

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780048839.0

[51] Int. Cl.

A61K 31/381 (2006.01)
C07D 207/456 (2006.01)
C07D 209/08 (2006.01)
C07D 209/42 (2006.01)
C07D 211/62 (2006.01)
C07D 213/81 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 12 月 30 日

[11] 公开号 CN 101616667A

[51] Int. Cl. (续)

C07D 213/82 (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01)
C07D 233/90 (2006.01)
C07D 235/06 (2006.01)
C07D 249/06 (2006.01)
C07D 261/18 (2006.01)
C07D 271/06 (2006.01)
C07D 275/02 (2006.01)
C07D 271/10 (2006.01)

[22] 申请日 2007. 10. 25

[21] 申请号 200780048839.0

[30] 优先权

[32] 2006. 10. 27 [33] US [31] 60/854,908

[86] 国际申请 PCT/US2007/082471 2007. 10. 25

[87] 国际公布 WO2008/057775 英 2008. 5. 15

[85] 进入国家阶段日期 2009. 6. 29

[71] 申请人 百时美施贵宝公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 斯蒂芬·T·罗布尔斯基

杰加班杜·达斯

T·G·穆拉利·达尔

阿拉里克·J·戴克曼

约翰·海因斯

凯特琳娜·莱夫塞里斯 林子正

蔺恕群

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 陈 桢

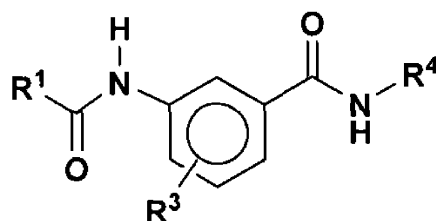
权利要求书 5 页 说明书 101 页

[54] 发明名称

可用作激酶抑制剂的杂环酰胺化合物

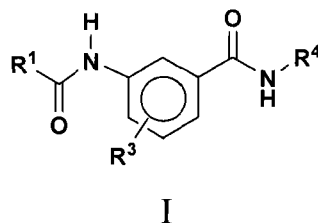
[57] 摘要

本发明披露了式 I 化合物及其对映异构体、非对映异构体和可药用盐。本发明还披露了含有式 I 化合物的药物组合物, 以及治疗与 p38 激酶活性相关的病症的方法。



I

1. 式 I 化合物或其对映异构体、非对映异构体或可药用盐:



其中

R^1 选自任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基和任选取代的杂芳基;

R^3 选自氢、 C_1 - C_4 烷基和卤素; 以及

R^4 选自氢、任选取代的羧基、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基和任选取代的杂芳基;

条件是:

(a) R^1 不是任选取代的吡唑基、任选取代的噻唑基或任选取代的氨基噻唑基; 以及

(b) R^4 不是任选取代的吡唑基。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 选自任选取代的 C_1 - C_4 烷基、任选取代的 C_3 - C_6 环烷基、任选取代的 C_2 - C_4 烯基、任选取代的 3-6 元杂环基、任选取代的 C_5 - C_6 芳基和任选取代的杂芳基, 其中

(a) 所述未取代的和取代的杂芳基的环大小为 5-10 元并含有 1-3 个杂原子, 所述杂原子选自 N、S 和 O, 条件是 O 和 S 彼此不相连, O 和 O 彼此不相连, 以及 S 和 S 彼此不相连; 以及

(b) 所述取代基本身任选进一步被 1-3 个取代基取代。

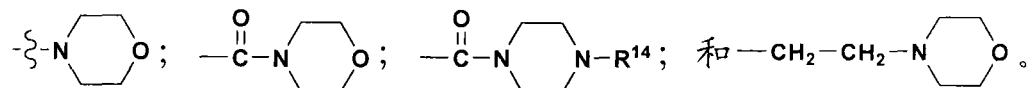
3. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 选自任选取代的 C_1 - C_4 烷基、任选取代的 C_1 - C_6 环烷基、任选取代的 C_1 - C_4 烯基、任选取代的 3-6 元杂环基、任选取代的 C_5 - C_6 芳基和任选取代的 5-6 元杂芳基, 其中所述杂芳基含有 1-2 个杂原子, 所述杂原子选自 N、O 和 S, 条件是 O 和 S 彼此不相连, O 和 O 彼此不相连, 以及 S 和 S 彼此不相连, 以及所述杂芳基的其余部分为碳原子。

4. 权利要求1的化合物, 其中 R^1 选自苯基和杂芳基, 所述杂芳基选自环大小为 5-10 元的未取代的或取代的杂芳基, 其中 1-3 个环成员选自 N、S 和 O, 条件是 O 和 S 彼此不相连, O 和 O 彼此不相连, 以及 S 和 S 彼此不相连。

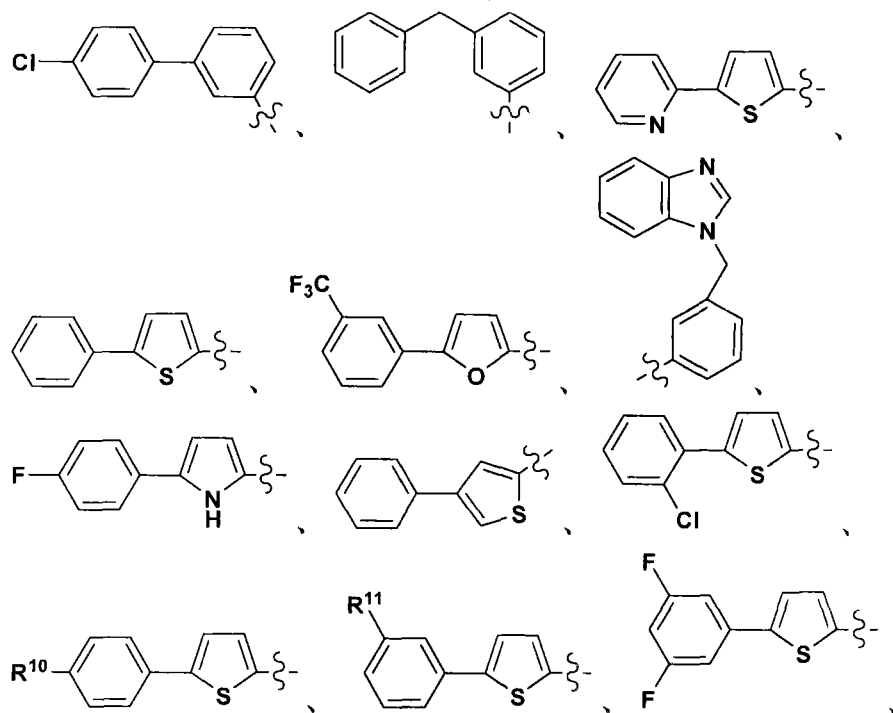
5. 权利要求2的化合物, 其中 R^1

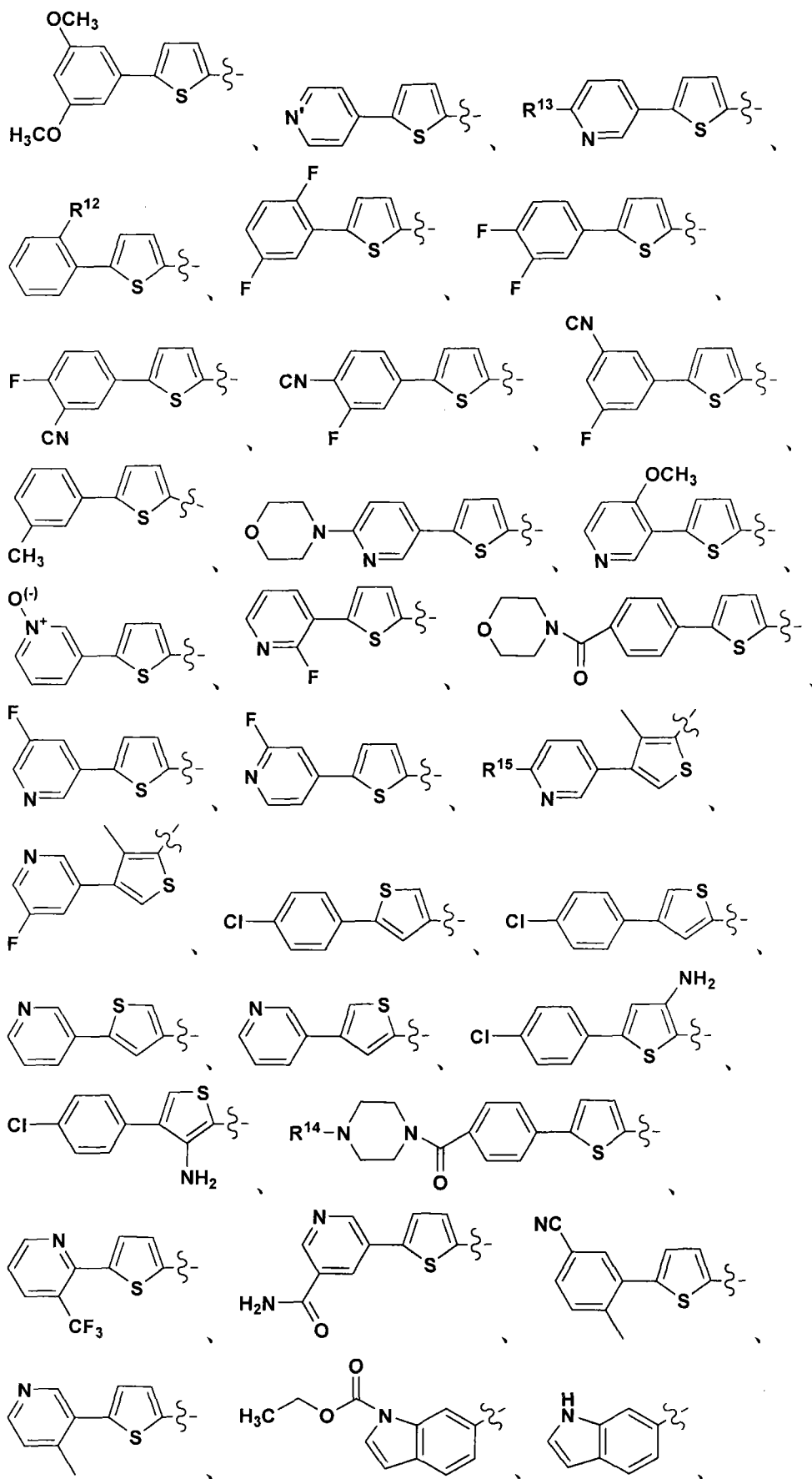
(a) 选自未取代的和取代的芳基和杂芳基, 其中所述取代基选自苯基、苯基- CH_2 -、吡啶基和苯并咪唑基- CH_2 -; 以及

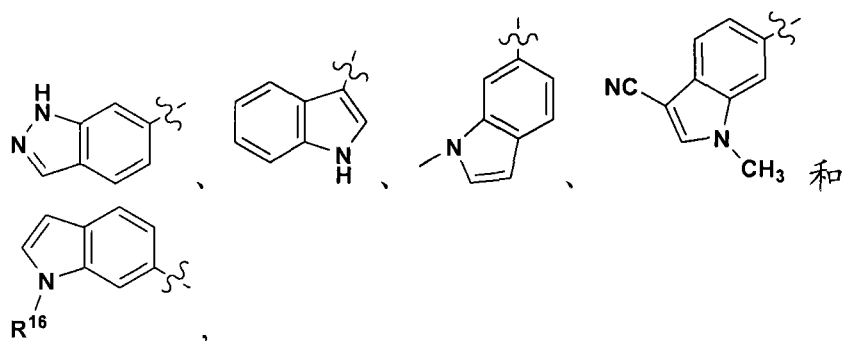
(b) 所述取代的芳基和杂芳基任选进一步在取代的部分上被选自 1 至 3 个取代基的基团取代, 所述取代基选自含有 1-2 个杂原子的 C_5 - C_6 元芳基, 所述杂原子选自 N、S 和 O, 条件是 O 和 S 彼此不相连, O 和 O 彼此不相连, 以及 S 和 S 彼此不相连; C_1 - C_3 烷基; $-\text{CH}_2\text{OH}$; CF_3 ; 甲氧基; Cl; F; $-\text{NH}_2$; $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$; $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$; $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$; $-\text{SO}_2\text{NH}_2$; $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$; $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$; $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$; $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$; $-\text{CO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$; $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$; $-\text{CN}$; $-\text{OH}$ (或与杂芳基环上的 N^{+1} 相连的 O^{-1});



6. 权利要求3的化合物, 其中 R^1 选自:







其中

R¹⁰为选自下列的基团: -OH、-CH₃、-Cl、-F、-NH₂、-CN、-CF₃、-N(CH₃)₂、-OCH₃、-CH₂OH、-NHSO₂CH₃、-SO₂NH₂、-CH₂N(CH₃)₂、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-C(O)NHCH(CH₃)₂、-C(O)NHCH₂CH₃和-O-CH₂CH(OH)CH₂OH;

R¹¹为选自下列的基团: -OH、-Cl、-F、-CN、-CO₂H、-OCH₃、-NH₂、-CH₂OH、-N(CH₃)₂、-C(O)NHCH(CH₃)₂和-OCH₂CH(OH)CH₂OH;

R¹²为选自-CH₃、-CN和-F的基团;

R¹³为选自-H和-F的基团;

R¹⁴为选自-CH₃和-C(O)OC(CH₃)₃的基团;

R¹⁵为选自-H和F的基团; 以及

R¹⁶为选自-CH(CH₃)₂和 $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}\begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{O}$ 的基团。

7. 权利要求1的化合物, 其中 R³ 为 H、Cl、F 或 CH₃。

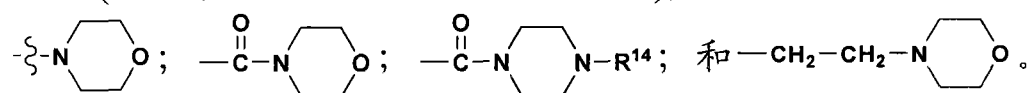
8. 权利要求7的化合物, 其中 R³ 为氢或甲基。

9. 权利要求1的化合物, 其中 R⁴ 选自 C₁-C₅ 烷基和 C₃-C₆ 环烷基, 其中所述烷基和环烷基任选被 1-4 个基团取代, 所述基团选自 C₁-C₅ 烷基和 C₁-C₅ 烷氧基。

10. 权利要求9的化合物, 其中 R⁴ 为环丙基。

11. 权利要求6的化合物, 其中所述取代的芳基和杂芳基任选进一步在取代的部分上被选自 1 至 3 个取代基的基团取代, 所述取代基选自含有 1-2 个杂原子的 C₅-C₆ 元芳基, 所述杂原子选自 N、S 和 O, 条件是 O 和 S 彼此不相连, O 和 O 彼此不相连, 以及 S 和 S 彼此不相连; C₁-C₃ 烷基; -CH₂OH; CF₃; 甲氧基; Cl; F; -NH₂; -N(CH₃)₂; -C(O)NH₂; -NHSO₂CH₃; -SO₂NH₂; -CH₂N(CH₃)₂; -C(O)NHCH₃; -C(O)N(CH₃)₂; -C(O)NHCH(CH₃)₂; -C(O)NHCH₂CH₃; -O-CH₂CH(OH)CH₂OH; -CO₂-CH₂CH₃; -C(O)OC(CH₃)₃;

-CN; -OH(或与杂芳基环上的 N^{+1} 相连的 O^{-1});



12. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^1 定义中的所述未取代的和取代的芳基和杂芳基选自苯基、噻吩基、吡咯基、吲哚基和吡啶基, 所述苯基、噻吩基、吡咯基、吲哚基和吡啶基是任选取代的。

13. 权利要求 5 的化合物, 其中 R^1 定义中的所述未取代的和取代的芳基和杂芳基选自苯基、噻吩基、吡咯基、吲哚基和吡啶基, 所述苯基、噻吩基、吡咯基、吲哚基和吡啶基是任选取代的。

14. 权利要求 1 的化合物, 其对 p38 α 的选择性至少 50 倍于 p38 β 。

15. 一种药物组合物, 其包含至少一种权利要求 1 的化合物和可药用载体或稀释剂。

16. 治疗炎性疾病的方法, 所述方法包括向需要所述治疗的患者给药权利要求 1 的药物组合物。

17. 权利要求 1 的方法, 其中所述炎性疾病选自哮喘、成人呼吸窘迫综合征、慢性阻塞性肺病、慢性肺部炎性疾病、糖尿病、炎性肠病、骨质疏松、牛皮癣、移植物抗宿主排斥、动脉粥样硬化、多发性骨髓瘤、疼痛、心肌缺血和关节炎。

18. 在哺乳动物中抑制 p38 激酶的方法, 所述方法包括向需要所述治疗的哺乳动物给药至少一种权利要求 1 的化合物。

可用作激酶抑制剂的杂环酰胺化合物

技术领域

本发明涉及可用于治疗 p38 激酶相关病症(p38 kinase-associated condition)的杂环酰胺化合物。本发明还涉及含有至少一种本发明化合物的药物组合物,其可用于治疗激酶相关病症如 p38 激酶相关病症的,以及本发明还涉及在哺乳动物中抑制激酶活性的方法。

背景技术

很多种细胞因子参与炎症应答(inflammatory response),包括 IL-1、IL-6、IL-8 和 TNF- α 。在很多种疾病中涉及细胞因子如 IL-1 和 TNF- α 的过量产生(overproduction),这些疾病包括炎性肠病(inflammatory bowel disease)、类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis)、牛皮癣(psoriasis)、多发性硬化(multiple sclerosis)、内毒素休克(endotoxin shock)、骨质疏松(osteoporosis)、阿尔兹海默病(Alzheimer's disease)和充血性心力衰竭(congestive heart failure)等[Henry et al., *Drugs Fut.*, 24:1345-1354(1999)和 Salituro et al., *Curr. Med. Chem.*, 6:807-823(1999)]。人类患者中的证据表明细胞因子的蛋白拮抗剂对于治疗慢性炎症疾病(chronic inflammatory disease)是有效的,所述蛋白拮抗剂如 TNF- α 的单克隆抗体(Enbrel)[Rankin et al., *Br. J. Rheumatol.*, 34:334-342(1995)]和可溶性 TNF- α 受体-Fc 融合蛋白(soluble TNF- α receptor-Fc fusion protein)(Etanercept)[Moreland et al., *Ann. Intern. Med.*, 130:478-486(1999)]。

TNF- α 的生物合成应答于外部刺激如促细胞分裂原(mitogen)、传染性生物体或创伤而发生在多种细胞类型中。产生 TNF- α 的重要介质为促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein(MAP)kinase),特别是 p38 激酶。这些激酶应答于各种应激刺激(stress stimuli)包括但不限于促炎细胞因子(proinflammatory cytokine)、内毒素、紫外线和渗透压休克(osmotic shock)而被活化。

一种重要的 MAP 激酶是 p38 激酶,也称为细胞因子抑制性抗炎药结合

蛋白(cytokine suppressive anti-inflammatory drug binding protein(CSBP)或 IK。p38 的活化需要通过上游 MAP 激酶激酶(MKK3 和 MKK6)对 p38 同工酶(p38 isozyme)的 Thr-Gly-Tyr 基序特征中的苏氨酸和酪氨酸进行双重磷酸化(dual phosphorylation)。存在 p38 的四种已知的同工型, 即 p38 α 、p38 β 、p38 γ 和 p38 δ 。 α 和 β 同工型在炎症细胞中表达, 并且是产生 TNF- α 的关键介质。在细胞中抑制 p38 α 和 β 酶导致 TNF- α 表达水平降低。此外, 在炎症疾病的动物模型中给药 p38 α 和 β 抑制剂已证明所述抑制剂对于治疗那些疾病是有效的。因此, 所述 p38 酶在由 IL-1 和 TNF- α 介导的炎性过程中发挥重要的作用。尽管对 p38 α 和 β 酶这两种形式都进行抑制是人们所注意到的, 但得到对 p38 α 形式的抑制作用成比例高于 β 形式的化合物也是重要的。

据报道抑制 p38 激酶和细胞因子如 IL-1 和 TNF- α 的用于治疗炎症疾病的化合物披露在以下文献中: Scios, Inc 的美国专利 6,277,989 和 6,130,235; Vertex Pharmaceuticals Inc 的美国专利 6,147,080 和 5,945,418; Smith-Kline Beecham Corp. 的美国专利 6,251,914、5,977,103 和 5,658,903; G.D. Searle & Co. 的美国专利 5,932,576 和 6,087,496; Astra Zeneca 的 PCT 公开号 WO 00/56738 和 WO 01/27089; Johnson & Johnson 的 WO 01/34605; WO 00/12497(作为 p38 激酶抑制剂的喹唑啉衍生物); WO 00/56738(用于相同目的的吡啶和嘧啶衍生物); WO 00/12497(讨论了 p38 激酶抑制剂之间的关系); 和 WO 00/12074(可用作 p38 抑制剂的哌嗪和哌啶化合物)。

本发明提供了可用作激酶抑制剂特别是激酶 p38 α 和 β 抑制剂的含有对 p38 α 具有选择性的侧链(subgroup)的某些杂环酰胺化合物。将本申请参考的各篇专利申请、专利和出版物引入本申请作为参考。

发明内容

本发明大体上涉及式 I 化合物及其对映异构体、非对映异构体和可药用盐(特别是可药用盐), 其中

R¹ 为任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基;

R³ 为氢、C₁-C₄ 烷基或卤素; 以及

R⁴ 为氢、任选取代的羧基、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基或任选取代的杂芳

基；

条件是：

(a) R^1 不是任选取代的吡唑基、任选取代的噻唑基或任选取代的氨基噻唑基；以及

(b) R^4 不是任选取代的吡唑基。

下文列出的是用于描述本发明的各种术语的定义。除非在具体情况下另有限制，当术语单独或作为较大基团的部分在说明书各处使用时，这些定义用于所述术语。

术语“烷基”和“烷(alk)”是指含有 1 至 12 个碳原子，优选 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷(烃)基。示例性基团包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、异己基、庚基、4,4-二甲基戊基、辛基、2,2,4-三甲基戊基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基等。

“取代的烷基”是指在烷基直链或支链上的任何可用连接点处被一个或多个取代基，优选 1 至 4 个取代基取代的烷基。示例性取代基包括一个或多个以下基团：卤素(例如单个卤素取代基或多个卤素取代基，在多个卤素取代基的情况下形成例如以下的基团：全氟烷基或带有 Cl_3 或 CF_3 的烷基)、硝基、氰基、羧基、烷氧基、卤代烷氧基(例如三氟甲氧基)、芳基-O-、杂环基-O-、芳基-亚烷基-O-、卤代烷基-O-、烷基硫基-、羧基(即-COOH)、烷氧基羰基-、烷基羰基氧基-、氨甲酰基、取代的氨甲酰基、氨基甲酸酯基团、取代的氨基甲酸酯基团、脲基团、取代的脲基团、脒基(amidinyl)、取代的脒基、芳基、杂环基、环烷基、 $-NR^cR^d$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^cC(O)^2-NR^cR^d$ 、 $-N(R^e)S(O)_2NR^cR^d$ 、 $-N(R^e)P(O)_2NR^cR^d$ (其中 R^c 和 R^d 中的每个独立选自氢、烷基、芳基和杂环基，以及 R^e 为氢、烷基或苯基)、 $-SR^f$ 、 $-S(=O)R^g$ 、 $-S(O)_2R^g$ 、 $-NR^eS(O)_2-R^g$ 、 $-P(O)_2-R^g$ 、 $-NR^eP(O)_2-R^g$ 、 $-NR^cC(=O)R^f$ 、 $-NR^cC(O)_2R^f$ 、 $-OC(=O)R^f$ 、 $-OC(=O)OR^f$ 、 $-C(=O)OR^f$ 和 $-C(=O)R^f$ (其中 R^c 如上文所刚刚定义， R^f 为氢、烷基、芳基或杂环基，以及 R^g 为烷基、芳基或杂环基)。在上述取代基中，在每种情况下，所述烷基、芳基、杂环基或环烷基(R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 和 R^g)接下来可任选被一至四个，优选一至三个另外的基团取代，所述另外的基团选自 R^k 、 $-OR^k$ 、氰基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、 $-NR^kR^m$ 、 $-OC(=O)NR^kR^m$ 、 $-C(=O)NR^kR^m$ 、 $-NR^kC(=O)R^m$ 、 $-SR^k$ 、 $-S(=O)R^n$ 、 $-S(O)_2R^n$ 、 $-OC(=O)R^k$ 、 $-C(=O)OR^k$ 、 $-C(=O)R^k$ 、

苯基、苄基、苯基氧基或苄基氧基以及被以下基团中的一至两个取代的低级烷基： $-\text{O}-\text{R}^k$ 、氰基、硝基、卤代烷基、卤代烷氧基、卤素、 $-\text{NR}^k\text{R}^m$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^k\text{R}^m$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^k\text{R}^m$ 、 $-\text{NR}^k\text{C}(=\text{O})\text{R}^m$ 、 $-\text{SR}^k$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^n$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^n$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^k$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^k$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^k$ 、苯基、苄基、苯基氧基或苄基氧基，其中 R^k 和 R^m 选自氢、低级烷基、羟基(低级烷基)、卤素(低级烷基)、氰基(低级烷基)和氨基(低级烷基)，以及 R^n 为低级烷基。

如本申请使用的“亚烷基”是指具有通式 $-(\text{CH}_2)_n-$ 的二价烷基基团，其中 n 为 1 至 10(具体为 1-6，更具体为 1-4)。非限制性实例包括亚甲基、亚乙基(dimethylene)、亚丙基(trimethylene)、亚丁基(tetramethylene)、亚戊基(pentamethylene)和亚己基(hexamethylene)。本申请的术语“低级亚烷基”是指具有约 1 至约 6 个碳原子，更具体 1-4 个碳原子的那些亚烷基。“取代的亚烷基”是指在任何可用连接点处被一个或多个取代基，优选 1 至 4 个取代基取代的亚烷基。示例性取代基包括但不限于烷基、取代的烷基和上文作为示例性烷基取代基而引用的那些基团。

当使用术语“烷基”作为在另一个具体命名的基团后的后缀时，如在“芳基烷基”、“取代的芳基烷基”、“环烷基烷基”等中那样，或如在羟基(低级烷基)中那样，这种情况是指具有一个或两个(优选一个)选自其它具体命名的基团的取代基的烷基。由此，例如芳基烷基包括苄基、联苯基和苯基乙基。“取代的芳基烷基”可在所述基团的烷基部分被选自上文就烷基所述的那些取代基中的一个或多个基团取代，和/或可在所述基团的芳基部分被下文就取代的芳基所述的那些取代基中的一个或多个基团取代。

术语“烯基”是指含有 2 至 12 个碳原子和至少一个碳-碳双键的直链或支链烃基。示例性基团包括乙烯基或烯丙基。“取代的烯基”是指在任何可用连接点处被一个或多个取代基，优选 1 至 4 个取代基取代的烯基。烯基上的示例性取代基包括但不限于烷基、取代的烷基和上文作为示例性烷基取代基所述的那些基团。用于烯基的取代基的具体实例为选自由 2-6 个碳构成的基团的那些取代基。

术语“亚烯基”是指含有 2 至 12 个碳原子和至少一个碳-碳双键的直链或支链二价烃基。示例性基团包括亚乙烯基或亚烯丙基。“取代的亚烯基”是指在任何可用连接点处被一个或多个取代基，优选 1 至 4 个取代基取代的亚烯基。示例性取代基包括但不限于烷基、取代的烷基和上文作为示例性烷

基取代基所述的那些基团。用于亚烯基的取代基的具体实例为选自由 2-6 个碳构成的基团的那些取代基。

术语“炔基”是指含有 2 至 12 个碳原子和至少一个碳-碳三键的直链或支链烃基。示例性基团包括乙炔基。“取代的炔基”是指在任何可用连接点处被一个或多个取代基，优选 1 至 4 个取代基取代的炔基。示例性取代基包括但不限于烷基、取代的烷基和上文作为示例性烷基取代基所述的那些基团。用于炔基的取代基的具体实例为选自由 2-6 个碳构成的基团的那些取代基。

术语“亚炔基”是指含有 2 至 12 个碳原子和至少一个碳-碳三键的直链或支链二价烃基。示例性基团包括亚乙炔基。“取代的亚炔基”是指在任何可用连接点处被一个或多个取代基，优选 1 至 4 个取代基取代的亚炔基。示例性取代基包括但不限于烷基、取代的烷基和上文作为示例性烷基取代基所述的那些基团。用于亚炔基的取代基的具体实例为选自由 2-6 个碳构成的基团的那些取代基。

术语“环烷基”是指含有 1 至 3 个环并且每个环含有 3 至 8 个碳的完全饱和环状烃基。示例性基团包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基，具体值为环丙基。术语“环烷基”还包括具有一至两个桥头碳原子的碳-碳桥的基团，以及二环和三环基团，在所述二环和三环基团中，至少一个环是饱和含碳环，在此情况下，第二个或第三个环可以是碳环或杂环，条件是连接点在环烷基上。另外的环可按螺(spiro)或稠合(fused)方式与饱和含碳环连接。“取代的环烷基”是指在任何可用连接点处被一个或多个取代基，优选 1 至 4 个取代基取代的环烷基。示例性取代基包括但不限于烷基、取代的烷基、氧代(=O)和上文作为示例性烷基取代基所述的那些基团。

术语“亚环烷基”是指二价的如上文所定义环烷基。示例性基团包括亚环丙基、亚环丁基、亚环戊基和亚环己基。“取代的亚环烷基”是指在任何可用连接点处被一个或多个取代基，优选 1 至 4 个取代基取代的亚环烷基，所述取代基选自就取代的环烷基所述的那些取代基。

术语“环烯基”是指含有 1 至 3 个环并且每个环含有 4 至 8 个碳的部分不饱和环状烃基。示例性基团包括环丁烯基、环戊烯基和环己烯基。术语“环烯基”还包括二环和三环基团，在所述二环和三环基团中，至少一个环是部分不饱和含碳环，以及第二个或第三个环可以是碳环或杂环，条件是连接点在环烯基上。“取代的环烯基”是指在任何可用连接点处被一个或多个取代

基, 优选 1 至 4 个取代基取代的环烯基, 所述取代基选自上文就环烷基所述的那些取代基。

术语“亚环烯基”是指二价的如上文所定义环烯基。示例性基团包括亚环丁烯基、亚环戊烯基和亚环己烯基。“取代的亚环烯基”是指在任何可用连接点处被一个或多个取代基, 优选 1 至 4 个取代基取代的亚环烯基, 所述取代基选自就取代的环烷基所述的那些取代基。

术语“烷氧基”或“烷基硫基”是指分别通过氧键(-O-)或硫键(-S-)连接的如上所述的烷基。术语“取代的烷氧基”或“取代的烷基硫基”是指分别通过氧键或硫键连接的如上所述的取代的烷基。

术语“巯基(thiol)”是指-SH。

术语“烷氧基羰基”是指通过羰基连接的烷氧基(即烷基-O-C(=O)-)。

术语“烷基羰基”是指通过羰基连接的烷基(即烷基-C(=O)-)。

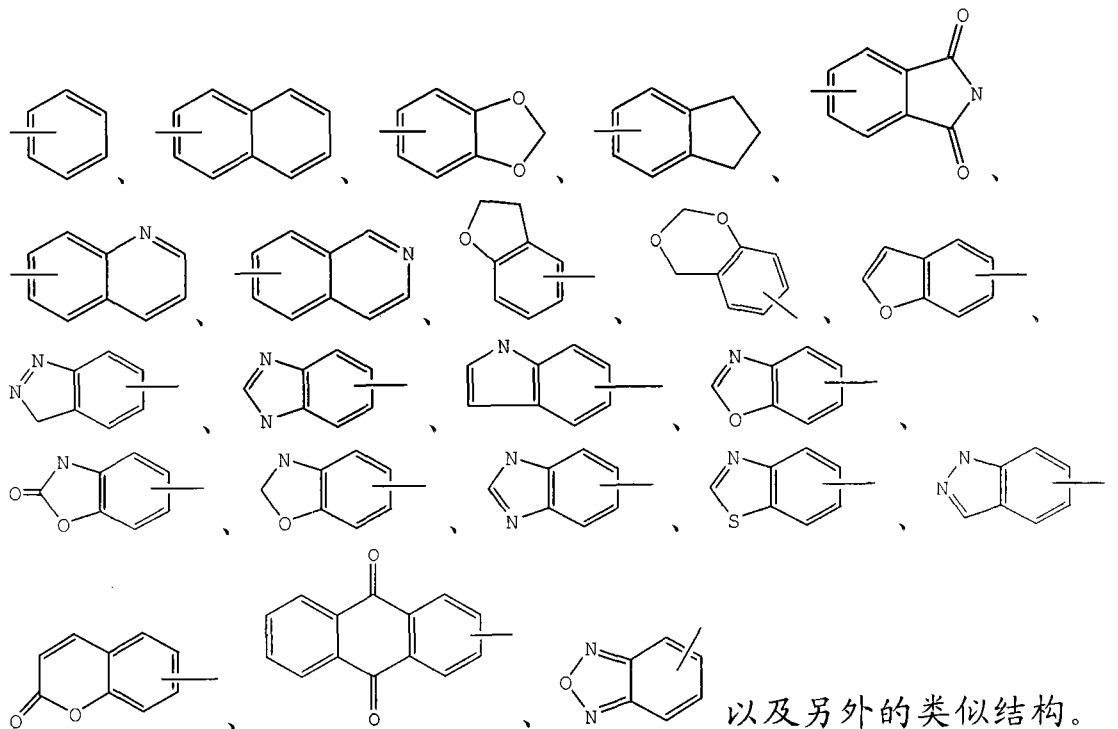
术语“烷基羰基氧基”是指通过氧键连接的烷基羰基(即烷基-C(=O)-O-)。

术语“酰氨基”是指基团-NHC(=O)H, 以及“脒基”是指基团-C(=NH)(NH₂)。“取代的酰氨基”是指基团-NR^pC(=O)R^q, 以及“取代的脒基”是指基团-C(=NR^p)(NR^qR^r), 其中 R^p、R^q和 R^r选自氢、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、杂环基和取代的杂环基, 条件是 R^p、R^q和 R^r中的至少一个不是氢。

