[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 513/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780046086.X

[43] 公开日 2009 年 10 月 14 日

[11] 公开号 CN 101558075A

[22] 申请日 2007.11.15
[21] 申请号 200780046086.X
[30] 优先权
[32] 2006.12.14 [33] US [31] 60/870,011
[86] 国际申请 PCT/US2007/084812 2007.11.15
[87] 国际公布 WO2008/076562 英 2008.6.26
[85] 进入国家阶段日期 2009.6.12
[71] 申请人 伊莱利利公司
地址 美国印第安纳州
[72] 发明人 K·M·加迪尼尔 D·J·加梅内
E·J·亨布尔 M·布鲁纳夫斯
H·J·塞克尔斯

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 周 铁 李连涛

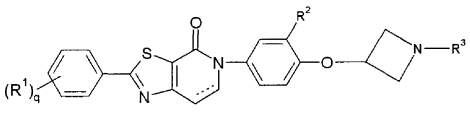
权利要求书 5 页 说明书 55 页

[54] 发明名称

5-[4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-苯基]-2-苯基-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮衍生物及其作为 MCH 受体拮抗剂的用途

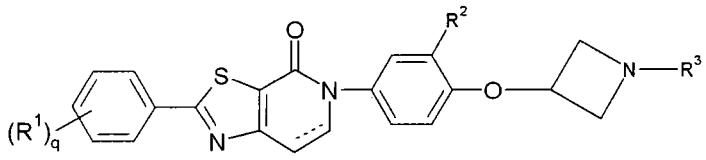
[57] 摘要

本发明涉及通式 I 的黑色素浓缩激素拮抗剂化合物或其药物学上可接受的盐，对映异构体，非对映异构体或混合物，其中“——”不存在或任选是键；q 是 1 或 2；R^1独立地选自氢，$-C_1-C_2$烷基，卤素，羟基，$-C_1-C_2$卤代烷基，$-C_1-C_3$烷氧基，氰基，$-O-C_3-C_4$环烷基，和$-OC_1-C_2$卤代烷基；R^2选自氢，$-C_1-C_3$烷基，羟基，$-C_1-C_3$烷氧基，氰基，$-C_1-C_2$卤代烷基，$-OC_1-C_2$卤代烷基，和卤素；R^3选自氢，$-C_1-C_4$烷基，$-C_2-C_4$卤代烷基，$-C_2-C_4$烷基 OH，$-C_3-C_6$环烷基，$-CH_2C_3-C_6$环烷基，$-C_2-C_4$烷基$-O-C_1-C_4$烷基，$-C(O)C_1-C_4$烷基，$-C(O)C_1-C_4$卤代烷基，$-CH_2-$噻唑，苯基，苄基，四氢噻喃基，和四氢吡喃基，其中环烷基，四氢噻喃基，四氢吡喃基和噻唑基任选地被独立地选自卤素、羟基、C_1-C_2烷基和$-C_1-C_2$卤代烷基中的一种或两种基团取代；它们可用于治疗、防止或改善与肥胖病有关的症状和相关疾病。



(I)

1. 以下通式的化合物或其药物学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体或混合物，



其中

“-----”不存在或任选是键;

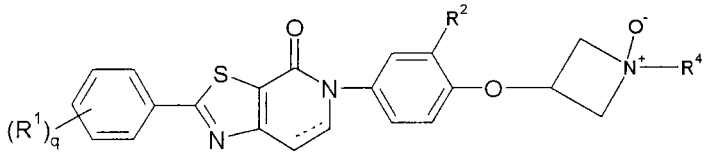
q 是 1 或 2;

R^1 独立地选自氢，-C_1-C_2 烷基，卤素，羟基，-C_1-C_2 卤代烷基，-C_1-C_3 烷氧基，氰基，-O-C_3-C_4 环烷基，和-OC_1-C_2 卤代烷基;

R^2 选自氢，-C_1-C_3 烷基，羟基，-C_1-C_3 烷氧基，氰基，-C_1-C_2 卤代烷基，-OC_1-C_2 卤代烷基，和卤素;

R^3 选自氢，-C_1-C_4 烷基，-C_2-C_4 卤代烷基，-C_2-C_4 烷基 OH，-C_3-C_6 环烷基，-CH_2C_3-C_6 环烷基，-C_2-C_4 烷基-O-C_1-C_4 烷基，-C(O)C_1-C_4 烷基，-C(O)C_1-C_4 卤代烷基，-CH_2-噻唑，苯基，苄基，四氢噻喃基，和四氢吡喃基，其中所述环烷基，四氢噻喃基，四氢吡喃基和噻唑基任选地被独立地选自卤素，羟基，C_1-C_2 烷基，和-C_1-C_2 卤代烷基中的一种或两种基团取代。

2. 以下通式的化合物或其药物学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体或混合物:



其中:

“-----”不存在或任选是键;

q 是 1，或 2;

R^1 独立地选自氢，-C_1-C_2 烷基，卤素，羟基，-C_1-C_2 卤代烷基，-C_1-C_3 烷氧基，氰基，-O-C_3-C_4 环烷基，和-OC_1-C_2 卤代烷基;

R^2选自氢，-C_1-C_3烷基，羟基，-C_1-C_3烷氧基，氰基，-C_1-C_2卤代烷基，-OC_1-C_2卤代烷基，和卤素；

R^4选自-C_1-C_4烷基，-C_2-C_4烷基OH，和-C_3-C_6环烷基，其中所述环烷基任选地被独立地选自卤素和-C_1-C_2烷基中的一种或两种基团取代。

3. 根据权利要求 1 的化合物或其药物学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体或混合物，其中 R^1是氯，氟，三氟甲基，甲氧基，或环丙氧基。

4. 根据权利要求 1 的化合物或其药物学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体或混合物，其中R^2是H，-OCH_3，F，Cl，或氰基。

5. 根据权利要求 1 的化合物或其药物学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体或混合物，其中R^3选自氢，甲基，环丙基，环丁基，-C(O)CH_2CH_3，异丙基，-CH_2CH_2OH，2-氟乙基，2,2-二氟乙基，和-C(O)CH_3。

6. 根据权利要求 1 的化合物或其药物学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体或混合物，其中 R^3选自氢，甲基，环丙基，-CH_2环丙基，环丁基，-C(O)CH_2CH_3，异丙基，-CH_2CH_2OH，氟乙基，2,2-二氟乙基和-C(O)CH_3。

7. 根据权利要求 1 的化合物或其药物学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体或混合物，其中R^3是氢或C_1-C_3烷基，环丙基，环丁基，或异丙基。

8. 根据权利要求 1 的化合物或其药物学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体或混合物，其中

R^1是氯，甲氧基，环丙氧基，氟，或三氟甲基；

q是1或2；

R^2是H，-CN或-OCH_3；和

R^3是氢，-CH_3，-CH_2CH_2OH，-CH_2CH_2F，-CH_2CHF_2，异丙基，环丙基，-CH_2环丙基，或环丁基，其中环丙基或环丁基任选被独立地选自氟和甲基中的一种或多种基团取代。

9. 根据权利要求 1 的化合物或其药物学上可接受的盐、对映异构体、非对映异构体或混合物，其中

R^1是氯；

q是1；

R^2是H，$-OCH_3$；和

R^3是氢，$-CH_3$，环丙基，或环丁基，其中环丙基或环丁基任选被选自氟，羟基和甲基中的基团取代。

10. 选自下列的化合物：

5-[4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氯-苯基)-5h-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，

2-(4-氯-苯基)-5-[4-(1-环丁基-氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-5h-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，

2-(4-氯-苯基)-5-[4-(1-环丙基-氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-5h-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，

5-[4-(1-乙酰基-氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氯-苯基)-5h-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，

2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(1-甲基-氮杂环丁烷-3-基氧基)-苯基]-5h-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，

5-[4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氯-苯基)-6,7-二氢-5h-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，

2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(1-甲基-氮杂环丁烷-3-基氧基)-苯基]-6,7-二氢-5h-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，

2-(4-氯-苯基)-5-[4-(1-异丙基-氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-6,7-二氢-5h-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮；

2-(4-氯-苯基)-5-[4-(1-环丁基-氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-6,7-二氢-5h-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮；

2-(4-氯-苯基)-5-{3-甲氧基-4-[1-(2-甲氧基-乙基)-氮杂环丁烷-3-基氧基]-苯基}-6,7-二氢-5h-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮；

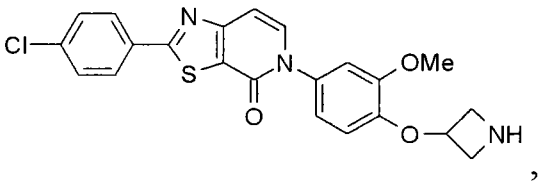
2-(4-氯-苯基)-5-{4-[1-(2-羟基-乙基)-氮杂环丁烷-3-基氧基]-3-甲氧基-苯基}-6,7-二氢-5h-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮；

2-(4-氯-苯基)-5-[4-(1-环丙基-氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-6,7-二氢-5h-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮；和

2-(4-氯-苯基)-5-{3-甲氧基-4-[1-(3,3,3-三氟-丙酰基)-氮杂环丁烷-3-基氧基]-苯基}-6,7-二氢-5h-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮。

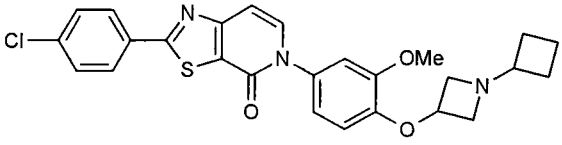
11. 化合物 5-[4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氯-苯

基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



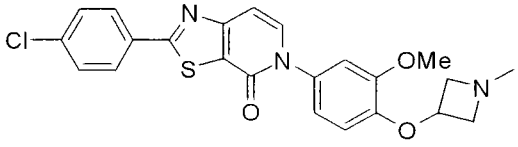
或它的药物学上可接受的盐。

12. 化合物 2-(4-氯-苯基)-5-[4-(1-环丁基-氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，



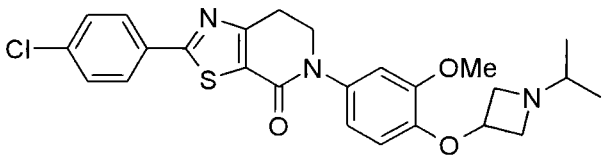
或它的药物学上可接受的盐。

13. 化合物 2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(1-甲基-氮杂环丁烷-3-基氧基)-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



或它的药物学上可接受的盐。

14. 化合物 2-(4-氯-苯基)-5-[4-(1-异丙基-氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，



或它的药物学上可接受的盐。

15. 根据权利要求 11-14 中任何一项的化合物，它是盐酸盐或草酸盐。

16. 治疗或防止肥胖病和相关疾病的方法，该方法包括对有该需要的患者施用药物有效量的根据权利要求 1-15 中任何一项的化合物或该化合物的药物学上可接受的盐，对映异构体，非对映异构体或混合物。

17. 药物组合物，它包括权利要求 1-15 中任何一项的化合物和药物学上可接受的载体和/或稀释剂。

18. 根据权利要求 1-15 中任何一项的化合物或它的药物学上可接受的盐，对映异构体，非对映异构体或混合物作为食欲抑制剂的用途。

19. 根据权利要求 1-15 中任何一项的化合物或它的药物学上可接受的盐，对映异构体，非对映异构体或混合物用于治疗肥胖病的用途。

20. 根据权利要求 1-15 中任何一项的化合物或它的药物学上可接受的盐，对映异构体，非对映异构体或混合物用于治疗、防止或改善与包括饮食病症、糖尿病、糖尿病性并发症、糖尿病性视网膜病、抑郁症和忧虑症在内的肥胖病相关的疾病的用途。

21. 根据权利要求 1-15 中任何一项的化合物或它的药物学上可接受的盐，对映异构体，非对映异构体或混合物在药物制备中的用途。

22. 根据权利要求 1-15 中任何一项的化合物或它的药物学上可接受的盐用于制造药物的用途，该药物用于治疗、防止或改善包括饮食病症、糖尿病、糖尿病性并发症、糖尿病性视网膜病、抑郁症和忧虑症在内的肥胖病的症状。

5-[4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-苯基]-2-苯基-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮衍生物及其作为 MCH 受体拮抗剂的用途

发明领域

本发明属于医药领域，特别涉及肥胖病和与肥胖病有关的疾病的治疗。更具体地说，本发明涉及用于治疗、防止或改善肥胖病和相关疾病的黑色素浓缩激素(MCH)的选择性拮抗剂。

发明背景

MCH 过表达转基因小鼠两者都适度肥胖，并且 MCH-/-和 MCHR1-/-小鼠两者特征都在于与野生型对照物相比而言减少的重量增加。MCH 诱导的体重增加和食欲过盛在无 MCHR1 的小鼠中都没有出现。非肽小分子 MCHR1 拮抗剂衰减由 MCH 刺激的食物摄入。前述内容支持了用属于 MCHR1 的有效拮抗剂的化合物来治疗肥胖病和相关疾病的假设。

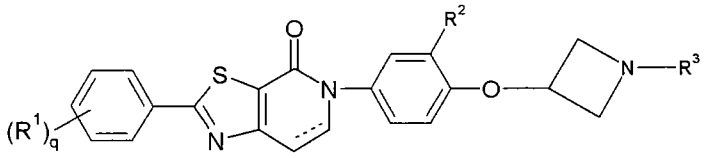
PCT 申请号 WO 2003/033476A1 公开了被报道可用作该 MCH 受体的拮抗剂的化合物。PCT 申请号 WO 2003/033480A1 公开了被报道可用作该 MCH 受体的拮抗剂的化合物。PCT 申请 WO 2006/066174A1 公开了可用于与肥胖病和相关疾病有关的病状的医治、防止或改善的化合物。

没有证明目标在于肥胖病的当前医治手段对于全部的患者和对于持续的时间都有效。此类治疗的例子包括各种非处方食欲抑制剂，各种饮食制度和/或锻炼。因此，仍然需要用于治疗、防止和/或改善肥胖病的影响的新型和/或改进的治疗有效药剂。

MCHR1 的拮抗剂预期可用于治疗或防止肥胖病和相关疾病。需要寻找 MCHR1 的有效力的拮抗剂。还需要寻找相对于 MCHR2 而言能够有选择地结合 MCHR1 的化合物。还需要寻找具有与现有技术化合物相比的改进的安全性能谱(profile)的 MCHR1 拮抗剂。本发明提供这种用于肥胖病和相关疾病的治疗的具有改进安全性能谱的有效力的、选择性的 MCHR1 拮抗剂。

发明概述

本发明涉及通式 I 的化合物



(I)

其中

“-----”不存在或任选是键;

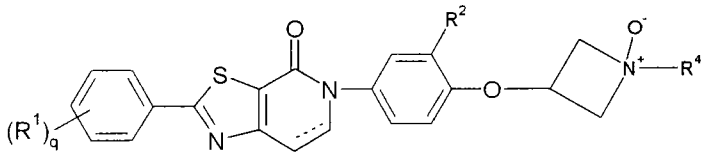
q 是 1 或 2;

R^1 独立地选自氢，$-C_1-C_2$ 烷基，卤素，羟基，$-C_1-C_2$ 卤代烷基，$-C_1-C_3$ 烷氧基，氰基，$-O-C_3-C_4$ 环烷基，和 $-OC_1-C_2$ 卤代烷基;

R^2 选自氢，$-C_1-C_3$ 烷基，羟基，$-C_1-C_3$ 烷氧基，氰基，$-C_1-C_2$ 卤代烷基，$-OC_1-C_2$ 卤代烷基，和卤素;

R^3 选自氢，$-C_1-C_4$ 烷基，$-C_2-C_4$ 卤代烷基，$-C_2-C_4$ 烷基 OH，$-C_3-C_6$ 环烷基，$-CH_2C_3-C_6$ 环烷基，$-C_2-C_4$ 烷基-O-C_1-C_4 烷基，$-C(O)C_1-C_4$ 烷基，$-C(O)C_1-C_4$ 卤代烷基，$-CH_2-$噻唑，苯基，苄基，四氢噻喃基，和四氢吡喃基，其中该环烷基，四氢噻喃基，四氢吡喃基和噻唑基任选地被独立地选自卤素，羟基，C_1-C_2 烷基，和 $-C_1-C_2$ 卤代烷基中的一种或两种基团取代; 或这些化合物的药物学上可接受的盐，对映异构体，非对映异构体或混合物。

本发明还涉及通式 II 的化合物



(II)

其中:

“-----”不存在或任选是键;

q 是 1，或 2;

R^1独立地选自氢，-C_1-C_2烷基，卤素，羟基，-C_1-C_2卤代烷基，-C_1-C_3烷氧基，氰基，-O-C_3-C_4环烷基，和-OC_1-C_2卤代烷基；

R^2选自氢，-C_1-C_3烷基，羟基，-C_1-C_3烷氧基，氰基，-C_1-C_2卤代烷基，-OC_1-C_2卤代烷基，和卤素；

R^4选自-C_1-C_4烷基，-C_2-C_4烷基OH，和-C_3-C_6环烷基，其中该环烷基任选地被独立地选自卤素和-C_1-C_2烷基中的一种或两种基团取代；或该化合物的药物学上可接受的盐，对映异构体，非对映异构体或混合物。

本发明还涉及包括通式I或II的化合物的药物组合物。

本发明还涉及在需要治疗或防止肥胖病的患者中治疗或防止肥胖病的方法，其中该治疗或防止包括，与药物学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂联合，对所述患者施用治疗有效量的通式I或II的化合物。

本发明还涉及用于由黑色素浓缩激素引起或加重的疾病的治疗的一种有选择地拮抗与MCHR1受体的结合作用的方法。

本发明提供了通式I或II的化合物作为食欲抑制剂和/或作为体重损失剂的用途。

本发明涉及通式I或II的化合物用于制造治疗肥胖病和相关疾病的药物的用途。

本发明涉及用于治疗中的通式I或II的化合物。

详细说明

对于本发明的目的，正如这里所公开和/或所要求，下列术语被定义如下。

术语“C_1-C_2烷基”指甲基或乙基或它们的自由基。

在这里使用的术语“C_1-C_4烷基”指具有1-4个碳原子的直链或支链脂族链，其中包括但不限于甲基，乙基，丙基，异丙基，和正丁基。除非另有说明，术语“烷基”指C_1-C_4烷基。

