

[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 200680033689.1

[51] Int. Cl.

C07D 495/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 9 月 10 日

[11] 公开号 CN 101263145A

[22] 申请日 2006.9.5

[21] 申请号 200680033689.1

[30] 优先权

[32] 2005. 9. 15 [33] US [31] 60/717,271

[32] 2006. 7. 21 [33] US [31] 60/832,460

[86] 国际申请 PCT/EP2006/065986 2006.9.5

[87] 国际公布 WO2007/031428 英 2007.3.22

[85] 进入国家阶段日期 2008.3.13

[71] 申请人 霍夫曼 - 拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 戴维·约瑟夫·巴尔特科维兹

陈 奕 崔信洁 陆建春

帕梅拉·劳伦·罗斯曼 苏松塞

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公

司

代理人 王 旭

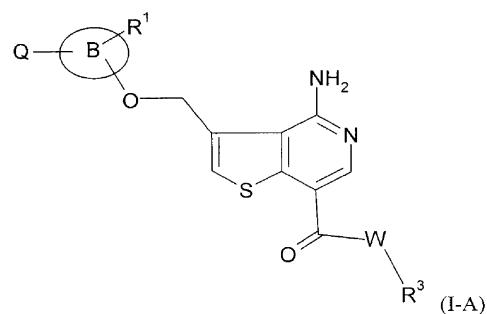
权利要求书 13 页 说明书 170 页 附图 1 页

[54] 发明名称

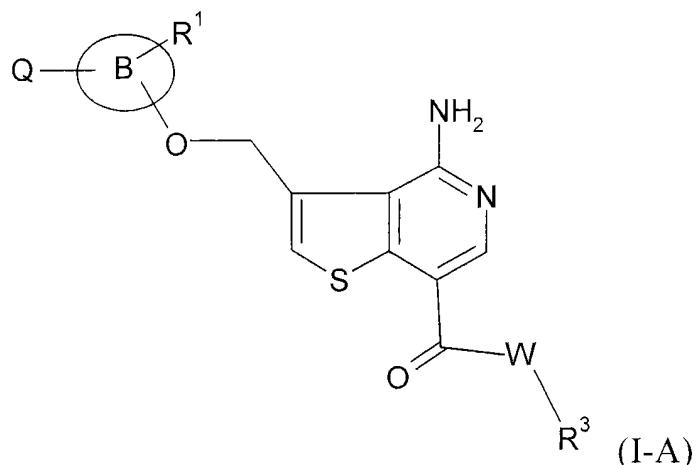
4 - 氨基 - 嘧吩并 [3,2 - C] 吡啶 - 7 - 羧酸
衍生物

[57] 摘要

本发明涉及式(I-A)的化合物，含有它们的药物和这些化合物作为药物活性剂的应用。这些化合物显示作为 Raf 激酶抑制剂的活性并因此可以用于治疗由所述激酶介导的疾病，特别是作为抗癌剂。



1. 式(I-A)的化合物



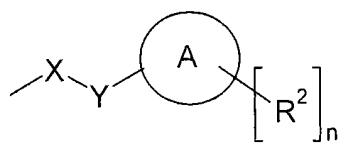
或其药用盐，

其中

R^1 选自由下列各项组成的组：氢，低级烷基，卤素，氰基，三氟甲基，低级烷氧基， $-C(O)-NH$ -低级烷基， $-C(O)-NH$ -低级烷氧基，氧化和 NO_2 ；

R^3 选自由下列各项组成的组：氢，低级烷基，被 $-OR^4$ 取代的低级烷基和 $-NR^4R^5$ ；

R^4 和 R^5 选自氢；低级烷基；被 OH 或低级烷氧基取代的低级烷基；或 R^4 和 R^5 与它们连接的氮原子一起形成吗啉基；



Q 是氢或基团

R^2 可以是相同或不同的低级链烯基，低级炔基，甲基磺酰基，磺酰胺，氢，低级烷基，卤素，氰基，三氟甲基，低级烷氧基， NO_2 ，磺酰脲，酰胺，酯，氨基甲酰基，氨基甲酸酯，脲，

$-NR^4R^5$ ；和被 $-OR^4$ 或 $-NR^4R^5$ 取代的低级烷基；

所述基团-X-Y-选自 $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, $-NHCO-$, $-CONH-$, $-O-$, $-OCH_2CH_2-$, $-CH_2OCH_2$, $-CH_2CH_2O-$, $-CF=CH-$, $-CH=CF-$, $-NH-$, $-NHCH_2-$,

-CH₂NH-, -SCH₂-, -NHSO₂, -SO₂NH-, -CH₂S-, -SOCH₂-, -CH₂SO-, -SO₂CH₂-, -CH₂SO₂-, -S-, -CH=CH-和低级烷基;

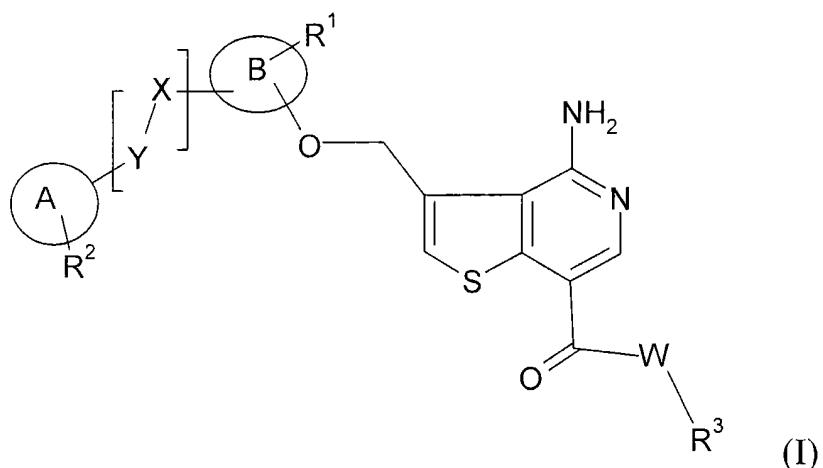
W 是 O 或 NH;

n 是 1 或 2;

环 A 选自由下列各项组成的组：芳基，杂芳基或取代的杂芳基，环烷基和杂环；并且

环 B 选自由下列各项组成的组：芳基，杂芳基和取代的杂芳基。

2. 式(I)的化合物



或其药用盐，

其中

R¹ 选自由下列各项组成的组：氢，低级烷基，卤素，氰基，三氟甲基，低级烷氧基和 NO₂;

R² 选自由下列各项组成的组：低级链烯基，低级炔基，甲基磺酰基，磺酰胺，氢，低级烷基，卤素，氰基，三氟甲基，低级烷氧基，NO₂；磺酰脲，酰胺，酯，氨基甲酰基，氨基甲酸酯，脲，和被-OR⁴ 或-NR⁴R⁵ 取代的低级烷基；

R³ 选自由下列各项组成的组：氢，低级烷基，被-OR⁴ 取代的低级烷基和-NR⁴R⁵；

R⁴ 和 R⁵ 选自氢，低级烷基，或被-OH 或低级烷氧基取代的低级烷基；

X-Y 选自由下列各项组成的组: -OCH₂-,-CH₂O-, -NHCO-, -CONH-, -O-, -OCH₂CH₂-, -CH₂OCH₂, -CH₂CH₂O-, -CF=CH-, -CH=CF-, -NH-, -NHCH₂-, -CH₂NH-, -SCH₂-, -CH₂S-, -SOCH₂-, -CH₂SO-, -SO₂CH₂-, -CH₂SO₂-, -S-, -CH=CH-和低级烷基;

W 是-O-或-NH-;

环 A 选自由下列各项组成的组: 芳基, 杂芳基或取代的杂芳基, 环烷基和杂环; 并且

环 B 选自由下列各项组成的组: 芳基, 杂芳基和取代的杂芳基。

3. 权利要求 1 所述的化合物, 其中 Q 是氢, 并且其余的取代基具有在权利要求 1 中给出的含义。

4. 权利要求 3 所述的化合物, 其中

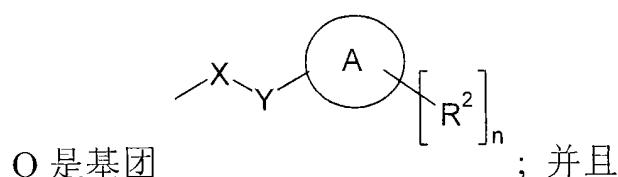
R¹ 是-O-CH₃ 或-C(O)-NH-CH₃;

R³ 是乙基, 其是未取代的或被-OH 取代一次;

W 是-O-或-NH-; 并且

环 B 是苯基或吡啶基。

5. 权利要求 1 所述的化合物, 其中



其余取代基和 n 具有在权利要求 1 中给出的含义。

6. 权利要求 5 所述的化合物, 其中

环 A 选自嘧啶基, 吡啶基, 喹啶基, 环丙基, 环戊基, 环己基, 四氢-吡喃基, 苯基, 吡唑基或噻吩基; 并且

环 B 是嘧啶基, 2-氧化-嘧啶基或苯基。

7. 权利要求 5 所述的化合物, 其中环 A 和 B 两者都是苯基。

8. 权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中基团-X-Y-选自-OCH₂-, -CH₂O-, -NHCO-和-CONH-。

9. 权利要求8所述的化合物,其中 R¹选自由下列各项组成的组: -CH₃, -Cl 和 -F。

10. 权利要求9所述的化合物,其中 R²选自由下列各项组成的组: -Cl, -F, -CF₃, -CONH₂, 烷氧基, NR⁴R⁵, 和低级烷基。

11. 权利要求1或2所述的化合物,其选自由下列各项组成的组:

4-氨基-3-[3-(4-氯-3-三氟甲基-苯基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-(3-苄氧基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-(3-苄氧基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺;

4-氨基-3-[3-(4-氯-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-[3-(4-氯-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺;

4-氨基-3-[3-(3-氯-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-[3-(3-氯-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺;

4-氨基-3-[3-(3-三氟甲基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-[3-(3-三氟甲基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺; 和

4-氨基-3-(3-苄硫基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯。

12. 权利要求1或2所述的化合物,其选自由下列各项组成的组:

4-氨基-3-(3-苄硫基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺;

4-氨基-3-(3-苯基甲磺酰基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-(3-苯基甲磺酰基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺;

4-氨基-3-[3-(3-甲氧基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-[3-(3-甲氧基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-

羟基-乙基)-酰胺;

4-氨基-3-[3-(4-甲氧基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-[3-(4-甲氧基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺;

4-氨基-3-[3-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-[3-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺 和

4-氨基-3-(3-苯氧基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯。

13. 权利要求 1 或 2 所述的化合物，其选自由下列各项组成的组：

4-氨基-3-(3-苯基氨基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺;

4-氨基-3-(3-苄基氨基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-(3-苄基氨基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺;

4-氨基-3-[3-(4-氰基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-[3-(4-氰基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸;

4-氨基-3-[3-(4-氰基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺;

4-氨基-3-[3-(3-氰基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-[3-(3-氰基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸;

4-氨基-3-[3-(3-氰基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺三氟乙酸盐;

3-(3-苄氧基-苯氧基甲基)-4-(2-羟基-乙基氨基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺; 和

4-氨基-3-(3-甲氧基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯。

14. 权利要求 1 或 2 所述的化合物，其选自由下列各项组成的组：

4-氨基-3-(3-甲氧基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺;

4-氨基-3-(3-苯甲酰基氨基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯；
4-氨基-3-(3-苯甲酰基氨基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺；
4-氨基-3-(3-苯甲酰基氨基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺盐酸盐；
4-氨基-3-(3-苯甲酰基氨基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺 甲苯-4-磺酸盐；
4-氨基-3-[3-(4-氯-苯基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯；
4-氨基-3-[3-(4-氯-苯基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺；
4-氨基-3-[3-(4-氟-苯基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯；
4-氨基-3-[3-(4-氟-苯基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺；
4-氨基-3-[3-(4-氯-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸三氟-乙酸盐； 和
4-氨基-3-[3-(3-氯-苯基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯。

15. 权利要求 1 或 2 所述的化合物，其选自由下列各项组成的组：

4-氨基-3-[3-(3-氯-苯基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺；
4-氨基-3-[3-(4-氯-苯基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(3-羟基-丙基)-酰胺；
4-氨基-3-[3-(4-氯-苯基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸丙基酰胺；
4-氨基-3-[3-(4-氯-苯基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙基酰胺；
4-氨基-3-{3-[(4-氯-苯基)-甲基-氨基甲酰基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯；

4-氨基-3-[3-(1-甲基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噁吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯；
4-氨基-3-[3-(5-甲基-吡啶-2-基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噁吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯；
4-氨基-3-[3-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噁吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯；
4-氨基-3-{3-[(4-氯-苯基)-甲基-氨基甲酰基]-苯氧基甲基}-噁吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺；
4-氨基-3-[5-(3-氨基甲酰基-苯基氨基甲酰基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噁吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯；
4-氨基-3-(2-甲基-5-苯基氨基甲酰基-苯氧基甲基)-噁吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯；和
4-氨基-3-[3-(4-氯-苄氧基)-苯氧基甲基]-噁吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(3-羟基-丙基)-酰胺三氟-乙酸盐。

16. 权利要求 1 或 2 所述的化合物，其选自由下列各项组成的组：

4-氨基-3-[3-(4-氯-苯氧基甲基)-苯氧基甲基]-噁吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯；
4-氨基-3-{3-[2-(4-氯-苯基)-乙烯基]-苯氧基甲基}-噁吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯；
4-氨基-3-{3-[2-(4-氯-苯基)-乙烯基]-苯氧基甲基}-噁吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺；
4-氨基-3-[3-(4-氯-苯氧基甲基)-苯氧基甲基]-噁吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺；
4-氨基-3-[3-(4-氯-苯基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噁吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-甲基-酰胺；
4-氨基-3-[3-(4-氯-苯基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噁吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-甲氧基-乙基)-酰胺；
4-氨基-3-[3-(4-氯-苯基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噁吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸甲基酰胺；
3-[4-氨基-7-(吗啉-4-羰基)-噁吩并[3,2-c]吡啶-3-基甲氧基]-N-(4-氯-苯基)-

苯甲酰胺;

4-氨基-3-(3-环己基氨基甲酰基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-[3-(四氢-吡喃-4-基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯; 和

4-氨基-3-[3-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺。

17. 权利要求 1 或 2 所述的化合物，其选自由下列各项组成的组：

4-氨基-3-[3-(1-甲基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺;

4-氨基-3-(3-苯基氨基甲基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺三氟-乙酸盐;

4-氨基-3-{3-[2-(4-氯-苯基)-乙氧基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-{3-[2-(4-氯-苯基)-乙氧基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺;

4-氨基-3-[3-(4-氯-苯甲酰基氨基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-[3-(4-氯-苯甲酰基氨基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺;

4-氨基-3-[3-(4-氯-苯甲酰基氨基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(3-羟基-丙基)-酰胺;

4-氨基-3-[3-(4-氯-苯甲酰基氨基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(3-羟基-丙基)-酰胺盐酸盐;

4-氨基-3-[3-(4-氯-苯甲酰基氨基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(3-羟基-丙基)-酰胺 甲苯-4-磺酸盐;

4-氨基-3-(2-氧化-1-苯乙基-1,2-二氢-嘧啶-4-基氨基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯; 和

4-氨基-3-(2,6-二氧化-3-苯乙基-3,6-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯。

18. 权利要求 1 或 2 所述的化合物，其选自由下列各项组成的组：

4-氨基-3-(2,6-二氧代-3-苯乙基-3,6-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺；
4-氨基-3-[2-甲氧基-5-(3-甲氧基-苯基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯；
4-氨基-3-[5-(3,5-二甲氧基-苯基氨基甲酰基)-2-甲氧基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯；
4-氨基-3-[5-(4-氯-3-甲基-苯基氨基甲酰基)-2-甲氧基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯；
4-氨基-3-(5-苄基氨基甲酰基-2-硝基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯；
4-氨基-3-(2-甲基-3-苯基氨基甲酰基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯；
4-氨基-3-[3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基甲酰基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯；
4-氨基-3-[2-硝基-5-(3-三氟甲氧基-苯基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯；
4-氨基-3-[2-甲基-3-(3-三氟甲氧基-苯基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯；
4-氨基-3-[3-(3-甲磺酰基-苯基氨基甲酰基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯；
4-氨基-3-[3-(3-氯-苯基氨基甲酰基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯； 和
4-氨基-3-[2-甲基-3-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯。

19. 权利要求 1 或 2 所述的化合物，其选自由下列各项组成的组：

4-氨基-3-[3-(3,5-二氟-苄氧基)-5-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯；
4-氨基-3-[3-(3,4-二氟-苄氧基)-5-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯；

4-氨基-3-[3-(5-氯-噻吩-2-基甲氧基)-5-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯；
4-氨基-3-[3-(3-甲基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯；
4-氨基-3-[3-(5-氯-噻吩-2-基甲氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯；
4-氨基-3-[3-(2,5-二氟-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯；
4-氨基-3-[3-(4-氟-苄氧基)-5-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯；和
4-氨基-3-[3-(2,4-二氟-苄氧基)-5-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯。

20. 权利要求 1 或 2 所述的化合物，其选自由下列各项组成的组：

4-氨基-3-[3-(2,5-二氟-苄氧基)-5-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯；
4-氨基-3-[3-甲基-5-(4-甲基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯；
4-氨基-3-[3-甲基-5-(2-甲基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯；
4-氨基-3-[3-(2-氟-苄氧基)-5-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯；
4-氨基-3-[3-(2-甲氧基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯；
4-氨基-3-{3-[3-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯甲酰基氨基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺；
4-氨基-3-(3-甲基氨基甲酰基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯；
4-氨基-3-(3-环丙基氨基甲酰基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯；
4-氨基-3-(3-环戊基氨基甲酰基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯；和
4-氨基-3-(3-环己基氨基甲酰基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-

羟基-乙基)-酰胺。

21. 权利要求 1 或 2 所述的化合物，其选自由下列各项组成的组：

- 4-氨基-3-[3-(四氢-吡喃-4-基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺；
4-氨基-3-(3-甲基氨基甲酰基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺；
4-氨基-3-(3-环丙基氨基甲酰基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺；
4-氨基-3-(3-环戊基氨基甲酰基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺；
4-氨基-3-(5-甲基氨基甲酰基-吡啶-3-基氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯；和
4-氨基-3-(5-甲基氨基甲酰基-吡啶-3-基氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺。

22. 权利要求 1 或 2 所述的化合物，其选自由下列各项组成的组：

- 4-氨基-3-[3-(4-氯-苯甲酰基氨基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸，
4-氨基-3-[3-(嘧啶-5-基甲氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯，
4-氨基-3-[3-(嘧啶-5-基甲氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺，
4-氨基-3-[3-(4-氯-苯磺酰基氨基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯，
4-氨基-3-[3-(4-氯-苯磺酰基氨基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺，
4-氨基-3-[2-氯-5-(4-氯-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯，
4-氨基-3-[2-氯-5-(4-氯-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺，
4-氨基-3-{3-[(吡啶-2-羧基)-氨基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯，

4-氨基-3-{3-[(吡啶-2-羰基)-氨基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺; 和

4-氨基-3-{3-[(6-甲基-吡啶-3-羰基)-氨基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯。

23. 权利要求 1 或 2 所述的化合物，其选自由下列各项组成的组：

4-氨基-3-{3-[(6-甲基-吡啶-3-羰基)-氨基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺，

4-氨基-3-{3-[(吡啶-4-羰基)-氨基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯，

4-氨基-3-{3-[(吡啶-4-羰基)-氨基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺，

4-氨基-3-[5-(3-氯-4-氟-苯甲酰基氨基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯，

4-氨基-3-[5-(3-氯-4-苯甲酰基氨基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯，

4-氨基-3-[5-(3-氯-苯甲酰基氨基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺，

4-氨基-3-{5-[3-氯-4-(2-羟基-乙基氨基)-苯甲酰基氨基]-2-甲基-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺，

4-氨基-3-{5-[3-氯-4-(2-羟基-乙基氨基)-苯甲酰基氨基]-2-甲基-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺 甲苯-4-磺酸盐，

4-氨基-3-{5-[3-氯-4-(2-羟基-乙基氨基)-苯甲酰基氨基]-2-甲基-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯；和

4-氨基-3-{5-[3-氯-4-(2-羟基-乙基氨基)-苯甲酰基氨基]-2-甲基-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸酰胺。

24. 权利要求 1 或 2 所述的化合物，其选自由下列各项组成的组：

4-氨基-3-[3-(2-氟-苄氧基)-5-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺，

4-氨基-3-[3-(3,5-二氟-苄氧基)-5-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺，

4-氨基-3-[3-甲基-5-(2-甲基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺，
4-氨基-3-[3-(2,5-二氟-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺，
4-氨基-3-[3-(3-氟-苄氧基)-5-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺，
4-氨基-3-[3-(2,5-二氟-苄氧基)-5-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺，
4-氨基-3-[3-甲基-5-(4-甲基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺，
4-氨基-3-[3-(3,4-二氟-苄氧基)-5-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺；和
4-氨基-3-[3-(2,3-二氟-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺。

25. 权利要求 1 至 24 任何一项所述的化合物，其用于治疗癌症，特别是结直肠癌、乳腺癌、肺癌、前列腺癌、胰腺癌、胃癌、膀胱癌、卵巢癌、黑素瘤、成神经细胞瘤、子宫颈癌、肾癌或肾脏癌、白血病或淋巴瘤。

26. 药物制剂，其包含权利要求 1 至 24 任何一项所述的化合物以及药用载体或赋形剂。

27. 权利要求 26 所述的药物制剂，其用于治疗癌症，特别是结直肠癌、乳腺癌、肺癌、前列腺癌、胰腺癌、胃癌、膀胱癌、卵巢癌、黑素瘤、成神经细胞瘤、子宫颈癌、肾癌或肾脏癌、白血病或淋巴瘤。

28. 权利要求 1 至 24 任何一项所述的化合物在制备药物中的应用，所述药物用于治疗癌症，特别是结直肠癌、乳腺癌、肺癌、前列腺癌、胰腺癌、胃癌、膀胱癌、卵巢癌、黑素瘤、成神经细胞瘤、子宫颈癌、肾癌或肾脏癌、白血病或淋巴瘤。

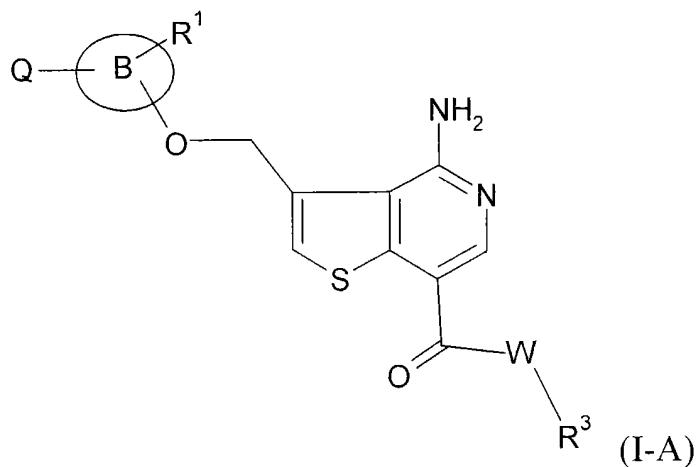
29. 基本上如上文所述的新化合物、方法和应用。

4-氨基-噻吩并[3,2-C]吡啶-7-羧酸衍生物

正常、未突变形式的 ras 蛋白是几乎所有组织中由生长因子受体指导的信号转导级联系统中的关键元件。参见 J. Avruch 等, *TIBS* (19), 279-283 (1994)。在生化上, ras 是鸟嘌呤核苷酸结合蛋白, 并且在 GTP-结合活化和 GDP-结合静止形式之间的循环受 ras 的内源 GTP 酶活性和其它调节蛋白的严格控制。在癌细胞中的 ras 突变体中, 内源 GTP 酶活性被激活并且因此该蛋白将组成型生长信号向下游效应物如酶 raf 激酶传递。这导致携带这些突变体的细胞的癌性生长, Magnuson 等, 癌症生物学(*Cancer Biology*), 5, 247-253 (1994)。已经显示, 通过施用反义 RNA 抑制 raf 激酶信号转导途径或通过小分子 Raf 激酶抑制剂来抑制活性 ras 的作用导致转化细胞向正常生长表型的逆转, Sridhar 等, 分子癌症治疗(*Mol Cancer Ther*) 2005, 4(4), 2005 年 4 月和 Bollag 等, 研究药物最新评论(*Current Opinion in Investigational Drugs*), 4, 卷 12, 2003。

