



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101193886 B

(45) 授权公告日 2014. 08. 27

(21) 申请号 200680020921. 8

(22) 申请日 2006. 04. 12

(30) 优先权数据

60/670, 251 2005. 04. 12 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2007. 12. 12

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/GB2006/001319 2006. 04. 12

(87) PCT国际申请的公布数据

W02006/109048 EN 2006. 10. 19

(73) 专利权人 维科尔药物公司

地址 瑞典哥德堡

(72) 发明人 马赛厄斯·奥尔特曼

安德斯·哈尔伯格 吴雄宇

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 张平元

(51) Int. Cl.

C07D 409/10 (2006. 01)

A61P 9/00 (2006. 01)

A61K 31/4178 (2006. 01)

A61P 1/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1529697 A, 2004. 09. 15,

CN 1188760 A, 1998. 07. 29,

WO 2004046141 A1, 2004. 06. 03,

审查员 李哲

权利要求书5页 说明书41页

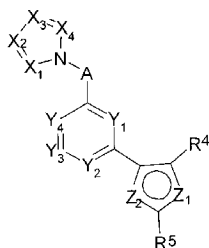
(54) 发明名称

三环的血管紧张素 II 激动剂

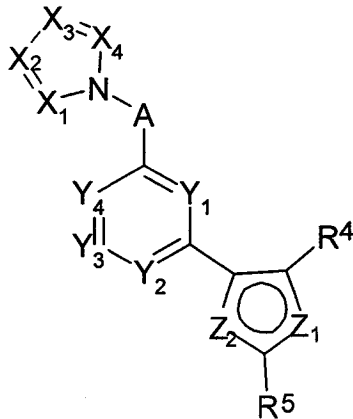
(57) 摘要

本发明提供了式 (I) 化合物及其可药用盐, 其中 A、X₁、X₂、X₃、X₄、Y₁、Y₂、Y₃、Y₄、Z₁、Z₂、R⁴和 R⁵具有说明书中给出的含义, 所述化合物可用作 AT₂ 受体的选择性激动剂, 因而具体可用于治疗特别是胃肠道病症例如消化不良、IBS 和 MOF 以及心血

管疾病。



1. 式 I 化合物或其可药用盐



其中

A 表示 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ；

X_1 和 X_2 之一表示 $-\text{N}-$ ，另一个表示 $-\text{C}(\text{R}^1)-$ ；

X_3 表示 $-\text{N}-$ 或 $-\text{C}(\text{R}^2)-$ ；

X_4 表示 $-\text{N}-$ 或 $-\text{C}(\text{R}^3)-$ ；

R^1 表示氢、卤素、任选被一个或多个氟原子取代的 C_{1-4} 烷基、 Ar^1 、 Het^1 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-3}$ 烷基；

R^2 和 R^3 独立地表示 H 或 C_{1-3} 烷基；或者

R^2 和 R^3 相连形成另一个苯环，任选含有 1 个或 2 个杂原子；

Ar^1 表示苯基或萘基，所述基团任选被一个或多个选自下述的基团取代： $-\text{OH}$ 、氰基、卤素、硝基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基；

Het^1 表示噻吩基或吡啶基，

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 和 Y_4 独立地表示 $-\text{CH}-$ 或 $-\text{CF}-$ ；

Z_1 表示 $-\text{S}-$ 或 $-\text{CH}=\text{CH}-$ ；

Z_2 表示 $-\text{CH}-$ ；

R^4 表示 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ ，或者当 Z_1 表示 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 时， R^4 可以表示 $-\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 或 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$ ；

R^5 表示 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 $-\text{C}_{1-6}-$ 烷基或二 $-\text{C}_{1-3}-$ 烷基氨基 $-\text{C}_{1-4}-$ 烷基；

R^6 表示 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 $-\text{C}_{1-6}-$ 烷基、 C_{1-3} 烷氧基 $-\text{C}_{1-6}-$ 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基或二 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基氨基；以及

R^7 表示 C_{1-6} 烷基。

2. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 X^3 表示 $-\text{C}(\text{R}^2)-$ 。

3. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 X^4 表示 $-\text{C}(\text{R}^3)-$ 。

4. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 R^2 表示 H。

5. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 R^3 表示 H。

6. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 R^2 和 R^3 相连形成另一个苯环，任选含有 1 个或 2 个杂原子。

7. 如权利要求 6 所述的化合物，其中 R^2 和 R^3 相连形成另一个苯或吡啶环。

8. 如权利要求 1 所述的化合物,其中 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 和 Y_4 均表示 $-\text{CH}-$ 。
9. 如权利要求 1 中所述的化合物,其中 Z_1 表示 $-\text{S}-$ 。
10. 如权利要求 1-9 中任意一项所述的化合物,其中 R^5 表示 C_{1-4} 烷基。
11. 如权利要求 10 中所述的化合物,其中 R^5 表示异丁基。
12. 如权利要求 1-9 中任意一项所述的化合物,其中当 R^4 表示 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 时, R^6 表示正丁氧甲基、异丁氧基或正丁氧基。
13. 如权利要求 10 所述的化合物,其中当 R^4 表示 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 时, R^6 表示正丁氧甲基、异丁氧基或正丁氧基。
14. 如权利要求 11 所述的化合物,其中当 R^4 表示 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 时, R^6 表示正丁氧甲基、异丁氧基或正丁氧基。
15. 如权利要求 1-9 中任意一项所述的化合物,其中 R^4 表示 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 。
16. 如权利要求 10 所述的化合物,其中 R^4 表示 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 。
17. 如权利要求 11 所述的化合物,其中 R^4 表示 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 。
18. 如权利要求 12 所述的化合物,其中 R^4 表示 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 。
19. 如权利要求 13 所述的化合物,其中 R^4 表示 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 。
20. 如权利要求 14 所述的化合物,其中 R^4 表示 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{R}^6$ 。
21. 如权利要求 15 所述的化合物,其中 R^6 表示正丁氧甲基、异丁氧基或正丁氧基。
22. 如权利要求 16 所述的化合物,其中 R^6 表示正丁氧甲基、异丁氧基或正丁氧基。
23. 如权利要求 17 所述的化合物,其中 R^6 表示正丁氧甲基、异丁氧基或正丁氧基。
24. 如权利要求 12 所述的化合物,其中 R^6 表示正丁氧基。
25. 如权利要求 13 所述的化合物,其中 R^6 表示正丁氧基。
26. 如权利要求 14 所述的化合物,其中 R^6 表示正丁氧基。
27. 如权利要求 15 所述的化合物,其中 R^6 表示正丁氧基。
28. 如权利要求 16 所述的化合物,其中 R^6 表示正丁氧基。
29. 如权利要求 17 所述的化合物,其中 R^6 表示正丁氧基。
30. 如权利要求 18 所述的化合物,其中 R^6 表示正丁氧基。
31. 如权利要求 19 所述的化合物,其中 R^6 表示正丁氧基。
32. 如权利要求 20 所述的化合物,其中 R^6 表示正丁氧基。
33. 药物制剂,其中含有与可药用佐剂、稀释剂或载体混合的如权利要求 1-32 中任意一项所述的化合物或其可药用盐。
34. 如权利要求 1-32 中任意一项所述的化合物在制备用于治疗下述病症的药物中的用途,其中所述病症属于胃肠道、心血管系统、呼吸道、肾脏、眼、女性生殖系统或中枢神经系统病症。
35. 如权利要求 34 所述的用途,其中所述病症是食管炎、巴雷特氏食道、胃溃疡、十二指肠溃疡、消化不良、胃-食道反流、过敏性肠综合征、炎性肠疾病、胰腺炎、肝疾病、胆囊疾病、多器官衰竭、脓毒病、口干燥症、胃炎、胃轻瘫、胃酸过多症、胆道疾病、腹部疾病、局限性回肠炎、溃疡性结肠炎、腹泻、便秘、绞痛、吞咽困难、呕吐、恶心、消化不良、舍格伦综合征、炎性疾病、哮喘、阻塞性肺疾病、肺炎、肺动脉高压、成人呼吸窘迫综合征、肾衰、肾炎、肾高血压、糖尿病性视网膜病变、早产儿视网膜病变、视网膜微血管病变、排卵机能障碍、高血

压、心脏肥大、心力衰竭、动脉粥样硬化、动脉血栓、静脉血栓、内皮功能障碍、内皮损害、气囊扩张术后狭窄、血管生成、糖尿病并发症、微血管功能障碍、心绞痛、心律不齐、间歇性跛行、先兆子痫、心肌梗塞、再梗死、缺血性损害、勃起功能障碍、新内膜增生、认知功能障碍、摄食功能障碍、口渴、中风、脑出血、脑栓塞、脑梗塞、肥大病、前列腺增生、自身免疫疾病、牛皮癣、肥胖、神经再生、溃疡、脂肪组织过度增生、干细胞分化和增殖、癌症、细胞凋亡、肿瘤、增生糖尿病、神经损害或者器官排斥。

36. 如权利要求 35 所述的用途,其中所述病症是非溃疡性消化不良、过敏性肠综合征、多器官衰竭、高血压或心力衰竭。

37. 药物制剂,其中含有如权利要求 1-32 中任意一项所述的化合物或其可药用盐和 AT1 受体拮抗剂以及可药用佐剂、稀释剂或载体。

38. 多部分组成的试剂盒,其中含有下述组分:

(a) 药物制剂,其中含有如权利要求 1—32 中任意一项所述的化合物或其可药用盐以及可药用佐剂、稀释剂或载体;和

(b) 药物制剂,其中含有 AT1 受体拮抗剂以及可药用佐剂、稀释剂或载体,

所述组分 (a) 和 (b) 各自以适合与另一种组分组合给药的形式提供。

39. 药物制剂,其中含有如权利要求 1-32 中任意一项所述的化合物或其可药用盐和血管紧张素转化酶抑制剂以及可药用佐剂、稀释剂或载体。

40. 多部分组成的试剂盒,其中含有下述组分:

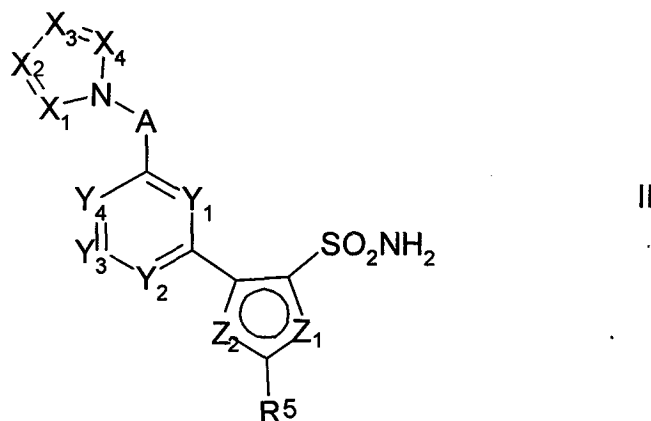
(a) 药物制剂,其中含有如权利要求 1-32 中任意一项所述的化合物或其可药用盐以及可药用佐剂、稀释剂或载体;和

(b) 药物制剂,其中含有血管紧张素转化酶抑制剂以及可药用佐剂、稀释剂或载体,

所述组分 (a) 和 (b) 各自以适合与另一种组分组合给药的形式提供。

41. 制备如权利要求 1 所述的化合物的方法,所述方法包括:

(i) 对于其中 R^4 表示 $-S(O)_2N(H)C(O)R^6$ 或 $-S(O)_2N(H)S(O)_2R^6$ 以及 R_6 如权利要求 1 中定义的式 I 化合物,将式 II 化合物



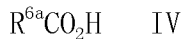
其中 A、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 Z_1 、 Z_2 和 R^5 如权利要求 1 中定义,与式 III 化合物反应



其中 G 根据需要表示 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_2-$, L^1 表示适宜的离去基团以及 R^6 如权利要求 1

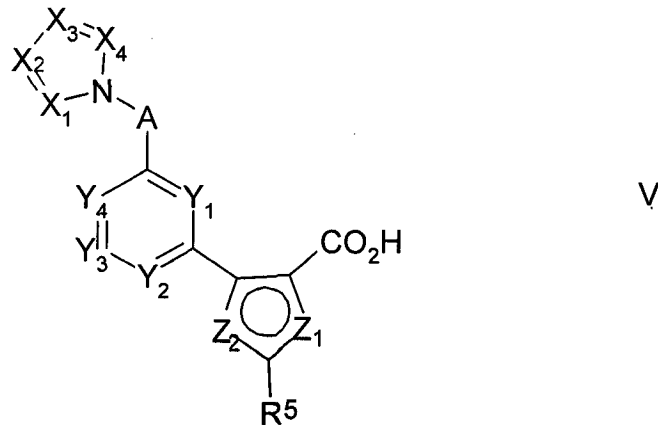
中定义；

(ii) 对于其中 R^4 表示 $-S(O)_2N(H)C(O)R^6$ 以及 R^6 表示 C_{1-6} 烷氧基 $-C_{1-6}$ - 烷基的式 I 化合物, 将上述式 II 化合物与式 IV 化合物偶联



其中 R^{6a} 表示 C_{1-6} 烷氧基 $-C_{1-6}$ - 烷基；

(iii) 对于其中 R^4 表示 $-C(O)N(H)S(O)_2R^6$ 以及 R^6 如权利要求 1 中定义的式 I 化合物, 将式 V 化合物

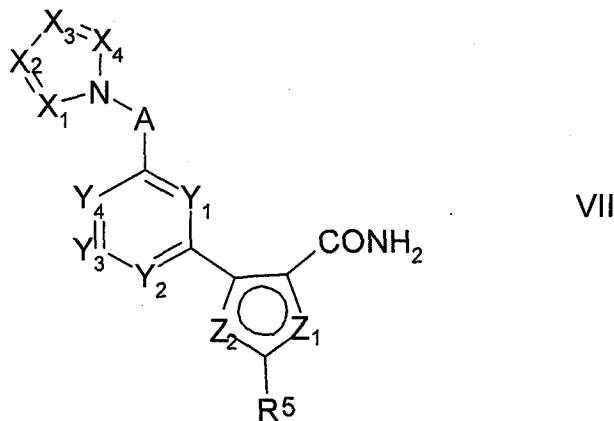


其中 A、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 Z_1 、 Z_2 和 R^5 如权利要求 1 中定义, 与式 VI 化合物偶联



其中 R^6 如权利要求 1 中定义；

(iv) 对于其中 R^4 表示 $-C(O)N(H)S(O)_2R^6$ 以及 R^6 如权利要求 1 中定义的式 I 化合物, 将式 VII 化合物

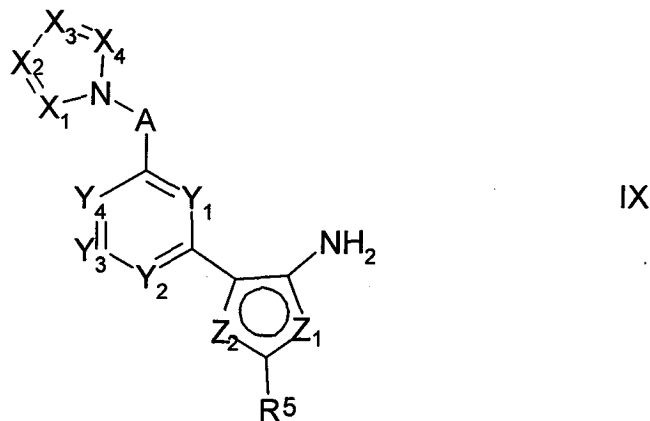


其中 A、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 Z_1 、 Z_2 和 R^5 如权利要求 1 中定义, 与式 VIII 化合物偶联



其中 R^6 如权利要求 1 中定义；

(v) 对于其中 R^4 表示 $-N(H)S(O)_2N(H)C(O)R^7$ 以及 R^7 如权利要求 1 中定义的式 I 化合物, 将式 IX 化合物



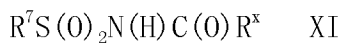
IX

其中 A、X₁、X₂、X₃、X₄、Y₁、Y₂、Y₃、Y₄、Z₁、Z₂ 和 R⁵ 如权利要求 1 中定义，与式 X 化合物反应

$$R^7C(O)N(H)S(O)_2Cl \quad X$$

其中 R⁷ 如权利要求 1 中定义；

(vi) 对于其中 R⁴ 表示 -N(H)C(O)N(H)S(O)₂R⁷ 以及 R⁷ 如权利要求 1 中定义的式 I 化合物，将上述式 IX 化合物与式 XI 化合物反应



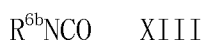
其中 R^x 表示适宜的离去基团以及 R⁷ 如权利要求 1 中定义；

(vii) 对于其中 R⁴ 表示 -N(H)C(O)N(H)S(O)₂R⁷ 以及 R⁷ 如权利要求 1 中定义的式 I 化合物，将上述式 IX 化合物与式 XII 的化合物反应



其中 R⁷ 如权利要求 1 中定义；

(viii) 对于其中 R⁴ 表示 -S(O)₂N(H)C(O)R⁶ 以及 R⁶ 表示 C₁₋₆ 烷基氨基的式 I 化合物，将上述式 II 化合物与式 XIII 的化合物反应



其中 R^{6b} 是 C₁₋₆ 烷基；

(ix) 对于其中 R⁴ 表示 -S(O)₂N(H)C(O)R⁶ 以及 R⁶ 表示二 -C₁₋₆ 烷基氨基的式 I 化合物，将其中 R⁴ 表示 -S(O)₂N(H)C(O)R⁶ 以及 R⁶ 表示 C₁₋₆ 烷氧基的相应式 I 化合物与式 XIV 化合物反应



其中 R^{6c} 和 R^{6d} 独立地表示 C₁₋₆ 烷基；或者

(x) 对于其中 R¹ 表示卤素的式 I 化合物，将相应于其中 R¹ 表示适宜的离去基团的式 I 化合物的化合物与卤化物离子源反应。

42. 如权利要求 41 中所述的式 II 化合物。
43. 如权利要求 41 中所述的式 V 化合物。
44. 如权利要求 41 中所述的式 VII 化合物。
45. 如权利要求 41 中所述的式 IX 化合物。

三环的血管紧张素 II 激动剂

发明领域

[0001] 本发明涉及新颖的药用化合物,特别是作为血管紧张素 II (AngII) 激动剂、更特别是作为 AngII 2 型受体激动剂(下文称作 AT2 受体)、尤其是作为选择性结合该受体的激动剂的化合物。本发明进一步涉及这些化合物作为药物的用途,包含这些化合物的药物组合物,以及制备这些化合物的合成路线。

[0002] 背景和现有技术

[0003] 内源性激素 AngII 是线性的八肽 ($\text{Asp}^1\text{-Arg}^2\text{-Val}^3\text{-Tyr}^4\text{-Ile}^5\text{-His}^6\text{-Pro}^7\text{-Phe}^8$), 是肾素-血管紧张素系统 (RAS) 的活性成分。它通过肾素和血管紧张素转化酶 (ACE) 对激素原血管紧张素原的依序加工而产生。

[0004] 肾素-血管紧张素系统 (RAS) 在血压、体液以及电解质体内平衡的调节中发挥重要作用。AngII 在许多器官中显示出上述生理作用,包括肾脏、肾上腺、心脏、血管、脑、胃肠道以及生殖器官 (de Gasparo 等人, *Pharmacol. Rev.* (2000) 52, 415-472)。

[0005] 已经鉴定出两类主要的 AngII 受体,并命名为 1 型受体(下文称作 AT1 受体)和 AT2 受体。AT1 受体在绝大多数器官中表达,据信控制了 AngII 的大部分生理作用。AT2 受体比 AT1 受体在胎儿组织、成人卵巢、肾上腺髓质以及胰腺中分布更广。据报道两者在脑和子宫中有均等分布 (Ardailou, *J. Am. Soc. Nephrol.*, 10, S30-39 (1999))。

[0006] 在成人个体中的多项研究似乎证实:在 AngII 刺激后应答的调节中,AT2 受体激活具有与由 AT1 受体调节相反的效果。

[0007] 另外还表明 AT2 受体参与细胞凋亡和细胞增殖的抑制(参见 de Gasparo 等人,同上)。此外,它似乎在血压控制中也发挥作用。例如在缺失 AT2 受体的转基因小鼠中,发现它们的血压升高。此外,还推断 AT2 受体参与探索性行为、疼痛敏感性及体温调节。

[0008] 已表明 AT2 受体的表达在病理情况下会升高,例如脉管损伤、伤口愈合及心力衰竭(参见 de Gasparo 等人,同上)。

[0009] 激动 AT2 受体的预期药理作用在 de Gasparo 等人的上述文献中进行了一般性描述。

[0010] 最近,已经表明 AT2 受体激动剂可以潜在地用于治疗 and / 或预防消化道疾病例如消化不良和过敏性肠综合征、以及多器官衰竭(参见国际专利申请 WO 99/43339)。

[0011] AngII 拮抗剂(与 AT1 和 / 或 AT2 受体结合)已经公开在特别是国际申请 WO 93/04045、WO 93/04046、WO 94/11379 和 WO 94/28896, 美国专利号 5, 312, 820 和 5, 512, 681, 欧洲专利申请 EP 0 499 415、EP 399 731 和 EP 399 732 及 Pandya 等人, *Bioorganic&Medicinal Chemistry*, 9, 291-300 (2001) 中。但是并未预期这些文献中公开的化合物可用作 AngII、特别是 AT2 受体的激动剂。

[0012] 美国专利号 5, 444, 067 公开了作为 AngII 激动剂的化合物,其含有通过亚甲基桥与苯基噻吩部分相连的咪唑基团。这些分子中苯基噻吩部分的苯基环被噻吩和咪唑基团 1, 4- 二取代(通过亚甲基桥相连)。

[0013] 最近,国际专利申请 WO 02/96883、WO 03/064414、WO 2004/085420、WO

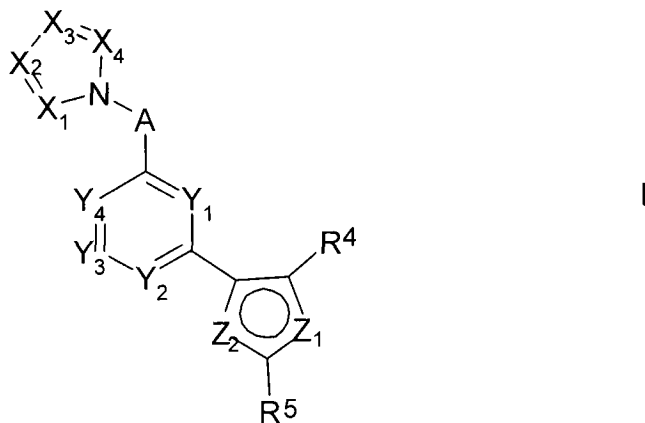
2004/046128、WO 2004/046141 和 WO 2004/046137 公开了各种作为 AngII 激动剂、特别是选择性 AT2 受体激动剂的多环化合物。在这些文献所公开的化合物中，中心芳基环以 1,4(对位) 结构形式被二取代。没有任何文献提及或表明其中芳基以 1,3(间位) 结构形式被二取代的化合物。

[0014] 我们业已发现这类化合物是有效的和 / 或选择性 AT2 受体激动剂，因而预期可用于特别是上述病症。

发明内容

[0015] 根据本发明，提供了式 I 化合物或其可药用盐

[0016]



[0017] 其中

[0018] A 表示 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-$ (其中 $-\text{C}(\text{O})-$ 基团与携带 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 和 Y_4 的环相连) 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ；

