



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 116547282 A

(43) 申请公布日 2023.08.04

(21) 申请号 202180071227.3

G·凯恩 S·梅农

(22) 申请日 2021.10.22

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

(30) 优先权数据

11247

63/105,013 2020.10.23 US

专利代理师 陈润杰 黄革生

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(51) Int.Cl.

2023.04.18

C07D 417/14 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/056127 2021.10.22

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/087326 EN 2022.04.28

(71) 申请人 新基公司

地址 美国新泽西州

申请人 硕腾有限责任公司

(72) 发明人 N·霍利卢克 S·卡南

K·R·康德罗斯基 M·比多

权利要求书9页 说明书151页 附图1页

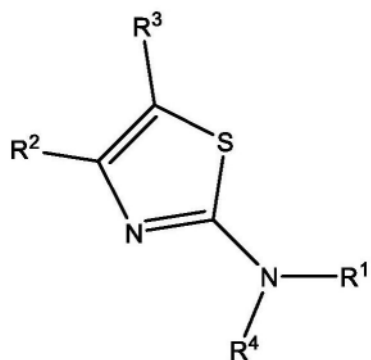
(54) 发明名称

杂环化合物及其用于治疗蠕虫感染和疾病的用途

(57) 摘要

本文提供了具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IIIb)、式(IIIc)、式(IIId)、式(IV)、式(IVa)、式(IVb)和式(IVc)的杂环化合物及其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体和立体异构体,包含有效量的具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IIIb)、式(IIIc)、式(IIId)、式(IV)、式(IVa)、式(IVb)和式(IVc)的杂环化合物的组合物,以及用于治疗或预防动物和人丝虫感染和疾病的方法。

1. 一种具有式(I)的化合物



(I),

或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、或立体异构体，

其中：

R^1 是异喹啉基；吡咯并吡啶基；2-噻啶基、或2-吡啶基，其中该2-吡啶基被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：卤素、-CN、取代或未取代的 C_{1-4} 烷基、取代或未取代的 C_{3-7} 环烷基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的单环杂芳基、取代或未取代的3-6元杂环基、-OR⁵、-SR、-CONR⁶₂、-CON(C₁₋₃烷基)（取代或未取代的 C_{3-7} 环烷基）、-NRCO(C₁₋₃烷基)、-CO（取代或未取代的3-6元杂环基）、-SO₂NR₂和SO₂R⁵；

R^2 是5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡啶基、2-噻啶基、或2-吡啶基，其被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：卤素、-CN、取代或未取代的 C_{1-4} 烷基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、-OR⁵、-SR、-CONR₂和-SO₂R⁵，或两个原子与它们所附接的碳一起形成取代或未取代的5-6元杂环基；

R^3 是H、-CN、取代或未取代的 C_{1-4} 烷基、(C₁₋₃烷基)O(C₁₋₃烷基)（取代或未取代的 C_{3-7} 环烷基）、(C₁₋₃烷基)OR、(C₁₋₃烷基)（取代或未取代的3-6元杂环基）、C(O)（取代或未取代的3-10元杂环基）、-C(O)OR、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、(C₁₋₃烷基)NR⁶₂、(C₁₋₃烷基)N(C₁₋₃烷基)（取代或未取代的 C_{3-7} 环烷基）、CONR⁶₂、或-C(O)N(C₁₋₃烷基)NR₂；

R^4 是H、取代或未取代的 C_{1-3} 烷基、或取代或未取代的(C₁₋₃烷基) C_{6-10} 芳基；

R^5 是H、取代或未取代的 C_{1-5} 烷基、取代或未取代的 C_{3-7} 环烷基、或取代或未取代的3-6元杂环基；

每个 R^6 独立地选自H、取代或未取代的 C_{1-5} 烷基、取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基、取代或未取代的3-6元杂环基和(C₁₋₃烷基)（取代或未取代的3-6元杂环基）；并且

每个R独立地选自H和取代或未取代的 C_{1-4} 烷基；

前提是该化合物不是4-甲基-N-[4-(4-甲基-2-吡啶基)-2-噻啶基]-2-吡啶胺或N-(5-氯吡啶-2-基)-4-(噻啶-2-基)噻啶-2-胺。

2. 如权利要求1所述的化合物，其中， R^1 是2-吡啶基，其被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：F、Br、Cl、-CN、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、CF₃、环丙基、环丁基、环戊基、-OR⁵、-SR、取代或未取代的苯基、取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的二氢吡喃基、取代或未取代的哌啶基、取代或未取代的哌嗪基、取代或未取代的吡咯烷酮基、-CONR⁶₂、-CON(C₁₋₃烷基)（取代或未取代的 C_{3-7} 环烷基）、-NRCO(C₁₋₃烷基)、-CO（取代或

未取代的3-6元杂环基)、 $-\text{SO}_2\text{NR}_2$ 和 $-\text{SO}_2\text{R}^5$ 。

3. 如权利要求2所述的化合物,其中, R^5 是 H 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、四氢呋喃基、四氢吡喃基、或1-甲基哌啶基。

4. 如权利要求2所述的化合物,其中, R^5 是 H 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、四氢吡喃基、或1-甲基哌啶基。

5. 如权利要求2所述的化合物,其中,每个 R^6 独立地选自 H 、取代或未取代的 C_{1-5} 烷基、取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基;其中该烷基和环烷基任选地被一个或多个独立地选自 OH 、 OCH_3 和 F 的取代基取代。

6. 如权利要求5所述的化合物,其中,该 C_{1-5} 烷基选自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。

7. 如权利要求5所述的化合物,其中,该 C_{1-5} 烷基是 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。

8. 如权利要求5所述的化合物,其中,该 C_{3-6} 环烷基选自环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

9. 如权利要求5所述的化合物,其中,该 C_{3-6} 环烷基选自环戊基和环己基。

10. 如权利要求1所述的化合物,其中, R^1 是2-吡啶基,其被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: F 、 Br 、 Cl 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 CF_3 、环丙基、环丁基、环戊基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}$ -四氢呋喃基、 $-\text{O}$ -四氢吡喃基、 $-\text{SCH}_3$ 、取代或未取代的苯基、取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的二氢吡喃基、取代或未取代的哌啶基、取代或未取代的哌嗪基、取代或未取代的吡咯烷酮基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHCH}_3$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CONHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CONHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$ -吡咯烷基、 $-\text{CONH}$ (环丙基)、 $-\text{CONH}$ (环丁基)、 $-\text{CONH}$ (环戊基)、 $-\text{CONH}$ (环己基)、 $-\text{NCH}_3\text{COCH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{SO}_2$ (氮杂环丙烷基)、 $-\text{CO}$ (氮杂环丁烷基)、 CO (哌啶基)、 $-\text{CO}$ (哌嗪基)和 $-\text{CO}$ (吗啉基);其中该环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷基、哌啶基和哌嗪基是任选地氟化的。

11. 如权利要求1所述的化合物,其中, R^1 是2-吡啶基,其被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: F 、 Br 、 Cl 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 CF_3 、环丙基、环戊基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}$ -四氢吡喃基、 $-\text{SCH}_3$ 、取代或未取代的苯基、取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的二氢吡喃基、取代或未取代的哌啶基、取代或未取代的哌嗪基、取代或未取代的吡咯烷酮基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CONHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$ -吡咯烷基、 $-\text{CONH}$ (环戊基)、 $-\text{CONH}$ (环己基)、 $-\text{NCH}_3\text{COCH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{SO}_2$ (氮杂环丙烷基)、 $-\text{CO}$ (氮杂环丁烷基)、 $-\text{CO}$ (哌啶基)、 $-\text{CO}$ (哌嗪基)和 $-\text{CO}$ (吗啉基);其中该环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷基、哌啶基和哌嗪基是任选地氟化的。

12. 如权利要求1所述的化合物,其中, R^1 是2-吡啶基,其被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: F 、 Br 、 Cl 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 CF_3 、环丙基、环戊基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 OCH_2CH_3 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}$ -四氢吡喃基、 $-\text{SCH}_3$ 、苯基、苯基(COOH)、吡咯烷酮基、1-甲基吡啶基、二氢吡喃基、1-甲基-哌啶基、被 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONHCH}_3$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、或 $-\text{CONHCH}_2\text{CF}_3$ 取代的哌啶基;1-甲基-哌嗪基;被 $-\text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 或 $-\text{CO}$ -环丙基- CF_3 取代的哌嗪

基; $-\text{CONH}_2$; $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$; $-\text{CONHCH}(\text{CH}_3)_2$; $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$; $-\text{CONHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$; $-\text{CONHCH}_2\text{CF}_3$; $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$ -吡咯烷基; $-\text{CONH}(\text{环戊基})$; $-\text{CONH}(\text{二氟环己基})$; $-\text{NCH}_3\text{COCH}_3$; $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; $-\text{SO}_2$ (氮杂环丙烷基); $-\text{CO}(\text{二氟氮杂环丁烷基})$; $\text{CO}(\text{二氟哌啶基})$; $-\text{CO}(\text{哌嗪基})$ 和 $-\text{CO}(\text{吗啉基})$ 。

13. 如权利要求1所述的化合物, 其中, R^2 是2-吡啶基, 其被F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、取代或未取代的苯基、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{CONR}_2$ 、或 $-\text{SO}_2\text{R}^5$ 取代。

14. 如权利要求13所述的化合物, 其中, R^5 是H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、环丙基、氧杂环丁烷基、1-甲基-氮杂环丁烷基、哌啶基、1-甲基-哌啶基、四氢呋喃基、或四氢吡喃基。

15. 如权利要求13所述的化合物, 其中, R^5 是 CH_3 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、环丙基、氧杂环丁烷基、1-甲基-氮杂环丁烷基、1-甲基-哌啶基、或四氢吡喃基。

16. 如权利要求13所述的化合物, 其中, R^5 是H或 $-\text{CH}_3$ 。

17. 如权利要求1所述的化合物, 其中, R^2 是2-吡啶基, 其被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}$ -环丙基、 $-\text{O}$ -氧杂环丁烷基、 $-\text{O}$ -(1-甲基-氮杂环丁烷基)、 $-\text{O}$ -(1-甲基-哌啶基)、 $-\text{O}$ -四氢呋喃基、 $-\text{O}$ -四氢吡喃基、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHCH}_3$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 和取代或未取代的苯基。

18. 如权利要求1所述的化合物, 其中, R^2 是2-吡啶基, 其被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}$ -环丙基、 $-\text{O}$ -氧杂环丁烷基、 $-\text{O}$ -(1-甲基-氮杂环丁烷基)、 $-\text{O}$ -(1-甲基-哌啶基)、 $-\text{O}$ -四氢吡喃基、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 和取代或未取代的苯基。

19. 如权利要求1所述的化合物, 其中, R^2 是2-吡啶基, 其被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{O}$ -环丙基、 $-\text{O}$ -氧杂环丁烷基、 $-\text{O}$ -(1-甲基-氮杂环丁烷基)、 $-\text{O}$ -(1-甲基-哌啶基)、 $-\text{O}$ -四氢吡喃基、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、苯基、以及被环丙基(COOH)取代的苯基。

20. 如权利要求1所述的化合物, 其中, R^2 是2-吡啶基, 其中两个原子与它们所附接的碳一起形成取代或未取代的5-6元杂环基。

21. 如权利要求20所述的化合物, 其中, R^2 是取代或未取代的2,3-二氢呋喃并[2,3-c]吡啶基、2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基、或1,3-二氢-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶基-2-酮。

22. 如权利要求1所述的化合物, 其中, R^2 是5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡嗪基、或2-噻啶基。

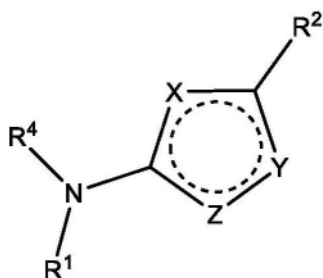
23. 如权利要求1所述的化合物, 其中, R^3 是H、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -环丙基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -环丁基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -环丁基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -环丙基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -环丙基、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2$ -氮杂环丁烷基、 $-\text{CH}_2$ -哌啶基、 $-\text{CH}_2$ (二甲基吗啉基)、 $-\text{CH}_2$ (二甲基哌嗪基)、 $-\text{CH}_2$ -吡咯烷基、 $-\text{CH}_2$ (吗啉基)、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CO}$ (二甲基吗啉基)、 $-\text{CO}$ (吗啉基)、 $-\text{CO}$ (1,3-二氧戊环-哌啶基)、 $-\text{CO}$ (哌啶基)、 $-\text{CO}$ (吡咯烷基)、 $-\text{CO}$ (1-甲基-哌嗪基)、 $-\text{CO}$ (八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪基)、 $-\text{CONHCH}_2$ -环己基、 $-\text{CONHCH}_2$ -四氢吡喃基、 $-\text{CONHCH}_2$ -环戊基、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、或苯基。

24. 如权利要求1所述的化合物,其中, R^4 是H或 $-\text{CH}_3$ 、或 CH_2 -苯基。

25. 如权利要求1所述的化合物,其中,该化合物选自表1。

26. 一种表2的化合物。

27. 一种具有式(III)的化合物:



(III),

或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、或立体异构体,

其中:

X是 CR^3 、N、或S;

Y是N、或S;

Z是 CR^3 、或S;

R^1 是2-吡啶基,其是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、取代或未取代的 C_{1-4} 烷基、取代或未取代的 C_{3-7} 环烷基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的单环杂芳基、取代或未取代的3-6元杂环基、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{CONR}_2^6$ 和 $-\text{CO}$ (取代或未取代的3-6元杂环基);

R^2 是2-吡啶基,其是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、取代或未取代的 C_{1-4} 烷基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、 $-\text{OR}^5$ 和 $-\text{CONR}_2$;

R^3 是H、取代或未取代的 C_{1-4} 烷基、或 $(\text{C}_{1-3}\text{烷基})\text{O}$ ($\text{C}_{1-3}\text{烷基}$) (取代或未取代的 C_{3-7} 环烷基)、 $(\text{C}_{1-3}\text{烷基})\text{OR}$;

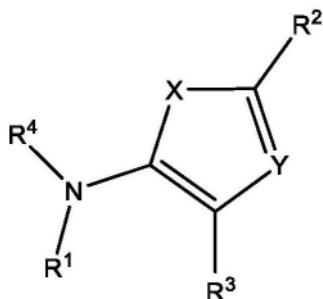
R^4 是H、取代或未取代的 C_{1-3} 烷基;

R^5 是H、取代或未取代的 C_{1-5} 烷基、或未取代的3-6元杂环基;

每个 R^6 独立地选自H、取代或未取代的 C_{1-5} 烷基、取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基、取代或未取代的3-6元杂环基和 $(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ (取代或未取代的3-6元杂环基);并且

每个R独立地选自H和取代或未取代的 C_{1-4} 烷基。

28. 如权利要求27所述的化合物,其中,该化合物是具有式(IIIa)的化合物:

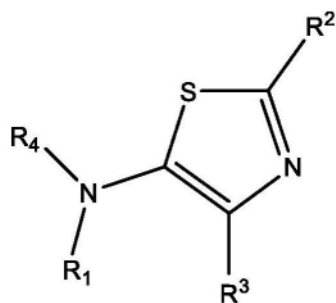


(IIIa),

或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、或立体异构体。

29. 如权利要求28所述的化合物,其中,X是N或S,并且Y是N或S。

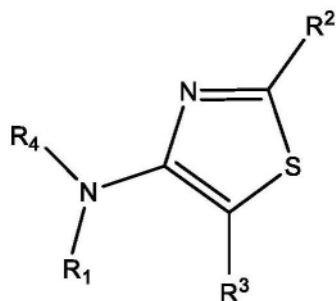
30. 如权利要求28或29所述的化合物,其中,该化合物是具有式(IIIb)的化合物:



(IIIb)

或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、或立体异构体。

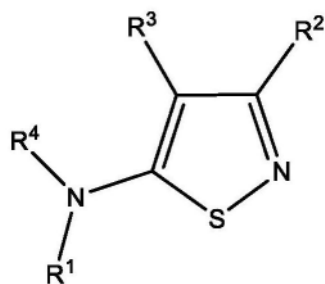
31. 如权利要求28或29所述的化合物,其中,该化合物是具有式(IIIc)的化合物:



(IIIc)

或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、或立体异构体。

32. 如权利要求27所述的化合物,其中,该化合物是具有式(IIId)的化合物:



(IIId),

或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、或立体异构体。

33. 如权利要求27-32中任一项所述的化合物,其中, R^1 是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、取代或未取代的 C_{1-4} 烷基、取代或未取代的 C_{3-7} 环烷基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的单环杂芳基、取代或未取代的3-6元杂环基、 $-OR^5$ 、 $-CONR^6_2$ 和 $-CO$ (取代或未取代的3-6元杂环基)。

34. 如权利要求27-33中任一项所述的化合物,其中, R^1 是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、环丙基、环丁基、环戊基、 $-OR^5$ 、取代或未取代的苯基、取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的二氢吡喃基、取代或未

取代的哌啶基、取代或未取代的哌嗪基、 $-\text{CONR}_2^6$ 和 $-\text{CO}$ (取代或未取代的3-6元杂环基)。

35. 如权利要求27-34中任一项所述的化合物,其中, R^1 是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、环丙基、环丁基、环戊基、 $-\text{OR}^5$ 、取代或未取代的苯基和 CONR_2^6 。

36. 如权利要求27-35中任一项所述的化合物,其中, R^2 是2-吡啶基,其是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、环丙基、环丁基、环戊基、取代或未取代的苯基、 $-\text{OR}^5$ 和 $-\text{CONR}_2$ 。

37. 如权利要求27-36中任一项所述的化合物,其中, R^5 是H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、四氢呋喃基、四氢吡喃基、或1-甲基哌啶。

38. 如权利要求27-37中任一项所述的化合物,其中, R^5 是H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、或四氢吡喃基。

39. 如权利要求27-38中任一项所述的化合物,其中, R^6 独立地选自H、取代或未取代的 C_{1-5} 烷基、取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基、取代或未取代的3-6元杂环基和 $(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ (取代或未取代的3-6元杂环基)。

40. 如权利要求27-39中任一项所述的化合物,其中, R^1 是2-吡啶基,其是未取代的或被一个或多个独立地选自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 和取代或未取代的苯基的取代基取代。

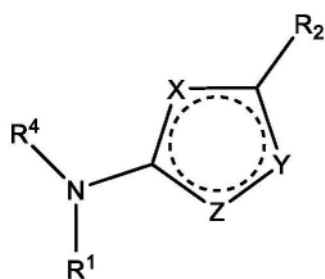
41. 如权利要求27-40中任一项所述的化合物,其中, R^2 是2-吡啶基,其是未取代的或被一个或多个独立地选自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{O}$ -四氢呋喃基和取代或未取代的苯基的取代基取代。

42. 如权利要求27-41中任一项所述的化合物,其中, R^3 是H、或 $-\text{CH}_3$ 。

43. 如权利要求27-42中任一项所述的化合物,其中, R^4 是H、或 $-\text{CH}_3$ 。

44. 如权利要求27-43中任一项所述的化合物,其中,该化合物选自表1。

45. 一种具有式(IV)的化合物:



(IV)

或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、或立体异构体,

其中:

X是O、或 CR^3 ;

Y是 NR^n 、或 CR^3 ;

Z是N、或 NR^n ;

R^1 是2-吡啶基,其是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、取代或未取代的 C_{1-4} 烷基、取代或未取代的 C_{3-7} 环烷基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的单环杂芳基、取代或未取代的3-6元杂环基、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{CONR}_2^6$ 、 $-\text{CO}$ (取代或未取代的3-6元杂环基)和 $-\text{NR}_2$;

R^2 是2-吡啶基,其是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、取代或未取代的 C_{1-4} 烷基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、 $-OR^5$ 和 $-CONR_2$;

R^3 是H、取代或未取代的 C_{1-4} 烷基、或 $(C_{1-3}\text{烷基})O(C_{1-3}\text{烷基})$ (取代或未取代的 C_{3-7} 环烷基)、 $(C_{1-3}\text{烷基})OR$;

R^4 是H、取代或未取代的 C_{1-3} 烷基;

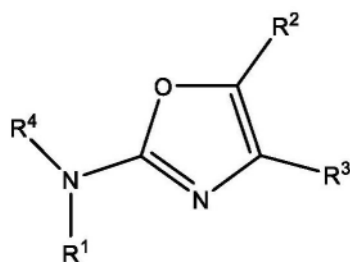
R^5 是H、取代或未取代的 C_{1-5} 烷基、或未取代的3-6元杂环基;

每个 R^6 独立地选自H、取代或未取代的 C_{1-5} 烷基、取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基、取代或未取代的3-6元杂环基和 $(C_{1-3}\text{烷基})$ (取代或未取代的3-6元杂环基);并且

每个R独立地选自H和取代或未取代的 C_{1-4} 烷基;

每个 R^n 独立地是H、取代或未取代的 C_{1-4} 烷基、或取代或未取代的 C_{6-10} 芳基。

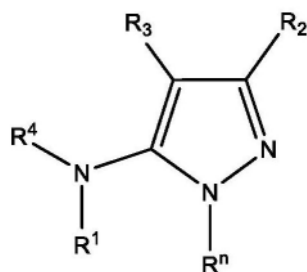
46. 如权利要求45所述的化合物,其中,该化合物具有式(IVa):



(IVa)

或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、或立体异构体。

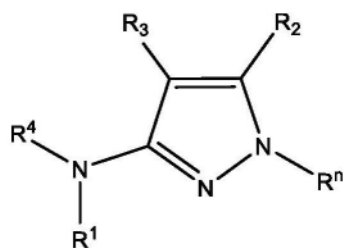
47. 如权利要求45所述的化合物,其中,该化合物具有式(IVb):



(IVb)

或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、或立体异构体。

48. 如权利要求45所述的化合物,其中,该化合物具有式(IVc):



(IVc)

或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、或立体异构体。

49. 如权利要求45-48中任一项所述的化合物,其中, R^1 是2-吡啶基,其是未取代的或被

一个或多个独立地选自以下的取代基取代：卤素、取代或未取代的 C_{1-4} 烷基、取代或未取代的 C_{3-7} 环烷基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的单环杂芳基、取代或未取代的3-6元杂环基、 $-OR^5$ 、 $-CONR^6_2$ 、 $-CO$ （取代或未取代的3-6元杂环基）和 $-NR_2$ 。

50. 如权利要求45-49中任一项所述的化合物，其中， R^1 是2-吡啶基，其是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、环丙基、环丁基、环戊基、 $-OR^5$ 、取代或未取代的苯基、取代或未取代的吡唑基、取代或未取代的二氢吡喃基、取代或未取代的哌啶基、取代或未取代的哌嗪基、 $-CONR^6_2$ 、 $-CO$ （取代或未取代的3-6元杂环基）和 $-N(CH_3)_2$ 。

51. 如权利要求45-50中任一项所述的化合物，其中， R^1 是2-吡啶基，其是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、环丙基、环丁基、环戊基、 $-OR^5$ 、 $-CONR^6_2$ 、取代或未取代的苯基和 $-N(CH_3)_2$ 。

52. 如权利要求45-51中任一项所述的化合物，其中， R^2 是2-吡啶基，其是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、环丙基、环丁基、环戊基、取代或未取代的苯基、 $-OR^5$ 和 $-CONR^6_2$ 。

53. 如权利要求45-52中任一项所述的化合物，其中， R^5 是H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、四氢呋喃基、四氢吡喃基、或1-甲基哌啶。

54. 如权利要求45-53中任一项所述的化合物，其中， R^5 是H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、或四氢吡喃基。

55. 如权利要求45-54中任一项所述的化合物，其中， R^6 独立地选自H、取代或未取代的 C_{1-5} 烷基、取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基、取代或未取代的3-6元杂环基和 $(C_{1-3}$ 烷基)（取代或未取代的3-6元杂环基）。

56. 如权利要求45-55中任一项所述的化合物，其中， R^1 是2-吡啶基，其是未取代的或被一个或多个独立地选自 $-CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、取代或未取代的苯基、和 $-N(CH_3)_2$ 的取代基取代。

57. 如权利要求45-56中任一项所述的化合物，其中， R^2 是2-吡啶基，其是未取代的或被一个或多个独立地选自 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、-O-四氢呋喃基和取代或未取代的苯基的取代基取代。

58. 如权利要求45-57中任一项所述的化合物，其中， R^3 是H、或 $-CH_3$ 。

59. 如权利要求45-58中任一项所述的化合物，其中， R^4 是H、或 $-CH_3$ 。

60. 如权利要求45-59中任一项所述的化合物，其中， R^n 是H、 $-CH_3$ 、或未取代或取代的苯基。

61. 如权利要求45-60中任一项所述的化合物，其中，该化合物选自表4。

62. 如权利要求45-61中任一项所述的化合物，其中，该化合物选自表5。

63. 一种药物组合物，其包含有效量的如权利要求1、25-62中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、或立体异构体，以及药学上可接受的载体、赋形剂或媒介物。

64. 一种杀死丝虫的方法，该方法包括使该丝虫与有效杀死该丝虫的量的如权利要求1或25-62中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、或立体异构体接触。

65. 一种抑制丝虫的生长或蜕皮的方法，该方法包括使该丝虫与有效抑制该丝虫的生

长或蜕皮的量的如权利要求1或25-62中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、或立体异构体接触。

66. 一种杀死丝虫的方法,该方法包括使该丝虫与有效杀死该丝虫的量的表3的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、或立体异构体接触。

67. 一种抑制丝虫的生长或蜕皮的方法,该方法包括使该丝虫与有效抑制该丝虫的生长或蜕皮的量的表3的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、或立体异构体接触。

68. 一种抑制丝虫的活动力的方法,该方法包括使该丝虫与有效抑制该丝虫的活动力的量的如权利要求1或25-62中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、或立体异构体接触。

69. 一种抑制丝虫的活动力的方法,该方法包括使该丝虫与有效抑制该丝虫的活动力的量的表3的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、或立体异构体接触。

70. 一种用于治疗或预防蠕虫感染和疾病的方法,该方法包括向受试者施用有效量的如权利要求1、25-62中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、或立体异构体。

71. 如权利要求70所述的方法,其中,该蠕虫感染是丝虫感染。

72. 一种用于治疗或预防蠕虫感染和疾病的方法,该方法包括向受试者施用有效量的表3的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、或立体异构体。

73. 如权利要求72所述的方法,其中,该蠕虫感染是丝虫感染。

74. 一种用于治疗或预防蠕虫感染和疾病的方法,该方法包括向受试者施用与一种或多种抗蠕虫剂组合的有效量的如权利要求1、或25-62中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、或立体异构体。

75. 如权利要求74所述的方法,其中,该蠕虫感染是丝虫感染。

76. 一种用于治疗或预防蠕虫感染和疾病的方法,该方法包括向受试者施用与一种或多种抗蠕虫剂组合的有效量的表3的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、或立体异构体。

77. 如权利要求76所述的方法,其中,该蠕虫感染是丝虫感染。

78. 如权利要求74或76所述的方法,其中,该抗蠕虫剂选自氟苯达唑、阿苯达唑、甲苯达唑、噻苯达唑、芬苯达唑、三氯苯达唑、伊维菌素、阿维菌素、乙胺嗪(DEC)、苏拉明、双羟萘酸噻嘧啶、左旋咪唑、氯硝柳胺、硝唑尼特、羟氯扎胺、吡喹酮、艾默德斯、莫奈太尔、得曲恩特、或硫酸石榴皮碱。

79. 如权利要求74或76所述的方法,其中,该抗蠕虫剂是沃尔巴克氏体属靶向剂。

80. 如权利要求79所述的方法,其中,该沃尔巴克氏体属靶向剂是多西环素。

杂环化合物及其用于治疗蠕虫感染和疾病的用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2020年10月23日提交的美国临时申请号63,105,013的权益,该临时申请的披露内容通过引用以其全文并入本文。

技术领域

[0003] 本文披露了用于预防和/或治疗蠕虫感染和由蠕虫感染引起的疾病的化合物和方法。本文还提供了用于在此类方法中使用的此类化合物。本文还披露了包含此类化合物的药物组合物,其用于在预防或治疗蠕虫感染和/或与蠕虫感染相关的疾病的此类方法中使用。

背景技术

[0004] 有几种类型的寄生虫(蠕虫),在世界范围内最常见的是肠线虫或土壤传播的蠕虫(STH)、血吸虫(血吸虫病的寄生虫)和引起淋巴丝虫病(LF)和盘尾丝虫病的丝虫。丝虫病是由线状丝虫或蛔虫引起的寄生虫病。丝虫病是经由昆虫叮咬传播的媒介传播疾病。线虫的感染性幼虫可以经由吸血昆虫如蚊子或苍蝇的叮咬引入人体中。丝虫病也可以影响家养动物如狗。在狗中,也称为心丝虫病的恶丝虫病由称为犬恶丝虫(*Dirofilaria immitis*)和匍行恶丝虫(*Dirofilaria repens*)的线虫引起。恶丝虫病被认为是美国49个州的地方病。媒介也是吸血昆虫如蚊子。

[0005] 人丝虫病的主要原因是具有人宿主的丝虫线虫班氏吴策线虫(*Wuchereria bancrofti*)、马来丝虫(*Brugia malayi*)、帝纹丝虫(*Brugia timori*)、盘尾丝虫(*Onchocerca volvulus*)和曼森线虫属(*Mansonella*)物种。线虫班氏吴策线虫、马来丝虫和盘尾丝虫是造成热带和亚热带超过80个发展中国家大多数使人衰弱的丝虫感染的原因,其中11亿人处于感染风险中,并且约1.5亿人被感染。所有三种物种都是导致高发病率和增加的死亡率的严重病理的来源。感染可能导致高达50%的被线虫感染的那些的严重发病率。

[0006] 班氏吴策线虫和马来丝虫感染可以发展成淋巴丝虫病,经常表现为男性的阴囊积水(hydrocoele)和/或淋巴水肿和在极端情况下象皮病。盘尾丝虫感染可以发展成严重的皮炎和/或盘尾丝虫病,视觉损害赋予后一种疾病其常用名河盲症。社区指导的大规模药物施用计划旨在控制这些感染并且消除它们(作为公共健康问题)。

[0007] 目前的努力旨在通过使用杀死幼虫而不是成虫的药物如乙胺嗪、伊维菌素和阿苯达唑来消除这些寄生线虫。在没有并发地方性流行的(co-endemic)盘尾丝虫感染的国家(即,非洲以外的国家)使用抗蠕虫药物乙胺嗪防治淋巴丝虫病。使用伊维菌素来防治盘尾丝虫病。两种药物的最大功效是对抗在血流或真皮中发现的第一阶段幼虫。由于蠕虫可以存活长达14年,并且在其大部分寿命内都是生殖力旺盛的,因此必须对流行地区的人口进行多年的高覆盖率(至少65%)的治疗,以破坏疾病向未感染的人的传播。

[0008] 丝虫病治疗的两个主要限制因素是(i)缺乏杀巨丝虫(macrophilicidal)药物

(或对于盘尾丝虫病,永久地杀灭蠕虫的药物)和(ii)蠕虫产生耐药性的风险。例如,目前可获得的用于盘尾丝虫病的治疗剂包括伊维菌素,其杀死蠕虫幼虫,但对成年盘尾丝虫寄生虫具有很少活性或没有活性。因此,感染的患者必须用伊维菌素再治疗几年,直到成虫自然死亡。另外,在一些地区寄生虫内也存在对伊维菌素抗性的潜在迹象。Osei-Atweneboana MY等人,Phenotypic Evidence of Emerging Ivermectin Resistance in *Onchocerca volvulus*[在盘尾丝虫中出现伊维菌素抗性的表型证据],PLoS Negl Trop Dis[公共科学图书馆-被忽视的热带病]5(3):e998(2011)。另外,用伊维菌素治疗同时感染(i)班氏吴策线虫、马来丝虫、帝纹丝虫、和/或盘尾丝虫;和(ii)罗阿丝虫(*Loa loa*)的患者存在危险。在此类同时感染的患者中,伊维菌素治疗可能引起严重的反应,包括脑病,导致昏迷或甚至死亡。

[0009] 由内寄生虫犬恶丝虫(*Dirofilaria immitis*) (*D.immitis*)引起的心丝虫感染可能是动物诸如狗和猫中的严重且危及生命的疾病。心丝虫在它们成熟为最终将感染宿主动物的肺动脉的成虫之前具有复杂的生命周期,包括几个生命阶段。心丝虫传播还需要蚊子作为中间宿主来完成该生命周期。例如,心丝虫生命周期和传播过程的开始涉及蚊子叮咬先前感染的狗并且摄取含有心丝虫微丝蚴(幼虫阶段1)的血液。在蚊子体内,微丝蚴将经两周时间段蜕皮成感染性幼虫阶段3(L3)蠕虫。一旦蚊子叮咬另一只狗,感染性L3蠕虫将移动通过叮咬伤口进入宿主并且迁移到组织中,在那里它们将开始蜕皮成幼虫阶段4(L4)蠕虫(通常在感染后1至3天内)。随后,L4蠕虫将继续通过组织迁移并且在感染后大约50-70天蜕皮成性不成熟或“青春期”成虫(幼虫阶段5,不成熟成虫)。性成熟的蠕虫将最终迁移至狗的心脏和肺(最早在感染后70天)。感染后大约6-7个月,犬恶丝虫成虫达到成熟并且在肺动脉中性繁殖,导致狗的血液中微丝蚴(MF)产生和循环,从而完成心丝虫生命周期。

[0010] 最常用的心丝虫预防物是大环内酯(ML),诸如伊维菌素、莫昔克丁和司拉克丁。这些药剂每月施用一次,由此它们杀死宿主在前30天内获得的犬恶丝虫L3和L4蠕虫。它们的主要作用是通过杀死L3和L4蠕虫来中断心丝虫生命周期,从而防止成虫形成和随后的疾病。尽管在预防心丝虫病方面非常有效,但由于它们杀死循环微丝蚴的潜力,建议狗主人在开始用ML治疗之前测试狗是否存在心丝虫感染(即,心丝虫阳性狗)。血液中微丝蚴数量的快速减少可以导致超敏型反应和循环休克(例如过敏反应),推测是由死亡的或濒死的微丝蚴引起的。这些潜在的副作用可能会危及狗的生命,并且因此在许多ML产品标签上呈现为警示说明。因此,与靶向微丝蚴相比,选择性靶向L3和L4阶段蠕虫的新颖的心丝虫预防物的发现将提供潜在的安全优势。通过不杀死心丝虫阳性狗体内的循环微丝蚴,靶向治疗将防止已知用缺乏犬恶丝虫阶段选择性的其他心丝虫预防物发生的副作用。

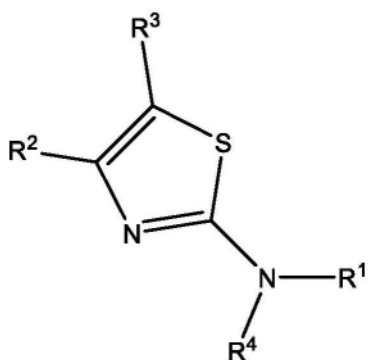
[0011] 因此,需要针对丝虫病的替代性且更有效的治疗。

[0012] 本申请中任何参考文献的引用或标识不应被解释为承认该参考文献是本申请的现有技术。

发明内容

[0013] 本文提供了具有式(I)的化合物:

[0014]

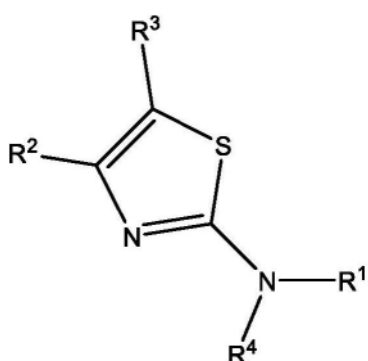


(I),

[0015] 以及其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体和立体异构体,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如本文所定义。

[0016] 本文还提供了具有式(II)的化合物:

[0017]

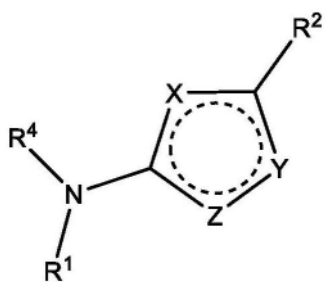


(II)

[0018] 以及其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体和立体异构体,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如本文所定义。

[0019] 本文还提供了具有式(III)的化合物:

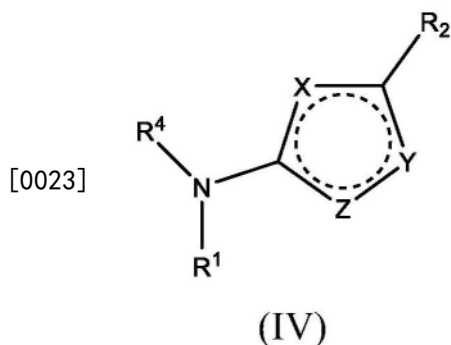
[0020]



(III)

[0021] 以及其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体和立体异构体,其中 X 、 Y 、 Z 、 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如本文所定义。

[0022] 本文还提供了具有式(IV)的化合物:



[0024] 以及其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体和立体异构体,其中X、Y、Z、R¹、R²、R³和R⁴如本文所定义。

[0025] 在一个方面,本文提供了如本披露中所描述的杂环化合物,诸如,例如,具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IIIb)、式(IIIc)、式(IIId)、式(IV)、式(IVa)、式(IVb)、或式(IVc)的杂环化合物,或来自表1、表2、表3、表4、或表5的化合物。

[0026] 在一个方面,本文提供了包含有效量的如本文所描述的杂环化合物和药学上可接受的载体、赋形剂或媒介物的药物组合物。在一些实施例中,药物组合物适于口服、肠胃外、黏膜、经皮或局部施用。

[0027] 在一个方面,本文提供了治疗感染蠕虫的受试者的方法。在另一方面,本文提供了杂环化合物用于治疗或预防蠕虫感染的用途,其包括向受蠕虫感染影响的受试者施用有效量的如本文所描述的杂环化合物。在一个方面,蠕虫感染是丝虫感染。

[0028] 在一个方面,本文提供了治疗感染丝虫的受试者的方法。在另一方面,本文提供了杂环化合物用于治疗或预防丝虫感染的用途,其包括向受丝虫感染影响的受试者施用有效量的如本文所描述的杂环化合物。

[0029] 在某些实施例中,本文所描述的方法包括向受试者施用治疗有效量的具有式(I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)的化合物或来自表1、表2、表3、表4、或表5的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、或立体异构体。

[0030] 本发明的化合物可用于治疗蠕虫病,其中蠕虫被分类为绦虫(条虫)、线虫(蛔虫)和吸虫(trematode)(扁虫或吸虫(fluke))。盘尾丝虫科内的丝虫线虫的非限制性实例包括以下属:马来布鲁线虫属物种(即,马来丝虫、彭亨布鲁丝虫、帝纹丝虫等)、班氏吴策线虫属物种(即,班氏吴策线虫等)、恶丝虫属物种(犬恶丝虫、匍行恶丝虫、熊恶丝虫(*D.ursi*)、薄恶丝虫(*D.tenuis*)、*D.spectans*、*D.lutrae*等)、棘唇属物种(即,隐现棘唇线虫、*D.repens*等)、盘尾丝虫属物种(即,吉氏盘尾丝虫、喉瘤盘尾丝虫、盘尾丝虫等)、丝绒虫属物种(傅氏油脂线虫(*E.bohmi*)、*E.elaphi*、波尔油脂线虫(*E.poeli*)、*E.sagitta*、施氏油脂线虫(*E.schneideri*)等)、曼森线虫属物种(即,奥氏曼森线虫(*M.ozzardi*)、常现曼森线虫(*M.perstans*)等)和罗阿属物种(即,罗阿丝虫)。在某些实施例中,丝虫是盘尾丝虫。在某些实施例中,丝虫是班氏吴策线虫。在某些实施例中,丝虫是马来丝虫。在某些实施例中,丝虫是帝纹丝虫。在某些实施例中,丝虫是曼森线虫属。在某些实施例中,丝虫是犬恶丝虫。

[0031] 在一个方面,本文提供了杂环化合物用于治疗或预防蠕虫感染的用途,其包括向受蠕虫感染影响的受试者施用有效量的如本文所描述的杂环化合物。在另一方面,本文提

供了杂环化合物用于治疗或预防丝虫感染的用途,其中该方法包括向受丝虫感染影响的受试者施用有效量的如本文所描述的杂环化合物。

[0032] 在一个方面,本文提供了杂环化合物,其用于作为药物使用。在具体实施例中,本文提供了杂环化合物,其用于在用于治疗或预防蠕虫感染的方法中使用,该方法包括向受试者施用有效量的杂环化合物。在具体实施例中,本文提供了杂环化合物,其用于在用于治疗或预防丝虫感染的方法中使用,该方法包括向受试者施用有效量的杂环化合物。

[0033] 在另一方面,本文提供了用于制备如本文所描述的杂环化合物的方法。

[0034] 本发明的实施例可以通过参考具体实施方式和实例来更充分地理解,具体实施方式和实例旨在举例说明非限制性实施例。

附图说明

[0035] 图1示出了从微丝蚴(L1)至成虫阶段的棉鼠丝虫(*L.sigmodontis*) (啮齿动物丝虫线虫)生命周期。

具体实施方式

[0036] 定义

[0037] 如本文所用,术语“包含(comprising)”和“包括(including)”可互换使用。术语“包含”和“包括”应被解释为指定所提及的所声明的特征或组分的存在,但不排除一个或多个特征或组分或其组的存在或添加。另外,术语“包含”和“包括”旨在包括术语“由……组成”涵盖的实例。因此,可以使用术语“由……组成”来替代术语“包括”和“包括”,以提供本发明的更特定的实施例。

[0038] 术语“由……组成”意指主题具有其所声明的组成的特征或组分的至少90%、95%、97%、98%或99%。在另一实施例中,术语“由……组成”从任何后接阐述的范围中排除任何其他特征或组分,但对所要达到的技术效果非必要的那些除外。

[0039] 如本文所用,术语“或”应被解释为包含性的“或”,意指任何一个或任何组合。因此,“A、B或C”意指以下中的任一个:“A;B;C;A和B;A和C;B和C;A、B和C”。只有当元素、功能、步骤或行为的组合以一些方式内在地相互排斥时,才会出现此定义的例外。

[0040] 如本文所用并且除非另外指明,否则“烷基”基团是饱和、部分饱和或不饱和的直链或支链的非环状烃,其具有1至10个碳原子,典型地1至8个碳,或在一些实施例中,1至6个、1至4个、或2至6个碳原子。代表性烷基基团包括-甲基、-乙基、-正丙基、-正丁基、-正戊基和-正己基;而饱和支链烷基包括-异丙基、-仲丁基、-异丁基、-叔丁基、-异戊基、-新戊基、叔戊基、-2-甲基戊基、-3-甲基戊基、-4-甲基戊基、-2,3-二甲基丁基等。“烯基”基团是含有一个或多个碳-碳双键的烷基基团。“炔基”基团是含有一个或多个碳-碳三键的烷基基团。不饱和烷基基团的实例包括但不限于乙烯基、烯丙基、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 和 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 等。烷基基团可以是取代或未取代的。当本文所述的烷基基团被称为“取代的”时,它们可以被以下取代:如见于本文披露的示例性化合物和实施例中的那些的任一个取代基或多个取代基,以及卤素;羟基;烷氧基;环烷基氧基;芳基氧基;杂环基氧基;杂芳基氧基;杂环烷基氧基;环烷基烷基氧基;芳烷基氧基;杂环基烷基

氧基、杂芳基烷基氧基、杂环烷基烷基氧基；氧代(=O)；氨基、烷基氨基、环烷基氨基、芳基氨基、杂环基氨基、杂芳基氨基、杂环烷基氨基；亚氨基；亚胺基；脒基；胍基；烯氨基；酰基氨基；磺酰基氨基；脲、硝基脲；肟；羟基氨基；烷氧基氨基；芳烷氧基氨基；胍基；酰胍基；亚胍基；叠氮基；硝基；硫代(-SH)、烷硫基；=S；亚磺酰基；磺酰基；氨基磺酰基；膦酸盐；氧膦基；酰基；甲酰基；羧基；酯；氨基甲酸酯；酰氨基；氰基；异氰酸基；异硫氰基；氰酸基；硫氰基；或-B(OH)₂。

[0041] 如本文所使用的且除非另外说明，否则“环烷基”基团是3至10个碳原子的饱和、或部分饱和的环状烷基基团，其具有可以任选地被取代的单个环或多个稠环或桥环。在一些实施例中，环烷基基团具有3至8个环成员，而在其他实施例中，环碳原子的数量范围为3至5、3至6、或3至7。此类环烷基基团包括例如单环结构诸如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、1-甲基环丙基、2-甲基环戊基、2-甲基环辛基等，或多环结构或桥环结构诸如1-二环[1.1.1]戊基、二环[2.1.1]己基、二环[2.2.1]庚基、二环[2.2.2]辛基、金刚烷基等。不饱和环烷基基团的实例包括环己烯基、环戊烯基、环己二烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基等。环烷基基团可以是取代或未取代的。此类取代的环烷基基团包括例如环己醇等。

[0042] 如本文所使用的且除非另外说明，否则“芳基”基团是具有6至14个碳原子的芳香族碳环基基团，其具有一个单环(例如，苯基)或多个稠环(例如，萘基或蒽基)。在一些实施例中，芳基基团在基团的环部分含有6-14个碳，在其他实施例中，含有6至12个或甚至6至10个碳原子。具体的芳基基团包括苯基、联苯基、萘基等。芳基基团可以是取代或未取代的。短语“芳基基团”还包括含有稠环的基团，例如稠合芳香族-脂肪族环体系(例如，茚满基、四氢萘基等)。

[0043] 如本文所使用的且除非另外说明，否则“杂芳基”基团是在杂芳香族环体系中具有一至四个杂原子作为环原子的芳香族环体系，其中环原子的剩余部分是碳原子。在一些实施例中，杂芳基基团在基团的环部分含有3至6个环原子，在其他实施例中，含有6至9个或甚至6至10个原子。合适的杂原子包括氧、硫和氮。在某些实施例中，杂芳基环体系是单环或双环的。非限制性实例包括但不限于基团例如吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、苯并异噁唑基(例如，苯并[d]异噁唑基)、噻唑基、吡咯基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、苯并噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、吡啶基(例如，吡啶-2-酮基)、异吡啶-1-酮基、氮杂吡啶基、吡咯并吡啶基(例如，1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基)、吡唑基、苯并咪唑基(例如，1H-苯并[d]咪唑基)、氮杂苯并咪唑基、咪唑并吡啶基(例如，1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基)、吡唑并吡啶基、三唑并吡啶基、苯并三唑基(例如，1H-苯并[d][1,2,3]三唑基)、苯并噁唑基(例如，苯并[d]噁唑基)、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、异噁唑并吡啶基、硫杂萘基、嘌呤基、黄嘌呤基、腺嘌呤基、鸟嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮基、四氢喹啉基、喹喔啉基和喹唑啉基基团。杂芳基基团可以是取代或未取代的。

[0044] 如本文所使用的且除非另外说明，否则“杂环基”是其中环碳原子中的一至四个独立地被杂原子替代的芳香族环体系(也称为杂芳基)或非芳香族环烷基(也称为杂环烷基)。合适的杂原子包括氧、硫和氮。在一些实施例中，杂环基基团包括3至10个环成员，而其他此类基团具有3至5、3至6、或3至8个环成员。杂环基还可以在任何环原子处(即，在该杂环的任何碳原子或杂原子处)键合至其他基团。杂环基基团可以是取代或未取代的。杂环基基团涵

盖不饱和的、部分饱和的和饱和的环体系,例如咪唑基、咪唑啉基和咪唑烷基(例如,咪唑烷-4-酮基或咪唑烷-2,4-二酮基)基团。短语杂环基包括稠环物质,包括含有稠合芳香族和非芳香族基团的那些,例如像1-和2-氨基四氢化萘、苯并三唑基(例如,1H-苯并[d][1,2,3]三唑基)、苯并咪唑基(例如,1H-苯并[d]咪唑基)、2,3-二氢苯并[1,4]二噁英基、和苯并[1,3]二氧杂环戊烯基。短语还包括含有杂原子的桥接多环体系,例如但不限于奎宁环基。杂环基基团的代表性实例包括但不限于氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、咪唑烷基(例如,咪唑烷-4-酮基或咪唑烷-2,4-二酮基)、吡唑烷基、噻唑烷基、四氢噻吩基、四氢呋喃基、间二氧杂环戊烯基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、咪唑啉基、吡唑基、吡唑啉基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、苯并异噁唑基(例如,苯并[d]异噁唑基)、噻唑基、噻唑啉基、异噻唑基、噻二唑基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基(例如,哌嗪-2-酮基)、吗啉基、硫代吗啉基、四氢吡喃基(例如,四氢-2H-吡喃基)、四氢噻喃基、氧硫杂环己烷基、二氧基(dioxy)、二噻烷基、吡喃基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、二氢吡啶基、二氢二噻英基(dihydrodithiiny)、二氢二亚硫酰、1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷基、高哌嗪基、奎宁环基、吡啶基(例如,吡啶-2-酮基)、异吡啶啉-1-酮基、二氢吡啶基、异吡啶基、异吡啶啉基、氮杂吡啶基、吡咯并吡啶基(例如,1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基)、吡唑基、吡唑啉基、苯并三唑基(例如,1H-苯并[d][1,2,3]三唑基)、苯并咪唑基(例如,1H-苯并[d]咪唑基或1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮基)、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁二唑基、苯并噁嗪基、苯并二噻英基、苯并氧硫杂环己二烯基、苯并噻嗪基、苯并噁唑基(例如,苯并[d]噁唑基)、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、吡唑并吡啶基(例如,1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶基)、氮杂苯并咪唑基、咪唑并吡啶基(例如,1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基)、三唑并吡啶基、异噁唑并吡啶基、嘌呤基、黄嘌呤基、腺嘌呤基、鸟嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮基、喹啉基、喹啉啉基、喹唑啉基、噌啉基、酞嗪基、茶啶基、蝶啶基、硫杂萘基、二氢苯并噻嗪基、二氢苯并呋喃基、二氢吡啶基、二氢苯并二噻英基、四氢吡啶基、四氢吡唑基、四氢苯并咪唑基、四氢苯并三唑基、四氢吡咯并吡啶基、四氢吡唑并吡啶基、四氢咪唑并吡啶基、四氢三唑并吡啶基、四氢嘧啶-2(1H)-酮和四氢喹啉基基团。代表性非芳香族杂环基基团不包括含有稠合芳香族基团的稠环物质。非芳香族杂环基基团的实例包括氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、吡咯烷基、咪唑烷基(例如,咪唑烷-4-酮基或咪唑烷-2,4-二酮基)、吡唑烷基、噻唑烷基、四氢噻吩基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基(例如,哌嗪-2-酮基)、吗啉基、硫代吗啉基、四氢吡喃基(例如,四氢-2H-吡喃基)、四氢噻喃基、氧硫杂环己烷基、二噻烷基、1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷基、高哌嗪基、奎宁环基、或四氢嘧啶-2(1H)-酮。代表性的取代的杂环基基团可以是单取代的或多次取代的,例如但不限于吡啶基基团或吗啉基基团,其被多种取代基(如下文所列出的那些)2-、3-、4-、5-、或6-取代或双取代。

[0045] 如本文所使用的且除非另外说明,否则“环烷基烷基”基团是具有下式的基团:-烷基-环烷基,其中烷基和环烷基在上文定义。取代的环烷基烷基基团可以在该基团的烷基、环烷基、或烷基和环烷基部分二者处被取代。代表性环烷基烷基基团包括但不限于环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基、环丙基乙基、环丁基乙基、环戊基乙基、环己基乙基、环戊基丙基、环己基丙基等。

[0046] 如本文所使用的且除非另外说明,否则“芳烷基”基团是具有下式的基团:-烷基-

芳基,其中烷基和芳基在上文定义。取代的芳烷基基团可以在该基团的烷基、芳基、或烷基和芳基部分二者处被取代。代表性芳烷基基团包括但不限于苄基和苯乙基基团和芳烷基基团,其中芳基基团稠合至环烷基基团,例如茚满-4-基乙基。

[0047] 如本文所使用的且除非另外说明,否则“杂环基烷基”基团是具有下式的基团:-烷基-杂环基,其中烷基和杂环基在上文定义。“杂芳基烷基”基团是具有下式的基团:-烷基-杂芳基,其中烷基和杂芳基在上文定义。“杂环烷基烷基”基团是具有下式的基团:-烷基-杂环烷基,其中烷基和杂环烷基在上文定义。取代的杂环基烷基基团可以在该基团的烷基、杂环基、或烷基和杂环基部分二者处被取代。代表性杂环基烷基基团包括但不限于吗啉-4-基乙基、吗啉-4-基丙基、呋喃-2-基甲基、呋喃-3-基甲基、吡啶-3-基甲基、四氢呋喃-2-基乙基、和吡咯-2-基丙基。

[0048] 如本文所使用的且除非另外说明,否则“卤素”是氟、氯、溴或碘。

[0049] 如本文所使用的且除非另外说明,否则“羟基烷基”基团是被一个或多个羟基基团取代的如以上所描述的烷基基团。

[0050] 如本文所使用的且除非另外说明,否则“烷氧基”基团是-O-(烷基),其中烷基在上文定义。“烷硫基”基团是-S-(烷基),其中烷基在上文定义。

[0051] 如本文所使用的且除非另外说明,否则“烷氧基烷基”基团是-(烷基)-O-(烷基),其中烷基在上文定义。

[0052] 如本文所使用的且除非另外说明,否则“环烷基氧基”基团是-O-(环烷基),其中环烷基在上文定义。

[0053] 如本文所使用的且除非另外说明,否则“芳基氧基”基团是-O-(芳基),其中芳基在上文定义。

[0054] 如本文所使用的且除非另外说明,否则“杂环基氧基”基团是-O-(杂环基),其中杂环基在上文定义。“杂芳基氧基”基团是-O-(杂芳基),其中杂芳基在上文定义。“杂环烷基氧基”基团是-O-(杂环烷基),其中杂环烷基在上文定义。

[0055] 如本文所使用的且除非另外说明,否则“氨基”基团是具有下式的基团:-NH₂、-NH(R[#])、或-N(R[#])₂,其中每个R[#]独立地是上文定义的烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基(例如,杂芳基或杂环烷基)、或杂环基烷基(例如,杂芳基烷基或杂环烷基烷基)基团,其各自独立地为取代的或未取代的。

[0056] 在一个实施例中,“氨基”基团是“烷基氨基”基团,其为具有下式的基团:-NH-烷基或-N(烷基)₂,其中每个烷基独立地在上文定义。术语“环烷基氨基”、“芳基氨基”、“杂环基氨基”、“杂芳基氨基”、“杂环烷基氨基”等与以上对于“烷基氨基”的描述相似,其中术语“烷基”分别被“环烷基”、“芳基”、“杂环基”、“杂芳基”、“杂环烷基”等替换。

[0057] 如本文所使用的且除非另外说明,否则“羧基”基团是具有下式的基团:-C(O)OH。

[0058] 如本文所使用的且除非另外说明,否则“酰基”基团是具有下式的基团:-C(O)(R[#])或-C(O)H,其中R[#]在上文定义。“甲酰基”基团是具有下式的基团:-C(O)H。

[0059] 如本文所使用的且除非另外说明,否则“酰氨基”基团是具有下式的基团:-C(O)-NH₂、-C(O)-NH(R[#])、-C(O)-N(R[#])₂、-NH-C(O)H、-NH-C(O)-(R[#])、-N(R[#])-C(O)H、或-N(R[#])-C(O)-(R[#]),其中每个R[#]独立地在上文定义。

[0060] 在一个实施例中,“酰氨基”基团是“氨基羧基”基团,其为具有下式的基团:-C(O)-

NH_2 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^\#)_2$, 其中每个 $\text{R}^\#$ 独立地在上文定义。

[0061] 在一个实施例中, “酰氨基”基团是“酰基氨基”基团, 其为具有下式的基团: $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\#)-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、或 $-\text{N}(\text{R}^\#)-\text{C}(\text{O})-(\text{R}^\#)$, 其中每个 $\text{R}^\#$ 独立地在上文定义。

[0062] 如本文所使用的且除非另外说明, 否则“磺酰基氨基”基团是具有下式的基团: $-\text{NHSO}_2(\text{R}^\#)$ 或 $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{SO}_2(\text{R}^\#)$, 其中每个 $\text{R}^\#$ 在上文定义。

[0063] 如本文所使用的且除非另外说明, 否则“酯”基团是具有下式的基团: $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{R}^\#)$ 或 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{R}^\#)$, 其中 $\text{R}^\#$ 在上文定义。

[0064] 在一个实施例中, “酯”基团是“烷氧基羰基”基团, 其是具有下式的基团: $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{烷基})$, 其中烷基在上文定义。术语“环烷基氧基羰基”、“芳基氧基羰基”、“杂环基氧基羰基”、“杂芳基氧基羰基”、“杂环烷基氧基羰基”等与以上对于“烷氧基羰基”的描述相似, 其中术语“烷氧基”分别被“环烷基氧基”、“芳基氧基”、“杂环基氧基”、“杂芳基氧基”、“杂环烷基氧基”等替换。

[0065] 如本文所使用的且除非另外说明, 否则“氨基甲酸酯”基团是具有下式的基团: $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{R}^\#)$ 、或 $-\text{N}(\text{R}^\#)-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{R}^\#)$, 其中每个 $\text{R}^\#$ 独立地在上文定义。

[0066] 如本文所使用的且除非另外说明, 否则“脲”基团是具有下式的基团: $-\text{NH}(\text{CO})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{R}^\#)$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{R}^\#)$ 、或 $-\text{N}(\text{R}^\#)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^\#)_2$, 其中每个 $\text{R}^\#$ 独立地在上文定义。

[0067] 如本文所使用的且除非另外说明, 否则“亚磺酰基”基团是具有下式的基团: $-\text{S}(\text{O})\text{R}^\#$, 其中 $\text{R}^\#$ 在上文定义。

[0068] 如本文所使用的且除非另外说明, 否则“磺酰基”基团是具有下式的基团: $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\#$, 其中 $\text{R}^\#$ 在上文定义。

[0069] 如本文所使用的且除非另外说明, 否则“氨基磺酰基”基团是具有下式的基团: $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{R}^\#)$ 、或 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^\#)_2$, 其中每个 $\text{R}^\#$ 独立地在上文定义。

[0070] 当本文所描述的基团(烷基基团除外)被称为“取代的”时, 它们可以被任意一个或多个适当的取代基取代。取代基的说明性实例是见于本文披露的示例性化合物和实施例中的那些, 以及卤素; 烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、杂环烷基、环烷基烷基、芳烷基、杂环基烷基、杂芳基烷基、杂环烷基烷基, 其任选地进一步被取代; 羟基; 烷氧基; 环烷基氧基、芳基氧基、杂环基氧基、杂芳基氧基、杂环烷基氧基、环烷基烷基氧基、芳烷基氧基、杂环基烷基氧基、杂芳基烷基氧基、杂环烷基烷基氧基; 氧代($=\text{O}$); 氧化物(例如, 被氧化物取代的氮原子被称为N-氧化物); 氨基、烷基氨基、环烷基氨基、芳基氨基、杂环基氨基、杂芳基氨基、杂环烷基氨基; 亚氨基; 亚胺基; 脒基; 胍基; 烯氨基; 酰基氨基; 磺酰基氨基; 脲、硝基脲; 肟; 羟基氨基; 烷氧基氨基; 芳烷氧基氨基; 胍基; 酰胍基; 亚胍基; 叠氮基; 硝基; 硫代($-\text{SH}$)、烷硫基; $=\text{S}$; 亚磺酰基; 磺酰基; 氨基磺酰基; 膦酸盐; 氧膦基; 酰基; 甲酰基; 羧基; 酯; 氨基甲酸酯; 酰氨基; 氰基; 异氰酸基; 异硫氰基; 氰酸基; 硫氰基; 或 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 。

[0071] 如本文所使用的, 术语“杂环化合物”包括具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IIIb)、式(IIIc)、式(IIId)、式(IV)、式(IVa)、式(IVb)和式(IVc)的化合物, 以及本文所提供的具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IIIb)、式(IIIc)、式(IIId)、式(IV)、式(IVa)、式(IVb)和式(IVc)的化合物的另外的实施例。例如, 术语“杂环化合物”包括具有式

(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IIIb)、式(IIIc)、式(IIId)、式(IV)、式(IVa)、式(IVb)和式(IVc)、表1、表2、表3、表4和表5的氘代化合物。在一个实施例中,“杂环化合物”是表1、表2、表3、表4、或表5中所列出的化合物。在某些实施例中,术语“杂环化合物”包括本文所提供的杂环化合物的药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、和/或立体异构体。

