

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200710149160.2

[51] Int. Cl.

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 451/06 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 3 月 12 日

[11] 公开号 CN 101139346A

[51] Int. Cl. (续)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 473/08 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

[22] 申请日 2004.5.5

[21] 申请号 200710149160.2

分案原申请号 200480013937.7

[30] 优先权

[32] 2003.5.19 [33] EP [31] 03011305.4

[71] 申请人 塞诺菲-安万特德国有限公司

地址 德国法兰克福

[72] 发明人 M·纳扎雷 M·瓦格纳 V·魏纳

H·马特 M·乌尔曼 K·里特

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 张 朔

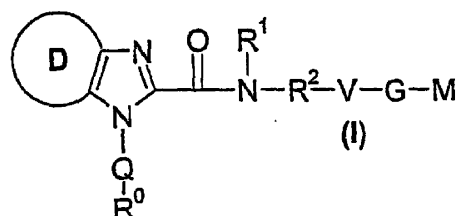
权利要求书 14 页 说明书 172 页

[54] 发明名称

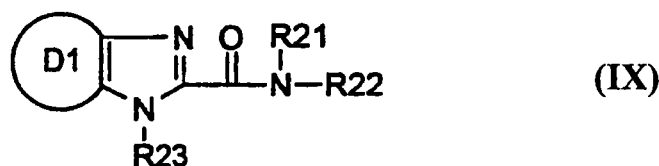
作为因子 Xa 抑制剂的苯并咪唑衍生物

[57] 摘要

本发明涉及式(I)化合物, 其中 R^0 、 R^1 、 R^2 、 Q 、 V 、 G 和 M 具有权利要求中所给出的含义。式(I)化合物是有价值的药理学活性化合物。它们表现出强的抗血栓形成作用, 适合例如用于治疗和预防心血管病症, 如血栓栓塞性疾病或再狭窄。它们是凝血酶因子 Xa (FXa) 和/或因子 VIIa (FVIIa) 的可逆性抑制剂, 一般可应用于其中存在不需要的因子 Xa 和/或因子 VIIa 活性或者就其治愈或预防而言旨在抑制因子 Xa 和/或因子 VIIa 的疾患。本发明还涉及制备式(I)化合物的方法、它们的用途、特别是作为药物中活性成分的用途以及包含它们的药物制剂。



1. 制备式 IX 化合物的方法,



其中:

R21 是 a) 氢原子,

b) $-(C_1-C_4)$ -烷基, 其中烷基是未取代的或者被 R13 取代 1 至 3 次,

c) $-(C_1-C_3)$ -亚烷基- $C(O)-NH-R^0$,

d) $-(C_1-C_3)$ -亚烷基- $C(O)-O-R^{10}$,

e) $-(C_0-C_4)$ -烷基-芳基, 其中芳基是单环或二环 6-至 14-元芳基且被 R8 彼此独立地单-、二-或三-取代,

f) $-(C_0-C_4)$ -烷基-杂芳基, 其中杂芳基是含有 1、2、3 或 4 个选自氮、硫或氧的杂原子的单环或二环 4-至 15-元杂环基, 且被 R8 彼此独立地单-、二-或三-取代,

g) $-(C_1-C_4)$ -烷基-杂环基, 其中杂环基是含有 1、2、3 或 4 个选自氮、硫或氧的杂原子的单环或二环 4-至 15-元杂环基, 其中所述的杂环基是未取代的或者被 R8 彼此独立地单-、二-或三-取代, 且其还被含有 1、2、3 或 4 个选自氮、硫或氧的杂原子的单环或二环 4-至 15-元杂环基取代, 其中杂环基是未取代的或者被 R8 彼此独立地单-、二-或三-取代,

h) $-(C_1-C_3)$ -全氟亚烷基,

i) $-(C_1-C_3)$ -亚烷基- $S(O)-(C_1-C_4)$ -烷基,

j) $-(C_1-C_3)$ -亚烷基- $S(O)_2-(C_1-C_3)$ -烷基,

k) $-(C_1-C_3)$ -亚烷基- $S(O)_2-N(R^{4'})-R^{5'}$,

l) $-(C_1-C_3)$ -亚烷基- $O-(C_1-C_4)$ -烷基,

m) $-(C_0-C_3)$ -亚烷基- (C_3-C_8) -环烷基, 或者

n) $-(C_0-C_3)$ -亚烃基-het, 其中 het 是含有至多 1、2、3 或 4 个选自氮、硫或氧的杂原子的 3-至 7-元环状残基, 其中所述环状残基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三取代,

其中

R⁰ 是 1) 单环或二环 6-至 14-元芳基, 其中芳基被 R8 彼此独立地单-、二-或三-取代,

2) 杂环基, 其来自苯并咪唑基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、噌啉基、苯并二氢吡喃基、吲唑基、吲哚基、异苯并二氢吡喃基、异吲哚基、异喹啉基、苯基吡啶基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡啶基、吡啶并咪唑基、吡啶并吡啶基、吡啶并嘧啶基、嘧啶基、喹啉基、喹啉基、喹喔啉基或 1,4,5,6-四氢-哒嗪基,

其中所述杂环基是未取代的或者被 R8 彼此独立地单-、二-或三-取代, 或者

3) 含有 1、2、3 或 4 个选自氮、硫或氧的杂原子的单环或二环 4-至 15-元杂环基,

其中所述杂环基是未取代的或者被 R8 彼此独立地单-、二-或三-取代, 且其还被含有 1、2、3 或 4 个选自氮、硫或氧的杂原子的单环或二环 4-至 15-元杂环基取代, 其中杂环基是未取代的或者被 R8 彼此独立地单-、二-或三-取代,

R8 是 1) 卤素,

2) $-NO_2$,

3) $-CN$,

4) $-C(O)-NH_2$,

5) $-OH$,

6) $-NH_2$,

7) $-O-CF_3$,

8) 单环或二环 6-至 14-元芳基, 其中芳基被卤素或 $-O-(C_1-C_8)$ -烃

R^{10} 和 R^{20} 彼此独立地是氢、 $-(C_1-C_6)$ -烷基、 $-(C_0-C_4)$ -烷基-OH、 $-(C_0-C_4)$ -烷基-O- (C_1-C_4) -烷基或 $-(C_1-C_3)$ -全氟烷基,

R^{15} 和 R^{16} 彼此独立地是氢、 $-(C_1-C_6)$ -烷基或者与它们所键合的碳原子一起可以构成 3-至 6-元碳环的环, 其是未取代的或者被 R^{10} 取代 1 至 3 次, 且

R^{17} 是 $-(C_1-C_6)$ -烷基、 $-(C_1-C_6)$ -烷基-OH、 $-(C_1-C_6)$ -烷基-O- (C_1-C_6) -烷基、 $-(C_3-C_8)$ -环烷基、 $-(C_1-C_6)$ -烷基-O- (C_1-C_8) -烷基- (C_3-C_8) -环烷基、 $-(C_1-C_6)$ -烷基- (C_3-C_8) -环烷基, 其中所述环烷基的环是未取代的或者被-OH、-O- (C_1-C_4) -烷基或 R^{10} 取代 1、2 或 3 次,

R^{14} 是 卤素、-OH、=O、 $-(C_1-C_8)$ -烷基、 $-(C_1-C_4)$ -烷氧基、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -烷基、 $-(\text{C}_0-\text{C}_8)$ -烷基- $\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_4$ -烷基、 $-(\text{C}_0-\text{C}_8)$ -烷基- $\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_3$ -全氟烷基、 $-(\text{C}_0-\text{C}_8)$ -烷基- $\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^{18})-\text{R}^{21}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_8$ -烷基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}-[\text{C}_1-\text{C}_8\text{烷基}]_2$ 、 $-\text{NR}^{18}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_8$ -烷基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}-\text{R}^{18}$ 或 $-\text{NR}^{18}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-[\text{C}_1-\text{C}_8\text{烷基}]_2$,

其中 R^{18} 和 R^{21} 彼此独立地是氢原子、 $-(C_1-C_3)$ -全氟烷基或 $-(C_1-C_6)$ -烷基,

R^{22} 是 a) 氢原子,

b) $-(C_1-C_4)$ -烷基, 其中烷基是未取代的或者被 R^{13} 取代 1 至 3 次,

c) $-(C_1-C_3)$ -亚烷基- $\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}^0$,

d) $-(C_1-C_3)$ -亚烷基- $\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{10}$,

e) $-(C_0-C_4)$ -烷基-芳基, 其中芳基是单环或二环 6-至 14-元芳基且被 R^8 彼此独立地单-、二-或三-取代,

f) $-(C_0-C_4)$ -烷基-杂芳基, 其中杂芳基是含有 1、2、3 或 4 个选自氮、硫或氧的杂原子的单环或二环 4-至 15-元杂环基且被 R^8 彼此独立地单-、二-或三-取代,

g) $-(C_0-C_4)$ -烷基-杂环基, 其中杂环基是含有 1、2、3 或 4 个选自

氮、硫或氧的杂原子的单环或二环 4-至 15-元杂环基，其中所述杂环基是未取代的或者被 R8 彼此独立地单-、二-或三-取代，且其还被含有 1、2、3 或 4 个选自氮、硫或氧的杂原子的单环或二环 4-至 15-元杂环基取代，其中杂环基是未取代的或者被 R8 彼此独立地单-、二-或三-取代，

h) $-(C_1-C_3)$ -全氟亚烷基，

i) $-(C_0-C_3)$ -亚烷基-S(O)-(C₁-C₄)-烷基，

j) $-(C_0-C_3)$ -亚烷基-S(O)₂-(C₁-C₃)-烷基，

k) $-(C_0-C_3)$ -亚烷基-S(O)₂-N(R^{4'})-R^{5'}，

l) $-(C_1-C_3)$ -亚烷基-O-(C₁-C₄)-烷基，

m) $-(C_0-C_3)$ -亚烷基-(C₃-C₈)-环烷基，

n) $-(C_0-C_3)$ -亚烷基-het，其中 het 是含有至多 1、2、3 或 4 个选自氮、硫或氧的杂原子的 3-至 7-元环状残基，其中所述环状残基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三取代，或者

o) R²-V-G-M，

其中 R⁰、R^{4'}、R^{5'}、R8、R¹⁰、R13、R14 如上文 R21 基团中所定义，且 R² 是直连键，

V 是 1) 6-至 14-元芳基，其中芳基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代，或者

2) 杂环基，其来自吡啶基、8-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基、氮杂吡咯(1H-吡咯并吡啶)、氮杂苯并咪唑基、氮杂螺癸基、氮杂萘基、氮杂环丁烷基、吡丙啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、卞唑基、4aH-卞唑基、卞啉基、苯并二氢吡喃基、苯并吡喃基、噌啉基、十氢喹啉基、1,4-二氮杂环庚烷、4,5-二氢噁唑啉基、二噁唑基、二噁嗪基、1,3-二氧杂环戊烷基、1,3-二氧杂环戊烯基、6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]四氢呋喃基、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、

咪唑基、1H-吡唑基、二氢吡唑基、吡嗪基、吡啶基、3H-吡啶基、异苯并呋喃基、异苯并二氢吡喃基、异吡唑基、异二氢吡唑基、异吡啶基、异喹啉基、异噻唑基、异噻唑烷基、异噻唑啉基、异噁唑基、异噁唑啉基、异噁唑烷基、2-异噁唑啉基、酮基哌嗪基、吗啉基、茶啉基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2-氧硫杂环庚烷基、1,2-氧硫杂环戊烷基、1,4-氧氮杂环庚烷基、1,2-噁嗪基、1,3-噁嗪基、1,4-噁嗪基、噁唑烷基、噁唑啉基、噁唑基、菲啉基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、phenoxathiinyl (氧硫杂蒽基)、吩噁嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、4H-喹嗪基、喹喔啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、1,4,5,6-四氢-哒嗪基、四氢吡啶基、四氢噻吩基、四嗪基、四唑基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒽基、1,2-噻嗪基、1,3-噻嗪基、1,4-噻嗪基、1,3-噻唑基、噻唑基、噻唑烷基、噻唑啉基、噻吩基、硫杂环丁烷基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、硫杂环丁烷基、硫吗啉基、1λ6-硫吗啉基、噻吩基、噻喃基、1,2,3-三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕吨基，

其中所述杂环基是未取代的或者被 R¹⁴ 彼此独立地单-、二-或三-取代，

G 是 直 连 键 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、
 $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ 、
 $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-SO_2-(CH_2)_n-$ 、
 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n-$ 、

$-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-$ 、
 $-(\text{CH}_2)_m-\text{SO}_2-\text{NR}^{10}-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-$ 、
 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}-(\text{CH}_2)_n-$ 或
 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$,
 n 和 m 彼此独立地是相同或不同的, 是整数 0、1、2、3、4、5
 或 6,

M 是 1) 氢原子,

2) $-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -烷基, 其中烷基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代,

3) $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}11)-\text{R}12$,

4) $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}$,

5) 6-至 14-元芳基, 其中芳基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代,

6) 单环或二环 4-至 15-元杂环基, 其中杂环基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代,

7) $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ -环烷基, 其中所述环烷基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代, 或者

8) 含有 1、2、3 或 4 个选自氮、硫或氧的杂原子的 3-至 7-元环状残基, 其中所述环状残基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代, 其中 R14 如以上所定义,

R11 和 R12 彼此独立地是相同或不同的, 是

1) 氢原子,

2) $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烷基, 其中烷基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,

3) $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ -烷基- $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ -环烷基,

4) $-\text{SO}_t-\text{R}^{10}$, 其中 t 是 1 或 2,

5) $-(\text{C}_0-\text{C}_6)$ -烷基- $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ -芳基, 其中烷基和芳基彼此独立地是未取代的或者被 R13 单-、二-或三-取代,

6) $-(C_1-C_3)$ -全氟烷基,

7) $-O-R_{17}$, 或者

8) $-(C_0-C_6)$ -烷基- $-(C_4-C_{15})$ -杂环基, 其中烷基和杂环基彼此独立地是未取代的或者被 R_{13} 单-、二-或三-取代, 或者

R_{11} 和 R_{12} 与它们所键合的氮原子一起可以构成 4-至 8-元单环杂环的环, 其除了该氮原子以外还可以含有一个或两个相同或不同的选自氧、硫和氮的杂原子; 其中所述杂环的环是未取代的或者被 R_{13} 彼此独立地单-、二-或三-取代, 或者

式 IX 中的结构 $R_{21}-N-R^2-V$ 可以构成含有 1、2、3 或 4 个选自氮、硫或氧的杂原子的 4-至 8-元环状基团, 其中所述环状基团是未取代的或者被 R_{14} 彼此独立地单-、二-或三-取代, 其中残基 R_{14} 如上文 R_{21} 基团中所定义,

R_{23} 是 a) 氮原子,

b) $-(C_1-C_4)$ -烷基, 其中烷基是未取代的或者被 R_{13} 取代 1 至 3 次,

c) $-(C_1-C_3)$ -亚烷基- $C(O)-NH-R^0$,

d) $-(C_1-C_3)$ -亚烷基- $C(O)-O-R^{10}$,

e) 单环或二环 6-至 14-元芳基, 其中芳基被 R_8 彼此独立地单-、二-或三-取代,

f) 含有 1、2、3 或 4 个选自氮、硫或氧的杂原子的单环或二环 4-至 15-元杂环基,

g) $-(C_1-C_3)$ -全氟亚烷基,

h) $-(C_1-C_3)$ -亚烷基- $S(O)-(C_1-C_4)$ -烷基,

j) $-(C_1-C_3)$ -亚烷基- $S(O)_2-(C_1-C_3)$ -烷基,

k) $-(C_1-C_3)$ -亚烷基- $S(O)_2-N(R^{4'})-R^{5'}$,

l) $-(C_1-C_3)$ -亚烷基- $O-(C_1-C_4)$ -烷基,

m) $-(C_0-C_3)$ -亚烷基- $-(C_3-C_8)$ -环烷基,

n) $-(C_0-C_3)$ -亚烷基-het, 其中 het 是含有至多 1、2、3 或 4 个选自

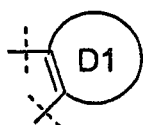
氮、硫或氧的杂原子的 3-至 7-元环状残基，其中所述环状残基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三取代，或者

o) $-Q-R^0$,

其中 R^0 、 R^2 、 $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 V 、 G 和 M 如上文 R22 基团中所定义，且

Q 是 $-(C_0-C_2)$ -亚烷基- $C(O)-NR^{10}-$ 、 $-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-$ 、 $-NR^{10}-C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、亚甲基、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(C_2-C_3)$ -亚烷基- $O-(C_0-C_3)$ -亚烷基-、 $-(C_2-C_3)$ -亚烷基- $S(O)-$ 、 $-(C_2-C_3)$ -亚烷基- $S(O)_2-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n-$ 、 $-(C_2-C_3)$ -亚烷基- $S(O)_2-NH-(R^{10})-$ 、 $-(C_2-C_3)$ -亚烷基- $N(R^{10})-$ 或 $-(C_0-C_3)$ -亚烷基- $C(O)-O-(CH_2)_m-$ ，

其中 n 和 m 彼此独立地是相同或不同的，是整数 0、1、2、3、4、5 或 6，其中由 $-(CH_2)_m$ -或 $-(CH_2)_n$ -所构成的亚烷基残基是未取代的或者被卤素、 $-NH_2$ 或 $-OH$ 彼此独立地单-、二-或三-取代；或者 $-(C_3-C_6)$ -亚环烷基，其中亚环烷基是未取代的或者被卤素、 $-NH_2$ 或 $-OH$ 彼此独立地单-、二-或三-取代，且



式 IX 中的结构

是含有 0、1、2、3 或 4 个选自氮、硫或氧的杂原子的 4-至 8-元饱和的、部分不饱和的或芳族的环状基团，且是未取代的或者被 R3 取代 1、2、3、4、5 或 6 次，其中

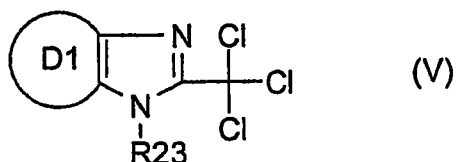
R3 是 1) 氢原子，

2) 卤素，

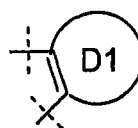
- 3) $-(C_1-C_4)$ -烷基, 其中烷基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,
- 4) $-(C_1-C_3)$ -全氟烷基,
- 5) 苯基, 其中苯基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,
- 6) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-O-R19, 其中 R19 是
 - a) 氢原子,
 - b) $-(C_1-C_4)$ -烷基, 其中烷基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,
 - c) 苯基, 其中苯基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,
 - d) $-CF_3$, 或者
 - e) $-CHF_2$,
- 7) $-NO_2$,
- 8) $-CN$,
- 9) $-SO_s-R11$, 其中 s 是 1 或 2,
- 10) $-SO_t-N(R11)-R12$, 其中 t 是 1 或 2,
- 11) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-C(O)-R11,
- 12) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-C(O)-O-R11,
- 13) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-C(O)-N(R11)-R12,
- 14) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-N(R11)-R12,
- 15) $-NR^{10}-SO_2-R^{10}$,
- 16) $-S-R^{10}$,
- 17) $-(C_0-C_2)$ 亚烷基-C(O)-O- $-(C_2-C_4)$ -亚烷基-O-C(O)- $-(C_1-C_4)$ -烷基,
- 18) $-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17$,
- 19) $-(C_0-C_2)$ 亚烷基-C(O)-O- $-(C_2-C_4)$ -亚烷基-O-C(O)-O- $-(C_1-C_6)$ -烷基,

原子一起构成 5-或 6-元环，其是未取代的或者被 R13 取代 1、2、3 或 4 次，

该方法包括：使式 V 化合物



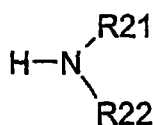
其中 R23 如式 IX 中所定义且式 V 中的结构



如式 IX 中所定义，与伯胺反应，其中伯胺选自：

a) $\text{NH}_2\text{-R}_{21}$ ，其中 R21 如式 IX 中所定义，或者

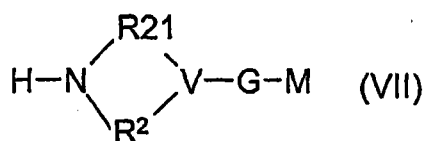
b) $\text{NH}_2\text{-R}^2\text{-V-G-M}$ ，其中 R^2 、V、G 和 M 如式 IX 中所定义，或与仲胺反应，其中仲胺选自：



a)

其中 R21 和 R22 如式 IX 中所定义，或者

b) 式 VII 化合物



其中 R21、 R^2 、V、G 和 M 如式 IX 中所定义，

条件是 R21 不是 8-氮杂-二环[3.2.1]辛烷或

条件是 R21-N-R2-V 不形成哌嗪或[1,4]二氮杂环庚烷残基，

反应在水、至少一种碱和至少一种水可混溶性有机溶剂的存在下进行，

其中水可混溶性有机溶剂选自四氢呋喃、乙腈、1,2-二甲氧基乙烷、二甲基亚砜、二噁烷、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、丙酮或环丁酮。

2. 权利要求 1 所述的制备式 IX 化合物的方法，其中碱是碱金属碳

酸盐、碳酸氢钠、碳酸氢钾、叔胺、三乙胺或二异丙基乙基胺。

3. 权利要求 1 所述的制备式 IX 化合物的方法, 其中所用的水可混溶性有机溶剂的量为每 1g 式 V 化合物 5g 至 300g。

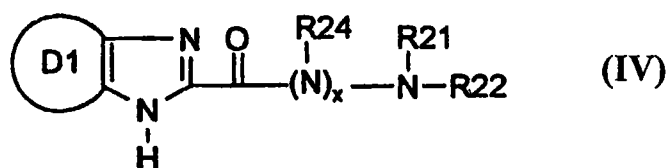
4. 权利要求 1 所述的制备式 IX 化合物的方法, 其中所用的水可混溶性有机溶剂的量为每 1g 式 V 化合物 10g 至 200g。

5. 权利要求 1 所述的制备式 IX 化合物的方法, 其中反应温度为 5°C 至 120°C。

6. 权利要求 1 所述的制备式 IX 化合物的方法, 其中反应温度为 10°C 至 35°C。

7. 权利要求 1 所述的制备式 IX 化合物的方法, 其中反应温度为 25°C。

8. 制备式 IV 化合物的方法,



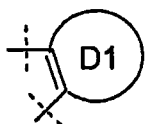
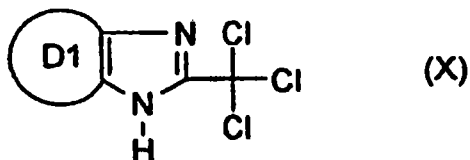
其中:

x 是 整数 1,

R24 与 R21 相同, 其如权利要求 1 的式 IX 中所定义, 且

R22 如式 IX 中所定义,

该方法包括: 使式 X 化合物

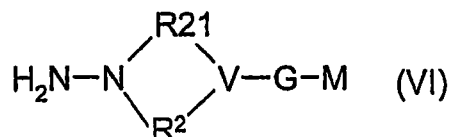


其中式 X 中的结构 如式 IX 中所定义,

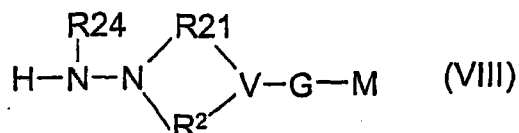
与伯胺反应, 其中伯胺选自:

a) $\text{NH}_2\text{---N(R}^{21}\text{)---R}^{22}$, 其中 R21 和 R22 如式 IX 中所定义, 或者

b) 式 VI 化合物



其中 R^2 、 R^{21} 、 V 、 G 和 M 如式 IX 中所定义，
或者
与仲胺反应，其中仲胺是式 VIII 化合物



其中 R^2 、 R^{21} 、 R^{24} 、 V 、 G 和 M 如式 IX 中所定义，
反应在水、至少一种碱和至少一种水可混溶性有机溶剂的存在下进行，
其中水可混溶性有机溶剂选自四氢呋喃、乙腈、1,2-二甲氧基乙烷、二甲基亚砜、二噁烷、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、丙酮或环丁砜。

9. 权利要求 8 所述的制备式 IV 化合物的方法，其中碱是碱金属碳酸盐、碳酸氢钠、碳酸氢钾、叔胺、三乙胺或二异丙基乙基胺。

10. 权利要求 8 所述的制备式 IV 化合物的方法，其中所用的水可混溶性有机溶剂的量为每 1g 式 V 化合物 5g 至 300g。

11. 权利要求 8 所述的制备式 IV 化合物的方法，其中所用的水可混溶性有机溶剂的量为每 1g 式 V 化合物 10g 至 200g。

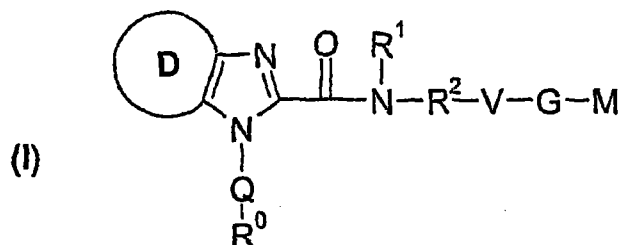
12. 权利要求 8 所述的制备式 IV 化合物的方法，其中反应温度为 5°C 至 120°C 。

13. 权利要求 8 所述的制备式 IV 化合物的方法，其中反应温度为 10°C 至 35°C 。

14. 权利要求 8 所述的制备式 IV 化合物的方法，其中反应温度为 25°C 。

作为因子 Xa 抑制剂的苯并咪唑衍生物

本发明涉及式 I 化合物，



其中 R^0 、 R^1 、 R^2 、 Q 、 V 、 G 和 M 具有下文所示的含义。式 I 化合物是有价值的药理学活性化合物。它们表现出强抗血栓形成作用，适合例如用于治疗 and 预防心血管病症如血栓栓塞性疾病或再狭窄。它们是凝血酶因子 Xa (FXa) 和/或因子 VIIa (FVIIa) 的可逆抑制剂，一般能够应用于这样的疾患，其中存在不需要的因子 Xa 和/或因子 VIIa 活性或者其治愈或预防得益于因子 Xa 和/或因子 VIIa 的抑制。本发明还涉及制备式 I 化合物的方法、它们的用途、特别是作为药物中的活性成分的用途和包含它们的药物制剂。

正常的内环境稳定是凝块引发、形成与凝块溶解过程之间复杂平衡的结果。血细胞、特定的血浆蛋白质与血管表面之间复杂的相互作用维持血液的流动性，除非发生损伤和失血(EP-A-987274)。很多重大的疾病状态涉及异常的内环境稳定。例如，由于动脉粥样硬化斑块破裂导致的局部血栓形成是急性心肌梗塞和不稳定型心绞痛的主要原因。通过溶栓治疗或经皮血管成形术进行的阻塞性冠脉血栓的治疗可能伴有受累血管的急性溶栓性再闭合。

一直需要安全有效的治疗性抗凝剂，以限制或预防血栓形成。最需要开发这样的药物，其抑制凝血但不直接抑制凝血酶，而是抑制凝血级联的其它步骤，如因子 Xa 和/或因子 VIIa 的活性。现在，人们认为因子 Xa 的抑制剂所造成的出血风险比凝血酶抑制剂更低(A. E. P. Adang

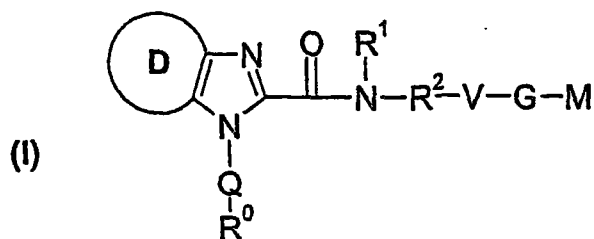
& J. B. M. Rewinkel, *Drugs of the Future* 2000, 25, 369-383).

有效但不导致不希望的副作用的低分子量因子 Xa 的特异性凝血抑制剂已有描述, 例如在 WO-A-95/29189 中。然而, 除了是有效的因子 Xa 特异性凝血抑制剂外, 还希望这类抑制剂也具有其它有利性质, 例如在血浆与肝脏中的稳定性和与不希望抑制的其它丝氨酸蛋白酶如凝血酶相比的选择性。对有效的且也具有上述优点的其它低分子量的因子 Xa 特异性凝血抑制剂存在日益增长的需要。

使用单克隆抗体(WO-A-92/06711)或蛋白质如氯甲基酮失活的因子 VIIa (WO-A-96/12800, WO-A-97/47651)特异性抑制因子 VIIa/组织因子催化性复合物是一种控制由急性动脉损伤所致的血栓形成或与细菌性败血症有关的血栓形成并发症的极为有效的手段。也有实验证据表明, 抑制因子 VIIa/组织因子活性可抑制球囊血管成形术后的再狭窄。已经在狒狒中进行了出血研究, 表明抑制因子 VIIa/组织因子复合物关于所测试的任何抗凝方法的治疗有效性与出血风险而言具有最宽的安全窗, 所述的抗凝方法包括抑制凝血酶、血小板和因子 Xa。因子 VIIa 的一些抑制剂已有描述。例如, EP-A-987274 公开了含有三肽单元的化合物, 它们抑制因子 VIIa。然而, 这些化合物的性质行为仍不理想, 对其它低分子量的因子 VIIa 抑制性凝血抑制剂存在日益增长的需要。

本发明通过提供式 I 的新化合物满足了上述需要, 它们表现出更好的因子 Xa 和/或因子 VIIa 抑制活性, 是具有高生物利用度的合乎需要的药物。

因此, 本发明涉及式 I 化合物,



其中

R^0 是 1) 单环或二环 6-至 14-元芳基, 其中芳基被 R^8 彼此独立地单-、二-或三-取代,

2) 单环或二环 4-至 15-元杂环基,其来自苯并咪唑基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、噌啉基、苯并二氢吡喃基、吲唑基、吲哚基、异苯并二氢吡喃基、异吲哚基、异喹啉基、苯基吡啶基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡啶基、吡啶并咪唑基、吡啶并吡啶基、吡啶并嘧啶基、嘧啶基、喹唑啉基、喹啉基、喹喔啉基或 1,4,5,6-四氢-哒嗪基,其中所述杂环基是未取代的或者被 R8 彼此独立地单-、二-或三-取代,或者

3) 含有 1、2、3 或 4 个选自氮、硫或氧的杂原子的单环或二环 4-至 15-元杂环基,

其中所述杂环基是未取代的或者被 R8 彼此独立地单-、二-或三-取代,且

其还被含有 1、2、3 或 4 个选自氮、硫或氧的杂原子的单环或二环 4-至 15-元杂环基取代,

其中杂环基是未取代的或者被 R8 彼此独立地单-、二-或三-取代,

R8 是 1) 卤素,

2) $-\text{NO}_2$,

3) $-\text{CN}$,

4) $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$,

5) $-\text{OH}$,

6) $-\text{NH}_2$,

7) $-\text{O}-\text{CF}_3$,

8) 单环或二环 6-至 14-元芳基,其中芳基被卤素或 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -烷基彼此独立地单-、二-或三-取代,

9) $-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -烷基,其中烷基是未取代的或者被卤素、 NH_2 、 $-\text{OH}$ 或甲氧基残基彼此独立地单-、二-或三-取代,

10) $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -烷基,其中烷基是未取代的或者被卤素、 NH_2 、 $-\text{OH}$ 或甲氧基残基彼此独立地单-、二-或三-取代,

11) $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$, 或者

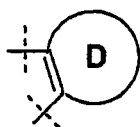
12) $-\text{SO}_2-\text{CF}_3$,

条件是如果 R^0 是单环或二环 6-至 14-元芳基, 则 R_8 是至少一个卤素、

$-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 或 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -烃基残基,

条件是如果 R^0 和 V 是单环或二环 6-至 14-元芳基, 则 R_8 不是 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -烃基残基,

式 I 中的结构



是含有 0、1、2、3 或 4 个选自氮、硫或氧的杂原子的 4-至 8-元饱和的、部分不饱和的或芳族的环状基团, 并且是未取代的或者被 R_3 取代 1、2、3、4、5 或 6 次或被 $=\text{O}$ 取代 1 或 2 次,

Q 是 直连键、 $-(\text{C}_0-\text{C}_2)$ -亚烃基 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}$ -、 $-\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}$ -、 $-\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、亚甲基、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{SO}_2-\text{NR}^{10}-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-\text{SO}_2-\text{NR}^{10}-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{C}_2-\text{C}_3)$ -亚烃基 $-\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ -亚烃基-、 $-(\text{C}_2-\text{C}_3)$ -亚烃基- $\text{S}(\text{O})-$ 、 $-(\text{C}_2-\text{C}_3)$ -亚烃基- $\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{C}_2-\text{C}_3)$ -亚烃基- $\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}-(\text{R}^{10})-$ 、 $-(\text{C}_2-\text{C}_3)$ -亚烃基- $\text{N}(\text{R}^{10})-$ 或 $-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ -亚烃基- $\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-$,

其中 R^{10} 如以下所定义, 且其中 n 和 m 彼此独立地是相同或不同的, 是整数 0、1、2、3、4、5 或 6, 其中由 $-(\text{CH}_2)_m$ -或 $-(\text{CH}_2)_n$ -所构成的亚烃基残基是未取代的或者被卤素、 $-\text{NH}_2$ 或 $-\text{OH}$ 彼此独立地单-、二-或三-取代, 或者

$-(\text{C}_3-\text{C}_6)$ -亚环烃基, 其中亚环烃基是未取代的或者被卤素、 $-\text{NH}_2$

或-OH彼此独立地单-、二-或三-取代,

R^1 是 氢原子; $-(C_1-C_4)$ -烷基, 其中烷基是未取代的或者被 R^{13} 取代 1 至 3 次; $-(C_1-C_3)$ -亚烷基 $-C(O)-NH-R^0$; $-(C_1-C_3)$ -亚烷基 $-C(O)-O-R^{10}$; 单环或二环 6-至 14-元芳基, 其中芳基被 R^8 彼此独立地单-、二-或三-取代, 其中 R^8 如以上所定义; 含有 1、2、3 或 4 个选自氮、硫或氧的杂原子的单环或二环 4-至 15-元杂环基; $-(C_1-C_3)$ -全氟亚烷基; $-(C_1-C_3)$ -亚烷基 $-S(O)-(C_1-C_4)$ -烷基; $-(C_1-C_3)$ -亚烷基 $-S(O)_2-(C_1-C_3)$ -烷基; $-(C_1-C_3)$ -亚烷基 $-S(O)_2-N(R^{4'})-R^{5'}$; $-(C_1-C_3)$ -亚烷基 $-O-(C_1-C_4)$ -烷基; $-(C_0-C_3)$ -亚烷基 $-(C_3-C_8)$ -环烷基; 或者 $-(C_0-C_3)$ -亚烷基-het, 其中 het 是含有至多 1、2、3 或 4 个选自氮、硫或氧的杂原子的 3-至 7-元环状残基, 其中所述环状残基是未取代的或者被 R^{14} 彼此独立地单-、二-或三-取代,

$R^{4'}$ 和 $R^{5'}$ 彼此独立地是相同或不同的, 是氢原子或 $-(C_1-C_4)$ -烷基,

R^2 是 直连键,

R^1-N-R^2-V 可以构成含有 1、2、3 或 4 个选自氮、硫或氧的杂原子的 4-至 8-元环状基团, 其中所述环状基团是未取代的或者被 R^{14} 彼此独立地单-、二-或三-取代,

R^{14} 是 卤素、-OH、=O、 $-(C_1-C_8)$ -烷基、 $-(C_1-C_4)$ -烷氧基、 $-NO_2$ 、 $-C(O)-OH$ 、-CN、 $-NH_2$ 、 $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -烷基、 $-(C_0-C_8)$ -烷基、 $-SO_2-(C_1-C_4)$ -烷基、 $-(C_0-C_8)$ -烷基 $-SO_2-(C_1-C_3)$ -全氟烷基、 $-(C_0-C_8)$ -烷基 $-SO_2-N(R^{18})-R^{21}$ 、 $-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -烷基、 $-C(O)-N-[(C_1-C_8)\text{-烷基}]_2$ 、 $-NR^{18}-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -烷基、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-S-R^{18}$ 或 $-NR^{18}-C(O)-NH-[(C_1-C_8)\text{-烷基}]_2$,

其中 R^{18} 和 R^{21} 彼此独立地是氢原子、 $-(C_1-C_3)$ -全氟烷基或 $-(C_1-C_6)$ -烷基,

V 是 1) 6-至 14-元芳基, 其中芳基是未取代的或者被 R^{14} 彼此独立地单-、二-或三-取代, 或者

2) 杂环基,其来自吡啶基、8-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基、氮杂吡啶(1H-吡咯并吡啶)、氮杂苯并咪唑基、氮杂螺癸基、氮杂革基、氮杂环丁烷基、吡丙啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、卞唑基、4aH-卞唑基、卞啉基、苯并二氢吡喃基、苯并吡喃基、噌啉基、十氢喹啉基、1,4-二氮杂环庚烷、4,5-二氢噁唑啉基、二噁唑基(dioxazolyl)、二噁嗪基、1,3-二氧杂环戊烷基、1,3-二氧杂环戊烯基、6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]四氢呋喃基、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡唑基、二氢吡唑基、吡嗪基、吡唑基、3H-吡唑基、异苯并呋喃基、异苯并二氢吡喃基、异吡唑基、异二氢吡唑基、异吡唑基、异喹啉基、异噻唑基、异噻唑烷基、异噻唑啉基、异噁唑基、异噁唑啉基、异噁唑烷基、2-异噁唑啉基、酮基哌嗪基、吗啉基、萘啶基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2-氧硫杂环庚烷基、1,2-氧硫杂环戊烷基、1,4-氧氮杂环庚烷基、1,2-噁嗪基、1,3-噁嗪基、1,4-噁嗪基、噁唑烷基、噁唑啉基、噁唑基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、phenoxathiinyl、吩噁嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、4H-喹嗪基、喹喔啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、1,4,5,6-四氢-哒嗪基、四氢吡啶基、四氢噻吩基、四嗪基、四唑基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒎基、1,2-噻嗪基、1,3-噻嗪基、1,4-噻嗪基、1,3-噻唑基、噻唑基、噻唑烷基、噻唑啉基、噻吩基、硫杂环丁烷基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、

噻吩并咪唑基、硫杂环丁烷基、硫吗啉基、1λ6-硫吗啉基、噻吩基、噻喃基、1,2,3-三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕吨基,

其中所述杂环基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代,

G 是 直 连 键 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、
 $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ 、
 $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)-SO_2-(CH_2)_n-$ 、
 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n-$ 、
 $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)-S-(CH_2)_n-$ 、
 $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$ 、
 $-(CH_2)_m-NR^{10}-$ 、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 或
 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n-$,

n 和 m 彼此独立地是相同或不同的, 是整数 0、1、2、3、4、5 或 6,

M 是 1) 氢原子,

2) $-(C_1-C_8)$ -烷基, 其中烷基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代,

3) $-C(O)-N(R11)-R12$,

4) $-(CH_2)_m-NR^{10}$,

5) 6-至 14-元芳基, 其中芳基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代,

6) 单环或二环 4-至 15-元杂环基, 其中杂环基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代,

7) $-(C_3-C_8)$ -环烷基, 其中所述环烷基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代, 或者

8) 含有 1、2、3 或 4 个选自氮、硫或氧的杂原子的 3-至 7-元环状残基, 其中所述环状残基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、

二-或三-取代, 其中 R14 如以上所定义,

R3 是 1) 氢原子,

2) 卤素,

3) $-(C_1-C_4)$ -烃基, 其中烃基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,

4) $-(C_1-C_3)$ -全氟烃基,

5) 苯基, 其中苯基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,

6) $-(C_0-C_4)$ -亚烃基-O-R19, 其中 R19 是

a) 氢原子,

b) $-(C_1-C_4)$ -烃基, 其中烃基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,

c) 苯基, 其中苯基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,

d) $-CF_3$, 或者

e) $-CHF_2$,

7) $-NO_2$,

8) $-CN$,

9) $-SO_s-R11$, 其中 s 是 1 或 2,

10) $-SO_t-N(R11)-R12$, 其中 t 是 1 或 2,

11) $-(C_0-C_4)$ -亚烃基-C(O)-R11,

12) $-(C_0-C_4)$ -亚烃基-C(O)-O-R11,

13) $-(C_0-C_4)$ -亚烃基-C(O)-N(R11)-R12,

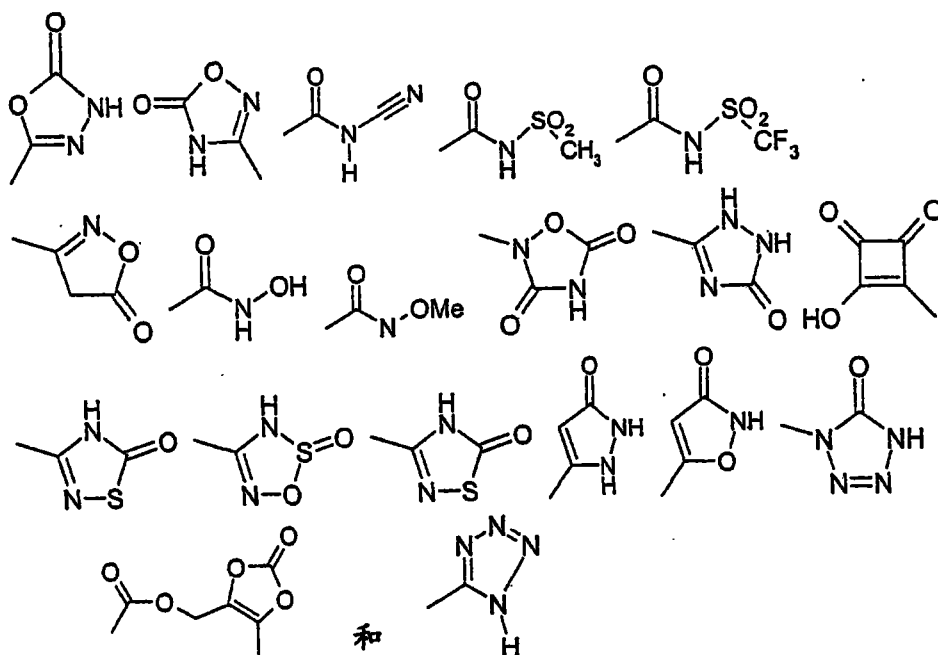
14) $-(C_0-C_4)$ -亚烃基-N(R11)-R12,

15) $-NR^{10}-SO_2-R^{10}$,

16) $-S-R^{10}$,

17) $-(C_0-C_2)$ 亚烃基-C(O)-O- $-(C_2-C_4)$ -亚烃基-O-C(O)- $-(C_1-C_4)$ -烃基,

- 18) $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{R15}, \text{R16})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R17}$,
- 19) $-(\text{C}_0-\text{C}_2)\text{-亚烃基}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_2-\text{C}_4)\text{-亚烃基}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-烃基}$,
- 20) $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{R15}, \text{R16})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R17}$,
- 21) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{-亚烃基}-(\text{C}_6-\text{C}_{14})\text{-芳基}$, 其中芳基被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,
- 22) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{-亚烃基}-(\text{C}_4-\text{C}_{15})\text{-杂环基}$, 其中杂环基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,
- 23) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{-亚烃基}-(\text{C}_3-\text{C}_8)\text{-环烃基}$, 其中环烃基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,
- 24) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{-亚烃基}-\text{het}$, 其中 het 是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,
- 25) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{-亚烃基}-\text{O}-\text{CH}_2-(\text{C}_1-\text{C}_3)\text{-全氟亚烃基}-\text{CH}_2-\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{-烃基}$,
- 26) $-\text{SO}_w-\text{N}(\text{R11})-\text{R13}$, 其中 w 是 1 或 2,
- 27) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{-亚烃基}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R11})-\text{R13}$,
- 28) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{-亚烃基}-\text{N}(\text{R11})-\text{R13}$, 或者
- 29) 来自以下的残基:



其中 Me 是甲基, 或者

如果两个-OR¹⁹ 残基连接在相邻的原子上, 则它们可以与它们所连接的原子一起构成 5-或 6-元环, 其是未取代的或者被 R¹³ 取代 1、2、3 或 4 次,

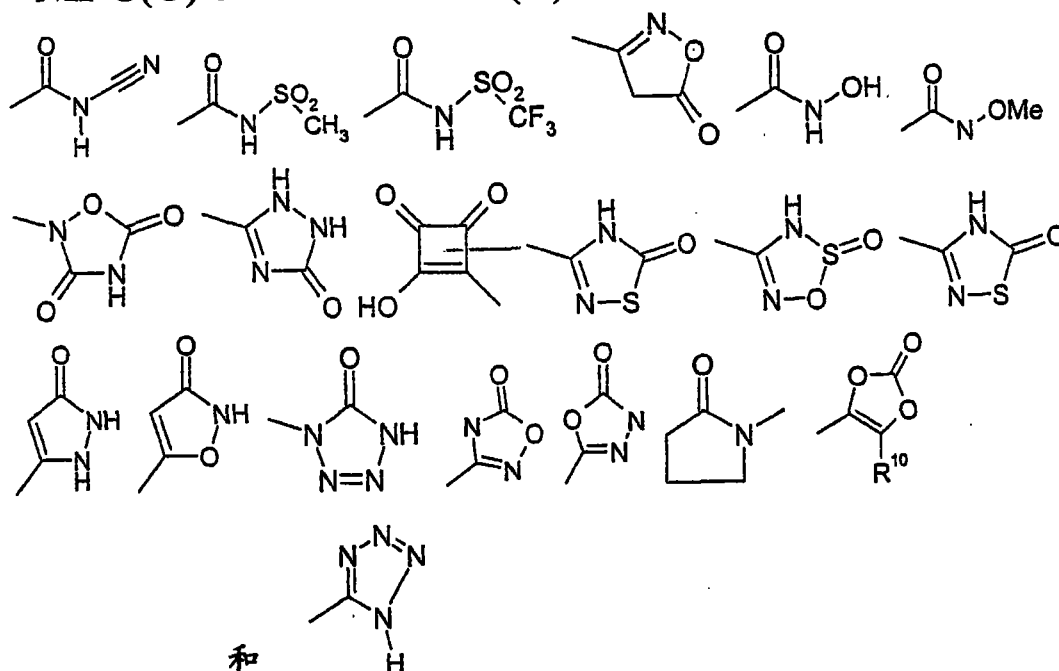
R¹¹ 和 R¹² 彼此独立地是相同或不同的, 是

- 1) 氢原子,
- 2) -(C₁-C₆)-烷基, 其中烷基是未取代的或者被 R¹³ 彼此独立地单-、二-或三-取代,
- 3) -(C₀-C₆)-烷基-(C₃-C₈)-环烷基,
- 4) -SO_t-R¹⁰, 其中 t 是 1 或 2,
- 5) -(C₀-C₆)-烷基-(C₆-C₁₄)-芳基, 其中烷基和芳基彼此独立地是未取代的或者被 R¹³ 单-、二-或三-取代,
- 6) -(C₁-C₃)-全氟烷基,
- 7) -O-R¹⁷, 或者
- 8) -(C₀-C₆)-烷基-(C₄-C₁₅)-杂环基, 其中烷基和杂环基彼此独立地是未取代的或者被 R¹³ 单-、二-或三-取代, 或者