[0019] X_1 和 X_2 之一表示 $-\text{N}-$ ，另一个表示 $-\text{C}(\text{R}^1)-$ ；

[0020] X_3 表示 $-\text{N}-$ 或 $-\text{C}(\text{R}^2)-$ ；

[0021] X^4 表示 $-\text{N}-$ 或 $-\text{C}(\text{R}^3)-$ ；

[0022] R^1 、 R^2 和 R^3 独立地表示 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 $-\text{C}_{1-6}-$ 烷基、 Ar^1 、 Het^1 、 C_{1-3} 烷基 $-\text{Ar}^2$ 、 C_{1-3} 烷基 $-\text{Het}^2$ 、 C_{1-3} 烷氧基 $-\text{Ar}^3$ 、 C_{1-3} 烷氧基 $-\text{Het}^3$ 、卤素、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{Ar}^4$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{Het}^4$ ；或者

[0023] R^2 和 R^3 可以连同与它们相连的碳原子连接形成 5- 或 6- 元任选含有 1-3 个杂原子的芳香环；

[0024] Ar^1 、 Ar^2 、 Ar^3 和 Ar^4 各自独立地表示 C_{6-10} 芳基，所述基团任选被一个或多个选自下述的基团取代： $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、氰基、卤素、硝基、 C_{1-6} 烷基 (任选以 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11a}$ 终止)、 C_{1-6} 烷氧基、苯基、 $-\text{N}(\text{R}^{12a})\text{R}^{12b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12c}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12d}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12e})\text{R}^{12f}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12g})\text{C}(\text{O})\text{R}^{12h}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12i})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12j})\text{R}^{12k}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12m})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11b}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{11c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{11d}$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12n})\text{R}^{12p}$ ；

[0025] Het^1 、 Het^2 、 Het^3 和 Het^4 各自独立地表示含有一个或多个选自氧、氮和 / 或硫中的杂原子的 4- 至 12- 元杂环基团，所述杂环基团任选被一个或多个选自下述的基团取代： $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、氰基、卤素、硝基、 C_{1-6} 烷基 (任选以 $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11a}$ 终止)、 C_{1-6} 烷氧基、苯基、 $-\text{N}(\text{R}^{12a})\text{R}^{12b}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12c}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12d}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12e})\text{R}^{12f}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12g})\text{C}(\text{O})\text{R}^{12h}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12i})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12j})\text{R}^{12k}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{12m})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11b}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{11c}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{11d}$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12n})\text{R}^{12p}$ ；

- [0026] R^{11a} - R^{11d} 当每次出现在本文中时独立地表示 C_{1-6} 烷基；
- [0027] R^{12a} - R^{12p} 当每次出现在本文中时独立地表示 H 或 C_{1-6} 烷基；
- [0028] n 表示 0、1 或 2；
- [0029] Y_1 、 Y_2 、 Y_3 和 Y_4 独立地表示 -CH- 或 -CF-；
- [0030] Z_1 表示 -CH-、-O-、-S-、-N- 或 -CH = CH-；
- [0031] Z_2 表示 -CH-、-O-、-S- 或 -N-；
- [0032] 条件是：
- [0033] (a) Z_1 和 Z_2 不同；
- [0034] (b) 当 Z_1 表示 -CH = CH- 时， Z_2 仅可以表示 -CH- 或 -N-；以及
- [0035] (c) 除了在其中 Z_1 表示 -CH = CH-，以及 Z_2 表示 -CH- 的特定情形外，当 Z_1 和 Z_2 之一表示 -CH- 时，另一个表示 -O- 或 -S-；
- [0036] R^4 表示 -S(O)₂N(H)C(O) R^6 、-S(O)₂N(H)S(O)₂ R^6 、-C(O)N(H)S(O)₂ R^6 ，或者当 Z_1 表示 -CH = CH- 时， R^4 可以表示 -N(H)S(O)₂N(H)C(O) R^7 或 -N(H)C(O)N(H)S(O)₂ R^7 ；
- [0037] R^5 表示 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 - C_{1-6} - 烷基或二 - C_{1-3} - 烷基氨基 - C_{1-4} - 烷基；
- [0038] R^6 表示 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧基 - C_{1-6} - 烷基、 C_{1-3} 烷氧基 - C_{1-6} - 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基或二 - C_{1-6} 烷基氨基；以及
- [0039] R^7 表示 C_{1-6} 烷基。
- [0040] 所述化合物及盐在下文中一起称作“本发明化合物”。
- [0041] 可药用盐包括酸加成盐和碱加成盐。这些盐可通过常规方法形成，例如通过将本发明化合物的游离酸或游离碱形式与一当量或更多当量的适宜酸或碱任选在不溶解盐的溶剂或溶媒中反应，然后利用标准技术（例如真空或通过冻干）除去所述溶剂或所述溶媒。盐还可以通过交换与另一种抗衡离子的盐形式的本发明化合物中的抗衡离子制备得到，例如使用适宜的离子交换树脂。
- [0042] 除非另有说明，本文中使用的烷基及烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烷基氨基、烷基氨基烷基、烷基 - 芳基、烷基 - 杂环基团、烷氧基 - 芳基和烷氧基 - 杂环基团中的烷基部分可以为直链，或者当有足够数目的碳原子（即最少 3 个）时，也可以为支链和 / 或环状。此外，当有足够数目的碳原子（即最少 4 个）时，这些基团也可以为部分环状的。这些烷基及烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基烷氧基、烷基氨基、烷基氨基烷基、烷基 - 芳基、烷基 - 杂环基团、烷氧基 - 芳基和烷氧基 - 杂环基团中的烷基部分可以为饱和的，或者当有足够数目的碳原子（即最少 2 个）时，也可以为不饱和的。除非另有说明，这些基团可以被一个或多个卤素、特别是氟原子取代。
- [0043] 为了避免疑问，烷氧基和烷氧基烷氧基通过该基团中的氧原子与分子其余部分相连，烷基氨基通过该基团中氨基部分的氮原子与分子其余部分相连，烷基氨基烷基、烷氧基烷基、烷基 - 芳基和烷基 - 杂环基团通过该基团中的烷基部分与分子其余部分相连，以及烷氧基 - 芳基和烷氧基 - 杂环基团通过该基团中的烷氧基部分的烷基部分与分子其余部分相连。
- [0044] 术语“卤素”在本文中使用时，包括氟、氯、溴和碘。
- [0045] 为了避免疑问，当本发明化合物中的两个或多个取代基（例如 R^1 和 R^1 ）可能相同

时,各个取代基的实际意义彼此独立。例如,在其中 R^1 和 R^1 均表示 C_{1-6} 烷基的情形中,这两个烷基可以相同或不同。类似地,当芳基和杂环基团被不止一个本文所述的取代基取代时,不能认为各个取代基是互相依赖的。

[0046] C_{6-10} 芳基包括苯基、萘基等(优选苯基)。芳香基团上优选的任选取代基包括卤素、-OH、氰基、硝基、 C_{1-6} (例如 C_{1-3}) 烷氧基,特别是 C_{1-6} (例如 C_{1-3}) 烷基(例如甲基)和 C_{1-6} (例如 C_{1-3}) 烷氧基。

[0047] 可以提及的 Het(Het¹、Het²、Het³ 和 Het⁴) 包括含有 1-4 个杂原子(选自氧、氮和 / 或硫)且环系中原子的总数为 5-12 的杂环。Het(Het¹、Het²、Het³ 和 Het⁴) 基团可以是完全饱和、完全芳香性、部分芳香性和 / 或合适的二环。可以提及的杂环基团包括苯并二氧杂环己烷基(benzodioxanyl)、苯并二氧杂环庚烷基(benzodioxepanyl)、苯并二氧杂环戊烯基(benzodioxolyl)、苯并呋喃基、苯并呋喃啉基、苯并咪唑基、苯并吗啉基、苯并噻吩基、色满基 Chromanyl)、肉碱基、二氧杂环己烷基(dioxanyl)、呋喃基、乙内酰脲基(hydantoinyl)、咪唑基、咪唑并 [1,2-a] 吡啶基、吲哚基、异喹啉基、异噁唑基、马来酰亚胺基(maleimido)、吗啉基、噁唑基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷酮基、吡咯烷基、吡咯啉基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、3- 二氧噻吩烯基(sulfolenyl)、四氢吡喃基、四氢呋喃基、噻唑基、噻吩基、二氢苯并噻喃基(thiochromanyl)、三唑基、四唑基等。可以提及的 Het¹ 取值包括呋喃基、噻唑基,更尤其是噻吩基(例如 2- 噻吩基或 3- 噻吩基)和吡啶基(例如 2- 吡啶基)。可以提及的 Het² 取值包括呋喃基、噻吩基、噻唑基和吡啶基。可以提及的 Het³ 和 Het⁴ 取值包括吡啶基。

[0048] 如果适宜的话,Het(Het¹、Het²、Het³ 和 Het⁴) 基团上的取代基可以位于环系中的任意原子上,包括杂原子。Het(Het¹、Het²、Het³ 和 Het⁴) 基团的连接点可以通过环系中的任意原子,包括(如果适宜的话)杂原子,或者位于任意稠合碳环(可以作为环系一部分出现)上的原子。Het(Het¹、Het²、Het³ 和 Het⁴) 基团还可以是 N- 或 S- 氧化形式。

[0049] 含有取代基 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 和 Y_4 的优选环系包括苯基。为了避免疑问,式 I 化合物中含有基团 Z_1 和 Z_2 的环系本身具有芳香性。在某些情形下,例如如果 Z_1 和 Z_2 之一表示 -N-,则本领域技术人员应该理解另外的 H 原子可以视需要与 N 原子结合,以保证满足价键规则。含有 Z_1 和 Z_2 的优选环系包括噁唑基、噻唑基、吡啶基、呋喃基,更尤其是噻吩基和苯基。

[0050] 在这方面,本发明化合物可以存在互变现象。所有的互变异构形式及其混合物包括在本发明范围内。

[0051] 本发明化合物还含有一或多个不对称碳原子,因而具有光学活性和 / 或非对映异构现象。非对映异构体可以使用常规技术分离,例如色谱或分步结晶。使用常规技术,例如分步结晶或 HPLC 技术分离化合物的各种外消旋或其它混合物,可以得到各种立体异构体。或者,希望的光学异构体可以通过将适宜的光学活性起始物料在不引起外消旋化或差向异构化的条件下反应获得,或者通过例如借助同手性酸(homochiral acid)衍生化,然后通过常规方法(例如 HPLC、硅胶色谱法)分离非对映异构衍生物而获得。所有的立体异构体包括在本发明范围内。

[0052] 优选的本发明化合物包括下述化合物,其中:

[0053] (i) 当 X_1 表示 $-C(R^1)-$ 时:

- [0054] (a) X_3 表示 $-C(R^2)-$ 以及 X_4 表示 $-N-$;
- [0055] (b) X_3 和 X_4 均表示 N ;或者更优选地,
- [0056] (c) X_3 表示 $-C(R^2)-$ 以及 X_4 表示 $-C(R^3)-$;或者
- [0057] (ii) 当 X_1 表示 $-N-$ 时,
- [0058] (a) X_3 表示 $-N-$ 以及 X_4 表示 $-C(R^3)-$;
- [0059] (b) X_3 和 X_4 均表示 $-N$;或者更优选地,
- [0060] (c) X_3 表示 $-C(R^2)$ 以及 X_4 表示 $-C(R^3)-$ 。
- [0061] 优选的式 I 化合物包括下述化合物,其中 :
- [0062] A 表示 $-CH_2-$ 、 $-C(O)-CH_2-$ 或 $-CH_2-CH_2-$;
- [0063] X^3 表示 $-C(R^2)-$;
- [0064] X^4 表示 $-C(R^3)-$;
- [0065] R^1 表示 :
- [0066] 氢 ;
- [0067] 卤素 (例如氯) ;
- [0068] C_{1-4} 烷基,例如甲基、乙基和丁基 (例如正丁基),所述烷基任选被一个或多个氟原子取代 (从而形成例如三氟甲基) ;
- [0069] Ar^1 ,例如苯基 ;
- [0070] Het^1 ,例如噻吩基 (例如 2-噻吩基或 3-噻吩基) 或吡啶基 (例如 2-吡啶基) ;或者
- [0071] $-C(O)-C_{1-3}$ 烷基 (例如 $-C(O)-$ 甲基) ;
- [0072] R^2 表示 C_{1-3} 烷基,或者特别是 H ;
- [0073] R^3 表示 C_{1-3} 烷基,或者特别是 H ;或者
- [0074] R^2 和 R^3 相连形成另一个苯环,任选含有 1 个或 2 个 (例如 1 个) 杂原子 (例如氮),从而形成例如吡啶环 ;
- [0075] Y_1 、 Y_2 、 Y_3 和 Y_4 均表示 $-CH-$;
- [0076] Z_1 表示 $-CH=CH-$,或者特别是 $-S-$;
- [0077] Z_2 表示 $-CH-$;
- [0078] R^4 表示 $-S(O)_2N(H)C(O)R^6$;
- [0079] R^5 表示 C_{1-4} 烷基,例如正丁基,或者更特别是异丁基 ;
- [0080] R^6 表示 C_{1-4} 烷氧基 $-C_{1-3}$ 烷基或 C_{1-4} 烷氧基 (例如正丁氧甲基、异丁氧基,特别是正丁氧基)。
- [0081] 含有取代基 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 的优选环系包括 1,2,4-三唑基、四唑基,更特别是吡唑基和咪唑基。
- [0082] 当 R^4 表示 $-S(O)_2N(H)C(O)R^6$ 、 $-S(O)_2N(H)S(O)_2R^6$ 或 $-C(O)N(H)S(O)_2R^6$ 时, R^6 的优选取值包括正丁氧甲基、异丁氧基,特别是正丁氧基。
- [0083] 当 X^3 和 X^4 分别表示 $-C(R^2)-$ 和 $-C(R^3)-$,以及 R^2 和 R^3 相连时,优选 :
- [0084] X^1 表示 $-C(R^1)-$ 以及 X^2 表示 $-N-$;和 / 或
- [0085] 所得到的二芳基环系表示 5,6-稠合二芳基环系,例如苯并咪唑基 (例如苯并咪唑-1-基) 或氮杂苯并咪唑基 (例如咪唑并 [4,5-b] 吡啶-3-基或咪唑并 [4,5-b] 吡

啉-1-基)。

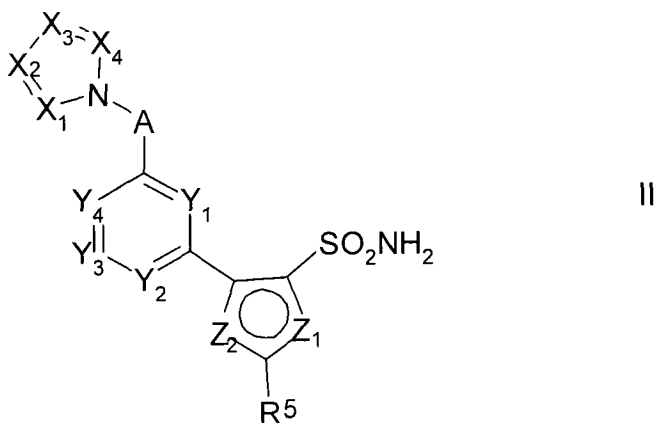
[0086] 更优选的本发明化合物包括下文所述的实施例化合物。

[0087] 式 I 化合物可以按照本领域普通技术人员熟知的技术制备,例如下文所述的方法。

[0088] 根据本发明另一方面,提供了制备式 I 化合物的方法,所述方法包括:

[0089] (i) 对于其中 R^4 表示 $-S(O)_2N(H)C(O)R^6$ 或 $-S(O)_2N(H)S(O)_2R^6$ 以及 R^6 如上文定义的式 I 化合物,将式 II 化合物

[0090]



[0091] 其中 A、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 Z_1 、 Z_2 和 R^5 如上文定义,与式 III 化合物

[0092] R^6GL^1 III

[0093] 其中 G 表示 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ (如果适宜的话), L^1 表示适宜的离去基团例如卤素 (例如氯或溴) 以及 R^6 如上文定义,例如在室温左右或高于室温 (例如至多 $60-70^\circ C$) 和适宜碱 (例如吡咯烷基吡啉、吡啉、三乙胺、三丁胺、三甲胺、二甲氨基吡啉、二-异丙基胺、1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳-7-烯、氢氧化钠、碳酸钠或其混合物) 和适宜溶剂 (例如吡啉、二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃、二甲基甲酰胺、三氟甲苯、三乙胺、水或其混合物) 存在下反应。对于其中 G 是 $-C(O)-$ 的式 III 化合物而言,优选的碱/溶剂体系包括吡咯烷基吡啉/吡啉、吡咯烷基吡啉/三乙胺、二甲氨基吡啉/吡啉、二甲氨基吡啉/三乙胺、碳酸钠/二氯甲烷/水或吡咯烷基吡啉/三乙胺/二氯甲烷。对于其中 G 是 $-S(O)_2-$ 的式 III 化合物而言,优选的碱/溶剂体系包括 NaOH/THF;

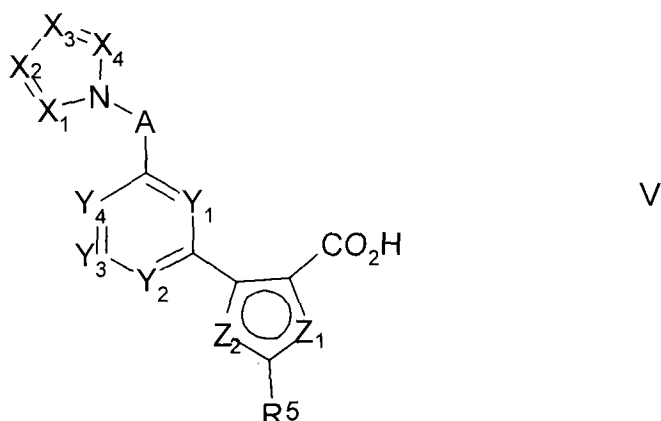
[0094] (ii) 对于其中 R^4 表示 $-S(O)_2N(H)C(O)R^6$ 以及 R^6 表示 C_{1-6} 烷氧基 $-C_{1-6}-$ 烷基的式 I 化合物,将本文所述式 II 化合物与式 IV 化合物

[0095] $R^{6a}CO_2H$ IV

[0096] 其中 R^{6a} 表示 C_{1-6} 烷氧基 $-C_{1-6}-$ 烷基,例如在与上述方法步骤 (i) 类似的条件下,在适宜偶联试剂 (例如 1,1'-羰基-二咪唑, N,N'-二环己基碳二亚胺、N,N'-二琥珀酰亚胺基碳酸酯、苯并三唑-1-基氧基三(二甲氨基)磷鎓六氟磷酸盐 (phosphoniumhexafluorophosphate)、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓 (tetramethyluronium) 六氟磷酸盐、苯并三唑-1-基-氧基-三-吡咯烷基 (pyrrolidino)-磷鎓六氟磷酸盐、溴代-三-吡咯烷基磷鎓六氟磷酸盐或 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓四氟碳酸盐)、适宜碱 (如上述方法步骤 (i) 中所述) 和适宜溶剂 (如上述方法步骤 (i) 中所述) 存在下偶联;

[0097] (iii) 对于其中 R^4 表示 $-C(O)N(H)S(O)_2R^6$ 以及 R^6 如上文定义的式 I 化合物, 将式 V 化合物

[0098]



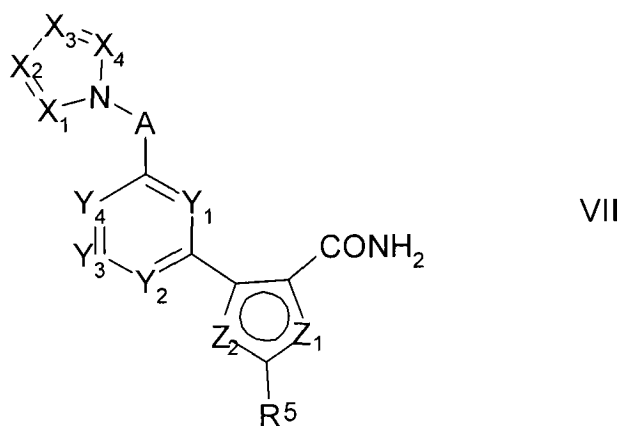
[0099] 其中 A、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 Z_1 、 Z_2 和 R^5 如上文定义, 与式 VI 化合物

[0100] $R^6S(O)_2NH_2$ VI

[0101] 其中 R^6 如上文定义, 例如在适宜的偶联试剂 (如上述方法步骤 (ii) 中所述) 存在下, 在与上述制备其中 R^4 表示 $-S(O)_2N(H)C(O)R^6$ 以及 R^6 表示 C_{1-6} 烷氧基 $-C_{1-6}$ - 烷基的式 I 化合物 (即方法步骤 (ii)) 所述类似的条件下偶联;

[0102] (iv) 对于其中 R^4 表示 $-C(O)N(H)S(O)_2R^6$ 以及 R^6 如上文定义的式 I 化合物, 将式 VII 化合物

[0103]



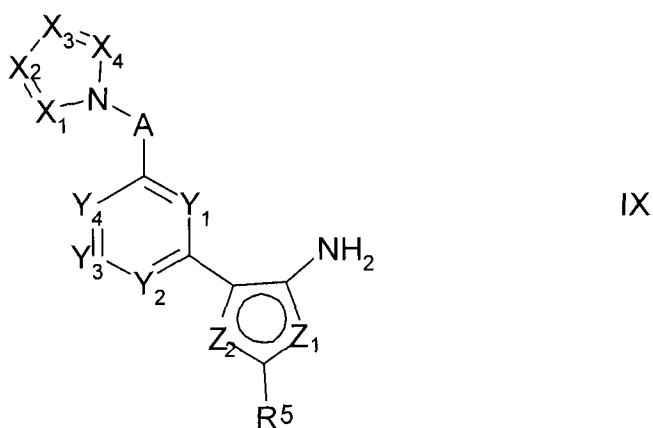
[0104] 其中 A、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 Z_1 、 Z_2 和 R^5 如上文定义, 与式 VIII 化合物

[0105] $R^6S(O)_2Cl$ VIII

[0106] 其中 R^6 如上文定义, 例如在 50°C 左右, 在适宜碱 (例如氢氧化钠) 和适宜有机溶剂 (例如 THF) 存在下偶联;

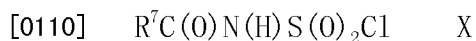
[0107] (v) 对于其中 R^4 表示 $-N(H)S(O)_2N(H)C(O)R^7$ 以及 R^7 如上文定义的式 I 化合物, 将式 IX 化合物

[0108]



IX

[0109] 其中 A、X₁、X₂、X₃、X₄、Y₁、Y₂、Y₃、Y₄、Z₁、Z₂ 和 R⁵ 如上文定义,与式 X 化合物



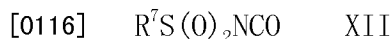
[0111] 其中 R⁷ 如上文定义,例如在室温及其附近的温度下,在适宜碱(例如氢氧化钠或三乙胺)和适宜有机溶剂(例如苯或二氯甲烷)存在下反应;

[0112] (vi) 对于其中 R⁴ 表示 -N(H)C(O)N(H)S(O)₂R⁷ 以及 R⁷ 如上文定义的式 I 化合物,将上述式 IX 化合物与式 XI 化合物