[0072] 如本文所使用的,术语“一种或多种药学上可接受的盐”是指从药学上可接受的无毒酸或碱(包括无机酸和碱以及有机酸和碱)制备的盐。具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IIIb)、式(IIIc)、式(IIId)、式(IV)、式(IVa)、式(IVb)、式(IVc)、表1、表2、表3、表4、或表5的化合物的合适的药学上可接受的碱加成盐包括但不限于由铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌制成的金属盐或由赖氨酸、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基-葡糖胺)和普鲁卡因制成的有机盐。合适的无毒酸包括但不限于无机酸和有机酸,诸如乙酸、海藻酸、邻氨基苯甲酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙烯磺酸、甲酸、富马酸、糠酸、半乳糖醛酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、谷氨酸、乙醇酸、氢溴酸、盐酸、羟乙基磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、硝酸、帕莫酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、丙酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、磺胺酸、硫酸、酒石酸和对甲苯磺酸。特别的无毒酸包括盐酸、氢溴酸、马来酸、磷酸、硫酸和甲磺酸。因此,具体的盐的实例包括盐酸盐和甲磺酸盐。其他是本领域熟知的,参见例如,Remington's Pharmaceutical Sciences[雷明顿药物科学],第18版,Mack Publishing[麦克出版公司],宾夕法尼亚州伊斯顿(Easton PA)(1990)或Remington:The Science and Practice of Pharmacy[雷明顿:药物科学与实践],第19版,Mack Publishing[麦克出版公司],宾夕法尼亚州伊斯顿(1995)。

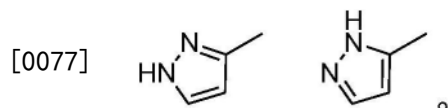
[0073] 如本文所使用的且除非另外指示,否则术语“立体异构体”或“立体异构体纯的”意指杂环化合物的一种立体异构体,其基本不含该化合物的其他立体异构体。例如,具有一个手性中心的立体异构体纯的化合物将基本上不含该化合物的相反对映异构体。具有两个手性中心的立体异构体纯的化合物将基本上不含该化合物的其他非对映异构体。典型的立体异构体纯的化合物包含按重量计大于约80%的化合物的一种立体异构体和按重量计小于约20%的化合物的其他立体异构体、按重量计大于约90%的化合物的一种立体异构体和按重量计小于约10%的化合物的其他立体异构体、按重量计大于约95%的化合物的一种立体异构体和按重量计小于约5%的化合物的其他立体异构体、或按重量计大于约97%的化合物的一种立体异构体和按重量计小于约3%的化合物的其他立体异构体。杂环化合物可以具有手性中心并且可以作为外消旋体、单一的对映异构体或非对映异构体及其混合物存在。本文所披露的实施例包括所有此类的异构形式,包括其混合物。

[0074] 本文所披露的实施例涵盖了此类杂环化合物的立体异构体纯的形式的使用以及这些形式的混合物的使用。例如,包含等量或不等量的特定杂环化合物的对映异构体的混合物可以用于本文所披露的方法和组合物中。这些异构体可以是非对称合成的或使用标准技术诸如手性柱或手性拆分剂进行拆分。参见,例如,Jacques,J.等人,Enantiomers, Racemates and Resolutions[对映异构体,外消旋体和拆分](Wiley-Interscience[威立-国际科学出版公司],纽约,1981);Wilens,S.H.等人,Tetrahedron[四面体]33:2725(1977);Eliel,E.L.,Stereochemistry of Carbon Compounds[碳化合物的立体化学](McGraw-Hill[麦格劳-希尔出版公司],NY,1962);以及Wilens,S.H.,Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions[拆分剂和光学拆分表]第268页(E.L.Eliel编辑,Univ.of

Notre Dame Press[圣母大学出版社],Notre Dame,IN,1972)。

[0075] 还应注意,杂环化合物可以包括E和Z异构体或其混合物、以及顺式和反式异构体或其混合物。在某些实施例中,杂环化合物被分离为E或Z异构体。在其他实施例中,杂环化合物是E和Z异构体的混合物。

[0076] “互变异构体”是指化合物处于彼此平衡的异构形式。异构形式的浓度将取决于该化合物所在的环境并且根据例如该化合物是固体还是在有机溶液或水溶液中而变化。例如,在水溶液中,吡唑可表现为以下异构形式,它们被称为彼此的互变异构体:



[0078] 如本领域技术人员容易理解的,多种官能团和其他结构可以表现出互变异构现象,并且具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IIIb)、式(IIIc)、式(IIId)、式(IV)、式(IVa)、式(IVb)和式(IVc)的化合物的所有互变异构体都在本发明的范围内。

[0079] 还应当注意,杂环化合物可以在至少一个原子中含有非天然比例的原子同位素。例如,化合物可以用放射性同位素例如像氚(^3H)、碘-125 (^{125}I)、硫-35 (^{35}S)、或碳-14 (^{14}C) 进行放射性标记,或者可以诸如用碳-13 (^{13}C)、或氮-15 (^{15}N) 进行同位素富集。如本文所使用的,“同位素体”是同位素富集的化合物。术语“同位素富集的”是指具有原子的天然同位素组成以外的同位素组成的原子。“同位素富集的”还可以指如下化合物,该化合物含有至少一个具有原子的天然同位素组成以外的同位素组成的原子。术语“同位素组成”是指对于给定原子每种同位素存在的量。放射性标记的和同位素富集的化合物可用作治疗剂(例如,癌症和炎症治疗剂)、研究试剂(例如,结合测定试剂)和诊断剂(例如,体内显像剂)。如本文所描述的杂环化合物的所有同位素变体,无论是否具有放射性,均旨在涵盖在本文所提供的实施例的范围内。在一些实施例中,提供了杂环化合物的同位素体,例如,同位素体是碳-13、或氮-15富集的杂环化合物。如本文所使用的,“氘代”意指其中至少一个氢(H)已经被氘(由D或 ^2H 指示)替换的化合物,即,化合物在至少一个位置上富含氘。应当注意,如果在所描绘的结构和该结构的名称之间存在差异,则所描绘的结构将被给予更大的权重。

[0080] 如本文所使用的,“抑制(inhibit)”和“抑制(inhibition)”意指在杂环化合物的存在下,指定活性(例如,蠕虫活动力)的特定响应相对降低。蠕虫活动力(例如盘尾丝虫、马来丝虫和/或帝纹丝虫的活动力)的抑制可以通过本文所描述的测定来确定。

[0081] 如本文所使用的“治疗”意指障碍、疾病或病症、或与障碍、疾病或病症相关的一个或多个症状的完全或部分减轻,或这些症状的进一步发展或恶化的减缓或停止,或障碍、疾病或病症本身的一个或多个病因的减轻或消除。在一个实施例中,障碍、疾病或病症是蠕虫感染。

[0082] 如本文所使用的“预防”意指延迟和/或阻止障碍、疾病或病症的完全或部分发作、复发或传播;阻止受试者罹患障碍、疾病或病症;或降低受试者罹患障碍、疾病或病症的风险的方法。在一个实施例中,障碍、疾病或病症是蠕虫感染。

[0083] 与杂环化合物相关的术语“有效量”意指能够治疗或预防本文所披露的障碍、疾病或病症或其症状的量。在一个实施例中,障碍、疾病或病症是蠕虫感染。

[0084] 术语“受试者”或“患者”包括人和其他灵长类动物以及家养和半家养动物,包括但

不限于家禽、蜜蜂、母牛、绵羊、牛、山羊、猪、马、狗、猫、兔、大鼠、小鼠等。术语“家禽”包括所有类型的家禽,包括但不限于鸡、火鸡、鸭、鹅、平胸鸟群和猎鸟。在某些实施例中,受试者是人。在某些实施例中,受试者是狗。在某些实施例中,受试者是猫。在某些实施例中,受试者是家畜。在某些实施例中,受试者是母牛。在某些实施例中,受试者是绵羊。在另一实施例中,受试者是山羊。

[0085] 术语“组合”或“以组合”施用包括作为混合物施用,使用单独配制品同时施用和以任何顺序连续施用。

[0086] 如本文所使用的术语“蠕虫感染(helminthic infections)”或“蠕虫感染(helminth infection)”是指由寄生虫引起的感染。由蠕虫引起的感染(称为“蠕虫病(helminthiasis)”(复数“蠕虫病(helminthiases)”)是其中身体的一部分感染寄生虫(称为蠕虫)的人和其他动物的任何大寄生虫病。这些寄生虫种类繁多,其被广泛地分类为绦虫、吸虫和蛔虫。

[0087] 如本文所使用的术语“丝虫病”是指由丝虫线虫引起的蠕虫感染。盘尾丝虫科内的丝虫线虫的非限制性实例包括以下属:马来布鲁线虫属物种(即,马来丝虫、彭亨布鲁丝虫、帝纹丝虫等)、班氏吴策线虫属物种(即,班氏吴策线虫等)、恶丝虫属物种(犬恶丝虫、匍行恶丝虫、熊恶丝虫(*D.ursi*)、薄恶丝虫(*D.tenuis*)、*D.spectans*、*D.lutrae*等)、棘唇属物种(即,隐现棘唇线虫、*D.repens*等)、盘尾丝虫属物种(即,吉氏盘尾丝虫、喉瘤盘尾丝虫、盘尾丝虫等)、丝绒虫属物种(傅氏油脂线虫(*E.bohmi*)、*E.elaphi*、波尔油脂线虫(*E.poeli*)、*E.sagitta*、施氏油脂线虫(*E.schneideri*)等)、曼森线虫属物种(即,奥氏曼森线虫(*M.ozzardi*)、常现曼森线虫(*M.perstans*)等)和罗阿属物种(即,罗阿丝虫)。感染是寄生虫物种对宿主有机体的定殖。人丝虫线虫感染可以引起淋巴丝虫病或盘尾丝虫病。术语“淋巴丝虫病”是指被线虫班氏吴策线虫、马来丝虫或帝纹丝虫感染。术语“盘尾丝虫病”是指被线虫盘尾丝虫感染。淋巴丝虫病可以引起阴囊积水、淋巴水肿和象皮病。盘尾丝虫病可以引起皮肤炎症和失明,所谓的河盲症。在狗中,被称为犬恶丝虫或匍行恶丝虫的线虫物种感染引起恶丝虫病。在绵羊和山羊中,被称为捻转血矛线虫(*Haemonchus contortus*)的线虫物种感染引起血矛线虫病。

[0088] 如本文中可互换使用的术语“蠕虫”或“线虫”是指生物体的所有生命阶段,诸如卵、未受精卵、受精卵、幼虫或幼体蠕虫、处于四个幼虫阶段(L1、L2、L3、L4)中任一阶段的幼虫、处于性不成熟阶段(L5阶段)的蠕虫、处于成熟阶段的蠕虫、处于完全成熟阶段的蠕虫、成虫、处于寄生前阶段的蠕虫、或处于寄生阶段的蠕虫。

[0089] 如本文所使用的术语“微丝蚴”或“mf”是指某些寄生线虫的生命周期中的早期阶段。微丝蚴被认为是也称为L1的第一幼虫阶段。术语“微丝蚴”、“mf”或“L1”可替代地和/或可互换地使用。

[0090] 如本文所使用的术语“巨丝虫(macrophilaria)”是指某些寄生线虫的生命周期中的成虫阶段。

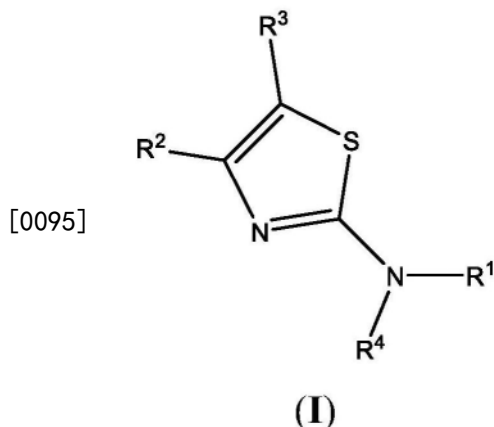
[0091] 除非另有定义,否则本文所使用的技术和科学术语具有与本申请所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。

[0092] 出人意料地,发现本文所披露的化合物有效治疗蠕虫感染,例如,丝虫感染。体外和体内结果证明,本文所披露的化合物有效对抗丝虫线虫。在一些实施例中,本文所披露的

化合物出人意料地在成年阶段和幼年阶段的寄生线虫之间呈现不同的活性。在一些此类实施例中,本文所披露的化合物选择性地有效对抗成年丝虫线虫(也称为杀巨丝虫活性)。在其他实施例中,本文所披露的化合物选择性地有效对抗幼年阶段丝虫线虫(也称为杀微丝蚴(microfilaricidal)活性)。因此,本文所披露的化合物具有成为强效的抗丝虫药物的潜力。

[0093] 化合物

[0094] 本文提供了具有以下式(I)的化合物:



[0096] 以及其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体和立体异构体,其中:

[0097] R^1 是异噻啉基;吡咯并吡啶基;2-噻啉基、或2-吡啶基,其中2-吡啶基被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、CN、取代或未取代的 C_{1-4} 烷基、取代或未取代的 C_{3-7} 环烷基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的单环杂芳基、取代或未取代的3-6元杂环基、 $-OR^5$ 、 $-SR$ 、 $-CONR_2^6$ 、 $-CON(C_{1-3}\text{烷基})$ (取代或未取代的 C_{3-7} 环烷基)、 $-NRCO(C_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-CO$ (取代或未取代的3-6元杂环基)、 $-SO_2NR_2$ 和 SO_2R^5 ;

[0098] R^2 是5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡啶基、2-噻啉基、或2-吡啶基,其被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、取代或未取代的 C_{1-4} 烷基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、 $-OR^5$ 、 $-SR$ 、 $-CONR_2$ 和 $-SO_2R^5$,或两个原子与它们所附接的碳一起形成取代或未取代的5-6元杂环基;

[0099] R^3 是H、 $-CN$ 、取代或未取代的 C_{1-4} 烷基、 $(C_{1-3}\text{烷基})O(C_{1-3}\text{烷基})$ (取代或未取代的 C_{3-7} 环烷基)、 $-(C_{1-3}\text{烷基})OR$ 、 $(C_{1-3}\text{烷基})$ (取代或未取代的3-6元杂环基)、 $-C(O)$ (取代或未取代的3-10元杂环基)、 $-C(O)OR$ 、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、 $(C_{1-3}\text{烷基})NR_2^6$ 、 $-(C_{1-3}\text{烷基})N(C_{1-3}\text{烷基})$ (取代或未取代的 C_{3-7} 环烷基)、 $CONR_2^6$ 、或 $-C(O)N(C_{1-3}\text{烷基})NR_2$;

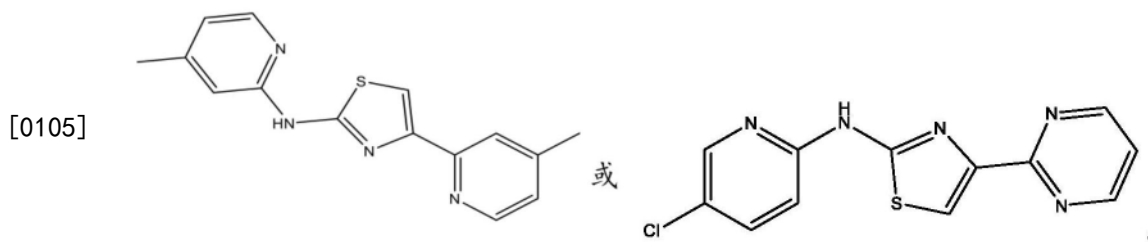
[0100] R^4 是H或取代或未取代的 C_{1-3} 烷基、或取代或未取代的 $-(C_{1-3}\text{烷基})C_{6-10}$ 芳基;

[0101] R^5 是H、取代或未取代的 C_{1-5} 烷基、取代或未取代的 C_{3-7} 环烷基、或取代或未取代的3-6元杂环基;

[0102] 每个 R^6 独立地选自H、取代或未取代的 C_{1-5} 烷基、取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基、取代或未取代的3-6元杂环基和 $(C_{1-3}\text{烷基})$ (取代或未取代的3-6元杂环基);并且

[0103] 每个R独立地选自H和取代或未取代的 C_{1-4} 烷基;

[0104] 前提是化合物不是4-甲基-N-[4-(4-甲基-2-吡啶基)-2-噻唑基]-2-吡啶胺或N-(5-氯吡啶-2-基)-4-(噻啉-2-基)噻唑-2-胺,其具有结构



[0106] 在具有式(I)的化合物的一个实施例中, R^1 是异喹啉基; 1H-吡咯并[3,2-c]吡啶基; 或 1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基。

[0107] 在具有式(I)的化合物的一个实施例中, R^1 是2-嘧啶基, 其中2-嘧啶基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: 取代或未取代的 C_{1-4} 烷基、取代或未取代的 C_{3-7} 环烷基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的单环杂芳基、取代或未取代的3-6元杂环基、 $-OR^5$ 、 $-CONR^6_2$ 、 $-NRCO(C_{1-3}$ 烷基) 和 $-CO$ (取代或未取代的3-6元杂环基)。

[0108] 在具有式(I)的化合物的一个实施例中, R^1 是2-嘧啶基, 其中2-嘧啶基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: 取代或未取代的 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 CF_3 、环丙基、环丁基、环戊基、 $-OR^5$ 、取代或未取代的苯基、取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的二氢吡喃基、取代或未取代的哌啶基、取代或未取代的哌嗪基、 $-CONR^6_2$ 、 $-CON(C_{1-3}$ 烷基) (取代或未取代的 C_{3-7} 环烷基)、 $-NRCO(C_{1-3}$ 烷基)、 $-CO$ (取代或未取代的3-6元杂环基)。

[0109] 在具有式(I)的化合物的一个实施例中, R^1 是2-嘧啶基, 其中2-嘧啶基是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: 取代或未取代的 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 CF_3 、环丙基、 OR^5 、取代或未取代的苯基、取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的二氢吡喃基、取代或未取代的哌啶基、取代或未取代的哌嗪基、 $-CONR^6_2$ 和 $-NCH_3COCH_3$ 。

[0110] 在具有式(I)的化合物的一个实施例中, R^1 是2-吡啶基, 其中2-吡啶基被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: 卤素、 $-CN$ 、取代或未取代的 C_{1-4} 烷基、取代或未取代的 C_{3-7} 环烷基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的单环杂芳基、取代或未取代的3-6元杂环基、 $-OR^5$ 、 $-SR$ 、 $-CONR^6_2$ 、 $-CON(C_{1-3}$ 烷基) (取代或未取代的 C_{3-7} 环烷基)、 $-NRCO(C_{1-3}$ 烷基)、 $-CO$ (取代或未取代的3-6元杂环基)、 $-SO_2NR_2$ 和 SO_2R^5 。

[0111] 在具有式(I)的化合物的一些实施例中, R^1 是被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的2-吡啶基时: F 、 Br 、 Cl 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 CF_3 、环丙基、环丁基、环戊基、 $-OR^5$ 、 $-SR$ 、取代或未取代的苯基、取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的二氢吡喃基、取代或未取代的哌啶基、取代或未取代的哌嗪基、取代或未取代的吡咯烷酮基、 $-CONR^6_2$ 、 $-CON(C_{1-3}$ 烷基) (取代或未取代的 C_{3-7} 环烷基)、 $-NRCO(C_{1-3}$ 烷基)、 $-CO$ (取代或未取代的3-6元杂环基)、 $-SO_2NR_2$ 和 $-SO_2R^5$ 。

[0112] 在一些实施例中, R^1 是被一个或多个 OR^5 取代的2-吡啶基。在一些此类实施例中, R^5 是 H 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、四氢呋喃基、四氢吡喃基、或1-甲基哌啶基。在一些此类实施例中, R^5 是 H 、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、或四氢吡喃基。在一些此类实施例中, R^5 是 H 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、哌啶基、1-甲基哌啶基、四氢呋喃基、或四氢吡喃基。在一些此类实施例中, R^5 是 H 或 $-CH_3$ 。在一些此类实施例中, R^5 是 $-CH_3$ 。在一些实施例中, R^5 是 $-CH(CH_3)_2$ 。在一些此类实施例中, R^5 是四氢吡喃基。在一些此类实施例中, R^5 是1-甲基哌啶基。

[0113] 在具有式(I)的化合物的一些实施例中, R^1 是被一个或多个 $-\text{CONR}^6_2$ 取代的2-吡啶基。在一些此类实施例中,每个 R^6 独立地是H;取代或未取代的 C_{1-5} 烷基,其选自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$;取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基,其选自环丙基、环丁基、环戊基和环己基;其中烷基和环烷基任选地被一个或多个独立地选自OH、 OCH_3 和F的取代基取代。在一些实施例中,每个 R^6 独立地是H;取代或未取代的 C_{1-5} 烷基,其选自 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$;取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基,其选自环戊基和环己基;其中烷基和环烷基任选地被一个或多个独立地选自OH、 OCH_3 和F的取代基取代。

[0114] 在一些实施例中, R^1 是2-吡啶基,其被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:F、Br、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 CF_3 、环丙基、环丁基、环戊基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}$ -四氢呋喃基、 $-\text{O}$ -四氢吡喃基、 $-\text{SCH}_3$ 、取代或未取代的苯基、取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的二氢吡喃基、取代或未取代的哌啶基、取代或未取代的哌嗪基、取代或未取代的吡咯烷酮基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHCH}_3$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CONHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CONHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$ -吡咯烷基、 $-\text{CONH}$ (环丙基)、 $-\text{CONH}$ (环丁基)、 $-\text{CONH}$ (环戊基)、 $-\text{CONH}$ (环己基)、 $-\text{CO}$ (氮杂环丁烷基)、 $-\text{CO}$ (哌啶基)、 $-\text{CO}$ (哌嗪基)、 $-\text{CO}$ (吗啉基)、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)$ -环丙基、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 和 $-\text{SO}_2$ (氮杂环丙烷基);其中该环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷基、哌啶基和哌嗪基是任选地氟化的。

[0115] 在一些实施例中, R^1 是2-吡啶基,其被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:F、Br、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 CF_3 、环丙基、环丁基、环戊基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}$ -四氢吡喃基、 $-\text{SCH}_3$ 、取代或未取代的苯基、取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的二氢吡喃基、取代或未取代的哌啶基、取代或未取代的哌嗪基、取代或未取代的吡咯烷酮基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CONHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$ -吡咯烷基、 $-\text{CONH}$ (环戊基)、 $-\text{CONH}$ (环己基)、 $-\text{CO}$ (氮杂环丁烷基)、 $-\text{CO}$ (哌啶基)、 $-\text{CO}$ (哌嗪基)、 $-\text{CO}$ (吗啉基)、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 和 $-\text{SO}_2$ (氮杂环丙烷基);其中该环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷基、哌啶基和哌嗪基是任选地氟化的。

[0116] 在一些实施例中, R^1 是2-吡啶基,其被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:F;Br;Cl; $-\text{CN}$; $-\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}_3$; $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; CF_3 ;环丙基;环戊基; $-\text{OH}$; $-\text{OCH}_3$; $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$; $-\text{O}$ -四氢吡喃基; $-\text{SCH}_3$;苯基;苯基(COOH);1-甲基吡啶基;二氢吡喃基;1-甲基-哌啶基;被 COOH 、 $-\text{CONHCH}_3$ 、或 $-\text{CONHCH}_2\text{CF}_3$ 取代的哌啶基;1-甲基-哌嗪基;被 $-\text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 和 CO -环丙基- CF_3 取代的哌嗪基; $-\text{CONH}_2$; $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$; $-\text{CONHCH}(\text{CH}_3)_2$; $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$; $-\text{CONHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$; $-\text{CONHCH}_2\text{CF}_3$; $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$ -吡咯烷基; $-\text{CONH}$ (环戊基); $-\text{CONH}$ (二氟环己基); $-\text{CO}$ (二氟氮杂环丁烷基); $-\text{CO}$ (二氟哌啶基); $-\text{CO}$ (哌嗪基); $-\text{CO}$ (吗啉基); $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$; $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 和 $-\text{SO}_2$ (氮杂环丙烷基)。

[0117] 在具有式(I)的化合物的一些实施例中, R^2 是被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的2-吡啶基:F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 CH_3 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、取代或未取代的苯基、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^5$ 和 $-\text{CONR}_2$ 。在一些实施例中, R^2 是被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的2-吡啶基:F、Cl、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、

OCH₂CF₃、-O-环丙基、-O-氧杂环丁烷基、-O-(1-甲基-氮杂环丁烷基)、-O-(1-甲基-哌啶基)、-O-四氢呋喃基、-O-四氢吡喃基、-SCH₃、-CONH₂、-CONHCH₃、-CON(CH₃)₂、-CONHCH₂CH₃、-CON(CH₂CH₃)₂、-SO₂CH₃和取代或未取代的苯基。在一些此类实施例中，R²是被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的2-吡啶基：F、Cl、-CN、CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃、-CHF₂、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-OCH₂CF₃、-O-环丙基、-O-氧杂环丁烷基、-O-(1-甲基-氮杂环丁烷基)、-O-(1-甲基-哌啶基)、-O-四氢吡喃基、-SCH₃、-CONH₂、-CON(CH₃)₂、-SO₂CH₃和取代或未取代的苯基。在一些此类实施例中，R²被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：F、Cl、-CN、CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃、-CHF₂、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-OCH₂CF₃、-O-环丙基、-O-氧杂环丁烷基、-O-(1-甲基-氮杂环丁烷基)、-O-(1-甲基-哌啶基)、-O-四氢吡喃基、-SCH₃、-CONH₂、-CON(CH₃)₂、-SO₂CH₃、苯基、以及被环丙基(COOH)取代的苯基。

[0118] 在具有式(I)的化合物的一些实施例中，R²是2-吡啶基，其中两个原子与它们所附接的碳一起形成取代或未取代的5-6元杂环基。在一些此类实施例中，R²是取代或未取代的2,3-二氢呋喃并[2,3-c]吡啶基、2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基、或1,3-二氢-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶基-2-酮。

[0119] 在具有式(I)的化合物的一些实施例中，R²是5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡啶基、或2-嘧啶基。

[0120] 在具有式(I)的化合物的一些实施例中，R³是H、-CN、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₃、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂OCH₂-环丙基、-CH₂OCH₂-环丁基、-CH₂CH₂O-环丁基、-CH₂CH₂OCH₂-环丙基、-CH₂OCH₂CH₂-环丙基、-CH₂N(CH₃)₂、-CH₂-氮杂环丁烷基、-CH₂-哌啶基、-CH₂(二甲基吗啉基)、-CH₂(二甲基哌嗪基)、-CH₂-吡咯烷基、-CH₂(吗啉基)、-COOH、-CO(二甲基吗啉基)、-CO(吗啉基)、-CO(1,3-二氧戊环-哌啶基)、-CO(哌啶基)、-CO(吡咯烷基)、-CO(1-甲基-哌嗪基)、-CO(八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪基)、-CONHCH₂-环己基、-CONHCH₂-四氢吡喃基、-CONHCH₂-环戊基、-CONH(CH₂)₂N(CH₃)₂、-CON(CH₃)₂、或苯基。在具有式(I)的化合物的一些实施例中，R³是H、-CH₃、-CH₂OH、-CH₂OCH₂-环丙基、-CH₂-氮杂环丁烷基、-CH₂-哌啶基、或苯基。

[0121] 在具有式(I)的化合物的一些实施例中，R⁴是H、-CH₃、或-CH₂-苯基。

[0122] 在具有式(I)的化合物的一些实施例中，其中当R¹是被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的2-吡啶基时：F、Br、Cl、-CN、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、CF₃、环丙基、环丁基、环戊基、-OR⁵、-SR、取代或未取代的苯基、取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的二氢吡喃基、取代或未取代的哌啶基、取代或未取代的哌嗪基、取代或未取代的吡咯烷酮基、-CONR⁶₂、-CON(C₁₋₃烷基)(取代或未取代的C₃₋₇环烷基)、-NRCO(C₁₋₃烷基)、-CO(取代或未取代的3-6元杂环基)、-SO₂NR₂和-SO₂R⁵；R²是被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的2-吡啶基：F、Cl、-CN、-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃、-CHF₂、取代或未取代的苯基、-OR⁵、-SR、-CONR₂和-SO₂R⁵。在一些其他此类实施例中，R³是H、-CN、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₃、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂OCH₂-环丙基、-CH₂OCH₂-环丁基、-CH₂CH₂O-环丁基、-CH₂CH₂OCH₂-环丙基、-CH₂OCH₂CH₂-环丙基、-CH₂N(CH₃)₂、-CH₂-氮杂环丁烷基、-CH₂-哌啶基、-CH₂(二甲基吗啉基)、-CH₂(二甲基哌嗪基)、-CH₂-吡咯烷基、-CH₂(吗啉基)、-COOH、-CO(二甲基吗啉基)、-CO(吗啉基)、-CO(1,3-二氧戊环-哌啶基)、-CO(哌啶基)、-CO(吡咯烷基)、-CO(1-甲基-哌嗪基)、-CO(八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪基)、-CONHCH₂-环己基、-CONHCH₂-四氢吡喃基、-CONHCH₂-环戊基、-CONH(CH₂)₂N(CH₃)₂、-CON(CH₃)₂、或苯基。在一些其他此类实施例中，R⁴是H、-CH₃、或

CH₂-苯基。在一些其他此类实施例中,R⁴是H。在一些其他此类实施例中,R⁴是-CH₃。在一些其他此类实施例中,R⁴是-CH₂-苯基。

[0123] 在具有式(I)的化合物的一些实施例中,其中当R¹是被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的2-吡啶基时:F、Br、Cl、-CN、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CF₃、环丙基、环丁基、环戊基、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-O-四氢呋喃基、-O-四氢吡喃基、-SCH₃、取代或未取代的苯基、取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的二氢吡喃基、取代或未取代的哌啶基、取代或未取代的哌嗪基、取代或未取代的吡咯烷酮基、-CONH₂、-CONHCH₃、-CON(CH₃)₂、-CONHCH₂CH₃、-CON(CH₂CH₃)₂、-CONHCH₂CH₂CH₃、-CONHCH(CH₃)₂、-CONHCH₂CH₂OH、-CONHCH₂CH₂OCH₃、-CONHCH(CH₃)CH₂OH、-CONHCH₂CF₃、-CONHCH₂CH₂-吡咯烷基、-CONH(环丙基)、-CONH(环丁基)、-CONH(环戊基)、-CONH(环己基)、-CO(氮杂环丁烷基)、-CO(哌啶基)、-CO(哌嗪基)、-CO(吗啉基)、-CONH(CH₂-环丙基)、-N(CH₃)COCH₃、-SO₂N(CH₃)₂和-SO₂(氮杂环丙烷基);其中环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷基、哌啶基和哌嗪基是任选地氟化的;R²是被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的2-吡啶基:F、Cl、-CN、-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃、-CHF₂、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-OCH₂CF₃、-O-环丙基、-O-氧杂环丁烷基、-O-(1-甲基-氮杂环丁烷基)、-O-(1-甲基-哌啶基)、-O-四氢呋喃基、-O-四氢吡喃基、-SCH₃、-CONH₂、-CONHCH₃、-CON(CH₃)₂、-CONHCH₂CH₃、-CON(CH₂CH₃)₂、-SO₂CH₃和取代或未取代的苯基。在一些此类实施例中,R³是H、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂OCH₂-环丙基、-CH₂CH₂OCH₂-环丙基、-CH₂OCH₂CH₂-环丙基、-CH₂-氮杂环丁烷基、-CH₂-哌啶基、或苯基。在一些其他此类实施例中,R⁴是H、-CH₃、或CH₂-苯基。在一些其他此类实施例中,R⁴是H。在一些其他此类实施例中,R⁴是-CH₃。在一些其他此类实施例中,R⁴是-CH₂-苯基。

[0124] 在具有式(I)的化合物的一些实施例中,其中当R¹是被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的2-吡啶基时:F;Br;Cl;-CN;-CH₃;-CH₂CH₃;-CH₂CH₂CH₃;-CH(CH₃)₂;CF₃;环丙基;环戊基;-OH;-OCH₃;-OCH₂CH₃;-OCH(CH₃)₂;-O-四氢吡喃基;-SCH₃;苯基;苯基(COOH);吡咯烷酮基;1-甲基吡啶基;二氢吡喃基;1-甲基-哌啶基;被COOH、-CONHCH₃、或CONHCH₂CF₃取代的哌啶基;1-甲基-哌嗪基;被COC(CH₃)₂OH或CO-环丙基-CF₃取代的哌嗪基;-CONH₂;-CONHCH(CH₃)₂;-CONHCH₂CH₂OH;-CONHCH₂CH₂OCH₃;-CONHCH(CH₃)CH₂OH;-CONHCH₂CF₃;-CONHCH₂CH₂-吡咯烷基;-CONH(环戊基);-CONH(二氟环己基);-NCH₃COCH₃;-SO₂N(CH₃)₂;-SO₂(氮杂环丙烷基);-CO(二氟氮杂环丁烷基);CO(二氟哌啶基);-CO(哌嗪基)和-CO(吗啉基);R²是被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的2-吡啶基:F、Cl、-CN、-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃、-CHF₂、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-OCH₂CF₃、-O-环丙基、-O-氧杂环丁烷基、-O-(1-甲基-氮杂环丁烷基)、-O-(1-甲基-哌啶基)、-O-四氢吡喃基、-SCH₃、-CONH₂、-CON(CH₃)₂、-SO₂CH₃、苯基、以及被环丙基(COOH)取代的苯基;R³是H、-CH₃、-CH₂OH、-CH₂OCH₂-环丙基、-CH₂-氮杂环丁烷基、-CH₂-哌啶基、或苯基;R⁴是H、-CH₃、或CH₂-苯基。在一些其他此类实施例中,R⁴是H。在一些其他此类实施例中,R⁴是-CH₃。在一些其他此类实施例中,R⁴是-CH₂-苯基。

[0125] 在具有式(I)的化合物的一些实施例中,其中当R¹是被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的2-吡啶基时:F;Br;Cl;-CN;-CH₃;-CH₂CH₃;-CH₂CH₂CH₃;-CH(CH₃)₂;CF₃;环丙基;环戊基;-OH;-OCH₃;-OCH₂CH₃;-OCH(CH₃)₂;-O-四氢吡喃基;-SCH₃;苯基;苯基(COOH);吡咯烷酮基;1-甲基吡啶基;二氢吡喃基;1-甲基-哌啶基;被COOH、-CONHCH₃、或CONHCH₂CF₃

取代的哌啶基;1-甲基-哌啶基;被COC(CH₃)₂OH或CO-环丙基-CF₃取代的哌啶基;-CONH₂;-CONHCH(CH₃)₂;-CONHCH₂CH₂OH;-CONHCH₂CH₂OCH₃;-CONHCH(CH₃)CH₂OH;-CONHCH₂CF₃;-CONHCH₂CH₂-吡咯烷基;-CONH(环戊基);-CONH(二氟环己基);-NCH₃COCH₃;-SO₂N(CH₃)₂;-SO₂(氮杂环丙烷基);-CO(二氟氮杂环丁烷基);CO(二氟哌啶基);-CO(哌啶基)和-CO(吗啉基);R²是2-吡啶基,其中两个原子与它们所附接的碳一起形成取代或未取代的5-6元杂环基。在一些此类实施例中,R²是取代或未取代的2,3-二氢呋喃并[2,3-c]吡啶基、2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基、或1,3-二氢-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶基-2-酮。在一些此类实施例中,R²是2,2-二甲基-2,3-二氢呋喃并[2,3-c]吡啶基、1-甲基-2,2-二甲基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基、1-甲基-3,3-二甲基-1,3-二氢-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶基-2-酮、或1-甲基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基;R³是H、-CH₃、-CH₂OH、-CH₂OCH₂-环丙基、-CH₂-氮杂环丁烷基、-CH₂-哌啶基、或苯基;R⁴是H、-CH₃、或CH₂-苯基。在一些其他此类实施例中,R⁴是H。在一些其他此类实施例中,R⁴是-CH₃。在一些其他此类实施例中,R⁴是-CH₂-苯基。

[0126] 在具有式(I)的化合物的一些实施例中,其中当R¹是被一个或多个独立地选自-CH₃、-CF₃和-NCH₃COCH₃的取代基取代的2-吡啶基时;R²是2,2-二甲基-2,3-二氢呋喃并[2,3-c]吡啶基、1-甲基-2,2-二甲基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基、1-甲基-3,3-二甲基-1,3-二氢-2H-吡咯并[2,3-c]吡啶基-2-酮、或1-甲基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基;R³是H;R⁴是H。

[0127] 在具有式(I)的化合物的一些实施例中,其中当R¹是被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的2-吡啶基时:F;Br;Cl;-CN;-CH₃;-CH₂CH₃;-CH₂CH₂CH₃;-CH(CH₃)₂;CF₃;环丙基;环戊基;-OH;-OCH₃;-OCH₂CH₃;-OCH(CH₃)₂;-O-四氢吡喃基;-SCH₃;苯基;苯基(COOH);吡咯烷酮基;1-甲基吡啶基;二氢吡喃基;1-甲基-哌啶基;被COOH、-CONHCH₃、或CONHCH₂CF₃取代的哌啶基;1-甲基-哌啶基;被COC(CH₃)₂OH或CO-环丙基-CF₃取代的哌啶基;-CONH₂;-CONHCH(CH₃)₂;-CONHCH₂CH₂OH;-CONHCH₂CH₂OCH₃;-CONHCH(CH₃)CH₂OH;-CONHCH₂CF₃;-CONHCH₂CH₂-吡咯烷基;-CONH(环戊基);-CONH(二氟环己基);-NCH₃COCH₃;-SO₂N(CH₃)₂;-SO₂(氮杂环丙烷基);-CO(二氟氮杂环丁烷基);-CO(二氟哌啶基);-CO(哌啶基)和-CO(吗啉基);R²是5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡啶基。在一些此类实施例中,R³是H、-CH₃、-CH₂OH、-CH₂OCH₂-环丙基、-CH₂-氮杂环丁烷基、-CH₂-哌啶基、或苯基;R⁴是H、-CH₃、或CH₂-苯基。在一些其他此类实施例中,R⁴是H。在一些其他此类实施例中,R⁴是-CH₃。在一些其他此类实施例中,R⁴是-CH₂-苯基。

[0128] 在具有式(I)的化合物的一些实施例中,其中当R¹是被一个或多个独立地选自-CF₃和-NCH₃COCH₃的取代基取代的2-吡啶基时;R²是5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡啶基;R³是H;R⁴是H。

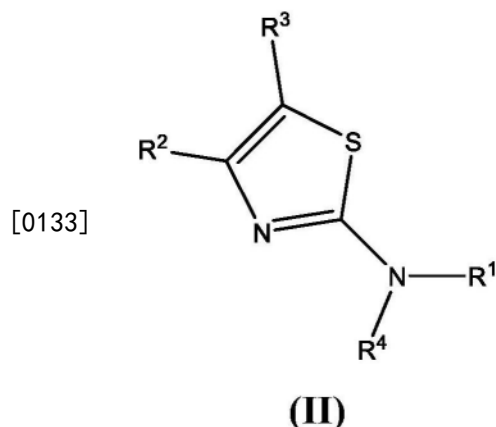
[0129] 在具有式(I)的化合物的一些实施例中,其中当R¹是被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的2-吡啶基时:F;Br;Cl;-CN;-CH₃;-CH₂CH₃;-CH₂CH₂CH₃;-CH(CH₃)₂;CF₃;环丙基;环戊基;-OH;-OCH₃;-OCH₂CH₃;-OCH(CH₃)₂;-O-四氢吡喃基;-SCH₃;苯基;苯基(COOH);吡咯烷酮基;1-甲基吡啶基;二氢吡喃基;1-甲基-哌啶基;被COOH、-CONHCH₃、或CONHCH₂CF₃取代的哌啶基;1-甲基-哌啶基;被COC(CH₃)₂OH或CO-环丙基-CF₃取代的哌啶基;-CONH₂;-CONHCH(CH₃)₂;-CONHCH₂CH₂OH;-CONHCH₂CH₂OCH₃;-CONHCH(CH₃)CH₂OH;-CONHCH₂CF₃;-CONHCH₂CH₂-吡咯烷基;-CONH(环戊基);-CONH(二氟环己基);-NCH₃COCH₃;-SO₂N(CH₃)₂;-SO₂

(氮杂环丙烷基)、-CO(二氟氮杂环丁烷基)、CO(二氟哌啶基)、-CO(哌嗪基)和-CO(吗啉基); R^2 是2-嘧啶基。在一些此类实施例中, R^3 是H、-CH₃、-CH₂OH、-CH₂OCH₂-环丙基、-CH₂-氮杂环丁烷基、-CH₂-哌啶基、或苯基; R^4 是H、-CH₃、或CH₂-苯基。在一些其他此类实施例中, R^4 是H。在一些其他此类实施例中, R^4 是-CH₃。在一些其他此类实施例中, R^4 是-CH₂-苯基。在具有式(I)的化合物的一些实施例中,其中当 R^1 是被一个或多个-CH₃取代的2-吡啶基时; R^2 是2-嘧啶基; R^3 是H; R^4 是H。

[0130] 本文所提供的另外的实施例包括以上所列出的具体实施例中的至少一个的组合。

[0131] 代表性的具有式(I)的化合物列于表1中。

[0132] 本文提供了具有以下式(II)的化合物:



[0134] 以及其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体和立体异构体,其中:

[0135] R^1 是异喹啉基;吡咯并吡啶基;2-嘧啶基、或2-吡啶基,其中2-吡啶基被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:H、卤素、取代或未取代的C₁₋₄烷基、取代或未取代的C₃₋₇环烷基、取代或未取代的C₆₋₁₀芳基、取代或未取代的单环杂芳基、取代或未取代的3-6元杂环基、-OR⁵、-CONR₂⁶、-CON(C₁₋₃烷基)(取代或未取代的C₃₋₇环烷基)、-NRCO(C₁₋₃烷基)和-CO(取代或未取代的3-6元杂环基);

[0136] R^2 是2-吡啶基,其被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:H、卤素、取代或未取代的C₁₋₄烷基、取代或未取代的C₆₋₁₀芳基、-OR⁵和-CONR₂⁶;

[0137] R^3 是H、-CN、取代或未取代的C₁₋₄烷基、(C₁₋₃烷基)O(C₁₋₃烷基)(取代或未取代的C₃₋₇环烷基)、-(C₁₋₃烷基)OR、(C₁₋₃烷基)(取代或未取代的3-6元杂环基)、-C(O)(取代或未取代的3-10元杂环基)、-C(O)OR、取代或未取代的C₆₋₁₀芳基、(C₁₋₃烷基)NR₂⁶、-(C₁₋₃烷基)N(C₁₋₃烷基)(取代或未取代的C₃₋₇环烷基)、CONR₂⁶、或-C(O)N(C₁₋₃烷基)NR₂;

[0138] R^4 是H或取代或未取代的C₁₋₃烷基;

[0139] R^5 是H、取代或未取代的C₁₋₅烷基、或取代或未取代的3-6元杂环基;

[0140] 每个 R^6 独立地选自H、取代或未取代的C₁₋₅烷基、取代或未取代的C₃₋₆环烷基、取代或未取代的3-6元杂环基和(C₁₋₃烷基)(取代或未取代的3-6元杂环基);并且

[0141] 每个R独立地选自H和取代或未取代的C₁₋₄烷基;

[0142] 前提是当 R^1 和 R^2 两者都是2-吡啶基时, R^1 或 R^2 不被H取代。

[0143] 在具有式(II)的化合物的一个实施例中, R^1 是2-嘧啶基。

[0144] 在具有式(II)的化合物的一个实施例中, R^1 是异喹啉基;1H-吡咯并[3,2-c]吡啶基;或1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基。

[0145] 在具有式(II)的化合物的一个实施例中, R^1 是2-吡啶基, 其中2-吡啶基被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: H、卤素、取代或未取代的 C_{1-4} 烷基、取代或未取代的 C_{3-7} 环烷基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的单环杂芳基、取代或未取代的3-6元杂环基、 $-OR^5$ 、 $-CONR^6_2$ 、 $-CON(C_{1-3}\text{烷基})$ (取代或未取代的 C_{3-7} 环烷基)、 $-NRCO(C_{1-3}\text{烷基})$ 和 $-CO$ (取代或未取代的3-6元杂环基)。

[0146] 在具有式(II)的化合物的一些实施例中, R^1 是2-吡啶基, 其被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: H; Br; F; $-CH_3$; $-CH_2CH_3$; $-CH_2CH_2CH_3$; $-CH(CH_3)_2$; CF_3 ; 环丙基; 环丁基; 环戊基; $-OR^5$; 取代或未取代的苯基; 取代或未取代的萘基; 取代或未取代的哒嗪基; 取代或未取代的吡嗪基; 取代或未取代的嘧啶基; 取代或未取代的吡啶基; 取代或未取代的二氢吡喃基; 取代或未取代的哌啶基; 取代或未取代的哌嗪基; $-CONR^6_2$; $-CON(C_{1-3}\text{烷基})$ (取代或未取代的 C_{3-7} 环烷基); $-NRCO(C_{1-3}\text{烷基})$ 和 $-CO$ (取代或未取代的3-6元杂环基)。

[0147] 在一些实施例中, R^1 是被一个或多个 OR^5 取代的2-吡啶基。在一些此类实施例中, R^5 是H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、四氢呋喃基、或四氢吡喃基。在一些此类实施例中, R^5 是H、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、或四氢吡喃基。在一些此类实施例中, R^5 是H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、哌啶基、1-甲基-哌啶基、四氢呋喃基、或四氢吡喃基。在一些此类实施例中, R^5 是H或 $-CH_3$ 。在一些此类实施例中, R^5 是 $-CH_3$ 。在一些实施例中, R^5 是 $-CH(CH_3)_2$ 。在一些此类实施例中, R^5 是四氢吡喃基。在一些此类实施例中, R^5 是1-甲基-哌啶基。

[0148] 在具有式(II)的化合物的一些实施例中, R^1 是被一个或多个 $-CONR^6_2$ 取代的2-吡啶基。在一些此类实施例中, 每个 R^6 独立地是H; 取代或未取代的 C_{1-5} 烷基, 其选自 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、或 $-CH(CH_3)_2$; 取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基, 其选自环丙基、环丁基、环戊基和环己基; 其中烷基和环烷基任选地被一个或多个独立地选自OH、 OCH_3 和F的取代基取代。在一些实施例中, 每个 R^6 独立地是H; 取代或未取代的 C_{1-5} 烷基, 其选自 $CH(CH_3)_2$; 取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基, 其选自环戊基、或环己基; 其中烷基和环烷基任选地被一个或多个独立地选自OH、 OCH_3 和F的取代基取代。

[0149] 在一些实施例中, R^1 是2-吡啶基, 其被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: H; Br; F; $-CH_3$; $-CH_2CH_3$; $-CH_2CH_2CH_3$; $-CH_2CH_2CH_2CH_3$; $-CH(CH_3)_2$; CF_3 ; 环丙基; 环丁基; 环戊基; $-OH$; $-OCH_3$; $-OCH_2CH_3$; $-OCH_2CH_2CH_3$; $-OCH(CH_3)_2$; $-O$ -四氢呋喃基; $-O$ -四氢吡喃基; 取代或未取代的苯基; 取代或未取代的萘基; 取代或未取代的哒嗪基; 取代或未取代的吡嗪基; 取代或未取代的嘧啶基; 取代或未取代的吡啶基; 取代或未取代的二氢吡喃基; 取代或未取代的哌啶基; 取代或未取代的哌嗪基; $-CONH_2$; $-CONHCH_3$; $-CON(CH_3)_2$; $-CONHCH_2CH_3$; $-CON(CH_2CH_3)_2$; $-CONHCH_2CH_2CH_3$; $-CONHCH(CH_3)_2$; $-CONHCH_2CH_2OH$; $-CONHCH_2CH_2OCH_3$; $-CONHCH(CH_3)CH_2OH$; $-CONHCH_2CF_3$; $-CONHCH_2CH_2$ -吡咯烷基; $-CONH$ (环丙基); $-CONH$ (环丁基); $-CONH$ (环戊基); $-CONH$ (环己基); $-CONH(CH_2)$ -环丙基; $-CO$ (氮杂环丁烷基); $-CO$ (哌啶基); $-CO$ (哌嗪基); $-CO$ (吗啉基) 和 $-NCH_3COCH_3$; 其中该环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷基、哌啶基和哌嗪基是任选地氟化的。

[0150] 在一些实施例中, R^1 是2-吡啶基, 其被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: H; Br; F; $-CH_3$; $-CH_2CH_3$; $-CH_2CH_2CH_3$; $-CH_2CH_2CH_2CH_3$; $-CH(CH_3)_2$; CF_3 ; 环丁基; 环戊基; $-OH$; $-OCH_3$; $-OCH(CH_3)_2$; $-O$ -四氢吡喃基; 取代或未取代的苯基; 取代或未取代的萘基; 取代或未取代的哒嗪基; 取代或未取代的吡嗪基; 取代或未取代的嘧啶基; 取代或未取代的吡啶基; 取

代或未取代的二氢吡喃基；取代或未取代的哌啶基；取代或未取代的哌嗪基； $-\text{CONH}_2$ ； $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$ ； $-\text{CONHCH}(\text{CH}_3)_2$ ； $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ； $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ； $-\text{CONHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ ； $-\text{CONHCH}_2\text{CF}_3$ ； $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$ -吡咯烷基； $-\text{CONH}$ (环丙基)； $-\text{CONH}$ (环戊基)； $-\text{CONH}$ (环己基)； $-\text{CONH}(\text{CH}_2)$ -环丙基； $-\text{CO}$ (氮杂环丁烷基)； CO (哌啶基)； $-\text{CO}$ (哌嗪基)； $-\text{CO}$ (吗啉基)和 $-\text{NCH}_3\text{COCH}_3$ ；其中该环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷基、哌啶基和哌嗪基是任选地氟化的。

[0151] 在一些实施例中， R^1 是2-吡啶基，其被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： H ； Br ； F ； $-\text{CH}_3$ ； $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ； $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ； $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ； $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ； CF_3 ；环丁基；环戊基； $-\text{OH}$ ； $-\text{OCH}_3$ ； $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ； $-\text{O}$ -四氢吡喃基；苯基；苯基(COOH)；苯基(苯基)；苯基(CONHCH_3)；萘基；吡嗪基；吡嗪基；噻啶基；1-甲基吡啶基；二氢吡喃基；1-甲基-哌啶基；被 COOH 、 CONHMe 、或 $\text{CONHCH}_2\text{CF}_3$ 取代的哌啶基；1-甲基-哌嗪基；被 $\text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 或 CO -环丙基- CF_3 取代的哌嗪基； $-\text{CONH}_2$ ； $-\text{CONMe}_2$ ； $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$ ； $-\text{CONHCH}(\text{CH}_3)_2$ ； $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ； $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ； $-\text{CONHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ ； $-\text{CONHCH}_2\text{CF}_3$ ； $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$ -吡咯烷基； $-\text{CONH}$ (环丙基)； $-\text{CONH}$ (环戊基)； $-\text{CONH}(\text{CH}_2)$ -环丙基； $-\text{CONH}$ (二氟环己基)； $-\text{CO}$ (二氟氮杂环丁烷基)； CO (二氟哌啶基)； $-\text{CO}$ (哌嗪基)； $-\text{CO}$ (吗啉基)和 $-\text{NCH}_3\text{COCH}_3$ 。

[0152] 在具有式(II)的化合物的一些实施例中， R^2 被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： H 、 F 、甲基、乙基、取代或未取代的苯基、 $-\text{OR}^5$ 和 $-\text{CONR}_2$ 。在一些实施例中， R^2 被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： H 、 F 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}$ -(1-甲基-哌啶基)、 $-\text{O}$ -四氢吡喃基、 $-\text{O}$ -四氢吡喃基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHCH}_3$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 和取代或未取代的苯基。在一些此类实施例中， R^2 被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： H 、 F 、 CH_3 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}$ -(1-甲基-哌啶基)、 $-\text{O}$ -四氢吡喃基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 和取代或未取代的苯基。在一些此类实施例中， R^2 被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： H 、 F 、 CH_3 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}$ -(1-甲基-哌啶基)、 $-\text{O}$ -四氢吡喃基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、苯基、以及被环丙基(COOH)取代的苯基。

[0153] 在具有式(II)的化合物的一些实施例中， R^3 是 H 、 $-\text{CN}$ 、 CH_3 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -环丙基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -环丁基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -环丁基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -环丙基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -环丙基、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2$ -氮杂环丁烷基、 $-\text{CH}_2$ -哌啶基、 $-\text{CH}_2$ (二甲基吗啉基)、 $-\text{CH}_2$ (二甲基哌嗪基)、 $-\text{CH}_2$ -吡咯烷基、 $-\text{CH}_2$ (吗啉基)、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CO}$ (二甲基吗啉基)、 $-\text{CO}$ (吗啉基)、 $-\text{CO}$ (1,3-二氧戊环-哌啶基)、 $-\text{CO}$ (哌啶基)、 $-\text{CO}$ (吡咯烷基)、 $-\text{CO}$ (1-甲基-哌嗪基)、 $-\text{CO}$ (八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪基)、 $-\text{CONHCH}_2$ -环己基、 $-\text{CONHCH}_2$ -四氢吡喃基、 $-\text{CONHCH}_2$ -环戊基、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、或苯基。在具有式(I)的化合物的一些实施例中， R^3 是 H 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -环丁基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -环丁基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -环丙基、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2$ -氮杂环丁烷基、 $-\text{CH}_2$ -哌啶基、 $-\text{CH}_2$ (二甲基吗啉基)、 $-\text{CH}_2$ (二甲基哌嗪基)、 $-\text{CH}_2$ -吡咯烷基、 $-\text{CH}_2$ (吗啉基)、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CO}$ (二甲基吗啉基)、 $-\text{CO}$ (吗啉基)、 $-\text{CO}$ (1,3-二氧戊环-哌啶基)、 $-\text{CO}$ (哌啶基)、 $-\text{CO}$ (吡咯烷基)、 $-\text{CO}$ (1-甲基-哌嗪基)、 $-\text{CO}$ (八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪基)、 $-\text{CONHCH}_2$ -环己基、 $-\text{CONHCH}_2$ -四氢吡喃基、 $-\text{CONHCH}_2$ -环戊基、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、或苯基。

[0154] 在具有式(II)的化合物的一些实施例中， R^4 是 H 、 $-\text{CH}_3$ 、或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0155] 在具有式(II)的化合物的一些实施例中, R^4 是H。在具有式(II)的化合物的一些实施例中, R^4 是 CH_3 。在具有式(II)的化合物的一些实施例中, R^4 是 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0156] 在具有式(II)的化合物的一个实施例中, R^1 是异喹啉基、1H-吡咯并[3,2-c]吡啶基、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基,并且 R^2 被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:H、F、甲基、乙基、取代或未取代的苯基、 $-\text{OR}^5$ 和 $-\text{CONR}_2$ 。在一些实施例中, R^2 被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:H、F、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}$ -(1-甲基-哌啶基)、 $-\text{O}$ -四氢呋喃基、 $-\text{O}$ -四氢吡喃基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHCH}_3$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 和取代或未取代的苯基。在具有式(II)的化合物的一些实施例中, R^3 是H、 CH_3 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -环丙基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -环丙基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -环丙基、 $-\text{CH}_2$ -氮杂环丁烷基或 $-\text{CH}_2$ -哌啶基。在一些其他此类实施例中, R^4 是H或 $-\text{CH}_3$ 。在一些其他此类实施例中, R^4 是H。在一些其他此类实施例中, R^4 是 $-\text{CH}_3$ 。在一些其他此类实施例中, R^3 是H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -环丙基、 $-\text{CH}_2$ -氮杂环丁烷基或 $-\text{CH}_2$ -哌啶基。在一些其他此类实施例中, R^4 是H。

[0157] 在具有式(II)的化合物的一个实施例中, R^1 是异喹啉基、1H-吡咯并[3,2-c]吡啶基、或1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基,并且 R^2 被H取代; R^3 是H、 CH_3 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -环丙基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -环丙基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -环丙基、 $-\text{CH}_2$ -氮杂环丁烷基或 $-\text{CH}_2$ -哌啶基; R^4 是H或 $-\text{CH}_3$ 。在一个实施例中, R^3 是H。在一个实施例中, R^4 是H。在一个实施例中, R^4 是 $-\text{CH}_3$ 。

[0158] 在具有式(II)的化合物的一些实施例中,其中当 R^1 是被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的2-吡啶基时:H;Br;F; $-\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; CF_3 ;环丙基;环丁基;环戊基; $-\text{OR}^5$;取代或未取代的苯基;取代或未取代的萘基;取代或未取代的呋喃基;取代或未取代的吡喃基;取代或未取代的噻吩基;取代或未取代的吡唑基;取代或未取代的二氢吡喃基;取代或未取代的哌啶基;取代或未取代的哌嗪基; $-\text{CONR}_2$; $-\text{CON}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ (取代或未取代的 C_{3-7} 环烷基); $-\text{NRCO}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 和 $-\text{CO}$ (取代或未取代的3-6元杂环基); R^2 被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:H、F、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、取代或未取代的苯基、 $-\text{OR}^5$ 和 $-\text{CONR}_2$ 。在一些其他此类实施例中, R^3 是H、 $-\text{CN}$ 、 CH_3 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -环丙基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -环丁基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -环丁基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -环丙基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -环丙基、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2$ -氮杂环丁烷基、 $-\text{CH}_2$ -哌啶基、 $-\text{CH}_2$ (二甲基吗啉基)、 $-\text{CH}_2$ (二甲基哌嗪基)、 $-\text{CH}_2$ -吡咯烷基、 $-\text{CH}_2$ (吗啉基)、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CO}$ (二甲基吗啉基)、 $-\text{CO}$ (吗啉基)、 $-\text{CO}$ (1,3-二氧戊环-哌啶基)、 $-\text{CO}$ (哌啶基)、 $-\text{CO}$ (吡咯烷基)、 $-\text{CO}$ (1-甲基-哌嗪基)、 $-\text{CO}$ (八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪基)、 $-\text{CONHCH}_2$ -环己基、 $-\text{CONHCH}_2$ -四氢吡喃基、 $-\text{CONHCH}_2$ -环戊基、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、或苯基。在一些其他此类实施例中, R^4 是H、 $-\text{CH}_3$ 、或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。在一些其他此类实施例中, R^4 是H。在一些其他此类实施例中, R^4 是 $-\text{CH}_3$ 。在一些其他此类实施例中, R^4 是 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0159] 在具有式(II)的化合物的一些实施例中,其中当 R^1 是被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的2-吡啶基时:H;Br;F; $-\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; CF_3 ;环丙基;环丁基;环戊基; $-\text{OH}$; $-\text{OCH}_3$; $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$; $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$; $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$; $-\text{O}$ -四氢呋喃基; $-\text{O}$ -四氢吡喃基;取代或未取代的苯基;取代或未取代的萘基;取代或未取代的呋喃基;取代或未取代的吡喃基;取代或未取代的噻吩基;取代或未取代的吡唑基;取代或未取

代的二氢吡喃基；取代或未取代的哌啶基；取代或未取代的哌嗪基； $-\text{CONH}_2$ ； $-\text{CONHCH}_3$ ； $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ ； $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$ ； $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ； $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ； $-\text{CONHCH}(\text{CH}_3)_2$ ； $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ； $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ； $-\text{CONHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ ； $-\text{CONHCH}_2\text{CF}_3$ ； $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$ -吡咯烷基； $-\text{CONH}$ (环丙基)； $-\text{CONH}$ (环丁基)； $-\text{CONH}$ (环戊基)； $-\text{CONH}$ (环己基)； $-\text{CONH}(\text{CH}_2)$ -环丙基、 $-\text{CO}$ (氮杂环丁烷基)； $-\text{CO}$ (哌啶基)； $-\text{CO}$ (哌嗪基)； $-\text{CO}$ (吗啉基)和 $-\text{NCH}_3\text{COCH}_3$ ；其中环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁烷基、哌啶基和哌嗪基是任选地氟化的； R^2 被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： H 、 F 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}$ -(1-甲基-哌啶基)、 $-\text{O}$ -四氢呋喃基、 $-\text{O}$ -四氢吡喃基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONHCH}_3$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 以及取代或未取代的苯基。在一些此类实施例中， R^3 是 H 、 $-\text{CN}$ 、 CH_3 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -环丙基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -环丁基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -环丁基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -环丙基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -环丙基、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2$ -氮杂环丁烷基、 $-\text{CH}_2$ -哌啶基、 $-\text{CH}_2$ (二甲基吗啉基)、 $-\text{CH}_2$ (二甲基哌嗪基)、 $-\text{CH}_2$ -吡咯烷基、 $-\text{CH}_2$ (吗啉基)、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CO}$ (二甲基吗啉基)、 $-\text{CO}$ (吗啉基)、 $-\text{CO}$ (1,3-二氧戊环-哌啶基)、 $-\text{CO}$ (哌啶基)、 $-\text{CO}$ (吡咯烷基)、 $-\text{CO}$ (1-甲基-哌嗪基)、 $-\text{CO}$ (八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪基)、 $-\text{CONHCH}_2$ -环己基、 $-\text{CONHCH}_2$ -四氢吡喃基、 $-\text{CONHCH}_2$ -环戊基、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 或苯基。在一些其他此类实施例中， R^4 是 H 、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。在一些其他此类实施例中， R^4 是 H 。在一些其他此类实施例中， R^4 是 $-\text{CH}_3$ 。在一些其他此类实施例中， R^4 是 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。

