



# (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116568682 A

(43) 申请公布日 2023. 08. 08

(21) 申请号 202180053934.X

(22) 申请日 2021.09.01

(30) 优先权数据

2013721.2 2020.09.01 GB

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.03.01

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2021/052254 2021.09.01

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/049372 EN 2022.03.10

(71) 申请人 维科尔药物公司

地址 瑞典斯德哥尔摩

(72) 发明人 T·菲克斯 B·奥尔森

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494  
专利代理师 封新琴

(51) Int.Cl.

C07D 409/10 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 37/06 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

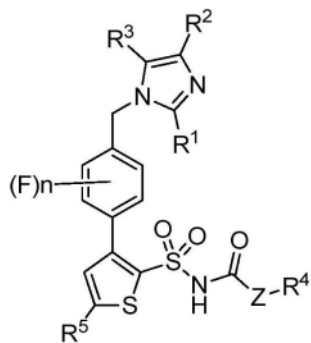
权利要求书4页 说明书34页

## (54) 发明名称

用于治疗与血管紧张素II相关的疾病的新  
型化合物

## (57) 摘要

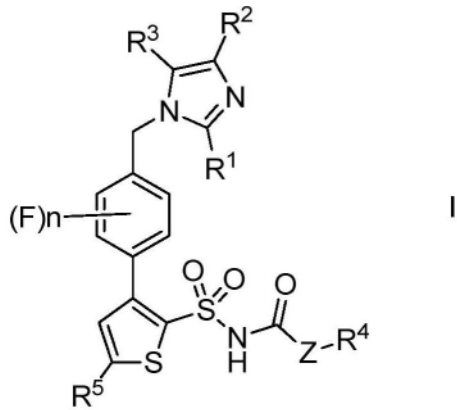
本发明提供了式I的新型药物化合物，



I 其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、n和Z如本文所定义，所述化合物可用于治  
疗自身免疫和/或纤维化疾病，包括间质性肺病，  
诸如特发性肺纤维化和结节病。

1. 一种式I的化合物，



其中：

n表示1至4；

Z表示-O-或直接键；

R<sup>1</sup>表示任选地被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基；

R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>各自独立地表示H或任选地被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基；

R<sup>4</sup>表示C<sub>1-8</sub>烷基，所述烷基任选地被一个或多个卤素原子和/或OR<sup>6</sup>基团取代和/或封端；或者R<sup>4</sup>表示芳基、C<sub>1-6</sub>烷基芳基、C<sub>1-3</sub>烯基芳基、杂芳基、C<sub>1-6</sub>烷基杂芳基或C<sub>1-3</sub>烯基杂芳基，其中每一者任选地被一个或多个选自卤素、CF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>O、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>烷氧基的取代基取代；

R<sup>5</sup>表示C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基或C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基，其中每一者任选地被一个或多个卤素原子取代；

R<sup>6</sup>表示H、-C(O)R<sup>7</sup>或C<sub>1-6</sub>烷基、芳基、C<sub>1-6</sub>烷基芳基、C<sub>1-3</sub>烯基芳基、杂芳基、C<sub>1-6</sub>烷基杂芳基或C<sub>1-3</sub>烯基杂芳基，后七个基团中每一者任选地被一个或多个选自卤素、CF<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>O、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>烷氧基的取代基取代；并且

R<sup>7</sup>表示C<sub>1-6</sub>烷基，

或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求1所述的化合物，其中n表示1。

3. 根据权利要求1所述的化合物，其中，当n为1时，F原子相对于也与咪唑基环连接的亚甲基基团为邻位。

4. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物，其中Z表示-O-。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物，其中R<sup>1</sup>表示甲基、乙基或异丙基。

6. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物，其中R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>独立地表示H或甲基。

7. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物，其中R<sup>4</sup>表示甲基、乙基、环己基甲基、环戊基甲基、正丙基、正丁基或异丁基，其中每一者任选地被至多三个F基团和/或一个或多个OR<sup>6</sup>基团取代或封端；或者任选地被一个或多个F基团取代的C<sub>1-6</sub>烷基芳基(诸如苄基)。

8. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物，其中R<sup>5</sup>表示甲基、乙基、正丙基、正丁基或异丁基。

9. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物，其中R<sup>6</sup>表示H、甲基、乙基、正丙基、正丁基，其任选地被至多三个氟原子取代或更优选地封端；-C(O)R<sup>7</sup>；或苯基。

10. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物，其中R<sup>7</sup>表示甲基、乙基或正丙基。

11. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物,所述化合物是:

(3-(3-氟-4-((2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸丁酯,

(3-(3-氟-4-((2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸2-苯氧基乙酯,

(3-(3-氟-4-((2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸乙酯,

(3-(3-氟-4-((2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸2-甲氧基乙酯,

(3-(3-氟-4-((2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸2-羟乙酯,

(3-(3-氟-4-((2-乙基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸3,3,3-三氟丙酯,

(3-(4-((2-乙基-1H-咪唑-1-基)甲基)-3-氟苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸4-氟苄酯,

(3-(4-((2-乙基-1H-咪唑-1-基)甲基)-3-氟苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸乙酯,

(3-(3-氟-4-((2-异丙基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸乙酯,

(3-(3,5-二氟-4-((2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸2-羟乙酯,

(3-(3-氟-4-((2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸甲酯,

2-(((3-(3-氟-4-((2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基)氨基甲酰基)氧基)乙基新戊酸酯,

N-((3-(3-氟-4-((2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基)新戊酰胺,

(3-(4-((2-(叔丁基)-1H-咪唑-1-基)甲基)-3-氟苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸甲酯,

(3-(4-((2-(叔丁基)-1H-咪唑-1-基)甲基)-3-氟苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸2-羟乙酯,

(3-(4-((2-(叔丁基)-1H-咪唑-1-基)甲基)-3-氟苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸2-羟基-2-甲基丙酯,

(3-(4-((2-乙基-1H-咪唑-1-基)甲基)-3-氟苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸甲酯,

(3-(4-((2-乙基-1H-咪唑-1-基)甲基)-3-氟苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸2-羟乙酯,

N-((3-(4-((2-(叔丁基)-1H-咪唑-1-基)甲基)-3-氟苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基)苯甲酰胺,

N-((3-(4-((2-(叔丁基)-1H-咪唑-1-基)甲基)-3-氟苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基)吡啶酰胺,

(3-(3-氟-4-((2-异丙基咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基-2-噻吩基)磺酰基氨基甲酸2-羟乙酯,

(3-(3-氟-4-((2-异丙基咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基-2-噻吩基)磺酰基氨基甲酸甲酯,

N-[[3-[3-氟-4-[(2-异丙基咪唑-1-基)甲基]苯基]-5-异丁基-2-噻吩基]磺酰基]苯甲酰胺,

N-[[3-[3-氟-4-[(2-异丙基咪唑-1-基)甲基]苯基]-5-异丁基-2-噻吩基]磺酰基]吡啶-2-甲酰胺,

N-[[3-[3-氟-4-[(2-异丙基咪唑-1-基)甲基]苯基]-5-异丁基-2-噻吩基]磺酰基]-3-(2-吡啶基)丙酰胺。

12. 根据权利要求1至11中任一项所述的化合物,所述化合物用作药物。

13. 一种药物制剂,所述药物制剂包含与药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体混合的根据权利要求1至11中任一项所述的化合物。

14. 根据权利要求1至11中任一项所述的化合物,所述化合物在治疗自身免疫性疾病、纤维化疾病、慢性肾病、肺高压、心力衰竭和/或心肌梗死中使用。

15. 根据权利要求1至11中任一项所述的化合物用于制备治疗自身免疫性疾病、纤维化疾病、慢性肾病、肺高压、心力衰竭和/或心肌梗死的药物的用途。

16. 一种治疗自身免疫性疾病、纤维化疾病、慢性肾病、肺高压、心力衰竭和/或心肌梗死的方法,所述方法包括向需要此类治疗的患者施用根据权利要求1至11中任一项所述的化合物。

17. 根据权利要求14所述使用的化合物、根据权利要求15所述的用途或根据权利要求16所述的治疗方法,其中所述疾病是间质性肺病。

18. 根据权利要求17所述使用的化合物、用途或治疗方法,其中所述间质性肺病是特发性肺纤维化或结节病。

19. 根据权利要求14所述使用的化合物、根据权利要求15所述的用途或根据权利要求16所述的治疗方法,其中所述自身免疫性疾病是类风湿性关节炎或全身性硬化症。

20. 根据权利要求14所述使用的化合物、根据权利要求15所述的用途或根据权利要求16所述的治疗方法,其中所述慢性肾病是糖尿病性肾病。

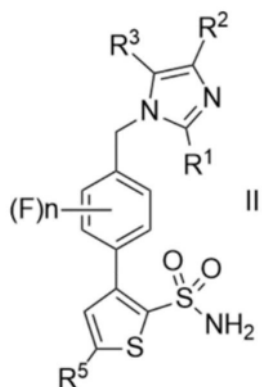
21. 根据权利要求14所述使用的化合物、根据权利要求15所述的用途或根据权利要求16所述的治疗方法,其中所述肺高压是肺动脉高压。

22. 根据权利要求14所述使用的化合物、根据权利要求15所述的用途或根据权利要求16所述的治疗方法,其中所述心力衰竭具有保留的射血分数。

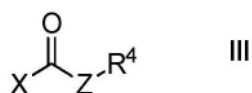
23. 根据权利要求14所述使用的化合物、根据权利要求15所述的用途或根据权利要求16所述的治疗方法,其中病毒呼吸道感染导致病毒引起的肺炎。

24. 一种用于制备根据前述权利要求中任一项所述的式I的化合物的方法,所述方法包括:

(i) 使式II的化合物与式III的化合物反应,

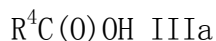


其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和 $n$ 如相关的前述权利要求中所定义，



其中 $X$ 表示合适的离去基团，并且 $R^4$ 和 $R^5$ 如相关的前述权利要求中所定义；

(ii) 对于其中 $Z$ 为键的式I的化合物，使如上文所定义的式II的化合物与式IIIa的化合物反应，



其中 $R^4$ 如相关的前述权利要求中所定义；或者

(iii) 对于其中 $Z$ 表示 $-O-$ 的式I的化合物，使其中 $R^4$ 为低级烷基基团或任选取代的芳基基团的对应的式I的化合物与式IV的化合物反应，



其中 $R^4$ 表示被替代的基团之外的 $R^4$ 基团。

## 用于治疗与血管紧张素II相关的疾病的新型化合物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及药学上有用的新型化合物,具体地作为血管紧张素II(Ang II)激动剂的化合物,更具体地Ang II 2型受体(下文称为AT2受体)的激动剂,尤其是选择性结合该受体的激动剂。本发明还涉及此类化合物作为药物的用途、含有此类化合物的药物组合物以及其制备的合成路线。

### 背景技术

[0002] 肾素是一种蛋白酶,它切割其唯一已知的底物(血管紧张素原)以形成血管紧张素I(Ang I),该血管紧张素又充当血管紧张素转化酶(ACE)的底物以形成Ang II。内源激素Ang II是一种线性八肽(Asp<sup>1</sup>-Arg<sup>2</sup>-Val<sup>3</sup>-Tyr<sup>4</sup>-Ile<sup>5</sup>-His<sup>6</sup>-Pro<sup>7</sup>-Phe<sup>8</sup>),并且是肾素-血管紧张素系统(RAS)的活性组分。血管紧张素II 1型(AT1)受体在大多数器官中表达,并且被认为负责Ang II的大部分病理作用。

[0003] 在成年个体中的若干项研究似乎证明,在Ang II受体刺激后应答的调节中,AT2受体的活化具有与由AT1受体介导的那些相反的作用。AT2受体也已被证明参与细胞凋亡和对细胞增殖的抑制(de Gasparo M等人,Pharmacol.Rev.(2000);52,415-472)。最近,AT2受体激动剂已被证实在治疗和/或预防消化道疾病诸如消化不良和肠易激综合征以及多重器官衰竭中具有潜在效用(参见国际专利申请WO 99/43339)。AT2受体的激动的预期药理学作用在de Gasparo M等人(出处同上)中有一般性描述。

[0004] Ang II对血管紧张度、细胞生长、炎症和细胞外基质合成的刺激作用主要与任意器官中的AT1受体相关,而AT2受体的功能似乎在受损组织中更普遍并且发挥修复特性和与AT1相反的特性。例如,AT2受体已被证明对于减少肌细胞肥大和纤维化很重要。

[0005] 间质性肺病(ILD)是一类累及间质的肺病,其特征不在于肺泡周围的组织形成疤痕和/或增厚,并且因此抑制呼吸过程。

[0006] ILD不同于通常以支气管和/或细支气管变窄(阻塞)为特征的阻塞性气道疾病(例如慢性阻塞性气道疾病(COPD)和哮喘)。ILD可由肺的损伤引起,其触发异常愈合反应,但在一些情况下,这些疾病没有已知的原因。ILD可由化学物质(矽肺、石棉肺、某些药物)、感染(例如肺炎)或其他疾病(例如类风湿性关节炎、全身性硬化症、肌炎或全身性红斑狼疮)触发。

[0007] 最常见的ILD是特发性肺纤维化(IPF)和结节病,两者都以慢性炎症和肺功能降低为特征。

[0008] 结节病是一种未知原因的疾病,其特征不在于形成团块(肉芽肿)的炎性细胞的聚集,通常开始于肺(以及皮肤和/或淋巴结,但任何器官都可能被累及)。当结节病累及肺时,症状包括咳嗽、喘鸣、呼吸短促和/或胸痛。

[0009] 结节病的治疗是特定于患者的。在大多数情况下,使用非甾体抗炎药(NSAID)的对症治疗是可能的,但是对于呈现肺部症状的那些,常常采用糖皮质激素(例如泼尼松或泼尼松龙)、抗代谢物和/或单克隆抗肿瘤坏死因子抗体。

[0010] IPF是一种未知原因的肺病,它影响了全球约5百万人。除了在极少数情况下进行肺移植外,它没有治愈性的治疗选择,从而导致肺功能的慢性、不可逆、进行性恶化,并且在大多数情况下导致在2-5年内死亡(存活期中位数为2.5至3.5年)。虽然IPF的总体预后较差,但难以预测个体患者的进展速率。IPF的风险因素包括年龄、男性性别、遗传倾向性和吸烟史。年发病率为每100,000名个体中5-16名,流行率为每100,000人中13-20个病例,并且随着年龄急剧增加(King Jr TE等人,Lancet (2011) 378,1949-1961;Noble PW等人,J.Clin.Invest. (2012) 122,2756-2762)。IPF限于肺并且对于靶向免疫系统的疗法而言很顽固,这将IPF和与全身性疾病相关的肺纤维化区分开。

[0011] 患有IPF的患者通常由于慢性和进行性运动性呼吸困难和咳嗽而寻求医疗救助。肺部成像典型地显示出牵拉性支气管扩张、增厚的小叶间隔和胸膜下蜂窝性表现。当存在所有三种表现并且没有全身性结缔组织疾病或环境暴露的证据时,极有可能诊断为IPF。确诊通常通过肺活检进行,并且需要多学科专业团队,包括肺科医生、放射科医生和在间质性肺病方面有经验的病理学家。