在这里使用的术语“C_3-C_6环烷基”指具有3-6个碳原子且不具有双键的环烃基。C_3-C_6环烷基包括环丙基，环丁基，环戊基，和环己基。

术语“C_1-C_2卤代烷基”指被一个，两个，或三个卤素原子取代的C_1-C_2烷基。C_1-C_2卤代烷基的例子包括但不限于三氟甲基，和氯乙基。

术语“C_1-C_4卤代烷基”指被一个，两个或三个卤素原子取代的C_1-C_4

烷基。C_1-C_4 卤代烷基的例子包括但不限于三氟甲基，氯乙基，和 2-氯丙基。

术语“C_2-C_4 卤代烷基”指被一个，两个或三个卤素原子取代的 C_2-C_4 烷基。C_2-C_4 卤代烷基的例子包括但不限于三氟乙基，氯乙基，和 2-氯丙基。

术语“C_1-C_3 烷氧基”指经由氧键连接的 C_1-C_3 烷基结构部分即 -OC_1-C_3 烷基。C_1-C_3 烷氧基的例子包括甲氧基，乙氧基，丙氧基，异丙氧基。

在这里使用的术语“C_2-C_4 烷基 OH”指被 OH 基团终端的具有所示数量的碳原子的取代基。例如 C_2-烷基 OH 是-CH_2CH_2OH。

术语“卤素”指氟，氯，溴和碘。

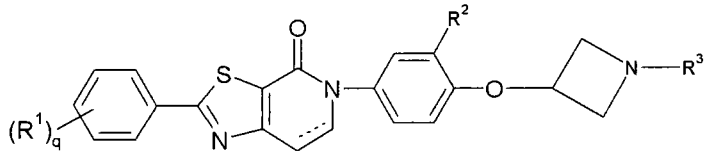
该术语“-OC_1-C_2 卤代烷基”指在一个或两个碳原子上具有卤素取代基的 C_1-C_2 烷氧基(即-OC_1-C_2 烷基)基团。

在这里使用的术语“治疗”包括限制、减轻、改善、减慢、停止或逆转病理性病症或它的后遗症的进展或严重性。

在这里使用的术语“防止”指减少以下可能性：通式 I 或 II 的化合物的接受者将招致或发展如这里所述的病理性病症或其后遗症中的任何一种。

在这里使用的术语“治疗有效量”指足以治疗或防止这里所述的病症或其有害影响的通式 I 或 II 的化合物的量；或足以拮抗 MCHR1 受体以实现本发明的目的的通式 I 或 II 的化合物的量。

在这里使用的术语“与肥胖病有关的疾病”和“相关疾病”指由肥胖的病症所引起、加重、诱发或与其相关联的症状、疾病或病状。此类疾病、病状和/或症状包括但不限于饮食病症(易饥症，神经性厌食症，等等)，糖尿病，糖尿病并发症，糖尿病性视网膜病，性欲/生育障碍，抑郁症，忧虑，高血压，脑出血，充血性心力衰竭，睡眠障碍，动脉粥样硬化，类风湿性关节炎，中风，高脂质血症，血甘油三酯过多，高血糖症，和高脂蛋白血。临时优先权申请 U.S. S/N 60/870,011 公开以下通式的化合物：



其中：

“-----”任选是键以形成双键，

q是0，1，2或3；其中在苯基环上的其它位置具有氢原子；

R^1独立地选自氢，C_1-C_4烷基，卤素，羟基，C_1-C_4卤代烷基，C_1-C_4烷氧基，-O-C_3-C_6环烷基，和-OC_1-C_4卤代烷基；

R^2选自C_1-C_4烷基，羟基，-OC_1-C_4烷基，氰基，C_1-C_4卤代烷基，-OC_1-C_4卤代烷基，和卤素；

R^3选自氢，C_1-C_4烷基，C_1-C_4卤代烷基，C_2-C_4烷基OH，C_3-C_6环烷基，和C_2-C_4烷基-O-C_1-C_4烷基，-C(O)C_1-C_4烷基，其中该环烷基任选地被独立地选自卤素和C_1-C_4卤代烷基中的一个或两个基团取代；或它的药物学上可接受的盐。

通式I或II的某些化合物也可作为药物酸加合盐(acid addition salts)存在。酸加合盐典型地通过当量酸(基于在氮原子上可利用的碱性自由电子对的摩尔数，或其稍微过量)与本发明的碱化合物反应来形成。加合盐产品常常作为结晶产品被分离。该结晶可以是自发的或可以通过冷却和/或加晶种来促进。药物学上可接受的盐类和用于制备它们的常用方法是本领域中技术人员公知的。例如参见P. Stahl等人的Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selections and Use (VCHA/Wiley-VCH, 200); S. M. Berge等人的“Pharmaceutical Salts” Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 66, No. 1, January 1977。

本发明的优选化合物

本发明的某些化合物是特别重要的和优选的。以下的列表列出了几组的优选化合物。

优选的R^1基团

优选的R^1基团独立地选自氢，卤素，羟基，-C_1-C_2卤代烷基，-C_1-C_3烷氧基，-O-C_3-C_4环烷基，和-OC_1-C_2卤代烷基。更优选的R^1是氯，氟，

甲氧基，环丙氧基，三氟甲基，三氟甲氧基，或氰基。最优选的 R^1 基团是氯。

优选的 R^2

优选的 R^2 基团选自氢，$-OC_1-C_2$ 烷基，氰基，$-OC_1-C_2$ 卤代烷基，和卤素。更优选的 R^2 基团选自氢，甲氧基(-OMe)，氰基，氟，和氯。最优选的 R^2 是甲氧基。

优选的 R^3 基团

优选的 R^3 基团独立地选自氢，$-C_1-C_4$ 烷基，$-CH_2$ 环丙基，$-CH_2C_3-C_4$ 环烷基和 $-C(O)C_1-C_2$ 烷基，其中该烷基和环烷基任选被独立地选自卤素，羟基，$-C_3-C_4$ 环烷基，$-C_1-C_2$ 烷基，和 $-C_1-C_2$ 卤代烷基中的一种或两种基团取代。更优选的是选自氢，甲基，环丙基和环丁基中的 R^3 基团。

优选的 R^4 基团

优选的 R^4 基团是甲基，乙基，环丁基或环戊基。更优选，R^4 是甲基或环丁基。

本发明的优选化合物是通式 I 的化合物，其中

R^1 是氯，甲氧基，环丙氧基，氟，或三氟甲基；

q 是 1 或 2；

R^2 是氢，氯，-CN 或 $-OCH_3$；和

R^3 是氢，$-CH_3$，$-CH_2CH_2OH$，$-CH_2CH_2F$，$-CH_2CHF_2$，异丙基，环丙基，$-CH_2$ 环丙基，或环丁基，其中环丙基或环丁基任选被独立地选自氟，甲基和环丁基中的一种或两种基团取代。

也优选的是通式 I 的化合物，其中

R^1 是氯，甲氧基，环丙氧基，氟，或三氟甲基；

q 是 1；

R^2 是 H，-CN 或 $-OCH_3$；和

R^3 是氢，$-CH_3$，$-CH_2CH_2F$，$-CH_2CHF_2$，环丙基，或环丁基，其中环丙基或环丁基任选被选自氟，羟基和甲基中的基团取代。

也优选的是通式 I 的化合物，其中

R^1 是氯，甲氧基，环丙氧基，氟，或三氟甲基；

q 是 1；

R^2 是氯或 $-OCH_3$；和

R^3 是氢，$-CH_3$，$-CH_2CH_2F$，$-CH_2CHF_2$，环丙基，或环丁基，其中环丙基或环丁基任选被选自氟，羟基和甲基中的基团取代。

也优选的是通式 I 的化合物，其中

R^1 是氯，氟，甲氧基，或三氟甲基；

q 是 1；

R^2 是$-OCH_3$ 或氰基；和

R^3 是氢，$-CH_3$，$-CH_2CH_2F$，$-CH_2CHF_2$，环丙基，或环丁基，其中环丙基或环丁基任选被选自氟，羟基和甲基中的基团取代。

也优选的是通式 I 的化合物，其中

R^1 是氯；

q 是 1；

R^2 是 H，OCH_3；和

R^3 是氢，$-CH_3$，环丙基，或环丁基，其中环丙基或环丁基任选被选自氟，羟基和甲基中的基团取代。

也优选的是通式 I 的化合物，其中

R^1 是氯，甲氧基，环丙氧基，氟，或三氟甲基；

q 是 1 或 2；

R^2 是 H，-CN 或$-OCH_3$；和

R^3 是氢，$-CH_3$，$-CH_2CH_2OH$，$-CH_2CH_2F$，$-CH_2CHF_2$，异丙基，环丙基，$-CH_2$ 环丙基，或环丁基，其中环丙基或环丁基任选被独立地选自氟和甲基中的一种或两种基团取代。

也优选的是根据通式 I 的化合物，其中

R^1 是氯；

q 是 1；

R^2 是 H，$-OCH_3$；和

R^3 是氢，$-CH_3$，环丙基，或环丁基，其中环丙基或环丁基任选被选自氟，羟基和甲基中的基团取代。

也优选的是通式 II 的化合物，其中

R^1 是氯，甲氧基，环丙氧基，氟，或三氟甲基；

q 是 1；

R^2 是-CN 或$-OCH_3$；和

R^4 是 CH_3。

也优选的是通式 II 的化合物，其中

R^1 是氯，甲氧基，环丙氧基，氟，或三氟甲基；

q 是 1；

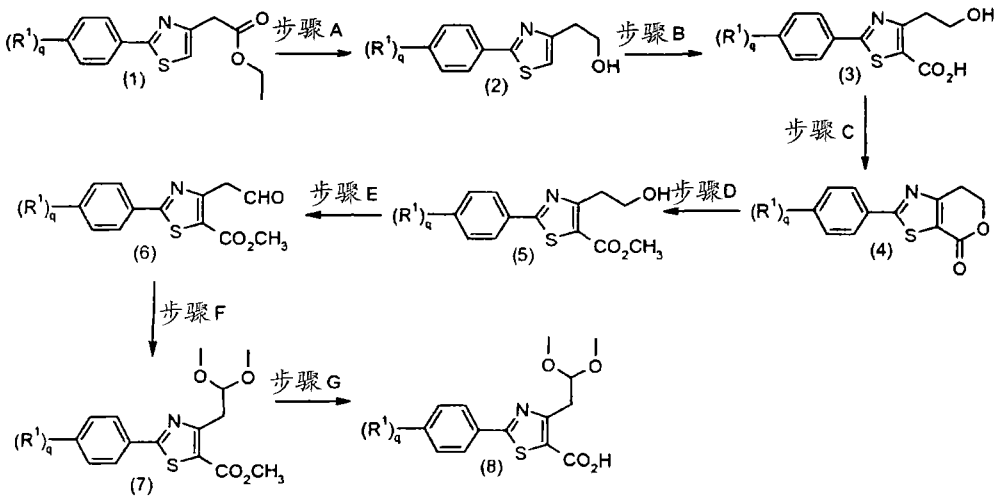
R^2 是-OCH_3；和

R^4 是 CH_3。

通式(I)或(II)的化合物能够通过现有技术中已知的各种程序和下面所述的那些程序来制备。然而，下列讨论不希望以任何方式限制本发明的范围。例如，所述路线中的每一个的具体合成步骤能够以不同方式相结合，或与不同路线的步骤相结合，以制备通式(I)或(II)的附加化合物。在以下反应路线中的各步骤的产物能够通过常规方法来回收，其中包括萃取，蒸发，沉淀，色谱分离，过滤，研磨，结晶，等等。

在这里使用的下列术语具有所表明的意义：“MeOH”指甲醇；“EtOH”指乙醇；“EtOAc”指乙酸乙酯；“DMF”指二甲基甲酰胺；“DMSO”指二甲亚砜；“TFA”指三氟乙酸；“Et_2O”指乙醚；“THF”指四氢呋喃；“LDA”指二异丙基胺化锂；“n-BuLi”指正丁基锂；“p-TsOH”指对甲苯磺酸；“tert-BuOK”指叔丁醇钾；“DIBAL”指二异丁基铝氢化物；“TEMPO”指 2,2,6,6-四甲基-1-哌啶基氧基，自由基；“DEAD”指偶氮二羧酸二乙酯；“DIAD”指偶氮二羧酸二异丙酯；“tBOC”或“Boc”指叔丁氧基羰基；“TLC”指薄层色谱法；“HPLC”指高效液相色谱法。

反应路线 1



通式(8)的中间体的形成能够根据在反应路线 1 中描述的反应来进行。通式(8)的合适化合物是其中$(R^1)_q$与通式 I 中相同定义的化合物。

在反应路线 1，步骤 A，通式(1)的噻唑乙酸酯被还原成通式(2)的噻唑乙醇。本领域中技术人员将会认识到，有许多的还原剂，如 $LiAlH_4$，$NaBH_4$，$LiBH_4$ 等等适合用于该转变。优选的方法在约-80℃至 60℃的温度下使用在非质子溶剂如乙醚，甲苯，或优选 THF 中的 DIBAL。

在反应路线 1，步骤 B 中，通式(2)的噻唑被羧酸化而形成通式(3)的噻唑羧酸。例如，噻唑(2)用 2-3 当量的合适碱如 LDA，双(三甲基甲硅烷基)胺化锂，或优选正丁基锂，在 THF 或乙醚中，在约-80℃至-70℃下处理约 2-4 小时。所得双阴离子然后用 CO_2 气体在 THF 或乙醚中的溶液处理，获得通式(3)的噻唑羧酸。

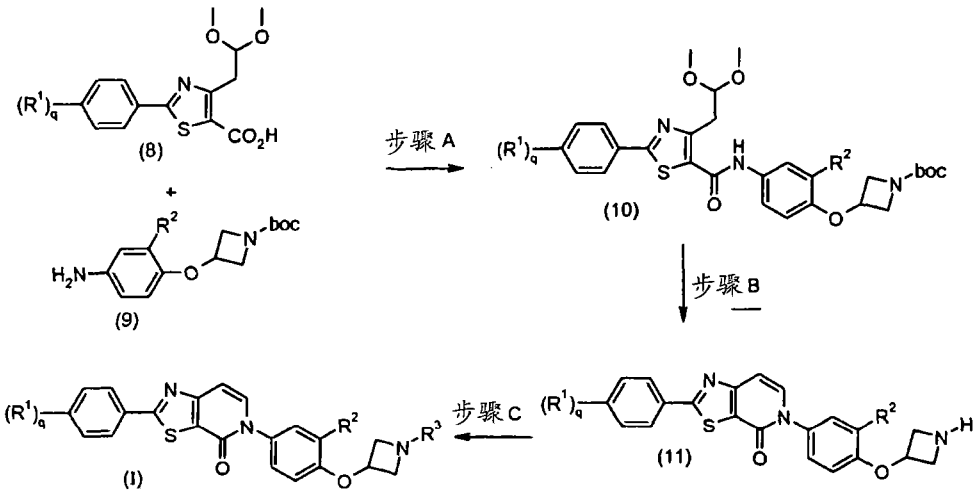
在步骤 C 中，通式(3)的噻唑羧酸在无水条件下脱水，形成通式(4)的噻唑内酯。例如，通式(3)的羧酸在无水甲苯或苯中的溶液用酸催化剂如对甲苯磺酸处理，然后加热回流 4-24 小时，环化成通式(4)的内酯。迪安-斯达克榻分水器的使用通过除去所产生的水来加速反应。

在反应路线 1，步骤 D 中，通式(4)的噻唑内酯通过使用无机酸如浓硫酸，在甲醇存在下被酯基转移成通式(5)的酯醇。随后在步骤 E 中，通式(5)的醇被氧化成通式(6)的醛。本领域中技术人员会认识到有许多这样的氧化方法。优选的方法使用在惰性溶剂如二氯甲烷中的 TEMPO，有溴化钾，次氯酸钠和碳酸氢钠存在。

在反应路线 1，步骤 F 中，通式(6)的醛转化成通式(7)的缩醛。目前已有本领域中技术人员可利用的缩醛形成的各种方法。优选的条件使用已溶于 MeOH 中的酸性离子交换树脂，它含有原甲酸三甲酯。在步骤 G 中，通式(7)的缩醛-酯通过使用无机碱如氢氧化钠在合适的极性溶剂如乙醇中被水解成通式(8)的酸。

将会容易地认识到，通式(1)的化合物能够通过与使用本领域中众所周知的和完全了解的程序的这里所述的那些方法相类似的方法来制备。例如，通式(1)的化合物是通过硫酰胺用卤乙酰乙酸酯的环化来制备的。即使无法从市场上买得到，硫代酰胺容易地通过使用现有技术中已知的方法从取代的苯甲酰胺制备，如使用 Lawesson 试剂或五硫化磷。

反应路线 2



通式(I)的化合物的形成能够根据在反应路线 2 中所述的方法来进行。通式(8)的合适化合物是其中$(R^1)_q$与在通式(I)中相同定义的一种化合物，通式(9)的合适化合物是其中 R^2 与在通式(I)中相同定义的一种化合物。

在反应路线 2，步骤 A 中，通式(8)的酸用通式(9)的胺加以酰化。本领域中的技术人员会充分认识到，有各种方法可用于羧酸类的酰化。优选的方法使用 1-羟基苯并三唑水合物和 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐，在胺如二异丙基乙胺存在下，在惰性溶剂如二氯甲烷，乙腈，或优选 THF 中进行。