术语“芳基”包括单环芳基和在第一个环上仅含有碳的多环芳基。术语“单环芳基”是指苯基(其中所述环仅含有碳), 以及术语“多环芳基”是指萘基和蒽基, 是指具有至少第二个与之稠合的环的苯基环, 以及是指具有第三个与之稠合的环的萘基环。在由具有第二个或第三个与之稠合的环的苯基环或具有第三个与之稠合的环的萘基环构成的多环芳基的情况下, 另外的环可以是芳族碳环或杂环或非芳族碳环或杂环, 条件是在此情况下, 连接点应该在碳环芳族环上。例如, 这种芳基的一个亚类是多环芳基, 其中第二个环为“杂芳基”, 所述杂芳基含有碳原子和至少一个选自 O、N 和 S 的杂原子(条件是 O 和 S 在同一个环中不能彼此相邻)。可供选择地, 第二个和/或第三个另外的环的环碳原子可被羰基[-C(=O)基团]代替(例如当所述环为非芳族时)。“取代的芳基”是指在任何环的任何连接点处被一个或多个取代基, 优选 1 至 4 个取代基(更优选 1 或 2 个取代基)取代的芳基, 所述取代基

选自烷基、取代的烷基和上文就取代的烷基所述的取代基。

相应地，在形成本发明化合物时所涉及的芳基的实例包括：



以及另外的类似结构。

术语“亚芳基”是指二价的如上文所定义的芳基。

“氨甲酰基”是指基团 $-C(=O)-NR^hR^i$ ，其中 R^h 和 R^i 选自氢、烷基、环烷基、芳基和杂环基。

“氨基甲酸酯基团”是指基团 $-O-C(=O)-NR^hR^i$ ，以及“脲基团”是指基团 $-NH-C(=O)-NR^hR^i$ 和 $-N(烷基)-C(=O)-NR^hR^i$ ，其中 R^h 和 R^i 选自就氨甲酰基所述的相同基团。

“取代的氨甲酰基”、“取代的氨基甲酸酯基团”和“取代的脲基团”分别是指基团 $-C(=O)-NR^hR^i$ 、 $-O-C(=O)-NR^hR^i$ 和 $-N(R^j)-C(=O)-NR^hR^i$ ，其中 R^h 、 R^i 和 R^j 选自氢、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、杂环基和取代的杂环基，条件是 R^h 、 R^i 和 R^j 中的至少一个为取代的烷基、取代的环烷基、取代的芳基或取代的杂环基。

术语“杂环(heterocycle)”、“杂环的(heterocyclic)”和“杂环基(heterocyclo)”是指完全饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的，包括芳族(即“杂芳基”)的环状基团(例如 3 至 7 元单环环系、7 至 11 元二环环系或 10 至 16 元三环环系)，所述环状基团在至少一个含碳环中具有至少一个杂原子。由此，术语“杂芳基”是杂环基的一个亚类。含有杂原子的杂环基的每个环可含有 1、2、3 或 4 个选自氮原子、氧原子和/或硫原子的杂原子，其中氮和硫杂原子可任

选被氧化,以及氮杂原子可任选被季胺化,条件是硫和氧在环中不彼此相邻。术语“杂芳基𬀪(heteroarylium)”是指带有季胺氮原子由此带有正电荷的杂芳基。此外,当化合价允许时,杂环基环的一个或多个(优选一个)碳环原子可被羰基(即-C(=O)-)代替。杂环基可在环或环系的任何杂原子或碳原子处与分子的其余部分相连。

示例性单环杂环基包括选自下列的那些基团:环氧乙烷基团(ethylene oxide)、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、吡咯基、吡唑基、氧杂环丁烷基(oxetanyl)、吡唑啉基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、噁唑基、噁唑烷基、异噁唑啉基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、噻唑烷基、异噻唑基、异噻唑烷基、呋喃基、四氢呋喃基、噻吩基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代氮杂萆基、氮杂萆基、六氢二氮杂萆基、4-哌啶酮基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、三唑基、四唑基、四氢吡喃基、吗啉基、硫吗啉基、S-氧代硫吗啉基(thiamorpholinyl sulfoxide)、S,S-二氧代硫吗啉基(thiamorpholinyl sulfone)、1,3-二氧杂环戊烷基和四氢-1,1-二氧代噻吩基等。

示例性二环杂环基包括选自下列的那些基团:吲哚基、异吲哚基、苯并噻唑基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻吩基、奎宁环基、喹啉基、四氢异喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、吲嗪基、苯并呋喃基、苯并呋喃基、色酮基、香豆素基、苯并吡喃基、噌啉基、喹啉基、吲唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基(如呋喃并[2,3-c]吡啶基、呋喃并[3,2-b]吡啶基)或呋喃并[2,3-b]吡啶基)、二氢苯并二氧杂环己二烯基、二氢二氧化苯并噻吩基、二氢异吲哚基、二氢吲哚基、二氢喹啉基、二氢喹唑啉基(如 3,4-二氢-4-氧代-喹唑啉基)、三嗪基氮杂萆基(triazinylazepinyl)、四氢喹啉基等。示例性三环杂环基包括呋喃基、苯并吲哚基、菲咯啉基(phenanthrolinyl)、二苯并呋喃基、吡啶基(acridinyl)、菲啶基(phenanthridinyl)、咕吨基等。

术语“亚杂环基(heterocylene)”是指二价的如上文所定义的杂环基。

“取代的杂环(substituted heterocycle)”、“取代的杂环的(heterocyclic)”和“取代的杂环基(substituted heterocyclo)”(如“取代的杂芳基”)是指在任何可用连接点处被一个或多个取代基,优选 1 至 4 个取代基取代的杂环、杂环的或杂环基,其中所述取代基选自上文就取代的环烷基所述的那些取代基。

术语“季胺氮(quaternary nitrogen)”指四价正电性氮原子, 包括例如四烷基铵基团(例如四甲基铵或 N-甲基吡啶鎓)中的正电性氮、质子化铵物质(例如三甲基氢铵或 N-氢吡啶鎓)中的正电性氮、胺 N-氧化物(例如 N-甲基-吗啉-N-氧化物或吡啶-N-氧化物)中的正电性氮及 N-氨基-铵基团(例如 N-氨基吡啶鎓)中的正电性氮。

术语“杂芳基”是指五元和六元单环芳族杂环基, 以及二环和三环杂环环系, 在所述二环和三环杂环环系中, 环系与另一个基团的连接点经由环系的五元或六元芳族环。由此, 例如术语“杂芳基”包括基团如五元或六元杂芳基, 如噻吩基、吡咯基、噁唑基、吡啶基、吡嗪基等, 其中形成二环和三环基团的稠环可仅含有碳原子, 并且可以是饱和的、部分饱和的或不饱和的。为二环或三环的杂芳基必须包含至少一个完全芳族的环, 但其它稠环或环可以是芳族的或非芳族的。

术语“取代的杂芳基”是指在任何可用连接点处被一个或多个取代基, 如 1 至 4 个取代基(更具体 1-3 个取代基, 甚至更具体 1-2 个取代基)取代的五元和六元单环芳族杂环基, 其中所述取代基选自上文就取代的环烷基所述的那些取代基。

示例性单环杂芳基包括选自下列的那些基团: 吡咯基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、呋喃基、噻吩基、噁二唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基等。

示例性二环杂芳基包括选自下列的那些基团: 吲哚基、苯并噻唑基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、吲嗪基、苯并呋喃基、色酮基、香豆素基、苯并吡喃基、噌啉基、喹喔啉基、吲唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基等。

示例性三环杂芳基包括咔唑基、苯并吲哚基、菲咯啉基、吡啶基、菲啶基、咕吨基等。

术语“羟基胺基团(hydroxylamine)”和“羟基酰胺基团(hydroxylamide)”分别是指基团-NH-OH 和-C(=O)-NH-OH。

除非另有说明, 本申请单独使用或作为另一个基团的部分使用的术语“取代的氨基”是指被一个或两个取代基取代的氨基, 所述取代基可以相同或不同, 如烷基、芳基、芳基烷基、杂环基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、环烷基、环烷基烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基

烷基、巯基烷基(thioalkyl)、 $-C(O)R^t$ 、 $-C(=O)OR^t$ 、 $-C(=O)NR^tR^u$ 、 $-S(O)_2R^t$ 、 $-S(O)_2OR^t$ 或 $-S(O)_2NR^tR^u$ ，其中 R^t 和 R^u 各自独立选自氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基或杂环基。这些取代基可进一步被羧酸基团和/或上文就烷基列出的任何取代基取代。

此外， R^t 和 R^u 可与它们所连接的氮原子一起形成 1-吡咯烷基、1-哌啶基、1-氮杂萘基、4-吗啉基、4-硫吗啉基、1-哌嗪基、4-烷基-1-哌嗪基、4-芳基烷基-1-哌嗪基、4-(二芳基烷基)-1-哌嗪基、1-吡咯烷基、1-哌啶基或 1-氮杂萘基，这些基团任选被以下基团取代：烷基、芳基、杂环基、烷氧基、烷基硫基、卤素、三氟甲基、羟基、氨基、 $-C(O)R^f$ 、 $-C(=O)OR^f$ 、 $-C(=O)NR^fR^g$ 、 $-S(O)_2R^f$ 、 $-S(O)_2OR^f$ 或 $-S(O)_2NR^fR^g$ ，其中 R^f 和 R^g 可以是氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基或杂环基。

术语“杂原子”应该包括氧、硫和氮。

术语“卤素(halogen)”或“卤代(halo)”是指氯、溴、氟或碘。

术语“卤代烷基”意指具有一个或多个卤素取代基的烷基，特别是当烷基部分选自 C_1 - C_3 时。例如，卤代烷基可以是 CF_3 。

术语“卤代烷氧基”意指具有一个或多个卤素取代基的烷氧基，特别是当烷氧基部分包含 C_1 - C_3 。例如，“卤代烷氧基”包括 $-OCF_3$ 。

术语“碳环”意指饱和或不饱和的单环或二环，其中所有环的所有原子都为碳。由此，所述术语包括环烷基环和芳基环。碳环可被取代，在此情况下，取代基选自上文就环烷基和芳基所述的那些取代基。

当术语“不饱和”在本申请中用于描述环或基团时，所述环或基团可以是完全不饱和的或部分不饱和的。

当描述基团可以是“任选取代的”时，这种情况旨在包括未取代的基团和取代的基团，其中所述取代基选自上文就具体命名的基团所述的那些取代基。由此，当提及任选取代的芳基时，其旨在描述未取代的芳基如苯基或萘基，和具有一个或多个(优选 1 至 4 个，更优选 1 或 2 个)取代基的那些芳基，所述取代基选自烷基、取代的烷基和就取代的烷基所述的那些取代基。当术语“任选取代的”处于马库什基团(Markush group)前时，术语“任选取代的”旨在修饰马库什基团中所述的每种基团。由此，例如短语“任选取代的芳基、环烷基或杂环基”包括芳基、取代的芳基、环烷基、取代的环烷基、杂环基和取代的杂环基。

在本发明化合物中，在化合物含有硫化物基团的情况下，硫原子可在适当的氧化状态转化为氧化形式，并且所有这些氧化形式衍生物都包括在本申请中。

“N-氧化物”是指这样的化合物，其中杂芳族环或叔胺的碱性氮原子被氧化，得到带有正电荷的季胺氮和所连接的带有负电荷的氧原子

“溶剂化物”是指溶剂的分子或离子与溶质的分子或离子所形成的分子或离子复合物。还应该理解的是，式 I 或式 II 化合物的溶剂化物(例如水合物)也在本发明的范围中。溶剂化的方法是本领域公知的。

当官能团被称为“经保护的”时，这种情况意指所述基团呈经修饰的形式以减轻尤其是排除在经保护的位点发生不期望的副反应。用于本申请所述方法和化合物的合适保护基包括但不限于标准教科书中所述的那些保护基，所述标准教科书如 Greene, T. W. et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, N.Y.(1991)，将其引入作为有关列出所述保护基的参考。

除非另有说明，认为具有不满足化合价的任何杂原子具有足以满足化合价的氢原子。

羧酸根阴离子是指负电性基团 -COO^- 。

本发明化合物可形成也在本发明范围内的盐。尽管其它盐也可用于例如分离或纯化本发明化合物，但药学上可接受的(即无毒性的生理学上可接受的)盐是优选的。

本发明化合物可与碱金属如钠、钾和锂，与碱土金属如钙和镁，以及与有机碱如二环己胺、三丁胺、吡啶和氨基酸如精氨酸、赖氨酸等形成盐。可如本领域技术人员已知的那样来形成这些盐。

本发明化合物可与各种有机酸和无机酸形成盐。这些盐包括与盐酸、氢溴酸、甲磺酸、硫酸、乙酸、三氟乙酸、草酸、马来酸、苯磺酸、甲苯磺酸形成的那些盐以及各种其它盐(例如硝酸盐、磷酸盐、硼酸盐、酒石酸盐、枸橼酸盐、琥珀酸盐、苯甲酸盐、抗坏血酸盐、水杨酸盐等)。可如本领域技术人员已知的那样来形成这些盐。化合物的盐形式对于改善化合物的溶出率和口服生物利用度可能是有益的。

此外，可形成两性离子(“内盐”)。

本发明包括呈混合物形式或呈纯或基本纯形式的本发明化合物的所有立体异构体。本发明化合物的定义涵盖所有可能的立体异构体及其混合物；

其还涵盖外消旋形式和分离的具有特定活性的光学异构体。外消旋形式可通过物理方法来拆分,所述物理方法为例如对非对映异构体衍生物进行分级结晶、分离或结晶,或通过手性柱色谱进行分离。可通过常规方法例如与光学活性酸形成盐接着进行结晶,从外消旋体得到单独的光学异构体。

本发明化合物还可具有前药形式。可在体内转化以提供生物活性药剂(即式 I 或式 II 化合物)的任何化合物是在本发明范围和主旨内的前药。

各种形式的前药是本领域公知的。这些前药衍生物的实例请参见:

a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) 和 Methods in Enzymology, Vol. 112, pp. 309-396, edited by K. Widder et al. (Academic Press, 1985);

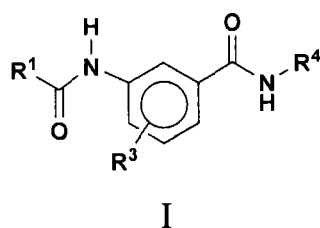
b) H. Bundgaard, Chapter 5: "Design and Application of Prodrugs", A Textbook of Drug Design and Development, Harwood Academic Publishers, publ., Krogsgaard-Larsen, P. et al., eds., pp. 113-191 (1991); 和

c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8:1-38 (1992);

将上述每篇文献引入本申请作为参考。

具体实施方式

本发明的一个实施方案涉及式 I 化合物及其对映异构体、非对映异构体和可药用盐:



其中

R^1 为任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基(具体值下文描述);

R^3 为氢、 C_1 - C_4 烷基或卤素(具体为 H、Cl、F 或 CH_3); 以及

R^4 为氢、任选取代的羧基、任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基。对于 R^4 而言更具体的值选自 C_1 - C_5 烷基(包括甲基、乙基和支化和非支化的 C_3 - C_5 烷基)和 C_3 - C_6 环烷基(例如环丙基), 其中所述烷基和环烷基任选

被 1-4 个基团取代, 所述基团选自 C_1 - C_5 烷基和 C_1 - C_5 烷氧基(包括甲基、乙基和支化和非支化的 C_3 - C_5 烷基和烷氧基);

条件是:

(a) R^1 不是任选取代的吡唑基、任选取代的噻唑基或任选取代的氨基噻唑基; 以及

(b) R^4 不是任选取代的吡唑基。

在另一个具体的实施方案中, R^1 选自任选取代的 C_1 - C_4 烷基、任选取代的 C_3 - C_6 环烷基、任选取代的 C_2 - C_4 烯基、任选取代的 3-6 元杂环基、任选取代的 C_5 - C_6 芳基和任选取代的杂芳基(更具体的基团如下文所定义), 其中

(a)所述未取代的和取代的杂芳基的环大小为 5-10 元并且含有 1-3 个杂原子, 所述杂原子选自 N、S 和 O, 条件是 O 和 S 彼此不相连, O 和 O 彼此不相连, 以及 S 和 S 彼此不相连; 以及

(b)所述取代基本身还可被取代(例如被 1-3 个基团取代)。

在另一个具体的实施方案中, R^1 选自任选取代的 C_1 - C_4 烷基、任选取代的 C_1 - C_6 环烷基、任选取代的 C_1 - C_4 烯基、任选取代的 3-6 元杂环基、任选取代的 C_5 - C_6 芳基或任选取代的 5-6 元杂芳基, 其中所述杂芳基含有 1-2 个杂原子, 所述杂原子选自 N、O 和 S(条件是 O 和 S 彼此不相连, O 和 O 彼此不相连, 以及 S 和 S 彼此不相连), 以及杂芳基的其余部分为碳原子。

对于 R^1 而言更具体的值为苯基和杂芳基, 所述杂芳基选自未取代的或取代的杂芳基, 所述未取代的或取代的杂芳基的环大小为 5-10 元, 其中 1-3 个环成员选自 N、S 和 O, 条件是 O 和 S 彼此不相连, O 和 O 彼此不相连, 以及 S 和 S 彼此不相连。

对于 R^1 而言更具体的值选自苯基、噻吩基、吡咯基、吲哚基和吲唑基。

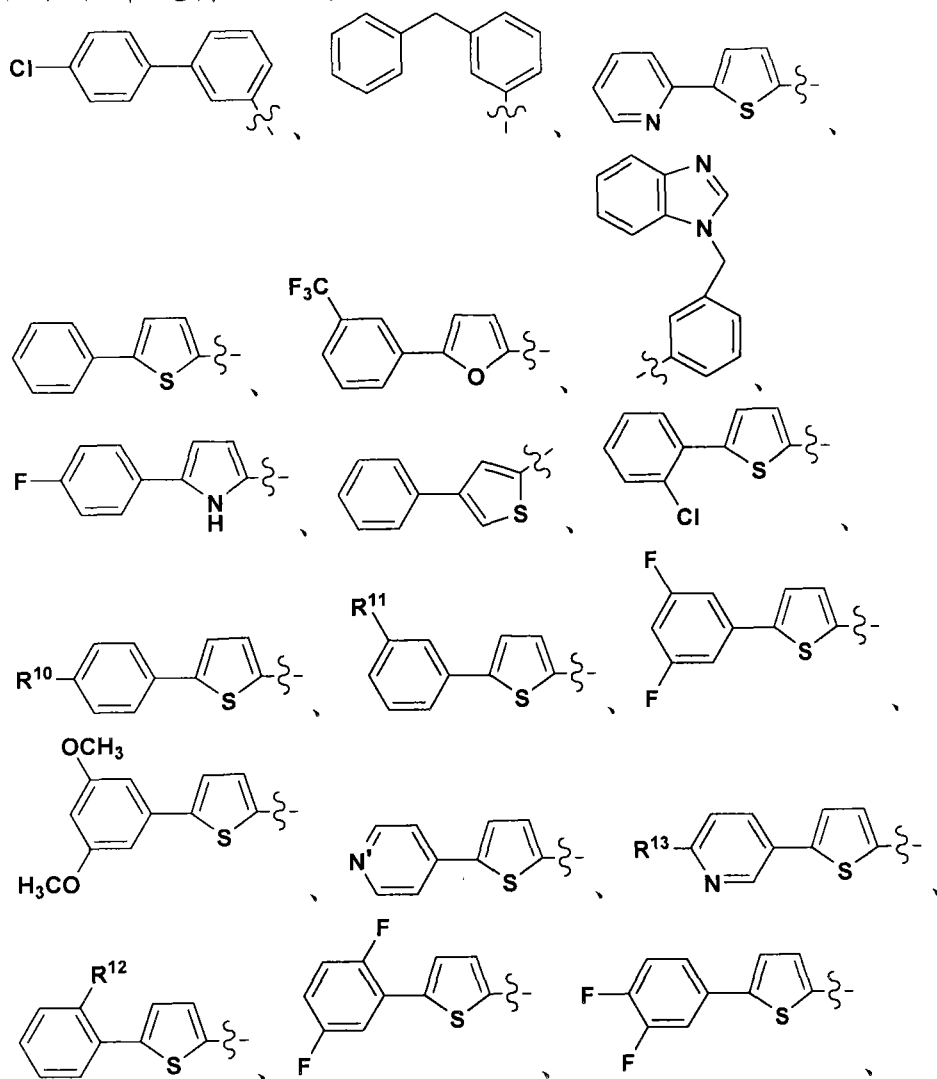
对于 R^1 而言更具体的值选自噻吩基、吡咯基、吲哚基和吲唑基。

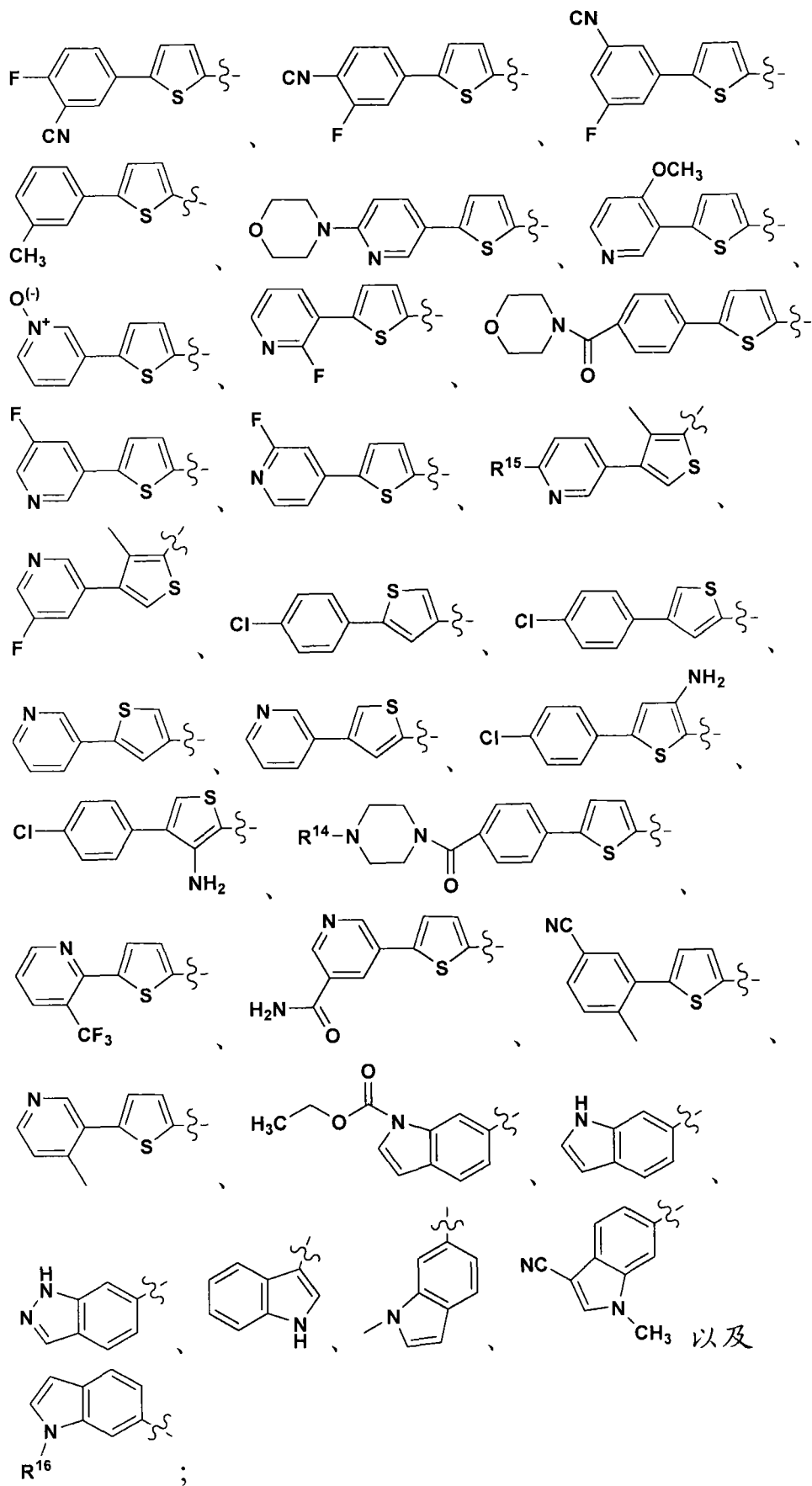
对于取代的芳基和杂芳基而言取代基的具体实例可选自苯基、苯基- CH_2 -、吡啶基和苯并咪唑基- CH_2 -。

所述芳基和杂芳基上的取代基本身可例如被 1 至 3 个基团(取代基)取代, 所述基团(取代基)选自芳基和杂芳基(例如含有 1-2 个杂原子的 C_5 - C_6 元芳基(C_5 - C_6 membered aryl), 所述杂原子选自 N、S 和 O, 条件是 O 和 S 彼此不相连, O 和 O 彼此不相连, 以及 S 和 S 彼此不相连)、 C_1 - C_3 烷基(例如

甲基、乙基和丙基(包括正丙基和异丙基即 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、卤代烷基(例如 CF_3)、烷氧基(例如甲氧基)、卤素(例如 Cl 和 F)、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CO}_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ (或与杂芳基环上的 N^{+1} 相连的 O^{-1})、任选通过烷基或羰基连接的杂环基(例如 $-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \diagdown \end{array}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \diagdown \end{array}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \diagdown \end{array} \text{N}-\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \diagdown \end{array}$)。

对于 R^1 而言甚至更具体的值参见表中列出的组合。例如,由以下成员构成的组在制备具有 α 选择性(alpha selectivity)例如具有至少 50 倍的 α 选择性的化合物中是特别重要的,所述成员如下所述:





-OCH₃、-CH₂OH、-NH₂SO₂CH₃、-SO₂NH₂、-CH₂N(CH₃)₂、-C(O)NHCH₃、
-C(O)N(CH₃)₂、-C(O)NHCH(CH₃)₂、-C(O)NHCH₂CH₃ 和
-O-CH₂CH(OH)CH₂OH;

R¹¹ 为选自以下的基团: -OH、-Cl、-F、-CN、-CO₂H、-OCH₃、-NH₂、
-CH₂OH、-N(CH₃)₂、-C(O)NHCH(CH₃)₂ 和 -OCH₂CH(OH)CH₂OH;

R¹² 为选自 -CH₃、-CN 和 -F 的基团;

R¹³ 为选自 -H 和 -F 的基团;

R¹⁴ 为选自 -CH₃ 和 -C(O)OC(CH₃)₃ 的基团;

R¹⁵ 为选自 -H 和 -F 的基团; 以及

R¹⁶ 为选自 -CH(CH₃)₂ 和 $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}\langle\text{O}\rangle$ 的基团。

对于 R¹ 而言另一具体的值是作为 R¹ 包括在实施例 1 至 126 所列式中的基团。

对于 R¹ 而言另一具体的值是作为 R¹ 包括在实施例 127 至 225 所列式中的基团。

在另一个具体的实施方案中, R³ 为氢或甲基。

在另一个具体的实施方案中, R⁴ 选自任选取代的 C₁-C₄ 烷基、任选取代的 C₃-C₆ 环烷基和任选取代的 5-6 元杂芳基, 所述 5-6 元杂芳基具有 1 或 2 个选自 N 和 O 的杂原子(条件是仅一个 O 可在环中)。R⁴ 的具体实例为环丙基。

在更具体的实施方案中, 可确定具有对抗 p38α 的优先活性的一类化合物。例如可使用下文描述的 p38 测定来观察 α 选择性。

在另一个实施方案中, 本发明涉及一种药物组合物, 其包含至少一种式 I 化合物(包括上文所述的所有亚类和具体类别)和可药用载体或稀释剂。

在另一个实施方案中, 本发明涉及治疗炎性疾病的方法, 所述方法包括向需要所述治疗的患者给药包含式 I 化合物(包括上文所述的所有亚类和具体类别)的药物组合物。

在另一个实施方案中, 本发明涉及在哺乳动物中抑制 p38 激酶的方法, 所述方法包括向需要所述治疗的哺乳动物给药至少一种式 I 化合物(包括上文所述的所有亚类和具体类别)。

实用性

本发明化合物是 p38 激酶活性的选择性抑制剂, 并且具体地是同工型 p38 α 和 p38 β 活性的选择性抑制剂。相应地, 式 I 化合物在治疗与 p38 激酶活性相关的病症中具有实用性。所述病症包括其中作为经由 p38 的细胞内信号传导的结果细胞因子水平受到调节的疾病, 以及具体地是与细胞因子 IL-1、IL-4、IL-8 和 TNF- α 的过量产生相关的疾病。本申请使用的术语“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”包括响应措施或预防措施中的一种, 或响应措施和预防措施两者, 例如设计用来抑制或延迟疾病或紊乱的发作, 实现症状或病症的完全或部分减少, 和/或缓解(alleviate)、改善(ameliorate)、减轻(lessen)或治愈疾病或紊乱和/或其症状的措施。当本申请提及抑制“p38 α / β 激酶”时, 这是指 p38 α 和/或 p38 β 激酶被抑制。由此, 当提及抑制 p38 α / β 激酶的 IC50 值时, 这是指所述化合物可如此有效地抑制 p38 α 和 p38 β 激酶中的至少一种或可如此有效地抑制 p38 α 和 p38 β 激酶两者。此外, 本申请鉴定的某些化合物对于 p38 α 具有选择性, 例如与 p38 β 激酶相比, 对于 p38 α 激酶具有至少 50 倍更高的活性。100X $\geq$ 200X。

鉴于式 I 化合物作为 p38 α / β 激酶抑制剂的活性, 它们可用于治疗 p38 相关病症, 包括但不限于炎症性疾病、自身免疫性疾病、破坏性骨疾病(destructive bone disorder)、增殖性疾病(proliferative disorder)、血管源性疾病(angiogenic disorder)、感染性疾病、神经变性疾病和病毒疾病。

更具体地, 可用本发明化合物治疗的具体病症或疾病包括但不限于胰腺炎(急性胰腺炎或慢性胰腺炎)、哮喘、变态反应(allergy)、成人呼吸窘迫综合征(adult respiratory distress syndrome)、慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease)、肾小球肾炎(glomerulonephritis)、类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus)、硬皮病(scleroderma)、慢性甲状腺炎(chronic thyroiditis)、格雷夫斯病(Graves' disease)、自身免疫性胃炎(autoimmune gastritis)、糖尿病、自身免疫性溶血性贫血(autoimmune hemolytic anemia)、自身免疫性嗜中性粒细胞减少(autoimmune neutropenia)、血小板减少(thrombocytopenia)、特应性皮炎(atopic dermatitis)、慢性活动性肝炎(chronic active hepatitis)、重症肌无力(myasthenia gravis)、多发性硬化、炎症肠病、溃疡性结肠炎(ulcerative colitis)、克罗恩病(Crohn's disease)、牛皮癣、移植物抗宿主疾病(graft vs. host disease)、由内毒素诱发的炎症反应(inflammatory reaction induced by endotoxin)、结核病(tuberculosis)、动脉粥样

