



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101896483 B

(45) 授权公告日 2013. 11. 20

(21) 申请号 200880120813. 7

(22) 申请日 2008. 12. 22

(30) 优先权数据

10-2007-0134705 2007. 12. 20 KR

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 06. 13

(86) PCT申请的申请数据

PCT/KR2008/007585 2008. 12. 22

(87) PCT申请的公布数据

W02009/082152 EN 2009. 07. 02

(73) 专利权人 株式会社 LG 生命科学

地址 韩国首尔

(72) 发明人 金淳河 李成培 尹胜玄 曹美景

金璟嬉 朴喜成 金亨泰

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 吴宗颐

(51) Int. Cl.

C07D 417/14 (2006. 01)

A61P 3/10 (2006. 01)

(56) 对比文件

WO 2006/112549 A1, 2006. 10. 26, 说明书实
施例 38.

WO 2005/049019 A1, 2005. 06. 02, 说明书第
1 页第 6 行到第 167 页第 4 行.

EP 1510207 A1, 2005. 03. 02, 说明书第
[0002]-[0946] 段.

审查员 李伟

权利要求书11页 说明书135页

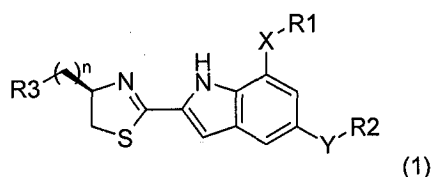
(54) 发明名称

葡糖激酶激活剂和包含其作为活性成分的药
物组合物

(57) 摘要

本发明涉及显示优异的葡糖激酶活性的式
(1) 的新化合物和包含该式 (1) 的新化合物作为
活性成分的药物组合物。

1. 下式 (1) 的咪唑化合物、其药学可接受的盐、R 异构体、S 异构体或非对映异构体：
[式 1]



其中

X 表示 NH,

n 表示 0—3 的数,

Y 表示直接键、 $-(CH_2)_pO-$ 、 $-(CH_2)_q-$ 或 $-(CH_2)_qSO_2-$,

p 表示 0-2 的数,

q 表示 1-3 的数,

R1 表示 $-(CR_4R_5)_p-A-R_6$,

p 如上述所定义,

R4 和 R5 彼此独立地表示氢或 C_1-C_5 -烷基,

A 表示任选包含氧代的 C_3-C_7 -环烷基, 或 5 ~ 6 元杂环基, 其具有 1-3 个选自 O、S 和 N 的杂原子,

R6 表示氢、卤素、或 C_1-C_6 -烷基羰基,

R2 表示卤素、 C_1-C_6 -烷基或三氟甲基, 表示 5 ~ 6 元杂芳基, 其具有 1-3 个选自 N 和 O 的杂原子, 或者表示任选被 C_1-C_6 -烷基磺酰基取代的苯基,

R3 表示 $R_7-X-B-X'$ - ,

B 表示直接键, 或者表示 5 ~ 6 元杂环基或杂芳基, 它们各自任选包含氧代、任选稠合以及具有 1—4 个选自 N、O 和 S 的杂原子,

X 和 X' 彼此独立地表示直接键或选自 $-CO-$ 、 $-(CH_2)_q-$ 、 $-NR_4C(O)-$ 、 $-NR_4-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-(CH_2)_pC(O)-$ 、 $-C(O)NR_4-$ 和 $-S(O)_r-$, 其中 p 和 q 如上述所定义, r 表示 0-2 的数, 且 R4 表示氢或 C_1-C_5 -烷基,

R7 表示氢、羟基、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、或卤代 $-C_1-C_6$ -烷基, 或者表示 5 ~ 6 元杂芳基或杂环基, 它们各自具有 1-4 个选自 N 和 O 的杂原子,

其中烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环基和杂芳基可以任选被取代且取代基是一个或多个选自羟基、卤素、二 (C_1-C_6 -烷基) 氨基、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基、和氧代的基团; 且杂环是指具有 1-3 个选自 N、O 和 S 的杂原子、且是饱和的或包含 1 或 2 个双键的环。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 R1 表示 $-(CH_2)_p-A-R_6$, 其中 p 表示 0-2 的数, A 表示任选包含氧代的 C_3-C_6 -环烷基, 或者表示具有 1-2 个选自 O、S 和 N 的杂原子的 5 ~ 6 元杂环基, 且 R6 表示氢、卤素、或 C_1-C_6 -烷基羰基。

3. 权利要求 2 的化合物, 其中 R1 选自环戊基、二氟环己基、四氢呋喃、四氢吡喃、(四氢吡喃-4-基) 甲基、四氢噻喃、4-氧代-环己基、和 (1-乙酰基) 哌啶。

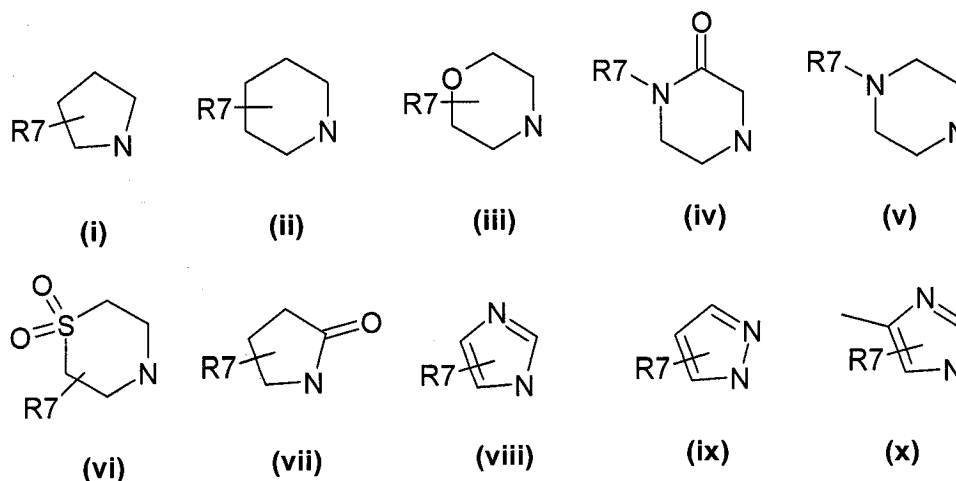
4. 权利要求 1 的化合物, 其中 Y 表示直接键、 $-O-$ 、 $-(CH_2)O-$ 、 $-(CH_2)-$ 或 $-(CH_2)SO_2-$ 。

5. 权利要求 1 的化合物, 其中 R2 表示卤素、 C_1-C_3 -烷基或三氟甲基, 表示 5 ~ 6 元杂芳基, 其具有 1-3 个选自 N 和 O 的杂原子, 或者表示任选被甲磺酰基取代的苯基。

6. 权利要求5的化合物,其中R2选自氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、苯基、甲磺酰基苯基、吡啶、咪唑、和吡咯。

7. 权利要求1的化合物,其中B表示直接键,表示吡唑、咪唑或噁二唑,它们各自任选被C₁-C₆-烷基取代,或者表示5~6元杂环基,其任选包含氧代,任选稠合以及具有1-4个选自N、S和O的杂原子。

8. 权利要求7的化合物,其中B表示直接键或选自下式(i)-(x):



其中R7如权利要求1所定义。

9. 权利要求1的化合物,其中X'表示直接键或选自-CO-、-NR₄CO-、-SO₂-和-O-。

10. 权利要求1的化合物,其中X表示直接键或选自-C(O)NR₄-、-NR₄-、-OC(O)-、-NR₄C(O)-、-(CH₂)C(O)-、-S(O)₂-和-C(O)-。

11. 权利要求10的化合物,其中X表示直接键或选自-C(O)NH-、-C(O)N(Me)-、-NH-、-N(Me)-、-OC(O)-、-N(Me)C(O)-、-(CH₂)C(O)-、-S(O)₂-和-C(O)-。

12. 权利要求1的化合物,其中R7表示氢、羟基、C₁-C₆-烷基、或卤代-C₁-C₆-烷基,或者表示5~6元杂芳基或杂环基,它们各自具有1-4个选自N和O的杂原子。

13. 权利要求12的化合物,其中R7选自氢、羟基、甲基、三氟甲基、乙基、叔丁基、吡咯烷、哌啶、吡啶、吡嗪、呋喃、和四氢呋喃。

14. 吡啶化合物,其选自

[(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-甲醇;

{(R)-2-[5-氟-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-甲醇;

[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-甲醇;

{(R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-甲醇;

{(R)-2-[5-氯-7-(四氢-噻喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-甲醇;

[(R)-2-(5-溴-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-甲醇;

{(R)-2-[5-溴-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-甲醇;

[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-甲醇;
{(R)-2-[7-环戊氨基-5-(吡啶-3-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-甲醇;

{(R)-2-[5-(吡啶-3-基氧基)-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-甲醇;

{(R)-2-[5-吗啉-4-基甲基-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-甲醇;

[(R)-2-[7-环戊氨基-5-吡啶-1-基甲基-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基]-甲醇;

[(R)-2-(7-环戊氨基-5-咪唑-1-基甲基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-甲醇;

{(R)-2-[7-环戊氨基-5-(1H-吡咯-3-基甲基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-甲醇;

[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲磺酰基甲基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-甲醇;

[7-环戊氨基-2-((R)-4-羟基甲基-4,5-二氢-噻唑-2-基)-1H-吡啶-5-基]-甲醇;

[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸甲酯;

[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸;

[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸乙酯;
2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-1,3-噻唑-4-基]-乙醇;

{(R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸甲酯;

{(R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸;

2-{(R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙醇;

[(R)-2-(5-溴-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸;

2-[(R)-2-(5-溴-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-1,3-噻唑-4-基]-乙醇;

{(R)-2-[5-溴-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸;

2-{(R)-2-[5-溴-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙醇;

[(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸;

[(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸乙酯;

2-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙醇;

{(R)-2-[5-氟-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻

唑-4-基}-乙酸;

2-[(R)-2-[5-氟-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙醇;

[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸甲酯;

[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸;

[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸乙酯;

{(R)-2-[5-甲氧基-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸甲酯;

{(R)-2-[5-甲氧基-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸;

[(R)-2-(7-环戊氨基-5-乙氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸;

[(R)-2-(7-环戊氨基-5-丙氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸;

[(R)-2-(7-环戊氨基-5-苯氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸;

{(R)-2-[5-苯氧基-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸;

{(R)-2-[7-环戊氨基-5-(吡啶-3-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸甲酯;

{(R)-2-[7-环戊氨基-5-(吡啶-3-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸;

{(R)-2-[5-(吡啶-3-基氧基)-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸甲酯;

{(R)-2-[5-(吡啶-3-基氧基)-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸;

[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸甲酯;

[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸;

{(R)-2-[5-甲基-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸;

{(R)-2-[5-甲基-7-(4-氧代-环己基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸;

{(R)-2-[7-环戊氨基-5-(4-甲磺酰基-苯氧基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸;

[(R)-2-(7-环戊氨基-5-苯氧基甲基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸甲酯;

[(R)-2-(7-环戊氨基-5-苯氧基甲基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸;

[(R)-2-(7-环戊氨基-5-吡咯烷-1-基甲基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻

唑-4-基]-乙酸甲酯；

[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲磺酰基甲基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸甲酯；

[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲磺酰基甲基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸；

2-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲磺酰基甲基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙醇；

环戊基-{5-甲磺酰基甲基-2-[(R)-4-(2-吗啉-4-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-胺；

1-(4-{2-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲磺酰基甲基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-哌嗪-1-基)-乙酮；

2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-1-吗啉-4-基-乙酮；

2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-N-(2-吗啉-4-基-乙基)-乙酰胺；

2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-N-(3-吗啉-4-基-丙基)-乙酰胺；

2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-N-甲基-乙酰胺；

2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-N,N-二甲基-乙酰胺；

2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-1-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙酮；

2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-1-(3-二甲氨基-吡咯烷-1-基)-乙酮；

2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-1-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-乙酮；

2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-1-哌啶-1-基-乙酮；

2-{(R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-N-甲基-乙酰胺；

2-{(R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-1-吗啉-4-基-乙酮；

2-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-1-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙酮；

2-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-N-(2-吗啉-4-基-乙基)-乙酰胺；

1-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-2-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酮；

2-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-N-甲基-乙酰胺;

2-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-1-吗啉-4-基-乙酮;

{5-氯-2-[(R)-4-(2-二甲氨基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-环戊基-胺;

{5-氯-2-[(R)-4-(2-吗啉-4-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-环戊基-胺;

{5-氯-2-[(R)-4-(2-哌嗪-1-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-环戊基-胺;

1-(4-{2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-哌嗪-1-基)-乙酮;

(5-氯-2-{ (R)-4-[2-(4-乙磺酰基-哌嗪-1-基)-乙基]-4,5-二氢-噻唑-2-基}-1H-吡啶-7-基)-环戊基-胺;

1-(4-{2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-哌嗪-1-基)-2-羟基-乙酮;

(5-氯-2-{ (R)-4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙基]-4,5-二氢-噻唑-2-基}-1H-吡啶-7-基)-环戊基-胺;

1-{2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-哌啶-4-醇;

(4-{2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-哌嗪-2-基)-乙酮;

(5-氯-2-{ (R)-4-[2-(3-二甲氨基-吡咯烷-1-基)-乙基]-4,5-二氢-噻唑-2-基}-1H-吡啶-7-基)-环戊基-胺;

{5-氯-2-[(R)-4-(2-哌啶-1-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-环戊基-胺;

(5-氯-2-{ (R)-4-[2-(1,1-二氧代-硫代吗啉-4-基)-乙基]-4,5-二氢-噻唑-2-基}-1H-吡啶-7-基)-环戊基-胺;

{5-氯-2-[(R)-4-(2-吡啶-1-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-环戊基-胺;

(S)-1-{2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-吡咯烷-2-甲酸;

{5-氯-2-[(R)-4-(2-甲磺酰基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-环戊基-胺;

3-{2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-5-甲基-3H-咪唑-4-甲酸乙酯;

3-{2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-5-甲基-3H-咪唑-4-甲酸;

1-{2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙

基}-吡咯烷-2-酮;

1-(2-{(R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙基)-哌啶-3-甲酸;

1-(2-{(R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙基)-哌啶-3-甲酸二甲酰胺;

[(S)-1-(2-{(R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙基)-吡咯烷-3-基]-氨基甲酸叔丁酯;

(2-{(R)-4-[2-((S)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-乙基]-4,5-二氢-噻唑-2-基}-5-氯-1H-吡啶-7-基)-(四氢-吡喃-4-基)-胺;

N-[(S)-1-(2-{(R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙基)-吡咯烷-3-基]-乙酰胺;

{5-氯-2-[(R)-4-(2-哌嗪-1-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-(四氢-吡喃-4-基)-胺;

1-[4-(2-{(R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙基)-哌嗪-1-基]-2-羟基-乙酮;

1-[4-(2-{(R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙基)-哌嗪-1-基]-2-四唑-1-基-乙酮;

1-[4-(2-{(R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙基)-哌嗪-1-基]-3,3,3-三氟-丙-1-酮;

[4-(2-{(R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙基)-哌嗪-1-基]-呋喃-2-基-甲酮;

(5-氯-2-{(R)-4-[2-(2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡嗪-4-基)-乙基]-4,5-二氢-噻唑-2-基}-1H-吡啶-7-基)-(四氢-吡喃-4-基)-胺;

(5-氯-2-{(R)-4-[2-(4-噻啶-2-基-哌嗪-1-基)-乙基]-4,5-二氢-噻唑-2-基}-1H-吡啶-7-基)-(四氢-吡喃-4-基)-胺;

{2-[(R)-4-(2-氨基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-5-氟-1H-吡啶-7-基}-环戊基-胺;

1-(4-{2-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-哌嗪-1-基)-乙酮;

环戊基-{5-氟-2-[(R)-4-(2-吗啉-4-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-胺;

环戊基-{2-[(R)-4-(2-二甲氨基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-5-氟-1H-吡啶-7-基}-胺;

环戊基-{5-氟-2-[(R)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-胺;

环戊基-(2-{(R)-4-[2-(1,1-二氧代-硫代吗啉-4-基)-乙基]-4,5-二氢-噻唑-2-基}-5-氟-1H-吡啶-7-基)-胺;

4-{2-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-哌嗪-2-酮;

1-(4-{2-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-哌嗪-1-基)-2-羟基-乙酮;

环戊基-{5-氟-2-[(R)-4-(2-甲磺酰基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-胺;

{2-[(R)-4-(2-二甲氨基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-5-氟-1H-吡啶-7-基}-(四氢-吡喃-4-基)-胺;

{5-氟-2-[(R)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-(四氢-吡喃-4-基)-胺;

{5-氟-2-[(R)-4-(2-吗啉-4-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-(四氢-吡喃-4-基)-胺;

1-[4-(2-{(R)-2-[5-氟-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙基)-哌嗪-1-基)-乙酮;

(2-{(R)-4-[2-(1,1-二氧化-硫代吗啉-4-基)-乙基]-4,5-二氢-噻唑-2-基}-5-氟-1H-吡啶-7-基)-(四氢吡喃-4-基)-胺;

(5-氟-2-[(R)-4-(2-甲磺酰基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基)-(四氢-吡喃-4-基)-胺;

4-(2-{(R)-2-[5-氟-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙基)-哌嗪-2-酮;

1-[4-(2-{(R)-2-[5-氟-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙基)-哌嗪-1-基]-2-羟基-乙酮;

1-(4-{2-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-哌嗪-1-基)-2-羟基-乙酮;

2-羟基-1-[4-(2-{(R)-2-[5-甲氧基-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙基)-哌嗪-1-基]-乙酮;

3-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸乙酯;

3-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸;

3-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙-1-醇;

3-{(R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-丙酸;

3-{(R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-丙-1-醇;

3-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-N-(2-吗啉-4-基-乙基)-丙酰胺;

3-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-1-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙-1-酮;

1-(4-{3-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙基}-哌嗪-1-基)-乙酮;

{5-氯-2-[(R)-4-(3-吗啉-4-基-丙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡

啉-7-基}-环戊基-胺；

3-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸乙酯；

3-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸；

3-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-苯氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸；

3-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸乙酯；

3-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸；

3-[(R)-2-(5-溴-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸乙酯；

3-[(R)-2-(5-溴-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸；

3-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸；

3-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-乙氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸乙酯；

3-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-乙氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸；

3-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-三氟甲氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸乙酯；

3-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-三氟甲氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸；

[(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基甲氧基]-乙酸乙酯；

[(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基甲氧基]-乙酸；

[(S)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸；

{(S)-2-[7-(1-乙酰基-哌啶-4-基氨基)-5-甲基-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸；

{(S)-2-[7-(1-乙酰基-吡咯烷-3-基氨基)-5-甲基-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸；

((S)-2-{5-苯氧基-7-[(四氢-吡喃-4-基甲基)-氨基]-1H-吡啶-2-基}-4,5-二氢-噻唑-4-基)-乙酸；

{(S)-2-[5-苯氧基-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸；

{(S)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸；

[(S)-2-(7-环丁氨基-5-甲基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸；

{(S)-2-[5-甲基-7-(四氢-呋喃-3-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻

唑-4-基}-乙酸;

{(S)-2-[7-(环丙基甲基-氨基)-5-甲基-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸;

((S)-2-{5-甲基-7-[(四氢-吡喃-4-基甲基)-氨基]-1H-吡啶-2-基}-4,5-二氢-噻唑-4-基)-乙酸;

{(S)-2-[5-甲基-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸;

[(S)-2-(7-环戊氨基-5-甲基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸甲酯;

[(S)-2-(7-环戊氨基-5-苯氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸;

{(S)-2-[7-(4,4-二氟-环己基氨基)-5-甲基-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸;

(2-{(S)-4-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-乙基]-4,5-二氢-噻唑-2-基}-5-氯-1H-吡啶-7-基)-环戊基-胺;

(5-氯-2-{(S)-4-[2-((R)-3-二甲氨基-吡咯烷-1-基)-乙基]-4,5-二氢-噻唑-2-基}-1H-吡啶-7-基)-环戊基-胺;

1-(4-{2-[(S)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-哌嗪-1-基)-乙酮;

1-(4-{2-[(S)-2-(5-甲基-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-哌嗪-1-基)-乙酮;

{5-甲基-2-[(S)-4-(2-吗啉-4-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-(四氢-吡喃-4-基)-胺;

1-(4-{2-[(S)-2-(7-环戊氨基-5-苯氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-哌嗪-1-基)-2-羟基-乙酮;

环戊基-{5-苯氧基-2-[(S)-4-(2-哌嗪-1-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-胺;

4-{2-[(S)-2-(7-环戊氨基-5-苯氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-哌嗪-1-甲酸叔丁酯;

环戊基-(2-{(S)-4-[2-(3-甲基-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基)-乙基]-4,5-二氢-噻唑-2-基}-5-苯氧基-1H-吡啶-7-基)-胺;

4-{2-[(S)-2-(7-环戊氨基-5-苯氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-哌嗪-2-酮;

(4-{2-[(S)-2-(7-环戊氨基-5-苯氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-哌嗪-1-基)-(四氢-呋喃-2-基)-甲酮;

环戊基-(5-苯氧基-2-{(S)-4-[2-(4-吡啶-2-基-哌嗪-1-基)-乙基]-4,5-二氢-噻唑-2-基}-1H-吡啶-7-基)-胺;

环戊基-[2-((S)-4-{2-[4-(2-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-乙基}-4,5-二氢-噻唑-2-基)-5-苯氧基-1H-吡啶-7-基)-胺;

1-(4-{2-[(S)-2-(7-环戊氨基-5-苯氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻

唑-4-基]-乙基}-哌嗪-1-基)-乙酮；

{(R)-1-[2-[(S)-2-{5-甲基-7-[(四氢-吡喃-4-基甲基)-氨基]-1H-吡啶-2-基}-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基]-吡咯烷-2-基}-甲醇；

N-[(R)-1-{2-[(S)-2-(7-环戊氨基-5-苯氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-吡咯烷-3-基)-乙酰胺；

(2-{(S)-4-[2-(4-苄基-哌嗪-1-基)-乙基]-4,5-二氢-噻唑-2-基}-5-苯氧基-1H-吡啶-7-基)-环戊基-胺；

{5-甲基-2-[(S)-4-(2-吗啉-4-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-(四氢-吡喃-4-基甲基)甲基-胺；

{2-[(S)-4-(2-吗啉-4-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-5-苯氧基-1H-吡啶-7-基}-(四氢-吡喃-4-基甲基)-胺；

4-[2-((S)-2-{5-苯氧基-7-[(四氢-吡喃-4-基甲基)-氨基]-1H-吡啶-2-基}-4,5-二氢-噻唑-4-基)-乙基]-哌嗪-2-酮；

环戊基-{5-苯氧基-2-[(S)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-胺；

(2-{(S)-4-[2-(3-甲基-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-吡嗪-7-基]-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基}-5-苯氧基-1H-吡啶-7-基}-(四氢-吡喃-4-基甲基)-胺；

4-[2-((S)-2-{5-苯氧基-7-[(四氢-吡喃-4-基甲基)-氨基]-1H-吡啶-2-基}-4,5-二氢-噻唑-4-基)-乙基]-哌嗪-2-酮；和

4-(2-{(S)-2-[7-(4,4-二氟-环己基氨基)-5-苯氧基-7-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙基)-哌嗪-2-酮，

其药学可接受的盐、R异构体、S异构体或非对映异构体。

15. 用于活化葡糖激酶的药物组合物，包含权利要求1定义的式(1)的化合物、其药学可接受的盐、R异构体、S异构体或非对映异构体作为活性成分，以及药学可接受的载体。

16. 权利要求1定义的式(1)的化合物、其药学可接受的盐、R异构体、S异构体或非对映异构体在制备药物中的应用，所述药物用于预防或治疗糖尿病、与糖尿病相关的疾病、或肥胖。

17. 权利要求16的应用，其中糖尿病是1型糖尿病。

18. 权利要求16的应用，其中糖尿病是2型糖尿病。

19. 权利要求16的应用，其中所述与糖尿病相关的疾病是糖尿病并发症。

20. 权利要求19的应用，其中糖尿病并发症是神经原性疾病、高脂血症、高血压、视网膜变性或肾衰竭。

21. 权利要求1定义的式(1)的化合物、其药学可接受的盐、R异构体、S异构体或非对映异构体在制备药物中的应用，所述药物用于降低血糖水平。

22. 用于预防或治疗由葡糖激酶失活导致的疾病的药物组合物的制备方法，包括将权利要求1定义的式(1)的化合物、其药学可接受的盐、R异构体、S异构体或非对映异构体作为活性成分与药学可接受的载体混合的步骤。

葡糖激酶激活剂和包含其作为活性成分的药物组合物

[技术领域]

[0001] 本发明涉及显示优异的葡糖激酶（葡糖激酶激活剂，GKAs）活性的新化合物和包含其作为活性成分的药物组合物。

[背景技术]

[0002] 糖尿病对人体健康产生有害影响，导致各种并发症。可以将糖尿病分类成：1 型糖尿病，其中因胰腺细胞破坏而无法分泌胰岛素；和 2 型糖尿病，其中因其他疾病无法产生胰岛素或身体对胰岛素无应答。2 型糖尿病占患有糖尿病的患者总数的 90% 以上。伴随糖尿病的典型并发症包括高脂血症、高血压、视网膜变性、肾衰竭等（Zimmer P. 等人，Nature, 2001, 414, 782）。作为糖尿病治疗剂，使用磺酰脲类（有利于胰腺细胞中的胰岛素分泌）、双胍类（抑制肝中葡萄糖产生）、 α -糖苷酶抑制剂（抑制肠中葡萄糖摄取）等，其中近期集中于过氧化物酶体增生物激活受体 γ (PPAR γ) 激动剂（噻唑啉二酮类，增加胰岛素敏感度）。然而，根据相应作用机制，这些药剂显示一定的副作用，例如体重增加（Moller D. E., Nature, 2001, 414, 821）。因此，已经对研发治疗糖尿病、但不会导致这种副作用的活性剂存在需求。

[0003] 对正常健康人而言，血糖通过各种内分泌血糖稳定（glucostatic）系统精确控制在安全而狭窄的生理范围内。如果这种血糖稳定系统不工作，则首先发生葡萄糖耐受不良，逐步发展成 2 型糖尿病。这种控制机制的功能障碍是因如下原因所致：(i) 胰岛素从胰腺细胞分泌减少；(ii) 肝、脂肪组织细胞和骨骼肌细胞中胰岛素抗药性增加；和 (iii) 肝过量产生血糖。

[0004] 根据过去 40 年中获得的许多研究信息，属于己糖激酶 IV 系列的葡糖激酶涉及直接控制血中葡萄糖含量的第一个葡萄糖代谢步骤，由此它在维持体内葡萄糖动态平衡中起重要作用。

[0005] 胰腺细胞中的葡糖激酶可以通过作为葡萄糖感受器起作用来确定葡萄糖刺激的胰岛素释放（GSIR）的阈值。葡糖激酶通过将葡萄糖磷酸化成消耗 ATP 的葡萄糖-6-磷酸并且将葡萄糖-6-磷酸保持在细胞中而降低血糖（Meglasson M. D. 和 Matschinsky F. M., Diabetes Metab Rev, 1986, 2, 163）。

[0006] 另一方面，肝细胞中的葡糖激酶具有受葡糖激酶调节蛋白短期调控的特征。葡糖激酶调节蛋白与葡糖激酶形成 1 : 1 复合物并且作为“竞争性抑制剂”对葡萄糖起作用，以将失活的葡糖激酶限制在核内并且防止其受到其他蛋白质类例如分解酶等的作用而使其保持稳定。据报道果糖-6-磷酸进一步稳定葡糖激酶调节蛋白，而果糖-1-磷酸使葡糖激酶从葡糖激酶调节蛋白中分离并且将其从核转移至细胞质，以保持其活化状态（Van Schaftingen E., Eur J Biochem, 1989, 179）。肝细胞中的葡糖激酶控制肝中的葡萄糖代谢。即，葡萄糖摄取和产生在饱腹或空腹状态下得到有效控制（Agius L. 等人，J Biol Chem, 1996, 271, 30479）。

[0007] 如上所述，葡糖激酶活化如下两个功能：(i) 直接控制肝中血糖；和 (ii) 在检测胰

腺中葡萄糖浓度后有利于胰岛素在生理范围内分泌,且由此在维持葡萄糖动态平衡中起极为重要的作用。

[0008] 在许多啮齿动物模型中的实验结果启示,葡糖激酶是维持葡萄糖动态平衡的关键调节剂。胰腺 β 细胞中缺乏葡糖激酶基因功能的大鼠显示显著的血糖过多症状,肝细胞中缺乏葡糖激酶基因功能的大鼠显示葡萄糖摄取抑制和血糖过多症状。另一方面,当葡糖激酶基因在正常大鼠肝细胞中过度表达时,显示了葡萄糖耐受的改善效果 (Rossetti L. 等人, *Am J Physiol*, 1997, 273, E743)。葡糖激酶在糖尿病大鼠中的过度表达诱导在空腹状态下的葡萄糖耐受改善和降血糖效果 (Desai U. J. 等人, *Am J Diabetes*, 2001, 50, 2285)。

[0009] 迄今为止,在临床上报道了人类的约 200 种葡糖激酶基因突变体。MODY (青年发病的成年型糖尿病)-2 患者,即 2 型糖尿病亚型因功能缺失性突变而显示一些葡糖激酶活性下降、因胰岛素分泌减少而显示高血糖症。相反,基于功能获得性突变,PNDM (持久型新生儿糖尿病) 和 PHHI (持续型超高胰岛素血症婴儿期低血糖) 患者显示因葡糖激酶活化导致的严重低血糖症 (Matsinsky F. M. 等人, *Frontiers in Diabetes*, 2004, 16, 4-7 章)。这种与葡糖激酶相关的疾病的表型启示葡糖激酶在维持体内葡萄糖动态平衡中起重要作用,这暗示了可以研发提高葡糖激酶活性的药物。

[0010] 根据近期研究 (Nakamura A. 等人, *Impact of small molecule glucokinase activator on glucose metabolism and beta cell mass*, *Endocrinology*, 2008 年 11 月),葡糖激酶激活剂有利于胰腺 β 细胞分裂以通过维持胰腺细胞群而改善葡萄糖代谢。此外,据报道,可以通过仅在 20 周龄 ZDF (Zucker 糖尿病脂肪) 大鼠模型中恢复肝细胞葡糖激酶活性来校正葡萄糖代谢和高血糖症 (Torres T. P. 等人, *Restoration of hepatic glucokinase expression corrects hepatic glucose flux and normalize plasma glucose in Zucker diabetic fatty rats*, 2008 年 10 月, *Endocrinology*),这启示可以将肝细胞特异性葡糖激酶激活剂研发为未来可用于 1 型糖尿病和慢性 2 型糖尿病的治疗剂。

[0011] 报道了大量葡糖激酶激活剂的研究。作为近期公布的专利,可举出 W02007/007910A1、W02006/112549A1、W02007/031739、W02007/037534、W02007/043638、W02007/028135、US20070099930、W02007/041365、W02007/051847、W02007/053345、W02007/007910、W02006/049304 等。

[0012] 本发明人深入研究了葡糖激酶激活剂,结果发现式 (1) 的吡啶化合物可有效用作葡糖激酶激活剂,从而完成了基于吡啶结构的葡糖激酶激活剂的本发明。

[发明内容]

[0013] [发明要解决的技术课题]

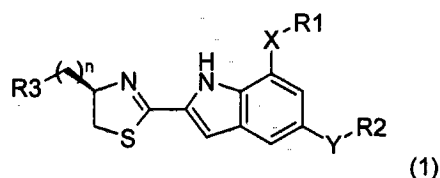
[0014] 本发明的目的在于提供式 (1) 的吡啶化合物的葡糖激酶激活剂。本发明的另一个目的在于提供用于预防或治疗因葡糖激酶活性下降而引起的疾病的组合物,其包含本发明化合物作为活性成分。

[0015] [解决技术课题的方法]

[0016] 本发明提供了下式 (1) 的化合物、其药学可接受的盐或异构体:

[0017] [式 1]

[0018]



[0019] 其中

[0020] X 表示 O 或 NH,

[0021] n 表示 0-3 的数,

[0022] Y 表示直接键, $-(CH_2)_pO-$ 、 $-(CH_2)_q-$ 或 $-(CH_2)_qSO_2-$,

[0023] p 表示 0-2 的数,

[0024] q 表示 1-3 的数,

[0025] R1 表示氢、 $-(CR_4R_5)_p-A-R_6$ 或 $-(CR_4R_5)_q-R_6$,

[0026] p 和 q 如上述所定义,

[0027] R4 和 R5 彼此独立地表示氢或 C_1-C_5 -烷基,

[0028] A 表示 6 ~ 12 元芳基或任选包含氧代的 C_3-C_8 -环烷基, 或者表示 3 ~ 10 元杂环基或杂芳基, 它们各自具有 1-3 个选自 O、S 和 N 的杂原子,

[0029] R6 表示氢、羟基、卤素、硝基、 C_1-C_6 -烷基羰基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基、 C_1-C_6 -烷氧羰基或羧基,

[0030] R2 表示氢、硝基、卤素、 C_1-C_6 -烷基或三氟甲基, 表示 5 ~ 12 元杂芳基或杂环基, 它们各自具有 1-3 个选自 N 和 O 的杂原子, 或者表示任选被 C_1-C_6 -烷基磺酰基取代的 6 ~ 12 元芳基、

[0031] R3 表示 $R_7-X-B-X'-$,

[0032] B 表示直接键, 或者表示 3 ~ 10 元杂环基或杂芳基, 它们各自任选包含氧代、任选稠合以及具有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子,

[0033] X 和 X' 彼此独立地表示直接键或选自 $-CO-$ 、 $-(CH_2)_q-$ 、 $-NR_4C(O)-$ 、 $-NR_4-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-(CH_2)_pC(O)-$ 、 $-(CH_2)_pO-$ 、 $-(CH_2)_pNR_4-$ 、 $-C(O)NR_4-$ 和 $-S(O)_r-$, 其中 p 和 q 如上述所定义, r 表示 0-2 的数, 且 R4 表示氢或 C_1-C_5 -烷基,

[0034] R7 表示氢、羟基、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、卤代 $-C_1-C_6$ -烷基或 C_3-C_6 -环烷基, 表示 6 ~ 12 元芳基, 或者表示 4 ~ 8 元杂芳基或杂环基, 它们各自具有 1-4 个选自 N 和 O 的杂原子,

[0035] 其中烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环基和杂芳基可以任选被取代且取代基是一个或多个选自羟基、卤素、腈、氨基、 C_1-C_6 -烷氨基、二(C_1-C_6 -烷基)氨基、 C_1-C_6 -烷基、卤代 $-C_1-C_6$ -烷基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基、芳基 $-C_1-C_6$ -烷氧基和氧代的基团。

[0036] 在上述式 (1) 化合物的定义中, 术语“烷基”是指脂族烃基。烷基可以是不含烯基或炔基部分的饱和烷基、或包含至少一个烯基或炔基部分的不饱和烷基。“烯基”是指包含至少一个碳-碳双键的基团, “炔基”是指包含至少一个碳-碳三键的基团。烷基在单独使用或以复合形式例如烷氧基使用时, 可以是支链或直链的。

[0037] 除非另有定义, 否则烷基可以具有 1-20 个碳原子。烷基可以是中等大小的具有 1-10 个碳原子的烷基。否则, 烷基可以是具有 1-6 个碳原子的低级烷基。其典型的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基、乙烯基、丙烯基、

丁烯基等。例如 C_1-C_4 -烷基在烷基链上具有 1-4 个碳原子且选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

[0038] 除非另有定义,否则术语“烷氧基”是指具有 1-10 个碳原子的烷氧基。

[0039] 除非另有定义,否则术语“环烷基”是指饱和的脂族 3 ~ 10 元环。其典型的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

[0040] 除非另有定义,否则术语“芳基”包括至少一个具有共价 π 电子系统的环,例如单环或稠合多环(即共有相邻碳原子对的环)基团。在本说明书中,芳基是指芳族 4 ~ 10 元、优选 6 ~ 10 元单环或多环,包括苯基、萘基等。

[0041] 除非另有定义,否则术语“杂芳基”是指芳族 3 ~ 10 元、优选 4 ~ 8 元、更优选 5 ~ 6 元环,其具有 1-3 个选自 N、O 和 S 的杂原子,且可以与苯并或 C_3-C_8 环烷基稠合。单环杂芳基包括但不限于噻唑、噁唑、噻吩、呋喃、吡咯、咪唑、异噁唑、异噻唑、吡唑、三唑、三嗪、噻二唑、四唑、噁二唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪等。双环杂芳基包括但不限于吡啶、二氢吡啶、苯并噻吩、苯并呋喃、苯并咪唑、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并噻二唑、苯并三唑、喹啉、异喹啉、嘌呤、嘌呤并吡啶等。

[0042] 除非另有定义,否则术语“杂环”是指 3 ~ 10 元、优选 4 ~ 8 元、更优选 5 ~ 6 元环,其具有 1-3 个选自 N、O 和 S 的杂原子,可以与苯并或 C_3-C_8 环烷基稠合、且是饱和的或包含 1 或 2 个双键。杂环包括但不限于吡咯啉、吡咯烷、咪唑啉、咪唑烷、吡唑啉、吡唑烷、吡喃、哌啶、吗啉、硫代吗啉、哌嗪、氢化呋喃等。

[0043] 除非另有定义,否则在本说明书中的其他术语和缩写可以理解为具有本领域技术人员在本领域中通常使用的含义。

[0044] 在上述式 (1) 化合物中优选的化合物是这样的化合物,其中

[0045] X 表示 O 或 NH,

[0046] n 表示 0-3 的数,

[0047] Y 表示直接键, $-(CH_2)_pO-$ 、 $-(CH_2)_q-$ 或 $-(CH_2)_qSO_2-$,

[0048] p 表示 0-2 的数,

[0049] q 表示 1-3 的数,

[0050] R1 表示 $-(CR_4R_5)_p-A-R_6$ 或 $-(CR_4R_5)_q-R_6$,

[0051] p 和 q 如上述所定义,

[0052] R4 和 R5 彼此独立地表示氢或 C_1-C_5 -烷基,

[0053] A 表示 6 ~ 12 元芳基或任选包含氧代的 C_3-C_7 -环烷基,或者表示 4 ~ 8 元杂环基或杂芳基,它们各自具有 1-3 个选自 O、S 和 N 的杂原子,

[0054] R6 表示氢、羟基、卤素、硝基、 C_1-C_6 -烷基羰基、 C_1-C_6 -烷基磺酰基、 C_1-C_6 -烷氧羰基或羧基,

[0055] R2 表示氢、卤素、 C_1-C_6 -烷基或三氟甲基,表示 5 ~ 8 元杂芳基或杂环基,它们各自具有 1-3 个选自 N 和 O 的杂原子,或者表示任选被 C_1-C_6 -烷基磺酰基取代的 6 ~ 10 元芳基,

[0056] R3 表示 $R_7-X-B-X'-$,

[0057] B 表示直接键,或者表示 4 ~ 10 元杂环基或杂芳基,它们各自任选包含氧代、任选稠合以及具有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子,

[0058] X 和 X' 彼此独立地表示直接键或选自 $-\text{CO}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_q-$ 、 $-\text{NR}_4\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}_4-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_4-$ 和 $-\text{S}(\text{O})_r-$ ，其中 p 和 q 如上述所定义，r 表示 0-2 的数，且 R4 表示氢或 C_1-C_5 - 烷基，

[0059] R7 表示氢、羟基、 C_1-C_6 - 烷基、卤代 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ - 烷基或 C_3-C_6 - 环烷基，表示 6 ~ 12 元芳基，或者表示 4 ~ 8 元杂芳基或杂环基，它们各自具有 1-4 个选自 N 和 O 的杂原子，

[0060] 其中烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环基和杂芳基可以任选被取代，且取代基是一个或多个选自羟基、卤素、腈、氨基、 C_1-C_6 - 烷氨基、二 (C_1-C_6 - 烷基) 氨基、 C_1-C_6 - 烷基，卤代 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ - 烷基， C_1-C_6 - 烷基磺酰基、芳基 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ - 烷氧基和氧代的基团。

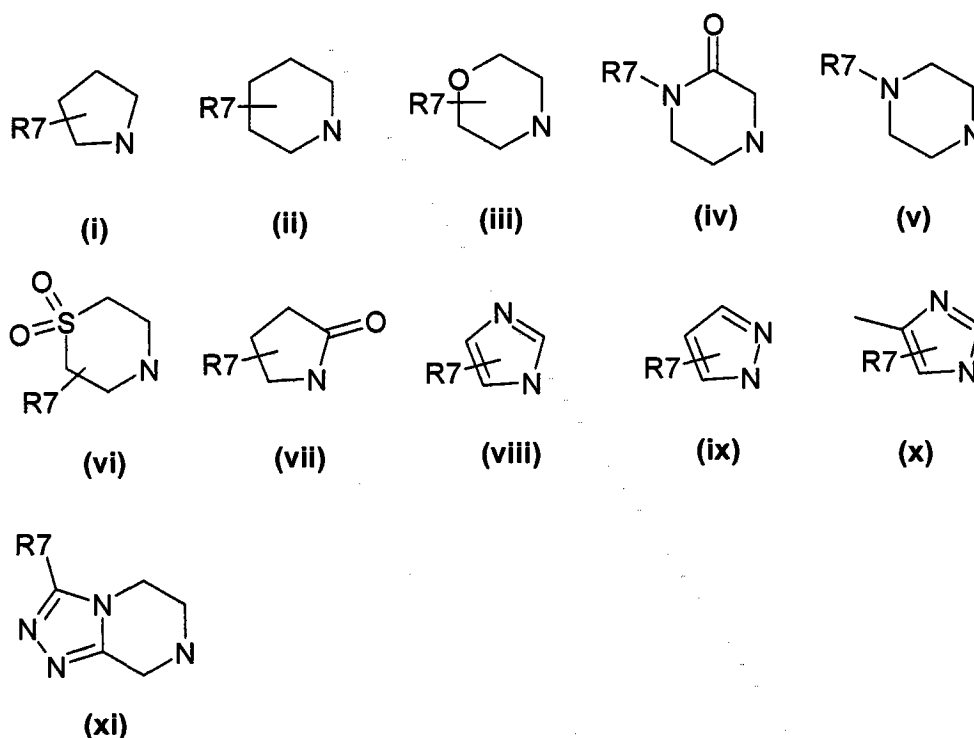
[0061] 在本发明式 (1) 的化合物中，取代基 Y 更优选表示直接键、 $-\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)-$ 或 $-(\text{CH}_2)\text{SO}_2-$ 。

[0062] 取代基 R1 更优选表示 $-(\text{CH}_2)_p-\text{A}-\text{R}_6$ 或 $-(\text{CR}_4\text{R}_5)_q-\text{R}_6$ ，其中 p 表示 0-2 的数，q 表示 1-3 的数，R4 和 R5 彼此独立地表示氢或 C_1-C_5 - 烷基，A 表示 6 ~ 12 元芳基或任选包含氧代的 C_3-C_6 - 环烷基，或者表示具有 1-2 个选自 O、S 和 N 的杂原子的 5 ~ 6 元杂环基，R6 表示氢、卤素、硝基、 C_1-C_6 - 烷基羰基、 C_1-C_6 - 烷基磺酰基、 C_1-C_6 - 烷氧羰基或羧基。R1 最优选选自环丙基、环丁基、环戊基、二氟环己基、四氢呋喃、四氢吡喃、(四氢吡喃-4-基) 甲基、四氢噻喃、4-氧代-环己基、(1-甲磺酰基) 吡咯烷、(1-乙酰基) 哌啶、4-硝基苯基和甲基丙炔酸酯。

[0063] 取代基 R2 更优选表示氢、卤素、 C_1-C_3 - 烷基或三氟甲基，表示 5 ~ 6 元杂芳基或杂环基，它们各自具有 1-3 个选自 N 和 O 的杂原子，或者表示任选被甲磺酰基取代的 6 ~ 10 元芳基。R2 最优选选自氢、氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、苯基、甲磺酰基苯基、吡啶、吗啉、1,2-咪唑、1,3-咪唑、吡咯烷和吡咯。

[0064] 在取代基 R3 的基团 $\text{R}_7-\text{X}-\text{B}-\text{X}'$ 中，取代基 B 更优选表示直接键，表示吡唑、咪唑或噁二唑，它们各自任选被 C_1-C_6 - 烷基取代，或者表示 5 ~ 9 元杂环基，其任选包含氧代，任选稠合、以及具有 1-4 个选自 N、S 和 O 的杂原子。B 最优选表示直接键或者可以是选自下式 (i)-(xi) 的结构：

[0065]



[0066] 其中 R7 如上述所定义。

[0067] 取代基 X' 更优选表示直接键或选自 -CO-、-NR₄CO-、-SO₂- 和 -O-。

[0068] 取代基 X 更优选表示直接键或选自 -C(O)NR₄-、-NR₄-、-OC(O)-、-NR₄C(O)-、-(CH₂)₂C(O)-、-S(O)₂- 和 -C(O)-。X 最优选表示直接键或选自 -C(O)NH-、-C(O)N(Me)-、-NH-、-N(Me)-、-OC(O)-、-N(Me)C(O)-、-(CH₂)₂C(O)-、-S(O)₂- 和 -C(O)-。

[0069] 取代基 R7 更优选表示氢、羟基、C₁-C₆-烷基、卤代 C₁-C₆-烷基或 C₄-C₆-环烷基，表示任选被卤素取代的 6~10 元芳基，或者表示 5~6 元杂芳基或杂环基，它们各自具有 1-4 个选自 N 和 O 的杂原子。R7 最优选选自氢、羟基、甲基、三氟甲基、乙基、叔丁基、环己基、吡咯烷、苯基、2-氟苯基、哌啶、吡啶、1,3-吡嗪、1,4-吡嗪、呋喃，三氟甲基、1,2,3,4-四唑和四氢呋喃。

[0070] 式 (1) 化合物中的典型化合物是选自如下的化合物：

[0071] [(R)-2-(7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-1,3-噻唑-4-基]-甲醇；

[0072] {(R)-2-[7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-甲醇；

[0073] {(R)-2-[7-(四氢-呋喃-3-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-甲醇；

[0074] {(R)-2-[7-(1-甲磺酰基-吡咯烷-3-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-甲醇；

[0075] [(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-甲醇；

[0076] {(R)-2-[5-氟-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-甲醇；

[0077] [(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-甲醇；

[0078] {(R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-甲醇；

- [0079] {(R)-2-[5-氯-7-(四氢-噻喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-甲醇；
- [0080] [(R)-2-(5-溴-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-甲醇；
- [0081] {(R)-2-[5-溴-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-甲醇；
- [0082] [(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-甲醇；
- [0083] {(R)-2-[7-环戊氨基-5-(吡啶-3-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-甲醇；
- [0084] {(R)-2-[5-(吡啶-3-基氧基)-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-甲醇；
- [0085] 环戊基-[2-((R)-4-吡咯烷-1-基甲基-4,5-二氢-噻唑-2-基)-1H-吡啶-7-基]-胺；
- [0086] 环戊基-[2-((R)-4-吗啉-4-基甲基-4,5-二氢-噻唑-2-基)-1H-吡啶-7-基]-胺；
- [0087] 环戊基-[2-((R)-4-二甲氨基甲基-4,5-二氢-噻唑-2-基)-1H-吡啶-7-基]-胺；
- [0088] {(R)-2-[5-吗啉-4-基甲基-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-甲醇；
- [0089] [(R)-2-[7-环戊氨基-5-吡啶-1-基甲基-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-甲醇；
- [0090] [(R)-2-(7-环戊氨基-5-咪唑-1-基甲基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-甲醇；
- [0091] {(R)-2-[7-环戊氨基-5-(1H-吡咯-3-基甲基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-甲醇；
- [0092] [(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲磺酰基甲基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-甲醇；
- [0093] [7-环戊氨基-2-((R)-4-羟基甲基-4,5-二氢-噻唑-2-基)-1H-吡啶-5-基]-甲醇；
- [0094] [(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸甲酯；
- [0095] [(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸；
- [0096] [(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸乙酯；
- [0097] 2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-1,3-噻唑-4-基]-乙醇；
- [0098] {(R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸甲酯；
- [0099] {(R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻

唑-4-基}-乙酸;

[0100] 2-{(R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙醇;

[0101] [(R)-2-(5-溴-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸;

[0102] 2-[(R)-2-(5-溴-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-1,3-噻唑-4-基]-乙醇;

[0103] {(R)-2-[5-溴-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸;

[0104] 2-{(R)-2-[5-溴-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙醇;

[0105] [(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸;

[0106] [(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸乙酯;

[0107] 2-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙醇;

[0108] {(R)-2-[5-氟-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸;

[0109] 2-{(R)-2-[5-氟-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙醇;

[0110] [(R)-2-(7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸;

[0111] [(R)-2-(7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸乙酯;

[0112] 2-[(R)-2-(7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙醇;

[0113] {(R)-2-[7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸;

[0114] 2-{(R)-2-[7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙醇;

[0115] [(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸甲酯;

[0116] [(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸;

[0117] [(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸乙酯;

[0118] {(R)-2-[5-甲氧基-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸甲酯;

[0119] {(R)-2-[5-甲氧基-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸;

[0120] [(R)-2-(7-环戊氨基-5-乙氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸;

[0121] [(R)-2-(7-环戊氨基-5-丙氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙

酸；

[0122] [(R)-2-(7-环戊氨基-5-苯氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸；

[0123] {(R)-2-[5-苯氧基-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸；

[0124] {(R)-2-[7-环戊氨基-5-(吡啶-3-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸甲酯；

[0125] {(R)-2-[7-环戊氨基-5-(吡啶-3-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸；

[0126] {(R)-2-[5-(吡啶-3-基氧基)-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸甲酯；

[0127] {(R)-2-[5-(吡啶-3-基氧基)-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸；

[0128] [(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸甲酯；

[0129] [(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸；

[0130] {(R)-2-[5-甲基-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸；

[0131] {(R)-2-[5-甲基-7-(4-氧代-环己基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸；

[0132] {(R)-2-[7-环戊氨基-5-(4-甲磺酰基-苯氧基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸；

[0133] [(R)-2-(7-环戊氨基-5-苯氧基甲基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸甲酯；

[0134] [(R)-2-(7-环戊氨基-5-苯氧基甲基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸；

[0135] [(R)-2-(7-环戊氨基-5-吡咯烷-1-基甲基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸甲酯；

[0136] [(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲磺酰基甲基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸甲酯；

[0137] [(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲磺酰基甲基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸；

[0138] 2-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲磺酰基甲基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙醇；

[0139] 环戊基-{5-甲磺酰基甲基-2-[(R)-4-(2-吗啉-4-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-胺；

[0140] 1-(4-{2-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲磺酰基甲基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-哌嗪-1-基)-乙酮；

[0141] 2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-1-吗啉-4-基-乙酮;

[0142] 2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-N-(2-吗啉-4-基-乙基)-乙酰胺;

[0143] 2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-N-(3-吗啉-4-基-丙基)-乙酰胺;

[0144] 2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-N-甲基-乙酰胺;

[0145] 2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-N,N-二甲基-乙酰胺;

[0146] 2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-1-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙酮;

[0147] 2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-1-(3-二甲氨基-吡咯烷-1-基)-乙酮;

[0148] 2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-1-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-乙酮;

[0149] 2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-1-哌啶-1-基-乙酮;

[0150] 2-{(R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-N-甲基-乙酰胺;

[0151] 2-{(R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-1-吗啉-4-基-乙酮;