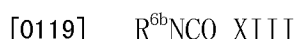
[0114] 其中 R^x 表示适宜的离去基团例如卤素(例如氯或溴)或烷氧基(例如 -O-C₁₋₂ 烷基)以及 R⁷ 如上文定义,例如在室温及其附近的温度下,在适宜有机溶剂(例如二氯甲烷)存在下反应。或者,当 R^x 可以表示 -OH 时,所述偶联反应可以在例如上述方法 (ii) 中所述的条件下进行;

[0115] (vii) 对于其中 R⁴ 表示 -N(H)C(O)N(H)S(O)₂R⁷ 以及 R⁷ 如上文定义的式 I 化合物,将上述式 IX 化合物与式 XII 的异氰酸酯化合物



[0117] 其中 R⁷ 如上文定义,例如在室温及其附近的温度下,在适宜有机溶剂(例如二氯甲烷)存在下反应;

[0118] (viii) 对于其中 R⁴ 表示 -S(O)₂N(H)C(O)R⁶ 以及 R⁶ 表示 C₁₋₆ 烷基氨基的式 I 化合物,将上述式 II 化合物与式 XIII 的异氰酸酯化合物



[0120] 其中 R^{6b} 是 C₁₋₆ 烷基,例如在室温及其附近的温度下,在适宜碱(例如氢氧化钠或氢氧化钾)和适宜有机溶剂(例如丙酮或乙腈)存在下反应;

[0121] (ix) 对于其中 R⁴ 表示 -S(O)₂N(H)C(O)R⁶ 以及 R⁶ 表示二 -C₁₋₆ 烷基氨基的式 I 化合物,将其中 R⁴ 表示 -S(O)₂N(H)C(O)R⁶ 以及 R⁶ 表示 C₁₋₆ 烷氧基的相应式 I 化合物与式 XIV 的胺

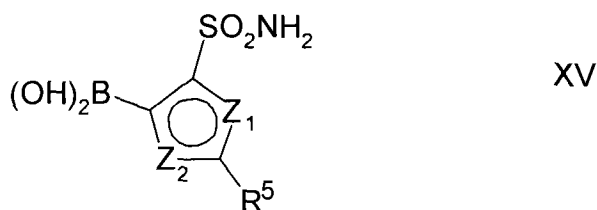


[0123] 其中 R^{6c} 和 R^{6d} 独立地表示 C₁₋₆ 烷基,例如在室温以上的温度(例如 70°C -100°C)下,在适宜有机溶剂(例如甲苯)存在下反应;或者

[0124] (x) 对于其中 R¹、R² 或 R³ 表示卤素的式 I 化合物,将相应于其中 R¹、R² 和 / 或 R³ 表示适宜的离去基团(例如吡啶鎓基团)的式 I 化合物与卤化物(例如氯化物、溴化物或碘化物)离子源在本领域技术人员已知的反应条件下反应。

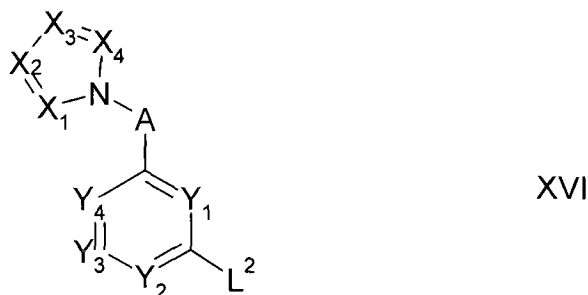
[0125] 式 II 化合物可以通过将式 XV 化合物或其 N- 被保护的衍生物

[0126]



[0127] 其中 R⁵、Z¹ 和 Z² 如上文定义, 与式 XVI 化合物

[0128]



[0129] 其中 L² 表示适宜的离去基团, 例如甲基磺酸酯 (例如三氟甲基磺酸酯) 或卤素例如碘或溴, 以及 A、X₁、X₂、X₃、X₄、Y₁、Y₂、Y₃ 和 Y₄ 如上文定义, 例如在适宜偶联催化剂体系 (例如钯催化剂如 Pd(PPh₃)₄ 或 Pd(OAc)₂/ 配体 (其中配体可以是例如 PPh₃、P(o-Tol)₃ 或 1, 1'-双(二苯基膦)二茂铁)) 和适宜碱 (例如氢氧化钠、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、三乙胺或二-异丙基胺)) 以及适宜溶剂体系 (例如甲苯、乙醇、二甲氧基甲烷、二甲基甲酰胺、乙二醇二甲醚、水、二噁烷或其混合物) 存在下反应制备得到。上述反应可以在高于室温下进行 (例如在所使用溶剂体系的回流温度下)。如果使用式 XV 化合物的保护形式, 则上述反应可以随后在标准条件例如下文所述条件下脱保护 SO₂NH- 基团。

[0130] 其中 R¹、R² 和 R³ 不表示 H 或卤素的式 II 化合物可以通过将其中 R¹、R² 和 / 或 R³ (如果适宜的话) 表示卤素 (例如溴) 的相应式 II 化合物与式 XVIa 化合物

[0131] R^a-B(OH)₂ XVIa

[0132] 其中 R^a 表示 R¹、R² 或 R³ (如果适宜的话), 条件是不表示 H 或卤素, 例如在与上述制备式 II 化合物第一种方法类似的条件下反应制备得到。

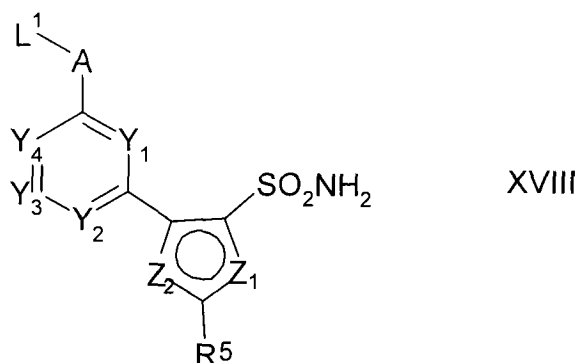
[0133] 或者, 式 II 化合物可以通过将式 XVII 化合物

[0134]



[0135] 其中 X₁、X₂、X₃ 和 X₄ 如上文定义, 与式 XVIII 化合物或其 N- 被保护的衍生物

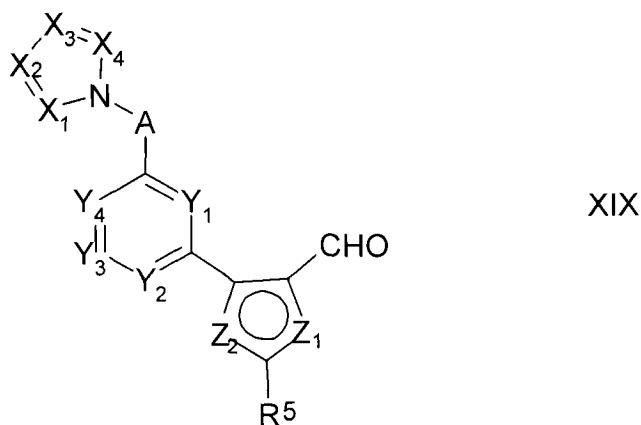
[0136]



[0137] 其中 A、Y₁、Y₂、Y₃、Y₄、Z₁、Z₂、R⁵ 和 L¹ 如上文定义 (L¹ 尤其可以表示溴), 例如在室温左右或低于室温或者优选高于室温 (例如 80°C) 下, 任选在适宜碱 (例如叔丁氧化钾、氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸钠、三乙胺或二-异丙基乙基胺) 和适宜有机溶剂 (例如 DMSO、二噁烷、DMF、THF 或 CH₂Cl₂) 存在下反应制备得到。在不使用碱的情形中, 本领域技术人员应该理解可能需要使用至少 2 当量的式 XVII 化合物。如果使用式 XVIII 化合物的保护形式, 则上述反应随后可以在标准条件例如下文所述条件下脱保护 SO₂NH- 基团。或者其中 Z₁ 是 -CH=CH- 以及 Z₂ 是 -CH- 的式 II 化合物可以参照特别是 US 专利号 5, 312, 820 中描述的方法制备。另外, 其中 Z₁ 是 -S- 以及 Z₂ 是 -CH- 的式 II 化合物可以参照特别是 UK 专利申请 GB 2281298 中描述的方法制备。

[0138] 式 V 化合物可以通过将式 XIX 化合物

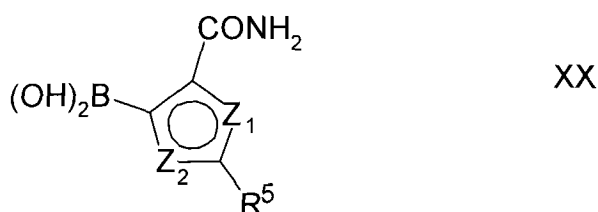
[0139]



[0140] 其中 A、X₁、X₂、X₃、X₄、Y₁、Y₂、Y₃、Y₄、Z₁、Z₂ 和 R⁵ 如上文定义, 例如在标准氧化条件下, 在适宜氧化剂例如高锰酸钾或氧化铬 (VI) 存在下氧化制备得到。

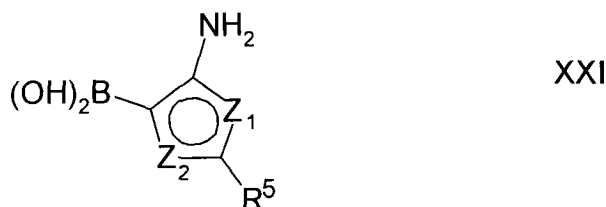
[0141] 式 VII 和 IX 化合物可以通过将上述式 XVI 化合物与 (在式 VII 化合物情形中) 式 XX 化合物

[0142]



[0143] 或 (在式 IX 化合物情形中) 式 XXI 化合物或者它们的 N- 被保护的衍生物

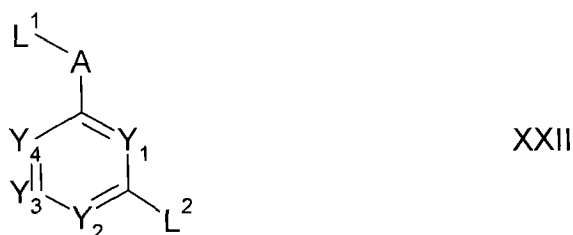
[0144]



[0145] 其中在两种情形中 Z_1 、 Z_2 和 R^5 如上文定义,例如在与上述制备式 II 化合物(第一种方法)类似的条件下反应制备得到。如果使用式 XX 和 XXI 化合物的保护形式,则上述反应随后可以在标准条件下(例如使用酸)脱保护 $NH-$ 基团。

[0146] 式 XVI 化合物可以通过标准技术制备,例如通过将上述式 XVII 化合物与式 XXII 化合物

[0147]



[0148] 其中 A 、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 、 L^1 和 L^2 如上文定义,例如在与上述制备式 II 化合物(第三种方法)类似的条件下反应制备得到。

[0149] 其中 A 表示 $-CH_2-$ 或 $-CH_2-CH_2-$ 的式 XVI 化合物可以通过分别还原其中 A 表示 $-C(O)-$ 或 $-C(O)-CH_2$ 的相应式 XVI 化合物制备得到。在每种情形中,可以使用适宜的还原条件(例如使用化学选择性还原剂)。在前者的情形中,适宜的还原剂包括硼烷和氢化铝锂。在后者的情形中,适宜的条件包括在酸(例如 CH_3COOH 或 CF_3COOH)存在下使用 $NaBH_4$; Wolff-Kishner 还原条件(即通过将羰基转化为腙后再进行碱诱导的消除反应);将羰基转化为硫代乙缩醛类似物(例如通过与二噻烷反应)后再使用例如 Raney 镍还原;还原成相应醇(例如在 $NaBH_4$ 存在下、在醇溶剂中)后再将该醇转化为相应的硫代酸酯(thioester)(例如通过在碱和溶剂(例如 NaH 的 THF 溶液)中使用 CS_2 , 使用烷基卤化物还原以转化相应的烷基硫代酸酯),最后所形成的烷基硫代酸酯使用适宜的试剂或试剂混合物,例如 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_3SnH$ (例如(丁基) $_3SnH$)和催化用量的 AIBN(氮杂-异丁腈)、二-烷基(例如二- C_{1-6} 烷基)亚磷酸酯或次磷酸处理,这些均在本领域技术人员已知的反应条件下进行(例如在与 $(C_{1-6} \text{ 烷基})_3SnH$ 和 AIBN 反应的情形中,在适宜溶剂(例如 THF)存在和高温下(例如回流)),或者在次磷酸存在下使用碘的乙酸溶液还原。

[0150] 式 XVII 化合物可以方便获得。例如,其中 X^1 和 / 或 X^4 分别表示 $-C(R^1)-$ 和 $-C(R^3)-$, 以及 R^1 和 / 或 R^3 表示 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-3} 烷基、 $-Ar^2$ 、 C_{1-3} 烷基、 $-Het^2$ 、卤素、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-Ar^4$ 或 $-C(O)-Het^4$ 的式 XVII 化合物可以按照下文描述的文献步骤制备,或者通过将其中 R^1 和 / 或 R^3 (如果适宜的话)表示氢的适宜式 I 化合物与适宜碱(例如锂金属碱(例如 $BuLi$, 特别是 $n-BuLi$))反应,然后使用式 XXIIa 化合物猝灭制备得到

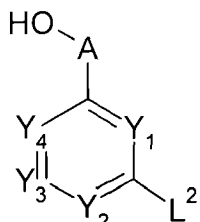
[0151] $R^{q2}L^1$ XXIIa

[0152] 其中 R^{q2} 表示 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-3} 烷基、 $-Ar^2$ 、 C_{1-3} 烷基、 $-Het^2$ 、卤素、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-Ar^4$ 或 $-C(O)-Het^4$ 以及 L^1 如上文定义。上述反应可以在适宜溶剂例如极性疏质子溶剂(例如 THF)存在下、在例如低于室温下(例如 $0^\circ C$ 至 $-78^\circ C$)下,然

后加入适宜的式 XXIIa 化合物而进行（例如引入 C_{1-6} 烷基的烷基溴化物或者引入 $-C(O)-CH_3$ 基团的 $CH_3CON(CH_3)_2$ ）。本领域技术人员应该理解，式 XVII 化合物的 NH 基可能需要先保护（例如通过二乙氧甲基保护，后者可以通过 $HC(OEt)_3$ 和酸（例如对甲苯磺酸）反应引入），然后再除去（例如通过酸水解）。

[0153] 式 XVIII 化合物可以参照特别是 US 专利号 5, 312, 820、UK 专利申请 GB2281298 中描述的方法制备，和 / 或通过将上述式 XV 化合物与式 XXIII 化合物

[0154]

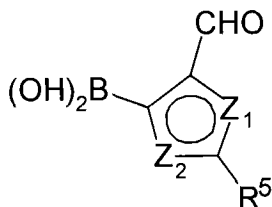


XXIII

[0155] 其中 A、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 和 L^2 如上文定义，例如在与上述制备式 II 化合物（第一种方法）类似的条件下反应，接着将所得中间体中的 OH 基团转化为适宜的离去基团 L^1 而制备得到（例如在其中 L^1 是溴的情形中，上述转化可以通过与 CBr_4 在例如室温或室温左右的温度下、在碱（例如三苯基磷）和适宜有机溶剂（例如 DMF）存在下反应进行）。或者，羟基可以通过使用适宜试剂（例如磺酰卤如甲苯磺酰氯、甲磺酰氯或三氟甲磺酸酐）处理转化为磺酸酯离去基团（例如甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯）。

[0156] 式 XIX 化合物可以通过将上述式 XVI 化合物与式 XXIV 化合物、或其保护（在醛部分）衍生物

[0157]

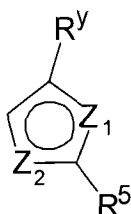


XXIV

[0158] 其中 Z_1 、 Z_2 和 R^5 如上文定义，例如在与上述制备式 II 化合物（第一种方法）类似的条件下反应制备。如果使用式 XXIV 化合物的保护形式，则上述反应随后可以在标准条件下（例如酸水解）脱保护 CHO- 基团。

[0159] 式 XV、XX、XXI 和 XXIV 化合物及其被保护的衍生物可以通过将相应的式 XXV 化合物或其适宜的被保护的衍生物

[0160]



XXV

[0161] 其中 R^y 表示 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NH_2$ 或 $-CHO$ （如果适宜的话）以及 R^5 、 Z_1 和 Z_2 如上文定义，与能够向适宜环系中引入 $-B(OH)_2$ 的试剂体系反应制备。适宜的试剂体系包括三烷基硼酸酯（例如三异丙基硼酸酯）。这类反应可以在低温（例如 $-100^\circ C$ 至 $0^\circ C$ ，

如 -80°C (例如 -78°C) 至 -10°C (例如 -20°C) 下, 在适宜碱 (例如正丁基锂) 和适宜有机溶剂 (例如 THF) 存在下进行, 然后酸水解 (例如在稀 HCl 存在下)。

[0162] 式 XXV 化合物可以使用已知技术获得。例如:

[0163] (a) 其中 R^y 表示 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 或 $-\text{CHO}$ 的式 XXV 化合物及其被保护的衍生物可以通过将式 XXVI 化合物或其被保护的衍生物

[0164]



[0165] 其中 R^{ya} 表示 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 或 $-\text{CHO}$ 以及 Z_1 和 Z_2 如上文定义, 与式 XXVII 化合物

[0166] R^5L^3 XXVII

[0167] 其中 L^3 表示适宜的离去基团 (例如甲苯磺酸酯、苯磺酸酯、甲磺酸酯或卤素例如溴或碘) 以及 R^5 如上文定义, 例如在低于室温的温度 (例如大约 -35°C 至大约 -85°C) 下, 在适宜碱 (例如正丁基锂) 和适宜溶剂 (例如 THF) 存在下反应制备得到。

[0168] (b) 其中 R^y 是 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 的式 XXV 化合物及其 N- 被保护的衍生物可以通过将适宜的式 XXVIII 化合物

[0169]



[0170] 其中 R^5 、 Z_1 和 Z_2 如上文定义, 与用于将 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 基团转化为适宜环系的适宜试剂 (例如在适宜强碱 (例如丁基锂) 存在下的氯磺酸或亚硫酸二氯) 反应, 接着所得到的中间体与氨或其被保护的衍生物 (例如叔丁胺) 在本领域技术人员熟知的条件下反应而制备得到。

[0171] (c) 其中 R^y 表示 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 的式 XXV 化合物的某些被保护的衍生物 (例如烷基如 C_{1-6} 烷基, 如叔丁基被保护的衍生物) 可以通过将上述式 XXVIII 化合物与式 XXIX 化合物

[0172] $\text{R}^z\text{N}=\text{C}=\text{O}$ XXIX

[0173] 其中 R^z 表示适宜的保护基团例如烷基包括 C_{1-6} 烷基如叔丁基, 例如在低温 (如 -78°C 至 0°C 左右), 在适宜碱 (例如正丁基锂) 和适宜溶剂 (例如 THF) 存在下反应制备得到。

[0174] (d) 其中 R^y 表示 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 的式 XXV 化合物的某些被保护的衍生物 (例如烷基如 C_{1-6} 烷基, 如叔丁基被保护的衍生物) 也可以通过将式 XXX 化合物

[0175]



[0176] 其中 R^5 、 Z_1 和 Z_2 如上文定义,与氨水的保护(例如(如 C_{1-6}) 烷基如叔丁基保护)衍生物(例如叔丁胺)在标准偶联条件(参见例如上述制备式 I 化合物所述条件(方法步骤(iii)))下反应制备得到。式 XXX 化合物是本领域已知的,也可以借助于标准技术制备,例如将其中 R^y 是 $-CHO$ 的相应式 XXV 化合物,例如在上述制备式 V 化合物所述的条件下氧化。

[0177] (e) 其中 R^y 是 $-CHO$, Z_1 表示 $-CH=CH-$ 以及 Z_2 表示 $-CH-$ 的式 XXV 化合物及其被保护的衍生物可以通过将其中 Z_1 表示 $-CH=CH-$ 以及 Z_2 表示 $-CH-$ 的式 XXVIII 化合物与用于将醛基引入苯环中的适宜试剂体系(例如 $Zn(CN)_2$ 和 HCl 或者优选 $TiCl_4/CHCl_3$ 、 $SnCl_4/CH_2Cl_2$ 或 1,3,5,7-氮杂金刚烷/TFA)在标准反应条件下反应,然后(如果适宜的话)所得到的苯甲醛在标准条件下保护而制备得到。

[0178] (f) 其中 R^y 是 $-NH_2$, Z_1 表示 $-CH=CH-$ 以及 Z_2 表示 $-CH-$ 的式 XXV 化合物及其 N-保护的衍生物可以通过将其中 Z_1 表示 $-CH=CH-$ 以及 Z_2 表示 $-CH-$ 的式 XXVIII 化合物硝化,然后还原所得到的硝基苯以及(如果适宜的话)保护所得到的氨基苯而制备得到,上述所有步骤可以在标准条件下进行。

[0179] 式 III、IV、VI、VIII、X、XI、XII、XIII、XIV、XVIa、XXII、XXIIa、XXIII、XXVI、XXVII、XXVIII、XXIX 和 XXX 化合物是文献中已知的,既可以商购得到,也可以参照本文所述方法,或者通过常规合成步骤,按照标准技术由可方便获得起始物质使用适宜的试剂和反应条件制备得到。

[0180] 本发明化合物可以由其反应混合物中使用常规技术分离处理。

[0181] 本领域普通技术人员应该理解,在上文和下文描述的方法中,中间体化合物的官能团可能需要使用保护基团进行保护。

[0182] 需要保护的官能基团包括氨磺酰基(sulphonamido)、酰氨基、氨基和醛基。氨磺酰基、酰氨基和氨基的适宜保护基团包括叔丁氧羰基、苄氧羰基、2-三甲基甲硅烷基乙氧羰基(Teoc)或叔丁基。醛基的适宜保护基团包括醇例如甲醇或乙醇及二醇例如 1,3-丙二醇,或者优选 1,2-乙二醇(因此形成环状缩醛)。

[0183] 官能基团的保护和脱保护可以在上述流程图中的反应之前或之后进行。

[0184] 保护基团可以按照本领域普通技术人员熟知的以及下文所述的技术除去。例如,本文所述的保护化合物/中间体可以使用标准脱保护技术(例如使用质子酸或路易斯酸如三氟乙酸、硫酸、甲苯磺酸、三氯化硼或 $Sc(OTf)_3$),通过化学方法转化为未保护化合物。

[0185] 本领域普通技术人员应该理解,为了替代性以及在某些情形下为了更方便的方式得到本发明化合物,上述各方法步骤可以按照不同的顺序进行,和/或各反应可以在整个路线的不同阶段进行(即可以将取代基添加到与特定反应相关的不同中间体上,和/或对后者进行适当的化学转化)。这将决定需要还是不需要保护基。

[0186] 所涉及的化学类型将表明是否需要保护基团及其种类以及完成合成的顺序。

[0187] 保护基团的应用详细描述在“Protective Groups in Organic Chemistry”, JW F McOmie 著, Plenum Press(1973), 和“Protective Groups in Organic Synthesis”, 第 3 版, T. W. Greene & P. G. M. Wutz, Wiley-Interscience(1999) 中。

[0188] 医学和药学应用

[0189] 本发明化合物因具有药理活性而有用。本发明化合物因此可作为药物。

[0190] 因此,根据本发明另一方面,提供了本发明化合物用作药物。

[0191] 特别地,本发明化合物是 AngII 激动剂,更特别地是 AT2 受体激动剂,具体是亚型受体的选择性激动剂,例如可以在下面的测试中证实。

[0192] 因此,预期本发明化合物可用于其中 AngII 内源性产生不足和 / 或希望或需要增强 AngII 作用的病症。

[0193] 另外,预期本发明化合物可用于其中表达 AT2 受体且希望或需要所述受体的兴奋的疾病。

[0194] 本发明化合物可用于治疗以血管收缩、细胞生长和 / 或分化增加、心肌收缩增加、心血管增生 (cardiovascular hypertrophy) 增加和 / 或液体和电解质保持能力增加为特征性疾病。