硬化(atherosclerosis)、肌肉变性(muscle degeneration)、恶病质(cachexia)、牛皮癣性关节炎(psoriatic arthritis)、莱特综合征(Reiter's syndrome)、痛风(gout)、创伤性关节炎(trumatic arthritis)、风疹性关节炎(rubella arthritis)、急性滑膜炎(acute synovitis)、胰 β -细胞疾病(pancreatic β -cell disease)、以大量嗜中性粒细胞浸润(massive neutrophil infiltration)为特征的疾病、类风湿性脊椎炎(rheumatoid spondylitis)、痛风性关节炎(gouty arthritis)和其它关节炎病症、脑型疟(cerebral malaria)、慢性肺部炎性疾病(chronic pulmonary inflammatory disease)、矽肺(silicosis)、肺结节病(pulmonary sarcoidosis)、骨再吸收疾病(bone resorption disease)、同种异体移植物排斥(allograft rejection)、由感染引起的发热和肌痛(myalgia)、继发于感染的恶病质(cachexia secondary to infection)、meloid formation、瘢痕组织形成(scar tissue formation)、溃疡性结肠炎、发热(pyresis)、流行性感(influenza)、骨质疏松(osteoporosis)、骨关节炎(osteoarthritis)和多发性骨髓瘤相关骨疾病(multiple myeloma-related bone disorder)、急性骨髓性白血病(acute myelogenous leukemia)、慢性骨髓性白血病(chronic myelogenous leukemia)、转移性黑素瘤(metastatic melanoma)、卡波西肉瘤(Kaposi's sarcoma)、多发性骨髓瘤(multiple myeloma)、败血症(sepsis)、败血症性休克(septic shock)和志贺菌病(Shigellosis)、阿尔兹海默病、帕金森病(Parkinson's disease)、由创伤性损伤引起的脑缺血(cerebral ischemia)或神经变性疾病、血管源性疾病包括实体瘤(solid tumor)、眼部新血管形成(ocular neovascularization)和婴儿血管瘤(infantile haemangioma)、病毒疾病包括急性肝炎感染(包括甲型肝炎、乙型肝炎和丙型肝炎)、HIV 感染和 CMV 视网膜炎(CMV retinitis)、AIDS、ARC 或恶性肿瘤(malignancy)和疱疹(herpes)、中风、心肌缺血(myocardial ischemia)、心脏病发作中的缺血(ischemia in stroke heart attack)、器官缺氧(organ hypoxia)、血管增生(vascular hyperplasia)、心脏和肾脏再灌注损伤(cardiac and renal reperfusion injury)、血栓形成(thrombosis)、心脏肥大(cardiac hypertrophy)、凝血酶诱导的血小板聚集(thrombin-induced platelet aggregation)、内毒素血症(endotoxemia)和/或中毒性休克综合征(toxic shock syndrome)和与前列腺素内过氧化酶合酶-2 相关的病症(condition associated with prostaglandin endoperoxidase synthase-2)。

此外，本发明的 p38 抑制剂抑制可诱导的促炎蛋白(inducible

pro-inflammatory protein) 如前列腺素内过氧化物合酶-2(prostaglandin endoperoxide synthase-2, PGHS-2)(也称为环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2))的表达。相应地, 其它 p38 相关病症包括水肿、痛觉缺失(analgesia)、发热和疼痛如神经肌肉疼痛(neuromuscular pain)、头痛、由癌症引起的疼痛、牙痛和关节炎疼痛。本发明化合物还可用于治疗兽医病毒感染(veterinary viral infection), 如慢病毒属感染(lentivirus infection), 包括但不限于马传染性贫血病病毒(equine infectious anemia virus), 或逆转录病毒感染(retro virus infection), 包括猫免疫缺陷病毒(feline immunodeficiency virus)、牛免疫缺陷病毒(bovine immunodeficiency virus)和犬免疫缺陷病毒(canine immunodeficiency virus)。

当术语“p38 相关病症”或“p38 相关疾病或障碍”在本申请中使用时, 每种术语旨在包括上文确定的所有病症(如同详尽地重复), 以及受 p38 激酶活性影响的任何其它病症。

可受益于 p38 抑制剂的疾病的具体实例为哮喘、成人呼吸窘迫综合征、慢性阻塞性肺病、慢性肺部炎性疾病、糖尿病、炎性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、骨质疏松、牛皮癣、移植物抗宿主排斥、动脉粥样硬化、急性冠心病(acute coronary disease)、多发性骨髓瘤、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、疼痛、心肌缺血和关节炎包括类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎、创伤性关节炎、风疹性关节炎、痛风性关节炎和骨关节炎, 以及尤其是类风湿性关节炎和牛皮癣。

本发明由此提供了治疗所述病症的方法, 所述方法包括向需要所述治疗的受试者给药有效量的至少一种式 I 化合物或其盐。治疗 p38 激酶相关病症的方法可包括将式 I 化合物单独给药, 或将式 I 化合物与其它式 I 化合物和/或其它可用于治疗所述病症的合适治疗药物联合给药。所述其它治疗药物的实例包括皮质激素(corticosteroid)、咯利普兰(rolipram)、卡弗他丁(calphostin)、CSAID(细胞因子抑制性抗炎药)、美国专利 4,200,750 中披露的 4-取代的咪唑并[1,2-A]喹喔啉; 白细胞介素-10、糖皮质激素、水杨酸酯(盐)(salicylate)、一氧化氮(nitric oxide)和其它免疫抑制剂(immunosuppressants); 核转位抑制剂(nuclear translocation inhibitor), 如脱氧精脲菌素(deoxyspergualin, DSG); 非甾类抗炎药(NSAID), 如布洛芬(ibuprofen)、塞来考昔(celecoxib)和罗非考昔(rofecoxib); 甾类, 如泼尼松

(prednisone)或地塞米松(dexamethasone); 抗病毒剂, 如阿巴卡韦(abacavir); 抗增殖剂, 如甲氨喋呤(methotrexate)、来氟米特(leflunomide)、FK506(他克莫司(tacrolimus), Prograf); 细胞毒类药物(cytotoxic drug), 如硫唑嘌呤(azathioprine)和环磷酰胺; TNF- α 抑制剂, 如替尼达普(tenidap)、抗 TNF 抗体或可溶性 TNF 受体; 和雷帕霉素(rapamycin)(西罗莫司(sirolimus)或雷帕鸣(Rapamune)); 或上述药物的衍生物。

上述其它治疗药物, 当与本发明化合物联用时, 可例如以 Physicians' Desk Reference(PDR)中指示的那些量或由本领域技术人员确定的那些量来使用。在本发明的方法中, 所述其它治疗药物(或多种其它治疗药物)可在给药本发明化合物之前、同时或之后给药。

如上文所述, 本发明还提供了能够治疗 p38 激酶相关病症(包括 TNF- α 、IL-1 和/或 IL-8 介导的病症)的药物组合物。本发明组合物可含有如上文描述的其它治疗药物, 并且可例如如下配制: 根据例如药物制剂领域公知的技术, 使用常规固态或液态载体或稀释剂以及一类适于所期望给药模式的药物添加剂(例如赋形剂、粘合剂、防腐剂、稳定剂、矫味剂等)。

式 I 化合物可通过适于待治疗病症的任何方式给药, 这可取决于对位点特异性治疗或待递送药物量的需要。局部给药通常优选用于皮肤相关疾病, 全身治疗优选用于癌症病症或癌前病症(pre-cancerous condition), 然而其它递送模式也包括在本发明中。例如, 所述化合物可例如以片剂、胶囊剂、粉末剂或液态制剂包括糖浆剂的形式口服给药; 例如以溶液剂、混悬剂、凝胶剂或软膏剂的形式局部给药; 舌下给药; 口腔给药; 例如通过皮下、静脉内、肌肉或胸骨内注射或输注技术(例如以无菌可注射水性或非水性溶液剂或混悬剂的形式)肠胃外给药; 通过吸入喷雾剂经鼻给药; 例如以乳膏剂或软膏剂的形式局部给药; 以栓剂的形式经直肠给药; 或通过脂质体(liposomally)给药。含有无毒可药用载体或稀释剂的剂量单位制剂可被给药。所述化合物可按适于立即释放或延长释放的形式给药。立即释放或延长释放可通过以下方法来实现: 使用合适的药物组合物, 或尤其在延长释放的情况下, 使用诸如皮下植入物或渗透泵那样的装置。

用于局部给药的示例性组合物包括局部载体如 PLASTIBASE®(与聚乙烯胶化的矿物油)。

用于口服给药的示例性组合物包括以下制剂: 混悬剂, 其可含有例如

用于赋予体积(bulk)的微晶纤维素、作为助悬剂的海藻酸或海藻酸钠, 作为增稠剂的甲基纤维素, 以及如本领域已知的那些增甜剂和矫味剂; 以及立即释放片剂, 其可含有例如微晶纤维素、磷酸二钙、淀粉、硬脂酸镁和/或乳糖, 和/或其它如本领域已知的那些赋形剂、粘合剂、增容剂(extender)、崩解剂、稀释剂和润滑剂。本发明化合物还可通过舌下和/或口腔给药例如以模制的、压制的或冷冻干燥的片剂的形式经口递送。示例性组合物可包括快速溶出用稀释剂, 如甘露醇、乳糖、蔗糖和/或环糊精。所述制剂还可包括高分子量赋形剂如纤维素(AVICEL®)或聚乙二醇(PEG); 辅助粘膜粘附的赋形剂如羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羧甲基纤维素钠(SCMC)和/或马来酸酐共聚物(例如 GANTREZ®); 以及控制释放的物质如聚丙烯酸(酯)共聚物(例如 CARBOPOL 934®)。还可加入润滑剂、助流剂、矫味剂、着色剂和稳定剂以便于加工和使用。

用于鼻气雾剂或吸入给药的示例性组合物包括溶液剂, 其可含有例如苧醇或其它合适的防腐剂, 提高吸收和/或生物利用度的吸收促进剂, 和/或如本领域已知的那些其它增溶剂或分散剂。

用于肠胃外给药的示例性组合物包括注射用溶液剂或混悬剂, 其可含有例如合适的无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂, 诸如甘露醇, 1,3-丁二醇, 水, 林格溶液(Ringer's solution), 等张氯化钠溶液, 或其它合适的分散剂或湿润剂及助悬剂, 包括合成的甘油一酯或甘油二酯, 及脂肪酸, 包括油酸。

用于直肠给药的示例性组合物包括栓剂, 其可含有例如合适的非刺激性的赋形剂, 如可可酯、合成的甘油酯或聚乙二醇, 所述栓剂在常温是固态的, 但在直肠腔道中液化和/或溶解以释放药物。

本发明化合物的有效量可由本领域技术人员来确定, 并且包括用于哺乳动物的约 0.05-100mg 活性化合物/kg 体重/日的示例性剂量, 其可按单一剂量的形式给药或按分份剂量的形式(诸如每天 1 至 4 次)给药。应该理解的是, 用于任何具体受试者的具体剂量水平及给药频率可发生变化且取决于多种因素, 这些因素包括所使用的具体化合物的活性、所述化合物的代谢稳定性及作用持续时间、受试者的物种、年龄、体重、一般健康情况、性别及饮食、给药模式及时间、排泄速率、药物组合及具体病症的严重程度。接受治疗的优选受试者包括动物, 最优选为哺乳动物物种, 诸如人类及家

畜(诸如狗、猫、马等)。由此,当术语“患者”在本申请中使用,该术语旨在包括受 p38 酶水平介导所影响的所有受试者,最优选为哺乳动物物种。

已在一项或多项以下所述的测定中对式 I 化合物(包括本申请实施例中描述的化合物)进行了试验,且这些化合物显示出作为 p38 α / β 酶和 TNF- α 抑制剂的活性。

生物测定

p38 激酶的产生

对于该测定,通过 PCR 对人 p38 α 、 β 和 γ 同工酶的 cDNA 进行克隆。将这些 cDNA 在 pGEX 表达载体(Pharmacia)中克隆。将 GST-p38 融合蛋白在大肠杆菌(E. Coli)中表达,然后经亲和色谱法使用谷胱甘肽琼脂糖从细菌沉淀物中纯化。p38 融合蛋白如下活化:用组成性活性 MKK6 (constitutively active MKK6)进行孵育。经亲和色谱法从 MKK6 中分离活性 p38。组成性活性 MKK6 根据 Raingeaud 等人 (Mol. Cell. Biol., 1247-1255(1996))产生。

由 LPS 刺激的 PBMC 产生 TNF- α

肝素化人全血(heparinized human whole blood)得自健康自愿者。经聚蔗糖-泛影葡胺密度梯度离心(Ficoll-Hypaque density gradient centrifugation)从人全血中纯化外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC),然后以 5×10^6 个/ml 的浓度再悬浮于测定培养基(含有 10%胎牛血清的 RPMI 培养基)中。将 50 μ l 细胞悬浮液与 50 μ l 测试化合物(4 $\times$ 浓度在含有 0.2%DMSO 的测定培养基中)一起在 96 孔组织培养板中在室温孵育 5 分钟。然后将 100 μ l LPS(200ng/ml 储备液)加到细胞悬浮液中,然后将板在 37 $^{\circ}$ C 孵育 6 小时。孵育后,收集培养基,然后在 -20 $^{\circ}$ C 贮存。使用标准 ELISA 试剂盒 (Pharmingen-San Diego, CA)对培养基中的 TNF- α 浓度进行定量。经线性回归分析来计算 TNF- α 的浓度和测试化合物的 IC₅₀ 值(抑制 LPS 刺激的 TNF- α 产生达 50%的化合物浓度)。

p38 测定

所述测定在 V 形底 96 孔板中进行。最终测定体积为 60 μ l,其通过三次加入 20 μ l 酶于测定缓冲液(50mM Tris pH 7.5、10mM MgCl₂、50mM NaCl 和 1mM DTT)中的溶液、20 μ l 底物(MBP 和 ATP)于测定缓冲液(50mM Tris pH 7.5、10mM MgCl₂、50mM NaCl 和 1mM DTT)中的溶液和 20 μ l 测试化合物

于测定缓冲液(50mM Tris pH 7.5、10mM MgCl₂、50mM NaCl 和 1mM DTT)中的溶液来制备。将细菌表达的活化的 p38 与测试化合物一起孵育 10 分钟, 然后开始与底物反应。将反应混合物在 25°C 孵育 45 分钟, 然后通过向每种样品中加入 5μl 0.5M EDTA 来终止。使用 Skatron Micro96 细胞收集器(Skatron, Inc.)将反应混合物抽吸到预润湿的过滤垫(filtermat)上, 然后用 PBS 洗涤。然后将过滤垫在微波炉中干燥 1 分钟, 用 MeltiLex A 闪烁蜡(Wallac)处理, 然后在 Microbeta 闪烁计数器 1450 型(Wallac)上计数。通过非线性最小二乘法回归使用 Prism(GraphPadSoftware)对抑制数据进行分析。测定中试剂的最终浓度为: ATP, 1μM; [γ-³³P]ATP, 3nM; MBP(Sigma, #M1891), 2μg/孔; p38, 10nM; 以及 DMSO, 0.3%。所感兴趣的一个具体类别的化合物是同时具有以下特征的那些化合物: (1)对 p38α 的活性<100nm, 以及(2)与 β 相比对 α 具有选择性(例如 50 倍、100 倍或 200 倍选择性)。实施例 127-225 中的化合物具有至少 50 倍的 α 选择性。

由 LPS 刺激的小鼠产生 TNF-α

用悬浮于无菌盐水中的 50μg/kg 脂多糖(LPS; 大肠杆菌菌株 0111:B4, Sigma)对小鼠(Balb/c 雌性, 6-8 周龄, Harlan Labs; n=8/治疗组)进行腹膜内注射。九十分钟后, 小鼠通过吸入 CO₂:O₂ 来镇静, 然后得到血样。分离血清, 然后经市售 ELISA 测定根据制造商(R&D Systems, Minneapolis, MN)提供的说明书对 TNF-α 的浓度进行分析。

在注射 LPS 前将测试化合物在不同时间口服给药。所述化合物以在各种载体或增溶剂中的混悬液或溶液的形式来给药。

p38α 测定

所述测定在 U 形底 384 孔板中进行。最终测定体积为 30μl, 其通过加入 15μl 酶和底物(荧光化肽(fluoresceinated peptide)和 ATP)于测定缓冲液(100mM HEPES pH 7.2、10mM MgCl₂、0.015%Brij35 和 4mM DTT)中的溶液和 15μl 测试化合物于测定缓冲液(100mM HEPES pH 7.2、10mM MgCl₂、0.015%Brij35 和 4mM DTT)中的溶液来制备。通过将活化的 p38α 与底物和测试化合物混合来开始反应。将反应混合物在室温孵育 60 分钟, 然后通过向每种样品中加入 45μl 35mM EDTA 来终止。通过对荧光底物和磷酸化产物进行电泳分离在 Caliper LabChip 3000(Caliper, Hopkinton, MA)上对反应混合物进行分析。通过与无酶对照反应混合物的 100%抑制和仅含载体反应混

合物的 0%抑制进行比较来计算抑制数据。测定中试剂的最终浓度为: ATP, 20 μ M; FL-P38 α 肽, 1.5 μ M; p38 α , 6nM; 和 DMSO, 1.6%。

p38 β 测定

所述测定在 U 形底 384 孔板中进行。最终测定体积为 30 μ l, 其通过加入 15 μ l 酶和底物(荧光化肽和 ATP)于测定缓冲液(100mM HEPES pH 7.2、10mM MgCl₂、0.015%Brij35 和 4mM DTT)中的溶液和 15 μ l 测试化合物于测定缓冲液(100mM HEPES pH 7.2、10mM MgCl₂、0.015%Brij35 和 4mM DTT)中的溶液来制备。通过将活化的 p38 β 与底物和测试化合物混合来开始反应。将反应混合物在室温孵育 60 分钟, 然后通过向每种样品中加入 45 μ l 35mM EDTA 来终止。通过对荧光底物和磷酸化产物进行电泳分离在 Caliper LabChip 3000(Caliper, Hopkinton, MA)上对反应混合物进行分析。通过与无酶对照反应混合物的 100%抑制和仅含载体反应混合物的 0%抑制进行比较来计算抑制数据。测定中试剂的最终浓度为: ATP, 20 μ M; FL-P38 β 肽, 1.5 μ M; p38 β , 1nM; 以及 DMSO, 1.6%。

缩写

为了便于参考, 在本申请(包括随后的制备方法和实施例)中使用以下缩写:

MeOH=甲醇

EtOH=乙醇

EtOAc=乙酸乙酯

Boc=叔丁氧羰基

CBZ=苄氧羰基

DCM=二氯甲烷

DCE=1,2-二氯乙烷

DEAD=偶氮二羧酸二乙酯

DMF=二甲基甲酰胺

DMSO=二甲基亚砷

PmB=对甲氧基苄基

TFA=三氟乙酸

THF=四氢呋喃

TMS=三甲基甲硅烷基

p-TsOH=对甲苯磺酸

HATU=O-(7-氯杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基铍六氟磷酸盐

KOH=氢氧化钾

K₂CO₃=碳酸钾

POCl₃=磷酰氯

KOtBu=叔丁醇钾

EDC 或 EDCI=1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐

DIPEA=二异丙基乙胺

HOBt=1-羟基苯并三唑水合物

m-CPBA=间氯过氧苯甲酸

LiHMDS=二(三甲基甲硅烷基)氨基锂

NaH=氢化钠

NaOEt=乙醇钠

NaOH=氢氧化钠

Na₂S₂O₃=硫代硫酸钠

HCl=氯化氢

NMP=N-甲基吡咯烷酮

CO₂=二氧化碳

Pd=钯

Pd/C=钯/碳

sec=秒

min=分钟

h=小时

L=升

mL 或 ml=毫升

μL=微升

g=克

mg=毫克

mol=摩尔

mmol=毫摩尔

N=当量

M=摩尔浓度

°C=摄氏度

rt=室温

Ret. Time 或 t_R =保留时间(分钟)

anhyd.=无水的

sat 或 sat'd=饱和的

aq.=水溶液

HPLC=高效液相色谱

LCMS=高效液相色谱/质谱

MS=质谱

NMR=核磁共振

MHz=兆赫

s=单峰

m=多重峰

d=二重峰

dd=双二重峰

制备方法

式 I 化合物通常可根据以下方案和本领域技术人员知识来制备。如下所示,在每种方案后是使用所披露方案制备具体化合物的一个或多个实施例。

本发明化合物可使用本领域已知的常规技术来合成。有利的是,这些化合物从易于得到的起始原料方便地合成。下面为制备本发明化合物的一般合成方案。这些方案是说明性的而非意在限制本领域技术人员可用于制备本申请披露的化合物的可能技术。不同的方法对于本领域技术人员而言是显而易见的。此外,合成中的各步骤可按交替的顺序或次序来进行以得到期望的化合物(或多个化合物)。将所引用的所有文献全文引入本申请作为所记录主题和相关主题的参考。

本发明化合物可通过有机化学领域技术人员已知的多种方法来制备。一般而言,完成反应操作所花费的时间可由进行所述操作的人员判断,优选在通过由 HPLC 或 TLC 等方法监测反应而得到的信息的辅助下判断。反应不必进行完全以可用于本发明。可用于本发明的杂环的制备描述在一系

列书籍中: Comprehensive Heterocyclic Chemistry. The Structure, Reactions, Synthesis and Uses, of Heterocyclic Compounds, First Edition Pergamon Press New York, publ., Katritzky, A.R., Rees, C.W., eds.(1984); 和 Comprehensive Heterocyclic Chemistry II. A Review of the Literature 1982-1995. The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds, Pergamon Press New York, publ. Katritzky, A.R., Rees, C.W. and Scriven, E.F., eds.(1996)。

用于制备可用于本发明的化合物的酸或酰氯(acid chloride)可以是市售的, 或可通过有机化学领域技术人员已知的多种方法来容易地制备, 并且描述在 Richard C. Larock, Comprehensive Organic Transformations. A Guide to Functional Group Preparation, VCH Publishers, Inc., publ., pp. 385-439(1989) 中。

实施例

提供以下实施例用于说明本发明的部分范围而非意在对本发明的范围进行限制。除非另有说明, 使用本申请披露的方案和其它方法对实施例进行制备、分离和表征。本申请使用的缩写如上文所定义。

除非另有说明, 以下 HPLC 条件用于实施例: YMC S5 ODS 4.6×50mm Ballistic 柱, 4mL/min 流速, 4 分钟线性梯度洗脱(起始溶剂%B=0, 最终溶剂 %B=100) , 溶 剂 A=10%MeOH/90%H₂O/0.2%H₃PO₄ , 溶 剂 B=90%MeOH/10%H₂O/0.2%H₃PO₄。

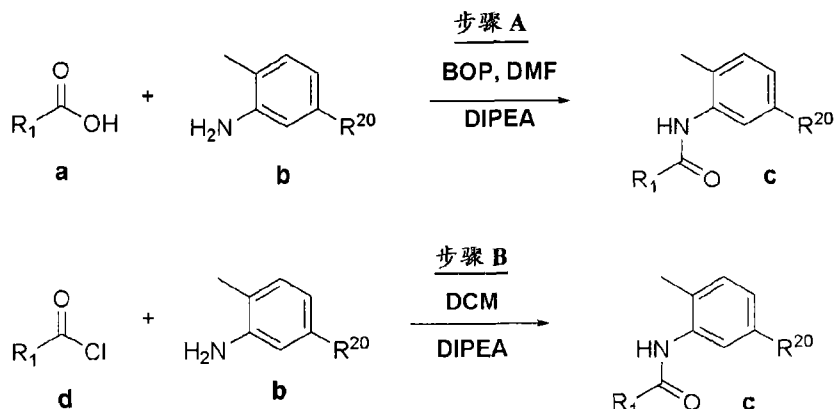
实施例 1 至 126

方案 1 至 12

在本申请中描述的方案 1 至 12 可用于制备本申请记录的化合物。除非另有说明, 上文列出的定义和缩写是适用的。

方案 1

具有一般结构 c 的化合物可根据下文方案 1 中的步骤 A 或 B 来制备, 其中 R²⁰=-C(O)NH-R⁴。



步骤 A

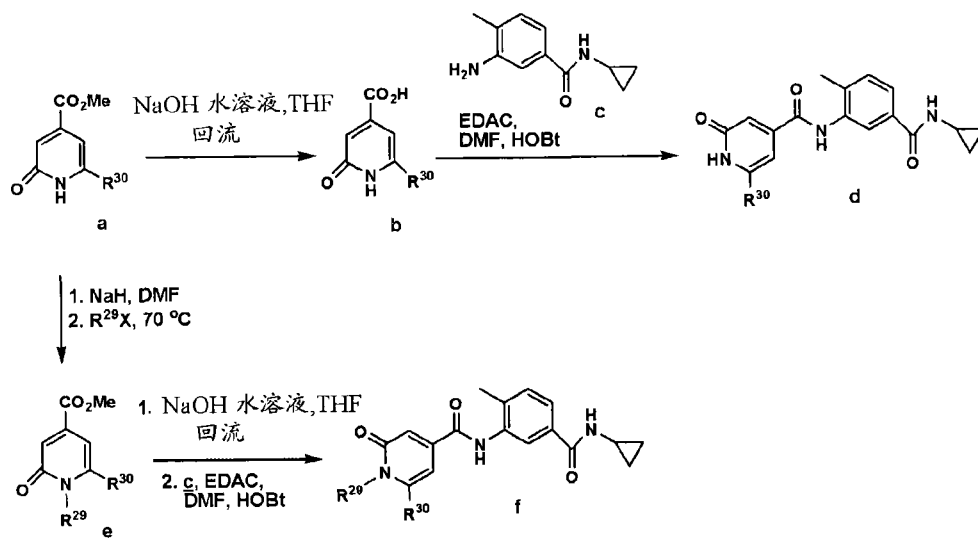
将羧酸 **a** 和苯胺 **b** 溶于极性非质子性溶剂如 DMF 中。加入胺碱(如 DIPEA)和偶联剂(如 BOP)。将反应混合物在室温或高温搅拌, 得到产物 **c**。

步骤 B

可供选择地, 使酰氯 **d** 与苯胺 **b** 在非质子性溶剂如 DCM 中在胺碱如 DIPEA 的存在下反应, 得到产物 **c**。

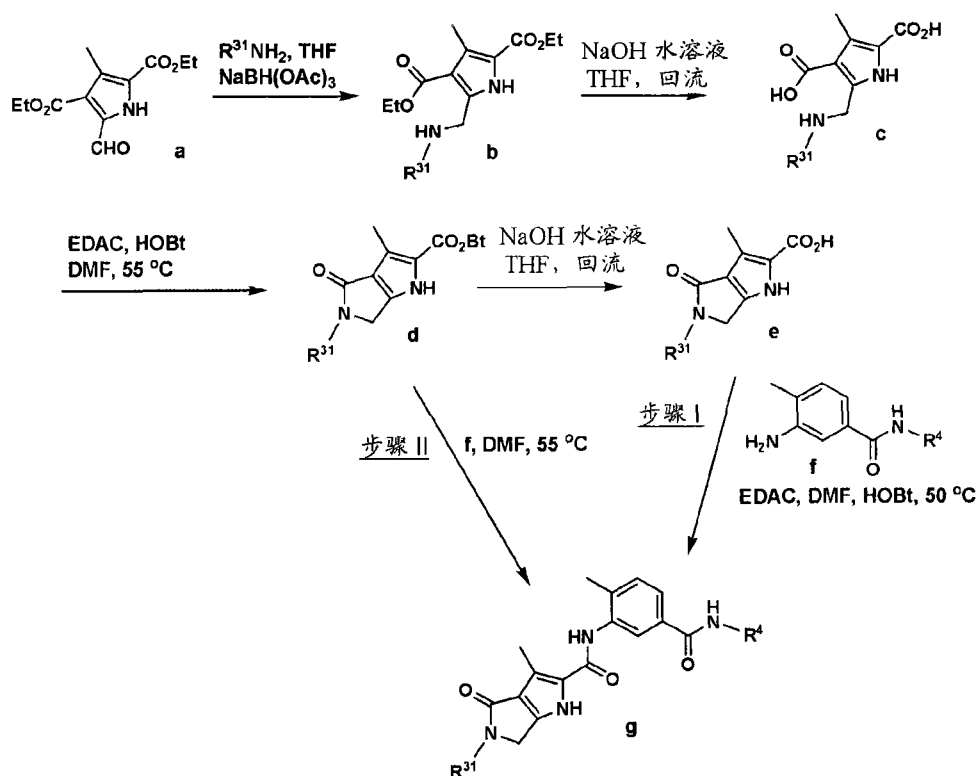
方案 2

可使用方案 2, 其中 R^{29} 为 H 或正丙基, R^{30} 为 H 或 CH_3 , 以及 $X=Cl$ 、Br、I 或另一种合适的离去基。



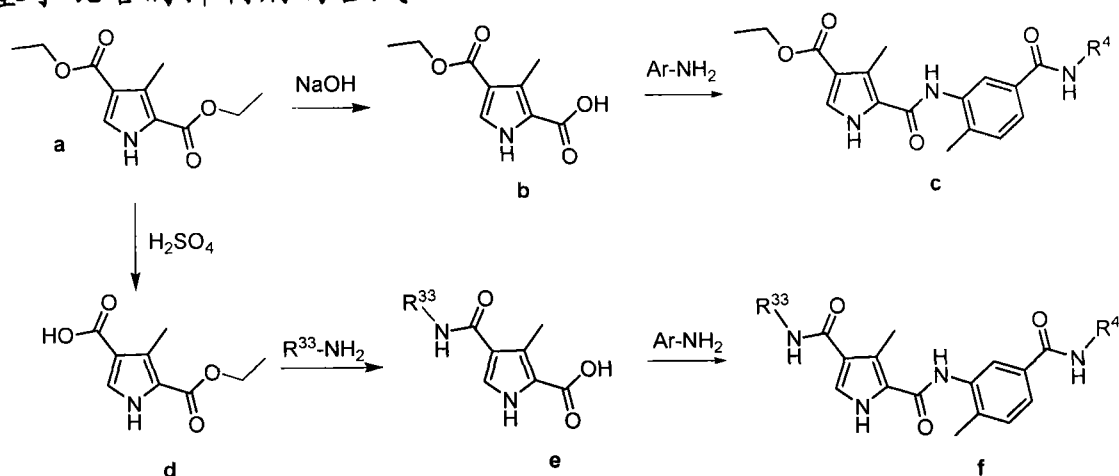
方案 3

可使用方案 3, 其中 R^{31} 为任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基。



方案 4

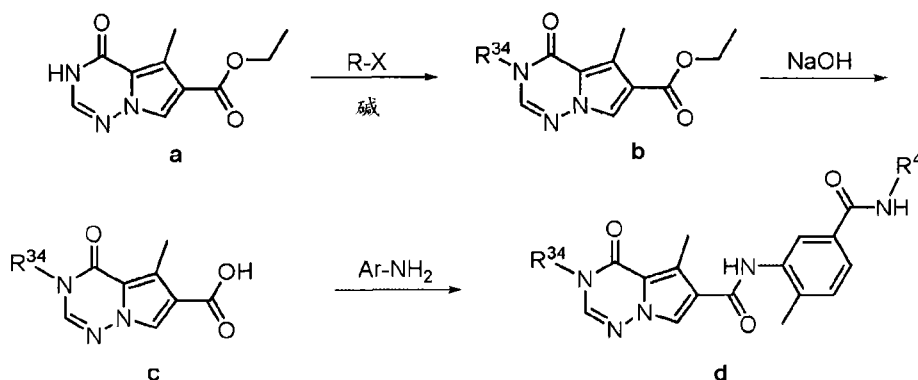
基于吡咯的抑制剂的合成



各种基于吡咯的 p38 激酶抑制剂可根据方案 4 中概述的操作来制备，其中 R^{33} 具有与 R^{31} 相同的定义。可用酸如 H_2SO_4 将 3-甲基-吡咯-2,4-二羧酸二乙酯水解为 4-一元羧酸 **d**。与胺形成标准酰胺键可得到 C-4 酰胺吡咯 **e**，其接下来可水解为 C2-羧酸，并通过与苯胺偶联而进一步加工为酰胺，得到具有一般结构 **f** 的化合物。2-一元羧酸吡咯 **b** 可由二酯经碱性皂化来制备，然后其可与胺或苯胺偶联，得到具有一般结构 **c** 的化合物。