R¹¹ 和 R¹² 与它们所键合的氮原子一起可以构成 4-至 8-元单环杂环的环, 其除了该氮原子以外还可以含有一个或两个相同或不同的选自氧、硫和氮的环杂原子; 其中所述杂环的环是未取代的或者被 R¹³ 彼此独立地单-、二-或三-取代,

R¹³ 是 卤素、-NO₂、-CN、=O、-OH、-CF₃、-C(O)-O-R¹⁰、-C(O)-N(R¹⁰)-R²⁰、-N(R¹⁰)-R²⁰、-(C₃-C₈)-环烷基、-(C₀-C₃)-亚烷基-O-R¹⁰、-Si-(CH₃)₃、-N(R¹⁰)-S(O)_u-R¹⁰, 其中 u 是 1 或 2、-S-R¹⁰、-SO_r-R¹⁰, 其中 r 是 1 或 2、-S(O)_v-N(R¹⁰)-R²⁰, 其中 v 是 1 或 2、-C(O)-R¹⁰、-(C₁-C₈)-烷基、-(C₁-C₈)-烷氧基、苯基、苯氧基-、-O-CF₃、-(C₀-C₄)-烷基-C(O)-O-C(R¹⁵, R¹⁶)-O-C(O)-R¹⁷、-(C₁-C₄)-烷氧基-苯基、-(C₀-C₄)-烷基-C(O)-O-C(R¹⁵, R¹⁶)-O-C(O)-O-R¹⁷、-(C₁-C₃)-全氟烷基、-O-R¹⁵、

-NH-C(O)-NH-R¹⁰、-NH-C(O)-O-R¹⁰ 或者来自以下的残基:



其中 Me 是甲基，或者

R^{10} 和 R^{20} 彼此独立地是氢、 $-(C_1-C_6)$ -烷基、 $-(C_0-C_4)$ -烷基-OH、 $-(C_0-C_4)$ -烷基-O- (C_1-C_4) -烷基或 $-(C_1-C_3)$ -全氟烷基，

R15 和 R16 彼此独立地是氢、-(C₁-C₆)-烷基或者与它们所键合的碳原子一起可以构成 3-至 6-元碳环的环，其是未取代的或者被 R¹⁰ 取代 1 至 3 次，且

R17 是 $-(C_1-C_6)$ -烷基、 $-(C_1-C_6)$ -烷基-OH、 $-(C_1-C_6)$ -烷基-O- (C_1-C_6) -烷基、 $-(C_3-C_8)$ -环烷基、 $-(C_1-C_6)$ -烷基-O- (C_1-C_8) -烷基- (C_3-C_8) -环烷基、 $-(C_1-C_6)$ -烷基- (C_3-C_8) -环烷基，其中所述环烷基的环是未取代的或者被-OH、-O- (C_1-C_4) -烷基或 R^{10} 取代 1、2 或 3 次，

其所有立体异构形式和它们任意比例的混合物，和其生理学上可耐受的盐。

因此，本发明涉及这样的式 I 化合物，其中：

R⁰ 是 1) 单环或二环 6-至 14-元芳基, 其来自苯基、萘基、联苯基、蒽基或芴基, 其中芳基被 R⁸ 彼此独立地单-、二-或三-取代,

2) 杂环基, 其来自苯并咪唑基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、噌啉基、苯

并二氢吡喃基、吲唑基、吲哚基、异苯并二氢吡喃基、异吲哚基、异喹啉基、苯基吡啶基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡啶基、吡啶并咪唑基、吡啶并吡啶基、吡啶并嘧啶基、嘧啶基、喹啉基、喹啉基、喹喔啉基或 1,4,5,6-四氢-哒嗪基, 其中所述杂环基是未取代的或者被 R8 彼此独立地单-、二-或三-取代, 或者

3) 杂环基, 其中杂环基选自吡啶基、氮杂苯并咪唑基、氮杂螺癸基、氮杂茚基、氮杂环丁烷基、吡丙啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、卞唑基、4aH-卞唑基、卞啉基、苯并二氢吡喃基、苯并吡喃基、噌啉基、十氢喹啉基、4,5-二氢噁唑啉基、二噁唑基、二噁嗪基、1,3-二氧杂环戊烷基、1,3-二氧杂环戊烯基、6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]四氢呋喃基、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吲唑基、二氢吲哚基、吲哚基、吲哚基、3H-吲哚基、异苯并呋喃基、异苯并二氢吡喃基、异吲唑基、异二氢吲哚基、异吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、异噻唑烷基、异噻唑啉基、异噁唑基、异噁唑啉基、异噁唑烷基、2-异噁唑啉基、酮基哌嗪基、吗啉基、萘啶基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2-氧硫杂环庚烷基、1,2-氧硫杂环戊烷基、1,4-氧氮杂环庚烷基、1,2-噁嗪基、1,3-噁嗪基、1,4-噁嗪基、噁唑烷基、噁唑啉基、噁唑基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、phenoxathiinyl、吩噁嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、4H-喹嗪基、喹喔啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、1,4,5,6-四氢-哒嗪基、四氢吡啶基、四氢噻吩基、四嗪基、四唑基、

6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒾基、1,2-噻嗪基、1,3-噻嗪基、1,4-噻嗪基、1,3-噻唑基、噻唑基、噻唑烷基、噻唑啉基、噻吩基、硫杂环丁烷基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、硫杂环丁烷基、硫吗啉基、thiophenolyl、噻吩基、噻喃基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕吨基，

其中所述杂环基是未取代的或者被 R8 彼此独立地单-、二-或三-取代，且

其还被选自以下的杂环基取代：吡啶基、氮杂苯并咪唑基、氮杂螺癸基、氮杂萘基、氮杂环丁烷基、吡丙啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、卞唑基、4aH-卞唑基、卞啉基、苯并二氢吡喃基、苯并吡喃基、噌啉基、十氢喹啉基、4,5-二氢噁唑啉基、二噁唑基、二噁嗪基、1,3-二氧杂环戊烷基、1,3-二氧杂环戊烯基、6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]四氢呋喃基、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡唑基、二氢吡唑基、吡嗪基、吡啶基、3H-吡啶基、异苯并呋喃基、异苯并二氢吡喃基、异吡唑基、异二氢吡啶基、异吡啶基、异喹啉基、异噻唑基、异噻唑烷基、异噻唑啉基、异噁唑基、异噁唑啉基、异噁唑烷基、2-异噁唑啉基、酮基哌嗪基、吗啉基、萘啶基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2-氧硫杂环庚烷基、1,2-氧硫杂环戊烷基、1,4-氧氮杂环庚烷基、1,2-噁嗪基、1,3-噁嗪基、1,4-噁嗪基、噁唑烷基、噁唑啉基、噁唑基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、phenoxathiinyl、吩噁嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并

咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、4H-喹啉基、喹啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、1,4,5,6-四氢-哒嗪基、四氢吡啶基、四氢噻吩基、四嗪基、四唑基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒎基、1,2-噻嗪基、1,3-噻嗪基、1,4-噻嗪基、1,3-噻唑基、噻唑基、噻唑烷基、噻唑啉基、噻吩基、硫杂环丁烷基、噻吩并噻唑基、噻吩并噻唑基、噻吩并咪唑基、硫杂环丁烷基、硫吗啉基、thiophenolyl、噻吩基、噻喃基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕吨基，

其中杂环基是未取代的或者被 R8 彼此独立地单-、二-或三-取代，

R8 是 1) 卤素，

2) $-\text{NO}_2$ ，

3) $-\text{CN}$ ，

4) $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ ，

5) $-\text{OH}$ ，

6) $-\text{NH}_2$ ，

7) $-\text{O}-\text{CF}_3$ ，

8) 单环或二环 6-至 14-元芳基，其中芳基如以上所定义，且其中芳基被卤素或 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -烷基彼此独立地单-、二-或三-取代，

9) $-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -烷基，其中烷基是未取代的或者被卤素、 NH_2 、 $-\text{OH}$ 或甲氧基残基彼此独立地单-、二-或三-取代，或者

10) $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -烷基，其中烷基是未取代的或者被卤素、 NH_2 、 $-\text{OH}$ 或甲氧基残基彼此独立地单-、二-或三-取代，

11) $-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ ，或者

12) $-\text{SO}_2-\text{CF}_3$ ，

条件是如果 R^0 是单环或二环 6-至 14-元芳基，其中芳基如以上所定义，

则 R8 是至少一个卤素、 $-C(O)-NH_2$ 或 $-O-(C_1-C_8)$ -烃基残基，
条件是如果 R^0 和 V 是单环或二环 6-至 14-元芳基，则 R8 不是 $-O-(C_1-C_8)$ -
烃基残基，

结构 D 是选自以下的残基：氮杂环丁烷、氮杂环丁烯、氮杂环辛烷、氮
杂环辛烷-2-酮、环丁基、环辛烷、环辛烯、环戊基、环己基、环
庚基、环辛基、1,4-二氮杂环庚烷、1,2-二氮杂革、1,3-二氮杂革、
1,4-二氮杂革、[1,4]二氮杂环辛烷、[1,2]二氮杂环辛烷-3-酮、[1,3]
二氮杂环辛烷-2-酮、二噁唑、二噁嗪、间二氧杂环戊烯、1,3-二氧
杂环戊烯、1,3-二氧杂环戊烷、呋喃、咪唑、咪唑啉、咪唑烷、异
噻唑、异噻唑烷、异噻唑啉、异噁唑、异噁唑啉、异噁唑烷、2-
异噁唑啉、酮基哌嗪、吗啉、1,2-氧硫杂环庚烷、1,2-氧硫杂环戊
烷、1,2-噁嗪、1,3-噁嗪、1,4-噁嗪、噁唑、[1,4]氧氮杂环辛烷、[1,3]
氧氮杂环辛烷-2-酮、氧杂环丁烷、氧杂环辛烷、氧杂环辛烷-2-
酮、哌嗪、哌啶、苯基、吡喃、吡嗪、吡唑、吡唑啉、吡唑烷、
哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、吡咯烷、吡咯烷酮、吡咯啉、5,6,7,8-
四氢-1H-吡辛因-2-酮、四氢呋喃、四氢吡喃、四氢吡啶、四嗪、
噻二嗪、噻二唑、1,2-噻嗪、1,3-噻嗪、1,4-噻嗪、1,3-噻唑、噻唑、
噻唑烷、噻唑啉、硫杂环丁烷、硫杂环辛烷、硫杂环辛烷-1,1-二
氧化物、硫杂环辛烷-1-氧化物、硫杂环辛烷-2-酮、硫吗啉、噻吩、
噻喃、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、1,2,3-三唑或 1,2,4-三
唑，且是未取代的或者被 R3 取代 1、2、3、4、5 或 6 次或被=O
取代 1 或 2 次，

Q 是 直连键、 $-(C_0-C_2)$ -亚烃基 $-C(O)-NR^{10}$ -、 $-NR^{10}-C(O)-NR^{10}$ -、
 $-NR^{10}-C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、亚甲基、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、
 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$ 、
 $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、
 $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、
 $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、

$-(C_2-C_3)$ -亚烷基- $O-(C_0-C_3)$ -亚烷基-、 $-(C_2-C_3)$ -亚烷基- $S(O)$ -、 $-(C_2-C_3)$ -亚烷基- $S(O)_2$ -、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n$ -、 $-(C_2-C_3)$ -亚烷基- $S(O)_2-NH-(R^{10})$ -、 $-(C_2-C_3)$ -亚烷基- $N(R^{10})$ -或 $-(C_0-C_3)$ -亚烷基- $C(O)-O-(CH_2)_m$ -，

其中 R^{10} 如以下所定义，且其中 n 和 m 彼此独立地是相同或不同的，是整数 0、1、2、3、4、5 或 6，其中由 $-(CH_2)_m$ -或 $-(CH_2)_n$ -所构成的亚烷基残基是未取代的或者被卤素、 $-NH_2$ 或 $-OH$ 彼此独立地单-、二-或三-取代；或者

$-(C_3-C_6)$ -亚环烷基，其中亚环烷基是未取代的或者被卤素、 $-NH_2$ 或 $-OH$ 彼此独立地单-、二-或三-取代；

R^1 是 氢原子； $-(C_1-C_4)$ -烷基，其中烷基是未取代的或者被 R^{13} 取代 1 至 3 次； $-(C_1-C_3)$ -亚烷基- $C(O)-NH-R^0$ ； $-(C_1-C_3)$ -亚烷基- $C(O)-O-R^{15}$ ；芳基，其来自苯基、萘基、联苯基、蒽基或茚基，其中芳基被 R^8 彼此独立地单-、二-或三-取代，其中 R^8 如以上所定义；

以上所定义的单环或二环 4-至 15-元杂环基；

$-(C_1-C_3)$ -全氟亚烷基； $-(C_1-C_3)$ -亚烷基- $S(O)-(C_1-C_4)$ -烷基； $-(C_1-C_3)$ -亚烷基- $S(O)_2-(C_1-C_3)$ -烷基； $-(C_1-C_3)$ -亚烷基- $S(O)_2-N(R^{4'})-R^{5'}$ ； $-(C_1-C_3)$ -亚烷基- $O-(C_1-C_4)$ -烷基； $-(C_0-C_3)$ -亚烷基- $-(C_3-C_8)$ -环烷基；或者 $-(C_0-C_3)$ -亚烷基-het，其中 het 是选自以下的残基：氮杂革、氮杂环丁烷、吡丙啶、环氮乙烯(azirine)、1,4-二氮杂环庚烷、1,2-二氮杂革、1,3-二氮杂革、1,4-二氮杂革、二氮杂环丙烷(diaziridine)、二氮杂环丙烯(diazirine)、二噁唑、二噁嗪、间二氧杂环戊烯、1,3-二氧杂环戊烯、1,3-二氧杂环戊烷、呋喃、咪唑、咪唑啉、咪唑烷、异噻唑、异噻唑烷、异噻唑啉、异噁唑、异噁唑啉、异噁唑烷、2-异噁唑啉、酮基哌嗪、吗啉、1,4-氧氮杂环庚烷、1,2-氧硫杂环庚烷、1,2-氧硫杂环戊烷、1,2-噁嗪、1,3-噁嗪、1,4-噁嗪、噁唑、氧氮杂环丙烷、环氧乙烷、哌嗪、哌

啖、吡喃、吡嗪、吡唑、吡唑啉、吡唑烷、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、吡咯烷、吡咯烷酮、吡咯啉、四氢吡啶、四嗪、四唑、噻二嗪、噻二唑、1,2-噻嗪、1,3-噻嗪、1,4-噻嗪、1,3-噻唑、噻唑、噻唑烷、噻唑啉、噻吩基、硫杂环丁烷、硫吗啉、噻喃、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、1,2,3-三唑或1,2,4-三唑，其中 het 是未取代的或者被 R¹⁴ 彼此独立地单-、二-或三-取代，

R^{4'} 和 R^{5'} 彼此独立地是相同或不同的，是氢原子或-(C₁-C₄)-烷基，R² 是直连键，

R¹-N-R²-V 可以构成 4-至 8-元环状基团，其选自氮杂革、氮杂环丁烷、二噁唑、二噁嗪、1,2-二氮杂革、1,3-二氮杂革、1,4-二氮杂革、咪唑、咪唑啉、咪唑烷、异噻唑、异噻唑烷、异噻唑啉、异噁唑、异噁唑啉、异噁唑烷、2-异噁唑啉、酮基哌嗪、吗啉、噁唑、哌嗪、哌啶、吡嗪、吡唑、吡唑啉、吡唑烷、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、吡咯烷、吡咯烷酮、吡咯啉、四氢吡啶、四嗪、四唑、噻唑、噻二唑、噻唑烷、噻唑啉、硫吗啉、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、1,2,3-三唑或 1,2,4-三唑，其中所述环状基团是未取代的或者被 R¹⁴ 彼此独立地单-、二-或三-取代，

R¹⁴ 是 氟、氯、溴、碘、-OH、=O、-(C₁-C₈)-烷基、-(C₁-C₄)-炔氧基、-NO₂、-C(O)-OH、-CN、-NH₂、-C(O)-O-(C₁-C₄)-烷基、-(C₀-C₈)-烷基-SO₂-(C₁-C₄)-烷基、-(C₀-C₈)-烷基-SO₂-(C₁-C₃)-全氟烷基、-(C₀-C₈)-烷基-SO₂-N(R¹⁸)-R²¹、-C(O)-NH-(C₁-C₈)-烷基、-C(O)-N-[(C₁-C₈)-烷基]₂、-NR¹⁸-C(O)-NH-(C₁-C₈)-烷基、-C(O)-NH₂-、-S-R¹⁸ 或 -NR¹⁸-C(O)-NH-[(C₁-C₈)-烷基]₂，

其中 R¹⁸ 和 R²¹ 彼此独立地是氢原子、-(C₁-C₃)-全氟烷基或 -(C₁-C₆)-烷基，

V 是 1) 单环或二环 6-至 14-元芳基，其来自苯基、萘基、联苯基、蒽基或茚基，其中芳基被 R¹⁴ 彼此独立地单-、二-或三-取代，
2) 杂环基，其来自吡啶基、8-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基、氮杂吲哚

(1H-吡咯并吡啶)、氮杂苯并咪唑基、氮杂螺癸基、氮杂革基、氮杂环丁烷基、吡丙啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、卞唑基、4aH-卞唑基、卞啉基、苯并二氢吡喃基、苯并吡喃基、噌啉基、十氢喹啉基、1,4-二氮杂环庚烷、4,5-二氢噁唑啉基、二噁唑基、二噁嗪基、1,3-二氧杂环戊烷基、1,3-二氧杂环戊烯基、6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]四氢呋喃基、呋喃基、呋咱基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-引唑基、二氢引唑基、引嗪基、引唑基、3H-引唑基、异苯并呋喃基、异苯并二氢吡喃基、异引唑基、异二氢引唑基、异引唑基、异喹啉基、异噻唑基、异噻唑烷基、异噻唑啉基、异噁唑基、异噁唑啉基、异噁唑烷基、2-异噁唑啉基、酮基哌嗪基、吗啉基、萘啶基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2-氧硫杂环庚烷基、1,2-氧硫杂环戊烷基、1,4-氧氮杂环庚烷基、1,2-噁嗪基、1,3-噁嗪基、1,4-噁嗪基、噁唑烷基、噁唑啉基、噁唑基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、phenoxathiinyl、吩噁嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、4H-喹嗪基、喹喔啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、1,4,5,6-四氢-哒嗪基、四氢吡啶基、四氢噻吩基、四嗪基、四唑基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒎基、1,2-噻嗪基、1,3-噻嗪基、1,4-噻嗪基、1,3-噻唑基、噻唑基、噻唑烷基、噻唑啉基、噻吩基、硫杂环丁烷基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、硫杂环丁烷基、硫吗啉基、1λ6-硫吗啉基、噻吩基、噻喃基、1,2,3-三

噻基、1,2,3-三唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕吨基,

其中所述杂环基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代,

G 是 直 连 键 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、
 $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ 、
 $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)-SO_2-(CH_2)_n-$ 、
 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n-$ 、
 $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)-S-(CH_2)_n-$ 、
 $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$ 、
 $-(CH_2)_m-NR^{10}-$ 、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 或
 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n-$,

n 和 m 彼此独立地是相同或不同的, 是整数 0、1、2、3、4、5 或 6,

M 是 1) 氢原子,

2) $-(C_1-C_8)$ -烷基, 其中烷基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代,

3) $-C(O)-N(R11)-R12$,

4) $-(CH_2)_m-NR^{10}$,

5) $-(C_6-C_{14})$ -芳基, 其中芳基如以上所定义, 且其中芳基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代,

6) $-(C_4-C_{15})$ -杂环基, 其中杂环基如以上所定义, 是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代, 或者

7) $-(C_3-C_8)$ -环烷基, 其中所述环烷基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代,

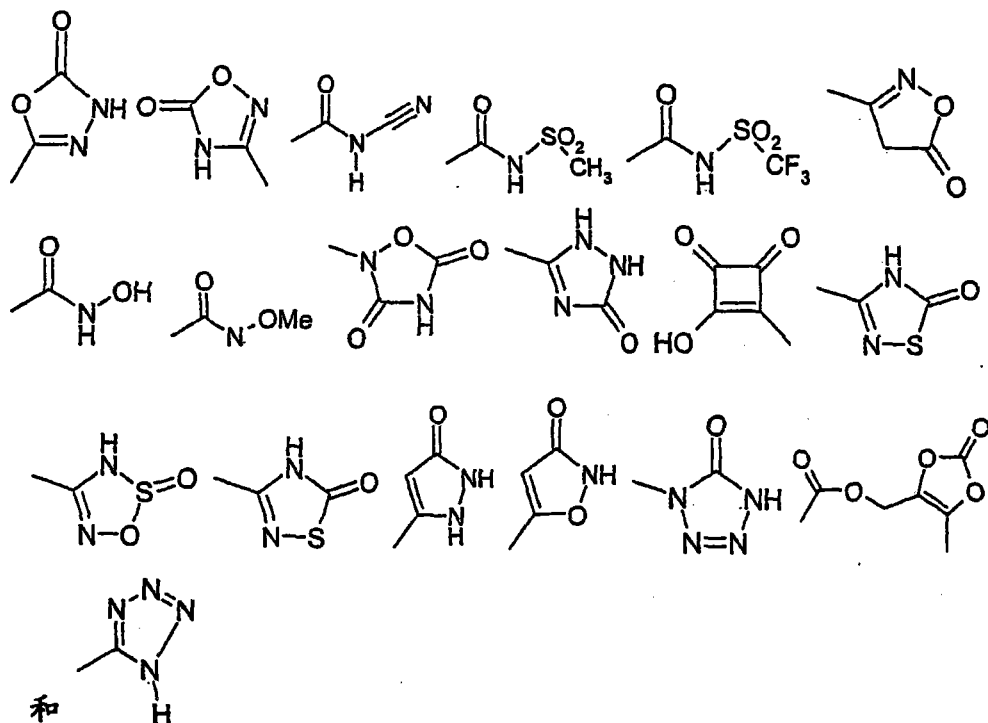
R3 是 1) 氢原子,

2) 卤素,

3) $-(C_1-C_4)$ -烷基, 其中烷基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-

- 、二-或三-取代,
- 4) $-(C_1-C_3)$ -全氟烷基,
- 5) 苯基, 其中苯基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,
- 6) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-O-R19, 其中 R19 是
- a) 氢原子,
- b) $-(C_1-C_4)$ -烷基, 其中烷基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,
- c) 苯基, 其中苯基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,
- d) $-CF_3$, 或者
- e) $-CHF_2$,
- 7) $-NO_2$,
- 8) $-CN$,
- 9) $-SO_s-R11$, 其中 s 是 1 或 2,
- 10) $-SO_t-N(R11)-R12$, 其中 t 是 1 或 2,
- 11) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-C(O)-R11,
- 12) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-C(O)-O-R11,
- 13) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-C(O)-N(R11)-R12,
- 14) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-N(R11)-R12,
- 15) $-NR^{10}-SO_2-R^{10}$,
- 16) $-S-R^{10}$,
- 17) $-(C_0-C_2)$ -亚烷基-C(O)-O-(C_2-C_4)-亚烷基-O-C(O)-(C₁-C₄)-烷基,
- 18) $-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17$,
- 19) $-(C_0-C_2)$ -亚烷基-C(O)-O-(C_2-C_4)-亚烷基-O-C(O)-O-(C₁-C₆)-烷基,
- 20) $-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17$,

- 21) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基- $-(C_6-C_{14})$ -芳基, 其中芳基被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,
- 22) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基- $-(C_4-C_{15})$ -杂环基, 其中杂环基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,
- 23) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基- $-(C_3-C_8)$ -环烷基, 其中环烷基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,
- 24) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-het, 其中 het 是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,
- 25) $-(C_0-C_3)$ -亚烷基-O-CH₂- $-(C_1-C_3)$ -全氟亚烷基-CH₂-O- $-(C_0-C_3)$ -烷基,
- 26) -SO_w-N(R11)-R13, 其中 w 是 1 或 2,
- 27) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-C(O)-N(R11)-R13,
- 28) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-N(R11)-R13, 或者
- 29) 来自以下的残基:



其中 Me 是甲基, 或者

如果两个-OR19 残基连接在相邻的原子上, 则它们可以与它们所连接的原子一起构成 1,3-二氧杂环戊烯环或 2,3-二氢-[1,4]二噁烯环, 其

被 R13 取代 1、2、3 或 4 次,

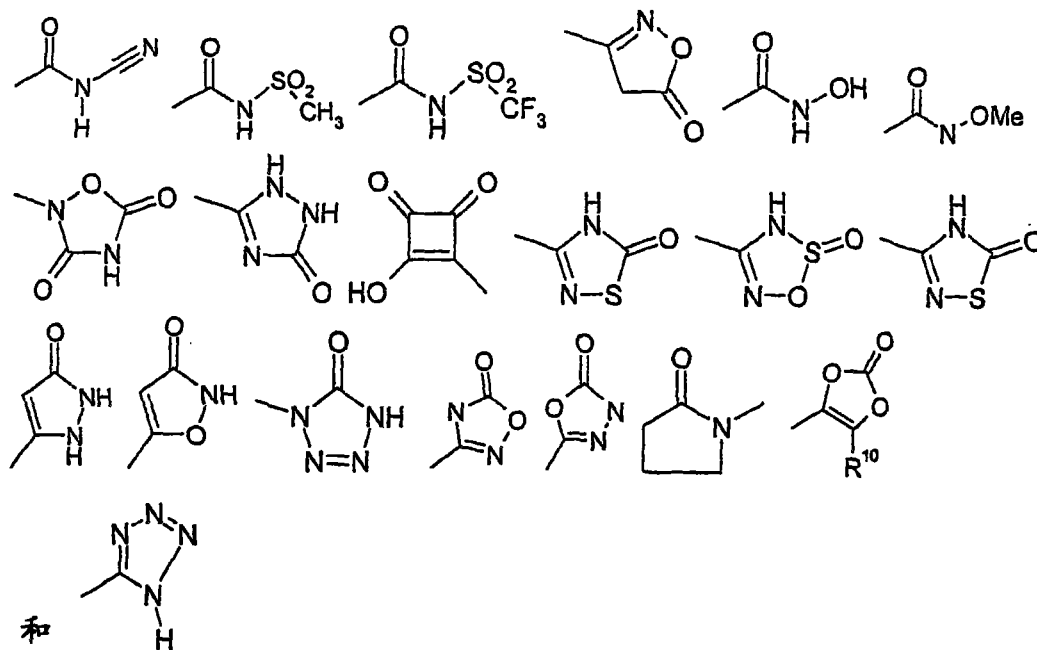
R11 和 R12 彼此独立地是相同或不同的, 是

- 1) 氢原子,
- 2) $-(C_1-C_6)$ -烷基, 其中烷基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,
- 3) $-(C_0-C_6)$ -烷基- $-(C_3-C_8)$ -环烷基,
- 4) $-SO_t-R^{10}$, 其中 t 是 1 或 2,
- 5) $-(C_0-C_6)$ -烷基- $-(C_6-C_{14})$ -芳基, 其中烷基和芳基彼此独立地是未取代的或者被 R13 单-、二-或三-取代,
- 6) $-(C_1-C_3)$ -全氟烷基,
- 7) $-O-R^{17}$, 或者
- 8) $-(C_0-C_6)$ -烷基- $-(C_4-C_{15})$ -杂环基, 其中烷基和杂环基如以上所定义且彼此独立地是未取代的或者被 R13 单-、二-或三-取代, 或者

R11 和 R12 与它们所键合的氮原子一起构成来自以下的杂环的环: 氮杂革、氮杂环丁烷、二噁唑、二噁嗪、1,4-二氮杂环庚烷、1,2-二氮杂革、1,3-二氮杂革、1,4-二氮杂革、咪唑、咪唑啉、咪唑烷、异噻唑、异噻唑烷、异噻唑啉、异噻唑、异噻唑啉、异噻唑烷、2-异噻唑啉、酮基哌嗪、吗啉、[1,4]氧氮杂环庚烷、噁唑、哌嗪、哌啶、吡嗪、吡唑、吡唑啉、吡唑烷、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、吡咯烷、吡咯烷酮、吡咯啉、四氢吡啶、四嗪、四唑、噻唑、噻二唑、噻唑烷、噻唑啉、硫吗啉、噻吩、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、1,2,3-三唑或 1,2,4-三唑, 其中所述杂环的环是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,

R13 是 卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{10})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})-\text{R}^{20}$ 、 $-(C_3-C_8)$ -环烷基、 $-(C_0-C_3)$ -亚烷基- $-\text{O}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})-\text{S}(\text{O})_u-\text{R}^{10}$, 其中 u 是 1 或 2、 $-\text{S}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_r-\text{R}^{10}$, 其中 r 是 1 或 2、 $-\text{S}(\text{O})_v-\text{N}(\text{R}^{10})-\text{R}^{20}$, 其中 v 是 1 或 2、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{10}$ 、 $-(C_1-C_8)$ -烷基、 $-(C_1-C_8)$ -烷氧基、苯基、苯氧基、

-O-CF₃、-(C₀-C₄)-烷基 -C(O)-O-C(R¹⁵, R¹⁶)-O-C(O)-R¹⁷、
-(C₁-C₄)-烷氧基-苯基、-(C₀-C₄)-烷基 -C(O)-O-C(R¹⁵,
R¹⁶)-O-C(O)-O-R¹⁷、-(C₁-C₃)-全氟烷基、-O-R¹⁵、
-NH-C(O)-NH-R¹⁰、-NH-C(O)-O-R¹⁰或者来自以下的残基:



其中 Me 是甲基,

R¹⁰ 和 R²⁰ 彼此独立地是氢、-(C₁-C₆)-烷基、-(C₀-C₄)-烷基-OH、-(C₀-C₄)-
烷基-O-(C₁-C₄)-烷基或-(C₁-C₃)-全氟烷基,

R¹⁵ 和 R¹⁶ 彼此独立地是氢、-(C₁-C₆)-烷基、环丙基、环丁基、环戊基
或环己基, 其中每个环是未取代的或者被 R¹⁰ 取代 1 至 3 次, 且

R¹⁷ 是 -(C₁-C₆)-烷基、-(C₁-C₆)-烷基-OH、-(C₁-C₆)-烷基-O-(C₁-C₆)-
烷基、-(C₃-C₈)-环烷基、-(C₁-C₆)-烷基-O-(C₁-C₈)-烷基-(C₃-C₈)-环
烷基、-(C₁-C₆)-烷基-(C₃-C₈)-环烷基, 其中所述环烷基的环是未取
代的或者被-OH、-O-(C₁-C₄)-烷基或 R¹⁰ 取代 1、2 或 3 次,

其所有立体异构形式和它们任意比例的混合物, 和其生理学上可耐受的
盐。

本发明还涉及这样的式 I 化合物, 其中:

R⁰ 是 1) 单环或二环 6-至 14-元芳基, 其来自苯基、萘基、联苯基、蒽
基或茚基, 其中芳基被 R⁸ 彼此独立地单-、二-或三-取代,

2) 杂环基, 其来自苯并咪唑基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、噌啉基、苯并二氢吡喃基、吲唑基、吲哚基、异苯并二氢吡喃基、异吲哚基、异喹啉基、苯基吡啶基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡啶基、吡啶并咪唑基、吡啶并吡啶基、吡啶并嘧啶基、嘧啶基、喹啉基、喹啉基、喹喔啉基或 1,4,5,6-四氢-哒嗪基, 其中所述杂环基是未取代的或者被 R8 彼此独立地单-、二-或三-取代, 或者

3) 杂环基, 其来自氮杂苯并咪唑基、苯并咪唑基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并二氢吡喃基、噌啉基、2-呋喃基、3-呋喃基、咪唑基、吲哚基、吲唑基、异苯并二氢吡喃基、异吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、异噁唑基、噁唑基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并咪唑基、吡啶并吡啶基、吡啶并嘧啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、嘧啶基、吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、喹啉基、喹啉基、喹喔啉基、四唑基、噻二唑基、噻唑基、2-噻吩基或 3-噻吩基, 其还被选自以下的杂环基取代: 吡啶基、氮杂苯并咪唑基、氮杂螺癸基、氮杂革基、氮杂环丁烷基、吡丙啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、卞唑基、4aH-卞唑基、卞啉基、苯并二氢吡喃基、苯并吡喃基、噌啉基、十氢喹啉基、4,5-二氢噁唑啉基、二噁唑基、二噁嗪基、1,3-二氧杂环戊烷基、1,3-二氧杂环戊烯基、6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]-四氢呋喃基、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吲唑基、二氢吲哚基、吲哚基、吲哚基、3H-吲哚基、异苯并呋喃基、异苯并二氢吡喃基、异吲唑基、异二氢吲哚基、异吲哚基、异喹啉基(苯并咪唑基)、异噻唑基、异噻唑烷基、异噻唑啉基、异噁唑基、异噁唑啉基、异噁唑烷基、2-异噁唑啉基、酮基哌嗪基、吗啉基、萘啶基、八

氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2-氧硫杂环庚烷基、1,2-氧硫杂环戊烷基、1,4-氧氮杂环庚烷基、1,2-噁嗪基、1,3-噁嗪基、1,4-噁嗪基、噁唑烷基、噁唑啉基、噁唑基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、phenoxathiinyl、吩噁嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、4H-喹嗪基、喹喔啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、1,4,5,6-四氢-哒嗪基、四氢吡啶基、四氢噻吩基、四嗪基、四唑基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒎基、1,2-噻嗪基、1,3-噻嗪基、1,4-噻嗪基、1,3-噻唑基、噻唑基、噻唑烷基、噻唑啉基、噻吩基、硫杂环丁烷基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、硫杂环丁烷基、硫吗啉基、噻吩基、噻喃基、1,2,3-三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕吨基，其中杂环基是未取代的或者被 R8 彼此独立地单-、二-或三-取代，

R8 是 1) 氟、氯或溴，

2) $-\text{NO}_2$ ，

3) $-\text{CN}$ ，

4) $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ ，

5) $-\text{OH}$ ，

6) $-\text{NH}_2$ ，

7) $-\text{OCF}_3$ ，

8) 单环或二环 6-至 14-元芳基，其中芳基如以上所定义且被卤素或 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -烷基彼此独立地单-、二-或三-取代，

9) $-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -烷基，其中烷基是未取代的或者被卤素、 NH_2 、 $-\text{OH}$

或甲氧基残基彼此独立地单-、二-或三-取代，或者

10) -O-(C₁-C₈)-烃基，其中烃基是未取代的或者被卤素、NH₂、-OH 或甲氧基残基彼此独立地单-、二-或三-取代，

11) -SO₂CH₃，或者

12) -SO₂CF₃，

条件是如果 R⁰ 是以上所定义的芳基或杂环基，则 R₈ 是至少一个卤素、-C(O)-NH₂ 或 -O-(C₁-C₈)-烃基残基，

条件是如果 R⁰ 和 V 是苯基，则 R₈ 不是 -O-(C₁-C₈)-烃基残基，

结构 D 是选自以下的残基：苯基、吡啶基、吡啶基-N-氧化物、吡啶基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、三唑基、异噻唑基、噻二唑基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基，且是未取代的或者被 R₃ 取代 1、2、3 或 4 次或被=O 取代 1 或 2 次，

Q 是 直连键、-(C₀-C₂)-亚烃基 -C(O)-NR¹⁰-、-NR¹⁰-C(O)-NR¹⁰-、-NR¹⁰-C(O)-、-SO₂-、亚甲基或 -(C₀-C₃)-亚烃基 -C(O)-O-(C₀-C₂)-亚烃基，

R¹ 是 氢原子；-(C₁-C₄)-烃基，其中烃基是未取代的或者被 R₁₃ 取代 1 至 3 次；-(C₁-C₃)-亚烃基 -C(O)-NH-R⁰；-(C₁-C₃)-亚烃基 -C(O)-O-R₁₅；-(C₁-C₃)-全氟亚烃基；-(C₁-C₃)-亚烃基 -S(O)-(C₁-C₄)-烃基；-(C₁-C₃)-亚烃基 -S(O)₂-(C₁-C₃)-烃基；-(C₁-C₃)-亚烃基 -S(O)₂-N(R^{4'})-R^{5'}；-(C₁-C₃)-亚烃基 -O-(C₁-C₄)-烃基；-(C₀-C₃)-亚烃基 -(C₃-C₈)-环烃基；或者 -(C₀-C₃)-亚烃基 -het，其中 het 是选自以下的残基：氮杂革、氮杂环丁烷、吡丙啉、环氮乙烯、1,4-二氮杂环庚烷、1,2-二氮杂革、1,3-二氮杂革、1,4-二氮杂革、二氮杂环丙烷、二氮杂环丙烯、二噁唑、二噁嗪、间二氧杂环戊烯、1,3-二氧杂环戊烯、1,3-二氧杂环戊烷、呋喃、咪唑、咪唑啉、咪唑烷、异噻唑、异噻唑烷、异噻唑啉、异噁唑、异噁唑啉、异噁唑烷、2-异噁唑啉、酮基哌嗪、吗啉、1,2-氧硫杂环庚烷、

1,2-氧硫杂环戊烷、1,4-氧氮杂环庚烷、1,2-噁嗪、1,3-噁嗪、1,4-噁嗪、噁唑、氧氮杂环丙烷、环氧乙烷、哌嗪、哌啶、吡喃、吡嗪、吡唑、吡唑啉、吡唑烷、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、吡咯烷、吡咯烷酮、吡咯啉、四氢吡啶、四嗪、四唑、噻二嗪、噻二唑、1,2-噻嗪、1,3-噻嗪、1,4-噻嗪、1,3-噻唑、噻唑、噻唑烷、噻唑啉、噻吩基、硫杂环丁烷、硫吗啉、噻喃、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、1,2,3-三唑或1,2,4-三唑，其中 het 是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代，

R^4 和 R^5 彼此独立地是相同或不同的，是氢原子或 $-(C_1-C_4)$ -烷基， R^2 是直连键，

R^1-N-R^2-V 构成 4-至 8-元环状基团，其选自氮杂茛、氮杂环丁烷、1,4-二氮杂环庚烷、二噁唑、二噁嗪、1,2-二氮杂茛、1,3-二氮杂茛、1,4-二氮杂茛、咪唑、咪唑啉、咪唑烷、异噻唑、异噻唑烷、异噻唑啉、异噁唑、异噁唑啉、异噁唑烷、2-异噁唑啉、酮基哌嗪、吗啉、1,4-氧氮杂环庚烷、噁唑、哌嗪、哌啶、吡嗪、吡唑、吡唑啉、吡唑烷、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、吡咯烷、吡咯烷酮、吡咯啉、四氢吡啶、四嗪、四唑、噻唑、噻二唑、噻唑烷、噻唑啉、硫吗啉、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、1,2,3-三唑或1,2,4-三唑，其中所述环状基团是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代，

R14 是 氟、氯、溴、碘、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $-(C_1-C_8)$ -烷基、 $-(C_1-C_4)$ -烷氧基、 $-NO_2$ 、 $-C(O)-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -烷基、 $-(C_0-C_8)$ -烷基- $SO_2-(C_1-C_4)$ -烷基、 $-(C_0-C_8)$ -烷基- $SO_2-(C_1-C_3)$ -全氟烷基、 $-(C_0-C_8)$ -烷基- $SO_2-N(R^{18})-R^{21}$ 、 $-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -烷基、 $-C(O)-N-[(C_1-C_8)-烷基]_2$ 、 $-NR^{18}-C(O)-NH-(C_1-C_8)$ -烷基、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-S-R^{18}$ 或 $-NR^{18}-C(O)-NH-[(C_1-C_8)-烷基]_2$ ，

其中 R^{18} 和 R^{21} 彼此独立地是氢原子、 $-(C_1-C_3)$ -全氟烷基或 $-(C_1-C_6)$ -烷基，

V 是 1) 以上所定义的 het 残基, 其来自 8-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基、氮杂吡啶(1H-吡咯并吡啶)、氮杂革、氮杂环丁烷、吡丙啶、环氮乙烯、1,4-二氮杂环庚烷、1,2-二氮杂革、1,3-二氮杂革、1,4-二氮杂革、二氮杂环丙烷、二氮杂环丙烯、二噁唑、二噁嗪、间二氧杂环戊烯、1,3-二氧杂环戊烯、1,3-二氧杂环戊烷、呋喃、咪唑、咪唑啉、咪唑烷、异噻唑、异噻唑烷、异噻唑啉、异噻唑、异噻唑啉、异噻唑烷、2-异噻唑啉、酮基哌嗪、吗啉、1,2-氧硫杂环庚烷、1,2-氧硫杂环戊烷、1,4-氧氮杂环庚烷、1,2-噁嗪、1,3-噁嗪、1,4-噁嗪、噁唑、氧氮杂环丙烷、环氧乙烷、哌嗪、哌啶、吡喃、吡嗪、吡唑、吡唑啉、吡唑烷、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、吡咯烷、吡咯烷酮、吡咯啉、四氢吡啶、四嗪、四唑、噻二嗪、噻二唑、1,2-噻嗪、1,3-噻嗪、1,4-噻嗪、1,3-噻唑、噻唑、噻唑烷、噻唑啉、噻吩基、硫杂环丁烷、硫吗啉、噻喃、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、1,2,3-三唑或 1,2,4-三唑, 其中 het 是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代, 或者

2) 苯基, 其中苯基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代,

G 是 直 连 键 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、
 $-(CH_2)_m-CH(OH)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-$ 、
 $-(CH_2)_m-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)-SO_2-(CH_2)_n-$ 、
 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-(CH_2)_n-$ 、
 $-(CH_2)_m-C(O)-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)-S-(CH_2)_n-$ 、
 $-(CH_2)_m-SO_2-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-SO_2-(CH_2)_n-$ 、
 $-(CH_2)_m-NR^{10}-$ 、 $-(CH_2)_m-O-C(O)-NR^{10}-(CH_2)_n-$ 或
 $-(CH_2)_m-NR^{10}-C(O)-O-(CH_2)_n-$,
n 和 m 彼此独立地是相同或不同的, 是整数 0、1、2、3、4、5 或 6,

M 是 1) 氢原子,

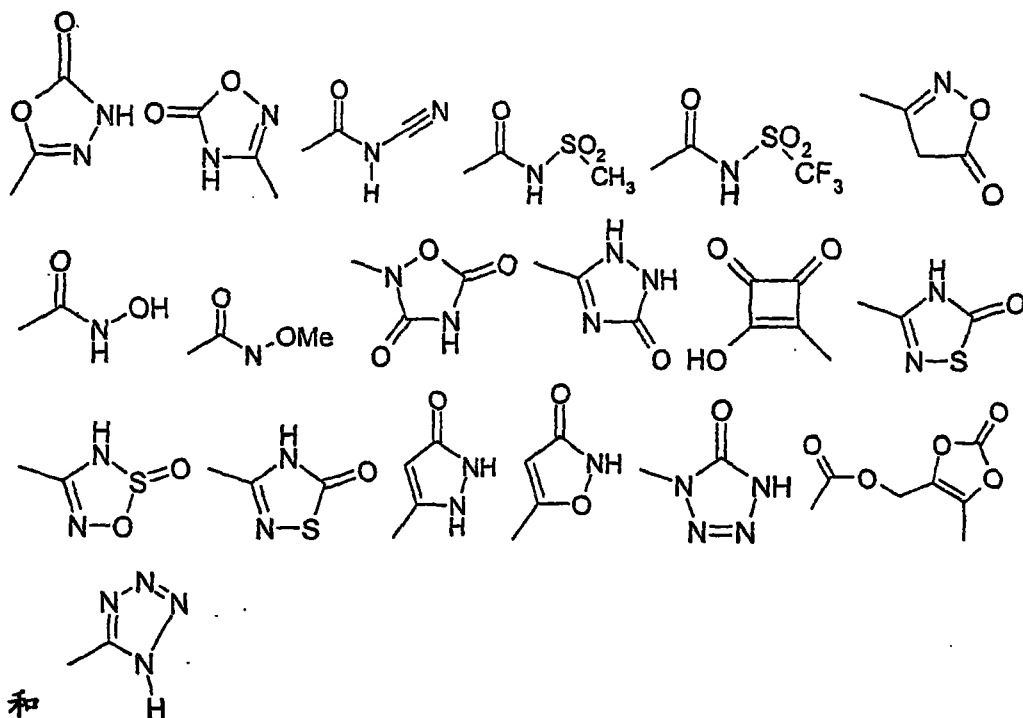
- 2) $-(C_1-C_8)$ -烃基, 其中烃基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代,
- 3) $-C(O)-N(R_{11})-R_{12}$,
- 4) $-(CH_2)_m-NR^{10}$,
- 5) 苯基或萘基, 其中苯基或萘基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代,
- 6) 杂环基, 其中杂环基是这样的残基, 其来自可以从以下物质衍生得到的基团: 氮杂环庚烷、氮杂革、1,4-二氮杂环庚烷、1,2-二氮杂革、1,3-二氮杂革、1,4-二氮杂革、咪唑、异噻唑、异噁唑、异噁唑烷、2-异噁唑啉、酮基吗啉、酮基哌嗪、吗啉、噁唑、[1,4]氧氮杂环庚烷、哌嗪、哌嗪酮、哌啶、哌啶酮、吡嗪、哒嗪、哒酮、吡啶、吡啶酮、嘧啶、吡咯烷、吡咯烷酮、四氢吡喃、1,4,5,6-四氢-哒嗪基、四嗪、四唑、噻二唑、噻唑、硫吗啉、1 λ 6-硫吗啉基、噻吩、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、1,2,3-三唑或 1,2,4-三唑, 其中所述杂环基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代, 或者
- 7) $-(C_3-C_8)$ -环烃基, 其中所述环烃基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代,