[0152] 2-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-1-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙酮;

[0153] 2-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-N-(2-吗啉-4-基-乙基)-乙酰胺;

[0154] 1-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-2-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酮;

[0155] 2-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-N-甲基-乙酰胺;

[0156] 2-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-1-吗啉-4-基-乙酮;

[0157] 2-[(R)-2-(7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-N-乙基-乙酰胺;

[0158] 2-[(R)-2-(7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-N-甲基-乙酰胺;

[0159] 2-[(R)-2-(7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-1-吗啉-4-基-乙酮;

[0160] N-甲基-2-{(R)-2-[7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻

唑-4-基}-乙酰胺;

[0161] 1-吗啉-4-基-2-[(R)-2-[7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酮;

[0162] {5-氯-2-[(R)-4-(2-二甲氨基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-环戊基-胺;

[0163] {5-氯-2-[(R)-4-(2-吗啉-4-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-环戊基-胺;

[0164] {5-氯-2-[(R)-4-(2-哌嗪-1-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-环戊基-胺;

[0165] 1-(4-{2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-哌嗪-1-基)-乙酮;

[0166] (5-氯-2-[(R)-4-[2-(4-乙磺酰基-哌嗪-1-基)-乙基]-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基)-环戊基-胺;

[0167] 1-(4-{2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-哌嗪-1-基)-2-羟基-乙酮;

[0168] (5-氯-2-[(R)-4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙基]-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基)-环戊基-胺;

[0169] 1-{2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-哌啶-4-醇;

[0170] (4-{2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-哌嗪-2-基)-乙酮;

[0171] (5-氯-2-[(R)-4-[2-(3-二甲氨基-吡咯烷-1-基)-乙基]-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基)-环戊基-胺;

[0172] {5-氯-2-[(R)-4-(2-哌啶-1-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-环戊基-胺;

[0173] (5-氯-2-[(R)-4-[2-(1,1-二氧代-硫代吗啉-4-基)-乙基]-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基)-环戊基-胺;

[0174] {5-氯-2-[(R)-4-(2-吡啶-1-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-环戊基-胺;

[0175] (S)-1-{2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-吡咯烷-2-甲酸;

[0176] {5-氯-2-[(R)-4-(2-甲磺酰基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-环戊基-胺;

[0177] 3-{2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-5-甲基-3H-咪唑-4-甲酸乙酯;

[0178] 3-{2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-5-甲基-3H-咪唑-4-甲酸;

[0179] 1-{2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-吡咯烷-2-酮;

[0180] 1-(2-{(R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙基)-哌啶-3-甲酸;

[0181] 1-(2-{(R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙基)-哌啶-3-甲酸二甲酰胺;

[0182] [(S)-1-(2-{(R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙基)-吡咯烷-3-基]-氨基甲酸叔丁酯;

[0183] (2-{(R)-4-[2-((S)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-乙基]-4,5-二氢-噻唑-2-基}-5-氯-1H-吡啶-7-基)-(四氢-吡喃-4-基)-胺;

[0184] N-[(S)-1-(2-{(R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙基)-吡咯烷-3-基]-乙酰胺;

[0185] {5-氯-2-[(R)-4-(2-哌嗪-1-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-(四氢-吡喃-4-基)-胺;

[0186] 1-[4-(2-{(R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙基)-哌嗪-1-基]-2-羟基-乙酮;

[0187] 1-[4-(2-{(R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙基)-哌嗪-1-基]-2-四唑-1-基-乙酮;

[0188] 1-[4-(2-{(R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙基)-哌嗪-1-基]-3,3,3-三氟-丙-1-酮;

[0189] [4-(2-{(R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙基)-哌嗪-1-基]-呋喃-2-基-甲酮;

[0190] (5-氯-2-{(R)-4-[2-(2,3,5,6-四氢-[1,2']联吡啶-4-基)-乙基]-4,5-二氢-噻唑-2-基}-1H-吡啶-7-基)-(四氢-吡喃-4-基)-胺;

[0191] (5-氯-2-{(R)-4-[2-(4-嘧啶-2-基-哌嗪-1-基)-乙基]-4,5-二氢-噻唑-2-基}-1H-吡啶-7-基)-(四氢-吡喃-4-基)-胺;

[0192] {2-[(R)-4-(2-氨基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-5-氟-1H-吡啶-7-基}-环戊基-胺;

[0193] 1-(4-{2-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-哌嗪-1-基)-乙酮;

[0194] 环戊基-{5-氟-2-[(R)-4-(2-吗啉-4-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-胺;

[0195] 环戊基-{2-[(R)-4-(2-二甲氨基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-5-氟-1H-吡啶-7-基}-胺;

[0196] 环戊基-{5-氟-2-[(R)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-胺;

[0197] 环戊基-(2-{(R)-4-[2-(1,1-二氧化-硫代吗啉-4-基)-乙基]-4,5-二氢-噻唑-2-基}-5-氟-1H-吡啶-7-基)-胺;

[0198] 4-{2-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-哌嗪-2-酮;

[0199] 1-(4-{2-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻

唑-4-基]-乙基)-哌嗪-1-基)-2-羟基-乙酮;

[0200] 环戊基-{5-氟-2-[(R)-4-(2-甲磺酰基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-胺;

[0201] {2-[(R)-4-(2-二甲氨基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-5-氟-1H-吡啶-7-基}-(四氢-吡喃-4-基)-胺;

[0202] {5-氟-2-[(R)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-(四氢-吡喃-4-基)-胺;

[0203] {5-氟-2-[(R)-4-(2-吗啉-4-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-(四氢-吡喃-4-基)-胺;

[0204] 1-[4-(2-{(R)-2-[5-氟-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙基)-哌嗪-1-基)-乙酮;

[0205] (2-{(R)-4-[2-(1,1-二氧化-硫代吗啉-4-基)-乙基]-4,5-二氢-噻唑-2-基}-5-氟-1H-吡啶-7-基)-(四氢吡喃-4-基)-胺;

[0206] (5-氟-2-[(R)-4-(2-甲磺酰基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基)-(四氢-吡喃-4-基)-胺;

[0207] 4-(2-{(R)-2-[5-氟-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙基)-哌嗪-2-酮;

[0208] 1-[4-(2-{(R)-2-[5-氟-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙基)-哌嗪-1-基]-2-羟基-乙酮;

[0209] 环戊基-{2-[(R)-4-(2-甲氧基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-胺;

[0210] 环戊基-{2-[(R)-4-(2-二甲氨基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-胺;

[0211] 环戊基-{2-[(R)-4-(2-吗啉-4-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-胺;

[0212] 环戊基-{2-[(R)-4-(2-哌啶-1-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-胺;

[0213] {2-[(R)-4-(2-甲磺酰基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-(四氢-吡喃-4-基)-胺;

[0214] 1-(4-{2-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-哌嗪-1-基)-2-羟基-乙酮;

[0215] 2-羟基-1-[4-(2-{(R)-2-[5-甲氧基-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙基)-哌嗪-1-基]-乙酮;

[0216] 3-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸乙酯;

[0217] 3-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸;

[0218] 3-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙-1-醇;

[0219] 3-{(R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-丙酸;

[0220] 3-{(R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-丙-1-醇;

[0221] 3-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-N-(2-吗啉-4-基-乙基)-丙酰胺;

[0222] 3-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-1-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙-1-酮;

[0223] 1-(4-{3-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙基}-哌嗪-1-基)-乙酮;

[0224] {5-氯-2-[(R)-4-(3-吗啉-4-基-丙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-环戊基-胺;

[0225] 3-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸乙酯;

[0226] 3-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸;

[0227] 3-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-苯氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸;

[0228] 3-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸乙酯;

[0229] 3-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸;

[0230] 3-[(R)-2-(5-溴-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸乙酯;

[0231] 3-[(R)-2-(5-溴-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸;

[0232] 3-[(R)-2-(7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸;

[0233] 3-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸;

[0234] 3-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-乙氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸乙酯;

[0235] 3-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-乙氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸;

[0236] 3-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-三氟甲氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸乙酯;

[0237] 3-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-三氟甲氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸;

[0238] [(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基甲氧基]-乙酸乙酯;

[0239] [(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基甲氧基]-乙酸;

[0240] 环戊基-{2-[(R)-4-(3-环戊基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-胺;

[0241] 环戊基-{2-[(R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-胺;

[0242] [(R)-2-(7-苯氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸;

[0243] 1-(4-{2-[(R)-2-(7-苯氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-哌嗪-1-基)-乙酮;

[0244] 2-[(R)-4-(2-吗啉-4-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-7-苯氧基-1H-吡啶;

[0245] 7-苯氧基-2-[(R)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶;

[0246] 二甲基-{2-[(R)-2-(7-苯氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-胺;

[0247] [(S)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸;

[0248] {(S)-2-[7-(1-乙酰基-哌啶-4-基氨基)-5-甲基-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸;

[0249] ((S)-2-{7-[(四氢-吡喃-2-基甲基)-氨基]-1H-吡啶-2-基}-4,5-二氢-噻唑-4-基)-乙酸;

[0250] ((S)-2-{7-[(四氢-吡喃-4-基甲基)-氨基]-1H-吡啶-2-基}-4,5-二氢-噻唑-4-基)-乙酸;

[0251] {(S)-2-[7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸;

[0252] {(S)-2-[7-(1-乙酰基-吡咯烷-3-基氨基)-5-甲基-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸;

[0253] [(S)-2-(7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸;

[0254] ((S)-2-{5-苯氧基-7-[(四氢-吡喃-4-基甲基)-氨基]-1H-吡啶-2-基}-4,5-二氢-噻唑-4-基)-乙酸;

[0255] {(S)-2-[5-苯氧基-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸;

[0256] {(S)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸;

[0257] [(S)-2-(7-环丁氨基-5-甲基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸;

[0258] {(S)-2-[5-甲基-7-(四氢-呋喃-3-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸;

[0259] {(S)-2-[7-(环丙基甲基-氨基)-5-甲基-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸;

[0260] ((S)-2-{5-甲基-7-[(四氢-吡喃-4-基甲基)-氨基]-1H-吡啶-2-基}-4,5-二氢-噻唑-4-基)-乙酸;

[0261] {(S)-2-[5-甲基-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸;

[0262] [(S)-2-(7-环戊氨基-5-甲基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸甲酯;

[0263] [(S)-2-(7-环戊氨基-5-苯氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸;

[0264] {(S)-2-[7-(4,4-二氟-环己基氨基)-5-甲基-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸;

[0265] (2-{(S)-4-[2-((R)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-乙基]-4,5-二氢-噻唑-2-基}-5-氯-1H-吡啶-7-基)-环戊基)-胺;

[0266] (5-氯-2-{(S)-4-[2-((R)-3-二甲氨基-吡咯烷-1-基)-乙基]-4,5-二氢-噻唑-2-基}-1H-吡啶-7-基)-环戊基)-胺;

[0267] 1-(4-{2-[(S)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-哌嗪-1-基)-乙酮;

[0268] 1-(4-{2-[(S)-2-(7-氨基-5-氯-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-哌嗪-1-基)-乙酮;

[0269] 1-(4-{2-[(S)-2-(5-甲基-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-哌嗪-1-基)-乙酮;

[0270] {5-甲基-2-[(S)-4-(2-吗啉-4-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-(四氢-吡喃-4-基)-胺;

[0271] 1-(4-{2-[(S)-2-(7-环戊氨基-5-苯氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-哌嗪-1-基)-2-羟基-乙酮;

[0272] 环戊基-{5-苯氧基-2-[(S)-4-(2-哌嗪-1-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-胺;

[0273] 4-{2-[(S)-2-(7-环戊氨基-5-苯氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-哌嗪-1-甲酸叔丁酯;

[0274] 环戊基-(2-{(S)-4-[2-(3-甲基-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-基)-乙基]-4,5-二氢-噻唑-2-基}-5-苯氧基-1H-吡啶-7-基)-胺;

[0275] 4-{2-[(S)-2-(7-环戊氨基-5-苯氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-哌嗪-2-酮;

[0276] (4-{2-[(S)-2-(7-环戊氨基-5-苯氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-哌嗪-1-基)-(四氢-呋喃-2-基)-甲酮;

[0277] 环戊基-(5-苯氧基-2-{(S)-4-[2-(4-吡啶-2-基-哌嗪-1-基)-乙基]-4,5-二氢-噻唑-2-基}-1H-吡啶-7-基)-胺;

[0278] 环戊基-[2-((S)-4-{2-[4-(2-氟-苯基)-哌嗪-1-基]-乙基}-4,5-二氢-噻唑-2-基)-5-苯氧基-1H-吡啶-7-基)-胺;

[0279] 1-(4-{2-[(S)-2-(7-环戊氨基-5-苯氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻

唑-4-基]-乙基}-哌嗪-1-基)-乙酮;

[0280] {(R)-1-[2-[(S)-2-{5-甲基-7-[(四氢-吡喃-4-基甲基)-氨基]-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基]-吡咯烷-2-基}-甲醇;

[0281] N-((R)-1-[2-[(S)-2-(7-环戊氨基-5-苯氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基]-吡咯烷-3-基)-乙酰胺;

[0282] (2-{(S)-4-[2-(4-苄基-哌嗪-1-基)-乙基]-4,5-二氢-噻唑-2-基}-5-苯氧基-1H-吡啶-7-基)-环戊基-胺;

[0283] {5-甲基-2-[(S)-4-(2-吗啉-4-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-(四氢-吡喃-4-基甲基)-甲基-胺;

[0284] {2-[(S)-4-(2-吗啉-4-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-5-苯氧基-1H-吡啶-7-基}-(四氢-吡喃-4-基甲基)-胺;

[0285] 4-[2-((S)-2-{5-苯氧基-7-[(四氢-吡喃-4-基甲基)-氨基]-1H-吡啶-2-基}-4,5-二氢-噻唑-4-基)-乙基]-哌嗪-2-酮;

[0286] 环戊基-{5-苯氧基-2-[(S)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-胺;

[0287] (4,4-二氟-环己基)-{2-[(S)-4-(2-吗啉-4-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-胺;

[0288] (2-{(S)-4-[2-(3-甲基-5,6-二氢-8H-[1,2,4]三唑并[4,3-吡嗪-7-基]-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-5-苯氧基-1H-吡啶-7-基}-(四氢-吡喃-4-基甲基)-胺;

[0289] 4-[2-((S)-2-{5-苯氧基-7-[(四氢-吡喃-4-基甲基)-氨基]-1H-吡啶-2-基}-4,5-二氢-噻唑-4-基)-乙基]-哌嗪-2-酮;和

[0290] 4-(2-{(S)-2-[7-(4,4-二氟-环己基氨基)-5-苯氧基-7-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙基)-哌嗪-2-酮。

[0291] 除非另有定义,否则本说明书中的其他术语和缩写可以理解为具有本领域技术人员在本领域中通常使用的含义。

[0292] 本发明式(1)的化合物还可以形成药学可接受的盐。这种药学可接受的盐包括包含药学可接受的阴离子的无毒酸加成盐,例如与无机酸例如盐酸、硫酸、硝酸、磷酸、氢溴酸、氢碘酸等形成的盐;与有机酸例如酒石酸、甲酸、柠檬酸、乙酸、三氯乙酸、三氟乙酸、葡萄糖酸、苯甲酸、乳酸、富马酸、马来酸、水杨酸等形成的盐;或与磺酸例如甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸等形成的盐。此外,例如药学可接受的羧酸盐包括与碱金属或碱土金属例如锂、钠、钾、钙、镁等形成的盐;与氨基酸例如赖氨酸、精氨酸、胍等形成的盐;或与二环己胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、三(羟甲基)甲胺、二乙醇胺、胆碱、三乙胺等形成的有机盐。可以根据任意常规方法将本发明式(I)的化合物转化成其盐。

[0293] 本发明式(1)的化合物可以在结构上具有不对称碳中心,且由此可以以R或S异构体、外消旋物、非对映异构体混合物或单独的非对映异构体等形式存在。本发明也涵盖所有这些异构体。

[0294] 本发明还提供了式(1)化合物的制备方法。下文通过示例性反应路线示例了式(1)化合物的制备方法,以便更好地理解本发明。然而,本发明所属领域普通技术人员可以根据其结构通过各种途径制备式(1)的化合物,而这样的方法也应被视为属于本发明的范

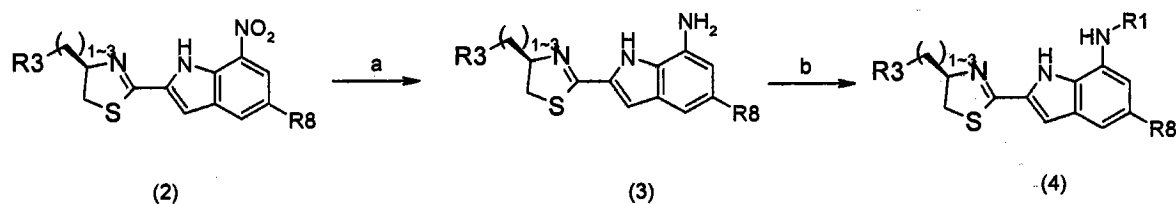
围。换句话说,可以通过任选组合本说明书所述或现有技术公开的各种合成方法制备式(1)的化合物。式(1)化合物的制备方法还涵盖这样的方法并且并不限于如下所解释的方法。

[0295] 可以根据如下反应路线(1),通过还原化合物(2)的硝基、得到胺化合物(3)、将R1取代基引入得到的胺基来制备式(1)的化合物。或者,可以根据如下反应路线(2)-(7),通过修饰化合物(4)上的R1、R2、R3取代基来制备式(1)的化合物。

[0296] 可以根据如下反应路线(8)和(9)制备化合物(5)。可以根据如下反应路线(10)制备化合物(7),可以根据如下反应路线(11)制备化合物(20)。

[0297] 反应路线 1

[0298]



[0299] 在上述反应路线(1)中,

[0300] a表示Fe、Zn、Pd/C等,

[0301] b表示R1 = O形式的酮化合物、三乙酰氧基硼氢化钠 {NaBH(OAc)₃}、氰基硼氢化钠 (NaBH₃CN) 等,

[0302] R1、R2、R3如式(1)所定义,且

[0303] R8表示Y-R2,其中Y和R2如式(1)所定义。

[0304] 可以根据如下反应路线(2)-(9)制备化合物(2)。

[0305] 可以通过还原化合物(2)制备化合物(3)。可以使用酸催化剂和金属、或使用金属催化剂在氢气的存在下进行还原反应。

[0306] 可用于使用酸催化剂和金属的还原反应的酸包括:例如,无机酸例如盐酸、硫酸、硝酸、磷酸等;有机羧酸例如乙酸、三氟乙酸等;胺类例如氯化铵,优选盐酸、乙酸、氯化铵等。相对于1eq.(当量)的化合物(2),酸的典型使用量是0.01~10eq.、优选0.1~5eq.。可以使用的金属包括例如铁、锌、锂、钠、锡(通常是氯化锡)等,特别优选铁、锌、氯化锡等。相对于1eq.的化合物(2),金属的典型使用量是1~20eq.、优选1~10eq.。在酸催化剂的存在下金属的反应可以在惰性溶剂中进行。作为惰性溶剂,可举出例如,烷基醇类例如甲醇、乙醇等;醚类例如四氢呋喃、乙醚等;烷基酯类例如乙酸乙酯等,优选甲醇、乙醇、四氢呋喃、乙酸乙酯等。反应温度典型地在-10~200℃、优选25~120℃,反应时间典型地在10min~60h、优选10min~12h。

[0307] 可用于使用金属催化剂的在氢气存在下的还原反应的金属催化剂包括钯、镍、铂、钨、铑等,特别优选钯、镍等。相对于1eq.的化合物(2),金属催化剂的典型使用量是0.001~2eq.、优选0.01~1eq.。氢气压力典型地在1~10atm、优选1~3atm。反应可以在惰性溶剂中进行,例如,烷基醇类例如甲醇、乙醇等;醚类例如四氢呋喃、乙醚等;烷基酯类例如乙酸甲酯、乙酸乙酯等,优选甲醇、乙醇、乙酸乙酯等。使用金属催化剂的反应温度典型地在-10~200℃、优选25~50℃,反应时间典型地在10min~60h、优选10min~12h。

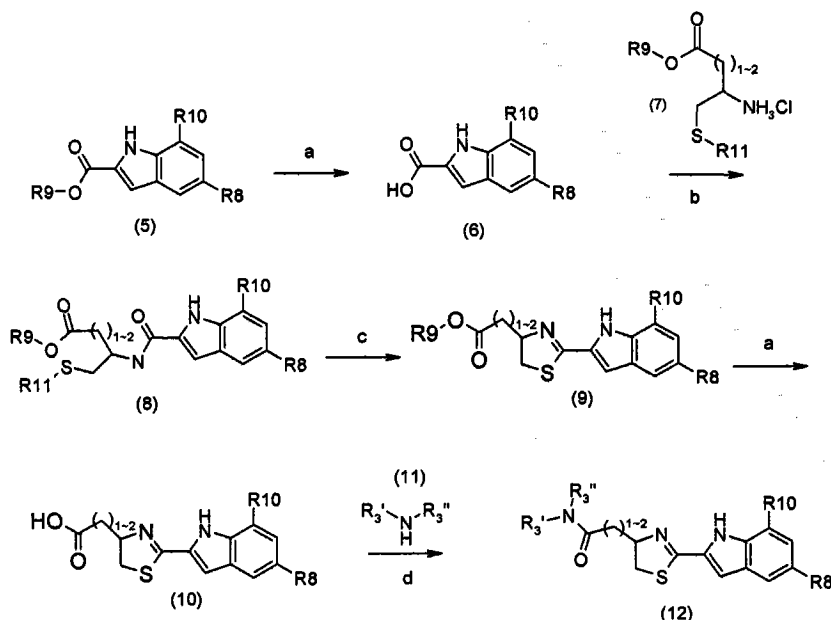
[0308] 可以通过化合物 (3) 的还原烷基化反应制备化合物 (4)。

[0309] 可以使用酮、应用还原剂且如果必要使用酸催化剂来对化合物 (3) 的胺基进行还原烷基化。相对于 1eq. 的化合物 (3)，酮的典型使用量是 1 ~ 10eq.、优选 1 ~ 3eq.。可以使用的还原剂包括硼氢化钠、氰基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠等。相对于 1eq. 的化合物 (3)，还原剂的典型使用量是 1 ~ 10eq.、优选 1 ~ 3eq.。可以使用的酸催化剂包括：例如，无机酸例如盐酸、硫酸、硝酸、磷酸等；有机羧酸例如乙酸、三氟乙酸等；胺化物例如氯化铵，特别优选盐酸、乙酸等。相对于 1eq. 的化合物 (3)，酸的典型使用量是 0.1 ~ 10eq.、优选 1 ~ 5eq.。反应可以在惰性溶剂中进行，所述溶剂选自：例如，醚类例如四氢呋喃、乙醚等；氯烷类例如二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷等，优选二氯乙烷、氯仿等。反应温度典型地在 -10 ~ 100℃、优选 -10 ~ 50℃，反应时间典型地在 10min ~ 60h、优选 10min ~ 12h。

[0310] 可以根据特别是以如下反应路线 (2)~(9) 为典型的方法制备本发明的化合物 (1) 或 (2)。

[0311] 反应路线 2

[0312]



[0313] 在上述反应路线 (2) 中，

[0314] a 表示金属氢氧化物（例如 NaOH、LiOH），

[0315] b 表示偶合剂（例如 EDC、CDI、BOP-Cl）和化合物 (7)，

[0316] c 表示 PCl_5 或 Tf_2O 和 Ph_3PO ，

[0317] d 表示偶合剂（例如 EDC、CDI、BOP-Cl）和化合物 (11)，

[0318] R8 如反应路线 (1) 所定义，

[0319] R9 表示 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基，

[0320] R10 表示 NO_2 或 R1-X，其中 X 和 R1 如式 (1) 所定义，

[0321] R11 表示 p-MeOBn 或 Ph_3C ，且

[0322] R3' 和 R3'' 彼此独立地表示 R7-X-B-，其中 R7、X 和 B 如式 (1) 所定义。

[0323] 可以根据反应路线 (8) 和 (9) 制备化合物 (5)。

[0324] 可以通过使用碱的化合物 (5) 的水解反应制备化合物 (6)。可以使用的碱包括氢

氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾等。相对于 1eq. 的化合物 (5), 碱的典型使用量是 1 ~ 10eq.、优选 1 ~ 5eq.。水解反应可以在惰性溶剂中进行, 所述溶剂选自: 例如水; 烷基醇类例如甲醇、乙醇等; 醚类例如四氢呋喃、乙醚等。反应温度典型地在 -10 ~ 200℃、优选 25 ~ 120℃, 反应时间典型地在 10min ~ 60h、优选 10min ~ 12h。

[0325] 可以根据如下反应路线 (10) 和 (11) 制备化合物 (7)。

[0326] 可以通过使化合物 (6) 的羧酸与化合物 (7) 的胺基的偶合反应制备化合物 (8)。可用于偶合反应的已知偶合剂包括但不限于碳二亚胺类, 例如混合了 1-羟基-苯并三唑 (HOBT) 或 1-羟基-7-氮杂苯并三唑 (HOAT) 或双-(2-氧代-3-噁唑烷基)-次膦酰氯 (BOP-Cl) 的二环己基碳二亚胺 (DCC)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺 (EDC)、1, 1'-二羰基二咪唑 (CDI) 等、二苯基磷酰基叠氮化物 (DPPA)、N-[二甲氨基-1H-1, 2, 3-三唑 [4, 5-b]-吡啶-1-基亚甲基]-N-甲基甲烷鎓 (HATU) 等。相对于 1eq. 的化合物 (6), 偶合剂的典型使用量是 1 ~ 10eq.、优选 1 ~ 3eq.。相对于 1eq. 的化合物 (6), HOBT 或 HOAT 的典型使用量是 1 ~ 10eq.、优选 1 ~ 3eq.。当胺盐酸盐用于偶合反应时, 应通过使用碱除去酸。可以使用的碱包括: 有机碱例如三乙胺、二异丙基乙胺。相对于 1eq. 的化合物 (7), 碱的典型使用量是 1 ~ 10eq.、优选 1 ~ 3eq.。偶合反应可以在惰性溶剂中进行, 所述溶剂选自四氢呋喃、乙醚、N, N-二甲基甲酰胺等。反应温度典型地在 -10 ~ 200℃、优选 25 ~ 120℃, 反应时间典型地在 10min ~ 60h、优选 10min ~ 12h。

[0327] 可以通过如 Journal of Organic Chemistry, 68(24), 2003, 9506 ~ 9509, Tetrahedron, 55(34), 1999, 10271 ~ 10282 等中所述, 环化化合物 (8) 来制备化合物 (9)。

[0328] 当 R11 是对甲氧基苄基 (P-MeOBn) 时, 环化反应在二氯甲烷溶剂中、使用五氯化磷 (PCl₅) 进行。相对于 1eq. 的化合物 (8), PCl₅ 的典型使用量是 1 ~ 10eq.、优选 1 ~ 3eq.。反应温度典型地在 -10 ~ 50℃、优选 0 ~ 25℃, 反应时间典型地在 10min ~ 60h、优选 10min ~ 12h。

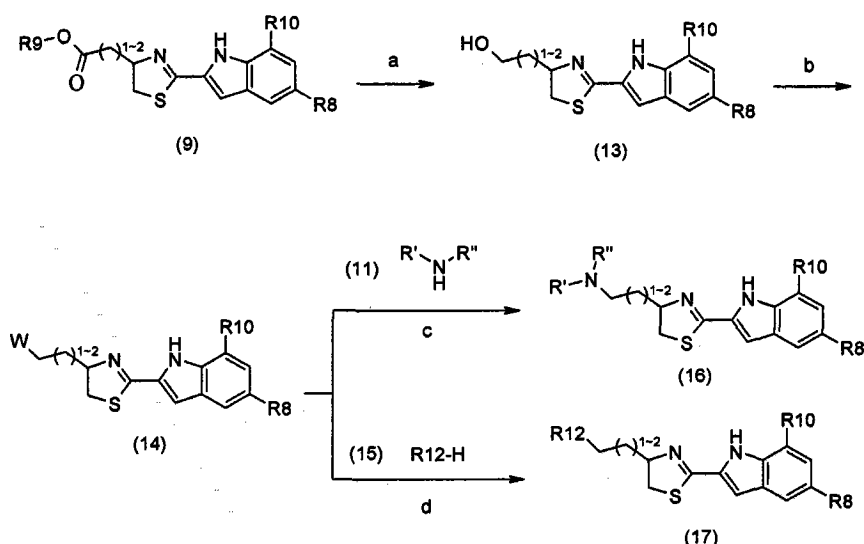
[0329] 当 R11 是三苯基甲基 (Ph₃C) 时, 环化反应在二氯甲烷溶剂中、使用三氟甲磺酸酐 (Tf₂O) 和三苯基氧化膦 (Ph₃PO) 进行。相对于 1eq. 的化合物 (8), Tf₂O 和 Ph₃PO 的典型使用量是 1 ~ 10eq.、优选 1 ~ 3eq.。反应温度典型地在 -10 ~ 50℃、优选 0 ~ 25℃, 反应时间典型地在 10min ~ 60h、优选 10min ~ 12h。

[0330] 化合物 (11) 是商购的胺化合物。

[0331] 可以根据化合物 (8) 的制备方法, 通过化合物 (10) 的羧酸与化合物 (11) 的偶合反应来制备化合物 (12)。

[0332] 反应路线 3

[0333]



[0334] 在上述反应路线 (3) 中,

[0335] a 表示还原剂 (例如 NaBH_4 , LiAlH_4),

[0336] b 表示 I_2 或 MsCl 等,

[0337] c 表示碱和化合物 (11),

[0338] d 表示碱和化合物 (15),

[0339] R8 如反应路线 (1) 所定义,

[0340] R9 表示 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$ 烷基,

[0341] R10 表示 NO_2 或 R1-X , 其中 X 和 R1 如式 (1) 所定义,

[0342] R12 表示 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$ 烷氧基、氰基或 5 ~ 6 元杂芳基,

[0343] R' 和 R'' 如反应路线 (2) 所定义, 且

[0344] W 表示离去基, 例如卤化物, 例如氯化物、溴化物、碘化物等, 或磺酸酯类例如甲磺酸酯、对甲苯磺酸酯等。

[0345] 可以通过将化合物 (9) 的酯基转化成醇基来制备化合物 (13)。可用于将酯基还原成醇基的还原剂包括例如硼氢化钠、硼氢化锂、硼烷、氢化铝锂、二异丁基氢化铝 (DIBAL-H) 等。相对于 1eq. 的化合物 (9), 还原剂的典型使用量是 1 ~ 10eq.、优选 1 ~ 3eq.。反应可以在惰性溶剂中进行, 所述溶剂例如选自醇类例如甲醇、乙醇等; 醚类例如四氢呋喃、乙醚等, 优选四氢呋喃、乙醚等。反应温度典型地在 $-78 \sim 100^\circ\text{C}$ 、优选 $-78 \sim 50^\circ\text{C}$, 反应时间典型地在 10min ~ 60h、优选 10min ~ 12h。

[0346] 可以通过将化合物 (13) 的醇基转化成离去基 W 来制备化合物 (14)。可以通过卤化或磺化反应引入离去基 W。卤化反应可以使用卤化剂在碱和膦的存在下进行, 所述卤化剂选自碘、溴、N-碘琥珀酰亚胺 (NIS)、N-溴琥珀酰亚胺 (NBS)、四氯化碳 (CCl_4)、四溴化碳 (CBr_4) 等, 所述碱例如为咪唑、二甲氨基吡啶 (DMAP) 等, 所述膦例如为三苯膦 (Ph_3P)、三丁基膦 (Bu_3P) 等。相对于 1eq. 的化合物 (13), 卤化剂、碱和膦各自典型的使用量是 1 ~ 10eq.、优选 1 ~ 3eq.。该反应可以在惰性溶剂中进行, 所述惰性溶剂例如选自: 醚类例如四氢呋喃、乙醚等; 和二氯甲烷、氯仿等。反应温度典型地在 $-10 \sim 200^\circ\text{C}$ 、优选 $0 \sim 50^\circ\text{C}$, 反应时间典型地在 10min ~ 60h、优选 10min ~ 12h。

[0347] 磺化反应可以使用磺化剂在有机碱的存在下进行, 所述磺化剂选自甲磺酰氯、对

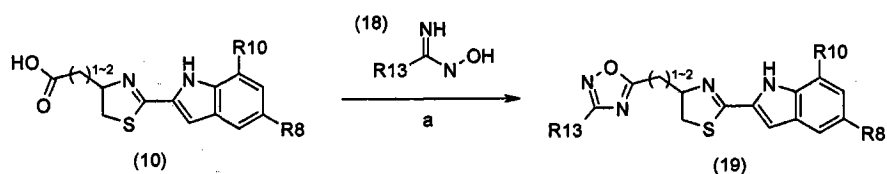
甲苯磺酰氯等,所述有机碱例如为吡啶、三乙胺等。相对于 1eq. 的化合物 (13),磺化剂和碱各自典型的使用量是 1 ~ 10eq.、优选 1 ~ 5eq.。该反应可以在惰性溶剂中进行,所述惰性溶剂例如选自:醚类例如四氢呋喃、乙醚等;氯烷类例如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿等,优选二氯甲烷、二氯乙烷。反应温度典型地在 -10 ~ 200℃、优选 0 ~ 50℃,反应时间典型地在 10min ~ 60h、优选 10min ~ 12h。

[0348] 可以通过使用碱的化合物 (11) 与化合物 (14) 的偶合反应制备化合物 (16)。作为碱,可举出例如,无机碱例如碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯等,有机碱例如三乙胺、二异丙基乙胺、1,8-二氮杂双环 [5,4,0] 十一-7-烯 (DBU) 等。相对于 1eq. 的化合物 (14),碱的典型使用量是 1 ~ 10eq.、优选 1 ~ 5eq.。该反应可以在惰性溶剂中进行,所述惰性溶剂例如选自:醚类例如四氢呋喃、乙醚等;烷基胺类例如乙胺、丙胺等;酰胺类例如 N,N-二甲基甲酰胺等,优选四氢呋喃、乙胺、N,N-二甲基甲酰胺等。反应温度典型地在 -10 ~ 200℃、优选 25 ~ 120℃,反应时间典型地在 10min ~ 60h、优选 10min ~ 12h。

[0349] 可以根据化合物 (16) 的制备方法通过化合物 (14) 与化合物 (15) 的偶合反应制备化合物 (17)。

[0350] 反应路线 4

[0351]



[0352] 在上述反应路线 (4) 中,

[0353] a 表示偶合剂 (例如 EDC、CDI、BOP-Cl) 和化合物 (18),

[0354] R8 如反应路线 (1) 所定义,

[0355] R10 表示 NO₂ 或 R1-X, 其中 X 和 R1 如式 (1) 所定义,且

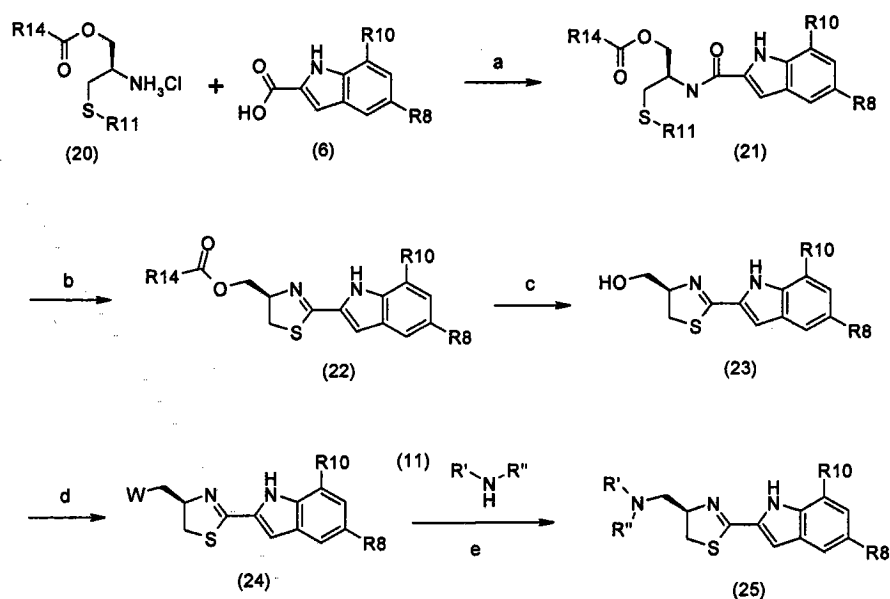
[0356] R13 表示 C₃-C₆-环烷基或哌啶基。

[0357] 可以根据 Heterocycles, 60 (10), 2087, 2003 或 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 11 (24), 3164, 2001 中公知的方法制备化合物 (18)。

[0358] 可以通过化合物 (10) 与化合物 (18) 的偶合反应制备化合物 (19)。作为偶合剂可以使用二环己基碳二亚胺 (DCC)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺 (EDC)、1,1'-二羰基二咪唑 (CDI) 等,但不限于此。相对于 1eq. 的化合物 (10),偶合剂的典型使用量是 1 ~ 10eq.、优选 1 ~ 3eq.。该反应可以在选自四氢呋喃、乙醚、N,N-二甲基甲酰胺等的惰性溶剂中进行。反应温度典型地在 -10 ~ 200℃、优选 25 ~ 120℃,反应时间典型地在 10min ~ 60h、优选 10min ~ 12h。

[0359] 反应路线 5

[0360]



[0361] 在上述反应路线 (5) 中,

[0362] a 表示偶合剂 (例如 EDC、CDI、BOP-Cl),

[0363] b 表示 PCl_5 或 Tf_2O 和 Ph_3PO ,

[0364] c 表示金属氢氧化物 (例如 NaOH , LiOH),

[0365] d 表示 I_2 或 MsCl 等,

[0366] e 表示碱和化合物 (11),

[0367] R_8 如反应路线 (1) 所定义,

[0368] R_{10} 表示 NO_2 或 $\text{R}_1\text{-X}$, 其中 X 和 R_1 如式 (1) 所定义,

[0369] R_{11} 表示 $p\text{-MeOBn}$ 或 Ph_3C ,

[0370] R_{14} 表示 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基}$,

[0371] R' 和 R'' 如反应路线 (2) 所定义, 且

[0372] W 表示离去基, 例如, 卤化物例如氯化物、溴化物、碘化物等, 或磺酸酯类例如甲磺酸酯、对甲苯磺酸酯等。

[0373] 可以根据反应路线 (11) 制备化合物 (20)。

[0374] 可以使用化合物 (6) 和 (20)、根据反应路线 (2) 中化合物 (8) 的制备方法制备化合物 (21)。

[0375] 可以使用化合物 (21)、根据反应路线 (2) 中化合物 (9) 的制备方法制备化合物 (22)。

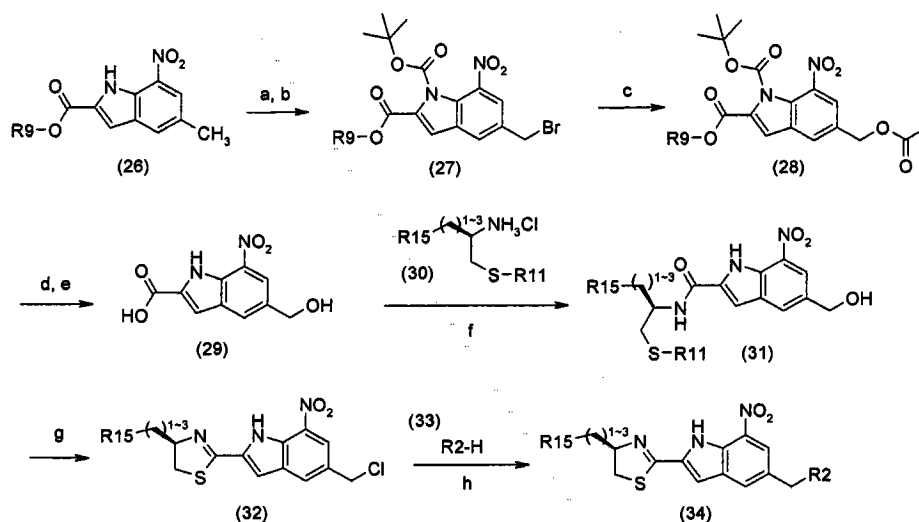
[0376] 可以使用化合物 (22)、根据反应路线 (2) 中化合物 (6) 的制备方法制备化合物 (23)。

[0377] 可以使用化合物 (23)、根据反应路线 (3) 中化合物 (14) 的制备方法制备化合物 (24)。

[0378] 可以使用化合物 (24)、根据反应路线 (3) 中化合物 (16) 的制备方法制备化合物 (25)。

[0379] 反应路线 6

[0380]



[0381] 在上述反应路线 (6) 中,

[0382] a 表示二叔丁氧基二羧基 (Boc_2O)、碱 (例如 NaOH 、 K_2CO_3),

[0383] b 表示溴化剂 (例如 N-溴琥珀酰亚胺 (NBS)),

[0384] c 表示乙酸钠 (NaOAc),

[0385] d 表示酸 (例如盐酸、三氟乙酸),

[0386] e 表示金属氢氧化物 (例如 NaOH 、 LiOH),

[0387] f 表示偶合剂 (例如 EDC、CDI、BOP-Cl) 和化合物 (33),

[0388] g 表示 PCl_5 ,

[0389] h 表示碱和化合物 (33),

[0390] R2 如式 (1) 所定义,

[0391] R9 表示 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$ 烷基,

[0392] R11 表示 p-MeOBn, 且

[0393] R15 表示 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$ 烷氧羰基或 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$ 烷基羰基氧基。

[0394] 可以根据反应路线 (9) 制备化合物 (26)

[0395] 可以通过依次使用 Boc_2O 在碱的存在下保护化合物 (26) 的胺基、使用溴化剂将甲基转化成溴甲基来制备化合物 (27)。

[0396] 相对于 1eq 的化合物 (26), 胺基保护反应中使用的 Boc_2O 的典型使用量是 1 ~ 10eq.、优选 1 ~ 3eq.。相对于 1eq 的化合物 (26), 碱的典型使用量是 1 ~ 10eq.、优选 1 ~ 3eq.。催化剂可用于促进反应。使用的催化剂是二甲氨基吡啶 (DMAP), 相对于 1eq 的化合物 (26), DMAP 的典型使用量是 0.01 ~ 2eq.、优选 0.1 ~ 0.3eq.。该反应可以在选自四氢呋喃、乙醚、N,N-二甲基甲酰胺、二氯甲烷等的惰性溶剂中进行。反应温度典型地在 $-10 \sim 200^\circ\text{C}$ 、优选 $25 \sim 120^\circ\text{C}$, 反应时间典型地在 10min ~ 60h、优选 10min ~ 12h。

[0397] 溴甲基化反应中使用的溴化剂包括 N-溴琥珀酰亚胺 (NBS) 和 1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲, 相对于 1eq 的化合物 (26), 其典型使用量是 1 ~ 10eq.、优选 1 ~ 3eq.。催化剂可用于促进反应。使用的催化剂是 2,2'-叠氮基双(2-甲基丙腈) (AIBN) 或过氧化苯甲酰, 相对于 1eq 的化合物 (26), 其典型使用量是 0.001 ~ 2eq.、优选 0.01 ~ 0.3eq.。该反应可以在选自苯、甲苯、四氯化碳等的惰性溶剂中进行。反应温度典型地在 $-10 \sim 200^\circ\text{C}$ 、优选在 $25 \sim 120^\circ\text{C}$, 反应时间典型地在 10min ~ 60h、优选 10min ~ 12h。

[0398] 可以通过使乙酸钠 (NaOAc) 与化合物 (27) 反应制备化合物 (28)。相对于 1eq 的化合物 (27), 乙酸钠的典型使用量是 1 ~ 10eq.、优选 1 ~ 5eq.。该反应可以在惰性溶剂中进行, 所述溶剂例如选自醚类例如四氢呋喃、乙醚等; 烷基腈类例如乙腈、丙腈等; 酰胺类例如 N, N-二甲基甲酰胺等。反应温度典型地在 -10 ~ 200℃、优选 25 ~ 120℃, 反应时间典型地在 10min ~ 60h、优选 10min ~ 12h。

[0399] 可以通过依次使用酸除去 BOC 基团和使用碱进行水解反应来制备化合物 (29)。用于除去 BOC 基团的酸是盐酸、三氟乙酸等。相对于 1eq 的化合物 (28), 酸的典型使用量是 1 ~ 10eq.、优选 2 ~ 5eq.。该反应可以在惰性溶剂中进行, 所述溶剂例如选自醚类例如四氢呋喃、乙醚、二噁烷等; 烷醇类例如甲醇、乙醇等; 氯烷类例如二氯甲烷、氯仿等。反应温度典型地在 -10 ~ 200℃、优选 25 ~ 120℃, 反应时间典型地在 10min ~ 60h、优选 10min ~ 12h。

[0400] 用于水解反应的碱包括氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾等。相对于 1eq 的化合物 (28), 碱的典型使用量是 2 ~ 20eq.、优选 2 ~ 10eq.。该水解反应可以在惰性溶剂中进行, 所述溶剂例如选自烷醇类例如甲醇、乙醇等, 醚类例如四氢呋喃、乙醚等。反应温度典型地在 -10 ~ 200℃、优选 25 ~ 120℃, 反应时间典型地在 10min ~ 60h、优选 10min ~ 12h。

[0401] 可以根据反应路线 (10) 和 (11) 制备化合物 (30)。

[0402] 可以根据反应路线 (2) 中化合物 (8) 的制备方法, 通过使化合物 (29) 与化合物 (30) 的偶合反应制备化合物 (31)。

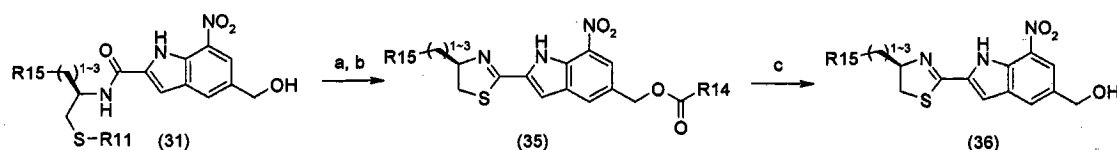
[0403] 可以通过使 PCl_5 与化合物 (31) 反应制备化合物 (32)。在使用 PCl_5 的反应中, 醇基的环化和氯化同时进行。相对于 1eq 的化合物 (31), PCl_5 的典型使用量是 1 ~ 10eq.、优选 1 ~ 3eq.。该反应可以在选自二氯甲烷、氯仿等的溶剂中进行。反应温度典型地在 -10 ~ 200℃、优选 0 ~ 50℃, 反应时间典型地在 10min ~ 60h、优选 10min ~ 12h。

[0404] 化合物 (33) 是商购的。

[0405] 可以根据化合物 (16) 的制备方法, 通过化合物 (32) 与化合物 (33) 的偶合反应制备化合物 (34)。

[0406] 反应路线 7

[0407]



[0408] 在上述反应路线 (7) 中,

[0409] a 表示酰化剂 [例如 R11-CO-Cl 、 $(\text{R11-CO})_2\text{O}$],

[0410] b 表示 PCl_5 ,

[0411] c 表示金属氢氧化物 (例如 NaOH 、 LiOH),

[0412] R11 表示 p-MeOBn,

[0413] R14 表示 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基, 且

[0414] R15 表示 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷氧羰基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基羰基氧基。

[0415] 可以通过用酰基保护化合物 (31) 的醇基并且使用 PCl_5 进行环化来制备化合物 (35)。使用碱和酰化剂进行醇基的保护反应。使用的碱包括有机碱例如三乙胺、二异丙基乙

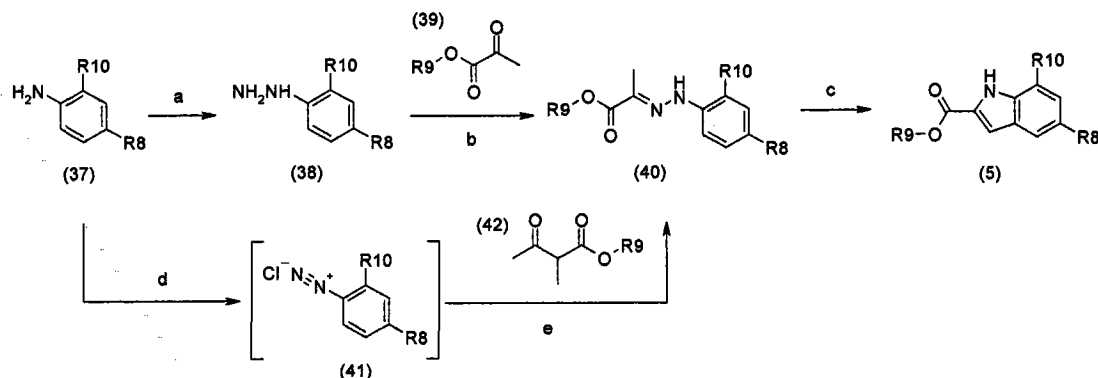
胺、吡啶等。相对于 1eq 的化合物 (31), 碱的典型使用量是 1 ~ 10eq.、优选 1 ~ 5eq.。使用的酰化剂是 R14-CO-Cl 或 (R14-CO)₂O (R14 = C₁ ~ C₆-烷基) 形式的化合物。相对于 1eq 的化合物 (31), 酰化剂的典型使用量是 1 ~ 10eq.、优选 1 ~ 3eq.。该反应可以在选自二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷等的溶剂中进行。反应温度典型地在 -10 ~ 200℃、优选 0 ~ 50℃, 反应时间典型地在 10min ~ 60h、优选 10min ~ 12h。

[0416] 使用 PCl₅ 进行环化反应。相对于 1eq 的化合物 (31), PCl₅ 的典型使用量是 1 ~ 10eq.、优选 2 ~ 5eq.。该反应可以在选自二氯甲烷、氯仿等的溶剂中进行。反应温度典型地在 -10 ~ 200℃、优选 0 ~ 50℃, 反应时间典型地在 10min ~ 60h、优选 10min ~ 12h。

[0417] 可以通过使用碱的化合物 (35) 的羟基的脱保护反应制备化合物 (36)。脱保护反应中使用的碱包括氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾等。相对于 1eq 的化合物 (35), 碱的典型使用量是 1 ~ 10eq.、优选 1 ~ 5eq.。该反应可以在惰性溶剂中进行, 所述溶剂例如选自水; 烷醇类例如甲醇、乙醇等; 醚类例如四氢呋喃、乙醚等。反应温度典型地在 -10 ~ 200℃、优选 25 ~ 120℃, 反应时间典型地在 10min ~ 60h、优选 10min ~ 12h。

[0418] 反应路线 8

[0419]



[0420] 在上述反应路线 (8) 中,

[0421] a 表示亚硝酸钠 (NaNO₂); 氯化锡 (SnCl₂),

[0422] b 表示酮化合物 (39)、碱 (例如 NaOAc),

[0423] c 表示酸 (例如多磷酸 PPA),

[0424] d 表示 NaNO₂,

[0425] e 表示化合物 (42)、碱 (例如 NaOH),

[0426] R₈ 如反应路线 (1) 所定义, 且

[0427] R₉ 和 R₁₀ 如反应路线 (2) 所定义。

[0428] 化合物 (37) 是商购的或可以通过 Heterocycles, 68(11), 2285 ~ 99, 2006 或 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 14(19), 4903 ~ 4906, 2004 中公知的方法制备。