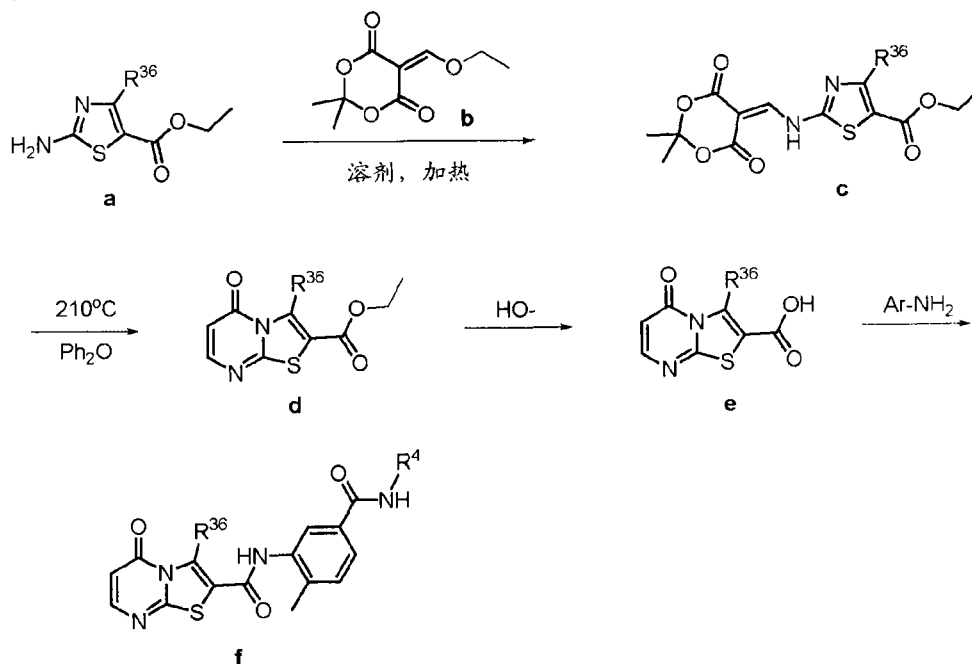
方案 5

吡咯并三嗪酮抑制剂的合成



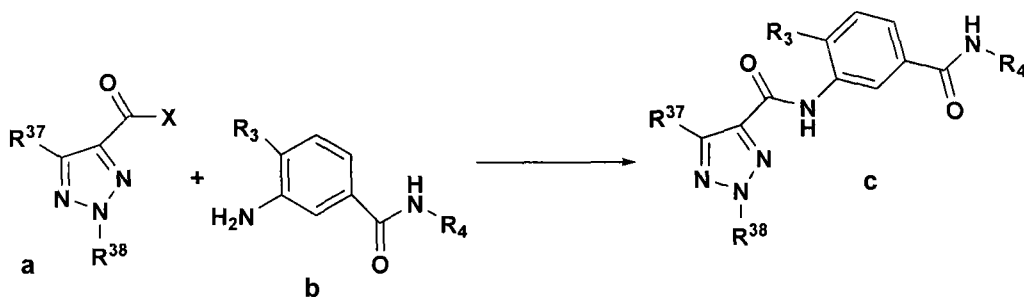
吡咯并三嗪酮-苯胺 p38 抑制剂可根据方案 5 中概述的方法来制备，其中 R^{34} 具有与 R^{31} 相同的定义，以及对“芳基”的合适值进行选择(例如如实施例中所示)。可使用碱和烷化剂如碘丙烷在 N3 上对吡咯并三嗪酮 **a** 进行烷基化，得到 **b**。可用氢氧化物源如 NaOH 将 C6 酯水解为酸，得到 **c**。最后，可使用标准酰胺键形成条件使酸 **c** 与苯胺偶联，得到 **d**。

方案 6



稠合的噻唑-嘧啶酮 p38 抑制剂可根据方案 6 中概述的一般方法来制备，其中 R^{36} 具有与 R^{31} 相同的定义，以及芳基具有与方案 5 中相同的定义。可使氨基噻唑 **a** 与 5-(甲氧基亚甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-4,6-二酮 **b** 在适当的溶剂中在加热下反应，得到 **c**。将 **c** 在高沸点溶剂如二苯醚中加热，得到 6,5-稠环化合物 **d**。可用氢氧化物源如 NaOH 将酯 **d** 水解为羧酸 **e**，然后可使羧酸 **e** 与苯胺偶联，得到具有一般结构 **f** 的化合物。

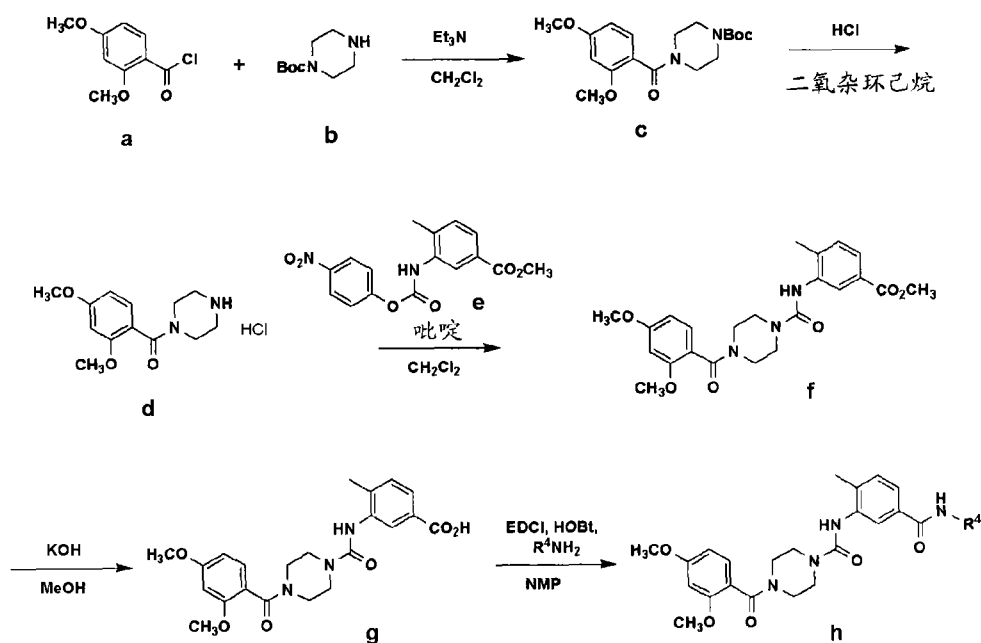
方案 7



化合物 **c** 可如方案 7 中概述的那样来制备：使酰卤 **a** (其中 $X = \text{Cl}$ 或 Br ; $R^{37} = \text{H}$ 或 CH_3 ; 以及 R^{38} = 与就 R^{31} 所述相同的值) 与苯胺 **b** 在惰性溶剂如二氯甲烷或 THF 中在有机碱如二异丙基乙胺或三乙胺或 DBU 的存在下反应, 形成 **c**。

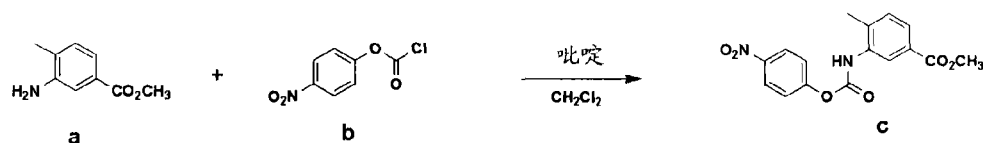
可供选择地, **c** 可如下制备：使羧酸 **a** ($X = \text{OH}$) 与苯胺 **b** 在标准酰胺偶联条件 (例如 EDC、HOBt、 $i\text{-Pr}_2\text{EtNH}_2$) 下反应, 形成 **c**。

方案 8



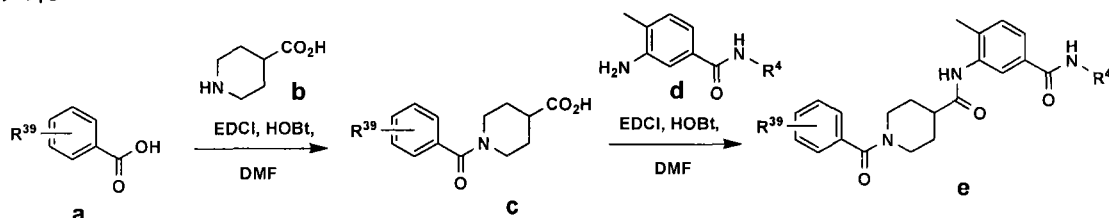
在方案 8 中, 化合物 **h** 可由市售化合物 **a** 和 **b** 制备。可使化合物 **a** 与化合物 **b** 在碱如三乙胺的存在下在溶剂如二氯甲烷中反应, 得到化合物 **c**。可使化合物 **c** 与无机酸如盐酸在溶剂如二氧杂环己烷中反应, 得到化合物 **d**。可使化合物 **d** 与化合物 **e** 在碱如吡啶的存在下在溶剂如二氯甲烷中反应, 得到化合物 **f**。可使化合物 **f** 在氢氧化物如氢氧化钾的存在下在溶剂如甲醇中水解, 得到化合物 **g**。最后, 可使化合物 **g** 与胺在偶联剂 (如 EDCI 和 HOBt) 和碱 (如二异丙基乙胺) 的存在下在溶剂如 NMP 中反应, 得到化合物 **h**。

方案 9



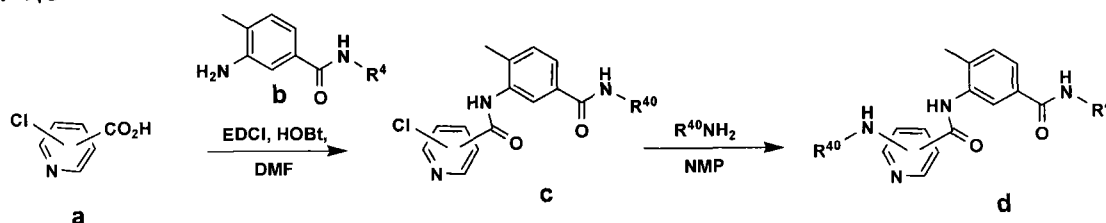
在方案 9 中, 化合物 **c** 可使用碱如吡啶在溶剂如二氯甲烷中从市售化合物 **a** 和 **b** 来制备。

方案 10



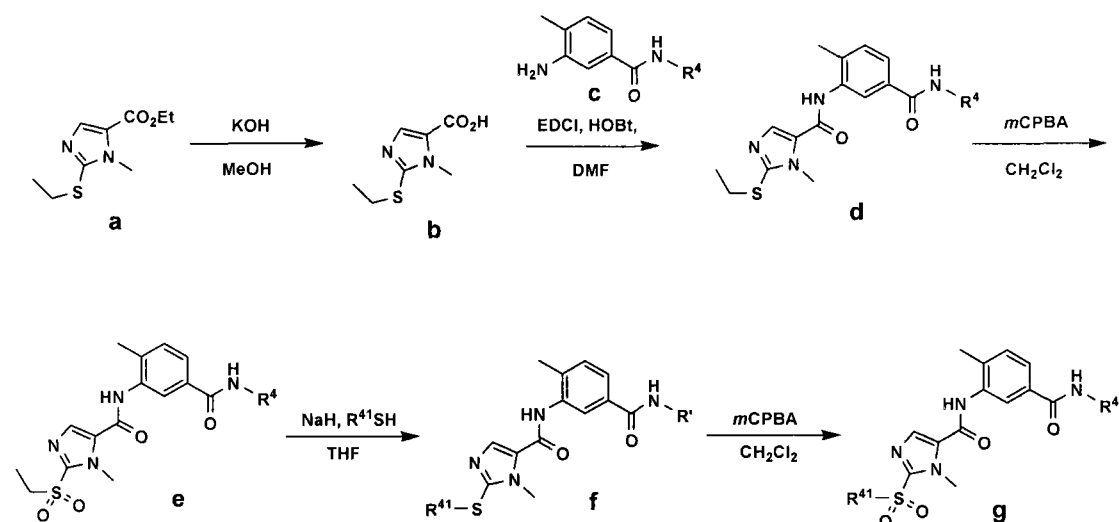
对于方案 10 而言, 化合物 **e** 可从方案 10 中所述的市售化合物 **a** 和 **b** 制备, 其中 R^{39} 具有与就 R^{31} 所定义相同的值。可使化合物 **a** 与化合物 **b** 在偶联剂如 EDCI 和 HOBt 的存在下在溶剂如二甲基甲酰胺中反应, 得到化合物 **c**。可使化合物 **c** 与化合物 **d** 在偶联剂如 EDCI 和 HOBt 的存在下在溶剂如二甲基甲酰胺中反应, 得到化合物 **e**。

方案 11



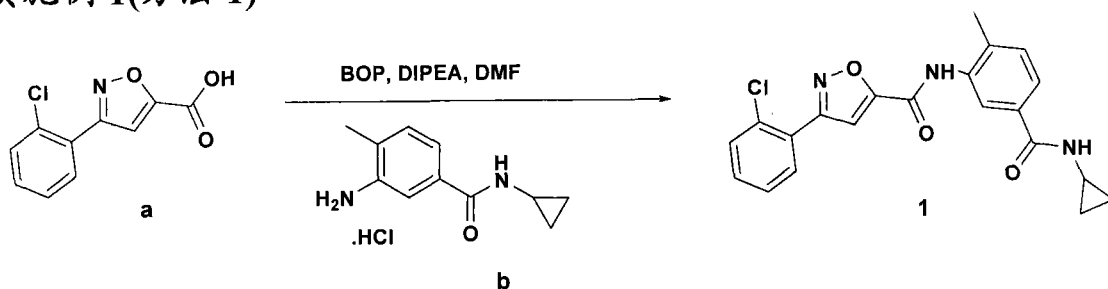
对于方案 11 而言, 化合物 **d** 可从方案 11 中所述的市售化合物 **a** 和 **b** 制备, 其中 R^{40} 具有与就 R^{31} 所定义相同的值。可使市售化合物 **a** 与化合物 **b** 在偶联剂如 EDCI 和 HOBt 的存在下在溶剂如二甲基甲酰胺中反应, 得到化合物 **c**。可使化合物 **c** 与胺(RNH_2)在溶剂如 N-甲基吡咯烷酮中反应, 得到化合物 **d**。

方案 12



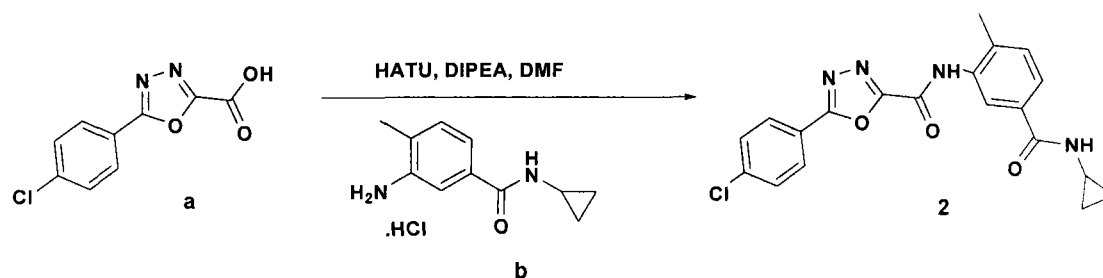
对于方案 12 而言, 化合物 **g** 可从方案 12 中所述的市售化合物 **a** 制备, 其中 R⁴¹ 具有与就 R³¹ 所定义相同的值。可用氢氧化物(如氢氧化钾)水溶液使化合物 **a** 在溶剂如甲醇中水解, 得到化合物 **b**。可使化合物 **b** 与化合物 **c** 在偶联剂如 EDCI 和 HOBT 的存在下在溶剂如二甲基甲酰胺中反应, 得到化合物 **d**。可用氧化剂如间氯过氧苯甲酸使化合物 **d** 在溶剂如二氯甲烷中氧化, 得到化合物 **e**。可使化合物 **e** 与硫醇(RSH)在碱如氢化钠的存在下在溶剂如四氢呋喃中反应, 得到化合物 **f**。最后, 可用氧化剂如间氯过氧苯甲酸使化合物 **f** 在溶剂如二氯甲烷中氧化, 得到化合物 **g**。

实施例 1(方法 1)



向 3-(2-氯苯基)异噁唑-5-羧酸 **a** (45mg, 0.20mmol) 于 DMF (0.5mL) 中的溶液中加入 3-氨基-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺 **b** (50mg, 0.22mmol)、BOP (111mg, 0.25mmol) 和 DIPEA (0.087mL, 0.5mmol)。将反应混合物在室温搅拌 3h, 然后加热至 70°C 并再保持 1h。一旦冷却至室温, 加入水 (4mL), 然后经真空过滤收集所形成的沉淀物。粗固体经反相制备性 HPLC 进一步纯化, 得到实施例 1 (也称为化合物 1), 其为灰白色固体 (44mg)。HPLC 保留时间: 3.20 分钟。LCMS [M+H]⁺ = 396.3, 398.3。

实施例 2(方法 2)



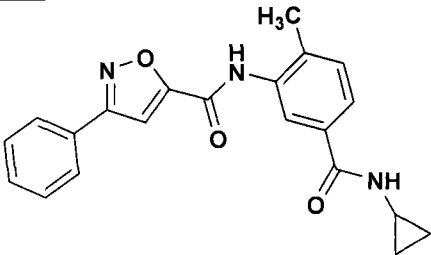
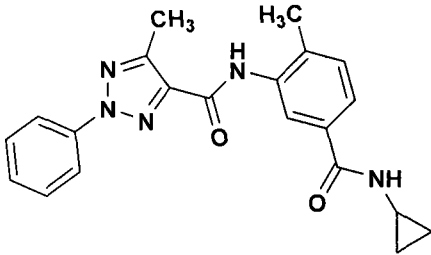
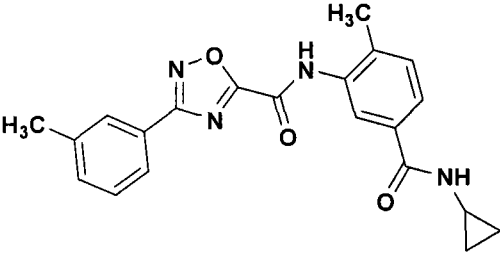
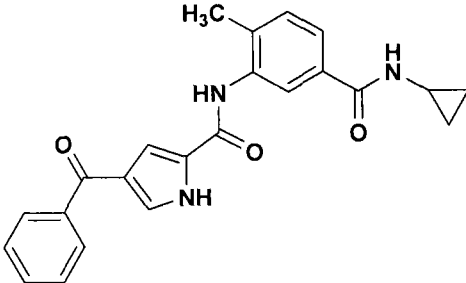
向 5-(4-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-羧酸 **a**(45mg, 0.20mmol)于 DMF(0.5mL)中的溶液中加入 3-氨基-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺 **b**(50mg, 0.22mmol)、HATU(95mg, 0.25mmol)和 DIPEA(0.105mL, 0.6mmol)。将反应混合物在 80°C 搅拌 1h。一旦冷却至室温,加入水(4mL),然后经真空过滤收集所形成的沉淀物,得到实施例 2(也称为化合物 2),其为灰白色固体(51mg)。HPLC 保留时间: 3.17 分钟。LCMS[M+H]⁺=397.3, 399.3。

实施例 3 至 9

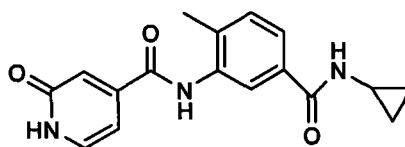
表 1 中所示的实施例 3 至 9 以类似于上文实施例 1 和 2 的方式制备。

表 1

实施例编号	结构	方法 (实施例编号)	HPLC 保留时间 (分钟)	MW	MS (MH ⁺)
3		2	2.56	330.39	333.1
4		2	2.31	343.43	344.2
5		1	2.89	348.41	349.1

实施例编号	结构	方法 (实施例编号)	HPLC 保留时间 (分钟)	MW	MS (MH ⁺)
6		1	3.04	361.4	362.2
7		2	3.5	375.43	376.1
8		2	3.35	376.42	377.1
9		2	2.83	387.44	388.1

实施例 10



10

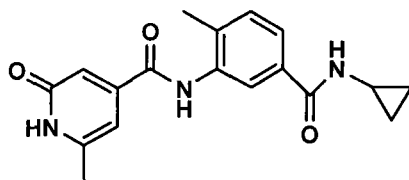
步骤 A

将 **a**(方案 2)(R³⁰=H)(0.234g, 1.59mmol, 1.0 当量)、THF(3.2mL)和 NaOH 水溶液(1N, 6.4mL, 6.4mmol, 4.0 当量)的溶液回流过夜。冷却至室温后, 将反应混合物真空浓缩但不浓缩至干。在 0°C 加入 HCl 水溶液(3N)直到经石蕊试纸确定 pH 等于约 3。水层用 CH₂Cl₂(3×)和 EtOAc(3×)萃取。合并有机层, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到 **b**(方案 2), 其为橙色固体(0.0696g, 32%收率)。HPLC RT=0.377 分钟(94%, 220nm); LC/MS(MH)=139.99。

步骤 B

将 **b**(方案 2)(0.0696, 0.50mmol, 1.0 当量)、**c**(方案 2)(0.115g, 0.06mmol, 1.2 当量)、EDAC(0.146g, 0.76mmol, 1.5 当量)、HOBT(0.103g, 0.76mmol, 1.5 当量)和 DMF(1.0mL)的溶液在氮气下搅拌过夜。反应混合物用水和 EtOAc 稀释, 然后分离各层。水层用 EtOAc(4×)萃取。合并有机层, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩为黄色油状物, 使其接受自动制备性色谱(autoprep.)。收集适当的级份, 然后冷冻干燥, 得到化合物 10(方案 2 中的 **d**)(也称为实施例 10), 其为灰白色固体(0.040g, 25%收率)。HPLC RT=1.717 分钟(97%, 220nm); LC/MS(MH)=312.79。

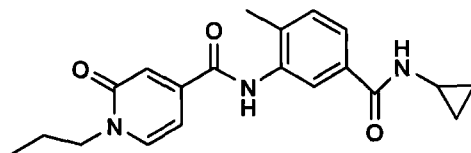
实施例 11



11

以相似的顺序得到实施例 11(也称为化合物 11)(方案 2 中的 **d**, 其中 R²⁹=H 且 R³⁰=CH₃), 其为白色固体。HPLC RT=1.937 分钟(95%, 220nm); LC/MS(MH)=326.16。

实施例 12



12

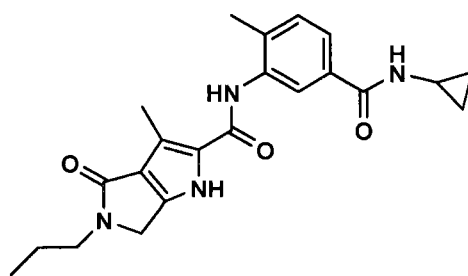
步骤 A

在氮气下在 0°C 向 **a**(方案 2)(R³⁰=H; 0.166g, 1.1mmol, 1.0 当量)于 DMF(1.2mL)中的溶液中加入 NaH(95%于矿物油中的分散体, 0.0601g, 2.4mmol, 2.2 当量)。移开冷浴, 然后将反应混合物搅拌 5 分钟至室温。加入正丙胺, 然后将溶液在 70°C 加热。3.5h 后, 将反应混合物冷却至室温, 然后用 EtOAc 和水稀释。分离各层后, 水层用 EtOAc(2×)萃取。合并有机层, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。经自动制备性色谱后, 收集适当的级份, 得到 **e**, 其为白色固体(0.032g, 15%收率)。HPLC RT=1.930 分钟(100%, 220nm); LC/MS(MH)=196.09。

步骤 B

以与就方案 2 中的 **d** 相似的顺序得到实施例 12(也称为化合物 12)(方案 2 中的 **f**, 其中 R^{29} =正丙基且 R^{30} =H), 其为白色固体。HPLC RT=2.277 分钟(100%, 220nm); LC/MS(MH)=354.08。

实施例 13



13

步骤 A

在氮气下向 **a**(方案 3)(3.17g, 12.5mmol, 1.0 当量)和正丙胺(1.1mL, 13.4mmol, 1.1 当量)于 THF(50mL)中的溶液中加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (4.07g, 19.2mmol, 1.5 当量)。搅拌过夜后, 将反应混合物真空浓缩, 然后残余物用 CH_2Cl_2 和水稀释。分离各层后, 水层用 CH_2Cl_2 萃取, 合并有机层, 用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。进行硅胶色谱(使用 CH_2Cl_2 :MeOH(20:1)作为洗脱剂), 得到 **b**(R^{31} =正丙基且 R^4 =环丙基), 其为浅黄色固体(2.43g, 66%)。HPLC RT=2.393 分钟(100%, 220nm); LC/MS(MH)=297.00。

步骤 B

将 **b**(2.43g, 8.2mmol, 1.0 当量)、THF(16mL)和 NaOH 水溶液(1N, 35mL, 35mmol, 4.3 当量)的溶液回流过夜。冷却至室温后, 将反应混合物真空浓缩但不浓缩至干。在 0°C 加入 HCl 水溶液(6N), 直到经石蕊试纸测量 pH 等于约 5。收集沉淀物, 用水洗涤, 然后干燥, 得到 **c**, 其为白色固体(1.78g, 90% 收率)。HPLC RT=1.023 分钟(96%, 220nm); LC/MS(MH)=241.12。

步骤 C

将 **c**(0.91g, 3.8mmol, 1.0 当量)、EDAC(1.6g, 8.4mmol, 2.2 当量)、HOBT(1.1g, 8.4mmol, 2.2 当量)和 DMF(200mL)的溶液在氮气下在 55°C 加热。0.5h 后, 将反应混合物冷却至室温, 然后经蒸馏除去溶剂。将残余物溶于 CH_2Cl_2 中, 依次用水和饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。用 Et_2O (乙醚)研磨, 得到粗品 **d**, 其为褐色固体, 所述固体不经

进一步纯化就使用。HPLC RT=2.850 分钟 (84%, 220nm); LC/MS(MH)=350.15。

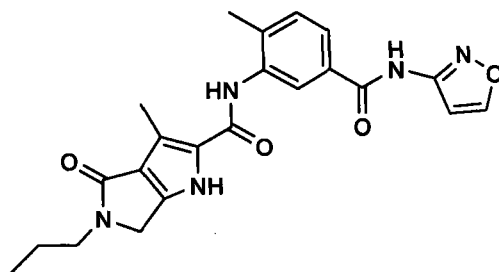
步骤 D

以与就 c 相似的顺序得到 e, 其为褐色固体(0.16g, 48%收率)。HPLC RT=1.920 分钟(93%, 220nm); LC/MS(MH)=223.02。

步骤 E(方案 3 中的步骤 I)

将 e(0.071g, 0.32mmol, 1.0 当量)、f(0.075g, 0.40mmol, 1.2 当量)、EDAC(0.094g, 0.49mmol, 1.5 当量)、HOBT(0.067g, 0.49mmol, 1.5 当量)和 DMF(0.6mL)的溶液在氮气下搅拌过夜。然后将反应混合物在 50°C 加热并搅拌过夜。冷却至室温后, 加入 MeOH, 然后使反应混合物接受自动制备性色谱。收集适当的级份, 然后在 0°C 加入 NaHCO₃(固体)直到经石蕊试纸确定 pH 等于约 11。收集沉淀物, 用水洗涤并干燥, 得到实施例 13(也称为化合物 13)(方案 3 中的 g, 其中 R³¹=正丙基且 R⁴=环丙基), 其为白色固体(0.036g, 28% 收率)。HPLC RT=2.597 分钟 (100%, 220nm); LC/MS(MH)=395.21。

实施例 14



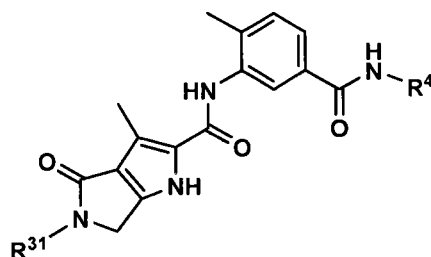
14

步骤 A(方案 3 中的步骤 II)

对于该实施例而言, R⁴=异噁唑基且 R³¹=n-Pr(正丙基)。将 d(0.103g, 0.30mmol, 1.0 当量)和 f(0.103g, 0.48mmol, 1.6 当量)于 DMF(0.6mL)中的溶液在 50°C 机械摇动两天。冷却至室温后, 加入 MeOH, 然后使反应混合物接受自动制备性色谱。收集适当的级份, 然后在 0°C 加入 NaHCO₃(固体)直到经石蕊试纸确定 pH 等于约 11。收集沉淀物, 用水洗涤并干燥, 得到实施例 14(也称为化合物 14), 其为白色固体(0.017g, 13%收率)。HPLC RT=2.763 分钟(100%, 220nm); LC/MS(MH)=422.13。

实施例 15 至 18

对于实施例 15 至 18 而言, 使用方案 3, 其中各物质具有适当的值。



使用方案 3 中的步骤 II, 得到以下化合物:

实施例 15(R^{31} =乙基, R^4 =环丙基): HPLC RT=2.427 分钟(93%, 220nm);
LC/MS(MH)=381.21。

实施例 16(R^{31} =乙基, R^4 =异噁唑基): HPLC RT=2.533 分钟(<100%, 220nm); LC/MS(MH)=408.15。

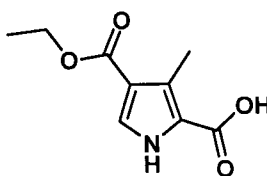
实施例 17(R^{31} =乙基, R^4 =甲基): HPLC RT=2.207 分钟(99%, 220nm);
LC/MS(MH)=355.14。

实施例 18(R^{31} =乙基, R^4 =乙基): HPLC RT=2.350 分钟(98%, 220nm);
LC/MS(MH)=369.21。

实施例 19

对于实施例 19 而言, 使用方案 4, 其中取代基具有适当的值。

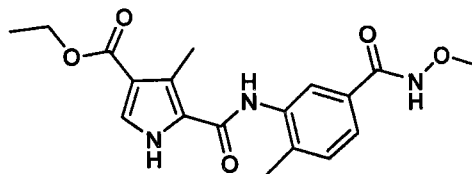
步骤 A



b

物质 **b** 根据 Corwin 的方法制备: 参见 Corwin, A.H., Viohl, P., J. Am. Chem. Soc., 1137(1944)。

步骤 B



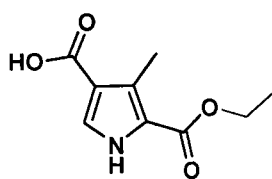
19

在可重新密封的小瓶(resalable vial)中向酸 **b**(63mg, 0.32mmol)、EDC(74mg, 0.38mmol)、HOBt(52mg, 0.38mmol)和 2-甲基-5-(甲氧基氨甲酰基)

苯胺盐酸盐(95mg, 0.44mmol)中加入 DMF(1.5mL)和 DIPEA(0.12mL, 0.7mmol)。将小瓶密封, 然后在 60°C 加热 20h。将反应溶液冷却, 然后在 EtOAc(10mL)和水(5mL)之间分配。分离各层, 有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 然后浓缩为油状物。产物经制备性 TLC 纯化, 得到实施例 19(也称为化合物 19)(17.7mg)。HPLC t_R =3.21 分钟, 99.3% 纯度。LCMS: m/z 对于 C₁₈H₂₁N₃O₅[M+H]⁺而言, 计算值为 360.2, 观测值为 360.2。

实施例 20(方案 4)

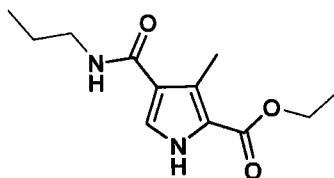
步骤 A



d

将作为 **a** 的 3-甲基-吡咯-2,4-二羧酸二乙酯(4.13g)溶于 10mL H₂SO₄ 中, 然后在室温搅拌过夜。将溶液在搅拌下倒入冰水(20mL)中。对所形成的固体进行过滤, 然后用水冲洗, 干燥后得到 **d**(2.67g)。

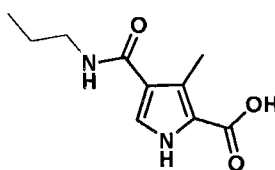
步骤 B



e

将酸 **d**(0.95g, 4.8mmol)、EDC(1.01g, 5.3mmol)、HOBt(0.71g, 5.3mmol)加到 DMF(4mL)和 DIPEA(1.25mL, 7.2mmol)中。搅拌 1h 后, 加入丙胺(0.6mL, 7.2mmol), 然后将反应溶液搅拌 3h。加入水, 然后经过滤收集所形成的固体并用水洗涤, 干燥后得到 **e**(750mg)。

步骤 C

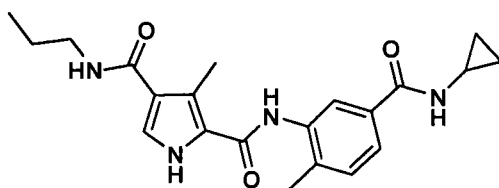


f

向 **e**(750mg)于 THF(2mL)中的溶液中加入 2N NaOH(2mL), 然后将混合物在 60°C 加热 5h。在旋转蒸发仪(rotovap)上除去 THF, 然后用 1N HCl 将