R3 是 1) 氢原子,

- 2) 卤素,
- 3) $-(C_1-C_4)$ -烃基, 其中烃基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,
- 4) $-(C_1-C_3)$ -全氟烃基,
- 5) 苯基, 其中苯基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,
- 6) $-(C_0-C_4)$ -亚烃基-O-R19, 其中 R19 是
 - a) 氢原子,
 - b) $-(C_1-C_4)$ -烃基, 其中烃基是未取代的或者被 R13 彼此独立

- 地单-、二-或三-取代, 或者
- c) 苯基, 其中苯基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,
- d) $-\text{CF}_3$, 或者
- e) $-\text{CHF}_2$,
- 7) $-\text{CN}$,
- 8) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ -亚烃基- $(\text{C}_4-\text{C}_{15})$ -杂环基, 其中杂环基如以上所定义且是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,
- 9) $-\text{SO}_s\text{-R11}$, 其中 s 是 1 或 2,
- 10) $-\text{SO}_t\text{-N(R11)-R12}$, 其中 t 是 1 或 2,
- 11) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ -亚烃基- $\text{C}(\text{O})\text{-R11}$,
- 12) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ -亚烃基- $\text{C}(\text{O})\text{-O-R11}$,
- 13) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ -亚烃基- $\text{C}(\text{O})\text{-N(R11)-R12}$,
- 14) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ -亚烃基- N(R11)-R12 ,
- 15) $-\text{NR}^{10}\text{-SO}_2\text{-R}^{10}$,
- 16) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ -亚烃基-het, 其中 het 如以上所定义且是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,
- 17) $-(\text{C}_0-\text{C}_2)$ 亚烃基- $\text{C}(\text{O})\text{-O-}(\text{C}_2-\text{C}_4)$ -亚烃基- $\text{O-C}(\text{O})\text{-(C}_1\text{-C}_4)$ -烃基,
- 18) $-\text{C}(\text{O})\text{-O-C(R15, R16)-O-C}(\text{O})\text{-R17}$,
- 19) $-(\text{C}_0-\text{C}_2)$ 亚烃基- $\text{C}(\text{O})\text{-O-}(\text{C}_2-\text{C}_4)$ -亚烃基- $\text{O-C}(\text{O})\text{-O-}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ -烃基,
- 20) $-\text{C}(\text{O})\text{-O-C(R15, R16)-O-C}(\text{O})\text{-O-R17}$,
- 21) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ -亚烃基- $(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ -芳基, 其中芳基如以上所定义且被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,
- 22) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ -亚烃基- (C_3-C_8) -环烃基, 其中环烃基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,
- 23) $-(\text{C}_0-\text{C}_3)$ -亚烃基- $\text{O-CH}_2\text{-CF}_2\text{-CH}_2\text{-O-}(\text{C}_0-\text{C}_3)$ -烃基,

- 24) $-(C_0-C_3)$ -亚烷基-O-CH₂-CF₂-CF₂-CH₂-O-(C₀-C₃)-烷基,
- 25) $-(C_0-C_3)$ -亚烷基-O-CH₂-(C₁-C₃)-全氟亚烷基-CH₂-OH,
- 26) -SO_w-N(R11)-R13, 其中 w 是 1 或 2,
- 27) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-C(O)-N(R11)-R13,
- 28) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-N(R11)-R13, 或者
- 29) 来自以下的残基:



其中 Me 是甲基,

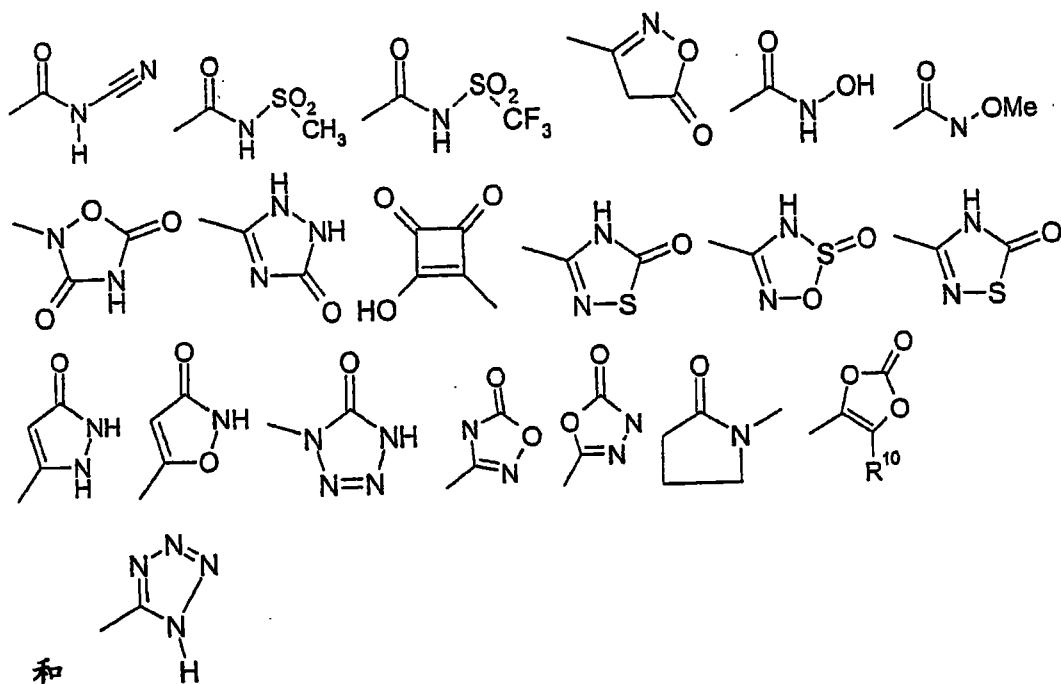
如果两个-OR19 残基连接在相邻的原子上, 则它们可以与它们所连接的原子一起构成 1,3-二氧杂环戊烯环或 2,3-二氢-[1,4]二噁烯环, 其被 R13 取代 1、2、3 或 4 次,

R11 和 R12 彼此独立地是相同或不同的，是

- 1) 氢原子,
- 2) $-(C_1-C_6)$ -烷基, 其中烷基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,
- 3) $-(C_0-C_6)$ -烷基- (C_6-C_{14}) -芳基, 其中芳基如以上所定义, 且其中烷基和芳基彼此独立地是未取代的或者被 R13 单-、二-或三-取代,
- 4) $-O-R_{17}$, 或者

5) $-(C_0-C_6)$ -烃基- (C_4-C_{15}) -杂环基, 其中烃基和杂环基如以上所定义且彼此独立地是未取代的或者被 R13 单-、二-或三-取代, 或者 R11 和 R12 与它们所键合的氮原子一起可以构成选自以下的环: 氮杂革、氮杂环丁烷、1,4-二氮杂环庚烷、二噁唑、二噁嗪、1,2-二氮杂革、1,3-二氮杂革、1,4-二氮杂革、咪唑、咪唑啉、咪唑烷、异噻唑、异噻唑烷、异噻唑啉、异噁唑、异噁唑啉、异噁唑烷、2-异噁唑啉、酮基哌嗪、吗啉、[1,4]氧氮杂环庚烷、噁唑、哌嗪、哌啶、吡嗪、吡唑、吡唑啉、吡唑烷、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、吡咯烷、吡咯烷酮、吡咯啉、四氢吡啶、四嗪、四唑、噻唑、噻二唑、噻唑烷、噻唑啉、硫吗啉、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、1,2,3-三唑或 1,2,4-三唑, 其是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,

R13 是 氟、氯、溴、碘、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{10})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})-\text{R}^{20}$ 、 $-(C_0-C_3)$ -亚烃基- $-\text{O}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{10})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{10}$ 、 $-(C_1-C_8)$ -烃基、 $-(C_1-C_8)$ -烃氧基、苯基、苯氧基-、 $-\text{O}-\text{CF}_3$ 、 $-(C_1-C_3)$ -全氟烃基、 $-(C_0-C_4)$ -烃基- $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{R}^{15}, \text{R}^{16})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{17}$ 、 $-(C_1-C_4)$ -烃氧基-苯基、 $-(C_0-C_4)$ -烃基- $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{R}^{15}, \text{R}^{16})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{17}$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{10}$ 或者来自以下的残基:



其中 Me 是甲基,

R^{10} 和 R^{20} 彼此独立地是氢、 $-(C_1-C_6)$ -烷基、 $-(C_0-C_4)$ -烷基-OH、 $-(C_0-C_4)$ -烷基-O- (C_1-C_4) -烷基或 $-(C_1-C_3)$ -全氟烷基，

R15 和 R16 彼此独立地是氢、-(C₁-C₆)-烷基或者一起构成来自以下的环：
环丙基、环丁基、环戊基或环己基，其中每个环是未取代的或者
被 R¹⁰ 取代 1 至 3 次，且

R17 是 $-(C_1-C_6)$ -烷基、 $-(C_1-C_6)$ -烷基-OH、 $-(C_1-C_6)$ -烷基-O- $-(C_1-C_6)$ -烷基、 $-(C_3-C_8)$ -环烷基、 $-(C_1-C_6)$ -烷基-O- $-(C_1-C_8)$ -烷基- $-(C_3-C_8)$ -环烷基、 $-(C_1-C_6)$ -烷基- $-(C_3-C_8)$ -环烷基，其中所述环烷基的环是未取代的或者被-OH、-O- $-(C_1-C_4)$ -烷基或 R^{10} 取代 1、2 或 3 次，

其所有立体异构形式和它们任意比例的混合物，和其生理学上可耐受的盐。

本发明还涉及这样的式 I 化合物, 其中:

R^0 是 1) 苯基, 其中苯基是未取代的或者被 R^8 彼此独立地单-、二-或三-取代,

2) 杂环基, 其来自苯并咪唑基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、噌啉基、苯

并二氢吡喃基、吲唑基、吲哚基、异苯并二氢吡喃基、异吲哚基、异喹啉基、苯基吡啶基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡啶基、吡啶并咪唑基、吡啶并吡啶基、吡啶并嘧啶基、嘧啶基、喹啉基、喹啉基、喹喔啉基或 1,4,5,6-四氢-哒嗪基，其中所述杂环基是未取代的或者被 R8 彼此独立地单-、二-或三-取代，或者

3) 杂环基，其来自吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、呋喃基、2-呋喃基、3-呋喃基、噻吩基、2-噻吩基、3-噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、三唑基、四唑基、哒嗪基和吡嗪基，其中所述杂环基是未取代的或者被 R8 彼此独立地单-、二-或三-取代，并且还被选自以下的残基取代：吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、呋喃基、2-呋喃基、3-呋喃基、噻吩基、2-噻吩基、3-噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、三唑基、四唑基、哒嗪基和吡嗪基，其中所述残基是未取代的或者被 R8 彼此独立地单-、二-或三-取代，

R8 是 1) F、Cl、Br 或 I，

2) $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ ，

3) $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -烷基，其中烷基是未取代的或者被卤素、-OH 或甲氧基残基彼此独立地单-、二-或三-取代，或者

4) $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -烷基，其中烷基是未取代的或者被卤素或甲氧基残基彼此独立地单-、二-或三-取代，

条件是如果 R^0 是以上所定义的芳基或杂环基，则 R8 是至少一个卤素、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 或 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -烷基残基，

条件是如果 R^0 和 V 是苯基，则 R8 不是 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -烷基残基，

结构 D 是选自以下的残基：苯基、吡啶基、吡啶基-N-氧化物、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、三唑基、异噻唑基、噻二唑基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基，并且

是未取代的或者被 R3 取代 1、2、3 或 4 次或被=O 取代 1 或 2 次，
Q 是 直连键、-C(O)-、-SO₂-、亚甲基、-(C₀-C₂)-亚烷基-C(O)-NR¹⁰-或
-(C₀-C₃)-亚烷基-C(O)-O-(C₀-C₂)-亚烷基，

R¹ 是 氢原子、-(C₁-C₂)-烷基、-(C₁-C₃)-亚烷基-C(O)-NH-R⁰、-(C₁-C₃)-
全氟亚烷基、-(C₁-C₃)-亚烷基-C(O)-O-R¹⁵、-(C₁-C₃)-亚烷基
-S(O)₂-(C₁-C₃)-烷基或-(C₁-C₃)-亚烷基-S(O)₂-N(R^{4'})-R^{5'}，其中 R^{4'}
和 R^{5'}彼此独立地是相同或不同的，是氢原子或-(C₁-C₄)-烷基，

R² 是 直连键，

R¹-N-R²-V 可以构成 4-至 7-元环状基团，其来自氮杂环丁烷、氮杂环丁
酮、哌啶、哌嗪、吡啶、嘧啶、吡咯烷、吡咯烷酮、1,2,3-三嗪、
1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、四嗪、四唑、1,4-
二氮杂环庚烷、1,2-二氮杂革、1,3-二氮杂革、1,4-二氮杂革、氮杂
革、酮基哌嗪、1,4-氧氮杂环庚烷、噁唑、异噁唑、异噁唑烷、2-
异噁唑啉、吗啉、噻唑、异噻唑、噻二唑或硫吗啉，其中所述环
状基团是未取代的或者被 R¹⁴ 彼此独立地单-、二-或三-取代，

R¹⁴ 是 氟、氯、-OH、=O、-(C₁-C₈)-烷基、-C(O)-OH、-CN、-NH₂、
-C(O)-O-(C₁-C₄)- 烷基、-C(O)-NH-(C₁-C₈)- 烷基、
-C(O)-N-[(C₁-C₈)-烷基]₂、-C(O)-NH₂ 或-N(R¹⁸)-R²¹，其中 R¹⁸ 和
R²¹ 彼此独立地是氢原子、-(C₁-C₃)-全氟烷基或-(C₁-C₄)-烷基，

V 是 1) 环状残基，其来自从以下物质衍生得到的基团：8-氮杂-二环
[3.2.1]辛-3-基、氮杂吡啶(1H-吡咯并吡啶)、吡丙啶、环氮乙烯、
氮杂环丁烷、氮杂环丁酮、1,4-二氮杂环庚烷、吡咯、吡咯烷、吡
啶酮基、咪唑、吡唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、四唑、吡啶、嘧
啶、吡嗪、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、四嗪、四唑、氮
杂革、二氮杂环丙烯、1,2-二氮杂革、1,3-二氮杂革、1,4-二氮杂革、
哒嗪、哌啶、哌嗪、吡咯烷酮、酮基哌嗪、呋喃、吡喃、间二氧
杂环戊烯、1,4-氧氮杂环庚烷、噁唑、异噁唑、2-异噁唑啉、异噁唑
烷、吗啉、环氧乙烷、氧氮杂环丙烷、1,3-二氧杂环戊烯、1,3-二

氧杂环戊烷、1,2-噁嗪、1,3-噁嗪、1,4-噁嗪、氧氮杂环丙烷、噻吩、噻喃、硫杂环丁烷、噻唑、异噻唑、异噻唑啉、异噻唑烷、1,2-氧硫杂环戊烷、噻二唑、噻喃、1,2-噻嗪、1,3-噻唑、1,3-噻嗪、1,4-噻嗪、噻二嗪或硫吗啉，

其中所述环状残基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代，或者

2) 苯基，其中苯基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代，或者

G 是 直连键、 $-(CH_2)_m-$ 或 $-(CH_2)_m-NR^{10}-$ ，

m 是整数 0、1、2、3 或 4，

M 是 1) 氢原子，

2) 杂环基，其中杂环基是这样的残基，其来自可以从以下物质衍生得到的基团：氮杂环庚烷、氮杂萘、1,4-二氮杂环庚烷、1,2-二氮杂萘、1,3-二氮杂萘、1,4-二氮杂萘、咪唑、异噻唑、异噻唑、异噻唑烷、2-异噻唑啉、酮基吗啉、酮基哌嗪、吗啉、噁唑、[1,4]氧氮杂环庚烷、哌嗪、哌嗪酮、哌啶、哌啶酮、吡嗪、哒嗪、哒酮、吡啶、吡啶酮、嘧啶、吡咯烷、吡咯烷酮、四氢吡喃、1,4,5,6-四氢-哒嗪基、四嗪、四唑、噻二唑、噻唑、硫吗啉、1λ6-硫吗啉基、噻吩、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、1,2,3-三唑或 1,2,4-三唑，其中所述杂环基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代，

3) $-(C_1-C_6)-$ 烷基，其中烷基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代，

4) $-(C_3-C_6)-$ 环烷基，或者

5) $-C(O)-N(R^{11})-R^{12}$ ，

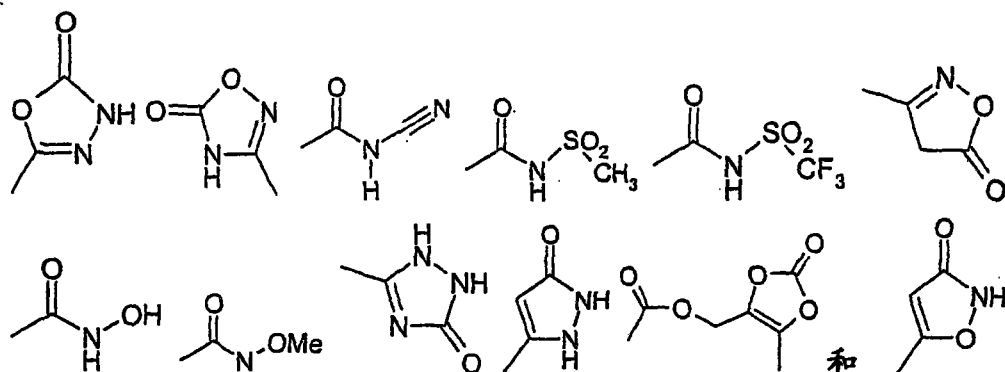
R3 是 1) 氢原子，

2) 卤素，

3) $-(C_1-C_4)-$ 烷基，其中烷基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单

- 、二-或三-取代,
- 4) $-(C_1-C_3)$ -全氟烷基,
- 5) 苯基, 其中苯基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,
- 6) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-O-R19, 其中 R19 是
 - a) 氢原子,
 - b) $-(C_1-C_4)$ -烷基, 其中烷基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,
 - c) 苯基, 其中苯基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,
 - d) $-CF_3$, 或者
 - e) $-CHF_2$,
- 7) $-CN$,
- 8) $-NR^{10}-SO_2-R^{10}$,
- 9) $-SO_s-R11$, 其中 s 是 1 或 2,
- 10) $-SO_t-N(R11)-R12$, 其中 t 是 1 或 2,
- 11) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-C(O)-R11,
- 12) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-C(O)-O-R11,
- 13) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-C(O)-N(R11)-R12,
- 14) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-N(R11)-R12,
- 15) $-(C_0-C_2)$ -亚烷基-C(O)-O-(C_2-C_4)-亚烷基-O-C(O)-(C_1-C_4)-烷基,
- 16) $-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17$,
- 17) $-(C_0-C_2)$ -亚烷基-C(O)-O-(C_2-C_4)-亚烷基-O-C(O)-O-(C_1-C_6)-烷基,
- 18) $-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-O-R17$,
- 19) $-(C_0-C_3)$ -亚烷基-O- $CH_2-CF_2-CH_2-O-(C_0-C_3)$ -烷基,
- 20) $-(C_0-C_3)$ -亚烷基-O- $CH_2-CF_2-CF_2-CH_2-O-(C_0-C_3)$ -烷基,

- 21) $-(C_0-C_3)$ -亚烃基- $O-CH_2-(C_1-C_3)$ -全氟亚烃基- CH_2-OH ,
 22) $-SO_w-N(R_{11})-R_{13}$, 其中 w 是 1 或 2,
 23) $-(C_0-C_4)$ -亚烃基- $C(O)-N(R_{11})-R_{13}$,
 24) $-(C_0-C_4)$ -亚烃基- $N(R_{11})-R_{13}$, 或者
 25) 来自以下的残基:



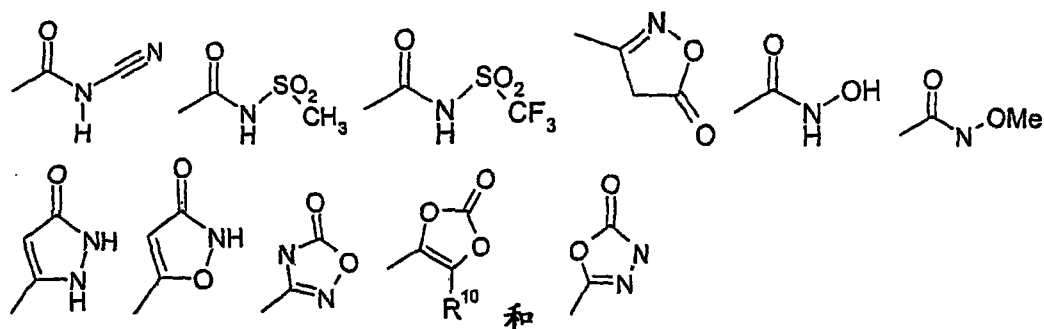
其中 Me 是甲基,

如果两个-OR₁₉ 残基连接在相邻的原子上, 则它们可以与它们所连接的原子一起构成 1,3-二氧杂环戊烯环或 2,3-二氢-[1,4]二噁烯环, 其被 R₁₃ 取代 1、2、3 或 4 次,

R₁₁ 和 R₁₂ 与它们所键合的氮原子一起可以构成选自以下的环: 氮杂革、氮杂环丁烷、1,4-二氮杂环庚烷、二噁唑、二噁嗪、1,2-二氮杂革、1,3-二氮杂革、1,4-二氮杂革、咪唑、咪唑啉、咪唑烷、异噻唑、异噻唑烷、异噻唑啉、异噻唑、异噻唑啉、异噻唑烷、2-异噻唑啉、酮基哌嗪、吗啉、[1,4]氧氮杂环庚烷、噁唑、哌嗪、哌啶、吡嗪、吡唑、吡唑啉、吡唑烷、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、吡咯烷、吡咯烷酮、吡咯啉、四氢吡啶、四嗪、四唑、噻唑、噻二唑、噻唑烷、噻唑啉、硫吗啉、噻吩、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、1,2,3-三唑或 1,2,4-三唑, 其中所述环是未取代的或者被 R₁₃ 彼此独立地单-、二-或三-取代,

R₁₃ 是 氟、氯、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(O)-O-R^{10}$ 、 $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$ 、 $-N(R^{10})-R^{20}$ 、 $-(C_0-C_3)$ -亚烃基- $O-R^{10}$ 、 $-Si-(CH_3)_3$ 、 $-N(R^{10})-S(O)_2-R^{10}$ 、 $-S-R^{10}$ 、 $-SO_2-R^{10}$ 、

-S(O)₂-N(R¹⁰)-R²⁰、-C(O)-R¹⁰、-(C₁-C₈)-烃基、-(C₁-C₈)-烃氧基、苯基、苯氧基、-O-CF₃、-(C₁-C₃)-全氟烃基、-NH-C(O)-NH-R¹⁰、-(C₀-C₄)-烃基-C(O)-O-C(R₁₅, R₁₆)-O-C(O)-R₁₇、-(C₁-C₄)-烃氧基-苯基、-(C₀-C₄)-烃基-C(O)-O-C(R₁₅, R₁₆)-O-C(O)-O-R₁₇、-O-R₁₅、-NH-C(O)-O-R¹⁰ 或者来自以下的残基:



其中 Me 是甲基,

R¹⁰ 和 R²⁰ 彼此独立地是氢、-(C₁-C₆)-烃基、-(C₀-C₄)-烃基-OH、-(C₀-C₄)-烃基-O-(C₁-C₄)-烃基或-(C₁-C₃)-全氟烃基,

R₁₅ 和 R₁₆ 彼此独立地是氢、-(C₁-C₆)-烃基或者一起构成来自以下的环: 环丙基、环丁基、环戊基或环己基, 其中每个环是未取代的或者被 R¹⁰ 取代 1 至 3 次, 且

R₁₇ 是 -(C₁-C₆)-烃基、-(C₁-C₆)-烃基-OH、-(C₁-C₆)-烃基-O-(C₁-C₆)-烃基、-(C₃-C₈)-环烃基、-(C₁-C₆)-烃基-O-(C₁-C₈)-环烃基、-(C₃-C₈)-环烃基、-(C₁-C₆)-烃基-(C₃-C₈)-环烃基, 其中所述环烃基的环是未取代的或者被-OH、-O-(C₁-C₄)-烃基或 R¹⁰ 取代 1、2 或 3 次,

其所有立体异构形式和它们任意比例的混合物, 和其生理学上可耐受的盐。

本发明还涉及这样的式 I 化合物, 其中:

R⁰ 是 1) 苯基, 其中苯基是未取代的或者被 R₈ 彼此独立地单-、二-或三-取代,

2) 杂环基, 其选自吡啶基、异吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、吡唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并二氢吡喃基、异苯并二氢

吡喃基、噌啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、酞嗪基、吡啶并咪唑基、吡啶并吡啶基、吡啶并嘧啶基、吡啶基、嘌呤基和蝶啶基，

其中所述杂环基是未取代的或者被 R8 彼此独立地单-、二-或三-取代，

3) 杂环基，其来自吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、呋喃基、2-呋喃基、3-呋喃基、噻吩基、2-噻吩基、3-噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、三唑基、四唑基、哒嗪基和吡嗪基，其中所述杂环基是未取代的或者被 R8 彼此独立地单-、二-或三-取代，并且还选自以下的残基取代：吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、呋喃基、2-呋喃基、3-呋喃基、噻吩基、2-噻吩基、3-噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、三唑基、四唑基、哒嗪基和吡嗪基，其中所述残基是未取代的或者被 R8 彼此独立地单-、二-或三-取代，

R8 是 1) F、Cl、Br、I，

2) $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ ，

3) $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -烷基，其中烷基是未取代的或者被卤素、-OH 或甲氧基残基彼此独立地单-、二-或三-取代，或者

4) $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -烷基，其中烷基是未取代的或者被卤素或甲氧基残基彼此独立地单-、二-或三-取代，

条件是如果 R^0 是以上所定义的芳基或杂环基，则 R8 是至少一个卤素、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 或 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -烷基残基，

条件是如果 R^0 和 V 是苯基，则 R8 不是 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ -烷基残基，

结构 D 是选自以下的残基：苯基、吡啶基、吡啶基-N-氧化物、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、三唑基、异噻唑基、噻二唑基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基，并且是未取代的或者被 R3 取代 1、2、3 或 4 次或被=O 取代 1 或 2 次，

Q 是 直连键、-C(O)-、-SO₂-、-C(O)-O-亚甲基、亚甲基或-(C₀-C₂)-亚
 烃基-C(O)-NR¹⁰-，

R¹ 是 氢原子或-(C₁-C₂)-烃基，

R² 是 直连键，

R¹-N-R²-V 可以构成 4-至 7-元环状基团，其来自哌啶、哌嗪、吡啶、嘧
 啶、吡咯烷、吡咯烷酮、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、1,2,3-
 三唑、1,2,4-三唑、四嗪、四唑、1,2-二氮杂革、1,3-二氮杂革、1,4-
 二氮杂革、氮杂革、酮基哌嗪、噁唑、异噁唑、异噁唑烷、2-异噁
 唑啉、吗啉、噻唑、异噻唑、噻二唑或硫吗啉，其中所述环状基
 团是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代，

R14 是 氟、氯、-(C₁-C₄)-烃基或-NH₂，

V 是 1) 环状残基，其来自从以下物质衍生得到的基团：8-氮杂-二环
 [3.2.1]辛-3-基、氮杂吲哚基(1H-吡咯并吡啶基)、氮杂环丁烷、氮
 杂革、吡丙啶、环氮乙烯、1,4-二氮杂环庚烷、1,2-二氮杂革、1,3-
 二氮杂革、1,4-二氮杂革、二氮杂环丙烯、1,3-二氧杂环戊烷、二噁
 唑、呋喃、咪唑、异喹啉、异噻唑、异噻唑烷、异噻唑啉、异噁唑、
 2-异噁唑啉、异噁唑烷、酮基哌嗪、吗啉、1,2-噁嗪、1,3-噁嗪、
 1,4-噁嗪、噁唑、1,2-氧硫杂环戊烷、哌啶、吡喃、吡嗪、吡唑、
 哒嗪、哌嗪、吡啶、吡啶酮、嘧啶、吡咯、吡咯烷、吡咯烷酮、
 喹唑啉、喹啉、四嗪、四唑、噻二嗪、1,2-噻嗪、1,3-噻嗪、1,4-
 噻嗪、1,3-噻唑、硫杂环丁烷、硫吗啉、噻吩、噻喃、1,2,3-三嗪、
 1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、1,2,3-三唑或 1,2,4-三唑，

其中所述环状残基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-
 或三-取代，

2) 苯基，其中苯基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或
 三-取代，

G 是 直连键、-(CH₂)_m-或-(CH₂)_m-NR¹⁰-，

m 是整数 0、1、2、3 或 4，

M 是 1) 氢原子,

2) 杂环基, 其中杂环基是这样的残基, 其来自可以从以下物质衍生得到的基团: 1,4-二氮杂环庚烷、酮基吗啉、噻吩、哒酮、哌啶、哌嗪、吡啶、嘧啶、吡咯烷、吡咯烷酮、吡啶酮基、咪唑、哒嗪、吡嗪、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、四嗪、四唑、1,2-二氮杂革、1,3-二氮杂革、1,4-二氮杂革、氮杂革、酮基哌嗪、噁唑、异噁唑、异噁唑烷、2-异噁唑啉、吗啉、噻唑、异噻唑、四氢吡喃、1,4,5,6-四氢-哒嗪基、噻二唑、1λ6-硫吗啉基或硫吗啉, 其中所述杂环基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代,

3) $-(C_1-C_6)$ -烷基, 其中烷基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代, 或者

4) $-(C_3-C_6)$ -环烷基,

R3 是 1) 氢原子,

2) 卤素,

3) $-(C_1-C_4)$ -烷基, 其中烷基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,

4) $-(C_1-C_3)$ -全氟烷基,

5) 苯基, 其中苯基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,

6) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-O-R19, 其中 R19 是

a) 氢原子,

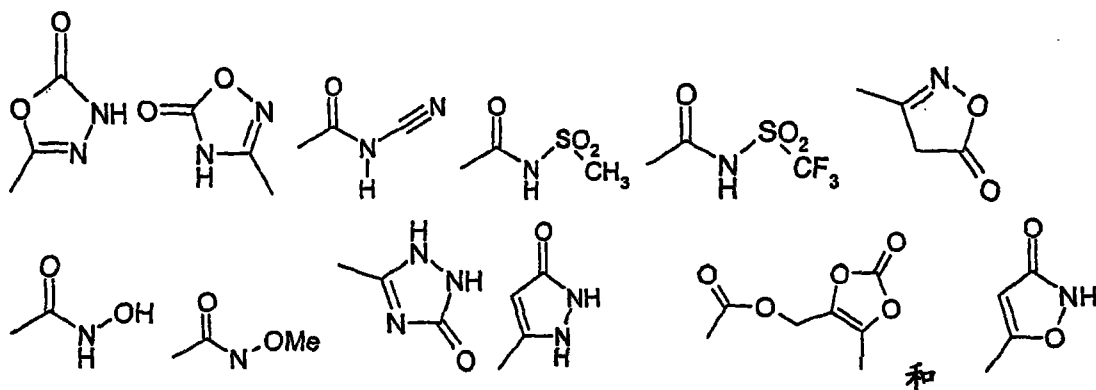
b) $-(C_1-C_4)$ -烷基, 其中烷基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,

c) 苯基, 其中苯基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,

d) $-CF_3$, 或者

e) $-CHF_2$,

- 7) $-\text{CN}$,
- 8) $-\text{NR}^{10}-\text{SO}_2-\text{R}^{10}$,
- 9) $-\text{SO}_s-\text{R}^{11}$, 其中 s 是 1 或 2,
- 10) $-\text{SO}_t-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{R}^{12}$, 其中 t 是 1 或 2,
- 11) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)-\text{亚烃基}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{11}$,
- 12) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)-\text{亚烃基}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{11}$,
- 13) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)-\text{亚烃基}-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{R}^{12}$,
- 14) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)-\text{亚烃基}-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{R}^{12}$,
- 15) $-(\text{C}_0-\text{C}_2)-\text{亚烃基}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_2-\text{C}_4)-\text{亚烃基}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)-\text{烃基}$,
- 16) $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{R}^{15}, \text{R}^{16})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{17}$,
- 17) $-(\text{C}_0-\text{C}_2)-\text{亚烃基}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_2-\text{C}_4)-\text{亚烃基}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)-\text{烃基}$,
- 18) $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}(\text{R}^{15}, \text{R}^{16})-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{17}$, 或者
- 19) 来自以下的残基:



其中 Me 是甲基,

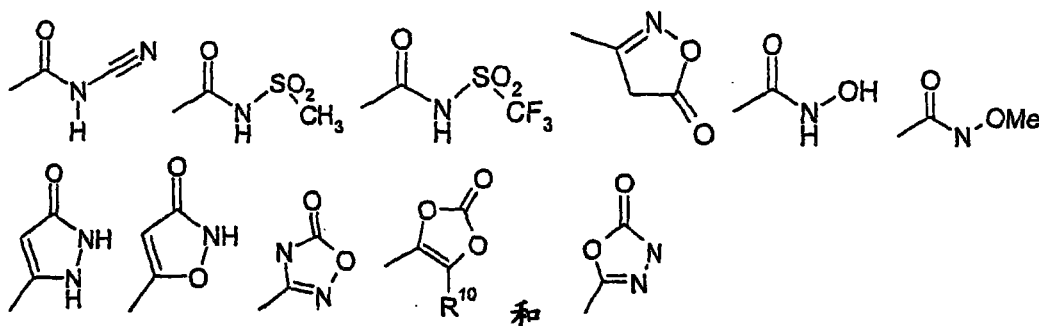
R^{11} 和 R^{12} 彼此独立地是相同或不同的, 是

- 1) 氢原子,
- 2) $-(\text{C}_1-\text{C}_4)-\text{烃基}$, 其中烃基是未取代的或者被 R^{13} 彼此独立地单、二-或三-取代,
- 3) $-(\text{C}_0-\text{C}_6)-\text{烃基}-(\text{C}_3-\text{C}_6)-\text{环烃基}$,
- 4) $-\text{O}-\text{R}^{17}$, 或者

5) $-(C_0-C_6)$ -烃基- $-(C_4-C_{15})$ -杂环基, 其中烃基和杂环基彼此独立地是未取代的或者被 R13 单-、二-或三-取代, 且其中杂环基选自氮杂环丁烷、环丙基、环丁基、4,5-二氢-噁唑、咪唑烷、吗啉、(1,4)-氧氮杂环庚烷、噁唑烷、哌啶、哌嗪、吡咯烷、四氢噻吩、噻唑烷或硫吗啉, 或者

R11 和 R12 与它们所键合的氮原子一起构成杂环的环, 其选自氮杂环丁烷、环丙基、环丁基、4,5-二氢-噁唑、咪唑烷、吗啉、(1,4)-氧氮杂环庚烷、噁唑烷、哌啶、哌嗪、吡咯烷、四氢噻吩、噻唑烷或硫吗啉, 其中所述环是未取代的或者被 R13 单-、二-或三-取代,

R13 是 氟、 $-\text{CN}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{10})-\text{R}^{20}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})-\text{R}^{20}$ 、 $-(C_3-C_6)$ -环烷基、 $-(C_0-C_3)$ -亚烷基- $\text{O}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{Si}-(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{S}-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}^{10}$ 、 $-(C_1-C_3)$ -全氟烷基或者来自以下的残基:



其中 Me 是甲基,

R^{10} 和 R^{20} 彼此独立地是氢、 $-(C_1-C_4)$ -烷基或 $-(C_1-C_3)$ -全氟烷基,

R15 和 R16 彼此独立地是氢、 $-(C_1-C_4)$ -烷基或者一起构成来自以下的环:

环丙基、环丁基、环戊基或环己基, 其中每个环是未取代的或者被 R^{10} 取代 1 至 3 次, 且

R17 是 $-(C_1-C_6)$ -烷基、 $-(C_1-C_6)$ -烷基- OH 、 $-(C_1-C_6)$ -烷基- $\text{O}-(C_1-C_8)$ -烷基- $-(C_3-C_8)$ -环烷基、 $-(C_1-C_6)$ -烷基- $\text{O}-(C_1-C_6)$ -烷基或 $-(C_0-C_6)$ -烷基- $-(C_3-C_8)$ -环烷基, 其中所述环烷基的环是未取代的或者被 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}-(C_1-C_4)$ -烷基或 R^{10} 取代 1、2 或 3 次,

其所有立体异构形式和它们任意比例的混合物, 和其生理学上可耐受的盐。

本发明还涉及这样的式 I 化合物, 其中:

R^0 是 1) 苯基, 其中苯基是未取代的或者被 R_8 彼此独立地单-或二-取代,

2) 吡啶基或 1H-吡唑基, 其中吡啶基和 1H-吡唑基是未取代的或者被 R_8 彼此独立地单-或二-取代, 或者

3) 杂环基, 其来自噻吩基、噻二唑基、异噻唑基和噻唑基, 其中所述杂环基被选自以下的残基取代: 噻吩基、2-噻吩基和 3-噻吩基, 其中所述残基是未取代的或者被 R_8 彼此独立地单-或二-取代,

R_8 是 F、Cl、Br、 $-O-CH_3$ 或 $-C(O)-NH_2$,

条件是如果 R^0 和 V 是苯基, 则 R_8 不是 $-O-(C_1-C_8)$ -烃基残基,

结构 D 是选自以下的残基: 苯基、吡啶基、吡啶基-N-氧化物、吡咯基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、嘧啶基、哒嗪基或吡嗪基, 并且是未取代的或者被 R_3 取代 1、2、3 或 4 次或被 $=O$ 取代 1 或 2 次,

Q 是 直连键、 $-C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(O)-O-$ 亚甲基、 $-CH_2-C(O)-NH-$ 或亚甲基,

R^1 是 氢原子,

R^2 是 直连键,

R^1-N-R^2-V 可以构成 4-至 8-元环状基团, 其来自氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶和哌嗪,

R_{14} 是 氟、氯、甲基、乙基、 $=O$ 、 $-SO_2-CH_3$ 或 $-NH_2$,

V 是 1) 这样的残基, 其来自从以下物质衍生得到的基团: 8-氮杂-二环 [3.2.1] 辛-3-基、氮杂吡啶基 (1H-吡咯并吡啶基)、氮杂环丁烷、1,4-二氮杂环庚烷、异噻唑、异噻啉、哌嗪、哌啶、吡嗪、哒嗪、嘧啶、吡咯烷、噻唑啉、噻啉或四氢吡喃, 其中所述环状残基是未取代的或者被 R_{14} 彼此独立地单-或二-取代,

2) 苯基, 其中苯基是未取代的或者被 R_{14} 彼此独立地单-或二-取

代,

G 是 直连键、 $-(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-$,

m 是整数 0、1 或 2,

M 是 氢原子、 (C_2-C_4) -烃基、氮杂环庚烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、咪唑基、酮基吗啉基、吗啉基、[1,4]氧氮杂环庚烷基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、1 λ 6-硫吗啉基、1,4,5,6-四氢哒嗪基或四氢吡喃基, 其中残基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-或二-取代,

R3 是 1) 氢原子,

2) 氟、氯,

3) $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -烃基, 其中烃基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,

4) $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ -全氟烃基,

5) 苯基, 其中苯基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,

6) $-(\text{C}_0-\text{C}_2)$ -亚烃基-O-R19, 其中 R19 是

a) 氢原子,

b) $-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -烃基, 其中烃基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,

c) 苯基, 其中苯基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,

d) $-\text{CF}_3$, 或者

e) $-\text{CHF}_2$,

7) $-\text{CN}$,

8) $-\text{NR}^{10}-\text{SO}_2-\text{R}^{10}$,

9) $-\text{SO}_s-\text{R}^{11}$, 其中 s 是 1 或 2,

10) $-\text{SO}_t-\text{N}(\text{R}^{11})-\text{R}^{12}$, 其中 t 是 1 或 2,

11) $-(\text{C}_0-\text{C}_4)$ -亚烃基-C(O)-R11,

- 12) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基- $C(O)-O-R_{11}$,
- 13) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基- $C(O)-N(R_{11})-R_{12}$,
- 14) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基- $N(R_{11})-R_{12}$,
- 15) $-(C_0-C_2)$ -亚烷基- $C(O)-O-(C_2-C_4)$ -亚烷基- $O-C(O)-(C_1-C_4)$ -烷基,
- 16) $-C(O)-O-C(R_{15}, R_{16})-O-C(O)-R_{17}$,
- 17) $-(C_0-C_2)$ -亚烷基- $C(O)-O-(C_2-C_4)$ -亚烷基- $O-C(O)-O-(C_1-C_6)$ -烷基, 或者
- 18) $-C(O)-O-C(R_{15}, R_{16})-O-C(O)-O-R_{17}$, 或者

R_{11} 和 R_{12} 彼此独立地是相同或不同的, 是

- 1) 氢原子,
- 2) $-(C_1-C_4)$ -烷基, 其中烷基是未取代的或者被 R_{13} 彼此独立地单-、二-或三-取代,
- 3) $-(C_0-C_6)$ -烷基- (C_3-C_6) -环烷基,
- 4) $-O-R_{17}$, 或者
- 5) $-(C_0-C_6)$ -烷基-杂环基, 其中烷基和杂环基彼此独立地是未取代的或者被 R_{13} 单-、二-或三-取代, 且其中杂环基选自氮杂环丁烷、咪唑烷、吗啉、(1,4)-氧氮杂环庚烷或吡咯烷, 或者

R_{11} 和 R_{12} 与它们所键合的氮原子一起可以构成选自以下的环: 氮杂环丁烷、咪唑烷、吗啉、(1,4)-氧氮杂环庚烷、哌嗪、哌啶、吡咯烷或硫吗啉, 其中所述环是未取代的或者被 R_{13} 单-、二-或三-取代,

R_{13} 是 氟、 $-CN$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(O)-O-R^{10}$ 、 $-C(O)-N(R^{10})-R^{20}$ 、 $-N(R^{10})-R^{20}$ 、 $-(C_1-C_3)$ -烷基、 $-(C_3-C_6)$ -环烷基、 $-(C_0-C_3)$ -亚烷基- $-O-R^{10}$ 、 $-Si-(CH_3)_3$ 、 $-S-R^{10}$ 、 $-SO_2-R^{10}$ 、 $-SO_2-NH$ 或 $-(C_1-C_3)$ -全氟烷基,

R^{10} 和 R^{20} 彼此独立地是氢、 $-(C_1-C_4)$ -烷基或 $-(C_1-C_3)$ -全氟烷基,

R_{15} 和 R_{16} 彼此独立地是氢、 $-(C_1-C_4)$ -烷基或者一起构成来自以下的环: 环丙基、环丁基、环戊基或环己基, 其中每个环是未取代的或者

被 R^{10} 取代 1 至 3 次, 且

R^{17} 是 $-(C_1-C_6)$ -烷基、 $-(C_1-C_6)$ -烷基-OH、 $-(C_1-C_6)$ -烷基-O- $-(C_1-C_8)$ -烷基- $-(C_3-C_8)$ -环烷基、 $-(C_1-C_6)$ -烷基-O- $-(C_1-C_6)$ -烷基或 $-(C_0-C_4)$ -烷基- $-(C_3-C_8)$ -环烷基, 其中所述环烷基的环是未取代的或者被-OH、-O- $-(C_1-C_4)$ -烷基或 R^{10} 取代 1、2 或 3 次,

其所有立体异构形式和它们任意比例的混合物, 和其生理学上可耐受的盐。

本发明还涉及这样的式 I 化合物, 其中:

R^0 是 1) 苯基, 其中苯基是未取代的或者被 R^8 彼此独立地单-或二-取代,

2) 吡啶基或 1H-吡唑基, 其中吡啶基和 1H-吡唑基是未取代的或者被 R^8 彼此独立地单-或二-取代, 或者

3) 杂环基, 其来自噻二唑基、异噻唑基和噻唑基, 其中所述杂环基被选自以下的残基取代: 噻吩基、2-噻吩基和 3-噻吩基, 其中所述残基是未取代的或者被 R^8 彼此独立地单-或二-取代,

R^8 是 Cl 或 $-O-CH_3$,

条件是如果 R^0 和 V 是苯基, 则 R^8 不是 $-O-(C_1-C_8)$ -烷基残基,

结构 D 是选自以下的残基: 苯基、吡啶基、噻吩基或嘧啶基, 并且是未取代的或者被 R^3 取代 1、2、3 或 4 次或被 $=O$ 取代 1 或 2 次,

Q 是 $-CH_2-C(O)-NH-$ 或亚甲基,

R^1 是 氢原子,

R^2 是 直连键,

R^{14} 是 氟或 $=O$,

V 是 哌啶基或苯基, 其中苯基是未取代的或者被 R^{14} 彼此独立地单-或二-取代,

G 是 直连键或 $-C(O)-$,

M 是 氢原子、 (C_2-C_4) -烷基、异丙基、环丙基、吗啉基、哌嗪基、哌啶基、吡嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基或 1 λ 6-硫吗啉基, 其中

