



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101878219 B

(45) 授权公告日 2014. 04. 02

(21) 申请号 200880118104. 5

A61K 35/00 (2006. 01)

(22) 申请日 2008. 09. 29

A61P 25/00 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 17/06 (2006. 01)

07381066. 5 2007. 09. 27 EP

A61P 29/00 (2006. 01)

A61P 33/00 (2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 31/12 (2006. 01)

2010. 05. 27

(56) 对比文件

(86) PCT国际申请的申请数据

WO 2004/111060 A1, 2004. 12. 23,

PCT/GB2008/003287 2008. 09. 29

WO 03/051890 A1, 2003. 06. 26,

(87) PCT国际申请的公布数据

GB 1464259 , 1977. 02. 09,

W02009/040552 EN 2009. 04. 02

ACS. RN 57772-06-2. 《STN Registry》. 1984,

ACS. RN 85487-48-5 至 RN 85487-80-5. 《STN

(73) 专利权人 西班牙国家癌症研究中心

Registry》. 1984,

地址 西班牙马德里

审查员 冯姝雯

(72) 发明人 保罗·佩瓦雷洛

安娜·玛丽亚·加西亚·科利亚索

安娜·贝伦·加西亚·加西亚

(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 513/04 (2006. 01)

A61K 31/41 (2006. 01)

权利要求书4页 说明书53页

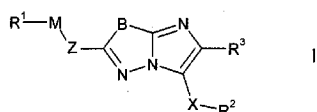
(54) 发明名称

用于作为蛋白激酶抑制剂使用的咪唑并噻二
唑类

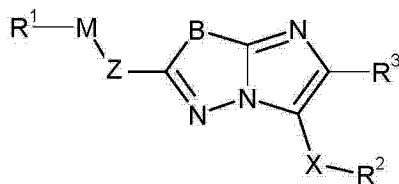
(57) 摘要

本发明提供式 I 化合物, 以及其药用酯、酰胺、溶剂合物或盐, 其中 Z, M, R¹, X, R², R³和 B 具有说明书中给出的含义, 所述化合物在其中期望和 / 或要求抑制蛋白激酶 (例如 PIM 族激酶或 PI3-K) 的疾病的 治疗中 有用, 并且特别在癌症的

治疗中 有用。



1. 一种式 I 化合物,



I

或其药用盐,

其中:

B 表示 -S-;

Z 表示直接键;

M 表示直接键;

R¹ 表示 -CN, -CO₂H, 任选被一个或多个选自 A¹ 的取代基取代的 C₁₋₈ 烷基, 任选被一个或多个选自 B¹ 的取代基取代的 C₃₋₆ 环烷基, 或任选被一个或多个选自 B³ 的取代基取代的芳基;

X 表示直接键;

R² 表示 -CO₂H, 任选被一个或多个选自 A³ 的取代基取代的 C₁₋₈ 烷基, 或 -T-Q, 当 R² 表示芳基时, 则它是单环芳基;

T 表示直接键或任选被一个或多个选自 A⁴ 的取代基取代的 C₁₋₃ 亚烷基连接基;

Q 表示 C₃₋₆ 环烷基, 杂环烷基, 芳基或杂芳基, 其中所述 C₃₋₆ 环烷基和杂环烷基任选分别被一个或多个选自 B⁵ 和 B⁶ 的取代基取代, 并且所述芳基和杂芳基任选分别被一个或多个选自 B⁷ 和 B⁸ 的取代基取代;

A¹, A³ 和 A⁴ 独立表示卤素, -OR^e, -S-C₁₋₄ 烷基, -N(R^e)₂, -C(O)₂R^e, -C(O)N(R^e)₂, -N(R^e)-C(O)-R^e, -C(O)R^e, -CN, -SO₂N(R^e)₂ 和 / 或任选被一个或多个卤素和 / 或 -OR^e 取代基取代的苯基;

B¹, B³, B⁵, B⁶, B⁷ 和 B⁸ 独立表示卤素, -OR^e, -C(O)₂R^e, -C(O)R^e, -C(O)N(R^e)₂, -N(R^e)-C(O)-R^e, -CN, -S(O)₂R^e, -S(O)₂N(R^e)₂, -N(R^e)₂ 和 / 或任选被一个或多个选自卤素, -OR^e 和 -C(O)₂R^e 的取代基取代的 C₁₋₄ 烷基; 或,

B¹, B⁵ 和 B⁶ 可以备选且独立地表示 =O;

R³ 表示氢, C₁₋₂ 烷基或氟;

R^e 在本文中使用的每一种情况下独立表示氢, 任选被一个或多个卤素和 / 或 C₁₋₃ 烷基取代基取代的苯基和 / 或任选被一个或多个选自卤素, -OR^h 和 -N(R^h)₂ 的取代基取代的 C₁₋₄ 烷基;

R^h 在本文中使用的每一种情况下表示氢或任选被一个或多个卤素原子取代的 C₁₋₃ 烷基,

条件是当 B 表示 -S-:

(b) Z, M 和 X 表示直接键, R¹ 和 R³ 表示 -CH₃ 时, 则 R² 不表示被 -OH 取代的甲基;

(d) Z 和 M 表示直接键, R³ 表示 -CH₃ 时, 则:

(I) 当 R¹ 表示 4-甲氧基苯基时, -X-R² 不表示 -CH₂-C(O)OCH₃, -C(=C(H)-OCH₃)-C(O)-NHCH₃, -C(=C(H)-CH₂CH₃)-C(O)-OCH₃ 或 -C(=C(H)-OCH₃)-C(O)-OCH₃;

(II) 当 R^1 表示叔丁基时, $-X-R^2$ 不表示

$-C(=C(H)-OCH_3)-C(O)-OCH_3$;

(e) Z 和 M 表示直接键, R^1 表示 $-CH_3$, R^3 表示氢时, 则 R^2 不表示未取代的苯基, 此时 X 表示直接键;

(f) Z , M 和 X 表示直接键, R^1 和 R^3 表示 $-CH_3$ 时, 则 R^2 不表示 $-CO_2H$ 或其乙酯;

(h) Z , M 和 X 表示直接键, 则:

(I) 当 R^1 表示 4-氯苯基或未取代的苯基时, 则 R^2 不表示未取代的苯基或 4-氯苯基;

(II) 当 R^1 表示 4-甲氧基苯基时, 则 R^2 不表示 4-氯苯基或未取代的苯基;

(j) Z , M 和 X 表示直接键, R^3 表示 H 时, 则:

(I) R^2 不表示 4-氟-1-萘基, 此时 R^1 表示戊基, 丁基或异丙基;

(II) R^2 不表示 3-氯-4-氟-1-萘基, 此时 R^1 表示戊基, 甲基或乙基;

(III) R^2 不表示 3-甲基-4-氟-1-萘基, 此时 R^1 表示戊基, 甲基, 乙基或正丙基;

(IV) R^2 不表示 2-甲基-4-氟-1-萘基, 此时 R^1 表示三氟甲基;

(l) X , M 和 Z 都表示直接键, R^1 和 R^3 表示 $-CH_3$ 时, 则 R^2 不表示 $-CH_3$, $-CO_2H$ 或未取代的苯基;

(n) X , M 和 Z 表示直接键, R^1 表示 $-CH_2CH_3$ 并且 R^3 表示 $-CH_3$ 时, 则 R^2 不表示 $-CO_2H$;

(o) X , Z 和 M 都表示直接键, R^3 表示氢时, 则 R^2 不表示 1-哌啶基, 此时 R^1 表示未取代的苯基,

其中,

杂环烷基是指非芳族单环和二环杂环烷基, 其中环体系中的原子中的至少一个是杂原子, 并且其中环体系中的原子总数在 5 个至 10 个之间;

芳基是指 C_{6-10} 芳基; 并且

杂芳基是指含有 1 至 4 个选自 N 、 O 和 S 的杂原子的芳基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中:

B^1 , B^3 , B^5 , B^6 , B^7 和 B^8 独立表示卤素, $-OR^e$, $-C(O)_2R^e$, $-C(O)R^e$, $-C(O)N(R^e)_2$, $-CN$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)_2N(R^e)_2$, $-N(R^e)_2$ 和 / 或任选被一个或多个选自卤素, $-OR^e$ 和 $-C(O)_2R^e$ 的取代基取代的 C_{1-4} 烷基; 或,

B^1 , B^5 和 B^6 可以备选且独立地表示 $=O$;

R^e 在本文中使用的每一种情况下独立表示氢和 / 或任选被一个或多个选自卤素和 $-OR^h$ 的取代基取代的 C_{1-4} 烷基。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中 R^1 表示: $-CO_2H$; 任选被 A^1 取代的 C_{1-6} 烷基; 任选被 B^1 取代的 C_{3-6} 环烷基; 或任选被 B^3 取代的芳基。

4. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中 A^1 , A^3 和 A^4 独立表示卤素, $-OR^e$, $-CO_2R^e$, $-N(R^e)-C(O)-R^e$ 或任选被 $-OR^e$ 取代的苯基。

5. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中 R^2 表示: 任选被 A^3 取代的 C_{1-6} 烷基; C_{3-6} 环烷基; 任选被 B^6 取代的杂环烷基; 任选被 B^7 取代的芳基; 或任选被 B^8 取代的杂芳基。

6. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中 B^1 , B^3 , B^5 , B^6 , B^7 和 B^8 独立表示卤素, $-OR^e$, $-C(O)_2R^e$, $-C(O)R^e$, $-CN$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)_2N(R^e)_2$, $-N(R^e)_2$ 和 / 或 C_{1-3} 烷基, 所述烷基任选被一个或多个选自卤素, $-OR^e$ 或 $-C(O)_2R^e$ 的取代基取代, 或 B^1 , B^5 和 B^6 可以备选且独立

地表示 =0。

7. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中 R^e 独立表示氢或任选被一个或多个卤素原子取代的 C_{1-3} 烷基。

8. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中 R^h 表示 H 或 C_{1-2} 烷基。

9. 一种药物制剂, 所述药物制剂以与药用佐剂, 稀释剂或载体的混合物的形式包括根据权利要求 1 至 8 中任一项所定义的式 I 化合物或其药用盐。

10. 根据权利要求 1 至 8 中任一项所定义但是没有附带条件的式 I 化合物或其药用盐在制备药物中的用途, 所述药物用于治疗其中期望和 / 或要求抑制 PIM 族激酶和 / 或 PI3-K 的疾病。

11. 根据权利要求 10 所述的用途, 其中所述疾病为癌症, 炎症性疾病, 免疫抑制, 良性前列腺增生, 家族性腺瘤病, 息肉病, 神经纤维瘤病, 银屑病, 与动脉粥样硬化有关的脉管平滑细胞增生, 肺纤维化, 关节炎肾小球肾炎, 术后狭窄与再狭窄, 病毒病症, 寄生性病症或神经变性障碍。

12. 根据权利要求 11 所述的用途, 其中所述疾病为癌症。

13. 一种组合产品, 所述组合产品包含:

(A) 根据权利要求 1 至 8 中任一项所定义但是没有附带条件的式 I 化合物或其药用盐;
和

(B) 在治疗癌症和 / 或增生疾病的治疗中有用的另一种治疗剂,

其中组分 (A) 和 (B) 的每一个都以与药用佐剂、稀释剂或载体的混合物形式配制。

14. 根据权利要求 13 所述的组合产品, 所述组合产品包含药物制剂, 所述药物制剂包括: 根据权利要求 1 至 8 中任一项所定义但是没有附带条件的式 I 化合物或其药用盐; 在治疗癌症和 / 或增生疾病中有用的另一种治疗剂; 和药用佐剂, 稀释剂或载体。

15. 根据权利要求 13 所述的组合产品, 所述组合产品包含含有下列组分的部分的试剂盒:

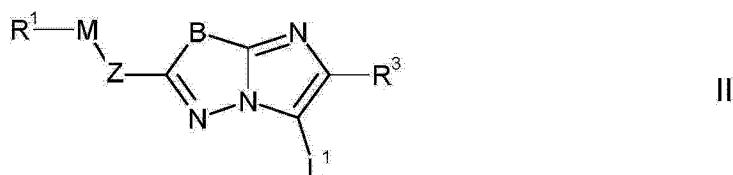
(a) 药物制剂, 所述药物制剂以与药用佐剂、稀释剂或载体的混合物的形式包括根据权利要求 1 至 8 中任一项所定义但是没有附带条件的式 I 化合物或其药用盐;

(b) 药物制剂, 所述药物制剂以与药用佐剂、稀释剂或载体的混合物

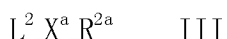
的形式包括在治疗癌症和 / 或增生疾病中有用的另一种治疗剂, 所述组分 (a) 和 (b) 各自以适于连同所述另一种给药的形式提供。

16. 一种用于制备根据权利要求 1 所述的式 I 化合物的方法, 所述方法包括:

(i) 对于其中 X 表示直接键并且 R^2 表示任选被取代的 C_{1-8} 烷基, C_{3-6} 环烷基, 芳基, 杂芳基或杂环烷基的式 I 化合物, 将相应的式 II 化合物,



其中 L^1 表示合适的离去基团, 并且 Z, M, R^1 , B 和 R^3 如权利要求 1 中所定义, 与式 III 化合物,

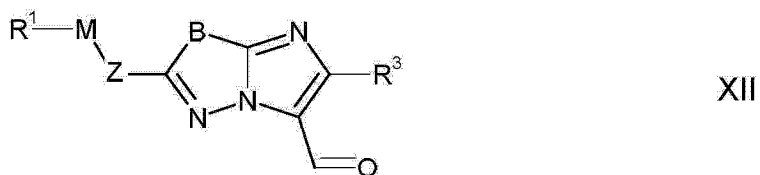


反应,其中 L^2 表示 $-B(OH)_2$, $-B(OR^{wx})_2$, $-Sn(R^{wx})_3$, 其中每一个 R^{wx} 独立表示 C_{1-6} 烷基,或在 $-B(OR^{wx})_2$ 的情况下,各个 R^{wx} 基可以连接在一起形成 4- 至 6- 元环状基团, X^a 表示直接键,并且 R^{2a} 表示 C_{1-8} 烷基, C_{3-6} 环烷基,芳基,杂芳基或杂环烷基,所述基团都如权利要求 1 中所定义地任选被取代;

(xiii) 对于其中存在 $-CH_2-$ 基的式 I 化合物,将其中存在 $-C(OH)-$ 基的相应式 I 化合物还原;

(xv) 对于其中存在 $-NH_2$ 基的式 I 化合物,将其中存在 $-NO_2$ 基的相应式 I 化合物还原;

(xvi) 其中 $-X-R^2$ 表示 $-C(O)OH$ 的式 I 化合物可以通过将相应的式 XII 化合物氧化而制备



其中 Z, M, R^1 , B 和 R^3 如权利要求 1 中所定义。

17. 一种用于制备根据权利要求 9 所述的药物制剂的方法,所述方法包括将根据权利要求 1 至 8 中任一项所述的式 I 化合物或其药用盐与药用佐剂、稀释剂或载体进行联合。

18. 一种用于制备根据权利要求 13 至 15 中任一项所述的组合产品的方法,所述方法包括将根据权利要求 1 至 8 中任一项所述但是没有附带条件的式 I 化合物或其药用盐与在癌症和 / 或增生疾病的治疗中有用的其它治疗剂和至少一种药用佐剂,稀释剂或载体进行联合。

用于作为蛋白激酶抑制剂使用的咪唑并噻二唑类

发明领域

[0001] 本发明涉及新的药用化合物,所述化合物作为蛋白激酶(例如,PI3K 和 PIM 族激酶)的抑制剂有用。所述化合物具有治疗疾病如癌症的潜在效用。本发明还涉及这些化合物作为药剂的用途,含有它们的药物组合物,以及用于它们的制备的合成途径。

[0002] 发明背景

[0003] 蛋白激酶(PK)的功能障碍是众多疾病的特点。人类癌症中涉及的癌基因和原癌基因的大部分对PK进行编码。PK的增强的活性还牵涉许多非恶性疾病,例如良性前列腺增生、家族性腺瘤病、息肉病、神经纤维瘤病、银屑病、与动脉粥样硬化有关的脉管平滑细胞增生、肺纤维化、关节炎肾小球肾炎和术后狭窄与再狭窄。PK还牵涉炎症病症(condition)并且牵涉病毒和寄生物的增殖。PK还可以在发病机制和神经变性障碍的发展中起主要作用。

[0004] 关于PK功能障碍或不规律的一般参考,参见例如,化学生物学当前观点(Current Opinion in Chemical Biology)1999,3,459-465。

[0005] PIM-1是由鼠白血病病毒活化的原癌基因(对于莫洛尼(Moloney)鼠白血病病毒-MoMuLV的前病毒整合部位),其诱导T-细胞淋巴瘤[Cuypers, H. T.,等,细胞(Cell),1984,37,141-150]。

[0006] 原癌基因的表达产生313个残基的非跨膜丝氨酸/苏氨酸激酶,包括由253个氨基酸残基组成的激酶域。两种同种型通过交替起始已知(p44和p33)[Saris, C. J. M.等,EMBO J. 1991,10,655-664]。

[0007] PIM-1、PIM-2和PIM-3将在癌新生和进程中重要的蛋白底物磷酸化。例如,PIM-1尤其将p21, Bad, c-myc, Cdc 25A和eIF4B磷酸化(参见,例如,Quian, K. C等,生物化学杂志(J. Biol. Chem.)2005,280(7),6130-6137,及其中引用的参考文献)。

[0008] 已经描述了两种PIM-1同系物[Baytel, D. Biochem. Biophys. Acta 1998,1442,274-285;Feldman, J.等,生物化学杂志(J. Biol. Chem.)1998,273,16535-16543]。PIM-2和PIM-3在氨基酸水平上分别为58%和69%与PIM-1相同。PIM-1主要在胸腺、睾丸和造血系统的细胞中表达[Mikkers, H.;Nawijn, M.;Allen, J.;Brouwers, C.;Verhoeven, E.;Jonkers, J.;Berns,分子细胞生物学(Mol. Cell. Biol.)2004,24,6104;Bachmann, M.;Moroy, T. Int. J. Biochem. Cell Biol. 2005,37,726-730. 6115]。PIM-1表达由STAT(信号转导及转录激活蛋白(Signal Transducers and Activators of Transcription))转录因子直接诱导,并且PIM-1表达由许多细胞因子信号传导途径例如白细胞介素(IL),粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF), α -和 γ -干扰素,促红细胞生成素和促乳素诱导[Wang, Z等, J. Vet. Sci. 2001,2,167-179]。

[0009] PIM-1牵涉淋巴瘤发展。PIM-1的诱导表达与原癌基因c-myc协同增大淋巴瘤形成的发生率[Breuer, M.等,自然(Nature)1989,340,61-63;van Lohuizen M.等,细胞(Cell),1991,65,737-752]。PIM-1在细胞因子信号传导途径中起作用,并且已经显示在T细胞发育中起到作用[Schmidt, T.等,EMBO J. 1998,17,5349-5359;Jacobs, H.等, JEM 1999,190,1059-1068]。通过对于IL-6细胞因子族的受体而言普通的亚单元

gp130 发信号,将转录因子 STAT3 活化并且可以导致造血细胞增殖 [Hirano, T. 等,癌基因 (Oncogene) 2000, 19, 2548-2556]。激酶活性 PIM-1 似乎对于 gp130- 介导的 STAT3 增殖信号是至关重要的。与 c-myc 协同, PIM-1 可以促进 STAT3- 介导的细胞周期进程和抗凋亡 [Shirogane, T. 等,免疫学 (immunity), 1999, 11, 709-719]。PIM-1 还似乎对于在骨髓衍生的肥大细胞中的 IL-3- 刺激生长是必需的 [Domen, J. 等,血液 (Blood), 1993, 82, 1445-1452], 并且对于 IL-3 撤回之后的 FDCP1 细胞的存活是必需的 [Lilly, M. 等,癌基因 (Oncogene), 1999, 18, 4022-4031]。

[0010] 另外,通过 PIM-1 控制细胞增殖和存活可以通过下列方法实现:熟知的细胞周期调节物 cdc25 的 PIM-1 磷酸化 [Mochizuki, T. 等,生物化学杂志 (J. Biol. Chem.) 1999, 274, 18659-18666], 和 / 或 p21 (Cip1/WAF1) 的 PIM-1 磷酸化 [Wang Z. 等 Biochim. Biophys. Acta 2002, 1593, 45-55], 或异染色质蛋白 1, 即一种涉及染色质结构和转录调节的分子的磷酸化 [Koike, N. 等, FEBS Lett. 2000, 467, 17-21]。

[0011] 缺乏所有三种 PIM 基因的小鼠表现出受损的对造血生长因子的响应, 并且表明 PIM 蛋白对于外周 T 淋巴细胞的有效率增殖是需要的。具体地, 显示的是, PIM 功能对于响应于协同 T 细胞受体和 IL-2 发信号的 T 细胞的有效率细胞周期诱导是需要的。已经确认了大量的 PIM-1 的相互作用配偶体和底物, 这表明了 PIM-1 在细胞周期控制、增殖中以及在细胞存活中的关键作用。

[0012] 在 E μ PIM-1 转基因小鼠中已经首次证明了此激酶的致癌可能性, 其中将 PIM-1 过量表达集中于导致 B- 细胞肿瘤形成的 B- 细胞系 [vanLohuizen, M. 等; 细胞 (Cell) 1989, 56, 673-682]。之后, 已经报道 PIM-1 在许多前列腺癌、红白血病和几种其它类型的人白血病中过量表达 [Roh, M. 等; 癌症研究 (Cancer Res.) 2003, 63, 8079-8084; Valdman, A. 等; 前列腺 (Prostate) 2004, 60, 367-371]。

[0013] 例如, PIM-1 的染色体易位导致 PIM-1 在弥漫大细胞淋巴瘤中的过量表达 [Akasaka, H. 等; 癌症研究 (Cancer Res.) 2000, 60, 2335-2341]。此外, 已经报道了在神经系统的淋巴瘤和 AIDS- 诱导的非何杰金氏 (Hodgkins) 淋巴瘤中的 PIM-1 的大量错义突变, 这可能影响 PIM-1 激酶活性或稳定性 [Pasqualucci, L. 等, 自然 (Nature) 2001, 412, 341-346; Montesinos-Rongen, M. 等, 血液 (Blood) 2004, 103, 1869-1875; Gaidano, G. 等, 血液 (Blood) 2003, 102, 1833-184]。因此, 在所报道的癌症中的过量表达数据和 PIM-1 突变发生之间的强的联系表明了 PIM-1 在致癌中的支配作用。

[0014] 在文献中已经描述了几种其它的蛋白激酶, 其中这样的蛋白激酶的活性和 / 或提高的活性以与 PIM-1, PIM-2 和 PIM-3 类似的方式牵涉疾病如癌症。这样的蛋白激酶包括 PI3-K, CDK-2, SRC 和 GSK-3。

[0015] 存在着的持续需求是提供蛋白激酶的备选的和 / 或更加有效的抑制剂, 并且具体地, CDK-2, SRC, GSK-3, PI3-K, PIM-1, PIM-2 和 / 或 PIM-3 的抑制剂。这种调节剂预期对与 CDK-2, SRC, GSK-3, PI3-K, PIM-1, PIM-2 和 / 或 PIM-3 蛋白激酶的活性和 / 或提高的活性相关的医学状况的管理提供备选的和 / 或改进的途径。

[0016] 应当不必将对本说明书中的明显之前出版的文件的罗列或讨论作为是对如下内容的承认: 该文件是现有技术的一部分或是普通常识。

[0017] 国际专利申请 WO 2007/064797 公开了可以用于癌症治疗的各种化合物。然而, 在

此文件中没有提及咪唑并噻二唑类 (imidazothiadiazoles)。

[0018] 美国专利申请 US 2007/0049591 和 US 2007/0093490 和国际专利申请 WO 2004/058769 都公开了可以用作激酶抑制剂的各种化合物。此外,国际专利申请 WO 2007/0136736 公开了可以用作 Lck 抑制剂的各种化合物。然而,所有这些文件都仅提及其中核心环结构为 6,5- 环体系的化合物。

[0019] 国际专利申请 WO 2004/111060 公开了可以用于神经变性疾病和癌症的治疗的各种咪唑并噻二唑类。然而,此文件主要涉及 6- 芳基取代的咪唑并 [2,1-b]-1,3,4- 噻二唑类,其在 2- 位被硫 (或其氧化衍生物) 连接基取代。此外,国际专利申请 WO 03/051890 也公开了各种咪唑并噻二唑类,其可以用于神经变性疾病和癌症的治疗。然而,此文件主要涉及 6- 芳基取代的咪唑并 [2,1-b]-1,3,4- 噻二唑,其在 2- 位被氨磺酰基取代。

[0020] Terzioglu 等的杂志文章药物化学欧洲杂志 (European Journal of Medicinal Chemistry) (2003), 38(7-8), 781-786 公开了可以用于癌症治疗的各种化合物。然而,此文件仅公开了含有碳酸酐酶部分的化合物。

[0021] Andreani 等的意大利杂志文章 Arzneimittel-Forschung (2000), 50(6), 550-553 公开了包括具体咪唑并噻二唑类的各种化合物。然而,在此杂志文章中没有提及其中公开的化合物可以用作蛋白激酶抑制剂。

[0022] 国际专利申请 WO 97/11075 公开了作为除草剂的各种化合物咪唑并噻二唑类。然而,没有公开这些化合物可以用作药物,例如,在癌症治疗中的药物。

[0023] 欧洲专利申请 EP 662 477 和 Joshi 等的杂志文章印度化学会志 (Journal of the Indian Chemical Society) (1979), 56(7), 716-17 都公开了各种杂二环化合物,其包括具体的咪唑并噻二唑化合物,其可以是有作为杀真菌剂活性的。然而,在这些文件的任何一个中都没有公开其中公开的化合物可以用作蛋白激酶抑制剂。