[0012] IPF显示出具有不同预后的不同表型,定义为轻度、中度和重度。轻度病例遵循稳定或缓慢的进展路径,患者有时需要若干年来寻求医治。加速的IPF具有更快速的进展且存活期缩短,影响患者亚组,通常是男性吸烟者。IPF的急性加重被定义为疾病的快速恶化,并且该亚群中的患者具有非常差的结果,在短期内具有高死亡率。IPF的原因是未知的,但其似乎是可能由环境和遗传因素的相互作用引起的病症,导致成纤维细胞驱动的持续的组织重塑而不是正常的修复;发病机制主要由纤维化而不是炎症驱动。越来越多的证据表明,该病是通过肺泡上皮细胞微损伤和凋亡、激活相邻的上皮细胞并吸引干细胞或祖细胞而引发的,所述干细胞或祖细胞产生负责成纤维细胞和肌成纤维细胞群体以肿瘤样方式扩增的因子。成纤维细胞病灶分泌过量的细胞外基质,其破坏肺实质并最终导致肺功能丧失。

[0013] 肺功能(肺活量)下降的平均年速率在0.13-0.21升的范围内。症状比诊断早1-2年,并且射线照相特征可能比症状早(Ley B等人,Am.J.Respir.Crit.Care Med. (2011) 183,431-440)。

[0014] 已经在临床前模型和临床试验中测试了许多治疗方法,诸如抗炎、免疫调节、细胞毒性、一般抗纤维化、抗氧化剂、抗凝剂、抗趋化因子、抗血管生成药物以及RAS阻断剂、内皮素拮抗剂和西地那非,所有这些基本上已被证明能提供有限的有益效果或无有益效果(Rafii R等人,J.Thorac.Dis. (2013) 5,48-73)。

[0015] 目前IPF的治疗包括氧气补充。使用的药物包括吡非尼酮或尼达尼布,但在减缓病情进展方面仅取得有限的成功。此外,这两种药物通常会引起(主要是胃肠的)副作用。

[0016] 存在与所有前述ILD(和IPF)药物治疗相关的缺点,并且存在对更安全和/或更有效的治疗的真正临床需要。

[0017] 恢复肺泡上皮作为IPF的治疗效果是非常理想的,因此也已经测试了干细胞治疗。一些临床前研究已显示出在使用多能干细胞方面的前景,所述多能干细胞可分化成肺上皮细胞和内皮细胞,从而修复肺损伤和纤维化。

[0018] 目前,肺移植是显著提高IPF患者存活率的唯一干预。然而,并发症诸如感染和移植排斥并不少见。

[0019] 所以,开发新的IPF治疗策略十分重要。因此,未来的根本性挑战是开发将会逆转

或停止疾病进展的适当治疗方法。

[0020] 美国专利申请US 2004/0167176描述了可用作Ang II受体激动剂的三环杂环的制备。

[0021] 具有降低的CYP 450抑制的选择性AT<sub>2</sub>受体激动剂在Mahalingam等人, Bioorg.Med.Chem. (2010) 18, 4570-4590中有所描述。

[0022] 用于合成在人肝微粒体中具有改善的稳定性的AT<sub>2</sub>受体配体的酯交换方法在Wannberg等人, Bioorg.Med.Chem.Lett. (2018) 28, 519-522中有所描述。

[0023] 具体地, 国际专利申请WO 2002/096883描述了作为AT<sub>2</sub>受体激动剂的咪唑基、三唑基和四唑基噻吩磺酰胺以及它们的衍生物的制备。该文档中描述的化合物(如实施例1)是化合物C21(N-丁氧基羰基-3-(4-咪唑-1-基甲基苯基)-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺)。从作为选择性AT<sub>2</sub>受体激动剂的一组约20种相关类似物中选择C21用于临床开发。其目前在临床开发中用于治疗AT<sub>2</sub>受体相关病症, 包括IPF(参见例如国际专利申请WO 2016/139475)。

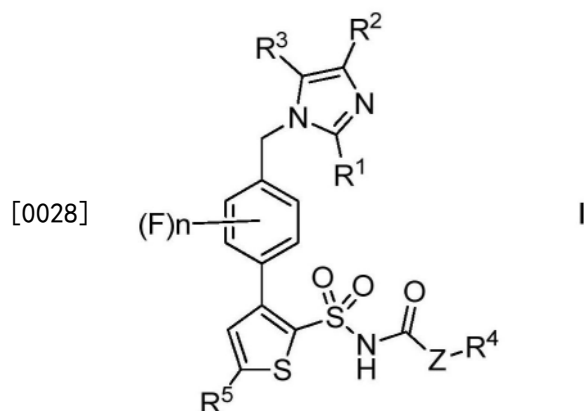
[0024] C21还被证明在治疗尤其是卒中、脊髓损伤、镰形细胞病、肌营养不良、癌症治疗相关的心脏毒性、周围神经病变和全身性硬化症中具有潜在的用途(参见例如国际专利申请WO 2004/046141、WO 2016/092329、WO 2016/107879、WO 2016/139475、WO 2017/221012、WO 2019/008393和美国专利申请US 2012/035232)。

[0025] 在开发过程中已经发现, C21具有以下缺点: 它既是若干细胞色素P450酶(CYP)、尤其是CYP 2C9和CYP 3A4的有效抑制剂, 潜在地影响其他药物的代谢, 并且还迅速水解成无活性的磺酰胺代谢物。因此, 开发代谢稳定并且/或者表现出对CYP酶的较少抑制的有效且选择性的AT<sub>2</sub>激动剂是一个根本性挑战。

[0026] 我们惊奇地发现, 与C21相比, 如下文所定义的某些经化学修饰的化合物不仅是选择性AT<sub>2</sub>受体激动剂, 而且更有效, 对代谢水解具有显著改善的稳定性并且/或者表现出对CYP酶的更少抑制。

### 具体实施方式

[0027] 在本发明的第一方面, 提供了一种式I的化合物,



[0029] 其中:

[0030] n表示1至4;

[0031] Z表示-O-或直接键;

[0032] R<sup>1</sup>表示任选地被一个或多个卤素原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基;

- [0033]  $R^2$ 和 $R^3$ 各自独立地表示H或任选地被一个或多个卤素原子取代的 $C_{1-6}$ 烷基；
- [0034]  $R^4$ 表示 $C_{1-8}$ 烷基,所述烷基任选地被一个或多个卤素原子和/或 $OR^6$ 基团取代和/或封端;或者
- [0035]  $R^4$ 表示芳基、 $C_{1-6}$ 烷基芳基、 $C_{1-3}$ 烯基芳基、杂芳基、 $C_{1-6}$ 烷基杂芳基或
- [0036]  $C_{1-3}$ 烯基杂芳基,其中每一者任选地被一个或多个选自卤素、 $CF_3$ 、 $CF_3O$ 、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 烷氧基的取代基取代;
- [0037]  $R^5$ 表示 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基或 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基,其中每一者任选地被一个或多个卤素原子取代;
- [0038]  $R^6$ 表示H、 $-C(O)R^7$ 或 $C_{1-6}$ 烷基、芳基、 $C_{1-6}$ 烷基芳基、 $C_{1-3}$ 烯基芳基、杂芳基、 $C_{1-6}$ 烷基杂芳基或 $C_{1-3}$ 烯基杂芳基,后七个基团中每一者任选地被一个或多个选自卤素、 $CF_3$ 、 $CF_3O$ 、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 烷氧基的取代基取代;并且
- [0039]  $R^7$ 表示 $C_{1-6}$ 烷基
- [0040] 或其药学上可接受的盐,
- [0041] 所述化合物和盐在下文中被统称为“本发明的化合物”。
- [0042] 可提及的本发明的化合物包括如上文和/或下文所定义的那些,但其中,当 $R^4$ 表示任选地被一个或多个卤素原子和/或 $OR^6$ 基团取代和/或封端的 $C_{1-8}$ 烷基时,其表示如此任选地被取代和/或封端的 $C_{2-8}$ 烷基。
- [0043] 为了解释本说明书,将应用以下定义,并且每当适当时,以单数形式使用的术语也将包括复数形式,反之亦然。
- [0044] 化合物根据程序Chemdoodle 8.1.0生成的IUPAC命名法来命名。
- [0045] 为避免疑问,本领域技术人员应当理解,本文对本发明特定方面的化合物(诸如涉及如上文所定义的式I化合物的本发明的任何方面)的提及将包括对其所有实施方案和特定特征的提及,所述实施方案和特定特征可以组合采用以形成本发明的另外的实施方案和特征。
- [0046] 除非另外指出,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的那些相同的含义。
- [0047] 药学上可接受的盐包括酸加成盐和碱加成盐。此类盐可通过常规方式形成,例如通过使游离酸或游离碱形式的本发明化合物与一个或多个当量的适当酸或碱任选地在溶剂中或在盐不溶于其中的介质中反应,随后使用标准技术(例如在真空中、通过冷冻干燥或通过过滤)去除所述溶剂或所述介质。还可以使用本领域技术人员已知的技术制备盐,诸如通过将盐形式的本发明化合物的抗衡离子与另一种抗衡离子交换,例如使用合适的离子交换树脂。
- [0048] 可提及的具体酸加成盐包括羧酸盐如甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、苯甲酸盐、草酸盐、富马酸盐、马来酸盐等,磺酸盐如甲磺酸盐、乙磺酸盐、甲苯磺酸盐等,卤化物盐如盐酸盐、氢溴酸盐等,硫酸盐和磷酸盐如硫酸盐或磷酸盐等。
- [0049] 可提及的具体碱加成盐包括与碱金属(诸如Li盐、Na盐和K盐)、碱土金属(诸如Mg盐和Ca盐)或其他金属(诸如Al盐和Zn盐)和胺碱(诸如氨、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇)形成的盐。更具体地,可提及的碱加成盐包括Mg盐、Ca盐,以及最具体地,K盐和Na盐。

[0050] 本发明的化合物可作为固体存在,因此本发明的范围包括其所有无定形、结晶和部分结晶形式,并且还可作为油存在。当式I的化合物以结晶和部分结晶形式存在时,此类形式可包括溶剂化物,其包括在本发明的范围内。

[0051] 本发明的化合物也可存在于溶液中(即在合适溶剂中的溶液中)。例如,式I的化合物可存在于水性溶液中,在这种情况下,本发明的化合物可以水合物形式存在。

[0052] 本发明的化合物可含有双键,并且除非另外指明,否则可作为关于每个单独双键的E(异侧(entgegen))和Z(同侧(zusammen))几何异构体存在。除非另外指明,否则所有这些异构体以及它们的混合物都包括在本发明的范围内。

[0053] 本发明的化合物也可表现出互变异构性。所有互变异构形式以及它们的混合物都包括在本发明的范围内(具体地具有足够稳定性以允许其分离的那些)。

[0054] 本发明的化合物还可含有一个或多个不对称碳原子,因此可以表现出光学和/或非对映异构性(即以对映异构体或非对映异构体形式存在)。非对映异构体可使用常规技术分离,例如色谱法或分级结晶。各种立体异构体(即对映异构体)可通过使用常规技术(例如分级结晶或HPLC)分离化合物的外消旋或其他混合物来分离。另选地,期望的对映异构体或非对映异构体可以在不引起外消旋或差向异构化的条件下(即“手性池”法)通过适当的光学活性起始物质与“手性助剂”反应而由适当的起始物质获得,所述“手性助剂”随后可以在合适的阶段通过衍生化(即拆分,包括动态拆分;例如,与纯手性酸反应,然后通过常规方法诸如色谱法分离非对映异构体衍生物)或通过适当的手性试剂或手性催化剂反应而去除,所有这些方法和过程可以在本领域技术人员已知的条件下进行。除非另外指明,否则所有立体异构体以及它们的混合物都包括在本发明的范围内。

[0055] 如本文所用,术语“卤素”在用于本文时包括氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)和碘(I)。同样,术语“卤素”如果用于本文并且在用于本文时包括氟、氯、溴和碘。

[0056] 除非另外指明,否则本文定义的 $C_{1-6}$ 烷基基团(例如 $C_{1-3}$ 烷基基团)、 $C_{2-8}$ 烷基基团和 $C_{1-6}$ 烷氧基的烷基部分、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷基芳基、 $C_{1-3}$ 烯基芳基、 $C_{1-6}$ 烷基杂芳基和 $C_{1-3}$ 烯基杂芳基基团可以是直链的,或者当存在足够数目(即适当时,最少两个或三个)的碳原子时,可以是支链的和/或环状的(例如形成 $C_{3-6}$ 或 $C_{3-8}$ 环烷基基团)。当存在足够数目(即最少四个)的碳原子时,此类基团也可以是部分环状的(例如形成 $C_{4-6}$ 或 $C_{4-8}$ 部分环烷基基团)。例如,可提及的环烷基基团包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。类似地,可提及的部分环状烷基基团(其也可称为“部分环烷基”基团)包括环丙基甲基或环己基甲基。当存在足够数目的碳原子时,此类基团还可以是多环的(例如二环的或三环的)和/或螺环的。

[0057] 当存在足够数目(即最少三个)的碳原子时,烷基基团和烷氧基基团可以是不饱和的,因此包含双键或三键。

[0058] 可提及的具体烷基基团包括直链(即非支链和/或环状)烷基基团。例如, $C_{1-6}$ 烷基基团、 $C_{1-8}$ 烷基基团和 $C_{1-6}$ 烷氧基基团的烷基部分包括但不限于正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基;丙基,诸如正丙基、2-甲基丙基或异丙基;乙基;以及甲基。

[0059] 为避免任何疑问, $C_{1-6}$ 烷基基团、 $C_{1-8}$ 烷基基团和 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基的烷基部分、 $C_{1-6}$ 烷基芳基、 $C_{1-3}$ 烯基芳基、 $C_{1-6}$ 烷基杂芳基和 $C_{1-3}$ 烯基杂芳基基团的连接点经由此类基团的烷基部分实现。

[0060] 为避免疑问,烷氧基基团经由该基团中的氧原子与分子的其余部分连接,并且烷

氧基烷基基团经由该基团的烷基部分与分子的其余部分连接。

[0061] 除非另外指明,否则烷氧基是指O-烷基基团,其中术语“烷基”具有上文给出的含义。

[0062] 如本文所用,对杂原子的提及将采用其如本领域技术人员所理解的通常含义。可提及的具体杂原子包括磷、硒、硅、硼、氧、氮和硫(例如氧、氮和硫,诸如氧和氮)。

[0063] 如可用于本文的那样,对“杂芳基”(其也可称为杂芳族)环或基团的提及可以指含有一个或多个杂原子(诸如一个或多个选自氧、氮和/或硫的杂原子)的杂芳族基团。此类杂芳基基团可含有一个、两个或三个环,其中至少一个是芳环(该芳环可含有或可不含有一个或多个杂原子)。在适当的情况下,杂芳基/杂芳族基团上的取代基可以位于环系中的任何合适的原子上,包括杂原子(例如位于合适的N原子上)。

[0064] 杂芳基/杂芳族基团的连接点可经由环系中的任何原子实现,包括(在适当的情况下)杂原子。双环杂芳基/杂芳族基团可含有与一个或多个另外的芳族或非芳族杂环稠合的苯环,在这种情况下,多环杂芳基/杂芳族基团的连接点可经由包括苯环或杂芳基/杂芳族或杂环基环在内的任何环实现。

[0065] 为避免疑问,本领域技术人员应当理解,可形成本发明化合物的一部分的杂芳基基团是可通过化学方式获得的那些,如本领域技术人员已知的那样。各种杂芳基基团是本领域技术人员熟知的,诸如吡啶基、吡咯基、咪唑基、苯硫基、噁二唑基、噻二唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、异噁唑基、异噻唑基、咪唑基、咪唑并嘧啶基、咪唑并噻唑基、噻吩并噻吩基、三嗪基、嘧啶基、呋喃并吡啶基、吡啶基、氮杂吡啶基、吡嗪基、吡唑并嘧啶基、吡唑基、嘧啶基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基和嘌呤基。

