



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101506203 B

(45) 授权公告日 2013. 10. 16

(21) 申请号 200780031571. X

C07D 417/14 (2006. 01)

(22) 申请日 2007. 08. 22

A61K 31/427 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/497 (2006. 01)

60/823, 425 2006. 08. 24 US

A61P 3/04 (2006. 01)

A61P 3/06 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

A61P 3/10 (2006. 01)

2009. 02. 24

A61P 9/00 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

A61P 9/12 (2006. 01)

PCT/US2007/018554 2007. 08. 22

A61P 17/00 (2006. 01)

A61P 17/06 (2006. 01)

(87) PCT申请的公布数据

A61P 17/10 (2006. 01)

W02008/024390 EN 2008. 02. 28

(73) 专利权人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

专利权人 色诺恩制药公司

(72) 发明人 N·达莱斯 Z·张

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247

代理人 黄革生 隗永良

(51) Int. Cl.

C07D 417/04 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 6054435 A, 2000. 04. 25,

JP 特开 2002114784 A, 2002. 04. 16,

CN 1343215 A, 2002. 04. 03,

CN 1774418 A, 2006. 05. 17,

CN 1774418 A, 2006. 05. 17,

W0 2004062665 A1, 2004. 07. 29,

W0 03089412 A1, 2003. 10. 30,

审查员 金英

权利要求书10页 说明书82页

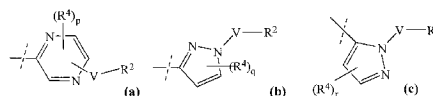
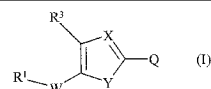
(54) 发明名称

治疗代谢病、心血管病和其他病症的作为硬脂酰辅酶 A 脱饱和酶 (SCD) 抑制剂的 2-(吡嗪-2-基)-噻唑和 2-(1H-吡唑-3-基)-噻唑衍生物及相关化合物

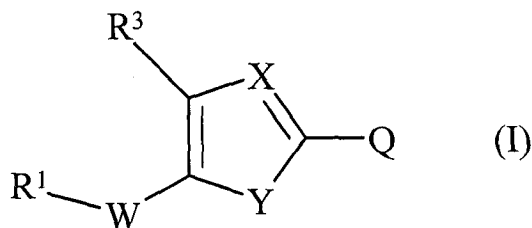
(57) 摘要

本发明一般而言涉及硬脂酰辅酶 A 脱饱和酶抑制剂例如杂环衍生物领域, 以及此类化合物在治疗和 / 或预防多种人类疾病中的用途, 所述疾病包括那些由硬脂酰辅酶 A 脱饱和酶 (SCD)、优选 SCD1 所介导的疾病, 特别是与脂质水平升高、心血管病、糖尿病、肥胖症、代谢综合征、皮肤病等有关的疾病。本发明提供了式 (I) 的化合物: X 是 N 或 CH; Y 是 NH、O、S 或 N-CH₃; Q 是式 (a)、(b) 或

(c)。



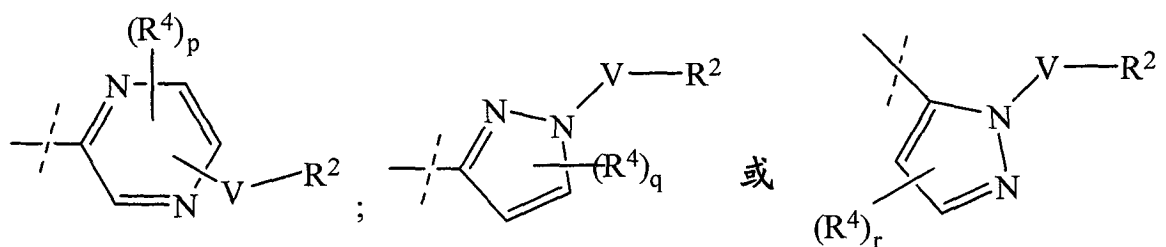
1. 式 (I) 的化合物, 或其立体异构体、对映异构体或互变异构体、其可药用盐、或其药物组合物,



X 是 N;

Y 是 S;

Q 是



其中当 Q 是 时,

W 选自 $-N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)-$ 和 $-C(O)O-$;

V 选自 $-O-$ 、 $-N(R^5)-$ 、 $-(CR^5)_nO-$ 、亚链烯基、亚烷基或直键;

p 是 0;

n 是 1-6;

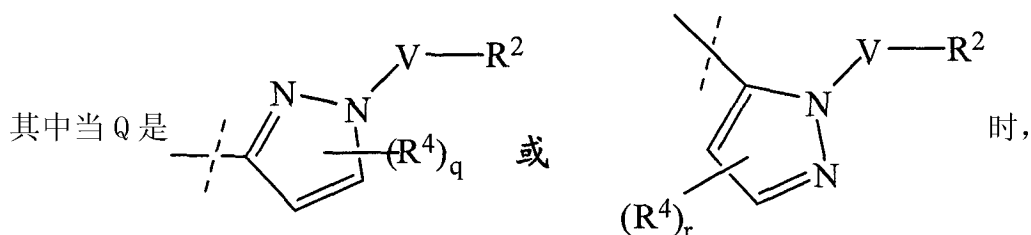
R^1 选自氢、未取代的烷基、未取代的环烷基、未取代的环烷基烷基、芳基、芳烷基、未取代的杂芳基和未取代的杂芳基烷基, 其中所述芳基无论是单独存在还是作为另一基团的一部分存在, 可任选地被卤素取代;

R^2 选自未取代的烷基、芳基、芳烷基、杂环基、未取代的杂芳基和未取代的杂芳基烷基, 其中所述芳基和芳烷基可任选地被卤素、烷氧基或卤代烷基取代;

R^3 是烷基;

R^5 和 R^6 独立地选自氢和烷基;

和



W 选自 $-N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)-$ 和 $-C(O)O-$;

V 选自 $-(CR^5)_nO-$ 、 $-(CR^5)_nN(R^6)-$ 、 $-(CR^5)_nN(R^5)C(O)-$ 、 $-(CR^5)_nN(R^5)C(O)O-$ 、 $-(CR^5)_2$

${}_n\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O})_t$ 、亚烷基或直键,其中所述亚烷基可任选地被一个或多个独立地选自未取代的羟基和未取代的烷基的取代基所取代;

t 是 2;

q 是 0 或 1;

r 是 0 或 1;

n 是 1-6;

R^1 选自氢、未取代的烷基、芳烷基、未取代的杂芳基和未取代的杂芳基烷基,其中所述芳烷基可任选地被卤素取代;

R^2 选自氢、未取代的烷基、羟基烷基、未取代的环烷基、未取代的环烷基烷基、芳基、芳烷基、未取代的杂芳基和未取代的杂芳基烷基,其中所述芳基无论是单独存在还是作为另一基团的一部分存在,可任选地被一个或多个独立地选自卤素、羟基、氰基、未取代的烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧基羰基、吡啶基、三唑基和吡咯基的取代基所取代;

R^3 是未取代的烷基;

R^4 选自未取代的烷基和卤代烷基;

R^5 和 R^6 独立地选自氢和未取代的烷基;

其中:

烷基是指仅由碳和氢原子组成的直链或支链的烃链基团,其不含不饱和键,具有 1-6 个碳原子,并且其通过单键与分子的其他部分相连;

亚烷基是指直链或支链的二价烃链,其将分子的剩余部分与基团连接,其仅由碳和氢原子组成、不含不饱和键并且具有 1-6 个碳原子,其中亚烷基链可以通过链内的一个碳原子或通过链内的任意两个碳原子将分子的剩余部分与基团相连;

链烯基是指仅由碳和氢原子组成的直链或支链的烃链基团,其包含至少一个双键,具有 2-6 个碳原子,并且其通过单键与分子的其他部分相连;

烷氧基是指式 $-\text{OR}_a$ 的基团,其中 R_a 是烷基基团;

卤代烷基是指烷基基团,其被一个或多个卤素基团所取代;

羟基烷基是指式 $-\text{R}_a-\text{OH}$ 的基团,其中 R_a 是烷基,且羟基基团可以连接在烷基基团中的任何碳原子上;

环烷基是指稳定的非芳香族单环烃基,其仅由碳和氢原子组成,具有 3-7 个碳原子,且其是饱和或不饱和的并且通过单键与分子的剩余部分相连;

环烷基烷基是指式 $-\text{R}_a\text{R}_d$ 的基团,其中 R_a 是亚烷基且 R_d 是环烷基;

芳基无论是单独存在还是作为另一基团的一部分存在,是指仅由氢和碳组成的芳香族单环或多环烃环系统,其包含 6-10 个碳原子,其中所述环系统可以是部分饱和的;

芳烷基是指式 $-\text{R}_a\text{R}_b$ 的基团,其中 R_a 是亚烷基且 R_b 是芳基;

杂芳基是指包含碳原子和 1-5 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5-18 元芳香族环基团,所述杂芳基可以是单环、二环或三环的环系统,其可以包含稠环或桥环系统,其可以是部分饱和的;并且杂芳基中的氮、碳或硫原子可以任选地被氧化;氮原子可以任选地被烷基化/取代;

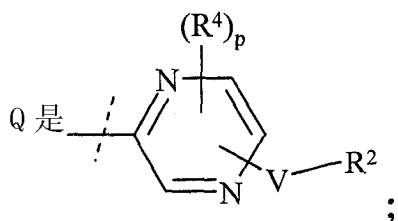
杂芳基烷基是指式 $-\text{R}_a\text{R}_f$ 的基团,其中 R_a 是烷基且 R_f 是杂芳基;

杂环基是指稳定的 3-18 元非芳香族环基团,其包含碳原子和 1-5 个选自氮、氧和硫的

杂原子,所述杂环基可以是单环、二环或三环的环系统,其可以包含稠环或桥环系统;并且杂环基中的氮、碳或硫原子可以任选地被氧化;氮原子可以任选地被烷基化/取代;且所述杂环基可以是部分或全部饱和的;和

杂环基烷基是指式 $-R_a R_e$ 的基团,其中 R_a 是烷基且 R_e 是杂环基,并且如果杂环基是含氮的杂环基,该杂环基可以在氮或碳原子上与烷基相连。

2. 根据权利要求 1 的化合物,其中:



V 选自 $-N(R^5)-$ 、亚烷基或直键;

W 选自 $-N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 或 $-C(O)O-$;

X 是 N;

Y 是 S;

p 是 0;

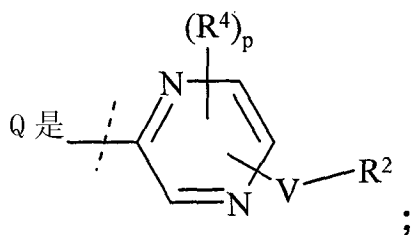
R^1 选自氢、未取代的烷基、芳基、芳烷基、未取代的环烷基、未取代的环烷基烷基、未取代的杂芳基和未取代的杂芳基烷基,其中所述芳基无论是单独存在还是作为另一基团的一部分存在,可任选地被卤素取代;

R^2 选自未取代的烷基、芳基、芳烷基、杂环基、未取代的杂芳基和未取代的杂芳基烷基,其中所述芳基和芳烷基可任选地被卤素、烷氧基或卤代烷基取代;

R^3 是未取代的烷基;且

R^6 是氢。

3. 根据权利要求 1 的化合物,其中:



V 选自 $-N(R^5)-$ 或亚烷基;

W 选自 $-N(R^6)C(O)-$ 或 $-C(O)O-$;

X 是 N;

Y 是 S;

p 是 0;

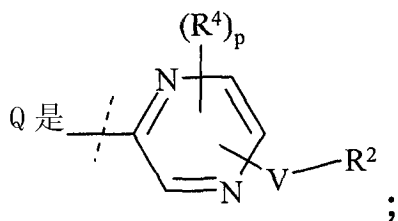
R^1 选自未取代的烷基、芳基、芳烷基、未取代的环烷基烷基和未取代的杂芳基烷基,其中所述芳基无论是单独存在还是作为另一基团的一部分存在,可任选地被卤素取代;

R^2 选自未取代的烷基、芳基和芳烷基,其中所述芳基和芳烷基可任选地被卤素、烷氧基或卤代烷基取代;

R^3 是未取代的烷基;且

R^6 是氢。

4. 根据权利要求 1 的化合物, 其中:



V 是亚烷基;

W 是 $-N(R^6)C(O)-$;

X 是 N;

Y 是 S;

p 是 0;

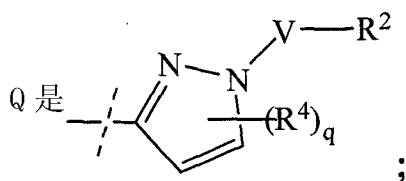
R^1 选自未取代的烷基、芳基、芳烷基和未取代的杂芳基, 其中所述芳基无论是单独存在还是作为另一基团的一部分存在, 可任选地被卤素取代;

R^2 选自未取代的烷基、芳基和芳烷基, 其中所述芳基和芳烷基可任选地被卤素、烷氧基或卤代烷基取代;

R^3 是甲基; 且

R^6 是氢。

5. 根据权利要求 1 的化合物, 其中:



V 选自 $-(CR^5)_nO-$ 、亚烷基或直键, 其中所述亚烷基可任选地被一个或多个独立地选自未取代的羟基和未取代的烷基的取代基所取代;

W 选自 $-N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 或 $-C(O)O-$;

X 是 N;

Y 是 S;

q 是 0 或 1;

R^1 选自氢、未取代的烷基、芳烷基、未取代的杂芳基和未取代的杂芳基烷基, 其中所述芳烷基可任选地被卤素取代;

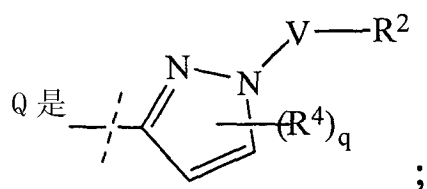
R^2 选自氢、未取代的烷基、羟基烷基、未取代的环烷基、未取代的环烷基烷基、芳基、芳烷基、未取代的杂芳基和未取代的杂芳基烷基, 其中所述芳基无论是单独存在还是作为另一基团的一部分存在, 可任选地被一个或多个独立地选自卤素、羟基、氰基、未取代的烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧基羰基、吡啶基、三唑基和吡咯基的取代基所取代;

R^3 是未取代的烷基;

R^5 是氢或未取代的烷基; 且

R^6 是氢。

6. 根据权利要求 1 的化合物, 其中:



V 选自 $-(CR^5)_nO-$ 、亚烷基或直键, 其中所述亚烷基可任选地被一个或多个独立地选自未取代的羟基和未取代的烷基的取代基所取代;

W 选自 $-N(R^6)C(O)-$ 或 $-C(O)O-$;

X 是 N;

Y 是 S;

q 是 0 或 1;

R^1 选自未取代的烷基、芳烷基和未取代的杂芳基烷基, 其中所述芳烷基可任选地被卤素取代;

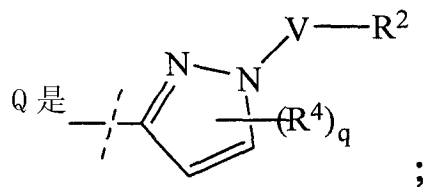
R^2 选自氢、未取代的烷基、羟基烷基、未取代的环烷基、未取代的环烷基烷基、芳基和芳烷基, 其中所述芳基无论是单独存在还是作为另一基团的一部分存在, 可任选地被一个或多个独立地选自卤素、羟基、氰基、未取代的烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧基羰基、吡啶基、三唑基和吡咯基的取代基所取代;

R^3 是未取代的烷基;

R^5 是氢或未取代的烷基; 且

R^6 是氢。

7. 根据权利要求 1 的化合物, 其中:



V 是 $-(CR^5)_nO-$ 或直键;

W 是 $-N(R^6)C(O)-$;

X 是 N;

Y 是 S;

q 是 0 或 1;

R^1 选自未取代的烷基、芳烷基、未取代的杂芳基和未取代的杂芳基烷基, 其中所述芳烷基可任选地被卤素取代;

R^2 选自未取代的烷基、羟基烷基、未取代的环烷基、未取代的环烷基烷基、芳基和芳烷基, 其中所述芳基无论是单独存在还是作为另一基团的一部分存在, 可任选地被一个或多个独立地选自卤素、羟基、氰基、未取代的烷基、卤代烷基、烷氧基和卤代烷氧基的取代基所取代;

R^3 是未取代的烷基; 且

R^6 是氢。

8. 化合物, 其选自以下:

4- 甲基 -2-[6-((E)- 苯乙烯基) - 吡嗪 -2- 基] - 噻唑 -5- 甲酸苄基酰胺;

- 4-甲基-2-(6-苄基-吡嗪-2-基)-噻唑-5-甲酸苄基酰胺；
- 2-{6-[(E)-2-(4-氟-苄基)-乙烯基]-吡嗪-2-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺；
- 4-甲基-2-{6-[(E)-2-(4-三氟甲基-苄基)-乙烯基]-吡嗪-2-基}-噻唑-5-甲酸苄基酰胺；
- 2-{6-[2-(4-氟-苄基)-乙基]-吡嗪-2-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺；
- 2-(6-苄基-吡嗪-2-基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺；
- 4-甲基-2-[6-(3-苄基-丙基)-吡嗪-2-基]-噻唑-5-甲酸苄基酰胺；
- 4-甲基-2-[5-(3-苄基-丙基)-吡嗪-2-基]-噻唑-5-甲酸苄基酰胺；
- 2-{5-[2-(4-氟-苄基)-乙基]-吡嗪-2-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺；
- 2-{6-[(4-氟-苄基)-甲基-氨基]-吡嗪-2-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸4-氟-苄基酰胺；
- 2-(6-二甲基氨基-吡嗪-2-基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺；
- 2-{6-[2-(4-氟-苄基)-乙基]-吡嗪-2-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸4-氟-苄基酰胺；
- 4-甲基-2-[6-(3-苄基-吡咯烷-1-基)-吡嗪-2-基]-噻唑-5-甲酸4-氟-苄基酰胺；
- 4-甲基-2-{6-[甲基-(3-苄基-丙基)-氨基]-吡嗪-2-基}-噻唑-5-甲酸4-氟-苄基酰胺；
- 2-{6-[(4-甲氧基-苄基)-甲基-氨基]-吡嗪-2-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸4-氟-苄基酰胺；
- 2-{6-[(3-甲氧基-苄基)-甲基-氨基]-吡嗪-2-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸4-氟-苄基酰胺；
- 4-甲基-2-{6-[2-(4-三氟甲基-苄基)-乙基]-吡嗪-2-基}-噻唑-5-甲酸苄基酰胺；
- 2-(6-{[2-(4-氟-苯氧基)-乙基]-甲基-氨基}-吡嗪-2-基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺；
- 2-(6-{[2-(4-氟-苯氧基)-乙基]-甲基-氨基}-吡嗪-2-基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺；
- 4-甲基-2-[6-(甲基-吡啶-3-基甲基-氨基)-吡嗪-2-基]-噻唑-5-甲酸4-氟-苄基酰胺；
- 4-甲基-2-[6-(甲基-吡啶-4-基甲基-氨基)-吡嗪-2-基]-噻唑-5-甲酸4-氟-苄基酰胺；
- 4-甲基-2-{6-[甲基-(2-吡啶-2-基-乙基)-氨基]-吡嗪-2-基}-噻唑-5-甲酸4-氟-苄基酰胺；
- 2-{6-[(4-氟-苄基)-甲基-氨基]-吡嗪-2-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺；
- 2-{6-[(4-氟-苄基)-甲基-氨基]-吡嗪-2-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺；

2-{6-[(4-氟-苄基)-甲基-氨基]-吡嗪-2-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸环丙基甲基酰胺；

2-(6-苄氧基-吡嗪-2-基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸4-氟-苄基酰胺；

2-{6-[(4-二氟甲氧基-苄基)-甲基-氨基]-吡嗪-2-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸4-氟-苄基酰胺；

2-(6-{[2-(4-甲氧基-苯氧基)-乙基]-甲基-氨基}-吡嗪-2-基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸4-氟-苄基酰胺；

4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸苄基酰胺；

4-甲基-2-[1-(2-吡啶-2-基-乙基)-1H-吡唑-3-基]-噻唑-5-甲酸苄基酰胺；

4-甲基-2-(1-苄乙基-1H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸苄基酰胺；

2-{1-[2-(4-氟-苄基)-乙基]-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺；

2-[1-((R)-2-羟基-2-苄基-乙基)-1H-吡唑-3-基]-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺；

2-{1-[(R)-2-(4-氟-苄基)-2-羟基-乙基]-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺；

2-{1-[2-(4-氟-苄基)-乙基]-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸4-氟-苄基酰胺；

2-{1-[2-(4-氟-苯氧基)-乙基]-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺；

2-{1-[2-(3-氟-苄基)-乙基]-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺；

4-甲基-2-[1-(3-苄基-丙基)-1H-吡唑-3-基]-噻唑-5-甲酸苄基酰胺；

2-[1-((S)-2-羟基-2-苄基-乙基)-1H-吡唑-3-基]-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺；

2-{1-[2-(4-甲氧基-苄基)-乙基]-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺；

2-{1-[2-(4-羟基-苄基)-乙基]-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺；

4-甲基-2-[1-(2-苯氧基-乙基)-1H-吡唑-3-基]-噻唑-5-甲酸苄基酰胺；

2-{1-[2-(4-氟-苄基)-乙基]-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)酰胺；

4-甲基-2-[1-(3-甲基-丁基)-1H-吡唑-3-基]-噻唑-5-甲酸苄基酰胺；

4-甲基-2-[1-((R)-2-苄基-丙基)-1H-吡唑-3-基]-噻唑-5-甲酸苄基酰胺；

4-甲基-2-[1-(2-苯氧基-乙基)-1H-吡唑-3-基]-噻唑-5-甲酸4-氟-苄基酰胺；

4-甲基-2-[1-(2-苯氧基-乙基)-1H-吡唑-3-基]-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)酰胺；

4-甲基-2-[1-((S)-2-苄基-丙基)-1H-吡唑-3-基]-噻唑-5-甲酸苄基酰胺；

2-{1-[2-(1H-吡唑-3-基)-乙基]-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸4-氟-苄基酰胺；

2-{1-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸4-氟-苄基酰胺；

2-[1-(2-环丙基-乙基)-1H-吡唑-3-基]-4-甲基-噻唑-5-甲酸4-氟-苄基酰胺；

4-甲基-2-[1-(2-甲基-2-苯基-丙基)-1H-吡唑-3-基]-噻唑-5-甲酸4-氟-苄基酰胺；

2-{1-[2-(4-氟-苯氧基)-乙基]-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)酰胺；

2-{1-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)酰胺；

2-{1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸(2-吡啶-3-基-乙基)酰胺；

2-{1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸吡啶-3-基酰胺；

4-甲基-2-[1-(2-苯基-丙基)-1H-吡唑-3-基]-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)酰胺；

2-[1-(4-氟-苄基)-1H-吡唑-3-基]-4-甲基-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)酰胺；

4-甲基-2-[1-((R)-2-苯基-丙基)-1H-吡唑-3-基]-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)酰胺；

4-甲基-2-[1-((S)-2-苯基-丙基)-1H-吡唑-3-基]-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)酰胺；

4-甲基-2-[1-(3-三氟甲基-苄基)-1H-吡唑-3-基]-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)酰胺；

4-甲基-2-[1-(2-甲基-2-苯基-丙基)-1H-吡唑-3-基]-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)酰胺；

4-甲基-2-[1-(4-三氟甲氧基-苄基)-1H-吡唑-3-基]-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)酰胺；

4-甲基-2-[1-(4-三氟甲基-苄基)-1H-吡唑-3-基]-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)酰胺；

4-甲基-2-{1-[2-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙基]-1H-吡唑-3-基}-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)酰胺；

2-[1-(2-羟基-乙基)-1H-吡唑-3-基]-4-甲基-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)酰胺；

4-甲基-2-[1-(2-苯基氨基-乙基)-1H-吡唑-3-基]-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)酰胺；

2-{1-[2-(4-氟-苯基)氨基-乙基]-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)酰胺；

4-甲基-2-{1-[2-(甲基-苯基氨基)-乙基]-1H-吡唑-3-基}-噻唑-5-甲酸(吡

啉-3-基甲基)酰胺;

2-{1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-5-甲基-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸
4-氟-苄基酰胺;

2-[1-(3,5-二氟-苄基)-1H-吡唑-3-基]-4-甲基-噻唑-5-甲酸(吡啉-3-基甲
基)酰胺;

2-[1-(4-叔丁基-苄基)-1H-吡唑-3-基]-4-甲基-噻唑-5-甲酸(吡啉-3-基甲
基)酰胺;

2-[1-(4-氯-苄基)-1H-吡唑-3-基]-4-甲基-噻唑-5-甲酸(吡啉-3-基甲基)
酰胺;

2-[1-(4-氯-2-氟-苄基)-1H-吡唑-3-基]-4-甲基-噻唑-5-甲酸(吡啉-3-基
甲基)酰胺;

2-[1-(4-乙基-苄基)-1H-吡唑-3-基]-4-甲基-噻唑-5-甲酸(吡啉-3-基甲基)
酰胺;

2-[1-(4-氰基-苄基)-1H-吡唑-3-基]-4-甲基-噻唑-5-甲酸(吡啉-3-基甲基)
酰胺;

2-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-3-基]-4-甲基-噻唑-5-甲酸(吡啉-3-基甲基)
酰胺;

2-[1-(4-甲磺酰基-苄基)-1H-吡唑-3-基]-4-甲基-噻唑-5-甲酸(吡啉-3-基
甲基)酰胺;

4-甲基-2-[1-(4-吡唑-1-基-苄基)-1H-吡唑-3-基]-噻唑-5-甲酸(吡啉-3-基
甲基)酰胺;

2-[1-(3-氰基-苄基)-1H-吡唑-3-基]-4-甲基-噻唑-5-甲酸(吡啉-3-基甲基)
酰胺;

4-甲基-2-[1-(4-[1,2,4]三唑-1-基-苄基)-1H-吡唑-3-基]-噻唑-5-甲酸(吡
啉-3-基甲基)酰胺;

4-甲基-2-[1-(4-吡咯-1-基-苄基)-1H-吡唑-3-基]-噻唑-5-甲酸(吡啉-3-基
甲基)酰胺;

2-[1-(3-氯-苄基)-1H-吡唑-3-基]-4-甲基-噻唑-5-甲酸(吡啉-3-基甲基)
酰胺;

2-[1-(2-(叔丁氧基羰基氨基)乙基)-1H-吡唑-3-基]-4-甲基-噻唑-5-甲酸(吡
啉-3-基甲基)酰胺;

2-{1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-5-甲基-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸
(吡啉-3-基甲基)酰胺;

2-{1-[2-(4-氟-苯甲酰基氨基)-乙基]-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸
(吡啉-3-基甲基)酰胺;

2-{1-[2-(4-氟-苯磺酰基氨基)-乙基]-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸
(吡啉-3-基甲基)酰胺;

2-{1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-5-三氟甲基-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲
酸(吡啉-3-基甲基)酰胺;

甲磺酸 2-(3-{4-甲基-5-[(吡啶-3-基甲基)-氨基甲酰基]-噻唑-2-基}-吡唑-1-基)乙基酯;

4-{3-[4-甲基-5-(2-吡啶-3-基-乙酰基)-2,5-二氢-噻唑-2-基]-吡唑-1-基甲基}-苯甲酸乙酯;

4-甲基-2-[1-(2-苯基-丙基)-1H-吡唑-3-基]-噻唑-5-甲酸苄基酰胺;

4-甲基-2-[5-甲基-1-(4-三氟甲基-苄基)-1H-吡唑-3-基]-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)酰胺;和

2-[1-(2-环己基-乙基)-1H-吡唑-3-基]-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺。

9. 药物组合物,其包含:根据权利要求1的式(I)化合物和可药用的赋形剂或载体。

10. 根据权利要求1的式(I)的化合物或其立体异构体、对映异构体或互变异构体、其可药用盐或其药物组合物在制备抑制人类硬脂酰辅酶A脱饱和酶(hSCD)活性的药物中的用途。

11. 根据权利要求1的式(I)化合物在制备治疗哺乳动物的硬脂酰辅酶A脱饱和酶(SCD)介导的疾病或病症的药物中的用途。

12. 根据权利要求11的用途,其中所述疾病或病症是代谢综合征、X综合征、糖尿病、葡萄糖耐量降低、糖尿病并发症、体重紊乱、体重减轻、体重指数或瘦素相关的疾病。

13. 根据权利要求12的用途,其中代谢综合征是血脂异常、肥胖症、胰岛素抵抗、高血压、微蛋白血症、高尿酸血症和高凝性。

14. 根据权利要求12的用途,其中体重紊乱是肥胖、超重、恶病质和厌食症。

15. 根据权利要求11的用途,其中所述疾病或病症是皮肤病。

16. 根据权利要求15的用途,其中皮肤病是湿疹、痤疮、银屑病、或瘢痕疙瘩形成或预防。

17. 根据权利要求11的用途,其中所述疾病或病症是非胰岛素依赖型糖尿病。

18. 根据权利要求11的用途,其中所述疾病或病症是II型糖尿病。

19. 根据权利要求11的用途,其中所述疾病或病症是I型糖尿病。

20. 药物组合物,其包含治疗有效量的权利要求1的化合物与治疗有效量的下述治疗剂:胰岛素、胰岛素衍生物或模拟物;胰岛素促分泌剂;促胰岛素分泌的磺酰脲受体的配体;PPAR的配体;胰岛素增敏剂;双胍; α -葡萄糖苷酶抑制剂;GLP-1、GLP-1类似物或模拟物;DPPIV抑制剂;HMG-CoA还原酶抑制剂;鲨烯合酶抑制剂;FXR或LXR的配体;考来烯胺;贝特类;烟酸;或阿司匹林。

21. 根据权利要求1的式(I)化合物在制备治疗个体由抑制硬脂酰辅酶A脱饱和酶所介导的疾病或病症的药物组合物中的用途。

22. 根据权利要求9或20的药物组合物在制备治疗个体由抑制硬脂酰辅酶A脱饱和酶所介导的疾病或病症的药物中的用途。

治疗代谢病、心血管病和其他病症的作为硬脂酰辅酶 A 脱饱和酶 (SCD) 抑制剂的 2-(吡嗪-2-基)-噻唑和 2-(1H-吡嗪-3-基)-噻唑衍生物及相关化合物

[0001] 一般而言,本发明涉及硬脂酰辅酶 A 脱饱和酶抑制剂例如杂环衍生物领域,以及此类化合物在治疗和 / 或预防多种人类疾病中的用途,所述疾病包括那些由硬脂酰辅酶 A 脱饱和酶 (SCD)、优选 SCD1 所介导的疾病,特别是与脂质水平升高、心血管病、糖尿病、肥胖症、代谢综合征、皮肤病等有关的疾病。

[0002] 发明背景

[0003] 酰基脱饱和酶催化来自饮食或在肝脏中重新合成的脂肪酸中双键的形成。在哺乳动物中,至少存在三种各自具有不同特异性的脂肪酸脱饱和酶: δ -9、 δ -6 和 δ -5,其分别在 9-10、6-7 和 5-6 位引入双键。

[0004] 当与辅酶 A (CoA) 偶联时,硬脂酰辅酶 A 脱饱和酶 (SCD) 与辅因子 (其它试剂) 例如 NADPH、细胞色素 b5、细胞色素 b5 还原酶、Fe 和分子 O_2 一起发挥作用,在饱和脂肪酸的 C9-C10 位 (δ -9) 引入双键。优选的底物是棕榈酰-CoA (16 : 0) 和硬脂酰 CoA (18 : 0),其分别转化为棕榈油酰-CoA (16 : 1) 和油酰-CoA (18 : 1)。所得的单不饱和脂肪酸是脂肪酸延长酶进一步代谢的底物或者掺入到磷脂、甘油三酯和胆固醇酯中。很多哺乳动物 SCD 基因已被克隆。例如,已经鉴定了人类的两种基因 (hSCD1 和 hSCD5) 并且已经分离了小鼠的四种 SCD 基因 (SCD1、SCD2、SCD3 和 SCD4)。虽然从 19 世纪 70 年代就已经知道 SCD 在大鼠和小鼠中的基本生物化学作用 (Jeffcoat, R 等人, Eur. J. Biochem. (1979), 卷 101, 第 2 期, 439-445 页; de Antueno, R 等人, Lipids (1993), 卷 28, 第 4 期, 285-290 页), 但直到最近才发现其直接牵涉于人类的疾病过程。

[0005] 这两种人类 SCD 基因以前已有描述: hSCD1 由 Brownlie 等人, PCT 公开的专利申请书, WO 01/62954 描述, 其内容在此处整体引入作为参考, 以及 hSCD2 由 Brownlie, PCT 公开的专利申请书, WO 02/26944 描述, 其在此处整体引入作为参考。

[0006] 迄今为止, 已知仅有特异性地抑制或调节 SCD 活性的小分子的药物类化合物在下述 PCT 公开专利申请书中发现:

[0007] WO 06/034338、WO 06/034446、WO 06/034441、WO 06/034440、WO 06/034341、WO 06/034315、WO 06/034312、WO 06/034279、W006/014168、WO 05/011657、WO 05/011656、WO 05/011655、WO 05/011654、WO 05/011653、WO 06/130986、WO 07/009236、WO 06/086447、W006/101521、WO 06/125178、WO 06/125179、WO 06/125180、WO 06/125181、WO 06/125194、WO 07/044085、WO 07/046867、WO 07/046868、W007/050124 和 WO 07/056846。SCD 抑制剂还在下述出版物中有描述: Zhao 等人, "Discovery of 1-(4-phenoxy piperidin-1-yl)-2-arylaminoethanone stearoyl CoA desaturase 1 inhibitors", Biorg. Med. Chem. Lett., (2007), 17(12), 3388-3391 和 Liu 等人 "Discovery of potent, orally bioavailable stearoyl-CoA desaturase 1 inhibitors", J. Med. Chem., (2007), 50(13), 3086-3100。在发现上述化合物之前, 仅有某些长链烃类、底物硬脂酸的类似物被用于研究 SCD 的活性。已知的实例包括硫杂脂肪酸、环丙烯型脂肪酸和某些共轭的亚油酸异构体。具

体而言,认为顺-12、反-10 共轭亚油酸抑制 SCD 酶活性并减少 SCD1 mRNA 的丰度,而顺-9、反-11 共轭亚油酸不行。还已知环丙烯型脂肪酸,例如那些在苧婆属和棉花籽中发现的环丙烯型脂肪酸可抑制 SCD 活性。例如,苧婆酸(8-(2-辛基环丙烯基)辛酸)和锦葵酸(7-(2-辛基环丙烯基)庚酸)分别是苧婆酰基和锦葵酰基脂肪酸的 C18 和 C16 衍生物,在它们的 C9-C10 位有环丙烯环。这些药物必须与 CoA 偶联来用作抑制剂,并且认为其通过直接与酶复合物相互作用来抑制 SCD 酶活性,从而抑制 δ -9 脱饱和作用。其它可以抑制 SCD 活性的药物包括硫杂脂肪酸,例如 9-硫杂脂肪酸(也称为 8-壬基硫基辛酸)和其它脂肪酸。

[0008] 仍然很需要 SCD 酶活性的小分子抑制剂,因为当前有令人注目的证据表明 SCD 活性直接牵涉到常见的人类疾病过程中:参见例如 Attie, A.D 等人, " Relationship between stearyl-CoA desaturase activity and plasmal triglycerides in human and mouse hypertriglyceridemia ", J.Lipid Res. (2002), 卷 43, 第 11 期,1899-907 页; Cohen, P 等人, " Role for stearyl-CoA desaturase-1 in leptin mediated weight loss ", Science (2002), 卷 297, 第 5579 期,240-3 页, Ntambi, J.M 等人, " Loss of stearyl-CoA desaturase-1 function protects mice against adiposity ", Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. (2002), 卷 99, 第 7 期,11482-6 页。

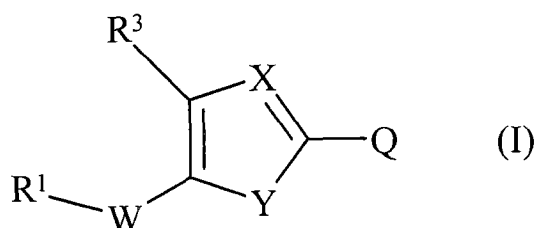
[0009] 本发明通过提供新的药物类的化合物而解决了该问题,所述化合物用于调节 SCD 活性并调控脂质水平、特别是血浆脂质水平,其用于治疗 SCD 介导的疾病,例如与血脂异常和脂质代谢紊乱有关的疾病、尤其是与脂质水平升高有关的疾病、心血管病、糖尿病、肥胖症、代谢综合征等。

[0010] 发明简述

[0011] 本发明提供了调节硬脂酰辅酶 A 脱饱和酶活性的杂环衍生物。还包括了使用此类衍生物调节硬脂酰辅酶 A 脱饱和酶活性的方法和包含此类衍生物的药物组合物。

[0012] 因此,本发明一方面提供了式 (I) 的化合物,或其立体异构体、对映异构体或互变异构体、其可药用盐、其药物组合物或其前药,

[0013]

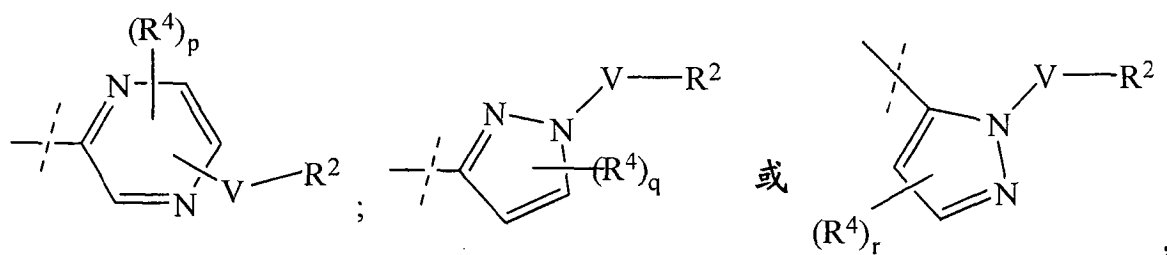


[0014] X 是 N 或 CH;

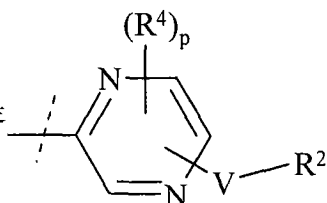
[0015] Y 是 NH、O、S 或 N-CH₃;

[0016] Q 是

[0017]



[0018] 其中当 Q 是



[0019] W 选自 $-N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)C(O)N(R^6)-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_t-$ 、 $-N(R^6)S(O)_t-$ 、 $-S(O)_tN(R^6)-$ 、 $-OS(O)_tN(R^6)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-N(R^6)C(=N(R^{6a}))N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)((R^{6a})N=)C-$ 、 $-C(=N(R^{6a}))N(R^6)-$ 、芳基、杂芳基、杂环基、亚炔基、亚链烯基、亚烷基或直键；