[0024] Abignente 等的意大利杂志文章 Farmaco, Edizione Scientifica (1985), 40(3), 190-9 和欧洲专利申请 EP 41215 都公开了各种咪唑并噻二唑类,其可能为了研究目的而对医疗性质进行了测试。

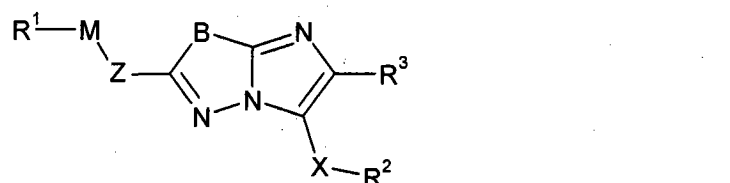
[0025] 在印度化学会志 (Journal of the Indian Chemical Society) (1982), 59(10), 1170-3 中已经公开了各种咪唑并噻二唑类作为潜在的杀真菌剂和 / 或杀细菌剂。

[0026] 在 CAS 登记数据库中已经公开了各种其它的咪唑并噻二唑类,但是还没有明确归属所述化合物的用途。

发明内容

[0027] 根据本发明,提供一种式 I 化合物,

[0028]



[0029] 或其药用酯、酰胺、溶剂合物或盐,

[0030] 其中：

[0031] B 表示 $-S-$, $-S(O)-$ 或 $-SO_2-$ ；

[0032] Z 表示直接键, $-(CH_2)_n-O-$, $-(CH_2)_n-S-$, $-(CH_2)_n-N(R^a)-$, $-(CH_2)_{n1}-S(O)-$, $-(CH_2)_n-SO_2-$, $-(CH_2)_n-NH-SO_2-$, $-(CH_2)_{n1}-SO_2-NH-$, $-(CH_2)_n-N(R^a)-CO-$, $-(CH_2)_n-NH-CO-NH-$ 或 $-(CH_2)_n-CO-N(R^a)-$ ；

[0033] n 在本文中使用的每一种情况下表示 0, 1 或 2；

[0034] n1 在本文中使用的每一种情况下表示 1 或 2；

[0035] M 表示直接键或任选被一个或多个独立选自卤素, $-OR^b$, $-SR^b$ 或 $-N(R^b)_2$ 中的取代基取代的 C_{1-8} 亚烷基；

[0036] R^1 表示氢, 卤素, $-CN$, $-CO_2H$, C_{1-8} 烷基 (任选被一个或多个选自 A^1 的取代基取代), C_{3-6} 环烷基, 杂环烷基 (所述后两种基团分别任选被一个或多个选自 B^1 和 B^2 的取代基取代) 芳基或杂芳基 (所述后两种基团分别任选被一个或多个选自 B^3 和 B^4 的取代基取代)；

[0037] X 表示直接键, $-(CH_2)_m-O-$, $-(CH_2)_m-S-$, $-(CH_2)_m-N(R^d)-$, $-S(O)-$, $-(CH_2)_m-SO_2-$, $-(CH_2)_m-NH-SO_2-$, $-(CH_2)_m-SO_2-NH-$, $-(CH_2)_m-NH-CO-$, $-(CH_2)_m-CO-N(R^d)-$, $-(CH_2)_m-NH-CO-NH-$ 或任选被一个或多个选自 A^2 的取代基取代的 C_{1-8} 亚烷基；

[0038] m 在本文中使用的每一种情况下表示 0, 1 或 2；

[0039] R^2 表示氢, 卤素, $-CO_2H$, C_{1-8} 烷基 (任选被一个或多个选自 A^3 的取代基取代) 或 $-T-Q$ ；

[0040] T 表示直接键或任选被一个或多个选自 A^4 的取代基取代的 C_{1-3} 亚烷基连接基；

[0041] Q 表示 C_{3-6} 环烷基, 杂环烷基 (所述后两种基团分别任选被一个或多个选自 B^5 和 B^6 的取代基取代), 芳基或杂芳基 (所述后两种基团分别任选被一个或多个选自 B^7 和 B^8 的取代基取代)；

[0042] 但是其中：

[0043] (i) 当 X 表示直接键时, 则 R^2 不表示氢或卤素；和

[0044] (ii) 当 Z 和 M 都表示直接键时, 则 R^1 不表示氢；和

[0045] (iii) 当 Z 和 M 中任一个表示直接键时, 则 R^1 不表示卤素；

[0046] A^1 , A^2 , A^3 和 A^4 独立表示卤素, $-OR^e$, $-S-C_{1-4}$ 烷基, $-N(R^e)_2$, $-C(O)_2R^e$, $-C(O)N(R^e)_2$, $-N(R^e)-C(O)-R^e$, $-C(O)R^e$, $-CN$, $-SO_2N(R^e)_2$ 和 / 或苯基 (任选被一个或多个卤素和 / 或 $-OR^e$ 取代基取代)；

[0047] B^1 , B^2 , B^3 , B^4 , B^5 , B^6 , B^7 和 B^8 独立表示卤素, $-OR^e$, $-C(O)_2R^e$, $-C(O)R^e$, $-C(O)N(R^e)_2$, $-N(R^e)-C(O)-R^e$, $-CN$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)_2N(R^e)_2$, $-N(R^e)_2$ 和 / 或任选被一个或多个选自卤素, $-OR^e$ 和 $-C(O)_2R^e$ 的取代基取代的 C_{1-4} 烷基；或,

[0048] B^1 , B^2 , B^5 和 B^6 可以备选且独立地表示 = 0；

[0049] R^3 表示氢, 卤素, $-R^f$, $-OR^f$, $-SR^f$, 氰基或 $-N(R^f)_2$ ；

[0050] R^a , R^b , R^d , R^e 和 R^f 在本文中使用的每一种情况下独立表示氢, 苯基 (任选被一个或多个卤素或 C_{1-3} 烷基取代基取代) 和 / 或任选被一个或多个选自卤素, $-OR^h$ 和 $-N(R^h)_2$ 的取代基取代的 C_{1-4} 烷基；

[0051] R^h 在本文中使用的每一种情况下表示氢或任选被一个或多个卤素原子取代的 C_{1-3} 烷基,

[0052] 条件是当 B 表示 -S- :

[0053] (a) X 表示直接键, R^2 表示未取代的苯基, R^3 表示氢, M 表示 $-(CH_2)_2-$ 并且 R^1 表示溴时, 则 Z 不表示 -S- ;

[0054] (b) Z, M 和 X 表示直接键, R^1 和 R^3 表示 $-CH_3$ 时, 则 R^2 不表示被 -OH 取代的甲基 ;

[0055] (c) Z 和 M 都表示直接键时, 则 :

[0056] (I) R^2 不表示未取代的 1, 2, 4- 三唑 -3- 基, 此时 X 表示 -S- 或 $-SO_2-$;

[0057] (A) R^1 表示 $-CH_2CH_3$ 并且 R^3 表示 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH_3$;或

[0058] (B) R^1 表示 $-CH_3$ 并且 R^3 表示 $-CH_2CH_3$, $-CH_3$ 或 Cl ;或

[0059] (II) R^2 不表示在 1- 位被 $-C(O)N(CH_2CH_3)_2$ 取代的 1, 2, 4- 三唑 -3- 基, 此时 X 表示 $-SO_2-$;

[0060] (A) R^1 表示 $-CH_2CH_3$, 并且 R^3 表示 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH_3$, ;

[0061] (B) R^1 表示 $-CH_3$, 并且 R^3 表示 $-CH_2CH_3$, $-CH_3$ 或 Cl ;

[0062] (d) Z 和 M 表示直接键, R^3 表示 $-CH_3$ 时, 则 :

[0063] (I) 当 R^1 表示 4- 甲氧基苯基时, $-X-R^2$ 不表示 $-CH_2-C(O)OCH_3$, $-C(=C(H)-OCH_3)-C(O)-NHCH_3$, $-C(=C(H)-CH_2CH_3)-C(O)-OCH_3$ 或 $-C(=C(H)-OCH_3)-C(O)-OCH_3$;

[0064] (II) 当 R^1 表示叔丁基时, $-X-R^2$ 不表示 $-C(=C(H)-OCH_3)-C(O)-OCH_3$;

[0065] (e) Z 和 M 表示直接键, R^1 表示 $-CH_3$, R^3 表示氢时, 则 R^2 不表示未取代的苯基, 此时 X 表示直接键 ;

[0066] (f) Z, M 和 X 表示直接键, R^1 和 R^3 表示 $-CH_3$ 时, 则 R^2 不表示 $-CO_2H$ (或其乙酯) ;

[0067] (g) Z, 和 M 表示直接键, R^1 和 R^3 表示叔丁基时, 则 R^2 不表示氢, 此时 X 表示 $-NH-$;

[0068] (h) Z, M 和 X 表示直接键, R^3 表示 H 时, 则 :

[0069] (I) 当 R^1 表示 4- 氯苯基或未取代的苯基时, 则 R^2 不表示未取代的苯基或 4- 氯苯基 ;

[0070] (II) 当 R^1 表示 4- 甲氧基苯基时, 则 R^2 不表示 4- 氯苯基或未取代的苯基 ;

[0071] (i) Z 和 M 表示直接键, R^1 表示 $-CH_3$, X 表示 $-CH=CH-$ (即亚乙烯基) 并且 R^2 表示 $-CO_2H$ 时, 则 R^3 不表示叔丁基或甲基 ;

[0072] (j) Z, M 和 X 表示直接键, R^3 表示 H 时, 则 :

[0073] (I) R^2 不表示 4- 氟 -1- 萘基, 此时 R^1 表示戊基, 丁基或异丙基 ;

[0074] (II) R^2 不表示 3- 氯 -4- 氟 -1- 萘基, 此时 R^1 表示戊基, 甲基或乙基 ;

[0075] (III) R^2 不表示 3- 甲基 -4- 氟 -1- 萘基, 此时 R^1 表示戊基, 甲基, 乙基或正丙基 ;

[0076] (IV) R^2 不表示 2- 甲基 -4- 氟 -1- 萘基, 此时 R^1 表示三氟甲基 ;

[0077] (k) X 和 M 表示直接键, R^2 表示甲基, R^3 表示乙基时, 则 :

[0078] (I) 当 Z 表示 $-NHC(O)-$ 时, 则 R^1 不表示未取代的甲基或被 $-C(O)CH_3$ 取代的甲基 ;

[0079] (II) 当 Z 表示 $-NH-$ 时, 则 R^1 不表示氢 ;

[0080] (l) X, M 和 Z 都表示直接键, R^1 和 R^3 表示 $-CH_3$ 时, 则 R^2 不表示 $-CH_3$, $-CO_2H$ 或未取代的苯基 ;

[0081] (m) X 表示直接键, Z 表示 -S-, M 表示 $-CH_2-$ (即亚甲基) 并且 R^1 表示未取代的苯基时, 则 :

[0082] (I) 当 R^3 表示 $-CH_3$ 时, 则 R^2 不表示 $-CO_2CH_2CH_3$;或

[0083] (II) 当 R^3 表示氢时, 则 R^2 不表示 $-\text{CH}_3$;

[0084] (n) X, M 和 Z 表示直接键, R^1 表示 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 并且 R^3 表示 $-\text{CH}_3$ 时, 则 R^2 不表示 $-\text{CO}_2\text{H}$;

[0085] (o) X, Z 和 M 都表示直接键, R^3 表示氢时, 则 R^2 不表示 1- 哌啶基, 此时 R^1 表示未取代的苯基,

[0086] 以下将所述化合物、酯、酰胺、溶剂合物和盐称为“本发明化合物”。

[0087] 药用盐包括酸加成盐和碱加成盐。这种盐可以通过常规手段形成, 例如通过游离酸或游离碱形式的式 I 化合物与 1 当量以上的适当的酸或碱的反应, 该反应任选在溶剂中, 或在其中所述盐不可溶的介质中, 随后使用标准技术 (例如, 在真空中, 通过冻干或通过过滤) 移除所述溶剂或所述介质。盐还可以通过例如使用合适的离子交换树脂将以盐形式的本发明化合物的抗衡离子与另一种抗衡离子交换而制备。

[0088] 通过“其药用酯、酰胺、溶剂合物或盐”, 本发明人包括这种酯或酰胺的盐, 以及这种酯、酰胺或盐的溶剂合物。例如, 可以提及药用酯和酰胺, 例如在本文中定义的那些, 以及药用溶剂合物或盐。

[0089] 本发明化合物的药用酯和酰胺也被包括在本发明的范围之内。式 I 化合物的药用酯和酰胺可以具有适当的基团, 例如酸基 (例如, 当 R^1 和 / 或 R^2 表示 $-\text{CO}_2\text{H}$ 时), 其被转化成适当的酯或酰胺。例如, 可以提及的 (羧酸的) 药用酯包括任选被取代的 C_{1-6} 烷基, C_{5-10} 芳基和 / 或 C_{5-10} 芳基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 - 酯。可以提及的 (羧酸的) 药用酰胺包括式 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{z1})\text{R}^{z2}$ 的那些, 其中 R^{z1} 和 R^{z2} 独立表示任选被取代的 C_{1-6} 烷基, C_{5-10} 芳基, 或 C_{5-10} 芳基 $-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基 -。优选地, 在这种药用酯和酰胺的上下文中可以提及的 C_{1-6} 烷基不是环状的, 例如是直链和 / 或支链的。

[0090] 优选地, 可以提及的本发明化合物的具体酯和酰胺包括其中 R^1 和 / 或 R^2 表示 $-\text{CO}_2\text{H}$ 的本发明化合物的酯和酰胺。因此, R^1 和 R^2 可以各自独立表示 $-\text{CO}_2\text{R}^x$ (其中 R^x 表示任选被一个或多个卤素原子或 $-\text{OR}^h$ 取代的 C_{1-4} 烷基) 或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^h)_2$, 其中, 在每一种情况下, R^h 如之前所定义。

[0091] 可以提及的本发明的另外的化合物包括氨基甲酸酯, 酰胺基或脲基衍生物, 例如现有氨基官能团的这样的衍生物。

[0092] 因此, 为了本发明的目的, 本发明的化合物的前药也被包括在本发明范围之内。

[0093] 本发明的有关化合物的术语“前药”包括任何这样的化合物, 所述化合物在口服或肠胃外给药以后被体内代谢, 从而在实验上可检测到的量并且在预定时间内 (例如, 在介于 6 至 24 小时之间的剂量给药间隔内 (即每日一至四次)) 形成所述化合物。为了避免疑义, 术语“肠胃外”给药包括除口服给药以外的所有给药形式。

[0094] 本发明化合物的前药可以通过修饰所述化合物上存在的官能团而制备, 使得当将这种前药给药于哺乳动物受试者时, 在体内断开所述修饰。该修饰典型通过合成具有前药取代基的母体化合物而实现。前药包括这样的本发明化合物, 其中本发明化合物中的羟基, 氨基, 巯基, 羧基或羰基与任何基团结合, 所述基团可以在体内被断开以分别再生成游离的羟基, 氨基, 巯基, 羧基或羰基。

[0095] 前药的实例包括但不限于羟基官能团的酯和氨基甲酸酯, 羧基官能团的酯族, N- 酰基衍生物和 N- 曼尼希碱。关于前药的一般信息可以例如在 Bundegaard, H. “前药设计 (Design of prodrugs)” 第 1-92 页, Elsevier, 纽约 - 牛津 (1985) 中找到。

[0096] 本发明化合物可以含有双键并且因而可以作为关于每一个单独双键的 E(反式(entgegen)) 和 Z(顺式(zusammen)) 几何异构体存在。所有这样的异构体及其混合物都包括在本发明的范围之内。

[0097] 本发明化合物还可以表现出互变异构。所有的互变异构形式及其混合物都包括在本发明的范围之内。

[0098] 本发明化合物还可以含有一个或多个不对称碳原子并且因此可以表现出旋光和/或非对映异构。可以使用常规技术如色谱法或分级结晶将非对映异构体分离。通过使用常规技术例如分级结晶或 HPLC 技术将化合物的外消旋或其它混合物分离,可以隔离各种立体异构体。备选地,所需的旋光异构体可以通过全部处于技术人员已知的条件下的下列方法制备:将适当的旋光活性起始材料在不引起外消旋化或差向异构化的条件下反应(即‘手性池(chiral pool)’方法);将合适的起始材料与‘手性辅助剂’反应,所述‘手性辅助剂’可以随后在合适的阶段移除;通过衍生(即拆分,包括动态拆分),例如使用纯手性酸进行,随后通过常规手段如色谱法将非对映衍生物分离;或通过与适当的手性试剂或手性催化剂反应。所有的立体异构体及其混合物都包括在本发明的范围之内。

[0099] 除非另外规定,本文中定义的术语 C_{1-q} 烷基和 C_{1-q} 亚烷基(其中 q 是范围的上限)可以是直链的,或当存在足够数量的碳原子时是支链的,饱和的或不饱和的(从而形成例如烯基或炔基)。

[0100] 可以提及的 C_{3-q} 环烷基(其中 q 是范围的上限)可以是单环的或二环的烷基,所述环烷基还可以是桥接的(从而形成例如稠环体系,例如三稠合环烷基)。这些环烷基可以是饱和的或不饱和的,其含有一个或多个双键或三键(从而形成例如环烯基或环炔基)。取代基可以在环烷基上的任何一个点上连接。此外,在存在足够数量(即最少 4 个)的情况下,这样的环烷基还可以是部分环状的(part cyclic)。

[0101] 术语“卤素”,当在本文中使用时,包括氟、氯、溴和碘。

[0102] 可以提及的杂环烷基包括非芳族单环和二环杂环烷基,其中环体系中的原子中的至少一个(例如 1 至 4 个)不是碳(即为杂原子),并且其中环体系中的原子总数在 5 个至 10 个之间。这种杂环烷基还可以是桥接的。此外,这种杂环烷基可以是饱和的或不饱和的,其含有一个或多个双键和/或三键,从而形成例如 C_{2-q} 杂环烯基(其中 q 为范围的上限)或 C_{7-q} 杂环炔基。可以提及的 C_{2-q} 杂环烷基包括 7-氮杂二环 [2.2.1] 庚基,6-氮杂二环 [3.1.1] 庚基,6-氮杂二环 [3.2.1]-辛基,8-氮杂二环-[3.2.1] 辛基,吡丙啉基,氮杂环丁基,二氢吡喃基,二氢吡啶基,二氢吡咯基(包括 2,5-二氢吡咯基),二氧戊环基(包括 1,3-二氧戊环基),二噁烷基(包括 1,3-二噁烷基和 1,4-二噁烷基),二噻烷基(包括 1,4-二噻烷基),二硫戊环基(包括 1,3-二硫戊环基),咪唑烷基,咪唑啉基,吗啉基,7-氧杂二环 [2.2.1] 庚基,6-氧杂二环-[3.2.1] 辛基,氧杂环丁基,环氧乙基,哌嗪基,哌啶基,吡喃基,吡唑烷基,吡咯烷酮基,吡咯烷基,吡咯啉基,奎宁环基,环丁砜基,3-环丁烯砜基,四氢吡喃基,四氢呋喃基,四氢吡啶基(例如 1,2,3,4-四氢吡啶基和 1,2,3,6-四氢吡啶基),硫杂环丁基(thietanyl),硫杂环丙烷基,四氢噻吩基(thiolanyl),硫代吗啉基,三噻烷基(包括 1,3,5-三噻烷基),托烷基等。在适当的情况下,杂环烷基上的取代基可以位于包括杂原子的环体系中的任何原子上。杂环烷基的结合点可以经由包括(在适当的情况下)杂原子(例如氮原子)的环体系中的任何原子,或在可以作为环体系的一部分存在的任何稠

合碳环状环上的原子。杂环烷基还可以处于 N- 或 S- 氧化形式。

[0103] 为了避免疑义,术语“二环的”(例如,当在杂环烷基的上下文中使用时)是指其中二环体系的第二个环在第一个环的两个邻接原子之间形成的基团。术语“桥接的”(例如,当在环烷基或杂环烷基的上下文中使用时)是指其中通过亚烷基或亚杂烷基链(如适当的)将两个非邻接原子连接的单环或二环基团。

[0104] 可以提及的芳基包括 C₆₋₁₀ 芳基。这种基团可以是单环的、二环的或三环的,并且具有 6 至 10 个环碳原子,其中至少一个环是芳族的。C₆₋₁₀ 芳基包括苯基,萘基等,例如 1,2,3,4- 四氢萘基。芳基的结合点可以经由环体系的任何原子。然而,当芳基为二环的或三环的时,它们经由芳环与分子的剩余部分连接。

[0105] 除非另外规定,术语“杂芳基”当在本文中使用时是指含有一个或多个优选选自 N、O 和 S 的杂原子(例如 1 至 4 个杂原子)的芳基。杂芳基包括具有 5 至 10 个成员并且可以是单环的、二环的或三环的那些,条件是环中的至少一个是芳族的(从而形成例如单-、二-或三环的杂芳基)。然而,当杂芳基为二环的或三环的时,它们经由芳环与分子的剩余部分连接。可以提及的杂芳基包括吡啶基,苯并咪唑基,苯并二噁烷基,苯并二噁庚英基(benzodioxepinyl),苯并间二氧杂环戊烯基(包括 1,3- 苯并间二氧杂环戊烯基),苯并呋喃基,苯并呋喃基,苯并噻二唑基(包括 2,1,3- 苯并噻二唑基),苯并噻唑基,苯并噻二唑基(包括 2,1,3- 苯并噻二唑基),苯并噻嗪基(包括 3,4- 二氢-2H-1,4- 苯并噻嗪基),苯并噻唑基,苯并吗啉基,苯并硒二唑基(包括 2,1,3- 苯并硒二唑基),苯并噻吩基,呋唑基,苯并二氢吡喃基,肉碱基,呋喃基,咪唑基,咪唑并[1,2-a] 吡啶基,吡啶基,二氢吡啶基,吡啶基,异苯并呋喃基,异苯并二氢吡喃基,异二氢吡啶基,异吡啶基,异噻啶基,异噻唑基(isothiazolyl),异硫代苯并二氢吡喃基,异噻唑基,二氮杂萘基(包括 1,6- 二氮杂萘基或,优选地,1,5- 二氮杂萘基和 1,8- 二氮杂萘基),噻二唑基(包括 1,2,3- 噻二唑基,1,2,4- 噻二唑基和 1,3,4- 噻二唑基),噻唑基,吩嗪基,吩噻嗪基,二氮杂萘基,蝶啶基,嘌呤基,吡喃基,吡嗪基,吡唑基,哒嗪基,吡啶基,嘧啶基,吡咯基,喹啉基,喹啉基,喹啉基,喹啉基,四氢异喹啉基(包括 1,2,3,4- 四氢异喹啉基和 5,6,7,8- 四氢异喹啉基),四氢喹啉基(包括 1,2,3,4- 四氢喹啉基和 5,6,7,8- 四氢喹啉基),四唑基,噻二唑基(包括 1,2,3- 噻二唑基,1,2,4- 噻二唑基和 1,3,4- 噻二唑基),噻唑基,硫代苯并二氢吡喃基,噻吩基(thiophenetyl),噻吩基(thienyl),三唑基(包括 1,2,3- 三唑基,1,2,4- 三唑基和 1,3,4- 三唑基)等。在适当的情况下,杂芳基上的取代基位于包括杂原子的环体系中的任何原子上。杂芳基的结合点可以经由包括(在适当的情况下)杂原子(例如氮原子)的环体系中的任何原子,或在可以作为环体系的一部分存在的任何稠合碳环状环上的原子。杂芳基还可以处于 N- 或 S- 氧化形式。

[0106] 可以特别指出的是,杂芳基是单环或二环的。在规定杂芳基是二环的情况下,则其可以由 5-、6- 或 7- 元单环(例如单环杂芳基环)与另一个 5-、6- 或 7- 元环(例如单环芳基或杂芳基环)稠合而成。

[0107] 可以提及的杂原子包括磷、硅、硼,并且优选地,氧、氮和硫。

[0108] 为了避免疑义,在本发明化合物中的两个以上的取代基的表示(identity)可以相同的情况下,各个取代基的实际表示绝不相互依赖。例如,在存在超过 1 个 A¹ 取代基的情况下,则那些 A¹ 取代基可以相同或不同。此外,在存在两个 A¹ 取代基,其中一个表示 -OR^o

而另一个表示 $-C(O)_2R^e$ 的情况下,则不应当将那些 R^e 基认为是相互依赖的。类似地,在 R^3 表示 $-N(R^f)_2$ 的具体情况下,则这两个 R^f 基可以相同或不同。

[0109] 例如如通过 X 和 Z 定义的连接基在各个末端由连字号 (“-”) 限定,从而描述与式 I 化合物的剩余部分的结合点。为了避免疑义,关于由 X 和 Z 定义的连接基,连接部分的第一个连字号是所述部分与必要的式 I 的 5,5- 二环连接的点 (而最后的连字号描述在 X 连接基的情况下与 $-R^2$ 的连接点,或在 Z 连接基的情况下与 $-M-R^1$ 的连接点)。例如,当 Z 表示 $-(CH_2)_n-N(R^a)-$ 时, $-(CH_2)_n-$ 部分与式 I 的 5,5- 二环连接。

[0110] 为了避免疑义,当在本文中使用术语例如 “ R^a 至 R^f ” 时,技术人员将理解其是指包括 R^a, R^b, R^d, R^e 和 R^f 。同样,当在本文中使用术语例如 “ B^1 至 B^8 ” 时,技术人员将理解其是指包括 $B^1, B^2, B^3, B^4, B^5, B^6, B^7$ 和 B^8 。

[0111] 技术人员应当理解,在本发明化合物的某些优选实施方案中,以上附带条件 (a) 至 (p) 中的一些或全部将变得多余。例如,当在本文中关于本发明化合物指出优选的这种化合物包括其中 “当 R^2 表示芳基时,则它是单环芳基” 的那些的情况下,则关于本发明的这个优选方面,至少以上附带条件 (j) 将变得多余。