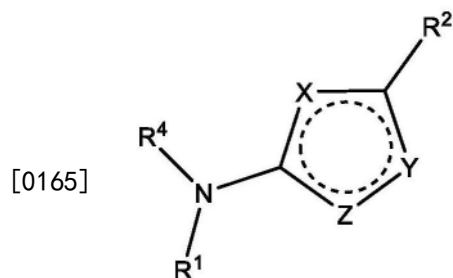
[0160] 在具有式(II)的化合物的一些实施例中，其中当 R^1 是被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的2-吡啶基时： H ； Br ； F ； $-\text{CH}_3$ ； $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ； $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ； $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ； $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ； CF_3 ；环丁基；环戊基； $-\text{OH}$ ； $-\text{OCH}_3$ ； $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ； $-\text{O}$ -四氢吡喃基；苯基；苯基(COOH)；苯基(苯基)；苯基(CONHCH_3)；萘基；哒嗪基；吡嗪基；嘧啶基；1-甲基吡啶基；二氢吡喃基；1-甲基-哌啶基；被 COOH 、 CONHMe 或 $\text{CONHCH}_2\text{CF}_3$ 取代的哌啶基；1-甲基-哌嗪基；被 $\text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 或 CO -环丙基- CF_3 取代的哌嗪基； $-\text{CONH}_2$ ； $-\text{CONMe}_2$ ； $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$ ； $-\text{CONHCH}(\text{CH}_3)_2$ ； $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ； $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ； $-\text{CONHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$ ； $-\text{CONHCH}_2\text{CF}_3$ ； $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2$ -吡咯烷基； $-\text{CONH}$ (环丙基)； $-\text{CONH}$ (环戊基)； $-\text{CONH}(\text{CH}_2)$ -环丙基； $-\text{CONH}$ (二氟环己基)； $-\text{CO}$ (二氟氮杂环丁烷基)； $-\text{CO}$ (二氟哌啶基)； $-\text{CO}$ (哌嗪基)； $-\text{CO}$ (吗啉基)和 $-\text{NCH}_3\text{COCH}_3$ ； R^2 被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： H 、 F 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}$ -(1-甲基-哌啶基)、 $-\text{O}$ -四氢吡喃基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、苯基、以及被环丙基(COOH)取代的苯基；其中当 R^1 和 R^2 两者都是2-吡啶基时， R^1 或 R^2 不被 H 取代；并且其中 R^3 是 H 、 $-\text{CN}$ 、 CH_3 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -环丙基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -环丁基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -环丁基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -环丙基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$ -环丙基、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2$ -氮杂环丁烷基、 $-\text{CH}_2$ -哌啶基、 $-\text{CH}_2$ (二甲基吗啉基)、 $-\text{CH}_2$ (二甲基哌嗪基)、 $-\text{CH}_2$ -吡咯烷基、 $-\text{CH}_2$ (吗啉基)、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CO}$ (二甲基吗啉基)、 $-\text{CO}$ (吗啉基)、 $-\text{CO}$ (1,3-二氧戊环-哌啶基)、 $-\text{CO}$ (哌啶基)、 $-\text{CO}$ (吡咯烷基)、 $-\text{CO}$ (1-甲基-哌嗪基)、 $-\text{CO}$ (八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪基)、 $-\text{CONHCH}_2$ -环己基、 $-\text{CONHCH}_2$ -四氢吡喃基、 $-\text{CONHCH}_2$ -环戊基、 $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 或苯基； R^4 是 H 、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。在一些其他此类实施例中， R^4 是 H 。在一些其他此类实施例中， R^4 是 $-\text{CH}_3$ 。在一些其他此类实施例中， R^4 是 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0161] 本文所提供的另外的实施例包括以上所列出的具体实施例中的至少一个的组合。

[0162] 代表性的具有式(II)的化合物列于表2和表3中。

[0163] 将表1、表2和表3中的每种化合物在一个或多个体外寄生虫活动力测定中测试,并且发现在其中具有活性。

[0164] 本文提供了具有以下式(III)的化合物:



(III)

[0166] 以及其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体和立体异构体,其中:

[0167] X是CR³、N、或S;

[0168] Y是N、或S;

[0169] Z是CR³、或S;

[0170] R¹是2-吡啶基,其是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、取代或未取代的C₁₋₄烷基、取代或未取代的C₃₋₇环烷基、取代或未取代的C₆₋₁₀芳基、取代或未取代的单环杂芳基、取代或未取代的3-6元杂环基、-OR⁵、-CONR₂⁶和-CO(取代或未取代的3-6元杂环基);

[0171] R²是2-吡啶基,其是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、取代或未取代的C₁₋₄烷基、取代或未取代的C₆₋₁₀芳基、-OR⁵和-CONR₂⁶;

[0172] R³是H、取代或未取代的C₁₋₄烷基、或(C₁₋₃烷基)O(C₁₋₃烷基)(取代或未取代的C₃₋₇环烷基)、(C₁₋₃烷基)OR;

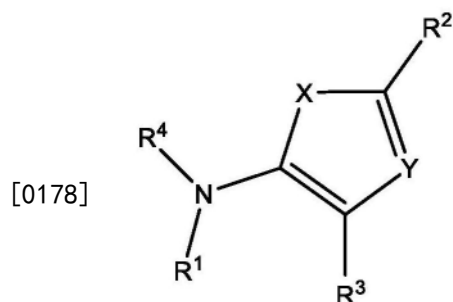
[0173] R⁴是H、取代或未取代的C₁₋₃烷基;

[0174] R⁵是H、取代或未取代的C₁₋₅烷基、或未取代的3-6元杂环基;

[0175] 每个R⁶独立地选自H、取代或未取代的C₁₋₅烷基、取代或未取代的C₃₋₆环烷基、取代或未取代的3-6元杂环基和(C₁₋₃烷基)(取代或未取代的3-6元杂环基);并且

[0176] 每个R独立地选自H和取代或未取代的C₁₋₄烷基。

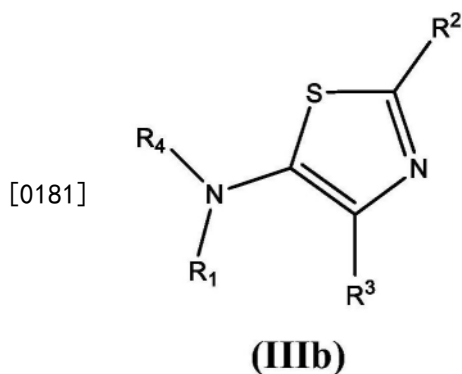
[0177] 在一个实施例中,化合物是具有式(IIIa)的化合物:



(IIIa)

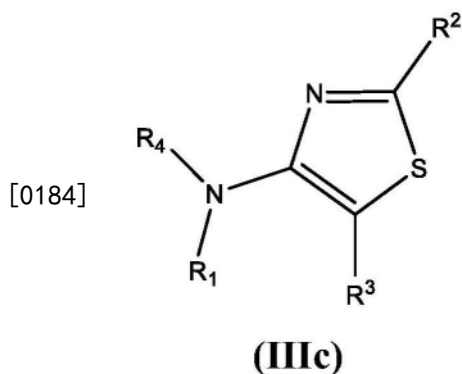
[0179] 以及其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体和立体异构体,其中:X是N或S;Y是N或S。

[0180] 在一些实施例中,化合物是具有式(IIIb)的化合物:



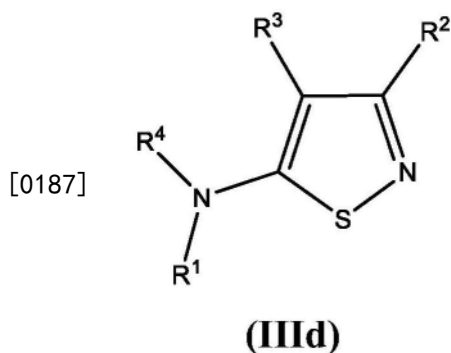
[0182] 以及其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体和立体异构体。

[0183] 在一些实施例中,化合物是具有式(IIIc)的化合物:



[0185] 以及其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体和立体异构体。

[0186] 在一些实施例中,化合物是具有式(IIId)的化合物:



[0188] 以及其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体和立体异构体。

[0189] 在具有式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)和(IIId)的化合物的一些实施例中, R^1 是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的2-吡啶基:卤素、取代或未取代的 C_{1-4} 烷基、取代或未取代的 C_{3-7} 环烷基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的单环杂芳基、取代或未取代的3-6元杂环基、 $-OR^5$ 、 $-CONR_2^6$ 和 $-CO$ (取代或未取代的3-6元杂环基);

[0190] R^2 是2-吡啶基,其是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、取代或未取代的 C_{1-4} 烷基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、 $-OR^5$ 和 $-CONR_2$;

[0191] R^3 是H、取代或未取代的 C_{1-4} 烷基、或 $(C_{1-3}烷基)O(C_{1-3}烷基)$ (取代或未取代的 C_{3-7} 环烷基)、 $(C_{1-3}烷基)OR$;

[0192] R^4 是H、取代或未取代的 C_{1-3} 烷基;

[0193] R^5 是H、取代或未取代的 C_{1-5} 烷基、或未取代的3-6元杂环基；

[0194] 每个 R^6 独立地选自H、取代或未取代的 C_{1-5} 烷基、取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基、取代或未取代的3-6元杂环基和(C_{1-3} 烷基)(取代或未取代的3-6元杂环基)；并且

[0195] 每个R独立地选自H和取代或未取代的 C_{1-4} 烷基。

[0196] 在具有式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)和(IIId)的化合物的一些实施例中, R^1 是2-吡啶基,其是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、取代或未取代的 C_{1-4} 烷基、取代或未取代的 C_{3-7} 环烷基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的单环杂芳基、取代或未取代的3-6元杂环基、 $-OR^5$ 、 $-CONR^6_2$ 和 $-CO$ (取代或未取代的3-6元杂环基)。

[0197] 在具有式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)和(IIId)的化合物的一些实施例中, R^1 是2-吡啶基,其是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、环丙基、环丁基、环戊基、 $-OR^5$ 、取代或未取代的苯基、取代或未取代的吡唑基、取代或未取代的二氢吡喃基、取代或未取代的哌啶基、取代或未取代的哌嗪基、 $-CONR^6_2$ 和 $-CO$ (取代或未取代的3-6元杂环基)。

[0198] 在一些实施例中, R^1 是2-吡啶基,其是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、环丙基、环丁基、环戊基、 $-OR^5$ 、取代或未取代的苯基和 $-CONR^6_2$ 。

[0199] 在一些实施例中, R^1 是2-吡啶基,其是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、环丙基、环丁基、 $-OR^5$ 和取代或未取代的苯基。

[0200] 在一些实施例中, R^1 是未取代的或被一个或多个 OR^5 取代的2-吡啶基。在一些此类实施例中, R^5 是H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、四氢呋喃基、四氢吡喃基、或1-甲基哌啶基。在一些此类实施例中, R^5 是H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、或四氢吡喃基。

[0201] 在一些此类实施例中, R^5 是H或 $-CH_3$ 。在一些此类实施例中, R^5 是 $-CH_3$ 。在一些实施例中, R^5 是 $-CH(CH_3)_2$ 。

[0202] 在具有式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)和(IIId)的化合物的一些实施例中, R^1 是被一个或多个 $-CONR^6_2$ 取代的2-吡啶基。在一些此类实施例中,每个 R^6 独立地选自H、取代或未取代的 C_{1-5} 烷基、取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基、取代或未取代的3-6元杂环基和(C_{1-3} 烷基)(取代或未取代的3-6元杂环基)。在一些此类实施例中,每个 R^6 独立地是H;取代或未取代的 C_{1-5} 烷基,其选自 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 和 $-CH(CH_3)_2$;取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基,其选自环丙基、环丁基、环戊基和环己基;其中烷基和环烷基任选地被一个或多个独立地选自OH、 OCH_3 和F的取代基取代。在一些实施例中,每个 R^6 独立地是H;取代或未取代的 C_{1-5} 烷基,其选自 $-CH(CH_3)_2$;取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基,其选自环戊基和环己基;其中烷基和环烷基任选地被一个或多个独立地选自OH、 OCH_3 和F的取代基取代。

[0203] 在一些实施例中, R^1 是2-吡啶基,其是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、环丙基、环丁基、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-O$ -四氢呋喃基、 $-O$ -四氢吡喃基和取代或未取代的苯基。

[0204] 在一些实施例中, R^1 是2-吡啶基,其是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、环丙基、环丁基、 $-OCH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、 $-O$ -四氢呋喃基、 $-O$ -四氢吡喃基和取代或未取代的苯基。

[0205] 在一些实施例中, R^1 是2-吡啶基,其是未取代的或被一个或多个独立地选自 $-CH_3$ 、-

OCH(CH₃)₂和取代或未取代的苯基的取代基取代。

[0206] 在具有式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)和(IIId)的化合物的一些实施例中,R²是2-吡啶基,其是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、环丙基、环丁基、环戊基、取代或未取代的苯基、-OR⁵和-CONR₂。

[0207] 在一些此类实施例中,R²是2-吡啶基,其是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、环丙基、环丁基、取代或未取代的苯基、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-O-四氢呋喃基、-O-四氢吡喃基、取代或未取代的苯基和-CONR₂。

[0208] 在一些此类实施例中,R²是2-吡啶基,其是未取代的或被一个或多个独立地选自-CH₃、-OCH₃、-O-四氢呋喃基和取代或未取代的苯基的取代基取代。

[0209] 在具有式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)和(IIId)的化合物的一些实施例中,R³是H、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₃、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂OCH₂-环丙基、或-CH₂OCH₂-环丁基。

[0210] 在具有式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)和(IIId)的化合物的一些实施例中,R³是H、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₃、或-CH₂OH。

[0211] 在具有式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)和(IIId)的化合物的一些实施例中,R³是H、或-CH₃。在一些此类实施例中,R³是H。

[0212] 在具有式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)和(IIId)的化合物的一些实施例中,R⁴是H、或-CH₃。在一些此类实施例中,R⁴是H。在一些此类实施例中,R⁴是-CH₃。

[0213] 在具有式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)和(IIId)的化合物的一些实施例中,其中当R¹是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的2-吡啶基时:-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、环丙基、环丁基、环戊基、-OR⁵、取代或未取代的苯基、取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的二氢吡喃基、取代或未取代的哌啶基、取代或未取代的哌嗪基、-CONR₆²和-CO(取代或未取代的3-6元杂环基);R²是2-吡啶基,其是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、环丙基、环丁基、环戊基、取代或未取代的苯基、-OR⁵和-CONR₂。在一些其他此类实施例中,R³是H、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₃、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂OCH₂-环丙基、或-CH₂OCH₂-环丁基。在一些此类实施例中,R³是H、或-CH₃。在一些此类实施例中,R³是H。在一些此类实施例中,R³是-CH₃。在一些其他此类实施例中,R⁴是H、或-CH₃。在一些其他此类实施例中,R⁴是H。在一些其他此类实施例中,R⁴是-CH₃。

[0214] 在具有式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)和(IIId)的化合物的一些实施例中,其中当R¹是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的2-吡啶基时:-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、环丙基、环丁基、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-O-四氢呋喃基、-O-四氢吡喃基和取代或未取代的苯基;R²是2-吡啶基,其是未取代的或被一个或多个独立地选自-CH₃、-OCH₃、-O-四氢呋喃基、或取代和未取代的苯基的取代基取代;R³是H、或-CH₃;R⁴是H、或-CH₃。在一些此类实施例中,R³是H。在一些此类实施例中,R³是-CH₃。在一些此类实施例中,R⁴是H。在一些此类实施例中,R⁴是-CH₃。

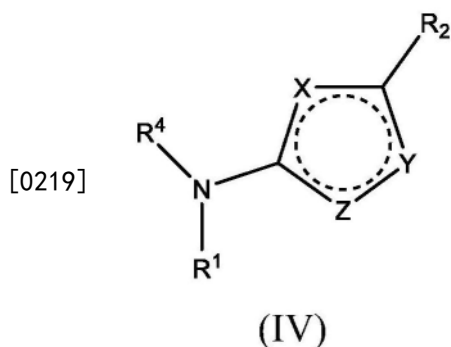
[0215] 在具有式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)和(IIId)的化合物的一些实施例中,其中当R¹是未取代的或被一个或多个独立地选自-CH₃、-OCH(CH₃)₂和取代或未取代的苯基的取代基取代的2-吡啶基时;R²是2-吡啶基,其是未取代的或被一个或多个独立地选自-CH₃、-

OCH_3 、-O-四氢呋喃基和取代或未取代的苯基的取代基取代。 R^3 是H、或 $-\text{CH}_3$ ； R^4 是H、或 $-\text{CH}_3$ 。在一些此类实施例中， R^3 是H。在一些此类实施例中， R^3 是 $-\text{CH}_3$ 。在一些此类实施例中， R^4 是H。在一些此类实施例中， R^4 是 $-\text{CH}_3$ 。

[0216] 本文所提供的另外的实施例包括以上所列出的具体实施例中的至少一个的组合。

[0217] 代表性的具有式(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)和(IIId)的化合物列于表1中。

[0218] 在一个实施例中，化合物是具有式(IV)的化合物：



[0220] 以及其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体和立体异构体，其中：

[0221] X是O、或 CR^3 ；

[0222] Y是 NR^n 、或 CR^3 ；

[0223] Z是N、或 NR^n ；

[0224] R^1 是2-吡啶基，其是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：卤素、取代或未取代的 C_{1-4} 烷基、取代或未取代的 C_{3-7} 环烷基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的单环杂芳基、取代或未取代的3-6元杂环基、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{CONR}_2^6$ 、 $-\text{CO}$ （取代或未取代的3-6元杂环基）和 $-\text{NR}_2$ ；

[0225] R^2 是2-吡啶基，其是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：卤素、取代或未取代的 C_{1-4} 烷基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、 $-\text{OR}^5$ 和 $-\text{CONR}_2$ ；

[0226] R^3 是H、取代或未取代的 C_{1-4} 烷基、或 $(\text{C}_{1-3}\text{烷基})\text{O}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ （取代或未取代的 C_{3-7} 环烷基）、 $(\text{C}_{1-3}\text{烷基})\text{OR}$ ；

[0227] R^4 是H、取代或未取代的 C_{1-3} 烷基；

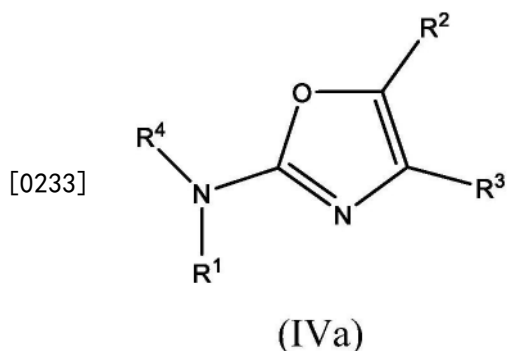
[0228] R^5 是H、取代或未取代的 C_{1-5} 烷基、或未取代的3-6元杂环基；

[0229] 每个 R^6 独立地选自H、取代或未取代的 C_{1-5} 烷基、取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基、取代或未取代的3-6元杂环基和 $(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ （取代或未取代的3-6元杂环基）；并且

[0230] 每个R独立地选自H和取代或未取代的 C_{1-4} 烷基；

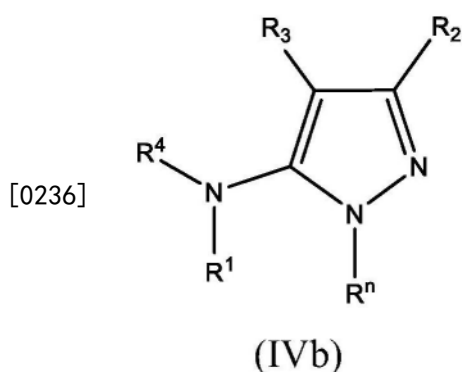
[0231] 每个 R^n 独立地是H、取代或未取代的 C_{1-4} 烷基、或取代或未取代的 C_{6-10} 芳基。

[0232] 在一些实施例中，化合物是具有式(IVa)的化合物：



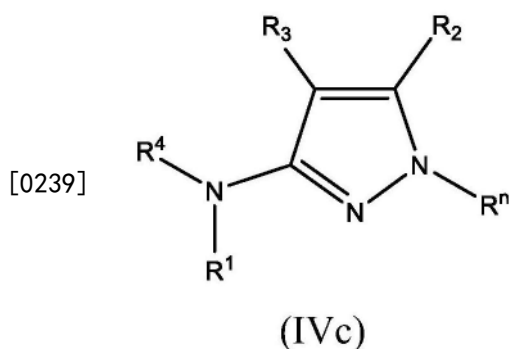
[0234] 以及其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体和立体异构体。

[0235] 在一些实施例中,化合物是具有式(IVb)的化合物:



[0237] 以及其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体和立体异构体。

[0238] 在一些实施例中,化合物是具有式(IVc)的化合物:



[0240] 以及其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体和立体异构体。

[0241] 在具有式(IV)、(IVa)、(IVb)和(IVc)的化合物的一些实施例中, R^1 是2-吡啶基,其是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、取代或未取代的 C_{1-4} 烷基、取代或未取代的 C_{3-7} 环烷基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的单环杂芳基、取代或未取代的3-6元杂环基、 $-OR^5$ 、 $-CONR_2^6$ 和 $-CO$ (取代或未取代的3-6元杂环基)和 $-NR_2$;

[0242] R^2 是2-吡啶基,其是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、取代或未取代的 C_{1-4} 烷基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、 $-OR^5$ 和 $-CONR_2^6$;

[0243] R^3 是H、取代或未取代的 C_{1-4} 烷基、或 $(C_{1-3}$ 烷基)O(C_{1-3} 烷基)(取代或未取代的 C_{3-7} 环烷基)、 $(C_{1-3}$ 烷基)OR;

[0244] R^4 是H、取代或未取代的 C_{1-3} 烷基;

[0245] R^5 是H、取代或未取代的 C_{1-5} 烷基、或未取代的3-6元杂环基;

[0246] 每个 R^6 独立地选自H、取代或未取代的 C_{1-5} 烷基、取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基、取代或未取代的3-6元杂环基和(C_{1-3} 烷基)(取代或未取代的3-6元杂环基);并且

[0247] 每个R独立地选自H和取代或未取代的 C_{1-4} 烷基;

[0248] 每个 R^n 独立地是H、取代或未取代的 C_{1-4} 烷基、或取代或未取代的 C_{6-10} 芳基。

[0249] 在具有式(IV)、(IVa)、(IVb)和(IVc)的化合物的一些实施例中, R^1 是2-吡啶基,其是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、环丙基、环丁基、环戊基、 $-OR^5$ 、取代或未取代的苯基、取代或未取代的吡唑基、取代或未取代的二氢吡喃基、取代或未取代的哌啶基、取代或未取代的哌嗪基、 $-CONR^6_2$ 、 $-CO$ (取代或未取代的3-6元杂环基)和 $-N(CH_3)_2$ 。

[0250] 在一些实施例中, R^1 是2-吡啶基,其是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、环丙基、环丁基、环戊基、 $-OR^5$ 、 $-CONR^6_2$ 、取代或未取代的苯基和 $-N(CH_3)_2$ 。

[0251] 在一些实施例中, R^1 是2-吡啶基,其是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、环丙基、环丁基、 $-OR^5$ 、取代或未取代的苯基和 $-N(CH_3)_2$ 。

[0252] 在一些实施例中, R^1 是未取代的或被一个或多个 OR^5 取代的2-吡啶基。在一些此类实施例中, R^5 是H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、四氢呋喃基、四氢吡喃基、或1-甲基哌啶基。在一些此类实施例中, R^5 是H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、或四氢吡喃基。在一些此类实施例中, R^5 是H或 $-CH_3$ 。在一些此类实施例中, R^5 是 $-CH_3$ 。在一些实施例中, R^5 是 $-CH(CH_3)_2$ 。

[0253] 在具有式(IV)、(IVa)、(IVb)和(IVc)的化合物的一些实施例中, R^1 是被一个或多个 $-CONR^6_2$ 取代的2-吡啶基。在一些此类实施例中,每个 R^6 独立地选自H、取代或未取代的 C_{1-5} 烷基、取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基、取代或未取代的3-6元杂环基和(C_{1-3} 烷基)(取代或未取代的3-6元杂环基)。在一些此类实施例中,每个 R^6 独立地是H;取代或未取代的 C_{1-5} 烷基,其选自 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 和 $-CH(CH_3)_2$;取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基,其选自环丙基、环丁基、环戊基和环己基;其中烷基和环烷基任选地被一个或多个独立地选自OH、 OCH_3 和F的取代基取代。在一些实施例中,每个 R^6 独立地是H;取代或未取代的 C_{1-5} 烷基,其选自 $-CH(CH_3)_2$;取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基,其选自环戊基和环己基;其中烷基和环烷基任选地被一个或多个独立地选自OH、 OCH_3 和F的取代基取代。

[0254] 在具有式(IV)、(IVa)、(IVb)和(IVc)的化合物的一些实施例中, R^4 是H、或 $-CH_3$ 。在一些此类实施例中, R^4 是H。在一些此类实施例中, R^4 是 $-CH_3$ 。在一些此类实施例中, R^n 是H、 $-CH_3$ 、或未取代或取代的苯基。在一些此类实施例中, R^n 是H。在一些此类实施例中, R^n 是 $-CH_3$ 。在一些此类实施例中, R^n 是未取代或取代的苯基。

[0255] 在一些实施例中,本文提供了具有式(IV)、(IVa)、(IVb)和(IVc)的化合物,其中 R^1 是2-吡啶基,其是未取代的或被一个或多个独立地选自 $-CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、取代或未取代的苯基和 $-N(CH_3)_2$ 的取代基取代。

[0256] 在一些实施例中,本文提供了具有式(IVa)的化合物,其中 R^1 是2-吡啶基,其是未取代的或被一个或多个独立地选自 $-CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、取代或未取代的苯基和 $-N(CH_3)_2$ 的取代基取代。

[0257] 在一些实施例中,本文提供了具有式(IVb)和(IVc)的化合物,其中 R^1 是2-吡啶基,

其是未取代的或被一个或多个独立地选自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、取代或未取代的苯基的取代基取代。

[0258] 在具有式(IV)、(IVa)、(IVb)和(IVc)的化合物的一些实施例中, R^2 是2-吡啶基,其是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、取代或未取代的 C_{1-4} 烷基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、 $-\text{OR}^5$ 和 $-\text{CONR}_2$ 。

[0259] 在一些此类实施例中, R^2 是2-吡啶基,其是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、环丙基、环丁基、环戊基、取代或未取代的苯基、 $-\text{OR}^5$ 和 $-\text{CONR}_2$ 。

[0260] 在一些此类实施例中, R^2 是2-吡啶基,其是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、环丙基、环丁基、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}$ -四氢呋喃基、 $-\text{O}$ -四氢吡喃基、取代或未取代的苯基和 $-\text{CONR}_2$ 。

[0261] 在一些此类实施例中, R^2 是2-吡啶基,其是未取代的或被一个或多个独立地选自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}$ -四氢呋喃基和取代或未取代的苯基的取代基取代。

[0262] 在具有式(IV)、(IVa)、(IVb)和(IVc)的化合物的一些实施例中, R^3 是H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -环丙基、或 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -环丁基。

[0263] 在具有式(IV)、(IVa)、(IVb)和(IVc)的化合物的一些实施例中, R^3 是H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_3$ 、或 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 。

[0264] 在具有式(IV)、(IVa)、(IVb)和(IVc)的化合物的一些实施例中, R^3 是H、或 $-\text{CH}_3$ 。在一些此类实施例中, R^3 是H。

[0265] 在具有式(IV)、(IVa)、(IVb)和(IVc)的化合物的一些实施例中, R^4 是H、或 $-\text{CH}_3$ 。在一些此类实施例中, R^4 是H。在一些此类实施例中, R^4 是 $-\text{CH}_3$ 。

[0266] 在一些实施例中,本文提供了具有式(IVa)的化合物,其中 R^2 是2-吡啶基,其是未取代的或被一个或多个独立地选自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 的取代基取代。

[0267] 在一些实施例中,本文提供了具有式(IVb)和(IVc)的化合物,其中 R^2 是2-吡啶基,其是未取代的或被一个或多个独立地选自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{O}$ -四氢呋喃基的取代基取代。

[0268] 在具有式(IV)、(IVa)、(IVb)和(IVc)的化合物的一些实施例中, R^3 是H、或 $-\text{CH}_3$ 。在一些此类实施例中, R^3 是H。在一些此类实施例中, R^4 是H。在一些此类实施例中, R^4 是 $-\text{CH}_3$ 。

[0269] 在具有式(IV)、(IVb)和(IVc)的化合物的一些实施例中, R^n 是H、 $-\text{CH}_3$ 、或未取代或取代的苯基。在一些此类实施例中, R^n 是H。在一些此类实施例中, R^n 是 $-\text{CH}_3$ 。在一些此类实施例中, R^n 是未取代或取代的苯基。

[0270] 在具有式(IV)、(IVa)、(IVb)和(IVc)的化合物的一些实施例中,其中当 R^1 是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的2-吡啶基时: $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、环丙基、环丁基、环戊基、 $-\text{OR}^5$ 、取代或未取代的苯基、取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的二氢吡喃基、取代或未取代的哌啶基、取代或未取代的哌嗪基、 $-\text{CONR}_2^6$ 、 $-\text{CO}$ (取代或未取代的3-6元杂环基)和 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$; R^2 是2-吡啶基,其是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、环丙基、环丁基、环戊基、取代或未取代的苯基、 $-\text{OR}^5$ 和 $-\text{CONR}_2$ 。在一些其他此类实施例中, R^3 是H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -环丙基、或 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2$ -环丁基。在一些此类实施例中, R^3 是H、或 $-\text{CH}_3$ 。在一些此类实施例中, R^3 是H。在一些此类实施例中, R^3 是 $-\text{CH}_3$ 。在一些

其他此类实施例中, R^4 是 H、或 $-\text{CH}_3$ 。在一些其他此类实施例中, R^4 是 H。在一些其他此类实施例中, R^4 是 $-\text{CH}_3$ 。在一些此类实施例中, R^n 是 H、 $-\text{CH}_3$ 、或未取代或取代的苯基。在一些此类实施例中, R^n 是 H。在一些此类实施例中, R^n 是 $-\text{CH}_3$ 。在一些此类实施例中, R^n 是苯基。

[0271] 在具有式 (IV)、(IVa)、(IVb) 和 (IVc) 的化合物的一些实施例中, 其中当 R^1 是未取代的或被一个或多个独立地选自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、取代或未取代的苯基和 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 的取代基取代的 2-吡啶基时; R^2 是 2-吡啶基, 其是未取代的或被一个或多个独立地选自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}$ -四氢呋喃基和取代或未取代的苯基的取代基取代; R^3 是 H、或 $-\text{CH}_3$; R^4 是 H、或 $-\text{CH}_3$ 。在一些此类实施例中, R^3 是 H。在一些此类实施例中, R^3 是 $-\text{CH}_3$ 。在一些此类实施例中, R^4 是 H。在一些此类实施例中, R^4 是 $-\text{CH}_3$ 。在一些此类实施例中, R^n 是 H。在一些此类实施例中, R^n 是 $-\text{CH}_3$ 。在一些此类实施例中, R^n 是苯基。

[0272] 在具有式 (IVa) 的化合物的一些实施例中, 其中 R^1 是 2-吡啶基, 其是未取代的或被一个或多个独立地选自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、取代或未取代的苯基和 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 的取代基取代; R^2 是 2-吡啶基, 其是未取代的或被一个或多个独立地选自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 的取代基取代; R^3 是 H、或 $-\text{CH}_3$; R^4 是 H、或 $-\text{CH}_3$ 。在一些此类实施例中, R^3 是 H。在一些此类实施例中, R^3 是 $-\text{CH}_3$ 。在一些此类实施例中, R^4 是 H。在一些此类实施例中, R^4 是 $-\text{CH}_3$ 。

[0273] 在具有式 (IVb) 和 (IVc) 的化合物的一些实施例中, 其中 R^1 是 2-吡啶基, 其是未取代的或被一个或多个独立地选自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、取代或未取代的苯基的取代基取代; R^2 是 2-吡啶基, 其是未取代的或被一个或多个独立地选自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{O}$ -四氢呋喃基的取代基取代; R^3 是 H、或 $-\text{CH}_3$; R^4 是 H、或 $-\text{CH}_3$ 。在一些此类实施例中, R^3 是 H。在一些此类实施例中, R^3 是 $-\text{CH}_3$ 。在一些此类实施例中, R^4 是 H。在一些此类实施例中, R^4 是 $-\text{CH}_3$ 。在一些此类实施例中, R^n 是 H。在一些此类实施例中, R^n 是 $-\text{CH}_3$ 。在一些此类实施例中, R^n 是苯基。

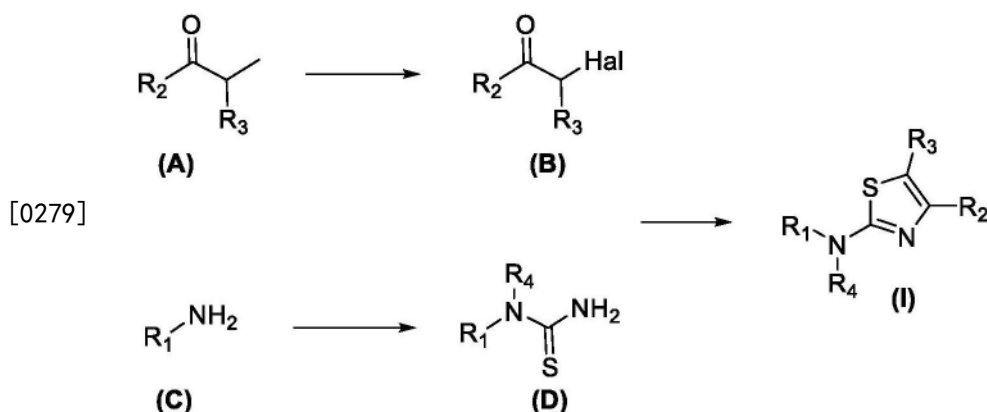
[0274] 本文所提供的另外的实施例包括以上所列出的具体实施例中的至少一个的组合。

[0275] 代表性的具有式 (IV)、(IVa)、(IVb) 和 (IVc) 的化合物列于表 4 和 5 中。

[0276] 用于制造化合物的方法

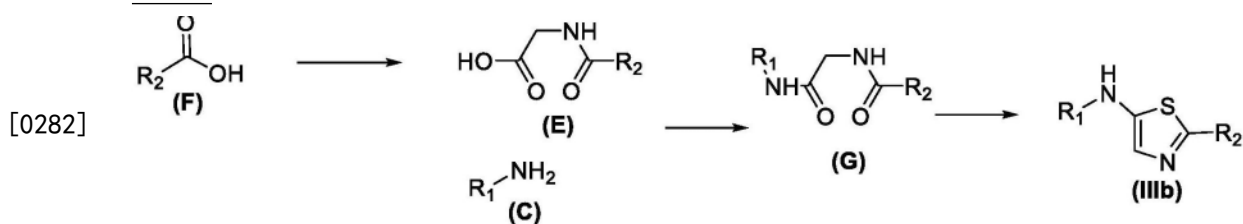
[0277] 具有式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IIIa)、式 (IIIb)、式 (IIIc)、式 (IIId)、式 (IV)、式 (IVa)、式 (IVb)、式 (IVc)、表 1、表 2、表 3、表 4 和表 5 的杂环化合物可以使用常规有机合成和可商购的起始材料制造。作为实例而非限制, 具有式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IIIa)、式 (IIIb)、式 (IIIc)、式 (IIId)、式 (IV)、式 (IVa)、式 (IVb) 和式 (IVc)、表 1、表 2、表 3、表 4 和表 5 的杂环化合物可以如以下所示出的方案 1、2、3、4、5 和 6 以及本文所列出的实例中所概述的来制备。应注意, 本领域技术人员知晓如何修改说明性方案和实例中所列出的程序以得到所期望的产品。

[0278] 方案 1



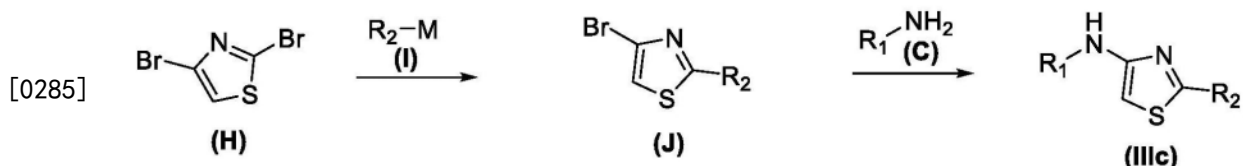
[0280] 如方案1中所示出的,具有式(I)、式(II)、表1、表2和表3的化合物(其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如本文所定义)可以由适当衍生的 α -卤代酮(B)和硫脲(D)(其中Hal是Br或Cl)开始制备。 α -卤代酮(B)可商购或可以根据已知方法制备(参见例如,K.-w.Jeong等人,European Journal of Medicinal Chemistry[欧洲药物化学杂志]102(2015)387-397)。例如,其中Hal是Br的 α -卤代酮(B)可以通过在范围从0℃至25℃的温度下,用溴化剂诸如在溶剂(诸如THF)中的溴或三溴化吡啶鎓与HBr/乙酸、在溶剂(诸如DCM或THF)中的1-溴吡咯烷-2,5-二酮或NBS处理适当地取代的杂芳基乙酮(A)来获得。其中Hal是Cl的 α -卤代酮可以经由Weinreb酮合成,由 R^2 -Br开始,利用2-氯-N-甲氧基-N-甲基-乙酰胺,在碱(诸如nBuLi)的存在下,在溶剂(诸如THF)中,在降低的温度(诸如-78℃)下获得。硫脲(D)可商购或可以根据已知方法(同上)制备。在溶剂(诸如EtOH、MeOH、DCM、或丙酮)中,在碱(诸如NaOH或NaH)的存在下,在范围从25℃至80℃的温度下,用异硫氰酸苯甲酰酯处理 R^1NH_2 提供硫脲(D)。具有式(I)、式(II)、表1、表2和表3的化合物通过在溶剂(诸如EtOH、THF、丙酮或DMF)中,任选地在碱(诸如DIPEA、NaH、NaOH或 Na_2CO_3)的存在下,在范围从25℃至80℃的温度下,用 α -卤代酮(B)处理硫脲(D)来获得。

[0281] 方案2



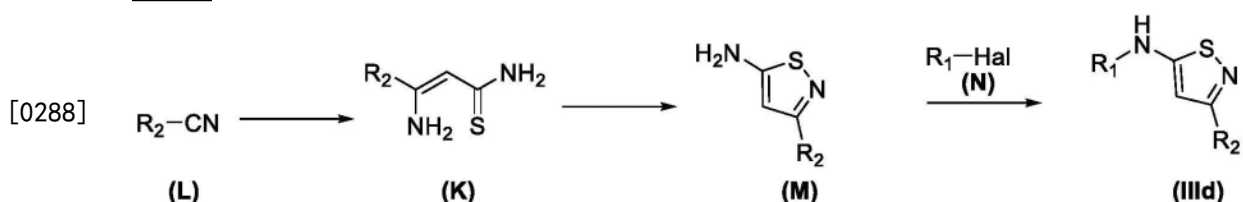
[0283] 如方案2中所示出的,具有式(IIIb)、表1的化合物(其中 R^1 和 R^2 如本文所定义)可以由适当地衍生的甘氨酸(E)和胺(C)开始制备。取代的甘氨酸(E)可以根据已知方法制备(参见例如,Dhar,T.G.Murali等人,Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters[生物有机化学与医药化学通讯],12(21),3125-3128)。例如,甘氨酸(E)可以通过在偶联剂(诸如HOBT和EDC)的存在下,在碱(诸如DIPEA)和溶剂(诸如DCM或THF)的存在下,在范围从0℃至25℃的温度下,用氨基乙酸酯处理适当地取代的杂芳基羧酸(F)来获得。酰胺(G)通过随后(E)与 R^1NH_2 (C)在偶联剂(诸如HATU)和溶剂(诸如NMM和DMF)的存在下,在范围从0℃至25℃的温度下的偶联获得。具有式(IIIb)、表1的化合物通过在范围从25℃至110℃的温度下,在溶剂(诸如甲苯)中,用劳森试剂处理酰胺(G)来获得。

[0284] 方案3



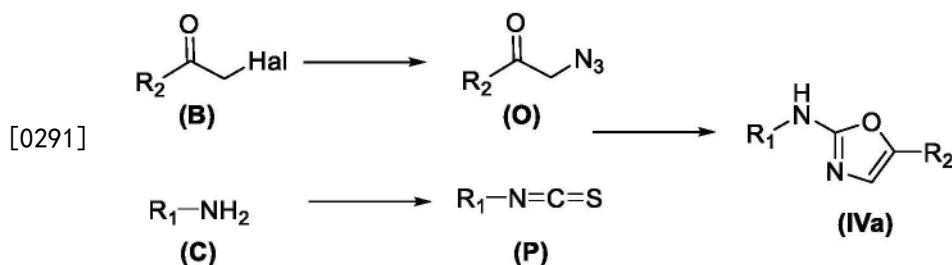
[0286] 可替代地,如方案3中所示出的,具有式(IIIc)、表1的化合物(其中 R^1 和 R^2 如本文所定义)可以由可商购的2,4-二溴噻唑(H)经由一系列金属介导的交叉偶联反应来制备。例如,可以将2,4-二溴噻唑(H)用其中M是Sn的有机金属化合物(I)在金属催化剂(诸如 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$)的存在下,在溶剂(诸如DMF)中,在范围从25℃至约90℃的温度下处理以得到化合物(J),随后在范围从约25℃至约110℃的温度下,用胺(C)在金属催化剂和配体(诸如 $Pd_2(dba)_3$ 和Xantphos)的存在下,并且在碱(诸如 Cs_2CO_3)的存在下,并且在溶剂(诸如1,4-二噁烷)中后续处理以得到具有式(IIIc)、表1的化合物。

[0287] 方案4



[0289] 可替代地,如方案4中所示出的,具有式(IIId)、表1的化合物(其中 R^1 和 R^2 如本文所定义)可以由适当地取代的丙烯酰硫代酰胺(acrylothioamide) (K) 制备。丙烯酰硫代酰胺(K)可以根据已知方法制备。(参见例如,Kuklish, Steven L. 等人, Tetrahedron Letters [四面体通讯], 56 (20), 2605-2607; 2015)。例如,可以将取代的腈(L)用乙腈在溶剂(诸如苯)中,在碱(诸如t-BuOK)的存在下,在范围从0℃至25℃的温度下处理,随后在范围从0℃至25℃的温度下,在溶剂(诸如THF)中,与五硫化二磷和 Na_2S 后续反应以提供丙烯酰硫代酰胺(K)。在溶剂(诸如MeOH)的存在下,在25℃下,用 H_2O_2 处理丙烯酰硫代酰胺(K)提供环化的氨基-异噻唑(M)。可以在金属催化剂和配体(诸如 $Pd_2(dba)_3$ 和Xantphos或BINAP)的存在下,并且在碱(诸如 Cs_2CO_3)的存在下,并且在溶剂(诸如1,4-二噁烷)中,在范围从约25℃至约110℃的温度下,用卤代杂芳基(N) (其中Hal是Br)进行氨基-异噻唑(M)的金属介导的偶联,以得到具有式(IIId)、表1的化合物。

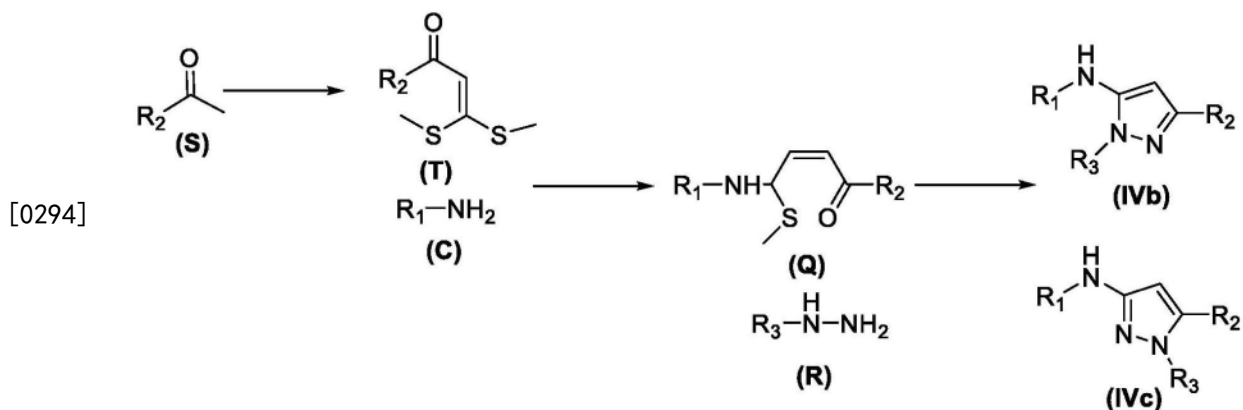
[0290] 方案5



[0292] 可替代地,如方案5中所示出的,具有式(IVa)、表4的化合物(其中 R^1 和 R^2 如本文所定义)可以由适当地取代的叠氮基酮(O)和异硫氰酸酯(P)制备。叠氮基酮(O)可以根据已知方法制备(参见例如,Harris, Philip A. 等人, Journal of Medicinal Chemistry [药物化学杂志], 48 (5), 1610-1619; 2005)。例如,叠氮基酮(O)可以通过用 NaN_3 在溶剂(诸如EtOH)中并且在碱(诸如 $NaHCO_3$)的存在下,在范围从0℃至25℃的温度下,处理适当地取代的 α -卤

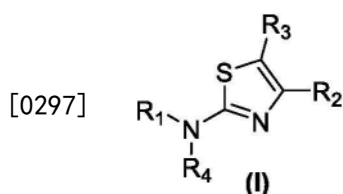
代酮(B) (其中Hal是Br) 来获得。适当地取代的异硫氰酸酯(P) 可商购或可以根据已知方法制备(参见例如, J. Org. Chem. [有机化学杂志] (2017), 82, 5898-5903)。任选地在碱(诸如DIPEA) 的存在下, 在溶剂(诸如DCM) 中, 在范围从约-5℃至约20℃的温度下, 适当地取代的胺(C) 与硫光气的反应提供异硫氰酸酯(P)。异硫氰酸酯(P) 和叠氮基酮(O) 在PPh₃的存在下, 在溶剂(诸如DCM) 中, 在范围0℃至25℃的温度下的缩合提供具有式(IVa)、表4的化合物。

[0293] 方案6

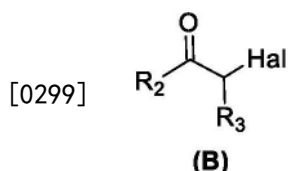


[0295] 可替代地, 如方案6中所示出的, 具有式(IVb和IVc)、表5的化合物(其中R¹、R²和R³如本文所定义) 可以通过适当地取代的N,S-缩醛(Q) 和肼(R) 的缩合来制备。N,S-缩醛(Q) 可以使用已知方法制备(参见例如, Surmont, Riccardo等人, Journal of Organic Chemistry [有机化学杂志], 76(10), 4105-4111; 2011)。例如, 可以将酮(S) 用二硫化碳和MeI在碱(诸如NaH) 的存在下, 在溶剂(诸如DMSO或THF) 中, 在范围从约0℃至25℃的温度下处理以得到化合物(T), 随后用胺(C) 在溶剂(诸如THF) 中, 在碱(诸如nBuLi) 的存在下, 在范围从0℃至25℃的温度下处理以提供N,S缩醛(Q)。N,S缩醛(Q) 与适当地取代的肼(R) 在酸(诸如AcOH) 的存在下并且在溶剂(诸如tBuOH) 中在范围从0℃至180℃的温度下的缩合提供具有式(IVb和IVc)、表5的化合物。

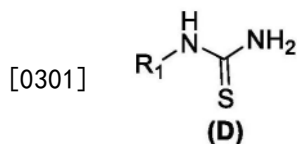
[0296] 在一个方面, 本文提供了用于制备具有式(I) 的化合物的方法:



[0298] 该方法包括使具有式(B) 的化合物:



[0300] 与具有式(D) 的化合物:



[0302] 在溶剂中,任选地在碱的存在下,在适用于提供具有式(I)的化合物的条件下接触,其中:

[0303] R^1 是异喹啉基;吡咯并吡啶基;2-嘧啶基、或2-吡啶基,其中2-吡啶基被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、CN、取代或未取代的 C_{1-4} 烷基、取代或未取代的 C_{3-7} 环烷基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的单环杂芳基、取代或未取代的3-6元杂环基、 $-OR^5$ 、 $-SR$ 、 $-CONR^6_2$ 、 $-CON(C_{1-3}\text{烷基})$ (取代或未取代的 C_{3-7} 环烷基)、 $-NRCO(C_{1-3}\text{烷基})$ 、 $-CO$ (取代或未取代的3-6元杂环基)、 $-SO_2NR_2$ 和 SO_2R^5 ;

[0304] R^2 是5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡嗪基、2-嘧啶基、或2-吡啶基,其被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、取代或未取代的 C_{1-4} 烷基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、 $-OR^5$ 、 $-SR$ 、 $-CONR_2$ 和 $-SO_2R^5$,或两个原子与它们所附接的碳一起形成取代或未取代的5-6元杂环基;

[0305] R^3 是H、 $-CN$ 、取代或未取代的 C_{1-4} 烷基、 $(C_{1-3}\text{烷基})O(C_{1-3}\text{烷基})$ (取代或未取代的 C_{3-7} 环烷基)、 $-(C_{1-3}\text{烷基})OR$ 、 $(C_{1-3}\text{烷基})$ (取代或未取代的3-6元杂环基)、 $-C(O)$ (取代或未取代的3-10元杂环基)、 $-C(O)OR$ 、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、 $(C_{1-3}\text{烷基})NR^6_2$ 、 $-(C_{1-3}\text{烷基})N(C_{1-3}\text{烷基})$ (取代或未取代的 C_{3-7} 环烷基)、 $CONR^6_2$ 、或 $-C(O)N(C_{1-3}\text{烷基})NR_2$;

[0306] R^4 是H或取代或未取代的 C_{1-3} 烷基、或取代或未取代的 $-(C_{1-3}\text{烷基})C_{6-10}$ 芳基;

[0307] R^5 是H、取代或未取代的 C_{1-5} 烷基、取代或未取代的 C_{3-7} 环烷基、或取代或未取代的3-6元杂环基;

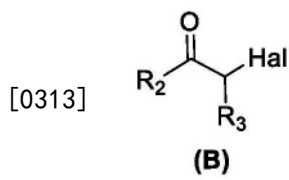
[0308] 每个 R^6 独立地选自H、取代或未取代的 C_{1-5} 烷基、取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基、取代或未取代的3-6元杂环基和 $(C_{1-3}\text{烷基})$ (取代或未取代的3-6元杂环基);并且

[0309] 每个R独立地选自H和取代或未取代的 C_{1-4} 烷基;

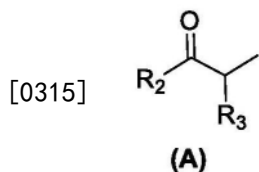
[0310] 前提是该化合物不是4-甲基-N-[4-(4-甲基-2-吡啶基)-2-噻唑基]-2-吡啶胺或N-(5-氯吡啶-2-基)-4-(嘧啶-2-基)噻唑-2-胺。

[0311] 在一些实施例中,溶剂是EtOH、THF、丙酮、或DMF。在一些实施例中,碱是DIPEA、NaH、NaOH、或 Na_2CO_3 。在一些实施例中,接触在范围从25°C至80°C的温度下进行。

[0312] 在一些实施例中,该方法进一步包括制备具有式(B)的化合物:



[0314] 该方法包括使具有式(A)的化合物:

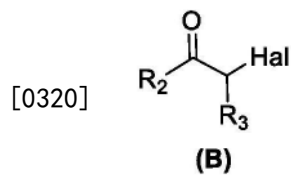


[0316] 其中Hal是Br,与溴化剂在溶剂中,在适用于提供具有式(A)的化合物的条件下接触。

[0317] 在一些实施例中,溴化剂是Br₂,并且溶剂是HBr/乙酸。在另一实施例中,溴化剂是三溴化吡啶鎓,并且溶剂是HBr/乙酸或THF。在又另一实施例中,溴化剂是NBS,并且溶剂是THF或DCM。在又另一实施例中,溴化剂是1-溴吡咯烷-2,5-二酮,并且溶剂是DCM或THF。

[0318] 在一些实施例中,接触在范围从0℃至25℃的温度下进行。

[0319] 在一些实施例中,其中该方法进一步包括制备具有式(B)的化合物:

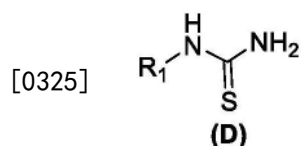


[0321] 该方法包括使R²-Br

[0322] 其中Hal是Cl,在碱的存在下,在溶剂中,在适用于提供具有式(B)的化合物的条件下与2-氯-N-甲氧基-N-甲基-乙酰胺接触。

[0323] 在一个实施例中,碱是nBuLi。在一个实施例中,溶剂是THF。在一些实施例中,接触在降低的温度下进行。在一个实施例中,接触在-78℃下进行。

[0324] 在一些实施例中,该方法进一步包括制备具有式(D)的化合物:

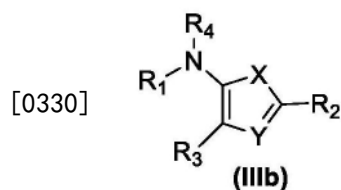


[0326] 该方法包括使R¹NH₂在溶剂中在适用于提供具有式(D)的化合物的条件下与异硫氰酸苯甲酰酯接触。

[0327] 在一些实施例中,该方法进一步包括存在碱。在一个实施例中,碱是NaOH或NaH。

[0328] 在一个实施例中,溶剂是THF、EtOH、MeOH、DCM、或丙酮。在一些实施例中,接触在范围从25℃至80℃的温度下进行。

[0329] 在另一方面,本文提供了用于制备具有式(IIIb)的杂环化合物的方法:



[0331] 其中

[0332] X是S;

[0333] Y是N;

[0334] R¹是2-吡啶基,其是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、取代或未取代的C₁₋₄烷基、取代或未取代的C₃₋₇环烷基、取代或未取代的C₆₋₁₀芳基、取代或未取代的单环杂芳基、取代或未取代的3-6元杂环基、-OR⁵、-CONR₂⁶和-CO(取代或未取代的3-6元杂环基);

[0335] R²是2-吡啶基,其是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤

素、取代或未取代的C₁₋₄烷基、取代或未取代的C₆₋₁₀芳基、-OR⁵和-CONR₂;

[0336] R³是H、取代或未取代的C₁₋₄烷基、或(C₁₋₃烷基)O(C₁₋₃烷基)(取代或未取代的C₃₋₇环烷基)、(C₁₋₃烷基)OR;

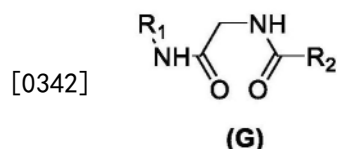
[0337] R⁴是H、取代或未取代的C₁₋₃烷基;

[0338] R⁵是H、取代或未取代的C₁₋₅烷基、或未取代的3-6元杂环基;

[0339] 每个R⁶独立地选自H、取代或未取代的C₁₋₅烷基、取代或未取代的C₃₋₆环烷基、取代或未取代的3-6元杂环基和(C₁₋₃烷基)(取代或未取代的3-6元杂环基);并且

[0340] 每个R独立地选自H和取代或未取代的C₁₋₄烷基。

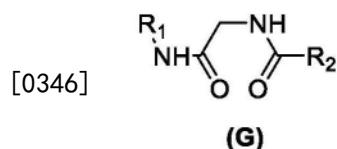
[0341] 该方法包括使具有式(G)的化合物



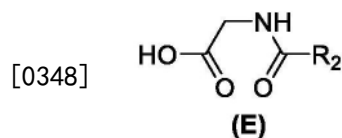
[0343] 在溶剂中在适用于提供具有式(IIIb)的杂环化合物的条件下与劳森试剂接触。

[0344] 在一些此类实施例中,溶剂是甲苯。在一些实施例中,接触在范围从约25℃至约110℃的温度下进行。

[0345] 在一些实施例中,该方法进一步包括制备具有式(G)的化合物:



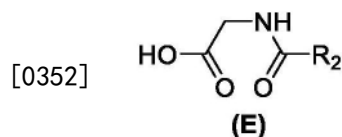
[0347] 该方法包括使具有式(E)的化合物:



[0349] 与R¹-NH₂在溶剂中在适用于提供具有式(G)的化合物的条件下用偶联剂偶联。

[0350] 在一些实施例中,偶联剂是HATU,并且溶剂是NMM。在又另一实施例中,溶剂是DMF。在一些实施例中,接触在范围从0℃至25℃的温度下进行。

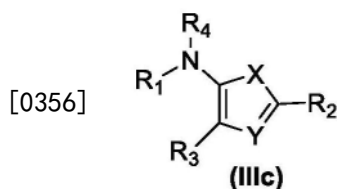
[0351] 在一些实施例中,其中该方法进一步包括制备具有式(E)的化合物:



[0353] 该方法包括使R²-COOH与氨基乙酸和偶联剂在碱的存在下在溶剂中,在适用于提供具有式(E)的化合物的条件下接触。

[0354] 在一些实施例中,偶联剂是HOBt和EDC,并且溶剂是DCM或DMF。在一些实施例中,碱是DIPEA。在一些实施例中,接触在范围从0℃至25℃的温度下进行。

[0355] 在另一方面,本文提供了用于制备具有式(IIIc)的杂环化合物的方法:



[0357] 其中

[0358] X是N;

[0359] Y是S;

[0360] R^1 是2-吡啶基,其是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、取代或未取代的 C_{1-4} 烷基、取代或未取代的 C_{3-7} 环烷基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的单环杂芳基、取代或未取代的3-6元杂环基、 $-OR^5$ 、 $-CONR^6_2$ 和 $-CO$ (取代或未取代的3-6元杂环基);

[0361] R^2 是2-吡啶基,其是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、取代或未取代的 C_{1-4} 烷基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、 $-OR^5$ 和 $-CONR^6_2$;

[0362] R^3 是H、取代或未取代的 C_{1-4} 烷基、或 $(C_{1-3}$ 烷基)O(C_{1-3} 烷基)(取代或未取代的 C_{3-7} 环烷基)、 $(C_{1-3}$ 烷基)OR;

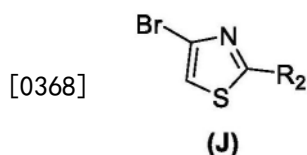
[0363] R^4 是H、取代或未取代的 C_{1-3} 烷基;

[0364] R^5 是H、取代或未取代的 C_{1-5} 烷基、或未取代的3-6元杂环基;

[0365] 每个 R^6 独立地选自H、取代或未取代的 C_{1-5} 烷基、取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基、取代或未取代的3-6元杂环基和 $(C_{1-3}$ 烷基)(取代或未取代的3-6元杂环基);并且

[0366] 每个R独立地选自H和取代或未取代的 C_{1-4} 烷基。

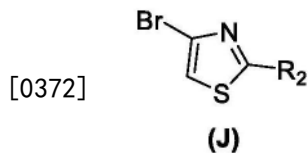
[0367] 该方法包括使具有式(J)的化合物



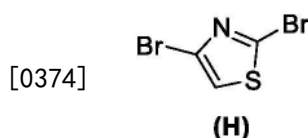
[0369] 与 R^1-NH_2 在溶剂中在适用于提供具有式(IIIc)的化合物的条件下与金属催化剂和配体接触。

[0370] 在一些实施例中,金属催化剂是 $Pd_2(dba)_3$,并且配体是Xantphos。在一些实施例中,溶剂是1,4-二噁烷,并且碱是 CS_2CO_3 。在一些实施例中,接触在范围从25℃至110℃的温度下进行。

[0371] 在一些实施例中,其中该方法进一步包括制备具有式(J)的化合物:



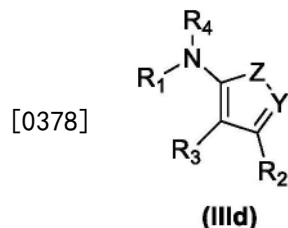
[0373] 该方法包括使具有式(H)的化合物:



[0375] 与 R^2 -M (其中M是Sn) 在适用于提供具有式(J)的化合物的条件下与金属催化剂接触。

[0376] 在一些实施例中,金属催化剂是 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 。在一些实施例中,溶剂是DMF,并且接触在范围从25℃至90℃的温度下进行。

[0377] 在另一方面,本文提供了用于制备具有式(IIIId)的杂环化合物的方法:



[0379] 其中

[0380] Y是N;

[0381] Z是S,

[0382] R^1 是2-吡啶基,其是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、取代或未取代的 C_{1-4} 烷基、取代或未取代的 C_{3-7} 环烷基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的单环杂芳基、取代或未取代的3-6元杂环基、 $-OR^5$ 、 $-CONR^6_2$ 和 $-CO$ (取代或未取代的3-6元杂环基);

[0383] R^2 是2-吡啶基,其是未取代的或被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、取代或未取代的 C_{1-4} 烷基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、 $-OR^5$ 和 $-CONR^6_2$;

[0384] R^3 是H、取代或未取代的 C_{1-4} 烷基、或 $(C_{1-3}$ 烷基)O $(C_{1-3}$ 烷基) (取代或未取代的 C_{3-7} 环烷基)、 $(C_{1-3}$ 烷基)OR;

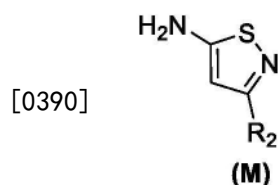
[0385] R^4 是H、取代或未取代的 C_{1-3} 烷基;

[0386] R^5 是H、取代或未取代的 C_{1-5} 烷基、或未取代的3-6元杂环基;

[0387] 每个 R^6 独立地选自H、取代或未取代的 C_{1-5} 烷基、取代或未取代的 C_{3-6} 环烷基、取代或未取代的3-6元杂环基和 $(C_{1-3}$ 烷基) (取代或未取代的3-6元杂环基);并且

