



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101370796 B

(45) 授权公告日 2012. 10. 10

(21) 申请号 200780002477. 1

C07D 417/06 (2006. 01)

(22) 申请日 2007. 01. 08

C07D 417/14 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/427 (2006. 01)

60/759, 676 2006. 01. 18 US

A61P 3/00 (2006. 01)

A61P 37/00 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2008. 07. 16

(86) PCT申请的申请数据

Golo Heckmann, et. al. . Aufbau des heterocyclischen Grundgerüsts der GE2270-Antibiotika und Strukturaufklärung eines zentralen Abbauprodukts. 《Angew. Chem. 》. 2005, 第 117 卷第 1223-1226 页 .

PCT/EP2007/050141 2007. 01. 08

(87) PCT申请的公布数据

W02007/082808 EN 2007. 07. 26

(73) 专利权人 霍夫曼 - 拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

CAS. CAS-RN 700815-53-8.

《STN-Registry》. 2004, 第 1-2 页 .

(72) 发明人 保罗·吉莱斯皮

罗伯特·阿兰·小古德诺

阿格尼兹卡·科瓦尔奇克 乐康

张强

T. Ross Kelly, et. al. . Synthesis of micrococcinic acid. 《Tetrahedron Letters》. 1991, 第 32 卷 (第 34 期), 第 4263-4266 页 .

审查员 朱洁

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任

公司 11021

代理人 柳春琦

(51) Int. Cl.

C07D 277/56 (2006. 01)

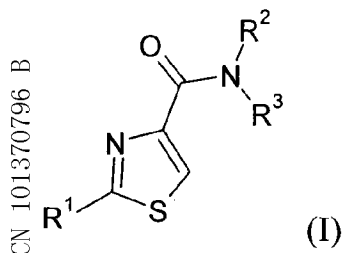
权利要求书 2 页 说明书 67 页

(54) 发明名称

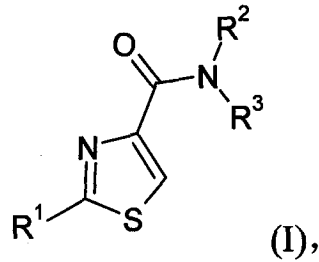
作为 11β-HSD1 抑制剂的噻唑类

(57) 摘要

本发明提供式 (I) 化合物以及它们的药用盐, 其中取代基是如在说明书中公开的那些。这些化合物和含有它们的药物组合物可用于治疗例如 II 型糖尿病和代谢综合征的疾病。



1. 一种式 (I) 化合物：



其中：

R^1 是苯基，其中所述的苯基是未取代的或被以下基团独立地单、双或三取代的：卤素， C_1-C_4 烷基，卤代 $-C_1-C_4-$ 烷基，苯基， $-O(CH_2)_nCH_3$ ， $-(CH_2)_nOH$ ， $-NH_2$ ， $-OCF_3$ ， $-O(CH_2)_n-$ 苯基， $-SCH_3$ ， $-C(O)CH_3$ ， $-N(CH_3)_2$ 或 $-NO_2$ ；

R^2 和 R^3 ，与它们连接的 N 原子一起，形成饱和的 6- 至 8- 元单环或 7- 至 10- 元双环，其含有连接 R_2 和 R_3 的 N 原子，其是未取代的或被以下基团单或双取代的：支化或未支化的 C_1-C_4 烷基，卤素，羟基，羧基 $-C_1-C_6$ 烷基，吡啶基或苯基；

n 是 0, 1 或 2，

其中“烷基”是指无环的、饱和的、未取代的烃基，或其药用盐。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R^1 是苯基。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物，其中 R^1 是被以下基团单或双取代的苯基：卤素， C_1-C_4 烷基， $-O(CH_2)_nCH_3$ ，其中 n 是 0, 1 或 2， $-SCH_3$ 或 $-C(O)CH_3$ 。

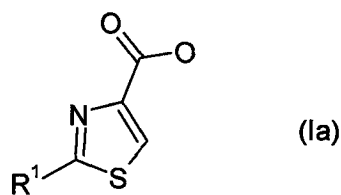
4. 根据权利要求 1 所述的化合物，其选自：

[2-(3-氯-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮；

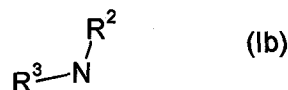
[2-(3-甲硫基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮；和

1-{2-[4-(2-异丙基-吡咯烷-1-羰基)-噻唑-2-基]-苯基}-乙酮。

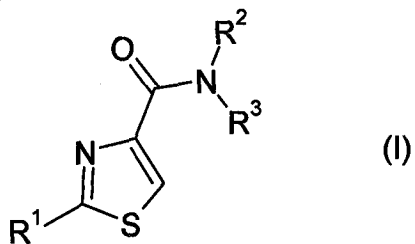
5. 一种制备根据权利要求 1 的化合物的方法，该方法包括：式 (Ia) 化合物



在式 (Ib) 化合物存在下的反应，



以得到式 (I) 化合物



其中 R^1 , R^2 和 R^3 如权利要求 1 中定义。

6. 一种药物组合物,其包含治疗有效量的根据权利要求 1 的化合物或其药用盐,和药用载体。

7. 一种药物组合物,其包含根据权利要求 1 至 4 中任何一项的化合物和药用载体。

8. 根据权利要求 1 的化合物或其药用盐在制备用于治疗 and / 或预防代谢病症的药剂中的应用。

9. 根据权利要求 1 至 4 中任何一项的化合物在制备用于治疗 and / 或预防代谢病症的药剂中的应用。

作为 11 β -HSD1 抑制剂的噻唑类

[0001] 本发明涉及 11 β -羟基类固醇脱氢酶的抑制剂。这些抑制剂包括,例如,噻唑类及其衍生物,并且可用于治疗疾病如 II 型糖尿病和代谢综合征。

[0002] 下面引用和依靠的全部文件都通过引用特意结合在此。

[0003] 糖尿病是在世界范围内影响越来越多的人的严重疾病。在许多国家中,其发生率与更加肥胖的趋势平行地增加。该疾病的严重后果包括提高的中风、心脏病、肾损伤、失明和切除术的危险。糖尿病的特征在于减少的胰岛素分泌和/或外周组织对胰岛素的响应能力受损,导致增加的血糖水平。存在两种形式的糖尿病:胰岛素依赖型和非胰岛素依赖型,绝大多数糖尿病是非胰岛素依赖型形式,称为 2 型糖尿病或非胰岛素依赖型糖尿病 (NIDDM)。由于其严重后果,迫切需要控制糖尿病。

[0004] NIDDM 的治疗通常从减重、健康饮食和锻炼计划开始。这些因素针对与糖尿病有关的提高的心血管危险特别重要,但是它们对于疾病本身的控制通常无效。可以利用多种药物治疗,包括胰岛素,二甲双胍,磺酰脲类,阿卡波糖,和噻唑烷二酮类。然而,这些治疗中的每一种都具有缺点,现时需要新的治疗糖尿病的药物。

[0005] 二甲双胍是降低禁食血糖水平和增加外周组织的胰岛素敏感性的有效药剂。二甲双胍在体内具有多种效果,包括增加糖原(储存葡萄糖的聚合物形式)合成 [De Fronzo, R. A. *Drugs* 1999, 58 Suppl. 1, 29]。二甲双胍还对脂类分布具有有益效果,对心血管健康具有有利的结果。二甲双胍治疗导致 LDL 胆固醇和甘油三酸酯的水平降低 [Inzucchi, S. E. *JAMA* 2002, 287, 360]。然而,二甲双胍在多年后丧失其效力 [Turner, R. C. 等, *JAMA* 1999, 281, 2005], 因而需要糖尿病的新的治疗。

[0006] 噻唑烷二酮类是核受体过氧化物酶体增殖物激活剂受体- γ 的激活剂。它们有效降低血糖水平,它们的功效主要归因于降低骨骼肌中的胰岛素抗性 [Tadayyon, M. 和 Smith, S. A. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2003, 12, 307]。与使用噻唑烷二酮类相关的一个缺点是增重。

[0007] 磺酰脲类与胰腺 β 细胞上的磺酰脲受体结合,刺激胰岛素分泌,从而降低血糖水平。磺酰脲类的使用也与增重有关 [Inzucchi, S. E. *JAMA* 2002, 287, 360], 类似二甲双胍,它们随时间而丧失效力 [Turner, R. C. 等 *JAMA* 1999, 281, 2005]。在用磺酰脲类治疗的患者中经常遇到的另一个问题是低血糖 [Salas, M. 和 Caro, J. J. *Adv. Drug React. Tox. Rev.* 2002, 21, 205-217]。

[0008] 阿卡波糖是酶 α -葡萄糖苷酶的抑制剂, α -葡萄糖苷酶在肠内降解二糖和复合糖。它具有比二甲双胍或磺酰脲类较低的功效,并且它导致肠不适和腹泻,这些经常导致停止使用阿卡波糖 [Inzucchi, S. E. *JAMA* 2002, 287, 360]。

[0009] 因为这些治疗中没有一种长期有效而没有严重的副作用,需要治疗 2 型糖尿病的新型药物。

[0010] 代谢综合征是一种患者表现出以下症状中的两种以上的病症:肥胖,高甘油三酯血症,低水平的 HDL-胆固醇,高血压和升高的禁食葡萄糖水平。该综合征经常是 2 型糖尿病的前兆,并且在美国具有高流行程度,估计为 24% (E. S. Ford 等 *JAMA* 2002, 287, 356)。改

善代谢综合征的治疗剂将可用于潜在地减缓或终止 2 型糖尿病的进展。

[0011] 在肝脏,葡萄糖通过两种不同的过程产生。第一种是糖异生,其中在一系列酶反应中由丙酮酸盐(或酯)生成新的葡萄糖,并且第二种是醣酵解,其中通过聚合物糖原的分解生成葡萄糖。

[0012] 糖异生过程中的两种关键酶是:磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(PEPCK),其催化草酰乙酸盐(或酯)向磷酸烯醇丙酮酸盐(或酯)的转化;和葡萄糖-6-磷酸酶(G6Pase),其催化葡萄糖-6-磷酸酯的水解产生游离葡萄糖。由 PEPCK 催化的草酰乙酸盐(或酯)向磷酸烯醇丙酮酸盐(或酯)的转化是糖异生中的限速步骤。在禁食时,PEPCK 和 G6Pase 都上调,从而可以提高糖异生的速率。这些酶的水平受到皮质甾类激素(人的皮质醇,小鼠的皮质甾酮)部分控制。当皮质甾类结合到皮质甾类受体上时,触发信号级联,导致这些酶的上调。

[0013] 皮质甾类激素在体内是与它们的氧化的 11-脱氢对应物(在人和小鼠中分别为皮质酮和 11-脱氢皮质甾酮)一起被发现的,氧化的 11-脱氢对应物在糖皮质激素受体不具有活性。激素的作用取决于在表达皮质甾类受体的组织中的局部浓度。这种局部浓度可以不同于该激素在血浆中的循环水平,原因在于组织中的氧化还原酶的作用。改变激素的氧化状态的酶是 11 β -羟基类固醇脱氢酶 I 型和 II 型。I 型(11 β -HSD1)负责在体内将皮质酮还原成皮质醇,而 II 型(11 β -HSD2)负责将皮质醇氧化成皮质酮。这些酶的同源性低,并且在不同的组织中表达。11 β -HSD1 在许多组织中包括肝、脂肪组织和脑中高度表达,而 11 β -HSD2 在盐皮质激素靶向组织如肾和结肠中高度表达。11 β -HSD2 阻止皮质醇结合到盐皮质激素受体上,并且已经发现这种酶的缺损与表观盐皮质激素过量(AME)的综合征有关。

[0014] 因为 11 β -羟基类固醇与皮质甾类受体的结合导致 PEPCK 的上调并因此提高血糖水平,抑制 11 β -HSD1 是用于治疗糖尿病的有希望的方法。除了上述生化讨论外,还有来自转基因小鼠以及来自人的小型临床研究的证据,这些证据证实了抑制 11 β -HSD1 的治疗潜力。

[0015] 转基因小鼠的实验显示,调节 11 β -HSD1 的活性可以对糖尿病和代谢综合征具有有益的治疗效果。例如,当在小鼠中敲除 11 β -HSD1 基因时,禁食并不导致 G6Pase 和 PEPCK 水平的正常提高,并且动物对应激-或肥胖-相关的高血糖症不敏感。而且,与体重相当的对照相比,高脂肪饮食致肥的敲除动物具有明显较低的禁食葡萄糖水平(Y. Kotolevtsev 等 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1997, 94, 14924)。已经发 11 β -HSD1 敲除小鼠具有改善的脂类分布,胰岛素灵敏性和葡萄糖耐性(N. M. Morton 等 J. Biol. Chem. 2001, 276, 41293)。已经研究了 11 β -HSD1 基因在小鼠中的过表达。这些转基因小鼠在脂肪组织中显示出提高的 11 β -HSD1 活性,它们还表现出与代谢综合征有关的内脏肥胖。皮质甾酮的水平在脂肪组织中提高,但在血清中不提高,并且小鼠,特别是在高脂肪饮食时,具有提高的肥胖水平。低脂肪饮食饲养的小鼠高血糖并且胰岛素过多(hyperinsulinemic),而且显示出不耐葡萄糖性和抗胰岛素性(H. Masuzaki 等 Science, 2001, 294, 2166)。

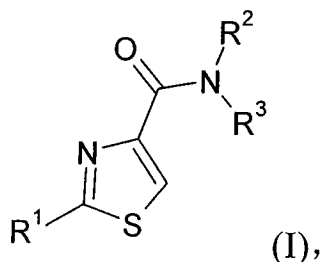
[0016] 在人的许多小型试验中研究了非选择性 11 β -羟基类固醇脱氢酶抑制剂生胃酮的效果。在一个研究中,发现生胃酮导致整体胰岛素敏感性的提高,并且这种提高归因于肝脏葡萄糖生产的下降(B. R. Walker 等 J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995, 80, 3155)。在另一研究中,在糖尿病而非健康受试者中观察到响应胰高血糖素挑战的下降的葡萄糖生产和糖

原分解 (R. C. Andrews 等 J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003, 88, 285)。最后, 在健康的老年人以及 2 型糖尿病患者中发现生胃酮改善认知功能 (T. C. Sandeep 等 Proc. Natl. Acad. Sci USA 2004, 101, 6734)。

[0017] 因而, 本领域中对于具有治疗如 II 型糖尿病和代谢综合征的疾病的功效的 11 β -HSD1 抑制剂存在需要。而且, 本领域中还需要 IC₅₀ 值小于约 1 μ M 的 11 β -HSD1 抑制剂。

[0018] 在本发明的一个实施方案中, 提供式 (I) 化合物:

[0019]



[0020] 其中:

[0021] R¹ 是 5- 至 8- 元环烷基,

[0022] 苯基, 所述的苯基是未取代的或被以下基团独立地单、双或三取代的:

[0023] 卤素, 低级烷基, 卤代-低级-烷基, 苯基, -OCH₃, -O(CH₂)_nCH₃, -(CH₂)_nOH, -OH, -NH₂, -OCF₃, -O(CH₂)_n-苯基, -SCH₃, -NHSO₂CH₃, 噻吩, 吗啉, -C(O)CH₃, -N(CH₃)₂ 或 -NO₂,

[0024] 5- 或 6- 元饱和、部分未饱和或芳基的环, 所述的环是由环碳原子连接的并且具有 1 至 3 个选自硫、氮和氧中的杂环原子, 其是未取代的或被以下基团取代的: 卤素, 低级烷氧基, 或低级烷基,

[0025] 9- 或 10- 元双环未饱和或部分未饱和的环, 所述的环是由环碳连接的并且具有 1 至 3 个选自硫、氮和氧中的杂环原子, 其是未取代的或被以下基团单、双或三取代的: 卤素或低级烷基;

[0026] R² 或 R³ 中的一个为 H 或支化或未支化的低级烷基, 并且另一个为 C₄-C₁₀ 烷基, -CH₂-苯基, 未取代的或被低级烷基、羟基或氧代单或双取代的单、双或三环 5- 至 10- 元碳环, 或双环部分未饱和的 9- 或 10- 元环,

[0027] 或

[0028] R² 和 R³, 与它们连接的 N 原子一起, 形成饱和或部分未饱和的 6- 至 8- 元单环或 7- 至 10- 元双环, 其含有连接 R₂ 和 R₃ 的 N 原子并且任选含有选自 O 和 S 中的另一个杂原子, 其是未取代的或被以下基团单或双取代的: 支化或未支化的低级烷基, 卤素, 羟基, 羧基-烷基, 吡啶, 羧基, 苯基, 氧代, -CH₂-苯基或 5- 至 10- 元环烷基; 并且

[0029] n 是 0, 1 或 2,

[0030] 或其药用盐,

[0031] 条件是不包括下列化合物:

[0032] [2-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-2-基)-噻唑-4-基]-吡咯烷-1-基-甲酮;

[0033] [2-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-2-基)-噻唑-4-基]-吗啉-4-基-甲

酮；

[0034] (4-苯基-3,6-二氢-2H-吡啶-1-基)-(2-苯基-噻唑-4-基)-甲酮；

[0035] (2-苯并[1,2,5]噁二唑-5-基-噻唑-4-基)-吗啉-4-基-甲酮；

[0036] 吗啉-4-基-(2-吡啶-3-基-噻唑-4-基)-甲酮；

[0037] [2-(4-甲基-吡啶-3-基)-噻唑-4-基]-哌啶-1-基-甲酮；

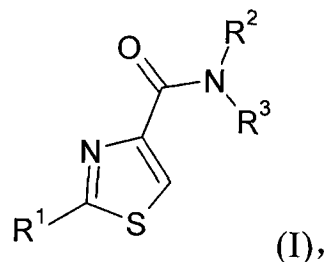
[0038] [2-(4-甲基-吡啶-3-基)-噻唑-4-基]-吗啉-4-基-甲酮；

[0039] [2-(5-甲基-异噻唑-3-基)-噻唑-4-基]-哌啶-1-基-甲酮；和

[0040] [2-(3-甲基-5-三氟甲基-吡啶-1-基)-噻唑-4-基]-吗啉-4-基-甲酮。

[0041] 在本发明的另一个实施方案中，提供一种药物组合物，其包含治疗有效量的式 (I) 化合物：

[0042]



[0043] 其中：

[0044] R^1 是 5- 至 8- 元环烷基，

[0045] 苯基，所述的苯基是未取代的或被以下基团独立地单、双或三取代的：

[0046] 卤素，低级烷基，卤代-低级-烷基，苯基， $-OCH_3$ ， $-O(CH_2)_nCH_3$ ， $-(CH_2)_nOH$ ， $-OH$ ， $-NH_2$ ， $-OCF_3$ ， $-O(CH_2)_n$ -苯基， $-SCH_3$ ， $-NHSO_2CH_3$ ，噻吩，吗啉， $-C(O)CH_3$ ， $-N(CH_3)_2$ 或 $-NO_2$ ，

[0047] 5- 或 6- 元饱和、部分未饱和或芳基的环，所述的环是由环碳原子连接的并且具有 1 至 3 个选自硫、氮和氧中的杂环原子，其是未取代的或被以下基团取代的：卤素，低级烷氧基，或低级烷基，

[0048] 9- 或 10- 元双环未饱和或部分未饱和的环，所述的环是由环碳连接的并且具有 1 至 3 个选自硫、氮和氧中的杂环原子，其是未取代的或被以下基团单、双或三取代的：卤素或低级烷基；

[0049] R^2 或 R^3 中的一个为 H 或支化或未支化的低级烷基，并且另一个为 C_4 - C_{10} 烷基， $-CH_2$ -苯基，未取代的或被低级烷基、羟基或氧代单或双取代的单、双或三环 5- 至 10- 元碳环，或双环部分未饱和的 9- 或 10- 元环，

[0050] 或

[0051] R^2 和 R^3 ，与它们连接的 N 原子一起，形成饱和或部分未饱和的 6- 至 8- 元单环或 7- 至 10- 元双环，其含有连接 R_2 和 R_3 的 N 原子并且任选含有选自 O 和 S 中的另一个杂原子，其是未取代的或被以下基团单或双取代的：支化或未支化的低级烷基，卤素，羟基，羧基-烷基，吡啶，羧基，苯基，氧代， $-CH_2$ -苯基或 5- 至 10- 元环烷基；并且

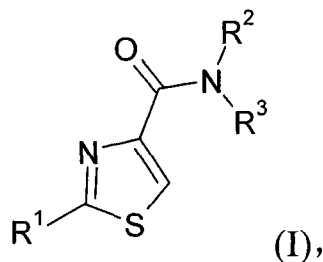
[0052] n 是 0, 1 或 2，

[0053] 或其药用盐，

[0054] 及药用载体。

[0055] 在本发明的再一个实施方案中,提供一种用于治疗代谢疾病或疾症的方法,该方法包括向需要它的患者给药治疗有效量的式 (I) 化合物的步骤:

[0056]



[0057] 其中:

[0058] R^1 是 5- 至 8- 元环烷基,

[0059] 苯基,所述的苯基是未取代的或被以下基团独立地单、双或三取代的:卤素,低级烷基,卤代-低级-烷基,苯基, $-OCH_3$, $-O(CH_2)_nCH_3$, $-(CH_2)_nOH$, $-OH$, $-NH_2$, $-OCF_3$, $-O(CH_2)_n$ -苯基, $-SCH_3$, $-NHSO_2CH_3$, 噻吩, 吗啉, $-C(O)CH_3$, $-N(CH_3)_2$ 或 $-NO_2$,

[0060] 5- 或 6- 元饱和、部分未饱和或芳基的环,所述的环是由环碳原子连接的并且具有 1 至 3 个选自硫、氮和氧中的杂环原子,其是未取代的或被以下基团取代的:卤素,低级烷氧基,或低级烷基,

[0061] 9- 或 10- 元双环未饱和或部分未饱和的环,所述的环是由环碳连接的并且具有 1 至 3 个选自硫、氮和氧中的杂环原子,其是未取代的或被以下基团单、双或三取代的:卤素或低级烷基;

[0062] R^2 或 R^3 中的一个 H 或支化或未支化的低级烷基,并且另一个是 C_4 - C_{10} 烷基, $-CH_2$ -苯基,未取代的或被低级烷基、羟基或氧代单或双取代的单、双或三环 5- 至 10- 元碳环,或双环部分未饱和的 9- 或 10- 元环,

[0063] 或

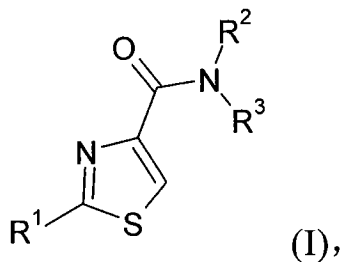
[0064] R^2 和 R^3 , 与它们连接的 N 原子一起,形成饱和或部分未饱和的 6- 至 8- 元单环或 7- 至 10- 元双环,其含有连接 R_2 和 R_3 的 N 原子并且任选含有选自 O 和 S 中的另一个杂原子,其是未取代的或被以下基团单或双取代的:支化或未支化的低级烷基,卤素,羟基,羧基-烷基,吡啶,羧基,苯基,氧代, $-CH_2$ -苯基或 5- 至 10- 元环烷基;并且

[0065] n 是 0, 1 或 2,

[0066] 或其药用盐。

[0067] 本发明涉及 11β -HSD1 的抑制剂。在一个优选的实施方案中,本发明提供药物组合物,其包含式 (I) 的噻唑类:

[0068]