本发明提供 4-氨基-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸衍生物, 其为 Raf 激酶的小分子抑制剂。除了抑制 Raf, 这些化合物也可以抑制一些其它的重要激酶, 包括 ABL, BRAF, BRAF(V600E)突变体, EPHA, EPHB, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FLT3, FLT4, KIT, PDGFRA, PDGFRB, 和 VEGFR-2。这些化合物可以是有效的和选择性的抗癌剂, 特别是用于治疗结直肠癌、乳腺癌、肺癌、前列腺癌、胰腺癌、胃癌、膀胱癌、卵巢癌、黑色素瘤、成神经细胞瘤、子宫颈癌、肾癌或肾脏癌、白血病或淋巴瘤的药剂。

本发明提供至少一种式(I-A)的化合物



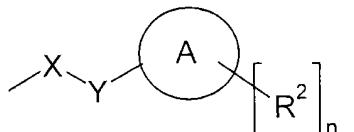
或其药用盐，

其中

R^1 选自由下列各项组成的组：氢，低级烷基，卤素，氰基，三氟甲基，低级烷氧基， $-C(O)-NH$ -低级烷基， $-C(O)-NH$ -低级烷氧基，氧化和 NO_2 ；

R^3 选自由下列各项组成的组：氢，低级烷基，被 $-OR^4$ 取代的低级烷基和 $-NR^4R^5$ ；

R^4 和 R^5 选自氢；低级烷基；被 OH 或低级烷氧基取代的低级烷基；或 R^4 和 R^5 与它们连接的氮原子一起形成吗啉基；



Q 是氢或基团 ;

R^2 可以是相同或不同的低级链烯基，低级炔基，甲基磺酰基，磺酰胺，氢，低级烷基，卤素，氰基，三氟甲基，低级烷氧基， NO_2 ，磺酰脲，酰胺，酯，氨基甲酰基，氨基甲酸酯，脲，

$-NR^4R^5$ ；和被 $-OR^4$ 或 $-NR^4R^5$ 取代的低级烷基；

基团-X-Y-选自 $-OCH_2-$ ， $-CH_2O-$ ， $-NHCO-$ ， $-CONH-$ ， $-O-$ ， $-OCH_2CH_2-$ ， $-CH_2OCH_2$ ， $-CH_2CH_2O-$ ， $-CF=CH-$ ， $-CH=CF-$ ， $-NH-$ ， $-NHCH_2-$ ， $-CH_2NH-$ ， $-SCH_2-$ ， $-NHSO_2$ ， $-SO_2NH-$ ， $-CH_2S-$ ， $-SOCH_2-$ ， $-CH_2SO-$ ， $-SO_2CH_2-$ ， $-CH_2SO_2-$ ， $-S-$ ， $-CH=CH-$ 和低级烷基；

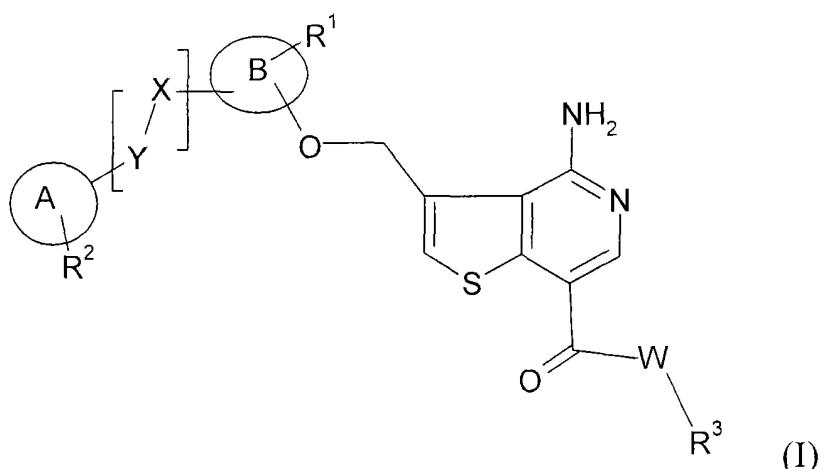
W 是 O 或 NH；

n 是 1 或 2；

环 A 选自由下列各项组成的组：芳基，杂芳基或取代的杂芳基，环烷基和杂环；和

环 B 选自由下列各项组成的组：芳基，杂芳基和取代的杂芳基。

作为一个优选实施方案，提供了式(I)的 4-氨基-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸衍生物



或其药用盐，

其中

R¹ 选自由下列各项组成的组：氢，低级烷基，卤素，氰基，三氟甲基，低级烷氧基和 NO₂；

R² 选自由下列各项组成的组：低级链烯基，低级炔基，甲基磺酰基，磺酰胺，氢，低级烷基，卤素，氰基，三氟甲基，低级烷氧基，NO₂；磺酰脲，酰胺，酯，氨基甲酰基，氨基甲酸酯，脲，被 OR⁴ 取代的低级烷基，和 NR⁴R⁵；

R³ 选自由下列各项组成的组：氢，低级烷基，被 OR⁴ 取代的低级烷基和 NR⁴R⁵；

R⁴ 和 R⁵ 选自氢，低级烷基，或被 OH 或低级烷氧基取代的低级烷基；

X-Y 选自由下列各项组成的组：-OCH₂-，-CH₂O-，-NHCO-，-CONH-，-O-，-OCH₂CH₂-，-CH₂OCH₂，-CH₂CH₂O-，-CF=CH-，-CH=CF-，-NH-，-NHCH₂-，-CH₂NH-，-SCH₂-，-CH₂S-，-SOCH₂-，-CH₂SO-，-SO₂CH₂-，-CH₂SO₂-，-S-，-CH=CH-和低级烷基；

W 是-O-或-NH-；

环 A 选自由下列各项组成的组：芳基，杂芳基或取代的杂芳基，环烷

基和杂环；和

环 B 选自由下列各项组成的组：芳基，杂芳基和取代的杂芳基。

特别优选的是式(I-A)或(I)的化合物，其中 -X-Y- 选自由下列各项组成的组：-OCH₂-，-CH₂O-，-NHCO- 和-CONH-。

还优选式(I-A)或(I)的化合物，其中 R¹ 选自由下列各项组成的组：-CH₃，-Cl 和-F。

另外优选的是式(I-A)或(I)的化合物，其中 R² 选自由下列各项组成的组：-Cl，-F，-CF₃，-CONH₂，低级烷氧基，-NR⁴R⁵，和低级烷基。

还优选的另一个优选实施方案是式(I-A)的化合物，其中 Q 是氢，并且其余取代基具有以上给出的含义。

还优选的另一个优选实施方案是式(I-A)的化合物，其中 Q 是氢，并且其中

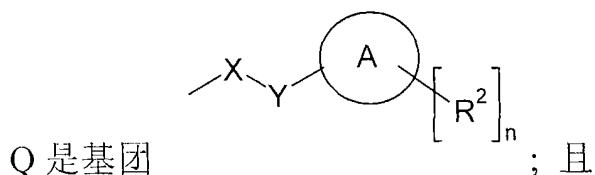
R¹ 是-O-CH₃ 或-C(O)-NH-CH₃；

R³ 是乙基，其是未取代的或被-OH 取代一次；

W 是-O-或-NH-；且

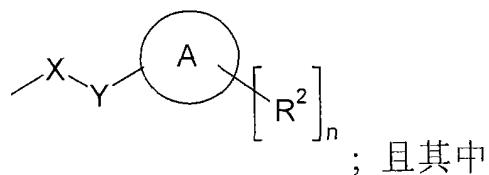
环 B 是苯基或吡啶基。

还优选的另一个优选实施方案是式(I-A)的化合物，其中



其余取代基和 n 具有以上给出的含义。

还优选的另一个优选实施方案是式(I-A)的化合物，其中 Q 是基团



环 A 选自嘧啶基，吡啶基，哌啶基，环丙基，环戊基，环己基，四氢-吡喃基，苯基，吡唑基或噻吩基；且

环 B 是嘧啶基，2-氧化-嘧啶基或苯基；且

其余取代基具有以上给出的含义。

还优选的另一个优选实施方案是式(I-A)或(I)的化合物，其中环A和B两者都是苯基。

还优选式(I-A)或(I)的化合物，其中环B是苯基或吡啶基。

更优选式(I-A)或(I)的化合物，其中环B是2,5-二取代的苯基。

还更优选式(I-A)或(I)的化合物，其中环B是3-羟基-2,5-二取代的吡啶基。

特别优选以下化合物：

4-氨基-3-[3-(4-氯-3-三氟甲基-苯基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯；

4-氨基-3-(3-苄氧基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯；

4-氨基-3-(3-苄氧基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺；

4-氨基-3-[3-(4-氯-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯；

4-氨基-3-[3-(4-氯-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺；

4-氨基-3-[3-(3-氯-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯；

4-氨基-3-[3-(3-氯-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺；

4-氨基-3-[3-(3-三氟甲基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯；

4-氨基-3-[3-(3-三氟甲基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺；

4-氨基-3-(3-苄硫基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯；

4-氨基-3-(3-苄硫基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺；

4-氨基-3-(3-苯基甲磺酰基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯；

4-氨基-3-(3-苯基甲磺酰基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺；

4-氨基-3-[3-(3-甲氧基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙

酯；

4-氨基-3-[3-(3-甲氧基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺；

4-氨基-3-[3-(4-甲氧基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯；

4-氨基-3-[3-(4-甲氧基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺；

4-氨基-3-[3-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯；

4-氨基-3-[3-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺；

4-氨基-3-(3-苯氧基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯；

4-氨基-3-(3-苯氧基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺；

4-氨基-3-(3-苯基氨基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯；

4-氨基-3-(3-苯基氨基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺；

4-氨基-3-(3-苄基氨基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯；

4-氨基-3-(3-苄基氨基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺；

4-氨基-3-[3-(4-氰基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯；

4-氨基-3-[3-(4-氰基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸；

4-氨基-3-[3-(4-氰基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺；

4-氨基-3-[3-(3-氰基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯；

4-氨基-3-[3-(3-氰基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸；

4-氨基-3-[3-(3-氰基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺三氟乙酸盐；

3-(3-苄氧基-苯氧基甲基)-4-(2-羟基-乙基氨基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺；

4-氨基-3-(3-甲氧基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-(3-甲氧基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺;

4-氨基-3-(3-苯甲酰基氨基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-(3-苯甲酰基氨基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺;

4-氨基-3-(3-苯甲酰基氨基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺盐酸盐;

4-氨基-3-(3-苯甲酰基氨基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺 甲苯-4-磺酸盐;

4-氨基-3-[3-(4-氯-苯基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-[3-(4-氯-苯基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺;

4-氨基-3-[3-(4-氟-苯基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-[3-(4-氟-苯基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺;

4-氨基-3-[3-(4-氯-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸三氟-乙酸盐;

4-氨基-3-[3-(3-氯-苯基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-[3-(3-氯-苯基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺;

4-氨基-3-[3-(4-氯-苯基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(3-羟基-丙基)-酰胺;

4-氨基-3-[3-(4-氯-苯基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸丙基酰胺;

4-氨基-3-[3-(4-氯-苯基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙基酰胺;

4-氨基-3-{3-[(4-氯-苯基)-甲基-氨基甲酰基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-[3-(1-甲基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-[3-(5-甲基-吡啶-2-基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-[3-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-{3-[(4-氯-苯基)-甲基-氨基甲酰基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺;

4-氨基-3-[5-(3-氨基甲酰基-苯基氨基甲酰基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-(2-甲基-5-苯基氨基甲酰基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-[3-(4-氯-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(3-羟基-丙基)-酰胺三氟-乙酸盐;

4-氨基-3-[3-(4-氯-苯氧基甲基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-{3-[2-(4-氯-苯基)-乙烯基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-{3-[2-(4-氯-苯基)-乙烯基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺;

4-氨基-3-[3-(4-氯-苯氧基甲基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺;

4-氨基-3-[3-(4-氯-苯基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-甲基-酰胺;

4-氨基-3-[3-(4-氯-苯基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-甲氧基-乙基)-酰胺;

4-氨基-3-[3-(4-氯-苯基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸甲基酰胺;

3-[4-氨基-7-(吗啉-4-羧基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-基甲氧基]-N-(4-氯-苯基)-苯甲酰胺;

4-氨基-3-(3-环己基氨基甲酰基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-[3-(四氢-吡喃-4-基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-[3-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺;

4-氨基-3-[3-(1-甲基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺;

4-氨基-3-(3-苯基氨基甲基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺三氟-乙酸盐;

4-氨基-3-{3-[2-(4-氯-苯基)-乙氧基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-{3-[2-(4-氯-苯基)-乙氧基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺;

4-氨基-3-[3-(4-氯-苯甲酰基氨基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-[3-(4-氯-苯甲酰基氨基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺;

4-氨基-3-[3-(4-氯-苯甲酰基氨基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(3-羟基-丙基)-酰胺;

4-氨基-3-[3-(4-氯-苯甲酰基氨基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(3-羟基-丙基)-酰胺盐酸盐;

4-氨基-3-[3-(4-氯-苯甲酰基氨基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(3-羟基-丙基)-酰胺 甲苯-4-磺酸盐;

4-氨基-3-(2-氧化-1-苯乙基-1,2-二氢-嘧啶-4-基氨基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-(2,6-二氧化-3-苯乙基-3,6-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-(2,6-二氧代-3-苯乙基-3,6-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺;

4-氨基-3-[2-甲氧基-5-(3-甲氧基-苯基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-[5-(3,5-二甲氧基-苯基氨基甲酰基)-2-甲氧基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-[5-(4-氯-3-甲基-苯基氨基甲酰基)-2-甲氧基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-(5-苄基氨基甲酰基-2-硝基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-(2-甲基-3-苯基氨基甲酰基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-[3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基甲酰基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-[2-硝基-5-(3-三氟甲氧基-苯基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-[2-甲基-3-(3-三氟甲氧基-苯基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-[3-(3-甲磺酰基-苯基氨基甲酰基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-[3-(3-氯-苯基氨基甲酰基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-[2-甲基-3-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-[3-(3,5-二氟-苄氧基)-5-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-[3-(3,4-二氟-苄氧基)-5-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-[3-(5-氯-噻吩-2-基甲氧基)-5-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-[3-(3-甲基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-[3-(5-氯-噻吩-2-基甲氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-[3-(2,5-二氟-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-[3-(4-氟-苄氧基)-5-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-[3-(2,4-二氟-苄氧基)-5-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-[3-(2,5-二氟-苄氧基)-5-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-[3-甲基-5-(4-甲基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-[3-甲基-5-(2-甲基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-[3-(2-氟-苄氧基)-5-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-[3-(2-甲氧基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-{3-[3-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯甲酰基氨基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺;

4-氨基-3-(3-甲基氨基甲酰基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-(3-环丙基氨基甲酰基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-(3-环戊基氨基甲酰基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯;

4-氨基-3-(3-环己基氨基甲酰基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺;

4-氨基-3-[3-(四氢-吡喃-4-基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺;

4-氨基-3-(3-甲基氨基甲酰基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺；
4-氨基-3-(3-环丙基氨基甲酰基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺；
4-氨基-3-(3-环戊基氨基甲酰基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺；
4-氨基-3-(5-甲基氨基甲酰基-吡啶-3-基氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯；
4-氨基-3-(5-甲基氨基甲酰基-吡啶-3-基氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺，
4-氨基-3-[3-(2-氟-苄氧基)-5-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺，
4-氨基-3-[3-(3,5-二氟-苄氧基)-5-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺，
4-氨基-3-[3-甲基-5-(2-甲基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺，
4-氨基-3-[3-(2,5-二氟-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺，
4-氨基-3-[3-(3-氟-苄氧基)-5-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺，
4-氨基-3-[3-(2,5-二氟-苄氧基)-5-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺，
4-氨基-3-[3-甲基-5-(4-甲基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺，
4-氨基-3-[3-(3,4-二氟-苄氧基)-5-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺，
4-氨基-3-[3-(2,3-二氟-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺,4-氨基-3-[3-(4-氯-苯甲酰基氨基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸，
4-氨基-3-[3-(嘧啶-5-基甲氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙

酯，

4-氨基-3-[3-(嘧啶-5-基甲氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺，

4-氨基-3-[3-(4-氯-苯磺酰基氨基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯，

4-氨基-3-[3-(4-氯-苯磺酰基氨基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺，

4-氨基-3-[2-氯-5-(4-氯-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯，

4-氨基-3-[2-氯-5-(4-氯-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺，

4-氨基-3-{3-[(吡啶-2-羧基)-氨基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯，

4-氨基-3-{3-[(吡啶-2-羧基)-氨基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺，

4-氨基-3-{3-[(6-甲基-吡啶-3-羧基)-氨基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯，

4-氨基-3-{3-[(6-甲基-吡啶-3-羧基)-氨基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺，

4-氨基-3-{3-[(吡啶-4-羧基)-氨基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯，

4-氨基-3-{3-[(吡啶-4-羧基)-氨基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺，

4-氨基-3-[5-(3-氯-4-氟-苯甲酰基氨基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯，

4-氨基-3-[5-(3-氯-4-苯甲酰基氨基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯，

4-氨基-3-[5-(3-氯-苯甲酰基氨基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺，

4-氨基-3-{5-[3-氯-4-(2-羟基-乙基氨基)-苯甲酰基氨基]-2-甲基-苯氧基甲

基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺，
 4-氨基-3-{5-[3-氯-4-(2-羟基-乙基氨基)-苯甲酰基氨基]-2-甲基-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺 甲苯-4-磺酸盐，
 4-氨基-3-{5-[3-氯-4-(2-羟基-乙基氨基)-苯甲酰基氨基]-2-甲基-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯；和
 4-氨基-3-{5-[3-氯-4-(2-羟基-乙基氨基)-苯甲酰基氨基]-2-甲基-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸酰胺。

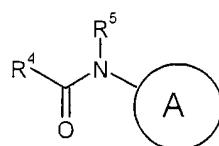
如本文所用，下列术语应当具有下列定义。

"芳基"是指单环或二环芳族碳环烃基，优选6-10元芳环系。优选芳基包括但不限于苯基、萘基和甲苯基。

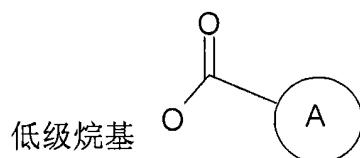
"杂芳基"是指含有最多两个环的芳族杂环系。优选的杂芳基包括但不限于噻吩基、呋喃基、吲哚基、吡咯基、吡啶基、吡嗪基、噁唑基、噻唑基、喹啉基、嘧啶基、咪唑基、吡唑基、苯并呋喃基和四唑基。

如本文所用，特别是在 R² 中，术语

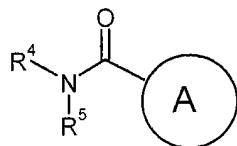
(a) "酰胺"是指具有下式的取代基



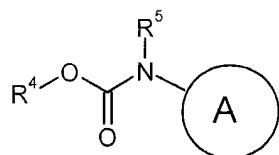
(b) "酯"是指具有下式的取代基



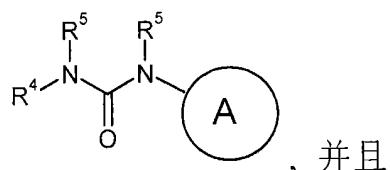
(c) "氨基甲酰基"指具有下式的取代基



(d) “氨基甲酸酯” 指具有下式的取代基



(e) “脲” 指具有下式的取代基



R^4 和 R^5 选自氢; 低级烷基; 被 OH 或低级烷氧基取代的低级烷基。

“有效量”是指有效预防、缓解或改善疾病症状或延长被治疗的受试者的生存的量。

“卤素”是指氟、氯、溴或碘，优选氟或氯。

“杂环子”是指选自 N, O 和 S 的原子。

单独或与另一个术语联合的“低级烷基”，例如低级烷基-杂环，表示直链或支链的具有 1 至 6 个、优选 1 至 4 个碳原子的饱和脂族烃。典型的低级烷基包括甲基，乙基，丙基，异丙基，丙基，丁基，叔丁基，2-丁基，戊基，己基等。

术语“烷氧基”是指基团-O-烷基，优选基团-O-低级烷基，其中“低级烷基”具有以上给出的含义。

术语“链烯基”，单独或与其它基团联合，代表含有烯键和最多可达 20 个、优选最多可达 16 个碳原子、更优选最多可达 10 个碳原子的直链或支

链烃残基。以下所述的低级-链烯基也是优选的链烯基。术语“低级-链烯基”是指含有烯(双)键和最多可达7个、优选最多可达4个碳原子的直链或支链烃残基，如例如2-丙烯基。链烯基或低级-链烯基可以具有先前关于术语“烷基”描述的取代模式。

术语“炔基”，单独或与其它基团联合，代表含有三键和最多可达20个、优选最多可达16个碳原子的直链或支链烃残基。术语“低级-炔基”是指含有三键和最多可达7个、优选最多可达4个碳原子的直链或支链烃残基，如例如2-丙炔基。炔基或低级-炔基可以具有先前关于术语“烷基”描述的取代模式。

术语“环烷基”表示具有3至10个碳原子的饱和单-或双环烃。优选具有3至6个碳原子的单环烃，如环丙基、环戊基和环己基等。

术语“杂环”是指如上定义的“环烷基”，其中一个、两个或三个碳原子，优选一个或两个碳原子被选自N、S或O的杂原子替换。特别优选5-和6-元杂环。这样的杂环的实例有哌啶，四氢-吡喃，哌嗪，吗啉，吡咯烷，吡唑烷，四氢噻吩，咪唑烷等。

术语“药用盐”是指常规的酸加成盐或碱加成盐，它们保持式I化合物的生物学功效和性能并且由适当的非毒性有机或无机酸或有机或无机碱形成。酸加成盐的实例包括衍生于无机酸的那些和衍生于有机酸的那些，所述无机酸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸和硝酸，所述有机酸如对甲苯磺酸，水杨酸，甲磺酸，草酸，琥珀酸，柠檬酸，苹果酸，乳酸，富马酸等。碱加成盐的实例包括衍生于铵、钾、钠、锂、镁、钙和季铵氢氧化物如例如氢氧化四甲铵的那些。将药物化合物(即，药物)化学修饰成盐是药物化学家众所周知的技术，该技术用于获得化合物的改善的物理和化学稳定性、吸湿性、流动性和溶解度。参见，例如H. Ansel等，药物剂型和药物递送系统(Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems)(第6版，1995)，第196页和第1456-1457页。

