

[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 200580043112.4

[51] Int. Cl.

C07D 513/04 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 11 月 28 日

[11] 公开号 CN 101080411A

[22] 申请日 2005.12.16

[21] 申请号 200580043112.4

[30] 优先权

[32] 2004.12.17 [33] US [31] 60/637,143

[86] 国际申请 PCT/US2005/045866 2005.12.16

[87] 国际公布 WO2006/066174 英 2006.6.22

[85] 进入国家阶段日期 2007.6.15

[71] 申请人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

[72] 发明人 A·K·阿美佳德兹 J·P·贝克

K·M·伽丁尼尔 E·J·亨布雷

J·C·鲁布尔 K·A·萨文

B·D·维克菲尔德

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 安佩东

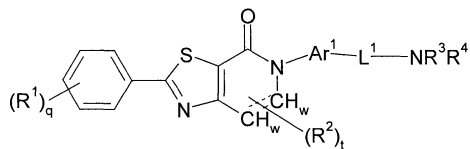
权利要求书 8 页 说明书 132 页

[54] 发明名称

作为 MCH 受体拮抗剂的噻唑并吡啶酮衍生物

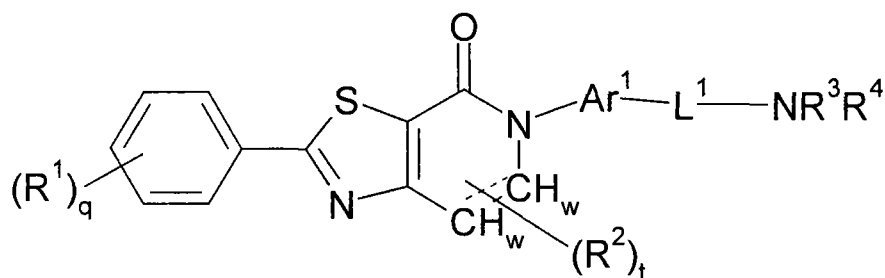
[57] 摘要

本发明涉及可用于治疗、预防或改善与肥胖和相关疾病有关的症状的黑素浓集激素拮抗剂式 I 化合物或其可药用盐、溶剂化物或对映体，其中 w、R¹、q、p、R²、t、Ar¹、L¹、R³ 和 R⁴ 如本文所定义。



(I)

1、式 I 化合物或其可药用盐、溶剂化物、对映体、非对映体或非对映体混合物



(I)

其中：

“-----” 任选地是键以形成双键，

q 是 0、1、2 或 3；其中在苯环上的其它位置具有氢原子；

t 是 1 或 2；

w 是 1 或 2，这取决于取代模式和/或双键的存在；

R¹ 独立地选自氢、C₁-C₈ 烷基、C₂-C₈ 链烯基、C₂-C₈ 链炔基、卤素、羟基、C₁-C₈ 卤代烷基、C₁-C₈ 烷氧基、-C₁-C₈ 烷基醇、C₁-C₈ 卤代烷氧基、芳基、-O-芳基、-O-杂芳基、-OC₁-C₈ 烷基芳基、-C₁-C₈ 烷基芳基、-C₁-C₈ 烷基杂芳基、杂环、-C₁-C₈ 烷基杂环、-C₁-C₈ 烷基环烷基、氨基和 C₁-C₈ 烷基 NR⁶R^{6'}、C₀-C₈ 烷基 COOR⁶、C₀-C₈ 烷基 CONR⁶R^{6'}；

R² 独立地选自氢、卤素、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₄ 卤代烷基、C₂-C₄ 链烯基、苯基和烷基芳基；

Ar¹ 是任选地被 1 至 3 个独立地选自下列的基团所取代的环状基团：C₁-C₈ 烷基、C₂-C₈ 链烯基、C₂-C₈ 链炔基、羟基、-OC₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 烷基芳基、C₁-C₈ 烷基杂芳基、苯基、-O-芳基、-O-杂芳基、杂环、C₁-C₄ 烷基杂环、环烷基、C₁-C₈ 烷基环烷基、氰基、-C₁-C₈ 烷基 NR⁶R^{6'}、C₁-C₈ 卤代烷基、C₁-C₈ 烷基醇、C₁-C₈ 卤代烷氧基、卤素、(CH₂)_nCOR⁶、-O(CH₂)_nCHR⁶R^{6'}、NR⁶SO₂R^{6'}、(CH₂)_nNR⁶SO₂R^{6'} 和 -(CH₂)_nC(O)NR⁶R^{6'}；

L^1 是键或选自下列的二价连接基： C_1-C_5 烷基、 C_2-C_5 链炔基、 C_2-C_5 链烯基、 C_0-C_5 烷基-S- C_0-C_5 烷基、 C_0-C_5 烷基-S- C_1-C_5 烷基卤、 C_0-C_5 烷基-NR⁶- C_0-C_5 烷基、 C_0-C_5 烷基-NR⁶- C_1-C_5 烷基-S- C_0-C_5 烷基，其中所有的 L^1 基团在主链上均最多具有 6 个碳原子并且其中所有烷基均任选地被 1-3 个独立地选自卤素、氰基和羟基的基团所取代；

R^3 和 R^4 独立地选自氢、 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_3-C_8 环烷基、芳基、杂芳基、杂环、 C_1-C_8 烷基芳基、 C_1-C_8 烷基环烷基、 C_1-C_8 烷基杂芳基、 C_1-C_4 烷基杂环；其中所有的烷基、链烯基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基团或亚基均任选地被 1 至 3 个独立地选自下列的基团所取代： C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 链烯基、苯基、烷基芳基、 $(CH_2)_nNSO_2C_1-C_8$ 烷基、 $(CH_2)_nNSO_2$ 苯基、 $(CH_2)_nNSO_2$ 芳基、-C(O) C_1-C_8 烷基、COOH、-C(O)OC C_1-C_8 烷基和 C_0-C_4 烷基 NR⁶R^{6'}；并且其中 R^3 和 R^4 任选地与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的 5-7 元的含氮杂环，或者 R^3 和 R^4 之一或二者与 L^1 在 NR³R⁴ 的氮的 α 、 β 、 γ 或 δ 位(例如相邻的 1、2、3 或 4 位)相连接以形成 5-7 元的含氮杂环基团，所述的杂环基团任选地具有 1 至 3 个独立地选自下列的取代基：氧代、羟基、氰基、 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_3-C_8 环烷基、 C_1-C_8 烷基芳基、 C_1-C_8 烷基环烷基、 C_1-C_4 烷基杂环、 C_1-C_4 烷基杂芳基、卤素、 $(CH_2)_nNSO_2C_1-C_8$ 烷基、 $(CH_2)_nNSO_2$ 苯基、 $(CH_2)_nNSO_2$ 芳基、-C(O) C_1-C_8 烷基、-C(O)OC C_1-C_8 烷基和 C_0-C_4 烷基 NR⁶R^{6'}；

R^6 和 $R^{6'}$ 独立地选自氢、 C_1-C_8 烷基、苯基、芳基、 C_1-C_8 烷基芳基、 C_3-C_8 环烷基或 C_1-C_6 烷基环烷基；并且其中 R^6 和 $R^{6'}$ 可以相连接以形成取代的 5-7 元的含氮杂环，该杂环任选地具有 1-3 个独立地选自下列的取代基：氧代、羟基、氰基、 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 链烯基、 C_3-C_8 环烷基、 C_1-C_8 烷基芳基、 C_1-C_8 烷基环烷基、 C_1-C_4 烷基杂环、卤素、 $(CH_2)_nNSO_2C_1-C_8$ 烷基、 $(CH_2)_nNSO_2$ 苯基、 $(CH_2)_nNSO_2$ 芳基、-C(O) C_1-C_8 烷基、COOH 或 -C(O)OC C_1-C_8 烷基和 C_0-C_4 烷基 NR⁷R⁸；

R^7 和 R^8 彼此独立地选自氢和 C_1-C_4 烷基；n 是 0-4 的整数。

2、按照权利要求1所述的化合物，其中 R^1 是卤素、 C_1-C_3 烷基、 C_2-C_4 链烯基、 C_1-C_3 卤代烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷基醇、 C_1-C_3 卤代烷氧基、 C_1-C_3 烷基环烷基、氨基、 $-N(C_1-C_3 \text{ 烷基})_2$ 、 $-(CH_2)_nSO_2CH_3$ 和 $(CH_2)_nC(O)NR^6R^6$ 。

3、按照权利要求1所述的化合物，其中 R^1 是氯、甲氧基、氨基或 $-N(CH_3)_2$ 。

4、按照权利要求1所述的化合物，其中 R^2 是氢或 C_1-C_3 烷基。

5、按照权利要求1所述的化合物，其中基团 L^1 是键或选自下列的二价连接基：键、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-NHCH_2CH_2-$ 、 $-N(CH_3)CH_2CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2-$ 和 $-乙炔 CH_2-CH_2-$ 。

6、按照权利要求1所述的化合物，其中 Ar^1 选自苯基、苯并咪唑基、1H-吡唑基、2-甲基吡唑基、3-甲氧基苯基、2,3-二甲基吡唑基、1-甲基吡唑基、苯并-1,4-咪唑、4-甲基喹啉基-6-基、2,3-二氢吡唑基、咪唑基和 3-氯苯基。

7、权利要求6所述的化合物，其中所述的 Ar^1 基团被 1-2 个独立地选自下列的基团所取代： C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷基氨基、 C_1-C_6 卤代烷基、卤素、 C_1-C_3 烷氧基和 C_1-C_3 卤代烷氧基。

8、按照权利要求1所述的化合物，其中 R^3 和 R^4 与氮原子一起形成任选取代的吡啶基、哌啶基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑啉基、哌嗪基、噻唑基、哌啶基和吗啉基。

9、按照权利要求8所述的化合物，其中所述的任选取代基选自 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷基氨基、 C_1-C_3 卤代烷基、卤素、 C_1-C_3 烷氧基和 C_1-C_3 卤代烷氧基。

10、按照权利要求1所述的化合物，其中 R^3 和 R^4 独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基胺、 C_1-C_6 烷基 NR^6R^6 、吡咯烷基、甲基吡咯烷基、苯基、苄基、环戊基、环己基、甲基环丙烷和甲基环丁烷，或者与 L 基团上的 1、2 或 3 个相邻的碳原子一起形成哌啶基、吡咯烷基、吡啶基、哌嗪基、咪唑烷基和甲基咪唑烷基。

11、选自下列的化合物及其可药用盐、溶剂化物、对映体或对映体混合物：

2-(4-氯-苯基)-5-{4-[2-(异丙基-甲基-氨基)-乙氧基]-3-甲氧基-苯基}-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮、

2-(4-氯-苯基)-5-[1-((S)-吡咯烷-3-羰基)-2,3-二氢-1H-吲哚-5-基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，三氟甲磺酸盐、

2-(4-氯-苯基)-5-[4-(2-二乙基氨基-乙氧基)-3-甲氧基-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮、

2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮、

5-[3-甲氧基-4-(3-甲基-3H-咪唑-4-基甲氧基)-苯基]-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，盐酸盐、

2-(4-氯-苯基)-5-{2-[甲基-(1-甲基-哌啶-4-基)-氨基]-苯并噁唑-5-基}-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，盐酸盐、

5-[3-甲氧基-4-(3-甲基-3H-咪唑-4-基甲氧基)-苯基]-2-(4-甲氧基-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，盐酸盐、

2-(4-甲氧基-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮、

2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮、

2-(4-氯-苯基)-5-{3-甲氧基-4-[2-(3-氧代-吗啉-4-基)-乙氧基]-苯基}-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮、

2-(4-氯-苯基)-5-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-7-基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮、

2-(2,4-二氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮、

2-(4-氯-苯基)-5-{2-[(2-二甲基氨基-乙基)-甲基-氨基]-苯并噁唑-5-基}-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮，盐酸盐、

- 2-(4-氯-苯基)-5-{4-[2-(环己基-甲基-氨基)-乙氧基]-3-甲氧基-苯基}-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮、
- 2-(4-氯-苯基)-5-[4-(3-二甲基氨基-丙氧基)-3-甲氧基-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮、
- 2-(4-氯-苯基)-5-[4-甲基-2-(2-吗啉-4-基-乙基氨基)-喹啉-6-基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮、
- 2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮、
- 2-(4-氯-苯基)-5-[4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-3-甲氧基-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮、
- 2-(4-氯-苯基)-5-[1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吡啶-5-基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮、2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮柠檬酸盐、
- 2-(4-氯-苯基)-5-[3-氯-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮, 盐酸盐、
- 2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮, 盐酸盐、
- 2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮、
- 2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮, 盐酸盐、
- 2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮, 盐酸盐、
- 2-(4-甲氧基-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮, 盐酸盐、
- 2-(4-氯-苯基)-5-[1-甲基-3-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吡啶-6-基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮, 盐酸盐、

- 5-[3-甲氧基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮, 盐酸盐、
- 2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮、
- 2-(4-氯-苯基)-5-[4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-3-甲氧基-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮、
- 2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(3-甲基-3H-咪唑-4-基甲氧基)-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮, 盐酸盐、
- 2-(4-氯-苯基)-5-[1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吡啶-5-基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮、
- 2-(4-氯-苯基)-5-{4-[2-(2,2-二甲基-吗啉-4-基)-乙氧基]-3-甲氧基-苯基}-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮, 盐酸盐、
- 5-[4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-甲氧基-苯基)-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮, 盐酸盐、
- 2-(4-氯-苯基)-5-[1-甲基-3-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吡啶-6-基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮、
- 2-(4-氯-苯基)-5-[3-氯-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮, 盐酸盐、
- 2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮、
- 2-(4-氯-苯基)-5-[2-甲基-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吡啶-5-基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮、
- 2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮, 盐酸盐、
- 2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(3-吡咯烷-1-基-丙-1-炔基)-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮、
- 5-[3-甲氧基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-2-(4-三氟甲基-苯基)-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮、

2-(4-氯-苯基)-5-{3-甲氧基-4-[2-(2,2,6,6-四甲基-吗啉-4-基)-乙氧基]-苯基}-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮, 盐酸盐、

2-(4-氯-苯基)-5-[1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-苯并咪唑-5-基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮、

2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-((R)-1-吗啉-2-基甲氧基)-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮, 盐酸盐、

2-(4-氯-苯基)-5-[2,3-二甲基-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吡啶-5-基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮、

5-[4-(2-[1,4']联吡啶-1'-基-乙氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氯-苯基)-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮、

2-(4-氯-苯基)-5-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡啶-5-基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮, 盐酸盐。

12、治疗、预防或改善肥胖和相关疾病和/或其症状的方法, 该方法包括向有需要的患者施用药物有效量的式 I 化合物。

13、用于治疗肥胖和相关疾病的包含权利要求 1 所述的化合物和可药用载体和/或稀释剂的药物组合物。

14、式 I 化合物作为食欲抑制剂的用途。

15、式 I 化合物在治疗、预防或改善下列疾病的症状中的用途: 进食障碍(食欲过盛、神经性食欲缺乏等)、糖尿病、糖尿病并发症、糖尿病性视网膜病、性/生殖障碍、抑郁、焦虑、社交回避、紧迫性尿失禁、癫痫发作、高血压、脑出血、充血性心力衰竭、睡眠障碍、动脉粥样硬化、类风湿性关节炎、中风、高血脂、高甘油三酯血症、高血糖和高脂蛋白血症, 其包括向需要所述治疗的患者施用有效量的式 I 化合物。

16、式 I 化合物在制备用于治疗肥胖和相关疾病的药物中的用途, 所述疾病包括糖尿病、高血糖、肥胖、高血脂、高甘油三酯血症、高胆固醇血症、冠状动脉、脑血管与外周动脉的动脉粥样硬化、胃肠障碍, 包括消化性溃疡、食管炎、胃炎和十二指肠炎(包括由幽门螺杆菌诱发的那些)、肠溃疡(包括炎性肠疾病、溃疡性结肠炎、局限性回肠炎和直肠炎)和胃肠

溃疡、气道的神经原性炎症，包括咳嗽、哮喘、抑郁、前列腺疾病如良性前列腺增生、肠易激惹综合征和其它需要降低肠运动性的障碍、糖尿病性视网膜病、神经病性膀胱功能障碍、眼内压升高和青光眼，以及非特异性腹泻倾倒综合征。

17、式 I 化合物、其盐或其对映体与其它获得批准的用于治疗 and/或预防肥胖和相关疾病的治疗剂的组合。

作为 MCH 受体拮抗剂的噻唑并吡啶酮衍生物

发明领域

本发明属于医药领域，尤其涉及肥胖和由肥胖所导致或恶化的疾病的治疗。更具体地讲，本发明涉及可用于预防和治疗肥胖和相关疾病的黑素浓集激素拮抗剂。

发明背景

二十世纪九十年代以来，伴随着食品生产、特别是西方国家和亚洲经济呈指数增长的影响，造成了引起肥胖的饮食方式。肥胖被定义为体重过重。过多的重量一般是以过多的体脂为特征，因为未使用的能量以脂肪形式贮存在脂肪组织中。

肥胖与经济和社会的成本相关。肥胖者在发达和发展中社会中的比例不断增加，他们被视为饮食习惯失控，经常伴有自尊心低下。而且，肥胖者很有可能面临与体重过重有关或者因体重过重而恶化的医学问题。由过重的体重所导致、恶化或引发的医学病症的实例包括骨折、膝关节疼痛、关节炎、以及高血压、动脉粥样硬化、中风、糖尿病的危险增加等。

黑素浓集激素(MCH)是一种在下丘脑外侧区和未定区中产生的 19 个氨基酸的神经肽。表达 MCH 的神经元投射在脑中的大量区域。MCH 是从更大的前激素原加工而来，后者还包括第二种肽 NEI 和可能的第三种肽 NGE (Nahon, Crit Rev in Neurobiology, 8:221-262, 1994)。MCH 通过至少两种 G 蛋白偶联受体 MCHR1 和 MCHR2 来介导其效应(Saito 等人, Nature 400: 265-269, 1999; Hill 等人, J Biol Chem 276: 20125-20129, 2001)。这两种受体都在脑中与 MCH 神经元投射和已知 MCH 生理功能相一致的区域被表达(Hervieu 等人, Eur J Neuroscience 12: 1194-1216, 2000; Hill 等人,

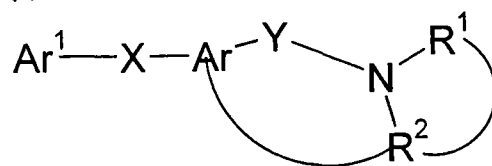
J Biol Chem 276: 20125-20129, 2001; Sailer 等人, Proc Nat Acad Sci 98: 7564-7569, 2001)。

有大量证据支持 MCH 的开胃活性。MCH mRNA 在肥胖和禁食状态的啮齿动物模型中有所上升(Qu 等人, Nature 380: 243-247, 1996)。脑室内给药的 MCH 可增加进食,并阻断 α -黑素细胞刺激激素的厌食效应(Ludwig 等人, Am J Physiol 274: E627-E633, 1998)。敲除 MCH 的小鼠(MCH^{-/-}小鼠)瘦弱、食欲降低(hypophagic)且代谢减退(Shimada 等人, Nature 396: 670-674, 1998), 而 MCH 过度表达的转基因小鼠肥胖且抗胰岛素(Ludwig 等人, J Clin Invest 107: 379-386, 2001)。最近的报道指出 MCHR1^{-/-}小鼠瘦弱且代谢过盛,表明 R1 同工型介导 MCH 的至少一些代谢效应(Marsh 等人, Proc Nat Acad Sci 99: 3240-3245, 2002)。

除了其对进食的影响以外, MCH 还通过调控 CRF 和 ACTH 的释放来参与下丘脑-垂体-肾上腺轴的调节(Bluet-Pajot 等人, J Neuroendocrinol 7: 297-303, 1995)。MCH 还可能在生殖功能(Murray 等人, J Neuroendocrinol 12: 217-223, 2000)和记忆(Monzon 等人, Peptides 20: 1517-1519, 1999)的调控中起着作用。

目前优选的肥胖以及 II 型非胰岛素依赖型糖尿病的治疗是节食和锻炼,目标是减轻体重和提高糖尿病人的胰岛素敏感性。不过,患者的顺应性通常较差。目前仅有两种药物获准用于治疗肥胖(西布曲明或 MeridiaTM 以及奥利司他或 XenicalTM)的事实使得该问题复杂化。

2000 年 9 月 19 日提交的 PCT 申请 WO 01/21577 (JP 00/06375)公开了据称可用作 MCH 受体拮抗剂的化合物。具体而言, WO 01/21577 申请要求保护式 A 化合物或其盐,



(A)

其中:

Ar^1 是可以具有取代基的环状基团；

X 是具有 1 至 6 个原子的主链的间隔基；

Y 是键或者具有 1 至 6 个原子的主链的间隔基；

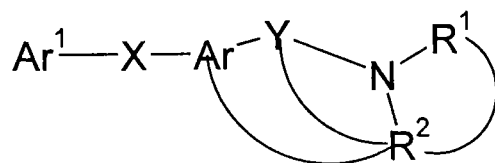
Ar 是单环芳族环，它可以与 4 至 8 元非芳族环稠合，并且可以具有另外的取代基；

R^1 和 R^2 独立地是氢原子或者可以具有取代基的烃基；

R^1 和 R^2 与相邻的氮原子一起可以形成可以具有取代基的含氮杂环；或者

R^2 可以与 Ar 一起构成螺环；或者 R^2 与相邻的氮原子和 Y 一起可以形成可以具有取代基的含氮杂环。

2001 年 4 月 26 日提交的 PCT 申请 WO 01/82925 也公开了据报道可用作 MCH 受体拮抗剂的化合物。具体而言，WO 01/82925 申请要求保护式 B 化合物



(B)

其中：

Ar^1 是任选取代的环状基团；

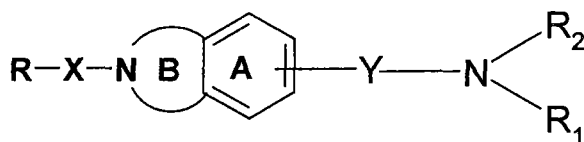
X 和 Y 独立地是具有 C_{1-6} 主链的间隔基；

Ar 是任选取代的稠合多环芳族环；

R^1 和 R^2 独立地是氢原子或者任选取代的烃基；或者作为替代选择， R^1 和 R^2 与其相邻的氮原子一起可以形成氮杂环；或者

R^2 与其相邻的氮原子和 Y 一起可以形成任选取代的氮杂环，或者 R^2 与其相邻的氮原子、 Y 和 Ar 一起可以形成稠合的环。

2001 年 5 月 15 日提交的 PCT 申请 WO 01/87834 也公开了据报道可用作 MCH 受体拮抗剂的化合物。具体而言，WO 01/87834 申请要求保护式 C 化合物



(C)

其中：

R 代表氢、卤素或者任选被取代的环状基团；

X 代表键或者其中主链具有 1 至 10 个原子的间隔基；

Y 代表其中主链具有 1 至 6 个原子的间隔基；

环 A 代表可以具有其它取代基的苯环；

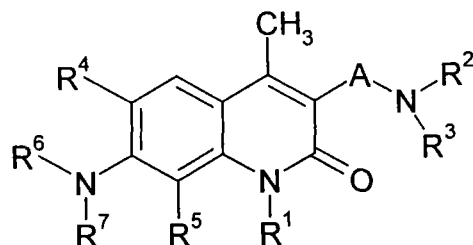
环 B 代表可以具有其它取代基的 5 至 9 元非芳族氮杂环；且

R¹ 和 R² 相同或不同，各自代表氢、任选被取代的烷基或者任选被取代的杂环基；或者

R¹ 和 R² 可以与相邻氮原子一起构成任选被取代的氮杂环；且

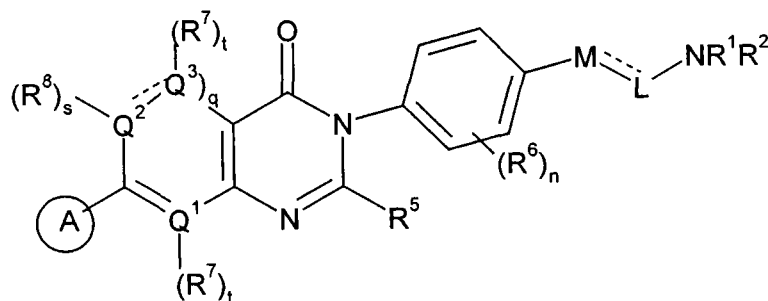
R² 可以与相邻氮原子和 Y 一起构成任选被取代的氮杂环。

DE2502588 描述了下式化合物：



其中的变量如该申请中所定义。

PCT 申请 WO 03/033476 A1 公开了式(Ia)化合物：



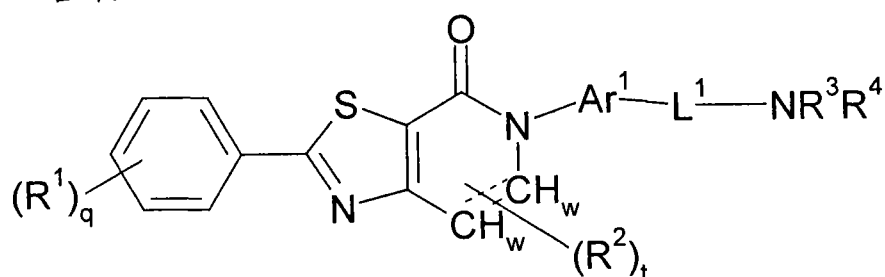
包括其可药用盐、溶剂化物或其生理学功能的衍生物，其中的变量如该申请中所述。

目前针对肥胖的治疗都有副作用。这类治疗的实例包括各种非处方食欲抑制剂。这些药物尚未被证实对所有患者有效和长时间有效。类似地，获得批准的治疗方法，西布曲明(Meridia™)和奥利司他(Xenical™)均伴有副作用，这些副作用可能会影响依从性并且可能会妨碍这些药物在某些患者人群中长期使用以持续降低体重。

因此，需求新的和/或改进的治疗上有效的可用作黑素浓集激素拮抗剂的物质以更好地控制饮食习惯、使肥胖的影响最小化并治疗、预防和/或改善肥胖的影响，包括例如糖尿病。

发明概述

本发明涉及式 I 化合物或其可药用盐、溶剂化物、对映体、非对映体或非对映体混合物



(I)

其中：

“-----” 任选地是键以形成双键，

q 是 0、1、2 或 3；其中在苯环上的其它位置具有氢原子；

t 是 1 或 2；

w 是 1 或 2，这取决于取代模式和/或双键的存在；

R¹ 独立地选自氢、C₁-C₈ 烷基、C₂-C₈ 链烯基、C₂-C₈ 链炔基、卤素、羟基、C₁-C₈ 卤代烷基、C₁-C₈ 烷氧基、-C₁-C₈ 烷基醇、C₁-C₈ 卤代烷氧基、芳基、-O-芳基、-O-杂芳基、-OC₁-C₈ 烷基芳基、-C₁-C₈ 烷基芳基、-C₁-C₈ 烷基杂芳基、杂环、-C₁-C₈ 烷基杂环、环烷基、-C₁-C₈ 烷基环烷基、氨基和 C₁-C₈ 烷基 NR⁶R⁶、C₀-C₈ 烷基 COOR⁶、C₀-C₈ 烷基 CONR⁶R⁶；

R^2 独立地选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_2 - C_4 链烯基、苯基和烷基芳基；

Ar^1 是任选地被 1 至 3 个独立地选自下列的基团所取代的环状基团： C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 链烯基、 C_2 - C_8 链炔基、羟基、 $-OC_1$ - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷基芳基、 C_1 - C_8 烷基杂芳基、苯基、 $-O$ -芳基、 $-O$ -杂芳基、杂环、 C_1 - C_4 烷基杂环、环烷基、 C_1 - C_8 烷基环烷基、氰基、 $-C_1$ - C_8 烷基 NR^6R^6 、 C_1 - C_8 卤代烷基、 C_1 - C_8 烷基醇、 C_1 - C_8 卤代烷氧基、卤素、 $(CH_2)_nCOR^6$ 、 $-O(CH_2)_nCHR^6R^6$ 、 $NR^6SO_2R^6$ 、 $(CH_2)_nNR^6SO_2R^6$ 和 $-(CH_2)_nC(O)NR^6R^6$ ；

L^1 是键或选自下列的二价连接基： C_1 - C_5 烷基、 C_2 - C_5 链炔基、 C_2 - C_5 链烯基、 C_0 - C_5 烷基- S - C_0 - C_5 烷基、 C_0 - C_5 烷基- S - C_1 - C_5 烷基卤、 C_0 - C_5 烷基- NR^6 - C_0 - C_5 烷基、 C_0 - C_5 烷基- NR^6 - C_1 - C_5 烷基- S - C_0 - C_5 烷基，其中所有的 L^1 基团在主链上均最多具有 6 个碳原子并且其中所有烷基均任选地被 1-3 个独立地选自卤素、氰基和羟基的基团所取代；

R^3 和 R^4 独立地选自氢、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 链烯基、 C_3 - C_8 环烷基、芳基、杂芳基、杂环、 C_1 - C_8 烷基芳基、 C_1 - C_8 烷基环烷基、 C_1 - C_8 烷基杂芳基、 C_1 - C_4 烷基杂环；其中所有的烷基、链烯基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基团或亚基均任选地被 1 至 3 个独立地选自下列的基团所取代： C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 链烯基、苯基、烷基芳基、 $(CH_2)_nNSO_2C_1$ - C_8 烷基、 $(CH_2)_nNSO_2$ 苯基、 $(CH_2)_nNSO_2$ 芳基、 $-C(O)C_1$ - C_8 烷基、 $COOH$ 、 $-C(O)OC_1$ - C_8 烷基和 C_0 - C_4 烷基 NR^6R^6 ；并且其中 R^3 和 R^4 任选地与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的 5-7 元的含氮杂环，或者 R^3 和 R^4 之一或二者与 L^1 在 NR^3R^4 的氮的 α 、 β 、 γ 或 δ 位(例如相邻的 1、2、3 或 4 位)相连接以形成 5-7 元的含氮杂环基团，所述的杂环基团任选地具有 1 至 3 个独立地选自下列的取代基：氧代、羟基、氰基、 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 链烯基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_8 烷基芳基、 C_1 - C_8 烷基环烷基、 C_1 - C_4 烷基杂环、 C_1 - C_4 烷基杂芳基、卤素、 $(CH_2)_nNSO_2C_1$ - C_8 烷基、 $(CH_2)_nNSO_2$ 苯基、 $(CH_2)_nNSO_2$ 芳基、 $-C(O)C_1$ - C_8 烷基、 $-C(O)OC_1$ - C_8 烷基和 C_0 - C_4 烷基 NR^6R^6 ；

R^6 和 R^6 独立地选自氢、 C_1 - C_8 烷基、苯基、芳基、 C_1 - C_8 烷基芳基、 C_3 - C_8

环烷基或 C₁-C₆ 烷基环烷基；并且其中 R⁶ 和 R^{6'} 可以相连接以形成 5-7 元的含氮杂环，该杂环任选地具有 1-3 个独立地选自下列的取代基：氧代、羟基、氰基、C₁-C₈ 烷基、C₂-C₈ 链烯基、C₃-C₈ 环烷基、C₁-C₈ 烷基芳基、C₁-C₈ 烷基环烷基、C₁-C₄ 烷基杂环、卤素、(CH₂)_nNSO₂C₁-C₈ 烷基、(CH₂)_nNSO₂ 苯基、(CH₂)_nNSO₂ 芳基、-C(O)C₁-C₈ 烷基、COOH 或 -C(O)OC₁-C₈ 烷基和 C₀-C₄ 烷基 NR⁷R⁸；

R⁷ 和 R⁸ 彼此独立地选自氢和 C₁-C₄ 烷基；n 在出现时是 0-4 的整数。

本发明还涉及包含式 I 化合物的药物组合物。

在另一种实施方式中，本发明的药物组合物可以适用于治疗肥胖和相关疾病。

本发明还涉及在有需要的患者中治疗和/或预防肥胖的方法，其中所述的治疗包括向所述的患者施用治疗有效量的与可药用的载体、稀释剂或赋形剂相混合的式 I 化合物。

本发明还涉及拮抗 MCH 与 MCH 受体结合以治疗由黑素浓集激素所导致或恶化的疾病的方法。

本发明提供了式 I 化合物用作食欲抑制剂和/或用作减体重剂的用途。

本发明涉及式 I 化合物在制备用于治疗肥胖和相关疾病的药物中的用途。

详细说明

出于本文所公开和要求保护的本发明的目的，下列术语如下所定义。

本文所用的术语“主链”描述变量或原子团或连接基两端之间最短距离的原子数，包括从变量或原子团的一端到另一端跨越直链、支链或者单环或多环的原子的原子数量距离。本文所用的原子团或基团 -CH₂CH₂OCH₂CH(CH₂CH₂CH₃)CH₂- 的链长为 6。

本文所述的化合物的描述中所用的一般化学术语具有它们的常规含义。例如，术语“C₁₋₈ 烷基”或“(C₁-C₈) 烷基”或“C₁-C₈ 烷基”是指具有 1 至 8 个碳原子的直链或支链烃部分，包括但不限于甲基、乙基、正丙基、

异丙基、正丁基、戊基等。除非另有说明，术语“烷基”是指 C_1-C_8 烷基。类似地，术语“ C_0-C_8 烷基”是指所述的烷基，其中当使用 C_0 时，烷基不存在，剩余基团直接连接到底物上。例如，基团- C_0-C_8 烷基 $CONR^{10}R^{11}$ 表示当使用 C_0 时，基团- C_0-C_8 烷基 $CONR^{10}R^{11}$ 变成- $CONR^{10}R^{11}$ 。

本发明还考虑到术语 C_1-C_6 烷基或 C_2-C_6 链烯基或类似术语包括具体的烷基或链烯基或类似基团，它们可以是手性、区域或立体异构的。所述的手性或区域或立体异构的基团也是本发明的目的。

本文所用的术语“ C_3-C_8 环烷基”表示具有 3 至 8 个碳原子并且没有双键的环状烃基或基团。 C_3-C_8 环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

本文所用的术语“ C_3-C_8 环烯基”表示具有 3 至 8 个碳原子和 1 至 3 个双键的环状烃基或基团。 C_3-C_8 环烯基的具体实例包括环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基。

术语“卤代”表示卤素，包括碘、氯、溴和氟。

术语“ C_1-C_4 卤代烷基”表示在可能和化学上适当时被一个、两个、三个或多个卤原子取代的 C_1-C_4 烷基。 C_1-C_4 卤代烷基的实例包括但不限于三氟甲基、氯乙基和 2-氯丙基。类似地，“ C_1-C_8 卤代烷基”是被至多六个卤原子、优选一至三个卤原子取代的 C_1-C_8 烷基部分。

“ C_1-C_8 烷氧基”是通过氧基连接的 C_1-C_8 烷基部分。烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、戊氧基和己氧基。

术语“卤代烷氧基”、“ C_1-C_8 卤代烷氧基”、“ $-OC_1-C_8$ 卤代烷基”或“卤化的 C_1-C_8 烷氧基”是指在该基团的 1 个或多个碳原子上具有卤素取代基的烷氧基。该术语包含的基团包括例如二氟甲氧基、三氟甲氧基、2-卤代乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、4,4,4-三氟丁氧基，最多包括具有指定的碳原子数的类似基团。

本文所用的术语“环状的”表示取代或未取代的芳族(包括杂芳族)和非芳族碳环或杂环结构。环状基团还可以是单环、二环或多环，除非另有

说明。芳族基团的实例如包括苯、噻吩、呋喃、吡咯、咪唑、吡唑、噻唑、异噻唑、噁唑、异噁唑、吡啶、嘧啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、茶基、1,2,4-噁二唑、1,3,4-噁二唑、1,2,4-噻二唑、1,3,4-噻二唑、吡咯烷、咪唑啉、咪唑烷、吡唑啉、吡唑烷、四氢噻唑、四氢异噻唑、四氢噁唑、四氢异噁唑、哌啶、四氢吡啶、二氢吡啶、哌嗪、吗啉、硫代吗啉、四氢嘧啶、四氢哒嗪和六亚甲基亚胺。在本文所用的环状基团的范围内，二环基团的实例包括苯并呋喃、苯并咪唑、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并异噻唑、茶并[2,3-b]噻吩、茶基、异喹啉、喹啉、吲哚、吲唑、喹喔啉、菲啶、吩噻嗪、phenoxathin、吩噁嗪、亚茶基、喹唑啉、卞唑、 β -卞啉、吡啶、吩嗪、苯邻二甲酰亚胺和噻吨，它们各自可以任选地被取代。Ar¹所定义的环状基团任选地被1-5个独立地选自下列的基团所取代：C₁-C₈烷基、C₂-C₈链烯基、C₂-C₈链炔基、羟基、C₁-C₈烷氧基、C₁-C₈烷基芳基、苯基、-O-芳基、杂芳基、环烷基、C₁-C₈烷基环烷基、氰基、-(CH₂)_nNR⁶R^{6'}、C₁-C₈卤代烷基、-OC₁-C₈卤代烷基、卤素、(CH₂)_nCOR⁶、(CH₂)_nNR⁶SO₂R⁶、-(CH₂)_nC(O)NR⁶R^{6'}、杂环和C₁-C₈烷基杂环；其中环烷基、苯基、芳基和杂环取代基均任选地被1-3个独立地选自下列的基团所取代：羟基、C₁-C₈烷氧基烷基、C₁-C₈卤代烷氧基、C₁-C₈烷基、卤素、C₁-C₈卤代烷基、硝基、氰基、氨基、酰胺基(carboxamido)、苯基、芳基、烷基杂环、杂环和氧代。

本文所用的术语“烷基环烷基”表示其上取代有环烷基的烷基。烷基环烷基的实例有甲基环丙基、甲基环己基、甲基环庚基、乙基环丙基等。烷基环烷基可任选地被一至五个独立地选自下列的基团所取代：C₁-C₈烷基、苯基、芳基、卤素、氨基、烷基磺酰基、烷基磺酰胺、卤代烷基、羧基烷基、甲酰胺、烷氧基和全氟烷氧基。