残基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-或二-取代,

R3 是 1) 氢原子,

2) 氟、氯,

3) $-(C_1-C_4)$ -烷基, 其中烷基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代,

4) $-(C_0-C_2)$ -亚烷基-O-R19, 其中 R19 是

a) 氢原子,

b) $-(C_1-C_4)$ -烷基, 其中烷基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代, 或者

c) $-CF_3$,

5) $-SO_2$ -R11,

6) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-C(O)-O-R11,

7) $-(C_0-C_4)$ -亚烷基-C(O)-N(R11)-R12,

8) $-(C_0-C_2)$ -亚烷基-C(O)-O- $-(C_2-C_4)$ -亚烷基-O-C(O)-O- $-(C_1-C_6)$ -烷基, 或者

9) $-C(O)-O-C(R15, R16)-O-C(O)-R17$,

R11 和 R12 彼此独立地是相同或不同的, 是

1) 氢原子,

2) $-(C_1-C_4)$ -烷基, 其中烷基是未取代的或者被 R13 彼此独立地单-、二-或三-取代, 或者

3) $-(C_0-C_6)$ -烷基- $-(C_3-C_6)$ -环烷基, 或者

R11 和 R12 与它们所键合的氮原子一起可以构成选自以下的环: 氮杂环丁烷、吗啉、(1,4)-氧氮杂环庚烷或吡啶, 其中所述环是未取代的或者被 R13 单-、二-或三-取代,

R13 是 氟、=O、-OH、 $-CF_3$ 、 $-C(O)-O-R^{10}$ 、 $-(C_1-C_3)$ -烷基、 $-(C_3-C_6)$ -环烷基或 $-(C_0-C_3)$ -亚烷基-O- R^{10} ,

R^{10} 是氢原子或 $-(C_1-C_4)$ -烷基,

R15 和 R16 彼此独立地是氢原子或 $-(C_1-C_4)$ -烷基, 且

R17 是 $-(C_1-C_6)$ -烃基、 $-(C_1-C_6)$ -烃基-OH 或 $-(C_0-C_4)$ -烃基- (C_3-C_8) -环烃基，

其所有立体异构形式和它们任意比例的混合物，和其生理学上可耐受的盐。

本发明还涉及这样的式 I 化合物，它们是

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺，

1-[(4-氯-苯基氨基甲酰基)-甲基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺，

1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺，

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-噻啶-4-基-哌啶-4-基)-酰胺，

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯，

3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯，

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸，

3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸，

1-[2-(5-氯-噻吩-2-基)-噻唑-5-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯，

3-[2-(5-氯-噻吩-2-基)-噻唑-5-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯，

1-[2-(5-氯-噻吩-2-基)-噻唑-5-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸，

3-[2-(5-氯-噻吩-2-基)-噻唑-5-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸，

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯,

3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯,

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸,

3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-4-甲酸,

3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺,

1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯,

1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸,

1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯,

3-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯,

1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸,

3-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸,

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸 1-乙氧羰基氧基-乙基酯,

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸 1-环己氧羰基氧基-乙基酯,

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1H-苯并咪唑-2,4-二甲酸 4-[(2-羟基-乙基)-酰胺] 2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺],

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-4-(3-羟基-氮杂环丁烷-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺,

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1H-苯并咪唑-2,4-二甲酸 4-[(2-羟基-乙基)-甲基-酰胺] 2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺],

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1H-苯并咪唑-2,5-二甲酸 5-[(2-羟基-乙基)-甲基-酰胺] 2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺],

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-5-(3-羟基-氮杂环丁烷-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺,

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸 1-乙氧羰基氧基-乙基酯,

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸 1-环己氧羰基氧基-乙基酯,

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-5-(2-羟基-乙磺酰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺,

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-6-(2-羟基-乙磺酰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺,

1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-1H-苯并咪唑-2,4-二甲酸 4-[(2-羟基-乙基)-酰胺] 2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺],

1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-1H-苯并咪唑-2,4-二甲酸 4-[(2-羟基-乙基)-甲基-酰胺] 2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺],

1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-4-(3-羟基-氮杂环丁烷-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺,

1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸 1-乙氧羰基氧基-乙基酯,

1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸 1-环己氧羰基氧基-乙基酯,

1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸[4-(3-氧代-吗啉-4-基)-苯基]-酰胺,

1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-[4-(3-氧代-吗啉-4-基)-苯基氨基甲酰基]-H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯,

1-[5-(5-氯-噁吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸[4-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-苯基]-酰胺,

1-(3-甲氧基-苄基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸[4-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-苯基]-酰胺,

1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸[4-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-苯基]-酰胺,

1-[5-(5-氯-噁吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸(8-甲基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-酰胺,

1-[5-(5-氯-噁吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸[4-(2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基)-苯基]-酰胺,

1-[5-(5-氯-噁吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸[4-(2-氧代-噁唑烷-3-基)-苯基]-酰胺,

1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸[4-(2-氧代-噁唑烷-3-基)-苯基]-酰胺,

1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸[4-(2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基)-苯基]-酰胺,

1-[5-(5-氯-噁吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸[4-(4-氧代-哌啶-1-基)-苯基]-酰胺,

1-[5-(5-氯-噁吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸[4-(1,1-二氧代-1λ6-硫吗啉-4-基)-苯基]-酰胺,

1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸[4-(1,1-二氧代-1λ6-硫吗啉-4-基)-苯基]-酰胺,

1-[5-(5-氯-噁吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸[4-(2-氧代-2H-吡嗪-1-基)-苯基]-酰胺,

1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸[4-(2-氧代-2H-吡嗪-1-基)-苯基]-酰胺,

- 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸[4-(2-氧代-哌嗪-1-基)-苯基]-酰胺,
- 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸[4-(2-氧代-哌嗪-1-基)-苯基]-酰胺,
- 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-4-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸[4-(3-氧代-吗啉-4-基)-苯基]-酰胺,
- 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-[4-(3-氧代-吗啉-4-基)-苯基氨基甲酰基]-1H-苯并咪唑-4-甲酸,
- 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-5-(3-羟基-氮杂环丁烷-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺,
- 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-6-(3-羟基-氮杂环丁烷-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺,
- 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-1H-苯并咪唑-2,5-二甲酸 5-[(2-羟基-乙基)-酰胺] 2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺],
- 3-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-3H-苯并咪唑-2,5-二甲酸 5-[(2-羟基-乙基)-酰胺] 2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺],
- 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-1H-苯并咪唑-2,5-二甲酸 5-[(2-羟基-乙基)-甲基-酰胺] 2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺],
- 3-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-3H-苯并咪唑-2,5-二甲酸 5-[(2-羟基-乙基)-甲基-酰胺] 2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺],
- 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸 1-环己氧羰基氧基-乙基酯,
- 3-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸 1-环己氧羰基氧基-乙基酯,
- 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸 1-乙氧羰基氧基-乙基酯,
- 3-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸 1-乙氧羰基氧基-乙基酯,

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸 2-羟基-乙基酯,

3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸 2-羟基-乙基酯,

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸羧甲基酯,

1-(3-甲氧基-苄基)-2-[4-(3-氧代-吗啉-4-基)-苄基氨基甲酰基]-1H-苯并咪唑-4-甲酸,

1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-5-(2-羟基-乙磺酰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺,

1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-6-(2-羟基-乙磺酰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺,

1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸环丙基甲基酯,

1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸 2-甲氧基-乙基酯,

1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-4-羟甲基-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺,

1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-4-(2-甲氧基-乙氧基甲基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺,

1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-4-(吗啉-4-羰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺,

1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-4-([1,4]氧氮杂环庚烷-4-羰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺,

1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-4-(2,6-二甲基-哌啶-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺,

1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-4-(4,4-二氟-哌啶-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺,

- 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-5-([1,4]氧氮杂环庚烷-4-羰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺,
- 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸 2-羟基-乙基酯,
- 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸羧甲基酯,
- 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-4-(3-甲氧基-氮杂环丁烷-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺,
- 2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1-(3-甲氧基-苄基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸,
- 2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3-(3-甲氧基-苄基)-3H-苯并咪唑-4-甲酸,
- 1-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸,
- 3-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-4-甲酸,
- 4-(3-羟基-氮杂环丁烷-1-羰基)-1-(3-甲氧基-苄基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺,
- 1-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-4-(3-羟基-氮杂环丁烷-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺,
- 1-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-4-(3-甲氧基-氮杂环丁烷-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺,
- 2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1-(3-甲氧基-苄基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯,
- 2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3-(3-甲氧基-苄基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯,
- 1-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯,

3-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯,

1-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸,

1-(5-氯-苯并[b]噻吩-2-基甲基)-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸,

3-(5-氯-苯并[b]噻吩-2-基甲基)-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-4-甲酸,

1-(5-氯-1H-吡唑-3-基甲基)-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸,

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-4-(4-羟基-哌啶-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺,

7-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺,

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯,

3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯,

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸,

3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸,

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸,

3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-4-甲酸,

1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯,

- 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸,
- 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸环丙基甲基酯,
- 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-6-甲酸,
- 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-甲酸,
- 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-6-甲酸,
- 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-甲酸,
- 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-2,6-二甲酸 6-[(2-羟基-乙基)-酰胺] 2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺],
- 3-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-6-甲酸,
- 3-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-甲酸,
- 3-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-6-([1,4]氧氮杂环庚烷-4-羰基)-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺,
- 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-甲酸甲酯,
- 1-[3-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-5-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸,
- 3-[3-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-5-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸,
- 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸,

3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸,

1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-4-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺,

1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-4-(2-乙氧基-乙氧基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺,

1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-4-(2-羟基-乙氧基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺,

1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-[2-氟-4-(吡咯烷-1-羰基)-苯基氨基甲酰基]-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯,

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-7-甲基-1H-苯并咪唑-5-甲酸,

3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-7-甲基-3H-苯并咪唑-5-甲酸,

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-5-氟-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸,

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸, 或者

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-4-(3-羟基-氮杂环丁烷-1-羰基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺。

一般而言, 可能在式 I 化合物中出现一次以上的任意基团、残基、杂原子、数字等的含义与该基团、残基、杂原子、数字等在任意其它出现时的含义相互独立。可能在式 I 化合物中出现一次以上的所有基团、残基、杂原子、数字等可以是相同或不同的。

本文所用的术语烃基应理解为最广的含义, 表示烃残基, 它可以是线性的例如直链的或者是分支的, 并且可以是无环的或环状的残基, 或者包含无环和环状子单元的任何组合。进而, 本文所用的术语烃基明确

包括饱和基团以及不饱和基团,后者含有一个或多个、例如 1、2 或 3 个双键和/或三键,条件是双键不以导致芳族系统的方式位于环状烃基内。所有这些规定也适用于烃基作为取代基出现在另一残基上时,所述残基例如烃氧基残基、烃氧基羰基残基或芳基烃基残基。“ $-(C_1-C_8)$ -烃基”或“ $-(C_1-C_8)$ -亚烃基”的实例有含有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的烃基残基,有甲基、亚甲基、乙基、亚乙基、丙基、亚丙基、丁基、亚丁基、戊基、亚戊基、己基、庚基或辛基,所有这些残基的正-异构体、异丙基、异丁基、1-甲基丁基、异戊基、新戊基、2,2-二甲基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、异己基、仲丁基、tBu、叔戊基、仲丁基、叔丁基或叔戊基。术语“ $-(C_0-C_8)$ -烃基”或“ $-(C_0-C_8)$ -亚烃基”是含有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子的烃残基。术语“ $-C_0$ -烃基”或“ $-C_0$ -亚烃基”是共价键。

不饱和的烃基残基有例如链烯基残基如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基(=烯丙基)、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、5-己烯基或 1,3-戊二烯基,或者炔基残基如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基(=炔丙基)或 2-丁炔基。当被取代时烃基残基也可以是不饱和的。

$-(C_3-C_8)$ -环烃基环状烃基残基的实例有含有 3、4、5、6、7 或 8 个环碳原子的环烃基残基,如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基,它们也可以是取代的和/或不饱和的。不饱和的环状烃基和不饱和的环烃基例如环戊烯基或环己烯基可以通过任意碳原子键合。

术语“单环或二环 6-至 14-元芳基”或“ $-(C_6-C_{14})$ -芳基”应理解为表示在环中含有 6 至 14 个碳原子的芳族烃残基。 $-(C_6-C_{14})$ -芳基残基的实例有苯基、萘基例如 1-萘基和 2-萘基、联苯基例如 2-联苯基、3-联苯基和 4-联苯基、蒽基或芴基。联苯基、萘基和特别是苯基是优选的芳基残基。

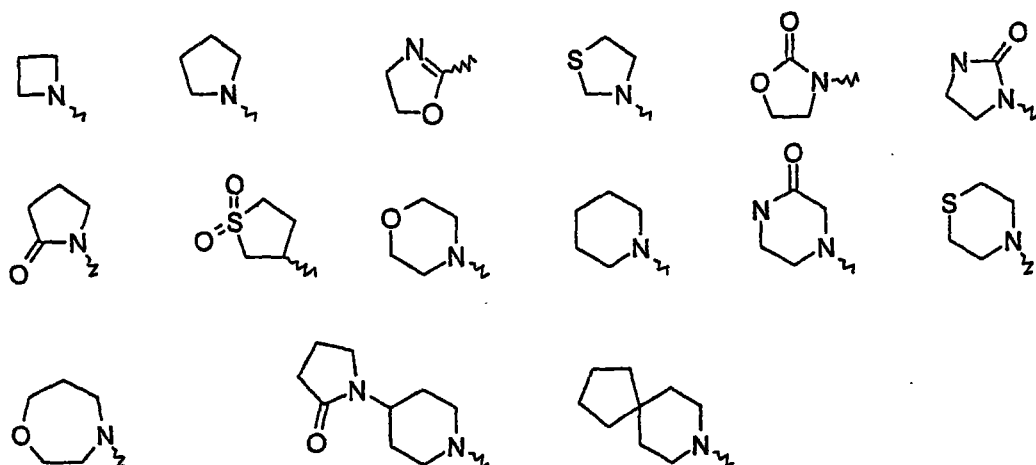
术语“单-或二环 4-至 15-元杂环基”或“ $-(C_4-C_{15})$ -杂环基”表示这样的杂环,其中 4 至 15 个环碳原子中的一个或多个被杂原子如氮、氧或硫代替。实例有吡啶基、8-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基、氮杂吡啶(1H-吡

咯并吡啶基)、氮杂苯并咪唑基、氮杂螺癸基、氮杂革基、氮杂环丁烷基、吡丙啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噻唑基、苯并异噻唑基、呋唑基、4aH-呋唑基、呋啉基、苯并二氢吡喃基、苯并吡喃基、噌啉基、十氢喹啉基、4,5-二氢噻唑啉基、二噻唑基、二噻嗪基、1,3-二氧杂环戊烷基、1,3-二氧杂环戊烯基、3,3-二氧代[1,3,4]噻噻嗪基(oxathiazinyl)、6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]-四氢呋喃基、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡唑基、二氢吡唑基、吡唑基、3H-吡唑基、异苯并呋喃基、异苯并二氢吡喃基、异吡唑基、异二氢吡唑基、异吡唑基、异喹啉基(苯并咪唑基)、异噻唑基、异噻唑烷基、异噻唑啉基、异噻唑基、异噻唑啉基、异噻唑烷基、2-异噻唑啉基、酮基哌嗪基、吗啉基、萘啶基、八氢异喹啉基、噻二唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2-氧硫杂环庚烷基、1,2-氧硫杂环戊烷基、1,4-氧氮杂环庚烷基、1,2-噻嗪基、1,3-噻嗪基、1,4-噻嗪基、噻唑烷基、噻唑啉基、噻唑基、氧杂环丁烷基、氧杂环辛烷基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、phenoxathiinyl、吩噻嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、螺啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、吡嗪基、吡啶并噻唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、4H-喹嗪基、喹喔啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢吡啶基、四氢噻吩基、四噻嗪基、四唑基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒎基、1,2-噻嗪基、1,3-噻嗪基、1,4-噻嗪基、1,3-噻唑基、噻唑基、噻唑烷基、噻唑啉基、噻吩基、硫杂环丁烷基、噻吩并噻唑基、噻吩并噻唑基、噻吩并咪唑基、硫杂环丁烷基、噻吩并噻唑基、噻吩并噻唑基、噻吩并咪唑基、硫杂环丁烷基、硫吗啉基、thiophenolyl、噻吩基、噻喃基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-

三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕吨基。

优选的杂环有例如苯并咪唑基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并二氢吡喃基、噌啉基、2-呋喃基、3-呋喃基、咪唑基、吲哚基、吲唑基、异苯并二氢吡喃基、异吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、异噁唑基、噻唑基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并咪唑基、吡啶并吡啶基、吡啶并嘧啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、嘧啶基、吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、四唑基、噻唑基、2-噻吩基和3-噻吩基。

还优选：

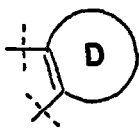


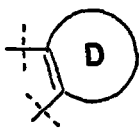
术语“het”或“含有至多 1、2、3 或 4 个杂原子的 3-至 7-元环状残基”表示可以从例如以下化合物衍生得到的杂环结构：氮杂革、氮杂环丁烷、吡丙啶、环氮乙烯、1,4-二氮杂环庚烷、1,2-二氮杂革、1,3-二氮杂革、1,4-二氮杂革、二氮杂环丙烷、二氮杂环丙烯、二噁唑、二噁嗪、间二氧杂环戊烯、1,3-二氧杂环戊烯、1,3-二氧杂环戊烷、呋喃、咪唑、咪唑啉、咪唑烷、异噻唑、异噻唑烷、异噻唑啉、异噻唑、异噻唑啉、异噻唑烷、2-异噻唑啉、酮基吗啉、酮基哌嗪、吗啉、1,2-氧硫杂环庚烷、1,2-氧硫杂环戊烷、1,4-氧氮杂环庚烷、1,2-噁嗪、1,3-噁嗪、1,4-噁嗪、噁唑、氧氮杂环丙烷、氧杂环丁烷、环氧乙烷、哌嗪、哌啶、吡喃、吡嗪、

吡唑、吡唑啉、吡唑烷、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、吡咯烷、吡咯烷酮、吡咯啉、四氢呋喃、四氢吡喃、四氢吡啶、四嗪、四唑、噻二嗪、噻二唑、1,2-噻嗪、1,3-噻嗪、1,4-噻嗪、1,3-噻唑、噻唑、噻唑烷、噻唑啉、噻吩基、硫杂环丁烷、硫吗啉、噻喃、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、1,2,3-三唑或1,2,4-三唑。

术语“ R^1-N-R^2-V 可以构成 4-至 8-元环状基团”或“ R^{11} 和 R^{12} 与它们所键合的氮原子一起可以构成 4-至 8-元单环杂环的环,其除了该氮原子外还可以含有一个或两个相同或不同的选自氧、硫和氮的环杂原子”表示可以从例如以下化合物衍生得到的杂环结构:氮杂环庚烷、氮杂萘、氮杂环丁烷、二噁唑、二噁嗪、1,4-二氮杂环庚烷、1,2-二氮杂萘、1,3-二氮杂萘、1,4-二氮杂萘、2,3 二氢吲哚、咪唑、咪唑啉、咪唑烷、吲哚、异噻唑、异噻唑烷、异噻唑啉、异噁唑、异噁唑啉、异噁唑烷、2-异噁唑啉、酮基哌嗪、吗啉、[1,4]氧氮杂环庚烷、噁唑、哌嗪、哌啶、吡嗪、吡唑、吡唑啉、吡唑烷、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、吡咯烷、吡咯烷酮、吡咯啉、四氢吡啶、四嗪、四唑、噻唑、噻二唑、噻唑烷、噻唑啉、硫吗啉、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、1,2,3-三唑或1,2,4-三唑。

术语“ R^{15} 和 R^{16} 与它们所键合的碳原子一起可以构成 3-至 6-元碳环的环”表示可以从例如以下化合物衍生得到的结构:环丙基、环丁基、环戊基或环己基。



术语“式 I 中的结构  ”或“结构 D 是含有 0、1、2、3 或 4 个选自氮、硫或氧的杂原子的 4-至 8-元饱和的、部分不饱和的或芳族的环状基团”表示可以从例如以下化合物衍生得到的结构:氮杂环庚烷、氮杂环丁烷、氮杂环丁烯、氮杂环辛烷、氮杂环辛烷-2-酮、环丁基、环辛烷、环辛烯、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、1,2-二氮杂环庚烷、1,2-二氮杂萘、1,3-二氮杂萘、1,4-二氮杂萘、[1,4]二氮杂环辛烷、[1,2]

二氮杂环辛烷-3-酮、[1,3]二氮杂环辛烷-2-酮、二噁唑、二噁嗪、间二氧杂环戊烯、1,3-二氧杂环戊烯、1,3-二氧杂环戊烷、呋喃、咪唑、咪唑啉、咪唑烷、异噻唑、异噻唑烷、异噻唑啉、异噁唑、异噁唑啉、异噁唑烷、2-异噁唑啉、酮基哌嗪、吗啉、1,4-氧氮杂环庚烷、1,2-氧硫杂环庚烷、1,2-氧硫杂环戊烷、1,2-噁嗪、1,3-噁嗪、1,4-噁嗪、噁唑、[1,4]氧氮杂环辛烷、[1,3]氧氮杂环辛烷-2-酮、氧杂环丁烷、氧杂环辛烷、氧杂环辛烷-2-酮、哌嗪、哌啶、苯基、吡喃、吡嗪、吡唑、吡唑啉、吡唑烷、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、吡咯烷、吡咯烷酮、吡咯啉、5,6,7,8-四氢-1H-吡辛因-2-酮、四氢呋喃、四氢吡喃、四氢吡啶、四嗪、噻二嗪、噻二唑、1,2-噻嗪、1,3-噻嗪、1,4-噻嗪、1,3-噻唑、噻唑、噻唑烷、噻唑啉、硫杂环丁烷、硫杂环辛烷、硫杂环辛烷-1,1-二氧化物、硫杂环辛烷-1-氧化物、硫杂环辛烷-2-酮、硫吗啉、噻吩、噻喃、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、1,2,3-三唑或1,2,4-三唑。

术语“结构 D 是含有 0、1、2、3 或 4 个选自氮、硫或氧的杂原子的 5-至 6-元饱和的、部分不饱和的或芳族的环状基团”表示可以从例如下化合物衍生得到的结构：环戊基、环己基、二噁唑、二噁嗪、间二氧杂环戊烯、1,3-二氧杂环戊烯、1,3-二氧杂环戊烷、呋喃、咪唑、咪唑啉、咪唑烷、异噻唑、异噻唑烷、异噻唑啉、异噁唑、异噁唑啉、异噁唑烷、2-异噁唑啉、酮基吗啉、酮基哌嗪、吗啉、1,2-氧硫杂环戊烷、1,2-噁嗪、1,3-噁嗪、1,4-噁嗪、噁唑、哌嗪、哌啶、苯基、吡喃、吡嗪、吡唑、吡唑啉、吡唑烷、吡嗪、吡嗪酮(pyrazinone)、哒嗪、哒酮、吡啶、吡啶酮、嘧啶、嘧啶酮、吡咯、吡咯烷、吡咯烷酮、吡咯啉、四氢呋喃、四氢吡喃、四氢吡啶、四嗪、四唑、噻二嗪、噻二唑、1,2-噻嗪、1,3-噻嗪、1,4-噻嗪、1,3-噻唑、噻唑、噻唑烷、噻唑啉、硫吗啉、噻吩、噻喃、四嗪、四唑、1,2,3-三嗪、1,2,4-三嗪、1,3,5-三嗪、1,2,3-三唑或1,2,4-三唑。

术语“R¹和 R³与它们所键合的原子一起可以构成含有至多 1、2、3 或 4 个选自氮、硫或氧的杂原子的 6-至 8-元环状基团”表示可以从例

如以下化合物衍生得到的杂环结构：氮杂环辛烷、氮杂环辛烷-2-酮、环庚基、环己基、环辛烷、环辛烯、1,4-二氮杂环庚烷、1,2-二氮杂革、1,3-二氮杂革、1,4-二氮杂革、[1,4]二氮杂环辛烷、[1,2]二氮杂环辛烷-3-酮、[1,3]二氮杂环辛烷-2-酮、二噁嗪、[1,4]二氧杂环辛烷、间二氧杂环戊烯、酮基哌嗪、吗啉、1,2-氧硫杂环庚烷、1,4-氧氮杂环庚烷、1,2-噁嗪、1,3-噁嗪、1,4-噁嗪、[1,4]氧氮杂环辛烷、[1,3]氧氮杂环辛烷-2-酮、氧杂环辛烷、氧杂环辛烷-2-酮、苯基、哌嗪、哌啶、吡喃、吡嗪、哒嗪、嘧啶、5,6,7,8-四氢-1H-吡辛因-2-酮或硫吗啉。

术语“氧代残基”或“=O”表示诸如羰基(-C(O)-)或亚硝基(-N=O)等残基。

很多以上列出的杂环名称是不饱和或芳族环系的化学名称这一事实并不意味着 4-15 元单-或多-环基团仅能从各个不饱和的环系衍生。这里的名称仅供描述环系的环大小和杂原子数及其相对位置。正如上文所解释的，4-15 元单-或多-环基团可以是饱和的或部分不饱和的或芳族的，并且因而可以不仅从以上列出的杂环本身衍生得到，而且可以从所有它们部分或完全氢化的类似物以及从它们更高级不饱和的类似物衍生得到(如果适用的话)。作为以上列出的可以衍生得到该基团的杂环的完全或部分氢化类似物的实例，可以提到的有：吡咯啉、吡咯烷、四氢呋喃、四氢噻吩、二氢吡啶、四氢吡啶、哌啶、1,3-二氧杂环戊烷、2-咪唑啉、咪唑烷、4,5-二氢-1,3-噁唑、1,3-噁唑烷、4,5-二氢-1,3-噻唑、1,3-噻唑烷、全氢化-1,4-二噁烷、哌嗪、全氢化-1,4-噁嗪(=吗啉)、全氢化-1,4-噻嗪(=硫吗啉)、全氢化氮杂革、二氢吡啶、异二氢吡啶、1,2,3,4-四氢喹啉、1,2,3,4-四氢异喹啉等。

术语“-(C₁-C₃)-全氟烷基”是部分或完全氟化的烷基残基，其可以衍生自残基，例如-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CHF-CF₃、-CHF-CHF₂、-CHF-CH₂F、-CH₂-CF₃、-CH₂-CHF₂、-CH₂-CH₂F、-CF₂-CF₃、-CF₂-CHF₂、-CF₂-CH₂F、-CH₂-CHF-CF₃、-CH₂-CHF-CHF₂、-CH₂-CHF-CH₂F、-CH₂-CH₂-CF₃、-CH₂-CH₂-CHF₂、-CH₂-CH₂-CH₂F、

-CH₂-CF₂-CF₃、-CH₂-CF₂-CHF₂、-CH₂-CF₂-CH₂F、-CHF-CHF-CF₃、
 -CHF-CHF-CHF₂、-CHF-CHF-CH₂F、-CHF-CH₂-CF₃、
 -CHF-CH₂-CHF₂、-CHF-CH₂-CH₂F、-CHF-CF₂-CF₃、-CHF-CF₂-CHF₂、
 -CHF-CF₂-CH₂F、-CF₂-CHF-CF₃、-CF₂-CHF₂-CHF₂、-CF₂-CHF-CH₂F、
 -CF₂-CH₂-CF₃、-CF₂-CH₂-CHF₂、-CF₂-CH₂-CH₂F、-CF₂-CF₂-CF₃、
 -CF₂-CF₂-CHF₂或-CF₂-CF₂-CH₂F。

术语“-(C₁-C₃)-全氟亚烷基”是部分或完全氟化的亚烷基残基，其可以衍生自残基，例如-CF₂-、-CHF-、-CHF-CHF₂-、-CHF-CHF-、-CH₂-CF₂-、-CH₂-CHF-、-CF₂-CF₂-、-CF₂-CHF-、-CH₂-CHF-CF₂-、-CH₂-CHF-CHF-、-CH₂-CH₂-CF₂-、-CH₂-CH₂-CHF-、-CH₂-CF₂-CF₂-、-CH₂-CF₂-CHF-、-CHF-CHF-CF₂-、-CHF-CHF-CHF-、-CHF-CH₂-CF₂-、-CHF-CH₂-CHF-、-CHF-CF₂-CF₂-、-CHF-CF₂-CHF-、-CF₂-CHF-CF₂-、-CF₂-CHF-CHF-、-CF₂-CH₂-CF₂-、-CF₂-CH₂-CHF-、-CF₂-CF₂-CF₂-或-CF₂-CF₂-CHF。

卤素是氟、氯、溴或碘，优选氟、氯或溴，特别优选氯或溴。

存在于式 I 化合物中的光学活性碳原子可以彼此独立地具有 R 构型或 S 构型。式 I 化合物可以以绝对映体或纯非对映体形式或者以对映体和/或非对映体混合物的形式、例如以外消旋物的形式存在。本发明涉及绝对映体和对映体混合物以及纯非对映体和非对映体混合物。本发明包括两种或两种以上式 I 的立体异构体的混合物，并且本发明包括任意比例的立体异构体混合物。在式 I 化合物可以以 E 异构体或 Z 异构体(或者顺式异构体或反式异构体)存在的情况下，本发明既涉及纯 E 异构体和纯 Z 异构体，还涉及任意比例的 E/Z 混合物。本发明还包括式 I 化合物的所有互变异构形式。

非对映体、包括 E/Z 异构体可以被分离为单个的异构体，例如通过色谱法分离。外消旋物可以通过常规方法被分离为两种对映体，例如通过手性相色谱法或者通过拆分而被分离，例如通过用光学活性酸或碱对所得的非对映体盐进行结晶。采用立体化学均一的原料或者利用立体选

择性反应也可以获得立体化学均一的式 I 化合物。

式 I 化合物的生理学上可耐受的盐是生理学上可接受的无毒的盐，特别是可药用的盐。含有酸性基团、例如羧基 COOH 的式 I 化合物的该类盐有例如碱金属盐或碱土金属盐如钠盐、钾盐、镁盐和钙盐，以及与生理学上可耐受的季铵离子如四甲基铵或四乙基铵的盐，还有与氨和生理学上可耐受的有机胺的酸加成盐，所述的有机胺例如甲胺、二甲胺、三甲胺、乙胺、三乙胺、乙醇胺或三-(2-羟基乙基)胺。式 I 化合物中所含有的碱性基团例如氨基或胍基可形成酸加成盐，例如与无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸或磷酸或者与有机羧酸和磺酸如甲酸、乙酸、草酸、柠檬酸、乳酸、苹果酸、琥珀酸、丙二酸、苯甲酸、马来酸、富马酸、酒石酸、甲磺酸或对-甲苯磺酸形成酸加成盐。同时含有碱性基团和酸性基团、例如胍基和羧基的式 I 化合物也可以以两性离子(内铵盐)形式存在，它们同样包括在本发明中。

式 I 化合物的盐可以通过本领域技术人员已知的常规方法获得，例如通过将式 I 化合物与无机或有机酸或碱合并并在溶剂或分散剂中或者通过阳离子交换或阴离子交换从其它盐获得。本发明还包括式 I 化合物的所有这样的盐，它们由于生理学耐受性低，不适合直接用在药物中，但是适合例如作为中间体对式 I 化合物进行进一步化学修饰或者作为原料用于制备生理学上可耐受的盐。

此外，本发明还包括式 I 化合物的所有溶剂合物，例如水合物或与醇的加合物。

本发明还包括式 I 化合物的衍生物和修饰物，例如式 I 化合物的前体药物、被保护的形式和其它生理学上可耐受的衍生物以及活性代谢产物。本发明特别涉及式 I 化合物的前体药物和被保护的形式，它们在生理条件下可以转化为式 I 化合物。式 I 化合物的合适的前体药物是本领域技术人员已知的，所述的前体药物即以所需方式改进了一些性质的式 I 化合物的化学修饰衍生物，例如在溶解度、生物利用度或作用持续时间方面有改进。关于前体药物的更详细信息可参见标准文献，例如

Design of Prodrugs, H. Bundgaard (编辑), Elsevier, 1985; Fleisher 等, **Advanced Drug Delivery Reviews** 19 (1996) 115-130; 或 H. Bundgaard, **Drugs of the Future** 16 (1991) 443, 它们均引入本文作为参考。式 I 化合物的合适的前体药物尤其是可酰化的含氮基团如氨基和胍基的酰基前体药物和氨基甲酸酯前体药物, 以及可能存在于式 I 化合物中的羧酸基团的酯前体药物和酰胺前体药物。在酰基前体药物和氨基甲酸酯前体药物中, 这类基团中氮原子上的一个或多个、例如一个或两个氢原子被酰基或氨基甲酸酯代替, 优选-(C₁-C₆)-烃氧基羰基。用于酰基前体药物和氨基甲酸酯前体药物的合适的酰基和氨基甲酸酯基团有例如基团 R^{P1}-CO-和 R^{P2}O-CO-, 其中 R^{P1} 是氢、(C₁-C₁₈)-烷基、(C₃-C₈)-环烷基、(C₃-C₈)-环烷基-(C₁-C₄)-烷基-、(C₆-C₁₄)-芳基、Het-、(C₆-C₁₄)-芳基-(C₁-C₄)-烷基-或 Het-(C₁-C₄)-烷基-, 其中 R^{P2} 具有氢以外的关于 R^{P1} 所示的含义。

尤其优选的式 I 化合物是这样的式 I 化合物, 其中两个或多个残基如以上关于优选的式 I 化合物所定义, 或者各残基可以具有一种或一些在上文一般定义或优选化合物定义中所给出的残基的具体含义。各残基的关于优选定义所给出的定义和具体含义的所有可能组合显然是本发明的主题。

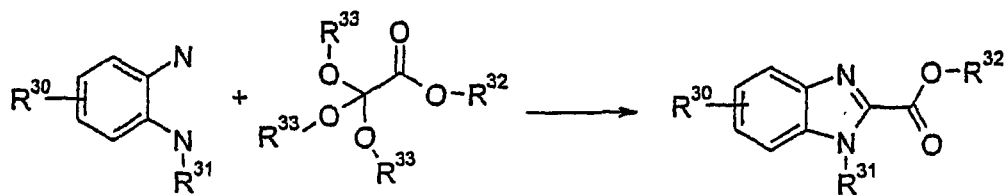
就所有优选的式 I 化合物而言, 所有它们的立体异构形式及其任意比例的混合物和它们生理学上可接受的盐显然也是本发明的主题, 还有它们的前体药物。类似地, 在所有优选的式 I 化合物中, 所有在分子中出现一次以上的残基是彼此独立的, 并且可以是相同或不同的。

式 I 化合物可以利用本身为本领域普通技术人员所熟知和了解的方法和技术进行制备。用在可用于制备式 I 化合物的一般合成方法中的原料或构件是容易为本领域普通技术人员所获得的。在很多情况下, 它们可商购获得或者已经在文献中进行了描述。否则, 它们可以通过与文献所述方法类似的方法或者通过本申请中所述的方法或与之类似的方法从可容易获得的前体化合物制备。

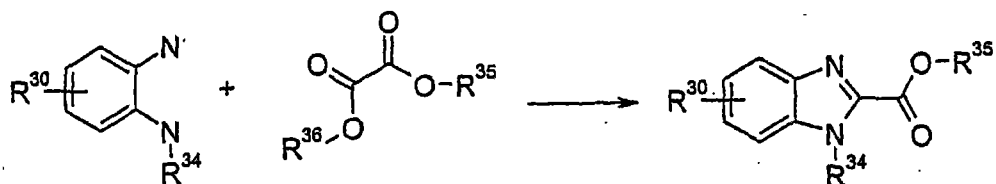
一般而言，式 I 化合物可以例如在汇集成过程中通过连接两个或多个可以从式 I 逆合成衍生的片段来制备。更具体而言，采用适当取代的起始苯并咪唑衍生物作为制备式 I 化合物的构件。如果不可商购获得，则这类苯并咪唑衍生物可以按照众所周知的用于生成苯并咪唑环系的标准方法制备。通过选择适合的前体分子，这些苯并咪唑合成法使得可向苯并咪唑系统的不同位置引入各种取代基，它们可以被化学修饰，目的是最终达到具有所需取代基模式的式 I 分子。在下列综述中可以找到关于苯并咪唑化学和制备它们的合成方法的大量细节和参考文献：J. Backes, B. Heinz, W. G. Ried in Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie" (有机化学方法), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Germany 1994, 第 E8c 卷 Hetarene, 这是这样的综述文献之一。

如果起始的苯并咪唑衍生物不可商购获得，则不得不进行合成，这可以例如按照以上所提及的众所周知的苯并咪唑合成法进行。下文简要列举和引用了与本发明的实施方式特别有关的方法，然而它们是文献中所广泛讨论的标准方法，是本领域技术人员所熟知的。尽管不是总有明确显示，然而在某些情况下在下述反应合成期间会出现位置异构体。但是这类位置异构体混合物可以通过现代分离技术例如制备型 HPLC 分离。

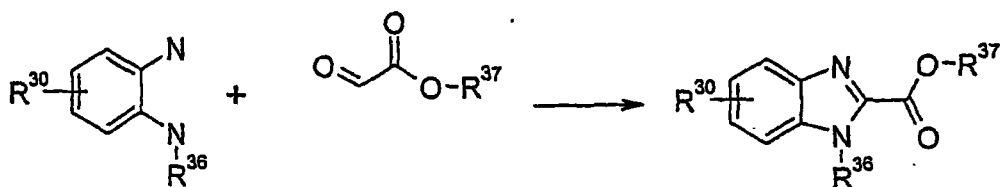
- 1) J. H. Musser 等, Synth. Commun. 1984, 10, 947.



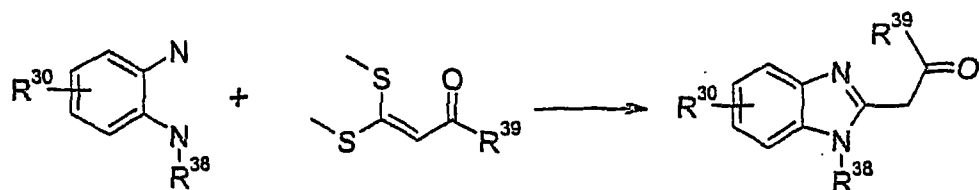
- 2) Reissert 等, Chem. Ber. 1905, 38, 93.



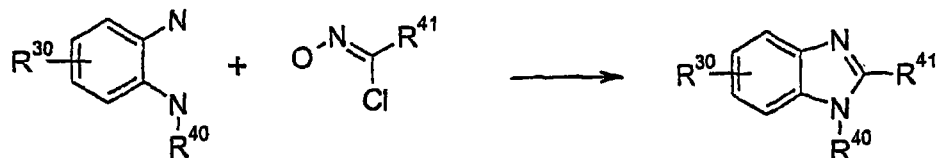
- 3) a) Usherwood 等, J. Chem. Soc. 1923, 123, 1082
 b) J. R. Young 等, Bioorg. Med. Chem Lett. 2002, 12, 827.
 c) H. Yukawa 等, Bioorg. Med. Chem Lett. 1997, 10, 1267.



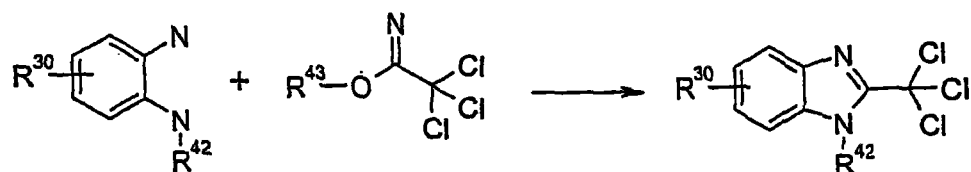
- 4) Z.-T. Huang 等, Tetrahedron 1992, 48, 2325.



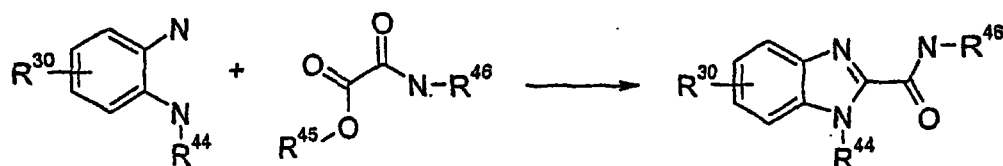
- 5) A. O. Abdelhamid 等, J. Heterocycl. Chem. 1988, 25, 403.



- 6) a) G. Holan 等, J. Chem. Soc. 1967, 20.
 b) G. Crank 等, Aust. J. Chem. 1982, 35, 775.
 c) G. Dannhardt 等, Arch. Pharm. 2000, 333, 123.
 d) P. Louvet 等, Eur. J. Med. Chem. 1993, 28, 71.
 e) E. L. Samuel 等, J. Chem. Soc. C, 1967, 25.



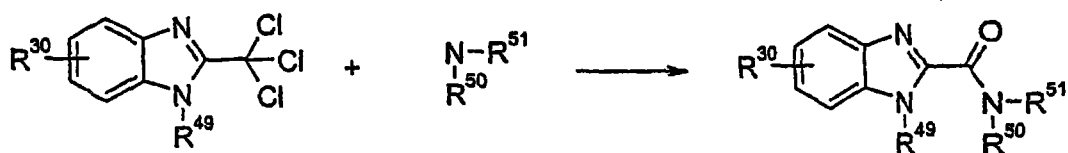
- 7) P. A. Petyunin 等, Khim. Geterosikl Soedin 19982, 5, 684.



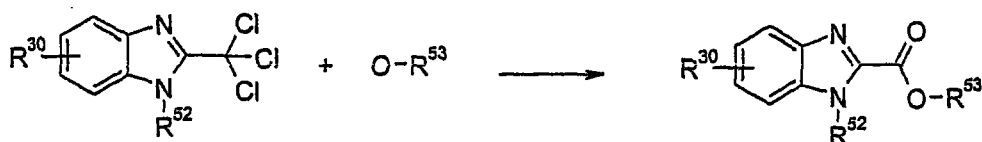
- 8) C. T. Brain 等, Tetrahedron Lett., 2002, 43, 1893.



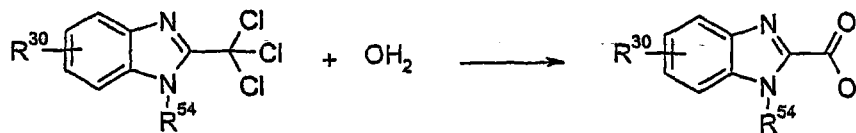
- 9) E. L. Samuel 等, J. Chem. Soc. C, 1967, 25.



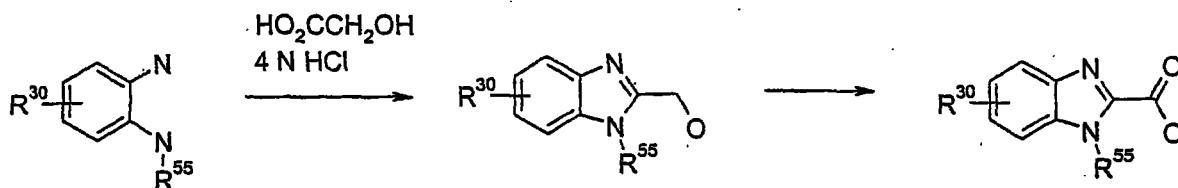
- 10) E. L. Samuel 等, J. Chem. Soc. C, 1967, 25.



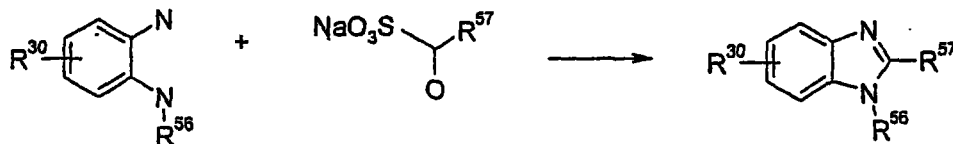
11) G. Dannhardt 等, Arch. Pharm. 2000, 333, 123.



12) A. Orjales 等, Eur. J. Med. Chem. 1999, 34, 415.

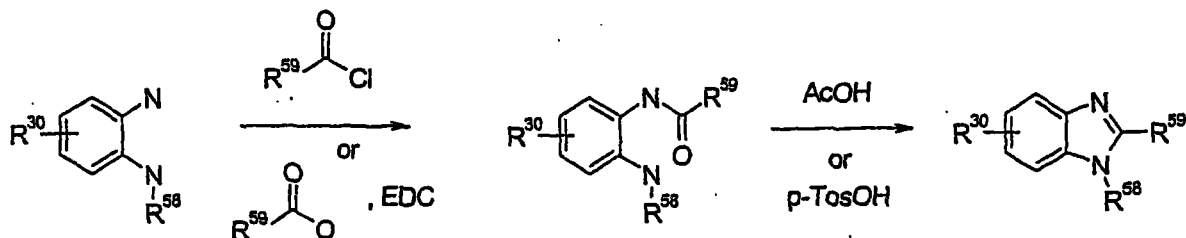


13) H. Göker 等, Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 2001, 334, 148.

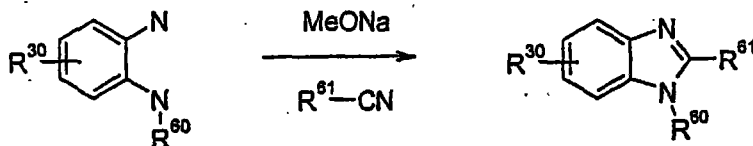


14) a) R. B. Baudy 等, J. Med. Chem. 2001, 44, 1516.

b) Y. K. Yun 等, Synlett 2002, No. 5, 739.



15) N. Nabulsi, R. Gandour, J. Org. Chem. 1991, 56, 2260.