“药用的”，如药用载体、赋形剂等，是指药理学上可接受的和对具体化合物所施用的受试者基本上非毒性。

本文所用的、例如在取代的烷基或取代的杂芳基中使用的“取代的”是指取代可以在一个或多个位置上发生，并且除非另外指出，在每个取代

位置上的取代基独立地选自指定的选项。

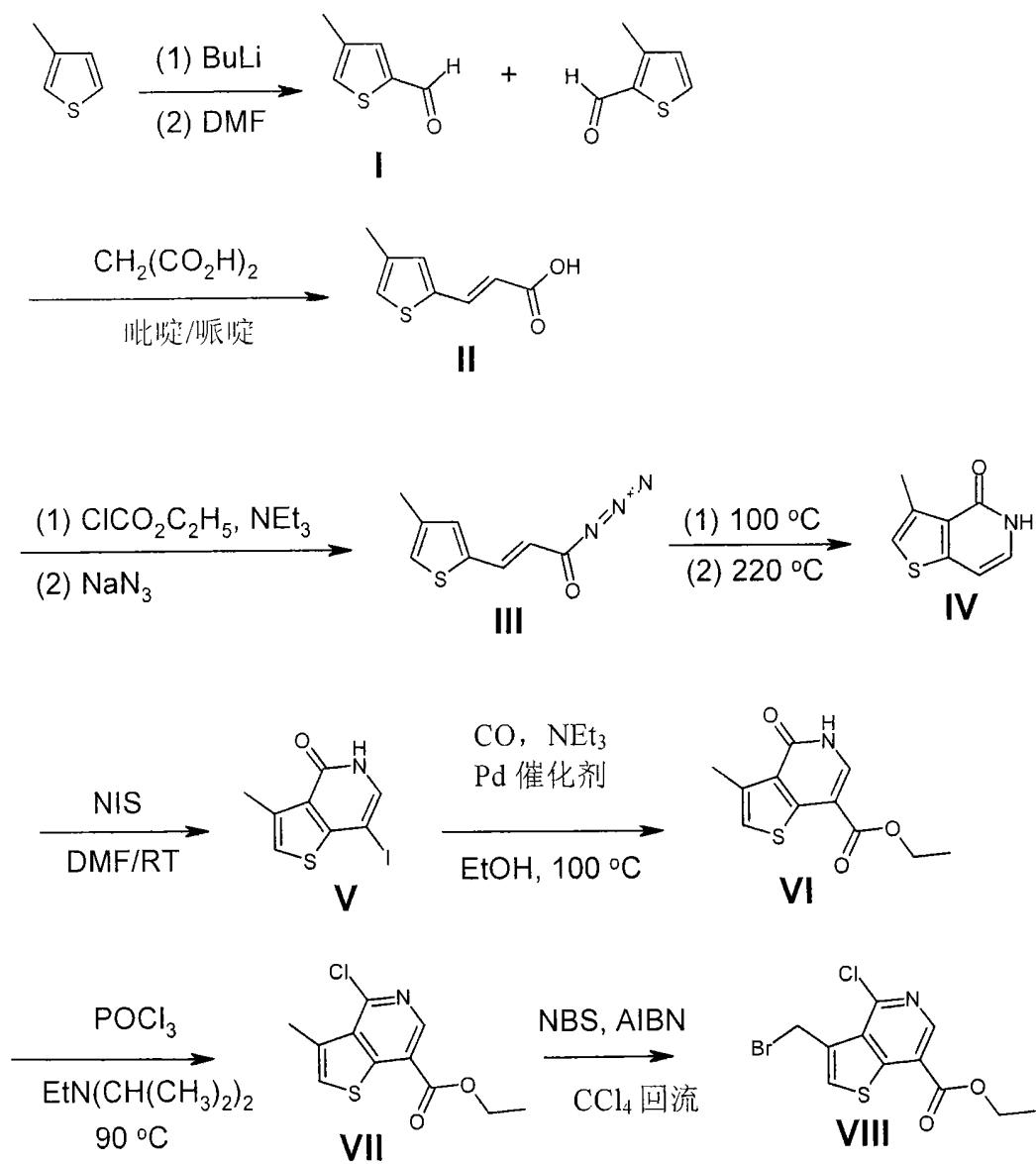
“治疗有效量”是指至少一种式 I 化合物、或其药用盐或酯的量，该量显著抑制人肿瘤细胞（包括人肿瘤细胞系）的增殖和/或防止其分化。

含有本发明化合物或其药用盐和治疗学上惰性载体的药物是本发明的一个目的，如它们的制备方法，该方法包括将一种或多种本发明的化合物和/或药用盐以及（如果需要）一种或多种其它在治疗上有价值的物质以及一种或多种治疗惰性赋形剂/载体一起制成盖仑制剂给药形式。

按照本发明，本发明的化合物以及它们的药用盐有效用于控制或预防疾病，特别是增殖病症，如癌症，更具体地结直肠癌、乳腺癌、肺癌、前列腺癌、胰腺癌、胃癌、膀胱癌、卵巢癌、黑素瘤、成神经细胞瘤、子宫颈癌、肾癌或肾脏癌、白血病或淋巴瘤。基于它们的 Raf 激酶抑制和它们的增殖活性，所述化合物有效用于治疗人或动物中诸如癌症的疾病和用于生产相应的药物。该剂量取决于多种因素，如给药方式，物种，年龄和/或个体健康状态。

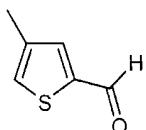
本发明的化合物可以按照下列反应路线和一般方法进行制备，其中除非另外明确指出，所有取代基和变量具有上文给出的含义。除非在本文中明确描述，所有反应、反应条件、缩写如用于保护基的“PG”，和物质是本领域普通技术人员已知的。

反应路线 1:



中间体 1

4-甲基-2-噻吩甲醛

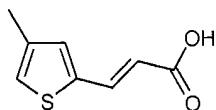


C₆H₆OS M.W.126.18

将 3-甲基噻吩 (58.90 g, 0.60 mol) (Fluka)在无水乙醚(600 mL)中的溶液搅拌并在冰水浴中冷却。将该溶液在 15 分钟内用在戊烷中的正丁基锂(2 M, 450 mL, 0.90 mol) (Aldrich)逐滴处理。在室温下搅拌 2 小时后，将混合物在冰水浴中冷却并在 5 分钟内用 N,N-二甲基甲酰胺(48.24 g, 0.66 mol) (Fisher)逐滴处理，接着在室温下搅拌过夜。将该混合物用乙醚 (600 mL) 稀释并用水和盐水洗涤。在干燥(硫酸钠)后，在非真空下在旋转蒸发仪上蒸发乙醚，获得 114 g 红色液体。该液体通过在硅胶垫上 60 (1 Kg, 70-230 目)色谱分离纯化，用 40% 二氯甲烷 - 己烷洗脱。非真空下蒸发获得 4-甲基-2-噻吩甲醛，为浅红色油。(收率 56.62 g, 74.7%)。该产物含有少量己烷。

中间体 2

3-(4-甲基-噻吩-2-基)-丙烯酸



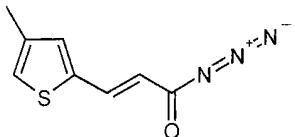
M.W. 168.22 C₈H₈O₂S

将 4-甲基-2-噻吩甲醛 (56.62 g, 0.448 mol) (来自上文中间体 1)，丙二酸(186.77 g, 1.79 mol) (Aldrich)和哌啶 (1.90 g, 0.022 mol) (Fluka)在吡啶 (550 mL)中的溶液在回流下在搅拌下加热过夜。将反应混合物蒸发至干燥。将获得的残余物溶解在二氯甲烷中并连续用 3 N 盐酸、水和盐水洗涤。将

有机层干燥并蒸发，获得 3-(4-甲基-噻吩-2-基)-丙烯酸，为棕褐色固体。(收率 49.52 g, 65.7%)。

中间体 3

3-(4-甲基-噻吩-2-基)-丙烯酰叠氮化物

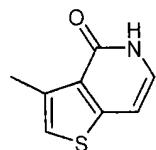


M.W. 193.23 C₈H₇N₃OS

向 3-(4-甲基-噻吩-2-基)-丙烯酸 (49.52 g, 0.294 mol) (来自以上中间体 2) 和三乙胺 (44.68 g, 0.441 mol) (Aldrich) 在丙酮 (2000 mL) 中的溶液在搅拌和在冰水浴中冷却下加入氯甲酸乙酯 (35.14 g, 0.323 mol) (Aldrich)。在室温搅拌 20 分钟后，加入叠氮化钠 (28.70 g, 0.441 mol) (Aldrich) 并在室温下持续搅拌另外 20 分钟。然后减压蒸发掉丙酮并将残余物用水稀释。将这用二氯甲烷萃取。将有机萃取物用盐水洗涤，干燥并浓缩，获得 3-(4-甲基-噻吩-2-基)-丙烯酰叠氮化物，为棕色固体。(收率 48.51 g, 85.4%)。

中间体 4

3-甲基-5H-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-酮



M.W. 165.22 C₈H₇NOS

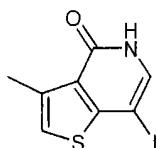
将 3-(4-甲基-噻吩-2-基)-丙烯酰叠氮化物 (1.54 g; 7.95 mmol) (来自中间体 3, 见上文) 溶解在间-二甲苯 (16 mL) 中。将该溶液在油浴中在 105 - 115 °C 加热 30 分钟，直至氮气停止逸出。此时，将少许碘晶体加入反应并将油浴温度升高至 145 - 150 °C。将反应在回流下加热 6 小时。在冷却后，固

体从溶液中沉淀出来。过滤和干燥获得 3-甲基-5H-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-酮。
(收率 1.05 g; 80.1%)。

HRMS(EI+) m/z 理论值 C₈H₇NOS [(M⁺)]: 165.0248. 实验值:
165.0250.

中间体 5

7-碘-3-甲基-5H-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-酮

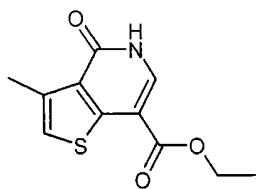


M.W. 291.11 C₈H₆INOS

将 3-甲基-5H-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-酮 (24.27 g, 0.146 mol) (来自中间体 4, 见上文) 和 N-碘琥珀酰亚胺(34.70 g, 0.154 mol) (Avocado) 在二甲基甲酰胺(1000 mL) 中的溶液在室温下搅拌过夜。将反应混合物减压浓缩并将残余物与乙醚 (1000 mL) 搅拌 0.5 小时。过滤悬浮液，用乙醚洗涤，吸干而获得 7-碘-3-甲基-5H-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-酮，为棕色固体。(收率 41.88 g, 97.9%)。

中间体 6

3-甲基-4-氧化-4,5-二氢-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



M.W. 237.28 C₁₁H₁₁NO₃S

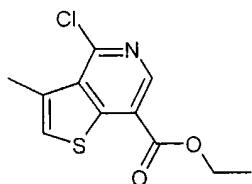
将 7-碘-3-甲基-5H-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-酮 (1.14 g, 3.92 mmol) (来自中间体 5, 见上文), 三乙胺 (2.5 mL, 17.94 mmol) (Aldrich) 和双(三苯膦)钯(II)氯化物 (0.14 g, 0.2 mmol) (Aldrich) 在乙醇(50 mL) 中的搅拌的悬浮液用氩气脱气，然后用一氧化碳饱和。将混合物在一氧化碳覆盖下在 75 °C 油浴

中加热下搅拌过夜。在冷却后，将反应混合物减压浓缩，去除一部分乙醇(约 20%)。通过过滤收集形成的固体，用乙醇-二乙醚(1:1)和然后二乙醚洗涤，最后真空干燥，获得 3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯。(收率 0.78 g, 84.0%)。

HRMS(EI+) m/z 理论值 $C_{11}H_{11}NO_3S$ [(M⁺)]: 237.0460. 实验值: 237.0451.

中间体 7

4-氯-3-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



M.W. 255.72 $C_{11}H_{10}ClNO_2S$

将 3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (2.43 g, 10.24 mmol) (来自中间体 6, 见上文) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (2.4 mL, 13.87 mmol) (Fluka) 的混合物在冷却下在冰水浴中搅拌。将该混合物缓慢用磷酸氯(7.8 mL, 83.68 mmol) (Fluka) 处理，然后使得升温至室温。然后加入 *N,N*-二甲基甲酰胺(1.0 mL, 12.86 mmol)，将混合物在 70 °C 加热下搅拌 30 分钟。加入第二部分的 *N,N*-二甲基甲酰胺(0.5 mL, 6.43 mmol)，将混合物在 70 °C 加热另外 30 分钟。在冷却后，将冰加入溶液中，将混合物用乙酸乙酯萃取。有机萃取物用水、饱和碳酸氢钠水溶液、水和盐水洗涤。将水相用乙酸乙酯反萃取。合并乙酸乙酯溶液，干燥(硫酸钠)并减压浓缩。将该残余物通过硅胶快速色谱法(Biotage 65M, 5 : 95 乙酸乙酯 - 己烷)纯化，获得 4-氯-3-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯。(收率 1.57 g, 60.0%)。

HRMS(EI+) m/z 理论值 $C_{11}H_{10}ClNO_2S$ [(M⁺)]: 255.0121. 实验值: 255.0119.

中间体 8

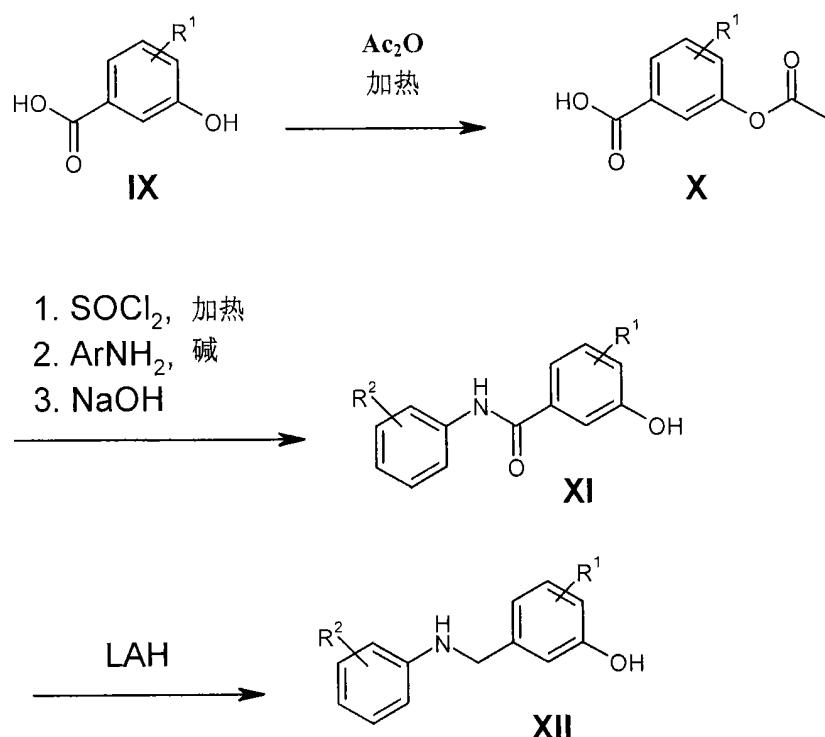
3-溴甲基-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



M.W. 334.62 C₁₁H₉BrClNO₂S

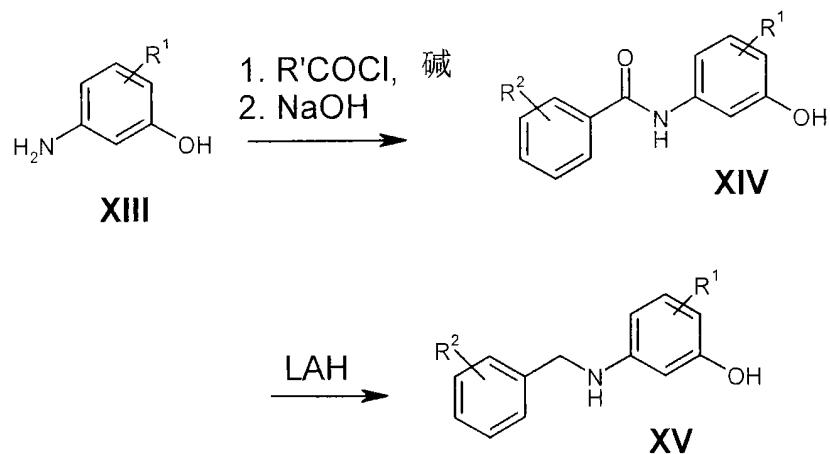
向 4-氯-3-甲基-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (14.65 g, 57.29 mmol) (来自中间体 7, 见上文) 在四氯化碳(250 mL)中的溶液加入 N-溴琥珀酰亚胺 (12.24 g, 68.75 mmol) 和 2,2'-偶氮二异丁腈 (0.94 g, 5.73 mmol)。将反应混合物在 80 °C 下加热 24 小时。然后将混合物冷却并减压浓缩。将残余物从乙酸乙酯 - 己烷中再结晶, 获得 3-溴甲基-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯, 为白色晶体。(收率 11.73 g)。将母液浓缩并通过快速色谱法(二乙醚 - 己烷, 1:4, V/V)纯化, 获得第二批的 3-溴甲基-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯。(收率 4.39 g, 84%, 合并的)。

