



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101790515 A

(43) 申请公布日 2010.07.28

(21) 申请号 200880100366.9

丹尼尔·特拉赫塞尔

(22) 申请日 2008.07.25

(74) 专利代理机构 上海华晖信康知识产权代理
事务所(普通合伙) 31244

(30) 优先权数据

PCT/IB2007/052987 2007.07.27 IB

代理人 樊英如

PCT/IB2008/051167 2008.03.28 IB

(51) Int. Cl.

(85) PCT申请进入国家阶段日

C07D 209/52 (2006.01)

2010.01.25

C07D 405/12 (2006.01)

(86) PCT申请的申请数据

C07D 417/14 (2006.01)

PCT/IB2008/052985 2008.07.25

C07D 513/04 (2006.01)

(87) PCT申请的公布数据

A61K 31/403 (2006.01)

W02009/016560 EN 2009.02.05

A61P 25/00 (2006.01)

(71) 申请人 埃科特莱茵药品有限公司

地址 瑞士阿施维尔

(72) 发明人 汗默德·艾萨维 克里斯托弗·博斯

马库斯·古德

拉尔夫·科贝尔施泰因 戴维·莱曼

蒂埃里·西弗朗

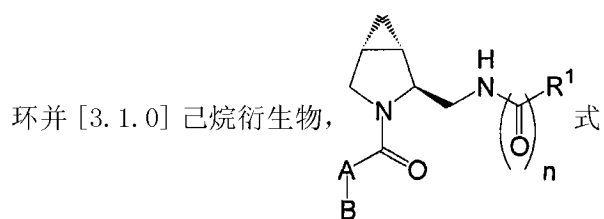
权利要求书 13 页 说明书 120 页

(54) 发明名称

反式-3-氮杂-双环[3.1.0]己烷衍生物

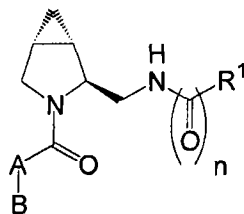
(57) 摘要

本发明涉及新颖式(I)反式-3-氮杂-双



(I) 其中 A、B、n 及 R¹ 均如本说明文中所述, 及该种化合物或该种化合物的药学上可接受盐作为药剂的用途, 尤其是作为食欲素 (orexin) 受体拮抗剂。

1. 一种式 (I) 化合物, 其中立构中心呈 (1S, 2S, 5R)- 构型



式 (I)

其中

A 表示芳基或杂环基, 其中芳基或杂环基为未经取代或独立地经单 - 或二取代, 其中取代基独立选自 (C₁₋₄) 烷基、(C₃₋₆) 环烷基、(C₁₋₄) 烷氧基、三氟甲基、-NR²R³ 及卤素;

B 表示氢原子或芳基 - 或杂环基 -, 其中芳基或杂环基为未经取代或独立地经单 -、二 - 或三取代, 其中取代基独立选自 (C₁₋₄) 烷基、(C₃₋₆) 环烷基、(C₁₋₄) 烷氧基、三氟甲基、氰基、-NR²R³、-NHSO₂-(C₁₋₄) 烷基、-N(R²)C(O)R³ 及卤素;

n 表示整数 0 或 1;

R¹ 表示芳基或杂环基, 其中芳基或杂环基为未经取代或独立地经单 -、二 - 或三取代, 其中取代基独立选自 (C₁₋₄) 烷基、(C₃₋₆) 环烷基、(C₁₋₄) 烷氧基、卤素、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基及 -NR²R³; 或 R¹ 表示苯基, 该基团被选自吗啉 -4- 基与 4- 甲基 - 哌嗪基的基团单取代; 或 R¹ 表示 2,3- 二氢 - 苯并呋喃基 -, 2,3- 二氢 - 苯并 [1,4] 二噁英基 -, 4H- 苯并 [1,3] 二噁英基 -, 2,3- 二氢 - 噻吩并 [3,4-b] [1,4] 二噁英基 -, 3- 氧代 -3,4- 二氢 -2H- 苯并 [1,4] 噻嗪基 -, 2H- 色原烯基 -, 3,4- 二氢 -2H- 苯并 [1,4] 噻嗪基 - 或色满基 -, 该基团为未经取代或独立地经单 - 或二取代, 其中取代基独立选自 (C₁₋₄) 烷基、(C₁₋₄) 烷氧基及卤素;

R² 表示氢或 (C₁₋₄) 烷基; 且

R³ 表示氢或 (C₁₋₄) 烷基;

或其药学上可接受的盐。

2. 如权利要求 1 的化合物, 其中 n 表示整数 1;

或其药学上可接受的盐。

3. 如权利要求 1 或 2 的化合物, 其中

A 表示芳基或杂环基, 其中芳基或杂环基为未经取代或独立地经单 - 或二取代, 其中取代基独立选自 (C₁₋₄) 烷基、(C₃₋₆) 环烷基、(C₁₋₄) 烷氧基、三氟甲基、-NR²R³ 及卤素;

B 表示氢原子或芳基 - 或杂环基 -, 其中芳基或杂环基为未经取代或独立地经单 -、二 - 或三取代, 其中取代基独立选自 (C₁₋₄) 烷基、(C₃₋₆) 环烷基、(C₁₋₄) 烷氧基、三氟甲基、-NR²R³ 及卤素; R¹ 表示芳基或杂环基, 其中芳基或杂环基为未经取代或独立地经单 -、二 - 或三取代, 其中取代基独立选自 (C₁₋₄) 烷基、(C₃₋₆) 环烷基、(C₁₋₄) 烷氧基、卤素、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基及 -NR²R³; 或 R¹ 表示苯基, 该基团被选自吗啉 -4- 基与 4- 甲基 - 哌嗪基的基团单取代; 或 R¹ 表示 2,3- 二氢 - 苯并呋喃基 -, 2,3- 二氢 - 苯并 [1,4] 二噁英基 -, 4H- 苯并 [1,3] 二噁英基 -, 2,3- 二氢 - 噻吩并 [3,4-b] [1,4] 二噁英基 -, 3- 氧代 -3,4- 二氢 -2H- 苯并 [1,4] 噻嗪基 -, 2H- 色原烯基 -, 3,4- 二氢 -2H- 苯并 [1,4] 噻嗪基 - 或色满基 -, 该基团为未经取代或独立地经单 - 或二取代, 其中取代基独立选自 (C₁₋₄) 烷基、(C₁₋₄) 烷氧基及卤素;

R^2 表示氢或 (C_{1-4}) 烷基 ; 且

R^3 表示氢或 (C_{1-4}) 烷基 ;

或其药学上可接受的盐。

4. 如权利要求 1 至 3 中任一项的化合物, 其中

A 表示芳基或杂环基, 其中芳基或杂环基为未经取代或经单取代, 其中取代基选自 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{3-6}) 环烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基、 $-NR^2R^3$ 及卤素 ;

或其药学上可接受的盐。

5. 如权利要求 1 至 4 中任一项的化合物, 其中

R^1 表示芳基或杂环基, 其中芳基或杂环基为未经取代或独立地经单 -、二 - 或三取代, 其中取代基独立选自 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基、卤素、氰基及三氟甲基 ; 或 R^1 表示 2,3-二氢 - 苯并呋喃基 -、2,3-二氢 - 苯并 [1,4] 二噁英基 -、4H- 苯并 [1,3] 二噁英基 -、2,3-二氢 - 噻吩并 [3,4-b] [1,4] 二噁英基 -、3-氧代 -3,4-二氢 -2H- 苯并 [1,4] 噻嗪基 -、2H- 色原烯基 -、3,4-二氢 -2H- 苯并 [1,4] 噻嗪基 - 或色满基 -, 该基团为未经取代或独立地经单 - 或二取代, 其中取代基独立选自 (C_{1-4}) 烷基与卤素 ;

或其药学上可接受的盐。

6. 如权利要求 1 至 5 中任一项的化合物, 其中

A 表示苯基 -、噻吩基 -、噻唑基 -、嘧啶基 -、[1,6] 萘啶基或咪唑并 [1,2-a] 哌啶基 -, 该基团为未经取代或经单取代, 其中取代基选自 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{3-6}) 环烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基、 $-NR^2R^3$ 及卤素 ; 或其药学上可接受的盐。

7. 如权利要求 1 至 6 中任一项的化合物, 其中

A 表示苯基 - 或噻唑基 -, 该基团为未经取代或经单取代, 其中取代基选自 (C_{1-4}) 烷基与 $-NR^2R^3$;

或其药学上可接受的盐。

8. 如权利要求 1 至 7 中任一项的化合物, 其中

B 表示苯基 -, 该基团为未经取代或经单 - 或二取代, 其中取代基独立选自 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基、三氟甲基及卤素 ;

或其药学上可接受的盐。

9. 如权利要求 1 至 8 中任一项的化合物, 其中

R^1 表示苯基 -、异噻唑基 -、哌唑基 -、吡啶基 -、苯并呋喃基 -、吡唑基 -、苯并 [d] 异噻唑基 -、喹啉基 -、异喹啉基 -、苯并噻唑基 -、苯并噻唑基 -、苯并 [2,1,3] 噻二唑基 -、苯并 [2,1,3] 噻二唑基 -、4H- 呋喃并 [3,2-b] 哌咯基 -、哌咯并 [2,1-b] 噻唑基 -、哌唑并 [1,5-a] 哌啶基 -、咪唑并 [1,2-a] 哌啶基 - 或咪唑并 [2,1-b] 噻唑基 -, 该基团为未经取代或独立地经单 - 或二取代, 其中取代基独立选自 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基、卤素及三氟甲基 ; 或 R^1 表示 2,3-二氢 - 苯并呋喃基 -、2,3-二氢 - 苯并 [1,4] 二噁英基 -、4H- 苯并 [1,3] 二噁英基 -、2,3-二氢 - 噻吩并 [3,4-b] [1,4] 二噁英基 - 或色满基 -, 该基团为未经取代或独立地经单 - 或二取代, 其中取代基独立选自 (C_{1-4}) 烷基与卤素 ;

或其药学上可接受的盐。

10. 如权利要求 1 至 9 中任一项的化合物, 其中

R^1 表示苯基 -、异噻唑基 -、哌唑基 -、吡啶基 -、苯并呋喃基 -、吡唑基 -、苯并 [d] 异噻

唑基-、喹啉基-、异喹啉基-、苯并噁唑基-、苯并噻唑基-、苯并[2,1,3]噻二唑基-、苯并[2,1,3]噁二唑基-、4H-呋喃并[3,2-b]呋咯基-、呋咯并[2,1-b]噻唑基-、呋唑并[1,5-a]呋啶基-、咪唑并[1,2-a]呋啶基-或咪唑并[2,1-b]噻唑基-,该基团为未经取代或独立地经单-或二取代,其中取代基独立选自(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基、卤素及三氟甲基;或其药学上可接受的盐。

11. 如权利要求1至9中任一项的化合物,其中

R¹表示2,3-二氢-苯并呋喃基-、2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英基-、4H-苯并[1,3]二噁英基-、2,3-二氢-噻吩并[3,4-b][1,4]二噁英基-或色满基-,该基团为未经取代或独立地经单-或二取代,其中取代基独立选自(C₁₋₄)烷基与卤素;

或其药学上可接受的盐。

12. 如权利要求1或3至8中任一项的化合物,其中

n表示整数0;

或其药学上可接受的盐。

13. 如权利要求1或12的化合物,其中

R¹表示嘧啶基-,该基团为未经取代或经单-或二取代,其中取代基选自(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基、卤素、三氟甲基、氰基及-NR²R³;

或其药学上可接受的盐。

14. 如权利要求1的式(I)化合物,其选自:

苯并呋喃-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(联苯基-2-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

苯并呋喃-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-对-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;苯并呋喃-4-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(4-乙基-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺;

苯并呋喃-4-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(4-氟苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺;

苯并呋喃-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

苯并呋喃-4-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氟苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺;

6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(2-氟苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺;

6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-邻-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氟苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺;

6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺;

6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(4-氟苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺;

6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(4-乙基-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺;

6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-氨基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺;

6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(联苯基-2-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2'-氟-联苯基-2-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(3'-甲基-联苯基-2-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(3'-氯-联苯基-2-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(3',4'-二甲基-联苯基-2-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-4-苯基-嘧啶-5-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲氧基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-溴基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-噻吩-2-基-苯甲酰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-苯基-[1,6]萘啶-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(6-氯基-2-苯基-咪唑并[1,2-a]哌啶-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[4-(3-氟苯基)-2-甲基-噻唑-5-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺;

2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

2,3-二氢-苯并呋喃-7-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

6-氟基-4H-苯并[1,3]二噁英-8-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻

唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

2,2-二甲基-2,3-二氢-苯并呋喃-7-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

3-溴-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺；

N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺；

3-氯-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺；

3,5-二甲氧基-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺；

2,5-二甲基-2H-呋唑-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

1,3-二甲基-1H-呋唑-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

2-乙基-5-甲基-2H-呋唑-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

3,5-二甲基-异噁唑-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

喹啉-8-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

异喹啉-1-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

喹啉-2-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

1H-吡啶-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

1H-吡唑-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

1-甲基-1H-吡唑-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

1,2-二甲基-1H-吡啶-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

苯并[d]异噁唑-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

哌唑并 [1,5-a] 哌啶-3-羧酸 [(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基甲基]-酰胺；

2,3-二氢-噻吩并 [3,4-b] [1,4] 二噁英-5-羧酸 [(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基甲基]-酰胺；

5-氟基-1-甲基-1H-吡啶-2-羧酸 [(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基甲基]-酰胺；

咪唑并 [2,1-b] 噻唑-5-羧酸 [(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基甲基]-酰胺；

3-甲基-咪唑并 [2,1-b] 噻唑-2-羧酸 [(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基甲基]-酰胺；

咪唑并 [2,1-b] 噻唑-6-羧酸 [(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基甲基]-酰胺；

2,3-二氢-苯并 [1,4] 二噁英-5-羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基甲基}-酰胺；

2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基甲基}-酰胺；

2,3-二氢-苯并呋喃-7-羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基甲基}-酰胺；

6-氟基-4H-苯并 [1,3] 二噁英-8-羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基甲基}-酰胺；

2,2-二甲基-2,3-二氢-苯并呋喃-7-羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基甲基}-酰胺；

3-溴-N-{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基甲基}-苯甲酰胺；

N-{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基甲基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺；

3-氯-N-{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基甲基}-苯甲酰胺；

N-{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基甲基}-3,5-二甲氧基-苯甲酰胺；

2,5-二甲基-2H-哌唑-3-羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基甲基}-酰胺；

1,3-二甲基-1H-哌唑-4-羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基甲基}-酰胺；

2-乙基-5-甲基-2H-哌唑-3-羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基甲基}-酰胺；

3,5-二甲基-异噻唑-4-羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基甲基}-酰胺；

喹啉-8-羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双

环并 [3.1.0] 己 -2- 基甲基 }- 酰胺 ;

异喹啉 -1- 羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3- 氯苯基)-2- 甲基 - 噻唑 -4- 羰基]-3- 氮杂 - 双环并 [3.1.0] 己 -2- 基甲基 }- 酰胺 ;

喹啉 -2- 羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3- 氯苯基)-2- 甲基 - 噻唑 -4- 羰基]-3- 氮杂 - 双环并 [3.1.0] 己 -2- 基甲基 }- 酰胺 ;

1H- 吡啶 -3- 羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3- 氯苯基)-2- 甲基 - 噻唑 -4- 羰基]-3- 氮杂 - 双环并 [3.1.0] 己 -2- 基甲基 }- 酰胺 ;

1- 甲基 -1H- 吡啶 -3- 羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3- 氯苯基)-2- 甲基 - 噻唑 -4- 羰基]-3- 氮杂 - 双环并 [3.1.0] 己 -2- 基甲基 }- 酰胺 ;

1H- 吡啶 -3- 羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3- 氯苯基)-2- 甲基 - 噻唑 -4- 羰基]-3- 氮杂 - 双环并 [3.1.0] 己 -2- 基甲基 }- 酰胺 ;

1- 甲基 -1H- 吡啶 -3- 羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3- 氯苯基)-2- 甲基 - 噻唑 -4- 羰基]-3- 氮杂 - 双环并 [3.1.0] 己 -2- 基甲基 }- 酰胺 ;

1,2- 二甲基 -1H- 吡啶 -3- 羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3- 氯苯基)-2- 甲基 - 噻唑 -4- 羰基]-3- 氮杂 - 双环并 [3.1.0] 己 -2- 基甲基 }- 酰胺 ;

咪唑并 [1,2-a] 哌啶 -3- 羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3- 氯苯基)-2- 甲基 - 噻唑 -4- 羰基]-3- 氮杂 - 双环并 [3.1.0] 己 -2- 基甲基 }- 酰胺 ;

咪唑并 [1,5-a] 哌啶 -3- 羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3- 氯苯基)-2- 甲基 - 噻唑 -4- 羰基]-3- 氮杂 - 双环并 [3.1.0] 己 -2- 基甲基 }- 酰胺 ;

2,3- 二氢 - 噻吩并 [3,4-b] [1,4] 二噁英 -5- 羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3- 氯苯基)-2- 甲基 - 噻唑 -4- 羰基]-3- 氮杂 - 双环并 [3.1.0] 己 -2- 基甲基 }- 酰胺 ;

5- 氟基 -1- 甲基 -1H- 吡啶 -2- 羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3- 氯苯基)-2- 甲基 - 噻唑 -4- 羰基]-3- 氮杂 - 双环并 [3.1.0] 己 -2- 基甲基 }- 酰胺 ;

咪唑并 [2,1-b] 噻唑 -5- 羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3- 氯苯基)-2- 甲基 - 噻唑 -4- 羰基]-3- 氮杂 - 双环并 [3.1.0] 己 -2- 基甲基 }- 酰胺 ;

3- 甲基 - 咪唑并 [2,1-b] 噻唑 -2- 羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3- 氯苯基)-2- 甲基 - 噻唑 -4- 羰基]-3- 氮杂 - 双环并 [3.1.0] 己 -2- 基甲基 }- 酰胺 ;

2,3- 二氢 - 苯并 [1,4] 二噁英 -5- 羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[2- 胺基 -5-(3- 氟苯基)-噻唑 -4- 羰基]-3- 氮杂 - 双环并 [3.1.0] 己 -2- 基甲基 }- 酰胺 ;

2,3- 二氢 - 苯并呋喃 -4- 羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[2- 胺基 -5-(3- 氟苯基)-噻唑 -4- 羰基]-3- 氮杂 - 双环并 [3.1.0] 己 -2- 基甲基 }- 酰胺 ;

2,3- 二氢 - 苯并呋喃 -7- 羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[2- 胺基 -5-(3- 氟苯基)-噻唑 -4- 羰基]-3- 氮杂 - 双环并 [3.1.0] 己 -2- 基甲基 }- 酰胺 ;

6- 氟基 -4H- 苯并 [1,3] 二噁英 -8- 羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[2- 胺基 -5-(3- 氟苯基)-噻唑 -4- 羰基]-3- 氮杂 - 双环并 [3.1.0] 己 -2- 基甲基 }- 酰胺 ;

2,2- 二甲基 -2,3- 二氢 - 苯并呋喃 -7- 羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[2- 胺基 -5-(3- 氟苯基)-噻唑 -4- 羰基]-3- 氮杂 - 双环并 [3.1.0] 己 -2- 基甲基 }- 酰胺 ;

N- {(1S,2S,5R)-3-[2- 胺基 -5-(3- 氟苯基)-噻唑 -4- 羰基]-3- 氮杂 - 双环并 [3.1.0] 己 -2- 基甲基 }-3- 三氟甲基 - 苯甲酰胺 ;

N-[(1S,2S,5R)-3-[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-3-氯-苯甲酰胺；

N-[(1S,2S,5R)-3-[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-3,5-二甲氧基-苯甲酰胺；

2,5-二甲基-2H-呋唑-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

2-乙基-5-甲基-2H-呋唑-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

3,5-二甲基-异噻唑-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；喹啉-8-羧酸[(1S,2S,5R)-3-[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

异喹啉-1-羧酸[(1S,2S,5R)-3-[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

1H-吡啶-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

咪唑并[1,2-a]呋喃-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

2,3-二氢-噻吩并[3,4-b][1,4]二噁英-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

5-氟基-1-甲基-1H-吡啶-2-羧酸[(1S,2S,5R)-3-[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

3-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-2-羧酸[(1S,2S,5R)-3-[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

1,2-二甲基-1H-吡啶-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

2-甲氧基-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺；

4-氯基-2-甲氧基-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺；

3,4-二氯-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺；

2-氯基-4,5-二氟-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺；

3-氟基-2-甲基-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺;

5-氟基-2-甲氧基-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺;

2,5-二甲基-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺;

2-氯基-4-氟-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺;

3,5-二甲基-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺;

3-氰基-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺;

N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-2-吗啉-4-基-苯甲酰胺;

4-氯-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺;

2,3-二甲氧基-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺;

2-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

6-三氟甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

3,6-二甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

3-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

6-氯-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-8-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

2H-色原烯-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-8-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

色满-8-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-8-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲

基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(2,3-二氯-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺；

2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3,4-二氯-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺；

2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3,4-二甲基-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺；

2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-环丙基-5-苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-二甲氨基-5-苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-二甲氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺；

2,3-二氢-噻吩并[3,4-b][1,4]二噁英-5-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-二甲氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺；

6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(3-间-甲基-噻吩-2-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(3-对-甲基-噻吩-2-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-对-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-(4-氟苯基)-噻吩-3-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺；

2-乙基-5-甲基-2H-吡啶-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(4'-氟-联苯基-2-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

2-乙基-5-甲基-2H-吡啶-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(3'-氟-联苯基-2-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

2-乙基-5-甲基-2H-吡啶-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(4'-甲基-联苯基-2-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

2-乙基-5-甲基-2H-吡啶-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(3'-甲基-联苯基-2-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

2-乙基-5-甲基-2H-吡啶-3-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(4-氟苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺；

2-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-对-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

2-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-溴基-4-氟苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺;

2-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

2-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-二甲氨基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

2-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-氨基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

2-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-环丙基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

2-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3,4-二甲基-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺;

2-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-邻-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

2-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3,5-二甲基-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺;

{(1S,2S,5R)-2-[(5-溴-嘧啶-2-基氨基)-甲基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基}-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-基]-甲酮;

{(1S,2S,5R)-2-[(5-溴-嘧啶-2-基氨基)-甲基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基}-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮;

{(1S,2S,5R)-2-[(5-溴-嘧啶-2-基氨基)-甲基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基}-[5-(3-氟基-4-甲基-苯基)-2-甲基-噻唑-4-基]-甲酮;

苯并噁唑-7-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

2-甲基-苯并噁唑-7-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

苯并噻唑-7-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

7-氯-苯并呋喃-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

7-氟-苯并呋喃-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

吡咯并[2,1-b]噻唑-7-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

6-甲基-吡咯并[2,1-b]噻唑-7-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

7-氯基-2-甲氧基-2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲

苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-对-甲苯基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

喹啉-8-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-对-甲苯基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

4-甲基-4H-呋喃并[3,2-b]呋咯-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-对-甲苯基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-对-甲苯基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

2,3-二氢-噻吩并[3,4-b][1,4]二噁英-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-对-甲苯基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

2-乙基-5-甲基-2H-呋唑-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-对-甲苯基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

2,5-二甲基-2H-呋唑-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-对-甲苯基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

3-溴-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-对-甲苯基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺；

3-氯-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-对-甲苯基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺；

3-甲基-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-对-甲苯基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺；

苯并[2,1,3]噻二唑-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-对-甲苯基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-对-甲苯基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

苯并噁唑-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-对-甲苯基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

2-甲基-苯并噁唑-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-对-甲苯基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲苯基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

喹啉-8-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲苯基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

4-甲基-4H-呋喃并[3,2-b]呋咯-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲苯基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

呋咯并[2,1-b]噻唑-7-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲苯基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲苯基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

2,3-二氢-噻吩并[3,4-b][1,4]二噁英-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

2-乙基-5-甲基-2H-呋唑-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

2,5-二甲基-2H-呋唑-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

3-溴-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺；

3-氯-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺；

3-甲基-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺；

苯并[2,1,3]噻二唑-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

苯并[2,1,3]噁二唑-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

苯并噻唑-7-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

2-甲基-苯并噻唑-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

2-甲基-苯并噻唑-7-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

2-氯-苯并噻唑-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；及

苯并噻唑-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

或其药学上可接受的盐。

15. 一种药物组合物，其含有如权利要求1的式(I)化合物或其药学上可接受的盐作为活性成份，及至少一种治疗上惰性赋形剂。

16. 如权利要求1至14中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其作为药剂使用。

17. 一种如权利要求1至14中任一项的化合物或其药学上可接受的盐于药剂制备上的用途，该药剂用于预防或治疗选自所有类型的睡眠病症，压力相关综合症，精神活性物质使用、滥用、寻找及恢复，在健康个体群中及在精神病学与神经病症中的认知机能障碍，进食或饮用病症的疾病。

18. 如权利要求1至14中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其用于预防或治疗选自所有类型的睡眠病症，压力相关综合症，精神活性物质使用、滥用、寻找及恢复，在健康个体群中及在精神病学与神经病症中的认知机能障碍，进食或饮用病症的疾病。

反式-3-氮杂-双环[3.1.0]己烷衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及新颖式 (I) 反式 3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己烷衍生物, 及其作为药物的用途。本发明还涉及一些相关方面, 包括制备该种化合物的方法, 含有一或多种式 (I) 化合物的药物组合物, 及尤其是其作为食欲素 (orexin) 受体拮抗剂的用途。

背景技术

[0002] 食欲素类 (Orexins) (食欲素 A 或 OX-A 与食欲素 B 或 OX-B) 为在 1998 年由两个研究团体所发现的新颖神经肽, 食欲素 A 为 33 氨基酸肽, 而食欲素 B 为 28 氨基酸肽 (Sakurai T. 等人, Cell, 1998, 92, 573-585)。食欲素在侧面下丘脑的不连续神经元中产生, 并结合至 G-蛋白质偶合受体 (OX₁ 与 OX₂ 受体)。食欲素-1 受体 (OX₁) 对 OX-A 具选择性, 而食欲素-2 受体 (OX₂) 能够结合 OX-A 以及 OX-B。已发现食欲素会在大白鼠中刺激食物消耗, 这指出关于该种肽在会调节进食行为的中枢回馈机制中作为介体的生理学角色 (Sakurai T. 等人, Cell, 1998, 92, 573-585)。另一方面, 还发现食欲素会调节睡眠与易醒状态, 开启对于发作性睡病以及失眠症及其它睡眠病症的潜在新颖治疗途径 (Chemelli R. M. 等人, Cell, 1999, 98, 437-451)。

[0003] 食欲素受体被发现于哺乳动物脑部中, 且可在病理学疾病中具有许多关联性, 如自文献上已知。

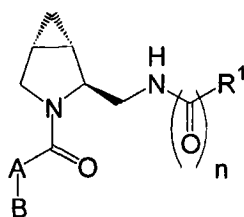
[0004] 本发明提供反式 3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己烷衍生物, 其为人类食欲素受体的非肽拮抗剂。该类化合物在精神病学与神经病症中, 于例如进食病症、饮食病症、睡眠病症或认知机能障碍的治疗上, 特别具有潜在用途。直到现在, 已知数种低分子量化合物具有无论是专一性地拮抗 OX₁ 或 OX₂ 或同时拮抗两种受体的潜力。可作为食欲素受体拮抗剂使用的六氢哌啶衍生物, 揭示于 WO 01/96302 中。N-芳酰基环状胺衍生物揭示于 WO 02/090355 中。

发明内容

[0005] 本发明首次描述反式 3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己烷衍生物作为食欲素受体拮抗剂。

[0006] i) 本发明的第一方面涉及式 (I) 化合物, 其中立构中心呈 (1S, 2S, 5R)-构型

[0007]



[0008] 式 (I)

[0009] 其中

[0010] A 表示芳基或杂环基, 其中芳基或杂环基为未经取代或独立地经单-或二取代, 其中取代基独立选自 (C₁₋₄) 烷基、(C₃₋₆) 环烷基、(C₁₋₄) 烷氧基、三氟甲基、-NR²R³ 及卤素;

[0011] B表示氢原子或芳基-或杂环基-,其中芳基或杂环基为未经取代或独立地经单-,二-或三取代,其中取代基独立选自(C₁₋₄)烷基、(C₃₋₆)环烷基、(C₁₋₄)烷氧基、三氟甲基、氰基、-NR²R³、-NHSO₂-(C₁₋₄)烷基、-N(R²)C(O)R³及卤素;

[0012] n表示整数0或1;

[0013] R¹表示芳基或杂环基,其中芳基或杂环基为未经取代或独立地经单-、二-或三取代,其中取代基独立选自(C₁₋₄)烷基、(C₃₋₆)环烷基、(C₁₋₄)烷氧基、卤素、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基及-NR²R³;或R¹表示苯基,此基团被选自吗啉-4-基与4-甲基-哌嗪基的基团单取代;或R¹表示2,3-二氢-苯并呋喃基-、2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英基-、4H-苯并[1,3]二噁英基-、2,3-二氢-噻吩并[3,4-b][1,4]二噁英基-、3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪基-、2H-色原烯基-、3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪基-或色满基-,该基团为未经取代或独立地经单-或二取代,其中取代基独立选自(C₁₋₄)烷基、(C₁₋₄)烷氧基及卤素;

[0014] R²表示氢或(C₁₋₄)烷基;且

[0015] R³表示氢或(C₁₋₄)烷基。

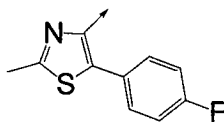
[0016] 式(I)化合物及其药学上可接受的盐也是本发明的一部份。

[0017] 式(I)化合物可含有一或多个立体原或不对称中心,例如一或多个不对称碳原子。因此,式(I)化合物可以立体异构物的混合物,或优选以纯立体异构体存在。立体异构体的混合物可以本领域技术人员已知的方式分离。

[0018] 下文段落提供关于根据本发明化合物的各种部分的定义,且意欲一致地适用于整个本专利说明书与权利要求中,除非另有明确地陈述的定义提供较宽广或较狭窄定义。

[0019] 在本专利申请中,箭头显示所画出基团的连接点。例如,下文所画出的基团

[0020]



[0021] 为5-(4-氟苯基)-2-甲基-噻唑-4-基。

[0022] "卤素"一词表示氟、氯、溴或碘,优选为氟或氯。

[0023] "(C₁₋₄)烷基"一词,单独或并用,表示具有1至4个碳原子的直链或分枝链烷基。(C₁₋₄)烷基的实例为甲基、乙基、丙基、异丙基、正-丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。优选为甲基与乙基,尤其是甲基。

[0024] "(C₃₋₆)环烷基"一词,单独或并用,表示具有3至6个碳原子的环烷基。(C₃₋₆)环烷基的实例为环丙基、环丁基、环戊基或环己基。优选为环丙基与环己基。最优选为环丙基。

[0025] "(C₁₋₄)烷氧基"一词,单独或并用,表示式(C₁₋₄)烷基-O-的基团,其中"(C₁₋₄)烷基"一词具有先前所予的意义,例如甲氧基、乙氧基、正-丙氧基、异丙氧基、正-丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基。优选为甲氧基与乙氧基,尤其是甲氧基。

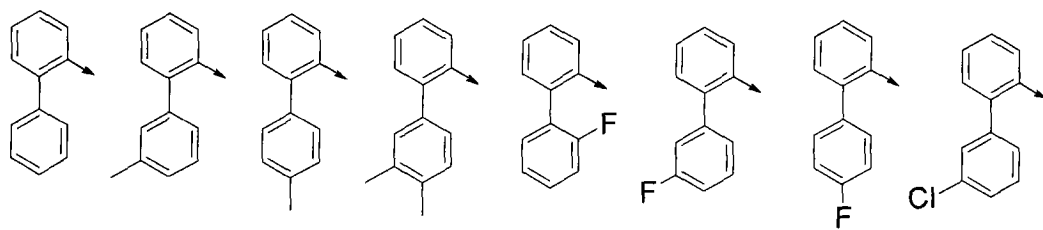
[0026] "芳基"一词,单独或并用,表示苯基或萘基。优选为苯基。芳基可为未经取代或独立地经单-、二-或三-取代,其中取代基独立选自(C₁₋₄)烷基、(C₃₋₆)环烷基、(C₁₋₄)烷氧基、卤素、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、-NR²R³、-NHSO₂-(C₁₋₄)烷基及-N(R²)C(O)R³。

[0027] 若“ A ”表示“ 芳基 ”,则此术语优选表示上文所提及的基团,其为未经取代或经单 - 或二取代,其中取代基独立选自 (C₁₋₄) 烷基、(C₃₋₆) 环烷基、(C₁₋₄) 烷氧基、三氟甲基、-NR²R³ 及卤素。其中“ A ”表示“ 芳基 ”的优选实例为未经取代或经单 - 或二取代的苯基 (优选为未经取代或经单取代的苯基), 其中取代基独立选自 (C₁₋₄) 烷基、(C₃₋₆) 环烷基、(C₁₋₄) 烷氧基及三氟甲基 (优选选自 (C₁₋₄) 烷基、(C₁₋₄) 烷氧基及三氟甲基,尤其是 (C₁₋₄) 烷氧基与三氟甲基)。实例为苯基、3- 三氟甲基苯基及 2- 甲氧苯基。除了上文所提及的实例以外,其它实例为 2- 三氟甲基苯基与 2- 环己基苯基。除了上文所提及的取代基以外,取代基“ A ”亦被取代基“ B ”取代,其中 B 优选以邻位连接至羰基的连接点,其使 A 连结至 3- 氮杂 - 双环并 [3.1.0] 己烷部分。

[0028] 若“ B ”表示“ 芳基 ”,则此术语优选表示上文所提及的基团,其为未经取代或经单 -、二 - 或三取代 (优选为单 - 或二取代), 其中取代基独立选自 (C₁₋₄) 烷基、(C₃₋₆) 环烷基、(C₁₋₄) 烷氧基、三氟甲基、氰基、-NR²R³、-NHSO₂-(C₁₋₄) 烷基、-N(R²)C(O)R³ 及卤素。取代基优选选自 (C₁₋₄) 烷基、(C₁₋₄) 烷氧基、三氟甲基、氰基、-NHSO₂-(C₁₋₄) 烷基、-N(R²)C(O)R³ 及卤素。其中“ B ”表示“ 芳基 ”的优选实例为未经取代或经单 -、二 - 或三取代的苯基 (优选为单 - 或二取代,尤其是单取代的苯基), 其中取代基独立选自 (C₁₋₄) 烷基、(C₁₋₄) 烷氧基、三氟甲基及卤素 (尤其是 (C₁₋₄) 烷基与卤素)。实例为苯基、2- 甲基苯基、3- 甲基苯基、4- 甲基苯基、3,4- 二甲基苯基、4- 乙基苯基、2- 氟苯基、3- 氟苯基、4- 氟苯基及 3- 氯苯基。除了上文所提及的实例以外,其它实例为 2,3- 二甲基苯基、2,4- 二甲基苯基、3,5- 二甲基苯基、3- 甲氧苯基、3- 溴苯基、4- 溴苯基、3,4- 二氟苯基、2- 氯基 -6- 氟苯基、2,3- 二氯苯基、3,4- 二氯苯基、3- 溴基 -4- 氟苯基、3- 氟基 -2- 甲基苯基、3- 氟基 -4- 甲基苯基、4- 氰基苯基、3- 三氟甲基苯基、3- 氟基 -5- 三氟甲基苯基、3- 乙酰胺基 - 苯基及 3- 甲烷磺酰基 - 苯基。除了上文所提及的取代基以外,取代基“ B ”被连接至取代基“ A ”。

[0029] 若“ A ”与“ B ”均表示“ 芳基 ”,则组合“ A-B ”优选表示联苯基,其对于“ A ”为未经取代或独立地经单 - 或二取代,而对于“ B ”为未经取代或独立地经单 -、二 - 或三取代,其中取代基独立选自 (C₁₋₄) 烷基、(C₃₋₆) 环烷基、(C₁₋₄) 烷氧基、三氟甲基及卤素。其中“ A ”与“ B ”均表示“ 芳基 ”的优选实例为联苯基,其对于“ A ”为未经取代或独立地经单 - 或二取代,而对于“ B ”为未经取代或独立地经单 -、二 - 或三取代,其中取代基独立选自 (C₁₋₄) 烷基与卤素。实例为:

[0030]



[0031] 若 R¹ 表示“ 芳基 ”,则此术语优选表示上文所提及的基团,其为未经取代或经单 -、二 - 或三取代,其中取代基独立选自 (C₁₋₄) 烷基、(C₃₋₆) 环烷基、(C₁₋₄) 烷氧基、卤素、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基及 -NR²R³。在一项亚实施方式中,取代基优选选自 (C₁₋₄) 烷基、(C₃₋₆) 环烷基、(C₁₋₄) 烷氧基、卤素、氰基及三氟甲基。在另一实施方式中,若 R¹ 表示“ 芳基 ”,则此术语优选表示上文所提及的基团,其为未经取代或经单 - 或二取代,其中取代基

独立选自 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基、卤素、氰基及三氟甲基。其中 R^1 表示“芳基”的优选实例为萘基、4-乙基苯基、2,5-二甲基-苯基、3,4-二甲基苯基、3,5-二甲基苯基、4-甲氧基-2-甲基苯基、4-甲氧基-3-甲基苯基、2-氟基-5-甲基苯基、3-氟基-2-甲基苯基、2-氯基-3-甲基苯基、3-氯基-2-甲基苯基、2-溴基-5-甲基苯基、4-甲基-3-三氟甲基苯基、2-甲氧基苯基、2,3-二甲氧基苯基、2,4-二甲氧基苯基、2,5-二甲氧基苯基、3,5-二甲氧基苯基、5-氟基-2-甲氧基-苯基、4-氯基-2-甲氧基苯基、5-氯基-2-甲氧基苯基、3-三氟甲基-4-甲氧基苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、3-碘苯基、2,4-二氯苯基、3,4-二氯苯基、2-氯基-3-氟苯基、2-氯基-4-氟苯基、5-溴基-2-氯苯基、2-氯基-4,5-二氟苯基、3-氰基苯基、4-氰基苯基及 3-三氟甲基苯基。除了上文所提及的实例以外,其它实例为 3-甲基苯基。

[0032] “杂环基”一词,单独或并用,表示 5-至 10-元单环状或双环状芳族环,含有 1、2 或 3 个独立选自氧、氮及硫的杂原子。该种杂环基的实例为呋喃基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、哌咯基、咪唑基、哌唑基、三唑基、哌啶基、嘧啶基、哒嗪基、哌嗪基、吡啶基、异吡啶基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并硫苯基、吡唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并噁二唑基、苯并噻二唑基、喹啉基、异喹啉基、萘啶基、噌啉基、喹啉基、喹啉基、吡嗪基、哌唑并 [1,5-a] 哌啶基、哌唑并 [1,5-a] 嘧啶基、咪唑并 [1,2-a] 哌啶基、哌咯并 [2,1-b] 噻唑基及咪唑并 [2,1-b] 噻唑基。除了上文所提及的实例以外,其它实例为苯并 [2,1,3] 噻二唑基、苯并 [2,1,3] 噁二唑基及 4H-呋喃并 [3,2-b] 哌咯基。上文所提及的杂环基为未经取代或经单-、二-或三取代,其中取代基独立选自 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{3-6}) 环烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基、卤素、三氟甲基及 $-NR^2R^3$ 。

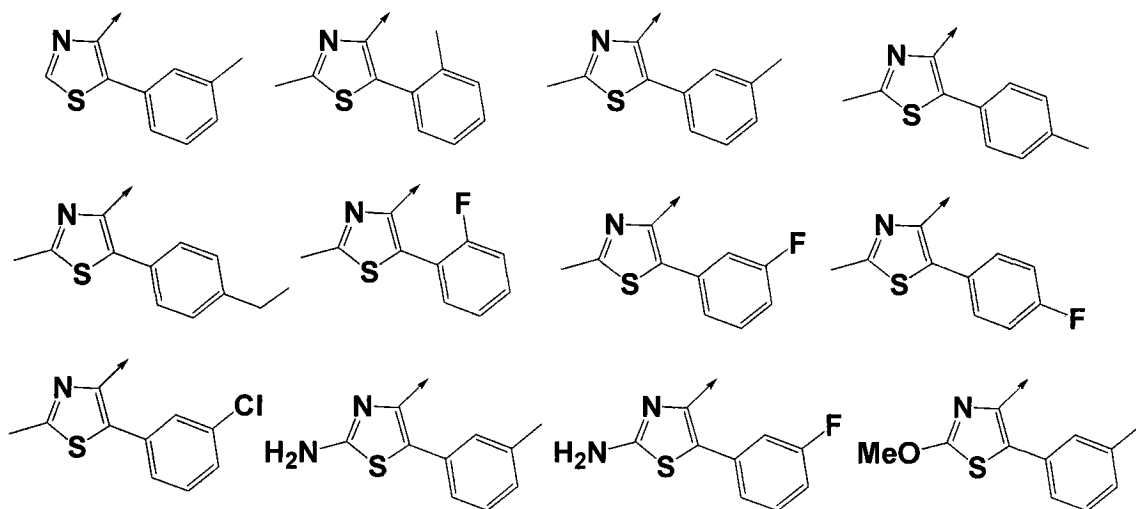
[0033] 若“ A ”表示“杂环基”,则此术语优选表示上文所提及的基团,其为未经取代或经单-或二取代(优选为未经取代或经单取代),其中取代基独立选自 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{3-6}) 环烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基、三氟甲基、 $-NR^2R^3$ 及卤素。在进一步优选实施方式中,若“ A ”表示“杂环基”,则此术语表示上文所提及的基团,其为未经取代或经单取代,其中取代基选自 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{3-6}) 环烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基及 $-NR^2R^3$ (取代基尤其是选自 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基及 $-NR^2R^3$)。在进一步优选实施方式中,若“ A ”表示“杂环基”,则此术语表示未经取代或经单取代的基团,选自噻吩基、噁唑基、噻唑基、哌唑基、嘧啶基、哌嗪基、萘啶基及咪唑并 [1,2-a] 哌啶基(在一项亚实施方式中,优选选自噁唑基、噻唑基、哌唑基、嘧啶基、哌嗪基、萘啶基及咪唑并 [1,2-a] 哌啶基;在另一项亚实施方式中,优选选自噻吩基、噁唑基、噻唑基、哌唑基、嘧啶基及哌嗪基(且尤其是选自噻吩基与噻唑基)),其中取代基选自 (C_{1-4}) 烷基、 (C_{3-6}) 环烷基、 (C_{1-4}) 烷氧基及 $-NR^2R^3$ (尤其是选自 (C_{1-4}) 烷基与 $-NR^2R^3$)。除了上文所提及的取代基以外,取代基“ A ”亦被取代基“ B ”取代,其中 B 优选以邻位连接至羰基的连接点,其使 A 连结至 3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己烷部分。

[0034] 其中“ A ”表示“杂环基”的特定实例为噻吩-2-基、噻吩-3-基、噻唑-4-基、2-甲基-噻唑-4-基、2-胺基-噻唑-4-基、2-二甲胺基-噻唑-4-基、2-溴-噻唑-4-基、2-甲氧基-噻唑-4-基及 2-环丙基-噻唑-4-基;其中 B 经连接在上述噻唑-4-基的 5 号位上,在上述噻吩-2-基的位置上,及在上述噻吩-3-基的 2 号位上。在一项亚实施方式中,优选为 2-甲基-噻唑-4-基、2-胺基-噻唑-4-基及 2-二甲胺基-噻唑-4-基。在另

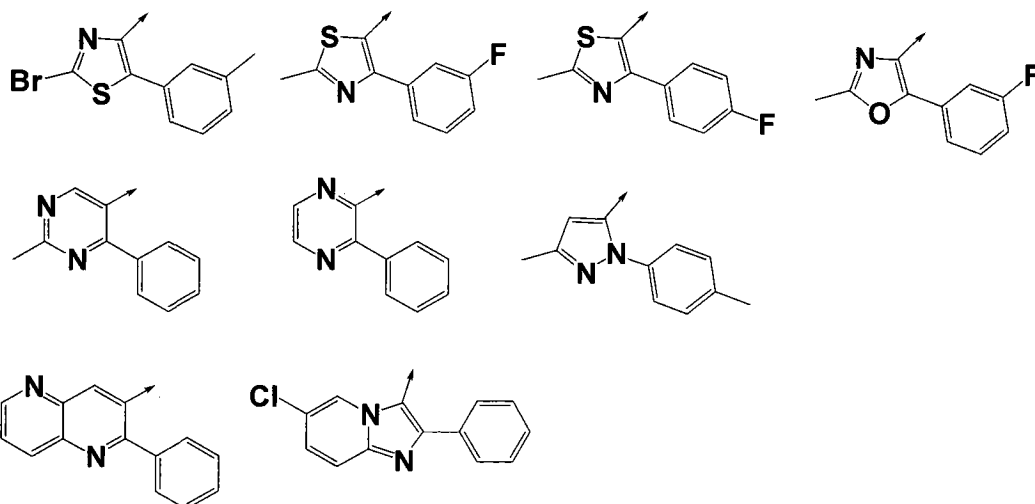
一项亚实施方式中,优选为噻吩-3-基。

[0035] 其中“ A ”表示“ 杂环基”,且取代基之一以“ B ”表示的其它实例为:

[0036]

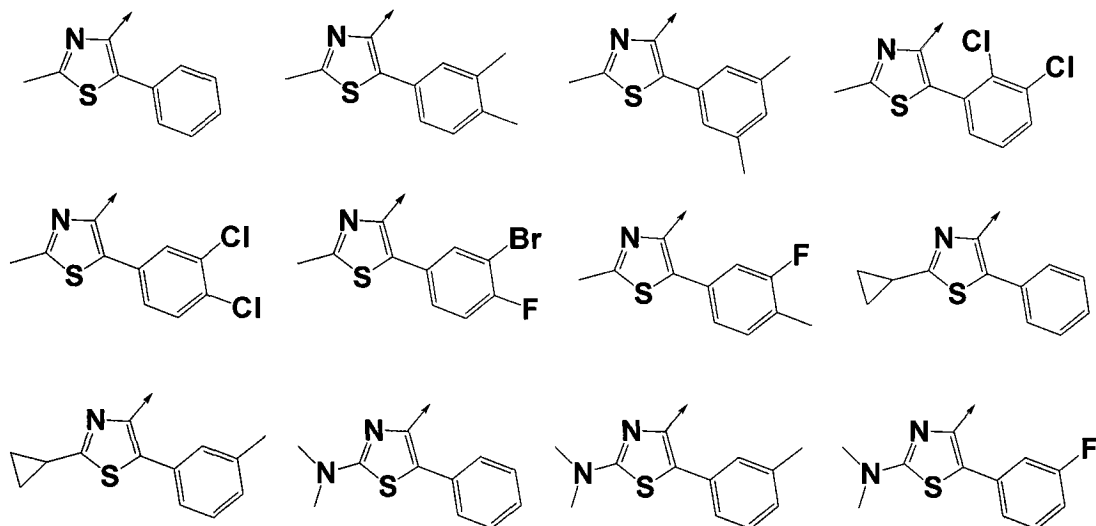


[0037]



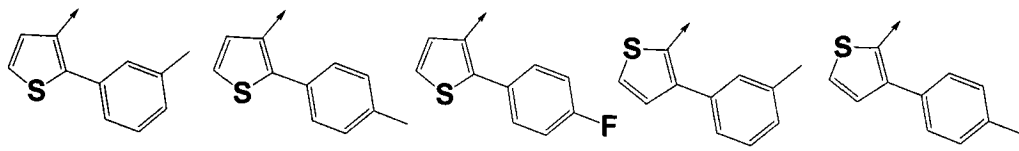
[0038] 除了上文列示的基团以外,其中“ A ”表示“ 杂环基”,且取代基之一以“ B ”表示的其它实例为:

[0039]



[0040] 除了上文列示的基团以外,其中“ A”表示“杂环基”,且取代基之一以“ B”表示的其它实例为:

[0041]



[0042] 若“ B”表示“杂环基”,则此术语优选表示上文所提及的基团,其为未经取代或独立地经单-、二-或三取代(优选为单-或二取代),其中取代基独立选自(C_{1-4})烷基、三氟甲基、 $-NR^2R^3$ 及卤素。其中“ B”表示“杂环基”的实例为哌啶基、噻吩基及2-氨基噻唑基。除了上文所提及的取代基以外,取代基“ B”被连接至取代基“ A”。

[0043] 若 R^1 表示“杂环基”,则此术语优选表示上文所提及的基团,其为未经取代或经单-、二-或三取代(优选为未经取代或经单取代),其中取代基独立选自(C_{1-4})烷基、(C_{3-6})环烷基、(C_{1-4})烷氧基、卤素、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基 $-NR^2R^3$ 。在一项亚实施方式中,取代基优选选自(C_{1-4})烷基、(C_{3-6})环烷基、(C_{1-4})烷氧基、卤素、三氟甲基及 $-NR^2R^3$ 。在进一步优选实施方式中,若 R^1 表示“杂环基”,则此术语表示上文所提及的基团,其为未经取代或经单-、二-或三取代(优选为未经取代或经单取代),其中取代基独立选自(C_{1-4})烷基、三氟甲基及卤素。

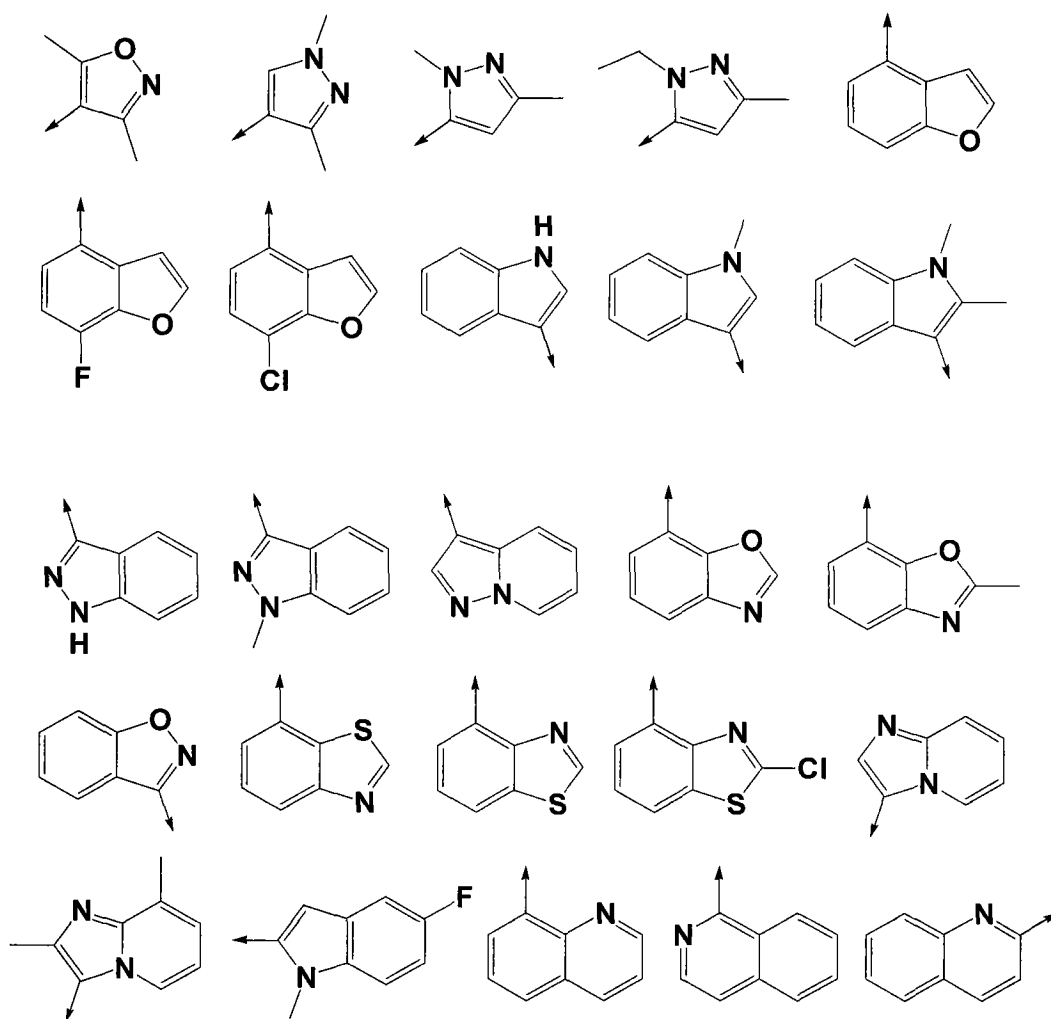
[0044] 在另一项实施方式中,若n表示整数1,则其中 R^1 表示“杂环基”的进一步优选实例为未经取代或经单-、二-或三取代(优选为未经取代或经单取代)的杂环基;其中杂环基选自异噁唑基、哌啶基、吡啶基、苯并呋喃基、吡唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并[2,1,3]噻二唑基、苯并[2,1,3]噁二唑基、4H-呋喃并[3,2-b]哌咯基、哌啶并[1,5-a]哌啶基、咪唑并[1,2-a]哌啶基、哌咯并[2,1-b]噻唑基或咪唑并[2,1-b]噻唑基(尤其是哌咯并[2,1-b]噻唑基或咪唑并[2,1-b]噻唑基);其中取代基独立选自(C_{1-4})烷基、三氟甲基及卤素。在一项亚实施方式中,杂环基选自异噁唑基、哌啶基、吡啶基、苯并呋喃基、吡唑基、苯并异噁唑基、喹啉基、异喹啉基、哌啶并[1,5-a]哌啶基、咪唑并[1,2-a]哌啶基或咪唑并[2,1-b]噻唑基(尤其是咪唑并[2,1-b]噻唑基);其中取代基独立选自(C_{1-4})烷基、三氟甲基及卤素。

[0045] 在另一项实施方式中,若 n 表示整数 1,则优选实例为苯并 [d] 异噁唑基、苯并 [2,1,3] 噁二唑基、苯并 [2,1,3] 噁二唑基、咪唑并 [1,2-a] 哌啶基、咪唑并 [2,1-b] 噁唑基及哌咯并 [2,1-b] 噁唑基。在另一项实施方式中,若 n 表示整数 1,则其中“ R^1 ”表示“杂环基”的特定实例为哌唑-3-基、哌唑-4-基、异噁唑-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、苯并呋喃-4-基、吡唑-3-基、苯并噁唑-4-基、苯并噁唑-7-基、苯并异噁唑-3-基、苯并噁唑-4-基、苯并噁唑-7-基、喹啉-2-基、喹啉-8-基、异喹啉-1-基、苯并 [2,1,3] 噁二唑-4-基、苯并 [2,1,3] 噁二唑-4-基、4H-呋喃并 [3,2-b] 哌咯-5-基、哌咯并 [2,1-b] 噁唑-7-基、咪唑并 [1,2-a] 哌啶-3-基、哌唑并 [1,5-a] 哌啶-3-基、咪唑并 [2,1-b] 噁唑-2-基、咪唑并 [2,1-b] 噁唑-5-基及咪唑并 [2,1-b] 噁唑-6-基 (尤其是哌咯并 [2,1-b] 噁唑-7-基、咪唑并 [2,1-b] 噁唑-2-基及咪唑并 [2,1-b] 噁唑-5-基)。上文所提及的杂环基为未经取代,经单-、二-或三取代,其中取代基独立选自 (C_{1-4}) 烷基、三氟甲基及卤素。

[0046] 特定而言,当用于取代基“ R^1 ”时,上文所提及的“杂环基”优选如下述经取代:哌唑基被 (C_{1-4}) 烷基二-取代;吡啶基为未经取代或独立地被 (C_{1-4}) 烷基与卤素单-或二取代 (尤其是未经取代或被甲基单-或二取代);苯并呋喃基为未经取代或被卤素单取代;吡唑基为未经取代或被 (C_{1-4}) 烷基 (尤其是甲基) 单取代;苯并噁唑基为未经取代或被 (C_{1-4}) 烷基 (尤其是甲基) 单取代;苯并异噁唑基为未经取代;苯并噁唑基为未经取代 (优选) 或被卤素 (尤其是氯) 单取代;喹啉基为未经取代;异喹啉基为未经取代;苯并 [2,1,3] 噁二唑基为未经取代;苯并 [2,1,3] 噁二唑基为未经取代;4H-呋喃并 [3,2-b] 哌咯基被 (C_{1-4}) 烷基 (尤其是甲基) 单取代;哌咯并 [2,1-b] 噁唑基为未经取代或被 (C_{1-4}) 烷基 (尤其是甲基) 单取代;咪唑并 [1,2-a] 哌啶基为未经取代或被 (C_{1-4}) 烷基二-取代;哌唑并 [1,5-a] 哌啶基为未经取代;及咪唑并 [2,1-b] 噁唑基为未经取代,被 (C_{1-4}) 烷基、三氟甲基或卤素单取代,或被 (C_{1-4}) 烷基二-或三取代 (尤其是未经取代或被甲基单取代)。

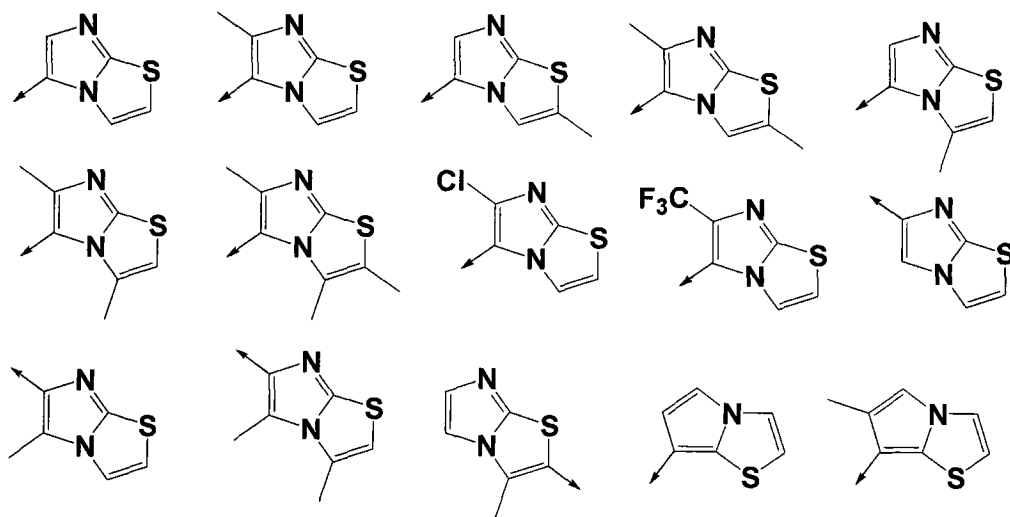
[0047] 在另一项实施方式中,若 n 表示整数 0,则其中“ R^1 ”表示“杂环基”的优选实例为单-或二取代的杂环基;其中杂环基为嘧啶基 (尤其是嘧啶-2-基);其中取代基独立选自 (C_{1-4}) 烷基、(C_{1-4}) 烷氧基、卤素、三氟甲基、氰基及 $-NR^2R^3$ 。该嘧啶基尤其是被卤素单取代。特定实例为 5-溴-嘧啶-2-基。其中 R^1 表示“杂环基”的优选实例为:

[0048]



[0049] 除了上述基团以外,其中 R^1 表示“杂环基”的进一步优选实例为:

[0050]



[0051] 其中 R^1 表示“杂环基”的进一步优选实例为上文所提及的吡咯并[2,1-b]噻唑基与(尤其是)咪唑并[2,1-b]噻唑基。

[0052] 若 R^1 表示“2,3-二氢-苯并呋喃基-、2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英基-、4H-苯并[1,3]二噁英基-、2,3-二氢-噻吩并[3,4-b][1,4]二噁英基-、3-氧代-3,4-二氢-2H-苯

并 [1,4] 噁嗪基 -、2H- 色原烯基 -、3,4- 二氢 -2H- 苯并 [1,4] 噁嗪基 - 或色满基 -, 该基团为未经取代或独立地经单 - 或二取代, 其中取代基独立选自 (C₁₋₄) 烷基、(C₁₋₄) 烷氧基及卤素", 则当用于取代基 " R¹" 时, 该基团优选如下述: 2,3- 二氢 - 苯并呋喃基 - (尤其是 2,3- 二氢 - 苯并呋喃 -4- 基或 2,3- 二氢 - 苯并呋喃 -7- 基) 为未经取代或独立地被 (C₁₋₄) 烷基、(C₁₋₄) 烷氧基及卤素二 - 取代 (尤其是未经取代或在 2 号位上被甲基二 - 取代); 4H- 苯并 [1,3] 二噁英基 - (尤其是 4H- 苯并 [1,3] 二噁英 -8- 基) 优选在 6 号位上被氟单取代; 3,4- 二氢 -2H- 苯并 [1,4] 噁嗪基 - (尤其是 3,4- 二氢 -2H- 苯并 [1,4] 噁嗪 -5- 基或 3,4- 二氢 -2H- 苯并 [1,4] 噁嗪 -8- 基) 与 3- 氧代 -3,4- 二氢 -2H- 苯并 [1,4] 噁嗪基 - (尤其是 3- 氧代 -3,4- 二氢 -2H- 苯并 [1,4] 噁嗪 -8- 基) 优选为未经取代或于氮原子上被甲基单取代; 2,3- 二氢 - 苯并 [1,4] 二噁英基 - (尤其是 2,3- 二氢 - 苯并 [1,4] 二噁英 -5- 基)、2H- 色原烯基 (尤其是色原烯 -5- 基)、色满基 - (尤其是色满 -5- 基或色满 -8- 基) 及 2,3- 二氢 - 噻吩并 [3,4-b] [1,4] 二噁英基 - (尤其是 2,3- 二氢 - 噻吩并 [3,4-b] [1,4] 二噁英 -5- 基) 优选为未经取代。

[0053] " -NR²R³" 一词表示例如 -NH₂ 或 -N(CH₃)₂。

[0054] " -NHSO₂-(C₁₋₄) 烷基" 一词表示例如 -NH-SO₂-CH₃。

[0055] " -N(R²)C(O)R³" 一词表示例如基团 -NH-C(O)-CH₃。

[0056] 在下文中, 本发明的进一步实施方式经描述:

[0057] ii) 本发明的进一步实施方式涉及根据实施方式 i) 的化合物, 其中 n 表示整数 1。

[0058] iii) 本发明的进一步实施方式涉及根据实施方式 i) 或 ii) 的化合物, 其中至少一个, 优选为所有下述特征存在:

[0059] A 表示芳基或杂环基, 其中芳基或杂环基为未经取代或独立地经单 - 或二取代, 其中取代基独立选自 (C₁₋₄) 烷基、(C₃₋₆) 环烷基、(C₁₋₄) 烷氧基、三氟甲基、-NR²R³ 及卤素;

[0060] B 表示氢原子或芳基 - 或杂环基 -, 其中芳基或杂环基为未经取代或独立地经单 -、二 - 或三取代, 其中取代基独立选自 (C₁₋₄) 烷基、(C₃₋₆) 环烷基、(C₁₋₄) 烷氧基、三氟甲基、-NR²R³ 及卤素;

[0061] R¹ 表示芳基或杂环基, 其中芳基或杂环基为未经取代或独立地经单 -、二 - 或三取代, 其中取代基独立选自 (C₁₋₄) 烷基、(C₃₋₆) 环烷基、(C₁₋₄) 烷氧基、卤素、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基及 -NR²R³; 或 R¹ 表示苯基, 该基团被选自吗啉 -4- 基与 4- 甲基 - 哌嗪基的基团单取代; 或 R¹ 表示 2,3- 二氢 - 苯并呋喃基 -, 2,3- 二氢 - 苯并 [1,4] 二噁英基 -, 4H- 苯并 [1,3] 二噁英基 -, 2,3- 二氢 - 噻吩并 [3,4-b] [1,4] 二噁英基 -, 3- 氧代 -3,4- 二氢 -2H- 苯并 [1,4] 噁嗪基 -, 2H- 色原烯基 -, 3,4- 二氢 -2H- 苯并 [1,4] 噁嗪基 - 或色满基 -, 该基团为未经取代或独立地经单 - 或二取代, 其中取代基独立选自 (C₁₋₄) 烷基、(C₁₋₄) 烷氧基及卤素;

[0062] R² 表示氢或 (C₁₋₄) 烷基; 且

[0063] R³ 表示氢或 (C₁₋₄) 烷基。

[0064] iv) 本发明的进一步实施方式涉及根据实施方式 i) 至 iii) 的任一项的化合物, 其中

[0065] A 表示芳基或杂环基, 其中芳基或杂环基为未经取代或经单取代, 其中取代基选自 (C₁₋₄) 烷基、(C₃₋₆) 环烷基、(C₁₋₄) 烷氧基、-NR²R³ 及卤素。

[0066] v) 本发明的进一步实施方式涉及根据实施方式 i) 至 iv) 的任一项的化合物, 其中

[0067] A 表示芳基或杂环基, 其中芳基或杂环基为未经取代或经单取代, 其中取代基选自 (C₁₋₄) 烷基、(C₁₋₄) 烷氧基、-NR²R³ 及卤素。

[0068] vi) 本发明的进一步实施方式涉及根据实施方式 i) 至 v) 的任一项的化合物, 其中

[0069] B 表示芳基或杂环基, 其中芳基或杂环基为未经取代或独立地经单 -、二 - 或三取代, 其中取代基独立选自 (C₁₋₄) 烷基、-NR²R³ 及卤素。

[0070] vii) 本发明的进一步实施方式涉及根据实施方式 i) 至 vi) 的任一项的化合物, 其中

[0071] R¹ 表示芳基或杂环基, 其中芳基或杂环基为未经取代或独立地经单 -、二 - 或三取代, 其中取代基独立选自 (C₁₋₄) 烷基、(C₁₋₄) 烷氧基、卤素、氰基及三氟甲基; 或 R¹ 表示 2, 3- 二氢 - 苯并呋喃基 -、2, 3- 二氢 - 苯并 [1, 4] 二噁英基 -、4H- 苯并 [1, 3] 二噁英基 -、2, 3- 二氢 - 噻吩并 [3, 4-b] [1, 4] 二噁英基 -、3- 氧代 -3, 4- 二氢 -2H- 苯并 [1, 4] 噻嗪基 -、2H- 色原烯基 -、3, 4- 二氢 -2H- 苯并 [1, 4] 噻嗪基 - 或色满基 -, 该基团为未经取代或独立地经单 - 或二取代, 其中取代基独立选自 (C₁₋₄) 烷基与卤素。

[0072] viii) 本发明的进一步实施方式涉及根据实施方式 i) 至 iv) 或 vi) 至 vii) 的任一项的化合物, 其中

[0073] A 表示苯基 -、噻吩基 -、噻唑基 -、嘧啶基 -、[1, 6] 萘啶基或咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶基 -, 该基团为未经取代或经单取代, 其中取代基选自 (C₁₋₄) 烷基、(C₃₋₆) 环烷基、(C₁₋₄) 烷氧基、-NR²R³ 及卤素。

[0074] ix) 本发明的进一步实施方式涉及根据实施方式 i) 至 viii) 的任一项的化合物, 其中

[0075] A 表示苯基 - 或噻唑基 -, 该基团为未经取代或经单取代, 其中取代基选自 (C₁₋₄) 烷基、(C₁₋₄) 烷氧基、-NR²R³ 及卤素。

[0076] x) 本发明的进一步实施方式涉及根据实施方式 i) 至 ix) 的任一项的化合物, 其中

[0077] A 表示苯基 - 或 (优选为) 噻唑基 -, 该基团为未经取代或经单取代, 其中取代基选自 (C₁₋₄) 烷基与 -NR²R³。

[0078] xi) 本发明的进一步实施方式涉及根据实施方式 i) 至 x) 的任一项的化合物, 其中

[0079] B 表示苯基 -, 该基团为未经取代或经单 - 或二取代, 其中取代基独立选自 (C₁₋₄) 烷基、(C₁₋₄) 烷氧基、三氟甲基及卤素 (尤其是 (C₁₋₄) 烷基与卤素)。

[0080] xii) 本发明的进一步实施方式涉及根据实施方式 i) 至 xi) 的任一项的化合物, 其中

[0081] R¹ 表示苯基 -、异噻唑基 -、嘧啶基 -、吡啶基 -、苯并呋喃基 -、吡唑基 -、苯并 [d] 异噻唑基 -、喹啉基 -、异喹啉基 -、苯并噻唑基 -、苯并噻唑基 -、苯并 [2, 1, 3] 噻二唑基 -、苯并 [2, 1, 3] 噻二唑基 -、4H- 呋喃并 [3, 2-b] 吡咯基 -、吡咯并 [2, 1-b] 噻唑基 -、嘧啶并 [1, 5-a] 嘧啶基 -、咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶基 - 或咪唑并 [2, 1-b] 噻唑基 -, 该基团为未经取代或独立地经单 - 或二取代, 其中取代基独立选自 (C₁₋₄) 烷基、(C₁₋₄) 烷氧基、卤素及三氟甲基; 或 R¹ 表示 2, 3- 二氢 - 苯并呋喃基 -、2, 3- 二氢 - 苯并 [1, 4] 二噁英基 -、4H- 苯并 [1, 3] 二噁英基 -、2, 3- 二氢 - 噻吩并 [3, 4-b] [1, 4] 二噁英基 - 或色满基 -, 该基团为未经取代或独立地经单 - 或二取代, 其中取代基独立选自 (C₁₋₄) 烷基与卤素。

[0082] xiii) 本发明的进一步实施方式涉及根据实施方式 i) 至 xii) 的任一项的化合物, 其中

[0083] R^1 表示苯基-、异噁唑基-、呋唑基-、吡啶基-、苯并呋喃基-、吡唑基-、苯并异噁唑基-、喹啉基-、异喹啉基-、咪唑并 [1,2-a] 呋喃基-或咪唑并 [2,1-b] 噻唑基-, 该基团为未经取代或独立地经单-或二取代, 其中取代基独立选自 (C_{1-4}) 烷基、(C_{1-4}) 烷氧基、卤素及三氟甲基; 或 R^1 表示 2,3-二氢-苯并呋喃基-、2,3-二氢-苯并 [1,4] 二噁英基-、4H-苯并 [1,3] 二噁英基-、2,3-二氢-噻吩并 [3,4-b] [1,4] 二噁英基-或色满基-, 该基团为未经取代或独立地经单-或二取代, 其中取代基独立选自 (C_{1-4}) 烷基与卤素。

[0084] xiv) 本发明的进一步实施方式涉及根据实施方式 i) 至 xii) 的任一项的化合物, 其中

[0085] R^1 表示苯基-、异噁唑基-、呋唑基-、吡啶基-、苯并呋喃基-、吡唑基-、苯并 [d] 异噁唑基-、喹啉基-、异喹啉基-、苯并噻唑基-、苯并噻唑基-、苯并 [2,1,3] 噻二唑基-、苯并 [2,1,3] 噻二唑基-、4H-呋喃并 [3,2-b] 吡咯基-、吡咯并 [2,1-b] 噻唑基-、呋唑并 [1,5-a] 呋喃基-、咪唑并 [1,2-a] 呋喃基-或咪唑并 [2,1-b] 噻唑基-, 该基团为未经取代或独立地经单-或二取代, 其中取代基独立选自 (C_{1-4}) 烷基、(C_{1-4}) 烷氧基、卤素及三氟甲基。

[0086] xv) 本发明的进一步实施方式涉及根据实施方式 i) 至 xiv) 的任一项的化合物, 其中

[0087] R^1 表示苯基-、异噁唑基-、呋唑基-、吡啶基-、苯并呋喃基-、吡唑基-、苯并异噁唑基-、喹啉基-、异喹啉基-、咪唑并 [1,2-a] 呋喃基-或咪唑并 [2,1-b] 噻唑基-, 该基团为未经取代或独立地经单-或二取代, 其中取代基独立选自 (C_{1-4}) 烷基、(C_{1-4}) 烷氧基、卤素及三氟甲基。

[0088] xvi) 本发明的进一步实施方式涉及根据实施方式 i) 至 xiii) 的任一项的化合物, 其中

[0089] R^1 表示 2,3-二氢-苯并呋喃基-、2,3-二氢-苯并 [1,4] 二噁英基-、4H-苯并 [1,3] 二噁英基-、2,3-二氢-噻吩并 [3,4-b] [1,4] 二噁英基-或色满基-, 该基团为未经取代或独立地经单-或二取代, 其中取代基独立选自 (C_{1-4}) 烷基与卤素。

[0090] xvii) 本发明的进一步实施方式涉及根据实施方式 i) 至 xvi) 的任一项的化合物, 其中

[0091] A 表示噻唑基-, 该基团为未经取代或经单取代, 其中取代基选自 (C_{1-4}) 烷基与 $-NR^2R^3$ 。

[0092] xviii) 本发明的进一步实施方式涉及根据实施方式 i) 至 xii) 或 xiv) 或 xvii) 的任一项的化合物, 其中

[0093] R^1 表示吡咯并 [2,1-b] 噻唑基-或咪唑并 [2,1-b] 噻唑基-, 该基团为未经取代或独立地经单-或二取代, 其中取代基独立选自 (C_{1-4}) 烷基、卤素及三氟甲基。

[0094] xix) 本发明的进一步实施方式涉及根据实施方式 i) 或 iii) 至 xi) 或 xvii) 的任一项的化合物, 其中 n 表示整数 0。

[0095] xx) 本发明的进一步实施方式涉及根据实施方式 xix) 的化合物, 其中

[0096] R^1 表示噻唑基-, 该基团为未经取代或经单-或二取代, 其中取代基选自 (C_{1-4}) 烷基、(C_{1-4}) 烷氧基、卤素、三氟甲基、氰基及 $-NR^2R^3$ 。

- [0097] xxi) 本发明的进一步实施方式涉及根据实施方式 xix) 或 xx) 的化合物, 其中
- [0098] R^1 表示嘧啶基-, 其被卤素单取代。
- [0099] 根据实施方式 i) 的优选式 (I) 化合物选自:
- [0100] 苯并呋喃-4-羧酸 [(1S, 2S, 5R)-3-(联苯基-2-羰基)-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基甲基]-酰胺;
- [0101] 苯并呋喃-4-羧酸 [(1S, 2S, 5R)-3-(2-甲基-5-对-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基甲基]-酰胺;
- [0102] 苯并呋喃-4-羧酸 {(1S, 2S, 5R)-3-[5-(4-乙基-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基甲基}-酰胺;
- [0103] 苯并呋喃-4-羧酸 {(1S, 2S, 5R)-3-[5-(4-氟苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基甲基}-酰胺;
- [0104] 苯并呋喃-4-羧酸 [(1S, 2S, 5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基甲基]-酰胺;
- [0105] 苯并呋喃-4-羧酸 {(1S, 2S, 5R)-3-[5-(3-氟苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基甲基}-酰胺;
- [0106] 6-甲基-咪唑并 [2,1-b] 噻唑-5-羧酸 {(1S, 2S, 5R)-3-[5-(2-氟-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基甲基}-酰胺;
- [0107] 6-甲基-咪唑并 [2,1-b] 噻唑-5-羧酸 [(1S, 2S, 5R)-3-(2-甲基-5-邻-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基甲基]-酰胺;
- [0108] 6-甲基-咪唑并 [2,1-b] 噻唑-5-羧酸 {(1S, 2S, 5R)-3-[5-(3-氟-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基甲基}-酰胺;
- [0109] 6-甲基-咪唑并 [2,1-b] 噻唑-5-羧酸 {(1S, 2S, 5R)-3-[5-(3-氯-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基甲基}-酰胺;
- [0110] 6-甲基-咪唑并 [2,1-b] 噻唑-5-羧酸 {(1S, 2S, 5R)-3-[5-(4-氟-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基甲基}-酰胺;
- [0111] 6-甲基-咪唑并 [2,1-b] 噻唑-5-羧酸 {(1S, 2S, 5R)-3-[5-(4-乙基-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基甲基}-酰胺;
- [0112] 6-甲基-咪唑并 [2,1-b] 噻唑-5-羧酸 [(1S, 2S, 5R)-3-(2-氨基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基甲基]-酰胺;
- [0113] 6-甲基-咪唑并 [2,1-b] 噻唑-5-羧酸 {(1S, 2S, 5R)-3-[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基甲基}-酰胺;
- [0114] 6-甲基-咪唑并 [2,1-b] 噻唑-5-羧酸 [(1S, 2S, 5R)-3-(联苯基-2-羰基)-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基甲基]-酰胺;
- [0115] 6-甲基-咪唑并 [2,1-b] 噻唑-5-羧酸 [(1S, 2S, 5R)-3-(2'-氟-联苯基-2-羰基)-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基甲基]-酰胺;
- [0116] 6-甲基-咪唑并 [2,1-b] 噻唑-5-羧酸 [(1S, 2S, 5R)-3-(3'-甲基-联苯基-2-羰基)-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基甲基]-酰胺;
- [0117] 6-甲基-咪唑并 [2,1-b] 噻唑-5-羧酸 [(1S, 2S, 5R)-3-(3'-氯-联苯基-2-羰基)-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基甲基]-酰胺;

- [0118] 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(3',4'-二甲基-联苯基-2-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；
- [0119] 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-4-苯基-嘧啶-5-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；
- [0120] 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲氧基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；
- [0121] 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-溴基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；
- [0122] 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；
- [0123] 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-噻吩-2-基-苯甲酰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；
- [0124] 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-苯基-[1,6]萘啶-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；
- [0125] 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(6-氯基-2-苯基-咪唑并[1,2-a]哌啶-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；
- [0126] 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[4-(3-氟-苯基)-2-甲基-噻唑-5-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺；
- [0127] 2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；
- [0128] 2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；
- [0129] 2,3-二氢-苯并呋喃-7-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；
- [0130] 6-氟基-4H-苯并[1,3]二噁英-8-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；
- [0131] 2,2-二甲基-2,3-二氢-苯并呋喃-7-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；
- [0132] 3-溴-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺；
- [0133] N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺；
- [0134] 3-氯-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺；
- [0135] 3,5-二甲氧基-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺；
- [0136] 2,5-二甲基-2H-哌啶-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；
- [0137] 1,3-二甲基-1H-哌啶-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻

唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

[0138] 2-乙基-5-甲基-2H-嘧唑-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

[0139] 3,5-二甲基-异噻唑-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

[0140] 喹啉-8-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

[0141] 异喹啉-1-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

[0142] 喹啉-2-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

[0143] 1H-吡啶-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

[0144] 1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

[0145] 1H-吡啶-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

[0146] 1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

[0147] 1,2-二甲基-1H-吡啶-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

[0148] 苯并[d]异噻唑-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

[0149] 咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

[0150] 嘧唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

[0151] 2,3-二氢-噻吩并[3,4-b][1,4]二噁英-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

[0152] 5-氟基-1-甲基-1H-吡啶-2-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

[0153] 咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

[0154] 3-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-2-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

[0155] 咪唑并[2,1-b]噻唑-6-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

[0156] 2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-5-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺；

- [0157] 2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺；
- [0158] 2,3-二氢-苯并呋喃-7-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺；
- [0159] 6-氟基-4H-苯并[1,3]二噁英-8-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺；
- [0160] 2,2-二甲基-2,3-二氢-苯并呋喃-7-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺；
- [0161] 3-溴-N-{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-苯甲酰胺；
- [0162] N-{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺；
- [0163] 3-氯-N-{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-苯甲酰胺；
- [0164] N-{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-3,5-二甲氧基-苯甲酰胺；
- [0165] 2,5-二甲基-2H-呋唑-3-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺；
- [0166] 1,3-二甲基-1H-呋唑-4-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺；
- [0167] 2-乙基-5-甲基-2H-呋唑-3-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺；
- [0168] 3,5-二甲基-异噁唑-4-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺；
- [0169] 喹啉-8-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺；
- [0170] 异喹啉-1-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺；
- [0171] 喹啉-2-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺；
- [0172] 1H-吡啶-3-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺；
- [0173] 1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺；
- [0174] 1H-吡啶-3-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺；
- [0175] 1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺；
- [0176] 1,2-二甲基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻

- 唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺；
- [0177] 咪唑并[1,2-a]哌啶-3-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺；
- [0178] 咪唑并[1,5-a]哌啶-3-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺；
- [0179] 2,3-二氢-噻吩并[3,4-b][1,4]二噁英-5-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺；
- [0180] 5-氟基-1-甲基-1H-吡啶-2-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺；
- [0181] 咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺；
- [0182] 3-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-2-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺；
- [0183] 2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-5-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-胺基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺；
- [0184] 2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-胺基-5-(3-氟-苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺；
- [0185] 2,3-二氢-苯并呋喃-7-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-胺基-5-(3-氟-苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺；
- [0186] 6-氟基-4H-苯并[1,3]二噁英-8-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-胺基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺；
- [0187] 2,2-二甲基-2,3-二氢-苯并呋喃-7-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-胺基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺；
- [0188] N-{(1S,2S,5R)-3-[2-胺基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺；
- [0189] N-{(1S,2S,5R)-3-[2-胺基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-3-氯-苯甲酰胺；
- [0190] N-{(1S,2S,5R)-3-[2-胺基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-3,5-二甲氧基-苯甲酰胺；
- [0191] 2,5-二甲基-2H-咪唑-3-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-胺基-5-(3-氟-苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺；
- [0192] 2-乙基-5-甲基-2H-咪唑-3-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-胺基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺；
- [0193] 3,5-二甲基-异噻唑-4-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-胺基-5-(3-氟-苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺；
- [0194] 喹啉-8-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-胺基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺；
- [0195] 异喹啉-1-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-胺基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺；

[0196] 1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺;

[0197] 1H-吡啶-3-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺;

[0198] 1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-氨基-5-(3-氟-苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺;

[0199] 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-氨基-5-(3-氟-苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺;

[0200] 2,3-二氢-噻吩并[3,4-b][1,4]二噁英-5-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺;

[0201] 5-氟基-1-甲基-1H-吡啶-2-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-氨基-5-(3-氟-苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺;

[0202] 咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-氨基-5-(3-氟-苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺;

[0203] 3-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-2-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺;

[0204] 1,2-二甲基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-氨基-5-(3-氟-苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺;

[0205] 2-甲氧基-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺;

[0206] 4-氯基-2-甲氧基-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺;

[0207] 3,4-二氯-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺;

[0208] 2-氯基-4,5-二氟-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺;

[0209] 3-氟基-2-甲基-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺;

[0210] 5-氟基-2-甲氧基-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺;

[0211] 2,5-二甲基-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺;

[0212] 2-氯基-4-氟-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺;

[0213] 3,5-二甲基-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺;

[0214] 3-氰基-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺;

[0215] N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并

- [3.1.0] 己-2-基甲基]-2-吗啉-4-基-苯甲酰胺；
- [0216] 4-氯-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺；
- [0217] 2,3-二甲氧基-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺；
- [0218] 2-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；
- [0219] 6-三氟甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；
- [0220] 3,6-二甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；
- [0221] 3-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；
- [0222] 6-氯-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；
- [0223] 3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-8-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；
- [0224] 2H-色原烯-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；
- [0225] 4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-8-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；
- [0226] 色满-8-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；
- [0227] 3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；
- [0228] 4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-8-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；及
- [0229] 4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺。
- [0230] 除了上文列示的化合物以外，根据实施方式 i) 的进一步优选式 (I) 化合物选自：
- [0231] 咪唑并[1,2-a]哌啶-3-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(2,3-二氯-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺；
- [0232] 2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3,4-二氯-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺；
- [0233] 2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3,4-二甲基-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺；
- [0234] 2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；
- [0235] 2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-环丙基-5-苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

- 基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；
- [0236] 2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-二甲氨基-5-苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；
- [0237] 2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-二甲氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺；
- [0238] 2,3-二氢-噻吩并[3,4-b][1,4]二噁英-5-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-二甲氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺；
- [0239] 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(3-间-甲苯基-噻吩-2-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；
- [0240] 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(3-对-甲苯基-噻吩-2-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；
- [0241] 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲苯基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；
- [0242] 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-对-甲苯基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；
- [0243] 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-(4-氟-苯基)-噻吩-3-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺；
- [0244] 2-乙基-5-甲基-2H-呋唑-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(4'-氟-联苯基-2-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；
- [0245] 2-乙基-5-甲基-2H-呋唑-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(3'-氟-联苯基-2-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；
- [0246] 2-乙基-5-甲基-2H-呋唑-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(4'-甲基-联苯基-2-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；
- [0247] 2-乙基-5-甲基-2H-呋唑-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(3'-甲基-联苯基-2-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；
- [0248] 2-乙基-5-甲基-2H-呋唑-3-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(4-氟苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺；
- [0249] 2-乙基-5-甲基-2H-呋唑-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-对-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；
- [0250] 2-乙基-5-甲基-2H-呋唑-3-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-溴基-4-氟苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺；
- [0251] 2-乙基-5-甲基-2H-呋唑-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；
- [0252] 2-乙基-5-甲基-2H-呋唑-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-二甲氨基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；
- [0253] 2-乙基-5-甲基-2H-呋唑-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-氨基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；
- [0254] 2-乙基-5-甲基-2H-呋唑-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-环丙基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

- [0255] 2-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3,4-二甲基-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺；
- [0256] 2-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-邻-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；
- [0257] 2-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3,5-二甲基-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺；
- [0258] {(1S,2S,5R)-2-[(5-溴-嘧啶-2-基胺基)-甲基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基}-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-基]-甲酮；
- [0259] {(1S,2S,5R)-2-[(5-溴-嘧啶-2-基胺基)-甲基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基}-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮；
- [0260] {(1S,2S,5R)-2-[(5-溴-嘧啶-2-基胺基)-甲基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基}-[5-(3-氟基-4-甲基-苯基)-2-甲基-噻唑-4-基]-甲酮；
- [0261] 苯并噁唑-7-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；
- [0262] 2-甲基-苯并噁唑-7-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；
- [0263] 苯并噻唑-7-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；
- [0264] 7-氯-苯并呋喃-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；
- [0265] 7-氟-苯并呋喃-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；
- [0266] 吡咯并[2,1-b]噻唑-7-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；
- [0267] 6-甲基-吡咯并[2,1-b]噻唑-7-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；
- [0268] 7-氯基-2-甲氧基-2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；
- [0269] 1-甲基-1H-吡咯-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-对-甲苯基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；
- [0270] 喹啉-8-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-对-甲苯基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；
- [0271] 4-甲基-4H-呋喃并[3,2-b]吡咯-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-对-甲苯基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；
- [0272] 3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-对-甲苯基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；
- [0273] 2,3-二氢-噻吩并[3,4-b][1,4]二噁英-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-对-甲苯基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；
- [0274] 2-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-对-甲苯基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

[0275] 2,5-二甲基-2H-吡唑-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-对-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

[0276] 3-溴-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-对-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺;

[0277] 3-氯-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-对-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺;

[0278] 3-甲基-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-对-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺;

[0279] 苯并[2,1,3]噻二唑-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-对-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

[0280] 2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-对-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

[0281] 苯并噁唑-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-对-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

[0282] 2-甲基-苯并噁唑-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-对-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

[0283] 1-甲基-1H-吡唑-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

[0284] 喹啉-8-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

[0285] 4-甲基-4H-呋喃并[3,2-b]吡咯-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

[0286] 吡咯并[2,1-b]噻唑-7-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

[0287] 3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

[0288] 2,3-二氢-噻吩并[3,4-b][1,4]二噁英-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

[0289] 2-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

[0290] 2,5-二甲基-2H-吡唑-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺;

[0291] 3-溴-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺;

[0292] 3-氯-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺;

[0293] 3-甲基-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺;

[0294] 苯并[2,1,3]噻二唑-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

[0295] 苯并[2,1,3]噻二唑-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

[0296] 2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

[0297] 苯并噻唑-7-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

[0298] 2-甲基-苯并噻唑-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

[0299] 2-甲基-苯并噻唑-7-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；

[0300] 2-氯-苯并噻唑-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺；及

[0301] 苯并噻唑-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺。

[0302] 应明了对式(I)化合物的任何指称亦指称该种化合物的盐(且尤其是药学上可接受的盐),按适当与权宜方式。

[0303] “药学上可接受的盐”一词,指无毒性无机或有机酸及/或碱加成盐。可参考“碱性药物的盐选择”,Int. J. Pharm. 1986,33,201-217。

[0304] 本发明的进一步方面为含有至少一种根据式(I)的化合物或其药学上可接受的盐及药学上可接受载剂物质的药物组合物。

[0305] 药物组合物的制造可以任何本领域技术人员所熟悉的方式达成(参阅,例如Remington,制药科学与实务,第21版(2005),部份5,“医药制造”[由Lippincott Williams&Wilkins出版]),其方式是使所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,可选地并用其它治疗上有价值的物质,伴随着适当无毒性惰性治疗上可兼容的固体或液体载剂物质,及若需要则包含常用医药佐剂,成为盖伦施用形式。

[0306] 式(I)化合物及其药学上可接受的盐可作为药剂使用,例如呈药物组合物形式,供经肠或肠胃外施用。

[0307] 根据式(I)的化合物可用于制备药剂,且适用于预防或治疗疾病,选自心情恶劣病症,包括主要抑郁与循环精神病、情感神经官能症、所有类型的躁狂抑郁病症、妄想、精神病症、精神分裂症、紧张症精神分裂症、妄想的妄想狂、调整病症及人格病症的所有群集;情感分裂病症;焦虑病症,包括一般化焦虑、迷乱性强迫病症、创伤后压力病症、恐惧发作、所有类型的恐怖症焦虑与逃避;分离焦虑;所有精神活性物质使用、滥用、寻找及恢复;所有类型的心理或身体上瘾,分裂性病症,包括多重人格综合症与精神性记忆缺失;性与生殖机能障碍;精神性机能障碍与上瘾;对麻醉药的耐药性或断除麻醉药;增加的麻醉危险、麻醉回反应性;丘脑下部-肾上腺机能障碍;经扰乱的生物学与约一天的节律;与疾病有关联的睡眠失调,例如神经病症,包括神经病原性疼痛与不安宁脚部综合症;睡眠窒息;发作性睡病;慢性疲劳综合症;相关于精神病学病症的失眠症;所有类型的自发性失眠症与类睡症;