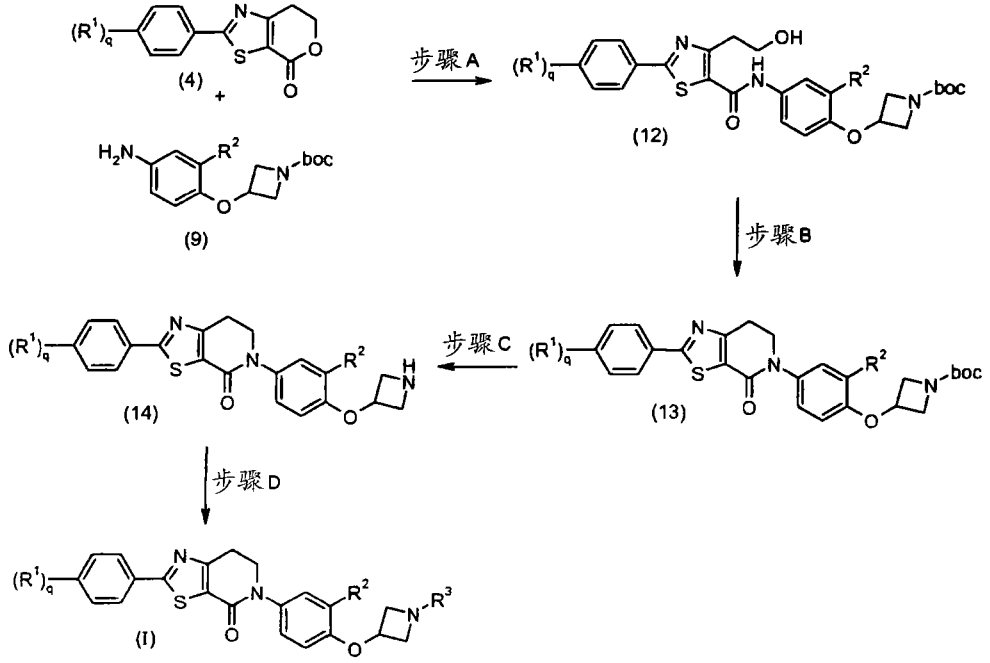
在反应路线 2，步骤 B 中，通式(10)的噻唑-酰胺发生分子内环化作用形成通式(11)的噻唑-吡啶酮，伴随有 tBOC 保护基团的损失得到 N-未取代的氮杂环丁烷。该环化是在惰性溶剂如乙醇中在无机酸如浓 HCl 存在下进行的，并且在溶剂的回流温度下加热 1-24 小时。

通式(11)的 N-未取代的氮杂环丁烷，尽管本身是本发明目的所希望的产物，也能够被取代而获得本发明的其它化合物。例如，在反应路线 2，步骤 C 中，未被取代的氮杂环丁烷(11)通过使用氰基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠，用甲醛，丙酮，环丁酮或其它醛和酮进行还原性烷基化。该氮杂环丁烷(11)也用酮缩醇或缩醛如[(1-乙氧基环丙基)氧基三甲基硅烷或 2,5-二羟基-1,4-二噁烷进行还原性烷基化。此类酮，醛，酮缩醇，或缩醛能够任选地通过使用本领域中已知的程序被取代。另外，该氮杂环丁烷(11)用任选取代的酰氯，氯甲酸酯，或活化羧酸类如三氟丙

酰氯或乙酰氯加以酰化。

将会容易地认识到，通式(9)的化合物能够通过这里所述的或现有技术中已知的方法和程序来制备。例如，通式(9)的化合物通过氟或氯-硝基苯被商购的 3-羟基-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯的亲核性芳族取代来制备。硝基至胺的后续还原得到苯胺(9)。

反应路线 3



通式(I)的化合物的形成能够根据在反应路线 3 中所述的方法来进行。通式(4)的合适化合物是其中$(R^1)_q$与在通式(I)中相同定义的一种化合物，通式(9)的合适化合物是其中 R^2 与在通式(I)中相同定义的一种化合物。

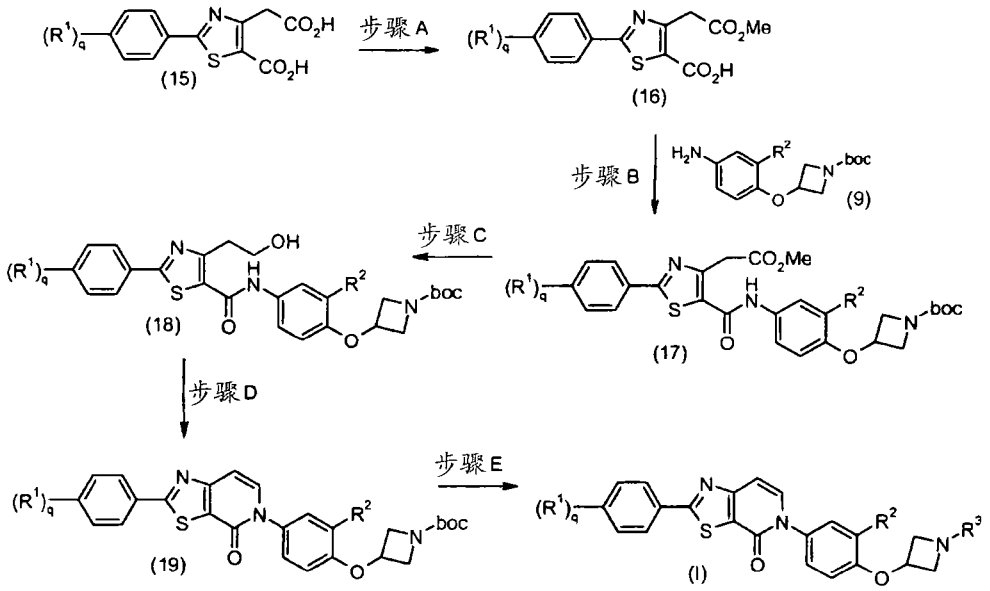
在反应路线 3，步骤 A 中，通式(4)的噻唑内酯与通式(9)的胺进行反应，使用典型的魏因雷布规程(Weinreb protocol)(Basha，Anwer; Lipton，M.; Weinreb，Steven M. Tetrahedron Letters，1977，48，4171-4174)形成通式(12)的酰胺。例如，将胺(9)溶于非质子溶剂，如 CH_2Cl_2 或优选甲苯中，然后用三甲基铝在甲苯中的 2 2.5M 溶液处理。所得溶液在约 0℃至室温的温度下搅拌约 5-60 分钟，然后用通式(4)的噻唑内酯处理。所得溶液在约室温和 110℃之间的温度下搅拌约 3-24 小时，得到通式(12)的酰胺。

在反应路线 3，步骤 B 中，通式(12)的噻唑酰胺通过使用 Mitsunobu 条件(Maligres，P. E.等人，J. Het. Chem. 2003，40(2)，229-241)进行环化，形成通式(13)的噻唑内酰胺。例如，通式(12)的酰胺用三烷基-或三芳基膦如 Me_3P，Ph_3P 或优选 Bu_3P，和偶氮二羧酸二烷基酯如 DEAD 或 DIAD 处理。在惰性溶剂，如甲苯，CH_2Cl_2，或优选 THF 中进行反应。

在步骤 C 中，通式(13)的 tBOC 噻唑内酰胺氮杂环丁烷进行去保护，得到通式(14)的未被取代的氮杂环丁烷。除去 tBOC 基团的常用去保护条件是本领域中的那些技术人员公知的并且能够在 T. W. Green 和 P. G. M. Wuts 的在“Protective Groups in Organic Synthesis”中的文本中找到，John Wiley & Sons，Inc.，1991，328-330。优选的条件使用三氟乙酸或使用在正丙醇溶剂中的 37%盐酸，在室温至约 90℃下进行。

按照与在反应路线 2 的步骤 C 中描述的类似方式，通式(14)的未被取代的氮杂环丁烷－本身是本发明目的所需要的产物－也能够被取代而获得本发明其它化合物，如在反应路线 3 的步骤 D 中所示。

反应路线 4



用于通式(I)化合物的形成的另一可选路线能够根据在反应路线 4 中描述的方法来进行。

在反应路线 4，步骤 A 中，通式(15)的噻唑基二羧酸有选择地被酯化得到通式(16)的噻唑基酯-酸。酯化条件使用醇类溶剂如甲醇，在无机

酸如硫酸存在下，在约 50℃至溶剂的回流温度之间的温度下。

在反应路线 4，步骤 B 中，通式(16)的噻唑基酯-酸用通式(9)的胺加以酰化，得到通式(17)的噻唑基酯-酰胺。本领域中的技术人员会充分认识到，有各种方法可用于羧酸类的酰化。优选的方法使用在惰性溶剂如 THF 中的作为偶联剂的 1-丙烷膦酸环酸酐，在有机胺如 N-甲基吗啉存在下。

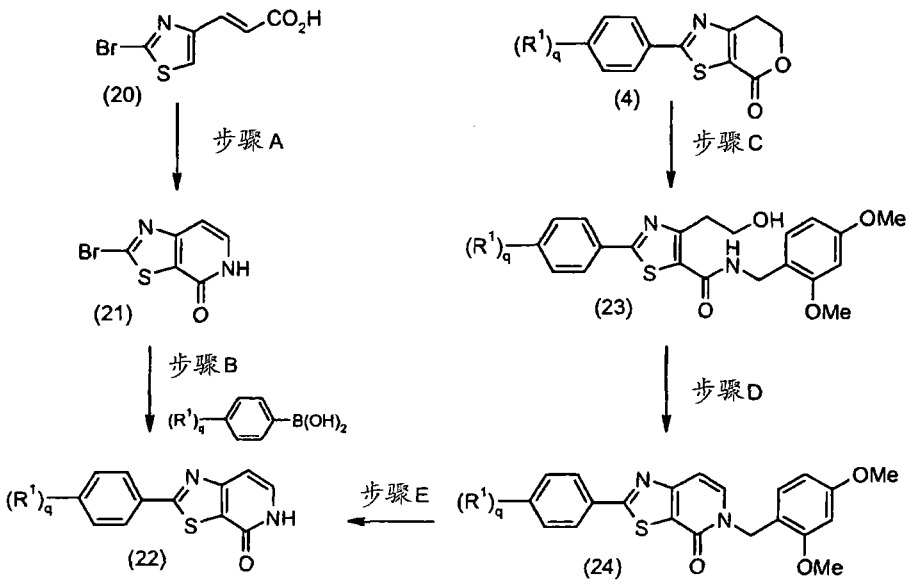
在步骤 C 中，通式(17)的酯-酰胺被还原成通式(18)的烷基羟基酰胺。本领域中技术人员将会认识到，有各种的方法将酯还原成醇，如氢化锂铝，二异丁基氢化铝，硼烷-二甲硫复合物，或硼氢化锂。优选的条件使用在惰性溶剂如 THF 中的硼氢化锂。

在反应路线 4，步骤 D 中，通式(18)的烷基羟基酰胺被环化成通式(19)的噻唑-吡啶酮。醇首先通过使用三氧化硫吡啶复合物被氧化成甲醛，然后用该酰胺就地环化，形成吡啶酮。反应在惰性溶剂如 DMSO 中在室温至约 100℃下进行。

在步骤 E 中，通式(19)的噻唑-吡啶酮氮杂环丁烷通过使用前面对于反应路线 3，步骤 D 所述的方法去保护。所得未被取代的氮杂环丁烷进一步反应得到在通式(I)中所描绘的本发明化合物，按照前面对于反应路线 2，步骤 C 所述方法。

将会容易地认识到，通式(15)的化合物能够通过这里所述的或现有技术中已知的方法和程序来制备。例如，3-氧代-戊二酸二乙酯能够用磺酰氯进行氯化，然后与硫代苯甲酰胺反应，得到 2-苯基-4-乙氧基羰基甲基-噻唑-5-羧酸乙酯。该二乙酯然后水解成通式(15)的二酸。

反应路线 5



通式(22)的中间体的形成能够根据在反应路线 5 中描述的反应来进行。通式(22)的合适化合物是其中$(R^1)_q$与通式 I 中相同定义的化合物。

在反应路线 5，步骤 A 中，3-(2-溴-噻唑-4-基)-丙烯酸(20)转化成酰基叠氮，它随后进行柯歇斯(Curtius)重排得到异氰酸酯，后者环化得到通式(21)的溴噻唑并吡啶酮。酰氯适宜在惰性溶剂如二氯甲烷中用草酰氯产生。在蒸发之后，该酰氯与叠氮化钠在溶剂混合物如水/丙酮/二噁烷或 THF 中进行反应得到酰基叠氮。在后处理之后，酰基叠氮在 Dowtherm® A 和二噁烷中被加热至约 180-250℃的高温，保持约 30 分钟-4 小时。该异氰酸酯就地形成并与噻唑进行分子内反应，形成通式(21)的溴噻唑并-吡啶酮。

在步骤 B 中，通式(21)的溴噻唑并-吡啶酮与苯基硼酸在 Suzuki 交互偶合反应中进行反应，得到通式(22)的苯基噻唑并-吡啶酮。本领域中的技术人员将会认识到，有各种的条件可用于促进该交互偶合反应。反应条件使用合适的溶剂如添加了乙醇和水的二噁烷、甲苯或二甲氧基乙烷。添加无机碱的溶液，如碳酸钠或碳酸钾。反应在钯催化剂如四(三苯基膦)钯(0)存在下在惰性气氛中，在约 70℃-100℃的温度下进行约 8-24 小时。

或者，通式(22)的苯基噻唑并-吡啶酮能够从通式(4)的内酯获得，如在步骤 C，D 和 E 中所示。

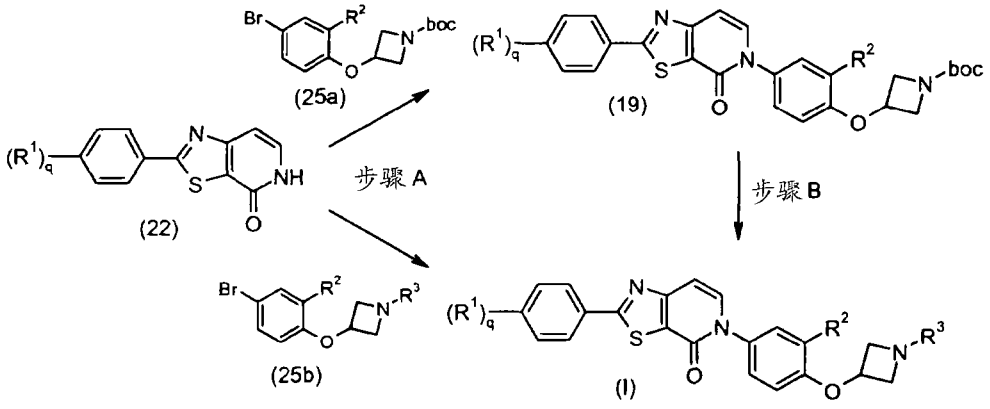
在反应路线 5，步骤 C 中，通式(4)的内酯与 2,4-二甲氧基苄基胺按照对于反应路线 3 的步骤 A 所述的魏因雷布(Weinreb)规程进行反应，得到通式(23)的噻唑-酰胺。

在步骤 D 中，通式(23)的酰胺被环化得到通式(24)的苄基噻唑并-吡啶酮。醇通过使用 1-羟基-1-氧代-1H-苯并[d][1,2]iodoxol-3-酮被氧化成醛，然后与酰胺反应。反应在惰性溶剂如乙酸乙酯中，在 40℃至溶剂的回流温度之间的温度下进行。

在步骤 E 中，2,4-二甲氧基苄基保护基团通过使用纯 TFA 在 50-100℃的温度下被除去，获得通式(22)的噻唑并-吡啶酮。

将会认识到，通式(20)的溴噻唑能够通过这里所述的或现有技术中已知的方法和程序来制备。例如，2-溴噻唑-4-甲醛能够在维蒂希(Wittig)反应中用(三苯基正膦叉基)乙酸甲酯延伸为丙烯酸甲酯，随后水解获得通式(20)的溴噻唑丙烯酸。

反应路线 6



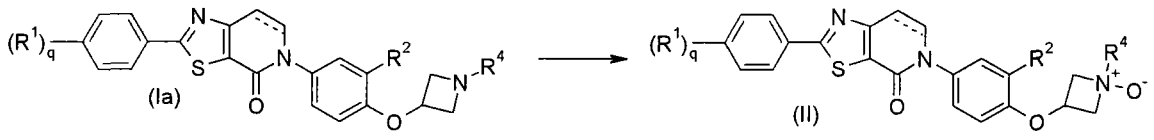
在反应路线 6 中所描绘的是采用通式(22)的苯基噻唑并-吡啶酮获得通式(I)的化合物的另一种路线。

在反应路线 6，步骤 A 中，通式(22)的苯基噻唑并-吡啶酮与通式(25a)或(25b)的苯基溴化物反应，获得通式(19)或通式(I)的噻唑并-吡啶酮。反应在惰性溶剂如 THF 中，或优选添加有无机碱如碳酸铯的二噁烷中进行。使用铜催化剂，如在 sym-二甲基乙二胺存在下的碘化铜(I)。反应在约 70℃至溶剂的回流温度之间的温度下加热。

在步骤 B 中，可以认识到，通式(19)的受保护的氮杂环丁烷能够按

照前面所述，如在反应路线 3，步骤 C 和 D 中所述，容易地转化成通式(I)的最终产物。

反应路线 7



通式(II)化合物的形成能够根据在反应路线 7 中描绘的方法来进行，其中 R^4 与通式(II)中的定义相同。

通式(Ia)的氮杂环丁烷通过使用在惰性溶剂如二氯甲烷中的间氯过苯甲酸被氧化成通式(II)的氮杂环丁烷 N-氧化物。

用 ^{125}I-MCH 结合和功能 GTP γ ^{35}S 结合分析法说明本发明的化合物作为 MCHR1 拮抗剂的效力。本领域技术人员能够通过使用这里的程序或在现有技术中公开的程序来进行 ^{125}I-MCH 结合和功能 GTP γ ^{35}S 结合分析。对于结合分析，例如参见 Macdonald, D.等人, 2000. Molecular characterization of the melanin-concentrating hormone/receptor complex: identification of critical residues involved in binding and activation. Mol Pharmacol 58, 217-225。对于 GTPγS 功能分析，例如参见 Gao, X.等人, 2004. Europium-labeled melanin-concentrating hormone analogues: ligands for measuring binding to melanin-concentrating hormone receptors 1 and 2. Anal Biochem 328, 187-195。

在这些分析中可使用的全部配体，放射性配体，溶剂和试剂容易从商业来源获得或能够容易地由本领域技术人员制备。使用从转染人 MCHR1(Swiss-Prot Accession number Q99705)的 AV-12 细胞分离的膜的 ^{125}I-MCH 结合和功能 GTPγ^{35}S 结合分析法用于证实在这里公开的作为 MCHR1 拮抗剂的化合物的效力。在使用 ^{125}I-MCH、本发明的化合物和克隆 43 膜的竞争性结合分析法中通过使用闪烁近似计算技术来评析化合物在 MCHR1 上的结合。IC_{50} 值(定义为将 ^{125}I-MCH 的特定结合减少 50%所需要的试验化合物的浓度)是通过使用数据表(spreadsheet)将浓度-响应数据拟合到 4-参数模型(最大响应，最小响应，Hill 系数，IC_{50})来测定的。通过使用 Cheng 等人描述的 Cheng-Prusoff 近似计算方法(Biochem.