[0112] $B^1, B^2, B^3, B^4, B^5, B^6, B^7$ 和 B^8 独立表示卤素, $-OR^e, -C(O)_2R^e, -C(O)R^e, -C(O)N(R^e)_2, -CN, -S(O)_2R^e, -S(O)_2N(R^e)_2, -N(R^e)_2$ 和 / 或任选被一个或多个选自卤素, $-OR^e$ 和 $-C(O)_2R^e$ 的取代基取代的 C_{1-4} 烷基;或,

[0113] B^1, B^2, B^5 和 B^6 可以备选且独立地表示 = 0;

[0114] R^a, R^b, R^d, R^e 和 R^f (例如 R^a, R^b, R^d 和 R^f) 在本文中使用的每一种情况下独立表示氢和 / 或任选被一个或多个选自卤素和 $-OR^h$ 的取代基取代的 C_{1-4} 烷基;

[0115] 当 Z 表示 $-(CH_2)_n-N(R^a)-CO-$ 时,则 R^a 表示氢。

[0116] 可以提及的本发明化合物包括下列那些,其中:

[0117] 当 X 表示 $-(CH_2)_m-SO_2-NH-$ 时,则 m 表示 1 或 2;

[0118] X 不表示 $-(CH_2)_m-SO_2-NH-$ (即 X 优选表示直接键, $-(CH_2)_m-O-, -(CH_2)_m-S-, -(CH_2)_m-N(R^d)-, -S(O)-, -(CH_2)_m-SO_2-, -(CH_2)_m-NH-SO_2-, -(CH_2)_m-NH-CO-, -(CH_2)_m-CO-N(R^d)-, -(CH_2)_m-NH-CO-NH-$ 或任选被一个或多个选自 A^2 的取代基取代的 C_{1-8} 亚烷基)。

[0119] 可以提及的本发明化合物包括下列那些,其中:

[0120] 例如当 Z 和 M 的任一个表示直接键时,则 R^1 不表示卤素;

[0121] 例如当 X 表示直接键时,则 R^2 不表示卤素;

[0122] 当 Z 和 M 都表示直接键时,则 R^1 不表示氢;

[0123] 例如当 Z、M 和 X 都表示直接键时,则:

[0124] (i) R^1 不表示氢或 (例如当 Z 和 M 表示直接键时) 卤素;和 / 或

[0125] (ii) R^2 不表示氢或 (例如当 X 表示直接键时) 卤素。

[0126] 可以提及的其它本发明化合物包括下列那些,其中:

[0127] 例如当 Z、M 和 X 都表示直接键时,则:

[0128] (i) R^1 表示 $-CN, -CO_2H$, 或更优选地, C_{1-8} 烷基 (任选被一个或多个选自 A^1 的取代基取代), C_{3-6} 环烷基, 杂环烷基 (所述后两种基团任选分别被一个或多个选自 B^1 和 B^2 的取代基取代) 芳基或杂芳基 (所述后两种基团任选分别被一个或多个选自 B^3 和 B^4 的取代基取代);

[0129] (ii) R^2 表示 $-\text{CO}_2\text{H}$, 或更优选地, C_{1-8} 烷基 (任选被一个或多个选自 A^3 的取代基取代) 或 $-\text{T-Q}$;

[0130] T 表示 $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$, 或优选地, 直接键 (因此 R^2 优选表示卤素, 或优选地, $-\text{CO}_2\text{H}$, 或更优选地, C_{1-8} 烷基 (任选被一个或多个选自 A^3 的取代基取代) 或 C_{3-6} 环烷基, 杂环烷基 (所述后两种基团任选分别被一个或多个选自 B^5 和 B^6 的取代基取代), 芳基或杂芳基 (所述后两种基团任选分别被一个或多个选自 B^7 和 B^8 的取代基取代))。

[0131] 可以提及的其它本发明化合物包括下列那些, 其中:

[0132] R^1 表示卤素, 或优选地, 氢, $-\text{CO}_2\text{H}$, C_{1-8} 烷基 (任选被一个或多个选自 A^1 的取代基取代), C_{3-6} 环烷基, 杂环烷基 (所述后两种基团任选分别被一个或多个选自 B^1 和 B^2 的取代基取代), 芳基或杂芳基 (所述后两种基团任选分别被一个或多个选自 B^3 和 B^4 的取代基取代);

[0133] 当 Z 表示 $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$ 时, 则 n 表示 0;

[0134] 当 Z 表示 $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}-$ 时, 则 n 表示 0;

[0135] R^3 表示氢, 卤素, $-\text{R}^f$ 或 $-\text{OR}^f$;

[0136] Z 表示 $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}-$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}^a)-$, $-(\text{CH}_2)_{n1}-\text{S}(\text{O})-$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{SO}_2-$, $-(\text{CH}_2)_{n1}-\text{SO}_2-\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CO}-$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 或 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^a)-$;

[0137] M 表示任选被一个或多个独立选自卤素, $-\text{OR}^b$, $-\text{SR}^b$ 或 $\text{N}(\text{R}^b)_2$ 的取代基取代的 C_{1-8} 亚烷基;

[0138] 当 X 表示 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-$ 时, 则 m 表示 0;

[0139] 当 X 表示 $-(\text{CH}_2)_m-\text{S}-$, 则 m 表示 0;

[0140] X 选自 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{S}-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{N}(\text{R}^d)-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{SO}_2-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{NH}-\text{SO}_2-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{SO}_2-\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{NH}-\text{CO}-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^d)-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 或任选被一个或多个选自 A^2 的取代基取代的 C_{1-8} 亚烷基;

[0141] m 和 n 独立表示 2, 优选地, 1, 或更优选地, 0。

[0142] 可以提及的其它本发明化合物包括下列那些, 其中:

[0143] Z 表示 $-\text{S}-$, 或优选地, $-(\text{CH}_2)_n-\text{SO}_2-$, 或更优选地, 直接键, $-\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}^a)-$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{SO}_2-$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CO}-$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$ 或 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^a)-$;

[0144] 当 R^2 表示芳基时, 则它是单环芳基。

[0145] 例如, 在一个实施方案中, 优选的本发明化合物包括下列那些, 其中:

[0146] R^1 表示任选被取代的芳基, 或任选被取代的单环或二环杂芳基;

[0147] X 表示单键或 C_{1-3} 亚烷基 (如本文中所定义任选被取代); 和 / 或

[0148] R^2 表示任选被取代的芳基或杂芳基。

[0149] 例如, 在另一个实施方案中, 优选的本发明化合物包括下列那些, 其中:

[0150] R^1 优选表示芳基, 单环杂芳基或二环杂芳基;

[0151] X 表示单键; 和 / 或

[0152] R^2 表示卤素, 或优选地, $-\text{CO}_2\text{H}$, 或更优选地, C_{1-8} 烷基, C_{3-6} 环烷基或杂环烷基, 所述后三种基团如本文中所定义任选被取代)。

[0153] 例如, 在另一个实施方案中, 优选的本发明化合物包括下列那些, 其中:

[0154] M表示直接键或任选被一个或多个独立选自卤素, -OR^b, C₁₋₄ 烷硫基或 -N(R^b)₂ 的取代基取代的 C₁₋₈ 亚烷基;

[0155] R¹ 表示 C₃₋₆ 环烷基;和 / 或

[0156] X 表示单键。

[0157] R^1 和 R^2 可以独立表示的优选的芳基或杂芳基包括任选被取代的苯基, 萘基, 吡咯基, 呋喃基, 噻吩基, 咪唑基, 噁唑基, 异噁唑基, 噻唑基, 吡唑基, 吡啶基, 吲唑基, 吲哚基, 二氢吲哚基, 异二氢吲哚基, 喹啉基, 异喹啉基, 喹嗪基, 苯并噁唑基, 苯并呋喃基, 异苯并呋喃基, 苯并二氢吡喃基, 苯并噻吩基, 哒嗪基, 嘧啶基, 吡嗪基, 吡啶基, 苯并咪唑基, 喹啉基, 喹啉基, 1,3- 苯并间二氧杂环戊烯基, 四唑基, 苯并噻唑基, 和 / 或苯并二噁烷基。

[0158] R^1 和 R^2 可以独立表示的优选的 C_{1-8} 烷基包括任选被取代的 C_{1-6} 烷基, 所述烷基可以是不饱和的, 直链的 (例如, 甲基, 乙基, 正丙基) 或支链的 (例如支链的 C_{1-5} 烷基, 例如 1-甲基-异丁基, 1-甲基-正丙基或 2,2-二甲基丙基)。

[0159] R¹ 和 R² 可以独立表示的优选的杂环烷基包括任选被取代的 5- 或 6- 元杂环烷基, 其含有 1 至 3 个选自硫, 或优选选自氮和 / 或氧的杂原子, 从而形成例如哌啶基, 吗啉基, 咪唑烷基或四氢吡喃基。

[0160] R¹ 和 R² 可以表示的在芳基, 杂芳基, C₁₋₈ 烷基, C₃₋₆ 环烷基或杂环烷基上的优选取代基包括 (取适当的):

[0161] = 0 (例如在环烷基, 或优选地, 杂环烷基的情况下);

[0162] -CN :

[0163] 卤素（例如氟，氯或溴）：

[0164] C₁₋₄ 烷基,所述烷基可以是环状的、部分环状的、不饱和的,或优选地,直链或支链的(例如 C₁₋₄ 烷基(例如乙基,正丙基,异丙基,叔丁基,或优选地,正丁基或甲基),所述基团全部都任选被一个或多个选自 -OR^{z1}, -N(R^{z4})R^{z5} 的取代基取代(从而形成例如 -CH₂-CH₂-OH 或 -CH₂-CH₂-N(CH₃)₂ 基)和,优选地,任选被一个或多个选自卤素的取代基取代(例如氟;从而形成,例如,氟甲基,二氟甲基,或优选地,三氟甲基);

[0165] 芳基（例如苯基），在适当的情况下（例如当取代基在烷基上时，从而形成例如苄基）；

 $[0166] \quad -OR^{z1} :$

[0167] $-C(0)R^{z2}$;

[0168] $-C(O)OR^{z3}$;

[0169] $-N(R^{z4})R^{z5}$;

$$[0170] \quad -S(0)_{\circ} R^{z6};$$
$$[0171] \quad -S(0), N(R^{z7}) R^{z8};$$

[0172] $-N(R^{z9})R^{z10}$;

[0173] 其中 R^{z1} 至 R^{z10} 当在本文中使用时的每一种情况下独立表示 H 或任选被一个或多个卤素（例如氟）基团取代的 C_{1-4} 烷基（例如乙基，正丙基，叔丁基，或优选地，正丁基，甲基或异丙基）（从而形成例如三氟甲基）。

[0174] 优选的本发明化合物包括下列那些, 其中:

[0175] X 和 Z 中的至少一个不是直接键；

[0176] B 表示 $-S-$ ；

[0177] Z 表示直接键， $-O-$ ， $-S-$ ， $-(CH_2)_n-N(R^a)-$ 或 $-(CH_2)_n-N(H)-C(O)-$ ；

[0178] R^a 表示 H；

[0179] n 表示 0；

[0180] M 表示直接键或 C_{1-3} 亚烷基（例如 $-CH_2-$ 或 $-(CH_2)_2-$ ），所述基团可以是不饱和的（从而形成例如亚乙烯基（即 $-CH=CH-$ ）基团，或优选地，亚乙炔基）；

[0181] R^1 表示 $-CO_2H$ 或其酰胺（即 $-C(O)N(R^h)_2$ ），任选被 A^1 取代的 C_{1-6} 烷基，任选被 B^1 取代的（但是优选为未取代的） C_{3-6} 环烷基（例如环丙基或环己基），任选被 B^2 取代的杂环烷基，任选被 B^3 取代的芳基（例如苯基），或任选被 B^4 取代的杂芳基，

[0182] 当 R^1 表示 C_{1-6} 烷基时，则其优选表示甲基，乙基，正丙基或任选支链的 C_{1-5} 烷基例如 1-甲基-异丁基，1-甲基-正丙基或 2,2-二甲基丙基），所述 C_{1-6} 烷基可以被 A^1 取代（例如被 $-OR^e$ 取代，从而形成例如羟烷基，例如羟丙基，1-羟甲基异丁基或 1-羟甲基-正丙基）；

[0183] 当 R^1 表示杂环烷基时，则这样的基团优选表示 5- 或 6- 元杂环烷基，其含有一个或两个选自氮和 / 或氧的杂原子，从而形成例如哌啶基（例如 1-哌啶基），吗啉基（例如 4-吗啉基），咪唑烷基（例如 1-咪唑烷基）或四氢吡喃基（例如 4-四氢吡喃基）；

[0184] 当 R^1 表示杂芳基时，则其优选表示 5- 或 6- 元单环杂芳基，例如吡啶基（例如 4-吡啶基），吡嗪基（例如 2-吡嗪基），呋喃基（例如 2-呋喃基），吡咯基（例如 2-吡咯基），咪唑基（例如 1-咪唑基），噻吩基（例如 2-噻吩基）或吡啶基（例如 3-吡啶基）；

[0185] X 表示直接键， $-O-$ ， $-(CH_2)_m-N(R^d)-$ ， $-(CH_2)_m-N(H)-CO-$ ， $-(CH_2)_m-CO-N(R^d)-$ ， $-(CH_2)_m-NH-SO_2-$ 或 C_{1-3} 亚烷基（例如 $-CH_2-$ 或 $-(CH_2)_2-$ ），所述基团可以是不饱和的（从而形成例如亚乙烯基（即 $-CH=CH-$ ），或优选地，亚乙炔基）；

[0186] m 表示 0；

[0187] R^d 表示 H；

[0188] R^2 表示卤素（例如碘），任选被 A^3 取代的 C_{1-6} （例如 C_{1-4} ）烷基（例如甲基或乙基）， C_{3-6} 环烷基（例如环己基），任选被 B^6 取代的杂环烷基（例如四氢吡喃基，例如 4-四氢吡喃基或吗啉基，例如 4-吗啉基），任选被 B^7 取代的芳基（例如萘基，或优选地，苯基），或任选被 B^8 取代的杂芳基（例如吡啶基，例如 4-吡啶基，吡咯基，例如 2- 或 5-吡咯基，吡啶基，例如 3-吡啶基）；

[0189] A^1 至 A^4 独立表示卤素， $-OR^e$ ， $-CO_2R^e$ ， $-N(R^e)-C(O)-R^e$ 或任选被 $-OR^e$ 取代的苯基；

[0190] B^1 至 B^8 独立表示 $-N(R^e)-C(O)R^e$ ，优选地， $-C(O)N(R^e)_2$ ，或更优选地，卤素（例如氟或氯）， $-OR^e$ ， $-C(O)_2R^e$ ， $-C(O)R^e$ ， $-CN$ ， $-S(O)_2R^e$ ， $-S(O)_2N(R^e)_2$ ， $-N(R^e)_2$ 和 / 或 C_{1-3} 烷基（例如甲基或任选不饱和的乙基，例如乙烯基），所述烷基任选被一个或多个选自下列各项的取代基取代：卤素（例如氟，从而形成例如，三氟甲基）， $-OR^e$ （从而形成例如羟甲基）或 $-C(O)_2R^e$ （从而形成例如， $-CH=CH-COOH$ 基）；或

[0191] B^1 ， B^2 ， B^5 和 B^6 可以备选且独立地表示 $=O$ ；

[0192] R^a ， R^b ， R^d ， R^e 和 R^f 独立表示氢，或任选被一个或多个选自 $-N(R^h)_2$ ， $-OR^h$ 和优选卤素（例如氟）的取代基取代的 C_{1-3} 烷基（例如甲基）；

[0193] R^h 表示 H 或 C_{1-2} 烷基（例如乙基，或优选地，甲基）；

- [0194] R^3 表示氢, C_{1-2} 烷基 (例如甲基) 或卤素 (例如氟)。
- [0195] 还优选的本发明化合物包括下列那些, 其中:
- [0196] 当:
- [0197] (I) Z 表示 $-N(R^a)-$ 或 $-NH-CO-$ (所述本发明化合物是特别优选的) 时, 则优选:
- [0198] M 表示直接键或如本文中定义的 C_{1-3} 亚烷基;
- [0199] R^1 在以上定义;
- [0200] X 为直接键, $-O-$, $-CO-N(H)-$, $-NHSO_2-$
- [0201] (II) Z 表示 $-S-$ 时, 则优选:
- [0202] M 表示直接键;
- [0203] R^1 表示如本文中所定义任选被取代的芳基 (例如苯基);
- [0204] X 表示 $-NH-$;
- [0205] (III) Z 表示 $-O-$ 时, 则优选:
- [0206] M 表示直接键或如本文中所定义的 C_{1-3} 亚烷基,
- [0207] R^1 表示 $-CO_2H$ 或其酰胺 (即 $-C(O)N(R^h)_2$), C_{1-3} 烷基或芳基 (例如苯基), 所述后两种基团如以上所定义任选被取代;
- [0208] X 表示 $-NH-$ 或直接键;
- [0209] (IV) Z 表示直接键时, 则优选:
- [0210] M 表示如本文中所定义的 C_{1-3} 亚烷基 (例如亚乙炔基);
- [0211] R^1 表示如本文中所定义的芳基;
- [0212] R^2 表示卤素 (例如碘), 杂环烷基, 芳基或杂芳基, 所述基团全部如本文中所定义;
- [0213] X 表示 $-N(H)-$ 或直接键。
- [0214] 可以提及的优选的 R^2 基包括下列那些, 其中:
- [0215] 当 R^2 表示芳基时, 萘基 (所述基团优选未被取代; 例如未被取代的 2-萘基), 或优选地, 未取代的苯基, (3-三氟甲基) 苯基, 3-氰基苯基, 3-氟苯基, 3,5-二氟苯基, 4-氰基苯基, 4-三氟甲基苯基, 3-乙酰基苯基, 3-氨基苯基, 4-氨基苯基, (3-氯-4-氟) 苯基, 3-甲磺酰基苯基, (4-三氟甲氧基) 苯基, 4-羟基苯基, (4-丙烯酸) 苯基, 4-羧基苯基, 4-甲氧基苯基, 3,4-二甲氧基苯基和 3-氯-4-氟苯基;
- [0216] 当 R^2 表示杂芳基时, 噻吩基 (例如 2-或 3-噻吩基), 或优选地, 吡啶基 (例如 1-甲基-4-吡啶基), 咪唑基 (例如 5-咪唑基或 2-咪唑基), 5-甲氧基-3-吡啶基和 6-甲氧基-3-吡啶基;
- [0217] 当 R^2 表示 C_{1-8} 烷基, C_{3-6} 环烷基或杂环烷基 (例如单环 5-或 6-元杂环烷基, 其含有一个或两个选自氮和 / 或氧的杂原子) 时, 乙基, 环己基, 羧基-甲基和 4-吗啉基。
- [0218] 更优选的本发明化合物包括下列那些, 其中:
- [0219] B^1 至 B^7 取代基独立表示 $-N(H)-C(O)CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)N(H)-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$, $C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)N(H)-CH_2CH_2-OH$, 或优选地, 三氟甲基, $-CN$, 卤素 (例如氟或氯), $-COOH$, $-C(O)CH_3$, $-NH_2$, $-OH$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2CH_3$, $-OCF_3$, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CH=CH-COOH$, 和如果可适用时, $=O$;
- [0220] A^1 表示卤素, 或更优选地, $-OR^e$;
- [0221] A^3 表示 $-CO_2R^e$, $-N(R^e)-C(O)-R^e$ (例如 $-N(H)-C(O)-CH_3$) 或任选被 $-OR^e$ 取代的苯基;

- [0222] B^1 表示 $-OH$;
- [0223] B^2 表示甲基或 $=O$;
- [0224] B^3 表示 $-SO_2NH_2$, 氟, $-OCH_3$, 氯, $-C(O)CH_3$;
- [0225] B^4 表示甲基 ;
- [0226] B^7 表示 $-N(H)-C(O)CH_3$, $-OCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)N(H)-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$, $C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)N(H)-CH_2CH_2-OH$, 或优选地, F , Cl , $-CF_3$, $-CN$, $-OCF_3$, $-C(O)CH_3$, $-NH_2$, $-C(O)_2H$, $-S(O)_2CH_3$, $-OH$, $-CH=CH-COOH$;
- [0227] B^8 表示 $-CH_3$, $-OCH_3$;
- [0228] R^a 表示氢。
- [0229] 特别优选的本发明化合物包括下列那些, 其中 :
- [0230] Z 表示 $-(CH_2)_n-O-$, 或优选地, 直接键或 $-(CH_2)_n-N(R^a)-$;
- [0231] M 表示直接键或 C_{1-2} 亚烷基, 其优选是未取代的 (例如 $-(CH_2)_2-$, 或优选地, $-CH_2-$) ;
- [0232] R^1 表示 C_{1-6} (例如 C_{1-4}) 烷基 (任选被一个或多个选自 A^1 的取代基取代) 或, R^1 优选表示 C_{3-6} (例如 C_{3-5}) 环烷基 (例如环丙基) 或芳基 (例如苯基), 其任选被一个或多个选自 B^3 的取代基取代 ;
- [0233] X 表示 $-(CH_2)_m-N(R^d)-$, $-(CH_2)_m-C(O)-N(R^d)-$, C_{1-2} 亚烷基, 其优选未被取代 (例如 $-CH_2-$), 或, X 更优选表示直接键 ;
- [0234] m 表示 0 (例如当 X 表示 $-(CH_2)_m-C(O)-N(R^d)-$ 时) 或 1 (例如当 X 表示 $-(CH_2)_m-N(R^d)-$ 时) ;
- [0235] R^d 表示氢, 或优选地, C_{1-2} 烷基 (例如甲基) (例如当 X 表示 $-(CH_2)_m-N(R^d)-$ 或 $-(CH_2)_m-C(O)-N(R^d)-$ 时) ;
- [0236] R^2 表示氢, 优选地, 卤素 (例如碘), 或更优选地, $-T-Q$;
- [0237] T 表示未取代的 C_{1-2} 亚烷基 (例如 $-CH_2-CH_2-$ 或 $-CH_2-$), 或优选地, 直接键 ;
- [0238] T 优选表示直接键, 此时 X 表示直接键 ;
- [0239] Q 表示杂环烷基 (例如吗啉基, 例如 4-吗啉基) 或, Q 更优选表示任选被一个或多个选自 B^7 的取代基取代的芳基 (例如萘基, 或优选地, 苯基), 或任选被一个或多个选自 B^8 的取代基取代的杂芳基 (例如噻吩基, 例如 2- 或 3-噻吩基, 吡唑基, 例如 4-吡唑基, 或更优选地, 咪唑基, 例如 6-咪唑基, 或吡啶基, 例如 4-吡啶基, 或优选地, 3-吡啶基) ;
- [0240] B^1 至 B^8 独立表示 $-N(R^e)-C(O)R^e$, 优选地, $-CN$, $-C(O)N(R^e)_2$, $-OR^e$, $-N(R^e)_2$, 或更优选地, 卤素 (例如氟或氯), $-C(O)R^e$ 或任选被 $-OR^e$ 取代的 C_{1-2} 烷基 (例如甲基) ;
- [0241] R^e 表示氢或 C_{1-3} 烷基 (例如乙基, 或优选地, 甲基), 其任选被一个或多个 (例如一个) 选自 $-N(R^h)_2$ 和优选 $-OR^h$ 的取代基取代 (例如在末端位置) (但是所述烷基优选是未被取代的) ;
- [0242] 最优选地, R^e 表示氢或甲基 ;
- [0243] R^3 表示卤素 (例如氯), R^f , 或优选地, 氢 ;
- [0244] R^f 表示 C_{1-3} (例如 C_{1-2}) 烷基 (例如甲基) ;
- [0245] R^h 表示氢 (例如当附加到氧原子上时, 即在 $-OR^h$ 的情况下) 或 C_{1-2} 烷基例如甲基 (例如当附加到氮原子上, 即在 $-N(R^h)_2$ 的情况下)。

[0246] 再优选的本发明化合物包括下列那些,其中:

[0247] B^3 表示卤素(例如氟或氯);

[0248] B^7 表示 $-N(R^e)-C(O)R^e$ (例如 $-N(H)-C(O)CH_3$),或优选地,卤素(例如氯或氟), $-CN$, $-C(O)R^e$ (例如 $-C(O)CH_3$), $-OR^e$ (例如 $-OH$, $-OCH_3$ 或 $-OCF_3$), $-N(R^e)_2$ (例如 $-N(CH_3)_2$)或 $-C(O)N(R^e)_2$ (例如 $-C(O)N(H)-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$,或优选地, $C(O)N(CH_3)_2$ 或 $-C(O)N(H)-CH_2CH_2-OH$);

[0249] B^8 表示 $-OR^e$ (例如 $-OH$, $-OCF_3$,或优选地, $-OCH_3$)。

[0250] 优选的 Z 基包括直接键, $-N(H)-$, $-N(CH_3)-$ 和 $-O-$ 。

[0251] 优选的“ $-M-R^1$ ”基包括:

[0252] 苯基(例如未取代的苯基,4-氟苯基或4-甲氧基苯基);

[0253] C_{1-6} 部分环烷基(例如环丙基甲基);

[0254] 任选被取代的 C_{1-6} (例如 C_{1-2}) 烷基例如乙基(例如甲氧基乙基或苯氧基乙基),异丁基,甲基(例如, $-M-R^1$ 表示甲基,此时 Z 表示 $-N(CH_3)-$ 或被苯基取代的甲基(例如苄基,例如 3,4-二氯苄基,4-氟苄基,2-甲基苄基 4-甲氧基苄基,4-二甲基氨基苄基)或杂芳基(例如噻吩基,呋喃基或吡啶基);

[0255] C_{5-6} 环烷基(例如环己基);