[0020] V 选自 $N(R^5)C(O)$ 、 $C(O)N(R^5)$ 、 $OC(O)N(R^5)$ 、 $N(R^5)C(O)O$ 、 $N(R^5)C(O)N(R^5)$ 、 O 、 $N(R^5)$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_t-$ 、 $-N(R^5)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^5)-$ 、 $-OS(O)_2N(R^5)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-CR^5C(O)N(R^5)-$ 、 $-(CR^5)_nC(O)-$ 、 $-(CR^5)_nO-$ 、 $-(CR^5)_nN(R^6)-$ 、 $-(CR^5)_nN(R^5)C(O)-$ 、 $-(CR^5)_nN(R^5)C(O)O-$ 、 $-(CR^5)_nN(R^5)S(O)_t-$ 、 $-N(R^5)C(=N(R^{5a}))NR^5-$ 、 $-N(R^5)((R^{5a})N=)C-$ 、 $-C(=N(R^{5a}))N(R^5)-$ 、 $-(CR^5)_nCR^5=CR^5$ 、亚炔基、亚链烯基、炔基、亚烷基或直键；

[0021] t 是 1 或 2；

[0022] p 是 0、1 或 2；

[0023] n 是 1-6；

[0024] R^1 选自氢、烷基、链烯基、炔基、羟基烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基和杂芳基烷基；

[0025] 或者 R^1 是具有 2-4 个环的多环结构，其中这些环独立地选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基并且其中部分或全部的环可以彼此稠合；

[0026] R^2 选自氢、烷基、链烯基、炔基、羟基烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基和杂芳基烷基；

[0027] 或者 R^2 是具有 2-4 个环的多环结构，其中这些环独立地选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基并且其中部分或全部的环可以彼此稠和；

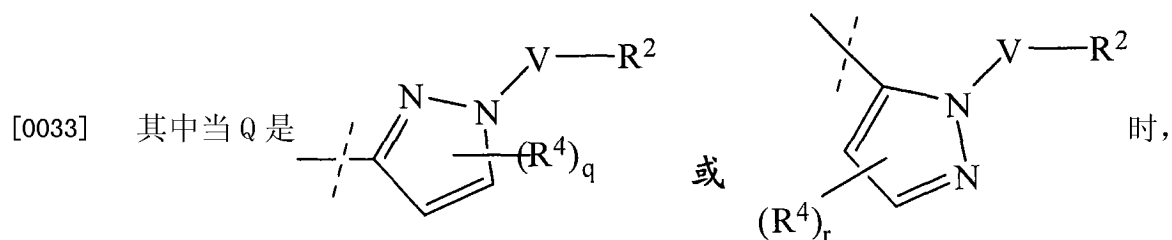
[0028] R^3 选自氢、烷基、链烯基、炔基、羟基烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、芳基、芳烷基、杂芳基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基和 $-N(R^6)_2$ ；

[0029] R^4 选自烷基、卤素、 $-N(R^6)_2$ 、卤代烷基、羟基、烷氧基、 $-N(R^2)_2$ 、环烷基烷基和芳烷基；

[0030] R^5 和 R^6 独立地选自氢、烷基、卤素、芳基、杂芳基、环烷基、羟基烷基、环烷基烷基和芳烷基；

[0031] R^{5a} 和 R^{6a} 独立地选自氢、烷基、环烷基烷基和氰基；

[0032] 和



[0034] W 选自 $-N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)C(O)N(R^6)-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_t-$ 、 $-N(R^6)S(O)_t-$ 、 $-S(O)_tN(R^6)-$ 、 $-OS(O)_tN(R^6)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-N(R^6)C(=N(R^{6a}))N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)((R^{6a})N=C)-$ 、 $-C(=N(R^{6a}))N(R^6)-$ 、芳基、杂芳基、杂环基、亚炔基、亚链烯基、亚烷基或直键；

[0035] V 选自 $-C(O)N(R^5)-$ 、 $-S(O)_t-$ 、 $-S(O)_2N(R^5)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^5)-$ 、 $-CR^5_2C(O)N(R^5)-$ 、 $-(CR^5_2)_nC(O)-$ 、 $-(CR^5_2)_nO-$ 、 $-(CR^5_2)_nN(R^6)-$ 、 $-(CR^5_2)_nN(R^5)C(O)-$ 、 $-(CR^5_2)_nN(R^5)C(O)O-$ 、 $-(CR^5_2)_nN(R^5)S(O)_t-$ 、芳基、杂芳基、杂环基、亚炔基、亚链烯基、亚烷基或直键；

[0036] t 是 1 或 2；

[0037] q 是 0、1 或 2；

[0038] r 是 0、1 或 2；

[0039] n 是 1-6；

[0040] R^1 选自氢、烷基、链烯基、炔基、羟基烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基和杂芳基烷基；

[0041] 或者 R^1 是具有 2-4 个环的多环结构，其中这些环独立地选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基并且其中部分或全部环可以彼此稠合；

[0042] R^2 选自氢、烷基、链烯基、炔基、羟基烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基和杂芳基烷基；

[0043] 或者 R^2 是具有 2-4 个环的多环结构，其中这些环独立地选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基并且其中部分或全部环可以彼此稠合；

[0044] R^3 选自氢、烷基、链烯基、炔基、羟基烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、芳基、芳烷基、杂芳基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基和 $-N(R^6)_2$ ；

[0045] R^4 选自烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、 $-N(R^2)_2$ 、环烷基烷基和芳烷基；

[0046] R^5 和 R^6 独立地选自氢、烷基、卤素、芳基、杂芳基、环烷基、羟基烷基、环烷基烷基和芳烷基；

[0047] R^{5a} 和 R^{6a} 独立地选自氢、烷基、环烷基烷基和氰基。

[0048] 另一方面，本发明提供了治疗哺乳动物、优选人类的 SCD 介导的疾病或病症的方法，其中该方法包括向需要此种治疗的哺乳动物施用治疗有效量的如上所述的本发明化合物。

[0049] 另一方面，本发明提供了用于治疗、预防和/或诊断与 SCD 生物学活性相关的疾病或病症，例如包括心血管病和/或代谢综合征（包括血脂异常、胰岛素抵抗和肥胖症）的化合物或药物组合物。

[0050] 另一方面，本发明提供了在患有这类脂质水平升高的患者中预防或治疗与脂质水平升高（例如血浆脂质水平、特别是甘油三酯和/或胆固醇水平升高）有关的疾病或病症

的方法,该方法包括向所述患者施用治疗有效量或预防有效量的如本文所公开的组合物。本发明还涉及具有降低动物体内脂质水平、特别是甘油三酯和胆固醇水平的治疗作用的新化合物。

[0051] 另一方面,本发明提供了包含如上所述的本发明化合物和可药用赋形剂的药物组合物。在一项实施方案中,本发明涉及药物组合物,其包含在可药用载体中的本发明化合物,并且所述化合物为当施用于动物、优选哺乳动物、最优选人类患者时对调节甘油三酯水平或治疗与血脂异常或脂质代谢紊乱有关的疾病有效的量。在该组合物的实施方案中,患者在施用本发明的化合物之前具有升高的脂质水平,例如升高的甘油三酯或胆固醇,并且本发明的化合物以有效降低所述脂质水平的量存在。

[0052] 另一方面,本发明提供了治疗患者或保护患者避免发生由硬脂酰辅酶 A 脱饱和酶 (SCD) 介导的疾病或病症的方法,该方法包括向罹患此类疾病或病症的患者或者有发生此类疾病或病症风险的患者施用治疗有效量的化合物,所述化合物在施用抑制患者的 SCD 活性。

[0053] 另一方面,本发明提供了使用本文所公开的方法鉴定的化合物来治疗多种涉及脂类代谢和 / 或脂类稳态平衡的疾病的方法。由此,根据从试验化合物库中进行鉴别的筛选实验,本文公开了一系列具有所述活性的化合物,调节所述 SCD 生物活性和用于治疗人类的与血脂水平如甘油三酯、VLDL、HDL、LDL 和 / 或总胆固醇水平有关的疾病或病症的治疗剂。

[0054] 应当理解,当涉及式 (I) 化合物时,本发明范围不包括已知的化合物,所述的已知化合物包括但不限于在以下出版物中公开和 / 或要求保护的任何具体化合物:

[0055] PCT 公开的专利申请, WO 00/25768 ;

[0056] PCT 公开的专利申请, WO 99/47507 ;

[0057] PCT 公开的专利申请, WO 01/60458 ;

[0058] PCT 公开的专利申请, WO 01/60369 ;

[0059] PCT 公开的专利申请, WO 94/26720 ;

[0060] 欧洲公开的专利申请, 0 438 230 ;

[0061] 欧洲公开的专利申请, 1 184 442 ;

[0062] CA 2, 114, 178 ;和美国专利号 5, 334, 328 ;

[0063] 美国专利号 5, 310, 499 ;和

[0064] 美国公开的专利申请, 2003/0127627。

[0065] 发明详述

[0066] 定义

[0067] 本文命名的某些化学基团优先通过表示碳原子总数的速记记号来命名, 该记号可在所述的化学基团中见到。例如, C₇-C₁₂ 烷基表示具有总共 7-12 个碳原子的如下文所定义的烷基基团, 而 C₄-C₁₂ 环烷基烷基表示具有总共 4-12 个碳原子的如下文所定义的环烷基烷基基团。在速记记号中的碳原子总数不包括可能存在于所述基团的取代基中的碳原子。

[0068] 因此, 如本说明书和所附权利要求中所用, 除非有相反的说明, 否则以下术语具有下述含义:

[0069] “烷基”是指仅由碳和氢原子组成的直链或支链的烃链基团, 其不含不饱和键, 具

有 1-12 个碳原子,优选 1-8 个碳原子或者 1-6 个碳原子,并且其通过单键与分子的其他部分相连,例如甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(叔丁基)等。除非在本说明书中另有特别说明,否则烷基基团可以任选地被一个或多个下述基团所取代:烷基、链烯基、卤素、卤代烷基、氰基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、 $-OR^{14}$ 、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ 、 $-S(O)_tOR^{16}$ 、 $-SR^{16}$ 、 $-S(O)_tR^{16}$ 和 $-S(O)_tN(R^{14})_2$,其中 R^{14} 各自独立地是氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;且 R^{16} 各自是烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0070] “链烯基”是指仅由碳和氢原子组成的直链或支链的烃链基团,其包含至少一个双键,具有 2-12 个碳原子,优选 2-8 个碳原子或者 2-6 个碳原子,并且其通过单键与分子的其他部分相连,例如乙烯基、丙-1-烯基、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基等。除非在本说明书中另有特别说明,否则链烯基基团可以任选地被一个或多个下述基团所取代:烷基、链烯基、卤素、卤代烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-OR^{14}$ 、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ 、 $-S(O)_tOR^{16}$ 、 $-SR^{16}$ 、 $-S(O)_tR^{16}$ 和 $-S(O)_tN(R^{14})_2$,其中 R^{14} 各自独立地是氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;且 R^{16} 各自是烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0071] “炔基”是指仅由碳和氢原子组成的直链或支链的烃链基团,其包含至少一个三键,具有 2-12 个碳原子,优选 2-8 个碳原子或者 2-6 个碳原子,并且其通过单键与分子的其他部分相连,例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。除非在本说明书中另有特别说明,否则炔基基团可以任选地被一个或多个下述基团所取代:烷基、链烯基、卤素、卤代烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-OR^{14}$ 、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ 、 $-S(O)_tOR^{16}$ 、 $-SR^{16}$ 、 $-S(O)_tR^{16}$ 和 $-S(O)_tN(R^{14})_2$,其中 R^{14} 各自独立地是氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;且 R^{16} 各自是烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0072] “亚烷基”和“亚烷基链”是指直链或支链的二价烃链,其将分子的剩余部分与基团连接,其仅由碳和氢原子组成、不含不饱和键并且具有 1-12 个碳原子,优选 1-8 个碳原子或者 1-6 个碳原子,例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚正丁基等。亚烷基链可以通过链内的一个碳原子或通过链内的任意两个碳原子将分子的剩余部分与基团相连。亚烷基链可以任选地被一个或多个下述基团所取代:烷基、链烯基、卤素、卤代烷基、氰基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、 $-OR^{14}$ 、 $-OC(O)R^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ 、 $-S(O)_tOR^{16}$ 、 $-SR^{16}$ 、 $-S(O)_tR^{16}$ 和 $-S(O)_tN(R^{14})_2$,其中 R^{14} 各自独立地是氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;且 R^{16} 各自是烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0073] “亚链烯基”和“亚链烯基链”是指直链或支链的二价烃链,其将分子的剩余部分与基团连接,其仅由碳和氢原子组成、包含至少一个双键并且具有 2-12 个碳原子或者 2-6 个碳原子,例如亚乙烯基、亚丙烯基、亚正丁烯基等。除非在本说明书中另有特别说明,否则亚链烯基链可以任选地被一个或多个下述基团所取代:烷基、链烯基、卤素、氰基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、 $-\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{14}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14})(\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{16})$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{16}$ 和 $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^{14})_2$,其中 R^{14} 各自独立地是氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;且 R^{16} 各自是烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0074] “亚炔基”和“亚炔基链”是指直链或支链的二价烃链,其将分子的剩余部分与基团连接,其仅由碳和氢原子组成、包含至少一个三键并且具有 2-12 个碳原子或者 2-6 个碳原子,例如亚丙炔基、亚正丁炔基等。除非在本说明书中另有特别说明,否则亚炔基链可以任选地被一个或多个下述基团所取代:烷基、链烯基、卤素、氰基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、 $-\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{14}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14})(\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{16})$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{16}$ 和 $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^{14})_2$,其中 R^{14} 各自独立地是氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;且 R^{16} 各自是烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0075] “烷氧基”是指式 $-\text{OR}_a$ 的基团,其中 R_a 是如上文所一般定义的烷基基团。烷氧基基团的烷基部分可以如上文烷基基团所定义的那样任选地被取代。

[0076] “烷氧基烷基”是指式 $-\text{R}_a-\text{O}-\text{R}_a$ 的基团,其中 R_a 各自独立地是如上文所定义的烷基基团。氧原子可以连接两个烷基基团的任一个碳原子。烷氧基烷基的每个烷基部分都可以如上文烷基基团定义的那样任选地被取代。

[0077] “芳基”是指仅由氢和碳组成的芳香族单环或多环烃环系统,其包含 6-19 个碳原子,优选 6-10 个碳原子,其中所述环系统可以是部分饱和的。芳基基团包括但不限于例如苄基、苯基和萘基的基团。除非在本说明书中另有特别说明,否则术语“芳基”或前缀“芳-”(例如在“芳烷基”中)的含义是包括任选地被一个或多个选自下述的取代基所取代的芳基基团:烷基、链烯基、炔基、卤素、卤代烷基、卤代链烯基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-\text{R}^{15}-\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{R}^{15}-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{14}$ 、 $-\text{R}^{15}-\text{N}(\text{R}^{14})_2$ 、 $-\text{R}^{15}-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{R}^{15}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{R}^{15}-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})_2$ 、 $-\text{R}^{15}-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{R}^{15}-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{R}^{15}-\text{N}(\text{R}^{14})(\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{16})$ 、 $-\text{R}^{15}-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{R}^{15}-\text{SR}^{16}$ 、 $-\text{R}^{15}-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{16}$ 和 $-\text{R}^{15}-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^{14})_2$,其中 R^{14} 各自独立地是氢、烷基、卤代烷基、三氟甲基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;且 R^{15} 各自独立地是直键或者直链或支链的亚烷基或亚链烯基链;且 R^{16} 各自是烷基、三氟甲基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0078] “芳烷基”是指式 $-\text{R}_a\text{R}_b$ 的基团,其中 R_a 是如上文所定义的烷基且 R_b 是一个或多个如上文所定义的芳基,例如苄基、二苯基甲基等。芳烷基基团的芳基部分可以如上文芳基基团所定义的那样任选地被取代。芳烷基基团的烷基部分可以如上文烷基基团所定义的那样任选地被取代。

[0079] “芳氧基”是指式 $-OR_b$ 的基团, 其中 R_b 是如上文所定义的芳基。芳氧基基团的芳基部分可以如上文所定义的那样任选地被取代。

[0080] “环烷基”是指稳定的非芳香族单环或双环烃基, 其仅由碳和氢原子组成, 具有 3-15 个碳原子, 优选具有 3-12 个碳原子或 3-7 个碳原子, 且其是饱和或不饱和的并且通过单键与分子的剩余部分相连, 例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、萘烷基等。除非在本说明书中另有特别说明, 否则术语“环烷基”的含义是包括任选地被一个或多个选自下述的取代基所取代的环烷基: 烷基、链烯基、炔基、卤素、卤代烷基、氰基、硝基、氧代、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-R^{15}-OR^{14}$ 、 $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-C(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ 、 $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ 、 $-R^{15}-SR^{16}$ 、 $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ 和 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$, 其中 R^{14} 各自独立地是氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基; R^{15} 各自独立地是直键或者直链或支链的亚烷基或亚链烯基链; 且 R^{16} 各自是烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0081] “环烷基烷基”是指式 $-R_aR_d$ 的基团, 其中 R_a 是如上文所定义的烷基且 R_d 是如上文所定义的环境基。环境基基团的环境基部分可以如上文环境基基团所定义的那样任选地被取代。环境基基团的烷基部分可以如上文烷基基团所定义的那样任选地被取代。

[0082] “卤素”是指溴、氯、氟或碘。

[0083] “卤代烷基”是指如上文所定义的烷基基团, 其被一个或多个如上文所定义的卤素基团所取代, 例如三氟甲基、二氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基等。卤代烷基的烷基部分可以如上文烷基基团所定义的那样任选地被取代。

[0084] “杂环基”是指稳定的 3-18 元非芳香族环基团, 其包含碳原子和 1-5 个选自氮、氧和硫的杂原子。为了本发明的目的, 所述杂环基可以是单环、二环或三环的环系统, 其可以包含稠环或桥环系统, 其可以是部分不饱和的; 并且杂环基中的氮、碳或硫原子可以任选地被氧化; 氮原子可以任选地被烷基化/取代; 且所述杂环基可以是部分或全部饱和的。杂环基基团的实例包括但不限于二氧戊环基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、吗啉基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、硫吗啉基、1-氧代-硫吗啉基和 1,1-二氧代-硫吗啉基、高哌啶基、高哌嗪基和奎宁环基。除非在本说明书中另有特别说明, 否则术语“杂环基”是包括如上文所定义的杂环基, 其任选地被一个或多个选自下述的取代基所取代: 烷基、链烯基、卤素、卤代烷基、氰基、氧代、硫代、硝基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-R^{15}-OR^{14}$ 、 $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-C(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ 、 $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ 、 $-R^{15}-SR^{16}$ 、 $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ 和 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$, 其中 R^{14} 各自独立地是氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基; R^{15} 各自独立地是直键或者直链或支链的亚烷基或亚链烯基链; 且 R^{16} 各自是烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基, 并且其中上述取代基各自是未被取代的。

[0085] “杂环基烷基”是指式 $-R_aR_e$ 的基团, 其中 R_a 是如上文所定义的烷基且 R_e 是如上文所定义的杂环基, 并且如果杂环基是含氮的杂环基, 该杂环基可以在氮或碳原子上与烷基相连。杂环基烷基基团的烷基部分可以如上文烷基基团所定义的那样任选地被取代。杂环基烷基基团的杂环基部分可以如上文杂环基基团所定义的那样任选地被取代。

[0086] “杂芳基”是指包含碳原子和 1-5 个选自氮、氧和硫的杂原子的 5-18 元芳香族环基团。为了本发明的目的, 所述杂芳基可以是单环、二环或三环的环系统, 其可以包含稠环或桥环系统, 其可以是部分饱和的; 并且杂芳基中的氮、碳或硫原子可以任选地被氧化; 氮原子可以任选地被烷基化 / 取代。杂芳基的实例包括但不限于氮杂卓基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吡唑基、苯并噻二唑基、苯并蔡并呋喃基、苯并噁唑基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并二噁烯基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基、苯并噻吩基、苯并三唑基、苯并 [4,6] 咪唑并 [1,2-a] 吡啶基、呋唑基、噻吩基、二苯并呋喃基、呋喃基、呋喃酮基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、异吡唑基、二氢吡唑基、异二氢吡唑基、吡嗪基、异噁唑基、蔡啶基、噁二唑基、2-氧代氮杂卓基、噁唑基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、喹啉基、异喹啉基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基和噻吩基。除非在本说明书中另有特别说明, 否则术语“杂芳基”的含义是包括如上文所定义的杂芳基, 其任选地被一个或多个选自下述的取代基所取代: 烷基、链烯基、炔基、烷氧基、卤素、卤代烷基、氰基、氧代、硫代、硝基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-R^{15}-OR^{14}$ 、 $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-C(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})(S(O)_tR^{16})$ 、 $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ 、 $-R^{15}-SR^{16}$ 、 $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ 和 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$, 其中 R^{14} 各自独立地是氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基; R^{15} 各自独立地是直键或者直链或支链的亚烷基或亚链烯基链; 且 R^{16} 各自是烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0087] “杂芳基烷基”是指式 $-R_aR_f$ 的基团, 其中 R_a 是如上文所定义的烷基且 R_f 是如上文所定义的杂芳基。杂芳基烷基基团的杂芳基部分可以如上文杂芳基基团所定义的那样任选地被取代。杂芳基烷基基团的烷基部分可以如上文烷基基团所定义的那样任选地被取代。

[0088] “羟基烷基”是指式 $-R_a-OH$ 的基团, 其中 R_a 是如上文所定义的烷基。羟基基团可以连接在烷基基团中的任何碳原子上。羟基烷基基团的烷基部分可以如上文烷基基团所定义的那样任选地被取代。

[0089] “多环结构”是指包含 2-4 个环的多环环系统, 其中所述的环独立地选自如上文所定义的环境基、芳基、杂环基或杂芳基。每个环烷基都可以如上文环烷基所定义的那样任选地被取代。每个芳基都可以如上文芳基所定义的那样任选地被取代。每个杂环基都可以如上文杂环基所定义的那样任选地被取代。每个杂芳基都可以如上文杂芳基所定义的那样任选地被取代。这些环可以通过直键彼此连接或者部分或全部环可以彼此稠合。

[0090] “前药”的含义是指可以在生理条件下或通过溶剂解作用转化为生物学活性的本发明化合物的化合物。因此, 术语“前药”是指本发明化合物的可药用的代谢前体。当向需要治疗的个体施用前药时, 前药可以是无活性的, 但在体内转化为本发明的活性化合物。前药一

般通过例如在血液中水解或在肠或肝脏中转化来迅速地在体内转化获得本发明的母体化合物。前药化合物经常提供在哺乳动物有机体中溶解度、组织相容性或延迟释放方面的优点（参见 Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), 7-9, 21-24 页 (Elsevier, 阿姆斯特丹)）。

[0091] 在 Higuchi, T. 等人, " Pro-drugs as Novel Delivery Systems, " A. C. S. Symposium Series, 卷 14 和 Bioreversible Carriers in Drug Design, Edward B. Roche 编辑, Anglican Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 中提供了前药的讨论, 二者全部引入本文作为参考。

[0092] 术语“前药”还包括任何在向哺乳动物个体施用前药时在体内释放本发明活性化合物的共价结合的载体。本发明化合物的前药可以通过修饰本发明化合物中的官能团来进行制备, 由此在常规操作中或在体内裂解所述修饰部分以获得本发明的母体化合物。前药包括其中羟基、氨基或巯基或酸基团与任何基团结合的本发明化合物, 所述的任何基团是指当向哺乳动物个体施用本发明化合物的前药时, 该基团能分别脱去而形成游离羟基、游离氨基或游离巯基或游离的酸基团。前药的实例包括但不限于本发明化合物的醇官能团的乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物或胺官能团的酰胺等。

[0093] “稳定化合物”和“稳定结构”是指在从反应混合物中分离至有效纯度以及配制为有效的治疗剂的过程中足够稳定的化合物。本领域技术人员能识别不稳定的取代基组合。

[0094] “任选的”或“任选地”意指随后所述的事件可能发生或者不发生, 并且该描述包括所述事件或情况发生和不发生的实例。例如“任选地被取代的芳基”意指可能被取代或未被取代的芳基基团, 并且该描述包括取代的芳基基团和未取代的芳基基团。

[0095] “可药用的载体、稀释剂或赋形剂”包括但不限于已被美国食品与药品管理局批准用于人类或家养动物的任何佐剂、载体、赋形剂、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料 / 着色剂、增味剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。

[0096] “可药用盐”包括酸或碱加成盐。

[0097] “可药用的酸加成盐”是指那些保留了游离碱的生物功效和特性的盐, 其在生物学或其它方面没有不希望的作用, 并且是与无机酸和有机酸形成的盐, 所述无机酸例如但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等, 所述有机酸例如但不限于乙酸、2, 2- 二氯乙酸、肥酸、海藻酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4- 乙酰氨基苯甲酸、樟脑酸、樟脑-10- 磺酸、癸酸、己酸、辛酸、碳酸、肉桂酸、柠檬酸、环拉酸、十二烷基硫酸、乙烷-1, 2- 二磺酸、乙磺酸、2- 羟基乙磺酸、甲酸、富马酸、粘酸、龙胆酸、葡庚糖酸、葡糖酸、葡糖醛酸、谷氨酸、戊二酸、2- 氧代- 戊二酸、甘油磷酸、羟乙酸、马尿酸、异丁酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、萘-1, 5- 二磺酸、萘-2- 磺酸、1- 羟基-2- 萘甲酸、烟酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、扑酸、丙酸、焦谷氨酸、丙酮酸、水杨酸、4- 氨基水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、三氟乙酸、十一烯酸等。

[0098] “可药用的碱加成盐”是指那些保留了游离酸的生物功效和特性的盐, 其在生物学或其它方面没有不希望的作用。这些盐是从对游离酸进行无机碱或有机碱加成来制备。来自无机碱的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。优选的无机盐是铵盐、钠盐、钾盐、钙盐和镁盐。来自有机碱的盐包括但不限于伯、仲和叔胺、取代的胺包括天然产生的取代的胺、环胺和碱性离子交换树脂, 例如氨、异丙胺、三

甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、二乙醇胺、乙醇胺、地阿诺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己基胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、海巴明 (hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、苄乙苄胺、苄星青霉素、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱、三乙醇胺、氨丁三醇、嘌呤类、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等的盐。特别优选的有机碱是异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己基胺、胆碱和咖啡因。

[0099] 结晶法经常产生本发明化合物的溶剂化物。如本文所用的术语“溶剂化物”是指包含一个或多个本发明化合物分子与一个或多个溶剂分子的聚合体。所述溶剂可以是水，在该情况下所述溶剂化物是水合物。或者，所述溶剂可以是有机溶剂。因此，本发明化合物可以以水合物（包括单水合物、二水合物、半水合物、倍半水合物、三水合物、四水合物等）以及对应的溶剂化物形式存在。本发明化合物可以是真正的溶剂化物，而在其它情况下，本发明化合物可能仅保留偶然的水或水与某些偶然的溶剂的混合物。

[0100] “药物组合物”是指本发明化合物与本领域通常所接受的用于向哺乳动物、例如人类递送生物活性化合物的介质的制剂。所述介质包括其所有可药用的载体、稀释剂或赋形剂。

[0101] “治疗有效量”是指当向哺乳动物、优选人类给药时，足以有效治疗哺乳动物、优选人类中如下文所定义的 SCD 介导的疾病或病症的本发明化合物的量。构成“治疗有效量”的本发明化合物的量将根据化合物、病症及其严重性以及所治疗的哺乳动物的年龄和体重而有所不同，但是可以由本领域普通技术人员根据其自身知识和本文内容按常规来确定。

[0102] 本文所用的“治疗”包括治疗具有目的病症或疾病的哺乳动物、优选人类的目的疾病或病症，并且包括：(i) 预防哺乳动物发生疾病或病症，特别是当所述哺乳动物容易罹患该病症但还未诊断为患病时；(ii) 抑制疾病或病症，即阻止其发展；或者 (iii) 减轻疾病或病症，即造成疾病或病症的消退。

[0103] 如本文所用的术语“疾病”和“病症”可以互换使用，或者在特定疾病或病症还不知道致病物质（还未研究出病因学）并因此还未被视为疾病而仅作为不期望的病症或综合征时可以是不同的，其中临床医生已经或多或少地鉴定了特定类型的症状。

[0104] 本发明的化合物或其可药用盐可以包含一个或多个不对称中心，因此可导致对映异构体、非对映异构体和其它立体异构形式的出现，其可以用立体化学的绝对构型定义为 (R)- 或 (S)-，或者就氨基酸而言用 (D)- 或 (L)- 构型来定义。本发明包括所有这类可能的异构体，以及它们的外消旋形式或光学纯形式。光学活性的 (+) 和 (-)、(R)- 和 (S)- 或 (D)- 和 (L)- 异构体可以使用手性合成子或手性试剂或者使用常规技术拆分（例如使用手性柱的 HPLC 法）来制备。当本文所述的化合物包含烯族的双键或其它几何不对称中心时，除非另有说明，否则意味着所述化合物包含 E 和 Z 型几何异构体。同样，也包括所有的互变异构形式。

[0105] “立体异构体”是指由相同原子经相同的键结合而组成但具有不同三维结构的化合物，其不能互换。本发明预期了多种立体异构体及其混合物，并且包括“对映异构体”，其是指分子互相为不能重叠的镜像的两个立体异构体。

[0106] 式 (I) 化合物的中间体及上述各类的多晶形物及其晶体习性也涵盖在本发明的范围内。

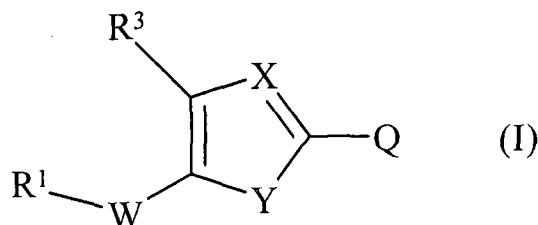
[0107] 本文所用的化学命名方法及结构图采用并依赖如 ISIS Draw 2.5 版（可从 MDL

Information Systems 公司获得)所提供的化学命名特征。

[0108] 本发明的实施方案

[0109] 本发明的一项实施方案是式 (I) 的化合物,或其立体异构体、对映异构体或互变异构体、其可药用盐、其药物组合物或其前药:

[0110]



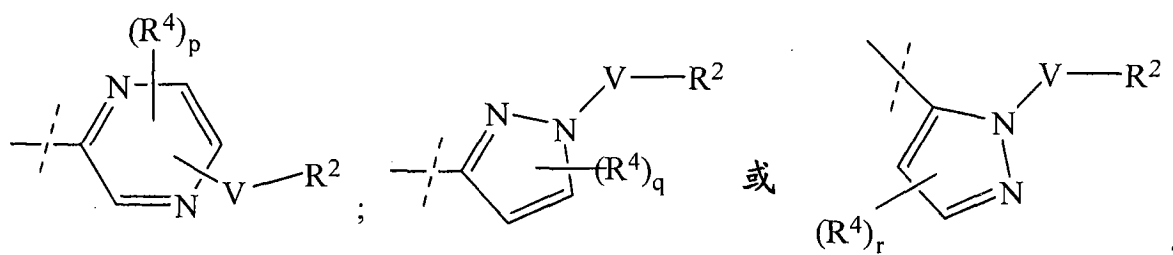
[0111] 其中,

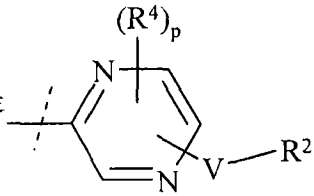
[0112] X 是 N 或 CH;

[0113] Y 是 NH、O、S 或 N-CH₃;

[0114] Q 是

[0115]



[0116] 其中当 Q 是  时,

[0117] W 选自 -N(R⁶)C(O)-、-C(O)N(R⁶)-、-OC(O)N(R⁶)-、-N(R⁶)C(O)O-、

[0118] -N(R⁶)C(O)N(R⁶)-、-O-、-N(R⁶)-、-S-、-S(O)_t-、-N(R⁶)S(O)_t-、-S(O)_tN(R⁶)-、-OS(O)_tN(R⁶)-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-N(R⁶)C(=N(R^{6a}))N(R⁶)-、-N(R⁶)(R^{6a})N(=)C-、-C(=N(R^{6a}))N(R⁶)-、芳基、杂芳基、杂环基、亚炔基、亚链烯基、亚烷基或直键;

[0119] V 选自 -N(R⁵)C(O)-、-C(O)N(R⁵)-、-OC(O)N(R⁵)-、-N(R⁵)C(O)O-、-N(R⁵)C(O)N(R⁵)-、-O-、-N(R⁵)-、-S-、-S(O)_t-、-N(R⁵)S(O)₂-、-S(O)₂N(R⁵)-、-OS(O)₂N(R⁵)-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-CR⁵C(O)N(R⁵)-、-(CR⁵)_nC(O)-、-(CR⁵)_nO-、-(CR⁵)_nN(R⁶)-、-(CR⁵)_nN(R⁵)C(O)-、-(CR⁵)_nN(R⁵)C(O)O-、-(CR⁵)_nN(R⁵)S(O)_t-、-N(R⁵)C(=N(R^{5a}))NR⁵-、-N(R⁵)(R^{5a})N(=)C-、-C(=N(R^{5a}))N(R⁵)-、-(CR⁵)_nCR⁵=CR⁵、亚炔基、亚链烯基、炔基、亚烷基或直键;

[0120] t 是 1 或 2;

[0121] p 是 0、1 或 2;

[0122] n 是 1-6;

[0123] R¹ 选自氢、烷基、链烯基、炔基、羟基烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基和杂芳基烷基;

[0124] 或者 R^1 是具有 2-4 个环的多环结构, 其中这些环独立地选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基并且其中部分或全部环可以彼此稠合;

[0125] R^2 选自氢、烷基、链烯基、炔基、羟基烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基和杂芳基烷基;

[0126] 或者 R^2 是具有 2-4 个环的多环结构, 其中这些环独立地选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基并且其中部分或全部环可以彼此稠合;

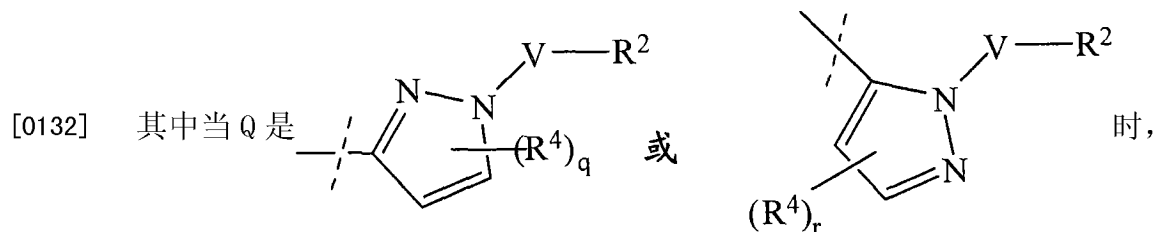
[0127] R^3 选自氢、烷基、链烯基、炔基、羟基烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、芳基、芳烷基、杂芳基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基和 $-N(R^6)_2$;

[0128] R^4 选自烷基、卤素、 $-N(R^6)_2$ 、卤代烷基、羟基、烷氧基、 $-N(R^2)_2$ 、环烷基烷基和芳烷基;

[0129] R^5 和 R^6 独立地选自氢、烷基、卤素、芳基、杂芳基、环烷基、羟基烷基、环烷基烷基和芳烷基;

[0130] R^{5a} 和 R^{6a} 独立地选自氢、烷基、环烷基烷基和氰基;

[0131] 和



[0133] W 选自 $-N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-OC(O)N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)C(O)O-$ 、 $-N(R^6)C(O)N(R^6)-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R^6)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_t-$ 、 $-N(R^6)S(O)_t-$ 、 $-S(O)_tN(R^6)-$ 、 $-OS(O)_tN(R^6)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-N(R^6)C(=N(R^{6a}))N(R^6)-$ 、 $-N(R^6)((R^{6a})N=C)-$ 、 $-C(=N(R^{6a}))N(R^6)-$ 、芳基、杂芳基、杂环基、亚炔基、亚链烯基、亚烷基或直键;

[0134] V 选自 $-C(O)N(R^5)-$ 、 $-S(O)_t-$ 、 $-S(O)_2N(R^5)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^5)-$ 、 $-CR^5_2C(O)N(R^5)-$ 、 $-(CR^5_2)_nC(O)-$ 、 $-(CR^5_2)_nO-$ 、 $-(CR^5_2)_nN(R^6)-$ 、 $-(CR^5_2)_nN(R^5)C(O)-$ 、 $-(CR^5_2)_nN(R^5)C(O)O-$ 、 $-(CR^5_2)_nN(R^5)S(O)_t-$ 、芳基、杂芳基、杂环基、亚炔基、亚链烯基、亚烷基或直键;

[0135] t 是 1 或 2;

[0136] q 是 0、1 或 2;

[0137] r 是 0、1 或 2;

[0138] n 是 1-6;

[0139] R^1 选自氢、烷基、链烯基、炔基、羟基烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基和杂芳基烷基;

[0140] 或者 R^1 是具有 2-4 个环的多环结构, 其中这些环独立地选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基并且其中部分或全部环可以彼此稠合;

[0141] R^2 选自氢、烷基、链烯基、炔基、羟基烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基和杂芳基烷基;

[0142] 或者 R^2 是具有 2-4 个环的多环结构, 其中这些环独立地选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基并且其中部分或全部环可以彼此稠合;

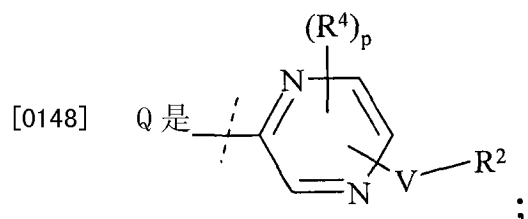
[0143] R^3 选自氢、烷基、链烯基、炔基、羟基烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、芳基、芳烷基、杂芳基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基和 $-N(R^6)_2$ ；

[0144] R^4 选自烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、 $-N(R^2)_2$ 、环烷基烷基和芳烷基；

[0145] R^5 和 R^6 独立地选自氢、烷基、卤素、芳基、杂芳基、环烷基、羟基烷基、环烷基烷基和芳烷基；

[0146] R^{5a} 和 R^{6a} 独立地选自氢、烷基、环烷基烷基和氰基。

[0147] 一项更加优选的实施方案是式 (I) 化合物, 其中：



[0149] V 选自芳基、 $-N(R^5)-$ 、 $-O-$ 、亚烷基或直键；

[0150] W 选自 $-N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-C(O)O-$ 或直键；

[0151] X 是 N 或 CH；

[0152] Y 是 S；

[0153] p 是 0、1 或 2；

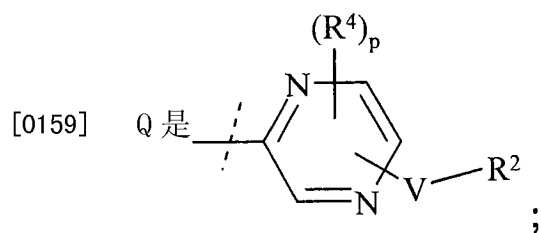
[0154] R^1 选自氢、烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基和杂芳基烷基；

[0155] R^2 选自氢、烷基、炔基、羟基烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基和杂芳基烷基；