除非另有说明，本文所用的术语“任选取代的”是指在主体基团、亚基或取代基上被独立地选自下列的1至5个(或所指定的)、优选1或2个基团任选取代：卤素、羟基、氧代、氰基、氨基、烷基氨基、硝基、苯基、苄基、芳基、-O-芳基、三唑基、四唑基、4,5-二氢噻唑基、C₁-C₆烷基、C₁-C₄卤代烷基、-(CH₂)_nNR⁶R^{6'}、C₁-C₈卤代烷基、C₁-C₈卤代烷氧基、

$(\text{CH}_2)_n\text{COR}^6$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^6$ 、杂环和 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基杂环，其中 R^6 、 R^6 和 n 如本文所定义。

术语“杂环”或“杂环的”代表稳定的、饱和、部分不饱和、完全不饱和或芳族 4、5 或 6 或 7 元环，或者另有指明。所述的杂环具有 1 至 3 个杂原子，所述杂原子独立地选自硫、氧和氮。杂环可以连接于任何提供稳定结构的点。代表性杂环包括 1,3-二氧戊环、4,5-二氢-1H-咪唑、4,5-二氢噁唑、呋喃、咪唑、咪唑烷、异噻唑、异噁唑、吗啉、噁二唑、噁唑、噁唑烷二酮、噁唑烷酮、哌嗪、哌啶、吡嗪、吡唑、吡唑啉、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、吡咯烷、四唑、噻二唑、噻唑、噻吩和三唑。

本发明所述的杂环基团或杂环(除非另有指明)任选地被 1-3 个、优选 1 或 2 个独立地选自下列的基团所取代：氧代、羟基、氰基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 链烯基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基环烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基杂环、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基杂芳基、卤素、 $(\text{CH}_2)_n\text{NHSO}_2\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $(\text{CH}_2)_n\text{NHSO}_2$ 苯基、 $(\text{CH}_2)_n\text{NHSO}_2$ 芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_8$ 烷基和 $\text{C}_0\text{-C}_4$ 烷基 NR^6R^6 ，其中 R^6 、 R^6 和 n 如本文所定义。

本文所用的术语“烷基杂环”表示进一步被杂环基团取代的烷基。烷基杂环的实例包括但不限于 2-甲基咪唑啉、N-甲基吗啉基、N-甲基吡咯基和 2-甲基吡啶基。

术语“含氮杂环”是指具有至少一个氮的杂环，并且包括除了氮原子之外还任选地含有一个或多个氧和硫原子的杂环基团。

本文所用的术语“氧代”是指连接到作为环或链的一部分的碳原子上以形成羰基的氧原子。

术语“碱性基团”是指为质子接受体的有机原子团。术语“碱性基团”还可表示含有一个或多个碱性原子团的有机基团。说明性的碱性原子团有脒基、胍基、氨基、哌啶基、吡啶基等，不包括酰胺。

术语“适合的溶剂”表示任何对进行中的反应呈惰性的溶剂或溶剂混合物，它可充分地溶解反应物，以提供在其中进行所需反应的介质。

本文所用的术语“患者”包括人类和非人类动物，例如宠物(狗和猫等)和牲畜。牲畜是供食品生产而饲养的动物。反刍动物或“咀嚼反刍”动物是牲畜的实例，例如母牛、公牛、小母牛、去势牛、绵羊、水牛、野牛、山羊和羚羊。牲畜的其它实例包括猪和鸟(家禽)，例如鸡、鸭、火鸡和鹅。还包括用在食品生产中的外来动物，例如短吻鳄、水牛和平胸鸟(例如鸬鹚、美洲驼(rhea)或鸵鸟)。优选的治疗患者是人。

本文所用的术语“治疗”包括它们通常所接受的含义，即预防、抑制、阻止、减轻、改善、延缓、终止或逆转本文所述病理条件或其后遗症的进展或严重性。

术语“预防”、“……的预防”、“预防性”、“预防的”在本文中可互换使用，表示降低式 I 化合物的接受者蒙受或形成本文所述任何病理状况或其后遗症的可能性。

本文所用的术语“有效量”表示足以治疗或预防本文所述病症或其有害影响的式 I 化合物的量，或者足以拮抗 MCHR1 受体以达到发明目的的式 I 化合物的量。

术语“可药用的”在本文中用作形容词，表示对接受的患者基本上无害。

药物制剂中的术语“制剂”打算涵盖包含活性成分(式 I 化合物)和构成载体的惰性成分的产品，以及任何直接或间接从任何两种或多种成分的合并、复合或聚集作用或者从一种或多种成分的解离作用或者从一种或多种成分的其它类型反应或相互作用所得到的产品。因此，本发明的药物制剂涵盖任何通过混合本发明化合物与药物载体或者混合式 I 化合物与可药用的 MCHR1 的共同拮抗剂所制成的组合物，所述共同拮抗剂可用于治疗和/或预防肥胖或者其中拮抗 MCH 受体可能有益的相关疾病。

本文所用的术语“与肥胖相关的疾病”或“相关疾病”表示由肥胖状况所导致、恶化、诱发或附加的症状、疾病或病症。这类疾病、病症和/或症状包括但不限于饮食障碍(食欲过盛、神经性食欲缺乏等)、糖尿病、糖尿病并发症、糖尿病性视网膜病、性/生殖障碍(例如勃起功能障碍、性

欲缺乏)、抑郁、焦虑、癫痫发作、高血压、脑出血、充血性心力衰竭、睡眠障碍、动脉粥样硬化、类风湿性关节炎、中风、高血脂、高甘油三酯血症、高血糖和高脂蛋白血症、与压力有关的障碍，包括创伤后精神紧张性障碍、物质滥用，包括酒精和药物滥用以及非药理学障碍例如与赌博、性和互联网有关的成瘾。

术语“单元剂型”表示适合作为单一的(即，单独的、分开的或可分开的)剂量用于人类对象和其它非人类动物(如上所述)的物理上离散的单元，每一单元含有经过计算可产生所需治疗效果的预定量的活性物质/成分，以及适合的药物载体。

某些本发明的化合物可含有酸性部分(例如羧酸)。因此，某些式 I 化合物可以药用碱加成盐或离子盐的形式存在。这类盐包括从无机碱例如铵、碱金属及碱土金属的氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等衍生的盐，以及从碱性有机胺例如脂族与芳族胺、脂族二胺、羟基烷基胺等衍生的那些盐。

制备和分离盐的方法对于本领域技术人员来说是已知的。可药用盐及其制备的常规方法对于本领域技术人员来说是众所周知的。参见例如 P. Stahl 等人, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selections and Use* (VCHA/Wiley-VCH, 200); S. M. Berge 等人, “Pharmaceutical Salts” *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 66, No.1, January 1977.

优选的本发明化合物

某些本发明化合物是特别令人感兴趣的并且是优选的。以下列出了若干组优选的化合物。应理解的是，每一列表可以与其它列表或本文所述的分组相组合以产生其它组优选的化合物。

优选的 R¹ 基团

优选的 R¹ 基团独立地选自氢、卤素、羟基、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 链烯基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 卤代烷氧基、C₃-C₈ 环烷基、C₃-C₈ 烷基环烷基、杂环、C₁-C₆ 烷基杂环、苯基、苄基、氰基和 C₁-C₄ 烷

基 NR^6R^6 ，并且其中所有的苯基、芳基、环烷基或杂环基团或亚基均任选地被 1-2 个独立地选自卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、氨基、氰基、硝基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基卤代烷基的基团所取代。

优选的 $\text{R}^{2\text{-基团}}$

优选的 $\text{R}^{2\text{-基团}}$ 独立地选自氢或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。

优选的 Ar^1

优选的 Ar^1 基团选自任选取代的 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基、吡啶基、吲哚基、苯并噻唑基、吡咯烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、苯基、哌啶基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、萘基、苯并咪唑基、二氢吲哚基、吲唑基、苯并三唑基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、二氢-苯并[1,4]二噁英基、3,4-二氢-2H-苯并[1,4]-噁嗪基，它们均任选地被 1-3 个独立地选自下列的基团所取代： $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基环烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、羟基、烷氧基烷基、氰基、卤素、芳基、 COOR^6 和 CONR^6R^6 。特别优选的 Ar^1 基团包括苯基、吲哚基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、咪唑基、吲唑基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、二氢-苯并[1,4]二噁英基和 3,4-二氢-2H-苯并[1,4]-噁嗪基，它们任选地被 1-3 个独立地选自下列的基团所取代：卤素、 $-\text{OC}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 卤代烷基和 $-\text{C}_0\text{-C}_4$ 烷基胺。

优选的 L_1 基团

优选的 L_1 基团选自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 CH_2CH_2- 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ 烷基、 $-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}(\text{Et})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}(\text{iPr})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、-乙炔- CH_2- 、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{SCH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{SCH}(\text{CF}_3)-$ 、 $-\text{OCH}(\text{CN})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^6\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、

-NR⁶CH₂CH₂CH₂- 、 -NR⁶(CH₂)₃CH₂- 、 -NR⁶CH(Et)CH₂CH₂CH₂- 、
 -NR⁶CH(iPr)CH₂CH₂CH₂ 、 -NR⁶CH(CH₃)CH₂CH₂SCH₂- 、
 -NR⁶(CH₂)₂SCH(CF₃)- 、 -OCH(CH₃)CH(CH₃)- 、 -OC(CH₃)₂CH₂- 、
 -OCH₂C(CH₃)₂- 、 -C(CH₃)₂CH₂CH₂- 、 -CH₂CH₂C(CH₃)₂- 和
 -NR⁶CH(CN)CH₂CH₂-。

优选的 R³ 和 R⁴ 基团

优选的 R³ 和 R⁴ 基团独立地选自氢、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 链烯基、C₃-C₈ 环烷基、C₁-C₈ 烷基环烷基、苯基、芳基、C₁-C₆ 烷基芳基、杂环、C₁-C₆ 烷基杂环、COR⁶、SO₂R⁶ 和 (CH₂)_nSO₂R⁶。

还优选这样的 R³ 和 R⁴ 基团，它们彼此和它们所连接的氮原子一起形成任选取代的 5-7 元杂环；或者 R³ 和 R⁴ 之一或二者与 L¹ 在 NR³R⁴ 的氮的 α、β 或 γ 位相连接以形成任选取代的杂环基团，所述的杂环基团选自任选取代的吗啉代、硫代吗啉代、吡咯、2H-吡咯、2-吡咯啉、吡咯烷、噁唑、噁二唑基、噻唑、咪唑啉、咪唑烷、吡唑、吡唑啉、哌嗪基、哌啶基、吡嗪基、嘧啶基、氮杂萘、二氮杂萘、吡啶基、吲哚基、N-甲基吡咯烷基、苯并噻唑基、苯并咪唑基和苯并噻吩基。

最优选的 R³ 和 R⁴ 基团是，它们单独地代表或彼此和它们所连接的氮原子组合形成独立地选自下列的基团：甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、环戊基、环己基、N-吗啉基、苜基、吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、N-甲基哌啶基和 N-甲基哌嗪基、2-甲基噻唑基、N-甲基咪唑基和 4-哌啶基哌啶。

优选的 R⁶ 基团

优选的 R⁶ 或 R^{6'} 独立地选自氢、C₁-C₈ 烷基、苯基、芳基、烷基芳基和 C₃-C₈ 环烷基、

更优选的本发明化合物是下列式 I 化合物：其中 R¹ 是甲基、氯、甲氧基、氟、三氟甲基、二氯、N,N-二甲基或甲基磺酸酯；

w 是 1 且 p 是 0 或 1;

R² 是氢; t 是 0;

Ar¹ 选自苯基、苯并咪唑基、1H-吲唑基、2-甲基吲唑基、3-甲氧基苯基、2,3-二甲基吲唑基、1-甲基吲唑基、苯并-1,4-噁嗪、4-甲基喹啉基-6 基、2,3-二氢吲唑基、噁唑基、3-氯苯基,

L¹ 选自键、-C(O)-、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-NHCH₂CH₂-、-N(CH₃)CH₂CH₂-、-OCH₂-、-OCH₂CH₂-、-OCH₂CH₂CH₂和-乙炔 CH₂;

优选 R³ 和 R⁴ 独立地选自甲基、乙基、异丙基、环己基; 或 R³ 和 R⁴ 彼此连接或与距离 NR³R⁴ 的氮 1 至 4 个原子(α、β 或 γ 位)的碳原子相连接以形成选自下列的环状基团: 吡咯、吗啉代、哌啶基、4-联哌啶、哌嗪基、吡啶基、吗啉基-2-基、N-甲基吗啉基-2-基、3-羟基吡咯烷-1-基、3-甲基-3H-咪唑、1H-1-甲基咪唑基、吡啶-4-酮、4-羟基-哌啶-1-基、吡啶基, 它们任选地含有 1 或 2 个选自 O、N 或 S 的杂原子。

优选的本发明化合物的实例是选自下列的化合物或其可药用盐、溶剂化物、对映体或对映体混合物:

2-(4-氯-苯基)-5-{4-[2-(异丙基-甲基-氨基)-乙氧基]-3-甲氧基-苯基}-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮、

2-(4-氯-苯基)-5-[1-((S)-吡咯烷-3-羧基)-2,3-二氢-1H-吲唑-5-基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮, 三氟甲磺酸盐、

2-(4-氯-苯基)-5-[4-(2-二乙基氨基-乙氧基)-3-甲氧基-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮、

2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮、

5-[3-甲氧基-4-(3-甲基-3H-咪唑-4-基甲氧基)-苯基]-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮, 盐酸盐、

2-(4-氯-苯基)-5-{2-[甲基-(1-甲基-哌啶-4-基)-氨基]-苯并噁唑-5-基}-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮, 盐酸盐、

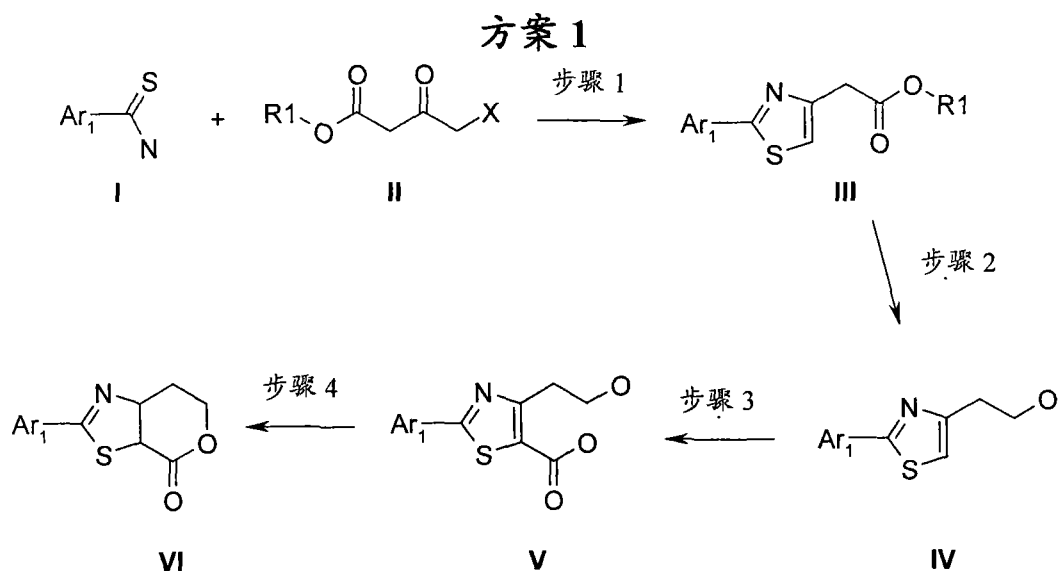
- 5-[3-甲氧基-4-(3-甲基-3H-咪唑-4-基甲氧基)-苯基]-2-(4-甲氧基-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮, 盐酸盐、
- 2-(4-甲氧基-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮、
- 2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮、
- 2-(4-氯-苯基)-5-{3-甲氧基-4-[2-(3-氧代-吗啉-4-基)-乙氧基]-苯基}-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮、
- 2-(4-氯-苯基)-5-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-7-基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮、
- 2-(2,4-二氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮、
- 2-(4-氯-苯基)-5-{2-[(2-二甲基氨基-乙基)-甲基-氨基]-苯并噁唑-5-基}-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮, 盐酸盐、
- 2-(4-氯-苯基)-5-{4-[2-(环己基-甲基-氨基)-乙氧基]-3-甲氧基-苯基}-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮、
- 2-(4-氯-苯基)-5-[4-(3-二甲基氨基-丙氧基)-3-甲氧基-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮、
- 2-(4-氯-苯基)-5-[4-甲基-2-(2-吗啉-4-基-乙基氨基)-喹啉-6-基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮、
- 2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮、
- 2-(4-氯-苯基)-5-[4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-3-甲氧基-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮、
- 2-(4-氯-苯基)-5-[1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吡啶-5-基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮、
- 2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮, 柠檬酸盐、

- 2-(4-氯-苯基)-5-[3-氯-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮, 盐酸盐、
- 2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮, 盐酸盐、
- 2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮、
- 2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮, 盐酸盐、
- 2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮, 盐酸盐、
- 2-(4-甲氧基-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮, 盐酸盐、
- 2-(4-氯-苯基)-5-[1-甲基-3-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吡啶-6-基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮, 盐酸盐、
- 5-[3-甲氧基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-2-(4-三氟甲氧基-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮, 盐酸盐、
- 2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮、
- 2-(4-氯-苯基)-5-[4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-3-甲氧基-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮、
- 2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(3-甲基-3H-咪唑-4-基甲氧基)-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮, 盐酸盐、
- 2-(4-氯-苯基)-5-[1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吡啶-5-基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮、
- 2-(4-氯-苯基)-5-[4-[2-(2,2-二甲基-吗啉-4-基)-乙氧基]-3-甲氧基-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮, 盐酸盐、
- 5-[4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-甲氧基-苯基)-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮, 盐酸盐、

- 2-(4-氯-苯基)-5-[1-甲基-3-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吡啶-6-基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮、
- 2-(4-氯-苯基)-5-[3-氯-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮, 盐酸盐、
- 2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮、
- 2-(4-氯-苯基)-5-[2-甲基-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吡啶-5-基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮、
- 2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮, 盐酸盐、
- 2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(3-吡咯烷-1-基-丙-1-炔基)-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮、
- 5-[3-甲氧基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-2-(4-三氟甲基-苯基)-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮、
- 2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-[2-(2,2,6,6-四甲基-吗啉-4-基)-乙氧基]-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮, 盐酸盐、
- 2-(4-氯-苯基)-5-[1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-苯并咪唑-5-基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮、
- 2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-((R)-1-吗啉-2-基甲氧基)-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮, 盐酸盐、
- 2-(4-氯-苯基)-5-[2,3-二甲基-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吡啶-5-基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮、
- 5-[4-(2-[1,4']联吡啶-1'-基-乙氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氯-苯基)-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮、
- 2-(4-氯-苯基)-5-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吡啶-5-基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮, 盐酸盐。

本发明化合物的制备

方案 1 显示了通常用于本发明化合物的制备的共同中间体 VI 的合成路线。



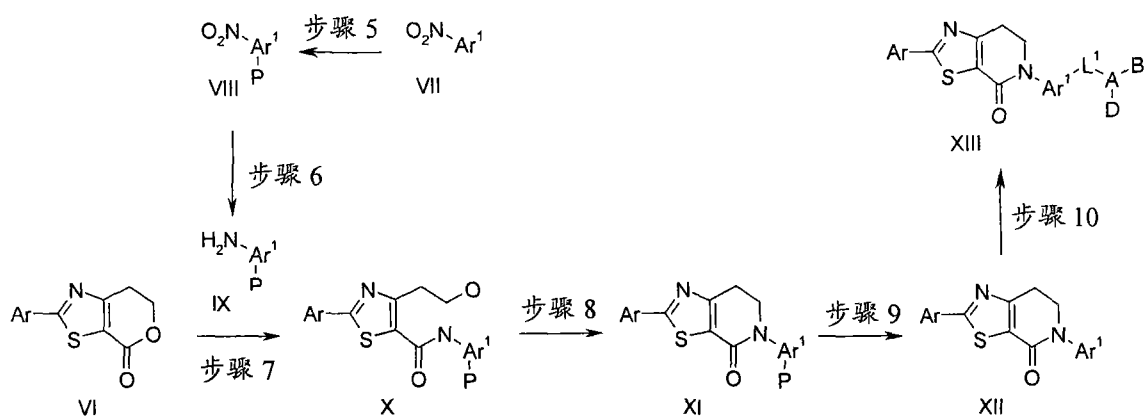
中间体 VI 的制备从硫代酰胺 I 与 β -酮酯 II 的缩合开始, 如步骤 1 所示。这可通过在极性溶剂(诸如 MeOH、EtOH 或 DMF)中在约室温至 80°C 的温度下缩合约 2 至 24 小时来完成, 得到式 III 的噻唑。

在步骤 2 中, 酯 III 生成醇 IV 的还原可利用文献中已知的数种方法之一来完成。例如, 将酯 III 用 DIBAL (或其它适宜的还原剂如 LiAlH_4 、 NaBH_4 和 LiBH_4) 在 THF (或其它非质子溶剂诸如乙醚或甲苯) 中在约 -78°C 至 60°C 的温度下还原约 1-8 小时。将化合物 IV 通过水性后处理进行分离, 并通过本领域已知的方法纯化。

如步骤 3 所示, 羧酸 V 可从醇 IV 通过在约 -78°C 下溶于 THF (或乙醚)、用 $n\text{-BuLi}$ 溶液(或其它适宜的碱诸如 LDA 或 HMDA)缓慢处理约 2-4 小时、然后用 CO_2 (g) 的 THF (或乙醚) 溶液处理来制得。将化合物 V 通过从稀释的水溶液中沉淀析出而进行分离, 然后通过本领域已知的方法纯化。

使用 Dean-Stark 分水器可以通过除去所产生的 H_2O 而加速反应。

步骤 4 涉及利用无水条件进行内酯的形成以得到 VI。例如，将醇 V 的无水甲苯(或 THF、苯等)溶液用酸催化剂(例如对甲苯磺酸)处理并加热回流 4 至 24 小时以环化成 VI。Dean-Stark 分水器的使用通过除去所产生的 H₂O 而加速反应。



方案 2. 式 XIII 的内酰胺化合物的合成(路线 1)

将内酯 VI 进行加工以得到式 XIII 化合物，如方案 2 所示。在步骤 5 中，将含有游离的 OH 或 NH 基团的式 VII 的硝基化合物用适当的基团保护以得到式 VIII 化合物，所述基团随后在合成序列中可以除去。例如，将 2-甲氧基-4-硝基-苯酚以甲硅烷基醚的形式通过将苯酚溶于极性溶剂诸如 DMF 或 THF、用碱诸如氢氧化钠处理、然后加入三异丙基甲硅烷基三氟甲磺酸酯(或类似的甲硅烷基试剂如 TBSCl、TIPSCl 或 TBSOTf)来进行保护。将反应液在约室温至 50°C 下搅拌 1 至 24 小时，然后通过水性后处理分离并通过本领域已知的方法纯化。可以使用 OH 或 NH 基团的其它保护基，这些保护基是本领域技术人员所熟悉的(参见 Philip J. Kocienski, “保护基,” Thieme: New York 1994 或 Theodora W. Green, “有机合成中的保护基,” John Wiley 和 Sons: New York, 1981)。

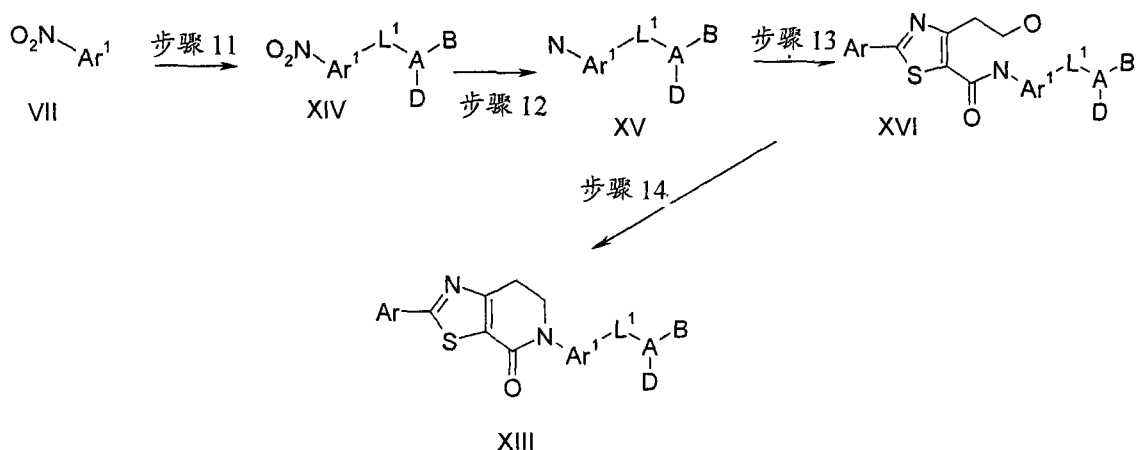
在步骤 6 中，将式 VIII 化合物通过用 5-10% Pd/C 在 H₂ 气氛(1atm)下在适当的溶剂(如 THF、EtOAc、EtOH 或 MeOH)中在室温下处理约 2 至 24 小时将硝基还原得到式 IX 的胺。可使用本领域已知的几种其它硝基还原技术。

如步骤 7 所示, 酰胺的形成可利用常用的 Weinreb 方法来实现(参见 Basha, Anwer; Lipton, M.; Weinreb, Steven M. *Tetrahedron Letters*, 1977, 48, 4171-4174)。例如, 将胺 IX 溶于非质子溶剂(诸如 CH_2Cl_2 或甲苯)并用 2–2.5M 的 Me_3Al 的己烷溶液处理。将形成的溶液在约 0°C 至室温下搅拌 5 至 60 分钟, 然后用内酯 VI 处理。将形成的溶液在约室温至 110°C 下搅拌约 3 至 24 小时以得到酰胺 X, 将其通过水性后处理进行分离, 并通过用乙醚研制或通过快速色谱而纯化。

在步骤 8 中, 内酰胺 XI 在 Mitsunobu 条件下制得(Maligres, P. E.; Waters, M. S.; Weissman, S. A.; McWilliams, J. C.; Lewis, S.; Cowen, J.; Reamer, R. A.; Volante, R. P.; Reider, P. J.; Askin, D. *J. Het. Chem.* 2003, 40(2), 229-241)。例如, 将酰胺 X 溶于适当的无水溶剂(例如 THF、 CH_2Cl_2 、甲苯等)中, 然后用三烷基-或三芳基磷(例如 Me_3P 、 Bu_3P 或 Ph_3P)和偶氮二羧酸二烷基酯(例如 DEAD 或 DIAD)在适宜的温度(约 0°C 至室温)下处理约 4 至 24 小时。将化合物 XI 通过水性后处理和色谱纯化进行分离。

在步骤 9 中, 将步骤 5 中引入的保护基利用适于所用的保护基类型的条件来除去以得到式 XII 化合物。例如, 甲硅烷基醚诸如三异丙基甲硅烷基的除去通过将甲硅烷基醚溶于极性溶剂如 THF 或 CH_2Cl_2 并用氟源诸如 nBu_4NF 或 $\text{HF}\cdot\text{吡啶}$ 处理来完成。将反应液在约 0 至 50°C 下搅拌约 15 分钟至 4 小时, 然后通过水性后处理分离并通过本领域已知的方法纯化。

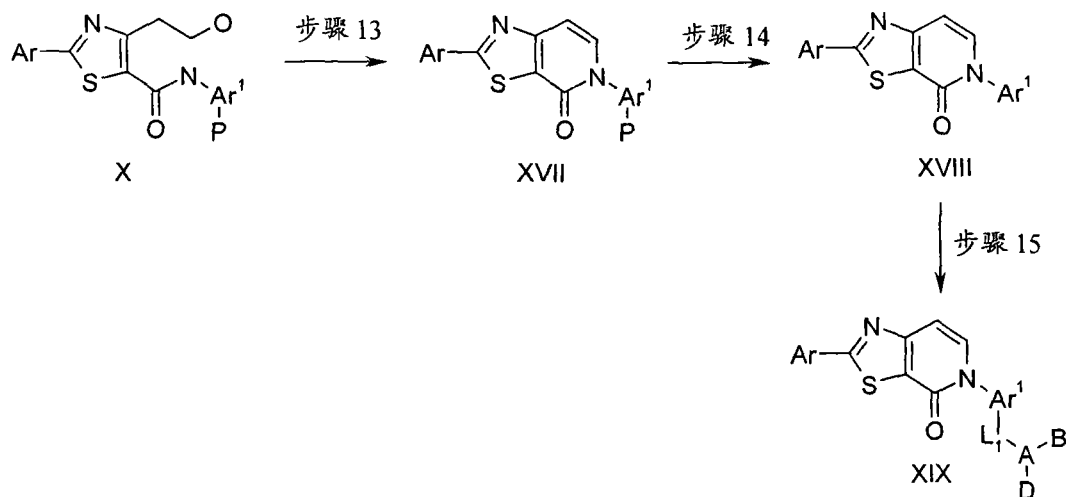
式 XIII 化合物可通过烷基化 NH 或 OH 基团(参见步骤 10)、通过溶于极性溶剂(如 THF、DMF、DMSO 和 NMP)并用碱诸如 NaH 或 K_2CO_3 和亲电试剂(例如烷基卤、烷基甲磺酸酯或烷基甲苯磺酸酯)处理来制得。将反应液在约室温至 100°C 下搅拌 4 至 24 小时, 然后通过水性后处理分离并通过本领域已知的方法纯化。



方案 3. 式 XIII 的内酰胺化合物的合成(路线 2)

方案 3 显示了式 XIII 化合物的另一种合成路线。在该方法中, NH 或 OH 基团的烷基化在合成序列的早期进行。例如, 步骤 11 所示的 VII 的烷基化在类似于以上步骤 8 所述的条件下进行以得到式 XIV 化合物。

在步骤 13 中, 将硝基按照步骤 5 的描述还原成胺。此外, 步骤 13 和 14 在分别类似于步骤 7 和 8 所述的条件下进行以最终得到式 XIII 化合物。



方案 4. 式 XIX 的吡啶酮化合物的合成(路线 1)

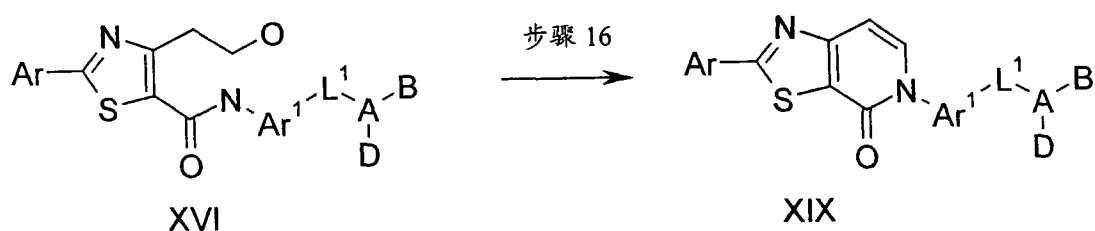
方案 4 和 5 显示了制备本发明的噻唑-吡啶酮化合物和/或其前体的合成路线。

在方案 4 的步骤 13 中,吡啶酮 XVII 通过氧化中间体醇 X 在一步反应中制得。例如,将化合物 X 溶于适当的极性溶剂(例如 CH_2Cl_2 、THF)并用氧化剂(例如 Dess-Martin periodinane、吡啶 $\cdot\text{SO}_3$ 、PDC 或在 Swern-氧化条件下)处理。氧化条件对于本领域技术人员来说是已知的,并且可参见 *Comprehensive Organic Transformations*, R.C. Larock, VCH Publishers, 1989, p. 604-614。Dess-Martin periodinane 是可供选择的用于该转化反应的试剂,并且氧化在约 0°C 至室温下进行约 1 小时至 3 天。将吡啶酮 XVII 通过水性后处理和色谱纯化而分离。

在步骤 14 (类似于以上步骤 9)中,除去保护基以暴露出 NH 或 OH 基团在类似的条件下完成,然后将式 XVIII 化合物通过水性后处理分离并通过本领域已知的方法纯化。

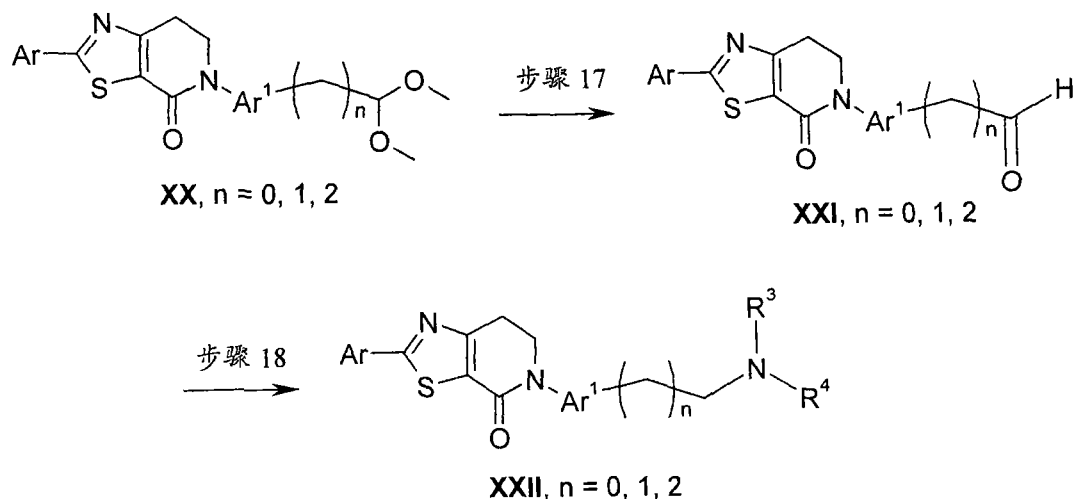
XVIII 的 OH 或 NH 基团的烷基化(步骤 15)可在碱性条件下用烷基化剂进行,如以上步骤 10 所述,或者在 Mitsunobu 条件下进行以得到式 XIX 化合物。

或者,如方案 5 的步骤 16 所示,可将中间体 XVI 在已引入的侧链上利用类似的条件氧化(如以上步骤 13 所述),以得到式 XIX 的噻唑-吡啶酮化合物。



方案 5. 式 XIX 的吡啶酮化合物的合成(路线 2)

方案 6 显示了从中间体乙缩醛制备本发明化合物的合成路线,其中 L^1 是具有变化的碳链长度的亚烷基。



方案 6. 式 XXII 的胺的合成

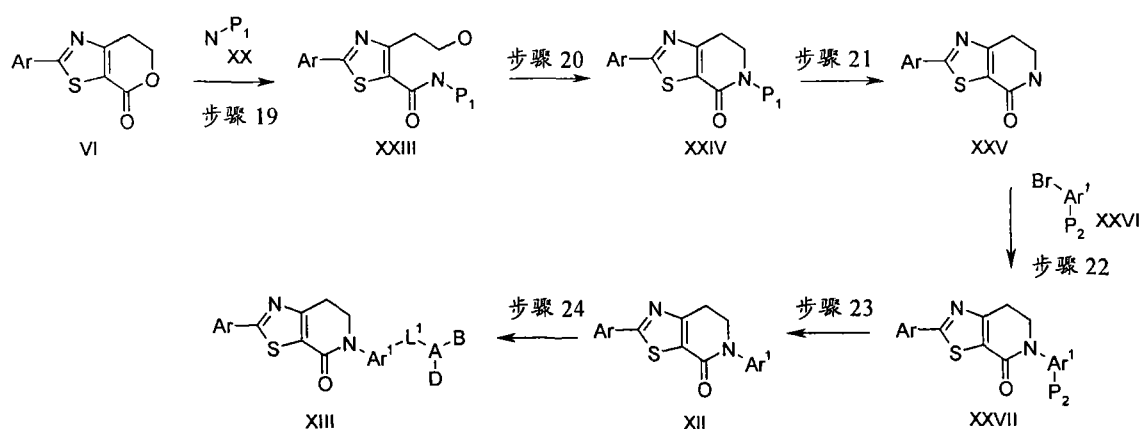
如果基团 A、B 和 D (化合物 XIII) 一起定义缩醛基团(诸如 A=CH 且 B=D=OMe 或 OEt), 则醛基的水解按照本领域技术人员公知的条件进行(方案 6)。例如, 在步骤 17 中, 将缩醛 XX 溶于适当的溶剂(例如 THF、丙酮、MeOH)并用水和酸催化剂(例如对甲苯磺酸)在回流下处理约 4 至 24 小时以得到醛 XXI。还原氨基化(步骤 18)通过将醛 XXI 溶于二氯乙烷或另一种适当的溶剂诸如 CH₂Cl₂ 或 THF 并用伯胺或仲胺和还原剂诸如 NaCNBH₃ 或 NaBH(OAc)₃ 处理来进行。将该混合物在约室温至 80 °C 下搅拌约 30 分钟至 8 小时。将式 XXII 的胺通过水性后处理分离并通过本领域已知的方法纯化。

方案 7 显示了另一种制备本发明化合物和/或其前体的合成路线。在步骤 19 中, 将内酯 VI 用保护的胺利用先前在步骤 7 中所述的条件处理以得到酰胺 XXIII。在步骤 19 中, 内酰胺 XXIV 利用先前在步骤 8 中所述的条件制得。将内酰胺氮利用与所用的保护基类型相一致的条件进行脱保护, 如步骤 21 所示。例如, 将 3,4-二甲氧基苄基在酸性条件(例如对甲苯磺酸或 TFA)下在溶剂诸如甲苯中于室温至回流的温度下反应 0.5 至 4 小时来除去。将内酰胺 XXIV 通过从水中沉淀析出而分离, 并且通过本领域已知的方法纯化。

在步骤 22 中, 利用催化的交叉偶联条件诸如酰胺的 Buchwald 芳基化将内酰胺偶联到芳基溴上(参见 Yin, J.; Buchwald, S.J. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124 (21), 6043-6048)。例如, 将式 XXIV 的内酰胺利用碱诸如 Cs_2CO_3 、钯试剂诸如 Pd_2dba_3 和膦配体诸如 Xantphos™ 在非质子溶剂(例如二恶烷、甲苯、苯等)中偶联到溴化物 XXV 上(其中 P2 是 OH 或 NH 基团的保护基)。反应在约室温至回流的温度下进行约 3 至 24 小时, 然后通过水性后处理分离并通过本领域已知的方法纯化。