[0256] 5-或6-元杂环烷基(例如含有1个或2个杂原子,例如四氢吡喃基(例如4-四氢吡喃基));

[0257] 5-或6-元杂芳基,例如吡啶基,呋喃基或噻吩基;

[0258] 氢(例如当 Z 表示 $-N(H)-$ 时)。

[0259] 优选的“ $-X-R^2$ ”基包括:

[0260] 吡啶基(例如 3-吡啶基,6-甲氧基吡啶-3-基,5-甲氧基-3-吡啶基,4-吡啶基);

[0261] 吡啶基(例如 6-吡啶基);

[0262] 苯基(例如未取代的苯基,3-乙酰基苯基(即 $3-(C(O)CH_3)-$ 苯基),4-(羟甲基)苯基,3-氟苯基,4-氟苯基,4-羟基苯基,4-甲氧基苯基,3,4-二甲氧基苯基,3-(二甲基氨基)苯基,4-乙酰氨基苯基,3-乙酰氨基苯基,2-氯苯基,3-氯苯基,4-氯苯基,3-三氟甲氧基苯基,3-氯-4-氟苯基,3-三氟甲基苯基,3-甲氧基-4-羟基苯基,4-氰基苯基,3,5-二甲基-4-羟基苯基,3-(二甲基氨基)苯基,3- $[-C(O)N(H)-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2]-$ 苯基和4- $[-C(O)N(H)-CH_2-CH_2-OH]-$ 苯基);

[0263] 萘基(例如 2-萘基);

[0264] 噻吩基(例如 2-噻吩基和 3-噻吩基);

[0265] 吡啶基(例如 1-甲基-4-吡啶基);

[0266] 吗啉基甲基(例如 4-吗啉基甲基);

[0267] $-CH_2-N(CH_3)-CH_2-CH_2-$ 苯基;

[0268] $-C(O)-N(CH_3)-CH_2-$ 苯基;和

[0269] $-CH_2-N(H)-$ 苯基(例如 $-CH_2-N(H)-(3-乙酰基苯基)$, $-CH_2-N(H)-(3,4-二甲氧基苯基)$ 和 $-CH_2-N(H)-(3-氯-4-氟苯基)$)。

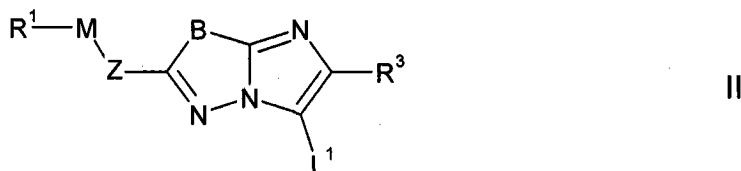
[0270] 特别优选的本发明化合物包括以下所述的实例的那些。

[0271] 本发明化合物可以根据例如如下所述的本领域技术人员熟知的技术制备。

[0272] 根据本发明的再一个方面,提供一种用于制备式 I 化合物的方法,所述方法包括:

[0273] (i) 对于其中 X 表示直接键并且 R^2 表示任选被取代的 C_{1-8} 烷基, C_{3-6} 环烷基, 芳基, 杂芳基或杂环烷基的式 I 化合物, 或对于其中 X 表示 C_{1-8} 亚烷基连接基并且 R^2 如之前所定义的式 I 化合物, 将相应的式 II 化合物,

[0274]



[0275] 其中 L^1 表示合适的离去基团, 例如碘, 溴, 氯或磺基 (sulfonate group) (例如 $-OS(O)_2CF_3$, $-OS(O)_2CH_3$ 或 $-OS(O)_2PhMe$), 并且 Z, M, R^1 , B 和 R^3 如之前所定义,

[0276] 与式 III 化合物,



[0278] 或式 IV 化合物,



[0280] 分别反应, 其中 L^2 表示合适的基团例如 $-B(OH)_2$, $-B(OR^{wx})_2$ 或 $-Sn(R^{wx})_3$, 其中每一个 R^{wx} 独立表示 C_{1-6} 烷基, 或在 $-B(OR^{wx})_2$ 的情况下, 各个 R^{wx} 基可以连接在一起以形成 4- 至 6- 元环状基团 (例如 4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧杂环戊硼烷 -2- 基), X^a 表示直接键, R^{2a} 表示 C_{1-8} 烷基, C_{3-6} 环烷基, 芳基, 杂芳基或杂环烷基, 所述基团都如之前所定义地任选被取代, X^b 表示如之前在 X 的定义中所定义的任选被取代的 C_{1-8} 亚烷基, 并且 R^2 如之前所定义。此反应可以例如在连同合适的碱一起的合适的催化剂体系的存在下在合适的溶剂中进行, 所述合适的催化剂体系例如为金属 (或其盐或配合物), 例如 CuI, Pd/C, $PdCl_2$, $Pd(OAc)_2$, $Pd(Ph_3P)_2Cl_2$, $Pd(Ph_3P)_4$ (即四 (三苯基膦) 合钯 (palladium tetrakis(triphenylphosphine))), $Pd_2(dba)_3$ 或 $NiCl_2$, 和配体例如 $t-Bu_3P$, $(C_6H_{11})_3P$, Ph_3P , $AsPh_3$, $P(o-Tol)_3$, 1,2- 双 (二苯基膦基) 乙烷, 2,2'- 双 (二叔丁基膦基) -1,1'- 联苯, 2,2'- 双 (二苯基膦基) -1,1'- 联萘, 1,1'- 双 (二苯基 - 膦基 - 二茂铁), 1,3- 双 (二苯基膦基) 丙烷, 4,5- 双二苯基膦 -9,9- 二甲氧基蒽 (xantphos) 或它们的混合物, 所述合适的碱例如为 Na_2CO_3 , K_3PO_4 , Cs_2CO_3 , NaOH, KOH, K_2CO_3 , C_5F_5 , Et_3N , $(i-Pr)_2NEt$, $t-BuONa$ 或 $t-BuOK$ (或它们的混合物), 所述合适的溶剂例如为二噁烷, 甲苯, 乙醇, 二甲基甲酰胺, 乙二醇二甲醚, 水, 二甲亚砜, 乙腈, 二甲基乙酰胺, N- 甲基吡咯烷酮, 四氢呋喃或它们的混合物。该反应还可以例如在室温以上 (例如在高温, 例如溶剂体系的回流温度) 进行。该反应还可以在微波辐射反应条件下, 例如在高温 (例如, 在高于 $100^\circ C$, 例如在约 135 至 $140^\circ C$) 进行。可以提及的备选 L^2 基包括碱金属基 (例如, 锂) 和卤素基, 其可以转化成卤化镁 (即格利雅试剂), 其中镁可以经历 '金属转移' 反应, 从而与例如锌交换。技术人员应当理解, 以类似的方式还可以制备其中由 $-Z-M-R^1$ 定义的基团表示类似的部分的各种式 I 化合物;

[0281] (ii) 对于其中 X 表示 $-O-$, $-S-$ 或 $-N(R^d)-$ 的式 I 化合物, 将如之前所定义的式 II 化合物与式 V 化合物反应,



[0283] 其中 X^c 表示 $-O-$, $-S-$ 或 $-N(R^d)-$, 并且 R^2 如之前所定义, 所述反应的条件例如为: 任选地, 在适当的金属催化剂 (或其盐或配合物) 如 Cu , $Cu(OAc)_2$, CuI (或 CuI /二胺配合物), 三 (三苯基膦) 溴化铜, $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$ 或 $NiCl_2$ 以及任选的添加剂如 Ph_3P , 2, 2'-双 (二苯基膦基)-1, 1'-联萘基, 4, 5-双二苯基膦-9, 9-二甲基氧杂蒽 (xantphos), NaI 或适当的冠醚例如 18-冠-6-苯的存在下, 在适当的碱如 NaH , Et_3N , 吡啶, N,N' -二甲基乙二胺, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , K_3PO_4 , CS_2CO_3 , $t-BuONa$ 或 $t-BuOK$ (或它们的混合物, 任选地, 在 $4\text{\AA}$ 分子筛的存在下) 的存在下, 在合适的溶剂 (例如二氯甲烷, 二噁烷, 甲苯, 乙醇, 异丙醇, 二甲基甲酰胺, 乙二醇, 乙二醇二甲醚, 水, 二甲亚砜, 乙腈, 二甲基乙酰胺, N -甲基吡咯烷酮, 四氢呋喃或它们的混合物) 中。此反应可以在微波辐射反应条件下进行, 例如以上在方法步骤 (i) 中所述。备选地, 该反应可以如本文中所述, 在这种微波辐射反应条件下, 但是在没有其它试剂例如催化剂、碱、甚至溶剂的情况下 (即, 反应混合物可以仅含有式 II 化合物和式 IVA 化合物) 进行。

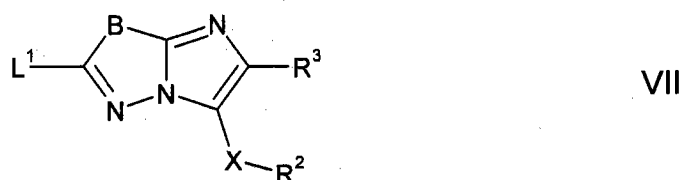
[0284] (iii) 对于其中 Z 表示 $-(CH_2)_n-N(R^a)-$ 或 $-(CH_2)_n-O-$, M 表示直接键, 并且 R^1 表示任选被取代的芳基, 杂芳基, 或优选地, C_{1-8} 烷基, C_{3-6} 环烷基或杂环烷基的式 I 化合物, 将其中 Z 表示 $-(CH_2)_n-N(R^a)-$ 或 $-(CH_2)_n-O-$, M 表示直接键并且 R^1 表示 H 的相应的式 I 化合物与式 VI 化合物反应,



[0286] 其中 L^1 如之前所定义, 并且 R^{1a} 表示芳基, 杂芳基, 或优选地, C_{1-8} 烷基, C_{3-6} 环烷基或杂环烷基, 所有基团都如之前关于相应的 R^1 取代基所定义地任选被取代, 所述反应的条件例如为: 在约室温以上, 在合适的碱 (例如吡啶, 三乙胺, 二甲基氨基吡啶, 二异丙胺, 氢氧化钠, 或它们的混合物)、适当的溶剂 (例如吡啶, 二氯甲烷, 氯仿, 四氢呋喃, 二甲基甲酰胺, 三乙胺, 二甲亚砜, 水或它们的混合物) 的存在下, 在二相反应条件的情况下, 任选地, 在相转移催化剂的存在下。技术人员应当理解, $-(CH_2)_n-N(R^a)-$ 基, 例如当 R^a 表示氢时, 可能需要保护 (并且随后脱保护) 以实现此转变。此外, 技术人员还应当理解, 在式 VI 化合物中的 R^1 的值 (在式 I 化合物的获得中) 将适于这样的方法步骤;

[0287] (iv) 对于其中 Z 表示 $-O-$, $-S-$ 或 $-(CH_2)_n-N(R^a)-$, 其中 n 表示 0 的式 I 化合物, 将式 VII 化合物,

[0288]



[0289] 其中, L^1 , B , X , R^2 和 R^3 如之前所定义,

[0290] 与式 VIII 化合物反应,



[0292] 其中, Z^a 表示 $-O-$, $-S-$ 或 $-N(R^a)-$, 并且 R^a , R^1 和 M 如之前所定义, 所述反应的条件为: 在标准条件下, 例如之前关于以上方法步骤 (i) 或 (ii) (优选以上方法步骤 (ii)) 所述的那些;

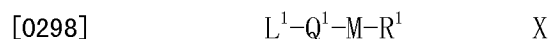
[0293] (v) 对于其中 Z 表示直接键并且 M 表示如之前所定义地任选被取代的 C₁₋₈ 亚烷基的式 I 化合物, 将如之前所定义的式 VII 化合物与式 IX 化合物反应,



[0295] 其中 M^a 表示任选被一个或多个选自卤素, -OR^b, -SR^b 和 -N(R^b)₂ 的取代基取代, 并且 R¹ 和 L¹ 如之前所定义, 所述反应的条件例如为: 在例如之前关于方法步骤 (i) 所述的那些反应条件下;

[0296] (vi) 其中 B, Z 或 X 表示 -S(O)- 或 -S(O)₂ 的式 I 化合物可以通过下列方法制备: 将其中 B, Z 或 X 表示 -S- 的相应式 I 化合物氧化, 所述反应的条件为在标准条件下, 例如在合适的氧化剂如 KMnO₄ 或间-氯过氧苯甲酸 (mCPBA) 的存在下, 任选在合适的溶剂的存在下;

[0297] (vii) 其中 Z 表示 -NHS(O)₂, -NHC(O)- 或 -NHC(O)NH- 的式 I 化合物可以通过下列方法制备: 将其中 Z 表示 -N(R^a)-, R^a 表示 H, M 表示直接键并且 R¹ 表示氢的相应的式 I 化合物与式 X 化合物反应,



[0299] 其中 L¹ 如之前所定义, 并且优选表示氯, Q¹ 表示 -S(O)₂-, -C(O)- 或 -C(O)NH-, 并且 M 和 R¹ 如之前所定义, 所述反应的条件为在标准反应条件下, 例如之前关于以上方法步骤 (iii) 所述的那些。技术人员应当理解, 还可以以类似的方式制备由式 I 化合物中 X 定义的类型基团;

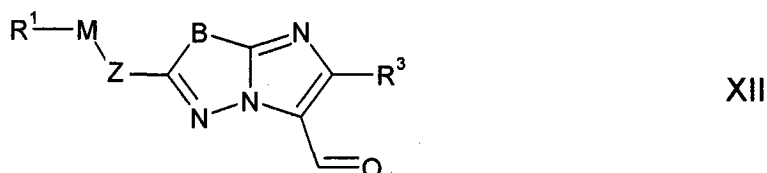
[0300] (viii) 其中 X 表示 -NH- 并且 R² 表示任选被取代的 C₁₋₈ 烷基的式 I 化合物可以通过下列方法制备: 用式 XI 化合物将其中 X 表示 -NH- 并且 R² 表示氢的相应的式 I 化合物还原胺化,



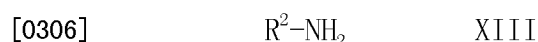
[0302] 其中 R^{2b} 表示任选被一个或多个选自 A³ 的取代基取代的 C₁₋₇ 烷基, 并且 A³ 如之前所定义, 所述反应的条件为在标准反应条件下, 例如在氰基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠的存在下, 任选在合适的溶剂如醇 (例如乙醇或甲醇) 的存在下;

[0303] (ix) 其中 X 表示 -CH₂-NH- 的式 I 化合物可以通过下列方法制备: 用式 XIII 化合物将式 XII 化合物还原胺化,

[0304]



[0305] 其中 Z, M, R¹, B 和 R³ 如之前所定义,

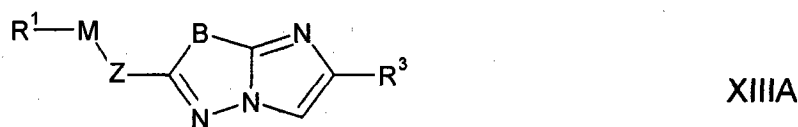


[0307] 其中 R² 如之前所定义, 所述反应的条件例如为: 在例如之前关于以上方法步骤 (viii) 所述的那些条件下;

[0308] (x) 对于其中 X 表示 -CH₂-N(R^d)- 并且 R² 表示氢或任选被取代的 C₁₋₈ 烷基, 条件是

R^2 和 R^d 中的至少一个不是氢（从而形成仲胺或叔胺）的式 I 化合物, 或对于其中 $-X-R^2$ 表示 $-\text{CH}_2-$ 杂环烷基, 其中杂环烷基经由杂环烷基的氮原子与相关的 $-\text{CH}_2-$ 部分连接（从而形成叔氨基部分; 例如 $-\text{CH}_2-[4-\text{吗啉基}]$ ）的式 I 化合物, 将式 XIII A 化合物,

[0309]



[0310] 其中 Z, M, R^1 , B 和 R^3 如之前所定义,

[0311] 与甲醛和式 XIII B 化合物反应,

[0312] X^d-R^{2d} XIII B

[0313] 其中 X^d 表示 $-\text{N}(R^d)-$ 并且 R^{2d} 表示氢或 C_{1-8} 烷基（任选被一个或多个选自 A^3 的取代基取代）, 条件是 R^d 和 R^{2d} 中的至少一个不是氢（从而形成仲胺或叔胺）,

[0314] 或与式 XIII C 化合物反应,

[0315] het^a XIII C

[0316] 其中 het^a 表示含有与环状基团（例如吗啉, 哌啶, 吡咯烷等）成为整体的 $-\text{N}(\text{H})-$ 部分即仲氨基的杂环烷基, 所述两个反应都可以在本领域技术人员已知的反应条件下进行, 例如在冰醋酸和适当的溶剂（例如, 醇, 例如甲醇）的存在下, 所述溶剂优选是干燥的, 在惰性气氛下;

[0317] (xi) 其中 X 表示 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 并且 R^2 表示氢的式 I 化合物可以通过下列方法制备: 在合适的还原剂, 例如硼氢化物如 NaBH_4 , LiBH_4 或 LiAlH_4 的存在下, 在合适的溶剂如醇（例如甲醇或乙醇）的存在下, 将如之前所定义的相应的式 XII 化合物还原;

[0318] (xii) 其中 X 表示 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})\text{N}(R^d)-$ 的式 I 化合物可以通过将与式 I 化合物对应但是其中 $-X-R^2$ 表示 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 的化合物与式 XIV 化合物反应制备,

[0319] $\text{H}(R^d)\text{N}-R^2$ XIV

[0320] 其中 R^d 和 R^2 如之前所定义, 所述反应的条件为: 在标准酰胺偶联反应条件下, 例如在合适的偶联试剂（例如 1,1'-羰基二咪唑, N,N' -二环己基碳二亚胺, 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺（或其盐酸盐）或 N,N' -二琥珀酰亚胺基碳酸酯）的存在下, 任选在合适的碱（例如氢化钠, 碳酸氢钠, 碳酸钾, 吡啶, 三乙胺, 二甲基氨基吡啶, 二异丙胺, 氢氧化钠, 叔丁醇钾和 / 或二异丙基酰胺锂（或它们的变体）和适当的溶剂（例如四氢呋喃, 吡啶, 甲苯, 二氯甲烷, 氯仿, 乙腈, 二甲基甲酰胺, 三氟甲基苯, 二噁烷或三乙胺）的存在下。备选地, 可以将羧酸基在标准条件下转化成相应的酰氯（例如在 SOCl_2 或草酰氯的存在下）, 然后将所述酰氯与式 XIV 化合物反应, 例如在与以上所述那些类似的条件下;

[0321] (xiii) 对于其中存在 $-\text{CH}_2-$ 基的式 I 化合物, 将其中存在 $-\text{C}(\text{OH})-$ 基的相应式 I 化合物例如在下列条件下还原: 在合适的硅基还原剂如 $(\text{CH}_3)_2\text{SiCl}_2$ 的存在下, 并且任选在添加剂如 NaI 的存在下;

[0322] (xiv) 对于其中 X 表示被 $-\text{OH}$ 取代的亚甲基并且 R^2 表示任选被取代的 C_{1-8} 烷基, C_{3-6} 环烷基, 芳基, 杂芳基或杂环烷基的式 I 化合物, 将如上定义的式 XII 化合物与式 XV 化合物反应,

[0323] $R^{2a}-M^1$ XV

[0324] 其中 M^1 表示适当的碱金属基团（例如钠、钾，或特别是锂）， $-Mg-$ 卤化物或基于锌的基团（例如卤化锌基团），并且 R^{2a} 如之前所定义，即 R^{2a} 表示 C_{1-8} 烷基（任选被一个或多个 A^3 取代基取代）， C_{3-6} 环烷基，杂环烷基（所述后两种基团任选分别被一个或多个选自 B^5 和 B^6 的取代基取代），芳基或杂芳基（所述后两种基团任选分别被一个或多个选自 B^7 和 B^8 的取代基取代），所述反应的条件为：在适当的反应条件下，例如在惰性气氛下，在合适的无水溶剂（例如无水极性非质子溶剂，例如四氢呋喃，乙醚等）的存在下；

[0325] (xv) 其中存在 $-NH_2$ 基（例如当“ $-X-R^2$ ”或“ $-Z-M-R^1$ ”表示 $-NH_2$ 时）的式 I 化合物可以通过还原其中存在 $-NO_2$ 基的相应式 I 化合物制备，所述反应的条件为：在本领域技术人员已知的标准反应条件下，例如在合适的还原剂的存在下，例如通过催化氢化（例如，在氢源中钯催化剂的存在下）或使用适当的还原剂（例如三烷基硅烷，例如三乙基硅烷）的还原。技术人员应当理解，在 $-C(O)-$ 基（例如当 T 表示 $-C(O)-$ 时）的存在下进行还原的情况下，可能需要使用化学选择性还原剂；

[0326] (xvi) 其中 $-X-R^2$ 表示 $-C(O)OH$ 的式 I 化合物可以通过下列方法制备：在合适的氧化剂如过氧化物（例如过氧化氢叔丁基）的存在下，将如之前所定义的相应的式 XII 化合物氧化；

[0327] (xvii) 其中 X 表示 $-(CH_2)_m-S(O)_2N(H)-$ 的式 I 化合物可以通过下列方法制备：例如在之前关于以上方法步骤 (xii) 所述的反应条件下，将与式 I 化合物对应但是其中 $-X-R^2$ 表示 $-(CH_2)_m-S(O)_2OH$ （或其活化衍生物；参见以上方法步骤 (xii)）的化合物与如之前所定义但是其中 R^d 表示氢的式 XIV 化合物反应；

[0328] 其中 L^1 表示卤素的式 II 化合物可以通过将相应的式 XIII A 化合物与卤化物离子源例如亲电子试剂反应而制备，提供碘化物离子源的所述亲电子试剂包括碘，二碘乙烷，二碘四氯乙烷，或优选地，N-碘琥珀酰亚胺；提供溴化物离子源的所述亲电子试剂包括 N-溴琥珀酰亚胺和溴，而提供氯化物离子源的所述亲电子试剂包括 N-氯琥珀酰亚胺，氯和一氯化碘。其中 R^3 表示卤素（并且 L^1 优选表示卤素）的式 II 化合物可以通过下列方法制备：在标准反应条件下，使用上述提供卤化物离子源的化合物，从其中 R^3 表示氢的相应的式 II 化合物制备。

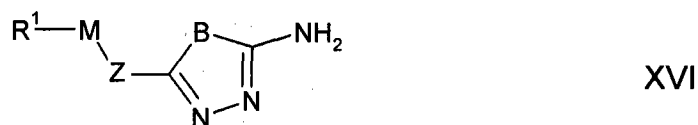
[0329] 在例如本文中所述的那些的标准条件下还可以制备其它的式 II 化合物。例如，为了合成其中 L^1 表示磺基的式 II 化合物，在标准反应条件下，例如在碱的存在下（例如如之前关于式 I 化合物的制备（方法步骤 (iii)）所述），将与式 II 化合物对应但是其中 L^1 表示 $-OH$ 的化合物与适当的磺酰卤反应。

[0330] 与式 I 化合物对应但是其中 $-X-R^2$ 表示 $-(CH_2)_m-S(O)_2OH$ 的化合物可以通过下列方法制备：在用于引入磺酸基的适当试剂例如发烟硫酸（等）的存在下，将相应的式 XIII A 化合物进行反应。

[0331] 式 XII 化合物可以通过将相应的式 XIII A 化合物与二甲基甲酰胺反应制备，反应条件为：在标准条件下，并且任选在 $POCl_3$ （从而形成例如 Vilsmeier-Haack 试剂），草酰氯，光气等的存在下，任选在除 DMF 以外的其它溶剂（例如二氯甲烷）的存在下。

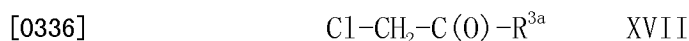
[0332] 对于其中 R^3 表示氢或任选被一个或多个卤素原子取代的 C_{1-4} 烷基的式 XIII A 化合物，在本领域技术人员已知的标准条件下，将式 XVI 化合物，

[0333]



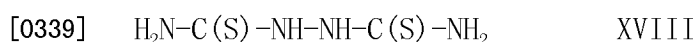
[0334] 其中 Z, M, R¹ 和 B 如之前所定义,

[0335] 与式 XVII 化合物反应,



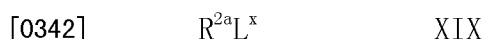
[0337] 其中, R^{3a} 表示氢或任选被一个或多个卤素原子取代的 C₁₋₄ 烷基。例如, 式 XVII 化合物可能已经存在于水中, 因此该反应可以在作为溶剂的水的存在下, 任选在其它溶剂如醇 (例如正丁醇) 的存在下, 例如在室温, 或优选高温, 例如在回流下进行。

[0338] 其中 Z 表示 $-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}^a)-$, R^a 表示氢, n 表示 0, M 表示直接键并且 R¹ 表示氢的式 XVI 化合物可以通过式 XVIII 化合物的分子内反应制备,



[0340] 反应条件为: 例如在标准条件下, 例如在活化基团例如二环己基碳二亚胺 (DCC), 或优选地, 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺盐酸盐 (EDC·HCl) 的存在下, 任选在过氧化氢 (例如 50% H₂O₂) 的存在下。

[0341] 式 XV 化合物可以通过相应的式 XIX 化合物的反应而制备,



[0343] 其中 L^x 表示卤素, 并且 R^{2a} 如之前所定义, 所述反应通过下列方法进行:

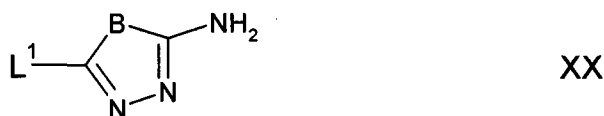
[0344] (i) 在形成其中 M¹ 表示 $-\text{Mg}-$ 卤化物的式 XV 化合物的情况下, 使用镁或合适的试剂例如 C₁₋₆ 烷基 $-\text{Mg}-$ 卤化物与 ZnCl₂ 或 LiCl 的混合物, 在本领域技术人员已知的标准格利雅条件下 (例如, 任选在催化剂 (例如 FeCl₃) 的存在下);

[0345] (ii) 在形成其中 M¹ 表示锂的式 XV 化合物的情况下, 在本领域技术人员已知的卤素-锂交换反应条件下 (例如, 在无水的合适溶剂 (例如极性非质子溶剂例如 THF) 的存在下, 使用 n-BuLi 或 t-BuLi), 形成相应的锂化合物。

[0346] 技术人员还应当理解, 可以将格利雅试剂的镁或锂化物种的锂交换成不同的金属 (即, 可以进行金属转移反应), 例如交换成锌 (例如使用 ZnCl₂), 从而形成例如其中 M¹ 表示基于锌的基团的相应的式 XV 化合物。

[0347] 式 XVI 化合物可以通过下列方法制备: 将相应的式 XX 化合物,

[0348]

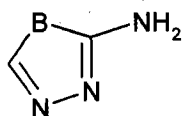


[0349] 其中 L¹ 和 B 如之前所定义,

[0350] 与如之前所定义的式 VIII 或 IX 化合物反应, 例如在之前关于式 I 化合物的制备 (方法步骤 (iv) 和 (v)) 所述的那些反应条件下。

[0351] 其中 L¹ 表示卤素的式 XX 化合物可以通过相应的式 XXI 化合物的反应制备,

[0352]



XXI

[0353] 其中 B 如之前所定义,反应条件为:在例如之前关于式 II 化合物的制备所述的那些卤化物离子源(例如,在溴化物离子的情况下的溴)的存在下,例如在合适的溶剂例如醇(例如甲醇)的存在下,任选在合适的碱例如弱无机碱,例如碳酸氢钠的存在下。

[0354] 式 III, IV, V, VII, IX, X, XI, XIII, XIV, XVI, XVII, XVIII, XIX, XXI 的化合物(以及式 II, VI, VIII, XII 和 XX 的一些化合物)或者是可商购的,在文献中已知的,或者可以通过下列方式获得:用类似于本文中描述的方法,或者用常规的合成步骤,按照标准技术,从可获得的起始原料利用适当的试剂和反应条件。此外,技术人员应当理解,在描述了用于引入式 I 化合物的“-Z-M-R¹”部分的反应的情况下,可以进行类似反应以将“-X-R²”部分引入到式 I 化合物中,反之亦然。此外,用于制备式 I 化合物的方法例如可以描述于下列文献中:

[0355] Werber, G. 等;杂环化学杂志(J. Heterocycl. Chem.) ;EN;14;1977;823-827;

[0356] Andanappa K. Gadad 等生物有机药物化学(Bioorg. Med. Chem.)2004,12,5651-5659;

[0357] Paul Heinz 等 Monatshefte für Chemie,1977,108,665-680;

[0358] M. A. El-Sherbeny 等 Boll. Chim. Farm. 1997,136,253-256;

[0359] Nicolaou, K. C. ;Bulger, P. G. ;Sarlah, D. 德国应用化学国际版(Angew. Chem. Int. Ed.)2005,44,2-49;

[0360] Bretonnet 等药物化学杂志(J. Med. Chem.)2007,50,1872;

[0361] Asunción Marín 等 Farmaco 1992,47(1),63-75;

[0362] Severinsen, R. 等四面体(Tetrahedron)2005,61,5565-5575;

[0363] Nicolaou, K. C. ;Bulger, P. G. ;Sarlah, D. 德国应用化学国际版(Angew. Chem. Int. Ed.)2005,44,2-49;

[0364] M. Kuwahara 等, Chem. Pharm Bull., 1996,44,122;

[0365] Wipf, P. ;Jung, J. -K. 有机化学杂志(J. Org. Chem.)2000,65(20),6319-6337;

[0366] Shintani, R. ;Okamoto, K. 有机化学通讯(Org. Lett.)2005,7(21),4757-4759;

[0367] Nicolaou, K. C. ;Bulger, P. G. ;Sarlah, D. 德国应用化学国际版(Angew. Chem. Int. Ed.)2005,44,2-49;

[0368] J. Kobe 等,四面体(Tetrahedron),1968,24,239;

[0369] P. F. Fabio, A. F. Lanzilotti 和 S. A. Lang, 标记化合物的和药物杂志(Journal of Labelled Compounds and Pharmaceuticals),1978,15,407;

[0370] F. D. Bellamy 和 K. Ou,四面体通讯(Tetrahedron Lett.),1985,25,839;

[0371] M. Kuwahara 等,化学药物公报(Chem. Pharm Bull.),1996,44,122;

[0372] A. F. Abdel-Magid 和 C. A. Maryanoff. 合成(Synthesis),1990,537;

[0373] M. Schlosser 等合成中的有机金属手册(Organometallics in Synthesis. A Manual), (M. Schlosser, Ed.), Wiley&Sons Ltd:Chichester, UK, 2002, 及其中引用的参考文献;

- [0374] L. Wengwei 等,四面体通讯 (Tetrahedron Lett.), 2006, 47, 1941 ;
- [0375] M. Plotkin 等四面体通讯 (Tetrahedron Lett.), 2000, 41, 2269 ;
- [0376] Seyden-Penne, J. 通过铝和硼氢化物的还原 (Reductions by the Aluminio and Borohydrides), VCH, NY, 1991 ;
- [0377] O. C. Dermer, 化学综述 (Chem. Rev.), 1934, 14, 385 ;
- [0378] N. Defacqz, 等, 四面体通讯 (Tetrahedron Lett.), 2003, 44, 9111 ;
- [0379] S. J. Gregson 等, 药物化学志 (J. Med. Chem.), 2004, 47, 1161 ;
- [0380] A. M. Abdel Magib, 等, 有机化学杂志 (J. Org. Chem.), 1996, 61, 3849 ;
- [0381] A. F. Abdel-Magid 和 C. A. Maryanoff. 合成 (Synthesis), 1990, 537 ;
- [0382] T. Ikemoto 和 M. Wakimasu, 杂环 (Heterocycles), 2001, 55, 99 ;
- [0383] E. Abignente 等, II Farmaco, 1990, 45, 1075 ;
- [0384] T. Ikemoto 等, 四面体 (Tetrahedron), 2000, 56, 7915 ;
- [0385] T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, 有机合成中的保护基团 (Protective Groups in Organic Synthesis), Wiley, NY, 1999 ;
- [0386] S. Y. Han 和 Y. -A. Kim. 四面体 (Tetrahedron), 2004, 60, 2447 ;
- [0387] J. A. H. Lainton 等, 哥伦比亚化学杂志 (J. Comb. Chem.), 2003, 5, 400 ; 或
- [0388] Wiggins, J. M. 合成通讯 (Synth. Commun.), 1988, 18, 741.
- [0389] 在经由本领域技术人员众所周知的方法的上述方法以后或期间, 可以将本发明的最终化合物或相关中间体中的取代基 Z, M, R¹, X, R² 和 B 修饰一次或多次。这种方法的实例包括取代、还原、氧化、烷基化、酰化、水解、酯化、醚化、卤化或硝化。这种反应可以导致形成对称或不对称的本发明的最终化合物或中间体。在反应顺序期间的任何时候, 可以将前体基团改变成不同的这种基团, 或者改变成式 I 中限定的基团。例如, 在 R¹ 表示 -CO₂H 的酯的情况下, 技术人员将意识到, 在合成期间的任何阶段 (例如, 最后步骤), 相关的酯基可以被水解, 以形成羧酸官能团。
- [0390] 带有羧基酯官能团的本发明化合物可以根据现有技术中熟知的方法转化成多种衍生物, 以将羧基酯基团转化成羧基酰胺 (carboxamide), N- 取代的羧基酰胺, N, N- 二取代的羧基酰胺, 羧酸等。操作条件是本领域中广泛已知的那些, 并且可以包括, 例如在羧基酯基团至羧基酰胺基团的转化中, 在合适的溶剂例如低级醇、二甲基甲酰胺或它们的混合物的存在下与氨或氢氧化铵的反应; 优选地, 在甲醇 / 二甲基甲酰胺混合物中, 在约 50°C 至约 100°C 的范围内的温度, 与氢氧化铵进行反应。类似的操作条件应用于 N- 取代的或 N, N- 二取代的羧基酰胺的制备中, 其中使用合适的伯胺或仲胺代替氨或氢氧化铵。同样地, 通过本领域中广泛已知的碱性或酸性水解条件可以将羧基酯基团转化成羧酸衍生物。此外, 可以容易地将本发明化合物的氨基衍生物转化成相应的氨基甲酸酯, 酰胺基或脲基衍生物。
- [0391] 本发明化合物可以使用常规技术 (例如重结晶) 从它们的反应混合物分离。
- [0392] 本领域技术人员将理解, 在上面和以下描述的方法中, 可能需要通过保护基保护中间体化合物的官能团。
- [0393] 官能团的保护和脱保护可以发生在上述方案中的反应以前或以后。
- [0394] 可以根据本领域技术人员众所周知的技术和如下文中描述的技术除去保护基。例如, 利用标准脱保护技术, 可以将本文中所描述的保护的化合物 / 中间体化学转变成未保

护的化合物。

[0395] 涉及的化学类型将规定保护基的要求和类型以及实现所述合成的顺序。

[0396] 在“Protective Groups in Organic Synthesis(有机合成中的保护基)”,第3版, T. W. Greene&P. G. M. Wutz, Wiley-Interscience(1999) 中充分描述了保护基的使用。

[0397] 医疗和药物用途

[0398] 本发明化合物表示作为药物。根据本发明的再一个方面,提供一种用作药物的本发明化合物,其如之前所定义、但是没有附带条件(a), (c), (d), (e), (g) 和(j)至(o)。

[0399] 本发明化合物可以抑制蛋白激酶,例如 CDK-2, SRC, GSK-3,并且特别地,可以抑制 PI3-K 或 PIM 族激酶例如 PIM-1, PIM-2 和 / 或 PIM-3,例如,如可以在以下描述的试验和 / 或技术人员已知的试验中所示的。因而,本发明可以用于治疗其中期望和 / 或需要抑制这种蛋白激酶(例如 PIM 族激酶,例如 PIM-1 和 / 或 PIM-2) 的个体中的这些病症。

[0400] 术语“抑制”可以是指催化蛋白激酶(例如 CDK-2, SRC, GSK-3, 或优选地, PI3-K 或 PIM 族激酶例如 PIM-1, PIM-2 和 / 或 PIM-3) 活性的任何可测量的减小和 / 或阻止。蛋白激酶活性的减小和 / 或阻止可以通过将含有本发明化合物的样品中的蛋白激酶活性与没有本发明化合物的蛋白激酶(例如 CDK-2, SRC, GSK-3, 或优选地, PI3-K 或 PIM 族激酶例如 PIM-1, PIM-2 和 / 或 PIM-3) 的相等样品比较而测量,这对于本领域技术人员将是显然的。可测量的变化可以是客观的(例如,可通过一些测试或标记物测量,例如在如之后所述的体外或体内试验或测试,或另外对于本领域技术人员已知的其它适合的试验或测试中)或主观的(例如受试者给出效果的征兆或感受效果)。

[0401] 当在例如如之后所述的试验(或其它测试),或另外对于技术人员已知的其它适合的试验或测试中测试时,可以发现本发明化合物在 100 μ M 以下的浓度(例如在低于 50 μ M, 乃至低于 10 μ M 的浓度)表现出对蛋白激酶(例如 CDK-2, SRC, GSK-3, 或优选地, PI3-K 或 PIM 族激酶例如 PIM-1, PIM-2 和 / 或 PIM-3) 的 50% 抑制。

[0402] 因而预期本发明化合物在病症的治疗中 useful, 在所述病症中, 已知蛋白激酶(并且特别地, CDK-2, SRC, GSK-3, 或优选地, PI3-K 或 PIM 族激酶例如 PIM-1, PIM-2 和 / 或 PIM-3) 起作用, 并且其特征在于蛋白激酶的总体过高活性或与蛋白激酶的总体过高活性相关(归因于例如所述激酶的量增加或所述激酶的催化活性增加)。这种病症包括癌症(具体地, 淋巴瘤或如之前所述的癌症), 炎性病症(例如哮喘, 变态反应和克罗恩病 (Chrohn's disease)), 免疫抑制(例如移植排异和自身免疫病), 和其它相关疾病。可以提及的其它相关的疾病(特别归因于激酶在细胞增殖调节中的关键作用)包括其它细胞增生病症和 / 或非恶性病, 例如良性前列腺增生, 家族性腺瘤病, 息肉病, 神经纤维瘤病, 银屑病, 与动脉粥样硬化有关的脉管平滑细胞增生, 肺纤维化, 关节炎肾小球肾炎和术后狭窄与再狭窄。

[0403] 如上所述, 本发明化合物可以用于治疗癌症。更具体地, 本发明化合物可以因此用于包括但不限于下列多种癌症的治疗: 癌, 例如膀胱癌, 乳癌, 结肠癌, 肾癌, 肝癌, 肺癌(包括小细胞肺癌), 食道癌, 胆囊癌, 卵巢癌, 胰腺癌, 胃癌, 宫颈癌, 甲状腺癌, 前列腺癌和皮肤癌, 以及扁平细胞癌; 淋巴系造血肿瘤, 包括白血病, 急性淋巴细胞白血病, 急性成淋巴细胞白血病, B- 细胞淋巴瘤, T- 细胞 - 淋巴瘤, 霍奇金淋巴瘤, 非霍奇金淋巴瘤, 多毛细胞淋巴瘤和伯基特淋巴瘤; 骨髓系造血肿瘤, 包括急性和慢性骨髓性白血病, 骨髓发育不良综合征和早幼粒细胞白血病; 间充质起端 (mesenchymal origin) 肿瘤, 包括纤维肉瘤和横纹

肌肉瘤；中枢和周围神经系统肿瘤，包括星形细胞瘤，神经母细胞瘤，神经胶质瘤和神经鞘瘤；和其它肿瘤，包括黑素瘤，精原细胞瘤，恶性畸胎瘤，骨肉瘤，着色性干皮病，角化棘皮瘤(keratoxanthoma)，甲状腺滤泡状癌和卡波西肉瘤。

[0404] 此外，蛋白激酶（例如 CDK-2，SRC，GSK-3，或更特别地，PI3-K，或 PIM 族激酶例如 PIM-1，PIM-2 和 / 或 PIM-3）还可能涉及病毒和寄生物的增殖。它们还可以在神经变性障碍的发病机制和发展中起着主要作用。因此，本发明化合物还可以用于治疗病毒性病症，寄生性病症以及神经变性障碍。

[0405] 本发明化合物显示在上述病症的治疗性和 / 或预防性治疗两者中。

[0406] 根据本发明的另一方面，提供一种治疗与期望和 / 或要求抑制蛋白激酶（例如 CDK-2，SRC，GSK-3，或优选地，PI3-K 或 PIM 族激酶例如 PIM-1，PIM-2 和 / 或 PIM-3）有关的疾病（例如，癌症或如本文中所述的其它疾病）的方法，所述方法包括将治疗有效量的如之前限定但是没有所述附带条件的本发明化合物给药到患有或易感这种病症的患者。

[0407] “患者”包括哺乳动物（包括人）患者。

[0408] 术语“有效量”指的是对于治疗的患者给予治疗效果的化合物的量。所述效果可以是客观的（例如可通过一些测试或标记物测量的）或主观的（即受试者给出效果的征兆或感受效果）。

[0409] 本发明化合物可以通过下列方式以药用剂型施用：口服，经静脉内，经皮下，含服，经直肠，经真皮，经鼻，经气管，经支气管，经舌下，通过任何其它的肠胃外路线或经由吸入。

[0410] 本发明化合物可以单独施用，但是优选通过已知的药物剂型施用，包括用于口服的片剂，胶囊或酏剂，用于直肠给药的栓剂，用于肠胃外或肌肉内给药的无菌溶液或混悬剂，等。药物制剂的类型可以根据意欲的给药途径和标准药物实践选择。这样的药用载体可以对于活性化合物是化学惰性的，并且在使用条件下可以不具有有害的副作用或毒性。

[0411] 可以根据标准的和 / 或接受的药物实践制备这种制剂。另外，合适的制剂的制备可以由技术人员使用常规技术和 / 或根据标准的和 / 或接收的药物实践非创造性地实现。

[0412] 根据本发明的另一方面，因而提供一种药物制剂，所述药物制剂以与药用佐剂、稀释剂或载体的混合物形式包括如之前限定但是没有所述附带条件 (a)，(c)，(d)，(e)，(g) 和 (j) 至 (o) 的本发明化合物。

[0413] 取决于例如本发明化合物（即活性成分）的效力和物理特征，可以提及的药物制剂包括其中活性成分以至少 1 重量%（或至少 10 重量%，至少 30 重量%或至少 50 重量%）存在的那些。即，药物组合物的活性成分与其它组分（即佐剂、稀释剂和载体的加入量）的比例按重量计为至少 1：99（或至少 10：90，至少 30：70，或至少 50：50）。

[0414] 本发明化合物在制剂中的量将取决于病症的严重性和要治疗的患者，以及使用的一种或多种化合物，但是可以由技术人员非创造性地确定。

[0415] 本发明还提供一种用于制备如之前所限定的药物制剂的方法，所述方法包括将如之前所限定但是没有附带条件 (a)，(c)，(d)，(e)，(g) 和 (j) 至 (o) 的本发明的化合物或其药用酯、酰胺、溶剂合物或盐与药用佐剂、稀释剂或载体进行联合。

[0416] 本发明化合物还可以与作为蛋白激酶（例如 CDK-2，SRC，GSK-3，或优选地，PI3-K 或 PIM 族激酶例如 PIM-1，PIM-2 和 / 或 PIM-3）的抑制剂和 / 或可用于治疗癌症和 / 或增生疾病的其它治疗剂结合。本发明化合物还可以与其它治疗药物 (therapies) 结合。

[0417] 根据本发明的另一方面,提供一种组合产品,所述组合产品包含:

[0418] (A) 如之前限定但是没有所述附带条件(例如没有附带条件(a),(c),(d),(e),(g)和(j)至(o))的本发明化合物;和

[0419] (B) 在治疗癌症和/或增生疾病中有用的另一种治疗剂,

[0420] 其中组分(A)和(B)的每一个都以与药用佐剂、稀释剂或载体的混合物的形式配制。

[0421] 这种组合产品提供本发明化合物连同另一种治疗剂的给药,并且因而或者可以提供为单独的制剂,其中那些制剂的至少一种包含本发明化合物,并且至少一种包含另一种治疗剂,或者可以提供(即配制)为组合的制剂(即提供为包括本发明化合物和另一种治疗剂的单一制剂)。

[0422] 因而,还提供:

[0423] (1) 一种药物制剂,所述药物制剂包括如之前限定的但是没有所述附带条件(例如没有附带条件(a),(c),(d),(e),(g)和(j)至(o))的本发明的化合物,在治疗癌症和/或增生疾病中有用的另一种治疗剂,和药用佐剂、稀释剂或载体;和

[0424] (2) 包含下列组分的部分的试剂盒:

[0425] (a) 一种药物制剂,所述药物制剂以与药用佐剂、稀释剂或载体的混合物的形式包括如之前限定的但是没有所述附带条件(例如没有附带条件(a),(c),(d),(e),(g)和(j)至(o))的本发明的化合物;和

[0426] (b) 一种药物制剂,所述药物制剂以与药用佐剂、稀释剂或载体的混合物的形式包括在治疗癌症和/或增生疾病中有用的另一种治疗剂,

[0427] 所述组分(a)和(b)各自以适于连同另一种给药的形式提供。

[0428] 本发明还提供一种用于制备如之前所限定的组合产品的方法,所述方法包括将如之前所限定但是没有所述附带条件(例如没有附带条件(a),(c),(d),(e),(g)和(j)至(o))的本发明的化合物或其药用酯、酰胺、溶剂合物或盐与在治疗癌症和/或增生疾病中有用的另一种治疗剂,以及至少一种药用佐剂、稀释剂或载体进行联合。

[0429] 通过“进行联合”,本发明人指的是使两种组分适于连同彼此一起给药。

[0430] 因而,关于制备如之前所限定的部分的试剂盒的方法,通过使两种组分相互“进行联合”,本发明人包括,部分的试剂盒的两种组分可以是:

[0431] (i) 提供为单独的制剂(即相互独立的),随后将其放在一起,用于在联合治疗中相互联合使用;或

[0432] (ii) 作为“组合包装”的单独组分一起包装和提供,用于在联合治疗中相互联合使用。

[0433] 取决于病症和要治疗的患者以及给药途径,可以将本发明化合物以变化的治疗有效剂量对需要其的患者给药。然而,在本发明的上下文中对哺乳动物,特别是人给药的剂量应当足以实现在合适的期限内、在哺乳动物中的治疗响应。本领域技术人员将意识到,精确剂量和组成以及最适当的递送疗法(regimen)的选择还将特别受下列各项影响:制剂的药理学性质,要治疗的病症的属性和严重性,和接受者的身体条件和精神敏度,以及具体化合物的效力,要治疗的患者的年龄,状况,体重,性别和响应,以及疾病的阶段/严重性。

[0434] 给药可以是连续的或间歇的(例如通过推注注射)。剂量还可以通过给药的计时

和频率确定。在口服或肠胃外给药的情况下,本发明化合物的剂量可以在每日约 0.01mg 至约 1000mg 变化。

[0435] 在任何情况中,医师或其它技术人员将能够常规地确定最适于个体患者的实际剂量。上述剂量是平均情况的例举;当然可以存在其中更高或更低的剂量范围是有益的单独情况,并且这样的情况在本发明范围之内。

[0436] 本发明化合物可以具有的优点在于,它们是蛋白激酶(例如 CDK-2, SRC, GSK-3, 或优选地, PI3-K 或 PIM 族激酶例如 PIM-1, PIM-2 和 / 或 PIM-3) 的有效抑制剂。

[0437] 本发明的化合物还可以具有的优点在于,与现有技术中已知的化合物相比,它们可以更有效,毒性更小,更长期作用,更有效力,产生更少的副作用,更易于吸收,和 / 或具有更好的药物代谢动力学曲线(例如较高的口服生物利用率和 / 或较低的清除率),和 / 或具有其它的有用的药理、物理或化学性质,无论以上述指示使用或另外使用。

[0438] 实施例 / 生物测试

[0439] PIM-1 生物化学试验

[0440] 用于测量 PIM-1 活性的生物化学试验依赖于 ADP Hunter 试验试剂盒 (DiscoverX Corp., 目录号 90-0077), 其确定作为激酶活性的直接产物的 ADP 的量。

[0441] 已经将酶作为具有 C- 末端组氨酸标记的重组人蛋白进行内部表达和纯化。该蛋白具有活性并且是稳定的。

[0442] 试验条件由试剂盒制造商指示,并且对激酶活性步骤进行了下列适应:

[0443] ● 激酶试验缓冲液和试验体积与所推荐的相同 (15mMHEPES, pH 7.4, 20mM NaCl, 1mM EGTA, 0.02% Tween 20, 10mMMgCl₂ 和 0.1mg/ml 牛 γ-球蛋白 / 75 μl 试验体积)

[0444] ● 温育时间和温度:在 30°C 60 分钟

[0445] ● PIM-1 浓度:50pg/μl

[0446] ● ATP 浓度:100 μM

[0447] ● PIM-1 底物肽:PIMtide (ARKRRRHPSGPPTA)

[0448] ● 肽浓度:60 μM

[0449] ● 用于激酶活性抑制的阳性对照:1-10 μM 星形孢菌素 (Staurosporine)

[0450] ● DMSO 浓度在激酶反应过程中必须保持低于 2%

[0451] 在 96 或 384 孔板中进行试验。由试剂盒提供的偶联反应的最终结果是荧光产物试卤灵 (Resorufin) 的释放,并且用使用在 544nm 的激发滤光器和在 580nm 的发射滤光器的多标记 HTS 计数器 VICTOR V (PerkinElmer) 对其进行测量。

[0452] PIM-2 生物化学试验

[0453] 用于测量 PIM-2 活性的生物化学试验依赖于 ADP Hunter 试验试剂盒 (DiscoverX Corp., 目录号 90-0077), 其确定作为激酶活性的直接产物的 ADP 的量。

[0454] 已经将酶作为具有 N- 末端组氨酸标记的重组人蛋白进行内部表达和纯化。该蛋白具有活性并且是稳定的。

[0455] 试验条件由试剂盒制造商指示,并且对激酶活性步骤进行了下列适应:

[0456] ● 激酶试验缓冲液和试验体积与所推荐的相同 (15mMHEPES, pH 7.4, 20mM NaCl, 1mM EGTA, 0.02% Tween 20, 10mMMgCl₂ 和 0.1mg/ml 牛 γ-球蛋白 / 20 μl 试验体积)

[0457] ● 温育时间和温度:在 30°C 30 分钟

- [0458] ● PIM-2 浓度 :350pg/ μ l
- [0459] ● ATP 浓度 :100 μ M
- [0460] ● PIM-1 底物肽 :PIMtide (ARKRRRHPSGPPTA)
- [0461] ● 肽浓度 :100 μ M
- [0462] ● 用于激酶活性抑制的阳性对照 :1-10 μ M 星形孢菌素 (Staurosporine)
- [0463] ● DMSO 浓度在激酶反应过程中必须保持低于 2%
- [0464] 在 96 或 384 孔板中进行试验。由试剂盒提供的偶联反应的最终结果是荧光产物试卤灵 (Resorufin) 的释放,并且用使用在 544nm 的激发滤光器和在 580nm 的发射滤光器的多标记 HTS 计数器 VICTOR V (PerkinElmer) 对其进行测量。
- [0465] 以上给出的化合物名称用 MDL ISIS/DRAW 2.5 SP 2, Autonom 2000 生成。