[0429] 化合物 (38) 是商购的或可以根据 Journal of the American Chemical Society, 198(48), 15374 ~ 75, 2006 中公知的方法, 通过将化合物 (37) 的胺基转化成肼基来制备。

[0430] 或者, 可以通过下列步骤制备肼化合物 (38): 使化合物 (37) 的胺基与 NaNO₂ 在盐酸的存在下反应, 得到重氮盐 (41), 不将该重氮盐分离而是通过使用 SnCl₂ 还原。相对于 1eq 的化合物 (37), NaNO₂ 的典型使用量是 1 ~ 10eq.、优选 2 ~ 5eq.。相对于 1eq 的化合物

(37), SnCl_2 的典型使用量是 1 ~ 10eq.、优选 2 ~ 5eq.。该反应在 1 ~ 12N、优选 4 ~ 8N 盐酸水溶液中进行。反应温度在 $-10 \sim 50^\circ\text{C}$, 反应时间典型地在 10min ~ 60h、优选 10min ~ 6h。

[0431] 化合物 (39) 是商购的。

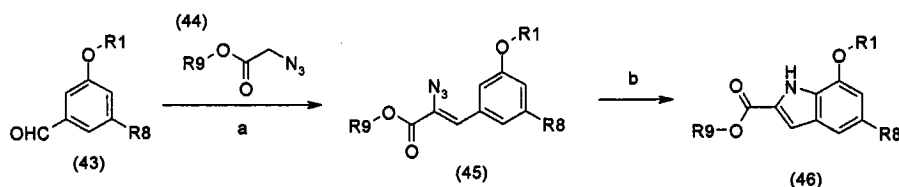
[0432] 可以通过化合物 (38) 与酮化合物 (39) 的偶合反应制备脒化合物 (40)。当化合物 (38) 是中性形式时, 不使用碱, 但是当化合物 (38) 是酸式盐时, 应当使用碱使其成为中性形式。作为碱, 可以使用例如, 金属氢氧化物例如氢氧化钠、氢氧化锂等; 金属碳酸盐例如碳酸氢钠、碳酸钾等; 金属醋酸盐例如醋酸钠等; 有机碱例如三乙胺、吡啶等, 优选醋酸钠、碳酸氢钠等。相对于 1eq 的化合物 (38), 碱的典型使用量是 1 ~ 5eq.、优选 1 ~ 2eq.。该反应可以在选自四氢呋喃、甲醇、乙醇等的惰性溶剂中进行。反应温度在 $-10 \sim 100^\circ\text{C}$, 反应时间典型地在 10min ~ 60h、优选 10min ~ 12h。

[0433] 还可以根据 Organic Process Research & Development, 2, 1988, 214 ~ 220 中所述的 Japp-Klingemann 重排方法, 通过使重氮盐 (41) 与化合物 (42) 在碱的存在下反应制备化合物 (40)。相对于 1eq 的化合物 (37), 在制备重氮盐 (41) 中使用的盐酸的典型使用量是 1 ~ 10eq.、优选 2 ~ 4eq.。相对于 1eq 的化合物 (42), 用于化合物 (41) 和化合物 (42) 的反应中的碱是氢氧化钠, 其典型使用量是 1 ~ 20eq.、优选 1 ~ 10eq.。将 80% 乙醇水溶液用作溶剂, 反应温度在 $-10 \sim 50^\circ\text{C}$, 反应时间典型地在 10min ~ 60h、优选 10min ~ 12h。

[0434] 可以使用酸催化剂和化合物 (40) 制备化合物 (5)。用于合成的酸是多磷酸、盐酸、对甲苯磺酸、硫酸、乙酸等, 优选多磷酸。多磷酸可以单独使用或作为与芳族烃类例如苯、甲苯等的混合物使用。反应温度在 $25 \sim 150^\circ\text{C}$, 反应时间典型地在 5min ~ 60h、优选 5min ~ 12h。

[0435] 反应路线 9

[0436]



[0437] 在上述反应路线 (9) 中,

[0438] a 表示醇钠 (例如甲醇钠),

[0439] b 表示加热,

[0440] R1 如式 (1) 所定义,

[0441] R8 如反应路线 (1) 所定义, 且

[0442] R9 表示 $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-}$ 烷基。

[0443] 化合物 (43) 是商购的。

[0444] 化合物 (44) 可以通过 Journal of Medicinal Chemistry, 31(11), 2145, 1988 中公知的方法制备。

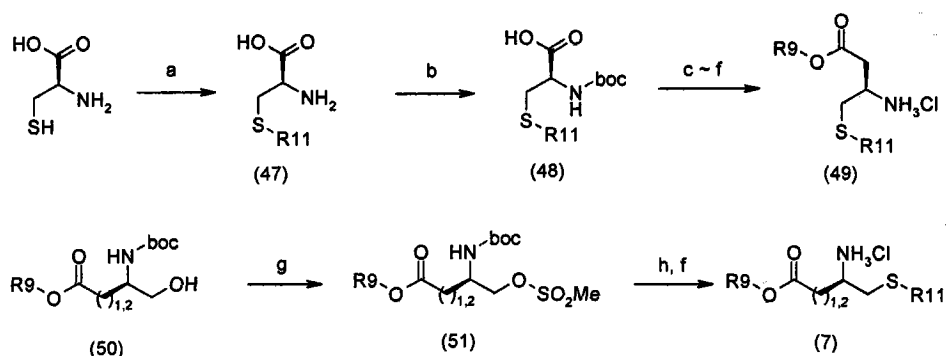
[0445] 化合物 (45) 是商购的或可以通过 WO 2007040289, WO200601079 或 Organic Letters 9(3), 397 ~ 400, 2007 中公知的方法制备。

[0446] 或者,可以通过在碱的存在下化合物(43)与化合物(44)的偶合反应制备化合物(45)。使用的碱是甲醇钠、乙醇钠等。相对于1eq的化合物(43),碱的典型使用量是1~10eq、优选1~3eq。该反应可以在惰性溶剂中进行,所述溶剂例如选自烷基醇类例如甲醇、乙醇等;醚类例如四氢呋喃、乙醚等。反应温度典型地在-10~200℃、优选-10~25℃,反应时间典型地在10min~60h、优选10min~12h。

[0447] 可以通过环化化合物(45)制备化合物(46)。环化反应可以通过将化合物(45)溶于惰性溶剂并加热该溶液来进行。可以使用的惰性溶剂包括四氢呋喃、苯、甲苯等。反应温度典型地在25~200℃、优选50~120℃,反应时间典型地在10min~60h、优选10min~12h。

[0448] 反应路线 10

[0449]



[0450] 在上述反应路线(10)中,

[0451] a表示对甲氧基苄基氯(PMBCl)或三苯基甲基氯(TrCl)、碱(例如NaOH),

[0452] b表示二叔丁氧基二羧基(Boc₂O)、碱(例如NaOH、K₂CO₃),

[0453] c表示氯甲酸烷基酯(例如EtOCOC1)、碱(例如N-甲基吗啉),

[0454] d表示重氮甲烷(CH₂N₂)、碱(例如KOH),

[0455] e表示银离子(例如苯甲酸银),

[0456] f表示酸,

[0457] g表示MsCl、Et₃N,

[0458] h表示对甲氧基苄硫醇(PMBSH)、NaH,

[0459] R9表示C₁-C₆-烷基,且

[0460] R11表示p-MeOBn或Ph₃C。

[0461] 可以通过使用对甲氧基苄基氯(PMBCl)或三苯基甲基氯(TrCl)在碱的存在下保护半胱氨酸的巯基来制备化合物(47)。

[0462] 相对于1eq的半胱氨酸,用于巯基保护反应的PMBCl或TrCl的典型使用量是1~5eq、优选1~2eq。使用的碱是氢氧化钠、碳酸钾等,相对于1eq的半胱氨酸,该碱的典型使用量是1~5eq、优选1~2eq。该反应可以在选自四氢呋喃、甲醇、乙醇、水等的惰性溶剂中进行。反应温度典型地在-10~200℃、优选0~50℃,反应时间典型地在10min~60h、优选10min~12h。

[0463] 可以通过使用BOC基团保护化合物(47)的胺基制备化合物(48)。

[0464] 相对于1eq的半胱氨酸,用于胺基的保护反应的Boc₂O的典型使用量是1~5eq、优选1~2eq。使用的碱例如选自氢氧化物例如氢氧化钠、氢氧化锂等;碳酸盐例如碳酸

钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸铯等；有机碱例如二异丙基乙胺、三乙胺等，优选碳酸钾、三乙胺等。该反应可以在选自四氢呋喃、甲醇、乙醇、水等的惰性溶剂中进行。反应温度典型地在 $-10 \sim 200^{\circ}\text{C}$ 、优选 $0 \sim 50^{\circ}\text{C}$ ，反应时间典型地在 $10\text{min} \sim 60\text{h}$ 、优选 $10\text{min} \sim 12\text{h}$ 。

[0465] 可以通过 Helvetica Chimica Acta, 87, 2004, 3131 ~ 3159 中公知的方法制备化合物 (49)。

[0466] 使 1eq. 化合物 (48) 与 1 ~ 2eq. 氯甲酸乙酯 (EtOCOCl) 或氯甲酸异丁酯 ($i\text{BuOCOCl}$) 在维持在室温的四氢呋喃溶剂中、在 1 ~ 2eq. 碱 { 例如 N-甲基吗啉 (NMM)、三乙胺等 } 的存在下反应，得到酸酐化合物。使得到的酸酐化合物与 1 ~ 5eq. 重氮甲烷和 1 ~ 5eq. 氢氧化钾水溶液在维持在 0°C 的乙醚溶剂中反应，然后与 0.1 ~ 2eq. Ag 离子 (例如三氟乙酸银 ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Ag}$)、苯甲酸银等) 和 1 ~ 10eq. 烷基醇 (例如甲醇、乙醇等) 在黑暗条件中、在室温下反应，得到烷基酯。

[0467] 可以使用酸进行除去 BOC 基团的反应。使用的酸包括盐酸、三氟乙酸等。相对于 1eq 的化合物 (48)，酸的典型使用量是 1 ~ 10eq.、优选 2 ~ 5eq.。该反应可以在惰性溶剂中进行，所述溶剂例如选自醚类例如四氢呋喃、乙醚、二噁烷等；烷基醇类例如甲醇、乙醇等；氯烷类例如二氯甲烷、氯仿等。反应温度典型地在 $-10 \sim 200^{\circ}\text{C}$ 、优选 $25 \sim 120^{\circ}\text{C}$ ，反应时间典型地在 $10\text{min} \sim 60\text{h}$ 、优选 $10\text{min} \sim 12\text{h}$ 。

[0468] 可以通过 Synlett, 15, 2005, 2397 ~ 2399、Journal of Organic Chemistry, 66 (5), 2001, 1919 ~ 1923 等中公知的方法，由谷氨酸或天冬氨酸制备化合物 (50)。

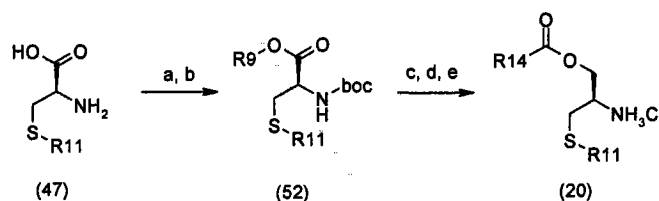
[0469] 可以通过磺化化合物 (50) 制备化合物 (51)。可以使用甲磺酰氯、在有机碱例如吡啶、三乙胺等的存在下进行磺化反应。相对于 1eq 的化合物 (50)，磺化剂和碱各自的使用量是 1 ~ 10eq.、优选 1 ~ 5eq.。该反应可以在选自二氯甲烷、二氯乙烷等的惰性溶剂中进行。反应温度典型地在 $-10 \sim 200^{\circ}\text{C}$ 、优选 $0 \sim 50^{\circ}\text{C}$ ，反应时间典型地在 $10\text{min} \sim 60\text{h}$ 、优选 $10\text{min} \sim 12\text{h}$ 。

[0470] 可以通过使对甲氧基苄硫醇 (PMBSH) 与化合物 (51) 在碱的存在下反应和使用酸除去 BOC 基团来制备化合物 (7)。使用的碱是氢化钠、碳酸钾、碳酸铯等，优选氢化钠。相对于 1eq. 的化合物 (51)，碱的典型使用量是 1 ~ 10eq.、优选 2 ~ 5eq.。相对于 1eq 的化合物 (51)，对甲氧基苄硫醇 (PMBSH) 的典型使用量是 1 ~ 10eq.、优选 2 ~ 5eq.。该反应可以在选自四氢呋喃、二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮等的惰性溶剂中进行。反应温度典型地在 $-10 \sim 200^{\circ}\text{C}$ 、优选 $25 \sim 100^{\circ}\text{C}$ ，反应时间典型地在 $10\text{min} \sim 60\text{h}$ 、优选 $10\text{min} \sim 12\text{h}$ 。

[0471] 可以按照与化合物 (49) 制备方法中解释的除去 BOC 基团相同的方式进行除去 BOC 基团的反应。

[0472] 反应路线 11

[0473]



[0474] 在上述反应路线 (11) 中，

[0475] a 表示烷基醇 (例如甲醇、乙醇)、乙酰氯或亚硫酸氯，

[0476] b 表示二叔丁氧基二羰基 (Boc_2O)、碱 (例如 NaOH 、 K_2CO_3)，

[0477] c 表示还原剂 (例如 NaBH_4)，

[0478] d 表示烷基羰基氯 (例如叔丁基羰基氯 ($^t\text{BuCOCl}$))、碱 (例如 Et_3N)，

[0479] e 表示酸，

[0480] R9 表示 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基，

[0481] R11 表示 $p\text{-MeOBn}$ 或 Ph_3C ，且

[0482] R14 表示 $\text{C}_1\text{-C}_6$ -烷基。

[0483] 可以通过酯化化合物 (47) 的羧基和用 BOC 基团保护胺基来制备化合物 (52)。酯化反应可以使用乙酰氯或亚硫酸氯在烷基醇溶剂中进行。相对于 1eq 的化合物 (47)，乙酰氯或亚硫酸氯的使用量是 1 ~ 10eq.、优选 1 ~ 5eq.。反应温度典型地在 25 ~ 200°C、优选 25 ~ 100°C，反应时间典型地在 10min ~ 60h、优选 10min ~ 12h。

[0484] 可以按照与化合物 (48) 的制备方法相同的方式进行胺基的保护反应。

[0485] 可以依次通过还原酯基、保护醇基和除去 BOC 而由原料化合物 (52) 制备化合物 (20)。酯基的还原反应可以通过与氯甲酸烷基酯 (例如氯甲酸乙酯、氯甲酸异丁酯) 在室温的四氢呋喃溶剂中、在 1 ~ 5eq. 碱 (例如三乙胺、二异丙基乙胺、N-甲基吗啉等) 的存在下进行反应，得到酸酐，然后与 1 ~ 5eq. 硼氢化锂或硼氢化钠在 0 ~ 25°C 的四氢呋喃水溶液中反应 10min ~ 12h。

[0486] 可以通过与烷基羰基氯例如 $t\text{-BuCOCl}$ 在 0 ~ 25°C 的二氯甲烷溶剂中、在 1 ~ 5eq. 选自三乙胺、吡啶等的碱的存在下反应 10min ~ 12h，进行醇基的保护反应。

[0487] 可以通过将反应物溶于选自四氢呋喃、二噁烷、乙酸乙酯、二氯甲烷等的惰性溶剂，并与 1 ~ 10eq. 盐酸或三氟乙酸在 0 ~ 50°C 反应 10min ~ 12h，进行除去 BOC 基团的反应。

[0488] 其制备方法在本说明书中没有具体解释的化合物本身是已知的或可以根据公知方法或其类似方法由已知化合物制备。

[0489] 可以通过各种方法例如重结晶、离子电泳、硅胶柱色谱法、离子交换色谱法等分离或从反应产物中纯化上述方法得到的式 (1) 的化合物。

[0490] 如上所述，可以通过各种方法得到本发明的化合物、用于其制备的原料、中间体等，并且这种制备式 (1) 化合物的方法应被视为属于本发明的范围。

[0491] [效果]

[0492] 本发明还提供了用于活化葡糖激酶的药物组合物，其包含式 (1) 的化合物、其药学可接受的盐或异构体作为活性成分与药学可接受的载体。

[0493] 因葡糖激酶失活导致并且可以用本发明的药物组合物预防或治疗的疾病包括但不限于糖尿病、糖尿病并发症、肥胖等。本发明的药物组合物可用于预防或治疗 1 型糖尿病或 2 型糖尿病，特别优选用于预防或治疗 2 型糖尿病。可以用本发明药物组合物预防或治疗的糖尿病并发症包括但不限于高脂血症、高血压、视网膜变性、肾衰竭等。

[0494] 本发明还提供了降血糖组合物，其包含式 (1) 的化合物、其药学可接受的盐或异构体作为活性成分与药学可接受的载体。

[0495] 本发明还提供了活化葡糖激酶、更具体地说是预防或治疗糖尿病、糖尿病并发症或肥胖的药物组合物的制备方法，包括混合作为活性成分的式 (1) 的化合物、其药学可接

受的盐或异构体与药学可接受的载体的步骤。

[0496] 上述“药物组合物”或“降血糖组合物”可以包含药学可接受的载体、稀释剂、赋形剂或其组合（如果需要）与本发明的化合物。药物组合物有利于化合物给药入活生物体。存在许多给予化合物的技术，包括但不限于口服、注射、喷雾、胃肠外和局部给药。

[0497] 本文所用的术语“载体”是指有利于使化合物掺入细胞或组织的物质。例如二甲亚砜（DMSO）是用于促进将各种有机化合物引入活生物体的细胞或组织的典型载体。

[0498] 将本文所用的术语“稀释剂”定义为用水稀释的物质，它溶解化合物并且稳定对象化合物的生物活性形式。溶于缓冲液的盐用作本领域中的稀释剂。典型使用的缓冲液是模拟人类体液的盐形式的磷酸盐缓冲盐水。缓冲稀释剂很少改变化合物的生物活性，因为缓冲盐可以在低浓度下控制溶液的 pH。

[0499] 本文所用的术语“药学可接受的”是指不损害化合物的生物活性和物理特性的性质。

[0500] 可以根据目的将本发明的化合物配制成各种药物剂型。在制备本发明药物组合物的过程中，将活性成分、特别是式（1）的化合物、其药学可接受的盐或异构体与各种药学可接受的、可以根据所要制备的制剂选择的载体混合。例如，可以根据目的将本发明的药物组合物配制成注射剂、口服制剂等。

[0501] 可以通过本领域公知的方法，使用本领域公知的药用载体和赋形剂，将它们掺入单位剂型或多剂量形式的容器中，由此配制本发明的化合物。制剂形式可以是在油性或水性介质中的溶液、混悬剂或乳剂，并且可以包含典型的分散剂、混悬剂或稳定剂。此外，例如它可以是干粉形式，用于在临用前通过溶于无菌、无热原的水而再溶解。还可以使用典型的栓剂基质例如可可脂或其他甘油酯类将本发明的化合物配制成栓剂形式。作为用于口服给药的固体剂型，可以制备胶囊、片剂、丸剂、粉末和颗粒，其中胶囊和片剂是特别有用的。优选将片剂和胶囊制备成包肠溶衣剂型。可以通过混合本发明的化合物与载体，例如一种或多种惰性稀释剂例如蔗糖、乳糖、淀粉等、润滑剂例如硬脂酸镁、崩解剂、粘合剂等制备固体剂型。

[0502] 如果需要，还可以将本发明的化合物或包含它们的药物组合物与其他活性剂例如用于治疗糖尿病的其他活性剂联合给药。

[0503] 式（1）化合物的剂量取决于临床医师在考虑到例如患者体重或年龄、疾病具体性质或疾病严重程度等这样的因素时的处方。然而，治疗成年人所需的剂量一般在约 1-500mg/天，这取决于给药的强度和频率。当通过肌肉或静脉内途径对成年人给药时，分别以单剂量给药时，总剂量一般在约 5-300mg/天是足够的，但对一些患者而言，可能需要更高的日剂量。

[0504] 本发明还提供了使用有效量的式（1）化合物、其药学可接受的盐或异构体作为活性成分预防或治疗由葡糖激酶失活导致的疾病的方法。

[0505] 本发明还提供了用于预防或治疗由葡糖激酶失活导致的疾病的药物组合物的制备方法，包括混合作为活性成分的式（1）的化合物、其药学可接受的盐或异构体与药学可接受的载体的步骤。

[0506] 本文所用的术语“治疗”是指在施用于显示疾病症状发作的受试者时阻止或延缓疾病发展，术语“预防”是指在施用于未显示疾病症状发作、但处于其风险中的受试者时阻

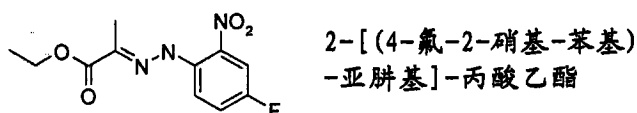
止或延缓疾病发作征兆。

[0507] 通过如下制备例和实施例更具体地解释本发明。然而,应当理解它们是用于示例本发明,而不是以任何方式限定本发明的范围。在如下制备例和实施例中,M是指摩尔浓度,N是指标准浓度。

[具体实施方式]

[0508] 制备例 1 :2-[(4-氟-2-硝基-苯基)-亚肼基]-丙酸乙酯的合成

[0509]



[0510] 在 0℃向溶于 6N 盐酸 (64ml, 0.27mol) 的 4-氟-2-硝基苯胺 (10g, 64mmol) 中缓慢滴加溶于水 (50ml) 的硝酸钠 (4.4g, 64mmol), 将该混合物在 0℃~室温搅拌 30min。同时将 2-甲基乙酰乙酸乙酯 (9.2ml, 64mmol) 和氢氧化钠 (19g, 0.34mol) 溶于 80% 乙醇水溶液 (95ml), 在 0℃搅拌 10min。混合由此制备的两种溶液, 在 0℃~室温搅拌 8h。向反应液中加入水, 收集不溶性固体。用水洗涤固体, 干燥, 得到标题化合物 (7.9g, 收率 46%)。

[0511] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 10.81 (br s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 4.36 (q, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.38 (t, 3H)

[0512] 制备例 2 :5-氟-7-硝基-1H-吡啶-2-甲酸乙酯的合成

[0513]

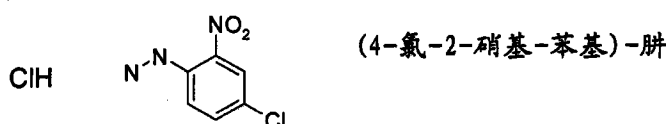


[0514] 将制备例 1 中制备的化合物 (8.8g, 33mmol) 与多磷酸 (50ml) 混合, 在 60℃搅拌 7h。向反应液中加入水, 收集不溶性固体。用水洗涤固体, 干燥, 得到标题化合物 (3.4g, 收率 41%)。

[0515] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ 11.55 (brs, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.40 (q, 2H), 1.36 (t, 3H)

[0516] 制备例 3 : (4-氯-2-硝基-苯基)-肼盐酸盐的合成

[0517]

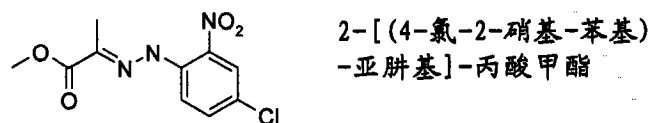


[0518] 将 4-氯-2-硝基苯胺 (40g, 0.23mol) 溶于 12N 盐酸 (100ml)。在 0℃向其中缓慢滴加溶于水 (50ml) 的硝酸钠 (16g, 0.23mol), 将该混合物在 0℃~室温搅拌 30min。使温度降至 0℃, 向其中缓慢滴加溶于 12N 盐酸 (100ml) 的氯化锡 (II) (132g, 0.70mol)。将该混合物在 0℃~室温搅拌 3h。过滤得到的黄色固体, 用少量 6N HCl 洗涤, 干燥, 得到标题化合物 (30g, 收率 63%)。

[0519] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ 9.21 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 7.55 (dd, $J = 2.4, 9.6\text{Hz}$, 1H), 4.74 (brs, 2H)

[0520] 制备例 4 : 2-[(4-氯-2-硝基-苯基)-亚肼基]-丙酸甲酯的合成

[0521]



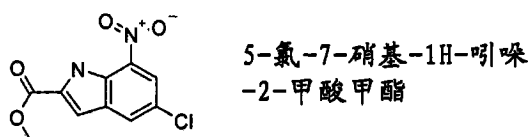
[0522] 将制备例 3 中制备的肼 (30g, 0.14mol) 和丙酮酸甲酯 (14.4ml, 0.16mol) 溶于甲醇 (300ml), 向其中加入乙酸钠 (14.2g, 0.17mol)。将该混合物在室温搅拌 8h。过滤得到的黄色固体, 用水和甲醇洗涤, 干燥, 得到标题化合物 (30g, 收率 82%)。

[0523] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 10.88 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 8.01 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 7.56 (dd, $J = 2.4, 9.2\text{Hz}$, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)。

[0524] 质谱 (ESI, m/z) : $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_4$ 计算值 271.04, 实测值 271.66

[0525] 制备例 5 : 5-氯-7-硝基-1H-吡啶-2-甲酸甲酯的合成

[0526]



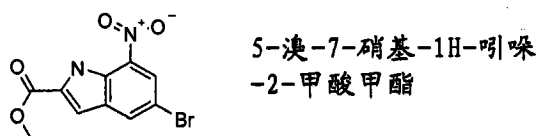
[0527] 向制备例 4 中制备的化合物 (13g, 46mmol) 中加入多磷酸 (100ml), 然后在 100°C 加热 4h。反应结束后, 向反应液中加入水, 收集不溶性固体。用水洗涤固体, 干燥, 得到标题化合物 (6.0g, 收率 49%)。

[0528] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 10.32 (br s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.03 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.31 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 4.01 (s, 3H)

[0529] 质谱 (ESI, m/z) : 计算值 254.01, 实测值 254.63

[0530] 制备例 6 : 5-溴-7-硝基-1H-吡啶-2-甲酸甲酯的合成

[0531]

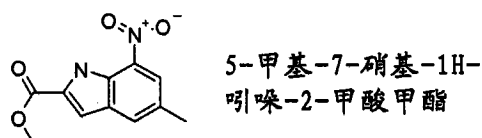


[0532] 根据与制备例 3 ~ 5 相同的方法, 使 4-溴-2-硝基苯胺 (15.6g, 71.9mmol) 反应, 得到标题化合物 (7.2g, 收率 73%)。

[0533] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 10.33 (br s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 4.01 (s, 3H)

[0534] 制备例 7 : 5-甲基-7-硝基-1H-吡啶-2-甲酸甲酯的合成

[0535]

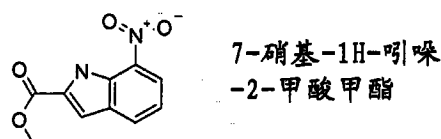


[0536] 根据与制备例 3 ~ 5 相同的方法,使 4- 甲基 -2- 硝基苯胺 (40g, 0.26mol) 反应,得到标题化合物 (20g, 收率 32%)。

[0537] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) ; δ 11.25 (br s, 1H), 8.08 (3, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)

[0538] 制备例 8 :7- 硝基 -1H- 吲哚 -2- 甲酸甲酯的合成

[0539]

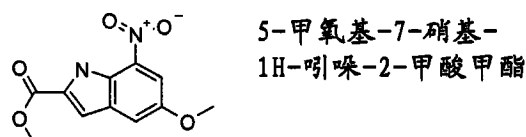


[0540] 根据与制备例 3 ~ 5 相同的方法,使 2- 硝基苯胺 (30g, 0.21mol) 反应,得到标题化合物 (11g, 收率 23%)。

[0541] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) ; δ 11.36 (br s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (t, 1H), 3.88 (s, 3H)

[0542] 制备例 9 :5- 甲氧基 -7- 硝基 -1H- 吲哚 -2- 甲酸甲酯的合成

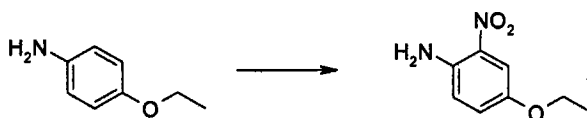
[0543]



[0544] 根据与制备例 3 ~ 5 相同的方法,使 4- 甲氧基 -2- 硝基苯胺 (30g, 0.18mol) 反应,得到标题化合物 (12g, 收率 27%)。

[0545] 制备例 10 :4- 乙氧基 -2- 硝基 - 苯胺的合成

[0546]



[0547] 4- 乙氧基 - 苯胺 4- 乙氧基 -2- 硝基 - 苯胺

[0548] 将 4- 乙氧基苯胺 (40g, 0.29mol) 和三乙胺 (61ml, 0.44mol) 溶于二氯甲烷 (200ml)。向其中滴加乙酰 (30ml, 0.32mmol), 将该混合物在 0℃ ~ 室温搅拌 1h。向其中加入 1N 盐酸溶液, 用乙酸乙酯萃取该混合物。用饱和氯化钠溶液洗涤萃取物, 用无水硫酸镁干燥。

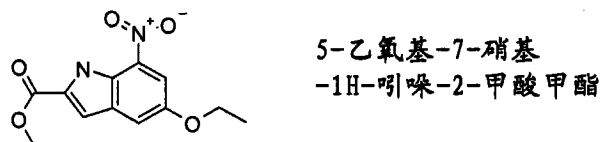
[0549] 将得到的乙酰胺化合物溶于二氯甲烷 (200ml), 在 0℃ 向其中滴加发烟硝酸 (13ml, 0.29mol)。将该混合物在 0℃ ~ 室温搅拌 1h。加入饱和碳酸氢钠水溶液, 用乙酸乙酯萃取该混合物。用饱和氯化钠溶液洗涤萃取物, 用无水硫酸镁干燥。

[0550] 将得到的硝酸盐化合物溶于甲醇 (100ml) 和四氢呋喃 (100ml), 向其中滴加 6N 氢

化钠。将该混合物在室温搅拌 6h。反应结束后,用 6N 盐酸溶液将反应液中和至约 pH7,用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠溶液洗涤萃取物,用无水硫酸镁干燥,得到标题化合物 (44g, 收率 83%)。

[0551] 制备例 11 :5- 乙氧基 -7- 硝基 -1H- 吡啶 -2- 甲酸甲酯的合成

[0552]

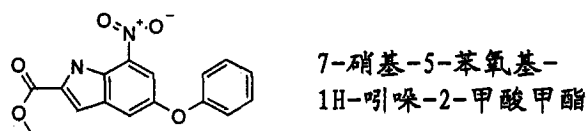


[0553] 根据与制备例 3 ~ 5 相同的方法,使制备例 10 中制备的 4- 乙氧基 -2- 硝基苯胺 (40g, 0.22mol) 反应,得到标题化合物 (13g, 收率 22%)。

[0554] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ 10.20 (br s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.47 (m, 3H)

[0555] 制备例 12 :7- 硝基 -5- 苯氧基 -1H- 吡啶 -2- 甲酸甲酯的合成

[0556]

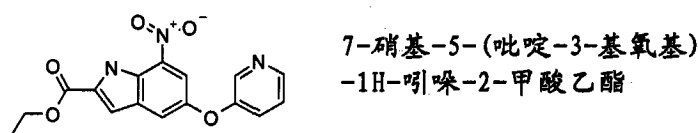


[0557] 依次根据与制备例 10 和制备例 3 ~ 5 相同的方法,使 4- 氨基苯基苯基醚 (20g, 0.11mol) 反应,得到标题化合物 (5g, 收率 15%)。

[0558] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 10.26 (br s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.01 (m, 2H), 4.00 (s, 3H)

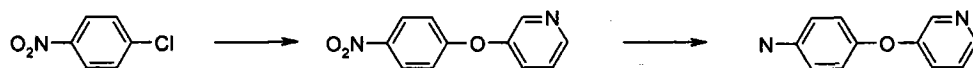
[0559] 制备例 13 :7- 硝基 -5-(吡啶 -3- 基氧基)-1H- 吡啶 -2- 甲酸乙酯的合成

[0560]



[0561] (步骤 1)

[0562]



[0563] 3-(4- 硝基 - 苯氧基) - 吡啶

4-(吡啶 -3- 基氧基) - 苯

胺

[0564] 将 1- 氯 -4- 硝基苯 (40g, 0.25mol) 和 3- 羟基吡啶 (36g, 0.38mol) 溶于 N, N- 二甲基甲酰胺 (100ml)。向其中加入碳酸钾 (52.6g, 0.38mol), 将该混合物在 100℃ 搅拌 20h。向反应液中加入水, 然后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠溶液洗涤萃取物, 用无水硫酸镁干燥, 得到 3-(4- 硝基 - 苯氧基) - 吡啶。

[0565] 用水 (100ml)、四氢呋喃 (100ml) 和甲醇 (100ml) 溶解由此得到的化合物。向其中加入铁粉 (103g, 1.84mol) 和氯化铵 (99g, 1.84mol), 用机械搅拌器将该混合物在 80℃ 搅

拌 3h。反应结束后,通过硅藻土过滤反应液,用甲醇洗涤,浓缩。过滤得到的固体,用乙醚洗涤,干燥,得到 4-(吡啶-3-基氧基)-苯胺 (17g, 收率 36%)。

[0566] (步骤 2)

[0567]



[0568] 7-硝基-5-(吡啶-3-基氧基)

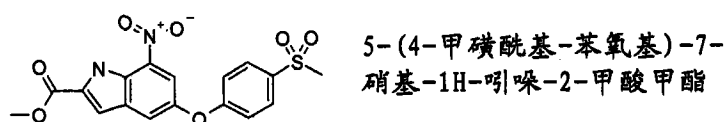
[0569] -1H-吡啶-2-甲酸乙酯

[0570] 依次根据与制备例 10 和制备例 3~5 相同的方法,使步骤 1 中制备的 4-(吡啶-3-基氧基)-苯胺 (25g, 0.13mol) 反应,得到标题化合物 (4.2g, 收率 10%)。

[0571] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 10.32 (br s, 1H), 8.51 ~ 8.47 (m, 2H), 8.05 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.42 ~ 7.35 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 4.48 (q, 2H), 1.47 (t, 3H)

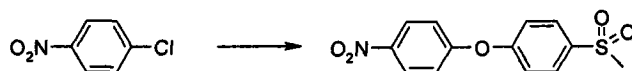
[0572] 制备例 14: 5-(4-甲磺酰基-苯氧基)-7-硝基-1H-吡啶-2-甲酸甲酯的合成

[0573]



[0574] (步骤 1)

[0575]



[0576] 将 1-氯-4-硝基苯 (15g, 95mmol) 和 4-(甲基磺基)苯酚 (13.3g, 95mmol) 溶于二甲亚砜 (100ml)。向其中加入碳酸钾 (15.8g, 134mmol), 将该混合物在 100℃ 搅拌 12h。反应结束后,加入过量水,得到沉淀的固体。过滤该固体,干燥,得到 1-(4-甲基磺烷基苯氧基)-4-硝基苯。

[0577] 将由此得到的化合物溶于二氯甲烷 (500ml)。向其中加入 mCPBA (3-氯过苯甲酸) (83g, 330mmol), 将该混合物在 0℃~室温搅拌 2h。反应结束后,加入过量 6N 氢氧化钠水溶液,用乙酸乙酯和二氯甲烷萃取该混合物。用饱和氯化钠溶液洗涤萃取物,用无水硫酸镁干燥,得到 1-(4-甲磺酰基苯氧基)-4-硝基苯 (28g, 收率 100%)。

[0578] (步骤 2)

[0579]



[0580] 4-(4-甲磺酰基-苯氧基)-苯胺

[0581] 将步骤 1 中制备的 1-(4-甲磺酰基苯氧基)-4-硝基苯 (28g) 溶于甲醇 (500ml) 和乙酸乙酯 (500ml)。向其中加入 10% Pd/C (1.0g), 将该混合物在常压氢气气氛中搅拌

3h。反应结束后,通过硅藻土过滤反应液,用甲醇洗涤,浓缩,干燥,得到 4-(4-甲磺酰基苯氧基)-苯胺 (25g, 收率 100%)。

[0582] (步骤 3)

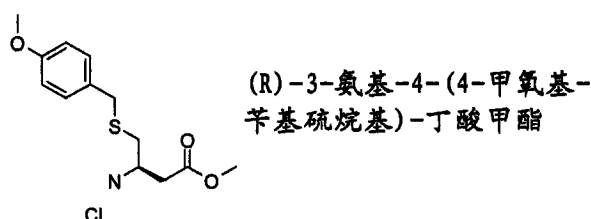
[0583]



[0584] 依次根据与制备例 10 和制备例 3~5 相同的方法,使 4-(4-甲磺酰基苯氧基)-苯胺 (25g, 95mmol) 反应,得到标题化合物 (0.9g, 收率 2.4%)。

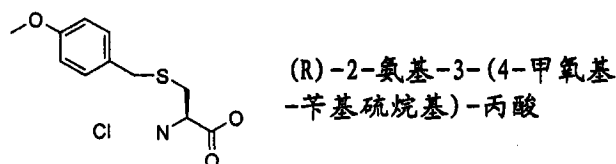
[0585] 制备例 15: (R)-3-氨基-4-(4-甲氧基-苄基硫烷基)-丁酸甲酯盐酸盐的合成

[0586]



[0587] (步骤 1)

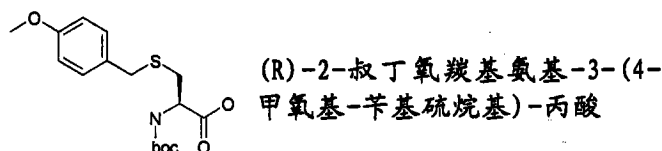
[0588]



[0589] 向乙醚 (400ml) 和浓盐酸 (400ml) 的混合溶剂中滴加溶于乙醚 (400ml) 的 4-甲氧基苄醇 (280g, 1780mmol) 2h, 将该混合物搅拌 1h。分离有机层, 加入到通过将 L-半胱氨酸 (197g, 1625mmol) 和 2N 氢氧化钠水溶液 (980ml) 溶于乙醇 (1890ml) 而制备的溶液中。将该混合物在室温搅拌 2h。反应结束后, 将反应液冷却至 0℃, 用 3N 盐酸水溶液中和至 pH7。过滤得到的固体, 干燥, 得到 (R)-2-氨基-3-(4-甲氧基-苄基硫烷基)-丙酸 (250g, 1035mmol, 收率: 64%)。

[0590] (步骤 2)

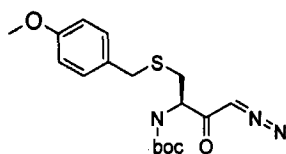
[0591]



[0592] 将步骤 1 中制备的化合物 (30.7g, 127.3mmol) 溶于四氢呋喃 (150ml) 和水 (150ml)。向其中加入碳酸钾 (26.4g, 190mmol) 和二叔丁氧基二羰基 (27.7g, 127.3mmol), 将该混合物在室温搅拌 2h。反应结束后, 减压蒸馏反应液, 以除去四氢呋喃。将残余物冷却至 0℃, 用 3N 盐酸水溶液酸化至 pH 3。用水洗涤得到的固体, 干燥, 得到 (R)-2-叔丁氧羰基氨基-3-(4-甲氧基-苄基硫烷基)-丙酸 (43g, 126mmol, 收率 99%)。

[0593] (步骤3)

[0594]



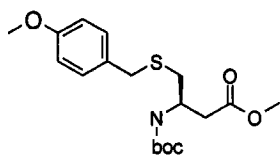
[*(R)*]-3-重氮基-1-(4-甲氧基-苄基硫烷基甲基)-2-氧代-丙基]-氨基甲酸叔丁酯

[0595] 将步骤2中制备的化合物(43g), 1-甲基吗啉(14.5ml, 132mmol)和氯甲酸乙酯(14.1ml, 132mmol)溶于四氢呋喃(500ml), 在-25℃搅拌1h。同时将氢氧化钾(75g, 1336mmol)溶于水(75ml)和乙醚(750ml), 在0℃向其中滴加N-甲基-亚硝基脲(26g, 252mmol)2h, 将该混合物搅拌30min。混合由此制备的两种溶液, 在-25℃~室温搅拌3h。反应结束后, 加入水, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化铵水溶液洗涤该混合物。浓缩有机层, 得到[(R)-3-重氮基-1-(4-甲氧基-苄基硫烷基甲基)-2-氧代-丙基]-氨基甲酸叔丁酯。

[0596] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 7.25 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 6.86 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 5.48 (br s, 1H), 5.29 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 2.76 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 1.45 (s, 9H)

[0597] (步骤4)

[0598]



(R)-3-叔丁氧羰基氨基-4-(4-甲氧基-苄基硫烷基)-丁酸甲酯

[0599] 将步骤3中制备的化合物溶于甲醇(1000ml),向其中加入苯甲酸银(7.1g, 31.1mmol),将该混合物超声处理1h。反应结束后,浓缩反应液,通过柱色谱法分离,得到(R)-3-叔丁氧羰基氨基-4-(4-甲氧基-苄基硫烷基)-丁酸甲酯(35.2g, 95.3mmol, 收率76%)。

[0600] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) ; δ 7.24 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 6.83 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 5.09 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.70 ~ 2.52 (m, 4H), 1.44 (s, 9H)

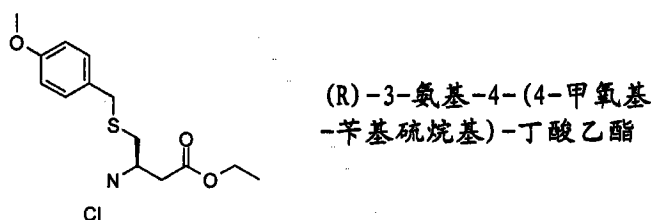
[0601] (步骤5)

[0602] 将步骤4中制备的化合物(35.2g)溶于二氯甲烷(70ml),向其中加入4N盐酸/1,4-二噁烷溶液(71ml),将该混合物在室温搅拌2h。反应结束后,浓缩反应液。向残余物中加入二氯甲烷(30ml)和乙醚(150ml),过滤得到的固体,干燥,得到标题化合物(25.5g, 83.3mmol, 收率87%)。

[0603] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) ; δ 8.21 (br s, 3H), 7.25 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.29 (m, 1H), 2.51-2.48 (m, 2H), 2.35-2.31 (m, 2H)

[0604] 制备例 16 : (R)-3-氨基-4-(4-甲氧基-苄基硫烷基)-丁酸乙酯盐酸盐的合成

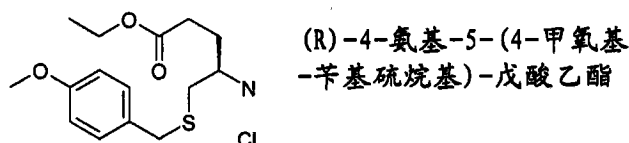
[0605]



[0606] 根据与制备例 15 相同的方法,使 L-半胱氨酸 (50g, 0.41mol) 反应,除了在制备例 15 的步骤 4 中使用乙醇代替甲醇,得到标题化合物 (5.2g, 收率 40%)。

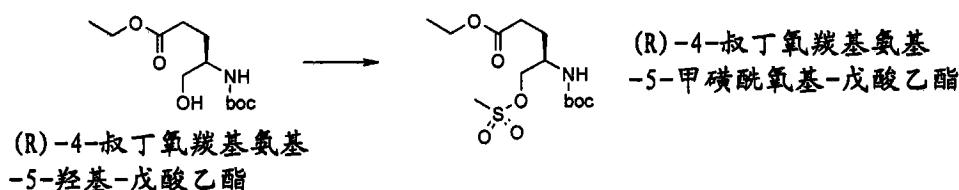
[0607] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3); δ 8.37 (br s, 3H), 7.28 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 6.87 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 4.11 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 2.81 ~ 2.67 (m, 4H), 1.18 (t, 3H)

[0608] 制备例 17: (R)-4-氨基-5-(4-甲氧基-苄基硫烷基)-戊酸乙酯盐酸盐的合成
[0609]



[0610] (步骤 1)

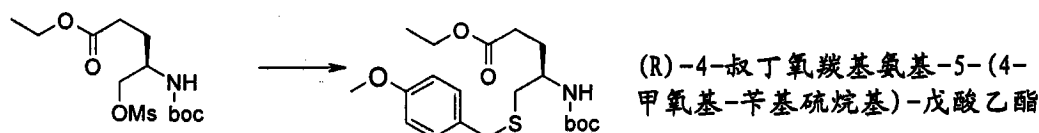
[0611]



[0612] 将可通过公知方法得到的 (R)-4-叔丁氧羰基氨基-5-羟基-戊酸乙酯 (36g, 137.8mmol) 和三乙胺 (38.4ml, 275.5mmol) 溶于二氯甲烷 (200ml)。向其中滴加甲磺酰氯 (11.7ml, 151.5mmol), 将该混合物在 0°C ~ 室温搅拌 1h。向其中加入 1N 盐酸溶液, 用乙酸乙酯萃取该混合物。用饱和氯化钠溶液洗涤萃取物, 用无水硫酸镁干燥, 得到 (R)-4-叔丁氧羰基氨基-5-甲磺酰氧基-戊酸乙酯。

[0613] (步骤 2)

[0614]



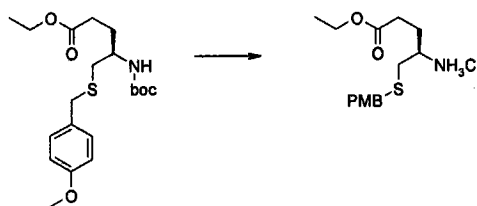
[0615] 将氢化钠 (5.5g, 137.8mmol) 和 4-甲氧基苄硫醇 (15.4ml, 110.2mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (150ml), 在 0°C 搅拌 10min。向得到的溶液中滴加步骤 1 中制备的甲磺酸酯。将该混合物在 0°C 搅拌 4h。反应结束后, 加入水, 用乙酸乙酯萃取反应液。用饱和氯化钠溶液洗涤萃取物, 用无水硫酸镁干燥, 通过柱色谱法分离, 得到 (R)-4-叔丁氧羰基氨基-5-(4-甲氧基-苄基硫烷基)-戊酸乙酯 (21.0g, 收率 38%)。

[0616] ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3); δ 7.25 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 6.85 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 4.56 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.33 (t, 2H), 1.93 (m, 1H),

1.70 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.25 (t, 3H)

[0617] (步骤 3)

[0618]

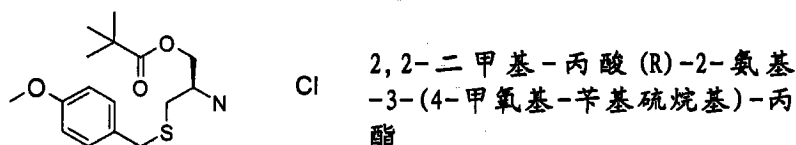


[0619] 将步骤 2 中制备的化合物 (11g, 62.7mmol) 溶于二氯甲烷 (200ml), 向其中加入 4N 盐酸 / 乙酸乙酯溶液 (20ml)。将该混合物在室温搅拌 2h。反应结束后, 充分浓缩反应液, 向其中加入乙醚 (150ml)。过滤得到的固体, 干燥, 得到标题化合物 (20g, 收率 96%)。

[0620] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$); δ 8.69 (br s, 3H), 7.29 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 6.89 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.74 (m, 5H), 3.26 (m, 1H), 2.76 ~ 2.63 (m, 2H), 2.49 ~ 2.40 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.20 (t, 3H)

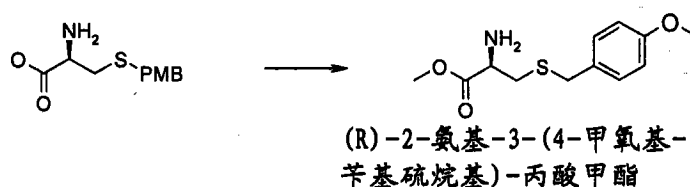
[0621] 制备例 18 : 2,2-二甲基-丙酸 (R)-2-氨基-3-(4-甲氧基-苄基硫烷基)-丙酯的合成

[0622]



[0623] (步骤 1)

[0624]

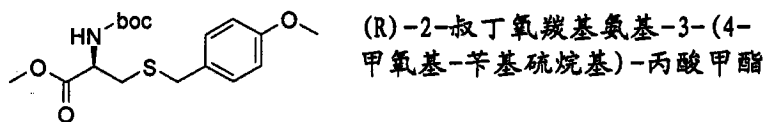


[0625] 制备例 15 的步骤 1 中制备的化合物 (50g, 207.2mmol) 溶于甲醇 (300ml)。向其中滴加乙酰氯 (21ml, 207.2mmol), 在 50℃ 搅拌 12h。反应结束后, 充分浓缩反应液, 向其中加入乙醚。过滤得到的固体, 干燥, 得到 (R)-2-氨基-3-(4-甲氧基-苄基硫烷基)-丙酸甲酯。

[0626] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, HCl 盐); δ 8.81 (br s, 3H), 7.29 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 6.91 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 4.28 (m, 1H), 3.18 (br s, 8H), 2.95 (m, 2H)

[0627] (步骤 2)

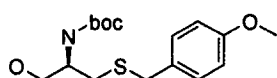
[0628]



[0629] 将步骤 1 中制备的化合物溶于四氢呋喃 (200ml) 和水 (200ml)。向其中加入三乙胺 (87ml, 621.6mmol), 向其中滴加溶于四氢呋喃 (100ml) 的二叔丁氧基二羰基 (43.0g, 196.8mmol), 同时搅拌。将该混合物在室温搅拌 8h。反应结束后, 向反应液中加入水, 然后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠溶液洗涤萃取物, 用无水硫酸镁干燥, 得到 (R)-2-叔丁氧羰基氨基-3-(4-甲氧基-苄基硫烷基)-丙酸甲酯。

[0630] (步骤 3)

[0631]



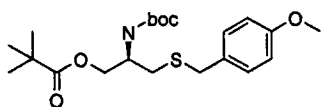
[(R)-2-羟基-1-(4-甲氧基-苄基硫烷基)-乙基]-氨基甲酸叔丁酯

[0632] 将步骤 2 中制备的化合物溶于四氢呋喃 (300ml)。向其中加入硼氢化锂 (9.0g, 414.4mmol), 将该混合物在 0℃ 搅拌 3h。反应结束后, 加入水, 用乙酸乙酯萃取该反应液。用饱和氯化钠溶液洗涤萃取物, 用无水硫酸镁干燥, 得到 [(R)-2-羟基-1-(4-甲氧基-苄基硫烷基)-乙基]-氨基甲酸叔丁酯。

[0633] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) ; δ 7.24 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 6.84 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 4.96 (br s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (br s, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.7 ~ 3.66 (m, 3H), 2.58 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)

[0634] (步骤 4)

[0635]



2,2-二甲基-丙酸(R)-2-叔丁氧羰基氨基-3-(4-甲氧基-苄基硫烷基)-丙酯

[0636] 将步骤 3 中制备的化合物溶于二氯甲烷 (300ml)。向其中加入三乙胺 (58ml, 414.4mmol) 和三甲基乙酰氯 (28ml, 227.9mmol), 将该混合物在 0℃ 搅拌 6h。反应结束后, 加入水, 用乙酸乙酯萃取反应液。用饱和氯化钠溶液洗涤萃取物, 用无水硫酸镁干燥, 通过柱色谱法分离, 得到 2,2-二甲基-丙酸(R)-2-叔丁氧羰基氨基-3-(4-甲氧基-苄基硫烷基)-丙酯 (81.0g, 收率 95%)。