[0066] 为避免疑问,杂芳基/杂芳族基团的氧化物也涵盖在本发明的范围内(例如N-氧化物)。

[0067] 如上所述,杂芳基包括多环(例如二环)基团,其中一个环是芳族的(并且另一个可以是或可以不是芳族的)。因此,可提及的其他杂芳基包括诸如苯并[1,3]二氧杂环戊烯基、苯并[1,4]二氧杂环己烯基、二氢苯并[d]异噻唑、3,4-二氢苯并[1,4]噁嗪基、二氢苯并噻吩基、二氢吡啶基、5H,6H,7H-吡咯并[1,2-b]嘧啶基、1,2,3,4-四氢喹啉基、硫代苯并二氢吡喃基等的基团。

[0068] 如可用于本文的那样,术语“芳基”可以指 $C_{6-14}$ (例如 $C_{6-10}$ )芳族基团。此类基团可以是单环的或双环的,并且当为双环的时,可以是全部或部分芳族的。可提及的 $C_{6-10}$ 芳基基团包括苯基、萘基、1,2,3,4-四氢萘基、茚满基等(例如苯基、萘基等)。

[0069] 芳族基团可描述为其中含有合适数目的双键以允许芳香性的环状基团。

[0070] 本领域技术人员应当理解,可形成本发明化合物的一部分的芳基基团是可通过化学方式获得的那些,如本领域技术人员已知的那样。

[0071] 为避免疑问,芳基基团上的取代基的连接点可经由环系的任何合适的碳原子实现。

[0072] 本发明还涵盖同位素标记的本发明化合物,除了一个或多个原子被原子量或质量数不同于通常存在于自然界中的原子量或质量数(或存在于自然界中的最丰富的原子量或质量数)的原子替代之外,其与本文所述的那些相同。本文所指定的任何特定原子或元素的

所有同位素均涵盖在本发明化合物的范围内。因此,本发明的化合物还包括氘代化合物,即其中一个或多个氢原子被氢同位素氘替代的本发明化合物。

[0073] 在本发明化合物中的两个或更多个取代基的身份可以相同的情况下,相应取代基的实际身份不以任何方式彼此相关。例如,在其中存在两个或更多个卤素基团的情况下,那些基团可以是相同或不同的(例如两个氯基团或一个氟和一个氯基团)。类似地,在存在两个或更多个烷基基团的情况下,所讨论的基团在它们的碳原子数和/或它们是直链的、支链的、不饱和的还是其他方面可以相同或不同。

[0074] 此外,当指明取代基本身任选地被一个或多个取代基取代时(例如任选地被一个或多个独立地选自卤素的基团取代的丁基),这些取代基在可能的情况下可以位于相同或不同的原子上。此类任选的取代基可以其任何合适的数目存在(例如,相关基团可以被一个或多个此类取代基诸如一个此类取代基取代)。

[0075] 当基团在本文中被称为任选取代的时,具体地可预期此类任选取代基可以不存在(即可移除对此类任选取代基的提及),在这种情况下,任选取代的基团可被称为未取代的。

[0076] 除非另外指明,否则取代基(无论任选与否)可位于它们可连接的基团上的任何点处。就这一点而言,可被一个或多个取代基取代的烷基和烷氧基基团(例如)也可以被此类取代基封端(我们是指位于例如烷基或烷氧基链的末端)。

[0077] 为避免疑问,在式I的化合物中两个或更多个取代基的身份可以相同的情况下,相应取代基的实际身份不以任何方式彼此相关。例如,在 $R^2$ 和 $R^3$ 均为 $C_{1-6}$ 烷基的情况下,所讨论的 $C_{1-6}$ 烷基基团可以相同或不同。

[0078] 本领域技术人员应当理解,作为本发明主题的本发明化合物包括可获得的那些,即可以稳定形式制备的那些。也就是说,本发明的化合物包括足够稳健以经受得住例如从反应混合物中分离至有用纯度的那些。

[0079] 优选的本发明化合物包括那些化合物,其中:

[0080]  $n$ 表示1或2;

[0081]  $Z$ 表示直接键,或更优选地 $-O-$ ;

[0082]  $R^1$ 表示任选地被至多三个卤素原子取代的 $C_{1-4}$ 烷基基团(诸如甲基、乙基、丙基(例如正丙基)或丁基(例如正丁基))(例如 $CH_2CHClCH_2CH_2F$ 或 $CH_2CF_3$ );

[0083]  $R^2$ 和 $R^3$ 独立地表示H或任选地被至多三个卤素原子取代的 $C_{1-4}$ 烷基基团(诸如甲基、乙基、丙基(例如正丙基)或丁基(例如正丁基))(例如 $CH_2CHClCH_2CH_2F$ 或 $CH_2CF_3$ );

[0084]  $R^4$ 表示 $C_{1-8}$ (或 $C_{2-8}$ )烷基基团(诸如甲基或具体地乙基、丙基(例如正丙基或异丙基)、丁基(例如叔丁基、异丁基或正丁基)、环己基甲基、环己基乙基、环戊基甲基、环丁基甲基、环丁基乙基、芳基或 $C_{1-6}$ 烷基芳基,其中每一者任选地被至多三个卤素原子(诸如F)和/或 $OR^6$ 基团取代或封端;

[0085]  $R^5$ 表示 $C_{1-4}$ 烷基基团(诸如甲基、乙基、丙基(例如正丙基)或丁基(例如异丁基));

[0086]  $R^6$ 表示H、 $-C(O)R^7$ 、 $C_{1-4}$ 烷基(诸如甲基、乙基、丙基(例如正丙基)或丁基(例如正丁基))、芳基(诸如苯基)或 $C_{1-6}$ 烷基芳基,后三个基团任选地被一个或多个选自卤素、 $CF_3$ 、 $CF_3O$ 、 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 烷氧基的取代基取代;并且

[0087]  $R^7$ 表示 $C_{1-4}$ 烷基(诸如甲基、乙基、丙基(例如正丙基)或丁基(例如正丁基))。

[0088] 更优选的本发明化合物包括那些化合物,其中:

- [0089] n表示1；
- [0090] R<sup>1</sup>表示甲基、乙基或异丙基；
- [0091] R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>独立地表示H或甲基；
- [0092] R<sup>4</sup>表示甲基、乙基、环己基甲基、环戊基甲基、正丙基、正丁基或异丁基，其中每一者任选地被至多三个F基团和/或一个或多个OR<sup>6</sup>基团取代或封端；或更优选地被一个或多个F基团取代的C<sub>1-6</sub>烷基芳基(例如苄基)；
- [0093] R<sup>5</sup>表示甲基、乙基、正丙基、正丁基或异丁基；
- [0094] R<sup>6</sup>表示H、甲基、乙基、正丙基、正丁基，其任选地被至多三个氟原子取代或更优选地封端；-C(O)R<sup>7</sup>；或苯基；并且
- [0095] R<sup>7</sup>表示甲基、乙基或正丙基。
- [0096] 特别优选的本发明化合物包括那些化合物，其中：
- [0097] 当n为1时，F原子相对于也与式I的化合物中的主要咪唑基环连接的亚甲基基团为间位或优选地邻位；
- [0098] R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>均表示H；
- [0099] R<sup>4</sup>表示任选地被至多三个F基团或被OR<sup>6</sup>基团封端的乙基或正丁基，或者任选地被一个或多个F基团取代的苄基；
- [0100] R<sup>5</sup>表示异丁基；
- [0101] R<sup>6</sup>表示H、甲基或苯基。
- [0102] 因此，可提及的特别优选的本发明化合物包括：
- [0103] (3-(3-氟-4-((2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸丁酯，
- [0104] (3-(3-氟-4-((2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸2-苯氧基乙酯，
- [0105] (3-(3-氟-4-((2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸乙酯，
- [0106] (3-(3-氟-4-((2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸2-甲氧基乙酯，
- [0107] (3-(3-氟-4-((2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸2-羟乙酯，
- [0108] (3-(3-氟-4-((2-乙基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸3,3,3-三氟丙酯，
- [0109] (3-(4-((2-乙基-1H-咪唑-1-基)甲基)-3-氟苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸4-氟苄酯，
- [0110] (3-(4-((2-乙基-1H-咪唑-1-基)甲基)-3-氟苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸乙酯，
- [0111] (3-(3-氟-4-((2-异丙基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸乙酯，
- [0112] (3-(4-((2-(叔丁基)-1H-咪唑-1-基)甲基)-3-氟苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸2-羟乙酯，

- [0113] (3-(3,5-二氟-4-((2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸2-羟乙酯,
- [0114] 2-(((3-(3-氟-4-((2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基)氨基甲酰基)氧基)乙基新戊酸酯,
- [0115] (3-(4-((2-(叔丁基)-1H-咪唑-1-基)甲基)-3-氟苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸甲酯,
- [0116] (3-(3-氟-4-((2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸甲酯,
- [0117] N-((3-(3-氟-4-((2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基)新戊酰胺,
- [0118] (3-(4-((2-(叔丁基)-1H-咪唑-1-基)甲基)-3-氟苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸2-羟基-2-甲基丙酯,
- [0119] (3-(4-((2-乙基-1H-咪唑-1-基)甲基)-3-氟苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸2-羟乙酯,
- [0120] (3-(4-((2-乙基-1H-咪唑-1-基)甲基)-3-氟苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸甲酯,
- [0121] N-((3-(4-((2-(叔丁基)-1H-咪唑-1-基)甲基)-3-氟苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基)苯甲酰胺,
- [0122] N-((3-(4-((2-(叔丁基)-1H-咪唑-1-基)甲基)-3-氟苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基)吡啶酰胺,
- [0123] (3-(3-氟-4-((2-异丙基咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基-2-噻吩基)磺酰基氨基甲酸2-羟乙酯,
- [0124] N-[[3-[3-氟-4-[(2-异丙基咪唑-1-基)甲基]苯基]-5-异丁基-2-噻吩基]磺酰基]氨基甲酸甲酯,
- [0125] N-[[3-[3-氟-4-[(2-异丙基咪唑-1-基)甲基]苯基]-5-异丁基-2-噻吩基]磺酰基]苯甲酰胺,
- [0126] N-[[3-[3-氟-4-[(2-异丙基咪唑-1-基)甲基]苯基]-5-异丁基-2-噻吩基]磺酰基]吡啶-2-甲酰胺,
- [0127] N-[[3-[3-氟-4-[(2-异丙基咪唑-1-基)甲基]苯基]-5-异丁基-2-噻吩基]磺酰基]-3-(2-吡啶基)丙酰胺。
- [0128] 可提及的本发明的其他化合物包括:
- [0129] (1-羟基环戊基)甲基-(3-(3-氟-4-((2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)-苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸酯,
- [0130] (1-羟基环己基)甲基-(3-(3-氟-4-((2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)-苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸酯,
- [0131] 2-(((3-(3-氟-4-((2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基)氨基甲酰基)氧基)乙基丙酸酯,
- [0132] (3-(3-氟-4-((2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸2-羟丁酯,

[0133] (3-(3-氟-4-((2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)-苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸2-羟基-2-甲基丙酯,

[0134] (3-(3-氟-4-((2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸2-乙氧基乙酯,

[0135] (1-羟基环己基)甲基-(3-(3-氟-4-((2-乙基-1H-咪唑-1-基)甲基)-苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸酯,

[0136] (3-(2-氟-4-((2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸丁酯。

[0137] 可提及的特别优选的本发明化合物包括:

[0138] (3-(3-氟-4-((2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸乙酯,

[0139] (3-(3-氟-4-((2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸甲酯,

[0140] (3-(4-((2-乙基-1H-咪唑-1-基)甲基)-3-氟苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸甲酯。

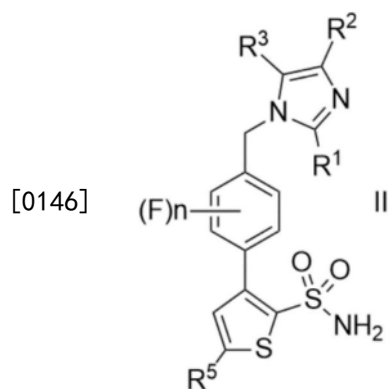
[0141] IUPAC名称由程序Chemdoodle 8.1.0生成。

[0142] 更优选的本发明化合物包括下文所述实施例的化合物。

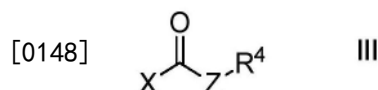
[0143] 式I的化合物可根据本领域技术人员熟知的技术制备,例如如下文所述。

[0144] 根据本发明的另一方面,提供了一种用于制备式I的化合物的方法,该方法包括:

[0145] (i)使式II的化合物与式III的化合物反应,



[0147] 其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>和n如上文所定义,



[0149] 其中R<sup>4</sup>和Z如上文所定义,并且X表示合适的离去基团,诸如卤基(例如氯或溴),例如在约室温或更高温度(例如至多60°C-70°C)处,在合适的碱(例如吡咯烷吡啶、吡啶、三乙胺、三丁胺、三甲胺、N-乙基二异丙胺、二甲基氨基吡啶、二异丙胺、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯或它们的混合物)和适当的溶剂(例如吡啶、二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃、二甲基甲酰胺或甲苯)的存在下反应。

[0150] (ii)对于其中Z为键的式I的化合物,使如上文所定义的式II的化合物与式IIIa的化合物反应,

[0151]  $R^4C(O)OH$  IIIa

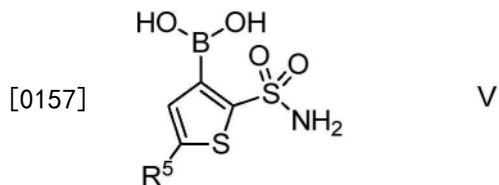
[0152] 其中 $R^4$ 如上文所定义,例如通过标准EDCI偶联条件,例如在羧基活化剂(例如1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺)的存在下反应。

[0153] (iii) 对于其中Z表示-O-的式I的化合物,使其中 $R^4$ 为低级烷基基团(例如甲基或乙基)或任选取代的芳基(例如苯基基团)的对应的式I的化合物与式IV的醇反应,

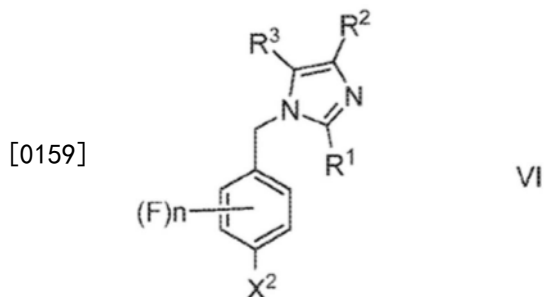
[0154]  $R^4 OH$  IV

[0155] 其中 $R^4$ 表示被替代的基团之外的 $R^4$ 基团。该反应可以在不存在溶剂的情况下并且在上述室温处(例如在所采用的醇的回流温度处)进行。

[0156] 式II的化合物可通过使式V的化合物与式VI的化合物反应来制备,

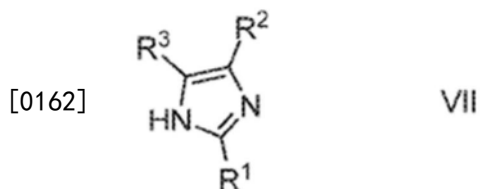


[0158] 其中 $R^5$ 如上文所定义,或其N-保护的衍生物,

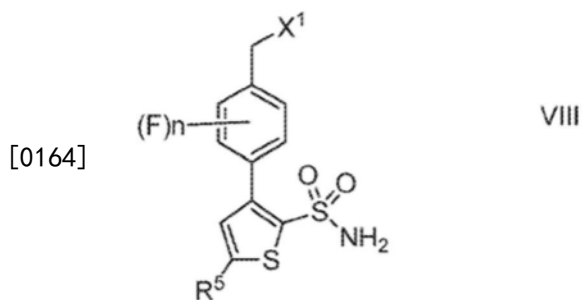


[0160] 其中 $X^2$ 表示合适的离去基团,诸如三甲基磺酸盐或卤基,诸如碘或溴,并且 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和n如上文所定义,例如在适当的偶联催化体系(例如钯催化剂,诸如 $Pd(PPh_3)_4$ 或 $Pd(OAc)_2$ /配体(其中配体可以是例如 $PPh_3$ 、 $P(o-Tol)_3$ 或1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)) and 合适的碱(例如氢氧化钠、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、三乙胺或二异丙基胺)以及合适的溶剂体系(例如甲苯、乙醇、二甲氧基甲烷、二甲基甲酰胺、乙二醇二甲醚、水、二氧杂环己烷或它们的混合物)的存在下进行。该反应可以在高于室温处(例如在所采用的溶剂体系的回流温度处)进行。如果采用式V的化合物的保护型式,则在该反应之后可以在标准条件下进行 $SO_2NH$ -基团的脱保护,例如如下文所述。