[0069] 及其药用盐,其可以用作 11β -HSD1 的抑制剂。

- [0070] 优选的是本发明的下列化合物：
- [0071] [2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮；
- [0072] 氮杂环辛烷-1-基-[2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-基]-甲酮；
- [0073] 氮杂环庚烷-1-基-[2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-基]-甲酮；
- [0074] (八氢-喹啉-1-基)-(2-苯基-噻唑-4-基)-甲酮；
- [0075] 氮杂环辛烷-1-基-(2-苯基-噻唑-4-基)-甲酮；
- [0076] 氮杂环庚烷-1-基-(2-苯基-噻唑-4-基)-甲酮；
- [0077] (八氢-喹啉-1-基)-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-基]-甲酮；
- [0078] 氮杂环辛烷-1-基-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-基]-甲酮；
- [0079] [2-(2-氯-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮；
- [0080] 氮杂环辛烷-1-基-[2-(2-氯-苯基)-噻唑-4-基]-甲酮；
- [0081] 氮杂环庚烷-1-基-[2-(2-氯-苯基)-噻唑-4-基]-甲酮；
- [0082] [2-(2-氯-苯基)-噻唑-4-基]-(2-甲基-哌啶-1-基)-甲酮；
- [0083] [2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮；
- [0084] 氮杂环庚烷-1-基-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基]-甲酮；
- [0085] [2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基]-(2-甲基-哌啶-1-基)-甲酮；
- [0086] [2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-基]-(2-甲基-哌啶-1-基)-甲酮；
- [0087] [2-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮；
- [0088] [2-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮；
- [0089] [2-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基)-噻唑-4-基]-(2-甲基-哌啶-1-基)-甲酮；
- [0090] (八氢-喹啉-1-基)-(2-对甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮；
- [0091] 氮杂环庚烷-1-基-(2-对甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮；
- [0092] (2-甲基-哌啶-1-基)-(2-对甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮；
- [0093] 氮杂环辛烷-1-基-[2-(2,4-二氟-苯基)-噻唑-4-基]-甲酮；
- [0094] 氮杂环庚烷-1-基-[2-(2,4-二氟-苯基)-噻唑-4-基]-甲酮；
- [0095] [2-(2,4-二氟-苯基)-噻唑-4-基]-(2-甲基-哌啶-1-基)-甲酮；
- [0096] [2-(2,4-二氟-苯基)-噻唑-4-基]-(3,5-二甲基-哌啶-1-基)-甲酮；
- [0097] (3,5-二甲基-哌啶-1-基)-(2-苯基-噻唑-4-基)-甲酮；
- [0098] [2-(2-氯-苯基)-噻唑-4-基]-(3,5-二甲基-哌啶-1-基)-甲酮；
- [0099] [2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基]-(3,5-二甲基-哌啶-1-基)-甲酮；
- [0100] [2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-基]-(3,5-二甲基-哌啶-1-基)-甲酮；
- [0101] (2,6-二甲基-吗啉-4-基)-[2-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-甲酮；
- [0102] (3,5-二甲基-哌啶-1-基)-[2-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-甲酮；
- [0103] (3,5-二甲基-哌啶-1-基)-(2-对甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮；
- [0104] [2-(2,4-二氟-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮；
- [0105] [2-(3-氯-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮；
- [0106] [2-(2,4-二氯-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮；
- [0107] [2-(2,5-二氯-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮；

- [0108] [2-(5-氯-2-甲基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮；
[0109] [2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮；
[0110] [2-(3-氯-4-氟-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮；
[0111] [2-(3-氯-4-甲基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮；
[0112] [2-(3-氯-2-甲基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮；
[0113] [2-(4-氯-3-甲基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮；
[0114] [2-(4-氯-2-甲基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮；
[0115] [2-(4-氯-2-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮；
[0116] [2-(4-氯-2-乙氧基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮；
[0117] [2-(3-氨基-4-氯-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮；
[0118] [2-(3-异丙基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮；
[0119] (2-环戊-1-烯基-噻唑-4-基)-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮；
[0120] (2-环己-1-烯基-噻唑-4-基)-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮；
[0121] (2-环庚-1-烯基-噻唑-4-基)-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮；
[0122] (八氢-喹啉-1-基)-(2-邻甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮；
[0123] [2-(2-羟甲基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮；
[0124] [2-(3-羟甲基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮；
[0125] [2-(4-羟基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮；
[0126] [2-(2-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮；
[0127] [2-(3-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮；
[0128] (八氢-喹啉-1-基)-[2-(2-三氟甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-甲酮；
[0129] (八氢-喹啉-1-基)-[2-(3-三氟甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-甲酮；
[0130] [2-(2-苄氧基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮；
[0131] [2-(3-苄氧基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮；
[0132] (八氢-喹啉-1-基)-[2-(2-苯氧基-苯基)-噻唑-4-基]-甲酮；
[0133] [2-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮；
[0134] [2-(2-氟-3-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮；
[0135] [2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮；
[0136] [2-(3,4-二甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮；
[0137] [2-(2,5-二甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮；
[0138] (2-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-噻唑-4-基)-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮；
[0139] (八氢-喹啉-1-基)-[2-(2,3,4-三甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-甲酮；
[0140] [2-(2-甲硫基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮；
[0141] [2-(3-甲硫基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮；
[0142] [2-(3-氨基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮；
[0143] N-{2-[4-(八氢-喹啉-1-基)-噻唑-2-基]-苯基}-甲磺酰胺；
[0144] [2-(2-硝基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮；
[0145] (2-联苯-3-基-噻唑-4-基)-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮；

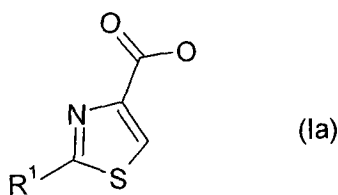
- [0146] (2-联苯-2-基-噻唑-4-基)-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮；
- [0147] [2-(1H-吡啶-5-基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮；
- [0148] (八氢-喹啉-1-基)-(2-噻吩-3-基-噻唑-4-基)-甲酮；
- [0149] [2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-基]-(3,4,5,6-四氢-2H-[2,2']联吡啶-1-基)-甲酮；
- [0150] 2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-羧酸金刚烷-1-基酰胺；
- [0151] 2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-羧酸金刚烷-2-基酰胺；
- [0152] (3-氮杂-双环[3.2.2]壬-3-基)-[2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-基]-甲酮；
- [0153] 2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-羧酸((1R,4R)-4,7,7-三甲基-双环[2.2.1]庚-2-基)-酰胺；
- [0154] [2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-基]-(3-吡啶-3-基-吡咯烷-1-基)-甲酮；
- [0155] (2-苯基-噻唑-4-基)-(3,4,5,6-四氢-2H-[2,2']联吡啶-1-基)-甲酮；
- [0156] (4-氯-八氢-喹啉-1-基)-(2-苯基-噻唑-4-基)-甲酮；
- [0157] (八氢-异喹啉-2-基)-(2-苯基-噻唑-4-基)-甲酮；
- [0158] (4aR,8aS)-八氢-异喹啉-2-基-(2-苯基-噻唑-4-基)-甲酮；
- [0159] (3-氮杂-双环[3.2.2]壬-3-基)-(2-苯基-噻唑-4-基)-甲酮；
- [0160] 2-苯基-噻唑-4-羧酸((1R,2R,4R)-1,7,7-三甲基-双环[2.2.1]庚-2-基)-酰胺；
- [0161] 2-苯基-噻唑-4-羧酸((1R,4R)-4,7,7-三甲基-双环[2.2.1]庚-2-基)-酰胺；
- [0162] 1-{2-[4-(八氢-喹啉-1-基)-噻唑-2-基]-苯基}-乙酮；
- [0163] [2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-基]-(2,6-二甲基-哌啶-1-基)-甲酮；
- [0164] [2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-基]-(2-乙基-哌啶-1-基)-甲酮；
- [0165] [2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-基]-(2-丙基-哌啶-1-基)-甲酮；
- [0166] [2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-基]-(S)-3,4,5,6-四氢-2H-[2,2']联吡啶-1-基-甲酮；
- [0167] [2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-基]-(2-异丙基-吡咯烷-1-基)-甲酮；
- [0168] (4-氯-八氢-喹啉-1-基)-[2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-基]-甲酮；
- [0169] 1-[2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-基]-2-甲基-八氢-喹啉-4-酮；
- [0170] 2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-羧酸环己基-乙基-酰胺；
- [0171] 2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-羧酸烯丙基-环己基-酰胺；
- [0172] [2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-异喹啉-2-基)-甲酮；
- [0173] 1-[2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-基]-氮杂环庚烷-4-酮；
- [0174] [2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-基]-((1R,5R)-3,3,5-三甲基-6-氮杂-双环[3.2.1]辛-6-基)-甲酮；
- [0175] 2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-羧酸((1R,2R,4R)-1,7,7-三甲基-双环[2.2.1]庚-2-基)-酰胺；
- [0176] (7-氮杂-双环[2.2.1]庚-7-基)-[2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-基]-甲

酮；

- [0177] [2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-基]-(2,6-二甲基-吗啉-4-基)-甲酮；
- [0178] (2-乙基-哌啶-1-基)-(2-苯基-噻唑-4-基)-甲酮；
- [0179] (2-苯基-噻唑-4-基)-(S)-3,4,5,6-四氢-2H-[2,2']联吡啶-1-基-甲酮；
- [0180] 2-苯基-噻唑-4-羧酸环己基-乙基-酰胺；
- [0181] 2-苯基-噻唑-4-羧酸烯丙基-环己基-酰胺；
- [0182] 2-苯基-噻唑-4-羧酸金刚烷-2-基酰胺；
- [0183] (2-苯基-噻唑-4-基)-((1R,5R)-3,3,5-三甲基-6-氮杂-双环[3.2.1]辛-6-基)-甲酮；
- [0184] 2-苯基-噻唑-4-羧酸((1R,2S,4R)-1,7,7-三甲基-双环[2.2.1]庚-2-基)-酰胺；
- [0185] [2-(2-氯-苯基)-噻唑-4-基]-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-甲酮；
- [0186] [2-(2-氯-苯基)-噻唑-4-基]-(2,6-二甲基-哌啶-1-基)-甲酮；
- [0187] [2-(2-氯-6-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮；
- [0188] (2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[2-(2-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-甲酮；
- [0189] [2-(2-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-(2-甲基-哌啶-1-基)-甲酮；
- [0190] [2-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-(2-甲基-哌啶-1-基)-甲酮；
- [0191] 2-(2-羟甲基-苯基)-噻唑-4-羧酸环己基-甲基-酰胺；
- [0192] 2-(2-氯-苯基)-噻唑-4-羧酸环己基-甲基-酰胺；
- [0193] 2-(2-氯-苯基)-噻唑-4-羧酸环己基-乙基-酰胺；
- [0194] 2-(2-氯-苯基)-噻唑-4-羧酸(4-羟基-环己基)-酰胺；
- [0195] (2,6-二甲基-哌啶-1-基)-(2-邻甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮；
- [0196] [2-(2-氯-吡啶-3-基)-噻唑-4-基]-(2,6-二甲基-哌啶-1-基)-甲酮；
- [0197] (2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[2-(2-吗啉-4-基-苯基)-噻唑-4-基]-甲酮；
- [0198] [2-(2-二甲基氨基-苯基)-噻唑-4-基]-(2,6-二甲基-哌啶-1-基)-甲酮；
- [0199] 1-{2-[4-(2,6-二甲基-哌啶-1-羰基)-噻唑-2-基]-苯基}-乙酮；
- [0200] 1-{2-[4-(2-甲基-哌啶-1-羰基)-噻唑-2-基]-苯基}-乙酮；
- [0201] 1-{2-[4-(2-乙基-哌啶-1-羰基)-噻唑-2-基]-苯基}-乙酮；
- [0202] 1-{2-[4-(2-丙基-哌啶-1-羰基)-噻唑-2-基]-苯基}-乙酮；
- [0203] 1-{2-[4-(3,4,5,6-四氢-2H-[2,2']联吡啶-1-羰基)-噻唑-2-基]-苯基}-乙酮；
- [0204] 1-{2-[4-((S)-3,4,5,6-四氢-2H-[2,2']联吡啶-1-羰基)-噻唑-2-基]-苯基}-乙酮；
- [0205] 1-{2-[4-(3-苯基-吗啉-4-羰基)-噻唑-2-基]-苯基}-乙酮；
- [0206] 1-{2-[4-(3-苯基-硫代吗啉-4-羰基)-噻唑-2-基]-苯基}-乙酮；
- [0207] 1-{2-[4-(2-异丁基-吡咯烷-1-羰基)-噻唑-2-基]-苯基}-乙酮；
- [0208] 1-{2-[4-(2-异丙基-吡咯烷-1-羰基)-噻唑-2-基]-苯基}-乙酮；
- [0209] 1-{2-[4-(4-氯-八氢-喹啉-1-羰基)-噻唑-2-基]-苯基}-乙酮；
- [0210] 2-(2-乙酰基-苯基)-噻唑-4-羧酸环己基-乙基-酰胺；

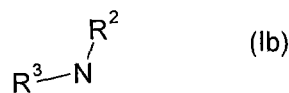
- [0211] 2-(2-乙酰基-苯基)-噻唑-4-羧酸烯丙基-环己基-酰胺；
- [0212] 1-{2-[4-((反式)-八氢-异喹啉-2-羰基)-噻唑-2-基]-苯基}-乙酮；
- [0213] 1-{2-[4-(氮杂环庚烷-1-羰基)-噻唑-2-基]-苯基}-乙酮；
- [0214] 2-(2-乙酰基-苯基)-噻唑-4-羧酸环庚基酰胺；
- [0215] 1-{2-[4-(氮杂环辛烷-1-羰基)-噻唑-2-基]-苯基}-乙酮；
- [0216] 2-(2-乙酰基-苯基)-噻唑-4-羧酸环辛基酰胺；
- [0217] 2-(2-乙酰基-苯基)-噻唑-4-羧酸金刚烷-1-基酰胺；
- [0218] 2-(2-乙酰基-苯基)-噻唑-4-羧酸金刚烷-2-基酰胺；
- [0219] 1-{2-[4-((1R,5R)-3,3,5-三甲基-6-氮杂-双环[3.2.1]辛烷-6-羰基)-噻唑-2-基]-苯基}-乙酮；
- [0220] 1-{2-[4-(3-氮杂-双环[3.2.2]壬烷-3-羰基)-噻唑-2-基]-苯基}-乙酮；
- [0221] 2-(2-乙酰基-苯基)-噻唑-4-羧酸((1R,2R,3R,5S)-2,6,6-三甲基-双环[3.1.1]庚-3-基)-酰胺；
- [0222] 2-(2-乙酰基-苯基)-噻唑-4-羧酸((1R,2S,4R)-1,7,7-三甲基-双环[2.2.1]庚-2-基)-酰胺；
- [0223] 2-(2-乙酰基-苯基)-噻唑-4-羧酸((1R,2R,4R)-1,7,7-三甲基-双环[2.2.1]庚-2-基)-酰胺；
- [0224] 2-(2-乙酰基-苯基)-噻唑-4-羧酸苄基-异丙基-酰胺；
- [0225] 1-{2-[4-(3-苯基-吡咯烷-1-羰基)-噻唑-2-基]-苯基}-乙酮；
- [0226] 1-{2-[4-(3-吡啶-3-基-吡咯烷-1-羰基)-噻唑-2-基]-苯基}-乙酮；
- [0227] 1-{2-[4-(3-苄基-哌啶-1-羰基)-噻唑-2-基]-苯基}-乙酮；
- [0228] [2-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-异喹啉-2-基)-甲酮；
- [0229] [2-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-((1R,5R)-3,3,5-三甲基-6-氮杂-双环[3.2.1]辛-6-基)-甲酮；
- [0230] [2-(2,3-二甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮；
- [0231] (4-氯-八氢-喹啉-1-基)-[2-(2,3-二甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-甲酮；
- [0232] 2-邻甲苯基-噻唑-4-羧酸金刚烷-2-基酰胺；
- [0233] 2-邻甲苯基-噻唑-4-羧酸(1S,2R,4R)-双环[2.2.1]庚-2-基酰胺；
- [0234] [2-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-(S)-3,4,5,6-四氢-2H-[2,2']联吡啶-1-基-甲酮；
- [0235] [2-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-异喹啉-2-基)-甲酮；
- [0236] 2-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-噻唑-4-羧酸((1R,4R)-4,7,7-三甲基-双环[2.2.1]庚-2-基)-酰胺；
- [0237] [2-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-(3-吡啶-3-基-吡咯烷-1-基)-甲酮；
- [0238] 2-(2-乙酰基-苯基)-噻唑-4-羧酸(5-羟基-金刚烷-2-基)-酰胺；
- [0239] [2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-基]-硫代吗啉-4-基-甲酮；
- [0240] [2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-基]-(2,6-二甲基-吗啉-4-基)-甲酮；
- [0241] [2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-基]-(4aR,8aS)-八氢-异喹啉-2-基-甲酮；

- [0242] 2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-羧酸((1R,2R,3R,5S)-2,6,6-三甲基-双环[3.1.1]庚-3-基)-酰胺;
- [0243] [2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-基]-(2-甲基-吡咯烷-1-基)-甲酮;
- [0244] 2-(2-氯-苯基)-噻唑-4-羧酸环己基酰胺;
- [0245] (八氢-喹啉-1-基)-(2-吡啶-3-基-噻唑-4-基)-甲酮;
- [0246] (2-甲基-哌啶-1-基)-(2-苯基-噻唑-4-基)-甲酮;
- [0247] [2-(4-叔丁基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮;
- [0248] (3,5-二甲基-哌啶-1-基)-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-基]-甲酮;
- [0249] (2,6-二甲基-吗啉-4-基)-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-基]-甲酮;
- [0250] (2-联苯-4-基-噻唑-4-基)-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮;
- [0251] [2-(2-氨基-苯基)-噻唑-4-基]-(2,6-二甲基-哌啶-1-基)-甲酮;
- [0252] 2-(2-羟甲基-苯基)-噻唑-4-羧酸金刚烷-1-基酰胺;
- [0253] (2,6-二甲基-哌啶-1-基)-(2-呋喃-3-基-噻唑-4-基)-甲酮;
- [0254] [2-(2,3-二甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-异喹啉-2-基)-甲酮;和
- [0255] 1-{2-[4-(3-环己基-哌啶-1-羰基)-噻唑-2-基]-苯基}-乙酮。
- [0256] 本发明特别优选的化合物是:
- [0257] 氮杂环辛烷-1-基-[2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-基]-甲酮;
- [0258] [2-(3-氯-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮;
- [0259] [2-(3-甲硫基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮;
- [0260] (2-苯基-噻唑-4-基)-((1R,5R)-3,3,5-三甲基-6-氮杂-双环[3.2.1]辛-6-基)-甲酮;
- [0261] 1-{2-[4-(2-异丙基-吡咯烷-1-羰基)-噻唑-2-基]-苯基}-乙酮;
- [0262] 2-(2-乙酰基-苯基)-噻唑-4-羧酸环辛基酰胺;
- [0263] 2-(2-乙酰基-苯基)-噻唑-4-羧酸金刚烷-2-基酰胺;
- [0264] 1-{2-[4-((1R,5R)-3,3,5-三甲基-6-氮杂-双环[3.2.1]辛烷-6-羰基)-噻唑-2-基]-苯基}-乙酮;
- [0265] 2-(2-乙酰基-苯基)-噻唑-4-羧酸((1R,2R,3R,5S)-2,6,6-三甲基-双环[3.1.1]庚-3-基)-酰胺;
- [0266] [2-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-((1R,5R)-3,3,5-三甲基-6-氮杂-双环[3.2.1]辛-6-基)-甲酮;
- [0267] 2-邻甲苯基-噻唑-4-羧酸金刚烷-2-基酰胺;和
- [0268] 2-(2-乙酰基-苯基)-噻唑-4-羧酸(5-羟基-金刚烷-2-基)-酰胺。
- [0269] 还优选的是制备根据式(I)的化合物的方法,该方法包括:式(Ia)化合物,
- [0270]



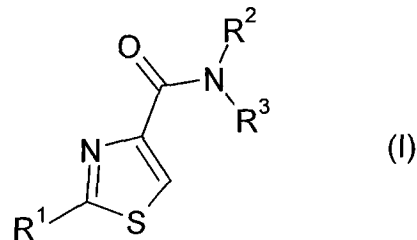
[0271] 在式 (Ib) 化合物存在下的反应,

[0272]



[0273] 得到式 (I) 化合物

[0274]



[0275] 其中 R^1 , R^2 和 R^3 如上所定义。

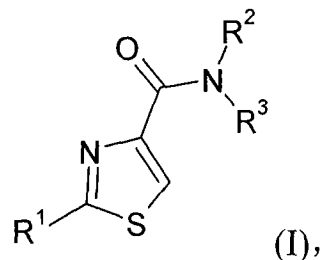
[0276] 还优选的是根据上面所述的方法制备的根据式 (I) 的化合物。

[0277] 还优选的是根据式 (I) 的化合物,其用作治疗活性物质。

[0278] 本发明另一个优选的方面是根据式 (I) 的化合物,其用于制备用于预防和 / 或治疗 II 型糖尿病和 / 或代谢综合征的药剂。

[0279] 进一步优选的是药用组合物,其包含治疗有效量的根据式 (I) 的化合物,

[0280]



[0281] 其中:

[0282] R^1 是 5- 至 8- 元环烷基,

[0283] 苯基,所述的苯基是未取代的或被以下基团独立地单、双或三取代的:卤素,低级烷基,卤代-低级-烷基,苯基, $-\text{OCH}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n$ - 苯基, $-\text{SCH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, 噻吩,吗啉, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{NO}_2$,

[0284] 5- 或 6- 元饱和、部分未饱和或芳基的环,所述的环是由环碳原子连接的并且具有 1 至 3 个选自硫、氮和氧中的杂环原子,其是未取代的或被以下基团取代的:卤素,低级烷氧基,或低级烷基,

[0285] 9- 或 10- 元双环未饱和或部分未饱和的环,所述的环是由环碳连接的并且具有 1 至 3 个选自硫、氮和氧中的杂环原子,其是未取代的或被以下基团单、双或三取代的:卤素或低级烷基;

[0286] R^2 或 R^3 中的一个为 H 或支化或未支化的低级烷基,并且另一个是 C_4 - C_{10} 烷基, $-\text{CH}_2$ - 苯基,未取代的或被低级烷基、羟基或氧代单或双取代的单、双或三环 5- 至 10- 元碳环,或双环部分未饱和的 9- 或 10- 元环,

[0287] 或

[0288] R^2 和 R^3 ,与它们连接的 N 原子一起,形成饱和或部分未饱和的 6- 至 8- 元单环或

7- 至 10- 元双环, 其含有连接 R_2 和 R_3 的 N 原子并且任选含有选自 O 和 S 中的另一个杂原子, 其是未取代的或被以下基团单或双取代的: 支化或未支化的低级烷基, 卤素, 羟基, 羧基 - 烷基, 吡啶, 羧基, 苯基, 氧代, $-\text{CH}_2-$ 苯基或 5- 至 10- 元环烷基; 并且

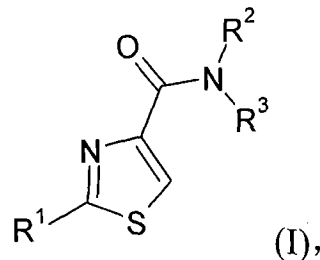
[0289] n 是 0, 1 或 2,

[0290] 或其药用盐,

[0291] 及药用载体。

[0292] 还优选的是一种药用组合物, 其包含根据式 (I) 的化合物和药用载体。还优选的是根据式 (I) 的化合物在制备药剂中的应用:

[0293]



[0294] 所述的药剂用于治疗和 / 或预防代谢疾病或病症, 并且特别是其中所述的代谢疾病或病症是 II 型糖尿病或代谢综合症,

[0295] 其中

[0296] R^1 是 5- 至 8- 元环烷基,

[0297] 苯基, 所述的苯基是未取代的或被以下基团独立地单、双或三取代的: 卤素, 低级烷基, 卤代 - 低级 - 烷基, 苯基, $-\text{OCH}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n$ - 苯基, $-\text{SCH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, 噻吩, 吗啉, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{NO}_2$,

[0298] 5- 或 6- 元饱和、部分未饱和或芳基的环, 所述的环是由环碳原子连接的并且具有 1 至 3 个选自硫、氮和氧中的杂环原子, 其是未取代的或被以下基团取代的: 卤素, 低级烷氧基, 或低级烷基,

[0299] 9- 或 10- 元双环未饱和或部分未饱和的环, 所述的环是由环碳连接的并且具有 1 至 3 个选自硫、氮和氧中的杂环原子, 其是未取代的或被以下基团单、双或三取代的: 卤素或低级烷基;

[0300] R^2 或 R^3 中的一个为 H 或支化或未支化的低级烷基, 并且另一个是 C_4 - C_{10} 烷基, $-\text{CH}_2-$ 苯基, 未取代的或被低级烷基、羟基或氧代单或双取代的单、双或三环 5- 至 10- 元碳环, 或双环部分未饱和的 9- 或 10- 元环,

[0301] 或

[0302] R^2 和 R^3 , 与它们连接的 N 原子一起, 形成饱和或部分未饱和的 6- 至 8- 元单环或 7- 至 10- 元双环, 其含有连接 R_2 和 R_3 的 N 原子并且任选含有选自 O 和 S 中的另一个杂原子, 其是未取代的或被以下基团单或双取代的: 支化或未支化的低级烷基, 卤素, 羟基, 羧基 - 烷基, 吡啶, 羧基, 苯基, 氧代, $-\text{CH}_2-$ 苯基或 5- 至 10- 元环烷基; 并且

[0303] n 是 0, 1 或 2,

[0304] 或其药用盐。

[0305] 本发明另一个优选的方面是根据式 (I) 的化合物在制备药剂中的应用, 所述的药剂用于用于治疗 and / 或预防代谢疾病或病症, 并且特别是其中所述的代谢疾病或病症是 II

型糖尿病或代谢综合症。

[0306] 再特别优选的是如上所述的应用 / 方法, 其中所述的代谢疾病或疾症是 II 型糖尿病或代谢综合症。

[0307] 应当理解, 此处采用的术语的目的是描述具体的实施方案, 而不意在限制。此外, 尽管在本发明的实践或测试中可以使用与此处描述的那些类似或等价的任何方法、装置和材料, 现在描述的是优选的方法、装置和材料。