[0637] ^1H NMR (400MHz, CDCl₃) ; δ 7.25 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 6.85 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 4.71 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 2.55 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 1.52 (s, 1H), 1.27 (s, 9H)

[0638] (步骤 5)

[0639]



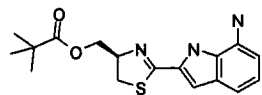
[0640] 将步骤 4 中制备的化合物 (81g, 196mmol) 溶于二氯甲烷 (300ml)。向其中 4N 盐酸/1,4-二噁烷溶液 (100ml), 将该混合物在室温搅拌 8h, 在反应完成后, 充分浓缩反应液, 加入乙醚。过滤得到的固体, 干燥, 得到标题化合物 (68g, 收率 95%)。

[0641] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , free form) ; δ 7.24 (d, $J = 12.0\text{Hz}$, 2H), 6.85 (dd, $J =$

4.0, 8.0Hz, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 1.18 (s, 9H)

[0642] 制备例 19: 2,2-二甲基-丙酸(R)-2-(7-氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基甲酯的合成

[0643]



2,2-二甲基-丙酸(R)-2-(7-氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基甲酯

[0644] (步骤 1)

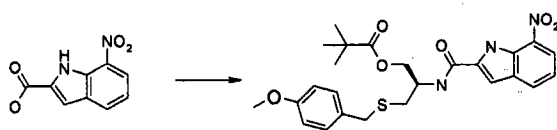
[0645]



[0646] 将制备例 8 中制备的 7-硝基吡啶-2-甲酸甲酯 (13g, 59mmol) 溶于四氢呋喃和水 (1 : 1, 300ml) 的混合溶剂, 向其中加入 1N 氢氧化钠水溶液 (180ml, 177mmol)。将该混合物在室温搅拌 3h, 加入过量 6N 盐酸溶液, 用乙酸乙酯萃取该混合物。用饱和氯化钠溶液洗涤萃取物, 用无水硫酸镁干燥, 过滤。减压蒸馏滤液, 得到 7-硝基-1H-吡啶-2-甲酸 (12g, 收率 99%)。

[0647] (步骤 2)

[0648]



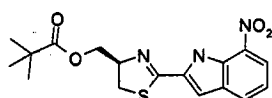
2,2-二甲基-丙酸(R)-3-(4-甲氧基-苄基硫烷基)-2-[(7-硝基-1H-吡啶-2-羧基)-氨基]-丙酯

[0649] 将步骤 1 中制备的 7-硝基吡啶-甲酸化合物 (8.2g, 22.7mmol) 和制备例 18 中制备的胺化合物 (13.2g, 27.2mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (100ml), 向其中加入 EDC (6.6g, 25.0mmol) 和 HOBT (4.6g, 25.0mmol)。将该混合物在室温搅拌 8h, 向其中加入饱和碳酸氢钠溶液。用乙酸乙酯萃取该混合物, 用无水硫酸镁干燥, 过滤。减压蒸馏滤液, 浓缩, 通过柱色谱法纯化残余物, 得到 2,2-二甲基-丙酸(R)-3-(4-甲氧基-苄基硫烷基)-2-[(7-硝基-1H-吡啶-2-羧基)-氨基]-丙酯 (8.1g, 收率 71%)。

[0650] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 10.47 (br s, 1H), 8.27 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 8.01 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.93 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 6.83 (m, 2H), 6.74 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.74 (m, 5H), 2.77 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 1.18 (s, 9H)

[0651] (步骤 3)

[0652]



2,2-二甲基-丙酸(R)-2-(7-硝基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基-甲酯

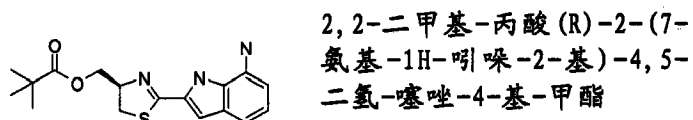
[0653] 将步骤 2 中制备的化合物 (1.6g, 3.2mmol) 溶于二氯甲烷 (50ml)。向其中加入五

氯化磷 (1.3g, 6.4mmol), 将该混合物在室温搅拌 5h。反应结束后, 向其中加入饱和碳酸氢钠溶液。用乙酸乙酯萃取该混合物, 用无水硫酸镁干燥, 过滤。减压蒸馏滤液, 浓缩, 通过柱色谱法纯化残余物, 得到 2,2-二甲基-丙酸 (R)-2-(7-硝基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基甲酯 (0.8g, 收率 69%)。

[0654] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 10.53 (br s, 1H), 8.26 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.99 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.04 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.90 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 1.20 (s, 9H)

[0655] (步骤 4)

[0656]

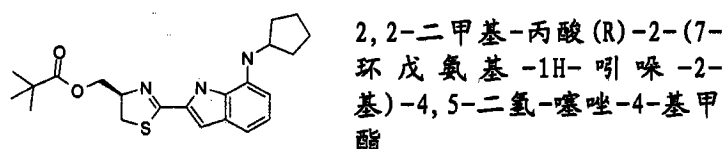


[0657] 将步骤 3 中制备的化合物 (2.7g, 7.5mmol) 溶于四氢呋喃、甲醇和水的混合溶剂 (1 : 1 : 1, 150ml)。加入铁粉 (4.2g, 74.7mmol) 和氯化铵 (4.0g, 74.7mmol), 用机械搅拌器将该混合物在 60°C 搅拌 30min。反应结束后, 向其中加入水。用乙酸乙酯萃取该混合物, 用无水硫酸镁干燥, 过滤。减压蒸馏滤液, 通过柱色谱法纯化, 得到标题化合物 (2.0g, 收率 81%)。

[0658] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 9.86 (br s, 1H), 7.30 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.89 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.61 (dd, $J = 0.8, 7.2\text{Hz}$, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.36 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 1.18 (s, 9H)

[0659] 制备例 20: 2,2-二甲基-丙酸 (R)-2-(7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基甲酯的合成

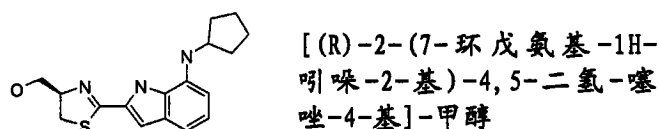
[0660]



[0661] 将制备例 19 中制备的化合物 (2.0g, 5.0mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (100ml)。向其中加入环戊酮 (0.8g, 7.5mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (1.9g, 7.5mmol), 将该混合物在室温搅拌 8h。反应结束后, 向其中加入水。用乙酸乙酯萃取该混合物, 用无水硫酸镁干燥, 过滤。减压蒸馏滤液, 通过柱色谱法纯化残余物, 得到标题化合物 (1.3g, 收率 54%)。

[0662] 实施例 1: [(R)-2-(7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-1,3-噻唑-4-基]-甲醇的合成

[0663]



[0664] 将制备例 20 中制备的化合物 (1.3g, 3.3mmol) 溶于四氢呋喃 (10ml)、甲醇 (10ml) 和水 (10ml)。向其中加入水合氢氧化锂 (0.4g, 9.8mmol), 将该混合物在室温搅拌 4h。通过

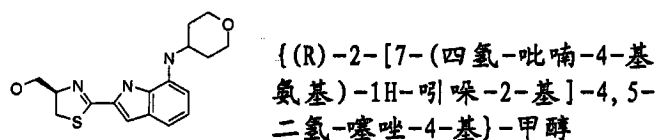
减压蒸馏浓缩反应液。向残余物中加入 1N 盐酸,然后用乙酸乙酯萃取,用无水硫酸镁干燥,过滤。减压蒸馏滤液,通过柱色谱法纯化,得到标题化合物 (820mg, 收率 80%)。

[0665] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) ; δ 11.17 ~ 11.08 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.52 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.60 ~ 1.49 (m, 4H), 1.41 ~ 1.24 (m, 2H)

[0666] 质谱 (ESI, m/z) : 计算值 315.14, 实测值 315.44

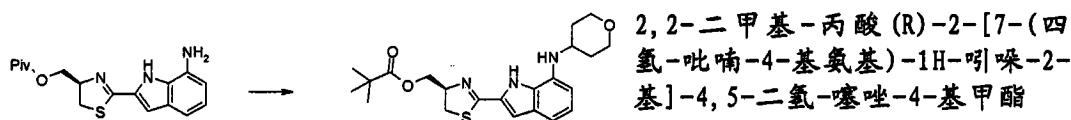
[0667] 实施例 2 : { (R)-2-[7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基 }-甲醇的合成

[0668]



[0669] (步骤 1)

[0670]

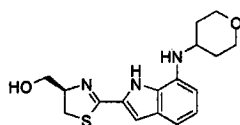


[0671] 将制备例 19 中制备的化合物 (900mg, 2.7mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (100ml)。向其中加入四氢-4H-吡喃-4-酮 (0.8ml, 8.13mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠 (1.72g, 8.13mmol) 和乙酸 (0.47ml, 8.13mmol), 将该混合物在室温搅拌 48h。反应结束后,用二氯甲烷稀释反应液,用饱和碳酸氢钠溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤。减压蒸馏滤液,通过柱色谱法纯化,得到 2,2-二甲基丙酸 (R)-2-[7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基甲酯。

[0672] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 10.91 (br s, 1H), 7.01 ~ 6.91 (m, 3H), 6.48 (d, J = 7.2Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.34 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.54 (m, 3H), 3.31 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.16 (s, 9H)

[0673] (步骤 2)

[0674]



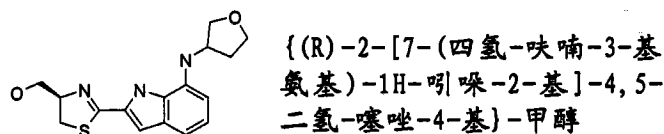
[0675] 将步骤 1 中制备的化合物溶于甲醇 (32ml)、四氢呋喃 (32ml) 和水 (16ml)。向其中加入 1N 氢氧化钠 (7ml), 将该混合物在室温搅拌 4h。反应结束后,减压蒸馏反应液,用二氯甲烷萃取,用饱和氯化钠溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤。减压蒸馏滤液,通过柱色谱法纯化,得到标题化合物 (700mg, 收率 78%)。

[0676] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) ; δ 11.04 ~ 10.95 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.52 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.46 ~ 3.30 (m, 5H), 1.91 (m, 2H), 1.28 (m, 2H)

[0677] 质谱 (ESI, m/z): 计算值 331.14, 实测值 331.44

[0678] 实施例 3: {(R)-2-[7-(四氢-呋喃-3-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-甲醇的合成

[0679]

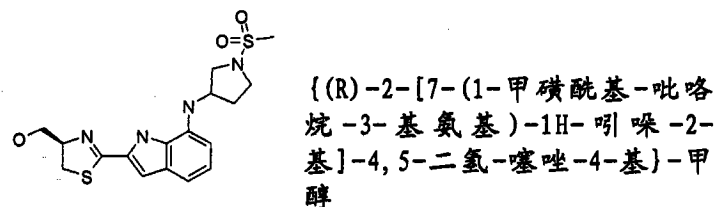


[0680] 根据与实施例 2 相同的方法,使制备例 19 中制备的化合物 (940mg, 2.9mmol) 和四氢呋喃-3-酮而不是四氢-4H-吡喃-4-酮反应,得到标题化合物 (650mg, 收率 69%)。

[0681] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ 10.58 (br s, 1H), 7.14 (d, $J = 7.95\text{Hz}$, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.48 (d, $J = 7.35\text{Hz}$, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.15 ~ 3.95 ((m, 3H), 3.90 ~ 3.65 (m, 4H), 3.50 ~ 3.39 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.83 (m, 1H)

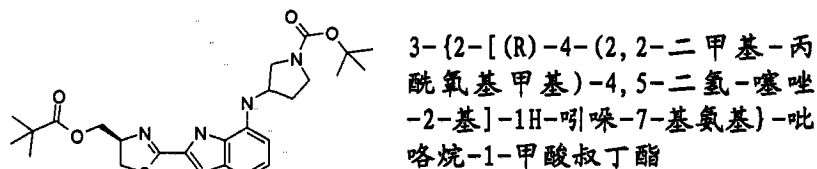
[0682] 实施例 4: {(R)-2-[7-(1-甲磺酰基-吡咯烷-3-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-甲醇的合成

[0683]



[0684] (步骤 1)

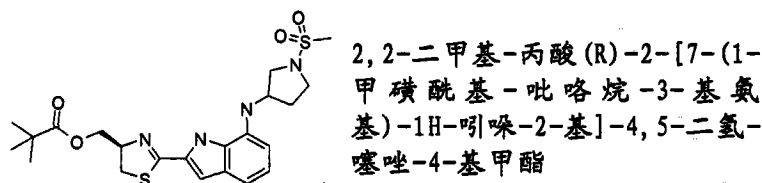
[0685]



[0686] 根据与实施例 2 的步骤 1 相同的方法将制备例 19 中制备的化合物 (1.0mg, 3.0mmol) 和 3-氧代-吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (1.1g, 6.0mmol) 而不是四氢-4H-吡喃-4-酮反应,得到吡咯烷化合物 (853mg, 收率 57%)。

[0687] (步骤 2)

[0688]



[0689] 将步骤 1 中制备的化合物 (460mg, 0.9mmol) 溶于甲醇 (50ml), 向其中加入 4N 盐酸溶液 (0.8ml, 2.7mmol)。将该混合物在室温搅拌 8h, 减压蒸馏, 通过柱色谱法纯化。

[0690] 将由此纯化的化合物 (313mg, 0.8mmol) 溶于二氯甲烷 (50ml)。加入三乙胺 (158mg, 1.6mmol) 和甲磺酰氯 (90mg, 0.8mmol), 将该混合物在 0℃~室温搅拌 30min。反应结束后, 向反应液中加入水, 然后用二氯甲烷萃取, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤。减压蒸馏滤液, 通过柱色谱法纯化, 得到磺酰胺化合物 (223mg, 收率 58%)。

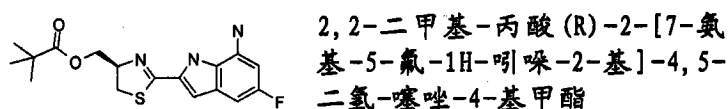
[0691] (步骤 3)

[0692] 根据与实施例 1 相同的方法, 使步骤 2 中制备的化合物 (223mg, 0.47mmol) 反应, 得到标题化合物 (152mg, 收率 82%)。

[0693] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 10.50 (br s, 1H), 7.15 (d, $J = 7.95\text{Hz}$, 1H), 7.00 (dd, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.46 (d, $J = 7.35\text{Hz}$, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.08 (dd, 1H), 3.75 (dd, 1H), 3.59 ~ 3.36 (m, 6H), 3.48 (s, 3H), 2.27 (m, 1H), 1.95 (m, 1H)

[0694] 制备例 21: 2,2-二甲基-丙酸 (R)-2-[7-氨基-5-氟-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基甲酯的合成

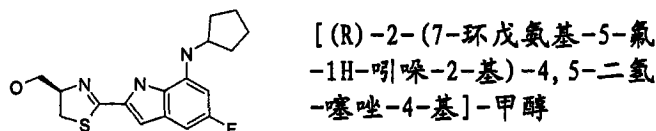
[0695]



[0696] 根据与制备例 19 相同的方法, 使制备例 2 中制备的 5-氟-7-硝基-1H-吡啶-2-甲酸乙酯 (6.0g, 23.8mmol) 反应, 得到标题化合物 (2.3g, 收率 28%)。

[0697] 实施例 5: [(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-甲醇的合成

[0698]

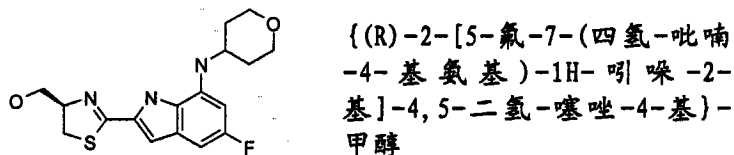


[0699] 根据与制备例 20 和实施例 1 相同的方法, 使制备例 21 中制备的胺化合物 (1.1g, 3.1mmol) 反应, 得到标题化合物 (600mg, 收率 58%)。

[0700] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 10.73 (br s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.33 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.97 (br s, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.62 (m, 4H), 1.41 (m, 2H)

[0701] 实施例 6: {(R)-2-[5-氟-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-甲醇的合成

[0702]



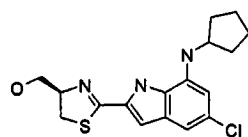
[0703] 根据与实施例 2 相同的方法, 使制备例 21 中制备的胺化合物 (1.1g, 3.1mmol) 反应, 得到标题化合物 (750mg, 收率 68%)。

[0704] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 10.45 (br s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.34 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.54 ~ 3.43 (m, 5H),

2.03 (m, 2H), 1.50 (m, 2H)

[0705] 实施例 7: [(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-甲醇的合成

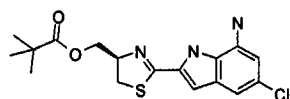
[0706]



[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-甲醇

[0707] (步骤 1)

[0708]



2,2-二甲基-丙酸(R)-2-(7-氯-5-(2-(4,5-二氢-噻唑-4-基)-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基)-2-基甲

[0709] 根据与制备例 19 相同的方法,使制备例 5 中制备的 5-氯-7-硝基-1H-吡啶-2-甲酸甲酯 (3.0g, 11.8mmol) 反应,得到胺化合物 (2.4g, 收率 56%)。

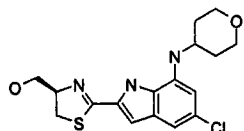
[0710] (步骤 2)

[0711] 根据与制备例 20 和实施例 1 相同的方法,使步骤 1 中制备的胺化合物 (150mg, 0.4mmol) 反应,得到标题化合物 (50mg, 收率 36%)。

[0712] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 10.53 (br s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.45 (dd, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 1.37 (m, 2H)

[0713] 实施例 8: {(R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-甲醇的合成

[0714]

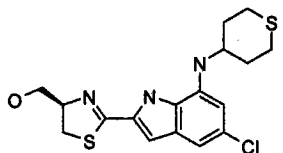


{(R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-甲醇

[0715] 根据与实施例 2 相同的方法,使实施例 7 的步骤 1 中制备的胺化合物 (150mg, 0.4mmol) 反应,得到标题化合物 (40mg, 收率 27%)。

[0716] 实施例 9: {(R)-2-[5-氯-7-(四氢-噻喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-甲醇的合成

[0717]



{(R)-2-[5-氯-7-(四氢-噻喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-甲醇

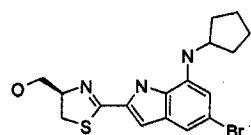
[0718] 根据与实施例 2 相同的方法,使实施例 7 的步骤 1 中制备的胺化合物 (150mg, 0.4mmol) 和四氢-噻喃-4-酮而不是四氢-4H-吡喃-4-酮反应,得到标题化合物 (130mg, 收率 85%)。

[0719] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 10.87 (br s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.32 (m, 1H), 2.76 (m, 4H), 2.29 (m,

2H), 1.56 (m, 2H)

[0720] 实施例 10 : [(R)-2-(5-溴-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-甲醇的合成

[0721]



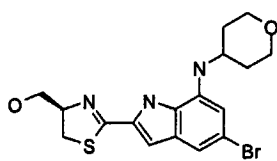
[(R)-2-(5-溴-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-甲醇

[0722] 依次根据与制备例 19、制备例 20 和实施例 1 相同的方法,使制备例 6 中制备的 5-溴-7-硝基-1H-吡啶-2-甲酸甲酯 (1.3g, 4.3mmol) 反应,得到标题化合物 (100mg, 收率 6%)。

[0723] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 10.59 (br s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.64 (d, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.49 (dd, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.41 (m, 2H)

[0724] 实施例 11 : {(R)-2-[5-溴-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-甲醇的合成

[0725]



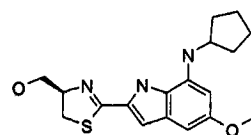
{(R)-2-[5-溴-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-甲醇

[0726] 依次根据与制备例 19 和实施例 2 相同的方法,使制备例 6 中制备的 5-溴-7-硝基-1H-吡啶-2-甲酸甲酯 (1.3g, 4.3mmol) 反应,得到标题化合物 (70mg, 收率 4%)。

[0727] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 10.53 (br s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.56-3.34 (m, 4H), 2.02 (m, 2H), 1.45 (m, 2H)

[0728] 实施例 12 : [(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-甲醇的合成

[0729]



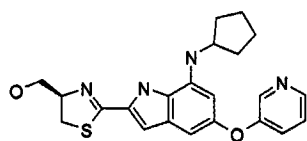
[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-甲醇

[0730] 依次根据与制备例 19、制备例 20 和实施例 1 相同的方法,使制备例 9 中制备的 5-甲氧基-7-硝基-1H-吡啶-2-甲酸甲酯 (700mg, 2.8mmol) 反应,得到标题化合物 (80mg, 收率 8%)。

[0731] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) ; δ 11.23 (br s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.89 (m, 1H), 5.84 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 1.91 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.53 (m, 4H)

[0732] 实施例 13: {(R)-2-[7-环戊氨基-5-(吡啶-3-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-甲醇的合成

[0733]



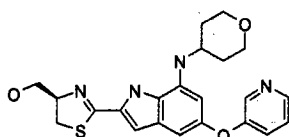
{(R)-2-[7-环戊氨基-5-(吡啶-3-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-甲醇

[0734] 依次根据与制备例 19、制备例 20 和实施例 1 相同的方法,使制备例 13 中制备的 7-硝基-5-(吡啶-3-基氧基)-1H-吡啶-2-甲酸乙酯 (500mg, 1.5mmol) 反应,得到标题化合物 (35mg, 收率 6%)。

[0735] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 11.16 (br s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.28 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.28 (d, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.63 (m, 4H), 1.43 (m, 2H)

[0736] 实施例 14: {(R)-2-[5-(吡啶-3-基氧基)-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-甲醇的合成

[0737]



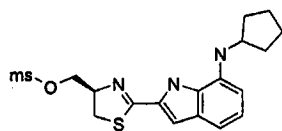
{(R)-2-[5-(吡啶-3-基氧基)-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-甲醇

[0738] 依次根据与制备例 19 和实施例 2 相同的方法,使制备例 13 中制备的 7-硝基-5-(吡啶-3-基氧基)-1H-吡啶-2-甲酸乙酯 (500mg, 1.5mmol) 反应,得到标题化合物 (40mg, 收率 6%)。

[0739] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 10.96 (brs, 1H), 8.36 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.63 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 6.24 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.01 ~ 3.94 (m, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.48 ~ 3.29 (m, 5H), 1.93 (m, 2H), 1.52 (m, 2H)

[0740] 制备例 22: 甲磺酸 (R)-2-(7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基甲酯的合成

[0741]

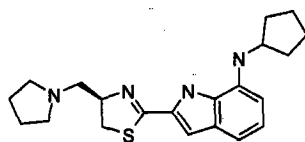


甲磺酸 (R)-2-(7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基甲酯

[0742] 将实施例 1 中制备的化合物 (820mg, 2.6mmol) 溶于二氯甲烷 (50ml)。向其中加入甲磺酰氯 (0.24ml, 3.1mmol) 和三乙胺 (0.81ml, 3.1mmol), 将该混合物在 0℃ 搅拌 30min。反应结束后, 加入饱和碳酸氢钠溶液, 用乙酸乙酯萃取该混合物, 用无水硫酸镁干燥, 过滤。减压蒸馏滤液, 通过柱色谱法纯化, 得到标题化合物 (600mg, 收率 60%)。

[0743] 实施例 15: 环戊基-[2-((R)-4-吡咯烷-1-基甲基-4,5-二氢-噻唑-2-基)-1H-吡啶-7-基]-胺的合成

[0744]



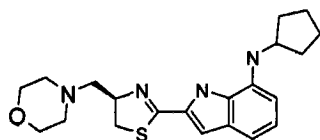
环戊基-[2-((R)-4-吡咯烷
-1-基甲基-4,5-二氢-噻唑
-2-基)-1H-咪唑-7-基]-胺

[0745] 将制备例 22 中制备的化合物 (150mg, 0.38mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5ml)。向其中加入吡咯烷 (0.08ml, 1.1mmol), 将该混合物在 70℃ 搅拌 4h。反应结束后, 加入水, 然后用乙酸乙酯萃取, 用无水硫酸镁干燥, 过滤。减压蒸馏滤液, 通过柱色谱法纯化, 得到标题化合物 (20mg, 收率 14%)。

[0746] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ 11.37 (br s, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.75 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.29 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 5.86 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.33 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.72 (m, 6H), 1.60 (m, 4H)

[0747] 实施例 16: 环戊基-[2-((R)-4-吗啉-4-基甲基-4,5-二氢-噻唑-2-基)-1H-咪唑-7-基]-胺的合成

[0748]



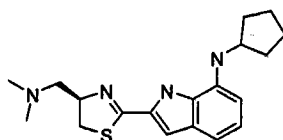
环戊基-[2-((R)-4-吗啉-4-
基甲基-4,5-二氢-噻唑-2-
基)-1H-咪唑-7-基]-胺

[0749] 根据与实施例 15 相同的方法, 使制备例 22 中制备的化合物 (150mg, 0.38mmol) 和吗啉而不是吡咯烷反应, 得到标题化合物 (50mg, 收率 34%)。

[0750] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-D_6) ; δ 11.37 (br s, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.29 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 5.85 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 4.87 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.61 (m, 4H), 3.35 (m, 3H), 2.71 (m, 1H), 2.54 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.74 (m, 6H), 1.59 (m, 4H)

[0751] 实施例 17: 环戊基-[2-((R)-4-二甲氨基甲基-4,5-二氢-噻唑-2-基)-1H-咪唑-7-基]-胺的合成

[0752]



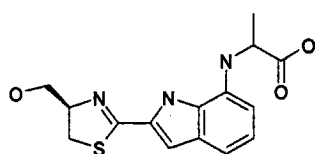
环戊基-[2-((R)-4-二甲氨基
甲基-4,5-二氢-噻唑-2-
基)-1H-咪唑-7-基]-胺

[0753] 根据与实施例 15 相同的方法, 使制备例 22 中制备的化合物 (150mg, 0.38mmol) 和二甲胺而不是吡咯烷反应, 得到标题化合物 (20mg, 收率 15%)。

[0754] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 9.87 (br, 1H), 7.05 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.52 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 4.83 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.50 (t, 1H), 3.29 (t, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.04 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.50 (m, 4H)

[0755] 实施例 18: 2-[2-((R)-4-羟基甲基-4,5-二氢-噻唑-2-基)-1H-咪唑-7-基氨基]-丙酸的合成

[0756]



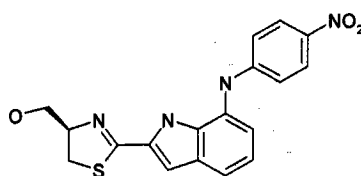
2-[2-((R)-4-羟基甲基-4,5-二氢-噻唑-2-基)-1H-吲哚-7-基氨基]-丙酸

[0757] 依次根据与制备例 20 和实施例 1 与相同的方法,使制备例 19 中制备的化合物和丙酮酸甲酯反应,得到标题化合物。

[0758] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 11.16 (m, 1H), 10.43 (br, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 1.43 (d, 3H)

[0759] 实施例 19 : {(R)-2-[7-(4-硝基-苯基氨基)-1H-吲哚-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-甲醇的合成

[0760]

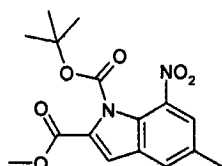


[0761] 根据与实施例 15 相同的方法,使制备例 19 中制备的化合物和 4-氟-硝基苯在碱 Cs_2CO_3 的存在下反应,得到标题化合物。

[0762] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 11.15 (br, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.04 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.65 (d, 2H), 6.53 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.38 (m, 1H)

[0763] 制备例 23 : 5-甲基-7-硝基-吲哚-1,2-二甲酸 1-叔丁酯 2-甲酯的合成

[0764]



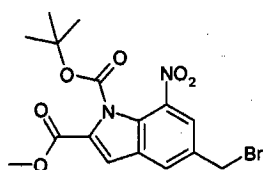
5-甲基-7-硝基-吲哚-1,2-二甲酸 1-叔丁酯 2-甲酯

[0765] 将制备例 7 中制备的化合物 (24.0g, 100mmol) 溶于二氯甲烷 (500ml)。加入三乙胺 (84ml, 601mmol) 和 4-(二甲氨基)吡啶 (600mg, 5mmol), 向其中滴加溶于二氯甲烷 (100ml) 的二叔丁氧基二羰基 (43.7g, 200mmol)。将该混合物在室温搅拌 8h。反应结束后, 加入水。用乙酸乙酯萃取该混合物, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 得到标题化合物 (34.0g, 收率 100%)。

[0766] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) ; δ 7.80 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.62 (s, 9H)

[0767] 制备例 24 : 5-溴甲基-7-硝基-吲哚-1,2-二甲酸 1-叔丁酯 2-甲酯的合成

[0768]



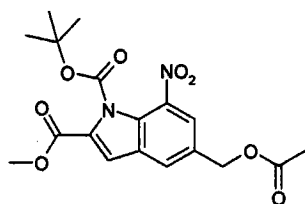
5-溴甲基-7-硝基-吲哚-1,2-二甲酸 1-叔丁酯 2-甲酯

[0769] 将制备例 23 中制备的化合物 (34g, 101.7mmol) 溶于四氯化碳 (100ml)。向其中加入 N- 溴琥珀酰亚胺 (27.2g, 152.6mmol) 和 AIBN (1.7g, 10.2mmol), 将该混合物在 80℃ 搅拌 5h。反应结束后, 减压蒸馏反应液, 通过柱色谱法纯化, 得到标题化合物 (48.0g, 收率 100%)。

[0770] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) ; δ 8.01 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.62 (s, 9H)

[0771] 制备例 25 :5- 乙酰氧基甲基 -7- 硝基 - 吲哚 -1,2- 二甲酸 1- 叔丁酯 2- 甲酯的合成

[0772]



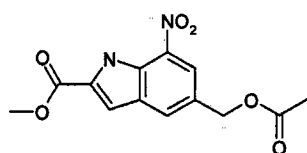
5-乙酰氧基甲基-7-硝基-吲哚
-1,2-二甲酸 1-叔丁酯 2-甲酯

[0773] 将制备例 24 中制备的化合物 (10.0g, 24.2mmol) 溶于 N,N- 二甲基甲酰胺 (50ml)。向其中加入乙酸钠 (2.4g, 29.0mmol), 将该混合物在室温搅拌 4h。反应结束后, 减压蒸馏反应液。加入水, 用乙酸乙酯萃取该混合物, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 通过柱色谱法纯化, 得到标题化合物 (4.7g, 收率 50%)。

[0774] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) ; δ 7.99 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.63 (s, 9H)

[0775] 制备例 26 :5- 乙酰氧基甲基 -7- 硝基 -1H- 吲哚 -2- 甲酸甲酯的合成

[0776]



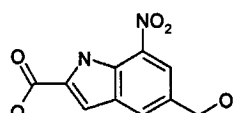
5-乙酰氧基甲基-7-硝基-1H-
吲哚-2-甲酸甲酯

[0777] 将制备例 25 中制备的化合物 (4.7g, 12.0mmol) 溶于二氯甲烷 (50ml)。向其中加入 2N 盐酸溶液 (30ml, 60mmol), 将该混合物在室温搅拌 12h, 减压蒸馏, 得到标题化合物 (3.5g, 收率 100%), 为固体。

[0778] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) ; δ 10.33 (br s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)

[0779] 制备例 27 :5- 羟基甲基 -7- 硝基 -1H- 吲哚 -2- 甲酸的合成

[0780]



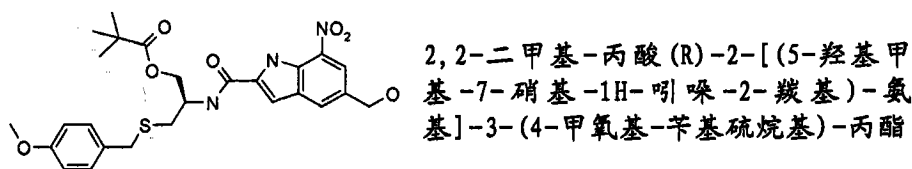
5-羟基甲基-7-硝基-1H-吲哚
-2-甲酸

[0781] 将制备例 26 中制备的化合物 (3.5g, 12.0mmol) 溶于四氢呋喃、甲醇和水的混合溶剂 (1 : 1 : 1, 100ml)。向其中加入水合氢氧化锂 (1.5g, 35.9mmol), 将该混合物在室温搅拌 3h。减压蒸馏该混合物后, 向残余物中加入 1N 盐酸。用乙酸乙酯萃取该混合物, 用无水硫酸镁干燥, 过滤。减压蒸馏滤液, 通过柱色谱法纯化, 得到标题化合物 (2.3g, 收率 81%)。

[0782] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) ; δ 11.02 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.43 (br s, 1H), 4.64 (s, 2H)

[0783] 制备例 28 : 2,2-二甲基-丙酸 (R)-2-[(5-羟基甲基-7-硝基-1H-吡啶-2-羰基)-氨基]-3-(4-甲氧基-苄基硫烷基)-丙酯的合成

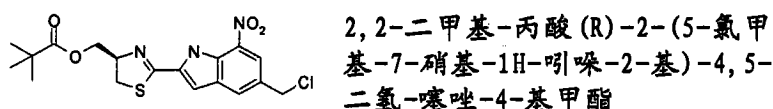
[0784]



[0785] 根据与制备例 19 的步骤 2 相同的方法,使制备例 27 中制备的化合物 (2.2g, 9.3mmol) 反应,得到标题化合物 (4.0g, 收率 84%)。

[0786] 制备例 29 : 2,2-二甲基-丙酸 (R)-2-(5-氯甲基-7-硝基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基甲酯的合成

[0787]

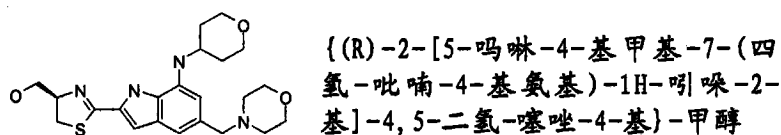


[0788] 将制备例 28 中制备的化合物 (1.0g, 1.9mmol) 溶于二氯甲烷 (30ml)。向其中加入五氯化磷 (0.8g, 3.9mmol), 将该混合物在室温搅拌 6h。反应结束后,加入饱和碳酸氢钠溶液。用乙酸乙酯萃取该混合物,用无水硫酸镁干燥,过滤。减压蒸馏滤液,得到标题化合物 (0.7g, 收率 90%)。

[0789] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) ; δ 12.89 (br s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.61 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 1.20 (s, 9H)

[0790] 实施例 20 : {(R)-2-[5-吗啉-4-基甲基-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-甲醇的合成

[0791]

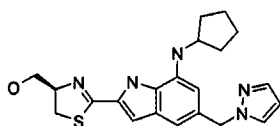


[0792] 依次根据与实施例 15、制备例 20 和实施例 1 相同的方法,使制备例 29 中制备的化合物、吗啉和四氢吡喃-4-酮反应,得到标题化合物 (20mg, 收率 12%)。

[0793] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 10.77 (br s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.75 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 3.45 (m, 5H), 2.51 (brs, 4H), 2.00 (m, 2H), 1.45 (m, 2H)

[0794] 实施例 21 : [(R)-2-[7-环戊氨基-5-吡啶-1-基甲基-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基]-甲醇的合成

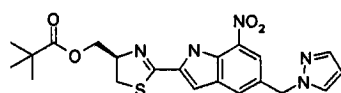
[0795]



[(R)-2-[7-环戊氨基-5-吡唑
-1-基甲基-1H-咪唑-2-
基]-4,5-二氢-噻唑-4-基]-甲
醇

[0796] (步骤 1)

[0797]



2,2-二甲基-丙酸(R)-2-(7-硝基
-5-吡唑-1-基甲基-1H-咪唑-2-
基)-4,5-二氢-噻唑-4-基甲酯

[0798] 将制备例 29 中制备的化合物 (300mg, 0.73mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10ml)。向其中加入碳酸钾 (300mg, 2.2mmol) 和吡唑 (149mg, 2.2mmol), 将该混合物在室温搅拌 1h。反应结束后, 加入水, 用乙酸乙酯萃取该混合物, 用无水硫酸镁干燥, 过滤。减压蒸馏滤液, 得到吡唑化合物 (225mg, 收率 70%)。

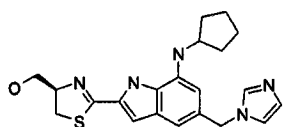
[0799] (步骤 2)

[0800] 依次根据与制备例 19 的步骤 4、制备例 20 和实施例 1 相同的方法, 使步骤 1 中制备的化合物 (300mg, 0.68mmol) 反应, 得到标题化合物 (42mg, 收率 24%)。

[0801] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) ; δ 11.05 (br s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.23 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.71 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.66 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.52 (m, 4H), 1.26 (m, 2H)

[0802] 实施例 22 : [(R)-2-(7-环戊氨基-5-咪唑-1-基甲基-1H-咪唑-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-甲醇的合成

[0803]



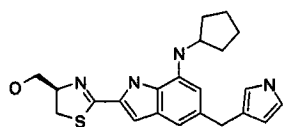
[(R)-2-(7-环戊氨基-5-咪唑-1-
基甲基-1H-咪唑-2-基)-4,5-二氢
-噻唑-4-基]-甲醇

[0804] 根据与实施例 21 相同的方法, 使制备例 29 中制备的化合物 (300mg, 0.73mmol) 和咪唑而不是吡唑反应, 得到标题化合物 (65mg, 收率 23%)。

[0805] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) ; δ 11.10 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.87 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.77 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.59 (m, 4H), 1.38 (m, 2H)

[0806] 实施例 23 : [(R)-2-[7-环戊氨基-5-(1H-吡咯-3-基甲基)-1H-咪唑-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基]-甲醇的合成

[0807]



{(R)-2-[7-环戊氨基-5-(1H-吡咯
-3-基甲基)-1H-咪唑-2-基]-4,5-
二氢-噻唑-4-基}-甲醇

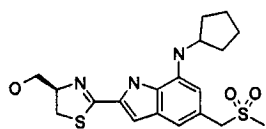
[0808] 根据与实施例 21 相同的方法, 使制备例 29 中制备的化合物 (300mg, 0.73mmol) 和

吡咯而不是吡唑反应,到标题化合物(65mg,收率23%)。

[0809] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) ; δ 11.04 (br s, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.88 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.13 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.55 (m, 4H), 1.32 (m, 2H)

[0810] 实施例24:[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲磺酰基甲基-1H-吡唑-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-甲醇

[0811]



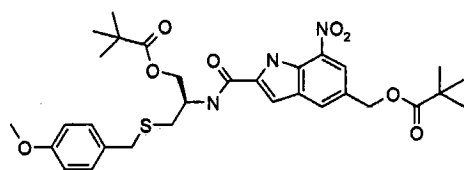
[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲磺酰基甲基-1H-吡唑-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-甲醇

[0812] 根据与实施例21相同的方法,使制备例29中制备的化合物(330mg,0.81mmol)和甲烷亚磺酸钠而不是吡唑反应,得到标题化合物(152mg,收率46%)。

[0813] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) ; δ 11.10 (br s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.57 (m, 4H), 1.35 (m, 2H)

[0814] 制备例30:2,2-二甲基-丙酸(R)-2-[[5-(2,2-二甲基-丙酰氧基甲基)-7-硝基-1H-吡唑-2-基]-氨基]-3-(4-甲氧基-苄基硫烷基)-丙酯的合成

[0815]



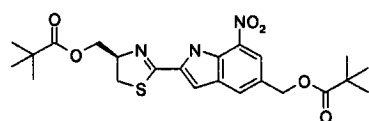
2,2-二甲基-丙酸(R)-2-[[5-(2,2-二甲基-丙酰氧基甲基)-7-硝基-1H-吡唑-2-基]-氨基]-3-(4-甲氧基-苄基硫烷基)-丙酯

[0816] 将制备例28中制备的化合物(3.1g,6.0mmol)溶于二氯甲烷(50ml)。向其中加入三乙胺(1.2g,12.0mmol)和新戊酰氯(0.8g,6.6mmol),将该混合物在0℃搅拌8h。反应结束后,加入水,用乙酸乙酯萃取该混合物,用无水硫酸镁干燥,过滤。减压蒸馏滤液,通过柱色谱法纯化,得到标题化合物(3.6g,收率98%)。

[0817] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 10.47 (br s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.83 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 6.76 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.56 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 2.82 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 1.25 (s, 9H), 1.20 (s, 9H)

[0818] 制备例31:2,2-二甲基-丙酸(R)-2-[5-(2,2-二甲基-丙酰氧基甲基)-7-硝基-1H-吡唑-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基甲酯的合成

[0819]



2,2-二甲基-丙酸(R)-2-[5-(2,2-二甲基-丙酰氧基甲基)-7-硝基-1H-吡唑-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基甲酯

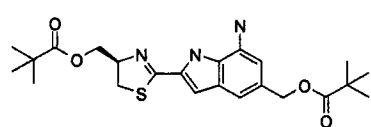
[0820] 根据与制备例19的步骤3相同的方法,使制备例30中制备的化合物(3.6g,

5.9mmol) 反应,得到标题化合物 (2.0g, 收率 72%)。

[0821] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 12.91 (br s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 5.40 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.64 (m, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 1.27 (s, 9H), 1.19 (s, 9H)

[0822] 制备例 32: 2,2-二甲基-丙酸 (R)-2-[7-氨基-5-(2,2-二甲基-丙酰氧基甲基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基甲酯的合成

[0823]



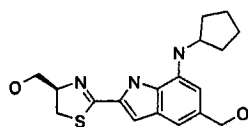
2,2-二甲基-丙酸 (R)-2-[7-氨基-5-(2,2-二甲基-丙酰氧基甲基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基甲酯

[0824] 根据与制备例 19 的步骤 4 相同的方法,使制备例 31 中制备的化合物 (2.0g, 4.2mmol) 反应,得到标题化合物 (1.0g, 收率 53%)。

[0825] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 10.08 (brs, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.95 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 1.20 (s, 9H), 1.12 (s, 9H)

[0826] 实施例 25: [7-环戊氨基-2-((R)-4-羟基甲基-4,5-二氢-噻唑-2-基)-1H-吡啶-5-基]-甲醇的合成

[0827]



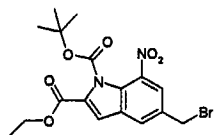
[7-环戊氨基-2-((R)-4-羟基甲基-4,5-二氢-噻唑-2-基)-1H-吡啶-5-基]-甲醇

[0828] 根据与制备例 20 和实施例 1 相同的方法,使制备例 34 中制备的化合物 (100mg, 0.22mmol) 反应,得到标题化合物 (10mg, 收率 13%)。

[0829] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 9.63 (br s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.66 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 1.79 (m, 2H), 1.43 (m, 4H), 1.26 (m, 2H)

[0830] 制备例 35: 5-溴甲基-7-硝基-吡啶-1,2-二甲酸 1-叔丁酯 2-乙酯的合成

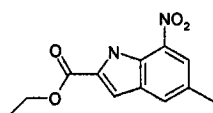
[0831]



5-溴甲基-7-硝基-吡啶-1,2-二甲酸 1-叔丁酯 2-乙酯

[0832] (步骤 1)

[0833]



5-甲基-7-硝基-1H-吡啶-2-甲酸乙酯

[0834] 根据与制备例 1 和制备例 2 相同的方法,使 4-甲基-2-硝基苯胺 (20g, 131mmol) 反应,得到 5-甲基-7-硝基-1H-吡啶-2-甲酸乙酯 (16g, 收率 49%)。

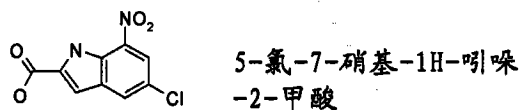
[0835] (步骤 2)

[0836] 根据与制备例 23 和制备例 24 相同的方法,使步骤 1 中制备的化合物 (15.1g,

60.8mmol) 反应,得到标题化合物 (6.3g, 收率 24%)。

[0837] 制备例 33 :5-氯-7-硝基-1H-吡啶-2-甲酸的合成

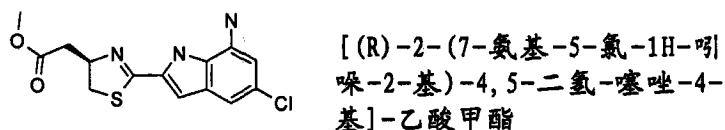
[0838]



[0839] 将制备例 5 中制备的化合物 (15.0g, 59.1mmol) 溶于四氢呋喃 (300ml) 和甲醇 (100ml)。将一水合氢氧化锂 (7.43g, 177mmol) 溶于水 (100ml), 加入到反应液中, 然后在室温搅拌 3h。反应结束后, 减压蒸馏反应液, 以除去氢呋喃和甲醇。用 3N 盐酸溶液将残余物中和至约 pH 6。过滤得到的固体, 干燥, 得到标题化合物 (13.1g, 收率 92%)。

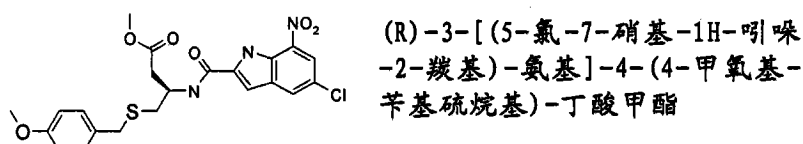
[0840] 制备例 34 : [(R)-2-(7-氨基-5-氯-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸甲酯的合成

[0841]



[0842] (步骤 1)

[0843]

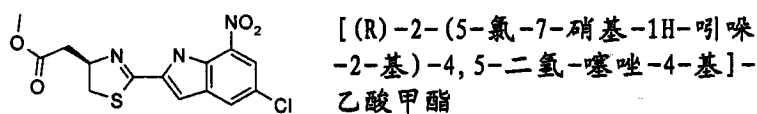


[0844] 将制备例 33 中制备的化合物 (12.5g, 52.0mmol) 和制备例 15 中制备的化合物 (19.1g, 62.4mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (200ml)。向其中加入三乙胺 (8.7ml, 62.4mmol)、HOBT (14.0g, 104mmol) 和 EDC (16.9g, 88.4mmol), 将该混合物在室温搅拌 4h。反应结束后, 浓缩反应液, 用乙酸乙酯萃取, 分别用饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化铵溶液洗涤。浓缩有机层, 通过柱色谱法纯化, 得到 (R)-3-[(5-氯-7-硝基-1H-吡啶-2-基)-氨基]-4-(4-甲氧基-苄基硫烷基)-丁酸甲酯。 (20.2g, 41.0mmol, 收率 79%)。

[0845] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) ; δ 10.47 (br s, 1H), 8.24 (d, $J = 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J = 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.81 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 4.58 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.70 (m, 1H)

[0846] (步骤 2)

[0847]



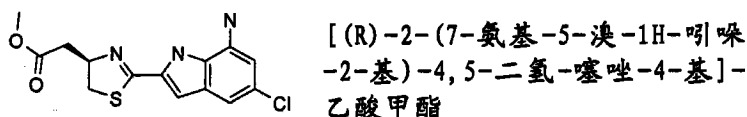
[0848] 将步骤 1 中制备的化合物溶于二氯甲烷 (200ml)。向其中加入五氯化磷 (17.1g, 82mmol), 将该混合物在室温搅拌 1h。反应结束后, 浓缩反应液, 加入乙醚 (200ml)。过滤得到的固体, 干燥, 得到 [(R)-2-(5-氯-7-硝基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻

唑-4-基]-乙酸甲酯。

[0849] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) ; δ 10.48 (br s, 1H), 8.22 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.94 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 6.96 (d, $J = 2.5\text{Hz}$, 1H), 6.89 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 5.00 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.67 (m, 1H)

[0850] (步骤3)

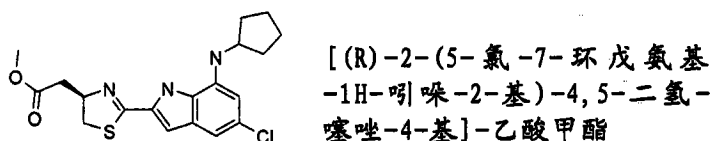
[0851]



[0852] 将步骤2中制备的化合物溶于四氢呋喃 (200ml)、甲醇 (200ml) 和水 (200ml)。向其中加入铁粉 (22.9g, 410mmol) 和氯化铵 (21.9g, 410mmol), 使用机械搅拌器将该混合物在 60°C 搅拌 1h。反应结束后, 向其中加入四氢呋喃 (300ml)。通过硅藻土过滤该混合物, 用四氢呋喃 (100ml) 洗涤, 减压蒸馏, 浓缩。用乙酸乙酯萃取残余物, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤。减压蒸馏滤液, 通过柱色谱法纯化, 得到标题化合物 (9.0g, 收率 68%)。

[0853] 实施例 26 : [(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸甲酯的合成

[0854]



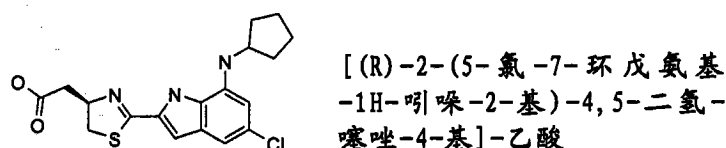
[0855] 将制备例 34 中制备的化合物 (4.9g, 15.1mmol) 溶于二氯乙烷 (100ml)。向其中加入环戊酮 (2.7ml, 30.3mmol)、乙酸 (0.86ml, 15.1mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (6.42g, 30.3mmol), 将该混合物在室温搅拌 36h。反应结束后, 用饱和碳酸氢钠水溶液 (200ml) 洗涤反应液, 浓缩, 通过柱色谱法分离, 得到标题化合物 (5.15g, 收率 87%)。

[0856] $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , ppm) ; δ 11.51 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.13 (d, 1H), 4.85 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.19 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.56 (m, 4H)

[0857] FAB MS (m/e) = 392

[0858] 实施例 27 : [(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸的合成

[0859]



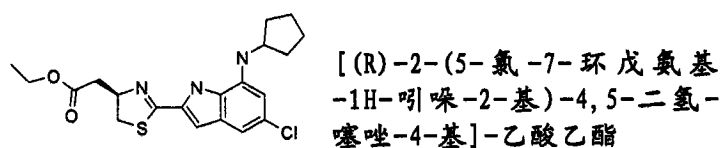
[0860] 将实施例 26 中制备的化合物 (1.5g, 3.83mmol) 溶于四氢呋喃 (100ml) 和甲醇 (50ml)。将一水合氢氧化锂 (640mg, 15.3mmol) 溶于水 (50ml) 并加入到反应液中, 然后在室温搅拌 4h。反应结束后, 减压蒸馏反应液, 以除去四氢呋喃和甲醇。将 1N 盐酸溶液加入到残余物中, 用乙酸乙酯萃取该混合物, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤。减压蒸馏滤液, 通过柱色谱法分离, 得到标题化合物 (13.1g, 收率 92%)。

[0861] ^1H NMR(DMSO- d_6 , ppm); δ 12.51(br s, 1H), 11.51(s, 1H), 6.79(s, 1H), 6.79(s, 1H), 6.16(s, 1H), 6.14(d, 1H), 4.87(m, 1H), 3.80(m, 1H), 3.61(m, 1H), 3.19(m, 1H), 2.72(m, 1H), 2.64(m, 1H), 1.93(m, 2H), 1.69(m, 2H), 1.56(m, 4H)