反应路线 2

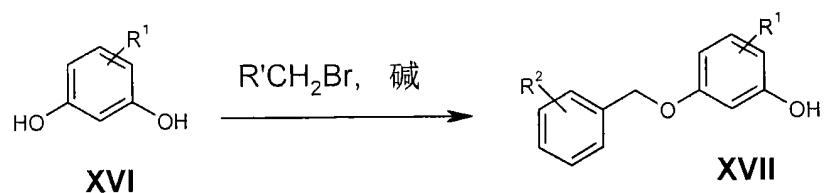


X 至 XI 的转化也可以经由本领域公知的其它偶联方法实现。

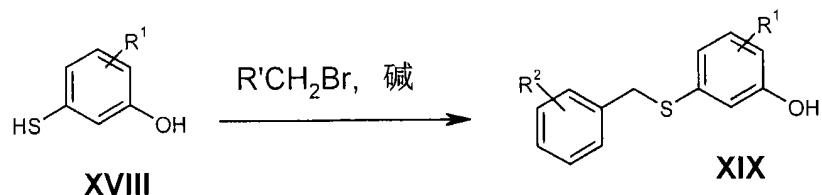
反应路线 3



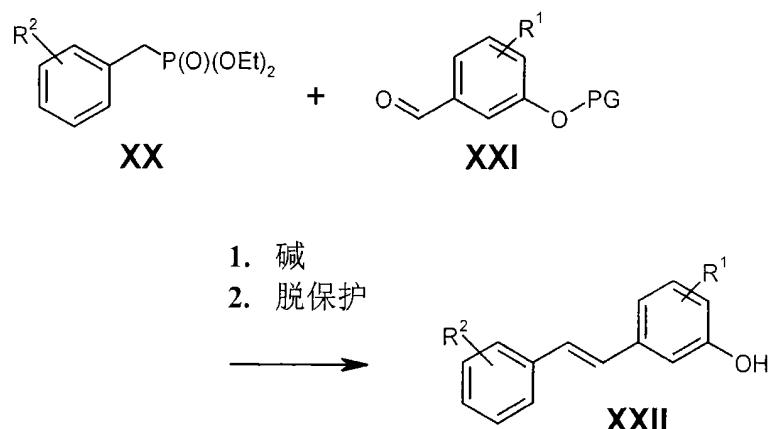
反应路线 4



反应路线 5

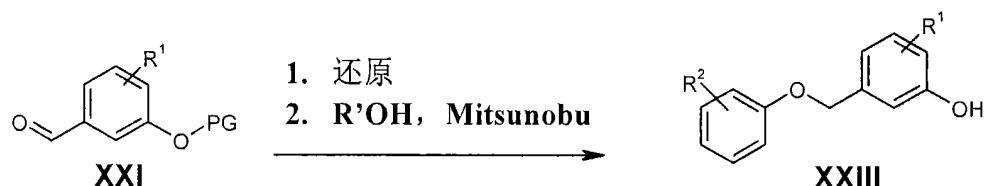


反应路线 6

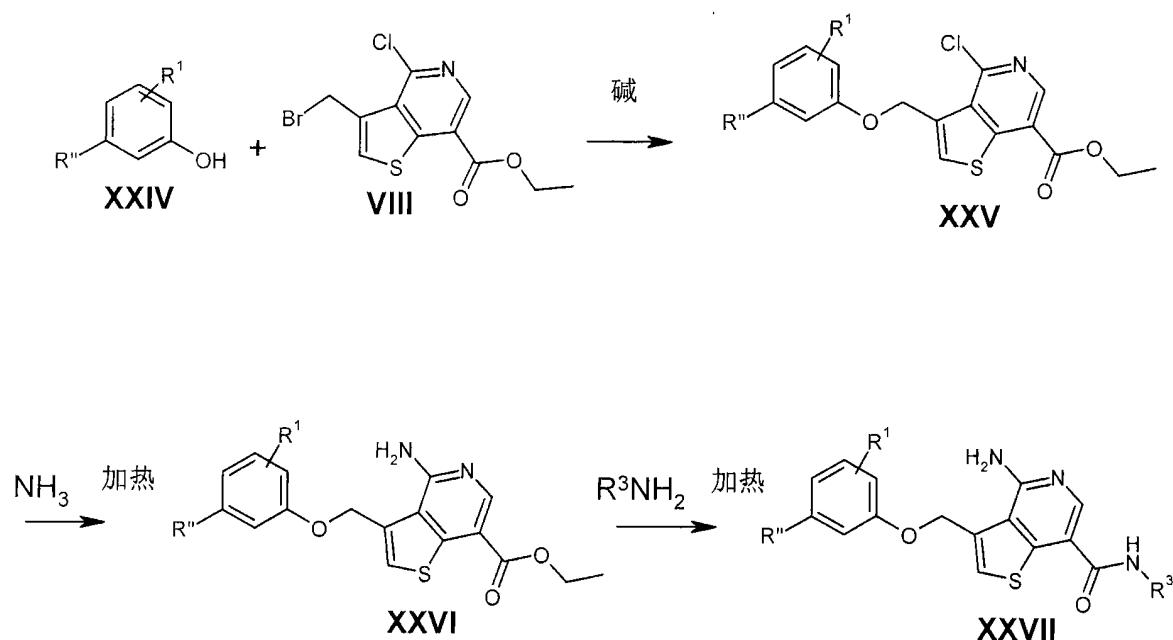


PG 是适当的保护基，如例如 *boc*, *mom* 醚, *sam* 醚等。

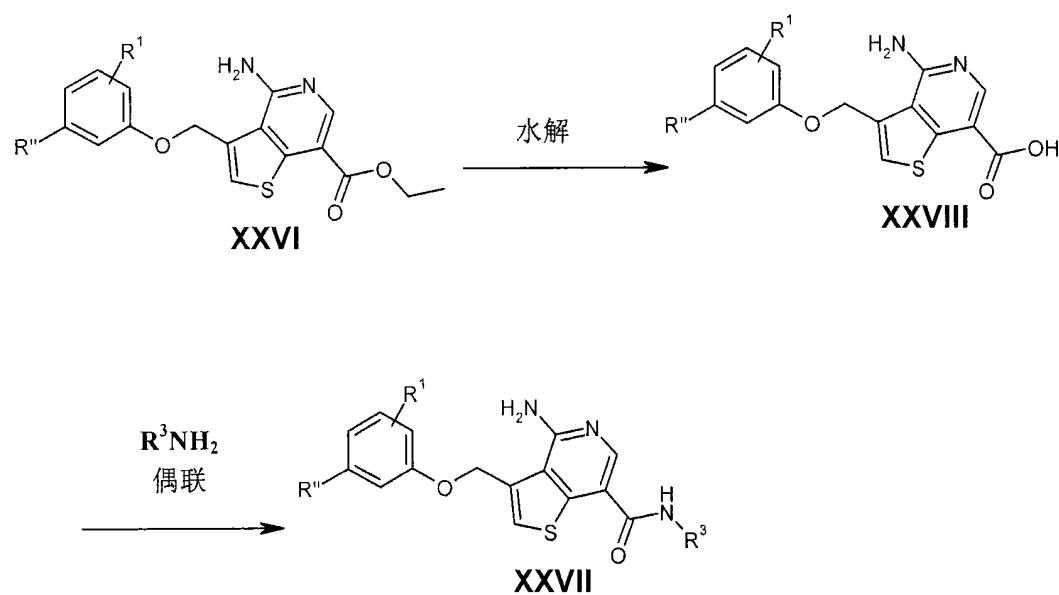
反应路线 7



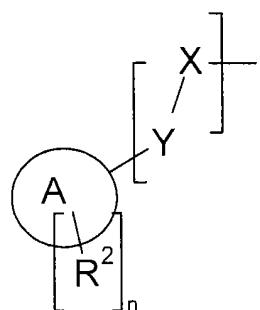
反应路线 8



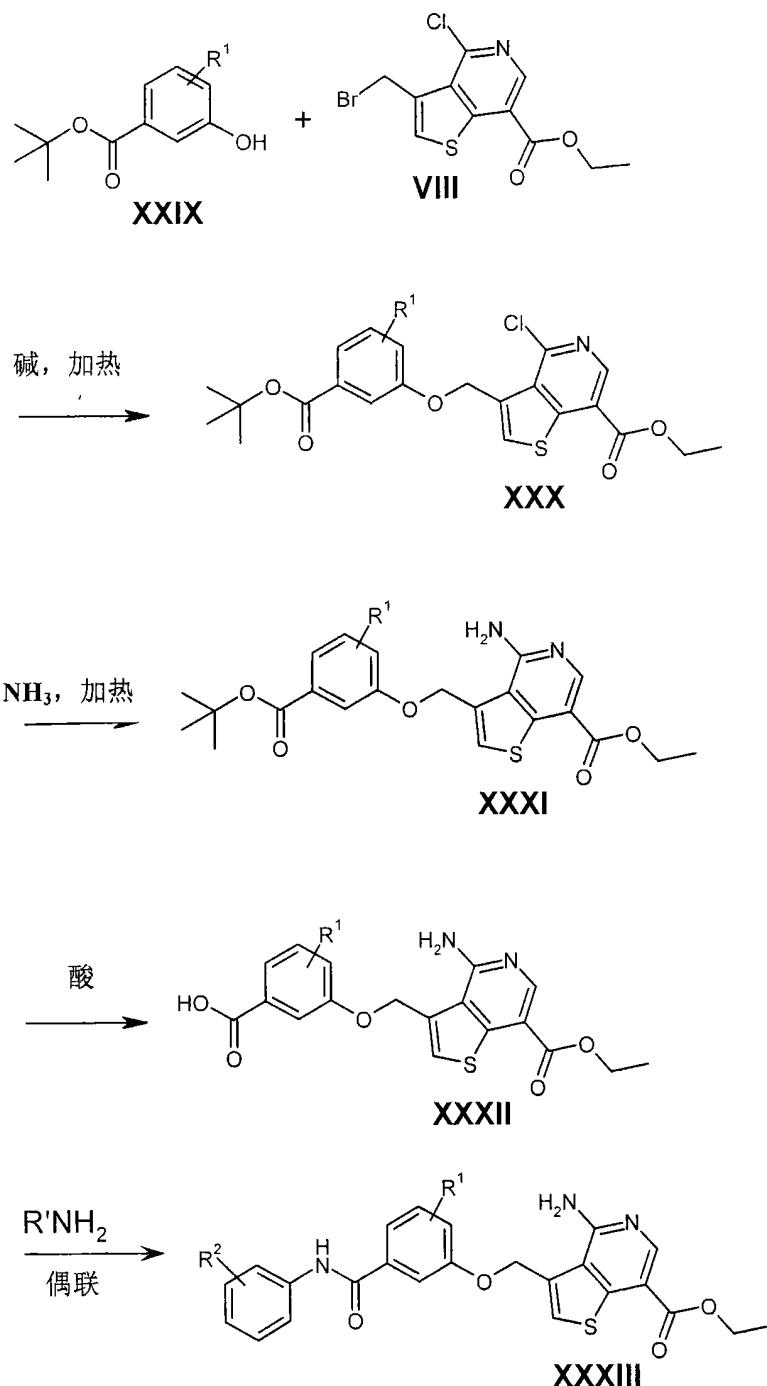
反应路线 9



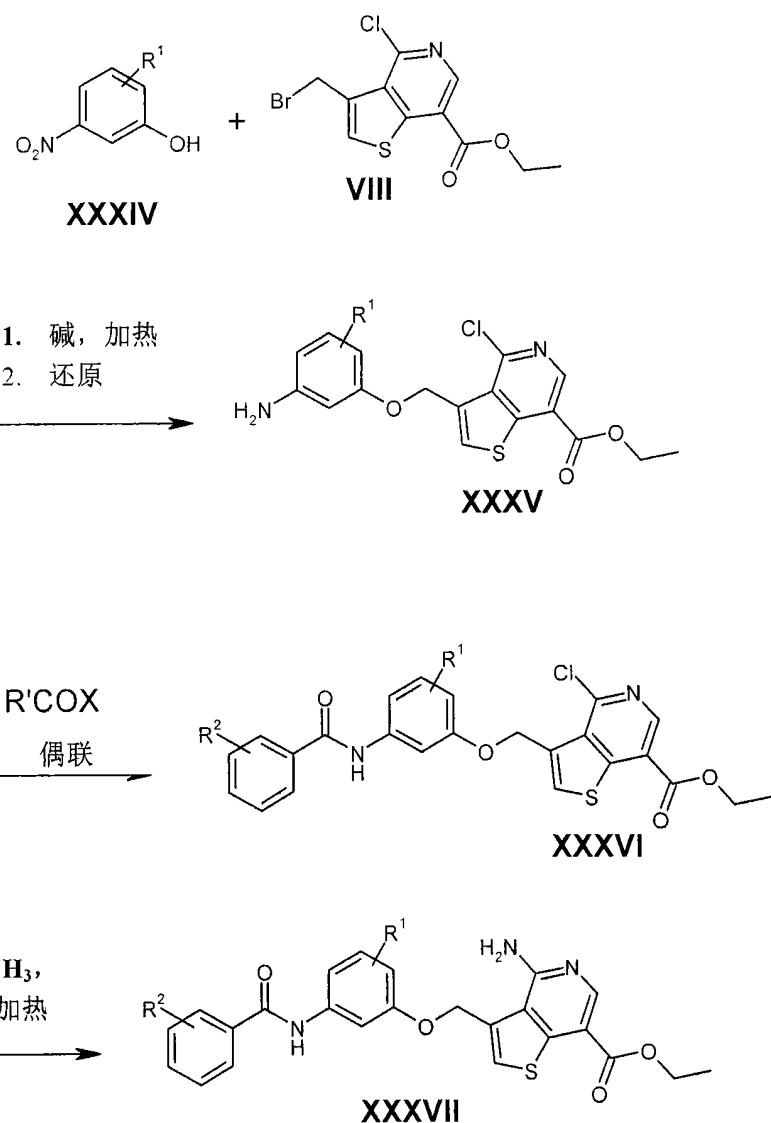
用在反应路线 8 和 9 中的 R'' 具有以下的结构，其中 n 为 1 或 2。



反应路线 10

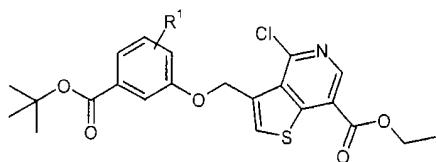


反应路线 11



一般方法 1

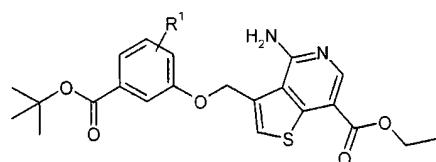
合成 XXX



将化合物 XXIX (18 mmol) (反应路线 10) 溶解在 N,N'-二甲基甲酰胺(10 体积)中。向其加入碳酸钾(1.2 当量), 碘化钾(1.0 当量)和 3-溴甲基-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (1.0 当量) (来自中间体 8, 见上文)。将该反应在 70 °C 下搅拌 16 小时。加入水 (100 mL) 并将粗制反应混合物用乙酸乙酯 (4 x 50 mL) 萃取。将合并的有机层干燥 (MgSO_4)，过滤，将溶剂真 空去除。将粗制固体悬浮在乙酸乙酯 (50 mL) 中。将获得的悬浮液过滤，并将固体用另一等分部分的乙酸乙酯 (20 mL) 洗涤，获得粗产物 XXX。

一般方法 2

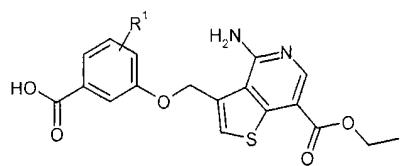
合成 XXXI



将化合物 XXX (8 mmol) (来自一般方法 1, 见上文) 溶解在氨饱和的 2-丙醇(10 体积)中。将该溶液在 160 °C 下在微波反应器中加热 20 分钟。将反应溶剂真空去除。加入热甲醇，过滤获得的悬浮液。将固体（主要是未反应的原材料）在微波条件（如上）下再处理；加入二噁烷 (~5 mL) 以促进在一些情形中需要的溶解性。滤液含有所需的产物，将其蒸发干燥并分析。重复该过程，直至获得>90%的原材料向所需产物 XXXI 的转化。

一般方法 3

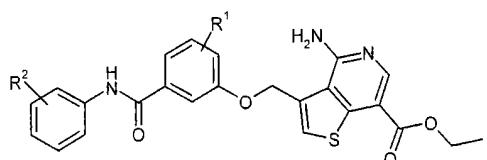
合成 XXXII



将化合物 XXXI (6 mmol) (来自一般方法 2, 见上文)溶解在二氯甲烷中的 20% 三氟乙酸中(10 体积)。将反应混合物室温搅拌 1.5 小时。蒸发反应混合物至干燥, 获得产物 XXXII。

一般方法 4

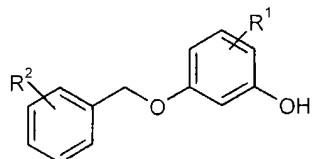
合成 XXXIII



将化合物 XXXII (160 μmol) (来自一般方法 3, 见上文)溶解在二氯乙烷 (3 mL)和 DMF (1 滴)中。加入亚硫酰(二)氯(3 当量), 将反应混合物室温搅拌, 直至酰氯形成完成(通过 LCMS 监视; ~16 小时)。将三乙胺 (6 当量)加入粗制反应混合物, 接着加入苯胺(3 当量)。将反应混合物在 40 °C 下搅拌 16 小时, 期间形成沉淀。将反应混合物过滤, 将滤液用 1N HCl (2 mL)洗涤。将有机层通过 MgSO_4 滤器, 然后与来自反应混合物的沉淀合并。减压去除溶剂, 将获得的固体用 THF 洗涤。将收集的固体悬浮在 2-丙醇/氯仿(1:1)的混合物中, 并上样到制备 TLC 板之上(在 20% 甲醇 - 二氯甲烷中运行)。通过用甲醇洗涤从硅胶上去除所需的物质并浓缩, 获得产物 XXXIII。

一般方法 5

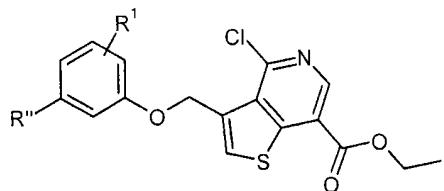
合成 XVII



向溶解在 N,N-二甲基甲酰胺(5 体积)中的取代的间苯二酚(6.4 mmol)(反应路线 4)中加入碳酸铯(1.2 当量)和苄基卤(1 当量)(反应路线 4)。室温搅拌反应过夜。将粗制反应混合物溶解在二氯甲烷 (20 mL)中并用 1N HCl (2 x 20 mL)洗涤。合并的水层用二氯甲烷 (2 x 20 mL)萃取，将有机层合并和用盐水 (20 mL)洗涤，然后干燥(MgSO₄)。将所需产物通过色谱法纯化，用庚烷然后 20% EtOAc /庚烷洗脱。收率典型地是 30 -50%。

一般方法 6

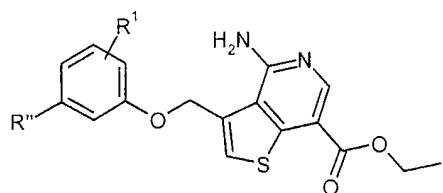
合成 XXV



向溶解在 N,N-二甲基甲酰胺(5 体积)中的烷基化的间苯二酚 XVII (来自一般方法 5, 见上文)或其它取代的酚 XXIV (反应路线 8)加入碳酸钾(1.2 当量)，碘化钾(1 当量)和 3-溴甲基-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯(1.0 当量)(来自中间体 8, 见上文)。将反应在 75 °C 下搅拌过夜。将粗制反应混合物溶解在二氯甲烷 (20 mL)中并用 1N HCl (20 mL)洗涤。收集有机层，水层用二氯甲烷 (20 mL)萃取。干燥(MgSO₄)合并的有机层。所需产物通过色谱法纯化，用庚烷然后 10% EtOAc / 庚烷洗脱，然后从乙腈再结晶。收率典型地是 25 -30%。

一般方法 7

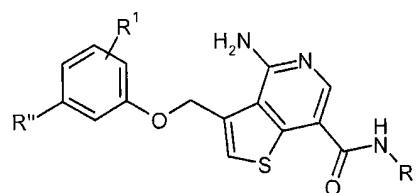
合成 XXVI



将化合物 XXV (来自一般方法 6, 见上文)溶解在氨饱和的 2-丙醇(10 体积)中。将该溶液在 140 °C 在微波反应器中加热 3 x 30 分钟。过滤任何形成的沉淀, 用 2-丙醇洗涤。如果没有沉淀形成, 减压去除溶剂, 将获得的固体用 2-丙醇洗涤。不需要另外的纯化。收率典型地为 60 -75%。

一般方法 8

合成 XXVII

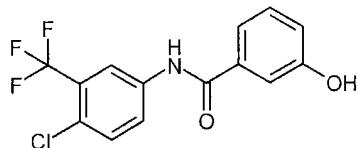


在氮气下向烘箱干燥的容器中加入溶解在无水二噁烷(25 体积)中的化合物 XXVI (来自一般方法 7, 见上文)。在氮气下在室温下滴加三甲基铝(2.0 M, 在庚烷中; 4 当量), 然后搅拌反应混合物 10 分钟。滴加乙醇胺(4 当量), 将反应混合物室温搅拌另外 10 分钟, 之后加热至 95 °C 并搅拌过夜。可能需要使用 2 当量的试剂再处理。将 Rochelle 氏盐(1 体积饱和溶液)加入冷却的反应混合物, 并搅拌 1 小时。将混合物用二氯甲烷 (50 mL) 稀释, 加入水(50 mL)。去除有机层, 将水层用 1:1 CHCl₃:2-丙醇(3 x 20 mL)

萃取。将合并的有机洗涤液干燥(Na_2SO_4)，过滤并在减压下去除溶剂。将制备 HPLC 用于纯化最终化合物。

中间体 9

N-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-3-羟基-苯甲酰胺



M.W. 315.682 $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{ClF}_3\text{NO}_2$

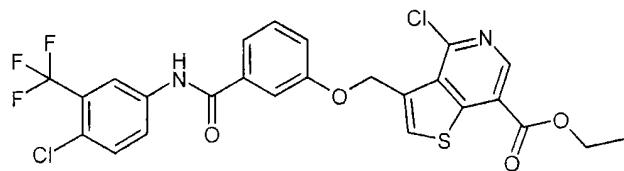
将 3-羟基苯甲酸 (16.2 g, 117.3 mmol) (Aldrich) 在乙酐(20 mL) (Aldrich) 中的悬浮液回流加热 5 小时。在加热后形成澄清溶液。在冷却至室温后，将混合物倒在冰-水(400 mL)中并搅拌。形成白色晶体物质。这通过过滤收集，用水洗涤，在真空炉中干燥，分两批获得 3-乙酰氧基苯甲酸，为白色晶体。(收率 18.97 g, 89.8%)。

将 3-乙酰氧基苯甲酸 (1.80 g, 10 mmol) 在 *N,N*-二甲基-甲酰胺(3 滴)和 亚硫酰(二)氯 (3 mL, 40 mmol) (Aldrich) 的混合物中的悬浮液在 90 °C 浴中加热 2 小时。在冷却后，将混合物用甲苯 (20 mL) 稀释，减压浓缩，去除过量的亚硫酰(二)氯。将获得的油溶解在二氯甲烷 (10 mL) 中并在冰水浴中冷却和磁力搅拌下滴加至 4-氯-3-(三氟甲基)苯胺 (1.96 g, 10 mmol) (Aldrich)、4-二甲基氨基-吡啶 (0.1 g, 0.08 mmol) (Fluka) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (1.6 g, 12.4 mmol) (Aldrich) 在二氯甲烷 (10 mL) 中的溶液。当加入完成后，去除冷却浴，将混合物室温搅拌 2 小时。然后将反应混合物在水 (50 mL) 和二氯甲烷 (2 X 50 mL) 之间分配。合并有机层，浓缩至干燥。将残余物溶解在 THF (10 mL)、甲醇(10 mL) 和 1 N 氢氧化钠水溶液(10 mL) 中并室温搅拌 16 小时。将黄色溶液用水 (100 mL) 和乙酸(5 mL) 稀释，用乙酸乙酯 (2 X 100 mL) 萃取。将乙酸乙酯层用饱和盐水 (100 mL) 洗涤，合并，干燥，过滤并浓缩。将残余物从乙酸乙酯 - 己烷中再结晶，获得 *N*-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-3-羟基-苯甲酰胺，为无色片状物。(收率 2.54 g, 80.4%)。

中间体 10

4-氯-3-[3-(4-氯-3-三氟甲基-苯基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]

吡啶-7-羧酸乙酯



M.W. 569.390 C₂₅H₁₇Cl₂F₃N₂O₄S

在磁力搅拌下将 *N*-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-3-羟基-苯甲酰胺(0.33 g, 1.05 mmol) (来自中间体 9, 见上文)和碳酸钾(0.16 g, 1.15 mmol)在 N,N-二甲基甲酰胺中的悬浮液在 65 °C 加热 2 小时。加入 3-溴甲基-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.33 g, 1 mmol) (来自中间体 8, 见上文), 将混合物在相同温度下加热另外 5 小时。在冷却后, 将混合物在乙酸乙酯 (2 X 50 mL)和水 (2 X 50 mL)之间分配。将有机层用盐水 (50 mL)洗涤, 合并, 干燥(MgSO₄), 过滤并浓缩。将残余物从乙酸乙酯 - 二氯甲烷 - 己烷中再结晶, 获得 4-氯-3-[3-(4-氯-3-三氟甲基-苯基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯, 为白色晶体物质。(收率 0.16 g, 28.5%)。

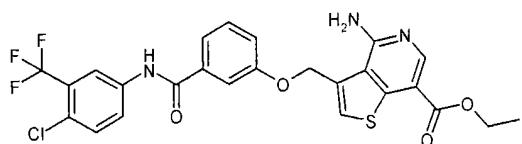
实施例

提供下列实施例以帮助理解本发明，本发明的真实范围在后附权利要求中阐明。

实施例 1

4-氨基-3-[3-(4-氯-3-三氟甲基-苯基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-

噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



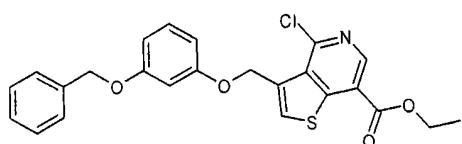
M.W. 549.955 C₂₅H₁₉ClF₃N₃O₄S

将氨气鼓泡进入 4-氯-3-[4-(4-氯-3-三氟甲基-苯基-氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.11 g, 0.19 mmol) (来自中间体 10, 见上文) 在二噁烷(20 mL)中的溶液达 20 分钟。将混合物在密封压力容器中在 165 °C 加热 1.5 天。在冷却后，浓缩反应混合物。将残余物用热甲醇洗涤，过滤固体。浓缩溶液。通过快速色谱法纯化残余物，用在己烷中的(40-100%)乙酸乙酯洗脱，获得 4-氨基-3-[3-(4-氯-3-三氟甲基-苯基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯。(收率 0.05 g, 50%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₁₉ClF₃N₃O₄S + H [(M+H)⁺]: 550.0810.
实验值: 550.0811.

中间体 11

3-(3-苄氧基-苯氧基甲基)-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



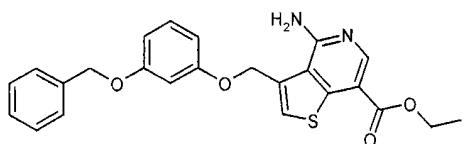
M.W. 453.944 C₂₄H₂₀ClNO₄S

将碳酸钾(0.16g, 1.17 mmol), 3-(苄氧基)苯酚 (0.21 g, 1.07 mmol) (TCI-US)和催化量的 18-冠-6 (Aldrich)在 *N,N*-二甲基甲酰胺(15 mL)中的悬浮液在 65 °C 下加热 2 小时。然后加入 3-溴甲基-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.34 g, 1.02 mmol) (来自中间体 8, 见上文)。加热持续 18 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将水相用乙酸乙酯 (2X) 萃取。将合并的有机相用水和盐水洗涤, 干燥(硫酸镁), 过滤并浓缩。残余物通过快速色谱法纯化, 用在己烷中的 10 -20% 乙酸乙酯洗脱, 获得 3-(3-苄氧基-苯氧基甲基)-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯。(收率 0.14 g, 30%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₄H₂₀ClNO₄S + H [(M+H)⁺]: 454.0875. 实验值: 454.0876.

实施例 2

4-氨基-3-(3-苄氧基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



M.W. 434.514 C₂₄H₂₂N₂O₄S

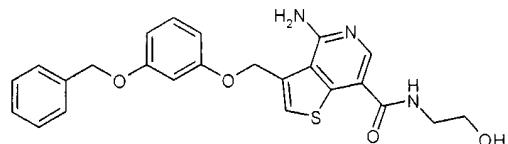
将氨气鼓泡进入 3-(3-苄氧基-苯氧基甲基)-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.14 g, 0.31 mmol) (来自中间体 11, 见上文) 在二噁烷(20 mL)中的溶液达 20 分钟。将混合物在密封压力容器中在 160 °C 下加热 1 天。浓缩反应混合物。将混合物在密封压力容器中在 160 °C 加热达 1 天。将反应混合物浓缩。残余物用二氯甲烷稀释并用水和盐水洗涤, 干燥(硫酸镁), 过滤并浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化, 用二氯甲烷中的 5% 乙酸乙酯洗脱, 获得 4-氨基-3-(3-苄氧基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯。(收率 80 mg, 62%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₄H₂₂N₂O₄S + H [(M+H)⁺]: 435.1373. 实验值: 435.1373.

实施例 3

4-氨基-3-(3-苄氧基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-

酰胺



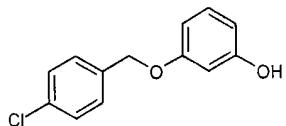
M.W. 449.529 C₂₄H₂₃N₃O₄S

将 4-氨基-3-(3-苄氧基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.07 g, 0.16 mmol) (来自实施例 2, 见上文) 在二甲亚砜 (0.5 mL) 中的溶液用乙醇胺 (2.0 mL, 33.24 mmol) (Aldrich) 处理, 并在微波反应器中在 130 °C 加热 2 小时。过滤形成的沉淀, 用热乙酸乙酯洗涤并干燥, 获得 4-氨基-3-(3-苄氧基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺, 为白色固体。(收率 56 mg, 80%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₄H₂₃N₃O₄S + H [(M+H)⁺]: 450.1482. 实验值: 450.1483.

中间体 12

3-(4-氯-苄氧基)-苯酚



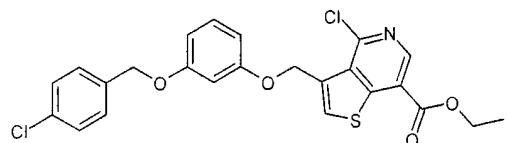
M.W. 234.68 C₁₃H₁₁ClO₂

将碳酸钾(2.02 g, 14.6 mmol)和间苯二酚(16.08 g, 0.146 mol) (Aldrich) 在乙腈 (60 mL) 中的悬浮液在回流下加热 1 小时。加入 4-氯苄基溴(3.0 g, 14.6 mmol) (Aldrich) 在乙腈 (60 mL) 中的溶液。将反应混合物在回流下加热 2.5 天。浓缩溶液。将残余物在二氯甲烷和水之间分配。将水相用二氯甲烷 (1X) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥(硫酸镁), 过滤并浓缩。残余物通过快速色谱法纯化, 用在己烷中的 20% 乙酸乙酯洗脱, 获得 3-(4-

氯-苄氧基)-苯酚。(收率 2.62 g, 76%)。

中间体 13

4-氯-3-[3-(4-氯-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯

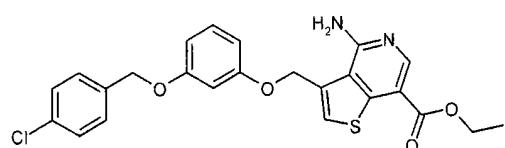


M.W. 488.39 C₂₄H₁₉Cl₂NO₄S

将碳酸钾(0.16 g, 1.17 mmol), 3-(4-氯-苄氧基)-苯酚 (0.25 g, 1.07 mmol) (来自中间体 12, 见上文)和催化量的 18-冠-6 (Aldrich)在 N,N-二甲基甲酰胺(15 mL)中的悬浮液在 65 °C 下加热 2 小时。加入 3-溴甲基-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.34 g, 1.02 mmol) (来自中间体 8, 见上文)。加热持续 10 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。水相用乙酸乙酯(2X)萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤, 干燥(硫酸镁), 过滤并浓缩。残余物通过快速色谱法纯化, 用在己烷中的 10 -20% 乙酸乙酯洗脱而获得 4-氯-3-[3-(4-氯-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯。(收率 0.14 g, 28%)。

实施例 4

4-氨基-3-[3-(4-氯-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



M.W. 468.959 C₂₄H₂₁ClN₂O₄S

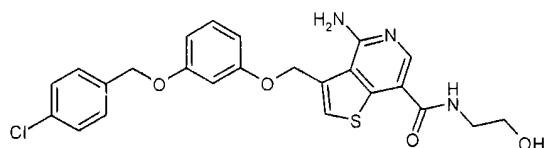
将氨气鼓泡进入 4-氯-3-[3-(4-氯-苄氧基)-苯氧基-甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.14 g, 0.29 mmol) (来自中间体 13, 见上文)在二噁烷(20 mL)中的溶液达 20 分钟。将混合物在密封压力容器中在 160 °C 加热 1 天。将反应混合物浓缩。将残余物用热甲醇洗涤, 过滤和干燥, 获得 4-氨基

-3-[3-(4-氯-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯, 为白色固体。(收率 0.13 g, 100%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₄H₂₁ClN₂O₄S + H [(M+H)⁺]: 469.0984. 实验值: 469.0983.