[0308] 此处使用的术语“烷基”表示, 例如, 支化或未支化的、环状(环烷基)或无环的、饱和或不饱和(如烯基或炔基)的烃基, 其可以是取代的或未取代的。当为环状时, 烷基优选为 C_3 至 C_{12} , 更优选 C_4 至 C_{10} , 更优选 C_4 至 C_7 。当为无环时, 烷基优选为 C_1 至 C_{10} , 更优选 C_1 至 C_6 , 更优选甲基, 乙基, 丙基(正丙基或异丙基), 丁基(正丁基, 异丁基或叔丁基)或戊基(包括正戊基和异戊基), 更优选甲基。因此应理解, 此处使用的术语“烷基”包括烷基(支化或未支化的), 取代的烷基(支化或未支化的), 链烯基(支化或未支化的), 取代的链烯基(支化或未支化的), 炔基(支化或未支化的), 取代的炔基(支化或未支化的), 环烷基, 取代的环烷基, 环烯基, 取代的环烯基, 环炔基和取代的环炔基。环烷基的优选实例包括环烯基。

[0309] 此处使用的术语“低级烷基”表示, 例如, 支化或未支化的、环状或无环的、饱和或不饱和(如烯基或炔基)的烃基, 其中所述的环状低级烷基是 C_5 , C_6 或 C_7 , 并且其中所述的无环的低级烷基是 C_1 , C_2 , C_3 或 C_4 , 并且优选选自甲基, 乙基, 丙基(正丙基或异丙基)或丁基(正丁基, 异丁基或叔丁基)。因此应理解, 此处使用的术语“低级烷基”包括例如低级烷基(支化或未支化的), 低级链烯基(支化或未支化的), 低级炔基(支化或未支化的), 低级环烷基, 低级环烯基和低级环炔基。

[0310] 此处使用的术语“芳基”表示例如取代或未取代的碳环芳族基团, 如苯基或萘基, 或取代或未取的含 1 个以上, 优选 1 个杂原子的杂芳族基团如吡啶基, 吡咯基, 呋喃基, 噻吩基, 噻唑基, 异噻唑基, 噁唑基, 异噁唑基, 噁二唑基, 噻二唑基, 吡唑基, 咪唑基, 三唑基, 嘧啶基, 哒嗪基, 吡嗪基, 三嗪基, 吡啶基, 咪唑基, 喹啉基, 喹唑啉基, 苯并咪唑基, 苯并噻唑基, 苯并异噻唑基和苯并异噻唑基。在一个优选的实施方案中, 术语“杂芳基”, 单独或与其它基团组合地, 表示具有至少一个芳族环的 5 至 12 个环原子的单环或双环基团, 所述单环或双环基团含有 1、2 或 3 个选自 N, O 和 S 中的环杂原子, 余下的环原子是 C。杂芳基的 1 个或者 2 个环碳原子可以被羰基代替。杂芳基可以被 1、2 或 3 个取代基, 优选 1 个或 2 个取代基独立地取代。这样的取代基包括例如, 卤素, 羟基, C_{1-6} 烷基, 卤代 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷基磺酰基, C_{1-6} 烷基亚磺酰基, C_{1-6} 烷硫基, 氨基, 氨基 C_{1-6} 烷基, 单或双取代的氨基- C_{1-6} 烷基, 硝基, 氰基, 酰基, 氨基甲酰基, 单或双取代的氨基, 氨基羰基, 单或双取代的氨基-羰基, 氨基羰基 C_{1-6} 烷氧基, 单或双取代的氨基-羰基- C_{1-6} 烷氧基, 羟基- C_{1-6} 烷基, 羧基, C_{1-6} 烷氧基羰基, 芳基 C_{1-6} 烷氧基, 杂芳基 C_{1-6} 烷氧基, 杂环基 C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷氧基羰基 C_{1-6} 烷氧基, 氨基甲酰基 C_{1-6} 烷氧基和羧基 C_{1-6} 烷氧基, 优选选自: 卤素, 羟基, C_{1-6} 烷基, 卤代 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷基磺酰基, C_{1-6} 烷基亚磺酰基, C_{1-6} 烷硫基, 氨基, 单- C_{1-6} 烷基取代的氨基, 双- C_{1-6} 烷基取代的氨基, 氨基 C_{1-6} 烷基, 单- C_{1-6} 烷基取代的氨基- C_{1-6} 烷基, 双- C_{1-6} 烷基取代的氨基- C_{1-6} 烷基, 硝基, 氨基甲酰基, 单或双取代的氨基-羰基, 羟基- C_{1-6} 烷基, 羧基, C_{1-6} 烷氧基羰基和氰基。

[0311] 烷基和芳基可以是取代的或未取代的。在被取代时,通常存在,例如,1至3个取代基,优选1个取代基。取代基可以包括,例如:含碳基团如烷基,芳基,芳基烷基(例如取代的和未取代的苯基,取代的和未取代的苄基);卤素原子和含卤素的基团如卤代烷基(例如三氟甲基);含氧基团如醇(例如羟基,羟基烷基,芳基(羟基)烷基),醚(例如烷氧基,芳氧基,烷氧基烷基,芳氧基烷基),醛(例如甲醛),酮(例如烷基羰基,烷基羰基烷基,芳基羰基,芳基烷基羰基,芳基羰基烷基),酸(例如羧基,羧基烷基),酸衍生物如酯(例如烷氧基羰基,烷氧基羰基烷基,烷基羰基氧基,烷基羰基氧基烷基),酰胺(例如氨基羰基,单-或二-烷基氨基羰基,氨基羰基烷基,单-或二-烷基氨基羰基烷基,芳基氨基羰基),氨基甲酸酯(例如烷氧基羰基氨基,芳氧基羰基氨基,氨基羰基氧基,单-或二-烷基氨基羰基氧基,芳基氨基羰基氧基)和脲(例如单-或二-烷基氨基羰基氨基或芳基氨基羰基氨基);含氮基团如胺(例如氨基,单-或二-烷基氨基,氨基烷基,单-或二-烷基氨基烷基),叠氮化物,腈(例如氰基,氰基烷基),硝基;含硫基团如硫醇,硫醚,亚砷和砷(例如烷硫基,烷基亚硫酰基,烷基磺酰基,烷硫基烷基,烷基亚硫酰基烷基,烷基磺酰基烷基,芳硫基,芳基亚硫酰基,芳基磺酰基,芳硫基烷基,芳基亚硫酰基烷基,芳基磺酰基烷基);和含有一个或多个,优选一个杂原子的杂环基(例如噻吩基,呋喃基,吡咯基,咪唑基,吡唑基,噻唑基,异噻唑基,噁唑基,噁二唑基,噻二唑基,氮丙啶基,氮杂环丁烷基,吡咯烷基,吡咯啉基,咪唑烷基,咪唑啉基,吡唑烷基,四氢呋喃基,吡喃基,吡喃酮基,吡啶基,吡嗪基,哒嗪基,哌啶基,六氢氮杂萘基,哌嗪基,吗啉基,硫杂萘基,苯并呋喃基,异苯并呋喃基,吲哚基,氧基吲哚基,异吲哚基,吲唑基,二氢吲哚基,7-氮杂吲哚基,苯并吡喃基,香豆素基,异香豆素基,喹啉基,异喹啉基,萘啶基,噌啉基,喹啉基,吡啶并吡啶基,苯并噁嗪基,喹喔啉基,色烯基,色满基,异色满基,2,3-二氮杂萘基和咔啉基)。

[0312] 低级烷基可以是取代的或未取代的。在被取代的情况下,通常存在例如1至3个取代基,优选1个取代基。

[0313] 此处使用的术语“烷氧基”表示,例如,烷基-O-,并且“烷酰基”表示,例如,烷基-CO-。烷氧基取代基或含烷氧基的取代基可以被例如一个或多个烷基取代。

[0314] 此处使用的术语“卤素”表示,例如,氟,氯,溴或碘基,优选氟,氯或溴基,并且更优选氟或氯基。

[0315] “药用盐”是指保持式 I 化合物的生物学功效和性质并且由合适的有机或无机酸或者有机或无机碱形成的常规的酸-加成盐或碱-加成盐。酸-加成盐实例包括:衍生自无机酸如盐酸,氢溴酸,氢碘酸,硫酸,氨基磺酸,磷酸和硝酸的酸-加成盐,和衍生自有机酸如对甲苯磺酸,水杨酸,甲磺酸,草酸,琥珀酸,柠檬酸,苹果酸,乳酸,富马酸等的酸-加成盐。碱-加成盐实例包括衍生自铵,钾,钠和季铵氢氧化物的碱-加成盐,例如四甲基氢氧化铵。将药用化合物(即药物)化学改性成盐是公知的技术,用以试图改善化合物的物理或化学稳定性,例如化合物的吸湿性、流动性或溶解性。参见例如 H. Ansel 等,《药用剂型和药物递送系统 (Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems)》(1995 年第 6 版),第 196 和 1456-1457 页。

[0316] “药用酯”指常规酯化的具有羧基的式 I 化合物,这些酯保留了式 I 化合物的生物有效性和性质,并且在体内(在有机体内)分解成相应的活性羧酸。在体内分解(在这种情况下,水解)成相应的羧酸的酯基的实例是其中氢被低级烷基代替的那些,所述低级烷

基任选被例如杂环,环烷基等取代。取代的低级烷基酯的实例是其中低级烷基被吡咯烷,哌啶,吗啉,N-甲基哌嗪等取代的那些。可以在体内分解的基团可以是,例如,乙基,吗啉代乙基和二乙基氨基乙基。与本发明有关, $-CONH_2$ 也被认为是酯,因为 $-NH_2$ 在体内可以裂开并且被羟基代替以形成相应的羧酸。

[0317] 关于用于递送药物化合物的酯的实例和用途的更多信息可参见《前药设计 (Design of Prodrugs)》, Bundgaard H 编辑 (Elsevier, 1985)。还参见, H. Ansel 等,《药用剂型和药物递送系统 (Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems)》(1995 年第 6 版), 108-109 页; Krogsgaard-Larsen 等,《药物设计和开发教科书 (Textbook of Drug Design and Development)》(1996 年第 2 版), 152-191 页。

[0318] 在本发明的方法的实施中,将有效量的任何一种本发明化合物或者任何本发明化合物的组合或者其药用盐或酯,经由本领域已知的普通和可接受的方法中的任一种,单独或者组合地给药。因此,可以将化合物或组合物以以下方式给药:经口(例如,口腔),舌下,肠胃外(例如,肌肉、静脉或者皮下),直肠(例如,采用栓剂或洗剂),透皮(例如,皮肤电穿孔)或者吸入(例如,采用气雾剂),并且采用固体、液体或者气体剂型的形式,包括片剂和悬浮剂。给药可以采用连续治疗以单个单位剂量形式进行,或者随意以单剂量治疗。治疗组合物也可以是与亲脂性盐如 pamoic acid 结合的油状乳液或分散体形式,或者用于皮下或肌肉给药的可生物降解的缓释组合物形式。

[0319] 制备其组合物的有用药物载体可以是固体、液体或气体;因此,组合物的形式可以为片剂、丸剂、胶囊、栓剂、粉末、肠衣的或其它保护的制剂(例如结合在离子交换树脂上或者包装在脂蛋白泡囊中)、缓释制剂、溶液、混悬液、酏剂、气雾剂等。载体可以选自各种油类,包括石油、动物油、植物油或者合成油,例如,花生油、豆油、矿物油、芝麻油等。水、盐水、水性葡萄糖和二元醇是优选的液体载体,特别是(在与血液等渗时)用于注射液。例如,静脉内给药的制剂包含一种或多种活性成分的无菌水溶液,其是通过将一种或多种固体活性成分溶解在水中以制备水溶液,并且使该溶液无菌而制备的。合适的药物赋形剂包括淀粉、纤维素、葡萄糖、乳糖、滑石、明胶、麦芽、稻米、面粉、白垩、硅石、硬脂酸镁、硬脂酸钠、甘油一硬脂酸酯、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙二醇、水、乙醇等。组合物可以加入常规的药物添加剂,如防腐剂,稳定剂、湿润或乳化剂、改变渗透压的盐、缓冲剂等。合适的药物载体和它们的制剂描述于 E. W. Martin 的《雷明顿的药物科学 (Remington's Pharmaceutical Sciences)》。在任何情况下,这些组合物将含有有效量的活性化合物以及合适的载体,以制备合适的剂型用于向接受者进行合适的给药。

[0320] 药物制剂还可以含有防腐剂,增溶剂,稳定剂,润湿剂,乳化剂,甜味剂,着色剂,调味剂,改变渗透压的盐,缓冲剂,包衣剂或者抗氧化剂。它们也可以含有其它的治疗上有价值的物质,包括除了式 I 的那些以外的另外的活性成分。

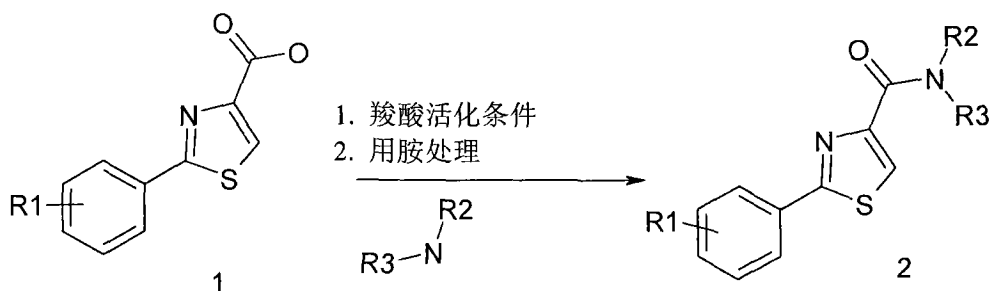
[0321] 按照本发明的化合物的“治疗有效量”或“剂量”可以在宽限度内变化并且可以以本领域已知的方式测定。该剂量将在每个具体的情形中针对个体需要而调整,包括给药的具体化合物,给药途径,治疗病症,以及被治疗的患者。通常,在口服或肠胃外给药于重约 70Kg 的成人患者的情形中,约 0.01mg/kg 至约 50mg/kg 的日剂量应当是适当的,尽管在有迹象表明时可以超过上限。剂量优选为约 0.3mg/kg 至约 10mg/kg 每天。优选的剂量可以为约 0.70mg/kg 至约 3.5mg/kg 每天。日剂量可以作为单剂量或分剂量给药,或者对于肠胃外

给药,它可以作为连续输注给予。

[0322] 本发明的化合物可以通过任何常规方式制备。合成这些化合物的合适的方法提供于实施例中。通常,式 1 化合物可以根据下述方案制备。还描述了用于这些反应的原料的来源。

[0323] 在下列方案中,在噻唑环的 2 位处的取代基通常是作为取代的苯基部分绘制的。本领域的技术人员应当明白,在 2-杂环基-噻唑类的情况下,并且在一些情况下,在 2-烷基-噻唑类的情况下,类似的反应是可能的。用取代的苯基取代基绘制结构对于举例说明的目的是有用的,并且不限制本发明的范围。

[0324]



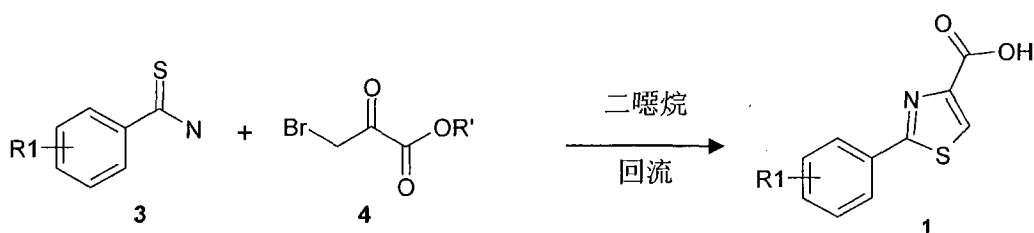
[0325] 方案 1

[0326] 结构 1 的羧酸与结构 2 的胺根据方案 1 的偶合可以使用本领域技术人员周知的方法实现。例如,转化可以通过如下进行:如果需要,在偶合剂存在下,结构 1 的羧酸或其适宜的衍生物如活化酯与各种结构的胺或它们相应的酸加成盐(例如,盐酸盐)反应,所述的偶合剂的许多实例本身在肽化学中是周知的。该反应合宜地通过如下进行:在适宜的碱如二异丙基乙胺、偶合剂如 O-(苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐存在下,并且在提高反应速度的物质如 1-羟基苯并三唑或 1-羟基-7-氮杂苯并三唑的任选另外存在下,在惰性溶剂中如氯代烃(例如,二氯甲烷)或 N,N-二甲基甲酰胺或 N-甲基吡咯烷酮中,在约 0°C 和约室温之间的温度,优选在约室温,用反应胺的盐酸盐处理结构 1 的羧酸。备选地,可以通过如下方法进行该反应:将式 1 的羧酸转化为活性酯衍生物如 N-羟基琥珀酰亚胺酯,随后将其与胺或其相应的酸加成盐反应。此反应次序可以通过如下进行:在偶合剂如 N,N'-二环己基碳二亚胺存在下,在惰性溶剂如四氢呋喃中,在约 0°C 和约室温之间的温度,式 1 的羧酸与 N-羟基琥珀酰亚胺反应。备选地,可以通过如下制备 N-羟基琥珀酰亚胺酯:可商购的式 1 的 2-芳基-噻唑-5-羧酸与 TSTU(N,N,N',N'-四甲基-O-(N-琥珀酰亚胺基)脲鎓四氟硼酸盐, CAS # 105832-38-0,可获自 Aldrich Chemical Company, Milwaukee, WI) 的反应。该反应合宜地在有机碱如三乙胺或二异丙基乙胺存在下进行。该反应可以在根据羧酸的溶解度的极性溶剂如 DMF 和二噁烷的混合物中进行。该反应可以在约 0°C 和约室温之间的温度,优选在约室温的温度进行。可以在单一化合物的合成中,或者使用自动平行合成方法的化合物库的合成中,进行此化学。

[0327] 备选地,可以通过如下方法制备式 2 的化合物:将式 1 的羧酸转化为相应的酰氯,优选酰氯,然后在碱存在下,优选二-异丙基乙胺存在下,在惰性溶剂如二氯甲烷或 N,N-二甲基甲酰胺中,将其与式 HNR₂R₃ 的胺反应。可以合宜通过如下形成酰基氯:在无水的二氯甲烷中,在约 0°C 和约室温之间的温度,结构 1 的羧酸与氯化剂如亚硫酸二氯或草酰氯反应,优选与草酰氯反应。

[0328]	可商购的 2- 芳基 - 噻唑 -4- 羧酸包括下列：	
[0329]	CAS#	名称
[0330]	368869-97-0	4- 噻唑羧酸, 2-(2, 3- 二
[0331]		氢 -5- 苯并呋喃基)-
[0332]	257876-07-6	4- 噻唑羧酸, 2-(2, 3- 二
[0333]		氯苯基)-
[0334]	255728-35-9	4- 噻唑羧酸, 2-[2- 氯
[0335]		-4-(三氟甲基) 苯基]-
[0336]	145293-20-5	4- 噻唑羧酸, 2-(4- 氨基
[0337]		苯基)-
[0338]	144061-16-5	4- 噻唑羧酸, 2-[4-(三氟
[0339]		甲基) 苯基]-
[0340]	132307-22-3	4- 噻唑羧酸, 2-(3, 4- 二
[0341]		甲氧基苯基)-
[0342]	115311-41-6	4- 噻唑羧酸, 2-(2- 吡啶
[0343]		基)-
[0344]	115311-40-5	4- 噻唑羧酸, 2-(2- 氨基
[0345]		苯基)-
[0346]	115311-32-5	4- 噻唑羧酸, 2-[3-(三氟
[0347]		甲基) 苯基]-
[0348]	115311-25-6	4- 噻唑羧酸, 2-(2- 甲基
[0349]		苯基)-
[0350]	115299-10-0	4- 噻唑羧酸, 2-(2- 甲氧
[0351]		基苯基)-
[0352]	CAS#	名称
[0353]	115299-07-5	4- 噻唑羧酸, 2-(3- 甲氧
[0354]		基苯基)-
[0355]	113334-58-0	4- 噻唑羧酸, 2-(3- 羟基
[0356]		苯基)-
[0357]	57677-80-2	4- 噻唑羧酸, 2-(4- 甲氧
[0358]		基苯基)-
[0359]	39067-29-3	4- 噻唑羧酸, 2-(3- 吡啶
[0360]		基)-
[0361]	36705-82-5	4- 噻唑羧酸, 2-(4- 羟基
[0362]		苯基)-
[0363]	27501-91-3	4- 噻唑羧酸, 2-(2- 羟基
[0364]		苯基)-
[0365]	21278-86-4	4- 噻唑羧酸, 2-(4- 吡啶
[0366]		基)-

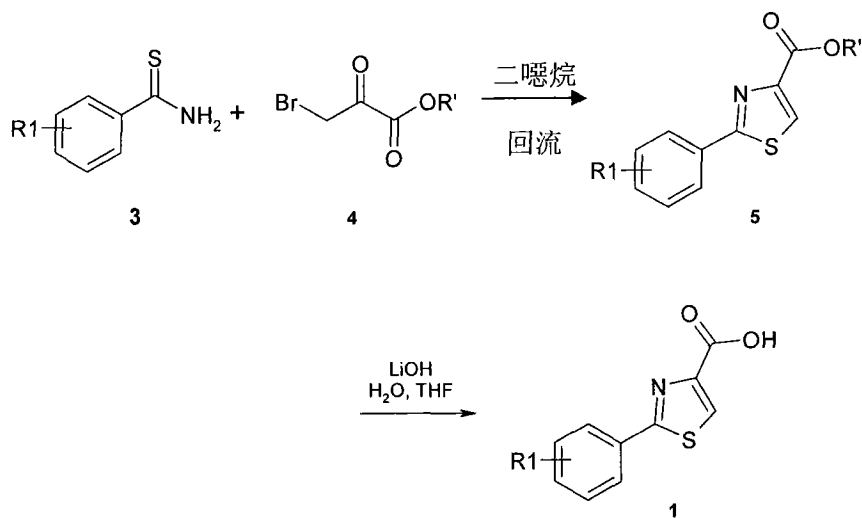
- [0367] 21160-50-9 4-噻唑羧酸, 2-(4-溴苯基)-
 [0368] 基)-
 [0369] 17229-00-4 4-噻唑羧酸, 2-(3-甲基
 [0370] 苯基)-
 [0371] 17228-99-8 4-噻唑羧酸, 2-(4-甲基
 [0372] 苯基)-
 [0373] 17228-98-7 4-噻唑羧酸, 2-(4-氯苯
 [0374] 基)-
 [0375] 17228-97-6 4-噻唑羧酸, 2-(4-硝基
 [0376] 苯基)-
 [0377] 7113-10-2 4-噻唑羧酸, 2-苯基-
 [0378]



[0379] 方案 2

[0380] 可以通过下面的方法制备式 1 的 2-芳基-噻唑-5-羧酸: 在如方案 2 中所示的回流条件下, 在二噁烷中, 用 3-溴丙酮酸 (4, R' = H) 处理取代的硫代苯甲酰胺 (3)。然后, 通过将式 1 的羧酸与如上所述的胺偶合, 得到式 2 化合物。

[0381]



[0382] 方案 3

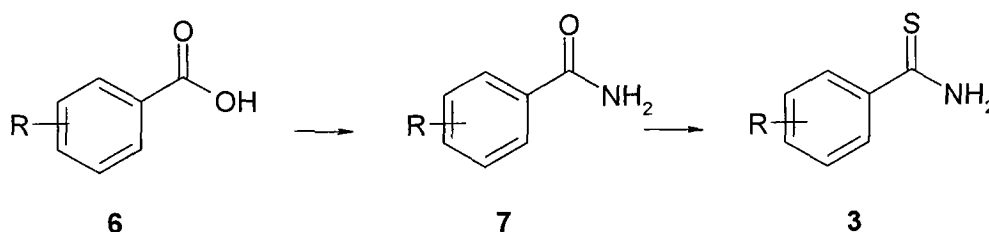
[0383] 备选地, 还可以通过下面的方法制备式 1 的 2-芳基-噻唑-5-羧酸: 在回流条件下, 在二噁烷中, 用 3-溴丙酮酸乙酯处理式 3 的取代的硫代苯甲酰胺, 以生成 2-芳基-噻唑-4-羧酸乙酯 (方案 3)。然后, 通过皂化所述的乙酯, 例如通过在四氢呋喃和水的混合物中, 用氢氧化锂处理, 生成 2-芳基-噻唑-4-羧酸。

[0384] 许多适宜的芳基-硫代甲酰胺 (碳环或杂环都是) 可商购。例如, “可用化学品目录” (Available Chemicals Directory) (ACD, 自 MDL Inc., San Leandro, CA) 列出了 200 种

可商购的芳基-硫代甲酰胺,其实例包括:

[0385]	硫代苯甲酰胺类的商业来源	
[0386]	试剂名称	供应商
[0387]	硫代苯甲酰胺	Aldrich
[0388]	4-(三氟甲基)-硫代苯甲酰胺	Aldrich
[0389]	2-氯硫代苯甲酰胺	Lancaster
[0390]	4-氯硫代苯甲酰胺	Lancaster
[0391]	2,3-二氯硫代苯甲酰胺	Maybridge International
[0392]	4-(叔丁基)硫代苯甲酰胺	Maybridge International
[0393]	4-甲氧基硫代苯甲酰胺	Lancaster
[0394]	2,3-二氢苯并[b]呋喃-5-硫代甲酰胺	Maybridge International
[0395]	4-甲基-硫代苯甲酰胺	Maybridge International
[0396]	2,4-二氟硫代苯甲酰胺	Maybridge International
[0397]	可以用于制备本发明化合物的硫代苯甲酰胺类还可以由有机合成领域中周知的反应制备。	

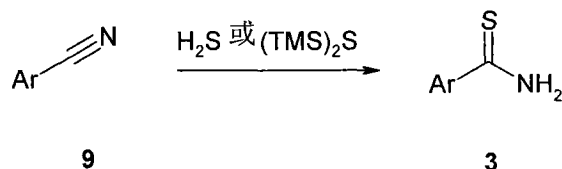
[0398]



[0399] 方案 4

[0400] 例如,可以由如上所述的式 6 的苯甲酸制备硫代苯甲酰胺 (3)。苯甲酸类的酰胺化可以通过羧酸的活化,所述羧酸的活化合宜地通过如下进行:在催化量的 N,N-二甲基甲酰胺的任选另外存在下,在约 0°C 和约 80°C 之间的温度,将所述的羧酸用氯化剂如亚硫酸二氯或磷酰氯或五氯化磷处理,所述的温度取决于氯化剂的活性,接着用氢氧化铵处理。然后,将得到的苯甲酰胺 (7) 用 P₄S₁₀ 处理。此方法报道于 Collection of Czechoslovak Chemical Communications, 55(11), 2722-30; 1990 中。

[0401]

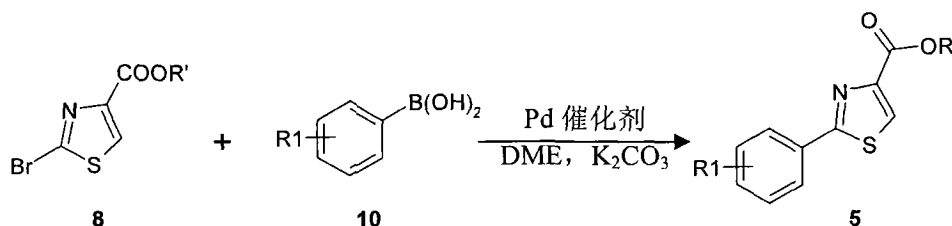


[0402] 方案 5

[0403] 备选地,可以通过如方案 5 中所示,用硫化氢或双-(三甲代甲硅烷基)硫醚处理在惰性溶剂的芳基腈来制备式 3 的芳基-硫代甲酰胺,所述的处理包括在约 70°C 和约 100°C 之间的温度,加热混合物。芳基腈可获自本领域技术人员已知的各种不同的转化,如在 "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" [R. C. Larock, VCH Publishers, Inc., N. Y. 1989, 第 861-862, 976-977 和 991-993 页] 中和在 "Advanced Organic Chemistry" [J. March, 第 3 版, Wiley

Interscience, NY, 1985] 中列出的那些转化。

[0404]



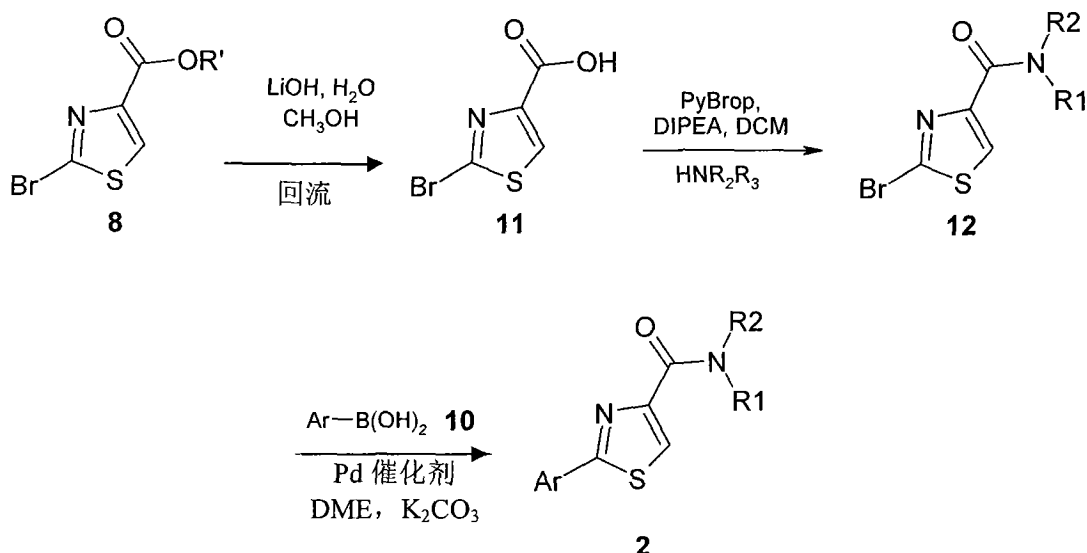
[0405] 方案 6

[0406] 还可以如方案 6 中所示,通过在 Suzuki 偶合反应条件下,偶合 2-溴-噻唑-4-羧酸乙酯 (8, R = Et, CAS # 100367-77-9,可获自 Combi-Blocks, LLC, San Diego, CA) 和芳基-硼酸 (10),来制备式 5 的 2-芳基-噻唑-5-羧酸。此方法的条件公开于许多出版物中,由 A. Suzuki 在名称为“The Suzuki reaction with arylboron compounds in arene chemistry”在 *Modern Arene Chemistry* 2002, 53-106 中的文章进行了综述。在进行此反应时,可以利用在 Suzuki 反应中常规的任何条件。

[0407] 通常,这些反应是在金属催化剂如钯催化剂存在下,采用任何常规的有机溶剂和弱无机碱进行的。在优选的有机溶剂中,有非极性非质子溶剂如二甲苯或甲苯,或极性非质子溶剂如二甲氧基乙烷。弱无机碱可以是碳酸盐或碳酸氢盐或磷酸盐或氢氧化物,如碳酸钾、碳酸铯、磷酸钾或氢氧化钠。如对于有机合成领域的技术人员很清楚的是,在氢氧化钠存在下进行该反应还将导致酯的皂化。钯源可以是钯 (0) 配合物 (例如四 (三苯膦) 钯 (0)) 或可以现场被还原以得到钯 (0) 的化合物 (例如乙酸钯 (II) 或双 (三苯膦) 氯化钯 (II) 或 Pd(dppf)Cl₂), 并且反应可以在催化量的膦配体如三-邻甲苯基膦或三-叔丁基膦任选另外存在下进行。反应在约室温和约 100°C 之间的温度,并且优选在约 90°C 的温度进行。

[0408] 如对于有机合成领域中的技术人员很清楚的是,在许多情况下可以使用 Stille 或 Negishi 反应代替 Suzuki 反应。关于 Stille 反应的信息可以发现于由 M. Kosugi 和 K. Fugami 在 *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; E. -I. Negishi 编辑; John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, N. J, 2002, 第 263-283 页中的文章。例如,该反应可以合宜地通过如下进行:在合宜的惰性溶剂如二噁烷中,在催化量的钯 (0) 配合物 (例如四 (三苯膦) 钯 (0)) 或可以现场被还原以得到钯 (0) 的化合物 (例如乙酸钯 (II) 或双 (三苯膦) 氯化钯 (II) 存在下,在催化量的膦配体如三-邻甲苯基膦存在下,在约 100°C 的温度,式 8 化合物与其中 M 表示 SnMe₃ 或 SnBu₃ 的式 Ar-M 化合物反应。另一备选方案是使用 Negishi 反应,由该反应,在合宜的惰性溶剂如四氢呋喃中,在催化量的钯 (0) 配合物 (例如四 (三苯膦) 钯 (0) 或 Cl₂Pd(dppf)-CH₂Cl₂) 存在下,在约 65°C 的温度,用式 Ar-ZnBr 的有机锌试剂处理式 8 化合物。适宜的反应条件可以发现于文献中,例如在 J. A. Miller 和 R. P. Farrell *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 6441-6444 中;和在 K. J. Hodgetts 和 M. T. Kershaw *Org. Lett.* 2002, 4, 1363-1365 中。

[0409]



[0410] 方案 7

[0411] 备选地,可以如方案 7 中所示通过如下制备结构 2 的化合物:水解式 8 的酯,偶合得到的式 11 的羧酸与式 HNR_2R_3 的胺,然后对式 12 的酰胺进行 Suzuki 反应。如对于本领域技术人员明显的是,可以使用如上所述的 Stille 反应或 Negishi 反应代替 Suzuki 反应。可以合宜地通过如下进行酯的水解:在适宜的溶剂如四氢呋喃,甲醇和水的混合物中,用 1 当量的碱金属氢氧化物如氢氧化钾、氢氧化钠或氢氧化锂,优选氢氧化锂处理其中 $\text{R}' = \text{Et}$ 的式 8 化合物。该反应可以在约 0°C 和约 70°C 之间的温度,优选在约 65°C 进行。可以使用在如上关于方案 1 所述的条件下进行式 11 的酸与式 HNR_2R_3 的胺的偶合。适宜用于此偶合反应的偶合剂的再一个实例是 PyBrop (溴代三吡咯烷基磷六氟磷酸盐, CAS # 132705-51-2, 可获自 FlukaChemical Corp., Milwaukee, WI)。如上关于方案 6 所述,合宜地进行 Suzuki 反应。

[0412] 可以用于制备本发明化合物的硼酸的实例包括在下表中。

[0413]

硼酸

[0414] 3-氯-苯基硼酸

3-甲氧基苯基硼酸

[0415] 3-氯-5-甲基苯基硼酸

2-三氟甲氧基苯基硼酸

[0416] 3-氯-6-甲氧基苯基硼酸

3-三氟甲氧基苯基硼酸

[0417] 3-氯-4-氟苯基硼酸

2-苄氧基苯基硼酸

[0418] 3-氯-4-甲基苯基硼酸

3-苄氧基苯基硼酸

[0419]

硼酸

[0420] 3-氯-2-甲基苯基硼酸

(2-苯氧基)苯基硼酸

[0421] 4-氯-3-甲基苯基硼酸

6-氟-2-甲氧基苯基硼酸

[0422] 2,4-二氯苯基硼酸

2-氟-3-甲氧基苯基硼酸

[0423] 4-氯-2-甲基苯基硼酸

5-氟-2-甲氧基苯基硼酸

[0424] 4-氯-2-甲氧基苯基硼酸

3,4-二甲氧基苯基硼酸

[0425] 4-氯-2-乙氧基苯基硼酸

2,5-二甲氧基苯基硼酸

[0426] 4-氯-3-氨基苯基硼酸

5-苯并[1,3]间二氧杂环戊

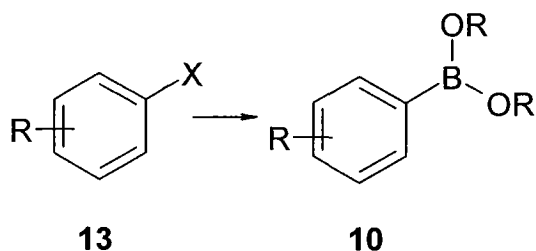
[0427]

烯硼酸

[0428]	3- 异丙基苯基硼酸	2,3,4- 三甲氧基苯基硼酸
[0429]	2,5- 二氯苯基硼酸	2- 甲硫基 - 苯基硼酸
[0430]	环戊烯 -1- 基硼酸	3- 甲硫基 - 苯酚
[0431]	环己烯 -1- 基硼酸	2- 氨基苯基硼酸
[0432]	环庚烯 -1- 基硼酸	3- 氨基苯基硼酸
[0433]	噻吩 -3- 硼酸	N-(2- 苯基硼酸) - 甲磺酰胺
[0434]	2- 乙酰基苯基硼酸	2- 硝基苯基硼酸
[0435]	2- 甲基苯基硼酸	4- 苯基 - 苯基硼酸
[0436]	3- 甲基苯基硼酸	3- 苯基 - 苯基硼酸
[0437]	(2- 羟甲基苯基) 硼酸脱水物	2- 苯基 - 苯基硼酸
[0438]	(3- 羟甲基苯基) 硼酸脱水物	1H- 吡啶 -5- 硼酸
[0439]	4- 羟基苯基) 硼酸脱水物	喹啉 -8- 硼酸
[0440]	2- 甲氧基苯基硼酸	

[0441] 在式 2 化合物的制备中可以使用的苯基硼酸类和硼酸酯类可以是可商购的,或者可以由有机合成领域中周知的反应如在下面列出的那些反应制备的。苯基硼酸类和苯基硼酸酯类通过如下形成:用有机锂试剂如正丁基锂处理芳基卤化物 (13),接着用三异丙醇硼或 4,4,4',4',5,5,5',5' - 八甲基 -2,2' - 联 -1,3,2- 二氧杂环戊硼烷 (dioxaborolane) 处理,然后是本领域技术人员周知的酸性后处理。

[0442]



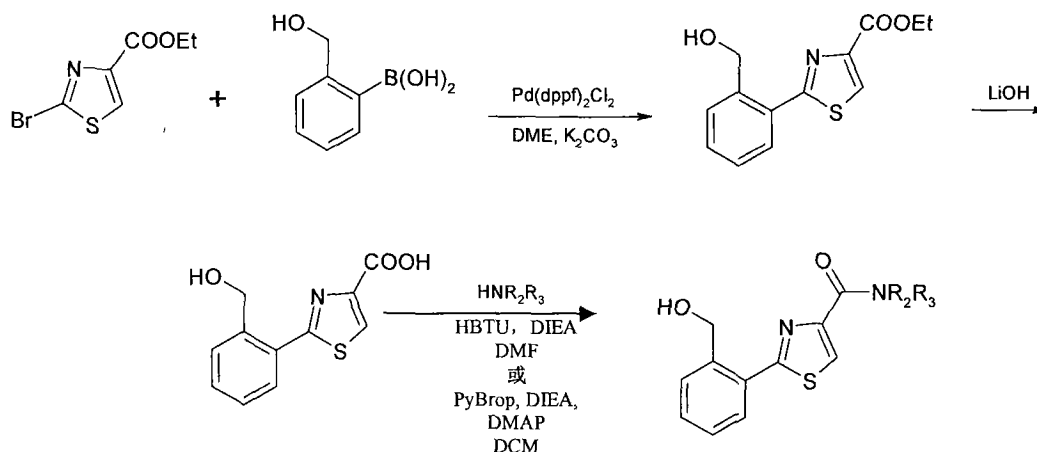
[0443] 方案 8

[0444] 几种伯和仲胺可以应用于上述方法中,这些胺试剂可商购于供应商如 Aldrich Chemical Company, Inc. (Milwaukee, WI), Lancaster Synthesis Ltd. (Lancashire, UK), TCI America (Portland, OR) 和 Maybridge plc (Tintagel, Cornwall, UK)。为了举例说明的目的,大量的可商购胺示于下表中。通过咨询“可用化学品目录”(Available Chemicals Directory) (MDL Information Systems, San Leandro, CA) 或 SciFinder (Chemical Abstracts Service, Columbus, OH),可以发现许多其它的实例。

[0445] 可商购胺试剂

[0446]	反式 - 十氢异喹啉	3- 吡啶 -3- 基 - 吡咯烷
[0447]	(2S,6R)-2,6- 二甲基 - 哌啶	4- 氯十氢 - 喹啉
[0448]	2-2(吡啶基) - 哌啶盐酸盐	4- 羟基 - 环己基 - 胺
[0449]	1,7,7- 三甲基 - 双环 [2.2.1] 庚 -2- 基胺	5- 羟基 - 金刚烷 (adaman) - 基胺
[0450]		
[0451]	2,6,6- 三甲基 - 双环 [3.1.1] 庚 -3- 基胺	7- 氮杂 - 双环 [2.2.1] 庚烷
[0452]	2,6- 二甲基 - 吗啉	金刚烷 -1- 基胺

- [0453] 2,6-二甲基哌啶 金刚烷-2-基胺
- [0454] 2-乙基-哌啶 烯丙基-环己基-胺
- [0455] 2-异丁基-吡咯烷 氮杂环庚烷-4-酮
- [0456] 2-异丙基-吡咯烷 氮杂环庚烷
- [0457] 2-甲基哌啶 氮杂环辛烷
- [0458] 2-丙基-哌啶 苄基-异丙基-胺
- [0459] 3,3,5-三甲基-6-氮杂-双环[3.2.1]辛烷 环庚胺
- [0460] 3,5-二甲基哌啶 环己基-乙基-胺
- [0461] 3-氮杂-双环[3.2.2]壬烷 环己基-甲基-胺
- [0462] 3-苄基-哌啶 环辛胺
- [0463] 可商购胺试剂
- [0464] 3-苯基-吗啉 十氢异喹啉
- [0465] 3-苯基-吡咯烷 十氢-喹啉
- [0466] 3-苯基-硫代吗啉 六氢-咪喃并[3,2-c]喹啉
- [0467] (1R,2R,4R)-1,7,7-三甲基-双环[2.2.1]庚-2-基胺
- [0468] (1R,2S,4R)-1,7,7-三甲基-双环[2.2.1]庚-2-基胺
- [0469] 4,7,7-三甲基-双环[2.2.1]庚-2-基胺
- [0470] 现在,在下面的实施例中将进一步描述本发明,所述的实施例意在仅是举例说明性的,并且不限制本发明的范围。
- [0471] 实施例
- [0472] 试剂购自Aldrich, Sigma, Bachem Biosciences, Advanced ChemTech, Lancaster 和 Argonaut Argogel,并且在没有进一步纯化的情况下使用。除非另外指明,所有试剂获自商业来源。LC/MS(液相色谱/质谱)光谱是使用下面系统记录的。对于质谱的测量,系统配置有: Micromass Platform II:在正模式电雾化中的API Ionization(质量范围:150-1200amu)。同时的色谱分离是用下列HPLC系统实现的:柱, ES Industries Chromegabond WRC-18 3u 120Å (3.2x30mm) Cartridge;移动相A:水(0.02% TFA)和相B:乙腈(0.02% TFA);在3分钟内10% B至90% B的梯度;平衡时间,1分钟;2mL/分钟的流量。
- [0473] 使用各种色谱方法纯化化合物,所述的色谱方法包括使用硅胶并且用乙酸乙酯和己烷溶剂混合物或其它适宜的溶剂洗脱的快速柱色谱。一些化合物还由反相HPLC,使用本领域技术人员周知的方法纯化。
- [0474] 中间体1:2-(2-羟甲基-苯基)-噻唑-4-羧酸
- [0475]



[0476] 步骤 1. 2-(2-羟甲基-苯基)-噻唑-4-羧酸乙酯

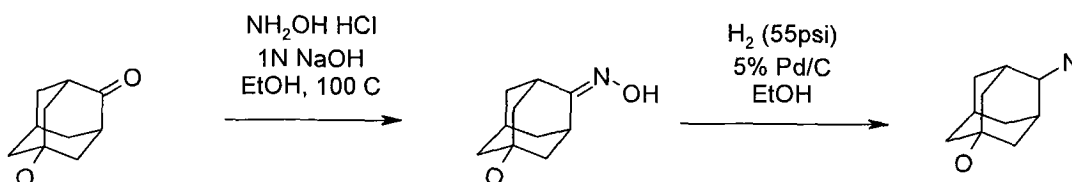
[0477] 将 2-溴噻唑-4-羧酸乙酯 (Combi-Blocks, Inc., San Diego, CA ;2.0g, 8.5mmol) 和 2-羟甲基苯基硼酸 (Combi-Blocks, San Diego, CA ;1.1g, 7.2mmol) 溶解于乙二醇二甲醚中, 接着加入 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁氯化钯(II) 与二氯甲烷的配合物 (Alfa Aesar ;350mg, 0.43mmol)。将氮气鼓泡通过反应混合物 2min, 然后加入 2M 的碳酸钾水溶液 (8.4mL)。将得到的混合物于 90℃ 搅拌 2h。然后将其冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释, 并且过滤通过硅藻土 (Celite)。然后将滤液用水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并且过滤通过二氧化硅塞。将粗制材料由使用乙酸乙酯和己烷的硅胶柱纯化, 得到 1.3g 的黄色油状物。HRMS, 计算值 :C₁₃H₁₃N₃O₃S (M+) 263.0616, 实测值 :263.0620。

[0478] 步骤 2. 2-(2-羟甲基-苯基)-噻唑-4-羧酸

[0479] 向 2-(2-羟甲基-苯基)-噻唑-4-羧酸乙酯 (1.3g) 在 THF (5mL) 中的溶液中, 加入 LiOH : H₂O (472mg, 在 5mL 水中) 的水溶液, 并且将得到的两相混合物于室温强力搅拌 3h。然后将反应混合物用 1N HCl 酸化, 用水稀释, 并且用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机萃取物用无水硫酸钠干燥, 然后浓缩。将粗制产物溶解于少量乙酸乙酯中, 并且通过加入己烷而沉淀, 得到 2-(2-羟甲基-苯基)-噻唑-4-羧酸 (926mg), 为淡黄色固体。HRMS, 计算值 :C₁₁H₉N₃O₃S (M+) 235.0303, 实测值 :235.0302。

[0480] 中间体 2 :4-氨基-金刚烷-1-醇

[0481]



[0482] 步骤 1. 5-羟基-金刚烷-2-酮肟

[0483] 将 5-羟基金刚烷-2-酮 (TCI America, Portland, OR ;3g, 18.0mmol) 溶解于 EtOH (20mL) 中, 并且将该溶液加入到羟胺盐酸盐 (12g, 172.7mmol) 在 1N NaOH (16mL) 中的溶液中。将混合物在 100℃ 加热 1 小时。蒸发 EtOH, 并且加入水和 DCM。将分离的水层进一步用 DCM 萃取两次。将合并的 DCM 层在真空下蒸发。从 EtOAc 中结晶得到 5-羟基-金刚烷-2-酮肟 (2.3g, 71%)。

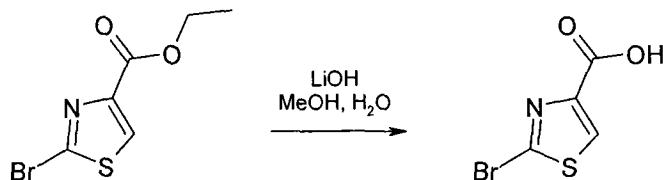
[0484] 步骤 2. 4-氨基-金刚烷-1-醇

[0485] 在帕尔氢化瓶中, 将 Pd/C (5%, 0.05g) 加入到 5-羟基-金刚烷-2-酮肟 (1g,

5.5mmol) 在 EtOH 中的混合物中。在帕尔氢化装置中, 在 55Psi 的氢气压力下将氢化反应在室温进行 72 小时。将混合物过滤通过硅藻土, 并且在真空下浓缩至干燥, 得到 4-氨基-金刚烷-1-醇 (0.82g, 89%)。

[0486] 中间体 3 : 2-溴-噻唑-4-羧酸

[0487]

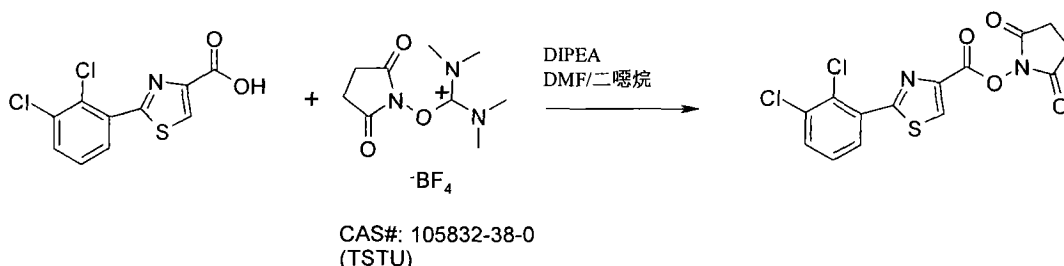


[0488] 向 2-溴-噻唑-4-羧酸乙酯 (Combi-Blocks, Inc., San Diego, CA ;5g, 21.2mmol) 在 MeOH (25mL) 和水 (25mL) 中的溶液中, 加入 LiOH (0.56g, 23.3mmol)。在回流温度搅拌 4h 后, 真空中蒸发 MeOH。向剩余物中, 加入更多的水, 用浓 HCl (3mL) 将混合物酸化至 pH 2, 并且用 EtOAc 萃取。蒸发合并的萃取物, 得到 2-溴-噻唑-4-羧酸, 其在没有进一步纯化的条件下使用。优选由方法 A 至 F 制备本发明的化合物:

[0489] 方法 A

[0490] 可以用于并行库 (parallel library) 合成的活性羧酸酯的制备

[0491]