[0388] 每个R独立地选自H和取代或未取代的 C_{1-4} 烷基。

[0389] 该方法包括使具有式(M)的化合物

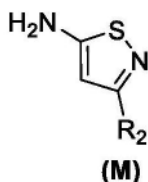


[0391] 与 R^1 -Hal (其中Hal是Br) 在溶剂中在适用于提供具有式(IIIId)的化合物的条件下与金属催化剂和配体接触。

[0392] 在一些实施例中,金属催化剂是 $Pd_2(dba)_3$,并且配体是Xantphos或BINAP。在一些实施例中,溶剂是1,4-二噁烷,并且碱是 Cs_2CO_3 。在一些实施例中,接触在范围从25℃至110℃的温度下进行。

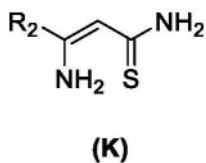
[0393] 在一些实施例中,其中该方法进一步包括制备具有式(M)的化合物

[0394]



[0395] 该方法包括使具有式(K)的化合物:

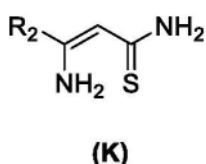
[0396]

[0397] 与H₂O₂在适用于提供具有式(K)的化合物的条件下接触。

[0398] 在一些实施例中,溶剂是MeOH,并且接触在25℃下进行。

[0399] 在一些实施例中,其中该方法进一步包括制备具有式(K)的化合物

[0400]

[0401] 该方法包括使化合物R²-CN

[0402] a) 与碱在第一溶剂中和温度下接触;并且

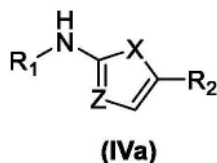
[0403] b) 使步骤a)的产物与五硫化二磷和Na₂S在第二溶剂中在适用于提供具有式(K)的化合物的条件下接触。

[0404] 在一些实施例中,第一碱是t-BuOK,并且溶剂是苯或ACN。在一个实施例中,步骤a)中的接触在范围从约0℃至约25℃的温度下进行。

[0405] 在一些实施例中,第二溶剂是THF。在一个实施例中,步骤b)中的接触在范围从室温至约0℃-25℃的温度下进行。

[0406] 在另一方面,本文提供了用于制备具有式(IVa)的杂环化合物的方法:

[0407]



[0408] 其中

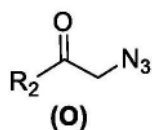
[0409] X是O;

[0410] Z是N,

[0411] R¹和R²如本文所定义。

[0412] 该方法包括使具有式(O)的化合物

[0413]



[0414] 与具有式(P)的化合物:

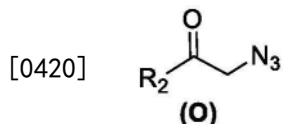
[0415] R₁-N=C=S

[0416] (P)

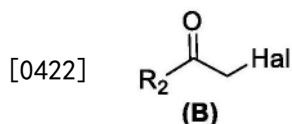
[0417] 在 PPh_3 的存在下在溶剂中在适用于提供具有式(IVa)的杂环化合物的条件下接触。

[0418] 在一些实施例中,溶剂是DCM,并且接触在范围从0℃至25℃的温度下进行。

[0419] 在一些实施例中,其中该方法进一步包括制备具有式(O)的化合物



[0421] 该方法包括使化合物与具有式(B)的化合物:



[0423] 其中Hal是Br,在 NaN_3 的存在下在溶剂中在适用于提供具有式(O)的化合物的条件下接触。

[0424] 在一些实施例中,溶剂是EtOH,并且碱是 NaHCO_3 。在一些实施例中,接触在范围从0℃至25℃的温度下进行。

[0425] 在一些实施例中,其中该方法进一步包括制备具有式(P)的化合物

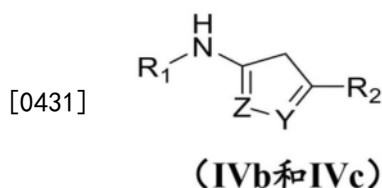
[0426] $\text{R}_1\text{-N}=\text{C}=\text{S}$

[0427] (P)

[0428] 该方法包括使 $\text{R}^1\text{-NH}_2$ 与硫光气与碱在溶剂中在适用于提供具有式(P)的化合物的条件下接触。

[0429] 在一些实施例中,溶剂是DCM,并且碱是DIPEA。在一些实施例中,接触在范围从-5℃至20℃的温度下进行。

[0430] 在另一方面,本文提供了用于制备具有式(IVb和IVc)的杂环化合物的方法:



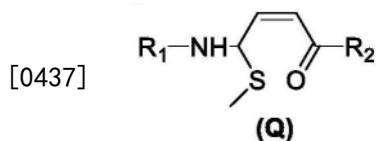
[0432] 其中

[0433] Y是N或 NR^n ;

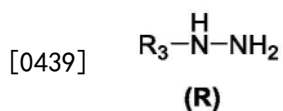
[0434] Z是N或 NR^n ;

[0435] R^1 、 R^2 和 R^n 如本文所定义。

[0436] 该方法包括使具有式(Q)的化合物



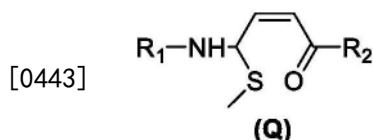
[0438] 与具有式(R)的化合物:



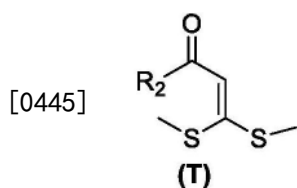
[0440] 在酸的存在下在溶剂中在适用于提供具有式 (IVb) 和 (IVc) 的杂环化合物的条件下接触。

[0441] 在一些实施例中, 溶剂是 tBuOH, 并且酸是 AcOH。在一些实施例中, 接触在范围从 0 °C 至 180 °C 的温度下进行。

[0442] 在一些实施例中, 其中该方法进一步包括制备具有式 (Q) 的化合物



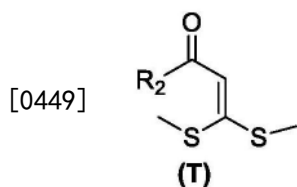
[0444] 该方法包括使具有式 (T) 的化合物



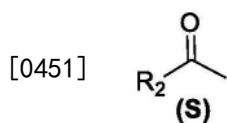
[0446] 与 R^1-NH_2 在溶剂和碱中在适用于提供具有式 (Q) 的化合物的条件下接触。

[0447] 在一些实施例中, 溶剂是 THF, 并且碱是 nBuLi。在一些实施例中, 接触在范围从 0 °C 至 25 °C 的温度下进行。

[0448] 在一些实施例中, 其中该方法进一步包括制备具有式 (T) 的化合物



[0450] 该方法包括使具有式 (S) 的化合物



[0452] 与二硫化碳和 MeI 在适用于提供具有式 (T) 的化合物的条件下接触。

[0453] 在一些实施例中, 碱是 NaH, 并且溶剂是 THF 或 DMSO。在一个实施例中, 接触步骤在范围从约 0 °C 至约 25 °C 的温度下进行。

[0454] 使用方法

[0455] 杂环化合物 (包括具有式 (I)、式 (II)、式 (III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IIId)、(IV)、(IVa)、(IVb)、(IVc)、以及表 1、表 2、表 3、表 4 和表 5 的化合物) 具有作为治疗、预防或改善动物和人的病症的药物的效用。本文所提供的杂环化合物具有用于在治疗或预防本文所披露的所有疾病、障碍或病症中使用的效用。

[0456] 在一个方面, 本文提供了一种治疗由蠕虫感染引起的疾病的方法。在某些实施例中, 如本文所描述的化合物用于人医学疗法中、特别是蠕虫感染的治疗中。在某些实施例中

中,如本文所提供的化合物用于动物医学疗法中、特别是蠕虫感染的治疗中。在某些实施例中,该方法包括向患有由蠕虫感染引起的疾病的受试者施用治疗有效量的如所描述的化合物。

[0457] 在一个方面,本文提供了一种治疗由丝虫感染引起的疾病的方法。在某些实施例中,如本文所描述的化合物用于人医学疗法中、特别是丝虫感染的治疗中。在某些实施例中,如本文所描述的化合物用于动物医学疗法中、特别是丝虫感染的治疗中。在某些实施例中,该方法包括向患有由丝虫感染引起的疾病的受试者施用治疗有效量的如所描述的化合物。

[0458] 在一个实施例中,本文提供了一种用于治疗或预防蠕虫感染和疾病的方法,该方法包括向受试者施用有效量的杂环化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、或立体异构体。在一些此类实施例中,蠕虫感染是丝虫感染。

[0459] 在一个方面,本文提供了一种治疗由蠕虫感染引起的疾病的方法。在某些实施例中,杂环化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、或立体异构体用于人医学疗法中、特别是蠕虫感染的治疗中。在某些实施例中,杂环化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、或立体异构体用于动物医学疗法中、特别是蠕虫感染的治疗中。在某些实施例中,该方法包括向患有由蠕虫感染引起的疾病的受试者施用治疗有效量的杂环化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、或立体异构体。

[0460] 在一个方面,本文提供了一种治疗由丝虫感染引起的疾病的方法。在某些实施例中,杂环化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、或立体异构体用于人医学疗法中、特别是丝虫感染的治疗中。在某些实施例中,杂环化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、或立体异构体用于动物医学疗法中、特别是丝虫感染的治疗中。在某些实施例中,该方法包括向患有由丝虫感染引起的疾病的受试者施用治疗有效量的杂环化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、或立体异构体。

[0461] 在另一方面,还提供了一种预防由蠕虫感染引起的疾病的方法。在某些实施例中,杂环化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、或立体异构体用于人医学疗法中、特别是蠕虫感染的预防中。在某些实施例中,杂环化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、或立体异构体用于动物医学疗法中、特别是蠕虫感染的预防中。在某些实施例中,该方法包括向受试者施用治疗有效量的杂环化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、或立体异构体以预防由蠕虫感染引起的疾病。

[0462] 在另一方面,还提供了一种预防由丝虫感染引起的疾病的方法。在某些实施例中,杂环化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、或立体异构体用于人医学疗法中、特别是丝虫感染的预防中。在某些实施例中,杂环化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、或立体异构体用于动物医学疗法中、特别是丝虫感染的预防中。在某些实施例中,该方法包括向受试者施用治疗有效量的杂环化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、或立体异构体以预防由丝虫感染引起的疾病。

[0463] 在另一方面,本文提供了一种治疗或预防寄生虫病的方法。在某些实施例中,寄生虫病与蠕虫有关。在某些实施例中,寄生虫病由蠕虫引起。在某些实施例中,寄生虫被分类为绦虫(条虫)、线虫(蛔虫)和吸虫(扁虫或吸虫)。在某些实施例中,寄生虫病与蠕虫有关。在某些实施例中,寄生虫病与线虫有关。在某些实施例中,线虫是班氏吴策线虫。在某些实

施例中,线虫是马来丝虫。在某些实施例中,线虫是帝纹丝虫。在某些实施例中,线虫是盘尾丝虫。在某些实施例中,线虫是犬恶丝虫。在某些实施例中,寄生虫病与吸虫有关。在某些实施例中,寄生虫病与血吸虫属有关。在某些实施例中,寄生虫病与曼氏血吸虫有关。在某些实施例中,寄生虫病是蛲虫病(enterobiasis)、蛲虫病(oxyuriasis)、蛔虫病、龙线虫病、丝虫病、盘尾丝虫病、血吸虫病、或鞭虫病。在某些实施例中,寄生虫病是血吸虫病。在某些实施例中,寄生虫病是尿路血吸虫病。在某些实施例中,寄生虫病是肠血吸虫病。在某些实施例中,寄生虫病是亚洲肠血吸虫病。在某些实施例中,寄生虫病是内脏血吸虫病。在某些实施例中,寄生虫病是急性血吸虫病。在某些实施例中,寄生虫病是淋巴丝虫病。在某些实施例中,寄生虫病是班氏丝虫病。在某些实施例中,寄生虫病是皮下丝虫病。在某些实施例中,寄生虫病是严重的腔丝虫病。在某些实施例中,寄生虫病是象皮病。在某些实施例中,寄生虫病是热带象皮病。在某些实施例中,寄生虫病是盘尾丝虫病。在某些实施例中,寄生虫病是恶丝虫病。在某些实施例中,恶丝虫病是狗中的恶丝虫病。在一些实施例中,恶丝虫病由犬恶丝虫或鬲行恶丝虫引起。

[0464] 在某些方面,本发明的方法包括向受试者施用杂环化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、或立体异构体的步骤。在某些实施例中,该方法包括向受试者施用杂环化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、或立体异构体持续不超过十四(14)天。在某些实施例中,该方法包括向受试者施用杂环化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、或立体异构体持续不超过七(7)天。在某些实施例中,受试者需要治疗蠕虫感染。在某些实施例中,受试者需要治疗丝虫感染。在某些实施例中,受试者患有蠕虫感染。在某些实施例中,受试者处于患有蠕虫感染的风险。在某些实施例中,受试者患有丝虫感染。在某些实施例中,受试者处于患有丝虫感染的风险。在某些实施例中,受试者是儿科受试者。在某些实施例中,受试者年龄小于九(9)岁。在某些实施例中,受试者年龄小于八(8)岁。在某些实施例中,受试者是孕妇。在某些实施例中,受试者是产后妇女。在某些实施例中,受试者是具有生育能力的妇女。在某些实施例中,受试者是试图怀孕的个体。

[0465] 本文所披露的化合物表现出针对蠕虫的效力,并且因此具有杀死和/或抑制此类蠕虫的生长、蜕皮、或活动力的潜力。本文所披露的化合物表现出针对丝虫的效力,并且因此具有杀死和/或抑制此类丝虫的生长、蜕皮、或活动力的潜力。因此,在一个方面,提供了一种杀死丝虫的方法,其包括:使丝虫与有效杀死丝虫的量的杂环化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、或立体异构体接触。在另一方面,本文提供了一种抑制丝虫的生长或蜕皮的方法,其包括:使丝虫与有效抑制丝虫的生长或蜕皮的量的杂环化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、或立体异构体接触。在另一方面,本文提供了一种抑制丝虫的活动力的方法,其包括:使丝虫与有效抑制丝虫的活动力的量的杂环化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、或立体异构体接触。在某些实施例中,蠕虫是卵。在某些实施例中,卵是未受精卵。在某些实施例中,卵是受精卵。在某些实施例中,蠕虫是幼虫。在某些实施例中,蠕虫处于幼虫或幼年阶段。在某些实施例中,蠕虫是处于四个幼虫阶段(L1、L2、L3、L4)中的任一个的幼虫。在某些实施例中,蠕虫是L1阶段的幼虫或微丝蚴。在某些实施例中,微丝蚴是L1阶段的幼虫。在某些实施例中,蠕虫是L2阶段的幼虫。在某些实施例中,蠕虫是L3阶段的幼虫。在某些实施例中,蠕虫是L4阶段的幼虫。在某些实施例中,蠕虫处于性不成熟阶段(L5阶段)。在某些实施例中,蠕虫是成熟的。在某些实施例中,

蠕虫是完全成熟的。在某些实施例中，蠕虫处于成虫阶段。在某些实施例中，蠕虫处于寄生前阶段。在某些实施例中，蠕虫处于寄生阶段。在某些实施例中，使蠕虫在受试者体内与杂环化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、或立体异构体接触。在某些实施例中，使蠕虫在受试者体外与杂环化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、或立体异构体接触。

[0466] 如本文所论述的，本文所提供的化合物可用于治疗和预防人和动物中的某些疾病和障碍。在某些实施例中，使用杂环化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、或立体异构体来治疗由蠕虫感染引起的疾病。在某些实施例中，使用杂环化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、或立体异构体来治疗由丝虫感染引起的疾病，包括但不限于心丝虫病、盘尾丝虫病和淋巴丝虫病。在某些实施例中，此类疾病和障碍的治疗或预防可以通过单独或与作为组合疗法的一部分的另一种活性剂组合施用杂环化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、或立体异构体来实现。如短语“与另一种活性剂组合”中的术语“组合”包括共同施用第一药剂和第二药剂，其例如可以溶解或混合在同一药学上可接受的载体中，或施用第一药剂、随后施用第二药剂，或施用第二药剂、随后施用第一药剂。因此，本发明的方法和组合物包括组合疗法治疗的方法和组合药物组合物。术语“组合疗法”是指施用两种或更多种治疗物质，诸如本文所描述的化合物和另一种药物（例如，抗蠕虫剂，诸如伊维菌素、阿苯达唑、氟苯达唑、乙胺嗪、或艾默德斯(emodepside)）。可以将一种或多种其他药物与大环内酯抗生素同时施用、在大环内酯抗生素之前施用或之后施用。

[0467] 在一个实施例中，提供了一种用于治疗或预防蠕虫感染和疾病的方法，该方法包括向受试者施用与一种或多种抗蠕虫剂的组合的有效量的杂环化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、或立体异构体。在一些此类实施例中，蠕虫感染是丝虫感染。在一个实施例中，蠕虫感染的治疗包括施用抗蠕虫剂，诸如苯并咪唑，例如，氟苯达唑、阿苯达唑、甲苯达唑、噻苯达唑、芬苯达唑、或三氯苯达唑。在一个实施例中，蠕虫感染的治疗包括施用一种或多种抗蠕虫剂，例如，伊维菌素、阿维菌素、乙胺嗪(DEC)、苏拉明、双羟萘酸噻嘧啶、左旋咪唑、氯硝柳胺、硝唑尼特、羟氯扎胺、吡喹酮、艾默德斯(emodepside)、莫奈太尔(monepantel)、得曲恩特(derquantel)、或硫酸石榴皮碱。在某些实施例中，与一种或多种抗蠕虫剂组合使用杂环化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、或立体异构体来治疗蠕虫感染。在一些实施例中，抗蠕虫剂是苯并咪唑，例如，氟苯达唑、阿苯达唑、甲苯达唑、噻苯达唑、芬苯达唑、或三氯苯达唑。在一些实施例中，抗蠕虫剂是伊维菌素、阿维菌素、乙胺嗪(DEC)、苏拉明、双羟萘酸噻嘧啶、左旋咪唑、氯硝柳胺、硝唑尼特、羟氯扎胺、吡喹酮、艾默德斯(emodepside)、莫奈太尔、得曲恩特(derquantel)、或硫酸石榴皮碱中的一种或多种。在某些实施例中，杂环化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、或立体异构体用于治疗或预防丝虫感染和疾病的方法中，该方法包括向受试者施用与一种或多种抗蠕虫剂的组合的有效量的杂环化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体、或立体异构体。在一些此类实施例中，抗蠕虫剂选自氟苯达唑、阿苯达唑、甲苯达唑、噻苯达唑、芬苯达唑、三氯苯达唑、伊维菌素、阿维菌素、乙胺嗪(DEC)、苏拉明、双羟萘酸噻嘧啶、左旋咪唑、氯硝柳胺、硝唑尼特、羟氯扎胺、吡喹酮、艾默德斯(emodepside)、莫奈太尔、得曲恩特(derquantel)、或硫酸石榴皮碱。在一个实施例中，抗蠕虫剂是沃尔巴克氏体属

(Wolbachia)靶向剂。在一个实施例中,沃尔巴克氏体属靶向剂是多西环素(doxycycline)。

[0468] 药物组合物和施用途

[0469] 本文提供了包含有效量的如本文所描述的杂环化合物和药学上可接受的载体、赋形剂或媒介物的药物组合物。可以将杂环化合物以制剂的常规形式肠内(例如,口服、直肠)、局部、或胃肠外(例如,静脉内、肌内、皮下)施用至受试者,这些制剂诸如胶囊、微胶囊、片剂、颗粒剂、粉剂、锭剂、丸剂、栓剂、注射剂、混悬剂、糖浆剂、贴剂、霜剂、洗剂、软膏剂、凝胶剂、喷雾剂、溶液剂和乳剂。合适的配制品可以使用常规的有机或无机添加剂通过常用的方法制备,这些添加剂是诸如赋形剂(例如,蔗糖、淀粉、甘露糖醇、山梨糖醇、乳糖、葡萄糖、纤维素、滑石、磷酸钙或碳酸钙)、粘合剂(例如,纤维素、甲基纤维素、羟甲基纤维素、聚丙吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、阿拉伯树胶、聚乙二醇、蔗糖或淀粉)、崩解剂(例如,淀粉、羧甲基纤维素、羟丙基淀粉、低取代羟丙基纤维素、碳酸氢钠、磷酸钙或柠檬酸钙)、润滑剂(例如,硬脂酸镁、轻质无水硅酸、滑石或十二烷基硫酸钠)、调味剂(例如,柠檬酸、薄荷醇、甘氨酸或橙粉)、防腐剂(例如,苯甲酸钠、亚硫酸氢钠、对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯)、稳定剂(例如,柠檬酸、柠檬酸钠或乙酸)、悬浮剂(例如,甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或硬脂酸铝)、分散剂(例如,羟丙基甲基纤维素)、稀释剂(例如,水)、助溶剂(例如,丙二醇/四氢呋喃聚乙二醇醚)、缓冲剂、共聚物(例如,聚(乳酸-共-乙醇酸,即PLGA)和底蜡(例如,可可脂、白凡士林或聚乙二醇)。杂环化合物在药物组合物中的有效量可以处于将发挥期望效果的水平;例如对口服和肠胃外施用,单位剂量为约0.005mg/kg受试者体重至约20mg/kg受试者体重。

[0470] 施用于受试者的杂环化合物的剂量变化相当宽泛,并且可以由保健从业者的判断。通常,可以将杂环化合物在受试者中以约0.5mg/kg受试者体重至约20mg/kg受试者体重的剂量每天施用一至四次,但是以上剂量可以取决于受试者的年龄、体重和医学病症以及施用类型而适当变化。在一个实施例中,剂量是约0.1mg/kg受试者体重至约3mg/kg受试者体重、约0.5mg/kg受试者体重至约2mg/kg受试者体重、约1mg/kg受试者体重至约2mg/kg受试者体重或约1.5mg/kg受试者体重至约2mg/kg受试者体重。在一个实施例中,剂量是约1mg/kg受试者体重至约3mg/kg受试者体重。在一个实施例中,剂量是约0.5mg/kg受试者体重至约1mg/kg受试者体重。在一个实施例中,剂量是约1mg/kg受试者体重至约2mg/kg受试者体重。在一个实施例中,剂量是约1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0mg/kg受试者体重。在一个实施例中,每天给与一剂。在任何给定情况下,所施用的杂环化合物的量将取决于诸如活性组分的溶解度、所使用的配制品和施用途等因素。

[0471] 在另一实施例中,本文提供了用于治疗或预防疾病或障碍的方法,其包括向受蠕虫感染影响的受试者施用约1mg/天至约1200mg/天的杂环化合物。在另一实施例中,本文提供了用于治疗或预防疾病或障碍的方法,其包括向受蠕虫感染影响的受试者施用约0.375mg/天至约750mg/天、约0.75mg/天至约375mg/天、约3.75mg/天至约75mg/天、约7.5mg/天至约55mg/天或约18mg/天至约37mg/天的杂环化合物。在一个实施例中,用于治疗疾病或障碍的方法包括向受蠕虫感染影响的受试者施用约0.375mg/天至约750mg/天的杂环化合物。在一个实施例中,用于治疗疾病或障碍的方法包括向受蠕虫感染影响的受试者施用约0.75mg/天至约375mg/天的杂环化合物。在一个实施例中,用于治疗疾病或障碍的方

法包括向受蠕虫感染影响的受试者施用约3.75mg/天至约75mg/天的杂环化合物。在一个实施例中,用于治疗疾病或障碍的方法包括向受蠕虫感染影响的受试者施用约7.5mg/天至约55mg/天的杂环化合物。在一个实施例中,用于治疗疾病或障碍的方法包括向受蠕虫感染影响的受试者施用约18mg/天至约37mg/天的杂环化合物。

[0472] 在另一实施例中,本文提供了包含在约1mg与500mg之间、或在约500mg与约1000mg之间的杂环化合物的单位剂量配制品。在一个实施例中,本文提供了包含在约1mg与500mg之间的杂环化合物的单位剂量配制品。在一个实施例中,本文提供了包含在约500mg与约1000mg之间的杂环化合物的单位剂量配制品。在另一实施例中,本文提供了包含在约1mg与200mg之间、约35mg与约1400mg之间、约125mg与约1000mg之间、约250mg与约1000mg之间、或约500mg与约1000mg之间的杂环化合物的单位剂量配制品。在一个实施例中,单位剂量配制品包含在约1mg与200mg之间的杂环化合物。在一个实施例中,单位剂量配制品包含在约35mg与约1400mg之间的杂环化合物。在一个实施例中,单位剂量配制品包含在约125mg与约1000mg之间的杂环化合物。在一个实施例中,单位剂量配制品包含在约250mg与约1000mg之间的杂环化合物。在一个实施例中,单位剂量配制品包含在约500mg与约1000mg之间的杂环化合物。

[0473] 在具体实施例中,本文提供了包含约100mg或400mg的杂环化合物的单位剂量配制品。

[0474] 在另一实施例中,本文提供了包含1mg、5mg、10mg、15mg、20mg、30mg、35mg、40mg、50mg、70mg、100mg、125mg、130mg、140mg、175mg、200mg、250mg、280mg、350mg、500mg、560mg、700mg、750mg、1000mg或1400mg的杂环化合物的单位剂量配制品。在一个实施例中,单位剂量配制品包含1mg的杂环化合物。在一个实施例中,单位剂量配制品包含5mg的杂环化合物。在一个实施例中,单位剂量配制品包含10mg的杂环化合物。在一个实施例中,单位剂量配制品包含15mg的杂环化合物。在一个实施例中,单位剂量配制品包含20mg的杂环化合物。在一个实施例中,单位剂量配制品包含25mg的杂环化合物。在一个实施例中,单位剂量配制品包含30mg的杂环化合物。在一个实施例中,单位剂量配制品包含35mg的杂环化合物。在一个实施例中,单位剂量配制品包含40mg的杂环化合物。在一个实施例中,单位剂量配制品包含50mg的杂环化合物。在一个实施例中,单位剂量配制品包含70mg的杂环化合物。在一个实施例中,单位剂量配制品包含100mg的杂环化合物。在一个实施例中,单位剂量配制品包含125mg的杂环化合物。在一个实施例中,单位剂量配制品包含130mg的杂环化合物。在一个实施例中,单位剂量配制品包含140mg的杂环化合物。在一个实施例中,单位剂量配制品包含175mg的杂环化合物。在一个实施例中,单位剂量配制品包含200mg的杂环化合物。在一个实施例中,单位剂量配制品包含250mg的杂环化合物。在一个实施例中,单位剂量配制品包含280mg的杂环化合物。在一个实施例中,单位剂量配制品包含350mg的杂环化合物。在一个实施例中,单位剂量配制品包含500mg的杂环化合物。在一个实施例中,单位剂量配制品包含560mg的杂环化合物。在一个实施例中,单位剂量配制品包含700mg的杂环化合物。在一个实施例中,单位剂量配制品包含750mg的杂环化合物。在一个实施例中,单位剂量配制品包含1000mg的杂环化合物。在一个实施例中,单位剂量配制品包含1400mg的杂环化合物。

[0475] 杂环化合物可以每天施用一次、两次、三次、四次或更多次。在特定实施例中,600mg或更少的剂量作为每天一次剂量施用并且多于600mg的剂量以等于该总日剂量的一

半的量每天两次施用。

[0476] 为了方便起见,可以口服施用杂环化合物。在一个实施例中,当口服施用时,随膳食和水一起施用杂环化合物。在另一实施例中,将杂环化合物分散在水或果汁(例如,苹果汁或橙汁)中并且作为悬浮液口服施用。

[0477] 杂环化合物还可以通过皮内、肌内、腹腔内、经皮(percutaneously)、静脉内、皮下、鼻内、硬膜外、舌下、脑内、阴道内、透皮(transdermally)、直肠、粘膜施用,通过吸入施用,局部施用至耳、鼻、眼、或皮肤,或通过局部眼(即,结膜下、玻璃体内、眼球后、或前房内)施用。施用方式由保健从业者自行决定,并可部分取决于医学病症的部位。

[0478] 在一个实施例中,本文提供了含有杂环化合物但不含另外的载体、赋形剂或媒介物的胶囊。

[0479] 在另一实施例中,本文提供了包含有效量的杂环化合物以及药学上可接受的载体或媒介物的组合物,其中药学上可接受的载体或媒介物可以包含赋形剂、稀释剂、或其混合物。在一个实施例中,组合物是药物组合物。

[0480] 组合物可以呈片剂、咀嚼片、胶囊、溶液剂、肠胃外溶液剂、锭剂、栓剂、混悬剂、凝胶剂、瘤胃内装置(例如,用于延长的预防或控制释放)、植入物、局部浇泼剂(pour-on)、经皮递送凝胶剂、点滴剂(spot-on)、植入物(包括装置、凝胶剂、液体剂(例如,PLGA)等)的形式。组合物可以配制为在剂量单位中含有每日剂量、或每日剂量的便携部分,其可以是单一片剂或胶囊或便携体积的液体。在一个实施例中,溶液从水溶性盐(例如盐酸盐)制备。通常,所有组合物根据药物化学中的已知方法制备。可以通过将杂环化合物与合适的载体或稀释剂混合并且将适量的混合物填充在胶囊中来制备胶囊。通常的载体和稀释剂包括但不限于惰性粉状物质,例如多种不同类型的淀粉、粉状纤维素(尤其是结晶和微晶纤维素)、糖(例如果糖、甘露醇和蔗糖)、谷物粉和类似的食用粉。

[0481] 片剂可通过直接压片、湿法制粒或干法制粒制备。其配制品通常掺入稀释剂、粘合剂、润滑剂和崩解剂以及该化合物。典型的稀释剂包括例如不同类型的淀粉、乳糖、甘露醇、高岭土、磷酸钙或硫酸盐、无机盐(例如氯化钠)以及糖粉。粉状纤维素衍生物也是有用的。典型的片剂粘合剂是以下物质,例如淀粉、明胶和糖(例如乳糖、果糖、葡萄糖等)。天然胶和合成胶也很方便,包括阿拉伯树胶、海藻酸盐、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷等。聚乙二醇、乙基纤维素和蜡也可以用作粘合剂。

[0482] 为防止片剂和冲头在染料中粘连,润滑剂在片剂配制品中可能是必须的。润滑剂可以选自例如滑石、硬脂酸镁和硬脂酸钙、硬脂酸和氢化植物油这类光滑的固体。片剂崩解剂是在湿润时溶胀,使片剂分解并且释放出化合物的物质。片剂崩解剂包括淀粉、粘土、纤维素、褐藻胶和胶。更特别地,可以使用例如玉米和土豆淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、木纤维素、粉状天然海绵、阳离子交换树脂、海藻酸、瓜尔胶、柑橘渣和羧甲基纤维素、以及十二烷基硫酸钠。片剂可以用作香料和密封剂的糖包衣,或用成膜保护剂包衣来改变片剂的溶解特性。这些组合物还可以配制成咀嚼片,例如通过在配制品中使用甘露醇等物质。

[0483] 当期望将杂环化合物作为栓剂施用时,可以使用典型的基质。可可脂是传统的栓剂基质,可以通过添加蜡对其进行改性以使其熔点略有提高。水混溶性栓剂基质(特别地包含不同分子量的聚乙二醇)广泛使用。

[0484] 通过适当配制可以延缓或延长杂环化合物的作用。例如,可以制备杂环化合物的

缓慢溶解的微丸并且将其掺入片剂或胶囊中,或作为可植入缓释装置。该技术还包括制造几种不同溶解速率的微丸,并将微丸混合物填充在胶囊中。片剂或胶囊可以用膜来包衣,该膜在可预测的一段时间内抗溶解。即使是肠胃外制剂,也可以通过将杂环化合物溶解或悬浮在油性或乳化媒介物中、或添加一定量的PLGA,使其在血清中缓慢分散,而制成长效制剂。

[0485] 实例

[0486] 通过说明而非限制的方式提供了以下实例。化合物命名使用Chemdraw Ultra 17.0(剑桥软件(Cambridgesoft))中提供的自动名称生成工具,该工具生成化学结构的系统名称,支持立体化学的Cahn-Ingold-Prelog规则。本领域技术人员可以修改说明性实例中所述的程序,以得到所期望的产品。

[0487] 使用的缩写:

AcOH	乙酸
Ac ₂ O	乙酸酐
BINAP	(2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘基)
nBuLi	正丁基锂
CDI	羰基二咪唑
DBU	1,8-二氮杂双环(5.4.0)十一碳-7-烯
DCE	1,2-二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
[0488] DIPEA	二异丙基乙胺
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
EDCI	乙基-(N',N'-二甲基氨基)丙基碳二亚胺 盐酸盐
ESI	电喷雾电离
Et ₂ O	乙醚
EtOH	乙醇
EtOAc	乙酸乙酯

[0489]

HATU	<i>O</i> -(7-氮杂苯并三唑-1-基)- <i>N,N,N',N'</i> -四甲基脒鎓六氟磷酸盐
HEPES	(4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪乙烷磺酸)
HBr	氢溴酸
HCl	盐酸
H ₂ O	水
H ₂ O ₂	过氧化氢
HOBt	1-羟基苯并三唑
HPLC	高效液相色谱法
K ₂ CO ₃	碳酸钾
KHCO ₃	碳酸氢钾
LiEt ₃ BH	三乙基硼氢化锂 (超氢化物)
LCMS	液相色谱法质谱法
mCPBA	间氯过氧苯甲酸
MeCN 或 ACN	乙腈
MeMgBr	甲基溴化镁
MeOH	甲醇
MS	质谱法
MTBE	甲基叔丁基醚
Na ₂ CO ₃	碳酸钠
Na ₂ S	硫化钠
NaH	氢化钠
NaHCO ₃	碳酸氢钠
NaOH	氢氧化钠
Na ₂ SO ₄	硫酸钠
NBS	N-溴代琥珀酰亚胺
NH ₄ Cl	氯化铵

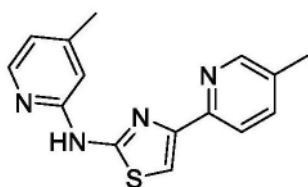
[0490]

NMM	N-甲基吗啉
NMR	核磁共振
P ₂ S ₅	五硫化二磷
Pd/C	在碳上的钯(0)
Pd(PPh ₃) ₄	四(三苯基膦)钯(0)
Pd ₂ (dba) ₃	三(二亚苺基丙酮)二钯(0)
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	双(三苯基膦)二氯化钯(II)
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
THP	四氢吡喃
TLC	薄层色谱法
UPLC	超效液相色谱法 (Ultra Performance Liquid Chromatography)
UHPLC	超高效液相色谱
Xantphos	4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽

[0491] 化合物合成

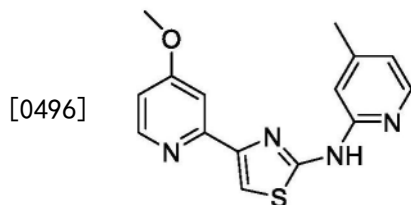
[0492] 实例1.N-(4-甲基吡啶-2-基)-4-(5-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-胺

[0493]



[0494] 将2-溴-1-(5-甲基吡啶-2-基)乙酮(0.214g, 1mmol)和1-苯基硫脲(0.152g, 1.00mmol)在EtOH(10ml)中的溶液在78℃下搅拌1h。将反应混合物用饱和NaHCO₃淬灭,用EtOAc洗涤,并且然后用饱和NaCl水溶液洗涤。将有机层合并,经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗残余物使用反相半制备型色谱法纯化。将含有干净产物的级分装载到Phenomenex Strata-X-C离子交换柱上。依次用水和MeOH洗涤柱。将产物经由标准方法分离和纯化以得到N-(4-甲基吡啶-2-基)-4-(5-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-胺(0.180g, 0.637mmol, 63.7%产率); ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ_{ppm} 2.29(s, 3H) 2.32(s, 3H) 6.76-6.82(m, 1H) 6.87-6.92(m, 1H) 7.55(s, 1H) 7.65-7.72(m, 1H) 7.86(d, J=8.20Hz, 1H) 8.17(d, J=5.86Hz, 1H) 8.41-8.45(m, 1H) 11.32(br s, 1H)。LCMS(ESI)m/z 283.4[M+H]⁺。

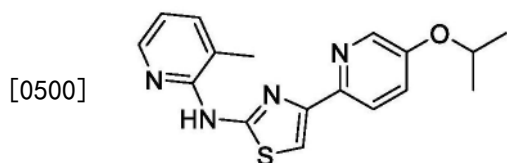
[0495] 实例2.N-(4-甲基吡啶-2-基)-4-(吡啶-2-基)噻唑-2-胺



[0497] 1-(4-甲基吡啶-2-基)硫脲。在氮气气氛下,将异硫氰酸苯甲酰酯(5g,1.0mol)和4-甲基吡啶-2-胺(3.3g,1.0mol)在EtOH(50mL)中的混合物在80℃下搅拌12h。其后,将反应倒入冰水中并且再搅拌30min。将苯甲酰基硫脲沉淀物通过过滤收集并且用水洗涤。将粗材料溶解在MeOH中并且用1N NaOH处理。将反应混合物加热至回流持续1h。冷却之后,将反应混合物倒入冰水中并且添加1N HCl水溶液以产生大约3-4的pH。将反应搅拌30min并且使用饱和 Na_2CO_3 将pH调节至8-9,得到沉淀物。将沉淀物通过过滤收集,用水洗涤并且干燥以得到标题化合物1-(4-甲基吡啶-2-基)硫脲(3.2g,62%)。

[0498] 4-(4-甲氧基吡啶-2-基)-N-(4-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-胺。将2-氯-1-(4-甲氧基吡啶-2-基)乙酮(0.186g,1mmol)和1-(4-甲基吡啶-2-基)硫脲(0.167g,1.000mmol)在EtOH(10ml)中的溶液在78℃下搅拌1h。将反应混合物用饱和NaCl水溶液淬灭,并且然后用EtOAc洗涤。将产物经由标准方法分离和纯化以得到4-(4-甲氧基吡啶-2-基)-N-(4-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-胺(0.25g,0.838mmol,84%产率)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 2.29(s,4H) 6.76-6.82(m,1H) 6.86-6.93(m,3H) 7.51(d, J =2.73Hz,1H) 7.62(s,1H) 8.13-8.21(m,1H) 8.40(d, J =6.25Hz,1H) 11.40(s,1H)。LCMS(ESI) m/z 299.3[M+H] $^+$ 。

[0499] 实例3.N-(4-异丙氧基吡啶-2-基)-4-(5-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-2-胺



[0501] 5-异丙氧基吡啶甲醛。经30min,向在氮气气氛下在25℃下搅拌的5-羟基吡啶甲醛(9g,73.10mmol)和 K_2CO_3 (10.1g,73.10mmol)在DMF(100mL)中的混合物中逐滴添加异丙基碘(12.4g,73.10mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌3h。将反应混合物倒入冰水中并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用水洗涤然后用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,并且在真空下浓缩。将产物通过硅胶色谱法纯化以得到5-异丙氧基吡啶甲醛(8.5g,70%产率)。

[0502] 1-(5-异丙氧基吡啶-2-基)乙醇。经15min,向在0℃下在氮气气氛下搅拌的5-异丙氧基吡啶甲醛(8.5g,51.45mmol)在THF(150mL)中的溶液中逐滴添加甲基氯化镁(25.7mL,77.18mmol)。将反应混合物在24℃下搅拌16h。在0℃下,将反应用饱和 NH_4Cl 溶液淬灭,并且然后用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,并且在真空下浓缩以得到1-(5-异丙氧基吡啶-2-基)乙醇(8.5g,91%产率)。

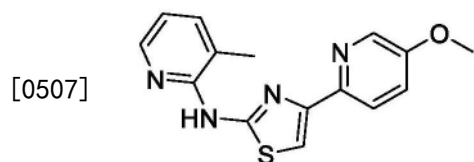
[0503] 1-(5-异丙氧基吡啶-2-基)乙酮。向在0℃下的2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧基(750mg,4.69mmol)和三氯异氰尿酸(12g,51.65mmol)的溶液中添加溶解在丙酮(100mL)中的1-[5-(1-甲基乙氧基)吡啶-2-基]乙醇(8.5g,46.96mmol)的溶液,并且将混合物在0℃下搅拌10min。将反应溶液在真空下浓缩。将残余物与 NaHCO_3 的水溶液一起搅拌,并且将所得溶液用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并且在减压下浓缩以得到1-

(5-异丙氧基吡啶-2-基)乙酮(5g),将其不经纯化而进一步使用。

[0504] 2-溴-1-(5-异丙氧基吡啶-2-基)乙酮。向在24℃下在氮气气氛下的1-(5-异丙氧基吡啶-2-基)乙酮(5g,27.93mmol)在THF(50mL)中的溶液中一次性添加三溴化吡啶鎓(8.9g,27.93mmol)。将反应混合物在24℃下搅拌16h。将所得固体物质通过过滤收集,用THF冲洗,并且在真空下干燥以得到2-溴-1-(5-异丙氧基吡啶-2-基)乙酮(4g),将其不经纯化而进一步使用。

[0505] 4-(5-异丙氧基吡啶-2-基)-N-(3-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-胺。向在25℃下在氮气气氛下的1-(3-甲基吡啶-2-基)硫脲(2g,11.95mmol)在EtOH(50mL)中的溶液中一次性添加2-溴-1-(5-异丙氧基吡啶-2-基)乙酮(3.7g,14.35mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌4h。将反应混合物倒入冰水中并且用氨水调节至8的pH。将所得粗材料通过过滤收集,用水洗涤,并且在真空下干燥。将产物经由标准方法分离和纯化以得到4-(5-甲氧基吡啶-2-基)-N-(3-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-胺(1.05g,27%产率)。MS(ESI)m/z 327.29[M+H]⁺。

[0506] 实例4.4-(5-甲氧基吡啶-2-基)-N-(3-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-胺



[0508] N-(3-甲基吡啶-2-基硫代氨基甲酰基)苯甲酰胺。向在24℃下在氮气气氛下搅拌的3-甲基吡啶-2-胺(10g,92.47mmol)在丙酮(100mL)中的溶液中逐滴添加异硫氰酸苯甲酰酯(16.6g,101.71mmol)。将反应混合物在70℃下搅拌3h。将反应混合物用水稀释并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并且在真空下浓缩。将粗产物用正戊烷磨碎,通过过滤收集固体,并且将产物在真空下干燥以得到N-(3-甲基吡啶-2-基硫代氨基甲酰基)苯甲酰胺(20g,80%产率)。

[0509] 1-(3-甲基吡啶-2-基)硫脲。在24℃下,向N-(3-甲基吡啶-2-基硫代氨基甲酰基)苯甲酰胺(10g,36.90mmol)在MeOH(100mL)中的搅拌溶液中逐滴添加1N NaOH溶液(50mL)。将反应混合物在80℃下搅拌2h。将反应混合物倒入冰水中并且用稀HCl将溶液的pH调节至中性。将所得固体物质通过过滤收集并且在真空下干燥,以得到1-(3-甲基吡啶-2-基)硫脲(5g,29.94mmol,81%产率)。

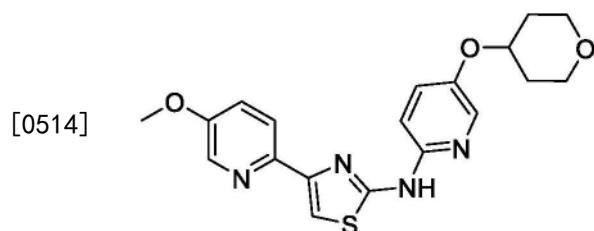
[0510] 2-溴-1-(5-甲氧基吡啶-2-基)乙酮。向在0℃下搅拌的1-(5-甲氧基吡啶-2-基)乙酮(3g,19.867mmol)在AcOH(10.8mL)中的33% HBr中的溶液中逐滴添加三溴化吡啶鎓(8.2g,25.827mmol)在AcOH(210mL)中的悬浮液。将反应混合物在24℃下搅拌5h。将反应混合物用Et₂O稀释并且将溶液在冰箱中在-4℃下保持16h。将所得粗材料通过过滤收集,用Et₂O洗涤,并且在真空下干燥以得到2-溴-1-(5-甲氧基吡啶-2-基)乙酮(4g),并且不经纯化用于下一步骤中。MS(ESI)m/z 230.36[M+1]⁺。

[0511] 4-(5-甲氧基吡啶-2-基)-N-(3-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-胺。向在24℃下在氮气气氛下搅拌的1-(3-甲基吡啶-2-基)硫脲(2g,11.95mmol)在EtOH(50mL)中的溶液中一次性添加2-溴-1-(5-甲氧基吡啶-2-基)乙酮(3.7g,14.35mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌4h。将反应混合物倒入冰水中并且用氨水调节至10的pH。将粗材料通过过滤收集,用水(10mL)洗涤,并且在真空下干燥。将产物经由标准方法分离和纯化以得到4-(5-甲氧基吡啶-2-

基)-N-(3-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-胺(1.3g,37%产率)。MS (ESI) m/z 299.22 $[M+H]^+$ 。

[0512] 实例5.4-(5-甲氧基吡啶-2-基)-N-(5-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)吡啶-2-

[0513] 基)噻唑-2-胺



[0515] 甲烷磺酸四氢-2H-吡喃-4-基酯。向四氢-2H-吡喃-4-醇(7.00g,68.6mmol)和TEA(20.7g,206mmol)在DCM(50mL)中的搅拌、冷却溶液中逐滴添加甲烷磺酰氯(10.1g,89.2mmol)。将混合物在24℃下搅拌16h。将反应在水与DCM之间分配。将有机层分离,经无水 Na_2SO_4 干燥并且浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化以得到期望产物(6.4g,35.6mmol,52%)。

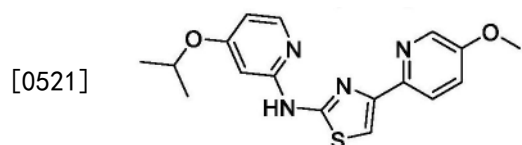
[0516] 5-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)吡啶-2-胺。将6-氨基吡啶-3-醇(2.93g,26.7mmol)和 K_2CO_3 (9.2g,66.7mmol)添加至甲烷磺酸四氢-2H-吡喃-4-基酯(4.00g,22.2mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液中。将混合物在100℃下搅拌16h。将反应冷却至24℃并且过滤以去除无机盐。将滤液在水与DCM之间分配。将有机层分离,经无水 Na_2SO_4 干燥并且浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化以得到标题化合物(1.25g,6.44mmol,29%产率)。

[0517] N-(5-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)吡啶-2-基硫代氨基甲酰基)苯甲酰胺。将硫代异氰酸苄酯(1.05g,6.44mmol)添加至5-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)吡啶-2-胺(1.25g,6.44mmol)在DCM(10mL)中的溶液中。将混合物在24℃下搅拌4h。在减压下去除溶剂,并且将残余物通过硅胶柱色谱法纯化以得到标题化合物(1.60g,4.48mmol,69%产率)。

[0518] 1-(5-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)吡啶-2-基)硫脲。将N-(5-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)吡啶-2-基硫代氨基甲酰基)苯甲酰胺(900mg,2.52mmol)溶解在NaOH水溶液(2.5M,10mL)中,并且将混合物在80℃下搅拌1h。将反应冷却至0℃,并且通过过滤收集沉淀物。将滤饼用水洗涤并且干燥以得到期望产物(560mg,2.21mmol,88%产率)。

[0519] 4-(5-甲氧基吡啶-2-基)-N-(5-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)吡啶-2-基)-噻唑-2-胺。向1-(5-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)吡啶-2-基)硫脲(80mg,0.316mmol)在EtOH(5mL)中的溶液中添加2-溴-1-(5-甲氧基-吡啶-2-基)乙酮氢溴酸盐(99mg,0.316mmol)。将混合物在24℃下搅拌1h。将产物经由标准方法分离和纯化以得到(56mg,0.146mmol,46%产率)。MS (ESI) m/z 385.1 $[M+H]^+$ 。

[0520] 实例6.N-(4-异丙氧基吡啶-2-基)-4-(5-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-2-胺



[0522] 4-异丙氧基吡啶-2-胺。向在氮气气氛下在24℃下的4-氯吡啶-2-胺(10g,77.7mmol)在DMSO(500mL)中的溶液中添加丙-2-醇钠(63.7g,777.0mmol),并且将反应溶液在150℃搅拌4h。将反应混合物倒入冰水中并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水

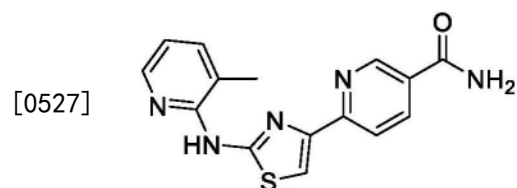
洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,并且在真空下浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法纯化并且获得4-异丙氧基吡啶-2-胺(7g,59%产率)。

[0523] N-(4-异丙氧基吡啶-2-基硫代氨基甲酰基)苯甲酰胺。向在24℃下在氮气气氛下的4-异丙氧基吡啶-2-胺(10g,65.78mmol)在THF(100mL)中的溶液中逐滴添加异硫氰酸苯甲酰酯(10.7g,65.78mmol)。将反应混合物在70℃下搅拌3h。将反应混合物用水稀释。将产物通过过滤收集,用水洗涤,并且在真空下干燥以得到N-(4-异丙氧基吡啶-2-基硫代氨基甲酰基)苯甲酰胺(12g,58%产率),将其不经进一步纯化而用于下一步骤。

[0524] 1-(4-异丙氧基吡啶-2-基)硫脲。向在24℃下的N-(4-异丙氧基吡啶-2-基硫代氨基甲酰基)苯甲酰胺(6g,19.04mmol)在MeOH(50mL)中的溶液中添加1N NaOH(20mL),并且将混合物在80℃下搅拌2h。将反应混合物倒入冰水中并且用1N HCl将pH调节至7。将所得粗材料通过过滤收集,用水洗涤,并且在真空下干燥以得到1-(4-异丙氧基吡啶-2-基)硫脲(3.5g,87%产率)。

[0525] N-(4-异丙氧基吡啶-2-基)-4-(5-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-2-胺。向在24℃下在氮气气氛下的1-(4-异丙氧基吡啶-2-基)硫脲(2g,9.478mmol)在EtOH(50ml)中的溶液中一次性添加2-溴-1-(5-甲氧基吡啶-2-基)乙酮(2.2g,9.478mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌1h。将反应混合物倒入冰水中并且用氨水调节至pH 10。将产物经由标准方法分离和纯化以得到N-(4-异丙氧基吡啶-2-基)-4-(5-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-2-胺(2.5g,78%产率)。MS (ESI) m/z 343.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

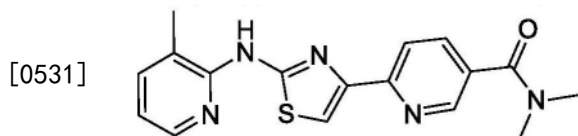
[0526] 实例7.6-(2-((3-甲基吡啶-2-基)氨基)噻唑-4-基)烟酰胺



[0528] 6-(2-溴乙酰基)烟酰胺。将溴(0.147ml,2.85mmol)添加至6-乙酰基烟腈(0.416g,2.85mmol)和HBr在AcOH(33%)(5ml)中的悬浮液中。将反应在70℃下搅拌1h。将反应混合物用饱和 NaHCO_3 淬灭,并且然后用EtOAc洗涤。将有机相合并,并且用饱和NaCl水溶液洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化以得到6-(2-溴乙酰基)烟酰胺(0.577g,2.374mmol,83%产率)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 5.06(s,2H)7.83(br.s.,1H)8.35(br.s.,1H)8.41(dd, $J=8.20,1.56\text{Hz}$,1H)9.12(d, $J=1.95\text{Hz}$,1H);MS (ESI) m/z 243.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0529] 6-(2-((3-甲基吡啶-2-基)氨基)噻唑-4-基)烟酰胺。将6-(2-溴乙酰基)烟酰胺(0.243g,1mmol)、1-(3-甲基吡啶-2-基)硫脲(0.167g,1.000mmol)在EtOH(10ml)中的溶液在78℃下搅拌1h。将反应混合物使用反相半制备型HPLC纯化。将含有干净产物的级分装载到Phenomenex Strata-X-C离子交换柱上。依次用水和MeOH洗涤柱。将产物经由标准方法分离和纯化以得到6-(2-((3-甲基吡啶-2-基)氨基)噻唑-4-基)烟酰胺(0.125g,0.401mmol,40.1%产率); ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.38(s,3H)6.93(dd, $J=7.42,5.08\text{Hz}$,1H)7.54-7.62(m,2H)7.80(s,1H)8.11(d, $J=8.20\text{Hz}$,1H)8.16(s,1H)8.20(d, $J=3.12\text{Hz}$,1H)8.32(dd, $J=8.20,1.95\text{Hz}$,1H)9.05(d, $J=2.34\text{Hz}$,1H)10.58(s,1H)。MS (ESI) m/z 312.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0530] 实例8.N,N-二甲基-6-(2-((3-甲基吡啶-2-基)氨基)噻唑-4-基)烟酰胺



[0532] 6-溴-N,N-二甲基烟酰胺。将4-甲基吗啉(7.51g,74.3mmol)添加至6-溴烟酸(5.00g,24.8mmol)和二甲胺盐酸盐(3.03g,37.1mmol)在THF(100mL)中的溶液中。然后将EDCI(5.7g,29.7mmol)和HOBt(4g,29.7mmol)添加至混合物中。将混合物在氮气下在25℃下搅拌16h。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物倒入水中并且将水相用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶色谱法纯化以得到6-溴-N,N-二甲基烟酰胺(5g,粗品)。

[0533] 6-(1-乙氧基乙烯基)-N,N-二甲基烟酰胺。在氮气下,将CuI(623mg,3.27mmol)和Pd(PPh₃)₂Cl₂(1.5g,2.18mmol)添加至6-溴-N,N-二甲基烟酰胺(5.00g,21.8mmol)和三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(8.67g,24.0mmol)在乙腈(100mL)中的混合物中。将混合物在氮气下在90℃下搅拌48h。将混合物倒入水中并且添加氟化钾(2g)。使混合物通过硅藻土垫过滤并且将滤饼用EtOAc洗涤。将合并的有机相用盐水洗涤、用无水Na₂SO₄干燥、过滤并且真空浓缩。将残余物使用柱色谱法纯化以提供6-(1-乙氧基乙烯基)-N,N-二甲基烟酰胺(5.00g,15.9mmol,73%产率,70%纯度)。

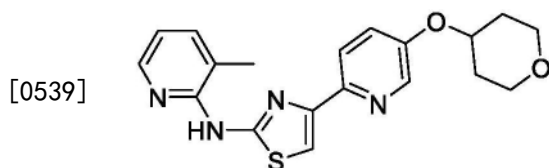
[0534] 6-(2-溴乙酰基)-N,N-二甲基烟酰胺。在0℃下,将NBS(1.45g,8.17mmol)按份添加至6-(1-乙氧基乙烯基)-N,N-二甲基烟酰胺(2.57g,8.17mmol)在THF(49mL)和水(16mL)中的混合物中。将混合物在26℃下搅拌0.5h。将混合物倒入水中并且将水相用EtOAc萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且真空浓缩以得到6-(2-溴乙酰基)-N,N-二甲基烟酰胺(3.3g,粗品)。

[0535] N-((3-甲基吡啶-2-基)硫代氨基甲酰基)苯甲酰胺。在氮气下,向苯甲酰氯(2.00g,14.2mmol)在丙酮(20mL)中的溶液中添加氨硫氰酸(291mg,17.1mmol)。将混合物在60℃下搅拌1h。在20℃下,在氮气下,将3-甲基吡啶-2-胺(1.54g,14.2mmol)在丙酮(5mL)中的溶液逐滴添加到以上混合物中。将混合物在60℃下搅拌2h。将混合物倒入水中并且将水相用EtOAc萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且真空浓缩以得到残余物。将残余物通过硅胶色谱法纯化以得到N-((3-甲基吡啶-2-基)硫代氨基甲酰基)苯甲酰胺(1.8g,粗品)。

[0536] 1-(3-甲基吡啶-2-基)硫脲。向N-((3-甲基吡啶-2-基)硫代氨基甲酰基)苯甲酰胺(1.30g,4.79mmol)在MeOH(40mL)中的溶液中添加NaOH(1g,26.0mmol)在水(10mL)中的溶液。将混合物在80℃下搅拌3h。将反应混合物在减压下浓缩,并且将1N HCl添加至混合物中直至获得7的pH。将残余物用水稀释。将水相用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且浓缩以得到1-(3-甲基吡啶-2-基)硫脲(850mg,粗品)。

[0537] N,N-二甲基-6-(2-((3-甲基吡啶-2-基)氨基)噻唑-4-基)烟酰胺。将1-(3-甲基吡啶-2-基)硫脲(1.00g,5.38mmol)添加至6-(2-溴乙酰基)-N,N-二甲基烟酰胺(2.50g,6.46mmol)在EtOH(50mL)中的混合物中。将混合物在氮气下在80℃下搅拌1h。将产物经由标准方法分离和纯化以得到N,N-二甲基-6-[2-[(3-甲基-2-吡啶基)氨基]噻唑-4-基]吡啶-3-甲酰胺(1.53g,4.40mmol,82%产率,97.5%纯度)。MS(ESI):m/z 340.2[M+1]⁺。

[0538] 实例9.N-(3-甲基吡啶-2-基)-4-(5-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺。



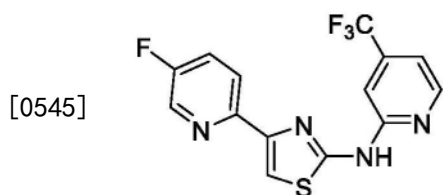
[0540] 甲烷磺酸四氢-2H-吡喃-4-基酯。将甲烷磺酰氯(10.1g,89.2mmol)逐滴添加至四氢-2H-吡喃-4-醇(7.00g,68.6mmol)和TEA(20.7g,206mmol)在DCM(50mL)中的搅拌、冷却溶液中。将混合物在24℃下搅拌16h。将反应在水与DCM之间分配。将有机层分离,经无水Na₂SO₄干燥并且浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化以得到期望产物(6.4g,35.6mmol,52%)。

[0541] 2-溴-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶。将K₂CO₃(6.35g,46mmol)和甲烷磺酸四氢-2H-吡喃-4-基酯(6.2g,34.5mmol)添加至6-溴吡啶-3-醇(4.0g,23mmol)在DMF(45mL)中的溶液中。将混合物在100℃下搅拌16h。添加水并且将反应混合物用DCM萃取。将合并的有机相用水和盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并且在真空下浓缩。将粗品通过柱色谱法纯化以得到期望产物(3.6g,14mmol,61%)。

[0542] 2-氯-1-(5-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶-2-基)乙酮。在-78℃下,向2-溴-5-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶(0.84g,3.2mmol)在THF(20mL)中的溶液中添加nBuLi在THF中的溶液(1.3mL,2.5M,3.2mmol),并且搅拌2h。向混合物中添加在THF(5mL)中的2-氯-N-甲氧基-N-甲基-乙酰胺(0.88g,6.4mmol),并且将溶液在-78℃下再搅拌4h。添加饱和NH₄Cl水溶液以淬灭反应,随后添加EtOAc。将有机层通过水和盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗品通过柱色谱法在硅胶上纯化以得到期望产物(0.30g,1.18mmol,36%)。

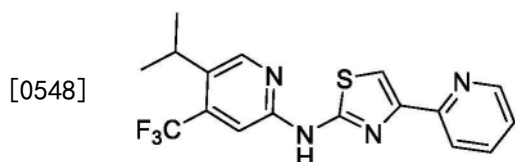
[0543] N-(3-甲基吡啶-2-基)-4-(5-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺。将2-氯-1-(5-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶-2-基)乙酮(0.302g,1.18mmol)添加至1-(3-甲基吡啶-2-基)硫脲(0.197g,1.2mmol)在EtOH(8mL)中的溶液中。将反应回流1h。在减压下去除溶剂。将产物经由标准方法分离和纯化以得到标题化合物(0.065g,0.17mmol,14%产率)。MS(ESI)m/z 369.1[M+H]⁺。

[0544] 实例10.4-(5-氟吡啶-2-基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺



[0546] 4-(5-氟吡啶-2-基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺。将2-溴-1-(5-氟吡啶-2-基)乙-1-酮氢溴酸盐(203mg,0.678mmol)和DIPEA(0.118ml,0.678mmol)添加至1-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)硫脲(100mg,0.452mmol)在EtOH(5ml)中的溶液中,并且将混合物在85℃下搅拌4h。形成沉淀物并且在冷却反应混合物之后过滤。将产物经由标准方法分离和纯化以得到4-(5-氟吡啶-2-基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺(95mg,0.276mmol,61.1%产率)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.82(s,1H),8.65-8.54(m,2H),8.02(dd,J=8.8,4.6Hz,1H),7.83(td,J=8.8,3.0Hz,1H),7.69(s,1H),7.43(s,1H),7.26(dd,J=5.4,1.5Hz,1H)。LCMS(APCI):m/z 341.1[M+H]⁺。

[0547] 实例11.N-(5-异丙基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-(吡啶-2-基)噻唑-2-胺