[0161] 式II的化合物可另选地通过使式VII的化合物与式VIII的化合物反应来制备,

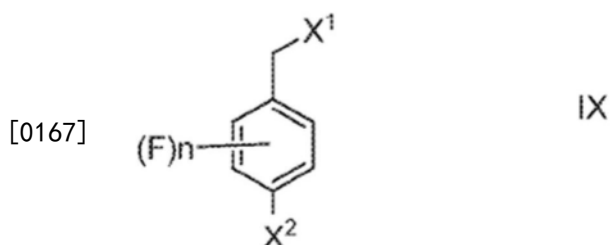


[0163] 其中 $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 如上文所定义,



[0165] 其中R<sup>5</sup>和n如上文所定义,并且X<sup>1</sup>表示合适的离去基团诸如卤基(例如氯或溴,具体地溴)或其N-保护的衍生物,例如在大致室温或低于室温处在合适的碱(例如吡啶)和适当的有机溶剂(例如甲苯)的存在下反应。如果采用式VIII的化合物的保护型式,则在该反应之后可以在标准条件下进行SO<sub>2</sub>NH-基团的脱保护,例如如下文所述。另外,式II的化合物可例如根据或类似于尤其是英国专利申请GB 2281298中所述的方法以这种方式制备。

[0166] 式VI的化合物可通过标准技术制备,例如通过使如上文所定义的式VII的化合物与式IX的化合物反应,



[0168] 其中n、X<sup>1</sup>和X<sup>2</sup>如上文所定义,例如在与上文关于式II的化合物的制备所述的那些类似的条件下反应。

[0169] 式VIII的化合物是本领域已知的。例如,它们可根据或类似于尤其是美国专利号5,312,820、英国专利申请GB 2281298和/或国际专利申请W0 02/096883中所述的方法制备。

[0170] 式V的化合物是本领域已知的。例如,它们可根据或类似于尤其是国际专利申请W0 02/096883中所述的方法制备。

[0171] 式III、IIIa、IV、VII和IX的化合物是可商购获得的,在文献中是已知的,或者可通过与本文所述方法类似的方法或通过常规合成程序,根据标准技术,使用适当的试剂和反应条件,由容易获得的起始物质获得。

[0172] 本领域技术人员应当理解,在上文和下文所述的方法中,中间体化合物的官能团可能需要通过保护基团进行保护。

[0173] 需要保护的官能团包括磺酰氨基、酰氨基、氨基和醛。磺酰氨基、酰氨基和氨基的合适保护基团包括叔丁氧基羰基、苄氧基羰基、2-三甲基甲硅烷基乙氧基羰基(Teoc)或叔丁基。醛的合适保护基团包括醇,诸如甲醇或乙醇,以及二醇,诸如1,3-丙二醇或优选1,2-乙二醇(因此形成环状缩醛)。官能团的保护和脱保护可以在上述方案中的反应之前或之后进行。

[0174] 可根据本领域技术人员熟知的技术以及如下文所述的技术施加和除去保护基团。例如,本文所述的受保护的化合物/中间体可使用标准脱保护技术通过化学方式转化为不受保护的化合物。所涉及的化学类型将决定保护基团的需要和类型以及完成合成的顺序。

保护基团的使用在“Protective Groups in Organic Synthesis”,第3版,T.W.Greene& P.G.M.Wutz,Wiley-Interscience(1999)中充分描述,该文献的内容以引用方式并入本文。

[0175] 医疗和药物用途

[0176] 如本文所述,本发明的化合物以及因此包含所述化合物的组合物和试剂盒是有用的,因为它们具有药理学活性,并且/或者在口服或肠胃外施用后在体内代谢以形成具有药理学活性的化合物。

[0177] 因此,根据本发明的另一方面,提供了如上文所定义的本发明的化合物,其用作药物(或用于医学)。

[0178] 具体地,本发明的化合物是AT2受体的激动剂。因此预期本发明的化合物可用于其中Ang II的内源产生不足并且/或者其中期望或需要增加AT2受体活性的那些病症。

[0179] 更具体地,本发明的化合物是AT2受体的激动剂,尤其是该亚受体的选择性(相对于AT1受体)激动剂,例如可在下述测试中证实的那样。

[0180] AT2受体激动剂包括完全和部分活化AT2受体的那些。因此,本发明的化合物可选择性地结合AT2受体,并且对AT2受体表现出激动剂活性。所谓“选择性结合”AT2受体的化合物包括在给定浓度下相关化合物的亲和比(AT2:AT1)为至少50:1,诸如至少100:1,优选地至少1000:1。

[0181] 还预期本发明的化合物可用于其中表达AT2受体并且期望或需要其刺激的那些病症。

[0182] 就这一点而言,本发明的化合物适用于治疗以血管收缩、纤维化、增加的细胞生长和/或分化、增加的心肌收缩性、增加的心血管肥大和/或增加的流体和电解质保持以及皮肤疾病和肌肉骨骼疾病为特征的病症。

[0183] 本发明的化合物还可表现出血栓素受体活性。就这一点而言,本发明的化合物可以对血小板活化和/或聚集具有抑制作用(并且因此例如抗血栓形成作用),并且/或者可以治疗方式减少血管收缩和/或支气管狭窄。

[0184] 本发明的化合物还适用于治疗应激相关疾病和/或改善微循环和/或粘膜保护机制。

[0185] 因此,预期本发明的化合物可用于治疗特征可如上所述的病症,以及例如胃肠道、心血管系统、呼吸道、肾、眼、雌性生殖(排卵)系统和中枢神经系统(CNS)的病症。

[0186] 可提及的胃肠道病症包括食管炎、Barrett食道症、胃溃疡、十二指肠溃疡、消化不良(包括非溃疡性消化不良)、胃食管反流、肠易激综合征(IBS)、炎性肠病(IBD)、胰腺炎、肝病(诸如肝炎)、胆囊病、多重器官衰竭(MOF)和败血症。可提及的其他胃肠道病症包括口干燥症、胃炎、胃轻瘫、胃酸过多、胆道病症、乳糜泻、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、痢疾、便秘、绞痛、吞咽困难、呕吐、恶心、消化不良和干燥综合征。

[0187] 可提及的呼吸道病症包括炎症病症,诸如哮喘、阻塞性肺病(诸如慢性阻塞性肺病)、肺炎、肺高压和成人呼吸窘迫综合征。

[0188] 可提及的肾脏病症包括肾衰竭、肾炎和肾性高血压。

[0189] 可提及的眼部病症包括糖尿病性视网膜病、早产儿视网膜病变和视网膜微脉管化。

[0190] 可提及的女性生殖系统病症包括排卵功能障碍。

[0191] 可提及的心血管病症包括高血压、心脏肥大、心力衰竭(包括射血分数保留型心力衰竭)、动脉粥样硬化、动脉血栓、静脉血栓、内皮功能障碍、内皮损伤、球囊扩张术后狭窄、血管生成、糖尿病并发症、微血管功能障碍、心绞痛、心律失常、间歇性跛行、先兆子痫、心肌梗死、再梗死、缺血性损伤、勃起功能障碍和新生内膜增生。

[0192] 可提及的CNS病症包括认知功能障碍、摄食功能障碍(饥饿/饱腹感)和口渴、卒中、脑出血、脑栓塞和脑梗死、多发性硬化(MS)、阿尔茨海默病和帕金森氏病。

[0193] 本发明的化合物还可用于调节生长代谢和增殖,例如用于治疗衰老、肥厚性疾病、前列腺增生、自身免疫性疾病(例如关节炎,诸如类风湿性关节炎,或全身性红斑狼疮)、牛皮癣、肥胖症、神经元再生、溃疡愈合、脂肪组织增生抑制、干细胞分化和增殖、纤维化疾病、癌症(例如在胃肠道(包括食管或胃)、前列腺、乳房、肝、肾中的癌症或它们的癌症,以及淋巴瘤、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、血液恶性肿瘤等)、细胞凋亡、肿瘤(一般性)和肥大、糖尿病、神经元损伤和器官排斥。

[0194] 本发明的化合物还可用于治疗卒中、脊髓损伤、镰形细胞病、肌营养不良、癌症治疗相关的心脏毒性、周围神经病变,具体地全身性硬化症。

[0195] 本发明的化合物特别适用于治疗和/或预防ILD,诸如结节病或纤维化,更特别是肺纤维化,具体地IPF,以及可触发ILD的病症,诸如全身性硬化症、类风湿性关节炎、肌炎或全身性红斑狼疮,或者与ILD相关的病症,诸如肺高压和/或肺动脉高压。

[0196] 本发明的化合物特别可用于治疗肺纤维化,具体地IPF。

[0197] 根据本发明的另一方面,提供了一种治疗肺纤维化、具体地IPF的方法,该方法包括向患有这种病症的人施用治疗有效量的本发明化合物。

[0198] 在肺纤维化(包括IPF)的治疗中,本发明的化合物可具有抗纤维化作用,减少纤维化并防止细胞外基质进一步沉积。本发明的化合物可以减少肺疤痕/伤口愈合,并且还具有抗凋亡作用,从而防止作为肺纤维化发展的起始因子的肺泡内皮细胞的凋亡。本发明的化合物还可具有抗增殖作用,从而降低肺纤维化中的成纤维细胞和肌成纤维细胞的癌样增殖。本发明的化合物还可以改善肺纤维化中的血管重塑,从而降低继发性肺高压。最后,本发明的化合物可显示出抗炎、抗生长因子(例如转化生长因子 $\beta$ )和/或抗细胞因子作用。

[0199] 此外,本发明的化合物还可用于治疗或预防以纤维结缔组织的过度积累为特征的一种或多种内部器官的任何纤维化病症,并且/或者用于治疗或预防纤维发生以及可能与其相关的发病率和死亡率。这种纤维化可与急性炎性病症相关,诸如急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、严重急性呼吸综合征(SARS)和多器官炎症、损伤和/或衰竭,其可由内部或外部创伤(例如损伤)或由感染引起。

[0200] 因此,此类病症可由病毒、细菌或真菌感染(例如,病毒呼吸道感染)引起的败血症或败血性休克引起。此外,急性肺损伤、ARDS以及具体地SARS可由病毒引起,诸如冠状病毒,包括新型SARS冠状病毒2(SARS-CoV-2),其可导致内部组织损伤和/或相关内部(例如粘膜)组织诸如呼吸上皮的功能障碍,并且因此导致病毒引起的肺炎、肺功能障碍、呼吸障碍、痛苦和/或窘迫。这种组织损伤也可能引起严重的纤维化。例如,已知由新型冠状病毒SARS-CoV-2引起的SARS疾病在许多情况下导致纤维化。

[0201] 本发明的化合物特别可用于治疗其中期望或需要活化AT2受体但不期望抑制一种或多种CYP酶的疾病或病症。

[0202] 在本发明的另一个实施方案中,提供了式I的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗其中期望或需要活化AT2受体但其中不期望抑制CYP酶的疾病或病症的药物中的用途。

[0203] 所谓“其中期望或需要活化AT2受体但不期望抑制CYP的疾病或病症”包括已知可通过活化AT2受体来治疗的疾病或病症,诸如下文提及的那些,但其中此类病症的现有治疗可包括施用被CYP代谢的其他治疗剂。因此,此类疾病或病症可包括其中至少一种CYP酶的抑制不是需要的、有利的和/或期望的或者其中这种抑制对患者有害或将会有害的病症。

[0204] 其中期望或需要活化AT2受体但不期望抑制CYP酶的具体疾病或病症是间质性肺病(例如肺纤维化、IPF、全身性硬化症和结节病)、自身免疫性疾病(例如类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、多发性硬化症、牛皮癣和炎性肠病)、慢性肾病(例如糖尿病性肾病)、肺高压、肺动脉高压和/或梗死(例如心肌梗死和卒中)。因此,本发明的化合物特别可用于治疗间质性肺病,诸如IPF;自身免疫性疾病,诸如类风湿性关节炎;慢性肾病,诸如糖尿病性肾病;肺高压,包括肺动脉高压;和/或梗死,诸如心肌梗死。

[0205] 根据本发明的另一方面,提供了一种治疗其中期望或需要活化AT2受体但其中不期望抑制CYP酶的疾病或病症(诸如肺纤维化,具体地IPF)的方法,该方法包括向患有相关病症的人施用治疗有效量的本发明化合物。

[0206] 本发明的化合物适用于任一上述病症的治疗、缓解和/或诊断治疗以及预防性治疗(其包括预防和/或消除病症的劣化和/或恶化)。

[0207] 本发明的化合物通常经口服、静脉内、皮下、口腔、直肠、皮肤、鼻、气管、支气管、通过任何其他胃肠外途径、或经由吸入或肺部途径、或它们的任何组合,以药学上可接受的剂型、溶液、悬浮液、乳液(包括纳米悬浮液)或脂质体制剂施用。另外的施用方法包括但不限于动脉内、肌内、腹膜内、门静脉内、皮内、硬膜外、鞘内施用或它们的任何组合。

[0208] 在一些实施方案中,本发明的化合物可使用不同的施用途径单独地(例如分开地)和/或顺序地和/或同时平行地(例如同步地)施用,但优选地通过已知的药物制剂施用,包括用于口服施用的片剂、胶囊或酞剂、用于直肠施用的栓剂、用于胃肠外或肌内施用的无菌溶液、悬浮液或乳液、或经由吸入等。通过吸入施用优选地通过使用喷雾器进行,因此将本发明的化合物递送到包括肺泡和细支气管的小肺组织,优选地在被治疗的受试者中不引起刺激或咳嗽。

[0209] 优选地,治疗有效量的本发明化合物的施用通过施用途径的组合单独地(例如彼此间隔约2小时或更多个小时)、顺序地(例如彼此间隔约2小时内)或同时平行地(例如同步地)进行,包括经由吸入和口服,从而实现有效剂量。

[0210] 在一些实施方案中,提供了一种治疗其中期望或需要活化AT2受体的疾病或病症(以及其中不期望抑制CYP酶的此类疾病或病症)的方法,所述疾病或病症包括肺纤维化、具体地IPF,该方法包括通过施用途径的组合单独地、顺序地或同时平行地,优选地经由吸入和口服(以便实现有效量或剂量)向需要此类治疗的患者施用治疗有效量的本发明化合物。