[0195] 本发明化合物进一步可用于治疗应激 (stress) 相关疾病和 / 或改善微循环和 / 或粘膜保护机制。

[0196] 因此,预期本发明化合物可用于治疗其特征可如上所述的疾病,它们属于例如胃肠道、心血管系统、呼吸道、肾脏、眼、女性生殖 (排卵) 系统和中枢神经系统 (CNS) 疾病。

[0197] 可以提及的胃肠道疾病包括食管炎、巴雷特氏食道 (Barrett' soesophagus)、胃溃疡、十二指肠溃疡、消化不良 (包括非溃疡性消化不良)、胃 - 食道反流、过敏性肠综合征 (IBS)、炎性肠疾病 (IBD)、胰腺炎、肝病 (如肝炎)、胆囊病、多器官衰竭 (MOF) 和脓毒病。可以提及的其它胃肠道疾病包括口干干燥症、胃炎、胃轻瘫、胃酸过多症、胆道疾病、腹部疾病 (coelicia)、局限性回肠炎 (Crohn' s disease)、溃疡性结肠炎、腹泻、便秘、绞痛、吞咽困难、呕吐、恶心、消化不良及舍格伦综合征 (Sjogren' s syndrome)。

[0198] 可以提及的呼吸道疾病包括炎性疾病例如哮喘、阻塞性肺疾病 (如慢性阻塞性肺疾病)、肺炎、肺动脉高压 (pulmonary hypertension) 及成人呼吸窘迫综合征。

[0199] 可以提及的肾脏疾病包括肾衰、肾炎及肾高血压。

[0200] 可以提及的眼疾病包括糖尿病性视网膜病变、早产儿视网膜病变及视网膜微血管病变 (retinal microvascularisation)。

[0201] 可以提及的女性生殖系统疾病包括排卵功能障碍。

[0202] 可以提及的心血管疾病包括高血压、心脏肥大、心力衰竭、动脉粥样硬化、动脉血栓、静脉血栓、内皮功能障碍、内皮损害 (endothelial lesions)、气囊扩张术后狭窄 (post-ballon dilatation stenosis)、血管生成、糖尿病并发症、微脉管功能障碍 (microvascular dysfunction)、心绞痛、心律不齐、间歇性跛行 (claudicatio intermittens)、先兆子痫、心肌梗塞、再梗死 (reinfarction)、缺血性损害、勃起功能障碍及新内膜增生 (neointima proliferation)。

[0203] 可以提及的 CNS 疾病包括认知功能障碍、摄食 (饥饿 / 过饱) 及口渴功能障碍、中风、脑出血、脑栓塞和脑梗塞。

[0204] 本发明化合物还可以用于调节生长代谢和增殖,例如用于治疗肥大病 (hypertrophic disorder)、前列腺增生、自身免疫疾病、牛皮癣、肥胖、神经再生、溃疡愈合、抑制脂肪组织过度增生 (inhibition of adipose tissuehyperplasia)、干细胞分化和增殖、癌症 (例如胃肠道癌、肺癌等)、细胞凋亡、肿瘤 (一般性的 (generally)) 和增生 (hypertrophy)、糖尿病、神经损害及器官排斥。

[0205] 本发明化合物适合用于上述疾病的治疗性和 / 或预防性治疗。

[0206] 本发明另一方面提供了治疗其中 AngII 内源性产生不足的病症、和 / 或其中希望或需要增强 AngII 作用的病症、和 / 或其中表达 AT2 受体且希望或需要所述受体的兴奋的病症的方法,所述方法包括向正在患有或易感染上述病症的人给药治疗有效量的本发明化合物。

[0207] 本发明化合物通常通过口服、静脉内、皮下、面颊、直肠、皮肤、鼻、气管、支气管、及其它任何非肠道途径或通过吸入,以可药用剂型给药。

[0208] 当待治疗的疾病为多器官衰竭时,优选的给药途径为非肠道(如通过注射)途径。否则,本发明化合物的优选给药途径为口服给药。

[0209] 本发明化合物可以单独给药,但优选使用已知的药物制剂给药,包括用于口服给药的片剂、胶囊剂或酏剂,用于直肠给药的栓剂,用于非肠道或肌内给药的无菌溶液剂或混悬剂。

[0210] 这些剂型可以按照标准和 / 或公认的制药规范制备。

[0211] 因此,本发明另一方面提供了药物制剂,其中含有本发明化合物和可药用佐剂、稀释剂或载体。

[0212] 本发明化合物也可以与本领域已知的其它 AT2 激动剂、以及本领域已知的 AT1 受体拮抗剂例如氯沙坦、或者血管紧张素转化酶 (ACE) 抑制剂组合给药。

[0213] 根据本发明另一方面,提供了组合产品,其中含有:

[0214] (A) 本发明化合物;和

[0215] (B) AT1 受体拮抗剂或 ACE 抑制剂,

[0216] 其中将 (A) 和 (B) 各组分与可药用佐剂、稀释剂或载体混合进行配制。

[0217] 所述组合产品提供了本发明化合物与 AT1 受体拮抗剂或 ACE 抑制剂的组合给药方式,因此可以为单独制剂的形式提供,其中至少一种上述制剂中含有本发明化合物,且至少一种含有 AT1 受体拮抗剂或 ACE 抑制剂,或者也可以以组合制剂形式(即以含有本发明化合物和 AT1 受体拮抗剂或 ACE 抑制剂的单一制剂形式)提供(即配制)。

[0218] 因此,本发明进一步提供了:

[0219] (1) 药物制剂,其中含有与可药用佐剂、稀释剂或载体混合的本发明化合物及 AT1 受体拮抗剂或 ACE 抑制剂;以及

[0220] (2) 多部分组成的试剂盒(a kit of parts),其中含有下述组分:

[0221] (a) 药物制剂,其中含有与可药用佐剂、稀释剂或载体混合的本发明化合物;和

[0222] (b) 药物制剂,其中含有与可药用佐剂、稀释剂或载体混合的 AT1 受体拮抗剂或 ACE 抑制剂,

[0223] 所述组分 (a) 和 (b) 各自以适合与另一种组分组合给药的形式提供。

[0224] 根据待治疗的疾病和患者及给药途径,本发明化合物可以按照不同的剂量给药。

[0225] 尽管剂量随病人不同而不同,但是适宜的日剂量为约 1-1000mg/ 患者,以一个或多个剂量给药。更优选的日剂量为 2.5-250mg/ 患者。

[0226] 本发明化合物的个体剂量(individual dose)可以为 1-100mg。

[0227] 在任何情形下,医师或本领域技术人员能够确定最适合患者个体的实际使用剂量,该剂量可能随待治疗疾病及特定患者的年龄、性别及应答情况变化而变化。上述剂量是

一般病例的范例；当然也会存在其中需要更高或更低剂量范围的个别情形，这些剂量范围都落入本发明范围内。

[0228] 本发明化合物具有选择性与 AT₂ 受体结合并显示出激动活性的优势。化合物“选择性结合”AT₂ 受体，发明人认为是指对相关化合物的亲和力比例 (AT₂ : AT₁) 为至少 5 : 1, 优选至少 10 : 1, 更优选至少 20 : 1。

[0229] 本发明化合物还可能具有下述优点：它们可能比本领域已知的化合物更有效、毒性更低、作用时间更长、更强效 (potent)、副作用产生更少、更易吸收和 / 或药代动力学性质更好 (如口服生物利用度更好和 / 或清除率更低)，和 / 或其它有益的药理学、物理或化学性质。

[0230] 生物学试验

[0231] 可以使用下面的试验步骤。

[0232] 试验 A

[0233] 使用大鼠肝膜 AT₁ 受体进行受体结合分析

[0234] 按照 Dudley 等人 (Mol. Pharmacol. (1990) 38, 370) 的方法制备大鼠肝膜。 [¹²⁵I] Ang II 与膜的结合以 0.5mL 的终体积中进行，其中含有 50mM Tris-HCl (pH 7.4)、100mM NaCl、10mM MgCl₂、1mM EDTA、0.025% 杆菌肽、0.2% BSA (牛血清白蛋白)、相当于 5mg 原始组织重量的肝组织匀浆、 [¹²⁵I] Ang II (70000cpm, 0.03nM) 及不同浓度的待测物质。将样品在 25°C 下培养 1h, 利用 Brandel 细胞收集器 (harvester), 通过用 Whatman GF/B 玻璃纤维滤膜片 (filter sheet) 过滤终止结合。滤膜用 4×2mL Tris-HCl (pH7.4) 洗涤并转移至试管中。用 γ 计数器测定放射性。通过使用 6 种不同浓度 (0.03–5nmol/L) 的标记 [¹²⁵I] AngII 测定 Ang II 结合 AT₁ 受体的特性。非特异性结合在 1 μ M Ang II 存在下测定。由总结合 [¹²⁵I] AngII 减去非特异性结合即为特异性结合。利用 GraFit (Erithacus Software, UK) 对使用 Ang II 得到的数据进行 Scatchard 分析, 计算出解离常数 ($K_d = 1.7 \pm 0.1$ nM, $[L] = 0.057$ nM)。结合数据完全符合单点拟合 (one-site fit)。所有实验至少重复三次。

[0235] 试验 B

[0236] 利用猪子宫肌层膜 AT₂ 受体进行受体结合分析

[0237] 按照 Nielsen 等人 (Clin. Exp. Pharm. Phys. (1997) 24, 309) 的方法由猪子宫制备子宫肌层膜。通过加入 1 μ M 选择性 AT₁ 抑制剂, 可以阻断所有可以由于化合物与 AT₁ 受体结合而产生的可能干扰。 [¹²⁵I] Ang II 与膜的结合在 0.5mL 的终体积中进行，其中含有 50mM Tris-HCl (pH 7.4)、100mM NaCl、10mM MgCl₂、1mM EDTA、0.025% 杆菌肽、0.2% BSA、相当于 10mg 原始组织重量的匀浆、 [¹²⁵I] Ang II (70000cpm, 0.03nM) 及不同浓度的试验物质。样品在 25°C 下培养 1h, 利用 Brandel 细胞收集器, 通过用 Whatman GF/B 玻璃纤维滤膜片过滤终止结合。滤膜用 3×3mL Tris-HCl (pH7.4) 洗涤并转移至试管中。用 γ 计数器测定放射性。通过使用 6 种不同浓度 (0.03–5nmol/L) 的标记 [¹²⁵I] Ang II 测定 Ang II 结合 AT₂ 受体的特性。非特异性结合在 1 μ M AngII 存在下测定。由总结合 [¹²⁵I] AngII 减去非特异性结合即为特异性结合。利用 GraFit (Erithacus Software, UK) 对使用 Ang II 得到的数据进行 Scatchard 分析, 计算出解离常数 ($K_d = 0.7 \pm 0.1$ nM, $[L] = 0.057$ nM)。结合数据完全符合单点拟合。所有实验至少重复三次。

[0238] 试验 C

[0239] 十二指肠粘膜碱性分泌分析

[0240] 按照 Flemström 等人在 Am. J. Physiol. (1982) 243, G348 中描述的方法, 将化合物与使用巴比妥酸盐麻醉的大鼠的十二指肠粘膜接触, 后者准备用于十二指肠粘膜碱性分泌原位滴定 (titration)。

[0241] 本发明通过下面的实施例进行示例性说明。

[0242] 实施例 1

[0243] N-丁氧羰基-3-(4-咪唑-1-基甲基苯基)-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺

[0244] (a)N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺

[0245] 在 N₂ 气氛下, 将噻吩-2-磺酰氯 (15g, 0.082mol) 溶解于 CHCl₃ (200mL) 中, 然后冷却至 0°C。然后向反应混合物中逐滴加入溶解于 CHCl₃ (50mL) 中的叔丁胺 (25.9mL, 0.246mol)。反应混合物在室温下搅拌 1h, 然后回流 10min。加入甲苯 (700mL), 有机相用水洗涤 (3×50mL), 干燥并真空浓缩。副标题产物在接下来的步骤中直接使用, 不再进一步纯化。

[0246] ¹H NMR δ (CDCl₃): 7.60 (1H, dd, J = 1.3, 3.8Hz), 7.53 (1H, dd, J = 1.3, 5.0Hz), 7.02 (1H, dd, J = 5.0, 3.8Hz), 5.13 (1H, m), 1.24 (9H, m)。

[0247] ¹³C NMR δ (CDCl₃): 145.0, 131.7, 131.2, 127.0, 55.1, 29.9。

[0248] (b)5-异丁基-N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺

[0249] 在 N₂ 下, 将 N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺 (10g, 0.046mol, 参见前面步骤 (a)) 溶解于 THF (85mL) 中, 然后冷却至 -78°C。通过注射器加入 n-BuLi (1.6M, 76.9mL, 0.12mol)。反应混合物在 -78°C 下搅拌 30min., 然后在 -40°C 下搅拌 2h。向反应混合物中逐滴加入碘-2-甲基丙烷 (10.5mL, 0.09mol)。反应混合物在室温下搅拌过夜。反应用 NH₄Cl (aq.) 猝灭, EtOAc 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥并真空浓缩。粗产物柱色谱法纯化 (己烷: EtOAc (10 : 1)) 得到副标题化合物, 55% 收率 (7.0g, 0.025mol)。

[0250] ¹H NMR δ (CDCl₃): 7.43 (1H, d, J = 3.6Hz), 6.67 (1H, d, J = 3.8Hz), 4.83 (1H, m), 2.67 (2H, d, J = 7Hz), 1.88 (1H, m), 1.26 (9H, m), 0.93 (6H, J = 6.6Hz)。

[0251] ¹³C NMR δ (CDCl₃): 145.0, 131.7, 131.2, 127.0, 55.1, 29.9。

[0252] (c)5-异丁基-2-(N-叔丁基氨基磺酰基)噻吩-3-硼酸

[0253] 在 N₂ 下, 将 5-异丁基-N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺 (10.6g, 0.039mol, 参见前面步骤 (b)) 溶解于 THF (165mL) 中, 然后冷却至 -78°C。通过注射器加入 n-BuLi (1.6M, 60.19mL, 0.096mol)。反应混合物在 -20°C 下搅拌 4h。然后通过注射器加入硼酸三异丙酯 (13.3mL, 0.058mol), 反应混合物在室温下搅拌过夜。反应用 2M HCl (20mL) 猝灭。有机相分离后, 水相用 EtOAc 萃取 (3×100mL)。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥并真空浓缩。产物直接使用不再进一步纯化。

[0254] MS (ESI⁺) m/z : 236.8

[0255] (d)3-(3-羟甲基苯基)-5-异丁基-N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺

[0256] 将间溴苄醇 (1.05g, 5.80mmol)、5-异丁基-2-(N-叔丁基氨基磺酰基)噻吩-3-硼酸 (2.41g, 7.55mmol; 参见步骤 (c))、Pd(PPh₃)₄ (270mg, 0.235mmol)、NaOH (19.1mL, 1.5M aq, 28.6mmol)、EtOH (5.0mL) 和甲苯 (30mL) 在 N₂ 和 90°C 下搅拌大约 4h。冷却后, 向反应混合物中加入水 (10mL), 随后用乙酸乙酯萃取。合并的有机相干燥并真空浓缩。粗产物柱

色谱法纯化 (EtOAc/ 己烷, 30 : 70) 得到副标题化合物, 为无色浆状物, 57% 收率 (1.26g, 3.31mmol)。

[0257] ^1H NMR δ (CDCl_3): 0.96 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 6H), 0.98 (s, 9H), 1.82–2.00 (m, 1H), 2.66 (d, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 3.28 (br s, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.81 (br s, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.30–7.50 (m, 3H), 7.64 (s, 1H)。

[0258] ^{13}C NMR δ (CDCl_3): 22.1, 29.4, 30.4, 39.1, 54.4, 64.6, 127.1, 127.8, 128.5, 129.0, 134.9, 136.2, 141.2, 143.2, 148.2。

[0259] MS (ESI) m/z : 382 (M+1)⁺。

[0260] IR ν (纯, cm^{-1}): 3498, 3286, 2958, 2870, 1465, 1313。

[0261] 对 $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S}_2$ 的分析计算值: C, 59.81; H, 7.13; N, 3.67。实测值: C, 60.05; H, 7.31; N, 3.90。

[0262] (e) 3-(3-溴甲基苯基)-5-异丁基-N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺

[0263] 将 3-(3-羟甲基苯基)-5-异丁基-N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺 (246mg, 0.644mmol; 参见步骤 (d))、 CBr_4 (534mg, 1.61mmol) 和 PPh_3 (422mg, 1.61mmol) 在 DMF (5.0mL) 中的混合物在室温下搅拌过夜。然后加入水 (10mL), 反应混合物用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用水洗涤, 干燥并真空浓缩。粗产物柱色谱法纯化 (Hex/EtOAc 9 : 1) 得到副标题化合物, 为白色固体, 95% 收率 (273mg, 0.612mmol)。

[0264] ^1H NMR δ (CDCl_3): 0.97 (d, $J = 6.3\text{Hz}$, 6H), 0.98 (s, 12H), 1.84–2.00 (m, 1H), 2.69 (d, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 4.18 (br s, 1H), 4.54 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.37–7.44 (2H, m), 7.50–7.56 (m, 1H), 7.69 (br s, 1H)。

[0265] ^{13}C NMR δ (CDCl_3): 22.2, 29.5, 30.5, 33.3, 39.2, 54.4, 128.6, 128.8, 128.97, 129.02, 129.7, 135.5, 136.8, 138.3, 142.1, 148.5。

[0266] MS (ESI) m/z : 444 (M+H)⁺, 446 ((M+H)⁺+2)。

[0267] IR ν (纯, cm^{-1}): 3296, 2969, 2870, 1586, 1452, 1303。

[0268] 对 $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{BrNO}_2\text{S}_2$ 的分析计算值: C, 51.34; H, 5.90; N, 3.15。实测值: C, 51.44; H, 6.02; N, 3.22。

[0269] (f) 3-(3-咪唑-1-基甲基苯基)-5-异丁基-N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺

[0270] 向 3-(3-溴甲基苯基)-5-异丁基-N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺 (58mg, 0.13mmol; 参见步骤 (e)) 的二噁烷 (2.0mL) 溶液中加入咪唑 (22mg, 0.33mmol), 反应混合物在 80°C 下搅拌 1h。反应混合物真空浓缩后, 残余物通过快速色谱法纯化, 使用 MeOH : CH_2Cl_2 (5 : 95) 作为洗脱剂, 得到副标题化合物, 68% 收率, 为无色浆状物 (38.4mg, 0.088mmol)。

[0271] ^1H NMR δ (CDCl_3): 0.85–1.05 (m, 15H), 1.80–2.00 (m, 1H), 2.66 (d, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 4.38 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.22 (近似 d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.41 (近似 t, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.47–7.55 (m, 2H), 7.82 (s, 1H)。

[0272] ^{13}C NMR δ (CDCl_3): 22.1, 29.5, 30.5, 39.1, 51.0, 54.5, 119.3, 127.4, 128.4, 128.9, 128.7, 129.1, 135.6, 136.2, 136.7, 137.1, 142.3, 148.6。

[0273] MS (ESI) m/z : 432 (M+H)⁺。

[0274] IR ν (纯, cm^{-1}): 3287, 3063, 2961, 1439, 1311。

[0275] 对 $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ 的分析计算值: C, 61.22; H, 6.77; N, 9.74。实测值: C, 61.04; H,

6. 60 ;N, 9. 82。

[0276] (g) N-丁氧羰基-3-(3-咪唑-1-基甲基苯基)-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺

[0277] 向 3-(3-咪唑-1-基甲基苯基)-5-异丁基-N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺 (68. 8mg, 0. 159mmol ; 参见步骤 (f)) 的 CH_2Cl_2 (2mL) 溶液中加入 BCl_3 (0. 6mL, 1. 0M 己烷溶液), 反应混合物在环境温度下搅拌 1h。反应混合物真空浓缩。向残余物中加入水 (5mL), 随后用 EtOAc 萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤, 无水 MgSO_4 干燥, 真空浓缩。向溶解于吡啶 (1. 5mL) 中的粗产物中加入吡咯烷基吡啶 (pyrrolidinopyridine) (69. 8mg, 0. 471mmol) 和氯甲酸丁酯 (202. 8 μL , 1. 59mmol), 反应混合物搅拌过夜。向反应混合物中加入柠檬酸 (3mL, 10% aq), 用 EtOAc 萃取, 干燥 (无水 MgSO_4), 真空浓缩, 残余物通过快速色谱法纯化, 使用 MeOH : CH_2Cl_2 (6 : 94) 作为洗脱剂, 得到标题化合物, 59% 收率 (两步) (44. 4mg, 0. 093mmol)。

[0278] ^1H NMR δ (CDCl_3) : 0. 86 (t, $J = 7. 3\text{Hz}$, 3H), 0. 97 (d, $J = 6. 6\text{Hz}$, 6H), 1. 18-1. 34 (m, 2H), 1. 44-1. 58 (m, 2H), 1. 84-2. 00 (m, 1H), 2. 67 (d, $J = 7. 1\text{Hz}$, 2H), 4. 01 (t, $J = 6. 6\text{Hz}$, 2H), 4. 93 (s, 2H), 6. 69 (s, 1H), 6. 76-7. 10 (m, 3H), 7. 17 (近似 t, $J = 7. 6\text{Hz}$, 1H), 7. 32 (d, $J = 7. 6\text{Hz}$, 1H), 7. 52 (s, 1H), 7. 61 (br s, 1H), 12. 9 (br s, 1H)。

[0279] ^{13}C NMR δ (CDCl_3) : 13. 7, 18. 9, 22. 2, 30. 4, 30. 7, 39. 2, 51. 1, 65. 7, 119. 6, 125. 6, 126. 5, 128. 5, 128. 8, 129. 0, 129. 3, 134. 1, 134. 7, 135. 6, 136. 2, 143. 6, 149. 7, 153. 5。

[0280] IR ν (纯, cm^{-1}) : 3130, 3057, 2958, 1740, 1656, 1450, 1344。

[0281] MS (ESI) m/z : 476 (M+H) $^+$ 。

[0282] 对 $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ 的分析计算值 : C, 58. 08 ; H, 6. 15 ; N, 8. 83。实测值 : C, 57. 87 ; H, 6. 14 ; N, 8. 74。

[0283] 实施例 2

[0284] N-丁氧羰基-3-[3-(2-甲基咪唑-1-基甲基)苯基]-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺

[0285] (a) 3-[3-(2-甲基咪唑-1-基甲基)苯基]-5-异丁基-N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺

[0286] 向 3-(3-溴甲基苯基)-5-异丁基-N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺 (105mg, 0. 236mmol ; 参见实施例 1(e)) 的二噁烷 (2. 0mL) 溶液中加入 2-甲基咪唑 (58mg, 0. 71mmol), 反应混合物在 80 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 1. 5h。反应混合物真空浓缩, 残余物通过快速色谱法纯化, 使用 MeOH : CH_2Cl_2 (6 : 94) 作为洗脱剂, 得到副标题化合物, 77% 收率, 为无色浆状物 (81mg, 0. 182mmol)。