[0549] 5-溴-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺。在24℃下,在氮气气氛下,向4-(三氟甲基)吡啶-2-胺(10g,61.72mmol)在DCM(100mL)中的搅拌溶液中一次性添加NBS(10.98g,61.72mmol)。将所得混合物搅拌2h。将反应混合物用水稀释并且用DCM萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并且在真空下浓缩。将产物通过硅胶柱色谱法纯化以得到5-溴-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺(10g,67%产率)。

[0550] 5-(丙-1-烯-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺。将[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]-二氯化钯(II)与DCM的络合物(1.52g,2.08mmol)一次性添加至5-溴-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺(5g,20.83mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(5.25g,31.25mmol)和K₂CO₃(8.62g,62.49mmol)在1,4-二噁烷:水(80mL:20mL)中的脱气溶液中。将反应混合物在100℃下搅拌16h。使反应混合物通过硅藻土垫过滤并且用EtOAc冲洗。将滤液在减压下浓缩并且通过柱色谱法纯化以得到5-(丙-1-烯-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺(3.5g,83%产率)。

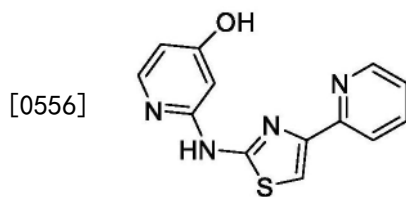
[0551] 5-异丙基-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺。将在氮气气氛下的Pd/C(0.3当量)添加至5-(丙-1-烯-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺(10g,92.47mmol)在EtOH(100mL)中的溶液中,并且将溶液使用Parr振荡器装置在40psi下氢化16h。使反应混合物通过硅藻土垫过滤,并且将滤液在真空下浓缩以得到5-异丙基-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺(6g,60%产率)。

[0552] N-(5-异丙基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基硫代氨基甲酰基)苯甲酰胺。向在24℃下在氮气气氛下的5-异丙基-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺(5.4g,26.47mmol)在THF(60mL)中的溶液中逐滴添加异硫氰酸苯甲酰酯(4.8g,29.11mmol)。将反应混合物在70℃下搅拌3h。将反应混合物用水稀释并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并且在真空下浓缩以得到N-(5-异丙基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基硫代氨基甲酰基)苯甲酰胺(4.9g,50%产率)。

[0553] 1-(5-异丙基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)硫脲。向在24℃下搅拌的N-(5-异丙基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基硫代氨基甲酰基)苯甲酰胺(4.8g,13.07mmol)在MeOH中的溶液中添加1N NaOH溶液(20mL),并且将混合物在80℃下搅拌2h。将反应混合物倒入冰水中并且用稀HCl中和。将所得粗材料通过过滤收集,用水洗涤,并且在真空下干燥以得到1-(5-异丙基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)硫脲(3.1g,90%产率)。

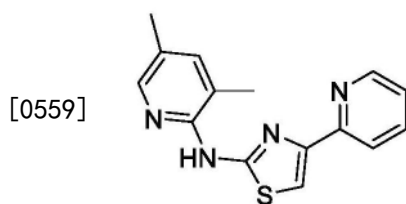
[0554] N-(5-异丙基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-(吡啶-2-基)噻唑-2-胺。向在24℃下在氮气气氛下搅拌的1-(5-异丙基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)硫脲(2g,76.04mmol)在EtOH(20mL)中的溶液中一次性添加2-溴-1-(5-甲氧基吡啶-2-基)乙酮(1.5g,76.04mmol),并且将溶液在80℃下搅拌4h。将反应混合物倒入冰水中并且用氨水调节至10的pH。将产物通过过滤收集,用水洗涤并且在真空下干燥。将产物经由标准方法分离和纯化以获得N-(5-异丙基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-(吡啶-2-基)噻唑-2-胺(1.6g,57%产率)。MS (ESI) m/z 365.23[M+H]⁺。

[0555] 实例12.6- (4- (吡啶-2-基) 噻唑-2-基氨基) 吡啶-3-醇



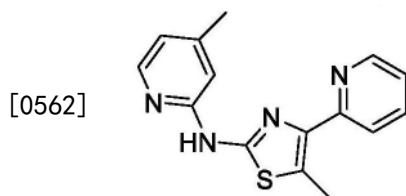
[0557] 6- (4- (吡啶-2-基) 噻唑-2-基氨基) 吡啶-3-醇。将 BBr_3 (1M, 在DCM中) (3.17ml, 3.17mmol) 添加至N- (5-甲氧基吡啶-2-基) -4- (吡啶-2-基) 噻唑-2-胺 (0.150g, 0.528mmol) 在DCM (20ml) 中的溶液中。将反应在40℃下搅拌15h。将反应混合物用饱和 NaHCO_3 淬灭并且用EtOAc稀释。分离各层, 并且将有机相用饱和NaCl水溶液洗涤。将有机层经硫酸镁干燥, 过滤并且浓缩。将粗残余物通过使用反相半制备型HPLC纯化。将含有干净产物的级分装载到Phenomenex Strata-X-C离子交换柱上。依次用水和MeOH洗涤柱, 将产物用MeOH中的5%氢氧化铵洗脱, 并且将含有产物的洗脱液在减压下浓缩以得到6- (4- (吡啶-2-基) 噻唑-2-基氨基) 吡啶-3-醇 (0.145g, 0.536mmol, 102%产率)。将游离碱溶解在THF (20mL) 中并且添加盐酸盐 (1M, 在乙醚中, 1.2当量)。将产物经由标准方法分离和纯化以得到6- (4- (吡啶-2-基) 噻唑-2-基氨基) 吡啶-3-醇HCl盐。MS (ESI) m/z 271.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0558] 实例13.N- (3,5-二甲基吡啶-2-基) -4- (吡啶-2-基) 噻唑-2-胺



[0560] N- (3,5-二甲基吡啶-2-基) -4- (吡啶-2-基) 噻唑-2-胺。将2-溴-1- (吡啶-2-基) 乙酮 (0.200g, 1mmol)、1- (3,5-二甲基吡啶-2-基) 硫脲 (0.181g, 1.000mmol) 在EtOH (10ml) 中的溶液在78℃下搅拌1h。将反应混合物用饱和NaCl淬灭, 并且然后用EtOAc洗涤并且用另外的饱和NaCl水溶液洗涤。将有机层合并, 经硫酸镁干燥, 过滤并且浓缩。将粗残余物使用反相半制备型HPLC纯化。将含有干净产物的级分装载到Phenomenex Strata-X-C离子交换柱上。依次用水和MeOH洗涤柱。将产物经由标准方法分离和纯化以得到N- (3,5-二甲基吡啶-2-基) -4- (吡啶-2-基) 噻唑-2-胺 (0.083g, 0.294mmol, 29.4%产率)。MS (ESI) m/z 282.36 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

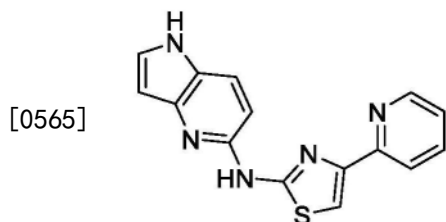
[0561] 实例14.5-甲基-N- (4-甲基吡啶-2-基) -4- (吡啶-2-基) 噻唑-2-胺



[0563] 5-甲基-N- (4-甲基吡啶-2-基) -4- (吡啶-2-基) 噻唑-2-胺。将2-氯-1- (吡啶-2-基) 丙-1-酮 (0.170g, 1mmol)、1- (4-甲基吡啶-2-基) 硫脲 (0.167g, 1.000mmol) 在EtOH (10ml) 中的溶液在75℃下搅拌15h。将反应混合物用饱和NaCl水溶液淬灭, 并且然后用EtOAc洗涤。将有机相合并, 并且用饱和NaCl水溶液洗涤。将有机层经硫酸镁干燥, 过滤并且

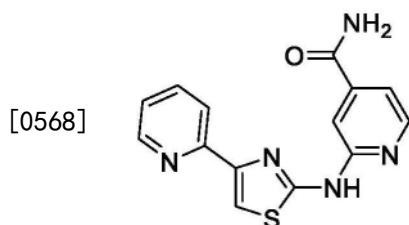
浓缩。将产物经由标准方法分离和纯化以得到5-甲基-N-(4-甲基吡啶-2-基)-4-(吡啶-2-基)噻唑-2-胺(0.120g, 0.425mmol, 42.5%产率); MS (ESI) m/z 283.2 $[M+H]^+$ 。

[0564] 实例15.4-(吡啶-2-基)-N-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)噻唑-2-胺



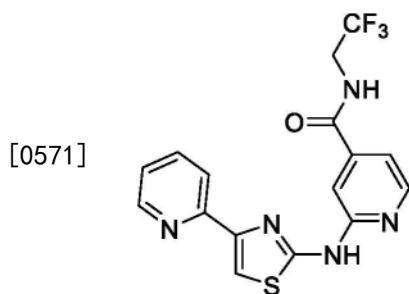
[0566] 4-(吡啶-2-基)-N-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)噻唑-2-胺。将1-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)硫脲(0.192g, 1mmol)、2-溴-1-(吡啶-2-基)乙酮(0.200g, 1.000mmol)在EtOH(10ml)中的溶液在78℃下搅拌24h。将反应混合物浓缩,并且将产物经由标准方法分离和纯化以得到4-(吡啶-2-基)-N-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)噻唑-2-胺(0.120g, 0.409mmol, 40.9%产率)。LCMS (ESI): m/z 294.2 $[M+H]^+$ 。

[0567] 实例16.2-((4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)氨基)异烟酰胺



[0569] 2-((4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)氨基)异烟酰胺。在氮气气氛下,在24℃下,将2-溴-1-(吡啶-2-基)乙-1-酮氢溴酸盐(286mg, 1.019mmol)添加至2-硫脲基异烟酰胺(200mg, 1.019mmol)在EtOH(2ml)中的搅拌溶液中,并且将反应混合物在80℃下搅拌4h。将反应混合物倒入冰水中并且用氨水调节至pH 10。将产物经由标准方法分离和纯化以获得2-((4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)氨基)异烟酰胺(79mg, 0.266mmol, 26.1%产率)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.64 (s, 1H), 8.60 (d, J =4.4Hz, 1H), 8.43 (d, J =5.3Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.99 (d, J =7.8Hz, 1H), 7.88 (td, J =7.7, 1.8Hz, 1H), 7.67 (d, J =4.2Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.32 (ddd, J =7.0, 5.1, 1.3Hz, 2H)。LCMS (ESI): m/z 298.1 $[M+H]^+$ 。

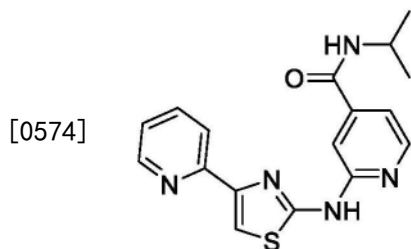
[0570] 实例17.2-((4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)氨基)-N-(2,2,2-三氟乙基)异烟酰胺



[0572] 2-((4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)氨基)-N-(2,2,2-三氟乙基)异烟酰胺。将TEA(0.047ml, 0.335mmol)、2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷杂环己烷2,4,6-三氧化物(0.200ml, 0.335mmol)和2,2,2-三氟乙-1-胺, 盐酸盐(45.4mg, 0.335mmol)添加至2-((4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)氨基)异烟酸(100mg, 0.335mmol)在DMF(2ml)中的搅拌溶液中。将

所得反应混合物在25℃下搅拌14h。将产物经由标准方法分离和纯化以获得2-((4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)氨基)-N-(2,2,2-三氟乙基)异烟酰胺(14mg,0.037mmol,11.01%产率)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.68(s,1H),9.35(t,J=6.2Hz,1H),8.61(d,J=4.6Hz,1H),8.48(d,J=5.3Hz,1H),8.05-7.82(m,2H),7.70(s,1H),7.53(s,1H),7.39-7.23(m,2H),4.24-4.01(m,2H)。LCMS(ESI):m/z 380.0[M+H]⁺。

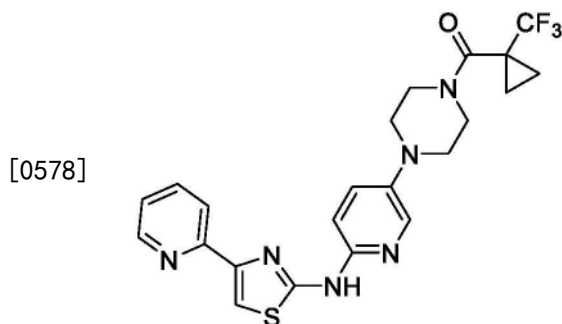
[0573] 实例18.N-异丙基-2-((4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)氨基)异烟酰胺



[0575] N-异丙基-2-((4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)氨基)异烟酰胺。将2-((4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)氨基)异烟酸,氢溴酸盐(50mg,0.132mmol)和HATU(75mg,0.198mmol)悬浮在DMF(659μl)中,其后添加DIPEA(69.1μl,0.396mmol),并且将反应混合物搅拌10分钟。添加异丙胺(13.55μl,0.158mmol)并且将反应搅拌16h。将产物经由标准方法分离和纯化以得到N-异丙基-2-((4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)氨基)异烟酰胺(30mg,0.088mmol,67.0%产率)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.60(s,1H),8.59(ddd,J=4.8,1.8,1.0Hz,1H),8.46(d,J=7.8Hz,1H),8.41(d,J=5.3Hz,1H),7.98(dt,J=7.9,1.1Hz,1H),7.88(td,J=7.7,1.8Hz,1H),7.67(s,1H),7.51-7.43(m,1H),7.37-7.24(m,2H),4.19-3.97(m,1H),1.18(d,J=6.6Hz,6H)。MS(ESI):m/z 340.2[M+H]⁺。

[0576] 实例19.(4-(6-((4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)

[0577] 基)(1-(三氟甲基)环丙基)甲酮

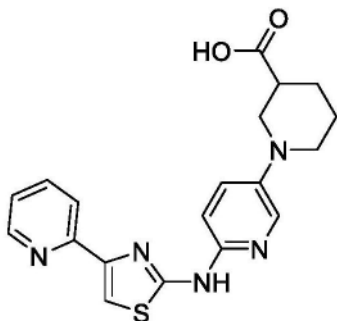


[0579] (4-(6-((4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)(1-(三氟甲基)环丙基)甲酮。将N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(340mg,2.63mmol)添加至1-(三氟甲基)环丙烷-1-甲酸(135mg,0.876mmol)和2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(500mg,1.314mmol)在DMF(1.00ml)中的溶液中,并且将混合物在25℃下搅拌10min。然后将溶解在DMF(1ml)中的N-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-4-(吡啶-2-基)噻唑-2-胺(326mg,0.964mmol)添加至搅拌的溶液中。然后将溶液在25℃下搅拌5h。然后将反应混合物用DCM稀释并且用10% LiCl溶液洗涤。使有机层通过疏水玻璃料并且将有机物在真空下去除。将产物经由标准方法分离和纯化以得到(4-(6-((4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)(1-(三氟甲基)环丙基)甲酮(112mg,0.234mmol,26.7%产率)。

率)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.19 (s, 1H), 8.59 (ddd, J=4.8, 1.8, 0.9Hz, 1H), 8.07-7.92 (m, 2H), 7.87 (td, J=7.6, 1.8Hz, 1H), 7.63-7.48 (m, 2H), 7.30 (ddd, J=7.4, 4.8, 1.3Hz, 1H), 7.08 (d, J=9.0Hz, 1H), 3.12 (t, J=5.1Hz, 4H), 1.40-1.28 (m, 2H), 1.26 (d, J=9.5Hz, 2H)。LCMS (ESI): m/z 475.1 [M+H]⁺。

[0580] 实例20.1- (6-((4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-3-甲酸

[0581]

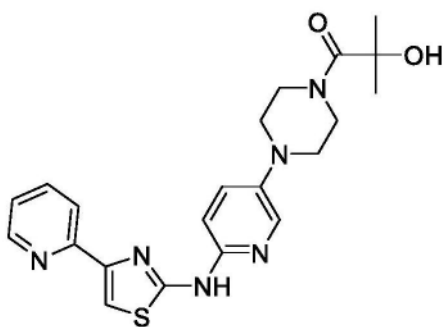


[0582] 1- (6-((4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-3-甲酸。将2-溴-1-(吡啶-2-基)乙-1-酮氢溴酸盐(546mg, 1.944mmol)和1-(6-硫脲基吡啶-3-基)哌啶-3-甲酸(545mg, 1.944mmol)的悬浮液在EtOH (20ml)中在85℃下加热5h。形成沉淀物并且添加NaHCO₃的饱和溶液直至pH是中性,溶解沉淀物。将产物经由标准方法分离和纯化以得到1-(6-((4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-3-甲酸(350mg, 0.881mmol, 45.3%产率)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.31 (s, 1H), 11.16 (s, 1H), 8.68-8.50 (m, 1H), 8.04-7.92 (m, 2H), 7.87 (td, J=7.7, 1.8Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.49 (dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 7.30 (ddd, J=7.4, 4.8, 1.3Hz, 1H), 7.06 (d, J=9.0Hz, 1H), 3.69-3.38 (m, 2H), 2.93 (dd, J=12.0, 9.4Hz, 1H), 2.78 (ddd, J=12.2, 9.7, 3.3Hz, 1H), 2.59 (tq, J=6.8, 3.7Hz, 1H), 1.90 (dt, J=12.5, 4.0Hz, 1H), 1.82-1.70 (m, 1H), 1.58 (tt, J=13.6, 6.9Hz, 2H)。LCMS (ESI): m/z 382.1 [M+H]⁺。

[0583] 实例21.2-羟基-2-甲基-1-(4-(6-((4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)氨基)吡啶-3-

[0584] 基)哌啶-1-基)丙-1-酮

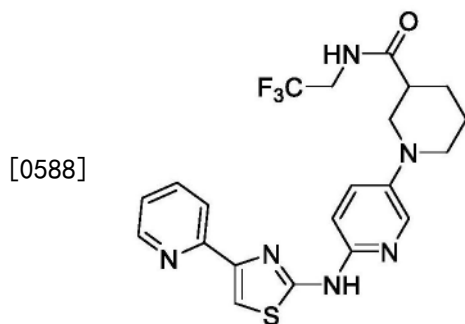
[0585]



[0586] 2-羟基-2-甲基-1-(4-(6-((4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-1-基)丙-1-酮。将N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(354mg, 2.74mmol)添加至2-羟基-2-甲基丙酸(95mg, 0.913mmol)和2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(520mg, 1.369mmol)在DMF (1.0ml)中的溶液中,并且将混合物在24℃下搅拌10min。将溶解在DMF (1ml)中的N-(5-(哌啶-1-基)吡啶-2-基)-4-(吡啶-2-基)噻唑-2-胺(340mg, 1.0mmol)添加至搅拌的溶液中。然后将溶液在24℃下搅拌5h。然后将反应混合物用DCM稀释并且用10% LiCl溶液洗涤。然后使有机层通过疏水玻璃料并且将有机物在真空下

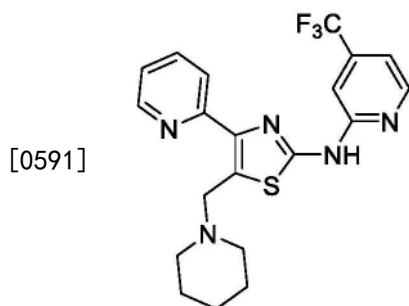
去除。将产物经由标准方法分离和纯化以得到2-羟基-2-甲基-1-(4-(6-((4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)丙-1-酮(98mg, 0.224mmol, 24.54%产率)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.17 (s, 1H), 8.59 (ddd, J=4.8, 1.8, 1.0Hz, 1H), 8.07-7.91 (m, 2H), 7.87 (td, J=7.6, 1.8Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53 (dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 7.30 (ddd, J=7.4, 4.7, 1.3Hz, 1H), 7.07 (d, J=9.0Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 3.31 (s, 18H), 3.10 (t, J=5.1Hz, 4H), 1.35 (s, 5H)。LCMS (ESI): m/z 425.1 [M+H]⁺。

[0587] 实例22.1-(6-((4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)氨基)吡啶-3-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-甲酰胺



[0589] 1-(6-((4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)氨基)吡啶-3-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-甲酰胺。将DIPEA(0.340ml, 1.947mmol)添加至1-(6-((4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)氨基)吡啶-3-基)哌啶-3-甲酰胺氢溴酸盐(300mg, 0.649mmol)和HATU(370mg, 0.973mmol)在DMF(2ml)中的溶液中,并且将混合物在24℃下搅拌10min。向搅拌的溶液中添加2,2,2-三氟乙-1-胺(77mg, 0.779mmol),并且将溶液在24℃下搅拌5h。将反应混合物用DCM稀释并且用10% LiCl溶液洗涤。使有机层通过疏水玻璃料并且将有机物在真空下去除。将产物经由标准方法分离和纯化以得到1-(6-((4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)氨基)吡啶-3-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-甲酰胺(173mg, 0.374mmol, 57.7%产率)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.15 (s, 1H), 8.69-8.48 (m, 2H), 8.03-7.92 (m, 2H), 7.87 (td, J=7.7, 1.8Hz, 1H), 7.57 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.50 (dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 7.30 (ddd, J=7.4, 4.8, 1.3Hz, 1H), 7.06 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.19-3.71 (m, 2H), 3.56 (dd, J=23.5, 11.3Hz, 2H), 2.96-2.53 (m, 3H), 1.96-1.70 (m, 2H), 1.57 (q, J=11.7Hz, 2H)。LCMS (ESI): m/z 463.2 [M+H]⁺。

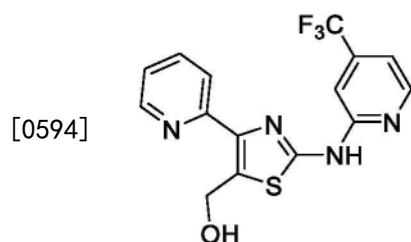
[0590] 实例23.5-(哌啶-1-基甲基)-4-(吡啶-2-基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺



[0592] 5-(哌啶-1-基甲基)-4-(吡啶-2-基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺。将哌啶(0.021ml, 0.214mmol)和AcOH(4.09μl, 0.071mmol)添加至4-(吡啶-2-基)-2-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)噻唑-5-甲醛(25mg, 0.071mmol)和粉状分子筛在DCE(5ml)中的溶

液中。将混合物在回流下搅拌3h。冷却至24℃之后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(30.2mg, 0.143mmol)并且将反应在24℃下搅拌4h。将产物经由标准方法分离和纯化以得到5-(吡啶-1-基甲基)-4-(吡啶-2-基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺(20mg, 0.046mmol, 64.8%产率)。¹H NMR(300MHz, 甲醇-d₄) δ8.67(d, J=4.6Hz, 1H), 8.55(d, J=5.4Hz, 1H), 8.16(d, J=8.0Hz, 1H), 7.98(t, J=7.9Hz, 1H), 7.50-7.37(m, 1H), 7.31(s, 1H), 7.19(d, J=5.4Hz, 1H), 4.45(s, 2H), 3.19-2.83(m, 4H), 1.92-1.74(m, 4H), 1.71-1.52(m, 2H)。LCMS(ESI): m/z 420.2[M-H]。

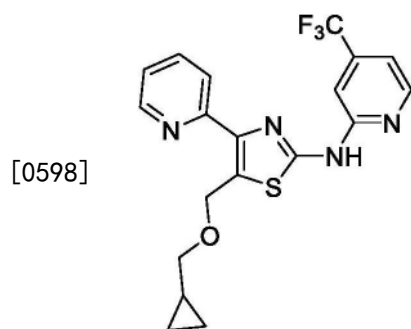
[0593] 实例24. 4-(吡啶-2-基)-2-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)噻唑-5-基)甲醇



[0595] 4-(吡啶-2-基)-2-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)噻唑-5-基)甲醇。在24℃下,将硼氢化锂(0.032g, 1.471mmol)添加至4-(吡啶-2-基)-2-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)噻唑-5-甲酸乙酯和氢溴酸盐(0.233g, 0.490mmol)在二噁烷(9.80ml)中的溶液中。将反应在70℃下搅拌18h。将产物经由标准方法分离和纯化以得到4-(吡啶-2-基)-2-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)噻唑-5-基)甲醇(48mg, 0.136mmol, 27.8%产率)。MS(ESI): m/z 353.1[M-H]。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ11.60(br s, 1H), 8.63(ddd, J=4.9, 1.9, 1.0Hz, 1H), 8.58(d, J=5.4Hz, 1H), 8.00(d, J=8.0Hz, 1H), 7.91(td, J=7.7, 1.8Hz, 1H), 7.40(s, 1H), 7.31(ddd, J=7.4, 4.8, 1.3Hz, 1H), 7.23(d, J=4.9Hz, 1H), 5.82(t, J=5.7Hz, 1H), 5.06(d, J=5.3Hz, 2H)。

[0596] 实例25. 5-((环丙基甲氧基)甲基)-4-(吡啶-2-基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-

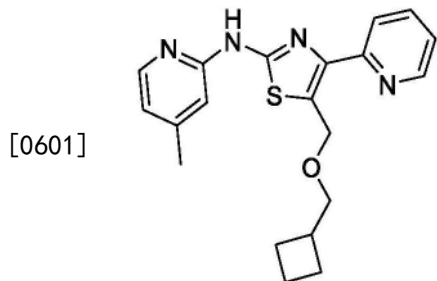
[0597] 基)噻唑-2-胺



[0599] 5-((环丙基甲氧基)甲基)-4-(吡啶-2-基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺。将(溴甲基)环丙烷(65.8mg, 0.487mmol)、碳酸铯(159mg, 0.487mmol)和碘化钾(135mg, 0.812mmol)置于装有丙酮(3ml)的7mL密封管中,并且在75℃下加热5分钟。然后添加4-(吡啶-2-基)-2-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)噻唑-5-基)甲醇(143mg, 0.406mmol),并且将混合物加热16h。将产物经由标准方法分离和纯化以得到5-((环丙基甲氧基)甲基)-4-(吡啶-2-基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺(51mg, 0.119mmol, 29.4%产率)。UPLC-MS(ESI): m/z 407.1[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ8.72(d, J=5.2Hz, 1H), 8.69-

8.62 (m, 1H), 8.08 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.95 (td, $J=7.7, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.39 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.28 (m, 2H), 5.87 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 5.11 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 4.57 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 1.50-1.24 (m, 1H), 0.68-0.42 (m, 4H)。

[0600] 实例26. N-{5-[(环丁基甲氧基)甲基]-4-(吡啶-2-基)-1,3-噻唑-2-基}-4-甲基吡啶-2-胺



[0602] 2-溴-3-氧代-3-(吡啶-2-基)丙酸乙酯。向在 0°C 下的3-氧代-3-(吡啶-2-基)丙酸乙酯(1g, 5.18mmol)在 CHCl_3 (30ml)中的搅拌溶液中逐滴添加溶解在 CHCl_3 (5mL)中的溴(0.27mL, 5.18mmol), 并且在 0°C - 5°C 下搅拌15min。完成之后, 将反应混合物用DCM稀释并且用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤。然后将有机层用水和盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩以得到2-溴-3-氧代-3-(吡啶-2-基)丙酸乙酯(1.3g, 粗品)。MS (ESI): m/z 272.0 $[\text{M}+1]^+$ 。

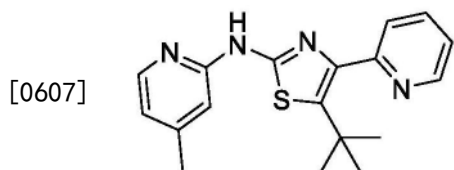
[0603] 2-[(4-甲基吡啶-2-基)氨基]-4-(吡啶-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯。向(4-甲基吡啶-2-基)硫脲(500mg, 2.99mmol)在EtOH (50mL)中的搅拌溶液中添加2-溴-3-氧代-3-(吡啶-2-基)丙酸乙酯(1.3g, 2.99mmol), 并且将所得混合物加热至回流持续16h。完成之后, 将其冷却至 25°C 并且倒入碎冰中。然后将其再搅拌30min, 并且将pH用 Na_2CO_3 的溶液调节至8。将所形成的粗品过滤并且用冷水洗涤。将粗材料溶解在10% MeOH:DCM中, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。将粗产物用 Et_2O 磨碎以得到2-[(4-甲基吡啶-2-基)氨基]-4-(吡啶-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯(850mg, 83%)。MS (ESI): m/z 341.0 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0604] {2-[(4-甲基吡啶-2-基)氨基]-4-(吡啶-2-基)-1,3-噻唑-5-基}甲醇。向在 -78°C 下的2-[(4-甲基吡啶-2-基)氨基]-4-(吡啶-2-基)-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯(300mg, 0.88mmol)在THF (20ml)中的搅拌溶液中逐滴添加 LiEt_3BH (超氢化物, 1M, 在THF中, 3.53mL, 3.53mmol), 并且将混合物在 -78°C 下搅拌30min。然后将其升温至 25°C 并且搅拌16h。将反应混合物冷却至 -78°C 并且添加另外的 LiEt_3BH (超氢化物, 1M, 在THF中, 3.53mL, 3.53mmol), 并且将混合物在 25°C 下搅拌4h。完成之后, 将反应混合物冷却至 -10°C , 用饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。将粗化合物通过柱色谱法纯化, 随后用 Et_2O 磨碎以得到{2-[(4-甲基吡啶-2-基)氨基]-4-(吡啶-2-基)-1,3-噻唑-5-基}甲醇(190mg, 72%)。MS (ESI): m/z 299.4 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0605] N-{5-[(环丁基甲氧基)甲基]-4-(吡啶-2-基)-1,3-噻唑-2-基}-4-甲基吡啶-2-胺。向在 0°C 下的{2-[(4-甲基吡啶-2-基)氨基]-4-(吡啶-2-基)-1,3-噻唑-5-基}甲醇(100mg, 0.34mmol)在DCM (10ml)中的搅拌溶液中逐滴添加 PBr_3 (0.02mL, 0.17mmol), 并且在 25°C 下搅拌20min。向其中添加环丁基甲醇(3.53mL, 36.91mmol), 并且将混合物在 25°C 下搅拌30min。添加 NaOH (1M, 2.7mL, 2.7mmol) 并且在 25°C 下搅拌2h。完成之后, 将反应混合物在减压下蒸发并且用EtOAc稀释。将有机层用 NaHCO_3 溶液洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并且在减

压下浓缩。将粗化合物通过标准方法纯化以得到N-[5-[(环丁基甲氧基)甲基]-4-(吡啶-2-基)-1,3-噻唑-2-基]-4-甲基吡啶-2-胺(25mg, 20%)。MS (ESI): m/z 367.2 $[M+1]^+$ 。

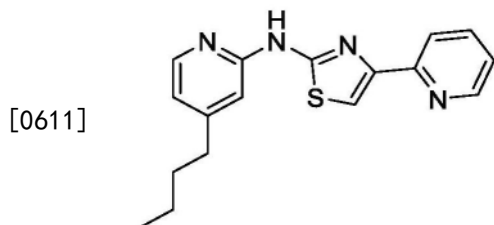
[0606] 实例27. N-[5-叔丁基-4-(吡啶-2-基)-1,3-噻唑-2-基]-4-甲基吡啶-2-胺



[0608] 2-溴-3,3-二甲基-1-(吡啶-2-基)丁-1-酮。在0℃下,向3,3-二甲基-1-(吡啶-2-基)丁-1-酮(200mg, 1.29mmol)在AcOH(2ml)中的搅拌溶液中添加在AcOH(1ml)中的33% HBr,随后逐滴添加在AcOH中的溴(1.54ml, 1.54mmol)。将所得混合物升温至25℃并且搅拌2h。将反应混合物用水稀释并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩以得到期望化合物2-溴-3,3-二甲基-1-(吡啶-2-基)丁-1-酮(300mg, 91%)。MS (ESI): m/z 256.0 $[M+1]^+$ 。

[0609] N-[5-叔丁基-4-(吡啶-2-基)-1,3-噻唑-2-基]-4-甲基吡啶-2-胺。将(4-甲基吡啶-2-基)硫脲(198mg, 1.181mmol)添加至2-溴-3,3-二甲基-1-(吡啶-2-基)丁-1-酮(300mg, 1.18mmol)在DMF(5ml)中的搅拌溶液中。将所得混合物在密封管中加热至90℃持续16h。将反应混合物冷却至24℃并且倒入碎冰中。将所得溶液用Na₂CO₃溶液调节至pH 8并且用EtOAc萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,并且浓缩以得到粗化合物。将粗物质通过制备型HPLC纯化以得到N-[5-叔丁基-4-(吡啶-2-基)-1,3-噻唑-2-基]-4-甲基吡啶-2-胺(16mg, 4%)。MS (ESI): m/z 325.3 $[M+1]^+$ 。

[0610] 实例28. 4-丁基-N-[4-(吡啶-2-基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-2-胺



[0612] 4-丁基吡啶。在-78℃下,在氩气氛下,向LDA(2M,在THF中,40.3mL, 80.6mmol)在THF(50mL)中的搅拌溶液中逐滴添加4-甲基吡啶(5g, 53.76mmol)在THF(15mL)中的溶液,并且将混合物在-78℃下搅拌1h。在-78℃下,经45min添加N-碘丙烷(5.74mL, 59.14mmol)在THF(15mL)中的溶液。将反应混合物缓慢升温至25℃并且搅拌2h。将反应混合物用饱和NH₄Cl水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将粗物质通过柱色谱法纯化以得到4-丁基吡啶(6g, 82%)。MS (ESI): m/z 135.9 $[M+1]^+$ 。

[0613] 4-丁基吡啶-1-鎓-1-醇化物(4-Butylpyridin-1-ium-1-olate)。在0℃下,将4-丁基吡啶(3g, 22.22mmol)溶解在DCM(100ml)中,并且在0℃下逐份添加mCPBA(77%, 9.9g, 22.22mmol)。将所得混合物升温至25℃并且搅拌5h。完成之后,将反应混合物用DCM稀释并且依次用饱和NaHCO₃水溶液、水和盐水洗涤,并且然后经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩以得到4-丁基吡啶-1-鎓-1-醇化物(1.9g, 56%)。MS (ESI): m/z 151.8 $[M+1]^+$ 。

[0614] 4-丁基-N-叔丁基吡啶-2-胺。在0℃下,在氩气氛下,将tBuNH₂(6.2ml,

59.60mmol) 逐滴添加至4-丁基吡啶-1-鎓-1-醇化物(1.8g, 11.92mmol) 在三氟甲苯(75ml) 中的搅拌溶液中。将对甲苯磺酸酐(7.8g, 23.84mmol) 一次性添加至其中并且在0℃下搅拌2h。将反应混合物用EtOAc稀释并且用水和盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。将粗物质通过柱色谱法纯化以得到4-丁基-N-叔丁基吡啶-2-胺(1.3g, 53%)。MS (ESI): m/z 207.4[M+1]⁺。

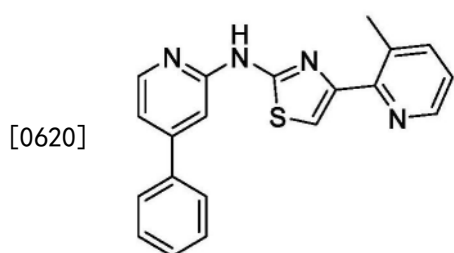
[0615] 4-丁基吡啶-2-胺。将4-丁基-N-叔丁基吡啶-2-胺(1.2g, 5.82mmol) 溶解在TFA(25ml) 中并且在65℃下加热3h。将反应混合物在减压下蒸发并且用冰水稀释。将水性部分用饱和NaHCO₃溶液调节至pH 8并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。将粗物质通过柱色谱法纯化以得到4-丁基吡啶-2-胺(500mg, 66%)。MS (ESI): m/z 150.7[M+1]⁺。

[0616] 1-苯甲酰基-3-(4-丁基吡啶-2-基) 硫脲。在氩气气氛下, 将异硫氰酸苯甲酰酯(597mg, 3.66mmol) 添加至4-丁基吡啶-2-胺(500mg, 3.33mmol) 在丙酮(10mL) 中的搅拌溶液中。将反应混合物在25℃下搅拌3h并且在减压下浓缩。将粗物质通过柱色谱法纯化以得到1-苯甲酰基-3-(4-丁基吡啶-2-基) 硫脲(500mg, 48%)。MS (ESI): m/z 314.1[M+1]⁺。

[0617] (4-丁基吡啶-2-基) 硫脲。将1-苯甲酰基-3-(4-丁基吡啶-2-基) 硫脲(500mg, 1.59mmol) 吸收在10% NaOH水溶液(5mL) 中, 并且在25℃下搅拌15min。将反应混合物加热至回流持续15min, 然后冷却至0℃。将pH用HCl水溶液调节至4, 并且然后用饱和KHCO₃水溶液调节至pH8-9。将所得混合物在0℃下搅拌15min。将粗品过滤, 用冷水洗涤, 并且在真空下干燥以得到(4-丁基吡啶-2-基) 硫脲(220mg, 64%)。MS (ESI): m/z 210.2[M+1]⁺。

[0618] 4-丁基-N-[4-(吡啶-2-基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-2-胺。将2-溴-1-(吡啶-2-基) 乙-1-酮氢溴酸盐(160mg, 0.57mmol) 添加至(4-丁基吡啶-2-基) 硫脲(120mg, 0.57mmol) 在EtOH(3ml) 中的搅拌溶液中。将所得混合物加热至回流持续16h。将反应混合物冷却至25℃, 倒入碎冰中, 并且用Na₂CO₃溶液调节至pH 8。将粗品过滤, 用冷水洗涤, 并且在真空下干燥。将粗物质通过柱色谱法纯化以得到4-丁基-N-[4-(吡啶-2-基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-2-胺(85mg, 43%)。MS (ESI): m/z 310.7[M+1]⁺。

[0619] 实例29. N-[4-(3-甲基吡啶-2-基)-1,3-噻唑-2-基]-4-苯基吡啶-2-胺



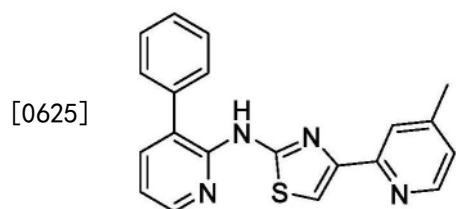
[0621] 4-苯基吡啶-2-胺。将K₂CO₃(1.8g, 13.0mmol) 和苯基硼酸(1.27g, 10.40mmol) 添加至4-溴吡啶-2-胺(1.5g, 8.67mmol) 在二噁烷(40ml) 和水(8ml) 中的搅拌溶液中。将所得混合物用氩气吹扫15min并且在惰性气氛下添加Pd(dppf)Cl₂(317mg, 0.43mmol)。将所得混合物在100℃下加热16h。将反应混合物冷却至25℃并且用EtOAc稀释。将有机物用水和盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。将粗物质通过柱色谱法纯化以得到4-苯基吡啶-2-胺(1.2g, 81%)。MS (ESI): m/z 171.1[M+1]⁺。

[0622] (4-苯基吡啶-2-基) 硫脲。将异硫氰酸苯甲酰酯(1.44g, 8.82mmol) 添加至4-苯基

吡啶-2-胺(1.5g, 8.82mmol)在丙酮(20mL)中的搅拌溶液中,并且将所得混合物在25℃下搅拌1h。将悬浮液在冰水浴中冷却,用冰水稀释,并且搅拌10min。形成沉淀物并且过滤,用冷水洗涤,并且在真空下干燥。将粗化合物悬浮于NaOH水溶液中,在25℃下搅拌10min,并且然后加热至回流持续另外10min。将反应混合物冷却至0℃,用HCl水溶液调节至pH 4,并且然后用饱和KHC₃O₃水溶液调节至pH 8-9。将混合物在0℃下搅拌15min。将粗品过滤,用冷水洗涤并且在真空下干燥以得到(4-苯基吡啶-2-基)硫脲(2g, 99%)。MS (ESI): m/z 230.1 [M+1]⁺。

[0623] N-[4-(3-甲基吡啶-2-基)-1,3-噻唑-2-基]-4-苯基吡啶-2-胺。将(4-苯基吡啶-2-基)硫脲(194mg, 0.85mmol)添加至2-溴-1-(3-甲基吡啶-2-基)乙-1-酮(250mg, 0.85mmol)在EtOH(5mL)中的搅拌溶液中。将所得混合物加热至回流持续4h。然后将反应混合物冷却至25℃,倒入冰水中,并且用Na₂CO₃调节至pH 8。将如此形成的材料过滤并且干燥。将粗化合物通过柱色谱法纯化以得到N-[4-(3-甲基吡啶-2-基)-1,3-噻唑-2-基]-4-苯基吡啶-2-胺(100mg, 34%)。MS (ESI): m/z 345.1 [M+1]⁺。

[0624] 实例30. N-[4-(4-甲基吡啶-2-基)-1,3-噻唑-2-基]-3-苯基吡啶-2-胺



[0626] 2-溴-1-(4-甲基吡啶-2-基)乙-1-酮。将在AcOH中的HBr(33%, 5mL)添加至1-(4-甲基吡啶-2-基)乙-1-酮(1g, 7.41mmol)在冰AcOH(10mL)中的搅拌溶液中。将所得混合物冷却至0℃并且添加在AcOH中的溴(1M, 8.9mL, 8.9mmol)。将所得混合物缓慢升温至25℃并且搅拌2h。将粗品过滤,用Et₂O和戊烷洗涤,并且在真空下干燥以得到2-溴-1-(4-甲基吡啶-2-基)乙-1-酮溴化氢(1.6g, 73%)。MS (ESI): m/z 213.9 [M+1]⁺。

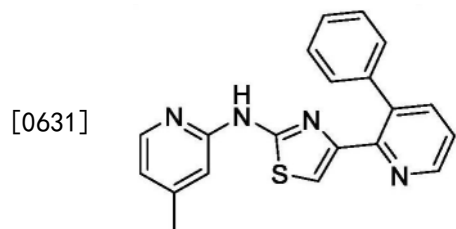
[0627] 3-苯基吡啶-2-胺。将K₂CO₃(2.4g, 17.34mmol)和苯基硼酸(1.69g, 13.87mmol)添加至3-溴-吡啶-2-基胺(2g, 11.56mmol)在二噁烷(40mL)和水(8mL)中的搅拌溶液中。将所得混合物用氩气吹扫15min并且在惰性气氛下添加Pd(dppf)Cl₂(423mg, 0.58mmol)。将所得混合物在100℃下加热16h,冷却至24℃,并且用EtOAc稀释。将有机物用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将粗物质通过柱色谱法纯化以得到3-苯基吡啶-2-胺(1.8g, 91%)。MS (ESI): m/z 171.1 [M+1]⁺。

[0628] (3-苯基吡啶-2-基)硫脲。将异硫氰酸苯甲酰酯(1.73g, 10.59mmol)添加至3-苯基吡啶-2-胺(1.8g, 10.59mmol)在丙酮(20mL)中的搅拌溶液中,并且将所得混合物在25℃下搅拌1h。将悬浮液在冰水浴中冷却,用冰水稀释,并且搅拌15min。将沉淀物过滤,用冷水洗涤,并且在真空下干燥。将粗化合物(3.5g)悬浮于10% NaOH水溶液(20mL)中,在25℃下搅拌15min,并且然后加热至回流持续另外15min。将反应混合物冷却至0℃,用HCl水溶液调节至pH 4,并且然后用饱和KHC₃O₃水溶液调节至pH 8-9。将混合物在0℃下搅拌15min。将固体过滤,用冷水洗涤并且在真空下干燥以得到(3-苯基吡啶-2-基)硫脲(2.2g, 90%)。MS (ESI): m/z 230.1 [M+1]⁺。

[0629] N-[4-(4-甲基吡啶-2-基)-1,3-噻唑-2-基]-3-苯基吡啶-2-胺。将(3-苯基吡啶-

2-基) 硫脲 (194mg, 0.85mmol) 添加至2-溴-1-(4-甲基吡啶-2-基) 乙-1-酮 (250mg, 0.85mmol) 在EtOH (5mL) 中的搅拌溶液中。将所得混合物加热至回流持续4h, 然后冷却至25℃, 倒入冰水中, 并且添加Na₂CO₃溶液以将pH调节至8。将如此形成的材料过滤并且干燥。将粗化合物通过柱色谱法纯化以得到N-[4-(4-甲基吡啶-2-基)-1,3-噻唑-2-基]-3-苯基吡啶-2-胺 (150mg, 51%)。MS (ESI): m/z 345.1 [M+1]⁺。

[0630] 实例31.4-甲基-N-[4-(3-苯基吡啶-2-基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-2-胺



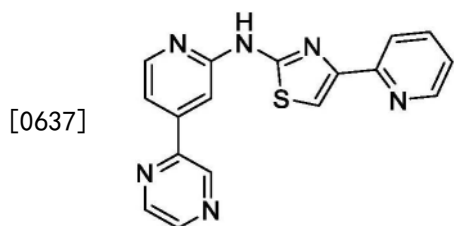
[0632] N-甲氧基-N-甲基-3-苯基吡啶-2-甲酰胺。向3-苯基吡啶-2-甲酸 (1g, 5.02mmol) 在DMF (20mL) 中的搅拌溶液中添加EDC·HCl (1.4g, 9.04mmol) 和HOBT (814mg, 6.02mmol), 随后添加N,0-二甲基羟基胺盐酸盐 (539mg, 5.52mmol) 和TEA (1.3mL, 10.04mmol)。将所得混合物在25℃下搅拌3h。将反应混合物淬灭并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。将粗产物通过柱色谱法纯化以得到N-甲氧基-N-甲基-3-苯基吡啶-2-甲酰胺 (650mg, 53%)。MS (ESI): m/z 242.7 [M+1]⁺。

[0633] 1-(3-苯基吡啶-2-基) 乙-1-酮。将N-甲氧基-N-甲基-3-苯基吡啶-2-甲酰胺 (630mg, 2.807mmol) 在干燥THF (8mL) 中的溶液冷却至-10℃, 并且添加MeMgBr (3M, 在Et₂O中, 1.7mL, 5.1mmol)。将混合物在-10℃下再搅拌1h。将反应混合物用饱和NH₄Cl溶液淬灭并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。将粗物质通过柱色谱法纯化以得到1-(3-苯基吡啶-2-基) 乙-1-酮 (220mg, 43%)。MS (ESI): m/z 197.9 [M+1]⁺。

[0634] 2-溴-1-(3-苯基吡啶-2-基) 乙-1-酮。将在AcOH中的HBr (33%, 1.1mL) 添加至1-(3-苯基吡啶-2-基) 乙-1-酮 (210mg, 1.06mmol) 在冰AcOH (2.1mL) 中的搅拌溶液中。将所得混合物冷却至0℃并且添加在AcOH中的溴 (1M, 1.28mL, 1.28mmol)。将所得混合物缓慢升温至25℃并且搅拌2h。将产物过滤, 用Et₂O和戊烷洗涤, 并且在真空下干燥以得到2-溴-1-(3-苯基吡啶-2-基) 乙-1-酮氢溴酸盐 (250mg, 66%)。MS (ESI): m/z 276.1 [M+1]⁺。

[0635] 4-甲基-N-[4-(3-苯基吡啶-2-基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-2-胺。将(4-甲基吡啶-2-基) 硫脲 (117mg, 0.7mmol) 添加至2-溴-1-(3-苯基吡啶-2-基) 乙-1-酮氢溴酸盐 (250mg, 0.7mmol) 在EtOH (8mL) 中的搅拌溶液中。将所得混合物加热至回流持续4h。然后将反应混合物冷却至25℃, 倒入冰水中, 并且用Na₂CO₃溶液调节至pH 8。将粗材料过滤, 干燥并且通过柱色谱法纯化以得到4-甲基-N-[4-(3-苯基吡啶-2-基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-2-胺 (150mg, 62%)。MS (ESI): m/z 345.1 [M+1]⁺。

[0636] 实例32.4-(吡嗪-2-基)-N-[4-(吡啶-2-基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-2-胺



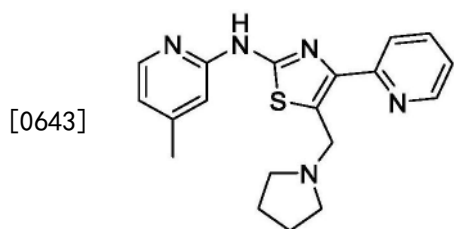
[0638] N-[4-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯。在氩气吹扫下,在25℃下,将 K_2CO_3 (651mg, 4.72mmol), 随后N-[4-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯 (1.2g, 3.77mmol) 和 $[(t-Bu)_3P]BF_4$ (18.24mg, 0.06mmol) 添加至2-溴吡嗪 (500mg, 3.15mmol) 在二噁烷 (10mL) 和水 (1mL) 中的搅拌溶液中。10min之后, 添加 $Pd(OAc)_2$ (35mg, 0.16mmol), 并且将所得混合物在氩气气氛下加热至100℃持续16h。将反应混合物冷却至25℃并且用EtOAc稀释。将有机物用水和盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 并且浓缩。将粗产物通过柱色谱法纯化以得到N-[4-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯 (500mg, 58%)。MS (ESI): m/z 273.3 $[M+1]^+$ 。

[0639] 4-(吡嗪-2-基)吡啶-2-胺。在0℃下, 在氩气气氛下, 将在二噁烷 (4.6mL) 中的4N HCl添加至N-[4-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯 (500mg, 1.84mmol) 在1,4-二噁烷 (10mL) 中的搅拌溶液中。将反应混合物在25℃下搅拌4h。在起始材料完全消耗之后, 在减压下去除挥发物。将所获得的残余物溶解在EtOAc中并且用饱和 $NaHCO_3$ 溶液、水洗涤, 并且然后用盐水溶液洗涤。将有机层蒸发以得到4-(吡嗪-2-基)吡啶-2-胺 (280mg, 88%)。MS (ESI): m/z 173.2 $[M+1]^+$ 。

[0640] [4-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基]硫脲。在氩气气氛下, 在25℃下, 将异硫氰酸苯甲酰酯 (255mg, 1.57mmol) 添加至4-(吡嗪-2-基)吡啶-2-胺 (270mg, 0.87mmol) 在丙酮 (10mL) 中的搅拌溶液中。将反应混合物在25℃下搅拌45min, 冷却至0℃, 然后添加水 (5mL) 并且将混合物搅拌10min。将溶液用EtOAc萃取, 用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 并且在减压下浓缩。将所获得的粗品吸收在10% NaOH溶液 (5mL) 中, 并且在25℃下搅拌10min, 随后再回流30min。将反应混合物冷却至0℃并且逐滴添加1N HCl溶液以将pH调节至4, 并且然后添加饱和 $NaHCO_3$ 溶液以将pH调节至8。将固体过滤, 用冷水洗涤, 并且在真空下干燥以得到[4-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基]硫脲 [250mg, 69%]。MS (ESI): m/z 231.9 $[M+1]^+$ 。

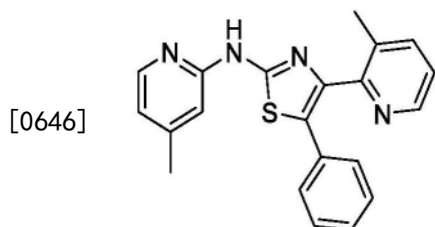
[0641] 4-(吡嗪-2-基)-N-[4-(吡啶-2-基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-2-胺。将[4-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基]硫脲 (250mg, 1.08mmol) 和2-溴-1-(吡啶-2-基)乙-1-酮 (304mg, 1.08mmol) 在EtOH (5mL) 中的溶液在回流下加热18h。将反应混合物倒入冰水中并且搅拌30min。将反应混合物用 Na_2CO_3 溶液调节至pH8, 并且将出现的固体过滤并且用水洗涤。将固体在真空下干燥并且通过柱色谱法纯化以得到4-(吡嗪-2-基)-N-[4-(吡啶-2-基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-2-胺 (120mg, 33%)。MS (ESI): m/z 333.1 $[M+1]^+$ 。

[0642] 实例33.4-甲基-N-[4-(吡啶-2-基)-5-(吡咯烷-1-基甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-2-胺



[0644] 4-甲基-N-[4-(吡啶-2-基)-5-(吡咯烷-1-基甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-2-胺。向4-甲基-N-[4-(吡啶-2-基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-2-胺(100mg,0.37mmol)在EtOH(10ml)中的搅拌溶液中添加吡咯烷(0.3ml,3.73mmol)和HCHO水溶液(37%)(0.3ml,3.73mmol),并且将混合物在80℃下加热2h。完成之后,将反应混合物冷却至25℃并且用EtOAc稀释。将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将粗化合物通过制备型HPLC纯化以得到4-甲基-N-[4-(吡啶-2-基)-5-(吡咯烷-1-基甲基)-1,3-噻唑-2-基]吡啶-2-胺(65mg,49%)。MS(ESI):m/z 352.1[M+1]⁺。

[0645] 实例34.4-甲基-N-[4-(3-甲基吡啶-2-基)-5-苯基-1,3-噻唑-2-基]吡啶-2-胺

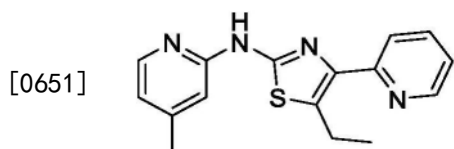


[0647] 1-(3-甲基吡啶-2-基)-2-苯基乙-1-酮。在0℃下,在氮气气氛下,向3-甲基吡啶-2-甲腈(1g,8.46mmol)在干燥THF(30ml)中的搅拌溶液中逐滴添加苄基溴化镁(1M,在THF中,16.9ml,16.9mmol)。将混合物在0℃下搅拌2h。将反应混合物用饱和NH₄Cl溶液淬灭并且用EtOAc萃取。将合并的有机物用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将粗物质通过柱色谱法纯化以得到1-(3-甲基吡啶-2-基)-2-苯基乙-1-酮(1.2g,67%)。MS(ESI):m/z 212.2[M+1]⁺。

[0648] 2-溴-1-(3-甲基吡啶-2-基)-2-苯基乙-1-酮。向1-(3-甲基吡啶-2-基)-2-苯基乙-1-酮(300mg,1.42mmol)在冰AcOH(3ml)中的搅拌溶液中添加在AcOH中的HBr(33%,1.5ml),并且将混合物冷却至0℃。添加在AcOH中的溴(1M,2.84ml,2.84mmol),并且将所得混合物升温至25℃并且搅拌2h。将粗品过滤,用Et₂O洗涤,并且干燥以得到2-溴-1-(3-甲基吡啶-2-基)-2-苯基乙-1-酮氢溴酸盐(350mg,71%)。MS(ESI):m/z 292.1[M+2]⁺。

[0649] 4-甲基-N-[4-(3-甲基吡啶-2-基)-5-苯基-1,3-噻唑-2-基]吡啶-2-胺。在25℃下,向1-(3-甲基吡啶-2-基)-2-苯基乙-1-酮氢溴酸盐(250mg,0.68mmol)在EtOH(10ml)中的搅拌溶液中添加(4-甲基吡啶-2-基)硫脲(112mg,0.676mmol)。将所得混合物加热至回流持续16h。将反应混合物冷却至25℃并且倒入碎冰中。将其用Na₂CO₃溶液调节至pH 8并且用EtOAc萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将粗物质通过柱色谱法纯化以得到4-甲基-N-[4-(3-甲基吡啶-2-基)-5-苯基-1,3-噻唑-2-基]吡啶-2-胺(110mg,45%)。MS(ESI):m/z 359.3[M+1]⁺。

[0650] 实例35.N-[5-乙基-4-(吡啶-2-基)-1,3-噻唑-2-基]-4-甲基吡啶-2-胺



[0652] N-甲氧基-N-甲基吡啶-2-甲酰胺。将EDC·HCl (2.27g, 14.62mmol) 和HOBt (1.3g, 9.75mmol) 添加至吡啶-2-甲酸 (1g, 8.12mmol) 在DMF (20mL) 中的搅拌溶液中。然后, 在25℃下, 在氩气气氛下, 添加N,0-二甲基羟胺盐酸盐 (875mg, 8.93mmol), 随后添加TEA (2.2mL, 16.25mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌3h并且用水淬灭。将水性部分用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 并且在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化以得到N-甲氧基-N-甲基吡啶-2-甲酰胺 (650mg, 48%)。MS (ESI): m/z 166.8 [M+1]⁺。

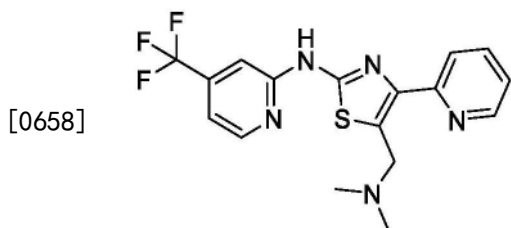
[0653] 1-(吡啶-2-基)丁-1-酮。在-10℃下, 在氩气气氛下, 向N-甲氧基-N-甲基吡啶-2-甲酰胺 (600mg, 3.61mmol) 在干燥THF (8mL) 中的搅拌溶液中添加正丙基MgBr (2.4mL, 7.22mmol, 3M, 在THF中)。将反应在0℃下搅拌1h并且用饱和NH₄Cl溶液淬灭。将溶液用EtOAc萃取并且将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 并且在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化以得到1-(吡啶-2-基)丁-1-酮 (160mg, 33%)。MS (ESI): m/z 150.1 [M+1]⁺。

[0654] 2-溴-1-(吡啶-2-基)丁-1-酮。在0℃下, 向1-(吡啶-2-基)丁-1-酮 (180mg, 1.21mmol) 在冰AcOH (1.8mL) 中的溶液中添加在AcOH (0.9mL) 中的33% HBr。然后逐滴添加在AcOH中的溴 (1.4mL, 1.45mmol, 1M), 并且将反应混合物在25℃下搅拌4h。将反应冷却至0℃并且用饱和NaHCO₃溶液淬灭。将溶液用EtOAc萃取, 用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 并且在减压下浓缩以得到2-溴-1-(吡啶-2-基)丁-1-酮 (120mg, 43%)。MS (ESI): m/z 228.0, 230.0 [M+1]⁺。

[0655] (4-甲基吡啶-2-基)硫脲。将异硫氰酸苯甲酰酯 (15.09mL, 92.59mmol) 添加至4-甲基吡啶-2-胺 (10g, 92.59mmol) 在丙酮 (150mL) 中的搅拌溶液中, 并且将所得混合物在25℃下搅拌1h。将悬浮液在冰水浴中冷却, 用冰水 (20mL) 稀释, 并且搅拌15分钟。将沉淀物过滤, 用冷水洗涤, 并且在真空下干燥。将粗化合物 (23g) 悬浮于10% NaOH水溶液 (115mL) 中, 并且在25℃下搅拌15min, 并且然后加热至回流持续另外15min。将反应混合物冷却至0℃, 用HCl水溶液调节至pH4, 并且然后用饱和KHCO₃水溶液调节至pH 8-9。将混合物在0℃下搅拌15min。将固体过滤, 用冷水洗涤并且在真空下干燥以得到(4-甲基吡啶-2-基)硫脲 (11g, 71%)。MS (ESI): m/z 168.1 [M+1]⁺。

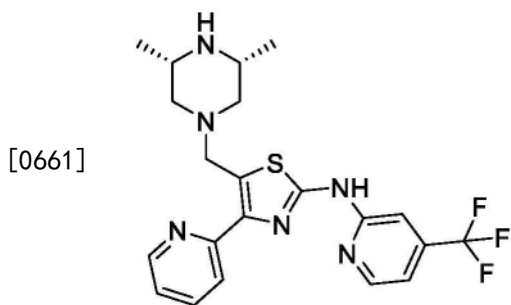
[0656] N-[5-乙基-4-(吡啶-2-基)-1,3-噻唑-2-基]-4-甲基吡啶-2-胺。将(4-甲基吡啶-2-基)硫脲 (88mg, 0.53mmol) 添加至EtOH (5mL) 和2-溴-1-(吡啶-2-基)丁-1-酮 (120mg, 0.53mmol) 的溶液中, 并且将混合物加热至回流持续18h。然后将反应混合物倒入冰水中并且搅拌30min。将反应混合物用Na₂CO₃溶液调节至pH 8, 并且将所得材料过滤并且用水洗涤。将粗品在真空下干燥并且通过柱色谱法纯化以得到N-[5-乙基-4-(吡啶-2-基)-1,3-噻唑-2-基]-4-甲基吡啶-2-胺 (100mg, 64%)。MS (ESI): m/z 297.1 [M+1]⁺。

[0657] 实例36.5-((二甲基氨基)甲基)-4-(吡啶-2-基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺



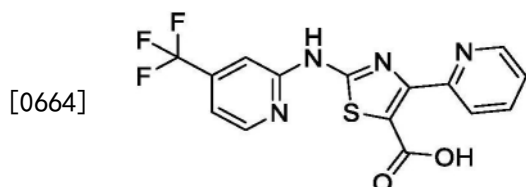
[0659] 5-((二甲基氨基)甲基)-4-(吡啶-2-基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺。将5-(氯甲基)-4-(吡啶-2-基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺(0.05g, 0.135mmol)和二甲基胺的混合物添加至在THF中的MeOH(0.081ml, 0.162mmol)中,并且在25℃下搅拌16h。将混合物真空浓缩并且通过制备型HPLC纯化以得到乙酸盐,通过SCX柱过滤,并且将滤液浓缩以得到5-((二甲基氨基)甲基)-4-(吡啶-2-基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺(9mg, 0.024mmol, 17.59%)。MS (ESI): m/z 379.9 $[M+1]^+$ 。¹H NMR (300MHz, 甲醇-d₄) δ 8.63 (ddd, $J=4.9, 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 8.02 (dt, $J=8.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.89 (td, $J=7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.40-7.28 (m, 2H), 7.21-7.13 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.39 (s, 6H)。