所得到的溶液调节至 pH 为 4。收集沉淀的固体并洗涤，得到酸 **f**(246mg)。

步骤 D

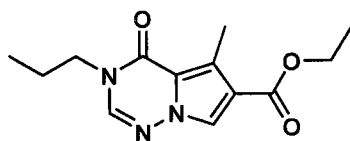


20

向酸 **f**(16mg, 0.07mmol)于 NMP(0.3mL)中的溶液中加入 HATU(32mg, 0.08mmol)和 3-氨基-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺(29mg, 0.15mmol)，然后在 50°C 加热 20h。产物直接经制备性 HPLC 纯化，得到实施例 20(也称为化合物 20)(**f**, 6mg)。HPLC t_R =3.02 分钟，94%纯度。LCMS: 383.2(M+H)。

实施例 21(方案 5)

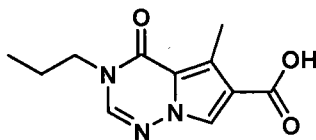
步骤 A



b

向作为 **a** 的吡咯并三嗪酮(606mg, 2.5mmol)于 DMF(6mL)中的溶液中加入 Cs_2CO_3 (1.01g, 3.1mmol)和 1-碘丙烷(0.3mL, 3.1mmol)，然后将反应混合物搅拌 3h。通过加料漏斗(addition funnel)滴加水(30mL)，然后将形成的固体搅拌 15 分钟，过滤并用水冲洗。粗固体直接用于下一步。

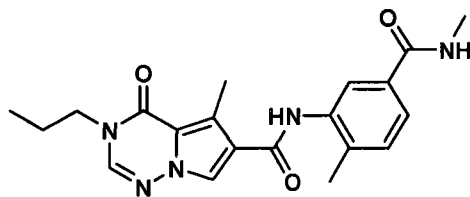
步骤 B



c

向酯 **b**(2.5mmol)中加入 MeOH(5mL)和 1N NaOH(5mL)，然后将溶液在 60°C 加热 18h。将反应混合物冷却至室温，然后真空除去 MeOH。所得到的溶液进一步用水(5mL)稀释并用 1N HCl(5mL)中和。对沉淀的固体进行过滤，然后用水冲洗，得到粗制的酸 **c**(450mg, 2 步收率 77%)。

步骤 C



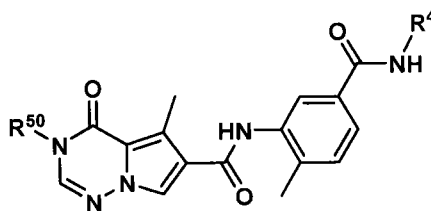
21

向酸 **c** (1 当量)、EDC (1.2 当量)、HOBt (1.2 当量) 于 DMF (0.43M) 中的溶液中加入一种苯胺即 3-氨基-N-甲基-4-甲基-苯甲酰胺 (1.2 当量), 然后将反应混合物在 60-65°C 加热 20h。将反应混合物冷却至室温, 加入水 (4 体积), 然后将形成的固体搅拌 4h, 过滤并用水冲洗, 得到纯的实施例 21 (也称为化合物 21) (**d**, 18.7mg, 48% 收率)。HPLC t_R = 3.16 分钟, 99% 纯度。LCMS: m/z 对于 $C_{20}H_{23}N_5O_3[M+H]^+$ 而言, 计算值为 382.18, 观测值为 382.2。

实施例 22 至 28

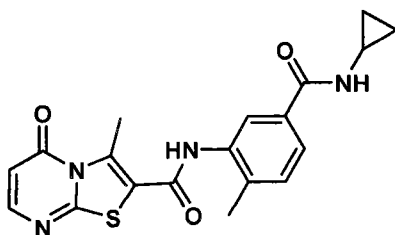
对于实施例 22 至 28 而言, 使用与实施例 21 类似的操作, 其中就 R^{50} 而言的值在表中列出。更一般地, R^{50} 可选自就 R^{31} 所定义的基团。

表 2



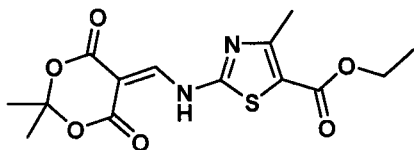
实施例编号	R^{50}	R^4	MS/HPLC 数据
22	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	396.2/3.29 分钟
23	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	412.2/3.09 分钟
24	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	368.2/3.06 分钟
25	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	465.3/3.36 分钟
26	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	$-\text{CO}_2-\text{CH}_3$	426.2/3.26 分钟
27	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$		408.4/3.36 分钟
28	$-\text{CH}_2-$		457.3/2.88 分钟

实施例 29 (方案 6)



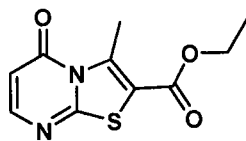
29

步骤 A

**c**

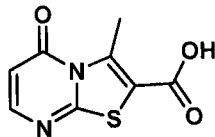
将作为 **a** 的 2-氨基-4-甲基-噻唑-5-羧酸乙酯(210mg, 1.13mmol)和作为 **b** 的 5-(甲氧基亚甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-4,6-二酮(213mg, 1.13mmol)于 MeCN(乙腈)(3mL)中的溶液在 70°C 加热 90 分钟。然后将溶液冷却至室温, 并真空除去 MeCN。先后加入乙醚(5mL)和己烷(2mL), 将形成的浆液搅拌 5 分钟然后过滤。固体用己烷(2×3mL)洗涤, 并在过滤器上干燥, 得到 **c**, 其为褐色固体(231mg, 60%收率)。HPLC t_R =3.66 分钟, 96%纯度; LCMS 341.1(M+H)。

步骤 B

**d**

将 **c**(154mg)于二苯醚(1.5mL)中的混悬液加热至 200-210°C 并保持 25 分钟。反应混合物在 200°C 左右开始放出 CO₂。将溶液冷却, 然后直接经柱色谱(10%至 35%EtOAc/己烷)纯化, 得到 **d**(67mg, 62%收率)。LCMS 239.04(M+H)。

步骤 C

**e**

向 **d**(62mg, 0.26mmol)于 MeOH(0.4mL)和 THF(0.4mL)中的溶液中加入 1N NaOH(0.4mL, 0.39mmol), 然后将溶液在室温搅拌 30 分钟, 在此过程中固体已经沉淀出来。加入 pH 为 7 的缓冲液(0.8mL), 将反应容器在冰浴中冷却, 然后加入 1N HCl(0.4mL)。浓缩溶液, 用热的 EtOAc 将产物从盐中萃取出来, 其不经进一步纯化就使用。

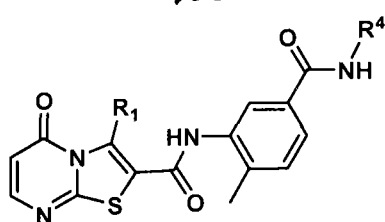
向酸 **e**(19.5mg, 0.09mmol)和 3-氨基-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺盐酸盐

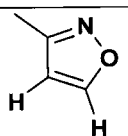
(25mg, 0.11mmol)于 NMP(0.4mL)中的溶液中加入 HATU(42.4mg, 0.11mmol)和 DIPEA(0.02mL, 0.11mmol), 然后将溶液加热至 75°C 并保持 4h。粗反应混合物经制备性 HPLC 纯化, 得到实施例 29(也称为化合物 29)(12.6mg, 35% 收率)。HPLC t_R =2.83 分钟, 99.0%纯度; LCMS 383.1(M+H)。

实施例 30 至 31

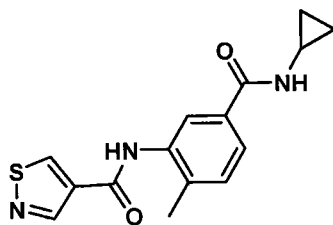
下表 3 中的实施例 30 至 31 化合物使用方案 6 中描述的类似于上文实施例 29 的方法来制备。

表 3



实施例编号	R ¹	R ⁴	MS/HPLC 数据
30	H		369.1/2.82 分钟
31	H		396.1/2.94 分钟

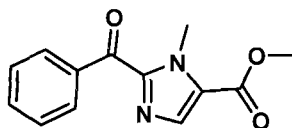
实施例 32(方案 1)



32

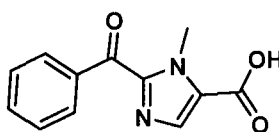
向异噻唑-4-羧酸(20mg, 0.15mmol)、EDC(32.4mg, 0.17mmol)、HOBt(23mg, 0.17mmol)于 DMF(0.3mL)中的溶液中先后加入 3-氨基-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺盐酸盐(35mg, 0.15mmol)和 DIPEA(0.03mL, 0.17mmol)。将反应混合物在 50°C 加热 1h。滴加水(0.6mL)并从加热装置移开反应混合物。将固体在室温搅拌过夜, 过滤, 然后用水洗涤, 得到实施例 32(42.1mg, 91%收率)。HPLC t_R =2.63 分钟, 99.80%纯度; LCMS 302.1(M+H)。

步骤 A

**a**

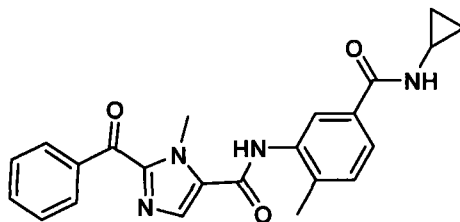
在 0°C 将苯甲酰氯(0.35mL, 3.0mmol)加到 5-甲氧羰基-1-甲基咪唑(0.35g, 2.5mmol)和 TEA(0.41mL)于 MeCN(5mL)中的溶液中。将混合物在 0°C 搅拌 2h, 倒入水中, 然后萃取到 EtOAc 中。合并的有机萃取物经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩为固体, 其用 MeOH 洗涤, 得到 **a**(412mg)。

步骤 B

**b**

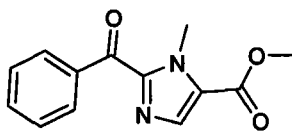
使用实施例 20 步骤 C 中制备 **e** 的方法(方案 1)将酯 **a** 水解为酸 **b**。

实施例 33(方案 1)

**33**

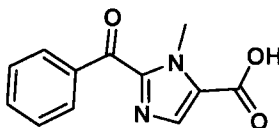
实施例 33 如下制备。

步骤 A

**a**

在 0°C 将苯甲酰氯(0.35mL, 3.0mmol)加到 5-甲氧羰基-1-甲基咪唑(0.35g, 2.5mmol)和 TEA(0.41mL)于 MeCN(5mL)中的溶液中。将混合物在 0°C 搅拌 2h, 倒入水中, 然后萃取到 EtOAc 中。合并的有机萃取物经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩为固体, 其用 MeOH 洗涤, 得到 **a**(412mg)。

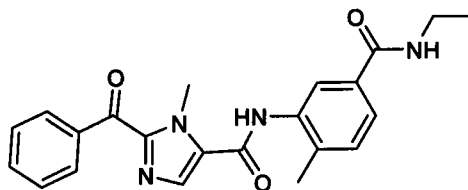
步骤 B

**b**

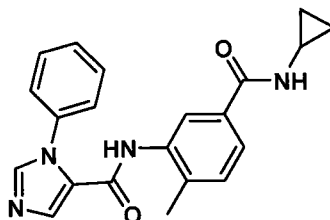
使用用于制备实施例 21(方案 5)的一般操作使来自实施例 33 的酸 **b** 与 3-氨基-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺盐酸盐偶联。HPLC t_R =3.43 分钟, 97%纯度; LCMS 403.2(M+H)。

实施例 34

实施例 34 以与实施例 33 类似的方式制备。HPLC t_R =3.39 分钟, 98.6%纯度; LCMS 391.2(M+H)。

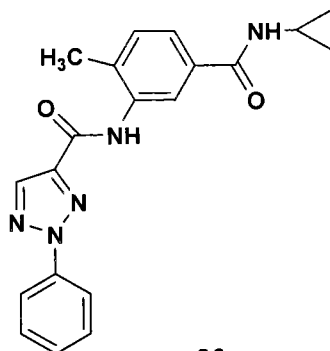
**34**

实施例 35

**35**

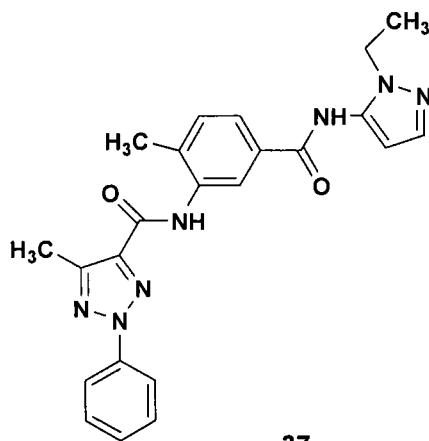
实施例 35 如下制备。根据实施例 20 步骤 C 中制备 **e** 的一般操作(方案 4)使 5-乙氧羰基-1-苯基咪唑(200mg)在 MeOH(5mL)中水解, 然后使用制备实施例 21 步骤 C 的一般操作(方案 5)与 3-氨基-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺盐酸盐偶联。HPLC t_R =2.31 分钟, 98%纯度; LCMS 361.1(M+H)。

实施例 36

**36**

实施例 36 如下制备。将 2-苯基-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸(对于其制备请参见 R.M. Carman and R.F. Evans, J. Chem. Ed. 46:847-848(1969); 100mg, 0.53mmol)、苯胺即 3-氨基-N-环丙基-4-甲基-苯甲酰胺(300mg, 1.59mmol)、EDCI(200mg, 1.06 mol)、HOBt(97mg, 0.63 mol)和二异丙基乙胺(360 μ L, 2.12mmol)于 THF(4mL)和 DMF(0.7mL)中的溶液加热至 54°C 并保持 95 分钟。将反应混合物浓缩,然后在 1N HCl 水溶液(8mL)和 1:1 THF:EtOAc(20mL)之间分配。分离有机萃取物,用 1N HCl 水溶液(2 $\times$)和饱和 NaHCO₃ 水溶液(2 $\times$)洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩,得到标题化合物即实施例 36(172mg, 90%收率),其为浅褐色固体。HPLC 保留时间: 3.86 分钟。LRMS 362.05(M+H)。

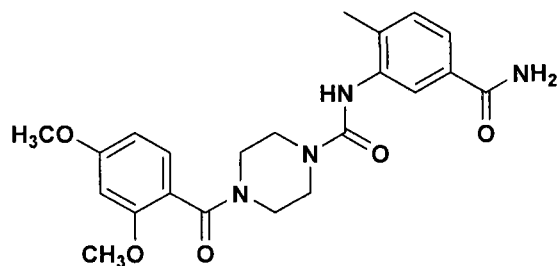
实施例 37



37

实施例 37 如下制备。将 5-甲基-2-苯基-2H-1,2,3-三唑-4-碳酰氯(15mg, 0.07mmol)、苯胺即 3-氨基-N-(1-乙基-1H-吡唑-5-基)-4-甲基-苯甲酰胺(25mg, 0.1mmol)、二异丙基乙胺(35 μ L, 0.21mmol)和预干燥的分子筛(3Å, 100mg)于二氯甲烷(2mL)中的溶液在环境温度搅拌 75 分钟。反应混合物用甲醇稀释并过滤。将滤液蒸发至干,然后用 1N HCl 水溶液稀释。经过滤收集固体,用 1N HCl 水溶液、水、饱和 NaHCO₃ 水溶液和水洗涤,经 P₂O₅ 真空干燥,得到固体,其用乙醚:己烷混合物(1:1)研磨,得到标题化合物即实施例 37(12mg, 41%收率),其为白色固体。HPLC 保留时间: 4.19 分钟。LRMS 430.16(M+H)。

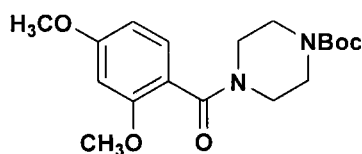
实施例 38/39(合并的(consolidated))(方案 8)



38/39

实施例 38/39 如下制备。

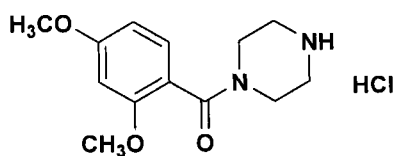
步骤 A



c

历时 5 分钟向 1-Boc-哌嗪(2.0g, 10.7mmol)和三乙胺(1.6mL, 11.7mmol)于二氯甲烷(30mL)中的溶液中缓慢加入 2,4-二甲氧基苯甲酰氯 **a**(1.96g, 9.76mmol), 然后将所得到的溶液在室温搅拌 45 分钟。加入二氯甲烷(约 50mL), 然后将溶液用 1N HCl 水溶液(40mL), 水(40mL), 1N NaOH 水溶液(40mL)和盐水(40mL)依次洗涤。有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 得到 3.06g(89%)化合物 **c**, 其为粘稠的油状物。该粗物质不经进一步纯化就使用。HPLC 保留时间: 2.97 分钟。

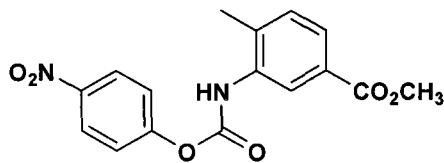
步骤 B



d

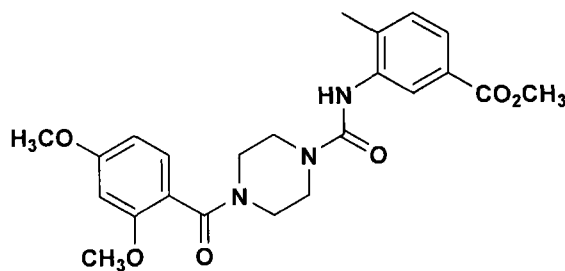
在室温向化合物 **c**(3.06g, 8.73mmol)于二氧杂环己烷(40mL)中的溶液中加入 4N 无水 HCl 于二氧杂环己烷(20mL)中的溶液。在室温搅拌 1.5h 后, 混浊的反应混合物用己烷(约 150mL)稀释, 经真空过滤收集固体, 并真空干燥, 得到 1.9g(76%)化合物 **d**, 其为白色固体。HPLC 保留时间: 0.77 分钟。¹H NMR: (d₄-MeOH, 400MHz)δ 7.25(dd, J=6.8, 2.0Hz, 1H), 6.65-6.63(m, 2H), 4.10-3.90(m, 2H), 3.89(s, 3H), 3.86(s, 3H), 3.67-3.60(m, 2H), 3.58(m, 2H), 3.33-3.22(m, 4H)。

步骤 C

**e**

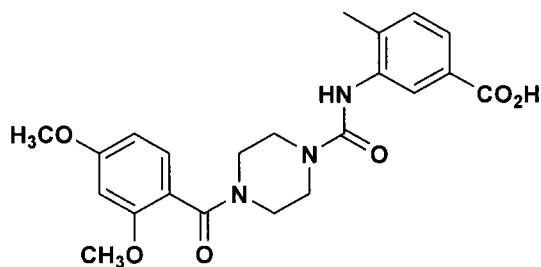
在室温向 3-氨基-4-甲基苯甲酸甲酯(1.0g, 6.0mmol)和吡啶(2mL)于二氯甲烷(5mL)中的溶液中加入氯甲酸 4-硝基苯酯(1.5g, 7.3mmol), 然后将形成的混合物在室温搅拌 30 分钟。加入二氯甲烷(约 100mL), 然后混合物用 10% 枸橼酸水溶液(3×50mL)、10%碳酸钠水溶液(3×50mL)和盐水(50mL)依次洗涤, 然后经无水硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 得到 1.6g(80%)化合物 **e**, 其为浅黄色固体。该物质不经进一步纯化就直接使用。HPLC 保留时间: 3.05 分钟。

步骤 D

**f**

向化合物 **d**(0.62g, 2.2mmol)于乙腈(4mL)中的浆液中加入吡啶(1mL), 然后对形成的混合物进行搅拌, 直到形成澄清溶液。此时加入化合物 **e**(0.6g, 1.82mmol), 然后将反应混合物在室温搅拌 15 分钟, 然后在 60°C 搅拌 2h。冷却至室温后, 将混合物真空浓缩, 然后将残余物溶于二氯甲烷(50mL)中, 然后溶液依次用 1N HCl 水溶液(3×20mL)、1N 氢氧化钠水溶液(3×20mL)、水(20mL)和盐水(20mL)洗涤。将所得到的溶液真空浓缩, 所得到的油状物经快速硅胶柱色谱(使用梯度洗脱: 开始于 100%乙酸乙酯, 结束于 8%甲醇/乙酸乙酯)纯化, 得到 0.50g(62%)化合物 **f**(化合物 39 也称为实施例 39), 其为白色固体。HPLC 保留时间: 3.05 分钟。LCMS MH^+ (m/z)442.4。

步骤 E

**g**

在室温向化合物 **f**(0.48g, 1.1mmol)于甲醇(15mL)中的溶液中加入 3N 氢氧化钠水溶液(5mL), 然后将形成的混合物在 50°C 加热 30 分钟。冷却至室温后, 将混合物真空浓缩, 将所得到的油状物溶于水(约 25mL)中, 加入 1N HCl 水溶液, 直到溶液的 pH 达到 1-2。经真空过滤收集所形成的固体, 并真空干燥, 得到 0.50g 化合物 **g**, 其为白色固体。HPLC 保留时间: 2.50 分钟。¹H NMR: (d₄-MeOH, 400MHz)δ 7.66(dd, J=8.0, 1.5Hz, 1H), 7.22(d, J=7.8Hz, 1H), 7.10(d, J=7.8Hz, 1H), 6.52(m, 2H), 3.76(s, 3H), 3.74(s, 3H), 3.74-3.70(m, 2H), 3.55(m, 2H), 3.42(m, 2H), 3.29-3.24(m, 4H), 2.20(s, 3H)。

步骤 F

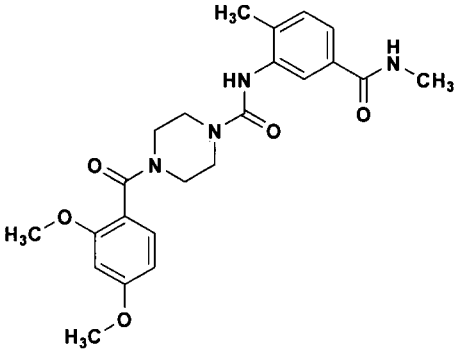
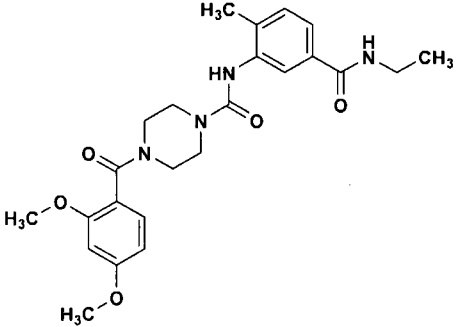
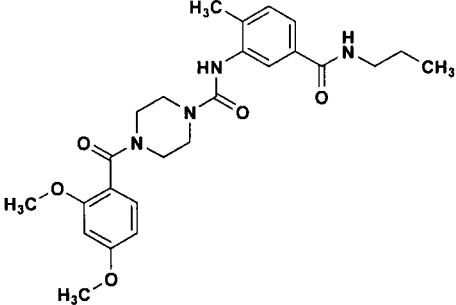
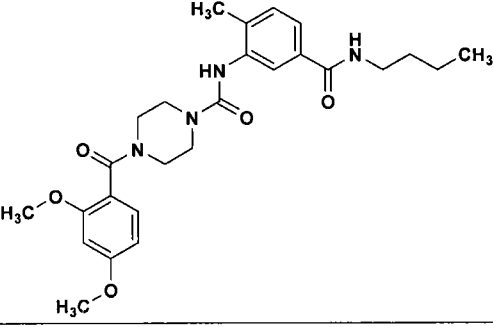
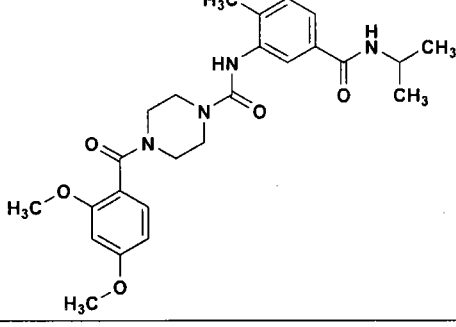
将化合物 **g**(0.050g, 0.12mmol)、EDCI(0.029g, 0.15mmol)、HOBT(0.019g, 0.14mmol)和二异丙基乙胺(0.05mL, 0.26mmol)于 NMP(0.3mL)中的混合物在室温搅拌 20 分钟。此时加入 0.5M 氨于二氧杂环己烷中的溶液(0.7mL, 0.35mmol), 然后将形成的混合物在室温搅拌 15h。使反应混合物直接接受反相制备性 HPLC 纯化。含有产物的级份用饱和碳酸氢钠水溶液中和, 并在旋转蒸发仪上浓缩以除去甲醇, 得到含水浆液。经真空过滤收集固体, 用水洗涤并真空干燥, 得到 0.030g 化合物 38/39(也称为实施例 38/39), 其为白色固体。HPLC 保留时间: 2.23 分钟。LCMS MH⁺(m/z)427.3。

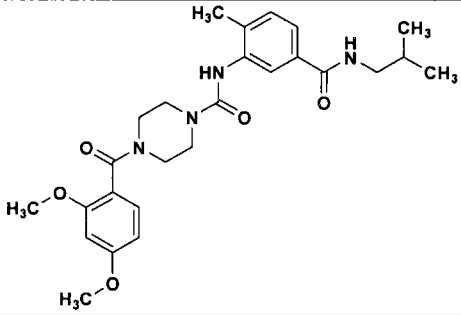
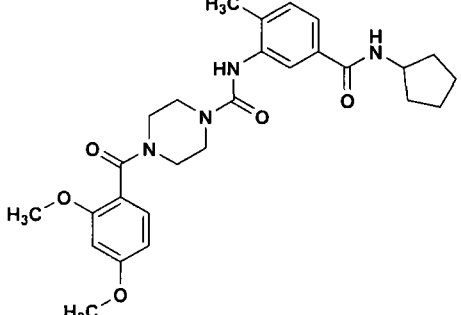
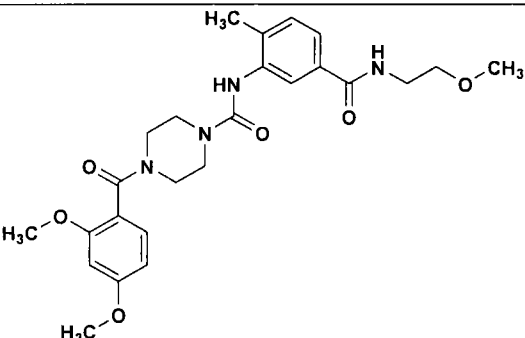
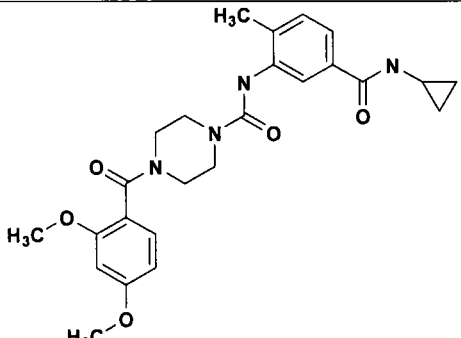
实施例 40 至 48

下表 4 中列出的实施例 40 至 48 如先前就实施例 38 所述的那样来制备。

表 4

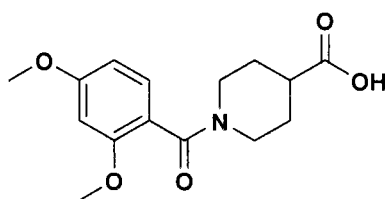
实施例编号	化合物结构	HPLC 和 LCMS 数据
-------	-------	----------------

实施例编号	化合物结构	HPLC 和 LCMS 数据
40		HPLC t_R =2.32 分钟 LCMS[M+H] ⁺ =441.4
41		HPLC t_R =2.45 分钟 LCMS[M+H] ⁺ =455.5
42		HPLC t_R =2.60 分钟 LCMS[M+H] ⁺ =469.2
43		HPLC t_R =2.79 分钟 LCMS[M+H] ⁺ =483.0
44		HPLC t_R =2.56 分钟 LCMS[M+H] ⁺ =469.2

实施例编号	化合物结构	HPLC 和 LCMS 数据
45		HPLC t_R =2.76 分钟 LCMS $[M+H]^+$ =483.2
46		HPLC t_R =2.82 分钟 LCMS $[M+H]^+$ =495.2
47		HPLC t_R =2.36 分钟 LCMS $[M+H]^+$ =485.2
48		HPLC t_R =2.44 分钟 LCMS $[M+H]^+$ =467.2

实施例 49

步骤 A(方案 10)

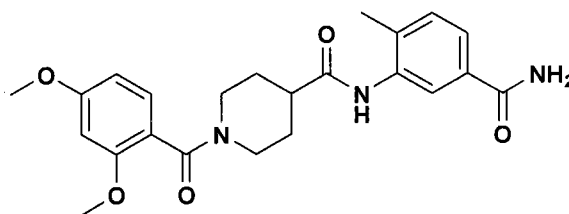


c

实施例 49 如下制备, 其中 R^{39} =2,4-二甲氧基。将 2,4-二甲氧基苯甲酸 (1.00g, 5.49mmol)、1-[3-(二甲基氨基)-丙基]-3-乙基碳二亚胺盐酸盐和 1-羟

基苯并三唑于无水 DMF(20mL)中的溶液在室温搅拌 1.5h。混合物用冰水(150mL)淬灭,然后用乙酸乙酯(200mL×2)萃取。合并的有机层用水、饱和碳酸氢钠(50mL×2)、盐水(50mL)洗涤,然后经硫酸钠干燥并真空浓缩。在室温将粗化合物(2.06g)再溶于无水 DMF(20mL)中,加入二异丙基乙胺(1.91mL, 0.98mmol),接着一次性加入哌啶-4-羧酸(isonipecotic acid)(0.85g, 6.59mmol),接着在室温搅拌 16h。所形成的混合物用冰水淬灭,然后用乙酸乙酯(200mL×3)萃取,合并的有机层用水(20mL×2)和盐水洗涤,然后经硫酸钠干燥并真空浓缩,得到 1.51g 化合物 **49**, 其为澄清的油状物。该物质不经进一步纯化就直接使用。HPLC 保留时间: 2.14 分钟。MH⁺(m/z)294。

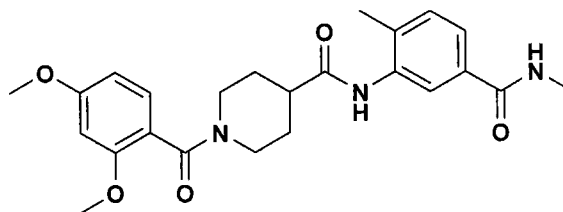
步骤 B



49

将化合物 **49**(0.10g, 0.20mmol)、1-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基碳二亚胺盐酸盐和 1-羟基苯并三唑于无水 DMF(0.8mL)中的溶液在室温搅拌 1h。先后加入二异丙基乙胺(0.108mL, 0.60mmol)和 3-氨基-4-甲基苯甲酰胺(62mg, 0.40mmol)。将反应混合物在室温搅拌 16h。粗产物经反相制备性 HPLC 纯化,将含有产物的级份浓缩,然后在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。有机层经硫酸钠干燥并真空浓缩,得到 0.026g 实施例 49(也称为化合物 49), 其为白色固体。HPLC 保留时间: 2.30 分钟。LCMS MH⁺(m/z)426。

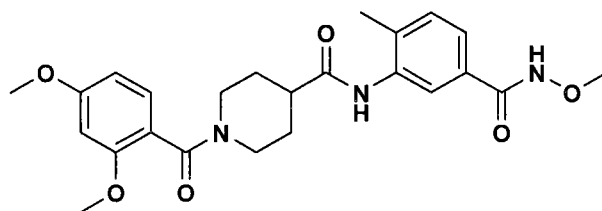
实施例 50



50

实施例 50 如先前就实施例 49 所述的那样来制备。HPLC 保留时间: 2.39 分钟。LCMS MH⁺(m/z)440.4。

实施例 51

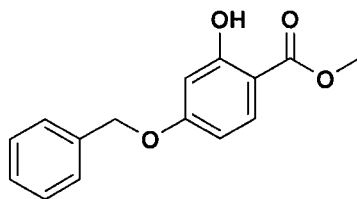


51

实施例 51 如先前就实施例 49 所述的那样来制备。HPLC 保留时间: 2.39 分钟。LCMS MH^+ (m/z)456.2。

实施例 52

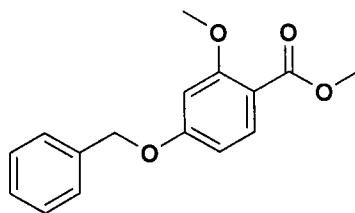
步骤 A



a

实施例 52 如下制备。在 0°C 通过注射器向 2,4-二羟基苯甲酸甲酯(4.00g, 23.8mmol)和碳酸钾于丙酮(100mL)中的混悬液中滴加苄基溴(3.2mL, 26.4mmol)。将形成的混合物在 0°C 搅拌 1h, 然后在室温搅拌 16h, 之后将混合物过滤, 然后将所得到的滤液真空浓缩。剩余的残余物经柱色谱纯化, 得到 4.57g(74%)化合物 **a**, 其为白色固体。HPLC 保留时间: 3.80 分钟。