[0862] FAB MS(m/e) = 378

[0863] 实施例 28: [(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸乙酯的合成

[0864]

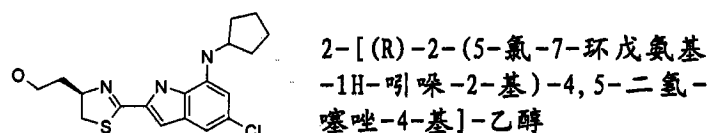


[0865] 根据与制备例 34 和实施例 26 相同的方法, 使制备例 33 中制备的化合物 (4.5g, 18.7mmol) 和制备例 16 中制备的化合物 (6.3g, 19.7mmol) 反应, 得到标题化合物 (840mg, 收率 11%)。

[0866] ^1H -NMR(500MHz, CDCl₃); δ 10.01(br s, 1H), 6.99(s, 1H), 6.80(s, 2H), 6.43(s, 1H), 5.03(m, 1H), 4.07(q, 2H), 3.81(m, 1H), 3.64(m, 1H), 3.21(m, 1H), 2.81(m, 1H), 2.67(m, 1H), 2.04(m, 2H), 1.64(m, 4H), 1.49(m, 2H), 1.20(t, 3H)

[0867] 实施例 29: 2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-1,3-噻唑-4-基]-乙醇的合成

[0868]



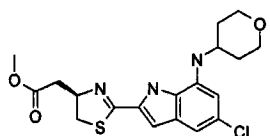
[0869] 将实施例 26 中制备的化合物 (550mg, 1.4mmol) 溶于四氢呋喃 (50ml)。向其中加入 1M 硼氢化锂的四氢呋喃溶液 (2.1ml, 2.1mmol), 将该混合物搅拌 1h, 同时使反应温度从 -60℃ 升至 0℃。反应结束后, 加入水。用乙酸乙酯萃取该混合物, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤。减压蒸馏滤液, 通过柱色谱法分离, 得到标题化合物 (510mg, 收率 100%)。

[0870] ^1H NMR(DMSO- d_6 , ppm); δ 11.47(1H, s), 6.79(1H, s), 6.67(1H, s), 6.11(1H, s), 6.09(1H, m), 4.65(1H, t), 4.54(1H, m), 3.80(2H, m), 3.61(2H, m), 3.52(1H, m), 3.15(1H, m), 2.47(1H, m), 1.97(2H, m), 1.68(2H, m), 1.54(4H, m)

[0871] FAB MS(m/e) = 364

[0872] 实施例 30: {(R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸甲酯的合成

[0873]



{(R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吲哚-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸甲酯

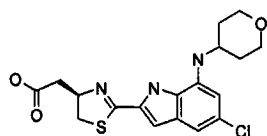
[0874] 将制备例 34 中制备的化合物 (1.0g, 3.1mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷 (100ml)。向其中加入四氢-4H-吡喃-4-酮 (0.57ml, 6.18mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠 (1.31g, 6.18mmol) 和乙酸 (0.18ml, 3.09mmol), 将该混合物在室温搅拌 24h。反应结束后, 用二氯甲烷稀释反应液, 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤。减压蒸馏滤液, 通过柱色谱法纯化, 得到标题化合物 (0.5g, 收率 40%)。

[0875] ^1H NMR(DMSO- d_6 , ppm); δ 11.52(1H, s), 6.81(1H, s), 6.71(1H, s), 6.28(1H, s), 6.07(1H, d), 4.90(1H, m), 3.86(2H, m), 3.64(3H, s), 3.62(2H, m), 3.44(2H, t), 2.82-2.71(2H, m), 1.94(2H, m), 1.40(2H, m)

[0876] FAB MS(m/e) = 408

[0877] 实施例 31: {(R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吲哚-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸的合成

[0878]



{(R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吲哚-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸

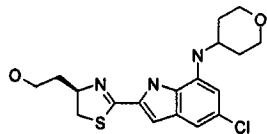
[0879] 根据与实施例 27 相同的方法, 使实施例 30 中制备的化合物 (400mg, 1.0mmol) 反应, 得到标题化合物 (360mg, 收率 92%)。

[0880] ^1H NMR(DMSO- d_6 , ppm); δ 12.43(1H, s, br), 11.53(1H, s), 6.81(1H, s), 6.71(1H, s), 6.28(1H, s), 6.06(1H, d), 4.87(1H, m), 3.87(2H, m), 3.62(2H, m), 3.44(2H, t), 3.19(1H, m), 3.74(1H, m), 2.63(1H, m), 1.94(2H, m), 1.41(2H, m)

[0881] FAB MS(m/e) = 394

[0882] 实施例 32: 2-[(R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吲哚-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙醇的合成

[0883]



2-[(R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吲哚-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙醇

[0884] 根据与实施例 29 相同的方法, 使实施例 30 中制备的化合物 (2.5g, 6.12mmol) 反应, 得到标题化合物 (2.19g, 5.76mmol, 收率 94%)。

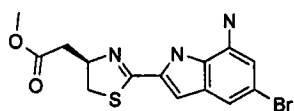
[0885] ^1H NMR(DMSO- d_6 , ppm); δ 11.48(1H, s), 6.81(1H, s), 6.68(1H, s), 6.28(1H, s), 6.05(1H, d), 4.66(1H, quin), 4.54(1H, t), 3.87(2H, m), 3.61-3.54(3H, m), 3.44(2H, t), 3.15(1H, m), 1.99-1.93(3H, m), 1.73(1H, m), 1.40(2H, m), 1.20(1H, m)

[0886] FAB MS(m/e) = 380

[0887] 制备例 35: [(R)-2-(7-氨基-5-溴-1H-吲哚-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙

酸甲酯的合成

[0888]

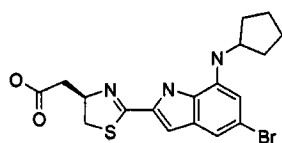


[(R)-2-(7-氨基-5-溴-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸甲酯

[0889] 根据与制备例 33 和制备例 34 相同的方法,使制备例 6 中制备的 5-溴-7-硝基-1H-吡啶-2-甲酸甲酯 (2.7g, 9.0mmol) 反应,得到标题化合物 (585mg, 收率 18%)。

[0890] 实施例 33: [(R)-2-(5-溴-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸的合成

[0891]



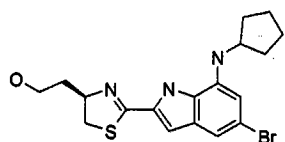
[(R)-2-(5-溴-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸

[0892] 根据与实施例 26 和实施例 27 相同的方法,使制备例 35 中制备的化合物 (340mg, 0.9mmol) 反应,得到标题化合物 (250mg, 收率 66%)。

[0893] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 12.50 (br s, 1H), 7.10 (sm 1H), 7.06 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.31 (m, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.66 (m, 4H)

[0894] 实施例 34: 2-[(R)-2-(5-溴-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-1,3-噻唑-4-基]-乙醇的合成

[0895]



2-[(R)-2-(5-溴-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙醇

[0896] (步骤 1)

[0897] 根据与实施例 26 相同的方法,使制备例 35 中制备的化合物 (582mg, 1.58mmol) 反应,得到环戊胺化合物 (430mg, 收率 62%)。

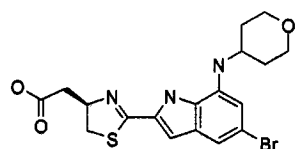
[0898] (步骤 2)

[0899] 将步骤 1 中制备的化合物 (150mg, 0.34mmol) 溶于四氢呋喃 (8ml)。向其中加入氢化锂 (15mg, 0.69mmol), 将该混合物在室温搅拌 1h。反应结束后,加入水。用乙酸乙酯萃取该混合物,用饱和氯化钠溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤。减压蒸馏滤液,通过柱色谱法纯化,得到标题化合物 (135mg, 收率 96%)。

[0900] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 10.42 (br s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.59 (d, 1H), 4.67 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.16 (t, 1H), 2.10 (m, 4H), 1.74 (m, 2H), 1.4 (m, 4H)

[0901] 实施例 35: {(R)-2-[5-溴-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸的合成

[0902]



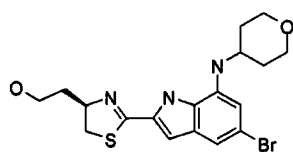
{(R)-2-[5-溴-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸

[0903] 根据与实施例 30 和实施例 27 相同的方法,使制备例 44 中制备的化合物 (50mg, 0.14mmol) 反应,得到标题化合物 (54mg, 收率 88%)。

[0904] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 7.07 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.70-3.41 (m, 4H), 3.11 (m, 1H), 2.83 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.69 (m, 2H)

[0905] 实施例 36 : 2-{(R)-2-[5-溴-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙醇的合成

[0906]



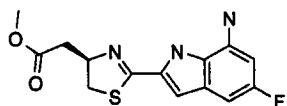
2-{(R)-2-[5-溴-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙醇

[0907] 根据与实施例 30 和实施例 34 的步骤 2 相同的方法,使制备例 35 中制备的化合物 (50mg, 0.14mmol) 反应,得到标题化合物 (35mg, 收率 59%)。

[0908] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 10.50 (br s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.59 (d, 1H), 4.67 (m, 2H), 4.05 (m, 4H), 3.63 (m, 4H), 3.18 (t, 1H), 2.12 (m, 4H), 1.64 (m, 4H)

[0909] 制备例 36 : [(R)-2-(7-氨基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸甲酯的合成

[0910]

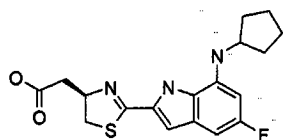


[(R)-2-(7-氨基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸甲酯

[0911] 根据与制备例 33 和制备例 34 相同的方法,使制备例 2 中制备的 5-氟-7-硝基-1H-吡啶-2-甲酸乙酯 (2.3g, 9.1mmol) 反应,得到标题化合物 (650mg, 收率 23%)。

[0912] 实施例 37 : [(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸的合成

[0913]



[(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸

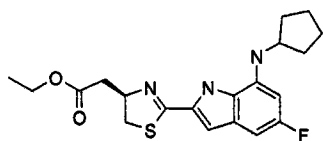
[0914] 根据与实施例 26 和实施例 27 相同的方法,使制备例 36 中制备的化合物 (361mg, 1.2mmol) 反应,得到标题化合物 (189mg, 收率 44%)。

[0915] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 11.09 (br s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.45 (dd, 1H), 6.07 (dd, 1H), 4.98 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.58 (m, 4H)

[0916] 实施例 38 : [(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻

唑-4-基]-乙酸乙酯的合成

[0917]



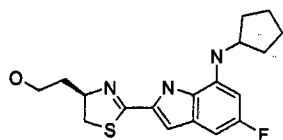
**[(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-
吲哚-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-
基]-乙酸乙酯**

[0918] 将实施例 37 中制备的化合物 (80mg, 0.22mmol) 溶于乙醇 (2ml)。向其中加入乙酰氯 (0.1ml), 将该混合物在室温搅拌 8h。反应结束后, 用乙酸乙酯稀释反应液, 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤。减压蒸馏滤液, 通过柱色谱法纯化, 得到标题化合物 (50mg, 收率 58%)。

[0919] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 10.71 (br s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.23 (dd, 1H), 5.07 (m, 1H), 3.99 (q, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.63 (m, 4H), 1.40 (m, 2H), 1.12 (t, 3H)

[0920] 实施例 39 : 2-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吲哚-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙醇的合成

[0921]



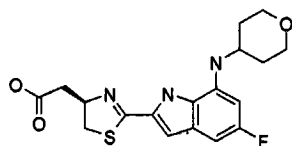
**2-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-
1H-吲哚-2-基)-4,5-二氢-噻
唑-4-基]-乙醇**

[0922] 根据与实施例 26 和实施例 34 的步骤 2 相同的方法, 使制备例 36 中制备的化合物 (90mg, 0.29mmol) 反应, 得到标题化合物 (46mg, 收率 46%)。

[0923] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 10.90 (br s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.26 (dd, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.15 (t, 1H), 2.10 (m, 4H), 1.74 (m, 2H), 1.62 (m, 4H)

[0924] 实施例 40 : {(R)-2-[5-氟-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吲哚-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸的合成

[0925]



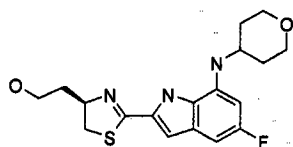
**{(R)-2-[5-氟-7-(四氢-吡喃
-4-基氨基)-1H-吲哚-2-
基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙
酸**

[0926] 根据与实施例 30 和实施例 27 相同的方法, 使制备例 36 中制备的化合物 (852mg, 2.8mmol) 反应, 得到标题化合物 (970mg, 收率 92%)。

[0927] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ 11.45 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.22 (dd, 1H), 6.16 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 4.91 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.99 (m, 2H), 1.40 (m, 2H)

[0928] 实施例 41 : 2-[(R)-2-[5-氟-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吲哚-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙醇的合成

[0929]



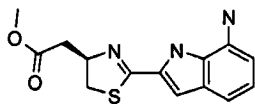
2-[(R)-2-[5-氟-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吲哚-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙醇

[0930] 根据与实施例 30 和实施例 34 的步骤 2 相同的方法,使制备例 36 中制备的化合物 (1.24g, 4.0mmol) 反应,得到标题化合物 (810mg, 收率 55%)。

[0931] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 10.69 (br s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.22 (d, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.02 (m, 4H), 3.55 (m, 4H), 3.15 (m, 1H), 2.04 (m, 4H), 1.54 (m, 2H)

[0932] 制备例 37 : [(R)-2-(7-氨基-1H-吲哚-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸甲酯的合成

[0933]

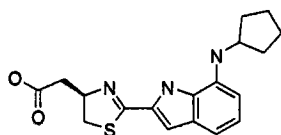


[(R)-2-(7-氨基-1H-吲哚-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸甲酯

[0934] 根据与制备例 33 和制备例 34 相同的方法,使制备例 8 中制备的 7-硝基-1H-吲哚-2-甲酸甲酯 (14.0g, 63.6mmol) 反应,得到标题化合物 (6.5g, 收率 35%)。

[0935] 实施例 42 : [(R)-2-(7-环戊氨基-1H-吲哚-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸的合成

[0936]



[(R)-2-(7-环戊氨基-1H-吲哚-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸

[0937] (步骤 1)

[0938] 根据与实施例 26 相同的方法,使制备例 37 中制备的化合物 (5.0g, 17.3mmol) 反应,得到甲酯化合物。

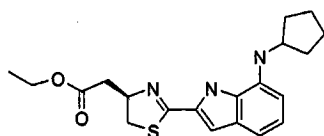
[0939] (步骤 2)

[0940] 根据与实施例 27 相同的方法,使步骤 1 中制备的化合物反应,得到标题化合物 (5.44g, 2 步, 收率 91%)。

[0941] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 11.77 (br s, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.97 (m, 2H), 6.43 (d, 1H), 5.34 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.59 (m, 4H)

[0942] 实施例 43 : [(R)-2-(7-环戊氨基-1H-吲哚-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸乙酯的合成

[0943]



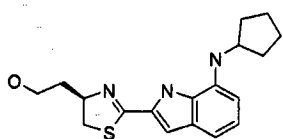
[(R)-2-(7-环戊氨基-1H-吲哚-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸乙酯

[0944] 根据与实施例 38 相同的方法,使实施例 42 中制备的化合物 (500mg, 1.46mmol) 反应,得到标题化合物 (420mg, 收率 78%)。

[0945] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 10.12 (br s, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.51 (d, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.09 (q, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.62 (m, 4H), 1.46 (m, 2H), 1.81 (t, 3H)

[0946] 实施例 44 : 2-[(R)-2-(7-环戊氨基-1H-吲哚-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙醇的合成

[0947]



2-[(R)-2-(7-环戊氨基-1H-吲哚-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙醇

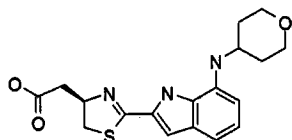
[0948] 根据与实施例 26 和实施例 34 的步骤 2 相同的方法,使制备例 37 中制备的化合物 (1.46g, 5.06mmol) 反应,得到标题化合物 (1.44g, 收率 78%)。

[0949] $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, ppm) ; δ 11.28 (1H, s), 6.77-6.74 (2H, m), 6.69 (1H, s), 6.25 (1H, d), 5.78 (1H, d), 4.65 (1H, quin), 4.53 (1H, t), 3.82 (1H, m), 3.60 (2H, m), 3.51 (1H, m), 3.11 (1H, m), 1.99-1.91 (3H, m), 1.75-1.67 (3H, m), 1.56-1.54 (4H, m)

[0950] FAB MS (m/e) = 330

[0951] 实施例 45 : {(R)-2-[7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吲哚-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸的合成

[0952]



{(R)-2-[7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吲哚-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸

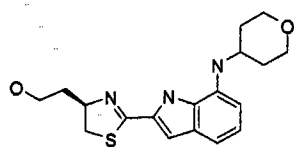
[0953] 根据与实施例 30 和实施例 27 相同的方法,使制备例 37 中制备的化合物 (1.32g, 4.58mmol) 反应,得到标题化合物 (1.25g, 收率 76%)。

[0954] $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, ppm) ; δ 12.42 (1H, s, br), 11.34 (1H, s), 6.80 (1H, d), 6.72 (1H, s), 6.33 (1H, d), 5.79 (1H, d), 4.86 (1H, 五重峰), 3.88 (2H, m), 3.60-3.52 (2H, m), 3.42 (2H, t), 3.17 (1H, m), 2.74 (1H, m), 2.59 (1H, m), 1.94 (2H, m), 1.39 (2H, m)

[0955] FAB MS (m/e) = 360

[0956] 实施例 46 : 2-[(R)-2-[7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吲哚-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙醇的合成

[0957]



2-((R)-2-[7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吲哚-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基)-乙醇

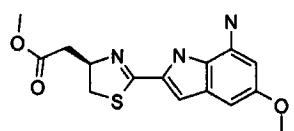
[0958] 根据与实施例 30 和实施例 34 的步骤 1 相同的方法,使制备例 37 中制备的化合物 (529mg, 1.83mmol) 反应,得到标题化合物 (340mg, 收率 54%)。

[0959] ^1H NMR(DMSO- d_6 , ppm); δ 11.29 (1H, s), 6.79 (2H, m), 6.70 (1H, s), 6.33 (1H, d), 5.76 (1H, d), 4.66 (1H, quin), 4.54 (1H, t), 3.88 (2H, m), 3.62-3.59 (3H, m), 3.53 (1H, t), 3.43 (2H, m), 3.12 (1H, m), 1.96 (3H, m), 1.75 (1H, m), 1.40 (2H, m)

[0960] FAB MS(m/e) = 346

[0961] 制备例 38: [(R)-2-(7-氨基-5-甲氧基-1H-吲哚-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸甲酯的合成

[0962]

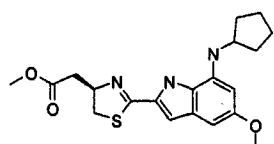


[(R)-2-(7-氨基-5-甲氧基-1H-吲哚-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸甲酯

[0963] 根据与制备例 33 和制备例 34 相同的方法,使制备例 9 中制备的 5-甲氧基-7-硝基-1H-吲哚-2-甲酸甲酯 (2.5g, 6.0mmol) 反应,得到标题化合物 (1.0g, 收率 52%)。

[0964] 实施例 47: [(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲氧基-1H-吲哚-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸甲酯的合成

[0965]



[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲氧基-1H-吲哚-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸甲酯

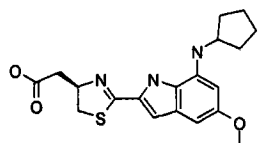
[0966] 根据与实施例 26 相同的方法,使制备例 38 中制备的化合物 (1.0g, 3.13mmol) 反应,得到标题化合物 (490g, 收率 40%)。

[0967] ^1H NMR(DMSO- d_6 , ppm); δ 11.24 (1H, s), 6.62 (1H, s), 6.22 (1H, s), 5.89 (1H, d), 5.84 (1H, s), 4.83 (1H, quin), 3.77 (1H, m), 3.64 (3H, s), 3.59 (3H, s), 3.56 (1H, m), 3.15 (1H, m), 2.69 (1H, m), 2.58 (1H, m), 1.90 (2H, m), 1.67 (2H, m), 1.51 (4H, m)

[0968] FAB MS(m/e) = 388

[0969] 实施例 48: [(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲氧基-1H-吲哚-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸的合成

[0970]



[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲氧基-1H-吲哚-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸

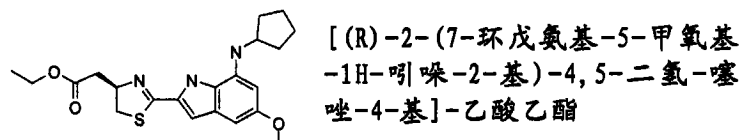
[0971] 根据与实施例 27 相同的方法,使实施例 47 中制备的化合物 (300mg, 0.78mmol) 反应,得到标题化合物 (240mg, 收率 82%)。

[0972] ^1H NMR(DMSO- d_6 , ppm) ; δ 12.54(1H, s, br), 11.21(1H, s), 6.63(1H, s), 6.23(1H, s), 5.89(1H, d), 5.84(1H, s), 4.84(1H, quin), 3.77(1H, m), 3.64(3H, s), 3.56(1H, m), 3.15(1H, m), 2.69(1H, m), 2.58(1H, m), 1.90(2H, m), 1.67(2H, m), 1.52(4H, m)

[0973] FAB MS(m/e) = 374

[0974] 实施例 49 : [(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸乙酯的合成

[0975]

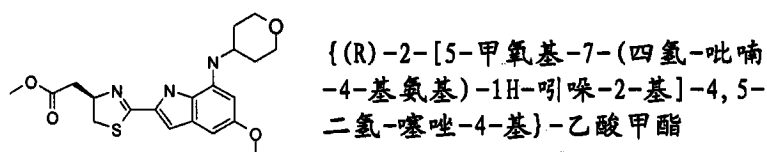


[0976] 根据与实施例 38 相同的方法,使实施例 48 中制备的化合物 (200mg, 0.54mmol) 反应,得到标题化合物 (124mg, 收率 57%)。

[0977] ^1H -NMR(400MHz, CDCl_3) ; δ 10.73(br s, 1H), 6.83(s, 1H), 6.43(s, 1H), 6.16(s, 1H), 5.07(m, 1H), 4.00-3.88(m, 3H), 3.80(s, 3H), 3.76(m, 1H), 3.62(m, 1H), 3.20(m, 1H), 2.83(m, 1H), 2.63(m, 1H), 1.98(m, 2H), 1.61(m, 4H), 1.40(m, 2H), 1.12(t, 3H)

[0978] 实施例 50 : {(R)-2-[5-甲氧基-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸甲酯的合成

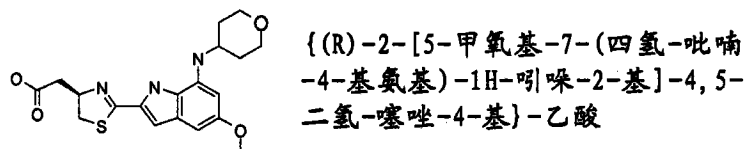
[0979]



[0980] 根据与实施例 30 相同的方法,使制备例 38 中制备的化合物 (4.8g, 14.8mmol) 反应,得到标题化合物 (2.5g, 收率 42%)。

[0981] 实施例 51 : {(R)-2-[5-甲氧基-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸的合成

[0982]

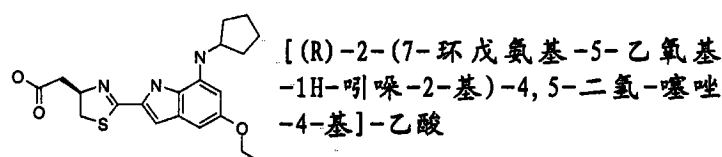


[0983] 根据与实施例 27 相同的方法,使实施例 50 中制备的化合物 (30mg, 0.07mmol) 反应,得到标题化合物 (8.7g, 收率 30%)。

[0984] ^1H -NMR(500MHz, DMSO- d_6) ; δ 11.21(br s, 1H), 6.64(m, 1H), 6.26(m, 1H), 5.95(m, 1H), 5.84(m, 1H), 4.85(m, 1H), 3.85(m, 1H), 3.64(s, 3H), 3.63-3.49(m, 2H), 3.43(m, 2H), 3.17(m, 1H), 2.73(m, 1H), 2.62(m, 1H), 1.94(m, 2H), 1.72(m, 1H), 1.38(m, 2H)

[0985] 实施例 52 : [(R)-2-(7-环戊氨基-5-乙氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸的合成

[0986]

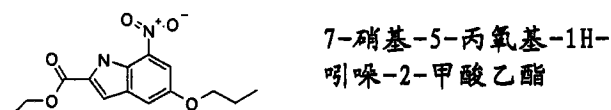


[0987] 依次根据与制备例 33、制备例 34、实施例 26 和实施例 27 相同的方法,使制备例 11 中制备的 5-乙氧基-7-硝基-1H-吡啶-2-甲酸甲酯 (1.5g, 5.7mmol) 反应,得到标题化合物 (150mg, 收率 7%)。

[0988] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ 11.24 (br s, 1H), 6.65 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.26 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 5.92 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 5.88 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 4.89 (m, 1H), 3.94 (q, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 1.94 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.61 (m, 4H), 1.31 (t, 3H)

[0989] 制备例 39 : 7-硝基-5-丙氧基-1H-吡啶-2-甲酸乙酯的合成

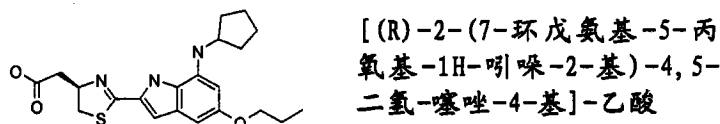
[0990]



[0991] 根据与制备例 1 和制备例 2 相同的方法,使 2-硝基-4-丙氧基-苯胺 (20g, 102mmol) 反应,得到标题化合物 (1.5g, 收率 5%)。

[0992] 实施例 53 : [(R)-2-(7-环戊氨基-5-丙氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸的合成

[0993]

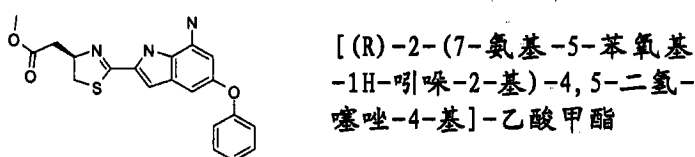


[0994] 依次根据与制备例 33、制备例 34、实施例 26 和实施例 27 相同的方法,使制备例 39 中制备的 5-丙氧基-7-硝基-1H-吡啶-2-甲酸乙酯 (1.4g, 4.82mmol) 反应,得到标题化合物 (70mg, 收率 4%)。

[0995] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) ; δ 12.79 (br s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.14 (br s, 1H), 3.88 (m, 3H), 3.41 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.82 (m, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.04 (t, 3H)

[0996] 制备例 40 : [(R)-2-(7-氨基-5-苯氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸甲酯的合成

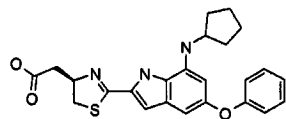
[0997]



[0998] 根据与制备例 33 和制备例 34 相同的方法,使制备例 12 中制备的 5-苯氧基-7-硝基-1H-吡啶-2-甲酸甲酯(550mg, 1.84mmol)反应,得到标题化合物(150mg, 收率 16%)。

[0999] 实施例 54: [(R)-2-(7-环戊氨基-5-苯氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸的合成

[1000]



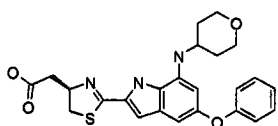
[(R)-2-(7-环戊氨基-5-苯氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸

[1001] 根据与实施例 26 和实施例 27 相同的方法,使制备例 40 中制备的化合物(65mg, 0.13mmol)反应,得到标题化合物(20mg, 收率 35%)。

[1002] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 11.92 (br s, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.00 (m, 4H), 6.56 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.34 (br s, 1H), 3.81 (brs, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.22 (d, $J = 12.0\text{Hz}$, 1H), 2.76 ~ 2.62 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.58 (m, 4H)

[1003] 实施例 55: {(R)-2-[5-苯氧基-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸的合成

[1004]



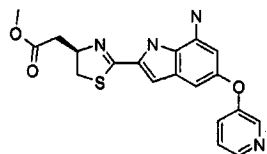
{(R)-2-[5-苯氧基-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸

[1005] 根据与实施例 30 和实施例 27 相同的方法,使制备例 40 中制备的化合物(65mg, 0.13mmol)反应,得到标题化合物(13mg, 收率 22%)。

[1006] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 11.98 (br s, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.00 (m, 4H), 6.58 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.34 (br s, 1H), 3.98 (brs, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.50 (m, 3H), 3.21 (m, 2H), 2.74 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.58 (m, 2H)

[1007] 制备例 41: {(R)-2-[7-氨基-5-(吡啶-3-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸甲酯的合成

[1008]

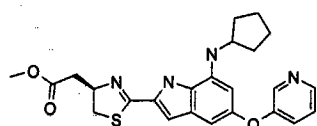


{(R)-2-[7-氨基-5-(吡啶-3-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸甲酯

[1009] 根据与制备例 33 和制备例 34 相同的方法,使制备例 13 中制备的 7-硝基-5-(吡啶-3-基氧基)-1H-吡啶-2-甲酸乙酯(1.0g, 3.1mmol)反应,得到标题化合物(160mg, 收率 14%)。

[1010] 实施例 56: {(R)-2-[7-环戊氨基-5-(吡啶-3-基氧基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸甲酯的合成

[1011]



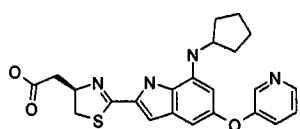
{(R)-2-[7-环戊氨基-5-(吡啶-3-基氧基)-1H-咪唑-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸甲酯

[1012] 根据与实施例 26 相同的方法,使制备例 41 中制备的化合物 (80mg, 0.21mmol) 反应,得到标题化合物 (45mg, 收率 48%)。

[1013] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 10.89 (br s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.22 (m, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.13 (br s, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.61 (m, 4H), 1.46 (m, 2H)

[1014] 实施例 57: {(R)-2-[7-环戊氨基-5-(吡啶-3-基氧基)-1H-咪唑-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸的合成

[1015]



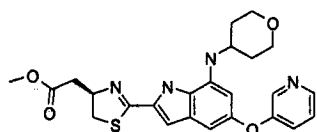
{(R)-2-[7-环戊氨基-5-(吡啶-3-基氧基)-1H-咪唑-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸

[1016] 与实施例 27 相同的方法,使实施例 56 中制备的化合物 (35mg, 0.08mmol) 反应根据,得到标题化合物 (15mg, 收率 44%)。

[1017] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 11.86 (br s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.18 (d, 1H), 5.33 (br s, 1H), 3.80 (br s, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.58 (m, 4H)

[1018] 实施例 58: {(R)-2-[5-(吡啶-3-基氧基)-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-咪唑-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸甲酯的合成

[1019]



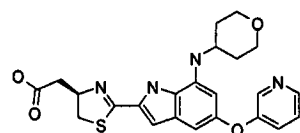
{(R)-2-[5-(吡啶-3-基氧基)-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-咪唑-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸甲酯

[1020] 根据与实施例 30 相同的方法,使制备例 41 中制备的化合物 (480g, 0.21mmol) 反应,得到标题化合物 (35mg, 收率 36%)。

[1021] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6); δ 11.48 (br s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.93 (m, 1H), 3.87 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 2.81 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.43 (m, 2H)

[1022] 实施例 59: {(R)-2-[5-(吡啶-3-基氧基)-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-咪唑-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸的合成

[1023]



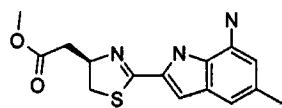
{(R)-2-[5-(吡啶-3-基氧基)-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-咪唑-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸

[1024] 根据与实施例 27 相同的方法,使实施例 58 中制备的化合物 (25mg, 0.05mmol) 反应,得到标题化合物 (15mg, 收率 58%)。

[1025] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, MeOH- d_4) ; δ 8.14 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.12 (d, 1H), 4.84 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.46 (m, 2H)

[1026] 制备例 42 : [(R)-2-(7-氨基-5-甲基-1H-咪唑-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸甲酯的合成

[1027]

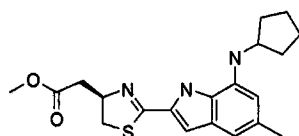


[(R)-2-(7-氨基-5-甲基-1H-咪唑-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸甲酯

[1028] 根据与制备例 33 和制备例 34 相同的方法,使制备例 7 中制备的 5-甲基-7-硝基-1H-咪唑-2-甲酸甲酯 (3.4g, 14.5mmol) 反应,得到标题化合物 (1.7g, 收率 39%)。

[1029] 实施例 60 : [(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲基-1H-咪唑-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸甲酯的合成

[1030]



[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲基-1H-咪唑-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸甲酯

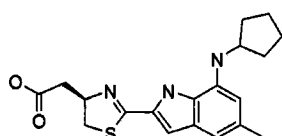
[1031] 根据与实施例 26 相同的方法,使制备例 42 中制备的化合物 (1.7g, 5.67mmol) 反应,得到标题化合物 (1.2g, 收率 58%)。

[1032] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm) ; δ 11.19 (1H, s), 6.62 (1H, s), 6.55 (1H, s), 6.07 (1H, s), 5.75 (1H, d), 4.88 (1H, quin), 3.79 (1H, m), 3.63-3.57 (5H, m), 3.17 (1H, m), 2.82-2.73 (2H, m), 2.23 (3H, s), 1.94 (2H, m), 1.68 (2H, m), 1.55 (3H, m)

[1033] FAB MS(m/e) = 372

[1034] 实施例 61 : [(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲基-1H-咪唑-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸的合成

[1035]



[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲基-1H-咪唑-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸

[1036] 根据与实施例 27 相同的方法,使实施例 60 中制备的化合物 (12mg, 0.03mmol) 反应,得到标题化合物 (5mg, 收率 43%)。

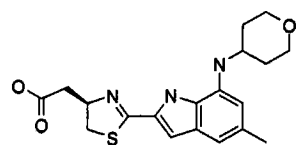
[1037] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm) ; δ 12.42 (1H, s, br), 11.21 (1H, s), 6.61 (1H, s), 6.54 (1H,

s), 6.02 (1H, s), 5.76 (1H, d), 4.87 (1H, quin), 3.77 (1H, m), 3.62 (2H, t), 3.16 (1H, m), 2.81-2.72 (2H, m), 2.23 (3H, s), 1.94 (2H, m), 1.68 (2H, m), 1.55 (3H, m)

[1038] FAB MS(m/e) = 358

[1039] 实施例 62: {(R)-2-[5-甲基-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸的合成

[1040]



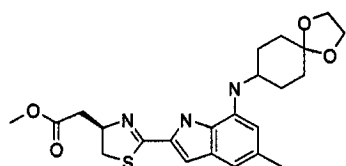
(R)-2-[5-甲基-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸

[1041] 使根据与实施例 30 和实施例 27 相同的方法,使制备例 42 中制备的化合物 (55mg, 0.18mmol) 反应,得到标题化合物 (47mg, 收率 70%)。

[1042] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 11.85 (br s, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.32 (m, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.71 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.58 (m, 2H)

[1043] 制备例 43: {(R)-2-[7-(1,4-二氧杂-螺[4,5]癸-8-基氨基)-5-甲基-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸甲酯的合成

[1044]



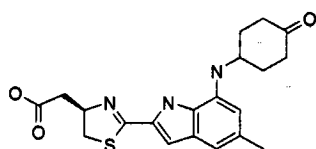
{(R)-2-[7-(1,4-二氧杂-螺[4,5]癸-8-基氨基)-5-甲基-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸甲酯

[1045] 根据与实施例 26 相同的方法,使制备例 42 中制备的化合物 (98mg, 0.32mmol) 和 1,4-环己二酮-乙缩醛而不是环戊酮反应,得到标题化合物 (31mg, 收率 23%)。

[1046] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 10.62 (br s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.98 (m, 1H), 3.96 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.64 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.69 (m, 4H)

[1047] 实施例 63: {(R)-2-[5-甲基-7-(4-氧代-环己基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸的合成

[1048]



{(R)-2-[5-甲基-7-(4-氧代-环己基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸

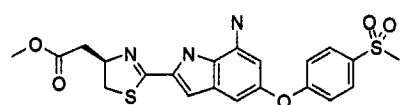
[1049] 将制备例 43 中制备的化合物 (40mg, 0.09mmol) 溶于四氢呋喃 (2ml)、甲醇 (2ml) 和水 (2ml)。向其中加入一水合氢氧化锂 (8mg, 0.18mmol), 将该混合物在室温搅拌 4h。反应结束后, 加入 1N 盐酸溶液。用乙酸乙酯萃取该混合物, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤。减压蒸馏滤液, 通过柱色谱法纯化。

[1050] 将由此纯化的化合物溶于丙酮 (5ml)。向其中加入对甲苯磺酸 (5mg), 将该混合物在室温搅拌 8h。反应结束后, 加入水。用乙酸乙酯萃取该混合物, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤。减压蒸馏滤液, 通过柱色谱法分离, 得到标题化合物 (7mg, 收率 20%)。

[1051] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) ; δ 11.99 (br s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.34 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.43-2.35 (m, 5H), 2.26 (m, 2H), 1.97 (m, 2H)

[1052] 制备例 44 : {(R)-2-[7-氨基-5-(4-甲磺酰基-苯氧基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸甲酯的合成

[1053]

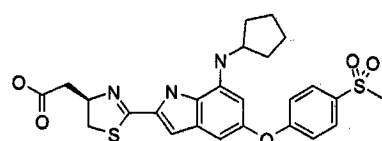


{(R)-2-[7-氨基-5-(4-甲磺酰基-苯氧基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸甲酯

[1054] 根据与制备例 33 和制备例 34 相同的方法, 使制备例 14 中制备的化合物 (900mg, 2.30mmol) 反应, 得到标题化合物 (328mg, 收率 31%)。

[1055] 实施例 64 : {(R)-2-[7-环戊氨基-5-(4-甲磺酰基-苯氧基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸的合成

[1056]



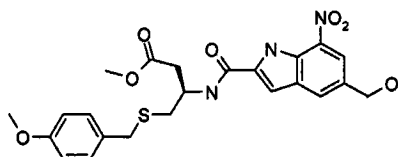
{(R)-2-[7-环戊氨基-5-(4-甲磺酰基-苯氧基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙酸

[1057] 与实施例 26 和实施例 27 相同的方法, 使制备例 44 中制备的化合物 (320mg, 0.7mmol) 反应, 得到标题化合物 (45mg, 收率 13%)。

[1058] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) ; δ 11.71 (br s, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.35 (m, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.86 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 1.87 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.53 (m, 4H)

[1059] 制备例 45 : (R)-3-[(5-羟基甲基-7-硝基-1H-吡啶-2-羰基)-氨基]-4-(4-甲氧基-苄基硫烷基)-丁酸甲酯的合成

[1060]



(R)-3-[(5-羟基甲基-7-硝基-1H-吡啶-2-羰基)-氨基]-4-(4-甲氧基-苄基硫烷基)-丁酸甲酯

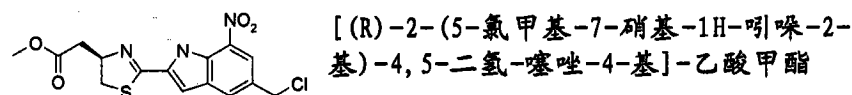
[1061] 根据与制备例 34 步骤 1 相同的方法, 使制备例 27 中制备的化合物 (12.9g, 54.8mmol) 反应, 得到标题化合物 (15.3g, 收率 57%)。

[1062] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) ; δ 10.43 (br s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.86 (m, 2H), 4.59 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.88 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.73 (m, 1H), 2.69 (m, 1H)

[1063] 制备例 46 : [(R)-2-(5-氯甲基-7-硝基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻

唑-4-基]-乙酸甲酯的合成

[1064]

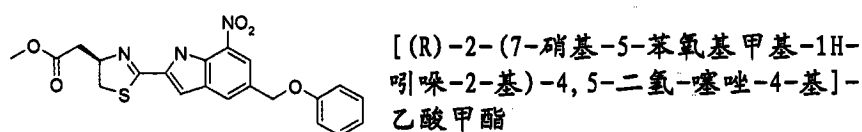


[1065] 根据与制备例 29 相同的方法,使制备例 45 中制备的化合物 (4.8g,0.8mmol) 反应,得到标题化合物 (3.2g,收率 88%)。

[1066] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) ; δ 12.82 (br s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 5.25 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.99 (m, 1H)

[1067] 制备例 47 : [(R)-2-(7-硝基-5-苯氧基甲基-1H-吲哚-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸甲酯的合成

[1068]

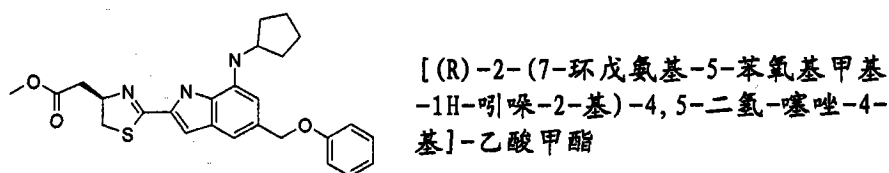


[1069] 将制备例 46 中制备的化合物 (500mg,1.4mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10ml)。向其中加入氰化钾 (82mg,2.0mmol) 和苯酚 (192mg,2.0mmol),将该混合物在 0℃~室温搅拌 8h。反应结束后,加入水。用乙酸乙酯萃取该混合物,用无水硫酸镁干燥,过滤。减压蒸馏滤液,得到标题化合物 (55mg,收率 6%)。

[1070] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) ; δ 10.46 (br s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.00 (m, 3H), 5.19 (s, 2H), 5.06 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.69 (m, 1H)

[1071] 实施例 65 : [(R)-2-(7-环戊氨基-5-苯氧基甲基-1H-吲哚-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸甲酯的合成

[1072]

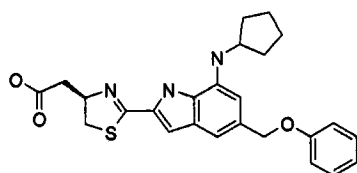


[1073] 根据与制备例 34 步骤 3 和实施例 26 相同的方法,使制备例 47 中制备的化合物 (33mg,0.08mmol) 反应,得到标题化合物 (16mg,收率 43%)。

[1074] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) ; δ 9.49 (br s, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.01 (m, 2H), 6.93 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 5.02 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.58 (m, 4H)

[1075] 实施例 66 : [(R)-2-(7-环戊氨基-5-苯氧基甲基-1H-吲哚-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸的合成

[1076]



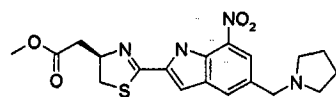
[(R)-2-(7-环戊氨基-5-苯氧基甲基-1H-咪唑-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸

[1077] 根据与实施例 27 相同的方法,使实施例 65 中制备的化合物 (11mg, 0.02mmol) 反应,得到标题化合物 (5mg, 收率 45%)。

[1078] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) ; δ 11.79 (br s, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.35 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.59 (m, 4H), 1.75 (m, 2H)

[1079] 制备例 48 : [(R)-2-(7-硝基-5-吡咯烷-1-基甲基-1H-咪唑-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸甲酯的合成

[1080]



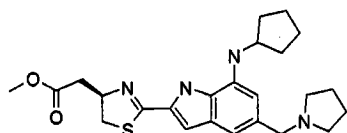
[(R)-2-(7-硝基-5-吡咯烷-1-基甲基-1H-咪唑-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸甲酯

[1081] 根据与实施例 15 相同的方法,使制备例 46 中制备的化合物 (87mg, 0.24mmol) 和吡咯烷而不是二甲胺反应,得到标题化合物 (56mg, 收率 58%)。

[1082] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) ; δ 8.28 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.92 (m, 4H), 2.66 (m, 1H), 1.98 (m, 4H)

[1083] 实施例 67 : [(R)-2-(7-环戊氨基-5-吡咯烷-1-基甲基-1H-咪唑-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸甲酯的合成

[1084]



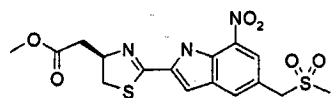
[(R)-2-(7-环戊氨基-5-吡咯烷-1-基甲基-1H-咪唑-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸甲酯

[1085] 根据与制备例 34 步骤 3 和实施例 26 相同的方法,使制备例 48 中制备的化合物 (56mg, 0.14mmol) 反应,得到标题化合物 (13mg, 收率 21%)。

[1086] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 10.20 (br s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.65 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.10 (m, 4H), 2.87 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.06 (m, 3H), 1.95 (m, 4H), 1.65 (m, 3H), 1.47 (m, 2H)

[1087] 制备例 49 : [(R)-2-(5-甲磺酰基甲基-7-硝基-1H-咪唑-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸甲酯的合成

[1088]



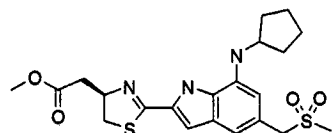
[(R)-2-(5-甲磺酰基甲基-7-硝基-1H-咪唑-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸甲酯

[1089] 根据与实施例 15 相同的方法,使制备例 55 中制备的化合物 (110mg, 0.30mmol) 和甲烷亚磺酸钠而不是二甲胺反应,得到标题化合物 (92mg, 收率 74%)。

[1090] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) ; δ 10.55 (br s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.71 (m, 1H)

[1091] 实施例 68 : [(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲磺酰基甲基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸甲酯的合成

[1092]



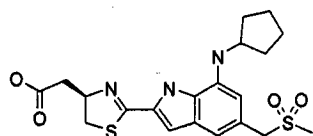
[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲磺酰基甲基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸甲酯

[1093] 反应根据与制备例 34 步骤 3 和实施例 26 相同的方法,使制备例 49 中制备的化合物 (92mg, 0.22mmol), 得到标题化合物 (31mg, 收率 31%)。

[1094] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) ; δ 10.22 (br s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.22 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.66 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.64 (m, 4H), 1.46 (m, 2H)

[1095] 实施例 69 : [(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲磺酰基甲基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸的合成

[1096]



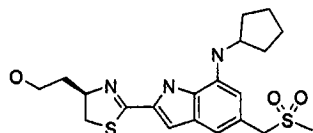
[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲磺酰基甲基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸

[1097] 根据与实施例 27 相同的方法,使实施例 68 中制备的化合物 (29mg, 0.07mmol) 反应,得到标题化合物 (19mg, 收率 67%)。

[1098] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ 11.68 (br s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.18 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.55 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.58 (m, 4H)

[1099] 实施例 70 : 2-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲磺酰基甲基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙醇的合成

[1100]



2-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲磺酰基甲基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙醇

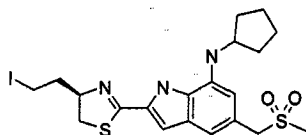
[1101] 化合物 (720mg, 1.60mmol) 中制备的实施例 68 溶于四氢呋喃 (20ml)。向其中加入 2M 硼氢化锂的四氢呋喃溶液 (1.6ml, 3.2mmol), 将该混合物在室温搅拌 3h。反应结束后, 加入水。用乙酸乙酯萃取该混合物, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤。减压蒸馏滤液, 通过柱色谱法分离, 得到标题化合物 (292mg, 收率 43%)。

[1102] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) ; δ 10.41 (br s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.49 (s,

1H), 4.68 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.96 (m, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.05 (m, 4H), 1.72 (m, 2H), 1.60 (m, 4H)

[1103] 制备例 50: 环戊基-{2-[(R)-4-(2-碘-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-5-甲磺酰基甲基-1H-吡啶-7-基}-胺的合成

[1104]

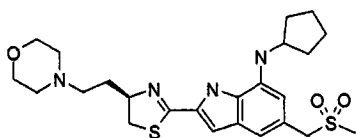


环戊基-{2-[(R)-4-(2-碘-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-5-甲磺酰基甲基-1H-吡啶-7-基}-胺

[1105] 将实施例 70 中制备的化合物 (178mg, 0.42mmol) 溶于四氢呋喃 (10ml)。向其中加入碘 (161mg, 0.63mmol)、三苯膦 (166mg, 0.63mmol) 和咪唑 (86mg, 1.23mmol), 将该混合物在室温搅拌 8h。反应结束后, 加入水, 用乙酸乙酯萃取该混合物, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤。减压蒸馏滤液, 通过柱色谱法分离, 得到标题化合物 (120mg, 收率 54%)。

[1106] 实施例 71: 环戊基-{5-甲磺酰基甲基-2-[(R)-4-(2-吗啉-4-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-胺的合成

[1107]



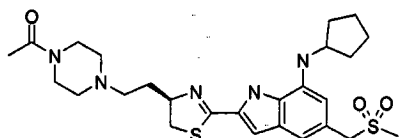
环戊基-{5-甲磺酰基甲基-2-[(R)-4-(2-吗啉-4-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-胺

[1108] 将制备例 50 中制备的化合物 (116mg, 0.22mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (4ml)。向其中加入吗啉 (57mg, 0.66mmol), 将该混合物在室温搅拌 8h, 在反应完成后, 加入水, 用乙酸乙酯萃取该混合物, 用无水硫酸镁干燥, 过滤。减压蒸馏滤液, 得到标题化合物 (68mg, 收率 64%)。

[1109] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 10.60 (br s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.57 (m, 5H), 3.19 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.45 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.66 (m, 4H), 1.41 (m, 2H)

[1110] 实施例 72: 1-(4-{2-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲磺酰基甲基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-哌嗪-1-基)-乙酮的合成

[1111]



1-(4-{2-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲磺酰基甲基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-哌嗪-1-基)-乙酮

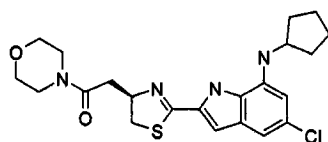
[1112] 根据与实施例 71 相同的方法, 使制备例 50 中制备的化合物 (129mg, 0.24mmol) 和 1-乙酰基哌嗪而不是吗啉反应, 得到标题化合物 (54mg, 收率 42%)。

[1113] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 10.62 (br s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.46 (s,

1H), 4.77 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.46 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.03 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.64 (m, 4H), 1.45 (m, 2H)

[1114] 实施例 73: 2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-1-吗啉-4-基-乙酮的合成

[1115]



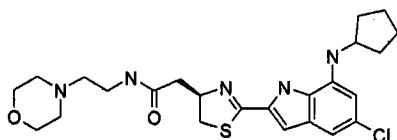
2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-1-吗啉-4-基-乙酮

[1116] 将实施例 27 中制备的化合物 (50mg, 0.13mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2ml)。向其中加入吗啉 (17mg, 0.20mmol)、EDC (43mg, 0.23mmol) 和 HOBT (36mg, 0.26mmol), 将该混合物在室温搅拌 8h。反应结束后, 加入饱和碳酸氢钠溶液。用乙酸乙酯萃取该混合物, 用无水硫酸镁干燥, 过滤。减压蒸馏滤液, 浓缩。通过柱色谱法纯化残余物, 得到标题化合物 (22mg, 收率 37%)。

[1117] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) ; δ 11.52 (br s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.12 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.41 (m, 8H), 3.12 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.56 (m, 4H)

[1118] 实施例 74: 2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-N-(2-吗啉-4-基-乙基)-乙酰胺的合成