睡眠-苏醒时间表病症,包括时差反应;在健康个体群中及在精神病学与神经病症中的所有痴呆症与认知机能障碍;老化的精神机能障碍;所有类型的记忆缺失;严重精神迟滞;运动困难与肌肉疾病;肌肉痉挛状态、震颤、移动病症;自发性与药物所引致的运动困难;神经变性病症,包括亨丁顿氏、Creutzfeld-Jacob 氏、阿耳滋海默氏疾病及杜莱德综合症;肌萎缩性侧索硬化;巴金森氏病;Cushing 氏综合症;外伤性损害;脊髓损伤;头部损伤;出生前后缺氧;听觉丧失;耳鸣;髓鞘脱失病;椎骨与头侧神经疾病;眼睛伤害;视网膜病;癫痫;发作病症;失神发作、复杂的部份与全身化发作;Lennox-Gastaut 综合症;偏头痛与头痛;疼痛病症;麻醉与止痛法;对疼痛的增强或过度增大敏感性,例如痛觉过敏、灼痛及感觉异常;急性疼痛;灼伤疼痛;非常型面部疼痛;神经病理性疼痛;背痛;复合区域性疼痛综合症 I 与 II;关节炎疼痛;运动伤害疼痛;牙痛;与感染有关联的疼痛,例如被 HIV 感染;化学疗法后疼痛;中风后疼痛;手术后疼痛;神经痛;骨关节炎;与内脏疼痛有关联的症状,例如刺激性肠综合症;进食病症;糖尿病;毒性与代谢异常病症,包括大脑缺氧症、糖尿病患者神经病及酒精中毒;食欲、味觉、进食或饮用病症;体型病症,包括臃肿病;呕吐/恶心;呕吐;胃运动困难;胃溃疡;Kallman 氏综合症(嗅觉缺失);减弱的葡萄糖容许度;肠能动性运动困难;丘脑下部疾病;脑下垂体疾病;高热综合症、发热、发热发作、原发性生长缺陷;侏儒症;巨大畸形;肢端肥大病;嗜碱细胞腺瘤;催乳激素瘤;催乳激素过高症;脑部肿瘤、腺瘤;良性前列腺肥大、前列腺癌;子宫内膜、乳房、结肠癌;所有类型的睾丸机能障碍、生育力控制;生殖激素异常;热闪感觉;丘脑下部性腺机能减退、功能性或精神性停经;尿膀胱失禁;气喘;过敏反应;所有类型的皮肤炎、痤疮及囊肿,皮脂腺机能障碍;心血管病症;心脏与肺脏疾病、急性与郁血性心衰竭;低血压;高血压;脂血症障碍、血脂过多、胰岛素抗药性;尿滞留;骨质疏松症;心绞痛;心肌梗塞;节律不齐、冠状疾病、左心室肥大;绝血性或出血性中风;所有类型的脑血管病症,包括蜘蛛膜下出血、绝血性与出血性中风及血管痴呆症;慢性肾衰竭及其它肾病;痛风;肾脏癌;尿失禁;及关于一般食欲素(orexin)系统机能障碍的其它疾病。

[0308] 在一项优选实施方式中,根据式(I)的化合物可用于制备药剂,且适用于预防或治疗疾病,选自所有类型的睡眠病症,压力相关综合症,精神活性物质使用、滥用、寻找及恢复,在健康个体群中及在精神病学与神经病症中的认知机能障碍,进食或饮用病症。

[0309] 进食病症可被定义为包括代谢机能障碍;调节不良的食欲控制;强迫性肥胖;呕吐-善饥或神经性厌食。病理学上改变的食物摄取可由于扰乱食欲(对食物的吸引或反感);经改变的能量平衡(摄取对消费);食物质量的经扰乱认知(高脂肪或碳水化合物、高可口性);经扰乱的食物取用性(未受限制的饮食或剥夺)或经瓦解的水平衡所造成。饮用病症包括在精神病学病症及所有其它类型的过量流体摄取上的剧渴。睡眠病症包括所有类型的类睡症、失眠症、发作性睡病及其它过度想睡病症、睡眠相关的肌紧张不足;不安宁脚部综合症;睡眠窒息;时差反应综合症;变换工作综合症、经延迟或前进的睡眠期综合症或与精神病学病症有关联的失眠。失眠症被定义为包括与老化有关联的睡眠病症;慢性失眠症的间歇性治疗;状况性暂时失眠症(新环境、噪音),或由于压力、悲伤、疼痛或疾病所致的短期失眠症。失眠症亦包括压力相关综合症,包括外伤后压力病症,以及焦虑病症的其它类型与亚型,例如一般化焦虑、迷乱性强迫病症、恐惧发作及所有类型的恐怖症焦虑与逃避。精神活性物质使用、滥用、寻找及恢复被定义为所有类型的心理或身体上瘾及其相关的

耐药性与赖药性成份。认知机能障碍包括在所有类型的注意、学习与记忆功能上的不足,短暂地或慢性地发生在正常、健康的年轻人、成人或老化个体群中,以及短暂地或慢性地发生在精神病、神经病、心血管及免疫病症中。

[0310] 在本发明的进一步优选实施方式中,根据式 (I) 的化合物可用于制备药剂,且适用于预防或治疗疾病,选自睡眠病症,其包括所有类型的失眠症、发作性睡病及其它过度想睡病症、睡眠相关的肌紧张不足、不安宁脚部综合症、睡眠窒息、时差反应综合症、变换工作综合症、经延迟或前进的睡眠期综合症或与精神病学病症有关联的失眠。

[0311] 在本发明的另一项优选实施方式中,根据式 (I) 的化合物可用于制备药剂,且适用于预防或治疗疾病,选自认知机能障碍,其包括在所有类型的注意、学习与记忆功能上的不足,短暂地或慢性地发生在正常、健康的年轻人、成人或老化个体群中,以及短暂地或慢性地发生在精神病、神经病、心血管及免疫病症中。

[0312] 在本发明的另一项优选实施方式中,根据式 (I) 的化合物可用于制备药剂,且适用于预防或治疗疾病,选自进食病症,其包括代谢机能障碍;调节不良的食欲控制;强迫性肥胖;呕吐-善饥或神经性厌食。

[0313] 在本发明的另一项优选实施方式中,根据式 (I) 的化合物可用于制备药剂,且适用于预防或治疗疾病,选自精神活性物质使用、滥用、寻找及恢复,其包括所有类型的心理或身体上瘾及其相关耐药性与赖药性成份。

[0314] 本发明还涉及一种预防或治疗本文中所提及疾病或病症的方法,其包括对病患施用医药活性量的式 (I) 化合物。

[0315] 在对化合物、盐、药物组合物、疾病或其类似事物使用复数形式的情况下,其亦表示单一化合物、盐、疾病或其类似事物。

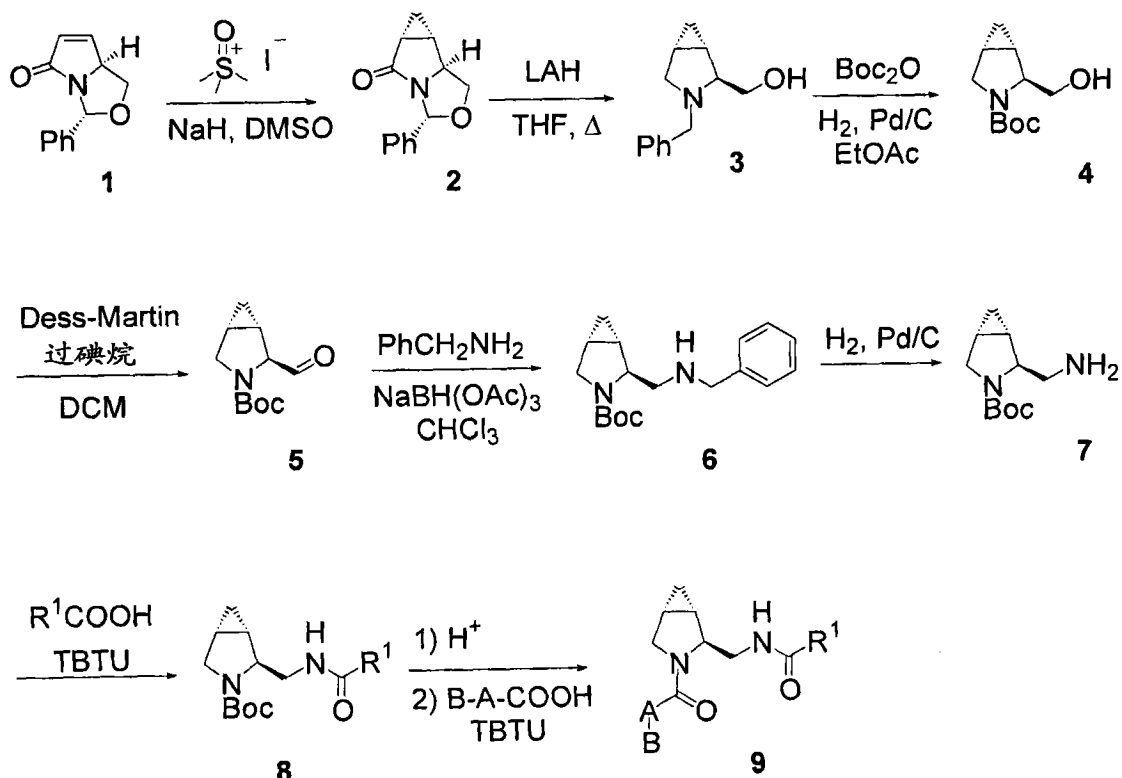
[0316] 本发明的进一步方面为一种制备式 (I) 化合物的方法。本发明的式 (I) 化合物可根据下文路线图中所概述反应的一般顺序制备得到,其中 A、B、n 及 R^1 均如关于式 (I) 所定义。所获得的化合物亦可以本质上已知的方式转化成其药学上可接受的盐。

[0317] 一般而言,所有化学转化均可根据如文献中所述的公知标准操作法或如下文程序中或实验部份中所述进行。

[0318] 式 (I) 化合物的制备:

[0319] 在式 (I) 反式-3-氮杂-双环并[3.1.0]己烷衍生物合成中的第一个步骤,如路线图 1 中所概述,为 (2R,5S)-2-苄基-3-氧-1-氮双环并[3.3.0]辛-6-烯-8-酮 (J. S. Madalengoitia 等人 J. Org. Chem. 1999, 64, 547-555) 以碘化三甲基亚砷,于作为碱的 NaH 存在下的环丙烷化作用。使所获得的三环状中间体 (2) 以 LAH 还原,而得苄基-保护的醇 (3)。保护基通过 (3) 于 Boc-酐存在下的氢化作用,被交换成叔丁氧羰基,且相应醇 (4) 以例如 Dess-Martin 过碘烷被氧化成其相应的醛 (5)。在 (5) 以苄胺,于还原剂例如三乙酰氧基硼氢化钠存在下的还原胺化作用后,苄基通过氢解作用移除,而产生伯胺 (7)。(7) 以羧酸 $R^1\text{COOH}$,于偶合试剂例如 TBTU 存在下的酰化作用,造成酰胺类 (8) 的形成,其在移除 Boc-基团后,通过酰胺偶合 (例如 B-A-COOH、TBTU) 被转变成式 (I) 化合物。

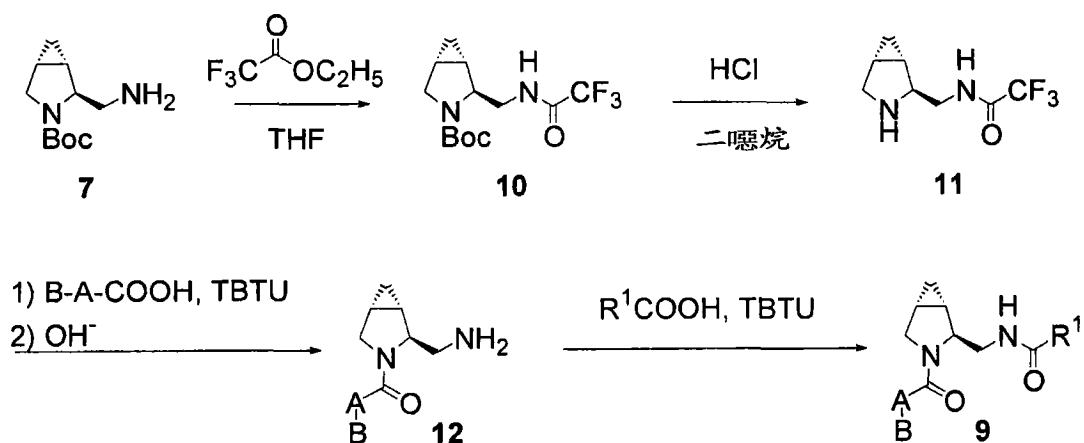
[0320]



[0321] 路线图 1 : 式 (I) 化合物的合成, 其中 n 表示 1

[0322] 得到式 (I) 化合物的替代途径 (路线图 2) 以胺 (7) 被三氟醋酸乙酯的保护作用开始, 获得酰胺类 (10), 其以酸, 例如 HCl, 在溶剂例如二噁烷中, 经 Boc- 去除保护。使所获得的胺 (11) 与羧酸 B-A-COOH, 于偶合试剂例如 TBTU 存在下偶合。在以碱例如 K_2CO_3 或 NaOH, 于溶剂或溶剂混合物, 例如水、MeOH 及 / 或异丙醇中, 移除三氟乙酰基 - 后, 获得胺类 (12), 使其与羧酸 R^1COOH , 于偶合试剂例如 TBTU 存在下, 或与氯化酰 R^1COCl , 于碱例如 DIPEA 存在下, 偶合成式 (I) 化合物 (9)。

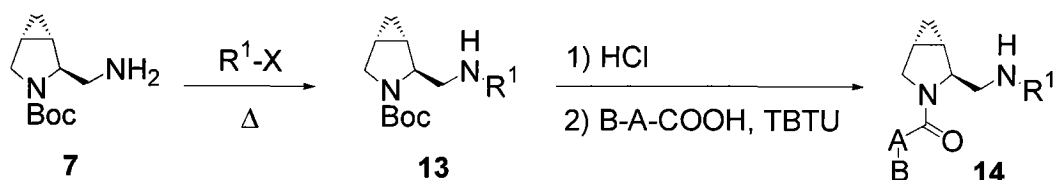
[0323]



[0324] 路线图 2 : 式 (I) 化合物的替代合成, 其中 n 表示 1

[0325] 式 (I) 化合物, 其中 n 表示整数 0, 可根据路线图 3 合成。

[0326]

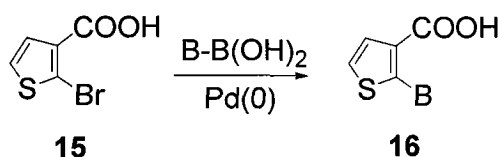


[0327] 路线图 3: 式 (I) 化合物的替代合成, 其中 n 表示 0; X 表示 Cl、Br 或 OTf。

[0328] 自结构单位 (7) 开始, 胺类 (13) 可经由与已有市售或公知化合物 $\text{R}^1\text{-X}$, 其中 X 表示 Cl、Br 或 OTf (尤其是杂环基氯化物或溴化物, 例如氯-嘧啶衍生物), 于碱例如 K_2CO_3 及 / 或 DIPEA 存在下, 在加热下, 可选地于适当金属触媒 (Buchwald-Hartwig 条件) 下反应而获得。在以酸例如 HCl, 于溶剂例如二噁烷中, 移除 Boc- 保护基后, 式 (I) 化合物 (14) 可经由与酸 B-A-COOH, 于偶合试剂例如 TBTU 存在下酰胺偶合而合成。

[0329] 式 B-A-COOH 的噻吩-3-羧酸衍生物例如根据路线图 4 合成。

[0330]

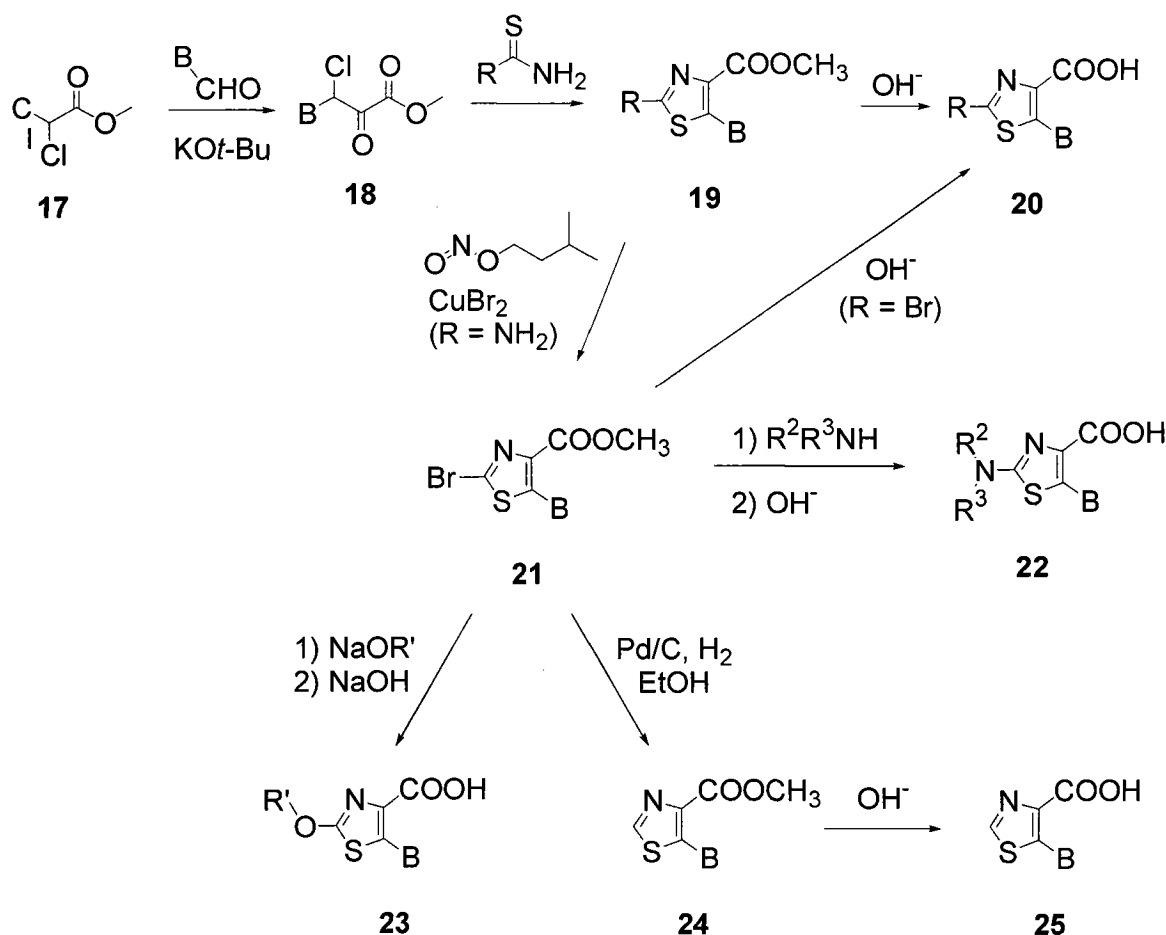


[0331] 路线图 4: 噻吩-3-羧酸衍生物的合成

[0332] 噻吩-3-羧酸衍生物 (16) 例如在 2-溴-噻吩-3-羧酸 (15) (或相应酯) 与已有市售的芳基二羟基硼烷的 Suzuki 偶合反应中, 于钯触媒例如 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 与碱例如 K_2CO_3 存在下, 在溶剂例如异丙醇或甲苯或其混合物中合成。以类似方式, 噻吩-2-羧酸衍生物自 3-溴-噻吩-2-羧酸开始合成而得。

[0333] 式 B-A-COOH 的噻唑-4-羧酸衍生物例如根据路线图 5 合成。

[0334]



[0335] 路线图 5: 噻唑-4-羧酸衍生物的合成, 其中 R 为 (C_{1-4}) 烷基、(C_{3-6}) 环烷基或 $-\text{NR}^2\text{R}^3$, 且 R' 为 (C_{1-4}) 烷基

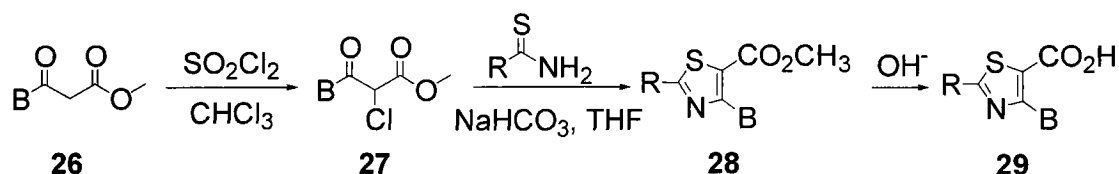
[0336] 经由二氯醋酸甲酯 (17; 已有市售) 与醛 B-CHO, 于碱例如 KOtBu 存在下, 在溶剂例如 THF 中的反应, 获得 3-氯基-2-氧代-丙酸酯衍生物 (18), 其在与硫酰胺 [$\text{R} = (\text{C}_{1-4})$ 烷基或 (C_{3-6}) 环烷基] 的反应中被转变成 2-烷基-或 2-环烷基-取代的噻唑衍生物 (19), 或在与硫脲 ($\text{R} = -\text{NR}^2\text{R}^3$) 的反应中被转变成 2-氨基-取代的噻唑衍生物 (19)。酯官能团以例如 NaOH 的水溶液, 在溶剂例如 MeOH 中的皂化作用, 会造成所要羧酸类 (20, $\text{R} = (\text{C}_{1-4})$ 烷基、(C_{3-6}) 环烷基或 $-\text{NR}^2\text{R}^3$) 的形成。2-溴-噻唑衍生物 (21) 例如经由相应 2-氨基-噻唑衍生物 (19, $\text{R} = \text{NH}_2$) 与亚硝酸异戊酯, 于 CuBr_2 存在下, 在溶剂例如 MeCN 中反应而获得。酯衍生物 (21) 无论是经由 (21) 与胺类 HNR^2R^3 反应, 及后续皂化作用, 被转变成 2-氨基-取代的噻唑衍生物 (22), 或经由与烷醇钠反应, 及以 NaOH 溶液的后续皂化作用, 被转变成 2-烷氧基取代的类似物 (23)。如上文所述酯 (21) 的皂化作用, 会造成羧酸类 (20, $\text{R} = \text{Br}$) 的形成。此外, 化合物 (25), 其在 2-号位上为未经取代, 通过 (21), 于钯/炭存在下的氢化作用, 及中间体酯 (24) 的后续皂化作用合成而得。

[0337] 醛类 B-CHO 为已有市售, 或可通过文献上已知的程序合成, 例如相应羧酸或其不同衍生物, 以还原剂的还原作用, 通过相应腈的还原作用, 或通过苯性醇类及其杂环族类似物以氧化剂的氧化作用 (例如: J. March, 高等有机化学, 第 4 版, John Wiley & Sons, 第 447-449, 919-920 及 1167-1171 页)。

[0338] (C_{3-6}) 环烷基-硫酰胺可经由 (C_{3-6}) 环烷基-羧酰胺以 Lawesson 氏试剂处理合成而得。

[0339] 式 B-A-COOH 的噻唑-5-羧酸衍生物例如根据路线图 6 合成。

[0340]

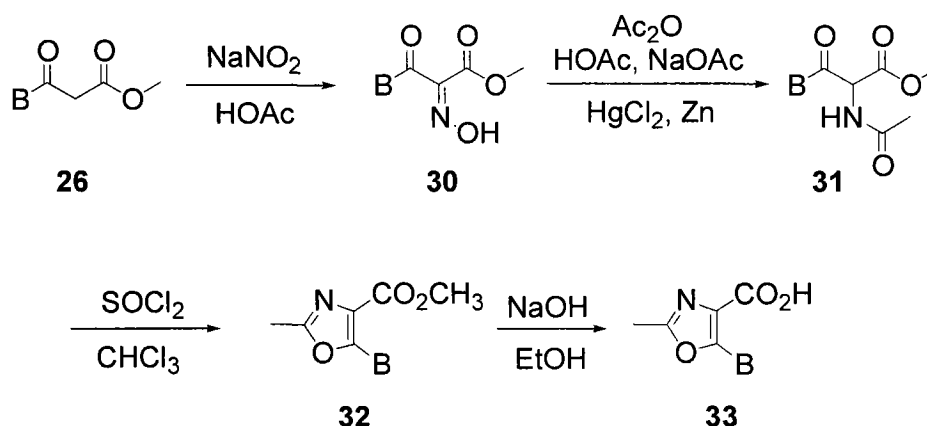


[0341] 路线图 6:噻唑-5-羧酸衍生物的合成,其中 R 为 (C_{1-4}) 烷基或 (C_{3-6}) 环烷基

[0342] 通过 β -酮酯衍生物 (26) 以二氯化硫酰,在氯仿中的氯化作用,获得 α -氯酯衍生物 (27),其经由与硫酰胺,在溶剂例如 THF 中反应,获得相应噻唑-5-羧酸酯类 (28)。该类经由例如 KOH,在溶剂混合物例如水与 EtOH 中的皂化作用,被转变成所要的酸类 (29)。

[0343] 式 B-A-COOH 的噻唑-4-羧酸衍生物例如根据路线图 7 合成。

[0344]



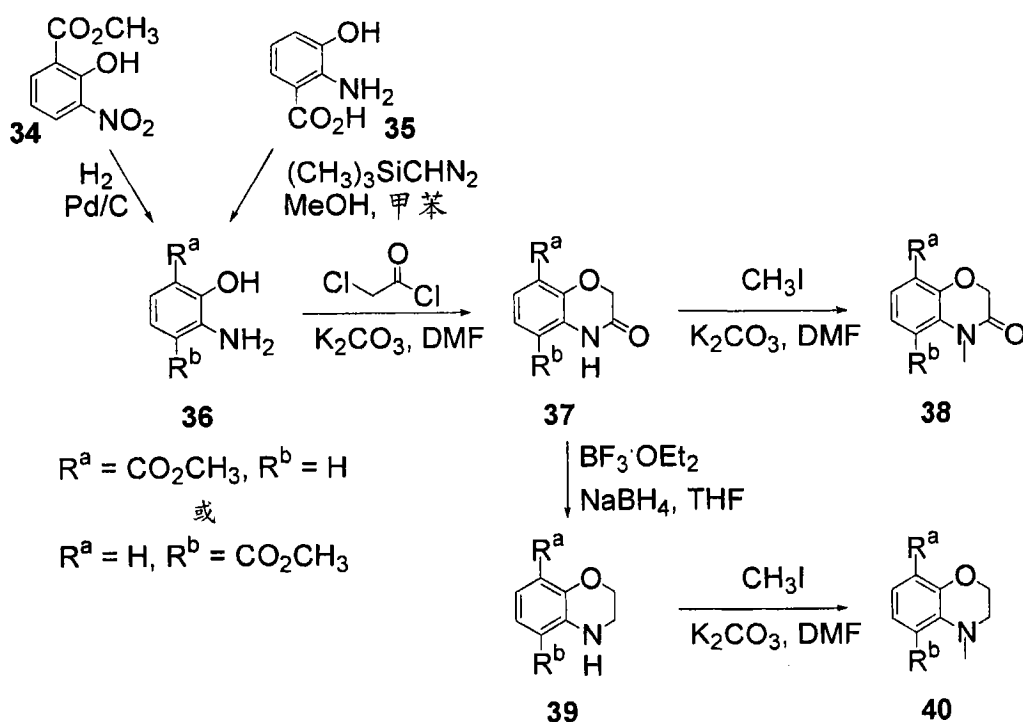
[0345] 路线图 7:噻唑-4-羧酸衍生物的合成

[0346] 经由 β -酮酯衍生物 (26) 与 NaNO_2 ,于醋酸存在下的反应,获得 α -羟亚胺基酯衍生物 (30),其在与 Ac_2O 的反应中,于 HgCl_2 与锌存在下,被转变成 α -乙酰胺基酯衍生物 (31)。通过该类中间体与 SOCl_2 ,在溶剂例如 CHCl_3 中的环化作用,合成相应噻唑-4-羧酸酯衍生物 (32),其按前述被皂化,而得所要的酸类 (33)。

[0347] β -酮酯衍生物 (26) 为已有市售,或可通过文献上已知的程序合成,例如 Claisen 缩合,芳族与杂芳族酯衍生物及醋酸酯衍生物于强碱存在下的反应,苯乙酮及其杂环族类似物与氰甲酸甲酯或二碳酸二乙酯于碱存在下的反应,或 Reformatsky 型反应 (例如: J. March, 高等有机化学,第 4 版, John Wiley&Sons, 第 491-493 及 931 页)。

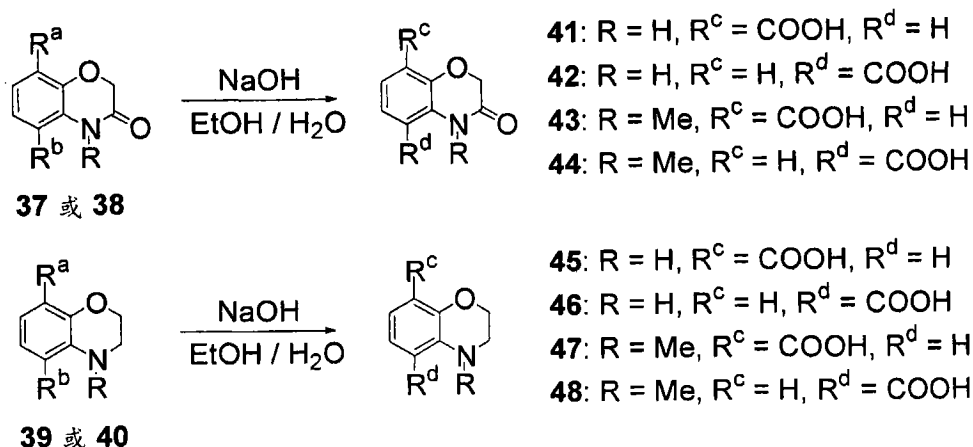
[0348] 式 R1-COOH 的苯并 [1,4] 噻嗪-羧酸衍生物例如根据路线图 8 合成。

[0349]



[0350] 酯分裂：

[0351]

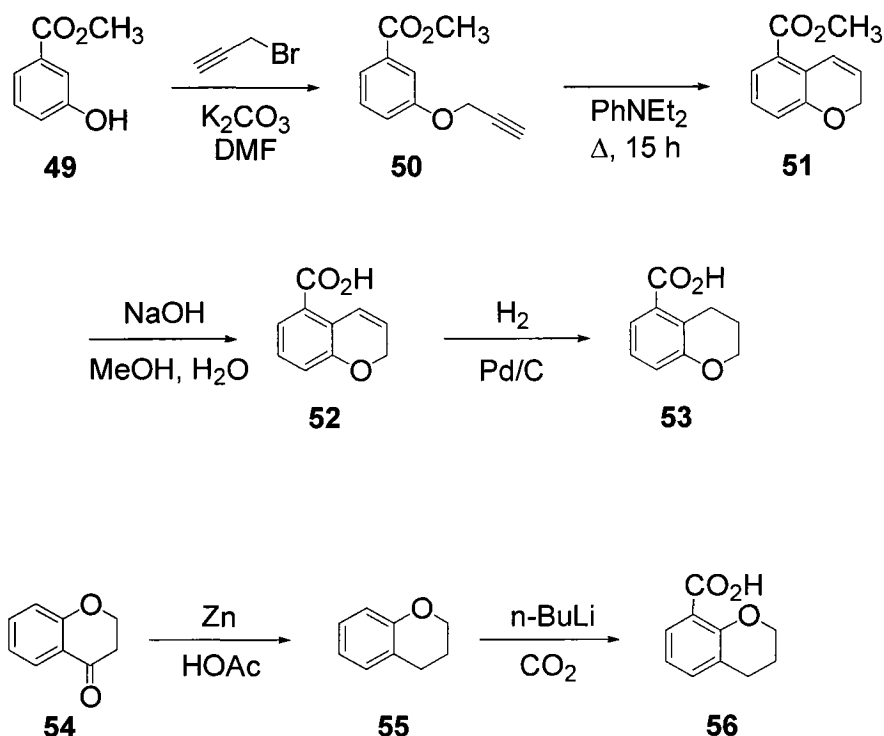


[0352] 路线图 8：苯并 [1,4] 噁嗪 - 羧酸衍生物的合成

[0353] 通过 3-硝基柳酸酯 (已有市售) 在 MeOH 中的氢化作用, 获得 3-氨基-2-羟基-苯甲酸甲酯 (36, $\text{R}^a = \text{COOMe}, \text{R}^b = \text{H}$)。区域异构体 (36, $\text{R}^a = \text{H}, \text{R}^b = \text{COOMe}$) 通过已有市售的 3-羟基氨基苯甲酸以 (三甲基硅烷基) 重氮甲烷的酯化作用合成而得。一种或另一种氨基-羟基-苯甲酸 (36) 以氯化氯乙酰, 于碱例如 K_2CO_3 存在下的环化作用, 会导致 3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并 [1,4] 噁嗪衍生物 (37), 其以 NaBH_4 , 于三氟化硼乙醚化物存在下, 被还原成 3,4-二氢-2H-苯并 [1,4] 噁嗪衍生物 (39)。化合物 (37) 以及 (39) 可在氮原子上, 以碘化甲烷, 于碱例如 K_2CO_3 存在下, 在溶剂例如 DMF 中烷基化, 获得相应类似物 (38) 或 (40)。通过如上述相应酯衍生物 (37、38、39 或 40) 的皂化作用, 可获得所要的酸类 (41、42、43、44、45、46、47 或 48)。

[0354] 式 $\text{R}^1\text{-COOH}$ 色满 - 羧酸衍生物例如根据路线图 9 合成。

[0355]



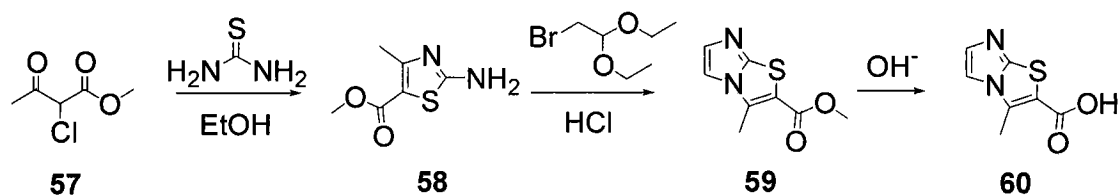
[0356] 路线图 9 : 色满 - 羧酸衍生物的合成

[0357] 色满 -5- 羧酸衍生物的合成以 3- 羟基 - 苯甲酸甲酯 (49 ; 已有市售), 使用炔丙基溴, 于 K_2CO_3 存在下的烷基化作用开始, 获得苯基醚 (50), 其经由在 N,N- 二乙基苯胺中加热至回流, 被环化成色原烯衍生物 (51)。使此羧酸酯皂化, 其方式是 (51) 以 NaOH, 在 MeOH 与水中处理, 并使所获得的色原烯衍生物 (52) 氢化, 而得所要的酸 (53)。其相应的色满-8- 羧酸衍生物以下述方式合成, 4- 色满酮 (54 ; 已有市售) 以锌, 在醋酸中的还原作用, 与中间体色满衍生物 (55) 以 n-BuLi 的后续邻位 - 金属化作用, 及以二氧化碳的捕获, 而得所要的酸 (56)。

[0358] 式 R^1-COOH 咪唑并 [2,1-b] 噻唑 - 羧酸衍生物例如根据路线图 10 中所示不同途径之一合成。

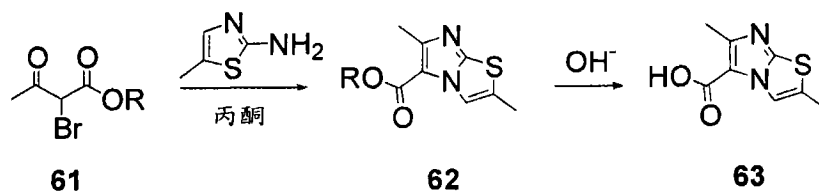
[0359] 途径 A :

[0360]



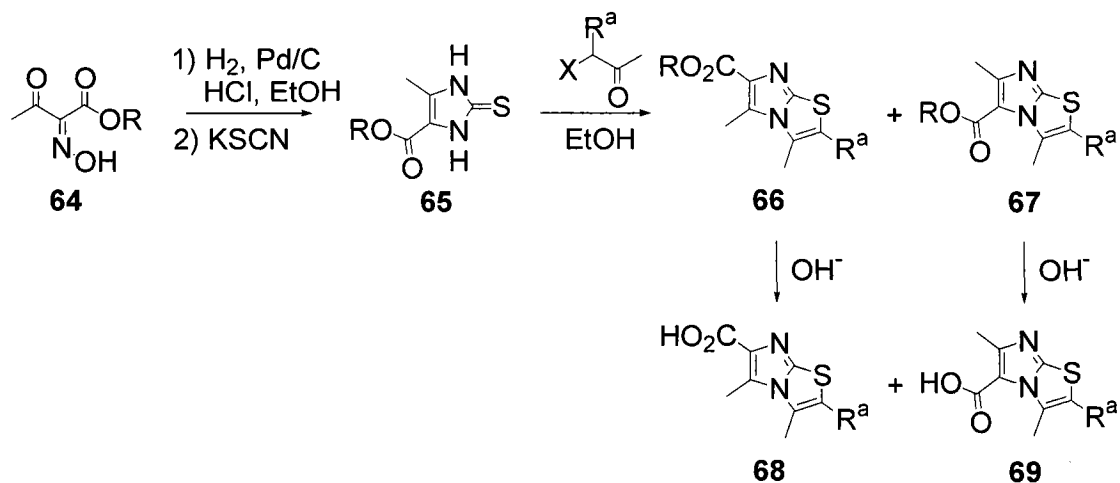
[0361] 途径 B :

[0362]



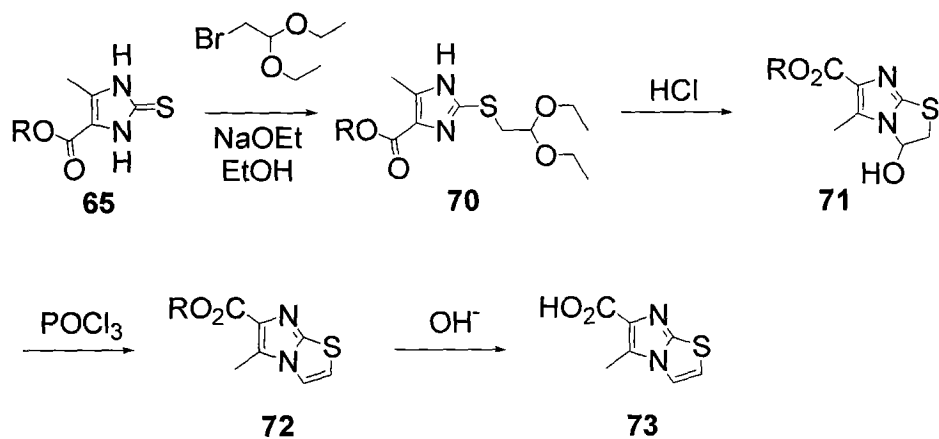
[0363] 途径 C :

[0364]



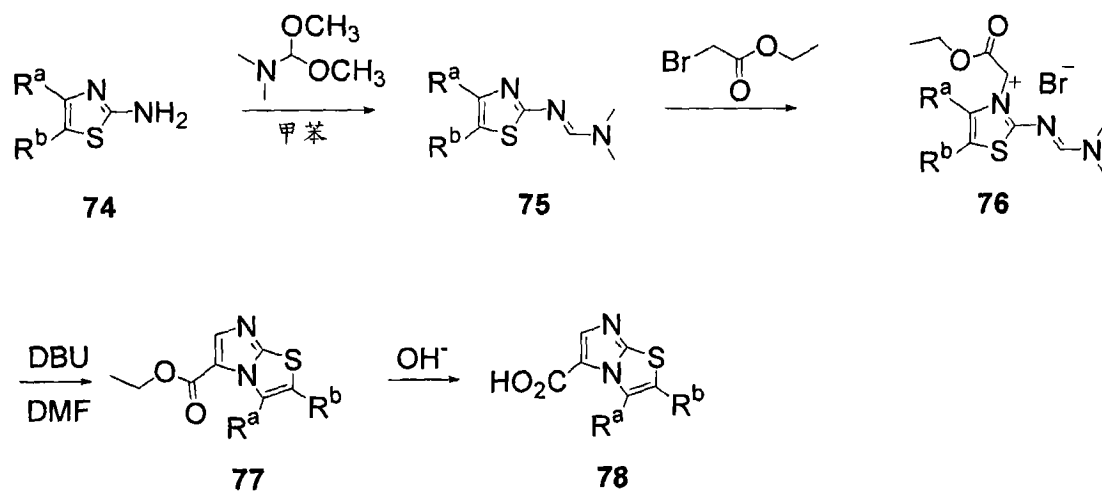
[0365] 途径 D :

[0366]



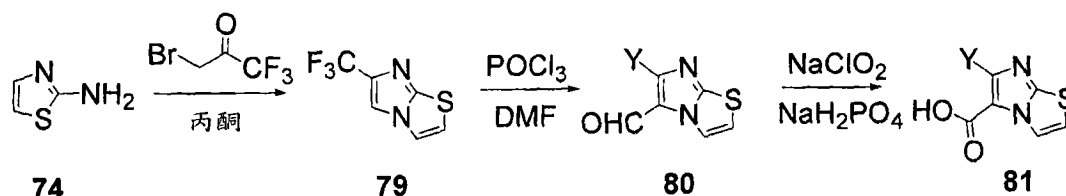
[0367] 途径 E :

[0368]



[0369] 途径 F :

[0370]



[0371] $R^a = R^b = H$ $Y = CF_3, Cl$

[0372] 路线图 10 : 咪唑并 [2,1-b] 噻唑 - 羧酸衍生物的合成, 其中 R 为甲基或乙基, R^a 为氢或甲基, R^b 为氢或甲基, X 为氯或溴, 且 Y 为氯或三氟甲基

[0373] 按照途径 A, 咪唑并 [2,1-b] 噻唑 - 羧酸衍生物自 2-氯基-3-氧代-丁酸甲酯 (57; 已有市售) 开始, 经由与硫脲, 在溶剂中, 例如 EtOH, 于高温下反应合成而得。使所获得的胺基-噻唑 (58) 通过溴基乙醛二乙基缩醛, 于酸例如浓 HCl 水溶液存在下的烷基化作用与后续环化作用, 而被转化成咪唑并 [2,1-b] 噻唑衍生物 (59)。通过 (59) 以例如 NaOH, 在溶剂例如 THF 与 MeOH 中的皂化作用, 获得所要的酸类 (60)。

[0374] 替代途径 (途径 B) 以 2-溴基-3-氧代-丁酸酯 (61; 已有市售) 与 2-胺基-5-甲基-噻唑, 在溶剂例如丙酮中的反应开始, 获得咪唑并 [2,1-b] 噻唑衍生物 (62), 其通过以例如 NaOH, 在溶剂例如 THF 与 MeOH 中的皂化作用, 被转变成所要的酸 (63)。

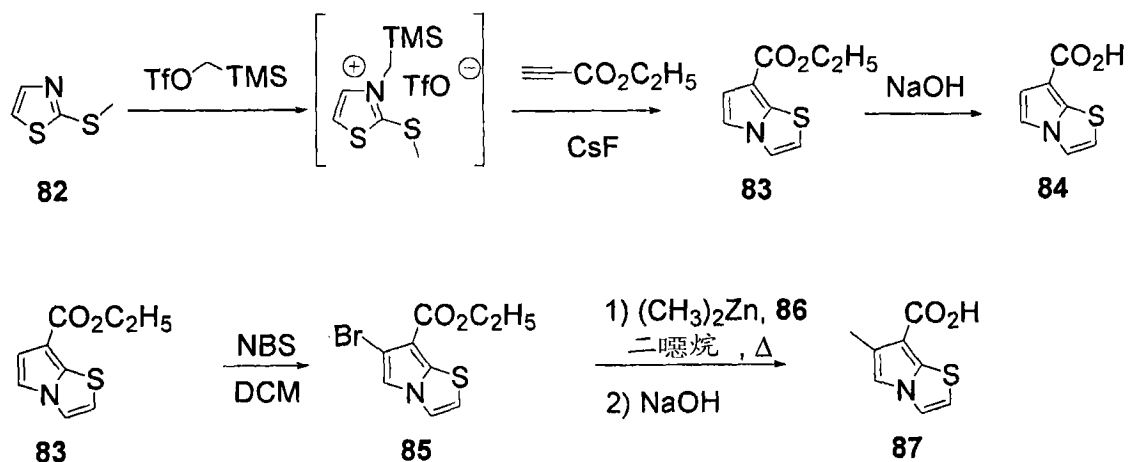
[0375] 经由 2-羟亚胺基-3-氧代-丁酸酯 (64; 已有市售) 于钨 / 炭存在下, 在酸性条件 (例如 HCl, 在 EtOH 中) 下的氢化作用, 及与 KSCN 的后续反应, 获得咪唑衍生物 (65), 其经由与相应 α -卤化丙酮或丁酮衍生物的反应 (途径 C), 被转变成两种可能异构体 (66) 与 (67) 的混合物。在通过层析分离异构体 (66) 与 (67) 的后, 所要的咪唑并 [2,1-b] 噻唑 - 羧酸衍生物 (68) 与 (69) 通过以例如 NaOH, 在溶剂例如 THF 与 MeOH 中的皂化作用获得。或者 (途径 D), 咪唑衍生物 (65) 可经由以溴基乙醛二乙基缩醛, 于碱例如乙醇钠存在下的烷基化作用, 被转变成缩醛 (70)。在酸性条件 (例如 HCl 水溶液) 下的环化作用, 及中间体 (71) 以例如氯化磷酰的脱水作用, 会导致酯 (72), 其通过以例如 NaOH, 在溶剂例如 THF 与 MeOH 中的皂化作用, 被转变成所要的酸 (73)。