[0492] 将 2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-羧酸 (4.1g, 15mmol) 溶解于 50mL 的 DMF 和 50mL 的二噁烷的混合物中。向此溶液中, 加入二异丙基乙胺 (7.8mL, 45mmol) 和乙铵 (ethanaminium), N-[(二甲基氨基)][(2,5-二氧代-1-吡咯烷基)氧基]亚甲基]-N-甲基-四氟硼酸盐 (1-) (TSTU, Aldrich Inc. ;6.8g, 22.5mmol)。将反应混合物于室温搅拌 3h, 然后加入 150mL 水, 并且分离有机层。将有机层用 50mL 水萃取两次, 干燥, 并且浓缩。将粗制混合物用 100mL 异丙醇洗涤, 得到 2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-羧酸 2,5-二氧代-吡咯烷-1-基酯 (4.8g, 87% 收率), 并且将其在没有进一步纯化下使用。

[0493] 并行库合成方法

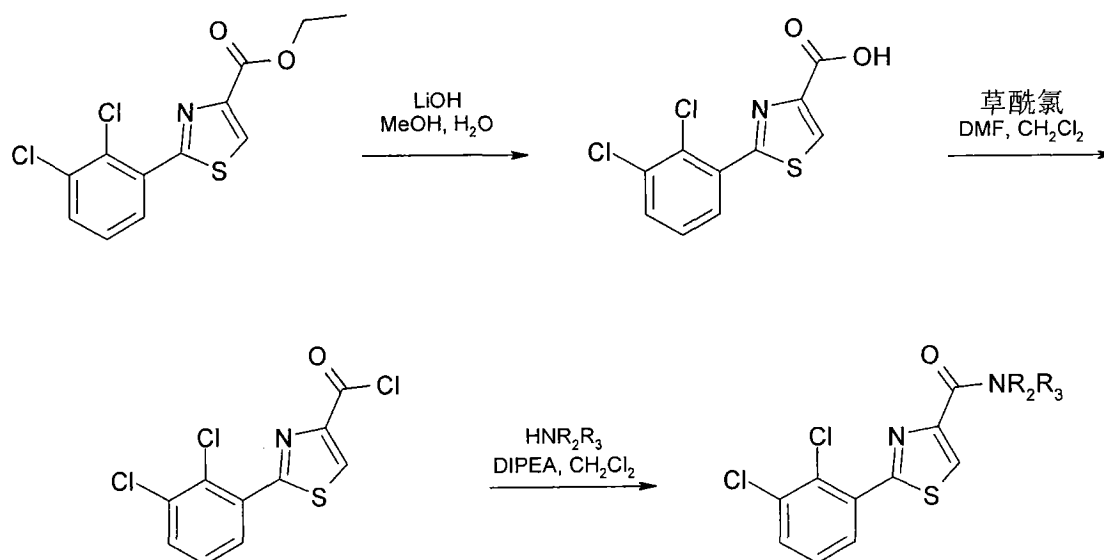
[0494] 制备 0.3 摩尔浓度的在 DMF 中的可商购伯和仲胺。分开地制备 0.3 摩尔浓度的在 DMF 中的羟基琥珀酰亚胺酯溶液。使用多通道自动液体处理系统 (TECAN Int.), 将 0.25mL 的所述胺溶液布置在微量滴定板上。向相应的孔中, 加入 0.25mL 的羟基琥珀酰亚胺酯溶液。向每个孔的反应混合物中, 加入 0.15mL、1.0 摩尔浓度的在 DMF 中的三乙胺溶液。将反应板密封, 并且在室温摇动过夜。此时, 使用 Genevac 离心蒸发系统, 将在反应板的每个孔中的溶液在室温浓缩, 以除去挥发性溶剂。使用多通道自动液体处理系统, 如由 TECAN 制备的系统, 将每个孔中的剩余物进行后处理, 以进行二氯甲烷-水的液-液萃取。在二氯甲烷层中得到需要的化合物。从二氯甲烷层中, 移走等份试样, 用于 LC-MS 系统的分析。随后, 使用离心蒸发系统, 除去二氯甲烷。

[0495] 以此方式合成的化合物的实例包括：[2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮(实施例1的化合物)；氮杂环辛烷-1-基-[2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-基]-甲酮(实施例2的化合物)；和氮杂环庚烷-1-基-[2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-基]-甲酮(实施例3的化合物)。

[0496] 方法 B

[0497] 可以用于并行库(parallel library)合成的活性羧酸酯的制备

[0498]



[0499] 步骤 1. 酯水解

[0500] 向 2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-羧酸乙酯(Maybridge plc, Tintagel, Cornwall, UK; 20g, 66.2mmol) 在 MeOH(100mL) 和水(100mL) 中的溶液中, 加入 LiOH(1.7g, 72.8mmol)。在回流温度搅拌 4h 后, 真空中蒸发 MeOH。向剩余物中, 加入更多的水, 并且用浓 HCl(7mL) 将溶液酸化至 pH 2, 且用 EtOAc 萃取。将合并的萃取物蒸发, 得到产物, 其在没有进一步纯化的情况下使用。

[0501] 步骤 2. 酰氯的制备

[0502] 向 2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-羧酸(40mmol) 在无水二氯甲烷(150mL) 中的溶液中, 慢慢地加入草酰氯(10mL 在二氯甲烷中的 2M 溶液, 20mmol)。随后, 在 10 分钟内, 极其小心地加入无水 DMF(5mL)。在气体逸出中止后, 将混合物搅拌另外 30 分钟。将混合物在减压下蒸发至干燥。然后将无水甲苯加入到剩余物中, 并且再次在高度减压下蒸发至干燥。将得到的产物在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0503] 步骤 3. 酰胺的制备

[0504] 制备 2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-酰氯(11.7g, 40mmol) 在 40mL 二氯甲烷中的 1.0M 溶液, 并且用 TECAN 自动液体处理器, 将 0.2mL 这样的溶液(0.2mmol) 分布到反应管中。然后, 分开制备每种活性胺在二氯甲烷(DCM) 中的 0.5M 溶液, 并且将 0.4mL 的每种溶液用 TECAN 自动液体处理器加入到在冰-水浴中冷却的上述反应管中。将在 DCM 中的 1.0M DIPEA(0.8mL, 0.8mmol) 加入到在冰-水浴中的每个管中。在冰-水浴中搅拌 30 分钟后, 将反应混合物于室温搅拌另外 4 小时。将反应混合物用水和 DCM 进行液-液萃取三次。将有机层合并, 并且在减压下蒸发至干燥。终产物由用 25% -100% 乙腈/水梯度的 C-18

反相 HPLC 纯化。

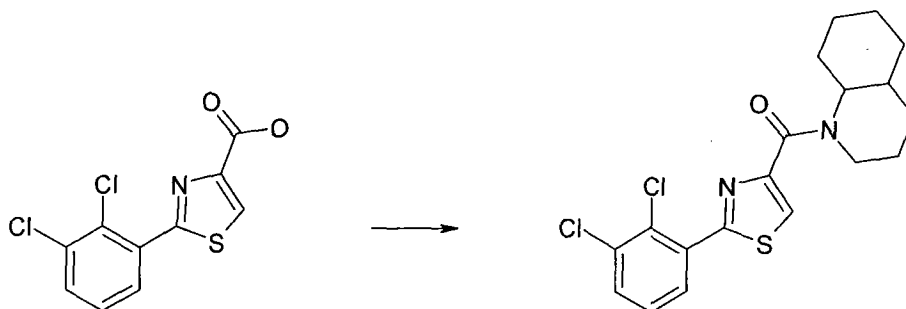
[0505] 以此方式合成的化合物的实例包括 (八氢-喹啉-1-基)-(2-苯基-噻唑-4-基)-甲酮 (实施例 4 的化合物)。

[0506] 方法 C

[0507] 用于单一化合物合成的酰胺偶合

[0508] 本发明的一些化合物备选地由酰胺偶合制备。例如,如下制备 [2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮 (实施例 1 的化合物) :

[0509]



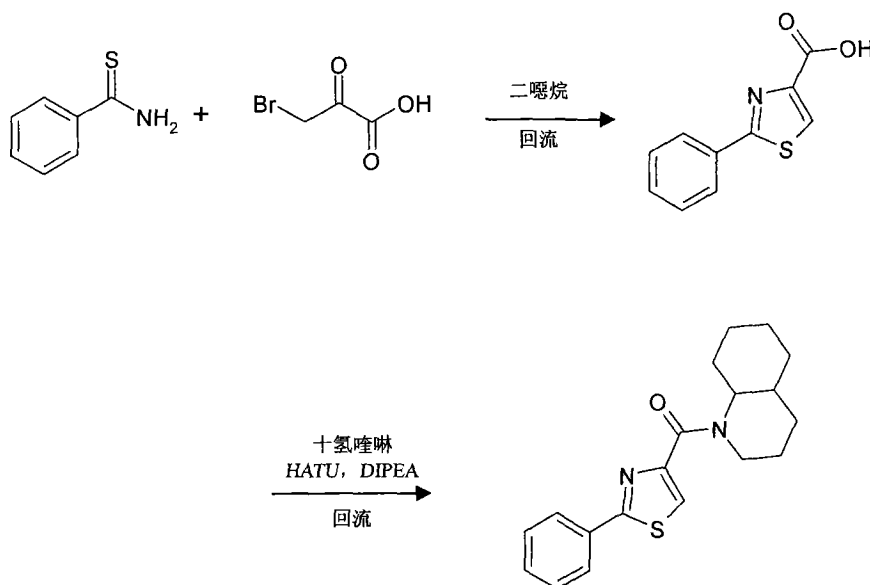
[0510] 将 2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-羧酸 (Maybridge ;1.0g, 3.66mmol), 十氢-喹啉 (Aldrich ;0.56g, 4.0mmol), 0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (HATU, 1.46g, 3.84mmol) 和二异丙基乙胺 (0.67mL, 3.84mmol) 在 DMF (2mL) 中的溶液于室温搅拌过夜。此时,将反应混合物用乙酸乙酯稀释,并且用 1N HCl 萃取两次,并且用水萃取两次。将乙酸乙酯层用盐水洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥,然后用脱色碳处理。真空中浓缩溶液。产物由用乙酸乙酯/己烷梯度洗脱的硅胶快速柱色谱纯化。LC-MS m/e, 计算值: $C_{19}H_{20}N_2Cl_2OS (M+H^+)$ 394, 实测值 :394。

[0511] 方法 D

[0512] 由硫代苯甲酰胺前体开始制备目标化合物

[0513] 将硫代苯甲酰胺前体用来制备本发明的化合物。例如,以下面的方式合成 (八氢-喹啉-1-基)-(2-苯基-噻唑-4-基)-甲酮 (实施例 4 的化合物) :

[0514]



[0515] 步骤 1. 2-苯基-噻唑-4-羧酸

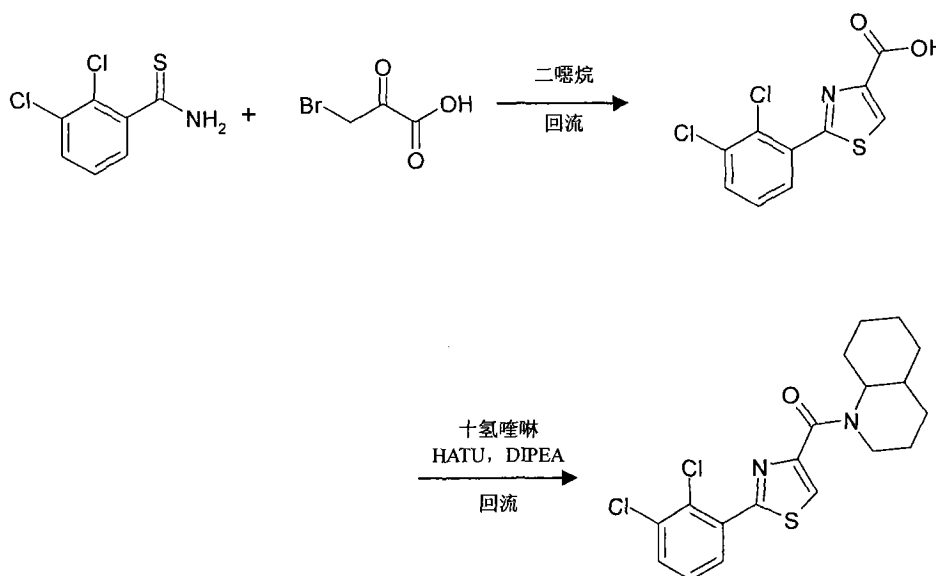
[0516] 将硫代苯甲酰胺 (Aldrich; 1.37g, 10mmol) 和 3-溴丙酮酸 (1.67g, 10mmol) 在二噁烷 (50mL) 中的溶液加热回流 2 小时。真空中浓缩溶液。加入水 (50mL)。将得到的固体过滤, 并且与乙醚一起研磨, 得到白色固体 (2.0g, 99%)。

[0517] 步骤 2. (八氢-喹啉-1-基)-(2-苯基-噻唑-4-基)-甲酮

[0518] 将 2-苯基-噻唑-4-羧酸 (205mg), HATU (418mg) 和 十氢喹啉 (139mg) 溶解于 DMF (5mL) 中。加入二异丙基乙胺 (192 μ L)。将得到的混合物于环境温度搅拌过夜。将溶液用 20ml 的乙酸乙酯稀释, 并且用 0.2N HCl (2x10mL), 饱和 NaHCO₃ (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 并且真空中浓缩, 得到白色泡沫。将粗制材料由快速色谱 (0-30% 乙酸乙酯/己烷) 纯化, 得到白色固体 (305mg, 94%): LC-MS m/e, 计算值: C₁₉H₂₂N₂O₂ (M+H⁺) 327, 实测值: 327。

[0519] 还以下面的方式合成 [2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮。

[0520]



[0521] 步骤 1. 2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-羧酸

[0522] 将 2,3-二氯-硫代苯甲酰胺 (Maybridge plc, Tintagel, Cornwall, UK; 2.06g, 10mmol) 和 3-溴丙酮酸 (1.67g, 10mmol) 在二噁烷 (50mL) 中的溶液加热回流 2hrs。真空中浓缩溶液。加入水 (50mL)。将得到的固体过滤, 并且与乙醚一起研磨, 得到白色固体 (2.68g, 98%)。

[0523] 步骤 2. [2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮

[0524] 将 2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-羧酸 (822mg), HATU (1.25g) 和 十氢喹啉 (418mg) 溶解于 DMF (10mL) 中。加入二异丙基乙胺 (575 μ L)。将得到的混合物于环境温度搅拌过夜。将溶液用 50ml 乙酸乙酯稀释, 并且用 0.2N HCl (2x25mL), 饱和 NaHCO₃ (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 并且真空中浓缩, 得到黄色泡沫。将粗制材料由快速色谱 (0-20% 乙酸乙酯/己烷) 纯化, 得到白色固体 (978mg, 83%): LC-MS m/e, 计算值: C₁₉H₂₀Cl₂N₂O₂ (M+H⁺) 395, 实测值: 395。

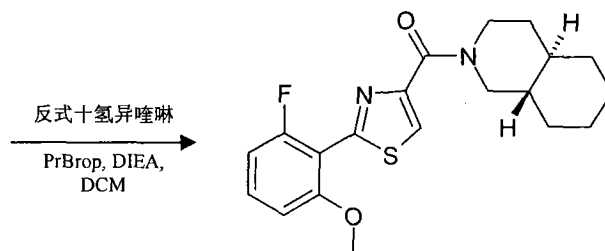
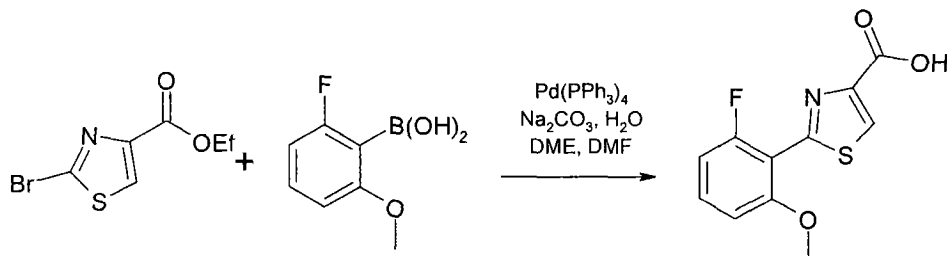
[0525] 方法 E

[0526] 由 2- 溴噻唑 -4- 羧酸乙酯前体开始制备目标化合物

[0527] 将 2- 溴噻唑 -4- 羧酸乙酯前体用来制备本发明的化合物。

[0528] [2-(2- 氟 -6- 甲氧基 - 苯基) - 噻唑 -4- 基] - (2- 甲基 - 哌啶 -1- 基) - 甲酮的制备

[0529]



[0530] 步骤 1 : 2-(2- 氟 -6- 甲氧基 - 苯基) - 噻唑 -4- 羧酸

[0531] 将四 (三苯膦) 钯 (0.54g, 0.48mmol, 2.2% mol eq) 加入到 2- 溴 - 噻唑 -4- 羧酸乙酯 (Combi-Blocks, Inc., San Diego, CA ;5g, 21.2mmol), 1- 甲氧基 -6- 氟苯基硼酸 (4.68g, 27.56mmol) 和碳酸钠 (23mL, 2M 水溶液) 在 DME (100mL) 和 DMF (100mL) 中的脱气 (氮气) 混合物。将反应混合物在惰性气氛下回流过夜。在冷却至室温后, 将反应混合物过滤通过硅藻土, 并且加入水和 EtOAc。将水层分离, 用浓 HCl 酸化至 pH 2, 然后用 EtOAc 萃取三次。将合并的 EtOAc 层在真空下干燥。将剩余物进行用 EtOAc/ 己烷 (0-30% 梯度) 洗脱的二氧化硅色谱纯化, 得到 2-(2- 氟 -6- 甲氧基 - 苯基) - 噻唑 -4- 羧酸 (4.5g), 将其直接用于下一步骤。

[0532] 步骤 2 : [2-(2- 氟 -6- 甲氧基 - 苯基) - 噻唑 -4- 基] - (2- 甲基 - 哌啶 -1- 基) - 甲酮

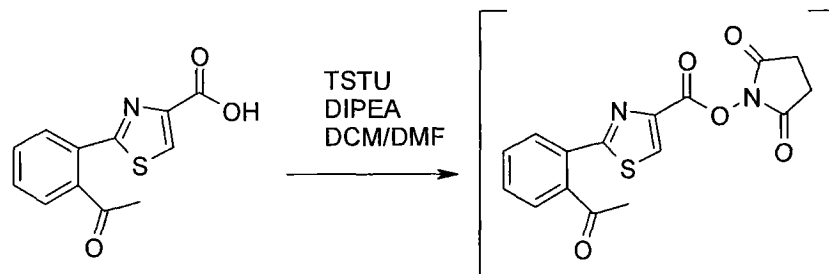
[0533] 将来自前一步骤的 2-(2- 氟 -6- 甲氧基 - 苯基) - 噻唑 -4- 羧酸 (49.5mg, 0.2mmol), 反式 - 十氢 - 异喹啉 (TCI America, Portland, OR ;27.8mg, 0.2mmol), DIPEA (0.1mL, 0.57mmol) 和 PyBrop (103mg, 0.22mmol) 在无水的 DCM (1mL) 中混合, 并且将混合物于室温搅拌放置过夜。向混合物中, 加入水。分离 DCM 层, 并且将水层用 DCM 萃取两次。将合并的 DCM 层在真空下干燥, 并且由用 10-100% 乙腈 / 水梯度的 C-18 反相 HPLC 纯化, 得到 [2-(2- 氟 -6- 甲氧基 - 苯基) - 噻唑 -4- 基] - (2- 甲基 - 哌啶 -1- 基) - 甲酮 (12mg, 16%)。

[0534] 以类似的方式, 由 2- 乙酰基 - 苯基 - 硼酸 (Aldrich) 与 2- 溴 - 噻唑 -4- 羧酸乙酯 (Combi-Blocks, Inc., San Diego, CA) 在 Suzuki 反应中的反应, 接着水解, 并且与反式 - 十

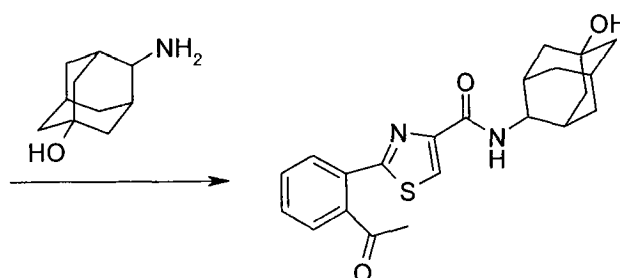
氢喹啉偶合,合成 1-{2-[4-((反式)-八氢-异喹啉-2-羰基)-噻唑-2-基]-苯基}-乙酮。

[0535] 使用方法 E, 制备 2-(2-乙酰基-苯基)-噻唑-4-羧酸 (5-羟基-金刚烷-2-基)-酰胺 (实施例 168 的化合物):

[0536]



[0537]



[0538] 2-(2-乙酰基-苯基)-噻唑-4-羧酸 (在 2-乙酰基-苯基-硼酸 [Aldrich] 与 2-溴-噻唑-4-羧酸乙酯 [Combi-Blocks, Inc., San Diego, CA] 之间的 Suzuki 反应中,使用类似于上面对 2-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-噻唑-4-羧酸所述的条件的条件制备的;49.5mg,0.2mmol) 溶解于无水 DCM(1.6mL) 和无水 DMF(0.4mL) 的混合物中。将 DIPEA(0.1mL) 和 TSTU(72mg,0.24mmol) 加入到混合物中。在将混合物搅拌 2h 并且用 LC-MS 检查活性酯的生成之后,将来自步骤 2 的 4-氨基金刚烷-1-醇 (中间体 2;33.5mg,0.2mmol) 加入到混合物中。在另外 2 小时后,将水加入到混合物中,并且分离有机层。将水层进一步用 DCM 萃取两次。将合并的有机层在真空下蒸发,并且由用 10-100%乙腈/水梯度的 C-18 反相 HPLC 纯化,得到 36mg 产物。

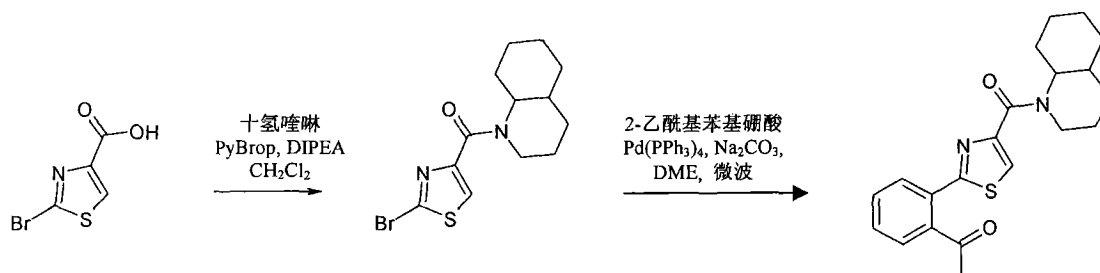
[0539] 方法 F

[0540] 由 2-溴噻唑-4-羧酸前体开始制备目标化合物

[0541] 另一种优选的合成本发明化合物的方法利用 2-溴噻唑-4-羧酸前体。以此方式制备实施例 92,119 和 125 的化合物:

[0542] 实施例 92 1-{2-[4-(八氢-喹啉-1-羰基)-噻唑-2-基]-苯基}-乙酮的合成

[0543]



[0544] 步骤 1. (2-溴-噻唑-4-基)-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮

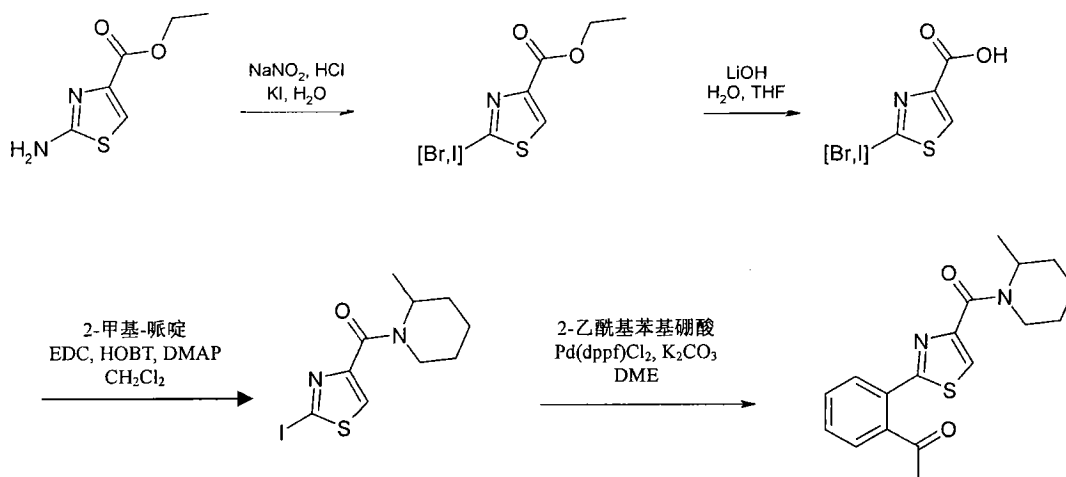
[0545] 将 2-溴-噻唑-4-羧酸 (中间体 3; 21.2mmol), 十氢喹啉 (3.54g, 25.4mmol), DIPEA (7.4mL, 42.4mmol) 和 PyBrop (11.9g, 25.4mmol) 在无水的 DCM (70mL) 中的溶液于室温搅拌过夜。将混合物用 DCM 和水萃取三次。蒸发合并的 DCM 萃取物, 并且将剩余物进行用 EtOAc/己烷 (0-10% 梯度) 洗脱的二氧化硅色谱纯化, 得到 (2-溴-噻唑-4-基)-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮 (6.0g, 86%)。