[1119]



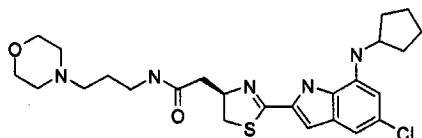
2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-N-(2-吗啉-4-基-乙基)-乙酰胺

[1120] 根据与实施例 73 相同的方法, 使实施例 27 中制备的化合物 (50mg, 0.13mmol) 和 4-(2-氨基乙基) 吗啉而不是吗啉反应, 得到标题化合物 (22mg, 收率 34%)。

[1121] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) ; δ 11.53 (br s, 1H), 7.91 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.12 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.53 (m, 5H), 3.20 (m, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.32 (m, 7H), 1.93 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.53 (m, 4H)

[1122] 实施例 75: 2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-N-(3-吗啉-4-基-丙基)-乙酰胺的合成

[1123]



2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-N-(3-吗啉-4-基-丙基)-乙酰胺

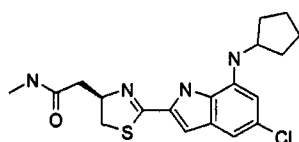
[1124] 根据与实施例 73 相同的方法, 使实施例 27 中制备的化合物 (50mg, 0.13mmol) 和 4-(3-氨基丙基) 吗啉而不是吗啉反应, 得到标题化合物 (23mg, 收率 35%)。

[1125] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) ; δ 11.52 (br s, 1H), 7.94 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.70 (s,

1H), 6.16 (s, 1H), 6.12 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.51 (m, 5H), 3.10 (m, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.25 (m, 6H), 1.93 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.53 (m, 6H)

[1126] 实施例 76: 2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-N-甲基-乙酰胺的合成

[1127]



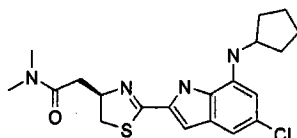
2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-N-甲基-乙酰胺

[1128] 根据与实施例 73 相同的方法,使实施例 27 中制备的化合物 (50mg, 0.13mmol) 和甲胺而不是吗啉反应,得到标题化合物 (45mg, 收率 87%)。

[1129] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) ; δ 11.52 (br s, 1H), 7.90 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.13 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.58 (m, 4H), 2.39 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.56 (m, 4H)

[1130] 实施例 77: 2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-N,N-二甲基-乙酰胺的合成

[1131]



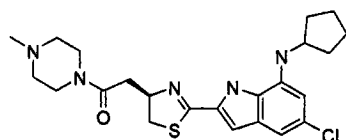
2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-N,N-二甲基-乙酰胺

[1132] 根据与实施例 73 相同的方法,使实施例 27 中制备的化合物 (50mg, 0.13mmol) 和二甲胺而不是吗啉反应,得到标题化合物 (26mg, 收率 49%)。

[1133] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) ; δ 11.53 (br s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.12 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.87 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.53 (m, 4H)

[1134] 实施例 78: 2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-1-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙酮的合成

[1135]



2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-1-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙酮

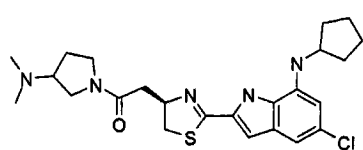
[1136] 根据与实施例 73 相同的方法,使实施例 27 中制备的化合物 (40mg, 0.11mmol) 和 1-甲基哌嗪而不是吗啉反应,得到标题化合物 (21mg, 收率 43%)。

[1137] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) ; δ 11.52 (br s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.12 (m, 1H), 4.94 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.42 (m, 4H), 3.35 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.24 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.93 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.55 (m, 4H)

[1138] 实施例 79: 2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻

唑-4-基]-1-(3-二甲氨基-吡咯烷-1-基)-乙酮的合成

[1139]



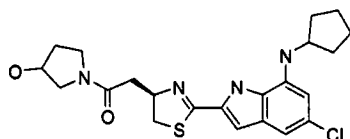
2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-咪唑-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-1-(3-二甲氨基-吡咯烷-1-基)-乙酮

[1140] 根据与实施例 73 相同的方法,使实施例 27 中制备的化合物 (40mg,0.11mmol) 和 3-二甲氨基吡咯烷而不是吗啉反应,得到标题化合物 (24mg,收率 48%)。

[1141] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) ; δ 11.53 (br s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.12 (m, 1H), 4.94 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.62 (m, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.17 (m, 2H), 2.78 (m, 1H), 2.53 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.93 (m, 2H), 1.69 (m, 3H), 1.59 (m, 5H)

[1142] 实施例 80 : 2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-咪唑-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-1-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-乙酮的合成

[1143]



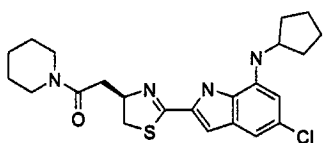
2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-咪唑-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-1-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-乙酮

[1144] 根据与实施例 73 相同的方法,使实施例 27 中制备的化合物 (40mg,0.11mmol) 和 3-吡咯烷醇而不是吗啉反应,得到标题化合物 (19mg,收率 40%)。

[1145] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) ; δ 11.54 (br s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.12 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.63 (m, 3H), 3.47 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 1.93 (m, 3H), 1.80 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.53 (m, 4H)

[1146] 实施例 81 : 2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-咪唑-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-1-哌啶-1-基-乙酮的合成

[1147]



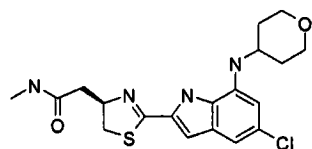
2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-咪唑-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-1-哌啶-1-基-乙酮

[1148] 根据与实施例 73 相同的方法,使实施例 27 中制备的化合物 (40mg,0.11mmol) 和 哌啶而不是吗啉反应,得到标题化合物 (27mg,收率 57%)。

[1149] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) ; δ 11.52 (br s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.12 (m, 1H), 4.94 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.38 (m, 3H), 3.14 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.48 (m, 10H)

[1150] 实施例 82 : 2-[(R)-2-(5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-咪唑-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-N-甲基-乙酰胺的合成

[1151]



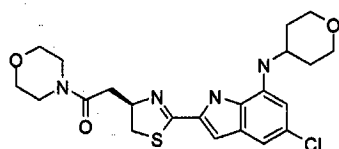
2-((R)-2-([5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吲哚-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基)-N-甲基-乙酰胺

[1152] 将实施例 31 中制备的化合物 (44mg, 0.11mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2ml)。向其中加入甲胺 (0.08ml, 2M 的 THF 溶液, 0.17mmol)、EDC (36mg, 0.19mmol) 和 HOBT (30mg, 0.22mmol), 将该混合物在室温搅拌 8h。反应结束后, 加入饱和碳酸氢钠溶液。用乙酸乙酯萃取该混合物, 用无水硫酸镁干燥, 过滤。减压蒸馏滤液, 浓缩。通过柱色谱法纯化残余物, 得到标题化合物 (18mg, 收率 37%)。

[1153] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) ; δ 11.54 (br s, 1H), 7.91 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.08 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 2.06 (m, 4H), 2.37 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.39 (m, 2H)

[1154] 实施例 83 : 2-((R)-2-([5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吲哚-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基)-1-吗啉-4-基-乙酮的合成

[1155]



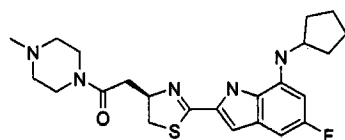
2-((R)-2-([5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吲哚-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基)-1-吗啉-4-基-乙酮

[1156] 根据与实施例 82 相同的方法, 使实施例 31 中制备的化合物 (44mg, 0.11mmol) 和吗啉而不是甲胺反应, 得到标题化合物 (35mg, 收率 68%)。

[1157] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) ; δ 11.53 (br s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.08 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.47 (m, 12H), 3.15 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 1.94 (m, 2H), 1.39 (m, 2H)

[1158] 实施例 84 : 2-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吲哚-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-1-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙酮的合成

[1159]



2-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吲哚-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-1-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙酮

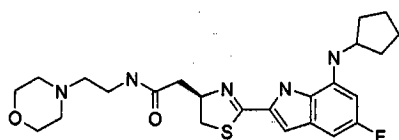
[1160] 将实施例 37 中制备的化合物 (100mg, 0.28mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (3ml)。向其中加入 1-甲基哌嗪 (36mg, 0.36mmol)、EDC (90mg, 0.47mmol) 和 HOBT (75mg, 0.55mmol), 将该混合物在室温搅拌 8h。反应结束后, 加入饱和碳酸氢钠溶液。用乙酸乙酯萃取该混合物, 用无水硫酸镁干燥, 过滤。减压蒸馏滤液, 浓缩。通过柱色谱法纯化残余物, 得到标题化合物 (78mg, 收率 64%)。

[1161] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ 11.44 (br s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.52 (dd, 1H), 6.19 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 6.07 (dd, 1H), 4.99 (m, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.49 (m, 4H), 3.20 (m,

1H), 2.88 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.28 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.98 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.58 (m, 4H)

[1162] 实施例 85: 2-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-N-(2-吗啉-4-基-乙基)-乙酰胺的合成

[1163]



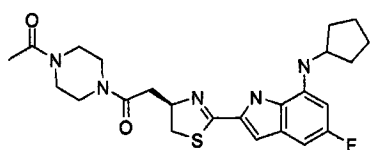
2-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-N-(2-吗啉-4-基-乙基)-乙酰胺

[1164] 根据与实施例 84 相同的方法,使实施例 37 中制备的化合物 (100mg, 0.28mmol) 和 4-(2-氨基乙基)吗啉而不是 1-甲基哌嗪反应,得到标题化合物 (80mg, 收率 60%)。

[1165] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6); δ 11.46 (br s, 1H), 7.95 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.18 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 6.07 (dd, 1H), 5.00 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.53 (m, 4H), 3.20 (m, 3H), 2.73 (m, 1H), 2.45 (m, 3H), 2.34 (m, 4H), 1.98 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.59 (m, 4H)

[1166] 实施例 86: 1-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-2-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酮的合成

[1167]

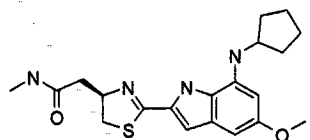


1-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-2-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酮

[1168] 根据与实施例 84 相同的方法,使实施例 37 中制备的化合物 (100mg, 0.28mmol) 和 1-乙酰基哌嗪而不是 1-甲基哌嗪反应,得到标题化合物 (60mg, 收率 55%)。

[1169] 实施例 87: 2-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-N-甲基-乙酰胺的合成

[1170]



2-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-N-甲基-乙酰胺

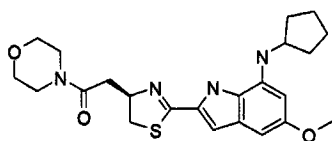
[1171] 将实施例 48 中制备的化合物 (83mg, 0.22mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (3ml)。向其中加入甲胺 (0.17ml, 2M 的 THF 溶液, 0.33mmol)、EDC (72mg, 0.38mmol) 和 HOBT (60mg, 0.44mmol), 将该混合物在室温搅拌 8h。反应结束后, 加入饱和碳酸氢钠溶液。用乙酸乙酯萃取该混合物, 用无水硫酸镁干燥, 过滤。减压蒸馏滤液, 浓缩。通过柱色谱法纯化残余物, 得到标题化合物 (39mg, 收率 46%)。

[1172] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6); δ 11.22 (br s, 1H), 7.90 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.87 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.90 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.52 (m, 1H), 3.12 (m,

1H), 2.58 (m, 4H), 2.35 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.53 (m, 4H)

[1173] 实施例 88: 2-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-1-吗啉-4-基-乙酮的合成

[1174]



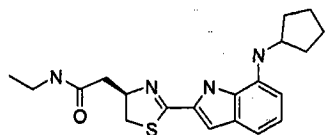
2-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-1-吗啉-4-基-乙酮

[1175] 根据与实施例 87 相同的方法,使实施例 48 中制备的化合物 (83mg, 0.22mmol) 和吗啉而不是甲胺反应,得到标题化合物 (24mg, 收率 24%)。

[1176] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) ; δ 11.21 (br s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.87 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.92 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.58-3.33 (m, 8H), 3.13 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.53 (m, 4H)

[1177] 实施例 89: 2-[(R)-2-(7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-N-乙基-乙酰胺的合成

[1178]



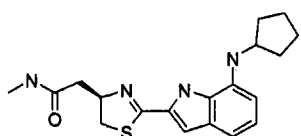
2-[(R)-2-(7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-N-乙基-乙酰胺

[1179] 将实施例 42 中制备的化合物 (9mg, 0.03mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (1ml)。向其中加入乙胺盐酸盐 (3mg, 0.03mmol)、EDC (8mg, 0.04mmol)、HOBT (5mg, 0.04mmol) 和三乙胺 (8mg, 0.08mmol), 将该混合物在室温搅拌 8h。反应结束后,加入饱和碳酸氢钠溶液。用乙酸乙酯萃取该混合物,用无水硫酸镁干燥,过滤。减压蒸馏滤液,浓缩。通过柱色谱法纯化残余物,得到标题化合物 (4mg, 收率 41%)。

[1180] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 9.66, 7.08 ~ 6.99 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.55 (d, J = 7.2Hz, 1H), 5.88 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.32 ~ 3.18 (m, 3H), 2.67 (1H, m), 2.52 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.72 ~ 1.53 (m, 6H), 1.08 (m, 3H)

[1181] 实施例 90: 2-[(R)-2-(7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-N-甲基-乙酰胺的合成

[1182]



2-[(R)-2-(7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-N-甲基-乙酰胺

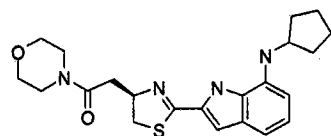
[1183] 根据与实施例 89 相同的方法,使实施例 42 中制备的化合物 (97mg, 0.28mmol) 和甲胺而不是乙胺反应,得到标题化合物 (34mg, 收率 34%)。

[1184] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) ; δ 11.33 (br s, 1H), 7.90 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.80 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 2.62 (m,

1H), 2.58 (m, 3H), 2.38 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.54 (m, 4H)

[1185] 实施例 91: 2-[(R)-2-(7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-1-吗啉-4-基-乙酮的合成

[1186]



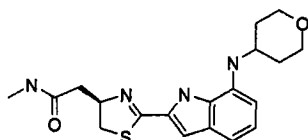
2-[(R)-2-(7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-1-吗啉-4-基-乙酮

[1187] 根据与实施例 89 相同的方法, 将实施例 42 中制备的化合物 (97mg, 0.28mmol) 和吗啉而不是乙胺反应, 得到标题化合物 (19mg, 收率 16%)。

[1188] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6); δ 11.32 (br s, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.81 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.59-3.39 (m, 8H), 3.15 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.54 (m, 4H)

[1189] 实施例 92: N-甲基-2-[(R)-2-[7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酰胺的合成

[1190]



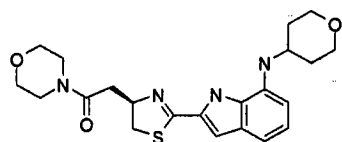
N-甲基-2-[(R)-2-[7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酰胺

[1191] 根据与实施例 87 相同的方法, 使实施例 45 中制备的化合物 (80mg, 0.22mmol) 而不是实施例 48 中制备的化合物反应, 得到标题化合物 (17mg, 收率 20%)。

[1192] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6); δ 11.34 (br s, 1H), 7.90 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.33 (m, 1H), 5.76 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.59 (m, 3H), 2.38 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.40 (m, 2H)

[1193] 实施例 93: 1-吗啉-4-基-2-[(R)-2-[7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酮的合成

[1194]



1-吗啉-4-基-2-[(R)-2-[7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酮

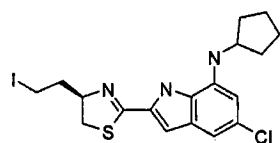
[1195] 根据与实施例 91 相同的方法, 使实施例 45 中制备的化合物 (80mg, 0.22mmol) 而不是实施例 42 中制备的化合物反应, 得到标题化合物 (12mg, 收率 13%)。

[1196] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6); δ 11.34 (br s, 1H), 6.79 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.33 (m, 1H), 5.77 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.57-3.38 (m, 11H), 3.15 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.40 (m, 2H)

[1197] 制备例 51: {5-氯-2-[(R)-4-(2-碘-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡

啉-7-基}-环戊基-胺的合成

[1198]

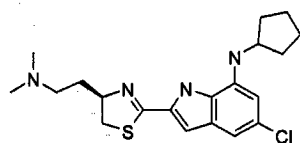


{5-氯-2-[(R)-4-(2-碘-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吲哚-7-基}-环戊基-胺

[1199] 根据与制备例 50 相同的方法,使实施例 28 中制备的化合物 (520mg, 1.43mmol) 反应,得到标题化合物 (524mg, 收率 77%)。

[1200] 实施例 94: {5-氯-2-[(R)-4-(2-二甲氨基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吲哚-7-基}-环戊基-胺的合成

[1201]



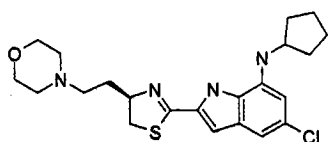
{5-氯-2-[(R)-4-(2-二甲氨基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吲哚-7-基}-环戊基-胺

[1202] 将制备例 51 中制备的化合物 (52mg, 0.11mmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺 (4ml)。向其中加入二甲胺 (1.1ml, 2M 的 THF 溶液, 2.2mmol) 和碳酸钾 (300mg, 2.17mmol), 将该混合物在室温搅拌 8h。反应结束后, 加入水。用乙酸乙酯萃取该混合物, 用无水硫酸镁干燥, 过滤。减压蒸馏滤液, 浓缩。通过柱色谱法纯化残余物, 得到标题化合物 (29mg, 收率 68%)。

[1203] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 10.07 (br s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.67 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 2.02 (m, 3H), 1.81 (m, 4H), 1.69 (m, 4H)

[1204] 实施例 95: {5-氯-2-[(R)-4-(2-吗啉-4-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吲哚-7-基}-环戊基-胺的合成

[1205]



{5-氯-2-[(R)-4-(2-吗啉-4-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吲哚-7-基}-环戊基-胺

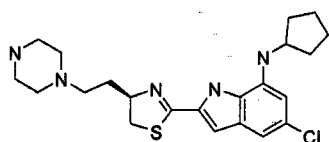
[1206] 根据与实施例 94 相同的方法,使制备例 51 中制备的化合物 (52mg, 0.11mmol) 和吗啉而不是二甲胺反应,得到标题化合物 (18mg, 收率 38%)。

[1207] $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , ppm); δ 11.46 (1H, s), 6.79 (1H, s), 6.68 (1H, s), 6.11 (1H, s), 6.09 (1H, d), 4.61 (1H, quin), 3.81 (1H, m), 3.57 (4H, m), 3.15 (1H, m), 2.50-2.43 (3H, m), 2.35 (4H, m), 1.95 (2H, m), 1.80 (1H, m), 1.68 (2H, m), 1.57-1.49 (4H, m), 1.21 (1H, m)

[1208] FAB MS(m/e) = 434

[1209] 实施例 96: {5-氯-2-[(R)-4-(2-哌嗪-1-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吲哚-7-基}-环戊基-胺的合成

[1210]



(5-氯-2-[(R)-4-(2-哌嗪-1-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-咪唑-7-基)-环戊基-胺

[1211] 将制备例 51 中制备的化合物 (250mg, 0.53mmol) 溶于四氢呋喃 (10ml)。向其中加入 1-叔丁氧羰基哌嗪 (980mg, 5.28mmol) 和碳酸钾 (730mg, 5.28mmol), 将该混合物在 80℃ 搅拌 8h。反应结束后, 加入水。用乙酸乙酯萃取该混合物, 用无水硫酸镁干燥, 过滤。减压蒸馏滤液。

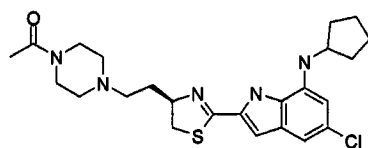
[1212] 将由此得到的化合物溶于二氯甲烷 (50ml), 向其中加入 4N 盐酸乙酸乙酯溶液 (1.3ml, 5.28mmol)。将该混合物在室温搅拌 4h。反应结束后, 减压蒸馏反应液, 得到固体。用乙醚洗涤固体, 干燥, 得到标题化合物 (125mg, 收率 55%)。

[1213] ^1H NMR (DMSO- d_6 , ppm); δ 11.48 (1H, s), 6.79 (1H, s), 6.67 (1H, s), 6.11 (1H, s), 6.10 (1H, d), 4.61 (1H, m), 3.80 (1H, m), 3.54 (1H, m), 3.15 (1H, m), 2.93 (2H, m), 2.50-2.41 (2H, m), 2.31 (3H, m), 1.95 (4H, m), 1.79 (1H, m), 1.68 (3H, m), 1.57-1.50 (4H, m), 1.20 (1H, m)

[1214] FAB MS (m/e) = 432

[1215] 实施例 97: 1-(4-{2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-咪唑-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-哌嗪-1-基)-乙酮的合成

[1216]



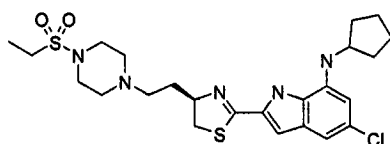
1-(4-{2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-咪唑-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-哌嗪-1-基)-乙酮

[1217] 根据与实施例 94 相同的方法, 使制备例 51 中制备的化合物 (80mg, 0.22mmol) 和 1-乙酰基哌嗪而不是二甲胺反应, 得到标题化合物 (26mg, 收率 33%)。

[1218] ^1H -NMR (500MHz, DMSO- d_6); δ 11.47 (br s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.11 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.39 (m, 4H), 3.15 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.32 (m, 4H), 1.95 (m, 4H), 1.80 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.53 (m, 4H)

[1219] 实施例 98: (5-氯-2-[(R)-4-[2-(4-乙磺酰基-哌嗪-1-基)-乙基]-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-咪唑-7-基)-环戊基-胺的合成

[1220]



(5-氯-2-[(R)-4-[2-(4-乙磺酰基-哌嗪-1-基)-乙基]-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-咪唑-7-基)-环戊基-胺

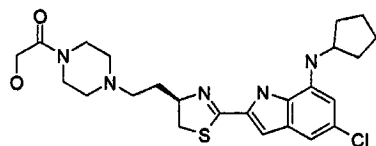
[1221] 根据与实施例 94 相同的方法, 使制备例 51 中制备的化合物 (40mg, 0.11mmol) 和 1-乙磺酰基哌嗪而不是二甲胺反应, 得到标题化合物 (17mg, 收率 39%)。

[1222] ^1H -NMR (500MHz, CDCl_3); δ 11.29 (br s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.37 (s,

1H), 4.93 (m, 1H), 3.92 (br s, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 2.42-2.28 (m, 4H), 2.03 (m, 4H), 1.74 (m, 3H), 1.63 (m, 4H), 1.43 (m, 1H), 1.32 (t, 3H)

[1223] 实施例 99: 1-(4-{2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-哌嗪-1-基)-2-羟基-乙酮的合成

[1224]



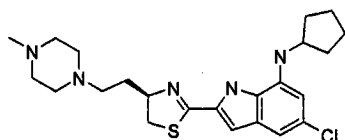
1-(4-{2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-哌嗪-1-基)-2-羟基-乙酮

[1225] 将实施例 96 中制备的化合物 (85mg, 0.20mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (1ml)。向其中加入乙醇酸 (22mg, 0.30mmol)、EDC (64mg, 0.33mmol) 和 HOBT (53mg, 0.39mmol), 将该混合物在室温搅拌 8h。反应结束后, 加入饱和碳酸氢钠溶液。用乙酸乙酯萃取该混合物, 用无水硫酸镁干燥, 过滤。减压蒸馏滤液, 浓缩。通过柱色谱法纯化残余物, 得到标题化合物 (41mg, 收率 44%)。

[1226] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) ; δ 11.47 (br s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.10 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.35 (m, 4H), 1.95 (m, 3H), 1.81 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.53 (m, 4H)

[1227] 实施例 100: (5-氯-2-{ (R)-4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙基]-4,5-二氢-噻唑-2-基}-1H-吡啶-7-基)-环戊基-胺的合成

[1228]



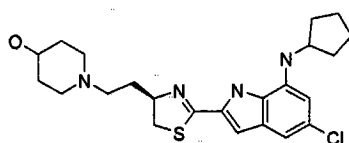
(5-氯-2-{ (R)-4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙基]-4,5-二氢-噻唑-2-基}-1H-吡啶-7-基)-环戊基-胺

[1229] 根据与实施例 94 相同的方法, 使制备例 51 中制备的化合物 (80mg, 0.22mmol) 和 1-甲基哌嗪而不是二甲胺反应, 得到标题化合物 (24mg, 收率 32%)。

[1230] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) ; δ 11.47 (br s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.10 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.40 (m, 10H), 2.13 (s, 3H), 1.95 (m, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.53 (m, 4H)

[1231] 实施例 101: 1-{2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-哌啶-4-醇的合成

[1232]



1-{2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-哌啶-4-醇

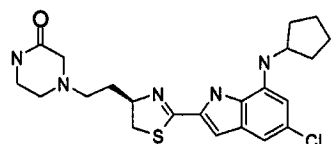
[1233] 根据与实施例 94 相同的方法, 使制备例 51 中制备的化合物 (80mg, 0.22mmol) 和

4-羟基哌啶而不是二甲胺反应,得到标题化合物(28mg,收率37%)。

[1234] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) ; δ 11.48(br s, 1H), 6.79(s, 1H), 6.68(s, 1H), 6.16(s, 1H), 6.10(m, 1H), 4.60(m, 1H), 3.80(m, 1H), 3.54(m, 1H), 3.32(m, 4H), 3.16(m, 1H), 2.71(m, 1H), 2.60(m, 1H), 2.32(m, 5H), 1.71(m, 5H), 1.57(m, 5H)

[1235] 实施例 102 : (4-{2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-哌嗪-2-酮的合成

[1236]



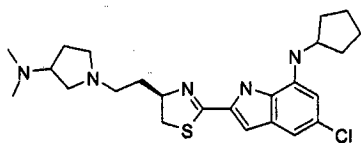
(4-{2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-哌嗪-2-酮

[1237] 根据与实施例 94 相同的方法,使制备例 51 中制备的化合物(80mg,0.22mmol)和 2-氧代哌嗪而不是二甲胺反应,得到标题化合物(38mg,收率51%)。

[1238] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) ; δ 11.48(br s, 1H), 7.71(s, 1H), 6.79(s, 1H), 6.68(s, 1H), 6.16(s, 1H), 6.10(m, 1H), 4.61(m, 1H), 3.81(m, 1H), 3.55(m, 1H), 3.13(m, 3H), 2.92(m, 2H), 2.56(m, 3H), 1.96(m, 3H), 1.80(m, 1H), 1.68(m, 2H), 1.53(m, 4H)

[1239] 实施例 103 : (5-氯-2-{ (R)-4-[2-(3-二甲氨基-吡咯烷-1-基)-乙基]-4,5-二氢-噻唑-2-基}-1H-吡啶-7-基)-环戊基-胺的合成

[1240]



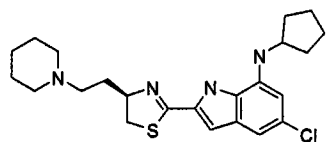
(5-氯-2-{ (R)-4-[2-(3-二甲氨基-吡咯烷-1-基)-乙基]-4,5-二氢-噻唑-2-基}-1H-吡啶-7-基)-环戊基-胺

[1241] 根据与实施例 94 相同的方法,使制备例 51 中制备的化合物(80mg,0.22mmol)和 3-二甲氨基吡咯烷而不是二甲胺反应,得到标题化合物(21mg,收率27%)。

[1242] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) ; δ 11.47(br s, 1H), 6.79(s, 1H), 6.67(s, 1H), 6.16(s, 1H), 6.11(m, 1H), 4.62(m, 1H), 3.80(m, 1H), 3.52(m, 1H), 3.15(m, 1H), 2.66(m, 2H), 2.56(m, 2H), 2.41(m, 2H), 2.27(m, 1H), 1.93(m, 3H), 1.71(m, 4H), 1.53(m, 4H)

[1243] 实施例 104 : (5-氯-2-[(R)-4-(2-哌啶-1-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基)-环戊基-胺的合成

[1244]



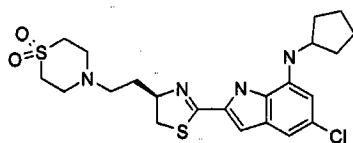
{5-氯-2-[(R)-4-(2-哌啶-1-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-环戊基-胺

[1245] 根据与实施例 94 相同的方法,使制备例 51 中制备的化合物(80mg,0.22mmol)和哌啶而不是二甲胺反应,得到标题化合物(30mg,收率41%)。

[1246] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) ; δ 11.52(br s, 1H), 6.80(s, 1H), 6.70(s, 1H), 6.16(s, 1H), 6.12(m, 1H), 4.63(m, 1H), 3.80(m, 1H), 3.57(m, 1H), 3.29(m, 4H), 3.17(m, 1H), 2.60(m, 4H), 1.95(m, 3H), 1.68(m, 2H), 1.58(m, 9H)

[1247] 实施例 105 : (5-氯-2-[(R)-4-[2-(1,1-二氧化-硫代吗啉-4-基)-乙基]-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基)-环戊基-胺的合成

[1248]



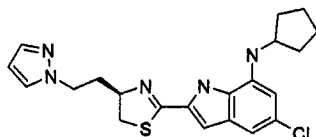
(5-氯-2-[(R)-4-[2-(1,1-二氧化-硫代吗啉-4-基)-乙基]-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基)-环戊基-胺

[1249] 根据与实施例 94 相同的方法,使制备例 51 中制备的化合物 (80mg, 0.22mmol) 和硫代吗啉-1,1-二氧化物而不是二甲胺反应,得到标题化合物 (31mg, 收率 38%)。

[1250] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) ; δ 11.48 (br s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.09 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.07 (m, 4H), 2.89 (m, 4H), 2.67 (m, 2H), 1.94 (m, 3H), 1.81 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.53 (m, 4H)

[1251] 实施例 106 : {5-氯-2-[(R)-4-(2-吡啶-1-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-环戊基-胺的合成

[1252]



{5-氯-2-[(R)-4-(2-吡啶-1-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-环戊基-胺

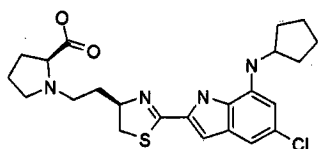
[1253] 将制备例 51 中制备的化合物 (81mg, 0.11mmol) 溶于四氢呋喃 (4ml)。向其中加入吡啶 (58mg, 0.85mmol) 和氢化钠 (21mg, 60%, 0.85mmol), 将该混合物在室温搅拌 8h。反应结束后, 加入水。用乙酸乙酯萃取该混合物, 用无水硫酸镁干燥, 过滤。减压蒸馏滤液, 浓缩。通过柱色谱法纯化残余物, 得到标题化合物 (24mg, 收率 34%)。

[1254] $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , ppm) ; δ 11.50 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.42 (1H, s), 6.80 (1H, s), 6.70 (1H, s), 6.22 (1H, s), 6.17 (1H, s), 6.11 (1H, d), 4.49 (1H, quin), 4.32 (2H, m), 3.80 (1H, m), 3.53 (1H, t), 3.12 (1H, t), 2.38 (1H, m), 2.14 (1H, m), 1.92 (2H, m), 1.68 (2H, m), 1.59-1.50 (4H, m)

[1255] FAB MS (m/e) = 414

[1256] 实施例 107 : (S)-1-{2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-吡咯烷-2-甲酸的合成

[1257]



(S)-1-{2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-吡咯烷-2-甲酸

[1258] 将制备例 51 中制备的化合物 (200mg, 0.42mmol) 溶于四氢呋喃 (20ml)。向其中加入吡咯烷-2-甲酸甲酯盐酸盐 (700mg, 4.22mmol) 和碳酸钾 (1.2g, 8.44mmol), 将该混合物在 80°C 搅拌 8h。反应结束后, 加入水。用乙酸乙酯萃取该混合物, 用无水硫酸镁干燥, 过滤。减压蒸馏滤液。

[1259] 将由此得到的化合物溶于四氢呋喃 (10ml)、甲醇 (10ml) 和水 (10ml)。向其中加

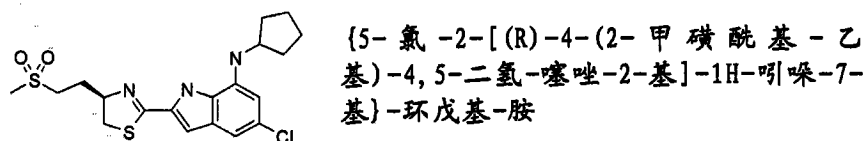
入一水合氢氧化锂 (71mg, 1.70mmol), 将该混合物在室温搅拌 4h。反应结束后, 加入 1N 盐酸溶液。用乙酸乙酯萃取该混合物, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤。减压蒸馏滤液, 通过柱色谱法纯化, 得到标题化合物 (34mg, 收率 18%)。

[1260] ^1H NMR(CDCl_3 , ppm); δ 12.04 (1H, s), 11.02 (1H, s), 6.85 (1H, s), 6.69 (1H, s), 6.31 (1H, s), 6.24 (1H, m), 4.37 (1H, m), 4.10 (1H, m), 3.86 (1H, m), 3.79 (1H, m), 3.59 (1H, m), 3.28 (1H, m), 3.17 (1H, m), 2.88 (2H, m), 2.59 (1H, m), 2.21 (1H, m), 2.06–1.59 (11H, m), 1.23 (1H, m)

[1261] FAB MS(m/e) = 461

[1262] 实施例 108: {5-氯-2-[(R)-4-(2-甲磺酰基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-环戊基-胺的合成

[1263]

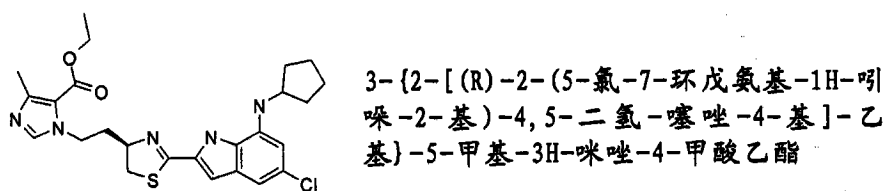


[1264] 将制备例 51 中制备的化合物 (50mg, 0.11mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2ml)。向其中加入甲烷亚磺酸钠 (54mg, 0.55mmol), 将该混合物在室温搅拌 8h。反应结束后, 加入水。用乙酸乙酯萃取该混合物, 用无水硫酸镁干燥, 过滤。减压蒸馏滤液, 浓缩。通过柱色谱法纯化残余物, 得到标题化合物 (19mg, 收率 45%)。

[1265] ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3); δ 10.39 (br s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.17 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.26 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.70 (m, 4H), 1.51 (m, 2H)

[1266] 实施例 109: 3-{2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-5-甲基-3H-咪唑-4-甲酸乙酯的合成

[1267]

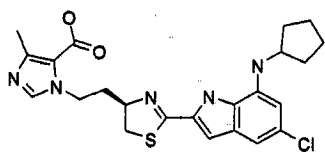


[1268] 根据与实施例 106 相同的方法, 使制备例 51 中制备的化合物 (150mg, 0.31mmol) 和 5-甲基-3H-咪唑-4-甲酸乙酯而不是吡啶反应, 得到标题化合物 (74mg, 收率 47%)。

[1269] ^1H -NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$); δ 11.49 (br s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.08 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.16 (m, 4H), 3.81 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.11 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.53 (m, 4H), 1.22 (m, 3H)

[1270] 实施例 110: 3-{2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-5-甲基-3H-咪唑-4-甲酸的合成

[1271]



3-{2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-咪唑-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-5-甲基-3H-咪唑-4-甲酸

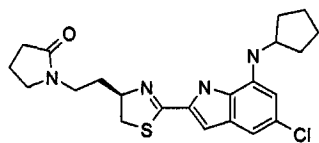
[1272] 将实施例 109 中制备的化合物 (35mg, 0.07mmol) 溶于四氢呋喃 (10ml)、甲醇 (10ml) 和水 (10ml)。向其中加入一水合氢氧化锂 (29mg, 0.70mmol), 将该混合物在室温搅拌 8h。反应结束后, 加入 1N 盐酸溶液。用乙酸乙酯萃取该混合物, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤。减压蒸馏滤液, 通过柱色谱法纯化, 得到标题化合物 (17mg, 收率 52%)。

[1273] ^1H NMR(DMSO- d_6 , ppm); δ 11.50 (1H, s), 7.71 (1H, s), 6.80 (1H, s), 6.72 (1H, s), 6.17 (1H, s), 6.08 (1H, m), 4.55 (1H, m), 4.13 (2H, m), 3.80 (1H, m), 3.55 (2H, m), 2.19-2.15 (2H, m), 1.95 (3H, m), 1.68 (3H, m), 1.51 (5H, m)

[1274] FAB MS(m/e) = 472

[1275] 实施例 111: 1-{2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-咪唑-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-吡咯烷-2-酮的合成

[1276]



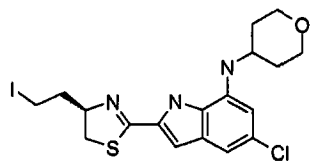
1-{2-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-咪唑-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-吡咯烷-2-酮

[1277] 根据与实施例 94 相同的方法, 使制备例 51 中制备的化合物 (80mg, 0.22mmol) 和吡咯烷酮而不是二甲胺反应, 得到标题化合物 (17mg, 收率 36%)。

[1278] ^1H -NMR(500MHz, DMSO- d_6); δ 11.49 (br s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 1.91 (m, 5H), 1.80 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.53 (m, 4H)

[1279] 制备例 52: {5-氯-2-[(R)-4-(2-碘-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-咪唑-7-基}-(四氢-吡喃-4-基)-胺的合成

[1280]

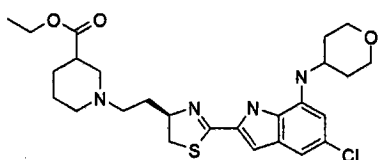


{5-氯-2-[(R)-4-(2-碘-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-咪唑-7-基}-(四氢-吡喃-4-基)-胺

[1281] 将实施例 32 中制备的化合物 (3.7g, 10.2mmol) 溶于四氢呋喃 (100ml)。向其中加入咪唑 (2.1g, 30.6mmol)、三苯膦 (4.0g, 15.3mmol) 和碘 (3.9g, 15.3mmol), 将该混合物在 0℃~室温搅拌 8h。反应结束后, 加入乙酸乙酯 (100ml), 用水 (2x100ml) 洗涤该混合物。浓缩有机层, 通过柱色谱法分离残余物, 得到标题化合物 (2.0g, 4.07mmol, 收率 40%)。

[1282] 制备例 53: 1-(2-{(R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-咪唑-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙基)-哌啶-3-甲酸乙酯的合成

[1283]



1-(2-((R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-咪唑-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基)-乙基)-哌啶-3-甲酸乙酯

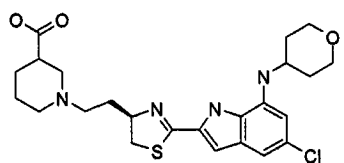
[1284] 将制备例 52 中制备的化合物 (300mg, 0.63mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (20ml)。向其中加入哌啶-3-甲酸乙酯 (1.97ml, 12.7mmol) 和碳酸钾 (1.75g, 12.7mmol), 将该混合物在室温搅拌 4h。反应结束后, 加入 1N 盐酸溶液。用乙酸乙酯萃取该混合物, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤。减压蒸馏滤液, 通过柱色谱法纯化, 得到标题化合物 (150mg, 收率 46%)。

[1285] ^1H NMR(DMSO- d_6 , ppm); δ 11.48 (1H, s), 6.82 (1H, s), 6.67 (1H, s), 6.29 (1H, s), 6.04 (1H, d), 4.61 (1H, quin), 4.47 (1H, m), 3.87 (2H, m), 3.62 (2H, q), 3.56 (2H, m), 3.44-3.39 (4H, m), 3.14 (2H, m), 2.52 (1H, m), 2.37-2.30 (6H, m), 1.96-1.92 (3H, m), 1.81 (1H, m), 1.42 (2H, m), 1.28 (3H, t)

[1286] FAB MS(m/e) = 519

[1287] 实施例 112: 1-(2-((R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-咪唑-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基)-乙基)-哌啶-3-甲酸的合成

[1288]



1-(2-((R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-咪唑-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基)-乙基)-哌啶-3-甲酸

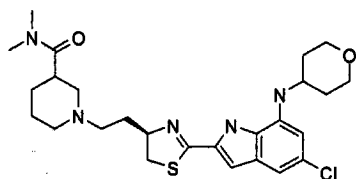
[1289] 根据与实施例 110 相同的方法, 使制备例 53 中制备的化合物 (135mg, 0.28mmol) 反应, 得到标题化合物 (90mg, 收率 58%)。

[1290] ^1H NMR(DMSO- d_6 , ppm); δ 13.17 (1H, s), 11.94 (1H, s), 6.80 (1H, s), 6.68 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.04 (1H, d), 4.62 (1H, quin), 4.47 (1H, m), 3.87 (2H, m), 3.56 (2H, m), 3.44-3.39 (4H, m), 3.14 (2H, m), 2.52 (1H, m), 2.37-2.30 (6H, m), 1.96-1.92 (3H, m), 1.80 (1H, m), 1.40 (2H, m)

[1291] FAB MS(m/e) = 491

[1292] 实施例 113: 1-(2-((R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-咪唑-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基)-乙基)-哌啶-3-甲酸二甲酰胺的合成

[1293]



1-(2-((R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-咪唑-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基)-乙基)-哌啶-3-甲酸二甲酰胺

[1294] 将实施例 112 中制备的化合物 (84mg, 0.18mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (4ml)。向其中加入二甲胺 (0.13ml, 2M 的 THF 溶液, 0.27mmol)、EDC (58mg, 0.30mmol) 和

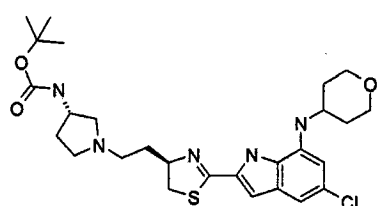
HOBT (48mg, 0.35mmol), 将该混合物在室温搅拌 8h。反应结束后, 加入饱和碳酸氢钠溶液。用乙酸乙酯萃取该混合物, 用无水硫酸镁干燥, 过滤。减压蒸馏滤液, 浓缩。通过柱色谱法纯化残余物, 得到标题化合物 (18mg, 收率 20%)。

[1295] ^1H NMR(DMSO- d_6 , ppm); δ 11.48 (1H, s), 6.81 (1H, s), 6.69 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.04 (1H, d), 4.60 (1H, quin), 3.87 (2H, m), 3.56 (2H, m), 3.44 (2H, t), 3.16 (1H, m), 2.97 (3H, s), 2.95 (1H, m), 2.88-2.76 (2H, m), 2.74 (5H, m), 1.96 (4H, m), 1.80 (2H, m), 1.66 (2H, m), 1.50-1.37 (3H, m), 1.23 (1H, m)

[1296] FAB MS(m/e) = 518

[1297] 实施例 114: [(S)-1-(2-((R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基)-乙基)-吡咯烷-3-基]-氨基甲酸叔丁酯的合成

[1298]



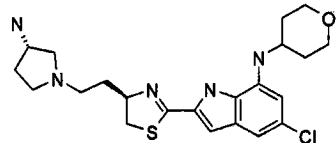
[(S)-1-(2-((R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基)-乙基)-吡咯烷-3-基]-氨基甲酸叔丁酯

[1299] 根据与制备例 53 相同的方法, 使制备例 52 中制备的化合物 (300mg, 0.63mmol) 和 (S)-吡咯烷-3-基-氨基甲酸叔丁酯而不是哌啶-3-甲酸乙酯反应, 得到标题化合物 (210mg, 收率 61%)。

[1300] ^1H -NMR (500MHz, DMSO- d_6); δ 11.48 (br s, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.28 (m, 1H), 6.05 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 3.86 (m, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 2.71-2.58 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 1.95 (m, 4H), 1.75 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.39 (m, 2H), 1.37-1.32 (m, 11H)

[1301] 实施例 115: (2-((R)-4-[2-((S)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-乙基]-4,5-二氢-噻唑-2-基)-5-氯-1H-吡啶-7-基)-(四氢-吡喃-4-基)-胺的合成

[1302]



(2-((R)-4-[2-((S)-3-氨基-吡咯烷-1-基)-乙基]-4,5-二氢-噻唑-2-基)-5-氯-1H-吡啶-7-基)-(四氢-吡喃-4-基)-胺

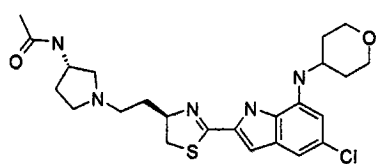
[1303] 将实施例 114 中制备的化合物 (150mg, 0.27mmol) 溶于二氯甲烷 (30ml)。向其中加入 4N 盐酸二噁烷溶液 (0.34ml, 1.35mmol), 将该混合物在室温搅拌 4h。反应结束后, 减压蒸馏反应液, 得到固体。用乙醚洗涤固体, 干燥, 得到标题化合物 (92mg, 收率 75%)。

[1304] ^1H NMR(DMSO- d_6 , ppm); δ 10.92 (1H, s), 8.63 (2H, s, br), 6.86 (1H, s), 6.83 (1H, s), 6.43 (1H, s), 6.11 (1H, m), 4.72 (1H, m), 3.65 (5H, m), 3.45 (5H, m), 3.22 (3H, m), 2.37 (2H, m), 2.19 (3H, m), 1.90 (2H, m), 1.49 (2H, m)

[1305] FAB MS(m/e) = 448

[1306] 实施例 116: N-[(S)-1-(2-((R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡

咪-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙基)-吡咯烷-3-基]-乙酰胺的合成
[1307]



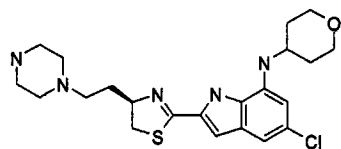
N-[(S)-1-(2-((R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-咪唑-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基)-乙基)-吡咯烷-3-基]-乙酰胺

[1308] 将实施例 115 中制备的化合物 (85mg, 0.19mmol) 溶于二氯甲烷 (10ml)。向其中加入二异丙基乙胺 (0.13ml, 0.75mmol) 和乙酰氯 (0.013ml, 0.19mmol), 将该混合物在室温搅拌 30min。反应结束后, 加入水。用乙酸乙酯萃取该混合物, 用无水硫酸镁干燥, 过滤。减压蒸馏滤液, 浓缩。通过柱色谱法纯化残余物, 得到标题化合物 (39mg, 收率 42%)。

[1309] ^1H NMR(DMSO- d_6 , ppm); δ 11.49 (1H, s), 7.97 (1H, s), 6.81 (1H, s), 6.69 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.05 (1H, d), 4.64 (1H, 五重峰), 4.12 (1H, m), 3.85 (2H, m), 3.53 (2H, m), 3.44 (2H, t), 3.34 (2H, m), 3.15 (1H, t), 2.72-2.60 (3H, m), 2.39 (1H, m), 2.05-1.87 (4H, m), 1.80-1.72 (4H, m), 1.53 (1H, m), 1.37 (2H, m), FAB MS(m/e) = 490

[1310] 实施例 117: {5-氯-2-[(R)-4-(2-哌嗪-1-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-咪唑-7-基}-(四氢-吡喃-4-基)-胺的合成

[1311]



{5-氯-2-[(R)-4-(2-哌嗪-1-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-咪唑-7-基}-(四氢-吡喃-4-基)-胺

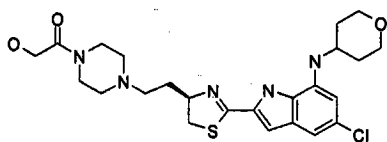
[1312] 根据与实施例 96 相同的方法, 使制备例 52 中制备的化合物 (100mg, 0.2mmol) 反应, 得到标题化合物 (25mg, 收率 30%)。

[1313] ^1H NMR(DMSO- d_6 , ppm); δ 11.42 (1H, s), 6.83 (1H, s), 6.74 (1H, s), 6.30 (1H, s), 6.02 (1H, d), 4.69 (1H, m), 3.85 (1H, m), 3.52-3.42 (6H, m), 3.35 (3H, m), 3.20 (2H, m), 2.16 (2H, m), 1.92 (3H, m), 1.42 (3H, m)

[1314] FAB MS(m/e) = 448

[1315] 实施例 118: 1-[4-(2-((R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-咪唑-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基)-乙基)-哌嗪-1-基]-2-羟基-乙酮的合成

[1316]

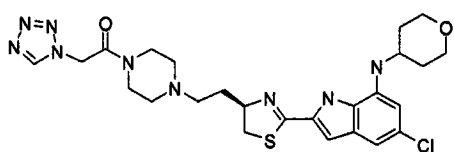


1-[4-(2-((R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-咪唑-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基)-乙基)-哌嗪-1-基]-2-羟基-乙酮

[1317] 将实施例 117 中制备的化合物 (23mg, 0.05mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5ml)。向其中加入乙醇酸 (15.1mg, 0.2mmol), 三乙胺 (28ul, 0.2mmol)、EDC (45mg, 0.23mmol) 和 HOBT (40mg, 0.29mmol), 将该混合物在室温搅拌 8h。反应结束后, 加入 1N 盐酸溶液。用乙酸乙酯萃取该混合物, 用无水硫酸镁干燥, 过滤。减压蒸馏滤液, 通过柱色谱法纯化, 得到标题化合物 (5mg, 收率 19%)。

[1318] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) ; δ 11.48 (br s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.69 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.05 (d, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.49 (t, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.45 (m, 4H), 3.29 (m, 4H), 3.16 (m, 1H), 2.36 (m, 4H), 1.96 (m, 3H), 1.80 (m, 1H), 1.40 (m, 2H)

[1319] 实施例 119 : 1-[4-(2-((R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基)-乙基)-哌嗪-1-基]-2-四唑-1-基-乙酮的合成
[1320]



1-[4-(2-((R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基)-乙基)-哌嗪-1-基]-2-四唑-1-基-乙酮

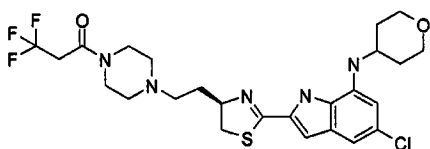
[1321] 根据与实施例 118 相同的方法,使实施例 117 中制备的化合物 (61mg, 0.14mmol) 和 1H-四唑-1-乙酸而不是乙醇酸反应,到标题化合物 (31mg, 收率 48%)。

[1322] $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , ppm) ; δ 11.48 (1H, s), 9.26 (1H, s), 6.81 (1H, s), 6.70 (1H, s), 6.29 (1H, s), 6.04 (1H, d), 5.60 (2H, s), 4.64 (1H, 五重峰), 3.87 (2H, m), 3.57 (2H, m), 3.47-3.41 (7H, m), 3.17 (2H, m), 2.58 (1H, m), 2.39 (2H, m), 1.99-1.93 (4H, m), 1.81 (1H, m), 1.40 (2H, m)

[1323] FAB MS (m/e) = 558

[1324] 实施例 120 : 1-[4-(2-((R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基)-乙基)-哌嗪-1-基]-3,3,3-三氟-丙-1-酮的合成