取决于原料中的取代基,在某些苯并咪唑合成法中可能得到位置异构体混合物,然而它们可以通过现代分离技术例如制备型 HPLC 分离。

进而,为了在式 I 的苯并咪唑环系上得到所需的取代基,可以化学修饰在苯并咪唑合成期间向环系中引入的官能团。尤其是存在于苯并咪唑环系中的基团可以通过多种反应修饰,因而可以得到所需的残基 R^{30} 。例如,在 2-位带有氢原子的苯并咪唑也可以这样获得,使在各位置带有

酯基的苯并咪唑皂化并随后脱羧。2-位、4-位、5-位、6-位和 7-位的羧酸基团和乙酸基团可以通过用于羧酸链延长的常见反应转化为它们的同系物。卤素原子可以例如按照文献如以下文献中所述的方法引入。就苯并咪唑的氟化而言, N-氟-2,4,6-三甲基吡啶鎓三氟甲磺酸盐是可选择的试剂(T. Umemoto, S. Fukami, G. Tomizawa, K. Harasawa, K. Kawada, K. Tomita, *J. Am. Chem. Soc.* 1990, 112, 8563), 但是不限于这种试剂。苯并咪唑的氯化、溴化或碘化可以通过元素卤素的反应或者利用 NCS、NBS 或 NIS 和本领域技术人员熟知的很多其它试剂来完成。这些方法例如参见 Y. Shi 等, *Synth. Commun.* 1993, 23, 2623; H. Rapoport 等, *Synthesis* 1988, 767; R. Jones 等, *J. Org. Chem.* 1999, 64, 6575; J. Sessler 等, *Chem. Eur. J.* 2001, 7, 721. 取决于反应条件、试剂、化学计量学和取代模式, 卤素被引入 2-位和/或 4-位和/或 5-位和/或 6-位和/或 7-位。通过选择性卤素/金属交换或者选择性氢/金属交换的金属化并随后与多种亲电试剂反应, 可以在杂环核上引入各种取代基(R. Breslow 等, *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 5337; P. Knochel 等, *J. Org. Chem.* 2000, 65, 4618; S. Ohta 等, *Chem. Pharm. Bull.* 1996, 44, 1831).

卤素或羟基—通过三氟甲磺酸根或九氟丁磺酸根(nonaflate)—或者伯胺—通过其重氮鎓盐—或者在相互转化为相应的锡烷后或者硼酸(boronic acid)—存在于苯并咪唑结构中, 可以转化为各种其它官能团, 例如-CN、-CF₃、-C₂F₅、醚、酸、酰胺、胺、烃基或芳基, 这通过过渡金属、即钯或镍催化剂或铜盐和试剂例如下面提到的试剂介导(F. Diederich, P. Stang, *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, Wiley-VCH, 1998; 或 M. Beller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, 1998; J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley, 1996; J. Hartwig, *Angew. Chem.* 1998, 110, 2154; B. Yang, S. Buchwald, *J. Organomet. Chem.* 1999, 576, 125; T. Sakamoto, K. Ohsawa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 1999, 2323; D. Nichols, S. Frescas, D. Marona-Lewicka, X. Huang, B. Roth, G. Gudelsky, J. Nash,

J. Med. Chem, 1994, 37, 4347; P. Lam, C. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. Winters, D. Chan, A. Combs, Tetrahedron Lett., 1998, 39, 2941; D. Chan, K. Monaco, R. Wang, M. Winters, Tetrahedron Lett. 1998, 39, 2933; V. Farina, V. Krishnamurthy, W. Scott, The Stille Reaction, Wiley, 1994; F. Qing 等 J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1997, 3053; S. Buchwald 等 J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 7727; S. Kang 等 Synlett 2002, 3, 427; S. Buchwald 等 Organic Lett. 2002, 4, 581; T. Fuchikami 等 Tetrahedron Lett. 1991, 32, 91; Q. Chen 等 Tetrahedron Lett. 1991, 32, 7689)。

例如, 可以用各种还原剂如硫化物、连二亚硫酸盐、复合氢化物或通过催化氢化作用将硝基还原为氨基。硝基的还原也可以在式 I 化合物合成的后期阶段进行, 硝基还原为氨基也可以与在另一官能团上进行的反应同时发生, 例如使基团如氰基与硫化氢反应时或者当氢化一种基团时。为了引入残基 R^{30} , 然后可以修饰氨基, 可按照烷基化的标准方法进行, 例如通过与(取代的)烷基卤化物反应或者通过将羰基化合物进行还原性胺化, 按照酰化的标准方法进行, 例如通过与活化羧酸衍生物如酰氯、酸酐、活化酯等反应或者通过在活化剂存在下与羧酸反应, 或者按照磺酰化的标准方法进行, 例如与磺酰氯反应。

存在于苯并咪唑核中的酯基可以被水解为相应的羧酸, 活化后其可以在标准条件下与胺或醇反应。此外, 这些酯或酸基团可以通过很多标准方法被还原为相应的醇。存在于苯并咪唑核上的醚基例如苄氧基或其它容易裂解的醚基可以被裂解, 得到羟基, 然后其可以与各种试剂反应, 例如醚化剂或活化剂, 使得羟基被其它基团代替。可以使含硫基团类似地进行反应。

在合成过程中, 为了使用平行合成方法修饰与苯并咪唑环系连接的基团 R^{62} 或 R^8 , 除了各种反应以外, 钯、镍或铜催化也可能是极其有用的。这类反应例如在以下文献中有描述: F. Diederich, P. Stang, Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions, Wiley-VCH, 1998; 或 M.

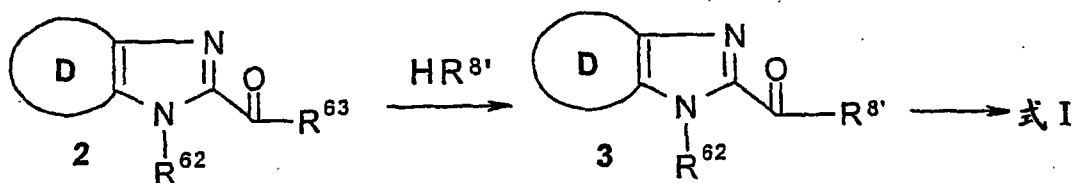
Beller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis*, Wiley-VCH, 1998; J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, Wiley, 1996; J. Hartwig, *Angew. Chem.* 1998, 110, 2154; B. Yang, S. Buchwald, *J. Organomet. Chem.* 1999, 576, 125; P. Lam, C. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. Winters, D. Chan, A. Combs, *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 2941; D. Chan, K. Monaco, R. Wang, M. Winters, *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 2933; J. Wolfe, H. Tomori, J. Sadight, J. Yin, S. Buchwald, *J. Org. Chem.* 2000, 65, 1158; V. Farina, V. Krishnamurthy, W. Scott, *The Stille Reaction*, Wiley, 1994; S. Buchwald 等, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 7727; S. Kang 等, *Synlett* 2002, 3, 427; S. Buchwald 等, *Org. Lett.* 2002, 4, 581.

此外, 前文提到的官能团转化反应一般在以下文献中有大量描述: 有机化学教科书如 M. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry*, Wiley-VCH, 2001 和专论如 Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie" (有机化学方法), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 德国, 或 "Organic Reactions", John Wiley & Sons, 纽约, 或 R. C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", Wiley-VCH, 第2版(1999), B. Trost, I. Fleming (编辑) *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon, 1991; A. Katritzky, C. Rees, E. Scriven *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Elsevier Science, 1996, 在其中可以找到关于反应和原始文献来源的详细情况。由于在当前情况下官能团与苯并咪唑环连接这样的事实, 在某些情况下可能有必要特殊调整反应条件或者从各种原则上均能用于转化反应的试剂中选择特定试剂, 或者采取特定措施以实现所需的转化, 例如使用保护基技术。然而, 发现在这类情况下合适的反应变体和反应条件对本领域技术人员而言不会造成任何问题。

存在于式 I 化合物中苯并咪唑环 1-位残基中的结构要素和存在于苯并咪唑环 2-位的 COR⁸ 基团中的结构要素可以通过连续的反应步骤引入可如上所述得到的起始的苯并咪唑衍生物中, 这利用平行合成方法如下

述的那些使用本身为本领域技术人员所熟知的工艺进行。

残基 $R^{8'}$ 可在式 2 中引入，例如通过将相应的式 2 的羧酸与式 $HR^{8'}$ 的化合物、即与式 $HN(R^{1'})R^{2'}-V-G-M$ 的胺缩合，得到式 3 化合物。由此获得的式 3 化合物已经可以含有所需的最终基团，即基团 $R^{8'}$ 和 R^{62} 可以是式 I 中所定义的基团 $-N(R^1)-R^2-V-G-M$ 和 R^0-Q- ，或者任选地在由此获得的式 3 化合物中，随后将残基 $R^{8'}$ 和残基 R^{62} 分别转化为残基 $-N(R^1)-R^2-V-G-M$ 和 R^0-Q- ，得到所需的式 I 化合物。



因此，残基 $R^{8'}$ 和其中所含有的残基 $R^{1'}$ 和 $R^{2'}-V-G-M$ 可以分别具有上文给出的 R^1 和 $R^2-V-G-M$ 的含义，或者另外在残基 $R^{1'}$ 和 $R^{2'}-V-G-M$ 中，官能团也可以以能够随后转化为最终基团 R^1 和 $R^2-V-G-M$ 的基团形式存在，即官能团可以以前体基团或衍生物的形式存在，例如被保护的形式。在式 I 化合物的制备过程中，一般而言，可能有利的或必要的是以前体基团形式引入在各个合成步骤中减少或防止不希望的反应或副反应的官能团，之后该前体基团被转化为所需的官能团，或者用适应合成问题的保护基策略暂时封闭官能团。这类策略是本领域技术人员熟知的(例如参见 Greene 和 Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, 1991 或 P. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme 1994)。前体基团的实例有氰基和硝基。氰基可以在后面的步骤中转化为羧酸衍生物或者通过还原作用被转化为氨基，或者硝基可以通过还原作用如催化氢化转化为氨基。保护基还可以具有固相的含义，从固相上裂解代表保护基的除去。这类技术的使用是本领域技术人员已知的(Burgess K(编辑) *Solid Phase Organic Synthesis*, 纽约, Wiley, 2000)。例如，酚羟基可以与充当保护基的三苯甲基-聚苯乙烯树脂连接，在合成的后期阶段通过用 TFA 处理将分子从该树脂上裂解下来。

式 2 和 3 化合物中的残基 R^{62} 可以表示如上所定义的基团 $-Q-R^0$ ，它

最终将存在于所需的式 I 靶分子中, 或者它可以表示能够随后被转化为基团 $-Q-R^0$ 的基团, 例如其中官能团以被保护的形式存在的基团 $-Q-R^0$ 的前体基团或衍生物, 或者 R^{62} 可以表示氢原子或者苯并咪唑环氮原子的保护基。类似地, 残基 R^{30} 具有如上所定义的式 I 中 R^3 的相应定义, 然而就式 I 化合物的合成而言, 原则上这些残基也可以以前体基团形式或被保护的形式存在于式 2 化合物与式 $HR^{8'}$ 化合物缩合得到式 3 化合物的阶段。

式 2 化合物中的残基 R^{63} 可以是相同或不同的, 可以是例如羟基或 (C_1-C_4) -烷氧基, 即存在于式 2 化合物中的基团 COR^{63} 可以是例如游离羧酸或其酯如烷基酯, 正如式 I 化合物中的基团 $COR^{8'}$ 一样。基团 COR^{63} 也可以是可与式 $HR^{8'}$ 的化合物形成酰胺、酯或硫酯的羧酸的任意其它活化衍生物。基团 COR^{63} 可以是例如酰氯、活化的酯如取代的苯基酯、N-酰吡唑(azolide)如 N-酰咪唑(imidazolide)、叠氮化物或混合酸酐例如与碳酸酯或与磺酸的混合酸酐, 这些衍生物均可以通过标准方法由羧酸制备, 并且可以在标准条件下与式 $HR^{8'}$ 的胺、醇或硫醇反应。式 2 化合物中代表 COR^{63} 的羧酸基团 $COOH$ 可以例如通过标准水解方法由苯并咪唑合成期间向苯并咪唑系统中引入的酯基得到。

其中基团 $COR^{8'}$ 是酯基的式 I 化合物也可以通过常见的酯化反应从其中 COR^{63} 是羧酸基团的式 2 化合物制备, 例如使酸与醇在酸催化下反应, 或者将羧酸的盐用亲电试剂如烷基卤进行烷基化, 或者通过酯交换从另一种酯制备。其中基团 $COR^{8'}$ 是酰胺基团的式 I 化合物可以通过常见的胺化反应从胺和其中 COR^{63} 是羧酸基团或其酯的式 2 化合物制备。尤其就酰胺的制备而言, 其中 COR^{63} 是羧酸基团的式 2 化合物可以在标准条件下借助肽合成中所用的常规偶联试剂与为胺的式 $HR^{8'}$ 化合物缩合。这类偶联试剂有例如碳二亚胺如二环己基碳二亚胺(DCC)或二异丙基碳二亚胺、羰基二唑(carbonyldiazole)如羰基二咪唑(CDI)及类似试剂、丙膦酸酐、O-((氰基-(乙氧羰基)-亚甲基)氨基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(TOTU)、二乙基磷酰腈(diethylphosphoryl cyanide, DEPC)

或者双-(2-氧代-3-噁唑烷基)-磷酰氯(BOP-Cl)等。

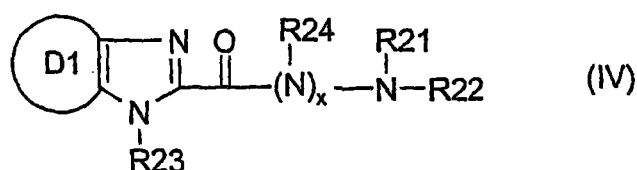
如果存在于式 I 的苯并咪唑中的残基-Q-R⁰或存在于式 2 的苯并咪唑中的残基 R⁶³或者其中残基-Q-R⁰或 R⁶³中的官能团以被保护形式或前体基团形式存在的残基没有在先步骤中被引入,例如在苯并咪唑核的合成期间,则这些残基可以例如通过本领域技术人员公知的关于杂环环氮原子 N-烷基化、还原性胺化、N-芳基化、N-酰化或 N-磺酰化的常规文献方法被引入到苯并咪唑系统的 1-位。这类反应中所用的起始苯并咪唑衍生物在 1-位带有氢原子。环氮原子的 N-烷基化可以例如使用式 LG-Q-R⁰或式 R⁶²-LG 的烷基化化合物在标准条件下进行,优选地在碱如 K₂CO₃、Cs₂CO₃、NaH 或 KOtBu 存在下进行,其中在这种情况下基团 Q 或基团 R⁶²中与基团 LG 键合的原子是烃基部分的脂族碳原子, LG 是离去基团,例如卤素如氯、溴或碘,或者磺酰氧基如甲苯磺酰氧基、甲磺酰氧基或三氟甲磺酰氧基。LG 也可以是例如羟基,为了实现烷基化反应,其被常规活化剂活化。就其中 A 是直连键和芳族基团直接与苯并咪唑系统的 1-位键合的化合物的制备而言,可以使用常规的芳基化方法。例如,可以采用芳基氟化物如氟苯甲酸烷基酯或 4-氟苯基甲基砒作为芳基化剂。这类方法例如在 M. Yamada 等 J. Med. Chem. 1996, 39, 596; J. Ohmori 等 J. Med. Chem. 1996, 39, 3971 中有描述。作为替代选择,各种取代的芳基碘化物、芳基溴化物或芳基三氟甲磺酸酯可以按照例如以下文献在铜盐或钯介导的反应中充当杂环氮 1-位的芳基化剂: P. Cozzi 等 Farmaco 1987, 42, 205; P. Unangst, D. Connor, R. Stabler, R. Weikert, J. Heterocycl. Chem. 1987, 24, 811; G. Tokmakov, I. Grandberg, Tetrahedron 1995, 51, 2091; D. Old, M. Harris, S. Buchwald, Org. Lett. 2000, 2, 1403, G. Mann, J. Hartwig, M. Driver, C. Fernandez-Rivas, J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 827; J. Hartwig, M. Kawatsura, S. Hauk, K. Shaughnessy, L. J. Org. Chem. 1999, 64, 5575; S. Buchwald 等, J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 7727。此外,这类芳基化也可以通过多种取代的芳基硼酸的反应来完成,例如如 W. Mederski, M.

Lefort, M. Germann, D. Kux, Tetrahedron 1999, 55, 12757; J. Collman 等, J. Org. Chem. 2001, 66, 7892 中所证明。在上述转化期间,可能出现位置异构体,但是这些位置异构体混合物可以通过现代分离技术例如制备型 HPLC 分离。

本发明还涉及制备式 IV 化合物的方法。

苯并咪唑-N-酰苯胺-衍生物的制备方法在 DE 3708292 中有描述。所述化合物是在强酸条件下制备的,收率约 50%。在 DE 4304650 或 Journal of Medicinal Chemistry (1984, 第 27 卷, 第 2 期, 121-125 页)中也描述了类似的方法,其中这些化合物是在碳酸氢钠存在下制备的。这些条件仅以低收率得到产物。本发明的另一目的是发现以高收率和高纯度胺化式 V 化合物的方法。

因此,本发明涉及制备式 IV 化合物的方法,



其中:

x 是 整数 0 或 1,

R21 和 R24 是相同或不同的,彼此独立地是

- 氢原子,
- (C₁-C₄)-烷基,其中烷基是未取代的或者被 R13 取代 1 至 3 次,
- (C₁-C₃)-亚烷基-C(O)-NH-R⁰,
- (C₁-C₃)-亚烷基-C(O)-O-R¹⁰,
- (C₀-C₄)-烷基-芳基,其中芳基是单环或二环 6-至 14-元芳基且被 R8 彼此独立地单-、二-或三-取代,
- (C₀-C₄)-烷基-杂芳基,其中杂芳基是含有 1、2、3 或 4 个选自氮、硫或氧的杂原子的单环或二环 4-至 15-元杂环基,且被 R8 彼此独立地单-、二-或三-取代,
- (C₁-C₄)-烷基-杂环基,其中杂环基是含有 1、2、3 或 4 个选自

氮、硫或氧的杂原子的单环或二环 4-至 15-元杂环基，其中所述的杂环基是未取代的或者被 R8 彼此独立地单-、二-或三-取代，且其还被含有 1、2、3 或 4 个选自氮、硫或氧的杂原子的单环或二环 4-至 15-元杂环基取代，其中杂环基是未取代的或者被 R8 彼此独立地单-、二-或三-取代，

- h) $-(C_1-C_3)$ -全氟亚烷基，
 - i) $-(C_1-C_3)$ -亚烷基-S(O)-(C₁-C₄)-烷基，
 - j) $-(C_1-C_3)$ -亚烷基-S(O)₂-(C₁-C₃)-烷基，
 - k) $-(C_1-C_3)$ -亚烷基-S(O)₂-N(R^{4'})-R^{5'}，
 - l) $-(C_1-C_3)$ -亚烷基-O-(C₁-C₄)-烷基，
 - m) $-(C_0-C_3)$ -亚烷基-(C₃-C₈)-环烷基，或者
 - n) $-(C_0-C_3)$ -亚烷基-het，其中 het 是含有至多 1、2、3 或 4 个选自氮、硫或氧的杂原子的 3-至 7-元环状残基，其中所述环状残基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三取代，
- 其中 R⁰、R^{4'}、R^{5'}、R8、R¹⁰、R13 和 R14 如式 I 中所定义，

R22 是 a) 氢原子，

- b) $-(C_1-C_4)$ -烷基，其中烷基是未取代的或者被 R13 取代 1 至 3 次，
- c) $-(C_1-C_3)$ -亚烷基-C(O)-NH-R⁰，
- d) $-(C_1-C_3)$ -亚烷基-C(O)-O-R¹⁰，
- e) $-(C_0-C_4)$ -烷基-芳基，其中芳基是单环或二环 6-至 14-元芳基且被 R8 彼此独立地单-、二-或三-取代，
- f) $-(C_0-C_4)$ -烷基-杂芳基，其中杂芳基是含有 1、2、3 或 4 个选自氮、硫或氧的杂原子的单环或二环 4-至 15-元杂环基且被 R8 彼此独立地单-、二-或三-取代，
- g) $-(C_0-C_4)$ -烷基-杂环基，其中杂环基是含有 1、2、3 或 4 个选自氮、硫或氧的杂原子的单环或二环 4-至 15-元杂环基，其中所述杂环基是未取代的或者被 R8 彼此独立地单-、二-或三-取代，且其还被含有 1、2、3 或 4 个选自氮、硫或氧的杂原子的单环

或二环 4-至 15-元杂环基取代, 其中杂环基是未取代的或者被 R8 彼此独立地单-、二-或三-取代,

- h) $-(C_1-C_3)$ -全氟亚烷基,
- i) $-(C_0-C_3)$ -亚烷基-S(O)-(C₁-C₄)-烷基,
- j) $-(C_0-C_3)$ -亚烷基-S(O)₂-(C₁-C₃)-烷基;
- k) $-(C_0-C_3)$ -亚烷基-S(O)₂-N(R^{4'})-R^{5'},
- l) $-(C_1-C_3)$ -亚烷基-O-(C₁-C₄)-烷基,
- m) $-(C_0-C_3)$ -亚烷基-(C₃-C₈)-环烷基,
- n) $-(C_0-C_3)$ -亚烷基-het, 其中 het 是含有至多 1、2、3 或 4 个选自氮、硫或氧的杂原子的 3-至 7-元环状残基, 其中所述环状残基是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三取代, 或者
- o) R²-V-G-M,

其中 R⁰、R²、R^{4'}、R^{5'}、R8、R¹⁰、R13、R14、V、G 和 M 如式 I 中所定义, 或者

式 IV 中的结构 R²¹-N-R²-V 可以构成含有 1、2、3 或 4 个选自氮、硫或氧的杂原子的 4-至 8-元环状基团, 其中所述环状基团是未取代的或者被 R14 彼此独立地单-、二-或三-取代,

其中残基 R14 如式 I 中所定义,

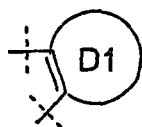
R23 是 a) 氢原子,

- b) $-(C_1-C_4)$ -烷基, 其中烷基是未取代的或者被 R13 取代 1 至 3 次,
- c) $-(C_1-C_3)$ -亚烷基-C(O)-NH-R⁰,
- d) $-(C_1-C_3)$ -亚烷基-C(O)-O-R¹⁰,
- e) 单环或二环 6-至 14-元芳基, 其中芳基被 R8 彼此独立地单-、二-或三-取代,
- f) 含有 1、2、3 或 4 个选自氮、硫或氧的杂原子的单环或二环 4-至 15-元杂环基,
- g) $-(C_1-C_3)$ -全氟亚烷基,
- h) $-(C_1-C_3)$ -亚烷基-S(O)-(C₁-C₄)-烷基,

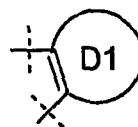
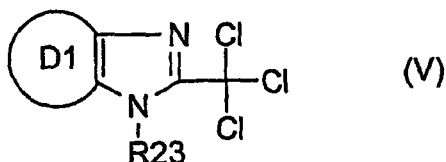
- j) $-(C_1-C_3)$ -亚烷基- $S(O)_2$ -(C_1-C_3)-烷基,
 k) $-(C_1-C_3)$ -亚烷基- $S(O)_2$ - $N(R^{4'})$ - $R^{5'}$,
 l) $-(C_1-C_3)$ -亚烷基-O-(C_1-C_4)-烷基,
 m) $-(C_0-C_3)$ -亚烷基-(C_3-C_8)-环烷基,
 n) $-(C_0-C_3)$ -亚烷基-het, 其中 het 是含有至多 1、2、3 或 4 个选自氮、硫或氧的杂原子的 3-至 7-元环状残基, 其中所述环状残基是未取代的或者被 R^{14} 彼此独立地单-、二-或三取代, 或者
 o) $-Q-R^0$,

其中 R^0 、 R^2 、 $R^{4'}$ 、 $R^{5'}$ 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 Q 、 V 、 G 和 M 如式 I 中所定义,

且



式 IV 中的结构 是含有 0、1、2、3 或 4 个选自氮、硫或氧的杂原子的 4-至 8-元饱和的、部分不饱和的或芳族环状基团, 且是未取代的或者被 R^3 取代 1、2、3、4、5 或 6 次, 其中 R^3 如式 I 中所定义, 该方法包括使式 V 化合物



其中 R^{23} 如式 IV 中所定义且式 V 中的结构 定义,

如式 IV 中所

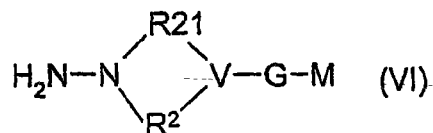
与伯胺或仲胺在水、至少一种碱和至少一种水可混溶性有机溶剂存在下反应。

本发明的另一个目的是制备式 IV 化合物的方法,

其中伯胺是

- a) NH_2-R^{21} , 其中 R^{21} 如式 IV 中所定义,

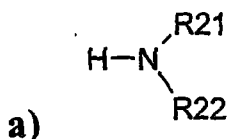
- b) $\text{NH}_2\text{-R}^2\text{-V-G-M}$, 其中 R^2 、V、G 和 M 如式 IV 中所定义,
 c) $\text{NH}_2\text{-N(R21)-R22}$, 其中 R21 和 R22 如式 IV 中所定义, 或者
 d) 式 VI 化合物



其中 R^2 、R21、V、G 和 M 如式 IV 中所定义。

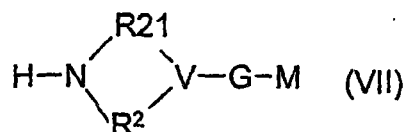
本发明的另一个目的是制备式 IV 化合物的方法,

其中仲胺是



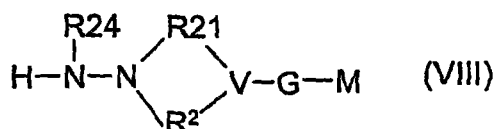
其中 R21 和 R22 如式 IV 中所定义,

- b) 式 VII 化合物



其中 R21、 R^2 、V、G 和 M 如式 IV 中所定义, 或者

- c) 式 VIII 化合物



其中 R^2 、R21、R24、V、G 和 M 如式 IV 中所定义。

向水与水可混溶性有机溶剂的混合物中引入伯胺或仲胺以开始制备式 IV 化合物。然后加入碱, 特别是碳酸氢钠, 将所得溶液或混悬液在室温下搅拌或摇动。最后, 加入固体形式的或融解在适宜有机溶剂中的式 V 化合物。然后在温度控制下搅拌或摇动所得反应混合物。适当的反应时间之后, 通过沉淀法分离式 IV 化合物, 例如通过蒸发除去有机溶剂。作为替代选择, 可以用有机溶剂萃取式 IV 化合物, 例如二氯甲烷、乙酸乙酯、甲苯、叔丁基甲基醚或乙醚。

术语“水可混溶性有机溶剂”用于表示例如下列有机溶剂: 四氢呋

喃、乙腈、二甲基亚砷、二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、丙酮或环丁砜。

术语“碱”表示固体形式或不同浓度的溶液形式的碱金属碳酸盐，例如碳酸氢钠或碳酸氢钾。基本上，所有具有与碳酸氢钠相当的碱性的无机盐、特别是碳酸氢盐均可用于上述方法。另外，术语“碱”还表示叔胺，如三乙胺或二异丙基乙基胺。

术语“伯胺”表示在氮原子上被一个残基取代的胺。术语“仲胺”表示在氮原子上被两个残基取代的胺。

式 IV 中的术语 “ $\text{-(N)}_x^{\text{R24}}$ ”，其中 x 是 0”是共价键，且当 x 是 1 时其是 -N(R24)-残基。

优选地，就本发明的反应而言，每 1mol 式 V 化合物使用 2mol 至 12mol 碱。优选地，就本发明的反应而言，每 1mol 式 V 化合物使用 1mol 至 1.5mol 伯胺或仲胺。

每 1g 式 V 化合物所用的水可混溶性有机溶剂的量一般为 5g 至 300g，优选 10g 至 200g。

反应时间一般为数分钟至 24 小时，优选 1 至 5 小时，这取决于混合物的组成和所选择的温度范围。

反应温度为 5°C 至 120°C，优选 10°C 至 35°C，特别是 25°C。在 1-取代咪唑衍生物(其中 R23 不是氢原子的化合物)的情况下，反应温度为 50°C 至 120°C，优选 70°C 至 100°C，特别是 90°C。

式 V 化合物起始物质的残余含量被降低至在所分离的式 IV 化合物中低于 0.5%。

本发明的方法的有利特征是反应时间非常短，省略额外的纯化步骤，所制备的产物的收率高和纯度高。

本发明的方法的其它有利特征是：

- 容易获得不同取代的咪唑-2-甲酸酰胺，特别是苯并咪唑-2-甲酸酰胺。当使用标准方法如苯并咪唑-2-甲酸与胺偶联时，这些结构类别的制

备是困难的。取代的苯并咪唑-2-甲酸的合成经常是艰难的。此外，苯并咪唑-2-甲酸、尤其是1-取代的苯并咪唑-2-甲酸在它们的合成期间和在典型的酰胺偶联条件下有脱羧倾向。

容易获得尚完全未知的结构类别，例如噻吩并[3,4]咪唑-2-甲酸酰胺。反应性非常低的胺、例如甚至不与相应的苯并咪唑-2-甲酰氯反应的胺、如(4-氨基-3-氟-苯基)-吡咯烷-1-基-甲酮(实施例 165)或 2-氨基-3-硝基-苯甲酸甲酯(实施例 167)也以流畅的方式反应(在非常温和的条件下)，使得可以构建特殊的咪唑-2-甲酰苯胺，其是难以通过其它现有方法合成的。例如，将 2-氨基-3-硝基-苯甲酸甲酯用甚至非空间位阻的酰氯例如乙酰氯酰化也需要大量过量的相应酰氯和升高的温度(100°C，溶剂为甲苯)。

优选的方法包括但不限于实施例中所描述的那些。

本发明的化合物是丝氨酸蛋白酶抑制剂，它们抑制凝血酶因子 Xa 和/或因子 VIIa 的活性。特别地，它们是因子 Xa 的高活性抑制剂。它们是特异性丝氨酸蛋白酶抑制剂，基本上不抑制其它不需要抑制的蛋白酶的活性。

式 I 化合物的活性例如可以在下述测定法或者本领域技术人员已知的其它测定法中测定。关于因子 Xa 的抑制作用，本发明的优选实施方式包括这样的化合物，其在下述测定法中测定的对因子 Xa 的抑制作用 $K_i < 1\text{mM}$ ，伴有或不伴有因子 VIIa 抑制作用，并且优选地基本上不抑制不需要抑制的与凝固和纤维蛋白溶解有关的其它蛋白酶的活性(使用相同浓度的抑制剂)。本发明的化合物直接抑制在凝血酶原酶复合物内或作为可溶性亚单位的因子 Xa 的催化活性或通过抑制因子 Xa 装配成凝血酶原酶复合物而间接抑制因子 Xa 的催化活性。

作为因子 Xa 和/或因子 VIIa 的抑制剂，式 I 化合物以及它们生理学上可耐受的盐和它们的前体药物一般适合用于治疗和预防因子 Xa 和/或因子 VIIa 的活性在其中发挥作用或具有所不需要的程度或者通过抑制因子 Xa 和/或因子 VIIa 或降低它们的活性能够产生有利影响的疾患，

或者适合用于预防、减轻或治愈医生希望抑制因子 Xa 和/或因子 VIIa 或降低其活性的疾患。由于因子 Xa 和/或因子 VIIa 的抑制影响凝血和纤维蛋白溶解,所以式 I 化合物以及它们生理学上可耐受的盐和它们的前体药物一般适合用于减少血液凝结,或者适合用于治疗和预防凝血系统的活性在其中发挥作用或具有所不需要的程度或者通过减少血液凝结能够产生有利影响的疾患,或者适合用于预防、减轻或治愈医生希望降低凝血系统活性的疾患。因此,本发明的特定主题是通过施用有效量的化合物 I 或其生理学上可耐受的盐或前体药物以及合适的药物制剂而减少或抑制不希望的血液凝结,特别是在个体中。

本发明还涉及用作药物(或药剂)的式 I 化合物和/或它们生理学上可耐受的盐和/或它们的前体药物;式 I 化合物和/或它们生理学上可耐受的盐和/或它们的前体药物在制备药物中的用途,所述药物用于抑制因子 Xa 和/或因子 VIIa 或者用于影响凝血、炎性反应或纤维蛋白溶解或者用于治疗或预防上文或下文提到的疾病,例如用于制备治疗和预防心血管病症、血栓栓塞性疾病或再狭窄的药物。本发明还涉及式 I 化合物和/或它们生理学上可耐受的盐和/或它们的前体药物用于抑制因子 Xa 和/或因子 VIIa 或者用于影响凝血或纤维蛋白溶解或者用于治疗或预防上文或下文提到的疾病例如用于治疗和预防心血管病症、血栓栓塞性疾病或再狭窄的用途,并涉及针对这类目的的治疗方法,包括所述治疗和预防的方法。本发明还涉及药物制剂(或药物组合物),其含有有效量的至少一种式 I 化合物和/或其生理学上可耐受的盐和/或其前体药物以及常规的药学上可接受的载体,即一种或多种药学上可接受的载体物质或赋形剂和/或辅助物质或添加剂。

本发明还涉及疾病状态的治疗,所述疾病状态例如异常血栓形成、急性心肌梗塞、不稳定型心绞痛、血栓栓塞、与溶栓治疗或经皮腔内冠状血管成形术(PTCA)有关的急性血管闭合、短暂性脑缺血发作、中风、间歇性跛行或者冠状动脉或外周动脉的旁路移植、血管腔变窄(vessel luminal narrowing)、冠状动脉或静脉血管成形术后再狭窄、长期血液

透析患者中血管通路开放的维持、在腹部、膝部或髌部手术后发生在下肢静脉中的病理性血栓形成、在腹部、膝部和髌部手术后发生在下肢静脉中的病理性血栓形成、肺血栓栓塞的风险或者在败血症性休克、某些病毒感染或癌症期间发生在血管系统中的播散性全身血管内凝血症(disseminated systemic intravascular coagulopathy)。本发明的化合物还可以用于减少炎症反应。可以用式 I 化合物治疗或预防的具体病症的实例有冠心病、心肌梗塞、心绞痛、血管再狭窄例如血管成形术如 PTCA 后的再狭窄、成人型呼吸窘迫综合征、多器官衰竭和播散性血管内凝血症。与手术有关的相关并发症的实例有血栓形成如深静脉和近端静脉血栓形成，其可以发生在手术后。

式 I 化合物以及它们生理学上可耐受的盐和它们的前体药物可以作为药物施用于动物、优选哺乳动物、特别是人以进行治疗或预防。它们可以单独施用或者彼此混合或以药物制剂形式施用，其可以经肠施用或经胃肠外施用。

药物可以口服施用，例如以丸剂、片剂、漆衣片(licquered tablet)、包衣片、颗粒剂、硬和软明胶胶囊剂、溶液剂、糖浆剂、乳剂、混悬剂或气雾剂混合物的形式口服施用。然而，也可以直肠施用，例如以栓剂形式直肠施用；或者胃肠外施用，例如以注射溶液或输液、微囊、植入物或药棒(rod)形式静脉内、肌内或皮下施用；或者经皮或局部施用，例如以软膏剂、溶液剂或酊剂形式经皮或局部施用；或者其它方式施用，例如以气雾剂或鼻喷雾剂形式施用。

本发明的药物制剂按照本身已知的和本领域技术人员熟悉的方式制备，除了式 I 化合物和/或它(它们)的生理学上可耐受的盐和/或它(它们)的前体药物以外还可以使用药学上可接受的惰性无机和/或有机载体。就丸剂、片剂、包衣片和硬明胶胶囊剂的制备而言，可能使用例如乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石粉、硬脂酸或其盐等。用于软明胶胶囊剂和栓剂的载体有例如脂肪、蜡、半固体和液体多元醇、天然油或硬化油等。用于制备溶液剂如注射溶液或制备乳剂或糖浆剂的合适载体有

例如水、盐水、醇、甘油、多元醇、蔗糖、转化糖、葡萄糖、植物油等。用于微囊、植入物或药棒的合适载体有例如羟基乙酸与乳酸的共聚物。药物制剂通常含有以重量计约 0.5% 至 90% 的式 I 化合物和/或它们生理学上可耐受的盐和/或它们的前体药物。式 I 的活性成分和/或其生理学上可耐受的盐和/或其前体药物在药物制剂中的量通常为约 0.5mg 至约 1000mg, 优选约 1mg 至约 500mg。

除了式 I 的活性成分和/或它们生理学上可接受的盐和/或前体药物以及载体物质以外, 药物制剂还可以含有添加剂, 如例如填充剂、崩解剂、粘合剂、润滑剂、湿润剂、稳定剂、乳化剂、防腐剂、甜味剂、着色剂、矫味剂、芳香剂、增稠剂、稀释剂、缓冲物质、溶剂、增溶剂、达到贮库效果的物质、改变渗透压的盐、包衣剂或抗氧化剂。它们也可以含有两种或多种式 I 化合物和/或它们生理学上可耐受的盐和/或它们的前体药物。在药物制剂含有两种或多种式 I 化合物的情况下, 各个化合物的选择可以以药物制剂的特定总药理学性质为目标。例如, 作用持续时间较短的高效化合物可以与效力较低的长效化合物组合。关于式 I 化合物中取代基选择所允许的灵活性使得可充分控制化合物的生物学与物理化学性质, 从而使得可以对这类所需的化合物进行选择。此外, 除了至少一种式 I 化合物和/或生理学上可耐受的盐和/或其前体药物以外, 药物制剂还可以含有一种或多种其它治疗或预防活性成分。

在使用式 I 化合物时, 剂量可以在宽限度内变化以适应每一个别病例中的个体状况, 这是惯用的和医师所已知的。剂量取决于例如所施用的具体化合物、所要治疗的疾病的性质和严重性、施用的方式和方案、或取决于治疗急性还是慢性疾患或者是否是进行预防。适当的剂量可以利用医药领域熟知的临床方法来确定。一般而言, 在体重约 75kg 的成年人中达到所需结果的日剂量为约 0.01mg/kg 至 100mg/kg, 优选 0.1mg/kg 至 50mg/kg, 特别是 0.1mg/kg 至 10mg/kg (在每种情况下以 mg/kg 体重计)。日剂量可以分为若干份施用, 特别是在施用较大量的情况下, 例如分为 2、3 或 4 份施用。通常, 取决于个体特性, 可能有必

要向上或向下偏离所给出的日剂量。

式 I 化合物还可以有利地用作体外抗凝剂。例如，可以使有效量的本发明的化合物与新抽取的血样接触以防止血样凝固。此外，式 I 化合物或其盐可以用于诊断目的例如体外诊断，和用作生化研究中的辅助物。例如，式 I 化合物可以在测定法中用于鉴别因子 Xa 和/或因子 VIIa 的存在或者用于以基本上纯的形式分离因子 Xa 和/或因子 VIIa。本发明化合物可以例如用放射性同位素标记，然后利用可用于检测特定标记的常规方法检测与因子 Xa 和/或因子 VIIa 结合的标记的化合物。因此，式 I 化合物或其盐可以用作探针在体内、体外或离体检测因子 Xa 和/或因子 VIIa 活性的位置或量。

此外，式 I 化合物可以用作制备其它化合物的合成中间体，特别是可以从式 I 化合物得到的其它药学活性成分，例如通过引入取代基或者对官能团进行修饰。

在下文给出的实施例中描述了制备可用于本发明的化合物的一般合成顺序。对本发明各方面的解释和实际工艺酌情进行了描述。以下实施例仅供阐述本发明，而不限制其范围或精神实质。本领域技术人员可容易地理解，实施例中所述的条件和方法的已知变化可以用于合成本发明的化合物。

应当理解，基本上不影响本发明各种实施方式活性的改变均包括在本文所公开的发明内容内。因此，以下实施例旨在举例说明但不限制本发明。

实施例

当在化合物合成的最后一步中使用酸如三氟乙酸或乙酸时，例如当用三氟乙酸除去 tBu 基团时或当在一些情况下使用含这类酸的洗脱剂通过色谱法纯化化合物时(这取决于后处理方法、例如冷冻干燥方法的细节)，部分或完全以所用酸的盐形式得到化合物，例如以乙酸盐或三氟乙酸盐或盐酸盐形式得到化合物。

所用的缩写:

叔丁基	tBu
2,2'-双(二苯膦基)-1,1'-联萘	Binap
双-(氧代-3-噁唑烷基)-磷酸氯	BOP-Cl
二亚苄基丙酮	dba
二氯甲烷	DCM
二环己基碳二亚胺	DCC
二乙基磷酸脒	DEPC
二异丙基乙基胺	DIPEA
4-二甲氨基吡啶	DMAP
N,N-二甲基甲酰胺	DMF
二甲基亚砷	DMSO
1,1'-双(二苯膦基)二茂铁	DPPF
O-(7-氯杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓	HATU
六氟磷酸盐	
N-溴琥珀酰亚胺	NBS
N-氯琥珀酰亚胺	NCS
N-碘琥珀酰亚胺	NIS
N-乙基吗啉	NEM
甲醇	MeOH
室温 20°C 至 25°C	RT
饱和	sat.
四氢呋喃	THF
三氟乙酸	TFA
O-((乙氧羰基)氧基亚甲氧基)-N,N,N',N'-四甲基	TOTU
脲鎓四氟硼酸盐	

实施例 1: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

(i) (1-异丙基-哌啶-4-基)-氨基甲酸叔丁酯

向 5.0g 哌啶-4-基-氨基甲酸叔丁酯在 15ml 甲醇中的溶液中加入 7.34ml 丙酮、3.14g $\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$ 和 0.3ml 乙酸。在室温下搅拌 16 小时后，在减压下除去溶剂，使残余物在 30ml 水与 30ml 乙酸乙酯之间分配。将有机层用饱和 Na_2CO_3 溶液、水洗涤，然后用 Na_2SO_4 干燥。在减压下除去溶剂，得到产物，为白色固体。收率: 4.8g MS (ES^+): $m/e = 243$ 。

(ii) 1-异丙基-哌啶-4-基胺

向 4.8g (1-异丙基-哌啶-4-基)-氨基甲酸叔丁酯在 15ml 甲醇中的溶液中加入 20ml 盐酸的甲醇溶液(8M)，将混合物搅拌 16 小时。在减压下除去溶剂，然后通过与甲苯共蒸发两次除去残留挥发物，得到产物。收率: 5.42g MS (ES^+): $m/e = 143$ 。

(iii) 1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

向 300mg 1H-苯并咪唑-2-甲酸在 3ml DMF 和 1ml NEt_3 中的溶液中加入 398mg 1-异丙基-哌啶-4-基胺盐酸盐和 470mg BOP-Cl，将混合物搅拌 3 小时。最后，加入 3ml 饱和 NaHCO_3 溶液，使混合物通过 chem elut® 柱过滤，用乙酸乙酯洗脱。在减压下除去溶剂后，粗产物无需进一步纯化即可进行下一反应步骤。收率: 604mg。

(iv) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

在 RT 下，向 200mg 1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺在 2ml DMF 中的溶液中加入 227mg Cs_2CO_3 和 194mg 3-溴甲基-5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑(采用 Ewing, William R.; Becker, Michael R.; Choi-Sledeski, Yong Mi; Pauls, Heinz W.; He, Wei; Condon, Stephen M.; Davis, Roderick S.; Hanney, Barbara A.; Spada, Alfred P.; Burns, Christopher J.; Jiang, John Z.; Li, Aiwen; Myers, Michael R.; Lau, Wan F.; Poli, Gregory B; PCT 国际申请(2001), 460 页. WO 0107436A2

所述的方法制备), 将混合物搅拌 16 小时。加入 5ml 水后, 使混合物通过 chem elut®柱过滤, 用乙酸乙酯洗脱。在减压下除去溶剂后, 残余物经过制备型 HPLC 纯化(C18 反相柱, 用含有 0.1% TFA 的 H₂O/MeCN 梯度洗脱)。蒸发含有产物的部分, 冻干, 得到白色固体。得到产物的三氟乙酸盐。收率: 29mg MS (ES⁺): m/e = 484, 氯代模式。

实施例 2: 1-[(4-氯-苯基氨基甲酰基)-甲基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

(i) 2-溴-N-(4-氯-苯基)-乙酰胺

在冰冷却下, 向 5g 4-氯-苯胺与 1.5ml 吡啶在 30ml 甲苯中的溶液中滴加溶解在 10ml 甲苯中的 8g 溴乙酰溴。2 小时后, 过滤分离沉淀, 从甲苯中重结晶, 得到白色固体。收率: 10g。

(ii) 1-[(4-氯-苯基氨基甲酰基)-甲基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

在 RT 下, 向 200mg 1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺在 2ml DMF 中的溶液中加入 227mg Cs₂CO₃ 和 173mg 2-溴-N-(4-氯-苯基)-乙酰胺, 将混合物搅拌 16 小时。加入 5ml 水后, 使混合物通过 chem elut®柱过滤, 用乙酸乙酯洗脱。在减压下除去溶剂后, 残余物经过制备型 HPLC 纯化(C18 反相柱, 用含有 0.1% TFA 的 H₂O/MeCN 梯度洗脱)。蒸发含有产物的部分, 冻干, 得到白色固体。得到产物的三氟乙酸盐。收率: 63mg MS (ES⁺): m/e = 454, 氯代模式。

实施例 3: 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

(i) 2-溴-N-(5-氯-吡啶-2-基)-乙酰胺

在冰冷却下, 向 5g 5-氯-吡啶-2-基胺和 1.5ml 吡啶在 30ml 甲苯中的溶液中滴加溶解在 10ml 甲苯溶液中的 8g 溴乙酰溴。2 小时后, 过滤分离沉淀, 从甲苯中重结晶, 得到白色固体。收率: 12g。

(ii) 1-[5-(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

在 RT 下, 向 200mg 1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺在 2ml DMF 中的溶液中加入 227mg Cs_2CO_3 和 174mg 2-溴-N-(5-氯-吡啶-2-基)-乙酰胺, 将混合物搅拌 16 小时。加入 5ml 水后, 将混合物通过 chem elut® 柱过滤, 用乙酸乙酯洗脱。在减压下除去溶剂后, 残余物经过制备型 HPLC 纯化(C18 反相柱, 用含有 0.1% TFA 的 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 梯度洗脱)。蒸发含有产物的部分, 冻干, 得到白色固体。得到产物的三氟乙酸盐。收率: 34mg MS (ES^+): $m/e = 455$, 氯代模式。