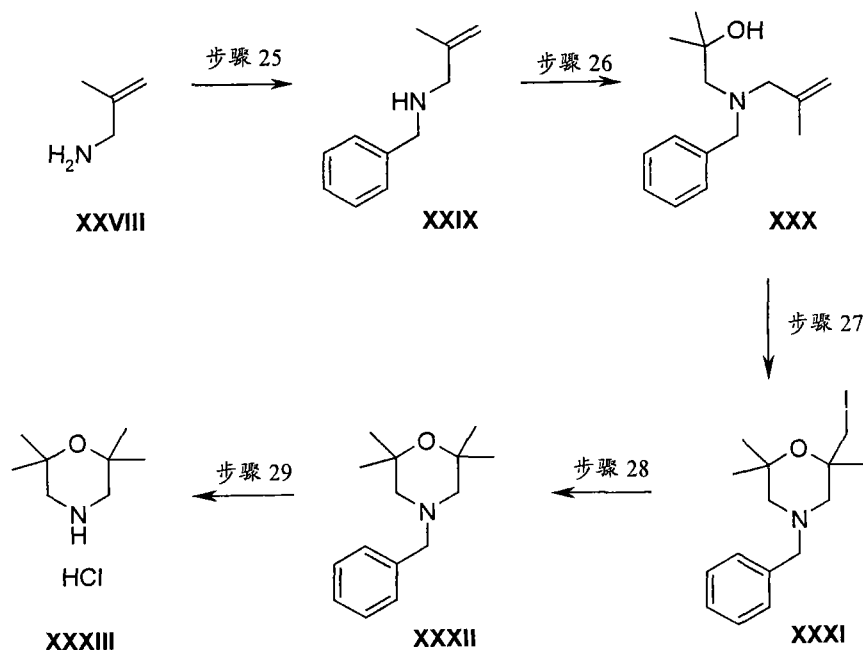
如步骤 23 所示, XXVII 的保护基利用与所用的保护基类型相一致的条件除去。例如, 将甲硅烷基醚用 Bu_4NF 除去。另外, 将对甲苯磺酸酯在碱性条件下用例如 LiOH 的 2:1 二恶烷水溶液除去以得到式 XII 化合物。

在步骤 24 中, XII 的游离 NH 或 OH 基团的烷基化利用先前的步骤 8 所述的条件来实现以得到式 XIII 化合物。



方案 7. 式 XIII 的内酰胺化合物的合成(路线 3)

方案 8 显示了在本发明化合物的合成中用作试剂的取代的吗啉化合物的优选合成方法。



方案 8. 取代的吗啉类似物的合成。

在步骤 25 中, 将甲基烯丙基胺(XXVIII)的氨基用苄基通过还原氨基化进行保护。将胺 XXVIII 溶于极性非质子溶剂, 然后用苯甲醛处理。然后将亚胺中间体在室温至 50°C 下用还原剂如 NaBH_4 还原 10 至 24 小时以得到式 XXIX 的胺, 将其通过水性后处理分离并通过本领域已知的方法纯化。

在步骤 26 中, 将式 XXIX 的胺通过用环氧化物(例如氧化异丁烯)和路易斯酸诸如 LiBr 在室温至 60°C 下处理 1-8 小时来进行烷基化以得到式 XXX 的醇。将该产物通过水性后处理分离并通过本领域已知的方法纯化。

在步骤 27 中, 形成取代的吗啉的优选方法是利用卤代-醚化的方法。在该方法中, 将式 XXX 的醇用碘处理。反应在非极性非质子溶剂诸如 MTBE 和碱性水溶液(例如 1M NaHCO_3)的两相混合物中进行 12 至 24 小时。然后将式 XXXI 的碘化物通过水性后处理分离并通过本领域已知的方法纯化。

在步骤 28 中, 将碘在还原条件下除去以得到式 XXXII 的苄基吗啉。除去烷基碘基团的常规条件是将碘化物 XXXI 溶于极性溶剂诸如 DMSO 并用还原剂如 NaBH_4 处理 2 至 6 小时。将式 XXXII 的吗啉通过水性后处理分离并通过本领域已知的方法纯化。

在步骤 29 中, 将苄基保护基在本领域技术人员公知的常规还原条件下除去。例如, 将式 XXXII 的化合物溶于适当的溶剂(例如 THF、EtOH)、然后用 3% 钨/活性炭在氢气氛下(最大增压至 60psi)在 40°C 下处理最多 24 小时。将式 XXXIII 的吗啉通过本领域已知的方法纯化, 并可通过用 HCl 源(例如 1.0M HCl 的乙醚溶液)处理以盐酸盐的形式分离。

功能的证明

为了证明本发明化合物具有与 MCHR1 结合和抑制其功能的能力, 建立了结合与功能测定法。所有用在这些测定法中的配体、放射性配体、溶剂和试剂都易于从商业来源获得, 或者能够容易地为本领域技术人员所制备。

借助标准聚合酶链反应(PCR)方法, 从成人脑 cDNA 文库(Edge Biosystems, Cat. 38356)克隆人 MCHR1 的全长 cDNA, 采用下列引物: 有义 5'-GCCACCATGGACCTGGAAGCCTCGCTGC-3'; 反义 5'-TGGTGCCCTGACTTGGAGGTGTGC-3'。进行 PCR 反应的最终体积为 50 μ L, 其中含有 5 μ L PCR 缓冲液的 10x 储备溶液、1 μ L 10mM dNTP 混合物(最终 200 μ M)、2 μ L 50mM MgSO₄(最终 2mM)、0.5 μ L 20 μ M 各引物的溶液(最终 0.2 μ M)、5 μ L 模板 cDNA (含有 0.5ng DNA)、0.5 μ L 铂 Taq 高保真 DNA 聚合酶(Gibco Life Technologies)和 36 μ L H₂O。PCR 扩增在 Perkin Elmer 9600 温度循环计上进行。在 94°C 下变性 90 秒后, 由 94°C 25 秒、55°C 25 秒和 72°C 2 分钟组成的扩增顺序重复 30 次, 继之以 72°C 10 分钟的最终延长步骤。所需的 PCR 产物(1.1Kb)经琼脂糖凝胶电泳确认, 按照厂商指导用 GeneClean (Bio101)从凝胶中提取谱带。提取之后, 将 cDNA 片段克隆到 pCR2.1-TOPO 质粒(Invitrogen)中, 以确认同一性和序列。

为了生成稳定表达 MCHR1 的细胞系, 然后将插入片段亚克隆到 pcDNA(+)-3.1-新霉素(Invitrogen)的 Xba I 和 Not I 位点中。用 Qiagen Maxi-prep 试剂盒(QIAGEN, Inc.)纯化后, 将质粒用 Fugene 6 (Roche

Applied Science) 转染到 AV12 细胞中, 所述细胞已经预先用滥交 (promiscuous) G 蛋白 $G_{\alpha 15}$ 转染过。将经过转染的细胞用 G418 (800 μ g/mL) 选择 10-14 天, 从培养平板中分离单一的集落。用荧光成像平板读数器 (FLIPR, Molecular Devices) 测量 MCH-刺激的 Ca^{2+} 瞬态值, 进一步选择 G418-耐受性集落以用于表达 MCHR1。

通常, 将各克隆按每孔 60,000 细胞平板接种在 96-孔平板中的 100 μ L 生长培养基中 (Dulbecco 改性 Eagle 培养基 (DMEM), 5% 胎牛血清, 2mM L-谷氨酰胺, 10mM HEPES, 1mM 丙酮酸钠, 0.5mg/mL Zeocin, 0.5mg/mL 遗传霉素)。在 37 $^{\circ}$ C 下 24 小时后, 除去培养基, 用 50 μ L 染剂加载缓冲液 (Hank's 平衡盐溶液 (HBSS), 含有 25mM HEPES, 0.04% Plurionate 127, 8 μ M Fluo3, 均来自 Molecular Probes) 代替。在室温下 60 分钟的加载期后, 吸移染剂加载缓冲液并用 100 μ L HEPES/HBBS 代替。将平板置于 FLIPR 中, 读取 10 秒的基础读数, 此时加入含有 2 μ M MCH 的 100 μ L 缓冲液 (最终 1 μ M), 测量历经 105 秒。为了校正每孔细胞数克隆之间的偏差, 将 MCH 应答相对于肾上腺素诱导的应答进行标化。

125 I-MCH 结合和功能性 $GTP\gamma^{35}S$ 结合测定法都采用从被指定为克隆体 43 的克隆体中所分离的膜。通常, 对来自 20 只铺满细胞的 T225 烧瓶中的细胞进行处理, 在冷磷酸盐-缓冲盐水 (PBS) 中洗涤单细胞层, 刮取细胞到 PBS 中, 并将细胞颗粒重新悬浮在 35mL 250mM 蔗糖、50mM HEPES, pH 7.5、1mM $MgCl_2$ 、24 μ g/mL DNA 酶 I 和蛋白酶抑制剂中 (1 片 Complete $^{\circ}$, 每 50mL 所制备的缓冲液, Roche Diagnostics)。或者, 可以通过使细胞在 20 升搅拌的生物反应器中的悬浮培养基中生长来更大规模的生产细胞。在冰上培育 5 分钟后, 用与液上机动搅拌器连接的 Teflon/Glass 匀浆器的 20-25 冲程破坏细胞, 将匀浆物在 40,000rpm 下于 Beckman Type 70.1 Ti 转子中离心。借助 Teflon/Glass 匀浆作用将颗粒重新悬浮在 250mM 蔗糖、50mM HEPES, pH 7.5、1.5mM $CaCl_2$ 、1mM $MgSO_4$ 和蛋白酶抑制剂中, 使蛋白质浓度达到约 3-5mg/mL (Pierce BCA 测定法, 以牛血清白蛋白作为标准物)。将等分试样贮存在 -70 $^{\circ}$ C。

采用 ^{125}I -MCH、化合物和克隆体 43 膜、在竞争性结合测定法中评估化合物与 MCHR1 的结合。简言之,测定是在 96-孔 Costar 3632 白色不透明平板中进行的,总体积为 200 μL ,其中含有 25mM HEPES, pH 7.0、10mM CaCl_2 、2mg/mL 牛血清白蛋白、0.5%二甲基亚砷(DMSO)、5 μg 克隆体 43 膜、200pM ^{125}I -MCH (NEN)、0.625mg/mL 麦胚凝集素闪烁亲近测定珠粒 (WGA-SPA 珠粒, Amersham)和分级剂量的供试化合物。在 0.1 μM 未标记 MCH 的存在下评估非特异性结合。将密封的平板置于 Microbeta Trilux (Perkin Elmer Life 和 Analytical Sciences Inc.)中,延迟 12 小时后计数,测定所结合的 ^{125}I -MCH。

利用 Excel[®] (Microsoft Corp.)将浓度-应答数据带入 4-参数模型(最大应答、最小应答、Hill 系数、 IC_{50}),测定 IC_{50} 值(被定义为减少 ^{125}I -MCH 的特异性结合达 50%所需供试化合物的浓度)。利用 Cheng-Prusoff 近似法从 IC_{50} 值计算 K_i 值,如 Cheng 等人所述(“抑制常数(K_i)与引起酶反应 50% 抑制的抑制剂浓度(IC_{50})之间的关系”, *Biochem. Pharmacol.*, 22: 3099-3108 (1973))。 ^{125}I -MCH 的 K_d 独立地从饱和结合等温线测定。

示例性化合物在结合试验条件下表示出的 $K_i < 1\mu\text{M}$ 。具体地讲,所测的 K_i 值示于表 1 (下面的)中,该表仅仅是为了解释说明的目的。

表1

实施例#	平均的 MCHR1 K_i (nM)
2	39.7
5	10.2
15	19.0
33	5.13
47	3.16
65	35.8

通过测量供试化合物抑制 MCH-刺激的 $\text{GTP}\gamma^{35}\text{S}$ 与克隆体 43 膜结合的能力, 评估对 MCH 活性的功能性拮抗作用。简言之, 测定在 Costar 3632 白色不透明平板中进行, 总体积为 $200\mu\text{L}$, 其中含有 50mM HEPES, pH 7.4、 5mM MgCl_2 、 $10\mu\text{g}/\text{mL}$ 皂苷、 $1.0\text{ mg}/\text{ml}$ 牛血清白蛋白、 100mM NaCl 、 $3\mu\text{M}$ GDP 、 0.3nM $\text{GTP}\gamma^{35}\text{S}$ 、 10nM MCH(大约等于 EC_{90})、 $20\mu\text{g}$ 克隆体 43 膜、 $5.0\text{mg}/\text{ml}$ 麦胚凝集素闪烁亲近测定珠粒(WGA-SPA 珠粒, Amersham Inc., 现在是 GE Healthcare))和分级剂量的供试化合物。将平板密封, 在 4°C 下放置 16 至 18 小时。延迟 1 小时使平板与环境温度平衡后, 在 Microbeta Trilux (Perkin Elmer Life 和 Analytical Sciences Inc)中计数, 以测定所结合的 $\text{GTP}\gamma^{35}\text{S}$ 。

利用 Excel (Microsoft)将浓度-应答数据带入 4-参数模型(最大应答、最小应答、Hill 系数、 IC_{50}), 测定 IC_{50} 值(被定义为减少 MCH-刺激的 $\text{GTP}\gamma^{35}\text{S}$ 结合达 50%所需供试化合物的浓度)。在借助 Schild 分析验证竞争性拮抗作用之后, 利用改进的 Cheng-Prusoff 近似法从每一种拮抗体的 IC_{50} 值和 MCH 的 EC_{50} (单独测定)计算 K_b 值, 如 Leff 和 Dougal 所述(*Trends Pharmacol. Sci.* 14: 110-112 (1993))。

示例性化合物在本文所公开的功能性试验条件下表示出的 IC_{50} 值 $< 1\mu\text{M}$ 。

为了证实体内效力, 将本发明的化合物通过口服管饲法给药于体重为 500-550g 的食物诱导的肥胖雄性 Long-Evans 大鼠(Harlan, IN)。载体由 1% CMC 和 0.25% PS-80 的水溶液组成。

将动物单独饲养于恒温的室内(24°C), 进行颠倒的12小时光照/黑暗循环(黑暗10:00/22:00)。水和食物(Teklad 95217, Harlan, WI)随意获取。每天在黑暗开始前3小时将化合物口服给药一次, 共给药3天。以3天为一个周期测定食物摄取和体重变化。以 $10\text{mg}/\text{kg}$ 进行测试的示例性化合物显示其3天的累积体重增加低于载体处理的对照组。具体地讲, 在下表2中给出了所观察到的示例性的相对于对照的3天累积体重减轻, 该表仅仅是为了说明的目的。

表2

实施例#	体重减轻@ 10 mg/Kg vs. 载体对照 数据用克表达
42	1.7
47	7.2
52	9.6

实用性

作为 MCHR1 结合的拮抗剂，本发明的化合物可用于治疗已证实 MCHR1 受体在其中起作用的人类和非人类动物(尤其是宠物)的病症。本发明化合物可用于治疗或预防的疾病、障碍或病症包括但不限于糖尿病、高血糖、肥胖、高血脂、高甘油三酯血症、高胆固醇血症、冠状、脑血管与外周动脉的动脉粥样硬化、胃肠障碍、包括消化性溃疡、食管炎、胃炎和十二指肠炎(包括由幽门螺杆菌诱发的那些)、肠溃疡(包括炎性肠疾病、溃疡性结肠炎、局限性回肠炎和直肠炎)与胃肠溃疡、气道的神经原性炎症、包括咳嗽、哮喘、抑郁、前列腺疾病如良性前列腺增生、肠易激惹综合征与其它需要降低肠运动性的障碍、糖尿病性视网膜病、神经病性膀胱功能障碍、眼内压升高与青光眼以及非特异性腹泻倾倒综合征(diarrhea dumping syndrome)。本发明的化合物可用于治疗或预防的疾病、障碍或病症还包括与压力有关的障碍，包括创伤后精神紧张性障碍、物质滥用，包括酒精和药物滥用以及非药理学障碍例如与赌博、性和互联网有关的成瘾。通过抑制 MCH 活性，本发明化合物提供了降低食欲的效果。即，本发明化合物可用作食欲抑制剂和/或减体重剂。本发明化合物还可与其它已获批准的治疗剂联合使用来治疗、预防和/或缓解肥胖和相关疾病。在该情况下，由于所述联用化合物可能仅需更低的剂量，因此本发明的化合物可以增强所述已获批准的联合治疗的有利作用并将副作用降至最低。所述联合疗法可以单独给药或者以联合制剂的形式给药。与式 I 化合物联合使用的化合物的实例包括减体重剂(Meridia™, Xenical™)、降胆固醇药(诸如洛伐他

汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀和阿托伐他汀)、葡萄糖水平控制或调节剂、神经生长因子激动剂(诸如 axokine)、大麻素 CB-1 拮抗剂化合物(诸如 rimonanbant)等。

在治疗非人类非伴侣动物时,本发明化合物可用于减轻体重增长和/或改善饲料利用效率和/或增加瘦肉。

制剂

式 I 化合物优选地在施用之前被配制成单元剂型。因此,本发明的另一个实施方式是包含式 I 化合物和药物载体的药物制剂。

本发明的药物制剂是借助已知工艺、使用熟知和容易获得的成分制备的。在制备本发明的制剂时,通常将活性成分(式 I 化合物)与载体混合,或者用载体稀释,或者包封在载体内,所述载体可以是液体、药片、胶囊、药囊、纸或其它容器形式。当载体充当稀释剂时,它可以是作为活性成分的载体、赋形剂或介质的固体、半固体或液体材料。因而,组合物可以是片剂、丸剂、粉剂、锭剂、药囊剂、扁囊剂、酏剂、悬液、乳剂、溶液、糖浆剂、气雾剂(固体或于液体介质中)、软与硬明胶胶囊剂、栓剂、无菌可注射溶液和无菌带包装粉剂的形式。

本领域技术人员知道用于制备各种标准制剂的方法、试剂和条件,或者无需过多的实验即可对这些信息进行评价。本发明的组合物可以配制成在对患者施用后可提供迅速、持续或延迟的活性成分释放。

剂量

具体施用剂量取决于围绕每一情况的特定情形。这些情形包括但不限于施用的途径、接受者的既往病史、所治疗的病理状况或症状、所治疗病症/症状的严重性和接受者的年龄与性别。不过,应理解:所施用的治疗剂量将由医师根据有关情形来确定或者就非人类接受者而言由兽医决定。

一般而言,式 I 化合物的最低有效每日剂量为约 20-200mg。通常,有效的最大剂量为约 200-1000mg。精确的剂量可以按照医学领域对接受者进

行“剂量滴定”的标准实践加以确定；也就是说，最初施用低剂量的化合物，逐渐增加剂量，直至观察到所需的治疗效果。

施用途径

化合物可以借助多种途径施用，包括口服、直肠、透皮、皮下、局部、静脉内、肌内或鼻内途径。优选的给药途径是口服。

联合疗法

式 I 化合物可以与其它药物或疗法联合使用，所述药物或疗法已被批准用于治疗/预防/抑制/改善式 I 化合物对其有用的疾病或病症。这类其它药物可以通过其常用的途径和剂量、与式 I 化合物同时或先后施用。当式 I 化合物与一种或多种其它药物同时使用时，除式 I 化合物以外还含有这类其它药物的药物单元剂型是优选的。因此，本发明的药物组合物包括除式 I 化合物以外还含有一种或多种其它活性成分的那些。可以与式 I 化合物联合单独施用或者在同一药物组合物中施用的其它活性成分包括但不限于：

- (a) 胰岛素致敏剂，包括(i) PPAR γ 激动剂，例如格列酮类(例如曲格列酮、吡格列酮、恩格列酮、MCC-555、BRL49653 等)和公开在 WO 97/27857、97/28115、97/28137 与 97/27847 中的化合物；(ii) 双胍类，例如二甲双胍和苯乙双胍；
- (b) 胰岛素或胰岛素模拟物；
- (c) 磺酰脲类，例如甲苯磺丁脲和格列吡嗪；
- (d) α -葡萄糖苷酶抑制剂，例如阿卡波糖；
- (e) 降胆固醇药，例如
 - i. HMG-CoA 还原酶抑制剂(洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀和其它他汀类)，
 - ii. 螯合剂(消胆胺、降胆宁和交联葡聚糖的二烷基氨基烷基衍生物)，
 - iii. 烟醇烟酸或其盐，

- iv. 增殖物激活受体激动剂, 例如非诺贝酸衍生物(吉非贝齐、氯贝丁酯、非诺贝特和苯扎贝特),
 - v. 胆固醇吸收抑制剂, 例如 β -谷甾醇和(酰基 CoA:胆固醇酰基转移酶)抑制剂, 例如甲亚油酰胺,
 - vi. 丙丁酚,
 - vii. 维生素 E, 和
 - viii. 拟甲状腺素药;
- (f) PPAR δ 激动剂, 例如公开在 WO 97/28149 中的那些;
- (g) 抗肥胖化合物, 例如芬氟拉明、右旋芬氟拉明、苯丁胺、西布曲明、奥利司他、axokine、rimonabant 等;
- (h) 进食行为调节剂, 例如神经肽 Y 拮抗剂(例如神经肽 Y5), 例如公开在 WO 97/19682、WO 97/20820、WO 97/20821、WO 97/20822 和 WO 97/20823 中的那些;
- (i) PPAR α 激动剂, 例如 Glaxo 的 WO 97/36579 所述;
- (j) PPAR γ 拮抗剂, 例如 WO 97/10813 所述; 和
- (k) 血清素再摄取抑制剂, 例如氟西汀和舍曲林
- (l) 抗精神病试剂, 例如奥氮平。

实施例

下列实施例仅供说明制备方案和申请人基于所列方案或其变体制备本发明化合物的能力。实施例不是所制备或可得到化合物的唯一或穷举。

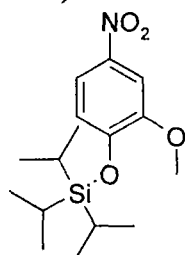
材料和方法

溶剂和试剂以从化学供应商购买的形式使用并且反应在室温下进行, 除非另有说明。质谱数据在 Micromass Platform LCZ 质谱仪上利用电喷雾(ES)解离得到。NMR 数据在 Varian 400 MHz 质谱仪上得到并且以 ppm 的形式进行报告。在所示的情况下使用 CEM Discover 微波反应器。在全部实验中所用的常规缩写词是: 甲醇(MeOH)、乙醇(EtOH)、乙酸乙酯

(EtOAc)、二氯甲烷(CH₂Cl₂)、二甲基甲酰胺(DMF)、四氢呋喃(THF)和室温(RT)。

制备例 1

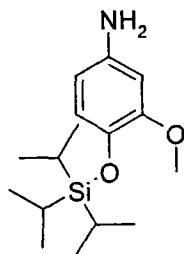
三异丙基-(2-甲氧基-4-硝基-苯氧基)-硅烷



将 4-硝基愈创木酚(50.0 g, 295.6 mmol)溶于 DMF (无水, 1000 mL)并将该溶液冷却至 0-5 °C, 然后用 NaH (60%的矿物油溶液, 13.4 g, 335.0 mmol)缓慢处理。将温度保持在 < 10°C。将该黄色-橙色溶液在室温下机械搅拌约 30 分钟, 然后冷却至 0-5°C。将该混合物用 TIPS 三氟甲磺酸酯(90.0 mL, 334.8 mmol)处理, 将温度保持在 < 10°C, 然后在室温下搅拌过夜。将该混合物用 14% NH₄Cl 水溶液(1000 mL)终止反应, 然后用 EtOAc 萃取(3 x 1000 mL)。将有机溶液合并, 用盐水(1000 mL)洗涤, 然后真空浓缩得到浅黄色油, 将该油通过快速色谱纯化, 用 100% 己烷和 10% EtOAc/己烷洗脱得到黄色油状标题化合物(95.8 g, 99.6%收率)。MS (ES+)326.2 (M+1)+。

制备例 2

3-甲氧基-4-三异丙基硅烷基氧基-苯基胺

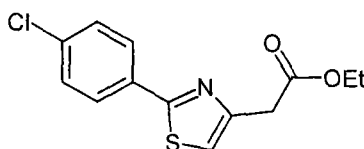


将三异丙基-(2-甲氧基-4-硝基-苯氧基)-硅烷(95.7 g, 294.0 mmol)溶于 EtOH (1800 mL)并加入 5% Pd/C (10.0 g)。将该浆液在室温及 50 psi 氢气下氢化 8 小时。将该浆液通过 Celite® 垫过滤并用 EtOH 冲洗。将滤液真空

浓缩得到棕色油。通过快速色谱纯化,用 100% 己烷-20% EtOAc/己烷洗脱得到棕色固体状标题化合物(67.4 g, 77.6%收率)。MS (ES+) 296.2 (M+1)⁺。

制备例 3

[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基]-乙酸乙酯

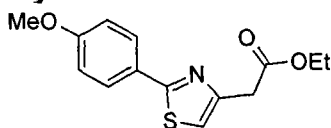


将 4-氯硫代苯甲酰胺(74.0 g, 431.1 mmol)溶于无水 EtOH (470 ml, 无水)。向该溶液中加入乙基-4-氯乙酰乙酸酯(58.0 ml, 70.1 g, 426.0 mmol)。机械搅拌回流 2 小时。将反应液冷却至室温并用水(1000 ml)稀释。将该混合物用 Et₂O 萃取(2000 ml, 和 2 × 500 ml)。将有机层合并并用盐水(950 ml)洗涤。将有机层真空浓缩得到油,重量为 121.8 g。该油在静置时固化。

将该固体悬浮在异丙醇(610 ml)中,然后将浆液加热至 35 °C,在该温度下所有的固体均溶解。向该溶液中加入水(1830 mL)并冷却至室温。在约 32 °C 下出现沉淀。将形成的浆液在室温下机械搅拌 4.5 小时并过滤。将固体在真空烘箱中于 35 °C 下干燥 2 天得到固体,重量为 107.3 g (89.4%收率)。MS (ES+) 282.1 (M)⁺。

制备例 4

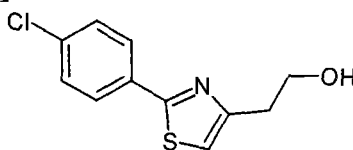
[2-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-乙酸乙酯



基本上按照制备例 7 所述的方法利用 4-甲氧基硫代苯甲酰胺制得标题化合物。MS (ES+) 278.2(M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.21 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)。

制备例 5

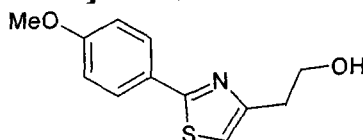
2-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基]-乙醇



将[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基]-乙酸乙酯(107.4 g, 381.2 mmol)溶于 THF (800 mL)并冷却至 0-5 °C。在约 3.5 小时内缓慢加入 DIBAL (1.0 M 的 THF 溶液, 800 mL, 800 mmol) (略微放热)并将温度保持在 < 5 °C。将反应液升温至室温并机械搅拌过夜。将反应液冷却至 0-5 °C 并在约 15 分钟内缓慢补加 DIBAL (150 mL), 同时将温度保持在 < 5 °C。将反应液在室温下搅拌 2.5 小时。冷却至 0-5 °C 并在 5 小时内缓慢加入饱和 Rochelle 盐水溶液(2900 mL, 起初大量放热, 少量气体放出), 同时将温度保持在 < 10 °C。反应混合物在加入约 150 mL 后固化。持续加入时, 该混合物变成流体, 然后再次固化。将该混合物用 EtOAc 萃取(2 × 3300 mL)。将有机层合并, 然后真空浓缩得到油 112.9 g。向该油中加入甲苯(600 mL), 真空浓缩并重复。将残余物用真空泵干燥 6 小时得到残余物 107.4 g (110%收率)。MS (ES+) 240.1 (M)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.84 (dt, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 2H), 7.39 (dt, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.44 (bs, 1H), 3.02 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H)。

制备例 6

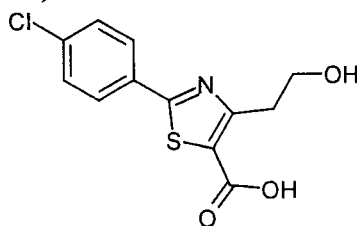
2-[2-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-乙醇



基本上按照制备例 5 所述的方法利用[2-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-乙酸乙酯制得标题化合物。MS (ES+) 236.2(M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 3.98 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.03 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H)。

制备例 7

2-(4-氯-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-噻唑-5-甲酸

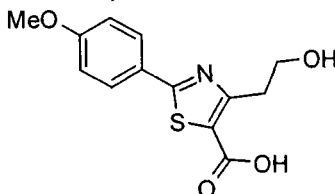


将 2-[2-(4-氯-苯基)-噻唑-4-基]-乙醇(107 g 总重, 91 g 净重, 380 mmol) 悬浮在 THF (1210 mL) 中。从不溶解的固体中滤出溶液。将 THF 溶液冷却至 -75°C 。抽真空并用氮气净化 3 次。在 4 小时内缓慢加入正丁基锂(1.6 M 的己烷溶液, 530 mL, 848 mmol) 并将温度保持在 $< -70^{\circ}\text{C}$ 。然后通过套管在 3.5 小时内将冷却溶液(-75°C) 缓慢加入到含有已被 CO_2 气体(约 390 g) 饱和的 THF (-75°C) 的烧瓶中, 同时将温度保持在 $< -60^{\circ}\text{C}$ (加入时大量放热)。向形成的棕色浆液中补加 CO_2 气体(约 355 g)。将反应液升温至室温, 同时在室温下机械搅拌过夜。

加入 1N HCl (2100 mL + 900 mL), 将浆液冷却至 16°C 并过滤。将形成的固体用己烷(1400 mL) 冲洗并用过滤漏斗在真空和氮气流下干燥得到固体 81.3 g (75.4% 收率)。MS (ES+) 284.0 (M+1)⁺。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.96 (dt, $J = 8.8, 2.2\text{Hz}$, 2H), 7.55 (dt, $J = 8.4, 2.2\text{Hz}$, 2H), 3.74 (t, $J = 7.0\text{ Hz}$, 2H), 3.35 (s, 1H), 3.26 (t, $J = 7.0\text{ Hz}$, 2H)。

制备例 8

4-(2-羟基-乙基)-2-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-5-甲酸

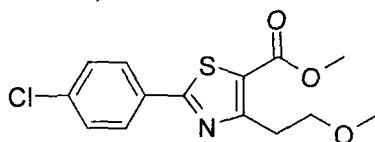


基本上按照制备例 7 所述的方法利用 2-[2-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-4-基]-乙醇制得标题化合物。MS (ES+) 280.2(M+1)⁺。 ^1H NMR (400 MHz,

CD₃OD): δ 7.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.92 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.38 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H).

制备例 9

2-(4-氯-苯基)-4-(2-甲氧基-乙基)-噻唑-5-甲酸甲酯



将 1.0 M 亚硫酸氯的二氯甲烷溶液(20.0 mL, 20.0 mmol)于 0 °C 下滴加到 5-甲氧基-3-氧代-戊酸甲酯(3.0 g, 18.8 mmol)的二氯甲烷(20.0 mL)溶液中并在氮气下于 0 °C 下搅拌 2 小时。将反应混合物在旋转蒸发器上浓缩, 并将浴温保持在室温。将 4-氯硫代苯甲酰胺(3.67 g, 21.5 mmol)加入到残余物中, 然后加入甲醇(30.0 mL)并在 60 °C 下加热 18 小时。用水终止反应并用 EtOAc 萃取(2x)。将有机部分合并, 用盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。通过硅胶快速色谱纯化, 用 EtOAc/己烷(0-60%)梯度洗脱得到标题化合物(3.3 g, 57%)。精确质量= 311.0, MS (ES⁺) 312.0 (M+1)。¹H NMR (CDCl₃): δ 7.89 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.40 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 3.88 (s, 3H), 3.82 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz), 3.47 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz), 3.38 (s, 3H)。

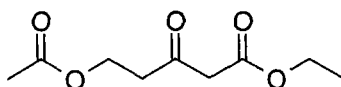
基本上按照制备例 13 所述的方法利用适当的硫代苯甲酰胺作为原料制得下列化合物制备例 9b 至 9f。

制备例	产物 (化学名称)	结构	MS (ES ⁺) 或 NMR
9b	4-(2-甲氧基-乙基)-2-苯基-噻唑-5-甲酸甲酯		278.2(M+1) ⁺
9c	2-(3-氯-苯基)-4-(2-甲氧基-乙基)-噻唑-5-甲酸甲酯		312.3(M+1) ⁺

制备例	产物 (化学名称)	结构	MS (ES+) 或 NMR
9d	4-(2-甲氧基-乙基)-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-甲酸甲酯		346.3 (M+1) ⁺
9e	2-(2,4-二氯-苯基)-4-(2-甲氧基-乙基)-噻唑-5-甲酸甲酯		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8.34 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.52 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.36 (dd, 1H, J = 2.0, 9.0 Hz), 3.90 (s, 3H), 3.83 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 3.49 (t, 2H, J = 6.9 Hz).
9f	2-(4-氟-苯基)-4-(2-甲氧基-乙基)-噻唑-5-甲酸甲酯		296.3(M+1) ⁺

制备例 10

5-乙酰氧基-3-氧代-戊酸乙酯



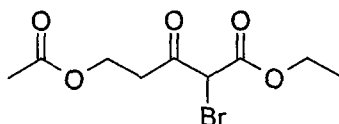
在带有搅拌棒的 2L 圆底烧瓶中, 将乙酸 3-丁烯-1-基酯(50 g, 438.1 mmol)溶于 1.5L 二氯甲烷并冷却至-78°C。将剧烈鼓泡的臭氧通过反应溶液约 2 小时, 同时该溶液变成非常深的颜色(蓝色/紫色)。继续通入鼓泡臭

氧5分钟。中断臭氧并鼓入氧气泡，直至颜色完全褪去为止(约15分钟)。向保持在 -78°C 下的反应液中加入二甲基硫化物(83.8 g, 99.0 mL, 1.35 mol)。升温至室温过夜。将反应液真空浓缩得到乙酸3-氧代-丙基酯。该物质直接使用而没有进一步纯化或表征。

向圆底烧瓶中加入氯化锡(II) (16.6 g, 0.088 mol)，用氮气净化，然后通过套管加入二氯乙烷(300 mL)。通过套管加入偶氮乙酸乙酯(92 mL, 0.88 mol)并搅拌10分钟。通过套管在1小时内缓慢加入乙酸3-氧代-丙基酯(0.44 mol)的 CH_2Cl_2 (600 mL)溶液，然后在 50°C 油浴中搅拌反应液3小时。真空浓缩，加入饱和 NaHCO_3 水溶液并除去有机相。将含水部分用EtOAc萃取(2x)。将合并的有机部分用盐水洗涤，用 MgSO_4 干燥，通过Celite®过滤并真空浓缩。通过硅胶快速色谱纯化，用EtOAc/己烷8%-25%梯度洗脱得到标题化合物(27.8 g, 31%)，精确质量202.08，质谱(ES) 225.1 (M + Na)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 4.34 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.89 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

制备例 11

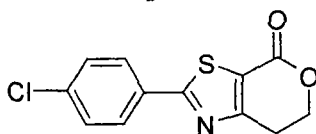
5-乙酰氧基-2-溴-3-氧代-戊酸乙酯



将含有5-乙酰氧基-3-氧代-戊酸乙酯(11.3 g, 55.9 mmol)的圆底烧瓶用氮气净化，通过套管加入乙腈(250 mL)并在冰水浴中冷却。加入溴化铜(II) (13.1 g, 58.7 mmol)并在氮气下搅拌5分钟。加入[羟基(甲苯磺酰基氧基)碘]苯(23.0 g, 58.7 mmol)，搅拌5分钟并用水终止反应。用乙醚萃取(3x)，将合并的有机液用盐水洗涤，用 MgSO_4 干燥，过滤并真空浓缩。通过硅胶快速色谱纯化，用EtOAc/己烷(8%-30%)梯度洗脱得到标题化合物(6.56 g, 42%)。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 4.78 (s, 1H), 4.35 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.29 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.12 (q, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

制备例 12

2-(4-氯-苯基)-6,7-二氢-吡喃并[4,3-d]噻唑-4-酮

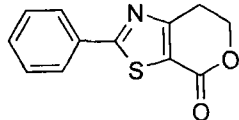
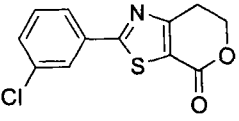
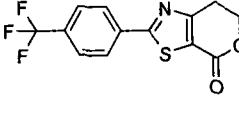
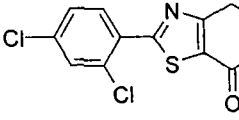
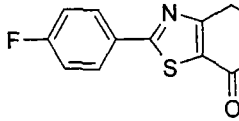


方法 1: 将含有 4-氯-硫代苯甲酰胺(5.23 g, 18.6 mmol)的圆底烧瓶用氮气净化并通过注射器加入乙腈(50 mL)。通过注射器加入 5-乙酰氧基-2-溴-3-氧代-戊酸乙酯(3.83 g, 22.3 mmol)的乙腈(15 mL)溶液并在室温下在氮气下搅拌 1 小时。真空浓缩得到固体, 用甲苯(100 mL)、水(5 滴)稀释并加入对甲苯磺酸一水合物(7.08 g, 37.2 mmol)。将分馏装置与收集烧瓶相连接并置于 120°C 的油浴中。在约 80°C (在蒸馏塔的顶部监测)下收集第一蒸馏液后, 将油浴温度以 5°C 的增加速率升至 140 °C, 直至反应液浓缩至一半的体积。除去加热, 用饱和 NaHCO₃ 水溶液中和, 用 EtOAc 萃取(3×), 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。通过硅胶快速色谱纯化, 用 EtOAc 的 CH₂Cl₂ 溶液(0%-10%)梯度洗脱得到标题化合物(2.48 g, 48%)。精确质量= 265.0, MS (ES⁺) 266.0 (M+1)⁺。¹H NMR (CDCl₃): δ 7.93 (dt, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 2H), 7.46 (dt, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 2H), 4.67 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.23 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H)。