[0156] R^3 是氢或烷基；且

[0157] R^6 是氢或烷基。

[0158] 一项更加优选的实施方案是式 (I) 化合物, 其中：



[0160] V 选自芳基、 $-N(R^5)-$ 、亚烷基或直键；

[0161] W 选自 $-N(R^6)C(O)-$ 或 $-C(O)O-$ ；

[0162] X 是 N 或 CH；

[0163] Y 是 S；

[0164] p 是 0、1 或 2；

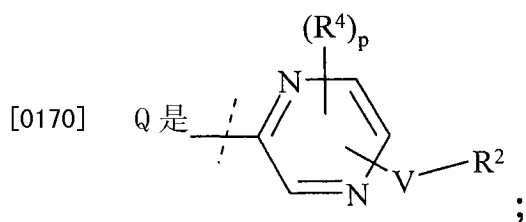
[0165] R^1 选自烷基、芳基、芳烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基和杂芳基烷基；

[0166] R^2 选自氢、烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基和芳烷基；

[0167] R^3 是氢或烷基；且

[0168] R^6 是氢或烷基。

[0169] 一项更加优选的实施方案是式 (I) 化合物, 其中：



[0171] V 是亚烷基或直键 ;

[0172] W 是 $-N(R^6)C(O)-$;

[0173] X 是 N 或 CH ;

[0174] Y 是 S ;

[0175] p 是 0、1 或 2 ;

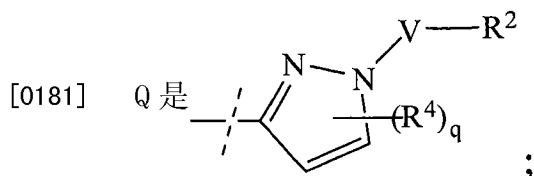
[0176] R^1 选自烷基、芳基、芳烷基和杂芳基 ;

[0177] R^2 选自烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基和芳烷基 ;

[0178] R^3 是烷基 ; 且

[0179] R^6 是氢。

[0180] 一项更加优选的实施方案是式 (I) 化合物, 其中 :



[0182] V 选自 $-(CR^5)_nO-$ 、芳基、亚烷基或直键 ;

[0183] W 选自 $-N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-C(O)O-$ 或直键 ;

[0184] X 是 N 或 CH ;

[0185] Y 是 S ;

[0186] q 是 0、1 或 2 ;

[0187] R^1 选自氢、烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基和杂芳基烷基 ;

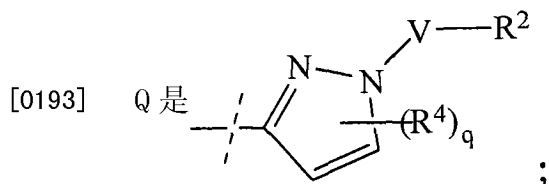
[0188] R^2 选自氢、烷基、炔基、羟基烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基和杂芳基烷基 ;

[0189] R^3 是氢或烷基 ;

[0190] R^5 是氢或烷基 ; 且

[0191] R^6 是氢或烷基。

[0192] 一项更加优选的实施方案是式 (I) 化合物, 其中 :



[0194] V 选自 $-(CR^5)_nO-$ 、芳基、亚烷基或直键 ;

[0195] W 选自 $-N(R^6)C(O)-$ 或 $-C(O)O-$;

[0196] X 是 N 或 CH ;

[0197] Y 是 S；

[0198] q 是 0、1 或 2；

[0199] R^1 选自烷基、芳基、芳烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基和杂芳基烷基；

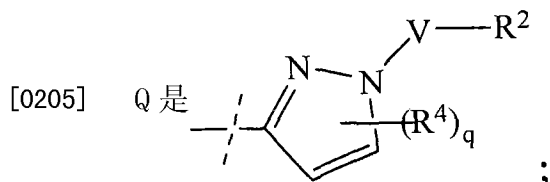
[0200] R^2 选自氢、烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基和芳烷基；

[0201] R^3 是氢或烷基；

[0202] R^5 是氢或烷基；且

[0203] R^6 是氢或烷基。

[0204] 一项更加优选的实施方案是式 (I) 化合物，其中：



[0206] V 是 $-(CR^5)_nO-$ 或直键；

[0207] W 是 $-N(R^6)C(O)-$ ；

[0208] X 是 N 或 CH；

[0209] Y 是 S；

[0210] q 是 0、1 或 2；

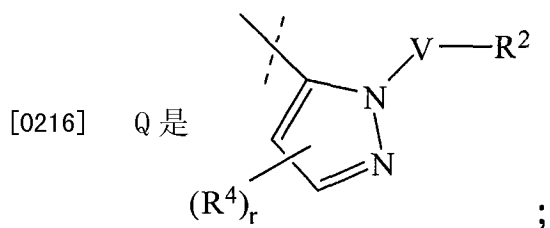
[0211] R^1 选自烷基、芳基、芳烷基和杂芳基；

[0212] R^2 选自烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基和芳烷基；

[0213] R^3 是烷基；且

[0214] R^6 是氢。

[0215] 一项更加优选的实施方案是式 (I) 化合物，其中：



[0217] V 选自 $-(CR^5)_nO-$ 、芳基、亚烷基或直键；

[0218] W 选自 $-N(R^6)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^6)-$ 、 $-C(O)O-$ 或直键；

[0219] X 是 N 或 CH；

[0220] Y 是 S；

[0221] r 是 0、1 或 2；

[0222] R^1 选自氢、烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基和杂芳基烷基；

[0223] R^2 选自氢、烷基、炔基、羟基烷基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基和杂芳基烷基；

[0224] R^3 是氢或烷基；

[0225] R^5 是氢或烷基；且

[0226] R^6 是氢或烷基。

[0227] 在一项实施方案中,本发明的方法涉及通过施用有效量的本发明化合物来治疗和/或预防由硬脂酰辅酶 A 脱饱和酶 (SCD)、特别是人类 SCD (hSCD) 所介导的疾病,优选与血脂异常和脂类代谢紊乱有关的疾病,并且特别是与血浆脂质水平升高、心血管病、糖尿病、肥胖症、代谢综合征、皮肤病等有关的疾病。

[0228] 本发明还涉及包含本发明化合物的药物组合物。在一项实施方案中,本发明涉及药物组合物,其包含在可药用载体中的本发明化合物,并且所述化合物为当施用于动物、优选哺乳动物、最优选人类患者时对调节甘油三酯水平或治疗与血脂异常或脂质代谢紊乱有关的疾病有效的量。在该组合物的实施方案中,患者在施用本发明化合物之前具有升高的脂质水平,例如升高的甘油三酯或胆固醇,并且本发明的化合物以有效降低所述脂质水平的量存在。

[0229] 本发明化合物的应用和测试

[0230] 本发明涉及化合物、药物组合物以及使用所述化合物和药物组合物来治疗和/或预防由硬脂酰辅酶 A 脱饱和酶 (SCD)、特别是人类 SCD (hSCD) 所介导的疾病的方法,优选与血脂异常和脂类代谢紊乱有关的疾病,并且特别是与血浆脂质水平升高有关的疾病、特别是心血管病、糖尿病、肥胖症、代谢综合征、皮肤病等,该方法通过向需要此种治疗的患者施用有效量的 SCD 调节剂、特别是抑制剂来实现。

[0231] 一般而言,本发明提供了治疗患者或保护患者避免发生与血脂异常和/或脂类代谢紊乱有关的疾病的方法,其中动物(特别是人类)的脂质水平超出正常范围之外(即异常的脂质水平,例如血浆脂质水平升高),特别是高于正常值的水平,其中所述的脂质优选脂肪酸(例如游离或复合脂肪酸)、甘油三酯、磷脂或胆固醇,例如 LDL-胆固醇水平升高或者 HDL-胆固醇水平降低,或者任何它们的组合,其中所述的脂质相关病症或疾病是 SCD 介导的疾病或病症,该方法包括向动物、例如哺乳动物、特别是人类患者施用治疗有效量的本发明化合物或者包含本发明化合物的药物组合物,其中该化合物调节 SCD、优选人类 SCD1 的活性。

[0232] 本发明化合物调节(优选抑制)人类 SCD 酶、特别是人类 SCD1 的活性。

[0233] 本发明化合物在调节(特别是抑制)SCD 活性中的普遍价值可以使用下文实施例 97 中所述的试验来确定。

[0234] 或者,所述化合物在治疗病症和疾病中的普遍价值可以在工业化的动物模型中确定,所述模型用于证明化合物在治疗肥胖症、糖尿病或高甘油三酯或胆固醇水平或者改善葡萄糖耐量中的效能。此类模型包括 Zucker 肥胖 fa/fa 大鼠(可获自 Harlan Sprague Dawley 股份有限公司(印第安纳波利斯,印第安纳州))或 Zucker 糖尿病肥胖大鼠(ZDF/GmiCr1-fa/fa)(可获自 Charles River Laboratories(蒙特利尔,魁北克))以及斯普拉格-道利(SD)大鼠(Charles Rivers),用于饮食诱导的肥胖症模型中(Ghibaudi, L 等人, (2002), Obes. Res. 卷 10, 956-963 页)。小鼠和 Lewis 大鼠也建立了类似的模型。

[0235] 本发明化合物是 δ -9 脱饱和酶的抑制剂,用于治疗人类和其它有机体的疾病或病症,包括所有那些由于 δ -9 脱饱和酶生物学活性异常所致的或者可以通过调节 δ -9 脱饱和酶生物学活性而改善的人类疾病和病症。

[0236] 如本文所定义,SCD 介导的疾病或病症被定义为其中 SCD 活性升高和/或其中抑制 SCD 活性可以被证明对所治疗的个体带来症状改善的任何疾病或病症。如本文所定义,SCD

介导的疾病或病症包括但不限于下述的或与下述相关的疾病或病症：心血管病、血脂异常（包括但不限于血清的甘油三酯、高甘油三酯血症、VLDL、HDL、LDL、脂肪酸脱饱和指数（例如，18：1/18：0 脂肪酸的比例或本文其他地方所定义的其他脂肪酸的比例）、胆固醇和总胆固醇水平紊乱、高胆固醇血症以及胆固醇紊乱（包括特征为胆固醇的逆行转运缺陷的病症）、家族性复合高脂血症、冠状动脉病、动脉粥样硬化、心脏病、脑血管病（包括但不限于中风、缺血性中风和短暂性脑缺血发作（TIA））、外周血管病和缺血性视网膜病。

[0237] SCD 介导的疾病或病症还包括代谢综合征（包括但不限于血脂异常、肥胖症和胰岛素抵抗、高血压、微白蛋白血症、高尿酸血症和高凝性）、X 综合征、糖尿病、胰岛素抵抗、葡萄糖耐量降低、非胰岛素依赖型糖尿病、II 型糖尿病、I 型糖尿病、糖尿病并发症、体重紊乱（包括但不限于肥胖、超重、恶病质和厌食症）、体重减轻、体重指数和瘦素相关的疾病。在优选的实施方案中，本发明的化合物用于治疗糖尿病和 / 或肥胖症。

[0238] 本文所用的术语“代谢综合征”是公认的临床术语，用于描述包括 II 型糖尿病、葡萄糖耐量降低、胰岛素抵抗、高血压、肥胖症、腹围增加、高甘油三酯血症、低 HDL、高尿酸血症、高凝性和 / 或微白蛋白血症的组合物。美国心脏协会出版了诊断代谢综合征的指南，Grundy, S., 等人, (2006) *Cardiol. Rev.* 卷 13, 第 6 期, 322-327 页。

[0239] SCD 介导的疾病或病症还包括脂肪肝、肝脂肪变、肝炎、非酒精性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、酒精性肝炎、急性脂肪肝、妊娠脂肪肝、药物诱发性肝炎、红细胞肝性原卟啉症、铁超负荷病、遗传性血色病、肝纤维化、肝硬化、肝细胞瘤及其相关病症。

[0240] SCD 介导的疾病或病症还包括但不限于下述的疾病或与下述疾病有关的疾病或病症：原发性高甘油三酯血症、或继发于另一种疾病或病症如高脂蛋白血症、家族性组织细胞性网状细胞增多、脂蛋白脂酶缺乏、载脂蛋白缺乏（例如 ApoCII 缺乏或 ApoE 缺乏）等的高甘油三酯血症，或者未知或未说明病因学的高甘油三酯血症。

[0241] SCD 介导的疾病或病症还包括多不饱和脂肪酸 (PUFA) 紊乱或皮肤病，包括但不限于湿疹、痤疮、银屑病、瘢痕疙瘩形成或预防、与来自粘膜的产物或分泌物例如单不饱和脂肪酸类、蜡酯等有关的疾病等。优选地，本发明化合物通过减少皮脂的过度生成来预防或减弱瘢痕疙瘩的形成，而所述的这种皮脂过度生成通常是导致瘢痕疙瘩形成的原因。

[0242] SCD 介导的疾病或病症还包括炎症、鼻窦炎、哮喘、胰腺炎、骨关节炎、风湿性关节炎、囊性纤维化和经前期综合征。

[0243] SCD 介导的疾病或病症还包括但不限于下述的疾病或与下述有关的疾病或病症：癌症、瘤形成、恶性肿瘤、肿瘤转移、肿瘤（良性或恶性的）、致癌作用、肝细胞瘤等。

[0244] SCD 介导的疾病或病症还包括需要增加瘦体重或瘦肌肉重的病症，例如需要通过肌肉构建来增强能力的病症。此处也包括肌病和脂质肌病如肉毒碱棕榈酰基转移酶缺乏 (CPT I 或 CPT II)。这类治疗用于人类和畜牧业，包括施用于牛、猪或鸟类家养动物或者任何其它动物，以降低甘油三酯的合成和 / 或提供更瘦的肉制品和 / 或更健康的动物。

[0245] SCD 介导的疾病或病症还包括下述的疾病或与下述有关的疾病或病症：精神异常、多发性硬化症、眼病和免疫病。

[0246] SCD 介导的疾病或病症还包括神经学的疾病，包括轻度认知缺损、抑郁症、精神分裂症、强迫症和双相情感障碍。

[0247] SCD 介导的疾病或病症还包括神经变性疾病，包括阿尔茨海默病、帕金森病、路易

体痴呆、肌萎缩性侧索硬化症或卢伽雷病、阿尔佩斯病、亚急性坏死性脑病、佩－梅二氏病、橄榄体脑桥小脑萎缩、弗里德赖希共济失调症、脑白质营养不良症、Rett 综合征、II 型拉姆齐－亨特综合征和唐氏综合征。

[0248] SCD 介导的疾病或病症还包括病毒病或病毒感染、或者与病毒病或病毒感染相关的疾病或病症，包括但不限于所有正链 RNA 病毒、冠状病毒、SARS 病毒、SARS 相关的冠状病毒、披膜病毒类、小核糖核酸病毒、柯萨奇病毒、黄热病毒、黄病毒科；甲病毒属（披膜病毒科），包括风疹病毒、东方马脑炎病毒、西方马脑炎病毒、委内瑞拉马脑炎病毒、辛德毕斯病毒、西门利克森林病毒、切昆贡亚病毒、奥尼永尼永病毒、罗斯河病毒、马亚罗病毒、甲病毒；星状病毒科，包括星状病毒属、人星状病毒；嵌杯病毒科，包括猪水疱疹病毒、诺沃克病毒、杯状病毒、牛杯状病毒、猪杯状病毒、戊型肝炎；冠状病毒科，包括冠状病毒、SARS 病毒、禽传染性支气管炎病毒、牛冠状病毒、犬冠状病毒、猫传染性腹膜炎病毒、人冠状病毒 229E、人冠状病毒 OC43、鼠肝炎病毒、猪流行性腹泻病毒、猪血凝集脑脊髓炎病毒、猪传播性胃肠炎病毒、大鼠冠状病毒、火鸡冠状病毒、兔冠状病毒、伯尔尼病毒、布雷达病毒；黄病毒科，包括丙型肝炎病毒、西尼罗河病毒、黄热病毒、圣路易脑炎病毒、登革热属、庚型肝炎病毒、流行性乙型脑炎病毒、墨累河谷脑炎病毒、中欧蜱传脑炎病毒、远东蜱传脑炎病毒、科萨努尔森林病毒、羊跳跃病病毒、波瓦生病毒、鄂木斯克出血热病毒、Kumilinge 病毒、Absetarov anzalova hypr 病毒、ITheus 病毒、罗氏脑炎病毒、兰加特病毒、瘟病毒属、牛病毒性腹泻、猪霍乱病毒、里约布拉沃病毒、秋列尼病毒、恩他耶病毒、乌干达 S 病毒、莫多克病毒；细小 RNA 病毒科，包括柯萨奇病毒 A、鼻病毒属、甲型肝炎病毒、脑心肌炎病毒、门哥病毒、麻疹病毒、人脊髓灰质炎病毒 1 型、柯萨奇病毒 B；马铃薯 Y 病毒科，包括马铃薯 Y 病毒属、黑麦草花叶病毒属 S、大麦黄化花叶病毒属。此外，其可以由肝炎病毒属、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、人免疫缺陷病毒（HIV）等造成的或与其相关的疾病或感染。可治疗的病毒感染包括其中病毒使用 RNA 中间体作为复制周期的一部分（肝炎或 HIV）的那些感染；此外，它可以是由 RNA 负链病毒例如流感病毒和副流感病毒造成的或与其相关的疾病或感染。

[0249] 在本说明书中确认的化合物能抑制多种脂肪酸的脱饱和作用（例如硬脂酰辅酶 A 的 C₉-C₁₀ 脱饱和），所述脱饱和作用是由 δ -9 脱饱和酶如硬脂酰辅酶 A 脱饱和酶 1 (SCD1) 完成的。由此，这些化合物抑制了多种脂肪酸及其下游代谢物的形成。这可以导致硬脂酰辅酶 A 或棕榈酰辅酶 A 以及多种脂肪酸的其他上游前体的蓄积；其有可能造成负反馈回路，导致脂肪酸代谢的总体改变。任何这类结果都可以最终归结为由这些化合物所提供的总体治疗效益。

[0250] 通常，成功的 SCD 抑制性治疗剂应符合以下的部分或全部标准。口服利用度应等于或大于 20%。动物模型效能低于约 10mg/Kg、2mg/Kg、1mg/Kg 或 0.5mg/Kg，并且人类靶点剂量为 10-250mg/70Kg，但是超出该范围也可接受（“mg/Kg”是指被给药个体的每公斤体重的化合物毫克数）。所需剂量应当优选不超过每日一次或两次或者在进餐时间给药。治疗指数（或中毒剂量与治疗剂量的比例）应当大于 10。IC₅₀（“抑制浓度 -50%”）是在 SCD 生物学活性试验中，经过特定时间后达到 SCD 活性的 50%抑制所需的化合物量的量度。任何测定 SCD 酶（优选小鼠或人的 SCD 酶）活性的方法都可用于测试在本发明的抑制所述 SCD 活性方法中有效的化合物的活性。本发明化合物表明在 15 分钟的微粒体试验中的 IC₅₀（“50%抑制的浓度”）优选低于 10 μ M、低于 5 μ M、低于 2.5 μ M、低于 1 μ M、低于 750nM、

低于 500nM、低于 250nM、低于 100nM、低于 50nM, 和最优选低于 20nM。本发明化合物可以显示出可逆的抑制作用(即, 竞争性抑制作用), 并且优选不抑制其他的铁结合蛋白。

[0251] 本发明化合物作为 SCD 抑制剂的鉴定是使用 SCD 酶和 Shanklin J. 和 Summerville C., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1991), 卷 88, 2510-2514 页所述的微粒体测定方法来容易地完成的。当在该测定法中检验时, 本发明化合物在 10 μ M 的测试化合物浓度下具有低于 50% 的剩余 SCD 活性, 优选在 10 μ M 的测试化合物浓度下具有低于 40% 的剩余 SCD 活性, 更优选在 10 μ M 的测试化合物浓度下具有低于 30% 的剩余 SCD 活性, 甚至更优选在 10 μ M 的测试化合物浓度下具有低于 20% 的剩余 SCD 活性, 从而证明了本发明化合物是 SCD 活性的有效抑制剂。

[0252] 这些结果提供了分析待测化合物和 SCD 之间的构效关系 (SAR) 的基础。某些组有助于提供更有力的抑制性化合物。SAR 分析是本领域技术人员可以使用的工具之一, 用来鉴定用作治疗剂的本发明化合物的优选实施方案。检测本文所公开的化合物的其他方法也可容易地被本领域技术人员获得。因此, 此外, 化合物抑制 SCD 的能力测定可以在体内完成。在一项该实施方案中, 其是通过以下方法来完成的: 向患有甘油三酯 (TG)- 或极低密度脂蛋白 (VLDL)- 相关病症的动物施用所述化学药物, 随后检测所述动物的血浆甘油三酯水平的改变, 从而鉴定出用于治疗甘油三酯 (TG)- 或极低密度脂蛋白 (VLDL)- 相关病症的治疗剂。在该实施方案中, 所述动物可以是人, 例如患有这类病症和需要治疗所述病症的人类患者。

[0253] 在这类体内方法的具体实施方案中, 在所述动物中 SCD1 活性的改变是活性的降低, 其中优选 SCD1 调节药物没有实质性地抑制 δ -5 脱饱和酶、 δ -6 脱饱和酶或脂肪酸合成酶或在活性位点上含铁的其他酶的生物学活性。

[0254] 用于化合物评价的模型体系可以包括但不限于肝脏微粒体的应用, 所述肝脏微粒体例如来自在高碳水化合物膳食喂养下的小鼠或者来自人类捐献者, 包括患有肥胖症的个体。也可以使用永生化的细胞系例如 HepG2 (来自人的肝脏)、MCF-7 (来自人的乳腺癌) 和 3T3-L1 (来自小鼠的脂肪细胞)。原代细胞系例如小鼠的原代肝细胞也可用于测试本发明化合物。在使用整体动物时, 也可以使用小鼠作为原代肝细胞的来源, 其中该小鼠已经用高碳水化合物膳食喂养, 以增加微粒体中 SCD 活性和 / 或提高血浆甘油三酯的水平 (即, 18 : 1/18 : 0 比例); 或者可以使用正常膳食喂养的小鼠或具有正常甘油三酯水平的小鼠。还可以使用设计为高甘油三酯血症的转基因小鼠的小鼠模型。兔和仓鼠也可用作动物模型, 特别是那些表达 CETP (胆固醇酯转移蛋白) 的模型。

[0255] 测定本发明化合物的体内效能的另一种合适方法是在施用化合物后通过测定个体的脱饱和指数来间接测定其对于抑制 SCD 酶的效果。

[0256] 本说明书中所用的“脱饱和指数”是指从所给的组织样品中测定的 SCD 酶的产物与底物比例。该数值可以使用三种不同的方程进行计算, 18 : 1n-9/18 : 0 (油酸 : 硬脂酸); 16 : 1n-7/16 : 0 (棕榈油酸 : 棕榈酸); 和 / 或 16 : 1n-7+18 : 1n-7/16 : 0 (测定所有 16 : 0 脱饱和的反应产物与 16 : 0 底物的比例)。

[0257] 脱饱和指数主要在肝脏或血浆甘油三酯中测定, 但是也可以在其他来自各种组织的所选的脂质部分中进行测定。一般而言, 脱饱和指数是用于描述血浆脂质的工具。

[0258] 许多人类疾病和病症是 SCD1 生物学活性异常的结果, 可以通过使用本发明的治

疗剂调节 SCD1 生物学活性而改善。

[0259] 抑制 SCD 的表达还可以影响膜磷脂的脂肪酸成分,以及甘油三酯和胆固醇酯的生成或水平。磷脂的脂肪酸成分最终决定了膜的流动性并随后调节膜中存在的多种酶的活性,而对甘油三酯和胆固醇酯成分的作用可以影响脂蛋白代谢和肥胖。

[0260] 在实施本发明的方法中,当然应当理解,涉及到特定的缓冲液、介质、试剂、细胞、培养条件等时并不意味着受其限制,而应理解为包括本领域技术人员认为在该讨论所提供的特定背景中有兴趣或有价值的所有相关物质。

[0261] 例如,经常能够以一种缓冲体系或培养基来替代另一种,并且仍然达到(如果不相等的话)类似的结果。本领域技术人员具有对于这类体系或方法学的足够知识,因此能够在不必付出过度试验的情况下进行这类替代,这类替代将最佳地服务于其使用本文所公开的方法和流程的目的。

[0262] 本发明的药物组合物和给药

[0263] 本发明还涉及药物组合物,其包含本文所公开的本发明化合物。在一项实施方案中,本发明涉及药物组合物,其包含在可药用载体中的本发明化合物,并且所述化合物为当施用于动物、优选哺乳动物、最优选人类患者时对调节甘油三酯水平或治疗与血脂异常或脂质代谢紊乱有关的疾病有效的量。在该组合物的实施方案中,患者在施用本发明的化合物之前具有升高的脂质水平,例如升高的甘油三酯或胆固醇,并且本发明的化合物以有效降低所述脂质水平的量存在。

[0264] 本文所用的药物组合物还包含可药用的载体,其包括任何适宜的稀释剂或赋形剂,包括自身不诱导产生对接受该组合物的个体有害的抗体的任何药用成分,并且其可以施用而不产生过度的毒性。可药用的载体包括但不限于液体,例如水、盐水、甘油和乙醇等。对可药用的载体、稀释剂和其他赋形剂的详细讨论记载于 REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack 出版公司,纽约,现有版本)。

[0265] 本领域技术人员熟悉如何确定化合物用于治疗本文所述疾病和病症的适宜剂量。

[0266] 治疗剂量通常通过根据来自动物研究的初步证据而在人类中进行的剂量范围研究来确认。剂量必须有效地引起所需治疗效益,但又不对病人造成不希望的副作用。对于动物,优选的剂量范围为 0.001mg/Kg 到 10,000mg/Kg,包括 0.5mg/Kg、1.0mg/Kg、2.0mg/Kg、5.0mg/Kg 和 10mg/Kg,但超出该范围的剂量也可接受。给药方案可以是每日一次或两次,但是更为频繁或者更少的次数也可令人满意。

[0267] 本领域技术人员也熟悉如何确定给药方法(口服、静脉内、吸入、皮下、经皮(局部)等)、剂型、合适的药用赋形剂以及其他与化合物向需要其的个体递送有关的物质。

[0268] 在本发明的另一项用途中,本发明化合物可以作为用于比较目的的参考药物而用于体外或体内研究,以发现在治疗或预防本文所公开的各种疾病中有效的其他化合物。

[0269] 本发明的药物组合物是适合于对哺乳动物、包括人类进行胃肠内给药例如口服或直肠给药、经皮给药和胃肠外给药以抑制硬脂酰辅酶 A 脱饱和酶,并且用于治疗与硬脂酰脱饱和酶活性有关的病症的组合物。一般来说,该药物组合物只包含治疗有效量的本发明的药理学活性化合物,或者包含所述化合物与一种或多种可药用的载体。

[0270] 本发明的药理学活性化合物用于制备药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的化合物与适合于胃肠内或胃肠外应用的赋形剂或载体。对于胃肠内或胃肠外应用而

言,优选施用片剂或明胶胶囊剂形式的有效量的本发明药物组合物。这些药物组合物可以包含例如活性成分与稀释剂(例如乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素和/或甘氨酸)、润滑剂(例如硅石、滑石、硬脂酸、其镁盐或钙盐和/或聚乙二醇),对于片剂而言还包括粘合剂(例如硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮)和崩解剂(例如淀粉、琼脂、海藻酸或其钠盐)或者泡腾合剂和吸收剂、着色剂、矫味剂和甜味剂。

[0271] 在本发明的另一方面,所述化合物可以是可注射的组合物形式,例如优选水性等渗溶液或混悬液,以及栓剂,其可以有利地从脂肪乳状剂或混悬剂中制备。组合物可以是无菌的和/或包含辅剂,如防腐剂、稳定剂、湿润剂或乳化剂、溶解促进剂、调节渗透压的盐和/或缓冲剂。此外,它们还可以包含其他有治疗价值的物质。这些组合物可以按照常规的混合、制粒或包衣方法进行制备,并且包含约 0.1-75%、优选约 1-50%的活性成分。

[0272] 适合于经皮应用的制剂包括治疗有效量的本发明化合物和载体。有利的载体包括可吸收的药理学上可接受的溶剂,以帮助透过宿主的皮肤。特别的是,经皮装置是绷带形式,其包含背衬层、贮存层(其包含化合物与任选的载体)、任选的速率控制屏障(以便在较长的时间内以可控的和预定的速率将化合物递送至宿主皮肤)以及确保该装置附着于皮肤的工具。

[0273] 最合适的途径取决于所治疗的病症的性质和严重性。本领域技术人员也熟悉如何确定给药方法、剂型、合适的药用赋形剂和其他与化合物向需要其的个体递送有关的物质。

[0274] 本发明化合物可以有效地与一种或多种其他治疗剂组合,用于治疗 SCD 介导的疾病和病症。优选地,所述其他治疗剂选自抗糖尿病药、降血脂药、抗肥胖药、抗高血压药或正性肌力药。

[0275] 因此,本发明的另一方面涉及包含治疗有效量的本发明化合物与一种或多种其他治疗剂的药物组合物。例如,该药物组合物可以配制成包含治疗有效量的如上文所定义的本发明化合物和另一种治疗剂,它们各自为本领域所报道的有效剂量。所述治疗剂可以包括例如:胰岛素、胰岛素衍生物和模拟物;胰岛素促分泌剂,例如磺酰脲类,如格列吡嗪、格列本脲和亚莫利;促胰岛素分泌的磺酰脲受体的配体,例如氯茴苯酸类,如那格列奈和瑞格列奈;PPAR γ 和/或 PPAR α (过氧化物酶体增殖物激活受体)的配体,例如 MCC-555、MK767、L-165041、GW7282 或噻唑烷二酮类,例如罗格列酮、吡咯列酮、曲格列酮;胰岛素增敏剂,例如蛋白酪氨酸磷酸酶-1B(PTP-1B)抑制剂,如 PTP-112;GSK3(糖原合酶激酶-3)抑制剂,例如 SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441, NN-57-05445 或 RXR 配体,例如 GW-0791, AGN-194204;钠依赖的葡萄糖协同转运蛋白抑制剂,例如 T-1095,糖原磷酸化酶 A 抑制剂,例如 BAY R3401;双胍类,例如二甲双胍; α -葡萄糖苷酶抑制剂,例如阿卡波糖;GLP-1(胰高血糖素样肽-1)、GLP-1 类似物,如 Exendin-4,和 GLP-1 模拟物;DPP-IV(二肽基肽酶 IV)抑制剂,例如 LAF237(维格列丁(Vildagliptin));降血脂药,例如 3-羟基-3-甲基-戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,例如洛伐他汀、匹伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、西立伐他汀、美伐他汀、维洛他汀(velostatin)、氟伐他汀、达伐他汀、阿托伐他汀、罗舒伐他汀、氟哌啶他汀(fluidostatin)和瑞伐他汀(rivastatin),鲨烯合酶抑制剂或 FXR(法尼基 X 受体)和 LXR(肝 X 受体)的配体,考来烯胺、贝特类、烟酸和阿司匹林;抗肥胖药例如奥利司他,抗高血压药、正性肌力药和降血脂药,例如髓祥利尿剂,例如依他尼酸、呋塞米

和托拉塞米；血管紧张素转化酶（ACE）抑制剂，例如贝那普利、卡托普利、依那普利、福辛普利、赖诺普利、莫昔普利、培哌普利、喹那普利、雷米普利和群多普利；Na-K-ATP 酶膜泵的抑制剂，例如地高辛；中性肽链内切酶（NEP）抑制剂；ACE/NEP 抑制剂，例如奥马曲拉、山帕曲拉和法西多曲；血管紧张素 II 拮抗剂，例如坎地沙坦、依普罗沙坦、厄贝沙坦、氯沙坦、替米沙坦和缬沙坦，特别是缬沙坦； β -肾上腺素受体阻断剂，例如醋丁洛尔、阿替洛尔、倍他洛尔、比索洛尔、美托洛尔、纳多洛尔、普萘洛尔、索他洛尔和噻吗洛尔；正性肌力药，例如地高辛、多巴酚丁胺和米力农；钙通道阻滞剂，例如氨氯地平、苄普地尔、地尔硫卓、非洛地平、尼卡地平、尼莫地平、硝苯地平、尼索地平和维拉帕米。其它的具体抗糖尿病化合物由 Patel Mona (Expert Opin Investig Drugs. (2003) 4 月；12(4)：623-33, 图 1-7) 所描述，其引入本文作为参考。本发明化合物可以在另一种活性成分的同时、之前或之后通过相同或不同的给药途径分别施用，或者在同一药物制剂中一起施用。

[0276] 通过代号（编号）、通用名或商品名来鉴别的活性成分的结构可以从标准一览表“默克索引”的现有版本或数据库如 Patents International（例如 IMS World Publications）中获得。其相应的内容在此引入作为参考。

[0277] 另一方面是如上所述的药物组合物在制备治疗 SCD 介导的疾病或病症的药物中的用途。

[0278] 另一方面是如上所述的药物组合物或组合在制备治疗与硬脂酰辅酶 A 脱饱和酶活性有关的病症的药物中的用途。

[0279] 如上所述的用于治疗与抑制硬脂酰辅酶 A 脱饱和酶有关的病症的药物组合物。

[0280] 化合物的制备

[0281] 应当理解，在以下的描述中，取代基的组合和 / 或所述化学式的变量仅仅在所述结果导致稳定化合物的情况下才被允许。

[0282] 本领域技术人员还应当理解，在下文所述的方法中，中间体化合物的官能团可能需要被适宜的保护基团所保护。这些官能团包括羟基、氨基、巯基和羧酸。羟基的合适保护基团包括三烷基硅基或二芳基烷基硅基（例如，叔丁基二甲基硅基、叔丁基二苯基硅基或三甲基硅基）、四氢吡喃基、苄基等。氨基、脒基和胍基的合适保护基团包括叔丁氧基羰基、苄氧基羰基等。巯基的合适保护基团包括 -C(O)-R”（其中 R” 是烷基、芳基或芳基烷基）、对甲氧基苄基、三苯甲基等。羧酸的合适保护基团包括烷基、芳基或芳基烷基酯。

[0283] 保护基团可以按照本领域技术人员熟知的标准方法和按照本文所述进行加入或除去。

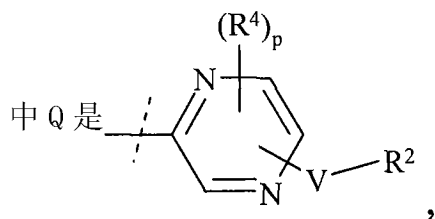
[0284] 保护基团的应用详述于 Greene, T. W. 和 P. G. M. Wutz, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (2006), 第四版, Wiley。保护基团也可以是聚合物树脂，例如王氏树脂或 2-氯三苯甲基-氯化物树脂。

[0285] 本领域技术人员还应当理解，尽管本发明化合物的这类被保护的衍生物可能不具有所述的药理学活性，但是可以将其施用于哺乳动物并随后在体内代谢形成药理学活性的本发明化合物。因此，这类衍生物可以被描述为“前药”。本发明化合物的所有前药都包括在本发明的范围之内。

[0286] 以下反应流程举例说明了制备本发明化合物的方法。本领域技术人员应当理解，可以通过类似的方法或本领域技术人员已知的方法制备这些化合物。一般来说，起始

成分和试剂可以从商业来源例如 Sigma Aldrich、Lancaster Synthesis 股份有限公司、Maybridge、Matrix Scientific、TCI 和 Fluorochem USA, Strem 等获得或者根据本领域技术人员已知的来源进行合成 (参见, 例如 Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 第 5 版 (Wiley, 2000 年 12 月)), 或按照本发明所述进行制备。除非有特别定义, 否则 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、Q、W 和 V 如说明书中所定义。

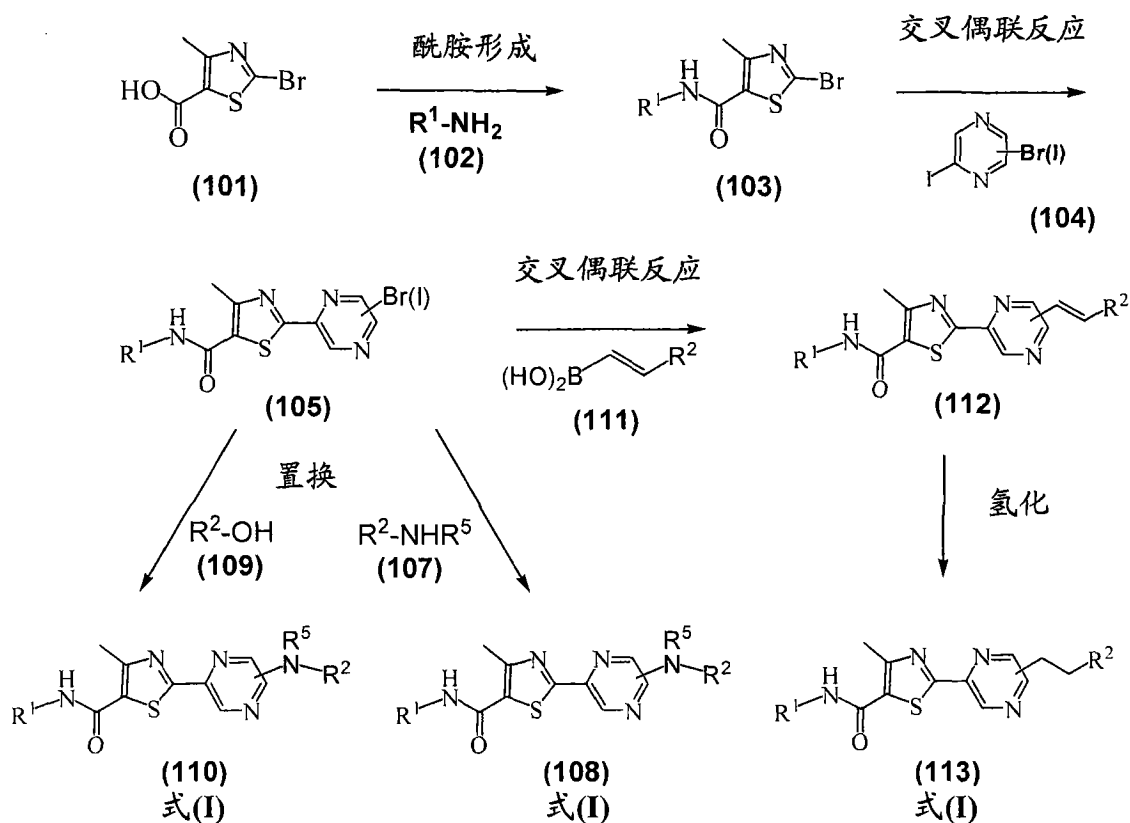
[0287] 一般而言, 本发明的式 (I) 的吡嗪化合物可以按照流程 1 所述的通用方法合成, 其



[0288] p 是 0, X 是 N, Y 是 S, W 是 $-N(H)C(O)-$ 且 R^3 是甲基。

[0289] 流程 1

[0290]

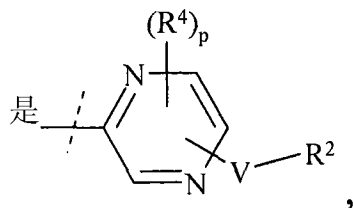


[0291] 上述反应流程的原料是商业上可购得的或者可以按照本领域技术人员已知的方法或本文所公开的方法制备。一般来说, 本发明化合物在上述反应流程中制备如下:

[0292] 将 2-溴噻唑化合物 (101) 与胺 (102) 在标准的酰胺形成条件下反应, 生成化合物 (103)。化合物 (103) 通过金属介导的交叉偶联反应与吡嗪化合物 (104) 反应形成化合物 (105)。随后化合物 (105) 可以与胺亲核体 (107) 反应形成式 (I) 的化合物 (108), 其中 V 是 N, R^5 是氢或烷基且 R^2 是烷基。或者, 化合物 (105) 可以与醇亲核体 (109) 反应形成式 (I) 的化合物 (110), 其中 V 是 O, R^5 是氢或烷基且 R^2 是烷基。化合物 (105) 也可以通过金属介导的交叉偶联反应与化合物例如 (111) 反应形成化合物 (112)。化合物 (112) 可以经

过标准的氢化反应条件,得到本发明的式 (I) 化合物 (113), 其中 V 是直键或亚烷基且 R^2 是烷基或芳基。

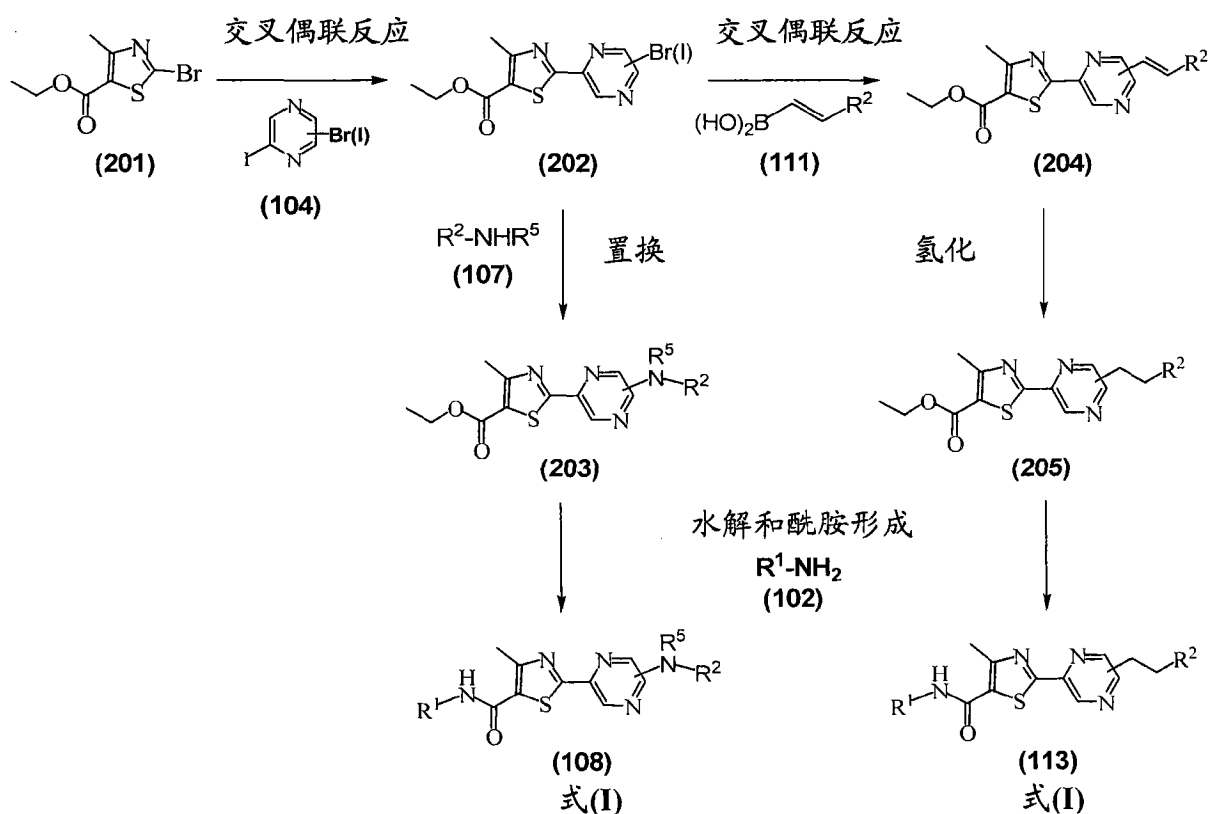
[0293] 或者, 本发明的式 (I) 的吡嗪化合物可以按照流程 2 所述的通用方法合成, 其中 Q



[0294] p 是 0, X 是 N, Y 是 S, W 是 $-N(H)C(O)-$ 且 R^3 是甲基。

[0295] 流程 2

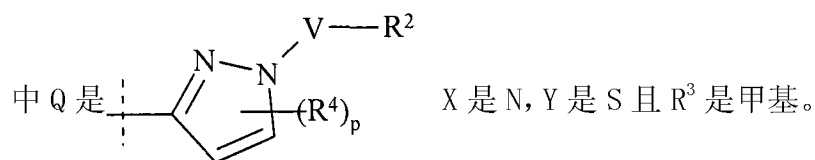
[0296]



[0297] 上述反应流程的原料是商业上可购得的或者可以按照本领域技术人员已知的方法或本文所公开的方法制备。一般来说, 本发明化合物在上述反应流程中制备如下:

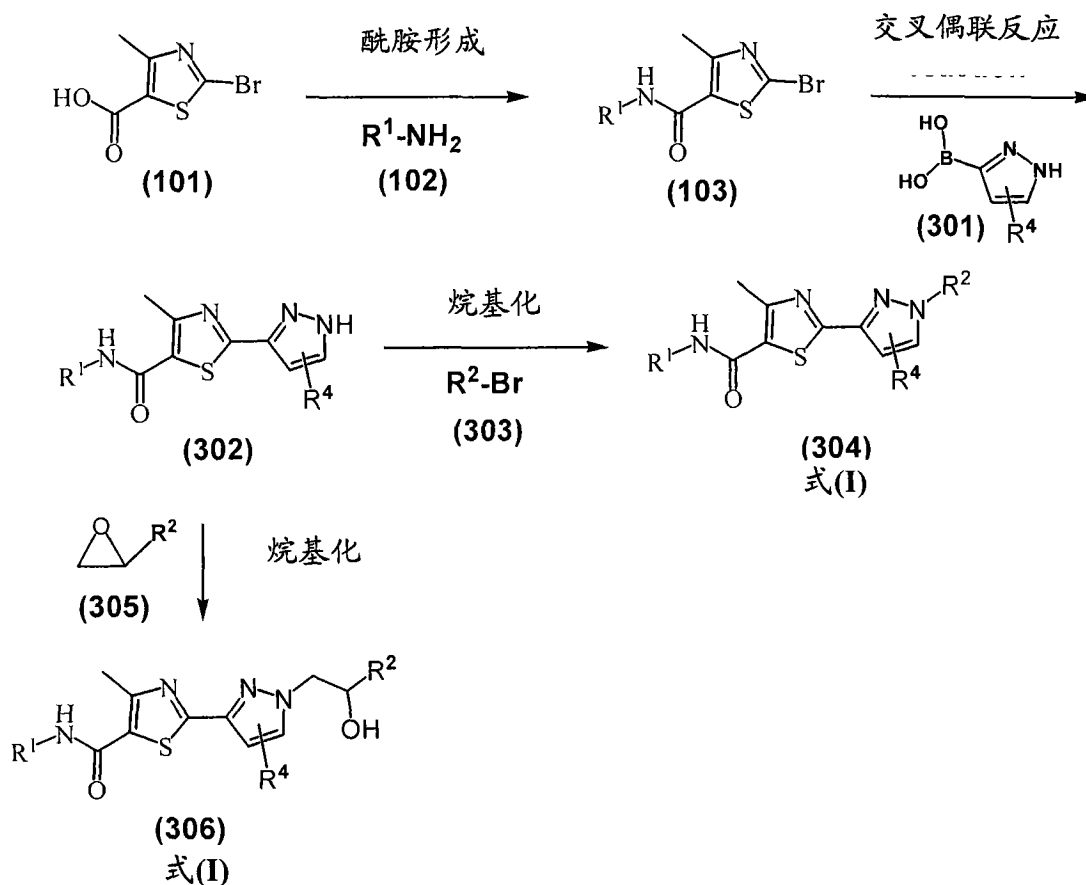
[0298] 将 2- 溴噻唑化合物 (201) 通过金属介导的交叉偶联反应与吡嗪化合物 (104) 反应形成化合物 (202)。随后化合物 (202) 可以与亲核体例如胺 (107) 形成化合物 (203), 其在标准的胺键形成条件下得到了式 (I) 的化合物 (108), 其中 V 是 $-N(R^5)-$, R^5 是氢或烷基且 R^2 是烷基。或者, 化合物 (202) 可以通过第二次金属介导的交叉偶联反应与化合物例如 (109) 形成化合物 (204)。化合物 (204) 可以经过标准的氢化反应条件, 得到化合物 (205), 其在标准的酰胺键形成条件下提供了本发明的式 (I) 的化合物 (111), 其中 V 是直键或亚烷基且 R^2 是烷基或芳基。

[0299] 一般来说, 本发明的式 (I) 的吡嗪化合物可以按照流程 2 所述的通用方法合成, 其



[0300] 流程 3

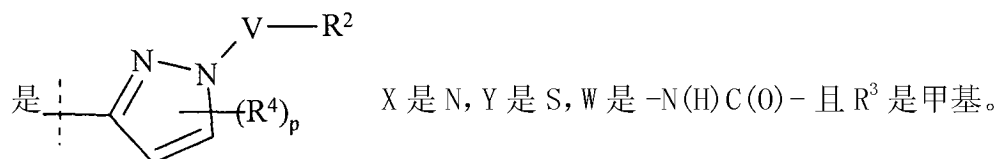
[0301]



[0302] 上述反应流程的原料是商业上可购得的或者可以按照本领域技术人员已知的方法或本文所公开的方法制备。一般来说,本发明化合物在上述反应流程中制备如下:

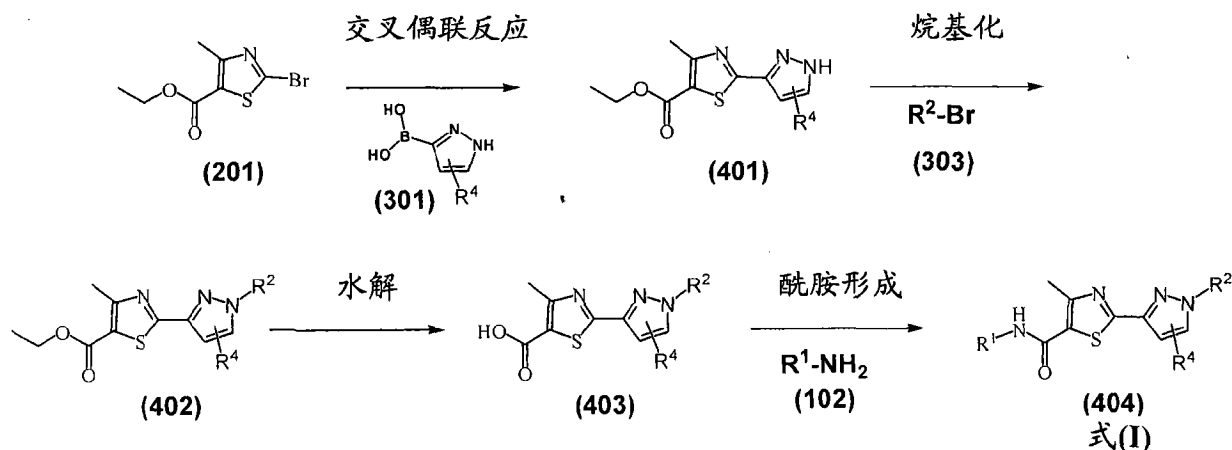
[0303] 将 2-溴噻唑化合物 (101) 与胺 (102) 在标准的酰胺形成条件下生成化合物 (103)。化合物 (103) 通过金属介导的交叉偶联反应与吡唑化合物 (301) 反应形成化合物 (302)。化合物 (302) 与烷基化剂例如溴化物 (303) 反应形成本发明的式 (I) 化合物的化合物 (304), 其中 V 是直键或亚烷基且 R² 是烷基或芳基。或者, 化合物 (302) 可以与烷基化剂例如环氧化物 (305) 反应, 生成本发明的式 (I) 化合物的化合物 (306), 其中 V 是亚烷基, R² 是烷基或芳基且 R⁴ 是氢、烷基或卤代烷基。

[0304] 或者, 本发明的式 (I) 的吡唑化合物可以按照流程 5 所述的通用方法合成, 其中 Q



[0305] 流程 4

[0306]

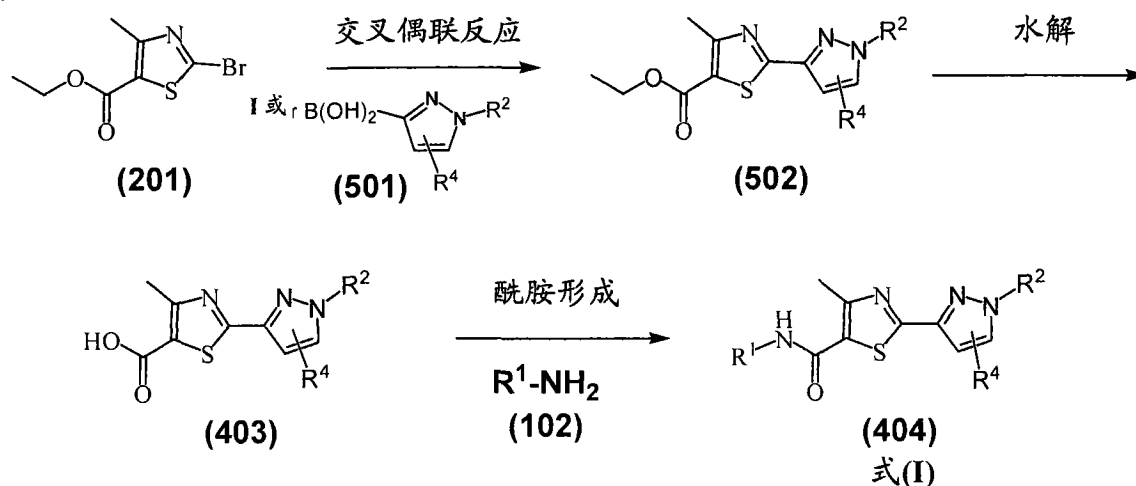


[0307] 上述反应流程的原料是商业上可购得的或者可以按照本领域技术人员已知的方法或本文所公开的方法制备。一般来说,本发明化合物在上述反应流程中制备如下:

[0308] 将 2- 溴噻唑化合物 (201) 通过金属介导的交叉偶联反应与吡唑化合物 (301) 反应形成化合物 (401)。化合物 (401) 与烷基化剂如溴化物 (303) 反应形成化合物 (402), 其经过标准的水解反应生成化合物 (403)。化合物 (403) 与胺 (102) 在标准的酰胺形成反应条件下反应, 得到式 (I) 化合物的化合物 (404), 其中 V 是直键或亚烷基, R^2 是烷基或芳基且 R^4 是氢、烷基或卤代烷基。

[0309] 流程 5

[0310]

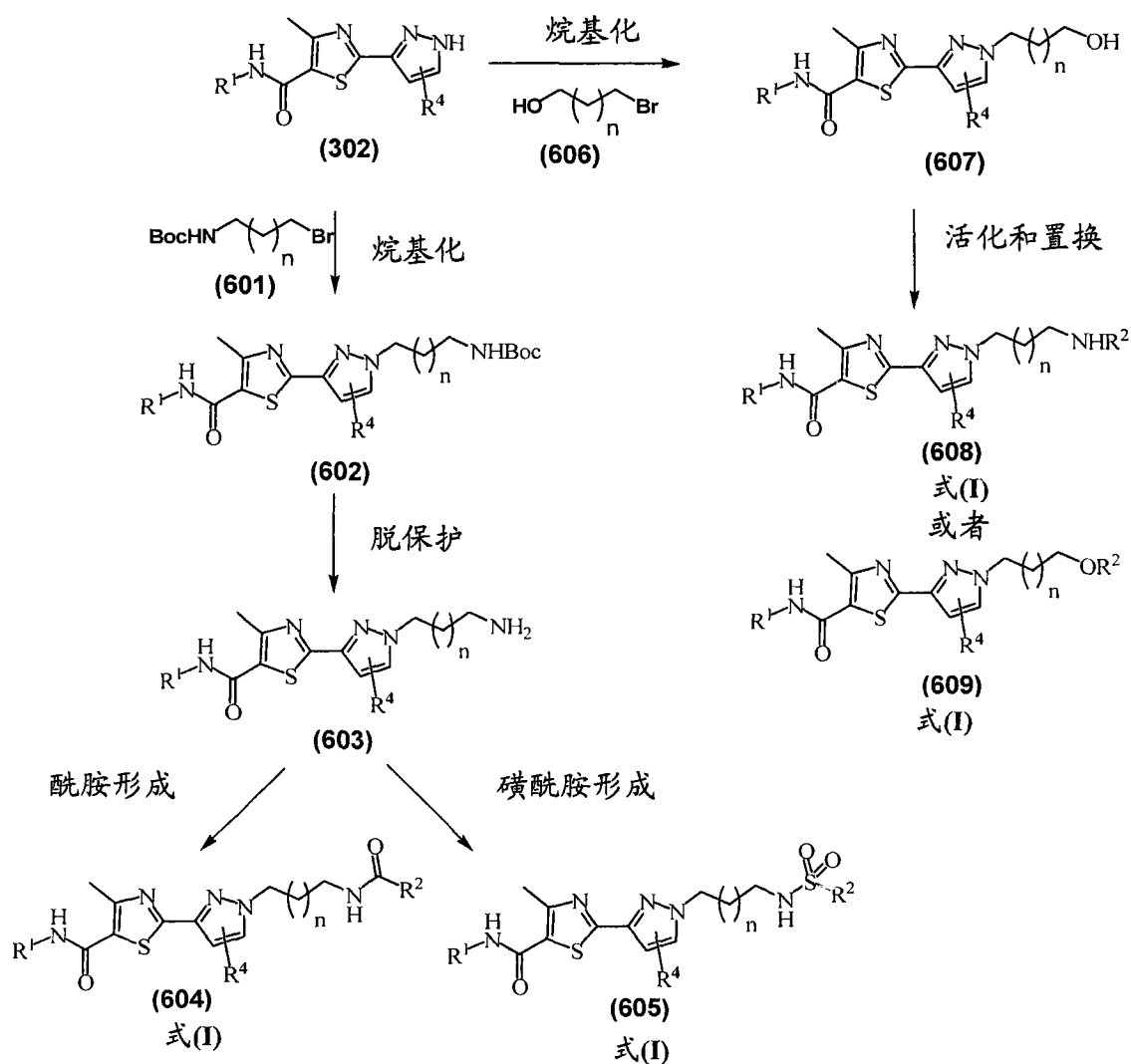


[0311] 上述反应流程的原料是商业上可购得的或者可以按照本领域技术人员已知的方法或本文所公开的方法制备。一般来说,本发明化合物在上述反应流程中制备如下:

[0312] 将 2- 溴噻唑化合物 (201) 通过金属介导的交叉偶联反应与吡唑化合物 (501) 反应形成化合物 (502)。将化合物 (502) 水解, 得到化合物例如 (403), 其经过标准的酰胺键形成反应, 生成式 (I) 化合物的化合物 (404), 其中 V 是直键或亚烷基, R^2 是烷基或芳基且 R^4 是氢、烷基或卤代烷基。

[0313] 流程 6

[0314]



[0315] 上述反应流程的原料是商业上可购得的或者可以按照本领域技术人员已知的方法或本文所公开的方法制备。一般来说,本发明化合物在上述反应流程中制备如下:

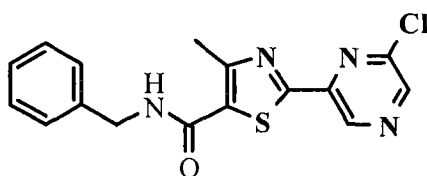
[0316] 噻唑-吡唑化合物 (302) 可以用溴化物 (601) 烷基化,得到化合物 (602)。化合物 (602) 可以在标准条件下脱保护,得到胺化合物 (603)。化合物 (603) 可以经过标准的酰胺键形成条件,得到式 (I) 化合物的化合物 (604),其中 V 是亚烷基, R^2 是烷基或芳基且 R^4 是氢、烷基或卤代烷基。或者,化合物 (603) 可以通过标准方法转化为磺酰胺化合物 (605),其为式 (I) 化合物,其中 V 是直键或亚烷基, R^2 是烷基或芳基且 R^4 是氢、烷基或卤代烷基。按照类似的方法,化合物 (302) 也可以用溴化物例如 (606) 烷基化,得到化合物 (607)。化合物 (607) 可以通过甲磺酸盐或类似的化学方法活化得到亲电体,其可以与胺亲核体或醇亲核体反应制备式 (I) 化合物的化合物 (608) 或 (609),其中 V 是亚烷基, R^2 是烷基或芳基且 R^4 是氢、烷基或卤代烷基。

[0317] 实施例

[0318] 实施例 1

[0319] 合成 2-(6-氯-吡嗪-2-基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺

[0320]



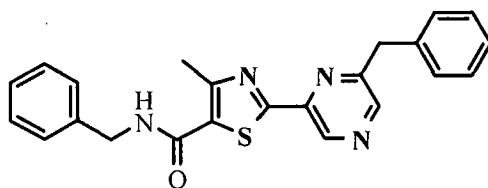
[0321] 部分 A. 向 2-溴-4-甲基-噻唑-5-甲酸 (10.0g, 45.0mmol, 1.0 当量) 和二异丙基乙胺 (15.6mL, 90.0mmol, 2.0 当量) 在无氯二氯甲烷 (400mL) 的溶液中加入苯并三唑-1-基氧基三-(二甲基氨基) 磷鎓六氟磷酸盐 (BOP 试剂, 22.0g, 49.5mmol, 1.1 当量) 和苄胺 (5.4mL, 49.5mmol, 1.1 当量)。将所得混合物在环境温度下搅拌 12 小时。用二氯甲烷稀释该反应物, 用水、盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并在真空中浓缩。粗产物经柱色谱 [SiO_2 , 乙酸乙酯/己烷, 10 : 90 到 35 : 65, v/v] 纯化。通过在戊烷中搅拌来进一步纯化, 然后过滤, 得到 2-溴-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺 (9.0g, 64% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.84 (bs, 1H), 7.23-7.36 (m, 5H), 4.42 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 2.55 (s, 3H); $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ = 312.1$, $R_t = 1.32$ 分钟。

[0322] 部分 B. 在密封的试管中向 2-溴-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺 (350mg, 1.13mmol, 1.0 当量) 在二甲醚 (4mL) 的溶液中加入 Na_2CO_3 (240mg, 2.26mmol, 2.0 当量)、6-氯吡嗪-2-硼酸频那醇酯 (680mg, 2.82mmol, 2.5 当量)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (83mg, 0.11mmol, 0.1 当量) 和水 (1mL)。将该反应浸没在油浴中预热至 50°C 。三天后, 冷却该反应物并在真空中除去溶剂。粗产物经制备型 HPLC (乙腈/水, 0.1% 三氟乙酸) 纯化, 得到 2-(6-苄基-吡嗪-2-基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺 (90mg, 23% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.27 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.31-7.39 (m, 4H), 7.23-7.30 (m, 1H), 4.46 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 2.67 (s, 3H); $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ = 345.1$, $R_t = 1.46$ 分钟。

[0323] 实施例 2

[0324] 合成 2-(6-苄基-吡嗪-2-基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺

[0325]



[0326] 部分 A. 将 2,6-二氯吡嗪 (2.5g, 16.8mmol, 1.0 当量)、对甲苯磺酸 (6.4g, 33.6mmol, 2.0 当量)、碘化钠 (20.0g, 133.3mmol, 8.0 当量)、15-冠-5 (2.0mL) 和环丁砜 (40mL) 的混合物在 150°C 下加热并在密封的试管中搅拌 2 小时。冷却后, 向该反应混合物中加入水 (100mL)。然后用饱和碳酸氢钠溶液中和该混合物, 并用硫代硫酸钠饱和溶液洗涤。用乙醚 ($5 \times 100\text{mL}$) 萃取该混合物。将乙醚萃取物干燥 (Na_2SO_4) 并在真空中浓缩。用 10mL 水沉淀出 2,6-二碘吡嗪, 过滤, 用水和戊烷洗涤, 冻干后得到淡黄色粉末 (2.1g, 38%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.74 (s, 2H); $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ = 332$, $R_t = 1.29$ 分钟。

[0327] 部分 B. 在烘干的密封试管中装入 2-溴-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺 (800mg, 2.57mmol, 1.0 当量)。在该密封试管中通入氮气并加入 Rieke 锌 (10mL, 10g 锌溶在 100mL 四氢呋喃中)。将该反应物在微波炉中在 100°C 下加热 15 分钟。停止搅拌并使剩余的锌沉降。将含有锌试剂的上清液经注射器转移至 2,6-二碘吡嗪 (680mg, 2.1mmol, 0.8 当量)、

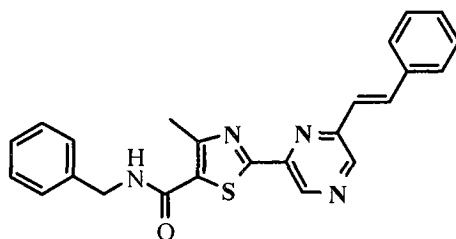
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (236mg, 0.2mmol, 7mol%) 的四氢呋喃 (5mL) 溶液和二甲基甲酰胺 (0.2mL) 的溶液中。将氮气通入该反应混合物中 10 分钟, 然后在 160℃ 下搅拌 16 小时。冷却后, 在真空中除去溶剂并将该粗产物经柱色谱纯化 [SiO_2 , 乙酸乙酯 / 庚烷, 10 : 90-40 : 60, v/v], 得到 2-(6-碘-吡嗪-2-基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺 (140mg, 13%)。MS (M+H)⁺ = 436, R_t = 1.51 分钟。

[0328] 部分 C. 在密封的试管中向 2-(6-碘-吡嗪-2-基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺 (70mg, 0.16mmol, 1.0 当量) 在二甲醚 (1mL) 的溶液中加入 Na_2CO_3 (34mg, 0.32mmol, 2.0 当量)、苄基硼酸频那醇酯 (87 μL , 0.40mmol, 2.5 当量)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (11mg, 0.02mmol, 0.1 当量) 和水 (0.1mL)。将该反应浸没在油浴中预热至 100℃。搅拌 4 小时后, 冷却该反应物并在真空中除去溶剂。粗产物经柱色谱 [SiO_2 , 甲醇 / 二氯甲烷, 0 : 100-10 : 90, v/v] 纯化并重结晶 (甲醇 / 戊烷), 得到 2-(6-苄基-吡嗪-2-基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺 (41mg, 65%)。¹H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ 9.17 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.22-7.37 (m, 10H), 6.23 (bs, 1H), 4.59 (d, J = 8.0Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 2.72 (s, 3H); HRMS (M+H)⁺ = 401.14。

[0329] 实施例 3

[0330] 合成 4-甲基-2-[6-((E)-苯乙烯基)-吡嗪-2-基]-噻唑-5-甲酸苄基酰胺

[0331]

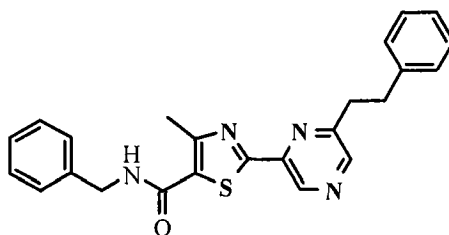


[0332] 在密封的试管中向 2-(6-氯-吡嗪-2-基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺 (40mg, 0.12mmol, 1.0 当量) 在二甲醚 (0.6mL) 的溶液中加入 Na_2CO_3 (25mg, 0.23mmol, 2.0 当量)、反式-2-苯基乙烯基硼酸 (43mg, 0.29mmol, 2.5 当量)、CombiPhos Pd-6 (6.0mg, 0.01mmol, 0.1 当量) 和水 (0.2mL)。将该反应物在微波炉中在 100℃ 下加热 25 分钟。冷却后, 在真空中除去溶剂。将粗产物经柱色谱 [SiO_2 , 甲醇 / 二氯甲烷, 0 : 100-5 : 95, v/v] 纯化, 得到 4-甲基-2-[6-((E)-苯乙烯基)-吡嗪-2-基]-噻唑-5-甲酸苄基酰胺 (32mg, 67%)。¹H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ 9.17 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.83 (d, J = 16.0Hz, 1H), 7.62-7.64 (m, 2H), 7.28-7.43 (m, 8H), 7.19 (d, J = 16.0Hz, 1H), 6.25 (bs, 1H), 4.61 (d, J = 4.0Hz, 2H), 2.74 (s, 3H); HRMS (M+H)⁺ = 413.14。

[0333] 实施例 4

[0334] 合成 4-甲基-2-(6-苄基-吡嗪-2-基)-噻唑-5-甲酸苄基酰胺

[0335]

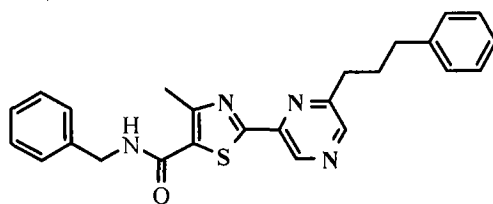


[0336] 向 4-甲基-2-[6-((E)-苯乙烯基)-吡嗪-2-基]-噻唑-5-甲酸苄基酰胺 (32mg,

0.08mmol, 1.0 当量) 的乙酸乙酯溶液中加入 Pd/C(15mg, 10%)。首先在烧瓶中通入氮气, 然后通入氢气。在环境温度下搅拌该反应混合物 18 小时并用 LCMS 监测。反应完成后, 用乙酸乙酯稀释该反应混合物, 经硅藻土过滤并在真空中浓缩。将该粗产物经柱色谱 [SiO_2 , 甲醇 / 二氯甲烷, 0 : 100-5 : 95, v/v] 纯化并重结晶 (甲醇), 得到 4-甲基-2-(6-苯乙基-吡嗪-2-基)-噻唑-5-甲酸苄基酰胺 (18mg, 56%)。 ^1H NMR(400MHz, CD_2Cl_2) δ 9.15(s, 1H), 8.36(s, 1H), 7.14-7.37(m, 10H), 6.21(bs, 1H), 4.60(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 3.09-3.16(m, 4H), 2.73(s, 3H); HRMS ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 415.16$ 。

[0337] 实施例 5

[0338] 合成 4-甲基-2-[6-(3-苯基-丙基)-吡嗪-2-基]-噻唑-5-甲酸苄基酰胺
[0339]



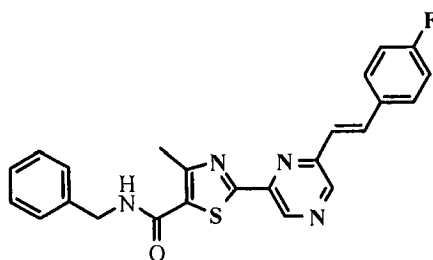
[0340] 部分 A. 在密封的试管中向 2-(6-碘-吡嗪-2-基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺 (80mg, 0.18mmol, 1.0 当量) 的二甲醚 (1mL) 溶液中加入 Na_2CO_3 (38mg, 0.36mmol, 2.0 当量)、反式-3-苯基丙烯-1-基硼酸 (73mg, 0.45mmol, 2.5 当量)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (13mg, 0.02mmol, 0.1 当量) 和水 (0.1mL)。将该反应器浸入油浴中预热至 60°C 。搅拌 3 小时后, 冷却该反应混合物并在真空中除去溶剂。将粗产物经柱色谱 [SiO_2 , 甲醇 / 二氯甲烷, 0 : 100-10 : 90, v/v] 纯化, 得到 4-甲基-2-[6-((E)-3-苯基-丙烯基)-吡嗪-2-基]-噻唑-5-甲酸苄基酰胺 (39mg, 50%); MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 427.1$, $R_t = 1.70$ 分钟。

[0341] 部分 B. 向 4-甲基-2-[6-((E)-3-苯基-丙烯基)-吡嗪-2-基]-噻唑-5-甲酸苄基酰胺 (39mg, 0.09mmol, 1.0 当量) 的乙酸乙酯溶液中加入 Pd/C(15mg, 10%)。首先在烧瓶中通入氮气, 然后通入氢气。在环境温度下搅拌该反应混合物 60 小时并用 LCMS 监测。反应完成后, 用乙酸乙酯稀释该反应混合物, 经硅藻土过滤并在真空中浓缩。粗产物经制备型 HPLC (乙腈 / 水, 0.1% 三氟乙酸) 纯化, 得到 4-甲基-2-[6-(3-苯基-丙基)-吡嗪-2-基]-噻唑-5-甲酸苄基酰胺 (19mg, 60%)。 ^1H NMR(400MHz, CD_2Cl_2) δ 9.14(s, 1H), 9.12(s, 1H), 7.14-7.36(m, 10H), 6.23(bs, 1H), 4.59(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 2.86(t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 2.72(s, 3H), 2.69-2.72(m, 2H), 2.07-2.15(m, 2H); HRMS ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 429.17$ 。

[0342] 实施例 6

[0343] 合成 2-[6-[(E)-2-(4-氟-苯基)-乙烯基]-吡嗪-2-基]-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺

[0344]

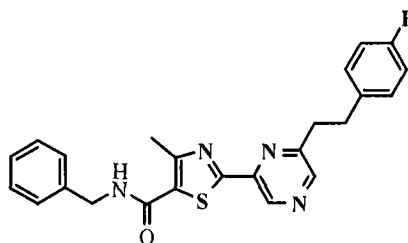


[0345] 在密封的试管中向 2-(6-碘-吡嗪-2-基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺 (100mg, 0.23mmol, 1.0 当量) 的二甲醚 (1mL) 溶液中加入 Na_2CO_3 (49mg, 0.46mmol, 2.0 当量)、反式-2-(4-氟苯基) 乙烯基硼酸 (95mg, 0.57mmol, 2.5 当量)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (17mg, 0.02mmol, 0.1 当量) 和水 (0.1mL)。将该反应器浸入油浴中预热至 100℃。搅拌 1 小时后, 冷却该反应混合物并在真空中除去溶剂。将粗产物经柱色谱 [SiO_2 , 甲醇/二氯甲烷, 0 : 100-5 : 95, v/v] 纯化并重结晶 (甲醇/戊烷), 得到 2-{6-[(E)-2-(4-氟-苯基)-乙烯基]-吡嗪-2-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺 (59mg, 60%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ 9.17 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 7.61-7.64 (m, 2H), 7.27-7.37 (m, 5H), 7.09-7.13 (m, 3H), 6.23 (bs, 1H), 4.61 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 2.74 (s, 3H); HRMS ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 431.13$ 。

[0346] 实施例 7

[0347] 合成 2-{6-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-吡嗪-2-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺

[0348]

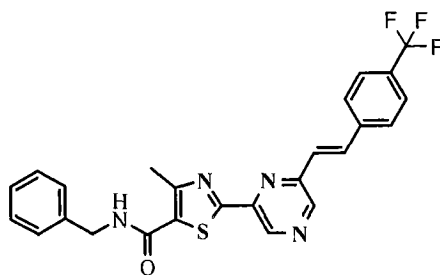


[0349] 向 2-{6-[(E)-2-(4-氟-苯基)-乙烯基]-吡嗪-2-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺 (40mg, 0.09mmol, 1.0 当量) 在乙酸乙酯/乙醇 (1 : 1) 的溶液中加入 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (10mg, 20%)。首先在烧瓶中通入氮气, 然后通入氢气。在环境温度下搅拌该反应混合物 3 小时并用 LCMS 监测。反应完成后, 用乙酸乙酯稀释该反应混合物, 经硅藻土过滤并在真空中浓缩。粗产物经制备型 HPLC 纯化 (乙腈/水, 0.1% 三氟乙酸), 得到 2-{6-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-吡嗪-2-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺 (24mg, 60%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ 9.15 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.28-7.37 (m, 5H), 7.13-7.17 (m, 2H), 6.92-6.96 (m, 2H), 6.25 (bs, 1H), 4.60 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 2H), 3.07-3.16 (m, 4H), 2.73 (s, 3H); HRMS ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 433.15$ 。

[0350] 实施例 8

[0351] 合成 4-甲基-2-{6-[(E)-2-(4-三氟甲基-苯基)-乙烯基]-吡嗪-2-基}-噻唑-5-甲酸苄基酰胺

[0352]



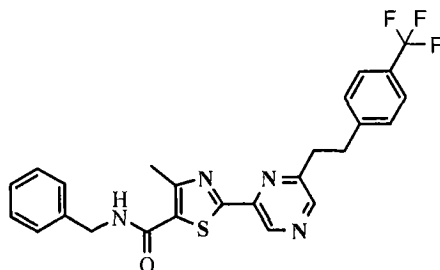
[0353] 在密封的试管中向 2-(6-碘-吡嗪-2-基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺

(100mg, 0.23mmol, 1.0 当量) 的二甲醚 (1mL) 溶液中加入 Na_2CO_3 (49mg, 0.46mmol, 2.0 当量)、反式-2-(4-三氟甲基苯基) 乙烯基硼酸 (123mg, 0.57mmol, 2.5 当量)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (17mg, 0.02mmol, 0.1 当量) 和水 (0.1mL)。将该反应器浸入油浴中预热至 100℃。在搅拌 2 小时后, 冷却该反应混合物并在真空中除去溶剂。将粗产物经柱色谱 [SiO_2 , 甲醇/二氯甲烷, 0 : 100-10 : 90, v/v] 纯化并重结晶 (甲醇/戊烷), 得到 4-甲基-2-{6-[(E)-2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-吡嗪-2-基}-噻唑-5-甲酸苄基酰胺 (77mg, 70%)。
 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_2Cl_2) δ 9.23 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.66 (d, $J = 12.0\text{Hz}$, 2H), 7.37 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 4H), 7.28-7.36 (m, 1H), 7.28 (d, $J = 16.0\text{Hz}$, 1H), 6.25 (bs, 1H), 4.62 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 2H), 2.74 (s, 3H); HRMS ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 481.13$ 。

[0354] 实施例 9

[0355] 合成 4-甲基-2-{6-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-吡嗪-2-基}-噻唑-5-甲酸苄基酰胺

[0356]

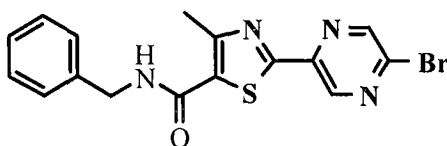


[0357] 向 4-甲基-2-{6-[(E)-2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-吡嗪-2-基}-噻唑-5-甲酸苄基酰胺 (40mg, 0.08mmol, 1.0 当量) 在乙酸乙酯/乙醇 (1 : 1) 的溶液中加入 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (10mg, 20%)。首先在烧瓶中通入氮气, 然后通入氢气。在环境温度下搅拌该反应混合物 3 小时并用 LCMS 监测。反应完成后, 用乙酸乙酯稀释该反应混合物, 经硅藻土过滤并在真空中浓缩。粗产物经制备型 HPLC (乙腈/水, 0.1% 三氟乙酸) 纯化, 得到 4-甲基-2-{6-[2-(4-三氟甲基-苯基)-乙基]-吡嗪-2-基}-噻唑-5-甲酸苄基酰胺 (20mg, 50%)。
 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_2Cl_2) δ 9.16 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.28-7.37 (m, 7H), 6.25 (bs, 1H), 4.60 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 3.19 (外观上为 s, 4H), 2.72 (s, 3H); HRMS ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 483.14$ 。