Pharmacol.，22：3099-3108(1973)从 IC_{50} 数值计算 Ki 值。例举的化合物在这里公开的结合分析中显示<1 μM 的 Ki。具体地说，实施例 37 的化合物显示出约 4 nM 的平均 MCHR1 Ki。因此，本发明的化合物可有效地作为有效力的 MCHR1 拮抗剂。

通过使用闪烁近似计算分析法测量试验化合物抑制 GTPγ^{35}S 在从表达人 MCHR1 的 AV-12 细胞分离出的膜上的 MCH 刺激的结合能力来评析 MCH 活性的功能拮抗作用。IC_{50} 值(定义为将 MCH 刺激的 GTPγ^{35}S 结合减少 50%所需要的试验化合物的浓度)是通过使用数据表(spreadsheet)将浓度-响应数据拟合到 4-参数模型(最大响应，最小响应，Hill 系数，IC_{50})来测定的。在由 Schild 分析验证竞争性的拮抗作用之后，通过使用 Leff 和 Dougal(Trends Pharmacol. Sci.(1993) 14：110-112)描述的 Cheng-Prusoff 近似计算法的改进形式，从(独立地测定的)各拮抗剂的 IC_{50} 值和 MCH 的 EC_{50} 值计算 K_b 值。例举的化合物在这里公开的功能分析中显示<1 μM 的 K_b 值。具体地说，实施例 28 的化合物显示出约 6 nM 的 MCHR1 Kb 值。因此，本发明的化合物可有效地作为有效力的 MCHR1 拮抗剂。

为了证明活体内效力，本发明的化合物通过口服填喂法给药于体重 450-500 g 的膳食-诱导的肥胖雄性 Long-Evans 大鼠(Harlan，IN)。动物被单独关在具有颠倒 12 小时光照/黑暗循环(黑暗 10:00/22:00)的温度调节的室(24℃)内。水和食物(Teklad 95217，Harlan，WI)可随意获得。在黑暗期开始之前化合物是在赋形剂(它由在水中的 10%阿拉伯树胶和 0.15%糖精组成)中一天一次口服 3 天。每日测量食物摄入量和体重，测量 3 天。当与赋形剂对照物比较时，实施例 29 的化合物在 10 mg/Kg 的剂量下产生约 7 克的平均体重减轻(效果)。结果表明本发明的化合物可用于治疗肥胖症。

作为 MCHR1 结合作用的拮抗剂，本发明的化合物可用于治疗其中 MCHR1 受体已经表明起作用的人和非人(尤其陪伴)动物的各种病状或与 MCH 的作用相关的疾病。本发明的化合物可用于治疗或防止的疾病、病症或病状包括在这里和在 PCT 申请 WO 2007/066174 中公开的疾病。本发明的化合物也可以与其它批准的治疗剂联用来治疗、防止和/或改善肥胖病和相关疾病。在这一形式中，本发明的化合物增强此类批准联合给药治疗的积极效果，同时最大程度减少由于较低剂量的此类联用化合

物的潜在性需求所引起的副作用。该联合治疗(剂)能够以单个剂型或以混合剂型供给。可与通式 I 或 II 的化合物联用的化合物的例子包括体重损失剂(Meridia™, Xenical™)，胆固醇降低剂(例如，洛伐他汀，辛伐他汀，普伐他汀，氟伐地丁，和阿托伐他汀)，葡萄糖水平控制或调节剂，大麻素 CB-1 拮抗剂化合物(例如 rimonanbant)等等。

在治疗非人、非陪伴的动物时，本发明的化合物可用于减少体重增加和/或改进饲料利用效率和/或提高脂肪除外体重。

在给药之前，通式 I 或 II 的化合物优选以单元剂型配制。因此，本发明的又一个实施方案是包括通式 I 或 II 的化合物和药物载体的药物配制剂。

本发明的药物配制剂是通过使用众所周知的和容易获得的成分由已知的程序制备的。在制备本发明的配制剂时，活性成分(通式 I 或 II 化合物)通常与载体混合，或被载体稀释，或被包围在载体内，该载体可以呈现液体，片剂，胶囊剂，小袋，纸或其它容器的形式。当该载体用作稀释剂时，它可以是用作活性成分的媒介剂、赋形剂或介质的固体、半固体或液体材料。因此，组合物能够呈现片剂，药丸，粉末剂，锭剂，小袋剂，扁囊剂，酏剂，悬浮液，乳液，溶液，糖浆剂，气溶胶(作为固体或在液体介质中)，软和硬胶囊剂，栓剂，无菌可注射的溶液剂和无菌的包装粉末剂形式。

本领域中技术人员能够知道制备各种标准配制剂的方法、试剂和条件或能够无需过度的实验就可确定此类信息。本发明的组合物经过配制，可以在施用于患者之后提供活性成分的快速、持续或延迟释放。

所给药的具体剂量是由各情形所处的特殊情况决定的。这些情况包括给药途径，患者的病史，所要治疗的病理性病状或症状，所要治疗的病状/症状的严重性，和接受者的年龄和性别。然而，应该理解的是，所施用的治疗剂量是考虑到有关的情况由医生确定，或由非人接受者的兽医确定。

一般，通式 I 或 II 的化合物的有效最低日剂量是约 0.1 mg-约 0.5 mg/每千克(体重)。有效最大剂量是约 1 mg-约 5 mg/每千克。适合于特殊接受者的准确剂量是基于患者的特殊情况由治疗医生确定的。合适剂量也可以根据在受试者的“剂量滴定”的医疗条款中的标准操作规程来确定；即，最初施用低剂量的化合物，和逐渐提高剂量，直至达到所预期

的治疗效果为止。

化合物可以通过包括口服，直肠给药，透皮，皮下，局部给药，静脉内，肌内或鼻内给药途径在内的各种途径来给药。优选的给药途径是口服。

实施例

没有进一步详细描述，可以相信本领域中技术人员能够通过使用前面的描述来充分地实施本发明。下列制备例和实施例用于更详细地描述本发明。它们是用来举例说明但无论如何不限制本发明。试剂和起始原料是本领域中的普通技术人员容易获得的或容易合成的。本领域中的那些技术人员将迅速认识到在实施例中所述程序的合适变化形式。本发明的化合物的名称是由 ChemDraw Ultra® 7.0.1 版提供。

制备例 1

[2-(4-氯苯基)-噻唑-4-基]-乙酸乙酯

将 4-氯硫代苯甲酰胺(74.0 g, 431.1 mmol)溶解在 EtOH (470 mL)中，然后用 4-氯乙酰乙酸乙酯(58.0 mL，70.1 g，426.0 mmol)处理。所得溶液在回流下机械搅拌 2 小时。冷却至室温，添加水(1000 mL)，和用 Et_2O(2000 mL，然后 2 × 500 mL)萃取。合并有机溶液，用盐水(950 mL)洗涤。在真空中浓缩得到油，它在静置时凝固(121.8 g)。将粗物质从异丙醇/水中重结晶，得到标题化合物(107.3 g, 89%收率)。ES/MS m/z (^{35}Cl) 282.1 $[M+1]^+$。

制备例 2

2-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基]-乙醇

将[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基]-乙酸乙酯(107.4 g，381.2 mmol)溶解在 THF (800 mL)中和冷却至 0-5℃。经过约 3.5 小时慢慢地添加 DIBAL(在 THF 中 1.0 M 浓度，800 mL，800 mmol)，保持温度<5℃。在添加结束之后，将所得溶液升温至室温，和机械搅拌一夜。将溶液冷却至 0-5℃和慢慢地添加另外的 DIBAL(150 mL)，保持温度<5℃。在室温下搅拌 2.5 小时，然后冷却至 0-5℃和用饱和 Rochelle 盐水溶液(2900 mL)经过 5 小时慢慢地淬灭，保持温度<10℃。混合物用 EtOAc (2 × 3300 mL)萃取。

合并该有机溶液，在真空中浓缩得到油(112.9 g)。将油溶解在甲苯(600 mL)中，真空浓缩，然后重复该操作。将残留物在真空中干燥 6 小时，得到称量 107.4 g 的残留物(110%)。ES/MS m/z (^{35}Cl) 240.1 $[M+1]^+$。

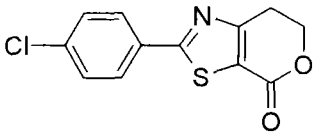
制备例 3

2-(4-氯-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-噻唑-5-羧酸

将 2-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基]-乙醇(107 g 毛重，91 g 净重，380 mmol)溶解在 THF (1210 mL)中并冷却至约-75℃。在真空下抽空该冷冻溶液，并用氮气填充三次。经过约 4 小时慢慢地添加 n-BuLi(在己烷中 1.6 M，530 mL，848 mmol)，保持温度<-70℃。利用套管将红紫色溶液经过 3.5 小时慢慢地添加到含有已用 CO_2 气体(约 390 g)饱和的-75℃THF 的烧瓶中，保持温度<-60℃。对所得棕色淤浆充附加的 CO_2 气体(约 355 g)，然后让淤浆升至室温，同时机械搅拌一夜。用 1N HCl(3000 mL)骤冷反应，冷却至 16℃，然后由过滤收集沉淀物。用己烷(1400 mL)漂洗固体，在真空下干燥得到 81.3 g (75%)的标题化合物。ES/MS m/z (^{35}Cl) 284.0 $[M+1]^+$。

制备例 4

2-(4-氯-苯基)-6,7-二氢-吡喃并[4,3-d]噻唑-4-酮



将 2-(4-氯-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-噻唑-5-羧酸(81.2 g，286.2 mmol)与 p-TsOH 单水合物(32.0 g，168.2 mmol)和甲苯(1200 mL)混合。将该淤浆加热至回流状态，在此过程中固体物溶解。将所得棕黄色溶液机械搅拌 2 小时，使用迪安-斯达克榻分水器收集水(21 mL)。将溶液冷却至室温和添加饱和的 $NaHCO_3$ 水溶液(1700 mL)和 EtOAc (1700 mL)。分离有机溶液，然后用 EtOAc(2 × 1700 mL)萃取水层。合并该有机溶液，用盐水(1700 mL)洗涤，在真空中浓缩得到固体物。将固体物与 CH_2Cl_2 (500 mL)混合，在真空中浓缩，并重复该操作两次，得到 60.1 g (79%)的标题化合物。ES/MS m/z (^{35}Cl) 266.0 $[M+1]^+$。

制备例 5

2-(4-氯-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-噻唑-5-羧酸甲酯

将 2-(4-氯-苯基)-6,7-二氢-吡喃并[4,3-d]噻唑-4-酮(500 g, 1882 mmol)溶解在 MeOH (5 L)中和添加浓硫酸(31 mL)。将溶液在 55℃下搅拌 15 小时，然后加热至 66℃和连续搅拌另外 4.5 小时。冷却该溶液至 45℃和真空浓缩至一半体积。继续冷却该淤浆至 20℃。过滤分离沉淀物，用冷 MeOH 洗涤固体物。在真空下干燥固体物(420.5 g)一夜。浓缩该滤液至约 600 mL，过滤，然后用冷 MeOH 洗涤而获得更多固体(40.7 g)。通过使用 10%EtOAc/CH_2Cl_2 作为洗脱剂，由快速色层分离法提纯该粗物质，得到总量(442 g, 80%)的标题化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.88 (dt, J = 8.8, 4.7 Hz, 2H), 7.43 (dt, J = 8.7, 4.3 Hz, 2H), 4.05 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.43 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.32 (bs, 1H)。

制备例 6

2-(4-氯-苯基)-4-(2-氧代-乙基)-噻唑-5-羧酸甲酯

将 2-(4-氯-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-噻唑-5-羧酸甲酯(100 g, 336 mmol)溶解在 CH_2Cl_2 (2 L)中，然后用溴化钾(4.0 g, 33.6 mmol)和 TEMPO(1.1 g, 7.0 mmol)处理。冷却该溶液至-10℃，添加次氯酸钠的溶液(1 L，在水中 0.25 M 浓度)和碳酸氢钠水溶液(1 L，1.4 M)。将所得淤浆在 0℃下搅拌 15 分钟，然后用水(3.2 L)和 CH_2Cl_2 (1.3 L)稀释。分出有机溶液，用 CH_2Cl_2 (1.3 L)萃取水相。合并该有机溶液和用盐水(1.3 L)洗涤，然后干燥，过滤，和浓缩，得到(91.5 g，92%)的标题化合物。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.86 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.90 (dt, J = 8.4, 4.4 Hz, 2H), 7.43 (dt, J = 8.6, 4.4 Hz, 2H), 4.32 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H)。

制备例 7

2-(4-氯-苯基)-4-(2,2-二甲氧基-乙基)-噻唑-5-羧酸甲酯

将 2-(4-氯-苯基)-4-(2-氧代-乙基)-噻唑-5-羧酸甲酯(96.4 g，308 mmol)，Dowex™ 50X8 离子交换树脂(33.3 g)，和原甲酸三甲酯(147 mL)混合在 MeOH (670 mL)中。将该淤浆在室温下搅拌一夜。经由硅藻土的栓塞进行过滤，然后用 MeOH (3 × 300 mL)漂洗。将该滤液在 0℃下搅拌 2 小时，然后浓缩至约 250 mL 的体积。由过滤收集固体，用冷 MeOH

漂洗，然后在室温下干燥一夜，获得 88.2 g (84%)的标题化合物。ES/MS m/z (^{35}Cl) 342.0 $[M+1]^+$。

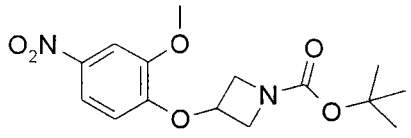
制备例 8

2-(4-氯-苯基)-4-(2,2-二甲氧基-乙基)-噻唑-5-羧酸

将 2-(4-氯-苯基)-4-(2,2-二甲氧基-乙基)-噻唑-5-羧酸甲酯(3.6 g，10.5 mmol)溶解在 EtOH (40 mL)中，然后添加 2 M NaOH (6.8 mL)。机械搅拌该淤浆一夜，然后真空浓缩。将固体溶解在水(40 mL)中，冷却至 0℃，然后用 1N HCL (13 mL)调节 pH 至 5-6。将该淤浆搅拌 15 分钟，收集沉淀物，用水(4 × 20 mL)洗涤固体物。在真空烘箱中干燥固体物一夜，得到 3.3 g (96%)的标题化合物。ES/MS m/z (^{35}Cl) 326.0 $[M-1]^-$。

制备例 9

3-(2-甲氧基-4-硝基-苯氧基)-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯



将 1-氟-2-甲氧基-4-硝基-苯(118 g，689 mmol)和 3-羟基-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(125 g，724 mmol)溶解在 THF (800 mL)中，然后在氮气中冷却至 0℃。向以上溶液中滴加叔丁氧基钾的 1M THF 溶液(1 L)。在滴加完成之后，将棕褐色溶液在 0℃下搅拌 30 分钟，然后用水(1 L)经过 10 分钟进行稀释。搅拌混合物 5 分钟，然后用叔丁基甲基醚萃取(2 ×)。合并该有机溶液，用盐水洗涤(2 × 700 mL)，然后干燥和浓缩。在 45℃下真空干燥固体物 20 小时，获得 216 g (95%)的标题化合物，为黄色固体。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.47 (d, 1H, J = 8.5), 6.30 (d, 1H, J = 2.6), 6.17 (dd, 1H, J = 2.4, 8.5), 4.76 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.42 (s, 9H)。

通过基本上按照在制备例 9 中所述的程序，制备在下表中的硝基化合物，制备例 10-13。

制备例	产物 (化学名称)	NMR
10	3-(2-氟-4-硝基-苯氧基)-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ: 8.05 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.38 (dd, 2H, J = 2.7, 9.5), 3.96 (bd, 2H), 1.43 (s, 9H)。
11	3-(2-氰基-4-硝基-苯氧基)-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ: 8.6 (d, 1H, J = 2.7), 8.45 (dd, 1H, J = 6.5, 9.2), 7.08 (d, 1H, J = 9.2), 5.24 (m, 1H), 4.42 (dd, 2H, J = 2.5, 9.5), 4.0 (bd, 2H), 1.43 (s, 9H)。
12	3-(2-氯-4-硝基-苯氧基)-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ: 8.31 (d, 1H, J = 2.8), 8.16 (dd, 1H, J = 6.2, 9.1), 6.96 (d, 1H, J = 8.9), 5.16 (m, 1H), 4.39 (dd, 2H, J = 2.9, 9.3), 3.96 (bd, 2H), 1.43 (s, 9H).
13	3-(4-硝基-苯氧基)-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ: 8.2 (d, 2H, J = 9.2), 6.96 (d, 2H, J = 9.3), 5.08 (m, 1H), 4.36 (dd, 2H, J = 2.4, 9.4), 3.91 (dd, 2H, J = 6.6, 9.7), 1.42 (s, 9H)。