[0211] 这种施用途径的组合、优选地经由吸入和口服可作为针对每种施用途径优化的本发明化合物的单独制剂存在。

[0212] 此类制剂可根据标准和/或公认的药学实践来制备。

[0213] 因此,根据本发明的另一方面,提供了一种药物制剂,该药物制剂包含与药学上可

接受的佐剂、稀释剂或载体混合的本发明的化合物。

[0214] 本发明的化合物可与本领域已知的其他AT2激动剂诸如C21组合施用,并且与本领域已知的AT1受体拮抗剂组合施用,并且/或者与血管紧张素转化酶(ACE)的抑制剂组合施用。可根据实施方案使用的AT1受体拮抗剂的非限制性但例示性示例包括阿齐沙坦、坎地沙坦、依普沙坦、非马沙坦、厄贝沙坦、洛沙坦、米法沙坦、奥美沙坦、泊米沙坦、普拉沙坦、利匹沙坦、沙普立沙坦、他索沙坦、替米沙坦、缬沙坦和/或它们的组合。可根据实施方案使用的ACE抑制剂的非限制性但例示性示例包括卡托普利、佐芬普利、依那普利、雷米普利、喹那普利、培哌普利、赖诺普利、贝那普利、咪达普利、群多普利、福辛普利、莫昔普利、西拉普利、螺普利、替莫普利、阿拉普利、西罗普利、地拉普利、莫维普利和/或它们的组合。

[0215] 可与本发明的化合物组合施用的其他活性成分包括色甘酸二钠;内皮素受体拮抗剂,诸如波生坦、安贝生坦、西他生坦和马西替坦;PDE5抑制剂,诸如西地那非和他达那非;环前列腺素(依前列醇)及其类似物,诸如伊洛前列素和曲前列环素;其他生物制剂,包括干扰素 $\gamma$ -1b、依那西普、英利昔单抗和阿达木单抗;以及甲氨蝶呤。开发中的可与本发明的化合物共同施用的其他活性成分包括潘瑞鲁单抗(抗CTGF, Fibrogen);GLPG1690(自分泌运动因子抑制剂, Galapagos)、TD139(半乳糖凝集素-3抑制剂, Galecto)、PRM-151(重组五聚蛋白-2, Promedior)、BBT-877(自分泌运动因子抑制剂, Boehringer/Bridge)、CC-90001(JNK抑制剂, Celgene)、PBI-4050(双重GPR40激动剂/GPR84拮抗剂, Prometic)、BMS-986020(溶血磷脂酸受体拮抗剂, BMS)、RVT-1601(肥大细胞稳定剂, Respivant)、SMO4646(wnt信号抑制剂, United Therapeutics)、KD25(Rho相关激酶抑制剂, Kadmon Holdings)、BG00011(整联蛋白拮抗剂, Biogen)、PLN-74809(整联蛋白拮抗剂, Pilant Therapeutics)、Saracatinib(src激酶抑制剂, AstraZeneca)、PAT-1251(赖氨酰氧化酶抑制剂2, PharmAkea)、ABM-125(IL-25MAB, Abeome)和TA5-115(多激酶抑制剂, Otsuka)。

[0216] 在本发明的另一方面,发现本发明的化合物在与其他治疗剂组合以组合疗法治疗各种病症(包括上文提及的那些)时特别有用。因为本发明的化合物表现出最小的CYP酶抑制,所以当用于相关病症的其他治疗剂本身被CYP酶代谢时,此类组合是特别有利的。

[0217] 因此,当待治疗的病症是间质性肺病,诸如本领域已知的IPF、全身性硬化症或纤维化疾病时,本发明的化合物优选地与半乳糖凝集素-3抑制剂、溶血磷脂酸受体1(LPA1)拮抗剂、自分泌运动因子(ATX)抑制剂、重组人五聚蛋白-2蛋白或用于这种治疗的已建立的疗法(包括但不限于吡非尼酮和/或尼达尼布)组合施用。优选地,本发明的化合物与吡非尼酮或其药学上可接受的盐的组合,所述化合物已知被CYP酶诸如CYP1A代谢。

[0218] 此外,当待治疗的病症是慢性肾相关疾病时,本发明的化合物优选地与一种或多种也用于此类治疗的其他药物诸如厄贝沙坦和/或托拉塞米组合施用,所述化合物已知被CYP酶诸如CYP2C9代谢。

[0219] 当待治疗的病症是肺高压时,本发明的化合物优选地与一种或多种也用于此类治疗的其他药物诸如赛乐西帕和/或西地那非组合施用,所述化合物已知被CYP酶诸如CYP3A4代谢。

[0220] 当待治疗或预防的病症是心肌梗死和/或卒中相关疾病时,本发明的化合物优选地与一种或多种也用于此类治疗的其他药物诸如普萘洛尔、华法林、氯吡格雷、阿托伐他汀、西洛他唑、利多卡因和/或辛伐他汀或其药学上可接受的盐组合施用,所述化合物已知

被CYP酶诸如CYP1A、CYP2CP和/或CYP3A4代谢。

[0221] 当待治疗的病症是自身免疫性疾病诸如类风湿性关节炎、多发性硬化症或牛皮癣时,本发明的化合物优选地与一种或多种也用于此类治疗的其他药物组合施用,所述药物包括但不限于非甾体抗炎药(NSAID),诸如萘普生、塞来考昔、美洛昔康或其类似物(例如吡罗昔康)或吲哚美辛;或诸如替扎尼定、环磷酰胺、环孢霉素、地夫可特和/或氢化可的松、利鲁唑的药物或其药学上可接受的盐类,所述化合物已知被CYP酶诸如CYP1A、CYP2CP、CYP2C19和/或CYP3A4代谢。

[0222] 因此,本发明的化合物特别可用于治疗其中期望或需要活化AT2但其中不期望抑制CYP酶的疾病或病症,因此可以与一种或多种上文提及的其他治疗剂组合施用以治疗包括上文提及的那些在内的疾病,所述其他治疗剂通过CYP酶途径代谢,并且是有用的或可能有用的,包括吡非尼酮、萘普生、普萘洛尔、利鲁唑、替扎尼定、华法林、塞来考昔、氯吡格雷、厄贝沙坦、美洛昔康、吡罗昔康、托拉塞米、环磷酰胺、吲哚美辛、阿托伐他汀、西洛他唑、环孢霉素、地夫可特、氢化可的松、利多卡因、赛乐西帕、西地那非和/或辛伐他汀。最优选地,本发明的化合物与吡非尼酮组合施用以治疗间质性肺病,诸如IPF。

[0223] 可与本发明的化合物结合使用的治疗剂包括用于病毒感染的各种应用的标准治疗,包括抗体治疗(例如LY-CoV555/LY-CoV016(巴尼韦单抗和埃特司韦单抗)、LY-CoV555(巴尼韦单抗,Eli Lilly)、REGN-COV2(卡西瑞单抗和伊德单抗)、REGN3048-3051、TZLS-501、SNG001(Synairgen)、依库珠单抗(Soliris;Alexion Pharmaceuticals)、雷夫利珠单抗(Ultomiris;Alexion Pharmaceuticals)、仑兹鲁单抗、来罗单抗、托珠单抗(Actemra;Roche)、沙利姆单抗(Kevzara;Regeneron Pharma)和Octagam(Octapharma))、抗病毒药物(例如奥司他韦、瑞德西韦、法匹拉韦、莫努匹韦、司美匹韦、达卡他韦、索非布韦、利巴韦林、umifenovir、洛匹那韦、利托那韦、洛匹那韦/利托那韦(Kaletra;AbbVie Deutschland GmbH Co.KG)、替考拉宁、巴瑞替尼(Olumiant;Eli Lilly)、鲁索替尼(Jakavi;Novartis)、托法替尼(Xeljanz;Pfizer),TMPRSS2抑制剂卡莫司他或甲磺酸卡莫司他、Actemra(Roche)、AT-100(rhSP-D)、MK-7110(CD24Fc;Merck))、OYA1(OyaGen9)、BPI-002(BeyondSpring)、NP-120(艾芬地尔;Algernon Pharmaceuticals)和加来西韦(Biocryst Pharma)、抗炎剂(例如NSAID,诸如布洛芬、酮咯酸、萘普生等)、氯喹、羟化氯喹、干扰素(例如干扰素 $\beta$ (干扰素 $\beta$ -1a)、托珠单抗(Actemra)、来那度胺、泊马度胺和沙利度胺)、止痛药(例如对乙酰氨基酚或阿片类)、镇咳剂(例如右美沙芬)、疫苗(例如Inovio Pharmaceuticals和Beijing Advaccine Biotechnology的INO-4800,如果可用的话)、COVID-19恢复期血浆(CCP)和/或用来自从SARS-CoV或SARS-CoV-2感染恢复的人的血液的抗体进行的被动抗体疗法。

[0224] 可提及的其他治疗剂包括抗纤维化剂(例如尼达尼布,具体地吡非尼酮)、维生素(例如维生素B、C和D)和粘液溶解剂如乙酰半胱氨酸和氨溴索。

[0225] 可与本发明的化合物或其药学上可接受的盐结合使用的其他治疗剂包括皮质类固醇。皮质类固醇包括天然存在的皮质类固醇和合成的皮质类固醇。

[0226] 可提及的天然存在的皮质类固醇包括皮质醇(氢化可的松)、醛固酮、皮质酮、可的松、孕烯醇酮、孕酮,以及皮质类固醇生物合成中天然存在的前体和中间体,以及天然存在的皮质类固醇的其他衍生物,诸如11-脱氧皮质醇、21-脱氧皮质醇、11-脱氢皮质酮、11-脱

氧皮质酮、18-羟基-11-脱氧皮质酮、18-羟基皮质酮、21-脱氧可的松、11 $\beta$ -羟基孕烯醇酮、11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-三羟基孕烯醇酮、17 $\alpha$ ,21-二羟基孕烯醇酮、17 $\alpha$ -羟基孕烯醇酮、21-羟基孕烯醇酮、11-氧代黄体酮、11 $\beta$ -羟孕酮、17 $\alpha$ -羟孕酮和18-羟孕酮。

[0227] 可提及的合成皮质类固醇包括氢化可的松型的那些(A组),诸如醋酸可的松、醋丙氢化可的松、醋酸氢化可的松、丙丁氢化可的松、丁酸氢化可的松、戊酸氢化可的松、替可的松和新戊酸替可的松、泼尼松龙、甲泼尼龙、泼尼松、氯泼尼松、氯泼尼醇、二氟泼尼酯、氟氢可的松、氟轻松、氟培龙、

[0228] 氟泼尼龙、氯替泼诺、泼尼卡酯和曲安西龙;地塞米松和相关物质(B组),诸如安西奈德、布地奈德、地奈德、醋酸氟轻松、氟轻松醋酸酯、哈西奈德、曲安奈德、环索奈德、地夫可特、福莫可他、氟尼缩松、氟尼缩松和醋酸氟轻松,(B)倍他米松型的那些物质(C组),诸如倍氯米松、倍他米松、二丙酸倍他米松和戊酸倍他米松、地塞米松、氟可龙、卤米松、莫米松和糠酸莫米松、阿氯米松和二丙酸阿氯米松、氯倍他索和丙酸氯倍他索、氯倍他松和丁酸氯倍他松、氯可托龙、去羟米松、双氟拉松、二氟可龙、氟氯奈德、氟米松、氟可丁、氟泼尼定和乙酸氟泼尼定、氟替卡松、糠酸氟替卡松和丙酸氟替卡松、甲泼尼松、帕拉米松、泼尼立定、利美索龙和乌倍他索;孕酮型的那些,诸如氟孕酮、氟米龙、甲羟松和prebediolone acetate,以及孕酮衍生物(孕酮),诸如醋酸氯地孕酮、醋酸环丙孕酮、美罗孕酮、醋酸甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮和醋酸硒醋酸酯;以及其他皮质类固醇,诸如可的伐唑和6-甲基-11 $\beta$ ,17 $\beta$ -二羟基-17 $\alpha$ -(1-丙炔基)雄甾-1,4,6-三烯-3-酮。

[0229] 优选的皮质类固醇包括可的松、泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙,尤其是地塞米松。

[0230] 此外,可与本发明化合物或其药学上可接受的盐结合使用的治疗剂包括H<sub>2</sub>受体阻断剂、抗凝剂、抗血小板药以及他汀类药物、抗微生物剂和抗过敏药/抗喘药。

[0231] 可提及的H<sub>2</sub>受体阻断剂包括法莫替丁。可提及的抗凝剂包括肝素和低分子量肝素(例如贝米肝素、那曲肝素、瑞维肝素、依诺肝素、帕肝素、舍托肝素、达肝素、亭扎肝素);直接作用的口服抗凝剂(例如达比加群、阿加曲班、利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班、贝曲西班、达雷沙班、奥米沙班、利塔沙班、伊利巴西班、水蛭素、来匹卢定和比伐卢定);香豆素类维生素K拮抗剂(例如香豆素、苊香豆醇、苯丙香豆素、阿托曼霉素和苯茚二酮)和因子Xa的合成五糖抑制剂(例如磺达肝癸钠、艾卓肝素和生物素化艾屈肝素)。可提及的抗血小板药包括不可逆环氧合酶抑制剂(例如阿司匹林和三氟柳);腺苷二磷酸受体抑制剂(例如坎格雷洛、氯吡格雷、普拉格雷、替卡格雷和噻氯匹啶);磷酸二酯酶抑制剂(例如西洛他唑);蛋白酶活化的受体-1拮抗剂(例如沃拉帕沙);糖蛋白IIB/IIIA抑制剂(例如阿昔单抗、依非巴肽和替罗非班);腺苷再摄取抑制剂(例如双嘧达莫);以及血栓素抑制剂(例如,特鲁曲班、雷马曲班、塞曲司特和吡考他胺)。可提及的他汀类药物包括阿托伐他汀、辛伐他汀和罗苏伐他汀。可提及的抗微生物剂包括阿奇霉素、头孢曲松、头孢呋辛、强力霉素、氟康唑、哌拉西林、他唑巴坦和替考拉宁。可提及的抗过敏药/抗喘药包括氯苯那敏、左西替利嗪和孟鲁司特。

[0232] 因此,受试者还可以(并且/或者可能已经)接受一种或多种任何上述其他治疗剂,这是指在用本发明的化合物或其药学上可接受的盐治疗之前、之中和/或之后,接受处方剂量的一种或多种那些其他治疗剂。

[0233] 当本发明的化合物与上文提及的其他治疗剂“组合”时,活性成分可以在同一制剂中一起施用,或者在不同制剂中分别(同时地或顺序地)施用。

[0234] 此类组合产品提供了本发明的化合物与其他治疗剂的结合施用,因此可作为单独的制剂存在,其中这些制剂中的至少一种制剂包含本发明的化合物,并且至少一种制剂包含其他治疗剂,或者可作为组合制剂存在(即配制)(即作为包含本发明的化合物和其他治疗剂的单一制剂存在)。

[0235] 因此,还提供了:

[0236] (1) 包含本发明化合物的药物制剂;选自上述那些的治疗剂(例如已知被CYP酶代谢的治疗剂);以及药学上可接受的赋形剂(例如佐剂、稀释剂或载体),该制剂在下文中被称为“组合制剂”;以及

[0237] (2) 包括以下组分的试剂盒:

[0238] (A) 药物制剂,该药物制剂包含与药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体混合的本发明的化合物;以及

[0239] (B) 药物制剂,该药物制剂包含与药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体混合的选自上述那些的治疗剂(例如已知被CYP酶代谢的治疗剂),

[0240] 组分(A)和(B)各自以适于与另一者结合施用的形式提供。

[0241] 在本发明的另一方面,提供了一种用于制备如上文所定义的组合制剂的方法,该方法包括使本发明的化合物、其他治疗剂和至少一种(例如药学上可接受的)赋形剂联合。

[0242] 在本发明的另一方面,提供了一种用于制备如上文所定义的试剂盒的方法,该方法包括将组分(A)和(B)联合在一起。如本文所用,对联合的提及将意味着使两种组分适于彼此结合施用。