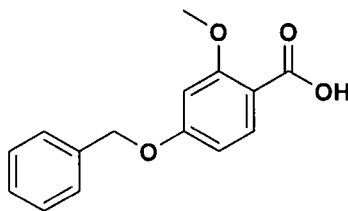
步骤 B



b

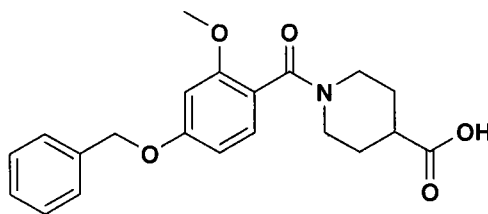
在 0°C 向化合物 **a**(4.57g, 17.7mmol)于无水 DMF(70mL)中的溶液中逐份加入氢化钠(60%于油中的分散体, 1.06g, 26.6mmol), 然后将形成的混合物在 0°C 搅拌 10 分钟。此时滴加碘甲烷(2.80mL, 45mmol), 接着在 0°C 搅拌 1h, 然后在室温搅拌 16h。混合物用冰水(300mL)淬灭, 1h 后经真空过滤收集固体。固体用水洗涤并真空干燥, 得到 4.80g(99.5%)化合物 **b**, 其为白色固体。该物质不经进一步纯化就使用。HPLC 保留时间: 3.38 分钟。LCMS MH^+ (m/z)273。

步骤 C

**c**

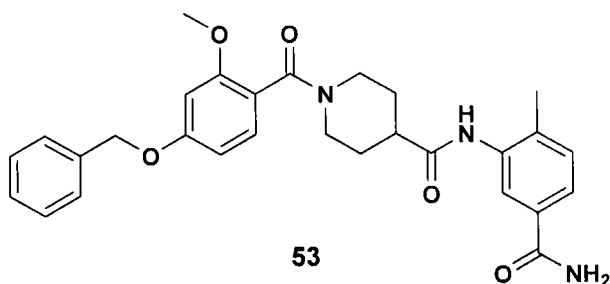
将化合物 **b** (3.00g, 11.0mmol) 于甲醇/THF 1:1 (22mL) 中的溶液和 3N 氢氧化钠水溶液 (11mL) 在 60°C 加热 1h。真空除去溶剂后, 通过缓慢加入 3N HCl 水溶液将混合物的 pH 变为 1。经过滤收集所形成的固体并真空干燥, 得到 2.96g 化合物 **c**, 其为白色固体。该物质不经进一步纯化就使用。HPLC 保留时间: 3.04 分钟。MH⁺(m/z) 259。

步骤 D

**d**

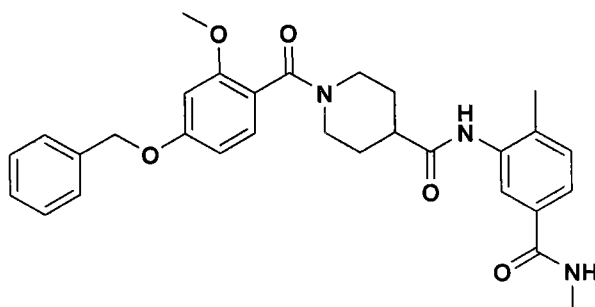
化合物 **d** 利用与先前就实施例 49 中步骤 B 所述相同的操作, 通过用本实施例中的化合物 **c** 代替 2,4-二甲氧基苯甲酸, 从化合物 **c** 制备。

实施例 53

**53**

实施例 53 利用与先前就步骤 B 所述相同的操作, 从实施例 49 中的化合物 **c** 制备。HPLC 保留时间: 3.07 分钟。LCMS MH⁺(m/z) 502.3。

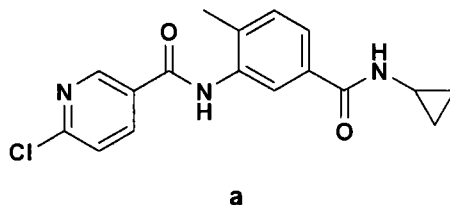
实施例 54

**54**

实施例 54 利用与先前就步骤 B 所述相同的操作, 从实施例 49 中的化合物 **c** 制备。HPLC 保留时间: 3.07 分钟。LCMS $MH^+(m/z)$ 516.2。

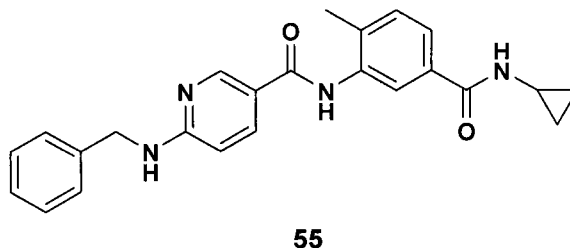
实施例 55

步骤 A



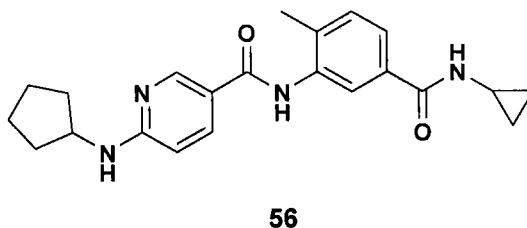
实施例 55 如下制备。化合物 **a** 利用与先前就实施例 49 步骤 B 所述相同的操作, 从 6-氯吡啶-3-羧酸制备。

步骤 B



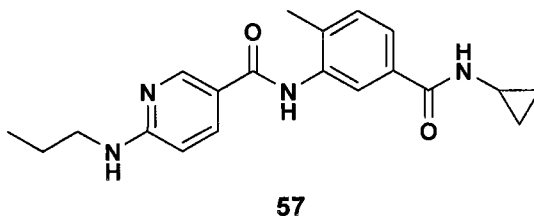
将化合物 **a** (50mg, 0.15mmol) 和苄胺 (0.10mL, 0.90mmol) 于无水 NMP (0.5mL) 中的溶液在微波反应器中在 200°C 加热 15 分钟。使反应混合物直接接受反相制备性 HPLC 纯化, 然后将含有产物的级份浓缩, 并冷冻干燥, 得到 0.039g 标题化合物 (实施例 55) 的 TFA 盐, 其为白色固体。HPLC 保留时间: 2.11 分钟。LCMS $MH^+(m/z)$ 401.2。

实施例 56



实施例 56 如先前实施例 55 步骤 B 中所述的那样, 从化合物 **a** 制备。HPLC 保留时间: 1.85 分钟。LCMS $MH^+(m/z)$ 379.2。

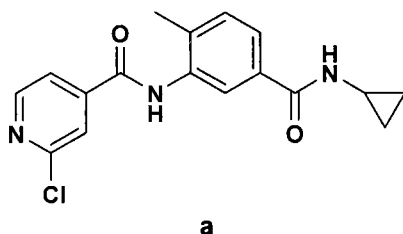
实施例 57



实施例 57 如先前实施例 55 步骤 B 中所述的那样, 从化合物 **a** 制备。
HPLC 保留时间: 1.66 分钟。LCMS $MH^+(m/z)$ 353.3。

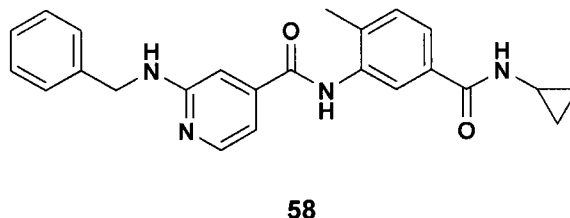
实施例 58

步骤 A



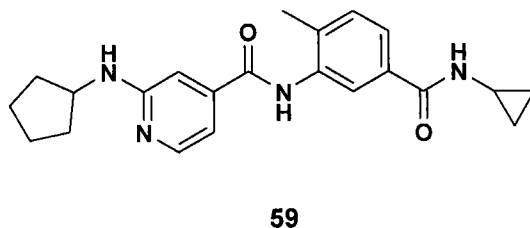
化合物 **a** 利用与先前就实施例 49 步骤 B 所述相同的操作, 从 2-氯吡啶-4-羧酸制备。

步骤 B



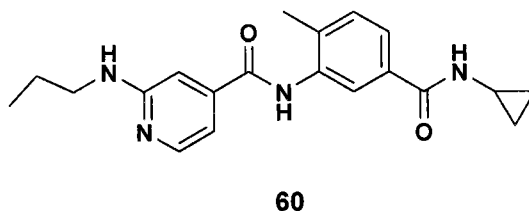
实施例 58 利用与先前就实施例 55 步骤 B 所述相同的操作, 从化合物 **a** 制备。HPLC 保留时间: 2.08 分钟。LCMS $MH^+(m/z)$ 401.1。

实施例 59



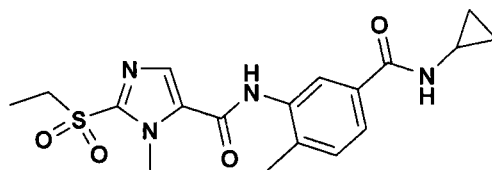
实施例 59 利用与先前就实施例 55 步骤 B 所述相同的操作, 从化合物 **a** 制备。HPLC 保留时间: 1.90 分钟。LCMS $MH^+(m/z)$ 379.2。

实施例 60



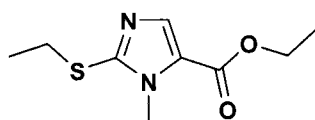
实施例 60 利用与先前就实施例 55 步骤 B 所述相同的操作, 从化合物 **a** 制备。HPLC 保留时间: 1.69 分钟。LCMS $MH^+(m/z)$ 353.1。

实施例 61



61

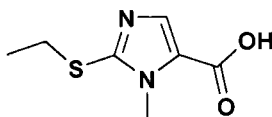
步骤 A



a

实施例 61 如下制备。在室温向 2-巯基-1H-咪唑-5-羧酸乙酯(0.50g, 2.7mmol)和碳酸钾(0.75g, 5.4mmol)于无水 DMF(10mL)中的浆液中滴加碘乙烷(0.32mL, 4.05mmol)。将形成的混合物在室温搅拌 1h, 然后反应混合物用水(40mL)淬灭, 并用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。合并的有机层用 1M 硫代硫酸钠水溶液(20mL×2)、水(20mL×2)和盐水洗涤, 然后经硫酸钠干燥并真空浓缩, 得到 0.52g(90%)化合物 **a**, 其为澄清的油状物。该物质不经进一步纯化就直接使用。HPLC 保留时间: 1.83 分钟。

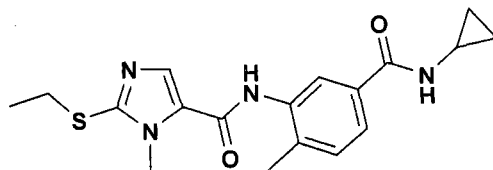
步骤 B



b

将化合物 **a**(0.52g, 2.43mmol)于甲醇(8mL)中的溶液和 5N 氢氧化钠水溶液(1.5mL)回流 1h。冷却至室温后, 真空除去溶剂, 然后通过缓慢加入 6N HCl 水溶液将混合物的 pH 变为 1。将该溶液冷冻干燥, 得到 0.92g 化合物 **b**, 其为白色固体。所形成的物质不经进一步纯化就直接使用。HPLC 保留时间: 0.58 分钟。LCMS MH^+ (m/z)187。

步骤 C



c

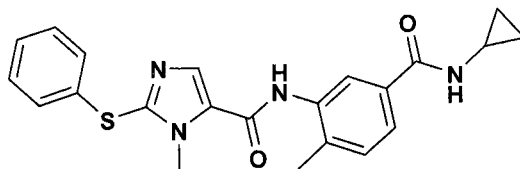
化合物 **c** 利用与先前就实施例 49 步骤 B 所述相同的操作, 从化合物 **b**

制备。

步骤 D

向化合物 **c**(0.26g, 0.74mmole)于二氯甲烷(3mL)中的浆液中一次性加入 mCPBA(间氯过氧苯甲酸)(0.42g), 然后将形成的混合物在室温搅拌 16h。混合物用水(40mL)稀释然后用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。合并的有机层用 1M 硫代亚硫酸钠水溶液(20mL)、水(20mL×2)和盐水洗涤, 然后经硫酸钠干燥并真空浓缩, 得到 0.30g 白色粘性固体。经反相制备性 HPLC 纯化, 然后将含有产物的级份冷冻干燥, 得到标题化合物(实施例 61)的 TFA 盐, 其为白色固体。HPLC 保留时间: 2.12 分钟。MH⁺(m/z)391。

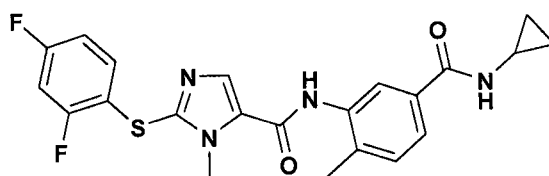
实施例 62



62

向苯硫酚(0.081g, 0.72mmol)于 THF(1mL)中的溶液中加入 60%氢化钠(0.020g, 0.51mmol)的油分散体, 然后将形成的混合物加热至 40°C 并保持 10 分钟。此时一次性加入实施例 61, 然后将形成的混合物在 50°C 搅拌 16h。反应混合物用水(10mL)淬灭, 并用乙酸乙酯萃取(100mL)。有机层用 1M 氢氧化钠水溶液和盐水洗涤, 然后经硫酸钠干燥并真空浓缩, 得到粗产物, 其为白色固体。该物质经反相制备性 HPLC 纯化, 将含有产物的级份冷冻干燥, 得到标题化合物(实施例 62)的 TFA 盐, 其为白色固体。HPLC 保留时间: 2.79 分钟, LCMS MH⁺(m/z)407。

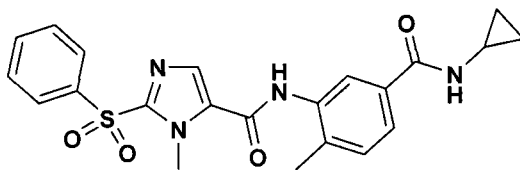
实施例 63



63

实施例 63 利用与先前就实施例 62 所述相同的操作, 从实施例 61 制备。HPLC 保留时间: 3.08 分钟。LCMS MH⁺(m/z)443.1。

实施例 64



64

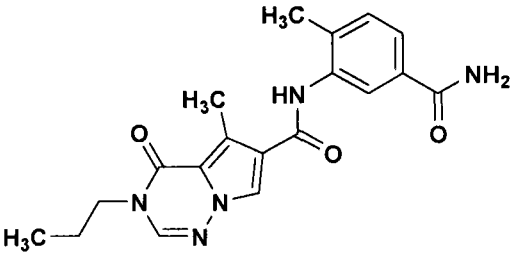
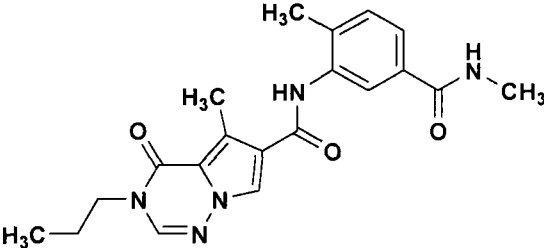
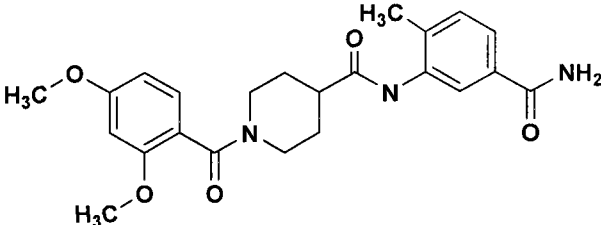
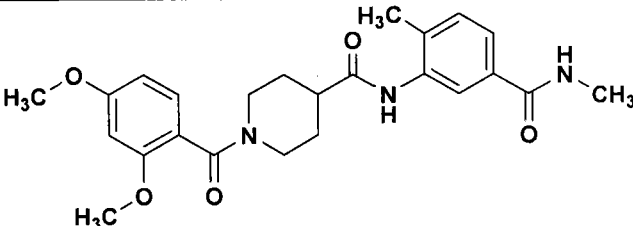
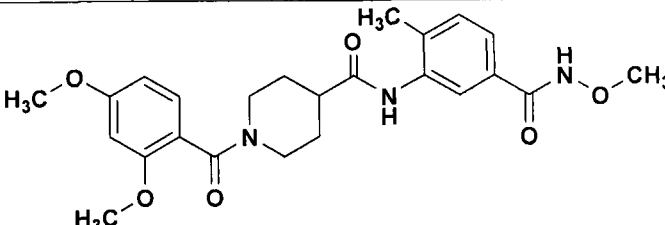
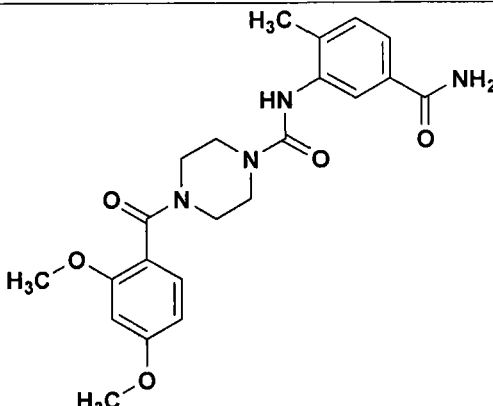
实施例 64 利用与先前就实施例 61 步骤 D 所述相同的操作, 从实施例 62 制备。HPLC 保留时间: 2.57 分钟。LCMS $MH^+(m/z)$ 439.2。

实施例 65 至 126

表 5 中列出的实施例 65 至 126 如上文就先前实施例所述的那样来制备。

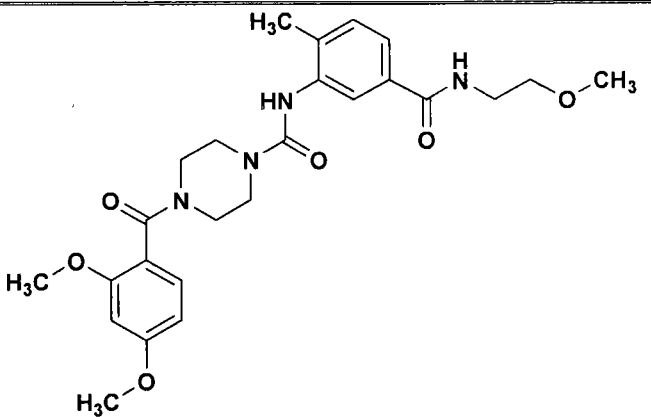
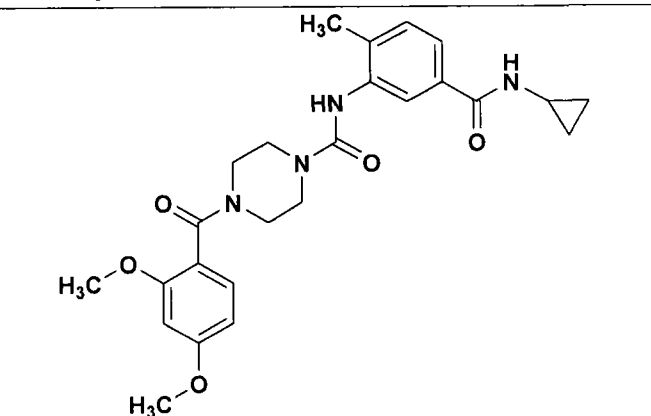
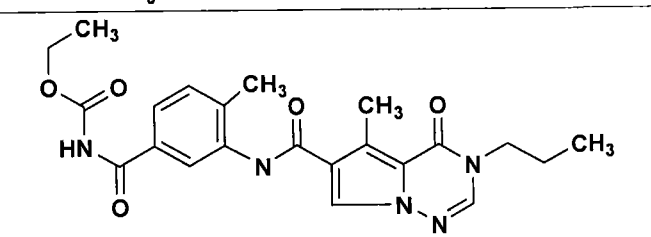
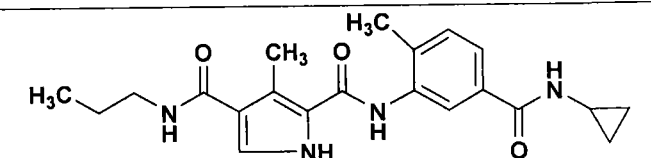
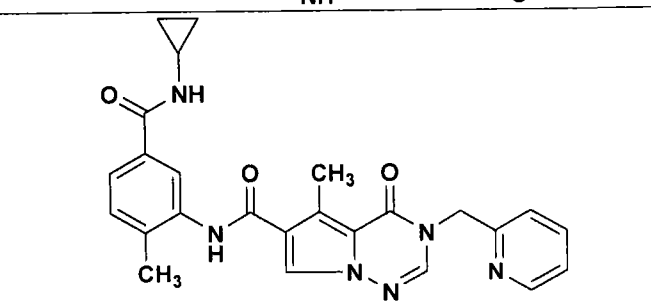
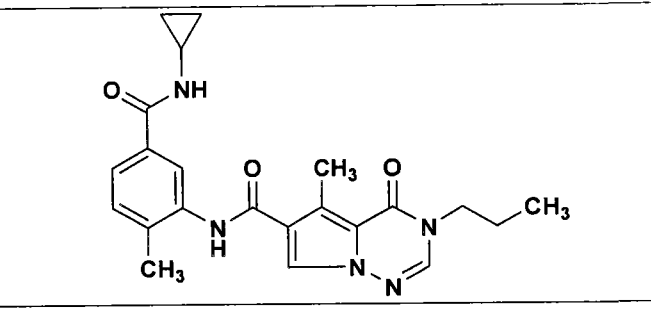
表 5

实施例编号	结构
65	
66	
67	
68	

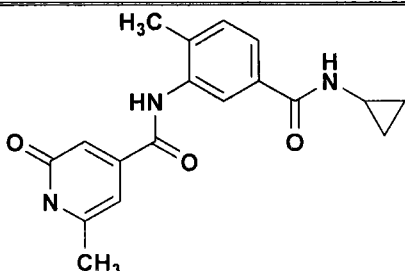
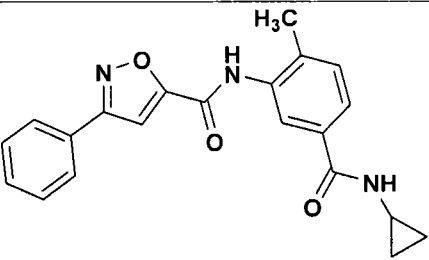
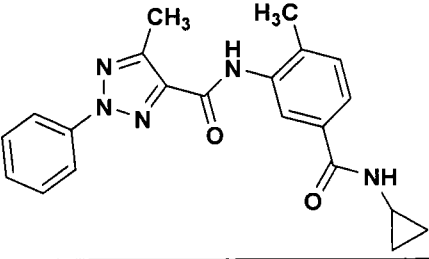
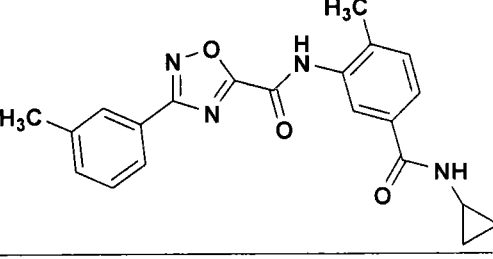
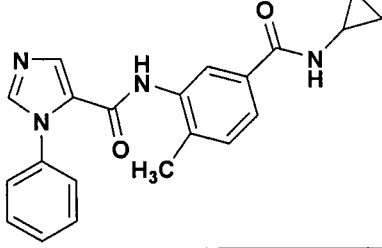
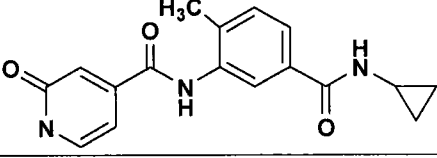
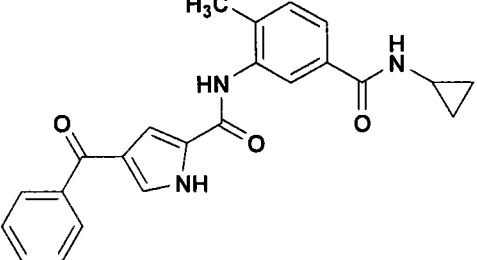
实施例编号	结构
69	
70	
71	
72	
73	
74	

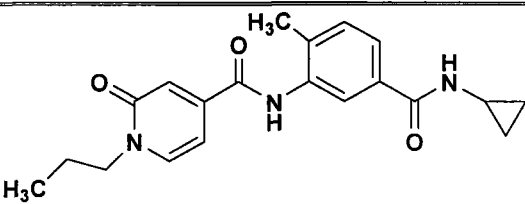
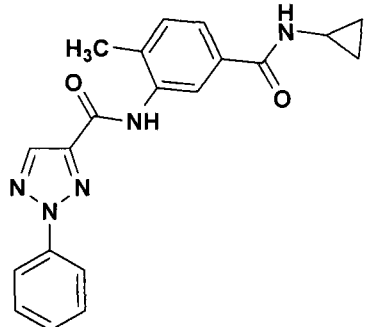
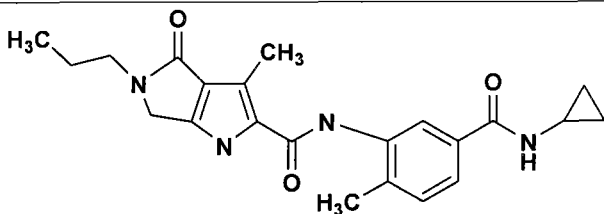
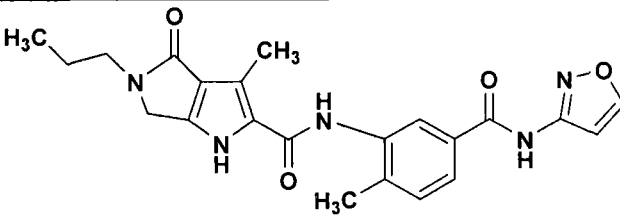
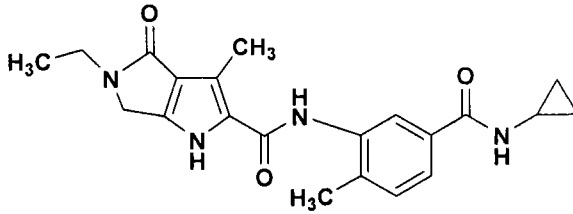
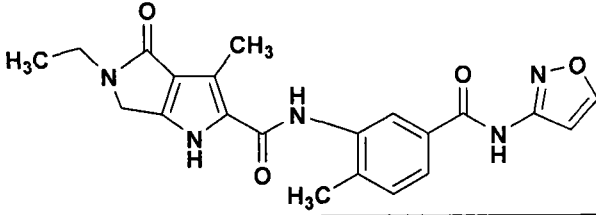
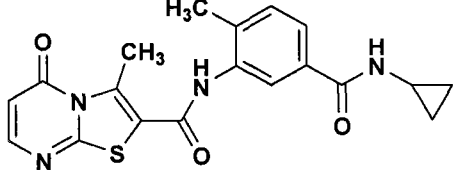
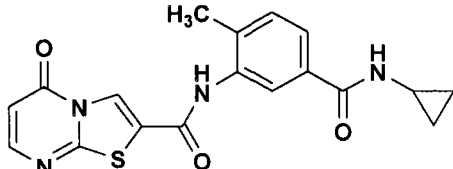
实施例编号	结构
75	 <chem>CN(C)C(=O)c1ccc(C)cc1NC(=O)N1CCCN1C(=O)c2ccc(OC)c(OC)c2</chem>
76	 <chem>CCNC(=O)c1ccc(C)cc1NC(=O)N1CCCN1C(=O)c2ccc(OC)c(OC)c2</chem>
77	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)COc2ccc(OC)c(c2)C(=O)N3CCCCN3C(=O)NC(=O)c4ccc(C)cc4C(=O)N</chem>
78	 <chem>CNC(=O)c1ccc(C)cc1NC(=O)N2CCCCN2C(=O)c3ccc(OC)c(COc4ccccc4)c3</chem>
79	 <chem>CCCN(C=O)c1ccc(C)cc1NC(=O)N1CCCN1C(=O)c2ccc(OC)c(OC)c2</chem>

实施例编号	结构
80	 <chem>CCCCNC(=O)c1ccc(NC(=O)N2CCN(CC2)C(=O)c3cc(OC)cc(OC)c3)cc1C</chem>
81	 <chem>CC(C)NC(=O)c1ccc(NC(=O)N2CCN(CC2)C(=O)c3cc(OC)cc(OC)c3)cc1C</chem>
82	 <chem>CC(C)CNC(=O)c1ccc(NC(=O)N2CCN(CC2)C(=O)c3cc(OC)cc(OC)c3)cc1C</chem>
83	 <chem>C1CCN(CC1)C(=O)c2cc(OC)cc(OC)c2C(=O)Nc3ccc(NC(=O)N4CCN(CC4)C(=O)c5cc(OC)cc(OC)c5)cc3</chem>

实施例编号	结构
84	
85	
86	
87	
88	
89	

实施例编号	结构
90	<chem>CCOC(=O)c1ccc(NC(=O)c2cc(C)c3c2cnn3C(=O)NCC)c(C)c1</chem>
91	<chem>CCCNC(=O)c1cc(C)c2c1cnn2C(=O)Nc3ccc(C)cc3C(=O)NC4CC4</chem>
92	<chem>Clc1ccccc1-c2cc3c(c2)oc(=O)nc3C(=O)Nc4ccc(C)cc4C(=O)NC5CC5</chem>
93	<chem>Clc1ccc(cc1)-c2cc3c(c2)oc(=O)nc3C(=O)Nc4ccc(C)cc4C(=O)NC5CC5</chem>
94	<chem>c1ccccc1-c2cc3c(c2)oc(=O)nc3C(=O)Nc4ccc(C)cc4C(=O)NC5CC5</chem>
95	<chem>CCNC(=O)c1ccc(C)cc1C(=O)Nc2cc(C)c3c2cnn3C(=O)c4ccccc4</chem>
96	<chem>c1ccccc1-c2cc3c(c2)oc(=O)nc3C(=O)Nc4ccc(C)cc4C(=O)NC5CC5</chem>

实施例编号	结构
97	
98	
99	
100	
101	
102	
103	

实施例编号	结构
104	
105	
106	
107	
108	
109	
110	
111	

实施例编号	结构
112	
113	
114	
115	
116	
117	
118	
119	
120	

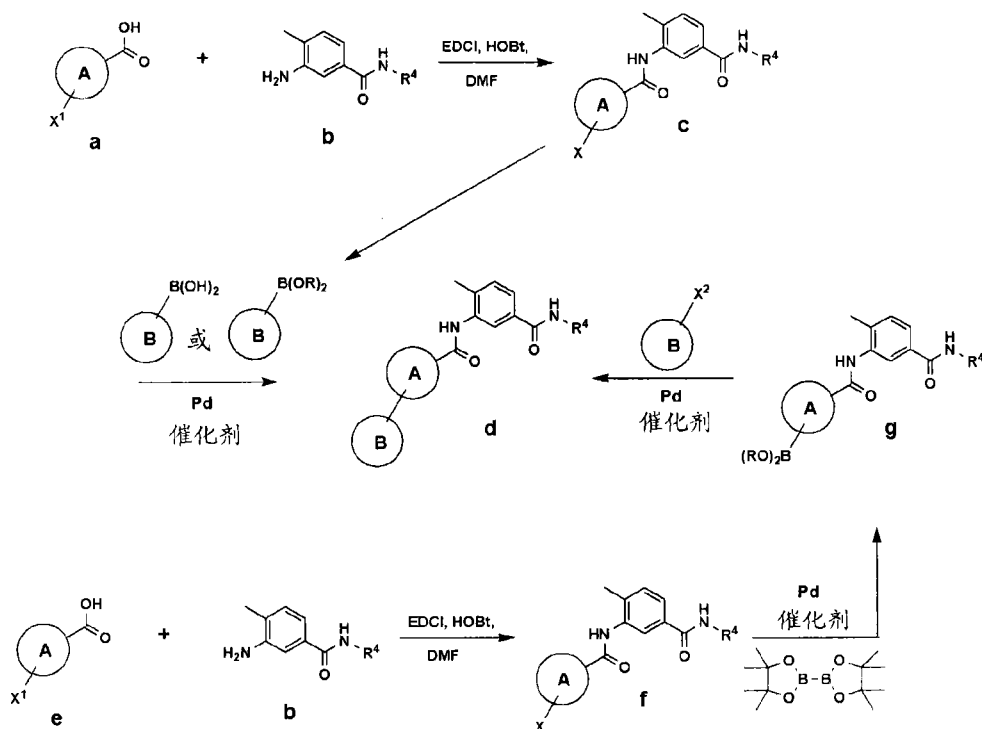
实施例编号	结构
121	
122	
123	
124	
125	
126	

实施例 127 至 225

以下实施例 127 至 225 是 α 选择性的, 并且可通过所描述的方法来制备。先前的定义仍然适合。也说明了另外的方案。

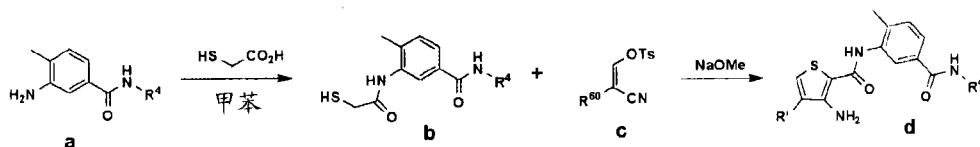
方案 21

方案 21 说明了制备式 I 化合物的方法, 其中使环 A 与环 B 偶联以形成 R^1 。



d类型的化合物，其中环 A 和环 B 表示芳基或杂芳基，可从 **a** 类型的化合物制备，其中 X^1 和 X^2 各自独立选自 Cl 或 Br，如方案 21 中所述。化合物 **a** 可在偶联剂(如 EDCI 和 HOBT)的存在下，在碱(如二异丙基乙胺)的存在下，在溶剂(如 DMF)中与化合物 **b** 偶联，得到化合物 **c**。化合物 **c** 可在钯催化剂的存在下与硼酸或硼酸酯偶联，得到 **d** 类型的化合物。可供选择地，**e** 类型的化合物可在偶联剂(如 EDCI 和 HOBT)的存在下，在碱(如二异丙基乙胺)的存在下，在溶剂(如 DMF)中与化合物 **b** 偶联，得到化合物 **f**。化合物 **f** 可在钯催化剂的存在下与联硼酸频那醇酯(bis(pinacolato)diborane)反应，得到化合物 **g**，化合物 **g** 然后可在钯催化剂的存在下与芳基或杂芳基(其中 X^1 和 X^2 各自独立选自 Cl 和 Br)偶联，得到 **d** 类型的化合物。