制备例 14

3-(4-氨基-2-甲氧基-苯氧基)-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯

将 3-(2-甲氧基-4-硝基-苯氧基)-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(210 g, 639 mmol)溶解在 THF (630 mL)中，然后与 MeOH (1680 mL)一起被转移至含有已用甲苯预润湿的 10%钯/碳的不锈钢罐中。将混合物在 Parr 振荡器上氢化 2.5 小时。经由硅藻土来过滤除去催化剂，用 MeOH 漂洗固体。在真空中浓缩该滤液，然后将残留物与庚烷(500 mL 每次)共蒸发三次而获得 190 g (99%)的棕黄色固体形式的标题化合物，它立即用于下一个反应中。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.48 (d, 1H, J = 8.5), 6.30 (d, 1H, J = 2.6), 6.17 (dd, 1H, J = 2.4, 8.5), 4.77 (m, 1H), 4.19 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.59 (br s, 2H), 1.42 (s, 9H)。

通过基本上按照在制备例 14 中所述的程序，制备在下表中的苯胺化合物，制备例 15 和 16。

制备例	产物 (化学名称)	NMR
15	3-(4-氨基-2-氟-苯氧基)-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.56 (t, 1H, J = 8.8), 6.42 (dd, 1H, J = 10.1, 12.8), 6.30 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.0 (dd, 2H, J = 6.3, 10.4), 3.53 (bs, 2H), 1.41 (s, 9H)。
16	3-(4-氨基-苯氧基)-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.57 (dd, 4H, J = 9.3, 18), 4.74 (m, 1H), 4.2 (dd, 2H, J = 3.5, 10.2), 3.94 (dd, 2H, J = 5.9, 10.2), 3.43 (bs, 2H), 1.41 (s, 9H)。

制备例 17

3-(4-氨基-2-氰基-苯氧基)-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯

将 3-(2-氰基-4-硝基-苯氧基)-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(1g, 3.13

mmol)溶解在干 EtOH (12.53 mL)中。添加饱和 NH_4Cl 溶液(3.77 mL，17.28 mmol)和锡(2.2 g，19.15 mmol)。加热回流一小时。用水骤冷混合物(50 mL)，然后经由硅藻土过滤。用 pH = 7 缓冲剂中和混合物，然后用 CH_2Cl_2 (2 × 20 mL)萃取。合并有机层和用水(30 mL)洗涤。干燥，过滤，和浓缩该有机溶液。通过使用 0-50% EtOAc/己烷作为洗脱剂，由快速色层分离法提纯该粗物质，得到 660 mg(72%)的所需产物。^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.85 (d, 1H, J = 3), 6.78 (dd, 1H, J = 6.1, 8.7), 6.44 (d, 1H, J = 9), 4.82 (m, 1H), 4.24 (dd, 2H, J = 3.0, 9.6), 4.02 (dd, 2H, J = 5.8, 9.8), 3.53 (bs, 2H), 1.42 (s, 9H)。

通过基本上按照在制备例 17 中所述的程序，制备在下表中的苯胺化合物。

制备例	产物 (化学名称)	NMR
18	3-(4-氨基-2-氯-苯氧基)-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯	^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 6.72 (s, 1H), 6.46 (s, 2H), 4.76 (m, 1H), 4.20 (dd, 2H, J = 4.4, 10.4), 4.02 (dd, 2H, J = 6.2, 10.6), 3.48 (bs, 2H), 1.42 (s, 9H)。

制备例 19

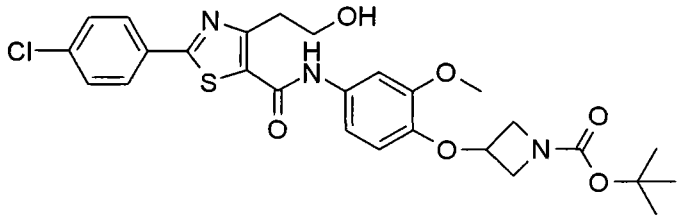
3-(4-{[2-(4-氯-苯基)-4-(2,2-二甲氧基-乙基)-噻唑-5-羰基]-氨基}-2-甲氧基-苯氧基)-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯

将 2-(4-氯-苯基)-4-(2,2-二甲氧基-乙基)-噻唑-5-羧酸(147 g，448 mmol)，3-(4-氨基-2-甲氧基-苯氧基)-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(120 g，402 mmol)，和 1-羟基苯并三唑水合物(75 g，490 mmol)溶解在 THF (1.2 L)中，然后在氮气氛中冷却至约 10℃。经过 2 分钟滴加二异丙基乙胺(117 mL，673 mmol)来处理以上溶液，同时保持温度在 10-15℃之间。将 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(93 g，489 mmol)添加到溶液中，然后在室温下搅拌 19 小时。冷却溶液至 0℃和用水(1.2 L)稀释。由

过滤收集沉淀物，然后用水研磨(5 × 700 mL)。在真空下和在 50℃下干燥该棕黄色固体 3 天，获得 219 g (90%)的标题化合物。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 10.03 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.66 (d, 1H, J = 2.4), 7.42 (m, 2H), 6.88 (dd, 1H, J = 2.4, 8.6), 6.57 (d, 1H, J = 8.6), 4.86 (m, 1H), 4.84 (t, 1H, J = 5.7), 4.26 (dd, 2H, J = 6.7, 10.6), 4.08 (dd, 2H, J = 4.3, 10.6), 3.90 (s, 3H), 3.53 (s, 6H), 3.37 (d, 2H, J =5.5), 1.43 (s, 9H)。

制备例 20

3-(4-{[2-(4-氯-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-噻唑-5-羰基]-氨基}-2-甲氧基-苯氧基)-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯



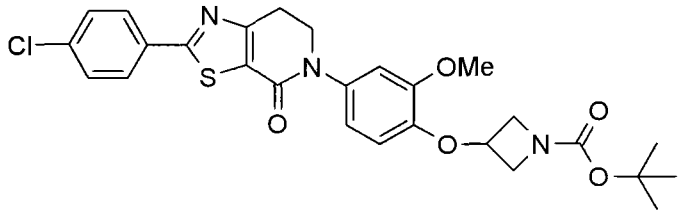
在室温下将 3-(4-氨基-2-甲氧基-苯氧基)-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(9.1 g，30.9 mmol)溶解在甲苯(100 mL)中，然后用三甲基铝(22.0 mL，在甲苯中 2.0 M)处理。在室温下搅拌该暗红色溶液一小时，然后添加固体 2-(4-氯-苯基)-6,7-二氢-吡喃并[4,3-d]噻唑-4-酮(7.97 g，30.0 mmol)。将溶液升温至 50℃和搅拌 2 小时。冷却至室温和用 Rochelle 饱和盐溶液(5 mL)慢慢地淬灭。在起泡平息之后，添加另外的 Rochelle 盐溶液(30 mL)，剧烈搅拌 2 小时。分离有机相，然后用 CH_2Cl_2(2 × 50 mL)萃取水相。合并该有机部分和用饱和 Rochelle 盐溶液(2 × 25 mL)和盐水(25 mL)洗涤。干燥，过滤，和浓缩该有机溶液。通过使用 5% MeOH (2M NH_3)/CH_2Cl_2 作为洗脱剂，由快速色层分离法提纯粗物质，得到桔黄色固体。用 1:1 CH_2Cl_2:乙醚研制进一步提纯该物质，过滤得到 12.77 g，(76%)的白色固体形式的标题化合物。ES/MS m/z (^{35}Cl) 558.2 $[M-1]^-$。

通过基本上按照在制备例 20 中所述的程序，制备在下表中的醇-酰胺化合物，制备例 21-25。

制备例	产物 (化学名称)	ES/MS m/z
21	3-(4-{[2-(4-氯-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-噻唑-5-羰基]-氨基}-苯氧基)-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯	(^{35}Cl) 530.2 $[M+1]^+$
22	3-(4-{[2-(4-氯-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-噻唑-5-羰基]-氨基}-2-氟-苯氧基)-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯	(^{35}Cl) 548 $[M+1]^+$
23	3-(2-氯-4-{[2-(4-氯-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-噻唑-5-羰基]-氨基}-苯氧基)-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯	(^{35}Cl) 564 $[M+1]^+$
24	3-(4-{[2-(4-氯-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-噻唑-5-羰基]-氨基}-2-氰基-苯氧基)-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯	(^{35}Cl) 553 $[M-1]^-$
25	3-(4-{[2-(4-氟-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-噻唑-5-羰基]-氨基}-2-甲氧基-苯氧基)-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯	544.8 $(M+1)^+$

制备例 26

3-{4-[2-(4-氯-苯基)-4-氧代-6,7-二氢-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基]-2-甲氧基-苯氧基}-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯



在室温下将 3-(4-{[2-(4-氯-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-噻唑-5-羰基]-氨基}-2-甲氧基-苯氧基)-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(9.1 g，30.9 mmol)溶解在 THF (100 mL)中和用三正丁基膦(6.2 mL，24.8 mmol)和偶氮二羧酸二异丙酯(5.0 g，24.7 mmol)处理。将溶液在 50℃下搅拌 5 小时，然后冷却

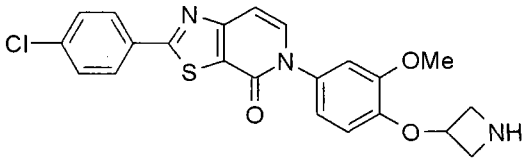
至室温和真空浓缩至 1/4 体积。用乙醚(100 mL)稀释黄色混合物，过滤收集浅黄色粉末，用另外的乙醚(50 mL)洗涤。真空干燥固体物，获得 9.7 g (79%)的标题化合物，为浅黄色固体。ES/MS m/z (^{35}Cl) 542.2 $[M+1]^+$, 564.2 $[M+Na]^+$。

通过基本上按照在制备例 26 中所述的程序，制备在下表中的内酰胺化合物，制备例 27-31。

制备例	程序 (化学名称)	ES/MS m/z
27	3-{4-[2-(4-氯-苯基)-4-氧代-6,7-二氢-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基]-2-氰基-苯氧基}-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯	(^{35}Cl) 537 $[M+1]^+$
28	3-{2-氯-4-[2-(4-氯-苯基)-4-氧代-6,7-二氢-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基]-苯氧基}-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯	(^{35}Cl) 546 $[M+1]^+$
29	3-{4-[2-(4-氯-苯基)-4-氧代-6,7-二氢-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基]-2-氟-苯氧基}-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯	(^{35}Cl) 530 $[M+1]^+$
30	3-{4-[2-(4-氯-苯基)-4-氧代-6,7-二氢-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基]-苯氧基}-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯	(^{35}Cl) 512 $[M+1]^+$
31	3-{4-[2-(4-氟-苯基)-4-氧代-6,7-二氢-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基]-2-甲氧基-苯氧基}-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯	470 [M-56 (叔丁基)]$^+$1

实施例 1

5-[4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氯-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



将 3-(4-{[2-(4-氯-苯基)-4-(2,2-二甲氧基-乙基)-噻唑-5-羰基]-氨基}-2-甲氧基-苯氧基)-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(18.9 g，31.28 mmol)和对甲苯磺酸单水合物(19.7 g，103.56 mmol)溶解在干燥甲苯(460 mL)中，然后在 95℃下机械搅拌一夜。冷却反应混合物和添加 1N NaOH。将混合物在室温下剧烈搅拌一小时。用 CH_2Cl_2 (2 × 700 mL)萃取水层。合并有机部分，用盐水洗涤(700 mL)，在 $MgSO_4$ 上干燥，和过滤。真空浓缩滤液得到 13.0 g (85%)的标题化合物。ES/MS m/z (^{35}Cl) 440.0 $[M+1]^+$。

实施例 1a

5-[4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氯-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，盐酸盐

将 3-(4-{[2-(4-氯-苯基)-4-(2,2-二甲氧基-乙基)-噻唑-5-羰基]-氨基}-2-甲氧基-苯氧基)-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(208 g，344 mmol)在 EtOH (2.2 L)中混合，然后用浓 HCl(208 mL)处理。将混合物加热回流一小时，然后冷却至 0℃。由过滤收集固体，用冰冷的 Et_2O(4 × 500 mL)漂洗。在真空和 55℃下干燥固体物 2 天，获得 159 g (97%)的标题化合物，为灰白色固体。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ: 9.37 (s, 2H), 8.15 (m, 2H), 7.75 (d, 1H, J = 7.6), 7.66 (m, 2H), 7.22 (d, 1H, J =7.5), 7.05 (d, 1H, J =7.3), 7.01 (dd, 1H, J = 2.5, 8.7), 6.92 (d, 1H, J = 8.6), 5.09 (m, 1H), 4.45 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.82 (s, 3H)。

制备例 32

3-{4-[2-(4-氯-苯基)-4-氧代-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基]-2-氟-苯氧基}-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯

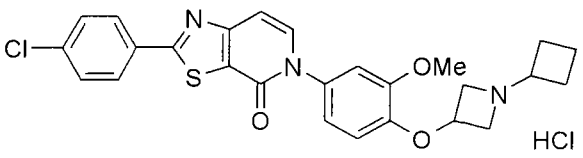
将 3-(4-{[2-(4-氯-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-噻唑-5-羰基]-氨基}-2-氟-苯氧基)-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(260 Mg，0.474 mmol)溶解在干燥 DMSO (3.16 mL)中，随后添加三乙胺(0.125 mL，0.901 mmol)。将混合物冷却至 15℃和分几份添加三氧化硫吡啶复合物(133 mg，0.820 mmol)。

搅拌大约 2 小时。(注：可能需要附加的 Pyr * SO_3，直起始原料消耗为止)。混合物用水(10 mL)淬灭，然后用 CH_2Cl_2 (2 × 25 mL)萃取。干燥，过滤，和浓缩至干。

将粗物质再溶解在 CH_2Cl_2 (1.9 mL)中和添加 TFA (0.558 mL，7.38 mmol)，然后搅拌直到由 TLO(1:1 EtOAc/己烷)测得反应已完成为止。用水(10 mL)淬灭反应，添加 5N NaOH 溶液使 pH = 8-10。用 CH_2Cl_2 (2 × 25 mL)萃取水层。干燥，过滤，和浓缩得到白色固体。用 Et_2O 研制，得到 46 mg (22%)的棕黄色固体。ES/MS m/z (^{35}Cl) 428.0 $[M+1]^+$。

实施例 2

2-(4-氯-苯基)-5-[4-(1-环丁基-氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，盐酸盐



方法 1: 将 3-(4-{[2-(4-氯-苯基)-4-(2,2-二甲氧基-乙基)-噻唑-5-羰基]-氨基}-2-甲氧基-苯氧基)-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(18.9 g，31.28 mmol)和对甲苯磺酸单水合物(19.7 g，103.56 mmol)溶解在干燥甲苯(460 mL)中，在 95℃下机械搅拌一夜。冷却反应混合物和添加 1N NaOH。将混合物在室温下剧烈搅拌一小时。用 CH_2Cl_2 (2 × 700 mL)萃取水层。合并有机部分，用盐水洗涤(700 mL)，在 $MgSO_4$ 上干燥，和过滤。在真空中浓缩该滤液，得到 13.0 g (85%)的 5-[4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氯-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮。ES/MS m/z 440.0 (^{35}Cl) $[M+1]^+$。

将 5-[4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氯-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(300 mg，0.680 mmol)和环丁酮(76 μL，1.02 mmol)溶解在干燥 1,2-二氯乙烷(6.66 mL)中。充分混合，添加三乙酰氧基硼氢化钠(500 mg，2.26 mmol)。在室温下搅拌一夜。添加 1N NaOH 溶液和用 CH_2Cl_2 (2 × 10 mL)萃取。合并各有机部分，用水洗涤(2 × 5 mL)。用 Na_2SO_4 干燥，过滤，然后真空浓缩。通过使用在 CH_2Cl_2 中的 0-10% 2N

NH_3/MeOH 的梯度，由硅胶色谱分析法提纯粗物质。收集所需的级分，减压除去溶剂。将物质再溶解在 $CHCl_3$ 中，然后添加 1N HCl 溶液(约 300 μL)。减压除去溶剂，在室温下真空干燥一夜，得到 161 mg (44%)的标题化合物。ES/MS m/z 494.0 (^{35}Cl) $[M+1]^+$.