[0358] 实施例 10

[0359] 合成 2-(5-溴-吡嗪-2-基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺

[0360]



[0361] 部分 A. 在 0℃ 下向 5-溴吡嗪胺 (3.0g, 17.2mmol, 1.0 当量) 在 HI (11.1mL, 57% 的水溶液) 的溶液中历经 1 小时缓慢加入 I_2 (3.0g, 24.1mmol, 0.7 当量), 随后在 0℃ 下历经 3 小时的时间加入 NaNO_2 (5.0g, 145mmol, 4.2 当量)。通过首先加入 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 溶液 (150mL), 然后加入饱和 Na_2CO_3 溶液 (90mL) 来碱化该反应混合物。用乙醚 (3×250mL) 萃取该混合物。有机层用 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 溶液洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并在真空中浓缩。将粗产

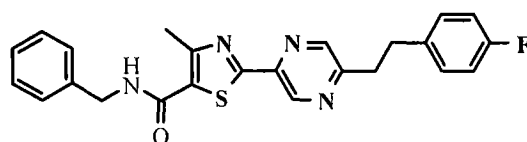
物经柱色谱 [SiO_2 , 乙酸乙酯 / 己烷, 0 : 100-10 : 90, v/v] 纯化, 得到 2- 溴 -5- 碘 - 吡嗪 (1.6g, 32%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ 8.62 (s, 1H), 8.51 (s, 1H)。

[0362] 部分 B. 在烘干的密封试管中装入 2- 溴 -4- 甲基 - 噻唑 -5- 甲酸苄基酰胺 (400mg, 1.28mmol, 1.0 当量)。向该密封试管中通入氮气并加入 Rieke 锌 (4mL, 10g 锌在 100mL 四氢呋喃中)。将该反应物在微波炉中在 100°C 下加热 15 分钟。停止搅拌并将剩余的锌沉降。将含有锌试剂的上清经注射器转至 2- 溴 -5- 碘 - 吡嗪 (292mg, 1.0mmol, 0.8 当量)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (59mg, 0.05mmol, 4mol%) 的四氢呋喃 (3mL) 溶液中。将氮气通入该反应混合物中 10 分钟, 然后在 160°C 下搅拌 20 小时。冷却后, 在真空中除去溶剂并将粗产物经制备型 HPLC (乙腈 / 水, 0.1% 三氟乙酸) 纯化, 得到 2-(5- 溴 - 吡嗪 -2- 基) -4- 甲基 - 噻唑 -5- 甲酸苄基酰胺 (35mg, 7%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ 9.12 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.28-7.36 (m, 5H), 6.22 (bs, 1H), 4.59 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 2.72 (s, 3H); HRMS ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 389.01$ 。

[0363] 实施例 11

[0364] 合成 2-{5-[2-(4- 氟 - 苯基) - 乙基] - 吡嗪 -2- 基} -4- 甲基 - 噻唑 -5- 甲酸苄基酰胺

[0365]



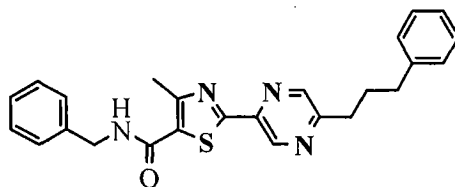
[0366] 部分 A. 在密封试管中向 2-(5- 溴 - 吡嗪 -2- 基) -4- 甲基 - 噻唑 -5- 甲酸苄基酰胺 (35mg, 0.09mmol, 1.0 当量) 的二甲醚 (1mL) 溶液中加入 Na_2CO_3 (19mg, 0.18mmol, 2.0 当量)、反式 -2-(4- 氟苯基) 乙烯基硼酸 (37mg, 0.22mmol, 2.5 当量)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (3.0mg, 5mol%) 和水 (0.1mL)。在微波炉中在 100°C 下加热该反应物 1 小时。冷却该反应混合物并在真空中除去溶剂。将粗产物经柱色谱 [SiO_2 , 甲醇 / 二氯甲烷, 0 : 100-15 : 85, v/v] 纯化, 得到 2-{5-[(E) -2-(4- 氟 - 苯基) - 乙基] - 吡嗪 -2- 基} -4- 甲基 - 噻唑 -5- 甲酸苄基酰胺 (25mg, 64%)。MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 431.1$, $R_t = 1.66$ 分钟。

[0367] 部分 B. 向 2-{5-[(E) -2-(4- 氟 - 苯基) - 乙基] - 吡嗪 -2- 基} -4- 甲基 - 噻唑 -5- 甲酸苄基酰胺 (20mg, 0.05mmol, 1.0 当量) 在乙酸乙酯 / 乙醇 (1 : 1) 的溶液中加入 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (10mg, 20%)。首先在烧瓶中通入氮气, 然后通入氢气。在环境温度下搅拌该反应混合物 3 小时并用 LCMS 监测。反应完成后, 用乙酸乙酯稀释该反应混合物, 经硅藻土过滤并在真空中浓缩。粗产物经制备型 HPLC (乙腈 / 水, 0.1% 三氟乙酸) 纯化, 得到 2-{5-[2-(4- 氟 - 苯基) - 乙基] - 吡嗪 -2- 基} -4- 甲基 - 噻唑 -5- 甲酸苄基酰胺 (13mg, 65%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ 9.27 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.27-7.35 (m, 5H), 7.12-7.15 (m, 2H), 6.92-6.96 (m, 2H), 6.19 (bs, 1H), 4.58 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 2H), 3.05-3.16 (m, 4H), 2.72 (s, 3H); HRMS ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 433.15$ 。

[0368] 实施例 12

[0369] 合成 4- 甲基 -2-[5-(3- 苯基 - 丙基) - 吡嗪 -2- 基] - 噻唑 -5- 甲酸苄基酰胺

[0370]



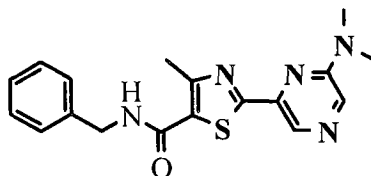
[0371] 部分 A. 在密封的试管中向 2-(5-溴-吡嗪-2-基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺 (40mg, 0.10mmol, 1.0 当量) 的二甲醚 (1mL) 溶液中加入 Na_2CO_3 (21mg, 0.20mmol, 2.0 当量)、反式-3-苯基丙烯-1-基硼酸 (41mg, 0.25mmol, 2.5 当量)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (3.6mg, 5mol%) 和水 (0.1mL)。将该反应浸入油浴中预热至 100℃。搅拌 3 小时后, 冷却该反应物并在真空中除去溶剂。将粗产物经柱色谱 [SiO_2 , 甲醇 / 二氯甲烷, 0 : 100-10 : 90, v/v] 纯化, 得到 4-甲基-2-[5-((E)-3-苯基-丙烯基)-吡嗪-2-基]-噻唑-5-甲酸苄基酰胺 (20mg, 46%)。

[0372] 部分 B. 向 4-甲基-2-[5-((E)-3-苯基-丙烯基)-吡嗪-2-基]-噻唑-5-甲酸苄基酰胺 (20mg, 0.05mmol, 1.0 当量) 的乙酸乙酯溶液中加入 Pd/C (15mg, 10%)。首先在烧瓶中通入氮气, 然后通入氢气。在环境温度下搅拌该反应混合物 60 小时并用 LCMS 监测。反应完成后, 用乙酸乙酯稀释该反应混合物, 经硅藻土过滤并在真空中浓缩。粗产物经制备型 HPLC (乙腈 / 水, 0.1% 三氟乙酸) 纯化, 得到 4-甲基-2-[5-(3-苯基-丙基)-吡嗪-2-基]-噻唑-5-甲酸苄基酰胺 (12mg, 60%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ 9.25 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.14-7.35 (m, 10H), 6.20 (bs, 1H), 4.58 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 2H), 2.87 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.69 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 2.07-2.13 (m, 2H); HRMS ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 429.17$ 。

[0373] 实施例 13

[0374] 合成 2-(6-二甲基氨基-吡嗪-2-基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺

[0375]

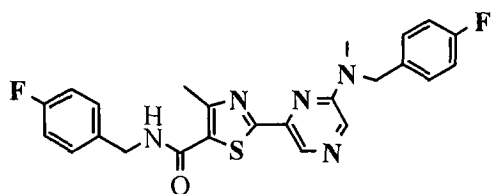


[0376] 向密封的试管中加入 2-(6-碘-吡嗪-2-基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺 (参见实施例 2, 50mg, 0.11mmol, 1.0 当量) 和二甲基甲酰胺 (1mL)。在 100℃ 下搅拌该反应混合物。18 小时后, 将该反应混合物冷却至室温并用二氯甲烷稀释, 用饱和 NaHCO_3 、盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并在真空中浓缩。粗产物经制备型 HPLC 纯化 (乙腈 / 水, 0.1% 三氟乙酸), 得到 2-(6-二甲基氨基-吡嗪-2-基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺 (32mg, 80%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ 8.51 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.29-7.36 (m, 5H), 6.21 (bs, 1H), 4.59 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 3.17 (s, 6H), 2.71 (s, 3H); HRMS ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 354.13$ 。

[0377] 实施例 14

[0378] 合成 2-{6-[(4-氟-苄基)-甲基-氨基]-吡嗪-2-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸 4-氟-苄基酰胺

[0379]



[0380] 部分 A. 向 2-溴-4-甲基-噻唑-5-甲酸 (10g, 45.0mmol, 1.0 当量) 和二异丙基乙胺 (15.6mL, 90.0mmol, 2.0 当量) 在无水二氯甲烷 (400mL) 的溶液中加入苯并三唑-1-基氧基三-(二甲基氨基) 磷鎓六氟磷酸盐 (BOP 试剂, 22g, 49.5mmol, 1.1 当量) 和 4-氟苄胺 (5.7mL, 49.5mmol, 1.1 当量)。将所得混合物在环境温度下搅拌 12 小时。用二氯甲烷稀释该反应混合物, 用水、盐水先后洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并在真空中浓缩。将粗产物经柱色谱 [SiO_2 , 乙酸乙酯/己烷, 10 : 90-40 : 60, v/v] 纯化, 然后在戊烷中搅拌并滤出固体, 得到 2-溴-4-甲基-噻唑-5-甲酸 4-氟-苄基酰胺 (8.5g, 57% 产率)。MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 330.1, R_t = 1.36 分钟。

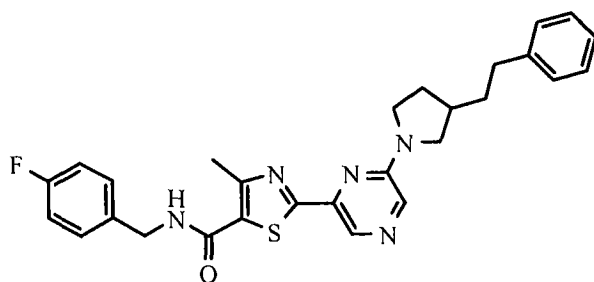
[0381] 部分 B. 在烘干的密封试管中装入 2-溴-4-甲基-噻唑-5-甲酸 4-氟-苄基酰胺 (1.0g, 3.03mmol, 1.0 当量)。向该密封试管中通入氮气并加入 Rieke 锌 (10mL, 10g 锌在 100mL 四氢呋喃中)。将该反应物在微波炉中在 100℃ 下加热 15 分钟。停止搅拌并将剩余的锌沉降。将含有锌试剂的上清经注射器转移至 2,6-二碘吡嗪 (704mg, 2.1mmol, 0.7 当量)、Pd(PPh_3)₄ (175mg, 0.2mmol, 5mol%) 在四氢呋喃 (2mL) 和二甲基甲酰胺 (0.1mL) 的溶液中。向该反应混合物中通入氮气 10 分钟, 然后在 140℃ 下搅拌 20 小时。冷却后, 在真空中除去溶剂并将粗产物经柱色谱 [SiO_2 , 乙酸乙酯/庚烷, 10 : 90-40 : 60, v/v] 纯化, 得到 2-(6-碘-吡嗪-2-基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸 4-氟-苄基酰胺 (100mg, 7%)。MS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 455.1, R_t = 1.53 分钟。

[0382] 部分 C. 向密封的试管中加入 2-(6-碘-吡嗪-2-基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸 4-氟-苄基酰胺 (100mg, 0.22mmol, 1.0 当量)、4-氟-N-甲基-苄胺 (58 μL , 0.44mmol, 2.0 当量)、二异丙基乙胺 (17 μL , 0.44mmol, 2.0 当量) 和二甲基乙酰胺 (1mL)。在 100℃ 下搅拌该反应混合物。5 小时后, 将该反应混合物冷却至室温并用二氯甲烷稀释, 用水、盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并在真空中浓缩。将该粗产物经柱色谱 [SiO_2 , 乙酸乙酯/庚烷, 10 : 90-70 : 30, v/v] 纯化并在乙醚/戊烷中重结晶, 得到 2-{6-[(4-氟-苄基)-甲基-氨基]-吡嗪-2-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸 4-氟-苄基酰胺 (45mg, 44%)。¹H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ 8.57 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.24-7.34 (m, 4H), 6.98-7.05 (m, 4H), 6.18 (bs, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.54 (d, J = 8.0Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.70 (s, 3H); HRMS ($\text{M}+\text{H}$)⁺ = 466.15。

[0383] 实施例 15

[0384] 合成 4-甲基-2-[6-(3-苄基-吡咯烷-1-基)-吡嗪-2-基]-噻唑-5-甲酸 4-氟-苄基酰胺

[0385]

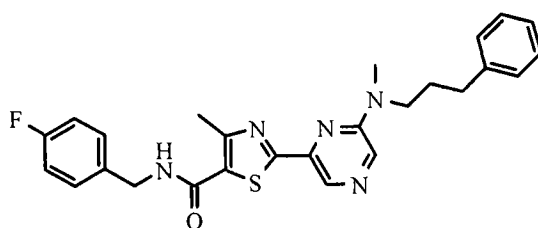


[0386] 按照实施例 14 中所述的方法,按需要进行改变,用 3-苯乙基-吡咯烷代替 4-氟-N-甲基-苄胺与 2-(6-碘-吡嗪-2-基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸 4-氟-苄基酰胺反应,得到标题化合物,产率为 75%。¹H NMR(400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.50(s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.31-7.38(m, 2H), 7.24-7.30(m, 2H), 7.14-7.23(m, 3H), 7.00-7.09(m, 2H), 6.18(bs, 1H), 4.55(d, J = 4.0Hz, 2H), 3.70-3.78(m, 1H), 3.62-3.69(m, 1H), 3.39-3.48(m, 1H), 3.06-3.13(m, 1H), 2.70(s, 3H), 2.68-2.75(m, 2H), 2.27-2.38(m, 1H), 2.15-2.26(m, 1H), 1.64-1.86(m, 3H); MS(ES+)m/z 502.3(M+1), R_t = 1.78 分钟。

[0387] 实施例 16

[0388] 合成 4-甲基-2-{6-[甲基-(3-苯基-丙基)-氨基]-吡嗪-2-基}-噻唑-5-甲酸 4-氟-苄基酰胺

[0389]

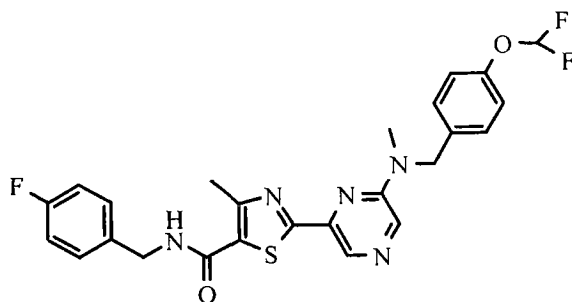


[0390] 按照实施例 14 中所述的方法,根据需要进行改变,用甲基-(3-苯基-丙基)-胺代替 4-氟-N-甲基-苄胺与 2-(6-碘-吡嗪-2-基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸 4-氟-苄基酰胺反应,得到标题化合物,产率为 70%。¹H NMR(400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.49(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.31-7.38(m, 2H), 7.09-7.28(m, 5H), 7.00-7.08(m, 2H), 6.17(bs, 1H), 4.56(d, J = 8.0Hz, 2H), 3.57-3.64(m, 2H), 3.10(s, 3H), 2.69(s, 3H), 2.64-2.71(m, 2H), 1.91-2.01(m, 2H); MS(ES+)m/z 476.2(M+1), R_t = 1.69 分钟。

[0391] 实施例 17

[0392] 合成 2-{6-[(4-二氟甲氧基-苄基)-甲基-氨基]-吡嗪-2-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸 4-氟-苄基酰胺

[0393]

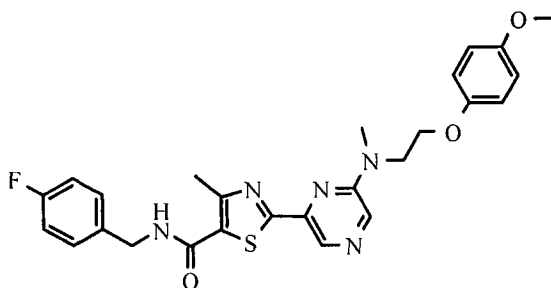


[0394] 按照实施例 14 中所述的方法,根据需要进行改变,用 (4-二氟甲氧基-苄基)-甲基-胺代替 4-氟-N-甲基-苄胺与 2-(6-碘-吡嗪-2-基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸 4-氟-苄基酰胺反应,得到标题化合物,产率为 80%。¹H NMR (400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.58(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.26-7.37(m, 4H), 7.00-7.11(m, 4H), 6.51(bt, J = 76, 64Hz, 1H, CH-F 信号), 6.16(bs, 1H), 4.82(s, 2H), 4.54(d, J = 8.0Hz, 2H), 3.14(s, 3H), 2.70(s, 3H); MS(ES+) m/z 514.2(M+1), R_t = 1.63 分钟。

[0395] 实施例 18

[0396] 合成 2-(6-{[2-(4-甲氧基-苯氧基)-乙基]-甲基-氨基}-吡嗪-2-基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸 4-氟-苄基酰胺

[0397]

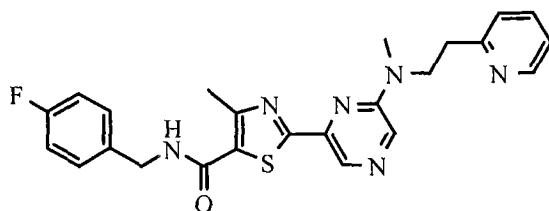


[0398] 按照实施例 14 中所述的方法,根据需要进行改变,用 [2-(4-甲氧基-苯氧基)-乙基]-甲基-胺代替 4-氟-N-甲基-苄胺与 2-(6-碘-吡嗪-2-基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸 4-氟-苄基酰胺反应,得到标题化合物,产率为 80%。¹H NMR(400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.50(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.31-7.38(m, 2H), 7.02-7.09(m, 2H), 6.72-6.82(m, 4H), 6.25(bs, 1H), 4.55-4.59(m, 2H), 4.18-4.23(m, 2H), 4.01-4.08(m, 2H), 3.69(s, 3H), 3.31(s, 3H), 2.71(s, 3H); MS(ES+)m/z 508.2(M+1), R_t = 1.57 分钟。

[0399] 实施例 19

[0400] 合成 4-甲基-2-{6-[甲基-(2-吡啶-2-基-乙基)-氨基]-吡嗪-2-基}-噻唑-5-甲酸 4-氟-苄基酰胺

[0401]



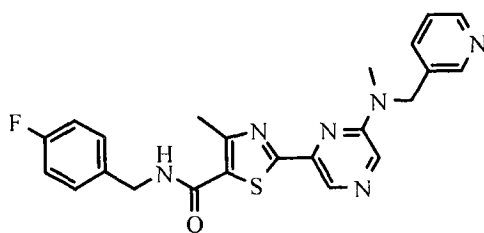
[0402] 按照实施例 14 中所述的方法,根据需要进行改变,用甲基-(2-吡啶-2-基-乙基)-胺代替 4-氟-N-甲基-苄胺与 2-(6-碘-吡嗪-2-基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸 4-氟-苄基酰胺反应,得到标题化合物,产率为 75%。¹H NMR(400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.40-8.52(m, 2H), 8.03(s, 1H), 7.36-7.43(m, 3H), 7.11-7.35(m, 3H), 7.00-7.10(m, 2H), 4.55(d, J = 4.0Hz, 2H), 4.00-4.15(m, 2H), 3.15-3.40(m, 2H), 3.12(bs, 3H), 2.70(s, 3H); MS(ES+)m/z 463.1(M+1), R_t = 1.39 分钟。

[0403] 实施例 20

[0404] 合成 4-甲基-2-[6-(甲基-吡啶-3-基甲基-氨基)-吡嗪-2-基]-噻唑-5-甲

酸 4- 氟 - 苄基酰胺

[0405]

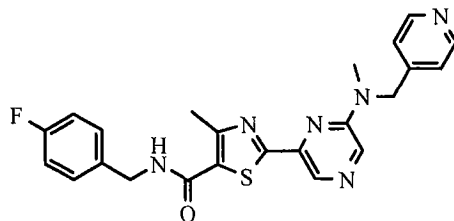


[0406] 按照实施例 14 中所述的方法,根据需要进行改变,用甲基 - 吡啶 -3- 基甲基 - 胺代替 4- 氟 -N- 甲基 - 苄胺与 2-(6- 碘 - 吡啶 -2- 基) -4- 甲基 - 噻唑 -5- 甲酸 4- 氟 - 苄基酰胺反应,得到标题化合物,产率为 78%。¹H NMR(400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.58-8.65(m, 2H), 8.45-8.49(m, 1H), 8.11(s, 1H), 7.62-7.68(m, 1H), 7.29-7.37(m, 2H), 7.22-7.28(m, 1H), 6.98-7.08(m, 2H), 6.35(bs, 1H), 4.84(s, 2H), 4.54(d, J = 8.0Hz, 2H), 3.18(s, 3H), 2.69(s, 3H); MS(ES+)m/z 449.2(M+1), R_t = 1.32 分钟。

[0407] 实施例 21

[0408] 合成 4- 甲基 -2-[6-(甲基 - 吡啶 -4- 基甲基 - 氨基) - 吡啶 -2- 基] - 噻唑 -5- 甲酸 4- 氟 - 苄基酰胺

[0409]

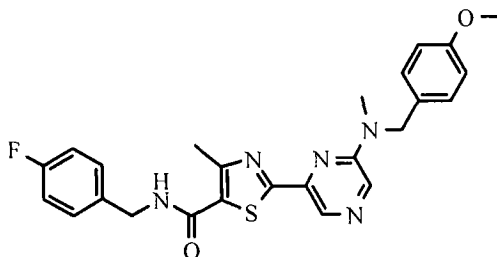


[0410] 按照实施例 14 中所述的方法,根据需要进行改变,用甲基 - 吡啶 -4- 基甲基 - 胺代替 4- 氟 -N- 甲基 - 苄胺与 2-(6- 碘 - 吡啶 -2- 基) -4- 甲基 - 噻唑 -5- 甲酸 4- 氟 - 苄基酰胺反应,得到标题化合物,产率为 78%。¹H NMR(400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.63(s, 1H), 8.51(d, J = 8.0Hz, 2H), 8.14(s, 1H), 7.27-7.36(m, 4H), 6.99-7.08(m, 2H), 6.18(bs, 1H), 4.86(s, 2H), 4.54(d, J = 4.0Hz, 2H), 3.21(s, 3H), 2.68(s, 3H); MS(ES+)m/z 449.2(M+1), R_t = 1.30 分钟。

[0411] 实施例 22

[0412] 合成 2-{6-[(4- 甲氧基 - 苄基) - 甲基 - 氨基] - 吡啶 -2- 基} -4- 甲基 - 噻唑 -5- 甲酸 4- 氟 - 苄基酰胺

[0413]



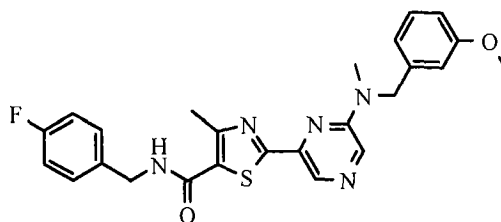
[0414] 按照实施例 14 中所述的方法,根据需要进行改变,用 (4- 甲氧基 - 苄基) - 甲基 - 胺代替 4- 氟 -N- 甲基 - 苄胺与 2-(6- 碘 - 吡啶 -2- 基) -4- 甲基 - 噻唑 -5- 甲酸

4- 氟 - 苄基酰胺反应, 得到标题化合物, 产率为 72%。¹H NMR(400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.55(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.29-7.37(m, 2H), 7.17-7.24(m, 2H), 6.99-7.07(m, 2H), 6.80-6.87(m, 2H), 6.20(bs, 1H), 4.75(s, 2H), 4.53(d, J = 4.0Hz, 2H), 3.74(s, 3H), 3.11(s, 3H), 2.70(s, 3H); MS(ES+)m/z 478.2(M+1), R_t = 1.58 分钟。

[0415] 实施例 23

[0416] 合成 2-{6-[(3- 甲氧基 - 苄基) - 甲基 - 氨基] - 吡嗪 -2- 基} -4- 甲基 - 噻唑 -5- 甲酸 4- 氟 - 苄基酰胺

[0417]

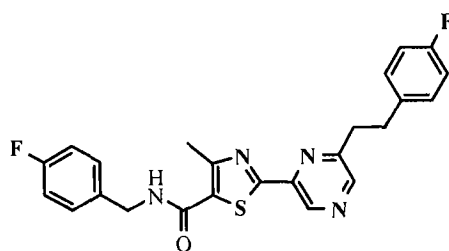


[0418] 按照实施例 14 中所述的方法, 根据需要进行改变, 用 (3- 甲氧基 - 苄基) - 甲基 - 胺代替 4- 氟 -N- 甲基 - 苄胺与 2-(6- 碘 - 吡嗪 -2- 基) -4- 甲基 - 噻唑 -5- 甲酸 4- 氟 - 苄基酰胺反应, 得到标题化合物, 产率为 75%。¹H NMR(400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.55(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.27-7.37(m, 2H), 7.18-7.26(m, 1H), 6.90-7.08(m, 2H), 6.70-6.88(m, 3H), 6.21(bs, 1H), 4.79(s, 2H), 4.53(d, J = 4.0Hz, 2H), 3.72(s, 3H), 3.15(s, 3H), 2.69(s, 3H); MS(ES+)m/z 478.2(M+1), R_t = 1.58 分钟。

[0419] 实施例 24

[0420] 合成 2-{6-[2-(4- 氟 - 苄基) - 乙基] - 吡嗪 -2- 基} -4- 甲基 - 噻唑 -5- 甲酸 4- 氟 - 苄基酰胺

[0421]



[0422] 部分 A. 在密封的试管中向 2-(6- 碘 - 吡嗪 -2- 基) -4- 甲基 - 噻唑 -5- 甲酸 4- 氟 - 苄基酰胺 (250mg, 0.55mmol, 1.0 当量) 的二甲醚 (3mL) 溶液中加入 Na₂CO₃ (175mg, 1.65mmol, 3.0 当量)、反式 -2-(4- 氟苄基) 乙烯基硼酸 (274mg, 1.65mmol, 3.0 当量)、PdCl₂(dppf) (40mg, 0.06mmol, 0.1 当量) 和水 (0.4mL)。将该反应器浸入油浴中预热至 100℃。搅拌 12 小时后, 冷却该反应混合物并在真空中除去溶剂。将粗产物经柱色谱 [SiO₂, 甲醇 / 二氯甲烷, 0 : 100-10 : 90, v/v] 纯化, 得到 2-{6-[(E)-2-(4- 氟 - 苄基) - 乙烯基] - 吡嗪 -2- 基} -4- 甲基 - 噻唑 -5- 甲酸 4- 氟 - 苄基酰胺 (160mg, 65%)。MS(M+H)⁺ = 449.1, R_t = 1.64 分钟。

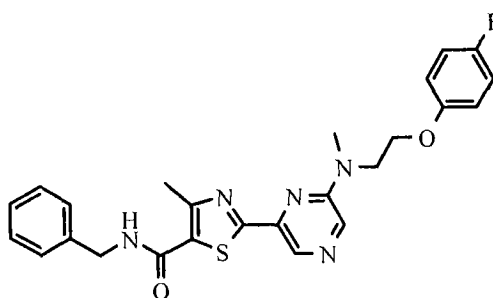
[0423] 部分 B. 向 2-{6-[(E)-2-(4- 氟 - 苄基) - 乙烯基] - 吡嗪 -2- 基} -4- 甲基 - 噻唑 -5- 甲酸 4- 氟 - 苄基酰胺 (150mg, 0.33mmol, 1.0 当量) 在乙酸乙酯 / 乙醇 (1 : 1) 的溶液中加入 Pd/C (70mg, 10%)。将该烧瓶首先通入氮气, 然后在 Parr 装置中通入氢气。在环

境温度、在 50psi 下搅拌该反应混合物 12 小时。经 LCMS 监测反应完成后,用乙酸乙酯稀释该反应混合物,经硅藻土过滤并在真空中浓缩。粗产物经制备型 HPLC(乙腈/水,0.1%三氟乙酸)纯化,得到 2-{6-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-吡嗪-2-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸 4-氟-苄基酰胺 (113mg,75%)。¹H NMR(400MHz, CD₂Cl₂) δ 9.15(s,1H),8.36(s,1H),7.33-7.37(m,2H),7.13-7.16(m,2H),7.03-7.08(m,2H),6.92-6.96(m,2H),6.20(bs,1H),4.56(d, J = 4.0Hz,2H),3.08-3.14(m,4H),2.72(s,3H);HRMS(M+H)⁺ = 451.15。

[0424] 实施例 25

[0425] 合成 2-(6-{[2-(4-氟-苯氧基)-乙基]-甲基-氨基}-吡嗪-2-基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺

[0426]



[0427] 部分 A. 按照实施例 1(部分 B)中所述的方法,根据需要进行改变,用 2-溴-4-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯代替 2-溴-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺,得到 2-(6-氯-吡嗪-2-基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯,产率为 20%。

[0428] 部分 B. 向密封的试管中加入 2-(6-氯-吡嗪-2-基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯 (250mg,0.88mmol,1.0 当量)、2-(4-氟-苯氧基)-乙基]-甲基-胺 (298mg,1.76mmol,2.0 当量)、二异丙基乙胺 (0.3mL,1.76mmol,2.0 当量)和二甲基乙酰胺 (2.5mL)。在 100℃下搅拌该反应混合物。6 小时后,将该反应混合物冷却至室温,用 CH₂Cl₂ 稀释,用水和盐水洗涤,然后干燥 (Na₂SO₄),过滤,并在真空中浓缩。将残余物经柱色谱纯化,得到 2-(6-{[2-(4-氟-苯氧基)-乙基]-甲基-氨基}-吡嗪-2-基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯 (220mg,60%)。

[0429] 部分 C. 向 2-(6-{[2-(4-氟-苯氧基)-乙基]-甲基-氨基}-吡嗪-2-基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯 (220mg,0.53mmol) 的四氢呋喃 (8mL) 溶液中加入 1N NaOH (8mL)。将所得反应混合物加热回流 14 小时。在真空中除去溶剂,并用 10% HCl 将该残余物中和至 pH 4~5。过滤所得沉淀并干燥,得到 2-(6-{[2-(4-氟-苯氧基)-乙基]-甲基-氨基}-吡嗪-2-基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸,产率为 92%。

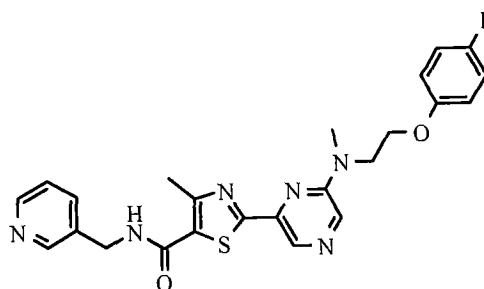
[0430] 部分 D. 按照实施例 1(部分 A)中所述的方法,根据需要进行改变,用 2-(6-{[2-(4-氟-苯氧基)-乙基]-甲基-氨基}-吡嗪-2-基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸代替 2-溴-4-甲基-噻唑-5-甲酸,得到标题化合物,产率为 75%。¹H NMR(400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.55(s,1H),8.12(s,1H),7.36(s,4H),7.27-7.35(m,1H),6.90-6.97(m,2H),6.79-6.84(m,2H),6.18(bs,1H),4.59(d, J = 8.0Hz,2H),4.17-4.22(m,2H),3.97-4.02(m,2H),3.25(s,3H),2.71(s,3H);MS(ES⁺)m/z 478.2(M+1),R_t = 1.60 分钟。

[0431] 实施例 26

[0432] 合成 2-(6-{[2-(4-氟-苯氧基)-乙基]-甲基-氨基}-吡嗪-2-基)-4-甲

基-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺

[0433]

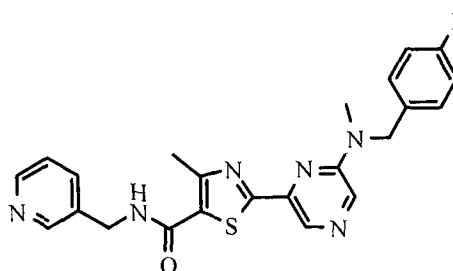


[0434] 按照实施例 1(部分 A)中所述的方法,根据需要进行改变,用 3-(氨基甲基)-吡啶代替苄胺与 2-(6-[[2-(4-氟-苯氧基)-乙基]-甲基-氨基]-吡嗪-2-基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸反应,得到标题化合物,产率为 85%。¹H NMR(400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.51(s, 1H), 8.47-8.62(m, 2H), 8.12(s, 1H), 7.67-7.73(m, 1H), 7.25-7.30(m, 1H), 6.90-6.96(m, 2H), 6.78-6.84(m, 2H), 6.31(bs, 1H), 4.59(d, J = 4.0Hz, 2H), 4.16-4.21(m, 2H), 3.95-4.01(m, 2H), 3.23(s, 3H), 2.70(s, 3H); MS(ES+)m/z 479.2(M+1), R_t = 1.36 分钟。

[0435] 实施例 27

[0436] 合成 2-{6-[(4-氟-苄基)-甲基-氨基]-吡嗪-2-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺

[0437]



[0438] 部分 A. 按照实施例 25(部分 B)中所述的方法,根据需要进行改变,用 4-氟-N-甲基-苄胺代替 2-(4-氟-苯氧基)-乙基]-甲基-胺,得到 2-{6-[(4-氟-苄基)-甲基-氨基]-吡嗪-2-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯,产率为 66%。

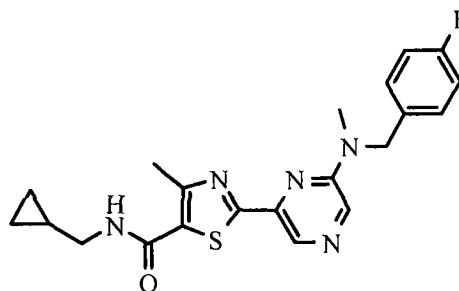
[0439] 部分 B. 按照实施例 25(部分 C)中所述的方法,根据需要进行改变,用 2-{6-[(4-氟-苄基)-甲基-氨基]-吡嗪-2-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯代替 2-(6-[[2-(4-氟-苯氧基)-乙基]-甲基-氨基]-吡嗪-2-基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯,得到 2-{6-[(4-氟-苄基)-甲基-氨基]-吡嗪-2-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸,产率为 90%。

[0440] 部分 C. 按照实施例 1(部分 A)中所述的方法,根据需要进行改变,用 3-(氨基甲基)-吡啶代替苄胺与 2-{6-[(4-氟-苄基)-甲基-氨基]-吡嗪-2-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸反应,得到标题化合物,产率为 82%。¹H NMR(400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.55-8.60(m, 2H), 8.48(d, J = 4.0Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 7.65-7.70(m, 1H), 7.21-7.28(m, 3H), 6.95-7.02(m, 2H), 6.25(bs, 1H), 4.78(s, 2H), 4.56(d, J = 4.0Hz, 2H), 3.11(s, 3H), 2.69(s, 3H); MS(ES+)m/z 449.2(M+1), R_t = 1.33 分钟。

[0441] 实施例 28

[0442] 合成 2-{6-[(4-氟-苄基)-甲基-氨基]-吡嗪-2-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸环丙基甲基-酰胺

[0443]

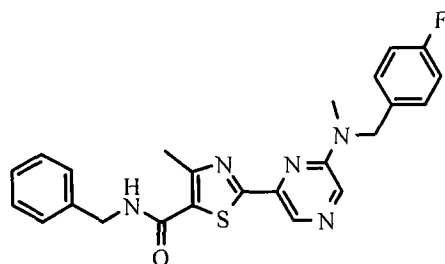


[0444] 按照实施例 1(部分 A)中所述的方法,根据需要进行改变,用环丙烷-甲基-胺代替苄胺与 2-{6-[(4-氟-苄基)-甲基-氨基]-吡嗪-2-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸反应,得到标题化合物,产率为 75%。¹H NMR(400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.58(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.25-7.31(m, 2H), 6.98-7.05(m, 2H), 5.95(bs, 1H), 4.82(s, 2H), 3.21-3.26(m, 2H), 3.15(s, 3H), 2.70(s, 3H), 1.00-1.10(m, 1H), 0.50-0.57(m, 2H), 0.22-0.28(m, 2H); MS(ES+) m/z 412.3(M+1), R_t = 1.52 分钟。

[0445] 实施例 29

[0446] 合成 2-{6-[(4-氟-苄基)-甲基-氨基]-吡嗪-2-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺

[0447]

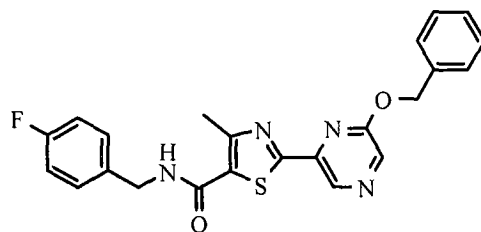


[0448] 按照实施例 1(部分 A)中所述的方法,根据需要进行改变,用 2-{6-[(4-氟-苄基)-甲基-氨基]-吡嗪-2-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸代替 2-溴-4-甲基-噻唑-5-甲酸,得到标题化合物,产率为 75%。¹H NMR(400MHz, CD₂Cl₂) δ 8.57(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.35(s, 5H), 7.22-7.31(m, 2H), 6.94-7.04(m, 2H), 6.18(bs, 1H), 4.80(s, 2H), 4.57(d, J = 4.0Hz, 2H), 3.14(s, 3H), 2.70(s, 3H); MS(ES+) m/z 448.2(M+1), R_t = 1.59 分钟。

[0449] 实施例 30

[0450] 合成 2-(6-苄氧基-吡嗪-2-基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸 4-氟-苄基酰胺

[0451]



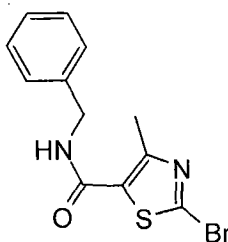
[0452] 在密封的试管中向苯甲醇(25 μL, 0.24mmol)的二甲基乙酰胺(0.5mL)溶液中