[0546] 步骤 2. 1-[2-[4-(八氢-喹啉-1-基)-噻唑-2-基]-苯基]-乙酮

[0547] 在微波工艺管中, 将四(三苯膦)钯 (5mg, 0.004mmol) 加入到 2-乙酰基苯基硼酸 (Aldrich; 38mg, 0.15mmol) 和碳酸钠 (2M, 水中, 0.2mL, 0.4mmol) 和 (2-溴-噻唑-4-基)-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮 (来自步骤 1; 50mg, 0.15mmol) 在 DME (无水, 1.5mL) 中的脱气 (氮气) 混合物中。将该管于 160°C 进行 150W 微波辐照 5 分钟。将反应混合物冷却至室温, 过滤通过硅藻土和二氧化硅塞, 并且用 EtOAc 和水萃取三次。将有机层合并, 浓缩, 并且由用 10-100% 乙腈/水梯度的 C-18 反相 HPLC 纯化, 得到 1-[2-[4-(八氢-喹啉-1-基)-噻唑-2-基]-苯基]-乙酮 (40mg, 70%)。

[0548] 实施例 119 [2-(2-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-(2-甲基-哌啶-1-基)-甲酮的合成

[0549]



[0550] 步骤 1. 2-碘-噻唑-4-羧酸乙酯和 2-溴-噻唑-4-羧酸乙酯的混合物

[0551] 向 1L 的 3-颈烧瓶中, 加入 2-氨基-噻唑-4-羧酸乙酯氢溴酸盐 (20g, 79mmol)。将其用水 (150mL), 接着用浓 HCl (150mL) 稀释。将此混合物冷却至 ~ -5°C。分开地, 将 8.15g 的亚硝酸钠溶解于 75mL 的水中。慢慢地滴加亚硝酸钠 (8.15g, 118.1mmol) 在水 (75mL) 中的溶液, 历时 30 分钟。在完成亚硝酸钠溶液的加入后, 将反应温度保持在 0°C 的同时, 将混合物搅拌约 2h。向此混合物中, 用 10 分钟的时间滴加碘化钾 (17.6g, 106.0mmol)

在水 (75mL) 中的溶液。在加入过程中,加入二氯甲烷以保持反应混合物的流动性。1 小时后,移走冰浴。将混合物用二氯甲烷 (3x500mL) 萃取。将合并的有机萃取物用 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2x250mL) 洗涤。将有机层用 MgSO_4 干燥,过滤并且真空中浓缩。将剩余物由用己烷中的 10-75% 二氯甲烷洗脱的硅胶快速柱色谱纯化,得到 2-碘-噻唑-4-羧酸乙酯和 2-溴-噻唑-4-羧酸乙酯的混合物 (10.8g)。将此材料在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0552] 步骤 2. 2-碘-噻唑-4-羧酸乙酯和 2-溴-噻唑-4-羧酸的混合物

[0553] 将氢氧化锂 (3.27g, 136.5mmol) 在水 (65mL) 中的溶液加入到 2-碘-噻唑-4-羧酸乙酯和 2-溴-噻唑-4-羧酸乙酯的混合物 (来自步骤 1; 10.8g) 在四氢呋喃 (100mL) 中的溶液中。将混合物于室温搅拌 2.5 小时。在此时,将反应混合物真空中浓缩,接着加入水 (100mL)。将得到的溶液用 1M HCl 酸化至 pH 1。形成白色固体。将水性悬浮液用乙酸乙酯 (3x250mL) 萃取。将合并的有机萃取物用水 (250mL) 和盐水 (250mL) 洗涤。将合并的有机萃取物用 MgSO_4 干燥,过滤,然后真空中浓缩,得到 2-碘-噻唑-4-羧酸乙酯和 2-溴-噻唑-4-羧酸的混合物 (11.5g)。将此材料在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[0554] 步骤 3. (2-碘-噻唑-4-基)-(2-甲基-哌啶-1-基)-甲酮

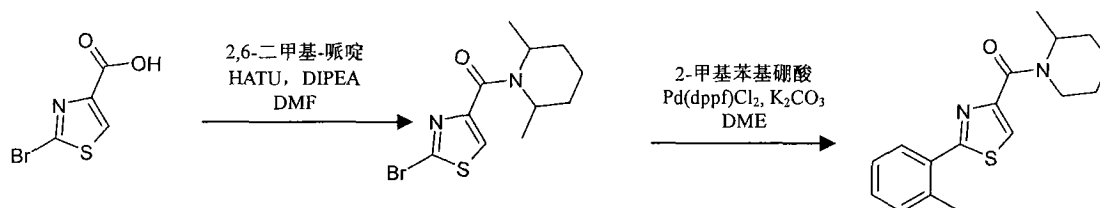
[0555] 将 2-碘-噻唑-4-羧酸乙酯和 2-溴-噻唑-4-羧酸 (来自步骤 2; 11.5g) 的混合物, N,N-二甲基氨基吡啶 (11.2g, 91.7mmol), HOBT (10.0g, 74.0mmol), 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基-碳二酰亚胺盐酸盐 (14.0g, 73.0mmol) 和 2-甲基-哌啶 (8mL, 68.1mmol) 在无水二氯甲烷 (150mL) 和无水乙腈 (20mL) 中的溶液于室温搅拌 72h。此时,将反应混合物真空中浓缩。将得到的溶液用二氯甲烷 (25mL) 和 1N HCl (250mL) 稀释。将混合物于室温搅拌数小时。此时,将混合物过滤,并且将固体用二氯甲烷 (200mL) 洗涤。将水层用二氯甲烷 (2x250mL) 萃取。将合并的有机层用水 (450mL) 和盐水 (450mL) 洗涤。将有机层用 MgSO_4 干燥,过滤,真空中浓缩,并且由用己烷中的乙酸乙酯梯度洗脱的快速柱色谱纯化,得到 (2-碘-噻唑-4-基)-(2-甲基-哌啶-1-基)-甲酮 (8.1g, 从 2-氨基-噻唑-4-羧酸乙酯氢溴酸盐的 30% 收率)。

[0556] 步骤 4. [2-(2-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-(2-甲基-哌啶-1-基)-甲酮

[0557] 在闪烁管中,将 (2-碘-噻唑-4-基)-(2-甲基-哌啶-1-基)-甲酮 (步骤 3; 200mg, 0.59mmol), 2-甲氧基苯基硼酸 (Combi-Blocks, Inc., San Diego, CA; 135mg, 0.89mmol), 碳酸钾 (201mg, 1.45mmol) 和 PdCl_2dppf (StremChemicals, Inc., Newburyport, MA; 22mg, 0.03mmol) 在二甲氧基乙烷 (3mL) 中的混合物在摇动的情况下于 $\sim 78^\circ\text{C}$ 加热 72h。将反应混合物冷却至室温,使用 Genevac 蒸发器在真空中浓缩,并且使用自动质量-引导的 LC-MS 纯化法进行纯化。

[0558] 实施例 125 (2,6-二甲基-哌啶-1-基)-(2-邻甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮的合成

[0559]



[0560] 步骤 1. (2-溴-噻唑-4-基)-(2,6-二甲基-哌啶-1-基)-甲酮

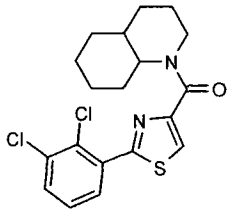
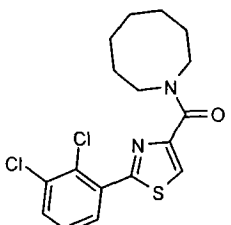
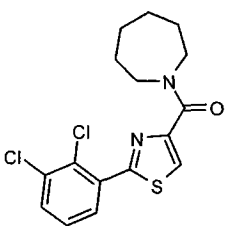
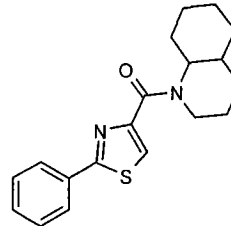
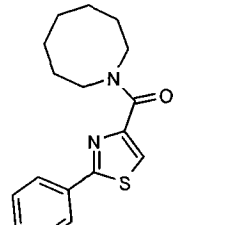
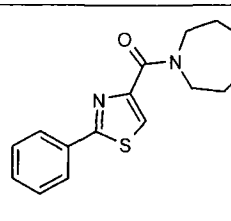
[0561] 将 2-溴噻唑-4-羧酸 (中间体 3; 2g, 9.6mmol), 2,6-二甲基哌啶 (1.18mL, 8.8mmol), HATU (4.18g, 11.0mmol) 和 DIEA (2.1mL, 12.1mmol) 在 DMF (10mL) 中的溶液于室温搅拌 1h。加入乙酸乙酯 (20mL), 并且将溶液用 0.2M HCl (2x10mL), 水 (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤, 然后将其干燥 ($MgSO_4$), 过滤, 蒸发并且由快速柱色谱 (10-40% 乙酸乙酯 / 己烷) 纯化, 得到 (2-溴-噻唑-4-基)-(2,6-二甲基-哌啶-1-基)-甲酮 (2.3g, 86%), 为白色固体。

[0562] 步骤 2. (2,6-二甲基-哌啶-1-基)-(2-邻甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮

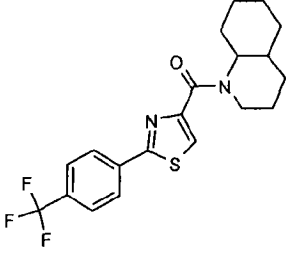
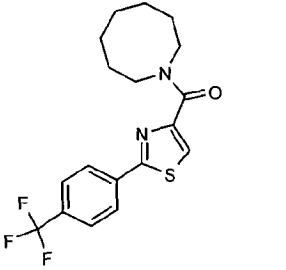
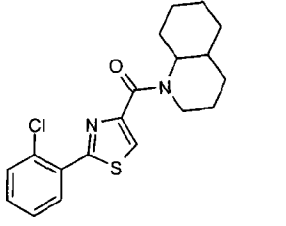
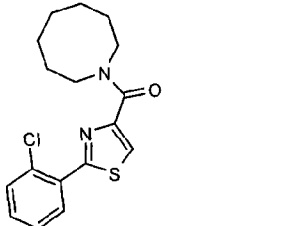
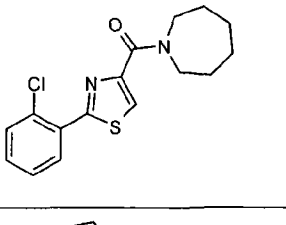
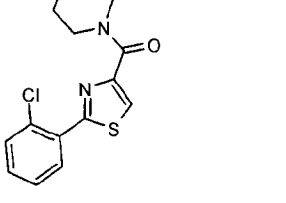
[0563] 将在 DME (2mL) 中含有 (2-溴-噻唑-4-基)-(2,6-二甲基-哌啶-1-基)-甲酮 (步骤 1; 91mg, 0.3mmol), 2-甲基苯基硼酸 (45mg, 0.33mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (二氯-(1,1-双(二苯基膦基)-二茂铁)钯(II)) (11mg, 0.015mmol) 和碳酸钾 (0.3mL, 2M 水溶液, 0.6mmol) 的混合物加热至 90°C 8 小时。蒸发溶剂, 并且加入水 (5mL)。将混合物用乙酸乙酯 (3x5mL) 萃取。将合并有机层用 $MgSO_4$ 干燥, 并且真空中浓缩。将粗制产物由溶剂梯度为在己烷中的 0-30% 乙酸乙酯的快速色谱纯化, 得到 (2,6-二甲基-哌啶-1-基)-(2-邻甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮 (68mg, 75%), 为白色固体。

[0564] 由上面所述的方法制备本发明在下列实施例 1-185 中的化合物。

[0565]

实施 例	结构	质量 ES(+)	系统名称	胺试剂	其它试剂	方 法
1		394	[2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮	十氢-喹啉	2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-羧酸	A
2		368	氮杂环辛烷-1-基-[2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-基]-甲酮	氮杂环辛烷	2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-羧酸	D
3		354	氮杂环庚烷-1-基-[2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-基]-甲酮	氮杂环庚烷	2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-羧酸	D
4		326	(八氢-喹啉-1-基)-(2-苯基-噻唑-4-基)-甲酮	十氢-喹啉	2-苯基-噻唑-4-羧酸	D
5		300	氮杂环辛烷-1-基-(2-苯基-噻唑-4-基)-甲酮	氮杂环辛烷	2-苯基-噻唑-4-羧酸	D
6		286	氮杂环庚烷-1-基-(2-苯基-噻唑-4-基)-甲酮	氮杂环庚烷	2-苯基-噻唑-4-羧酸	D

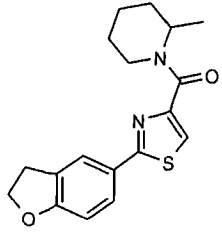
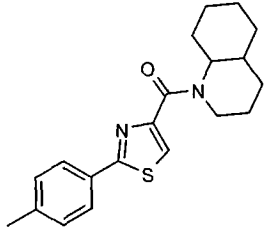
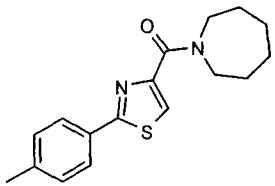
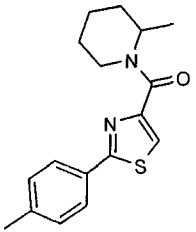
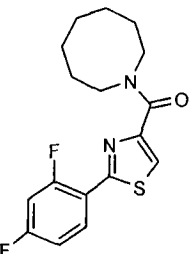
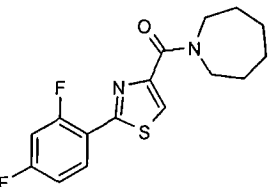
[0566]

实施 例	结构	质量 ES(+)	系统名称	胺试剂	其它试剂	方 法
7		394	(八氢-喹啉-1-基)-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-基]-甲酮	十氢-喹啉	2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-羧酸	D
8		368	氮杂环辛烷-1-基-[2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-基]-甲酮	氮杂环辛烷	2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-4-羧酸	D
9		360	[2-(2-氯-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮	十氢-喹啉	2-(2-氯-苯基)-噻唑-4-羧酸	D
10		334	氮杂环辛烷-1-基-[2-(2-氯-苯基)-噻唑-4-基]-甲酮	氮杂环辛烷	2-(2-氯-苯基)-噻唑-4-羧酸	D
11		320	氮杂环庚烷-1-基-[2-(2-氯-苯基)-噻唑-4-基]-甲酮	氮杂环庚烷	2-(2-氯-苯基)-噻唑-4-羧酸	D
12		320	[2-(2-氯-苯基)-噻唑-4-基]-(2-甲基-哌啶-1-基)-甲酮	2-甲基哌啶	2-(2-氯-苯基)-噻唑-4-羧酸	D

[0567]

实施 例	结构	质量 ES(+)	系统名称	胺试剂	其它试剂	方 法
13		360	[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮	十氢-喹啉	2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-羧酸	D
14		320	氮杂环庚烷-1-基-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基]-甲酮	氮杂环庚烷	2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-羧酸	D
15		320	[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基]-(2-甲基-哌啶-1-基)-甲酮	2-甲基哌啶	2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-羧酸	D
16		354	[2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-基]-(2-甲基-哌啶-1-基)-甲酮	2-甲基哌啶	2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-羧酸	D
17		356	[2-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮	十氢-喹啉	2-(4-甲氧基-丁基-苯基)-噻唑-4-羧酸	D
18		368	[2-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮	十氢-喹啉	2,3-二氢-苯并呋喃-5-硫代羧酸酰胺	D

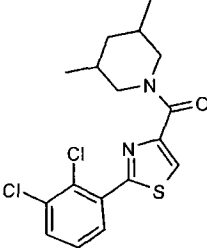
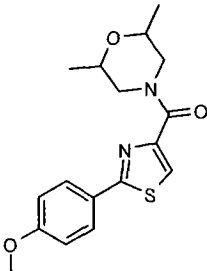
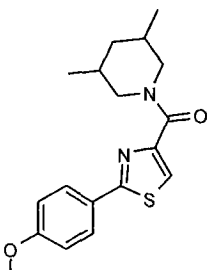
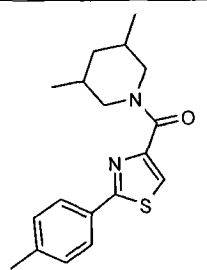
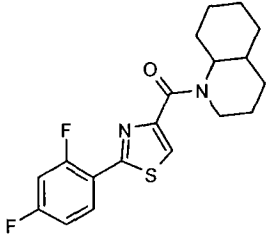
[0568]

实施 例	结构	质量 ES(+)	系统名称	胺试剂	其它试剂	方 法
19		328	[2-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基)-噻唑-4-基]-(2-甲基-哌啶-1-基)-甲酮	2-甲基哌啶	2,3-二氢-苯并呋喃-5-硫代羧酸酰胺	D
20		340	(八氢-喹啉-1-基)-(2-对甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮	十氢-喹啉	2-(4-甲基-苯基)-噻唑-4-羧酸	D
21		300	氮杂环庚烷-1-基-(2-对甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮	氮杂环庚烷	2-(4-甲基-苯基)-噻唑-4-羧酸	D
22		300	(2-甲基-哌啶-1-基)-(2-对甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮	2-甲基哌啶	4-甲基-苯基-硼酸	F
23		336	氮杂环辛烷-1-基-[2-(2,4-二氟-苯基)-噻唑-4-基]-甲酮	氮杂环辛烷	2-(2,4-二氟-苯基)-噻唑-4-羧酸	D
24		322	氮杂环庚烷-1-基-[2-(2,4-二氟-苯基)-噻唑-4-基]-甲酮	氮杂环庚烷	2-(2,4-二氟-苯基)-噻唑-4-羧酸	D

[0569]

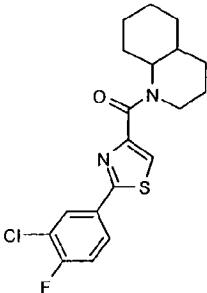
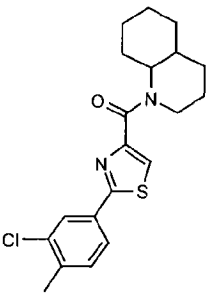
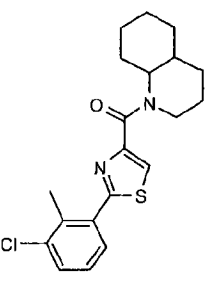
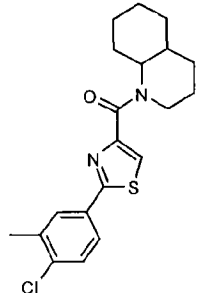
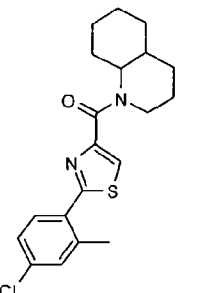
实施 例	结构	质量 ES(+)	系统名称	胺试剂	其它试剂	方 法
25		322	[2-(2,4-二氟-苯基)-噻唑-4-基]-(2-甲基-哌啶-1-基)-甲酮	2-甲基哌啶	2-(2,4-二氟-苯基)-噻唑-4-羧酸	D
26		336	[2-(2,4-二氟-苯基)-噻唑-4-基]-(3,5-二甲基-哌啶-1-基)-甲酮	3,5-二甲基哌啶	2-(2,4-二氟-苯基)-噻唑-4-羧酸	D
27		300	(3,5-二甲基-哌啶-1-基)-(2-苯基-噻唑-4-基)-甲酮	3,5-二甲基哌啶	2-苯基-噻唑-4-羧酸	D
28		334	[2-(2-氯-苯基)-噻唑-4-基]-(3,5-二甲基-哌啶-1-基)-甲酮	3,5-二甲基哌啶	2-(2-氯-苯基)-噻唑-4-羧酸	D
29		334	[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基]-(3,5-二甲基-哌啶-1-基)-甲酮	3,5-二甲基哌啶	2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-羧酸	D

[0570]

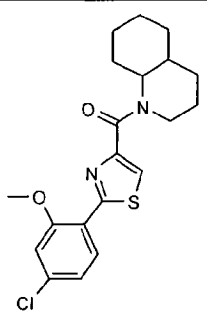
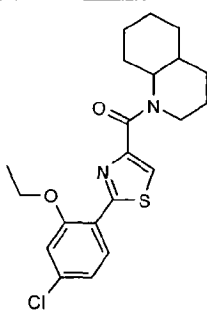
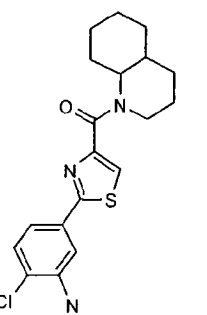
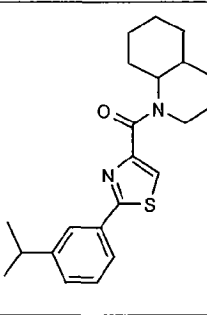
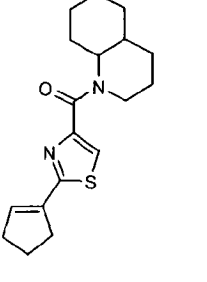
实施例	结构	质量 ES(+)	系统名称	胺试剂	其它试剂	方法
30		368	[2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-基]-(3,5-二甲基-哌啶-1-基)-甲酮	3,5-二甲基哌啶	2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-羧酸	D
31		332	(2,6-二甲基-吗啉-4-基)-[2-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-甲酮	2,6-二甲基-吗啉	2-(4-甲氧基-丁基-苯基)-噻唑-4-羧酸	D
32		330	(3,5-二甲基-哌啶-1-基)-[2-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-甲酮	3,5-二甲基哌啶	2-(4-甲氧基-丁基-苯基)-噻唑-4-羧酸	D
33		314	(3,5-二甲基-哌啶-1-基)-(2-对甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮	3,5-二甲基哌啶	2-(4-甲基-苯基)-噻唑-4-羧酸	D
34		362	[2-(2,4-二氟-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮	十氢-喹啉	2-(2,4-二氟-苯基)-噻唑-4-羧酸	D

[0571]

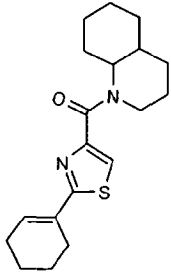
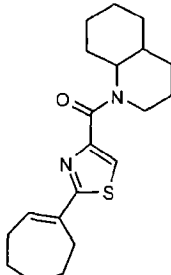
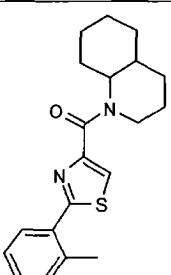
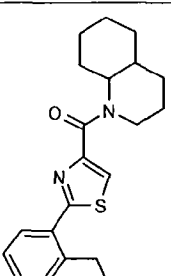
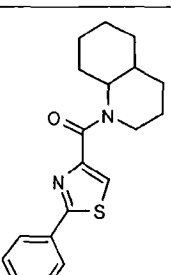
实施 例	结构	质量 ES(+)	系统名称	胺试剂	其它试剂	方 法
35		360	[2-(3-氯-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮	十氢-喹啉	3-氯-苯基硼酸	F
36		394	[2-(2,4-二氯-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮	十氢-喹啉	2,4-二氯苯基硼酸	F
37		394	[2-(2,5-二氯-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮	十氢-喹啉	2,5-二氯苯基硼酸	F
38		374	[2-(5-氯-2-甲基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮	十氢-喹啉	3-氯-5-甲基苯基硼酸	F
39		390	[2-(5-氯-2-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮	十氢-喹啉	3-氯-6-甲氧基苯基硼酸	F

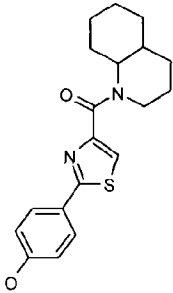
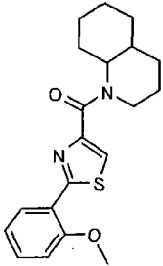
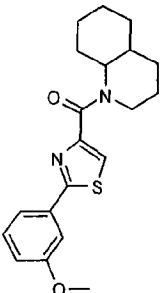
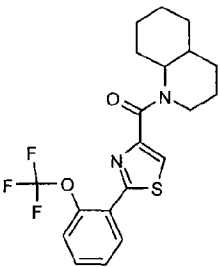
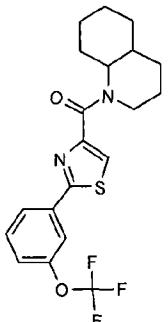
实施例	结构	质量 ES(+)	系统名称	胺试剂	其它试剂	方法
40		378	[2-(3-氯-4-氟-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮	十氢-喹啉	3-氯-4-氟苯基硼酸	F
41		374	[2-(3-氯-4-甲基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮	十氢-喹啉	3-氯-4-甲基苯基硼酸	F
[0572] 42		374	[2-(3-氯-2-甲基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮	十氢-喹啉	3-氯-2-甲基苯基硼酸	F
43		374	[2-(4-氯-3-甲基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮	十氢-喹啉	4-氯-3-甲基苯基硼酸	F
44		374	[2-(4-氯-2-甲基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮	十氢-喹啉	4-氯-2-甲基苯基硼酸	F