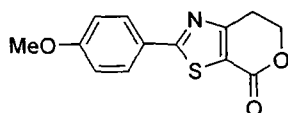
方法 2: 将 1.0 M 三溴化硼的二氯甲烷溶液(21.0 mL, 21.0 mmol)于 -78°C 下滴加到 2-(4-氯-苯基)-4-(2-甲氧基-乙基)-噻唑-5-甲酸甲酯(6.0 g, 19.3 mmol)的二氯甲烷(60.0 mL)溶液中并在氮气及 0°C 下搅拌 3 小时。将反应混合物用乙醚(50.0 mL)和水(50.0 mL)终止反应, 继续搅拌 30 分钟并浓缩。将残余物用水稀释并用 EtOAc 萃取(2×)。合并 EtOAc, 用盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。将 p-TsOH (7.0 g, 36.8 mmol)和甲苯(100.0 mL)加入到残余物中, 在 110°C 下回流 18 小时并将反应混合物浓缩。加入饱和 NaHCO₃ 水溶液并用 EtOAc 萃取(2×)。合并 EtOAc, 用盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。通过硅胶快速色谱纯化, 用 MeOH/二氯甲烷(0-5%)梯度洗脱得到标题化合物(1.5 g, 29%)。

方法 3: 将 2-(4-氯-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-噻唑-5-甲酸(81.2 g, 286.2 mmol) 和 p-TsOH 一水合物(32.0 g, 168.2 mmol)在甲苯(1200 mL)中相混合。将形成的浆液加热回流, 最终温度达到约 112 °C。将形成的褐色溶液机械搅拌回流 2 小时, 同时用 Dean-Stark 分水器收集水。将反应液冷却至室温并加入饱和 NaHCO₃ 水溶液(1700 mL)和 EtOAc (1700 mL)。将各层分离并将水层用 EtOAc 萃取(2 × 1700 mL)。将有机层合并, 用盐水洗涤(1700 mL)并真空浓缩。向形成的固体中加入 CH₂Cl₂ (500 mL)并真空浓缩, 用 CH₂Cl₂ 重复两次以上得到 60.1 g (79.2%收率)。

基本上按照制备 12, 方法 2 所述的方法利用适当的(2-甲氧基-乙基)-噻唑-5-甲酸甲酯作为原料来制备以下化合物: 制备例 12b-12f。

制备例	产物 (化学名称)	结构	MS (ES+)
12b	2-苯基-6,7-二氢-吡喃并[4,3-d]噻唑-4-酮		232.2 (M+1) ⁺
12c	2-(3-氯-苯基)-6,7-二氢-吡喃并[4,3-d]噻唑-4-酮		266.2 (M+1) ⁺
12d	2-(4-三氟甲基-苯基)-6,7-二氢-吡喃并[4,3-d]噻唑-4-酮		300.3 (M+1) ⁺
12e	2-(2,4-二氯-苯基)-6,7-二氢-吡喃并[4,3-d]噻唑-4-酮		300.0 (M+1) ⁺
12f	2-(4-氟-苯基)-6,7-二氢-吡喃并[4,3-d]噻唑-4-酮		250.2 (M+1) ⁺

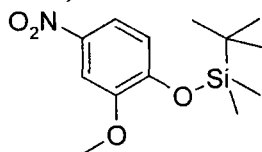
12g: 2-(4-甲氧基-苯基)-6,7-二氢-吡喃并[4,3-d]噻唑-4-酮



基本上按照实施例 12, 方法 3 所述的方法利用 4-(2-羟基-乙基)-2-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-5-甲酸制得该标题化合物。MS (ES+) 262.2 (M+1)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.94 (d, *J* = 9.2Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 9.2Hz, 2H), 4.66 (t, *J* = 6.2Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.21 (t, *J* = 6.2Hz, 2H)。

制备例 13

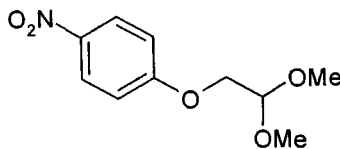
叔丁基-(2-甲氧基-4-硝基-苯氧基)-二甲基-硅烷



将叔丁基-二甲基甲硅烷基氯(14 g, 90 mmol)加入到 4-硝基愈创木酚(5 g, 30 mmol)的 DMF (250 mL)溶液中, 然后加入咪唑(6.13 g, 90 mmol)。将该混合物在室温下搅拌 16 小时。将反应混合物用水(150 mL)终止反应。用二乙醚萃取(3 × 200 mL)。将合并的有机部分用水、盐水洗涤并用 MgSO₄ 干燥。过滤并浓缩得到残余物。将残余物通过硅胶快速色谱纯化, 用 15% 乙酸乙酯:己烷梯度洗脱得到浅黄色油状标题化合物(8.053g, 95%)。MS (ES+) 284.1 (M+1)⁺。 ¹H NMR(CDCl₃): δ 7.79 (dd, *J* = 7.8 Hz, 2.7 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 7.8 Hz 1H), 3.85 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.18 (s, 6H)。

制备例 14

1-(2,2-二甲氧基-乙氧基)-4-硝基-苯

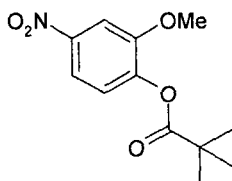


将乙醇醛二甲缩醛(5 g, 47.12 mmol)溶于干燥的 DMF (100 mL)并冷却至 0°C。分批加入 NaH (60%的分散液, 1.88 g, 47.12 mmol)。将反应混合物在 100°C 下加热过夜。加入水(200 mL)并用 EtOAc 萃取(3 × 50 mL)。将有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱纯化, 用 0-50% EtOAc

的己烷溶液梯度洗脱得到潮湿的黄色固体状标题化合物(7.96 g, 74%)。¹H NMR(CDCl₃): δ 8.23 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.77 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.50 (s, 6H)。

制备例 15

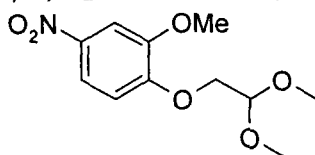
2,2-二甲基-丙酸 2-甲氧基-4-硝基-苯基酯



将三甲基乙酰基氯(3.64 mL, 29.56 mmol)溶于干燥的吡啶(100 mL)。加入 4-硝基愈创木酚(5.0 g, 29.56 mmol), 然后加入 DMAP (100 mg)并搅拌过夜。减压除去吡啶, 然后加入 1N HCl 溶液以得到白色固体状沉淀, 将该沉淀通过真空过滤收集并用水洗涤以得到白色固体状标题化合物(7.4 g, 99%)。¹H NMR(CDCl₃): δ 7.87 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.37 (s, 9H)。

制备例 16

1-(2,2-二甲氧基-乙氧基)-2-甲氧基-4-硝基-苯

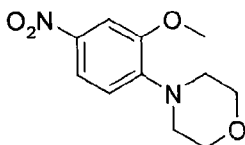


向烘箱干燥的圆底烧瓶中加入 2-甲氧基-4-硝基-苯酚(2.45 g, 14.5 mmol)并用氮气净化。通过注射器加入 DMF (25 mL), 然后加入 K₂CO₃ (3.0 g, 21.7 mmol)和 KI (催化量)。在室温下搅拌 30 分钟并通过注射器加入 2-溴-1,1-二甲氧基-乙烷(1.9 mL, 15.9 mmol)。连接回流冷凝器并在 120 °C 油浴中搅拌过夜。用水终止反应, 用乙醚萃取(3x), 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。加入二甲苯并再次真空浓缩。通过硅胶快速色谱纯化, 用 EtOAc/己烷(20%-60%)梯度洗脱得到标题化合物, 为白色残余物(2.55 g, 68%)。精确质量 = 257.1, MS (ES⁺) 258.2 (M+1)⁺。¹H NMR (CDCl₃): δ 7.88 (dd, *J* =

9.1, 2.8 Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.77 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.48 (s, 6H).

制备例 17

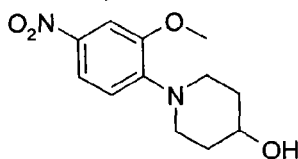
4-(2-甲氧基-4-硝基-苯基)-吗啉



将吗啉(1.50 mL, 17.20 mmol)和 1-氯-2-甲氧基-4-硝基-苯(1.06 g, 5.65 mmol)相混合并在搅拌下于 100 °C 加热 4 小时。将该溶液冷却至室温, 然后在 EtOAc (40mL)和 1N HCl (20mL)之间进行分配。将有机溶液用水(20 mL)和盐水(20 mL)洗涤, 干燥, 过滤并浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化, 用 100%己烷至 50% EtOAc/己烷线性梯度洗脱得到黄色固体状标题化合物(250 mg, 18%)。MS (ES+) 239.0 (M+1)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.86 (dd, 1H, $J=8.8, 2.6$ Hz), 7.71 (d, 1H, $J=2.2$ Hz), 6.87 (d, 1H, $J=9.2$ Hz), 3.94 (s, 3H), 3.87 (m, 4H), 3.21 (m, 4H)。

制备例 18

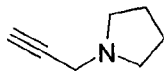
1-(2-甲氧基-4-硝基-苯基)-哌啶-4-醇



基本上按照制备例 17 所述的方法利用 4-羟基哌啶制得该标题化合物。MS (ES+) 253.0 (M+1)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.83 (dd, 1H, $J=8.8, 2.6$ Hz), 7.69 (d, 1H, $J=2.6$ Hz), 6.88 (d, 1H, $J=9.2$ Hz), 3.99 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.90 (m, 1H), 3.56-3.50 (m, 2H), 2.99-2.91 (m, 2H), 2.07-2.00 (m, 2H), 1.79-1.69 (m, 2H)。

制备例 19

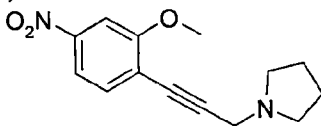
1-丙-2-炔基-吡咯烷



将炔丙基溴(18.0 g, 120.0 mmol)于 0°C 下滴加到吡咯烷(23.0 g, 323.0 mmol)的乙醚(50 mL)溶液中。在室温下搅拌 18 小时, 然后将反应液过滤以除去固体。将滤液用水稀释并用乙醚萃取。将乙醚用盐水和 Na₂SO₄ 干燥, 在旋转蒸发器上于低温下浓缩以得到标题化合物(10.0 g, 77%)。MS (ES+) 110 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 3.33 (d, 2H, *J*=2.2Hz), 2.53 (m, 4H), 2.12 (t, 1H, *J*=2.4 Hz), 1.72 (m, 4H)。

制备例 20

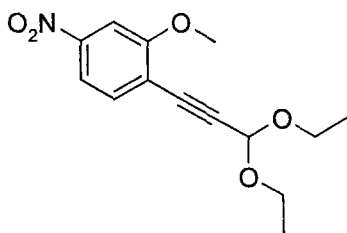
1-[3-(2-甲氧基-4-硝基-苯基)-丙-2-炔基]-吡咯烷



将 1-碘-2-甲氧基-4-硝基-苯(618 mg, 2.21 mmol)溶于乙腈(10 mL), 然后依次用 1-丙-2-炔基-吡咯烷(352 mg, 3.22 mmol)、Et₃N (2 mL)、CuI (77 mg, 0.404 mmol)和 Pd(PPh₃)₄ (360 mg, 0.311 mmol)处理。将该混合物在室温下搅拌 3 小时, 然后用 EtOAc (50 mL)稀释并用饱和 NaHCO₃ (30 mL)洗涤。干燥, 过滤并浓缩有机溶液。将粗产物通过快速色谱纯化, 用 50% EtOAc/己烷至 100% EtOAc 线性梯度洗脱得到橙色油状标题化合物(292 mg, 51%)。MS (ES+) 261.1 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.77 (dd, 1H, *J*=8.3, 2.2Hz), 7.70 (d, 1H, *J*=2.2Hz), 7.50 (d, 1H, *J*=8.3 Hz), 3.95 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 2.75-2.70 (m, 4H), 1.87-1.83 (m, 4H)。

制备例 21

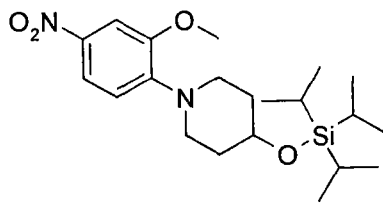
1-(3,3-二乙氧基-丙-1-炔基)-2-甲氧基-4-硝基-苯



基本上按照制备例 20 所述的方法利用炔丙醛二乙缩醛制得该标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.78 (dd, 1H, *J*=8.6, 2.0 Hz), 7.70 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 7.55 (d, 1H, *J*=8.8 Hz), 5.52 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.87-3.78 (m, 2H), 3.71-3.63 (m, 2H), 1.27 (t, 6H, *J*=7.0 Hz)。

制备例 22

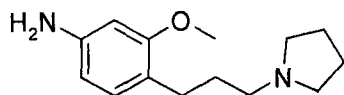
1-(2-甲氧基-4-硝基-苯基)-4-三异丙基硅烷基氧基-哌啶



将 1-(2-甲氧基-4-硝基-苯基)-哌啶-4-醇(1.19 g, 4.72 mmol)溶于 DMF (25 mL), 然后加入三异丙基甲硅烷基-三氟甲磺酸酯(1.50 mL, 5.56 mmol)和 Et₃N (0.80 mL, 5.87 mmol)。将该溶液在室温下搅拌 2 小时, 然后加入水(50 mL)并用 EtOAc 萃取(2 × 50 mL)。合并有机溶液并用水(2 × 30 mL)和盐水(30 mL)洗涤, 然后干燥, 过滤并浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化, 用 100%己烷-20% EtOAc/己烷线性梯度洗脱得到黄色固体状标题化合物(1.55 g, 80%)。MS (ES⁺) 409.3 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.84 (dd, 1H, *J*=8.8, 2.6 Hz), 7.68 (d, 1H, *J*=2.6 Hz), 6.89 (d, 1H, *J*=8.8 Hz), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.45-3.38 (m, 2H), 3.13-3.06 (m, 2H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.07-1.06 (m, 21H)。

制备例 23

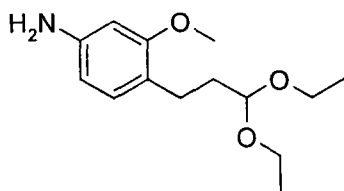
3-甲氧基-4-(3-吡咯烷-1-基-丙基)苯基胺



将1-[3-(2-甲氧基-4-硝基-苯基)-丙-2-炔基]-吡咯烷(292 mg, 1.12 mmol)溶于EtOH (5 mL)并用5% Pd/C处理。将黑色混合物用氢气净化,然后在室温及氢气氛(1 atm)下搅拌过夜。将该黑色混合物通过Celite®垫过滤,将固体用补加的EtOH (20 mL)洗涤。浓缩滤液得到油状标题化合物(240 mg, 91%)。MS (ES⁺) 235.2 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.88 (d, 1H, *J*=8.3 Hz), 6.22-6.18 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.53-2.41 (m, 8H), 1.79-1.72 (m, 6H)。

制备例 24

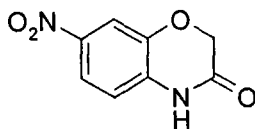
4-(3,3-二乙氧基-丙基)-3-甲氧基-苯基胺



基本上按照制备例 23 所述的方法制得该标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.89 (d, 1H, *J*=8.3 Hz), 6.23-6.20 (m, 2H), 4.48 (t, 1H, *J*=5.9 Hz), 3.75 (s, 3H), 3.68-3.60 (m, 2H), 3.64 (br s, 2H), 3.52-3.44 (m, 2H), 2.57-2.52 (m, 2H), 1.80-1.89 (m, 2H), 1.20 (t, 6H, *J*=7.0 Hz)。

制备例 25

7-硝基-4H-苯并[1,4]咪唑-3-酮

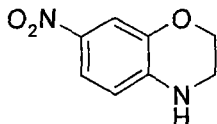


将2-氨基-5-硝基-苯酚(10.0 g, 64.9 mmol)和NaHCO₃ (13.1 g, 155.7 mmol)在4-甲基-戊-2-酮(40 mL)和水(40 mL)中相混合。将该混合物冷却至0°C并在搅拌下缓慢加入氯乙酰氯(6.0 mL, 75.3 mmol)。加入完成后,将该混合物回流5小时。将混合物冷却至室温并静置2.5天。收集浅黄色固体,

用水洗涤并在真空烘箱中于 80°C 下干燥 3 小时。MS (ES-) 193.1 (M-1)⁻。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.31 (s, 1H), 7.90 (dd, 1H, *J*=8.8, 2.2Hz), 7.76 (d, 1H, *J*=2.6 Hz), 7.06 (d, 1H, *J*=8.8 Hz), 4.72 (s, 2H)。

制备例 26

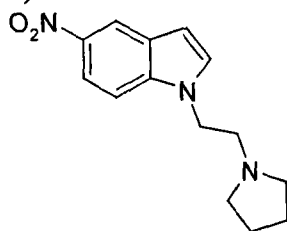
7-硝基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪



将 7-硝基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(2.00 g, 10.3 mmol)和 THF (10 mL)相混合并用 BH₃·THF (1.0M 的 THF 溶液, 35 mL)处理。将该溶液加热回流 30 分钟, 然后冷却至 0°C 并用 1N HCl (20 mL)终止反应。将该溶液搅拌 30 分钟, 然后浓缩至 1/2 体积。收集橙色固体, 用水洗涤并真空干燥得到标题化合物(1.66 g, 89%)。MS (ES+) 181.1 (M+1)⁺, MS (ES-) 179.2 (M-1)⁻。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.68 (dd, 1H, *J*=8.8, 2.6 Hz), 7.53 (s, 1H), 7.47 (d, 1H, *J*=2.6 Hz), 6.63 (d, 1H, *J*=9.2Hz), 4.15 (t, 2H, *J*=4.4 Hz), 3.44-3.40 (m, 2H)。

制备例 27

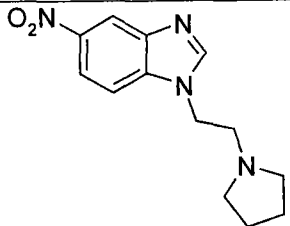
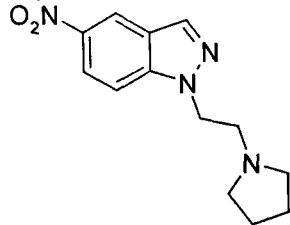
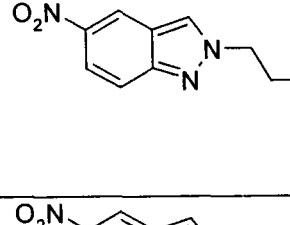
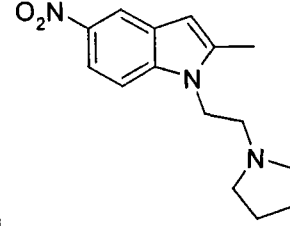
5-硝基-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吲哚



将 1-(2-氯-乙基)-吡咯烷盐酸盐(2.36 g, 13.9 mmol)和 5-硝基-1H-吲哚(1.50 g, 9.23 mmol)溶于 DMF (25 mL)并用氢氧化钠(60%的分散液, 1.50 g, 37.5 mmol)小心地处理。将该混合物在室温下搅拌, 然后用冷水(100 mL)稀释并用 EtOAc 萃取(3 × 50 mL)。将合并的有机部分用水(2 × 50 mL)和盐水(50 mL)洗涤。干燥, 过滤并真空浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化, 用

100%丙酮作为洗脱剂得到黄色油状标题化合物(2.08 g, 87%)。MS (ES+) 260.1 (M+1)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.57 (d, 1H, *J* = 2.2Hz), 8.10 (dd, 1H, *J* = 9.2, 2.2Hz), 7.37 (d, 1H, *J* = 9.2Hz), 7.30 (d, 1H, *J* = 3.1 Hz), 6.67 (d, 1H, *J* = 3.1 Hz), 4.29 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz), 2.89 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz), 2.54 (m, 4H), 1.78 (m, 4H)。

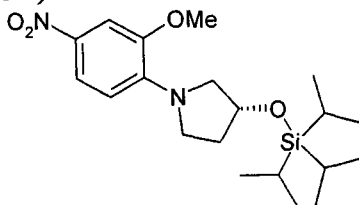
基本上按照制备例27所述的方法利用适当的硝基芳基或硝基杂环来制得以下化合物：制备例28-36。

制备例	产物 (化学名称)	结构	MS (ES+)
28	5-硝基-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-苯并咪唑		261.1 (M+1) ⁺
29	5-硝基-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吲唑		261.1 (M+1) ⁺
30	5-硝基-2-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-2H-吲唑		261.1 (M+1) ⁺
31	2-甲基-5-硝基-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吲哚		274.2 (M+1) ⁺

制备例	产物 (化学名称)	结构	MS (ES+)
32	2,3-二甲基-5-硝基-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吲哚		288.1 (M+1) ⁺
33	1-[2-(2-氯-4-硝基-苯氧基)-乙基]-吡咯烷		271.0 (M+1) ⁺
34	5-硝基-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-2-三氟甲基-1H-苯并咪唑		329.1 (M+1) ⁺
35	7-硝基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪		278.2 (M+1) ⁺
36	1-[2-(4-硝基-苯氧基)-乙基]-吡咯烷		237.2 (M+1) ⁺

制备例 37

(R)-1-(2-甲氧基-4-硝基-苯基)-3-三异丙基硅烷基氧基-吡咯烷



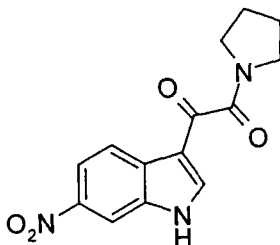
将 1-氯-2-甲氧基-4-硝基-苯(10 g, 53.3 mmol)和(3R)-3-吡咯烷醇(9.3 g, 106.6 mmol)相混合。将该混合物在 100°C 下加热过夜。将混合物冷却并溶于 CH₂Cl₂ (200 mL), 用 1N NaOH (100 mL) 洗涤。将萃取液用盐水洗涤(3

× 50 mL)。将有机层用 Na_2SO_4 干燥，过滤并浓缩得到中间体吡咯烷醇，为深红色湿的固体粗品(12.17 g, 95%)。MS (ES+) 239.1 (M+1)⁺。

将粗品(*R*)-1-(2-甲氧基-4-硝基-苯基)-吡咯烷-3-醇(10.9 g, 45.5 mmol)溶于干燥吡啶(50 mL)并冷却至 0°C。滴加三异丙基氯硅烷(19.8 mL, 91 mmol)，然后在 80 °C 下加热过夜。减压除去吡啶，然后将粗产物用 NaHSO_3 溶液洗涤并用 EtOAc 萃取(3 × 100 mL)。合并有机溶液，然后干燥并浓缩得到粗产物。用己烷(300 mL)在硅胶短柱上纯化并用 10% EtOAc 的己烷溶液(800 mL)冲洗以得到红色油状标题化合物(17.85 g, 99%)。MS (ES+) 395.2 (M+1)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.81 (dd, $J = 8.8, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J = 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.45 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 4.57-4.52 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.72-3.64 (m, 1H), 3.61-3.53 (m, 1H), 3.45 (dd, $J = 11.0, 2.2\text{Hz}$, 1H), 2.06-1.92 (m, 2H), 1.04-1.01 (m, 21H)。

制备例 38

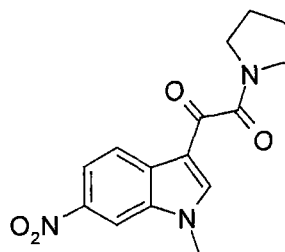
1-(6-硝基-1H-吲哚-3-基)-2-吡咯烷-1-基-乙烷-1,2-二酮



将草酰氯(11.6 g, 90.6 mmol)滴加到 6-硝基吲哚(10.6 g, 65.4 mmol)的乙醚(100 mL)溶液中。在室温下搅拌 18 小时，将形成的沉淀物过滤并干燥。将该沉淀物溶于 CH_2Cl_2 (100 mL)，冷却至 -20°C 并滴加吡咯烷(16.0 mL, 191.5 mmol)。升温至室温并搅拌 2 小时。将反应产生的固体过滤，用乙醚洗涤数次，然后干燥得到标题化合物(8.5 g, 45%)。MS (ES+) 288 (M+1)⁺。

制备例 39

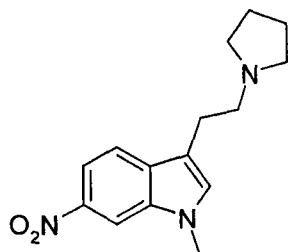
1-(1-甲基-6-硝基-1H-吲哚-3-基)-2-吡咯烷-1-基-乙烷-1,2-二酮



将 NaH (0.83 g, 20.8 mmol) 滴加到 1-(6-硝基-1H-吲哚-3-基)-2-吡咯烷-1-基-乙烷-1,2-二酮(5.0 g, 17.42 mmol) 的 THF (60 mL) 溶液中。在室温下搅拌 10 分钟后, 加入碘甲烷(1.18 mL, 19.2 mmol) 并继续搅拌 18 小时。用水稀释并用 EtOAc 萃取(2×)。将萃取过程中在各层之间所形成的固体过滤。干燥有机部分, 浓缩并将固体合并。将该固体用乙醚研制, 过滤, 然后干燥得到标题化合物(5.20 g, 99%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.59 (m, 2H), 8.30 (d, 1H, *J*=8.8 Hz), 8.17 (dd, 1H, *J*=8.8, 2.2 Hz), 4.01 (s, 3H), 3.48 (t, 2H, *J*=6.8 Hz), 3.41 (t, 2H, *J*=6.4 Hz), 1.85 (m, 4H)。

制备例 40

1-甲基-6-硝基-3-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吲哚

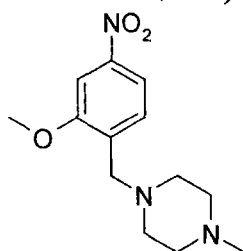


将 1-(1-甲基-6-硝基-1H-吲哚-3-基)-2-吡咯烷-1-基-乙烷-1,2-二酮(5.0 g, 17.4 mmol) 的 THF (20 mL) 溶液用 BH₃.THF (70 mL 1N 的 THF 溶液, 70 mmol) 处理并在室温下搅拌 18 小时。浓缩反应混合物并加入 EtOH (100 mL), 然后加入 5N HCl (20 mL) 并回流 6 小时。浓缩并用 1N NaOH (100 mL) 稀释。用 CH₂Cl₂ 萃取(2×), 然后用 EtOAc 萃取(2×)。合并有机部分, 干燥并浓缩。通过快速色谱纯化, 用 0 - 10% 2N NH₃/MeOH 的 CH₂Cl₂ 溶液洗脱得到标题化合物(2.5 g, 53%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.26 (d, 1H, *J*=2.2 Hz), 7.98 (dd, 1H, *J*=8.8, 1.8 Hz), 7.61 (d, 1H, *J*=8.8 Hz), 7.19 (s,

1H), 3.84 (s, 3H), 2.97 (t, 2H, $J=8.1$ Hz), 2.76 (t, 2H, $J=8.1$ Hz), 2.61 (m, 4H), 1.83 (m, 4H).

制备例 41

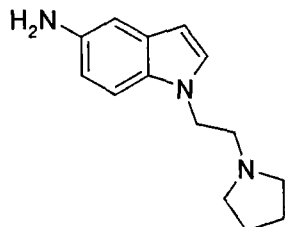
1-(2-甲氧基-4-硝基-苄基)-4-甲基-哌嗪



向含有 2-甲氧基-4-硝基-苯甲醛(1.0 g, 5.5 mmol)的圆底烧瓶或小瓶中加入二氯乙烷(40 mL)、1-甲基哌嗪(1.0 ml, 8.3 mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(3.5 g, 16.5 mmol)。在室温下搅拌过夜。用饱和 NaHCO_3 水溶液终止反应并用 CH_2Cl_2 (1 \times)和 EtOAc (2 \times)萃取。合并有机部分,用 MgSO_4 干燥,过滤并真空浓缩。通过硅胶快速色谱纯化,用 MeOH (0.005% NH_4OH)/ CH_2Cl_2 (5%-10%)梯度洗脱得到标题化合物。MS (ES+) 266.0 (M+1)⁺。¹H NMR(CDCl_3): δ 7.80 (dd, $J = 8$ Hz, 2Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.56 ($J = 8$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.58(s, 2H), 2.52 (br. 4H), 2.45 (br, 2H), 2.28 (s, 3H)。

制备例 42

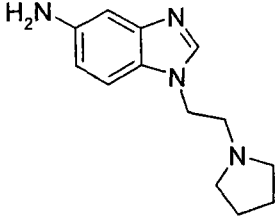
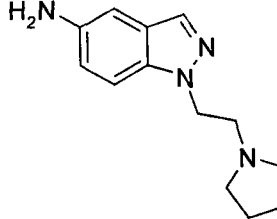
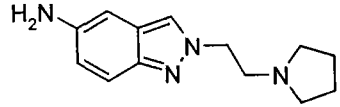
1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吲哚-5-基胺

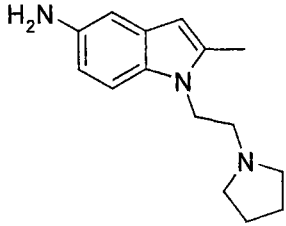
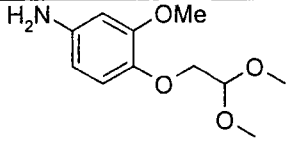
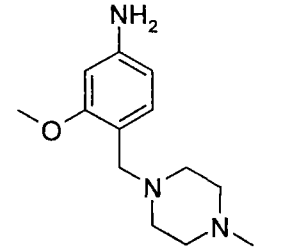
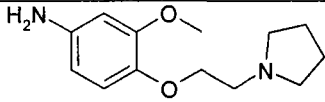
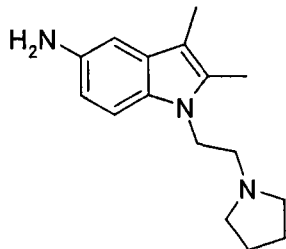
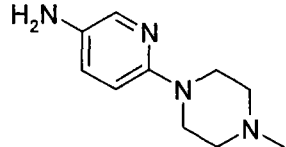
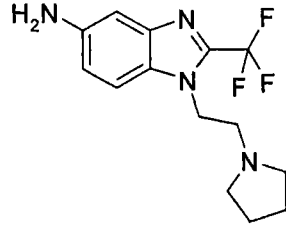


将 5-硝基-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吲哚(375 mg, 1.45 mmol)溶于乙醇(15 mL)并加入 5% Pd/C (149 mg)。将黑色混合物用氢气(1 atm)净化并在氢气氛下搅拌过夜。将该黑色混合物通过 Celite®过滤并将固体用补加的

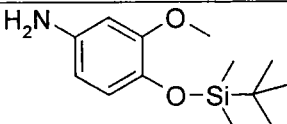
乙醇(~10mL)洗涤。将滤液浓缩得到黄色固体状标题化合物。MS (ES+) 230.2 (M+1)⁺。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ : 7.17 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.05 (d, 1H, J=3.1 Hz), 6.92 (d, 1H, J=2.2Hz), 6.67 (dd, 1H, J=8.3, 2.2Hz), 6.29 (d, 1H, J=3.1 Hz), 4.21 (t, 2H, J=7.5 Hz), 3.37 (s, 2H), 2.86 (t, 2H, J=7.5 Hz), 2.55 (m, 4H), 1.79 (m, 4H)。

基本上按照制备例 42 所述的方法利用前面制得的或可购买的适当的硝基化合物来制得以下化合物: 制备例 43-59。

制备例	产物 (化学名称)	结构	MS (ES+) 和/或 NMR
43	1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-苯并咪唑-5-基胺		231.2 (M+1) ⁺
44	1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-5-基胺		231.2 (M+1) ⁺
45	2-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-2H-咪唑-5-基胺		231.2 (M+1) ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃): δ 7.70 (s, 1H), 7.52 (d, 1H, J = 9.2Hz), 6.78 (dd, 1H, J = 9.2, 2.2Hz), 6.73 (d, 1H, J = 2.2Hz), 4.46 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 3.53 (s, 2H), 3.05 (t, 4H, J = 6.8 Hz), 2.53 (m, 4H)。

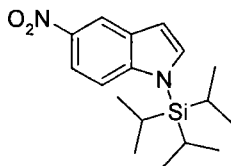
制备例	产物 (化学名称)	结构	MS (ES+) 和/或 NMR
46	2-甲基-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吲哚-5-基胺		244.2 (M+) ⁺
47	4-(2,2-二甲氧基-乙氧基)-3-甲氧基-苯基胺		227.1 (M) ⁺
48	3-甲氧基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基胺		236.1 (M+) ⁺
49	3-甲氧基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基胺		237.3 (M+) ⁺
50	2,3-二甲基-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吲哚-5-基胺		258.3 (M+) ⁺
51	6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基胺		193.3 (M+) ⁺
52	1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-2-三氟甲基-1H-苯并咪唑-5-基胺		299.1 (M+) ⁺

制备例	产物 (化学名称)	结构	MS (ES+) 和/或 NMR
53	1-甲基-3-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吲哚-6-基胺		244.2 (M+1) ⁺ .
54	3-甲氧基-4-三异丙基硅烷基氧基-苯基胺		296.1 (M+1) ⁺
55	4-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-7-基胺		248.2 (M+1) ⁺
56	4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基胺		207.5 (M+1) ⁺
57	3-甲氧基-4-吗啉-4-基-苯基胺		209.3 (M+1) ⁺
58	4-(2,2-二甲氧基-乙氧基)-苯基胺		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 6.76 (m, 2H), 6.21 (m, 2H), 4.68 (t, 1H, J = 5.4 Hz), 3.93 (d, 2H, J = 5.0 Hz), 3.44 (s, 3H), 3.38 (br s, 2H).

制备例	产物 (化学名称)	结构	MS (ES+) 和/或 NMR
59	4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-3-甲氧基-苯基胺		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.65 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 6.30 (d, 1H, $J=2.6$ Hz), 6.21 (dd, 1H, $J=8.4, 2.6$ Hz), 3.79 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.11 (s, 6H).

制备例 60

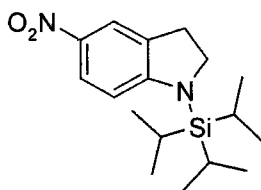
5-硝基-1-三异丙基硅烷基-1H-吲哚



将 5-硝基-1H-吲哚(5.00 g, 30.8 mmol)溶于 DMF (100 mL)并用 NaH (1.62 g, 40.5 mmol)处理。将该混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后加入三异丙基-甲硅烷基-三氟甲磺酸酯(9.15 mL, 33.9 mmol)。将该混合物继续搅拌 2 小时, 然后用水(100 mL)和 1N HCl (40 mL)洗涤, 然后用 EtOAc 萃取 (3X100mL)。合并有机溶液并用水(2X50mL)和盐水(50mL)洗涤。干燥, 过滤并浓缩有机溶液, 将粗产物通过快速色谱纯化, 用 100% 己烷-20% EtOAc/己烷线性梯度洗脱得到澄清黄色油状标题化合物(6.30g, 64%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.56 (d, 1H, $J=2.6$ Hz), 8.05 (dd, 1H, $J=9.0, 2.4$ Hz), 7.51 (d, 1H, $J=9.2\text{Hz}$), 7.38 (d, 1H, $J=3.1$ Hz), 6.78 (d, 1H, $J=3.5$ Hz), 1.74-1.66 (m, 3H), 1.14 (d, 18H, $J=7.9$ Hz)。

制备例 61

5-硝基-1-三异丙基硅烷基-2,3-二氢-1H-吲哚

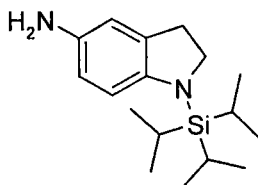


基本上按照制备例 60 所述的方法用 5-硝基吲哚制得该标题化合物。
MS (ES+) 320.1 (M)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.95 (dd, 1H, *J*=8.8, 2.6 Hz), 7.92-7.90 (m, 1H), 6.56 (d, 1H, *J*=9.2Hz), 3.86 (t, 2H, *J*=8.8 Hz), 3.08 (t, 2H, *J*=8.8 Hz), 1.46 (m, 3H), 1.14 (d, 18H, *J*=7.5 Hz).

基本上按照制备例 42 所述的方法制得以下化合物：制备 62-65。

制备例 62

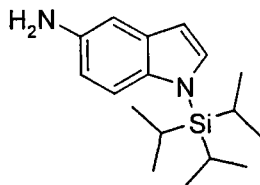
1-三异丙基硅烷基-2,3-二氢-1H-吲哚-5-基胺



MS (ES+) 290.2 (M)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.62-6.27 (m, 3H), 3.66 (s, 2H), 2.89 (s, 2H), 1.45-1.33 (m, 3H), 1.10 (d, 18H, *J*=7.5 Hz).

制备例 63

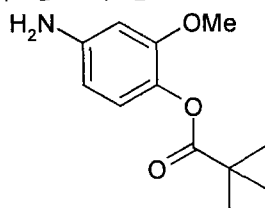
1-三异丙基硅烷基-1H-吲哚-5-基胺



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.29 (d, 1H, *J*=8.8 Hz), 7.16 (d, 1H, *J*=3.1 Hz), 6.92 (d, 1H, *J*=2.6 Hz), 6.59 (dd, 1H, *J*=8.8, 2.2Hz), 6.43 (d, 1H, *J*=3.1 Hz), 1.69-1.61 (m, 3H), 1.12 (d, 18H, *J*=7.5 Hz).

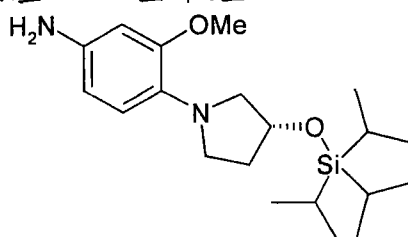
制备例 64

2,2-二甲基-丙酸 4-氨基-2-甲氧基-苯基酯



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.76 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 6.25 (dd, $J=8.8, 2.2$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.34 (s, 9H).

