以类似于方案 4 中所示的化合物的方式制备该化合物, 不同的是使用 179 作为原料。

MS (API-ES) m/z (%): 444 (100%, M<sup>+</sup>+1)。

### 5.1、PKB 分析检测

用于评价 PKB 活性的激酶分析包括活性 PKB 酶、PKB 特异底物和 P<sup>33</sup>-标记的 ATP。使用了两种形式的 PKB $\alpha$  酶, 全长 PKB $\alpha$  和 PKB $\alpha$  激酶域, 其中后者删除了普列克底物蛋白域(氨基酸 1-117)。两个 PKB 酶来自于 Upstate 细胞信号传导 (cell signaling) 溶液 (Cat.# 14-276 和 14-341)。所用的 PKB 底物是一种合成肽 (ARKRERTYSFGHHA), 如以下文献中所述的: Obata 等, J. Biol. Chem. 275, 36108-36115。磷酸化底物是由磷酸纤维素膜式过滤板 (MILLIPORE) 捕获的并且由 Wallac Microbeta 液体闪烁计数器 (Perkin Elmer) 测量。实施例 1-180 的化合物显示出 PKB $\alpha$  激酶活性为 IC<sub>50</sub> 值小于 10 $\mu$ M。

在 PTEN 裸 (null) 人乳房肿瘤细胞系 MDA-MB-468 中分析 PKB 在细胞中的活性。使用磷酸特异抗体通过免疫测定法测量 PKB 底物 FKHRL1、GSK3a/b 和马铃薯球蛋白 (Tuberin) 的磷酸化病况 (细胞信号传导技术)。实施例 1-180 的化合物显示出 PKB 激酶活性为 IC<sub>50</sub> 值小于 10 $\mu$ M。

在大量人肿瘤细胞系 (包括但不限于 MDA-MB-468、MDA-MB-

231、U87-MG、LN-229、PC<sub>3</sub>、DU145) 中测量了 PKB 对细胞生命力抑制的影响。在正常生长介质中治疗这些细胞达 72 小时, 使用 Alamar Blue (Biosource) 测量细胞生命力。

上文已显示了本发明的恰当和重要的特征。在不背离本发明精神和范围的情况下, 能够对本发明作出许多变体和变化, 这对本领域技术人员会是显而易见的。仅仅举例提供了本文所述的具体实施方案, 本发明将仅受所附权利要求以及这些权利要求所给予的全部等同范围的术语限制。

本文中所引用的全部参考文献在这里全盘并为各种目的引入本文作为参考, 达到了与每一篇单独的出版物、专利或专利申请被特定和单独地指出以便为各种目的将其全盘引入作为参考的相同程度。