[0376] 在又一个替代程序 (途径 E) 中, 使相应胺基-噻唑 (74; 已有市售) 经由与 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛, 在溶剂例如甲苯中一起加热 (74), 而被转化成甲脒衍生物 (75)。在以溴醋酸乙酯的烷基化作用后, 使相应溴化噻唑 (76) 以 DBU 环化, 而产生酯 (77), 其以例如 NaOH, 在溶剂例如 THF 与 MeOH 中被皂化成所要的酸 (78)。

[0377] 最后, 途径 F 以 2-胺基-噻唑使用 3-溴基-1,1,1-三氟丙酮的烷基化作用开始, 而产生三氟甲基-取代的咪唑并 [2,1-b] 噻唑衍生物 (79), 其经由与氯化磷酰, 在溶剂例如 DMF 中反应, 而被甲酰基化成醛 (80)。经由醛 (79) 以亚氯酸钠的氧化作用, 获得所要的咪唑并 [2,1-b] 噻唑 - 羧酸 (81, $Y = CF_3$)。以类似方式, 使已有市售的经氯化醛 (80, $Y = Cl$) 氧化成酸 (81, $Y = Cl$)。

[0378] 式 R^1 -COOH 衍生物, 其中 R^1 为吡咯并 [2,1-b] 噻唑, 例如根据路线图 11 中所示的途径合成。

[0379]



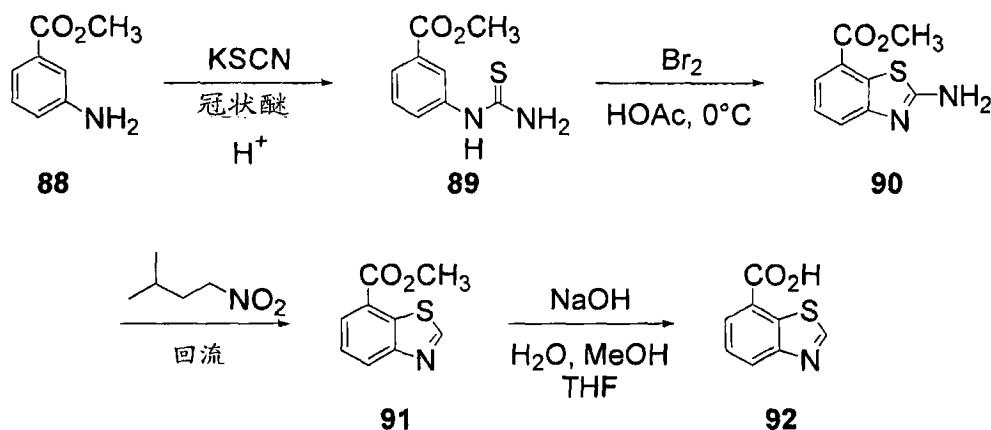
[0380] 路线图 11 : 吡咯并 [2,1-b] 噻唑 - 羧酸衍生物的合成

[0381] 经由 2- 甲硫基噻唑 (82, 已有市售) 与三氟 - 甲烷磺酸三甲基硅烷基甲酯的反应, 接着为所形成的噻唑鎓盐经由与丙炔酸乙酯, 于 CsF 存在下反应的环化作用, 可获得吡咯并 [2,1-b] 噻唑 (83) (Berry C.R. 等人, Organic Letters 2007, 9, 21, 4099-4102)。该酯可无论是以 NaOH 溶液被皂化成相应酸 (84), 或以 NBS 被溴化成乙酯衍生物 (85)。在 (85) 与二甲锌的 Negishi 型偶合中, 于催化量的 [1,1' - 双 (二苯基膦基) 二环戊二烯铁] 二氯化钯 (II) (86) 存在下, 溴原子可被甲基置换, 在以碱例如 NaOH, 于溶剂混合物例如 EtOH/ 水中皂化作用后, 获得酸衍生物 (87)。

[0382] 式 $\text{R}^1\text{-COOH}$ 衍生物, 其中 R^1 为苯并噻唑, 例如根据路线图 12 中所示的途径合成。

[0383] 经由 3- 氨基 - 苯甲酸甲酯 (88) 与 KSCN 的反应, 获得相应硫脲衍生物 (89), 可使其经由以氧化剂例如溴, 在酸例如醋酸中处理, 而被环化成 2- 氨基 - 苯并噻唑衍生物 (90)。氨基可以例如亚硝酸异戊酯移除, 而得酯衍生物 (91), 其以碱例如 NaOH, 在溶剂例如水、MeOH 及 THF 中被皂化成酸衍生物 (92)。

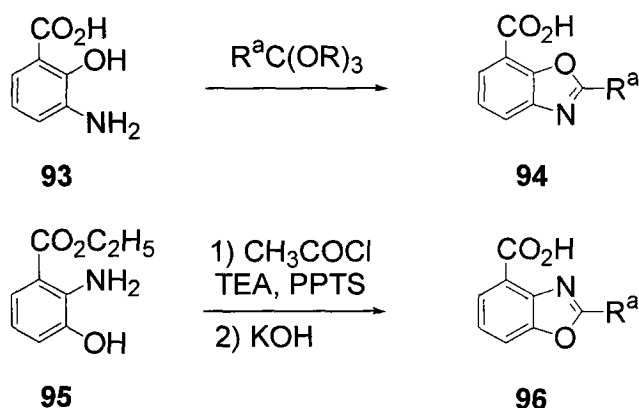
[0384]



[0385] 路线图 12 : 苯并噻唑 - 羧酸衍生物的合成

[0386] 式 $\text{R}^1\text{-COOH}$ 衍生物, 其中 R^1 为苯并噻唑, 例如根据路线图 13 中所示途径之一合成。

[0387]

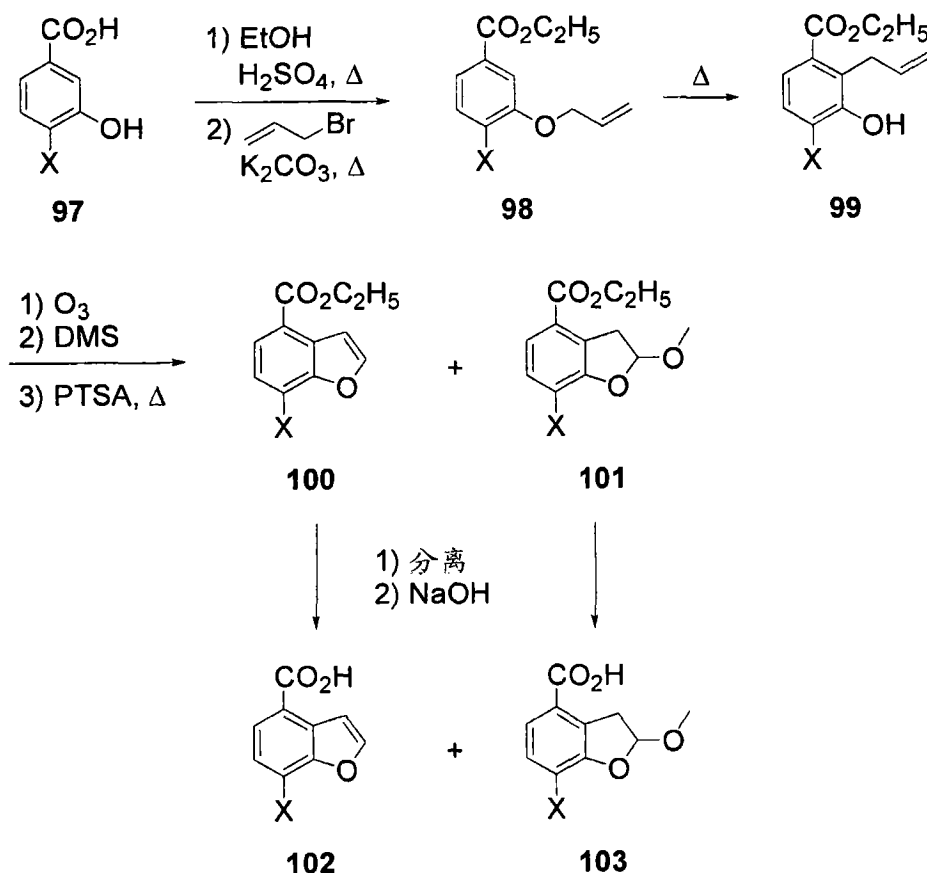


[0388] 路线图 13: 苯并咪唑-羧酸衍生物的合成, 其中 R 为甲基或乙基, 且 R^a 为氢或甲基

[0389] 经由 3-氨基苯甲酸 (93) 与相应邻位-酯衍生物的反应, 可获得所要的苯并咪唑-7-羧酸衍生物 (94)。此反应可通过添加酸例如 PTSA 而被催化。相应苯并咪唑-4-羧酸衍生物 (96) 可以类似方式, 经由 2-氨基-3-羟基-苯甲酸与邻位-酯衍生物的反应合成而得。在替代程序中, 苯并咪唑-4-羧酸衍生物 (96) 可以下述方式合成, 2-氨基-3-羟基-苯甲酸乙酯 [(95), J. Reisch, G. M. K. B. Gunaherath Monatshefte für Chemie, 1988, 119, 1169-1178] 与氯化乙酰于 TEA 与 PPTS 存在下, 在高温下的反应, 及所获得的酯以碱例如 KOH, 在溶剂混合物例如 MeOH/ 水中的后续皂化作用。

[0390] 式 R^1-COOH 衍生物, 其中 R^1 为苯并呋喃, 例如根据路线图 14 中所示途径之一合成。

[0391]



[0392] 路线图 14: 苯并呋喃-羧酸衍生物的合成, 其中 X 为氟或氯

[0393] 相应 3- 羟基 - 苯甲酸 (97) 经由以醇例如 EtOH, 在酸催化条件 (例如硫酸) 下处理, 及酚以 3- 溴丙烯, 于碱例如 K_2CO_3 存在下, 在溶剂例如丙酮中的后续烯丙基化作用, 被转变成酯衍生物 (98)。在 Claisen 重排中, (98) 通过加热而被转变成烯丙基 - 取代的酯 (99), 其通过在低温 (例如 $-78^\circ C$) 下, 于溶剂混合物例如 DCM 与 MeOH 中的臭氧分解, 及以例如二甲基 - 硫化物的后续还原性处理而被环化。在以例如 PTSA 的酸催化脱水后, 获得苯并呋喃衍生物 (100), 其被副产物 (101) 污染。在通过例如层析分离两种化合物的后, 纯酯衍生物以碱例如 NaOH, 在溶剂或溶剂混合物例如 MeOH 及 / 或水中被皂化, 而得相应羧酸类 (102) 与 (103)。

[0394] 实验部分

[0395] 缩写 (当于本文及于上文说明中使用时):

[0396] Ac 乙酰基 (例如在 HOAc = 醋酸, 或 Ac₂O = 醋酸酐中)

[0397] aq 水溶液

[0398] Boc 叔丁氧羰基

[0399] BSA 牛血清白蛋白

[0400] CHO 中国仓鼠卵巢

[0401] conc 浓

[0402] d 天

[0403] DBU1,8- 二氮双环并 [5.4.0] 十一 -7- 烯

[0404] DCM 二氯甲烷

[0405] DIPEA 二异丙基乙胺

[0406] DMAP4- 二甲胺基吡啶

[0407] DMFN, N- 二甲基甲酰胺

[0408] DMS 硫化二甲烷

[0409] DMSO 二甲亚砜

[0410] eq 当量

[0411] ES 电子喷雾

[0412] Et 乙基 (例如在 NaOEt = 乙醇钠中)

[0413] Ether 乙醚

[0414] EtOAc 醋酸乙酯

[0415] EtOH 乙醇

[0416] FC 快速层析

[0417] FCS 牛胎儿血清

[0418] FLIPR 荧光照影板读取器

[0419] h 小时

[0420] HBSSHank 氏平衡盐溶液

[0421] HEPES4-(2- 羟乙基) - 哌嗪 -1- 乙烷磺酸

[0422] HPLC 高效液相色谱

[0423] KOtBu 叔丁醇钾

[0424] LAH 氢化锂铝

- [0425] LC 液相层析法
- [0426] M 体积摩尔浓度
- [0427] Me 甲基
- [0428] MeCN 乙腈
- [0429] MeOH 甲醇
- [0430] min 分钟
- [0431] MS 质谱
- [0432] NBSN- 溴基琥珀酰亚胺
- [0433] Ph 苯基
- [0434] PPTS 吡啶 - 对 - 甲苯磺酸盐
- [0435] prep 制备
- [0436] PTSA 对 - 甲苯磺酸单水合物
- [0437] rt 室温
- [0438] sat 饱和
- [0439] tR 滞留时间
- [0440] TBME 叔丁基甲基醚
- [0441] TBTU 四氟硼酸 O- 苄并三唑 -1- 基 -N, N, N', N' - 四甲基
- [0442] TEA 三乙胺
- [0443] Tf 三氟甲烷磺酰基 (例如在 TfO = 三氟甲烷磺酰氧基中)
- [0444] TFA 三氟醋酸
- [0445] THF 四氢呋喃
- [0446] TMS 三甲基硅烷基
- [0447] I- 化学
- [0448] 下述实例说明本发明药理学活性化合物的制备, 但完全不限其范围。
- [0449] 所有温度以 °C 叙述。
- [0450] 化合物经特征鉴定, 通过 :
- [0451] ¹H-NMR : 300MHz Varian Oxford 或 400MHz Bruker Avance ; 化学位移以相对于所使用溶剂的 ppm 表示 ; 多重性 : s = 单重峰, d = 二重峰, t = 三重峰, m = 多重峰, b = 宽广, 偶合常数以 Hz 表示 ;
- [0452] LC-MS : 具有 DAD 与 MS 检测器 (MS : Finnigan 单一四极) 的 Agilent 1100 系列 ;
- [0453] 柱 (4.6x50 毫米, 5 微米) : Zorbax SB-AQ, Zorbax Extend C18 或 Waters XBridge C18 ;
- [0454] 条件 (若未另外述及, 则使用酸性梯度液) :
- [0455] 碱性 : 溶剂 A : MeCN, 溶剂 B : 在水中的浓 NH₃ (1.0 毫升 / 升), 5 % 至 95 % CH₃CN, 流速 4.5 毫升 / 分钟 ;
- [0456] 酸性 : 溶剂 A : MeCN, 溶剂 B : 在水中的 TFA (0.4 毫升 / 升), 5 % 至 95 % CH₃CN, 流速 4.5 毫升 / 分钟 ;
- [0457] tR 以分钟表示 ;
- [0458] 在旋转异构体的部份分离的情况下, 如关于式 (I) 化合物的数项实例所见, 给予

两种滞留时间。

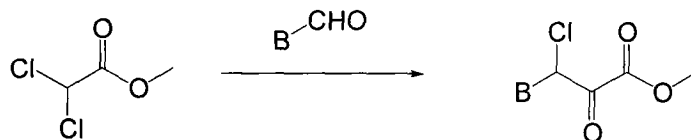
[0459] 化合物通过 FC 或通过制备 HPLC, 使用 RP-C18 为基础的柱, 以 MeCN/ 水梯度液与甲酸或氨添加剂纯化。

[0460] A. 前体与中间体的制备:

[0461] A. 1 噻唑 -4- 羧酸衍生物的合成

[0462] A. 1. 13- 氯基 -2- 氧代 - 丙酸酯衍生物的合成 (一般程序)

[0463]



[0464] 将相应醛 (338 毫摩尔, 1.0 当量) 与二氯醋酸甲酯 (338 毫摩尔, 1.0 当量) 在 THF (100 毫升) 中的溶液, 逐滴添加至 KOtBu (335 毫摩尔, 1.0 当量) 在 THF (420 毫升) 中的冷 (-60°C) 悬浮液内。4 小时后, 使混合物达到室温, 搅拌过夜, 及在真空中浓缩。添加 DCM 与冰冷水, 分离液层, 并以 DCM 萃取两次水层。将合并的有机层以冰冷水与盐水洗涤, 以 MgSO_4 干燥, 及在真空中浓缩, 获得所要的 3- 氯基 -2- 氧代 - 丙酸酯衍生物, 使用其而无需进一步纯化。

[0465] 3- 氯基 -2- 氧代 -3- 邻 - 甲基 - 丙酸甲酯

[0466] 经由 2- 甲基 - 苯甲醛与二氯 - 醋酸甲酯的反应而制备得到。

[0467] 3- 氯基 -2- 氧代 -3- 间 - 甲基 - 丙酸甲酯

[0468] 经由 3- 甲基 - 苯甲醛与二氯醋酸甲酯的反应而制备得到。

[0469] 3- 氯基 -2- 氧代 -3- 对 - 甲基 - 丙酸甲酯

[0470] 经由 4- 甲基 - 苯甲醛与二氯醋酸甲酯的反应而制备得到。

[0471] 3- 氯基 -3-(4- 乙基 - 苯基) -2- 氧代 - 丙酸甲酯

[0472] 经由 4- 乙基 - 苯甲醛与二氯醋酸甲酯的反应而制备得到。

[0473] 3- 氯基 -3-(3- 甲氧基 - 苯基) -2- 氧代 - 丙酸甲酯

[0474] 经由 3- 甲氧基 - 苯甲醛与二氯 - 醋酸甲酯的反应而制备得到。

[0475] 3- 氯基 -3-(2- 氟苯基) -2- 氧代 - 丙酸甲酯

[0476] 经由 2- 氟 - 苯甲醛与二氯 - 醋酸甲酯的反应而制备得到。

[0477] 3- 氯基 -3-(3- 氟苯基) -2- 氧代 - 丙酸甲酯

[0478] 经由 3- 氟 - 苯甲醛与二氯醋酸甲酯的反应而制备得到。

[0479] 3- 氯基 -3-(4- 氟苯基) -2- 氧代 - 丙酸甲酯

[0480] 经由 4- 氟 - 苯甲醛与二氯醋酸甲酯的反应而制备得到。

[0481] 3- 氯基 -3-(3- 氯苯基) -2- 氧代 - 丙酸甲酯

[0482] 经由 3- 氯 - 苯甲醛与二氯 - 醋酸甲酯的反应而制备得到。

[0483] 3- 氯基 -2- 氧代 -3-(3- 三氟甲基 - 苯基) - 丙酸甲酯

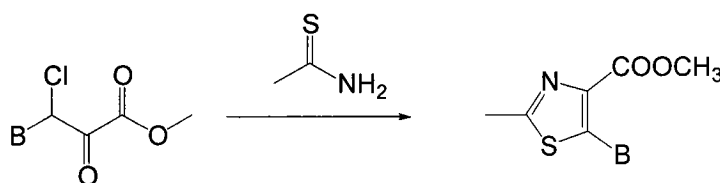
[0484] 经由 3- 三氟甲基 - 苯甲醛与二氯 - 醋酸甲酯的反应而制备得到。

[0485] 3- 氯基 -3-(3,4- 二甲基 - 苯基) -2- 氧代 - 丙酸甲酯

[0486] 经由 3,4- 二甲基 - 苯甲醛与二氯 - 醋酸甲酯的反应而制备得到。

[0487] 3- 氯基 -3-(2,3- 二甲基 - 苯基) -2- 氧代 - 丙酸甲酯

- [0488] 经由 2,3-二甲基-苯甲醛与二氯-醋酸甲酯的反应而制备得到。
- [0489] 3-氯基-3-(2,4-二甲基-苯基)-2-氧代-丙酸甲酯
- [0490] 经由 2,4-二甲基-苯甲醛与二氯-醋酸甲酯的反应而制备得到。
- [0491] 3-氯基-3-(3,5-二甲基-苯基)-2-氧代-丙酸甲酯
- [0492] 经由 3,5-二甲基-苯甲醛与二氯-醋酸甲酯的反应而制备得到。
- [0493] 3-(3-溴基-4-氟苯基)-3-氯基-2-氧代-丙酸甲酯
- [0494] 经由 3-溴基-4-氟-苯甲醛与二氯-醋酸甲酯的反应而制备得到。
- [0495] 3-氯基-3-(3,4-二氯-苯基)-2-氧代-丙酸甲酯
- [0496] 经由 3,4-二氯-苯甲醛与二氯-醋酸甲酯的反应而制备得到。
- [0497] 3-氯基-3-(3,4-二氟-苯基)-2-氧代-丙酸甲酯
- [0498] 经由 3,4-二氟-苯甲醛与二氯-醋酸甲酯的反应而制备得到。
- [0499] 3-氯基-3-(3-氟基-4-甲基-苯基)-2-氧代-丙酸甲酯
- [0500] 经由 3-氟基-4-甲基-苯甲醛与二氯-醋酸甲酯的反应而制备得到。
- [0501] 3-氯基-3-(3-氟基-5-三氟甲基-苯基)-2-氧代-丙酸甲酯
- [0502] 经由 3-氟基-5-三氟甲基-苯甲醛与二氯-醋酸甲酯的反应而制备得到。
- [0503] 3-氯基-3-(3-氟基-2-甲基-苯基)-2-氧代-丙酸甲酯
- [0504] 经由 3-氟基-2-甲基-苯甲醛与二氯-醋酸甲酯的反应而制备得到。
- [0505] 3-氯基-2-氧代-3-苯基-丙酸甲酯
- [0506] 经由苯甲醛与二氯-醋酸甲酯的反应而制备得到。
- [0507] 3-(3-溴苯基)-3-氯基-2-氧代-丙酸甲酯
- [0508] 经由 3-溴-苯甲醛与二氯-醋酸甲酯的反应而制备得到。
- [0509] 3-(4-溴苯基)-3-氯基-2-氧代-丙酸甲酯
- [0510] 经由 4-溴-苯甲醛与二氯-醋酸甲酯的反应而制备得到。
- [0511] 3-氯基-3-(4-氰基-苯基)-2-氧代-丙酸甲酯
- [0512] 经由 4-氰基-苯甲醛与二氯-醋酸甲酯的反应而制备得到。
- [0513] 3-氯基-3-(2,3-二氯-苯基)-2-氧代-丙酸甲酯
- [0514] 经由 2,3-二氯-苯甲醛与二氯-醋酸甲酯的反应而制备得到。
- [0515] 3-氯基-3-(3-硝基-苯基)-2-氧代-丙酸甲酯
- [0516] 经由 3-硝基-苯甲醛与二氯-醋酸甲酯的反应而制备得到。
- [0517] 3-氯基-3-(2-氯基-6-氟苯基)-2-氧代-丙酸甲酯
- [0518] 经由 2-氯基-6-氟-苯甲醛与二氯-醋酸甲酯的反应而制备得到。
- [0519] A. 1. 2 噻唑-4-羧酸甲酯衍生物的合成 (一般程序)
- [0520]



[0521] 将硫基乙酰胺 (132 毫摩尔, 1.0 当量) 在 MeCN (250 毫升) 中的溶液, 添加至相应 3-氯基-2-氧代-丙酸酯衍生物 (132 毫摩尔, 1.0 当量) 与分子筛 (4 Å, 12 克) 在 MeCN (60

毫升) 中的混合物内。在搅拌 5 小时后, 使混合物在冰浴中冷却, 并滤出所获得的沉淀物。将残留物以冷 MeCN 洗涤, 干燥, 溶于 MeOH(280 毫升) 中, 并于 50℃ 下搅拌 6 小时。于真空中移除溶剂, 而得所要的噻唑衍生物, 为白色固体。关于成功反应, 分子筛的存在并非经常必须。

[0522] 2- 甲基 -5- 邻 - 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯

[0523] 经由 3- 氯基 -2- 氧代 -3- 邻 - 甲基 - 丙酸甲酯与硫基乙酰胺的反应而制备得到。LC-MS :tR = 0.92 分钟 ;[M+H]⁺ = 248.1.

[0524] 2- 甲基 -5- 间 - 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯

[0525] 经由 3- 氯基 -2- 氧代 -3- 间 - 甲基 - 丙酸甲酯与硫基乙酰胺的反应而制备得到。LC-MS :tR = 0.94 分钟 ;[M+H]⁺ = 248.0.

[0526] 2- 甲基 -5- 对 - 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯

[0527] 经由 3- 氯基 -2- 氧代 -3- 对 - 甲基 - 丙酸甲酯与硫基乙酰胺的反应而制备得到。LC-MS :tR = 0.92 分钟 ;[M+H]⁺ = 248.2.

[0528] 5-(4- 乙基 - 苯基)-2- 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯

[0529] 经由 3- 氯基 -3-(4- 乙基 - 苯基)-2- 氧代 - 丙酸甲酯与硫基乙酰胺的反应而制备得到。LC-MS :tR = 0.98 分钟 ;[M+H]⁺ = 262.1.

[0530] 5-(2- 氟苯基)-2- 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯

[0531] 经由 3- 氯基 -3-(2- 氟苯基)-2- 氧代 - 丙酸甲酯与硫基乙酰胺的反应而制备得到。LC-MS :tR = 0.89 分钟 ;[M+H]⁺ = 252.0.

[0532] 5-(3- 氟苯基)-2- 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯

[0533] 经由 3- 氯基 -3-(3- 氟苯基)-2- 氧代 - 丙酸甲酯与硫基乙酰胺的反应而制备得到。LC-MS :tR = 0.91 分钟 ;[M+H]⁺ = 252.1.

[0534] 5-(4- 氟苯基)-2- 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯

[0535] 经由 3- 氯基 -3-(4- 氟苯基)-2- 氧代 - 丙酸甲酯与硫基乙酰胺的反应而制备得到。1H-NMR(CDC13) : δ = 2.75(s, 3H) ; 3.84(s, 3H) ; 7.10(m, 2H) ; 7.47(m, 2H).

[0536] 2- 甲基 -5-(3- 三氟甲基 - 苯基)- 噻唑 -4- 羧酸甲酯

[0537] 经由 3- 氯基 -3-(3- 三氟甲基 - 苯基)-2- 氧代 - 丙酸甲酯与硫基乙酰胺的反应而制备得到。LC-MS :tR = 0.98 分钟 ;[M+H]⁺ = 302.2.

[0538] 5-(3- 氯苯基)-2- 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯

[0539] 经由 3- 氯基 -3-(3- 氯苯基)-2- 氧代 - 丙酸甲酯与硫基乙酰胺的反应而制备得到。LC-MS :tR = 0.95 分钟 ;[M+H]⁺ = 268.0.

[0540] 5-(3,4- 二甲基 - 苯基)-2- 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯

[0541] 经由 3- 氯基 -3-(3,4- 二甲基 - 苯基)-2- 氧代 - 丙酸甲酯与硫基乙酰胺的反应而制备得到。LC-MS :tR = 0.96 分钟 ;[M+H]⁺ = 262.3.

[0542] 2- 甲基 -5- 苯基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯

[0543] 经由 3- 氯基 -2- 氧代 -3- 苯基 - 丙酸甲酯与硫基乙酰胺的反应而制备得到。LC-MS :tR = 0.87 分钟 ;[M+H]⁺ = 234.3.

[0544] 5-(3- 溴苯基)-2- 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯

[0545] 经由 3-(3- 溴苯基)-3- 氯基 -2- 氧代 - 丙酸甲酯与硫基乙酰胺的反应而制备得

到。LC-MS :tR = 1.00 分钟 ;[M+H]⁺ = 312.0.

[0546] 5-(4- 溴苯基)-2- 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯

[0547] 经由 3-(4- 溴苯基)-3- 氯基 -2- 氧代 - 丙酸甲酯与硫基乙酰胺的反应而制备得到。LC-MS :tR = 0.95 分钟 ;[M+H]⁺ = 312.1.

[0548] 5-(4- 氰基 - 苯基)-2- 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯

[0549] 经由 3- 氯基 -3-(4- 氰基 - 苯基)-2- 氧代 - 丙酸甲酯与硫基乙酰胺的反应而制备得到。LC-MS :tR = 0.92 分钟 ;[M+H]⁺ = 259.0.

[0550] 5-(2,3- 二氯 - 苯基)-2- 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯

[0551] 经由 3- 氯基 -3-(2,3- 二氯 - 苯基)-2- 氧代 - 丙酸甲酯与硫基乙酰胺的反应而制备得到。LC-MS :tR = 0.97 分钟 ;[M+H]⁺ = 302.2.

[0552] 5-(2,3- 二甲基 - 苯基)-2- 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯

[0553] 经由 3- 氯基 -3-(2,3- 二甲基 - 苯基)-2- 氧代 - 丙酸甲酯与硫基乙酰胺的反应而制备得到。LC-MS :tR = 0.95 分钟 ;[M+H]⁺ = 262.3.

[0554] 5-(3- 氟基 -2- 甲基 - 苯基)-2- 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯

[0555] 经由 3- 氯基 -3-(3- 氟基 -2- 甲基 - 苯基)-2- 氧代 - 丙酸甲酯与硫基乙酰胺的反应而制备得到。LC-MS :tR = 0.93 分钟 ;[M+H]⁺ = 266.3.

[0556] 5-(3- 溴基 -4- 氟苯基)-2- 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯

[0557] 经由 3-(3- 溴基 -4- 氟苯基)-3- 氯基 -2- 氧代 - 丙酸甲酯与硫基乙酰胺的反应而制备得到。LC-MS :tR = 0.95 分钟 ;[M+H]⁺ = 330.2.

[0558] 5-(3,4- 二氯 - 苯基)-2- 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯

[0559] 经由 3- 氯基 -3-(3,4- 二氯 - 苯基)-2- 氧代 - 丙酸甲酯与硫基乙酰胺的反应而制备得到。LC-MS :tR = 0.99 分钟 ;[M+H]⁺ = 302.2.

[0560] 5-(3,4- 二氟 - 苯基)-2- 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯

[0561] 经由 3- 氯基 -3-(3,4- 二氟 - 苯基)-2- 氧代 - 丙酸甲酯与硫基乙酰胺的反应而制备得到。LC-MS :tR = 0.92 分钟 ;[M+H]⁺ = 270.3.

[0562] 5-(3- 氟基 -4- 甲基 - 苯基)-2- 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯

[0563] 经由 3- 氯基 -3-(3- 氟基 -4- 甲基 - 苯基)-2- 氧代 - 丙酸甲酯与硫基乙酰胺的反应而制备得到。LC-MS :tR = 1.00 分钟 ;[M+H]⁺ = 266.0.

[0564] 5-(3,5- 二甲基 - 苯基)-2- 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯

[0565] 经由 3- 氯基 -3-(3,5- 二甲基 - 苯基)-2- 氧代 - 丙酸甲酯与硫基乙酰胺的反应而制备得到。LC-MS :tR = 0.97 分钟 ;[M+H]⁺ = 262.3.

[0566] 5-(3- 氟基 -5- 三氟甲基 - 苯基)-2- 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯

[0567] 经由 3- 氯基 -3-(3- 氟基 -5- 三氟甲基 - 苯基)-2- 氧代 - 丙酸甲酯与硫基乙酰胺的反应而制备得到。LC-MS :tR = 1.03 分钟 ;[M+H]⁺ = 319.8.

[0568] 5-(2,4- 二甲基 - 苯基)-2- 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯

[0569] 经由 3- 氯基 -3-(2,4- 二甲基 - 苯基)-2- 氧代 - 丙酸甲酯与硫基乙酰胺的反应而制备得到。LC-MS :tR = 0.96 分钟 ;[M+H]⁺ = 262.3.

[0570] 5-(2- 氯基 -6- 氟苯基)-2- 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯

[0571] 经由 3- 氯基 -3-(2- 氯基 -6- 氟苯基)-2- 氧代 - 丙酸甲酯与硫基乙酰胺的反应

而制备得到。LC-MS :tR = 0.92 分钟 ;[M+H]⁺ = 286.2.

[0572] 2- 甲基 -5-(3- 硝基 - 苯基) - 噻唑 -4- 羧酸甲酯

[0573] 经由 3- 氯基 -3-(3- 硝基 - 苯基) -2- 氧代 - 丙酸甲酯与硫基乙酰胺的反应而制备得到。LC-MS :tR = 0.94 分钟 ;[M+H]⁺ = 279.3.

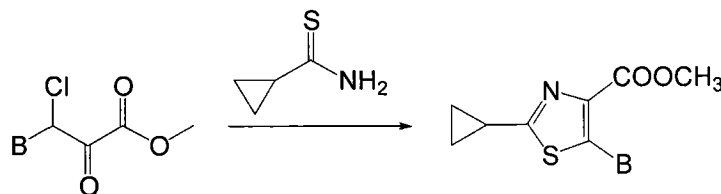
[0574] A. 1. 32- 环丙基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯衍生物的合成

[0575] 环丙烷碳硫代酸酰胺的合成

[0576] 将 2,4- 双 -(4- 甲氧苯基) -1,3- 二硫 -2,4- 二磷杂环丁烷 2,4- 二硫化物 (Lawesson 试剂, 173 毫摩尔) 添加至环丙烷羧酰胺 (173 毫摩尔) 与 Na₂CO₃ (173 毫摩尔) 在 THF (750 毫升) 中的混合物内。将反应混合物于回流下搅拌 3 小时, 在真空中浓缩, 并以醚 (500 毫升) 与水 (500 毫升) 稀释。分离液层, 且以醚 (250 毫升) 萃取水层。将合并的有机层以盐水 (100 毫升) 洗涤, 以 MgSO₄ 干燥, 及在真空中浓缩, 获得粗产物, 使用其而无需进一步纯化。¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ = 0.81-0.88 (m, 2H) ; 0.96-1.00 (m, 2H) ; 2.00 (tt, J = 8.0Hz, J = 4.3Hz, 1H) ; 9.23 (bs, 1H) ; 9.33 (bs, 1H).

[0577] 2- 环丙基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯衍生物的合成 (一般程序)

[0578]



[0579] 将环丙烷碳硫代酸酰胺 (33.9 毫摩尔, 1.0 当量) 在 MeCN (45 毫升) 中的溶液, 添加至相应 3- 氯基 -2- 氧代 - 丙酸酯衍生物 (33.9 毫摩尔, 1.0 当量) 与 NaHCO₃ (102 毫摩尔, 3.0 当量) 在 MeCN (45 毫升) 中的混合物内。在室温下搅拌 2 天后, 使混合物在真空中浓缩, 并将残留物以 EtOAc (150 毫升) 与水 (150 毫升) 稀释。分离液层, 且以 EtOAc (100 毫升) 萃取水层。将合并的有机层以盐水 (100 毫升) 洗涤, 以 MgSO₄ 干燥, 及在真空中浓缩。使残留物溶于 MeOH (70 毫升) 中, 并以浓 H₂SO₄ (0.18 毫升) 处理。将混合物在 60°C 下搅拌 16 小时, 及在真空中浓缩, 获得相应粗产物, 使用其而无需进一步纯化。

[0580] 2- 环丙基 -5- 苯基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯

[0581] 经由 3- 氯基 -2- 氧代 -3- 苯基 - 丙酸甲酯与环丙烷碳硫代酸酰胺的反应而制备得到。LC-MS :tR = 0.99 分钟 ;[M+H]⁺ = 260.5.

[0582] 2- 环丙基 -5- 间 - 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯

[0583] 经由 3- 氯基 -2- 氧代 -3- 间 - 甲基 - 丙酸甲酯与环丙烷碳硫代酸酰胺的反应而制备得到。LC-MS :tR = 0.99 分钟 ;[M+H]⁺ = 274.3.

[0584] 5-(4- 氰基 - 苯基) -2- 环丙基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯

[0585] 经由 3- 氯基 -3-(4- 氰基 - 苯基) -2- 氧代 - 丙酸甲酯与环丙烷碳硫代酸酰胺的反应而制备得到。LC-MS :tR = 1.00 分钟 ;[M+H]⁺ = 285.0.

[0586] 2- 环丙基 -5-(3- 氟苯基) - 噻唑 -4- 羧酸甲酯

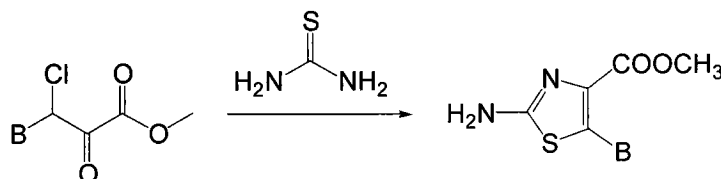
[0587] 经由 3- 氯基 -3-(3- 氟苯基) -2- 氧代 - 丙酸甲酯与环丙烷碳硫代酸酰胺的反应而制备得到。LC-MS :tR = 1.02 分钟 ;[M+H]⁺ = 278.0.

[0588] 2- 环丙基 -5-(3- 氟基 -4- 甲基 - 苯基) - 噻唑 -4- 羧酸甲酯

[0589] 经由 3-氯基-3-(3-氟基-4-甲基-苯基)-2-氧代-丙酸甲酯与环丙烷碳硫代酸酰胺的反应而制备得到。LC-MS :tR = 1.06 分钟 ;[M+H]⁺ = 292. 1.

[0590] A. 1. 42-氨基-噻唑-4-羧酸甲酯衍生物的合成(一般程序)

[0591]



[0592] 将相应 3-氯基-2-氧代-丙酸酯衍生物(22.1 毫摩尔,1.0 当量)在丙酮(25 毫升)中的溶液,添加至硫脲(22.1 毫摩尔,1.0 当量)在丙酮(45 毫升)中的悬浮液内。将混合物加热至 57℃(浴温),搅拌 24 小时,及浓缩至一半体积。过滤所获得的悬浮液,并将残留物以丙酮洗涤。于干燥后,获得所要的氨基-噻唑衍生物,为固体。

[0593] 2-氨基-5-间-甲基-噻唑-4-羧酸甲酯

[0594] 经由 3-氯基-2-氧代-3-间-甲基-丙酸甲酯与硫脲的反应而制备得到。LC-MS :tR = 0.78 分钟 ;[M+H]⁺ = 249. 0.

[0595] 2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羧酸甲酯

[0596] 经由 3-氯基-3-(3-氟苯基)-2-氧代-丙酸甲酯与硫脲的反应而制备得到。LC-MS :tR = 0.78 分钟 ;[M+H]⁺ = 252. 9.

[0597] 2-氨基-5-(2-氟苯基)-噻唑-4-羧酸甲酯

[0598] 经由 3-氯基-3-(2-氟苯基)-2-氧代-丙酸甲酯与硫脲的反应而制备得到。LC-MS :tR = 0.76 分钟 ;[M+H]⁺ = 253. 2.

[0599] 2-氨基-5-(3-甲氧基-苯基)-噻唑-4-羧酸甲酯

[0600] 经由 3-氯基-3-(3-甲氧基-苯基)-2-氧代-丙酸甲酯与硫脲的反应而制备得到。LC-MS :tR = 0.75 分钟 ;[M+H]⁺ = 265. 3.

[0601] 2-氨基-5-(3-氯苯基)-噻唑-4-羧酸甲酯

[0602] 经由 3-氯基-3-(3-氯苯基)-2-氧代-丙酸甲酯与硫脲的反应而制备得到。LC-MS :tR = 0.82 分钟 ;[M+H]⁺ = 269. 2.

[0603] 2-氨基-5-(3-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-羧酸甲酯

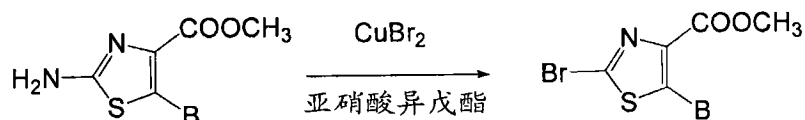
[0604] 经由 3-氯基-3-(3-三氟甲基-苯基)-2-氧代-丙酸甲酯与硫脲的反应而制备得到。LC-MS :tR = 0.86 分钟 ;[M+H]⁺ = 303. 3.

[0605] 2-氨基-5-苯基-噻唑-4-羧酸甲酯

[0606] 经由 3-氯基-2-氧代-3-苯基-丙酸甲酯与硫脲的反应而制备得到。LC-MS :tR = 0.77 分钟 ;[M+H]⁺ = 235. 1.

[0607] A. 1. 52-溴-噻唑-4-羧酸甲酯衍生物的合成(一般程序)

[0608]



[0609] 于 15℃及氮气氛下,将相应 2-氨基-噻唑-4-羧酸甲酯(7.10 毫摩尔)分次添加

至 CuBr_2 (7.10 毫摩尔) 与亚硝酸异戊酯 (10.6 毫摩尔) 在 MeCN (30 毫升) 中的混合物内。将混合物在 15°C 下搅拌 20 分钟, 在 40°C 下 30 分钟, 及在 65°C 下 90 分钟。于真空中移除溶剂, 且使粗产物无论是通过 FC 纯化 (DCM/MeOH 或 $\text{EtOAc}/\text{庚烷}$), 或使用其而无需进一步纯化。

[0610] 2- 溴基 -5- 间 - 甲基苯基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯

[0611] 经由 2- 氨基 -5- 间 - 甲基苯基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯与 CuBr_2 及亚硝酸异戊酯的反应而制备得到。LC-MS : $t_R = 1.01$ 分钟 ; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 311.8$.

[0612] 2- 溴基 -5-(2- 氟苯基) - 噻唑 -4- 羧酸甲酯

[0613] 经由 2- 氨基 -5-(2- 氟苯基) - 噻唑 -4- 羧酸甲酯与 CuBr_2 及亚硝酸异戊酯的反应而制备得到。LC-MS : $t_R = 0.96$ 分钟 ; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 316.1$.

[0614] 2- 溴基 -5-(3- 氟苯基) - 噻唑 -4- 羧酸甲酯

[0615] 经由 2- 氨基 -5-(3- 氟苯基) - 噻唑 -4- 羧酸甲酯与 CuBr_2 及亚硝酸异戊酯的反应而制备得到。LC-MS : $t_R = 1.08$ 分钟 ; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 316.0$.

[0616] 2- 溴基 -5-(3- 甲氧基 - 苯基) - 噻唑 -4- 羧酸甲酯

[0617] 经由 2- 氨基 -5-(3- 甲氧基 - 苯基) - 噻唑 -4- 羧酸甲酯与 CuBr_2 及亚硝酸异戊酯的反应而制备得到。LC-MS : $t_R = 0.97$ 分钟 ; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 328.2$.

[0618] 2- 溴基 -5-(3- 氯苯基) - 噻唑 -4- 羧酸甲酯

[0619] 经由 2- 氨基 -5-(3- 氯苯基) - 噻唑 -4- 羧酸甲酯与 CuBr_2 及亚硝酸异戊酯的反应而制备得到。LC-MS : $t_R = 1.00$ 分钟 ; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 332.2$.

[0620] 2- 溴基 -5-(3- 三氟甲基 - 苯基) - 噻唑 -4- 羧酸甲酯

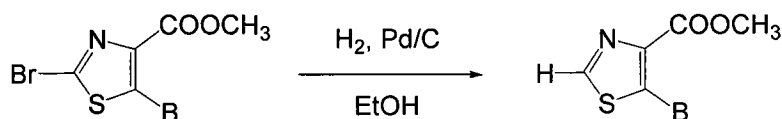
[0621] 经由 2- 氨基 -5-(3- 三氟甲基 - 苯基) - 噻唑 -4- 羧酸甲酯与 CuBr_2 及亚硝酸异戊酯的反应而制备得到。LC-MS : $t_R = 1.03$ 分钟 ; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 366.2$.

[0622] 2- 溴基 -5- 苯基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯

[0623] 经由 2- 氨基 -5- 苯基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯与 CuBr_2 及亚硝酸异戊酯的反应而制备得到。LC-MS : $t_R = 1.07$ 分钟 ; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 297.9$.

[0624] A. 1.6 在 2- 号位上缺乏取代基的噻唑 -4- 羧酸甲酯衍生物的合成 (一般程序)

[0625]



[0626] 将相应 2- 溴 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯 (3.17 毫摩尔) 在 EtOH (20 毫升) 中的溶液 / 悬浮液, 添加至 Pd/C (600 毫克, 10%) 在 EtOH (20 毫升) 中的悬浮液内, 并于氢气氛 (1 巴) 下搅拌 18 小时。在经过硅藻土过滤, 及移除溶剂后, 获得所要的产物, 使用其而无需进一步纯化。

[0627] 5- 间 - 甲基苯基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯

[0628] 通过 2- 溴基 -5- 间 - 甲基苯基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯的氢化作用制备得到。LC-MS : $t_R = 0.90$ 分钟 ; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 233.9$.

[0629] 5-(2- 氟苯基) - 噻唑 -4- 羧酸甲酯

[0630] 通过 2- 溴基 -5-(2- 氟苯基) - 噻唑 -4- 羧酸甲酯的氢化作用制备得到。LC-MS : $t_R = 0.91$ 分钟 ; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 238.0$.

[0631] 5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羧酸甲酯

[0632] 通过 2-溴基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羧酸甲酯的氢化作用制备得到。LC-MS : tR = 0.92 分钟 ; [M+H]⁺ = 238.1.