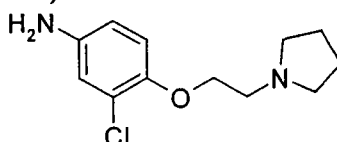
制备例 65

(R)-3-甲氧基-4-(3-三异丙基硅烷基氧基-吡咯烷-1-基)-苯基胺

将*(R)*-1-(2-甲氧基-4-硝基-苯基)-3-三异丙基硅烷基氧基-吡咯烷(12 g, 30.4 mmol)溶于 EtOH (200 mL) 并加入 5% Pd/C (1.26 g)。将该黑色混合物用氢气(1 atm)净化并在氢气氛下于室温及 60 psi 下搅拌过夜。将该黑色混合物通过 Celite® 过滤, 将固体用补加的 EtOH (100 mL) 洗涤。浓缩滤液得到深棕色油状标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.76 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 6.31 (d, 1H, $J=2.6$ Hz), 6.25 (dd, 1H, $J=8.8, 2.6$ Hz), 3.74 (s, 3H), 1.34 (s, 9H)。注意: 该标题化合物迅速分解。使用后将该化合物立即储存在冰箱中。MS (ES+) 365.2 (M+1)⁺。

制备例 66

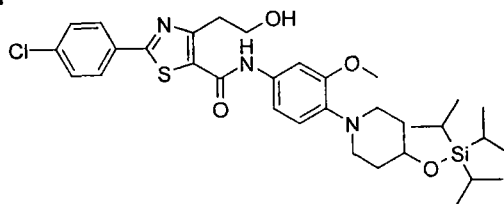
3-氯-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基胺



将硼氢化钠(0.58 g, 15.26 mmol)加入到 1-[2-(2-氯-4-硝基-苯氧基)-乙基]-吡咯烷(0.83 g, 3.07 mmol)和 $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1.45 g, 6.12 mmol)的 MeOH (20 mL)溶液中。在室温下搅拌 2 小时并加入 10% NH_4OH 溶液。用 CH_2Cl_2 萃取, 然后用 EtOAc 萃取, 合并有机部分, 干燥并浓缩。通过快速色谱纯化, 用 0 - 10% 2N NH_3/MeOH 的 CH_2Cl_2 溶液洗脱得到标题化合物(0.5 g, 69%)。MS (ES+) 241.2 (M+1)+。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.78 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 6.72 (d, 1H, $J=3.1$ Hz), 6.51 (dd, 1H, $J=8.4, 3.1$ Hz), 4.07 (t, 2H, $J=6.2$ Hz), 3.47 (s, 2H), 2.90 (t, 2H, $J=6.2$ Hz), 2.64 (m, 4H), 1.79 (m, 4H)。

制备例 67

2-(4-氯-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-噻唑-5-甲酸[3-甲氧基-4-(4-三异丙基硅烷基氧基-哌啶-1-基)-苯基]-酰胺



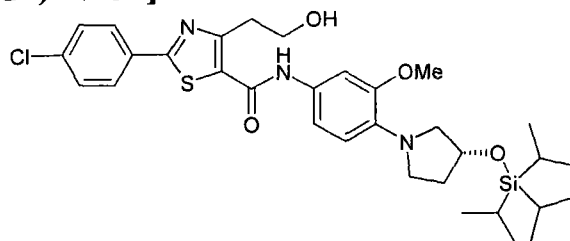
将 1-(2-甲氧基-4-硝基-苯基)-4-三异丙基硅烷基氧基-哌啶(1.53g, 3.74 mmol)溶于 THF (30 mL)并加入 5% Pd/C, 然后将该浆液在室温下于氢气氛下搅拌 3 小时。将该黑色混合物通过 Celite® 垫过滤, 真空浓缩滤液得到 3-甲氧基-4-(4-三异丙基硅烷基氧基-哌啶-1-基)-苯基胺(1.42 g, 100%), 其可直接使用。

将以上 3-甲氧基-4-(4-三异丙基硅烷基氧基-哌啶-1-基)-苯基胺(1.41 g, 3.72 mmol)溶于 CH_2Cl_2 并加入三甲基铝溶液(2.0M 的己烷溶液, 2.25 mL, 4.50 mmol)。将该溶液在室温下搅拌 1 小时, 然后加入固体 2-(4-氯-苯基)-6,7-二氢-吡喃并[4,3-d]噻唑-4-酮(1.01 g, 3.80 mmol)并在室温下继续搅拌过夜。用饱和 Rochelle 盐溶液(15 mL)小心地终止反应并在室温下搅拌 1 小时。将该混合物用 CH_2Cl_2 萃取(3 × 20mL)。将所有有机溶液合并, 干燥, 过滤并真空浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化, 用 2N NH_3/MeOH 的 CH_2Cl_2 溶液梯度洗脱得到固体状标题化合物(1.00 g, 42%)。MS (ES+) 644.0

(M+1)⁺, (ES-) 642.3 (M-1)⁻. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.76 (s, 1H), 8.00 (d, 2H, *J*=8.4 Hz), 7.60 (d, 2H, *J*=8.8 Hz), 7.35 (d, 1H, *J*=2.2Hz), 7.13 (dd, 1H, *J*=8.8, 2.2Hz), 6.88 (d, 1H, *J*=8.8 Hz), 5.78 (t, 1H, *J*=4.4 Hz), 3.94-3.86 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.21-3.13 (m, 4H), 2.78-2.70 (m, 2H), 1.93-1.85 (m, 2H), 1.67-1.57 (m, 2H), 1.06-1.04 (m, 21H).

制备例 68

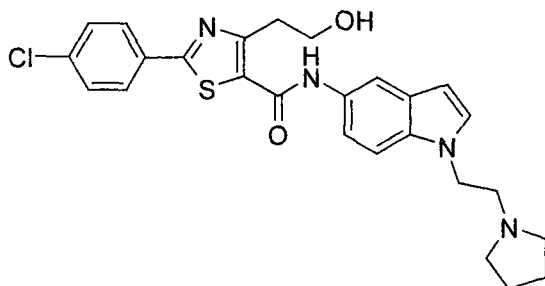
(*R*)-2-(4-氯-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-噻唑-5-甲酸[3-甲氧基-4-(3-三异丙基硅烷基氧基-吡咯烷-1-基)-苯基]-酰胺



向烘箱干燥的圆底烧瓶中加入(*R*)-3-甲氧基-4-(3-三异丙基硅烷基氧基-吡咯烷-1-基)-苯基胺(750 mg, 2.05 mmol),用氮气净化并用 CH₂Cl₂ (11 mL) 稀释。通过注射器滴加三甲基铝(2M 的己烷溶液, 1.03 mL, 2.05 mmol)并在室温下搅拌 20 分钟。将固体 2-(4-氯-苯基)-6,7-二氢-吡喃并[4,3-d]噻唑-4-酮(364 mg, 1.37 mmol)加入到反应混合物中并在室温下搅拌过夜。将反应混合物吸附到硅胶上并通过硅胶快速色谱纯化,用 EtOAc/己烷(0-100%) 梯度洗脱得到标题化合物(1.02 g, 73%)。MS (ES⁺) 630.1 (M+1)⁺. ¹H NMR (CDCl₃): δ 9.88 (bs, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.48 (bs, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.69 (bs, 1H), 4.60-4.52 (m, 1H), 4.19-4.11 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.69-3.58 (m, 1H), 3.39-3.29 (m, 1H), 3.26 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.20-3.02 (m, 2H), 2.21-2.08 (m, 1H), 1.93-1.83 (m, 1H), 1.59 (bs, 1H), 1.12-0.95 (m, 21H).

制备例 69

2-(4-氯-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-噻唑-5-甲酸[1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吲哚-5-基]-酰胺

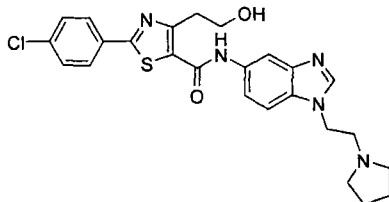


将 1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吲哚-5-基胺(247 mg, 1.08 mmol)溶于 CH_2Cl_2 (5 mL), 冷却至 0°C 并用三甲基铝的溶液(2.0 M 的己烷溶液, 0.7 mL, 1.40 mmol)处理。将该溶液在 0°C 下搅拌 15 分钟, 然后在室温下搅拌 30 分钟。加入 2-(4-氯-苯基)-6,7-二氢-吡喃并[4,3-d]噻唑-4-酮(272 mg, 1.02 mmol)并将反应液在室温下搅拌过夜。将该混合物用饱和 Rochelles 盐溶液(5 mL)小心地终止反应并在室温下搅拌 1 小时。用补加的饱和 Rochelles 盐溶液(10 mL)稀释并用 CH_2Cl_2 萃取(3×20 mL)。将有机部分合并, 干燥, 过滤并真空浓缩。将粗品固体用二乙醚研制得到白色粉末状标题化合物(400 mg, 75%)。MS (ES⁺) 495.1 (M+1)⁺ MS (ES⁻) 493.2 (M-1)⁻。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.78 (s, 1H), 8.01 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.92 (s, 1H), 7.60 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.46 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.40 (d, 1H, *J* = 3.1 Hz), 7.34 (dd, 1H, *J* = 8.8, 1.8 Hz), 6.41 (d, 1H, *J* = 3.1 Hz), 5.84 (m, 1H), 4.26 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 3.91 (q, 2H, *J* = 5.3 Hz), 3.21 (t, 2H, *J* = 5.9 Hz), 2.78 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz), 2.46 (s, 4H), 1.65 (m, 4H)。

基本上按照制备例 69 所述的方法制得以下化合物: 制备例 70-88。制备例 82 利用 4-甲基-*N*²-(2-吗啉-4-基-乙基)喹啉-2,6-二胺(Krahler, S. E.; Burger, A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1941, 63 2367-71)制得。

制备例 70

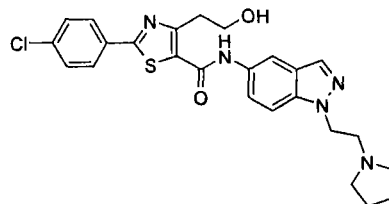
2-(4-氯-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-噻唑-5-甲酸[1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-苯并咪唑-5-基]-酰胺



MS (ES+) 496.0 (M+1)⁺, (ES-) 494.2 (M-1)⁻.

制备例 71

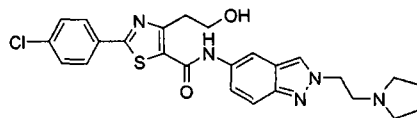
2-(4-氯-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-噻唑-5-甲酸[1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吡啶-5-基]-酰胺



MS (ES+) 496.0 (M+1)⁺, (ES-) 494.2 (M-1)⁻.

制备例 72

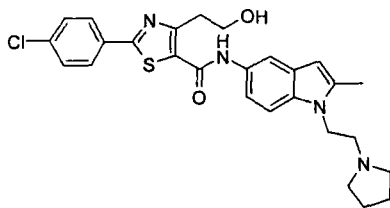
2-(4-氯-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-噻唑-5-甲酸[2-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-2H-吡啶-5-基]-酰胺



MS (ES+) 496.0 (M+1)⁺, (ES-) 494.2 (M-1)⁻.

制备例 73

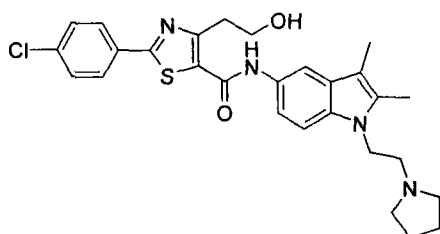
2-(4-氯-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-噻唑-5-甲酸[2-甲基-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吡啶-5-基]-酰胺



MS (ES+) 509.0 (M+1)⁺, (ES-) 507.0 (M-1)⁻.

制备例 74

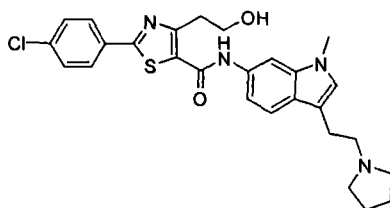
2-(4-氯-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-噻唑-5-甲酸[2,3-二甲基-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吲哚-5-基]-酰胺



MS (ES+) 523.1 (M+1)⁺.

制备例 75

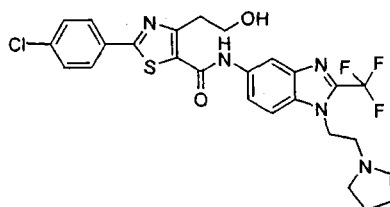
2-(4-氯-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-噻唑-5-甲酸[1-甲基-3-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吲哚-6-基]-酰胺



MS (ES+) 509.1 (M+1)⁺.

制备例 76

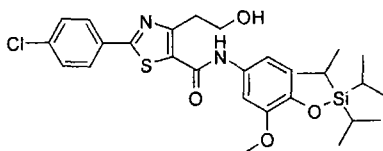
2-(4-氯-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-噻唑-5-甲酸[1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-2-三氟甲基-1H-苯并咪唑-5-基]-酰胺



MS (ES+) 564.1 (M+1)⁺.

制备例 77

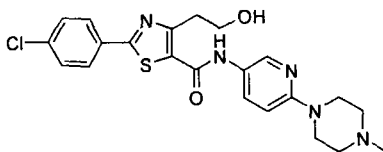
2-(4-氯-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-噻唑-5-甲酸(3-甲氧基-4-三异丙基硅烷基氧基-苯基)-酰胺



MS (ES+) 561.1 (M+1)⁺.

制备例 78

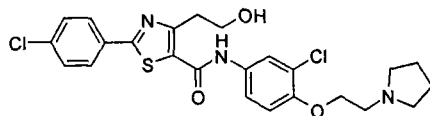
2-(4-氯-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-噻唑-5-甲酸[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-酰胺



MS (ES+) 458.0 (M+1)⁺.

制备例 79

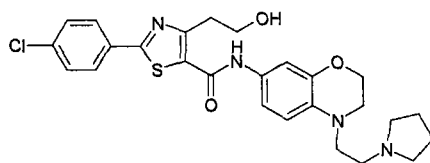
2-(4-氯-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-噻唑-5-甲酸[3-氯-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-酰胺



MS (ES+) 506.0 (M+1)⁺.

制备例 80

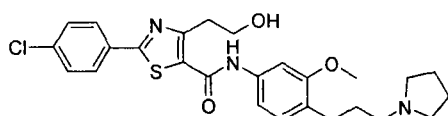
2-(4-氯-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-噻唑-5-甲酸[4-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-7-基]-酰胺



MS (ES+) 513.0 (M+1)⁺, (ES-) 511.2 (M-1)⁻.

制备例 81

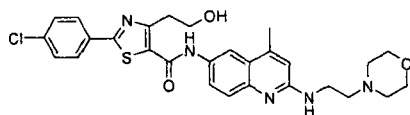
2-(4-氯-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-噻唑-5-甲酸[3-甲氧基-4-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-苯基]-酰胺



MS (ES+) 500.4 (M+1)⁺.

制备例 82

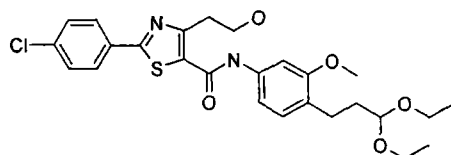
2-(4-氯-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-噻唑-5-甲酸[4-甲基-2-(2-吗啉-4-基-乙基氨基)-喹啉-6-基]-酰胺



MS (ES+) 552.1 (M+1)⁺.

制备例 83

2-(4-氯-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-噻唑-5-甲酸[4-(3,3-二乙氧基-丙基)-3-甲氧基-苯基]-酰胺

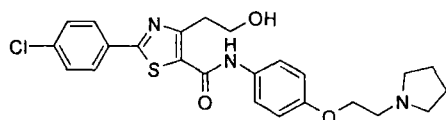


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.99 (s, 1H), 7.85 (d, 2H, *J*=8.8 Hz), 7.54 (d, 1H, *J*=1.8 Hz), 7.41 (d, 2H, *J*=8.3 Hz), 7.04 (d, 1H, *J*=7.9 Hz), 6.87 (dd, 1H, *J*=8.1, 2.0 Hz), 4.50 (t, 1H, *J* = 5.9 Hz), 4.19 (t, 2H, *J*=5.3 Hz), 3.82 (s, 3H),

3.69-3.60 (m, 2H), 3.53-3.45 (m, 2H), 3.29 (t, 2H, $J=5.3$ Hz), 2.62 (t, 2H, $J=7.9$ Hz), 1.91-1.81 (m, 2H), 1.23-1.17 (m, 6H).

制备例 84

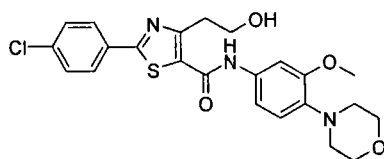
2-(4-氯-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-噻唑-5-甲酸[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-酰胺



MS (ES+) 472.0 (M+1)⁺, 470.0 (M-1)⁻.

制备例 85

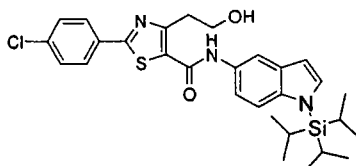
2-(4-氯-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-噻唑-5-甲酸(3-甲氧基-4-吗啉-4-基-苯基)-酰胺



MS (ES+) 474.0 (M+1)⁺, (ES-) 472.3 (M-1)⁻.

制备例 86

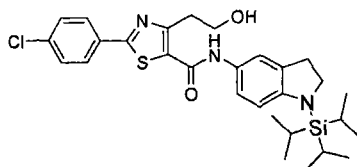
2-(4-氯-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-噻唑-5-甲酸(1-三异丙基硅烷基-1H-吡啶-5-基)-酰胺



MS (ES+) 554.1 (M+1)⁺, 552.3 (M-1)⁻.

制备例 87

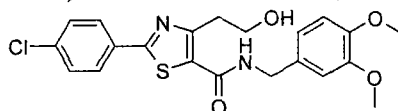
2-(4-氯-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-噻唑-5-甲酸(1-三异丙基硅烷基-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基)-酰胺



MS (ES+) 556.0 (M+1)⁺.

制备例 88

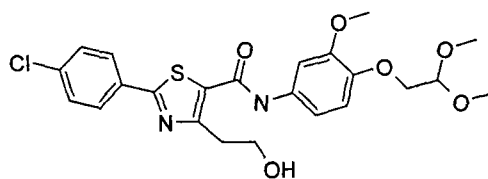
2-(4-氯-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-噻唑-5-甲酸 3,4-二甲氧基-苄基酰胺



MS (ES+) 433.0 (M+1)⁺, MS (ES-) 431.0 (M-1)⁻. ¹H NMR(CDCl₃): δ 9.13 (t, 1H, *J*=5.7 Hz), 7.96 (d, 2H, *J*=8.8 Hz), 7.58 (d, 2H, *J*=8.8 Hz), 6.94 (d, 1H, *J*=1.8 Hz), 6.91 (d, 1H, *J*=7.9 Hz), 6.85 (dd, 1H, *J*=8.4, 1.8 Hz), 5.29 (t, 1H, *J*=4.6 Hz), 4.40 (d, 2H, *J*=5.7 Hz), 3.82-3.76 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.15 (t, 2H, *J*=6.2Hz).

制备例 89

2-(4-氯-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-噻唑-5-甲酸[4-(2,2-二甲氧基-乙氧基)-3-甲氧基-苄基]-酰胺



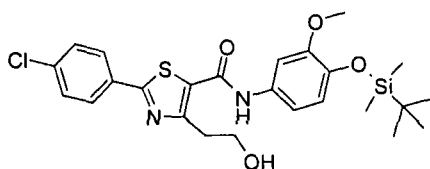
方法 1: 向烘箱干燥的圆底烧瓶中加入 4-(2,2-二甲氧基-乙氧基)-3-甲氧基-苄基胺(0.65 g, 2.88 mmol), 用氮气净化并用甲苯(5 mL)稀释。通过注射器滴加三甲基铝(2 M 的己烷溶液, 1.44 mL, 2.88 mmol)并在室温下搅拌 5 分钟。加入 2-(4-氯-苯基)-6,7-二氢-吡喃并[4,3-d]噻唑-4-酮(0.51g, 1.91 mmol)的甲苯(20 mL)溶液, 连接回流冷凝器并在 80°C 的油浴中搅拌过夜。冷却至室温并加入 1N HCl, 用 EtOAc 萃取(3×)。将合并的有机部分用 MgSO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。通过硅胶快速色谱纯化, 用 EtOAc/己烷(20%-70%) 梯度洗脱得到标题化合物(0.78 g, 83%)。精确质量= 492.1, MS (ES+) 493.4

$(M+1)^+$. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 9.91 (s, 1H), 7.88 (dt, $J = 8.5, 2.2\text{Hz}$, 2H), 7.57 (ap d, 1H), 7.42 (dt, $J = 8.5, 2.2\text{Hz}$, 2H), 6.94 (dd, $J = 8.8, 2.4\text{ Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 1H), 4.75 (t, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 4.22 (t, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H), 4.03 (d, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.46 (s, 6H), 3.31 (t, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H).

基本上按照制备例 89, 方法 1 所述的方法制得下列化合物: 制备 90 和 91.

制备例 90

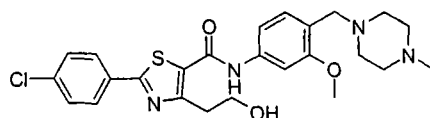
2-(4-氯-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-噻唑-5-甲酸[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-3-甲氧基-苯基]-酰胺



精确质量 518, 质谱(ES) 519.3 $(M+1)^+$.

制备例 91

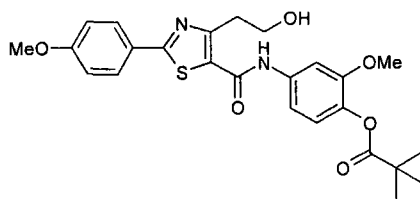
2-(4-氯-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-噻唑-5-甲酸[3-甲氧基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-酰胺



精确质量: 500.0, MS(ES+): 501.3 $(M+1)^+$.

制备例 92

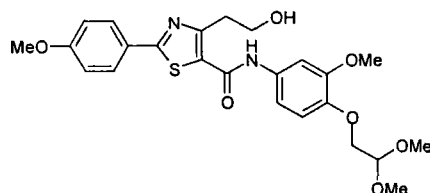
2,2-二甲基-丙酸 4-[[4-(2-羟基-乙基)-2-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-5-羰基]-氨基]-2-甲氧基-苯基酯



方法 2: 基本上按照制备例 89, 方法 1 所述的方法制得该标题化合物, 所不同的是将反应混合物在室温下反应过夜。将反应混合物用 1N HCl (20 mL) 终止反应并用 CH_2Cl_2 萃取(3 \times 10 mL)。将合并的有机部分用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶快速色谱纯化, 用 EtOAc/己烷(20%-70%)梯度洗脱得到标题化合物。MS (ES+) 485.2 (M+1)⁺。¹H NMR (CDCl_3): δ 10.01 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 2H), 7.70 (d, $J = 1.8\text{ Hz}$, 1H), 6.95 (dd, $J = 8.4, 2.2\text{Hz}$, 2H), 6.92 (d, $J = 1.8\text{ Hz}$, 1H), 6.91 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1H), 4.18 (t, $J = 5.3\text{ Hz}$, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.29 (t, $J = 5.3\text{ Hz}$, 2H), 1.36 (s, 9H)。

制备例 93

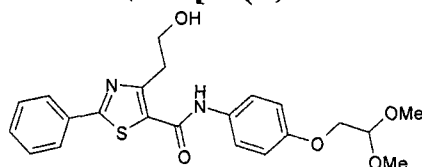
4-(2-羟基-乙基)-2-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-5-甲酸[4-(2,2-二甲氧基-乙氧基)-3-甲氧基-苯基]-酰胺



方法 3: 基本上按照制备例 89, 方法 1 所述的方法制得该标题化合物, 所不同的是在室温下反应过夜。将反应混合物冷却并加入 1N NaOH (25 mL), 用 EtOAc 萃取(3 \times 10 mL)。将从分配的水层/有机层所产生的固体沉淀过滤得到浅黄色粉末状标题化合物。MS (ES+) 489.2 (M+1)⁺。¹H NMR ($d_4\text{-MeOH}$): δ 7.92 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 2H), 7.44 (d, $J = 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.11 (dd, $J = 8.8, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 2H), 6.95 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 1H), 4.70 (t, $J = 5.3\text{ Hz}$, 1H), 4.05 (t, $J = 5.3\text{ Hz}$, 2H), 3.99 (d, $J = 5.3\text{ Hz}$, 2H), 3.86 (d, $J = 4.4\text{ Hz}$, 6H), 3.44 (s, 6H), 3.25 (t, $J = 5.7\text{ Hz}$, 2H)。

制备例 94

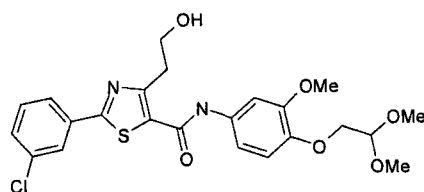
4-(2-羟基-乙基)-2-苯基-噻唑-5-甲酸[4-(2,2-二甲氧基-乙氧基)-苯基]-酰胺



方法 4: 基本上按照制备例 89, 方法 1 所述的方法利用 4-(2,2-二甲氧基-乙氧基)-苯基胺(385 mg, 1.95 mmol)和 2-苯基-6,7-二氢-吡喃并[4,3-d]噻唑-4-酮(300 mg, 1.30 mmol)制得该标题化合物。将该反应混合物在 70 °C 下加热 1 小时(不需要回流冷凝器)。将反应混合物冷却并加入水(20 mL), 然后用 EtOAc 萃取(3 × 10 mL)。将有机层用 Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。用硅胶色谱纯化, 用 0-100% EtOAc 的己烷溶液洗脱得到浅棕色固体状标题化合物。MS (ES⁺) 429.2 (M+1)⁺, (ES⁻) 427.2 (M-1)⁻。

制备例 95

2-(3-氯-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-噻唑-5-甲酸[4-(2,2-二甲氧基-乙氧基)-3-甲氧基-苯基]-酰胺



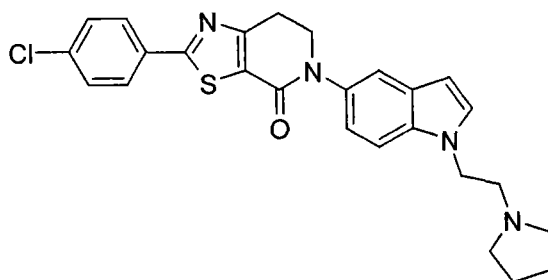
方法 5: 基本上按照制备例 89, 方法 1 所述的方法利用下面的另一种后处理方法制得该标题化合物。用 1N NaOH 稀释并用 EtOAc 萃取(3 × 10 mL)。用 Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。加入最少量的 CH₂Cl₂ 以萃取颜色, 然后加入己烷以得到固体沉淀。将固体通过真空过滤收集。将该固体用己烷洗涤得到标题化合物。MS (ES⁺) 493.2 (M+1)⁺。

基本上按照制备例 95, 方法 5 所述的方法制得下列化合物: 制备例 96-98。

制备例	产物 (化学名称)	结构	MS (ES+)
96	4-(2-羟基-乙基)-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-甲酸 [4-(2,2-二甲氧基-乙氧基)-3-甲氧基-苯基]-酰胺		527.2 (M+) ⁺
97	2-(2,4-二氯-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-噻唑-5-甲酸 [4-(2,2-二甲氧基-乙氧基)-3-甲氧基-苯基]-酰胺		527 (M+) ⁺
98	2-(4-氟-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-噻唑-5-甲酸 [4-(2,2-二甲氧基-乙氧基)-3-甲氧基-苯基]-酰胺		477.2 (M+) ⁺

实施例 1

2-(4-氯-苯基)-5-[1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吲哚-5-基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



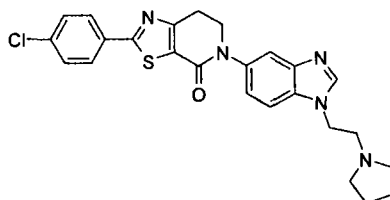
方法 1: 将 2-(4-氯-苯基)-4-(4-羟基-乙基)-噻唑-5-甲酸[1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吲哚-5-基]-酰胺(390 mg, 0.79 mmol)溶于 THF (8.0 mL)并冷却至 0°C。将该溶液用三丁基磷(0.255 mL, 1.03 mmol)和偶氮二甲酸二异丙酯(0.205 mL, 1.04 mmol)处理。将该溶液升温至室温并搅拌过夜。将该溶液用 EtOAc (50 mL)稀释并用水(25 mL)和盐水(25 mL)洗涤。将有机部分干

燥, 过滤并真空浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化, 用 8% 2N NH₃/MeOH 的 CHCl₃ 溶液洗脱得到泡沫。将该泡沫用乙醚研制得到黄色固体状标题化合物 (289 mg, 77%)。MS (ES+) 477.4 (M+1)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.06 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.62 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.44 (d, 1H, *J* = 3.1 Hz), 7.13 (dd, 1H, *J* = 8.8, 2.2Hz), 6.43 (d, 1H, *J* = 3.1 Hz), 4.29 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz), 4.11 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz), 3.29 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz), 2.80 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz), 2.49 (m, 4H), 1.66 (m, 4H)。

基本上按照实施例 1, 方法 1 所述的方法利用适当的中间体 4-羟基-乙基-噻唑制得实施例 2-13 和制备例 99-106。

实施例 2

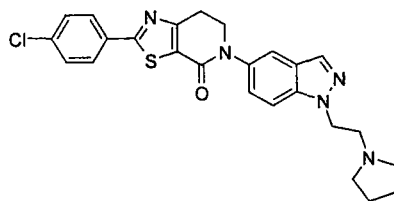
2-(4-氯-苯基)-5-[1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-苯并咪唑-5-基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



MS (ES+) 478.4 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.03 (s, 1H), 7.93 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.72 (d, 1H, *J* = 1.8 Hz), 7.43-7.46 (m, 3H), 7.34-7.38 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.18 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz), 3.32 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz), 2.99 (s, 2H), 2.61 (s, 4H), 1.82 (s, 4H)。

实施例 3

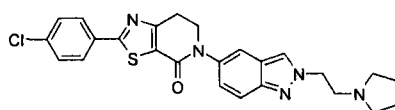
2-(4-氯-苯基)-5-[1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-5-基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



MS (ES⁺) 478.4 (M+1)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.98 (s, 1H), 7.93 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.65 (d, 1H, *J* = 1.3 Hz), 7.48 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 7.44 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.39 (dd, 1H, *J* = 9.0, 2.0 Hz), 4.55 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 4.16 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz), 3.32 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz), 3.01 (t, 2H, *J* = 7.3 Hz), 2.58 (s, 4H), 1.78 (m, 4H).

实施例 4

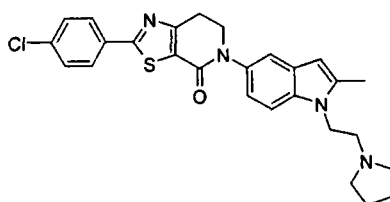
2-(4-氯-苯基)-5-[2-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-2H-咪唑-5-基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



MS (ES⁺) 478.4 (M+1)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.42 (d, 1H, *J* = 0.9 Hz), 8.06 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.67-7.69 (m, 1H), 7.60-7.64 (m, 3H), 7.25 (dd, 1H, *J* = 9.0, 2.0 Hz), 4.54 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz), 4.14 (t, 2H, *J* = 6.8 Hz), 3.28 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz), 2.97 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz), 2.47 (s, 4H), 1.65 (m, 4H).

实施例 5

2-(4-氯-苯基)-5-[2-甲基-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-咪唑-5-基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮

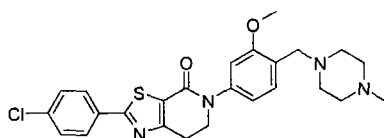


MS (ES⁺) 491.1 (M+1)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.05 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz), 7.62 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.37-7.42 (m, 2H), 7.06 (d, 1H, *J* = 8.3

Hz), 6.22 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.09 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 3.27 (s, 2H), 2.69 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.69 (s, 4H), 1.69 (s, 4H).

实施例 6

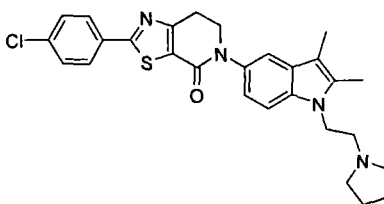
2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



MS (ES⁺) 483.3 (M+1)⁺. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.92 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 8.0$ Hz, 1.8 Hz, 1H), 4.11 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.28 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.62-2.44 (m, 8H), 2.29 (s, 3H).

实施例 7

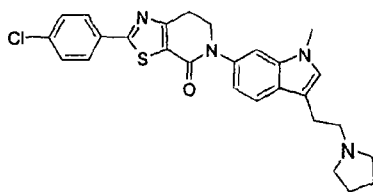
2-(4-氯-苯基)-5-[2,3-二甲基-1-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吲哚-5-基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



MS (ES⁺) 505 (M+1)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.94 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.44 (m, 3H), 7.27 (d, 1H, $J = 10.1$ Hz), 7.10 (dd, 1H, $J = 8.6, 2.0$ Hz), 4.24 (brs, 2H), 4.15 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz), 3.31 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz), 2.77 (brs, 2H), 2.63 (brs, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.85 (brs, 4H).

实施例 8

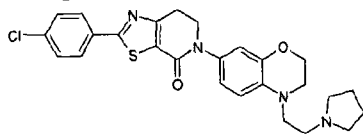
2-(4-氯-苯基)-5-[1-甲基-3-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吲哚-6-基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



MS (ES+) 491.1 (M+1)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.93 (d, 2H, *J*=8.3 Hz), 7.63 (d, 1H, *J*=8.3 Hz), 7.45 (d, 2H, *J*=8.3 Hz), 7.29 (s, 1H), 7.04 (d, 1H, *J*=8.3 Hz), 6.92 (s, 1H), 4.17 (t, 2H, *J*=7.0 Hz), 3.72 (s, 3H), 3.32 (t, 2H, *J*=6.8 Hz), 2.99 (t, 2H, *J*=8.1 Hz), 2.78 (t, 2H, *J*=8.1 Hz), 2.63 (m, 4H), 1.84 (m, 4H).

实施例 9

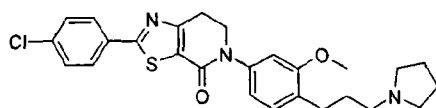
2-(4-氯-苯基)-5-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-7-基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



MS (ES+) 495.0 (M+1)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.03 (d, 2H, *J*=8.4 Hz), 7.61 (d, 2H, *J*=8.4 Hz), 6.78 (dd, 1H, *J*=8.6, 2.4 Hz), 6.73-6.67 (m, 2H), 4.16 (t, 2H, *J*=4.0 Hz), 3.99 (t, 2H, *J*=7.0 Hz), 3.42-3.37 (m, 4H), 3.22 (t, 2H, *J*=7.0 Hz), 2.61 (t, 2H, *J*=6.8 Hz), 2.52-2.47 (m, 4H), 1.68 (s, 4H).

实施例 10

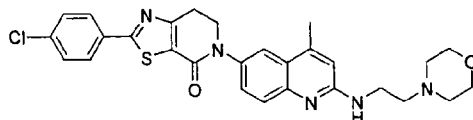
2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



MS (ES+) 482.0 (M+1)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.93 (d, 2H, *J*=8.3 Hz), 7.45 (d, 2H, *J*=7.9 Hz), 7.16 (d, 1H, *J*=7.9 Hz), 6.89 (d, 1H, *J*=1.8 Hz), 6.82 (dd, 1H, *J*=7.9, 2.2 Hz), 4.12 (t, 2H, *J*=6.8 Hz), 3.82 (s, 3H), 3.29 (t, 2H, *J*=7.0 Hz), 2.65 (t, 2H, *J*=7.7 Hz), 2.54 (s, 6H), 1.87-1.77 (m, 6H).

实施例 11

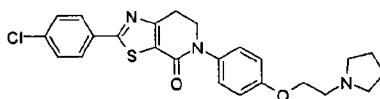
2-(4-氯-苯基)-5-[4-甲基-2-(2-吗啉-4-基-乙基氨基)-喹啉-6-基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



MS (ES⁺) 534.0 (M+1)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.07 (d, 2H, *J*=8.3 Hz), 7.71 (s, 1H), 7.63 (d, 2H, *J*=8.3 Hz), 7.49 (s, 2H), 6.84 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.18 (t, 2H, *J*=6.8 Hz), 3.59 (t, 4H, *J*=4.4 Hz), 3.54-3.48 (m, 2H), 3.35-3.28 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.44 (m, 7H).

实施例 12

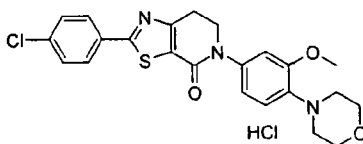
2-(4-氯-苯基)-5-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



MS (ES⁺) 454.0 (M+1)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.93 (d, 2H, *J*=8.8 Hz), 7.45 (d, 2H, *J*=8.8 Hz), 7.25 (d, 2H, *J*=8.8 Hz), 6.96 (d, 2H, *J*=8.8 Hz), 4.15 (t, 2H, *J*=5.7 Hz), 4.08 (t, 2H, *J*=7.0 Hz), 3.28 (t, 2H, *J*=6.8 Hz), 2.94 (s, 2H), 2.67 (s, 4H), 1.83 (s, 4H).