实施例

- [0466] 下列实施例举例说明本发明。
- [0467] 一般实验条件
- [0468] 在具有 ESI+ (API 2000) 并且配备有不同牌号的 C18 柱的 HPLC-MS (Agilent 1100 系列) 上分析化合物。最终化合物的分析使用 RP-C18 Gemini 柱 (150x4.6mm, 5 μ m) 进行。以不同的 A/B 梯度 (B = CH₃CN+0.1% 甲酸; A = H₂O+0.1% 甲酸) 进行洗脱 (15min, 流量 = 1mL/min)。
- [0469] 所计算的 MW 是同位素平均值,并且“发现质量 (found mass)”是指在 LC-MS 中监测到的最大量同位素。
- [0470] NMR 记录在 Bruker Avance II 300 谱仪中。
- [0471] 中间体 1
- [0472] 2- 苯基 - 咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑
- [0473] 向 2- 氨基 -5- 苯基噻二唑 (1g, 5.40mmol) 在水 (30mL) 中的悬浮液中加入氯乙醛的水溶液 (50 重量%, 1.5 当量, 1mL)。加入正丁醇 (5mL) 以溶解原料。将混合物在回流下加热 30 小时。在冷却至室温以后,将混合物用碳酸氢钠 (饱和水溶液) 中和并且用二氯甲烷 (3x30mL) 萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥并且在真空下蒸发溶剂。通过急骤色谱 (Biotage™, 乙酸乙酯 : 己烷, 3 : 7 至 7 : 3) 将粗产物纯化,以提供作为白色固体的 490mg 的 2- 苯基 - 咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑 (45% 收率)。
- [0474] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 7.84 (d, J = 5.4Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.49 (s, 3H), 7.31 (s, 1H)。
- [0475] MS (ES+) m/z 202 (M+H)⁺ (MW : 201.2)
- [0476] 中间体 2
- [0477] 2- 氨基 -5- 溴 - [1,3,4] 噻二唑
- [0478] 将碳酸氢钠 (8.14g, 96.90mmol) 和溴 (2.5mL, 48.45mmol) 加入到 2- 氨基 -1,3,4- 噻二唑 (5g, 48.45mmol) 在甲醇 (70mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌直至原料消失 (30-40 分钟)。在真空下移除溶剂并且将粗产物与甲醇 - 乙醚研制,以产生作为白色固体的 2- 氨基 -5- 溴 - [1,3,4] 噻二唑。将含有少量产物的母液进行用二氯甲烷 - 甲醇洗脱的急骤色谱 (99% 收率)。

- [0479] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) : δ 7.52 (br s, 2H)。
- [0480] MS (ES+) m/z 181 (M+H) $^+$ (MW :180.0)
- [0481] 中间体 3
- [0482] 2- 溴 - 咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑
- [0483] 向 2- 氨基 -5- 溴 -1,3,4- 噻二唑 (1.65g, 9.15mmol) 在水 (27mL) 中的悬浮液中加入氯乙醛水溶液 (50 重量%, 1.7mL)。将混合物在回流下搅拌。在 10 小时以后, 进行氯乙醛的第二次添加 (1.5 当量, 1.7mL) 并且连续搅拌直至原料消失 (20 小时)。在冷却以后, 将反应混合物用碳酸氢钠 (饱和水溶液) 中和并且用二氯甲烷 (3x30mL) 萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥并且在真空下蒸发溶剂。将粗产物与乙醚研制以产生作为白色固体的 2- 溴 - 咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑。通过急骤色谱 (BiotageTM, 乙酸乙酯 : 己烷, 3 : 7 至 7 : 3) 将母液纯化以产生作为白色固体的另一批次的化合物 (20% 总收率)。
- [0484] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 7.64 (s, 1H), 7.24 (s, 1H)。
- [0485] MS (ES+) m/z 204 (M+H) $^+$ (MW :204.05)。
- [0486] 用于制备中间体 4-8 的一般程序 A
- [0487] 在 135°C, 在微波辐射 (200W) 下, 将 2- 溴 - 咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑 (1 当量) 和适当的胺 (例如环丙烷甲胺 (cyclopropanemethyl amine)) (4.5 当量) 搅拌 5 分钟。在冷却至室温以后, 将反应混合物用二氯甲烷稀释并且通过急骤色谱 (BiotageTM, 二氧化硅, 二氯甲烷 : 甲醇) 纯化以产生所需产物 (例如环丙基甲基 - 咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑 -2- 基 - 胺)。
- [0488] 中间体 4
- [0489] 环丙基甲基 - 咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑 -2- 基 - 胺
- [0490] 标题化合物以 89% 收率得到。
- [0491] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 7.27 (brs, 1H), 7.21 (d, J = 1.3, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.01 (dd, J = 5.1, 6.9, 2H), 1.04-0.80 (m, 1H), 0.43-0.28 (m, 2H), 0.13-0.05 (m, 2H)。
- [0492] MS (ES+) m/z 195.10 (M+H) $^+$ (MW :194.26)。
- [0493] 中间体 5
- [0494] (3,4- 二氯苄基) - 咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑 -2- 基 - 胺
- [0495] 标题化合物以 65% 收率作为白色固体得到。
- [0496] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.45 (t, J = 5.6Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.3Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 5.0, 3.2Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 8.3, 1.9Hz, 1H), 6.99 (d, J = 1.2Hz, 1H), 4.50 (d, J = 5.6Hz, 2H)。
- [0497] MS (ES+) m/z 299 (M+H) $^+$ (MW :299.2)。
- [0498] 中间体 6
- [0499] (4- 氟 - 苄基) - 咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑 -2- 基 - 胺
- [0500] 标题化合物以 58% 收率得到。
- [0501] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 7.98 (brs, 1H), 7.47-7.31 (m, 3H), 7.06 (t, J = 8.7, 2H), 6.63 (d, J = 1.4, 1H), 4.54 (d, J = 5.2, 2H)。
- [0502] MS (ES+) m/z 249.05 (M+H) $^+$ (MW :248.28)。
- [0503] 中间体 7

[0504] 咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑-2-基-(2-甲氧基-乙基)-胺

[0505] 标题化合物以 84% 收率得到。

[0506] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 7.67 (brs, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.68-3.47 (m, 4H), 3.35 (s, 3H)。

[0507] MS (ES+) m/z 199.10 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (MW :198.25)。

[0508] 中间体 8

[0509] 咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑-2-基-异丁基-胺

[0510] 标题化合物以 89% 收率得到。

[0511] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 7.95 (t, $J = 5.5$, 1H), 7.44 (d, $J = 1.3$, 1H), 7.01 (d, $J = 1.4$, 1H), 3.20 (dd, $J = 5.7, 6.9$, 2H), 2.00 (dp, $J = 6.7, 13.4$, 1H), 0.99 (d, $J = 6.7, 6\text{H}$)。

[0512] MS (ES+) m/z 197.10 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (MW :196.28)。

[0513] 用于合成中间体 9-14 的一般程序 B

[0514] 将适当的咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑-2-基-取代胺 (例如咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑-2-基-异丁基-胺) (1.0 当量) 和 N-碘琥珀酰亚胺 (1.1 当量) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (约 4mL/mmol) 中的混合物在室温搅拌 16 小时。将反应应用二氯甲烷稀释并且用硫代硫酸钠的 10% 溶液和氯化钠饱和溶液清洗。将有机层干燥 (硫酸钠)、过滤和浓缩。将粗混合物纯化以得到所需产物 (例如 (5-碘-咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑-2-基)-异丁基-胺)。

[0515] 中间体 9

[0516] (3,4-二氯苄基)-(5-碘-咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑-2-基)-胺

[0517] 标题化合物在通过柱色谱 (Biotage/Flash, 二氧化硅, 乙酸乙酯: 己烷 2.5 : 7.5 至 7.5 : 2.5) 纯化以后以 45% 收率作为白色固体得到。

[0518] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 8.49 (t, $J = 5.4$, 1H), 7.45 (dd, $J = 5.7, 8.1$, 2H), 7.20 (t, $J = 8.6$, 2H), 7.04 (s, 1H), 4.48 (d, $J = 5.5$, 2H)。

[0519] MS (ES+) m/z 374 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (MW :374.18)。

[0520] 中间体 10

[0521] (5-碘-咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑-2-基)-(2-甲氧基-乙基)-胺

[0522] 标题化合物在通过柱色谱 (Biotage/Flash, 二氧化硅, 甲醇: 二氯甲烷 0.1 : 9.9 至 1 : 9) 纯化以后以 52% 收率得到。

[0523] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 7.13 (s, 1H), 5.84 (brs, 1H), 3.70-3.53 (m, 4H), 3.42 (s, 3H)。

[0524] MS (ES+) m/z 324.90 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (MW :324.14)。

[0525] 中间体 11

[0526] (5-碘-咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑-2-基)-异丁基-胺

[0527] 标题化合物在通过柱色谱 (Biotage/Flash, 二氧化硅, 乙酸乙酯: 二氯甲烷 0.1 : 9.9 至 3 : 7) 纯化以后以 59% 收率得到。

[0528] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 7.03 (s, 1H), 5.64 (brs, 1H), 3.12 (td, $J = 0.9, 6.4$, 2H), 1.90 (dt, $J = 6.7, 13.4$, 1H), 0.94 (s, 3H), 0.92 (s, 3H)。

[0529] MS (ES+) m/z 323.00 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (MW :322.17)。

[0530] 中间体 12

[0531] 环丙基甲基-(5-碘-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基)-胺

[0532] 标题化合物在通过柱色谱(Biotage/Flash, 二氧化硅, 乙酸乙酯: 二氯甲烷 0.1 : 9.9 至 3 : 7) 纯化以后以 59% 收率得到。

[0533] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) : δ 7.10(s, 1H), 5.21(brs, 1H), 3.24(dd, $J = 5.4, 7.1$, 2H), 1.14(ddd, $J = 4.9, 7.6, 12.3$, 1H), 0.73-0.50(m, 2H), 0.31(q, $J = 5.1$, 2H)。

[0534] MS(ES+) m/z 321.00 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (MW : 320.15)。

[0535] 中间体 13

[0536] 5-碘-2-苯基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[0537] 标题化合物在通过柱色谱(Biotage/Flash, 二氧化硅, 己烷: 乙酸乙酯 7.5 : 2.5 至 2.5 : 7.5) 纯化以后以 62% 收率得到。

[0538] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) : δ 7.87(m, 2H), 7.48(m, 3H), 7.30(s, 1H)。

[0539] MS(ES+) m/z 328 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (MW : 327.1)。

[0540] 中间体 14

[0541] (3,4-二氯苄基)-(5-碘-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基)-胺

[0542] 标题化合物在通过柱色谱(Biotage/Flash, 二氧化硅, 己烷: 乙酸乙酯 7.5 : 2.5 至 2.5 : 7.5) 纯化以后以 52% 收率作为黄色固体得到。

[0543] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) : δ 8.55(t, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H), 7.66(dd, $J = 5.0, 14.2\text{Hz}$, 2H), 7.40(dd, $J = 1.8, 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.04(s, 1H), 4.50(d, $J = 5.7\text{Hz}$, 2H)。

[0544] MS(ES+) m/z 425 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (MW : 425.1)。

[0545] 用于合成中间体 15-18 的一般程序 C

[0546] 将适当的碘-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基-取代胺(例如(5-碘-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基)-异丁基-胺)(1.0 当量)和 N-氯琥珀酰亚胺(1.1 当量)在乙腈(约 6mL/mmol)中的混合物在微波辐射下于 180℃ 加热 15 分钟。将反应用二氯甲烷稀释并且用水清洗。将有机层干燥(硫酸钠)、过滤和浓缩。将粗产物通过柱色谱(BiotageTM/Flash, 二氧化硅)纯化以得到所需产物(例如(6-氯-5-碘-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基)-异丁基-胺)。

[0547] 中间体 15

[0548] (6-氯-5-碘-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基)-(4-氟-苄基)-胺

[0549] 标题化合物在通过柱色谱(Biotage/Flash, 二氧化硅, 甲醇: 二氯甲烷 0.1 : 9.9 至 1 : 9) 纯化以后以 48% 收率得到。

[0550] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) : δ 7.37(dd, $J = 5.5, 8.5$, 2H), 7.15-6.99(m, 2H), 5.47(brs, 1H), 4.57(d, $J = 5.2$, 2H)。

[0551] MS(ES+) m/z 408.90 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (MW : 408.62)。

[0552] 中间体 16

[0553] (6-氯-5-碘-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基)-(2-甲氧基-乙基)-胺

[0554] 标题化合物在通过柱色谱(Biotage/Flash, 二氧化硅, 甲醇: 二氯甲烷 0.1 : 9.9 至 3 : 7) 纯化以后以 89% 收率作为白色固体得到。

[0555] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) : δ 6.16(brs, 1H), 3.70-3.52(m, 4H), 3.39(s, 3H)。

[0556] MS(ES+)m/z 458.90 (M+H)⁺(MW :358.59)。

[0557] 中间体 17

[0558] (6-氯-5-碘-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基)-异丁基-胺

[0559] 标题化合物在通过柱色谱(Biotage/Flash, 二氧化硅, 乙酸乙酯: 二氯甲烷 0.1 : 9.9 至 1 : 9) 纯化以后以 89% 收率作为白色固体得到。

[0560] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 5.54(brs, 1H), 3.09(ddd, J = 2.3, 6.8, 13.5, 2H), 1.93-1.78(m, 1H), 0.88(s, 3H), 0.87(s, 3H)。

[0561] MS(ES+)m/z 356.90 (M+H)⁺(MW :356.61)。

[0562] 中间体 18

[0563] (6-氯-5-碘-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基)-环丙基甲基-胺

[0564] 标题化合物在通过柱色谱(Biotage/Flash, 二氧化硅, 乙酸乙酯: 二氯甲烷 0.1 : 9.9 至 3 : 7) 纯化以后以 42% 收率得到。

[0565] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 5.52(brs, 1H), 3.26(ddd, J = 4.1, 7.9, 12.0, 2H), 1.18-1.14(m, 1H), 0.69-0.52(m, 2H), 0.39-0.21(m, 2H)。

[0566] MS(ES+)m/z 354.90 (M+H)⁺(MW :354.55)。

[0567] 用于合成实施例 1-12 的一般程序 D

[0568] 向适当的 5-碘-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基-取代化合物(例如 5-碘-2-苯基咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑)(1.0 当量), 相应的硼酸(例如苯基硼酸)(1.1 当量)和四(三苯基膦)钯(0)(10% mol)在 1,4-二噁烷(约 3.7mL/mmol)的混合物中, 加入溶解在水(约 1mL/mmol)中的碳酸铯(3.0 当量)。将混合物在微波辐射下在 135-140℃加热 30 分钟。将反应混合物用二氯甲烷稀释并且用水清洗。(备选地, 将反应混合物滤过用二氯甲烷清洗的 C 盐垫(celitepad))。将有机层干燥(硫酸钠), 过滤并且真空浓缩。将粗产物用柱色谱(不同方法)纯化以得到所需产物(例如 2,5-二苯基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑)。

[0569] 实施例 1

[0570] 2,5-二苯基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[0571] 在将反应混合物滤过 C 盐垫并且通过色谱(Isolute 筒急骤(Isolutecartridge flash)Si II, 5g, 己烷: 乙酸乙酯)纯化以后, 以 79% 收率得到作为浆液的标题化合物。

[0572] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 7.89(m, 4H), 7.54(s, 1H), 7.44(m, 5H), 7.27(t, J = 7.4Hz, 1H)。

[0573] MS(ES+)m/z 278 (M+H)⁺(MW :277.3)。

[0574] 实施例 2

[0575] 6-(2-苯基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基)-1H-吡啶

[0576] 在将反应混合物滤过 C 盐垫并且通过色谱(Isolute 筒急骤(Isolutecartridge flash)Si II, 5g, 己烷: 乙酸乙酯)纯化以后, 以 65% 收率得到作为黄色固体的标题化合物。

[0577] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 8.41(s, 1H = NH), 8.07(s, 1H), 7.86(m, 2H), 7.59(m, 3H), 7.44(m, 3H), 7.19(dd, J = 2.2, 4.9Hz, 1H), 6.52(s, 1H)。

[0578] MS(ES+)m/z 317 (M+H)⁺(MW :316.4)。

[0579] 实施例 3

[0580] [4-(2- 苯基 - 咪唑并 [2,1-b][1,3,4] 噻二唑 -5- 基) - 苯基] 甲醇

[0581] 在将反应混合物滤过 C 盐垫并且通过色谱 (Isolute 筒急骤 (Isolutecartridge flash) Si II, 5g, 己烷 : 乙酸乙酯) 纯化以后, 以 48% 收率得到作为白色固体的标题化合物。

[0582] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) : δ 8.02 (m, 4H), 7.81 (s, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.46 (d, J = 8.1Hz, 2H), 5.26 (t, J = 5.7Hz, 1H), 4.55 (d, J = 5.7Hz, 2H)。

[0583] MS (ES+) m/z 308 (M+H) $^+$ (MW : 307.4)。

[0584] 实施例 4

[0585] 5-(4- 氟苯基) - 2- 苯基 - 咪唑并 [2,1-b][1,3,4] 噻二唑

[0586] 在将反应混合物滤过 C 盐垫并且通过色谱 (Isolute 筒急骤 (Isolutecartridge flash) Si II, 5g, 己烷 : 乙酸乙酯) 纯化以后, 以 49% 收率得到作为白色固体的标题化合物。

[0587] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 7.96 (m, 4H), 7.52 (m, 4H), 7.16 (t, J = 8.7Hz, 2H)。

[0588] MS (ES+) m/z 296 (M+H) $^+$ (MW : 295.3)。

[0589] 实施例 5

[0590] 2- 苯基 - 5- 吡啶 - 3- 基 - 咪唑并 [2,1-b][1,3,4] 噻二唑

[0591] 在将反应混合物滤过 C 盐垫并且通过色谱 (Isolute 筒急骤 (Isolutecartridge flash) Si II, 5g, 己烷 : 乙酸乙酯) 纯化以后, 以 69% 收率得到作为白色固体的标题化合物。

[0592] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 9.23 (d, J = 2.2Hz, 1H), 8.54 (d, J = 4.8Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.48 (m, 3H), 7.38 (dd, J = 4.8, 8.0Hz, 1H)。

[0593] MS (ES+) m/z 279 (M+H) $^+$ (MW : 278.3)。

[0594] 实施例 6

[0595] 1-{3-[2-(环丙基甲基 - 氨基) - 咪唑并 [2,1-b][1,3,4] 噻二唑 -5- 基] - 苯基} - 乙酮

[0596] 在将反应混合物滤过 C 盐垫并且通过色谱 (Isolute 筒急骤 (Isolutecartridge flash) Si II, 5g, 己烷 : 乙酸乙酯) 纯化以后, 以 38% 收率得到作为白色固体的标题化合物。

[0597] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) : δ 8.60 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (d, J = 12.8Hz, 1H), 7.59 (m, 2H), 3.25 (t, J = 6.0Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.20 (m, 1H), 0.53 (d, J = 6.5Hz, 2H), 0.31 (d, J = 4.6Hz, 2H)。

[0598] MS (ES+) m/z 313 (M+H) $^+$ (MW : 312.4)。

[0599] 实施例 7

[0600] 1-{3-[2-(3,4- 二氯苄基 - 氨基) - 咪唑并 [2,1-b][1,3,4] 噻二唑 -5- 基] - 苯基} - 乙酮

[0601] 在将反应混合物滤过 C 盐垫并且通过色谱 (Isolute 筒急骤 (Isolutecartridge flash) Si II, 5g, 己烷 : 乙酸乙酯) 纯化以后, 以 33% 收率得到作为白色固体的标题化合

物。

[0602] ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6) : δ 8.70 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (m, 3H), 7.47 (d, J = 8.2Hz, 1H), 4.58 (d, J = 5.3Hz, 2H), 2.59 (s, 3H)。

[0603] MS(ES+) m/z 417 (M+H) $^+$ (MW :417.32)。

[0604] 实施例 8

[0605] 4-[2-(4-氟苄基氨基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基]-苯酚

[0606] 在将反应混合物滤过 C 盐垫并且通过色谱 (Isolute 筒急骤 (Isolute cartridge flash) Si II, 5g, 己烷 : 乙酸乙酯) 纯化以后, 以 24% 收率得到作为棕色固体的标题化合物。

[0607] ^1H NMR(300MHz, 甲醇- d_4) : δ 7.67 (d, J = 8.7Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 5.6, 8.3Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.04 (t, J = 8.7Hz, 2H), 6.79 (d, J = 8.7, 2H), 4.49 (s, 2H)。

[0608] MS(ES+) m/z 341 (M+H) $^+$ (MW :340.38)。

[0609] 实施例 9

[0610] [6-氯-5-(4-甲氧基-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-(4-氟-苄基)-胺

[0611] 在通过柱色谱 (Biotage/Flash, 二氧化硅, 乙酸乙酯 : 二氯甲烷 0.1 : 9.9 至 3 : 7) 并且通过半制备 HPLC (Gemini C18 (150x10mm ;5um), 溶剂 A : 具有 0.1% 甲酸的水 ; 溶剂 B : 具有 0.1% 甲酸的乙腈。梯度 : 60% 的 A 至 20% 的 B) 纯化以后, 以 7% 收率得到标题化合物。

[0612] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) : δ 9.37 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.9, 2H), 7.37 (dd, J = 5.5, 8.3, 2H), 6.96 (t, J = 9.2, 4H), 4.57 (d, J = 5.9, 2H), 3.79 (s, 3H)。

[0613] MS(ES+) m/z 389.00 (M+H) $^+$ (MW :388.85)。

[0614] 实施例 10

[0615] [6-氯-5-(3,4-二甲氧基-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-(2-甲氧基-乙基)-胺

[0616] 标题化合物在通过柱色谱 (Biotage/Flash, 二氧化硅, 乙酸乙酯 : 二氯甲烷 0.1 : 9.9 至 3 : 7) 纯化以后以 19% 收率得到。

[0617] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) : δ 7.51 (dd, J = 1.1, 7.2, 2H), 6.97 (d, J = 8.8, 1H), 3.94 (s, 6H), 3.63-3.57 (m, 6H), 3.40 (s, 3H)。

[0618] MS(ES+) m/z 369.00 (M+H) $^+$ (MW :368.07)。

[0619] 实施例 11

[0620] 1-[3-(6-氯-2-异丁基氨基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基)-苯基]-乙酮

[0621] 标题化合物在通过柱色谱 (Biotage/Flash, 二氧化硅, 乙酸乙酯 : 二氯甲烷 0.1 : 9.9 至 3 : 7) 纯化以后以 31% 收率得到。

[0622] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) : δ 7.51 (dd, J = 1.1, 7.2, 2H), 6.97 (d, J = 8.8, 1H), 3.94 (s, 6H), 3.63-3.57 (m, 6H), 3.40 (s, 3H)。

[0623] MS(ES+) m/z 369.00 (M+H) $^+$, (MW :348.85)。

[0624] 实施例 12

[0625] [6-氯-5-(3-二甲基氨基-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-环丙基甲基-胺

[0626] 标题化合物在通过柱色谱 (Biotage/Flash, 二氧化硅, 乙酸乙酯: 二氯甲烷 0.1 : 9.9 至 3 : 7) 纯化以后以 37% 收率得到。

[0627] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 7.36-7.24 (m, 3H), 6.70 (d, $J = 7.5$, 1H), 5.38 (brs, 1H), 3.34-3.17 (m, 2H), 3.00 (s, 6H), 1.13 (ddd, $J = 4.3, 7.4, 12.0$, 1H), 0.68-0.51 (m, 2H), 0.32-0.27 (m, 2H)。

[0628] MS (ES+) m/z 348.00 ($M+H$)⁺, (MW : 347.87)。

[0629] 用于制备实施例 13-14 的一般程序 E

[0630] 向适当的咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基-胺 (例如环丙基甲基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基-胺) (1 当量) 在干燥甲醇 (5mL/mmol) 中的溶液中, 加入适当的仲胺 (例如吗啉) (1.2 当量), 冰醋酸 (0.125mL/mmol) 和甲醛 (37% 水溶液, 5 当量)。将混合物在氩气气氛下在回流加热 2 小时。在真空下移除甲醇并且将残余物用二氯甲烷和水稀释。将水层用二氯甲烷萃取 (3x) 并且将合并的有机层用盐水清洗, 并且用硫酸钠干燥。通过急骤色谱 (甲醇: 二氯甲烷, 0 : 10 至 2.5 : 7.5) 纯化粗产物以得到所需产物 (例如环丙基甲基-(5-吗啉-4-基甲基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基)-胺)。

[0631] 实施例 13

[0632] 环丙基甲基-(5-吗啉-4-基甲基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基)-胺
标题化合物以 32% 收率作为浆液分离。

[0633] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 7.20 (s, 1H), 6.34 (br s, 1H), 3.95 (m, 6H), 3.44 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.77 (d, $J = 4.3$ Hz, 4H), 1.36 (m, 1H), 0.82 (q, $J = 5.6$ Hz, 2H), 0.53 (q, $J = 4.9$ Hz, 2H)。

[0634] MS (ES+) m/z 294 ($M+H$)⁺ (MW : 293.4)。

[0635] 实施例 14

[0636] 2-二甲基氨基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-羧酸苄基-甲基-酰胺

[0637] 将 2-二甲基氨基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-甲醛 (116mg, 0.591mmol) 溶解在干燥乙腈 (4mL) 中, 并且加入 N-甲基苄胺 (benzylamine) (0.768mmol, 0.1mL) 和过氧化氢叔丁基 (0.768mmol, 5.5M, 0.14mL)。将混合物在 80°C 加热 10 小时。将反应混合物在室温用水 (4mL) 稀释并且用二氯甲烷 (3x8mL) 萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥并且在真空中浓缩。通过急骤色谱 (Isolute cartridge SiII, 乙酸乙酯: 二氯甲烷, 1 : 9 至 10 : 0) 纯化粗产物, 从而产生 54mg 作为微黄色固体的 2-二甲基氨基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-羧酸苄基-甲基-酰胺 (29% 收率)。