[0243] 因此,关于如上文所定义的试剂盒的制备方法,所谓使两种组分彼此“联合”包括试剂盒的两种组分可以:

[0244] (i) 作为单独的制剂(即彼此独立地)提供,随后将它们放在一起以便在组合疗法中彼此结合使用;或者

[0245] (ii) 作为“组合包装”的单独组分一起包装和呈现,以便在组合治疗中彼此结合使用。

[0246] 因此,还提供了一种试剂盒,其包括:

[0247] (I) 如本文所定义的组分(A)和(B)中的一者;以及

[0248] (II) 将该组分与两种组分中的另一者结合使用的说明书。

[0249] 根据待治疗的患者和施用途径,本发明的化合物可以不同剂量施用。尽管剂量将因患者而异,但合适的日剂量在每位患者约0.1mg至约1000mg的范围内(例如0.1mg、0.5mg、1mg、2mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、75mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg、1000mg等,或其中的任何范围或值),以单剂量或多剂量施用。更优选的日剂量在每位患者约0.1mg至约250mg的范围内(例如,0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、1mg、1.5mg、2mg、2.5mg、3mg、3.5mg、4mg、4.5mg、5mg、5.5mg、6mg、6.5mg、7mg、7.5mg、8mg、8.5mg、9mg、9.5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、110mg、120mg、130mg、140mg、150mg、160mg、170mg、180mg、190mg、200mg、210mg、220mg、230mg、240mg、250mg等,或其中的任何范围或值)。特别优选的日剂量在每位患者约0.3mg至约100mg的范围内。

[0250] 本发明化合物的单个剂量可以在约0.1mg至约100mg的范围内(例如0.3mg、0.5mg、1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、11mg、12mg、13mg、14mg、15mg、16mg、17mg、18mg、19mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg等,或其中的任何范围或值)。

[0251] 在任何情况下,医师或技术人员将能够确定实际剂量,其将最适合于个体患者,其可能随待治疗的病症以及待治疗的特定患者的年龄、体重、性别和反应而变化。上述剂量是平均情况的示例;当然,可存在其中更高或更低的剂量范围有利的个别情况,并且这在本发明的范围内。

[0252] 经由施用途径组合单独地和/或顺序地和/或同时平行地使用本发明的化合物的有益效果是为需要治疗的患者产生定制的治疗,具有预防和/或减少副作用的可能性,并且还调整治疗有效量的本发明化合物的正确剂量水平。

[0253] 本文所述的试剂盒可包括多于一种包含适当量/剂量的本发明化合物的制剂,和/或多于一种包含适当量/剂量的其他治疗剂的制剂,以便提供重复给药。如果存在多于一种制剂(包含任一活性化合物),则此类制剂可以是相同的,或者在任一化合物的剂量、化学组成和/或物理形式方面可以是不同的。

[0254] 关于本文所述的试剂盒,所谓“结合施用”包括在相关病症的治疗过程中顺序地、单独地和/或同时地施用包含本发明化合物和其他治疗剂的相应制剂。

[0255] 因此,关于根据本发明的组合产品,术语“结合施用”包括组合产品的两种组分(本发明的化合物和其他治疗剂)一起或在时间上足够接近地(任选重复地)施用,以使得在相关病症的治疗过程中对患者的有益效果大于在相同的治疗过程中在不存在其他组分的情况下单独(任选重复地)施用包含本发明的化合物的制剂或包含其他药剂的制剂。确定组合是否关于特定病症并且在特定病症的治疗过程中提供更大的有益效果将取决于待治疗或预防的病症,但可由本领域技术人员常规地实现。

[0256] 此外,在根据本发明的试剂盒的上下文中,术语“结合”包括两种制剂中的一者或另一者可以在其他组分的施用之前、之后和/或同时施用(任选重复地)。当在该上下文中使用时,术语“同时施用”和“在同一时间施用”包括在彼此的48小时(例如24小时)内施用单个剂量的本发明相关化合物和其他抗炎剂。

[0257] 如本文所述的药物组合物/制剂、组合产品和试剂盒可根据标准和/或公认的药学实践来制备。

[0258] 因此,在本发明的另一方面,提供了一种用于制备如上文所定义的药物组合物/制剂的方法,该方法包括将如上文所定义的本发明的某些化合物与一种或多种药学上可接受的赋形剂(例如佐剂、稀释剂和/或载体)联合。

[0259] 在本发明的其他方面,提供了一种用于制备如上文所定义的组合产品或试剂盒的方法,该方法包括将如上文所定义的本发明的某些化合物与可用于治疗相关疾病或病症的其他治疗剂以及至少一种药学上可接受的赋形剂联合。

[0260] 适于用本发明的制剂治疗的受试者包括但不限于哺乳动物受试者,具体地人类受试者。

[0261] 当在本文中关于特定值(诸如量)使用时,术语“约”(或类似术语,诸如“大约”)应理解为指示此类值可由所定义的值变化至多10%(具体地,至多5%,诸如至多1%)。预期在

每种情况下,此类术语可以用符号“±10%”等(或通过指示基于相关值计算的具体量的变化)来替换。还预期在每种情况下,可删除此类术语。

[0262] 本发明的化合物的优点是它们更有效并且/或者对代谢水解稳定,并且/或者不抑制上文提及的CYP酶。

[0263] 本发明的化合物还可具有以下优点:无论是用于治疗IPF还是其他病症,它们可以比现有技术中已知的化合物更高效、毒性更小、作用时间更长、更有效、产生更少的副作用、更容易被吸收并且/或者具有更好的药代动力学特性(例如更高的口服生物利用率和/或更低的清除率)并且/或者具有其他有用的药理学、物理或化学性质。这种效果可以由保健专业人员、治疗受试者或观察者进行临床、客观和/或主观评价。

[0264] 实施例

[0265] 将参考以下实施例进一步描述本发明,所述实施例并非旨在限制本发明的范围。

[0266] 如果命名与图示的任何化合物之间存在差异,则以后者为准(除非与可能给出的任何实验细节相矛盾或除非从上下文中清楚看出)。

[0267] 实验程序

[0268] 用于合成本文所述化合物的起始物质和中间体可商购获得,或者可通过本文所述方法或通过本领域已知方法制备。

[0269] 实验通常在惰性气氛(氮气或氩气)下进行,特别是在使用氧气或湿气敏感性试剂或中间体的情况下。

[0270] 质谱数据由液相色谱-质谱法(LC-MS)报告。NMR数据的化学位移以百万分率(ppm,  $\delta$ )表示,参考来自所用氘代溶剂的残余峰。

[0271] 对于参考一般程序的合成,反应条件(诸如反应长度或温度)可以有所变化。一般来讲,在反应后进行薄层色谱法或LC-MS,并且在适当时进行后处理。纯化可以在实验之间有所变化:一般来讲,用于洗脱液/梯度的溶剂和溶剂比率被选择为提供适当的 $R_f$ 和/或保留时间。一些产物使用超临界流体色谱法纯化,例如在反相柱上使用与流动相A的溶剂组合; $\text{CO}_2$ 和B:MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$ / $\text{NH}_3$ 。一些化合物使用制备HPLC、快速柱色谱法或具有 $\text{H}_2\text{O}$ /MeCN极性的手动C18反相柱纯化。

[0272] 实施例

[0273] 实施例1

[0274] 丁基(3-(3-氟-4-((2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸酯三氟乙酸

[0275] (a) 1-[(4-溴-2-氟苯基)甲基]-2-甲基-1H-咪唑

[0276] 在50°C下,将4-溴-1-(溴甲基)-2-氟苯(16.1g,60mmol)、2-甲基-1H-咪唑(14.8g,180mmol)和碳酸钾(24.9g,180mmol)在DMF(80mL)中搅拌3小时。将反应混合物冷却至环境温度。添加水(150mL),并用乙醚(2×250mL)萃取反应混合物。将合并的有机相用水(3×200mL)、盐水(200mL)洗涤并干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。蒸发得到油状物,当添加正庚烷时,该油状物固化为白色固体。分离的副标题化合物为11.8g(73%)。

[0277]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 7.60(dd,J=9.8,1.8Hz,1H),7.42(dd,J=8.2,1.7Hz,1H),7.06(s,br,1H),6.96(t,J=8.2Hz,1H),6.76(s,br,1H),5.16(s,2H),2.24(s,3H)。

[0278] (b) N-叔丁基-3-{3-氟-4-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]苯基}-5-异丁基噻吩-

## 2-磺酰胺

[0279] 在带有螺帽的小瓶(40mL)中,将[2-(叔丁基氨磺酰基)-5-(2-甲基丙基)噻吩-3-基]硼酸(2.24g,7.0mmol)、得自上述步骤(a)的副标题化合物(1.70g,6.3mmol)、碳酸钾(2.91g,21.0mmol)和[1,1'双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钨(II)(513mg,0.70mmol)在1,4-二氧杂环己烷(25mL)和水(8mL)中混合。将反应混合物彻底脱气(通过将Ar鼓泡通过搅拌的悬浮液)。将密封小瓶中的反应混合物剧烈搅拌并在80℃下加热2小时。将反应混合物冷却至室温后,添加水和EtOAc,分离各相,并通过硅藻土过滤有机相。将滤液用盐水洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并蒸发至干。在硅胶(Autoflash,Biotage Sfar Silica,60μm,25g)上纯化粗产物。流动相为DCM和DCM/MeOH/NH<sub>3</sub>(28%)=100/10/1。后一流动相的梯度为:5%-60%。获得的副标题化合物为3.00g(92%)。

[0280] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.45(m,2H),7.37(d,J=8.0Hz,1H),7.09(s,1H),7.05(t,J=8.0Hz,1H),6.97(s,1H),6.77(s,1H),5.22(s,2H),2.68(d,J=7.0Hz,2H),2.26(s,3H),1.87(dp,J=13.6,6.8Hz,1H),0.96(s,9H),0.92(d,J=6.6Hz,6H)。

### (c) 3-[3-氟-4-[(2-甲基咪唑-1-基)甲基]苯基]-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺

[0282] 在带有螺帽的小瓶中,将得自上述步骤(b)的副标题化合物(1.0g,2.1mmol)溶解于DCM(10mL)中。添加三乙基硅烷(1.5mL)和TFA(10mL)。将反应混合物在43℃下保持过夜。蒸发反应混合物,得到棕色油状物,将其在EtOAc(250mL)和NaHCO<sub>3</sub>(饱和水溶液,25mL)之间分配。相分离后,将有机相用盐水洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)并蒸发,得到棕色油状物(920mg)。在硅胶(Autoflash,Biotage Sfar Silica,60μm,25g)上进行纯化。流动相为DCM和DCM/MeOH/NH<sub>3</sub>(28%)=100/10/1。后一流动相的梯度为:5%-50%。分离的副标题化合物为720mg(82%)。

[0283] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.67(s,2H),7.51(s,1H),7.39(d,J=9.1Hz,1H),7.11(s,1H),7.03(t,J=8.0Hz,1H),6.96(s,1H),6.78(s,1H),5.22(s,2H),2.68(d,J=7.0Hz,2H),2.28(s,3H),1.89(dt,J=13.3,6.5Hz,1H),0.93(d,J=6.6Hz,6H)。

### (d) 乙基N-[(3-{3-氟-4-[(2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基]苯基}-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基]氨基甲酸酯三氟乙酸

[0285] 在0℃下,将得自上述步骤(c)的副标题化合物(41mg,100μmol)、氯甲酸乙酯(16mg,150μmol)和三乙胺(31mg,300μmol)在4mL DCM中混合,并在封闭小瓶中搅拌1小时。减压去除溶剂。将残余物用水和乙腈稀释,用TFA酸化并用反相色谱法(Gemini NX-C18,21\*150mm,水(0.1%TFA)/乙腈,12分钟梯度,25mL/min)纯化。汇集纯级分并冷冻干燥。分离的标题化合物为22mg(37%)。

[0286] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.64(d,J=1.9Hz,1H),7.62(d,J=2.0Hz,1H),7.49-7.34(m,3H),6.99(s,1H),5.50(s,2H),3.97(q,J=7.1Hz,2H),2.73(d,J=7.0Hz,2H),2.61(s,3H),1.89(dp,J=13.1,6.5Hz,1H),1.05(t,J=7.1Hz,3H),0.93(d,J=6.6Hz,6H)。HPLC纯度(220nm):>95%。LCMS(ESI<sup>+</sup>):m/z[M+H]<sup>+</sup>计算值:480,实测值:480。

## 实施例2

### 丁基(3-(3-氟-4-((2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸酯三氟乙酸

[0289] 通过类似于实施例1所述的方法制备标题化合物,不同的是附加的最终步骤(e),其中将(3-(3-氟-4-((2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨

基甲酸乙酯(36mg, 75 $\mu$ mol; 参见上述实施例1) 和丁醇(200 $\mu$ L) 纯混合, 并在封闭小瓶中于90 $^{\circ}$ C 搅拌1小时。

[0290] 将反应混合物用水和乙腈稀释, 用TFA酸化并用反相色谱法(Gemini NX-C18, 21\*150mm, 水(0.1% TFA)/乙腈, 12分钟梯度, 25mL/min) 纯化。汇集纯级分并冷冻干燥。分离的标题化合物为27mg (58%)。

[0291]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 7.63 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 2H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.36 (d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 7.01 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.95 (t,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H), 2.73 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 2.61 (s, 3H), 1.89 (dp,  $J=13.8, 6.9\text{Hz}$ , 1H), 1.40 (p,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 1.17 (h,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H), 0.94 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 6H), 0.81 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 3H)。HPLC纯度(220nm) : >95%。LCMS (ESI $^+$ ) :  $m/z$  [M+H] $^+$  计算值: 508, 实测值: 508。

[0292] 实施例3

[0293] 2-甲氧基乙基(3-(3-氟-4-((2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸酯三氟乙酸

[0294] 通过类似于实施例2所述的方法制备标题化合物, 不同的是在最终步骤中采用甲氧基乙醇。分离的标题化合物为27mg (58%)。

[0295]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 7.68-7.59 (m, 2H), 7.49-7.36 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.10-4.04 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.73 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 2.61 (s, 3H), 1.89 (dp,  $J=13.1, 6.4\text{Hz}$ , 1H), 0.94 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 6H)。一个-CH $_2$ -在水峰下。HPLC纯度(220nm) : >95%。LCMS (ESI $^+$ ) :  $m/z$  [M+H] $^+$  计算值: 510, 实测值: 510。

[0296] 实施例4

[0297] 2-羟乙基(3-(3-氟-4-((2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸酯三氟乙酸

[0298] 通过类似于实施例2所述的方法制备标题化合物, 不同的是在最终步骤中采用乙二醇。分离的标题化合物为16mg (52%)。

[0299]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 7.66-7.60 (m, 2H), 7.47 (d,  $J=11.1\text{Hz}$ , 1H), 7.44-7.35 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.97 (t,  $J=4.9\text{Hz}$ , 2H), 3.49-3.43 (m, 2H), 2.73 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 2.61 (s, 3H), 1.90 (dq,  $J=13.6, 6.7\text{Hz}$ , 1H), 0.94 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 6H)。HPLC纯度(220nm) : >90%。LCMS (ESI $^+$ ) :  $m/z$  [M+H] $^+$  计算值: 496, 实测值: 496。

[0300] 实施例5

[0301] 3,3,3-三氟丙基(3-(4-((2-乙基-1H-咪唑-1-基)甲基)-3-氟苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸酯三氟乙酸

[0302] 通过类似于实施例2所述的方法制备标题化合物, 不同的是使用(3-(4-((2-乙基-1H-咪唑-1-基)甲基)-3-氟苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸乙酯, 在最终步骤中采用3,3,3-三氟丙醇, 并且将反应在90 $^{\circ}$ C 下搅拌过夜而不是1小时。分离的标题化合物为21mg (41%)。