实施例 13

2-(4-氯-苯基)-5-(3-甲氧基-4-吗啉-4-基-苯基)-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮, 盐酸盐

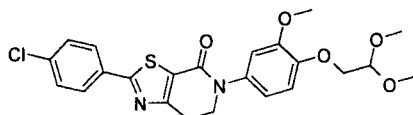


通过将 2-(4-氯-苯基)-5-(3-甲氧基-4-吗啉-4-基-苯基)-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(273 mg, 0.599 mmol)与 MeOH (4 mL)混合然后加入 1.0M HCl/乙醚(0.7 mL, 0.70 mmol)溶液来制得游离碱的盐酸盐。将所有固

体溶解后,将该溶液在 -20°C 下冷却4天。通过过滤收集形成的白色沉淀物,用乙醚洗涤,然后真空干燥得到白色固体状标题化合物(275 mg, 57%)。MS (ES⁺) 456.0 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.05 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.62 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.18 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.10 (t, 2H, $J=7.0$ Hz), 3.86-3.80 (m, 7H), 3.27 (t, 2H, $J=7.0$ Hz), 3.20-3.12 (m, 4H)。

制备例 99

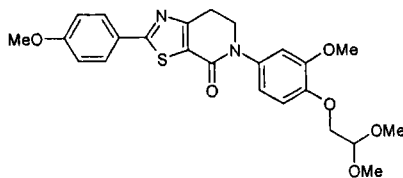
2-(4-氯-苯基)-5-[4-(2,2-二甲氧基-乙氧基)-3-甲氧基-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-4-酮



精确质量= 474.1, MS (ES⁺) 475.2 (M+1)⁺。¹H NMR (CDCl₃): δ 7.93 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.97-6.93 (m, 2H), 6.83 (dd, $J=8.5, 2.5$ Hz, 1H), 4.76 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 4.09 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.06 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.46 (s, 6H), 3.29 (t, $J=7.0$ Hz, 2H)。

制备例 100

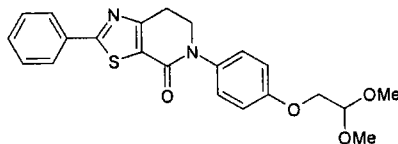
5-[4-(2,2-二甲氧基-乙氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-甲氧基-苯基)-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-4-酮



MS (ES⁺) 471.3 (M+1)⁺。¹H NMR (CDCl₃): δ 8.01 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 6.96-6.99 (m, 2H), 6.81-6.87 (m, 1H), 4.76 (t, $J=5.3$ Hz, 1H), 4.09 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.06 (d, $J=5.3$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.46 (s, 6H), 3.34 (t, $J=7.0$ Hz, 2H)。

制备例 101

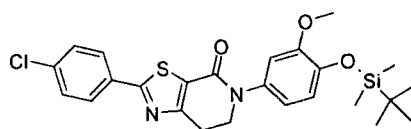
5-[4-(2,2-二甲氧基-乙氧基)-苯基]-2-苯基-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



MS (ES+) 411.2 (M+1)⁺. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.02 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.52-7.49 (m, 3H), 7.31 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.77 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.12 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.06 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.50 (s, 6H), 3.33 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H).

制备例 102

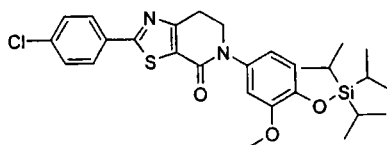
5-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氯-苯基)-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



精确质量 = 500.1, MS (ES+) 501.3 (M+1)⁺. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.93 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 4.09 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.00 (s, 9H), 0.17 (s, 6H).

制备例 103

2-(4-氯-苯基)-5-(3-甲氧基-4-三异丙基硅烷基氧基-苯基)-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮

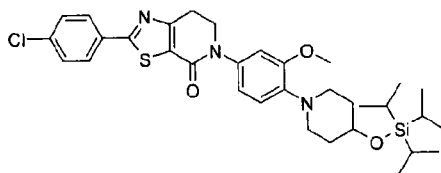


MS (ES+) 543.4 (M+1)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.92 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.43 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 6.86 (m, 2H), 6.72 (dd, 1H, *J* = 8.4, 2.6 Hz), 4.07

(t, 2H, $J=6.8$ Hz), 3.78 (s, 3H), 3.26 (t, 2H, $J=6.8$ Hz), 1.23 (m, 3H), 1.08 (d, 18H, $J=7.5$ Hz)。

制备例 104

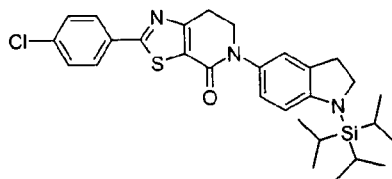
2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(4-三异丙基硅烷基氧基-哌啶-1-基)-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



MS (ES+) 626.0 (M+1)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.92 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.44 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 6.96 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 6.88 (d, 1H, $J=2.2$ Hz), 6.84 (dd, 1H, $J=8.4, 2.6$ Hz), 4.09 (t, 2H, $J=7.0$ Hz), 4.00-3.94 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.27 (t, 4H, $J=7.0$ Hz), 2.90-2.83 (m, 2H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.08-1.06 (m, 21H)。

制备例 105

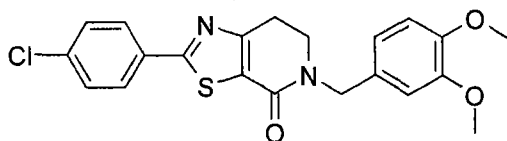
2-(4-氯-苯基)-5-(1-三异丙基硅烷基-2,3-二氢-1H-吲哚-5-基)-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



MS (ES+) 538.0 (M+1)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.91 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.43 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.05-7.03 (m, 1H), 6.86 (dd, 1H, $J=8.3, 2.2$ Hz), 6.61 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 4.04 (t, 2H, $J=6.8$ Hz), 3.74 (t, 2H, $J=8.6$ Hz), 3.23 (t, 2H, $J=6.8$ Hz), 3.00 (t, 2H, $J=8.8$ Hz), 1.47-1.38 (m, 3H), 1.13 (d, 18H, $J=7.5$ Hz)。

制备例 106

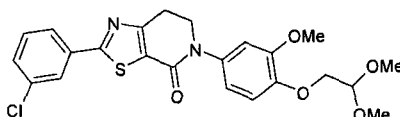
2-(4-氯-苯基)-5-(3,4-二甲氧基-苄基)-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



MS (ES+) 415.0 (M+1)⁺. ¹H NMR(CDCl₃): δ 7.88 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.41 (d, 2H, J=8.8 Hz), 6.88-6.85 (m, 2H), 6.81 (d, 1H, J=8.8 Hz), 4.66 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.58 (t, 2H, J=7.0 Hz), 3.07 (t, 2H, J=7.0 Hz).

制备例 107

2-(3-氯-苯基)-5-[4-(2,2-二甲氧基-乙氧基)-3-甲氧基-苄基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮

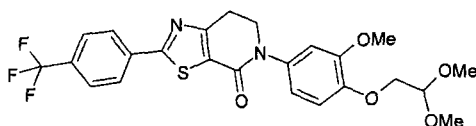


方法 2: 基本上按照实施例 1, 方法 1 所述的方法制得该标题化合物, 所不同的是以下条件。当反应完成时, 减压除去溶剂。将残余物溶于最少量的 CH₂Cl₂, 然后加入己烷至固体形成沉淀。通过真空过滤收集该固体。将该固体用己烷洗涤数次以得到标题化合物。MS (ES+) 475.2 (M+1)⁺. ¹H NMR(CDCl₃): δ 8.02 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.49-7.39 (m, 2H), 6.97-6.93 (m, 2H), 6.87-6.82 (m, 1H), 4.77 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.07 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.46 (s, 6H), 3.30 (t, J = 7.0 Hz, 2H).

基本上按照制备例 107, 方法 2 所述的方法利用适当的 4-羟基-乙基-噻唑中间体制得以下化合物: 制备例 108-110。

制备例 108

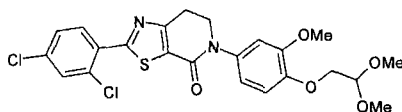
5-[4-(2,2-二甲氧基-乙氧基)-3-甲氧基-苄基]-2-(4-三氟甲基-苯基)-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



MS (ES+) 509.2 (M+1)⁺.

制备例 109

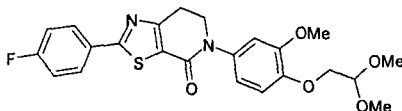
2-(2,4-二氯-苯基)-5-[4-(2,2-二甲氧基-乙氧基)-3-甲氧基-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



MS (ES+) 509.0 (M+1)⁺.

制备例 110

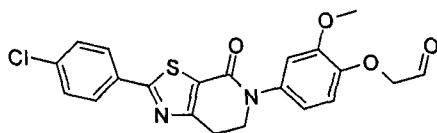
5-[4-(2,2-二甲氧基-乙氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氟-苯基)-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



MS (ES+) 459.2 (M+1)⁺.

制备例 111

{4-[2-(4-氯-苯基)-4-氧代-6,7-二氢-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基]-2-甲氧基-苯氧基}-乙醛

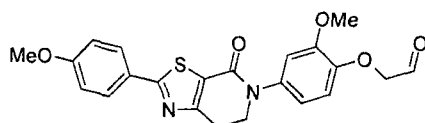


方法 1: 将 2-(4-氯-苯基)-5-[4-(2,2-二甲氧基-乙氧基)-3-甲氧基-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(0.695 g, 1.46 mmol)、对甲苯磺酸(0.224 g, 1.16 mmol)、丙酮(10 mL)和水(2 mL)相混合。连接回流冷凝器并在 70°C 下搅拌过夜。真空浓缩,用饱和 NaHCO₃ 水溶液中中和并用 EtOAc 萃取(3×)。将合并的有机部分用盐水洗涤,用 MgSO₄ 干燥,真空浓缩得到标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 9.90 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.01-6.84 (m, 3H), 4.62 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 4.13-4.05 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.30 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H).

制备例 112

{2-甲氧基-4-[2-(4-甲氧基-苯基)-4-氧代-6,7-二氢-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基]-苯氧基}-乙醛



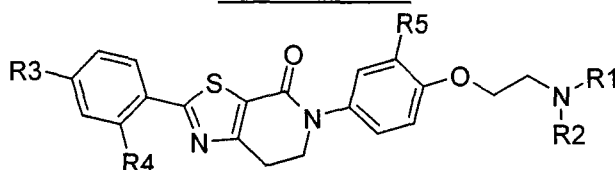
方法 2: 将 5-[4-(2,2-二甲氧基-乙氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-甲氧基-苯基)-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(145 mg, 0.309 mmol)溶于 THF (2 ml)和 1N HCl 溶液(360 μ l)。在 50-60 $^{\circ}$ C 下加热过夜(不使用回流冷凝器)。将反应混合物冷却,将该固体真空过滤,将固体用 H_2O 洗涤得到标题化合物。MS (ES $^+$) 425.4 (M+1) $^+$ 。

基本上按照制备例 112, 方法 2 所述的方法利用适当的原料缩醛制得下表中的化合物: 制备例 113-117。

制备例	名称	结构	MS
113	{4-[2-(4-甲氧基-苯基)-4-氧代-6,7-二氢-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基]-苯氧基}-乙醛		MS (ES $^+$) 397.2 (M+MeOH) $^+$
114	{4-[2-(3-氯-苯基)-4-氧代-6,7-二氢-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基]-2-甲氧基-苯氧基}-乙醛		MS (ES $^+$) 429.0 (M+1) $^+$

制备例	名称	结构	MS
115	{2-甲氧基-4-[4-氧代-2-(4-三氟甲基-苯基)-6,7-二氢-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基]-苯氧基}-乙醛; 与甲烷的化合物		MS (ES+) 463.3 (M+1) ⁺
116	{4-[2-(2,4-二氯-苯基)-4-氧代-6,7-二氢-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基]-2-甲氧基-苯氧基}-乙醛		MS (ES+) 463.0 (M+1) ⁺
117	{4-[2-(4-氟-苯基)-4-氧代-6,7-二氢-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基]-2-甲氧基-苯氧基}-乙醛		MS (ES+) 413.3 (M+1) ⁺

一般方法 1

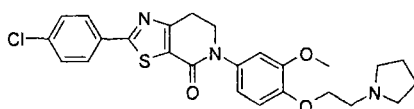


向含有 {4-[2-(4-氟-苯基)-4-氧代-6,7-二氢-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基]-2-甲氧基-苯氧基}-乙醛(0.064 g, 0.15 mmol)的圆底烧瓶或小瓶中加入二氯乙烷(1.5 mL)、仲胺(1.2 摩尔当量)和三乙酰氧基硼氢化钠(1.1 摩尔当量)。在室温下搅拌过夜。用饱和 NaHCO₃ 水溶液终止反应,用 CH₂Cl₂ (1×)、EtOAc (2×)萃取,用 MgSO₄ 干燥,过滤并真空浓缩。通过硅胶快速色谱纯化,用 MeOH (2 N NH₃)/EtOAc (5%-15%)梯度洗脱得到标题化合物。

基本上按照以上所描述的一般方法利用适当的胺试剂制得实施例14-29。对于实施例28和29，通过将游离碱溶于丙酮然后用化学计量的柠檬酸处理来制得柠檬酸盐。

实施例 14

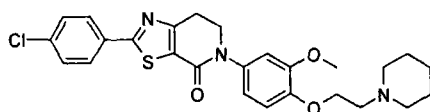
2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



精确质量= 483.1, MS (ES+) 484.2 (M+1)⁺. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.93 (dt, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 2H), 7.45 (dt, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 2H), 6.93 (m, 2H), 6.84 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 4.18 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.09 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.96 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.64 (br s, 4H), 1.81 (m, 4H).

实施例 15

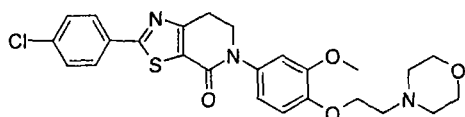
2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(2-哌啶-1-基-乙氧基)-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



精确质量= 497.1, MS (ES+) 498.3 (M+1)⁺. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.92 (m, 2H), 6.84 (m, 1H), 4.20 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.09 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.87 (br s, 2H), 2.58 (br s, 4H), 1.65 (br s, 4H), 1.47 (br s, 2H).

实施例 16

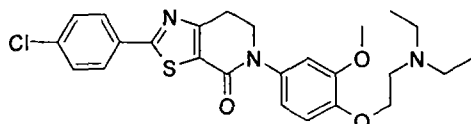
2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



精确质量= 499.1, MS (ES+) 500.3 (M+1)⁺. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.94-6.91 (m, 2H), 6.84 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 4.18 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.09 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (m, 4H), 3.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.87 (ap t, 2H), 2.62 (br s, 4H).

实施例 17

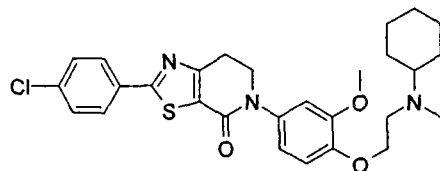
2-(4-氯-苯基)-5-[4-(2-二乙基氨基-乙氧基)-3-甲氧基-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



精确质量= 485.1, MS (ES+) 486.3 (M+1)⁺. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.93 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.94-6.91 (m, 2H), 6.84 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 4.15-4.07 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.27 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.95 (ap d, 2H), 2.67 (ap t, 4H), 1.09 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).

实施例 18

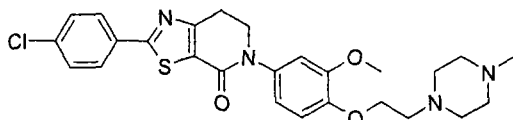
2-(4-氯-苯基)-5-[4-[2-(环己基-甲基-氨基)-乙氧基]-3-甲氧基-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



精确质量= 525.2, MS (ES+) 526.3 (M+1)⁺. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.93 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.93-6.90 (m, 2H), 6.84 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 4.14-4.07 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.95 (ap t, 2H), 2.45 (br s, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.90-1.77 (m, 4H), 1.64 (br s, 2H), 1.29-1.20 (m, 4H).

实施例 19

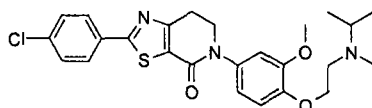
2-(4-氯-苯基)-5-{3-甲氧基-4-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙氧基]-苯基}-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



精确质量= 512.2, MS (ES+) 513.3 (M+1)⁺. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.93-6.89 (m, 2H), 6.83 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 4.16 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.09 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.86 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.64 (br s, 4H), 2.50 (br s, 4H), 2.30 (s, 3H).

实施例 20

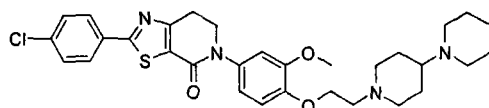
2-(4-氯-苯基)-5-{4-[2-(异丙基-甲基-氨基)-乙氧基]-3-甲氧基-苯基}-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



精确质量= 485.2, MS (ES+) 486.3 (M+1)⁺. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.94-6.91 (m, 2H), 6.84 (dd, *J* = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 4.15-4.07 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.94-2.85 (m, 3H), 2.35 (br s, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H).

实施例 21

5-[4-(2-[1,4']联哌啶-1'-基-乙氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氯-苯基)-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



精确质量= 580.2, MS (ES+) 581.4 (M+1)⁺. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.93 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.94-6.91 (m, 2H), 6.84 (dd, *J* = 8.5, 2.5

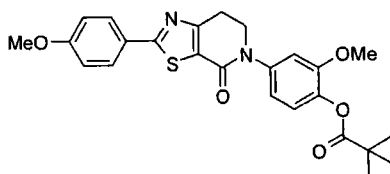
Hz, 1H), 4.15 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.09 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.28 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.06 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.83 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.52 (br s, 4H), 2.12 (t, $J = 11.7$ Hz, 2H), 1.80 (ap d, 2H), 1.70-1.52 (m, 7H), 1.43 (br s, 2H).

实施 例	产物 (化学名称)	结构	物理数据
22	2-苯基-5-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮		MS (ES+) 420.2 (M+1) ⁺
23	2-(4-甲氧基-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮		MS (ES+) 480.2 (M+1) ⁺
24	2-(3-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮		MS (ES+) 484.2 (M+1) ⁺
25	5-[3-甲氧基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-2-(4-三氟甲基-苯基)-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮		MS (ES+) 518.2 (M+1) ⁺
26	2-(2,4-二氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮		MS (ES+) 518.2 (M+1) ⁺

实施 例	产物 (化学名称)	结构	物理数据
27	2-(4-氟-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮		MS (ES+) 468.2 (M+) ⁺
28	5-[3-甲氧基-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-2-(4-甲氧基-苯基)-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮		MS (ES+) 496.0 (M+) ⁺
29	5-[4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-甲氧基-苯基)-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮		MS (ES+) 454.0 (M+) ⁺

制备例 118

2,2-二甲基-丙酸 2-甲氧基-4-[2-(4-甲氧基-苯基)-4-氧代-6,7-二氢-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基]-苯基酯

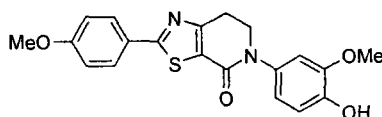


将 2,2-二甲基-丙酸 4-[[4-(2-羟基-乙基)-2-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-5-羰基]-氨基]-2-甲氧基-苯基酯(480 mg, 0.98 mmol)和 NEt_3 (177 mL, 1.27 mmol)溶于干燥的 CH_2Cl_2 并冷却至 0°C 。滴加甲磺酰氯(98.1 mL, 1.27 mmol)并搅拌 30 分钟。将反应混合物用饱和 NH_4Cl 溶液终止反应并用 CH_2Cl_2 萃取(3×10 mL)。干燥, 过滤并浓缩。将粗产物重新溶于干燥的 DMF (6.5 mL)并冷却至 0°C 。分批加入 NaH (60%分散液, 51 mg, 1.27

mmol), 然后升温至室温过夜。加入 1N HCl (20 mL) 并用 EtOAc 萃取(3 × 10 mL)。通过过滤从分层中收集不溶性固体。将滤液用水(40 mL)洗涤, 干燥, 过滤并浓缩。将形成的物质与所收集的固体合并得到黄色固体状标题化合物(749 mg, 99%)。MS (ES+) 467.3 (M+)⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.96 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.14 (d, 1H, *J* = 2.2Hz), 7.05 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.04 (dd, 1H, *J* = 8.8, 2.2Hz), 6.96 (dd, 1H, *J* = 8.4, 2.2Hz), 4.15 (t, 2H, *J* = 7.0 Hz), 3.87 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.27 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz), 1.35 (s, 9H)。

制备例 119

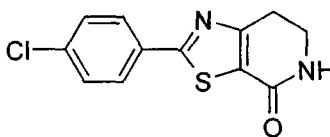
5-(4-羟基-3-甲氧基-苯基)-2-(4-甲氧基-苯基)-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



将 2,2-二甲基-丙酸 2-甲氧基-4-[2-(4-甲氧基-苯基)-4-氧代-6,7-二氢-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基]-苯基酯(749 mg, 1.61 mmol)溶于无水乙醇(18 mL)并加入 NaOMe (183.1 mg, 6.44 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 4 小时。将反应混合物用 1N HCl 溶液终止反应至 pH = 7。加入少量 EtOAc (15 mL)并将固体沉淀物通过真空过滤得到黄色固体状标题化合物(430 mg, 70%)。MS (ES+) 383.3 (M+)⁺。¹H NMR(CDCl₃): δ 7.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 6.2Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.80 (dd, *J* = 8.8, 2.2Hz, 1H), 4.07 (t, *J* = 7.0.Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H)。

制备例 120

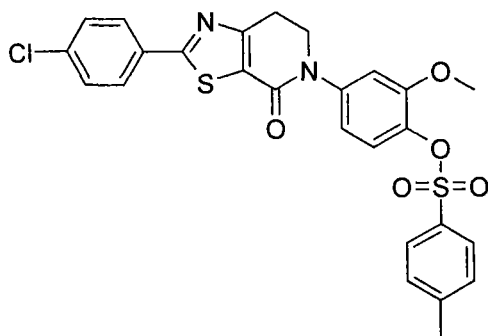
2-(4-氯-苯基)-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



将 2-(4-氯-苯基)-5-(3,4-二甲氧基-苄基)-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(376 mg, 0.91mmol)溶于甲苯(5.0 mL)并用对甲苯磺酸(176 mg, 0.92 mmol)处理。将该溶液搅拌回流 2 天, 然后浓缩, 将粗产物通过快速色谱纯化, 用 5% MeOH (2N NH₃)/CH₂Cl₂ 梯度洗脱得到白色固体状标题化合物(170 mg, 70%)。MS (ES⁺) 265.0 (M+1)⁺。¹H NMR(CDCl₃): δ 8.02 (d, 2H, *J*=8.8 Hz), 7.94 (s, 1H), 7.60 (d, 2H, *J*=8.4 Hz), 3.52 (dt, 2H, *J*=7.1, 2.5 Hz), 3.04 (t, 2H, *J*=7.3 Hz)。

制备例 121

甲苯-4-磺酸 4-[2-(4-氯-苯基)-4-氧代-6,7-二氢-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基]-2-甲氧基-苯基酯

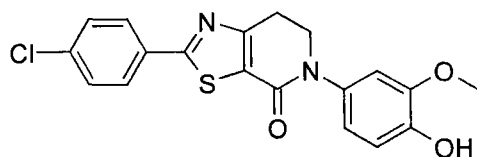


将 2-(4-氯-苯基)-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(128 mg, 0.48 mmol)、甲苯-4-磺酸 4-溴-2-甲氧基-苯基酯(218 mg, 0.61 mmol)、4,5-二(二苯基膦)-9,9-二甲基夹氧蒽(17.2 mg, 0.030 mmol)、Cs₂CO₃ (0.123 mg, 0.377 mmol)和二恶烷(13 mL)相混合。将该溶液用氮气净化 30 分钟, 然后加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (Pd₂(dba)₃) (6.7 mg, 0.0073 mmol)。将该混合物搅拌回流过夜, 然后冷却至室温。将该混合物用 EtOAc (50 mL)稀释并用水 (2 × 30mL)和盐水(30 mL)洗涤。干燥、过滤并浓缩有机溶液, 将残余物通过快速色谱纯化, 用 100%己烷-80% EtAc/己烷线性梯度洗脱得到浅棕色固体状标题化合物(155 mg, 60%)。MS (ES⁺) 541.0 (M+1)⁺。¹H NMR (CDCl₃): δ 7.92 (d, 2H, *J*=8.4 Hz), 7.78 (d, 2H, *J*=8.4 Hz), 7.44 (d, 2H, *J*=8.8 Hz), 7.31 (d, 2H, *J*=8.4 Hz), 7.17 (d, 1H, *J*=8.8 Hz), 6.96 (d, 1H, *J*=2.6 Hz),

6.82 (dd, 1H, $J=8.6, 2.4$ Hz), 4.11 (t, 2H, $J=6.8$ Hz), 3.57 (s, 3H), 3.28 (t, 2H, $J=6.8$ Hz), 2.44 (s, 3H).

制备例 122

2-(4-氯-苯基)-5-(4-羟基-3-甲氧基-苯基)-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮

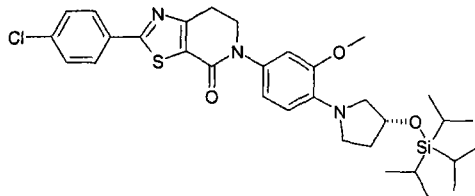


方法 1. 将甲苯-4-磺酸 4-[2-(4-氯-苯基)-4-氧代-6,7-二氢-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基]-2-甲氧基-苯基酯(110 mg, 0.20mmol)与二恶烷(mL)和水(mL)相混合并用 LiOH·H₂O (44 mg, 1.0 mmol)处理。将该混合物搅拌回流 3 小时, 冷却至室温, 用 1N HCl (1.0 mL)中和并用补加的水稀释。通过过滤收集固体, 通过快速色谱纯化, 用 5% MeOH (2N NH₃)/CH₂Cl₂ 洗脱得到米白色固体状标题化合物(29 mg, 37%)。MS (ES⁺) 387.0 (M+1)⁺, MS (ES⁻) 385.0 (M-1)⁻。¹H NMR(CDCl₃): δ 7.92 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.44 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 6.95-6.92 (m, 2H), 6.80 (dd, 1H, $J=8.6, 2.4$ Hz), 5.61 (s, 1H), 4.08 (t, 2H, $J=7.0$ Hz), 3.90 (s, 3H), 3.28 (t, 2H, $J=7.0$ Hz)。

方法 2. 将 5-[4-(叔丁基-二甲基-硅烷基氧基)-3-甲氧基-苯基]-2-(4-氯-苯基)-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(0.92 g, 1.84 mmol)、THF (10 mL)和四丁基氟化铵(1M 的 THF 溶液, 2.0 mL, 2.0 mmol)相混合并在室温下搅拌过夜。用饱和 NH₄Cl 水溶液中中和, 用二乙醚(1×)、EtOAc (2×)萃取, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩。通过硅胶快速色谱纯化, 用 EtOAc/己烷 20%-45%梯度洗脱得到标题化合物, 为黄色残余物(0.28 g, 40%)。精确质量= 386.0, MS (ES⁺) 387.1 (M+1)⁺。

制备例 123

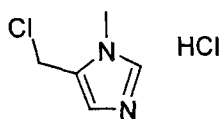
(R)-2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(3-三异丙基硅烷基氧基-吡咯烷-1-基)-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



基本上按照制备例 118 所述的方法利用下面的另一种后处理方法来制得该标题化合物。将反应混合物用饱和 NH_4Cl 溶液(10 mL)终止反应并用 EtOAc 萃取(3×20 mL)。将有机层用水(2×20 mL)洗涤。将有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱纯化, 用 0-25% EtOAc 的己烷溶液洗脱得到标题化合物。MS (ES⁺) 612.1(M+1)⁺。¹H NMR(CDCl_3): δ 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.85 (bs, 1H), 6.80 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 6.75-6.68 (m, 1H), 4.57 (bs, 1H), 4.06 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.72-3.63 (m, 1H), 3.43-3.29 (m, 2H), 3.25 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.17-3.09 (m, 1H), 2.20-2.06 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.12-0.98 (m, 21H)。

制备例 124

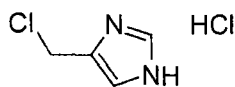
5-氯甲基-1-甲基-1H-咪唑



将亚硫酸氯(4.00 ml, 53.8 mmol)加入到(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-甲醇(4.0 g, 35.7 mmol)的二氯乙烷(30 mL)溶液中并在室温下搅拌 18 小时。浓缩该反应混合物并向残余物中加入乙醚。超声处理 5 分钟, 过滤并干燥得到标题化合物(5.8 g, 98%)。MS (ES⁺) 131 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 14.99 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.85 (s, 3H)。

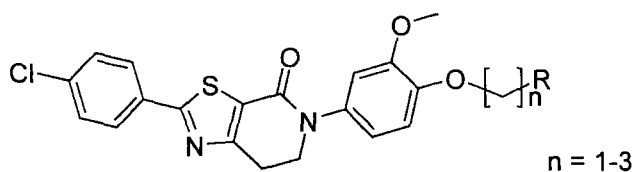
制备例 125

4-氯甲基-1H-咪唑



基本上按照制备例 124 所述的方法利用(3H-咪唑-4-基)-甲醇制得该标题化合物。MS (ES+) 117.1 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 15.03 (s, 1H), 9.12 (d, 1H, *J*=1.3 Hz), 7.71 (d, 1H, *J*=1.3 Hz), 4.85 (s, 2H)

一般方法 2

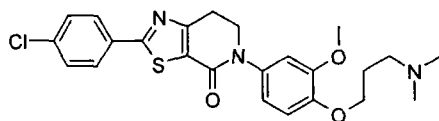


向含有 2-(4-氯-苯基)-5-(4-羟基-3-甲氧基-苯基)-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(0.050 g, 0.13 mmol)的小瓶中加入 DMF (1 mL)、K₂CO₃ (3 摩尔当量)、碘化钾(催化量)和烷基卤(1.2 摩尔当量)。在室温下搅拌过夜。如果反应未完成,则在微波反应器中于 100°C 下加热 10 分钟,或者在 100°C 油浴中加热至苯酚原料消耗完。加入水,用 EtOAc 萃取(3×),通过 Na₂SO₄ 干燥管洗脱干燥并真空浓缩。通过硅胶快速色谱纯化得到该标题化合物。

基本上按照以上一般方法所述的方法利用适当的烷基卤试剂制得实施例 30-36。

实施例 30

2-(4-氯-苯基)-5-[4-(3-二甲基氨基-丙氧基)-3-甲氧基-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮

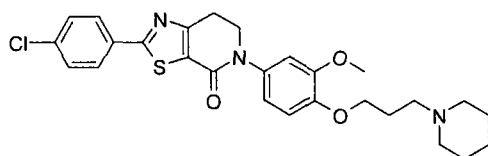


精确质量= 471.1, MS (ES+) 472.3 (M+1)⁺。¹H NMR (CDCl₃): δ 7.93 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.94-6.91 (m, 2H), 6.84 (dd, *J* = 8.5, 2.4

Hz, 1H), 4.12-4.07 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.29 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.57 (br s, 2H), 2.34 (br s, 6H), 2.07 (m, 2H).

实施例 31

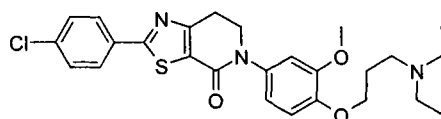
2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



精确质量 = 511.2, MS (ES+) 512.3 (M+1)⁺. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.93 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.94-6.91 (m, 2H), 6.84 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 4.11-4.06 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.28 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.53 (br s, 2H), 2.45 (br s, 4H), 2.06 (m, 2H), 1.62 (br s, 4H), 1.45 (br s, 2H).

实施例 32

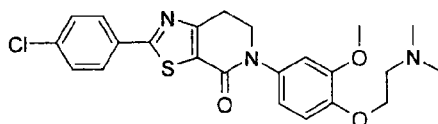
2-(4-氯-苯基)-5-[4-(3-二乙基氨基-丙氧基)-3-甲氧基-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



精确质量 = 499.2, MS (ES+) 500.3 (M+1)⁺. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.94-6.91 (m, 2H), 6.84 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 4.11-4.06 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.28 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.61 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.54 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.02 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H).

实施例 33

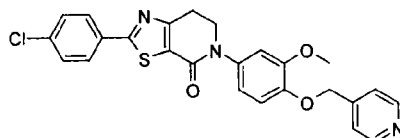
2-(4-氯-苯基)-5-[4-(2-二甲基氨基-乙氧基)-3-甲氧基-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



精确质量= 457.1, MS (ES+) 458.2 (M+1)⁺. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.94-6.91 (m, 2H), 6.84 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 4.13 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.09 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.79 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.35 (s, 6H).

实施例 34

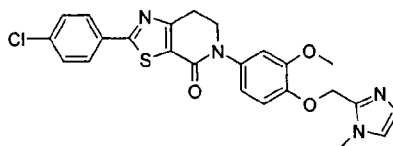
2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(吡啶-4-基甲氧基)-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



精确质量= 477.1, MS (ES+) 478.2 (M+1)⁺. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8.64 (br s, 2H), 7.93 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.49 (ap d, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 8.5, 2.2Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.09 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.29 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H).

实施例 35

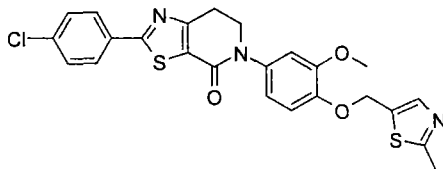
2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基甲氧基)-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



精确质量= 480.1, MS (ES+) 481.2 (M+1)⁺. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.92 (dt, *J* = 8.4, 2.2Hz, 2H), 7.44 (dt, *J* = 8.7, 2.2Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.81 (dd, *J* = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.08 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H).

实施例 36

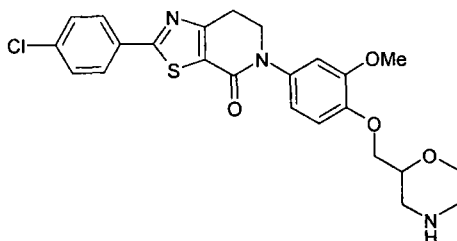
2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(2-甲基-噻唑-5-基甲氧基)-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



精确质量 = 497.1, MS (ES+) 498.2 (M+1)⁺. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.93 (dt, *J* = 8.7, 2.2Hz, 2H), 7.45 (dt, *J* = 8.7, 2.2Hz, 2H), 7.19 (ap s, 1H), 6.99-6.95 (m, 2H), 6.81 (dd, *J* = 8.7, 2.2Hz, 1H), 5.25 (ap d, 2H), 4.09 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H).