[1325]



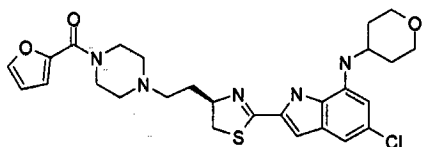
1-[4-(2-((R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基)-乙基)-哌嗪-1-基]-3,3,3-三氟-丙-1-酮

[1326] 将实施例 117 中制备的化合物 (66mg, 0.15mmol) 溶于二氯甲烷 (10ml)。向其中加入二异丙基乙胺 (0.08ml, 0.44mmol) 和 3,3,3-三氟丙酸 2,5-二氧化-吡咯烷-1-基酯 (29mg, 0.13mmol), 将该混合物在室温搅拌 8h。反应结束后,加入水。用乙酸乙酯萃取该混合物,用无水硫酸镁干燥,过滤。减压蒸馏滤液,通过柱色谱法纯化,得到标题化合物 (6mg, 收率 9%)。

[1327] $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , ppm) ; δ 11.47 (1H, s), 6.81 (1H, s), 6.69 (1H, s), 6.28 (1H, s), 6.09 (1H, d), 4.62 (1H, quin), 3.87 (2H, m), 3.56 (4H, m), 3.47-3.38 (7H, m), 3.16 (1H, m), 2.53 (1H, m), 2.37-2.30 (4H, m), 1.94 (3H, m), 1.81 (1H, m), 1.40 (2H, m)

[1328] FAB MS (m/e) = 558

[1329] 实施例 121 : [4-(2-((R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基)-乙基)-哌嗪-1-基]-呋喃-2-基-甲酮的合成
[1330]



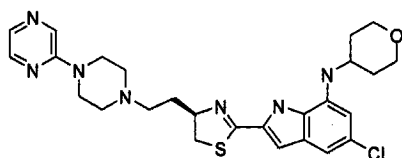
[4-(2-((R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基)-乙基)-哌嗪-1-基]-呋喃-2-基-甲酮

[1331] 根据与制备例 53 相同的方法,使制备例 52 中制备的化合物 (100mg, 0.20mmol) 和呋喃酰基哌嗪而不是哌啶-3-甲酸乙酯反应,得到标题化合物 (19mg, 收率 17%)。

[1332] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) ; δ 11.48 (br s, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.59 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.05 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.57 (m, 6H), 3.44 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 1.96 (m, 3H), 1.83 (m, 1H), 1.41 (m, 2H)

[1333] 实施例 122 : (5-氯-2-((R)-4-[2-(2,3,5,6-四氢-[1,2'] 联吡啶-4-基)-乙基]-4,5-二氢-噻唑-2-基)-1H-吡啶-7-基)-(四氢-吡喃-4-基)-胺的合成

[1334]



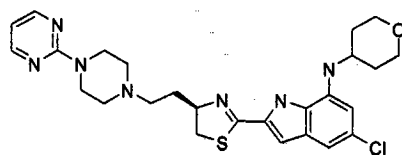
(5-氯-2-((R)-4-[2-(2,3,5,6-四氢-[1,2'] 联吡啶-4-基)-乙基]-4,5-二氢-噻唑-2-基)-1H-吡啶-7-基)-(四氢-吡喃-4-基)-胺

[1335] 根据与制备例 53 相同的方法,使制备例 52 中制备的化合物 (100mg, 0.20mmol) 和 1-(2-吡啶基)哌嗪而不是哌啶-3-甲酸乙酯反应,得到标题化合物 (13mg, 收率 12%)。

[1336] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) ; δ 11.48 (br s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.05 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.53 (m, 4H), 3.18 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.40 (m, 2H)

[1337] 实施例 123 : (5-氯-2-((R)-4-[2-(4-噻啶-2-基-哌嗪-1-基)-乙基]-4,5-二氢-噻唑-2-基)-1H-吡啶-7-基)-(四氢-吡喃-4-基)-胺的合成

[1338]



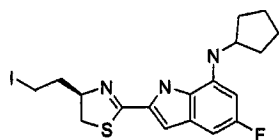
(5-氯-2-((R)-4-[2-(4-噻啶-2-基-哌嗪-1-基)-乙基]-4,5-二氢-噻唑-2-基)-1H-吡啶-7-基)-(四氢-吡喃-4-基)-胺

[1339] 根据与制备例 53 相同的方法,使制备例 52 中制备的化合物 (100mg, 0.20mmol) 和 1-(2-噻啶基)哌嗪而不是哌啶-3-甲酸乙酯反应,得到标题化合物 (10mg, 收率 9%)。

[1340] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) ; δ 11.49 (br s, 1H), 8.31 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.58 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.06 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.69 (m, 4H), 3.58 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.43 (m, 3H), 2.00 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.40 (m, 2H)

[1341] 制备例 54 : 环戊基-{5-氟-2-[(R)-4-(2-碘-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-胺的合成

[1342]

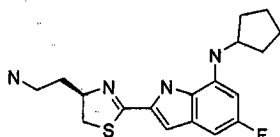


环戊基-5-氟-2-[(R)-4-(2-碘-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基)-胺

[1343] 根据与制备例 50 相同的方法,使实施例 39 中制备的化合物 (120mg, 0.35mmol) 反应,得到标题化合物 (110mg, 收率 70%)。

[1344] 实施例 124: {2-[(R)-4-(2-氨基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-5-氟-1H-吡啶-7-基}-环戊基-胺的合成

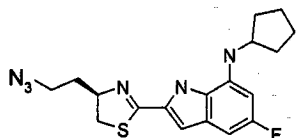
[1345]



{2-[(R)-4-(2-氨基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-5-氟-1H-吡啶-7-基}-环戊基-胺

[1346] (步骤 1)

[1347]



{2-[(R)-4-(2-叠氮基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-5-氟-1H-吡啶-7-基}-环戊基-胺

[1348] 将制备例 4 中制备的化合物 (100mg, 0.22mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2ml)。向其中加入叠氮化钠 (43mg, 0.66mmol), 将该混合物在 70℃ 搅拌 1h。反应结束后, 加入水。用乙酸乙酯萃取该混合物, 用无水硫酸镁干燥, 过滤。减压蒸馏滤液, 通过柱色谱法纯化, 得到叠氮基化合物 (75mg, 收率 9%)。

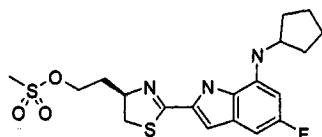
[1349] (步骤 2)

[1350] 将步骤 1 中制备的化合物 (70mg, 0.19mmol) 溶于四氢呋喃 (3ml)。向其中加入水 (4μl, 0.21mmol) 和三苯膦 (55mg, 0.31mmol), 将该混合物在 80℃ 搅拌 2h。反应结束后, 减压蒸馏反应液, 通过柱色谱法纯化, 得到标题化合物 (45mg, 收率 69%)。

[1351] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$); δ 11.28 (br s, 1H), 6.80 (brs, 2H), 6.80 (d, $J = 2.0\text{Hz}$), 6.50 (dd, 1H), 6.16 (dd, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.24 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.13 ~ 1.55 (m, 10H)

[1352] 制备例 55: 甲磺酸 2-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酯的合成

[1353]

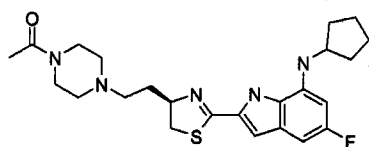


甲磺酸 2-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酯

[1354] 根据与制备例 22 相同的方法,使实施例 39 中制备的化合物 (1.0g, 2.87mmol) 反应,得到标题化合物 (1.1g, 收率 90%)。

[1355] 实施例 125: 1-(4-{2-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-哌嗪-1-基)-乙酮的合成

[1356]



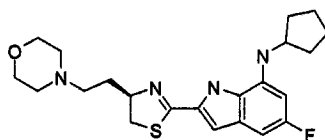
1-(4-{2-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吲哚-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-哌嗪-1-基)-乙酮

[1357] 将制备例 55 中制备的化合物 (100mg, 0.23mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10ml)。向其中加入三乙胺 (48mg, 0.47mmol) 和 1-乙酰基哌嗪 (92mg, 0.70mmol), 将该混合物在 50℃ 搅拌 8h。反应结束后, 加入水。用乙酸乙酯萃取该混合物, 用无水硫酸镁干燥, 过滤。减压蒸馏滤液, 通过柱色谱法纯化, 得到标题化合物 (60mg, 收率 56%)。

[1358] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 10.47 (br s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.66 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.26 (d, $J = 12.0\text{Hz}$, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.49 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.44 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.93 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.71 (m, 5H), 1.48 (m, 2H)

[1359] 实施例 126: 环戊基-{5-氟-2-[(R)-4-(2-吗啉-4-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吲哚-7-基}-胺的合成

[1360]



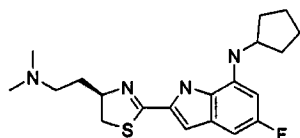
环戊基-{5-氟-2-[(R)-4-(2-吗啉-4-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吲哚-7-基}-胺

[1361] 根据与实施例 125 相同的方法, 使制备例 55 中制备的化合物 (100mg, 0.23mmol) 和吗啉而不是 1-乙酰基哌嗪反应, 得到标题化合物 (50mg, 收率 52%)。

[1362] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 10.92 (br s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.64 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.24 (d, $J = 12.0\text{Hz}$, 1H), 4.83 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.54 (m, 4H), 3.47 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 2.04 (m, 3H), 1.77 (m, 1H), 1.65 (m, 4H), 1.47 (m, 1H), 1.35 (m, 1H)

[1363] 实施例 127: 环戊基-{2-[(R)-4-(2-二甲氨基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-5-氟-1H-吲哚-7-基}-胺的合成

[1364]



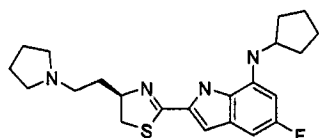
环戊基-{2-[(R)-4-(2-二甲氨基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-5-氟-1H-吲哚-7-基}-胺

[1365] 根据与实施例 125 相同的方法, 使制备例 55 中制备的化合物 (100mg, 0.23mmol) 和二甲胺而不是 1-乙酰基哌嗪反应, 得到标题化合物 (40mg, 收率 47%)。

[1366] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 10.99 (br s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.60 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.22 (d, $J = 12.0\text{Hz}$, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.42 (s, 6H), 2.01 (m, 3H), 1.81 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.55 (m, 4H)

[1367] 实施例 128: 环戊基-{5-氟-2-[(R)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吲哚-7-基}-胺的合成

[1368]



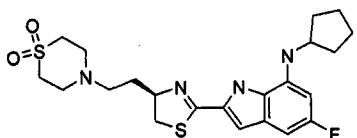
环戊基-5-氟-2-[(R)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基)-胺

[1369] 根据与实施例 125 相同的方法,使制备例 55 中制备的化合物 (100mg, 0.23mmol) 和吡咯烷而不是 1-乙酰基哌嗪反应,得到标题化合物 (30mg, 收率 33%)。

[1370] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 11.39 (br s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.25 (dd, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.07 (m, 3H), 2.71 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.95 (m, 4H), 1.77 (m, 2H), 1.65 (m, 4H)

[1371] 实施例 129:环戊基-(2-{(R)-4-[2-(1,1-二氧化-硫代吗啉-4-基)-乙基]-4,5-二氢-噻唑-2-基}-5-氟-1H-吡啶-7-基)-胺的合成

[1372]



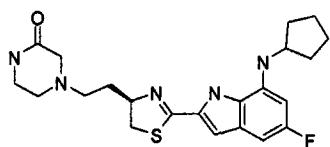
环戊基-(2-{(R)-4-[2-(1,1-二氧化-硫代吗啉-4-基)-乙基]-4,5-二氢-噻唑-2-基}-5-氟-1H-吡啶-7-基)-胺

[1373] 根据与实施例 125 相同的方法,使制备例 55 中制备的化合物 (100mg, 0.23mmol) 和硫代吗啉-1,1-二氧化物而不是 1-乙酰基哌嗪反应,得到标题化合物 (10mg, 收率 9%)。

[1374] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 11.05 (br s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.60 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.26 (d, $J = 12.0\text{Hz}$, 1H), 4.74 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.62 (t, 1H), 3.49 (q, 1H), 3.18 (q, 1H), 3.00 (m, 8H), 2.74 (m, 2H), 2.05 (m, 3H), 1.79 (m, 2H), 1.63 (m, 4H)

[1375] 实施例 130:4-{2-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-哌嗪-2-酮的合成

[1376]



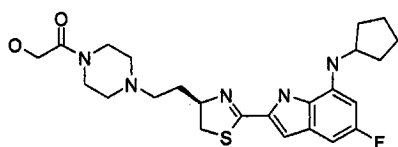
4-{2-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-哌嗪-2-酮

[1377] 将制备例 55 中制备的化合物 (200mg, 0.44mmol) 溶于四氢呋喃 (5ml)。向其中加入 2-氧代哌嗪 (87mg, 0.88mmol) 和碳酸钾 (118mg, 0.88mmol), 将该混合物在室温搅拌 8h。反应结束后,加入水。用乙酸乙酯萃取该混合物,用无水硫酸镁干燥,过滤。减压蒸馏滤液,通过柱色谱法纯化,得到标题化合物 (650mg, 收率 27%)。

[1378] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 11.26 (br s, 1H), 7.26 (br s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.58 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.22 (d, $J = 12.0\text{Hz}$, 1H), 4.73 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.53 (t, 1H), 3.19 (m, 5H), 2.57 (m, 4H), 2.04 (m, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.74 (m, 2H), 1.62 (m, 2H)

[1379] 实施例 131:1-(4-{2-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-哌嗪-1-基)-2-羟基-乙酮的合成

[1380]



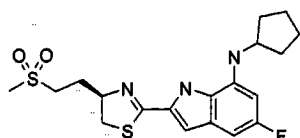
1-(4-{2-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吲哚-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-哌嗪-1-基)-2-羟基-乙酮

[1381] 根据与实施例 96 和实施例 99 相同的方法,使制备例 55 中制备的化合物 (500mg, 1.09mmol) 反应,得到标题化合物 (100mg, 收率 19%)。

[1382] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 11.26 (br s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.63 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.22 (d, $J = 12.0\text{Hz}$, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.14 (q, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.38 (m, 3H), 2.12 (m, 2H), 2.02 (m, 4H), 1.85 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.63 (m, 4H), 1.36 (m, 1H), 1.26 (m, 1H)

[1383] 实施例 132: 环戊基-{5-氟-2-[(R)-4-(2-甲磺酰基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吲哚-7-基}-胺的合成

[1384]



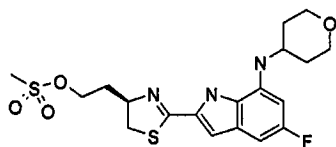
环戊基-{5-氟-2-[(R)-4-(2-甲磺酰基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吲哚-7-基}-胺

[1385] 将制备例 55 中制备的化合物 (50mg, 0.12mmol) 和碘化钠 (88mg, 0.59mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5ml), 在 50℃ 搅拌 6h。向其中加入甲烷亚磺酸钠 (60mg, 0.59mmol), 将该混合物在室温搅拌 8h。反应结束后, 加入水。用乙酸乙酯萃取该混合物, 用无水硫酸镁干燥, 过滤。减压蒸馏滤液, 通过柱色谱法纯化, 得到标题化合物 (14mg, 收率 29%)。

[1386] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 9.89 (br s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.28 (dd, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.83 (t, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.13 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.27 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.68 (m, 6H), 1.51 (m, 2H)

[1387] 制备例 56: 甲磺酸 2-[(R)-2-[5-氟-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吲哚-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酯的合成

[1388]

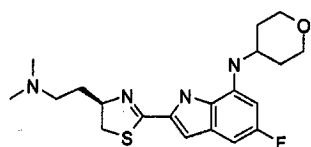


甲磺酸 2-[(R)-2-[5-氟-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吲哚-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酯

[1389] 根据与制备例 22 相同的方法,使实施例 44 中制备的化合物 (740mg, 2.03mmol) 反应,得到标题化合物 (750mg, 收率 84%)。

[1390] 实施例 133: {2-[(R)-4-(2-二甲氨基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-5-氟-1H-吲哚-7-基}-(四氢-吡喃-4-基)-胺的合成

[1391]



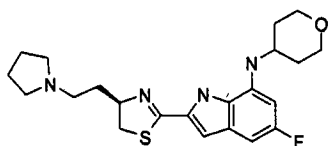
{2-[(R)-4-(2-二甲氨基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-5-氟-1H-吡啶-7-基}-(四氢-吡喃-4-基)-胺

[1392] 根据与实施例 125 相同的方法,使制备例 56 中制备的化合物 (100mg, 0.23mmol) 和二甲胺而不是 1-乙酰基哌嗪反应,得到标题化合物 (21mg, 收率 23%)。

[1393] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 11.27 (br s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.60 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.22 (d, $J = 12.0\text{Hz}$, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.59 (m, 4H), 3.04 (m, 1H), 2.55 (s, 4H), 2.04 (m, 6H), 1.65 (m, 2H), 1.26 (m, 2H)

[1394] 实施例 134: {5-氟-2-[(R)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-(四氢-吡喃-4-基)-胺的合成

[1395]



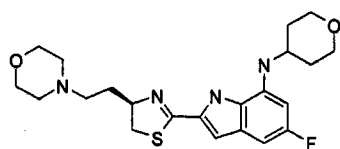
{5-氟-2-[(R)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-(四氢-吡喃-4-基)-胺

[1396] 根据与实施例 125 相同的方法,使制备例 56 中制备的化合物 (100mg, 0.23mmol) 和吡咯烷而不是 1-乙酰基哌嗪反应,得到标题化合物 (29mg, 收率 30%)。

[1397] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 11.16 (br s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.68 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.26 (d, $J = 12.0\text{Hz}$, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.17 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.17 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.67 (m, 5H), 2.09 (m, 3H), 1.90 (m, 4H), 1.57 (m, 2H)

[1398] 实施例 135: {5-氟-2-[(R)-4-(2-吗啉-4-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-(四氢-吡喃-4-基)-胺的合成

[1399]



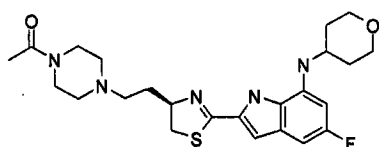
{5-氟-2-[(R)-4-(2-吗啉-4-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-(四氢-吡喃-4-基)-胺

[1400] 根据与实施例 125 相同的方法,使制备例 56 中制备的化合物 (100mg, 0.23mmol) 和吗啉而不是 1-乙酰基哌嗪反应,得到标题化合物 (16mg, 收率 16%)。

[1401] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 11.16 (br s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.64 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.23 (d, $J = 12.0\text{Hz}$, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.66 (m, 4H), 3.51 (m, 4H), 3.18 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.49 (m, 4H), 2.07 (m, 4H), 1.80 (m, 1H), 1.54 (m, 2H)

[1402] 实施例 136: 1-[4-(2-[(R)-2-[5-氟-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基)-哌嗪-1-基]-乙酮的合成

[1403]



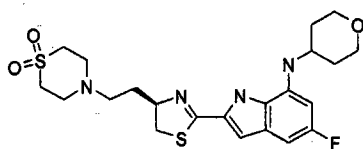
1-[4-(2-((R)-2-[5-氟-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-咪唑-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基)-乙基)-哌嗪-1-基]-乙酮

[1404] 根据与实施例 125 相同的方法,使制备例 56 中制备的化合物 (100mg, 0.23mmol) 和 1-乙酰基哌嗪反应,得到标题化合物 (24mg, 收率 22%)。

[1405] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 10.20 (br s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.68 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.27 (d, $J = 12.0\text{Hz}$, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.01 (m, 3H), 3.61 (m, 4H), 3.30 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.51 (m, 2H), 2.33 (m, 4H), 2.06 (m, 7H), 1.99 (m, 1H), 1.49 (m, 2H)

[1406] 实施例 137 : (2-((R)-4-[2-(1,1-二氧化-硫代吗啉-4-基)-乙基]-4,5-二氢-噻唑-2-基)-5-氟-1H-咪唑-7-基)-(四氢吡喃-4-基)-胺的合成

[1407]



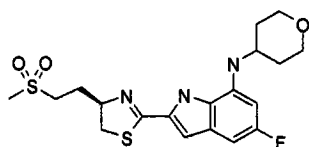
(2-((R)-4-[2-(1,1-二氧化-硫代吗啉-4-基)-乙基]-4,5-二氢-噻唑-2-基)-5-氟-1H-咪唑-7-基)-(四氢-吡喃-4-基)-胺

[1408] 根据与实施例 125 相同的方法,使制备例 56 中制备的化合物 (100mg, 0.23mmol) 和硫代吗啉-1,1-二氧化物而不是 1-乙酰基哌嗪反应,得到标题化合物 (28mg, 收率 25%)。

[1409] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 6.93 (s, 1H), 6.64 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.28 (d, $J = 12.0\text{Hz}$, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.55 (m, 3H), 3.26 (m, 2H), 3.17 (m, 3H), 3.05 (m, 4H), 2.95 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.09 (m, 4H), 1.82 (m, 1H), 1.65 (m, 2H)

[1410] 实施例 138 : (5-氟-2-[(R)-4-(2-甲磺酰基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-咪唑-7-基)-(四氢-吡喃-4-基)-胺的合成

[1411]



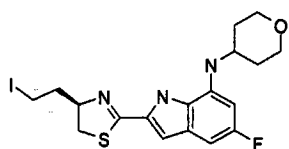
(5-氟-2-[(R)-4-(2-甲磺酰基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-咪唑-7-基)-(四氢-吡喃-4-基)-胺

[1412] 根据与实施例 132 相同的方法,使制备例 56 中制备的化合物 (50mg, 0.11mmol) 反应,得到标题化合物 (18mg, 收率 38%)。

[1413] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 10.15 (br s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.26 (dd, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.56 (m, 4H), 3.36 (m, 1H), 3.24 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.54 (m, 2H)

[1414] 制备例 57 : {5-氟-2-[(R)-4-(2-碘-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-咪唑-7-基)-(四氢-吡喃-4-基)-胺的合成

[1415]

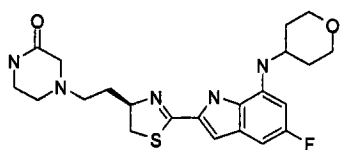


{5-氟-2-[(R)-4-(2-碘-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-咪唑-7-基}-(四氢-吡喃-4-基)-胺

[1416] 根据与制备例 50 相同的方法,使实施例 41 中制备的化合物 (3.2g, 8.82mmol) 反应,得到标题化合物 (1.9g, 收率 46%)。

[1417] 实施例 139:4-(2-{(R)-2-[5-氟-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-咪唑-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙基)-哌嗪-2-酮的合成

[1418]



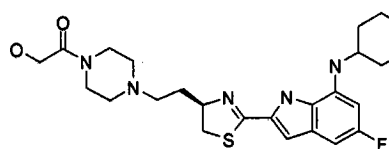
4-(2-{(R)-2-[5-氟-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-咪唑-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙基)-哌嗪-2-酮

[1419] 根据与实施例 130 相同的方法,使制备例 57 中制备的化合物 (200mg, 0.44mmol) 反应,得到标题化合物 (50mg, 收率 51%)。

[1420] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 11.07 (br s, 1H), 7.70 (br s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.61 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.22 (d, $J = 12.0\text{Hz}$, 1H), 5.19 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.05 (d, $J = 12.0\text{Hz}$, 2H), 3.55 (m, 4H), 3.33 (m, 3H), 3.14 (m, 1H), 2.73 (m, 4H), 2.10 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.58 (m, 4H)

[1421] 实施例 140:1-[4-(2-{(R)-2-[5-氟-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-咪唑-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙基)-哌嗪-1-基]-2-羟基-乙酮的合成

[1422]



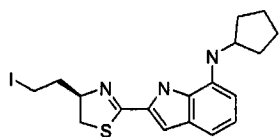
1-[4-(2-{(R)-2-[5-氟-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-咪唑-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙基)-哌嗪-1-基]-2-羟基-乙酮

[1423] 根据与实施例 96 和实施例 97 相同的方法,使制备例 57 中制备的化合物 (500mg, 1.06mmol) 反应,得到标题化合物 (100mg, 收率 19%)。

[1424] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 11.19 (br s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.65 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.23 (d, $J = 12.0\text{Hz}$, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.47 (m, 4H), 3.16 (m, 3H), 2.42 (m, 3H), 2.17 (m, 5H), 1.90 (m, 2H), 1.40 (m, 2H)

[1425] 制备例 58:环戊基-{2-[(R)-4-(2-碘-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-咪唑-7-基}-胺的合成

[1426]



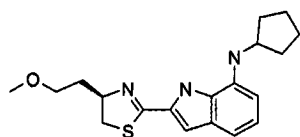
环戊基-{2-[(R)-4-(2-碘-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-咪唑-7-基}-胺

[1427] 根据与制备例 50 相同的方法,使实施例 44 中制备的化合物 (1.68g, 5.10mmol) 反

应,得到标题化合物 (1.75g, 收率 78%)。

[1428] 实施例 141: 环戊基-{2-[(R)-4-(2-甲氧基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-胺的合成

[1429]



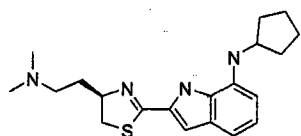
环戊基-{2-[(R)-4-(2-甲氧基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-胺

[1430] 将制备例 58 中制备的化合物 (100mg, 0.23mmol) 溶于四氢呋喃 (20ml)。向其中加入甲醇钠 (61mg, 1.15mmol), 将该混合物在 80℃ 搅拌 8h。反应结束后, 加入水。用乙酸乙酯萃取该混合物, 用无水硫酸镁干燥, 过滤。减压蒸馏滤液, 通过柱色谱法纯化, 得到标题化合物 (15mg, 收率 19%)。

[1431] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) ; δ 10.62 (br s, 1H), 7.03 (d, $J = 7.95\text{Hz}$, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.48 (d, $J = 7.35\text{Hz}$, 1H), 4.83 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.20 (m, 4H), 2.05 ~ 1.87 (m, 4H), 1.70 ~ 1.38 (m, 6H)

[1432] 实施例 142: 环戊基-{2-[(R)-4-(2-二甲氨基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-胺的合成

[1433]



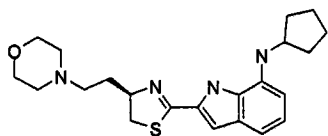
环戊基-{2-[(R)-4-(2-二甲氨基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-胺

[1434] 根据与实施例 130 相同的方法, 使制备例 58 中制备的化合物 (150mg, 0.34mmol) 和二甲胺而不是 2-氧代哌嗪反应, 得到标题化合物 (38mg, 收率 31%)。

[1435] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) ; δ 11.28 (br s, 1H), 6.78 (m, 2H), 6.24 (m, 2H), 5.80 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.17 (s, 6H), 1.93 (m, 3H), 1.79-1.65 (m, 3H), 1.54 (m, 4H)

[1436] 实施例 143: 环戊基-{2-[(R)-4-(2-吗啉-4-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-胺的合成

[1437]



环戊基-{2-[(R)-4-(2-吗啉-4-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-胺

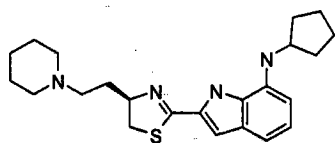
[1438] 根据与实施例 130 相同的方法, 使制备例 58 中制备的化合物 (150mg, 0.34mmol) 和吗啉而不是 2-氧代哌嗪反应, 得到标题化合物 (48mg, 收率 35%)。

[1439] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) ; δ 11.27 (br s, 1H), 6.78 (m, 2H), 6.70 (m, 1H), 6.24 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.55-3.49 (m, 4H), 3.13 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.36 (m, 4H), 1.96 (m, 3H), 1.80 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.54 (m, 4H)

[1440] 实施例 144: 环戊基-{2-[(R)-4-(2-哌啶-1-基-乙基)-4,5-二氢-噻

唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-胺的合成

[1441]



环戊基-{2-[(R)-4-(2-吡啶-1-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-胺

[1442] (步骤 1)

[1443] 将由实施例 42 的步骤 1 的化合物制备的甲酯化合物 (68mg, 0.19mmol) 溶于二氯甲烷 (4ml)。在 -78℃ 加入二异丁基氢化铵 (0.13ml, 1.5M 的 CH_2Cl_2 溶液, 0.21mmol), 将该混合物搅拌 2h。反应结束后, 加入酒石酸钾钠溶液。用乙酸乙酯萃取该混合物, 用无水硫酸镁干燥, 过滤。减压蒸馏滤液, 得到醛化合物 (62mg, 收率 100%)。

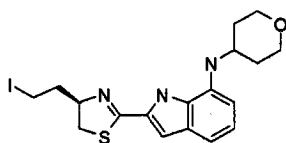
[1444] (步骤 2)

[1445] 将步骤 1 中制备的醛化合物 (23mg, 0.07mmol) 溶于二氯乙烷 (2ml)。向其中加入吡啶 (9mg, 0.11mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (19mg, 0.09mmol), 将该混合物在室温搅拌 30min。反应结束后, 加入水。用乙酸乙酯萃取该混合物, 用无水硫酸镁干燥, 过滤。减压蒸馏滤液, 通过柱色谱法纯化, 得到标题化合物 (10mg, 收率 36%)。

[1446] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 10.34 (br s, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.49 (d, 1H), 4.72 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.30 ~ 2.00 (m, 8H), 2.69 ~ 1.40 (m, 14H)

[1447] 制备例 59 : {2-[(R)-4-(2-碘-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-(四氢-吡喃-4-基)-胺的合成

[1448]

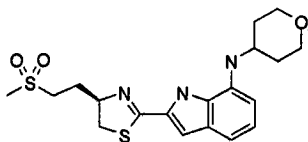


{2-[(R)-4-(2-碘-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-(四氢-吡喃-4-基)-胺

[1449] 根据与制备例 50 相同的方法, 使实施例 46 中制备的化合物 (340mg, 0.98mmol) 反应, 得到标题化合物 (370mg, 收率 83%)。

[1450] 实施例 145 : {2-[(R)-4-(2-甲磺酰基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-(四氢-吡喃-4-基)-胺的合成

[1451]



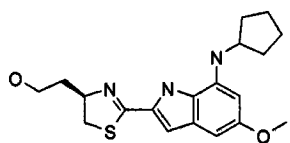
{2-[(R)-4-(2-甲磺酰基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-(四氢-吡喃-4-基)-胺

[1452] 根据与实施例 108 相同的方法, 使制备例 59 中制备的化合物 (50mg, 0.11mmol) 反应, 得到标题化合物 (18mg, 收率%)。

[1453] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 10.02 (br s, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.00 (t, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.54 (d, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.61-3.47 (m, 4H), 3.33 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.51 (m, 2H)

[1454] 制备例 60 : 2-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙醇的合成

[1455]

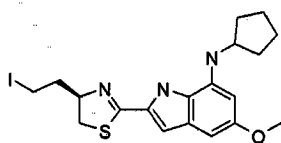


2-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙醇

[1456] 根据与实施例 70 相同的方法,使实施例 47 中制备的化合物 (2.40g, 6.19mmol) 反应,得到标题化合物 (1.20g, 收率 54%)。

[1457] 制备例 61 : 环戊基-{2-[(R)-4-(2-碘-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-5-甲氧基-1H-吡啶-7-基}-胺的合成

[1458]

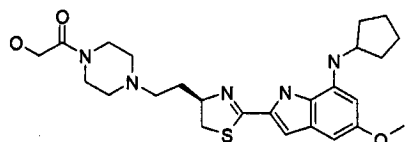


环戊基-{2-[(R)-4-(2-碘-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-5-甲氧基-1H-吡啶-7-基}-胺

[1459] 根据与制备例 50 相同的方法,使制备例 60 中制备的化合物 (1.20g, 3.34mmol) 反应,得到标题化合物 (1.23g, 收率 78%)。

[1460] 实施例 146 : 1-(4-{2-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-哌嗪-1-基)-2-羟基-乙酮的合成

[1461]



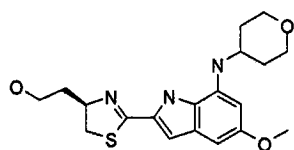
1-(4-{2-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-哌嗪-1-基)-2-羟基-乙酮

[1462] 根据与实施例 96 和实施例 97 相同的方法,使制备例 61 中制备的化合物 (500mg, 1.07mmol) 反应,得到标题化合物 (20mg, 收率 4%)。

[1463] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 11.13 (br s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.13 (d, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.81 (m, 8H), 3.55 (m, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.35 (m, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.99 (m, 3H), 1.84 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.62 (m, 4H), 1.44 (m, 1H), 1.35 (m, 1H)

[1464] 制备例 62 : 2-{ (R)-2-[5-甲氧基-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙醇的合成

[1465]



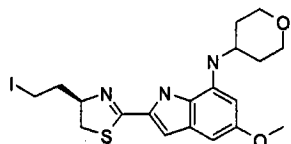
2-{ (R)-2-[5-甲氧基-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙醇

[1466] 根据与实施例 70 相同的方法,使实施例 50 中制备的化合物 (4.00g, 9.91mmol) 反

应,得到标题化合物 (2.80g, 收率 75%)。

[1467] 制备例 63: {2-[(R)-4-(2-碘-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-5-甲氧基-1H-吡啶-7-基}-(四氢-吡喃-4-基)-胺的合成

[1468]

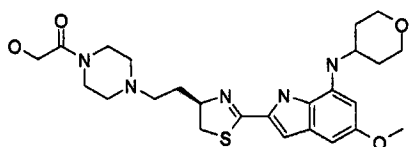


{2-[(R)-4-(2-碘-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-5-甲氧基-1H-吡啶-7-基}-(四氢-吡喃-4-基)-胺

[1469] 根据与制备例 50 相同的方法,使制备例 62 中制备的化合物 (2.80g, 7.46mmol) 反应,得到标题化合物 (2.65g, 收率 73%)。

[1470] 实施例 147: 2-羟基-1-[4-(2-{(R)-2-[5-甲氧基-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙基)-哌嗪-1-基]-乙酮的合成

[1471]



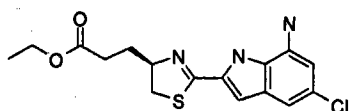
2-羟基-1-[4-(2-{(R)-2-[5-甲氧基-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基}-乙基)-哌嗪-1-基]-乙酮

[1472] 根据与实施例 96 和实施例 97 相同的方法,使制备例 63 中制备的化合物 (500mg, 1.03mmol) 反应,得到标题化合物 (50mg, 收率 10%)。

[1473] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 11.13 (br s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.97 (m, 3H), 3.84 (m, 3H), 3.62 (m, 2H), 3.47 (m, 4H), 3.03 (m, 3H), 2.43 (m, 3H), 2.17 (m, 5H), 1.98 (m, 3H), 1.44 (m, 2H)

[1474] 制备例 64: 3-[(R)-2-(7-氨基-5-氯-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸乙酯的合成

[1475]



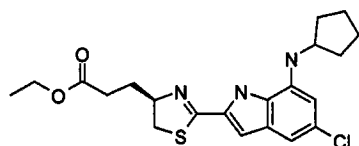
3-[(R)-2-(7-氨基-5-氯-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸乙酯

[1476] 根据与制备例 34 相同的方法,使制备例 33 中制备的酸化合物 (2.0g, 8.3mmol) 和制备例 17 中制备的化合物 (R)-4-氨基-5-(4-甲氧基-苄基硫烷基)-戊酸乙酯盐酸盐 (3.4g, 10.2mmol) 反应,得到标题化合物 (0.76g, 收率: 26%)。

[1477] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 10.00 (br s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.88 (br s, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.50 (t, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.22 (t, 3H)

[1478] 实施例 148: 3-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸乙酯的合成

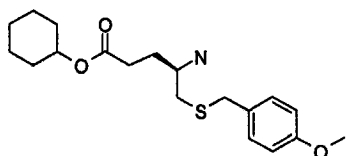
[1479]



3-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吲哚-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸乙酯

[1480] 根据与实施例 26 相同的方法,使制备例 64 中制备的化合物 (760mg, 2.1mmol) 反应,得到标题化合物 (450mg, 收率 51%)。

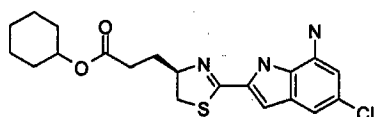
[1481] 制备例 65 : (R)-4-氨基-5-(4-甲氧基-苄基硫烷基)-戊酸环己酯盐酸盐的合成 [1482]



(R)-4-氨基-5-(4-甲氧基-苄基硫烷基)-戊酸环己酯

[1483] 根据与制备例 17 相同的方法,使 (R)-4-叔丁氧羰基氨基-5-羟基-戊酸环己酯 (6.5g, 20.6mmol) 反应,得到标题化合物 (7.5g, 收率 97%)。

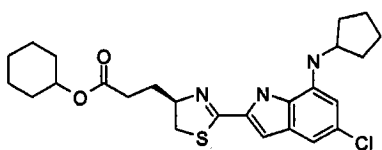
[1484] 制备例 66 : 3-[(R)-2-(7-氨基-5-氯-1H-吲哚-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸环己酯的合成 [1485]



3-[(R)-2-(7-氨基-5-氯-1H-吲哚-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸环己酯

[1486] 根据与制备例 34 相同的方法,使制备例 33 中制备的化合物 (3.9g, 16.2mmol) 和制备例 65 中制备的化合物 (7.5g, 19.5mmol) 反应,得到标题化合物 (2.6g, 收率 40%)。

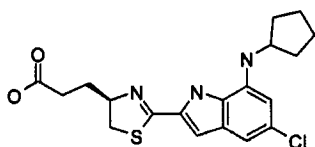
[1487] 制备例 67 : 3-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吲哚-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸环己酯的合成 [1488]



3-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吲哚-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸环己酯

[1489] 根据与实施例 29 相同的方法,使制备例 66 中制备的化合物 (1.30g, 3.20mmol) 反应,得到标题化合物 (1.15g, 收率 76%)。

[1490] 实施例 149 : 3-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吲哚-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸的合成 [1491]



3-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吲哚-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸

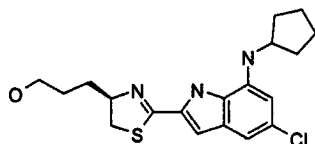
[1492] 根据与实施例 27 相同的方法,使制备例 67 中制备的酯化合物 (500mg, 1.05mmol)

反应,得到标题化合物(400mg,收率97%)。

[1493] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , Na 盐); δ 11.69(br s, 1H), 6.82(d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 6.68(s, 1H), 6.27(s, 1H), 6.18(s, 1H), 4.63(m, 1H), 3.83(m, 1H), 3.50(m, 1H), 3.13(m, 1H), 2.08 ~ 1.96(m, 6H), 1.72(m, 2H), 1.58(m, 4H)

[1494] 实施例 150:3-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙-1-醇的合成

[1495]



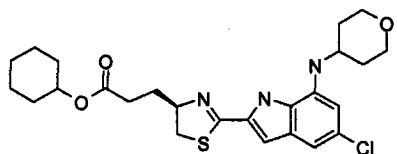
3-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙-1-醇

[1496] 根据与实施例 70 相同的方法,使制备例 67 中制备的化合物(650mg, 1.37mmol)反应,得到标题化合物(210mg,收率41%)。

[1497] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 10.42(br s, 1H), 6.94(s, 1H), 6.82(s, 1H), 6.37(s, 1H), 4.58(m, 1H), 4.56(m, 1H), 3.75(m, 2H), 3.65(m, 1H), 1.95(m, 7H), 1.51(m, 4H), 1.31(m, 2H)

[1498] 制备例 68:3-[(R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸环己酯的合成

[1499]

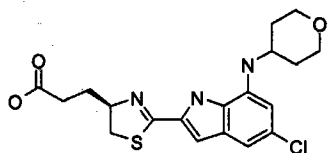


3-[(R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸环己酯

[1500] 根据与实施例 30 相同的方法,使制备例 66 中制备的化合物(1.30g, 3.20mmol)反应,得到标题化合物(1.24g,收率79%)。

[1501] 实施例 151:3-[(R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸的合成

[1502]



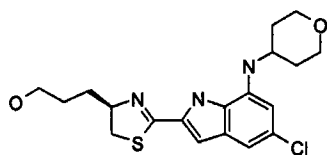
3-[(R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸

[1503] 根据与实施例 27 相同的方法,使制备例 68 中制备的酯化合物(500mg, 1.05mmol)反应,得到标题化合物(250mg,收率59%)。

[1504] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , Na 盐); δ 11.53(br s, 1H), 6.86(s, 1H), 6.76(s, 1H), 6.34(s, 1H), 4.67(m, 1H), 3.91(m, 2H), 3.49(m, 4H), 3.21(m, 1H), 2.50(m, 2H), 2.01(m, 4H), 1.43(m, 2H)

[1505] 实施例 152:3-[(R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吡啶-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙-1-醇的合成

[1506]



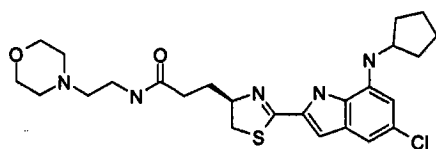
3-[(R)-2-[5-氯-7-(四氢-吡喃-4-基氨基)-1H-吲哚-2-基]-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙-1-醇

[1507] 根据与实施例 70 相同的方法,使制备例 68 中制备的化合物 (650mg, 1.33mmol) 反应,得到标题化合物 (150mg, 收率 29%)。

[1508] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 11.00 (br s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.89 (br s, 1H), 4.56 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.51 (m, 4H), 3.10 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.83 (m, 3H), 1.74 (m, 1H), 1.44 (m, 1H), 1.40 (m, 1H)

[1509] 实施例 153: 3-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吲哚-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-N-(2-吗啉-4-基-乙基)-丙酰胺的合成

[1510]



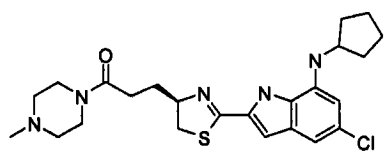
3-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吲哚-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-N-(2-吗啉-4-基-乙基)-丙酰胺

[1511] 根据与实施例 70 相同的方法,使实施例 149 中制备的化合物 (150mg, 0.38mmol) 和 4-(2-氨基乙基)吗啉而不是吗啉反应,得到标题化合物 (50mg, 收率 26%)。

[1512] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 11.13 (br s, 1H), 7.06 (br s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.77 (s, 4H), 3.45 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 2.70 (m, 6H), 2.44 (m, 2H), 2.10 (m, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.54 (m, 2H)

[1513] 实施例 154: 3-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吲哚-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-1-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙-1-酮的合成

[1514]



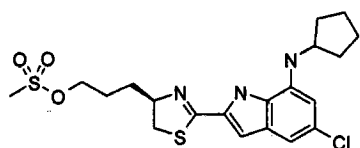
3-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吲哚-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-1-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙-1-酮

[1515] 根据与实施例 73 相同的方法,使实施例 149 中制备的化合物 (150mg, 0.38mmol) 和 1-甲基哌嗪而不是吗啉反应,得到标题化合物 (50mg, 收率 28%)。

[1516] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 11.26 (br s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.73 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.59 (m, 3H), 3.30 (m, 2H), 3.14 (m, 1H), 2.45 (m, 4H), 2.30 (m, 5H), 2.04 (m, 4H), 1.70 (m, 4H), 1.52 (m, 2H)

[1517] 制备例 69: 甲磺酸 3-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-吲哚-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酯的合成

[1518]

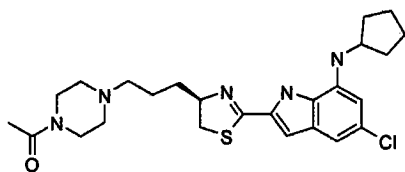


甲磺酸 3-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-
咪唑-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酯

[1519] 根据与制备例 22 相同的方法,使实施例 154 中制备的化合物 (140mg, 0.37mmol) 反应,得到标题化合物 (120mg, 收率 71%)。

[1520] 实施例 155: 1-(4-{3-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-咪唑-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙基}-哌嗪-1-基)-乙酮的合成

[1521]



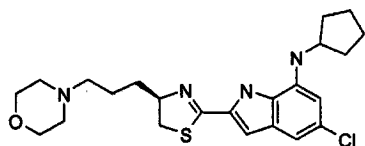
1-(4-{3-[(R)-2-(5-氯-7-环戊氨基-1H-
咪唑-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙
基}-哌嗪-1-基)-乙酮

[1522] 根据与实施例 125 相同的方法,使制备例 69 中制备的化合物 (100mg, 0.22mmol) 反应,得到标题化合物 (49mg, 收率 46%)。

[1523] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 10.33 (br s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.64 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 2.43 (m, 6H), 2.04 (m, 2H), 1.72 (m, 8H), 1.54 (m, 2H)

[1524] 实施例 156: {5-氯-2-[(R)-4-(3-吗啉-4-基-丙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-咪唑-7-基}-环戊基-胺的合成

[1525]



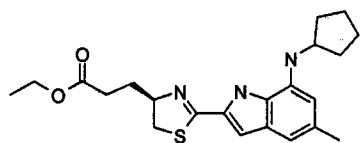
{5-氯-2-[(R)-4-(3-吗啉-4-基-丙
基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-咪唑-7-
基}-环戊基-胺

[1526] 根据与实施例 125 相同的方法,使制备例 69 中制备的化合物 (100mg, 0.22mmol) 和吗啉而不是 1-乙酰基哌嗪反应,得到标题化合物 (43mg, 收率 44%)。

[1527] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 11.07 (br s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.94 (m, 4H), 3.55 (m, 1H), 3.04 (m, 3H), 2.04 (m, 7H), 1.71 (m, 3H), 1.61 (m, 4H), 1.26 (m, 3H)

[1528] 实施例 157: 3-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲基-1H-咪唑-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸乙酯的合成

[1529]



3-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲基-1H-咪
唑-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸乙酯

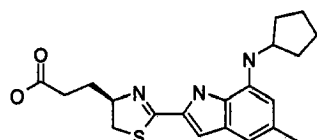
[1530] 依次根据与制备例 33、制备例 34 和实施例 26 相同的方法,使制备例 7 中制备的化

合物 (2.0g, 8.6mmol) 和制备例 17 中制备的化合物 (3.4g, 10.2mmol) 反应, 得到标题化合物 (500mg, 收率 15%)。

[1531] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 10.75 (br s, 1H), 6.82 (d, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.01 (q, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.44 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.01 (m, 4H), 1.64 (m, 4H), 1.40 (m, 2H)

[1532] 实施例 158 : 3-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸的合成

[1533]



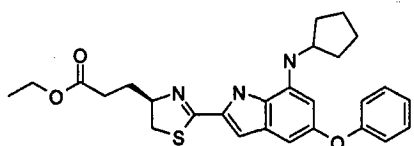
3-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸

[1534] 将实施例 157 中制备的化合物 (300mg, 0.75mmol) 溶于四氢呋喃 (25ml) 和甲醇 (25ml)。向其中加入 1N 氢氧化钠水溶液 (4.0ml, 4mmol), 将该混合物在室温搅拌 3h。反应结束后, 加入 1N 盐酸。用乙酸乙酯萃取该混合物, 用无水硫酸镁干燥, 过滤。减压蒸馏滤液, 通过柱色谱法纯化, 得到标题化合物 (235mg, 收率 84%)。

[1535] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 11.34 (br s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.05 (br d, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.09 ~ 1.93 (m, 5H), 1.78 ~ 1.54 (m, 7H)

[1536] 制备例 70 : 3-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-苯氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸乙酯的合成

[1537]

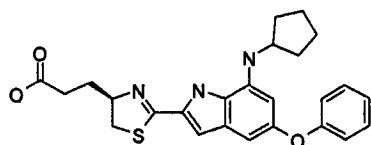


3-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-苯氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸乙酯

[1538] 依次根据与制备例 33、制备例 34 和实施例 26 相同的方法, 使制备例 12 中制备的化合物 (2.6g, 8.4mmol) 和制备例 17 中制备的化合物 (3.4g, 10.2mmol) 反应, 得到标题化合物 (1.0g, 收率 25%)。

[1539] 实施例 159 : 3-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-苯氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸的合成

[1540]



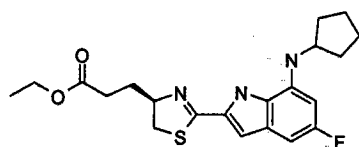
3-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-苯氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸

[1541] 根据与实施例 158 相同的方法, 使制备例 70 中制备的化合物 (600mg, 1.26mmol) 反应, 得到标题化合物 (430mg, 收率 76%)。

[1542] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ 11.59 (br s, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.21 (d, 1H), 5.99 (d, 1H), 4.63 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 1.56 (m, 4H)

[1543] 实施例 160 : 3-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸乙酯的合成

[1544]



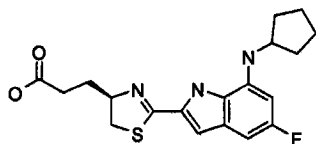
3-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸乙酯

[1545] 依次根据与制备例 33、制备例 34 和实施例 26 相同的方法,使制备例 2 中制备的化合物 (2.2g, 8.9mmol) 和制备例 17 中制备的化合物 (3.6g, 10.7mmol) 反应,得到标题化合物 (1.1g, 收率 31%)。

[1546] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 10.48 (br s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.69 (m, 1H), 6.30 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.19 ~ 4.02 (m, 3H), 3.84 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.51 (m, 2H), 2.07 (m, 4H), 1.74 ~ 1.46 (m, 6H), 1.21 (m, 3H)

[1547] 实施例 161 : 3-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸的合成

[1548]



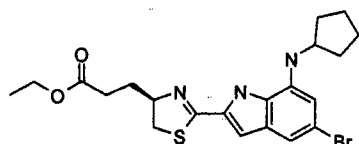
3-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸

[1549] 根据与实施例 158 相同的方法,使实施例 160 中制备的化合物 (1.0g, 2.48mmol) 反应,得到标题化合物 (430mg, 收率 46%)。

[1550] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ 11.63 (br s, 1H), 6.49 (m, 1H), 6.33 (m, 1H), 6.09 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.09 ~ 1.74 (m, 12H)

[1551] 实施例 162 : 3-[(R)-2-(5-溴-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸乙酯的合成

[1552]



3-[(R)-2-(5-溴-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸乙酯

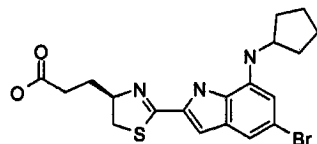
[1553] 依次根据与制备例 33、制备例 34 和实施例 26 相同的方法,使制备例 6 中制备的化合物 (2.1g, 7.01mmol) 和制备例 17 中制备的化合物 (2.3g, 6.89mmol) 反应,得到标题化合物 (530mg, 收率 16%)。

[1554] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 10.02 (br s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.57 (s,

1H), 4.74 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.59 (q, 1H), 3.16 (q, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.06 (m, 4H), 1.72 (m, 3H), 1.49 (m, 2H), 1.19 (t, 3H)

[1555] 实施例 163: 3-[(R)-2-(5-溴-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸的合成

[1556]



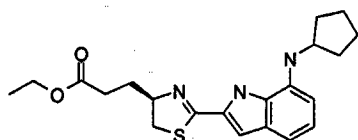
3-[(R)-2-(5-溴-7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸

[1557] 根据与实施例 158 相同的方法, 使实施例 162 中制备的化合物 (420mg, 0.88mmol) 反应, 得到标题化合物 (350mg, 收率 91%)。

[1558] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ 11.77 (br s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.31 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.64 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.77 (m, 3H), 1.58 (m, 4H)

[1559] 制备例 71: 3-[(R)-2-(7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸乙酯的合成

[1560]

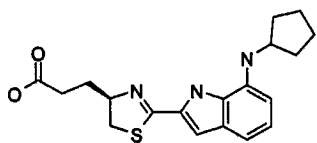


3-[(R)-2-(7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸乙酯

[1561] 依次根据与制备例 33、制备例 34 和实施例 26 相同的方法, 使制备例 8 中制备的化合物 (1.64g, 7.49mmol) 和制备例 17 中制备的化合物 (3.50g, 10.46mmol) 反应, 得到标题化合物 (1.23g, 收率 43%)。

[1562] 实施例 164: 3-[(R)-2-(7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸的合成

[1563]



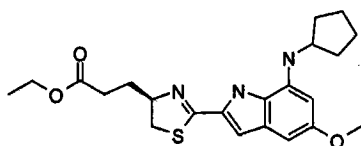
3-[(R)-2-(7-环戊氨基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸

[1564] 根据与实施例 158 相同的方法, 使制备例 71 中制备的化合物 (1.0g, 2.59mmol) 反应, 得到标题化合物 (560mg, 收率 60%)。

[1565] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ 11.46 (br s, 1H), 6.85 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.27 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 5.94 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.97 (m, 3H), 1.78 (m, 3H), 1.56 (m, 4H)

[1566] 制备例 72: 3-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸乙酯的合成

[1567]

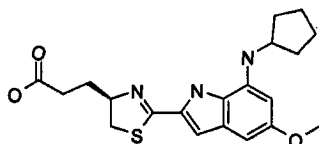


3-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲氧基-1H-吲哚-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸乙酯

[1568] 依次根据与制备例 33、制备例 34 和实施例 26 相同的方法,使制备例 9 中制备的化合物 (2.1g, 8.5mmol) 和制备例 17 中制备的化合物 (3.4g, 10.2mmol) 反应,得到标题化合物 (700mg, 收率 20%)。

[1569] 实施例 165: 3-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲氧基-1H-吲哚-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸的合成

[1570]



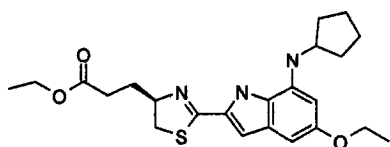
3-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-甲氧基-1H-吲哚-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸

[1571] 根据与实施例 158 相同的方法,使制备例 72 中制备的化合物 (700mg, 1.69mmol) 反应,得到标题化合物 (430mg, 收率 66%)。

[1572] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6); δ 11.28 (br s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.97 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.59 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.48 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.00 (m, 5H), 1.75 (m, 3H), 1.57 (m, 4H)

[1573] 实施例 166: 3-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-乙氧基-1H-吲哚-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸乙酯的合成

[1574]



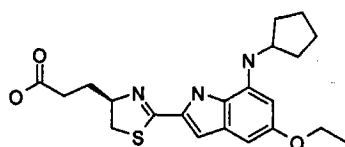
3-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-乙氧基-1H-吲哚-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸乙酯

[1575] 依次根据与制备例 33、制备例 34 和实施例 26 相同的方法,使制备例 11 中制备的化合物 (2.4g, 9.0mmol) 和制备例 17 中制备的化合物 (3.0g, 8.98mmol) 反应,得到标题化合物 (600mg, 收率 16%)。

[1576] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3); δ 9.79 (br s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.11 (q, 2H), 4.03 (q, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.49 (m, 2H), 2.02 (m, 4H), 1.69 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.25 (t, 3H), 1.19 (t, 3H)

[1577] 实施例 167: 3-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-乙氧基-1H-吲哚-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸的合成

[1578]



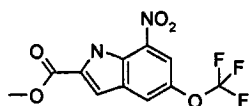
3-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-乙氧基-1H-吲哚-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸

[1579] 根据与实施例 158 相同的方法,使实施例 166 中制备的化合物 (300mg, 0.70mmol) 反应,得到标题化合物 (210mg, 收率 71%)。

[1580] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ 11.37 (br s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.64 (m, 1H), 3.93 (q, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.44 (m, 2H), 1.97 (m, 4H), 1.71 (m, 2H), 1.57 (m, 4H), 1.32 (t, 3H)

[1581] 制备例 73 :7-硝基-5-三氟甲氧基-1H-吡啶-甲酸甲酯的合成

[1582]

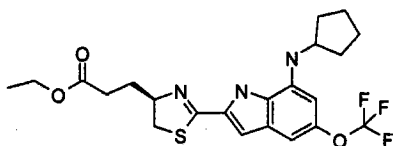


7-硝基-5-三氟甲氧基-1H-吡啶-甲酸甲酯

[1583] 根据与制备例 3 ~ 5 相同的方法,使 4-三氟甲氧基-2-硝基苯胺 (10.0g, 45.0mmol) 反应,得到标题化合物 (3.0g, 收率 22%)。

[1584] 实施例 168 :3-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-三氟甲氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸乙酯的合成

[1585]



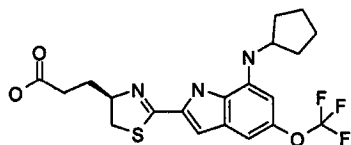
3-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-三氟甲氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸乙酯

[1586] 依次根据与制备例 33、制备例 34 和实施例 26 相同的方法,使制备例 73 中制备的化合物 (2.7g, 8.96mmol) 和制备例 17 中制备的化合物 (3.0g, 8.98mmol) 反应,得到标题化合物 (900mg, 收率 21%)。

[1587] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) ; δ 10.97 (br s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.05-3.89 (m, 3H), 3.78 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.16 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 2.00 (m, 4H), 1.63 (m, 2H), 1.45 (m, 1H), 1.34 (m, 1H)

[1588] 实施例 169 :3-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-三氟甲氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸的合成

[1589]



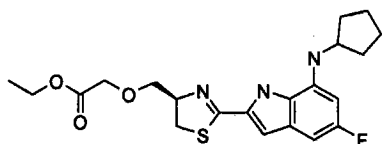
3-[(R)-2-(7-环戊氨基-5-三氟甲氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-丙酸

[1590] 根据与实施例 158 相同的方法,使实施例 168 中制备的化合物 (750mg, 1.60mmol) 反应,得到标题化合物 (600mg, 收率 5%)。

[1591] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) 11.61 (br s, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.66 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 1.99 (m, 4H), 1.71 (m, 2H), 1.58 (m, 4H)

[1592] 实施例 170 :[(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基甲氧基]-乙酸乙酯的合成

[1593]



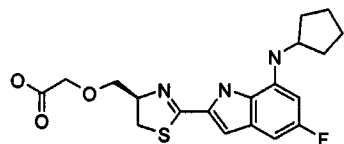
[(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吲哚-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基甲氧基]-乙酸乙酯

[1594] 将实施例 5 中制备的化合物 (50mg, 0.15mmol) 溶于四氢呋喃 (5ml)。向其中加入溴乙酸乙酯 (30mg, 0.18mmol) 和氢化钠 (8mg, 0.18mmol), 将该混合物在室温搅拌 3h。反应结束后, 加入 1N 盐酸。用乙酸乙酯萃取该混合物, 用无水硫酸镁干燥, 过滤。减压蒸馏滤液, 通过柱色谱法纯化, 得到标题化合物 (15mg, 收率 24%) 和实施例 171 的酸化合物 (40mg, 收率 68%)。

[1595] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 10.16 (br s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.66 (dd, $J = 2.4$, 9.2Hz, 1H), 6.30 (dd, $J = 2.4$, 11.8Hz, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.25 (q, 2H), 4.13 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.76 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.67 (m, 4H), 1.51 (m, 2H), 1.30 (t, 3H)

[1596] 实施例 171 : [(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吲哚-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基甲氧基]-乙酸的合成

[1597]



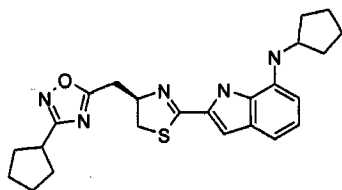
[(R)-2-(7-环戊氨基-5-氟-1H-吲哚-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基甲氧基]-乙酸

[1598] 在实施例 170 的操作中还得到了标题化合物。

[1599] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ; δ 12.70 (br s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.57 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 5.13 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.63 (m, 3H), 2.03 (m, 2H), 1.58 (m, 6H)

[1600] 实施例 172 : 环戊基-{2-[(R)-4-(3-环戊基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吲哚-7-基}-胺的合成

[1601]



环戊基-{2-[(R)-4-(3-环戊基-[1,2,4]噁二唑-5-基甲基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吲哚-7-基}-胺

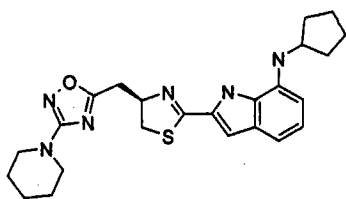
[1602] 将实施例 42 中制备的化合物 (140mg, 0.41mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5ml)。向其中加入 1,1'-二羰基二咪唑 (73mg, 0.45mmol), 将该混合物在室温搅拌 30min。向其中加入 N-羟基-环戊烷甲脒 (260mg, 2.03mmol), 将该混合物在 80℃ 搅拌 5h。反应结束后, 加入水。用乙酸乙酯萃取该混合物, 用无水硫酸镁干燥, 过滤。减压蒸馏滤液, 通过柱色谱法纯化, 得到标题化合物 (100mg, 收率 56%)。

[1603] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 10.62 (br s, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.97 (t, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.49 (d, 1H), 5.20 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.17 (m,

1H), 3.01 (m, 1H), 1.97 (m, 4H), 1.73 (m, 4H), 1.60 (m, 6H), 1.46 (m, 2H), 1.34 (m, 2H)

[1604] 实施例 173: 环戊基-2-[(R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-胺的合成

[1605]



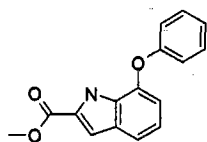
环戊基-2-[(R)-4-(3-哌啶-1-基-[1,2,4] 噁二唑-5-基甲基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-1H-吡啶-7-基}-胺

[1606] 根据与实施例 172 相同的方法, 使实施例 42 中制备的化合物 (140mg, 0.41mmol) 和 N-羟基哌啶甲脒而不是 N-羟基环戊烷甲脒反应, 得到标题化合物 (100mg, 收率 54%)。

[1607] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ; δ 10.56 (br s, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.96 (t, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 5.23 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.17 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.68-1.43 (m, 11H), 1.35 (m, 1H)

[1608] 制备例 74: 7-苯氧基-1H-吡啶-2-甲酸甲酯的合成

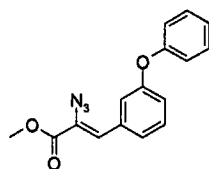
[1609]



7-苯氧基-1H-吡啶-2-甲酸甲酯

[1610] (步骤 1)

[1611]



(Z)-2-叠氮基-3-(3-苯氧基-苯基)丙烯酸甲酯

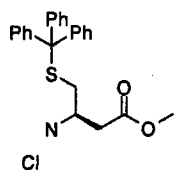
[1612] 将 3-苯氧基-苯甲醛 (16.1g, 81.3mmol) 溶于甲醇 (300ml)。向其中加入甲醇钠 (70.3g, 25%, 325.3mmol) 和叠氮基乙酸甲酯 (42.0g, 325.3mmol), 将该混合物在 -10°C 搅拌 5h。反应结束后, 加入水。用乙酸乙酯萃取该混合物, 用无水硫酸镁干燥, 过滤。减压蒸馏滤液, 通过柱色谱法纯化, 得到叠氮基化合物 (18.5g, 收率 77%)。

[1613] (步骤 2)

[1614] 将步骤 1 中制备的化合物 (18.5g, 62.6mmol) 溶于二甲苯 (100ml), 在 120°C 搅拌 4h。反应结束后, 减压蒸馏反应液, 通过柱色谱法纯化, 得到标题化合物 (4.9g, 收率 29%)。

[1615] 制备例 75: (R)-3-氨基-4-三苯甲基硫烷基-丁酸甲酯盐酸盐的合成

[1616]



(R)-3-氨基-4-三苯甲基硫烷基-丁酸甲酯

[1617] (步骤 1)

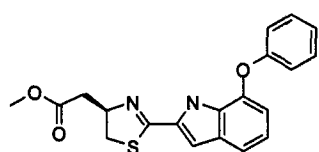
[1618] 将 L-半胱氨酸盐酸盐 (50g, 284.7mmol) 溶于 N, N-二甲基甲酰胺 (200ml)。向其中加入三苯甲基氯 (119g, 427.0mmol), 将该混合物在室温搅拌 48h。反应结束后, 加入 10% 乙酸钠 (1.5L)。过滤该混合物, 得到固体, 然后将其加入到丙酮 (1.5L) 中, 在 50℃ 搅拌 30min。过滤不溶性固体, 过滤, 得到三苯甲基化合物 (80g, 收率 78%)。

[1619] (步骤 2)

[1620] 根据与制备例 15 的步骤 2 ~ 5 相同的方法, 使步骤 1 中制备的化合物 (34g, 154mmol) 反应, 得到标题化合物 (26g, 收率 39%)。

[1621] 制备例 76: [(R)-2-(7-苯氧基-1H-吲哚-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸甲酯的合成

[1622]

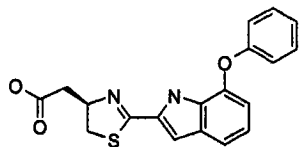


[(R)-2-(7-苯氧基-1H-吲哚-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸甲酯

[1623] 依次根据与制备例 33、制备例 34 和实施例 26 相同的方法, 使制备例 74 中制备的化合物 (4.9g, 18.3mmol) 和制备例 75 中制备的化合物 (10.4g, 24.3mmol) 反应, 得到标题化合物 (4.48g, 收率 57%)。

[1624] 实施例 174: [(R)-2-(7-苯氧基-1H-吲哚-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸的合成

[1625]



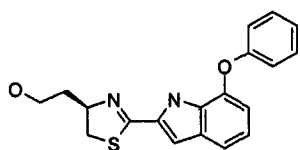
[(R)-2-(7-苯氧基-1H-吲哚-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙酸

[1626] 根据与实施例 27 相同的方法, 使制备例 76 中制备的化合物 (500mg, 1.36mmol) 反应, 得到标题化合物 (300mg, 收率 63%)。

[1627] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 12.17 (br s, 1H), 7.51 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.28 (br s, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 6.84 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 4.95 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.75 (m, 1H)

[1628] 制备例 77: 2-[(R)-2-(7-苯氧基-1H-吲哚-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙醇的合成

[1629]



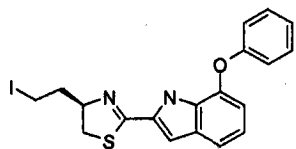
2-[(R)-2-(7-苯氧基-1H-吲哚-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙醇

[1630] 将制备例 76 中制备的化合物 (2.56g, 6.99mmol) 溶于四氢呋喃 (20ml)。向其中加入硼氢化锂 (7ml, 2.0M 的 THF 溶液, 14.0mmol), 将该混合物在 0℃ 搅拌 4h。反应结束后, 加

入水。用乙酸乙酯萃取该混合物,用饱和氯化钠溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤。减压蒸馏滤液,通过柱色谱法纯化,得到标题化合物 (2.20g, 收率 93%)。

[1631] 制备例 78: 2-[(R)-4-(2-碘-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-7-苯氧基-1H-吡啶的合成

[1632]

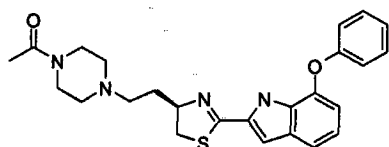


2-[(R)-4-(2-碘-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-7-苯氧基-1H-吡啶

[1633] 根据与制备例 50 相同的方法,使制备例 77 中制备的化合物 (2.20g, 6.50mmol) 反应,得到标题化合物 (1.80g, 收率 62%)。

[1634] 实施例 175: 1-(4-{2-[(R)-2-(7-苯氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-哌嗪-1-基)-乙酮的合成

[1635]



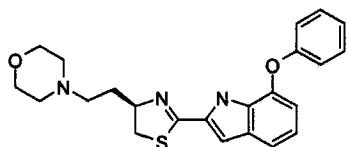
1-(4-{2-[(R)-2-(7-苯氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基}-哌嗪-1-基)-乙酮

[1636] 将制备例 78 中制备的化合物 (100mg, 0.22mmol) 溶于乙腈 (3ml)。向其中加入 1-乙酰基哌嗪 (29mg, 2.2mmol) 和碳酸钾 (93mg, 0.67mmol), 将该混合物在 80℃ 搅拌 8h。反应结束后,加入水。用乙酸乙酯萃取该混合物,用饱和氯化钠溶液洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤。减压蒸馏滤液,通过柱色谱法纯化,得到标题化合物 (40mg, 收率 41%)。

[1637] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 9.73 (br s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.11 (t, 1H), 7.07 (m, 3H), 6.91 (s, 1H), 6.78 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 4.71 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.38 (m, 2H), 3.11 (t, 1H), 2.56 (m, 2H), 2.50 (m, 4H), 2.06 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.82 (m, 1H)

[1638] 实施例 176: 2-[(R)-4-(2-吗啉-4-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-7-苯氧基-1H-吡啶的合成

[1639]



2-[(R)-4-(2-吗啉-4-基-乙基)-4,5-二氢-噻唑-2-基]-7-苯氧基-1H-吡啶

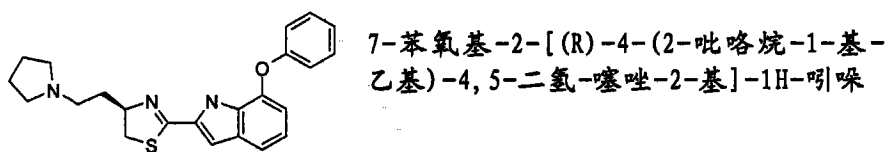
[1640] 根据与实施例 175 相同的方法,使制备例 78 中制备的化合物 (100mg, 0.22mmol) 和吗啉而不是 1-乙酰基哌嗪反应,得到标题化合物 (40mg, 收率 45%)。

[1641] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 9.17 (br s, 1H), 7.42 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.34 (t, 2H), 7.13 (t, 1H), 7.05 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 4.68 (m, 1H), 3.72 (m, 4H), 3.70 (t, 1H), 3.14 (t, 1H), 2.62 (m, 2H), 2.51 (m, 4H), 2.07 (m, 1H), 1.85 (m, 1H)

[1642] 实施例 177: 7-苯氧基-2-[(R)-4-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-4,5-二氢-噻

唑-2-基]-1H-吡啶的合成

[1643]

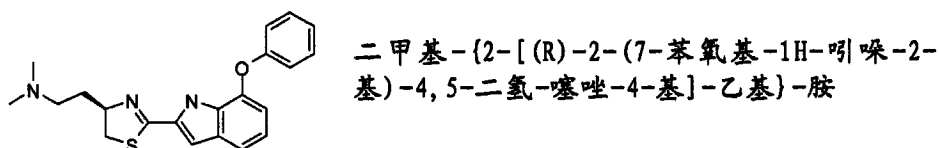


[1644] 根据与实施例 175 相同的方法,使制备例 78 中制备的化合物 (100mg, 0.22mmol) 和吡咯烷而不是 1-乙酰基哌嗪反应,得到标题化合物 (80mg, 收率 93%)。

[1645] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 9.37 (br s, 1H), 7.41 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.34 (t, 2H), 7.10 (t, 1H), 7.05 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 4.67 (m, 1H), 3.54 (t, 1H), 3.14 (t, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.51 (m, 4H), 2.07 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.77 (m, 4H)

[1646] 实施例 178:二甲基-2-[(R)-2-(7-苯氧基-1H-吡啶-2-基)-4,5-二氢-噻唑-4-基]-乙基-胺的合成

[1647]

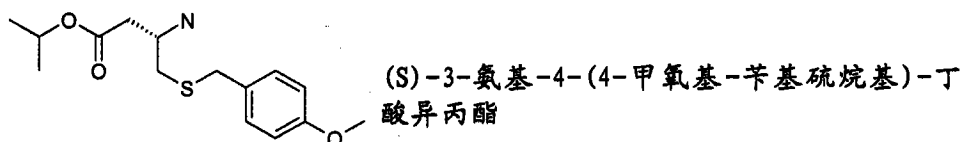


[1648] 根据与实施例 175 相同的方法,使制备例 78 中制备的化合物 (100mg, 0.22mmol) 和二胺而不是 1-乙酰基哌嗪反应,得到标题化合物 (70mg, 收率 87%)。

[1649] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3); δ 9.31 (br s, 1H), 7.41 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.43 (t, 2H), 7.10 (t, 1H), 7.05 (m, 3H), 6.92 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 4.65 (m, 1H), 3.54 (t, 1H), 3.14 (t, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.27 (s, 6H), 2.04 (m, 1H), 1.85 (m, 1H)

[1650] 制备例 79:(S)-3-氨基-4-(4-甲氧基-苄基硫烷基)-丁酸异丙酯的合成

[1651]



[1652] (步骤 1)

[1653] 将商购的 (S)-2-BOC-氨基-琥珀酸 1-甲酯 (2.4g, 10mmol) 溶于 DCM (30ml), 向其中加入三乙胺 (2.8ml, 20mmol)。加入异丙醇 (660mg, 11mmol)、EDC (2.5g, 26mmol) 和 HOBT (2.3g, 30mmol), 将该混合物在室温搅拌 4h。用饱和 NaHCO_3 水溶液使反应停止。用 EtOAc 萃取有机物质, 用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥。减压除去溶剂, 通过柱色谱法纯化残余物, 得到化合物 (2.5g, 收率 87%)。

[1654] (步骤 2)

[1655] 将步骤 1 中制备的化合物 (57.8g, 200mmol) 溶于甲醇 (200ml)。向其中加入 LiBH_4 (1N THF 溶液, 400ml), 将该混合物搅拌 2h, 同时将温度维持在 10°C 以下。反应结束后, 将该反应液冷却至 0°C 。缓慢加入水以使反应停止, 减压除去甲醇。用饱和 NaHCO_3 水溶液稀释残余物。用 EtOAc 萃取有机物质, 用 MgSO_4 干燥。减压除去溶剂, 通过柱色谱法纯化残

余物,得到化合物 (39g, 收率 75%)。

[1656] (步骤 3)

[1657] 将步骤 2 中制备的化合物 (36g, 137.8mmol) 和三乙胺 (38.4ml, 275.5mmol) 溶于二氯甲烷 (200ml)。向其中滴加甲磺酰氯 (11.7ml, 151.5mmol), 将该混合物在 0℃~室温搅拌 1h。反应结束后, 加入 1N 盐酸溶液。用乙酸乙酯萃取有机物质, 用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 得到化合物。

[1658] (步骤 4)

[1659] 将氢化钠 (5.5g, 137.8mmol) 和 4-甲氧基苄硫醇 (15.4ml, 110.2mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (150ml), 将该混合物在 0℃搅拌 10min。向得到的溶液中滴加步骤 3 中制备的化合物 (46.7g, 137.8mmol), 将该混合物在 0℃搅拌 4h。向其中加入水以使反应停止。用乙酸乙酯萃取有机物质, 用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸镁干燥。减压除去溶剂, 通过柱色谱法纯化残余物, 得到化合物。

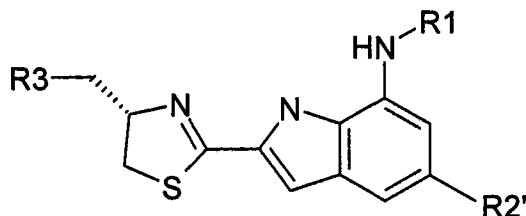
[1660] (步骤 5)

[1661] 将步骤 4 中制备的化合物 (24g, 62.7mmol) 溶于二氯甲烷 (200ml)。向其中加入 4N 盐酸/乙酸乙酯溶液 (20ml), 将该混合物在室温搅拌 2h。反应结束后, 减压充分除去溶剂。使残余物从乙醚 (150ml) 中重结晶, 干燥, 得到标题化合物 (20g, 收率 96%)。

[1662] 实施例 179-196:

[1663] 根据与制备例 34 相同的方法, 使制备例 5、7、8 和 12 中制备的吲哚甲酸类和制备例 79 中制备的胺化合物反应, 得到吲哚衍生物, 然后根据与实施例 26 和 27 相同的方法, 使其与商购的羰基化合物反应, 得到如下表所示的实施例化合物。

[1664]



[1665]

实施例	R3	R2'	R1
	H ¹ NMR 数据		
179	羧基	氯	环戊基
	(400 mhz, DMSO-d ₆ , ppm); δ 12.51 (br s, 1H), 11.51 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.14 (d, 1H), 4.87 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.56 (m, 4H)		
180	羧基	甲基	1-(三氟乙酰基)哌啶-4-基
	(400MHz, CDCl ₃); δ 11.94 (brs, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.33 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.76-3.68 (m, 5H), 3.47-3.41 (m, 3H), 2.74-2.63 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.56 (m, 2H)		
181	羧基	H	(四氢吡喃-2-基)甲基
	(400MHz, CDCl ₃); δ 11.68 (brs, 1H), 7.06-6.98 (m, 3H), 6.45 (s, 1H), 5.32 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.77-3.61 (m, 2H), 3.43 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.62-1.42 (m, 4H)		
182	羧基	H	四氢吡喃-4-基
	(400MHz, CDCl ₃); δ 11.87 (brs, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.03 (m, 2H), 6.50 (m, 1H), 5.39 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.80-3.62 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.64 (m, 2H)		
183	羧基	H	(四氢吡喃-4-基)甲基
	(400MHz, CDCl ₃); δ 11.89 (brs, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.44 (m, 1H), 5.39 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.41 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.13 (m, 2H), 2.78 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.79 (m, 2H), 1.44 (m, 2H)		
184	羧基	甲基	1-乙酰基-吡咯烷-3-基

[1666]

	(400MHz, CDCl ₃); δ 10.13 (brs, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.00 (m, 1H)		
185	羧基	H	环戊基
	(400MHz, CDCl ₃); δ 11.74 (brs, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.99 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.48 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.61-1.48 (m, 4H)		
186	羧基	苯氧基	(四氢吡喃-4-基) 甲基
	(400MHz, CDCl ₃); δ 11.95 (brs, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.06-6.96 (m, 4H), 6.58 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.33 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.58-3.47 (m, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.78-2.62 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.26 (m, 2H)		
187	羧基	苯氧基	四氢吡喃-4-基
	(400MHz, CDCl ₃); δ 11.94 (brs, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.35 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.09-1.73 (m, 7H)		
188	羧基	氯	四氢吡喃-4-基
	(400MHz, CDCl ₃); δ 11.21 (br s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.89 (br s, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.42 (m, 2H), 1.80 (m, 4H)		
189	羧基	甲基	环丁基
	(400MHz, CDCl ₃); δ 11.829d, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.20 (d, 1H), 5.30 (br s, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.05 ~ 3.75 (m, 5H), 3.66 (m, 1H), 3.19 (s, 1H), 2.79 ~ 2.61 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 1.98 (m, 1H)		

[1667]

190	羧基	甲基	四氢呋喃-3-基
	(400MHz, CDCl ₃ /MeOH-d ₄); δ 11.24(br s, 1H), 6.84(s, 1H), 6.77(s, 1H), 6.25(s, 1H), 5.05(m, 1H), 3.56(m, 1H), 3.15(m, 2H), 3.03(m, 2H), 2.78(m, 1H), 2.63(m, 1H), 2.34(s, 3H), 1.23(m, 1H), 1.18(m, 1H), 0.52(m, 2H), 0.24(m, 2H)		
191	羧基	甲基	环丙基甲基
	(400MHz, CDCl ₃); δ 11.92(br s, 1H), 6.98(s, 1H), 6.77(s, 1H), 6.22(s, 1H), 6.29(br s, 1H), 3.96(m, 2H), 3.70(m, 1H), 3.37(m, 2H), 3.18(m, 1H), 3.08(m, 2H), 2.729m, 1H), 2.56(m, 1H), 2.37(s, 3H), 1.91(m, 1H), 1.75(m, 2H), 1.41(m, 2H)		
192	羧基	甲基	(四氢吡喃-4-基)甲基
	(400MHz, DMSO-d ₆); δ 11.35(br s, 1H), 6.67(s, 1H), 6.61(s, 1H), 6.09(s, 1H), 5.81(br s, 1H), 4.90(m, 1H), 3.64(m, 1H), 3.21(m, 1H), 3.05(m, 2H), 2.77~2.69(m, 2H), 2.28(s, 3H), s.23(m, 1H), 1.85(m, 2H), 1.65~1.58(m, 4H), 1.32(m, 2H)		
193	羧基	甲基	四氢吡喃-4-基
	(400MHz, DMSO-d ₆); δ 11.88(br s, 1H), 7.09(s, 1H), 7.04(s, 1H), 6.74(s, 1H), 4.94(m, 1H), 3.98(m, 1H), 3.73(m, 1H), 3.47(m, 1H), 2.87~2.70(m, 2H), 2.51(s, 3H), 1.93(m, 2H), 1.76~1.56(m, 6H)		
194	MeO ₂ C-	甲基	环戊基
	(400MHz, CDCl ₃); δ 10.66(br s, 1H), 6.82(s, 1H), 6.41(s, 1H), 6.17(s, 1H), 5.08(m, 1H), 4.01(m, 2H), 3.80(m, 1H), 3.67(m, 1H), 3.49(s, 3H), 3.20(dd, 1H), 2.85(dd, 1H), 2.65(dd, 1H), 2.02(m, 1H), 1.66~1.53(m, 4H), 1.45~1.33(m, 5H)		
195	羧基	苯氧基	环戊基

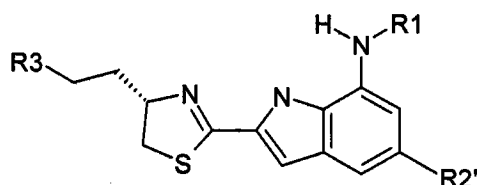
[1668]

	(400MHz, DMSO-d ₆ , Na salt); δ 11.85 (br s, 1H), 7.31 (t, 2H), 7.01 (t, 1H), 6.93 (d, J=8Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.48 (d, J=4Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.93 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.55 (t, 1H), 3.20 (q, 1H), 2.62 (dd, 1H), 2.15 (q, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.60 (m, 4H)		
196	羧基	甲基	4,4-二氟环己基-1-基
	(400MHz, CDCl ₃); δ 11.94 (brs, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.35 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.09-1.73 (m, 7H)		

[1669] 实施例 197-222:

[1670] 根据与实施例 129、制备例 50 和实施例 71 相同的方法,使用于制备实施例 179、185、186、192、193、195 和 196 的化合物的中间体酯类和商购的胺化合物反应,得到如下表所示的实施例化合物。

[1671]



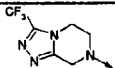
[1672]

实施 例	R3	R2'	R1
	H ¹ NMR 数据		
197	(3S)-3-(氨基)吡咯烷-1-基	氯	环戊基
	(400MHz, MeOD); δ 7.51 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.95-3.8 (m, 5H), 3.67 (m, 3H), 3.44 (dd, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.40-2.25 (m, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.91 (m, 4H), 1.71 (m, 2H)		
198	(3S)-3-(二甲氨基苯基)乙氨基吡咯烷-1-基	氯	环戊基

[1673]

	(500Hz, CDCl_3); δ 7.16(t, 1H), 6.89(s, 1H), 6.74(s, 1H), 6.61(m, 3H), 6.34(s, 1H), 4.64(m, 1H), 3.86(m, 1H), 3.66(m, 2H), 3.51(m, 2H), 3.45-3.25(br s, 2H), 3.25-3.05(br s, 2H), 3.03(t, 1H), 3.05-2.95(br s, 1H), 2.92(s, 6H), 2.38(br s, 1H), 2.05-1.85(m, 5H), 1.80-1.65(m, 4H), 1.58(m, 1H)		
199	1-(乙酰基)哌嗪-4-基	氯	环戊基
	(500Hz, CDCl_3); δ 10.17(br s, 1H), 7.00(s, 1H), 6.83(s, 1H), 6.43(s, 1H), 4.75(m, 1H), 3.83(m, 2H), 3.58(m, 1H), 3.56(dd, 1H), 3.48(m, 1H), 3.32(m, 1H), 3.25(m, 1H), 3.15(dd, 1H), 2.46(m, 2H), 2.36(m, 1H), 2.26(m, 2H), 2.20(m, 1H), 2.05(s, 3H), 2.04(m, 2H), 1.96(m, 1H), 1.80(m, 1H), 1.66(m, 3H), 1.48(m, 2H)		
200	1-(乙酰基)哌嗪-4-基	氯	H
	(500Hz, DMSO); δ 11.70(br s, 1H), 10.41(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.78(d, 1H), 7.58(s, 1H), 7.46(s, 2H), 7.36(m, 3H), 7.09(t, 1H), 7.05(s, 1H), 6.97(d, 2H), 3.86(s, 2H), 2.90(br s, 2H)		
201	2-氧代哌嗪-4-基	甲基	四氢吡喃-4-基
	(500MHz, CDCl_3); δ 11.05(s, 1H), 7.72(s, 1H), 6.82(s, 1H), 6.78(s, 1H), 6.27(s, 1H), 4.71-4.67(m, 1H), 4.03-4.01(m, 2H), 3.62-3.47(m, 4H), 3.30-3.20(m, 2H), 3.15(d, 2H), 3.11-3.08(m, 1H), 2.59-2.53(m, 4H), 2.42-2.36(m, 3H), 2.09-2.04(m, 2H), 1.95-1.92(m, 1H), 1.84-1.81(m, 1H), 1.59-1.51(m, 2H)		
202	吗啉-4-基	甲基	四氢吡喃-4-基
	400MHz, CDCl_3); δ 10.91(s, 1H), 6.85(s, 1H), 6.83(s, 1H), 6.28(s, 1H), 4.81(m, 1H), 3.96(m, 2H), 3.60~3.41(m, 7H), 3.17(, 1H), 2.40(m, 2H), 2.36(s, 3H), 2.29(m, 2H), 2.18(m, 2H), 2.04~1.79(m, 4H), 1.39(m, 2H)		
203	1-(羟基甲基羰基)哌嗪-4-基	苯氧基	环戊基

[1674]

	(400MHz, CDCl ₃); δ 10.7 (1H, brs), 7.30-7.27 (2H, m), 7.04-6.97 (3H, m), 6.86 (1H, s), 6.62 (1H, d, J=2.0Hz), 6.28 (1H, d, J=2.5Hz), 4.87-4.80 (1H, m), 3.80-3.75 (1H, m), 3.59-3.55 (2H, m), 3.49-3.45 (1H, m), 3.18-3.08 (2H, m), 3.03-3.01 (1H, m), 2.47-2.38 (3H, m), 2.24-2.14 (3H, m), 2.05-1.88 (4H, m), 1.84-1.55 (8H, m), 1.49-1.39 (2H, m)		
204	哌嗪-1-基	苯氧基	环戊基
	(400MHz, CDCl ₃); δ 7.40-7.36 (4H, m), 7.16-7.12 (1H, m), 7.04-7.02 (2H, m), 6.94 (1H, s), 4.20-4.15 (1H, m), 3.99-3.94 (1H, m), 3.91-3.80 (5H, m), 3.75-3.63 (6H, m), 3.58-3.48 (1H, m), 2.44-2.40 (2H, m), 2.09-2.07 (2H, m), 1.91-1.89 (4H, m), 1.71-1.69 (2H, m)		
205	1-BOC-哌嗪-4-基	苯氧基	环戊基
	(400MHz, CDCl ₃); δ 10.7 (1H, s), 7.30-7.26 (2H, m), 7.03-6.98 (3H, m), 6.85 (1H, s), 6.62 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.26 (1H, d, J=2.4 Hz), 4.82-4.77 (1H, m), 3.87 (1H, brs), 3.78-3.74 (1H, m), 3.59-3.54 (1H, m), 3.31 (4H, brs), 3.19-3.14 (1H, m), 2.48-2.35 (2H, m), 2.26 (1H, brs), 2.17 (1H, brs), 2.03-1.91 (4H, m), 1.84-1.75 (1H, m), 1.67-1.53 (4H, m), 1.45 (9H, s), 1.42-1.35 (1H, m)		
206		苯氧基	环戊基
	(400MHz, CDCl ₃); δ 10.9 (1H, brs), 7.32-7.28 (2H, m), 7.05-6.99 (3H, m), 6.90 (1H, s), 6.59 (1H, d, J=1.6 Hz), 6.29 (1H, d, J=2.0 Hz), 4.77-4.74 (1H, m), 4.06-3.99 (1H, m), 3.95-3.82 (4H, m), 3.62-3.57 (1H, m), 3.18-3.14 (1H, m), 2.87-2.80 (3H, m), 2.77-2.74 (1H, m), 2.00-1.98 (4H, m), 1.69 (2H, brs), 1.60-1.56 (6H, m)		
207	2-氧代哌嗪-4-基	苯氧基	环戊基
	(400MHz, CDCl ₃); δ 10.7 (1H, brs), 7.30-7.26 (2H, m), 7.03-7.00 (3H, m), 6.82 (1H, s), 6.60 (1H, d, J=2.0 Hz), 3.25 (1H, d, J=2.0 Hz), 4.74-4.71 (2H, m), 3.83 (1H, brs), 3.56-3.52 (1H, m), 3.50-3.26 (2H, m), 3.20-3.10 (2H, m), 2.68-2.61 (4H, m), 2.01-1.86 (4H, m), 1.73-1.58 (8H, m)		

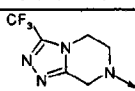
[1675]

208	1-[(四氢呋喃-2-基)羰基]哌嗪-4-基	苯氧基	环戊基
	(400MHz, CDCl ₃); δ 10.67-10.58 (1H, m), 7.30-7.27 (2H, m), 7.04-6.98 (m, 3H), 6.85 (1H, d, J=1.2Hz), 6.62 (1H, d, J=2.0Hz), 6.27 (1H, brs), 4.84-4.78 (1H, m), 4.58-4.54 (m, 1H), 3.96-3.91 (1H, m), 3.87-3.71 (3H, m), 3.59-3.42 (3H, m), 3.19-3.14 (1H, m), 2.47-2.37 (2H, m), 2.33-2.16 (4H, m), 2.07-1.87 (6H, m), 1.83-1.75 (4H, m), 1.68-1.56 (1H, m), 1.49-1.40 (2H, m)		
209	1-(吡啶-2-基)哌嗪-4-基	苯氧基	环戊基
	(400MHz, CDCl ₃); δ 10.3 (1H, s), 8.19-8.18 (1H, m), 7.49-7.45 (1H, m), 7.29-7.25 (2H, m), 7.03-6.98 (3H, m), 6.85 (1H, s), 6.64-6.60 (3H, m), 6.28 (1H, d, J=2.4 Hz), 4.82-4.78 (1H, m), 3.79 (1H, brs), 3.60-3.55 (1H, m), 3.49-3.45 (4H, m), 3.21-3.17 (1H, m), 2.55-2.41 (6H, m), 1.99 (3H, brs), 1.88-1.86 (1H, m), 1.70 (3H, brs), 1.61-1.47 (3H, m)		
210	1-(2-氟苯基)哌嗪-4-基	苯氧基	环戊基
	(400MHz, CDCl ₃); δ 10.7 (1H, s), 7.29-7.25 (2H, m), 7.07-6.98 (5H, m), 6.95-6.88 (2H, m), 6.86 (1H, s), 6.23 (1H, d, J=1.6Hz), 6.28 (1H, d, J=1.6Hz), 4.88-4.81 (1H, m), 3.89 (1H, brs), 3.60-3.56 (1H, m), 3.23-3.18 (1H, m), 2.99 (4H, brs), 2.54-2.43 (5H, m), 2.04-1.94 (3H, m), 1.98-1.82 (2H, m), 1.68-1.37 (6H, m)		
211	1-(乙酰基)哌嗪-4-基	苯氧基	环戊基
	(400MHz, CDCl ₃); δ 10.6 (1H, s), 7.31-7.27 (2H, m), 7.04-6.98 (3H, m), 6.84 (1H, s), 6.60 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.27 (1H, d, J=1.6 Hz), 4.77-4.72 (1H, m), 4.30 (1H, brs), 3.81 (1H, brs), 3.74 (1H, brs), 3.64-3.55 (2H, m), 3.41 (1H, brs), 3.17-3.10 (2H, m), 2.89 (1H, brs), 2.68-2.63 (3H, m), 2.56-2.48 (2H, m), 2.06 (3H, s), 2.03-1.90 (4H, m), 1.72 (2H, brs), 1.60-1.56 (4H, m)		

[1676]

212	(2R)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-基	甲基	(四氢吡喃-4-基)甲基
	(CDCl ₃ , 400MHz) δ 10.25 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.67-4.58 (m, 2H), 4.16-4.09 (m, 1H), 4.00-3.94 (m, 2H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.50-3.36 (m, 2H), 3.11 (d, 2H), 2.99-2.94 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.15-2.07 (m, 2H), 2.02-1.92 (m, 3H), 1.76-1.73 (m, 2H), 1.42-1.36 (m, 2H), 1.14-1.08 (m, 2H), 0.86-0.81 (m, 2H), 0.73-0.68 (m, 2H)		
213	(3R)-3-(乙酰氨基)吡咯烷-1-基	苯氧基	环戊基
	(500Hz, CDCl ₃); δ 11.45 (br s, 1H), 8.14 (br s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.62-3.52 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 3.08-3.00 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.05 (m, 4H), 2.00 (s, 3H), 1.80 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.63 (m, 2H)		
214	4-(苄基)哌嗪-1-基	苯氧基	环戊基
	(500Hz, CDCl ₃); δ 7.32-7.24 (m, 7H), 7.01 (m, 3H), 6.77 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.71 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.08 (dd, 1H), 2.80 (br s, 8H), 2.60 (br s, 2H), 2.11-1.99 (m, 4H), 1.80 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.61 (m, 2H)		
215	吗啉-4-基	甲基	(四氢吡喃-4-基)甲基
	(500MHz, CDCl ₃); δ 11.13 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.81-4.78 (m, 1H), 3.87 (d, 2H), 3.60-3.46 (m, 5H), 3.35-3.30 (m, 2H), 3.19-3.17 (m, 1H), 3.01 (br, 2H), 2.38-2.36 (m, 7H), 2.14 (br, 2H), 1.91-1.88 (m, 1H), 1.75-1.71 (m, 2H), 1.28-1.21 (m, 2H)		
216	吗啉-4-基	苯氧基	(四氢吡喃-4-基)甲基

[1677]

	(400MHz, CDCl ₃); δ 10.19 (brs, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.01 (m, 3H), 6.84 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.27 (d, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.63-3.55 (m, 6H), 3.35 (m, 6H), 3.19 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.34 (m, 4H), 2.00 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.30 (m, 2H)		
217	2-氧代哌嗪-4-基	苯氧基	(四氢吡喃-4-基)甲基
	(400MHz, CDCl ₃); δ 10.7 (brs, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.00 (m, 3H), 6.85 (brs, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.60 (d, J= 1.6 Hz, 1H), 6.20 (d, J=2.0 Hz, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.49-3.36 (m, 6H), 3.15-3.06 (m, 4H), 2.80 (m, 1H), 2.71 (m, 3H), 1.95-1.91 (m, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.42 (m, 2H)。		
218	吡咯烷-1-基	苯氧基	环戊基
	(500MHz, CDCl ₃); δ 7.31-7.27 (2H, m), 7.03-7.00 (1H, m), 6.96-6.94 (2H, m), 6.50 (1H, d, J=2.0Hz), 6.17 (1H, d, J=2.0Hz), 4.73-4.66 (1H, m), 3.86 (brs, 1H), 3.74-3.58 (2H, m), 3.46-3.37 (4, m), 3.23-3.19 (1H, m), 2.24-2.10 (6, m), 2.10-1.80 (2H, m), 1.70-1.65 (5H m)		
219	吗啉-4-基	H	4,4-二氟环己基-1-基
	(400MHz, CDCl ₃); δ 9.67 (brs, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.71 (m, 1H), 3.65 (m, 6H), 3.55 (dd, J=8Hz, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.15 (dd, J=8Hz, 1H), 2.52-2.29 (m, 9H), 2.15-2.04 (m, 4H), 1.96-1.90 (m, 2H), 1.58-1.51 (m, 2H)		
220		苯氧基	(四氢吡喃-4-基)甲基
	(500MHz, CDCl ₃); δ 9.47 (br s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.87 (br s, 1H), 4.12-4.00 (m, 2H), 3.85 (br s, 4H), 3.66 (m, 1H), 3.58 (t, 2H), 3.08 (br s, 4H), 2.95 (m, 1H), 2.85-2.70 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.60 (m, 2H)		
221	2-氧代哌嗪-4-基	苯氧基	(四氢吡喃-4-基)甲基

[1678]

	(500MHz, CDCl ₃); δ 11.03 (s, 1H), 8.19 (br s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.84-4.65 (m, 3H), 4.24 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.82-3.55 (m, 4H), 3.31 (m, 2H), 3.19 (m, 1H), 3.14 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.69 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.81 (d, 2H), 1.39 (m, 2H)		
222	2-氧代哌嗪-4-基	苯氧基	4,4-二氟环己基-1-基
	(400MHz, CDCl ₃); δ 10.14 (brs, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.65 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.53 (dd, J=8Hz, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.22-3.08 (m, 4H), 2.78-2.65 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.28-2.04 (m, 4H), 1.96-1.86 (m, 2H), 1.73 (m, 2H)		

[1679] 在下述实验例 1 和 2 中的酶和动物模型实验中测试本发明化合物以评价其效力。

[1680] 实验例 1: 葡糖激酶的酶活性试验

[1681] 将称作己糖激酶 IV 的葡糖激酶 (人 GK 同种型 1、胰腺型和人 GK 同种型 2、肝型) 克隆入表达载体 pET15 fx (Novagen Co.), 转入大肠杆菌 (E. coli) BL21 (DE3) (Invitrogen Co.) 菌株、表达并使用镍柱纯化。然后将获自透析的葡糖激酶用于下列试验。

[1682] 通过根据常规方式测定吸光度进行葡糖激酶测定。简言之, 葡糖激酶在一定条件下将底物葡萄糖转化成葡萄糖-6-磷酸, 且葡萄糖-6-磷酸脱氢酶不可逆地将葡萄糖-6-磷酸转化成葡萄糖酸-6-磷酸。在此操作中, 形成 NADH, 测定其吸光度以计算酶活性。

[1683] 在测定酶活性中, 将每种化合物稀释 2 倍, 从最大到最小浓度, 将 2 μ l 各溶液加入到 96 孔 UV 培养板 (BD bioscience) 中。加入 60 μ l 第一种混合物 (终浓度: 25mM Hepes、25mM KCl、2mM MgCl₂、1mM DTT), 充分混合。加入 38 μ l 酶混合物 (终浓度: 1mM ATP、1mM NAD、5mM 葡萄糖、0.85U G6PDH、37nM GK) (终体积 100 μ l), 使该混合物在室温下反应 10min。使用 UV 分光计 (Molecular Device) 在 340nm 测定 NADH 的吸光度。

[1684] 将本发明化合物的酶活化能力表示为 AC_{1.5} (酶活性增加 1.5 倍时的化合物浓度, nM), 其在 0.001 μ M-30 μ M 以下、优选 0.001 μ M-10 μ M、更优选 0.001 μ M-1 μ M 的范围。代表性的化合物的酶活化能力如表 1 所示。

[1685] 表 1

[1686]

实施例 化合物	AC _{1.5} (nM)	实施例 化合物	AC _{1.5} (nM)	实施例 化合物	AC _{1.5} (nM)	实施例 化合物	AC _{1.5} (nM)
1	22	2	41	3	184	4	217
5	7	6	31	7	7	8	32
9	24	10	6	11	14	12	25

13	12	14	8	15	400	16	64
21	16	22	112	23	19	24	32
26	7	27	4	28	8	32	22
30	28	31	16	32	18	36	5
34	11	35	6	36	12	40	3
38	18	39	6	40	17	41	17
46	96	47	27	48	9	49	35
50	28	51	167	52	20	53	97
54	18	55	29	56	17	57	21
58	14	59	28	60	29	61	11
62	36	63	119	64	17	65	23
69	64	70	32	71	31	72	51
73	25	74	14	75	21	76	14
77	27	78	25	79	19	80	21
81	6	82	22	83	45	84	27
85	18	86	23	87	10	88	19
89	32	90	37	91	72	92	112
93	239	94	15	95	11	96	5
97	6	98	7	99	5	100	11
101	10	102	7	103	16	104	13
105	6	106	14	107	63	108	15
109	26	110	30	111	11	112	81
121	40	122	60	123	62	124	24
125	23	126	20	127	21	128	16

129	67	130	14	131	10	132	13
137	23	138	36	139	38	140	52
141	24	142	85	143	37	144	122
145	138	146	29	147	52	148	12
149	12	150	10	151	14	152	14
153	12	154	14	155	12	156	22
157	24	158	16	159	17	160	12
161	10	162	21	163	5	164	25
165	12	166	43	167	28	168	15
169	9	170	12	171	23	176	178
173	114	178	21	175	71	180	56

[1687] 实验例 2 : 葡糖激酶激活剂在雄性 C57BL/6 小鼠中单次口服给药后的降血糖能力

[1688] 以 30mg/kg 体重的量, 将本发明的葡糖激酶激活剂以单剂量给予雄性 C57BL/6 小鼠 24h。根据它们的溶解度从蒸馏水、pH1.2 的 HCl 缓冲液、0.5% 甲基纤维素的蒸馏水溶液、和 10% Gelucire/HCl 缓冲液 (1/1) 中选择介质。基于实验当天测定的体重将葡糖激酶激活剂溶于所选择的介质中, 使得介质体积为 0.1ml/10g 体重。

[1689] 通过下列步骤测定血糖: 在 1h 前 (时间 = -1) 切开尾静脉从其中取血糖测量值, 在临给予葡糖激酶激活剂前 (时间 = 0)、在给予后 1、2、4、8、12、24h, 从尾静脉采血, 上自动血糖测计仪 (Accu-**Chek®** Active, Roche, USA), 将 5 μ l 血液滴在 Accu-**Chek®** Active 血糖测试条的黄色垫上, 记录测量值。

[1690] 在本实验的前 1 天, 将本实验所用的小鼠分成组 (n = 10, 介质组为 n = 4), 使得在禁食 4 小时后每组具有均匀的血糖的平均值和标准偏差。自由饲喂小鼠。

[1691] 在给予葡糖激酶激活剂后 24h, 计算相对于介质对照组的曲线下血糖面积 (AUC)。代表性的化合物相对于 100% 介质对照组的降血糖能力 (%) 如下表 2 所示。

[1692] 表 2

[1693]

实施例 化合物	降血糖能力 (% 介质)	介质
27	75%	蒸馏水
33	81%	蒸馏水

37	67%	蒸馏水
38	71%	0.5%甲基纤维素蒸馏水溶液
42	57%	蒸馏水
52	62%	蒸馏水
54	52%	蒸馏水
61	54%	蒸馏水
96	81%	蒸馏水
99	72%	蒸馏水
158	66%	蒸馏水
159	63%	蒸馏水
164	73%	蒸馏水
167	64%	蒸馏水
174	51%	蒸馏水