[0638] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ ppm 7.26 (m, 6H), 4.72 (s, 2H), 3.06 (s, 6H), 3.01 (s, 3H)。

[0639] MS (ES+) m/z 316 ($M+H$)⁺ (MW : 315.4)。

[0640] 中间体 19

[0641] 2-(4-氟-苯氧基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑

[0642] 将 2-溴-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑 (1.0g, 4.90mmol) 和 4-氟苯酚 (2.2g,

19.60mmol) 的混合物在微波辐射下于 135℃加热 3.5 小时。在冷却时,将混合物用二氯甲烷(7mL) 稀释,在二氧化硅中吸附,并且通过柱色谱(Biotage™/Flash,二氧化硅,甲醇:二氯甲烷 0.2 : 9.8 至 2 : 8) 纯化,以得到作为白色固体的 2-(4- 氟 - 苯氧基)-咪唑并 [2, 1-b] [1, 3, 4] 噻二唑 (610mg, 53% 收率)

[0643] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 7.54 (d, $J = 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.14 (m, 2H)。

[0644] MS (ES+) m/z 236 (M+H) $^+$ (MW : 235.24)。

[0645] 中间体 20

[0646] 2-(4- 氟 - 苯氧基)-5- 碘 - 咪唑并 [2, 1-b] [1, 3, 4] 噻二唑

[0647] 将 2-(4- 氟 - 苯氧基)-咪唑并 [2, 1-b] [1, 3, 4] 噻二唑 (0.6g, 2.55mmol) 溶解在 N, N- 二甲基甲酰胺 (10mL) 中, 并且以一份加入 N- 碘琥珀酰亚胺 (0.63g, 2.81mmol)。将反应混合物在没有光的情况下在室温搅拌过夜。将黄色悬浮液过滤并且用乙醚 (2x2mL) 漂洗, 以产生作为白色固体的 2-(4- 氟 - 苯氧基)-5- 碘 - 咪唑并 [2, 1-b] [1, 3, 4] 噻二唑 (0.65g, 71%)。将滤液蒸发并且将残余物与乙醚 (6mL) 研制并过滤。通过柱色谱 (Biotage™/Flash, 二氧化硅, 甲醇:二氯甲烷 0 : 10 至 1 : 9) 纯化此固体以得到作为白色固体的 2-(4- 氟 - 苯氧基)-5- 碘 - 咪唑并 [2, 1-b] [1, 3, 4] 噻二唑 (0.15g, 16% 收率)。

[0648] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 7.24 (dd, $J = 4.3, 9.1\text{Hz}$, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.07 (t, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H)。

[0649] MS (ES+) m/z 360 (M+H) $^+$, (MW : 361.13)

[0650] 实施例 15

[0651] {3-[2-(4- 氟 - 苯氧基)-咪唑并 [2, 1-b] [1, 3, 4] 噻二唑 -5- 基]- 苯基}- 二甲基 - 胺

[0652] 在室温将 2-(4- 氟 - 苯氧基)-5- 碘 - 咪唑并 [2, 1-b] [1, 3, 4] 噻二唑 (0.13g, 0.36mmol) 悬浮在 1,4- 二噁烷 (1.5mL) 中, 并且将氩气鼓泡到混合物中, 同时加入四 (三苯基膦) 钯 (0) (42mg, 0.036mmol), 3-(N, N- 二甲基氨基) 苯基硼酸 (68mg, 0.41mmol), 碳酸铯 (235mg, 0.72mmol, 2.0 当量), 和水 (1.5mL)。将混合物脱氧 10 分钟并且在微波辐射下在 140℃加热 10 小时。在冷却时,将混合物用二氯甲烷 (7mL) 稀释,在二氧化硅中吸附并且通过柱色谱 (Biotage™/Flash, 二氧化硅, 甲醇:二氯甲烷 0.2 : 9.8 至 2 : 8) 纯化。将得到的残余物从甲醇:1,2- 二氯乙烷 (1 : 1, 1.5mL) 结晶并且过滤,以得到作为白色固体的 {3-[2-(4- 氟 - 苯氧基)-咪唑并 [2, 1-b] [1, 3, 4] 噻二唑 -5- 基]- 苯基}- 二甲基 - 胺 (13mg, 10% 收率)。

[0653] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.51 (s, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.16 (m, 3H), 6.75 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 1H), 2.94 (s, 6H)。

[0654] MS (ES+) m/z 355 (M+H) $^+$ (MW : 354.41)。

[0655] 实施例 16

[0656] 4-[2-(4- 氟 - 苯氧基)-咪唑并 [2, 1-b] [1, 3, 4] 噻二唑 -5- 基]- 苯酚

[0657] 在室温将 2-(4- 氟 - 苯氧基)-5- 碘 - 咪唑并 [2, 1-b] [1, 3, 4] 噻二唑 (0.15g, 0.42mmol) 悬浮在 1,4- 二噁烷 (1.5mL) 中, 并且将氩气鼓泡到混合物中, 同时加入四 (三苯基膦) 钯 (0) (48mg, 0.042mmol), 4- 羟基苯基硼酸 (66mg, 0.48mmol), 碳酸铯 (271mg,

0.83mmol) 和水 (1.5mL)。将混合物脱氧 10 分钟并且在微波辐射下在 140℃ 加热 20 分钟。在冷却时,将混合物用二氯甲烷 (7mL) 稀释,在二氧化硅中吸附并且通过柱色谱 (Biotage™/Flash, 二氧化硅, 甲醇:二氯甲烷 0.2 : 9.8 至 1.5 : 7.5) 纯化。将得到的产物用二氯甲烷 (5mL) 处理并过滤,以得到作为白色固体的 4-[2-(4-氟-苯氧基)-咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑-5-基]-苯酚 (37mg, 27% 收率)。

[0658] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 9.69 (s, 1H), 7.67 (m, 4H), 7.53 (s, 1H), 7.44 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 6.87 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H)。

[0659] MS (ES+) m/z 328 (M+H) $^+$ (MW : 327.34)。

[0660] 实施例 17

[0661] N-{4-[2-(4-氟-苯氧基)-咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑-5-基]-苯基}-乙酰胺

[0662] 在室温将 2-(4-氟-苯氧基)-5-碘-咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑 (0.15g, 0.42mmol) 悬浮在 1,4-二噁烷 (1.5mL) 中,并且将氩气鼓泡到混合物中,同时加入二氯双(三苯基膦)钯 (II) (29mg, 0.042mmol), 4-乙酰氨基苯基硼酸 (85mg, 0.48mmol), 碳酸铯 (271mg, 0.83mmol) 和水 (1.5mL)。将混合物脱氧 10 分钟并且在微波辐射下在 140℃ 加热 20 分钟。在冷却时,将得到的悬浮液用二氯甲烷 (7mL) 稀释,在二氧化硅中吸附并且通过柱色谱 (Biotage™/Flash, 二氧化硅, 甲醇:二氯甲烷 0.2 : 9.8 至 2 : 8) 纯化。将得到的残余物用乙醚 (7mL) 处理并过滤,以得到 66mg 作为白色固体的 N-{4-[2-(4-氟-苯氧基)-咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑-5-基]-苯基}-乙酰胺 (43%)。

[0663] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) : δ 10.04 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 7.63 (m, 5H), 7.41 (dd, $J = 5.7, 11.8\text{Hz}$, 2H), 2.05 (s, 3H)。

[0664] MS (ES+) m/z 369 (M+H) $^+$ (MW : 368.39)。

[0665] 中间体 21

[0666] (4-氟-苯基)-咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑-2-基-胺

[0667] 将 2-溴-咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑 (1.0g, 4.90mmol) 和 4-氟苯胺 (1.86mL, 19.60mmol) 的混合物在微波辐射下在 135℃ 加热 15 分钟。在冷却时,将混合物用二氯甲烷 (10mL) 稀释并且通过柱色谱 (Biotage™/Flash, 二氧化硅, 甲醇:二氯甲烷 0.2 : 9.8 至 1 : 9) 纯化。将得到的残余物用二氯甲烷 (5mL) 处理并且过滤,以得到作为浅褐色固体的 (4-氟-苯基)-咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑-2-基-胺 (117mg, 10% 收率)。

[0668] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) : δ 10.47 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.23 (t, $J = 8.9\text{Hz}$, 2H), 7.10 (d, $J = 1.3\text{Hz}$, 1H)。

[0669] MS (ES+) m/z 235 (M+H) $^+$ (MW : 234.25)。

[0670] 中间体 22

[0671] (4-氟-苯基)-(5-碘-咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑-2-基)-胺

[0672] 将 (4-氟-苯基)-咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑-2-基-胺 (0.117g, 0.50mmol) 悬浮在 N,N-二甲基甲酰胺 (3mL) 中,并且以一份加入 N-碘琥珀酰亚胺 (0.124g, 0.55mmol)。将反应混合物在没有光的情况下在室温搅拌 2 小时。将混合物蒸发并且将残余物通过柱色谱 (Biotage™/Flash, 二氧化硅, 甲醇:二氯甲烷 0.4 : 9.6 至 1 : 9) 纯化,以得到 0.13g 作为灰白色固体的 (4-氟-苯基)-(5-碘-咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二

唑-2-基)-胺(72%收率)。

[0673] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) : δ 10.59(s, 1H), 7.59(dd, $J = 4.8, 9.1\text{Hz}$, 2H), 7.27(t, $J = 8.9\text{Hz}$, 2H), 7.15(s, 1H)。

[0674] MS(ES+) m/z 360 ($M+H$) $^+$ (MW :360.15)。

[0675] 实施例 18

[0676] 4-[2-(4-氟-苯基氨基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基]-苯酚

[0677] 在室温将(4-氟-苯基)-(5-碘-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基)-胺(0.065g, 0.18mmol)悬浮在1,4-二噁烷(1mL)中,并且将氩气鼓泡到混合物中,同时加入四(三苯基膦)-钯(0)(21mg, 0.018mmol), 4-羟基苯基硼酸(21mg, 0.21mmol), 碳酸铯(118mg, 0.36mmol)和水(1mL)。将混合物脱氧10分钟并且在微波辐射下在140℃加热30分钟。在冷却时,将混合物用二氯甲烷(5mL)稀释,在二氧化硅中吸附并且通过柱色谱(BiotageTM/Flash, 二氧化硅, 甲醇:二氯甲烷 0.4 : 9.6 至 1 : 9)纯化,以得到作为浅褐色固体的4-[2-(4-氟-苯基氨基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基]-苯酚(21mg, 36%收率)。

[0678] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) : δ 10.55(s, 1H), 9.63(s, 1H), 7.75(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.60(dd, $J = 4.6, 8.7\text{Hz}$, 2H), 7.37(s, 1H), 7.27(t, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 6.88(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H)。

[0679] MS(ES+) m/z 327 ($M+H$) $^+$ (MW :326.35)。

[0680] 实施例 19

[0681] N-{4-[2-(4-氟-苯基氨基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基]-苯基}-乙酰胺

[0682] 在室温将(4-氟-苯基)-(5-碘-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基)-胺(0.065g, 0.18mmol)悬浮在1,4-二噁烷(1mL)中,并且将氩气鼓泡到混合物中,同时加入二氯双(三苯基膦)-钯(II)(13mg, 0.018mmol), 4-乙酰氨基苯基硼酸(37mg, 0.21mmol), 碳酸铯(118mg, 0.36mmol)和水(1mL)。将混合物脱氧10分钟并且在微波辐射下在140℃加热30分钟。在冷却时,将混合物用二氯甲烷(5mL)稀释,在二氧化硅中吸附并且通过柱色谱(BiotageTM/Flash, 二氧化硅, 甲醇:二氯甲烷 0.4 : 9.6 至 1.5 : 8.5)纯化。将得到的产物用乙醚(7mL)处理并过滤,以得到作为灰白色固体的N-{4-[2-(4-氟-苯基氨基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基]-苯基}-乙酰胺(10mg, 15%收率)。

[0683] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) : δ 10.58(s, 1H), 10.04(s, 1H), 7.87(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H), 7.69(d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 7.61(dd, $J = 4.7, 8.7\text{Hz}$, 2H), 7.49(s, 1H), 7.28(t, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 2.07(s, 3H)。

[0684] MS(ES+) m/z 368 ($M+H$) $^+$ (MW :367.41)。

[0685] 中间体 23

[0686] 咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基-(4-甲氧基苯基)胺

[0687] 将2-溴-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑(1.0g, 4.90mmol)和对茴香胺(19.6mmol, 2.41g)在三氟乙醇(12mL)中的混合物在微波加热下在170℃加热1小时。在冷却时,将混合物用二氯甲烷(10mL)稀释并且通过柱色谱(BiotageTM/Flash, 二氧化硅, 甲醇:二氯甲烷 0.2 : 9.8 至 1 : 9)纯化。将得到的残余物与乙醚和若干滴甲醇研制以得到

作为白色固体的咪唑并 [2,1-b][1,3,4] 噻二唑 -2- 基 -(4- 甲氧基苯基) 胺 (355mg, 29% 收率)。

[0688] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 8.01 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.9$, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.90 (d, $J = 8.8$, 2H), 3.80 (s, 3H)。

[0689] MS (ES+) m/z 247 (M+H) $^+$ (MW : 246.29)。

[0690] 中间体 24

[0691] (5- 碘 - 咪唑并 [2,1-b][1,3,4] 噻二唑 -2- 基) -(4- 甲氧基苯基) 胺

[0692] 将咪唑并 [2,1-b][1,3,4] 噻二唑 -2- 基 -(4- 甲氧基苯基) 胺 (0.455g, 1.85mmol) 溶解在 N,N- 二甲基甲酰胺 (8mL) 中, 并且以一份加入 N- 碘琥珀酰亚胺 (2.03mmol, 0.48g)。将反应混合物在没有光的情况下在室温搅拌 22 小时。蒸发溶剂并且将残余物通过柱色谱 (BiotageTM/Flash, 二氧化硅, 乙酸乙酯 : 二氯甲烷 2 : 8 至 0 : 10) 纯化, 以得到 0.11g 作为灰白色固体的 (5- 碘 - 咪唑并 [2,1-b][1,3,4] 噻二唑 -2- 基) -(4- 甲氧基苯基) 胺 (16% 收率)。

[0693] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) : δ 10.30 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.93 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H), 3.68 (s, 3H)。

[0694] MS (ES+) m/z 373 (M+H) $^+$ (MW : 372.19)。

[0695] 实施例 20

[0696] {5-[3- 二甲基氨基 - 苯基) - 咪唑并 [2,1-b][1,3,4] 噻二唑 -2- 基]} -(4- 甲氧基苯基) 胺

[0697] 在室温将 (5- 碘 - 咪唑并 [2,1-b][1,3,4] 噻二唑 -2- 基) -(4- 甲氧基苯基) 胺 (55mg, 0.10mmol) 悬浮在 1,4- 二噁烷 (1mL) 中, 并且将氩气鼓泡到混合物中, 同时加入四 (三苯基膦) 钯 (0) (0.011mmol, 12mg), 3-(N, N- 二甲基氨基) 苯基硼酸 (0.202mmol, 33mg), 碳酸铯 (0.268mmol, 88mg) 和水 (1mL)。将混合物脱氧 10 分钟并且在微波辐射下在 140℃ 加热 1 小时。在冷却时, 将混合物用二氯甲烷稀释, 在二氧化硅中吸附并且通过柱色谱 (BiotageTM/Flash, 二氧化硅, 甲醇 : 二氯甲烷 0.2 : 9.8 至 2 : 8) 纯化。将得到的残余物进一步通过制备 HPLC 纯化, 以得到作为白色固体的 {5-[3- 二甲基氨基苯基) - 咪唑并 [2,1-b][1,3,4] 噻二唑 -2- 基]} -(4- 甲氧基苯基) - 胺 (4mg, 7% 收率)。

[0698] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) : δ 8.43 (br s, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.54-7.52 (s, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.25 (t, $J = 7.9$, 1H), 7.14 (d, $J = 7.8$, 1H), 6.94 (d, $J = 9.0$, 2H), 6.67 (dd, $J = 2.2, 8.0$, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.99 (s, 6H)。

[0699] MS (ES+) m/z 366 (M+H) $^+$ (MW : 365.46)。

[0700] 中间体 25

[0701] 2- 溴 -7,7a- 二氢 - 咪唑并 [2,1-b][1,3,4] 噻二唑 -5- 甲醛

[0702] 将 3- 溴 - 咪唑并噻唑 (1g, 4.9mmol) 加入到在 0℃ 的二甲基甲酰胺 (10mL) 和磷酰氯 (1.5mL, 16.1mmol) 的混合物 (Vilsmeier-Haack 试剂) 中。将混合物在 0℃ 搅拌 30 分钟, 在室温搅拌 2 小时, 并且在 60℃ 搅拌另外 2 小时。反应混合物变为暗红棕色, 并且将其倾倒入碳酸钠水溶液中。将得到的混合物在 90℃ 搅拌 2 小时。将反应混合物冷却至室温, 用水 (30mL) 稀释, 并且用氯仿 (3x40mL) 萃取。将合并的有机层用水 (3x40mL) 清洗, 用无水硫酸钠干燥, 并且浓缩。将粗产物 (crude) 通过柱色谱 (Biotage/flash, 二氧化硅, 甲

醇：二氯甲烷 0 : 10 至 0.7 : 9.3) 纯化, 从而产生含有标题化合物和副产物的级分。使用急骤柱色谱 (Isolute II-5g, 甲醇：二氯甲烷, 0 : 10 至 0.6 : 9.4) 将两种化合物分离, 从而得到作为淡棕色固体的 2- 溴 -7,7a- 二氢 - 咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑 -5- 甲醛 (0.085g, 7.5% 收率)。

[0703] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 9.86 (s, 1H), 7.98 (s, 1H)

[0704] MS (APCI+) m/z 233.9, 231.9 (M+H) $^+$ (MW : 232.06)。

[0705] 用于制备中间体 26-29 的一般程序 F

[0706] 将 2- 溴 -7,7a- 二氢 - 咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑 -5- 甲醛 (1 当量) 和适当的胺 (1.1 当量) (例如 4- 氨基 - 苯基 - 乙酮) 在二氯乙烷 (14mL/mmol) 中混合, 并且用三乙酰氧基硼氢化钠 (1.4 当量) 和乙酸 (1 当量) 处理。将混合物在室温在惰性气氛 (N_2) 下搅拌 3 小时。将反应混合物用 2M 氢氧化钾 (potassiumhydroxyde) 水溶液猝灭 (quench) 并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水清洗, 用无水硫酸钠干燥, 并且浓缩, 从而在不需另外纯化的情况下产生所需产物 (例如 1-{4-[(2- 溴 - 咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑 -5- 基甲基) - 氨基] - 苯基} - 乙酮)。

[0707] 中间体 26

[0708] 1-{4-[(2- 溴 - 咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑 -5- 基甲基) - 氨基] - 苯基} - 乙酮

[0709] 标题化合物以 90% 收率得到。

[0710] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 7.22-7.06 (m, 4H), 6.81 (d, J = 8.1, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.91 (s br, 1H), 2.48 (m, 3H)。

[0711] MS (ES+) m/z 352.9, 351.9 (M+H) $^+$ (MW : 351.23)。

[0712] 中间体 27

[0713] (2- 溴 - 咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑 -5- 基甲基) - (3,4- 二甲氧基 - 苯基) - 胺

[0714] 标题化合物以 75% 收率得到。

[0715] MS (ES+) m/z 369.0, 371.0 (M+H) $^+$ (MW : 369.24)。

[0716] 中间体 28

[0717] (2- 溴 - 咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑 -5- 基甲基) - (3- 氯 -4- 氟 - 苯基) - 胺

[0718] 标题化合物以 51% 收率得到。

[0719] MS (ES+) m/z 360.0, 362.0 (M+H) $^+$ (MW : 361.62)

[0720] 中间体 29

[0721] 2- 二甲基氨基 -7,7a- 二氢 - 咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑 -5- 甲醛

[0722] 标题化合物在 2- 溴 -7,7a- 二氢 - 咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑 -5- 甲醛的制备中作为副产物被分离。所需产物作为黑色膏状固体得到 (35mg, 3.6% 收率)。

[0723] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 9.76 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.08 (s, 3H)

[0724] MS (APCI+) m/z 197.0 (M+H) $^+$ (MW : 196.23)。

[0725] 用于制备实施例 21-26 的一般程序 G

[0726] 将适当的溴化物 (例如 (2- 溴 - 咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑 -5- 基甲基) - (3- 氯 -4- 氟 - 苯基) - 胺) (1 当量) 和适当的胺 (例如异丁胺) (4 当量) 在 1,4- 二噁烷 (约 25mL/mmol) 中的混合物通过微波辐射在 145°C 加热若干小时 (取决于相应的胺,

2 至 4 小时)。将反应混合物用二氯甲烷稀释,用水 (x2)、盐水清洗,用无水硫酸钠干燥,并且浓缩。通过柱色谱在急骤硅胶 (flash silica gel) 上纯化残余物,以得到所需产物 (例如 {5-[(3-氯-4-氟-苯基氨基)-甲基]-7,7a-二氢-咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑-2-基}-异丁基-胺)。

[0727] 实施例 21

[0728] 1-{3-[(2-二甲基氨基-7,7a-二氢-咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑-5-基甲基)-氨基]-苯基}-乙酮

[0729] 在通过在急骤硅胶上的柱色谱 (甲醇:二氯甲烷,0 : 10 至 0.7 : 9.3) 纯化以后,以 30% 收率得到标题化合物。

[0730] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 7.35-7.07 (m, 3H), 6.96 (s, 1H), 6.91-6.70 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.06 (s, 6H), 2.49 (s, 3H)。

[0731] MS (ES+) m/z 316.1 (M+H)⁺ (MW : 315.40)。

[0732] 实施例 22

[0733] 1-{3-[(2-异丁基氨基-7,7a-二氢-咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑-5-基甲基)-氨基]-苯基}-乙酮

[0734] 在通过在急骤硅胶上的柱色谱 (甲醇:二氯甲烷,0 : 10 至 0.5 : 9.5) 纯化以后,以 34% 收率得到标题化合物。

[0735] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 7.36-7.08 (m, 3H), 6.88-6.73 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.11 (d, J = 6.3Hz, 2H), 2.51 (m, 3H), 1.89 (dt, J = 6.7Hz, 13.4Hz, 1H), 0.92 (d, J = 6.7Hz, 6H)。

[0736] MS (ES+) m/z 344.1 (M+H)⁺ (MW : 343.45)。

[0737] 实施例 23

[0738] 1-(3-{[2-(2-甲氧基-乙基氨基)-7,7a-二氢-咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑-5-基甲基]-氨基}-苯基)-乙酮

[0739] 在通过在急骤硅胶上的柱色谱 (甲醇:二氯甲烷,0 : 10 至 0.5 : 9.5) 纯化以后,以 34% 收率得到标题化合物。

[0740] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 7.42-7.01 (m, 3H), 6.81 (d, J = 7.9Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.63-3.40 (m, 4H), 3.40-3.18 (m, 3H), 2.57-2.32 (m, 3H)。

[0741] MS (ES+) m/z 346.1 (M+H)⁺ (MW : 345.43)。

[0742] 实施例 24

[0743] {5-[(3,4-二甲氧基-苯基氨基)-甲基]-7,7a-二氢-咪唑并 [2,1b] [1,3,4] 噻二唑-2-基}-(2-甲氧基-乙基)-胺

[0744] 在通过在急骤硅胶上的柱色谱 (甲醇:二氯甲烷,0 : 10 至 0.5 : 9.5) 纯化以后,以 34% 收率得到标题化合物。

[0745] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) : δ 6.95 (s, 1H), 6.68 (d, J = 8.5Hz, 1H), 6.34-6.10 (m, 2H), 5.75 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.75 (d, J = 9.2Hz, 6H), 3.64-3.43 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 2.99-2.70 (m, 2H)。

[0746] MS (ES+) m/z 364.1 (M+H)⁺ (MW : 363.44)。

[0747] 实施例 25

[0748] {5-[(3,4-二甲氧基-苯基氨基)-甲基]-7,7a-二氢-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基}-(四氢-吡喃-4-基)-胺

[0749] 在通过在急骤硅胶上的柱色谱(甲醇:二氯甲烷,0:10至0.5:9.5)纯化以后,以26%收率得到标题化合物。

[0750] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 6.95(s, 1H), 6.68(d, J = 8.5Hz, 1H), 6.33-6.06(m, 3H), 4.38(s, 2H), 3.95(m, 2H), 3.81-3.61(m, 6H), 3.46(m, 2H), 2.35(1H, m), 2.04(m, 2H), 1.59(m, 2H)。

[0751] MS(ES+) m/z 390.1 ($M+H$)⁺ (MW:389.48)。

[0752] 实施例 26

[0753] {5-[(3-氯-4-氟-苯基氨基)-甲基]-7,7a-二氢-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基}-异丁基-胺

[0754] 在通过在急骤硅胶上的柱色谱(甲醇:二氯甲烷,0:10至0.5:9.5)纯化以后,以26%收率得到标题化合物。

[0755] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 6.89(s, 1H), 6.65(m, 1H), 6.52-6.32(m, 1H), 4.35(s, 2H), 3.22-3.05(m, 2H), 1.90(dt, J = 6.7Hz, 13.4Hz, 1H), 0.94(s, 6H)。