实施例 37

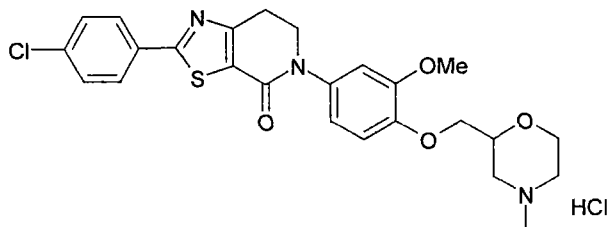
2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(吗啉-2-基甲氧基)-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



将 2-(4-氯-苯基)-5-(4-羟基-3-甲氧基-苯基)-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮 (103 mg, 0.267 mmol)、2-羟基甲基-吗啉-4-甲酸叔丁基酯 (Pharmacore, CAS: 135065-69-9) (70 mg, 0.324 mmol) 和 PBu₃ (84 μl, 0.324 mmol) 溶于干燥的甲苯 (1.2 mL)。冷却至 0 °C, 然后加入 1,1'-(偶氮二羰基)哌啶 (84 μl, 0.324 mmol)。在 0 °C 下搅拌 10 分钟, 然后升温至室温过夜。反应混合物变稠并转变成凝胶状。加入己烷并通过真空过滤收集固体。将该固体用己烷洗涤数次。将粗产物溶于干燥 CH₂Cl₂ (500 μl) 和 TFA (200 μl) 并搅拌过夜。加入 1N NaOH 至反应液的 pH = 10 并用 EtOAc 萃取 (3 × 10 mL)。将合并的有机部分用 Na₂SO₄ 过滤, 干燥并浓缩得到标题化合物。MS (ES+) 486.0 (M+1)⁺。

实施例 38

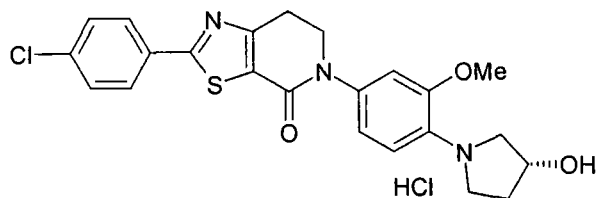
2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(4-甲基-吗啉-2-基甲氧基)-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮, 盐酸盐



将 2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(吗啉-2-基甲氧基)-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(460 mg, 0.928 mmol)在氮气下溶于干燥的丙酮(3 mL)。加入 K_2CO_3 (321 mg, 1.11 mmol)和 NaI (14 mg, 0.092 mmol)。真空抽空并向反应混合物中加入氮气。充分混合, 然后加入 MeI (70 mL, 1.11 mmol)。将反应混合物搅拌过夜。加入饱和 NH_4Cl 溶液(5 mL)并用 EtOAc 萃取(3×10 mL)。将合并的有机层用水(10 mL)洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将形成的残余物用硅胶色谱纯化, 用 0-10% MeOH/ $CHCl_3$ 洗脱得到标题化合物。将该化合物溶于最少量的 CH_2Cl_2 并加入 HCl/ Et_2O 以制得 HCl 盐, 为黄色-橙色固体(74 mg, 15%)。MS (ES⁺) 500.0 (M+1)⁺。

实施例 39

(R)-2-(4-氯-苯基)-5-[4-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-3-甲氧基-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮, 盐酸盐

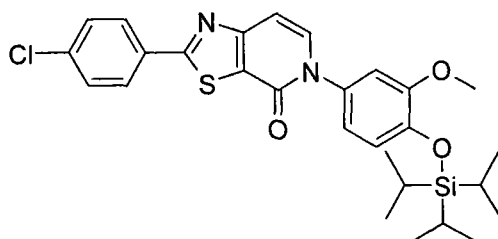


将(R)-2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(3-三异丙基硅烷基氧基-吡咯烷-1-基)-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(370 mg, 0.610 mmol)溶于干燥的 THF (2 mL)。加入 TBAF (1.0M 的 THF 溶液, 610 μ l, 0.610 mmol)并搅拌 2 小时。将反应混合物吸附到硅胶上并减压除去有机溶剂。通过硅胶色谱纯化, 用 0-100% EtOAc 的己烷溶液洗脱得到标题化合物。将该化合物

溶于最少量的 CH_2Cl_2 并加入 $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$ 溶液以得到沉淀析出的产物。减压除去有机溶剂并用 MeOH 研制得到所需产物, 为白色固体状的 HCl 盐(144 mg, 48%)。MS (ES+) 456.0 (M+1)⁺。¹H NMR (CD_3OD): δ 8.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.71 (br d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.35 (br s, 1H), 7.16 (br d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.73-4.67 (m, 1H), 4.19 (br t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.02 (br s, 3H), 3.97-3.85 (m, 3H), 3.66 (br d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.31 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.49-2.36 (m, 1H), 2.26-2.17 (m, 1H)。

制备例 126

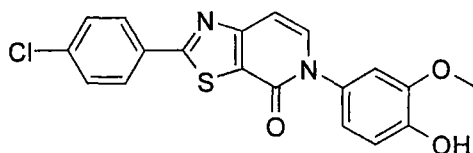
2-(4-氯-苯基)-5-(3-甲氧基-4-三异丙基硅烷基氧基-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



将 2-(4-氯-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-噻唑-5-甲酸(3-甲氧基-4-三异丙基硅烷基氧基-苯基)-酰胺(1.0 g, 1.79 mmol)的 CH_2Cl_2 (30 mL)溶液用 Dess-Martin periodinane (1.13 g, 2.67 mmol)处理。在室温下搅拌 18 小时, 用 1N NaOH 稀释并用 CH_2Cl_2 萃取(2 \times)。干燥, 过滤并浓缩有机溶液, 将粗产物通过快速色谱纯化, 用 0-10% MeOH 的 CH_2Cl_2 溶液梯度洗脱得到标题化合物(0.47 g, 48%)。MS (ES+) 541.0 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.01 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.46 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.41 (d, 1H, $J=7.5$ Hz), 6.93 (m, 3H), 6.81 (dd, 1H, $J=8.4, 2.6$ Hz), 3.80 (s, 3H), 1.25 (m, 3H), 1.09 (d, 18H, $J=7.5$ Hz)。

制备例 127

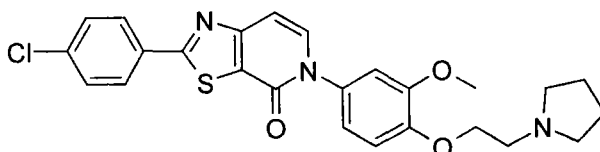
2-(4-氯-苯基)-5-(4-羟基-3-甲氧基-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



将 2-(4-氯-苯基)-5-(3-甲氧基-4-三异丙基硅烷基氧基-苯基)-5H-噻唑并 [5,4-c]吡啶-4-酮(0.47 g, 0.87 mmol)的 THF (5.0 mL)溶液用 TBAF (1.3 mL 1N 的 THF 溶液)处理并搅拌 4 小时。将反应混合物用 1N HCl 酸化至 pH 4。将沉淀物过滤, 用水洗涤数次, 然后干燥得到标题化合物(0.23 g, 69%)。MS (ES⁺) 385 (M+1)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) : 9.33 (s, 1H), 8.11 (d, 2H, *J*=8.4 Hz), 7.69 (d, 1H, *J*=7.0 Hz), 7.62 (d, 2H, *J*=8.8 Hz), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.86-6.81 (m, 2H), 3.74 (s, 3H)。

实施例 40

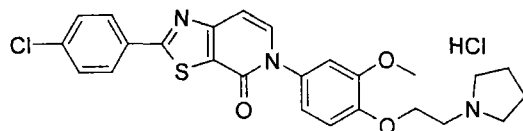
2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5H-噻唑并 [5,4-c]吡啶-4-酮



将 2-(4-氯-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-噻唑-5-甲酸[3-甲氧基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-酰胺(80 mg, 0.16 mmol)和 Dess-Martin periodinane (70 mg, 0.16 mmol)在 CH₂Cl₂ 中混合并在室温下搅拌 48 小时。将该混合物用 1N NaOH 水溶液稀释并用 CH₂Cl₂ 萃取。干燥, 过滤并浓缩有机溶液。将粗产物通过快速色谱纯化, 用 100% EtOAc-12% 2 N NH₃/MeOH 的 EtOAc 溶液梯度洗脱得到标题化合物(12 mg, 16%)。MS (ES⁺) 482.0 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.01 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.46 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.40 (d, 1H, *J* = 7.0 Hz), 7.34 (s, 1H), 6.89-6.99 (m, 3H), 4.20 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz), 3.86 (s, 3H), 2.96 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz), 2.64 (s, 4H), 1.80 (m, 4H)。

实施例 41

2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮盐酸盐

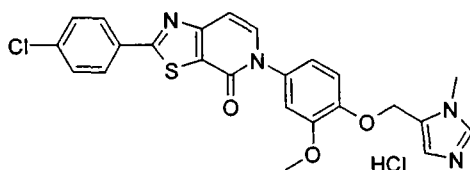


将 NaH (0.7 g, 17.5 mmol) 于室温下加入到 2-(4-氯-苯基)-5-(4-羟基-3-甲氧基-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(1.6 g, 4.2 mmol) 的 DMF (15 mL) 溶液中。搅拌 10-30 分钟, 加入 1-(2-氯-乙基)-吡咯烷盐酸盐(2.1 g, 12.4 mmol) 并在 90 °C 下加热 1-2 天。冷却反应混合物, 用水稀释并用 CH₂Cl₂ 萃取(2×)。将有机部分合并, 干燥并浓缩。通过快速色谱纯化, 用 0-10% 2N NH₃/MeOH 的 CH₂Cl₂ 溶液洗脱得到游离胺。将该游离胺溶于 MeOH (10.0 mL) 并加入 1N HCl 的乙醚(10.0 mL) 溶液, 超声处理 5 分钟并浓缩。将该固体用乙醚研制, 将该固体过滤, 干燥得到标题化合物(0.97 g, 45%)。MS (ES+) 481.8 (M+1)⁺; 游离胺)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.76 (s, 1H, HCl), 8.11 (d, 2H, *J*=8.8 Hz), 7.72 (d, 1H, *J*=7.0 Hz), 7.63 (d, 2H, *J*=8.4 Hz), 7.17-7.14 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 2H), 4.37 (t, 2H, *J*=5.1 Hz), 3.77 (s, 3H), 3.61 (m, 4H), 3.10 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.86 (m, 2H)。

基本上按照实施例 41 所述的方法利用适当的烷基化剂制得实施例 42-44。

实施例 42

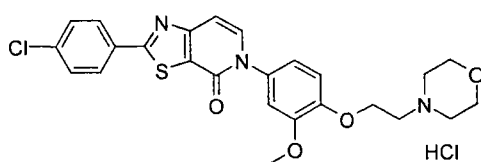
2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(3-甲基-3H-咪唑-4-基甲氧基)-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



MS (ES+) 479.0 (M+1)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 14.56 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.16 (d, 2H, *J*=8.4 Hz), 7.86 (d, 1H, *J*=1.3 Hz), 7.76 (d, 1H, *J*=7.5 Hz), 7.67 (d, 2H, *J*=8.4 Hz), 7.32 (d, 1H, *J*=8.8 Hz), 7.20 (d, 1H, *J*=2.6 Hz), 7.06 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).

实施例 43

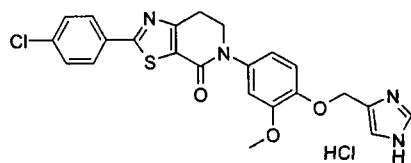
2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-5H-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-4-酮盐酸盐



MS (ES+) 498.0 (M+1)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.03 (s, 1H), 8.11 (d, 2H, *J*=8.8 Hz), 7.71 (d, 1H, *J*=7.3 Hz), 7.63 (d, 2H, *J*=8.8 Hz), 7.16 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 4.44 (t, 2H, *J*=4.9 Hz), 3.96 (d, 2H, *J*=10.5 Hz), 3.77 (m, 5H), 3.56-3.52 (m, 4H), 3.21 (m, 2H).

实施例 44

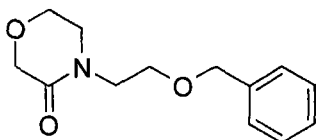
2-(4-氯-苯基)-5-[4-(1H-咪唑-4-基甲氧基)-3-甲氧基-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-*c*]吡啶-4-酮盐酸盐



¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.92 (d, 1H, *J*=1.3 Hz), 8.00 (d, 2H, *J*=8.8 Hz), 7.62 (s, 1H), 7.51 (d, 2H, *J*=8.8 Hz), 7.08 (m, 2H), 6.91 (dd, 1H, *J*=8.4, 2.4 Hz), 5.19 (s, 2H), 4.11 (t, 2H, *J*=7.0 Hz), 3.83 (s, 3H), 3.28 (t, 2H, *J*=7.0 Hz).

制备例 128

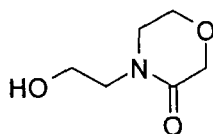
4-(2-苄氧基-乙基)-吗啉-3-酮



将NaH (0.47 g, 11.8 mmol)于室温下加入到吗啉-3-酮(Vieles, P.; Seguin, J., *Bulletin de la Societe Chimique de France*, 1953, 287-9) (1.0 g, 9.9 mmol)的DMF (10 ml)溶液中。搅拌30分钟, 加入(2-溴-乙氧基甲基)-苯(2.2 g, 10.2 mmol)并在室温下搅拌18小时。用水稀释并用EtOAc萃取(2×)。将有机液合并, 干燥并浓缩。通过快速色谱纯化, 用0 - 5% MeOH的CH₂Cl₂溶液洗脱得到油状产物(1.7 g, 74%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.28 (m, 5H), 4.48 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.80 (t, 2H, *J*=5.1 Hz), 3.65 (m, 2H), 3.59 (dd, 2H, *J*=7.5, 2.6 Hz), 3.48 (t, 2H, *J*=5.1 Hz)。

制备例 129

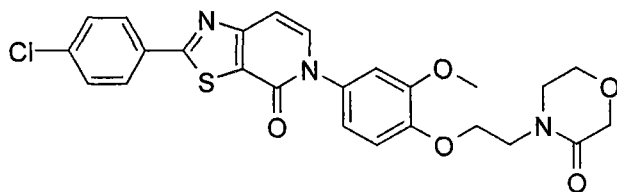
4-(2-羟基-乙基)-吗啉-3-酮



将 4-(2-苄氧基-乙基)-吗啉-3-酮(1.7 g, 7.23 mmol)溶于乙醇(25 mL)并加入 5% Pd/C (0.30 g)。在 60 psi 下氢化过夜, 将黑色混合物通过 Celite® 过滤, 将 Celite® 用补加的乙醇(约 10mL)洗涤。浓缩滤液得到油状标题化合物(0.7 g, 70%)。MS (ES+) 146.3 (M+1)⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.11 (s, 2H), 3.83 (t, 2H, *J*=5.1 Hz), 3.73 (t, 2H, *J*=5.3 Hz), 3.49 (t, 2H, *J*=5.3 Hz), 3.43 (t, 2H, *J*=5.1 Hz), 3.12 (s, 1H)。

实施例 45

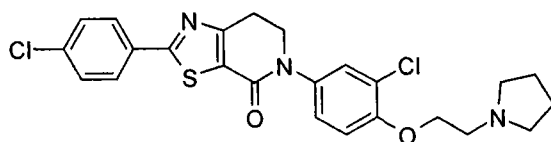
2-(4-氯-苯基)-5-{3-甲氧基-4-[2-(3-氧代-吗啉-4-基)-乙氧基]-苯基}-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



将 2-(4-氯-苯基)-5-(4-羟基-3-甲氧基-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮 (0.70 g, 1.82 mmol)、4-(2-羟基-乙基)-吗啉-3-酮(0.50 g, 3.45 mmol)和三苯基膦(0.50 g, 1.90 mmol)在 THF (10.0 mL)中混合, 搅拌 10 分钟并加入 DIAD (0.77 g, 3.81 mmol)。在 80 °C 下加热 2 天, 冷却反应混合物并用水稀释。用 CH₂Cl₂ 萃取(2×), 合并有机液, 干燥并真空浓缩。将产物通过快速色谱纯化, 用 0 - 10% MeOH 的 CH₂Cl₂ 溶液洗脱得到标题化合物(0.40 g, 43%)。MS (ES⁺) 512.0 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.01 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.47 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.40 (d, 1H, J=7.5 Hz), 6.98-6.95 (m, 3H), 6.91 (dd, 1H, J=8.6, 2.4 Hz), 4.27 (t, 2H, J=5.2Hz), 4.17 (s, 2H), 3.89-3.81 (m, 7H), 3.68 (t, 2H, J=5.1 Hz)。

实施例 46

2-(4-氯-苯基)-5-[3-氯-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮

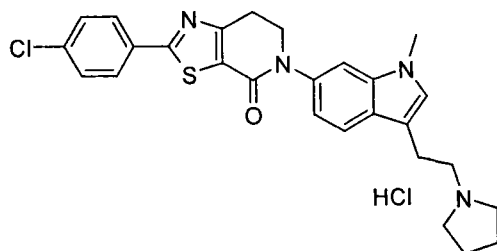


将 3-氯-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基胺(0.20 g, 0.83 mmol)溶于 CH₂Cl₂ (10.0 mL)并用三甲基铝(2.0M 的己烷溶液, 0.6 mL, 1.20 mmol)处理。在室温下搅拌 15 分钟并加入 2-(4-氯-苯基)-6,7-二氢-吡喃并[4,3-d]噻唑-4-酮(0.22 g, 0.83 mmol), 然后将反应液在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用饱和 Rochelles 盐溶液小心地终止反应并在室温下搅拌 1 小时。用水稀释并用 CH₂Cl₂ 萃取(2×)。合并有机部分并干燥, 过滤并浓缩。将残余物溶于 CH₂Cl₂ 并用三乙胺(0.50 mL, 3.56 mmol)处理, 然后用甲磺酰氯(0.05 mL, 0.65 mmol)处理。在室温下搅拌 1 小时, 用水稀释并用 CH₂Cl₂ 萃取

(2×)。合并有机部分，干燥，过滤并浓缩。将残余物溶于 THF 并用 NaH (0.03 g, 0.75 mmol) 处理，然后在室温下搅拌 18 小时。将反应液用水稀释并用 CH₂Cl₂ 萃取(2×)。合并有机部分，干燥，过滤并浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化，用 0%-10% 2N NH₃/MeOH 的 CH₂Cl₂ 溶液梯度洗脱得到标题化合物(80 mg, 37%)。MS (ES⁺) 488.0 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.93 (d, 2H, *J*=8.3 Hz), 7.45 (d, 2H, *J*=8.8 Hz), 7.39 (d, 1H, *J*=2.2Hz), 7.22 (dd, 1H, *J*=8.8, 2.6 Hz), 6.97 (d, 1H, *J*=9.2Hz), 4.22 (t, 2H, *J*=5.9 Hz), 4.07 (t, 2H, *J*=7.0 Hz), 3.28 (t, 2H, *J*=7.0 Hz), 3.01 (t, 2H, *J*=5.9 Hz), 2.73 (m 4H), 1.84 (m 4H)。

实施例 47

2-(4-氯-苯基)-5-[1-甲基-3-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吲哚-6-基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮盐酸盐

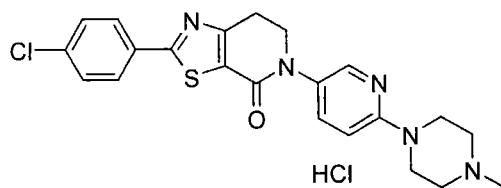


将 2-(4-氯-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-噻唑-5-甲酸[1-甲基-3-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-1H-吲哚-6-基]-酰胺(0.92 g, 1.81 mmol)溶于 THF (20 mL)并将该溶液用三丁基膦(1.0 mL, 3.47 mmol)和偶氮二甲酸二异丙酯(0.73 mL, 3.61 mmol)处理。将反应液在室温下搅拌 18 小时。浓缩，将粗产物通过快速色谱纯化，用 0-10% 2N NH₃/MeOH 的 CH₂Cl₂ 溶液洗脱得到游离胺。将该游离胺溶于 MeOH (10.0 mL)并加入 1N HCl 的乙醚(5.0 mL)溶液，超声处理 5 分钟并浓缩。将固体用乙醚研制，将该固体过滤，然后干燥得到标题化合物(0.64 g, 69%)。MS (ES⁺) 491.1 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.39 (s, 1H), 8.03 (d, 2H, *J*=8.6 Hz), 7.63 (d, 1H, *J*=8.6 Hz), 7.59 (d, 2H, *J*=8.6 Hz), 7.44 (d, 1H, *J*=1.8 Hz), 7.26 (s, 1H), 7.06 (dd, 1H,

$J=8.5, 1.6$ Hz), 4.11(t, 2H, $J=7.0$ Hz), 3.72 (s, 3H), 3.54 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.27 (t, 2H, $J=6.9$ Hz), 2.97 (m, 4H), 1.98 (m, 2H), 1.85 (m, 2H).

实施例 48

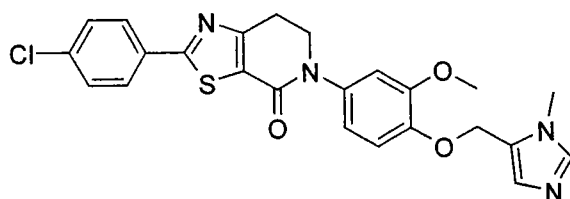
2-(4-氯-苯基)-5-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮, 二盐酸盐



基本上按照实施例 46 所述的方法以二盐酸盐的形式制得该标题化合物。MS (ES⁺) 439.8 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.38 (s, 1H), 8.19 (d, 1H, $J=2.6$ Hz), 8.01 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7.80 (dd, 1H, $J=9.1, 2.5$ Hz), 7.58 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.14 (d, 1H, $J=9.4$ Hz), 4.42 (d, 2H, $J=13.8$ Hz), 4.04 (t, 2H, $J=6.9$ Hz), 3.42 (m, 4H), 3.24 (t, 2H, $J=6.9$ Hz), 3.08 (m, 2H), 2.75 (d, 3H, $J=4.2$ Hz)。

实施例 49

2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(3-甲基-3H-咪唑-4-基甲氧基)-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮

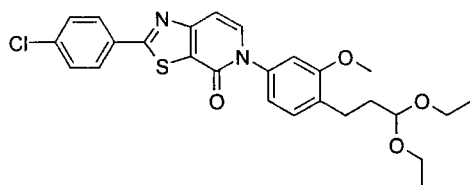


将(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-甲醇(60.0 mg, 0.54 mmol)的 CH₂Cl₂ 溶液用草酰氯(0.15 g, 1.2 mmol)和 2 滴 DMF 处理。在室温下搅拌 4 小时, 浓缩并溶于 DMF (5.0 mL)。向该溶液中加入 NaH (62.5 mg, 1.6 mmol)和 2-(4-氯-苯基)-5-(4-羟基-3-甲氧基-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(200.0 mg, 0.5 mmol)的 DMF (5 mL)悬浮液。在室温下搅拌 2 小时, 用水稀释并用 CH₂Cl₂ 萃取(2 \times)。合并有机液, 干燥并浓缩。通过快速色谱纯化, 用 0 - 10% 2N

NH_3/MeOH 的 CH_2Cl_2 溶液洗脱得到标题化合物(100.0 mg, 40%)。MS (ES+) 481.0 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.90 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.44 (d, 2H, $J=4.0$ Hz), 7.41 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.97 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 6.94 (d, 1H, $J=2.2$ Hz), 6.81 (dd, 1H, $J=8.6, 2.4$ Hz), 5.04 (s, 2H), 4.07 (t, 2H, $J=7.0$ Hz), 3.83 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.27 (t, 2H, $J=6.8$ Hz)。

制备例 130

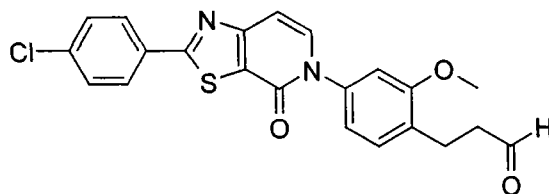
2-(4-氯-苯基)-5-[4-(3,3-二乙氧基-丙基)-3-甲氧基-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



基本上按照制备例 132 所述的方法制得该标题化合物。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.02 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.48 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.42 (d, 1H, $J=7.0$ Hz), 7.25 (d, 1H, $J=7.9$ Hz), 6.96 (d, 1H, $J=7.5$ Hz), 6.93-6.87 (m, 2H), 4.54 (t, 1H, $J=5.7$ Hz), 3.83 (s, 3H), 3.72-3.63 (m, 2H), 3.56-3.47 (m, 2H), 2.74-2.68 (m, 2H), 1.97-1.90 (m, 2H), 1.22 (t, 6H, $J=7.0$ Hz)。

制备例 131

3-{4-[2-(4-氯-苯基)-4-氧代-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基]-2-甲氧基-苯基}-丙醛

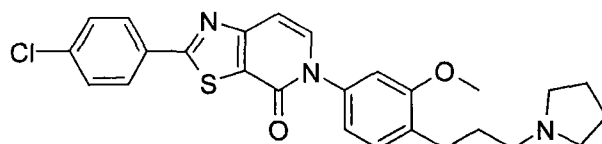


将 2-(4-氯-苯基)-5-[4-(3,3-二乙氧基-丙基)-3-甲氧基-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(180 mg, 0.36 mmol)溶于 THF (2.0 mL)和水(1.0 mL), 然后加入冰乙酸(0.6 mL)。将该溶液在 45°C 下搅拌过夜。将该溶液用 EtOAc (50 mL)稀释, 用饱和 NaHCO_3 (20 mL)洗涤, 然后干燥, 过滤并浓缩该溶

液。将粗产物通过快速色谱纯化,用 100%己烷-80% EtOAc/己烷线性梯度洗脱得到标题化合物(94 mg, 61%)。MS (ES⁺) 425.0 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.83 (s, 1H), 8.03 (d, 2H, *J*=8.3 Hz), 7.49 (d, 2H, *J*=8.8 Hz), 7.41 (d, 1H, *J*=7.5 Hz), 7.26 (m, 1H), 6.99-6.89 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.99 (t, 2H, *J*=7.3 Hz), 2.77 (t, 2H, *J*=7.3 Hz)。

实施例 50

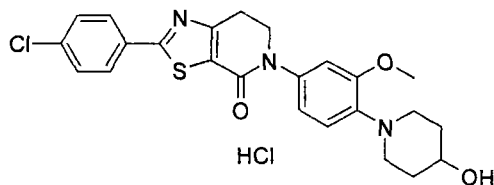
2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



将 3-{4-[2-(4-氯-苯基)-4-氧代-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基]-2-甲氧基-苯基}-丙醛(94mg, 0.22mmol)溶于 1,2-二氯乙烷(2.2 mL)并加入吡咯烷(20μl, 0.24 mmol)、AcOH (19μl, 0.33 mmol)和 NaHB(OAc)₃ (70 mg, 0.33 mmol)。将该黄色溶液在室温下搅拌 1 小时,然后加入 1N NaOH (5 mL)并将该混合物用 CH₂Cl₂ 萃取(2 × 10 mL)。合并有机部分,然后干燥,过滤并浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化,用 8% 2N NH₃ 的 MeOH/CHCl₃ 溶液洗脱得到标题化合物(75 mg, 71%)。MS (ES⁺) 480.1 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.03 (d, 2H, *J*=8.3 Hz), 7.48 (d, 2H, *J*=8.8 Hz), 7.43 (d, 1H, *J*=7.5 Hz), 7.25 (t, 1H, *J*=3.7 Hz), 6.97 (d, 1H, *J*=7.5 Hz), 6.93-6.88 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.70 (t, 2H, *J*=7.7 Hz), 2.60 (br s, 6H), 1.96-1.79 (m, 6H)。

实施例 51

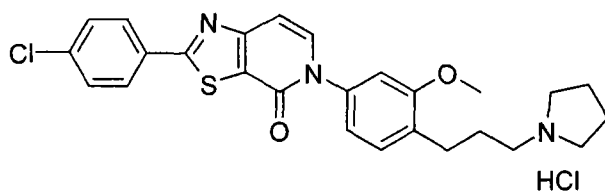
2-(4-氯-苯基)-5-[4-(4-羟基-哌啶-1-基)-3-甲氧基-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮,盐酸盐



将 2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(4-三异丙基硅烷基氧基-哌啶-1-基)-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(681 mg, 1.09 mmol)溶于 THF (10 mL), 然后加入叔丁基氟化铵(1.0 M 的 THF 溶液, 1.30 mL, 1.30 mmol)。将该溶液在室温下搅拌 2 小时, 然后用 EtOAc (50 mL)稀释并用 2N NH₄Cl (20 mL)洗涤。浓缩有机溶液, 将粗产物通过快速色谱纯化, 用 8% MeOH (2N NH₃)/CHCl₃ 洗脱得到半纯产物。将该固体用乙醚研制得到标题化合物, 为游离碱(265 mg, 52%)。将 2-(4-氯-苯基)-5-[4-(4-羟基-哌啶-1-基)-3-甲氧基-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(53 mg, 0.11 mmol)和 MeOH (1 mL)混合并加入 1N HCl (2.0 mL, 2.0 mmol)。将该混合物在室温下搅拌至所有固体均溶解, 然后冷却至 -20°C 过夜。将沉淀物通过过滤收集, 用乙醚洗涤并真空干燥得到标题化合物(40 mg, 70%)。MS (ES⁺) 470.0 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.69 (s, 1H), 8.06 (d, 2H, *J*=8.4 Hz), 7.70 (s, 1H), 7.63 (d, 2H, *J*=8.4 Hz), 7.34 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.65 (s, 4H), 4.16 (t, 2H, *J*=6.8 Hz), 3.95 (s, 3H), 3.64-3.32 (m, 2H), 3.29 (t, 2H, *J*=7.0 Hz), 2.11-1.76 (m, 4H)。

实施例 52

2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮盐酸盐

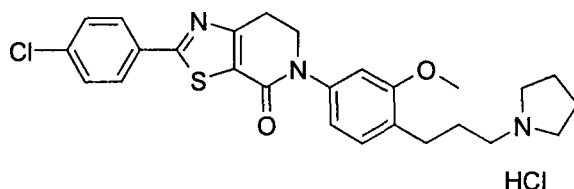


将 2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(833 mg, 1.74 mmol)和 MeOH (10 mL)混合并加入 1N HCl (2.0 mL, 2.0 mmol)。将该混合物在室温下搅拌至所有固体均溶解, 然后冷

却至-20°C 过夜。将沉淀物通过过滤收集，用乙醚洗涤并真空干燥得到标题化合物(725 mg, 81%)。MS (ES+) 480.0 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.14 (s, 1H), 8.16 (d, 2H, *J*=8.8 Hz), 7.77 (d, 1H, *J*=7.5 Hz), 7.67 (d, 2H, *J*=8.8 Hz), 7.34 (d, 1H, *J*=8.4 Hz), 7.15 (d, 1H, *J*=1.8 Hz), 7.09-7.02 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.58-3.50 (m, 2H), 3.20-3.13 (m, 2H), 3.02-2.94 (m, 2H), 2.68 (t, 2H, *J*=7.7 Hz), 2.03-1.93 (m, 4H), 1.90-1.83 (m, 2H)。

实施例 53

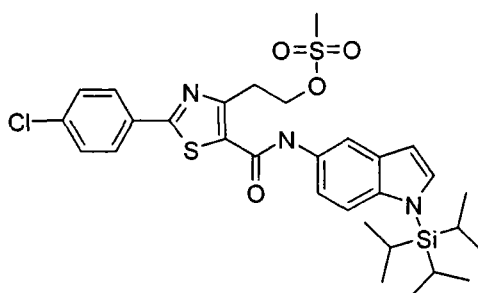
2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



基本上按照实施例 52 所述的方法制得该标题化合物。MS (ES+) 482.0 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 10.45 (s, 1H), 8.05 (d, 2H, *J*=8.4 Hz), 7.62 (d, 2H, *J*=8.8 Hz), 7.22 (d, 1H, *J*=7.9 Hz), 7.05 (d, 1H, *J*=1.8 Hz), 6.93 (dd, 1H, *J*=7.9, 1.8 Hz), 4.11 (t, 2H, *J*=7.0 Hz), 3.80 (s, 3H), 3.55-3.47 (m, 2H), 3.27 (t, 2H, *J*=6.8 Hz), 3.15-3.08 (m, 2H), 3.00-2.91 (m, 2H), 2.62 (t, 2H, *J*=7.5 Hz), 2.02-1.81 (m, 6H)。

制备例 132

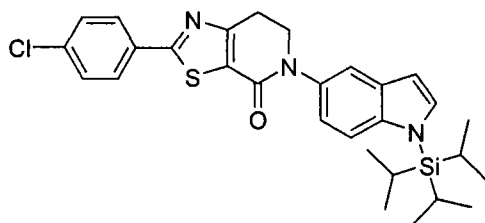
甲磺酸 2-[2-(4-氯-苯基)-5-(1-三异丙基硅烷基-1H-吡咯-5-基氨基甲酰基)-噻唑-4-基]-乙酯



将 2-(4-氯-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-噻唑-5-甲酸(1-三异丙基硅烷基-1H-吲哚-5-基)-酰胺(1.54g, 2.77mmol)溶于 CH_2Cl_2 (25 mL)并加入 Et_3N (0.33 mL, 2.36 mmol)和甲磺酰氯(0.16 mmol, 2.13 mmol)。将该混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后补加 Et_3N (0.33 mL, 2.36 mmol)和甲磺酰氯(0.16 mmol, 2.13 mmol)。将该混合物继续搅拌 2 小时, 用 EtOAc (50 mL)稀释, 然后用水(20 mL)和盐水(20 mL)洗涤。干燥, 过滤并浓缩有机溶液。将粗产物通过快速色谱纯化, 用 100%己烷-50% EtOAc /己烷线性梯度洗脱得到标题化合物(1.15 g, 100%)。MS (ES⁺) 632.1 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.96-7.84 (m, 4H), 7.50-7.43 (m, 3H), 7.30-7.26 (m, 2H), 6.62 (d, 1H, $J=3.1$ Hz), 4.77 (t, 2H, $J=6.2$ Hz), 3.60 (t, 2H, $J=6.4$ Hz), 2.99 (s, 3H), 1.73-1.65 (m, 3H), 1.14 (d, 18H, $J=7.5$ Hz)。

制备例 133

2-(4-氯-苯基)-5-(1-三异丙基硅烷基-1H-吲哚-5-基)-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮

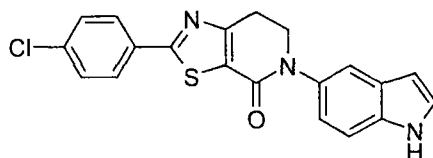


将 2-(4-氯-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-噻唑-5-甲酸(1-三异丙基硅烷基-1H-吲哚-5-基)-酰胺溶于 CH_2Cl_2 (25 mL)并加入 Et_3N (0.33 mL, 2.36 mmol)和甲磺酰氯(0.16 mmol, 2.13 mmol)。将该混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后补加 Et_3N (0.33 mL, 2.36 mmol)和甲磺酰氯(0.16 mmol, 2.13 mmol)。将该混合物继续搅拌 2 小时, 用 EtOAc (50 mL)稀释, 然后用水(20 mL)和盐水(20 mL)洗涤。干燥, 过滤并浓缩有机溶液, 然后将粗产物通过快速色谱纯化, 用 100%己烷-50% EtOAc /己烷线性梯度洗脱得到标题化合物(1.15 g, 100%)。MS (ES⁺) 536.1 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.93 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.56 (d, 1H, $J=1.8$ Hz), 7.50 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 7.44 (d, 2H, $J=8.3$

Hz), 7.27 (d, 1H, $J=3.1$ Hz), 7.14-7.10 (m, 1H), 6.61 (d, 1H, $J=2.6$ Hz), 4.16 (t, 2H, $J=6.8$ Hz), 3.29 (t, 2H, $J=7.0$ Hz), 1.73-1.65 (m, 3H), 1.14 (d, 18H, $J=7.5$ Hz).

制备例 134

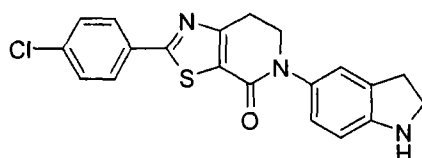
2-(4-氯-苯基)-5-(1H-吲哚-5-基)-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



将 2-(4-氯-苯基)-5-(1-三异丙基硅烷基-1H-吲哚-5-基)-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(4.23 g, 7.89 mmol)和 THF (50 mL)相混合并加入四丁基氟化铵(1.0M 的 THF 溶液, 10 mL, 10 mmol)。将该溶液在室温下搅拌 2 小时, 然后用 2M NH_4Cl 水溶液(50 mL)终止反应并用 CH_2Cl_2 萃取(3 × 50mL)。干燥, 过滤并浓缩有机溶液。将粗产物通过快速色谱纯化, 用 8% MeOH (2N NH_3)/ CHCl_3 作为洗脱剂, 然后将形成的黄色固体用乙醚研制得到标题化合物(2.68 g, 89%)。MS (ES⁺) 380.0 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 11.20 (s, 1H), 8.05 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.62 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.53 (d, 1H, $J=1.8$ Hz), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.09 (dd, 1H, $J=8.6, 2.0$ Hz), 6.45-6.43 (m, 1H), 4.11 (t, 2H, $J=7.0$ Hz), 3.28 (t, 2H, $J=7.0$ Hz)。

制备例 135

2-(4-氯-苯基)-5-(2,3-二氢-1H-吲哚-5-基)-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮

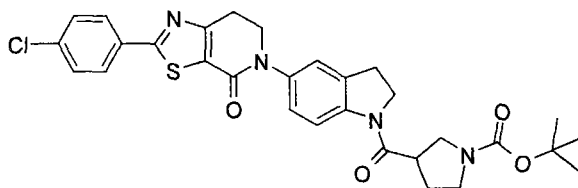


基本上按照制备例 134 所述的方法制得该标题化合物。MS (ES⁺) 381.9 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.91 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.43 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.13 (s, 1H), 6.99 (dd, 1H, $J=8.1, 2.0$ Hz), 6.76 (d, 1H, $J=8.3$ Hz),

4.04 (t, 2H, $J=6.8$ Hz), 3.64 (t, 2H, $J=8.3$ Hz), 3.26 (t, 2H, $J=6.8$ Hz), 3.08 (t, 2H, $J=8.3$ Hz)。

制备例 136

(±)-3-{5-[2-(4-氯-苯基)-4-氧代-6,7-二氢-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基]-2,3-二氢-吲哚-1-羰基}-吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯

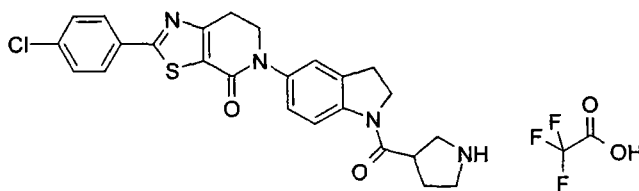


将2-(4-氯-苯基)-5-(2,3-二氢-1H-吲哚-5-基)-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(163 mg, 0.43 mmol)溶于 CH_2Cl_2 (4.0 mL)并加入(±)-吡咯烷-1,3-二甲酸1-叔丁基酯(140 mg, 0.65 mmol)、 Et_3N (0.09 mL, 0.64 mmol)和[二甲基氨基-([1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)-亚甲基]-二甲基铵六氟磷酸盐(246 mg, 0.65 mmol)。将该溶液在室温下搅拌2小时。浓缩, 通过快速色谱纯化, 用8% MeOH (2N NH_3)/ CHCl_3 洗脱得到标题化合物(231 mg, 93%)。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.10 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 8.05 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.62 (d, 2H, $J=8.3$ Hz), 7.29 (s, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 4.22 (t, 2H, $J=8.8$ Hz), 4.07 (t, 2H, $J=7.0$ Hz), 3.54 (t, 1H, $J=8.8$ Hz), 3.47-3.36 (m, 3H), 3.29 (m, 1H), 3.26 (t, 2H, $J = 6.2\text{Hz}$), 3.18 (t, 2H, $J=8.3$ Hz), 2.16 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.41 (s, 9H)。

实施例54

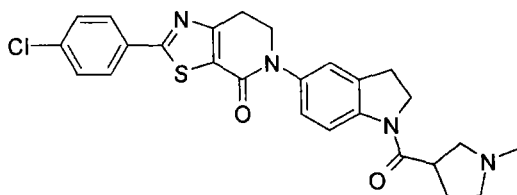
(±)-2-(4-氯-苯基)-5-[1-(吡咯烷-3-羰基)-2,3-二氢-1H-吲哚-5-基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-鎓三氟乙酸盐



将(±)-3-{5-[2-(4-氯-苯基)-4-氧代-6,7-二氢-4H-噻唑并[5,4-c]吡啶-5-基]-2,3-二氢-吲哚-1-羰基}-吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(225 mg, 0.39 mmol)溶于TFA (2 mL)并在室温下搅拌1小时。浓缩该溶液并将粗产物重新溶于MeOH。通过过滤除去浅黄色固体并用乙醚洗涤。真空干燥得到标题化合物(188 mg, 82%)。MS (ES+) 479.0 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.89 (s, 2H), 8.10 (d, 1H, *J*=8.8 Hz), 8.05 (d, 2H, *J*=8.8 Hz), 7.62 (d, 2H, *J*=8.8 Hz), 7.31 (s, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 4.22 (t, 2H, *J*=9.4 Hz), 4.07 (t, 2H, *J*=7.0 Hz), 3.56-3.47 (m, 2H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.29-3.20 (m, 6H), 2.35-2.27 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 1H)。

实施例55

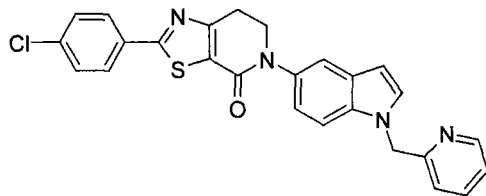
(±)-2-(4-氯-苯基)-5-[1-(1-甲基-吡咯烷-3-羰基)-2,3-二氢-1H-吲哚-5-基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



将(±)-2-(4-氯-苯基)-5-[1-(吡咯烷-3-羰基)-2,3-二氢-1H-吲哚-5-基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮三氟乙酸盐(167 mg, 0.28 mmol)溶于1,2-二氯乙烷(3.0 mL)并加入低聚甲醛(203 mg)、乙酸(0.02 mL, 0.35 mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(78 mg, 0.37 mmol)。将该混合物在室温下搅拌4小时,然后用CH₂Cl₂稀释(20 mL)并用1N NaOH (10 mL)洗涤。干燥,过滤并浓缩有机溶液,然后将粗产物通过快速色谱纯化,用8% MeOH (2N NH₃)/CHCl₃洗脱得到黄色固体状标题化合物(86 mg, 62%)。MS (ES+) 493.0 (M+1)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.30 (d, 1H, *J*=8.8 Hz), 7.95 (d, 2H, *J*=8.3 Hz), 7.47 (d, 2H, *J*=8.3 Hz), 7.28 (s, 1H), 7.15 (d, 1H, *J*=10.1 Hz), 4.17 (t, 2H, *J*=8.8 Hz), 4.12 (t, 2H, *J*=6.8 Hz), 3.33-3.22 (m, 5H), 3.17-3.10 (m, 1H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.85-2.76 (m, 1H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.29-2.21 (m, 2H)。

实施例56

2-(4-氯-苯基)-5-(1-吡啶-2-基甲基-1H-吲哚-5-基)-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮

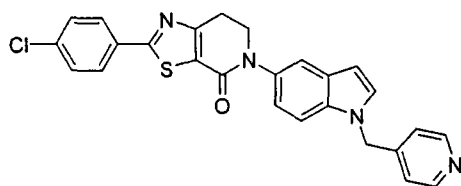


将2-(4-氯-苯基)-5-(1H-吲哚-5-基)-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮 (49 mg, 0.13 mmol)溶于DMF (1 mL)并加入氢化钠(17 mg, 0.42 mmol)。将该混合物在室温下搅拌30分钟,然后加入2-溴甲基-吡啶氢溴酸盐(35 mg, 0.14 mmol)。将该混合物在室温下搅拌5小时,然后用EtOAc (30 mL)稀释并用饱和NaHCO₃ (10 mL)洗涤。干燥,过滤并浓缩有机溶液。将粗产物通过快速色谱纯化,用20%-80% EtOAc/己烷线性梯度洗脱得到标题化合物 (32 mg, 52%)。MS (ES⁺) 471.0 (M+1)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.55-8.53 (m, 1H), 8.05 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.73 (dt, 1H, J=7.7, 1.8 Hz), 7.62 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.57-7.55 (m, 2H), 7.45 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.10 (dd, 1H, J=8.6, 2.0 Hz), 7.03 (d, 1H, J=7.9 Hz), 6.52 (d, 1H, J=3.5 Hz), 5.53 (s, 2H), 4.10 (t, 2H, J=7.0 Hz), 3.27 (t, 2H, J=7.0 Hz)。

基本上按照实施例56所述的方法利用适当的烷基卤制得实施例57和58。

实施例57

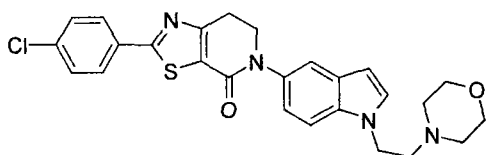
2-(4-氯-苯基)-5-(1-吡啶-4-基甲基-1H-吲哚-5-基)-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



MS (ES+) 471.0 (M+1)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.50 (d, 2H, *J*=5.7 Hz), 8.05 (d, 2H, *J*=8.8 Hz), 7.62 (d, 2H, *J*=8.8 Hz), 7.58 (d, 2H, *J*=2.6 Hz), 7.42 (d, 1H, *J*=8.8 Hz), 7.14-7.09 (m, 3H), 6.56 (d, 1H, *J*=3.1 Hz), 5.53 (s, 2H), 4.11 (t, 2H, *J*=6.8 Hz), 3.28 (t, 2H, *J*=7.0 Hz).