[0573]

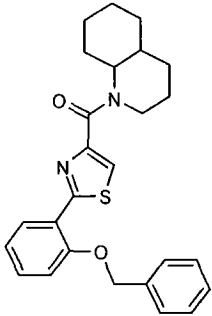
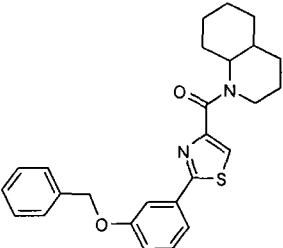
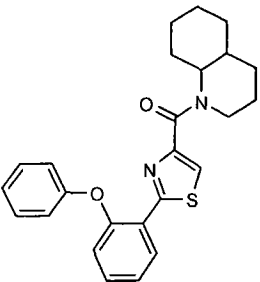
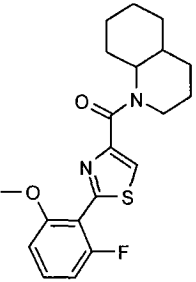
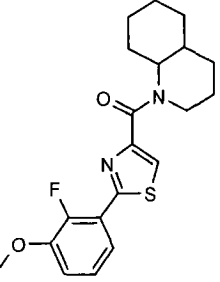
实施例	结构	质量 ES(+)	系统名称	胺试剂	其它试剂	方法
45		390	[2-(4-氯-2-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮	十氢-喹啉	4-氯-2-甲氧基苯基硼酸	F
46		404	[2-(4-氯-2-乙氧基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮	十氢-喹啉	4-氯-2-乙氧基苯基硼酸	F
47		375	[2-(3-氨基-4-氯-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮	十氢-喹啉	4-氯-3-氨基苯基硼酸	F
48		368	[2-(3-异丙基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮	十氢-喹啉	3-异丙基苯基硼酸	F
49		316	(2-环戊-1-烯基-噻唑-4-基)-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮	十氢-喹啉	环戊烯-1-基硼酸	F

[0574]

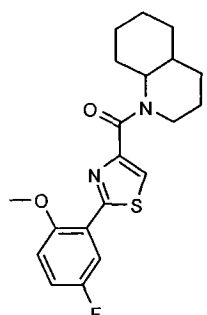
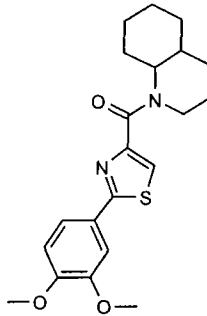
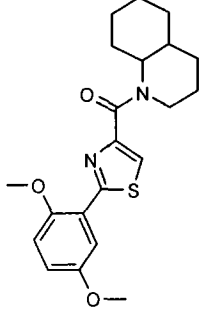
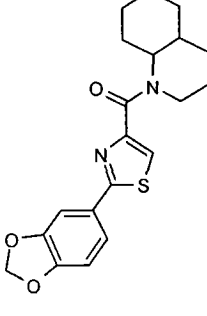
实施例	结构	质量 ES(+)	系统名称	胺试剂	其它试剂	方法
50		330	(2-环己-1-烯基-噻唑-4-基)-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮	十氢-喹啉	环己烯-1-基硼酸	F
51		344	(2-环庚-1-烯基-噻唑-4-基)-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮	十氢-喹啉	环庚烯-1-基硼酸	F
52		340	(八氢-喹啉-1-基)-(2-邻甲基-噻唑-4-基)-甲酮	十氢-喹啉	2-甲基苯基硼酸	F
53		356	[2-(2-羟甲基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮	十氢-喹啉	(2-羟甲基苯基)硼酸脱水物	F
54		356	[2-(3-羟甲基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮	十氢-喹啉	(3-羟甲基苯基)硼酸脱水物	F

实施例	结构	质量 ES(+)	系统名称	胺试剂	其它试剂	方法
55		342	[2-(4-羟基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮	十氢-喹啉	4-羟基苯基硼酸脱水物	F
56		356	[2-(2-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮	十氢-喹啉	2-甲氧基苯基硼酸	F
[0575] 57		356	[2-(3-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮	十氢-喹啉	3-甲氧基苯基硼酸	F
58		410	(八氢-喹啉-1-基)-[2-(2-三氟甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-甲酮	十氢-喹啉	2-三氟甲氧基苯基硼酸	F
59		410	(八氢-喹啉-1-基)-[2-(3-三氟甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-甲酮	十氢-喹啉	3-三氟甲氧基苯基硼酸	F

[0576]

实施例	结构	质量 ES(+)	系统名称	胺试剂	其它试剂	方法
60		432	[2-(2-苄氧基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮	十氢-喹啉	2-苄氧基苯基硼酸	F
61		432	[2-(3-苄氧基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮	十氢-喹啉	3-苄氧基苯基硼酸	F
62		418	(八氢-喹啉-1-基)-[2-(2-苄氧基-苯基)-噻唑-4-基]-甲酮	十氢-喹啉	(2-苄氧基)苯基硼酸	F
63		374	[2-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮	十氢-喹啉	6-氟-2-甲氧基苯基硼酸	F
64		374	[2-(2-氟-3-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮	十氢-喹啉	2-氟-3-甲氧基苯基硼酸	F

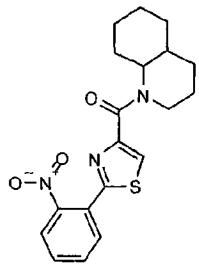
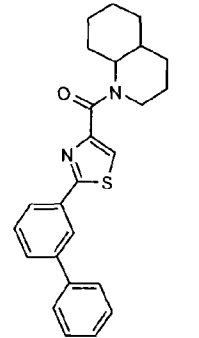
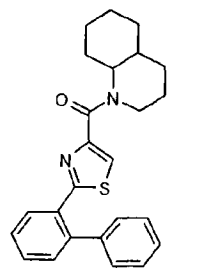
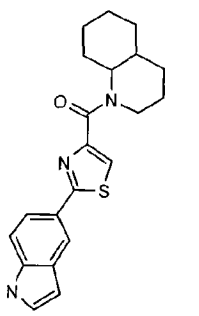
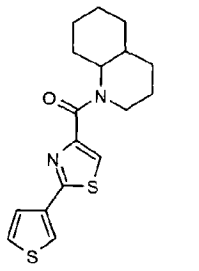
[0577]

实施例	结构	质量 ES(+)	系统名称	胺试剂	其它试剂	方法
65		374	[2-(5-氟-2-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮	十氢-喹啉	5-氟-2-甲氧基苯基硼酸	F
66		386	[2-(3,4-二甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮	十氢-喹啉	3,4-二甲氧基苯基硼酸	F
67		386	[2-(2,5-二甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮	十氢-喹啉	2,5-二甲氧基苯基硼酸	F
68		370	(2-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-噻唑-4-基)-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮	十氢-喹啉	5-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯硼酸	F

[0578]

实施 例	结构	质量 ES(+)	系统名称	胺试剂	其它试剂	方 法
69		416	(八氢-喹啉-1-基)-[2-(2,3,4-三甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-甲酮	十氢-喹啉	2,3,4-三甲氧基苯基硼酸	F
70		372	[2-(2-甲硫基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮	十氢-喹啉	2-甲硫基-苯基硼酸	F
71		372	[2-(3-甲硫基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮	十氢-喹啉	3-甲硫基-苯酚	F
72		341	[2-(3-氨基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮	十氢-喹啉	3-氨基苯基硼酸	F
73		419	N-{2-[4-(八氢-喹啉-1-羰基)-噻唑-2-基]-苯基}-甲磺酰胺	十氢-喹啉	N-(2-苯基硼酸)-甲烷磺酰胺	F

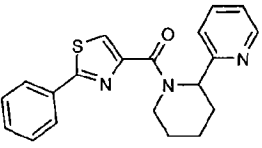
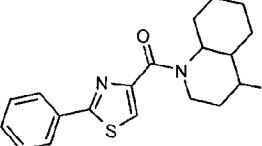
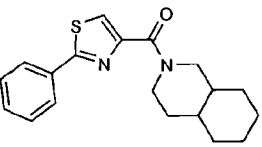
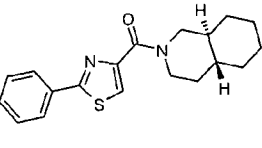
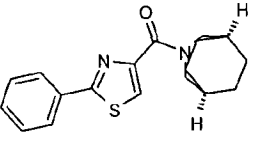
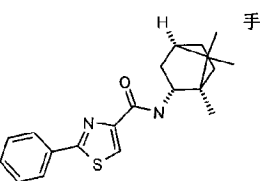
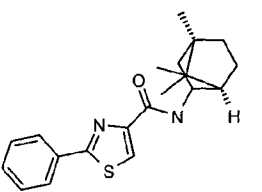
[0579]

实施例	结构	质量 ES(+)	系统名称	胺试剂	其它试剂	方法
74		371	[2-(2-硝基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮	十氢-喹啉	2-硝基苯基硼酸	F
75		402	(2-联苯-3-基-噻唑-4-基)-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮	十氢-喹啉	3-苯基-苯基硼酸	F
76		402	(2-联苯-2-基-噻唑-4-基)-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮	十氢-喹啉	2-苯基-苯基硼酸	F
77		365	[2-(1H-吲哚-5-基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮	十氢-喹啉	1H-吲哚-5-硼酸	F
78		332	(八氢-喹啉-1-基)-(2-噻吩-3-基-噻唑-4-基)-甲酮	十氢-喹啉	噻吩-3-硼酸	F

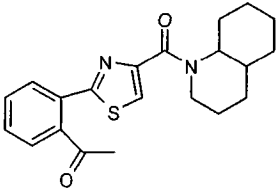
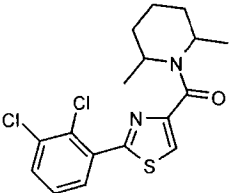
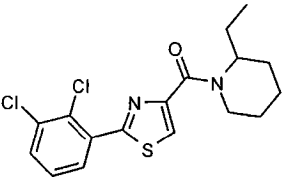
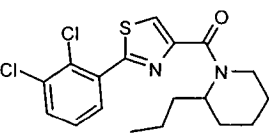
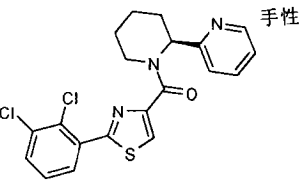
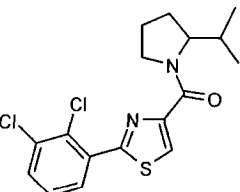
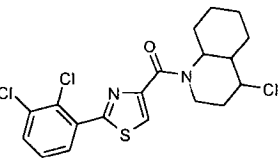
[0580]

实施例	结构	质量 ES(+)	系统名称	胺试剂	其它试剂	方法
79		417	[2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-基]-(3,4,5,6-四氢-2H-[2,2']联吡啶-1-基)-甲酮	1,2,3,4,5,6-六氢-[2,2']联吡啶	2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-羧酸	B
80		406	2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-羧酸 金刚烷-1-基酰胺	金刚烷-1-基胺	2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-羧酸	C
81		406	2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-羧酸 金刚烷-2-基酰胺	金刚烷-2-基胺	2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-羧酸	B
82		380	(3-氮杂-双环[3.2.2]壬-3-基)-[2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-基]-甲酮	3-氮杂-双环[3.2.2]壬烷	2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-羧酸	B
83		408	2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-羧酸 ((1R,4R)-4,7,7-三甲基-双环[2.2.1]庚-2-基)-酰胺	4,7,7-三甲基-双环[2.2.1]庚-2-基胺	2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-羧酸	B
84		403	[2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-基]-(3-吡啶-3-基-吡咯烷-1-基)-甲酮	3-吡啶-3-基-吡咯烷	2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-羧酸	B

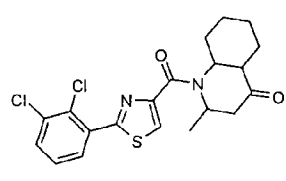
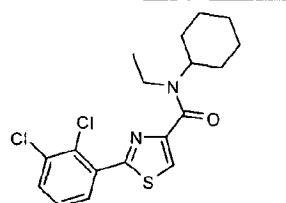
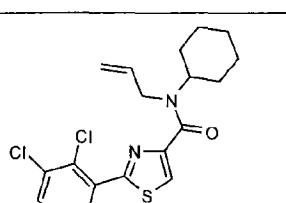
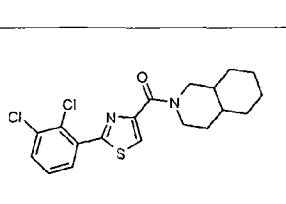
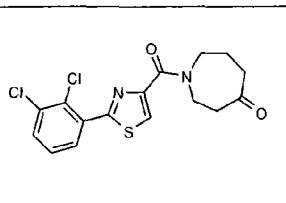
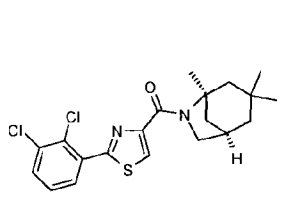
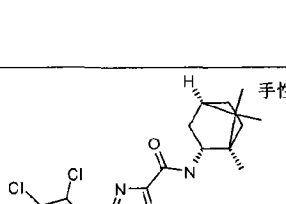
[0581]

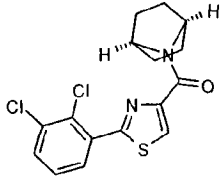
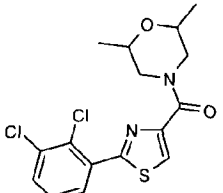
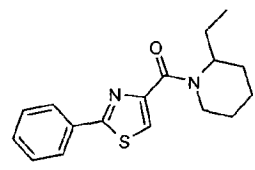
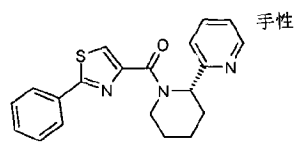
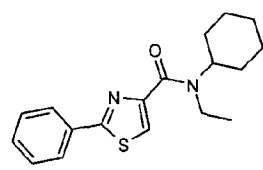
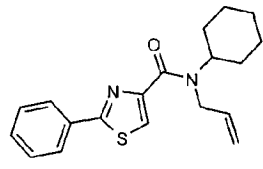
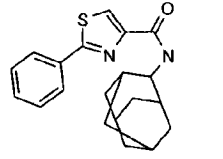
实施 例	结构	质量 ES(+)	系统名称	胺试剂	其它试剂	方 法
85		349	(2-苯基-噻唑-4-基)-(3,4,5,6-四氢-2H-[2,2']联吡啶-1-基)-甲酮	1,2,3,4,5,6-六氢-[2,2']联吡啶	2-苯基-噻唑-4-羧酸	B
86		360	(4-氯-八氢-喹啉-1-基)-(2-苯基-噻唑-4-基)-甲酮	4-氯-10-氢-喹啉	2-苯基-噻唑-4-羧酸	B
87		326	(八氢-异喹啉-2-基)-(2-苯基-噻唑-4-基)-甲酮	10-氢-异喹啉	2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-羧酸	B
88		326	(4aR,8aS)-八氢-异喹啉-2-基-(2-苯基-噻唑-4-基)-甲酮	反式-10-氢异喹啉	2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-羧酸	B
89		312	(3-氮杂-双环[3.2.2]壬-3-基)-(2-苯基-噻唑-4-基)-甲酮	3-氮杂-双环[3.2.2]壬烷	2-苯基-噻唑-4-羧酸	B
90		340	2-苯基-噻唑-4-羧酸((1R,2R,4R)-1,7,7-三甲基-双环[2.2.1]庚-2-基)-酰胺	1,7,7-三甲基-双环[2.2.1]庚-2-基胺	2-苯基-噻唑-4-羧酸	B
91		340	2-苯基-噻唑-4-羧酸((1R,4R)-4,7,7-三甲基-双环[2.2.1]庚-2-基)-酰胺	4,7,7-三甲基-双环[2.2.1]庚-2-基胺	2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-羧酸	B

[0582]

实施 例	结构	质量 ES(+)	系统名称	胺试剂	其它试剂	方 法
92		368	1-{2-[4-(八氢-喹啉-1-羰基)-噻唑-2-基]-苯基}-乙酮	十氢-喹啉	2-乙酰基苯基硼酸	F
93		368	[2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-基]-(2,6-二甲基-哌啶-1-基)-甲酮	2,6-甲基哌啶	2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-羧酸	C
94		368	[2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-基]-(2-乙基-哌啶-1-基)-甲酮	2-乙基-哌啶	2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-羧酸	B
95		382	[2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-基]-(2-丙基-哌啶-1-基)-甲酮	2-丙基-哌啶	2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-羧酸	B
96		417	[2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-基]-(S)-3,4,5,6-四氢-2H-[2,2']联吡啶-1-基-甲酮	(S)-3,4,5,6-四氢-2H-[2,2']联吡啶	2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-羧酸	B
97		368	[2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-基]-(2-异丙基-吡咯烷-1-基)-甲酮	2-异丙基-吡咯烷	2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-羧酸	B
98		428	(4-氯-八氢-喹啉-1-基)-[2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-基]-甲酮	十氢-喹啉	2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-羧酸	B

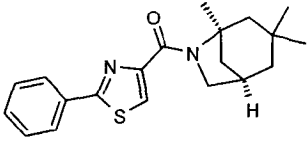
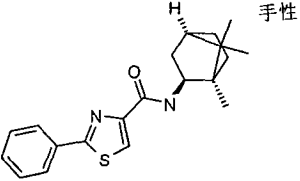
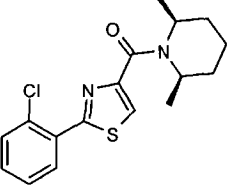
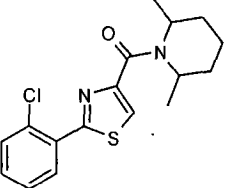
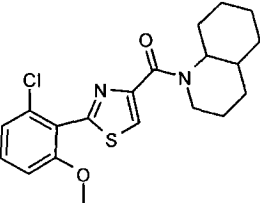
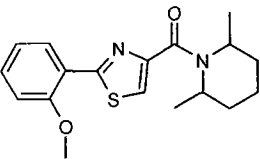
[0583]

实施例	结构	质量 ES(+)	系统名称	胺试剂	其它试剂	方法
99		422	1-[2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-羰基]-2-甲基-八氢-喹啉-4-酮	十氢-喹啉	2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-羧酸	B
100		382	2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-羧酸 环己基-乙基-酰胺	环己基-乙基-胺	2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-羧酸	B
101		394	2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-羧酸 烯丙基-环己基-酰胺	烯丙基-环己基-胺	2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-羧酸	B
102		394	[2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-异喹啉-2-基)-甲酮	十氢异喹啉	2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-羧酸	B
103		368	1-[2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-羰基]-氮杂环庚烷-4-酮	氮杂环庚烷-4-酮	2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-羧酸	B
104		408	[2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-基]-((1R,5R)-3,3,5-三甲基-6-氮杂-双环[3.2.1]辛-6-基)-甲酮	3,3,5-三甲基-6-氮杂-双环[3.2.1]辛烷	2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-羧酸	B
105		408	2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-羧酸 ((1R,2R,4R)-1,7,7-三甲基-双环[2.2.1]辛-1-基)-甲酮	1,7,7-三甲基-双环[2.2.1]辛烷	2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-羧酸	B

实施例	结构	质量 ES(+)	系统名称	胺试剂	其它试剂	方法
			[2.2.1]庚-2-基)-酰胺	庚-2-基胺		
106		352	(7-氮杂-双环[2.2.1]庚-7-基)-[2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-基]-甲酮	7-氮杂-双环[2.2.1]庚烷	2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-羧酸	B
107		370	[2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-基]-[2-(2,6-二甲基-吗啉-4-基)-甲酮	2,6-二甲基-吗啉	2-(2,3-二氯-苯基)-噻唑-4-羧酸	B
108		300	(2-乙基-哌啶-1-基)-(2-苯基-噻唑-4-基)-甲酮	2-乙基-哌啶	2-苯基-噻唑-4-羧酸	B
109		349	(2-苯基-噻唑-4-基)-(S)-3,4,5,6-四氢-2H-[2,2']联吡啶-1-基-甲酮	2(S)-,2,3,4,5,6-六氢-[2,2']联吡啶	2-苯基-噻唑-4-羧酸	B
110		314	2-苯基-噻唑-4-羧酸环己基-乙基-酰胺	环己基-乙基-胺	2-苯基-噻唑-4-羧酸	B
111		326	2-苯基-噻唑-4-羧酸烯丙基-环己基-酰胺	烯丙基-环己基-胺	2-苯基-噻唑-4-羧酸	B
112		338	2-苯基-噻唑-4-羧酸金刚烷-2-基酰胺	-六氢-呋喃并[3,2-c]喹啉	2-苯基-噻唑-4-羧酸	B

[0584]

[0585]

实施 例	结构	质量 ES(+)	系统名称	胺试剂	其它试剂	方 法
113		340	(2-苯基-噻唑-4-基)-((1R,5R)-3,3,5-三甲基-6-氮杂-双环[3.2.1]辛-6-基)-甲酮	3,3,5-三甲基-6-氮杂-双环[3.2.1]辛烷	2-苯基-噻唑-4-羧酸	B
114		340	2-苯基-噻唑-4-羧酸 ((1R,2S,4R)-1,7,7-三甲基-双环[2.2.1]庚-2-基)-酰胺	1,7,7-三甲基-双环[2.2.1]庚-2-基胺	2-苯基-噻唑-4-羧酸	B
115		334	[2-(2-氯-苯基)-噻唑-4-基]-((2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶-1-基)-甲酮	2S,6R)-2,6-二甲基-哌啶	2-氯-苯基-硼酸	F
116		334	[2-(2-氯-苯基)-噻唑-4-基]-(2,6-二甲基-哌啶-1-基)-甲酮	2,6-二甲基-哌啶	2-氯-苯基-硼酸	F
117		390	[2-(2-氯-6-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮	十氢-喹啉	3-氯-6-甲氧基-苯基硼酸	F
118		330	(2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[2-(2-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-甲酮	2,6-二甲基-吗啉	2-甲氧基-苯基-硼酸	E

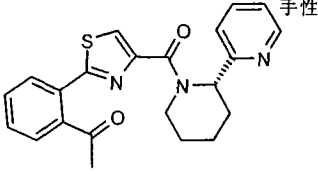
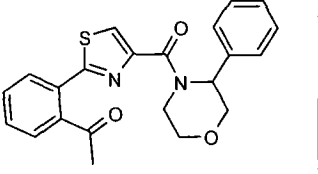
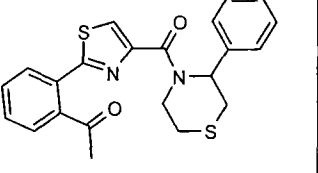
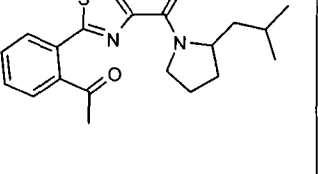
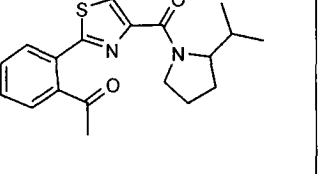
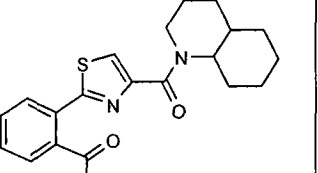
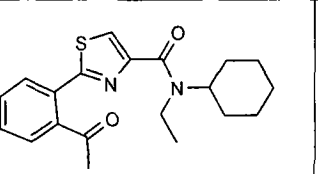
[0586]

实施 例	结构	质量 ES(+)	系统名称	胺试剂	其它试剂	方 法
119		316	[2-(2-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-(2-甲基-哌啶-1-基)-甲酮	2-甲基哌啶	2-甲氧基苯基硼酸	F
120		334	[2-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-(2-甲基-哌啶-1-基)-甲酮	2-甲基哌啶	2-氟-3-甲氧基苯基硼酸	E
121		330	2-(2-羟甲基-苯基)-噻唑-4-羧酸环己基-甲基-酰胺	环己基-甲基-胺	2-羟甲基-苯基-硼酸	E
122		334	2-(2-氯-苯基)-噻唑-4-羧酸环己基-甲基-酰胺	环己基-甲基-胺	2-氯-苯基-硼酸	E
123		348	2-(2-氯-苯基)-噻唑-4-羧酸环己基-乙基-酰胺	环己基-乙基-胺	2-氯-硼酸	E
124		336	2-(2-氯-苯基)-噻唑-4-羧酸(4-羟基-环己基)-酰胺	4-羟基-环己基-胺	2-氯-硼酸	E
125		314	(2,6-二甲基-哌啶-1-基)-(2-邻甲苯基-噻唑-4-基)-甲酮	2,6-二甲基-哌啶	2-甲基-苯基-硼酸	F
126		336	[2-(2-氯-吡啶-3-基)-噻唑-4-基]-(2,6-二甲基-哌啶-1-基)-甲酮	2,6-二甲基-哌啶	2-氯-3-吡啶基-硼酸	F