实施例 5

4-氨基-3-[3-(4-氯-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺



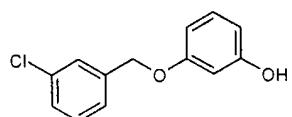
M.W. 483.974 C₂₄H₂₂ClN₃O₄S

将 4-氨基-3-[3-(4-氯-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.05 g, 0.11 mmol) (来自实施例 4, 见上文) 在二甲亚砜 (0.5 mL) 中的溶液用乙醇胺 (1.5 mL) (Aldrich) 处理, 并在 130 °C 在微波反应器中加热 2 小时。将形成的沉淀过滤并用热乙酸乙酯洗涤并干燥, 获得 4-氨基-3-[3-(4-氯-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺, 为白色固体。(收率 40 mg, 77%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₄H₂₂ClN₃O₄S + H [(M+H)⁺]: 484.1093. 实验值: 484.1096.

中间体 14

3-(3-氯-苄氧基)-苯酚



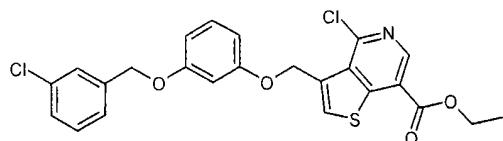
M.W. 234.68 C₁₃H₁₁ClO₂

将碳酸钾(2.02 g, 14.6 mmol)和间苯二酚(16.08 g, 0.146 mol) (Aldrich)

在乙腈 (60 mL)中的悬浮液在回流下加热 1 小时。加入 3-氯苄基溴 (3.0 g, 14.6 mmol) (Aldrich) 在乙腈 (60 mL) 中的溶液。回流加热持续 2.5 天。在冷却后，将反应混合物减压浓缩。将残余物在二氯甲烷和水之间分配。将水相用二氯甲烷 (1X) 萃取。将合并的有机相用盐水洗涤，干燥(硫酸镁)，过滤并浓缩。残余物通过快速色谱法纯化，用在己烷中的 20% 乙酸乙酯洗脱而获得 3-(3-氯-苄氧基)-苯酚。(收率 2.80 g, 82%)。

中间体 15

4-氯-3-[3-(3-氯-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯

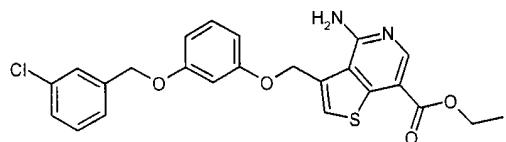


M.W. 488.39 C₂₄H₁₉Cl₂NO₄S

将碳酸钾(0.16 g, 1.17 mmol), 3-(3-氯-苄氧基)-苯酚 (0.25g, 1.07 mmol) (来自中间体 14, 见上文) 和催化量的 18-冠-6 在 N,N-二甲基甲酰胺(15 mL) 中的悬浮液在 65 °C 加热 2 小时。加入 3-溴甲基-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.34 g, 1.02 mmol) (来自中间体 8, 见上文)。加热持续 10 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将水相用乙酸乙酯 (2X) 萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤，干燥(硫酸镁)，过滤并浓缩。残余物通过快速色谱法纯化，用在己烷中的 10 -20% 乙酸乙酯洗脱而获得 4-氯-3-[3-(3-氯-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯。(收率 0.13 g, 26%)。

实施例 6

4-氨基-3-[3-(3-氯-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



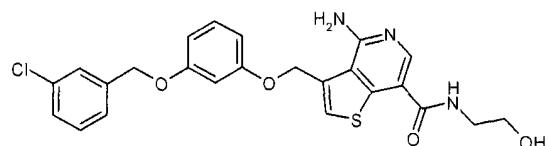
M.W. 468.959 C₂₄H₂₁ClN₂O₄S

将氨气鼓泡进入 4-氯-3-[3-(3-氯-苄氧基)-苯氧基-甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.13 g, 0.27 mmol) (来自中间体 15, 见上文)在二噁烷(20 mL)中的溶液达 20 分钟。将混合物在密封压力容器中在 160 °C 加热 1 天。将反应混合物浓缩。将残余物从甲醇中再结晶, 获得 4-氨基-3-[3-(3-氯-苄氧基)-苯氧基-甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯。(收率 0.11 g, 92%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₄H₂₁ClN₂O₄S + H [(M+H)⁺]: 469.0984. 实验值: 469.0983.

实施例 7

4-氨基-3-[3-(3-氯-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺



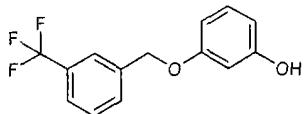
M.W. 483.974 C₂₄H₂₂ClN₃O₄S

将 4-氨基-3-[3-(3-氯-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.05 g, 0.11 mmol) (来自实施例 6, 见上文)在二甲亚砜 (0.5 mL) 中的溶液用乙醇胺 (1.5 mL) (Aldrich) 处理, 并在 130 °C 在微波反应器中加热 2 小时。将形成的沉淀过滤和用热乙酸乙酯洗涤并干燥, 获得 4-氨基-3-[3-(4-氯-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺, 为白色固体。(收率 25 mg, 48%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₄H₂₂ClN₃O₄S + H [(M+H)⁺]: 484.1093. 实验值: 484.1095.

中间体 16

3-(3-三氟甲基-苄氧基)-苯酚



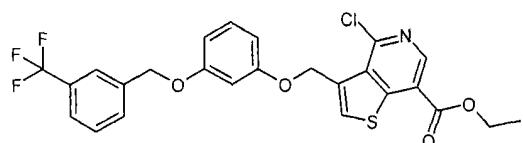
M.W. 268.24 C₁₄H₁₁F₃O₂

将碳酸钾(1.73 g, 12.6 mmol)和间苯二酚(13.87 g, 0.126 mol) (Aldrich)在乙腈 (60 mL)中的悬浮液在回流下加热 1 小时。加入 1-溴甲基-3-三氟甲基-苯 (2.3 g, 12.6 mmol) (Aldrich)在乙腈 (60 mL)中的溶液。将反应混合物在回流下加热 2.5 天。浓缩溶液。将残余物在二氯甲烷和水之间分配。将水相用二氯甲烷 (1X) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤，干燥(硫酸镁)，过滤并浓缩。残余物通过快速色谱法纯化，用在己烷中的 20% 乙酸乙酯洗脱，获得 3-(3-三氟甲基-苄氧基)-苯酚。 (收率 2.29 g, 68%)。

中间体 17

4-氯-3-[3-(3-三氟甲基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙

酯



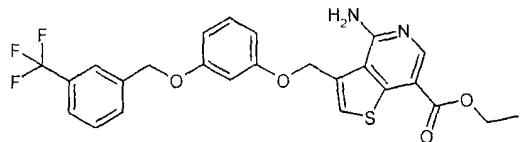
M.W. 521.95 C₂₄H₁₉ClF₃NO₄S

将碳酸钾(0.16 g, 1.17 mmol), 3-(3-三氟甲基-苄氧基)-苯酚 (0.29 g, 1.07 mmol) (来自中间体 16, 见上文) 和催化量的 18-冠-6 (Aldrich) 在 N,N-二甲基甲酰胺(15 mL)中的悬浮液在 65 °C 下加热 2 小时。加入 3-溴甲基-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.34 g, 1.02 mmol) (来自中间体 8, 见上文)。加热持续 10 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将水相用乙酸乙酯 (2X) 萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤，干燥(硫酸镁)，过滤并浓缩。残余物通过快速色谱法纯化，用在己烷中的 10 -20% 乙酸乙酯洗脱而获得 4-氯-3-[3-(3-三氟甲基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯。 (收率 0.13 g, 25%)。

实施例 8

4-氨基-3-[3-(3-三氟甲基-苯氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯

乙酯



M.W. 502.511 C₂₅H₂₁F₃N₂O₄S

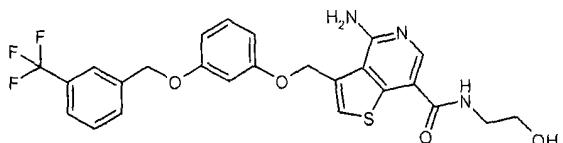
将氨气鼓泡进入 4-氯-3-[3-(3-三氟甲基-苯氧基)-苯氧基-甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.13 g, 0.25 mmol)(来自中间体 17, 见上文)在二噁烷(20 mL)中的溶液达 20 分钟。将混合物在密封压力容器中在 160 °C 加热 1 天。将反应混合物浓缩。将残余物用热甲醇洗涤而获得 4-氨基-3-[3-(3-三氟甲基-苯氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯, 为白色粉末。(收率 0.08 g, 64%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₁F₃N₂O₄S + H [(M+H)⁺]: 503.1247. 实验值: 503.1246.

实施例 9

4-氨基-3-[3-(3-三氟甲基-苯氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸

(2-羟基-乙基)-酰胺



M.W. 517.526 C₂₅H₂₂F₃N₃O₄S

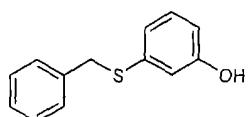
将 4-氨基-3-[3-(3-三氟甲基-苯氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.05 g, 0.10 mmol) (来自实施例 8, 见上文)在二甲亚砜 (0.5 mL) 中的溶液用乙醇胺 (1.5 mL) (Aldrich) 处理并在 130 °C 在微波反应器中加

热 2 小时。将形成的沉淀过滤和用热乙酸乙酯洗涤，并且干燥，获得 4-氨基-3-[3-(3-三氟甲基-苄氧基)-苯氧基-甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺，为白色粉末。(收率 28 mg, 55%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₂F₃N₃O₄S + H [(M+H)⁺]: 518.1356. 实验值: 518.1356.

中间体 18

3-苄硫基-苯酚

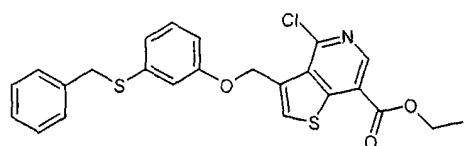


M.W. 216.30 C₁₃H₁₂OS

将苄基溴 (7.61 g, 43.6 mmol) (Fluka)加入 3-巯基苯酚 (5.0 g, 39.6 mmol) (Aldrich)和氢氧化钠(1.78 g, 43.6 mmol)在甲醇(100 mL)中的溶液。将混合物在室温下搅拌过夜，然后用水 (200 mL)和乙酸(10 mL)稀释并浓缩以去除有机溶剂。收集获得的沉淀，用水洗涤，获得 3-苄硫基-苯酚。(收率 7.40 g, 86.3%)。

中间体 19

3-(3-苄硫基-苯氧基甲基)-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



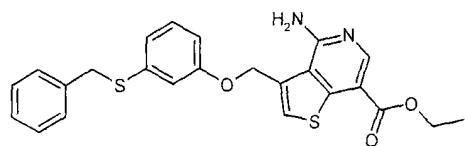
M.W. 470.01 C₂₄H₂₀ClNO₃S₂

将碳酸钾(0.48 g, 3.44 mmol), 3-苄硫基-苯酚 (0.69 g, 3.17 mmol) (来自中间体 18, 见上文)在四氢呋喃/ *N,N*-二甲基甲酰胺(5:1, 30 mL)中的悬浮液在 70 °C 加热 3 小时。加入 3-溴甲基-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (1.0 g, 2.99 mmol) (来自中间体 8, 见上文)。加热持续 1 天。将反应混合物

在乙酸乙酯和水之间分配。将水相用乙酸乙酯 (2X) 萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤，干燥(硫酸镁)，过滤并浓缩。残余物通过快速色谱法纯化，用在己烷中的 10 -20% 乙酸乙酯洗脱而获得 3-(3-苯硫基-苯氧基甲基)-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯。(收率 0.78 g, 56%)。

实施例 10

4-氨基-3-(3-苯硫基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



M.W. 450.581 C₂₄H₂₂N₂O₃S₂

将氨气鼓泡进入 3-(3-苯硫基-苯氧基甲基)-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.78 g, 0.25 mmol) (来自中间体 19, 见上文) 在二噁烷(20 mL)中的溶液 20 分钟。将混合物在密封压力容器中在 160 °C 加热 1 天。然后将反应混合物浓缩。残余物通过快速色谱法纯化，用二氯甲烷中的 5% 乙酸乙酯洗脱，获得 4-氨基-3-(3-苯硫基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯，为白色粉末。(收率 0.18 g, 50%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₄H₂₂N₂O₃S₂ + H [(M+H)⁺]: 451.1145. 实验值: 451.1143.

实施例 11

4-氨基-3-(3-苯硫基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺



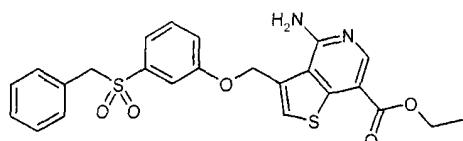
M.W. 465.596 C₂₄H₂₃N₃O₃S₂

将 4-氨基-3-(3-苯硫基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯(0.05 g, 0.10 mmol)(来自实施例 10, 见上文)在二甲亚砜(0.5 mL)中的溶液用乙醇胺(1.5 mL)(Aldrich)处理, 在微波反应器中在 130 °C 加热 2 小时。将形成的沉淀过滤和用热乙酸乙酯洗涤, 并干燥, 获得 4-氨基-3-(3-苯硫基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺, 为白色粉末。(收率 23 mg, 37%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₄H₂₃N₃O₃S₂ + H [(M+H)⁺]: 466.1254. 实验值: 466.1255.

实施例 12

4-氨基-3-(3-苯基甲磺酰基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



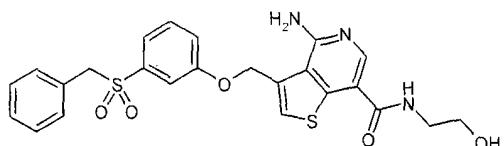
M.W. 482.579 C₂₄H₂₂N₂O₅S₂

向 4-氨基-3-(3-苯硫基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯(0.10 g, 0.22 mmol)(来自实施例 10, 见上文)在二氯甲烷(10 mL)中的溶液在-10 °C 下加入 3-氯-过氧苯甲酸(0.16 g, 0.55 mmol)(Aldrich)。将反应混合物在 0 °C 搅拌 3 小时。浓缩混合物。将残余物通过 C18 柱色谱法纯化, 用乙腈 - 水洗脱而获得 4-氨基-3-(3-苯基甲磺酰基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯。(收率 0.05 g, 45%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₄H₂₂N₂O₅S₂ + H [(M+H)⁺]: 483.1043. 实验值: 483.1047.

实施例 13

4-氨基-3-(3-苯基甲磺酰基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺



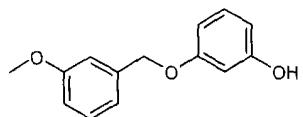
M.W. 497.594 C₂₄H₂₃N₃O₅S₂

将 4-氨基-3-(3-苯基甲磺酰基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.04 g, 0.08 mmol) (来自实施例 12, 见上文)在二甲亚砜 (0.5 mL) 中的溶液用乙醇胺 (1.5 mL) (Aldrich) 处理并且在 130 °C 在微波反应器中加热 2 小时。将粗制物质通过 C18 柱色谱法纯化, 用乙腈 - 水洗脱, 获得 4-氨基-3-(3-苯基甲磺酰基-苯氧基-甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺。(收率 20 mg, 49%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₄H₂₃N₃O₅S₂ + H [(M+H)⁺]: 498.1152. 实验值: 498.1151.

中间体 20

3-(3-甲氧基-苄氧基)-苯酚

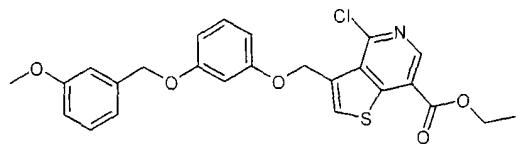


M.W. 230.27 C₁₄H₁₄O₃

将碳酸钾(2.02 g, 14.6 mmol)和间苯二酚(16.08 g, 0.146 mol) (Aldrich) 在乙腈 (60 mL) 中的悬浮液在回流下加热 1 小时。加入 3-甲氧基苄基溴 (2.94 g, 14.6 mmol) (Aldrich) 在乙腈 (60 mL) 中的溶液。将反应混合物在回流下加热 2.5 天。浓缩溶液。将残余物在二氯甲烷和水之间分配。将水相用二氯甲烷萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥(硫酸镁), 过滤, 并浓缩。残余物通过快速色谱法纯化, 用在己烷中的 20% 乙酸乙酯洗脱, 获得 3-(3-甲氧基-苄氧基)-苯酚。(收率 2.43 g, 72%)。

中间体 21

4-氯-3-[3-(3-甲氧基-苯氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



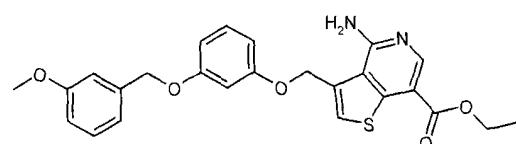
M.W. 483.97 C₂₅H₂₂ClNO₅S

将碳酸钾(0.16 g, 1.17 mmol), 3-(3-甲氧基-苯氧基)-苯酚 (0.25 g, 1.07 mmol) (来自中间体 20, 见上文)在四氢呋喃-N,N-二甲基甲酰胺(5:1, 30 mL)中的悬浮液在 65 °C 加热 2 小时。加入 3-溴甲基-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.34 g, 1.02 mmol) (来自中间体 8, 见上文)。加热持续 10 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将水相用乙酸乙酯 (2X) 萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤, 干燥(硫酸镁), 过滤, 并浓缩。残余物通过快速色谱法纯化, 用在己烷中的 10 -20% 乙酸乙酯梯度洗脱而获得 4-氯-3-[3-(3-甲氧基-苯氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯。(收率 0.21 g, 43%)。

实施例 14

4-氨基-3-[3-(3-甲氧基-苯氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙

酯



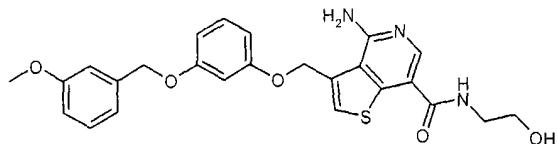
M.W. 464.54 C₂₅H₂₄N₂O₅S

将氨气鼓泡进入 4-氯-3-[3-(3-甲氧基-苯氧基)-苯氧基-甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.21 g, 0.43 mmol) (来自中间体 21, 见上文)在二噁烷(20 mL)中的溶液 20 分钟。将混合物在密封压力容器中在 160 °C 加热 1 天。将反应混合物浓缩。将残余物用热甲醇洗涤而获得 4-氨基-3-[3-(3-甲氧基-苯基-氧基)-苯氧基-甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯, 为白色粉末。(收率 0.15 g, 75%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₄N₂O₅S + H [(M+H)⁺]: 465.1479. 实验值: 465.1479.

实施例 15

4-氨基-3-[3-(3-甲氧基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺



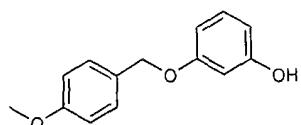
M.W. 479.555 C₂₅H₂₅ClN₃O₅S

将 4-氨基-3-[3-(3-甲氧基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.05 g, 0.11 mmol) (来自实施例 14, 见上文) 在二甲亚砜 (0.5 mL) 中的溶液用乙醇胺 (1.5 mL) (Aldrich) 处理并在 130 °C 在微波反应器中加热 2 小时。过滤沉淀，用热乙酸乙酯洗涤并干燥，获得 4-氨基-3-[3-(4-甲氧基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺，为白色粉末。(收率 34 mg, 65%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₅ClN₃O₅S + H [(M+H)⁺]: 480.1588. 实验值: 480.1587.

中间体 22

3-(4-甲氧基-苄氧基)-苯酚



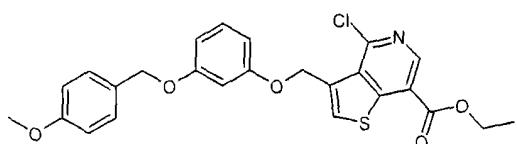
M.W. 230.27 C₁₄H₁₄O₃

将碳酸钾(3.53, 25.5 mmol)和间苯二酚(28.12 g, 0.26 mol) (Aldriah)在乙腈 (60 mL)中的悬浮液在回流下加热 1 小时。加入 4-甲氧基苄基氯 (4.0 g,

25.5 mmol) (Aldrich) 在乙腈 (60 mL) 中的溶液。将反应混合物在回流下加热 2.5 天。浓缩溶液。将残余物在二氯甲烷和水之间分配。将水相用二氯甲烷萃取。合并的有机相用盐水洗涤，干燥(硫酸镁)，过滤，并浓缩。残余物通过快速色谱法纯化，用在己烷中的 20% 乙酸乙酯洗脱而获得 3-(4-甲氧基-苄氧基)-苯酚。(收率 0.37 g, 6%)。

中间体 23

4-氯-3-[3-(4-甲氧基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



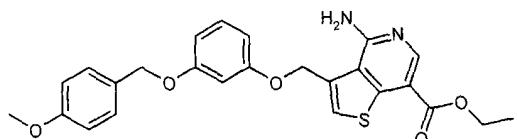
M.W. 483.97 C₂₅H₂₂ClNO₅S

将碳酸钾(0.16 g, 1.17 mmol), 3-(4-甲氧基-苄氧基)-苯酚 (0.25 g, 1.07 mmol) (来自中间体 22, 见上文) 在四氢呋喃-N,N-二甲基甲酰胺(5:1, 30 mL) 中的悬浮液在 65 °C 加热 2 小时。加入 3-溴甲基-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.34 g, 1.02 mmol) (来自中间体 8, 见上文)。加热持续 10 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将水相用乙酸乙酯 (2X) 萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤，干燥(硫酸镁)，过滤，并浓缩。残余物通过快速色谱法纯化，用在己烷中的 10 -20% 乙酸乙酯梯度洗脱而获得 4-氯-3-[3-(4-甲氧基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯。(收率 0.16 g, 33%)。

实施例 16

4-氨基-3-[3-(4-甲氧基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙

酯



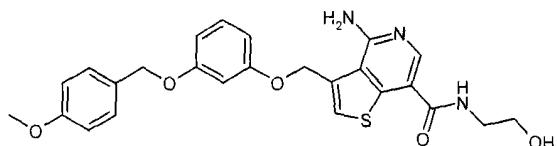
M.W. 464.54 C₂₅H₂₄N₂O₅S

将氨气鼓泡进入 4-氯-3-[3-(4-甲氧基-苯氧基)-苯氧基-甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.16 g, 0.43 mmol) (来自中间体 23, 见上文)在二噁烷(20 mL)中的溶液 20 分钟。将混合物在密封压力容器中在 160 °C 加热 1 天。将反应混合物浓缩。将残余物用热甲醇洗涤而获得 4-氨基-3-[3-(4-甲氧基-苯氧基)-苯氧基-甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯, 为白色粉末。(收率 0.10 g, 67%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₄N₂O₅S + H [(M+H)⁺]: 465.1479. 实验值: 465.1477.

实施例 17

4-氨基-3-[3-(4-甲氧基-苯氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺



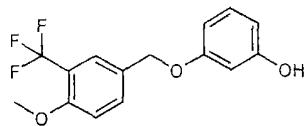
M.W. 479.555 C₂₅H₂₅N₃O₅S

将 4-氨基-3-[3-(4-甲氧基-苯氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.05 g, 0.11 mmol) (来自实施例 16, 见上文)在二甲亚砜 (0.5 mL) 中的溶液用乙醇胺 (1.5 mL) (Aldrich) 处理并在 130 °C 在微波反应器中加热 2 小时。反应混合物通过 C18 柱色谱法纯化, 用乙腈 - 水洗脱而获得 4-氨基-3-[3-(4-甲氧基-苯氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺, 为白色粉末。(收率 34 mg, 65%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₅ClN₃O₅S + H [(M+H)⁺]: 480.1588. 实验值: 480.1587.