加入 NaH (10.4mg, 0.26mmol)。在室温下搅拌该反应混合物。30 分钟后, 将 2-(6-碘-吡嗪-2-基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸 4-氟-苄基酰胺 (100mg, 0.22mmol) 溶液和二异丙基乙胺 (96 μ L, 0.55mmol) 加入反应混合物。在 100℃ 下搅拌该反应混合物。12 小时后, 将该反应混合物冷却至室温, 用甲醇猝灭反应, 用 CH_2Cl_2 稀释, 用水和盐水洗涤, 然后干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 并在真空中浓缩。将残余物经柱色谱纯化, 得到标题化合物, 产率为 60%。 ^1H NMR (400MHz, CD_2Cl_2) δ 8.92 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.31-7.40 (m, 5H), 7.02-7.08 (m, 2H), 6.20 (bs, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.57 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 2.72 (s, 3H); MS (ES+) m/z 435.2 (M+1), $R_t = 1.65$ 分钟。

[0453] 实施例 31

[0454] 合成 2-溴-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺

[0455]

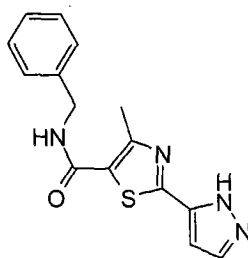


[0456] 向 2-溴-4-甲基-噻唑-5-甲酸 (3.00g, 13.5mmol) 的二氯甲烷 (20mL) 溶液中加入苄胺 (1.60mL, 14.9mmol)、苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐 (BOP 试剂, 6.57g, 14.86mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (4.71mL, 27.02mmol) 并将该混合物在氮气中在室温下搅拌 16 小时。用二氯甲烷 (100mL) 稀释该反应混合物, 用水 (100mL) 和盐水 ($2 \times 100\text{mL}$) 洗涤。干燥有机相 (Na_2SO_4) 并蒸发。该残余物经快速色谱法 (己烷: 乙酸乙酯, 1:1) 纯化, 得到 2-溴-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺 (3.50g, 83% 产率), 为黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.47-7.55 (m, 5H), 6.25 (bs, 1H), 4.75 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 2.79 (s, 3H); MS (M+H) $^+$ = 312.1; $R_t = 1.31$ 分钟。

[0457] 实施例 32

[0458] 合成 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸苄基酰胺

[0459]



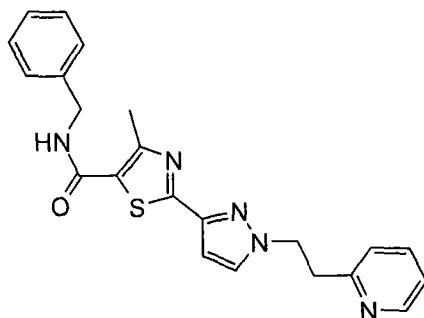
[0460] 向 2-溴-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺 (2.0g, 6.43mmol) 在甲苯 (30mL)、水 (10mL) 和乙醇 (10mL) 的溶液中加入 1H-吡唑-5-硼酸 (1.44g, 12.9mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.74g, 0.643mmol) 和碳酸钾 (2.67g, 19.3mmol)。将所得混合物除气三次并加热至 100℃ 持续 16 小时。将该反应混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 并用盐水 ($2 \times 100\text{mL}$) 洗涤。干燥有机相 (Na_2SO_4) 并蒸发。残余物经制备型薄层色谱法在硅胶上 (乙酸乙酯: 己烷, 1:1) 纯化, 得到 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸苄基酰胺。

胺 (1.25g, 66% 产率), 为白色固体。 ^1H NMR(400MHz, **DMSO- d_6**) δ 8.76(t, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 7.89(d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.36(m, 4H), 7.24-7.27(m, 1H), 6.78(d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 4.44(d, $J = 4.0\text{Hz}$, 2H), 2.60(s, 3H); MS($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 299.1$; $R_t = 1.06$ 分钟; HRMS($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 299.10$ 。

[0461] 实施例 33

[0462] 合成 4-甲基-2-[1-(2-吡啶-2-基-乙基)-1H-吡唑-3-基]-噻唑-5-甲酸苄基酰胺

[0463]

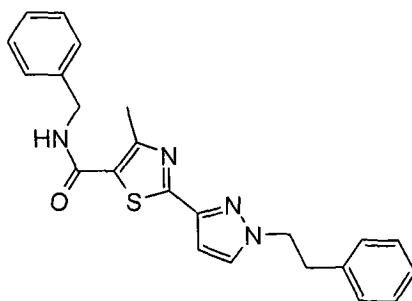


[0464] 用 2-(2-溴-乙基)-吡啶 (0.089g, 0.33mmol) 和碳酸钾 (0.140g, 1.0mmol) 处理 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸苄基酰胺 (0.1g, 0.33mmol) 的二甲基亚砜 (5mL) 溶液, 并将该反应混合物加热至 90°C 持续 16 小时。将该反应混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯 (50mL) 稀释, 并用盐水 ($2 \times 50\text{mL}$) 洗涤。干燥有机相 (Na_2SO_4) 并蒸发。残余物经制备型薄层色谱法在硅胶上用 (5% 甲醇, 95% 二氯甲烷) 洗脱纯化, 得到 4-甲基-2-[1-(2-吡啶-2-基-乙基)-1H-吡唑-3-基]-噻唑-5-甲酸苄基酰胺 (56mg, 43% 产率), 为白色固体。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.56(d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 7.50-7.57(m, 1H), 7.29-7.42(m, 5H), 7.21(s, 1H), 7.12-7.19(m, 1H), 6.98(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.68(s, 1H), 6.01(bs, 1H), 4.62(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 4.61(t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 3.36(t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 2.75(s, 3H); MS($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 404.2$; $R_t = 1.25$ 分钟; HRMS($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 404.15$ 。

[0465] 实施例 34

[0466] 合成 4-甲基-2-(1-苄基-1H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸苄基酰胺

[0467]



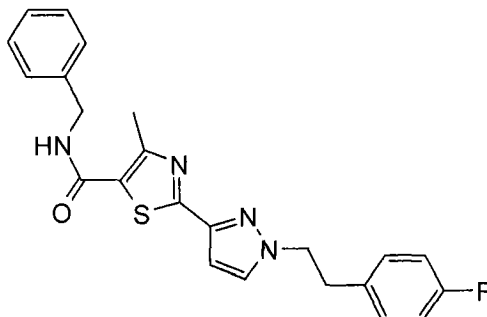
[0468] 按实施例 33 所述, 从 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸苄基酰胺和 (2-溴-乙基)-苯来制备并分离标题化合物, 为白色固体 (55mg, 40% 产率)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.22-7.39(m, 8H), 7.16(d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 7.07-7.09(m, 2H), 6.72(d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 6.02(bs, 1H), 4.62(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 4.37(t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 3.19(t, $J =$

8.0Hz, 2H), 2.76 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 403.2; R_t = 1.52 分钟; HRMS (M+H)⁺ = 403.16。

[0469] 实施例 35

[0470] 合成 2-{1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺

[0471]

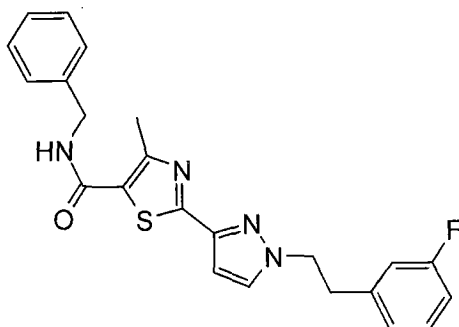


[0472] 按实施例 33 所述, 从 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸苄基酰胺和 1-(2-溴-乙基)-4-氟-苯来制备并分离标题化合物, 为白色固体 (62mg, 44% 产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.39 (m, 5H), 7.14 (d, J = 4.0Hz, 1H), 6.92-7.03 (m, 4H), 6.74 (d, J = 4.0Hz, 1H), 6.01 (bs, 1H), 4.62 (d, J = 4.0Hz, 2H), 4.34 (t, J = 8.0Hz, 2H), 3.16 (t, J = 8.0Hz, 2H), 2.76 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 421.1; R_t = 1.49 分钟; HRMS (M+H)⁺ = 421.15。

[0473] 实施例 36

[0474] 合成 2-{1-[2-(3-氟-苯基)-乙基]-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺

[0475]

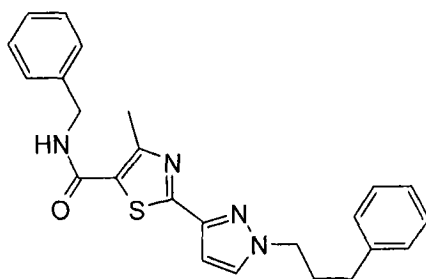


[0476] 按实施例 33 所述, 从 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸苄基酰胺和 1-(2-溴-乙基)-3-氟-苯来制备并分离标题化合物, 为白色固体 (56mg, 41% 产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.19-7.39 (m, 6H), 7.18 (d, J = 4.0Hz, 1H), 6.91-6.94 (m, 1H), 6.78-6.84 (m, 2H), 6.72 (d, J = 4.0Hz, 1H), 6.03 (bs, 1H), 4.62 (d, J = 8.0Hz, 2H), 4.37 (t, J = 8.0Hz, 2H), 3.19 (t, J = 8.0Hz, 2H), 2.76 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 421.1; R_t = 1.52 分钟; HRMS (M+H)⁺ = 421.15。

[0477] 实施例 37

[0478] 合成 4-甲基-2-[1-(3-苯基-丙基)-1H-吡唑-3-基]-噻唑-5-甲酸苄基酰胺

[0479]

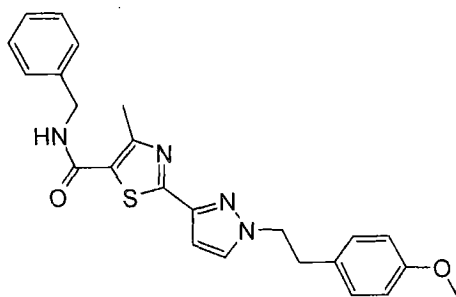


[0480] 按实施例 33 所述,从 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸苄基酰胺和 1-(2-溴-乙基)-3-氟-苯)来制备并分离标题化合物,为白色固体(65mg,46%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.42(m,8H),7.18-7.24(m,3H),6.84(d, J = 4.0Hz,1H),6.05(bs,1H),4.64(d, J = 4.0Hz,2H),4.17(t, J = 8.0Hz,2H),2.78(s,3H),2.66(t, J = 8.0Hz,2H),2.23-2.30(m,2H);MS(M+H)⁺ = 417.2;R_t = 1.58 分钟;HRMS(M+H)⁺ = 417.17。

[0481] 实施例 38

[0482] 合成 2-{1-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺

[0483]

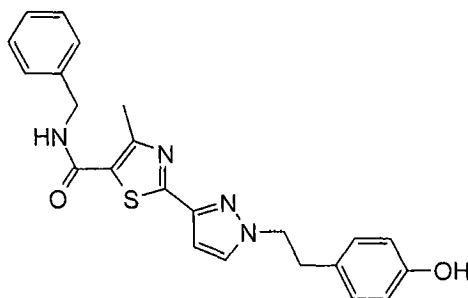


[0484] 按实施例 33 所述,从 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸苄基酰胺和 1-(2-溴-乙基)-4-甲氧基-苯来制备并分离标题化合物,为白色固体(45mg,32%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.38(m,5H),7.14(d, J = 4Hz,2H),6.96-6.99(m,2H),6.79-6.81(m,2H),6.72(d, J = 4.0Hz,1H),6.02(bs,1H),4.62(d, J = 8.0Hz,2H),4.33(t, J = 8.0Hz,2H),3.77(s,3H),3.12(t, J = 8.0Hz,2H),2.76(s,3H);MS(M+H)⁺ = 433.2;R_t = 1.47 分钟;HRMS(M+H)⁺ = 433.17。

[0485] 实施例 39

[0486] 合成 2-{1-[2-(4-羟基-苯基)-乙基]-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺

[0487]

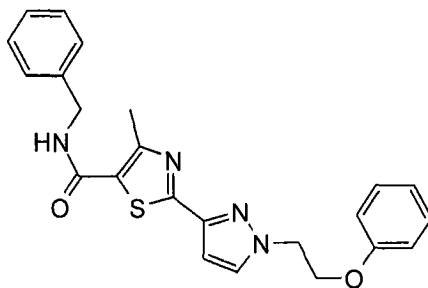


[0488] 按实施例 33 所述,从 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸苄基酰胺和 1-(2-溴-乙基)-4-羟基-苯来制备并分离标题化合物,为白色固体 (25mg, 18% 产率)。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.39 (m, 5H), 7.14 (d, J = 4.0Hz, 1H), 6.89-6.92 (m, 2H), 6.71-6.74 (m, 3H), 6.01 (bs, 1H), 4.62 (d, J = 8.0Hz, 2H), 4.32 (t, J = 8Hz, 2H), 3.11 (t, J = 8.0Hz, 2H), 2.75 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 419.1; R_t = 1.30 分钟; HRMS (M+H)⁺ = 419.15。

[0489] 实施例 40

[0490] 合成 4-甲基-2-[1-(2-苯氧基-乙基)-1H-吡唑-3-基]-噻唑-5-甲酸苄基酰胺

[0491]

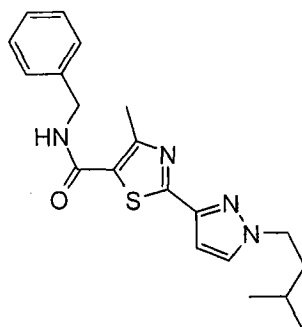


[0492] 按实施例 33 所述,从 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸苄基酰胺和 (2-溴-乙氧基)-苯来制备并分离标题化合物,为白色固体 (75mg, 54% 产率)。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.60 (d, J = 4.0Hz, 1H), 7.25-7.38 (m, 7H), 6.96 (t, J = 8.0Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.0Hz, 2H), 6.80 (d, J = 4.0Hz, 1H), 6.02 (bs, 1H), 4.61 (d, J = 8.0Hz, 2H), 4.55 (t, J = 4.0Hz, 2H), 4.35 (t, J = 4.0Hz, 2H), 2.74 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 419.2; R_t = 1.48 分钟; HRMS (M+H)⁺ = 419.15。

[0493] 实施例 41

[0494] 合成 4-甲基-2-[1-(3-甲基-丁基)-1H-吡唑-3-基]-噻唑-5-甲酸苄基酰胺

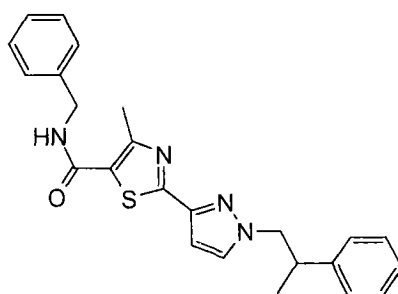
[0495]



[0496] 按实施例 33 所述,从 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸苄基酰胺和 1-溴-3-甲基-丁烷来制备并分离标题化合物,为白色固体 (62mg, 53% 产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.41 (d, J = 4.0Hz, 1H), 7.30-7.38 (m, 5H), 6.80 (d, J = 4.0Hz, 1H), 6.04 (bs, 1H), 4.60 (d, J = 4.0Hz, 2H), 4.16 (t, J = 8.0Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.76-1.82 (m, 2H), 1.58-1.63 (m, 1H), 0.95 (d, J = 8.0Hz, 6H); MS (M+H)⁺ = 369.2; R_t = 1.58 分钟; HRMS (M+H)⁺ = 369.17。

[0497] 实施例 42

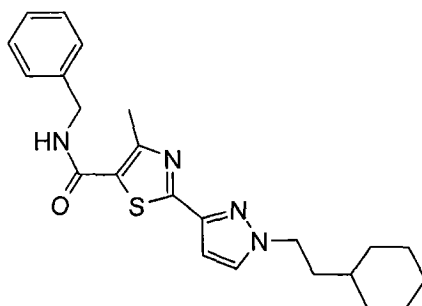
[0498] 合成 4-甲基-2-[1-(2-苯基-丙基)-1H-吡唑-3-基]-噻唑-5-甲酸苄基酰胺
[0499]



[0500] 按实施例 33 所述,从 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸苄基酰胺和 1-溴-3-甲基-丁烷来制备并分离标题化合物,为白色固体 (56mg, 40% 产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.20-7.39 (m, 8H), 7.12-7.14 (m, 2H), 7.04 (d, J = 4.0Hz, 1H), 6.66 (d, J = 4.0Hz, 1H), 6.03 (bs, 1H), 4.62 (d, J = 4.0Hz, 2H), 4.19-4.30 (m, 2H), 3.37-3.42 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.29 (d, J = 8.0Hz, 3H); MS (M+H)⁺ = 417.2; R_t = 1.60 分钟; HRMS (M+H)⁺ = 417.18。

[0501] 实施例 43

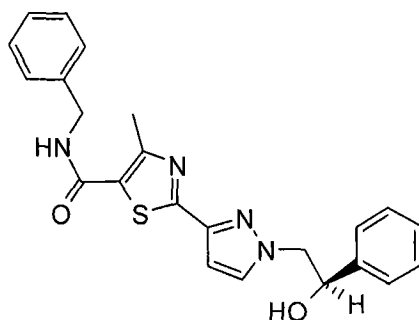
[0502] 合成 2-[1-(2-环己基-乙基)-1H-吡唑-3-基]-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺
[0503]



[0504] 按实施例 33 所述,从 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸苄基酰胺和 1-溴-3-甲基-丁烷来制备并分离标题化合物,为黄色固体 (35mg, 27% 产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, J = 4.0Hz, 1H), 7.32-7.40 (m, 5H), 6.82 (d, J = 4.0Hz, 1H), 6.07 (bs, 1H), 4.62 (d, J = 4.0Hz, 2H), 4.19 (t, J = 8.0Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.68-1.83 (m, 7H), 1.18-1.29 (m, 4H), 0.96-0.99 (m, 2H); MS (M+H)⁺ = 409.2; R_t = 1.73 分钟; HRMS (M+H)⁺ = 409.21。

[0505] 实施例 44

[0506] 合成 2-[1-((R)-2-羟基-2-苯基-乙基)-1H-吡唑-3-基]-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺
[0507]

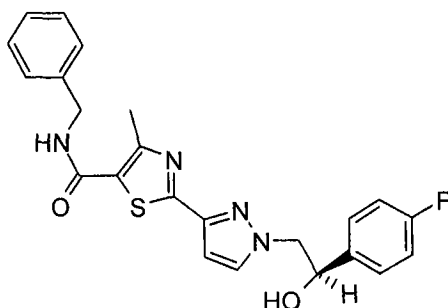


[0508] 向 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸苄基酰胺 (0.15g, 0.50mmol) 的三氟甲苯 (5mL) 溶液中加入 R-(t)-苯乙烯氧化物 (0.1mL, 1.01mmol)、碳酸铯 (0.08g, 0.25mmol), 并将该混合物在 100℃ 下回流 16 小时。冷却后, 过滤该反应混合物并用二氯甲烷 (50mL) 萃取滤液。干燥有机相 (Na_2SO_4) 并蒸发。残余物经制备型薄层色谱法在硅胶上 (二氯甲烷: 甲醇, 95 : 5) 纯化, 得到 2-[1-((R)-2-羟基-2-苯基-乙基)-1H-吡唑-3-基]-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺 (17mg, 10% 产率), 为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.77 (bt, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 7.29-7.38 (m, 8H), 7.23-7.28 (m, 2H), 6.74 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 5.74 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 4.94-5.06 (m, 1H), 4.46 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 2H), 4.31 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 2.61 (s, 3H); $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ = 419.2$; $R_t = 4.19$ 分钟; $\text{HRMS}(\text{M}+\text{H})^+ = 419.15$ 。

[0509] 实施例 45

[0510] 合成 2-[1-[(R)-2-(4-氟-苯基)-2-羟基-乙基]-1H-吡唑-3-基]-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺

[0511]

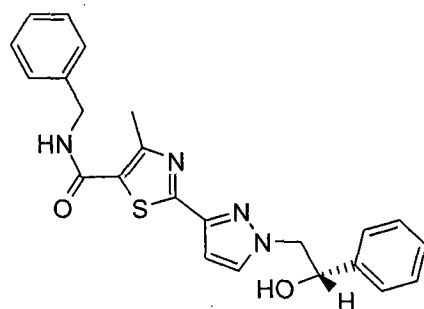


[0512] 按实施例 44 所述, 从 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸苄基酰胺和 R-2-(4-氟-苯基) 来制备并分离标题化合物, 为白色固体 (21mg, 21% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.78 (bt, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 7.34-7.42 (m, 6H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.15-7.21 (m, 2H), 6.74 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 5.80 (bs, 1H), 5.02 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 4.46 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 2H), 4.31 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 2.61 (s, 3H); $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ = 437.1$; $R_t = 1.36$ 分钟; $\text{HRMS}(\text{M}+\text{H})^+ = 437.14$ 。

[0513] 实施例 46

[0514] 合成 2-[1-((S)-2-羟基-2-苯基-乙基)-1H-吡唑-3-基]-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺

[0515]

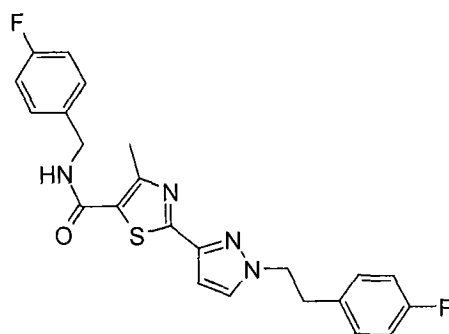


[0516] 按实施例 44 所述,从 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸苄基酰胺和 S-(t)-苯乙烯氧化物来制备并分离标题化合物,为白色固体(15mg,21%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.76(bt, J = 4.0Hz, 1H), 7.78(d, J = 4.0Hz, 1H), 7.32-7.38(m, 8H), 7.23-7.29(m, 2H), 6.72(d, J = 4.0Hz, 1H), 5.72(d, J = 4.0Hz, 1H), 4.96-5.00(m, 1H), 4.44(d, J = 4.0Hz, 2H), 4.30(d, J = 4.0Hz, 2H), 2.60(s, 3H); MS(M+H)⁺ = 419.2; R_t = 4.19 分钟; HRMS(M+H)⁺ = 419.16。

[0517] 实施例 47

[0518] 合成 2-{1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸 4-氟-苄基酰胺

[0519]



[0520] 部分 A. 合成 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸乙酯

[0521] 向 2-溴-4-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯(2.0g, 7.99mmol)在甲苯(60mL)、水(20mL)和乙醇(20mL)的溶液中加入 1H-吡唑-5-硼酸(1.79g, 15.99mmol)、Pd(PPh₃)₄(0.92g, 0.80mmol)和碳酸钾(3.30g, 23.98mmol)。将所得混合物除气三次并加热至 100℃持续 16 小时。将该反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯(200mL)稀释并用盐水洗涤(2×100mL)。干燥有机相(Na₂SO₄)并蒸发。残余物经快速柱色谱法(己烷:乙酸乙酯, 1:1)纯化,得到 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸乙酯(1.5g, 83%产率),为黄色固体。MS(M+H)⁺ = 238; R_t = 1.2 分钟。

[0522] 部分 B. 合成 2-{1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯

[0523] 用 1-(2-溴-乙基)-4-氟-苯(2.10g, 10.54mmol)和碳酸钾(4.30g, 31.64mmol)处理 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸乙酯(2.5g, 10.54mmol)的二甲基亚砜(50mL)溶液,并将该反应混合物加热至 90℃持续 16 小时。将该反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯(100mL)稀释,并用盐水洗涤(2×100mL)。干燥有机相(Na₂SO₄)并蒸发。残余物经快速柱色谱法(己烷:乙酸乙酯, 1:1)纯化,得到 2-{1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-1H-吡

唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯 (1.57g, 45% 产率), 为白色固体。MS (M+H)⁺ = 360 ; R_t = 1.65 分钟。

[0524] 部分 C. 合成 2-{1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸

[0525] 将 2-{1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯 (0.5g, 1.39mmol) 和 NaOH (0.22g, 5.57mmol) 在四氢呋喃 (10mL) 和水 (5mL) 中的混合物加热回流 16 小时。将该反应混合物冷却至室温并用 5% HCl 中和至 pH 6。将沉淀过滤并干燥, 得到 2-{1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸 (0.40g, 87%), 为黄色固体。MS (M+H)⁺ = 332 ; R_t = 1.04 分钟。

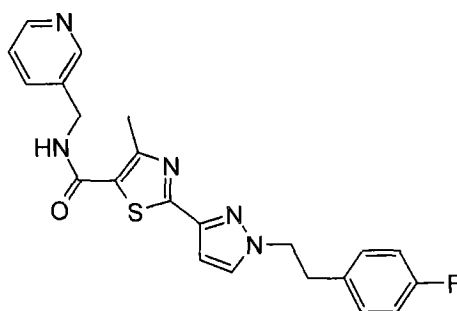
[0526] 部分 D. 合成 2-{1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸 4-氟-苄基酰胺

[0527] 向 2-{1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸 (0.1g, 0.30mmol) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液中加入 4-氟苄胺 (0.04g, 0.33mmol)、苯并三唑-1-基氧基三-(二甲基氨基)-磷鎓六氟磷酸盐 (BOP 试剂, 0.146g, 0.33mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (0.1mL, 0.60mmol) 并将该混合物在氮气中在室温下搅拌 16 小时。用二氯甲烷 (50mL) 稀释该反应混合物, 用水 (50mL) 和盐水 (2×50mL) 洗涤。干燥有机相 (Na₂SO₄) 并蒸发。残余物经制备型薄层色谱法在硅胶上 (己烷: 乙酸乙酯, 1:1) 纯化, 得到 2-{1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸 4-氟-苄基酰胺 (83mg, 62% 产率), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.30 (m, 2H), 7.14 (d, J = 4.0Hz, 1H), 6.92-7.07 (m, 6H), 6.72 (d, J = 4.0Hz, 1H), 6.06 (bs, 1H), 4.58 (d, J = 4.0Hz, 2H), 4.34 (t, J = 8.0Hz, 2H), 3.16 (t, J = 8.0Hz, 2H), 2.75 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 439.1 ; R_t = 1.55 分钟; HRMS (M+H)⁺ = 439.14。

[0528] 实施例 48

[0529] 合成 2-{1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸 (吡啶-3-基甲基) 酰胺

[0530]

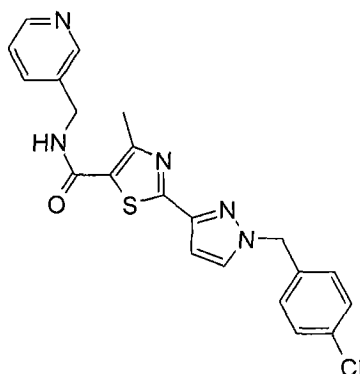


[0531] 按实施例 47 所述, 从 2-溴-4-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯和吡啶-3-基-甲基胺来制备并分离标题化合物, 为白色固体 (55mg, 42% 产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.59 (s, 1H), 8.53-8.55 (m, 1H), 7.69-7.72 (m, 1H), 7.28-7.30 (m, 1H), 7.14 (d, J = 4.0Hz, 1H), 6.92-7.02 (m, 4H), 6.72 (d, J = 4.0Hz, 1H), 6.33 (bs, 1H), 4.62 (d, J = 4.0Hz, 2H), 4.34 (t, J = 8.0Hz, 2H), 3.16 (t, J = 8.0Hz, 2H), 2.75 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 422.1 ; R_t = 1.31 分钟; HRMS (M+H)⁺ = 422.14。

[0532] 实施例 49

[0533] 合成 2-[1-(4-氯-苄基)-1H-吡唑-3-基]-4-甲基-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)酰胺

[0534]



[0535] 部分 A. 合成 2-溴-4-甲基-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺

[0536] 向 2-溴-4-甲基-噻唑-5-甲酸 (10.0g, 45.0mmol) 的二氯甲烷 (200mL) 溶液中加入 3-(氨基甲基)吡啶 (5.05mL, 49.5mmol)、苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐 (BOP 试剂, 21.9g, 49.5mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (15.7mL, 90.1mmol)。将该混合物在氮气中在室温下搅拌 16 小时, 然后用二氯甲烷 (300mL) 稀释, 用水 (300mL) 和盐水 (2×200mL) 洗涤。干燥有机相 (Na₂SO₄) 并蒸发。该残余物经快速色谱法在硅胶上 (二氯甲烷: 甲醇, 95 : 5) 纯化, 得到 2-溴-4-甲基-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺, 为黄色固体 (13.5g, 96% 产率)。MS (M+H)⁺ = 313 ; R_t = 1.01 分钟。

[0537] 部分 B. 合成 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)酰胺

[0538] 向 2-溴-4-甲基-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺 (5.0g, 16.0mmol) 在甲苯 (30mL)、水 (10mL) 和乙醇 (10mL) 的溶液中加入 1H-吡唑-5-硼酸 (2.15g, 19.2mmol)、Pd(PPh₃)₄ (1.85g, 1.60mmol) 和碳酸钾 (6.64g, 48.1mmol)。将所得混合物除气三次并加热至 100℃ 持续 16 小时。将该反应混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯 (200mL) 稀释并用盐水洗涤 (2×100mL)。干燥有机相 (Na₂SO₄) 并蒸发。残余物在乙酸乙酯中重结晶, 得到 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)酰胺, 为白色固体 (4.20g, 85% 产率)。

[0539] 部分 C. 合成 2-[1-(4-氯-苄基)-1H-吡唑-3-基]-4-甲基-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺。

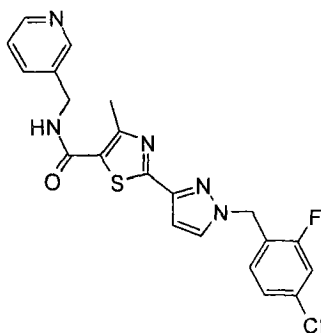
[0540] 向 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺 (0.2g, 0.67mmol) 的二甲基亚砜 (5mL) 溶液中加入 4-氯苄基溴化物 (0.14g, 0.67mmol) 和碳酸钾 (0.30g, 2.0mmol)。将该反应混合物加热至 90℃ 持续 16 小时。将该反应混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯 (50mL) 稀释, 并用盐水洗涤 (2×50mL)。干燥有机相 (Na₂SO₄) 并蒸发。残余物经制备型薄层色谱法在硅胶上 (二氯甲烷: 甲醇, 95 : 5) 纯化, 得到 2-[1-(4-氯-苄基)-1H-吡唑-3-基]-4-甲基-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)酰胺, 为白色固体 (0.071g, 51% 产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.60 (s, 1H), 8.54-8.56 (m, 1H), 7.71 (d, J = 8Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.26-7.33 (m, 3H), 7.18 (d, J = 4Hz, 2H), 6.84 (d, J = 4Hz, 1H),

6.18-6.21 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.62 (d, $J = 4\text{Hz}$, 2H), 2.74 (s, 3H)。MS (M+H)⁺ = 423.9; R_t = 1.29 分钟; HRMS (M+H)⁺ = 424.10。

[0541] 实施例 50

[0542] 合成 2-[1-(4-氯-2-氟-苄基)-1H-吡唑-3-基]-4-甲基-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)酰胺

[0543]

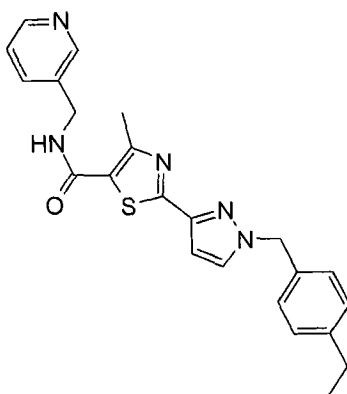


[0544] 按实施例 49 所述,从 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺和 1-溴甲基-4-氯-2-氟-苯来制备并分离标题化合物,为白色固体 (0.075g, 51% 产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.61 (s, 1H), 8.56-8.58 (m, 1H), 7.71 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.46 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.10-7.17 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 6.07-6.15 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.62 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 2.75 (s, 3H)。MS (M+H)⁺ = 442.1; R_t = 1.35 分钟; HRMS (M+H)⁺ = 442.09。

[0545] 实施例 51

[0546] 合成 2-[1-(4-乙基-苄基)-1H-吡唑-3-基]-4-甲基-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)酰胺

[0547]



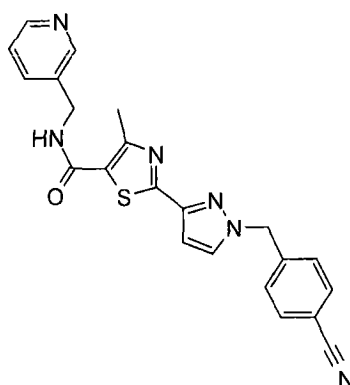
[0548] 按实施例 49 所述,从 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺和 1-溴甲基-4-乙基-苯来制备并分离标题化合物,为白色固体 (0.056g, 42% 产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.61 (s, 1H), 8.52-8.58 (m, 1H), 7.72 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.06-7.48 (m, 6H), 6.80-6.84 (m, 1H), 6.08-6.15 (m, 1H), 4.63 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.61-2.70 (m, 2H), 1.13-1.26 (m, 3H); MS (M+H)⁺ = 418.2; R_t = 1.38 分钟; HRMS (M+H)⁺ = 418.17。

[0549] 实施例 52

[0550] 合成 2-[1-(4-氰基-苄基)-1H-吡唑-3-基]-4-甲基-噻唑-5-甲酸(吡

啉-3-基甲基)酰胺

[0551]

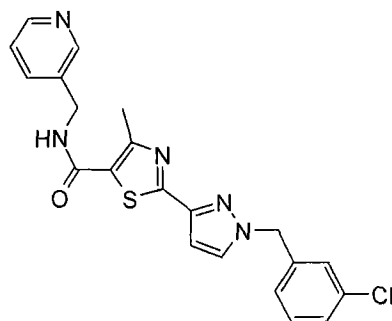


[0552] 按实施例 49 所述,从 4-甲基-2-(2H-吡啶-3-基)-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺和 4-溴甲基-苄腈来制备并分离标题化合物,为白色固体(0.065g,46%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.60(s,1H),8.55-8.57(m,1H),7.71(d,J = 8Hz,1H),7.64(d,J = 8Hz,2H),7.46(s,1H),7.26-7.31(m,3H),6.90(d,J = 4Hz,1H),6.11-6.16(m,1H),5.41(s,2H),4.63(d,J = 8Hz,2H),2.75(s,3H);MS(M+H)⁺ = 415.2;R_t = 1.15 分钟;HRMS(M+H)⁺ = 415.14。

[0553] 实施例 53

[0554] 合成 2-[1-(3-氯-苄基)-1H-吡啶-3-基]-4-甲基-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)酰胺

[0555]

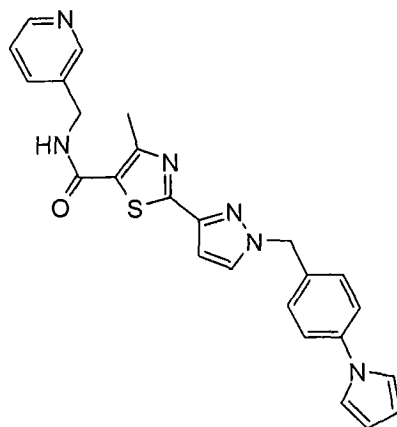


[0556] 按实施例 49 所述,从 4-甲基-2-(2H-吡啶-3-基)-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺和 3-氯苄基溴化物来制备并分离标题化合物,为黄色固体(0.07g,50%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.61(s,1H),8.54-8.58(m,1H),7.72(d,J = 8Hz,1H),7.42(d,J = 4Hz,1H),7.25-7.33(m,4H),7.09-7.14(m,1H),6.87(d,J = 2Hz,1H),6.08-6.14(m,1H),5.33(s,2H),4.63(d,J = 4Hz,2H),2.76(s,3H);MS(M+H)⁺ = 424.1;R_t = 1.36 分钟;HRMS(M+H)⁺ = 424.10。

[0557] 实施例 54

[0558] 合成 4-甲基-2-[1-(4-吡咯-1-基-苄基)-1H-吡啶-3-基]-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)酰胺

[0559]

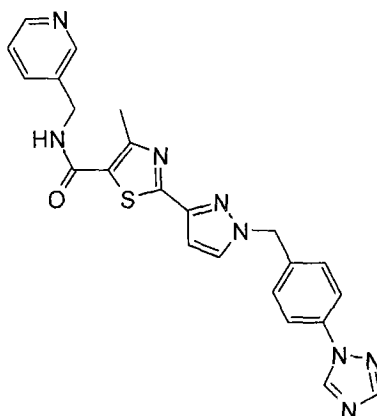


[0560] 按实施例 49 所述,从 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺和 1-(4-溴甲基-苄基)-1H-吡咯来制备并分离标题化合物,为白色固体(0.08g, 52%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.60(s, 1H), 8.54-8.57(m, 1H), 7.71(d, J = 8Hz, 1H), 7.26-7.43(m, 6H), 7.07(d, J = 8Hz, 2H), 6.86(s, 1H), 6.35(d, J = 4Hz, 2H), 6.18-6.25(m, 1H), 5.36(s, 2H), 4.63(d, J = 8Hz, 2H), 2.75(s, 3H); MS(M+H)⁺ = 455.2; R_t = 1.38 分钟; HRMS(M+H)⁺ = 455.17。

[0561] 实施例 55

[0562] 合成 4-甲基-2-[1-(4-[1,2,4]三唑-1-基-苄基)-1H-吡唑-3-基]-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)酰胺

[0563]

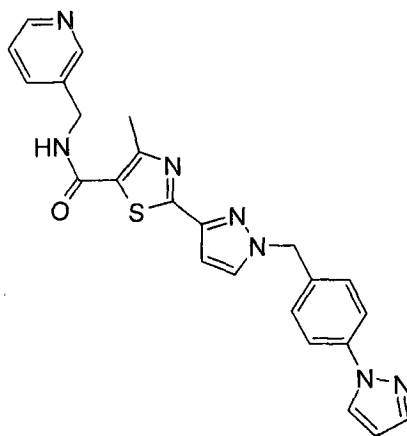


[0564] 按实施例 49 所述,从 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺和 1-(4-溴甲基-苄基)-1H-[1,2,4]-三唑来制备并分离标题化合物,为白色固体(76mg, 51%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.62(s, 1H), 8.53-8.57(m, 1H), 8.54(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.66-7.71(m, 3H), 7.45(bs, 1H), 7.39(d, J = 8Hz, 1H), 7.37-7.41(m, 1H), 6.88(s, 1H), 6.05-6.12(m, 1H), 5.41(s, 2H), 4.63(d, J = 4Hz, 2H), 2.75(s, 3H); MS(M+H)⁺ = 457.2; R_t = 1.08 分钟; HRMS(M+H)⁺ = 457.16。

[0565] 实施例 56

[0566] 合成 4-甲基-2-[1-(4-吡唑-1-基-苄基)-1H-吡唑-3-基]-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)酰胺

[0567]

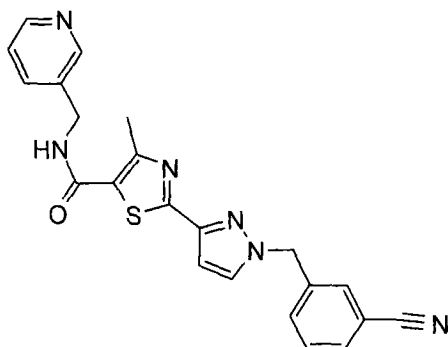


[0568] 按实施例 49 所述,从 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺和 1-(4-溴甲基-苯基)-1H-吡唑来制备并分离标题化合物,为白色固体(0.075g, 50%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.61(s, 1H), 8.55-8.58(m, 1H), 7.91(d, J = 4Hz, 1H) 7.65-7.73(m, 4H), 7.29-7.31(m, 1H), 7.34(d, J = 8Hz, 2H), 7.40(d, J = 4Hz, 1H), 6.86(d, J = 2Hz, 1H), 6.47(d, J = 2Hz, 1H), 6.09-6.14(m, 1H), 5.37(s, 2H), 4.63(d, J = 8Hz, 2H), 2.75(s, 3H); MS(M+H)⁺ = 456.2; R_t = 1.19 分钟; HRMS(M+H)⁺ = 456.16。