实施例58

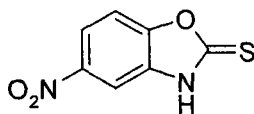
2-(4-氯-苯基)-5-[1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-吲哚-5-基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



MS (ES+) 493.0 (M+1)⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.06 (d, 2H, *J*=8.8 Hz), 7.68 (d, 1H, *J*=8.8 Hz), 7.62 (d, 2H, *J*=8.8 Hz), 7.58 (d, 1H, *J*=2.2Hz), 7.50 (d, 1H, *J*=3.1 Hz), 7.22 (dd, 1H, *J*=8.6, 2.0 Hz), 6.53 (d, 1H, *J*=2.6 Hz), 4.71 (s, 2H), 4.12 (t, 2H, *J*=7.0 Hz), 4.02-3.94 (m, 2H), 3.84-3.75 (m, 2H), 3.56-3.42 (m, 4H), 3.29 (t, 2H, *J*=7.0 Hz), 3.20-3.08 (m, 2H).

制备例 137

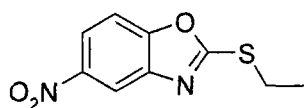
5-硝基-3H-苯并噁唑-2-硫酮



将 2-氨基-4-硝基苯酚(15.8 g, 102 mmol)和乙基黄原酸钾(18.3 g, 114 mmol)在吡啶(200 mL)中混合。将该反应液加热回流 1 小时。将反应液冷却至室温并倒入浓 HCl (100 mL)和冰中。过滤并用 1N HCl 洗涤该固体以除去过量吡啶。将该固体在 50°C 下真空干燥 2 天得到标题化合物(15.85 g, 79%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.18 (dd, 1H, *J* = 8.8, 2.2Hz), 7.93 (d, 1H, *J* = 2.2Hz), 7.73 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz)。

制备例 138

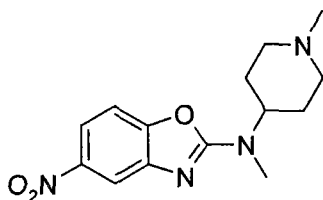
2-乙硫基-5-硝基苯并噁唑



将 5-硝基-3H-苯并噁唑-2-硫酮(10.58 g, 53.9 mmol)溶于无水 THF (300mL)。将该混合物在冰浴中冷却至 0°C。缓慢加入 NaH (4.90 g, 60%的矿物油分散液)。将形成的混合物在 0°C 下搅拌 10 分钟。将碘乙烷(20.0 mL, 0.250 mmol)加入到所形成的混合物中。将该混合物升温至室温并搅拌过夜。将反应混合物吸附到硅胶上并分 2 批进行快速柱色谱(330 g, 120 g 柱, 用 10-50% 乙酸乙酯/正己烷洗脱两次)得到所需产物(4.93g, 41%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.47 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.23 (dd, J= 9.2, 2.6Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.37 (q, J= 6.8 Hz, 2H), 1.45 (t, J=7.6 Hz, 3H)。

制备例 139

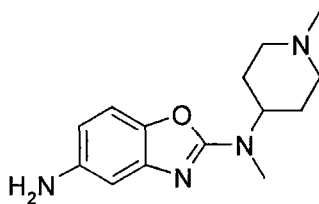
甲基-(1-甲基-哌啶-4-基)-(5-硝基-苯并噁唑-2-基)-胺



将 2-乙硫基-5-硝基-苯并噁唑(1.17 g, 5.23 mmol)在反应试管中溶于无水 THF (10 mL)并向该容器中吹入氮气 10 秒钟。将甲基-(1-甲基-哌啶-4-基)-胺(1.37 mL, 9.42 mmol)加入到该溶液中。快速密封该容器, 然后浸没到预热的油浴(100°C)中并搅拌 24 小时。真空浓缩反应混合物, 用 1.0M NaOH (水溶液)洗涤(2 × 50mL), 用 Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物进行硅胶快速柱色谱, 用 2N NH₃ 的 MeOH/CH₂Cl₂ 溶液洗脱得到所需产物(0.608 g, 40%)。MS(ES⁺) 291.0 (M+1)⁺。

制备例 140

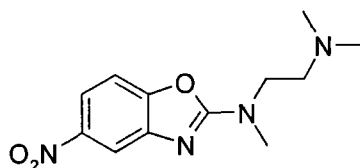
N²-甲基-N²-(1-甲基-哌啶-4-基)-苯并噁唑-2,5-二胺



将甲基-(1-甲基-哌啶-4-基)-(5-硝基-苯并咪唑-2-基)-胺(0.583 g, 2.01 mmol)溶于乙酸(8 mL)并向该溶液中加入铁(1.12 g, 20.1 mmol)。将该混合物在 40°C 下搅拌 3 小时。将反应混合物通过 Celite® 过滤并用水/MeOH 洗涤。真空浓缩反应混合物。将残余物进行硅胶快速柱色谱, 用 10% 2N NH₃ 的 MeOH/CH₂Cl₂ 溶液洗脱得到所需产物(0.474 g, 91%)。MS(ES+) 261.2 (M+1)⁺。

制备例 141

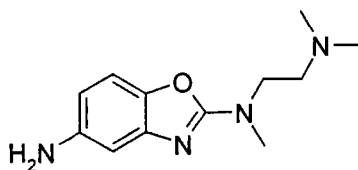
N,N,N'-三甲基-*N'*-(5-硝基-苯并咪唑-2-基)-乙烷-1,2-二胺



基本上按照制备例 139 所述的方法利用 2-甲硫基-5-硝基-苯并咪唑(5.0 g, 23.8 mmol)和 *N,N,N'*-三甲基-乙烷-1,2-二胺(15.4 mL, 118.9 mmol)在 140°C 下制得该标题化合物。将产物通过硅胶快速柱色谱纯化(330 g 柱, 用 5% 2N NH₃ 的 MeOH/CH₂Cl₂ 溶液洗脱)得到所需产物(2.8 g, 44%)。MS (ES+) 265.3 (M+1)⁺。

制备例 142

*N*²-(2-二甲基氨基-乙基)-*N*²-甲基-苯并咪唑-2,5-二胺

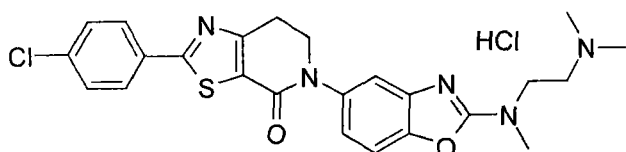


按照一般方法 B 所述的方法利用 *N,N,N'*-三甲基-*N'*-(5-硝基-苯并咪唑-2-基)-乙烷-1,2-二胺(4.131g, 15.63 mmol)、乙酸(50 mL)和 Fe (8.72 g, 78.15

mmol)制得该标题化合物(3.57g, 98%), 搅拌 3 小时: 质谱(m/e): 265.3 (M+1)。

实施例 59

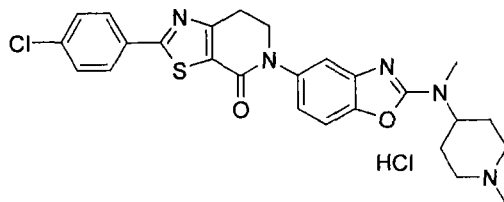
2-(4-氯-苯基)-5-{2-[(2-二甲基氨基-乙基)-甲基-氨基]-苯并噁唑-5-基}-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮盐酸盐



将 N^2 -(2-二甲基氨基-乙基)- N^2 -甲基-苯并噁唑-2,5-二胺(0.50 g, 2.14 mmol)溶于 CH_2Cl_2 (10.0 mL)并用 2N 三甲基铝的己烷溶液(2.0 mL, 4.0 mmol)处理。在室温下搅拌 15 分钟并加入 2-(4-氯-苯基)-6,7-二氢-吡喃并[4,3-d]噻唑-4-酮(0.60 g, 2.26 mmol), 然后将反应液在室温下搅拌 2 小时。将该混合物用饱和 Rochelles 盐溶液小心地终止反应并在室温下搅拌 1 小时。用水稀释, 将沉淀物过滤并干燥。将该固体(0.30 g, 0.60 mmol)溶解并用三丁基磷(0.26 mL, 0.90 mmol)和偶氮二甲酸二异丙酯(0.18 mL, 0.09 mmol)处理。将反应液在室温下搅拌 18 小时并浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化, 用 0 - 10% 2N NH_3/MeOH 的 CH_2Cl_2 溶液洗脱得到游离胺。将该游离胺溶于 MeOH (2.0 mL)并加入 1N HCl 的乙醚(1.0 mL)溶液, 超声处理 5 分钟并浓缩。将该固体用乙醚研制, 过滤, 干燥得到标题化合物(0.13 g)。MS (ES+) 482 (M+1)+。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.59 (s, 1H), 8.01 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.58 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.44 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 7.30 (d, 1H, $J=2.2$ Hz), 7.03 (dd, 1H, $J=8.4, 2.2$ Hz), 4.07 (t, 2H, $J=6.8$ Hz), 3.92 (t, 2H, $J=5.3$ Hz), 3.39 (t, 2H, $J=5.3$ Hz), 3.24 (t, 2H, $J=6.8$ Hz), 3.17 (s, 3H), 2.81 (d, 6H, $J=4.8$ Hz)。

实施例 60

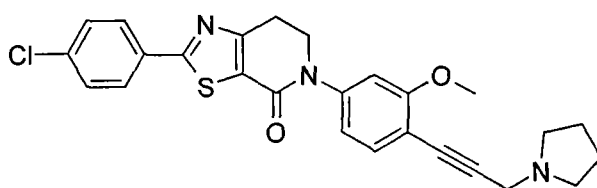
2-(4-氯-苯基)-5-{2-[甲基-(1-甲基-哌啶-4-基)-氨基]-苯并噁唑-5-基}-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



基本上按照实施例 59 所述的方法利用 N^2 -甲基- N^2 -(1-甲基-哌啶-4-基)-苯并噁唑-2,5-二胺制得该标题化合物。MS (ES+) 508 (M+1, 游离胺)+。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.79 (brs, 1H), 8.04 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.62 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.45 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 7.31 (d, 1H, $J=2.2$ Hz), 7.04 (dd, 1H, $J=8.6, 2.2$ Hz), 4.39 (m, 1H), 4.10 (t, 2H, $J=7.0$ Hz), 3.48 (d, 2H, $J=11.4$ Hz), 3.28 (t, 2H, $J = 2.0$ Hz), 3.17 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.73 (d, 3H, $J=4.8$ Hz), 2.27 (m, 2H), 1.94 (d, 2H, $J=13.2$ Hz)。

实施例 61

2-(4-氯-苯基)-5-[3-甲氧基-4-(3-吡咯烷-1-基-丙-1-炔基)-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮

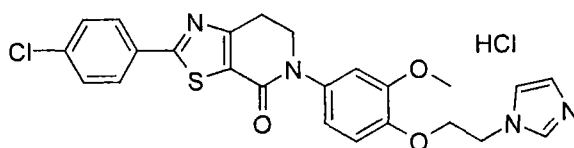


将 5-(4-溴-3-甲氧基-苯基)-2-(4-氯-苯基)-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(0.25 mg, 0.56 mmol)、1-丙-2-炔基-吡咯烷(0.12 g, 1.10 mmol)、二氯二(三苯基膦)钯(II) (12.0 mg, 0.02 mmol)、三乙基胺(0.5 mL)的 DMF 悬浮液用 CuI (4.0 mg, 0.02 mmol)处理。在 80°C 下于氮气下搅拌 2 天。将反应液用水稀释并用 CH_2Cl_2 萃取(2 \times)。干燥, 过滤并浓缩有机溶液, 将粗产物通过快速色谱纯化, 用 0 - 10% MeOH 的 CH_2Cl_2 溶液线性梯度洗脱得到标题化合物(30.0 mg, 12%)。MS (ES+) 478.0 (M+1)+。 ^1H NMR (400 MHz,

CDCl₃): δ 7.89 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.40 (m, 3H), 6.95 (d, 1H, $J=2.2$ Hz), 6.82 (dd, 1H, $J=8.1, 2.0$ Hz), 4.10 (t, 2H, $J=6.8$ Hz), 3.84 (m, 5H), 3.26 (t, 2H, $J=6.8$ Hz), 2.88 (m, 4H), 1.89 (m, 4H)。

实施例 62

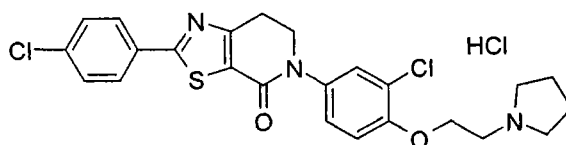
2-(4-氯-苯基)-5-[4-(2-咪唑-1-基-乙氧基)-3-甲氧基-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮盐酸盐



将 2-(4-氯-苯基)-5-(4-羟基-3-甲氧基-苯基)-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(0.20 g, 0.52 mmol)、2-咪唑-1-基-乙醇(0.09 g, 0.80 mmol)和三苯基膦(0.27 g, 1.03 mmol)的溶液用偶氮二甲酸二异丙酯(0.27 g, 1.34 mmol)处理。将该溶液加热至 80°C 并搅拌 18 小时。浓缩反应液, 将残余物通过快速色谱纯化, 用 0 - 10% 2N NH₃/MeOH 的 CH₂Cl₂ 溶液洗脱得到游离胺。将该游离胺溶于 MeOH (2.0 mL) 并加入 1N HCl 的乙醚(2.0 mL)溶液, 超声处理 5 分钟并浓缩。将该固体用乙醚研制, 过滤, 干燥得到标题化合物(0.15 g, 58%)。MS (ES⁺) 481 (M+1, 游离胺)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 14.84 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.00 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.79 (t, 1H, $J=1.8$ Hz), 7.67 (t, 1H, $J=1.8$ Hz), 7.57 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.00 (m, 2H), 6.86 (dd, 1H, $J=8.6, 2.4$ Hz), 4.58 (t, 2H, $J=4.8$ Hz), 4.35 (t, 2H, $J=4.8$ Hz), 4.01 (t, 2H, $J=7.0$ Hz), 3.70 (s, 3H), 3.21 (t, 2H, $J=7.0$ Hz)。

实施例 63

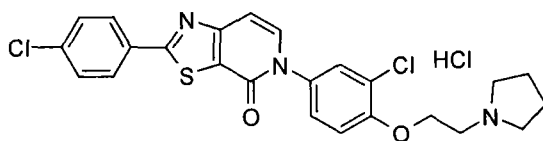
2-(4-氯-苯基)-5-[3-氯-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮盐酸盐



将 2-(4-氯-苯基)-5-[3-氯-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-6,7-二氢-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(60.0 mg, 0.12 mmol)的 MeOH (2.0 mL)溶液用 1N HCl 的乙醚(1.0 mL)溶液处理。在室温下超声处理 15 分钟, 浓缩, 干燥得到标题化合物(50 mg, 78%)。MS (ES+) 488 (M+1; 游离胺)+。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 10.44 (s, 1H), 8.02 (d, 2H, $J=8.6$ Hz), 7.59 (m, 2H), 7.55 (d, 1H, $J=2.4$ Hz), 7.36 (dd, 1H, $J=8.8, 2.4$ Hz), 7.25 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 4.43 (t, 2H, $J=4.8$ Hz), 4.05 (t, 2H, $J=7.0$ Hz), 3.62 (m, 4H), 3.24 (t, 2H, $J=7.0$ Hz), 3.14 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.86 (m, 2H)。

实施例 64

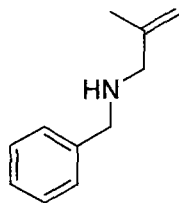
2-(4-氯-苯基)-5-[3-氯-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



将 2-(4-氯-苯基)-4-(2-羟基-乙基)-噻唑-5-甲酸[3-氯-4-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-苯基]-酰胺(0.15 g, 0.30 mmol)的 CH₂Cl₂ (20 ml)溶液用吡啶重铬酸盐(0.33 g, 0.88 mmol)处理并将该悬浮液在室温下搅拌 3 天。将反应混合物上到硅胶色谱柱上并用 0 - 10% 2N NH₃/MeOH 的 CH₂Cl₂ 溶液洗脱得到游离胺。将该游离胺溶于 MeOH (1.0 mL)并加入 1N HCl 的乙醚(0.5 mL)溶液, 超声处理 5 分钟并浓缩。将该固体用乙醚研制, 过滤, 干燥得到标题化合物(16 mg, 10%)。MS (ES+) 486 (M+1, 游离胺)+。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 10.59 (s, 1H), 8.13 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.75 (d, 1H, $J=7.3$ Hz), 7.70 (d, 1H, $J=2.6$ Hz), 7.64 (d, 2H, $J=8.8$ Hz), 7.48 (dd, 1H, $J=8.8, 2.4$ Hz), 7.34 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 7.04 (d, 1H, $J=7.5$ Hz), 4.49 (t, 2H, $J=4.9$ Hz), 3.62 (m, 4H), 3.15 (m, 2H), 2.02-1.87 (m, 4H)。

制备例 143

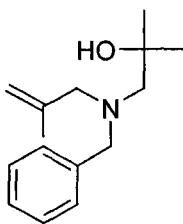
苄基-(2-甲基-烯丙基)-胺



将苯甲醛(14.5 mL, 143 mmol)加入到甲基烯丙基胺(9.73 g, 137 mmol)和 MgSO_4 (15.0 g, 125 mmol)的 THF (180 mL)混合物中。搅拌 22 小时, 将混合物过滤并浓缩滤液。将残余物溶于 EtOH (200 mL)并用 NaBH_4 (5.00 g, 132 mmol)分 3 批处理。19 小时后, 通过旋转蒸发除去溶剂。将残余物用 1M HCl (200 mL)处理, 然后用 5 M HCl (20 mL)处理。将该溶液用叔丁基甲基醚(250 mL)洗涤, 然后用 5 M NaOH (50 mL)处理以呈碱性。将该混合物用 CH_2Cl_2 (200 mL 和 100 mL)萃取。干燥, 过滤并浓缩有机溶液得到无色液体状标题化合物(20.3 g, 92%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.2-7.4 (5H, m), 4.84 (1H, s), 4.79 (1H, s), 3.63 (2H, s), 3.03 (2H, s), 1.69 (3H, s)。

制备例 144

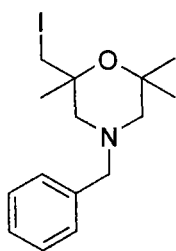
1-[苄基-(2-甲基-烯丙基)-氨基]-2-甲基-丙-2-醇



将溴化锂(955 mg, 11.0 mmol)加入到氧化异丁烯(6.20 mL, 68.8 mmol)和苄基-(2-甲基-烯丙基)-胺(9.51 g, 59.0 mmol)的混合物中。将该混合物在室温下搅拌 3.5 小时, 然后用补加的环氧化物(1.5 mL, 16.6 mmol)处理并在 60°C 下加热 1.7 小时。将该混合物用 CH_2Cl_2 (200 mL)稀释并用水(200 mL)洗涤。干燥, 过滤并浓缩有机溶液。将残余物在 80°C 下真空干燥得到无色油状标题化合物(13.5 g, 98%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.2-7.4 (5H, m), 4.90 (1H, s), 4.83 (1H, s), 4.18 (1H, s), 3.59 (2H, s), 2.98 (2H, s), 2.27 (2H, s), 1.71 (3H, s), 1.05 (6H, s)。

制备例 145

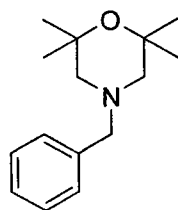
4-苄基-2-碘甲基-2,6,6-三甲基-吗啉



将固体 I_2 (21.1 g, 83.1 mmol) 加入到 1-[苄基-(2-甲基-烯丙基)-氨基]-2-甲基-丙-2-醇(17.6 g, 75.4 mmol)的叔丁基甲基醚(250 mL)和 1M $NaHCO_3$ (100 mL)的两相混合物中。搅拌 18 小时, 然后加入 1M $Na_2S_2O_3$ (100mL)。将该混合物用补加的叔丁基甲基醚(200 mL)稀释并分离出有机溶液。将该有机溶液用 1 M $Na_2S_2O_3$ (100 mL)和 1M $NaHCO_3$ (100 mL)的混合物洗涤。干燥, 过滤并浓缩有机溶液。将残余物在 $60^\circ C$ 下真空干燥得到金色油状标题化合物(25.2 g, 93%)。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.2-7.4 (5H, m), 3.49 (1H, d), 3.47 (2H, s), 3.41 (1H, s), 2.49 (1H, d), 2.23 (1H, s), 2.20 (1H, s), 2.10 (1H, d), 1.24 (3H, s), 1.22 (3H, s), 1.15 (3H, s)。

制备例 146

4-苄基-2,2,6,6-四甲基-吗啉

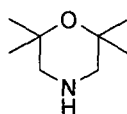


将固体 $NaBH_4$ (776 mg, 20.5 mmol) 加入到 4-苄基-2-碘甲基-2,6,6-三甲基-吗啉(6.22 g, 17.3 mmol)的 DMSO (20 mL)溶液中, 然后将该混合物在 $100^\circ C$ 下加热。2 小时后, 补加 DMSO (10 mL)。1.25 小时后, 加入另外的 $NaBH_4$ (120 mg, 3.17mmol)。1.25 小时后除去加热(全部的反应时间=4.5 小时)。将过量的 $NaBH_4$ 用 5 M HCl (20 ml)淬灭。15 分钟后, 加入 5 M $NaOH$ (20 mL)和 1 M $Na_2S_2O_3$ (20 mL), 然后将该混合物搅拌过夜。将该混合物用叔丁基甲基醚(250 mL)和水(100 mL)稀释。分离出有机溶液并用补加的

水洗涤(4×100 mL)。干燥, 过滤并浓缩有机溶液。将残余物通过快速色谱纯化, 用 50%-100% CH_2Cl_2 的戊烷溶液梯度洗脱。将所得到的产物短时间在 60°C 下真空干燥得到无色液体状标题化合物(2.43 g, 60%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.2-7.4 (5H, m), 3.45 (2H, s), 2.12 (4H, s), 1.15 (12H, s)。

制备例 147

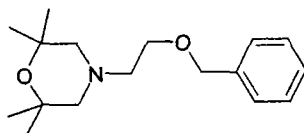
2,2,6,6-四甲基吗啉



将 4-苄基-2,2,6,6-四甲基吗啉(Bennett, G.B.; Houlihan, W.J.; Mason, R.B.; Engstrom, R.G. *J. Med. Chem.* 1976, 19, 709-714) (11.0 g, 47.1 mmol) 溶于 EtOH (650 mL) 并加入 3% Pd/C (8.61 g)。将该混合物在氢气(60 psi)下、在 40°C 下振荡 24 小时。将混合物过滤以除去 Pd 催化剂, 将滤液用 2M HCl 的乙醚溶液处理, 然后浓缩。将残余物在 80°C 下真空干燥得到白色固体状标题化合物(6.79 g)。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 9.8 (2H, br s), 2.88 (4H, s), 1.25 (12H, s)。

制备例 148

4-(2-苄氧基-乙基)-2,2,6,6-四甲基-吗啉

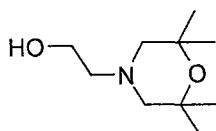


将 500 mg (2.79 mmol) 2,2,6,6-四甲基-吗啉(500 mg, 2.79 mmol)溶于二氯乙烷(10 mL)。加入苄氧基-乙醛(470 μl , 3.35 mmol)并在室温下搅拌 20 分钟。加入三乙酰氧基硼氢化钠(770 mg, 3.63 mmol)并在室温下继续搅拌 20 小时。将反应混合物倒入 100 mL 1N NaOH (100 mL) 中并用 CH_2Cl_2 萃取(2×100 mL)。将合并的有机层用盐水(100 mL)洗涤。用硅胶色谱纯化, 用

0%-10% (2N NH₃ 的 MeOH 溶液)/CHCl₃ 梯度洗脱得到 490 mg (63%) 所需产物。MS (ES+) 278.3 (M+1)⁺。

制备例 149

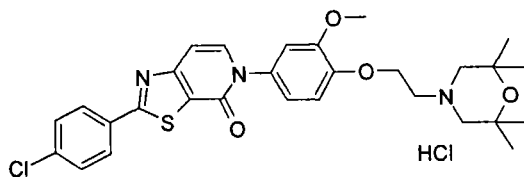
2-(2,2,6,6-四甲基-吗啉-4-基)-乙醇



将 4-(2-苄氧基-乙基)-2,2,6,6-四甲基-吗啉(490 mg, 1.77 mmol) 溶于 MeOH (40 mL)。将其加入到含有 10% Pd/C (100 mg) 的 MeOH (20 mL) 浆液的加压容器中。用 45 psi 氢气增压。通过 MS 监测反应。48 小时后，补加一份 10% Pd/C (100 mg) 并重新增压至 45 psi 氢气。继续搅拌 3 天。将反应混合物通过 Celite® 过滤，用 MeOH 洗脱。浓缩以定量收率得到所需产物。MS (ES+) 188.3 (M+1)⁺。

实施例 65

2-(4-氯-苯基)-5-{3-甲氧基-4-[2-(2,2,6,6-四甲基-吗啉-4-基)-乙氧基]-苯基}-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮盐酸盐

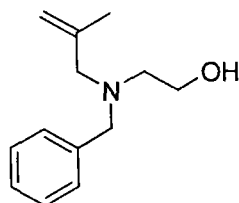


将 2-(2,2,6,6-四甲基-吗啉-4-基)-乙醇(100 mg, 0.53 mmol) 溶于 CH₂Cl₂ (5 mL)。加入三乙基胺(96 μl, 0.69 mmol)，然后将反应液冷却至 0°C。加入甲磺酰氯(53 μl, 0.69 mmol) 并搅拌 2 小时。补加甲磺酰氯(53 μl, 0.69 mmol) 并搅拌 1 小时。补加甲磺酰氯(53 μl, 0.69 mmol) 和三乙基胺(96 μl, 0.69 mmol)。在冰箱(-4°C)中储存过夜。将反应混合物倒入 1N NaOH (100 mL) 中并用 CH₂Cl₂ 萃取(2 × 100 mL)。将合并的有机液用盐水(100 mL)洗涤。浓缩有机部分得到粗品甲磺酸盐，将其重新溶于 1-甲基-2-吡咯烷酮(2 mL)。将该溶液加入到室温下的 2-(4-氯-苯基)-5-(4-羟基-3-甲氧基-苯基)-5H-噻唑

并[5,4-c]吡啶-4-酮(204 mg, 0.53 mmol)和 NaH (21 mg, 0.53 mmol)的1-甲基-2-吡咯烷酮(6 mL)浆液中。在室温下搅拌 2 小时, 然后在 80°C 下加热 48 小时。冷却至室温并倒入 1N NaOH (200 mL)中, 然后用 EtOAc 萃取(2 × 200 mL)。通过硅胶色谱纯化, 用 0%-10% (2N NH₃ 的 MeOH 溶液)/CHCl₃ 梯度洗脱得到产物和回收的苯酚的混合物。将该混合物溶于 CH₂Cl₂ (100 mL)并用 1N NaOH 萃取(5 × 100 mL)。浓缩得到游离胺形式的纯产物。溶于 CH₂Cl₂ (20 mL)并加入 4M HCl 的二恶烷(200μl)溶液。浓缩得到盐酸盐形式的产物。MS (ES+) 554.3 (M+1)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.11 (bs, 1H), 8.12 (d, *J*= 9.0 Hz, 2H), 7.70 (d, *J*= 7.2Hz, 1H), 7.63 (d, *J*= 9.0 Hz, 2H), 7.19-7.16 (m, 2H), 7.02 (d, *J*= 7.2Hz, 2 小时), 4.52 (bs, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.59-3.54 (m, 4H), 2.95 (t, *J*= 10.0 Hz, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.16 (s, 6H)。

制备例 150

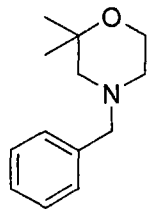
2-[苄基-(2-甲基-烯丙基)-氨基]-乙醇



将甲基烯丙基氯(68.8 g, 0.760 mol, Aldrich)加入到 N-苄基乙醇胺(100 g, 0.663 mol)和碳酸钾(139 g, 1.00 mol)在水(600 mL)中的混合物中。将该混合物在 62°C 下加热 23 小时, 然后转移到分液漏斗中。将产物用叔丁基甲基醚(500 mL)萃取。干燥, 过滤并浓缩有机溶液得到无色液体状标题化合物(131g, 96%)。 ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7.20-7.33 (5H, m), 4.92 (1H, br s), 4.83 (1H, br s), 4.35 (1H, t), 3.53 (2H, s), 3.44-3.50 (2H, m), 2.94 (1H, s), 2.42 (2H, t), 1.69 (1H, s)。

制备例 151

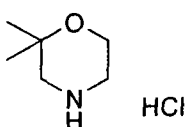
4-苄基-2,2-二甲基-吗啉



将 2-[苄基-(2-甲基-烯丙基)-氨基]-乙醇(13.0 g, 63.2 mmol)加入到乙酸汞(II) (20.7 g, 65.0 mmol)的水(45 mL)和 THF (45 mL)浆液中。3 小时后, 将该混合物用 NaOH (25 mL, 2.5 M 水溶液, 125 mmol)处理, 然后用 NaBH₄ (2.72 g, 71.9 mmol)处理。19 小时后, 从该混合物中倾析出金属汞, 并加入到含有叔丁基甲基醚(250 mL)的分液漏斗中。分离出有机溶液, 用水(250 mL)洗涤, 通过硅胶塞过滤并浓缩。将残余物通过快速色谱纯化, 用 5%-10%叔丁基甲基醚的 CH₂Cl₂ 溶液梯度洗脱。收集并浓缩含产物的级分, 然后将残余物溶于己烷(100 mL)。将该溶液通过 Celite®过滤以除去金属汞, 然后浓缩滤液得到无色液体状标题化合物(7.01g, 54%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7.20-7.40 (5H, m), 3.60 (2H, m), 3.42 (2H, s), 2.29 (2H, m), 2.10 (2H, s), 1.14 (6H, s)。

制备例 152

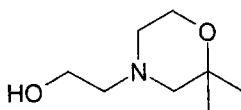
2,2-二甲基吗啉盐酸盐



将 4-苄基-2,2-二甲基-吗啉(5.67 g, 27.6 mmol)溶于 CH₂Cl₂ (50 mL)并加入 1-氯乙基氯甲酸酯(4.60 mL, 42.2 mmol), 同时在室温下搅拌。4 小时后, 浓缩该溶液并将残余物用 MeOH (60 mL)处理。将该混合物在 60°C 下加热 2 小时, 然后再次浓缩。将残余物溶于水(125 mL)并用叔丁基甲基醚 (125 mL)洗涤。浓缩水层, 将形成的残余物在 80°C 下真空干燥得到白色固体状标题化合物(3.91 g, 93%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.52 (2H, br s), 3.75 (2H, m), 2.89-2.96 (4H, m), 1.25 (6H, s)。

制备例 153

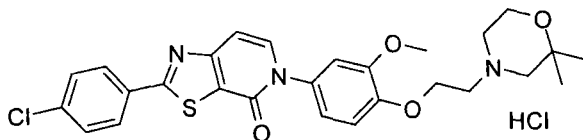
2-(2,2-二甲基-吗啉-4-基)-乙醇



将 2,2-二甲基吗啉(151 mg, 1.0 mmol)溶于 1,2-二氯乙烷(3 mL)并加入乙醇醛(60 mg, 1.0 mmol)。在室温下搅拌 30 分钟, 然后加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (233 mg, 1.1 mmol)。搅拌 3 小时, 然后通过加入 30 mL 1N NaOH 终止反应。倒入分液漏斗中并用 EtOAc 萃取(2×50 mL)。将合并的有机层用盐水(50 mL)洗涤。粗醇不经进一步纯化即可使用。MS (ES⁺) 160.2 (M+1)⁺。

实施例 66

2-(4-氯-苯基)-5-{4-[2-(2,2-二甲基-吗啉-4-基)-乙氧基]-3-甲氧基-苯基}-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮



将 2-(2,2-二甲基-吗啉-4-基)-乙醇(88 mg, 0.55 mmol)溶于 4.5 mL THF (4.5 mL)。加入 2-(4-氯-苯基)-5-(4-羟基-3-甲氧基-苯基)-5H-噻唑并[5,4-c]吡啶-4-酮(211 mg, 0.55 mmol)。向形成的浆液中加入 217 mg (0.83 mmol) 三苯基膦(217 mg, 0.83 mmol), 然后加入 161 μ l (0.83 mmol) 偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD)。然后反应液变成溶液。将该反应液在 80 °C 下加热 16 小时。倒入 1N NaOH (200 mL) 中并用 CH_2Cl_2 萃取(2×150 mL)。通过硅胶色谱纯化, 用 0%-10% (2N NH_3 的 MeOH 溶液)/ CHCl_3 梯度洗脱得到产物和原料苯酚的混合物。将该混合物溶于 CH_2Cl_2 (300 mL) 并用 5N NaOH 萃取(5×100 mL) 至所有的苯酚从有机层中除去。将有机层用盐水(100 mL)洗涤并浓缩。将残余物溶于 CH_2Cl_2 (30 mL) 并用 4M HCl 的二恶烷(100 μ l) 溶液处理。加入二乙醚至该溶液变浑浊。在室温下搅拌 1.5 小时, 然后将形成的沉淀物过滤得到 18 mg (6%) 所需产物。MS (ES⁺) 526.0 (M+1)⁺, ¹H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.11 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.56

(d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.09 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 4.51-4.43 (m, 2H), 4.07-4.00 (m, 2H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.70-3.56 (m, 4H), 3.26-3.19 (m, 1H), 3.07 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.30 (s, 3H).