[0287] ^1H NMR δ (CDCl_3) : δ 0. 90-1. 10 (m, 15H), 1. 80-2. 00 (m, 1H), 2. 41 (s, 3H), 2. 66 (d, $J = 7. 1\text{Hz}$, 2H), 4. 27 (br s, 1H), 5. 10 (s, 2H), 6. 71 (s, 1H), 6. 94 (br s, 1H), 6. 97 (br s, 1H), 7. 10 (br d, $J = 7. 6\text{Hz}$, 1H), 7. 40 (近似 t, $J = 7. 6\text{Hz}$, 1H), 7. 44 (br s, 1H), 7. 50 (m, 1H)。

[0288] ^{13}C NMR δ (CDCl_3) : 12. 8, 22. 1, 29. 5, 30. 5, 39. 1, 49. 8, 54. 5, 119. 9, 126. 3, 126. 8, 127. 9, 128. 6, 128. 8, 129. 0, 135. 7, 136. 2, 136. 6, 142. 3, 144. 7, 148. 6。

[0289] IR ν (纯, cm^{-1}) : 3262, 3060, 2960, 2869, 1603, 1433, 1391, 1310。

[0290] MS (ESI) m/z : 446 (M+H) $^+$ 。

[0291] 对 $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ 的分析计算值 : C, 61. 99 ; H, 7. 01 ; N, 9. 43。实测值 : C, 61. 77 ; H, 7. 18 ; N, 9. 34。

[0292] (b) N-丁氧羰基-3-[3-(2-甲基咪唑-1-基甲基)苯基]-5-异丁基-噻吩-2-磺

酰胺

[0293] 向 3-[3-(2-甲基咪唑-1-基甲基)苯基]-5-异丁基-N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺 (46.5mg, 0.104mmol; 参见步骤 (a)) 的 CH_2Cl_2 (1mL) 溶液中加入 BCl_3 (0.5mL, 1.0M 己烷溶液), 反应混合物在环境温度下搅拌 1h。反应混合物真空浓缩。向残余物中加入水 (5mL), 随后用 EtOAc 萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤, 干燥 (无水 MgSO_4) 并真空浓缩。向溶解于 CH_2Cl_2 (5mL) 中的粗产物中加入 Na_2CO_3 (49.6mg, 0.467mmol)、水 (2mL) 和氯甲酸丁酯 (14.5 μL , 0.114mmol), 反应混合物在环境温度下搅拌 2h。反应混合物用 CH_2Cl_2 (30mL) 稀释, 柠檬酸 (10% aq)、盐水、水洗涤, 干燥 (无水 MgSO_4), 真空浓缩, 残余物通过 LCMS 纯化 (液相色谱法-质谱; 20-100% CH_3CN 的水溶液), 得到标题化合物, 65% 收率 (两步) (33.2mg, 0.0678mmol)。

[0294] ^1H NMR δ (CDCl_3): 0.84 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 0.94 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 6H), 1.16-1.33 (m, 2H), 1.42-1.55 (m, 2H), 1.80-1.98 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.62 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), 3.94 (t, $J = 6.7\text{Hz}$, 2H), 4.98 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.86 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 6.95 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.01 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.14 (近似 t, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.52 (s, 1H), 12.04 (br s, 1H)。

[0295] ^{13}C NMR δ (CDCl_3): 10.9, 13.8, 19.0, 22.3, 30.4, 31.0, 39.2, 50.6, 64.9, 120.5, 120.7, 126.6, 128.4, 129.46, 129.49, 133.1, 136.7, 137.7, 141.4, 143.7, 147.3, 157.1。

[0296] IR ν (纯, cm^{-1}): 3145, 3058, 2958, 2871, 1664, 1611, 1455, 1386。

[0297] MS (ESI) m/z : 490 (M+H)⁺。

[0298] 对 $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ 的分析计算值: C, 58.87; H, 6.38; N, 8.58。实测值: C, 58.70; H, 6.58; N, 8.45。

[0299] 实施例 3

[0300] N-丁氧羰基-3-(3-苯并咪唑-1-基甲基苯基)-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺

[0301] (a) 3-(3-苯并咪唑-1-基甲基苯基)-5-异丁基-N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺

[0302] 向 3-(3-溴甲基苯基)-5-异丁基-N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺 (71.8mg, 0.162mmol; 参见实施例 1(e)) 的二噁烷 (2.0mL) 溶液中加入苯并咪唑 (57.3mg, 0.485mmol), 反应混合物在 80°C 下搅拌 5.5h。反应混合物真空浓缩后, 残余物通过快速色谱法纯化, 使用 MeOH : CH_2Cl_2 (3 : 97) 作为洗脱剂, 得到副标题化合物, 93% 收率, 为无色浆状物 (72.3mg, 0.151mmol)。

[0303] ^1H NMR δ (CDCl_3): 0.85 (s, 9H), 0.94 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 6H), 1.80-2.00 (m, 1H), 2.64 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), 4.39 (br s, 1H), 5.46 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.20-7.34 (m, 3H), 7.34-7.54 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.76-7.90 (m, 1H), 8.42 (br s, 1H)。

[0304] ^{13}C NMR δ (CDCl_3): 22.1, 29.3, 30.4, 39.1, 49.0, 54.4, 110.4, 119.8, 123.0, 123.7, 127.2, 128.2, 128.76, 128.83, 129.1, 133.1, 135.5, 135.6, 136.7, 142.0, 142.2, 142.9, 148.5。

[0305] IR ν (纯, cm^{-1}): 3275, 3059, 2971, 2869, 1496, 1459, 1367。

[0306] MS (ESI) m/z : 482 (M+H)⁺。

[0307] 对 $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ 的分析计算值: C, 63.64; H, 6.57; N, 8.56。实测值: C, 63.66; H, 6.30; N, 8.72。

[0308] (b) N-丁氧羰基-3-(3-苯并咪唑-1-基甲基苯基)-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺

[0309] 向 3-(3-苯并咪唑-1-基甲基苯基)-5-异丁基-N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺 (67.6mg, 0.14mmol; 参见步骤 (a)) 的 CH_2Cl_2 (2mL) 溶液中加入 BCl_3 (0.6mL, 1.0M 己烷溶液), 反应混合物在环境温度下搅拌 1h。反应混合物真空浓缩。向残余物中加入水 (5mL), 随后用 EtOAc 萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤, 干燥 (无水 MgSO_4) 并真空浓缩。向溶解于吡啶 (1.5mL) 中的粗产物中加入吡咯烷基吡啶 (41.6mg, 0.28mmol) 和氯甲酸丁酯 (178.4 μL , 1.40mmol), 反应混合物搅拌过夜。向反应混合物中加入柠檬酸 (3mL, 10% aq.), 随后用 EtOAc 萃取, 干燥 (无水 MgSO_4), 真空浓缩, 残余物通过快速色谱法纯化, 使用 MeOH : CH_2Cl_2 (5 : 95) 作为洗脱剂, 得到标题化合物, 70% 收率 (两步) (51.6mg, 0.098mmol)。

[0310] ^1H NMR δ (CDCl_3): 0.84 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H), 0.98 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 6H), 1.15-1.35 (m, 2H), 1.45-1.60 (m, 2H), 1.85-2.00 (m, 1H), 2.68 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 4.06 (t, $J = 6.7\text{Hz}$, 2H), 5.34 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 7.02 (d, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H), 7.19 (近似 t, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.50 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.87 (br s, 1H), 8.79 (br s, 1H), 9.00 (br s, 1H)。

[0311] ^{13}C NMR δ (CDCl_3): 13.7, 18.8, 22.2, 30.47, 30.54, 39.3, 49.5, 66.3, 111.5, 118.1, 124.7, 125.0, 126.9, 128.6, 128.8, 129.0, 132.0, 132.3, 134.1, 135.1, 136.8, 142.4, 144.5, 150.9, 151.4。

[0312] IR (cm^{-1}): 2959, 1740, 1459, 1343。

[0313] MS (ESI) m/z : 526 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0314] 对 $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ 的分析计算值: C, 61.69; H, 5.94; N, 7.99。实测值: C, 61.51; H, 6.07; N, 7.78。

[0315] 实施例 4

[0316] N-丁氧羰基-3-(3-吡唑-1-基甲基苯基)-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺

[0317] (a) 3-(3-吡唑-1-基甲基苯基)-5-异丁基-N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺

[0318] 向 3-(3-溴甲基苯基)-5-异丁基-N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺 (90.4mg, 0.203mmol; 参见实施例 1(e)) 的二噁烷 (2.0mL) 溶液中加入吡唑 (41.5mg, 0.609mmol), 反应混合物在 80°C 下搅拌 18h, 随后加入另一部分吡唑 (60.4mg, 0.887mmol), 反应混合物继续搅拌 3h。反应混合物真空浓缩, 残余物通过快速色谱法纯化, 使用 EtOAc : 石油醚 (2 : 8) 作为洗脱剂, 得到副标题化合物, 98% 收率, 为无色浆状物 (86mg, 0.199mmol)。

[0319] ^1H NMR δ (CDCl_3): 0.87 (s, 9H), 0.96 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 6H), 1.82-2.00 (m, 1H), 2.67 (d, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 5.04 (br s, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.28 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.27-7.34 (m, 1H), 7.39 (近似 t, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H), 7.45 (近似 dt, $J = 7.4, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.78 (s, 1H)。

[0320] ^{13}C NMR δ (CDCl_3): 22.1, 29.3, 30.4, 39.1, 54.1, 55.7, 105.9, 127.9, 128.2, 128.3, 128.8, 129.6, 135.2, 136.5, 137.2, 140.0, 141.8, 148.1。

[0321] IR (v (纯, cm^{-1}): 3253, 3150, 2961, 2871, 1320。

[0322] MS (ESI) m/z : 432 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0323] 对 $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ 的分析计算值: C, 61.22; H, 6.77; N, 9.74。实测值: C, 61.11; H,

6. 59 ;N, 9. 86。

[0324] (b) N-丁氧羰基-3-(3-吡唑-1-基甲基苯基)-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺

[0325] 向 3-(3-吡唑-1-基甲基苯基)-5-异丁基-N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺 (82. 4mg, 0. 191mmol ; 参见步骤 (a)) 的 CH_2Cl_2 (2mL) 溶液中加入 BCl_3 (0. 6mL, 1. 0M 己烷溶液), 反应混合物在环境温度下搅拌 1h。反应混合物真空浓缩。向残余物中加入水 (5mL), 随后用 EtOAc 萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤, 干燥 (无水 MgSO_4) 并真空浓缩。向溶解于吡啶 (1. 5mL) 中的粗产物中加入吡咯烷基吡啶 (42. 7mg, 0. 288mmol) 和氯甲酸丁酯 (192. 6 μL , 1. 91mmol), 反应混合物搅拌过夜。向反应混合物中加入柠檬酸 (5mL, 10% aq), 随后用 EtOAc 萃取, 干燥 (无水 MgSO_4), 真空浓缩, 残余物通过 LCMS 纯化 (30-100% CH_3CN 的水溶液), 得到标题化合物, 69% 收率 (两步) (62. 7mg, 0. 132mmol)。

[0326] ^1H NMR δ (CDCl_3): 0. 78 (t, $J = 7. 1\text{Hz}$, 3H), 0. 99 (d, $J = 6. 6\text{Hz}$, 6H), 1. 02-1. 16 (m, 2H), 1. 28-1. 44 (m, 2H), 1. 86-2. 04 (m, 1H), 2. 71 (d, $J = 7. 1\text{Hz}$, 2H), 3. 88 (t, $J = 6. 5\text{Hz}$, 2H), 5. 25 (s, 2H), 6. 26 (s, 1H), 6. 87 (s, 1H), 7. 22-7. 42 (3H, m), 7. 51 (s, 1H), 7. 55 (s, 1H), 7. 95 (s, 1H), 10. 42 (br s, 1H)。

[0327] ^{13}C NMR δ (CDCl_3): 13. 5, 18. 6, 22. 2, 30. 2, 30. 5, 39. 3, 55. 7, 66. 1, 105. 5, 128. 0, 128. 04, 128. 3, 128. 9, 129. 8, 130. 6, 132. 3, 134. 2, 135. 6, 140. 2, 144. 1, 150. 7, 150. 8。

[0328] IRv (纯, cm^{-1}): 2959, 2931, 2872, 1746, 1346。

[0329] MS (ESI) m/z : 476 (M+H) $^+$ 。

[0330] 对 $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ 的分析计算值: C, 58. 08 ; H, 6. 15 ; N, 8. 83。实测值: C, 58. 03 ; H, 6. 41 ; N, 8. 65。

[0331] 实施例 5

[0332] N-丁氧羰基-3-[3-(2-乙基咪唑-1-基甲基)苯基]-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺

[0333] (a) 3-[3-(2-乙基咪唑-1-基甲基)苯基]-5-异丁基-N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺

[0334] 向 3-(3-溴甲基苯基)-5-异丁基-N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺 (70mg, 0. 158mmol ; 参见实施例 1(e)) 的二噁烷 (2. 0mL) 溶液中加入 2-乙基咪唑 (45. 4mg, 0. 473mmol), 反应混合物在 80 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 1h。反应混合物真空浓缩, 残余物通过快速色谱法纯化, 使用 MeOH : CH_2Cl_2 (6 : 94) 作为洗脱剂, 得到副标题化合物, 85% 收率, 为无色浆状物 (61. 2mg, 0. 134mmol)。

[0335] ^1H NMR δ (CDCl_3): 0. 95 (s, 9H), 0. 96 (d, $J = 6. 5\text{Hz}$, 6H), 1. 29 (t, $J = 7. 3\text{Hz}$, 3H), 1. 80-1. 98 (m, 1H), 2. 58-2. 72 (m, 4H), 4. 11 (br s, 1H), 5. 08 (s, 2H), 6. 70 (s, 1H), 6. 88 (s, 1H), 6. 98 (s, 1H), 7. 08 (d, $J = 7. 7\text{Hz}$, 1H), 7. 39 (近似 t, $J = 7. 7\text{Hz}$, 1H), 7. 42 (s, 1H), 7. 51 (d, $J = 7. 7\text{Hz}$, 1H)。

[0336] ^{13}C NMR δ (CDCl_3): 11. 9, 20. 2, 22. 1, 29. 4, 30. 5, 39. 1, 49. 1, 54. 5, 119. 6, 126. 7, 127. 5, 127. 7, 128. 5, 128. 7, 129. 0, 135. 5, 136. 6, 136. 9, 142. 3, 148. 5, 149. 4。

[0337] IRv (纯, cm^{-1}): 3283, 3053, 2966, 2870, 1493, 1465, 1430, 1313。

[0338] MS (ESI) m/z : 460 (M+H) $^+$ 。

[0339] 对 $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ 的分析计算值: C, 61. 50 ; H, 7. 31 ; N, 8. 97。实测值: C, 61. 53 ; H, 7. 36 ; N, 8. 99。

[0340] (b) N-丁氧羰基-3-[3-(2-乙基咪唑-1-基甲基)苯基]-5-异丁基-噻吩-2-磺

酰胺

[0341] 向 3-[3-(2-乙基咪唑-1-基甲基)苯基]-5-异丁基-N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺 (55.1mg, 0.120mmol; 参见步骤 (a)) 的 CH_2Cl_2 (2mL) 溶液中加入 BCl_3 (0.6mL, 1.0M 己烷溶液), 反应混合物在环境温度下搅拌 1h。反应混合物真空浓缩。向残余物中加入水 (5mL), 随后用 EtOAc 萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤, 无水 MgSO_4 干燥, 真空浓缩。向溶解于吡啶 (1.5mL) 中的粗产物中加入吡咯烷基吡啶 (35.5mg, 0.240mmol) 和氯甲酸丁酯 (152.5 μL , 1.20mmol), 反应混合物搅拌过夜。向反应混合物中加入柠檬酸 (3 mL, 10% aq), 用 EtOAc 萃取, 干燥 (无水 MgSO_4), 真空浓缩, 残余物通过快速色谱法纯化, 使用 $\text{MeOH} : \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5 : 95 ~ 8 : 92) 作为洗脱剂, 得到标题化合物, 73% 收率 (两步) (44.3mg, 0.088mmol)。

[0342] ^1H NMR δ (CDCl_3): 0.84 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H), 0.94 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 6H), 1.15 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 3H), 1.19-1.35 (m, 2H), 1.40-1.55 (m, 2H), 1.80-1.98 (m, 1H), 2.63 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), 2.85 (q, $J = 7.4\text{Hz}$, 2H), 3.94 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 5.02 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.81 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.16 (近似 t, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.56 (s, 1H), 12.4 (br s, 1H)。

[0343] ^{13}C NMR δ (CDCl_3): 12.2, 13.7, 18.5, 19.0, 22.3, 30.4, 30.9, 39.2, 50.3, 65.0, 120.6, 121.2, 126.6, 128.3, 128.4, 129.5, 129.6, 133.3, 136.7, 137.6, 141.4, 147.4, 148.0, 157.1。

[0344] IR ν (纯, cm^{-1}): 3139, 3054, 2959, 2871, 1664, 1608, 1464, 1386, 1266。

[0345] MS (ESI) m/z : 504 (M+H)⁺。

[0346] 对 $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ 的分析计算值: C, 59.61; H, 6.60; N, 8.34。实测值: C, 59.30; H, 6.59; N, 8.15。

[0347] 实施例 6

[0348] N-丁氧羰基-3-[3-(2-丁基咪唑-1-基甲基)苯基]-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺

[0349] (a) 2-丁基-1H-咪唑

[0350] 标题化合物按照文献方法制备 (Journal of Organic Chemistry 1980, 45, 4038-4040)。

[0351] (b) 3-[3-(2-丁基咪唑-1-基甲基)苯基]-5-异丁基-N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺

[0352] 向 3-(3-溴甲基苯基)-5-异丁基-N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺 (70mg, 0.158mmol; 参见实施例 1(e)) 的二噁烷 (2.0mL) 溶液中加入 2-丁基咪唑 (58.7mg, 0.473mmol), 反应混合物在 80°C 下搅拌 1h。反应混合物真空浓缩, 残余物通过快速色谱法纯化, 使用 $\text{MeOH} : \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5 : 95) 作为洗脱剂, 得到副标题化合物, 55% 收率, 为无色浆状物 (42.1mg, 0.087mmol)。

[0353] ^1H NMR δ (CDCl_3): 0.90 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 3H), 0.95 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 6H), 0.96 (s, 9H), 1.30-1.46 (m, 2H), 1.64-1.78 (m, 2H), 1.82-1.98 (m, 1H), 2.64 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 2H), 2.66 (d, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 4.06 (br s, 1H), 5.08 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.48 (m, 2H), 7.52 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H)。

[0354] ^{13}C NMR δ (CDCl_3): 13.8, 22.1, 22.5, 26.6, 29.5, 30.0, 30.5, 39.1, 49.2, 54.5, 119.5, 126.7, 127.6, 127.7, 128.5, 128.8, 129.0, 135.6, 136.6, 137.0, 142.3, 148.6。

[0355] IR ν (纯, cm^{-1}): 3283, 3056, 2958, 2871, 1490 1464, 1428, 1314。

[0356] MS(ESI) m/z : 488 (M+H)⁺。

[0357] 对 $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ 的分析计算值: C, 64.03; H, 7.65; N, 8.62。实测值: C, 63.87; H, 7.80; N, 8.43。

[0358] (c) N-丁氧羰基-3-[3-(2-丁基咪唑-1-基甲基)苯基]-5-异丁基-噻吩-2-磺酰胺

[0359] 向 3-[3-(2-丁基咪唑-1-基甲基)苯基]-5-异丁基-N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺 (18.4mg, 0.038mmol; 参见步骤 (b)) 的 CH_2Cl_2 (1mL) 溶液中加入 BCl_3 (0.25mL, 1.0M 己烷溶液), 反应混合物在环境温度下搅拌 1h。反应混合物真空浓缩。向残余物中加入水 (5mL), 随后用 EtOAc 萃取。合并的有机相用水和 盐水洗涤, 干燥 (无水 MgSO_4) 并真空浓缩。向溶解于 CH_2Cl_2 (5mL) 中的粗产物中加入 Na_2CO_3 (18.0mg, 0.17mmol)、水 (2mL) 和 氯甲酸丁酯 (5.8 μL , 0.045mmol), 反应混合物在环境温度下搅拌 2h。反应混合物用 CH_2Cl_2 (30mL) 稀释, 柠檬酸 (10% aq)、盐水和水洗涤, 干燥 (无水 MgSO_4), 真空浓缩, 残余物通过快速色谱法纯化, 使用 MeOH : CH_2Cl_2 (7 : 93) 作为洗脱剂, 得到标题化合物, 为白色固体, 72% 收率 (两步) (14.5mg, 0.027mmol)。

[0360] ^1H NMR δ (CDCl_3): 0.70-0.91 (m, 6H), 0.96 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 6H), 1.14-1.42 (m, 4H), 1.44-1.56 (m, 2H), 1.57-1.71 (m, 2H), 1.82-1.98 (m, 1H), 2.65 (d, $J = 7.1\text{Hz}$), 2.87 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 2H), 3.98 (t, $J = 7.0\text{Hz}$), 5.01 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.98 (d, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.24 (近似 t, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.58 (s, 1H), 8.61 (br s, 1H)。

[0361] ^{13}C NMR δ (CDCl_3): 13.7, 13.8, 19.0, 22.3, 24.9, 30.1, 30.5, 30.9, 39.2, 50.3, 65.2, 120.3, 121.8, 126.6, 128.3, 128.5, 129.5, 129.9, 133.4, 136.7, 137.0, 141.8, 147.3, 147.9, 156.3。

[0362] IR ν (纯, cm^{-1}): 3138, 3054, 2958, 2871, 1663, 1608, 1464, 1272。

[0363] MS(ESI) m/z : 532 (M+H)⁺。

[0364] 对 $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ 的分析计算值: C, 60.99; H, 7.01; N, 7.90。实测值: C, 60.91; H, 6.95; N, 7.80。

[0365] 实施例 7

[0366] N-丁氧羰基-3-[3-(3-三氟甲基吡唑-1-基甲基)苯基]-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺

[0367] (a) 3-[3-(3-三氟甲基吡唑-1-基甲基)苯基]-5-异丁基-N-叔丁基-噻吩-2-磺酰胺

[0368] 向预先搅拌后的 (在环境温度下持续 40 分钟) 2-三氟甲基吡唑 (116.8mg, 0.858mmol) 的 DMSO (1mL) 和 t-BuOK (40.5mg, 0.361mmol) 溶液中逐滴加入 3-(3-溴甲基苯基)-5-异丁基-N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺 (76.3mg, 0.172mmol; 参见实施例 1(e)) 的 DMSO (1mL) 溶液。反应混合物在环境温度下搅拌 1h, 然后用 CH_2Cl_2 (15mL) 稀释。有机层用水洗涤, 干燥 (无水 MgSO_4), 真空浓缩, 残余物通过使用 EtOAc : 石油醚 (15 : 85) 作为洗脱剂的快速色谱法和 LCMS (40-100% CH_3CN 的水溶液) 纯化, 得到副标题化合物, 55% 收率, 为无色浆状物 (47mg, 0.095mmol)。

[0369] ^1H NMR δ (CDCl_3): 0.90 (s, 9H), 0.96 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 6H), 1.85–2.00 (m, 1H), 2.67 (d, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 4.12 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 6.55 (d, $J = 2.1\text{Hz}$, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.44 (近似 t, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.50–7.58 (m, 2H), 7.62 (m, 1H)。