[0569] 实施例 57

[0570] 合成 2-[1-(3-氰基-苄基)-1H-吡唑-3-基]-4-甲基-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)酰胺

[0571]

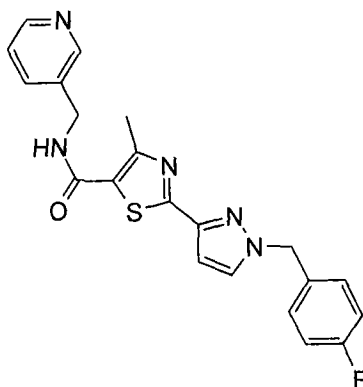


[0572] 按实施例 49 所述,从 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺和 3-溴甲基-苄腈来制备并分离标题化合物,为白色固体(0.054g,40%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.61(s, 1H), 8.54-8.56(m, 1H), 7.71(d, J = 8Hz, 1H), 7.60-7.63(m, 1H), 7.46-7.51(m, 3H), 7.28-7.31(m, 2H), 6.89(s, 1H), 6.17-6.21(m, 1H), 5.38(s, 2H), 4.63(d, J = 8Hz, 2H), 2.75(s, 3H); MS(M+H)⁺ = 415.2; R_t = 1.16 分钟; HRMS(M+H)⁺ = 415.13。

[0573] 实施例 58

[0574] 合成 2-[1-(4-氟-苄基)-1H-吡唑-3-基]-4-甲基-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)酰胺

[0575]

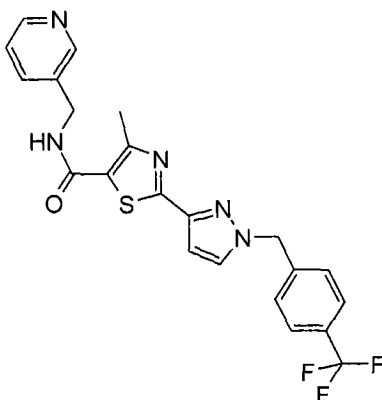


[0576] 按实施例 49 所述,从 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺和 1-溴甲基-4-氟-苯来制备并分离标题化合物,为白色固体(0.072g, 51%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.61(s, 1H), 8.54-8.57(m, 2H), 7.71(d, J = 8Hz, 1H), 7.38(d, J = 4Hz, 1H), 7.21-7.32(m, 3H), 7.02-7.06(m, 2H), 6.84(d, J = 2Hz, 1H), 6.12-6.15(m, 1H), 5.31(s, 2H), 4.63(d, J = 8Hz, 2H), 2.75(s, 3H); MS (M+H)⁺ = 408.3; R_t = 1.22 分钟; HRMS (M+H)⁺ = 408.13。

[0577] 实施例 59

[0578] 合成 4-甲基-2-[1-(4-三氟甲基-苄基)-1H-吡唑-3-基]-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺

[0579]

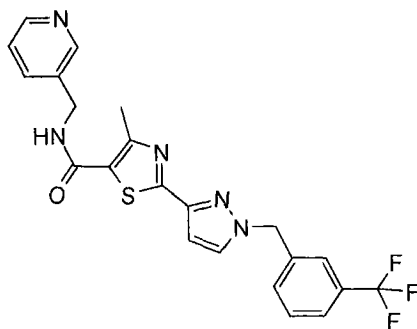


[0580] 按实施例 49 所述,从 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺和溴甲基-4-三氟甲基-苯来制备并分离标题化合物,为黄色固体(0.075g, 50%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.61(s, 1H), 8.56(d, J = 4Hz, 2H), 7.70(d, J = 4Hz, 1H), 7.61(d, J = 8Hz, 2H), 7.44(d, J = 4Hz, 1H), 7.26-7.36(m, 3H), 6.88(d, J = 2Hz, 1H), 6.13(t, J = 5Hz, 1H), 5.41(s, 2H), 4.63(d, J = 8Hz, 2H), 2.75(s, 3H); MS (M+H)⁺ = 458.1; R_t = 1.35 分钟; HRMS (M+H)⁺ = 458.13。

[0581] 实施例 60

[0582] 合成 4-甲基-2-[1-(3-三氟甲基-苄基)-1H-吡唑-3-基]-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺

[0583]

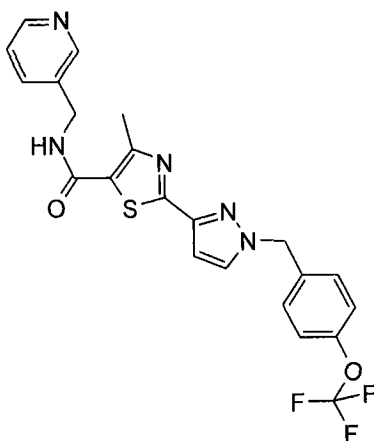


[0584] 按实施例 49 所述,从 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺和溴甲基-3-三氟甲基-苯来制备并分离标题化合物,为黄色固体(0.073g, 48%产率)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.61(s, 1H), 8.56(d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 7.71(d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.59(d, $J = 4\text{Hz}$, 2H), 7.41-7.53(m, 4H), 7.28-7.33(m, 3H), 6.88(d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 6.06-6.12(bm, 1H), 5.41(s, 2H), 4.63(d, $J = 4\text{Hz}$, 2H), 2.75(s, 3H); MS($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 457.9$; $R_t = 1.35$ 分钟; HRMS($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 458.12$ 。

[0585] 实施例 61

[0586] 合成 4-甲基-2-[1-(4-三氟甲氧基-苄基)-1H-吡唑-3-基]-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺

[0587]

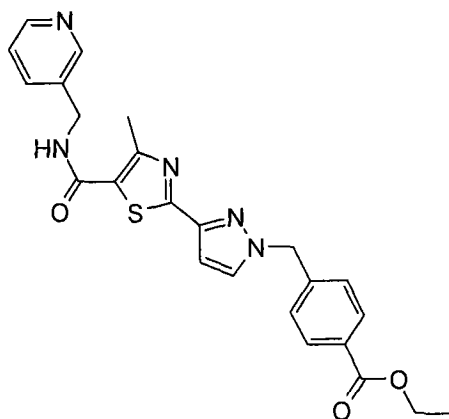


[0588] 按实施例 49 所述,从 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺和溴甲基-4-三氟甲氧基-苯来制备并分离标题化合物,为黄色固体(0.078g, 52%产率)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.61(s, 1H), 8.56(d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 7.71(d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.41(d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 7.26-7.31(m, 3H), 7.17-7.23(m, 2H), 6.86(d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 6.10-6.16(m, 1H), 5.35(s, 2H), 4.63(d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 2.75(s, 3H); MS($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 474.1$; $R_t = 1.38$ 分钟; HRMS($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 474.12$ 。

[0589] 实施例 62

[0590] 合成 4-{3-[4-甲基-5-(2-吡啶-3-基-乙酰基)-2,5-二氢-噻唑-2-基]-吡

唑-1-基甲基}-苯甲酸乙酯

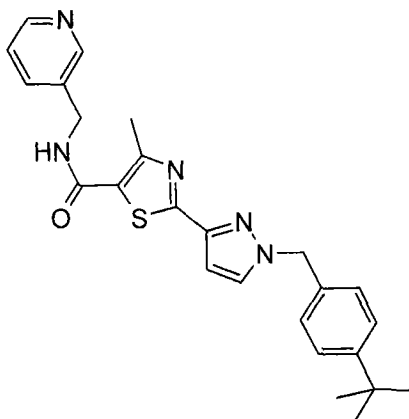


[0591] 按实施例 49 所述,从 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺和 4-溴甲基-苯甲酸乙酯来制备并分离标题化合物,为黄色油状(0.210g, 70%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.61(s, 1H), 8.56(d, J = 4Hz, 1H), 8.02(d, J = 8Hz, 2H), 7.71(d, J = 8Hz, 1H), 7.42(d, J = 2Hz, 1H), 7.26-7.31(m, 3H), 6.87(d, J = 2Hz, 1H), 6.10-6.16(m, 1H), 5.40(s, 2H), 4.63(d, J = 8Hz, 2H), 4.37(q, J = 8Hz, 2H), 2.75(s, 3H), 1.38(t, J = 8Hz, 3H); MS(M+H)⁺ = 462.2; R_t = 1.30 分钟; HRMS(M+H)⁺ = 462.16。

[0592] 实施例 63

[0593] 合成 2-[1-(4-叔丁基-苄基)-1H-吡唑-3-基]-4-甲基-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺

[0594]

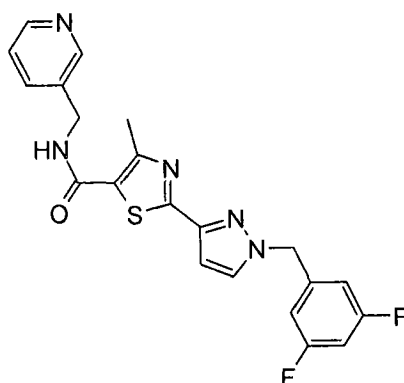


[0595] 按实施例 49 所述,从 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺和 1-溴甲基-4-叔丁基-苯来制备并分离标题化合物,为黄色固体(0.080g, 53%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.61(s, 1H), 8.56(d, J = 4Hz, 1H), 7.71(d, J = 8Hz, 1H), 7.36-7.40(m, 3H), 7.26-7.30(m, 1H), 7.20(d, J = 8Hz, 2H), 6.82(d, J = 2Hz, 1H), 6.09-6.14(m, 1H), 5.31(s, 2H), 4.63(d, J = 8Hz, 2H), 2.75(s, 3H), 1.30(s, 9H); MS(M+H)⁺ = 445.9; R_t = 1.47 分钟; HRMS(M+H)⁺ = 446.20。

[0596] 实施例 64

[0597] 合成 2-[1-(3,5-二氟-苄基)-1H-吡唑-3-基]-4-甲基-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺

[0598]

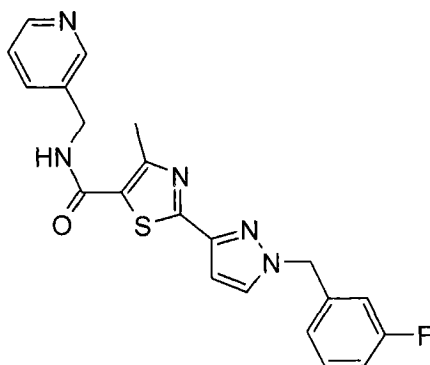


[0599] 按实施例 49 所述,从 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺和 1-溴甲基-3,5-二氟-苯来制备并分离标题化合物,为白色固体(0.071mg, 51%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.61(s, 1H), 8.56(d, J = 4Hz, 1H), 7.71(d, J = 8Hz, 1H), 7.45(d, J = 2Hz, 1H), 7.28-7.34(m, 1H), 6.89(d, J = 2Hz, 1H), 6.70-6.79(m, 3H), 6.12-6.18(m, 1H), 5.32(s, 2H), 4.63(d, J = 8Hz, 2H), 2.75(s, 3H); MS(M+H)⁺ = 425.9; R_t = 1.25 分钟; HRMS(M+H)⁺ = 426.12。

[0600] 实施例 65

[0601] 合成 2-[1-(3-氟-苄基)-1H-吡唑-3-基]-4-甲基-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺

[0602]

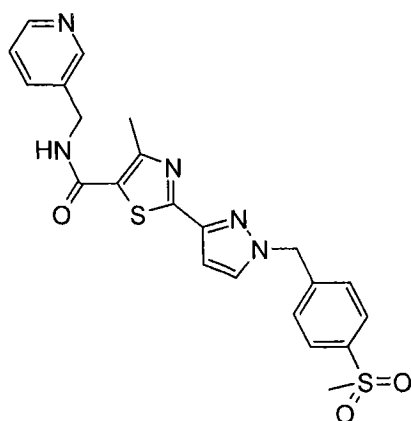


[0603] 按实施例 49 所述,从 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺和 1-溴甲基-3-氟-苯来制备并分离标题化合物,为白色固体(0.068mg, 49%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.61(s, 1H), 8.56(d, J = 4Hz, 1H), 7.71(d, J = 8Hz, 1H), 7.42(d, J = 2Hz, 1H), 7.26-7.35(m, 2H), 6.99-7.06(m, 2H), 6.93(d, J = 8Hz, 1H), 6.86(d, J = 2Hz, 1H), 6.05-6.13(m, 1H), 5.35(s, 2H), 4.63(d, J = 8Hz, 2H), 2.75(s, 3H); MS(M+H)⁺ = 408.2; R_t = 1.25 分钟; HRMS(M+H)⁺ = 408.13。

[0604] 实施例 66

[0605] 合成 2-[1-(4-甲磺酰基-苄基)-1H-吡唑-3-基]-4-甲基-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺

[0606]

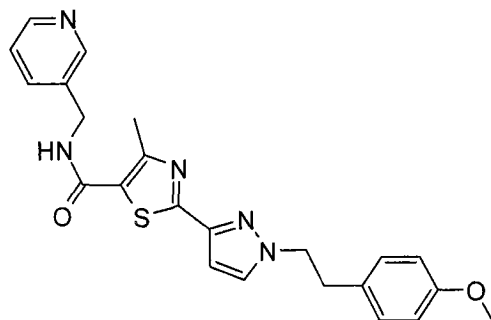


[0607] 按实施例 49 所述,从 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺和 1-溴甲基-4-甲磺酰基-苯来制备并分离标题化合物,为白色固体(0.058mg, 45%产率)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.61(s, 1H), 8.57(d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 7.91(d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7.70(d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.48(d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 7.40(d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7.26-7.32(m, 1H), 6.89(d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 6.03-6.12(m, 1H), 5.44(s, 2H), 4.63(d, $J = 4\text{Hz}$, 2H), 3.03(s, 3H), 2.75(s, 3H); $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ = 468.1$; $R_t = 0.99$ 分钟; $\text{HRMS}(\text{M}+\text{H})^+ = 468.12$ 。

[0608] 实施例 67

[0609] 合成 2-{1-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺

[0610]

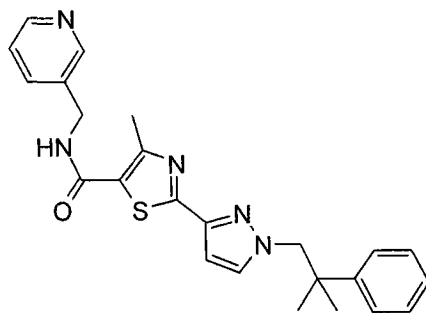


[0611] 按实施例 49 所述,从 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺和 1-(2-溴-乙基)-4-甲氧基-苯来制备并分离标题化合物,为白色固体(0.030mg, 21%产率)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.55-8.63(bm, 2H), 7.72(d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.33(m, 1H), 7.15(d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 6.97(d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 6.80(d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 6.72(d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 6.12-6.19(m, 1H), 4.64(d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 4.33(t, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 3.77(s, 3H), 3.12(t, $J = 8\text{Hz}$, 3H), 2.76(s, 3H); $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ = 433.9$; $R_t = 1.25$ 分钟; $\text{HRMS}(\text{M}+\text{H})^+ = 434.16$ 。

[0612] 实施例 68

[0613] 合成 4-甲基-2-[1-(2-甲基-2-苯基-丙基)-1H-吡唑-3-基]-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺

[0614]

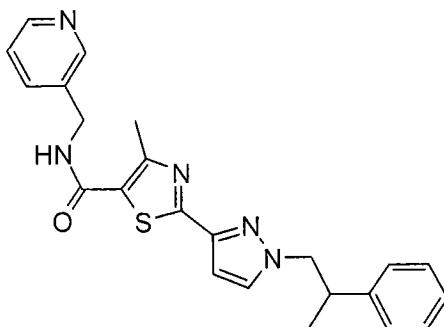


[0615] 按实施例 49 所述,从 4-甲基-2-(2H-吡啶-3-基)-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺和(2-氯-1,1-二甲基-乙基)苯来制备并分离标题化合物,为白色固体(0.025mg,20%产率)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.65(bs,1H),8.57(d, $J = 4\text{Hz}$,1H),7.78(d, $J = 8\text{Hz}$,1H),7.23-7.49(m,6H)6.69(d, $J = 2\text{Hz}$,1H),6.63(d, $J = 2\text{Hz}$,1H),6.12-6.18(bm,1H),4.64(d, $J = 4\text{Hz}$,2H),4.28(s,2H),2.75(s,3H),1.40(s,6H);MS($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 432.2$; $R_t = 1.39$ 分钟;HRMS($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 432.19$ 。

[0616] 实施例 69

[0617] 合成 4-甲基-2-[1-(2-苯基-丙基)-1H-吡啶-3-基]-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)酰胺

[0618]

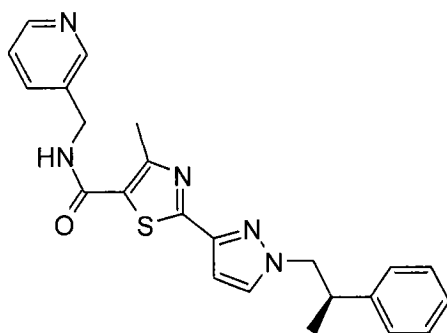


[0619] 按实施例 49 所述,从 4-甲基-2-(2H-吡啶-3-基)-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺和(2-溴-1-甲基-乙基)苯来制备并分离标题化合物,为白色固体(0.120mg,45%产率)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.60(s,1H),8.55(d, $J = 4\text{Hz}$,1H),7.71(d, $J = 8\text{Hz}$,1H),7.18-7.33(m,4H),7.12(d, $J = 8\text{Hz}$,2H),7.03(d, $J = 2\text{Hz}$,1H),6.67(d, $J = 2\text{Hz}$,1H),6.16-6.24(m,1H),4.63(d, $J = 4\text{Hz}$,2H),4.18-4.31(m,2H),3.34-3.44(m,1H),2.74(s,3H),1.29(d, $J = 4\text{Hz}$,3H);MS($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 418.2$; $R_t = 1.31$ 分钟;HRMS($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 418.17$ 。

[0620] 实施例 70

[0621] 合成 4-甲基-2-[1-((R)-2-苯基-丙基)-1H-吡啶-3-基]-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)酰胺

[0622]

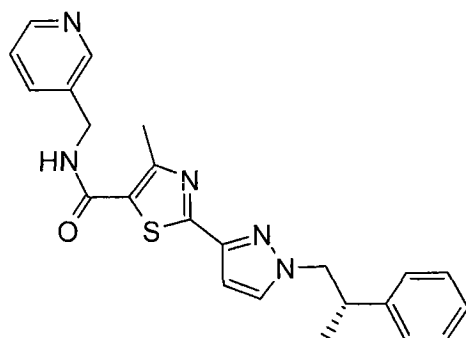


[0623] 按实施例 49 所述,从 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺和(2-溴-1-甲基-乙基)苯制备,并通过手性分离(80/20 庚烷/乙醇)来分离标题化合物(0.0033mg, 15% 产率)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.61(s, 1H), 8.56(d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 7.72(d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.19-7.32(m, 4H), 7.13(d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7.04(d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 6.67(d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 6.12-6.19(m, 1H), 4.63(d, $J = 4\text{Hz}$, 2H), 4.17-4.32(m, 2H), 3.35-3.45(m, 1H), 2.75(s, 3H), 1.30(d, $J = 8\text{Hz}$, 3H); $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ = 418.3$; $R_t = 1.32$ 分钟; $\text{HRMS}(\text{M}+\text{H})^+ = 418.17$ 。

[0624] 实施例 71

[0625] 合成 4-甲基-2-[1-((S)-2-苯基-丙基)-1H-吡唑-3-基]-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺

[0626]

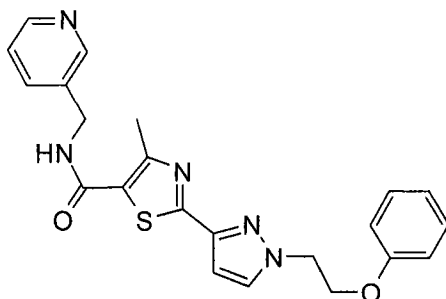


[0627] 按实施例 49 所述,从 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺和(2-溴-1-甲基-乙基)苯制备,并通过手性分离(80/20 庚烷/乙醇)来分离标题化合物(0.0033mg, 15% 产率)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.61(s, 1H), 8.56(d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 7.71(d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.18-7.34(m, 4H), 7.13(d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 7.04(d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 6.67(d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 6.12-6.20(m, 1H), 4.63(d, $J = 4\text{Hz}$, 2H), 4.18-4.38(m, 2H), 3.37-3.46(m, 1H), 2.75(s, 3H), 1.30(d, $J = 8\text{Hz}$, 3H); $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ = 418.4$; $R_t = 1.31$ 分钟; $\text{HRMS}(\text{M}+\text{H})^+ = 418.17$ 。

[0628] 实施例 72

[0629] 合成 2-{1-[(2-苯氧基)-乙基]-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺

[0630]

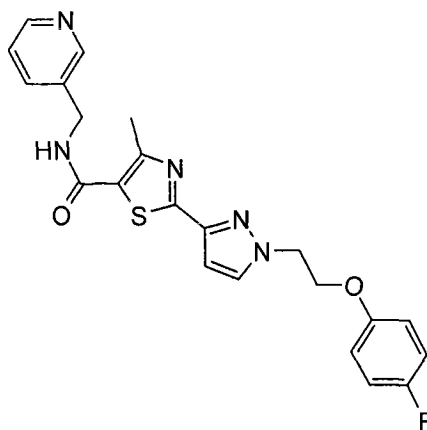


[0631] 按实施例 49 所述,从 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺和(2-溴-乙氧基)-苯来制备并分离标题化合物,为白色固体(0.0032mg, 15%产率)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.58(d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 8.54(d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 7.70(d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 7.59(d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 7.22-7.30(m, 3H), 6.93-6.99(m, 1H), 6.86(d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 6.80(d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 6.23-6.30(m, 1H), 4.61(d, $J = 4\text{Hz}$, 2H), 4.54(t, $J = 5\text{Hz}$, 2H), 4.35(t, $J = 5\text{Hz}$, 2H), 2.73(s, 3H); MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 420.2$; $R_t = 1.35$ 分钟; HRMS ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 420.15$ 。

[0632] 实施例 73

[0633] 合成 2-{1-[2-(4-氟-苯氧基)-乙基]-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)酰胺

[0634]

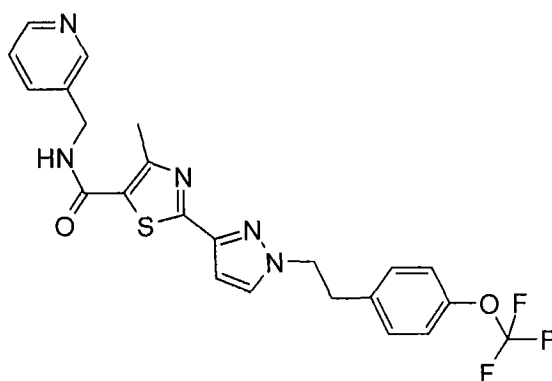


[0635] 按实施例 49 所述,从 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺和 1-(2-溴-乙氧基)-4-氟-苯来制备并分离标题化合物,为白色固体(0.0032mg, 15%产率)。 ^1H NMR(400MHz, **CDCl_3**) δ 8.60(d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 8.55(d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 7.71(d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 7.58(d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 7.26-7.32(m, 1H), 6.90-6.98(m, 2H), 6.76-6.84(m, 3H), 6.10-6.17(m, 1H), 4.63(d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 4.53(t, $J = 5\text{Hz}$, 2H), 4.32(t, $J = 5\text{Hz}$, 2H), 2.74(s, 3H); MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 438.0$; $R_t = 1.27$ 分钟; HRMS ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 438.14$ 。

[0636] 实施例 74

[0637] 合成 4-甲基-2-{1-[2-(4-三氟甲氧基-苯基)-乙基]-1H-吡唑-3-基}-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)酰胺

[0638]

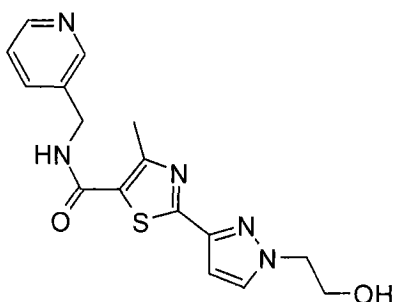


[0639] 按实施例 49 所述,从 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺和 1-(2-溴-乙基)-4-三氟甲氧基-苯来制备并分离标题化合物,为白色固体(0.0032mg,15%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.61(bs, 1H), 8.56(d, J = 4Hz, 1H), 7.71(d, J = 8Hz, 1H), 7.26-7.33(m, 1H), 7.17(d, J = 2Hz, 1H), 7.05-7.13(m, 4H), 6.74(d, J = 2Hz, 1H), 6.07-6.13(m, 1H), 4.64(d, J = 4Hz, 2H), 4.37(t, J = 8Hz, 2H), 3.21(t, J = 8Hz, 2H), 2.76(s, 3H); MS(M+H)⁺ = 488.2; R_t = 1.45 分钟; HRMS(M+H)⁺ = 488.14。

[0640] 实施例 75

[0641] 合成 2-[1-(2-羟基-乙基)-1H-吡唑-3-基]-4-甲基-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺

[0642]

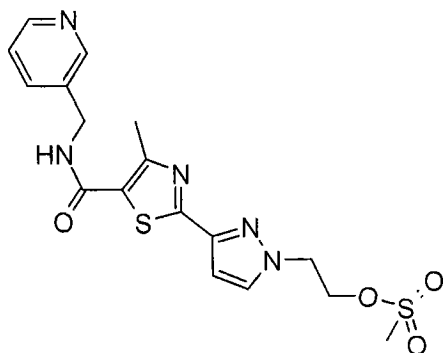


[0643] 按实施例 49 所述,从 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺和 2-碘-乙醇来制备并分离标题化合物,为黄色油状物(0.11g,55%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.59(s, 1H), 8.54(d, J = 3Hz, 1H), 7.71(d, J = 4Hz, 1H), 7.50(d, J = 2Hz, 1H), 7.27-7.31(m, 1H), 6.82(d, J = 2Hz, 1H), 6.24-6.28(bm, 1H), 4.62(d, J = 8Hz, 2H), 4.29(t, J = 4Hz, 2H), 4.04(t, J = 4Hz, 2H), 2.89-2.95(bm, 1H), 2.74(s, 3H); MS(M+H)⁺ = 344.1; R_t = 0.85 分钟; HRMS(M+H)⁺ = 344.12。

[0644] 实施例 76

[0645] 合成 甲磺酸 2-(3-{4-甲基-5-[(吡啶-3-基甲基)-氨基甲酰基]-噻唑-2-基}-吡唑-1-基)乙基酯

[0646]

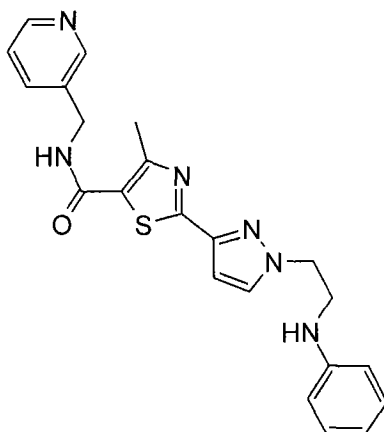


[0647] 在 0℃下在氮气中向 2-[1-(2-羟基-乙基)-1H-吡唑-3-基]-4-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺 (0.16g, 0.46mmol) 的吡啶 (2mL) 溶液中加入甲磺酰氯 (0.04mL, 0.51mmol)。在室温下搅拌该反应混合物 3 小时。用二氯甲烷 (50mL) 稀释该反应混合物, 用 NaHCO₃ (100mL)、水 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤。干燥有机相 (Na₂SO₄) 并蒸发。该物质, 即甲磺酸 2-(3-{4-甲基-5-[(吡啶-3-基甲基)-氨基甲酰基]-噻唑-2-基}-吡唑-1-基)-乙基酯, 为黄色油 (0.15g, 79%), 其不必进一步纯化而直接使用。MS (M+H)⁺ = 422。

[0648] 实施例 77

[0649] 合成 4-甲基-2-[1-(2-苯基氨基-乙基)-1H-吡唑-3-基]-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺

[0650]

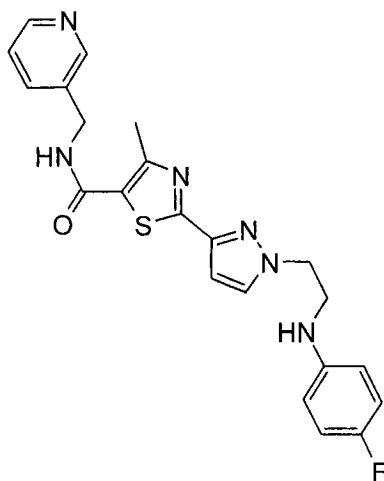


[0651] 向甲磺酸 2-(3-{4-甲基-5-[(吡啶-3-基甲基)-氨基甲酰基]-噻唑-2-基}-吡唑-1-基)-乙基酯 (0.19g, 0.45mmol) 的二氯甲烷 (2mL) 溶液中加入苯胺 (0.91mL, 9.93mmol)。将该反应混合物在氮气中在 85℃下加热 16 小时。用乙酸乙酯 (50mL) 稀释该反应混合物, 用 NaHCO₃ (100mL)、水 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤。干燥有机相 (Na₂SO₄) 并蒸发。残余物经制备型薄层色谱法在硅胶上 (二氯甲烷: 甲醇, 95 : 5) 纯化, 得到 4-甲基-2-[1-(2-苯基氨基-乙基)-1H-吡唑-3-基]-4-甲基-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺, 为白色固体 (0.052g, 52%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.66 (s, 1H), 8.58 (d, J = 4Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2Hz, 1H), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.17-7.23 (m, 2H), 6.83 (d, J = 2Hz, 1H), 6.76 (t, J = 8Hz, 1H), 6.63 (d, J = 5Hz, 2H), 6.18-6.23 (m, 1H), 4.67 (d, J = 8Hz, 2H), 4.38 (t, J = 4Hz, 2H), 3.68 (t, J = 4Hz, 2H), 2.77 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 419.2; R_t = 1.23 分钟; HRMS (M+H)⁺ = 419.17。

[0652] 实施例 78

[0653] 合成 2-{1-[2-(4-氟-苯基)氨基-乙基]-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)酰胺

[0654]

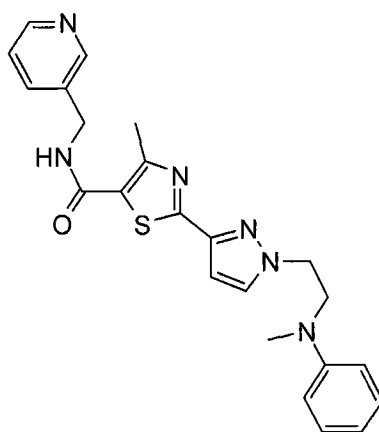


[0655] 按实施例 77 所述,从甲磺酸 2-(3-{4-甲基-5-[(吡啶-3-基甲基)-氨基甲酰基]-噻唑-2-基}-吡唑-1-基)-乙基酯和 4-氟-苯胺来制备并分离标题化合物,为白色固体 (0.032g, 53% 产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.63 (s, 1H), 8.56 (d, J = 4Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2Hz, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 6.89 (t, J = 8Hz, 2H), 6.83 (d, J = 2Hz, 1H), 6.51-6.56 (m, 2H), 6.09 (bs, 1H), 4.65 (d, J = 8Hz, 2H), 4.47 (t, J = 6Hz, 2H), 3.58-3.63 (m, 2H), 2.76 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 436.9; R_t = 1.20 分钟; HRMS (M+H)⁺ = 437.12。

[0656] 实施例 79

[0657] 合成 4-甲基-2-{1-[2-(甲基-苯基氨基)-乙基]-1H-吡唑-3-基}-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)酰胺

[0658]



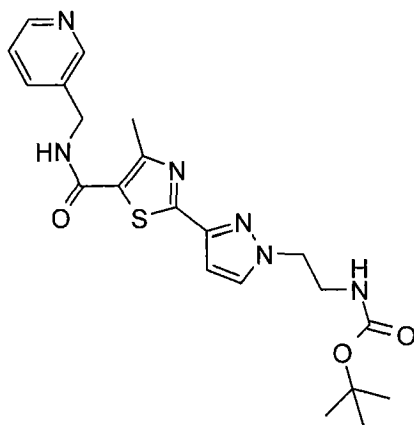
[0659] 按实施例 77 所述,从甲磺酸 2-(3-{4-甲基-5-[(吡啶-3-基甲基)-氨基甲酰基]-噻唑-2-基}-吡唑-1-基)-乙基酯和 N-甲基-苯胺来制备并分离标题化合物,为白色固体 (0.043g, 54% 产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.63 (bs, 1H), 8.57 (d, J = 4Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8Hz, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.29 (d, J = 2Hz, 1H), 7.21-7.26 (m, 2H), 6.77 (d, J = 2Hz, 1H), 6.73 (t, J = 8Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8Hz, 2H), 6.06-6.13 (bm, 1H), 4.64 (d, J =

4H₂, 2H), 4.34 (t, J = 5Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.74 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 432.9; R_t = 1.28 分钟; HRMS (M+H)⁺ = 433.17。

[0660] 实施例 80

[0661] 合成 2-[1-(2-(叔丁氧基羰基氨基)乙基)-1H-吡唑-3-基]-4-甲基噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)酰胺

[0662]

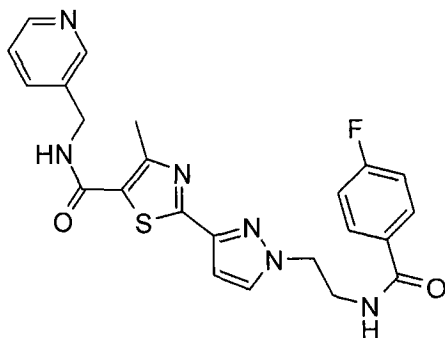


[0663] 向 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺 (0.5g, 1.67mmol) 的乙腈 (10mL) 溶液中加入 2-(boc-氨基)乙基溴化物 (0.37g, 1.67mmol) 和 Cs₂CO₃ (1.08g, 3.34mmol)。将该反应混合物在氮气中在 85℃ 下加热 16 小时。反应混合物用乙酸乙酯 (100mL)、水 (200mL) 和盐水 (200mL) 稀释。干燥有机相 (Na₂SO₄) 并蒸发。残余物经制备型薄层色谱法在硅胶上 (二氯甲烷: 甲醇, 95 : 5) 纯化, 得到 2-[1-[2-(2-boc-氨基-乙基)-1H-吡唑-3-基]-4-甲基-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)酰胺, 为黄褐色固体 (0.35g, 47%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.62 (bs, 1H), 8.56 (d, J = 4Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2Hz, 1H), 7.26-7.33 (m, 1H), 6.81 (d, J = 2Hz, 1H), 6.09-6.13 (bm, 1H), 4.75 (bs, 1H), 4.64 (d, J = 4Hz, 2H), 4.28 (bt, J = 5Hz, 2H), 3.58-3.64 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.43 (s, 9H); MS (M+H)⁺ = 443.2; R_t = 1.17 分钟; HRMS (M+H)⁺ = 443.19。

[0664] 实施例 81

[0665] 合成 2-[1-[2-(4-氟-苯甲酰基氨基)-乙基]-1H-吡唑-3-基]-4-甲基-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)酰胺

[0666]



[0667] 部分 A. 合成 2-[1-(2-氨基-乙基)-1H-吡唑-3-基]-4-甲基-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺

[0668] 向 2-[1-[2-(2-boc-氨基-乙基)-1H-吡唑-3-基]-4-甲基-噻唑-5-甲酸(吡

啉-3-基甲基)-酰胺 (0.48g, 1.08mmol) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液中加入三氟乙酸 (1mL)。将该反应混合物在氮气中在室温下搅拌 2 小时。用二氯甲烷 (100mL)、水 (200mL) 和盐水 (200mL) 稀释该反应混合物。干燥有机相 (Na_2SO_4) 并蒸发。该物质, 即 2-[1-(2-氨基-乙基)-1H-吡啶-3-基]-4-甲基-噻唑-5-甲酸 (吡啶-3-基甲基)-酰胺 (0.35g, 95%), 为黄色固体, 不用进一步纯化而直接使用。

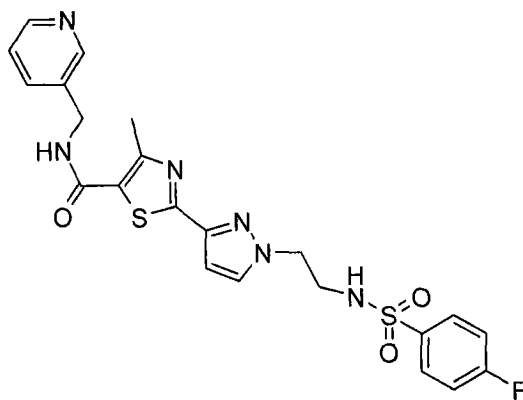
[0669] 部分 B. 合成 2-{1-[2-(4-氟-苯甲酰基氨基)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸 (吡啶-3-基甲基)-酰胺

[0670] 向 2-[1-(2-氨基-乙基)-1H-吡啶-3-基]-4-甲基-噻唑-5-甲酸 (吡啶-3-基甲基)-酰胺 (0.1g, 0.29mmol) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液中加入 4-氟-苯甲酰氯 (0.07mL, 0.44mmol) 和三乙胺 (0.08mL, 0.58mmol)。将该反应混合物在氮气中在室温下搅拌 16 小时。用二氯甲烷 (50mL)、水 (100mL) 和盐水 (100mL) 稀释该反应混合物。干燥有机相 (Na_2SO_4) 并蒸发。残余物经制备型薄层色谱法在硅胶上 (己烷: 乙酸乙酯, 1:1) 纯化, 得到 2-{1-[2-(4-氟-苯甲酰基氨基)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸 (吡啶-3-基甲基)-酰胺, 为白色固体 (0.56g, 43%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.63 (bs, 1H), 8.57 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 7.70-7.81 (m, 3H), 7.46 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 7.29-7.33 (m, 1H), 7.09 (t, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 6.84 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 6.84-6.88 (m, 1H), 6.10-6.15 (bm, 1H), 4.65 (d, $J = 4\text{Hz}$, 2H), 4.42 (bt, $J = 5\text{Hz}$, 2H), 3.89-3.97 (m, 2H), 2.75 (s, 3H); $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ = 464.8$; $R_t = 1.04$ 分钟; $\text{HRMS}(\text{M}+\text{H})^+ = 465.15$ 。

[0671] 实施例 82

[0672] 合成 2-{1-[2-(4-氟-苯磺酰基氨基)-乙基]-1H-吡啶-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸 (吡啶-3-基甲基)-酰胺

[0673]