[0660] 实例37.5-(((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)甲基)-4-(吡啶-2-基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺



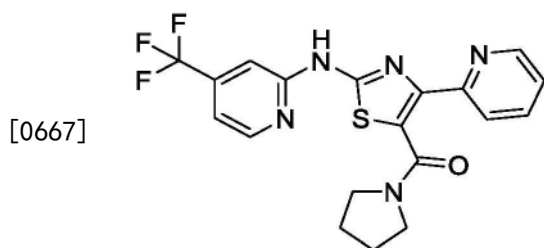
[0662] 5-(((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)甲基)-4-(吡啶-2-基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺。将(2R,6S)-2,6-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(184mg, 0.856mmol)和AcOH(0.016ml, 0.285mmol)添加至4-(吡啶-2-基)-2-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)噻唑-5-甲醛(100mg, 0.285mmol)和粉状分子筛在DCE(5ml)中的溶液中。将混合物在回流下搅拌3h。冷却至25℃之后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(121mg, 0.571mmol)并且将反应在25℃下搅拌1h。将反应混合物通过硅藻土过滤并且将滤液用水洗涤。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,过滤,并且将溶剂真空去除。将BOC-保护的产物溶解在DCM(2ml)中,并且添加HCl(1ml, 4.00mmol, 4M, 在二噁烷中)。2h之后,将反应混合物在减压下浓缩,并且将固体溶解在MeOH(5ml)中并且通过SCX-2柱过滤。将产物用20ml MeOH和2M氨/MeOH洗涤以得到游离碱。将滤液在减压下浓缩并且通过制备型HPLC纯化,以得到呈乙酸盐形式的预期产物。将固体溶解在MeOH(5ml)中并且通过SCX-2柱过滤并且用20ml MeOH和2M氨/MeOH洗涤,以得到5-(((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)甲基)-4-(吡啶-2-基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺(40mg, 0.089mmol, 31.2%)。MS (ESI): m/z 449.1 $[M+1]^+$ 。¹H NMR (300MHz, 甲醇-d₄) δ 8.58 (dd, $J=19.1, 5.1$ Hz, 2H), 8.02-7.81 (m, 2H), 7.38-7.27 (m, 2H), 7.16 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.93 (d, $J=9.4$ Hz, 5H), 1.75 (t, $J=11.3$ Hz, 2H), 1.05 (d, $J=6.3$ Hz, 6H)。

[0663] 实例38.4-(吡啶-2-基)-2-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)噻唑-5-甲酸



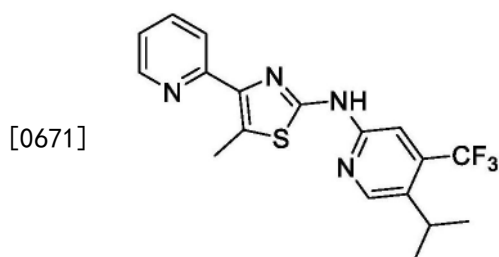
[0665] 4-(吡啶-2-基)-2-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)噻唑-5-甲酸。将NaOH的水溶液(189mg,4.73mmol,5ml)添加至4-(吡啶-2-基)-2-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)噻唑-5-甲酸乙酯和HBr(900mg,1.894mmol)在EtOH(8ml)中的搅拌溶液中,并且然后允许反应混合物在60℃下搅拌16h。完成之后,将有机溶剂在减压下去除,并且将pH用稀HCl调节至4。将粗品过滤出并且干燥,然后用EtOH磨碎以提供最终化合物4-(吡啶-2-基)-2-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)噻唑-5-甲酸(550mg,1.486mmol,78%)。MS(ESI):m/z 366.7[M+1]⁺。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.21(s,1H),8.79(d,J=5.1Hz,1H),8.68(d,J=5.3Hz,1H),8.42(d,J=8.1Hz,1H),8.31(td,J=7.8,1.7Hz,1H),7.78-7.69(m,1H),7.45(s,1H),7.37(d,J=5.4Hz,1H)。

[0666] 实例39. 4-(吡啶-2-基)-2-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)噻唑-5-基(吡咯烷-1-基)甲酮



[0668] (4-(吡啶-2-基)-2-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)噻唑-5-基)(吡咯烷-1-基)甲酮。将2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷杂环己烷2,4,6-三氧化物(0.081ml,0.273mmol)和然后吡咯烷(0.023ml,0.273mmol)添加至4-(吡啶-2-基)-2-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)噻唑-5-甲酸(50mg,0.136mmol)和TEA(0.058ml,0.409mmol)在DMF(0.5ml)中的搅拌溶液中。允许反应在25℃下搅拌2h。完成之后,将其倒在冰上,过滤出,用水洗涤,并且用EtOH磨碎以提供最终化合物(4-(吡啶-2-基)-2-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)噻唑-5-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(40mg,0.095mmol,69.3%)。MS(ESI):m/z 419.7[M+1]⁺。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.00(s,1H),8.57(dd,J=11.6,5.1Hz,2H),8.03-7.85(m,2H),7.39(s,1H),7.37-7.27(m,2H),3.49(t,J=6.9Hz,2H),3.06(t,J=6.6Hz,2H),1.83(q,J=6.7Hz,2H),1.78-1.61(m,2H)。

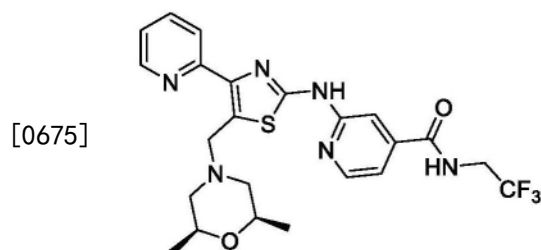
[0669] 实例40.N-(5-异丙基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-甲基-4-(吡啶-2-基)噻唑-2-胺



[0672] N-(5-异丙基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-甲基-4-(吡啶-2-基)噻唑-2-胺。将2-溴-1-(吡啶-2-基)丙-1-酮(138mg, 0.646mmol)添加至1-(5-异丙基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)硫脲(170mg, 0.646mmol)在EtOH(2ml)中的搅拌溶液中, 并且将混合物在85℃下搅拌3h。将反应混合物冷却至25℃并且过滤。通过将150mg溶解在10ml MeOH中, 随后添加0.200ml NEt₃来中和HBr盐。添加水并且将沉淀物过滤, 以得到N-(5-异丙基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-甲基-4-(吡啶-2-基)噻唑-2-胺(85mg, 0.220mmol, 34.1%)。MS (ESI): m/z 379.1 [M+1]⁺。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.46 (s, 1H), 8.69-8.55 (m, 2H), 8.01-7.93 (m, 1H), 7.87 (td, J=7.7, 1.8Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.28 (ddd, J=7.5, 4.8, 1.3Hz, 1H), 3.12 (p, J=7.0Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.31 (d, J=6.8Hz, 6H)。

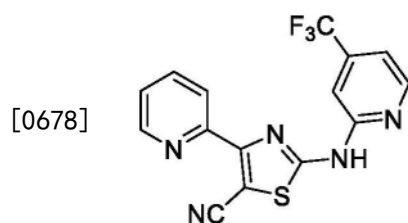
[0673] 实例41.2-((5-(((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)甲基)-4-(吡啶-2-基)噻唑-2-

[0674] 基)氨基)-N-(2,2,2-三氟乙基)异烟酰胺



[0676] 2-((5-(((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)甲基)-4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)氨基)-N-(2,2,2-三氟乙基)异烟酰胺。将TEA(0.091ml, 0.654mmol)和(2S,6R)-2,6-二甲基吗啉(0.081ml, 0.654mmol)添加至2-((5-(氯甲基)-4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)氨基)-N-(2,2,2-三氟乙基)异烟酰胺(140mg, 0.327mmol)在乙腈(1ml)和MeOH(1.00ml)的混合物中的搅拌溶液中。允许反应混合物在50℃下搅拌2h。完成之后, 将溶剂在减压下去除, 并且将粗物质通过柱色谱法纯化以得到最终化合物2-((5-(((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)甲基)-4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)氨基)-N-(2,2,2-三氟乙基)异烟酰胺(90mg, 0.178mmol, 54.3%)。MS (ESI): m/z 506.8 [M+1]⁺。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.48 (s, 1H), 9.36 (t, J=6.3Hz, 1H), 8.63 (dt, J=4.6, 1.7Hz, 1H), 8.46 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.98 (dt, J=8.0, 1.1Hz, 1H), 7.88 (td, J=7.7, 1.9Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.36-7.25 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.17-4.02 (m, 2H), 3.82 (ddd, J=11.0, 5.5, 3.2Hz, 2H), 3.58 (d, J=8.1Hz, 2H), 2.87 (d, J=11.0Hz, 2H), 1.11 (d, J=6.3Hz, 6H)。

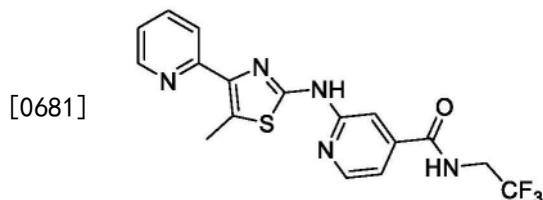
[0677] 实例42.4-(吡啶-2-基)-2-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)噻唑-5-甲腈



[0679] 4-(吡啶-2-基)-2-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)噻唑-5-甲腈。将1-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)硫脲(72.3mg, 0.327mmol)添加至2-溴-3-氧代-3-(吡啶-2-基)丙腈和HBr(100mg, 0.327mmol)在EtOH(1ml)中的搅拌溶液中, 并且然后允许反应混合物在85℃下搅拌2h。完成之后, 将其过滤出并且将固体用EtOH洗涤。将粗品溶解在10ml的10% EtOH:DCM, 并

且用饱和 NaHCO_3 溶液洗涤。将有机层浓缩并且干燥以提供最终化合物4-(吡啶-2-基)-2-((4-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)噻唑-5-甲腈(39mg, 0.108mmol, 33.1%)。MS (ESI): m/z 347.8 $[\text{M}+1]^+$ 。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.70 (s, 1H), 8.78-8.66 (m, 2H), 8.11-7.98 (m, 2H), 7.57-7.47 (m, 1H), 7.44 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 2H)。

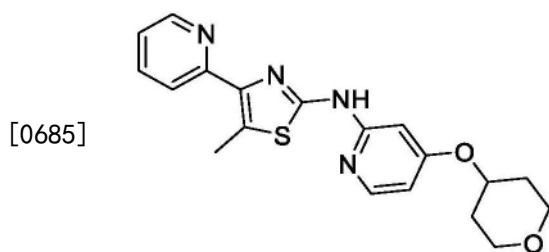
[0680] 实例43.2-((5-甲基-4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)氨基)-N-(2,2,2-三氟乙基)异烟酰胺



[0682] 2-((5-甲基-4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)氨基)-N-(2,2,2-三氟乙基)异烟酰胺。将N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(0.266ml, 1.526mmol)和2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(290mg, 0.763mmol)添加至2-((5-甲基-4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)氨基)异烟酸氢溴酸盐(200mg, 0.509mmol)在DMF(2ml)中的搅拌溶液中,并且然后允许反应在25℃下搅拌10min。其后,添加2,2,2-三氟乙-1-胺(0.080ml, 1.017mmol),并且允许反应在25℃下搅拌16h。完成之后,将反应混合物倒在冰上,过滤出,用水洗涤并且干燥。将固体产物用MeOH磨碎以得到期望的最终化合物2-((5-甲基-4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)氨基)-N-(2,2,2-三氟乙基)异烟酰胺(55mg, 0.140mmol, 27.5%)。MS (ESI): m/z 394 $[\text{M}+1]^+$ 。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.46 (s, 1H), 9.33 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 8.68-8.56 (m, 1H), 8.43 (dd, $J=5.3, 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.99 (dt, $J=8.0, 1.1\text{Hz}$, 1H), 7.87 (td, $J=7.7, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.48 (t, $J=1.1\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.24 (m, 2H), 4.22-4.02 (m, 2H), 2.75 (s, 3H)。

[0683] 实例44.5-甲基-4-(吡啶-2-基)-N-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶-2-

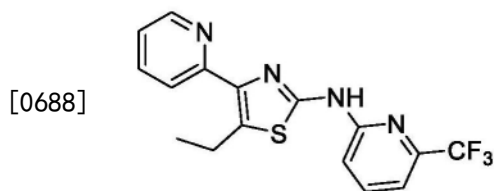
[0684] 基)噻唑-2-胺



[0686] 5-甲基-4-(吡啶-2-基)-N-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺。将 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (151mg, 0.165mmol)添加至Xantphos(191mg, 0.330mmol)、 Na_2CO_3 (175mg, 1.650mmol)、5-甲基-4-(吡啶-2-基)噻唑-2-胺氢溴酸盐(494mg, 1.815mmol)和2-溴-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶(426mg, 1.650mmol)在二噁烷(10ml)中的脱气溶液中。将反应小瓶密封并且加热至130℃持续16h。将粗反应混合物吸附到二氧化硅上并且通过柱色谱法纯化以得到产物。收集纯级分,并且将溶剂蒸发以得到5-甲基-4-(吡啶-2-基)-N-(4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺(132mg, 0.358mmol, 21.71%产率)。MS (ESI): m/z 369.2 $[\text{M}+1]^+$ 。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.96 (s, 1H), 8.73-8.50 (m, 1H), 8.10 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.86 (td, $J=7.7, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.74-6.50 (m, 2H), 4.64 (dt, $J=8.8, 4.5\text{Hz}$, 1H), 3.86 (dd, $J=10.5, 5.8\text{Hz}$, 2H), 3.51 (ddd, $J=$

11.8, 9.4, 2.8Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.02 (d, J=12.5Hz, 2H), 1.63 (dtd, J=13.0, 9.0, 3.9Hz, 2H)。

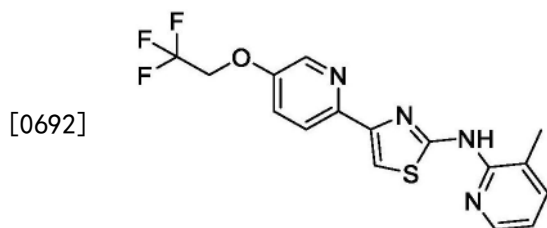
[0687] 实例45.5-乙基-4-(吡啶-2-基)-N-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺



[0689] 5-乙基-4-(吡啶-2-基)-N-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺。将1-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)硫脲(150mg, 0.678mmol)、2-溴-1-(吡啶-2-基)丁-1-酮(170mg, 0.746mmol)和DIPEA(0.130ml, 0.746mmol)在EtOH(4mL)中的溶液在80℃下在7ml密封管中加热2h。将所得溶液直接吸附到最少量的二氧化硅上并且使用柱色谱法纯化。然后收集纯级分,并且将溶剂去除以得到5-乙基-4-(吡啶-2-基)-N-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺(152mg, 0.434mmol, 64.0%)。MS (ESI): m/z 350.9[M+1]⁺。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.64 (s, 1H), 8.63 (ddd, J=4.8, 1.9, 1.0Hz, 1H), 8.03-7.91 (m, 2H), 7.87 (td, J=7.7, 1.9Hz, 1H), 7.43-7.33 (m, 2H), 7.29 (ddd, J=7.4, 4.8, 1.3Hz, 1H), 3.33 (q, J=7.4Hz, 2H), 1.28 (t, J=7.4Hz, 3H)。

[0690] 实例46.N-(3-甲基-2-吡啶基)-4-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]噻唑-2-

[0691] 胺



[0693] 5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-甲腈。在0℃下,在氩气气氛下,向5-氟吡啶-2-甲腈(650mg, 5.32mmol)在NMP(10mL)中的搅拌的冰冷溶液中添加NaH(60%,在矿物油中, 332mg, 7.98mmol)。将所得混合物在24℃下搅拌5min并且冷却至0℃。添加三氟乙醇(0.8mL, 10.64mmol)并且允许所得混合物升温至24℃。将反应混合物加热至90℃持续4h。完成之后,将反应混合物用Na₂CO₃水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将粗产物通过柱色谱法纯化以得到5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-甲腈(750mg, 69%)。MS (ESI): m/z 203.1[M+1]⁺。

[0694] 1-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]乙酮。在0℃下,在氩气气氛下,向5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-甲腈(750mg, 3.713mmol)在THF(15mL)中的搅拌溶液中逐滴添加MeMgBr(3M,在THF中, 2.5ml, 7.50mmol),并且将混合物在0℃下搅拌2h。将反应混合物用NH₄Cl水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将粗产物通过柱色谱法纯化以得到1-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]乙酮(250mg, 31%)。MS (ESI): m/z 220.2[M+1]⁺。

[0695] 2-溴-1-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]乙酮。在0℃下,在氩气气氛下,向1-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]乙酮(250mg, 1.14mmol)在冰AcOH(3mL)中的搅拌溶液

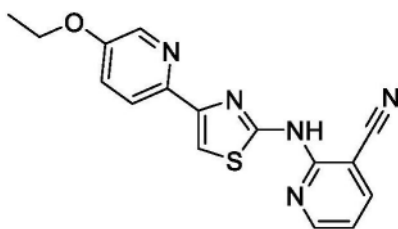
中逐滴添加在冰AcOH (1.5mL) 中的HBr。在0℃下, 将溴在AcOH中的溶液 (1M, 在AcOH中, 1.4mL, 1.4mmol) 逐滴添加至反应混合物中, 并且将所得混合物在24℃下搅拌2h。将粗品过滤, 用Et₂O洗涤, 并且干燥以得到2-溴-1-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]乙酮 (550mg, 62%)。MS (ESI): m/z 298.2 [M+1]⁺。

[0696] (3-甲基-2-吡啶基) 硫脲。将异硫氰酸苯甲酰酯 (25.1mL, 185.01mmol) 添加至3-甲基吡啶-2-胺 (20g, 185.01mmol) 在丙酮 (200mL) 中的搅拌溶液中, 并且将所得混合物在24℃下搅拌2h。将悬浮液在冰水浴中冷却, 用冰水 (50mL) 稀释, 并且搅拌15min。将沉淀物过滤, 用冷水洗涤, 并且在真空下干燥。将粗化合物 (45g) 悬浮于10% NaOH水溶液 (150mL) 中, 并且在24℃下搅拌15min, 并且然后加热至回流持续另外15min。将反应混合物冷却至0℃, 用HCl水溶液调节至pH4, 并且然后用饱和KHCO₃水溶液调节至8-9的pH。将混合物在0℃下搅拌15min。将粗品过滤, 用冷水洗涤并且在真空下干燥以得到 (3-甲基-2-吡啶基) 硫脲 (26g, 84%)。MS (ESI): m/z 168.0 [M+1]⁺。

[0697] N-(3-甲基-2-吡啶基)-4-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]噻唑-2-胺。将2-溴-1-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]乙酮氢溴酸盐 (160mg, 0.417mmol) 添加至 (3-甲基-2-吡啶基) 硫脲 (70mg, 0.417mmol) 在EtOH (5mL) 中的搅拌溶液中。将所得混合物加热至回流持续4h。将反应混合物冷却至24℃并且倒入碎冰中。将其用Na₂CO₃水溶液调节至8的pH并且用EtOAc萃取。将合并的有机部分用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。将粗物质通过柱色谱法纯化以得到N-(3-甲基-2-吡啶基)-4-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-吡啶基]噻唑-2-胺 (74mg, 48%)。MS (ESI): m/z 367.1 [M+1]⁺。

[0698] 实例47.2-[[4-(5-乙氧基-2-吡啶基)噻唑-2-基]氨基]吡啶-3-甲腈

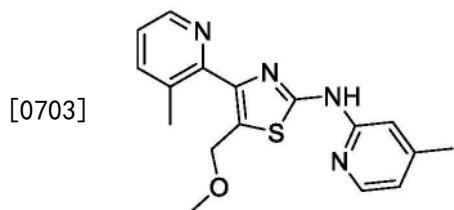
[0699]



[0700] 4-(5-乙氧基-2-吡啶基)噻唑-2-胺。将硫脲 (47mg, 0.615mmol) 添加至2-溴-1-(5-乙氧基-2-吡啶基)乙酮氢溴酸盐 (200mg, 0.615mmol) 在EtOH (5mL) 中的搅拌溶液中。将所得混合物加热至回流持续4h。将反应混合物冷却至24℃并且倒入碎冰中。将其用Na₂CO₃溶液调节至8的pH并且用EtOAc萃取。将合并的有机部分用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。将粗物质用Et₂O磨碎以得到4-(5-乙氧基-2-吡啶基)噻唑-2-胺 (110mg, 81%)。MS (ESI): m/z 222.3 [M+1]⁺。

[0701] 2-[[4-(5-乙氧基-2-吡啶基)噻唑-2-基]氨基]吡啶-3-甲腈。将4-(5-乙氧基-2-吡啶基)噻唑-2-胺 (81mg, 0.365mmol) 和Cs₂CO₃ (198mg, 0.608mmol) 添加至2-溴吡啶-3-甲腈 (55mg, 3.04mmol) 在1,4-二噁烷 (5mL) 中的搅拌溶液中, 并且将混合物在密封管中用氩气脱气10min。在惰性气氛下, 添加Xantphos (35mg, 0.061mmol), 随后添加Pd₂(dba)₃ (28mg, 0.03mmol)。将所得混合物在90℃下加热16h。完成之后, 将反应混合物冷却至24℃, 用水稀释, 并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。将粗化合物通过柱色谱法纯化以得到2-[[4-(5-乙氧基-2-吡啶基)噻唑-2-基]氨基]吡啶-3-甲腈 (40mg, 41%)。MS (ESI): m/z 324.3 [M+1]⁺。

[0702] 实例48.N-[5-(甲氧基甲基)-4-(3-甲基吡啶-2-基)-1,3-噻唑-2-基]-4-甲基吡啶-2-胺



[0704] 3-(3-甲基吡啶-2-基)-3-氧代丙酸乙酯。在24℃下,向1-(3-甲基吡啶-2-基)乙-1-酮(2g,14.79mmol)在碳酸二乙酯(120mL)中的搅拌溶液中逐份添加NaH(60%,在矿物油中,3.55g,88.76mmol),并且将所得混合物在90℃下加热4h。完成之后,将反应混合物冷却至24℃并且用AcOH(8.4mL)和Et₂O(84mL)的混合物淬灭,通过硅藻土短垫过滤并且用EtOAc洗涤。将滤液在减压下浓缩,并且将粗化合物通过柱色谱法纯化以得到3-(3-甲基吡啶-2-基)-3-氧代丙酸乙酯(2.8g,91%)。MS(ESI):m/z 208.2[M+1]⁺。

[0705] 2-溴-3-(3-甲基吡啶-2-基)-3-氧代丙酸乙酯。在0℃下,经15min时间段,向3-(3-甲基吡啶-2-基)-3-氧代丙酸乙酯(1g,4.83mmol)在CHCl₃(30mL)中的搅拌溶液中逐滴添加在CHCl₃(10mL)中的溴(0.23mL,4.35mmol)。完成之后,将反应混合物用DCM稀释。将有机层用饱和NaHCO₃水溶液、水和盐水小心洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩以得到2-溴-3-(3-甲基吡啶-2-基)-3-氧代丙酸乙酯(1.3g,粗品)。MS(ESI):m/z 286.0[M+1]⁺。

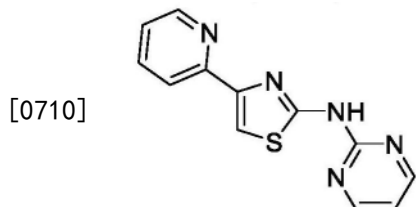
[0706] 4-(3-甲基吡啶-2-基)-2-[(4-甲基吡啶-2-基)氨基]-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯。向(4-甲基吡啶-2-基)硫脲(762mg,4.56mmol)在EtOH(30mL)中的搅拌溶液中添加2-溴-3-(3-甲基吡啶-2-基)-3-氧代丙酸乙酯(1.3g,4.56mmol),并且将所得混合物在回流下加热3h。完成之后,将反应混合物冷却至24℃,倒入冰水中,并且再搅拌30min。将所得溶液用Na₂CO₃水溶液调节至pH 8并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将粗化合物通过柱色谱法纯化以得到4-(3-甲基吡啶-2-基)-2-[(4-甲基吡啶-2-基)氨基]-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯(1.05g,61%,经2个步骤)。MS(ESI):m/z 354.9[M+1]⁺。

[0707] [4-(3-甲基吡啶-2-基)-2-[(4-甲基吡啶-2-基)氨基]-1,3-噻唑-5-基]甲醇。在-78℃下,在氩气氛下,将LiEt₃BH(超氢化物,1M,在THF中,5.65mL,5.65mmol)逐滴添加至4-(3-甲基吡啶-2-基)-2-[(4-甲基吡啶-2-基)氨基]-1,3-噻唑-5-甲酸乙酯(500mg,1.41mmol)在THF(15mL)中的搅拌溶液中。将所得混合物在-78℃下搅拌30min并且在24℃下再搅拌1h。当起始材料剩余时,将其再次冷却至-78℃并且逐滴添加另外的LiEt₃BH(超氢化物,1M,在THF中,5.65mL,5.65mmol)。将反应混合物升温至24℃并且再搅拌2h。完成之后,将其冷却至-10℃,用饱和NH₄Cl水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将粗化合物通过柱色谱法纯化以得到[4-(3-甲基吡啶-2-基)-2-[(4-甲基吡啶-2-基)氨基]-1,3-噻唑-5-基]甲醇(350mg,79%)。MS(ESI):m/z 313.3[M+1]⁺。

[0708] N-[5-(甲氧基甲基)-4-(3-甲基吡啶-2-基)-1,3-噻唑-2-基]-4-甲基吡啶-2-胺。在0℃下,将PBr₃(0.015mL,0.16mmol)逐滴添加至[4-(3-甲基吡啶-2-基)-2-[(4-甲基吡啶-2-基)氨基]-1,3-噻唑-5-基]甲醇(100mg,0.32mmol)在DCM(10mL)中的搅拌溶液中,并

且将混合物在24℃下搅拌30min。向其中添加NaOH水溶液(103mg,在2.8ml水中),并且将混合物在24℃下搅拌2h。完成之后,将反应混合物在减压下蒸发并且将残余物用EtOAc和水稀释。将所得溶液用NaHCO₃水溶液中和并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将粗化合物通过制备型HPLC纯化以得到N-[5-(甲氧基甲基)-4-(3-甲基吡啶-2-基)-1,3-噻唑-2-基]-4-甲基吡啶-2-胺(15mg,14%)。MS (ESI):m/z 327.4[M+1]⁺。

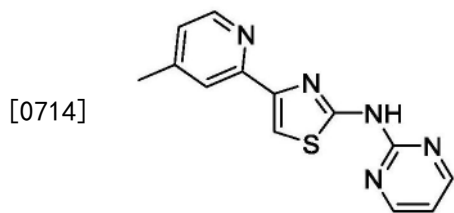
[0709] 实例49.4-(吡啶-2-基)-N-(嘧啶-2-基)噻唑-2-胺



[0711] 1-(嘧啶-2-基)硫脲。将异硫氰酸苯甲酰酯(1.632g,10.00mmol)添加至嘧啶-2-胺(0.951g,10mmol)在THF(5ml)中的溶液中。将反应在60℃下搅拌1h,并且将所得材料通过过滤去除。然后将粗品与NaOH(20.00ml,50.0mmol)在60℃下搅拌1h,并且将pH用HCl调节至8。将粗品通过过滤收集以得到1-(嘧啶-2-基)硫脲(0.85g,5.51mmol,55.1%产率)。MS (ESI) m/z 154.9[M+H]⁺。

[0712] 4-(吡啶-2-基)-N-(嘧啶-2-基)噻唑-2-胺。将2-溴-1-(吡啶-2-基)乙酮(0.200g,1mmol)和1-(嘧啶-2-基)硫脲(0.154g,1.000mmol)在EtOH(10mL)中的溶液在78℃下搅拌1h。将反应混合物使用反相半制备型HPLC纯化。将含有干净产物的级分装载到离子交换柱上。依次用水和MeOH洗涤柱。将产物用在MeOH中的5%氢氧化铵的洗脱液洗脱,并且将含有产物的洗脱液在减压下浓缩以得到4-(吡啶-2-基)-N-(嘧啶-2-基)噻唑-2-胺(0.034g,0.133mmol,13.32%产率)。MS (ESI) m/z 256.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 7.06(t,J=5.08Hz,1H)7.32(dd,J=7.42,5.08Hz,1H)7.75(s,1H)7.84-7.93(m,1H)7.99(d,J=8.20Hz,1H)8.60(dd,J=4.69,0.78Hz,1H)8.67(d,J=5.47Hz,2H)11.89(s,1H)。

[0713] 实例50.N-(4-甲基吡啶-2-基)-4-(嘧啶-2-基)噻唑-2-胺

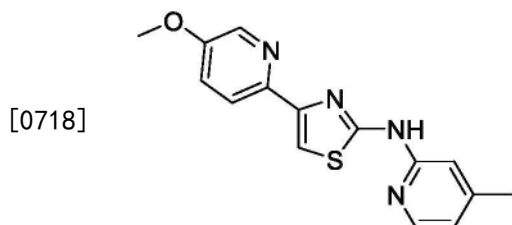


[0715] 2-溴-1-(嘧啶-2-基)乙酮。将二溴(0.720g,4.50mmol)添加至1-(嘧啶-2-基)乙酮(0.5g,4.09mmol)在AcOH中的HBr(33%)(2ml,4.09mmol)中的0℃溶液中。然后将反应混合物在75℃下搅拌2h。将反应混合物冷却至24℃并且添加Et₂O。将产物通过过滤收集以得到2-溴-1-(嘧啶-2-基)乙酮氢溴酸盐(0.7g,3.48mmol,85%产率)。MS (ESI) m/z 201.2[M+H]⁺。

[0716] N-(4-甲基吡啶-2-基)-4-(嘧啶-2-基)噻唑-2-胺。将2-溴-1-(嘧啶-2-基)乙酮氢溴酸盐(0.201g,1mmol)和1-(4-甲基吡啶-2-基)硫脲(0.167g,1.000mmol)在EtOH(10ml)中的溶液在78℃下搅拌2h。将反应混合物使用反相半制备型HPLC纯化。将含有干净产物的级分装载到离子交换柱上。依次用水和MeOH洗涤柱。将产物用在MeOH中的5%氢氧化铵的洗脱

液洗脱,并且将含有产物的洗脱液在减压下浓缩以得到N-(4-甲基吡啶-2-基)-4-(嘧啶-2-基)噻唑-2-胺(0.068g,0.252mmol,25.2%产率)。MS (ESI) m/z 270.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 2.29 (s,3H) 6.79 (d,J=5.47Hz,1H) 6.83 (s,1H) 7.39 (t,J=4.88Hz,1H) 7.87 (s,1H) 8.18 (d,J=5.08Hz,1H) 8.84 (d,J=4.69Hz,2H) 11.61 (s,1H)。

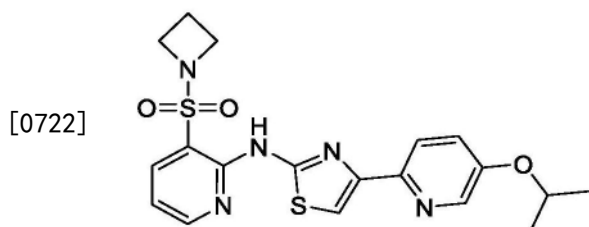
[0717] 实例51.4-(5-甲氧基吡啶-2-基)-N-(4-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-胺



[0719] 2-氯-1-(5-甲氧基吡啶-2-基)乙酮。将在己烷中的1.6N nBuLi (3.66ml, 5.85mmol)逐滴添加至2-溴-5-甲氧基吡啶(1g,5.32mmol)在己烷(60ml)、Et₂O(30ml)和THF(30ml)中的-78℃溶液中。10min之后,添加在THF(2mL)中的2-氯-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺(0.951g,6.91mmol)。将反应在-78℃下搅拌15min并且允许升温至24℃。将反应混合物用饱和NaCl水溶液淬灭,并且然后用EtOAc洗涤。将有机相合并,并且用饱和NaCl水溶液洗涤。将有机层经硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。将粗品通过柱色谱法纯化。将期望的级分浓缩,得到2-氯-1-(5-甲氧基吡啶-2-基)乙酮(0.8g,4.31mmol,81%产率)。MS (ESI) m/z 186.0 [M+H]⁺。

[0720] 4-(5-甲氧基吡啶-2-基)-N-(4-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-胺。将2-氯-1-(5-甲氧基吡啶-2-基)乙酮(0.186g,1mmol)和1-(4-甲基吡啶-2-基)硫脲(0.167g,1.000mmol)在EtOH(10ml)中的溶液在78℃下搅拌1h。使反应混合物浓缩。将粗品使用反相半制备型HPLC纯化。将含有干净产物的级分装载到离子交换柱上。依次用水和MeOH洗涤柱。将产物用在MeOH中的5%氢氧化铵的洗脱液洗脱,并且将含有产物的洗脱液在减压下浓缩以得到4-(5-甲氧基吡啶-2-基)-N-(4-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-胺(0.015g,0.050mmol,5.03%产率);m/z 299.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 2.29 (s,3H) 6.78 (dd,J=5.47,0.78Hz,1H) 6.89 (s,1H) 7.43 (s,1H) 7.45-7.51 (m,1H) 7.91 (d,J=8.59Hz,1H) 8.17 (d,J=5.47Hz,1H) 8.31 (d,J=3.12Hz,1H) 11.34 (s,1H)。

[0721] 实例52.N-(3-(氮杂啶-1-基磺酰基)吡啶-2-基)-4-(5-异丙氧基吡啶-2-基)噻唑-2-胺

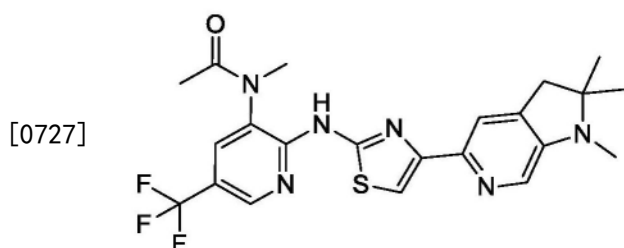


[0723] 2-溴-5-异丙氧基吡啶。将K₂CO₃ (21.41mL,114.94mmol)添加至6-溴吡啶-3-醇(10.g,57.47mmol)和2-碘丙烷(19.54g,114.94mmol)在乙腈(120mL)中的混合物中。将混合物在80℃下搅拌16h。将反应混合物过滤并且将滤液在真空下浓缩以得到残余物。将残余物通过柱色谱法纯化以得到2-溴-5-异丙氧基吡啶(12g,55.535mmol,96.631%产率)。LCMS (ESI):m/z 218.0 [M+1]⁺。

[0724] 2-(1-乙氧基乙烯基)-5-异丙氧基吡啶。将三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(20.06g, 55.53mmol)、2-溴-5-异丙氧基吡啶(12.g, 55.53mmol)、反式-二氯双(三苯基膦)钯(II)(1.95g, 2.78mmol)和碘化亚铜(528.83mg, 2.78mmol)在1,4-二噁烷(200mL)中的混合物在110℃下在氮气气氛下搅拌16h。将残余物通过柱色谱法纯化以得到2-(1-乙氧基乙烯基)-5-异丙氧基吡啶(5.5g, 20.67mmol, 37.22%产率)。LCMS(ESI): m/z 208.2[M+1]⁺。

[0725] 2-溴-1-(5-异丙氧基吡啶-2-基)乙酮。在0℃下,向2-(1-乙氧基乙烯基)-5-异丙氧基吡啶(5.5g, 26.54mmol)在THF(75mL)和水(25mL)中的溶液中添加NBS(4.72g, 26.54mmol)。将混合物在0℃下搅拌20min。将残余物倒入水中。将水相用EtOAc萃取并且将合并的有机相用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在真空下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化以得到2-溴-1-(5-异丙氧基吡啶-2-基)乙酮(5.5g, 21.30mmol, 80.30%产率)。LCMS(ESI): m/z 258.0[M+1]⁺。

[0726] N-(3-(氮杂啶-1-基磺酰基)吡啶-2-基)-4-(5-异丙氧基吡啶-2-基)噻唑-2-胺。将1-(3-(氮杂啶-1-基磺酰基)吡啶-2-基)硫脲(464.27mg, 1.7mmol)添加至2-溴-1-(5-异丙氧基吡啶-2-基)乙酮(440.mg, 1.70mmol)在EtOH(5mL)中的混合物中。将混合物在80℃下搅拌1h。将残余物通过柱色谱法纯化以得到粗产物。将粗产物用MeOH和DMF磨碎以得到N-(3-(氮杂啶-1-基磺酰基)吡啶-2-基)-4-(5-异丙氧基吡啶-2-基)噻唑-2-胺(396.52mg, 0.92mmol, 53.84%产率)。LCMS(ESI): m/z 432.1[M+1]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 10.13(s, 1H), 8.71(dd, J₁=1.4, J₂=4.8Hz, 1H), 8.28-8.20(m, 2H), 7.92(d, J=8.8Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 7.43(dd, J₁=2.9, J₂=8.7Hz, 1H), 7.29(dd, J₁=4.8, J₂=7.8Hz, 1H), 4.75-4.69(m, 1H), 3.83(t, J=7.6Hz, 4H), 2.16-2.01(m, 2H), 1.30(d, J=6.0Hz, 6H)。实例53.N-甲基-N-(5-(三氟甲基)-2-((4-(1,2,2-三甲基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)噻唑-2-基)氨基)吡啶-3-基)乙酰胺



[0728] 5-(1-乙氧基乙烯基)-1,2,2-三甲基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶。将5-氯-1,2,2-三甲基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(2.6g, 13.22mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(5.73g, 15.86mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(241.82mg, 0.3300mmol)在1,4-二噁烷(2mL)中的混合物在100℃下在氮气气氛下搅拌16h。将混合物过滤并且在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过柱色谱法纯化以得到1-(1,2,2-三甲基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酮(1g, 4.43mmol, 33.55%产率)。MS(ESI): 205.1m/z[M+1]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ=7.79(d, J=0.63Hz, 1H), 7.63(s, 1H), 2.90(s, 2H), 2.81(s, 3H), 2.63(s, 3H), 1.28(s, 6H)。

[0729] 2-溴-1-(1,2,2-三甲基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酮。将苯基三甲基三溴化铵(1380.27mg, 3.67mmol)添加至1-(1,2,2-三甲基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酮(750mg, 3.67mmol)在THF(10mL)中的溶液中。将混合物在氮气下在60℃

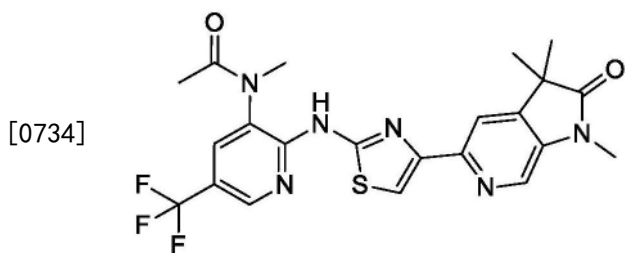
下搅拌21h。将混合物过滤并且将滤液在减压下浓缩以得到残余物,将其通过柱色谱法纯化以得到2-溴-1-(1,2,2-三甲基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酮(260mg, 0.85mmol, 23.25%产率)。MS (ESI): 283.8, 285.8m/z [M+1]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=7.81 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.84 (s, 3H), 1.30 (s, 6H)。

[0730] 甲基(5-(三氟甲基)-2-((4-(1,2,2-三甲基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)噻唑-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯。将甲基(2-硫脲基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(321.7mg, 0.92mmol)添加至2-溴-1-(1,2,2-三甲基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酮(260mg, 0.9200mmol)在EtOH(3mL)中的溶液中。将混合物在80℃下搅拌1h。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物通过柱色谱法纯化以得到甲基(5-(三氟甲基)-2-((4-(1,2,2-三甲基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)噻唑-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(400mg, 0.70mmol, 77.0%产率)。LCMS (ESI): 535.3m/z [M+1]⁺。

[0731] N³-甲基-5-(三氟甲基)-N²-(4-(1,2,2-三甲基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)噻唑-2-基)吡啶-2,3-二胺。将在EtOAc中的HCl(1.87mL, 7.48mmol)添加至甲基(5-(三氟甲基)-2-((4-(1,2,2-三甲基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)噻唑-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(400mg, 0.7500mmol)在EtOAc(2mL)中的溶液中。将混合物在20℃下搅拌1h。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂,以得到N³-甲基-5-(三氟甲基)-N²-(4-(1,2,2-三甲基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)噻唑-2-基)吡啶-2,3-二胺盐酸盐(280mg, 0.58mmol, 77.95%产率)。MS (ESI) 435.3m/z [M+1]⁺。

[0732] N-甲基-N-(5-(三氟甲基)-2-((4-(1,2,2-三甲基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)噻唑-2-基)氨基)吡啶-3-基)乙酰胺。向N³-甲基-5-(三氟甲基)-N²-(4-(1,2,2-三甲基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)噻唑-2-基)吡啶-2,3-二胺盐酸盐(280mg, 0.5900mmol)在DMF(3mL)中的溶液中添加TEA(0.41mL, 2.97mmol),随后添加乙酸乙酯(121.4mg, 1.19mmol)。将混合物在40℃下搅拌16h。添加乙酸乙酯(60.7mg, 0.5900mmol),并且将混合物在40℃下再搅拌24h。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂并且通过制备型HPLC纯化,随后冻干以得到N-甲基-N-(5-(三氟甲基)-2-((4-(1,2,2-三甲基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)噻唑-2-基)氨基)吡啶-3-基)乙酰胺(74.47mg, 0.15mmol, 26.28%产率, 95.5%纯度)。LCMS (ESI): 477.1m/z [M+1]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=8.75-8.63 (m, 1H), 8.23 (s, 0.5H), 8.01 (s, 0.4H), 7.76 (d, J=6.4Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 3.28 (s, 1.5H), 3.09 (s, 1.6H), 2.87 (s, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.22 (s, 1.4H), 1.74 (s, 1.6H), 1.21 (s, 6H)。

[0733] 实例54. N-甲基-N-(5-(三氟甲基)-2-((4-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)噻唑-2-基)氨基)吡啶-3-基)乙酰胺



[0735] 5-氯-1,3,3-三甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2(3H)-酮。在0℃下,将NaH(1.42g, 35.59mmol)添加至5-氯-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2(3H)-酮(1.2g, 7.12mmol)在DMF(40mL)中的混合物中。将混合物在25℃下搅拌1h。将混合物冷却至0℃并且添加碘甲烷(5.05g, 35.59mmol)。将混合物在25℃下搅拌2h。将混合物冷却并且缓慢倒入冰水中。将水相用EtOAc萃取并且将合并的有机相用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在真空下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化以得到5-氯-1,3,3-三甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2(3H)-酮(1.3g, 6.17mmol, 86.69%产率)。LCMS(ESI):m/z 211.2[M+1]⁺。

[0736] 5-(1-乙氧基乙烯基)-1,3,3-三甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2(3H)-酮。将5-氯-1,3,3-三甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2(3H)-酮(1.3g, 6.17mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(2.67g, 7.41mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(0.45g, 0.62mmol)在1,4-二噁烷(20mL)中的混合物在100℃下在氮气气氛下搅拌16h。将反应混合物过滤并且将滤液在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化以得到5-(1-乙氧基乙烯基)-1,3,3-三甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2(3H)-酮(1.2g, 4.87mmol, 78.95%产率)。LCMS(ESI):m/z 247.2[M+1]⁺。

[0737] 5-(2-溴乙酰基)-1,3,3-三甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2(3H)-酮。在0℃下,将NBS(0.69g, 3.9mmol)添加至5-(1-乙氧基乙烯基)-1,3,3-三甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2(3H)-酮(1.2g, 3.9mmol)在THF(15mL)和水(5mL)中的溶液中。将混合物在0℃下搅拌10min。将残余物倒入水中。将水相用EtOAc萃取并且将合并的有机相用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在真空下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化以得到5-(2-溴乙酰基)-1,3,3-三甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2(3H)-酮(1.1g, 3.70mmol, 94.97%产率)。LCMS(ESI):m/z 297.0[M+1]⁺。

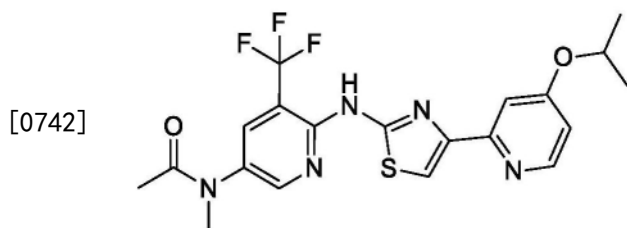
[0738] 甲基(5-(三氟甲基)-2-((4-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)噻唑-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯。将甲基(2-硫脲基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(636.7mg, 1.82mmol)添加至5-(2-溴乙酰基)-1,3,3-三甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2(3H)-酮(900.mg, 3.03mmol)在EtOH(15mL)中的溶液中。将混合物在80℃下搅拌1h。将反应混合物在减压下浓缩以得到粗甲基(5-(三氟甲基)-2-((4-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)噻唑-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(1.6g, 2.91mmol, 96.29%产率)。MS(ESI):m/z 549.3[M+1]⁺。

[0739] 1,3,3-三甲基-5-(2-((3-(甲基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)噻唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2(3H)-酮。将甲基(5-(三氟甲基)-2-((4-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)噻唑-2-基)氨基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(1.4g, 2.55mmol)在EtOAc中的HCl(20.mL, 80mmol)中的溶液在20℃下搅拌2h。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物倒入NaHCO₃溶液中。将水相用EtOAc萃取并且将合并的有机相用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在真空下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化以得到1,3,3-三甲基-5-(2-((3-(甲基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)噻唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2(3H)-酮(620mg, 1.37mmol, 53.68%产率)。MS(ESI):m/z 449.2[M+1]⁺。

[0740] N-甲基-N-(5-(三氟甲基)-2-((4-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)噻唑-2-基)氨基)吡啶-3-基)乙酰胺。将乙酸乙酯(177.56mg,

1.74mmol)添加至1,3,3-三甲基-5-(2-((3-(甲基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)噻唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2(3H)-酮(600.mg,1.34mmol)和TEA(406.15mg,4.01mmol)在DMF(3mL)中的混合物中。将混合物在40℃下搅拌36h。将混合物在真空下浓缩,并且将残余物用MeOH磨碎并且通过冻干干燥以得到N-甲基-N-(5-(三氟甲基)-2-((4-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)噻唑-2-基)氨基)吡啶-3-基)乙酰胺(256.38mg,0.51mmol,38.32%产率)。LCMS(ESI):m/z 491.1[M+1]⁺¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) 11.78-11.36(m,1H),8.77-8.65(m,1H),8.35(s,1H),8.29-8.00(m,2H),7.71-7.64(m,1H),3.29(s,1.4H),3.22(s,3H),3.10(s,1.5H),2.23(s,1.2H),1.74(s,1.5H),1.33(s,6H)。

[0741] 实例55.N-(6-((4-(4-异丙氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-N-甲基乙酰胺



[0743] 2-溴-4-异丙氧基吡啶。将K₂CO₃(15.89g,114.94mmol)添加至2-溴吡啶-4-醇(10.0g,57.47mmol)和2-碘丙烷(10.g,57.47mmol)在乙腈(120mL)中的混合物中。将混合物在80℃下搅拌16h。将反应混合物过滤,并且将滤液在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过柱色谱法纯化以得到2-溴-4-异丙氧基吡啶(10g,46.27mmol,80.52%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ=8.07(d,J=5.9Hz,1H),6.89(d,J=2.2Hz,1H),6.66(dd,J₁=2.3,J₂=5.8Hz,1H),4.56-4.50(m,1H),1.29(d,J=6.1Hz,6H)。

[0744] 2-(1-乙氧基乙烯基)-4-异丙氧基吡啶。将2-溴-4-异丙氧基吡啶(6.g,27.77mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(10.03g,27.77mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯(II)(0.97g,1.39mmol)和碘化铜(I)(264.42mg,1.39mmol)在1,4-二噁烷(150mL)中的混合物在110℃下在氮气气氛下搅拌16h。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化以得到2-(1-乙氧基乙烯基)-4-异丙氧基吡啶(6g,28.94mmol,104.25%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ=8.36(d,J=5.7Hz,1H),7.20(d,J=2.4Hz,1H),6.69(dd,J₁=2.6,J₂=5.6Hz,1H),4.70-4.64(m,1H),4.35(d,J=2.0Hz,1H),3.97(q,J=7.0Hz,2H),1.44(t,J=7.0Hz,3H),1.37(d,J=6.0Hz,7H)。

[0745] 2-溴-1-(4-异丙氧基吡啶-2-基)乙酮。在0℃下,向2-(1-乙氧基乙烯基)-4-异丙氧基吡啶(6.g,28.95mmol)在THF(90mL)和水(30mL)中的溶液中添加NBS(5.15g,28.95mmol)。将混合物在0℃下搅拌20min。将残余物倒入水中。将水相用EtOAc萃取并且将合并的有机相用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在真空下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化以得到2-溴-1-(4-异丙氧基吡啶-2-基)乙酮(3g,11.62mmol,40.15%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ=8.45(d,J=5.6Hz,1H),7.57(d,J=2.6Hz,1H),6.96(dd,J₁=2.6,J₂=5.6Hz,1H),4.85(s,2H),4.75-4.69(m,1H),1.41-1.36(m,6H)。

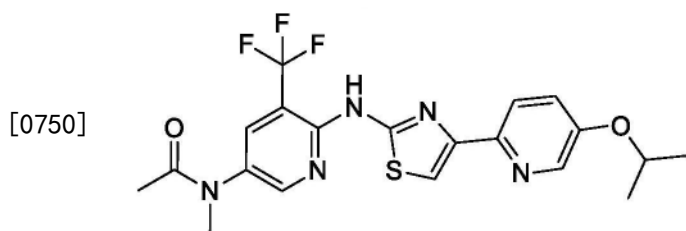
[0746] (6-((4-(4-异丙氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯。将甲基(6-硫脲基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

(678.7mg, 1.94mmol) 添加至2-溴-1-(4-异丙氧基吡啶-2-基)乙酮(500mg, 1.94mmol) 在 EtOH (5mL) 中的混合物中。将混合物在80℃下搅拌1h。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化以得到(6-((4-(4-异丙氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(850mg, 1.67mmol, 86.11%产率)。LCMS (ESI): m/z 510.2[M+1]⁺。

[0747] N2-(4-(4-异丙氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)-N5-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2,5-二胺。将在0℃下的(6-((4-(4-异丙氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(720.mg, 1.41mmol) 在 EtOAc 中的 HCl (20.0mL, 80mmol) 中的混合物在25℃下搅拌2h。将反应混合物在减压下浓缩以得到N2-(4-(4-异丙氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)-N5-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2,5-二胺(350mg, 0.78mmol, 55.55%产率, HCl)。

[0748] N-(6-((4-(4-异丙氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-N-甲基乙酰胺。将乙酸乙酯(732.67mg, 7.18mmol) 和 TEA (1.mL, 7.18mmol) 添加至N2-(4-(4-异丙氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)-N5-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2,5-二胺(800.mg, 1.79mmol) 在 DMF (10mL) 中的混合物中。将混合物在30℃下搅拌16h。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化, 随后冻干。将NaOH (5mL, 20mmol) 在水 (5mL) 中的溶液添加至在 THF (5mL) 中的固体中, 并且将混合物在20℃下搅拌16h。将混合物倒入水中, 并且将水相用 EtOAc 萃取并且将合并的有机相用盐水洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并且在真空下浓缩。将残余物用 MTBE 磨碎, 随后冻干以得到N-(6-((4-(4-异丙氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-N-甲基乙酰胺(186.7mg, 0.41mmol, 22.93%产率)。LCMS (ESI): 452.3m/z [M+1]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=8.29(d, J=5.5Hz, 1H), 8.22(s, 1H), 7.70-7.56(m, 2H), 7.33(s, 1H), 6.74(d, J=2.2Hz, 1H), 4.90-4.80(m, 1H), 3.11(s, 3H), 2.18(s, 0.2H), 1.80(s, 2.8H), 1.34(d, J=6.0Hz, 6H)。

[0749] 实例56.N-(6-((4-(5-异丙氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-N-甲基乙酰胺



[0751] 甲基(6-硫脒基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯。将NH₄OH (1.16mL, 7.5mmol) 添加至(6-异硫氰酸根合-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(2.5g, 7.5mmol) 在 DCM (20mL) 中的溶液中。将混合物在20℃下搅拌1h, 在真空下浓缩, 并且通过冻干干燥以得到甲基(6-硫脒基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(1.9g, 5.423mmol, 72.306%产率)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ9.43-9.12(m, 2H), 8.58(d, J=2.3Hz, 1H), 8.20(d, J=2.4Hz, 1H), 3.24(s, 3H), 1.41(s, 9H); LCMS (ESI): m/z 351.1[M+1]⁺。

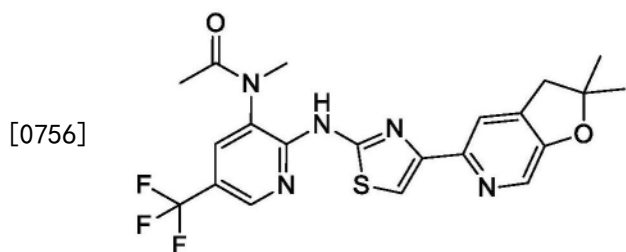
[0752] (6-((4-(5-异丙氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯。将甲基(6-硫脒基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(407.22mg, 1.16mmol) 添加至2-溴-1-(5-异丙氧基吡啶-2-基)乙酮(300mg, 1.16mmol) 在

EtOH(10mL)中的溶液中。将混合物在80℃下搅拌1h。将混合物在真空下浓缩以得到6-((4-(5-异丙氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(600mg,1.1775mmol,101.31%产率)。LCMS(ESI):m/z 509.9[M+1]⁺。

[0753] N²-(4-(5-异丙氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)-N⁵-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2,5-二胺。将在EtOAc中的HCl(10.mL,40mmol,4M)添加至粗6-((4-(5-异丙氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(600.mg,1.18mmol)在EtOAc(10mL)中的溶液中。将混合物在35℃下搅拌2h。将混合物冷却并在减压下浓缩。将残余物倒入饱和NaHCO₃水溶液中。将水相用EtOAc萃取并且将合并的有机相用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在真空下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化以得到N²-(4-(5-异丙氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)-N⁵-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2,5-二胺(320mg,0.7816mmol,66.374%产率)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz) δ9.92-9.62(m,1H),8.25(d,J=2.8Hz,1H),7.98(d,J=2.5Hz,1H),7.94(d,J=8.6Hz,1H),7.46(dd,J₁=8.8,J₂=2.9Hz,1H),7.35(s,1H),7.31(d,J=2.6Hz,1H),4.76-4.70(m,1H),2.76(s,3H),1.30(d,J=6.0Hz,6H);LCMS(ESI):m/z 410.0[M+1]⁺。

[0754] N-(6-((4-(5-异丙氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-N-甲基乙酰胺。将乙酸乙酰胺(299.22mg,2.93mmol)添加至N²-(4-(5-异丙氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)-N⁵-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2,5-二胺(300.mg,0.7300mmol)和TEA(0.25mL,3.66mmol)在DMF(1mL)中的溶液中。将混合物在30℃下搅拌6h。将混合物浓缩并且将残余物用DMF(5mL)磨碎,然后过滤。然后将滤饼再次用DMF(2mL)磨碎,然后过滤。将滤饼通过冻干干燥以得到N-[6-[[4-(5-异丙氧基-2-吡啶基)噻唑-2-基]氨基]-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-N-甲基-乙酰胺(181.23mg,0.3982mmol,54.346%产率)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz) δ8.62-8.52(m,1H),8.28(d,J=2.7Hz,1H),8.16(s,1H),7.99(d,J=8.8Hz,1H),7.50-7.43(m,2H),4.78-4.72(m,1H),3.38(s,0.6H),3.17(s,2.3H),2.21(s,0.6H),1.82(s,2.3H),1.31(d,J=6.0Hz,6H);LCMS(ESI):m/z452.2[M+1]⁺。

[0755] 实例57.N-(2-((4-(2,2-二甲基-2,3-二氢呋喃并[2,3-c]吡啶-5-基)噻唑-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-N-甲基乙酰胺



[0757] 1-(5-溴-2-氯吡啶-4-基)-2-甲基丙-2-醇。在0℃下,向5-溴-2-氯-4-甲基吡啶(24g,116.24mmol)在THF(200mL)中的溶液中添加LDA(69.74mL,139.49mmol,2M,在THF中)。将混合物在0℃下搅拌1h。然后在0℃下将丙酮(13.5g,232.48mmol)逐滴添加至混合物中,并且将混合物在25℃下搅拌3h。在0℃下,将混合物倒入NH₄Cl(300mL)中。将水相用EtOAc萃取并且将合并的有机相用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在真空下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化以得到1-(5-溴-2-氯吡啶-4-基)-2-甲基丙-2-醇(18g,46.948mmol,40.389%产率)。LCMS(ESI):m/z 263.9[M+1]⁺。

[0758] 5-氯-2,2-二甲基-2,3-二氢呋喃并[2,3-c]吡啶。将碘化亚铜(1.22g,6.43mmol)、8-羟基-喹啉(1.4g,9.64mmol)和碳酸铯(41.87g,128.52mmol)添加至1-(5-溴-2-氯-4-吡啶基)-2-甲基-丙-2-醇(17.g,64.26mmol)在甲苯(200mL)中的溶液中。将混合物在120℃下搅拌16h,过滤,并且将滤液在真空下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化以得到5-氯-2,2-二甲基-2,3-二氢呋喃并[2,3-c]吡啶(4g,20.367mmol,31.695%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.83(s,1H),7.35(s,1H),3.07(s,2H),1.43(s,6H)。LCMS(ESI):m/z 184.1[M+1]⁺。

[0759] 5-(1-乙氧基乙烯基)-2,2-二甲基-2,3-二氢呋喃并[2,3-c]吡啶。在氮气下,将[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(1.59g,2.18mmol)添加至5-氯-2,2-二甲基-2,3-二氢呋喃并[2,3-c]吡啶(4g,21.78mmol)和三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(9.44g,26.14mmol)在1,4-二噁烷(40mL)中的溶液中。将混合物在100℃下搅拌16h。然后添加三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(7.36mL,21.78mmol),并且将混合物在100℃下再搅拌6h。将混合物过滤并且将滤液在真空下浓缩。将混合物通过柱色谱法纯化以得到5-(1-乙氧基乙烯基)-2,2-二甲基-3H-呋喃并[2,3-c]吡啶(1.9g,6.8451mmol,31.424%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.01(d,J=0.7Hz,1H),7.51(s,1H),5.14(s,1H),4.24(d,J=1.3Hz,1H),3.90(q,J=7.0Hz,2H),3.06(s,2H),1.43(s,6H),1.35(t,J=7.0Hz,3H);LCMS(ESI):m/z 220.1[M+1]⁺。

[0760] 2-溴-1-(2,2-二甲基-2,3-二氢呋喃并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酮。在0℃下,将1-溴吡咯烷-2,5-二酮(1.54g,8.66mmol)添加至5-(1-乙氧基乙烯基)-2,2-二甲基-3H-呋喃并[2,3-c]吡啶(1.9g,8.66mmol)在水(20mL)和THF(60mL)中的溶液中。将混合物在0℃下搅拌20min。将混合物倒入水中。将水相用EtOAc萃取并且将合并的有机相用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在真空下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化以得到2-溴-1-(2,2-二甲基-2,3-二氢呋喃并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酮(1.6g,4.324mmol,49.904%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.17(d,J=0.6Hz,1H),7.97(d,J=0.6Hz,1H),4.91(s,2H),3.15(s,2H),1.47(s,6H);LCMS(ESI):m/z 270.0[M+1]⁺。

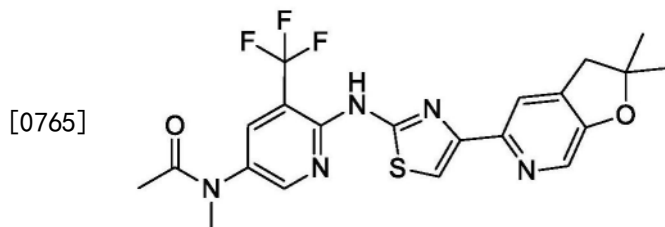
[0761] (2-((4-(2,2-二甲基-2,3-二氢呋喃并[2,3-c]吡啶-5-基)噻唑-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯。将甲基(2-硫脲基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(389.12mg,1.11mmol)添加至2-溴-1-(2,2-二甲基-2,3-二氢呋喃并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酮(300mg,1.11mmol)在EtOH(5mL)中的溶液中。将混合物在80℃下搅拌1h。固体沉淀并且被过滤。将滤液在真空下浓缩,然后用EtOAc(5mL)磨碎并且过滤。将滤饼合并,并且在真空下干燥以得到(2-((4-(2,2-二甲基-2,3-二氢呋喃并[2,3-c]吡啶-5-基)噻唑-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(500mg,0.7957mmol,71.644%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.57-11.52(m,1H),8.67(s,1H),8.24(s,1H),8.19(s,1H),8.15(d,J=2.0Hz,1H),7.93(s,1H),3.30(s,2H),3.14(s,3H),1.51(s,6H),1.46-1.15(m,9H)。