实施例 4: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-噻啶-4-基-哌啶-4-基)-酰胺

(i) (1-噻啶-4-基-哌啶-4-基)-氨基甲酸叔丁酯

向 395mg [1-(2-氯-噻啶-4-基)-哌啶-4-基]-氨基甲酸叔丁酯在 10ml 乙醇和 0.3ml 乙酸中的溶液中加入 20mg Pd/C (10%), 将混合物用氢净化 10 分钟。然后将混合物在 RT、氢气氛下搅拌 5 小时。加入 10ml 乙酸乙酯后, 将反应混合物通过硅藻土垫过滤。在减压下蒸发溶剂, 残余物用甲苯共蒸馏两次, 得到产物, 为白色固体。收率: 468mg。

(ii) 1-噻啶-4-基-哌啶-4-基胺

向 468mg (1-噻啶-4-基-哌啶-4-基)-氨基甲酸叔丁酯在 2ml DCM 中的溶液中加入 2ml TFA, 将混合物在 RT 下搅拌 2 小时。然后加入 10ml 甲苯, 在减压下除去溶剂。残余物用甲苯共蒸馏两次, 得到黄色油状物。得到产物的三氟乙酸盐。收率 703mg。

(iii) 1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-噻啶-4-基-哌啶-4-基)-酰胺

向 80mg 1H-苯并咪唑-2-甲酸在 1ml DMF 和 0.2ml NEt_3 中的溶液中加入 200mg 1-噻啶-4-基-哌啶-4-基胺三氟乙酸盐和 125mg BOP-Cl, 将混合物搅拌 3 小时。最后, 加入 3ml 饱和 NaHCO_3 溶液, 将混合物通过 chem elut® 柱过滤, 用乙酸乙酯洗脱。在减压下除去溶剂后, 粗产物无

需进一步纯化即可进行下一反应步骤。收率: 160mg。

(iv) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-嘧啶-4-基-哌啶-4-基)-酰胺

在 RT 下, 向 160mg 1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-嘧啶-4-基-哌啶-4-基)酰胺在 2ml DMF 中的溶液中加入 161mg Cs_2CO_3 和 138mg 3-溴甲基-5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑, 将混合物搅拌 16 小时。加入 5ml 水后, 将混合物通过 chem elut® 柱过滤, 用乙酸乙酯洗脱。在减压下除去溶剂后, 残余物经过制备型 HPLC 纯化(C18 反相柱, 用含有 0.1% TFA 的 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ 梯度洗脱)。蒸发含有产物的部分, 冻干, 得到白色固体。得到产物的三氟乙酸盐。收率: 114mg MS (ES^+): $m/e = 520$, 氯代模式。

实施例 5: a) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯

b) 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯

(i) 2-三氯甲基-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯

将 2.00g (12.0mmol) 3,4-二氨基-苯甲酸甲酯溶于 50ml 浓乙酸。然后缓慢加入 2.09ml (1.4 当量) 2,2,2-三氯亚氨基乙酸甲酯, 将所得混合物在室温下搅拌 2 小时。用 100ml 甲苯稀释混合物, 在减压下除去溶剂。将残余物用二氯甲烷吸收, 用饱和 NaHCO_3 溶液洗涤一次, 用盐水洗涤一次。将有机层用 MgSO_4 干燥, 在减压下除去溶剂, 得到纯的 2-三氯甲基-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯, 为浅棕色无定形固体。收率: 3.64g MS (ES^+): $m/e = 293$, 氯代模式。

(ii) 2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯

将 500mg (1.7mmol) 2-三氯甲基-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯加入到 548mg (1.8 当量) 1-异丙基-哌啶-4-基胺-二盐酸盐与 1.43g (10 当量) NaHCO_3 在 15ml THF 和 7.5ml H_2O 中的混合物中, 在室温下剧烈搅拌 4 小时。将反应混合物用二氯甲烷稀释, 用饱和 NaHCO_3 溶液和盐水洗

涂。将有机层用 MgSO_4 干燥，浓缩。经制备型 HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 梯度+ 0.05% 甲酸)得到纯的 2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯，为白色固体。收率: 300mg MS (ES^+): $m/e = 345$ 。

(iii) a) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯

b) 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯

将 115mg (0.33mmol) 2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯溶于 10ml DMF。随后，加入 69.2mg (1.5 当量) K_2CO_3 和 111.6mg (1.2 当量) 3-溴甲基-5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑，将所得混合物在 80°C 下搅拌 2 小时。将反应混合物用甲苯稀释，用饱和 NaHCO_3 溶液洗涤两次，用盐水洗涤一次，用无水 MgSO_4 干燥，在减压下浓缩。经制备型 RP-HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 梯度+ 0.05% 甲酸)得到标题所述两种异构体的 6:4 混合物。这些异构体可以通过 NP-HPLC 分离，使用手性固定相并用庚烷、乙醇、甲醇与二乙胺的混合物作为溶剂。通过 NOE-光谱学进行两种异构体的结构确认。

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯的收率: 52mg; MS (ES^+): $m/e = 542$, 氯代模式。

3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯的收率: 34mg; MS (ES^+): $m/e = 542$, 氯代模式。

实施例 6: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸

向 43.6mg (0.080mmol) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯在 4ml MeOH 中的溶液中加入 0.4ml 1M LiOH 水溶液，将所得混合物在 60°C

下搅拌 5 小时。通过加入 1M HCl 溶液将混合物酸化($\text{pH} \approx 2-3$), 在减压下浓缩。最后经过制备型 RP-HPLC 纯化($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 梯度+ 0.05% 甲酸), 得到纯的 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸。将产物用 0.1M HCl 溶液处理, 然后冻干, 得到相应的二盐酸盐。收率: 43mg MS (ES^+): $m/e = 528$, 氯代模式。

实施例 7: 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸

如实施例 6 所述从 20mg (0.037mmol) 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯制备 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸。收率: 18mg MS (ES^+): $m/e = 528$, 氯代模式。

实施例 8: a) 1-[2-(5-氯-噻吩-2-基)-噻唑-5-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯

b) 3-[2-(5-氯-噻吩-2-基)-噻唑-5-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯

向 80.0mg (0.23mmol) 2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯在 5ml DMF 中的溶液中加入 9.3mg 氯化钠(60%在矿物油中的混悬液)。将混合物在室温下搅拌 30 分钟, 随后加入 68.4mg (0.23mmol) 5-溴甲基-2-(5-氯-噻吩-2-基)-噻唑(采用 Ewing, William R. 等; PCT 国际申请(2001), 460 页 WO 0107436 A2 所述的方法制备)。1 小时后, 加入另外的 17.1mg (0.25 当量) 5-溴甲基-2-(5-氯-噻吩-2-基)-噻唑, 将反应混合物再搅拌 2 小时。通过小心地加入 MeOH 和水终止反应。在减压下除去溶剂, 残余物经过制备型 RP-HPLC 纯化($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 梯度+ 0.05% 甲酸)。然后利用 NP-HPLC 在手性固定相上分离两种异构

体,以庚烷、乙醇、甲醇和二乙胺的混合物作为溶剂。通过 NOE-光谱学进行两种异构体的结构确认。

1-[2-(5-氯-噻吩-2-基)-噻唑-5-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯的收率: 40mg; MS (ES^+): $m/e = 558$, 氯代模式。

3-[2-(5-氯-噻吩-2-基)-噻唑-5-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯的收率: 26mg; MS (ES^+): $m/e = 558$, 氯代模式。

实施例 9: 1-[2-(5-氯-噻吩-2-基)-噻唑-5-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸

按照实施例 6 从 40mg (0.072mmol) 1-[2-(5-氯-噻吩-2-基)-噻唑-5-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯制备 1-[2-(5-氯-噻吩-2-基)-噻唑-5-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸。得到标题化合物的二盐酸盐。收率: 23mg MS (ES^+): $m/e = 544$, 氯代模式。

实施例 10: 3-[2-(5-氯-噻吩-2-基)-噻唑-5-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸

按照实施例 6 的方法从 26mg (0.047mmol) 3-[2-(5-氯-噻吩-2-基)-噻唑-5-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯开始制备 3-[2-(5-氯-噻吩-2-基)-噻唑-5-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸。得到标题化合物的二盐酸盐。收率: 19mg MS (ES^+): $m/e = 544$, 氯代模式。

实施例 11: a) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噻唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯

b) 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噻唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基

甲酰基)-3H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯

(i) 2,3-二氨基-苯甲酸甲酯

将 3.0g (15.3mmol) 2-氨基-3-硝基-苯甲酸甲酯溶于 200ml 无水 MeOH。将溶液脱气，用氩洗若干次。加入 300mg 披钨炭(10%)，再次将混合物脱气，用氩洗若干次。最后用氩(填充氩的气囊)置换氩，将混合物在室温下搅拌 4 小时。将反应混合物经硅藻土过滤，用 150ml 甲醇洗涤滤器残余物。在减压下浓缩滤液，得到纯的 2,3-二氨基-苯甲酸甲酯，为棕色油状物。收率: 2.53g MS (ES^+): $m/e = 167$ 。

(ii) 2-三氯甲基-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯

类似于实施例 5 i)中所述的 2-三氯甲基-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯从 2.53g (15.1mmol) 2,3-二氨基-苯甲酸甲酯开始制备 2-三氯甲基-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯。收率: 4.15g MS (ES^+): $m/e = 293$ ，氯代模式。

(iii) 2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯

如实施例 5 ii)中所述从 1.82g (6.2mmol) 2-三氯甲基-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯制备 2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯。收率: 1.10g MS (ES^+): $m/e = 345$ 。

(iv) a) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯

b) 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯

通过类似于实施例 5 iii)中所述的方法从 150.0mg (0.44mmol) 2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯和 145.6mg (1.2 当量) 3-溴甲基-5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑开始获得了这两种异构体。在这种情况下，两种异构体的比例为 3:1。如实施例 5 iii)中所述，通过 NP-HPLC 分离异构体，使用手性固定相并以庚烷、乙醇、甲醇与二乙胺的混合物作为溶剂。也是通过 NOE-光谱学进行两种异构体的结构确认。

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基

甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯的收率: 105mg; MS (ES^+): $m/e = 542$, 氯代模式。

3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯的收率: 45mg; MS (ES^+): $m/e = 542$, 氯代模式。

实施例 12: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸

如实施例 6 所述从 60mg (0.111mmol) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯制备 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸。得到标题化合物的二盐酸盐。收率: 34mg MS (ES^+): $m/e = 528$, 氯代模式。

实施例 13: 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-4-甲酸

如实施例 6 所述从 20mg (0.037mmol) 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯制备 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-4-甲酸。得到标题化合物的二盐酸盐。收率: 16mg MS (ES^+): $m/e = 528$, 氯代模式。

实施例 14: 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

(i) 3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-甲酸甲酯

将 1.76g (9.16mmol) 二氯-甲氧基-乙酸甲酯加入到 1.00g (9.16mmol) 2,3-二氨基-吡啶在 40ml 甲醇中的溶液中, 在室温下搅拌。滴加 1.85g (18.32mmol) 三乙胺。完全加入后, 将反应混合物在 80°C 下搅拌 15 小

时。反应不完全，因此加入另外 1.76g 二氯-甲氧基-乙酸甲酯和 1.85g 三乙胺。再次将反应混合物在 80°C 下搅拌 8 小时。在减压下浓缩混合物，将残余物先后用乙醚和饱和 NaHCO₃ 溶液处理，然后用水洗涤，得到几乎纯的 3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-甲酸甲酯。收率: 210mg MS (ES⁺): m/e = 178。

(ii) 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-甲酸甲酯

将 100mg (0.56mmol) 3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-甲酸甲酯溶于 3ml DMF。加入 22.6mg (0.56mmol) 氯化钠(60%在矿物油中)，将混合物在室温下搅拌 30 分钟。加入 157.2mg (0.56mmol) 3-溴甲基-5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑，将所得混合物在 80°C 下搅拌 1 小时。将反应混合物冷却至室温，加入几滴水后，在减压下浓缩。HPLC-MS 分析显示有另一种异构体的存在(异构体的比例≈ 7:1)。最后经过制备型 RP-HPLC 纯化(CH₃CN/H₂O 梯度+ 0.05% 甲酸)，得到纯的 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-甲酸甲酯，为棕色无定形固体。收率: 203mg MS (ES⁺): m/e = 375，氯代模式。

(iii) 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-甲酸

将 175.0mg (0.46mmol) 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-甲酸甲酯加入到 19.6mg (0.82mmol) LiOH 在 6ml THF 与 2ml H₂O 中的溶液中。将反应混合物在 60°C 下搅拌 2 小时，冷却至室温，通过加入半浓的 HCl 溶液进行酸化(pH = 2)。滤出沉淀，用水洗涤，得到纯的 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-甲酸，为棕色结晶性固体。收率: 150 mg MS (ES⁺): m/e = 361，氯代模式。

(iv) 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

将 150.0mg (0.41mmol) 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲

基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-甲酸溶于4ml DMF。先后加入142 μ l DIPEA和151.8mg (0.41mmol) HATU, 将混合物在室温下搅拌20分钟。加入74.3mg (0.41mmol) 1-异丙基-哌啶-4-基胺-盐酸盐和另外71 μ l DIPEA, 将所得混合物在室温下搅拌3小时。在减压下浓缩, 最后经过制备型RP-HPLC纯化(CH₃CN/H₂O梯度+ 0.05%甲酸), 得到纯的3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺, 为浅棕色无定形固体。以其水合甲酸盐(hydroformiate)形式得到标题化合物。收率: 17mg MS (ES⁺): m/e = 485, 氯代模式。

实施例 15: 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯

将100.8mg (0.29mmol) 2-(异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯溶于6ml DMF。随后加入60.6mg (0.44mmol) K₂CO₃和87.5mg (0.35mmol) 2-溴-N-(5-氯-吡啶-2-基)-乙酰胺, 将所得混合物在80°C下搅拌3小时。将反应混合物用60ml 甲苯稀释, 用饱和NaHCO₃溶液和盐水洗涤。将有机层用MgSO₄干燥, 在减压下除去溶剂。残余物经过制备型HPLC纯化(CH₃CN/H₂O梯度+ 0.05%甲酸), 得到1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯, 为白色无定形固体。得到产物的水合甲酸盐。收率: 106mg MS (ES⁺): m/e = 513, 氯代模式。

实施例 16: 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸

将30mg (0.058 mmol) 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯溶于3ml 二氯甲烷, 冷却至0°C。小心地加入234 μ l 1M BBR3 (4当量)的二氯甲烷溶液, 将所得混合物在室温下搅拌16小时。在冷却下滴加3ml水, 然后加入0.7ml 1M NaOH溶液。在减压下浓缩混合物。经过制备型HPLC纯化

(CH₃CN/H₂O 梯度+ 0.05%甲酸), 得到纯的 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸。将产物用 0.1M HCl 溶液处理, 然后冻干, 得到相应的二盐酸盐。收率: 26mg MS (ES⁺): m/e = 499, 氯代模式。

实施例 17: a) 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯

b) 3-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯

将 102.3mg (0.297mmol) 2-(异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯溶于 6ml DMF。随后加入 61.6mg (0.446mmol) K₂CO₃ 和 88.9mg (0.356mmol) 2-溴-N-(5-氯-吡啶-2-基)-乙酰胺, 将所得混合物在 80°C 下搅拌 2 小时。将反应混合物用 60ml 甲苯稀释, 用饱和 NaHCO₃ 溶液和盐水洗涤。将有机层用 MgSO₄ 干燥, 在减压下除去溶剂。残余物经过制备型 HPLC 纯化(CH₃CN/H₂O 梯度+ 0.05%甲酸), 以 1.3:1 的比例得到标题中所述的两种异构体。两种异构体可以通过 NP-HPLC 分离, 使用手性固定相并以庚烷、乙醇与甲醇的混合物作为溶剂。通过 NOE-光谱学进行两种异构体的结构确认。通过用 0.1M HCl 溶液处理、然后冻干将两种异构体转化为它们的二盐酸盐。

1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯的收率: 50mg MS (ES⁺): m/e = 513, 氯代模式。

3-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯的收率: 51mg MS (ES⁺): m/e = 513, 氯代模式。

实施例 18: 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸

按照实施例 16 的方法从 27.8mg (0.047mmol) 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯开始制备 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸。得到标题化合物的二盐酸盐。收率: 15mg MS (ES^+): $m/e = 499$, 氯代模式。

实施例 19: 3-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸

按照实施例 16 的方法从 28mg (0.048mmol) 3-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯开始制备 3-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸。得到标题化合物的二盐酸盐。收率: 22mg MS (ES^+): $m/e = 499$, 氯代模式。

实施例 20: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸 1-乙氧羰基氧基-乙基酯

将 50mg (0.08mmol) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸溶于 3ml DMF。随后加入 27.6mg (0.16mmol) KI、46mg (0.33mmol) K_2CO_3 和 45 μl (0.32mmol) 碳酸 1-氯乙基酯乙基酯, 将反应混合物在 60°C 下搅拌 4 小时。浓缩反应混合物, 所得残余物经过制备型 HPLC 纯化($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 梯度+0.05%甲酸), 得到纯的 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸 1-乙氧羰基氧基-乙基酯, 为白色无定形固体。用 0.1M HCl 溶液处理, 然后冻干, 得到相应的二盐酸盐。收率: 46mg MS (ES^+): $m/e = 644$, 氯代模式。

实施例 21: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸 1-环己氧羰基氧基-乙基酯

采用实施例 20 所述的方法从 50mg (0.08mmol) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸和 61 μ l (0.32mmol) 碳酸环己基酯 1-氯乙基酯开始制备 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸 1-环己氧羰基氧基-乙基酯。得到标题化合物的二盐酸盐。收率: 47mg MS (ES^+): m/e = 698, 氯代模式。

实施例 22: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1H-苯并咪唑-2,4-二甲酸 4-[(2-羟基-乙基)-酰胺] 2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺]

将 30mg (0.057mmol) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸溶于 3ml DMF。随后加入 29 μ l (0.171mmol) DIPEA 和 21.6mg (0.057mmol) HATU。30 分钟后加入 3.5 μ l (0.057mmol) 2-氨基-乙醇和 10 μ l DIPEA, 将所得混合物在室温下搅拌 16 小时。浓缩反应混合物, 残余物经过制备型 HPLC 纯化 (CH_3CN/H_2O 梯度+ 0.05% 甲酸)。得到标题化合物的水合甲酸盐, 为白色无定形固体形式。收率: 29mg MS (ES^+): m/e = 571, 氯代模式。

实施例 23: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-4-(3-羟基-氮杂环丁烷-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

按照实施例 22 的方法从 50mg (0.08mmol) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸和 6.7mg (0.09mmol) 3-羟基-氮杂环丁烷开始制备 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-4-(3-羟基-氮杂环丁烷-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺。得到标题化合物的水合甲酸盐, 为白色无定形固体形式。收率: 51mg MS (ES^+): m/e = 583, 氯代模式。

实施例 24: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1H-苯并咪唑-2,4-二甲酸 4-[(2-羟基-乙基)-甲基-酰胺] 2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺]

按照实施例 22 的方法从 40mg (0.067mmol) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸和 5.6mg (0.075mmol) N-甲基-2-氨基乙醇开始制备 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1H-苯并咪唑-2,4-二甲酸 4-[(2-羟基-乙基)-甲基-酰胺] 2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺]。得到标题化合物的水合甲酸盐, 为白色无定形固体的形式。收率: 35mg MS (ES^+): $m/e = 585$, 氯代模式。

实施例 25: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1H-苯并咪唑-2,5-二甲酸 5-[(2-羟基-乙基)-甲基-酰胺] 2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺]

按照实施例 22 的方法从 50mg (0.08mmol) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸和 6.8mg (0.09mmol) N-甲基-2-氨基乙醇开始制备 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1H-苯并咪唑-2,5-二甲酸 5-[(2-羟基-乙基)-甲基-酰胺] 2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺]。得到标题化合物的水合甲酸盐, 为白色无定形固体的形式。收率: 43mg MS (ES^+): $m/e = 585$, 氯代模式。

实施例 26: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-5-(3-羟基-氮杂环丁烷-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

按照实施例 22 的方法从 50mg (0.08mmol) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸和 6.7mg (0.09mmol) 3-羟基-氮杂环丁烷开始制备 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-5-(3-羟基-氮杂环丁烷-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺。得到标题化合物的水合甲酸盐, 为白色无定形固体的形式。收率: 37mg MS (ES^+): $m/e = 583$, 氯代模式。

实施例 27: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸 1-乙氧羰基氧基-乙基酯

采用实施例 20 所述的方法从 50mg (0.08mmol) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-

基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸和 45 μ l (0.32mmol)碳酸 1-氯乙基酯乙基酯开始制备 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸 1-乙氧羰基氧基-乙基酯。得到标题化合物的二盐酸盐。收率: 57mg MS (ES^+): m/e = 644, 氯代模式。

实施例 28: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸 1-环己氧羰基氧基-乙基酯

采用实施例 20 所述的方法从 50mg (0.08mmol) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸和 61 μ l (0.32mmol)碳酸环己基酯 1-氯乙基酯开始制备 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸 1-环己氧羰基氧基-乙基酯。得到标题化合物的二盐酸盐。收率: 59mg MS (ES^+): m/e = 698, 氯代模式。

实施例 29: a) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-5-(2-羟基-乙磺酰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

b) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-6-(2-羟基-乙磺酰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

(i) 2-(2-三氯甲基-1H-苯并咪唑-5-磺酰基)-乙醇

将 500mg (2.31mmol) 3,4-二氯基-苯-磺酰基乙烷-2-醇溶于 10ml 浓乙酸。缓慢加入 0.4ml (1.4 当量) 2,2,2-三氯亚氯代乙酸甲酯, 将所得混合物在室温下搅拌 4 小时。将混合物用 100ml 甲苯稀释, 在减压下除去溶剂。将残余物用甲苯冲洗, 过滤, 在真空下干燥, 得到棕色结晶性固体, 就所有进一步的反应而言其是足够纯的。收率: 680mg MS (ES^+): m/e = 345, 氯代模式。

(ii) 5-(2-羟基-乙磺酰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

将 360mg (1.05mmol) 2-(2-三氯甲基-1H-苯并咪唑-5-磺酰基)-乙醇

加入到 225.4mg (1.05 当量) 1-异丙基-哌啶-4-基胺-二盐酸盐与 880mg (10 当量) NaHCO_3 在 6ml THF 与 3ml H_2O 中的混合物中, 在室温下剧烈搅拌 2 小时。将反应混合物用二氯甲烷稀释, 用饱和 NaHCO_3 溶液和盐水洗涤。将有机层用 MgSO_4 干燥, 浓缩。所得产物就进一步的反应而言是足够纯的。收率: 207mg MS (ES^+): $m/e = 395$ 。

(iii) a) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-5-(2-羟基-乙磺酰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

b) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-6-(2-羟基-乙磺酰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

将 126.2mg (0.32mmol) 5-(2-羟基-乙磺酰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺溶于 10ml DMF。随后加入 48.6mg (1.1 当量) K_2CO_3 和 89.0mg (1.0 当量) 3-溴甲基-5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑, 将所得混合物在 55°C 下搅拌 3 小时。将反应混合物用甲苯稀释, 用饱和 NaHCO_3 溶液洗涤两次, 用盐水洗涤一次, 用无水 MgSO_4 干燥, 在减压下浓缩。经制备型 RP-HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 梯度+ 0.05% 甲酸)得到标题中所述的两种异构体的 6:4 混合物。这些异构体可以通过 NP-HPLC 分离, 使用手性固定相并以庚烷、乙醇、甲醇与二乙胺的混合物作为溶剂。通过 NOE-光谱学进行两种异构体的结构确认。

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-5-(2-羟基-乙磺酰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺的收率: 79mg MS (ES^+): $m/e = 591$, 氯代模式。

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-6-(2-羟基-乙磺酰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺的收率: 59mg MS (ES^+): $m/e = 591$, 氯代模式。

实施例 30: 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-1H-苯并咪唑-2,4-二甲酸 4-[(2-羟基-乙基)-酰胺] 2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺]

按照实施例 22 的方法从 40mg (0.08mmol) 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基

甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸和 5.4mg (0.088mmol) 2-氨基乙醇开始制备 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-1H-苯并咪唑-2,4-二甲酸 4-[(2-羟基-乙基)-酰胺] 2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺]。得到标题化合物的水合甲酸盐, 为白色无定形固体的形式。收率: 34mg MS (ES⁺): m/e = 542, 氯代模式。

实施例 31: 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-1H-苯并咪唑-2,4-二甲酸 4-[(2-羟基-乙基)-甲基-酰胺] 2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺]

按照实施例 22 的方法从 50mg (0.10mmol) 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸和 8.3mg (0.11mmol) N-甲基-2-氨基乙醇开始制备 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-1H-苯并咪唑-2,4-二甲酸 4-[(2-羟基-乙基)-甲基-酰胺] 2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺]。得到标题化合物的水合甲酸盐, 为白色无定形固体的形式。收率: 30mg MS (ES⁺): m/e = 556, 氯代模式。

实施例 32: 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-4-(3-羟基-氮杂环丁烷-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

按照实施例 22 的方法从 50mg (0.10mmol) 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸和 8.1mg (0.11mmol) 3-羟基-氮杂环丁烷开始制备 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-4-(3-羟基-氮杂环丁烷-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺。得到标题化合物的水合甲酸盐, 为白色无定形固体的形式。收率: 28mg MS (ES⁺): m/e = 554, 氯代模式。

实施例 33: 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸 1-乙氧羰基氧基-乙基酯

按照实施例 20 的方法从 50mg (0.10mmol) 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸和 61.2mg (0.401mmol) 碳酸 1-氯乙基酯乙基酯开始制备 1-[(5-氯-吡啶-2-

基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸 1-乙氧羰基氧基-乙基酯。得到标题化合物的水合甲酸盐, 为白色无定形固体的形式。收率: 38mg MS (ES^+): $m/e = 615$, 氯代模式。

实施例 34: 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸 1-环己氧羰基氧基-乙基酯

按照实施例 20 的方法从 50mg (0.10mmol) 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸和 82.8mg (0.401mmol) 碳酸环己基酯 1-氯乙基酯开始制备 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸 1-环己氧羰基氧基-乙基酯。得到标题化合物的水合甲酸盐, 为白色无定形固体的形式。收率: 46mg MS (ES^+): $m/e = 669$, 氯代模式。

实施例 35: 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸 [4-(3-氧代-吗啉-4-基)-苯基]-酰胺

(i) 4-(4-硝基-苯基)-吗啉

将 24.5g 吗啉与 13.3g 1-氟-4-硝基-苯在 30ml DMSO 中的混合物加热至 100°C 达 4 小时。将该溶液倒在 300ml 水上, 过滤收集所得沉淀, 得到浅黄色结晶性产物, 将其在减压下干燥。收率: 19.7g。

(ii) 4-(4-硝基-苯基)-吗啉-3-酮

在 RT 下, 向 10g 4-(4-硝基-苯基)-吗啉在 200ml DCM 中的溶液中小心地加入 32g 氯化苄基三乙基铵和 22.7g 高锰酸钾(325 目)。在 RT 下搅拌 1 小时后, 将反应混合物加热至回流达 10 小时。然后在冰冷却和剧烈搅拌下加入 95g Na_2SO_3 在 450ml 水中的溶液。将混合物通过硅藻土垫过滤, 在减压下浓缩滤液。将黄色固体与 250ml 水一起搅拌, 通过过滤收集所沉淀的产物。该粗产物经过硅胶色谱法纯化, 用 DCM/MeOH 100% → 50% 梯度洗脱。合并含有产物的部分, 在减压下蒸发溶剂。收率: 2.6g。

(iii) 4-(4-氨基-苯基)-吗啉-3-酮

向 2.6g 4-(4-硝基-苯基)-吗啉-3-酮在 350ml 乙酸乙酯与 17ml 乙醇中的溶液中加入 13.2g SnCl_2 二水合物, 将反应混合物加热至回流达 2 小时。然后在冷却至 RT 后, 将混合物搅拌 16 小时。通过过滤收集所沉淀的产物, 就下一反应步骤而言其是足够纯的。收率: 2.07g。

(iv) 1H-苯并咪唑-2-甲酸[4-(3-氧代-吗啉-4-基)-苯基]-酰胺

向 100mg 1H-苯并咪唑-2-甲酸与 118mg 4-(4-氨基-苯基)-吗啉-3-酮在 2ml DCM 中的溶液中加入 157mg BOP-Cl 和 0.3ml NEt_3 , 将混合物在 RT 下搅拌 16 小时。然后在将反应混合物用 20ml 水稀释后, 通过过滤收集所沉淀的产物。粗产物无需进一步纯化即可进行下一反应步骤。收率: 122mg。

(v) 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸[4-(3-氧代-吗啉-4-基)-苯基]-酰胺

在 RT 下, 向 50mg 1H-苯并咪唑-2-甲酸[4-(3-氧代-吗啉-4-基)-苯基]-酰胺在 2ml DMF 中的溶液中加入 49mg Cs_2CO_3 和 37mg 2-溴-N-(5-氯-吡啶-2-基)-乙酰胺, 将反应混合物搅拌 2 小时。然后, 在 RT 下加入另外 20mg Cs_2CO_3 和 30mg 2-溴-N-(5-氯-吡啶-2-基)-乙酰胺, 将反应混合物再搅拌 2 小时。用 20ml 水稀释反应混合物, 通过过滤收集所沉淀的产物。将产物用 3ml 稀 HCl 吸收, 冻干, 得到白色固体。得到产物的盐酸盐。收率: 128mg MS (ES^+): $m/e = 505$, 氯代模式。

实施例 36: 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-[4-(3-氧代-吗啉-4-基)-苯基氨基甲酰基]-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯

(i) 2-[4-(3-氧代-吗啉-4-基)-苯基氨基甲酰基]-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯

将 69.4mg (0.236mmol) 2-三氯甲基-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯在 2ml THF 中的溶液缓慢加入到含有 50mg (0.26mmol) 4-(4-氨基-苯基)-吗啉-3-酮、220mg (2.62mmol) NaHCO_3 、8ml THF 与 3ml H_2O 的混合物中。将混合物在室温下剧烈搅拌 3 小时, 用 50ml CH_2Cl_2 稀释, 用 30ml 饱

和 NaHCO_3 溶液洗涤。用 50ml CH_2Cl_2 萃取水溶液，将合并的有机层用 MgSO_4 干燥，在减压下浓缩，得到棕色固体，就下面的反应而言其是足够纯的。收率：72mg MS (ES^+): $m/e = 395$ 。

(ii) 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-[4-(3-氧代-吗啉-4-基)-苯基氨基甲酰基]-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯

将 72.0mg (0.183mmol) 2-[4-(3-氧代-吗啉-4-基)-苯基氨基甲酰基]-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯溶于 7ml DMF。随后加入 37.8mg (0.274mmol) K_2CO_3 和 54.6mg (0.219mmol) 2-溴-N-(5-氯-吡啶-2-基)-乙酰胺，将所得混合物在 80°C 下搅拌 4 小时。将混合物用 200ml 甲苯稀释，用 50ml 饱和 NaHCO_3 溶液洗涤。产物不能完全溶于甲苯，因此不得不加入乙酸乙酯。将有机层用盐水洗涤，用无水 MgSO_4 干燥，在减压下浓缩。残余物经过制备型 HPLC 纯化($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 梯度+ 0.05% 甲酸)，得到 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-[4-(3-氧代-吗啉-4-基)-苯基氨基甲酰基]-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯，为浅棕色无定形固体。收率：46mg MS (ES^+): $m/e = 563$ ，氯代模式。

实施例 37: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸[4-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-苯基]-酰胺

(i) 1-(4-硝基-苯基)-1H-吡啶-4-酮

将 10.1g 吡啶-4-醇、10g 1-氯-4-硝基-苯与 46.1g Cs_2CO_3 在 30ml DMF 中的混合物在 RT 下搅拌 2 小时。将该溶液倒在 300ml 水上，通过过滤收集所得沉淀，得到浅黄色结晶性产物，将其在减压下干燥。收率：11.2g。

(ii) 1-(4-氨基-苯基)-1H-吡啶-4-酮

向 10g 1-(4-硝基-苯基)-1H-吡啶-4-酮在 510ml 乙酸乙酯与 26ml 乙醇中的溶液中加入 52.1g SnCl_2 二水合物，将反应混合物加热至回流达 6 小时。然后，在冷却至 RT 后，在减压下除去溶剂。将残余物用 100ml NaHCO_3 水溶液吸收，加入 200ml 乙酸乙酯。滤出无机沉淀，用乙酸乙

酯洗涤固体。分离有机层后，用乙酸乙酯(2 × 100ml)和 DCM (3 × 150ml)萃取滤液的水层。将合并的有机层用 Na₂SO₄ 干燥，在减压下除去溶剂。剩余产物就下一反应步骤而言是足够纯的。收率: 6g。

(iii) 2-三氯甲基-1H-苯并咪唑

在 RT 下，向 10g 苯-1,2-二胺在 250ml 乙酸中的溶液中滴加 22.8g 2,2,2-三氯-亚氯代乙酸甲酯。2 小时后加入 500ml 甲苯，在减压下除去溶剂。将残余物再用甲苯共蒸馏两次。在减压下干燥后，产物就下一反应步骤而言是足够纯的。收率: 25g。

(iv) 1H-苯并咪唑-2-甲酸[4-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-苯基]-酰胺

将 769mg 2-三氯甲基-1H-苯并咪唑在 10ml THF 中的溶液缓慢加入到含有 304mg 1-(4-氨基-苯基)-1H-吡啶-4-酮、1.3g NaHCO₃、40ml THF 与 15ml H₂O 的混合物中。将混合物在室温下剧烈搅拌 3 小时，用 200ml CH₂Cl₂ 稀释，用 40ml 饱和 NaHCO₃ 溶液洗涤。用 CH₂Cl₂ (3 × 200ml) 萃取水溶液，将合并的有机层用 MgSO₄ 干燥，在减压下浓缩，得到棕色固体，就下面的反应而言其是足够纯的。收率: 598mg。

(v) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸[4-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-苯基]-酰胺

在 RT 下，向 192mg 1H-苯并咪唑-2-甲酸[4-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-苯基]-酰胺在 10ml DMF 中的溶液中加入 120mg K₂CO₃ 和 194mg 3-溴甲基-5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑，将混合物在 70°C 下加热 2 小时。加入 30ml 水后，用乙酸乙酯(3 × 100ml)萃取混合物。将合并的有机相用 Na₂SO₄ 干燥后，在减压下除去溶剂，残余物经过制备型 HPLC 纯化(C18 反相柱，用含有 0.1% TFA 的 H₂O/MeCN 梯度洗脱)。蒸发含有产物的部分，冻干，得到白色固体。得到产物的三氟乙酸盐。收率: 70mg MS (ES⁺): m/e = 528, 氯代模式。

实施例 38: 1-(3-甲氧基-苄基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸[4-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-苯基]-酰胺

类似于实施例 37 制备标题化合物, 区别在于在烷基化步骤中使用 1-溴甲基-3-甲氧基-苯代替 3-溴甲基-5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑。MS (ES^+): $m/e = 451$ 。

实施例 39: 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸 [4-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-苯基]-酰胺

类似于实施例 37 制备标题化合物, 区别在于在烷基化步骤中使用 2-溴-N-(5-氯-吡啶-2-基)-乙酰胺代替 3-溴甲基-5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑。MS (ES^+): $m/e = 499$, 氯代模式。

实施例 40: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸 (8-甲基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-酰胺

类似于实施例 37 制备标题化合物, 区别在于在步骤(iv)中使用 8-甲基-8-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基胺盐酸盐代替 1-(4-氨基-苯基)-1H-吡啶-4-酮。MS (ES^+): $m/e = 482$, 氯代模式。

实施例 41: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸 [4-(2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基)-苯基]-酰胺

(i) 1-(4-硝基-苯基)-1H-嘧啶-2,4-二酮

将 3.5g 1H-嘧啶-2,4-二酮、3g 1-氯-4-硝基-苯与 13.8g Cs_2CO_3 在 60ml DMF 中的混合物加热至 80°C 达 12 小时。将该溶液倒在 200ml 水上, 通过过滤收集所得沉淀, 得到浅黄色结晶性产物, 将其在减压下干燥。收率: 2.6g。

(ii) 1-(4-氨基-苯基)-1H-嘧啶-2,4-二酮

在氮气氛下, 向 1.4g 1-(4-硝基-苯基)-1H-嘧啶-2,4-二酮在 120ml MeOH 中的溶液中引入 15g 阮内镍(用 MeOH 洗涤三次)。然后加入 15ml 7M NH_3 在 MeOH 中的溶液。用氢气氛代替氮气氛, 将混合物在 RT、常压下氢化。2 小时后, 将反应混合物通过硅藻土垫过滤。在减压下除

去溶剂，残余物无需进一步纯化即可进行下一反应步骤。收率：502mg。

(iii) 1H-苯并咪唑-2-甲酸[4-(2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基)-苯基]-酰胺

类似于实施例 37 步骤(iv)制备标题化合物，区别在于使用 1-(4-氨基-苯基)-1H-嘧啶-2,4-二酮代替 1-(4-氨基-苯基)-1H-吡啶-4-酮。MS (ES^+): $m/e = 348$ 。

(iv) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噻唑-3-基甲基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸[4-(2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基)-苯基]-酰胺

类似于实施例 37 步骤(iv)制备标题化合物，区别在于使用 1H-苯并咪唑-2-甲酸[4-(2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基)-苯基]-酰胺代替 1H-苯并咪唑-2-甲酸[4-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-苯基]-酰胺。MS (ES^+): $m/e = 545$ ，氯代模式。

实施例 42: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噻唑-3-基甲基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸[4-(2-氧代-噻唑烷-3-基)-苯基]-酰胺

类似于实施例 41 标题化合物，区别在于在步骤(i)中使用噻唑烷-2-酮代替 1H-嘧啶-2,4-二酮。MS (ES^+): $m/e = 520$ ，氯代模式。

实施例 43: 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸[4-(2-氧代-噻唑烷-3-基)-苯基]-酰胺

类似于实施例 41 制备标题化合物，区别在于使用噻唑烷-2-酮和 2-溴-N-(5-氯-吡啶-2-基)-乙酰胺代替 1H-嘧啶-2,4-二酮(步骤(i))和 3-溴甲基-5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噻唑(步骤(iv))。MS (ES^+): $m/e = 490$ ，氯代模式。

实施例 44: 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸[4-(2,4-二氧代-3,4-二氢-2H-嘧啶-1-基)-苯基]-酰胺

类似于实施例 41 制备标题化合物，区别在于在烷基化步骤中使用

2-溴-N-(5-氯-吡啶-2-基)-乙酰胺代替 3-溴甲基-5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑。MS (ES⁺): m/e = 516, 氯代模式。

实施例 45: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸[4-(4-氧代-哌啶-1-基)-苯基]-酰胺

类似于实施例 41 制备标题化合物, 区别在于在步骤(i)中使用哌啶-4-酮盐酸盐代替 1H-嘧啶-2,4-二酮。MS (ES⁺): m/e = 532, 氯代模式。

实施例 46: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸[4-(1,1-二氧代-1 λ 6-硫吗啉-4-基)-苯基]-酰胺

(i) [4-(1,1-二氧代-1 λ 6-硫吗啉-4-基)-苯基]-氨基甲酸叔丁酯

将 408mg (4-氨基-苯基)-氨基甲酸叔丁酯与 254mg 乙烯磺酰基-乙烯在 4ml EtOH 中的溶液在 140°C、微波照射(100W, CEM Discover™ 仪器)下加热 30 分钟。然后, 在冷却至 RT 后, 在减压下除去溶剂, 在真空中干燥残余物。将粗产物进行下一反应步骤。收率: 0.64g。

(ii) 4-(1,1-二氧代-1 λ 6-硫吗啉-4-基)-苯胺

将 640mg [4-(1,1-二氧代-1 λ 6-硫吗啉-4-基)-苯基]-氨基甲酸叔丁酯在 30ml DCM 与 30ml TFA 中的溶液在 RT 下放置 16 小时。然后, 在加入 100ml 甲苯后, 在减压下除去溶剂, 在真空中干燥残余物。得到产物的三氟乙酸盐。收率: 0.44g。

(iii) 1H-苯并咪唑-2-甲酸[4-(1,1-二氧代-1 λ 6-硫吗啉-4-基)-苯基]-酰胺

类似于实施例 37 步骤(iv)制备标题化合物, 区别在于使用 4-(1,1-二氧代-1 λ 6-硫吗啉-4-基)-苯胺代替 1-(4-氨基-苯基)-1H-吡啶-4-酮。

(iv) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸[4-(1,1-二氧代-1 λ 6-硫吗啉-4-基)-苯基]-酰胺

类似于实施例 37 步骤(v)制备标题化合物, 区别在于使用 1H-苯并咪唑-2-甲酸[4-(1,1-二氧代-1 λ 6-硫吗啉-4-基)-苯基]-酰胺代替 1H-苯并咪唑-2-甲酸[4-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-苯基]-酰胺。MS (ES⁺): m/e = 568, 氯代模式。

实施例 47: 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸[4-(1,1-二氧化-1 λ 6-硫吗啉-4-基)-苯基]-酰胺

类似于实施例 46 制备标题化合物, 区别在于使用 2-溴-N-(5-氯-吡啶-2-基)-乙酰胺代替 3-溴甲基-5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑(步骤(iv)). MS (ES^+): $m/e = 500$, 氯代模式。

实施例 48: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸[4-(2-氧代-2H-吡嗪-1-基)-苯基]-酰胺

(i) 1-(4-硝基-苯基)-1H-吡嗪-2-酮

将 632mg 吡嗪-2-醇钠、720mg 1-氟-4-硝基-苯与 3.3g CS_2CO_3 在 13ml DMF 中的混合物加热至 35°C 达 6 小时。将该溶液倒在 300ml 水上, 通过过滤收集所得沉淀, 得到浅黄色结晶性产物, 将其在减压下干燥。收率: 545mg。

(ii) 1-(4-氨基-苯基)-1H-吡嗪-2-酮

向 520mg 1-(4-硝基-苯基)-1H-吡嗪-2-酮在 26ml 乙酸乙酯与 1.3ml 乙醇中的溶液中加入 2.7g $SnCl_2$ 二水合物, 将反应混合物加热至回流达 6 小时。然后, 在冷却至 RT 后, 将混合物搅拌 16 小时。通过过滤收集沉淀的产物, 就下一反应步骤而言其是足够纯的。收率: 450mg。

(iii) 1H-苯并咪唑-2-甲酸[4-(2-氧代-2H-吡嗪-1-基)-苯基]-酰胺

类似于实施例 37 步骤(iv)制备标题化合物, 区别在于使用 1-(4-氨基-苯基)-1H-吡嗪-2-酮代替 1-(4-氨基-苯基)-1H-吡啶-4-酮。收率: 513mg。

(iv) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸[4-(2-氧代-2H-吡嗪-1-基)-苯基]-酰胺

类似于实施例 37 步骤(v)制备标题化合物, 区别在于使用 1H-苯并咪唑-2-甲酸[4-(2-氧代-2H-吡嗪-1-基)-苯基]-酰胺代替 1H-苯并咪唑-2-甲酸[4-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-苯基]-酰胺。MS (ES^+): $m/e = 529$, 氯代模式。

实施例 49: 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸[4-(2-氧代-2H-吡嗪-1-基)-苯基]-酰胺

类似于实施例 48 制备标题化合物, 区别在于使用 2-溴-N-(5-氯-吡啶-2-基)-乙酰胺代替 3-溴甲基-5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑。MS (ES⁺): m/e = 500, 氯代模式。

实施例 50: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸[4-(2-氧代-吡嗪-1-基)-苯基]-酰胺

(i) 1-(4-氨基-苯基)-吡嗪-2-酮

在氮气氛下, 向 670mg 1-(4-硝基-苯基)-1H-吡嗪-2-酮在 100ml MeOH 中的溶液中引入 8g 阮内镍(用 MeOH 洗涤三次)。然后加入 10ml 7M NH₃ 在 MeOH 中的溶液。用氢气氛代替氮气氛, 将混合物在 RT、常压下氢化。2 小时后, 将反应混合物通过硅藻土垫过滤。在减压下除去溶剂, 残余物无需进一步纯化即可进行下一反应步骤。收率: 464mg。

(ii) 4-(4-氨基-苯基)-3-氧代-吡嗪-1-甲酸叔丁酯

在 RT 下, 向 464mg 1-(4-氨基-苯基)-吡嗪-2-酮与 30mg DMAP 在 15ml 乙腈中的溶液中加入 794mg 二碳酸二叔丁酯。2 小时后在减压下除去溶剂, 将残余物用 200ml 乙酸乙酯吸收。将有机相用水和盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 在减压下除去溶剂。收率: 547mg。

(iii) 4-{4-[(1H-苯并咪唑-2-羰基)-氨基]-苯基}-3-氧代-吡嗪-1-甲酸叔丁酯

类似于实施例 37 步骤(iv)制备标题化合物, 区别在于使用 4-(4-氨基-苯基)-3-氧代-吡嗪-1-甲酸叔丁酯代替 1-(4-氨基-苯基)-1H-吡啶-4-酮。收率: 160mg。

(iv) 4-[4-({1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1H-苯并咪唑-2-羰基}-氨基)-苯基]-3-氧代-吡嗪-1-甲酸叔丁酯

类似于实施例 37 步骤(v)制备标题化合物, 区别在于使用 4-{4-[(1H-苯并咪唑-2-羰基)-氨基]-苯基}-3-氧代-吡嗪-1-甲酸叔丁酯代替 1H-苯并咪唑-2-甲酸[4-(4-氧代-4H-吡啶-1-基)-苯基]-酰胺。MS (ES⁺): m/e = 633,

氯代模式。

(v) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸[4-(2-氧代-哌嗪-1-基)-苯基]-酰胺

将 150mg 4-[4-({1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1H-苯并咪唑-2-羧基}-氨基)-苯基]-3-氧代-哌嗪-1-甲酸叔丁酯在 30ml DCM 与 10ml TFA 中的溶液在 RT 下放置 16 小时。然后，在加入 100ml 甲苯后，在减压下除去溶剂，残余物经过制备型 HPLC 纯化(C18 反相柱，用含有 0.1% TFA 的 H₂O/MeCN 梯度洗脱)。蒸发含有产物的部分，冻干，得到白色固体。得到产物的三氟乙酸盐。收率: 84mg MS (ES⁺): m/e = 533, 氯代模式。

实施例 51: 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸[4-(2-氧代-哌嗪-1-基)-苯基]-酰胺

类似于实施例 50 制备标题化合物，区别在于使用 2-溴-N-(5-氯-吡啶-2-基)-乙酰胺代替 3-溴甲基-5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑。MS (ES⁺): m/e = 504, 氯代模式。

实施例 52: 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-4-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸[4-(3-氧代-吗啉-4-基)-苯基]-酰胺

(i) 2-(2-甲氧基-乙氧基)-6-硝基-苯胺

将 5g 2-氨基-3-硝基-苯酚、4.5g 1-溴-2-甲氧基-乙烷、4.4g K₂CO₃ 在 50ml DMF 中的溶液加热至 60°C 达 16 小时。然后加入 50ml 水，用乙酸乙酯(3 × 100ml)萃取混合物。将合并的有机层用 MgSO₄ 干燥，在减压下除去溶剂。剩余产物就下一反应步骤而言是足够纯的。收率: 5.8g.