方法 2:

将 3-{4-[2-(4-氯-苯基)-4-氧代-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基]-2-甲氧基-苯氧基}-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(15.6 g，28.9 mmol)溶解在 $CHCl_3$(156 mL)和 MeOH (156 mL)中。添加浓的 HCl 水溶液(6 mL，79.2 mmol)。所得溶液在 55-60℃下加热一夜。冷却反应至室温。在 5-10℃下添加环丁酮(12 g，171.2 mmol)。然后分几个部分添加三乙酰氧基硼氢化钠(43.6 g，205.7 mmol)。在室温下搅拌混合物一夜。用 Na_2CO_3(210 mL)在水(300 mL)中的溶液慢慢地淬灭反应，使混合物达到 pH = 8。添加水(90 mL)和 $CHCl_3$(120 mL)，然后过滤。收集该滤液，然后用水(150 mL)洗涤有机层。真空浓缩，得到 11.2 g (78%)的白色固体形式的标题化合物。

实施例 3

2-(4-氯-苯基)-5-[4-(1-环丙基-氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，盐酸盐

将分子筛(100 mg，3A 型)，5-[4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氯-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(1.00 g，2.27 mmol)，和[(1-乙氧基环丙基)氧基]三甲基硅烷(688.3 μL，3.41 mmol)，和乙酸(651.3 μL，11.37 mmol)混合在干甲醇(11 mL)中，然后让混合物回流 3 小时。冷却反应至室温，然后添加氰基硼氢化钠(376 mg，5.68 mmol)和慢慢地升温至 40℃保持一小时。冷却混合物和添加 1N NaOH 溶液，然后用 $CHCl_3$(3 × 25 mL)萃取水层。用 Na_2SO_4 干燥有机层，过滤，和浓缩。通过使用在 $CHCl_3$ 中的 0-10% 2N NH_3/MeOH 的梯度，由硅胶色谱分析法提纯粗物质。收集所需的级分，减压除去溶剂。将所得物质再溶解在 $CHCl_3$ 中，然后添加 1N HCl/Et_2O 溶液(2.27 mL)。除去溶剂和在真空下干燥，得到 408 mg (35%)的标题化合物。ES/MS m/z (^{35}Cl) 480.0 $[M+1]^+$。

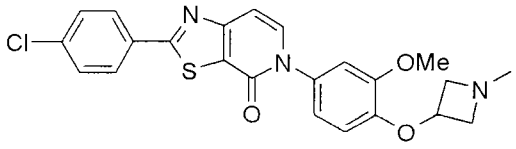
实施例 4

5-[4-(1-乙酰基-氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氯-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮

将 5-[4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氯-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(75 mg，0.171 mmol)和三乙胺(52.5 μL，0.376 mmol)溶解在干燥 CH_2Cl_2 (700 μL)中。冷却至 0℃和添加乙酰氯(13.4 μL，0.188 mmol)。升至室温保持一夜。添加 1N HCl 溶液，然后用 CH_2Cl_2(3 × 5 mL)萃取。合并各有机部分，用水(2 × 5 mL)洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机层，过滤，和真空浓缩。在 HPLC 上用 5 μm 30 × 75 mm XBridge C18 柱提纯所得残留物；洗脱剂：34%水(添加 10 mM NH_4HCO_3 至 pH = 10)/乙腈(等浓度的)，得到 39 mg，(48%)。ES/MS m/z (^{35}Cl) 481.8 $[M+1]^+$。

实施例 5

2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(1-甲基-氮杂环丁烷-3-基氧基)-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



将 5-[4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氯-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，盐酸盐(20 g，42.0 mmol)在甲醇(600 mL)中的混合物冷却至 15℃。添加乙酸(12.1 mL，211.6 mmol)和氰基硼氢化钠(7 g，111 mmol)。添加甲醛(10.2 mL，136.45 mmol，作为水溶液)至稠混合物中，然后在室温下搅拌 15 小时。冷却混合物至 5℃，添加饱和 $NaHCO_3$ 水溶液(320 mL)，然后在室温下搅拌混合物一个小时。用 $CHCl_3$ 萃取混合物 (3 × 1 L)。合并有机溶液和用盐水洗涤，然后干燥，过滤，和浓缩。将残留物溶解在 $CHCl_3$(240 mL)中；然后用叔丁基甲基醚(700 mL)稀释。由过滤收集沉淀物，然后用附加的叔丁基甲基醚漂洗固体物。在室温下真空干燥固体物 5 小时，获得 5.4 g (81%)的标题化合物。ES/MS m/z (^{35}Cl) 454 $[M+1]^+$。

实施例 5a

2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(1-甲基-氮杂环丁烷-3-基氧基)-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，盐酸盐

将 2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(1-甲基-氮杂环丁烷-3-基氧基)-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(106 g，234 mmol)溶解在 $CHCl_3$(2.1 L)中，然后冷却该溶液至 15℃。经过 10 分钟向以上溶液中滴加 HCl(140 mL，在乙醚中 2 M)。将混合物搅拌一小时，然后用叔丁基甲基醚(2 L)稀释。过滤收集沉淀物，然后用叔丁基甲基醚(3 × 660 mL)洗涤固体物。在室温和真空下干燥固体物 4 天，得到 115 g (100%)。ES/MS m/z (^{35}Cl) 454 $[M+1]^+$。

实施例 5b

2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(1-甲基-氮杂环丁烷-3-基氧基)-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，富马酸盐

在 100℃下将 2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(1-甲基-氮杂环丁烷-3-基氧基)-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(638 mg，1.41 mmol)溶解在 1,4-二噁烷中。向以上溶液中添加富马酸的溶液(5.64 mL，1.41 mmol，在水中 0.25 M 浓度)。所得溶液在 100℃下搅拌 5 分钟，然后在 50℃下搅拌一小时。用氮气流浓缩该溶液至 3/4 体积。将混合物加热至 100℃直到全部固体溶解为止，然后慢慢地冷却至-10℃。过滤收集白色沉淀物，用冷的二噁烷(10 mL)洗涤固体物。在室温下干燥固体一个周末，获得 500 mg (62%)的标题化合物，为白色细粉。ES/MS m/z (^{35}Cl) 454 $[M+1]^+$。

实施例 5b 的另一个途径

步骤 1：2-氯-3-氧代-戊二酸二乙酯

将 3-氧代-戊二酸二乙酯(1122 g，5.327 mol)溶解在 CH_2Cl_2 (3 L)中和冷却至-9℃。经过 3 小时向以上溶液中慢慢地添加由磺酰氯(374 g，2.69 mol)在 CH_2Cl_2 (3 L)中所形成的溶液。在完成之后，经过 4 小时添加第二批已溶于 CH_2Cl_2 (3 L)中的磺酰氯(374 g，2.69 mol)。将得到的冷却了的溶液搅拌一小时，然后升至室温和搅拌一夜。在冰浴中冷却溶液，慢慢地添加水(8L)。搅拌 15 分钟，然后进行层分离。用附加的 CH_2Cl_2 萃取水层。合并各有机相，用饱和 $NaHCO_3$ 溶液(3L)洗涤。干燥和浓缩该有机溶液，获得 1370 g (105%)的标题化合物，为无色油。无需进一步

提纯，将该物质原样用于下一个反应中。ES/MS m/z (^{35}Cl) 235 $[M-1]^-$。

步骤 2：2-(4-氯-苯基)-4-乙氧基羰基甲基-噻唑-5-羧酸乙酯

将 2-氯-3-氧代-戊二酸二乙酯(1370 g，5.50 mol)溶解在 EtOH (8.5 L)中，然后添加 4-氯-硫代苯甲酰胺(885 g，5.00 mol)。加热混合物至 75℃，然后机械搅拌 5.5 小时。冷却混合物至 45℃，然后慢慢地添加水(3.5 L)和搅拌一夜。收集黄色沉淀物，用 50% EtOH/水(4 L)洗涤固体物。在烘箱中干燥，获得 1505 g (81%)的标题化合物。^1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz)：δ 7.90 (d, 2H, J = 7.4), 7.41 (d, 2H, J = 7.4), 4.34 (q, 2H, J = 6.8), 4.24 (s, 2H), 4.19 (q, 2H, J = 7.4), 1.36 (t, 3H, J = 6.8), 1.27 (t, 3H, J = 6.8)。

步骤 3：4-羧甲基-2-(4-氯-苯基)-噻唑-5-羧酸

将 2-(4-氯-苯基)-4-乙氧基羰基甲基-噻唑-5-羧酸乙酯(99 g，280 mmol)溶解在 EtOH (500 mL)中，添加 2 M NaOH (700 mL，1400 mmol)。加热混合物至 50℃保持 1.5 小时，然后在冰浴中冷却该溶液，接着用 2.5 M HCl(1 L)处理和搅拌 2 小时。过滤收集沉淀物，用 50% EtOH/水(500 mL)洗涤，然后用水(1 L)洗涤。在 45℃下在真空烘箱中干燥一夜，得到 80.2 g (95%)的标题化合物。^1H NMR (DMSO-d6, 500 MHz)：δ 13.66 (br s, 1H), 12.55 (br s, 1H), 8.01 (d, 2H, J = 8.6), 7.60 (d, 2H, J = 8.9), 4.11 (s, 2H)。

步骤 4：2-(4-氯-苯基)-4-甲氧基羰基甲基-噻唑-5-羧酸

将 4-羧甲基-2-(4-氯-苯基)-噻唑-5-羧酸(145 g，482 mmol)混合在 MeOH (900 mL)中，然后用硫酸(1.20 mL，21.68 mmol)处理。将混合物在回流下搅拌一夜，然后开始蒸馏出 MeOH 来浓缩该溶液。收集约 300 mL 的 MeOH，然后回流另外 5 小时。过滤反应混合物和在冰浴中冷却该滤液一小时。过滤黄色沉淀物，用冷 MeOH 漂洗。在真空烘箱中在 45℃干燥固体一夜，得到 105 g 的标题化合物。将以上滤液浓缩至约 200 mL 体积，收集到 20g 的附加物质。^1H NMR (DMSO-d6, 500 MHz)：δ 13.72 (br s, 1H), 8.00 (d, 2H, J = 8.4), 7.59 (d, 2H, J = 8.8), 4.21 (s, 2H), 3.64 (s, 3H)。

步骤 5： 3-(4-{[2-(4-氯-苯基)-4-甲氧基羰基甲基-噻唑-5-羰基]-氨基}-2-甲氧基-苯氧基)-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯

混合 1-丙烷膦酸环酸酐(在 EtOAc 中 50%) (528.7 g，831.3 mmol)和 THF (1110 mL)，然后冷却至 5℃。添加 2-(4-氯-苯基)-4-甲氧基羰基甲基

-噻唑-5-羧酸(185.0 g，593.43 mmol)，随后添加 3-(4-氨基-2-甲氧基-苯氧基)-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(192.2 g，914.4 mmol)。经过 15 分钟滴加 N-甲基吗啉(99 mL，1247 mmol)，在滴加之后立即移走冰浴。加热该反应至 65℃保持 16 小时，然后用水(555 mL)淬灭。用 EtOAc (1110 mL)稀释，分离各层。用饱和碳酸氢钠(555 mL)和用盐水(555 mL)洗涤。蒸馏该有机溶剂直到剩余<5% THF 为止，然后在蒸馏结束时根据需要再添加乙酸乙酯，达到总共 740 mL 溶剂。在 75℃下添加庚烷(230 mL)，然后在 55℃下接种真正的(authentic)产品。冷却至室温，过滤，然后用庚烷-EtOAc (2×100 mL，1:1)漂洗两次。在真空烘箱中在 40℃下干燥，获得 313.5 g (90%)的橙棕色固体形式的标题化合物。ES/MS m/z (^{35}Cl) 586 $[M-1]^-$。

步骤 6：3-(4-{[2-(4-氯-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-噻唑-5-羰基]-氨基}-2-甲氧基-苯氧基)-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯

在惰性气氛下在烧瓶中添加硼氢化锂的 2 M THF 溶液(1140 mL，2280 mmol)，然后采用冰浴冷却。同时，在单独的容器中将 3-(4-{[2-(4-氯-苯基)-4-甲氧基羰基甲基-噻唑-5-羰基]-氨基}-2-甲氧基-苯氧基)-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(2058 g，3500 mmol)溶解在 THF (12.35 L)中。搅拌直到完全溶解为止。将这一溶液转移至加料漏斗，然后开始以缓慢的流股添加到还原剂中。一旦该添加完成，移走冰浴和搅拌 30-90 分钟。通过添加丙酮(407 g，7008 mmol)来淬灭反应。在环境温度下搅拌 30 分钟，然后添加乙酸乙酯(8230 mL)与水(8230 mL)。将各层分离，用水(8230 mL)第二次洗涤上面的有机层，随后用 5%盐水(8230 mL)洗涤。蒸馏出溶剂，直到 <5%溶剂组成是 THF 为止，根据需要添加 EtOAc。将淤浆的体积减少至 6200 mL 和添加庚烷(2050 mL)。让该淤浆慢慢地冷却回到室温，过滤该沉淀物，用 1:1 庚烷/乙酸乙酯洗涤，然后在真空烘箱中在 40℃下干燥至恒重，获得标题化合物(88%)。ES/MS m/z (^{35}Cl) 560 $[M+1]^+$。

步骤 7：3-{4-[2-(4-氯-苯基)-4-氧代-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基]-2-甲氧基-苯氧基}-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁基酯

在反应容器中加入 3-(4-{[2-(4-氯-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-噻唑-5-羰基]-氨基}-2-甲氧基-苯氧基)-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(2520 g，4499 mmol)，DMSO (5040 mL)，和三乙胺(1932 g，18901 mmol)。冷却该棕色淤浆至 15℃。在单独的容器中，将三氧化硫-吡啶复合物(2923 g，17997

mmol)溶解在 DMSO (12.6 L)中。慢慢地将 SO_3-吡啶溶液添加到反应混合物中，添加方式应保持任何放热升温低于 22℃。当该添加完成时，加热该反应至 65℃保持 16 小时。在反应结束时维持温度在 65℃且以缓慢至中等流速添加水(17.64 L)。将所得淤浆在 65℃下搅拌 90 分钟，然后在没有冷却的情况下过滤出粗产物。粗滤饼用水漂洗两次，然后对湿滤饼用冰冷甲醇置换洗涤。MeOH 湿滤饼抽气干燥 30 分钟，然后返回到反应器中，在甲醇(20.16 L)中制成淤浆。加热至 65℃保持 10 分钟，慢慢地冷却回到室温，过滤，用甲醇洗涤，然后在真空烘箱中在 40℃下干燥至恒重，获得 2192 g (90%)的标题化合物。ES/MS m/z (^{35}Cl) 484 $[M\text{-tert}+1]^+$。

步骤 8: 5-[4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氯-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，盐酸盐

在反应容器中加入 3-{4-[2-(4-氯-苯基)-4-氧代-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基]-2-甲氧基-苯氧基}-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(5.00 g，9.26 mmol)和正丙醛(100 mL)，然后作为稀薄淤浆进行搅拌。在室温下以一份添加 37% HCl(2.0 mL，23.2 mmol)，然后加热至 65℃保持 16 小时。从加热源中移出，冷却到室温。过滤和用 n-PrOH(10 mL)漂洗，获得灰白色固体。在真空烘箱中在 45℃下干燥该滤饼至恒重，而获得 4.216 g (96%)的标题化合物。ES/MS m/z (^{35}Cl) 440 $[M+1]^+$。

步骤 9: 2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(1-甲基-氮杂环丁烷-3-基氧基)-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮

掺混甲醇(480 mL)，3-{4-[2-(4-氯-苯基)-4-氧代-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基]-2-甲氧基-苯氧基}-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(60.00 g，111.1 mmol)，和氯仿(480 mL)。向该溶液中慢慢地添加 35% HCl 水溶液(28.4 g，277 mmol)。加热反应混合物至 50℃保持 15 小时。将反应混合物冷却到 10℃。在 35℃左右形成稠厚的淤浆。一旦达到 10℃，添加甲醛(27.33 g，333 mmol)，稠厚的淤浆开始变成更稀薄，同时搅拌 2.5 小时。以三个等份添加三乙酰氧基硼氢化钠(76.53 g，361 mmol)，然后将反应混合物升至室温。将碳酸钠溶液加入到反应中直到 pH = 8.1，让各层分离。用水(300 mL)洗涤有机层。蒸馏出溶剂直到溶液体积是 240 mL 为止，然后再添加乙酸乙酯(240 mL)获得好的淤浆。冷却反应至室温，然后过滤。用乙酸乙酯(180 mL)漂洗，然后在真空下在 50℃下干燥至恒重，获得 45.57

g (91%)的标题化合物。ES/MS m/z (^{35}Cl) 454 $[M+1]^+$。

步骤 10: 2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(1-甲基-氮杂环丁烷-3-基氧基)-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，富马酸盐

通过加热至 60℃将富马酸(59.41 g, 0.5118 mol)溶解在甲醇/水(1900 mL，1/1)中。在单独的容器中，将 2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(1-甲基-氮杂环丁烷-3-基氧基)-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(200.0 g，0.4406 mol)溶解在甲醇(2000 mL)中，加热至 65℃。尽快地趁热添加富马酸溶液。让温度回到 65℃，保持 15 分钟。以 0.25℃/分钟冷却至 25℃，保持 1 小时。过滤和用甲醇(100 mL)洗涤反应器两次，然后用甲醇(250 mL 每次)漂洗滤饼两次。在真空和 40℃下干燥到恒重，得到 223 g (89%)的标题化合物。

制备例 33

3,4-二氟-硫代苯甲酰胺

将 3,4-二氟苯甲酰胺(4.95 g，31.5 mmol)溶解在乙醚(70 mL)中和冷却混合物至 0℃。添加五硫化二磷(7.0 g，31.5 mmol)，将混合物升至室温保持一夜。过滤混合物和浓缩该滤液，获得 5.5 g (100%)的黄色固体。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ: 9.99 (bs, 1H), 9.54 (bs, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.46 (m, 1H)。

基本上按照在实施例 5b，步骤 1-7 的另一途径，通过使用 4-三氟甲基-硫代苯甲酰胺和 3,4-二氟-硫代苯甲酰胺，制备在下表中的噻唑并-吡啶酮化合物。

制备例	产物 (化学名称)	ES/MS/m/z
34	3-{2-甲氧基-4-[4-氧代-2-(4-三氟甲基-苯基)-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基]-苯氧基}-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯	518.0 $[M-tBu+1^+$
35	3-{4-[2-(3,4-二氟-苯基)-4-氧代-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基]-2-甲氧基-苯氧基}-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯	486.0 $[M-tBu+1]^+$

制备例 36

5-[4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-三氟甲基-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮

将 3-{2-甲氧基-4-[4-氧代-2-(4-三氟甲基-苯基)-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基]-苯氧基}-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(1.3 g，2.27 mmol)溶解在二氯甲烷(12 mL)中，慢慢地添加三氟乙酸(6 mL)。搅拌混合物一小时，然后蒸发。将残留物与二氯甲烷一起施加到 10 g SCX 柱中。用甲醇洗涤该柱，然后使用 1 : 1 二氯甲烷 : 2N 氨/甲醇洗脱该物质。浓缩得到 0.909 g (85%)的所需产物，为白色固体。MS/ES m/z 474.0 $[M+1]^+$。

基本上按照制备例 36 中的程序，制备在下表中的游离胺化合物。

制备例	产物 (化学名称)	ES/MS/m/z
37	5-[4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(3,4-二氟-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮	442.0 $[M+1]^+$

实施例 6

5-[4-(1-环丁基-氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-三氟甲基-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮

将 5-[4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-三氟甲基-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(0.909 g，1.92 mmol)溶解在二氯乙烷(25 mL)中，然后添加环丁酮(0.502 mL，6.72 mmol)，三乙酰氧基硼氢化钠(0.814 g，3.84 mmol)，和乙酸(0.22 mL，3.84 mmol)。搅拌混合物一夜，添加饱和碳酸氢钠，然后用二氯甲烷(3 ×)萃取。使用硫酸钠干燥混合物，过滤，和浓缩。通过使用 2N 氨水在甲醇/二氯甲烷中的 0-4.5%梯度，由硅胶色谱分析法提纯，得到 0.400 g (39%)的所需产物。MS/ES m/z 528.0 $[M+1]^+$。