[0762] N2-(4-(2,2-二甲基-2,3-二氢呋喃并[2,3-c]吡啶-5-基)噻唑-2-基)-N3-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2,3-二胺盐酸盐。向粗N-[2-[[4-(2,2-二甲基-3H-呋喃并[2,3-c]吡啶-5-基)噻唑-2-基]氨基]-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-N-甲基-氨基甲酸叔丁酯(500.mg,0.9600mmol)在EtOAc(5mL)中的溶液中添加在EtOAc中的HCl(10.mL,40mmol,4M)。将混合物

在20℃下搅拌1h,并且在真空下浓缩以得到N²-[4-(2,2-二甲基-3H-咪唑并[2,3-c]吡啶-5-基)噻唑-2-基]-N³-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2,3-二胺盐酸盐(400mg,0.8736mmol,91.122%产率)。LCMS(ESI):m/z 422.1[M+1]⁺。

[0763] N-(2-((4-(2,2-二甲基-2,3-二氢咪唑并[2,3-c]吡啶-5-基)噻唑-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-N-甲基乙酰胺。将乙酸酐(145.34mg,1.42mmol)添加至N²-[4-(2,2-二甲基-3H-咪唑并[2,3-c]吡啶-5-基)噻唑-2-基]-N³-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2,3-二胺盐酸盐(400mg,0.9500mmol)和TEA(288.13mg,2.85mmol)在DMF(3mL)中的混合物中。将混合物在40℃下搅拌16h。将混合物在真空下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,随后冻干以得到N-[2-[[4-(2,2-二甲基-3H-咪唑并[2,3-c]吡啶-5-基)噻唑-2-基]氨基]-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-N-甲基-乙酰胺(213.29mg,0.4501mmol,47.419%产率)。LCMS(ESI):m/z 464.1[M+1]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) 11.77-11.40(m,1H),8.78-8.63(m,1H),8.29-8.01(m,3H),7.68(d,J=2.9Hz,1H),3.28(s,1.4H),3.18(s,2H),3.09(s,1.5H),2.23(s,1.3H),1.74(s,1.6H),1.48(s,6H)。

[0764] 实例58.N-(6-((4-(2,2-二甲基-2,3-二氢咪唑并[2,3-c]吡啶-5-基)噻唑-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-N-甲基乙酰胺



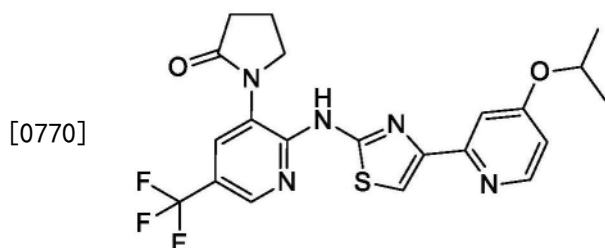
[0766] (6-((4-(2,2-二甲基-2,3-二氢咪唑并[2,3-c]吡啶-5-基)噻唑-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯。将甲基(6-硫脲基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(389.12mg,1.11mmol)添加至2-溴-1-(2,2-二甲基-2,3-二氢咪唑并[2,3-c]吡啶-5-基)乙酮(300.mg,1.11mmol)在EtOH(5mL)中的溶液中。将混合物在80℃下搅拌1h,并且在真空下浓缩以得到粗(6-((4-(2,2-二甲基-2,3-二氢咪唑并[2,3-c]吡啶-5-基)噻唑-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(580mg,粗品)。LCMS(ESI):m/z 521.9[M+1]⁺。

[0767] N²-(4-(2,2-二甲基-2,3-二氢咪唑并[2,3-c]吡啶-5-基)噻唑-2-基)-N⁵-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2,5-二胺。将在EtOAc中的HCl(10.mL,40mmol,4M)添加至粗(6-((4-(2,2-二甲基-2,3-二氢咪唑并[2,3-c]吡啶-5-基)噻唑-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(580.mg,粗品)在EtOAc(10mL)中的溶液中。将混合物在20℃下搅拌1h,在真空下浓缩,并且将残余物用EtOAc(10mL)磨碎并且搅拌1h。将悬浮液过滤,并且将滤饼在真空下干燥以得到N²-(4-(2,2-二甲基-2,3-二氢咪唑并[2,3-c]吡啶-5-基)噻唑-2-基)-N⁵-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2,5-二胺(600mg,粗品)。LCMS(ESI):m/z 422.1[M+1]⁺。

[0768] N-(6-((4-(2,2-二甲基-2,3-二氢咪唑并[2,3-c]吡啶-5-基)噻唑-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-N-甲基乙酰胺。将乙酸酐(159.41mg,1.56mmol)添加至N²-[4-(2,2-二甲基-3H-咪唑并[2,3-c]吡啶-5-基)噻唑-2-基]-N⁵-甲基-3-(三氟甲基)吡啶-2,5-二胺盐酸盐(550.mg,1.2mmol)和TEA(364.63mg,3.6mmol)在DMF(3mL)中的混合物中。将混合物在40℃下搅拌16h并且在真空下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,随后冻干以得

到N-[6-[[4-(2,2-二甲基-3H-咪唑并[2,3-c]吡啶-5-基)噻唑-2-基]氨基]-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]-N-甲基-乙酰胺(242.98mg,0.5138mmol,42.773%产率)。LCMS(ESI):m/z 464.1[M+1]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) 8.64-8.50(m,1H),8.18-8.05(m,2H),7.96(s,1H),7.36(s,1H),3.38(s,0.6H),3.16(s,2.3H),3.12(s,2H),2.21(s,0.5H),1.81(s,2.3H),1.47(s,6H)。

[0769] 实例59.1-(2-((4-(4-异丙氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-酮



[0771] 1-(2-叠氮基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-酮。将1-(2-氯-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-酮(2.8g,10.58mmol)添加至叠氮化钠(2.06g,31.74mmol)在DMSO(30mL)中的溶液中。将混合物在100℃下搅拌16h,并且然后倒入饱和NaHCO₃水溶液中。将水相用EtOAc萃取并且将合并的有机相用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在真空下浓缩以得到1-[2-叠氮基-5-(三氟甲基)-3-吡啶基]吡咯烷-2-酮(2.8g,粗品)。

[0772] 1-(2-氨基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-酮。将Pd/C(1098.73mg,10.32mmol,10%纯度)和氢氧化钯/碳(1098.73mg,10.32mmol,20%纯度)在氮气下添加至1-(2-叠氮基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-酮(2.8g,粗品)在MeOH(100mL)中的溶液中。然后将混合物在25℃下在氢气(15psi)下搅拌16h。将混合物用硅胶和硅藻土的垫过滤,用MeOH洗涤并且将滤液在真空下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化以得到1-(2-氨基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-酮(1.5g,5.7504mmol,55.697%产率)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz) δ8.22(s,1H),7.66(d,J=2.3Hz,1H),6.76(s,2H),3.58(t,J=7.0Hz,2H),2.40-2.36(m,2H),2.15-2.10(m,2H);LCMS(ESI):m/z 246.0[M+1]⁺。

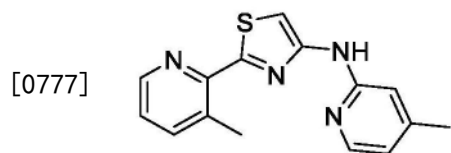
[0773] 1-(2-异硫氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-酮。在0℃下,向硫代羰基二氯化物(0.94mL,12.23mmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加1-(2-氨基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-酮(1.5g,6.12mmol)在DCM(20mL)中的溶液,将混合物在20℃下搅拌16h。在0℃下,将混合物倒入NaHCO₃水溶液中。将水相用DCM萃取,并且将合并的有机相在真空下浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化以得到1-(2-异硫氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-酮(900mg,2.8949mmol,47.323%产率)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz) δ8.80(d,J=1.4Hz,1H),8.45(d,J=2.3Hz,1H),3.87(t,J=6.9Hz,2H),2.49-2.47(m,2H),2.21-2.16(m,2H);LCMS(ESI):m/z 287.9[M+1]⁺。

[0774] 1-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)硫脲。将氢氧化铵(0.97mL,6.27mmol)添加至1-(2-异硫氰基-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-酮(900mg,3.13mmol)在DCM(10mL)中的溶液中。将混合物在20℃下搅拌2h。将混合物在真空下浓缩,并且然后通过冻干干燥以得到[3-(2-氧代吡咯烷-1-基)-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]硫脲(900mg,2.9577mmol,94.403%产率)。¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz) δ10.17(s,1H),9.45(s,1H),

9.27 (s, 1H), 8.62 (d, J=1.1Hz, 1H), 8.23 (d, J=2.2Hz, 1H), 3.80 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.49-2.46 (m, 2H), 2.20-2.17 (m, 2H); LCMS (ESI): m/z 304.9 [M+1]⁺。

[0775] 1-(2-((4-(4-异丙氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-酮。将2-溴-1-(4-异丙氧基吡啶-2-基)乙酮(475.01mg, 1.84mmol)添加至1-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)硫脲(400.mg, 1.31mmol)在EtOH(1mL)中的溶液中。将混合物在80℃下搅拌1h,并且然后浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化以得到粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,然后通过冻干干燥以得到1-(2-((4-(4-异丙氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-酮(207.34mg, 0.4469mmol, 33.997%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.45-11.35 (m, 1H), 8.69 (d, J=1.0Hz, 1H), 8.37 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.14 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.59 (d, J=2.5Hz, 1H), 6.86 (dd, J₁=5.6, J₂=2.5Hz, 1H), 4.79-4.73 (m, 1H), 3.78 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.48-2.46 (m, 2H), 2.24-2.20 (m, 2H), 1.33 (d, J=6.0Hz, 6H); LCMS (ESI): m/z 464.2 [M+1]⁺。

[0776] 实例60.4-甲基-N-[2-(3-甲基吡啶-2-基)-1,3-噻唑-4-基]吡啶-2-胺

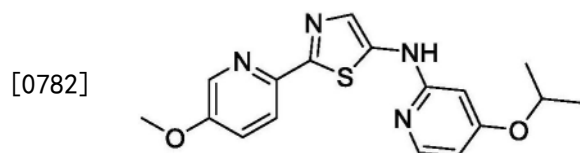


[0778] 2-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)-3-甲基吡啶。在微波容器中,将CsF(312mg, 2.06mmol)、Pd(PPh₃)₄(60mg, 0.05mmol)和CuI(20mg, 0.10mmol)添加至2,4-二溴-1,3-噻唑(250mg, 1.03mmol)和3-甲基-2-(三丁基甲锡烷基)吡啶(432mg, 1.13mmol)在无水DMF(3mL)中的搅拌的脱气溶液中。将所得混合物在MW下在100℃下辐照30min。将反应混合物用水淬灭并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将粗物质通过柱色谱法纯化以得到2-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)-3-甲基吡啶(150mg, 57%)。MS (ESI): m/z 257.1 [M+2]⁺。

[0779] 4-甲基-N-[2-(3-甲基吡啶-2-基)-1,3-噻唑-4-基]吡啶-2-胺。在密封管中,将Cs₂CO₃(383mg, 1.17mmol)、Pd₂(dba)₃(36mg, 0.039mmol)和Xantphos(45mg, 0.078mmol)添加至2-(4-溴-1,3-噻唑-2-基)-3-甲基吡啶(200mg, 0.78mmol)和3-甲基吡啶-2-胺(93mg, 0.86mmol)在二噁烷(6mL)中的搅拌的脱气溶液中,并且将所得混合物在100℃下加热16h。使反应混合物通过硅藻土短垫过滤并且用EtOAc洗涤。将有机物用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将粗物质通过柱色谱法纯化以得到4-甲基-N-[2-(3-甲基吡啶-2-基)-1,3-噻唑-4-基]吡啶-2-胺(20mg, 9%)。MS (ESI): m/z 283.1 [M+1]⁺。

[0780] 实例61.N-[2-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1,3-噻唑-5-基]-4-(丙-2-基氧基)吡啶

[0781] -2-胺



[0783] 2-[(5-甲氧基吡啶-2-基)甲酰胺基]乙酸乙酯。在0℃下,在氩气气氛下,将DIPEA(7.962ml, 45.71mmol)、随后EDCI.HCl(3.01g, 15.672mmol)和HOBT(2.1g, 15.67mmol)添加至5-甲氧基吡啶-2-甲酸(2g, 13.06mmol)在DCM(30mL)中的搅拌溶液中。将反应混合物搅拌

中的搅拌溶液中,并且将反应混合物在24℃下搅拌6h。将混合物用水稀释并且用EtOAc萃取。将水层用柠檬酸调节至pH 6并且用15% IPA-DCM溶液萃取。将有机物用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩以得到5-(噁烷-4-基氧基)吡啶-2-甲酸(1.2g, 85%)。MS (ESI):m/z 224.0[M+1]⁺。

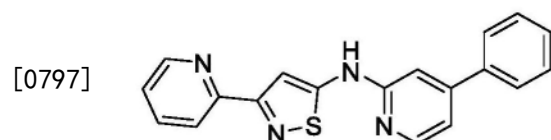
[0792] 2- {[5-(噁烷-4-基氧基)吡啶-2-基]甲酰胺基}乙酸乙酯。在0℃下,在氩气气氛下,将DIPEA(3.2ml,18.83mmol)、随后EDCI.HCl(1.24g,6.46mmol)和HOBt(873mg, 6.457mmol)添加至5-(噁烷-4-基氧基)吡啶-2-甲酸(1.2g,5.38mmol)在DCM(15ml)中的搅拌溶液中。将所得混合物搅拌15min,并且然后添加2-氨基乙酸乙酯盐酸盐(900mg, 6.457mmol),并且将反应混合物在24℃下搅拌16h。将反应混合物用DCM稀释,用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将粗物质通过柱色谱法纯化以得到2- {[5-(噁烷-4-基氧基)吡啶-2-基]甲酰胺基}乙酸乙酯(900mg,54%)。MS (ESI):m/z 309.3[M+1]⁺。

[0793] 2- {[5-(噁烷-4-基氧基)吡啶-2-基]甲酰胺基}乙酸。将氢氧化锂一水合物(491mg,11.69mmol)添加至2- {[5-(噁烷-4-基氧基)吡啶-2-基]甲酰胺基}乙酸乙酯(900mg,2.92mmol)在THF-H₂O(1:1,20ml)中的搅拌溶液中。将所得混合物在24℃下搅拌5h。将混合物用水稀释并且用EtOAc萃取。将水层用柠檬酸调节至pH 6并且用15% IPA-DCM溶液萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩以得到2- {[5-(噁烷-4-基氧基)吡啶-2-基]甲酰胺基}乙酸(780mg,95%)。MS (ESI):m/z 281.2[M+1]⁺。

[0794] N-(3-甲基吡啶-2-基)-2- {[5-(噁烷-4-基氧基)吡啶-2-基]甲酰胺基}乙酰胺。在0℃下,在氩气气氛下,将NMM(0.8ml,6.94mmol)、随后3-甲基吡啶-2-胺(250mg,2.31mmol)和HATU(1.32g,3.47mmol)添加至2- {[5-(噁烷-4-基氧基)吡啶-2-基]甲酰胺基}乙酸(778mg,2.78mmol)在DMF(10ml)中的搅拌溶液中。将所得混合物在24℃下搅拌16h。将反应混合物用EtOAc稀释,用冷水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将粗物质通过柱色谱法纯化以得到N-(3-甲基吡啶-2-基)-2- {[5-(噁烷-4-基氧基)吡啶-2-基]甲酰胺基}乙酰胺(175mg,20%)。MS (ESI):m/z 371.3[M+1]⁺。

[0795] 3-甲基-N-{2-[5-(噁烷-4-基氧基)吡啶-2-基]-1,3-噻唑-5-基}吡啶-2-胺。在24℃下,在氮气气氛下,向N-(3-甲基吡啶-2-基)-2- {[5-(噁烷-4-基氧基)吡啶-2-基]甲酰胺基}乙酰胺(175mg,0.47mmol)在甲苯(5ml)中的搅拌溶液中添加劳森试剂(383mg, 0.94mmol)和分子筛。将反应混合物在110℃下加热7h。将其冷却至24℃并且通过硅藻土短垫过滤。将滤液用EtOAc稀释,用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将粗物质通过制备型HPLC纯化以得到3-甲基-N-{2-[5-(噁烷-4-基氧基)吡啶-2-基]-1,3-噻唑-5-基}吡啶-2-胺(20mg,11%)。MS (ESI):m/z 369.2[M+1]⁺。

[0796] 实例63.4-苯基-N-[3-(吡啶-2-基)-1,2-噻唑-5-基]吡啶-2-胺



[0798] (2Z)-3-氨基-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯腈。将乙腈(5mL,96.05mmol)、随后叔丁醇钾(16.17g,144.07mmol)按份添加至吡啶-2-甲腈(5g,48.02mmol)在苯(90mL)中的搅拌溶液中。将反应混合物在24℃下搅拌16h。将反应混合物冷却至0℃,并且用冷NaHCO₃溶液淬灭并

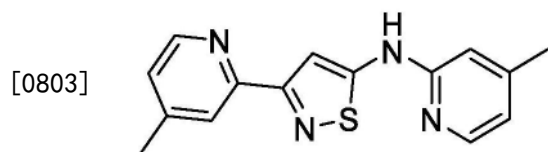
且用MTBE萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并且在减压下浓缩。将粗物质用10-20% MTBE-己烷磨碎以得到(2Z)-3-氨基-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯腈(5.2g,75%)。MS(ESI): m/z 146.2 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0799] (2Z)-3-氨基-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯硫代酰胺。将 Na_2S (4.03g,51.66mmol)按份添加至 P_2S_5 (11.48g,51.66mmol)在THF(100mL)中的搅拌溶液中,并且将所得混合物在24℃下搅拌20min。将反应混合物冷却至0℃并且按份添加(2Z)-3-氨基-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯腈(1.5g,10.33mmol)。将所得混合物在24℃下搅拌15min,用 NaHCO_3 溶液缓慢淬灭,并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且在减压下浓缩以得到(2Z)-3-氨基-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯硫代酰胺(1.6g,86%)。MS(ESI): m/z 180.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0800] 3-(吡啶-2-基)-1,2-噻唑-5-胺。将 H_2O_2 (30%水溶液,1.2mL,11.72mmol)缓慢添加至(2Z)-3-氨基-3-(吡啶-2-基)丙-2-烯硫代酰胺(1.4g,7.81mmol)在MeOH(100mL)中的搅拌溶液中。将反应混合物在24℃下搅拌1h。完成之后,将反应混合物用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 的水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将粗产物通过柱色谱法纯化以得到3-(吡啶-2-基)-1,2-噻唑-5-胺(425mg,31%)。MS(ESI): m/z 177.7 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0801] 4-苯基-N-[3-(吡啶-2-基)-1,2-噻唑-5-基]吡啶-2-胺。将 Cs_2CO_3 (519.30mg,1.60mmol)添加至3-(吡啶-2-基)-1,2-噻唑-5-胺(150mg,0.64mmol)和2-溴-4-苯基吡啶(90.5mg,0.51mmol)在甲苯(5mL)中的搅拌溶液中,并且将反应混合物用氩气脱气10min。添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (58.53mg,0.06mmol)和BINAP(79.59mg,0.13mmol),并且将所得混合物在密封管中在100℃下加热16h。完成之后,将反应混合物通过硅藻土短垫过滤。将滤液用水稀释并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且在减压下蒸发。将粗产物纯化以得到4-苯基-N-[3-(吡啶-2-基)-1,2-噻唑-5-基]吡啶-2-胺(30mg,14%)。MS(ESI): m/z 331.0 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0802] 实例64.4-甲基-N-[3-(3-甲基吡啶-2-基)-1,2-噻唑-5-基]吡啶-2-胺



[0804] (2Z)-3-氨基-3-(3-甲基吡啶-2-基)丙-2-烯腈。在0℃下,将乙腈(3.34mL,63.50mmol)、随后叔丁醇钾(14.25g,127.01mmol)逐份添加至3-甲基吡啶-2-甲腈(5g,42.33mmol)在甲苯(150mL)中的搅拌溶液中。将反应混合物升温至24℃并且搅拌16h。将反应混合物用 NaHCO_3 溶液淬灭并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将粗物质通过柱色谱法纯化以得到(2Z)-3-氨基-3-(3-甲基吡啶-2-基)丙-2-烯腈(3.2g,47%)。MS(ESI): m/z 160.2 $[\text{M}+1]^+$ 。

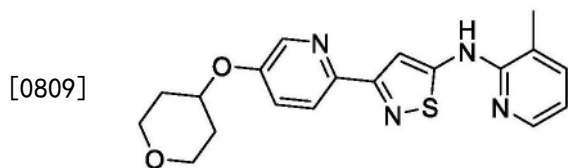
[0805] (2Z)-3-氨基-3-(3-甲基吡啶-2-基)丙-2-烯硫代酰胺。将无水 Na_2S (4.9g,62.81mmol)逐份添加至 P_2S_5 (13.97g,62.81mmol)在THF(120mL)中的搅拌溶液中,并且将溶液在24℃下搅拌20min。将反应混合物冷却至0℃并且按份添加(2Z)-3-氨基-3-(3-甲基吡啶-2-基)丙-2-烯腈(2g,12.56mmol)。将所得混合物搅拌15min。将反应混合物用 NaHCO_3 溶

液缓慢淬灭并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩以得到(2Z)-3-氨基-3-(3-甲基吡啶-2-基)丙-2-烯硫代酰胺(1.0g, 41%)。MS (ESI): m/z 194.2[M+1]⁺。

[0806] 3-(3-甲基吡啶-2-基)-1,2-噻唑-5-胺。将H₂O₂ (30%水溶液, 1.89mL, 18.62mmol) 缓慢添加至(2Z)-3-氨基-3-(3-甲基吡啶-2-基)丙-2-烯硫代酰胺(2.4g, 12.41mmol)在MeOH (50mL)中的搅拌溶液中。将反应混合物在24℃下搅拌1h。完成之后,将反应混合物用Na₂S₂O₃水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将粗物质通过柱色谱法纯化以得到3-(3-甲基吡啶-2-基)-1,2-噻唑-5-胺(800mg, 34%)。MS (ESI): m/z 192.0[M+1]⁺。

[0807] 4-甲基-N-[3-(3-甲基吡啶-2-基)-1,2-噻唑-5-基]吡啶-2-胺。向3-(3-甲基吡啶-2-基)-1,2-噻唑-5-胺(200mg, 1.04mmol)和2-溴-4-甲基吡啶(215.8mg, 1.25mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的搅拌溶液中添加Cs₂CO₃ (849.6mg, 2.60mmol),并且将反应混合物用氩气脱气10min。添加Pd₂(dba)₃ (95.75mg, 0.10mmol)和Xantphos (120.88mg, 0.20mmol),并且将所得混合物在密封管中在100℃下加热16h。完成之后,将其通过硅藻土短垫过滤。将滤液用水稀释并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下蒸发。将粗物质通过柱色谱法纯化以得到4-甲基-N-[3-(3-甲基吡啶-2-基)-1,2-噻唑-5-基]吡啶-2-胺(80mg, 27%)。MS (ESI): m/z 283.3[M+1]⁺。实例65.3-甲基-N-{3-[5-(噁烷-4-基氧基)吡啶-2-基]-1,2-噻唑-5-基}吡啶

[0808] -2-胺



[0810] 5-羟基吡啶-2-甲腈。在0℃下,向5-氨基吡啶-2-甲腈(1g, 8.39mmol)在水(15mL)中的搅拌溶液中添加浓H₂SO₄ (4.2mL),随后逐滴添加NaNO₂的水溶液(636mg, 9.23mmol, 在6mL水中)。将反应混合物在0℃下搅拌30min。将所得反应混合物倒入H₂SO₄ (1mL)和水(11mL)的溶液中并且在80℃下加热1h。将反应冷却至24℃并且用EtOAc萃取。将合并的有机部分用饱和盐水溶液洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩以得到粗5-羟基吡啶-2-甲腈(650mg, 64%)。MS (ESI): m/z 118.6[M-1]⁺。

[0811] 5-(噁烷-4-基氧基)吡啶-2-甲腈。在24℃下,在氩气气氛下,将K₂CO₃ (1.4g, 9.91mmol)添加至5-羟基吡啶-2-甲腈(400mg, 3.33mmol)和甲烷磺酸噁烷-4-基酯(660mg, 3.66mmol)在无水DMF (4mL)中的搅拌溶液中。将所得混合物在80℃下加热16h。将反应混合物用水淬灭并且用EtOAc萃取。将合并的有机部分用冷水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将粗物质通过柱色谱法纯化以得到5-(噁烷-4-基氧基)吡啶-2-甲腈(450mg, 66%)。MS (ESI): m/z 205.2[M+1]⁺。

[0812] (2Z)-3-氨基-3-[5-(噁烷-4-基氧基)吡啶-2-基]丙-2-烯腈。在24℃下,在氩气气氛下,将KOtBu (1.6g, 14.68mmol)添加至5-(噁烷-4-基氧基)吡啶-2-甲腈(1g, 4.89mmol)在苯(20mL)和MeCN (1mL)中的搅拌溶液中,并且将所得混合物搅拌16h。将挥发物在减压下去除,并且将残余物溶解在EtOAc中。将有机层用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且

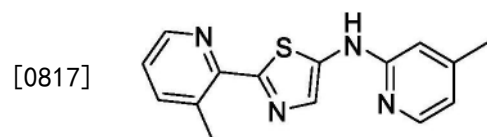
在减压下浓缩。将粗物质通过柱色谱法纯化以得到(2Z)-3-氨基-3-[5-(噁烷-4-基氧基)吡啶-2-基]丙-2-烯腈(800mg, 59%)。MS (ESI): m/z 246.1 $[M+1]^+$ 。

[0813] (2Z)-3-氨基-3-[5-(噁烷-4-基氧基)吡啶-2-基]丙-2-烯硫代酰胺。将 Na_2S (795mg, 10.19mmol)添加至 P_2S_5 (4.5g, 10.19mmol)在THF (20mL)中的搅拌悬浮液中,并且将混合物在24℃下搅拌10min。然后将反应混合物冷却至4℃。添加(2Z)-3-氨基-3-[5-(噁烷-4-基氧基)吡啶-2-基]丙-2-烯腈(500mg, 2.03mmol),并且将混合物在相同温度下搅拌5min。将反应混合物用冰冷的饱和 NaHCO_3 溶液淬灭并且用EtOAc萃取。将合并的有机部分用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且在减压下浓缩以得到(2Z)-3-氨基-3-[5-(噁烷-4-基氧基)吡啶-2-基]丙-2-烯硫代酰胺(500mg, 粗品)。MS (ESI): m/z 280.3 $[M+1]^+$ 。

[0814] 3-[5-(噁烷-4-基氧基)吡啶-2-基]-1,2-噻唑-5-胺。在0℃下,将 H_2O_2 (0.3mL, 3.05mmol, 30%水溶液)逐滴添加至(2Z)-3-氨基-3-[5-(噁烷-4-基氧基)吡啶-2-基]丙-2-烯硫代酰胺(569mg, 2.04mmol)在MeOH (10mL)中的搅拌溶液中。将所得反应混合物在24℃下搅拌1h。在0℃下,将反应混合物用饱和硫代硫酸钠的水溶液淬灭并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将粗物质通过柱色谱法纯化以得到3-[5-(噁烷-4-基氧基)吡啶-2-基]-1,2-噻唑-5-胺(130mg, 23%)。MS (ESI): m/z 278.3 $[M+1]^+$ 。

[0815] 3-甲基-N-{3-[5-(噁烷-4-基氧基)吡啶-2-基]-1,2-噻唑-5-基}吡啶-2-胺。在密封管中,将 Cs_2CO_3 (176mg, 0.54mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (16mg, 0.18mmol)和Xantphos (20mg, 0.036mmol)添加至3-[5-(噁烷-4-基氧基)吡啶-2-基]-1,2-噻唑-5-胺(150mg, 0.36mmol)和2-溴-3-甲基-吡啶(68mg, 0.39mmol)在二噁烷(5mL)中的搅拌的脱气溶液中,并且将混合物在100℃下加热16h。使反应混合物通过硅藻土短垫过滤并且用EtOAc洗涤。将滤液用水和盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将粗物质通过柱色谱法纯化以得到3-甲基-N-{3-[5-(噁烷-4-基氧基)吡啶-2-基]-1,2-噻唑-5-基}吡啶-2-胺(40mg, 56%)。MS (ESI): m/z 369.4 $[M+1]^+$ 。

[0816] 实例66.4-甲基-N-[2-(3-甲基吡啶-2-基)-1,3-噻唑-5-基]吡啶-2-胺



[0818] 2-[(3-甲基吡啶-2-基)甲酰胺基]乙酸乙酯。将DIPEA (1.91mL, 10.94mmol)、EDCI·HCl (1.68g, 8.75mmol)和HOBT (1.18g, 8.75mmol)添加至3-甲基-吡啶-2-甲酸(1.0g, 7.29mmol)在DCM (20mL)中的搅拌溶液中,并且将混合物在24℃下搅拌10min。添加氨基-乙酸乙基酯盐酸盐(1.51g, 10.94mmol),并且将所得反应混合物在24℃下搅拌32h。完成之后,将反应混合物用水稀释并且用DCM萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将粗材料通过柱色谱法纯化以得到2-[(3-甲基吡啶-2-基)甲酰胺基]乙酸乙酯(700mg, 43%)。MS (ESI): m/z 223 $[M+1]^+$ 。

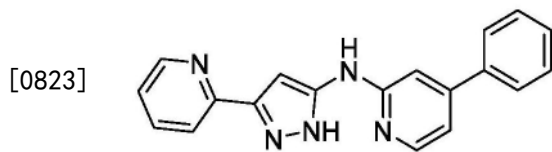
[0819] 2-[(3-甲基吡啶-2-基)甲酰胺基]乙酸。将氢氧化锂一水合物(0.38g, 9.01mmol)添加至2-[(3-甲基吡啶-2-基)甲酰胺基]乙酸乙酯(1g, 4.51mmol)在THF和水(1:1; 16mL)中的搅拌溶液中,并且将所得混合物在24℃下搅拌16h。完成之后,将反应混合物在减压下浓缩,用饱和柠檬酸溶液酸化并且用10-15% IPA-DCM萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经

Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩以得到2-[(3-甲基吡啶-2-基)甲酰胺基]乙酸(550mg, 63%)。MS (ESI): m/z 192.7[M-1]⁺。

[0820] N-(4-甲基吡啶-2-基)-2-[(3-甲基吡啶-2-基)甲酰胺基]乙酰胺。将NMM(1.7mL, 15.46mmol)、随后HATU(2.94g, 7.73mmol)添加至2-[(3-甲基吡啶-2-基)甲酰胺基]乙酸(1.0g, 5.16mmol)在DMF(15mL)中的搅拌溶液中,并且将混合物在24℃下搅拌10min。添加4-甲基-吡啶-2-基胺(612mg, 5.67mmol),并且将所得反应混合物搅拌32h。完成之后,将反应混合物用冷水稀释并且用在DCM中的10% MeOH萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将粗材料通过柱色谱法纯化以得到N-(4-甲基吡啶-2-基)-2-[(3-甲基吡啶-2-基)甲酰胺基]乙酰胺(500mg, 34%)。MS (ESI): m/z 285.2[M+1]⁺。

[0821] 4-甲基-N-[2-(3-甲基吡啶-2-基)-1,3-噻唑-5-基]吡啶-2-胺。在24℃下,向N-(4-甲基吡啶-2-基)-2-[(3-甲基吡啶-2-基)甲酰胺基]乙酰胺(400mg, 1.41mmol)在甲苯(15mL)中的搅拌溶液中添加劳森试剂(1.14g, 2.82mmol),随后添加分子筛(2g)。将所得反应混合物在110℃下加热6h。完成之后,将反应混合物通过硅藻土小垫过滤。将滤液在减压下浓缩,用水稀释并且用EtOAc萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将粗化合物通过制备型HPLC纯化以得到4-甲基-N-[2-(3-甲基吡啶-2-基)-1,3-噻唑-5-基]吡啶-2-胺(20mg, 产率: 5%)。MS (ESI): m/z 283[M+1]⁺。

[0822] 实例67.4-苯基-N-(3-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-2-胺



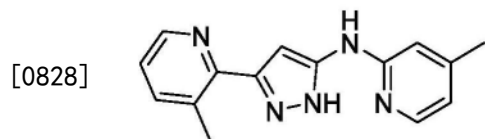
[0824] 3,3-双(甲基硫烷基)-1-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮。在24℃下,将NaH(60%,在油中, 6.9g, 173.35mmol)按份添加至干燥DMSO(30mL)中。经15min,缓慢添加1-(吡啶-2-基)乙-1-酮(5g, 41.27mmol),并且将混合物在24℃下再搅拌30min。经30min,将CS₂(3.14g, 41.27mmol)缓慢添加至反应混合物中,随后将MeI(5.6mL, 90.80mmol)添加至反应混合物中。然后将混合物搅拌16h。完成之后,将反应混合物用水稀释并且用DCM萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下蒸发。将粗产物通过柱色谱法纯化以得到3,3-双(甲基硫烷基)-1-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮(1.6g, 17%)。MS (ESI): m/z 226.0[M+1]⁺。

[0825] (2E)-3-(甲基硫烷基)-3-[(4-苯基吡啶-2-基)氨基]-1-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮。在0℃下,向4-苯基吡啶-2-胺(200mg, 1.18mmol)在THF(8mL)中的搅拌溶液中逐滴添加nBuLi(2.4M,在己烷中, 1mL, 2.4mmol),并且将混合物在冷却条件下搅拌30min。在0℃下,添加3,3-双(甲基硫烷基)-1-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮(266mg, 1.18mmol)在THF(2mL)中的溶液,并且将所得混合物在60℃下加热1h。完成之后,将反应混合物用饱和NH₄Cl溶液淬灭并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将粗物质通过柱色谱法纯化以得到(2E)-3-(甲基硫烷基)-3-[(4-苯基吡啶-2-基)氨基]-1-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮(150mg, 36%)。MS (ESI): m/z 348.0[M+1]⁺。

[0826] 4-苯基-N-[3-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基]吡啶-2-胺。向(2E)-3-(甲基硫烷基)-3-[(4-苯基吡啶-2-基)氨基]-1-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮(200mg, 0.57mmol)在叔丁醇

(10mL)中的搅拌溶液中添加胼一水合物(34mg, 0.69mmol)和AcOH(0.1mL, 1.73mmol), 并且将反应混合物加热至回流持续1h。完成之后, 将反应混合物冷却至24℃, 用NaHCO₃调节至碱性pH水平, 并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。将粗化合物通过柱色谱法纯化, 随后用30%醚-戊烷磨碎以得到4-苯基-N-[3-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基]吡啶-2-胺(20mg, 11%)。MS (ESI): m/z 313.9[M+1]⁺。

[0827] 实例68.4-甲基-N-[3-(3-甲基吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基]吡啶-2-胺



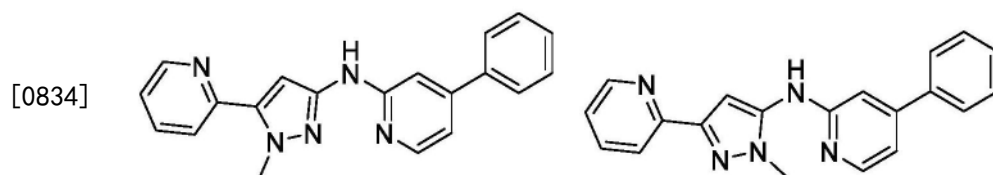
[0829] 1-(3-甲基吡啶-2-基)乙-1-酮。在0℃下, 在氩气气氛下, 将MeMgBr (3M, 在THF中, 17ml, 51mmol) 逐滴添加至3-甲基吡啶-2-甲腈 (3g, 25.39mmol) 在无水THF (30mL) 中的搅拌溶液中, 并且然后将混合物在0℃下搅拌2h。将反应混合物用NH₄Cl淬灭并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。将粗产物通过柱色谱法纯化以得到纯1-(3-甲基吡啶-2-基)乙-1-酮(2.7g, 79%)。MS (ESI): m/z 136.0[M+1]⁺。

[0830] 1-(3-甲基吡啶-2-基)-3,3-双(甲基硫烷基)丙-2-烯-1-酮。在24℃下, 将NaH (60%, 在油中, 1.48g, 36.99mmol) 按份添加在干燥DMSO (10mL) 中。经15min, 缓慢添加1-(3-甲基吡啶-2-基)乙-1-酮 (2g, 14.79mmol), 并且将混合物在24℃下再搅拌30min。经30min, 将CS₂ (0.89g, 14.80mmol) 缓慢添加至反应混合物中, 随后添加MeI (2.03ml, 32.55mmol) 并且将混合物搅拌16h。完成之后, 将反应混合物用水稀释并且用DCM萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并且在减压下蒸发。将粗产物通过柱色谱法纯化以得到1-(3-甲基吡啶-2-基)-3,3-双(甲基硫烷基)丙-2-烯-1-酮(1.5g, 42%)。MS (ESI): m/z 240.2[M+1]⁺。

[0831] (2E)-1-(3-甲基吡啶-2-基)-3-[(4-甲基吡啶-2-基)氨基]-3-(甲基硫烷基)丙-2-烯-1-酮。在0℃下, 将nBuLi (2.5M, 在己烷中, 1.7mL, 4.2mmol) 逐滴添加至4-甲基吡啶-2-胺 (271mg, 2.50mmol) 在THF (5mL) 中的搅拌溶液中, 并且将混合物在冷却条件下搅拌30min。在0℃下, 添加1-(3-甲基吡啶-2-基)-3,3-双(甲基硫烷基)丙-2-烯-1-酮 (500mg, 2.08mmol) 在THF (3mL) 中的溶液。将所得混合物在60℃下加热1h。完成之后, 将反应混合物用饱和NH₄Cl溶液淬灭并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩以得到(2E)-1-(3-甲基吡啶-2-基)-3-[(4-甲基吡啶-2-基)氨基]-3-(甲基硫烷基)丙-2-烯-1-酮(500mg, 粗品)。MS (ESI): m/z 300.3[M+1]⁺。

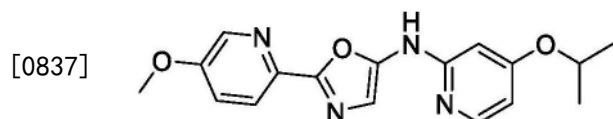
[0832] 4-甲基-N-[3-(3-甲基吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基]吡啶-2-胺。向(2E)-1-(3-甲基吡啶-2-基)-3-[(4-甲基吡啶-2-基)氨基]-3-(甲基硫烷基)丙-2-烯-1-酮 (150mg, 0.50mmol) 在叔丁醇 (10mL) 中的搅拌溶液中添加胼一水合物 (30mg, 0.60mmol) 和AcOH (0.09mL, 1.50mmol), 并且将反应混合物加热至回流持续1h。完成之后, 将反应混合物冷却至24℃, 用饱和NaHCO₃溶液调节至碱性pH, 并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。将粗化合物通过柱色谱法纯化, 随后磨碎以得到4-甲基-N-[3-(3-甲基吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基]吡啶-2-胺(25mg, 19%)。MS (ESI): m/z 266.0[M+1]⁺。

[0833] 实例69.N-(1-甲基-5-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基)-4-苯基吡啶-2-胺和-(1-甲基-3-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基)-4-苯基吡啶-2-胺



[0835] N-[1-甲基-3-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基]-4-苯基吡啶-2-胺和N-[1-甲基-5-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基]-4-苯基吡啶-2-胺。向(2E)-3-(甲基硫烷基)-3-[(4-苯基吡啶-2-基)氨基]-1-(吡啶-2-基)丙-2-烯-1-酮(200mg,0.57mmol)在叔丁醇(10mL)中的搅拌溶液中添加甲基胍(0.12mL,1.04mmol)和AcOH(0.1mL,1.73mmol),并且将反应混合物加热至回流持续1h。完成之后,将反应混合物冷却至24℃,用饱和NaHCO₃溶液调节至碱性pH,并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将粗化合物通过柱色谱法纯化,随后用5% EtOAc/戊烷磨碎以得到N-[1-甲基-3-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基]-4-苯基吡啶-2-胺(40mg,14%) 和N-[1-甲基-5-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基]-4-苯基吡啶-2-胺(60mg,21%)。MS(ESI):m/z 328.2[M+1]⁺。实例70.N-[5-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1,3-噁唑-2-基]-4-(丙-2-基氧基)吡啶

[0836] -2-胺



[0838] 1-(5-甲氧基吡啶-2-基)乙-1-酮。在0℃下,在氩气气氛下,向5-甲氧基吡啶-2-甲腈(3g,22.36mmol)在THF(75mL)中的搅拌溶液中逐滴添加MeMgBr(3M,在醚中,16.9mL,50.79mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌2h。将反应混合物用NH₄Cl淬灭并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将粗产物通过柱色谱法纯化以得到1-(5-甲氧基吡啶-2-基)乙-1-酮(1.5g,39%)。MS(ESI):m/z 152.2[M+1]⁺。

[0839] 2-溴-1-(5-甲氧基吡啶-2-基)乙-1-酮。在0℃下,在氩气气氛下,将在冰醋酸中的HBr(33%,5mL)逐滴添加至1-(5-甲氧基吡啶-2-基)乙-1-酮(800mg,5.29mmol)在冰醋酸(10mL)中的搅拌溶液中。在0℃下,将溴(0.3mL,5.82mmol)在AcOH(1mL)中的溶液逐滴添加至反应混合物中,并且将所得混合物在24℃下搅拌2h。将残余物过滤,用Et₂O洗涤并且干燥以得到2-溴-1-(5-甲氧基吡啶-2-基)乙-1-酮氢溴酸盐(1.3g,78%)。MS(ESI):m/z 230.1[M+1]⁺。

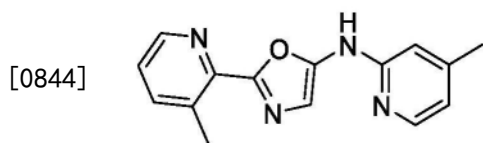
[0840] 2-叠氮基-1-(5-甲氧基吡啶-2-基)乙-1-酮。在24℃下,将NaHCO₃(486mg,2.89mmol)和NaN₃(188mg,2.89mmol)添加至2-溴-1-(5-甲氧基吡啶-2-基)乙-1-酮氢溴酸盐(400mg,1.45mmol)在EtOH(15mL)中的搅拌溶液中。将所得反应混合物在相同温度下搅拌4h。将反应混合物用DCM稀释并且用水洗涤。将有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩以得到2-叠氮基-1-(5-甲氧基吡啶-2-基)乙-1-酮(276mg,99%)。MS(ESI):m/z 193.2[M+1]⁺。

[0841] 2-异硫氰基-4-(丙-2-基氧基)吡啶。在24℃下,将1-[(2-氧代-1,2-二氢吡啶-1-

基) 硫代羰基]-1,2-二氢吡啶-2-酮(397g,1.71mmol)添加至4-(丙-2-基氧基)吡啶-2-胺(250mg,1.64mmol)在DCM(10mL)中的搅拌溶液中,并且将反应混合物搅拌3h。完成之后,将反应混合物在减压下浓缩,并且将粗产物通过柱色谱法纯化以得到2-异硫氰基-4-(丙-2-基氧基)吡啶(200mg,62%)。MS (ESI):m/z 195.1[M+1]⁺。

[0842] N-[5-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1,3-噁唑-2-基]-4-(丙-2-基氧基)吡啶-2-胺。在24℃下,将PPh₃(490mg,1.87mmol)添加至2-叠氮基-1-(5-甲氧基吡啶-2-基)乙-1-酮(180mg,0.94mmol)和2-异硫氰基-4-(丙-2-基氧基)吡啶(218mg,1.12mmol)在DCM(10mL)中的搅拌溶液中。将反应混合物在24℃下搅拌16h。完成之后,将反应混合物用水稀释并且用DCM萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将粗产物通过柱色谱法纯化,随后用醚和戊烷磨碎以得到N-[5-(5-甲氧基吡啶-2-基)-1,3-噁唑-2-基]-4-(丙-2-基氧基)吡啶-2-胺(20mg,6%)。MS (ESI):m/z 327.2[M+1]⁺。

[0843] 实例71.4-甲基-N-[5-(3-甲基吡啶-2-基)-1,3-噁唑-2-基]吡啶-2-胺



[0845] 1-(3-甲基吡啶-2-基)乙-1-酮。在0℃下,在氩气气氛下,将MeMgBr(3M,在THF中,17ml,51mmol)逐滴添加至3-甲基吡啶-2-甲腈(3g,25.39mmol)在无水THF(30mL)中的搅拌溶液中。将所得混合物在0℃下搅拌2h。将反应混合物用NH₄Cl淬灭并且用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将粗产物通过柱色谱法纯化以得到纯1-(3-甲基吡啶-2-基)乙-1-酮(2.7g,79%)。MS (ESI):m/z 136.0[M+1]⁺。

[0846] 2-溴-1-(3-甲基吡啶-2-基)乙-1-酮。在0℃下,在氩气气氛下,向1-(3-甲基吡啶-2-基)乙-1-酮(2.3g,17.02mmol)在冰醋酸(23mL)中的搅拌溶液中添加在AcOH(11.5mL)中的33% HBr。然后逐滴添加溴(1mL,18.72mmol)在AcOH(3mL)中的溶液。将所得反应混合物在0℃下搅拌2h。将固体过滤,用醚洗涤并且干燥以得到2-溴-1-(3-甲基吡啶-2-基)乙-1-酮(4.5g,90%,HBr盐)。MS (ESI):m/z 214.2[M+1]⁺。

[0847] 2-叠氮基-1-(3-甲基吡啶-2-基)乙-1-酮。在24℃下,将NaHCO₃(1.14g,13.557mmol)和NaN₃(441mg,6.778mmol)添加至2-溴-1-(3-甲基吡啶-2-基)乙-1-酮(1g,3.389mmol)在EtOH(10mL)中的搅拌溶液中,并且搅拌4h。将反应混合物用DCM稀释并且用水洗涤。将有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩(浴温25℃)以得到2-叠氮基-1-(3-甲基吡啶-2-基)乙-1-酮(450mg,75%)。MS (ESI):m/z 177.2[M+1]⁺。

[0848] 4-甲基-N-[5-(3-甲基吡啶-2-基)-1,3-噁唑-2-基]吡啶-2-胺。在24℃下,将PPh₃(1.2g,4.54mmol)添加至2-叠氮基-1-(3-甲基吡啶-2-基)乙-1-酮(400mg,2.27mmol)和2-异硫氰基-4-甲基吡啶(409mg,2.73mmol)在DCM(20mL)中的搅拌溶液中,并且将反应搅拌16h。完成之后,将反应混合物用水稀释并且用DCM萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将粗物质通过柱色谱法纯化,随后用醚和戊烷磨碎以得到4-甲基-N-[5-(3-甲基吡啶-2-基)-1,3-噁唑-2-基]吡啶-2-胺(100mg,16%)。MS (ESI):m/z 267.2[M+1]⁺。

[0849] 体外寄生虫活动力测定

[0850] 寄生虫活动力测定。从感染的沙鼠收获的成虫和微丝蚴马来丝虫(*B.malayi*)和彭亨布鲁丝虫(*B.pahangi*) 寄生虫从NIAID/NIH丝虫病研究试剂资源中心(NIAID/NIH Filariasis Research Reagent Resource Center)(FR3)获得。棉鼠丝虫(*L.sigmodontis*)的成虫和微丝蚴购自TRS labs Inc.(雅典,GA)。将成虫平板接种在具有2mL的Advanced RPMI 1640培养基(英杰公司(Invitrogen))的24孔板中,该培养基补充有25mM HEPES、2mM L-谷氨酰胺(英杰公司)、100U/mL盘尼西林(英杰公司)、100g/mL链霉素(英杰公司)、2.5g/mL两性霉素B溶液(英杰公司)和5%热灭活胎牛血清,并且将板置于具有5% CO₂的37℃加湿培养箱中。24h之后,如以下所描述的基于活动力来选择成虫。在活动力评分之后,为每个治疗组选择4-6只高活动性的蠕虫,并且转移至新的板。将微丝蚴以5000×g离心5min,并且重悬于2ml的培养基中。使用血细胞计数器确定微丝蚴密度,并且以80只微丝蚴/孔用200μL的完全培养基平板接种在96孔板中。治疗组以1μM和100nM接受化合物(0.1% DMSO),其中0.1% DMSO作为媒介物对照。在37℃下,在具有5% CO₂的加湿培养箱中培养培养物。每48h将蠕虫转移到含有新鲜培养基和药物的新板中。给予寄生虫和微丝蚴活动力从0至4的得分,其中4为快速运动并且很大程度上卷曲;3为适度运动和伸展开的;2为缓慢运动和伸展开的;1为抽搐运动和伸展开的;0为无活动力(死亡)。每24h评价蠕虫和微丝蚴的活动力,并且使用Microsoft Excel通过单侧未配对学生t-检验(one sided unpaired Student's t-test)进行分析。实验进行2-3次,结果相似。

[0851] 盘尾丝虫病:体外筛选模型喉瘤盘尾丝虫(*Onchocerca gutturosa*)

[0852] 寄生虫和细胞培养。通过从来自西非共同体冈比亚(Gambia,WAfrica)的自然感染牛的颈韧带结缔组织中解剖获得喉瘤盘尾丝虫(*Onchocerca gutturosa*)成年雄性蠕虫。

[0853] 在用于具有Earl盐(Gibco,英国)+10%热灭活的新生小牛血清(Gibco,英国)+200个单位/ml盘尼西林、200μg/ml链霉素和0.5μg/ml两性霉素B(西格玛公司(Sigma),英国)的抗生素盖的伊格尔最低必需培养基(Eagles Minimum Essential Medium)之前,将蠕虫在培养物中保持至少24h。测试中仅使用正常活性样品。所有培养和测定均在37℃下在含5% CO₂的空气气氛下进行。

[0854] 药物敏感性测定。除非另有说明,否则在100% DMSO中制备化合物储备溶液并且将其稀释到培养基中。将任何未使用的化合物储备液储存在-20℃下。测定在无菌24孔(2ml)板(Falcon,英国)中进行。

[0855] 然后使用细镊子将蠕虫单个地转移至板的每个孔。使用2个参数评估蠕虫生存力:

[0856] • 使用Olympus倒置显微镜,每24h以0(不动)至10(最大)的等级测量平均蠕虫活动力得分,在120h时结束。

[0857] • 使用MTT/甲臞比色法的蠕虫生存力的生物化学评价。MTT测定在最后一次活动力读数(120h)之后进行。将单个完整的蠕虫置于含有0.5ml的由0.5mg/ml MTT(西格玛公司,英国)在磷酸盐缓冲盐水中组成的溶液的48孔板(Falcon,英国)的每个孔中,并且然后在37℃下温育30min。取出蠕虫,小心吸干,并且单个地转移至96孔微量滴定板的单独孔中,每个孔含有200μl的DMSO以溶解甲臞。1h之后,轻轻搅动板以均匀分散颜色,并且使用多孔扫描分光光度计(Elisa-reader,Dynatech,英国)在490nm下确定所得甲臞溶液的吸光度值(光密度)。甲臞形成的抑制与蠕虫损伤或死亡相关。

[0858] 初级筛选。新化合物通常在 1.25×10^{-5} M下测试。也以μg/ml表示。将测试药物(2只

蠕虫/组)与未治疗的对照(6只蠕虫/组)和阳性对照(标准药物,6只蠕虫/组)进行比较。所使用的标准品是Immiticide(梅里亚公司(Merial)):该药物产生100%的活动力降低,以及约85%的甲腓形成的平均抑制。Immiticide的近似活动力 EC_{50} 是 $3 \times 10^{-7}M$,并且伊维菌素的近似活动力 EC_{50} 是 $1 \times 10^{-8}M$ 。读数是:活动力得分(在120h时的平均%减少)MTT比色法(甲腓形成的平均抑制)。

[0859] 如果与未治疗的对照相比,活动力得分降低50%或更多和/或甲腓形成抑制50%或更多,则认为测试化合物具有活性。

[0860] 如果活动力降低和/或甲腓抑制50%-99%,或在100%/更低浓度下具有高活性,则将化合物被分类为中等活性。

[0861] 次级筛选。重新测试所有活性化合物。进行系列1/4药物稀释以找到活性终点,并且产生活力降低和甲腓形成抑制的 EC_{50} 值。 EC_{50} 值使用Excel或Origin V7科学绘图和数据分析软件确定。

[0862] 心丝虫筛选犬恶丝虫(D.immitis)

[0863] 犬恶丝虫,微丝蚴(DiMF)测定。将化合物溶解在DMSO中并且在DMSO中连续稀释。将等分试样点样至测定板的空孔中。向每个孔中添加培养基和犬恶丝虫的微丝蚴以将测试化合物稀释至期望浓度。将测定板温育大约72小时,并且用显微镜观察每个孔中的幼虫的药物作用。主观评估每个孔中的微丝蚴的存活或瘫痪,并且将结果报告为最小有效剂量(MED)。

[0864] 犬恶丝虫,L4阶段(DiL4)测定。将化合物溶解在DMSO中并且在DMSO中连续稀释。将等分试样点样至测定板的空孔中。向每个孔中添加培养基和犬恶丝虫的第4阶段幼虫(L4)以将测试化合物稀释至期望浓度。将测定板温育大约72小时,并且用显微镜观察每个孔中的幼虫的药物作用。主观评估每个孔中的幼虫的存活或瘫痪,并且将结果报告为最小有效剂量(MED)。

[0865] 本文所描述的化合物示出针对犬恶丝虫(幼虫第4阶段(DiL4))和/或犬恶丝虫(微丝蚴(DiMF))的杀线虫活性,如通过由瘫痪或死亡引起的线虫活动力降低所确定的。随后在心丝虫阳性狗研究中评价活性和选择性(DiL4相对于DiMF效力)实例化合物,以将体外选择性特性与对循环微丝蚴的体内作用相关联。

[0866] 杂环化合物在寄生虫活动力测定中的活性示出于表1、表2、表3、表4和表5中。

[0867] 体内丝虫病测定

[0868] 棉鼠丝虫体内测定。小鼠和沙鼠的感染可以通过天然途径,暴露于含有棉鼠丝虫的感染性的第三阶段幼虫(L3)的螨虫,或经由注射(皮下、腹膜内或静脉内)已知数量的L3幼虫来引发(G.Karadjian等人,Migratory phase of Litomosoides sigmodontis filarial infective larvae is associated with pathology and transient increase of S100A9 expressing neutrophils in the lung[棉鼠丝虫丝虫感染性幼虫的迁移期与病理和肺中表达S100A9的嗜中性粒细胞的瞬时增加有关],PLoS Negl Trop Dis 11, e0005596(2017))。在感染后,L3幼虫在2-6天内从接种部位经由淋巴管迁移至胸腔,在那里它们在感染后约10天(dpi)蜕皮成第4阶段幼虫并且在约30dpi蜕皮成成虫。大约56dpi成年雌虫开始释放进入外周血液的微丝蚴。在BALB/c小鼠中,约70dpi成虫负荷开始下降并且到100dpi,此时大部分成虫被清除。沙鼠寄居有成虫超过一年。

[0869] 棉鼠丝虫小鼠模型。棉鼠丝虫小鼠模型允许分析化合物对成虫或发育成成虫的活性。

[0870] 棉鼠丝虫沙鼠模型。为了评估药物候选物在慢性患者感染期间的功效,使用了棉鼠丝虫沙鼠模型。通常,在感染后12周开始用药物候选物治疗,并且在实验中仅包括微丝蚴阳性的沙鼠。通常在治疗后8-16周进行尸体解剖。在开始治疗与尸体解剖之间的该延长的时间允许确认缓慢作用化合物的杀巨丝虫(杀成虫)功效。沙鼠模型允许评估化合物对微丝蚴随时间的体内影响。具有强的杀微丝蚴功效的化合物在短的时间段内从外周血液中清除微丝蚴。具有成虫不孕或杀巨丝虫功效(缺乏杀微丝蚴功效)的化合物导致治疗开始后超过4周的微丝蚴血症的延迟减少。尸体解剖时的另外的分析包括尸体解剖时成虫的定量、雌性和雄性成虫的比率以及成虫的活动力。评估剩余的雌性成虫的胚胎发生,并且因此评估化合物的不孕效果。来自雌性成虫的胚胎图包括根据(S.Ziewer等人, Immunization with *L. sigmodontis* Microfilariae Reduces Peripheral Microfilaraemia after Challenge Infection by Inhibition of Filarial Embryogenesis[通过抑制丝虫胚胎发生用棉鼠丝虫微丝蚴免疫接种减少攻击感染后的外周微丝蚴血症], PLoS Negl Trop Dis 6, e1558 (2012))的早期发育阶段(卵/桑椹胚)和后期阶段(pretzel阶段和拉伸微丝蚴)的定量。早期和/或后期发育胚胎阶段的缺乏表明化合物的不孕效果。应用另外的组织学和TEM分析来分析由药物候选物引起的可能与永久灭菌相关的任何组织损伤。

[0871] 棉鼠丝虫沙鼠模型评估了化合物的杀巨丝虫功效,它们对微丝蚴血症、雌虫胚胎发生和不孕的影响。

[0872] 测试本文所提供的杂环化合物并且在如本文所描述的进行的棉鼠丝虫小鼠和棉鼠丝虫沙鼠模型测定两者中示出活性,其中一些化合物示出杀巨丝虫活性并且一些化合物示出杀巨丝虫选择性。

[0873] 在一些实施例中,本文所披露的化合物出人意料地在成年阶段和幼年阶段的寄生线虫之间呈现不同的活性。在一些此类实施例中,发现本文所披露的化合物选择性地有效对抗成虫丝虫线虫(即,是大选择性的(macroselective))。因此,本文所披露的化合物具有成为强效的抗丝虫药物的潜力。

[0874] 在一些实施例中,本文所披露的化合物出人意料地在成年阶段和幼年阶段的寄生线虫之间呈现不同的活性。在一些此类实施例中,发现本文所披露的化合物选择性地有效对抗成虫丝虫线虫(即,是大选择性的)。因此,本文所披露的化合物具有成为强效的抗丝虫药物的潜力。

[0875] 犬心丝虫研究。使用经由手术移植预先存在心丝虫感染的狗用于这些研究。为了证实狗具有循环微丝蚴,从每只狗采集血液样品并且通过使用改进的Knott's方法检查微丝蚴。这些研究中所包括的所有狗组群展现出至少15,000MF/mL血液(给药前)的平均微丝蚴计数。在大约第-7天,基于第-7天MF计数将狗随机分配给治疗(三只动物/治疗组)。狗在给药前禁食过夜并且在给药测试制品后立即进食。在第0天,通过在口服液体填充的胶囊中的点给药施用化合物。在第0天(给药前和给药后2小时)、第1天、第2天、第7天、第21天和第28天收集血液样品以测量MF计数。由适当有经验的兽医在第-7天、第0天(治疗前即刻,治疗后1-2小时)、第1天和第2天进行临床观察,由此使用标准兽医医学术语记录任何异常临床体征。另外,在整个研究中进行一般健康观察,包括(但不限于)一般身体外观和行为、食物

和水消耗异常、呕吐/反胃、尿液和粪便的外观以及MF过敏的任何体征。

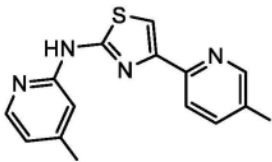
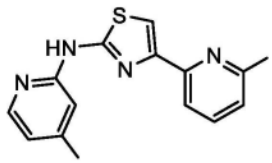
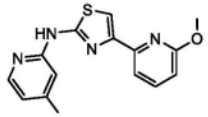
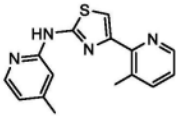
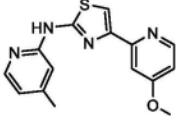
[0876] 测试了本文所提供的杂环化合物并且在体内对循环微丝蚴示出活性、或将示出具有活性。

[0877] 活性表

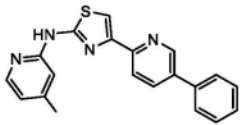
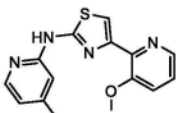
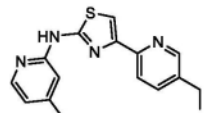
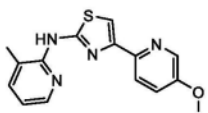
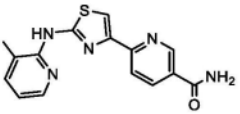
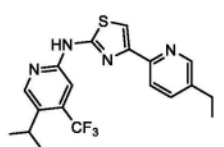
[0878] 表1、表2、表3、表4和表5中的化合物中的每种在至少一种体外丝虫活动力测定中测试并且发现在其中具有活性,其中具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IIIb)、式(IIIc)、式(IIId)、式(IV)、式(IVa)、式(IVb)和式(IVc)的所有杂环化合物在一种或多种测定中具有低于或处于 $5\mu\text{M}$ 的 IC_{50} ,其中一些化合物具有在 $0.5\mu\text{M}$ 与 $5\mu\text{M}$ 之间(活性水平A)的 IC_{50} ,一些具有在 $0.2\mu\text{M}$ 与 $0.5\mu\text{M}$ 之间(活性水平B)的 IC_{50} ,并且一些具有低于 $0.2\mu\text{M}$ (活性水平C)的 IC_{50} 。在一个或多个测定中测试具有式(I)和式(II)的杂环化合物并且示出在其中具有活性,其中一些具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IIIb)、式(IIIc)、式(IIId)、式(IV)、式(IVa)、式(IVb)和式(IVc)的杂环化合物在低于 $1\mu\text{M}$ (活性水平D)的化合物浓度下具有针对微丝蚴的活性,其中一些化合物在低于 $1\mu\text{M}$ (活性水平E)的化合物浓度下具有针对成虫丝虫的活性。