[0633] 5-苯基-噻唑-4-羧酸甲酯

[0634] 通过 2-溴基-5-苯基-噻唑-4-羧酸甲酯的氢化作用制备得到。LC-MS : tR = 0.89 分钟 ; [M+H]⁺ = 220.1.

[0635] 5-(3-甲氧基-苯基)-噻唑-4-羧酸甲酯

[0636] 通过 2-溴基-5-(3-甲氧基-苯基)-噻唑-4-羧酸甲酯的氢化作用制备得到。LC-MS : tR = 0.92 分钟 ; [M+H]⁺ = 250.1.

[0637] 5-(3-氯苯基)-噻唑-4-羧酸甲酯

[0638] 通过 2-溴基-5-(3-氯苯基)-噻唑-4-羧酸甲酯的氢化作用制备得到。LC-MS : tR = 0.91 分钟 ; [M+H]⁺ = 253.9.

[0639] 5-(3-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-羧酸甲酯

[0640] 通过 2-溴基-5-(3-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-羧酸甲酯的氢化作用制备得到。LC-MS : tR = 0.99 分钟 ; [M+H]⁺ = 288.0.

[0641] A. 1.75-(3-胺基-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羧酸甲酯的合成

[0642] 将铁粉 (53.7 毫摩尔) 添加至 2-甲基-5-(3-硝基-苯基)-噻唑-4-羧酸甲酯 (44.1 毫摩尔) 与氯化铵 (221 毫摩尔) 在 EtOH (100 毫升) 与水 (50 毫升) 的混合物中的悬浮液内。将混合物在 80℃ 下搅拌 4 小时, 添加铁粉 (53.7 毫摩尔), 并再持续加热 3 小时。于添加第三份铁粉 (26.8 毫摩尔) 后, 将混合物于 80℃ 下再加热 3 小时, 冷却至室温, 以 DCM 稀释, 且经过硅藻土过滤。将残留物以 DCM 与水洗涤, 及使滤液在真空中浓缩。添加饱和 NaHCO₃ 水溶液与 DCM, 并分离液层。将有机层以水洗涤, 以 MgSO₄ 干燥, 及在真空中浓缩, 获得粗产物, 使用的而无需进一步纯化。LC-MS : tR = 0.67 分钟 ; [M+H]⁺ = 249.4.

[0643] A. 1.85-(3-甲烷磺酰基胺基-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羧酸甲酯的合成

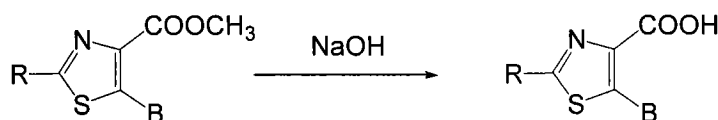
[0644] 将氯化甲烷磺酰 (5.27 毫摩尔) 与 4-甲基吗啉 (4.86 毫摩尔) 连续添加至 5-(3-胺基-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羧酸甲酯 (4.05 毫摩尔) 在 DCM (50 毫升) 中的溶液内。在搅拌 2 小时后, 添加水, 分离液层, 并以 DCM 萃取一次水层。将合并的有机层以柠檬酸 (在水中的 10% 溶液) 洗涤, 以 MgSO₄ 干燥, 及在真空中浓缩, 获得粗产物, 使用的而无需进一步纯化。LC-MS : tR = 0.84 分钟 ; [M+H]⁺ = 327.2.

[0645] A. 1.95-(3-乙酰胺基-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羧酸甲酯的合成

[0646] 将 TEA (14.2 毫摩尔) 与 DMAP (4.05 毫摩尔) 连续添加至 5-(3-胺基-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羧酸甲酯 (4.05 毫摩尔) 在醋酸酐 (25 毫升) 中的溶液内。于搅拌 30 分钟后, 添加 EtOAc 与水, 分离液层, 并以 EtOAc 萃取一次水层。将合并的有机层以饱和 NH₄Cl 水溶液、饱和 NaHCO₃ 水溶液及水洗涤, 以 MgSO₄ 干燥, 及在真空中浓缩, 获得粗产物, 将其以醚稀释。过滤所获得的悬浮液。将残留物以醚洗涤, 及在真空中干燥, 而得所要的产物, 使用的而无需进一步纯化。LC-MS : tR = 0.81 分钟 ; [M+H]⁺ = 291.3.

[0647] A. 1.10 噻唑-4-羧酸衍生物的合成 (一般程序)

[0648]



[0649] 将相应噻唑-4-羧酸酯(96.2毫摩尔)在THF(150毫升)与无论是MeOH或异丙醇(50毫升)的混合物中的溶液,以NaOH水溶液(1.0M,192毫升)处理。在搅拌3小时后,形成白色悬浮液,并于真空中移除有机挥发性物质。将残留混合物以水(100毫升)稀释,在冰浴中冷却,及通过添加HCl水溶液(1.0M)使其呈酸性(pH=3-4)。将此悬浮液过滤,并以冷水洗涤残留物。于干燥后,获得所要的酸,为白色固体。

[0650] 2-甲基-5-邻-甲苯基-噻唑-4-羧酸

[0651] 通过2-甲基-5-邻-甲苯基-噻唑-4-羧酸甲酯的皂化作用制备得到。LC-MS: tR=0.80分钟;[M+H]⁺=234.3.

[0652] 2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羧酸

[0653] 通过2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羧酸甲酯的皂化作用制备得到。LC-MS: tR=0.83分钟;[M+H]⁺=234.0.

[0654] 2-甲基-5-对-甲苯基-噻唑-4-羧酸

[0655] 通过2-甲基-5-对-甲苯基-噻唑-4-羧酸甲酯的皂化作用制备得到。LC-MS: tR=0.83分钟;[M+H]⁺=234.0.

[0656] 5-(4-乙基-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羧酸

[0657] 通过5-(4-乙基-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羧酸甲酯的皂化作用制备得到。LC-MS: tR=0.88分钟;[M+H]⁺=248.0.

[0658] 5-(2-氟苯基)-2-甲基-噻唑-4-羧酸

[0659] 通过5-(2-氟苯基)-2-甲基-噻唑-4-羧酸甲酯的皂化作用制备得到。LC-MS: tR=0.78分钟;[M+H]⁺=238.3.

[0660] 5-(3-氟苯基)-2-甲基-噻唑-4-羧酸

[0661] 通过5-(3-氟苯基)-2-甲基-噻唑-4-羧酸甲酯的皂化作用制备得到。LC-MS: tR=0.82分钟;[M+H]⁺=238.1.

[0662] 5-(4-氟苯基)-2-甲基-噻唑-4-羧酸

[0663] 通过5-(4-氟苯基)-2-甲基-噻唑-4-羧酸甲酯的皂化作用制备得到。¹H-NMR(DMSO-d₆): δ=2.67(s,3H);7.27(m,2H);7.53(m,2H);12.89(宽广s,1H).

[0664] 2-甲基-5-(3-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-羧酸

[0665] 通过2-甲基-5-(3-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-羧酸甲酯的皂化作用制备得到。LC-MS: tR=0.88分钟;[M+H]⁺=288.0.

[0666] 5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羧酸

[0667] 通过5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羧酸甲酯的皂化作用制备得到。LC-MS: tR=0.84分钟;[M+H]⁺=254.0.

[0668] 5-(3,4-二甲基-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羧酸

[0669] 通过5-(3,4-二甲基-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羧酸甲酯的皂化作用制备得到。LC-MS: tR=0.86分钟;[M+H]⁺=248.3.

[0670] 2-氨基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羧酸

[0671] 通过 2- 氨基 -5- 间 - 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯的皂化作用制备得到。LC-MS :
tR = 0.65 分钟 ;[M+H]⁺ = 235.0.

[0672] 2- 氨基 -5-(3- 氟苯基) - 噻唑 -4- 羧酸

[0673] 通过 2- 氨基 -5-(3- 氟苯基) - 噻唑 -4- 羧酸甲酯的皂化作用制备得到。LC-MS :
tR = 0.62 分钟 ;[M+H]⁺ = 239.1.

[0674] 2- 溴基 -5- 间 - 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸

[0675] 通过 2- 溴基 -5- 间 - 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯的皂化作用制备得到。LC-MS (碱性) :
tR = 0.57 分钟 ;[M+H]⁺ = 297.8.

[0676] 2- 甲基 -5- 苯基 - 噻唑 -4- 羧酸

[0677] 通过 2- 甲基 -5- 苯基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯的皂化作用制备得到。LC-MS :
tR = 0.77 分钟 ;[M+H]⁺ = 220.3.

[0678] 5-(3- 溴苯基) -2- 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸

[0679] 通过 5-(3- 溴苯基) -2- 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯的皂化作用制备得到。LC-MS :
tR = 0.90 分钟 ;[M+H]⁺ = 297.8.

[0680] 5-(4- 溴苯基) -2- 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸

[0681] 通过 5-(4- 溴苯基) -2- 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯的皂化作用制备得到。LC-MS :
tR = 0.85 分钟 ;[M+H]⁺ = 298.2.

[0682] 5-(4- 氰基 - 苯基) -2- 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸

[0683] 通过 5-(4- 氰基 - 苯基) -2- 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯的皂化作用制备得到。
LC-MS :tR = 0.82 分钟 ;[M+H]⁺ = 245.1.

[0684] 5-(2,3- 二氯 - 苯基) -2- 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸

[0685] 通过 5-(2,3- 二氯 - 苯基) -2- 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯的皂化作用制备得到。
LC-MS :tR = 0.86 分钟 ;[M+H]⁺ = 288.2.

[0686] 5-(2,3- 二甲基 - 苯基) -2- 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸

[0687] 通过 5-(2,3- 二甲基 - 苯基) -2- 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯的皂化作用制备得到。
LC-MS :tR = 0.84 分钟 ;[M+H]⁺ = 248.3.

[0688] 5-(3- 氟基 -2- 甲基 - 苯基) -2- 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸

[0689] 通过 5-(3- 氟基 -2- 甲基 - 苯基) -2- 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯的皂化作用制备
得到。LC-MS :tR = 0.83 分钟 ;[M+H]⁺ = 252.2.

[0690] 5-(3- 溴基 -4- 氟苯基) -2- 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸

[0691] 通过 5-(3- 溴基 -4- 氟苯基) -2- 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯的皂化作用制备得到。
LC-MS :tR = 0.86 分钟 ;[M+H]⁺ = 316.2.

[0692] 5-(3,4- 二氯 - 苯基) -2- 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸

[0693] 通过 5-(3,4- 二氯 - 苯基) -2- 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯的皂化作用制备得到。
LC-MS :tR = 0.88 分钟 ;[M+H]⁺ = 288.2.

[0694] 5-(3,4- 二氟 - 苯基) -2- 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸

[0695] 通过 5-(3,4- 二氟 - 苯基) -2- 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯的皂化作用制备得到。
LC-MS :tR = 0.82 分钟 ;[M+H]⁺ = 256.3.

[0696] 5-(3- 氟基 -4- 甲基 - 苯基) -2- 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸

[0697] 通过 5-(3-氟基-4-甲基-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羧酸甲酯的皂化作用制备得到。LC-MS :tR = 0.89 分钟 ;[M+H]⁺ = 252.0.

[0698] 5-(3,5-二甲基-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羧酸

[0699] 通过 5-(3,5-二甲基-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羧酸甲酯的皂化作用制备得到。LC-MS :tR = 0.86 分钟 ;[M+H]⁺ = 248.3.

[0700] 5-(3-氟基-5-三氟甲基-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羧酸

[0701] 通过 5-(3-氟基-5-三氟甲基-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羧酸甲酯的皂化作用制备得到。LC-MS :tR = 0.94 分钟 ;[M+H]⁺ = 306.0.

[0702] 5-(2,4-二甲基-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羧酸

[0703] 通过 5-(2,4-二甲基-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羧酸甲酯的皂化作用制备得到。LC-MS :tR = 0.85 分钟 ;[M+H]⁺ = 248.3.

[0704] 5-(2-氯基-6-氟苯基)-2-甲基-噻唑-4-羧酸

[0705] 通过 5-(2-氯基-6-氟苯基)-2-甲基-噻唑-4-羧酸甲酯的皂化作用制备得到。LC-MS :tR = 0.82 分钟 ;[M+H]⁺ = 272.2.

[0706] 5-间-甲苯基-噻唑-4-羧酸

[0707] 通过 5-间-甲苯基-噻唑-4-羧酸甲酯的皂化作用制备得到。LC-MS(碱性) :tR = 0.54 分钟 ;[M+H]⁺ = 218.3.

[0708] 5-(2-氟苯基)-噻唑-4-羧酸

[0709] 通过 5-(2-氟苯基)-噻唑-4-羧酸甲酯的皂化作用制备得到。LC-MS :tR = 0.80 分钟 ;[M+H]⁺ = 224.1.

[0710] 5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羧酸

[0711] 通过 5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羧酸甲酯的皂化作用制备得到。LC-MS :tR = 0.80 分钟 ;[M+H]⁺ = 224.0.

[0712] 5-苯基-噻唑-4-羧酸

[0713] 通过 5-苯基-噻唑-4-羧酸甲酯的皂化作用制备得到。LC-MS :tR = 0.78 分钟 ;[M+H]⁺ = 206.2.

[0714] 5-(3-甲氧基-苯基)-噻唑-4-羧酸

[0715] 通过 5-(3-甲氧基-苯基)-噻唑-4-羧酸甲酯的皂化作用制备得到。LC-MS :tR = 0.81 分钟 ;[M+H]⁺ = 236.1.

[0716] 5-(3-氯苯基)-噻唑-4-羧酸

[0717] 通过 5-(3-氯苯基)-噻唑-4-羧酸甲酯的皂化作用制备得到。LC-MS :tR = 0.85 分钟 ;[M+H]⁺ = 240.0.

[0718] 5-(3-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-羧酸

[0719] 通过 5-(3-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-羧酸甲酯的皂化作用制备得到。LC-MS :tR = 0.89 分钟 ;[M+H]⁺ = 274.0.

[0720] 5-(4-氟苯基)-噻唑-4-羧酸

[0721] 通过 5-(4-氟苯基)-噻唑-4-羧酸甲酯的皂化作用制备得到。LC-MS :tR = 0.80 分钟 ;[M+H]⁺ = 224.1.

[0722] 5-(3-甲烷磺酰基胺基-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羧酸

[0723] 通过 5-(3- 甲烷磺酰基胺基 - 苯基)-2- 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯的皂化作用制备得到。LC-MS :tR = 0.77 分钟 ;[M+H]⁺ = 313.2.

[0724] 5-(3- 乙酰胺基 - 苯基)-2- 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸

[0725] 通过 5-(3- 乙酰胺基 - 苯基)-2- 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯的皂化作用制备得到。LC-MS :tR = 0.74 分钟 ;[M+H]⁺ = 277.2.

[0726] 2- 环丙基 -5- 苯基 - 噻唑 -4- 羧酸

[0727] 通过 2- 环丙基 -5- 苯基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯的皂化作用制备得到。LC-MS :tR = 0.91 分钟 ;[M+H]⁺ = 246.4.

[0728] 2- 环丙基 -5- 间 - 甲苯基 - 噻唑 -4- 羧酸

[0729] 通过 2- 环丙基 -5- 间 - 甲苯基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯的皂化作用制备得到。LC-MS :tR = 0.90 分钟 ;[M+H]⁺ = 260.2.

[0730] 5-(4- 氰基 - 苯基)-2- 环丙基 - 噻唑 -4- 羧酸

[0731] 通过 5-(4- 氰基 - 苯基)-2- 环丙基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯的皂化作用制备得到。LC-MS :tR = 0.90 分钟 ;[M+H]⁺ = 271.0.

[0732] 2- 环丙基 -5-(3- 氟苯基)- 噻唑 -4- 羧酸

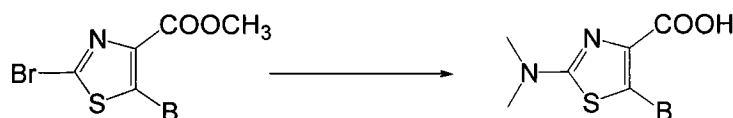
[0733] 通过 2- 环丙基 -5-(3- 氟苯基)- 噻唑 -4- 羧酸甲酯的皂化作用制备得到。LC-MS :tR = 0.92 分钟 ;[M+H]⁺ = 264.0.

[0734] 2- 环丙基 -5-(3- 氟基 -4- 甲基 - 苯基)- 噻唑 -4- 羧酸

[0735] 通过 2- 环丙基 -5-(3- 氟基 -4- 甲基 - 苯基)- 噻唑 -4- 羧酸甲酯的皂化作用制备得到。LC-MS :tR = 0.97 分钟 ;[M+H]⁺ = 278.1.

[0736] A. 1. 112- 二甲胺基 - 噻唑 -4- 羧酸衍生物的合成 (一般程序)

[0737]



[0738] 将二甲胺水溶液 (40%, 13 毫升) 添加至相应 2- 溴 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯衍生物 (6.71 毫摩尔) 在 MeCN (38 毫升) 中的溶液内。2 小时后, 添加另一份的二甲胺水溶液 (40%, 13 毫升)。在室温下搅拌 2 天后, 连续添加 THF (13.6 毫升)、MeOH (6.8 毫升) 及 NaOH 水溶液 (1.0M, 13.4 毫升), 并将混合物搅拌 16 小时。于真空中移除溶剂, 且以水 (30 毫升) 稀释残留物。通过添加柠檬酸水溶液 (10%) 使此悬浮液呈酸性 (pH3), 并以 EtOAc 萃取三次。将合并的有机层以盐水洗涤两次, 以 MgSO₄ 干燥, 及在真空中浓缩, 获得所要的酸, 使用的而无需进一步纯化。

[0739] 2- 二甲胺基 -5-(3- 氟苯基)- 噻唑 -4- 羧酸

[0740] 经由 2- 溴基 -5-(3- 氟苯基)- 噻唑 -4- 羧酸甲酯与二甲胺的反应而制备得到。LC-MS :tR = 0.87 分钟 ;[M+H]⁺ = 267.0.

[0741] 2- 二甲胺基 -5- 苯基 - 噻唑 -4- 羧酸

[0742] 经由 2- 溴基 -5- 苯基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯与二甲胺的反应而制备得到。LC-MS :tR = 0.81 分钟 ;[M+H]⁺ = 249.1.

[0743] 2- 二甲胺基 -5- 间 - 甲苯基 - 噻唑 -4- 羧酸

[0744] 经由 2- 溴基 -5- 间 - 甲苯基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯与二甲胺的反应而制备得到。

LC-MS :tR = 0.85 分钟 ;[M+H]⁺ = 263.1.

[0745] A. 1. 122- 烷氧基 - 噻唑 -4- 羧酸衍生物的合成 (一般程序)

[0746]



[0747] 于 0℃ 及氮气氛围下,将相应醇 (0.96 毫摩尔) 添加至氢化钠 (0.96 毫摩尔) 在 THF (2.0 毫升) 中的悬浮液内。5 分钟后,逐滴添加相应 2- 溴 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯 (0.48 毫摩尔) 在 DMF (0.2 毫升) 与 THF (1.0 毫升) 中的溶液。将混合物在室温下搅拌 16 小时,冷却至 0℃,并以水 (0.5 毫升) 与 NaOH 水溶液 (1.0M, 0.5 毫升) 处理。2 小时后,于真空中移除溶剂,且使残留物溶于温水 (1.0 毫升) 中。添加醚,分离液层,及使水层在真空中部份浓缩,以移除微量醚。使混合物冷却至 0℃,并通过添加 HCl 水溶液 (2.0M) 使其呈酸性 (pH 4)。滤出沉淀物,以水洗涤,及在真空中干燥,而得所要的产物。

[0748] 2- 甲氧基 -5- 间 - 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸

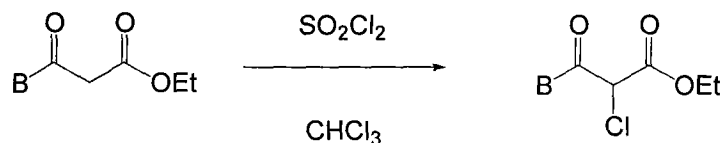
[0749] 经由 2- 溴基 -5- 间 - 甲基 - 噻唑 -4- 羧酸甲酯与 MeOH 的反应而制备得到。

LC-MS :tR = 0.88 分钟 ;[M+H]⁺ = 250.3.

[0750] A. 2 噻唑 -5- 羧酸衍生物的合成

[0751] A. 2. 12- 氯基 -3- 氧代 - 丙酸酯衍生物的合成 (一般程序)

[0752]



[0753] 将相应 β - 酮酯 (5.52 毫摩尔) 与二氯化硫酰 (5.52 毫摩尔) 在氯仿 (3.3 毫升) 中的混合物,于回流下加热 14 小时,冷却至室温,并以水洗涤。使溶液以 MgSO₄ 干燥,及在真空中浓缩,获得所要的产物,将其直接用于下一步骤中,无需进一步纯化。

[0754] 2- 氯基 -3-(3- 氟苯基) -3- 氧代 - 丙酸乙酯

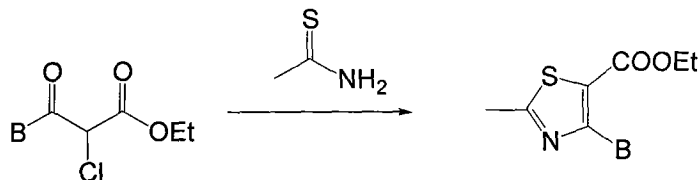
[0755] 通过 3-(3- 氟苯基) -3- 氧代 - 丙酸乙酯的氯化作用制备得到。

[0756] 2- 氯基 -3-(4- 氟苯基) -3- 氧代 - 丙酸乙酯

[0757] 通过 3-(4- 氟苯基) -3- 氧代 - 丙酸乙酯的氯化作用制备得到。

[0758] A. 2. 2 噻唑 -5- 羧酸乙酯衍生物的合成 (一般程序)

[0759]



[0760] 将相应 2- 氯基 -3- 氧代 - 丙酸酯衍生物 (5.52 毫摩尔)、硫基乙酰胺 (6.75 毫摩尔) 及 NaHCO₃ (6.07 毫摩尔) 在 THF (12 毫升) 中的混合物,于回流下加热 6 小时,过滤,及在真空中浓缩,获得粗产物,使其通过 FC 纯化 (庚烷至庚烷 /EtOAc 6/4)。

[0761] 4-(3- 氟苯基) -2- 甲基 - 噻唑 -5- 羧酸乙酯

[0762] 经由 2- 氯基 -3-(3- 氟苯基) -3- 氧代 - 丙酸乙酯与硫基乙酰胺的反应而制备得

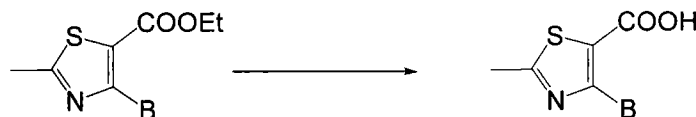
到。LC-MS :tR = 0.95 分钟 ;[M+H]⁺ = 266.1.

[0763] 4-(4-氟苯基)-2-甲基-噻唑-5-羧酸乙酯

[0764] 经由 2-氯基-3-(4-氟苯基)-3-氧代-丙酸乙酯与巯基乙酰胺的反应而制备得到。LC-MS :tR = 0.95 分钟 ;[M+H]⁺ = 266.1.

[0765] A.2.3 噻唑-5-羧酸衍生物的合成(一般程序)

[0766]



[0767] 将相应噻唑-5-羧酸乙酯衍生物(3.38毫摩尔)与KOH(6.76毫摩尔)在EtOH(8.5毫升)与水(2.1毫升)中的混合物,加热至回流,历经3小时,冷却至室温,及在真空中浓缩。添加冰冷水与己烷,分离液层,并通过添加HCl水溶液(1.0M)使水层呈酸性。滤出所获得的沉淀物,以水洗涤,及在真空中干燥,而得所要的酸。

[0768] 4-(3-氟苯基)-2-甲基-噻唑-5-羧酸

[0769] 通过4-(3-氟苯基)-2-甲基-噻唑-5-羧酸乙酯的皂化作用制备得到。LC-MS :tR = 0.80 分钟 ;[M+H]⁺ = 238.3.

[0770] 4-(4-氟苯基)-2-甲基-噻唑-5-羧酸

[0771] 通过4-(4-氟苯基)-2-甲基-噻唑-5-羧酸乙酯的皂化作用制备得到。LC-MS :tR = 0.81 分钟 ;[M+H]⁺ = 238.0.

[0772] A.3 噻唑-4-羧酸衍生物的合成

[0773] A.3.12-乙酰胺基-3-(3-氟苯基)-3-氧代-丙酸乙酯的合成

[0774] 使3-(3-氟苯基)-3-氧代-丙酸乙酯(4.85毫摩尔)在醋酸(1.90毫摩尔)中的溶液冷却至10℃,并逐滴添加亚硝酸钠(5.63毫摩尔)在水(0.68毫升)中的溶液。使混合物达到室温,搅拌2小时,倒入水(10毫升)中,并冷却至0℃。滤出沉淀物,并通过与甲苯共沸移除水而干燥,获得粗制3-(3-氟苯基)-2-羟亚胺基-3-氧代-丙酸乙酯,使其溶于醋酸酐(1.38毫升)与醋酸(1.80毫升)的混合物中。连续添加醋酸钠(0.30毫摩尔)、HgCl₂(0.01毫摩尔)及锌粉(14.6毫摩尔)。将混合物于回流下搅拌1小时,冷却至室温,及过滤,并以醚洗涤残留物。将滤液以水洗涤三次,且以K₂CO₃水溶液(1.0M)一次。使有机层以MgSO₄干燥,及在真空中浓缩,获得所要的粗产物,使其通过FC纯化(庚烷至庚烷/EtOAc 3/7)。LC-MS :tR = 0.82 分钟 ;[M+H]⁺ = 268.1.

[0775] A.3.25-(3-氟苯基)-2-甲基-噻唑-4-羧酸乙酯的合成

[0776] 于0℃下,将SOCl₂(0.88毫摩尔)添加至2-乙酰胺基-3-(3-氟苯基)-3-氧代-丙酸乙酯(0.63毫摩尔)在CHCl₃(0.38毫升)中的经搅拌溶液内。30分钟后,将混合物加热至回流,历经60分钟。添加另一份的SOCl₂(0.16毫摩尔),并将混合物再加热至回流,历经60分钟。添加K₂CO₃水溶液(1.0M),分离液层,且以醚萃取两次水层。将合并的有机层以水洗涤,以MgSO₄干燥,过滤,及在真空中浓缩,获得所要的酯,使用其而无需进一步纯化。LC-MS :tR = 0.93 分钟 ;[M+H]⁺ = 250.3.

[0777] A.3.35-(3-氟苯基)-2-甲基-噻唑-4-羧酸的合成

[0778] 将5-(3-氟苯基)-2-甲基-噻唑-4-羧酸乙酯(0.56毫摩尔)、EtOH(0.63毫升)及NaOH水溶液(2.0M,0.63毫升)的混合物,在室温下搅拌2小时,并以醚洗涤一次。通过

添加浓 HCl 使水层呈酸性,且以醚萃取两次。使合并的有机层以 MgSO_4 干燥,及在真空中浓缩,获得所要的酸,为纯黄色固体。LC-MS(碱性):tR = 0.49 分钟;[M-H] - 220.3.

[0779] A. 4 苯并 [1,4] 噁嗪 - 羧酸衍生物的合成

[0780] A. 4. 13- 氨基 -2- 羟基 - 苯甲酸甲酯的合成

[0781] 将 3- 硝基柳酸甲酯 (26.6 毫摩尔) 在 MeOH(50 毫升) 中的溶液,以 Pd/C(10%, 500 毫克) 处理,并于室温及氢气氛 (1 巴) 下搅拌 16 小时。在经过硅藻土过滤,及移除溶剂后,获得所要的产物,使用其而无需进一步纯化。LC-MS:tR = 0.51 分钟;[M+H]⁺ = 168.0.

[0782] A. 4. 23- 氧代 -3,4- 二氢 -2H- 苯并 [1,4] 噁嗪 -8- 羧酸甲酯的合成

[0783] 于室温下,将氯 - 氯化乙酰 (29.0 毫摩尔) 逐滴添加至 3- 氨基 -2- 羟基 - 苯甲酸甲酯 (26.4 毫摩尔) 在 DMF(100 毫升) 中的溶液内。20 分钟后,分次添加 K_2CO_3 (126 毫摩尔),将混合物在室温下搅拌 16 小时,并于真空中移除溶剂。添加水与 DCM,分离液层,且将有机层以盐水洗涤,及以 Na_2SO_4 干燥。于真空中移除溶剂,获得粗产物,使用其而无需进一步纯化。LC-MS:tR = 0.68 分钟;[M+H]⁺ = 208.0.

[0784] A. 4. 34- 甲基 -3- 氧代 -3,4- 二氢 -2H- 苯并 [1,4] 噁嗪 -8- 羧酸甲酯的合成

[0785] 将 K_2CO_3 (6.66 毫摩尔) 添加至 3- 氧代 -3,4- 二氢 -2H- 苯并 [1,4] 噁嗪 -8- 羧酸甲酯 (2.90 毫摩尔) 在 DMF(10 毫升) 中的溶液内。30 分钟后,添加碘化甲烷 (5.79 毫摩尔),并将混合物在 75°C 下搅拌 2 小时。添加冷水与 EtOAc,分离液层,且以 EtOAc 萃取水层。将合并的有机层以水与盐水洗涤,以 MgSO_4 干燥,及在真空中浓缩,获得粗产物,使用其而无需进一步纯化。LC-MS:tR = 0.76 分钟;[M+H]⁺ = 222.2.

[0786] A. 4. 43,4- 二氢 -2H- 苯并 [1,4] 噁嗪 -8- 羧酸甲酯的合成

[0787] 将三氟化硼乙醚化物 (10.1 毫摩尔) 逐滴添加至 3- 氧代 -3,4- 二氢 -2H- 苯并 [1,4] 噁嗪 -8- 羧酸甲酯 (4.83 毫摩尔) 在 THF(12 毫升) 中的混合物内,以保持温度低于 5°C。20 分钟后,添加硼氢化钠 (10.1 毫摩尔),并将混合物在 5°C 下搅拌 60 分钟。逐滴添加 EtOAc (6.0 毫升) 与 HCl 水溶液 (1.0M,6.0 毫升)。通过添加饱和 NaHCO_3 水溶液使混合物呈碱性,分离液层,且以 EtOAc 萃取水层。使合并的有机层以 MgSO_4 干燥,及在真空中浓缩,获得粗产物,使其通过 FC 纯化 (庚烷至庚烷 /EtOAc 3/7)。LC-MS:tR = 0.69 分钟;[M+H]⁺ = 194.0.

[0788] A. 4. 54- 甲基 -3,4- 二氢 -2H- 苯并 [1,4] 噁嗪 -8- 羧酸甲酯的合成

[0789] 将 K_2CO_3 (4.76 毫摩尔) 添加至 3,4- 二氢 -2H- 苯并 [1,4] 噁嗪 -8- 羧酸甲酯 (2.07 毫摩尔) 在 DMF(3.0 毫升) 中的溶液内。30 分钟后,添加碘化甲烷 (4.14 毫摩尔),并将混合物在 75°C 下搅拌 2 小时。添加冷水与 EtOAc,分离液层,且以 EtOAc 萃取水层。将合并的有机层以水与盐水洗涤,以 MgSO_4 干燥,及在真空中浓缩,获得粗产物,使用其而无需进一步纯化。LC-MS:tR = 0.83 分钟;[M+H]⁺ = 208.1.

[0790] A. 4. 62- 氨基 -3- 羟基 - 苯甲酸甲酯的合成

[0791] 将 (三甲基硅烷基) 重氮甲烷在己烷中的溶液 (2.0M,10.9 毫摩尔) 逐滴添加至 3- 羟基氨基苯甲酸 (9.93 毫摩尔) 在 MeOH(10.5 毫升) 与甲苯 (42 毫升) 中的混合物内 (10 分钟)。将混合物搅拌 16 小时,在真空中浓缩,以醚与 EtOAc 稀释,并以水洗涤数次。使有机层以 MgSO_4 干燥,及在减压下浓缩。使残留物通过 FC 纯化 (庚烷至庚烷 /EtOAc 7/3),而得所要的酯,为褐色固体。LC-MS:tR = 0.70 分钟;[M+H]⁺ = 168.0.

[0792] A. 4. 73- 氧代 -3,4- 二氢 -2H- 苯并 [1,4] 噁嗪 -5- 羧酸甲酯的合成

[0793] 于室温下,将氯 - 氯化乙酰 (8.06 毫摩尔) 逐滴添加至 2- 氨基 -3- 羟基 - 苯甲酸甲酯 (7.33 毫摩尔) 在 DMF (50 毫升) 中的溶液内。20 分钟后,分次添加 K_2CO_3 (34.9 毫摩尔),将混合物在室温下搅拌 16 小时,并于真空中移除溶剂。添加水与 DCM,分离液层,且将有机层以盐水洗涤,及以 Na_2SO_4 干燥。于真空中移除溶剂,获得粗产物,使其通过 FC 纯化 (庚烷至庚烷 /EtOAc 6/4)。LC-MS :tR = 0.82 分钟 ;[M+CH₃CN+H]⁺ = 249.0.

[0794] A. 4. 83,4- 二氢 -2H- 苯并 [1,4] 噁嗪 -5- 羧酸甲酯的合成

[0795] 将三氟化硼乙醚化物 (7.10 毫摩尔) 逐滴添加至 3- 氧代 -3,4- 二氢 -2H- 苯并 [1,4] 噁嗪 -5- 羧酸甲酯 (3.38 毫摩尔) 在 THF (10 毫升) 中的混合物内,以保持温度低于 5°C。20 分钟后,添加硼氢化钠 (7.10 毫摩尔),并将混合物在 5°C 下搅拌 90 分钟。逐滴添加 EtOAc (6.0 毫升) 与 HCl 水溶液 (1.0M, 6.0 毫升)。通过添加 Na_2CO_3 水溶液使混合物呈碱性,分离液层,且以 EtOAc 萃取水层。使合并的有机层以 $MgSO_4$ 干燥,及在真空中浓缩,获得粗产物,使其通过 FC 纯化 (庚烷至庚烷 /EtOAc 3/7)。LC-MS :tR = 0.90 分钟 ;[M+CH₃CN+H]⁺ = 235.3.

[0796] A. 4. 94- 甲基 -3,4- 二氢 -2H- 苯并 [1,4] 噁嗪 -5- 羧酸甲酯的合成

[0797] 将 K_2CO_3 (1.79 毫摩尔) 添加至 3,4- 二氢 -2H- 苯并 [1,4] 噁嗪 -5- 羧酸甲酯 (0.78 毫摩尔) 在 DMF (1.0 毫升) 中的溶液内。30 分钟后,添加碘化甲烷 (1.55 毫摩尔),并将混合物在 75°C 下搅拌 2 小时。添加冷水与 EtOAc,分离液层,且以 EtOAc 萃取水层。将合并的有机层以水与盐水洗涤,以 $MgSO_4$ 干燥,及在真空中浓缩,获得粗产物,使用其而无需进一步纯化。LC-MS :tR = 0.71 分钟 ;[M+H]⁺ = 208.1.

[0798] A. 4. 10 苯并 [1,4] 噁嗪 - 羧酸衍生物通过酯水解作用的合成 (一般程序)

[0799] 将 NaOH (4.00 毫摩尔) 在 MeOH (3.0 毫升) 与水 (6.8 毫升) 的混合物中的溶液,添加至相应酯衍生物 (2.00 毫摩尔) 中。将混合物在 55°C 下搅拌 16 小时,在真空中部份浓缩,以移除 MeOH,并通过添加 HCl 水溶液 (1.0M) 使其呈酸性。相应羧酸沉淀,且通过过滤收集。

[0800] 3,4- 二氢 -2H- 苯并 [1,4] 噁嗪 -8- 羧酸

[0801] 通过 3,4- 二氢 -2H- 苯并 [1,4] 噁嗪 -8- 羧酸甲酯的皂化作用制备得到。LC-MS :tR = 0.55 分钟 ;[M+H]⁺ = 180.0.

[0802] 4- 甲基 -3,4- 二氢 -2H- 苯并 [1,4] 噁嗪 -8- 羧酸

[0803] 通过 4- 甲基 -3,4- 二氢 -2H- 苯并 [1,4] 噁嗪 -8- 羧酸甲酯的皂化作用制备得到。LC-MS :tR = 0.72 分钟 ;[M+H]⁺ = 194.1.

[0804] 3,4- 二氢 -2H- 苯并 [1,4] 噁嗪 -5- 羧酸

[0805] 通过 3,4- 二氢 -2H- 苯并 [1,4] 噁嗪 -5- 羧酸甲酯的皂化作用制备得到。LC-MS :tR = 0.76 分钟 ;[M+H]⁺ = 180.2.

[0806] 4- 甲基 -3,4- 二氢 -2H- 苯并 [1,4] 噁嗪 -5- 羧酸

[0807] 通过 4- 甲基 -3,4- 二氢 -2H- 苯并 [1,4] 噁嗪 -5- 羧酸甲酯的皂化作用制备得到。LC-MS :tR = 0.55 分钟 ;[M+H]⁺ = 194.1.

[0808] 3- 氧代 -3,4- 二氢 -2H- 苯并 [1,4] 噁嗪 -8- 羧酸

[0809] 通过 3- 氧代 -3,4- 二氢 -2H- 苯并 [1,4] 噁嗪 -8- 羧酸甲酯的皂化作用制备得到。

LC-MS :tR = 0.56 分钟 ;[M+CH₃CN+H]⁺ = 235.0.

[0810] 4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-8-羧酸

[0811] 通过4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-8-羧酸甲酯的皂化作用制备得到。LC-MS :tR = 0.64 分钟 ;[M+CH₃CN+H]⁺ = 249.3.

[0812] A.5 色满-羧酸衍生物的合成

[0813] A.5.13-丙-2-炔基氧基-苯甲酸甲酯的合成

[0814] 将炔丙基溴在甲苯中的溶液(80%, 68.7 毫摩尔, 7.40 毫升)添加至3-羟基-苯甲酸甲酯(48.6 毫摩尔)在DMF(45 毫升)中的溶液内。添加K₂CO₃,并将混合物在室温下搅拌4小时。添加水与醚,分离液层,且将有机层以NaOH水溶液(5%)与盐水洗涤。于真空中移除溶剂,而得所要的酯,为淡黄色固体。¹H-NMR(CDCl₃) : δ = 2.56(s, 1H) ; 3.94(s, 3H) ; 4.76(s, 2H) ; 7.20(d, J = 8.04Hz, 1H) ; 7.39(t, J = 8.16Hz, 1H) ; 7.66(bs, 1H) ; 7.71(d, J = 7.78Hz, 1H).

[0815] A.5.22H-色原烯-5-羧酸甲酯的合成

[0816] 将3-丙-2-炔基氧基-苯甲酸甲酯(10.5 毫摩尔)在N,N-二乙基苯胺(20 毫升)中的溶液加热至回流,历经15小时。使混合物冷却至室温,以醚稀释,并以HCl水溶液(5%)与盐水洗涤。于真空中移除溶剂,及使残留物通过FC纯化(庚烷至庚烷/EtOAc 95/5),而得所要的色原烯衍生物。¹H-NMR(CDCl₃) : δ = 3.91(s, 3H) ; 4.80(bs, 2H) ; 5.93-5.98(m, 1H) ; 6.99(d, J = 8.03Hz, 1H) ; 7.16(t, J = 7.66Hz, 1H) ; 7.34(d, J = 10.3Hz, 1H) ; 7.50(d, J = 7.28Hz, 1H).

[0817] A.5.32H-色原烯-5-羧酸的合成

[0818] 将NaOH(7.26 毫摩尔)在MeOH(5.4 毫升)与水(12.1 毫升)的混合物中的溶液,添加至2H-色原烯-5-羧酸甲酯(4.84 毫摩尔)中。将混合物在55℃下搅拌3小时,在真空中部份浓缩,以移除MeOH,并通过添加HCl水溶液(1.0M)使其呈酸性。所要的羧酸沉淀,且通过过滤收集。¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ = 4.75(bs, 2H) ; 5.99-6.05(m, 1H) ; 6.98(d, J = 7.78Hz, 1H) ; 7.19(t, J = 7.78Hz, 1H) ; 7.25(d, J = 10.3Hz, 1H) ; 7.40(d, J = 7.78Hz, 1H) ; 13.0(bs, 1H).

[0819] A.5.4 色满-5-羧酸的合成

[0820] 将2H-色原烯-5-羧酸(1.42 毫摩尔)在MeOH(5.0 毫升)中的溶液,以Pd/C(10%, 50 毫克)处理,并于室温及氢气氛(1 巴)下搅拌16小时。在经过硅藻土过滤,及移除溶剂后,获得所要的产物,使用其而无需进一步纯化。¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ = 1.90(m, 2H) ; 2.98(m, 2H) ; 4.13(m, 2H) ; 6.89-6.94(m, 1H) ; 7.11-7.17(m, 1H) ; 7.31-7.36(m, 1H) ; 12.8(bs, 1H).

[0821] A.5.5 色满的合成

[0822] 将4-色满酮(19.6 毫摩尔)在HOAc(30 毫升)中的溶液,添加至锌粉(445 毫摩尔)在HOAc(60 毫升)中的悬浮液内。将混合物在100℃下搅拌4小时,冷却至室温,经过硅藻土过滤,及在真空中浓缩。添加EtOAc与NaOH水溶液(1.0M),分离液层,并以EtOAc萃取两次水层。使合并的有机层以MgSO₄干燥,及在真空中浓缩,获得所要的产物,使用其而无需进一步纯化。¹H-NMR(CDCl₃) : δ = 2.04(m, 2H) ; 2.82(m, 2H) ; 4.21(m, 2H) ; 6.80-6.89(m, 2H) ; 7.04-7.14(m, 2H).

[0823] A. 5. 6 色满 -8- 羧酸的合成

[0824] 于室温下,将色满 (17.7 毫摩尔) 在醚 (15 毫升) 中的溶液,添加至 n-BuLi (19.5 毫摩尔) 在己烷 (12.2 毫升) 与醚 (15 毫升) 的混合物中的溶液内,历经 10 分钟。将混合物于回流下搅拌 150 分钟,使其达到室温,并倒入干冰与醚的混合物中。添加冰水,且分离液层。使水层呈酸性,并以醚与 EtOAc 的混合物萃取。将合并的有机层以水洗涤,以 Na₂SO₄ 干燥,及在真空中浓缩,获得粗产物,使其通过 FC 纯化 (庚烷 /EtOAc 9/1 至 EtOAc)。LC-MS : tR = 0.76 分钟 ;[M+CH₃CN+H]⁺ = 220.1.

[0825] A. 62,3- 二氢 - 苯并呋喃 -4- 羧酸的合成

[0826] 将苯并呋喃 -4- 羧酸 (30.8 毫摩尔, M. A. Eissenstat 等人 J. Med. Chem. 1995, 38, 3094-3105) 添加至 Pd/C (10%, 2.00 克) 在 EtOH (25 毫升) 中的悬浮液内。添加另外的 EtOH (75 毫升), 并将混合物在室温及氢气氛 (4 巴) 下搅拌 16 小时。在经过硅藻土过滤, 及移除溶剂后, 获得所要的产物, 使用其而无需进一步纯化。1H-NMR (DMSO-d₆) : δ = 3.45 (t, J = 8.79Hz, 2H) ; 4.55 (t, J = 8.79Hz, 2H) ; 6.99 (d, J = 7.78Hz, 1H) ; 7.21 (t, J = 7.91Hz, 1H) ; 7.39 (d, J = 7.78Hz, 1H) ; 12.9 (bs, 1H).

[0827] A. 7 咪唑并 [2,1-b] 噻唑衍生物的合成**[0828] A. 7. 12- 胺基 -4- 甲基 - 噻唑 -5- 羧酸甲酯的合成**

[0829] 将硫脲 (59.8 毫摩尔) 与 2- 氯基 -3- 氧代 - 丁酸甲酯 (59.8 毫摩尔) 在 EtOH (140 毫升) 中的混合物, 于回流下加热 14 小时, 及在真空中浓缩。添加水与 NaHCO₃ 水溶液, 并将混合物以 EtOAc 萃取数次。使合并的有机层干燥, 及在真空中浓缩, 获得所要的胺基 - 噻唑衍生物。LC-MS : tR = 0.51 分钟 ; [M+H]⁺ = 173.0.

[0830] A. 7. 23- 甲基 - 咪唑并 [2,1-b] 噻唑 -2- 羧酸甲酯的合成

[0831] 将溴基乙醛二乙基缩醛 (29.3 毫摩尔, 1.26 当量) 在水 (200 毫升) 中的混合物, 以浓 HCl (3.0 毫升) 逐滴处理, 在室温下搅拌 14 小时, 并于 80℃ 下再加热 30 分钟。于冷却至室温后, 小心地添加 NaHCO₃ (37.9 毫摩尔), 并将混合物搅拌 2 小时, 且以 2- 胺基 -4- 甲基 - 噻唑 -5- 羧酸甲酯 (23.2 毫摩尔, 1.00 当量) 处理。1 小时后, 添加二噁烷 (130 毫升), 并将混合物在室温下搅拌 30 分钟, 且在 100℃ 下 48 小时。于真空中移除有机溶剂, 并将混合物以 DCM 与氯仿萃取数次。使合并的有机层以 Na₂SO₄ 干燥, 及在真空中浓缩, 获得所要的酯, 使用其而无需进一步纯化。LC-MS : tR = 0.55 分钟 ; [M+H]⁺ = 197.0.