中间体 24

3-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苯氧基)-苯酚

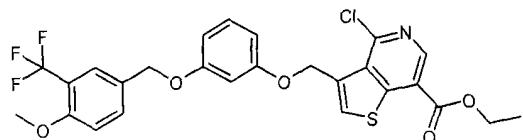


M.W. 298.26 C₁₅H₁₃F₃O₃

将碳酸钾(1.44 g, 10.4 mmol)和间苯二酚(11.01 g, 0.10 mol) (Aldrich)在乙腈 (60 mL)中的悬浮液在回流下加热 1 小时。加入 4-甲氧基-3-(三氟甲基)-苄基溴 (2.8 g, 10.4 mmol) (Matrix)在乙腈 (60 mL)中的溶液。将反应混合物在回流下加热 2.5 天。浓缩溶液。将残余物在二氯甲烷和水之间分配。将水相用二氯甲烷萃取。合并的有机相用盐水洗涤，干燥(硫酸镁)，过滤并浓缩。残余物通过快速色谱法纯化，用在己烷中的 20%乙酸乙酯洗脱而获得 3-(4-甲氧基-3-三氟-甲基-苄氧基)-苯酚。(收率 0.99 g, 32%)。

中间体 25

4-氯-3-[3-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶
-7-羧酸乙酯

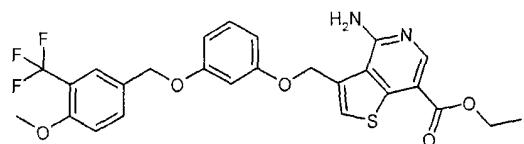


M.W. 551.97 C₂₆H₂₁ClF₃NO₅S

将碳酸钾(0.16 g, 1.17 mmol), 3-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苄氧基)-苯酚(0.32 g, 1.07 mmol) (来自中间体 24, 见上文)和催化量的 18-冠-6 (Aldrich)在 N,N-二甲基甲酰胺(15 mL)中的悬浮液在 65 °C 加热 2 小时。加入 3-溴甲基-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.34 g, 1.02 mmol) (来自中间体 8, 见上文)。加热持续 10 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将水相用乙酸乙酯 (2X) 萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤，干燥(硫酸镁)，过滤并浓缩。残余物通过快速色谱法纯化，用在己烷中的 10 -20% 乙酸乙酯洗脱而获得 4-氯-3-[3-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯。(收率 0.12 g, 21%)。

实施例 18

4-氨基-3-[3-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



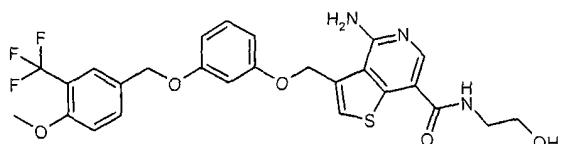
M.W. 532.537 C₂₆H₂₃F₃N₂O₅S

将氨气鼓泡进入 4-氯-3-[3-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.12 g, 0.22 mmol) (来自中间体 25, 见上文)在二噁烷(20 mL)中的溶液 20 分钟。将混合物在密封压力容器中在 160 °C 加热 1 天。将反应混合物浓缩。残余物通过快速色谱法纯化，用在二氯甲烷中的 5% 乙酸乙酯洗脱而获得 4-氨基-3-[3-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苄基-氧基)-苯氧基-甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯，为白色粉末。(收率 0.065 g, 54%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₆H₂₃F₃N₂O₅S + H [(M+H)⁺]: 533.1353. 实验值: 533.1352.

实施例 19

4-氨基-3-[3-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺



M.W. 547.552 C₂₆H₂₄F₃N₃O₅S

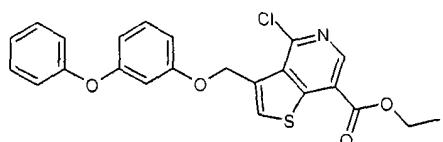
将 4-氨基-3-[3-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.05 g, 0.10 mmol) (来自实施例 18, 见上文)在二

甲亚砜 (0.5 mL)中的溶液用乙醇胺 (1.5 mL) (Aldrich)处理并在 130 °C 在微波反应器中加热 2 小时。将粗制物质通过 C18 柱色谱法纯化，用乙腈 - 水洗脱而获得 4-氨基-3-[3-(4-甲氧基-3-三氟-甲基-苯氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺，为白色粉末。(收率 20 mg, 39%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₆H₂₄F₃N₃O₅S + H [(M+H)⁺]: 548.1462. 实验值: 548.1463.

中间体 26

4-氯-3-(3-苯氧基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯

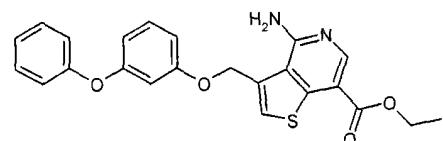


M.W. 439.92 C₂₃H₁₈ClNO₃S

将碳酸钾(0.16 g, 1.17 mmol), 3-苯氧基苯酚 (0.20 g, 1.07 mmol) (Aldrich)在四氢呋喃-N,N-二甲基甲酰胺(5:1, 30 mL)中的悬浮液在 70 °C 加热 3 小时。加入 3-溴甲基-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.34 g, 1.02 mmol) (来自中间体 8, 见上文)。加热持续 1 天。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将水相用乙酸乙酯 (2X) 萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤，干燥(硫酸镁)，过滤并浓缩。残余物通过快速色谱法纯化，用在己烷中的 10 -20% 乙酸乙酯洗脱而获得 4-氯-3-(3-苯氧基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯。 (收率 0.22 g, 49%)。

实施例 20

4-氨基-3-(3-苯氧基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



M.W. 420.487 C₂₃H₂₀N₂O₄S

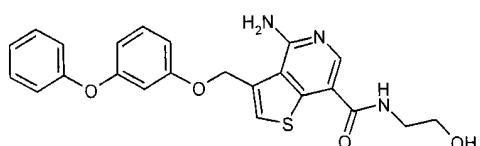
将氨气鼓泡进入 4-氯-3-(3-苯氧基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.22 g, 0.25 mmol) (来自中间体 26, 见上文) 在二噁烷(20 mL)中的溶液 20 分钟。将混合物在密封压力容器中在 160 °C 加热 1 天。将反应混合物浓缩。将残余物从乙酸乙酯-己烷中再结晶而获得 4-氨基-3-(3-苯氧基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯, 为白色晶体。(收率 0.10 g, 48%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₃H₂₀N₂O₄S + H [(M+H)⁺]: 421.1217. 实验值: 421.1216.

实施例 21

4-氨基-3-(3-苯氧基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-

酰胺



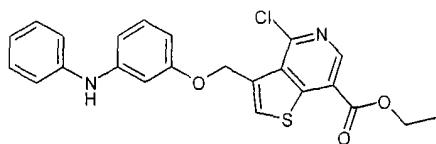
M.W. 435.502 C₂₃H₂₁N₃O₄S

将 4-氨基-3-(3-苯氧基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.05 g, 0.05 mmol) (来自实施例 20, 见上文) 在二甲亚砜 (0.5 mL) 中的溶液用乙醇胺 (1.5 mL) (Aldrich) 处理并在 130 °C 在微波反应器中加热 2 小时。过滤沉淀, 用热甲醇洗涤并干燥, 获得 4-氨基-3-(3-苯氧基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺, 为白色粉末。(收率 40 mg, 77%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₃H₂₁N₃O₄S + H [(M+H)⁺]: 436.1326. 实验值: 436.1326.

中间体 27

4-氯-3-(3-苯基氨基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯

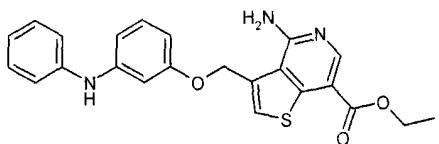


M.W. 438.94 C₂₃H₁₉ClN₂O₃S

将碳酸钾(0.16 g, 1.17 mmol), 3-羟基二苯胺 (0.20 g, 1.07 mmol) (Alfa Aesar)在四氢呋喃-N,N-二甲基甲酰胺(5:1, 30 mL)中的悬浮液在 70 °C 加热 3 小时。加入 3-溴甲基-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.34 g, 1.02 mmol) (来自中间体 8, 见上文)。加热持续 1 天。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将水相用乙酸乙酯 (2X) 萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤, 干燥(硫酸镁), 过滤并浓缩。残余物通过快速色谱法纯化, 用在己烷中的 10 -20% 乙酸乙酯洗脱而获得 4-氯-3-(3-苯基氨基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯。(收率 0.16 g, 36%)。

实施例 22

4-氨基-3-(3-苯基氨基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



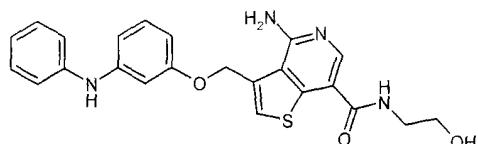
M.W. 419.503 C₂₃H₂₁N₃O₃S

将氨气鼓泡进入 4-氯-3-(3-苯基氨基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.16 g, 0.36 mmol) (来自中间体 27, 见上文)在二噁烷(20 mL)中的溶液 20 分钟。将混合物在密封压力容器中在 160 °C 加热 1 天。将反应混合物浓缩。将残余物用甲醇洗涤并干燥而获得 4-氨基-3-(3-苯基氨基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯, 为白色粉末。(收率 0.10 g, 67%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₃H₂₁N₃O₃S + H [(M+H)⁺]: 420.1377. 实验值: 420.1375.

实施例 23

4-氨基-3-(3-苯基氨基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺



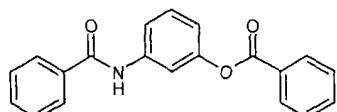
M.W. 434.518 C₂₃H₂₂N₄O₃S

将 4-氨基-3-(3-苯基氨基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.05 g, 0.12 mmol) (来自实施例 22, 见上文) 在二甲亚砜 (0.5 mL) 中的溶液用乙醇胺 (1.5 mL) (Aldrich) 处理并在 130 °C 在微波反应器中加热 2 小时。将粗制物质通过 C18 柱色谱法纯化，用乙腈 - 水洗脱而获得 4-氨基-3-(3-苯基氨基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺，为白色粉末。(收率 30 mg, 58%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₃H₂₂N₄O₃S + H [(M+H)⁺]: 435.1486. 实验值: 435.1485.

中间体 28

苯甲酸 3-苯甲酰氨基-苯酯

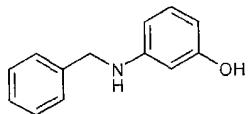


M.W. 317.347 C₂₀H₁₅NO₃

将苯甲酰氯 (3.0 g, 21.3 mmol) (J. T. Baker) 在四氢呋喃 (15 mL) 中的溶液在室温下在磁力搅拌下滴加到间-氨基苯酚 (1.09 g, 10 mmol) (Eastman Organic)、4-二甲基氨基-吡啶 (20 mg) (Fluka) 和三乙胺 (2.54 g, 25 mmol) (Aldrich) 在四氢呋喃 (30 mL) 中的溶液中。在搅拌 1 小时后，滤去沉淀和用乙醚洗涤。合并的滤液在减压下浓缩，从二氯甲烷-己烷再结晶残余物而获得苯甲酸 3-苯甲酰氨基-苯酯，为棕褐色晶体固体。(收率 3.08 g, 97.1%)。

中间体 29

3-苄基氨基-苯酚



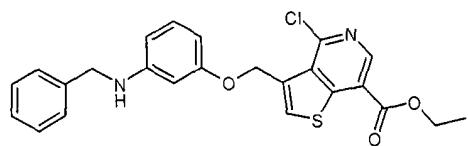
M.W. 199.255 C₁₃H₁₃NO

在氩气气氛下在室温下伴随磁力搅拌将氢化铝锂溶液(19 mL, 1M, 在四氢呋喃中) (Aldrich)缓慢加入苯甲酸 3-苯甲酰氨基-苯酯 (2.0 g, 6.3 mmol) (来自中间体 28, 见上文)在无水四氢呋喃(30 mL)中的悬浮液中(放热反应)。当加入完成时, 将混合物在回流下加热 1 小时。使得反应混合物冷却至室温, 通过缓慢倒入 15% 氯化铵水溶液(100 mL)和乙醚(100 mL)中猝灭。在充分搅拌后, 将混合物用乙酸乙酯 (100 mL)稀释, 通过 Celite® 过滤。将滤饼用乙酸乙酯充分洗涤。合并的滤液和洗涤物在减压下浓缩。将获得的油通过快速色谱法(Biotage 40M 硅胶, 二氯甲烷, 然后在二氯甲烷中的 5% 乙酸乙酯作为溶剂)纯化而获得作为含有苯甲醇的棕色油的粗产物。

该物质通过快速色谱法(Biotage 40L 硅胶, 15% 然后 30% 在己烷中的丙酮作为溶剂)纯化, 获得 3-苄基氨基-苯酚, 为无色油。(收率 0.93 g, 74.1%)。

中间体 30

3-(3-苄基氨基-苯氧基甲基)-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



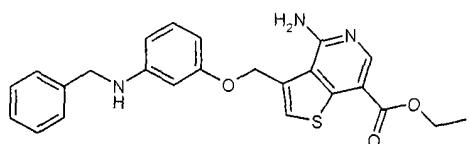
M.W. 452.96 C₂₄H₂₁ClN₂O₃S

将碳酸钾(0.32 g, 2.31 mmol), 3-苄基氨基-苯酚 (0.42 g, 2.11 mmol) (来

自中间体 29, 见上文)在四氢呋喃-N,N-二甲基甲酰胺(5:1, 30 mL)中的悬浮液在 70 °C 加热 3 小时。加入 3-溴甲基-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯(0.68 g, 2.03 mmol)(来自中间体 8, 见上文)。加热持续 1 天。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将水相用乙酸乙酯(2X)萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤, 干燥(硫酸镁), 过滤并浓缩。残余物通过快速色谱法纯化, 用在己烷中的 20% 乙酸乙酯洗脱而获得 3-(3-苄基氨基-苯氧基甲基)-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯。(收率 0.51 g, 55%)。

实施例 24

4-氨基-3-(3-苄基氨基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



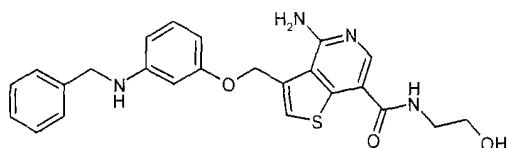
M.W. 433.53 C₂₄H₂₃N₃O₃S

将氨气鼓泡进入 3-(3-苄基氨基-苯氧基甲基)-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯(0.51 g, 0.25 mmol)(来自中间体 30, 见上文)在二噁烷(20 mL)中的溶液 20 分钟。将混合物在密封压力容器中在 160 °C 加热 1 天。将反应混合物浓缩。将残余物通过 C18 柱色谱法纯化, 用乙腈 - 水洗脱而获得 4-氨基-3-(3-苄基氨基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯, 为白色粉末。(收率 0.064 g, 13%), 回收原材料。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₄H₂₃N₃O₃S + H [(M+H)⁺]: 434.1533. 实验值: 434.1532.

实施例 25

4-氨基-3-(3-苄基氨基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺



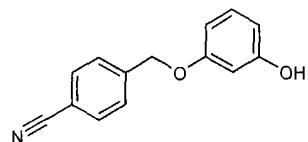
M.W. 448.545 C₂₄H₂₄N₄O₃S

将 4-氨基-3-(3-苄基氨基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.05 g, 0.10 mmol) (来自实施例 24, 见上文) 在二甲亚砜 (0.5 mL) 中的溶液用乙醇胺 (2.0 mL) (Aldrich) 处理并且在 130 °C 在微波反应器中加热 2 小时。将反应混合物通过 C18 柱色谱法纯化, 用乙腈 - 水洗脱而获得 4-氨基-3-(3-苄基氨基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺, 为白色粉末。(收率 22 mg, 42%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₄H₂₄N₄O₃S + H [(M+H)⁺]: 449.1642. 实验值: 449.1640.

中间体 31

4-(3-羟基-苯氧基甲基)-苄腈

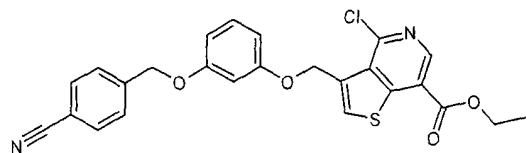


M.W. 225.25 C₁₄H₁₁NO₂

将碳酸钾(2.11 g, 15.3 mmol)和间苯二酚(16.85 g, 0.153 mol) (Aldrich) 在乙腈 (60 mL)中的悬浮液在回流下加热 1 小时。加入 4-溴甲基-苄腈 (3.0 g, 15.3 mmol) (Aldrich)在乙腈 (60 mL)中的溶液。将反应混合物在回流下加热 2.5 天。浓缩溶液。将残余物在二氯甲烷和水之间分配。将水相用二氯甲烷 (1X)萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥(硫酸镁), 过滤并浓缩。残余物用热二氯甲烷洗涤。将固体过滤和干燥, 获得 4-(3-羟基-苯氧基甲基)-苄腈。(收率 1.77 g, 51%)。

中间体 32

4-氯-3-[3-(4-氰基-苯氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯

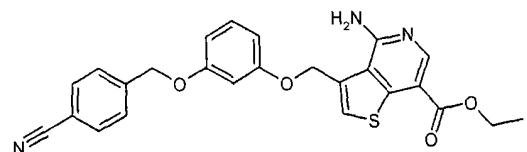


M.W. 478.96 C₂₅H₁₉ClN₂O₄S

将碳酸钾(0.24 g, 1.71 mmol), 4-(3-羟基-苯氧基甲基)-苯腈 (0.35 g, 1.56 mmol) (来自中间体 31, 见上文)在四氢呋喃-N,N-二甲基甲酰胺(5:1, 18 mL)中的悬浮液在 70 °C 加热 3 小时。加入 3-溴甲基-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.50 g, 1.49 mmol) (来自中间体 8, 见上文)。加热持续 18 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将水相用乙酸乙酯 (1X) 萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤, 干燥(硫酸镁), 过滤并浓缩。残余物通过快速色谱法纯化, 用在二氯甲烷中的 0-5% 乙酸乙酯洗脱而获得 4-氯-3-[3-(4-氰基-苯氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯。(收率 0.38 g, 54%)。

实施例 26

4-氨基-3-[3-(4-氰基-苯氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



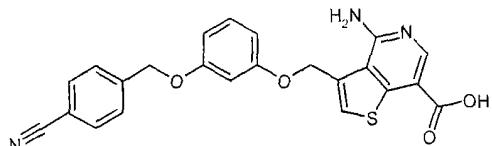
M.W. 459.524 C₂₅H₂₁N₃O₄S

将氨气鼓泡进入 4-氯-3-[3-(4-氰基-苯氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.16 g, 0.33 mmol) (来自中间体 32, 见上文)在二噁烷(20 mL)中的溶液 20 分钟。将混合物在密封压力容器中在 160 °C 加热 1 天。将反应混合物浓缩。将残余物用热甲醇洗涤, 过滤和干燥而获得 4-氨基-3-[3-(4-氰基-苯氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯, 为白色粉末。(收率 0.10 g, 67%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₁N₃O₄S + H [(M+H)⁺]: 460.1326. 实验值: 460.1327.

实施例 27

4-氨基-3-[3-(4-氰基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸

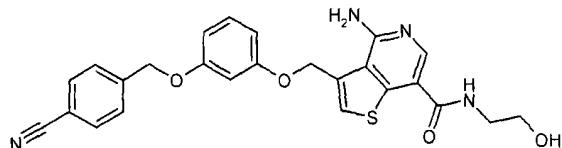


M.W. 431.47 C₂₃H₁₇N₃O₄S

将氢氧化钠水溶液(1.0 N, 0.63 mL, 0.63 mmol)加入 4-氨基-3-[3-(4-氰基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.17 g, 0.37 mmol)(来自实施例 26, 见上文)在四氢呋喃-甲醇(8 mL, 3:1)中的溶液, 将混合物在 40 °C 加热 1 天。将反应混合物浓缩和与甲苯共沸。将固体残余物用二氯甲烷研磨。将固体然后悬浮在水中和用盐酸 (1N, 3 mL) 处理。在搅拌 30 分钟后, 收集固体, 用水和然后用二乙醚洗涤, 干燥, 获得 4-氨基-3-[3-(4-氰基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸, 为白色固体, 其被少量 4-氨基-3-[3-(4-氰基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸甲酯所污染。(收率 0.086 g, 54%)。

实施例 28

4-氨基-3-[3-(4-氰基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺



M.W. 474.539 C₂₅H₂₂N₄O₄S

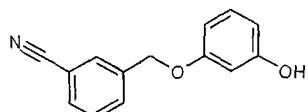
在搅拌下将 4-氨基-3-[3-(4-氰基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(86 mg, 0.13 mmol)(来自实施例 27, 见上文), 1-羟基苯并三唑水合物(43 mg, 0.32 mmol)(Aldrich)和 1,3-二异丙基碳二亚胺(0.044 mL, 0.29

mmol) (Aldrich) 合并在四氢呋喃-*N,N*-二甲基甲酰胺(3.6 mL, 5:1)中。在 1 小时后，加入乙醇胺 (36 mg, 0.60 mmol) (Aldrich)。将混合物在室温下搅拌 18 小时，然后浓缩。将残余物通过 HPLC 纯化，用乙腈 - 水洗脱而获得 4-氨基-3-[3-(4-氰基-苯氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺，为白色粉末。(收率 65 mg, 68%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₂N₄O₄S + Na [(M+Na)⁺]: 497.1254. 实验值: 497.1254.

中间体 33

3-(3-羟基-苯氧基甲基)-苯腈

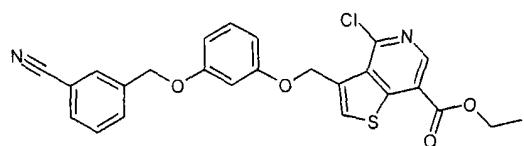


M.W. 225.25 C₁₄H₁₁NO₂

将碳酸钾(2.11 g, 15.3 mmol)和间苯二酚(16.85 g, 0.153 mol) (Aldrich) 在乙腈 (60 mL)中的悬浮液在回流下加热 1 小时。加入 3-溴甲基-苯腈 (3.0 g, 15.3 mmol) (Aldrich)在乙腈 (60 mL)中的溶液。将反应混合物在回流下加热 2.5 天。浓缩溶液。将残余物在二氯甲烷和水之间分配。水相用二氯甲烷 (1X)萃取。合并的有机相用盐水洗涤，干燥(硫酸镁)，过滤并浓缩。残余物通过快速色谱法纯化，用在己烷中的 10 -20%乙酸乙酯洗脱而获得 3-(3-羟基-苯氧基甲基)-苯腈。(收率 2.89 g, 84%)。

中间体 34

4-氯-3-[3-(3-氰基-苯氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯

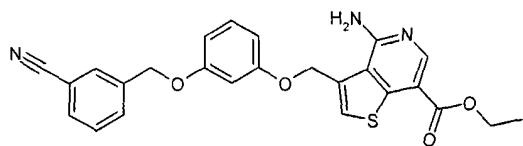


M.W. 478.96 C₂₅H₁₉ClN₂O₄S

将碳酸钾(0.24 g, 1.71 mmol), 3-(3-羟基-苯氧基甲基)-苄腈(0.35 g, 1.56 mmol) (来自中间体 33, 见上文)在四氢呋喃-N,N-二甲基甲酰胺(5:1, 18 mL)中的悬浮液在 70 °C 加热 3 小时。加入 3-溴甲基-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.50 g, 1.49 mmol) (来自中间体 8, 见上文)。加热持续 18 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将水相用乙酸乙酯 (1X) 萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤, 干燥(硫酸镁), 过滤并浓缩。残余物通过快速色谱法纯化, 用在二氯甲烷中的 0-5% 乙酸乙酯洗脱而获得 4-氯-3-[3-(3-氰基-苯氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯。(收率 0.43 g, 61%)。

实施例 29

4-氨基-3-[3-(3-氰基-苯氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



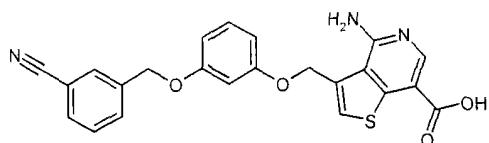
M.W. 459.524 C₂₅H₂₁N₃O₄S

将氨气鼓泡进入 4-氯-3-[3-(3-氰基-苯氧基)-苯氧基-甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.14 g, 0.29 mmol) (来自中间体 34, 见上文)在二噁烷(20 mL)中的溶液 20 分钟。将混合物在密封压力容器中在 160 °C 加热 1 天。将反应混合物浓缩。将残余物用热甲醇洗涤, 过滤和干燥而获得 4-氨基-3-[3-(3-氰基-苯氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯, 为白色粉末。(收率 0.10 g, 77%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₁N₃O₄S + H [(M+H)⁺]: 460.1326. 实验值: 460.1325.