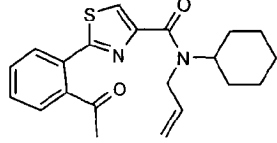
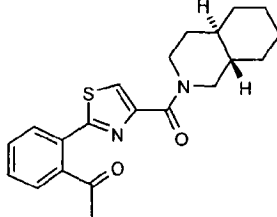
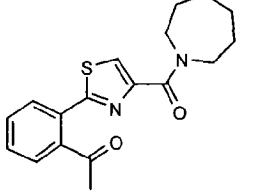
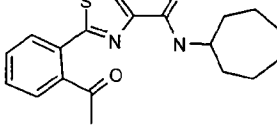
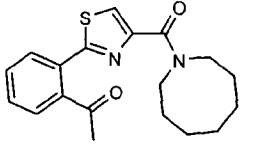
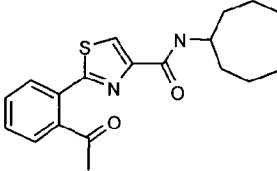
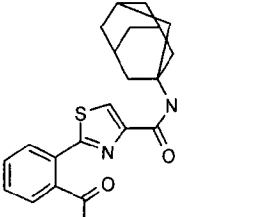
[0587]

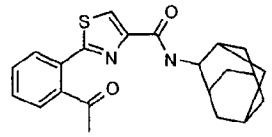
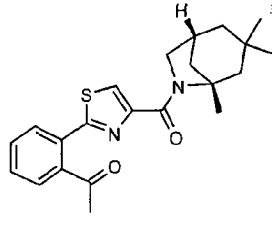
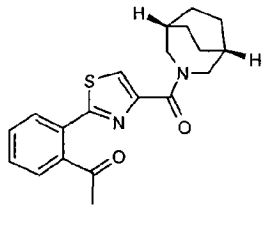
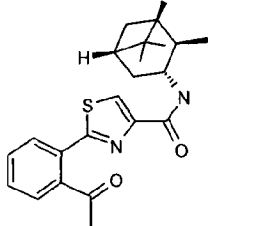
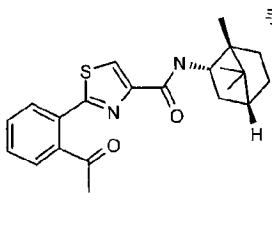
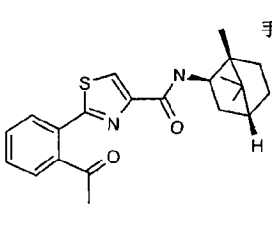
实施例	结构	质量 ES(+)	系统名称	胺试剂	其它试剂	方法
127		385	(2,6-二甲基-哌啶-1-基)-[2-(2-吗啉-4-基-苯基)-噻唑-4-基]-甲酮	2,6-二甲基-哌啶	2-吗啉-4-基-苯基硼酸	F
128		343	[2-(2-二甲基氨基-苯基)-噻唑-4-基]-[2,6-二甲基-哌啶-1-基]-甲酮	2,6-二甲基-哌啶	2-二甲基氨基-苯基-硼酸	F
129		342	1-{2-[4-(2,6-二甲基-哌啶-1-羰基)-噻唑-2-基]-苯基}-乙酮	2,6-二甲基-哌啶	2-乙酰基-苯基-硼酸	E
130		328	1-{2-[4-(2-甲基-哌啶-1-羰基)-噻唑-2-基]-苯基}-乙酮	2-甲基-哌啶	2-乙酰基-苯基-硼酸	E
131		342	1-{2-[4-(2-乙基-哌啶-1-羰基)-噻唑-2-基]-苯基}-乙酮	2-乙基-哌啶	2-乙酰基-苯基-硼酸	E
132		356	1-{2-[4-(2-丙基-哌啶-1-羰基)-噻唑-2-基]-苯基}-乙酮	2-丙基-哌啶	2-乙酰基-苯基-硼酸	E
133		391	1-{2-[4-(3,4,5,6-四氢-2H-[2,2']联吡啶-1-羰基)-噻唑-2-基]-苯基}-乙酮	1,2,3,4,5,6-六氢-[2,2']联吡啶	2-乙酰基-苯基-硼酸	E

[0588]

实施例	结构	质量 ES(+)	系统名称	胺试剂	其它试剂	方法
134		391	1-{2-[4-((S)-3,4,5,6-四氢-2H-[2,2']联吡啶-1-羰基)-噻唑-2-基]-苯基}-乙酮	(S)-1,2,3,4,5,6-六氢-[2,2']联吡啶	2-乙酰基-苯基-硼酸	E
135		392	1-{2-[4-(3-苯基-吗啉-4-羰基)-噻唑-2-基]-苯基}-乙酮	3-苯基-吗啉	2-乙酰基-苯基-硼酸	E
136		408	1-{2-[4-(3-苯基-硫代吗啉-4-羰基)-噻唑-2-基]-苯基}-乙酮	3-苯基-硫代吗啉	2-乙酰基-苯基-硼酸	E
137		356	1-{2-[4-(2-异丁基-吡咯烷-1-羰基)-噻唑-2-基]-苯基}-乙酮	2-异丁基-吡咯烷	2-乙酰基-苯基-硼酸	E
138		342	1-{2-[4-(2-异丙基-吡咯烷-1-羰基)-噻唑-2-基]-苯基}-乙酮	2-异丁基-吡咯烷	2-乙酰基-苯基-硼酸	E
139		402	1-{2-[4-(4-氯-八氢喹啉-1-羰基)-噻唑-2-基]-苯基}-乙酮	4-氯-十氢喹啉	2-乙酰基-苯基-硼酸	E
140		356	2-(2-乙酰基-苯基)-噻唑-4-羧酸 环己基-乙基-酰胺	环己基-乙基-胺	2-乙酰基-苯基-硼酸	E

[0589]

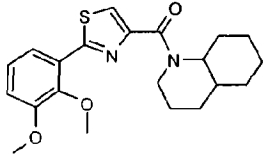
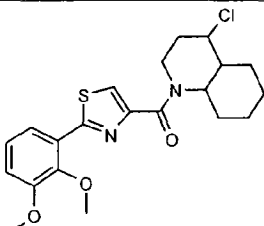
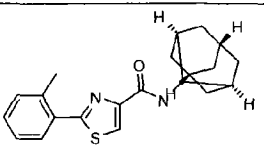
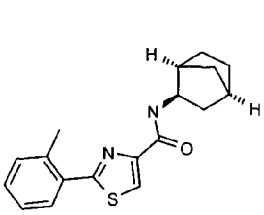
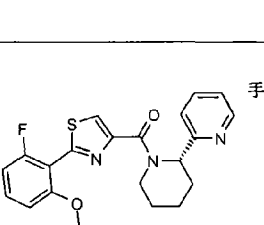
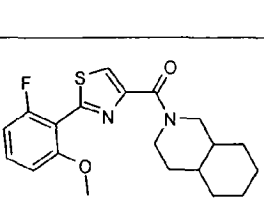
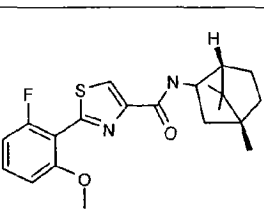
实施例	结构	质量 ES(+)	系统名称	胺试剂	其它试剂	方法
141		368	2-(2-乙酰基-苯基)-噻唑-4-羧酸 烯丙基-环己基-酰胺	烯丙基- 环己基- 胺	2-乙酰基-苯 基-硼酸	E
142		368	1-(2-[4-((反式)- 八氢-异喹啉-2- 羰基)-噻唑-2- 基]-苯基]-乙酮	反式-十 氢-异喹 啉	2-乙酰基-苯 基-硼酸	E
143		328	1-(2-[4-(氮杂环 庚烷-1-羰基)-噻 唑-2-基]-苯基]- 乙酮	氮杂环 庚烷	2-乙酰基-苯 基-硼酸	E
144		342	2-(2-乙酰基-苯 基)-噻唑-4-羧酸 环庚基酰胺	环庚 胺	2-乙酰基-苯 基-硼酸	E
145		342	1-(2-[4-(氮杂环 辛烷-1-羰基)-噻 唑-2-基]-苯基]- 乙酮	氮杂环 辛烷	2-乙酰基-苯 基-硼酸	E
146		356	2-(2-乙酰基-苯 基)-噻唑-4-羧酸 环辛基酰胺	环辛 胺	2-乙酰基-苯 基-硼酸	E
147		380	2-(2-乙酰基-苯 基)-噻唑-4-羧酸 金刚烷-1-基酰胺	金刚烷 -1-基胺	2-乙酰基-苯 基-硼酸	E

实施例	结构	质量 ES(+)	系统名称	胺试剂	其它试剂	方法
148		380	2-(2-乙酰基-苯基)-噻唑-4-羧酸 金刚烷-2-基酰胺	金刚烷 -2-基胺	2-乙酰基-苯 基-硼酸	E
149		382	1-{2-[4-((1R,5R)- 3,3,5-三甲基-6- 氮杂-双环[3.2.1] 辛烷-6-羰基)-噻 唑-2-基]-苯基}- 乙酮	3,3,5-三 甲基-6- 氮杂-双 环 [3.2.1] 辛烷	2-乙酰基-苯 基-硼酸	E
150		354	1-{2-[4-(3-氮杂- 双环[3.2.2]壬烷 -3-羰基)-噻唑-2- 基]-苯基}-乙酮	3-氮杂- 双环 [3.2.2] 壬烷	2-乙酰基-苯 基-硼酸	E
[0590] 151		382	2-(2-乙酰基-苯 基)-噻唑-4-羧酸 ((1R,2R,3R,5S)-2, 6,6-三甲基-双环 [3.1.1]庚-3-基)- 酰胺	2,6,6-三 甲基-双 环 [3.1.1] 庚-3-基 胺	2-乙酰基-苯 基-硼酸	E
152		382	2-(2-乙酰基-苯 基)-噻唑-4-羧酸 ((1R,2S,4R)-1,7,7 -三甲基-双环 [2.2.1]庚-2-基)- 酰胺	1,7,7-三 甲基-双 环 [2.2.1] 庚-2-基 胺	2-乙酰基-苯 基-硼酸	E
153		382	2-(2-乙酰基-苯 基)-噻唑-4-羧酸 ((1R,2R,4R)-1,7,7 -三甲基-双环 [2.2.1]庚-2-基)- 酰胺	1,7,7-三 甲基-双 环 [2.2.1] 庚-2-基 胺	2-乙酰基-苯 基-硼酸	E

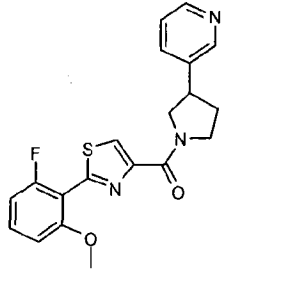
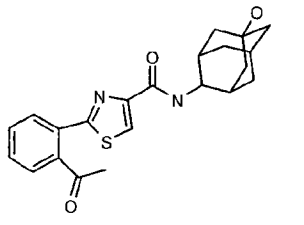
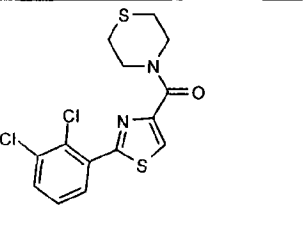
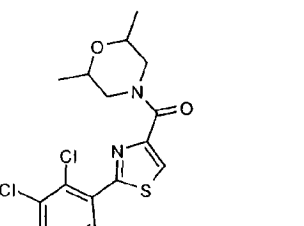
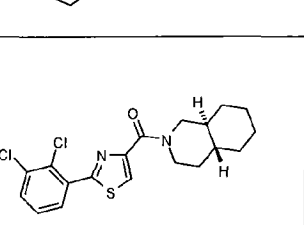
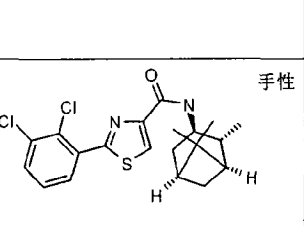
[0591]

实施 例	结构	质量 ES(+)	系统名称	胺试剂	其它试剂	方 法
154		378	2-(2-乙酰基-苯基)-噻唑-4-羧酸 苄基-异丙基-酰胺	苄基-异丙基-胺	2-乙酰基-苯基-硼酸	E
155		376	1-{2-[4-(3-苯基-吡咯烷-1-羰基)-噻唑-2-基]-苯基}-乙酮	3-苯基-吡咯烷	2-乙酰基-苯基-硼酸	E
156		377	1-{2-[4-(3-吡啶-3-基-吡咯烷-1-羰基)-噻唑-2-基]-苯基}-乙酮	3-吡啶-3-基-吡咯烷	2-乙酰基-苯基-硼酸	E
157		404	1-{2-[4-(3-苄基-哌啶-1-羰基)-噻唑-2-基]-苯基}-乙酮	3-苄基-哌啶	2-乙酰基-苯基-硼酸	E
158		374	[2-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-异喹啉-2-基)-甲酮	反式-十氢-异喹啉	2-氟-6-甲氧基苯基硼酸	E
159		388	[2-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-((1R,5R)-3,3,5-三甲基-6-氮杂-双环[3.2.1]辛-6-基)-甲酮	3,3,5-三甲基-6-氮杂-双环[3.2.1]辛烷	2-氟-6-甲氧基苯基硼酸	E

[0592]

实施例	结构	质量 ES(+)	系统名称	胺试剂	其它试剂	方法
160		386	[2-(2,3-二甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-喹啉-1-基)-甲酮	十氢-喹啉	2,3-二甲氧基-苯基-硼酸	E
161		420	(4-氯-八氢-喹啉-1-基)-[2-(2,3-二甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-甲酮	4-氯十氢-喹啉	2,3-二甲氧基-苯基-硼酸	E
162		352	2-邻甲基苯基-噻唑-4-羧酸金刚烷-2-基酰胺	金刚烷-2-基胺	2-甲基苯基硼酸	E
163		312	2-邻甲基苯基-噻唑-4-羧酸(1S,2R,4R)-双环[2.2.1]庚-2-基酰胺	1,7,7-三甲基-双环[2.2.1]庚-2-基胺	2-甲基苯基硼酸	E
164		397	[2-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-(S)-3,4,5,6-四氢-2H-[2,2']联吡啶-1-基-甲酮	(S)-3,4,5,6-四氢-2H-[2,2']联吡啶	2-氟-6-甲氧基-苯基-硼酸	E
165		374	[2-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-异喹啉-2-基)-甲酮	十氢-异喹啉	2-氟-6-甲氧基-苯基-硼酸	E
166		388	2-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-噻唑-4-羧酸((1R,4R)-4,7,7-三甲基-双环[2.2.1]庚-2-基	4,7,7-三甲基-双环[2.2.1]庚-2-基	2-氟-6-甲氧基-苯基-硼酸	E

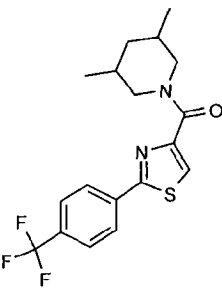
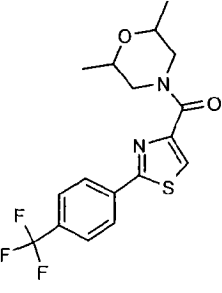
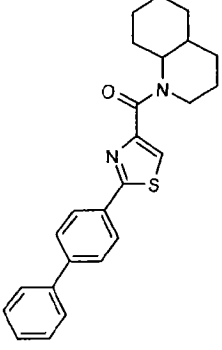
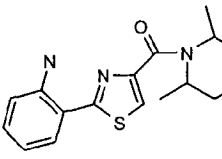
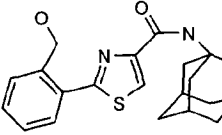
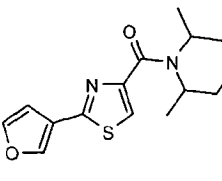
[0593]

实施 例	结构	质量 ES(+)	系统名称	胺试剂	其它试剂	方 法
			[2.2.1]庚-2-基)- 酰胺	胺		
167		383	[2-(2-氟-6-甲氧 基-苯基)-噻唑-4- 基]-(3-吡啶-3-基- 吡咯烷-1-基)-甲 酮	3-吡啶 -3-基-吡 咯烷	2-氟-6-甲氧 基-苯基-硼 酸	E
168		396	2-(2-乙酰基-苯 基)-噻唑-4-羧酸 (5-羟基-金刚烷 -2-基)-酰胺	5-羟基- 金刚烷- 基胺	2-乙酰基-苯 基-硼酸	E
169		358	[2-(2,3-二氯-苯 基)-噻唑-4-基]- 硫代吗啉-4-基- 甲酮	硫代吗 啉	2-(2,3-二氯- 苯基)-噻唑 -4-羧酸	D
170		370	[2-(2,3-二氯-苯 基)-噻唑-4- 基]-(2,6-二甲 基吗啉-4-基)-甲 酮	2,6-二甲 基吗啉	2-(2,3-二氯- 苯基)-噻唑 -4-羧酸	D
171		394	[2-(2,3-二氯-苯 基)-噻唑-4- 基]-(4aR,8aS)-八 氢-异喹啉-2-基- 甲酮	十氢异 喹啉 (反式)	2-(2,3-二氯- 苯基)-噻唑 -4-羧酸	B
172		408	2-(2,3-二氯-苯 基)-噻唑-4-羧酸 ((1R,2R,3R,5S)-2, 6,6-三甲基-双环	(-)-异松 莪胺 (isopino camphen	2-(2,3-二氯- 苯基)-噻唑 -4-羧酸	B

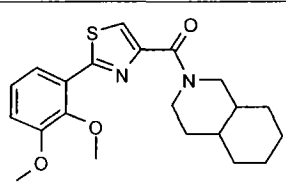
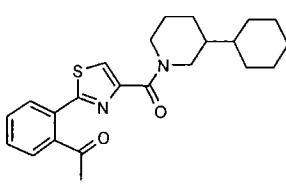
[0594]

实施例	结构	质量 ES(+)	系统名称	胺试剂	其它试剂	方法
			[3.1.1]庚-3-基)- 酰胺	ylamine)		
173		340	[2-(2,3-二氯-苯基)- 噻唑-4-基)-(2-甲基-吡咯 烷-1-基)-甲酮	2-甲基- 吡咯烷	2-(2,3-二氯- 苯基)-噻唑 -4-羧酸	B
174		320	2-(2-氯-苯基)-噻 唑-4-羧酸环己基 酰胺	环己基 胺	2-(2-氯-苯 基)-噻唑-4- 羧酸	D
175		327	(八氢-喹啉-1- 基)-(2-吡啶-3-基- 噻唑-4-基)-甲酮	十氢-喹 啉	2-(3-吡啶 基)-1,3-噻唑 -4-羧酸 (Maybridge)	A
176		286	(2-甲基-哌啶-1- 基)-(2-苯基-噻唑 -4-基)-甲酮	2-甲基- 哌啶	2-苯基-噻唑 -4-羧酸	D
177		382	[2-(4-叔丁基-苯 基)-噻唑-4- 基)-(八氢-喹啉 -1-基)-甲酮	十氢-喹 啉	2-(4-叔丁基- 苯基)-噻唑 -4-羧酸	D

[0595]

实施 例	结构	质 量 ES(+)	系统名称	胺试剂	其它试剂	方 法
178		368	(3,5-二甲基-哌啶 -1-基)-[2-(4-三氟 甲基-苯基)-噻唑 -4-基]-甲酮	3,5-二甲 基-哌啶	2-(4-三氟甲 基-苯基)-噻 唑-4-羧酸	D
179		370	(2,6-二甲基-吗啉 -4-基)-[2-(4-三氟 甲基-苯基)-噻唑 -4-基]-甲酮	2,6-二甲 基-吗啉	2-(4-三氟甲 基-苯基)-噻 唑-4-羧酸	D
180		402	(2-联苯-4-基-噻 唑-4-基)-(八氢- 喹啉-1-基)-甲酮	十氢-喹 啉	4-联苯-硼酸	F
181		315	[2-(2-氨基-苯基)- 噻唑-4-基]-[2,6- 二甲基-哌啶-1- 基]-甲酮	2,6-二甲 基-哌啶	2-氨基-苯基- 硼酸	E*
182		368	2-(2-羟甲基-苯 基)-噻唑-4-羧酸 金刚烷-1-基酰胺	1-氨基- 金刚烷	2-羟甲基-苯 基-硼酸	E
183		290	(2,6-二甲基-哌啶 -1-基)-(2-呋喃-3- 基-噻唑-4-基)-甲 酮	2,6-二甲 基-哌啶	2-溴-噻唑-4- 羧酸	F

[0596]

实施例	结构	质量 ES(+)	系统名称	胺试剂	其它试剂	方法
184		386	[2-(2,3-二甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-(八氢-异喹啉-2-基)-甲酮	十氢-异喹啉	2,3-二甲氧基-苯基-硼酸	E
185		396	1-{2-[4-(3-环己基-哌啶-1-羰基)-噻唑-2-基]-苯基}-乙酮	3-环己基-哌啶盐酸盐	2-乙酰基-苯基-硼酸	E

[0597] * 在实施例 181 中, 在 Suzuki 反应之后, 将苯胺氮作为双 -Boc 衍生物保护, 并且在皂化和酰胺偶合反应之后, 使用在二氯甲烷中的三氟乙酸除去 Boc 基团。

[0598] 实施例 158

[0599] 本发明化合物的测试

[0600] 通过以下测试证明本发明化合物对 11 β -HSD1 的体外抑制作用。

[0601] 将纯化的人 HSD1 稀释在 50mM Tris-HCl, 100mM NaCl, 0.1mg/ml BSA, 0.02% Lubrol, 20mM MgCl₂, 10mM 葡萄糖 6-磷酸酯, 0.4mM NADPH, 60U/ml 葡萄糖 6-磷酸酯脱氢酶中至 1.5 μ g/ml 的浓度 (酶溶液)。将在 DMSO 中的皮质酮 (100 μ M) 用 50mM Tris-HCl, 100mM NaCl 稀释到 1 μ M (底物溶液)。将在 DMSO 中的测试化合物 (40 μ M) 在 DMSO 中连续地稀释 3 倍, 并且在底物溶液中进一步稀释 20 倍。将酶溶液 (10 μ l/孔) 加入到 384 孔微量滴定板中, 接着加入稀释的化合物溶液 (10 μ l/孔) 并且充分混合。然后将样品在 37 $^{\circ}$ C 温育 30min。然后加入在 28mM EDTA, 100nM 生物素-皮质醇, 50mM Tris-HCl, 100mM NaCl 中的 EDTA/生物素-皮质醇溶液 (10 μ l/孔), 接着加入 5 μ l/孔的在 50mM Tris-HCl, 100mM NaCl, 0.1mg/ml BSA 中的抗-皮质醇抗体 (3.2 μ g/ml), 并且将溶液在 37 度温育 30min。加入 5 μ l/孔的在 50mM Tris-HCl, 100mM NaCl, 0.1mg/ml BSA 中的 Eu-结合的抗-小鼠 IgG (16nM) 和 APC-结合的抗生蛋白链菌素 (160nM), 并且将溶液在室温温育 2 小时。通过在 Victor 5 读数机 (Wallace) 上读取时间分辨荧光将信号定量。

[0602] 通过以下公式计算各种浓度的试剂的 HSD1 活性抑制百分比:

[0603] %抑制 = 100*[1-(Fs-Fb)/(Ft-Fb)],

[0604] 其中:

[0605] Fs 是包含试剂的样品的荧光信号,

[0606] Fb 是没有 HSD1 和试剂时的荧光信号,

[0607] Ft 是存在 HSD1 但是没有试剂时的荧光信号。

[0608] 测试化合物的抑制活性是由 IC₅₀ 或产生 50% 抑制作用的化合物的浓度确定的。

[0609] 采用代表性编号的式 I 化合物作为测试化合物在上述测试中获得的结果汇编于下表中:

	实施例#	酶测试 IC50 (μM)
	实施例 10	0.05
	实施例 17	0.373
	实施例 33	0.365
	实施例 46	0.102
	实施例 61	0.457
[0610]	实施例 96	0.04
	实施例 115	0.34
	实施例 117	1.5
	实施例 119	0.73
	实施例 124	1.9
	实施例 144	0.032
	实施例 180	0.93

[0611] 应当理解,本发明不限于上述的本发明的具体实施方案,因为具体实施方案的变体是可以进行的并且仍落在后附权利要求书的范围内。