[0832] A. 7. 32- 溴基 -3- 氧代 - 丁酸乙酯的合成

[0833] 于 -5℃ 下, 将三氟甲烷磺酸三甲基硅烷基酯 (36.9 毫摩尔) 逐滴添加至乙酰醋酸乙酯 (30.7 毫摩尔) 与 TEA (36.9 毫摩尔) 在 DCM (50 毫升) 中的溶液内。将溶液在 0℃ 下搅拌 90 分钟, 并以溴 (30.7 毫摩尔) 在 DCM (20 毫升) 中的溶液处理, 历经 30 分钟。60 分钟后, 添加水 (100 毫升), 分离液层, 且将水层以水 (各 100 毫升) 萃取三次。使有机层以 MgSO₄ 干燥, 及在减压下浓缩, 获得所要的产物, 使用其而无需进一步纯化。1H-NMR (CDCl₃) : δ = 1.34 (t, J = 7.16Hz, 3H) ; 2.46 (s, 3H) ; 4.31 (q, J = 7.20Hz, 2H) ; 4.77 (s, 1H).

[0834] A. 7. 42,6- 二甲基 - 咪唑并 [2,1-b] 噻唑 -5- 羧酸乙酯的合成

[0835] 将 5- 甲基 -2- 胺基噻唑 (7.09 毫摩尔) 与 2- 溴基 -3- 氧代 - 丁酸乙酯 (8.51 毫摩尔) 在丙酮 (17 毫升) 中的混合物, 于室温下搅拌 16 小时, 并于回流下再 7 小时。于真空中移除溶剂, 添加氯仿与饱和 NaHCO₃ 水溶液, 分离液层, 且以氯仿萃取水层。使合并的有

机层以 MgSO_4 干燥, 及在真空中浓缩, 获得粗产物, 使其通过 FC 纯化 (庚烷至庚烷 /EtOAc 6/4)。LC-MS :tR = 0.80 分钟 ;[M+H]⁺ = 225.3.

[0836] A. 7.55- 甲基 -2- 硫代 -2,3- 二氢 -1H- 咪唑 -4- 羧酸乙酯的合成

[0837] 将 Pd/C(10%, 1.00 克) 添加至 2- 羟亚胺基 -3- 氧代 - 丁酸乙酯 (62.8 毫摩尔) 在 HCl(1.25M, 在 EtOH 中, 75 毫升) 中的溶液内, 并将混合物在室温及氢气氛 (4 巴) 下搅拌 48 小时。在经过硅藻土过滤, 及移除溶剂后, 获得粗制 2- 氨基 -3- 氧代 - 丁酸乙酯盐酸盐, 使其溶于水 (220 毫升)、EtOH(30 毫升) 及浓 HCl(37%, 2.5 毫升) 的混合物中。添加 KSCN(49.9 毫摩尔) 在水 (25 毫升) 中的溶液, 并将混合物于回流下搅拌 2 小时。通过在冰浴中冷却, 所要的产物沉淀, 且通过过滤收集。LC-MS :tR = 0.59 分钟 ;[M+H]⁺ = 187.2.

[0838] A. 7.63, 5- 二甲基 - 咪唑并 [2,1-b] 噻唑 -6- 羧酸乙酯的合成

[0839] 将 5- 甲基 -2- 硫代 -2,3- 二氢 -1H- 咪唑 -4- 羧酸乙酯 (5.37 毫摩尔) 与氯丙酮 (6.44 毫摩尔) 在 EtOH(10 毫升) 中的混合物, 于回流下加热 150 分钟。于真空中移除溶剂, 并添加 POCl_3 (16.1 毫摩尔) 在 MeCN(10 毫升) 中的溶液。将混合物于回流下搅拌 60 小时, 在真空中浓缩, 且以氯仿稀释。添加冰水, 并通过添加 Na_2CO_3 使混合物中和。分离液层, 且以氯仿萃取水层。使合并的有机层以 Na_2SO_4 干燥, 及在真空中浓缩, 获得两种区域异构体的混合物 (参阅 A. 7.7), 将其通过 FC 分离 (庚烷至庚烷 /EtOAc 3/7)。LC-MS :tR = 0.71 分钟 ;[M+H]⁺ = 225.0.

[0840] A. 7.73, 6- 二甲基 - 咪唑并 [2,1-b] 噻唑 -5- 羧酸乙酯的合成

[0841] 获得 3,6- 二甲基 - 咪唑并 [2,1-b] 噻唑 -5- 羧酸乙酯, 为 3,5- 二甲基 - 咪唑并 [2,1-b] 噻唑 -6- 羧酸乙酯的合成中的副产物 (参阅 A. 7.6)。LC-MS :tR = 0.81 分钟 ;[M+H]⁺ = 225.0.

[0842] A. 7.82, 3,6- 三甲基 - 咪唑并 [2,1-b] 噻唑 -5- 羧酸乙酯的合成

[0843] 将 5- 甲基 -2- 硫代 -2,3- 二氢 -1H- 咪唑 -4- 羧酸乙酯 (10.7 毫摩尔) 与 3- 溴基 -2- 丁酮 (10.7 毫摩尔) 在 EtOH(16 毫升) 中的混合物, 于回流下加热 3 小时。于真空中移除溶剂, 并添加 POCl_3 (161 毫摩尔)。将混合物于回流下搅拌 3 小时, 在真空中浓缩, 且以氯仿稀释。添加冰水, 并通过添加 Na_2CO_3 使混合物中和。分离液层, 且以氯仿萃取水层。使合并的有机层以 Na_2SO_4 干燥, 及在真空中浓缩, 获得两种区域异构体的混合物, 将其通过 FC 分离 (庚烷 /EtOAc 9/1 至 EtOAc)。获得 2,3,6- 三甲基 - 咪唑并 [2,1-b] 噻唑 -5- 羧酸乙酯, 为较少异构体。LC-MS :tR = 0.84 分钟 ;[M+H]⁺ = 239.0.

[0844] A. 7.92-(2,2- 二乙氧基 - 乙基硫基) -5- 甲基 -1H- 咪唑 -4- 羧酸乙酯的合成

[0845] 将乙醇钠 (5.37 毫摩尔) 在 EtOH(3.3 毫升) 中的溶液, 添加至 5- 甲基 -2- 硫代 -2,3- 二氢 -1H- 咪唑 -4- 羧酸乙酯 (5.37 毫摩尔) 在 EtOH(7.0 毫升) 中的溶液内。添加溴基乙醛二乙基缩醛 (5.37 毫摩尔), 并将混合物于回流下搅拌 12 小时。于冷却至室温后, 过滤此混合物, 及在真空中浓缩, 获得所要的产物, 使用其而无需进一步纯化。LC-MS :tR = 0.70 分钟 ;[M+H]⁺ = 303.4.

[0846] A. 7.103- 羟基 -5- 甲基 -2,3- 二氢 - 咪唑并 [2,1-b] 噻唑 -6- 羧酸乙酯的合成

[0847] 将 2-(2,2- 二乙氧基 - 乙基硫基) -5- 甲基 -1H- 咪唑 -4- 羧酸乙酯 (10.0 毫摩尔) 在 HCl 水溶液 (15%, 8.0 毫升) 中的混合物, 于室温下搅拌 1 小时, 并通过添加 Na_2CO_3 水溶液中和。滤出所获得的沉淀物, 获得所要的产物, 使用其而无需进一步纯化。LC-MS :tR

= 0.55 分钟; [M+H]⁺ = 229.3.

[0848] A. 7.115- 甲基-咪唑并 [2,1-b] 噻唑-6-羧酸乙酯的合成

[0849] 将 3-羟基-5-甲基-2,3-二氢-咪唑并 [2,1-b] 噻唑-6-羧酸乙酯 (4.00 毫摩尔) 添加至 POCl₃ (9.3 毫升) 中, 于回流下搅拌 3 小时, 及在真空中浓缩。连续添加氯仿与冰水, 并通过添加 Na₂CO₃ 使混合物中和。分离液层, 且以氯仿萃取水层。使合并的有机层以 Na₂SO₄ 干燥, 及在真空中浓缩, 获得所要的产物, 使其通过 FC 纯化 (庚烷/EtOAc 1/1 至 EtOAc)。LC-MS: tR = 0.66 分钟; [M+H]⁺ = 211.0.

[0850] A. 7.12N, N'-二甲基-N'-噻唑-2-基-甲脒衍生物的合成 (一般程序)

[0851] 将 N, N'-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (89.9 毫摩尔, 2.0 当量) 逐滴添加至相应 2-胺基噻唑 (44.9 毫摩尔, 1.0 当量) 在甲苯 (30 毫升) 中的溶液内。将混合物于回流下加热 22 小时, 冷却至室温, 及在真空中浓缩。添加少量己烷, 并滤出所获得的沉淀物, 获得相应甲脒衍生物。

[0852] N, N'-二甲基-N'-噻唑-2-基-甲脒

[0853] 经由 2-胺基噻唑与 N, N'-二甲基甲酰胺二甲基缩醛的反应而制备得到。LC-MS: tR = 0.40 分钟; [M+H]⁺ = 156.0.

[0854] N, N'-二甲基-N'-(5-甲基-噻唑-2-基)-甲脒

[0855] 经由 5-甲基-噻唑-2-基胺与 N, N'-二甲基甲酰胺二甲基缩醛的反应而制备得到。LC-MS: tR = 0.52 分钟; [M+H]⁺ = 170.2.

[0856] N, N'-二甲基-N'-(4-甲基-噻唑-2-基)-甲脒

[0857] 经由 4-甲基-噻唑-2-基胺与 N, N'-二甲基甲酰胺二甲基缩醛的反应而制备得到。LC-MS: tR = 0.51 分钟; [M+H]⁺ = 170.1.

[0858] A. 7.13 溴化 3-乙氧羰基甲基-噻-3-唑衍生物的合成 (一般程序)

[0859] 将相应 N, N'-二甲基-N'-噻唑-2-基-甲脒衍生物 (45.1 毫摩尔, 1.00 当量) 分次添加至经激烈搅拌的溴醋酸乙酯 (225 毫摩尔, 5.0 当量) 中。2 小时后, 添加甲苯 (12 毫升), 并将混合物搅拌 24 小时。滤出所获得的沉淀物, 并使残留物自 MeCN 再结晶, 而得相应溴化噻唑。

[0860] 溴化 2-(二甲胺基-亚甲基胺基)-3-乙氧羰基甲基-噻-3-唑

[0861] 经由溴醋酸乙酯与 N, N'-二甲基-N'-噻唑-2-基-甲脒的反应而制备得到。LC-MS: tR = 0.58 分钟; [M+H]⁺ = 242.1.

[0862] 溴化 2-(二甲胺基-亚甲基胺基)-3-乙氧羰基甲基-5-甲基-噻-3-唑

[0863] 经由溴醋酸乙酯与 N, N'-二甲基-N'-(5-甲基-噻唑-2-基)-甲脒的反应而制备得到。LC-MS: tR = 0.63 分钟; [M+H]⁺ = 256.2.

[0864] 溴化 2-(二甲胺基-亚甲基胺基)-3-乙氧羰基甲基-4-甲基-噻-3-唑

[0865] 经由溴醋酸乙酯与 N, N'-二甲基-N'-(4-甲基-噻唑-2-基)-甲脒的反应而制备得到。LC-MS: tR = 0.61 分钟; [M+H]⁺ = 256.0.

[0866] A. 7.14 咪唑并 [2,1-b] 噻唑-5-羧酸乙酯衍生物的合成 (一般程序)

[0867] 将 DBU (68.9 毫摩尔, 1.58 当量) 添加至相应溴化噻唑衍生物 (43.6 毫摩尔, 1.00 当量) 在 DMF (50 毫升) 中的悬浮液内。将溶液搅拌 24 小时, 并以冰冷水稀释。滤出所获得的沉淀物, 而得相应咪唑并-噻唑衍生物。

[0868] 咪唑并 [2,1-b] 噻唑 -5- 羧酸乙酯

[0869] 通过溴化 2-(二甲氨基 - 亚甲基氨基)-3- 乙氧羰基 - 甲基 - 噻 -3- 唑的环化而制备得到。LC-MS :tR = 0.76 分钟 ;[M+H]⁺ = 197.0. 2- 甲基 - 咪唑并 [2,1-b] 噻唑 -5- 羧酸乙酯

[0870] 通过溴化 2-(二甲氨基 - 亚甲基氨基)-3- 乙氧羰基 - 甲基 -5- 甲基 - 噻 -3- 唑的环化而制备得到。LC-MS :tR = 0.83 分钟 ;[M+H]⁺ = 211.0.

[0871] 3- 甲基 - 咪唑并 [2,1-b] 噻唑 -5- 羧酸乙酯

[0872] 通过溴化 2-(二甲氨基 - 亚甲基氨基)-3- 乙氧羰基 - 甲基 -4- 甲基 - 噻 -3- 唑的环化而制备得到。LC-MS :tR = 0.83 分钟 ;[M+H]⁺ = 211.0.

[0873] A. 7.15 咪唑并 [2,1-b] 噻唑 - 羧酸衍生物的合成 (一般程序)

[0874] 将 NaOH 水溶液 (1.0M, 23 毫升) 添加至相应羧酸酯衍生物 (11.3 毫摩尔) 在 THF (12 毫升) 与 MeOH (4.0 毫升) 中的溶液内。将混合物搅拌 16 小时, 于真空中移除有机挥发性物质, 并添加水 (10 毫升)。使混合物冷却至 0°C, 且通过添加 HCl 水溶液 (1.0M) 使其呈酸性 (pH = 3-4)。滤出所获得的沉淀物, 以冷水洗涤, 及在真空中干燥, 而得所要的酸, 使用其而无需进一步纯化。

[0875] 3- 甲基 - 咪唑并 [2,1-b] 噻唑 -2- 羧酸

[0876] 通过 3- 甲基 - 咪唑并 [2,1-b] 噻唑 -2- 羧酸甲酯的皂化作用制备得到。LC-MS : tR = 0.24 分钟 ;[M+H]⁺ = 183.0.

[0877] 2,6- 二甲基 - 咪唑并 [2,1-b] 噻唑 -5- 羧酸

[0878] 通过 2,6- 二甲基 - 咪唑并 [2,1-b] 噻唑 -5- 羧酸乙酯的皂化作用制备得到。LC-MS :tR = 0.55 分钟 ;[M+H]⁺ = 197.3.

[0879] 3,5- 二甲基 - 咪唑并 [2,1-b] 噻唑 -6- 羧酸

[0880] 通过 3,5- 二甲基 - 咪唑并 [2,1-b] 噻唑 -6- 羧酸乙酯的皂化作用制备得到。LC-MS :tR = 0.50 分钟 ;[M+H]⁺ = 197.0.

[0881] 3,6- 二甲基 - 咪唑并 [2,1-b] 噻唑 -5- 羧酸

[0882] 通过 3,6- 二甲基 - 咪唑并 [2,1-b] 噻唑 -5- 羧酸乙酯的皂化作用制备得到。LC-MS :tR = 0.51 分钟 ;[M+H]⁺ = 197.0.

[0883] 2,3,6- 三甲基 - 咪唑并 [2,1-b] 噻唑 -5- 羧酸

[0884] 通过 2,3,6- 三甲基 - 咪唑并 [2,1-b] 噻唑 -5- 羧酸乙酯的皂化作用制备得到。LC-MS :tR = 0.56 分钟 ;[M+H]⁺ = 211.0.

[0885] 5- 甲基 - 咪唑并 [2,1-b] 噻唑 -6- 羧酸

[0886] 通过 5- 甲基 - 咪唑并 [2,1-b] 噻唑 -6- 羧酸乙酯的皂化作用制备得到。LC-MS : tR = 0.39 分钟 ;[M+H]⁺ = 183.0.

[0887] 咪唑并 [2,1-b] 噻唑 -5- 羧酸

[0888] 通过咪唑并 [2,1-b] 噻唑 -5- 羧酸乙酯的皂化作用制备得到。LC-MS :tR = 0.39 分钟 ;[M+H]⁺ = 169.0.

[0889] 2- 甲基 - 咪唑并 [2,1-b] 噻唑 -5- 羧酸

[0890] 通过 2- 甲基 - 咪唑并 [2,1-b] 噻唑 -5- 羧酸乙酯的皂化作用制备得到。LC-MS : tR = 0.51 分钟 ;[M+H]⁺ = 183.0.

[0891] 3- 甲基 - 咪唑并 [2,1-b] 噻唑 -5- 羧酸

[0892] 通过 3- 甲基 - 咪唑并 [2,1-b] 噻唑 -5- 羧酸乙酯的皂化作用制备得到。LC-MS : tR = 0.53 分钟 ; [M+H]⁺ = 183.0.

[0893] A. 7.166- 三氟甲基 - 咪唑并 [2,1-b] 噻唑的合成

[0894] 将 3- 溴基 -1,1,1- 三氟丙酮 (11.0 毫摩尔) 添加至 2- 氨基噻唑 (10.0 毫摩尔) 在丙酮 (20 毫升) 中的溶液内, 并将混合物于回流下搅拌 20 小时。滤出所获得的沉淀物, 以氢溴酸 (2.0M, 40 毫升) 处理, 于回流下搅拌 1 小时, 并冷却至室温。通过添加氢氧化铵溶液 (15%) 使混合物呈碱性, 及使所形成的自由态碱自 EtOH 结晶, 而得所要的产物。LC-MS : tR = 0.78 分钟 ; [M+H]⁺ = 192.95.

[0895] A. 7.176- 三氟甲基 - 咪唑并 [2,1-b] 噻唑 -5- 羧酸的合成

[0896] 于 0°C 下, 将 POCl₃ (17.1 毫摩尔) 逐滴添加至 DMF (20.6 毫摩尔) 在氯仿 (5.0 毫升) 中的溶液内。于 0°C 下, 逐滴添加 6- 三氟甲基 - 咪唑并 [2,1-b] 噻唑 (3.17 毫摩尔) 在氯仿 (15 毫升) 中的溶液, 并将混合物在室温下搅拌 3 小时。于加热至回流, 历经 2.5 天后, 将混合物倒入冰中, 以 DCM 萃取三次, 以 MgSO₄ 干燥, 及在减压下浓缩。添加 DCM, 滤出所获得的沉淀物, 并使滤液在真空中浓缩, 获得粗产物, 使其溶于叔丁醇 (19.5 毫升) 中。逐滴添加亚氯酸钠 (23.0 毫摩尔) 与磷酸二氢钠二水合物 (17.6 毫摩尔) 在水 (19.5 毫升) 中的溶液, 并将混合物在室温下搅拌 90 分钟。于真空中部份移除溶剂, 且滤出所获得的沉淀物, 而得所要的产物, 为白色固体。LC-MS : tR = 0.73 分钟 ; [M+H]⁺ = 237.2.

[0897] A. 7.186- 氯 - 咪唑并 [2,1-b] 噻唑 -5- 羧酸的合成

[0898] 将亚氯酸钠 (230 毫摩尔) 与磷酸二氢钠二水合物 (176 毫摩尔) 在水 (195 毫升) 中的溶液, 逐滴添加至 6- 氯 - 咪唑并 [2,1-b] 噻唑 -5- 羧甲醛 (26.8 毫摩尔) 在叔丁醇 (195 毫升) 中的溶液内, 并将混合物在室温下搅拌 8 小时。于真空中部份移除溶剂, 并滤出所获得的沉淀物。使滤液呈酸性, 且滤出所获得的沉淀物, 而得所要的产物, 为白色固体。LC-MS : tR = 0.67 分钟 ; [M+H]⁺ = 202.9.

[0899] A. 8 苯并噁唑 -7- 羧酸的合成

[0900] 将 3- 氨基 -2- 羟基 - 苯甲酸 (12.5 毫摩尔) 在原甲酸三甲酯 (19.2 毫升) 中的溶液加热至回流, 历经 20 小时, 并在真空中浓缩。将残留物以热 MeOH 洗涤三次, 合并滤液, 及在真空中移除溶剂, 而得所要的产物, 使用其而无需进一步纯化。1H-NMR (DMSO-d₆) : δ = 13.4 (bs, 1H) ; 8.87 (s, 1H) ; 8.08 (d, J = 8.0Hz, 1H) ; 7.96 (d, J = 7.5Hz, 1H) ; 7.52 (t, J = 7.9Hz, 1H).

[0901] A. 92- 甲基 - 苯并噁唑 -7- 羧酸的合成

[0902] 将 3- 氨基 -2- 羟基 - 苯甲酸 (9.40 毫摩尔) 与对 - 甲苯磺酸单水合物 (0.34 毫摩尔) 在原醋酸三乙酯 (5.77 毫升) 中的溶液加热至回流, 历经 5 小时, 并在真空中浓缩。将残留物以醚洗涤, 及在真空中干燥, 而得所要的产物, 使用其而无需进一步纯化。LC-MS : tR = 0.67 分钟 ; [M+H]⁺ = 178.0.

[0903] A. 10 苯并噁唑 -4- 羧酸的合成

[0904] 使 2- 氨基 -3- 羟基 - 苯甲酸 (13.1 毫摩尔) 在原甲酸三甲酯 (20.0 毫升) 中的溶液回流 4 小时, 冷却至室温, 及在真空中浓缩, 获得粗产物, 使用的而无需进一步纯化。LC-MS : tR = 0.66 分钟 ; [M+H]⁺ = 164.1.

[0905] A. 112- 甲基 - 苯并噻唑 -4- 羧酸的合成

[0906] A. 11. 12- 甲基 - 苯并噻唑 -4- 羧酸乙酯的合成

[0907] 将 2- 氨基 -3- 羟基 - 苯甲酸乙酯 (5. 52 毫摩尔 ;J. Reisch, G. M. K. B. Gunaherath Monatshefte fur Chemie, 1988, 119, 1169-1178)、氯化乙酰 (6. 07 毫摩尔)、NEt₃ (6. 07 毫摩尔) 及对 - 甲苯磺酸吡啶 (1. 47 毫摩尔) 在二甲苯 (60 毫升) 中的混合物, 于回流下加热 16 小时, 冷却至室温, 以 EtOAc 稀释, 并以水洗涤。使有机层以 MgSO₄ 干燥, 及在真空中浓缩, 获得粗产物, 使其通过 FC 纯化 (梯度液 : 庚烷至庚烷 /EtOAc 6/4)。LC-MS : t_R = 0. 81 分钟 ; [M+H]⁺ = 206. 0.

[0908] A. 11. 22- 甲基 - 苯并噻唑 -4- 羧酸的合成

[0909] 于 0℃ 下, 将 KOH 水溶液 (1. 0M, 2. 40 毫升) 添加至 2- 甲基 - 苯并噻唑 -4- 羧酸乙酯 (0. 98 毫摩尔) 在 MeOH (5. 0 毫升) 中的溶液内, 并搅拌 30 分钟。使混合物达到室温, 再搅拌 60 分钟, 并通过添加 HCl 水溶液 (2. 0M) 使其呈酸性。在减压下移除 MeOH 后, 滤出所获得的沉淀物, 而得所要的产物, 使其在真空中干燥。¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ = 2. 64 (s, 3H) ; 7. 41 (t, J = 8. 0Hz, 1H) ; 7. 83 (d, J = 7. 8Hz, 1H) ; 7. 88 (d, J = 8. 0Hz, 1H) ; 12. 8 (bs, 1H).

[0910] A. 12 苯并噻唑 -7- 羧酸的合成

[0911] A. 12. 13- 硫脲基 - 苯甲酸甲酯的合成

[0912] 于 -10℃ 下, 将硫酸 (0. 46 毫升) 逐滴添加至 3- 氨基苯甲酸甲酯 (17. 2 毫摩尔) 在氯苯 (19 毫升) 中的溶液内。15 分钟后, 分次添加 KSCN (18. 2 毫摩尔), 历经 30 分钟。将混合物以 18- 冠 -6 醚处理, 加热至 100℃, 历经 16 小时, 并使其冷却至室温。4 小时后, 滤出所获得的沉淀物, 且连续以氯苯 (33 毫升) 与己烷 (三次 130 毫升) 洗涤。以水 (390 毫升) 稀释残留物, 并将此悬浮液搅拌 30 分钟。在过滤后, 将残留物以水 (各 130 毫升) 洗涤两次, 在真空中浓缩, 此外, 通过与甲苯共沸移除水而干燥。使用所获得的产物, 无需进一步纯化。LC-MS : t_R = 0. 66 分钟 ; [M+H]⁺ = 211. 0.

[0913] A. 12. 22- 氨基 - 苯并噻唑 -7- 羧酸甲酯的合成

[0914] 于 0℃ 下, 将溴 (13. 4 毫摩尔) 在醋酸 (9. 4 毫升) 中的溶液, 逐滴添加至 3- 硫脲基 - 苯甲酸甲酯 (12. 5 毫升) 在醋酸 (37 毫升) 中的经激烈搅拌溶液内。使混合物达到室温, 在 70℃ 下搅拌 4 小时, 并冷却至室温。添加醚, 且滤出沉淀物。将残留物在饱和 NaHCO₃ 水溶液中激烈搅拌, 滤出, 及以水洗涤。使所获得的固体在真空中干燥, 而得所要的产物, 使用其而无需进一步纯化。LC-MS : t_R = 0. 62 分钟 ; [M+H]⁺ = 209. 0.

[0915] A. 12. 3 苯并噻唑 -7- 羧酸甲酯的合成

[0916] 将亚硝酸异戊酯 (22. 0 毫摩尔) 添加至 2- 氨基 - 苯并噻唑 -7- 羧酸甲酯 (10. 1 毫摩尔) 在 THF (29 毫升) 中的溶液内。将混合物加热至回流, 历经 4 小时, 于真空中移除溶剂, 并使残留物通过 FC 纯化 (梯度液 : 庚烷至 EtOAc/ 庚烷 4/6), 而得所要的产物。LC-MS : t_R = 0. 85 分钟 ; [M+H]⁺ = 194. 0.

[0917] A. 12. 4 苯并噻唑 -7- 羧酸的合成

[0918] 于 0℃ 下, 将 NaOH 水溶液 (50 %, 6. 0 毫升) 添加至苯并噻唑 -7- 羧酸甲酯在 MeOH (39 毫升)、THF (11. 7 毫升) 及水 (3. 0 毫升) 的混合物中的溶液内。将混合物搅拌 4 小时, 及在真空中浓缩。在 0℃ 下添加水 (60 毫升), 并通过添加浓 HCl 使混合物呈酸性 (pH 5)。30 分钟后, 滤出沉淀物, 以水洗涤, 及在真空中干燥, 而得所要的产物。

[0919] LC-MS :tR = 0.77 分钟 ;[M+CH₃CN+H]⁺ = 221.1.

[0920] A. 137- 氟 - 苯并呋喃 -4- 羧酸的合成

[0921] A. 13. 14- 氟基 -3- 羟基 - 苯甲酸乙酯的合成

[0922] 将 4- 氟基 -3- 羟基 - 苯甲酸 (32.0 毫摩尔) 在 EtOH(120 毫升) 中的溶液, 以浓硫酸 (25.7 毫升) 处理, 并加热至回流, 历经 16 小时。连续添加水 (600 毫升)、碳酸氢钠 (100 克) 及醚 (300 毫升), 分离液层, 且以醚萃取两次水层。将合并的有机层以盐水洗涤两次, 以 MgSO₄ 干燥, 及在真空中浓缩, 获得所要的产物, 使用其而无需进一步纯化。¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ = 7.75(d, J = 8.5Hz, 1H) ; 7.58-7.63(m, 1H) ; 7.12(t, J = 9.3Hz, 1H) ; 6.21(bs, 1H) ; 4.39(q, J = 7.0Hz, 2H) ; 1.40(t, J = 7.0Hz, 3H).

[0923] A. 13. 23- 烯丙氧基 -4- 氟 - 苯甲酸乙酯的合成

[0924] 将 K₂CO₃(96.9 毫摩尔) 与 3- 溴基 -1- 丙烯 (64.6 毫摩尔) 添加至 4- 氟基 -3- 羟基 - 苯甲酸乙酯 (32.3 毫摩尔) 在丙酮 (50 毫升) 中的溶液内。将混合物加热至回流, 历经 16 小时, 过滤, 并冷却至室温。于真空中移除溶剂, 而得所要的产物, 使用其而无需进一步纯化。LC-MS :tR = 1.01 分钟 ;[M+CH₃CN+H]⁺ = 266.0.

[0925] A. 13. 32- 烯丙基 -4- 氟基 -3- 羟基 - 苯甲酸乙酯的合成

[0926] 将 3- 烯丙氧基 -4- 氟 - 苯甲酸乙酯 (30.4 毫摩尔) 加热至 190℃, 历经 19 小时, 冷却至室温, 并通过 FC 纯化 (梯度液 : 庚烷至庚烷 /EtOAc9/1), 而得所要的产物, 为橘色油。LC-MS :tR = 0.93 分钟 ;[M+H]⁺ = 225.0.

[0927] A. 13. 47- 氟基 -2- 羟基 -2,3- 二氢 - 苯并呋喃 -4- 羧酸乙酯的合成

[0928] 于 -78℃ 下, 使臭氧通过 2- 烯丙基 -4- 氟基 -3- 羟基 - 苯甲酸乙酯 (9.68 毫摩尔) 在 DCM(37 毫升) 与 MeOH(4 毫升) 的混合物中的溶液, 历经 40 分钟。再 20 分钟后, 使氮气通过混合物。添加 DMS (25.7 毫摩尔), 并在 3 小时期间, 使混合物达到室温。添加 DCM 与水, 分离液层, 且以 DCM 萃取两次水层。将合并的有机层以盐水洗涤, 以 Na₂SO₄ 干燥, 及在真空中浓缩, 获得 7- 氟基 -2- 羟基 -2,3- 二氢 - 苯并呋喃 -4- 羧酸乙酯与 7- 氟基 -2- 甲氧基 -2,3- 二氢 - 苯并呋喃 -4- 羧酸乙酯的混合物, 将其使用于下一步骤中, 无需纯化。LC-MS :tR = 0.85 分钟 ;[M+H]⁺ = 227.0.

[0929] A. 13. 57- 氟 - 苯并呋喃 -4- 羧酸乙酯的合成

[0930] 将 7- 氟基 -2- 羟基 -2,3- 二氢 - 苯并呋喃 -4- 羧酸乙酯与 7- 氟基 -2- 甲氧基 -2,3- 二氢 - 苯并呋喃 -4- 羧酸乙酯 (1.15 克, 参阅上文) 在甲苯 (6.0 毫升) 中的混合物, 逐滴添加至 PTSA(0.25 毫摩尔) 在甲苯 (5.0 毫升) 中的溶液内, 将其加热至回流。持续加热 5 小时, 添加另一份的 PTSA(0.25 毫摩尔), 并将混合物再一次加热至回流, 历经 7 小时。于真空中移除溶剂, 及使残留物通过 FC 纯化 (梯度液 : 庚烷至庚烷 /EtOAc95/5), 而得所要的产物。¹H-NMR(CDCl₃) : δ = 7.99(dd, J = 8.3Hz, J = 4.3Hz, 1H) ; 7.78(s, 1H) ; 7.44(bs, 1H) ; 7.10(t, J = 9.3Hz, 1H) ; 4.46(q, J = 7.0Hz, 2H) ; 1.47(t, J = 7.0Hz, 3H).

[0931] A. 13. 67- 氟 - 苯并呋喃 -4- 羧酸的合成

[0932] 将 7- 氟 - 苯并呋喃 -4- 羧酸乙酯 (1.54 毫摩尔) 与 NaOH(2.31 毫摩尔) 在 MeOH(1.7 毫升) 与水 (1.7 毫升) 中的混合物加热至 55℃, 历经 90 分钟。使混合物在真空中浓缩, 并通过添加 HCl 水溶液 (1.0M) 使其呈酸性。滤出所获得的沉淀物, 及在真空中干燥, 而得所要的产物。¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ = 13.19(bs, 1H) ; 8.25(s, 1H) ; 7.89-7.94(m,

1H) ;7.41(s, 1H) ;7.36(t, J = 9.5Hz, 1H).

[0933] A. 147- 氯 - 苯并呋喃 -4- 羧酸的合成

[0934] A. 14. 14- 氯基 -3- 羟基 - 苯甲酸乙酯的合成

[0935] 将 4- 氯基 -3- 羟基 - 苯甲酸 (29.3 毫摩尔) 在 EtOH(110 毫升) 中的溶液, 以浓硫酸 (23.6 毫升) 处理, 并加热至回流, 历经 16 小时。连续添加水 (600 毫升)、NaHCO₃(100 克) 及醚 (300 毫升), 分离液层, 且以醚萃取两次水层。将合并的有机层以盐水洗涤两次, 以 MgSO₄ 干燥, 及在真空中浓缩, 获得所要的产物, 使用其而无需进一步纯化。¹H-NMR(CDC13) : δ = 7.73(s, 1H) ;7.58(d, J = 8.3Hz, 1H) ;7.40(d, J = 8.3Hz, 1H) ;5.87(s, 1H) ;4.39(q, J = 7.0Hz, 2H) ;1.41(t, J = 7.0Hz, 3H).

[0936] A. 14. 23- 烯丙氧基 -4- 氯 - 苯甲酸乙酯的合成

[0937] 将 K₂CO₃(78.5 毫摩尔) 与 3- 溴基 -1- 丙烯 (52.3 毫摩尔) 添加至 4- 氯基 -3- 羟基 - 苯甲酸乙酯 (26.2 毫摩尔) 在丙酮 (50 毫升) 中的溶液内。将混合物加热至回流, 历经 16 小时, 并冷却至室温。于真空中移除溶剂, 获得所要的产物, 使用其而无需进一步纯化。LC-MS : tR = 1.05 分钟 ;[M+H]⁺ = 240.9.

[0938] A. 14. 32- 烯丙基 -4- 氯基 -3- 羟基 - 苯甲酸乙酯的合成

[0939] 将 3- 烯丙氧基 -4- 氯 - 苯甲酸乙酯 (26.2 毫摩尔) 加热至 190℃, 历经 19 小时, 冷却至室温, 并通过 FC 纯化 (梯度液 : 庚烷至庚烷 /EtOAc9/1), 而得所要的产物, 为白色固体。LC-MS : tR = 0.98 分钟 ;[M+H]⁺ = 241.0

[0940] A. 14. 47- 氯基 -2- 羟基 -2,3- 二氢 - 苯并呋喃 -4- 羧酸乙酯与 7- 氯基 -2- 甲氧基 -2,3- 二氢 - 苯并呋喃 -4- 羧酸乙酯的混合物的合成

[0941] 于 -78℃ 下, 使臭氧通过 2- 烯丙基 -4- 氯基 -3- 羟基 - 苯甲酸乙酯 (13.6 毫摩尔) 在 DCM(52 毫升) 与 MeOH(5.5 毫升) 的混合物中的溶液, 历经 40 分钟。再 20 分钟后, 使氮气通过混合物。添加 DMS(36.1 毫摩尔), 并在 3 小时期间, 使混合物达到室温。添加 DCM 与水, 分离液层, 且以 DCM 萃取两次水层。将合并的有机层以盐水洗涤, 以 Na₂SO₄ 干燥, 及在真空中浓缩, 获得 7- 氯基 -2- 羟基 -2,3- 二氢 - 苯并呋喃 -4- 羧酸乙酯与 7- 氯基 -2- 甲氧基 -2,3- 二氢 - 苯并呋喃 -4- 羧酸乙酯的混合物, 将其使用于下一步骤中, 无需纯化。LC-MS : tR = 0.89 分钟 ;[M+H]⁺ = 243.0(羟基) 与 tR = 0.95 分钟 ;[M+H]⁺ = 257.0(甲氧基)。

[0942] A. 14. 57- 氯 - 苯并呋喃 -4- 羧酸乙酯的合成

[0943] 将 7- 氯基 -2- 羟基 -2,3- 二氢 - 苯并呋喃 -4- 羧酸乙酯与 7- 氯基 -2- 甲氧基 -2,3- 二氢 - 苯并呋喃 -4- 羧酸乙酯 (3.36 克, 参阅上文) 在甲苯 (20 毫升) 中的混合物, 逐滴添加至 PTSA(0.69 毫摩尔) 在甲苯 (14 毫升) 中的溶液内, 将其加热至回流。持续加热 5 小时, 添加另一份的 PTSA(0.69 毫摩尔), 并将混合物再一次加热至回流, 历经 150 分钟。于真空中移除溶剂, 及使残留物通过 FC 纯化 (梯度液 : 庚烷至庚烷 /EtOAc95/5), 而得所要的产物。¹H-NMR(CDC13) : δ = 7.95(d, J = 8.3Hz, 1H) ;7.81(s, 1H) ;7.45(s, 1H) ;7.38(d, J = 8.0Hz, 1H) ;4.47(q, J = 7.0Hz, 2H) ;1.48(t, J = 7.0Hz, 3H).

[0944] 7- 氯基 -2- 甲氧基 -2,3- 二氢 - 苯并呋喃 -4- 羧酸乙酯在 FC 之后, 以纯副产物分离。¹H-NMR(CDC13) : δ = 7.54(d, J = 8.5Hz, 1H) ;7.25(d, J = 8.5Hz, 1H) ;5.79(d, J = 5.5Hz, 1H) ;4.37(q, J = 7.0Hz, 2H) ;3.67(dd, J = 18.3Hz, J = 6.5Hz, 1H) ;3.60(s, 3H) ;

3.53(d, $J = 18.1\text{Hz}$, 1H) ;1.41(t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H).

[0945] A. 14.67- 氯 - 苯并呋喃 -4- 羧酸的合成

[0946] 将 7- 氯 - 苯并呋喃 -4- 羧酸乙酯 (3.90 毫摩尔) 与 NaOH(5.85 毫摩尔) 在 MeOH(4.4 毫升) 与水 (4.4 毫升) 中的混合物加热至 55°C , 历经 90 分钟。使混合物在真空中浓缩, 并通过添加 HCl 水溶液 (1.0M) 使其呈酸性。滤出所获得的沉淀物, 及在真空中干燥, 而得所要的产物。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : $\delta = 13.3$ (bs, 1H) ;8.27(s, 1H) ;7.89(d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H) ;7.56(d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H) ;7.42(s, 1H).

[0947] A. 157- 氯基 -2- 甲氧基 -2,3- 二氢 - 苯并呋喃 -4- 羧酸的合成

[0948] 将 7- 氯基 -2- 甲氧基 -2,3- 二氢 - 苯并呋喃 -4- 羧酸乙酯 (1.17 毫摩尔) 与 NaOH(1.75 毫摩尔) 在 MeOH(1.3 毫升) 与水 (1.3 毫升) 中的混合物加热至 55°C , 历经 90 分钟。使混合物在真空中浓缩, 并通过添加 HCl 水溶液 (1.0M) 使其呈酸性。滤出所获得的沉淀物, 及在真空中干燥, 而得所要的产物。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : $\delta = 13.1$ (bs, 1H) ;7.45(d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H) ;7.38(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H) ;5.87(d, $J = 6.3\text{Hz}$, 1H) ;3.67(dd, $J = 18.1\text{Hz}$, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H) ;3.47(s, 3H) ;3.30(d, 1H).

[0949] A. 16 吡咯并 [2,1-b] 噻唑 -7- 羧酸的合成

[0950] A. 16.1 吡咯并 [2,1-b] 噻唑 -7- 羧酸乙酯的合成

[0951] 于氮气氛下, 将三氟甲烷磺酸 (三甲基硅烷基) 甲酯 (16.3 毫摩尔) 逐滴添加至 2- 甲硫基 -1,3- 噻唑 (15.5 毫摩尔) 在 MeCN(75 毫升) 中的混合物内。将混合物以丙炔酸乙酯 (23.2 毫摩尔) 处理, 在室温下保持偶尔振荡 30 分钟, 并逐滴添加至 CsF(21.7 毫摩尔) 与丙炔酸乙酯 (23.2 毫摩尔) 在 MeCN(75 毫升) 中的经激烈搅拌溶液内。于搅拌 1 小时后, 使混合物在真空中浓缩, 以 DCM(100 毫升) 稀释, 以水洗涤两次, 且以盐水两次, 及以 Na_2SO_4 干燥。于真空中移除溶剂, 并使残留物通过 FC 纯化 (梯度液: 庚烷至庚烷/EtOAc 8/2), 而得所要的产物。LC-MS : $t_R = 0.87$ 分钟; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 196.0$.

[0952] A. 16.2 吡咯并 [2,1-b] 噻唑 -7- 羧酸的合成

[0953] 将吡咯并 [2,1-b] 噻唑 -7- 羧酸乙酯 (5.12 毫摩尔) 与 NaOH(7.68 毫摩尔) 在 MeOH(5.8 毫升) 与水 (5.8 毫升) 中的混合物加热至 55°C , 历经 23 小时。使混合物在真空中浓缩, 并通过添加 HCl 水溶液 (1.0M) 使其呈酸性。滤出所获得的沉淀物, 及在真空中干燥, 而得所要的产物。LC-MS : $t_R = 0.87$ 分钟; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 168.0$.

[0954] A. 176- 甲基 - 吡咯并 [2,1-b] 噻唑 -7- 羧酸的合成

[0955] A. 17.16- 溴 - 吡咯并 [2,1-b] 噻唑 -7- 羧酸乙酯的合成

[0956] 将 N- 溴基琥珀酰亚胺 (0.56 毫摩尔) 添加至吡咯并 [2,1-b] 噻唑 -7- 羧酸乙酯 (0.56 毫摩尔) 在 DCM(6.0 毫升) 中的溶液内。30 分钟后, 添加水 (5.0 毫升), 分离液层, 并以 DCM(5.0 毫升) 萃取水层。使合并的有机层以 Na_2SO_4 干燥, 及在真空中移除溶剂, 获得所要的产物, 使用的而无需进一步纯化。LC-MS : $t_R = 1.02$ 分钟; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 273.9$.

[0957] A. 17.26- 甲基 - 吡咯并 [2,1-b] 噻唑 -7- 羧酸乙酯的合成

[0958] 于氮气氛下, 将二甲锌在甲苯中的溶液 (1.2M, 19.1 毫升) 添加至 6- 溴 - 吡咯并 [2,1-b] 噻唑 -7- 羧酸乙酯 (11.4 毫摩尔) 与 [1,1'- 双 (二苯基膦基) 二环戊二烯铁] 二氯化钡 (II) (0.23 毫摩尔, 与 CH_2Cl_2 的络合物) 在二噁烷 (35 毫升) 中的混合物内。将混合物加热至回流, 历经 2 小时, 于室温下搅拌 12 小时, 并通过添加 MeOH(2.3 毫升) 与 TBME

稀释。将混合物以 HCl 水溶液 (1.0M) 与水洗涤,以 MgSO_4 干燥,在真空中浓缩,及通过 FC 纯化 (梯度液:庚烷至庚烷/EtOAc 8/2),而得所要的产物。LC-MS: $t_R = 0.91$ 分钟; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 210.0$.

[0959] A. 17. 36- 甲基 - 吡咯并 [2,1-b] 噻唑 -7- 羧酸的合成

[0960] 将 6- 甲基 - 吡咯并 [2,1-b] 噻唑 -7- 羧酸乙酯 (7.29 毫摩尔) 与 NaOH (10.9 毫摩尔) 在 EtOH (11.8 毫升) 与水 (11.8 毫升) 中的混合物加热至 75°C , 历经 3 天。使混合物在真空中浓缩,并通过添加 HCl 水溶液 (1.0M) 使其呈酸性。滤出所获得的沉淀物,及在真空中干燥,而得所要的产物。LC-MS: $t_R = 0.73$ 分钟; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 182.0$.

[0961] A. 182- 芳基 - 噻吩 -3- 羧酸与 3- 芳基 - 噻吩 -2- 羧酸衍生物的合成

[0962] (一般程序)

[0963] 使相应溴 - 噻吩甲酸 (4.69 毫摩尔)、相应芳基二羟基硼烷 (4.69 毫摩尔)、异丙醇 (10 毫升)、甲苯 (10 毫升) 及 K_2CO_3 水溶液 (2.0M, 11.7 毫升) 的混合物以氮脱气 3 分钟。于添加四 (三苯膦) 钯 (0.14 毫摩尔) 后,将混合物加热至 80°C , 搅拌,直到 LC-MS 显示完全转化 (5 小时至 3 天) 为止,并冷却至室温。添加醚与 NaOH 水溶液 (2.0M), 分离液层,且通过添加 HCl 水溶液 (2.0M) 使水层呈酸性 (pH 1)。滤出所获得的沉淀物,以水洗涤 (10 毫升),及在真空中干燥,获得相应酸,使用其而无需进一步纯化。

[0964] 2- 间 - 甲基 - 噻吩 -3- 羧酸

[0965] 经由 2- 溴 - 噻吩 -3- 羧酸与间 - 甲基二羟基硼烷的反应而制备得到。LC-MS (碱性): $t_R = 0.51$ 分钟; $[\text{M}-\text{H}]^- = 217.3$.

[0966] 2- 对 - 甲基 - 噻吩 -3- 羧酸

[0967] 经由 2- 溴 - 噻吩 -3- 羧酸与对 - 甲基二羟基硼烷的反应而制备得到。LC-MS (碱性): $t_R = 0.53$ 分钟; $[\text{M}-\text{H}]^- = 217.1$.