[0370] ^{13}C NMR δ (CDCl_3): 22.1, 29.3, 30.5, 39.1, 54.4, 56.4, 104.9, 121.2 (q, $J = 267.0\text{Hz}$, CF_3), 128.0, 128.5, 129.0, 129.1, 131.1, 135.59, 135.61, 136.9, 142.1 (q, $J = 38.3\text{Hz}$, $\text{C}-\text{CF}_3$), 143.0, 148.5。

[0371] IR ν (纯, cm^{-1}): 3295, 3125, 2961, 2934, 1491, 1320。

[0372] MS (ESI) m/z : 500 (M+H) $^+$ 。

[0373] 对 $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ 的分析计算值: C, 55.29; H, 5.65; N, 8.41。实测值: C, 55.38; H, 5.83; N, 8.26。

[0374] (b) N-丁氧羰基-3-[3-(3-三氟甲基吡唑-1-基甲基)苯基]-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺

[0375] 向 3-[3-(3-三氟甲基-吡唑-1-基甲基)苯基]-5-异丁基-N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺 (43.5mg, 0.087mmol; 参见步骤 (a)) 的 CH_2Cl_2 (2mL) 溶液中加入 BCl_3 (0.6mL, 1.0M 己烷溶液), 反应混合物在环境温度下搅拌 1h。反应混合物真空浓缩。向残余物中加入水 (5mL), 随后用 EtOAc 萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤, 干燥 (无水 MgSO_4) 并真空浓缩。向溶解于吡啶 (1.5mL) 中的粗产物中加入吡咯烷基吡啶 (25.8mg, 0.174mmol) 和氯甲酸丁酯 (110.7 μL , 0.87mmol), 反应混合物搅拌过夜。向反应混合物中加入柠檬酸 (3mL, 10% aq)。随后用 EtOAc 萃取, 干燥 (无水 MgSO_4), 真空浓缩, 残余物通过 LCMS 纯化 (40–100% CH_3CN 的水溶液), 得到标题化合物, 88% 收率 (两步) (41.6mg, 0.076mmol)。

[0376] ^1H NMR δ (CDCl_3): 0.83 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 0.99 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 6H), 1.05–1.25 (m, 2H), 1.35–1.50 (m, 2H), 1.85–2.05 (m, 1H), 2.71 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), 3.95 (t, $J = 6.6\text{Hz}$, 2H), 5.34 (s, 2H), 6.54 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.26–7.34 (m, 1H), 7.34–7.46 (m, 2H), 7.54 (d, $J = 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.08 (br s, 1H)。

[0377] ^{13}C NMR δ (CDCl_3): 13.5, 18.6, 22.2, 30.3, 30.5, 39.3, 56.4, 66.6, 104.7, 121.1 (q, $J = 269.6\text{Hz}$, CF_3), 128.4, 128.6, 128.7, 129.1, 129.6, 131.2, 131.5, 134.6, 134.9, 143.1 (q, $J = 37.8\text{Hz}$, $\text{C}-\text{CF}_3$), 145.0, 150.1, 151.5。

[0378] IR ν (纯, cm^{-1}): 3219, 3128, 2961, 2934, 2873, 1751, 1718, 1491, 1449, 1345。

[0379] MS (ESI) m/z : 544 (M+H) $^+$ 。

[0380] 对 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ 的分析计算值: C, 53.03; H, 5.19; N, 7.73。实测值: C, 53.07; H, 5.35; N, 7.62。

[0381] 实施例 8

[0382] N-丁氧羰基-3-(3-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基甲基苯基)-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺

[0383] (a) 3-(3-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基甲基苯基)-5-异丁基-N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺; 以及

[0384] (b) 3-(3-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基甲基苯基)-5-异丁基-N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺

[0385] 向已在环境温度下搅拌 40 分钟后的偶氮苯并咪唑 (20.6mg, 0.173mmol) 的

DMSO(1mL) 和 KOH(18.5mg, 0.331mmol) 溶液中逐滴加入 3-(3-溴甲基苯基)-5-异丁基-N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺 (70.0mg, 0.158mmol; 参见实施例 1(e)) 的 DMSO(1mL) 溶液。反应混合物在环境温度下搅拌 1h, 随后用 CH₂Cl₂ (15mL) 稀释。有机层用水洗涤, 干燥 (无水 MgSO₄), 真空浓缩, 残余物通过快速色谱法纯化, 使用 MeOH : CH₂Cl₂ (5 : 95-6 : 94) 作为洗脱剂, 得到两种副标题化合物 (a) 和 (b), 49% (实施例 8(a), 37.2mg, 0.077mmol) 和 19% (实施例 8(b), 14.8mg, 0.030mmol) 收率。

[0386] 实施例 8(a) : ¹H NMR δ (CDCl₃) : 0.83 (s, 9H), 0.95 (d, J = 6.6Hz, 6H), 1.81-2.00 (m, 1H), 2.65 (d, J = 7.1Hz, 2H), 4.69 (brs, 1H), 5.48 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 7.25 (ddd, J = 7.9, 4.8, 1.0Hz, 1H), 7.29-7.43 (m, 2H), 7.47 (d, J = 7.1Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.07 (近似 d, J = 7.9Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.41 (m, 1H)。

[0387] ¹³C NMR δ (CDCl₃) : 22.1, 29.3, 30.5, 39.1, 47.4, 54.2, 118.5, 127.5, 128.2, 128.5, 128.6, 128.98, 129.01, 135.54, 135.57, 136.1, 137.1, 142.1, 143.9, 144.5, 146.8, 148.3。

[0388] IR ν (纯, cm⁻¹) : 3278, 3093, 3057, 2960, 2926, 2870, 1600, 1498, 1410, 1318。

[0389] MS (ESI) m/z : 483 (M+H)⁺。

[0390] 对 C₂₅H₃₀N₄O₂S₂ 的分析计算值 : C, 62.21 ; H, 6.26 ; N, 11.61。实测值 : C, 62.05 ; H, 6.45 ; N, 11.41。

[0391] 实施例 8(b) : ¹H NMR δ (CDCl₃) : 0.91 (s, 9H), 0.96 (d, J = 6.6Hz, 6H), 1.80-2.00 (m, 1H), 2.66 (d, J = 7.1Hz, 2H), 4.04 (br s, 1H), 5.40 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 7.14-7.24 (m, 2H), 7.40 (近似 t, J = 7.7Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.7Hz, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.66-7.76 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.52-8.62 (m, 1H)。

[0392] ¹³C NMR δ (CDCl₃) : 22.1, 29.5, 30.5, 39.1, 49.4, 54.6, 118.3, 118.4, 125.9, 127.2, 128.4, 128.8, 129.18, 129.24, 135.1, 135.8, 136.7, 142.2, 145.2, 148.8, 156.5。

[0393] IR (cm⁻¹) : 3077, 3053, 2959, 2928, 2870, 1610, 1493, 1315。

[0394] MS (ESI) m/z : 483 (M+H)⁺。

[0395] 对 C₂₅H₃₀N₄O₂S₂ 的分析计算值 : C, 62.21 ; H, 6.26 ; N, 11.61。实测值 : C, 62.36 ; H, 6.39 ; N, 11.73。

[0396] (c) N-丁氧羰基-3-(3-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基甲基苯基)-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺

[0397] 向 3-(3-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-基甲基苯基)-5-异丁基-N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺 (53.6mg, 0.111mmol; 参见实施例 8(a)) 的 CH₂Cl₂ (2mL) 溶液中加入 BCl₃ (0.6mL, 1.0M 己烷溶液), 反应混合物在环境温度下搅拌 1h。反应混合物真空浓缩。向残余物中加入水 (5mL), 随后用 EtOAc 萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤, 干燥 (无水 MgSO₄) 并真空浓缩。向溶解于吡啶 (1.5mL) 中的粗产物中加入吡咯烷基吡啶 (32.9mg, 0.222mmol) 和氯甲酸丁酯 (141.3 μL, 1.11mmol), 反应混合物搅拌过夜。向反应混合物中加入柠檬酸 (3mL, 10% aq), 随后用 EtOAc 萃取, 干燥 (无水 MgSO₄), 真空浓缩, 残余物通过 LCMS 纯化 (20-100% CH₃CN 水溶液), 得到标题化合物, 70% 收率 (两步) (41mg, 0.078mmol)。

[0398] ¹H NMR δ (CDCl₃) : 0.75 (t, J = 7.3Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.6Hz, 6H), 1.02-1.14 (m, 2H), 1.30-1.43 (m, 2H), 1.85-2.04 (m, 1H), 2.71 (d, J = 6.9Hz, 2H), 3.94 (t, J = 6.5Hz,

2H), 5.34(s, 2H), 6.81(s, 1H), 7.10-7.33(m, 4H), 7.87(s, 1H), 8.07(d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 8.14(s, 1H), 8.37(dd, $J = 4.9, 1.3\text{Hz}$, 1H)。

[0399] ^{13}C NMR δ (CDCl_3): 13.5, 18.6, 22.2, 30.3, 30.5, 39.3, 48.2, 66.3, 118.5, 127.5, 128.2, 128.4, 128.6, 129.1, 129.9, 132.3, 134.7, 135.2, 135.7, 144.2, 144.3, 144.7, 146.1, 151.1。

[0400] IR ν (纯, cm^{-1}): 3057, 2959, 2871, 1740, 1600, 1502, 1465, 1411, 1344。

[0401] MS(ESI) m/z : 527 (M+H) $^+$ 。

[0402] 对的分析计算值 $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$: C, 59.29; H, 5.74; N, 10.64。实测值: C, 59.16; H, 5.83; N, 10.48。

[0403] 实施例 9

[0404] N-丁氧羰基-3-(3-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基甲基苯基)-5-异丁基-噻吩-2-磺酰胺

[0405] 向 3-(3-咪唑并[4,5-b]吡啶-1-基甲基苯基)-5-异丁基-N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺 (35.7mg, 0.074mmol; 参见实施例 8(b)) 的 CH_2Cl_2 (2mL) 溶液中加入 BCl_3 (0.6mL, 1.0M 己烷溶液), 反应混合物在环境温度下搅拌 1h。反应混合物真空浓缩。向残余物中加入水 (5mL), 随后用 EtOAc 萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤, 干燥 (无水 MgSO_4) 并真空浓缩。向溶解于吡啶 (1.5mL) 中的粗产物中加入吡咯烷基吡啶 (21.9mg, 0.148mmol) 和氯甲酸丁酯 (94.1 μL , 0.74mmol), 反应混合物搅拌过夜。向反应混合物中加入柠檬酸 (3mL, 10% aq), 随后用 EtOAc 萃取, 干燥 (无水 MgSO_4), 真空浓缩, 残余物通过快速色谱法纯化, 使用 MeOH : CH_2Cl_2 (5 : 95) 作为洗脱剂, 得到标题化合物, 58% 收率 (两步) (22.8mg, 0.043mmol)。

[0406] ^1H NMR δ (CDCl_3): 0.82(t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H), 0.97(d, $J = 6.6\text{Hz}$, 6H), 1.14-1.32(m, 2H), 1.40-1.56(m, 2H), 1.84-2.00(m, 1H), 2.67(d, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 4.01(t, $J = 6.5\text{Hz}$, 2H), 5.17(s, 2H), 6.70(s, 1H), 6.97(d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.07(dd, $J = 8.1, 4.8\text{Hz}$, 1H), 7.21(近似 t, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.37(d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.54(d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.56(s, 1H), 8.03(s, 1H), 8.36-8.46(m, 1H)。

[0407] ^{13}C NMR δ (CDCl_3): 13.6, 18.8, 22.3, 30.46, 30.50, 39.2, 49.2, 66.6, 118.2, 118.9, 126.0, 126.9, 128.9, 129.0, 132.4, 134.4, 135.3, 144.9, 145.7, 150.9, 152.0, 155.6。

[0408] IR ν (纯, cm^{-1}): 3052, 2959, 2871, 1740, 1611, 1493, 1347。

[0409] MS(ESI) m/z : 527 (M+H) $^+$ 。

[0410] 对 $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2 \cdot \times 1/2 \text{H}_2\text{O}$ 的分析计算值: C, 58.30; H, 5.83; N, 10.46。实测值: C, 58.46; H, 5.73; N, 10.81。

[0411] 实施例 10

[0412] N-丁氧羰基-3-[3-(2-乙酰基咪唑-1-基甲基)苯基]-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺

[0413] (a) 1-(1H-咪唑-2-基)乙酮

[0414] 标题化合物按照文献方法制备 (Journal of Organic Chemistry 1980, 45, 4038-4040)。

[0415] ^1H NMR δ (CDCl_3) :2.67(s,3H),7.28(s,2H),11.70(br s,1H)。

[0416] ^{13}C NMR δ (CDCl_3) :190.0,145.3,131.3,120.7,25.6;IR(CM^{-1}) :1672。

[0417] (b) 3-[3-(2-乙酰基咪唑-1-基甲基)苯基]-5-异丁基-N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺

[0418] 向已在环境温度下搅拌40min后的2-乙酰咪唑(59.5mg,0.54mmol;参见步骤(a))的DMSO(1mL)和NaOH(15.1mg,0.378mmol)溶液中逐滴加入3-(3-溴甲基苯基)-5-异丁基-N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺(80mg,0.18mmol;参见实施例1(e))的DMSO(1mL)溶液。反应混合物在环境温度下搅拌1h,随后用 CH_2Cl_2 (15mL)稀释。有机层用水洗涤,干燥(无水 MgSO_4),真空浓缩,残余物通过快速色谱法纯化,使用MeOH: CH_2Cl_2 (3:97)作为洗脱剂,得到副标题化合物,96%收率,为无色浆状物(81.0mg,0.171mmol)。

[0419] ^1H NMR δ (CDCl_3) :0.92(s,9H),0.96(d, J = 6.6Hz),1.80-2.00(m,1H),2.55-2.75(m,5H),4.74(s,1H),5.61(s,2H),6.75(s,1H),7.02-7.13(m,1H),7.23(s,1H),7.24(s,1H),7.30-7.43(m,2H),7.67(s,1H)。

[0420] ^{13}C NMR δ (CDCl_3) :22.1,27.3,29.4,30.5,39.1,51.9,54.1,126.3,126.7,128.0,128.2,128.5,128.7,129.7,135.3,136.9,137.0,142.0,142.6,148.2,190.8。

[0421] IR v(纯, cm^{-1}) :3304,3106,2961,2870,1672,1464,1408,1320。

[0422] MS(ESI)m/z :474(M+H)⁺。

[0423] 对 $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$ 的分析计算值:C,60.86;H,6.60;N,8.87。实测值:C,60.87;H,6.59;N,8.77。

[0424] (c) N-丁氧羰基-3-[3-(2-乙酰基咪唑-1-基甲基)苯基]-5-异丁基-噻吩-2-磺酰胺

[0425] 向3-[3-(2-乙酰基咪唑-1-基甲基)苯基]-5-异丁基-N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺(62.4mg,0.132mmol;参见步骤(b))的TFA(2mL)溶液中加入苯甲醚(150 μL),反应混合物在环境温度下搅拌过夜。反应混合物真空浓缩,真空干燥过夜。向溶解于 CH_2Cl_2 (2mL)中的粗产物中加入 Na_2CO_3 (302mg,2.85mmol)、水(0.8mL)和氯甲酸丁酯(83.8 μL ,0.659mmol),反应混合物在环境温度下搅拌过夜。反应混合物用 CH_2Cl_2 (30mL)稀释,柠檬酸(10% aq)、盐水和水洗,干燥(无水 MgSO_4),真空浓缩,残余物通过快速色谱法纯化,使用MeOH: CH_2Cl_2 (5:95)作为洗脱剂,得到标题化合物,为白色固体,34%收率(两步)(23mg,0.0045mmol)。

[0426] ^1H NMR δ (CDCl_3) :0.82(t, J = 7.2Hz,3H),0.99(d, J = 6.6Hz,6H),1.08-1.22(m,2H),1.36-1.50(m,2H),1.86-2.02(m,1H),2.60(s,3H),2.70(d, J = 6.9Hz,2H),3.96(t, J = 6.5Hz,2H),5.52(s,2H),6.80(s,1H),6.90-6.98(m,1H),7.18-7.36(m,4H),7.77-7.83(m,1H),9.54(br s,1H)。

[0427] ^{13}C NMR δ (CDCl_3) :13.6,18.7,22.2,26.9,30.4,30.5,39.3,52.5,66.3,126.3,127.4,127.8,128.7,128.8,129.4,129.8,131.6,134.3,136.6,142.5,144.4,150.5,151.1,191.9。

[0428] IR v(纯, cm^{-1}) :3118,2960,2871,1748,1665,1464,1408,1346。

[0429] MS(ESI)m/z :518(M+H)⁺。

[0430] 对 $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$ 的分析计算值:C,58.00;H,6.04;N,8.12。实测值:C,57.82;H,

6. 11 ;N, 7. 95。

[0431] 实施例 11

[0432] N-丁氧羰基-3-[3-(2-氯咪唑-1-基甲基)苯基]-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺

[0433] (a) 2-溴-1H-咪唑

[0434] 标题化合物按照文献方法制备 (Journal of Organic Chemistry 1978, 43, 381-4833)。

[0435] ^1H NMR δ (含 15% CD_3OD 的 CDCl_3) 6. 91 (s, 1H), 6. 92 (s, 1H)。

[0436] ^{13}C NMR δ (含 15% CD_3OD 的 CDCl_3) :116. 5, 124. 7。

[0437] (b) 3-[3-(2-溴咪唑-1-基甲基)苯基]-5-异丁基-N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺

[0438] 向已在环境温度下搅拌 40min 后的 2-溴咪唑 (68. 9mg, 0. 469mmol ; 参见步骤 (a)) 的 DMSO (1mL) 和 NaOH (32. 8mg, 0. 82mmol) 溶液中逐滴加入 3-(3-溴甲基苯基)-5-异丁基-N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺 (173. 6mg, 0. 391mmol ; 参见实施例 1 (e)) 的 DMSO (1mL) 溶液。反应混合物在环境温度下搅拌 1h, 随后用 CH_2Cl_2 (15mL) 稀释。有机层用水洗涤, 干燥 (无水 MgSO_4), 真空浓缩, 残余物通过快速色谱法纯化, 使用 $\text{MeOH} : \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3 : 97) 作为洗脱剂, 得到副标题化合物, 99% 收率, 为无色浆状物 (197. 3mg, 0. 387mmol)。

[0439] ^1H NMR δ (CDCl_3) :0. 94 (s, 9H), 0. 96 (d, $J = 6. 8\text{Hz}$, 6H), 1. 82-2. 00 (m, 1H), 2. 67 (d, $J = 7. 1\text{Hz}$, 2H), 4. 03 (br s, 1H), 5. 14 (s, 2H), 6. 73 (s, 1H), 7. 05 (s, 1H), 7. 08 (s, 1H), 7. 22 (d, $J = 7. 6\text{Hz}$, 1H), 7. 42 (近似 t, $J = 7. 6\text{Hz}$, 1H), 7. 45-7. 57 (m, 2H)。

[0440] ^{13}C NMR δ (CDCl_3) :22. 1, 29. 5, 30. 5, 39. 1, 51. 1, 54. 5, 119. 6, 122. 3, 127. 4, 128. 2, 128. 7, 128. 9, 129. 1, 130. 4, 135. 7, 135. 9, 136. 7, 142. 2, 148. 6。

[0441] IRv (纯, cm^{-1}) :3287, 3113, 2961, 2870, 1465, 1433, 1387, 1318。

[0442] MS (ESI) m/z :510 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 512 ($\text{M}+\text{H}$)⁺+2。

[0443] 对 $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}_2$ 的分析计算值 :C, 51. 76 ;H, 5. 53 ;N, 8. 23。实测值 :C, 51. 68 ;H, 5. 61 ;N, 8. 08。

[0444] (c) N-丁氧羰基-3-[3-(2-氯咪唑-1-基甲基)苯基]-5-异丁基-噻吩-2-磺酰胺

[0445] 向 3-[3-(2-溴咪唑-1-基甲基)苯基]-5-异丁基-N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺 (44. 1mg, 0. 086mmol ; 参见步骤 (b)) 的 TFA (3mL) 溶液中加入苯甲醚 (150 μL), 反应混合物在环境温度下搅拌过夜。反应混合物真空浓缩, 真空干燥过夜。向溶解于吡啶 (1. 5mL) 中的粗产物中加入吡咯烷基吡啶 (25. 6mg, 0. 173mmol) 和氯甲酸丁酯 (109. 9 μL , 0. 846mmol), 反应混合物搅拌 36h。向反应混合物中加入柠檬酸 (3mL, 10% aq), 随后用 EtOAc 萃取, 干燥 (无水 MgSO_4), 真空浓缩, 残余物通过快速色谱法纯化, 使用 $\text{MeOH} : \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5 : 95) 作为洗脱剂, 得到标题化合物, 57% 收率 (两步) (25mg, 0. 049mmol)。

[0446] ^1H NMR δ (CDCl_3) :0. 87 (t, $J = 7. 3\text{Hz}$, 3H), 0. 99 (d, $J = 6. 6\text{Hz}$, 6H), 1. 15-1. 33 (m, 2H), 1. 45-1. 60 (m, 2H), 1. 85-2. 02 (m, 1H), 2. 70 (d, $J = 7. 1\text{Hz}$, 2H), 4. 04 (t, $J = 6. 6\text{Hz}$, 2H), 5. 08 (s, 2H), 6. 73 (s, 1H), 6. 87 (d, $J = 1. 5\text{Hz}$, 1H), 6. 90 (d, $J = 1. 5\text{Hz}$, 1H), 7. 14 (m, 1H), 7. 27-7. 45 (m, 3H)。

[0447] ^{13}C NMR δ (CDCl_3) :13. 6, 18. 7, 22. 2, 30. 4, 30. 5, 39. 2, 49. 9, 66. 8, 121. 2, 127. 4, 128. 2, 128. 4, 128. 9, 129. 2, 131. 4, 131. 9, 134. 9, 135. 3, 145. 4, 150. 7, 151. 5。

[0448] MS(ESI) m/z :512(M+H)⁺+2,510(M+H)⁺。

[0449] IR ν (纯, cm^{-1}):3126,3043,2959,2871,1740,1608,1587,1474,1389,1344。

[0450] 对 $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}_2$ 的分析计算值:C,54.16;H,5.53;N,8.24。实测值:C,53.88;H,5.70;N,8.12。

[0451] 实施例 12

[0452] N-丁氧羰基-3-[3-(2-吡啶-2-基-咪唑-1-基甲基)-苯基]-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺

[0453] (a) 2-(1H-咪唑-2-基)-吡啶

[0454] 标题化合物按照文献方法制备 (Tetrahedron Lett. 1988, 29(39), 5013-5016)。

[0455] (b) 3-[3-(2-吡啶-2-基-咪唑-1-基甲基)-苯基]-5-异丁基-N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺

[0456] 向已在环境温度下搅拌 40min 后的 2-(2'-吡啶基)咪唑 (32.9mg, 0.227mmol; 参见步骤 (a)) 的 DMSO(1mL) 和 NaOH(18.6mg, 0.465mmol) 溶液中逐滴加入 3-(3-溴甲基苯基)-5-异丁基-N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺 (120.9mg, 0.272mmol; 参见实施例 1(e)) 的 DMSO(1mL) 溶液。反应混合物在环境温度下搅拌 1h, 随后用 CH_2Cl_2 (15mL) 稀释。有机层用水洗涤, 干燥 (无水 MgSO_4), 真空浓缩, 残余物通过快速色谱法纯化, 使用 MeOH : CH_2Cl_2 (3 : 97) 作为洗脱剂, 得到副标题化合物, 51% 收率, 为白色固体 (58.3mg, 0.116mmol)。