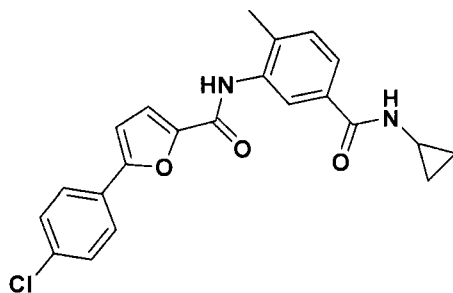
方案 22



d类型的化合物可以如方案 22 所述制备。化合物 **a** 的盐酸盐可在溶剂如甲苯中与巯基乙酸反应，得到化合物 **b**。如 J. Med. Chem., 6(47):1448(2004) 所述，化合物 **b** 可以在碱如 NaOMe 的存在下与化合物 **c** 反应，得到 **d** 类型的化合物。

实施例 127

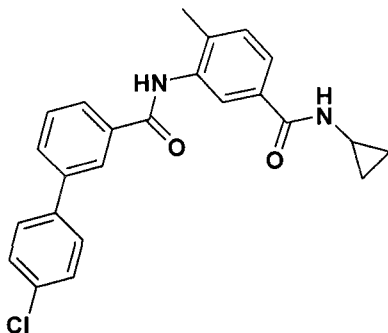
5-(4-氯苯基)-N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)呋喃-2-甲酰胺



向 5-(4-氯苯基)呋喃-2-羧酸(45mg, 0.20mmol)和 3-氨基-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺盐酸盐(如 WO 04/071440 所述的那样来制备)(50mg, 0.22mmol)于 DMF(0.5mL)中的溶液中加入 DIPEA(0.105mL, 0.6mmol), 将形成的混合物在室温搅拌 1h, 然后在 80°C 搅拌 1h。将反应混合物冷却至室温, 加入水(3mL), 经真空过滤收集粗产物并真空干燥, 得到 78mg 褐色固体。粗产物从 CH_2Cl_2 中重结晶, 得到 48mg 浅褐色固体, 其为标题化合物(实施例 127)。HPLC 保留时间=3.52 分钟, LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 395.23。

实施例 128

4'-氯-N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)联苯-3-甲酰胺



向 4'-氯联苯-3-羧酸(40mg, 0.17mmol)和 3-氨基-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺盐酸盐(如 WO 04/071440 所述的那样来制备)(50mg, 0.22mmol)于 DMF(0.5mL)中的溶液中加入 EDCI(40mg, 0.21mmol)和 HOBT(26mg, 0.19mmol), 然后将所得到的溶液在室温搅拌 15 分钟。此时加入 DIPEA(0.042mL, 0.26mmol), 然后将混合物在室温搅拌约 16h。加入碎冰(约 2mL 体积), 将混合物搅拌 2h, 然后经真空过滤收集产物, 用水洗涤并干燥, 得到 59mg 白色固体, 其为标题化合物(实施例 128)。HPLC 保留时间=3.67 分钟, LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 405.19。

实施例 129 至 135

表 6 中列出的化合物使用实施例 128 中描述的方法来制备。

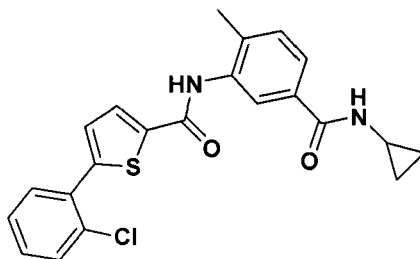
表 6

实施 例编号	结构	名称	HPLC 保留时间 分钟	LCMS [M+H] ⁺
129		3-(3-苄基苯甲酰氨基)-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺	3.48**	385.45
130		N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-5-(吡啶-2-基)噻吩-2-甲酰胺	2.64**	378.42
131		N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-5-苯基噻吩-2-甲酰胺	3.43**	377.42
132		N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)呋喃-2-甲酰胺	3.62**	429.39
133		3-(3-((1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)苯甲酰氨基)-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺	1.99**	425.44
134		N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-5-(4-氟苯基)-1H-吡咯-2-甲酰胺	3.31	378.30
135		N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-4-苯基噻吩-2-甲酰胺	3.31	373.13

**HPLC 条件: Waters Sunfire C18; 4.6×50mm(4 分钟梯度); 流速=4mL/min; 溶剂 A=10%MeOH, 90%H₂O, 0.1%TFA; 溶剂 B=90%MeOH, 10%H₂O, 0.1%TFA。

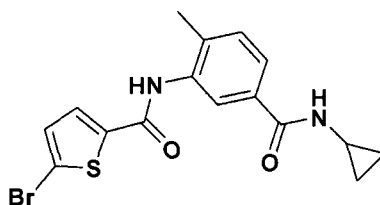
实施例 136

5-(2-氯苯基)-N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)噻吩-2-甲酰胺



步骤 A

5-溴-N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)噻吩-2-甲酰胺



a

化合物 **a** 如下制备：使用实施例 2 中描述的方法，使 5-溴噻吩-2-羧酸与 3-氨基-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺盐酸盐(如 WO04071440 中所述制备)偶联。HPLC 保留时间=3.16 分钟，LCMS[M+H]⁺ 379.15。

步骤 B

5-(2-氯苯基)-N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)噻吩-2-甲酰胺

将 5-溴-N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)噻吩-2-甲酰胺(80mg, 0.21mmol)和 2-氯苯基硼酸(50mg, 0.32mmol)于甲苯(0.7mL)中的溶液用氩气吹洗，然后加入乙醇(0.14mL)，2M K₃PO₄ 水溶液(0.21mL, 0.42mmol)和 Pd(PPh₃)₄(四(三苯基膦)钯)(12mg, 0.010mmol)。将形成的混合物在 115°C 加热 2h。冷却至室温后，混合物用 EtOAc(100mL)稀释，用盐水洗涤并经无水硫酸钠干燥。对溶液进行过滤，然后真空浓缩，得到黄色固体，其用 MeOH(2mL)研磨，过滤收集固体，并用另外的 MeOH(2×0.5mL)冲洗，并真空干燥，得到 56mg 白色固体，其为标题化合物(实施例 136)。HPLC 保留时间=3.56 分钟。LCMS[M+H]⁺ 411.21。

实施例 137 至 179

表 7 中列出的化合物使用与实施例 136 中所述类似的方法来制备。

表 7

实施例编号	结构	名称	HPLC 保留时间 分钟(柱条件)*	LCMS [M+H] ⁺

实施 例编号	结构	名称	HPLC 保留时间 分钟(柱条件)*	LCMS [M+H] ⁺
137		5-(4-氯苯基)-N-(5-(环丙基氨基甲酰基)-2-甲基苯基)噻吩-2-甲酰胺	3.67	411.10
138		5-(4-氟苯基)-N-(5-(环丙基氨基甲酰基)-2-甲基苯基)噻吩-2-甲酰胺	3.44	395.16
139		5-(4-羟基苯基)-N-(5-(环丙基氨基甲酰基)-2-甲基苯基)噻吩-2-甲酰胺	2.95	393.16
140		5-(4-氨基苯基)-N-(5-(环丙基氨基甲酰基)-2-甲基苯基)噻吩-2-甲酰胺	2.19	392.13
141		5-(4-(二甲基氨基)苯基)-N-(5-(环丙基氨基甲酰基)-2-甲基苯基)噻吩-2-甲酰胺	3.01	420.19
142		N-(5-(环丙基氨基甲酰基)-2-甲基苯基)-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-2-甲酰胺	3.39	407.2
143		N-(5-(环丙基氨基甲酰基)-2-甲基苯基)-5-(4-(羟基甲基)苯基)噻吩-2-甲酰胺	2.94	407.14

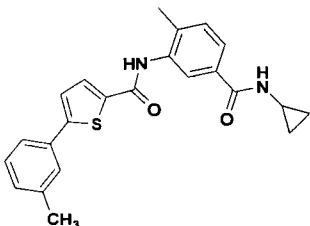
实施 例编号	结构	名称	HPLC 保留时间 分钟(柱条件)*	LCMS [M+H] ⁺
144		N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-5-(3-羟基苯基)噻吩-2-甲酰胺	4.04	393.14
145		N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-5-(3-氯苯基)噻吩-2-甲酰胺	3.66	411.07
146		3-(5-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基氨甲酰基)噻吩-2-基)苯甲酸	3.16	421.15
147		4-(5-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基氨甲酰基)噻吩-2-基)苯甲酸	3.09	421.15
148		N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-5-(3,5-二氟苯基)噻吩-2-甲酰胺	3.61	413.11
149		N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-5-(吡啶-3-基)噻吩-2-甲酰胺	2.08	378.13
150		N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-5-(吡啶-4-基)噻吩-2-甲酰胺	1.86	378.13

实施 例编号	结构	名称	HPLC 保留时间 分钟(柱条件)*	LCMS [M+H] ⁺
151		5-(4-氰基苯基)-N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)噻吩-2-甲酰胺	3.15	402.11
152		N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-5-(4-(甲基磺酰氨基)苯基)噻吩-2-甲酰胺	2.85	470.11
153		N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-5-(2,4-二甲氧基苯基)噻吩-2-甲酰胺	3.4	427.18
154		N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-5-(2,4-二氟苯基)噻吩-2-甲酰胺	3.46	413.08
155		N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-5-(3-(二甲基氨基)苯基)噻吩-2-甲酰胺	2.66	420.18
156		N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-5-(3-氟苯基)噻吩-2-甲酰胺	3.43	395.12
157		5-(3-氰基苯基)-N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)噻吩-2-甲酰胺	3.15	402.09

实施 例编号	结构	名称	HPLC 保留时间 分钟(柱条件)*	LCMS [M+H] ⁺
158		N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-5-(3-甲氧基苯基)噻吩-2-甲酰胺	3.45	407.2
159		5-(3-氨基苯基)-N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)噻吩-2-甲酰胺	2.21	392.3
160		N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-5-(3-(羟基甲基)苯基)噻吩-2-甲酰胺	2.94	407.2
161		N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-5-(2-氟苯基)噻吩-2-甲酰胺	3.36	395.3
162		N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)噻吩-2-甲酰胺	3.71	445.3
163		5-(2-氰基苯基)-N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)噻吩-2-甲酰胺	3.08	402.18
164		N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-5-(2,5-二氟苯基)噻吩-2-甲酰胺	3.47	413.3

实施 例编号	结构	名称	HPLC 保留时间 分钟(柱条件)*	LCMS [M+H] ⁺
165		N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-5-(4-氨磺酰基苯基)噻吩-2-甲酰胺	2.58	456.13
166		N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-5-(3,4-二氟苯基)噻吩-2-甲酰胺	3.51	413.19
167		N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-5-(2-(三氟甲基)苯基)噻吩-2-甲酰胺	3.46	445.18
168		N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-5-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)噻吩-2-甲酰胺	3.24	420.21
169		N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-5-(6-氟吡啶-3-基)噻吩-2-甲酰胺	3.49	391.26
170		5-(3-氟基-4-氟苯基)-N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)噻吩-2-甲酰胺	2.14	463.25
171		N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-5-邻甲基苯基噻吩-2-甲酰胺	3.18	408.25

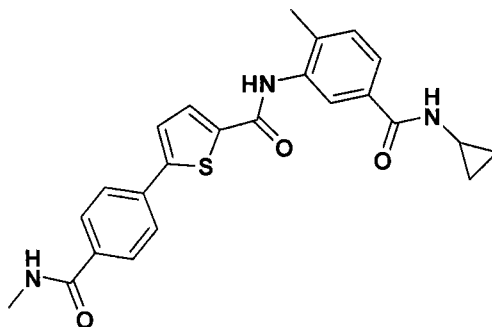
实施 例编号	结构	名称	HPLC 保留时间 分钟(柱条件)*	LCMS [M+H] ⁺
172		N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-5-(6-吗啉代吡啶-3-基)噻吩-2-甲酰胺	2.89	396.1
173		N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-5-(4-甲氧基吡啶-3-基)噻吩-2-甲酰胺	3.26	420.19
174		N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-5-(2-氟吡啶-3-基)噻吩-2-甲酰胺	3.24	420.21
175		5-(4-氟基-3-氟苯基)-N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)噻吩-2-甲酰胺	3.49	391.26
176		N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-5-(5-氟吡啶-3-基)噻吩-2-甲酰胺	2.94	396.23
177		N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-5-(2-氟吡啶-4-基)噻吩-2-甲酰胺	3	396.23
178		N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-5-对甲基苯基噻吩-2-甲酰胺	3.66	391.3

实施例编号	结构	名称	HPLC 保留时间 分钟(柱条件)*	LCMS [M+H] ⁺
179		N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-5-间甲基苯基噻吩-2-甲酰胺	3.6	391.3

*(A): YMC S5 Combiscreen ODS; 4.6×50mm(4 分钟梯度); 流速=4mL/min; 溶剂 A=10%MeOH, 90%H₂O, 0.2%H₃PO₄; 溶剂 B=90%MeOH, 10%H₂O, 0.2%H₃PO₄。

实施例 180

N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-5-(4-(甲基氨甲酰基)苯基)噻吩-2-甲酰胺

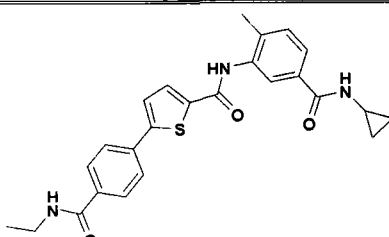


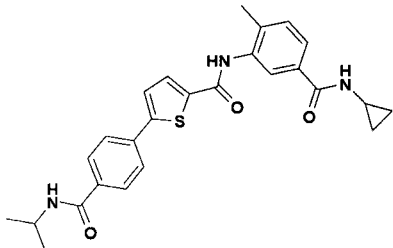
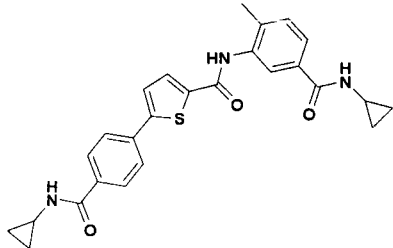
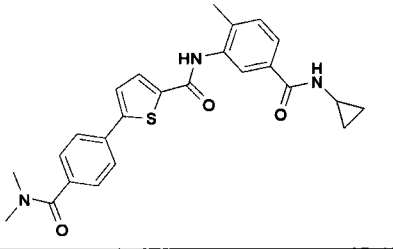
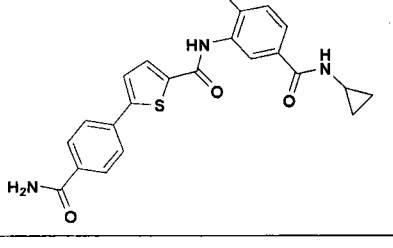
标题化合物(实施例 180)如下制备: 使用实施例 128 中描述的方法, 使实施例 147 与甲胺反应, 得到白色固体, 93%收率。HPLC 保留时间=2.82 分钟, LCMS[M+H]⁺ 434.17。

实施例 181 至 185

表 8 中列出的化合物使用实施例 128 中描述的方法, 如实施例 180 那样来制备。

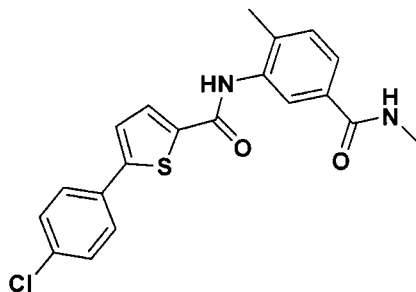
表 8

实施例编号	结构	名称	HPLC 保留时间 分钟(柱条件)*	LCMS [M+H] ⁺
181		N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-5-(4-(乙基氨甲酰基)苯基)噻吩-2-甲酰胺	2.97	448.21

实施例编号	结构	名称	HPLC 保留时间 分钟(柱条件)*	LCMS [M+H] ⁺
182		N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-5-(4-(异丙基氨甲酰基)苯基)噻吩-2-甲酰胺	3.1	462.16
183		N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-5-(4-(环丙基氨甲酰基)苯基)噻吩-2-甲酰胺	3	460.15
184		N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-5-(4-(二甲基氨甲酰基)苯基)噻吩-2-甲酰胺	2.88	448.18
185		5-(4-氨甲酰基苯基)-N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)噻吩-2-甲酰胺	2.68	420.16

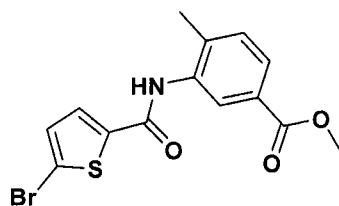
实施例 186

5-(4-氯苯基)-N-(2-甲基-5-(甲基氨甲酰基)苯基)噻吩-2-甲酰胺



步骤 A

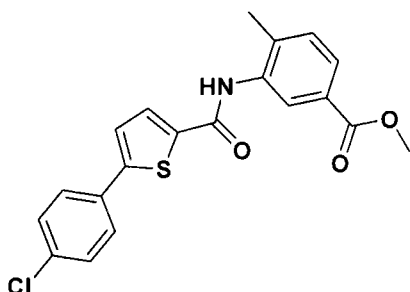
3-(5-溴噻吩-2-甲酰氨基)-4-甲基苯甲酸甲酯

**a**

化合物 **a** 如下制备：使用实施例 128 中描述的方法，使 5-溴噻吩-2-羧酸与市售的 3-氨基-4-甲基苯甲酸甲酯偶联，得到白色固体，88%收率。HPLC 保留时间=3.25 分钟。LCMS[M+H]⁺ 355.2。

步骤 B

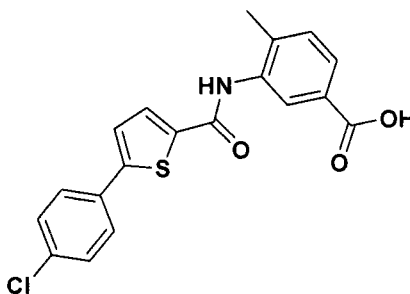
3-(5-(4-氯苯基)噻吩-2-甲酰氨基)-4-甲基苯甲酸甲酯

**b**

化合物 **b** 如下制备：使用实施例 136 步骤 B 中描述的方法，使 3-(5-溴噻吩-2-甲酰氨基)-4-甲基苯甲酸甲酯 **a** 与市售的 4-氯苯基硼酸偶联，得到灰白色固体，82%收率。HPLC 保留时间=3.78 分钟。LCMS[M+H]⁺ 386.09。

步骤 C

3-(5-(4-氯苯基)噻吩-2-甲酰氨基)-4-甲基苯甲酸

**c**

将 3-(5-(4-氯苯基)噻吩-2-甲酰氨基)-4-甲基苯甲酸甲酯 **b** (640mg, 1.66mmol) 在 1:1 THF/MeOH(10mL) 中浆化，然后加入 3N NaOH 水溶液 (2mL)。在室温搅拌过夜后，对反应混合物进行过滤，然后真空浓缩以除去挥发性溶剂。剩余的含水部分用水稀释(约 5mL)，然后通过加入 1N HCl 水

溶液而变为酸性(pH 为约 1)。将形成的浆液搅拌 2h, 然后经真空过滤收集固体。固体用水洗涤, 然后在漏斗中风干, 得到 620mg 化合物 **c**, 其为白色固体。HPLC 保留时间=3.61 分钟。LCMS[M+H]⁺ 372.05。

步骤 D

5-(4-氯苯基)-N-(2-甲基-5-(甲基氨甲酰基)苯基)噻吩-2-甲酰胺

标题化合物(实施例 186)如下制备: 使用实施例 128 中描述的方法, 使 3-(5-(4-氯苯基)噻吩-2-甲酰氨基)-4-甲基苯甲酸 **c** 与甲胺反应, 得到白色固体, 73%收率。HPLC 保留时间=3.51 分钟, LCMS[M+H]⁺ 385.08。

实施例 187 至 191

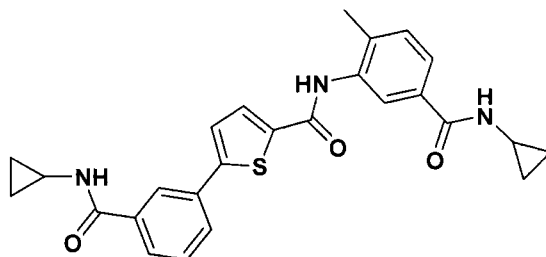
表 9 中列出的化合物使用与实施例 186 中所述类似的方法来制备。

表 9

实施例 编号	结构	名称	HPLC 保留时间 分钟(柱条件)*	LCMS [M+H] ⁺
187		5-(4-氯苯基)-N-(5-(乙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)噻吩-2-甲酰胺	3.64	399.1
188		5-(4-氯苯基)-N-(5-(异丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)噻吩-2-甲酰胺	3.75	413.09
189		5-(4-氯苯基)-N-(2-甲基-5-(丙基氨甲酰基)苯基)噻吩-2-甲酰胺	3.74	413.1
190		5-(4-氯苯基)-N-(5-(环丁基氨甲酰基)-2-甲基苯基)噻吩-2-甲酰胺	3.8	425.13
191		N-(5-氨甲酰基-2-甲基苯基)-5-(4-氯苯基)噻吩-2-甲酰胺	3.45	371.08

实施例 192

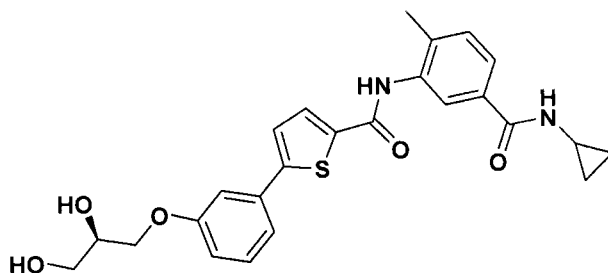
N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-5-(3-(环丙基氨甲酰基)苯基)噻吩-2-甲酰胺



标题化合物(实施例 192)如下制备: 使用实施例 128 中描述的方法, 使实施例 146 与环丙胺反应, 得到白色固体, 94%收率。HPLC 保留时间=3.06 分钟, LCMS[M+H]⁺ 460.21。

实施例 193

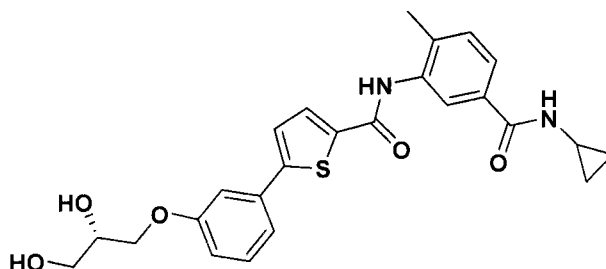
(R)-N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-5-(3-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)噻吩-2-甲酰胺



对 N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-5-(3-羟基苯基)噻吩-2-甲酰胺(实施例 144, 80mg, 0.20mmol)、对甲苯磺酸(R)-(-)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基甲酯(70mg, 0.24mmol)和 K₂CO₃(84mg, 0.61mmol)于 DMF(0.3mL)中的混合物进行搅拌并在 80℃ 加热 17h。冷却至室温后, 混合物用水(约 5mL)稀释, 然后用 EtOAc(3×10mL)萃取, 合并的萃取物用盐水洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到棕色油状物。该物质经反相制备性 HPLC 纯化, 分离到主要产物, 将其溶于 MeOH(约 3mL)中, 然后加入 2N HCl 水溶液(0.3mL)。将溶液温热至 65℃ 并保持 45 分钟, 然后冷却至室温, 真空浓缩, 除去大部分 MeOH。所得到的非均相混合物用水(约 2-3mL)稀释, 然后搅拌 1h。经真空过滤收集所形成的固体, 用水(约 5mL)冲洗, 然后在漏斗中风干, 接着真空干燥, 得到 29mg(30%)灰白色固体, 其为标题化合物(实施例 193)。HPLC 保留时间=2.90 分钟, LCMS[M+H]⁺ 467.29。

实施例 194

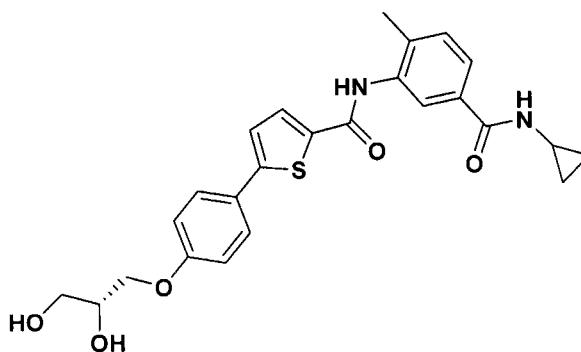
(S)-N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-5-(3-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)噻吩-2-甲酰胺



标题化合物(实施例 194)使用实施例 193 中所述的方法, 从对甲苯磺酸 (S)-(-)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基甲酯制备, 得到灰白色固体(实施例 194), 34%收率。HPLC 保留时间=2.90 分钟, LCMS[M+H]⁺ 467.26。

实施例 195

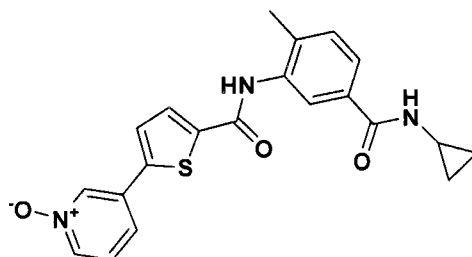
(R)-N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-5-(4-(2,3-二羟基丙氧基)苯基)噻吩-2-甲酰胺



标题化合物(实施例 195)使用实施例 193 中所述的方法, 从实施例 139 和对甲苯磺酸(R)-(-)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基甲酯制备, 得到灰白色固体(实施例 195), 67%收率。HPLC 保留时间=2.84 分钟, LCMS[M+H]⁺ 467.20。

实施例 196

3-(5-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基氨甲酰基)噻吩-2-基)吡啶-1-氧化物

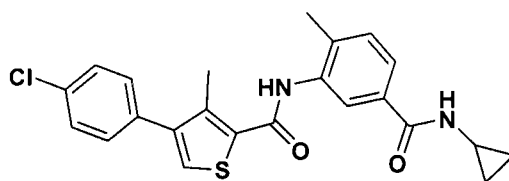


在室温向 N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-5-(吡啶-3-基)噻吩-2-甲

酰胺(实施例 149, 30mg, 0.079mmol)于 CH_2Cl_2 (0.5mL)中的浆液中加入 m-CPBA(间氯过氧苯甲酸)(19mg, 0.083mmol), 将形成的浆液在室温搅拌 30 分钟, 然后在 35°C 搅拌 4.5h。将混合物真空浓缩, 将形成的固体在 MeOH(约 2mL)中浆化, 经真空过滤收集固体, 然后用另外的 MeOH(约 1mL)冲洗。将所得到的固体在漏斗中干燥, 然后真空干燥过夜, 得到 25mg(80%)灰白色固体, 其为标题化合物(实施例 196)。HPLC 保留时间=2.34 分钟, LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 394.10。

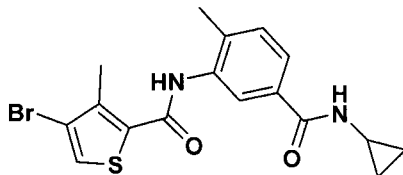
实施例 197

4-(4-氯苯基)-N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-3-甲基噻吩-2-甲酰胺



步骤 A

4-溴-N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-3-甲基噻吩-2-甲酰胺



a

化合物 **a** 如下制备: 使用实施例 128 中描述的方法, 使市售的 4-溴-3-甲基噻吩-2-羧酸与 3-氨基-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺盐酸盐(如 WO 04/071440 中所述制备)偶联。HPLC 保留时间=3.12 分钟, LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 393.13。

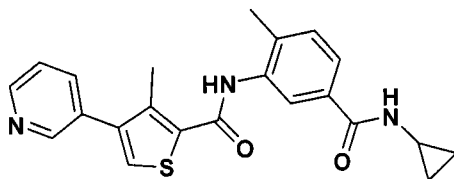
步骤 B

4-(4-氯苯基)-N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-3-甲基噻吩-2-甲酰胺

标题化合物如下制备: 使用实施例 136 步骤 B 中描述的方法, 使 4-溴-N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-3-甲基噻吩-2-甲酰胺 **a** 与市售的 4-氯苯基硼酸偶联, 得到白色固体(实施例 197)。HPLC 保留时间=3.67 分钟, LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 425.17。

实施例 198

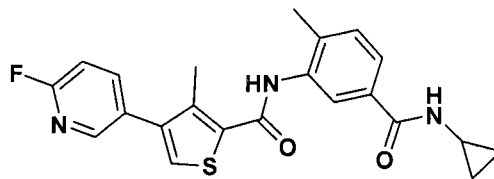
N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-3-甲基-4-(吡啶-3-基)噻吩-2-甲酰胺



标题化合物如下制备：使用实施例 136 步骤 B 中描述的方法，使 4-溴-N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-3-甲基噻吩-2-甲酰胺与市售的 3-吡啶基硼酸偶联，得到白色固体(实施例 198)。HPLC 保留时间=1.98 分钟，LCMS[M+H]⁺ 392.29。

实施例 199

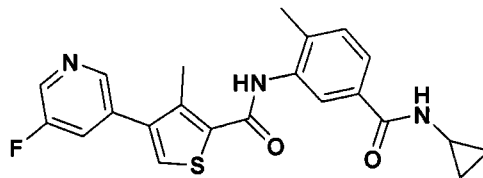
N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-4-(6-氟吡啶-3-基)-3-甲基噻吩-2-甲酰胺



标题化合物如下制备：使用实施例 136 步骤 B 中描述的方法，使 4-溴-N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-3-甲基噻吩-2-甲酰胺与市售的 6-氟吡啶-3-基硼酸偶联，得到白色固体(实施例 199)。HPLC 保留时间=2.98 分钟，LCMS[M+H]⁺ 410.25。

实施例 200

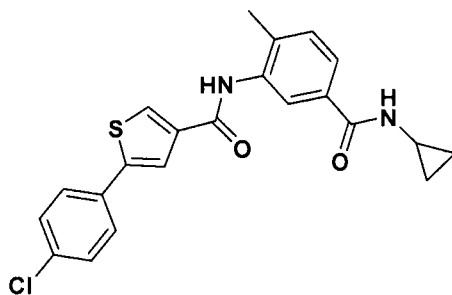
N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-4-(5-氟吡啶-3-基)-3-甲基噻吩-2-甲酰胺



标题化合物如下制备：使用实施例 136 步骤 B 中描述的方法，使 4-溴-N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-3-甲基噻吩-2-甲酰胺与市售的 3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶偶联，得到白色固体(实施例 200)。HPLC 保留时间=2.98 分钟。LCMS[M+H]⁺ 410.22。