[0968] 2-(4- 氟苯基) - 噻吩 -3- 羧酸

[0969] 经由 2- 溴 - 噻吩 -3- 羧酸与 4- 氟苯基 - 二羟基硼烷的反应而制备得到。LC-MS (碱性): $t_R = 0.50$ 分钟; $[\text{M}-\text{H}]^- = 221.1$.

[0970] 3- 间 - 甲基 - 噻吩 -2- 羧酸

[0971] 经由 3- 溴 - 噻吩 -2- 羧酸与间 - 甲基二羟基硼烷的反应而制备得到。LC-MS (碱性): $t_R = 0.49$ 分钟; $[\text{M}-\text{H}]^- = 217.2$.

[0972] 3- 对 - 甲基 - 噻吩 -2- 羧酸

[0973] 经由 3- 溴 - 噻吩 -2- 羧酸与对 - 甲基二羟基硼烷的反应而制备得到。LC-MS (碱性): $t_R = 0.50$ 分钟; $[\text{M}-\text{H}]^- = 217.2$.

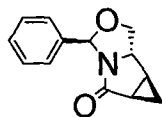
[0974] 3-(4- 氟苯基) - 噻吩 -2- 羧酸

[0975] 经由 3- 溴 - 噻吩 -2- 羧酸与 4- 氟苯基 - 二羟基硼烷的反应而制备得到。LC-MS (碱性): $t_R = 0.47$ 分钟; $[\text{M}-\text{H}]^- = 221.1$.

[0976] A. 19 (1S, 2S, 5R) -2- 氨基甲基 -3- 氮杂 - 双环并 [3.1.0] 己烷 -3- 羧酸叔丁酯的合成

[0977] A. 19. 1 (1aS, 1bS, 4R, 5aR) -4- 苯基 - 四氢 -3- 氧 -4a- 氮杂 - 环丙并 [a] 并环戊二烯 -5- 酮的合成

[0978]



[0979] 于室温下,将NaH(不含油,12.5毫摩尔)添加至DMSO(15毫升)中。将混合物以碘化三甲基亚砷(12.7毫摩尔)分次处理,并搅拌30分钟。添加(2R,5S)-2-苯基-3-氧-1-氮杂双环并[3.3.0]辛-6-烯-8-酮(4.97毫摩尔, J. Org. Chem. 1999, 64, 547-555)在DMSO(3.0毫升)中的溶液,并将混合物搅拌16小时。于冷却至4℃后,添加水与TBME(100毫升),分离液层,且将水层以TBME(100毫升)萃取。使合并的有机层在真空中浓缩,及使残留物通过FC纯化(庚烷/EtOAc 1/1),而得所要的产物,为淡黄色油。LC-MS(碱性):tR = 0.77分钟;[M+H]⁺ = 216.3。

[0980] A. 19.2((1S,2S,5R)-3-苄基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基)-甲醇的合成

[0981] 于0℃下,将(1aS,1bS,4R,5aR)-4-苯基-四氢-3-氧-4a-氮杂-环丙并[a]并环戊二烯-5-酮(13.9毫摩尔)在THF(15毫升)中的溶液,逐滴添加至氢化锂铝(20.9毫摩尔)在THF(14毫升)中的悬浮液内,并将混合物于回流下搅拌1小时。于冷却至0℃后,留心添加水(0.80毫升)、NaOH水溶液(15%,0.80毫升)、THF(15毫升)及另外的水(2.0毫升),并将混合物激烈搅拌2小时。添加Na₂SO₄,将此悬浮液经过硅藻土过滤,及在真空中移除溶剂,而得所要的产物。LC-MS(碱性):tR = 0.84分钟;[M+H]⁺ = 204.4。

[0982] A. 19.3(1S,2S,5R)-2-羟甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯的合成

[0983] 将((1S,2S,5R)-3-苄基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基)-甲醇(4.27毫摩尔)与二碳酸二-叔丁酯(6.41毫摩尔)在EtOAc(40毫升)中的溶液,以Pd/C(850毫克,50% H₂O)处理,并于氢气氛(1巴)下搅拌16小时。在经过硅藻土过滤,及移除溶剂后,使残留物通过FC纯化(环己烷至环己烷/EtOAc 2/1),而得所要的产物。LC-MS(碱性):tR = 0.84分钟;[M+H]⁺ = 214.3。

[0984] A. 19.4(1S,2S,5R)-2-甲酰基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯的合成

[0985] 将Dess-Martin过碘烷(3.18毫摩尔)添加至(1S,2S,5R)-2-羟甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯(3.24毫摩尔)在DCM(45毫升,以水饱和)中的溶液内。2小时后,添加另外的过碘烷(0.80毫摩尔)。再2.5小时后,添加饱和NaHCO₃溶液,分离液层,并以Na₂S₂O₃水溶液洗涤有机层。将水层以DCM萃取两次,在真空中浓缩合并的有机层,及使残留物通过FC纯化(戊烷至戊烷/醚4/1),而得所要的产物。

[0986] ¹H-NMR(CDC₁₃,两种旋转异构体):旋转异构体A(主要):δ = 0.33-0.40(m, 1H);0.82-0.90(m, 1H);1.43(s, 9H);1.53-1.57(m, 2H);3.57(dd, J = 10.7与4.1Hz, 1H);3.70(d, J = 10.8Hz, 1H);4.21(d, J = 1.8Hz, 1H);9.59(d, J = 2.0Hz, 1H);

[0987] 旋转异构体B(较少):δ = 0.33-0.40(m, 1H);0.82-0.90(m, 1H);1.48(s, 9H);1.53-1.57(m, 2H);3.50(dd, J = 10.7与4.1Hz, 1H);3.61(d, J = 10.5Hz, 1H);4.40(bs, 1H);9.66(bs, 1H)。

[0988] A. 19.5(1S,2S,5R)-2-(苄胺基-甲基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯的合成

[0989] 将苄胺 (2.95 毫摩尔, 1.2 当量) 添加至 (1S, 2S, 5R)-2-甲酰基-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己烷-3-羧酸叔丁酯 (2.46 毫摩尔, 1.0 当量) 在氯仿 (6.0 毫升) 中的溶液内。10 分钟后, 将混合物以三乙酰氧基硼氢化钠 (2.95 毫摩尔) 处理, 再搅拌 15 小时, 并倒入饱和 NaHCO_3 水溶液中。分离液层, 且以氯仿萃取一次水层。将合并的有机层以饱和 NaHCO_3 溶液与水洗涤两次。于真空中移除溶剂, 并使残留物溶于醚 (30 毫升) 中。添加 HCl 水溶液 (0.1M, 40 毫升), 分离液层, 且将有机层以 HCl 水溶液 (0.1M, 各 30 毫升) 萃取两次。以醚 (20 毫升) 洗涤合并的水溶液层, 通过添加 NaOH 溶液 (1.0M, 20 毫升) 使其呈碱性, 并以醚 (各 40 毫升) 萃取三次。使合并的有机层以 MgSO_4 干燥, 及在真空中浓缩, 获得粗产物, 使用其而无需进一步纯化。LC-MS (碱性): $t_R = 0.96$ 分钟; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 303.3$.

[0990] A. 19.6 (1S, 2S, 5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己烷-3-羧酸叔丁酯的合成

[0991] 将 (1S, 2S, 5R)-2-(苄胺基-甲基)-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己烷-3-羧酸叔丁酯 (2.32 毫摩尔) 在 EtOH (40 毫升) 中的溶液, 以 Pd/C (5%, 460 毫克) 处理, 并于氢气氛 (1 巴) 下搅拌 3 小时。添加另一数量的 Pd/C (150 毫克), 且将混合物再搅拌 2 小时。在经过硅藻土过滤, 及移除溶剂后, 获得所要的产物, 使用其而无需进一步纯化。LC-MS (碱性): $t_R = 0.73$ 分钟; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 213.4$.

[0992] A. 20N-经取代的 (1S, 2S, 5R)-2-(氨基-甲基)-3-氮杂-双环并 [3.1.0]-己烷衍生物的合成

[0993] A. 20.1 (1S, 2S, 5R)-2-(氨基-甲基)-3-氮杂-双环并 [3.1.0]-己烷-3-羧酸叔丁酯衍生物的合成 (一般程序)

[0994]



[0995] 方法 A:

[0996] 于相应羧酸 (0.85 毫摩尔) 在 DMF (4.0 毫升) 中的溶液内, 连续添加 DIPEA (2.40 毫摩尔) 与 TBTU (0.97 毫摩尔)。将所获得的混合物搅拌 10 分钟, 并以 (1S, 2S, 5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己烷-3-羧酸叔丁酯 (0.84 毫摩尔) 在 DMF (1.5 毫升) 中的溶液处理。在 LC-MS 显示完全转化 (10 分钟-16 小时) 后, 添加饱和 NaHCO_3 水溶液与醚 (50 毫升), 分离液层, 且以醚萃取两次水层。将合并的有机层以饱和 NaHCO_3 溶液洗涤两次, 以柠檬酸 (5%, 在水中) 两次, 及以盐水一次。在以 MgSO_4 干燥后, 并在真空中移除溶剂, 获得相应酰胺, 将其无论是通过 FC 纯化 (EtOAc /庚烷), 或使用其而无需进一步纯化。

[0997] 方法 B:

[0998] 于相应羧酸 (9.42 毫摩尔) 在 DCM 或 MeCN (60 毫升) 中的溶液内, 连续添加 TBTU (10.4 毫摩尔) 与 DIPEA (47.1 毫摩尔)。将所获得的混合物搅拌 10 分钟, 以 (1S, 2S, 5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己烷-3-羧酸叔丁酯 (9.42 毫摩尔) 处理, 并再搅拌 6 小时。于真空中移除 DCM , 添加 EtOAc 与水, 分离液层, 且将有机层以水洗涤四次, 及以盐水一次。在以 MgSO_4 干燥后, 于真空中移除溶剂, 获得相应酰胺, 将其无论是通过 FC 纯化 (EtOAc /庚烷), 或使用其而无需进一步纯化。

[0999] (1S,2S,5R)-2-[(苯并呋喃-4-羰基)-胺基]-甲基}-3-氮杂-双环并[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯(方法A)

[1000] 经由(1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯与苯并呋喃-4-羧酸(M. A. Eissenstat 等 J. Med. Chem. 1995, 38, 3094-3105)的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.91 分钟;[M+H]⁺ = 357.2.

[1001] (1S,2S,5R)-2-[(6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羰基)-胺基]-甲基}-3-氮杂-双环并[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯(方法A)

[1002] 经由(1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯与6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸(A. Andreani 等人 Eur. J. Med. Chem. 1982, 17, 271-274)的反应而制备得到。LC-MS:tR = 0.79 分钟;[M+H]⁺ = 377.5.

[1003] (1S,2S,5R)-2-[(3-氯-苯甲酰胺基)-甲基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯(方法B)

[1004] 经由(1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯与3-氯-苯甲酸的反应而制备得到。LC-MS:tR = 1.04 分钟;[M+H]⁺ = 351.0.

[1005] (1S,2S,5R)-2-[(咪唑并[1,2-a]哌啶-3-羰基)-胺基]-甲基}-3-氮杂-双环并[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯(方法A)

[1006] 经由(1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯与咪唑并[1,2-a]哌啶-3-羧酸的反应而制备得到。LC-MS:tR = 0.77 分钟;[M+H]⁺ = 357.2.

[1007] (1S,2S,5R)-2-[(2,3-二氢-苯并呋喃-4-羰基)-胺基]-甲基}-3-氮杂-双环并[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯(方法A)

[1008] 经由(1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯与2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸的反应而制备得到。LC-MS:tR = 0.99 分钟;[M+H]⁺ = 359.1.

[1009] (1S,2S,5R)-2-[(2,3-二氢-噻吩并[3,4-b][1,4]二噁英-5-羰基)-胺基]-甲基}-3-氮杂-双环并[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯(方法B)

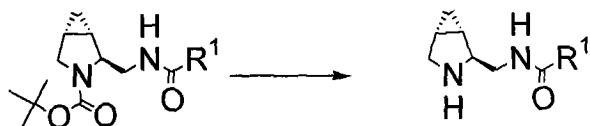
[1010] 经由(1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯与2,3-二氢-噻吩并[3,4-b][1,4]二噁英-5-羧酸的反应而制备得到。LC-MS:tR = 0.96 分钟;[M+H]⁺ = 381.1.

[1011] (1S,2S,5R)-2-[(2-乙基-5-甲基-2H-咪唑-3-羰基)-胺基]-甲基}-3-氮杂-双环并[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯(方法B)

[1012] 经由(1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯与2-乙基-5-甲基-2H-咪唑-3-羧酸的反应而制备得到。¹H-NMR(CDC13): δ = 0.19(q, J = 4.3Hz, 1H); 0.73(dt, J = 7.7Hz, J = 5.5Hz, 1H); 1.30-1.36(m, 1H); 1.38-1.43(m, 3H); 1.45(s, 9H); 1.46-1.53(m, 1H); 2.24(s, 3H); 3.34-3.42(m, 2H); 3.55-3.64(m, 2H); 4.18(dd, J = 10.8Hz, J = 3.0Hz, 1H); 4.47-4.62(m, 2H); 6.36(s, 1H); 7.76(bs, 1H).

[1013] A. 20.2 在侧链氮原子下的经取代(1S,2S,5R)-2-(胺基-甲基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]-己烷衍生物的合成(一般程序)

[1014]



[1015] 将 HCl 在二噁烷中的溶液 (4.0M, 4.0 毫升) 添加至相应 Boc-保护的 3-氮杂-双环并 [3.1.0]-己烷衍生物 (0.80 毫摩尔) 在异丙醇 (1.0 毫升) 或二噁烷 (4.0 毫升) 中的溶液内。在 LC-MS 显示完全转化 (一至数小时) 后, 使混合物在真空中浓缩。使其余残留物再一次溶于异丙醇 (1.0 毫升) 中, 及浓缩至干涸, 获得相应去除保护的产物, 为盐酸盐, 使用 q2 而无需进一步纯化。

[1016] 苯并呋喃-4-羧酸 [(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基) 甲基]-酰胺

[1017] 通过 (1S,2S,5R)-2-[[(苯并呋喃-4-羧基)-胺基]-甲基]-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己烷-3-羧酸叔丁酯的去除保护而制备得到。LC-MS (碱性): $t_R = 0.72$ 分钟; $[M+H]^+ = 257.2$ 。

[1018] 6-甲基-咪唑并 [2,1-b] 噻唑-5-羧酸 [(1S,2S,5R)-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基甲基]-酰胺

[1019] 通过 (1S,2S,5R)-2-[[(6-甲基-咪唑并 [2,1-b] 噻唑-5-羧基)-胺基]-甲基]-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己烷-3-羧酸叔丁酯的去除保护而制备得到。LC-MS: $t_R = 0.51$ 分钟; $[M+H]^+ = 277.0$ 。

[1020] N-[(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基) 甲基]-3-氯-苯甲酰胺

[1021] 通过 (1S,2S,5R)-2-[(3-氯-苯甲酰胺基)-甲基]-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己烷-3-羧酸叔丁酯的去除保护而制备得到。LC-MS: $t_R = 0.69$ 分钟; $[M+H]^+ = 251.1$ 。

[1022] 咪唑并 [1,2-a] 哌啶-3-羧酸 [(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基) 甲基]-酰胺

[1023] 通过 (1S,2S,5R)-2-[[(咪唑并 [1,2-a] 哌啶-3-羧基)-胺基]-甲基]-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己烷-3-羧酸叔丁酯的去除保护而制备得到。LC-MS: $t_R = 0.47$ 分钟; $[M+H]^+ = 257.1$ 。

[1024] 2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸 [(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基) 甲基]-酰胺

[1025] 通过 (1S,2S,5R)-2-[[(2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧基)-胺基]-甲基]-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己烷-3-羧酸叔丁酯的去除保护而制备得到。LC-MS: $t_R = 0.64$ 分钟; $[M+H]^+ = 259.2$ 。

[1026] 2,3-二氢-噻吩并 [3,4-b] [1,4] 二噁英-5-羧酸 [(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基) 甲基]-酰胺

[1027] 通过 (1S,2S,5R)-2-[[(2,3-二氢-噻吩并 [3,4-b] [1,4] 二噁英-5-羧基)-胺基]-甲基]-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己烷-3-羧酸叔丁酯的去除保护而制备得到。LC-MS: $t_R = 0.66$ 分钟; $[M+H]^+ = 281.1$ 。

[1028] 2-乙基-5-甲基-2H-哌唑-3-羧酸 [(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基) 甲基]-酰胺

[1029] 通过 (1S,2S,5R)-2-[[(2-乙基-5-甲基-2H-哌唑-3-羧基)-胺基]-甲基]-3-氮

杂-双环并[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯的去除保护而制备得到。¹H-NMR(CDC13): δ = 0.88(q, J = 7.9Hz, 1H); 0.93-1.00(m, 1H); 1.48(t, J = 7.0Hz, 3H); 1.61-1.68(m, 1H); 1.75-1.83(m, 1H); 2.47(s, 3H); 3.29-3.40(m, 1H); 3.42-3.49(m, 1H); 3.52-3.61(m, 1H); 3.91-4.03(m, 2H); 4.67-4.84(m, 2H); 7.19(s, 1H); 9.36(m, 1H); 9.58(bs, 1H); 10.02(bs, 1H).

[1030] A. 213-取代的(1S,2S,5R)-2-(氨基-甲基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]-己烷衍生物的合成

[1031] A. 21.1(1S,2S,5R)-2-[(2,2,2-三氟-乙酰胺基)-甲基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯的合成

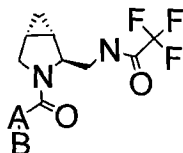
[1032] 于0℃下,将三氟醋酸乙酯(41.9毫摩尔,1.3当量)添加至(1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯(32.0毫摩尔,1.00当量)在THF(80毫升)中的溶液内。将混合物在室温下搅拌90分钟,及在真空中移除溶剂,而得所要的产物,将其使用于下一步骤中,无需进一步纯化。LC-MS: tR = 0.94分钟; [M+H]⁺ = 309.1.

[1033] A. 21.2N-[(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基)甲基]-2,2,2-三氟-乙酰胺的合成

[1034] 将HCl在二噁烷中的溶液(4M,30毫升)添加至(1S,2S,5R)-2-[(2,2,2-三氟-乙酰胺基)-甲基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯(31.6毫摩尔)在二噁烷(30毫升)中的溶液内,并将混合物在室温下搅拌60分钟,且在45℃下30分钟。于真空中移除溶剂,及将所获得的固体以小体积的二噁烷洗涤两次,而得所要的产物,将其使用于下一步骤中,无需进一步纯化。LC-MS(碱性): tR = 0.63分钟; [M+H]⁺ = 209.4.

[1035] A. 21.33-取代的N-[(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基)甲基]-2,2,2-三氟-乙酰胺衍生物的合成(一般程序)

[1036]



[1037] 将DIPEA(19.1毫摩尔)与TBTU(7.79毫摩尔)连续添加至相应羧酸(6.43毫摩尔)在DMF或MeCN(20毫升)中的溶液内。添加N-[(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基)甲基]-2,2,2-三氟-乙酰胺(6.37毫摩尔)在DMF或DCM(20毫升)中的溶液。将混合物搅拌,直到LC-MS显示反应完成(60分钟至2天)为止,并倒入冰HCl水溶液(0.5M)与TBME的混合物中。分离液层,且以TBME萃取水层。将合并的有机层连续地以饱和NaHCO₃水溶液洗涤两次,及以盐水一次。于真空中移除溶剂,获得相应产物,将其使用于下一步骤中,无需进一步纯化。

[1038] 2,2,2-三氟-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-乙酰胺

[1039] 经由N-[(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基)甲基]-2,2,2-三氟-乙酰胺与2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): tR = 0.91分钟; [M+H]⁺ = 424.3.

[1040] N-[(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并

[3.1.0] 己-2-基甲基}-2,2,2-三氟-乙酰胺

[1041] 经由 N-[(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基)甲基]-2,2,2-三氟-乙酰胺与 5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): tR = 0.92 分钟; [M+H]⁺ = 444.2.

[1042] N-{(1S,2S,5R)-3-[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羧基]-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基甲基}-2,2,2-三氟-乙酰胺

[1043] 经由 N-[(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基)甲基]-2,2,2-三氟-乙酰胺与 2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): tR = 0.80 分钟; [M+H]⁺ = 429.2.

[1044] 2,2,2-三氟-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-对-甲苯基-噻吩-3-羧基)-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基甲基]-乙酰胺

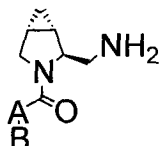
[1045] 经由 N-[(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基)甲基]-2,2,2-三氟-乙酰胺与 2-对-甲苯基-噻吩-3-羧酸的反应而制备得到。LC-MS: tR = 1.07 分钟; [M+H]⁺ = 409.5.

[1046] 2,2,2-三氟-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲苯基-噻吩-3-羧基)-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基甲基]-乙酰胺

[1047] 经由 N-[(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基)甲基]-2,2,2-三氟-乙酰胺与 2-间-甲苯基-噻吩-3-羧酸的反应而制备得到。LC-MS: tR = 1.07 分钟; [M+H]⁺ = 409.2.

[1048] A. 21.43-取代的 (1S,2S,5R)-2-(氨基-甲基)-3-氮杂-双环并 [3.1.0]-己烷衍生物的合成(一般程序)

[1049]



[1050] 将饱和 K₂CO₃ 水溶液(12 毫升)添加至相应三氟-乙酰胺衍生物(2.61 毫摩尔)在 MeOH(12 毫升)中的溶液内。将混合物在 60°C 下搅拌 3 小时,并在真空中部份浓缩,以移除 MeOH。添加 DCM,分离液层,且以 DCM 萃取三次水层。使合并的有机萃液以 Na₂SO₄ 干燥,及在真空中浓缩,获得所要的伯胺,使用其而无需进一步纯化。

[1051] ((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮

[1052] 通过 2,2,2-三氟-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羧基)-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基甲基]-乙酰胺的去除保护而制备得到。LC-MS: tR = 0.75 分钟; [M+H]⁺ = 328.1.

[1053] ((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-3-基)-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-基]-甲酮

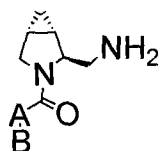
[1054] 通过 N-{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羧基]-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基甲基}-2,2,2-三氟-乙酰胺的去除保护而制备得到。LC-MS: tR = 0.75 分钟; [M+H]⁺ = 348.0.

[1055] [2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-基]-((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-甲酮

[1056] 通过 N-[(1S,2S,5R)-3-[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-2,2,2-三氟-乙酰胺的去除保护而制备得到。LC-MS :tR = 0.69 分钟 ;[M+H]⁺ = 333.1.

[1057] A. 21.53-取代的 (1S,2S,5R)-2-(氨基-甲基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]-己烷衍生物的合成 (一般程序 II)

[1058]



[1059] 将 NaOH 水溶液 (1.0M, 8.5 毫升) 添加至相应三氟-乙酰胺衍生物 (4.10 毫摩尔) 在异丙醇 (35 毫升) 中的溶液内。将混合物在室温下搅拌 3 小时,并以 EtOAc 与水稀释。分离液层,且以 EtOAc 萃取一次水层。将合并的有机萃液以水与盐水洗涤,以 MgSO₄ 干燥,及在真空中浓缩,获得所要的伯胺,使用其而无需进一步纯化。

[1060] ((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-对-甲苯基-噻吩-3-基)-甲酮

[1061] 通过 2,2,2-三氟-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-对-甲苯基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-乙酰胺的去除保护而制备得到。LC-MS :tR = 0.80 分钟 ;[M+H]⁺ = 313.3.

[1062] ((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-间-甲苯基-噻吩-3-基)-甲酮

[1063] 通过 2,2,2-三氟-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲苯基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-乙酰胺的去除保护而制备得到。LC-MS :tR = 0.79 分钟 ;[M+H]⁺ = 313.4.

[1064] A. 22[(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基)甲基]-(5-溴-嘧啶-2-基)-胺的合成

[1065] A. 22.1(1S,2S,5R)-2-[(5-溴-嘧啶-2-基胺基)-甲基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯的合成

[1066] 将 5-溴基-2-氯-嘧啶 (18.4 毫摩尔) 添加至 (1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯 (14.1 毫摩尔) 在邻-二甲苯 (30 毫升) 中的溶液内。连续添加 K₂CO₃ (42.4 毫摩尔) 与 DIPEA (42.4 毫摩尔),并将混合物加热至 140℃,历经 17 小时。使混合物冷却至室温,且以 EtOAc (100 毫升) 与水 (100 毫升) 稀释。分离液层,并以 DCM (100 毫升) 萃取水层。使合并的有机层以 MgSO₄ 干燥,及在真空中浓缩。将所获得的褐色固体在醚 (75 毫升) 中搅拌。过滤此悬浮液,并以醚 (25 毫升) 洗涤,及使残留物在真空中干燥,而得所要的产物。LC-MS :tR = 1.03 分钟 ;[M+H]⁺ = 369.0.

[1067] A. 22.2[(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基)甲基]-(5-溴-嘧啶-2-基)-胺的合成

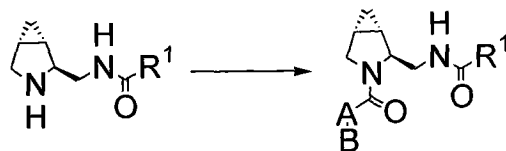
[1068] 将 HCl 在二噁烷中的溶液 (4.0M, 22 毫升) 添加至 (1S,2S,5R)-2-[(5-溴-嘧

啖-2-基胺基)-甲基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯(8.67毫摩尔)在二噁烷(20毫升)中的溶液内。90分钟后,于真空中移除溶剂,获得粗产物,使用其而无需进一步纯化。LC-MS: $t_R = 0.64$ 分钟; $[M+H]^+ = 269.0$ 。

[1069] B. 实例的制备:

[1070] B.1 羧酰胺衍生物的合成(一般程序)

[1071]



[1072] 于相应羧酸(0.035毫摩尔,1.2当量)在无论是DMF(0.25毫升)或MeCN(0.35毫升)中的溶液内,连续添加DIPEA(0.058毫摩尔,2.0当量)在DMF(0.15毫升)中的溶液与TBTU(0.035毫摩尔,1.2当量)在DMF(0.15毫升)中的溶液。将所获得的混合物以相应3-氮杂-双环并[3.1.0]己烷衍生物(0.029毫摩尔,1.0当量,自由态碱或盐酸盐)与DIPEA(0.073毫摩尔)在DMF(0.15毫升)中的溶液处理。使混合物振荡过夜,及通过制备HPLC纯化(碱性梯度液),获得相应酰胺衍生物。

[1073] 实例1

[1074] 苯并呋喃-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1075] 经由苯并呋喃-4-羧酸[(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基)甲基]-酰胺与2-三氟甲基-苯甲酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 0.89$ 分钟; $[M+H]^+ = 429.0$ 。

[1076] 实例2

[1077] 苯并呋喃-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(联苯基-2-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1078] 经由苯并呋喃-4-羧酸[(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基)甲基]-酰胺与联苯基-2-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 0.94$ 分钟; $[M+H]^+ = 437.1$ 。

[1079] 实例3

[1080] 苯并呋喃-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(3-三氟甲基-苯甲酰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1081] 经由苯并呋喃-4-羧酸[(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基)甲基]-酰胺与3-三氟甲基-苯甲酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 0.90$ 分钟; $[M+H]^+ = 429.1$ 。

[1082] 实例4

[1083] 苯并呋喃-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲氧基-苯甲酰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1084] 经由苯并呋喃-4-羧酸[(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基)甲基]-酰胺与2-甲氧基-苯甲酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 0.84$ 分钟; $[M+H]^+ = 391.2$ 。

[1085] 实例 5

[1086] 苯并呋喃-4-羧酸 [(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-对-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基甲基]-酰胺

[1087] 经由苯并呋喃-4-羧酸 [(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基) 甲基]-酰胺与 2-甲基-5-对-甲苯基-噻唑-4-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 0.89$ 分钟; $[M+H]^+ = 472.1$.

[1088] 实例 6

[1089] 苯并呋喃-4-羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[5-(4-乙基-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基甲基}-酰胺

[1090] 经由苯并呋喃-4-羧酸 [(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基) 甲基]-酰胺与 5-(4-乙基-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 0.93$ 分钟; $[M+H]^+ = 486.1$.

[1091] 实例 7

[1092] 苯并呋喃-4-羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[5-(4-氟苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基甲基}-酰胺

[1093] 经由苯并呋喃-4-羧酸 [(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基) 甲基]-酰胺与 5-(4-氟苯基)-2-甲基-噻唑-4-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 0.90$ 分钟; $[M+H]^+ = 476.1$.

[1094] 实例 8

[1095] 苯并呋喃-4-羧酸 [(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基甲基]-酰胺

[1096] 经由苯并呋喃-4-羧酸 [(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基) 甲基]-酰胺与 2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 0.93$ 分钟; $[M+H]^+ = 472.2$.

[1097] 实例 9

[1098] 苯并呋喃-4-羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氟苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基甲基}-酰胺

[1099] 经由苯并呋喃-4-羧酸 [(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基) 甲基]-酰胺与 5-(3-氟苯基)-2-甲基-噻唑-4-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 0.90$ 分钟; $[M+H]^+ = 476.0$.

[1100] 实例 10

[1101] 6-甲基-咪唑并 [2,1-b] 噻唑-5-羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[5-(2-氟苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基甲基}-酰胺

[1102] 经由 6-甲基-咪唑并 [2,1-b] 噻唑-5-羧酸 [(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基) 甲基]-酰胺与 5-(2-氟苯基)-2-甲基-噻唑-4-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 1.30$ 分钟; $[M+H]^+ = 496.1$.

[1103] 实例 11

[1104] 6-甲基-咪唑并 [2,1-b] 噻唑-5-羧酸 [(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-邻-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基甲基]-酰胺

[1105] 经由 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基)甲基]-酰胺与 2-甲基-5-邻-甲基-噻唑-4-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 1.31 分钟;[M+H]⁺ = 492.1.

[1106] 实例 12

[1107] 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氟苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1108] 经由 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基)甲基]-酰胺与 5-(3-氟苯基)-2-甲基-噻唑-4-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 1.30 分钟;[M+H]⁺ = 496.1.

[1109] 实例 13

[1110] 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1111] 经由 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基)甲基]-酰胺与 5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR 1.34 分钟;[M+H]⁺ = 512.1.

[1112] 实例 14

[1113] 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(4-氟苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1114] 经由 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基)甲基]-酰胺与 5-(4-氟苯基)-2-甲基-噻唑-4-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 1.29 分钟;[M+H]⁺ = 496.1.

[1115] 实例 15

[1116] 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(4-乙基-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1117] 经由 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基)甲基]-酰胺与 5-(4-乙基-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 1.37 分钟;[M+H]⁺ = 506.1.

[1118] 实例 16

[1119] 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-氨基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1120] 经由 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基)甲基]-酰胺与 2-氨基-5-间-甲基-噻唑-4-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 1.24 分钟;[M+H]⁺ = 493.1.

[1121] 实例 17

[1122] 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1123] 经由 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基)甲基]-酰胺与 2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 1.21 分钟;[M+H]⁺ = 497.1.

[1124] 实例 18

[1125] 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(联苯基-2-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1126] 经由 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基)甲基]-酰胺与联苯基-2-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 1.34 分钟;[M+H]⁺ = 457.0.

[1127] 实例 19

[1128] 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2'-氟-联苯基-2-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1129] 经由 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基)甲基]-酰胺与 2'-氟-联苯基-2-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 1.33 分钟;[M+H]⁺ = 475.1.

[1130] 实例 20

[1131] 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(3'-甲基-联苯基-2-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1132] 经由 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基)甲基]-酰胺与 3'-甲基-联苯基-2-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 1.38 分钟;[M+H]⁺ = 471.2.

[1133] 实例 21

[1134] 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(3'-氯-联苯基-2-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1135] 经由 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基)甲基]-酰胺与 3'-氯-联苯基-2-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 1.38 分钟;[M+H]⁺ = 490.9.

[1136] 实例 22

[1137] 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(3',4'-二甲基-联苯基-2-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1138] 经由 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基)甲基]-酰胺与 3',4'-二甲基-联苯基-2-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 1.40 分钟;[M+H]⁺ = 485.2.

[1139] 实例 23

[1140] 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-4-苯基-噻啉-5-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1141] 经由 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基)甲基]-酰胺与 2-甲基-4-苯基-噻啉-5-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 1.19 分钟;[M+H]⁺ = 473.1.

[1142] 实例 24

[1143] 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-(2-胺基-噻唑-4-基)-苯甲酰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1144] 经由 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基)甲基]-酰胺与 2-(2-胺基-噻唑-4-基)-苯甲酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 1.15 分钟;[M+H]⁺ = 479.2.

[1145] 实例 25

[1146] 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(3-苯基-哌嗪-2-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1147] 经由 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基)甲基]-酰胺与 3-苯基-哌嗪-2-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 1.18 分钟;[M+H]⁺ = 458.9.

[1148] 实例 26

[1149] 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-哌嗪-1-基-苯甲酰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1150] 经由 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基)甲基]-酰胺与 2-哌嗪-1-基-苯甲酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 1.20 分钟;[M+H]⁺ = 447.1.

[1151] 实例 27

[1152] 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(3-溴-噻吩-2-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1153] 经由 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基)甲基]-酰胺与 3-溴-噻吩-2-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 1.22 分钟;[M+H]⁺ = 465.0.

[1154] 实例 28

[1155] 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲氧基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1156] 经由 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基)甲基]-酰胺与 2-甲氧基-5-间-甲基-噻唑-4-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 1.38 分钟;[M+H]⁺ = 508.2.

[1157] 实例 29

[1158] 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-溴基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1159] 经由 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基)甲基]-酰胺与 2-溴基-5-间-甲基-噻唑-4-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 1.41 分钟;[M+H]⁺ = 555.9.

[1160] 实例 30

[1161] 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1162] 经由 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基)甲基]-酰胺与 5-间-甲基-噻唑-4-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR 1.29 分钟;[M+H]⁺ = 478.1.

[1163] 实例 31

[1164] 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-环己基-苯甲酰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1165] 经由 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基)甲基]-酰胺与 2-环己基-苯甲酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 1.42$ 分钟; $[M+H]^+ = 463.2$.

[1166] 实例 32

[1167] 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-噻吩-2-基-苯甲酰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1168] 经由 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基)甲基]-酰胺与 2-噻吩-2-基-苯甲酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 1.33$ 分钟; $[M+H]^+ = 463.1$.

[1169] 实例 33

[1170] 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(5-甲基-2-对-甲苯基-2H-哌唑-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1171] 经由 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基)甲基]-酰胺与 5-甲基-2-对-甲苯基-2H-哌唑-3-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 1.27$ 分钟; $[M+H]^+ = 475.2$.

[1172] 实例 34

[1173] 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-苯基-[1,6]萘啶-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1174] 经由 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基)甲基]-酰胺与 2-苯基-[1,6]萘啶-3-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 1.20$ 分钟; $[M+H]^+ = 509.1$.

[1175] 实例 35

[1176] 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氟苯基)-2-甲基-噁唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1177] 经由 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基)甲基]-酰胺与 5-(3-氟苯基)-2-甲基-噁唑-4-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 1.30$ 分钟; $[M+H]^+ = 480.1$.

[1178] 实例 36

[1179] 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(6-氯基-2-苯基-咪唑并[1,2-a]哌啶-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1180] 经由 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基)甲基]-酰胺与 6-氯基-2-苯基-咪唑并[1,2-a]哌啶-3-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 1.22$ 分钟; $[M+H]^+ = 531.1$.

[1181] 实例 37

[1182] 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[4-(3-氟苯基)-2-甲基-噁唑-5-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1183] 经由 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基)甲基]-酰胺与 4-(3-氟苯基)-2-甲基-噻唑-5-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR 1.28 分钟;[M+H]⁺ = 496.0.

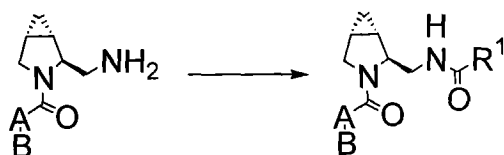
[1184] 实例 38

[1185] 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[4-(4-氟苯基)-2-甲基-噻唑-5-羧基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1186] 经由 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基)甲基]-酰胺与 4-(4-氟苯基)-2-甲基-噻唑-5-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 1.26 分钟;[M+H]⁺ = 496.1.

[1187] B.2 羧酰胺衍生物的合成(一般程序 II)

[1188]



[1189] 于相应羧酸(0.030 毫摩尔,1.2 当量)在 DMF(0.20 毫升)中的溶液内,连续添加 DIPEA(0.075 毫摩尔,3.0 当量)在 DMF(0.15 毫升)中的溶液与 TBTU(0.030 毫摩尔,1.2 当量)在 DMF(0.15 毫升)中的溶液。将所获得的混合物以相应 3-氮杂-双环并[3.1.0]己烷衍生物(0.025 毫摩尔,1.0 当量)在 DMF(0.40 毫升)中的溶液处理。使混合物振荡过夜,并通过制备 HPLC 纯化,获得相应酰胺衍生物。

[1190] 实例 39

[1191] 2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羧基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1192] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮与 2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-5-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.88 分钟;[M+H]⁺ = 490.1.

[1193] 实例 40

[1194] 2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羧基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1195] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮与 2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.90 分钟;[M+H]⁺ = 474.4.

[1196] 实例 41

[1197] 2,3-二氢-苯并呋喃-7-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羧基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1198] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮与 2,3-二氢-苯并呋喃-7-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.88 分钟;[M+H]⁺ = 474.4.

[1199] 实例 42

[1200] 6-氟基-4H-苯并[1,3]二噁英-8-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基

基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1201] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-基)-甲酮与6-氟基-4H-苯并[1,3]二噁英-8-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.91 分钟;[M+H]⁺ = 508.4.

[1202] 实例 43

[1203] 2,2-二甲基-2,3-二氢-苯并呋喃-7-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1204] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-基)-甲酮与2,2-二甲基-2,3-二氢-苯并呋喃-7-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.97 分钟;[M+H]⁺ = 502.4.

[1205] 实例 44

[1206] 3-溴-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺

[1207] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-基)-甲酮与3-溴-苯甲酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.97 分钟;[M+H]⁺ = 510.3.

[1208] 实例 45

[1209] N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[1210] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-基)-甲酮与3-三氟甲基-苯甲酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.97 分钟;[M+H]⁺ = 510.3.

[1211] 实例 46

[1212] 3-氯-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺

[1213] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-基)-甲酮与3-氯-苯甲酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.95 分钟;[M+H]⁺ = 466.3.

[1214] 实例 47

[1215] 3,5-二甲氧基-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺

[1216] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-基)-甲酮与3,5-二甲氧基-苯甲酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.92 分钟;[M+H]⁺ = 492.4.

[1217] 实例 48

[1218] 2,5-二甲基-2H-吡唑-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1219] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-基)-甲酮与2,5-二甲基-2H-吡唑-3-羧酸的反应而制备

得到。LC-MS(碱性):tR = 0.84 分钟;[M+H]⁺ = 450.3.

[1220] 实例 49

[1221] 1,3-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1222] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮与1,3-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.77 分钟;[M+H]⁺ = 450.5.

[1223] 实例 50

[1224] 2-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1225] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮与2-乙基-5-甲基-2H-吡唑-3-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.88 分钟;[M+H]⁺ = 464.4.

[1226] 实例 51

[1227] 3,5-二甲基-异噁唑-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1228] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮与3,5-二甲基-异噁唑-4-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.85 分钟;[M+H]⁺ = 451.3.

[1229] 实例 52

[1230] 萘-1-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1231] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮与萘-1-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.94 分钟;[M+H]⁺ = 482.4.

[1232] 实例 53

[1233] 喹啉-8-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1234] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮与喹啉-8-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.89 分钟;[M+H]⁺ = 483.4.

[1235] 实例 54

[1236] 异喹啉-1-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1237] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮与异喹啉-1-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR 0.95 分钟;[M+H]⁺ = 483.4.

[1238] 实例 55

[1239] 喹啉-2-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮

杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1240] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-基)-甲酮与喹啉-2-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 0.95$ 分钟; $[M+H]^+ = 483.4$ 。

[1241] 实例 56

[1242] 1H-吡啶-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1243] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-基)-甲酮与1H-吡啶-3-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 0.85$ 分钟; $[M+H]^+ = 471.4$ 。

[1244] 实例 57

[1245] 1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1246] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-基)-甲酮与1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 0.90$ 分钟; $[M+H]^+ = 485.4$ 。

[1247] 实例 58

[1248] 1H-吡啶-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1249] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-基)-甲酮与1H-吡啶-3-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 0.86$ 分钟; $[M+H]^+ = 472.4$ 。

[1250] 实例 59

[1251] 1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1252] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-基)-甲酮与1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 0.92$ 分钟; $[M+H]^+ = 486.4$ 。

[1253] 实例 60

[1254] 1,2-二甲基-1H-吡啶-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1255] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-基)-甲酮与1,2-二甲基-1H-吡啶-3-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 0.92$ 分钟; $[M+H]^+ = 499.4$ 。

[1256] 实例 61

[1257] 苯并[d]异噻唑-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1258] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-基)-甲酮与苯并[d]异噻唑-3-羧酸的反应而制备得到。

LC-MS(碱性):tR = 0.93 分钟;[M+H]⁺ = 473.3.

[1259] 实例 62

[1260] 咪唑并[1,2-a]哌啶-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1261] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-基)-甲酮与咪唑并[1,2-a]哌啶-3-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.82 分钟;[M+H]⁺ = 472.3.

[1262] 实例 63

[1263] 咪唑并[1,5-a]哌啶-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1264] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-基)-甲酮与咪唑并[1,5-a]哌啶-3-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.83 分钟;[M+H]⁺ = 472.3.

[1265] 实例 64

[1266] 2,3-二氢-噻吩并[3,4-b][1,4]二噁英-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1267] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-基)-甲酮与2,3-二氢-噻吩并[3,4-b][1,4]二噁英-5-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.85 分钟;[M+H]⁺ = 496.3.

[1268] 实例 65

[1269] 5-氟基-1-甲基-1H-吡啶-2-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1270] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-基)-甲酮与5-氟基-1-甲基-1H-吡啶-2-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.98 分钟;[M+H]⁺ = 503.4.

[1271] 实例 66

[1272] 咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1273] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-基)-甲酮与咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.82 分钟;[M+H]⁺ = 478.3.

[1274] 实例 67

[1275] 3-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-2-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1276] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-基)-甲酮与3-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-2-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.82 分钟;[M+H]⁺ = 492.3.

[1277] 实例 68

[1278] 咪唑并[2,1-b]噻唑-6-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻

唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1279] 经由((1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮与咪唑并[2,1-b]噻唑-6-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.81 分钟;[M+H]⁺ = 478.3.

[1280] 实例 69

[1281] 2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-5-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1282] 经由((1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-基]-甲酮与2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-5-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.89 分钟;[M+H]⁺ = 510.3.

[1283] 实例 70

[1284] 2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1285] 经由((1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-基]-甲酮与2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.91 分钟;[M+H]⁺ = 494.3.

[1286] 实例 71

[1287] 2,3-二氢-苯并呋喃-7-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1288] 经由((1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-基]-甲酮与2,3-二氢-苯并呋喃-7-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.90 分钟;[M+H]⁺ = 494.3.

[1289] 实例 72

[1290] 6-氟基-4H-苯并[1,3]二噁英-8-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1291] 经由((1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-基]-甲酮与6-氟基-4H-苯并[1,3]二噁英-8-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.92 分钟;[M+H]⁺ = 528.3.

[1292] 实例 73

[1293] 2,2-二甲基-2,3-二氢-苯并呋喃-7-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1294] 经由((1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-基]-甲酮与2,2-二甲基-2,3-二氢-苯并呋喃-7-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.99 分钟;[M+H]⁺ = 522.0.

[1295] 实例 74

[1296] 3-溴-N-{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-苯甲酰胺

[1297] 经由((1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-基]-甲酮与3-溴-苯甲酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):

$t_R = 0.97$ 分钟; $[M+H]^+ = 530.2$.

[1298] 实例 75

[1299] N-{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[1300] 经由((1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-基]-甲酮与3-三氟甲基-苯甲酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 0.98$ 分钟; $[M+H]^+ = 520.3$.

[1301] 实例 76

[1302] 3-氯-N-{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-苯甲酰胺

[1303] 经由((1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-基]-甲酮与3-氯-苯甲酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 0.96$ 分钟; $[M+H]^+ = 486.3$.

[1304] 实例 77

[1305] N-{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-3,5-二甲氧基-苯甲酰胺

[1306] 经由((1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-基]-甲酮与3,5-二甲氧基-苯甲酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 0.92$ 分钟; $[M+H]^+ = 512.3$.

[1307] 实例 78

[1308] 2,5-二甲基-2H-呋唑-3-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1309] 经由((1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-基]-甲酮与2,5-二甲基-2H-呋唑-3-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 0.85$ 分钟; $[M+H]^+ = 470.3$.