[0457] ^1H NMR δ (CDCl_3):0.81(s, 9H), 0.95(d, $J = 6.6\text{Hz}$, 6H), 1.80-2.00(m, 1H), 2.65(d, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 4.03(br s, 1H), 5.97(s, 2H), 6.69(s, 1H), 7.10(s, 1H), 7.14-7.26(m, 3H), 7.34(近似 t, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.46(d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.56(s, 1H), 7.64-7.80(m, 1H), 8.19(d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 8.59(d, $J = 4.3\text{Hz}$, 1H)。

[0458] ^{13}C NMR δ (CDCl_3):22.1, 29.3, 30.5, 39.1, 51.2, 54.2, 122.6, 122.8, 123.5, 127.3, 128.1, 128.6, 128.8, 128.9, 135.3, 136.6, 136.7, 138.4, 142.4, 144.4, 148.3, 150.6。

[0459] IR ν (纯, cm^{-1}):3290, 3108, 2959, 2870, 1589, 1567, 1488, 1460, 1321。

[0460] MS(ESI) m/z :509(M+H)⁺。

[0461] 对 $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ 的分析计算值:C,63.75;H,6.34;N,11.01。实测值:C,63.44;H,6.44;N,10.79。

[0462] (c) N-丁氧羰基-3-[3-(2-吡啶-2-基咪唑-1-基甲基)-苯基]-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺

[0463] 向 3-[3-(2-吡啶-2-基咪唑-1-基甲基)-苯基]-5-异丁基-N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺 (46.7mg, 0.0918mmol; 参见步骤 (b)) 的 CH_2Cl_2 (1mL) 溶液中加入 BCl_3 (0.18mL, 1.0M 己烷溶液), 反应混合物在环境温度下搅拌 1h。反应混合物真空浓缩。向残余物中加入水 (5mL), 随后用 EtOAc 萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤, 干燥 (无水 MgSO_4) 并真空浓缩。向溶解于 CH_2Cl_2 (5mL) 中的粗产物中加入 Na_2CO_3 (43.8mg, 0.413mmol)、水 (2mL) 和氯甲酸丁酯 (16.3 μL , 0.0129mmol), 反应混合物在环境温度下搅拌 23h。反应混合物用 CH_2Cl_2 (30mL) 稀释, 柠檬酸 (10% aq)、盐水和水洗涤, 干燥 (无水 MgSO_4), 真空浓缩, 残余物通过快速色谱法纯化, 使用 MeOH : CH_2Cl_2 (6 : 94) 作为洗脱剂, 得到标题化合物, 为白色固体, 63% 收率

(两步) (32mg, 0.058mmol)。

[0464] ^1H NMR δ (CDCl_3): 0.82 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H), 0.97 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 6H), 1.05-1.22 (m, 2H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.82-2.00 (m, 1H), 2.68 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), 3.94 (t, $J = 6.6\text{Hz}$, 2H), 5.74 (s, 2H), 5.89 (br s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.10-7.35 (m, 4H), 7.43 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 8.10 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 8.55 (d, $J = 4.1\text{Hz}$, 1H)。

[0465] ^{13}C NMR δ (CDCl_3): 13.6, 18.7, 22.2, 30.3, 30.5, 39.2, 50.9, 66.4, 123.0, 123.8, 127.2, 127.8, 127.9, 128.5, 128.8, 131.5, 134.5, 137.0, 137.7, 144.9, 145.2, 148.4, 150.0, 150.6, 151.1。

[0466] IR ν (纯, cm^{-1}): 3047, 2959, 2871, 1741, 1589, 1489, 1465, 1344, 1280, 1226。

[0467] MS (ESI) m/z : 553 (M+H) $^+$ 。

[0468] 对 $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$ 的分析计算值: C, 60.85; H, 5.84; N, 10.14。实测值: C, 60.72; H, 5.86; N, 10.20。

[0469] 实施例 13

[0470] N-丁氧羰基-3-[3-(2-苯基咪唑-1-基甲基)苯基]-5-异丁基-噻吩-2-磺酰胺

[0471] (a) 3-[3-(2-苯基咪唑-1-基甲基)苯基]-5-异丁基-N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺

[0472] 向 3-[3-(2-溴咪唑-1-基甲基)苯基]-5-异丁基-N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺 (58.5mg, 0.115mmol; 参见实施例 11(b)) 的甲苯 (5mL) 和乙醇 (0.5mL) 溶液中加入苯基硼酸 (55.9mg, 0.458mmol)、Pd(PPh₃)₄ (7.9mg, 6.88 μmol)、NaOH (0.46mL, 0.688mmol, 1.5M aq), 反应混合物在 90°C 下搅拌 4h。加入另一部分苯基硼酸 (20.0mg, 0.164mmol) 和 Pd(PPh₃)₄ (2.0mg, 1.7 μmol), 反应在 90°C 下搅拌过夜。反应混合物用 EtOAc (30mL) 稀释, 水洗涤, 干燥 (无水 MgSO₄), 真空浓缩, 残余物通过快速色谱法纯化, 使用 EtOAc : 己烷 (8 : 2) 作为洗脱剂, 得到副标题化合物, 49% 收率 (28.4mg, 0.056mmol)。

[0473] ^1H NMR δ (CDCl_3): 0.80-1.10 (m, 15H), 1.91 (m, 1H), 2.67 (d, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 4.01 (br s, 1H), 5.27 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.97-7.07 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.32-7.46 (m, 5H), 7.49-7.60 (m, 3H)。

[0474] ^{13}C NMR δ (CDCl_3): 22.1, 29.5, 30.5, 39.1, 50.3, 54.5, 121.2, 126.7, 127.6, 128.6, 128.8, 128.9, 129.06, 129.13, 130.4, 135.6, 136.6, 137.2, 142.4, 148.2, 148.6。

[0475] IR ν (纯, cm^{-1}): 3287, 3058, 2960, 2870, 1606, 1543, 1472, 1416, 1317。

[0476] MS (ESI) m/z : 508 (M+H) $^+$ 。

[0477] 对 $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2 \times 11/2\text{H}_2\text{O}$ 的分析计算值: C, 62.89; H, 6.79; N, 7.86。实测值: C, 63.07; H, 6.56; N, 7.60。

[0478] (b) N-丁氧羰基-3-[3-(2-苯基咪唑-1-基甲基)苯基]-5-异丁基-噻吩-2-磺酰胺

[0479] 向 3-[3-(2-苯基咪唑-1-基甲基)苯基]-5-异丁基-N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺 (31.2mg, 0.0615mmol; 参见步骤 (a)) 的 CH_2Cl_2 (1mL) 溶液中加入 BCl_3 (0.2mL, 1.0M 己烷溶液), 反应混合物在环境温度下搅拌 1h。反应混合物真空浓缩。向残余物中加入水 (5mL), 随后用 EtOAc 萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤, 干燥 (无水 MgSO₄) 并真空浓缩。向溶解于 CH_2Cl_2 (5mL) 中的粗产物中加入 Na₂CO₃ (29.3mg, 0.277mmol)、水 (2mL) 和氯甲酸丁酯

(15.6 μ L, 0.123mmol), 反应混合物在环境温度下搅拌 11h。反应混合物用 CH_2Cl_2 (30mL) 稀释, 柠檬酸 (10% aq)、盐水和水洗涤, 干燥 (无水 MgSO_4), 真空浓缩, 残余物通过快速色谱法纯化, 使用 $\text{MeOH} : \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5 : 95) 作为洗脱剂, 得到标题化合物, 为白色固体, 87% 收率 (两步) (29.4mg, 0.0533mmol)。

[0480] ^1H NMR δ (CDCl_3) : 0.82 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 0.98 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 6H), 1.10-1.28 (m, 2H), 1.32-1.48 (m, 2H), 1.82-2.00 (m, 1H), 2.67 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), 3.93 (t, $J = 6.7\text{Hz}$, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.92 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.99 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.30 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.34-7.43 (m, 5H), 7.44-7.56 (m, 2H), 8.46 (br s, 1H)。

[0481] ^{13}C NMR δ (CDCl_3) : 13.6, 18.7, 22.2, 30.5, 39.2, 50.3, 66.2, 121.3, 126.7, 127.5, 128.2, 128.7, 129.0, 129.1, 129.3, 132.8, 135.2, 136.1, 144.6, 147.4, 150.5, 152.2。

[0482] IR ν (纯, cm^{-1}) : 3117, 3059, 2958, 2870, 1741, 1662, 1610, 1490, 1466, 1343。

[0483] MS (ESI) m/z : 552 (M+H)⁺。

[0484] 对 $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ 的分析计算值 : C, 63.13 ; H, 6.03 ; N, 7.62。实测值 : C, 62.98 ; H, 6.11 ; N, 7.50。

[0485] 实施例 14

[0486] N-丁氧羰基-3-[3-(2-噁吩-3-基-咪唑-1-基甲基)-苯基]-5-异丁基噁吩-2-磺酰胺

[0487] (a) 3-[3-(2-噁吩-3-基-咪唑-1-基甲基)-苯基]-5-异丁基-N-叔丁基-噁吩-2-磺酰胺

[0488] 向 3-[3-(2-溴咪唑-1-基甲基)-苯基]-5-异丁基-N-叔丁基噁吩-2-磺酰胺 (61.7mg, 0.121mmol ; 参见实施例 11 (b)) 的甲苯 (5mL) 和乙醇 (0.5mL) 溶液中加入 3-噁吩基硼酸 (77.3mg, 0.604mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (8.4mg, 7.25 μ mol) 和 NaOH (0.48mL, 0.725mmol, 1.5M aq), 反应混合物在 90 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 4h。加入另一部分 3-噁吩基硼酸 (60.0mg, 0.469mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5.0mg, 4.3 μ mol), 反应在 90 $^\circ\text{C}$ 下搅拌过夜。反应混合物用 EtOAc (30mL) 稀释, 水洗涤, 干燥 (无水 MgSO_4), 真空浓缩, 残余物通过快速色谱法纯化, 使用 $\text{EtOAc} : \text{己烷}$ (8 : 2-9 : 1) 作为洗脱剂, 得到副标题化合物, 71% 收率 (44.3mg, 0.0862mmol)。

[0489] ^1H NMR δ (CDCl_3) : 0.95 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 6H), 0.96 (s, 9H), 1.82-2.00 (m, 1H), 2.65 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), 4.08 (br s, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.05 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.30-7.46 (m, 5H), 7.52 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H)。

[0490] ^{13}C NMR δ (CDCl_3) : 22.1, 29.5, 30.5, 39.1, 50.2, 54.6, 121.2, 124.1, 126.1, 126.4, 127.3, 127.9, 128.6, 128.8, 128.9, 129.1, 131.1, 135.7, 136.6, 137.0, 142.4, 143.9, 148.6。

[0491] IR ν (纯, cm^{-1}) : 3276, 3107, 2960, 2869, 1464, 1439, 1388, 1315。

[0492] MS (ESI) m/z : 514 (M+H)⁺。

[0493] 对 $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_3$ 的分析计算值 : C, 60.79 ; H, 6.08 ; N, 8.18。实测值 : C, 60.41 ; H, 6.04 ; N, 7.95。

[0494] (b) N-丁氧羰基-3-[3-(2-噁吩-3-基-咪唑-1-基甲基)-苯基]-5-异丁基噁吩-2-磺酰胺

[0495] 向 3-[3-(2-噁吩-3-基-咪唑-1-基甲基)-苯基]-5-异丁基-N-叔丁基

噻吩-2-磺酰胺 (38.2mg, 0.0744mmol; 参见步骤 (a)) 的 CH_2Cl_2 (1mL) 溶液中加入 BCl_3 (0.2mL, 1.0M 己烷溶液), 反应混合物在环境温度下搅拌 1h。反应混合物真空浓缩。向残余物中加入水 (5mL), 随后用 EtOAc 萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤, 干燥 (无水 MgSO_4) 并真空浓缩。向溶解于 CH_2Cl_2 (5mL) 中的粗产物中加入 Na_2CO_3 (35.5mg, 0.335mmol)、水 (2mL) 和氯甲酸丁酯 (11.4 μL , 0.0893mmol), 反应混合物在环境温度下搅拌 5h。反应混合物用 CH_2Cl_2 (30mL) 稀释, 柠檬酸 (10% aq)、盐水和水洗涤, 干燥 (无水 MgSO_4), 真空浓缩, 残余物通过快速色谱法纯化, 使用 MeOH : CH_2Cl_2 (5 : 95) 作为洗脱剂, 得到标题化合物, 为白色固体, 67% 收率 (两步) (28mg, 0.050mmol)。

[0496] ^1H NMR δ (CDCl_3): 0.82 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 0.96 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 6H), 1.10-1.30 (m, 2H), 1.35-1.60 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 1H), 2.65 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), 3.91 (t, $J = 5.5\text{Hz}$, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.94-7.04 (m, 2H), 7.27-7.35 (m, 4H), 7.35-7.44 (m, 2H), 7.44-7.50 (m, 1H)。

[0497] ^{13}C NMR δ (CDCl_3): 13.7, 18.8, 22.3, 30.47, 30.56, 39.2, 50.3, 66.4, 121.4, 125.6, 126.2, 126.3, 127.2, 127.9, 128.0, 128.7, 128.8, 128.9, 129.4, 133.6, 135.5, 136.0, 143.3, 143.9, 149.7。

[0498] IR ν (纯, cm^{-1}): 3102, 2957, 2870, 1740, 1639, 1607, 1464, 1280。

[0499] MS (ESI) m/z : 558 (M+H) $^+$ 。

[0500] 对 $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_3$ 的分析计算值: C, 56.92; H, 5.72; N, 7.38。实测值: C, 56.76; H, 5.74; N, 7.28。

[0501] 实施例 15

[0502] N-丁氧羰基-3-[3-(2-噻吩-2-基-咪唑-1-基甲基)苯基]-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺

[0503] (a) 3-[3-(2-噻吩-2-基-咪唑-1-基甲基)苯基]-5-异丁基-N-叔丁基-噻吩-2-磺酰胺

[0504] 向 3-[3-(2-溴咪唑-1-基甲基)苯基]-5-异丁基-N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺 (22mg, 0.0431mmol; 参见实施例 11(b)) 的甲苯 (5mL) 和乙醇 (0.5mL) 溶液中加入 2-噻吩基硼酸 (27.6mg, 0.216mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3.0mg, 2.59 μmol) 和 NaOH (0.17mL, 0.26mmol, 1.5M aq), 反应混合物在 90 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 4h。加入另一部分 2-噻吩基硼酸 (27.6mg, 0.216mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3.0mg, 2.6 μmol), 反应在 90 $^\circ\text{C}$ 下搅拌过夜。反应混合物用 EtOAc (30mL) 稀释, 水洗涤, 干燥 (无水 MgSO_4), 真空浓缩, 残余物通过快速色谱法纯化, 使用 EtOAc : 己烷 (7 : 3) 作为洗脱剂, 得到副标题化合物, 90% 收率 (20mg, 0.039mmol)。

[0505] ^1H NMR δ (CDCl_3): 0.95 (s, 9H), 0.96 (d, $J = 6.5\text{Hz}$, 9H), 1.82-2.00 (m, 1H), 2.67 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), 3.98 (br s, 1H), 5.39 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.97-7.11 (m, 3H), 7.12-7.21 (m, 2H), 7.31-7.45 (m, 3H), 7.52 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H)。

[0506] ^{13}C NMR δ (CDCl_3): 22.1, 29.5, 30.5, 39.1, 50.3, 54.5, 121.9, 125.8, 126.4, 126.8, 127.4, 127.6, 128.6, 128.8, 129.1, 129.3, 132.6, 135.7, 136.6, 136.7, 142.2, 142.4, 148.6。

[0507] IR ν (纯, cm^{-1}): 3280, 3106, 2960, 2868, 1465, 1429, 1314。

[0508] MS (ESI) m/z : 514 (M+H) $^+$ 。

[0509] 对 $C_{26}H_{31}N_3O_2S_3$ 的分析计算值 :C, 60.79 ;H, 6.08 ;N, 8.18。实测值 :C, 60.58 ;H, 6.10 ;N, 8.34。

[0510] (b)N-丁氧羰基-3-[3-(2-噻吩-2-基-咪唑-1-基甲基)苯基]-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺

[0511] 向 3-[3-(2-噻吩-2-基-咪唑-1-基甲基)苯基]-5-异丁基-N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺 (42mg, 0.082mmol ; 参见步骤 (a)) 的 CH_2Cl_2 (1mL) 溶液中加入 BCl_3 (0.3mL, 1.0M 己烷溶液), 反应混合物在环境温度下搅拌 1h。反应混合物真空浓缩。向残余物中加入水 (5mL), 随后用 EtOAc 萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤, 干燥 (无水 $MgSO_4$) 并真空浓缩。向溶解于 CH_2Cl_2 (5mL) 中的粗产物中加入 Na_2CO_3 (39.0mg, 0.377mmol)、水 (2mL) 和氯甲酸丁酯 (15.6 μ L, 0.0123mmol), 反应混合物在环境温度下搅拌 9h。反应混合物用 CH_2Cl_2 (30mL) 稀释, 柠檬酸 (10% aq)、盐水和水洗涤, 干燥 (无水 $MgSO_4$), 真空浓缩, 残余物通过 LCMS 纯化 (20-100% CH_3CN 的水溶液), 得到标题化合物, 为白色固体, 55% 收率 (两步) (25mg, 0.045mmol)。

[0512] 1H NMR δ ($CDCl_3$) : 0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.15-1.30 (m, 2H), 1.40-1.55 (m, 2H), 1.85-2.05 (m, 1H), 2.69 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.01 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 5.32 (s, 2H), 5.57 (br s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.96 (br s, 1H), 7.02 (dd, $J = 5.1, 3.6$ Hz, 1H), 7.04-7.11 (m, 2H), 7.13 (dd, $J = 3.6, 0.8$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.28-7.42 (m, 3H)。

[0513] ^{13}C NMR δ ($CDCl_3$) : 13.6, 18.7, 22.2, 30.4, 30.5, 39.3, 50.2, 66.7, 121.8, 126.5, 126.7, 127.0, 127.4, 127.6, 128.5, 128.9, 129.2, 131.3, 131.9, 134.9, 136.4, 142.1, 145.5, 150.5, 151.5。

[0514] IR ν (纯, cm^{-1}) : 3113, 3060, 2959, 2871, 1740, 1608, 1465, 1429, 1344, 1285, 1156。

[0515] MS (ESI) m/z : 558 (M+H)⁺。

[0516] 对 $C_{27}H_{31}N_3O_4S_3$ 的分析计算值 :C, 58.14 ;H, 5.60 ;N, 7.53。实测值 :C, 57.97 ;H, 5.74 ;N, 7.59。

[0517] 实施例 16

[0518] N-丁氧羰基-3-[3-(2-咪唑-1-基-乙酰基)-苯基]-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺

[0519] (a)1-(3-溴苯基)-2-咪唑-1-基乙酮

[0520] 向 2-溴-1-(3-溴苯基)乙酮 (120mg, 0.432mmol) 的二噁烷 (2mL) 溶液中加入咪唑 (58.8mg, 0.864mmol), 反应混合物在 80°C 下搅拌 1h。反应混合物真空浓缩, 残余物通过快速色谱法纯化, 使用 MeOH : CH_2Cl_2 (6 : 94) 作为洗脱剂, 得到副标题化合物, 68% 收率 (77.9mg, 0.293mmol)。

[0521] 1H NMR δ ($CDCl_3$) : 5.36 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.40 (近似 t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H)。

[0522] ^{13}C NMR δ ($CDCl_3$) : 52.4, 120.2, 123.3, 126.4, 129.5, 130.6, 130.9, 135.7, 137.1, 138.0, 190.5。

[0523] IR ν (纯, cm^{-1}) : 3151, 3115, 3082, 2970, 1707, 1565, 1515, 1415。

[0524] MS (ESI) m/z : 265 ((M+H)⁺, 100%), 267.0 ((M+H)⁺+2, 100%)。

[0525] 对 $C_{11}H_9BrN_2O$ 的分析计算值 :C, 49.84 ;H, 3.42 ;N, 10.57。实测值 :C, 49.53 ;H, 3.59 ;N, 10.40。

[0526] (b) 3-[3-(2-咪唑-1-基乙酰基)苯基]-5-异丁基-N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺

[0527] 向 1-(3-溴苯基)-2-咪唑-1-基乙酮 (102mg, 0.385mmol; 参见步骤 (a)) 的甲苯 (10mL) 和乙醇 (1mL) 溶液中加入 5-异丁基-2-(N-叔丁基氨基磺酰基)噻吩-3-硼酸 (209mg, 0.654mmol; 参见实施例 1(c))、Pd(PPh₃)₄ (26.7mg, 0.023mmol) 和 Na₂CO₃ (769 μL, 1.54mmol, 2.0M aq), 反应混合物在 80°C 下搅拌 4h。反应混合物用水 (10mL) 稀释, 用 EtOAc 萃取。合并的有机相干燥 (无水 MgSO₄), 真空浓缩, 残余物通过快速色谱法纯化, 使用 MeOH : CH₂Cl₂ (6 : 94) 作为洗脱剂, 得到副标题化合物, 为无色浆状物, 95% 收率 (168mg, 0.366mmol)。

[0528] ¹H NMR δ (CDCl₃): 0.98 (d, J = 6.8Hz, 6H), 1.05 (s, 9H), 1.82-2.02 (m, 1H), 2.70 (d, J = 7.1Hz, 2H), 5.04 (br s, 1H), 5.40 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.91 (d, J = 1.2Hz, 1H), 7.06 (br s, 1H), 7.43 (br s, 1H), 7.58 (近似 t, J = 7.7Hz, 1H), 7.80 (近似 d, J = 7.7Hz, 1H), 8.00 (近似 d, J = 7.7Hz, 1H), 8.33 (s, 1H)。

[0529] ¹³C NMR δ (CDCl₃): 22.1, 29.6, 30.5, 39.1, 52.5, 54.8, 120.3, 127.6, 128.8, 129.1, 129.3, 134.0, 134.3, 135.7, 137.3, 138.1, 141.8, 149.0, 191.7。

[0530] IR ν (纯, cm⁻¹): 3272, 3073, 2959, 2869, 1701, 1603, 1580, 1510, 1428, 1304。

[0531] MS (ESI) m/z : 460 (M+H)⁺。

[0532] 对 C₂₃H₂₉N₃O₃S₂ 的分析计算值 : C, 60.10 ; H, 6.36 ; N, 9.14。实测值 : C, 59.78 ; H, 6.28 ; N, 9.02。

[0533] (c) N-丁氧羰基-3-[3-(2-咪唑-1-基乙酰基)苯基]-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺

[0534] 向 3-[3-(2-咪唑-1-基乙酰基)苯基]-5-异丁基-N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺 (50.5mg, 0.110mmol; 参见步骤 (b)) 的 CH₂Cl₂ (1mL) 溶液中加入 BCl₃ (0.22mL, 1.0M 己烷溶液), 反应混合物在环境温度下搅拌 1h。反应混合物真空浓缩。向残余物中加入 CH₂Cl₂ (30mL), 用水洗涤。有机相干燥 (无水 MgSO₄) 并真空浓缩。向溶解于 CH₂Cl₂ (5mL) 中的粗产物中加入 Na₂CO₃ (52.4mg, 0.495mmol)、水 (2mL) 和氯甲酸丁酯 (34.3 μL, 0.270mmol), 反应混合物在环境温度下搅拌 2h。反应混合物用 CH₂Cl₂ (30mL) 稀释, 柠檬酸 (10% aq)、盐水和水洗, 干燥 (无水 MgSO₄), 真空浓缩, 残余物通过 LCMS 纯化 (20-100% CH₃CN 的水溶液), 得到标题化合物, 为白色固体, 32% 收率 (两步) (18mg, 0.036mmol)。