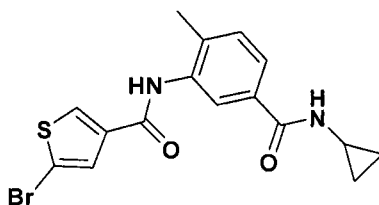
实施例 201

5-(4-氯苯基)-N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)噻吩-3-甲酰胺

**a**

步骤 A

5-溴-N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)噻吩-3-甲酰胺



步骤 A 中的小标题化合物如下制备：使用实施例 128 中描述的方法，使市售的 5-溴噻吩-3-羧酸与 3-氨基-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺盐酸盐(如 WO 04/071440 中所述制备)偶联，得到褐色固体。HPLC 保留时间=3.02 分钟，LCMS[M+H]⁺ 379.0。

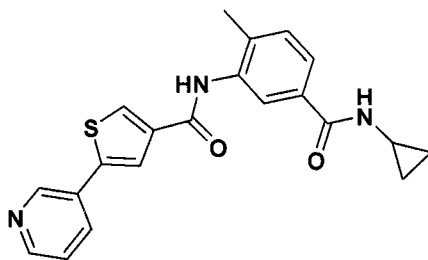
步骤 B

5-(4-氯苯基)-N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)噻吩-3-甲酰胺

标题化合物如下制备：使用实施例 136 步骤 B 中描述的方法，使 5-溴-N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)噻吩-3-甲酰胺 **a** 与市售的 4-氯苯基硼酸偶联，得到白色固体(实施例 201)。HPLC 保留时间=3.67 分钟，LCMS[M+H]⁺ 411.21。

实施例 202

N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-5-(吡啶-3-基)噻吩-3-甲酰胺

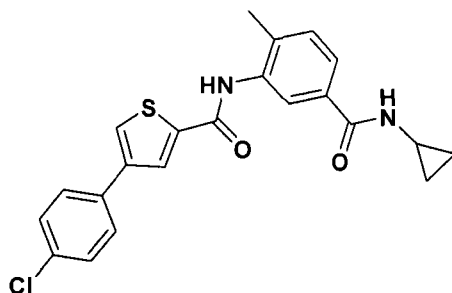


标题化合物如下制备：使用实施例 136 步骤 B 中描述的方法，使 5-溴-N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)噻吩-3-甲酰胺与市售的 3-吡啶基硼酸

偶联, 得到白色固体(实施例 202)。HPLC 保留时间=1.97 分钟, LCMS[M+H]⁺ 378.2。

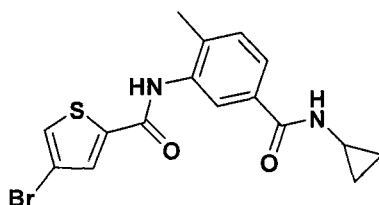
实施例 203

4-(4-氯苯基)-N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)噻吩-2-甲酰胺



步骤 A

4-溴-N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)噻吩-2-甲酰胺



a

化合物 **a** 如下制备: 使用实施例 128 中描述的方法, 使市售的 3-溴噻吩-5-羧酸与 3-氨基-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺盐酸盐(如 WO 04/071440 中所述制备)偶联, 得到褐色固体。HPLC 保留时间=3.01 分钟, LCMS[M+H]⁺ 379.0。

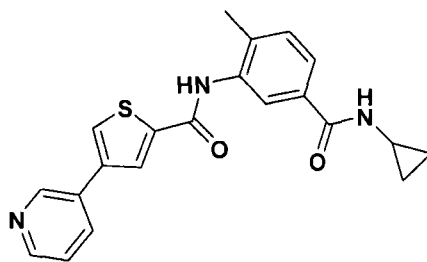
步骤 B

4-(4-氯苯基)-N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)噻吩-2-甲酰胺

标题化合物如下制备: 使用实施例 136 步骤 B 中描述的方法, 使 4-溴-N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)噻吩-2-甲酰胺 **a** 与市售的 4-氯苯基硼酸偶联, 得到白色固体(实施例 203)。HPLC 保留时间=3.66 分钟, LCMS[M+H]⁺ 411.21。

实施例 204

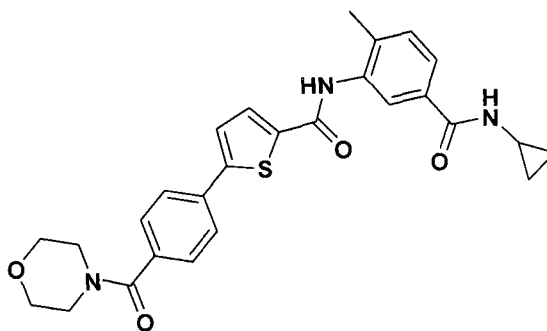
N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-4-(吡啶-3-基)噻吩-2-甲酰胺



标题化合物如下制备：使用实施例 136 步骤 B 中描述的方法，使 4-溴-N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)噻吩-2-甲酰胺与市售的 3-吡啶基硼酸偶联，得到白色固体(实施例 204)。HPLC 保留时间=1.91 分钟，LCMS[M+H]⁺ 378.22。

实施例 205

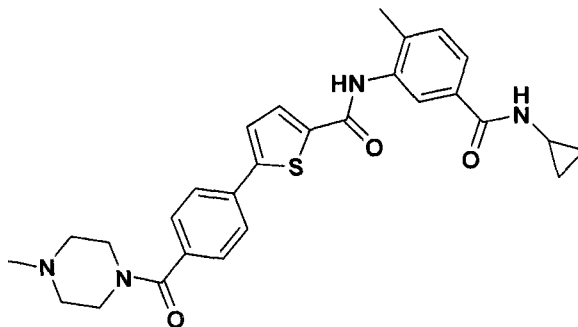
N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-5-(4-(吗啉-4-基羰基)苯基)噻吩-2-甲酰胺



标题化合物如下制备：使用实施例 128 中描述的方法，使实施例 147 与吗啉反应，得到白色固体(实施例 205)。HPLC 保留时间=2.86 分钟，LCMS[M+H]⁺ 490.29。

实施例 206

N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-5-(4-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)苯基)噻吩-2-甲酰胺

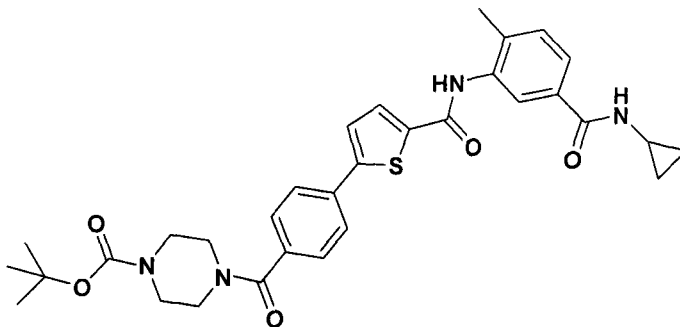


标题化合物如下制备：使用实施例 128 中描述的方法，使实施例 147 与 N-甲基哌嗪反应，得到白色固体(实施例 206)。HPLC 保留时间=2.09 分

钟, LCMS[M+H]⁺ 503.4。

实施例 207

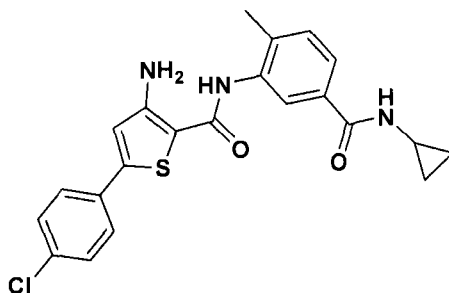
4-(4-(5-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基氨甲酰基)噻吩-2-基)苯甲酰基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯



标题化合物如下制备: 使用实施例 128 中描述的方法, 使实施例 147 与哌嗪-1-羧酸叔丁酯反应, 得到白色固体(实施例 207)。HPLC 保留时间=3.42 分钟, LCMS[M+H]⁺ 589.45。

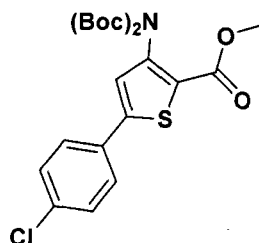
实施例 208

3-氨基-5-(4-氯苯基)-N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)噻吩-2-甲酰胺



步骤 A

3-(二(叔丁氧羰基)氨基)-5-(4-氯苯基)噻吩-2-羧酸甲酯



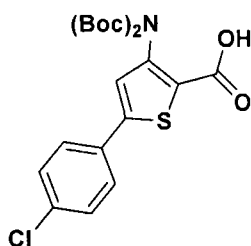
a

在室温向 3-氨基-5-(4-氯苯基)噻吩-2-羧酸甲酯(0.50g, 1.87mmol)于 THF(8mL)中的溶液中加入 1.0M LiHMDS 于 THF 中的溶液(4.1mL, 4.1mmol), 然后将形成的混合物在室温搅拌 10 分钟, 然后加入(Boc)₂O(一

缩二碳酸二叔丁酯)(1.02g, 4.67mmol)。在室温搅拌 15 分钟后, 混合物用 EtOAc(200mL)稀释, 然后用水(2×20mL)、盐水洗涤, 然后经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到约 1.02g 橙色油状物, 其为粗产物。该物质经快速柱色谱(使用 EtOAc/己烷混合物作为洗脱剂)纯化, 得到 600mg(68%)褐色固体, 其为化合物 **a**。HPLC 保留时间=4.83 分钟。

步骤 B

3-(二(叔丁氧羰基)氨基)-5-(4-氯苯基)噻吩-2-羧酸

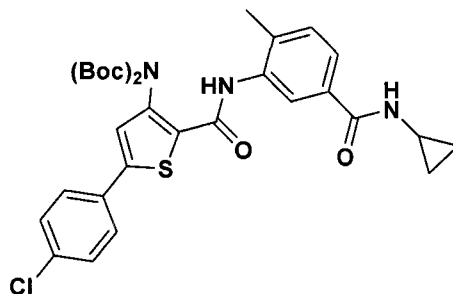


b

在室温向 3-(二(叔丁氧羰基)氨基)-5-(4-氯苯基)噻吩-2-羧酸甲酯 **a**(0.135g, 0.29mmol)于 1:1 THF/MeOH(2mL)中的溶液中加入 3N NaOH 水溶液(1mL), 然后将形成的混合物温热至 65°C 并保持 30 分钟, 然后冷却至室温并浓缩除去挥发性溶剂。将剩余的含水部分在冰浴中冷却, 然后加入 1N HCl 水溶液, 直到达到 pH 为约 2。将浆液搅拌 1h, 然后经真空过滤收集所形成的固体, 用水冲洗并真空干燥, 得到 86mg(66%)灰白色固体, 其为化合物 **b**。HPLC 保留时间=4.32 分钟。

步骤 C

中间体 **c**

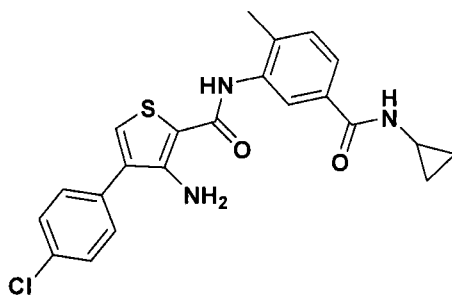
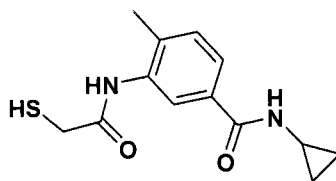


c

中间体 **c** 如下制备: 使用实施例 128 中描述的方法, 使 3-(二(叔丁氧羰基)氨基)-5-(4-氯苯基)噻吩-2-羧酸与 3-氨基-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺盐酸盐(如 WO 04/071440 中所述制备)偶联, 得到膏状有色固体。HPLC 保留时间=4.35 分钟。

步骤 D**3-氨基-5-(4-氯苯基)-N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)噻吩-2-甲酰胺**

在室温将中间体 **c**(8.5mg)的溶液在 4N HCl 于二氧杂环己烷(0.5mL)中的溶液中搅拌 6h。混合物用 MeOH 稀释，然后经反相制备性 HPLC 纯化，得到标题化合物(实施例 208)的 TFA 盐，其为浅黄色固体。HPLC 保留时间=3.59 分钟，LCMS[M+H]⁺ 426.20。

实施例 209**3-氨基-4-(4-氯苯基)-N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)噻吩-2-甲酰胺****步骤 A****N-环丙基-3-(2-巯基乙酰氨基)-4-甲基苯甲酰胺****a**

将巯基乙酸(1.65mL, 24.2mmol)和 5.0g(22mmol)3-氨基-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺盐酸盐(如 WO 04/071440 中所述制备)于甲苯(40mL)中的溶液回流 16h。此时加入额外的 0.8mL 巯基乙酸，然后将混合物再继续回流两天。冷却至室温后，经真空过滤收集固体，然后用 EtOAc(2×50mL)冲洗。然后将形成的固体在水(50mL)中浆化，经真空过滤再次收集固体，然后用额外的水冲洗。将所得到的固体在漏斗中风干，然后真空干燥过夜，得到 1.86g(32%)白色固体，其为化合物 **a**。HPLC 保留时间=1.83 分钟，LCMS[M+H]⁺ 265.37。

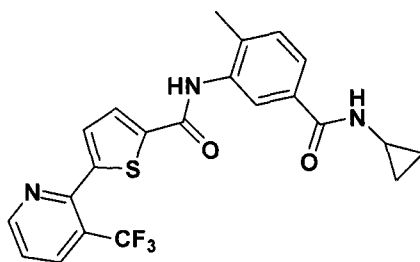
步骤 B**3-氨基-4-(4-氯苯基)-N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)噻吩-2-甲酰胺**

胺

在室温向 MeOH(4mL)中加入 25%(w/w)NaOMe(甲醇钠)于 MeOH 中的溶液,接着加入 N-环丙基-3-(2-巯基乙酰氨基)-4-甲基苯甲酰胺 **a**(200mg, 10.8mmol)。在室温搅拌 15 分钟后,加入 200mg(10.6mmol)苯磺酸 2-(4-氯苯基)-2-氰基乙烯酯(如 J. Med. Chem., 6(47):1448(2004)中所述制备),然后将所得到的溶液温热至 60°C 并保持 2h,然后冷却至室温,再搅拌 15h。将混合物真空浓缩,除去 MeOH,然后加入水(20mL),然后溶液用 EtOAc(200mL)萃取。有机萃取物用水、盐水洗涤,然后经无水 Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到 300mg 橙色固体,其为粗产物。该物质经反相制备性 HPLC 纯化,得到 50mg 浅黄色固体,其为标题化合物(实施例 209)。HPLC 保留时间=3.57 分钟,LCMS[M+H]⁺ 426.17。

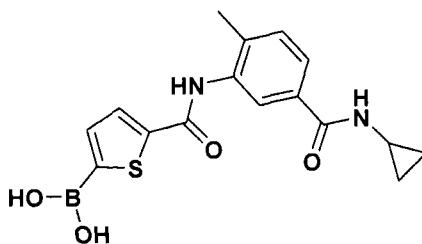
实施例 210

N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-5-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻吩-2-甲酰胺



步骤 A

5-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基氨甲酰基)噻吩-2-基硼酸

**a**

将 1.0g(2.64mmol)5-溴-N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)噻吩-2-甲酰胺(实施例 136, 步骤 A)、联硼酸频那醇酯(1.0g, 3.95mmol)和 KOAc(乙酸钾)(1.30g, 13.2mmol)于 DMF(15mL)中的溶液用氩气吹洗,然后加入 Pd(dppf)₂Cl₂/CH₂Cl₂ 复合物(65mg, 0.08mmol),接着在 90°C 加热 16h。冷却至室温后,将混合物在 EtOAc(250mL)和水(50mL)之间分配,然后分离各层。

有机部分先后用额外的水和盐水洗涤,然后经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩,得到 1.62g 棕色半固体,其为粗产物混合物。该物质用 EtOAc 研磨,然后过滤,得到 626mg 化合物 **a**,其含有约 10% 硼酸酯。该物质不经进一步纯化就使用。HPLC 保留时间=2.36 分钟,LCMS[M+H]⁺ 345.2。

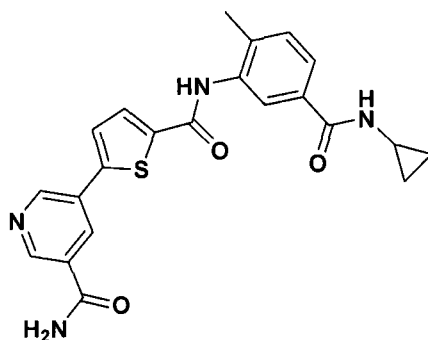
步骤 B

N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-5-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻吩-2-甲酰胺

标题化合物 **b** 如下制备:使用实施例 136 步骤 B 中描述的方法,使 5-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基氨甲酰基)噻吩-2-基硼酸 **a** 与市售的 2-氯-3-三氟甲基吡啶偶联,经反相制备性 HPLC 纯化后得到浅黄色固体(实施例 210)。HPLC 保留时间=3.46 分钟,LCMS[M+H]⁺ 446.26。

实施例 211

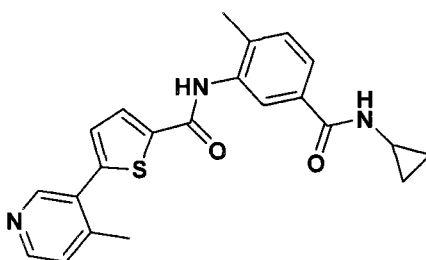
5-(5-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基氨甲酰基)噻吩-2-基)吡啶-3-甲酰胺



标题化合物如下制备:使用实施例 136 步骤 B 中描述的方法,使 5-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基氨甲酰基)噻吩-2-基硼酸(实施例 210,步骤 A)与市售的 3-氯-5-氰基吡啶偶联,经反相制备性 HPLC 纯化后得到白色固体(实施例 211)。HPLC 保留时间=2.56 分钟,LCMS[M+H]⁺ 421.26。

实施例 212

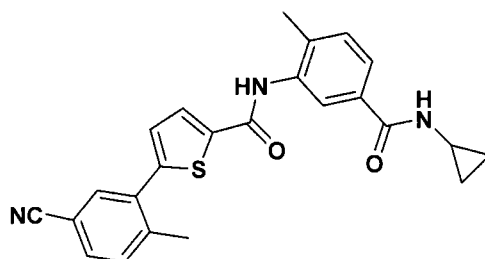
N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-5-(4-甲基吡啶-3-基)噻吩-2-甲酰胺



标题化合物如下制备:使用实施例 136 步骤 B 中描述的方法,使 5-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基氨甲酰基)噻吩-2-基硼酸(实施例 210,步骤 A)与市售的 3-溴-4-甲基吡啶偶联,经反相制备性 HPLC 纯化后得到白色固体(实施例 212)。HPLC 保留时间=1.99 分钟,LCMS[M+H]⁺ 392.3。

实施例 213

5-(5-氰基-2-甲基苯基)-N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)噻吩-2-甲酰胺

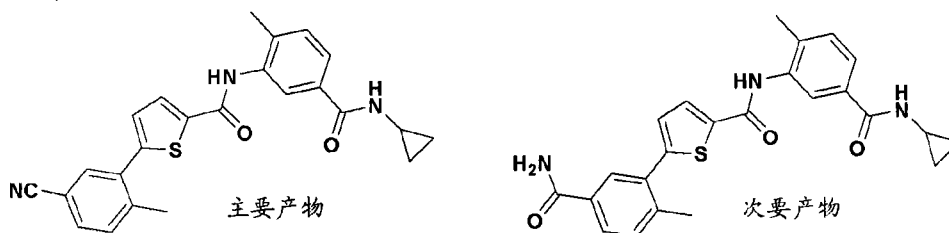


标题化合物如下制备:使用实施例 136 步骤 B 中描述的方法,使 5-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基氨甲酰基)噻吩-2-基硼酸(实施例 210,步骤 A)与市售的 2-溴-4-氰基甲苯偶联,经反相制备性 HPLC 纯化后得到白色固体(实施例 213)。HPLC 保留时间=3.36 分钟,LCMS[M+H]⁺ 416.29。

实施例 214 和 215

实施例 214: 5-(5-氰基-2-甲基苯基)-N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)噻吩-2-甲酰胺; 和

实施例 215: 5-(5-氨甲酰基-2-甲基苯基)-N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)噻吩-2-甲酰胺



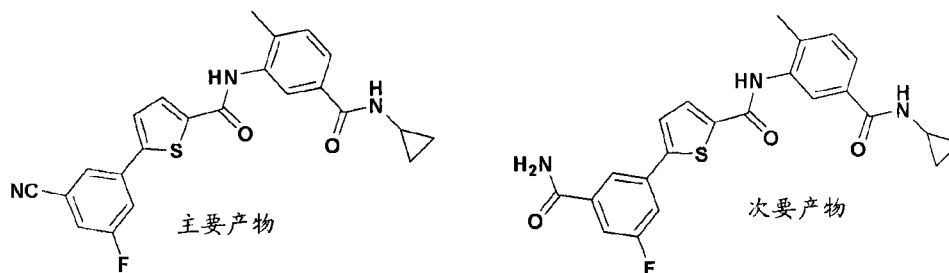
标题化合物如下制备:使用实施例 136 步骤 B 中描述的方法,使 5-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基氨甲酰基)噻吩-2-基硼酸(实施例 210,步骤 A)与市售的 2-溴-4-氰基甲苯偶联,经反相制备性 HPLC 纯化后得到标题化合物,它们为白色固体。主要产物: HPLC 保留时间=3.36 分钟,LCMS[M+H]⁺ 416.29。次要产物: HPLC 保留时间=2.90 分钟,LCMS[M+H]⁺ 434.37。

实施例 216 和 217

实施例 216: 5-(3-氰基-5-氟苯基)-N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)

噻吩-2-甲酰胺; 和

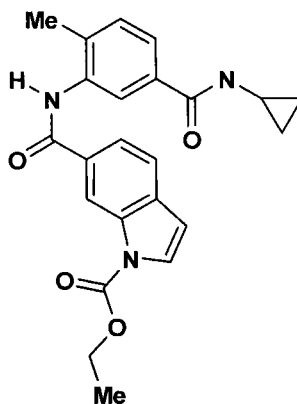
实施例 217: 5-(3-氨基甲酰基-5-氟苯基)-N-(5-(环丙基氨基甲酰基)-2-甲基苯基)噻吩-2-甲酰胺



标题化合物如下制备: 使用实施例 136 步骤 B 中描述的方法, 使 5-(5-(环丙基氨基甲酰基)-2-甲基苯基氨基甲酰基)噻吩-2-基硼酸(实施例 210, 步骤 A)与市售的 3-溴-5-氟苯甲腈偶联, 经反相制备性 HPLC 纯化后得到标题化合物, 它们为白色固体。主要产物: HPLC 保留时间=3.34 分钟, LCMS[M+H]⁺ 420.26。次要产物: HPLC 保留时间=3.00 分钟, LCMS[M+H]⁺ 438.24。

实施例 218

6-(5-(环丙基氨基甲酰基)-2-甲基苯基氨基甲酰基)-1H-吡啶-1-羧酸乙酯



在室温向 3-氨基-N-环丙基-4-甲基苯甲酰胺(0.025g, 0.11mmol)于无水 DMF(0.5mL)中的溶液中依次加入 1-(乙氧羰基)-1H-吡啶-6-羧酸(0.026g, 0.11mmol, 根据 WO 2002/014308 实施例 128 步骤 A 中概述的类似操作制备)、三乙胺(61μL, 0.44mmol)和 BOP(0.098g, 0.22mmol)。将反应混合物室温搅拌 18h, 用 MeOH(0.5mL)稀释, 然后接受反相制备性 HPLC(YMC S5 20×100mm, 运行 10 分钟, 溶剂 A: 10%MeOH:90%H₂O:0.1%TFA, 溶剂 B: 90%MeOH, 10%H₂O, 0.1%TFA)。收集期望的级份, 然后使用 speedVac® Plus(SC250DDA)进行浓缩, 得到标题化合物(实施例 218, 0.010g)。HPLC 保留时间(YMC S5 Combiscreen ODS; 4.6×50mm(4 分钟梯度); 溶剂 A=10%MeOH, 90%H₂O, 0.2%H₃PO₄; 溶剂 B=90%MeOH, 10%H₂O,

0.2% H_3PO_4): 3.18 分钟。LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 406.3。

实施例 219 至 222

表 10 中列出的化合物使用就实施例 218 所述的方法来制备。

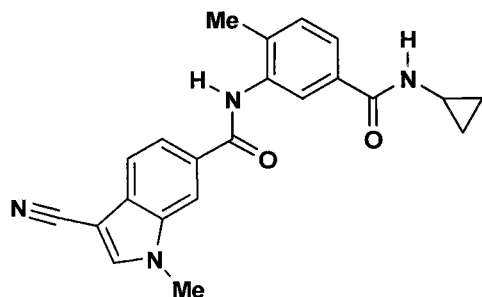
表 10

实施例 编号	结构	名称	HPLC 保留时间 分钟(柱条件)*	LCMS $[\text{M}+\text{H}]^+$
219		N-(5-(环丙基氨基甲酰基)-2-甲基苯基)-1H-吲哚-6-甲酰胺	2.64	334
220		N-(5-(环丙基氨基甲酰基)-2-甲基苯基)-1H-吲唑-6-甲酰胺	2.85	335
221		N-(5-(环丙基氨基甲酰基)-2-甲基苯基)-1H-吲哚-3-甲酰胺	2.60	334
222		N-(5-(环丙基氨基甲酰基)-2-甲基苯基)-1-甲基-1H-吲哚-6-甲酰胺	2.74	347

*YMC S5 Combiscreen ODS; 4.6×50mm(4 分钟梯度); 溶剂 A=10%MeOH, 90% H_2O , 0.2% H_3PO_4 ; 溶剂 B=90%MeOH, 10% H_2O , 0.2% H_3PO_4 。

实施例 223

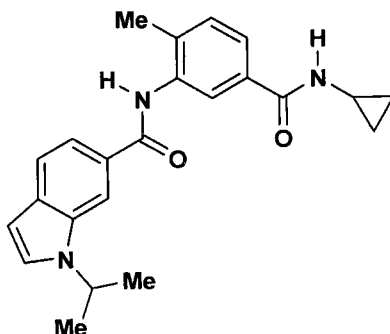
3-氨基-N-(5-(环丙基氨基甲酰基)-2-甲基苯基)-1-甲基-1H-吲哚-6-甲酰胺



在室温向 N-(5-(环丙基氨基甲酰基)-2-甲基苯基)-1-甲基-1H-吲哚-6-甲酰胺(0.045g, 0.129mmol, 实施例 222, 表 10)于无水乙腈(2mL)中的溶液中加入氯磺酰异氰酸酯(chlorosulfonyl isocyanate)(11 μ L, 0.129mmol)。将反应混合物在室温搅拌 30 分钟, 然后加入 DMF(11 μ L, 0.141mmol)。在室温再反应 30 分钟后, 反应混合物用甲醇(2mL)淬灭, 减压浓缩, 然后接受反相制备性 HPLC(YMC S5 20 $\times$ 100mm, 运行 10 分钟, 溶剂 A: 10%MeOH:90%H₂O:0.1%TFA, 溶剂 B: 90%MeOH, 10%H₂O, 0.1%TFA)。收集期望的级份, 然后使用 speedVac® Plus(SC250DDA)进行浓缩, 得到标题化合物(实施例 223, 0.005g)。HPLC 保留时间(YMC S5 Combiscreen ODS; 4.6 $\times$ 50mm(4 分钟梯度); 溶剂 A=10%MeOH, 90%H₂O, 0.2%H₃PO₄; 溶剂 B=90%MeOH, 10%H₂O, 0.2%H₃PO₄): 2.6 分钟。LCMS[M+H]⁺ 373.2。

实施例 224

N-(5-(环丙基氨基甲酰基)-2-甲基苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-甲酰胺

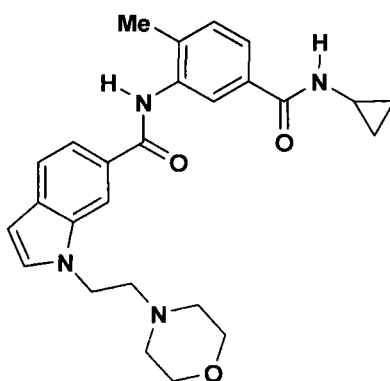


在室温历时 3 分钟向 N-(5-(环丙基氨基甲酰基)-2-甲基苯基)-1H-吲哚-6-甲酰胺(0.05g, 0.15mmol, 实施例 219, 表 10)于 DMF(0.5mL)中的溶液中加入氢化钠(60%分散体, 0.030g, 0.75mmol)。在室温搅拌 5 分钟后, 加入异丙基溴(21 μ L, 0.225mmol), 然后将内含物在室温搅拌 1h。反应混合物用 100 μ L 甲醇淬灭, 然后接受反相制备性 HPLC(YMC S5 20 $\times$ 100mm, 运行 10 分钟, 溶剂 A: 10%MeOH:90%H₂O:0.1%TFA, 溶剂 B: 90%MeOH, 10%H₂O, 0.1%TFA)。收集期望的级份, 然后使用 speedVac® Plus(SC250DDA)进行浓

缩, 得到标题化合物(实施例 224, 0.015g)。HPLC 保留时间(YMC S5 Combiscreen ODS; 4.6×50mm(4 分钟梯度); 溶剂 A=10%MeOH, 90%H₂O, 0.2%H₃PO₄; 溶剂 B=90%MeOH, 10%H₂O, 0.2%H₃PO₄): 3.1 分钟。LCMS[M+H]⁺ 376。

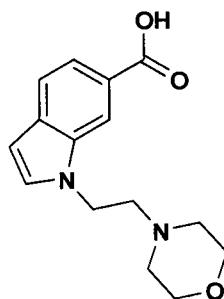
实施例 225

N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-1-(2-吗啉代乙基)-1H-吲哚-6-甲酰胺



步骤 A

1-(2-吗啉代乙基)-1H-吲哚-6-羧酸



a

在 0°C 向 1H-吲哚-6-羧酸甲酯(0.5g, 2.85mmol)和 4-(2-氯乙基)吗啉(0.585g, 3.13mmol)于无水 DMF(5mL)中的溶液中加入氢化钠(60%分散体, 0.342g, 8.55mmol)。将反应混合物在室温搅拌 3 分钟, 然后在 50°C 加热 1.5h。将反应混合物冷却至室温, 然后通过缓慢加入水(2mL)来淬灭。残余物用水(2mL)、甲醇(1mL)稀释, 然后接受反相制备性 HPLC(YMC S5 20×100mm, 运行 10 分钟, 溶剂 A: 10%MeOH:90%H₂O:0.1%TFA, 溶剂 B: 90%MeOH, 10%H₂O, 0.1%TFA)。收集期望的级份, 然后使用 speedVac® Plus(SC250DDA)进行浓缩, 得到化合物 **a**(0.075g, 为 TFA 盐)。HPLC 保留时间(Phenomex Luna 5μ C18; 4.6×30mm(2 分钟梯度); 溶剂 A=10%MeOH, 90%H₂O, 0.1%TFA; 溶剂 B=90%MeOH, 10%H₂O, 0.1%TFA): 0.87 分钟。LCMS[M+H]⁺ 275。

步骤 B**N-(5-(环丙基氨甲酰基)-2-甲基苯基)-1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡啶-6-甲酰胺**

标题化合物如实施例 218 中所述, 从 1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡啶-6-羧酸 **a**(0.07g, 0.18mmol) 制备, 得到实施例 225(0.007g), 其为 TFA 的盐。HPLC 保留时间(YMC S5 Combiscreen ODS; 4.6×50mm(4 分钟梯度); 溶剂 A=10%MeOH, 90%H₂O, 0.2%H₃PO₄; 溶剂 B=90%MeOH, 10%H₂O, 0.2%H₃PO₄): 1.89 分钟。LCMS[M+H]⁺ 447.14。

测试数据

以下数据描述了所列化合物的活性。所述数据使用上文描述的测定得到。也列出了 β/α 的比例以显示选择性, 其中较大的数字表示较高的 α 选择性。

表 11

实施例编号	p38α IC ₅₀ (nM)	p38β IC ₅₀ (nM)	β/α(α 选择性)
222	0.035	21.9	625
221	0.005	2.7	540
225	0.087	39	448
224	0.034	14.9	438
210	0.012	5.2	433
223	0.03	12.7	423
204	0.039	14.8	379
160	0.012	2.8	233
169	0.007	1.8	257
153	0.014	3.2	228
196	0.082	18.5	225
181	0.005	1.2	240
159	0.016	3.2	200
146	0.062	15.4	248
137	0.002	0.27	135
151	0.005	0.83	166
130	0.041	6.8	166
148	0.003	0.48	160
185	0.008	1.3	162
149	0.013	1.8	138
182	0.008	0.942	118