[0303]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 7.70-7.63 (m, 2H), 7.47 (d,  $J=11.1\text{Hz}$ , 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.18 (t,  $J=5.8\text{Hz}$ , 2H), 3.01 (q,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 2.72 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 2.60-2.52 (m, 2H), 1.89 (dp,  $J=13.3, 6.6\text{Hz}$ , 1H), 1.24 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 3H), 0.93 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 6H)。HPLC纯度(220nm) : >95%。LCMS (ESI $^+$ ) :  $m/z$  [M+H] $^+$  计算值: 562, 实测值:

562。

[0304] 实施例6

[0305] 4-氟代苄基(3-(4-((2-乙基-1H-咪唑-1-基)甲基)-3-氟苯基)-5-异丁基噻

[0306] 吩-2-基)磺酰基氨基甲酸酯三氟乙酸

[0307] 通过类似于实施例2所述的方法制备标题化合物,不同的是使用(3-(4-((2-乙基-1H-咪唑-1-基)甲基)-3-氟苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸乙酯,在最终步骤中采用4-氟苄醇,并且将反应在90℃下搅拌过夜而不是1小时。分离的标题化合物为33mg (64%)。

[0308]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 7.66-7.61 (m, 2H), 7.45 (d,  $J=11.1\text{Hz}$ , 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.99 (s, 2H), 2.98 (q,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 2.70 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 1.86 (dp,  $J=13.2, 6.5\text{Hz}$ , 1H), 1.22 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 3H), 0.92 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 6H)。HPLC纯度(220nm): >95%。LCMS (ESI $^+$ ):  $m/z$  [M+H] $^+$  计算值: 574, 实测值: 574。

[0309] 实施例7

[0310] 乙基(3-(4-((2-乙基-1H-咪唑-1-基)甲基)-3-氟苯基)-5-异丁基噻吩-2-

[0311] 基)磺酰基氨基甲酸酯三氟乙酸

[0312] 通过类似于实施例1所述的方法制备标题化合物,不同的是使用2-乙基-1H-咪唑。分离的副标题化合物为29mg (64%)。

[0313]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 7.69-7.64 (m, 2H), 7.47-7.33 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.99 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.00 (q,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 2.73 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 1.89 (dp,  $J=13.5, 6.7\text{Hz}$ , 1H), 1.24 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 3H), 1.06 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 0.93 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 6H)。HPLC纯度(220nm): >95%。LCMS (ESI $^+$ ):  $m/z$  [M+H] $^+$  计算值: 494, 实测值: 494。

[0314] 实施例8

[0315] 乙基(3-(3-氟-4-((2-异丙基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸酯三氟乙酸

[0316] 通过类似于实施例1所述的方法制备标题化合物,不同的是使用2-异丙基-1H-咪唑。分离的标题化合物为42mg (90%)。

[0317]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 7.72 (d,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 7.64 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.45 (d,  $J=10.9\text{Hz}$ , 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.00 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.59-3.53 (m, 1H, 与水峰重叠), 2.73 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 1.89 (dp,  $J=13.4, 6.7\text{Hz}$ , 1H), 1.26 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 6H), 1.07 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 0.93 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 6H)。HPLC纯度(220nm): >95%。LCMS (ESI $^+$ ):  $m/z$  [M+H] $^+$  计算值: 508, 实测值: 508。

[0318] 实施例9

[0319] (3-(3-氟-4-((2-甲基咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基-2-噻吩基)磺酰基氨基甲酸2-苯氧基乙酯

[0320] 将(3-(3-氟-4-((2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸丁酯(90mg, 177 $\mu\text{mol}$ ; 根据上述实施例2制备)和2-苯氧基乙醇(245mg, 1773 $\mu\text{mol}$ )添加到二氧杂环己烷(10mL)中。将混合物回流过夜,然后蒸发溶剂。将粗产物溶解于乙腈中并使用超临界流体色谱法纯化。分离的标题化合物为10mg (10%)。

[0321]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.96 (6H, d), 1.90 (1H, m), 2.62 (3H, s), 2.63 (2H, d), 3.97 (2H, t), 4.26 (2H, t), 4.89 (2H, s), 6.54 (1H, s), 6.68 (1H, s), 6.78 (2H, d), 6.88 (1H, s), 6.94 (2H, t), 7.24 (2H, m), 7.34 (1H, d), 7.63 (1H, d)。

[0322] 实施例10

[0323] (1-羟基环戊基)甲基-(3-(3-氟-4-((2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)-苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸酯

[0324] 通过类似于实施例2所述的方法制备标题化合物,不同的是在最终步骤中采用1-(羟甲基)环戊醇。

[0325] 实施例11

[0326] (1-羟基环己基)甲基-(3-(3-氟-4-((2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)-苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸酯

[0327] 通过类似于实施例2所述的方法制备标题化合物,不同的是在最终步骤中采用1-(羟甲基)环己醇。

[0328] 实施例12

[0329] 2-(((3-(3-氟-4-((2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基)氨基甲酰基)氧基)乙基丙酸酯

[0330] 通过类似于实施例2所述的方法制备标题化合物,不同的是在最终步骤中采用丙酸2-羟乙酯。

[0331] 实施例13

[0332] (3-(3-氟-4-((2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸2-羟丁酯

[0333] 通过类似于实施例2所述的方法制备标题化合物,不同的是在最终步骤中采用丁烷-1,2-二醇。

[0334] 实施例14

[0335] (3-(3-氟-4-((2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)-苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸2-羟基-2-甲基丙酯

[0336] 通过类似于实施例2所述的方法制备标题化合物,不同的是在最终步骤中采用2-甲基丙烷-1,2-二醇。

[0337] 实施例15

[0338] (3-(3-氟-4-((2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸2-乙氧基乙酯

[0339] 通过类似于实施例2所述的方法制备标题化合物,不同的是在最终步骤中采用2-乙氧基乙醇。

[0340] 实施例16

[0341] (1-羟基环己基)甲基-(3-(3-氟-4-((2-乙基-1H-咪唑-1-基)甲基)-苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸酯

[0342] 通过类似于实施例2所述的方法制备标题化合物,不同的是使用2-乙基-1H-咪唑并且在最终步骤中采用1-(羟甲基)环己醇。

[0343] 实施例17

[0344] (3-(4-((2-(叔丁基)-1H-咪唑-1-基)甲基)-3-氟苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸2-羟乙酯

[0345] (a) 1-(4-溴-2-氟苄基)-2-(叔丁基)-1H-咪唑

[0346] 在0℃下,将NaH(0.460g,12.0mmol,1.5当量)添加到2-叔丁基-1H-咪唑(1.02g,8.21mmol,1当量)在DMF(0.27M)中的搅拌溶液中。20分钟后,添加4-溴-1-(溴甲基)-2-氟-苄(2.20g,8.21mmol,1当量)。将所得混合物升温至环境温度并搅拌过夜,然后用水(15mL)淬灭。通过FCC(30%EtOAc的异己烷溶液)纯化粗产物,得到呈浅黄色无定形固体的产物(2.56g,39%收率)。

[0347]  $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,氯仿-d) $\delta$ 7.24(dd,J=9.5,1.9Hz,1H),7.21-7.16(m,1H),6.93(d,J=1.4Hz,1H),6.67(d,J=1.4Hz,1H),6.55(t,J=8.1Hz,1H),5.25(s,2H),1.35(s,9H)。  $^{19}\text{F-NMR}$ (376MHz,氯仿-d) $\delta$ -115.61(t,J=8.7Hz)。

[0348] (b) N-叔丁基-3-[4-[(2-叔丁基咪唑-1-基)甲基]-3-氟苯基]-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺

[0349] 将得自上述步骤(a)的副标题化合物(3.1g,10mmol)、N-叔丁基-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺(3.2g,10mmol)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (4.1g,30mmol)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(289mg,250 $\mu\text{mol}$ )添加到二氧杂环己烷(100mL)和水(10mL)中。在氮气气氛下,将反应加热至95℃过夜。蒸发大部分溶剂。添加水(50mL),并用乙醚(2 $\times$ 50mL)萃取产物。从乙醚中进行色谱分离。分离的副标题化合物为4.6g(95%)。

[0350]  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):0.97(d,6H),1.04(s,9H),1.41(s,9H),1.91(m,1H),2.68(d,2H),5.38(s,2H),6.72(s,1H),6.73(s,1H),6.78(t,1H),6.97(s,1H),7.32(d,1H),7.43(d,1H)。

[0351] (c) 3-[4-[(2-叔丁基咪唑-1-基)甲基]-3-氟-苄基]-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺

[0352] 将得自上述步骤(b)的副标题化合物(3.5g,6.9mmol)溶解于DCM(45mL)中。添加三氯化硼(21mL,1M的DCM溶液),并将溶液在室温处搅拌3小时。添加 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (饱和,20mL),并用乙醚(40mL)萃取产物。从DCM:MeOH(90:10)中进行色谱分离。分离的副标题化合物为2.8g(90%)。

[0353]  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):0.98(d,6H),1.40(s,9H),1.91(m,1H),2.67(d,2H),5.37(s,2H),6.72-6.80(m,3H),6.95(s,1H),7.30(d,1H),7.39(d,1H)。

[0354] (d) N-[[[3-[4-[(2-叔丁基咪唑-1-基)甲基]-3-氟-苄基]-5-异丁基-2-噻吩基]磺酰基]氨基甲酸2-羟乙酯

[0355] 将得自上述步骤(c)的副标题化合物(450mg,330 $\mu\text{mol}$ )、碳酸二苯酯(106mg,495 $\mu\text{mol}$ )和 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (91mg,660 $\mu\text{mol}$ )溶解于乙腈(15mL)中,并在氮气气氛下将反应物在60℃下加热过夜。过滤出固体并蒸发溶剂。将粗料和乙二醇(62mg,1mmol)溶解于二氧杂环己烷(10mL)中。将反应物加热至60℃过夜。蒸发溶剂,并使用HPLC纯化70mg粗产物,并分离为 $\text{CF}_3\text{COOH}$ -盐。

[0356]  $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):0.98(d,6H),1.62(s,9H),1.93(m,1H),2.70(d,2H),3.62(t,2H),3.98(t,2H),5.48(s,2H),6.75(s,1H),7.07(s,1H),7.20-7.25(b,2H),7.30-7.38(b,2H)。MS(M+H):538.0,计算值538.2。

[0357] 实施例18

[0358] (3-(3,5-二氟-4-((2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺

酰基氨基甲酸2-羟乙酯

[0359] 通过类似于实施例17所述的方法制备标题化合物,不同的是在步骤(a)中使用4-溴-1-(溴甲基)-3,5-氟-苯(1当量)。分离出36mg的最终产物。

[0360]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.97(d, 6H), 1.92(m, 1H), 2.69(d, 2H), 2.71(s, 3H), 3.62(t, 2H), 4.03(t, 2H), 5.28(s, 2H), 6.72(s, 1H), 7.15(s, 1H), 7.18(s, 1H), 7.21(s, 2H)。MS (M+H): 466.1, 计算值466.1。

[0361] 实施例19

[0362] 2-(((3-(3-氟-4-((2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基)氨基甲酰基)氧基)乙基新戊酸酯

[0363] 将(3-(3-氟-4-((2-甲基咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基-2-噻吩基)磺酰基氨基甲酸2-羟乙酯(62mg, 125 $\mu\text{mol}$ ; 如实施例4所述制备)和N-乙基二异丙胺(32mg, 250 $\mu\text{mol}$ )溶解于DCM(25mL)中。向溶液中添加新戊酰氯(23mg, 188 $\mu\text{mol}$ ), 并将反应物在室温处搅拌4小时。然后蒸发溶剂, 并使用HPLC纯化25mg粗产物。

[0364]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.00(d, 6H), 1.17(s, 9H), 1.95(m, 1H), 2.72(d, 2H), 2.84(s, 3H), 4.21(t, 2H), 4.31(t, 2H), 5.25(s, 2H), 6.74(s, 1H), 7.10(s, 1H), 7.20-7.45(m, 4H)。MS (M+H): 580.2, 计算值580.2。

[0365] 实施例20

[0366] (3-(4-((2-(叔丁基)-1H-咪唑-1-基)甲基)-3-氟苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸甲酯

[0367] 3-(4-((2-叔丁基咪唑-1-基)甲基)-3-氟苯基)-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺(116mg, 258 $\mu\text{mol}$ ; 如实施例17所述制备)和N-乙基二异丙胺(180 $\mu\text{L}$ , 1032 $\mu\text{mol}$ )溶解于DCM(15mL)中。向溶液中添加氯甲酸甲酯(60 $\mu\text{L}$ , 774 $\mu\text{mol}$ ), 并将反应物在室温处搅拌3小时。然后蒸发溶剂, 并使用HPLC纯化53mg粗产物, 并分离为 $\text{CF}_3\text{COOH}$ -盐。

[0368]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.99(d, 6H), 1.66(s, 9H), 1.97(m, 1H), 2.73(d, 2H), 3.70(s, 3H), 5.49(s, 2H), 6.76(s, 1H), 6.96(s, 1H), 7.05(t, 1H), 7.36(m, 2H), 7.50(s, 1H)。MS (M+H): 508.0, 计算值508.2。

[0369] 实施例21

[0370] (3-(3-氟-4-((2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸甲酯

[0371] 通过类似于实施例20所述的方法制备标题化合物, 不同的是使用3-[3-氟-4-[(2-甲基咪唑-1-基)甲基]苯基]-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺(246mg, 如实施例1所述制备)。获得67mg的最终产物。

[0372]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.00(d, 6H), 1.97(m, 1H), 2.73(d, 2H), 2.84(s, 3H), 3.71(s, 3H), 5.29(s, 2H), 6.74(s, 1H), 7.09(t, 1H), 7.26-7.40(m, 4H)。MS (M+H): 466.1, 计算值466.1。

[0373] 实施例22

[0374] N-((3-(3-氟-4-((2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基)新戊酰胺

[0375] 采用与实施例20所用相同的步骤, 不同的是使用3-[3-氟-4-[(2-甲基咪唑-1-基)甲基]苯基]-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺(155mg; 如实施例1所述制备)和新戊酸酐(117mg)。获

得36mg的最终产物。

[0376]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.88 (s, 9H), 0.90 (d, 6H), 1.87 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.64 (d, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.25-7.31 (m, 2H)。MS (M+H): 492.2, 计算值492.2。

[0377] 实施例23

[0378] (3-(4-((2-(叔丁基)-1H-咪唑-1-基)甲基)-3-氟-苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸2-羟基-2-甲基丙酯

[0379] 采用与实施例17所用相同的步骤,不同的是使用2-甲基-1,2-丙二醇(90mg, 1000 $\mu\text{mol}$ )。分离出35mg的 $\text{CF}_3\text{COOH}$ -盐形式的最终产物。

[0380]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.99 (d, 6H), 1.14 (s, 6H), 1.61 (s, 9H), 1.94 (m, 1H), 2.72 (d, 2H), 3.89 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.30-7.40 (b, 3H)。MS (M+H): 566.0, 计算值566.2。

[0381] 实施例24

[0382] (3-(4-((2-乙基-1H-咪唑-1-基)甲基)-3-氟-苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸2-羟乙酯

[0383] (a) N-叔丁基-3-[4-[(2-乙基咪唑-1-基)甲基]-3-氟-苯基]-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺

[0384] 通过类似于实施例17所述的方法制备标题化合物,不同的是在步骤(b)中使用1-[4-溴-2-氟-苯基]甲基]-2-乙基-咪唑(2.5g)。分离出副标题产物,收率88%。