通过使用合适的酮，基本上按照在实施例 7 中的程序，制备在下表中的化合物。

实施例	产物 (化学名称)	ES/MS/m/z 或 NMR
7	5-[4-(1-环丁基-氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(3,4-二氟-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮	496.0 $[M+1]^+$
8	2-(4-氯-苯基)-5-[4-(1-异丙基-氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮	^1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ: 8.02 (d, 2H, J = 8.3), 7.48 (d, 2H, J = 8.8), 7.40 (d, 1H, J = 7.4), 6.97 (d, 1H, J = 2.2), 6.90 (dd, 1H, J = 2.6, 8.8), 6.74 (d, 1H, J = 8.8), 4.81 (m, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 0.98 (d, 6H, J = 6.1)。

实施例 9

2-(4-氯-苯基)-5-{3-甲氧基-4-[1-(四氢-吡喃-4-基)-氮杂环丁烷-3-基氧基]-苯基}-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，盐酸盐

将 5-[4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氯-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(50 mg，0.11 mmol)悬浮在 MeOH (5.68 mL)中。添加四氢-4H-吡喃-4-酮(15.7 μL，0.17 mmol)和乙酸(9.8 μL，0.17 mmol)，然后在室温下搅拌 10 分钟。添加氰基硼氢化钠(7.1 mg，0.11 mmol)和在室温下搅拌 6 小时。将二氯甲烷添加到反应混合物中溶解固体物。倾倒在已用 MeOH 润湿的 2g SCX2 离子交换柱中，在重力作用下洗脱。在减压下用 MeOH (大约 3 倍体积)洗脱 SCX 盒，然后弃掉。在减压下用在 MeOH:二氯甲烷(1:1)中的 7N NH_3 溶液(大约 5 倍体积)洗脱 SCX 盒，然后真空浓缩。将所形成的固体溶解在二氯甲烷(5 mL)中，将 4N HCl 二噁烷溶液(25 μL)添加进去。蒸发溶剂和将固体物悬浮在水中。冻干得到(51 mg，83%)的标题化合物，为白色固体。ES/MS m/z (^{35}Cl) 524 $[M+1]^+$。

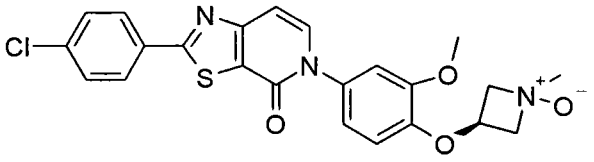
通过使用合适的醛或酮，基本上按照在实施例 9 中的程序，制备在

下表中的化合物，实施例 10-17。

实施例	产物 (化学名称)	ES/MS/m/z
10	2-(4-氯-苯基)-5-[4-(1-环己基-氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，盐酸盐	(^{35}Cl) 522 $[M+1]^+$
11	2-(4-氯-苯基)-5-[4-(1-环戊基-氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，盐酸盐	(^{35}Cl) 508 $[M+1]^+$
12	5-[4-(1-苄基-氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氯-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，盐酸盐	(^{35}Cl) 530 $[M+1]^+$
13	2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(1-噻唑-2-基甲基-氮杂环丁烷-3-基氧基)-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，盐酸盐	(^{35}Cl) 537 $[M+1]^+$
14	2-(4-氯-苯基)-5-{3-甲氧基-4-[1-(四氢-噻喃-4-基)-氮杂环丁烷-3-基氧基]-苯基}-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，盐酸盐	(^{35}Cl) 540 $[M+1]^+$
15	2-(4-氯-苯基)-5-[4-(1-环丙基甲基-氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，盐酸盐	(^{35}Cl) 494 $[M+1]^+$
16	2-(4-氯-苯基)-5-{4-[1-(4,4-二氟-环己基)-氮杂环丁烷-3-基氧基]-3-甲氧基-苯基}-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，盐酸盐	(^{35}Cl) 558 $[M+1]^+$
17	2-(4-氯苯基)-5-{3-甲氧基-4-[1-(2-羟基环己基)氮杂环丁烷-3-基氧基]-苯基}-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，盐酸盐	(^{35}Cl) 538 $[M+1]^+$

实施例 18a & 18b

2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(1-甲基-1-氧基-氮杂环丁烷-3-基氧基)-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，异构体 1 与异构体 2



将 2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(1-甲基-氮杂环丁烷-3-基氧基)-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(402 mg，0.886 mmol)溶解在 CH_2Cl_2 (9 mL)中和冷却至 0℃。用间氯过苯甲酸(190 mg，1.10 mmol)处理该溶液。溶液在 0℃下搅拌 30 分钟然后由过滤收集沉淀物，用另外的 CH_2Cl_2(约 10 mL)洗涤，真空干燥。通过用 25% MeOH (2N NH_3)/CH_2Cl_2 洗脱，由快速色层分离法提纯 N-氧化物(顺式和反式)的混合物，得到纯的立体异构体 1 (220 mg)。浓缩来自以上过程的滤液，然后通过用 25% MeOH (2N NH_3)/CH_2Cl_2 洗脱来由快速色层分离法提纯，得到纯的立体异构体 1 (110 mg)和纯的立体异构体 2 (47 mg)。将异构体 1 物质与乙醚合并在一起并一起研磨，然后在真空下干燥得到 320 mg。将异构体 2 与乙醚一起研磨，然后在真空下干燥得到 16 mg。

异构体 1；ES/MS m/z (^{35}Cl) 470 $[M+1]^+$；实施例 18a。

异构体 2；ES/MS m/z (^{35}Cl) 470 $[M+1]^+$；实施例 18b。

实施例 19

2-(4-氯-苯基)-5-{4-[1-(2,2-二氟-乙基)-氮杂环丁烷-3-基氧基]-3-甲氧基-苯基}-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，盐酸盐

将N-甲基-N-甲氧基二氟乙酰胺(1.0 mL，6.97 mmol)溶解在干燥THF (6.17 mL)中。冷却溶液至 0℃，然后添加二异丁基铝氢化物(1.39 mL，1.39 mmol)。搅拌一小时或搅拌到由 TLC(1:1 EtOAc/己烷，用于检测非-UV 醛形成的 $KMnO_4$ 染色)测得反应完成为止。将 5% HCl/EtOH 溶液添加到反应混合物中，然后用 1:1 CH_2Cl_2/Et_2O 萃取。合并有机层和用盐水洗涤。用 Na_2SO_4 干燥，和过滤。浓缩到最小量的有机溶剂。(注：不要干燥醛，因为低分子量和可能的高挥发性)。

将该醛溶液添加到 5-[4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氯-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(350 mg，0.800 mmol)在 MeOH (2.65 mL)中的悬浮液中。添加乙酸(0.227 mL，3.98 mmol)和剧烈搅拌。添加氰基硼氢化钠(131.5 mg，2.0 mmol)。在室温下搅拌一夜。添

加饱和 $NaHCO_3$ 溶液(10 mL)，搅拌 30 分钟，然后用 CH_2Cl_2 (2 × 10 mL)萃取。干燥，过滤，和浓缩该有机溶液。通过使用 0-10% MeOH (2M NH_3)/CH_2Cl_2 作为洗脱剂，由快速色层分离法提纯该粗物质，得到白色固体。再溶解在 $CHCl_3$ 中，然后添加 HCl/Et_2O(0.320 mL)。过滤该 HCl 盐，得到 177 mg (41%)的标题化合物。ES/MS m/z (^{35}Cl) 504.0 $[M+1]^+$。

实施例 20

2-(4-氯-苯基)-5-{3-甲氧基-4-[1-(3,3,3-三氟-丙基)-氮杂环丁烷-3-基氧基]-苯基}-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，盐酸盐

将 3,3,3-三氟丙醛(120 mg, 1.06 mmol)添加到由 5-[4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氯-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(390 mg, 0.89 mmol)在 MeOH (2.96 mL)中所形成的悬浮液中。添加乙酸(0.254 mL，4.43 mmol)和剧烈搅拌。添加氰基硼氢化钠(146.6 mg，2.22 mmol)。在室温下搅拌一夜。添加饱和 $NaHCO_3$ (10 mL)和搅拌 30 分钟。用 CH_2Cl_2(2 × 10 mL)萃取混合物。合并有机层和用水(5 mL)洗涤。干燥，过滤，和浓缩该有机溶液。通过使用在庚烷中的 0-40% THF(1% NH_3/MeOH)作为洗脱剂，由快速色层分离法提纯该粗物质，得到白色固体。再溶解在 $CHCl_3$ 中，然后添加 HCl/Et_2O(0.32 mL)。过滤该 HCl 盐，得到 37 mg (7%)的标题化合物。ES/MS m/z 536.0 (^{35}Cl) $[M+1]^+$。

基本上按照在实施例 20 中所述的程序，制备在下表中的化合物。

实施例	产物 (化学名称)	ES/MS m/z
21	2-(4-氯-苯基)-5-[3-氟-4-(1-甲基-氮杂环丁烷-3-基氧基)-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，盐酸盐	(^{35}Cl) 442 $[M+1]^+$

制备例 38

3-(2-溴-噻唑-4-基)-丙烯酸甲酯

将 2-溴噻唑-4-羧醛(3.00 g，15.62 mmol)溶解在四氢呋喃(52 mL)中和添加(三苯基膦叉基)乙酸甲酯(5.33 g，15.62 mmol)。在室温下搅拌混合物一夜。用水稀释混合物，用乙醚萃取两次。合并的有机层用硫酸钠

干燥，过滤，和浓缩。使用 0-30%梯度的 EtOAc/己烷，经由硅胶色谱分析法提纯得到 3.13 g (81%)的标题化合物，为白色固体。

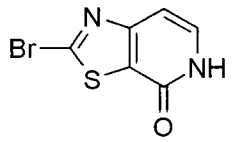
制备例 39

3-(2-溴-噻唑-4-基)-丙烯酸

将 3-(2-溴-噻唑-4-基)-丙烯酸甲酯(5.9 g，23.78 mmol)溶解在四氢呋喃(48 mL)中，然后将氢氧化锂(636 mg，26.16 mmol)在水(10 mL)中的溶液添加进入。搅拌混合物一夜。混合物用乙酸乙酯萃取，然后用水洗涤两次。水层用 1N HCl 水溶液加以酸化，直至混合物达到 pH 3-4。过滤所得白色固体，然后用乙酸乙酯洗涤固体物，随后用乙醚和用水洗涤。干燥白色固体物，得到 5.05 g (91%)的所需物质。

制备例 40

2-溴-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



将 3-(2-溴-噻唑-4-基)-丙烯酸(2.00 g，8.54 mmol)悬浮在二氯甲烷(17 mL)中，然后添加草酰氯(1.48 mL，17.09 mmol)和 2 滴二甲基甲酰胺。在室温下搅拌混合物 2 小时和蒸发。将叠氮化钠(1.67 g，25.63 mmol)溶解在水(12 mL)和丙酮(12 mL)中，然后冷却至 0℃。将该酰氯溶解在 1,4-二噁烷(12 mL)中，并添加到叠氮化钠中。在 0℃下搅拌混合物一小时。混合物用水稀释，然后用乙酸乙酯萃取三次。用硫酸钠干燥合并的有机层，过滤和蒸发，得到黄色固体。

将 Dowtherm®A (20 mL)加热到 230℃，将已溶于二噁烷(12 mL)中的来自以上过程的黄色固体添加进去。当该添加完成时，在 230℃搅拌混合物一小时。冷却混合物至室温和搅拌一夜。用乙醚稀释混合物，过滤所得棕色固体，然后用乙醚萃取三次。用四氢呋喃溶解固体的块，然后过滤出剩下的棕色物质。使用 0-10%梯度的甲醇/二氯甲烷经由硅胶色谱分析法浓缩和提纯，得到 0.425 g (22%收率)的标题化合物，为黄色固

体。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 11.95 (bs, 1H), 7.44 (d, 1H, J = 7.1 Hz), 6.82 (d, 1H, J = 7.1 Hz)。

制备例 41

2-(4-环丙氧基-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮

将 2-溴-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(0.218 g, 0.934 mmol)溶解在二甲氧基乙烷(5 mL)中，随后添加 EtOH (1 mL)和水(1 mL)。添加 4-环丙氧基苯基硼酸(按照在 Olofsson，K.等人，WO 2005123673 中所述方法制得)(0.185 g，1.04 mmol)，随后添加 2M $Na2CO_3$(1 mL，2 mmol)。让干氩气鼓泡穿过反应混合物 15-20 分钟。添加 $Pd(PPh_3)_4$ (33 mg，0.27 mol)，然后在氩气氛中升至 85℃。在 18 小时后，蒸发混合物得到淤浆。用水稀释混合物，搅拌 1 小时。过滤出固体物并用乙醚洗涤，然后用水洗涤，和再次用乙醚洗涤。在室温下干燥固体一夜，得到所需物质，为棕色固体(0.214 g, 80%)。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 11.7 (bs, 1H), 8.01 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 7.42 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 7.18 (d, 2H, J = 8.8 Hz), 6.81 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 3.93 (m, 1H), 0.80 (m, 2H), 0.67 (m, 2H)。

通过基本上按照在制备例 41 中所述的程序，制备在下表中的噻唑吡啶酮。

制备例	产物 (化学名称)	ES/MS m/z
42	4-(4-氧代-4,5-二氢-噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-苄腈	254.0 $[M+1]^+$

制备例 43

2-(4-氯-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-噻唑-5-羧酸 2,4-二甲氧基-苄基酰胺

将 2,4-二甲氧基苄基胺(22.4 g, 134.0 mmol)溶解在 CH_2Cl_2 (300 mL)中，然后冷却至 0℃。经过 35 分钟向以上溶液中慢慢地添加三甲基铝溶液(110 mL，220 mmol；在甲苯中的 2M)，同时保持温度低于 10℃。所得溶液在室温下搅拌 45 分钟，然后再冷却至 0℃。添加 2-(4-氯-苯基)-6,7-二氢-吡喃并[4,3-d]噻唑-4-酮(52.2 g，120.6 mmol)，然后将所得淤浆升至室温，然后搅拌一夜。冷却该反应和经过 30 分钟小心地用饱和 Rochelle

盐溶液(300 mL)淬灭。添加 CH_2Cl_2 (750 mL)，水(400 mL)和硅藻土(100 g)，在室温下搅拌混合物 30 分钟，然后过滤。收集固体物，用 CH_2Cl_2 (1 L)在 35℃下研制 3 小时，然后过滤。浓缩该滤液获得标题化合物(32.2 g)。用第二批固体滤饼重复该研制步骤，获得另外 20 g 的标题化合物(90%总收率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.01 (br s, 1H), 7.96 (d, 2H , J = 8.5), 7.57 (d, 2H, J = 8.5), 7.15 (d, 1H, J = 7.9), 6.57 (d, 1H, J = 2.6), 6.48 (dd, 1H, J = 2.6, 8.5), 5.34 (t, 1H, J = 4.3), 4.34 (d, 2H, J = 6.6), 3.81 (s, 3H), 3.79 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.11 (t, 3H, J = 6.6)。

制备例 44

2-(4-氯-苯基)-5-(2,4-二甲氧基-苄基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮

将 2-(4-氯-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-噻唑-5-羧酸 2,4-二甲氧基-苄基酰胺(19.7 g，45.5 mmol)与 EtOAc (400 mL)混合，然后所得淤浆用 1-羟基-1-氧代-1H-苯并[d][1,2] iodoxol-3-酮(36.0g，57.8mmol)处理。在 60℃下搅拌混合物 1.5 小时。添加另外的 1-羟基-1-氧代-1H-苯并[d][1,2] iodoxol-3-酮(18.0 g，28.9 mmol)，然后在 70℃下搅拌混合物一夜。冷却混合物至室温，然后用 CH_2Cl_2 (600 mL)稀释。过滤混合物，用另外的 CH_2Cl_2 (3 × 500 mL)洗涤固体物。用 $NaHCO_3$ (4 × 300 mL)和水(300 mL)洗涤该滤液。干燥有机部分，过滤，和真空浓缩。使用 0.5% MeOH/CH_2Cl_2 作为洗脱剂，由快速色层分离法提纯该粗物质，得到 13.1 g (70%)的标题化合物，为浅桔黄色固体。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (d, 2H , J = 8.1), 7.50 (d, 1H, J = 7.4), 7.45 (d, 2H, J = 8.8), 7.38 (d, 1H, J = 8.8), 6.84 (d, 1H, J = 6.4), 6.46 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H)。

制备例 45

2-(4-氯-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮

将 2-(4-氯-苯基)-5-(2,4-二甲氧基-苄基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(24.6 g，59.6 mmol)混合在三氟乙酸(143 mL)中，然后在 70℃下加热 2 小时。冷却混合物至室温，然后在搅拌下添加水(325 mL)和饱和 $NaHCO_3$ (710 mL)。添加丙酮(180 mL)，所得淤浆在室温下搅拌一小时。过滤出固体物，用水(110 mL)和然后用丙酮(110 mL)洗涤。在真空烘箱中在 60℃干燥固体一夜。固体物用 CH_3CN (700 mL)在 60℃下研磨三次，然后

过滤。在真空烘箱中在60℃下干燥固体物一夜，获得18.3 g (117%)的仍然含有盐杂质的标题化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ11.86 (s, 1H), 8.12 (d, 2H , J = 8.2), 7.65 (d, 2H, J = 8.7), 7.49 (t, 1H, J = 6.0), 6.91 (1H, J = 6.6)。

制备例 46

3-(4-溴-2-甲氧基-苯氧基)-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯

将氢化钠(2.77 g，60% w/w，69.2 mmol)添加到由3-羟基-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(10.9 g，62.9 mmol)在二甲亚砜(100 mL)中所形成的溶液中。搅拌混合物 30 分钟，然后添加 3-溴-6-氟茴香醚(15.5 g，75.5 mmol)。加热混合物至65℃保持一夜。冷却混合物至室温，然后用饱和氯化铵和盐水稀释溶液，和用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机层5次，然后用硫酸钠干燥，过滤。通过使用0-45%梯度的乙酸乙酯/己烷，经由硅胶色谱分析法浓缩和提纯，得到10.4 g (46%)的澄明油形式的标题化合物。