(ii) 3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯-1,2-二胺

向 1g 2-(2-甲氧基-乙氧基)-6-硝基-苯胺在 10ml 乙酸乙酯与 3ml 乙醇中的溶液中加入 4.4g SnCl₂ 二水合物，将反应混合物加热至回流达 6 小时。然后，在冷却后，加入 50ml 2M NaOH，过滤无机沉淀，用乙酸

乙酯充分洗涤。用乙酸乙酯(3 × 100ml)萃取滤液,将合并的有机层用MgSO₄干燥,在减压下除去溶剂。剩余产物就下一反应步骤而言是足够纯的。收率: 640mg。

(iii) 4-(2-甲氧基-乙氧基)-2-三氯甲基-1H-苯并咪唑

类似于实施例 37 步骤(iii)制备标题化合物,区别在于使用 3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯-1,2-二胺代替苯-1,2-二胺。

(iv) 4-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸[4-(3-氧代-吗啉-4-基)-苯基]-酰胺

类似于实施例 37 步骤(iv)制备标题化合物,区别在于使用 4-(2-甲氧基-乙氧基)-2-三氯甲基-1H-苯并咪唑代替 2-三氯甲基-1H-苯并咪唑。MS (ES⁺): m/e = 411。

(v) 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-4-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸[4-(3-氧代-吗啉-4-基)-苯基]-酰胺

类似于实施例 35 步骤(v)制备标题化合物,区别在于使用 4-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸[4-(3-氧代-吗啉-4-基)-苯基]-酰胺代替 1H-苯并咪唑-2-甲酸[4-(3-氧代-吗啉-4-基)-苯基]-酰胺。MS (ES⁺): m/e = 579, 氯代模式。

实施例 53: 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-[4-(3-氧代-吗啉-4-基)-苯基氨基甲酰基]-1H-苯并咪唑-4-甲酸

将 127mg (0.20mmol) 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-[4-(3-氧代-吗啉-4-基)-苯基氨基甲酰基]-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯溶于 15ml CH₂Cl₂。在 0°C 下加入 1.8ml (1.8mmol) 1M BBR3 溶液。将反应混合物在室温下搅拌 24 小时。因为转化不完全,加入另外 0.9ml (0.9mmol) 1M BBR3 溶液。在室温下搅拌 24 小时后,浓缩反应混合物,经过制备型 HPLC 纯化(CH₃CN/H₂O 梯度+ 0.05% 甲酸)。得到 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-[4-(3-氧代-吗啉-4-基)-苯基氨基甲酰基]-1H-苯并咪唑-4-甲酸,为浅棕色无定形固体。收率: 73mg MS (ES⁺): m/e = 549, 氯代模式。

实施例 54: 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-5-(3-羟基-氮杂环丁烷-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

按照实施例 22 的方法从 50mg (0.10mmol) 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸和 8.1mg (0.11mmol) 3-羟基-氮杂环丁烷开始制备 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-5-(3-羟基-氮杂环丁烷-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺。得到标题化合物的甲酸盐(formiate), 为白色无定形固体的形式。收率: 10mg MS (ES^+): $m/e = 552$, 氯代模式。

实施例 55: 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-6-(3-羟基-氮杂环丁烷-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

按照实施例 22 的方法从 50mg (0.10mmol) 3-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸和 8.1mg (0.11mmol) 3-羟基-氮杂环丁烷开始制备 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-6-(3-羟基-氮杂环丁烷-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺。得到标题化合物的甲酸盐, 为白色无定形固体的形式。收率: 27mg MS (ES^+): $m/e = 552$, 氯代模式。

实施例 56: 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-1H-苯并咪唑-2,5-二甲酸 5-[(2-羟基-乙基)-酰胺] 2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺]

按照实施例 22 的方法从 50mg (0.10mmol) 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸和 6.8mg (0.11mmol) 2-氨基-乙醇开始制备 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-1H-苯并咪唑-2,5-二甲酸 5-[(2-羟基-乙基)-酰胺] 2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺]。得到标题化合物的甲酸盐, 为白色无定形固体的形式。收率: 4mg MS (ES^+): $m/e = 542$, 氯代模式。

实施例 57: 3-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-3H-苯并咪唑-2,5-二甲

酸 5-[(2-羟基-乙基)-酰胺] 2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺]

按照实施例 22 的方法从 50mg (0.10mmol) 3-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸和 6.7mg (0.11mmol) 2-氨基-乙醇开始制备 3-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-3H-苯并咪唑-2,5-二甲酸 5-[(2-羟基-乙基)-酰胺] 2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺]。得到标题化合物的甲酸盐, 为白色无定形固体的形式。收率: 18mg MS (ES⁺): m/e = 542, 氯代模式。

实施例 58: 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-1H-苯并咪唑-2,5-二甲酸 5-[(2-羟基-乙基)-甲基-酰胺] 2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺]

按照实施例 22 的方法从 50mg (0.10mmol) 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸和 8.3mg (0.11mmol) N-甲基-2-氨基乙醇开始制备 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-1H-苯并咪唑-2,5-二甲酸 5-[(2-羟基-乙基)-甲基-酰胺] 2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺]。得到标题化合物的甲酸盐, 为白色无定形固体的形式。收率: 23mg MS (ES⁺): m/e = 556, 氯代模式。

实施例 59: 3-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-3H-苯并咪唑-2,5-二甲酸 5-[(2-羟基-乙基)-甲基-酰胺] 2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺]

按照实施例 22 的方法从 50mg (0.10mmol) 3-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸和 8.3mg (0.11mmol) N-甲基-2-氨基乙醇开始制备 3-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-3H-苯并咪唑-2,5-二甲酸 5-[(2-羟基-乙基)-甲基-酰胺] 2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺]。得到标题化合物的甲酸盐, 为白色无定形固体的形式。收率: 32mg MS (ES⁺): m/e = 556, 氯代模式。

实施例 60: 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸 1-环己氧羰基氧基-乙基酯

按照实施例 20 的方法从 50mg (0.10mmol) 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸和 82.8mg (0.40mmol) 碳酸环己基酯 1-氯乙基酯开始制备 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸 1-环己氧羰基氧基-乙基酯。得到标题化合物的二盐酸盐, 为白色无定形固体的形式。收率: 27mg MS (ES⁺): m/e = 669, 氯代模式。

实施例 61: 3-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸 1-环己氧羰基氧基-乙基酯

按照实施例 20 的方法从 50mg (0.10mmol) 3-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸和 82.8mg (0.40mmol) 碳酸环己基酯 1-氯乙基酯开始制备 3-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸 1-环己氧羰基氧基-乙基酯。得到标题化合物的二盐酸盐, 为白色无定形固体的形式。收率: 49mg MS (ES⁺): m/e = 669, 氯代模式。

实施例 62: 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸 1-乙氧羰基氧基-乙基酯

按照实施例 20 的方法从 50mg (0.10mmol) 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸和 61.2mg (0.40mmol) 碳酸 1-氯乙基酯乙基酯开始制备 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸 1-乙氧羰基氧基-乙基酯。得到标题化合物的二盐酸盐, 为白色无定形固体的形式。收率: 21mg MS (ES⁺): m/e = 615, 氯代模式。

实施例 63: 3-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸 1-乙氧羰基氧基-乙基酯

按照实施例 20 的方法从 50mg (0.10mmol) 3-[(5-氯-吡啶-2-基氨基

甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸和 61.2mg (0.40mmol) 碳酸 1-氯乙基酯乙基酯开始制备 3-[5-(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸 1-乙氧羰基氧基-乙基酯。得到标题化合物的二盐酸盐, 为白色无定形固体的形式。收率: 42mg MS (ES⁺): m/e = 615, 氯代模式。

实施例 64: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸 2-羟基-乙基酯

将 50mg (0.08mmol) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸溶于 4ml DMF。随后加入 20mg DMAP、34.3mg (0.16mmol) DCC 和 46 μ l (0.83mmol) 乙二醇。将所得混合物在 60°C 下搅拌 8 小时, 然后在减压下浓缩。剩余残余物经过制备型 HPLC 纯化(CH₃CN/H₂O 梯度+ 0.05%甲酸), 得到纯的 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸 2-羟基-乙基酯, 为白色无定形固体。用 0.1M HCl 溶液处理, 然后冻干, 得到相应的二盐酸盐。收率: 22mg MS (ES⁺): m/e = 572, 氯代模式。

实施例 65: 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸 2-羟基-乙基酯

将 50mg (0.08mmol) 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸溶于 10ml CH₂Cl₂。随后加入 3mg DMAP、23mg (0.11mmol) DCC 和 46 μ l (0.83mmol) 乙二醇。将所得混合物在室温下搅拌 16 小时, 然后在减压下浓缩。剩余残余物经过制备型 HPLC 纯化(CH₃CN/H₂O 梯度+ 0.05%甲酸), 得到纯的 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸 2-羟基-乙基酯, 为白色无定形固体。用 0.1M HCl 溶液处理, 然后冻干, 得到相应的二盐酸盐。收率: 44mg MS (ES⁺): m/e = 572, 氯代模式。

实施例 66: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噻唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸羧甲基酯

将 50mg (0.08mmol) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噻唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸溶于 6ml DMF。随后加入 27.6mg KI、126.5mg (0.88mmol) K_2CO_3 和 62.8mg (0.64mmol) 氯乙酸。将所得混合物在 60°C 下搅拌 8 小时。加入另外 92mg K_2CO_3 和 62.8mg (0.64mmol) 氯乙酸。在 60°C 下另外 8 小时后，在减压下浓缩反应混合物。剩余残余物经过制备型 HPLC 纯化(CH_3CN/H_2O 梯度+ 0.05% 甲酸)，得到纯的 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噻唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸羧甲基酯，为白色无定形固体。用 0.1M HCl 溶液处理，然后冻干，得到相应的二盐酸盐。收率: 21mg MS (ES^+): $m/e = 586$ ，氯代模式。

实施例 67: 1-(3-甲氧基-苄基)-2-[4-(3-氧代-吗啉-4-基)-苄基氨基甲酰基]-1H-苯并咪唑-4-甲酸

(i) 1-(3-甲氧基-苄基)-2-[4-(3-氧代-吗啉-4-基)-苄基氨基甲酰基]-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯

将 366.5.0mg (0.929mmol) 2-[4-(3-氧代-吗啉-4-基)-苄基氨基甲酰基]-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯溶于 15ml DMF。先后加入 192.6mg (1.394mmol) K_2CO_3 和 156.1 μ l (1.394mmol) 1-溴甲基-3-甲氧基-苯，将所得混合物在 80°C 下搅拌 4 小时。将混合物用 300ml 甲苯稀释，用 50ml 饱和 $NaHCO_3$ 溶液洗涤。产物不能完全溶于甲苯，因此不得不加入乙酸乙酯。将有机层用盐水洗涤，用无水 $MgSO_4$ 干燥，在减压下浓缩。残余物经过制备型 HPLC 纯化(CH_3CN/H_2O 梯度+ 0.05% 甲酸)(异构体的分离)，得到 1-(3-甲氧基-苄基)-2-[4-(3-氧代-吗啉-4-基)-苄基氨基甲酰基]-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯，为浅棕色无定形固体。收率: 150mg MS (ES^+): $m/e = 515$ 。

(ii) 1-(3-甲氧基-苄基)-2-[4-(3-氧代-吗啉-4-基)-苄基氨基甲酰基]-1H-苯并咪唑-4-甲酸

将 20mg (0.04mmol) 1-(3-甲氧基-苄基)-2-[4-(3-氧代-吗啉-4-基)-苯基氨基甲酰基]-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯混悬在 5ml MeOH 中。加入 194 μ l (0.19mmol) 1M LiOH 水溶液, 将所得混合物在 60°C 下搅拌 8 小时。用 1M HCl 溶液酸化后, 浓缩混合物。所得残余物经过制备型 HPLC 纯化(CH₃CN/H₂O 梯度+ 0.05% 甲酸), 得到纯的 1-(3-甲氧基-苄基)-2-[4-(3-氧代-吗啉-4-基)-苯基氨基甲酰基]-1H-苯并咪唑-4-甲酸, 为无色无定形固体。收率: 44mg MS (ES⁺): m/e = 501。

实施例 68: a) 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-5-(2-羟基-乙磺酰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

b) 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-6-(2-羟基-乙磺酰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

按照实施例 29 的方法从 1g (2.5mmol) 5-(2-羟基-乙磺酰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺粗品和 758.9mg (3.04mmol) 2-溴-N-(5-氯-吡啶-2-基)-乙酰胺开始制备 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-5-(2-羟基-乙磺酰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺和 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-6-(2-羟基-乙磺酰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺。经制备型 RP-HPLC (CH₃CN/H₂O 梯度+ 0.05% 甲酸)得到标题中所述的两种异构体的 1:1 混合物。这些异构体可以通过 NP-HPLC 分离, 使用手性固定相并以庚烷、乙醇、甲醇与二乙胺的混合物作为溶剂。通过 NOE-光谱学进行两种异构体的结构确认。

1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-5-(2-羟基-乙磺酰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺的收率: 79mg MS (ES⁺): m/e = 563, 氯代模式。

1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-6-(2-羟基-乙磺酰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺的收率: 44mg MS (ES⁺): m/e = 563, 氯代模式。

实施例 69: 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸环丙基甲基酯

将 325.1mg (0.57mmol) 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸溶于 20ml CH_2Cl_2 。随后加入 470 μl (5.7mmol) 环丙基-甲醇、152.2mg (0.74mmol) DCC 和 6.9mg DMAP。将所得混合物在室温下搅拌 16 小时。第二天加入另外 100 μl (2.28mmol) 环丙基-甲醇、58.6mg (0.29mmol) DCC 和 20mg DMAP, 将反应混合物搅拌 48 小时。在真空下除去溶剂。最后经过制备型 RP-HPLC 纯化($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 梯度+ 0.05% 甲酸), 得到 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸环丙基甲基酯, 为白色无定形固体。通过以下方法得到相应的乙酸盐: 将上述物质溶于 CH_2Cl_2 , 用饱和 NaHCO_3 溶液洗涤。将有机层用无水 MgSO_4 干燥, 浓缩。将所得残余物稀释在 20ml 含有 4 当量 AcOH 的水中, 冻干。收率: 231mg MS (ES^+): $m/e = 553$, 氯代模式。

实施例 70: 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸 2-甲氧基-乙基酯

按照实施例 69 的方法从 112mg (0.22mmol) 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸和 177 μl (2.2mmol) 2-甲氧基-乙醇开始制备 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸 2-甲氧基-乙基酯。得到标题化合物的二盐酸盐, 为白色无定形固体的形式。收率: 66mg MS (ES^+): $m/e = 557$, 氯代模式。

实施例 71: 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-4-羟甲基-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

将 85.0mg (0.166mmol) 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯溶于 3ml 无水

THF。在氩下加入 0.25ml (0.497mmol) 2M LiBH₄ 的 THF 溶液。在室温下搅拌 1.5 小时后，加入 0.5ml 水，浓缩反应混合物。残余物经过制备型 RP-HPLC 纯化(CH₃CN/H₂O 梯度+ 0.05%甲酸)，得到 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-4-羟甲基-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺，为白色无定形固体。得到标题化合物的甲酸盐。收率: 20mg MS (ES⁺): m/e = 485, 氯代模式。

实施例 72: 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-4-(2-甲氧基-乙氧基甲基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

将 81.6mg (0.065mmol) 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-4-羟甲基-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺溶于 5ml 无水 DMF。在 0°C 下加入 21.9mg (0.195mmol)叔丁醇钾。5 分钟后，加入 12μl (0.13mmol) 1-溴-2-甲氧基-乙烷，使反应混合物恢复至室温。3 小时后，加入另外 12μl (0.13mmol) 1-溴-2-甲氧基-乙烷，将反应混合物搅拌 16 小时。蒸馏除去溶剂，所得残余物经过制备型 RP-HPLC 纯化(CH₃CN/H₂O 梯度+ 0.05%甲酸)，得到 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-4-(2-甲氧基-乙氧基甲基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺，为浅棕色无定形固体。得到标题化合物的甲酸盐。收率: 12mg MS (ES⁺): m/e = 543, 氯代模式。

实施例 73: 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-4-(吗啉-4-羰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

按照实施例 22 的方法从 450mg (0.90mmol) 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸和 87μl (2.70mmol)吗啉开始制备 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-4-(吗啉-4-羰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺。得到标题化合物的甲酸盐。随后转化为相应的乙酸盐，为白色无定形固体。收率: 456mg MS (ES⁺): m/e = 568, 氯代模式。

实施例 74: 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-4-([1,4]氧氮杂环庚烷-4-羰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

按照实施例 22 的方法从 423mg (0.85mmol) 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸和 128.3mg (0.94mmol) 高吗啉(homomorpholine)-盐酸盐开始制备 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-4-([1,4]氧氮杂环庚烷-4-羰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺。得到标题化合物的甲酸盐。随后转化为相应的乙酸盐, 得到白色无定形固体。收率: 370mg MS (ES^+): $m/e = 582$, 氯代模式。

实施例 75: 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-4-(2,6-二甲基-哌啶-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

按照实施例 22 的方法从 100mg (0.20mmol) 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸和 50.0 μ l (0.40mmol) 2,6-二甲基-哌啶开始制备 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-4-(2,6-二甲基-哌啶-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺。得到标题化合物的甲酸盐, 为白色无定形固体的形式。收率: 72mg MS (ES^+): $m/e = 594$, 氯代模式。

实施例 76: 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-4-(4,4-二氟-哌啶-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

按照实施例 22 的方法从 870mg (1.70mmol) 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸和 302.3mg (1.87mmol) 4,4-二氟-哌啶-盐酸盐开始制备 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-4-(4,4-二氟-哌啶-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺。得到标题化合物的甲酸盐。随后转化为相应的乙酸盐, 得到白色无定形固体。收率: 700mg MS (ES^+): $m/e = 602$, 氯代模式。

实施例 77: 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-5-([1,4]氧氮杂环庚烷-4-羰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

按照实施例 22 的方法从 147.8mg (0.296mmol) 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸和 44.8mg (0.326mmol)高吗啉-盐酸盐开始制备 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-5-([1,4]氧氮杂环庚烷-4-羰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺。得到标题化合物的甲酸盐。随后转化为相应的乙酸盐, 得到白色无定形固体。收率: 113mg MS (ES⁺): m/e = 582, 氯代模式。

实施例 78: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸 2-羟基-乙基酯

按照实施例 65 的方法从 100mg (0.17mmol) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸和 93μl (1.7mmol)乙二醇开始制备 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸 2-羟基-乙基酯。得到标题化合物的二盐酸盐, 为白色无定形固体的形式。收率: 86mg MS (ES⁺): m/e = 572, 氯代模式。

实施例 79: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸羧甲基酯

按照实施例 66 的方法从 100mg (0.17mmol) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸和 62.9mg (0.68mmol)氯乙酸开始制备 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸羧甲基酯。得到标题化合物的二盐酸盐, 为白色无定形固体的形式。收率: 44mg MS (ES⁺): m/e = 586, 氯代模式。

实施例 80: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-4-(3-甲氧基-氮杂环丁烷-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

按照实施例 22 的方法从 205mg (0.34mmol) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸和 46.6mg (0.37mmol) 3-甲氧基-氮杂环丁烷-盐酸盐开始制备 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-4-(3-甲氧基-氮杂环丁烷-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺。得到标题化合物的甲酸盐。随后转化为相应的乙酸盐,得到白色无定形固体。收率: 190mg MS (ES⁺): m/e = 597, 氯代模式。

实施例 81: a) 2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1-(3-甲氧基-苄基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸

b) 2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3-(3-甲氧基-苄基)-3H-苯并咪唑-4-甲酸

将 1.45g (4.21mmol) 2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯溶于 45ml DMF。随后加入 698.2mg (5.05mmol) K₂CO₃ 和 888.8mg (4.42mmol) 1-溴甲基-3-甲氧基-苯, 将所得混合物在 60°C 下搅拌 2 小时。蒸馏除去溶剂。将残余物用 300ml 乙酸乙酯吸收, 用饱和 NaHCO₃ 溶液和盐水洗涤一次。将有机层用无水 MgSO₄ 干燥, 在减压下浓缩, 经过硅胶快速色谱纯化, 使用乙酸乙酯-甲醇混合物作为洗脱剂, 得到 1.19g 2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1-(3-甲氧基-苄基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯与 2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3-(3-甲氧基-苄基)-3H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯的 4:1 混合物。将该异构体混合物溶于 100ml MeOH。加入 12.8ml (12.8mmol) 1M LiOH 水溶液, 将所得混悬液在 60°C 下搅拌 3 小时。通过加入 1M HCl 溶液将混合物酸化, 在减压下浓缩。最后经过制备型 RP-HPLC 纯化(CH₃CN/H₂O 梯度+ 0.05% 甲酸), 得到两种异构体 a) 2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1-(3-甲氧基-苄基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸和 b) 2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3-(3-甲氧基-苄基)-3H-苯并咪唑-4-甲酸。

基)-3-(3-甲氧基-苄基)-3H-苯并咪唑-4-甲酸, 为白色无定形固体。将两种异构体转化为相应的二盐酸盐。

2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1-(3-甲氧基-苄基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸的收率: 890mg MS (ES⁺): m/e = 451.

2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3-(3-甲氧基-苄基)-3H-苯并咪唑-4-甲酸的收率: 250mg MS(ES⁺): m/e = 451.

实施例 82: a) 1-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸

b) 3-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-4-甲酸

将 1.45g (4.21mmol) 2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯溶于 45ml DMF。随后加入 989.1mg (7.16mmol) K₂CO₃ 和 1.11g (6.32mmol) 1-氯-4-(2-氯-乙基)-苯, 将所得混合物在 80°C 下搅拌 24 小时。蒸馏除去溶剂。将残余物用 300ml 乙酸乙酯吸收, 用饱和 NaHCO₃ 溶液和盐水洗涤一次。将有机层用无水 MgSO₄ 干燥, 浓缩, 经过快速色谱纯化, 使用乙酸乙酯-甲醇混合物作为洗脱剂, 得到 1.30g 1-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯与 3-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯的 3:1 混合物。将该异构体混合物溶于 100ml MeOH。加入 16.2ml (16.2mmol) 1M LiOH 水溶液, 将所得混悬液在 60°C 下搅拌 3 小时。通过加入 1M HCl 溶液将混合物酸化, 在减压下浓缩。最后经过制备型 RP-HPLC 纯化(CH₃CN/H₂O 梯度+ 0.05% 甲酸), 得到两种异构体 a) 1-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸和 b) 3-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-4-甲酸, 为白色无定形固体。分离两种异构体的甲酸盐。

1-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并

咪唑-4-甲酸的收率: 800mg MS (ES^+): $m/e = 468$, 氯代模式。

3-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-4-甲酸的收率: 250mg MS (ES^+): $m/e = 468$, 氯代模式。

实施例 83: 4-(3-羟基-氮杂环丁烷-1-羰基)-1-(3-甲氧基-苄基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

按照实施例 22 的方法从 150mg (0.287mmol) 2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1-(3-甲氧基-苄基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸和 23.0mg (0.315mmol) 3-羟基-氮杂环丁烷开始制备 4-(3-羟基-氮杂环丁烷-1-羰基)-1-(3-甲氧基-苄基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺。得到标题化合物的甲酸盐, 为白色无定形固体的形式。收率: 62mg MS (ES^+): $m/e = 506$ 。

实施例 84: 1-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-4-(3-羟基-氮杂环丁烷-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

按照实施例 22 的方法从 150mg (0.29mmol) 1-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸和 23.4mg (0.32mmol) 3-羟基-氮杂环丁烷开始制备 1-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-4-(3-羟基-氮杂环丁烷-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺。得到标题化合物的甲酸盐, 为白色无定形固体的形式。收率: 62mg MS (ES^+): $m/e = 524$, 氯代模式。

实施例 85: 1-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-4-(3-甲氧基-氮杂环丁烷-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

按照实施例 22 的方法从 50mg (0.097mmol) 1-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸和 13.5mg (0.015mmol) 3-甲氧基-氮杂环丁烷开始制备 1-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-4-(3-甲氧基-氮杂环丁烷-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-

酰胺。得到标题化合物的甲酸盐,为白色无定形固体的形式。收率:35mg
MS (ES⁺): m/e = 538, 氯代模式。

实施例 86: a) 2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1-(3-甲氧基-苄基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯

b) 2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3-(3-甲氧基-苄基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯

按照实施例 5 iii)的方法从 300mg (0.87mmol) 2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯和 210.2mg (1.04mmol) 1-溴甲基-3-甲氧基-苯开始制备 2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1-(3-甲氧基-苄基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯和 2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3-(3-甲氧基-苄基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯。经制备型 RP-HPLC (CH₃CN/H₂O 梯度+ 0.05%甲酸)得到标题中所述的两种异构体的 1:1 混合物。这些异构体可以通过 NP-HPLC 分离,使用手性固定相并以庚烷、乙醇、甲醇与二乙胺的混合物作为溶剂。通过 NOE-光谱学进行两种异构体的结构确认。

2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1-(3-甲氧基-苄基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯的收率: 65mg MS (ES⁺): m/e = 465。

2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3-(3-甲氧基-苄基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯的收率: 70mg MS (ES⁺): m/e = 465。

实施例 87: a) 1-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯

b) 3-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯

按照实施例 5 iii)的方法从 300mg (0.87mmol) 2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯和 365.9mg (2.09mmol) 1-氯-4-(2-氯-乙基)-苯开始制备 1-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-

基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯和 3-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯。由于 1-氯-4-(2-氯-乙基)-苯的反应性较小，反应时间不得不延长至 10 小时。经制备型 RP-HPLC (CH₃CN/H₂O 梯度+ 0.05% 甲酸)得到标题中所述的两种异构体的 4:3 混合物。这些异构体可以通过 NP-HPLC 分离，使用手性固定相并以庚烷、乙醇与甲醇的混合物作为溶剂。通过 NOE-光谱学进行两种异构体的结构确认。

1-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯的收率: 102mg MS (ES⁺): m/e = 483, 氯代模式。

3-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯的收率: 74mg MS (ES⁺): m/e = 483, 氯代模式。

实施例 88: 1-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸

按照实施例 6 的方法从 100mg (0.21mmol) 1-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯和 1.04ml (1.04mmol) 1M LiOH 溶液开始制备 1-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸。得到标题化合物的二盐酸盐，为白色无定形固体的形式。收率: 54mg MS (ES⁺): m/e = 469, 氯代模式。

实施例 89: a) 1-(5-氯-苯并[b]噻吩-2-基甲基)-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸

b) 3-(5-氯-苯并[b]噻吩-2-基甲基)-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-4-甲酸

按照实施例 81 的方法从 200mg (0.58mmol) 2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯和 151.9mg (0.58mmol) 2-溴甲基-5-氯-苯并[b]噻吩开始制备 1-(5-氯-苯并[b]噻吩-2-基甲基)-2-(1-异丙基-

哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸和 3-(5-氯-苯并[b]噻吩-2-基甲基)-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-4-甲酸。水解所得的酯，经过制备型 RP-HPLC 纯化(CH₃CN/H₂O 梯度+ 0.05%甲酸)，得到标题化合物的甲酸盐，为白色无定形固体的形式。

1-(5-氯-苯并[b]噻吩-2-基甲基)-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸的收率: 134mg MS (ES⁺): m/e = 511, 氯代模式。

3-(5-氯-苯并[b]噻吩-2-基甲基)-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-4-甲酸的收率: 49mg MS (ES⁺): m/e = 511, 氯代模式。

实施例 90: 1-(5-氯-1H-吡唑-3-基甲基)-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸

按照实施例 81 的方法从 200mg (0.58mmol) 2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯和 116.8mg (0.58mmol) 5-氯-3-氯甲基-1H-吡唑开始制备 1-(5-氯-1H-吡唑-3-基甲基)-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸。水解所得的酯，经过制备型 RP-HPLC 纯化(CH₃CN/H₂O 梯度+ 0.05%甲酸)，得到标题化合物的甲酸盐，为白色无定形固体的形式。收率: 20mg MS (ES⁺): m/e = 495, 氯代模式。

实施例 91: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-4-(4-羟基-哌啶-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

按照实施例 22 的方法从 670mg (1.10mmol) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸和 124.0mg (1.21mmol) 哌啶-4-醇开始制备 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-4-(4-羟基-哌啶-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺。得到标题化合物的甲酸盐。随后转化为相应的乙酸盐，得到白色无定形固体。收率: 538mg MS (ES⁺): m/e = 611, 氯代模式。

实施例 92: 7-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

(i) 1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-甲酸

将 5.00g (24.0mmol) 8-羟甲基-1,3-二甲基-3,7-二氢-嘌呤-2,6-二酮混悬在 15ml 水中。加入 16.8ml (33.6mmol) 2N NaOH 溶液。将所得混合物冷却至 5°C。在该温度下加入 5.05g (32.2mmol) KMnO₄ 在 86ml 水中的溶液。在室温下搅拌 4 小时后, 将反应混合物经过硅藻土过滤。加入活性炭后, 再次将滤液经过硅藻土过滤。浓缩滤液至体积为 200ml, 加入 5ml 浓 HCl 溶液。在 4°C 下放置 16 小时后, 滤出结晶性产物, 用冷水和丙酮洗涤两次, 在 40°C、减压下干燥。收率: 5.18g MS (ES⁺): m/e = 225。

(ii) 1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

将 100mg (0.45mmol) 1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-甲酸溶于 5ml DMF。随后加入 227μl (1.35mmol) DIPEA 和 186.5mg (0.495mmol) HATU。1 小时后, 加入 105.6mg (0.495mmol) 1-异丙基-哌啶-4-基胺-二盐酸盐和 227μl (1.35mmol) DIPEA, 将所得混合物在室温下搅拌 4 小时。浓缩反应混合物, 经过制备型 RP-HPLC 纯化 (CH₃CN/H₂O 梯度+ 0.05%甲酸), 得到 1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺, 为它的甲酸盐。

(iii) 7-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

将 155mg (0.45mmol) 1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤-8-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺溶于 5ml DMF。随后加入 184.4mg (1.35mmol) K₂CO₃ 和 111.5mg (0.405mmol) 3-溴甲基-5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑, 将所得混合物在 80°C 下搅拌 1 小时。浓缩混合物, 经过制备型 RP-HPLC 纯化 (CH₃CN/H₂O 梯度+ 0.05%甲酸), 得到 7-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-1,3-二甲基-2,6-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-嘌

呤-8-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺。用 0.1M HCl 溶液处理产物，然后冻干，得到相应的二盐酸盐。收率: 55mg MS (ES^+): $m/e = 546$, 氯代模式。

实施例 93: a) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯

b) 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯

(i) (1-环丙基-哌啶-4-基)-氨基甲酸叔丁酯

向 14.0g (0.0699mol) 哌啶-4-基-氨基甲酸叔丁酯在 500ml 无水 MeOH 中的溶液中加入 250g 干燥的分子筛 $3\text{\AA}$ 。在氩下加入 39.9ml (0.699mol) 乙酸和 52.5ml (0.262mol) (1-乙氧基-环丙氧基)-三甲基-硅烷。最后滴加 314.5ml (0.3145mol) 1M NaCNBH_3 在 THF 中的溶液。在室温下 20 分钟后，将反应混合物在 60°C 下搅拌 6 小时。将混合物经过硅藻土过滤。在减压下浓缩滤液。将所得残余物用 700ml 乙酸乙酯吸收，用 250ml 1M NaOH 溶液洗涤。用 300ml 乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤，用无水 MgSO_4 干燥，在真空下浓缩，得到(1-环丙基-哌啶-4-基)-氨基甲酸叔丁酯粗品，为无色固体。收率: 23.0g MS (ES^+): $m/e = 241$ 。

(ii) 1-环丙基-哌啶-4-基胺二盐酸盐

将 23.0g 上述(1-环丙基-哌啶-4-基)-氨基甲酸叔丁酯粗品溶于 350ml TFA，在室温下搅拌 45 分钟。在减压下浓缩反应混合物，将所得残余物溶于水。加入 23.1ml 浓 HCl 溶液后，将混合物冻干，得到白色无定形固体。将该固体混悬在 300ml 乙酸乙酯中，在超声条件下处理 45 分钟。将该操作重复两次。最后，将过滤的结晶性固体在 45°C 、减压下干燥。收率: 15.9g MS (ES^+): $m/e = 141$ 。

(iii) 2-三氯甲基-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯

向 10.0g (0.060mol) 3,4-二氨基苯甲酸甲酯在 260ml 乙酸中的溶液中

加入 10.47ml (0.084mol) 2,2,2-三氯-亚氨代乙酸甲酯。在室温下搅拌 2 小时后, 蒸发乙酸。将残余物溶于 CH_2Cl_2 , 用盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 在减压下浓缩, 得到 2-三氯甲基-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯粗品, 为棕色橡胶状物质。收率: 20.5g MS (ES^+): $m/e = 293$, 氯代模式。

(iv) 2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯

向 7.53g (35.3mmol) 1-环丙基-哌啶-4-基胺-二盐酸盐与 32.39g (0.386mol) NaHCO_3 在 1300ml THF 与 370ml 水中的溶液中加入 11.79g (32.1mmol) 2-三氯甲基-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯在 360ml THF 中的溶液。将反应混合物在室温下剧烈搅拌 2 小时。蒸发 THF。滤出沉淀, 在超声条件下用大约 300ml 饱和 NaHCO_3 溶液处理两次。过滤后, 将所得固体用 150ml 水洗涤两次, 在 45°C 、真空下干燥, 得到纯的 2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯, 为浅棕色结晶性物质的形式。收率: 9.9g MS (ES^+): $m/e = 343$ 。

(v) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯

将 17.3g (50.52mmol) 2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯溶于 800ml DMF。随后加入 10.47g (75.8mmol) K_2CO_3 和 14.84g (50.52mmol) 甲磺酸 5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基酯, 将所得混合物在 80°C 下搅拌 2 小时。在减压下浓缩混合物。将残余物混悬在 800ml 乙酸乙酯中。第二天滤出所得沉淀, 用 100ml 乙酸乙酯洗涤, 得到 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯。浓缩滤液至体积为约 100ml。再次滤出所生成的沉淀。将该操作重复一次。在减压下浓缩剩余滤液, 最后经过硅胶快速色谱纯化, 使用乙酸乙酯作为洗脱剂。在真空下浓缩含有产物的部分, 得到纯的(>98%) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯, 为浅棕色结晶性固体。收率: 7.9g MS (ES^+): $m/e = 540$, 氯代模式。

(vi) 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基

甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯

使 1.0g 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噻唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯粗品从乙酸乙酯中重结晶。收率: 500mg MS (ES^+): $m/e = 540$, 氯代模式。

实施例 94: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噻唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸

将 7.84g (14.52mmol) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噻唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯溶于 400ml MeOH。加入 72.59ml (72.59mmol) 1M LiOH 水溶液, 将所得混合物在 60°C 下搅拌 7 小时。浓缩溶液至体积为约 200ml, 加入 4M HCl 水溶液酸化, 直至达到 $pH \approx 1$ 。30 分钟后滤出所得沉淀, 用冷 MeOH 洗涤若干次。从 MeOH 中重结晶, 得到纯的 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噻唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸, 为无色结晶性固体的形式。得到标题化合物的一盐酸盐。收率: 7.3g MS (ES^+): $m/e = 526$, 氯代模式。

将 4.0g (7.11mmol) 上述产物转化为其钠盐, 方法是将上述产物混悬在 10ml 水中, 加入 100.15ml 0.2M NaOH 水溶液, 然后用 100ml 正丁醇萃取(2×)。将合并的丁醇层用 20ml 水反萃取(3×), 与 200ml 水共蒸馏(3×)。将所得溶液冻干, 得到标题化合物的钠盐, 为白色无定形物质的形式。收率: 3.49g。

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噻唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸也可以通过选择性合成法制备:

(i) C-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噻唑-3-基]-甲基胺

将 1.00g (3.59mmol) 3-溴甲基-5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噻唑和 503.3mg (3.59mmol) 乌洛托品溶于 40ml EtOH。将反应混合物在室温下搅拌 16 小时。第二天加入 3ml 浓 HCl 溶液, 将所得混合物回流 45 分钟。冷却后, 滤出沉淀, 用水洗涤。在 40°C、减压下干燥白色结晶性产物。收

率: 806mg.

(ii) 4- $\{[5-(5\text{-氯-噻吩-2-基})\text{-异噁唑-3-基甲基}]\text{-氨基}\}$ -3-硝基-苯甲酸甲酯

向 634.4mg (3.19mmol) 4-氯-3-硝基-苯甲酸甲酯在 12ml DMF 中的溶液中加入 800.0mg (3.19mmol) C- $\{[5-(5\text{-氯-噻吩-2-基})\text{-异噁唑-3-基}]\text{-甲基胺}$ 和 0.88ml (6.37mmol) 三乙胺。将反应混合物在室温下搅拌 16 小时。加入 12ml 水。滤出沉淀, 用水洗涤。在 40°C、减压下干燥黄色结晶性物质。收率: 1.03g MS (ES^+): $m/e = 394$, 氯代模式。

(iii) 3-氨基-4- $\{[5-(5\text{-氯-噻吩-2-基})\text{-异噁唑-3-基甲基}]\text{-氨基}\}$ -苯甲酸甲酯

将 97.1mg (0.41mmol) $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 溶于 10ml MeOH, 在超声条件下处理。加入 46.4mg (1.24mmol) NaBH_4 。15 分钟后, 加入 214.0mg (0.54mmol) 4- $\{[5-(5\text{-氯-噻吩-2-基})\text{-异噁唑-3-基甲基}]\text{-氨基}\}$ -3-硝基-苯甲酸甲酯在 20ml CH_2Cl_2 中的溶液。另外 15 分钟后, 分三批加入 55.6mg (1.48mmol) NaBH_4 。在超声条件下处理反应混合物 2 小时。加入 NaBH_4 (每次 55.6mg), 在超声条件下处理不得不重复三次以实现完全转化。将反应混合物经过硅藻土过滤, 在减压下浓缩滤液。将残余物混悬在 30ml MeOH 中。过滤后, 在真空下浓缩滤液, 将残余物用 100ml CH_2Cl_2 吸收。将有机层用水洗涤四次, 用无水 MgSO_4 干燥, 在减压下浓缩, 得到 3-氨基-4- $\{[5-(5\text{-氯-噻吩-2-基})\text{-异噁唑-3-基甲基}]\text{-氨基}\}$ -苯甲酸甲酯粗品, 为棕色油状物。收率: 83mg MS (ES^+): $m/e = 364$, 氯代模式。

(iv) 1- $\{[5-(5\text{-氯-噻吩-2-基})\text{-异噁唑-3-基甲基}]\text{-2-三氯甲基-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯}$

将 36.0mg (0.098mmol) 3-氨基-4- $\{[5-(5\text{-氯-噻吩-2-基})\text{-异噁唑-3-基甲基}]\text{-氨基}\}$ -苯甲酸甲酯溶于 3ml 乙酸。加入 17.4 μl (0.14mmol) 2,2,2-三氯-亚氯代乙酸甲酯, 将所得混合物在室温下搅拌 3 小时。在减压下浓缩反应混合物, 使残余物与 15ml 甲苯共蒸馏两次, 得到 1- $\{[5-(5\text{-氯-噻吩-2-基})\text{-异噁唑-3-基甲基}]\text{-2-三氯甲基-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯}$ 粗品, 为棕色固体。收率: 49mg MS (ES^+): $m/e = 491$, 氯代模式。

(v) 1- $\{[5-(5\text{-氯-噻吩-2-基})\text{-异噁唑-3-基甲基}]\text{-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基}$

甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸

将 21.0mg (0.098mmol) 1-环丙基-哌啶-4-基胺-二盐酸盐溶于 3ml CH₃CN 和 3ml 水。加入 82.3mg (0.98mmol, 10 当量) NaHCO₃。最后, 加入 48.1mg (0.098mmol) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-三氯甲基-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯在 2ml CH₃CN 中的溶液, 将所得混合物在回流下剧烈搅拌 3 小时。在减压下浓缩混合物。残余物经过制备型 RP-HPLC 纯化(CH₃CN/H₂O 梯度+ 0.05%甲酸), 得到纯的 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸, 为无色无定形固体的形式。收率: 26mg (50%) MS (ES⁺): m/e = 526, 氯代模式。

(在所述条件下同时水解甲基酯)

实施例 95: 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸

按照实施例 94 的方法从 250.0mg (0.46mmol) 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯开始制备 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸。分离到标题化合物的一盐酸盐, 为无色结晶性物质的形式。收率: 135mg MS (ES⁺): m/e = 526, 氯代模式。

实施例 96: a) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸**b) 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-4-甲酸****(i) 2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯**

按照实施例 93 (iv)的方法从 1.62g (5.52mmol) 2-三氯甲基-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯和 1.29g (6.07mmol) 1-环丙基-哌啶-4-基胺二盐酸盐开

始制备 2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯。收率: 1.62g MS (ES^+): $m/e = 343$ 。

(ii) a) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸

b) 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-4-甲酸

按照实施例 81 的方法从 248.0mg (0.72mmol) 2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯和 221.9mg (0.79mmol) 3-溴甲基-5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑开始制备 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸和 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-4-甲酸。水解所得的酯, 经过制备型 RP-HPLC 纯化 (CH_3CN/H_2O 梯度+ 0.05%甲酸), 得到标题化合物的甲酸盐, 为白色无定形固体的形式。用 0.1M HCl 溶液处理两种产物, 然后冻干, 得到相应的盐酸盐。

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸的收率: 119mg MS (ES^+): $m/e = 526$, 氯代模式。

3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-4-甲酸的收率: 39mg MS (ES^+): $m/e = 526$, 氯代模式。

实施例 97: 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯

按照实施例 15 的方法从 1.40g (4.09mmol) 2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯和 1.02g (4.09mmol) 2-溴-N-(5-氯-吡啶-2-基)-乙酰胺开始制备 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯。收率: 1.90g

MS (ES⁺): m/e = 511, 氯代模式。

实施例 98: 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸

按照实施例 16 的方法从 1.89g (3.70mmol) 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯制备 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯。收率: 1.90g MS (ES⁺): m/e = 497, 氯代模式。

实施例 99: 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸环丙基甲基酯

按照实施例 69 的方法从 589.0mg (1.19mmol) 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸和 1.92ml (23.8mmol) 环丙基-甲醇开始制备 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸环丙基甲基酯。收率: 362mg MS (ES⁺): m/e = 551, 氯代模式。

实施例 100: a) 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-6-甲酸

b) 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-甲酸

(i) 2-三氯甲基-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-6-甲酸甲酯

向 2.00g (11.6mmol) 3,4-二氨基-噻吩-2-甲酸甲酯在 50ml 乙酸中的溶液中加入 2.06ml (16.24mmol) 2,2,2-三氯-亚氨代乙酸甲酯。在 95°C 下搅拌 2 小时后, 浓缩混合物, 与 100ml 甲苯共蒸馏两次。在真空下干燥残余物, 得到棕色橡胶状物质。收率: 4.2g MS (ES⁺): m/e = 300, 氯代模式。

(ii) 2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-6-甲酸甲酯

按照实施例 93 (iv)的方法从 3.48g (11.6mmol) 2-三氯甲基-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-6-甲酸甲酯和 2.50g (11.6mmol) 1-异丙基-哌啶-4-基胺-二盐酸盐开始制备 2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-6-甲酸甲酯。收率: 3.7g MS (ES⁺): m/e = 351。

(iii) a) 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-6-甲酸

b) 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-甲酸

按照实施例 81 的方法制备 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-6-甲酸和 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-甲酸, 从 500mg (1.40mmol) 2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-6-甲酸甲酯和 397.4mg (1.40mmol) 3-溴甲基-5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑开始。水解所得的酯, 经过制备型 RP-HPLC 纯化(CH₃CN/H₂O 梯度+ 0.05%甲酸), 得到标题化合物的甲酸盐, 为白色无定形固体的形式。通过 NOE-光谱学进行两种异构体的结构确认。

3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-6-甲酸的收率: 113mg MS (ES⁺): m/e = 534, 氯代模式。

3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-甲酸的收率: 146mg MS (ES⁺): m/e = 534, 氯代模式。

实施例 101: a) 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-6-甲酸

b) 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-甲酸

(i) 2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-6-甲酸甲酯

按照实施例 93 (iv) 的方法从 203.7mg (0.68mmol) 2-三氯甲基-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-6-甲酸甲酯和 158.7mg (0.75mmol) 1-环丙基-哌啶-4-基胺-二盐酸盐开始制备 2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-6-甲酸甲酯。收率: 309mg MS (ES⁺): m/e = 349。

(ii) a) 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-6-甲酸

b) 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-甲酸

按照实施例 81 的方法从 236.0mg (0.68mmol) 2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-6-甲酸甲酯和 188.7mg (0.68mmol) 3-溴甲基-5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑开始制备 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-6-甲酸和 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-甲酸。水解所得的酯, 经过制备型 RP-HPLC 纯化(CH₃CN/H₂O 梯度+ 0.05%甲酸), 得到标题化合物的甲酸盐, 为白色无定形固体的形式。通过 NOE-光谱学进行两种异构体的结构确认。

3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-6-甲酸的收率: 46mg MS (ES⁺): m/e = 531, 氯代模式。

3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-甲酸的收率: 78mg MS (ES⁺): m/e = 531, 氯代模式。

实施例 102: 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-2,6-二甲酸 6-[(2-羟基-乙基)-酰胺] 2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺]

按照实施例 22 的方法从 96mg (0.18mmol) 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-6-甲酸和 11.0 μ l (0.18mmol) 2-氨基-乙醇开始制备 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-2,6-二甲酸 6-[(2-羟基-乙基)-酰胺] 2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺]。得到标题化合物的甲酸盐, 为白色无定形固体的形式。收率: 55mg MS (ES⁺): m/e = 577, 氯代模式。

实施例 103: a) 3-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-6-甲酸

b) 3-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-甲酸

按照实施例 81 的方法从 500mg (1.40mmol) 2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-6-甲酸甲酯和 356.0mg (1.40mmol) 2-溴-N-(5-氯-吡啶-2-基)-乙酰胺开始制备 3-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-6-甲酸和 3-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-甲酸。按照实施例 16 通过用 BBR3 处理水解所得的酯, 经过制备型 RP-HPLC 纯化(CH₃CN/H₂O 梯度+ 0.05% 甲酸), 得到标题化合物的甲酸盐, 为白色无定形固体的形式。通过 NOE-光谱学进行两种异构体的结构确认。

3-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-6-甲酸的收率: 142mg MS (ES⁺): m/e = 505, 氯代模式。

3-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-甲酸的收率: 58mg MS (ES⁺): m/e = 505, 氯代模式。

实施例 104: 3-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-6-([1,4]氧氮杂环庚烷-4-羰基)-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

按照实施例 22 的方法从 80mg (0.158mmol) 3-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-6-甲酸和 21.8mg (0.158mmol)高吗啉-盐酸盐开始制备 3-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-6-([1,4]氧氮杂环庚烷-4-羰基)-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺。得到标题化合物的甲酸盐, 为白色无定形固体的形式。收率: 70mg MS (ES⁺): m/e = 588, 氯代模式。

实施例 105: 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-甲酸甲酯

(i) 2-三氟甲基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-甲酸甲酯

按照实施例 100 (i)的方法从 500mg (1.85mmol) 3,4-二氨基-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-噻吩-2-甲酸甲酯和 328.0 μ l (2.59mmol) 2,2,2-三氟-亚氨代乙酸甲酯开始制备 2-三氟甲基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-甲酸甲酯。收率: 735mg MS (ES⁺): m/e = 397, 氯代模式。

(ii) 2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-甲酸甲酯

按照实施例 93 (iv)的方法从 735.0mg (1.85mmol) 2-三氟甲基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-甲酸甲酯和 397.8mg (1.85mmol) 1-异丙基-哌啶-4-基胺-二盐酸盐开始制备 2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-甲酸甲酯。收率: 71mg MS (ES⁺): m/e = 449。

(iii) 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-甲酸甲酯

按照实施例 81 的方法从 68.0mg (0.15mmol) 2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-甲酸甲酯和

42.2mg (0.15mmol) 3-溴甲基-5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑开始制备 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-3H-噻吩并[3,4-d]咪唑-4-甲酸甲酯。经过制备型 RP-HPLC 纯化(CH₃CN/H₂O 梯度+ 0.05%甲酸), 得到标题化合物的甲酸盐, 为白色无定形固体的形式。通过 NOE-光谱学进行结构确认。收率: 19mg MS (ES⁺): m/e = 646, 氯代模式。

实施例 106: a) 1-[3-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-5-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸

b) 3-[3-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-5-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸

按照实施例 81 的方法从 240mg (0.70mmol) 2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯和 201.3mg (0.70mmol) 5-溴甲基-3-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑开始制备 1-[3-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-5-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸和 3-[3-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-5-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸。水解所得的酯, 经过制备型 RP-HPLC 纯化(CH₃CN/H₂O 梯度+ 0.05%甲酸), 得到标题化合物的甲酸盐, 为白色无定形固体的形式。通过 NOE-光谱学进行两种异构体的结构确认。

1-[3-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-5-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸的收率: 93mg; MS (ES⁺): m/e = 526, 氯代模式。

3-[3-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-5-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基-氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸的收率: 60mg; MS (ES⁺): m/e = 526, 氯代模式。

实施例 107: a) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸

b) 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基-氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸

按照实施例 81 的方法从 200mg (0.58mmol) 2-(1-环丙基-哌啶-4-基-氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯和 181.8mg (0.58mmol) 2-溴甲基-5-(5-氯-噻吩-2-基)-[1,3,4]噻二唑开始制备 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基-氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸和 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基-氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸。水解所得的酯，经过制备型 RP-HPLC 纯化($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 梯度+ 0.05%甲酸)，得到标题化合物的甲酸盐，为白色无定形固体的形式。通过 NOE-光谱学进行两种异构体的结构确认。

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基-氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸的收率为 18mg; MS (ES^+): $m/e = 543$, 氯代模式。

3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基-氨基甲酰基)-3H-苯并咪唑-5-甲酸的收率为 6mg; MS (ES^+): $m/e = 543$, 氯代模式。

实施例 108: 1-[(5-氯-吡啶-2-基-氨基甲酰基)-甲基]-4-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

(i) 1-(2-甲氧基-乙氧基)-2,3-二硝基-苯

将 1.50g (8.15mmol) 2,3-二硝基-苯酚溶于 75ml 丙酮。随后加入 1.69g (12.22mmol) K_2CO_3 、135.3mg KI (0.81mmol) 和 0.93ml (9.77mmol) 1-溴-2-甲氧基-乙烷。将反应混合物回流 8 小时。此后加入另外 1.69g (12.22mmol) K_2CO_3 、400mg KI 和 0.93ml (9.77mmol) 1-溴-2-甲氧基-乙烷。将所得混合物回流 16 小时，然后在减压下浓缩。将残余物溶于乙酸乙酯，经过硅胶快速色谱纯化，使用乙酸乙酯/庚烷混合物作为洗脱剂，得到 1-(2-甲氧基-乙氧基)-2,3-二硝基-苯，为橙色结晶性物质。收率：

1.35g MS (ES^+): $m/e = 243$.