[0385]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.93 (d, 6H), 1.09 (s, 9H), 1.32 (t, 3H), 1.92 (m, 1H), 2.65-2.70 (m, 4H), 5.13 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.88 (t, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.38 (d, 1H)。

[0386] (b) 3-[4-[(2-乙基咪唑-1-基)甲基]-3-氟-苯基]-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺通过类似于实施例17所述的方法制备副标题化合物,不同的是使用得自上述步骤(a)的副标题化合物(3.7g)。分离出副标题化合物,收率77%。

[0387]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.98 (d, 6H), 1.35 (t, 3H), 1.91 (m, 1H), 2.67 (d, 2H), 2.83 (q, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.01 (t, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.46 (d, 1H)。

[0388] (c) (3-(4-((2-乙基-1H-咪唑-1-基)甲基)-3-氟-苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸2-羟乙酯

[0389] 通过类似于实施例17所述的方法制备化合物,不同的是使用得自上述步骤(b)的副标题(211mg)和乙二醇(93mg)。分离出11mg的 $\text{CF}_3\text{COOH}$ -盐形式的最终产物。

[0390]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.99 (d, 6H), 1.42 (t, 3H), 1.94 (m, 1H), 2.71 (d, 2H), 3.10 (q, 2H), 3.67 (t, 2H), 4.05 (t, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H)。MS (M+H): 510.0, 计算值510.2。

[0391] 实施例25

[0392] (3-(4-((2-乙基-1H-咪唑-1-基)甲基)-3-氟-苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸甲酯

[0393] 采用与实施例20所用相同的步骤,不同的是使用3-[4-[(2-乙基咪唑-1-基)甲基]-3-氟-苯基]-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺(118mg;如实施例24所述制备)。获得34mg的最终

产物。

[0394]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0.99 (d, 6H) , 1.41 (t, 3H) , 1.96 (m, 1H) , 2.72 (d, 2H) , 3.09 (q, 2H) , 3.69 (s, 3H) , 5.28 (s, 2H) , 6.74 (s, 1H) , 7.13 (s, 1H) , 7.19 (t, 1H) , 7.26-7.35 (m, 3H) 。

[0395] MS (M+H) : 480.0, 计算值 480.1。

[0396] 实施例26

[0397] N-((3-(4-((2-(叔丁基)-1H-咪唑-1-基)甲基)-3-氟苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基)苯甲酰胺

[0398] 将3-(4-((2-叔丁基咪唑-1-基)甲基)-3-氟苯基)-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺 (135mg, 0.3mmol; 如实施例17所述制备)、苯甲酸 (46mg, 0.38mmol)、1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐 (86mg, 0.45mmol) 和 N,N-二甲基氨基吡啶 (44mg, 0.36mmol) 溶解于 DCM (10mL) 中。将反应物在室温处搅拌 16 小时。添加 HCl (1M, 10mL), 并将反应物继续搅拌 2 小时。用水 (10mL)、HCl (1M, 10mL) 和水 (10mL) 洗涤有机层。将有机层干燥, 过滤并蒸发溶剂。使用 HPLC 纯化最终产物, 并分离出 11mg 的  $\text{CF}_3\text{COOH}$ -盐。

[0399]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.00 (d, 6H) , 1.56 和 1.64 (s, 9H, 归因于受阻旋转的两个峰) , 1.97 (m, 1H) , 2.73 (d, 2H) , 5.46 和 5.56 (s, 2H, 受阻旋转) , 6.66 (s, 1H) , 6.74 (m, 2H) , 7.30-7.70 (m, 9H) 。MS (M+H) : 553.9, 计算值 554.2。

[0400] 实施例27

[0401] N-((3-(4-((2-(叔丁基)-1H-咪唑-1-基)甲基)-3-氟苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基)吡啶酰胺

[0402] 采用与实施例26所述相同的步骤, 不同的是使用吡啶甲酸 (46mg, 1.3当量)。分离出 26mg 的产物。

[0403]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.00 (d, 6H) , 1.65 (s, 9H) , 1.96 (m, 1H) , 2.72 (d, 2H) , 5.47 (s, 2H) , 6.75 (s, 1H) , 6.88 (s, 1H) , 7.05 (t, 1H) , 7.37 (m, 2H) , 7.49 (s, 1H) , 7.56 (m, 1H) , 7.91 (t, 1H) , 8.12 (d, 1H) , 8.53 (d, 1H) 。MS (M+H) : 555.0, 计算值 555.2。

[0404] 实施例28

[0405] (3-(2-氟-4-((2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基噻吩-2-基)磺酰基氨基甲酸丁酯

[0406] 通过类似于上述实施例2所述的方法制备标题化合物, 不同的是采用 1-溴-4-(溴甲基)-2-氟苯。

[0407] 实施例29

[0408] (3-(3-氟-4-((2-异丙基咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基-2-噻吩基)磺酰基氨基甲酸2-羟乙酯

[0409] (a) N-叔丁基-3-[3-氟-4-[(2-异丙基咪唑-1-基)甲基]苯基]-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺

[0410] 通过类似于上述实施例17步骤 (b) 所述的方法制备副标题化合物, 不同的是使用 1-[4-溴-2-氟-苯基]甲基]-2-异丙基-咪唑 (2.6g, 1当量)。分离出副标题化合物, 收率 99%。

[0411]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0.96 (d, 6H) , 1.03 (s, 9H) , 1.29 (d, 6H) , 1.90 (m, 1H) , 2.66 (d, 2H) , 2.99 (m, 1H) , 5.16 (s, 2H) , 6.71 (s, 1H) , 6.82 (s, 1H) , 6.89 (t, 1H) , 7.02 (s, 1H) , 7.32 (d, 1H) ,

7.40 (d, 1H)。

[0412] (b) 3-[3-氟-4-[(2-异丙基咪唑-1-基)甲基]苯基]-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺

[0413] 通过类似于上述实施例17步骤(c)所述的方法制备副标题化合物,不同的是使用得自上述步骤(a)的副标题(4.3g)。分离出副标题化合物,收率89%。

[0414]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.98 (d, 6H), 1.29 (d, 6H), 1.91 (m, 1H), 2.67 (d, 2H), 3.01 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.88 (t, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.38 (d, 1H)。

[0415] (c) (3-(3-氟-4-((2-异丙基咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基-2-噻吩基)磺酰基氨基甲酸2-羟乙酯

[0416] 通过类似于上述实施例17步骤(d)所述的方法制备副标题化合物,不同的是在最终步骤中使用得自上述步骤(b)的副标题(218mg)和乙二醇(93mg)。分离出109mg的 $\text{CF}_3\text{COOH}$ -盐形式的最终产物。

[0417]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.98 (d, 6H), 1.42 (d, 6H), 1.93 (m, 1H), 2.70 (d, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.63 (t, 2H), 4.01 (t, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.20-7.40 (b, 4H)。MS (M+H): 523.9, 计算值524.2。

[0418] 实施例30

[0419] (3-(3-氟-4-((2-异丙基咪唑-1-基)甲基)苯基)-5-异丁基-2-噻吩基)磺酰基氨基甲酸甲酯

[0420] 通过类似于实施例20所述的方法制备标题化合物,不同的是使用3-[3-氟-4-[(2-异丙基咪唑-1-基)甲基]苯基]-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺(110mg)和氯甲酸甲酯(72mg)。分离出8mg的产物。

[0421]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.02 (d, 6H), 1.57 (d, 6H), 1.98 (m, 1H), 2.75 (d, 2H), 3.42 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 5.34 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.45 (s, 1H)。MS (M+H): 493.9, 计算值494.2。

[0422] 实施例31

[0423] N-[[3-[3-氟-4-[(2-异丙基咪唑-1-基)甲基]苯基]-5-异丁基-2-噻吩基]-磺酰基]苯甲酰胺

[0424] 通过类似于实施例26所述的方法制备标题化合物,不同的是使用3-[3-氟-4-[(2-异丙基咪唑-1-基)甲基]苯基]-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺(87mg)。分离出38mg的最终产物。

[0425]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.03 (d, 6H), 1.52 (d, 6H), 1.99 (m, 1H), 2.76 (d, 2H), 3.37 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 7.04 (t, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.43-7.49 (m, 3H), 7.64 (t, 1H), 7.68-7.74 (m, 2H), 8.53。MS (M+H): 540.0, 计算值540.2。

[0426] 实施例32

[0427] N-[[3-[3-氟-4-[(2-异丙基咪唑-1-基)甲基]苯基]-5-异丁基-2-噻吩基]-磺酰基]吡啶-2-甲酰胺

[0428] 通过类似于实施例26所述的方法制备标题化合物,不同的是使用3-[3-氟-4-[(2-异丙基咪唑-1-基)甲基]苯基]-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺(131mg)和吡啶甲酸(46mg)。分离出26mg的最终产品终产物。

[0429]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.00 (d, 6H), 1.51 (d, 6H), 1.95 (m, 1H), 2.75 (d, 2H), 3.35 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.32-7.43 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.93

(m, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.55 (dd, 1H)。MS (M+H): 541.0, 计算值541.2。

[0430] 实施例33

[0431] N-[[3-[3-氟-4-[(2-异丙基咪唑-1-基)甲基]苯基]-5-异丁基-2-噻吩基-]磺酰基]-3-(2-吡啶基)丙酰胺

[0432] 通过类似于实施例26所述的方法制备标题化合物,不同的是使用3-[3-氟-4-[(2-异丙基咪唑-1-基)甲基]苯基]-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺(131mg;如实施例29所述制备)和3-(2-吡啶基)丙酸(57mg)。分离出20mg的最终产物。

[0433]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.98 (d, 6H), 1.44 (d, 6H), 1.93 (m, 1H), 2.70 (d, 2H), 2.74 (t, 2H), 3.26 (t, 2H), 3.42 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 7.21-7.37 (m, 5H), 7.76 (m, 2H), 8.28 (t, 1H), 8.6 (d, 1H)。MS (M+H): 569.0, 计算值569.2。

[0434] 生物测定

[0435] 使用以下生物测定评估如上文所述的实施例化合物的生物活性(并与C21比较)。

[0436] 代谢稳定性

[0437] 将浓度为0.5mg/mL的汇集的人肝微粒体在PBS中在有或没有1mM NADPH的情况下在37°C温育70分钟。10分钟后添加测试化合物至最终浓度为1 $\mu\text{M}$ 。在0、5、15和60分钟取出样品并添加到含有乙腈的试管中以停止反应,并使用特非那丁作为内标。以10 000 $\times g$ 离心5分钟后,将上清液用1%甲酸1:1稀释。在反相柱上分离样品并通过三重四极杆MSMS (Agilent型号6540)检测。使用特非那丁作为内标,用外标曲线测量不同时间点处母体化合物的浓度,并计算存在或不存在NADPH时的初始代谢速率。

	$T_{1/2}$ , 无 NaDPH [min]	$T_{1/2}$ , +NaDPH [min]
实施例 1	60	50
实施例 3	>60	>60
实施例 4	>60	>60
实施例 5	55	18
[0438] 实施例 6	50	7
实施例 7	40	40
实施例 8	53	46
实施例 18	>60	4
实施例 19	12	1
实施例 21	>60	>60
实施例 22	44	29
实施例 24	>60	>60
[0439] 实施例 25	>60	>60
实施例 27	4	4
C21	31	35

[0440] 与AT1和AT2受体的结合

[0441] 根据Eurofins方案ITEM26和ITEM24,使用放射闪烁测定法评价化合物与人重组AT2和AT1受体的结合。

[0442] 简而言之,将重组蛋白与浓度为1nM、10nM、100nM和1000nM(对于AT2受体)以及1 $\mu\text{M}$ 和10 $\mu\text{M}$ (对于AT1受体)的测试化合物在37°C温育2-4小时。使用 $^{125}\text{I}$ (sar1, IIe8)-AT-II作为

AT1的配体,并使用<sup>125</sup>ICGP 42112A作为AT2的配体。根据 $100 - (\text{测量的特异性结合} / \text{对照特异性结合}) \times 100$ 计算对照特异性结合的抑制百分比。

[0443]

	AT2 IC <sub>50</sub> [nM]	AT1 IC <sub>50</sub> [nM]
实施例1	2.4	>1000
实施例2	0.28	>1000
实施例3	3.5	>1000
实施例4	2.4	>1000
实施例5	5.3	>1000
实施例6	1.8	>1000
实施例7	1.8	>1000
实施例8	3.5	>1000
实施例9	3.4	>1000
实施例18	0.87	16000
实施例19	4.1	9000
实施例21	0.15	15000
实施例22	7.5	30000
实施例24	0.0976	5500
实施例25	0.109	4400
实施例27	1.8202	2300
C21	5.1	>1000

[0444] CYP抑制

[0445] 使用与人肝微粒体一起温育的同种型特异性底物 (Eurofins方案ITEMG232) 评估10 $\mu$ M的化合物对主要细胞色素P450同种型 (CYP1A、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C 19、CYP2D6、CYP3A4和CYP3A4和5) 的抑制。使用以下底物: CYP1A非那西汀、CYP2B6安非他酮、CYP2C8紫杉醇和阿莫地喹、CYP2C9双氯芬酸、CYP2C19奥美拉唑、CYP2D6右美沙芬、CYP3A咪达唑仑和睾酮。

[0446] 在温育结束时,通过HPLC-MS/MS以峰面积响应监测代谢物的形成。

[0447]

	CYP1A 抑制%	CYP2B6 抑制%	CYP2C19 抑制%	CYP2C8 抑制%	CYP2C9 抑制%	CYP2D6 抑制%
实施例 1	37	39	37	37	64	45
实施例 2	19	41	55	80	70	22
实施例 3	-13	36	39	26	58	44
实施例 4	27	55	31	54	58	54
实施例 5	35	37	63	64	71	49
实施例 6	35	30	52	55	72	50
实施例 7	21	26	41	66	64	39
实施例 8	-13	36	39	26	58	44
实施例 17	29.9	33.8	53.1	78.6	36.8	73.4
实施例 18	15.2	33.3	5.9	56.1	77.0	48.8
实施例 19	84.3	26.9	54.1	83.2	62.3	31.3
实施例 20	46.0	32.6	45.6	90.5	57.9	22.3
实施例 21	58.7	16.6	13.8	44.2	51.4	16.3
实施例 22	-15.3	1.6	45.9	53.9	23.3	18.9
实施例 23	16.7	16.8	51.2	74.7	47.0	5.8
实施例 25	23.5	20.0	0.5	21.9	50.4	17.1
实施例 27	29.0	25.0	43.2	65.7	58.4	20.1
C21	91	49	96	80	99	81

[0448]

	CYP3A4 咪达唑仑抑制%	CYP3A4 和 5 $\alpha$ 睾酮抑制%
实施例 1	-42	-2
实施例 2	-15	21
实施例 3	-52	-20
实施例 4	-66	22
实施例 5	-24	5
实施例 6	-39	13
实施例 7	-31	18
实施例 8	-52	-20
实施例 17	-20.6	3.7
实施例 18	-35.6	1.7
实施例 19	43.4	20.7
实施例 20	-56.9	-4.8
实施例 21	-48.0	8.0

[0449]

实施例 22	51.7	23.8
实施例 23	-14.1	12.5
实施例 25	-28.7	26.6
实施例 27	7.3	27.4
C21	95	94

[0450] 缩写

[0451] 本文可使用以下缩写。

[0452] DCM 二氯甲烷

- [0453] DMF 二甲基甲酰胺
- [0454] DMSO 二甲基亚砷
- [0455] EtOAc 乙酸乙酯
- [0456] MeOH 甲醇
- [0457] NMR 核磁共振
- [0458] r.t. 室温
- [0459] TFA 三氟乙酸