[0879] 表1

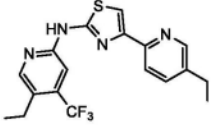
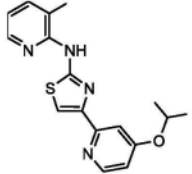
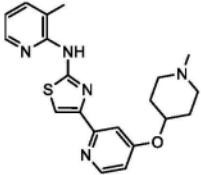
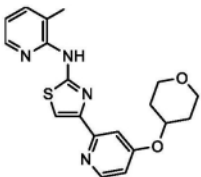
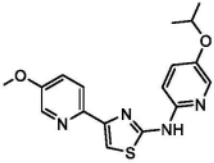
[0880]

化合物 编号	结构	名称	M+1	喉瘤 盘尾 丝虫 活性 等级	马来 丝虫 活性 等级	彭亨 布鲁 丝虫 活性 等级	棉鼠 丝虫 活性 等级	犬恶 丝虫 活性 等级
1		N-(4-甲基吡啶-2-基)-4-(5-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-胺	283.40	C	D			C
2		N-(4-甲基吡啶-2-基)-4-(6-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-胺	283.20	B	D			
3		4-(6-甲氧基吡啶-2-基)-N-(4-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-胺	299.30	A				
4		4-(3-甲基吡啶-2-基)-N-(4-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-胺	283.20	C	D			
5		4-(4-甲氧基吡啶-2-基)-N-(4-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-胺	299.30	C	D, E		D, E	C

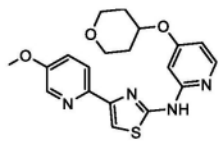
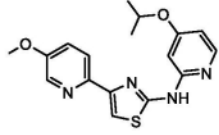
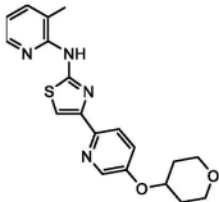
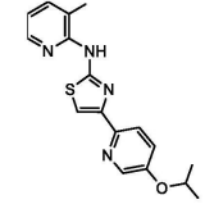
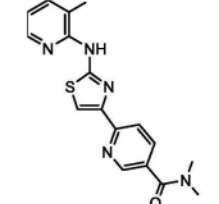
[0881]

6		N-(4-甲基吡啶-2-基)-4-(5-苯基吡啶-2-基)噻唑-2-胺	345.30	C				C
7		4-(3-甲氧基吡啶-2-基)-N-(4-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-胺	299.30	A				B
8		4-(5-乙基吡啶-2-基)-N-(4-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-胺	381.30	B	D			C
9		4-(5-甲氧基吡啶-2-基)-N-(3-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-胺	299.22	C	D, E		D	
10		6-(2-(3-甲基吡啶-2-基氨基)噻唑-4-基)烟酰胺	294.2	A				
11		4-(5-乙基吡啶-2-基)-N-(5-异丙基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺	379.2	C	D, E		D	C

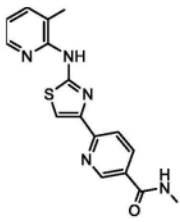
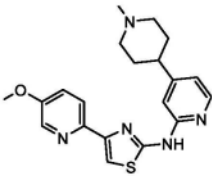
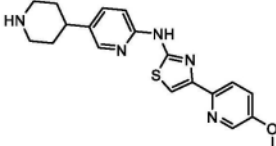
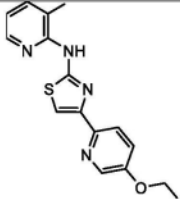
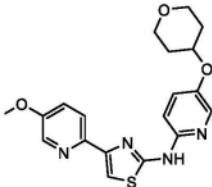
[0882]

12		N-(5-乙基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-(5-乙基吡啶-2-基)噻唑-2-胺	379.2	A	D, E		D	B
13		4-(4-异丙氧基吡啶-2-基)-N-(3-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-胺	327.10	C	D, E			C
14		4-(4-(1-甲基哌啶-4-基氧基)吡啶-2-基)-N-(3-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-胺	382.10	C	D, E			A
15		N-(3-甲基吡啶-2-基)-4-(4-(4-氢-2H-吡喃-4-基氧基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺	369.10	C	D, E			C
16		N-(5-异丙氧基吡啶-2-基)-4-(5-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-2-胺	343.10	C	D, E			C

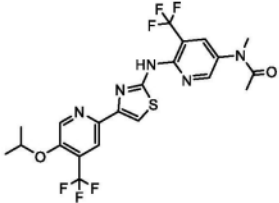
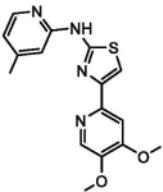
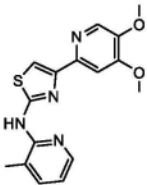
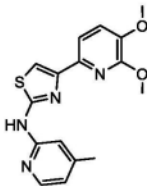
[0883]

17		4-(5-甲氧基吡啶-2-基)-N-(4-(4,5-二氢-2H-吡喃-4-基氧基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺	385.10	B	D, E	E	D, E	C
18		N-(4-异丙氧基吡啶-2-基)-4-(5-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-2-胺	343.2	B	D, E		D, E	C
19		N-(3-甲基吡啶-2-基)-4-(5-(4-甲氧基-2H-吡喃-4-基氧基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺	369.1	C	D			C
20		4-(5-异丙氧基吡啶-2-基)-N-(3-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-胺	327.29	C	D, E		D, E	C
21		N,N-二甲基-6-(2-(3-甲基吡啶-2-基氧基)噻唑-4-基)烟酰胺	340.2	C	D		D, E	A

[0884]

22		N-甲基 -6-(2-(3-甲基 吡啶-2-基氨基 基)噻唑-4-基) 烟酰胺	326.00	C				
23		4-(5-甲氧基吡 啶-2- 基)-N-(4-(1-甲 基哌啶-4-基) 吡啶-2-基)噻 唑-2-胺	382.20	C				
24		4-(5-甲氧基吡 啶-2- 基)-N-(5-(哌啶 -4-基)吡啶-2- 基)噻唑-2-胺	386.10	B				
25		4-(5-乙氧基吡 啶-2-基)-N-(3- 甲基吡啶-2- 基)噻唑-2-胺	313.1	B	D, E			
26		4-(5-甲氧基吡 啶-2- 基)-N-(5-(四氢 -2H-吡喃-4-基 氧基)吡啶-2- 基)噻唑-2-胺	385.1	C	D, E		D, E	C

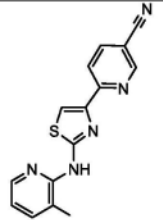
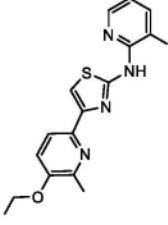
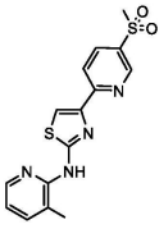
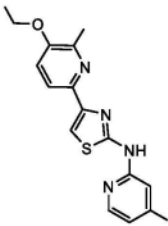
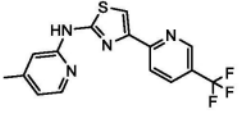
[0886]

32		N-(6-(4-(5-异丙氧基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑-2-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-N-甲基乙酰胺	520.10					
33		4-(4,5-二甲氧基吡啶-2-基)-N-(4-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-胺	329.40					C
34		4-(4,5-二甲氧基吡啶-2-基)-N-(3-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-胺	329.40					C
35		4-(5,6-二甲氧基吡啶-2-基)-N-(4-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-胺	329.50					

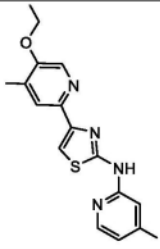
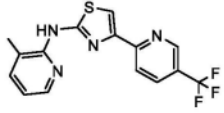
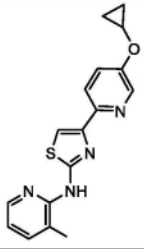
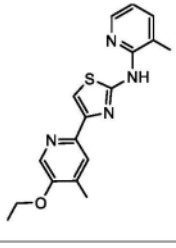
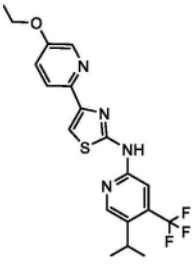
[0887]

36		N-(4-甲基吡啶-2-基)-4-(5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺	367.10					C
37		4-(5-(二氟甲基)吡啶-2-基)-N-(4-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-胺	319.30					C
38		4-(5-(环丙氧基)吡啶-2-基)-N-(4-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-胺	325.40					C
39		N-(4-甲基吡啶-2-基)-4-(5-(甲基磺酰基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺	347.00					A
40		4-(5-(二氟甲基)吡啶-2-基)-N-(3-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-胺	319.40					

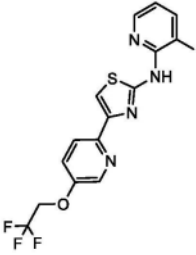
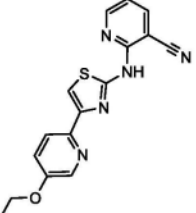
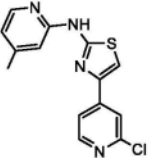
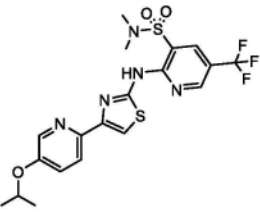
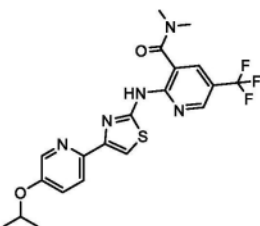
[0888]

41		6-(2-(3-甲基吡啶-2-基氨基)噻唑-4-基)烟腈	294.10					A
42		4-(5-乙氧基-6-甲基吡啶-2-基)-N-(3-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-胺	327.10					A
43		N-(3-甲基吡啶-2-基)-4-(5-(甲基磺酰基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺	347.10					A
44		4-(5-乙氧基-6-甲基吡啶-2-基)-N-(4-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-胺	327.20					A
45		N-(4-甲基吡啶-2-基)-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺	337.10					A

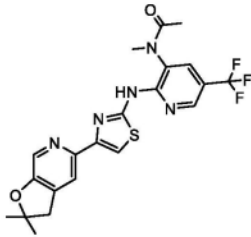
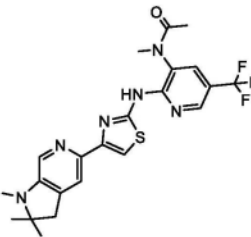
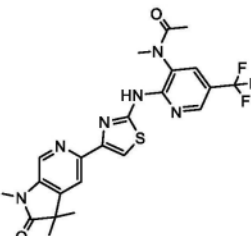
[0889]

46		4-(5-乙氧基-4-甲基吡啶-2-基)-N-(4-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-胺	327.20					C
47		N-(3-甲基吡啶-2-基)-4-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺	337.10					A
48		4-(5-环丙氧基吡啶-2-基)-N-(3-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-胺	325.30					B
49		4-(5-乙氧基-4-甲基吡啶-2-基)-N-(3-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-胺	327.30					C
50		4-(5-乙氧基吡啶-2-基)-N-(5-异丙基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺	409.20					C

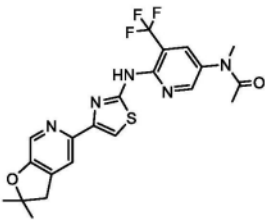
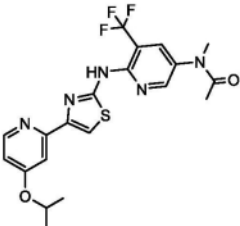
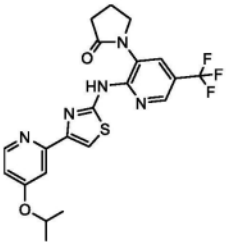
[0890]

51		N-(3-甲基吡啶-2-基)-4-(5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺	367.10					B
52		2-(4-(5-乙氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)氨基烟腈	324.30		D			B
53		4-(2-氯吡啶-4-基)-N-(4-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-胺	303.30					A
54		2-(4-(5-异丙氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)氨基-N,N-二甲基-5-(三氟甲基)吡啶-3-磺酰胺	488.10					
55		2-(4-(5-异丙氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)氨基-N,N-二甲基-5-(三氟甲基)烟酰胺	452.20					

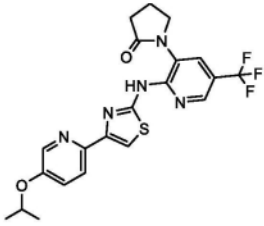
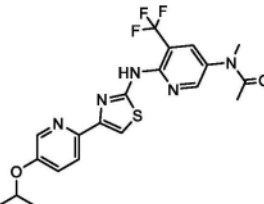
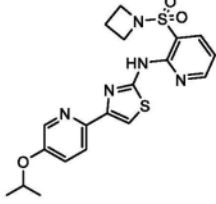
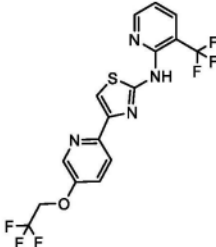
[0891]

56		N-(2-(4-(2,2- 二甲基-2,3-二 氢咪唑并 [2,3-c]吡啶-5- 基)噻唑-2-基 氨基)-5-(三氟 甲基)吡啶-3- 基)-N-甲基乙 酰胺	464.10					
57		N-甲基 -N-(5-(三氟甲 基)-2-(4-(1,2,2 -三甲基-2,3-二 氢-1H-吡咯并 [2,3-c]吡啶-5- 基)噻唑-2-基 氨基)吡啶-3- 基)乙酰胺	477.10					
58		N-甲基 -N-(5-(三氟甲 基)-2-(4-(1,3,3 -三甲基-2-氧 代-2,3-二氢 -1H-吡咯并 [2,3-c]吡啶-5- 基)噻唑-2-基 氨基)吡啶-3- 基)乙酰胺	491.10					

[0892]

59		N-(6-(4-(2,2- 二甲基-2,3-二 氢咪喃并 [2,3-c]吡啶-5- 基)噻唑-2-基 氨基)-5-(三氟 甲基)吡啶-3- 基)-N-甲基乙 酰胺	464.10					
60		N-(6-(4-(4-异 丙氧基吡啶-2- 基)噻唑-2-基 氨基)-5-(三氟 甲基)吡啶-3- 基)-N-甲基乙 酰胺	452.30	C	D, E			
61		1-(2-(4-(4-异 丙氧基吡啶-2- 基)噻唑-2-基 氨基)-5-(三氟 甲基)吡啶-3- 基)吡咯烷-2- 酮	464.20	C	D, E			

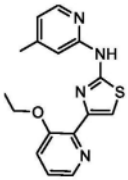
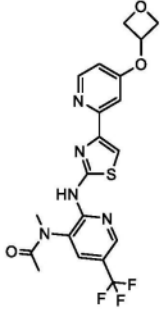
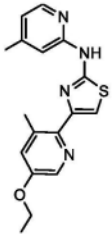
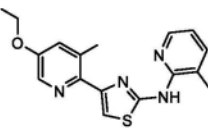
[0893]

62		1-(2-(4-(5-异丙氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)吡咯烷-2-酮	464.30	C	D, E			
63		N-(6-(4-(5-异丙氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-N-甲基乙酰胺	452.20	C	D, E			
64		N-(3-(氮杂吡啶-1-基磺酰基)吡啶-2-基)-4-(5-异丙氧基吡啶-2-基)噻唑-2-胺	432.10	A	E			
65		4-(5-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-2-基)-N-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺	421.10	A				A

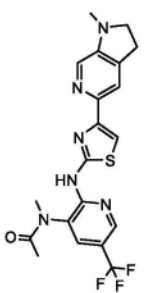
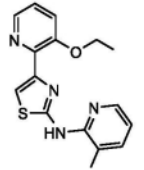
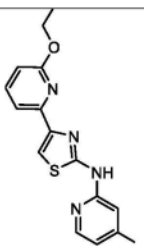
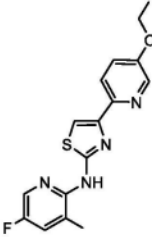
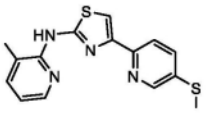
[0894]

66		4-(5-乙氧基吡啶-2-基)-N-(3-(甲基硫基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺	345.70	A				A
67		4-(5-乙氧基吡啶-2-基)-N-(3-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺	367.10	A				A
68		N-(4-甲基吡啶-2-基)-4-(5-(甲基硫基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺	315.10	C				C
69		N-(3-乙氧基吡啶-2-基)-4-(5-乙氧基吡啶-2-基)噻唑-2-胺	343.40	A				A
70		4-(4-乙氧基吡啶-2-基)-N-(3-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-胺	313.40	C				C
71		4-(6-乙氧基吡啶-2-基)-N-(3-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-胺	313.10	A				A

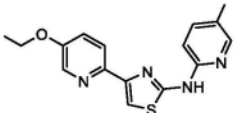
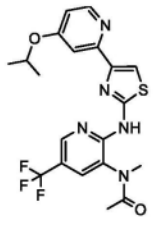
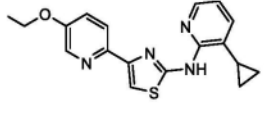
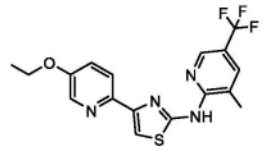
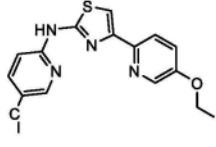
[0895]

72		4-(3-乙氧基吡啶-2-基)-N-(4-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-胺	313.10	C				C
73		N-甲基-N-(2-(4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)氧基)吡啶-2-基)噻唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙酰胺	466.10	B	D, E	D, E	D	A
74		4-(5-乙氧基-3-甲基吡啶-2-基)-N-(4-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-胺	327.40	C	D	D, E	D	C
75		4-(5-乙氧基-3-甲基吡啶-2-基)-N-(3-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-胺	327.10	C	D	D, E	D	C

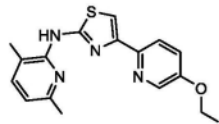
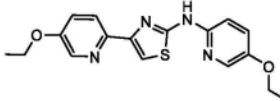
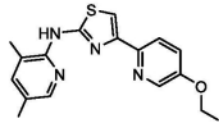
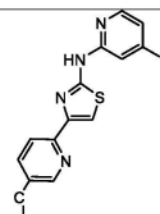
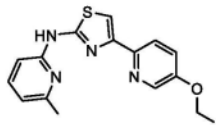
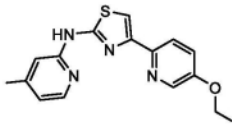
[0896]

76		N-甲基 -N-(2-(4-(1-甲 基-2,3-二氢 -1H-吡咯并 [2,3-c]吡啶-5- 基)噻唑-2-基 氨基)-5-(三氟 甲基)吡啶-3- 基)乙酰胺	449.40	C	D, E	D, E	D	A
77		4-(3-乙氧基吡 啶-2-基)-N-(3- 甲基吡啶-2- 基)噻唑-2-胺	313.20	C				C
78		4-(6-乙氧基吡 啶-2-基)-N-(4- 甲基吡啶-2- 基)噻唑-2-胺	313.30	A				A
79		4-(5-乙氧基吡 啶-2-基)-N-(5- 氟-3-甲基吡啶 -2-基)噻唑-2- 胺	331.40	C				B
80		N-(3-甲基吡啶 -2-基)-4-(5-(甲 基磺基)吡啶 -2-基)噻唑-2- 胺	315.10	C				C

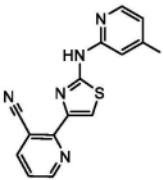
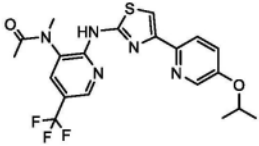
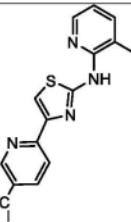
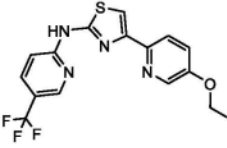
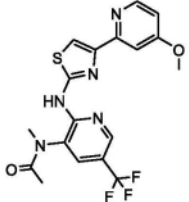
[0897]

81		4-(5-乙氧基吡啶-2-基)-N-(5-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-胺	313.30	C				C
82		N-(2-(4-(4-异丙氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-N-甲基乙酰胺	452.40	C	D, E	D, E	D	B
83		N-(3-环丙基吡啶-2-基)-4-(5-乙氧基吡啶-2-基)噻唑-2-胺	339.20	B	D	D, E	D	A
84		4-(5-乙氧基吡啶-2-基)-N-(3-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺	381.10	B	D	D, E	D	B
85		N-(5-氯吡啶-2-基)-4-(5-乙氧基吡啶-2-基)噻唑-2-胺	333.30	B				A

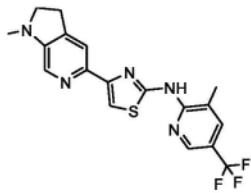
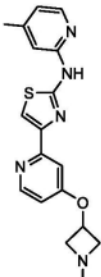
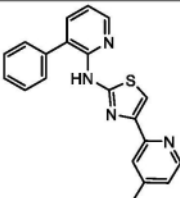
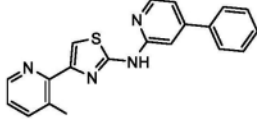
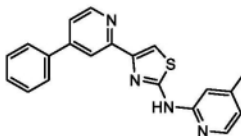
[0898]

86		N-(3,6-二甲基吡啶-2-基)-4-(5-乙氧基吡啶-2-基)噻唑-2-胺	327.30	C				B
87		N,4-双(5-乙氧基吡啶-2-基)噻唑-2-胺	343.30	C				C
88		N-(3,5-二甲基吡啶-2-基)-4-(5-乙氧基吡啶-2-基)噻唑-2-胺	327.40	C				C
89		4-(5-氯吡啶-2-基)-N-(4-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-胺	303.00	B				B
90		4-(5-乙氧基吡啶-2-基)-N-(6-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-胺	313.30	C				A
91		4-(5-乙氧基吡啶-2-基)-N-(4-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-胺	313.30	C				C

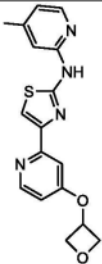
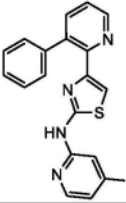
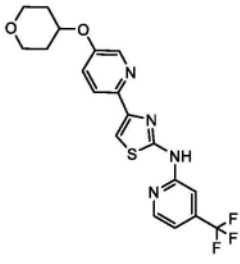
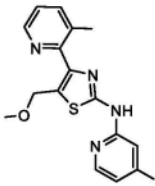
[0899]

92		2-(2-(4-甲基吡啶-2-基氨基)噻唑-4-基)烟腈	294.10	C	D	D, E	D	A
93		N-(2-(4-(5-异丙氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-N-甲基乙酰胺	452.40	C	D, E	D, E	D	A
94		4-(5-氯吡啶-2-基)-N-(3-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-胺	303.10	C	D	D, E	D	B
95		4-(5-乙氧基吡啶-2-基)-N-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺	367.10	C	D	D, E	D	C
96		N-(2-(4-(4-甲氧基吡啶-2-基)噻唑-2-基氨基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-N-甲基乙酰胺	424.40	B	D	D, E	D	B

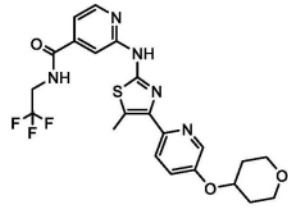
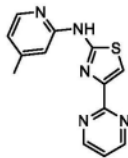
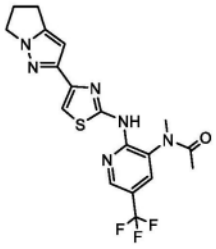
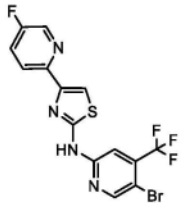
[0900]

97		4-(1-甲基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)-N-(3-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺	392.30	C	D	D, E	D	C
98		4-(4-(1-甲基氮杂吡啶-3-基氧基)吡啶-2-基)-N-(4-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-胺	354.30	C				A
99		4-(4-甲基吡啶-2-基)-N-(3-苯基吡啶-2-基)噻唑-2-胺	345.10	A				C
100		4-(3-甲基吡啶-2-基)-N-(4-苯基吡啶-2-基)噻唑-2-胺	345.10	C				B
101		N-(4-甲基吡啶-2-基)-4-(4-苯基吡啶-2-基)噻唑-2-胺	345.10	C				C

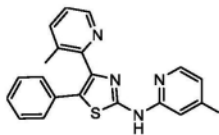
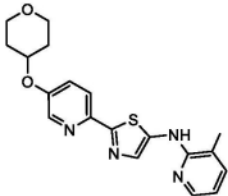
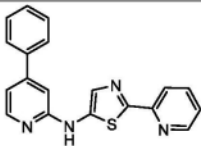
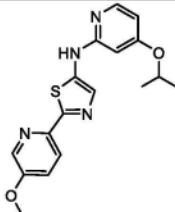
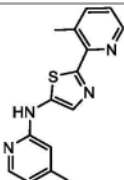
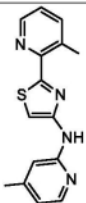
[0901]

102		N-(4-甲基吡啶-2-基)-4-(4-(氧杂环丁烷-3-基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺	341.00	C				A
103		N-(4-甲基吡啶-2-基)-4-(3-苯基噻唑-2-基)噻唑-2-胺	345.10	C				C
104		4-(5-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)吡啶-2-基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺	437.10	C	D, E		D	
105		5-(甲氧基甲基)-4-(3-甲基吡啶-2-基)-N-(4-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-胺	327.40					

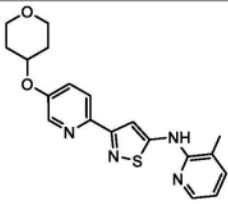
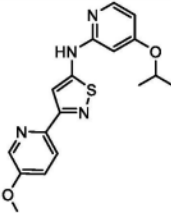
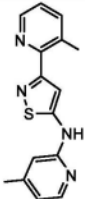
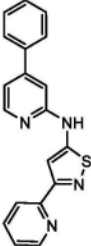
[0902]

106		2-(5-甲基 -4-(5-(四氢 -2H-吡喃-4-基 氧基)吡啶-2- 基)噻唑-2-基 氨 基)-N-(2,2,2- 三氟乙基)异 烟酰胺	494.20	B				
107		N-(4-甲基吡啶 -2-基)-4-(嘧啶 -2-基)噻唑-2- 胺	270.40	A	D			
108		N-(2-(4-(5,6- 二氢-4H-吡咯 并[1,2-b]吡唑 -2-基)噻唑-2- 基氨基)-5-(三 氟甲基)吡啶 -3-基)-N-甲基 乙酰胺	423.20	C	D	D, E	D	
109		N-(5-溴-4-(三 氟甲基)吡啶 -2-基)-4-(5-氟 吡啶-2-基)噻 唑-2-胺	419.00	B				

[0903]

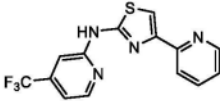
110		4-(3-甲基吡啶-2-基)-N-(4-甲基吡啶-2-基)-5-甲基噻唑-2-胺	359.3	A			D	
111		N-(3-甲基吡啶-2-基)-2-(5-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)吡啶-2-基)噻唑-5-胺	369.2	C			D	
112		N-(4-苯基吡啶-2-基)-2-(吡啶-2-基)噻唑-5-胺	331.4	B				
113		N-(4-异丙氧基苯基)-2-(5-甲氧基苯基)-5-胺	343	A			D	
114		2-(3-甲基吡啶-2-基)-N-(4-甲基吡啶-2-基)噻唑-5-胺	283	C			D	
115		2-(3-甲基吡啶-2-基)-N-(4-甲基吡啶-2-基)噻唑-4-胺	283.1	A				

[0904]

116		N-(3-甲基吡啶-2-基)-3-(5-(4-氢-2H-吡喃-4-基氧基)吡啶-2-基)异噻唑-5-胺	369.4	A			D	
117		N-(4-异丙氧基吡啶-2-基)-3-(5-甲氧基吡啶-2-基)异噻唑-5-胺	343.4	A			D	
118		3-(3-甲基吡啶-2-基)-N-(4-甲基吡啶-2-基)异噻唑-5-胺	283.3	A			D	
119		N-(4-苯基吡啶-2-基)-3-(吡啶-2-基)异噻唑-5-胺	331	A			D	

[0905] 表2

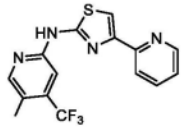
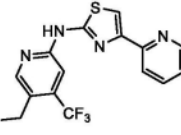
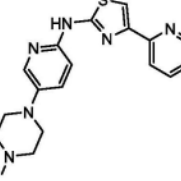
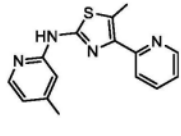
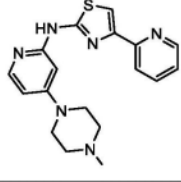
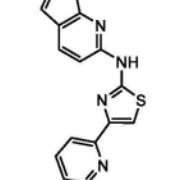
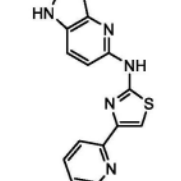
[0906]

化合物 编号	结构	名称	M+1	喉瘤 盘尾 丝虫 活性 等级	马来 丝虫 活性 等级	彭亨布 鲁丝虫 活性等 级	棉鼠 丝虫 活性 等级	犬恶丝 虫活性 等级
120		4-(吡啶-2-基)-N-(4-(三氟甲	322.6	C	D			

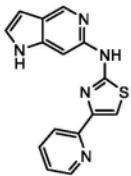
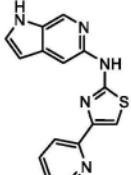
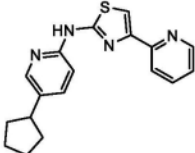
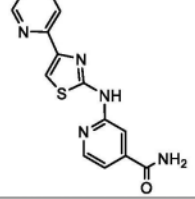
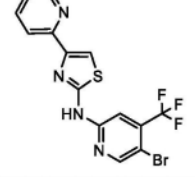
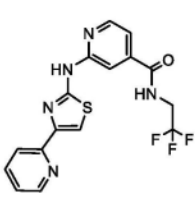
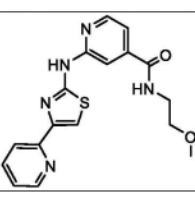
[0907]

		基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺						
121		N-(4-甲氧基吡啶-2-基)-4-(吡啶-2-基)噻唑-2-胺	285.2	B	D			B
122		6-(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基氨基)吡啶-3-醇	271.4	A	D			
123		N-(5-乙基吡啶-2-基)-4-(吡啶-2-基)噻唑-2-胺	283.3	C			D	
124		N-(3,5-二甲基吡啶-2-基)-4-(吡啶-2-基)噻唑-2-胺	282.36	C	D			C
125		N-(3-苯基吡啶-2-基)-4-(吡啶-2-基)噻唑-2-胺	331.2	A	D			A
126		N-(4-苯基吡啶-2-基)-4-(吡啶-2-基)噻唑-2-胺	331.2	C	D, E			C
127		N-(5-异丙基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-(吡啶-2-基)噻唑-2-胺	365.23	A	D, E		D	C
128		N-(异喹啉-3-基)-4-(吡啶-2-基)噻唑-2-胺	305.2	C	D, E		D	B

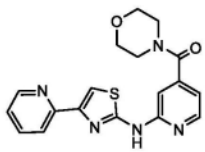
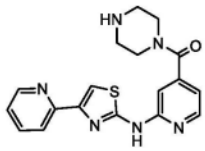
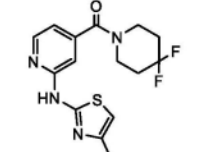
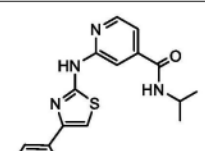
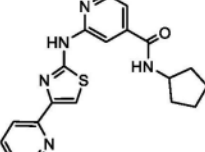
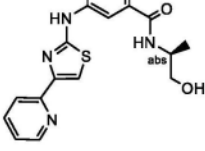
[0908]

129		N-(5-甲基-4-(三 氟甲基)吡啶-2- 基)-4-(吡啶-2- 基)噻唑-2-胺	337.2	C	D, E		D	C
130		N-(5-乙基-4-(三 氟甲基)吡啶-2- 基)-4-(吡啶-2- 基)噻唑-2-胺	351.2	C	D, E		D	C
131		N-(5-(4-甲基哌 嗪-1-基)吡啶-2- 基)-4-(吡啶-2- 基)噻唑-2-胺	353.2	C	D, E			
132		5-甲基-N-(4-甲 基吡啶-2- 基)-4-(吡啶-2- 基)噻唑-2-胺	283.2	B	D		D, E	B
133		N-(4-(4-甲基哌 嗪-1-基)吡啶-2- 基)-4-(吡啶-2- 基)噻唑-2-胺	353.2		D			
134		4-(吡啶-2- 基)-N-(1H-吡咯 并[2,3-b]吡啶-6- 基)噻唑-2-胺	294.2	C				A
135		4-(吡啶-2- 基)-N-(1H-吡咯 并[3,2-b]吡啶-5- 基)噻唑-2-胺	294.2	A				

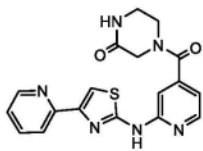
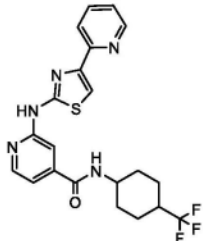
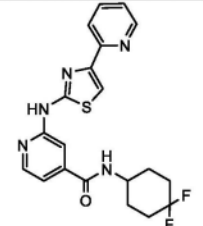
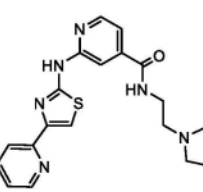
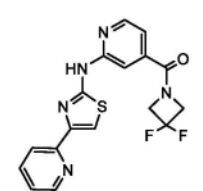
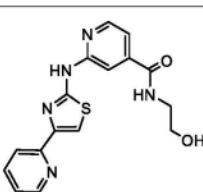
[0909]

136		4-(吡啶-2-基)-N-(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-基)噻唑-2-胺	305.2	C				A
137		4-(吡啶-2-基)-N-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)噻唑-2-胺	294.2	A	D			
138		N-(5-环戊基吡啶-2-基)-4-(吡啶-2-基)噻唑-2-胺	323.3	C	D, E		D, E	C
139		2-(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基氨基)异烟酰胺	298.1	C	D		D, E	
140		N-(5-溴-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4-(吡啶-2-基)噻唑-2-胺	402	A				
141		2-(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基氨基)-N-(2,2,2-三氟乙基)异烟酰胺	380	B				
142		N-(2-甲氧基乙基)-2-(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基氨基)	356.1	B	D		D, E	

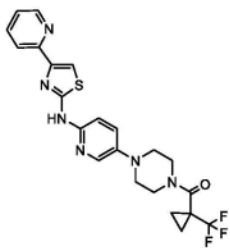
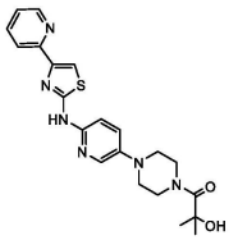
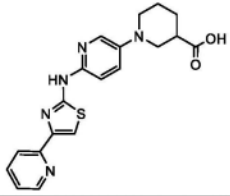
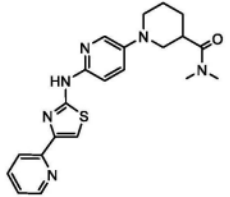
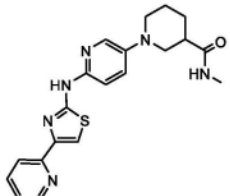
[0910]

		基)异烟酰胺						
143		吗啉代(2-(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基氨基)吡啶-4-基)甲酮	368.1	B				
144		哌嗪-1-基 (2-(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基氨基)吡啶-4-基)甲酮	367.1	B				
145		(4,4-二氟哌啶-1-基)(2-(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基氨基)吡啶-4-基)甲酮	402.1	C	D, E		D, E	
146		N-异丙基 -2-(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基氨基)异烟酰胺	340.2	C	D			
147		N-环戊基 -2-(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基氨基)异烟酰胺	366.2	C	D		E	
148		(S)-N-(1-羟基丙-2-基)-2-(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基氨基)异烟酰胺	356.1	B				

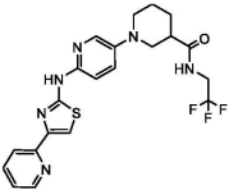
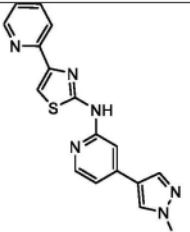
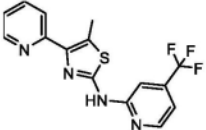
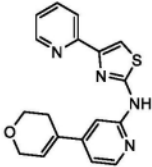
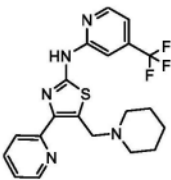
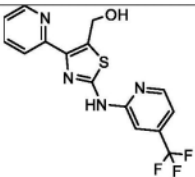
[0911]

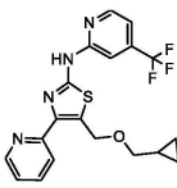
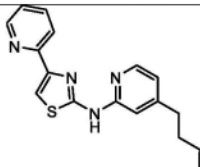
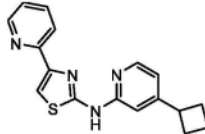
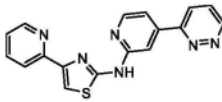
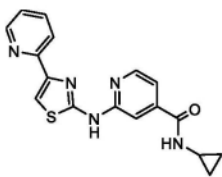
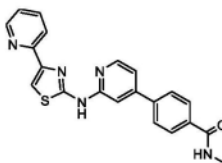
149		4-(2-(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基氨基)异烟酰基)吡啶-2-酮	381.1	A				
150		2-(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基氨基)-N-(4-(三氟甲基)环己基)异烟酰胺	448.1	C	D		E	
151		N-(4,4-二氟环己基)-2-(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基氨基)异烟酰胺	416.1	C	D			
152		2-(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基氨基)-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)异烟酰胺	395.2	B	D, E			
153		(3,3-二氟氮杂哌啶-1-基)(2-(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基氨基)吡啶-4-基)甲酮	374.1	C	D		D	
154		N-(2-羟基乙基)-2-(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基氨基)异烟酰胺	342.1	B	D		D	

[0912]

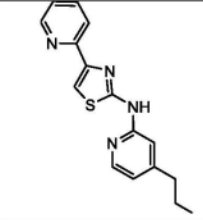
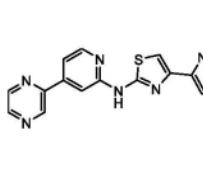
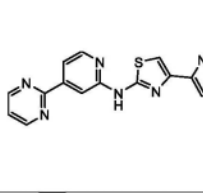
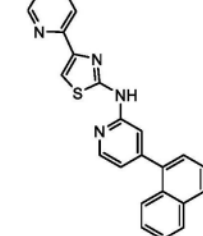
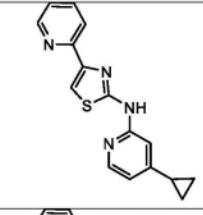
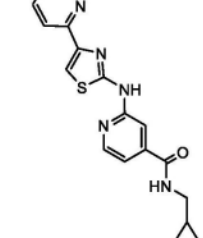
155		(4-(6-(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)(1-(三氟甲基)环丙基)甲酮	475.1	C	D			
156		2-羟基-2-甲基-1-(4-(6-(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基氨基)吡啶-3-基)哌嗪-1-基)丙-1-酮	425.1	C	D			
157		1-(6-(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基氨基)吡啶-3-基)哌啶-3-甲酸	382.1	A	D, E		D	
158		N,N-二甲基-1-(6-(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基氨基)吡啶-3-基)哌啶-3-甲酰胺	409.2	C	D			
159		N-甲基-1-(6-(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基氨基)吡啶-3-基)哌啶-3-甲酰胺	395.2	B	D		D, E	

[0913]

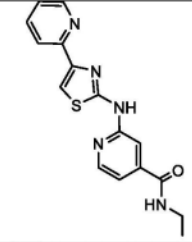
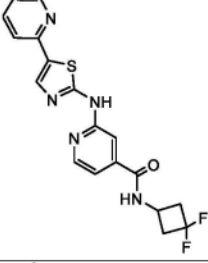
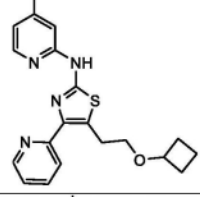
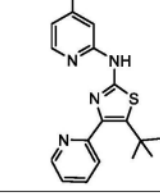
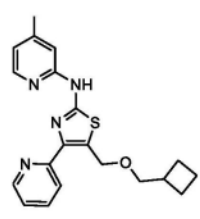
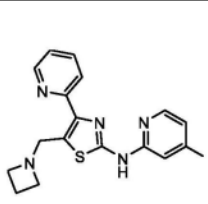
160		1-(6-(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基氨基)吡啶-3-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-3-甲酰胺	463.2	C	D			
161		N-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-2-基)-4-(吡啶-2-基)噻唑-2-胺	335	C				
162		5-甲基-4-(吡啶-2-基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺	337.1	C	D, E		D, E	
163		N-(4-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-基)-4-(吡啶-2-基)噻唑-2-胺	337	C				
164		5-(哌啶-1-基甲基)-4-(吡啶-2-基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺	420.2	C	D, E		D	
165		(4-(吡啶-2-基)-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)噻唑-2-基)吡啶-2-基氨基	353.1	C	D, E		D, E	

		基)噻唑-5-基)甲 醇						
166		5-((环丙基甲氧基)甲基)-4-(吡啶-2-基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺	407.1	B	D		D	
167		N-(4-丁基吡啶-2-基)-4-(吡啶-2-基)噻唑-2-胺	310.7	C			D	C
168		N-(4-环丁基吡啶-2-基)-4-(吡啶-2-基)噻唑-2-胺	309.2	C		D	D	C
169		N-(4-(哒嗪-3-基)吡啶-2-基)-4-(吡啶-2-基)噻唑-2-胺	333.1	C		D	D	A
170		N-环丙基-2-(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基氨基)异烟酰胺	338.1	C		D	D	A
171		N-甲基-4-(2-(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基氨基)吡啶-4-基)苯甲酰胺	388	C		D	D	A

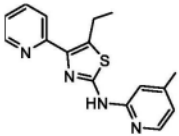
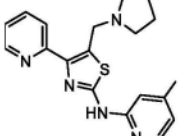
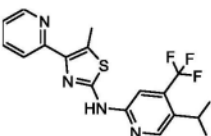
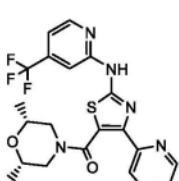
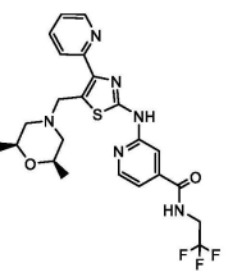
[0915]

172		N-(4-丙基吡啶-2-基)-4-(吡啶-2-基)噻唑-2-胺	296.8	B				C
173		N-(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)-4-(吡啶-2-基)噻唑-2-胺	333.1	C				B
174		4-(吡啶-2-基)-N-(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)噻唑-2-胺	333	B				B
175		N-(4-(萘-1-基)吡啶-2-基)-4-(吡啶-2-基)噻唑-2-胺	381	C				C
176		N-(4-环丙基吡啶-2-基)-4-(吡啶-2-基)噻唑-2-胺	294.8	C				C
177		N-(环丙基甲基)-2-(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)氨基异烟酰胺	352.1	A				

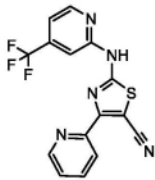
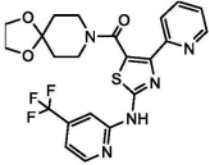
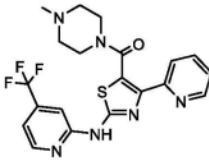
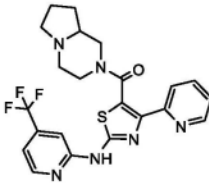
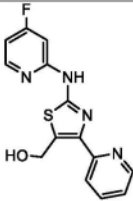
[0916]

178		N-乙基-2-(4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基氨基)异烟酰胺	326.1	C				
179		N-(3,3-二氟环丁基)-2-(5-(吡啶-2-基)噻唑-2-基氨基)异烟酰胺	388.1	C	D			
180		5-(2-环丁氧基乙基)-N-(4-甲基吡啶-2-基)-4-(吡啶-2-基)噻唑-2-胺	367.1	C		D	D, E	C
181		5-叔丁基-N-(4-甲基吡啶-2-基)-4-(吡啶-2-基)噻唑-2-胺	325.3	B				A
182		5-((环丁基甲氧基)甲基)-N-(4-甲基吡啶-2-基)-4-(吡啶-2-基)噻唑-2-胺	367.2	B		D	D, E	C
183		5-(氮杂啉-1-基甲基)-N-(4-甲基吡啶-2-基)-4-(吡啶-2-基)噻唑-2-胺	338	C				A

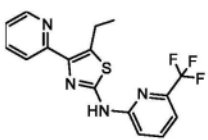
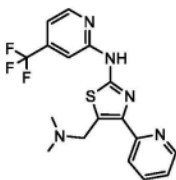
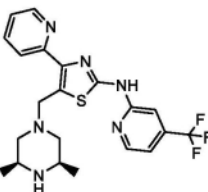
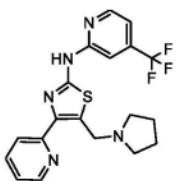
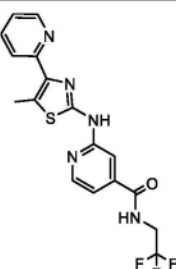
[0917]

184		5-乙基-N-(4-甲基吡啶-2-基)-4-(吡啶-2-基)噻唑-2-胺	297.1	C				B
185		N-(4-甲基吡啶-2-基)-4-(吡啶-2-基)-5-(吡咯烷-1-基甲基)噻唑-2-胺	352.1	B				
186		N-(5-异丙基-4-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5-甲基-4-(吡啶-2-基)噻唑-2-胺	379.1	C				
187		((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)(4-(吡啶-2-基)-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)噻唑-5-基)甲酮	463.7	C				
188		2-(5-(((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉代)(4-(吡啶-2-基)-5-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)噻唑-5-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)异烟酰胺	506.8	C				

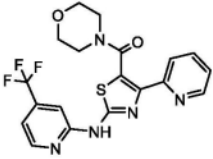
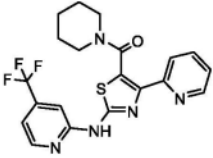
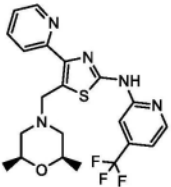
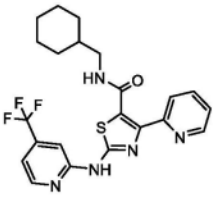
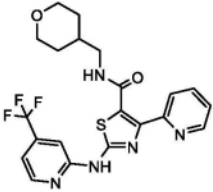
[0918]

189		4-(吡啶-2-基)-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)噻唑-5-甲基腈	347.8	A				
190		(4-(吡啶-2-基)-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)噻唑-5-基)(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)甲酮	491.9	A				
191		(4-甲基哌嗪-1-基)(4-(吡啶-2-基)-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)噻唑-5-基)甲酮	448.9	A				
192		(六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)(4-(吡啶-2-基)-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)噻唑-5-基)甲酮	474.9	B				
193		(2-(4-氟吡啶-2-基氨基)-4-(吡啶-2-基)噻唑-5-基)甲醇	303	C				

[0919]

194		5-乙基-4-(吡啶-2-基)-N-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺	350.9	B				
195		5-((二甲氨基)甲基)-4-(吡啶-2-基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺	379.9	B				
196		5-(((3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)甲基)-4-(吡啶-2-基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺	449.1	C				
197		4-(吡啶-2-基)-5-(吡咯烷-1-基甲基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺	406.1	A				
198		2-(5-甲基-4-(吡啶-2-基)噻唑-2-基)氨基-N-(2,2,2-三氟乙基)异烟酰胺	394	C				

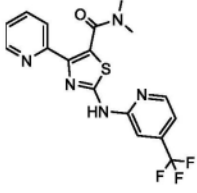
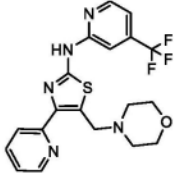
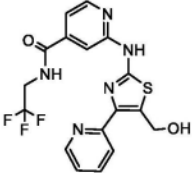
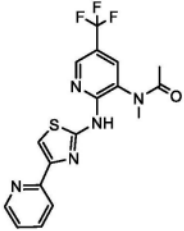
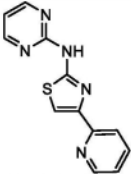
[0920]

199		吗啉代(4-(吡啶-2-基)-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基噻唑-5-基)甲酮	435.6	A				
200		哌啶-1-基(4-(吡啶-2-基)-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基噻唑-5-基)甲酮	433.6	A				
201		5-(((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉代)甲基)-4-(吡啶-2-基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺	450.2	C				
202		N-(环己基甲基)-4-(吡啶-2-基)-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基噻唑-5-基)甲酮	450.2	A				
203		4-(吡啶-2-基)-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基噻唑-5-基)甲酮	463.6	A				

[0921]

		胺						
204		N-环戊基-4-(吡啶-2-基)-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)噻唑-5-甲酰胺	433.7	A				
205		5-甲基-4-(吡啶-2-基)-N-(4-(4-氧基)吡啶-2-基)噻唑-2-胺	369.2	C	D, E		D	
206		4-(吡啶-2-基)-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)噻唑-5-甲酸	366.7	C				
207		(4-(吡啶-2-基)-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)噻唑-5-基)(吡咯烷-1-基)甲酮	419.7	C				
208		N-(2-(二甲氨基)乙基)-4-(吡啶-2-基)-2-(4-(三氟甲基)吡啶-2-基氨基)噻唑-5-甲酰胺	436.7	C				

[0922]

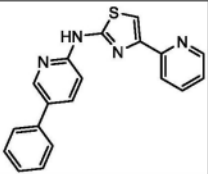
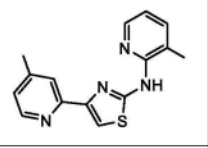
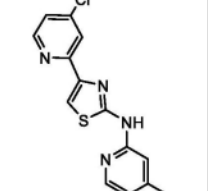
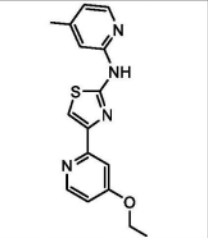
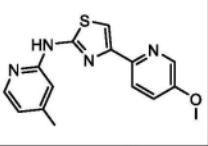
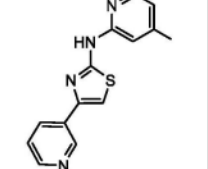
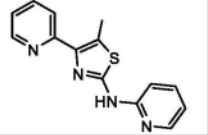
209		N,N-二甲基 -4-(吡啶-2- 基)-2-(4-(三氟甲 基)吡啶-2-基 基)噻唑-5-甲酰 胺	393.7	C				
210		5-(吗啉代甲 基)-4-(吡啶-2- 基)-N-(4-(三氟甲 基)吡啶-2-基)噻 唑-2-胺	422.2	C				
211		2-(5-(羟基甲 基)-4-(吡啶-2- 基)噻唑-2-基 基)-N-(2,2,2-三 氟乙基)异烟酰 胺	410.1	B				
212		N-甲基 -N-(2-(4-(吡啶-2- 基)噻唑-2-基 基)-5-(三氟甲 基)吡啶-3-基)乙 酰 胺	394.30	C	D, E	D, E	D	A
213		4-(吡啶-2- 基)-N-(噻啶-2- 基)噻唑-2-胺	256.20	A	D			

[0923] 表3

[0924]

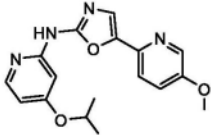
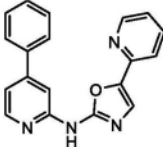
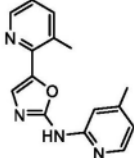
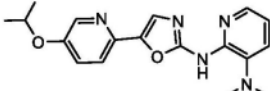
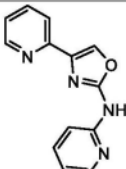
化合物 编号	结构	名称	M+1	喉痛 盘尾 丝虫 活性 等级	马来 丝虫 活性 等级	彭亨 布鲁 丝虫 活性 等级	棉鼠 丝虫 活性 等级	犬恶丝 虫活性 等级
214		N,4-二(吡啶-2-基) 噻唑-2-胺	255.3	B	D, E		D	
215		N-(3-甲基吡啶-2- 基)-4-(吡啶-2-基)噻 唑-2-胺	269.4	C	D		D	
216		N-(5-甲基吡啶-2- 基)-4-(吡啶-2-基)噻 唑-2-胺	269.4	C	D		D	B
217		4-(吡啶-2- 基)-N-(5-(三氟甲 基)吡啶-2-基)噻唑 -2-胺	323.1 7	A	D, E		D, E	C
218		N-(5-甲氧基吡啶-2- 基)-4-(吡啶-2-基)噻 唑-2-胺	285.4	B	D, E		D, E	A
219		N-(5-异丙基吡啶-2- 基)-4-(吡啶-2-基)噻 唑-2-胺	297.4	C	D, E			C
220		N,4-双(4-甲基吡啶 -2-基)噻唑-2-胺	283.5 0	C	D			C

[0925]

221		N-(5-苯基吡啶-2-基)-4-(吡啶-2-基)噻唑-2-胺	331.2	C	D, E			C
222		N-(3-甲基吡啶-2-基)-4-(4-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-胺	283.3	A		D	D, E	C
223		4-(4-氯吡啶-2-基)-N-(4-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-胺	302.9	C				C
224		4-(4-乙氧基吡啶-2-基)-N-(4-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-胺	313.1	B				B
225		4-(5-甲氧基吡啶-2-基)-N-(4-甲基吡啶-2-基)噻唑-2-胺	299.3	C	D		D, E	B
226		N-(4-甲基吡啶-2-基)-4-(吡啶-3-基)噻唑-2-胺	269.1					B
227		5-甲基-N,4-二(吡啶-2-基)噻唑-2-胺	269.1	C				C

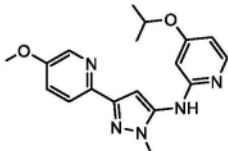
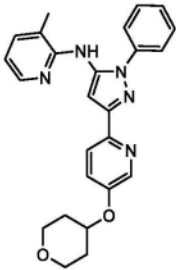
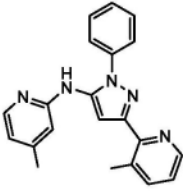
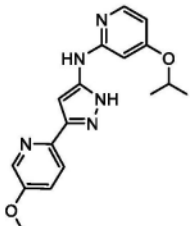
[0926] 表4

[0927]

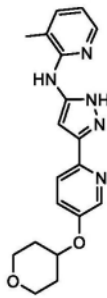
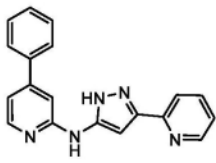
化合物编号	结构	名称	M+1	喉痛 盘尾 丝虫 活性 等级	马来 丝虫 活性 等级	彭亨 布鲁 丝虫 活性 等级	棉鼠丝 虫活性 等级	犬恶丝 虫活性 等级
228		N-(4-异丙氧基吡啶-2-基)-5-(5-甲氧基吡啶-2-基)噁唑-2-胺	327.2	A				
229		N-(4-苯基吡啶-2-基)-5-(吡啶-2-基)噁唑-2-胺	315.3	A				
230		5-(3-甲基吡啶-2-基)-N-(4-甲基吡啶-2-基)噁唑-2-胺	267.2	A				
231		N2-(5-(5-异丙氧基吡啶-2-基)噁唑-2-基)-N3,N3-二甲基吡啶-2,3-二胺	340.2	A			D	
232		N,4-二(吡啶-2-基)噁唑-2-胺	239.1	C	D		D	

[0928] 表5

[0929]

化合物 编号	结构	名称	M+1	喉痛 盘尾 丝虫 活性 等级	马来 丝虫 活性 等级	彭亨 布鲁 丝虫 活性 等级	棉鼠丝 虫活性 等级	犬恶丝 虫活性 等级
233		4-异丙氧基 -N-(3-(5-甲氧基 吡啶-2-基)-1-甲基-1H- 吡唑-5-基)吡 啶-2-胺	340.2	A				
234		3-甲基-N-(1-苯 基-3-(5-(四氢 -2H-吡喃-4-基 氧基)吡啶-2- 基)-1H-吡唑-5- 基)吡啶-2-胺	428.3	A				
235		4-甲基 -N-(3-(3-甲基 吡啶-2-基)-1- 苯基-1H-吡唑 -5-基)吡啶-2- 胺	342	A				
236		4-异丙氧基 -N-(3-(5-甲氧基 吡啶-2-基)-1H-吡唑-5- 基)吡啶-2-胺	326.2	A		D, E	D	

[0930]

237		3-甲基 -N-(3-(5-(四氢 -2H-吡喃-4-基 氧基)吡啶-2- 基)-1H-吡唑-5- 基)吡啶-2-胺	352.2	A				
238		4-苯基 -N-(3-(吡啶-2- 基)-1H-吡唑-5- 基)吡啶-2-胺	313.9	C				

[0931] 出于所有意图和目的，引用了大量参考文献，将其披露内容通过引用以其全文并入本文。

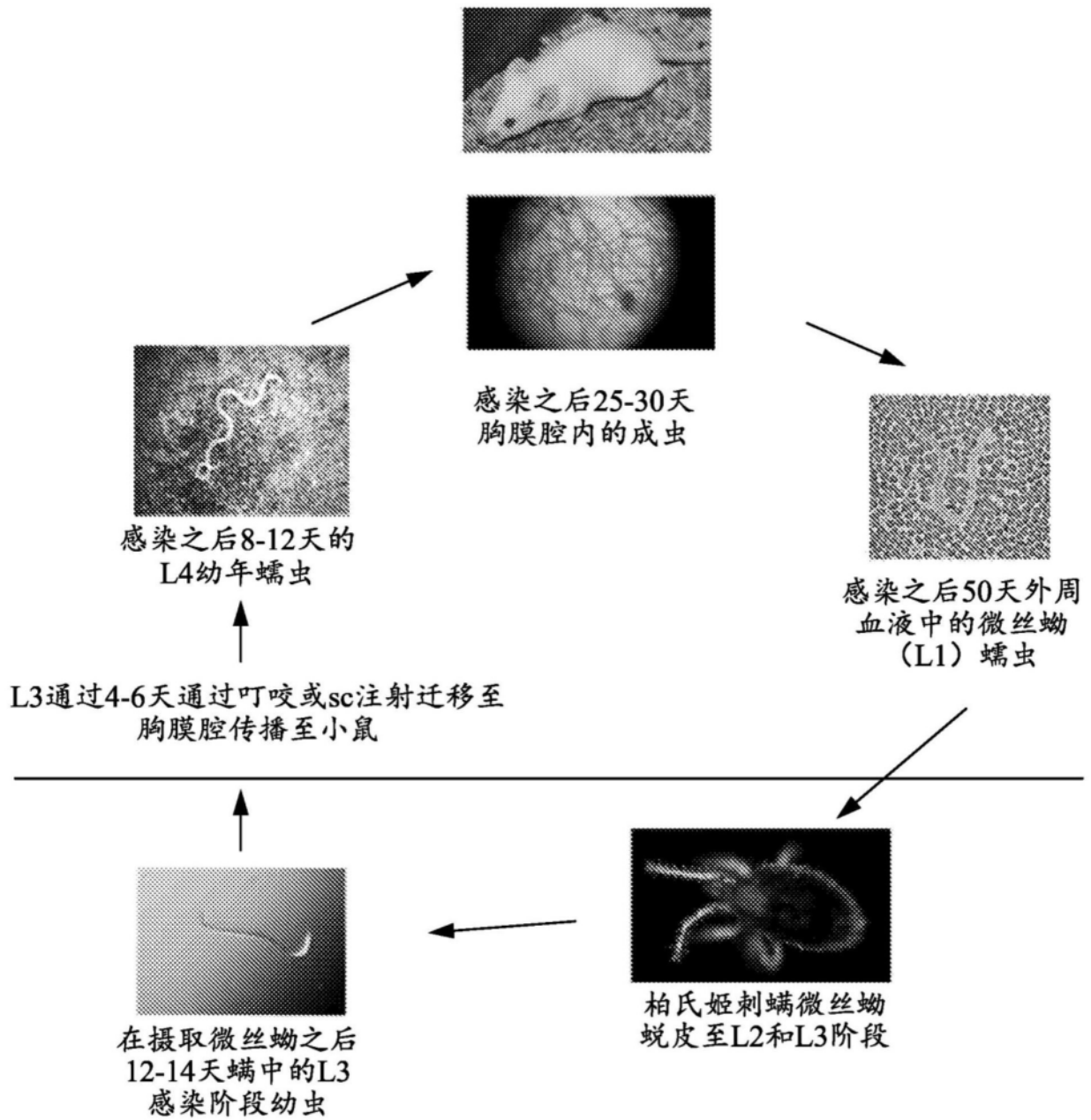


图1