[1310] 实例 79

[1311] 1,3-二甲基-1H-呋唑-4-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1312] 经由((1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-基]-甲酮与1,3-二甲基-1H-呋唑-4-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 0.78$ 分钟; $[M+H]^+ = 470.3$.

[1313] 实例 80

[1314] 2-乙基-5-甲基-2H-呋唑-3-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1315] 经由((1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-基]-甲酮与2-乙基-5-甲基-2H-呋唑-3-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 0.89$ 分钟; $[M+H]^+ = 484.3$.

[1316] 实例 81

[1317] 3,5-二甲基-异噻唑-4-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻

唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1318] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-基]-甲酮与3,5-二甲基-异噻唑-4-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 0.87$ 分钟; $[M+H]^+ = 471.3$ 。

[1319] 实例 82

[1320] 萘-1-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1321] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-基]-甲酮与萘-1-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 0.95$ 分钟; $[M+H]^+ = 502.3$ 。

[1322] 实例 83

[1323] 喹啉-8-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1324] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-基]-甲酮与喹啉-8-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 0.90$ 分钟; $[M+H]^+ = 503.3$ 。

[1325] 实例 84

[1326] 异喹啉-1-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1327] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-基]-甲酮与异喹啉-1-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 0.96$ 分钟; $[M+H]^+ = 503.3$ 。

[1328] 实例 85

[1329] 喹啉-2-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1330] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-基]-甲酮与喹啉-2-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 0.96$ 分钟; $[M+H]^+ = 503.3$ 。

[1331] 实例 86

[1332] 1H-吡啶-3-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1333] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-基]-甲酮与1H-吡啶-3-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 0.86$ 分钟; $[M+H]^+ = 491.2$ 。

[1334] 实例 87

[1335] 1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1336] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-基]-甲酮与1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸的反应而制备得到。

LC-MS(碱性): $t_R = 0.91$ 分钟; $[M+H]^+ = 505.4$.

[1337] 实例 88

[1338] 1H-吡啶-3-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1339] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-基]-甲酮与1H-吡啶-3-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 0.87$ 分钟; $[M+H]^+ = 492.3$.

[1340] 实例 89

[1341] 1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1342] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-基]-甲酮与1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 0.93$ 分钟; $[M+H]^+ = 506.3$.

[1343] 实例 90

[1344] 1,2-二甲基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1345] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-基]-甲酮与1,2-二甲基-1H-吡啶-3-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 0.93$ 分钟; $[M+H]^+ = 519.3$.

[1346] 实例 91

[1347] 咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1348] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-基]-甲酮与咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 0.83$ 分钟; $[M+H]^+ = 492.2$.

[1349] 实例 92

[1350] 2,8-二甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1351] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-基]-甲酮与2,8-二甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 0.87$ 分钟; $[M+H]^+ = 520.4$.

[1352] 实例 93

[1353] 哌啶并[1,5-a]咪唑-3-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1354] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-基]-甲酮与哌啶并[1,5-a]咪唑-3-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 0.84$ 分钟; $[M+H]^+ = 492.2$.

[1355] 实例 94

[1356] 2,3-二氢-噻吩并[3,4-b][1,4]二噁英-5-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯

基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1357] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-基]-甲酮与2,3-二氢-噻吩并[3,4-b][1,4]二噁英-5-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.86 分钟;[M+H]⁺ = 516.3.

[1358] 实例 95

[1359] 5-氟基-1-甲基-1H-吡啶-2-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1360] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-基]-甲酮与5-氟基-1-甲基-1H-吡啶-2-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.99 分钟;[M+H]⁺ = 523.2.

[1361] 实例 96

[1362] 咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1363] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-基]-甲酮与咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.83 分钟;[M+H]⁺ = 498.3.

[1364] 实例 97

[1365] 3-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-2-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1366] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-基]-甲酮与3-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-2-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.83 分钟;[M+H]⁺ = 512.3.

[1367] 实例 98

[1368] 2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-5-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1369] 经由[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-基]-((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-甲酮与2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英-5-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.77 分钟;[M+H]⁺ =

[1370] 实例 99

[1371] 2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1372] 经由[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-基]-((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-甲酮与2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.79 分钟;[M+H]⁺ = 479.4.

[1373] 实例 100

[1374] 2,3-二氢-苯并呋喃-7-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1375] 经由[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-基]-((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-甲酮与2,3-二氢-苯并呋喃-7-羧酸的反应而制备得到。

LC-MS(碱性):tR = 0.77 分钟;[M+H]⁺ = 479.3.

[1376] 实例 101

[1377] 6-氟基-4H-苯并[1,3]二噁英-8-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1378] 经由[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-基]-((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-甲酮与6-氟基-4H-苯并[1,3]二噁英-8-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.79 分钟;[M+H]⁺ = 513.3.

[1379] 实例 102

[1380] 2,2-二甲基-2,3-二氢-苯并呋喃-7-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1381] 经由[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-基]-((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-甲酮与2,2-二甲基-2,3-二氢-苯并呋喃-7-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.84 分钟;[M+H]⁺ = 507.4.

[1382] 实例 103

[1383] N-{(1S,2S,5R)-3-[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[1384] 经由[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-基]-((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-甲酮与3-三氟甲基-苯甲酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.86 分钟;[M+H]⁺ = 505.3.

[1385] 实例 104

[1386] N-{(1S,2S,5R)-3-[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-3-氯-苯甲酰胺

[1387] 经由[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-基]-((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-甲酮与3-氯-苯甲酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.83 分钟;[M+H]⁺ = 471.3.

[1388] 实例 105

[1389] N-{(1S,2S,5R)-3-[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-3,5-二甲氧基-苯甲酰胺

[1390] 经由[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-基]-((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-甲酮与3,5-二甲氧基-苯甲酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.80 分钟;[M+H]⁺ = 497.3.

[1391] 实例 106

[1392] 2,5-二甲基-2H-吡唑-3-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1393] 经由[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-基]-((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-甲酮与2,5-二甲基-2H-吡唑-3-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.73 分钟;[M+H]⁺ = 455.3.

[1394] 实例 107

[1395] 1,3-二甲基-1H-吡唑-4-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻

唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1396] 经由[2-胺基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-基]-((1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-甲酮与1,3-二甲基-1H-哌唑-4-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.69 分钟;[M+H]⁺ = 455.2.

[1397] 实例 108

[1398] 2-乙基-5-甲基-2H-哌唑-3-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-胺基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1399] 经由[2-胺基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-基]-((1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-甲酮与2-乙基-5-甲基-2H-哌唑-3-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.76 分钟;[M+H]⁺ = 469.3.

[1400] 实例 109

[1401] 3,5-二甲基-异噻唑-4-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-胺基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1402] 经由[2-胺基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-基]-((1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-甲酮与3,5-二甲基-异噻唑-4-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.75 分钟;[M+H]⁺ = 456.3.

[1403] 实例 110

[1404] 萘-1-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-胺基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1405] 经由[2-胺基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-基]-((1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-甲酮与萘-1-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.83 分钟;[M+H]⁺ = 487.4.

[1406] 实例 111

[1407] 喹啉-8-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-胺基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1408] 经由[2-胺基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-基]-((1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-甲酮与喹啉-8-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.78 分钟;[M+H]⁺ = 488.3.

[1409] 实例 112

[1410] 异喹啉-1-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-胺基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1411] 经由[2-胺基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-基]-((1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-甲酮与异喹啉-1-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.83 分钟;[M+H]⁺ = 488.4.

[1412] 实例 113

[1413] 喹啉-2-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-胺基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1414] 经由[2-胺基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-基]-((1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-甲酮与喹啉-2-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):

$t_R = 0.83$ 分钟; $[M+H]^+ = 488.4$.

[1415] 实例 114

[1416] 1H-吡啶-3-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1417] 经由[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-基]-((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-甲酮与1H-吡啶-3-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 0.76$ 分钟; $[M+H]^+ = 476.3$.

[1418] 实例 115

[1419] 1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1420] 经由[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-基]-((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-甲酮与1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 0.80$ 分钟; $[M+H]^+ = 490.1$.

[1421] 实例 116

[1422] 1H-吡啶-3-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1423] 经由[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-基]-((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-甲酮与1H-吡啶-3-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 0.77$ 分钟; $[M+H]^+ = 477.3$.

[1424] 实例 117

[1425] 1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1426] 经由[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-基]-((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-甲酮与1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 0.81$ 分钟; $[M+H]^+ = 491.2$.

[1427] 实例 118

[1428] 咪唑并[1,2-a]哌啶-3-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1429] 经由[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-基]-((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-甲酮与咪唑并[1,2-a]哌啶-3-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 0.74$ 分钟; $[M+H]^+ = 477.3$.

[1430] 实例 119

[1431] 2,8-二甲基-咪唑并[1,2-a]哌啶-3-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1432] 经由[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-基]-((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-甲酮与2,8-二甲基-咪唑并[1,2-a]哌啶-3-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 0.75$ 分钟; $[M+H]^+ = 505.4$.

[1433] 实例 120

[1434] 咪唑并[1,5-a]哌啶-3-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-氨基-5-(3-氟苯基)-噻

唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1435] 经由[2-胺基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-基]-((1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-甲酮与哌唑并[1,5-a]哌啶-3-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.74 分钟;[M+H]⁺ = 477.4.

[1436] 实例 121

[1437] 2,3-二氢-噻吩并[3,4-b][1,4]二噁英-5-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-胺基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1438] 经由[2-胺基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-基]-((1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-甲酮与2,3-二氢-噻吩并[3,4-b][1,4]二噁英-5-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.75 分钟;[M+H]⁺ = 501.3.

[1439] 实例 122

[1440] 5-氟基-1-甲基-1H-吡啶-2-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-胺基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1441] 经由[2-胺基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-基]-((1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-甲酮与5-氟基-1-甲基-1H-吡啶-2-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.87 分钟;[M+H]⁺ = 508.3.

[1442] 实例 123

[1443] 咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-胺基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1444] 经由[2-胺基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-基]-((1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-甲酮与咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.73 分钟;[M+H]⁺ = 483.3.

[1445] 实例 124

[1446] 3-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-2-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-胺基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1447] 经由[2-胺基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-基]-((1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-甲酮与3-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-2-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.73 分钟;[M+H]⁺ = 497.3.

[1448] 实例 125

[1449] 1,2-二甲基-1H-吡啶-3-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-胺基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺

[1450] 经由[2-胺基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-基]-((1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-甲酮与1,2-二甲基-1H-吡啶-3-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.81 分钟;[M+H]⁺ = 504.4.

[1451] 实例 126

[1452] 2-甲氧基-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺

[1453] 经由((1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮与2-甲氧基-苯甲酸的反应而制备得到。LC-MS(碱

性): $t_R = 0.89$ 分钟; $[M+H]^+ = 462.1$.

[1454] 实例 127

[1455] 5-氯基-2-甲氧基-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺

[1456] 经由((1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-基)-甲酮与5-氯基-2-甲氧基-苯甲酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 0.96$ 分钟; $[M+H]^+ = 496.0$.

[1457] 实例 128

[1458] 4-溴-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺

[1459] 经由((1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-基)-甲酮与4-溴-苯甲酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 0.96$ 分钟; $[M+H]^+ = 509.9$.

[1460] 实例 129

[1461] 4-氯基-2-甲氧基-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺

[1462] 经由((1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-基)-甲酮与4-氯基-2-甲氧基-苯甲酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 0.96$ 分钟; $[M+H]^+ = 496.0$.

[1463] 实例 130

[1464] 3,4-二氯-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺

[1465] 经由((1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-基)-甲酮与3,4-二氯-苯甲酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 1.01$ 分钟; $[M+H]^+ = 500.0$.

[1466] 实例 131

[1467] 2-氯基-4,5-二氟-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺

[1468] 经由((1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-基)-甲酮与2-氯基-4,5-二氟-苯甲酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 0.94$ 分钟; $[M+H]^+ = 502.0$.

[1469] 实例 132

[1470] 2-氟基-5-甲基-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺

[1471] 经由((1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-基)-甲酮与2-氟基-5-甲基-苯甲酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 0.93$ 分钟; $[M+H]^+ = 464.1$.

[1472] 实例 133

[1473] 3-氟基-2-甲基-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺

基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺

[1474] 经由((1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮与3-氟基-2-甲基-苯甲酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.92 分钟;[M+H]⁺ = 464.1.

[1475] 实例 134

[1476] 5-氟基-2-甲氧基-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺

[1477] 经由((1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮与5-氟基-2-甲氧基-苯甲酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.92 分钟;[M+H]⁺ = 480.1.

[1478] 实例 135

[1479] 3-氯基-2-甲基-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺

[1480] 经由((1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮与3-氯基-2-甲基-苯甲酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR 0.95 分钟;[M+H]⁺ = 480.0.

[1481] 实例 136

[1482] 2-氯基-3-氟-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺

[1483] 经由((1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮与2-氯基-3-氟-苯甲酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.91 分钟;[M+H]⁺ = 484.0.

[1484] 实例 137

[1485] 2,5-二甲基-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺

[1486] 经由((1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮与2,5-二甲基-苯甲酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.93 分钟;[M+H]⁺ = 460.0.

[1487] 实例 138

[1488] 3,4-二甲基-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺

[1489] 经由((1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮与3,4-二甲基-苯甲酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.95 分钟;[M+H]⁺ = 460.0.

[1490] 实例 139

[1491] 2,5-二甲氧基-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺

[1492] 经由((1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮与2,5-二甲氧基-苯甲酸的反应而制备得到。

LC-MS(碱性): $t_R = 0.90$ 分钟; $[M+H]^+ = 492.0$.

[1493] 实例 140

[1494] 2-氯基-4-氟-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺

[1495] 经由((1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮与2-氯基-4-氟-苯甲酸的反应而制备得到。
LC-MS(碱性): $t_R = 0.91$ 分钟; $[M+H]^+ = 484.0$.

[1496] 实例 141

[1497] 2-氯基-3-甲基-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺

[1498] 经由((1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮与2-氯基-3-甲基-苯甲酸的反应而制备得到。
LC-MS(碱性): $t_R = 0.92$ 分钟; $[M+H]^+ = 480.0$.

[1499] 实例 142

[1500] 2,4-二氯-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺

[1501] 经由((1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮与2,4-二氯-苯甲酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 0.96$ 分钟; $[M+H]^+ = 500.0$.

[1502] 实例 143

[1503] 4-甲基-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[1504] 经由((1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮与4-甲基-3-三氟甲基-苯甲酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 1.00$ 分钟; $[M+H]^+ = 514.1$.

[1505] 实例 144

[1506] 4-甲氧基-2-甲基-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺

[1507] 经由((1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮与4-甲氧基-2-甲基-苯甲酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 0.90$ 分钟; $[M+H]^+ = 476.2$.

[1508] 实例 145

[1509] 4-乙基-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺

[1510] 经由((1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮与4-乙基-苯甲酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 0.96$ 分钟; $[M+H]^+ = 460.0$.

[1511] 实例 146

[1512] 4-甲氧基-3-甲基-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺

基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺

[1513] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮与4-甲氧基-3-甲基-苯甲酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.93 分钟;[M+H]⁺ = 476.1.

[1514] 实例 147

[1515] 3,5-二甲基-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺

[1516] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮与3,5-二甲基-苯甲酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.96 分钟;[M+H]⁺ = 460.0.

[1517] 实例 148

[1518] 5-溴基-2-氯-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺

[1519] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮与5-溴基-2-氯-苯甲酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.96 分钟;[M+H]⁺ = 543.9.

[1520] 实例 149

[1521] 3-氰基-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺

[1522] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮与3-氰基-苯甲酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR 0.88 分钟;[M+H]⁺ = 456.9.

[1523] 实例 150

[1524] 4-氰基-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺

[1525] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮与4-氰基-苯甲酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.88 分钟;[M+H]⁺ = 457.0.

[1526] 实例 151

[1527] 2,4-二甲氧基-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺

[1528] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮与2,4-二甲氧基-苯甲酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.89 分钟;[M+H]⁺ = 492.0.

[1529] 实例 152

[1530] N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-2-吗啉-4-基-苯甲酰胺

[1531] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮与2-吗啉-4-基-苯甲酸的反应而制备得到。

LC-MS(碱性): $t_R = 0.90$ 分钟; $[M+H] = 517.1$.

[1532] 实例 153

[1533] 2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺

[1534] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-基)-甲酮与2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 0.86$ 分钟; $[M+H] = 530.1$.

[1535] 实例 154

[1536] 4-氯-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺

[1537] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-基)-甲酮与4-氯-苯甲酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 0.95$ 分钟; $[M+H]^+ = 466.0$.

[1538] 实例 155

[1539] 2,3-二甲氧基-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺

[1540] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-基)-甲酮与2,3-二甲氧基-苯甲酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 0.89$ 分钟; $[M+H]^+ = 492.0$.

[1541] 实例 156

[1542] 3-碘-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺

[1543] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-基)-甲酮与3-碘-苯甲酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 0.98$ 分钟; $[M+H]^+ = 557.9$.

[1544] 实例 157

[1545] 4-甲氧基-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺

[1546] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-基)-甲酮与4-甲氧基-3-三氟甲基-苯甲酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 0.96$ 分钟; $[M+H]^+ = 530.0$.

[1547] 实例 158

[1548] 2-氯-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺

[1549] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-基)-甲酮与2-氯-苯甲酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性): $t_R = 0.89$ 分钟; $[M+H]^+ = 466.1$.

[1550] 实例 159

[1551] 2-溴基-5-甲基-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺

基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺

[1552] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮与2-溴基-5-甲基-苯甲酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.93 分钟;[M+H]⁺ = 523.9.

[1553] 实例 160

[1554] 5-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-6-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1555] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮与5-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-6-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.84 分钟;[M+H]⁺ = 491.9.

[1556] 实例 161

[1557] 3,5-二甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-6-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1558] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮与3,5-二甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-6-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.88 分钟;[M+H]⁺ = 506.0.

[1559] 实例 162

[1560] 2,6-二甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1561] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮与2,6-二甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.87 分钟;[M+H]⁺ = 506.0.

[1562] 实例 163

[1563] 2-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1564] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮与2-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.86 分钟;[M+H]⁺ = 491.9.

[1565] 实例 164

[1566] 6-三氟甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1567] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮与6-三氟甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.92 分钟;[M+H]⁺ = 545.9.

[1568] 实例 165

[1569] 3,6-二甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1570] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮与3,6-二甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.92 分钟;[M+H]⁺ = 545.9.

反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.83 分钟;[M+H]⁺ = 506.0.

[1571] 实例 166

[1572] 3-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1573] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮与3-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.83 分钟;[M+H]⁺ = 492.0.

[1574] 实例 167

[1575] 2,3,6-三甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1576] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮与2,3,6-三甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.86 分钟;[M+H]⁺ = 520.0.

[1577] 实例 168

[1578] 6-氯-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1579] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮与6-氯-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.90 分钟;[M+H]⁺ = 511.9.

[1580] 实例 169

[1581] 3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-8-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1582] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮与3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-8-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.77 分钟;[M+H]⁺ = 503.0.

[1583] 实例 170

[1584] 2H-色原烯-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1585] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮与2H-色原烯-5-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.91 分钟;[M+H]⁺ = 486.1.

[1586] 实例 171

[1587] 4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-8-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1588] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮与4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-8-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.90 分钟;[M+H]⁺ = 503.1.

[1589] 实例 172

[1590] 色满-8-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮

杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1591] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮与色满-8-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.93 分钟;[M+H]⁺ = 488.1.

[1592] 实例 173

[1593] 色满-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1594] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮与色满-5-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.90 分钟;[M+H]⁺ = 488.1.

[1595] 实例 174

[1596] 3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-8-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1597] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮与 3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-8-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.82 分钟;[M+H]⁺ = 488.9.

[1598] 实例 175

[1599] 3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1600] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮与 3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-5-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.94 分钟;[M+H]⁺ = 488.9.

[1601] 实例 176

[1602] 4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-8-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1603] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮与 4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-8-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.83 分钟;[M+H]⁺ = 517.1.

[1604] 实例 177

[1605] 4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1606] 经由((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮与 4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-5-羧酸的反应而制备得到。LC-MS(碱性):tR = 0.89 分钟;[M+H]⁺ = 503.1.

[1607] B.3 羧酰胺衍生物的合成(一般程序 III)

[1608]



[1609] 将相应羧酸 (0.18 毫摩尔, 1.0 当量) 连续地以 TBTU (0.20 毫摩尔, 1.1 当量) 在 DMF 或 MeCN (0.50 毫升) 及 DIPEA (0.27 毫摩尔, 1.5 当量) 中的溶液处理。15 分钟后, 添加相应 3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己烷衍生物 (0.18 毫摩尔, 1.0 当量, 盐酸盐) 与 DIPEA (0.27 毫摩尔, 1.5 当量) 在 DMF 或 MeCN (0.50 毫升) 中的溶液。将混合物搅拌 20 小时, 并通过制备 HPLC 纯化 (酸性梯度液), 获得相应酰胺衍生物。

[1610] 自 N-[(1S, 2S, 5R)-1-(3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基) 甲基]-3-氯-苯甲酰胺开始:

[1611]

实例	名称	LC-MS		
		溶剂	tR[分钟]	[M+H] ⁺
178	3-氯-N-[(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氯苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺	酸性	1.021.06	471.9
179	3-氯-N-[(1S,2S,5R)-3-(5-苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺	酸性	0.981.02	437.9
180	3-氯-N-[(1S,2S,5R)-3-[5-(3-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺	酸性	1.051.08	505.9
181	3-氯-N-[(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺	酸性	0.991.03	455.9
182	3-氯-N-[(1S,2S,5R)-3-[5-(2-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺	酸性	0.991.03	455.9
183	3-氯-N-[(1S,2S,5R)-3-[2-环丙基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺	酸性	1.071.11	495.9
184	3-氯-N-[(1S,2S,5R)-3-[2-环丙基-5-(3-氟基-4-甲基-苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺	酸性	1.101.14	509.9
185	3-氯-N-[(1S,2S,5R)-3-[5-(3-甲氧基-苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺	酸性	0.991.04	467.9
186	3-氯-N-[(1S,2S,5R)-3-[5-(4-氟基-苯基)-2-环丙基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺	酸性	1.051.09	502.9

[1612]

187	3-氯-N-{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氟基-4-甲基-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-苯甲酰胺	酸性	1.051.09	483.9
188	3-氯-N-{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氟基-5-三氟甲基-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-苯甲酰胺	酸性	1.091.11	537.9
189	N-{(1S,2S,5R)-3-[5-(3-溴苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-3-氯-苯甲酰胺	酸性	1.081.09	529.8
190	3-氯-N-{(1S,2S,5R)-3-[5-(4-氰基-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-苯甲酰胺	酸性	0.991.03	476.9

[1613] 自咪唑并[1,2-a]哌啶-3-羧酸[(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基)甲基]-酰胺开始:

[1614]

实例	名称	LC-MS		
		溶离剂	tR[分钟]	[M+H] ⁺
191	咪唑并[1,2-a]哌啶-3-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-甲基-5-(3-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺	酸性	0.850.89	526.0
192	咪唑并[1,2-a]哌啶-3-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(2,3-二甲基-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺	酸性	0.850.87	486.1
193	咪唑并[1,2-a]哌啶-3-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[5-(2,3-二氯-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺	酸性	0.860.89	526.0

[1615]

194	咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-溴基-4-氟 苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3- 氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲 基}-酰胺	酸性	0.850.88	553.9
195	咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氟基-2-甲 基-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3- 氮杂-双环并[3.1.0]己-2- 基甲基}-酰胺	酸性	0.830.84	490.0
196	咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3,4-二氯-苯 基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮 杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}- 酰胺	酸性	0.870.91	525.1
197	咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3,4-二甲基- 苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3- 氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲 基}-酰胺	酸性	0.850.90	486.1
198	咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[5-(2-氯基-6-氟 苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3- 氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲 基}-酰胺	酸性	0.830.86	510.0

[1616] 自 2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸[(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基)甲基]-酰胺开始:

[1617]

实例	名称	LC-MS		
		溶离剂	tR[分钟]	[M+H] ⁺
199	2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氟苯基)-2- 甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双 环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺	酸性	0.991.03	478.0

[1618]

200	2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[5-(4-氟苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺	酸性	0.981.03	478.0
201	2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[2-甲基-5-(3-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺	酸性	1.061.09	528.0
202	2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[5-(4-溴苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺	酸性	1.051.10	537.9
203	2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3,5-二甲基-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺	酸性	1.061.12	488.0
204	2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[5-(2,3-二甲基-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺	酸性	1.051.10	488.0
205	2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[5-(2,3-二氯-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺	酸性	1.12	527.9
206	2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-溴基-4-氟苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺	酸性	1.051.10	555.8

[1619]

207	2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3,4-二氟-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺	酸性	1.011.04	496.0
208	2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[5-(2,4-二甲基-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺	酸性	1.061.11	488.0
209	2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-氟基-2-甲基-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺	酸性	1.031.07	492.0
210	2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3,4-二氯-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺	酸性	1.031.14	527.9
211	2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3,4-二甲基-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺	酸性	1.051.10	488.1
212	2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-甲烷磺酰基胺基-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺	酸性	0.870.92	552.9
213	2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-乙酰胺基-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺	酸性	0.840.88	517.1

[1620]

214	2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[5-(2-氯基-6-氟 苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3- 氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲 基}-酰胺	酸性	1.08	512.3
215	2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸 [(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-苯基- 噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并 [3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	0.971.01	460.0
216	2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸 [(1S,2S,5R)-3-(2-环丙基-5-苯 基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环 并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	1.041.10	486.0
217	2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸 [(1S,2S,5R)-3-(2-二甲胺基-5- 苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双 环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	0.971.05	489.0
218	2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[2-二甲胺基 -5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3- 氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲 基}-酰胺	酸性	1.001.06	507.0

[1621] 自2,3-二氢-噻吩并[3,4-b][1,4]二噁英-5-羧酸[(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双
环并[3.1.0]己-2-基)甲基]-酰胺开始:

[1622]

实例	名称	LC-MS		
		溶剂	tR[分钟]	[M+H] ⁺
219	2,3-二氢-噻吩并[3,4-b][1,4]二 噁英-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2- 二甲胺基-5-苯基-噻唑-4-羰 基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2- 基甲基]-酰胺	酸性	0.930.98	510.8

[1623]

220	2,3-二氢-噻吩并[3,4-b][1,4]二噁英-5-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-二甲氨基-5-(3-氟苯基)-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺	酸性	0.971.01	528.9
-----	---	----	----------	-------

[1624] 自 6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基)甲基]-酰胺开始:

[1625]

实例	名称	LC-MS		
		溶剂	tR[分钟]	[M+H] ⁺
221	6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(3-间-甲苯基-噻吩-2-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	0.93	477.4
222	6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(3-对-甲苯基-噻吩-2-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	0.93	477.4
223	6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[3-(4-氟苯基)-噻吩-2-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺	酸性	0.90	481.2
224	6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲苯基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	0.96	477.4
225	6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-对-甲苯基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	0.96	477.3
226	6-甲基-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-羧酸{(1S,2S,5R)-3-[2-(4-氟苯基)-噻吩-3-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺	酸性	0.92	481.3

[1626] 自 2-乙基-5-甲基-2H-嘧啶-3-羧酸[(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基)甲基]-酰胺开始:

[1627]

实例	名称	LC-MS		
		溶离剂	tR[分钟]	[M+H] ⁺
227	2-乙基-5-甲基-2H-哌唑-3-羧酸 [(1S,2S,5R)-3-(4'-氟-联苯基-2-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	0.940.98	447.3
228	2-乙基-5-甲基-2H-哌唑-3-羧酸 [(1S,2S,5R)-3-(3'-氟-联苯基-2-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	0.940.98	447.3
229	2-乙基-5-甲基-2H-哌唑-3-羧酸 [(1S,2S,5R)-3-(4'-甲基-联苯基-2-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	0.961.01	443.3
230	2-乙基-5-甲基-2H-哌唑-3-羧酸 [(1S,2S,5R)-3-(3'-甲基-联苯基-2-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	0.961.01	443.3
231	2-乙基-5-甲基-2H-哌唑-3-羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[5-(4-氟苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺	酸性	0.900.94	468.2
232	2-乙基-5-甲基-2H-哌唑-3-羧酸 [(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-对-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	0.920.96	464.2
233	2-乙基-5-甲基-2H-哌唑-3-羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3-溴基-4-氟苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺	酸性	0.950.99	546.2

[1628]

234	2-乙基-5-甲基-2H-呋唑-3-羧酸 [(1S,2S,5R)-3-(5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	0.900.94	450.2
235	2-乙基-5-甲基-2H-呋唑-3-羧酸 [(1S,2S,5R)-3-(2-二甲胺基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	0.920.99	493.3
236	2-乙基-5-甲基-2H-呋唑-3-羧酸 [(1S,2S,5R)-3-(2-胺基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	0.810.86	465.2
237	2-乙基-5-甲基-2H-呋唑-3-羧酸 [(1S,2S,5R)-3-(2-环丙基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	0.981.03	490.3
238	2-乙基-5-甲基-2H-呋唑-3-羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3,4-二甲基-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺	酸性	0.950.99	478.3
239	2-乙基-5-甲基-2H-呋唑-3-羧酸 [(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-邻-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	0.910.95	464.2
240	2-乙基-5-甲基-2H-呋唑-3-羧酸 {(1S,2S,5R)-3-[5-(3,5-二甲基-苯基)-2-甲基-噻唑-4-羰基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基}-酰胺	酸性	0.951.00	478.3

[1629] 自 [(1S,2S,5R)-1-(3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基)甲基]-(5-溴-噻唑啉-2-基)-胺开始:

[1630]

实例	名称	LC-MS		
		溶离剂	tR[分钟]	[M+H] ⁺
241	{(1S,2S,5R)-2-[(5-溴-嘧啶-2-基氨基)-甲基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基}-[5-(3-氯苯基)-2-甲基-噻唑-4-基]-甲酮	酸性	1.031.08	503.8
242	{(1S,2S,5R)-2-[(5-溴-嘧啶-2-基氨基)-甲基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基}-[5-(3-氟苯基)-2-甲基-噻唑-4-基]-甲酮	酸性	1.001.05	487.9
243	{(1S,2S,5R)-2-[(5-溴-嘧啶-2-基氨基)-甲基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基}-[5-(4-氟苯基)-2-甲基-噻唑-4-基]-甲酮	酸性	0.991.05	487.9
244	{(1S,2S,5R)-2-[(5-溴-嘧啶-2-基氨基)-甲基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基}-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮	酸性	1.011.08	483.9
245	{(1S,2S,5R)-2-[(5-溴-嘧啶-2-基氨基)-甲基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基}-[2-甲基-5-(3-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-基]-甲酮	酸性	1.051.10	537.8
246	[5-(4-溴苯基)-2-甲基-噻唑-4-基]-{(1S,2S,5R)-2-[(5-溴-嘧啶-2-基氨基)-甲基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基}-甲酮	酸性	1.041.09	547.8
247	{(1S,2S,5R)-2-[(5-溴-嘧啶-2-基氨基)-甲基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基}-[5-(3,5-二甲基-苯基)-2-甲基-噻唑-4-基]-甲酮	酸性	1.041.11	497.9
248	{(1S,2S,5R)-2-[(5-溴-嘧啶-2-基氨基)-甲基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基}-[5-(2,3-二氯-苯基)-2-甲基-噻唑-4-基]-甲酮	酸性	1.041.11	537.9

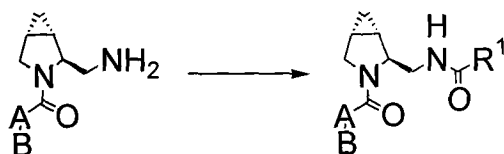
[1631]

[1632]

249	[5-(3-溴基-4-氟苯基)-2-甲基-噻唑-4-基]-{(1S,2S,5R)-2-[(5-溴-嘧啶-2-基胺基)-甲基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基}-甲酮	酸性	1.051.10	565.7
250	{(1S,2S,5R)-2-[(5-溴-嘧啶-2-基胺基)-甲基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基}-[5-(3,4-二氯-苯基)-2-甲基-噻唑-4-基]-甲酮	酸性	1.071.12	537.8
251	{(1S,2S,5R)-2-[(5-溴-嘧啶-2-基胺基)-甲基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基}-(2-甲基-5-苯基-噻唑-4-基)-甲酮	酸性	0.981.04	469.9
252	{(1S,2S,5R)-2-[(5-溴-嘧啶-2-基胺基)-甲基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基}-[5-(3-氟基-4-甲基-苯基)-2-甲基-噻唑-4-基]-甲酮	酸性	1.031.09	501.9
253	{(1S,2S,5R)-2-[(5-溴-嘧啶-2-基胺基)-甲基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基}-[5-(3-氟基-5-三氟甲基-苯基)-2-甲基-噻唑-4-基]-甲酮	酸性	1.081.12	555.7
254	{(1S,2S,5R)-2-[(5-溴-嘧啶-2-基胺基)-甲基]-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基}-[2-环丙基-5-(3-氟基-4-甲基-苯基)-噻唑-4-基]-甲酮	酸性	1.081.14	527.8

[1633] B. 4 羧酰胺衍生物的合成 (一般程序 IV)

[1634]



[1635] 将相应羧酸 (0.09 毫摩尔, 1.0 当量) 在 DMF (0.5 毫升) 中的溶液, 连续地以 TBTU (0.09 毫摩尔, 1.0 当量) 与 DIPEA (0.25 毫摩尔, 2.7 当量) 处理。30 分钟后, 添加相应 3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己烷衍生物 (0.09 毫摩尔, 1.0 当量) 在 DMF (0.50 毫升) 中的溶液。将混合物搅拌 12 小时, 并通过制备 HPLC 纯化 (碱性梯度液), 获得相应酰胺衍生物。

[1636] 自 ((1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-3-基)-(2-甲

基-5-间-甲基-噻唑-4-基)-甲酮开始:

[1637]

实例	名称	LC-MS		
		溶离剂	tR[分钟]	[M+H] ⁺
255	苯并噻唑-7-羧酸 [(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羧基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	0.890.93	473.1
256	2-甲基-苯并噻唑-7-羧酸 [(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羧基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	0.910.95	487.2
257	苯并噻唑-7-羧酸 [(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羧基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	0.951.01	489.1
258	7-氯-苯并呋喃-4-羧酸 [(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羧基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	1.021.05	506.0
259	7-氟-苯并呋喃-4-羧酸 [(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羧基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	0.991.03	490.1
260	吡咯并[2,1-b]噻唑-7-羧酸 [(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羧基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	0.900.96	477.1

[1638]

261	6-甲基-吡咯并[2,1-b]噻唑-7-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	0.930.98	491.0
262	7-氯基-2-甲氧基-2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	1.011.05	538.1

[1639] 自((1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-对-甲苯基-噻吩-3-基)-甲酮开始:

[1640]

实例	名称	LC-MS		
		溶离剂	tR[分钟]	[M+H] ⁺
263	1-甲基-1H-吡咯-3-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-对-甲苯基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	1.031.07	470.3
264	喹啉-8-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-对-甲苯基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	1.001.04	468.4
265	4-甲基-4H-呋喃并[3,2-b]吡咯-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-对-甲苯基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	1.051.09	460.1
266	3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-对-甲苯基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	1.061.10	474.4
267	2,3-二氢-噻吩并[3,4-b][1,4]二噁英-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-对-甲苯基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	1.011.04	481.4

[1641]

268	2-乙基-5-甲基-2H-呋唑-3-羧酸 [(1S,2S,5R)-3-(2-对-甲苯基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并 [3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	1.001.04	448.7
269	2,5-二甲基-2H-呋唑-3-羧酸 [(1S,2S,5R)-3-(2-对-甲苯基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并 [3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	0.991.04	435.3
270	5-氟基-1-甲基-1H-吡唑-2-羧酸 [(1S,2S,5R)-3-(2-对-甲苯基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并 [3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	1.101.13	488.2
271	3-溴-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-对-甲 苯基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双 环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲 酰胺	酸性	1.071.11	495.3
272	3-氯-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-对-甲 苯基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双 环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲 酰胺	酸性	1.061.11	451.1
273	3-甲基-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-对- 甲苯基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂- 双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯 甲酰胺	酸性	1.041.09	431.3
274	苯并[2,1,3]噻二唑-4-羧酸 [(1S,2S,5R)-3-(2-对-甲苯基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并 [3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	1.07	475.3
275	苯并[2,1,3]噁二唑-4-羧酸 [(1S,2S,5R)-3-(2-对-甲苯基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并 [3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	1.051.08	459.2
276	2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸 [(1S,2S,5R)-3-(2-对-甲苯基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并 [3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	1.031.07	459.2

[1642]

277	苯并噁唑-4-羧酸 [(1S,2S,5R)-3-(2-对-甲基-噁吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	1.06	458.3
278	2-甲基-苯并噁唑-4-羧酸 [(1S,2S,5R)-3-(2-对-甲基-噁吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	1.08	472.3

[1643] 自((1S,2S,5R)-2-胺基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-间-甲基-噁吩-3-基)-甲酮开始:

[1644]

实例	名称	LC-MS		
		溶离剂	tR[分钟]	[M+H] ⁺
279	1-甲基-1H-吡啶-3-羧酸 [(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲基-噁吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	1.031.08	470.5
280	1-甲基-1H-吡啶-4-羧酸 [(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲基-噁吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	1.031.08	470.5
281	喹啉-8-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲基-噁吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	0.991.03	468.6
282	4-甲基-4H-吡喃并[3,2-b]吡咯-5-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲基-噁吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	1.041.08	460.4
283	6-甲基-吡咯并[2,1-b]噁唑-7-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲基-噁吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	1.021.06	476.4

[1645]

284	吡咯并[2,1-b]噻唑-7-羧酸 [(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并 [3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	0.991.04	462.3
285	3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-5-羧酸 [(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并 [3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	1.051.10	474.6
286	2,3-二氢-噻吩并[3,4-b][1,4]二噁英-5-羧酸 [(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并 [3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	1.011.04	481.2
287	2-乙基-5-甲基-2H-呋唑-3-羧酸 [(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并 [3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	0.991.04	449.5
288	2,5-二甲基-2H-呋唑-3-羧酸 [(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并 [3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	0.981.04	435.3
289	5-氟基-1-甲基-1H-吡啶-2-羧酸 [(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并 [3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	1.101.14	488.4
290	3-溴-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并 [3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺	酸性	1.061.11	495.3
291	3-氯-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并 [3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺	酸性	1.061.10	451.3

[1646]

292	3-甲基-N-[(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-苯甲酰胺	酸性	1.041.09	431.4
293	苯并[2,1,3]噻二唑-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	1.051.08	475.5
294	苯并[2,1,3]噻二唑-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	1.051.07	459.5
295	2,3-二氢-苯并呋喃-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	1.021.06	459.5
296	苯并噻唑-7-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	1.031.09	474.5
297	2-甲基-苯并噻唑-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	1.08	472.6
298	2-甲基-苯并噻唑-7-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-间-甲基-噻吩-3-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺	酸性	0.991.03	472.5

[1647] B.5 实例 299

[1648] 2-氯-苯并噻唑-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1649] 将((1S,2S,5R)-2-氨基甲基-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-3-基)-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-基)-甲酮(0.24毫摩尔)在MeCN(1.0毫升)中的溶液,连续地以DIPEA(0.49毫摩尔)与2-氯-苯并噻唑-4-氯化碳酰(0.24毫摩尔;US3654296)处理。将混合物搅拌30分钟,并通过制备HPLC纯化,而得所要的酰胺。LC-MS:tR=1.03分钟;[M+H]⁺=523.0。

[1650] B.6 实例 300

[1651] 苯并噻唑-4-羧酸[(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲基-噻唑-4-羰基)-3-氮杂-双环并[3.1.0]己-2-基甲基]-酰胺

[1652] 将 2-氯-苯并噻唑-4-羧酸 [(1S,2S,5R)-3-(2-甲基-5-间-甲苯基-噻唑-4-羧基)-3-氮杂-双环并 [3.1.0] 己-2-基甲基]-酰胺 (0.04 毫摩尔) 在 MeOH (2.0 毫升) 中的溶液,以 Pd/C (10%, 50 毫克) 处理,并于氢气氛 (1 巴) 下搅拌 3 小时。在经过硅藻土过滤,及移除溶剂后,获得所要的产物。LC-MS :tR = 0.98 分钟 ;[M+H]⁺ = 489.1.

[1653] II. 生物学检测

[1654] 活体外检测

[1655] 式 (I) 化合物的食欲素 (orexin) 受体拮抗活性根据下述实验方法之一测定。

[1656] 实验方法 :

[1657] 胞内钙测量法 :

[1658] 相应表达人类食欲素-1 受体与人类食欲素-2 受体的中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞在含有 300 微克 / 毫升 G418、100U / 毫升青霉素、100 微克 / 毫升链霉素及 10% 热失活牛胎儿血清 (FCS) 的培养物培养基 (具有 L-谷氨酰胺的 Ham F-12) 中生长。将细胞于 20,000 个细胞 / 微孔下,接种至 384-井黑色透明底部无菌板 (Greiner) 中。将已接种的板于 37℃ 下,在 5% CO₂ 中孵育过夜。

[1659] 作为激动剂的人类食欲素-A 被制备为在 MeOH : 水 (1 : 1) 中的 1mM 储备溶液,于含有 0.1% 牛血清白蛋白 (BSA)、NaHCO₃ : 0.375 克 / 升及 20mM HEPES 的 HBSS 中稀释,以在最后浓度为 3nM 下,供使用于此检测中。

[1660] 拮抗剂被制备为 DMSO 中的 10mM 储备溶液,然后,于 384-微孔板中,首先在 DMSO 中,接着在含有 0.1% 牛血清白蛋白 (BSA)、NaHCO₃ : 0.375 克 / 升及 20mM HEPES 的 HBSS 中稀释。

[1661] 于检测当天,将 50 微升染色缓冲剂 (HBSS, 含有 1% FCS, 20mMHEPES, NaHCO₃ : 0.375 克 / 升, 5mM 羧苯磺胺 (probenecid) (Sigma) 及 3 μ M 荧光钙指示剂 fluo-4AM (在 DMSO 中的 1mM 储备溶液,含有 10% Pluronic) 添加至各微孔中。

[1662] 将 384-微孔细胞板于 37℃ 下,在 5% CO₂ 中培养 50 分钟,接着在测量之前,于室温下达成平衡,历经 30-120 分钟。

[1663] 在荧光成像板读取器 (FLIPR2 或 FLIPR Tetra, MolecularDevices) 内,将拮抗剂以 10 微升 / 微孔的体积添加至板中,培养 10 分钟,及最后添加 10 微升 / 微孔的激动剂。荧光对各微孔在 1 秒间隔下测量,且各荧光吸收峰的高度与通过 3nM 食欲素-A 而以溶媒替代拮抗剂所引致的荧光吸收峰的高度作比较。对于各拮抗剂,测定 IC₅₀ 值 (化合物抑制激动剂响应的 50% 所必须的浓度)。关于 FLIPR Tetra,使用非最优化与最优化的条件。最优化条件通过吸量速度与细胞分裂体的调整而达成。所计算的化合物 IC₅₀ 值可依每日细胞检测性能而波动。该类波动为本领域技术人员所已知。

[1664] 289 种举例化合物相对于 OX₁ 受体的拮抗活性 (IC₅₀ 值) 在 2-8583nM 的范围内 ;11 种化合物已在此项检测中被测量,具有 IC₅₀ 值 > 10000nM。所有举例化合物相对于 OX₂ 受体的 IC₅₀ 值均在 1-5303nM 的范围内。经选择的化合物的拮抗活性显示于表 1 中。

[1665] 表 1

[1666]

实例的化合物	OX ₁ IC ₅₀ (nM)	OX ₂ IC ₅₀ (nM)
2	34	102
11	14	66
19	22	174
23	35	338
24	102	647
29	4	27
31	960	167
32	15	55
37	85	35
42	49	12
43	26	19
45	110	61
51	81	41
52	155	228
54	26	18
58	37	57
73	21	9
74	84	48
80	29	10
112	115	12

实例的化合物	OX ₁ IC ₅₀ (nM)	OX ₂ IC ₅₀ (nM)
115	178	48
117	80	8
118	225	41
124	7028	12
147	324	26
148	1075	102
169	> 10000	61
177	691	88
186	3263 ¹⁾	296 ¹⁾
实例的化合物	OX ₁ IC ₅₀ (nM)	OX ₂ IC ₅₀ (nM)
201	673 ¹⁾	349 ¹⁾
220	115 ¹⁾	48 ¹⁾
222	96 ²⁾	79 ²⁾
237	29 ²⁾	38 ²⁾
244	51 ¹⁾	639 ¹⁾
252	79 ¹⁾	350 ¹⁾
256	64 ²⁾	55 ²⁾
260	16 ²⁾	31 ²⁾
266	65 ²⁾	19 ²⁾
274	58 ²⁾	55 ²⁾

实例的化合物	OX ₁ IC ₅₀ (nM)	OX ₂ IC ₅₀ (nM)
282	117 ²⁾	32 ²⁾
297	83 ²⁾	16 ²⁾
299	28 ²⁾	14 ²⁾

[1667]

[1668] 在表 1 中的数值使用 FLIPR2 测量 ;或使用

[1669] ¹⁾FLIPR Tetra, 非最优化条件 ;或

[1670] ²⁾FLIPR Tetra, 最优化条件。