制备例 47

3-(4-溴-2-甲氧基-苯氧基)-氮杂环丁烷

将3-(4-溴-2-甲氧基-苯氧基)-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(2.9 g，8.10 mmol)溶解在二氯甲烷(45 mL)中，然后慢慢地添加三氟乙酸(15 mL)。搅拌混合物一小时，然后蒸发。将残留物与甲醇一起施加到两个10 g SCX柱中。用甲醇洗涤该柱，然后使用2N氨水/甲醇洗脱该物质。浓缩得到2.09 g (88%)的澄明油形式的标题化合物。

制备例 48

3-(4-溴-2-甲氧基-苯氧基)-1-环丁基-氮杂环丁烷

将3-(4-溴-2-甲氧基-苯氧基)-氮杂环丁烷(1.84 g，7.13 mmol)溶解在二氯乙烷(80 mL)中。添加环丁酮(1.86 mL，25 mmol)，三乙酰氧基硼氢化钠(3.02 g，14.3 mmol)和乙酸(0.82 mL，14.3 mmol)。搅拌混合物一夜，然后添加饱和碳酸氢钠，接着用二氯甲烷萃取三次。用硫酸钠干燥所合并的有机部分，过滤，和浓缩。通过使用 0-3%梯度的甲醇/二氯甲烷，由硅胶色谱分析法提纯，得到1.26 g (56%)的标题化合物。

制备例 49

3-(4-溴-苯氧基)-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯

将 1-溴-4-氟代苯(10.1 g，57.7 mmol)和 3-羟基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(5.0 g，28.9 mmol)混合在 THF (144 mL)中，然后在室温下搅拌。慢慢地添加叔丁醇钾(75.7 mL，57.7 mmol，在 THF 中 1M)。在 70℃下加热混合物 4 小时。由气相色谱法监测反应完成。冷却混合物至室温和用水淬灭。用乙醚稀释该混合物。用饱和 NH_4Cl 洗涤有机部分。用乙醚反萃取水相。用 Na_2SO_4 干燥所合并的有机层，过滤，和浓缩。通过使用 5-10% EtOAc/己烷，由快速色层分离法提纯该物质，得到 1.84 g (19%收率)的白色固体形式的标题化合物。

实施例 22

5-[4-(1-环丁基-氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-环丙氧基-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮

将 3-(4-溴-2-甲氧基-苯氧基)-1-环丁基-氮杂环丁烷(0.233 g，0.746 mmol)，2-(4-环丙氧基-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(0.212 g，0.746 mmol)，碳酸铯(0.486 g，1.49 mmol)，和 1,4-二噁烷(5 mL)悬浮在烧瓶中。用液面下的氮气吹扫 15 分钟。在该混合物中添加碘化铜(I)(0.057 g，0.298 mmol)，随后添加 sym-二甲基乙二胺(64 μL，0.596 mmol)。在氮气氛围中加热混合物至 110℃保持一夜。

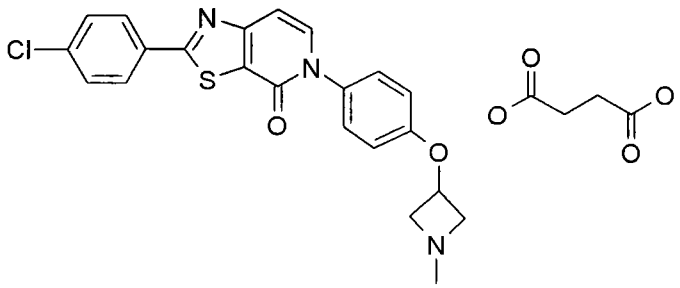
让反应升至室温，随后用水稀释，和用氢氧化铵稀释。混合物用二氯甲烷(3 ×)萃取。用硫酸钠干燥合并的有机层，过滤，和浓缩。通过使用 4.5% MeOH (2N NH_3)/CH_2Cl_2 由快速色层分离法提纯该物质，得到 83 mg (22%)的白色固体形式的标题化合物。MS/ES m/z 516.0 $[M+1]^+$。

通过基本上按照在实施例 22 中所述的程序，制备在下表中的噻唑吡啶酮。

实施例或制备例	产物(化学名称)	ES/MS m/z
23	4-{5-[4-(1-环丁基-氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-4-氧代-4,5-二氢-噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基}-苄腈	485.0 $[M+1]^+$
制备例50	3-{4-[2-(4-氯-苯基)-4-氧代-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基]-苯氧基}-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯	454.0 $[M-tert-Bu+1]^+$

实施例 24

2-(4-氯苯基)-5-(4-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基氧基)苯基)噻唑并[5,4-c]吡啶-4 (5H)-酮，琥珀酸盐



将 37% HCl 水溶液(0.25 mL，2.94 mmol)添加到由 3-(4-(2-(4-氯苯基)-4-氧代噻唑并[5,4-c]吡啶-5 (4H)-基)苯氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(0.5 g，0.98 mmol)在甲醇(20 mL)中所形成的溶液中。混合物在 50℃下加热 2 小时。冷却混合物至 10℃，然后添加 37 %甲醛(0.37 mL，4.98 mmol)，接着添加三乙酰氧基硼氢化钠(1.3 g，5.88 mmol)。在室温下搅拌混合物 2 小时。混合物用二氯甲烷稀释。用饱和 Na_2CO_3 溶液和水洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机部分，过滤，和浓缩。使用 5-10% $MeOH/CH_2Cl_2$ 作为洗脱剂，由快速色层分离法提纯该粗物质。

将固体产物溶解在二氯甲烷之中。添加丁二酸(1 当量)。将溶液搅拌 15 分钟，然后浓缩至干燥。将固体与乙醚一起过滤，得到 0.14 g (26%)的标题化合物。ES/MS m/z (^{35}Cl) 424 $[M+1]^+$。

制备例 51

5-(4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)苯基)-2-(4-氯苯基)噻唑并[5,4-c]吡啶-4(5H)-酮

将 37% HCl 水溶液(0.25 mL，2.94 mmol)添加到由 3-(4-(2-(4-氯苯基)-4-氧代噻唑并[5,4-c]吡啶-5 (4H)-基)苯氧基)氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(0.5 g，0.98 mmol)在甲醇(20 mL)和氯仿(20 mL)中所形成的溶液中。在 50℃下加热混合物 2 小时。冷却混合物至室温，然后用二氯甲烷稀释。混合物用饱和 Na_2CO_3 溶液和水洗涤。用 Na_2SO_4 干燥该有机部分，过滤，和浓缩，得到 0.44 g (97%)的标题化合物。ES/MS m/z (^{35}Cl) 410 $[M+1]^+$。

实施例 25

2-(4-氯苯基)-5-(4-(1-环丁基氮杂环丁烷-3-基氧基)苯基)噻唑并[5,4-c]吡啶-4 (5H)-酮，盐酸盐

将环丁酮(0.4 mL，5.4 mmol)添加到由 5-(4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)苯基)-2-(4-氯苯基)噻唑并[5,4-c]吡啶-4 (5H)-酮(0.44g，1.08 mmol)在甲醇(54 mL)和乙酸(0.31 mL，5.4 mmol)中所形成的溶液中。混合物在室温下搅拌一小时，添加三乙酰氧基硼氢化钠(1.4 g，6.48 mmol)，然后在室温下继续搅拌一夜。混合物用二氯甲烷稀释，然后用饱和 $NaHCO_3$ 溶液和水洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机部分，过滤，和浓缩。使用 0-10% $MeOH/CH_2Cl_2$ 作为洗脱剂，由快速色层分离法提纯该粗物质。固体用二氯甲烷溶解，添加 1 M HCl/乙醚(1 当量)。搅拌该溶液 15 分钟。浓缩固体物，与乙醚一起过滤，得到 0.31 g (58%)的标题化合物。ES/MS m/z (^{35}Cl) 464 $[M+1]^+$。

实施例 26

5-[4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氯-苯基)-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮

将 3-{4-[2-(4-氯-苯基)-4-氧代-6,7-二氢-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基]-2-甲氧基-苯氧基}-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(2.71 g，5.00 mmol)溶解在 CH_2Cl_2 (20 mL)中。添加三氟乙酸(5.88 mL，77.79 mmol)。在室温下搅拌 1 小时，然后添加 5N NaOH 达到 pH = 8-10。真空过滤收集白色/黄色沉淀物，固体用 EtOAc 和然后用 Et_2O 洗涤。固体在真空中在大约

50℃下干燥一夜，得到 2.21 g (>99%)的标题化合物。ES/MS m/z (^{35}Cl) 442.0 $[M+1]^+$。

实施例 26a

5-[4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氯-苯基)-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，盐酸盐

将 3-{4-[2-(4-氯-苯基)-4-氧代-6,7-二氢-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基]-2-甲氧基-苯氧基}-氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(3.33 g, 6.16 mmol)溶解在 CH_2Cl_2 (21 mL)中，然后添加三氟乙酸(7.25 mL)。在室温下搅拌 1 小时，然后添加 1N NaOH 调节至 pH = 8-10。用 EtOAc (3 × 50 mL)萃取和用水洗涤(2 × 50 mL)。由真空过滤收集灰白色的固体(2.15 g，79%)。将一部分的该粗物质(300 mg, 0.68 mmol)再溶解在 $CHCl_3$ 中，然后添加 4N HCl/二噁烷溶液(约 200 μL)。减压除去有机溶剂至干燥为止，得到 316 mg 的标题化合物。ES/MS m/z (^{35}Cl) 442.0 $[M+1]^+$。

通过基本上按照在实施例 26 中所述的程序，制备在下表中的游离碱内酰胺化合物，制备例 52-55。

制备例	产物 (化学名称)	ES/MS m/z
52	2-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-5-[2-(4-氯-苯基)-4-氧代-6,7-二氢-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基]-苄腈	^{1}H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ: 8.0 (d, 2H, J = 9.0), 7.72 (d, 1H, J = 2.6), 7.61 (dd, 1H, J = 6.4 9.0), 7.50 (d, 2H, J = 8.6), 6.90 (dd, 1H, J = 8.9), 5.19 (m, 1H), 4.10 (t, 2H, J = 7.0), 3.98 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.28 (m, 2H)。
53	5-[4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-氯-苯基]-2-(4-氯-苯基)-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮	(^{35}Cl) 446 $[M+1]^+$
54	5-[4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-氟-苯基]-2-(4-氯-苯基)-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮	(^{35}Cl) 430 $[M+1]^+$
55	5-[4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-苯基]-2-(4-氯-苯基)-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮	(^{35}Cl) 412 $[M+1]^+$
56	5-[4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氟-苯基)-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮	426 $[M+1]^+$

实施例 27

2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(1-甲基-氮杂环丁烷-3-基氧基)-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮

将 5-[4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氯-苯基)-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(3.1 g，7.01 mmol)与无水 MeOH (100 mL)混合，然后用乙酸(4.0 mL，69.8 mmol)和甲醛(1.6 mL，21.30 mmol，作

为水溶液)处理。混合物在室温下搅拌 30 分钟，然后用氰基硼氢化钠(1.3 g，19.6 mmol)处理。混合物在室温下搅拌一夜，然后在真空中浓缩。将所得残留物分配在 CH_2Cl_2 (100 mL)和饱和 $NaHCO_3$ (100 mL)之间。除去该有机溶液，水相用附加的 CH_2Cl_2(2 × 100 mL)萃取。合并该有机溶液，用水(50 mL)洗涤，然后干燥，过滤和真空浓缩。使用 8% MeOH (2M NH_3)/CH_2Cl_2 作为洗脱剂，由快速色层分离法提纯该粗物质，得到 1.6 g (50%)的黄色固体形式的标题化合物。ES/MS m/z (^{35}Cl) 456 $[M+1]^+$。

实施例 27a

2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(1-甲基-氮杂环丁烷-3-基氧基)-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，盐酸盐

将 2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(1-甲基-氮杂环丁烷-3-基氧基)-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(2.1 g，4.6 mmol)溶解在 CH_2Cl_2 (25 mL)中，然后用 4.0 M HCl(1.3 mL，5.2 mmol，在乙醚中的溶液)处理。搅拌该溶液 10 分钟。添加附加的乙醚(25 mL)，过滤分离出沉淀物。固体用乙醚洗涤，在真空下干燥得到 2.08 g (92%)的标题化合物。ES/MS m/z (^{35}Cl) 456 $[M+1]^+$。

实施例 28

2-(4-氯-苯基)-5-[4-(1-异丙基-氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，盐酸盐

将 5-[4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氯-苯基)-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(1.0 g，2.26 mmol)和丙酮(250 μL，3.39 mmol)溶解在干燥 1,2-二氯乙烷中。添加三乙酰氧基硼氢化钠(1.0 g，4.53 mmol)，在室温下搅拌一夜。将 1N NaOH 溶液加入到反应混合物中，然后用 CH_2Cl_2 (2 × 25 mL)萃取。合并该有机部分，然后用水(2 × 25 mL)洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机层，过滤，和真空浓缩。粗的黄色固体物与 Et_2O 一起研制，然后过滤。固体物用 Et_2O 洗涤若干次，然后再溶于 $CHCl_3$ 中。添加 1N HCl/Et_2O 溶液(1.5 mL)，真空除去溶剂，得到 630 mg (53%)的标题化合物。ES/MS m/z (^{35}Cl) 484.2 $[M+1]^+$。

基本上按照在实施例 28 中所述的程序，通过分别使用合适的游离碱和合适的醛来制备在下表中的化合物，实施例 29-35。

实施例	产物 (化学名称)	ES/MS m/z
29	2-(4-氯-苯基)-5-[4-(1-环丁基-氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，盐酸盐	(^{35}Cl) 496.0 $[M+1]^+$
30	2-(4-氯-苯基)-5-{3-甲氧基-4-[1-(2-甲氧基-乙基)-氮杂环丁烷-3-基氧基]-苯基}-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，盐酸盐	(^{35}Cl) 500.2 $[M+1]^+$
31	5-[2-(4-氯-苯基)-4-氧代-6,7-二氢-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基]-2-(1-甲基-氮杂环丁烷-3-基氧基)-苄腈，盐酸盐	(^{35}Cl) 451 $[M+1]^+$
32	5-[3-氯-4-(1-甲基-氮杂环丁烷-3-基氧基)-苯基]-2-(4-氯-苯基)-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，盐酸盐	(^{35}Cl) 460 $[M+1]^+$
33	2-(4-氯-苯基)-5-[3-氟-4-(1-甲基-氮杂环丁烷-3-基氧基)-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，盐酸盐	(^{35}Cl) 444 $[M+1]^+$
34	2-(4-氯-苯基)-5-[4-(1-甲基-氮杂环丁烷-3-基氧基)-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，盐酸盐	(^{35}Cl) 426.2 $[M+1]^+$
35	2-(4-氟-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(1-甲基-氮杂环丁烷-3-基氧基)-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，盐酸盐	440.2 $(M+1)^+$

实施例 36

2-(4-氯-苯基)-5-{4-[1-(2-羟基-乙基)-氮杂环丁烷-3-基氧基]-3-甲氧基-苯基}-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，盐酸盐

将 5-[4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氯-苯基)-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(500 mg, 1.13 mmol)和 2,5-二羟基-1,4-二噁烷(68 mg, 1.13 mmol)溶解在干燥 1,2-二氯乙烷(6.66 mL)中。添加三乙酰氧基硼氢化钠(500 mg, 2.26 mmol), 在室温下搅拌一夜。将 1N NaOH 溶液添加到反应混合物中, 然后用 CH_2Cl_2 (2 × 25 mL)萃取。合并该有机部分和用水(2 × 25 mL)洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机层, 过滤, 和真空浓缩。在 HPLC 上提纯, 4.6 × 75 mm Xbridge® C18, 洗脱剂: 反相梯度 5-95% MeOH/水 (含 0.1% TFA)在 10 分钟中, 2 ml/min。将所获得的物质再溶解在 $CHCl_3$ 中, 添加 1N HCl/Et_2O 溶液(160 mL), 随后真空浓缩, 得到 65 mg (13%)的标题化合物。ES/MS m/z (^{35}Cl) 486.0 $[M+1]^+$。

实施例 37

2-(4-氯-苯基)-5-[4-(1-环丙基-氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮, 盐酸盐

将分子筛(60 mg, 3A 型), 5-[4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氯-苯基)-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(1.00 g, 2.26 mmol), [(1-乙氧基环丙基)氧基]三甲基硅烷(685.2 μL, 3.39 mmol), 和乙酸(648 μL, 11.31 mmol)混合在干燥甲醇(11.4 mL)中。混合物加热回流 3 小时。冷却混合物至室温, 添加氰基硼氢化钠(300 mg, 4.53 mmol), 然后慢慢地升至 40℃保持 1 小时。冷却混合物和添加 1N NaOH 溶液。水层用 $CHCl_3$(3 × 25 mL)萃取。在 HPLC 上提纯, 4.6 × 150 mm Kromasil® 硅石, 洗脱剂: 40% THF/庚烷(含 0.1% N,N'-二甲基乙胺), 1 ml/min。将该物质再溶解在 $CHCl_3$ 和添加 1N HCl/Et_2O 溶液(750 mL)。在真空中浓缩除去溶剂, 得到 375 mg (34%)的标题化合物。ES/MS m/z (^{35}Cl) 482.2 $[M+1]^+$。

实施例 38

2-(4-氯-苯基)-5-{3-甲氧基-4-[1-(3,3,3-三氟-丙酰基)-氮杂环丁烷-3-基氧基]-苯基}-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮

将 5-[4-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氯-苯基)-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(100 mg, 0.226 mmol), 和 3,3,3-三氟丙酰氯(137 mg, 0.905 mmol)溶解在干燥吡啶(754.3 μL)中。添加 4-N,N-二

甲基吡啶(2.9 mg，0.0226 mmol)，然后搅拌溶液一夜。添加 $NaHSO_4$ 溶液，然后用 EtOAc (2 × 20 mL)萃取。合并该有机部分和用水(10 mL)洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机溶液，过滤，和真空浓缩。使用等浓度梯度的在己烷中 80% EtOAc，由硅胶色谱分析法提纯粗物质，得到 88 mg (70%)的黄色固体形式的标题化合物。ES/MS m/z (^{35}Cl) 552.8 $[M+1]^+$。