(ii) 3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯-1,2-二胺

将 1.80g (7.43mmol) 1-(2-甲氧基-乙氧基)-2,3-二硝基-苯溶于 250ml MeOH。将溶液脱气, 用氩冲洗若干次。加入 250mg 披钨炭(10%), 再次将混合物脱气, 用氩冲洗若干次。最后用氩(填充氩的气囊)置换氩, 将混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物经过硅藻土过滤, 用 100ml MeOH 洗涤过滤残余物。在真空下浓缩滤液, 得到纯的 3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯-1,2-二胺, 为棕色油状物。收率: 1.33g MS (ES^+): $m/e = 183$ 。

(iii) 4-(2-甲氧基-乙氧基)-2-三氯甲基-1H-苯并咪唑

将 1.33g (7.30mmol) 3-(2-甲氧基-乙氧基)-苯-1,2-二胺溶于 35ml 乙酸。加入 1.25ml (10.22mmol) 2,2,2-三氯-亚氨代乙酸甲酯, 将所得混合物在室温下搅拌 2 小时。在减压下浓缩混合物, 将残余物与 20ml 甲苯共蒸馏两次, 得到 4-(2-甲氧基-乙氧基)-2-三氯甲基-1H-苯并咪唑粗品, 为棕色固体。收率: 2.25g MS (ES^+): $m/e = 309$, 氯代模式。

(iv) 4-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

按照实施例 5 (ii) 的方法从 1.91g (6.18mmol) 4-(2-甲氧基-乙氧基)-2-三氯甲基-1H-苯并咪唑和 1.46g (6.79mmol) 1-异丙基-哌啶-4-基胺-二盐酸盐开始制备 4-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺。通过硅胶快速色谱进行最终的纯化, 使用乙酸乙酯/MeOH 混合物作为洗脱剂。收率: 660mg MS (ES^+): $m/e = 361$ 。

(v) 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-4-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

按照实施例 5 (iii) 的方法从 650.0mg (1.80mmol) 4-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺和 449.9mg (1.80mmol) 2-溴-N-(5-氯-吡啶-2-基)-乙酰胺开始制备 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-4-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺。经过硅胶快速色谱纯化, 使用乙酸乙酯/庚烷混合物作

为洗脱剂,得到 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-4-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺与 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-7-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺的 9:1 混合物。通过 NP-HPLC 分离这些异构体,使用手性固定相并以庚烷、乙醇、甲醇与二乙胺的混合物作为溶剂。将标题化合物转化为它的乙酸盐,得到无色无定形产物。

1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-4-(2-甲氧基-乙氧基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺的收率为 500mg; MS (ES^+): $m/e = 529$, 氯代模式。

实施例 109: 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-4-(2-乙氧基-乙氧基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

(i) 1-(2-乙氧基-乙氧基)-2,3-二硝基-苯

按照实施例 108 (i)的方法从 500mg (2.72mmol) 2,3-二硝基-苯酚和 0.72ml (6.52mmol) 1-氯-2-乙氧基-乙烷开始制备 1-(2-乙氧基-乙氧基)-2,3-二硝基-苯。收率: 450mg MS (ES^+): $m/e = 257$ 。

(ii) 3-(2-乙氧基-乙氧基)-苯-1,2-二胺

按照实施例 108 (ii)的方法从 450mg (1.76mmol) 1-(2-乙氧基-乙氧基)-2,3-二硝基-苯开始制备 3-(2-乙氧基-乙氧基)-苯-1,2-二胺。收率: 345mg MS (ES^+): $m/e = 197$ 。

(iii) 4-(2-乙氧基-乙氧基)-2-三氯甲基-1H-苯并咪唑

按照实施例 108 (iii)的方法从 345mg (1.76mmol) 3-(2-乙氧基-乙氧基)-苯-1,2-二胺和 0.30ml (2.46mmol) 2,2,2-三氯-亚氮代乙酸甲酯开始制备 4-(2-乙氧基-乙氧基)-2-三氯甲基-1H-苯并咪唑。收率: 568mg MS (ES^+): $m/e = 323$, 氯代模式。

(iv) 4-(2-乙氧基-乙氧基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

按照实施例 108 (iv)的方法从 569.6mg (1.76mmol) 4-(2-乙氧基-乙氧基-

基)-2-三氯甲基-1H-苯并咪唑和 454.4mg (2.11mmol) 1-异丙基-哌啶-4-基胺-二盐酸盐开始制备 4-(2-乙氧基-乙氧基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺。收率: 540mg MS (ES^+): $m/e = 375$ 。

(v) 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-4-(2-乙氧基-乙氧基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

按照实施例 108 (v)的方法从 540.0mg (1.44mmol) 4-(2-乙氧基-乙氧基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺和 359.8mg (1.44mmol) 2-溴-N-(5-氯-吡啶-2-基)-乙酰胺开始制备 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-4-(2-乙氧基-乙氧基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺。将标题化合物转化为它的乙酸盐,得到无色无定形物质。

1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-4-(2-乙氧基-乙氧基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺的收率: 201mg MS (ES^+): $m/e = 543$, 氯代模式。

实施例 110: 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-4-(2-羟基-乙氧基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

(i) 叔丁基-[2-(2,3-二硝基-苯氧基)-乙氧基]-二甲基-硅烷

按照实施例 108 (i)的方法从 500mg (2.72mmol) 2,3-二硝基-苯酚和 1.00g (4.18mmol) (2-溴-乙氧基)-叔丁基-二甲基-硅烷开始制备叔丁基-[2-(2,3-二硝基-苯氧基)-乙氧基]-二甲基-硅烷。收率: 610mg MS (ES^+): $m/e = 343$ 。

(ii) 3-[2-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-乙氧基]-苯-1,2-二胺

按照实施例 108 (ii)的方法从 610mg (1.78mmol)叔丁基-[2-(2,3-二硝基-苯氧基)-乙氧基]-二甲基-硅烷开始制备 3-[2-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-乙氧基]-苯-1,2-二胺。收率: 503mg MS (ES^+): $m/e = 283$ 。

(iii) 4-[2-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-乙氧基]-2-三氯甲基-1H-苯并咪唑

按照实施例 108 (iii)的方法从 503mg (1.78mmol) 3-[2-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-乙氧基]-苯-1,2-二胺和 0.31ml (2.49mmol) 2,2,2-三氯-亚氯代乙酸甲酯开始制备 4-[2-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-乙氧基]-2-三氯甲基-1H-苯并咪唑。收率: 680mg MS (ES^+): $m/e = 409$, 氯代模式。

(iv) 4-[2-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-乙氧基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

按照实施例 108 (iv)的方法从 680.0mg (1.66mmol) 4-[2-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-乙氧基]-2-三氯甲基-1H-苯并咪唑和 428.4mg (1.99mmol) 1-异丙基-哌啶-4-基胺-二盐酸盐开始制备 4-[2-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-乙氧基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺。收率: 670mg MS (ES^+): $m/e = 461$ 。

(v) 4-[2-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-乙氧基]-1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

按照实施例 108 (v)的方法从 670.0mg (1.45mmol) 4-[2-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-乙氧基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺和 362.8mg (1.45mmol) 2-溴-N-(5-氯-吡啶-2-基)-乙酰胺开始制备 4-[2-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-乙氧基]-1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺。最后经过硅胶快速色谱纯化, 使用乙酸乙酯作为洗脱剂, 得到标题化合物, 为棕色油状物。收率: 350mg MS (ES^+): $m/e = 629$, 氯代模式。

(vi) 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-4-(2-羟基-乙氧基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

将 250mg (0.40mmol) 4-[2-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-乙氧基]-1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺溶于 15ml THF。加入 435 μ l 1M TBAF 的 THF 溶液和 26 μ l 乙酸。将所得混合物在室温下搅拌 48 小时。在减压下浓缩反应混合物。将残余物用 50ml CH_2Cl_2 吸收, 用饱和 $NaHCO_3$ 溶液洗涤一次, 用水洗涤五次。将有机层用无水 $MgSO_4$ 干燥, 在真空下浓缩。最后经

过制备型 RP-HPLC 纯化($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 梯度+ 0.05%甲酸), 得到纯的 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-4-(2-羟基-乙氧基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺的甲酸盐, 为无色无定形物质的形式。将标题化合物转化为它的乙酸盐。收率: 132mg MS (ES^+): $m/e = 515$, 氯代模式。

实施例 111: 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-[2-氯-4-(吡咯烷-1-羰基)-苯基氨基甲酰基]-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯

(i) (3-氯-4-硝基-苯基)-吡咯烷-1-基-甲酮

将 1.00g (5.40mmol) 3-氯-4-硝基-苯甲酸混悬在 55ml 苯中。加入 1ml 亚硫酸氯和 7 滴 DMF。将所得混合物在 70°C 下搅拌 5 小时, 然后在减压下浓缩。将残余物溶于 40ml CH_2Cl_2 。随后加入 0.75ml (5.40mmol) 三乙胺和 0.45ml (5.40mmol) 吡咯烷, 将所得溶液在室温下搅拌 1 小时。将混合物用 CH_2Cl_2 稀释, 随后用 0.1N HCl 溶液、饱和 NaHCO_3 溶液和盐水洗涤。将有机层用无水 MgSO_4 干燥, 在真空下浓缩, 得到(3-氯-4-硝基-苯基)-吡咯烷-1-基-甲酮粗品, 为橙色固体。收率: 1.35g MS (ES^+): $m/e = 239$ 。

(ii) (4-氨基-3-氯-苯基)-吡咯烷-1-基-甲酮

将 515.0mg (2.16mmol) (3-氯-4-硝基-苯基)-吡咯烷-1-基-甲酮溶于 20ml MeOH。将溶液脱气, 用氩冲洗若干次。加入 150mg 披钨炭(10%), 再次将混合物脱气, 用氩冲洗若干次。最后用氩(填充氩的气囊)置换氩, 将混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物经过硅藻土过滤, 用 30ml MeOH 洗涤过滤残余物。在真空下浓缩滤液, 得到纯的(4-氨基-3-氯-苯基)-吡咯烷-1-基-甲酮, 为无色油状物。收率: 448mg MS (ES^+): $m/e = 209$ 。

(iii) 2-[2-氯-4-(吡咯烷-1-羰基)-苯基氨基甲酰基]-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯

将 59.0mg (0.28mmol) (4-氨基-3-氯-苯基)-吡咯烷-1-基-甲酮溶于

6ml THF 和 3ml 水。加入 238.0mg (2.83mmol) NaHCO_3 。最后加入 75.6mg (0.26mmol) 2-三氯甲基-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯, 将所得混合物在室温下剧烈搅拌 3 小时。将混合物用 CH_2Cl_2 稀释, 用饱和 NaHCO_3 溶液和盐水洗涤。将有机层用无水 MgSO_4 干燥, 在减压下浓缩。最后经过制备型 RP-HPLC 纯化($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 梯度+ 0.05% 甲酸), 得到纯的 2-[2-氟-4-(吡咯烷-1-羧基)-苯基氨基甲酰基]-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯, 为无色无定形固体的形式。收率: 69mg MS (ES^+): $m/e = 411$ 。

(iv) 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-[2-氟-4-(吡咯烷-1-羧基)-苯基氨基甲酰基]-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯

按照实施例 36 (ii) 的方法从 40.0mg (0.10mmol) 2-[2-氟-4-(吡咯烷-1-羧基)-苯基氨基甲酰基]-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯和 29.2mg (0.12mmol) 2-溴-N-(5-氯-吡啶-2-基)-乙酰胺开始制备 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-[2-氟-4-(吡咯烷-1-羧基)-苯基氨基甲酰基]-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯。最后经过制备型 RP-HPLC 纯化($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 梯度+ 0.05% 甲酸), 得到纯的 1-[(5-氯-吡啶-2-基氨基甲酰基)-甲基]-2-[2-氟-4-(吡咯烷-1-羧基)-苯基氨基甲酰基]-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯, 为无色无定形固体。收率: 13mg MS (ES^+): $m/e = 579$, 氯代模式。

实施例 112: a) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-7-甲基-1H-苯并咪唑-5-甲酸

b) 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-7-甲基-3H-苯并咪唑-5-甲酸

(i) 4-氨基-3-甲基-5-硝基-苯甲酸

如 Bolhofer 等在 US3691166 中所述制备 4-氨基-3-甲基-5-硝基-苯甲酸。

(ii) 4-氨基-3-甲基-5-硝基-苯甲酸甲酯

将 500mg (2.50mmol) 4-氨基-3-甲基-5-硝基-苯甲酸溶于 8ml CH_2Cl_2 与 2ml MeOH 的混合物。在 0°C 下, 加入 1.3ml 2M 三甲基硅烷

基重氮甲烷的己烷溶液。在 0°C 下 1 小时后,使反应混合物升温至室温。第二天加入另外 1.3ml 2M 三甲基硅烷基重氮甲烷的己烷溶液。在室温下搅拌 3 小时后,滴加 0.22ml 乙酸在 1.8ml CH₂Cl₂ 中的溶液以破坏过量的三甲基硅烷基重氮甲烷。在减压下浓缩反应混合物。将残余物用庚烷处理,滤出结晶性物质,得到纯的 4-氨基-3-甲基-5-硝基-苯甲酸甲酯。收率: 496mg MS (ES⁺): m/e = 211。

(iii) 3,4-二氨基-5-甲基-苯甲酸甲酯

按照实施例 11 (i)的方法从 495.0mg (2.36mmol) 4-氨基-3-甲基-5-硝基-苯甲酸甲酯开始制备 3,4-二氨基-5-甲基-苯甲酸甲酯。收率: 404mg MS (ES⁺): m/e = 181。

(iv) 7-甲基-2-三氯甲基-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯

按照实施例 5 (i)的方法从 404.0mg (2.20mmol) 3,4-二氨基-5-甲基-苯甲酸甲酯和 0.39ml (3.08mmol) 2,2,2-三氯-亚氨代乙酸甲酯开始制备 7-甲基-2-三氯甲基-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯。收率: 869mg MS (ES⁺): m/e = 307, 氯代模式。

(v) 2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-7-甲基-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯

按照实施例 93 (iv)的方法从 685.0mg (2.20mmol) 7-甲基-2-三氯甲基-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯和 474.4mg (2.20mmol) 1-环丙基-哌啶-4-基胺-二盐酸盐开始制备 2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-7-甲基-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯。收率: 730mg MS (ES⁺): m/e = 357。

(vi) a) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-7-甲基-1H-苯并咪唑-5-甲酸

b) 3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-7-甲基-3H-苯并咪唑-5-甲酸

按照实施例 81 的方法从 200mg (0.56mmol) 2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-7-甲基-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯和 164.8mg (0.56mmol) 甲磺酸 5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基酯开始制备 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-7-甲基-1H-苯

并咪唑-5-甲酸和3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噻唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-7-甲基-3H-苯并咪唑-5-甲酸。通过用 LiOH 处理水解所得的酯，经过制备型 RP-HPLC 纯化(CH₃CN/H₂O 梯度+ 0.05% 甲酸)，得到标题化合物的甲酸盐，为白色无定形固体的形式。通过 NOE-光谱学进行两种异构体的结构确认。

1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噻唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-7-甲基-1H-苯并咪唑-5-甲酸的收率为 7mg; MS (ES⁺): m/e = 540, 氯代模式。

3-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噻唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-7-甲基-3H-苯并咪唑-5-甲酸的收率为 111mg; MS (ES⁺): m/e = 540, 氯代模式。

实施例 113: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噻唑-3-基甲基]-5-氟-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸

(i) 2,3-二氨基-6-氟-苯甲酸乙酯

按照实施例 11 (i) 的方法从 200.0mg (0.88mmol) 2-氨基-6-氟-3-硝基-苯甲酸乙酯开始制备 2,3-二氨基-6-氟-苯甲酸乙酯。收率: 157mg MS (ES⁺): m/e = 229.

(ii) 5-氟-2-三氯甲基-1H-苯并咪唑-4-甲酸乙酯

按照实施例 5 (i) 的方法从 150.0mg (0.76mmol) 2,3-二氨基-6-氟-苯甲酸乙酯和 133μl (1.06mmol) 2,2,2-三氯-亚氨代乙酸甲酯开始制备 5-氟-2-三氯甲基-1H-苯并咪唑-4-甲酸乙酯。收率: 280mg MS (ES⁺): m/e = 325, 氯代模式。

(iii) 5-氟-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸乙酯

按照实施例 93 (iv) 的方法从 240.0mg (0.74mmol) 5-氟-2-三氯甲基-1H-苯并咪唑-4-甲酸乙酯和 158.6mg (0.74mmol) 1-异丙基-哌啶-4-基胺-二盐酸盐开始制备 5-氟-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸乙酯。收率: 232mg MS (ES⁺): m/e = 377.

(iv) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-5-氟-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸

按照实施例 81 的方法从 230mg (0.60mmol) 5-氟-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸乙酯和 179.5mg (0.60mmol) 甲磺酸 5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基酯开始制备 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-5-氟-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸。通过用 LiOH 处理水解所得的乙酯, 经过制备型 RP-HPLC 纯化(CH₃CN/H₂O 梯度+ 0.05% 甲酸), 得到标题化合物的甲酸盐, 为白色无定形固体的形式。收率: 87mg MS (ES⁺): m/e = 546, 氯代模式。

实施例 114: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸

(i) 2-氨基-3-硝基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯甲酸乙酯

将 420mg NaH (60%在油中的混悬液)加入到 2.16ml (29.8mmol) 2,2,2-三氟-乙醇在 5ml THF 中的溶液中。当气体放出停止时, 加入 1.0g (4.38mmol) 2-氨基-6-氟-3-硝基-苯甲酸乙酯。将所得混合物在 0°C 下搅拌 30 分钟, 再在室温下搅拌 30 分钟。向该混合物中加入 2ml 6M HCl 水溶液, 在减压下除去大部分溶剂。将残余物与 20ml 水混合, 收集所得固体, 用水、然后用己烷洗涤。在 35°C、减压下干燥所得的黄色结晶性物质。收率: 1.22g。

(ii) 2,3-二氨基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯甲酸乙酯

按照实施例 11 (i) 的方法从 1.22g (3.96mmol) 2-氨基-3-硝基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯甲酸乙酯开始制备 2,3-二氨基-6-(2,2,2-三氟-乙氧基)-苯甲酸乙酯。收率: 1.07g MS (ES⁺): m/e = 279。

(iii) 2-三氟甲基-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸乙酯

按照实施例 5 (i) 的方法从 200.0mg (0.72mmol) 2,3-二氨基-6-氟-苯甲酸乙酯和 128μl (1.01mmol) 2,2,2-三氟-亚氨代乙酸甲酯开始制备 2-三氟甲基-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸乙酯。收率: 340mg

MS (ES⁺): m/e = 405, 氯代模式。

(iv) 2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸乙酯

按照实施例 93 (iv)的方法从 290.0mg (0.72mmol) 2-三氟甲基-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸乙酯和 153.8mg (0.72mmol) 1-异丙基-哌啶-4-基胺-二盐酸盐开始制备 2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸乙酯。收率: 299mg MS (ES⁺): m/e = 457。

(v) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸

按照实施例 81 的方法从 299.0mg (0.66mmol) 2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸乙酯和 192.4mg (0.66mmol)甲磺酸 5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基酯开始制备 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸。通过用在 MeOH 中的 LiOH 处理水解所得的乙酯, 经过制备型 RP-HPLC 纯化(CH₃CN/H₂O 梯度+ 0.05%甲酸), 得到标题化合物的甲酸盐, 为白色无定形固体的形式。收率: 90mg MS (ES⁺): m/e = 626, 氯代模式。

实施例 115: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-4-(3-羟基-氮杂环丁烷-1-羰基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

按照实施例 22 的方法从 50.0mg (0.08mmol) 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸和 8.7mg (0.12mmol)氮杂环丁烷-3-醇开始制备 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-4-(3-羟基-氮杂环丁烷-1-羰基)-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺。得到标题化合物的甲酸盐, 为白色无定形固体的形式。收率: 18mg MS (ES⁺): m/e = 681, 氯代模式。

实施例 116: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-7-氟-1H-苯并咪唑-5-甲酸

可以采用上述方法制备标题化合物。

实施例 117: 7-氯-1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸

可以采用上述方法制备标题化合物。

实施例 118: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-7-环丙基-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸

可以采用上述方法制备标题化合物。

实施例 119: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-7-乙基-1H-苯并咪唑-5-甲酸

可以采用上述方法制备标题化合物。

实施例 120: 1-[3-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-5-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-7-甲基-1H-苯并咪唑-5-甲酸

可以采用上述方法制备标题化合物。

实施例 121: 1-[3-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-5-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-7-氟-1H-苯并咪唑-5-甲酸

可以采用上述方法制备标题化合物。

实施例 122: 7-氯-1-[3-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-5-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸

可以采用上述方法制备标题化合物。

实施例 123: 1-[3-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-5-基甲基]-7-环丙基-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸

可以采用上述方法制备标题化合物。

实施例 124: 1-[3-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-5-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-7-乙基-1H-苯并咪唑-5-甲酸

可以采用上述方法制备标题化合物。

实施例 125: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-7-甲基-1H-苯并咪唑-5-甲酸

可以采用上述方法制备标题化合物。

实施例 126: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-7-氟-1H-苯并咪唑-5-甲酸

可以采用上述方法制备标题化合物。

实施例 127: 7-氯-1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸

可以采用上述方法制备标题化合物。

实施例 128: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-7-乙基-1H-苯并咪唑-5-甲酸

可以采用上述方法制备标题化合物。

实施例 129: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基甲基]-7-环丙基-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸

可以采用上述方法制备标题化合物。

实施例 130: 1-(6-氯-苯并[b]噻吩-2-基甲基)-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-7-甲基-1H-苯并咪唑-5-甲酸

可以采用上述方法制备标题化合物。

实施例 131: 7-氯-1-(6-氯-苯并[b]噻吩-2-基甲基)-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸

可以采用上述方法制备标题化合物。

实施例 132: 1-(6-氯-苯并[b]噻吩-2-基甲基)-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-7-氟-1H-苯并咪唑-5-甲酸

可以采用上述方法制备标题化合物。

实施例 133: 1-(6-氯-苯并[b]噻吩-2-基甲基)-7-环丙基-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸

可以采用上述方法制备标题化合物。

实施例 134: 1-(6-氯-苯并[b]噻吩-2-基甲基)-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-7-乙基-1H-苯并咪唑-5-甲酸

可以采用上述方法制备标题化合物。

实施例 135: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-7-甲基-1H-苯并咪唑-4-甲酸

可以采用上述方法制备标题化合物。

实施例 136: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-7-氟-1H-苯并咪唑-4-甲酸

可以采用上述方法制备标题化合物。

实施例 137: 7-氯-1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸

可以采用上述方法制备标题化合物。

实施例 138: 1-[3-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-5-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-7-甲基-1H-苯并咪唑-4-甲酸

可以采用上述方法制备标题化合物。

实施例 139: 1-[3-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-5-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-7-氟-1H-苯并咪唑-4-甲酸

可以采用上述方法制备标题化合物。

实施例 140: 7-氯-1-[3-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-5-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸

可以采用上述方法制备标题化合物。

实施例 141: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-7-甲基-1H-苯并咪唑-4-甲酸

可以采用上述方法制备标题化合物。

实施例 142: 7-氯-1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸

可以采用上述方法制备标题化合物。

实施例 143: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-7-氟-1H-苯并咪唑-4-甲酸

可以采用上述方法制备标题化合物。

实施例 144: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-5-氟-4-(3-羟基-氮杂环丁烷-1-羰基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-环丙基-哌啶-4-基)-酰胺

可以采用上述方法制备标题化合物。

实施例 145: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-5-氟-1H-苯并咪唑-2,4-二甲酸 4-[(2-羟基-乙基)-酰胺] 2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺]

可以采用上述方法制备标题化合物。

实施例 146: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-1H-苯并咪唑-2,4-二甲酸 4-酰胺 2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺]

可以采用上述方法制备标题化合物。

实施例 147: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-1H-苯并咪唑-2,4-二甲酸 4-[(2-羟基-乙基)-酰胺] 2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺]

可以采用上述方法制备标题化合物。

实施例 148: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-1H-苯并咪唑-2,4-二甲酸 4-二甲基酰胺 2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺]

可以采用上述方法制备标题化合物。

实施例 149: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-5-(2,2,2-三氟-乙氧基)-1H-苯并咪唑-2,4-二甲酸 2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺] 4-(甲基-丙基-酰胺)

可以采用上述方法制备标题化合物。

实施例 150: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-5-氟-7-甲基-1H-苯

并咪唑-2,4-二甲酸 4-[(2-羟基-乙基)-甲基-酰胺] 2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺]

可以采用上述方法制备标题化合物。

实施例 151: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-5-氟-4-(3-羟基-氮杂环丁烷-1-羰基)-7-甲基-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

可以采用上述方法制备标题化合物。

实施例 152: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基甲基]-5-氟-7-甲基-1H-苯并咪唑-2,4-二甲酸 4-[(2-羟基-乙基)-甲基-酰胺]2-[(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺]

可以采用上述方法制备标题化合物。

实施例 153: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-[1,3,4]噻二唑-2-基甲基]-5-氟-4-(3-羟基-氮杂环丁烷-1-羰基)-7-甲基-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

可以采用上述方法制备标题化合物。

实施例 154: 1-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-4-(2-羟基-乙氧基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

可以采用上述方法制备标题化合物。

实施例 155: 1-(6-氯-苯并[b]噻吩-2-基甲基)-4-(2-羟基-乙氧基)-1H-苯并咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺

可以采用上述方法制备标题化合物。

实施例 156: 1-[5-(5-氯-噻吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-4-(3-羟基-氮杂环丁

烷-1-羧基)-1H-噻吩并[3,4-d]咪唑-2-甲酸(1-异丙基-哌啶-4-基)-酰胺
可以采用上述方法制备标题化合物。

实施例 157: 5-氯-1H-苯并咪唑-2-甲酸苄基酰胺

将 120.0mg (0.45mmol) 5-氯-2-三氯甲基-1H-苯并咪唑在 2ml 四氢呋喃(THF)中的溶液缓慢加入到 53.5 μ l (0.49mmol) 苄胺与 373.8mg (4.45mmol, 10 当量) NaHCO₃ 在 8ml THF 与 4ml 水中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时(以下的室温为 20°C 至 25°C)。过滤混悬液, 在减压下浓缩滤液。经过制备型 RP-HPLC 纯化(CH₃CN/H₂O 梯度与 0.05%甲酸)后, 得到纯的 5-氯-1H-苯并咪唑-2-甲酸苄基酰胺, 为白色无定形固体。收率: 84mg MS (ES⁺): m/e: 286, 氯代模式。

实施例 158: 2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯

将 3.99g (13.6mmol) 2-三氯甲基-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯在 40ml THF 中的溶液缓慢加入到 2.9g (13.6mmol) 1-异丙基-哌啶-4-基胺二盐酸盐与 13.7g (0.163mol, 12 当量) NaHCO₃ 在 200ml THF 与 120ml 水中的混合物中。将反应混合物在 RT 下搅拌 2 小时。蒸馏除去 THF。将所得水性混悬液用 200ml CH₂Cl₂ 稀释, 用 150ml 水萃取两次。在减压下浓缩有机层, 所得残余物经过硅胶快速色谱纯化, 使用乙酸乙酯/甲醇 (4:1)混合物作为洗脱剂。得到标题化合物, 为浅棕色结晶性物质。收率: 3.20g MS (ES⁺): m/e: 345。

实施例 159: 2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯

向 7.53g (35.3mmol) 1-环丙基-哌啶-4-基胺二盐酸盐与 32.39g (0.386mol) NaHCO₃ 在 1300ml THF 与 370ml 水中的混合物中加入 11.79g (32.1mmol) 2-三氯甲基-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯在 360ml THF

中的溶液。将反应混合物在 RT 下剧烈搅拌 2 小时。蒸发 THF。滤出沉淀，在超声条件下用约 300ml 饱和 NaHCO_3 溶液处理两次。过滤后，将所得固体用 150ml 水洗涤两次，在 45°C 、减压下干燥，得到纯的 2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯，为浅棕色结晶性物质的形式。收率：9.9g (90%) MS (ES^+): $m/e = 343$ 。

实施例 160: 5-氯-1H-苯并咪唑-2-甲酸二异丙基酰胺

将 500.0mg (1.85mmol) 5-氯-2-三氯甲基-1H-苯并咪唑在 20ml THF 中的溶液缓慢加入到 286 μl (2.04mmol) 二异丙基-胺与 1.55g (18.5mmol, 10 当量) NaHCO_3 在 70ml THF 与 20ml 水中的混合物中。将反应混合物在 RT 下搅拌 2 小时。蒸发有机溶剂。滤出所生成的结晶性物质，在超声条件下用约 50ml 饱和 NaHCO_3 溶液处理一次。再次滤出结晶性残余物，用 20ml 水洗涤两次。在 35°C 、减压下干燥，得到纯的 5-氯-1H-苯并咪唑-2-甲酸二异丙基酰胺，为浅棕色结晶性固体的形式。收率：321mg MS (ES^+): m/e : 280, 氯代模式。

实施例 161: (5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-吗啉-4-基-甲酮

按照实施例 157 的方法从 120.0mg (0.45mmol) 5-氯-2-三氯甲基-1H-苯并咪唑和 42.6 μl (0.49mmol) 吗啉开始制备(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-吗啉-4-基-甲酮。分离出标题化合物，为无色无定形固体。收率：95mg (80%) MS (ES^+): m/e : 266, 氯代模式。

实施例 162: 5-氯-1H-苯并咪唑-2-甲酸(4-甲基-哌嗪-1-基)-酰胺

按照实施例 157 的方法从 120.0mg (0.45mmol) 5-氯-2-三氯甲基-1H-苯并咪唑和 58.9 μl (0.49mmol) 4-甲基-哌嗪-1-基胺开始制备 5-氯-1H-苯并咪唑-2-甲酸(4-甲基-哌嗪-1-基)-酰胺。分离出标题化合物，为无色无定形固体。收率：89mg MS (ES^+): m/e : 294, 氯代模式。

实施例 163: 5-氯-1H-苯并咪唑-2-甲酸(4-氟基-苯基)-酰胺

按照实施例 160 的方法从 500.0mg (1.85mmol) 5-氯-2-三氯甲基-1H-苯并咪唑和 229.8mg (1.95mmol) 4-氨基-苄腈开始制备 5-氯-1H-苯并咪唑-2-甲酸(4-氟基-苯基)-酰胺。分离出标题化合物, 为浅棕色结晶性固体。收率: 475mg (86%) MS (ES⁺): m/e: 297, 氯代模式。

实施例 164: 2-[4-(3-氧代-吗啉-4-基)-苯基氨基甲酰基]-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯

按照实施例 160 的方法从 1.32g (4.49mmol) 2-三氯甲基-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯和 950.0mg (4.94mmol) 4-(4-氨基-苯基)-吗啉-3-酮开始制备 2-[4-(3-氧代-吗啉-4-基)-苯基氨基甲酰基]-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯。分离出标题化合物, 为浅棕色结晶性固体。收率: 1.44g (81%) MS (ES⁺): m/e: 395。

实施例 165: 2-[2-氟-4-(吡咯烷-1-羧基)-苯基氨基甲酰基]-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯

将 59.0mg (0.28mmol) (4-氨基-3-氟-苯基)-吡咯烷-1-基-甲酮溶于 6ml THF 和 3ml 水。加入 238.0mg (2.83mmol) NaHCO₃。最后加入 75.6mg (0.26mmol) 2-三氯甲基-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯, 将所得混合物在 RT 下剧烈搅拌 3 小时。将混合物用 25ml CH₂Cl₂ 稀释, 用饱和 NaHCO₃ 溶液和盐水洗涤。将有机层用无水 MgSO₄ 干燥, 在减压下浓缩。经过制备型 RP-HPLC 纯化(CH₃CN/H₂O 梯度与 0.05% 甲酸)后, 得到纯的 2-[2-氟-4-(吡咯烷-1-羧基)-苯基氨基甲酰基]-1H-苯并咪唑-4-甲酸甲酯, 为无色无定形固体的形式。收率: 69mg (65%) MS (ES⁺): m/e = 411。

实施例 166: 5-氯-1H-苯并咪唑-2-甲酸异喹啉-4-基酰胺

按照实施例 160 的方法从 100.0mg (0.37mmol) 5-氯-2-三氯甲基-1H-

苯并咪唑和 56.1mg (0.39mmol) 异喹啉-4-基胺开始制备 5-氯-1H-苯并咪唑-2-甲酸异喹啉-4-基酰胺。分离出标题化合物，为浅棕色结晶性固体。收率: 113mg (94%) MS (ES⁺): m/e: 323, 氯代模式。

实施例 167: 2-[(5-氯-1H-苯并咪唑-2-羰基)-氨基]-3-硝基-苯甲酸甲酯

按照实施例 160 的方法从 200.0mg (0.74mmol) 5-氯-2-三氯甲基-1H-苯并咪唑和 152.6mg (0.78mmol) 2-氨基-3-硝基-苯甲酸甲酯开始制备 2-[(5-氯-1H-苯并咪唑-2-羰基)-氨基]-3-硝基-苯甲酸甲酯。分离出标题化合物，为黄色结晶性固体。收率: 218mg (79%)。

实施例 168: 2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-噁吩并[3,4-d]咪唑-4-甲酸甲酯

按照实施例 158 的方法从 1.74g (5.80mmol) 2-三氯甲基-3H-噁吩并[3,4-d]咪唑-6-甲酸甲酯和 1.25g (5.80mmol) 1-异丙基-哌啶-4-基胺-二盐酸盐开始制备 2-(1-异丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-噁吩并[3,4-d]咪唑-4-甲酸甲酯。分离出标题化合物，为浅棕色结晶性固体。收率: 1.75g (86%) MS (ES⁺): m/e: 351。

实施例 169: 1-[5-(5-氯-噁吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸

将 21.0mg (0.098mmol) 1-环丙基-哌啶-4-基胺-二盐酸盐溶于 3ml CH₃CN 和 3ml 水。加入 82.3mg (0.98mmol, 10 当量) NaHCO₃。然后加入 48.1mg (0.098mmol) 1-[5-(5-氯-噁吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-三氯甲基-1H-苯并咪唑-5-甲酸甲酯在 2ml CH₃CN 中的溶液，将所得混合物在回流下剧烈搅拌 3 小时。在减压下浓缩混合物。残余物经过制备型 RP-HPLC 纯化(CH₃CN/H₂O 梯度与 0.05% 甲酸)，得到纯的 1-[5-(5-氯-噁吩-2-基)-异噁唑-3-基甲基]-2-(1-环丙基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-1H-苯并咪唑-5-甲酸，为无色无定形固体的形式。(在这些条件下甲酯同时被水解) 收率: 26mg (50%) MS (ES⁺): m/e = 526, 氯代模式。

药理学试验

式 I 化合物抑制因子 Xa 或因子 VIIa 或者其它酶如凝血酶、纤溶酶或胰蛋白酶的能力可以通过测定式 I 化合物抑制 50% 酶活性的浓度、即 IC₅₀ 值来评价, 所述的 IC₅₀ 值与抑制常数 K_i 相关。在生色测定法中使用经过纯化的酶。导致底物水解速率降低 50% 的抑制剂浓度通过将相对水解速率(与未受抑制的对照相比)~ 式 I 化合物浓度的 log 作图之后进行线性回归来测定。就计算抑制常数 K_i 而言, 用下式校正与底物竞争的 IC₅₀ 值:

$$K_i = IC_{50} / \{1 + (\text{底物浓度}/K_m)\},$$

其中 K_m 是 Michaelis-Menten 常数(Chen 和 Prusoff, *Biochem. Pharmacol.* 22 (1973) 3099-3108; I. H. Segal, *Enzyme Kinetics*, 1975, John Wiley & Sons, 纽约, 100-125; 将其引入本文作为参考)。

a) 因子 Xa 测定法

在测定因子 Xa 活性抑制作用的测定法中, 使用 TBS-PEG 缓冲液(50mM Tris-HCl, pH 7.8, 200mM NaCl, 0.05% (w/v) PEG-8000, 0.02% (w/v) NaN₃)。IC₅₀ 如下测定: 在 Costar 半区微量滴定板的适当孔中合并 25μl 含人因子 Xa (Enzyme Research Laboratories, Inc.; South Bend, Indiana) 的 TBS-PEG; 40μl 含 10% (v/v) DMSO 的 TBS-PEG(未受抑制的对照)或稀释在含 10% (v/v) DMSO 的 TBS-PEG 中的不同浓度的供试化合物; 和含底物 S-2765 (N(α)-苄氧羰基-D-Arg-Gly-L-Arg-对-硝基 N-酰苯胺; Kabi Pharmacia, Inc.; Franklin, Ohio) 的 TBS-PEG。

该测定如下进行: 将式 I 化合物加酶预孵育 10 分钟。然后通过加入底物至获得最终体积 100μl 引发测定。通过在时间过程的线性部分期间(通常在加入底物后 1.5 分钟)于 25°C 下用 Bio-tek Instruments 动力学读板器(Ceres UV900HDI)在 405nm 下的吸光度变化来测定生色底物水解的最初速度。酶浓度为 0.5nM, 底物浓度为 140μM。

b) 因子 VIIa 测定法

使用基本上如前人所述的生色测定法(J. A. Ostrem 等,

Biochemistry 37 (1998) 1053-1059, 将其引入本文作为参考)测定对因子 VIIa/组织因子活性的抑制活性。动力学测定于 25°C 下在半区微量滴定板(Costar Corp., Cambridge, Massachusetts)中利用动力学读板器(Molecular Devices Spectramax 250)进行。典型的测定法组成为 25 μ l 人因子 VIIa 和 TF (最终浓度分别为 5nM 和 10nM), 混合有 40 μ l 在 10% DMSO/TBS-PEG 缓冲液(50mM Tris, 15mM NaCl, 5mM CaCl₂, 0.05% PEG 8000, pH 8.15)中的抑制剂稀释液。在 15 分钟预孵育期后, 通过加入 35 μ l 生色底物 S-2288 (D-Ile-Pro-Arg-对-硝基 N-酰苯胺, Pharmacia Hepar Inc., 500 μ M 最终浓度)引发测定。结果(因子 Xa 抑制的抑制常数 Ki (FXa))如表 1 所示。

表 1

实施例	Ki(FXa) [μ M]	实施例	Ki(FXa) [μ M]	实施例	Ki(FXa) [μ M]
1	0,0007	29b	0,0115	68 a)	0,070
2	0,0031	30	0,0090	68 b)	0,226
3	0,0014	31	0,0155	69	0,015
4	0,0592	32	0,0105	70	0,015
5a	0,0025	33	0,0125	71	0,007
5b	0,1750	34	0,0195	72	0,0125
6	0,0030	35	0,041	73	0,019
7	0,0165	36	0,0315	74	0,0105
9	0,0940	37	0,012	75	0,0026

10	1,357	39	0,047	76	0,0085
11a	0,004	40	0,020	77	0,0525
11b	0,001	41	0,006	78	0,0035
12	0,0030	42	0,462	79	0,001
13	0,2990	43	0,840	80	0,007
14	2,3900	44	0,028	81 a)	0,558
15	0,0115	45	0,210	82 a)	0,064
16	0,0110	48	0,002	91	0,021
17a	0,0195	49	0,015	92	0,0225
17b	0,3710	50	0,141	94	0,0245
18	0,0225	51	0,510	96 a)	0,0305
19	0,0235	52	0,014	100 a)	0,005
20	0,0085	53	0,040	102	0,0025
21	0,0310	54	0,031	103 a)	0,022
22	0,0007	55	1.30 μ M	103 b)	0,088.5
23	0,0080	57	0,585	104	0,020
24	0,0260	60	0,035	105	0,054.5
25	0,0650	61	0,867	106 a)	0,022
26	0,0185	62	0,019	106 b)	0,188
27	0,0125	63	0,687	108	0,0065
28	0,0480	64	0,002	109	0,0035
29a	0,0255	65	0,121	110	0,004
		66	0,003	112 a)	0,0008