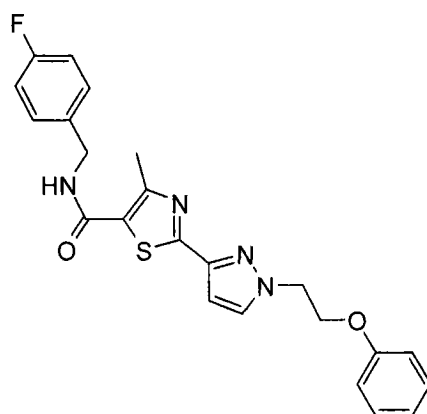
[0674] 按实施例 81 所述, 从 2-[1-(2-氨基-乙基)-1H-吡啶-3-基]-4-甲基-噻唑-5-甲酸 (吡啶-3-基甲基)-酰胺和 4-氟-苯磺酰氯来制备并分离标题化合物, 为白色固体 (0.052g, 37% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.62 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 7.83-7.87 (m, 2H), 7.73 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.42 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 7.27-7.33 (m, 1H), 7.16 (t, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 6.79 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 6.09-6.14 (bm, 1H), 5.36 (bs, 1H), 4.64 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H), 4.25-4.29 (m, 2H), 3.47 (bs, 2H), 2.74 (s, 3H); $\text{MS}(\text{M}+\text{H})^+ = 500.8$; $R_t = 1.08$ 分钟; $\text{HRMS}(\text{M}+\text{H})^+ = 501.12$ 。

[0675] 实施例 83

[0676] 合成 4-甲基-2-[1-(2-苯氧基-乙基)-1H-吡啶-3-基]-噻唑-5-甲酸 4-氟-苄

基酰胺

[0677]



[0678] 部分 A. 合成 2-溴-4-甲基-噻唑-5-甲酸 4-氟-苄基酰胺

[0679] 向 2-溴-4-甲基-噻唑-5-甲酸 (10.0g, 45.0mmol) 的二氯甲烷 (200mL) 溶液中加入 4-氟-苄胺 (6.19g, 49.5mmol)、苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐 (21.9g, 49.5mmol) 和 N,N'-二异丙基乙胺 (15.7mL, 90.1mmol) 并将该混合物在氮气中在室温下搅拌 16 小时。用二氯甲烷 (300mL) 稀释该反应混合物, 用水 (300mL) 和盐水 (2×200mL) 洗涤。干燥有机相 (Na₂SO₄) 并蒸发。该残余物经快速色谱法在硅胶上 (二氯甲烷: 甲醇, 95 : 5) 纯化, 得到 2-溴-4-甲基-噻唑-5-甲酸 4-氟-苄基酰胺, 为米色固体 (13.5g, 90% 产率)。MS (M+H)⁺ = 330 ; R_t = 1.36 分钟。

[0680] 部分 B. 合成 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸 4-氟-苄基酰胺

[0681] 向 2-溴-4-甲基-噻唑-5-甲酸 4-氟-苄基酰胺 (5.0g, 15.0mmol) 在甲苯 (30mL)、水 (10mL) 和乙醇 (10mL) 的溶液中加入 1H-吡唑-5-硼酸 (1.70g, 15.0mmol)、Pd(PPh₃)₄ (1.75g, 1.52mmol) 和碳酸钾 (6.3g, 45.6mmol)。将所得混合物除气三次并加热至 100℃ 持续 16 小时。将该反应混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯 (200mL) 稀释并用盐水洗涤 (2×100mL)。干燥有机相 (Na₂SO₄) 并蒸发。该残余物经快速色谱法在硅胶上 (乙酸乙酯: 己烷, 50 : 50) 纯化, 得到 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸 4-氟-苄基酰胺, 为黄色固体 (3.25g, 68%)。MS (M+H)⁺ = 317 ; R_t = 1.13 分钟; HRMS (M+H)⁺ = 317。

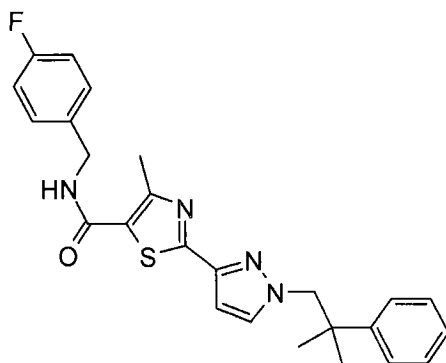
[0682] 部分 C. 合成 4-甲基-2-[1-(2-苯氧基-乙基)-1H-吡唑-3-基]-噻唑-5-甲酸 4-氟-苄基酰胺

[0683] 用 (2-溴-乙氧基) 苯 (0.11g, 0.50mmol) 和碳酸钾 (0.14g, 1.0mmol) 处理 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸 4-氟-苄基酰胺 (0.1g, 0.33mmol) 的二甲基亚砜 (5mL) 溶液, 并将该反应混合物加热至 90℃ 持续 16 小时。将该反应混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯 (50mL) 稀释, 并用盐水洗涤 (2×50mL)。干燥有机相 (Na₂SO₄) 并蒸发。残余物经制备型薄层色谱法在硅胶上 (二氯甲烷: 甲醇, 95 : 5) 纯化, 得到 4-甲基-2-[1-(2-苯氧基-乙基)-1H-吡唑-3-基]-噻唑-5-甲酸 4-氟-苄基酰胺, 为黄褐色固体 (0.061g, 43% 产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.46 (s, 1H), 7.07-7.19 (m, 5H), 6.78-6.93 (m, 3H), 6.70-6.73 (m, 2H), 5.82-5.88 (bm, 1H), 4.38-4.44 (m, 4H), 4.20 (t, J = 5Hz, 2H), 2.60 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 437.1 ; R_t = 1.51 分钟; HRMS (M+H)⁺ = 437.14。

[0684] 实施例 84

[0685] 合成 4-甲基-2-[1-(2-甲基-2-苄基-丙基)-1H-吡唑-3-基]-噻唑-5-甲酸 4-氟-苄基酰胺

[0686]

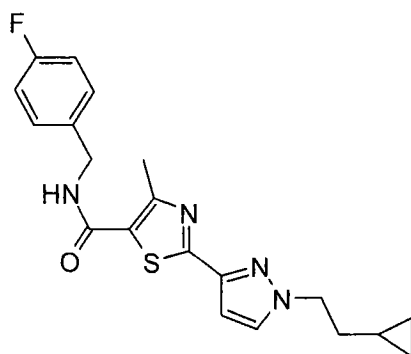


[0687] 按实施例 83 所述,从 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)噻唑-5-甲酸 4-氟-苄基酰胺和 (2-氯-1,1-二甲基-乙基)-苯来制备并分离标题化合物,为白色固体 (0.046g, 33% 产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.22-7.35 (m, 7H), 7.02-7.08 (m, 1H), 6.69 (d, J = 2Hz, 1H), 6.62 (d, J = 2Hz, 1H), 5.96-6.03 (bm, 1H), 4.57 (d, J = 4Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.40 (s, 6H); MS (M+H)⁺ = 449.2; R_t = 1.64 分钟; HRMS (M+H)⁺ = 449.18。

[0688] 实施例 85

[0689] 合成 2-[1-(2-环丙基-乙基)-1H-吡唑-3-基]-4-甲基-噻唑-5-甲酸 4-氟-苄基酰胺

[0690]

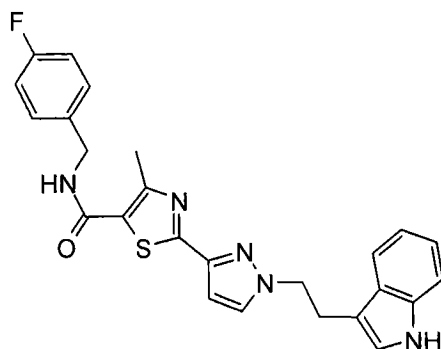


[0691] 按实施例 83 所述,从 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)噻唑-5-甲酸 4-氟-苄基酰胺和 (2-溴-乙基)环丙烷来制备并分离标题化合物,为白色固体 (0.045g, 38% 产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.44 (d, J = 2Hz, 1H), 7.29-7.35 (m, 2H), 7.05 (t, J = 8Hz, 2H), 6.80 (d, J = 2Hz, 1H), 5.96-6.01 (bm, 1H), 4.57 (d, J = 4Hz, 2H), 4.23 (t, J = 7Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.78 (q, J = 7Hz, 2H), 0.58-0.68 (m, 1H), 0.40-0.48 (m, 2H), 0.0-0.04 (m, 2H); MS (M+H)⁺ = 385.2; R_t = 1.48 分钟; HRMS (M+H)⁺ = 385.15。

[0692] 实施例 86

[0693] 合成 2-[1-[2-(1H-吡唑-3-基)-乙基]-1H-吡唑-3-基]-4-甲基-噻唑-5-甲酸 4-氟-苄基酰胺

[0694]

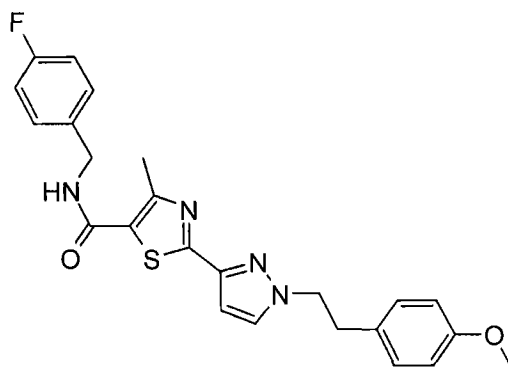


[0695] 按实施例 83 所述,从 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)噻唑-5-甲酸 4-氟-苄基酰胺和 3-(2-溴-乙基)-1H-吡啶来制备并分离标题化合物,为黄色固体 (0.056g, 40% 产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.01 (bs, 1H), 7.56 (d, J = 8Hz, 1H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.10-7.16 (m, 2H), 6.81 (d, J = 2Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2Hz, 1H), 5.99-6.04 (m, 1H), 4.59 (d, J = 4Hz, 2H), 4.45 (t, J = 7Hz, 2H), 3.35 (t, J = 7Hz, 2H), 2.76 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 460.2; R_t = 1.47 分钟; HRMS (M+H)⁺ = 460.16。

[0696] 实施例 87

[0697] 合成 2-{1-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸 4-氟-苄基酰胺

[0698]

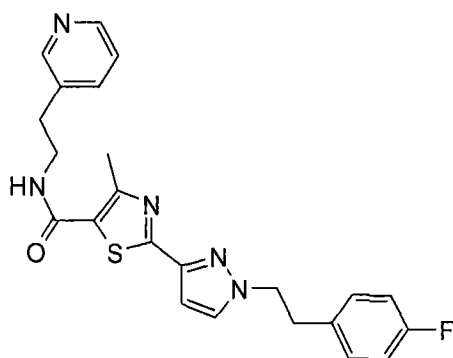


[0699] 按实施例 83 所述,从 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)噻唑-5-甲酸 4-氟-苄基酰胺和 1-(2-溴-乙基)-4-甲氧基-苯来制备并分离标题化合物,为白色固体 (0.045g, 38% 产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.35 (m, 2H), 7.14 (d, J = 2Hz, 1H), 7.04 (t, J = 8Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8Hz, 2H), 6.71 (d, J = 2Hz, 1H), 6.03-6.09 (m, 1H), 4.57 (d, J = 4Hz, 2H), 4.32 (t, J = 7Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.12 (t, J = 7Hz, 2H), 2.75 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 451.2; R_t = 1.49 分钟; HRMS (M+H)⁺ = 451.16。

[0700] 实施例 88

[0701] 合成 2-{1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸 (2-吡啶-3-基-乙基) 酰胺

[0702]



[0703] 部分 A. 合成 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸乙酯

[0704] 向 2-溴-4-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯 (2.0g, 7.99mmol) 在甲苯 (60mL)、水 (20mL) 和乙醇 (20mL) 的溶液中加入 1H-吡唑-5-硼酸 (1.79g, 15.99mmol)、Pd(PPh₃)₄ (0.92g, 0.80mmol) 和碳酸钾 (3.30g, 23.98mmol)。将所得混合物除气三次并加热至 100℃ 持续 16 小时。将该反应混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯 (200mL) 稀释并用盐水洗涤 (2×100mL)。干燥有机相 (Na₂SO₄) 并蒸发。残余物经快速柱色谱法 (己烷-乙酸乙酯, 1 : 1) 纯化, 得到 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸乙酯, 为黄色固体 (1.5g, 83% 产率)。MS (M+H)⁺ = 238 ; R_t = 1.2 分钟。

[0705] 部分 B. 合成 2-{1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯。

[0706] 用 1-(2-溴-乙基)-4-氟-苯 (2.10g, 10.54mmol) 和碳酸钾 (4.30g, 31.64mmol) 处理 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸乙酯 (2.5g, 10.54mmol) 的二甲基亚砜 (50mL) 溶液, 并将该反应混合物加热至 90℃ 持续 16 小时。将该反应混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 并用盐水洗涤 (2×100mL)。干燥有机相 (Na₂SO₄) 并蒸发。残余物经快速柱色谱法 (己烷: 乙酸乙酯, 1 : 1) 纯化, 得到 2-{1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯, 为白色固体 (1.57g, 45% 产率)。MS (M+H)⁺ = 360 ; R_t = 1.65 分钟。

[0707] 部分 C. 合成 2-{1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸

[0708] 将 2-{1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯 (0.5g, 1.39mmol) 和 NaOH (0.22g, 5.57mmol) 在四氢呋喃 (10mL) 和水 (5mL) 中的混合物加热回流 16 小时。将该反应混合物冷却至室温, 用 5% HCl 中和至 pH = 6。过滤该沉淀并干燥, 得到 2-{1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸, 为黄色固体 (0.40g, 87%)。MS (M+H)⁺ = 332 ; R_t = 1.04 分钟。

[0709] 部分 D. 合成 2-{1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸 (2-吡啶-3-基-乙基)-酰胺

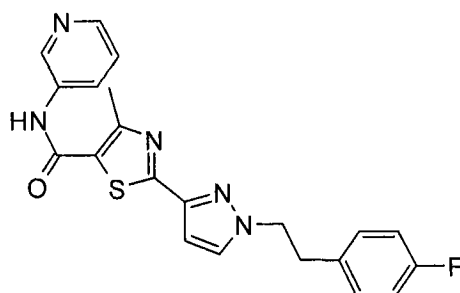
[0710] 向 2-{1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸 (0.1g, 0.30mmol) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液中加入 2-吡啶-3-基-乙胺 (0.04g, 0.33mmol)、苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)-磷鎓六氟磷酸盐 (0.146g, 0.33mmol) 和 N, N-二异丙基乙胺 (0.1mL, 0.60mmol), 并将该混合物在氮气中在室温下搅拌 16 小时。用二氯甲烷 (50mL) 稀释该反应混合物, 用水 (50mL) 和盐水 (2×50mL) 洗涤。干燥有机相 (Na₂SO₄)

并蒸发。残余物经制备型薄层色谱法在硅胶上用 50% 乙酸乙酯、50% 己烷洗脱纯化, 得到 2-{1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸(2-吡啶-3-基-乙基)-酰胺, 为白色固体 (0.095g, 73%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.50 (d, $J = 2\text{Hz}$, 2H), 7.58 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.14 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 6.90-7.03 (m, 4H), 6.70 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 5.96-6.03 (m, 1H), 4.34 (t, $J = 7\text{Hz}$, 2H), 3.65-3.73 (m, 2H), 3.17 (t, $J = 7\text{Hz}$, 2H), 2.95 (t, $J = 7\text{Hz}$, 2H), 2.68 (s, 3H)。MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 436.2$; $R_t = 1.28$ 分钟; HRMS ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 436.16$ 。

[0711] 实施例 89

[0712] 合成 2-{1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸吡啶-3-基酰胺

[0713]

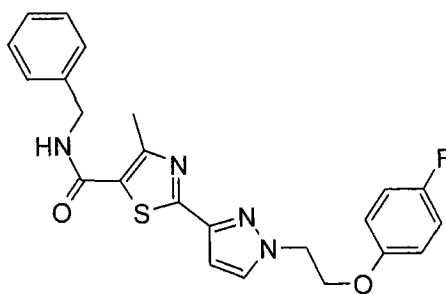


[0714] 按实施例 88 所述, 从 2-{1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸和吡啶-3-基胺来制备并分离标题化合物, 为黄色固体 (0.085g, 71% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.63 (d, $J = 2.27\text{Hz}$, 1H), 8.40 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 8.23 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.32-7.36 (m, 1H), 7.18 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 6.91-7.05 (m, 4H), 6.76 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H), 4.37 (t, $J = 7\text{Hz}$, 2H), 3.19 (t, $J = 7\text{Hz}$, 2H), 2.81 (s, 3H); MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 408.1$; $R_t = 1.32$ 分钟; HRMS ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 408.13$ 。

[0715] 实施例 90

[0716] 合成 2-{1-[2-(4-氟-苯氧基)-乙基]-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺

[0717]



[0718] 部分 A. 合成 2-溴-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺

[0719] 向 2-溴-4-甲基-噻唑-5-甲酸 (3.00g, 13.51mmol) 的二氯甲烷 (20mL) 溶液中加入苄胺 (1.60mL, 14.86mmol)、苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐 (6.57g, 14.86mmol) 和 N,N'-二异丙基乙胺 (4.71mL, 27.02mmol), 并将该混合物在氮气中在室温下搅拌 16 小时。用二氯甲烷 (100mL) 稀释该反应混合物, 并用水 (100mL) 和盐水

(2×100mL) 洗涤。干燥有机相 (Na₂SO₄) 并蒸发。残余物经快速色谱法 (己烷-乙酸乙酯, 1 : 1 洗脱液) 纯化, 得到 2-溴-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺, 为黄色固体 (3.50g, 83% 产率)。MS (M+H)⁺ = 312 ; R_t = 1.31 分钟。

[0720] 部分 B. 合成 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸苄基酰胺

[0721] 向 2-溴-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺 (2.0g, 6.43mmol) 在甲苯 (30mL)、水 (10mL) 和乙醇 (10mL) 的溶液中加入 1H-吡唑-5-硼酸 (1.44g, 12.86mmol)、Pd(PPh₃)₄ (0.74g, 0.643mmol) 和碳酸钾 (2.67g, 19.29mmol)。将所得混合物除气三次并加热至 100℃ 持续 16 小时。将该反应混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯 (100mL) 稀释并用盐水洗涤 (2×100mL)。干燥有机相 (Na₂SO₄) 并蒸发。残余物经制备型薄层色谱法在硅胶上用 1 : 1 乙酸乙酯 : 己烷洗脱纯化, 得到 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸苄基酰胺 (1.25g, 66% 产率), 为白色固体。MS (M+H)⁺ = 299 ; R_t = 1.06 分钟 ; HRMS (M+H)⁺ = 299。

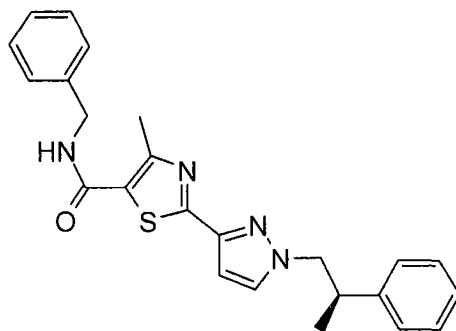
[0722] 部分 C. 合成 2-{1-[2-(4-氟-苯氧基)-乙基]-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺

[0723] 用 4-氟苯氧基乙基溴化物 (0.14g, 0.67mmol) 和碳酸钾 (0.30g, 2.0mmol) 处理 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸苄基酰胺 (0.2g, 0.67mmol) 的二甲基亚砜 (5mL) 溶液, 并将该反应混合物加热至 90℃ 持续 16 小时。将该反应混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯 (50mL) 稀释, 并用盐水洗涤 (2×50mL)。干燥有机相 (Na₂SO₄) 并蒸发。残余物经制备型薄层色谱法在硅胶上 (二氯甲烷 : 甲醇, 95 : 5) 纯化, 得到 2-{1-[2-(4-氟-苯氧基)-乙基]-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸苄基酰胺 (0.071g, 51% 产率), 为白色固体。

[0724] 实施例 91

[0725] 合成 4-甲基-2-[1-((R)-2-苯基-丙基)-1H-吡唑-3-基]-噻唑-5-甲酸苄基酰胺

[0726]



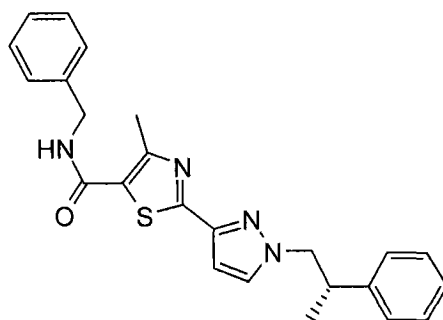
[0727] 按实施例 90 所述, 从 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸苄基酰胺和 (2-溴-1-甲基-乙基)-苯制备并通过手性分离 (90/10, 庚烷 / 异丙醇) 来分离标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.41 (m, 5H), 7.20-7.35 (m, 3H), 7.14 (d, J = 4Hz, 2H), 7.08 (d, J = 2Hz, 1H), 6.75-6.82 (bs, 1H), 6.66 (d, J = 2Hz, 1H), 4.60 (d, J = 8Hz, 2H), 4.20-4.32 (m, 2H), 3.38-3.46 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.30 (d, J = 4Hz, 3H); MS (M+H)⁺ = 417.2 ; R_t = 1.32 分钟 ; HRMS (M+H)⁺ = 417.17。

[0728] 实施例 92

[0729] 合成 4-甲基-2-[1-((S)-2-苯基-丙基)-1H-吡唑-3-基]-噻唑-5-甲酸苄基

酰胺

[0730]

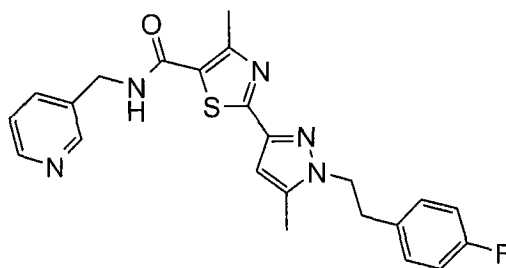


[0731] 按实施例 90 所述,从 4-甲基-2-(2H-吡唑-3-基)-噻唑-5-甲酸苄基酰胺和 2-(溴-1-甲基-乙基)-苯制备并通过手性分离 (90 : 10,庚烷 / 异丙醇) 来分离标题化合物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.20-7.39(m, 8H), 7.13(d, J = 4Hz, 2H), 7.04(d, J = 2Hz, 1H), 6.68(d, J = 2Hz, 1H), 5.98-6.04(bm, 1H), 4.62(d, J = 8Hz, 2H), 4.17-4.32(m, 2H), 3.33-3.44(m, 1H), 2.75(s, 3H), 1.29(d, J = 4Hz, 3H); MS(M+H)⁺ = 417.2; R_t = 1.32 分钟; HRMS(M+H)⁺ = 417.17。

[0732] 实施例 93

[0733] 合成 2-{1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-5-甲基-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)酰胺

[0734]



[0735] 部分 A. 合成 3,4-二碘-5-甲基-1H-吡唑。

[0736] 用十六烷基三甲基溴化铵 (1.10g, 3.04mmol)、NaOH(9.74g, 243.6mmol) 和碘 (153g, 609mmol) 处理 3-甲基-1H-吡唑 (10.0g, 121.8mmol) 的水 (500mL) 溶液。将该反应混合物在 100℃ 加热回流 16 小时。将该反应混合物冷却至室温并通过硅藻土过滤。用乙酸乙酯 (500mL) 稀释该残余物,并用硫代硫酸钠 (200mL)、水 (300mL) 和盐水 (300mL) 洗涤。干燥 (Na₂SO₄) 有机相并蒸发。用正戊烷研磨该残余物,得到 3,4-二碘-5-甲基-1H-吡唑,为棕色固体 (38.5g, 96%)。MS(M+H)⁺ = 334; R_t = 1.21。

[0737] 部分 B. 合成 3-碘-5-甲基-1H-吡唑

[0738] 向 3,4-二碘-5-甲基-1H-吡唑 (6.0g, 18.01mmol) 溶液中加入三乙胺三氢氟酸盐 (10mL, 54.05mmol)。将该反应混合物加热至 110℃ 持续 16 小时。将反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯 (300mL) 稀释并用 NaHCO₃ (2×200mL) 和盐水 (200mL) 洗涤。干燥有机相 (Na₂SO₄) 并蒸发。该物质,即 3-碘-5-甲基-1H-吡唑 (3.50g, 95% 产率),为黄色固体,其不用进一步纯化而直接使用。

[0739] 部分 C. 合成 1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-3-碘-5-甲基-1H-吡唑

[0740] 用 1-(2-溴-乙基)-4-氟-苯 (1.41g, 6.97mmol) 和碳酸钾 (2.89g, 20.91mmol) 处理 3-碘-5-甲基-1H-吡唑 (1.45g, 6.97mmol) 的二甲基亚砜 (10mL) 溶液, 并将该反应混合物加热至 95℃ 持续 16 小时。将该反应混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 并用盐水洗涤 (2×100mL)。干燥有机相 (Na₂SO₄) 并蒸发。残余物经制备型薄层色谱法在硅胶上 (己烷: 乙酸乙酯, 1:1) 纯化, 得到 1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-3-碘-5-甲基-1H-吡唑, 为黄色油状物。MS (M+H)⁺ = 331。

[0741] 部分 D. 合成 2-{1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-5-甲基-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯

[0742] 向搅拌下的锌粉 (1.30g, 1.99mmol) 在四氢呋喃 (5mL) 的混悬液中加入 1,2-二溴乙烷 (0.05mL, 0.54mmol)、三甲基硅基氯 (0.03mL, 0.24mmol) 和 2-溴-4-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯 (0.50g, 1.99mmol) 的四氢呋喃 (5mL) 溶液。将该反应混合物加热至 67℃ 持续 2 小时。将反应混合物冷却至室温并加入 1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-3-碘-5-甲基-1H-吡唑 (1.0g, 2.99mmol) 的四氢呋喃 (2mL) 溶液和 Pd(PPh₃)₄ (0.05g, 0.04mmol)。将该反应混合物加热回流 16 小时。将该反应混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 并用盐水洗涤 (2×100mL)。干燥有机相 (Na₂SO₄) 并蒸发。残余物经制备型薄层色谱法在硅胶上 (己烷: 乙酸乙酯, 1:1) 纯化, 得到 2-{1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-5-甲基-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯, 为黄色固体 (0.32g, 74% 产率)。MS (M+H)⁺ = 251。

[0743] 部分 E. 合成 2-{1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-5-甲基-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸

[0744] 将 2-{1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-5-甲基-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯 (0.32g, 0.86mmol)、NaOH (0.17g, 4.29mmol) 在四氢呋喃 (5mL) 和水 (5mL) 中的混合物加热回流 16 小时。在真空中除去溶剂并用 5% HCl 将残余物中和至 pH 5-6。过滤所得固体并干燥, 得到 2-{1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-5-甲基-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸, 为白色固体 (0.21g, 70% 产率)。该物质不用进一步纯化而直接使用。

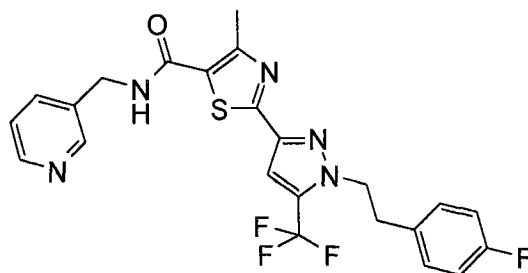
[0745] 部分 F. 合成 2-{1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-5-甲基-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸 (吡啶-3-基甲基-酰胺)

[0746] 向 2-{1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-5-甲基-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸 (0.15g, 0.43mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液中加入 2-吡啶-3-基-乙基胺 (0.05g, 0.48mmol)、苯并三唑-1-基氧基三-(二甲基氨基) 磷鎓六氟磷酸盐 (0.21g, 0.48mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (0.15mL, 0.87mmol)。将该反应混合物在氮气中在室温下搅拌 16 小时。用二氯甲烷 (50mL) 稀释该反应混合物, 用水 (50mL) 和盐水 (2×50mL) 洗涤。干燥有机相 (Na₂SO₄) 并蒸发。残余物经制备型薄层色谱法在硅胶上 (二氯甲烷: 甲醇, 98:2) 纯化, 得到 2-{1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-5-甲基-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸 (吡啶-3-基甲基-酰胺), 为白色固体 (0.052g, 29% 产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.62 (s, 1H), 8.57 (d, J = 4Hz, 1H), 7.73 (d, J = 4Hz, 1H), 7.27-7.32 (m, 1H), 6.90-6.99 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 6.05-6.11 (bm, 1H), 4.64 (d, J = 4Hz, 2H), 4.23 (t, J = 7Hz, 2H), 3.13 (t, J = 7Hz, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.56 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 435.9; R_t = 1.31 分钟; HRMS (M+H)⁺ = 436.16。

[0747] 实施例 94

[0748] 合成 2-{1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-5-三氟甲基-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)酰胺

[0749]

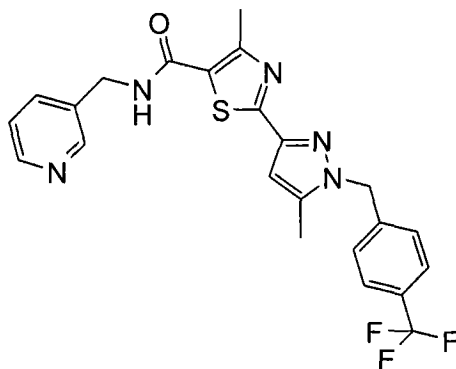


[0750] 按实施例 93 所述,从 2-{1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-5-三氟甲基-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸和 2-吡啶-3-基-乙基胺来制备并分离标题化合物,为白色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.99(t, J = 3Hz, 1H), 8.56(d, J = 2Hz, 1H), 8.48(d, J = 3Hz, 1H), 7.74(d, J = 8Hz, 1H), 7.36-7.41(m, 2H), 7.12-7.20(m, 2H), 7.06(t, J = 8Hz, 2H), 4.89(t, J = 8Hz, 2H), 4.48(d, J = 4Hz, 2H), 3.10(t, J = 8Hz, 2H), 2.67(s, 3H); MS(M+H)⁺ = 489.9; R_t = 1.57 分钟; HRMS(M+H)⁺ = 490.13。

[0751] 实施例 95

[0752] 合成 4-甲基-2-[5-甲基-1-(4-三氟甲基-苄基)-1H-吡唑-3-基]-噻唑-5-甲酸(吡啶-3-基甲基)酰胺

[0753]

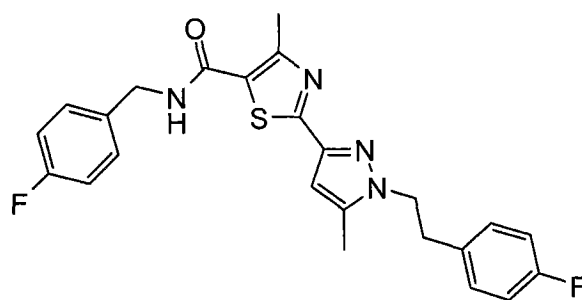


[0754] 按实施例 93 所述,从 4-甲基-2-[5-甲基-1-(4-三氟甲基-苄基)-1H-吡唑-3-基]-噻唑-5-甲酸和 2-吡啶-3-基-乙基胺来制备并分离标题化合物,为白色固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.61(s, 1H), 8.57(d, J = 4Hz, 1H), 7.71(d, J = 8Hz, 1H), 7.58(d, J = 8Hz, 2H), 7.26-7.32(m, 1H), 7.21(d, J = 4Hz, 2H), 6.66(s, 1H), 6.08-6.14(m, 1H), 5.38(s, 2H), 4.63(d, J = 4Hz, 2H), 2.76(s, 3H), 2.23(s, 3H); MS(M+H)⁺ = 472.1; R_t = 1.41 分钟; HRMS(M+H)⁺ = 472.14。

[0755] 实施例 96

[0756] 合成 2-{1-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-5-甲基-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸 4-氟-苄基酰胺

[0757]



[0758] 按实施例 93 所述, 从 4-甲基-2-[5-甲基-2H-吡唑-3-基]-噻唑-5-甲酸 4-氟-苄基酰胺和 1-[2-(4-氟-苄基)-乙基]-3-碘-5-甲基-1H-吡唑来制备并分离标题化合物, 为白色固体 (0.035g, 14% 产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.23-7.27 (m, 2H), 6.98 (t, J = 8Hz, 2H), 6.82-6.90 (m, 4H), 6.41 (s, 1H), 5.92-6.00 (bm, 1H), 4.50 (d, J = 4Hz, 2H), 4.15 (t, J = 6Hz, 2H), 3.05 (t, J = 6, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.84 (s, 3H); MS (M+H)⁺ = 452.9; R_t = 1.56 分钟; HRMS (M+H)⁺ = 453.16。

[0759] 通用 LCMS 方法

[0760] 溶剂 B: 1% 乙腈, 在 5mM 甲酸铵中

[0761] 溶剂 D: 乙腈

[0762] 流速 (mL/min): 4.0

[0763] 终止时间 (min): 2.2

[0764] 最小压力 (bar): 0.0

[0765] 最大压力 (bar) 400

[0766] 箱温 (左) (°C) 50.0

[0767] 箱温 (右) (°C) 50.0

[0768] HP1100LC 泵梯度时间表

[0769]

时间 (分钟)	A%	B%	C%	D%
0.00	0.0	90.0	0.0	10.0
1.70	0.0	10.0	0.0	90.0
1.85	0.0	10.0	0.0	90.0
1.86	0.0	0.0	0.0	0.0
2.10	0.0	0.0	0.0	0.0
2.15	0.0	90.0	0.0	10.0

[0770] 实施例 97

[0771] 使用小鼠肝脏微粒体来测定待测化合物对硬脂酰辅酶 A 脱饱和酶的抑制活性

[0772] 使用 Shanklin J. 和 Summerville C., ProC. Natl. Acad. Sci. USA (1991), 卷 88, 2510-2514 页所述的 SCD 微粒体试验方法, 容易地完成本发明化合物作为 SCD 抑制剂的鉴

别,该文献整体引入本文用作参考。

[0773] 制备小鼠肝脏微粒体:

[0774] 雄性 ICR 种群小鼠,在高碳水化合物、低脂饮食下喂养,在高酶活性期间经少量氟烷(15%,在矿物油中)麻醉,通过放血处死。迅速用冷的 0.9% NaCl 溶液清洗肝脏,称重并用剪刀剪碎。若无其他说明,则所有的操作均在 4℃ 进行。将肝脏在含有 0.25M 蔗糖、62mM 磷酸钾缓冲液 (pH7.0)、0.15M KCl、15mM N-乙酰基半胱氨酸、5mM MgCl₂ 和 0.1mM EDTA 的溶液 (1/3w/v) 用四冲程的 Potter-Elvehjem 组织匀浆器进行匀浆。将匀浆液在 10,400×g 下离心 20 分钟,以除去线粒体和细胞碎片。上清液通过 3 层干酪布 (cheesecloth) 过滤并在 105,000×g 下离心 60 分钟。将微粒体沉淀物用小型的玻璃/特氟隆匀浆器在相同的匀浆溶液中轻柔悬浮,并储存在 -70℃。通过酶学方法评价是否没有线粒体的污染。使用牛血清白蛋白作为标准品测定蛋白质浓度。

[0775] 将小鼠肝脏微粒体与待测化合物孵育

[0776] 脱饱和酶活性测定从 [9,10-³H] 硬脂酰辅酶 A 释放的 ³H₂O。每个试验点反应条件如下:2 μL 1.5mM 硬脂酰辅酶 A、0.25 μL 1mCi/mL ³H 硬脂酰辅酶 A、10 μL 20mM NADH、36.75 μL 0.1M PK 缓冲液 (K₂HPO₄/NaH₂PO₄, pH 7.2)。待测化合物或对照溶液以 1 μL 的体积加入。通过加入 50 μL 微粒体 (1.25mg/mL) 来启动反应。将板子混合并在热休克 (25℃) 条件下孵育 15 分钟,随后通过加入 10 μL 60% PCA 来终止反应。接着将 100 μL 等分试样转移至用炭预处理过的过滤板中,并将板子在 4000rpm 下离心 1 分钟。含有通过 SCD1 脱饱和和反应释放的 ³H₂O 的液流被加入闪烁液中,在 PackardTopCount 中测定放射性。分析数据,以确定待测化合物和参照化合物的 IC₅₀。

[0777] 在该试验中检测时,本发明的代表性化合物表现出 SCD 抑制剂的活性。该活性被定义为在待测化合物的所需浓度下保留的 SCD 酶活性%或者定义为 IC₅₀ 浓度。实施例化合物对硬脂酰辅酶 A 脱饱和酶的 IC₅₀ (亲和力) 为约 20 μM-0.0001 μM、或约 5 μM-0.0001 μM、或约 1 μM-0.0001 μM。

[0778] 实施例活性数据

[0779]

实施例	化合物名称	微粒体 IC ₅₀ (μM)
37	4-甲基-2-[1-(3-苯基丙基)-1H-吡唑-3-基]-噻唑-5-甲酸苄基酰胺	0.071
87	2-{1-[2-(4-甲氧基苯基)乙基]-1H-吡唑-3-基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸 4-氟苄基酰胺	0.096
85	2-[1-(2-环丙基-乙基)-1H-吡唑-3-基]-4-甲基-噻唑-5-甲酸 4-氟苄基酰胺	0.147

52	2-[1-(4- 氰基 - 苄基)-1H- 吡唑 -3- 基]-4- 甲基噻唑 -5- 甲酸 (吡啶 -3- 基甲基) 酰胺	0.074
79	4- 甲基 -2- {1-[2-(甲基苯基氨基)- 乙基]-1H- 吡唑 -3- 基 }- 噻唑 -5- 甲酸 (吡啶 -3- 基甲基) 酰胺	0.049
4	4- 甲基 -2-(6- 苄基吡嗪 -2- 基)- 噻唑 -5- 甲酸苄基酰胺	0.042
29	2-{6-[(4- 氟苄基) 甲基氨基]- 吡嗪 -2- 基 }-4- 甲基 - 噻唑 -5- 甲酸苄基酰胺	0.124
16	4- 甲基 -2- {6-[甲基 -(3- 苄基丙基)- 氨基] 吡嗪 -2- 基 }- 噻唑 -5- 甲酸 4- 氟苄基酰胺	0.164
22	2-{6-[(4- 甲氧基苄基) 甲基氨基]- 吡嗪 -2- 基 }-4- 甲基噻唑 -5- 甲酸 4- 氟苄基酰胺	0.098
66	2-[1-(4- 甲磺酰基苄基)-1H- 吡唑 -3- 基]-4- 甲基噻唑 -5- 甲酸 (吡啶 -3- 基甲基) 酰胺	0.172

[0780] 本领域技术人员能认识到有多种对于该试验的变通方法可以用于测定待测化合物对微粒体或细胞中硬脂酰辅酶 A 脱饱和酶活性的抑制。

[0781] 本说明书中涉及的和 / 或申请数据表中列出的所有美国专利、美国专利申请公开物、美国专利申请、外国专利、外国专利申请和非专利的公开物都整体引入本文用作参考。

[0782] 根据上述,应当理解的是,尽管本文为了说明的目的描述了本发明的特定实施方案,但是在不偏离本发明的精神和范围的条件下可以做出各种修改。因此,本发明仅仅由所附的权利要求书所限定。