实施例 30

4-氨基-3-[3-(3-氰基-苯氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸

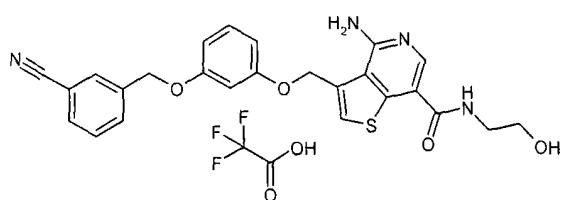


M.W. 431.47 C₂₃H₁₇N₃O₄S

将氢氧化钠水溶液(1.0 N, 0.63 mL, 0.63 mmol)加入 4-氨基-3-[3-(3-氰基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.17 g, 0.37 mmol)(来自实施例 29, 见上文)在四氢呋喃-甲醇(8 mL, 3:1)中的溶液, 将混合物在 40 °C 加热 1 天。将反应混合物浓缩并与甲苯共沸。固体残余物用二氯甲烷研磨。然后将固体悬浮在水中, 用盐酸水溶液(1 N, 3 mL)处理。在搅拌 30 分钟后, 收集固体, 用水和然后二乙醚洗涤并干燥, 获得 4-氨基-3-[3-(4-氰基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸, 为白色粉末, 其被少量 4-氨基-3-[3-(4-氰基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸甲酯污染。(收率 86 mg, 54%)。

实施例 31

4-氨基-3-[3-(3-氰基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺三氟乙酸盐



M.W. 474.54 C₂₅H₂₂N₄O₄S

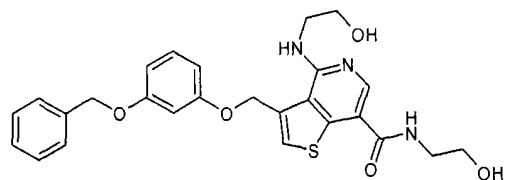
在搅拌下将 4-氨基-3-[3-(3-氰基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(86 mg, 0.13 mmol)(来自实施例 30, 见上文), 1-羟基苯并三唑水合物(43 mg, 0.32 mmol)(Aldrich)和 1,3-二异丙基碳二亚胺(0.044 mL, 0.29 mmol)(Aldrich)合并在四氢呋喃-*N,N*-二甲基甲酰胺(3.6 mL, 5:1)中。在 1 小时后, 加入乙醇胺(0.036 g, 0.60 mmol)(Aldrich)。将混合物室温搅拌 18 小时, 然后浓缩。将残余物通过 HPLC 纯化, 用乙腈 - 含有三氟乙酸的

水洗脱，获得 4-氨基-3-[3-(3-氰基-苯氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺三氟乙酸盐，为白色粉末。(收率 65 mg, 68%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₂N₄O₄S + H [(M+H)⁺]: 475.1435. 实验值: 475.1434.

实施例 32

3-(3-苯氧基-苯氧基甲基)-4-(2-羟基-乙基氨基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸
(2-羟基-乙基)-酰胺



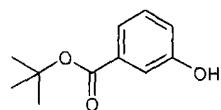
M.W. 493.581 C₂₆H₂₇N₃O₅S

将 3-(3-苯氧基-苯氧基甲基)-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.16 g, 0.35 mmol) (来自中间体 11, 见上文) 在二甲亚砜 (1.0 mL) 中的溶液用乙醇胺 (4.0 mL) (Aldrich) 处理并在 130 °C 在微波反应器中加热 2 小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释，用水和盐水洗涤，干燥(硫酸镁)，过滤并浓缩。从乙酸乙酯 - 己烷中再结晶残余物而获得 3-(3-苯氧基-苯氧基甲基)-4-(2-羟基乙基-氨基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺，为白色晶体。(收率 0.06 g, 35%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₆H₂₇N₃O₅S + H [(M+H)⁺]: 494.1744. 实验值: 494.1746

中间体 35

3-羟基-苯甲酸叔丁酯

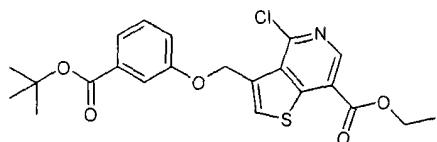


M.W. 194.23 C₁₁H₁₄O₃

将 3-羟基苯甲酸 (5 g, 36.2 mmol) (Aldrich) 悬浮在无水苯 (200 mL) 中，并将混合物加热至回流。滴加 *N,N'*-二甲基甲酰胺二叔丁缩醛 (34.7 mL, 0.14 mol) (Aldrich)，将混合物在回流下加热另外 1 小时。将冷却的溶液用水、饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤。在干燥(硫酸镁)和过滤后，蒸发溶剂。残余物通过快速色谱法纯化，用在二氯甲烷中的 25% 己烷和在二氯甲烷中的 10% 乙酸乙酯洗脱而获得 3-羟基-苯甲酸叔丁酯。(收率 3.47 g, 49%)。

中间体 36

3-(3-叔丁氧羰基-苯氧基甲基)-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯

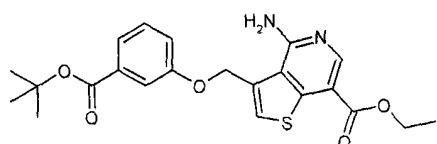


M.W. 447.94 C₂₂H₂₂ClNO₅S

将碳酸钾 (1.47 g, 10.65 mmol), 3-羟基-苯甲酸叔丁酯 (1.89 g, 9.73 mmol) (来自中间体 35, 见上文) 和催化量的 18-冠-6 (Aldrich) 在 *N,N*-二甲基甲酰胺 (50 mL) 中的悬浮液在 65 °C 加热 2 小时。加入 3-溴甲基-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (3.10 g, 9.26 mmol) (来自中间体 8, 见上文)。加热持续 18 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将水相用乙酸乙酯 (2X) 萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤，干燥(硫酸镁)，过滤并浓缩。残余物通过快速色谱法纯化，用在己烷中的 10 -20% 乙酸乙酯洗脱而获得 3-(3-叔丁氧羰基-苯氧基甲基)-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯。(收率 2.5 g, 60%)。

中间体 37

4-氨基-3-(3-叔丁氧羰基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



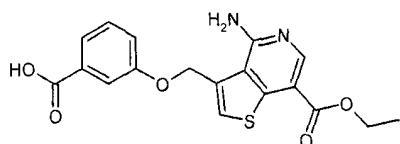
M.W. 428.507 C₂₂H₂₄N₂O₅S

将氨气鼓泡进入 3-(3-叔丁氧羰基-苯氧基甲基)-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.62 g, 1.38 mmol) (来自中间体 36, 见上文) 在二噁烷(20 mL) 中的溶液 30 分钟。将混合物在密封压力容器中在 160 °C 加热 1 天。将反应混合物浓缩。将残余物用热乙酸乙酯洗涤, 将固体过滤和干燥而获得 4-氨基-3-(3-叔丁氧羰基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.46 g)。将溶液浓缩。残余物通过快速色谱法纯化, 用在己烷中的 40% 乙酸乙酯洗脱, 获得所述产物(0.13 g)。(合并收率 0.59 g, 100%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₂H₂₄N₂O₅S + H [(M+H)⁺]: 429.1479. 实验值: 429.1480.

中间体 38

4-氨基-3-(3-羧基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



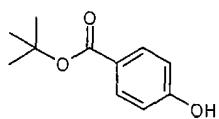
M.W. 372.399 C₁₈H₁₆N₂O₅S

将 4-氨基-3-(3-羧基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.13 g, 0.30 mmol) (来自中间体 37, 见上文) 溶解在三氟乙酸-二氯甲烷 (1:1, 4 mL) 中。将混合物室温搅拌 1 小时, 然后浓缩。将残余物溶解在碳酸钠水溶液中并用二氯甲烷萃取。将水相用 6 N 盐酸酸化。收集形成的固体, 用水洗涤, 干燥, 获得 4-氨基-3-(3-羧基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯, 为白色粉末。(收率 0.11 g, 100%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₁₈H₁₆N₂O₅S + H [(M+H)⁺]: 373.0853. 实验值: 373.0853.

中间体 39

4-羟基-苯甲酸叔丁酯

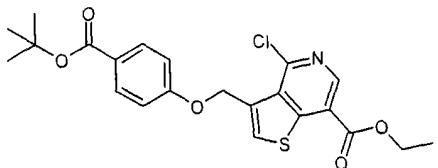


M.W. 194.23 C₁₁H₁₄O₃

将 4-羟基苯甲酸 (5.29 g, 38.3 mmol) (Aldrich) 悬浮在无水苯(200 mL) 中, 将混合物加热至回流。滴加 *N,N'*-二甲基甲酰胺二叔丁缩醛(36.7 mL, 0.15 mol) (Aldrich), 将混合物在回流下加热另外 1 小时。将冷却的溶液用水、碳酸氢钠饱和水溶液和盐水洗涤。在干燥(硫酸镁)和过滤后, 蒸发溶剂。残余物通过快速色谱法纯化, 用在二氯甲烷中的 25% 己烷和在二氯甲烷中的 10% 乙酸乙酯洗脱而获得 4-羟基-苯甲酸叔丁酯。(收率 1.72 g, 23%)。

中间体 40

3-(4-叔丁氧羰基-苯氧基甲基)-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯

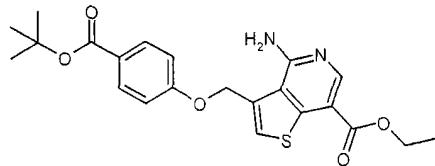


M.W. 447.94 C₂₂H₂₂ClNO₅S

将碳酸钾(1.34 g, 9.70 mmol), 4-羟基-苯甲酸叔丁酯 (1.72 g, 8.86 mmol) (来自中间体 39, 见上文) 和催化量的 18-冠-6 (Aldrich) 在 *N,N*-二甲基甲酰胺(50 mL) 中的悬浮液在 65 °C 加热 2 小时。加入 3-溴甲基-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (2.82 g, 8.43 mmol) (来自中间体 8, 见上文)。加热持续 18 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将水相用乙酸乙酯 (2X) 萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤, 干燥(硫酸镁) 过滤并浓缩。残余物通过快速色谱法纯化, 用在己烷中的 10 -20% 乙酸乙酯洗脱而获得 3-(4-叔丁氧羰基-苯氧基甲基)-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯。(收率 2.65 g, 70%)。

中间体 41

4-氨基-3-(4-叔丁氧羰基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



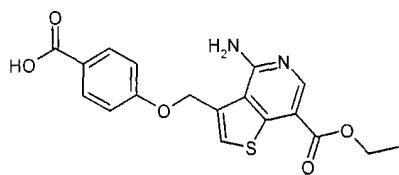
M.W. 428.507 C₂₂H₂₄N₂O₅S

将氨气鼓泡进入 3-(4-叔丁氧羰基-苯氧基甲基)-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (2.70 g, 6.03 mmol) (来自中间体 40, 见上文) 在二噁烷(60 mL) 中的溶液 30 分钟。将混合物在密封压力容器中在 160 °C 加热 1 天。将反应混合物浓缩。将残余物从乙酸乙酯中再结晶，将固体过滤和干燥而获得 4-氨基-3-(4-叔丁氧羰基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (1.3 g)。浓缩母液。残余物通过快速色谱法纯化，用在己烷中的 40% 乙酸乙酯洗脱，获得所述产物(0.8 g)。(合并收率 2.1 g, 81%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₂H₂₄N₂O₅S + H [(M+H)⁺]: 429.1479. 实验值: 429.1480.

中间体 42

4-氨基-3-(4-羧基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



M.W. 372.399 C₁₈H₁₆N₂O₅S

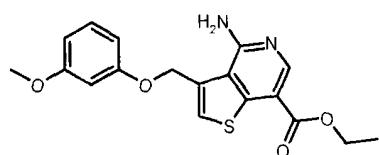
将 4-氨基-3-(4-叔丁氧羰基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (2.1 g, 4.9 mmol) (来自中间体 40, 见上文) 溶解在三氟乙酸-二氯甲烷 (1:2, 60 mL) 中。将混合物在室温下搅拌 3 小时，然后浓缩。将残余物溶解在饱和碳酸钠水溶液中，用二氯甲烷萃取。水相用 6 N 盐酸水溶液酸化。收集固体，用水洗涤，干燥，获得 4-氨基-3-(4-羧基-苯氧基甲基)-噻吩并

[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯。(收率 1.83 g, 100%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₁₈H₁₆N₂O₅S + H [(M+H)⁺]: 373.0853. 实验值: 373.0853.

实施例 33

4-氨基-3-(3-甲氧基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



M.W. 358.419 C₁₈H₁₈N₂O₄S

根据在上文实施例 2 中所述的方法制备该化合物。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₁₈H₁₈N₂O₄S + H [(M+H)⁺]: 359.1060. 实验值: 359.1058.

实施例 34

4-氨基-3-(3-甲氧基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺



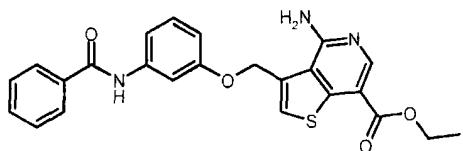
M.W. 373.434 C₁₈H₁₉N₃O₄S

根据在上文实施例 3 中所述的方法制备该化合物。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₁₈H₁₉N₃O₄S + H [(M+H)⁺]: 374.1169. 实验值: 374.1169.

实施例 35

4-氨基-3-(3-苯甲酰氨基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



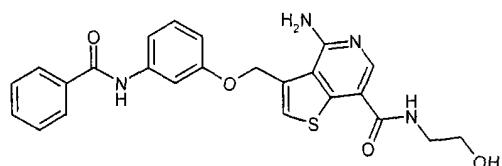
M.W. 447.517 C₂₄H₂₁N₃O₄S

根据在上文实施例 1 中所述的方法制备该化合物。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₄H₂₁N₃O₄S + H [(M+H)⁺]: 448.1326. 实验值: 448.1325.

实施例 36

4-氨基-3-(3-苯甲酰氨基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺



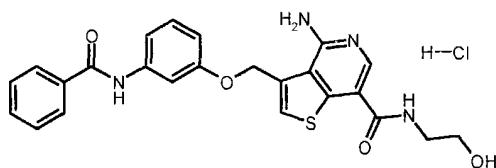
M.W. 462.531 C₂₄H₂₂N₄O₄S

根据在上文实施例 3 中所述的方法制备该化合物。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₄H₂₂N₄O₄S + H [(M+H)⁺]: 463.1435. 实验值: 463.1436.

实施例 36a

4-氨基-3-(3-苯甲酰氨基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺盐酸盐



M.W. $462.531 + 36.461$ C₂₄H₂₂N₄O₄S • HCl

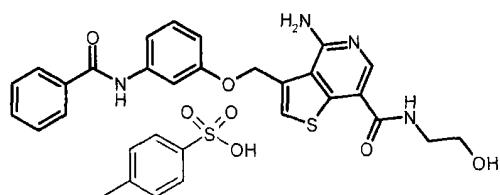
通过用 1 当量的盐酸处理 4-氨基-3-(3-苯甲酰氨基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺来制备该化合物。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₄H₂₂N₄O₄S + H [(M+H)⁺]: 463.1435. 实验值: 463.1437.

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₄H₂₂N₄O₄S + Na [(M+Na)⁺]: 485.1254. 实验值: 485.1256.

实施例 36b

4-氨基-3-(3-苯甲酰氨基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺 甲苯-4-磺酸盐



M.W. $462.531 + 172.204$ C₂₄H₂₂N₄O₄S • C₇H₈O₃S

通过用 1 当量的甲苯-4-磺酸处理 4-氨基-3-(3-苯甲酰氨基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺来制备该化合物。

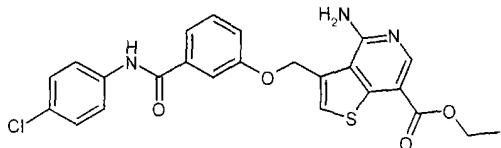
HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₄H₂₂N₄O₄S + H [(M+H)⁺]: 463.1435. 实验值: 463.1437.

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₄H₂₂N₄O₄S + Na [(M+Na)⁺]: 485.1254. 实验值: 485.1256.

实施例 37

4-氨基-3-[3-(4-氯-苯基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯

酸乙酯



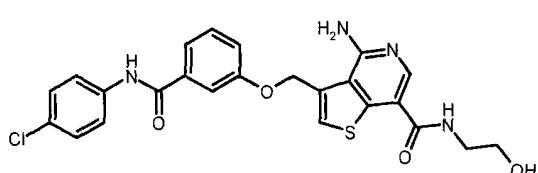
M.W. 481.962 C₂₄H₂₀ClN₃O₄S

向 4-氨基-3-(3-羧基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (49.2 mg, 0.132 mmol) (来自中间体 38, 见上文) 在 DMF (5 mL) 中的悬浮液加入二异丙基乙胺 (68 mg, 0.528 mmol), HOBr (26.7 mg, 0.198 mmol) (Aldrich) 和 HBTU (75.0 mg, 0.198 mmol) (Advanced ChemTech)。在搅拌 30 分钟后, 加入在 DMF (0.5 mL) 中的 4-氯苯胺 (20.0 mg, 0.158 mmol) (Aldrich)。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时, 之后将其用 EtOAc (80 mL) 稀释, 用 1N HCl (10 mL)、饱和 Na₂CO₃ 水溶液(10 mL)、盐水 (2x10 mL) 洗涤, 干燥(Na₂SO₄) 并过滤。去除溶剂, 接着柱色谱法分离(CH₂Cl₂ / MeOH, 98/2), 获得 4-氨基-3-[3-(4-氯-苯基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯, 为白色固体。(收率 34.1 mg, 53.6%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₄H₂₀ClN₃O₄S + H [(M+H)⁺]: 482.0936. 实验值: 482.0936.

实施例 38

4-氨基-3-[3-(4-氯-苯基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺



M.W. 496.976 C₂₄H₂₁ClN₄O₄S

根据在上文实施例 3 中所述的方法制备该化合物。

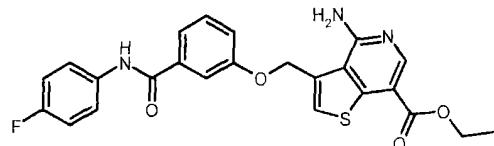
HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₄H₂₁ClN₄O₄S + H [(M+H)⁺]: 497.1045. 实

验值: 497.1045.

实施例 39

4-氨基-3-[3-(4-氟-苯基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯

酸乙酯



M.W. 465.507 C₂₄H₂₀FN₃O₄S

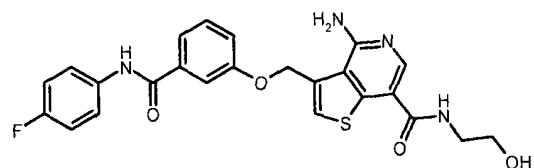
根据在上文实施例 1 中所述的方法制备该化合物。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₄H₂₀FN₃O₄S + H [(M+H)⁺]: 466.1232. 实验值: 466.1230.

实施例 40

4-氨基-3-[3-(4-氟-苯基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺

酸(2-羟基-乙基)-酰胺



M.W. 480.522 C₂₄H₂₁FN₄O₄S

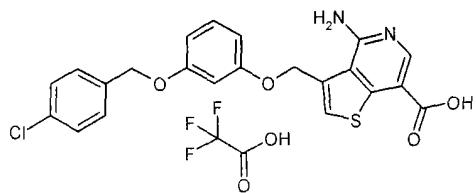
根据在上文实施例 3 中所述的方法制备该化合物。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₄H₂₁FN₄O₄S + Na [(M+Na)⁺]: 503.1160. 实验值: 503.1158.

实施例 41

4-氨基-3-[3-(4-氯-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸三氟-乙

酸盐



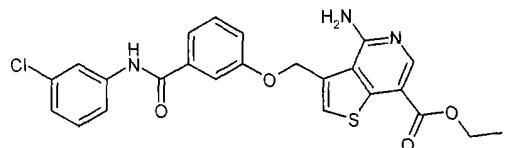
M.W. 440.909 C₂₂H₁₇ClN₂O₄S

通过氢氧化钠水解 4-氨基-3-[3-(4-氯-苯基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (来自实施例 3, 见上文), 接着用反相色谱法纯化 (使用乙腈 - 含有 0.1% 三氟乙酸的水作为溶剂) 来制备该化合物。

实施例 42

4-氨基-3-[3-(3-氯-苯基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧

酸乙酯



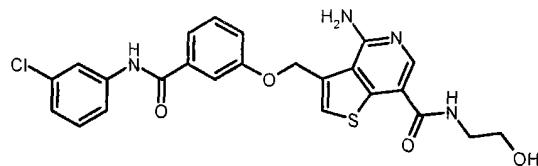
M.W. 481.962 C₂₄H₂₀ClN₃O₄S

根据在上文实施例 1 中所述的方法制备该化合物。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₄H₂₀ClN₃O₄S + H [(M+H)⁺]: 482.0936. 实验值: 482.0937.

实施例 43

4-氨基-3-[3-(3-氯-苯基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧
酸(2-羟基-乙基)-酰胺



M.W. 496.976 C₂₄H₂₁ClN₄O₄S

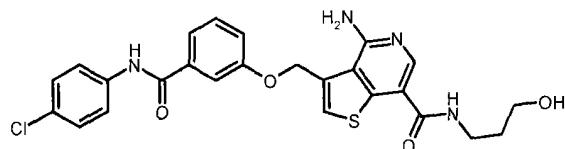
根据在上文实施例 3 中所述的方法制备该化合物。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₄H₂₁ClN₄O₄S + Na [(M+Na)⁺]: 519.064. 实验值: 519.0864.

实施例 44

4-氨基-3-[3-(4-氯-苯基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧

酸(3-羟基-丙基)-酰胺



M.W. 511.003 C₂₅H₂₃ClN₄O₄S

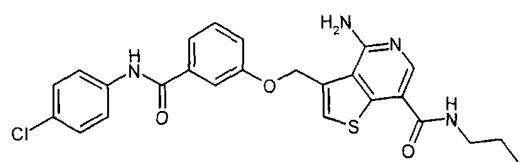
根据以上实施例 27 中所述的方法, 通过水解相应的乙酯 (来自实施例 37, 见上文)和将获得的酸与氨基 1-丙醇偶联来制备该化合物。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₃ClN₄O₄S + Na [(M+Na)⁺]: 533.1021. 实验值: 533.1022.

实施例 45

4-氨基-3-[3-(4-氯-苯基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧

酸丙基酰胺



M.W. 495.004 C₂₅H₂₃ClN₄O₃S

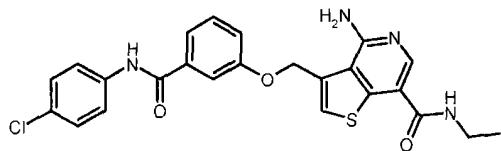
根据以上实施例 27 中所述的方法, 通过水解相应的乙酯 (来自实施例 37, 见上文)和将获得的酸与丙胺偶联来制备该化合物。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₃ClN₄O₃S + Na [(M+Na)⁺]: 517.1071.
实验值: 517.1072.