[0756] MS(ES+) m/z 354.1 ($M+H$)⁺ (MW:353.85)。

[0757] 中间体 30

[0758] 2-溴-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-磺酸

[0759] 将起始 2-溴-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑(2.0g;9.9mmol)溶解在发烟硫酸(4.0mL)中,并且将得到的溶液在80℃加热8小时。使得反应冷却到室温,然后倾倒入碎冰上。加入1匙氯化钠并且将得到的沉淀物通过真空过滤分离,并且用冷水清洗。将它通过与甲苯共沸蒸馏干燥。标题化合物 2-溴-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-磺酸作为浅褐色固体被分离(2.33g;83%收率)。

[0760] ^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.30(1H, s)。

[0761] MS(ES+) m/z 283.9 ($M+H$)⁺ (MW:218.08)。

[0762] 中间体 31

[0763] 2-溴-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-磺酰氯

[0764] 在90℃,在无水1,2-二氯乙烷(4mL)中,将2-溴-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-磺酸(1.1g;3.87mmol)与磷酰氯(2.53mL;27.1mmol)和五氯化磷(0.56g;2.7mmol)反应5小时。使得反应混合物冷却并且加入二氯甲烷和乙醚的混合物(1:1)。分离棕色油。将上层清液倾析,将油用乙醚清洗,并且立即使用粗产物。分离0.85g。

[0765] 用于制备中间体 32-34 的一般程序 H

[0766] 将2-溴-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-磺酰氯(1当量)溶解在乙腈(6mL/mmol)中,并且向该溶液中加入三乙胺(1当量)。将得到的混合物在冰浴中冷却并且加入适当的胺(例如吗啉)(2.5当量)。将反应在0℃搅拌30分钟,然后在室温搅拌2小时。蒸发溶剂,并且将粗产物放入二氯甲烷和碳酸氢钠溶液中。用二氯甲烷萃取,用硫酸钠干燥并且蒸发,得到粗材料,用乙醚:己烷(1:3)清洗该粗材料,以得到具有良好纯度的所需磺酰胺(例如2-溴-5-(吗啉-4-磺酰基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑)。

[0767] 中间体 32

- [0768] 2-溴-5-(吗啉-4-磺酰基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑
- [0769] 标题化合物以 29% 收率分离。
- [0770] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) : δ 7.84 (1H, s), 3.58 (4H, m), 3.04 (4H, m)。
- [0771] 中间体 33
- [0772] 2-溴-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-磺酸乙基酰胺
- [0773] 标题化合物以 35% 收率分离。
- [0774] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) : δ 7.77 (1H, s), 5.21 (1H, m), 3.07 (2H, m), 1.10 (3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$)。
- [0775] 中间体 34
- [0776] 2-溴-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-磺酸苯基酰胺
- [0777] 标题化合物以 59% 收率分离。
- [0778] MS (ES+) m/z 360.90 (M+H) $^+$ (MW : 359.22)。
- [0779] 用于制备实施例 27-29 的一般程序 I
- [0780] 将适当的 2-溴-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑磺酰胺 (例如 2-溴-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-磺酸苯基酰胺) (1 当量) 加入到 4-氟苄基胺 (10 当量) 中, 并且将混合物在微波反应器中在 200W 于 135°C 加热 20 分钟。将反应混合物放入碳酸氢钠和二氯甲烷中并且萃取。蒸发溶剂并且在硅胶 (乙酸乙酯) 上纯化残余物, 以得到所需产物 (例如 2-(4-氟-苄基氨基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-磺酸苯基酰胺)。
- [0781] 实施例 27
- [0782] 2-(4-氟-苄基氨基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-磺酸苯基酰胺
- [0783] 标题化合物以 10% 收率分离。
- [0784] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) : δ 9.17 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.41 (2H, dd, $J = 5.6, 8.5\text{Hz}$), 7.37 (1H, s), 7.11 (4H, m), 7.01 (2H, t, $J = 8.8\text{Hz}$), 6.92 (1H, ddd, $J = 2.8, 5.8, 8.4\text{Hz}$), 4.55 (2H, d, $J = 5.7\text{Hz}$)。
- [0785] MS (ES+) m/z 404.0 (M+H) $^+$ (MW : 403.46)。
- [0786] 实施例 28
- [0787] (4-氟-苄基)-[5-(吗啉-4-磺酰基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-胺
- [0788] 标题化合物以 13% 收率分离。
- [0789] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) : δ 7.73 (1H, s), 7.37 (3H, m), 7.00 (2H, t, $J = 8.8\text{Hz}$), 4.51 (2H, d, $J = 5.7\text{Hz}$), 3.49 (4H, m), 2.97 (4H, m)。
- [0790] MS (ES+) m/z 398.05 (M+H) $^+$ (MW : 397.45)。
- [0791] 实施例 29
- [0792] 2-(4-氟-苄基氨基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-磺酸乙基酰胺
- [0793] 标题化合物以 9% 收率分离。
- [0794] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) : δ 7.65 (1H, s), 7.37 (3H, m), 6.99 (2H, t, $J = 8.8\text{Hz}$), 6.46 (1H, t, $J = 5.5\text{Hz}$), 4.51 (2H, d, $J = 5.7\text{Hz}$), 2.93 (2H, m), 0.91 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$)。
- [0795] MS (ES+) m/z 356.12 (M+H) $^+$ (MW : 355.42)。
- [0796] 用于制备实施例 30-33 的一般程序 J

[0797] 将适当的 2- 溴 - 咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑磺酰胺 (例如 2- 溴 - 咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑 -5- 磺酸苯基酰胺) (1 当量) 溶解在无水乙腈 (6mL/mmol) 中, 并且在三乙胺 (1 当量) 的存在下在室温与脂族胺 (例如环丙烷甲胺) (2.5 当量) 反应 16 小时。在真空中移除溶剂并且将反应混合物放入碳酸氢钠和二氯甲烷中并萃取。用硫酸钠干燥和溶剂的蒸发提供产物 (例如 2- (环丙基甲基 - 氨基) - 咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑 -5- 磺酸苯基酰胺), 所述产物通过用乙醚 : 己烷 (1 : 3) 清洗而进一步纯化。

[0798] 实施例 30

[0799] 2- (环丙基甲基 - 氨基) - 咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑 -5- 磺酸苯基酰胺

[0800] 标题化合物以 22% 收率分离。

[0801] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) : δ 9.09 (1H, s), 7.39 (1H, m), 7.14 (3H, m), 6.92 (1H, t, J = 8.8Hz), 3.46 (1H, s), 3.19 (2H, m), 1.07 (1H, m), 0.46 (2H, m), 0.20 (2H, m)。

[0802] MS (ES+) m/z 350.1 (M+H) $^+$ (MW : 349.44)。

[0803] 实施例 31

[0804] 2- 异丁基氨基 - 咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑 -5- 磺酸苯基酰胺

[0805] 标题化合物以 14% 收率分离。

[0806] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) : δ 9.18 (1H, s), 7.36 (1H, s), 7.15 (5H, m), 6.92 (1H, t, J = 6.9Hz), 3.17 (2H, t, J = 6.2Hz), 1.92 (1H, m), 0.87 (6H, d, J = 6.7Hz)。

[0807] MS (ES+) m/z 352.1 (M+H) $^+$ (MW : 351.45)。

[0808] 实施例 32

[0809] 环丙基甲基 - [5- (吗啉 -4- 磺酰基) - 咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑 -2- 基] - 胺

[0810] 标题化合物以 66% 收率分离。

[0811] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) : δ 7.34 (1H, s), 3.55 (4H, m), 3.18 (2H, dd, J = 5.3, 6.8Hz), 3.08 (4H, m), 6.92 (1H, t, J = 6.9Hz), 1.06 (1H, m), 0.42 (2H, m), 0.20 (2H, m)。

[0812] MS (ES+) m/z 344.1 (M+H) $^+$ (MW : 343.43)。

[0813] 实施例 33

[0814] 2- 乙基氨基 - 咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑 -5- 磺酸乙基酰胺

[0815] 将 2- 溴 - 咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑 -5- 磺酰氯 (0.15g ; 0.50mmol) 溶解在干燥乙腈 (5mL) 中。加入三乙胺 (69 μ L ; 0.50mmol), 将反应混合物在 0°C 冷却 10 分钟, 之后加入乙胺 (2M, 在四氢呋喃中, 2.5mL ; 5.0mmol)。使得反应达到室温并且搅拌过夜。蒸发溶剂, 并且将粗产物放入二氯甲烷和碳酸氢钠溶液中。用二氯甲烷萃取, 用硫酸钠干燥以及溶剂的蒸发提供了棕色胶状物 (gum), 将所述棕色胶状物在硅胶 (乙酸乙酯 : 己烷 4 : 1) 上纯化。标题产物 2- 乙基氨基 - 咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑 -5- 磺酸乙基酰胺作为白色粉末被分离 (43mg, 31%)。

[0816] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) : δ 7.29 (1H, s), 7.14 (1H, s), 6.50 (1H, s), 3.34 (2H, m), 2.98 (2H, m), 1.16 (3H, t, J = 7.2Hz), 0.97 (3H, t, J = 7.2Hz)。

[0817] MS (ES+) m/z 276.0 (M+H) $^+$ (MW : 275.35)。

[0818] 实施例 34

[0819] 下列化合物或者根据本文中所述的程序制备, 或者从公众可获得的来源得到 :

[0820] (1) 1- [3- (2- 异丁基氨基 - 咪唑并 [2,1-b] [1,3,4] 噻二唑 -5- 基) - 苯基] - 乙

酮；

[0821] (2) 1-[3-(2-环己基氨基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基)-苯基]乙酮；

[0822] (3) [5-(3-二甲基氨基-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-异丁基-胺；

[0823] (4) (5-萘-2-基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基)-(2-苯氧基-乙基)-胺；

[0824] (5) [5-(3-氯-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-(2-吡啶-2-基-乙基)-胺；

[0825] (6) [5-(4-氯-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-(2-吡啶-2-基-乙基)-胺；

[0826] (7) N-{3-[2-(环丙基甲基-氨基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基]-苯基}-乙酰胺；

[0827] (8) (2-甲氧基-乙基)-(5-萘-2-基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基)-胺；

[0828] (9) (2-吡啶-2-基-乙基)-[5-(3-三氟甲氧基-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-胺；

[0829] (10) 环丙基甲基-(5-萘-2-基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基)-胺；

[0830] (11) (5-萘-2-基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基)-(四氢-吡喃-4-基甲基)-胺；

[0831] (12) (4-甲氧基-苄基)-(5-萘-2-基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基)-胺；

[0832] (13) [5-(3-氯-4-氟-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-异丁基-胺；

[0833] (14) [5-(3-氯-4-氟-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-(2-甲氧基乙基)-胺；

[0834] (15) (2-吡啶-2-基-乙基)-[5-(3-三氟甲基-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-胺；

[0835] (16) [5-(3-二甲基氨基-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-(四氢-吡喃-4-基甲基)-胺；

[0836] (17) N-(3-{2-[(呋喃-2-基甲基)-氨基]-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基}-苯基)-乙酰胺；

[0837] (18) 环丙基甲基-[5-(3-三氟甲基-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-胺；

[0838] (19) [5-(3-二甲基氨基-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-(2-甲氧基-乙基)-胺；

[0839] (20) (四氢-吡喃-4-基甲基)-[5-(3-三氟甲氧基-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-胺；

[0840] (21) 1-(3-{2-[(四氢-吡喃-4-基甲基)-氨基]-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基}-苯基)-乙酮；

[0841] (22) 1-(3-{2-[(噻吩-2-基甲基)-氨基]-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基}-苯基)-乙酮;

[0842] (23) [5-(3-氯-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-(四氢-吡喃-4-基甲基)-胺;

[0843] (24) 4-(2-环己基氨基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基)-苯酚;

[0844] (25) 4-[2-(环丙基甲基-氨基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基]-2-甲氧基苯酚;

[0845] (26) N-(3-{2-[(噻吩-2-基甲基)-氨基]-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基}-苯基)-乙酰胺;

[0846] (27) [5-(3-氯-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-(2-甲氧基-乙基)-胺;

[0847] (28) N-{3-[2-(2-吡啶-2-基-乙基氨基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基]-苯基}-乙酰胺;

[0848] (29) [5-(4-氯-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-(四氢-吡喃-4-基甲基)-胺;

[0849] (30) 异丁基-[5-(3-三氟甲氧基-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-胺;

[0850] (31) [5-(4-氯-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-(2-甲氧基-乙基)-胺;

[0851] (32) 异丁基-(5-萘-2-基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基)-胺;

[0852] (33) [5-(3-氯-4-氟-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-(4-甲氧基苄基)-胺;

[0853] (34) [5-(3-二甲基氨基-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-(2-甲基-苄基)-胺;

[0854] (35) 异丁基-[5-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-胺;

[0855] (36) 苄基-(5-吡啶-4-基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基)-胺;

[0856] (37) (4-氟-苄基)-[5-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-胺;

[0857] (38) [5-(3-二甲基氨基-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-(4-氟-苄基)-胺;

[0858] (39) 环丙基甲基-[5-(3-三氟甲氧基-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-胺;

[0859] (40) 4-{2-[(呋喃-2-基甲基)-氨基]-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基}-苯酚;

[0860] (41) N-{3-[2-(4-氟-苄基氨基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基]-苯基}-乙酰胺;

[0861] (42) 4-{2-[(呋喃-2-基甲基)-氨基]-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基}-2-甲氧基苯酚;

- [0862] (43) 苄基-[5-(3-二甲基氨基-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-胺；
- [0863] (44) 1-{3-[2-(2-甲氧基-乙基氨基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基]-苯基}-乙酮；
- [0864] (45) (4-氟-苄基)-(5-吡啶-4-基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基)-胺；
- [0865] (46) (2-甲氧基-乙基)-[5-(3-三氟甲氧基-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-胺；
- [0866] (47) 环己基-[5-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-胺；
- [0867] (48) (2-吡啶-2-基-乙基)-(5-噻吩-3-基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基)-胺；
- [0868] (49) 4-[2-(环丙基甲基-氨基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基]-苯酚；
- [0869] (50) N-{3-[2-(2-甲氧基-乙基氨基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基]-苯基}-乙酰胺；
- [0870] (51) 2-甲氧基-4-[2-(2-甲氧基-乙基氨基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基]-苯酚；
- [0871] (52) 4-[2-(2-甲氧基-乙基氨基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基]-苄腈；
- [0872] (53) [5-(3-氯-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-环丙基甲基-胺；
- [0873] (54) 环丙基甲基-[5-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-胺；
- [0874] (55) 异丁基-(5-噻吩-3-基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基)-胺；
- [0875] (56) [5-(4-氯-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-异丁基-胺；
- [0876] (57) (4-氟-苄基)-(5-吡啶-3-基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基)-胺；
- [0877] (58) 4-[2-(环丙基甲基-氨基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基]-2,6-二甲基苯酚；
- [0878] (59) 环丙基甲基-(5-噻吩-3-基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基)-胺；
- [0879] (60) (2-甲氧基-乙基)-(5-噻吩-2-基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基)-胺；
- [0880] (61) 3-(2-异丁基氨基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基)-N,N-二甲基-苯甲酰胺；
- [0881] (62) 苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基-[5-(3-氯-4-氟-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-胺；
- [0882] (63) 异丁基-[5-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-胺；
- [0883] (64) [5-(3-氟-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-(2-甲氧基-乙基)-胺；
- [0884] (65) 1-{3-[2-(2-吗啉-4-基-乙基氨基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二

唑-5-基]-苯基}-乙酮;

[0885] (66) (5-苯基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基)-(2-吡啶-2-基-乙基)-胺;

[0886] (67) (四氢-吡喃-4-基甲基)-(5-噻吩-3-基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基)-胺;

[0887] (68) [5-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-(四氢-吡喃-4-基甲基)-胺;

[0888] (69) [5-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-(四氢-吡喃-4-基甲基)-胺;

[0889] (70) 异丁基-(5-吡啶-4-基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基)-胺;

[0890] (71) 环丙基甲基-[5-(3,4-二甲氧基-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-胺;

[0891] (72) 3-[2-(环丙基甲基-氨基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基]-N-(2-二甲基氨基-乙基)-苯甲酰胺;

[0892] (73) [5-(3-氟-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-(四氢-吡喃-4-基甲基)-胺;

[0893] (74) 呋喃-2-基甲基-(5-噻吩-3-基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基)-胺;

[0894] (75) 环丙基甲基-[5-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-胺;

[0895] (76) (2-甲氧基-乙基)-[5-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-胺;

[0896] (77) [5-(2-氯-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-(四氢-吡喃-4-基甲基)-胺;

[0897] (78) (5-苯基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基)-(四氢-吡喃-4-基甲基)-胺;

[0898] (79) 环丙基甲基-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-胺;

[0899] (80) 3-[2-(环丙基甲基-氨基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺;

[0900] (81) (2-甲基-苄基)-(5-吡啶-3-基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基)-胺;

[0901] (82) [5-(3-氯-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-(4-氟-苄基)-胺;

[0902] (83) N-{3-[2-(4-二甲基氨基-苄基氨基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基]-苯基}-乙酰胺;

[0903] (84) 异丁基-(5-吡啶-3-基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基)-胺;

[0904] (85) (5-萘-2-基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基)-(2-吡啶-2-基-乙基)-胺;

- [0905] (86) 环丙基甲基-(5-吡啶-3-基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基)-胺；
- [0906] (87) [5-(2-氯-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-(2-吡啶-2-基-乙基)-胺；
- [0907] (88) 4-{2-[(呋喃-2-基甲基)-氨基]-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基}-2,6-二甲基-苯酚；
- [0908] (89) 环丙基甲基-(5-苯基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基)-胺；
- [0909] (90) 苄基-(5-吡啶-3-基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基)-胺；
- [0910] (91) 异丁基-(5-苯基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基)-胺；
- [0911] (92) 苄基-[5-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-胺；
- [0912] (93) 环丙基甲基-(5-吡啶-4-基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基)-胺；
- [0913] (94) (4-氟-苄基)-[5-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-胺；
- [0914] (95) 4-[2-(环丙基甲基-氨基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基]-N-(2-羟基-乙基)-苯甲酰胺；
- [0915] (96) (4-甲氧基-苄基)-(5-吡啶-4-基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基)-胺；
- [0916] (97) [5-(2-氯-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-环丙基甲基-胺；
- [0917] (98) 1-(3-{2-[(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基)-氨基]-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基}-苯基)-乙酮；
- [0918] (99) 呋喃-2-基甲基-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-胺；
- [0919] (100) (4-氟-苄基)-(5-萘-2-基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基)-胺；
- [0920] (101) [5-(3,4-二甲氧基-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-异丁基-胺；
- [0921] (102) [5-(2-氯-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-异丁基-胺；
- [0922] (103) N-(2-羟基-乙基)-4-{2-[(四氢-吡喃-4-基甲基)-氨基]-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基}-苯甲酰胺；
- [0923] (104) 环己基-(5-吡啶-3-基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基)-胺；
- [0924] (105) (5-萘-2-基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基)-噻吩-2-基甲胺；
- [0925] (106) [5-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-胺；
- [0926] (107) [5-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-胺；
- [0927] (108) 苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基-(5-吡啶-3-基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基)-胺；
- [0928] (109) 苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基-[5-(4-氯-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-胺；

[0929] (110) [5-(4-氯-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-(4-氟-苄基)-胺;

[0930] (111) 1-{3-[2-(4-甲氧基-苄基氨基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基]-苯基}乙酮;

[0931] (112) (2-甲氧基-乙基)-(5-噻吩-3-基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基)-胺;

[0932] (113) 苄基-[5-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-胺。

[0933] 实施例 35

[0934] 下列实施例也根据本文中所述的方法制备。

[0935] 2-[5-(3-三氟甲基-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基氨基]-乙酰胺;

[0936] [5-(3-氰基-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基氨基]-乙酸;

[0937] 2-[5-(3-氟-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基氨基]-乙酰胺;

[0938] (2-哌啶-1-基-乙基)-[5-(3-三氟甲氧基-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-胺;

[0939] 4-[5-(3-三氟甲基-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基氨基]-环己醇;

[0940] [5-(3,5-二氟-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-(2-吗啉-4-基-乙基)-胺;

[0941] 环丙基甲基-(5-苯基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基)-胺;

[0942] 4-(2-苯基硫基(sulfanyl)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基氨基)-苄腈;

[0943] (3-氟-苯基)-(2-苯氧基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基)-胺;

[0944] (2-甲氧基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基)-(3-三氟甲基-苯基)-胺;

[0945] 环丙基甲基-[5-(4-三氟甲基-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-胺;

[0946] 4-[(5-萘-2-基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基氨基)-甲基]-苯磺酰胺;

[0947] 4-[2-(3-羟基-丙基氨基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基]-苄腈;

[0948] [5-(3-氨基-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-[2-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)-乙基]-胺;

[0949] 3-[2-(2-吡嗪-2-基-乙基氨基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基]-苯甲酸;

[0950] 1-(3-{2-[(呋喃-2-基甲基)-氨基]-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基}-苯基)-乙酮;

[0951] [5-(3-氯-4-氟-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-(1H-吡咯-2-基甲基)-胺;

[0952] 2-[5-(3-氯-4-氟-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基氨基]-乙醇;

[0953] 2-(5-萘-2-基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基氨基)-乙醇;

[0954] 1-{2-[5-(3-甲磺酰基-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基氨基]-乙基}-咪唑啉-2-酮;

[0955] (3-咪唑-1-基-丙基)-[5-(4-三氟甲氧基-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-胺;

[0956] 4-[2-(4-氟-苄基氨基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基]-苯酚;

[0957] (E)-3-(4-{2-[(呋喃-2-基甲基)-氨基]-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基}-苯基)-丙烯酸;

[0958] (E)-3-{4-[2-((S)-1-羟甲基-2-甲基-丙基氨基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基]-苯基}-丙烯酸;

[0959] 4-[2-(4-甲氧基-苄基氨基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基]-苯甲酸;

[0960] 4-[2-(3,4-二氯-苄基氨基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基]-苯甲酸;

[0961] 4-{2-[(呋喃-2-基甲基)-氨基]-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基}-苯甲酸;

[0962] [5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-噻吩-2-基甲基-胺;

[0963] (E)-3-[4-(2-丙基氨基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基)-苯基]-丙烯酸;

[0964] (E)-3-{4-[2-(3,4-二氯-苄基氨基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基]-苯基}-丙烯酸;

[0965] 4-[2-(3-氯-苄基氨基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基]-苯甲酸;

[0966] (E)-3-{4-[2-(环丙基甲基-氨基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基]-苯基}-丙烯酸;

[0967] (4-氟-苄基)-[5-(1H-吡唑-5-基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-胺;

[0968] 环丙基甲基-[5-(1H-吡唑-5-基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-胺;

[0969] [5-(4-氨基-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-吡啶-3-基甲基-胺;

[0970] (E)-3-(4-{2-[(吡啶-3-基甲基)-氨基]-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基}-苯基)-丙烯酸;

[0971] 4-{[2-(环丙基甲基-氨基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-羰基]-氨基}-苯甲酸;

[0972] 2-(环丙基甲基-氨基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-羧酸(3-乙酰基-苯基)-酰胺;

[0973] 乙磺酸[2-(3,4-二氯-苄基氨基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基]-酰胺;

[0974] (4-甲氧基-苄基)-(5-苯基乙炔基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基)-胺;

[0975] 4-[(5-环己基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基氨基)-甲基]-苯磺酰胺;

[0976] 4-[2-(3,4-二氯-苄基氨基)-6-甲基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二

唑-5-基]-苯甲酸；

[0977] 2-(6-氟-5-萘-2-基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基氨基)-乙醇；

[0978] 3-乙酰基氨基-N-[2-(3,4-二氯-苄基氨基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基]-丙酰胺；

[0979] {[2-(3,4-二氯-苄基氨基)-6-甲基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-羰基]-氨基}-乙酸；

[0980] 4-[2-(3-氯-苯甲酰基氨基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基]-苯甲酸；

[0981] 4-[2-(甲基氨基甲酰基甲基-氨基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基]-苯甲酸；

[0982] N-[5-(3-乙酰基-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-丙酰胺；

[0983] 2-[5-(4-氯-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基氧基]-N-甲基-乙酰胺；

[0984] 4-(2-苯基乙炔基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基)-苯甲酸；

[0985] 3-[2-(3-氯-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基氨基]-苯甲酸；

[0986] 1-{4-[5-(4-甲氧基-苄基氨基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-苯基}-乙酮；

[0987] [2-(3,4-二甲氧基-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基]-(四氢-吡喃-4-基)-胺；

[0988] [5-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-(四氢-吡喃-4-基)-胺；

[0989] 4-[2-(四氢-吡喃-4-基氨基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-5-基]-苯甲酸；

[0990] [5-(1H-吡啶-2-基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-(四氢-吡喃-4-基)-胺；

[0991] [5-(3,4-二甲氧基-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-(四氢-吡喃-4-基)-胺；

[0992] 2-[5-(3,4-二甲氧基-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基氨基]-丁-1-醇；

[0993] [5-(3,4-二甲氧基-苯基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-丙基-胺；

[0994] 4-{[5-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基氨基]-甲基}-苯磺酰胺；

[0995] 2-(4-氯-3-氟-苄基氧基)-5-吗啉-4-基-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑；

[0996] [5-(3-氯-4-氟-苯氧基)-咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑-2-基]-(2,2-二甲基-丙基)-胺；

[0997] 实施例 36

[0998] 在上述生物测试中测试了实施例的化合物，并且发现其在 50 μ M 以下的浓度（例如在 10 μ M 的浓度）表现出 PIM-1 或 PIM-2（取适当的）的 50% 抑制。

[0999] 例如，实施例的下列代表性化合物在 10 μ M 的浓度表现出下列适当的 PIM-1 抑制百分数。

[1000]

实施例	在 10 μ M 的 PIM-1 抑制百分数
4	83
15	89
18	82
34(3)	97
34(4)	71
34(5)	98
34(8)	98
34(10)	77
34(12)	58
34(14)	96
34(16)	99
34(22)	82
34(33)	84
34(39)	82
34(40)	100
34(57)	73
34(58)	97
34(65)	77