[0535] ¹H NMR δ (CDCl₃): 0.85 (t, J = 7.3Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.6Hz, 6H), 1.15-1.32 (m, 2H), 1.35-1.55 (m, 2H), 1.82-2.00 (m, 1H), 2.67 (d, J = 6.9Hz, 2H), 3.94 (t, J = 6.6Hz, 2H), 5.40 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.42 (近似 t, J = 7.7, 7.7Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.7Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.7Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 9.71 (br s, 1H)。

[0536] ¹³C NMR δ (CDCl₃): 13.7, 18.9, 22.3, 30.5, 30.8, 39.2, 53.2, 65.4, 121.2, 124.2, 127.5, 128.5, 128.7, 129.6, 133.3, 134.4, 135.6, 135.7, 137.1, 142.0, 149.3, 154.5, 191.0。

[0537] IR ν (纯, cm⁻¹): 3140, 3064, 2957, 2870, 1701, 1662, 1581, 1464, 1261。

[0538] MS (ESI) m/z : 504 (M+H)⁺。

[0539] 对 C₂₄H₂₉N₃O₅S₂ 的分析计算值 : C, 57.24 ; H, 5.80 ; N, 8.34。实测值 : C, 57.05 ; H, 5.98 ; N, 8.28。

[0540] 实施例 17

[0541] N-丁氧羰基-3-{3-[2-(2-乙基咪唑-1-基)乙酰基]苯基}-5-异丁基-噻吩-2-磺酰胺

[0542] (a) 1-(3-溴苯基)-2-(2-乙基咪唑-1-基)乙酮

[0543] 向 2-溴-1-(3-溴苯基)乙酮 (120mg, 0.432mmol) 的二噁烷 (2mL) 溶液中加入 2-乙基咪唑 (83.0mg, 0.864mmol), 反应混合物在 80°C 下搅拌 1h。反应混合物真空浓缩, 残余物通过快速色谱法纯化, 使用 MeOH : CH₂Cl₂ (6 : 94) 作为洗脱剂, 得到副标题化合物, 51% 收率 (65mg, 0.22mmol)。

[0544] ¹H NMR δ (CDCl₃) : 1.28 (t, J = 7.5Hz, 3H), 2.52 (q, J = 7.5Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.40 (近似 t, J = 7.9Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.9Hz, 1H), 8.07 (s, 1H)。

[0545] ¹³C NMR δ (CDCl₃) : 11.7, 19.8, 51.6, 120.2, 123.3, 126.3, 127.5, 130.6, 130.9, 135.8, 137.1, 149.8, 190.6。

[0546] IRv (纯, cm⁻¹) : 3126, 3096, 3064, 2965, 1700, 1588, 1568, 1496, 1419。

[0547] MS (ESI)m/z : 293 ((M+H)⁺, 100), 295 ((M+H)⁺+2, 100)。

[0548] 对 C₁₃H₁₃BrN₂O 的分析计算值 : C, 53.26 ; H, 4.47 ; N, 9.56。实测值 : C, 53.18 ; H, 4.49 ; N, 9.55。

[0549] (b) 3-{3-[2-(2-乙基咪唑-1-基)乙酰基]苯基}-5-异丁基-N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺

[0550] 向 1-(3-溴苯基)-2-(2-乙基咪唑-1-基)乙酮 (54.6mg, 0.186mmol ; 参见步骤 (a)) 的甲苯 (10mL) 和乙醇 (1mL) 溶液中加入 5-异丁基-2-(N-叔丁基氨基磺酰基)噻吩-3-硼酸 (101mg, 0.317mmol ; 参见实施例 1(c))、Pd(PPh₃)₄ (12.9mg, 0.0112mmol)、Na₂CO₃ (373 μL, 0.745mmol, 2.0M aq), 反应混合物在 80°C 下搅拌 4h。反应混合物用水 (10mL) 稀释, 用 EtOAc 萃取。合并的有机相干燥 (无水 MgSO₄), 真空浓缩, 残余物通过快速色谱法纯化, 使用 MeOH : CH₂Cl₂ (5 : 95) 作为洗脱剂, 得到副标题化合物, 为无色浆状物, 94% 收率 (85.5mg, 0.175mmol)。

[0551] ¹H NMR δ (CDCl₃) : 0.99 (d, J = 6.6Hz, 6H), 1.08 (s, 9H), 1.31 (t, J = 7.4Hz, 3H), 1.83-2.00 (m, 1H), 2.57 (q, J = 7.4Hz, 2H), 2.71 (d, J = 7.1Hz, 2H), 4.21 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.82 (d, J = 1.1Hz, 1H), 7.01 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.61 (近似 t, J = 7.7, 7.7Hz, 1H), 7.84 (近似 dt, J = 7.7, 1.3Hz, 1H), 8.01 (近似 dt, J = 7.7, 1.3Hz, 1H), 8.30 (近似 t, J = 1.3Hz, 1H)。

[0552] ¹³C NMR δ (CDCl₃) : 11.8, 19.9, 22.1, 29.6, 30.5, 39.1, 51.7, 54.9, 120.3, 127.3, 127.6, 128.8, 129.08, 129.13, 134.1, 134.4, 135.7, 137.1, 141.9, 149.0, 149.8, 191.8。

[0553] IR v (纯, cm⁻¹) : 3272, 3074, 2964, 2872, 1702, 1579, 1497, 1311。

[0554] MS (ESI)m/z : 488 (M+H)⁺。

[0555] 对 C₂₅H₃₃N₃O₃S₂ 的分析计算值 : C, 61.57 ; H, 6.82 ; N, 8.62。实测值 : C, 61.27 ; H, 6.67 ; N, 8.44。

[0556] (c) N-丁氧羰基-3-{3-[2-(2-乙基咪唑-1-基)乙酰基]苯基}-5-异丁基-噻吩-2-磺酰胺

[0557] 向 3-[3-[2-(2-乙基咪唑-1-基)乙酰基]苯基]-5-异丁基-N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺 (74.5mg, 0.153mmol; 参见步骤 (b)) 的 TFA (3mL) 溶液中加入苯甲醚 (150 μ L), 反应混合物在环境温度下搅拌 28h。反应混合物真空浓缩, 真空干燥过夜。向溶解于 CH_2Cl_2 (7mL) 中的粗产物中加入 Na_2CO_3 (72.9mg, 0.688mmol)、水 (2mL) 和氯甲酸丁酯 (33.0 μ L, 0.260mmol), 反应混合物在环境温度下搅拌过夜。反应混合物用 CH_2Cl_2 (30mL) 稀释, 柠檬酸 (10% aq)、盐水和水洗, 干燥 (无水 MgSO_4), 真空浓缩, 残余物通过快速色谱法纯化, 使用 MeOH : CH_2Cl_2 (8 : 92) 作为洗脱剂, 得到副标题化合物, 47% 收率 (两步) (38.5mg, 0.0724mmol)。

[0558] ^1H NMR δ (CDCl_3): 0.80 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 0.94 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 6H), 1.05-1.30 (m, 5H), 1.30-1.50 (m, 2H), 1.75-1.95 (m, 1H), 2.50-2.90 (m, 4H), 3.87 (t, $J = 6.7\text{Hz}$, 2H), 5.67 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.76 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H), 8.63 (s, 1H), 10.57 (br s, 1H)。

[0559] ^{13}C NMR δ (CDCl_3): 11.9, 13.7, 18.3, 19.0, 22.2, 30.4, 31.0, 39.1, 53.2, 64.8, 120.0, 122.2, 127.3, 128.1, 128.6, 130.4, 132.8, 134.8, 136.2, 138.7, 140.1, 147.0, 149.2, 158.7。

[0560] IR ν (纯, cm^{-1}): 3145, 2957, 2872, 1700, 1654, 1609, 1463, 1260。

[0561] MS (ESI) m/z : 532 (M+H) $^+$ 。

[0562] 对 $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$ 的分析计算值: C, 58.73; H, 6.26; N, 7.90。实测值: C, 58.50; H, 6.27; N, 7.74。

[0563] 实施例 18

[0564] N-丁氧羰基-3-[3-(2-苯并咪唑-1-基-乙酰基)-苯基]-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺

[0565] (a) 2-苯并咪唑-1-基-1-(3-溴苯基)乙酮

[0566] 向 2-溴-1-(3-溴苯基)乙酮 (120mg, 0.432mmol) 的二噁烷 (2mL) 溶液中加入苯并咪唑 (102.0mg, 0.864mmol), 反应混合物在 80 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 1h。反应混合物真空浓缩, 残余物通过快速色谱法纯化, 使用 MeOH : CH_2Cl_2 (4 : 96) 作为洗脱剂, 得到副标题化合物, 53% 收率 (71.8mg, 0.227mmol)。

[0567] ^1H NMR δ (CDCl_3): 5.38 (s, 2H), 7.02-7.12 (m, 1H), 7.12-7.26 (m, 2H), 7.33 (近似 t, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.60-7.86 (m, 4H), 8.04 (m, 1H)。

[0568] ^{13}C NMR δ (CDCl_3): 50.3, 109.2, 120.5, 122.4, 123.3, 123.4, 126.4, 130.7, 131.0, 134.0, 135.7, 137.2, 143.4, 143.6, 190.1。

[0569] IR ν (纯, cm^{-1}): 3090, 3056, 2926, 1708, 1615, 1566, 1501, 1417, 1351。

[0570] MS (ESI) m/z : 315 ((M+H) $^+$, 100), 317 ((M+H) $^+ + 2$, 100)。

[0571] 对 $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}$ 的分析计算值: C, 57.16; H, 3.52; N, 8.89。实测值: C, 56.90; H, 3.56; N, 8.75。

[0572] (b) 3-[3-(2-苯并咪唑-1-基乙酰基)苯基]-5-异丁基-N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺

[0573] 向 2-苯并咪唑-1-基-1-(3-溴苯基)乙酮 (42.7mg, 0.136mmol; 参见步骤 (a)) 的甲苯 (7mL) 和乙醇 (1mL) 溶液中加入 5-异丁基-2-(N-叔丁基氨基磺酰基)噻吩-3-硼

酸 (73.5mg, 0.230mmol ; 参见实施例 1(c))、Pd(PPh₃)₄ (9.4mg, 8.1 μmol) 和 Na₂CO₃ (271 μL, 0.542mmol, 2.0M aq), 反应混合物在 80°C 下搅拌 3h。反应混合物用水 (10mL) 稀释, EtOAc 萃取。合并的有机相干燥 (无水 MgSO₄), 真空浓缩, 残余物通过快速色谱法纯化, 使用 MeOH : CH₂Cl₂ (5 : 95) 作为洗脱剂, 得到副标题化合物, 为无色浆状物, 90% 收率 (62mg, 0.122mmol)。

[0574] ¹H NMR δ (CDCl₃) : 0.99 (d, J = 6.6Hz, 6H), 1.08 (s, 9H), 1.86-2.02 (m, 1H), 2.71 (d, J = 6.9Hz, 2H), 4.22 (br s, 1H), 5.63 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 7.18-7.34 (m, 3H), 7.62 (近似 d, J = 7.7Hz, 1H), 7.76-7.90 (m, 2H), 7.97 (d, J = 4.3Hz, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.39 (m, 1H)。

[0575] ¹³C NMR δ (CDCl₃) : 22.1, 29.7, 30.5, 39.1, 50.4, 54.8, 109.4, 120.3, 122.3, 123.2, 127.7, 128.8, 129.1, 129.3, 134.0, 134.1, 134.4, 135.7, 137.3, 141.9, 143.1, 143.9, 149.0, 191.4。

[0576] IR ν (纯, cm⁻¹) : 3277, 3065, 2961, 2869, 1702, 1616, 1580, 1498, 1461, 1312。

[0577] MS (ESI) m/z : 510 (M+H)⁺。

[0578] 对 C₂₇H₃₁N₃O₃S₂ 的分析计算值 : C, 63.63 ; H, 6.13 ; N, 8.24。实测值 : C, 63.42 ; H, 6.05 ; N, 8.22。

[0579] (c) N-丁氧羰基-3-[3-(2-苯并咪唑-1-基乙酰基)苯基]-5-异丁基-噻吩-2-磺酰胺

[0580] 向 3-[3-(2-苯并咪唑-1-基乙酰基)苯基]-5-异丁基-N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺 (54.4mg, 0.107mmol ; 参见步骤 (b)) 的 TFA (3mL) 溶液中加入苯甲醚 (150 μL), 反应混合物在环境温度下搅拌 28h。反应混合物真空浓缩, 真空干燥过夜。向溶解于吡啶 (1.5mL) 中的粗产物中加入吡咯烷基吡啶 (31.6mg, 0.214mmol) 和氯甲酸丁酯 (135.7 μL, 1.07mmol), 反应混合物搅拌过夜。加入另一部分吡咯烷基吡啶 (31.6mg, 0.214mmol) 和氯甲酸丁酯 (135.7 μL, 1.07mmol), 反应混合物搅拌过夜。向反应混合物中加入柠檬酸 (10mL, 10% aq), 反应混合物随后用 EtOAc 萃取, 干燥 (无水 MgSO₄), 真空浓缩, 残余物通过快速色谱法纯化, 使用 MeOH : CH₂Cl₂ (5 : 95) 作为洗脱剂, 得到标题化合物, 36% 收率 (两步) (21mg, 0.038mmol)。

[0581] ¹H NMR δ (CDCl₃) : 0.84 (t, J = 7.3Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.6Hz, 6H), 1.14-1.34 (m, 2H), 1.42-1.60 (m, 2H), 1.86-2.02 (m, 1H), 2.72 (d, J = 6.9Hz, 2H), 4.07 (t, J = 6.4Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.04-7.30 (m, 3H), 7.37 (近似 t, J = 7.7Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.7Hz, 1H), 7.52-7.70 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.89 (br s, 1H)。

[0582] ¹³C NMR δ (CDCl₃) : 13.6, 18.8, 22.3, 30.5, 30.6, 39.3, 49.9, 66.1, 109.7, 119.6, 122.8, 123.7, 127.6, 128.9, 129.5, 133.4, 133.6, 133.9, 134.2, 135.3, 140.4, 143.4, 143.8, 150.7, 152.5, 190.7。

[0583] IR ν (纯, cm⁻¹) : 2500-3500 (br), 3061, 2959, 2871, 1739, 1702, 1604, 1580, 1499, 1462, 1343, 1289。

[0584] MS (ESI) m/z : 554 (M+H)⁺。

[0585] 对 C₂₈H₃₁N₃O₅S₂ 的分析计算值 : C, 60.74 ; H, 5.64 ; N, 7.59。实测值 : C, 60.51 ; H, 5.64 ; N, 7.55。

[0586] 实施例 19

[0587] N-丁氧羰基-3-(3-咪唑-1-基乙基苯基)-5-异丁基噻吩-2-磺酰胺[0588] (a) 1-[2-(3-溴苯基)乙基]-1H-咪唑

[0589] 向 1-(3-溴苯基)-2-咪唑-1-基乙酮 (100mg, 0.377mmol; 参见实施例 16(a)) 的 MeOH (5mL) 溶液中加入 NaBH₄ (14.2mg, 0.377mmol), 反应混合物搅拌 30min。反应混合物真空浓缩, 随后加入水 (3mL) 和 CH₂Cl₂ (10mL)。溶液用 HCl (2M aq) 中和, CH₂Cl₂ 萃取。合并的有机相干燥 (无水 MgSO₄) 并真空浓缩得到相应的醇, 86% 收率 (86.2mg, 0.323mmol)。将粗产物 (55.4mg, 0.207mmol) 溶解于 THF (10mL) 中, 加入 NaH (55%, 10.0mg, 0.415mmol, 用己烷洗涤 2 次), 混合物在环境温度下搅拌 2h。加入 CS₂ (80.9mg, 1.04mmol), 反应混合物 15 分钟后变为透明, 然后加入 MeI (147.2mg, 1.04mmol)。30min 后, 反应混合物倾入水, 用 EtOAc 萃取。合并的有机相干燥 (无水 MgSO₄), 真空浓缩, 残余物通过快速色谱法纯化, 使用 MeOH : CH₂Cl₂ (4 : 96) 作为洗脱剂, 得到硫代酸酯, 为无色浆状物, 99% 收率 (73.4mg, 0.205mmol)。向溶解于 THF (10mL) 中的硫代酸酯 (73.4mg, 0.205mmol) 中加入 Bu₃SnH (59.8mg, 0.205mmol) 和 AIBN (2mg, 0.012mmol)。反应混合物回流 3h, 然后加入第二份 Bu₃SnH (11.2mg, 0.0385mmol) 和 AIBN (1mg, 0.006mmol), 反应继续回流 40min。真空除去溶剂, 残余物溶解于 CH₃CN (20mL) 中, 用己烷萃取。真空除去溶剂, 残余物通过快速色谱法纯化, 使用 MeOH : CH₂Cl₂ (6 : 94) 作为洗脱剂, 得到副标题化合物, 为无色浆状物, 74% 收率 (38.2mg, 0.152mmol)。

[0590] ¹H NMR δ (CDCl₃): 3.00 (t, J = 7.1Hz, 2H), 4.15 (t, J = 7.1Hz, 2H), 6.84 (br s, 1H), 6.92 (d, J = 7.7Hz, 1H), 7.04 (br s, 1H), 7.13 (近似 t, J = 7.7Hz, 1H), 7.20-7.28 (m, 1H), 7.33 (br s, 1H), 7.36 (d, J = 7.7Hz, 1H)。

[0591] ¹³C NMR δ (CDCl₃): 37.4, 48.1, 118.7, 122.7, 127.2, 129.7, 130.1, 130.3, 131.5, 137.1, 139.6。

[0592] IR ν (纯, cm⁻¹): 3109, 3059, 2934, 1596, 1567, 1506, 1475。

[0593] MS (ESI) m/z : 253 ((M+H)⁺+2, 100%), 251 ((M+H)⁺, 100%)。

[0594] 对 C₁₁H₁₁BrN₂ · x 1/8 H₂O 的分析计算值 : C, 52.1 ; H, 4.5 ; N, 11.1。实测值 : C, 51.7 ; H, 4.6 ; N, 11.5。

[0595] (b) 3-(3-咪唑-1-基乙基苯基)-5-异丁基-N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺

[0596] 向 1-[2-(3-溴苯基)乙基]-1H-咪唑 (51.5mg, 0.205mmol; 参见步骤 (a)) 的甲苯 (10mL) 和乙醇 (1mL) 溶液中加入 5-异丁基-2-(N-叔丁基氨基磺酰基)噻吩-3-硼酸 (111.3mg, 0.349mmol; 参见实施例 1(c))、Pd(PPh₃)₄ (14.2mg, 23.4 μmol) 和 Na₂CO₃ (410 μL, 0.820mmol, 2.0M aq), 反应混合物在 90°C 下搅拌 4h。反应混合物用水 (10mL) 稀释, EtOAc 萃取。合并的有机相干燥 (无水 MgSO₄), 真空浓缩, 残余物通过快速色谱法纯化, 使用 EtOAc : 己烷 (3 : 7) 作为洗脱剂, 得到副标题化合物, 91% 收率 (83.3mg, 0.187mmol)。

[0597] ¹H NMR δ (CDCl₃): 0.96 (d, J = 7.1Hz, 6H), 0.98 (s, 9H), 1.82-2.00 (m, 1H), 2.66 (d, J = 7.1Hz, 2H), 3.08 (t, J = 6.8Hz, 2H), 4.22 (t, J = 6.8Hz, 2H), 4.32 (br s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.08 (d, J = 7.4Hz, 1H), 7.20-7.43 (m, 4H)。

[0598] ¹³C NMR δ (CDCl₃): 22.1, 29.4, 30.4, 37.2, 39.1, 48.0, 54.4, 118.7, 127.3, 128.5, 128.7, 129.0, 129.4, 129.6, 135.3, 136.4, 137.2, 137.5, 142.9, 148.3。

[0599] IR ν (纯, cm^{-1}): 3285, 3066, 2959, 2870, 1606, 1510, 1463, 1390, 1311。

[0600] MS (ESI) m/z : 446 (M+H)⁺。

[0601] 对 $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ 的分析计算值: C, 61.99; H, 7.01; N, 9.43。实测值: C, 61.85; H, 6.93; N, 9.47。

[0602] (c) N-丁氧羰基-3-(3-咪唑-1-基乙基苯基)-5-异丁基-噻吩-2-磺酰胺

[0603] 向 3-(3-咪唑-1-基乙基苯基)-5-异丁基-N-叔丁基噻吩-2-磺酰胺 (67.3mg, 0.151mmol; 参见步骤 (b)) 的 CH_2Cl_2 (1mL) 溶液中加入 BCl_3 (0.3 mL, 1.0M 己烷溶液), 反应混合物在环境温度下搅拌 1h。反应混合物真空浓缩。向残余物中加入 CH_2Cl_2 (30mL), 随后用水洗涤。有机相干燥 (无水 MgSO_4), 真空浓缩。向溶解于 CH_2Cl_2 (5mL) 中的粗产物中加入 Na_2CO_3 (72mg, 0.680mmol)、水 (2mL) 和氯甲酸丁酯 (24.9 μL , 0.196mmol), 反应混合物在环境温度下搅拌 2h。反应混合物用 CH_2Cl_2 (30mL) 稀释, 柠檬酸 (10% aq)、盐水和水洗涤, 干燥 (无水 MgSO_4), 真空浓缩, 残余物通过快速色谱法纯化, 使用 MeOH : CH_2Cl_2 (6 : 94) 作为洗脱剂, 得到标题化合物, 90% 收率 (两步) (66.2mg, 0.135mmol)。

[0604] ^1H NMR δ (CDCl_3): 0.90 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 0.97 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 6H), 1.22-1.40 (m, 2H), 1.50-1.64 (m, 2H), 1.84-2.00 (m, 1H), 2.66 (d, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 2.87 (t, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 4.06 (t, $J = 6.6\text{Hz}$, 2H), 4.18 (t, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.91-7.08 (m, 3H), 7.16-7.34 (m, 3H), 8.80 (br s, 1H)。

[0605] ^{13}C NMR δ (CDCl_3): 13.7, 18.9, 22.3, 30.4, 30.7, 37.5, 39.2, 49.1, 65.8, 119.0, 126.8, 127.96, 128.0, 128.4, 128.8, 129.4, 133.6, 135.6, 136.6, 137.4, 144.4, 149.6, 153.2。

[0606] IR ν (纯, cm^{-1}): 3138, 3045, 2956, 2862, 1650, 1579, 1487, 1454, 1293。

[0607] MS (ESI) m/z : 490 (M+H)⁺。

[0608] 对 $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2$ 的分析计算值: C, 58.87; H, 6.38; N, 8.58。实测值: C, 58.71; H, 6.52; N, 8.57。

[0609] 实施例 20

[0610] 实施例的标题化合物在前面测试 A 和 B 中进行了测试, 发现对 AT2 受体的亲和力小于 $K_i = 100\text{nM}$ (例如小于 50nM), 对 AT1 受体的亲和力大于 $K_i = 500\text{nM}$ (例如大于 $1\mu\text{M}$)。

[0611] 实施例 21

[0612] 实施例的标题化合物在前面测试 C 中进行了测试, 发现明显刺激了粘膜的碱化。通过联合施用选择性 AT2 受体拮抗剂 PD123319 (Sigma Chemical Company), 上述作用被阻断。