实施例 46

4-氨基-3-[3-(4-氯-苯基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧

酸乙基酰胺



M.W. 480.977 C₂₄H₂₁ClN₄O₃S

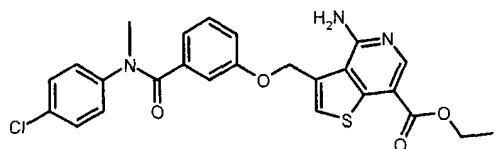
根据以上实施例 27 中所述的方法, 通过水解相应的乙酯 (来自实施例 37, 见上文)和将获得的酸与乙胺偶联来制备该化合物。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₄H₂₁ClN₄O₃S + Na [(M+Na)⁺]: 503.0915.
实验值: 503.0917.

实施例 47

4-氨基-3-{3-[(4-氯-苯基)-甲基-氨基甲酰基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡

啶-7-羧酸乙酯



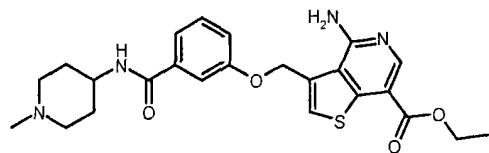
M.W. 495.989 C₂₅H₂₂ClN₃O₄S

根据在上文实施例 1 中所述的方法制备该化合物。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₂ClN₃O₄S + H [(M+H)⁺]: 496.1093. 实验值: 496.1088.

实施例 48

4-氨基-3-[3-(1-甲基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



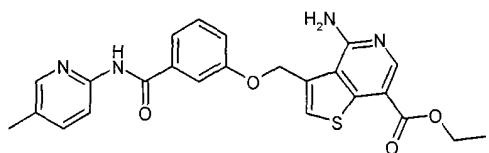
M.W. 468.579 C₂₄H₂₈N₄O₄S

根据在上文实施例 3 中所述的方法制备该化合物。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₄H₂₈N₄O₄S + H [(M+H)⁺]: 469.1904. 实验值: 469.1900.

实施例 49

4-氨基-3-[3-(5-甲基-吡啶-2-基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



M.W. 462.531 C₂₄H₂₂N₄O₄S

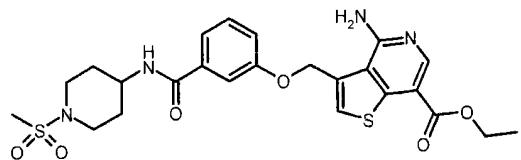
根据在上文实施例 1 中所述的方法制备该化合物。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₄H₂₂N₄O₄S + H [(M+H)⁺]: 463.1435. 实验值: 463.1430.

实施例 50

4-氨基-3-[3-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]

吡啶-7-羧酸乙酯



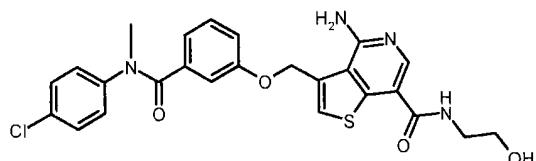
M.W. 532.642 C₂₄H₂₈N₄O₆S₂

根据在上文实施例 1 中所述的方法制备该化合物。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₄H₂₈N₄O₆S₂ + Na [(M+Na)⁺]: 555.1342. 实验值: 555.1332.

实施例 51

4-氨基-3-{[(4-氯-苯基)-甲基-氨基甲酰基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺



M.W. 511.003 C₂₅H₂₃ClN₄O₄S

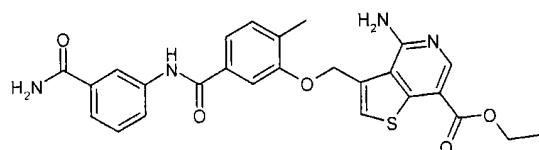
根据在上文实施例 3 中所述的方法制备该化合物。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₃ClN₄O₄S + Na [(M+Na)⁺]: 533.1021. 实验值: 533.1016.

实施例 52

4-氨基-3-[5-(3-氨基甲酰基-苯基氨基甲酰基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯

[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



M.W. 504.569 C₂₆H₂₄N₄O₅S

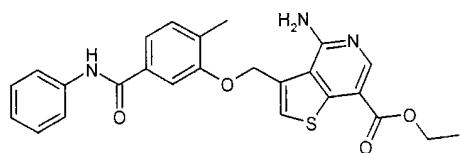
根据上文一般方法 4 制备该化合物。

LRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₆H₂₄N₄O₅S + H [(M+H)⁺]: 505. 实验值: 505.

实施例 53

4-氨基-3-(2-甲基-5-苯基氨基甲酰基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯

酸乙酯

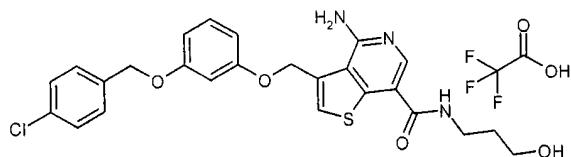


M.W. 461.544 C₂₅H₂₃N₃O₄S

根据上文一般方法 4 制备该化合物。

实施例 54

4-氨基-3-[3-(4-氯-苯氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(3-羟基-丙基)-酰胺三氟-乙酸盐



M.W. 498.005 C₂₅H₂₄ClN₃O₄S

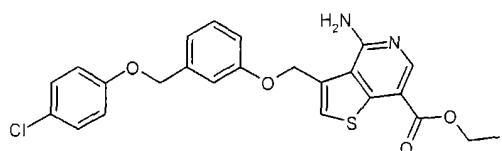
将 4-氨基-3-[3-(4-氯-苯氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.04 g, 0.09 mmol) (来自实施例 4, 见上文) 在二甲亚砜 (0.5 mL) 中的溶液用乙醇胺 (1.5 mL) (Aldrich) 处理并在 160 °C 在微波反应器中加热 2 小时。将混合物通过 HPLC 纯化, 用乙腈/含有 0.1% 三氟乙酸的水洗脱, 获得 4-氨基-3-[3-(4-氯-苯氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(3-羟基-丙基)-酰胺三氟-乙酸盐。(收率 9.0 mg, 17%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₄ClN₃O₄S + H [(M+H)⁺]: 498.1249. 实验值: 498.1248.

实施例 55

4-氨基-3-[3-(4-氯-苯氧基甲基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯

酯



M.W. 468.963 C₂₄H₂₁ClN₂O₄S

在冰水浴中冷却下将 N,N-二异丙基乙胺 (19.2 mL, 110 mmol) (Aldrich) 加入 3-羟基苯甲醛(12.21 g, 100 mmol) (Aldrich) 在二氯甲烷 (50 mL) 中的悬浮液。然后滴加氯甲基甲基醚(15.19 mL, 200 mmol) (Aldrich)，将混合物在室温下搅拌 3 小时。然后将混合物用盐水 (30 mL) 和水 (30 mL) 的混合物洗涤，接着用 0.1 N HCl (3 X 20 mL) 和盐水 (2 X 20 mL) 洗涤。将水层用二氯甲烷 (30 mL) 反洗。将有机溶液合并，干燥(MgSO₄)，过滤并浓缩。将残余物过滤通过硅胶 (Biotage 40M)，用二氯甲烷洗脱。将级分合并并浓缩而获得 3-甲氧基甲氧基-苯甲醛，为淡黄色油。(收率 13.94 g, 83.9%)。

将硼氢化钠 (1.14 g, 30 mmol) (Aldrich) 以小份加入 3-甲氧基甲氧基-苯甲醛(4.99 g, 30 mmol) 在甲醇(90 mL) 和水 (3 mL) 中的溶液。将混合物在室温下搅拌 3 小时，然后用水 (50 mL) 稀释。将混合物在减压下浓缩，将获得的水悬浮液用乙酸乙酯 (2 X 75 mL) 萃取。有机层用水 (50 mL) 和盐水 (50 mL) 洗涤，然后合并，干燥(MgSO₄)，过滤并浓缩而获得粗制(3-甲氧基甲氧基-苯基)-甲醇，为无色油。将这用于下一步骤而不进一步纯化。(收率 5.04 g, 100%)。

将(3-甲氧基甲氧基-苯基)-甲醇(1.68 g, 10 mmol), 4-氯苯酚 (1.29 g, 10 mmol) (Aldrich) 和 N,N'-二环己基碳二亚胺(2.06 g, 10 mmol) (Aldrich) 的纯混合物在密封管中在 100 °C 加热 24 小时。将样品冷却至室温，然后用乙醚研磨。通过过滤去除二环己基脲。将滤液用 1 N 盐酸水溶液和盐水洗涤。

将水层用乙醚反洗。将合并的乙醚层干燥($MgSO_4$)，过滤并浓缩。将残余物过滤通过 Biotage 快速柱(40S, 用二氯甲烷洗脱)，获得(4-氯苯氧基-甲基)-3-甲基氧基甲氧基-苯，为淡黄色油。(收率 2.07 g, 74.3%)。

向(4-氯苯氧基-甲基)-3-甲基氧基甲氧基-苯 (2.07 g, 7.43 mmol)在四氯呋喃/ 2-丙醇(1:1, 40 mL)中的溶液加入在二噁烷中的 4M HCl(18.5 mL) (Aldrich)。将反应混合物室温搅拌 18 小时。浓缩溶液。将残余物用乙酸乙酯稀释，用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤，干燥($MgSO_4$)并浓缩。残余物通过快速色谱法纯化，用在己烷中的 20%乙酸乙酯洗脱，获得 3-(4-氯-苯氧基甲基)-苯酚。(收率 1.72 g, 99%)。

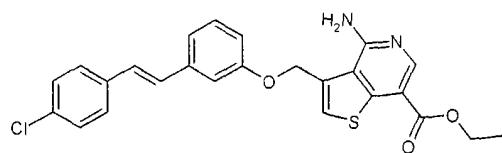
将碳酸钾(0.16 g, 1.17 mmol), 3-(4-氯-苯氧基甲基)-苯酚 (0.25 g, 1.07 mmol)在四氯呋喃/ N,N-二甲基甲酰胺(5:1, 18 mL)中的悬浮液在 70 °C 加热 3 小时。加入 3-溴甲基-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.34 g, 1.02 mmol) (来自中间体 8, 见上文)。加热持续 18 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将水相用乙酸乙酯 (1X)萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤，干燥($MgSO_4$)并浓缩。残余物通过快速色谱法纯化，用在己烷中的 20%乙酸乙酯洗脱而获得 4-氯-3-[3-(4-氯-苯氧基甲基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯。(收率 0.19 g, 38%)。

将氨气鼓泡进入 4-氯-3-[3-(4-氯-苯氧基甲基)-苯氧基-甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.11 g, 0.23 mmol)在二噁烷(20 mL)中的溶液 20 分钟。将混合物在密封压力容器中在 160 °C 加热 1 天。将反应混合物浓缩。将残余物用热甲醇洗涤，过滤和干燥而获得 4-氨基-3-[3-(4-氯-苯氧基甲基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯，为白色固体。(收率 0.087g, 79%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 $C_{24}H_{21}ClN_2O_4S + H$ [(M+H)⁺]: 469.0984. 实验值: 469.0984.

实施例 56

4-氨基-3-{3-[2-(4-氯-苯基)-乙烯基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



M.W. 464.975 C₂₅H₂₁ClN₂O₃S

将氢化钠(在油中 60%, 1.0 g, 25 mmol) (Aldrich)以小份加入 4-氯苄基膦酸二乙酯(2.63 g, 1.0 mmol) (Alfa Aesar)、催化量的 18-冠-6 (Aldrich)和甲醇(0.8 mL, 20 mmol)在无水 DMF (15 mL)中的溶液。在搅拌 5 分钟后，加入在无水 DMF (5 mL)中的 3-甲氧基甲氧基-苯甲醛(1.66 g, 10 mmol)，将混合物室温搅拌 1 小时，然后在 120 °C 搅拌 5 小时。在冷却至室温后，混合物用水 (100 mL)稀释，用乙醚 (2 X 100 mL)萃取。将有机层用水和盐水洗涤，干燥(MgSO₄)，过滤并浓缩。残余物通过色谱法(Biotage 40M, 20%，然后 40% 在己烷中的二氯甲烷作为溶剂)纯化。从己烷中再结晶产物，获得纯 E-[2-(4-氯-苯基)-乙烯基]-3-甲基氧基甲氧基-苯，为白色晶体片。(收率 2.74 g, 100%)。

向 E-[2-(4-氯-苯基)-乙烯基]-3-甲基氧基甲氧基-苯 (2.22 g, 8.08 mmol) 在四氢呋喃/ 2-丙醇(1:1, 40 mL)中的溶液加入在二噁烷中的 4M HCl(15 mL) (Aldrich)。将反应混合物室温搅拌 18 小时。浓缩溶液。将残余物用乙酸乙酯稀释，用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤，干燥(MgSO₄)并浓缩。将残余物用热二氯甲烷洗涤，干燥，获得 3-[2-(4-氯-苯基)-乙烯基]-苯酚。(收率 0.81 g, 44%)。

将碳酸钾(0.16 g, 1.17 mmol), 3-[2-(4-氯-苯基)-乙烯基]-苯酚 (0.25 g, 1.07 mmol)在四氢呋喃/ N,N-二甲基甲酰胺(5:1, 18 mL)中的悬浮液在 70 °C 加热 3 小时。加入 3-溴甲基-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.34 g, 1.02 mmol) (来自中间体 8, 见上文)。加热持续 18 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将水相用乙酸乙酯 (1X)萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤，干燥(MgSO₄)并浓缩。残余物通过快速色谱法纯化，用在己烷中的 20% 乙酸乙酯洗脱而获得 4-氯-3-{3-[2-(4-氯-苯基)-乙烯基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯。(收率 0.31 g, 63%)。

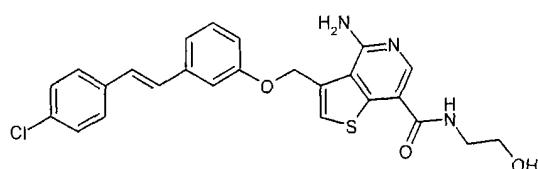
将氨气鼓泡进入 4-氯-3-{3-[2-(4-氯-苯基)-乙烯基]-苯氧基-甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.11 g, 0.23 mmol)在 2-丙醇/二噁烷(1:1, 20 mL)

的混合物中的溶液 20 分钟。将混合物在密封压力容器中在 160 °C 加热 1 天。将反应混合物浓缩。将残余物用热甲醇洗涤，过滤和干燥而获得 4-氨基-3-{3-[(E)-2-(4-氯-苯基)-乙烯基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯。(收率 0.093 g, 96%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₁ClN₂O₃S + H [(M+H)⁺]: 465.1034. 实验值: 465.1034.

实施例 57

4-氨基-3-{3-[2-(4-氯-苯基)-乙烯基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺



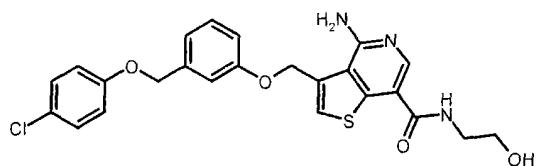
M.W. 479.989 C₂₅H₂₂ClN₃O₃S

将 4-氨基-3-{3-[(E)-2-(4-氯-苯基)-乙烯基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.05 g, 0.11 mmol) (来自实施例 56, 见上文) 在二甲亚砜 (0.5 mL) 中的溶液用乙醇胺 (1.5 mL) (Aldrich) 处理并在 160 °C 在微波反应器中加热 2 小时。将形成的沉淀过滤和用乙酸乙酯洗涤，干燥，获得 4-氨基-3-{3-[(E)-2-(4-氯-苯基)-乙烯基]-苯氧基-甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺，为白色粉末。(收率 36.0 mg, 69%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₂ClN₃O₃S + H [(M+H)⁺]: 480.1143. 实验值: 480.1144.

实施例 58

4-氨基-3-[3-(4-氯-苯氧基甲基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺



M.W. 483.978 C₂₄H₂₂ClN₃O₄S

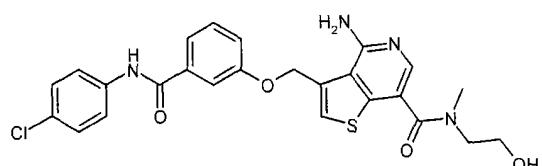
将 4-氨基-3-[3-(4-氯-苯氧基甲基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.05 g, 0.11 mmol) (来自实施例 55, 见上文) 在二甲亚砜 (0.5 mL) 中的溶液用乙醇胺 (1.5 mL) (Aldrich) 处理, 在微波反应器中在 160 °C 加热 2 小时。将形成的沉淀过滤和用热甲醇洗涤, 干燥, 获得 4-氨基-3-[3-(4-氯-苯氧基甲基)-苯氧基-甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺, 为白色固体。(收率 25.8 mg, 50%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₄H₂₂ClN₃O₄S + H [(M+H)⁺]: 484.1093. 实验值: 484.1096.

实施例 59

4-氨基-3-[3-(4-氯-苯基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-甲基-酰胺

胺



M.W. 511.003 C₂₅H₂₃ClN₄O₄S

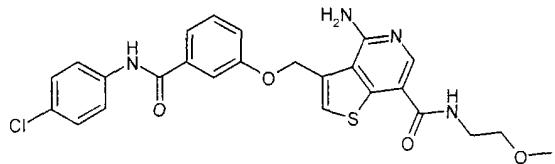
根据以上实施例 27 中所述的方法, 通过水解相应的乙酯 (来自实施例 37, 见上文) 和将获得的酸与 2-甲基氨基-乙醇偶联来制备该化合物。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₃ClN₄O₄S + Na [(M+Na)⁺]: 533.1021. 实验值: 533.1019.

实施例 60

4-氨基-3-[3-(4-氯-苯基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧

酸(2-甲氧基-乙基)-酰胺



M.W. 511.003 C₂₅H₂₃ClN₄O₄S

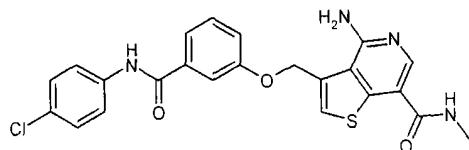
根据以上实施例 27 中所述的方法, 通过水解相应的乙酯 (来自实施例 37, 见上文)和将获得的酸与 2-甲氧基-乙胺偶联来制备该化合物。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₃ClN₄O₄S + Na [(M+Na)⁺]: 533.1021.
实验值: 533.1020.

实施例 61

4-氨基-3-[3-(4-氯-苯基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧

酸甲基酰胺



M.W. 466.950 C₂₃H₁₉ClN₄O₃S

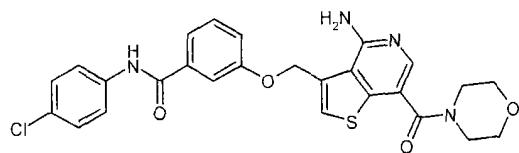
根据以上实施例 27 中所述的方法, 通过水解相应的乙酯 (来自实施例 37, 见上文)和将获得的酸与甲胺偶联来制备该化合物。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₃H₁₉ClN₄O₃S + H [(M+H)⁺]: 467.0939. 实验值: 467.0941.

实施例 62

3-[4-氨基-7-(吗啉-4-羰基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-基甲氧基]-N-(4-氯-苯基)-

苯甲酰胺



M.W. 523.015 C₂₆H₂₃ClN₄O₄S

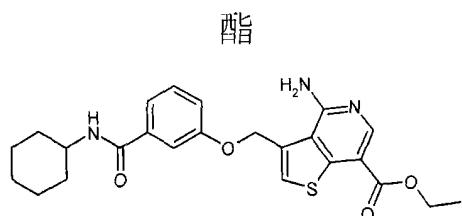
根据以上实施例 27 中所述的方法, 通过水解相应的乙酯 (来自实施例 37, 见上文)和将获得的酸与吗啉偶联来制备该化合物。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₆H₂₃ClN₄O₄S + H [(M+H)⁺]: 523.1202. 实验值: 523.1202.

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₆H₂₃ClN₄O₄S + Na [(M+Na)⁺]: 545.1021. 实验值: 545.1022.

实施例 63

4-氨基-3-(3-环己基氨基甲酰基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



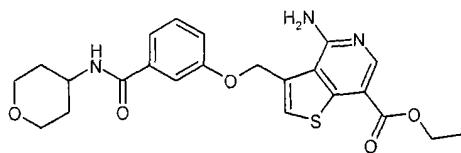
M.W. 453.564 C₂₄H₂₇N₃O₄S

根据在上文实施例 1 中所述的方法制备该化合物。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₄H₂₇N₃O₄S + H [(M+H)⁺]: 454.1795. 实验值: 454.1797.

实施例 64

4-氨基-3-[3-(四氢-吡喃-4-基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



M.W. 455.537 C₂₃H₂₅N₃O₅S

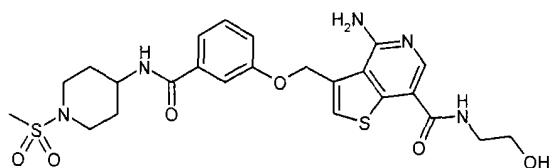
根据在上文实施例 1 中所述的方法制备该化合物。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₃H₂₅N₃O₅S + H [(M+H)⁺]: 456.1588. 实验值: 456.1590.

实施例 65

4-氨基-3-[3-(1-甲磺酰基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]

吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺



M.W. 547.657 C₂₄H₂₉N₅O₆S₂

根据在上文实施例 3 中所述的方法制备该化合物。

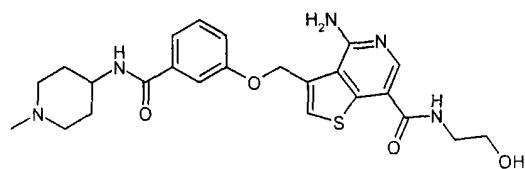
HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₄H₂₉N₅O₆S₂ + H [(M+H)⁺]: 548.1632. 实验值: 548.1636.

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₄H₂₉N₅O₆S₂ + Na [(M+Na)⁺]: 570.1451. 实验值: 570.1453.

实施例 66

4-氨基-3-[3-(1-甲基-哌啶-4-基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡

啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺



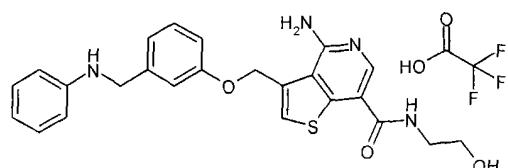
M.W. 483.594 C₂₄H₂₉N₅O₄S

根据在上文实施例3中所述的方法制备该化合物。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₄H₂₉N₅O₄S + H [(M+H)⁺]: 484.2013. 实验值: 484.2012.

实施例 67

4-氨基-3-(3-苯基氨基甲基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺三氟-乙酸盐



M.W. 448.548 C₂₄H₂₄N₄O₃S

将 3-乙酰氧基苯甲酸 (1.80 g, 10 mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺(3 滴)和亚硫酰(二)氯 (3 mL, 40 mmol) (Aldrich) 的混合物中的悬浮液在 90 °C 浴中加热 2 小时。在冷却后，将混合物用甲苯 (20 mL) 稀释并减压浓缩，以去除过量的亚硫酰(二)氯。将获得的油溶解在二氯甲烷 (10 mL) 中并在磁力搅拌下滴加到苯胺 (0.93 g, 10 mmol) (Aldrich)、4-二甲基氨基-吡啶 (0.1 g, 0.08 mmol) (Fluka) 和 N,N-二异丙基乙胺 (1.6 g, 12.4 mmol) (Aldrich) 在二氯甲烷 (10 mL) 中的溶液中。当加入完成时，将混合物室温搅拌另外 2 小时。然后将反应混合物在水 (50 mL) 和二氯甲烷 (2 X 50 mL) 之间分配。将有机层合并并浓缩至干燥。将残余物溶解在 THF (10 mL)、甲醇 (10 mL) 和 1 N 氢氧化钠水溶液 (10 mL) 中并室温搅拌 16 小时。将黄色溶液用水 (100 mL) 和乙酸 (5 mL) 稀释并用乙酸乙酯 (2 X 100 mL) 萃取。将乙酸乙酯用盐水 (100 mL) 洗涤，合并，干燥 (MgSO₄)，并浓缩而获得粗制 3-羟基-N-苯基-苯甲酰胺，其用于下一步骤而不进一步纯化。 (收率 2.20 g, 103%)。

在氩气气氛下在磁力搅拌和在冰水浴中冷却下将氢化铝锂溶液 (19 mL, 1M 在四氢呋喃) (Aldrich) 缓慢加入粗制 3-羟基-N-苯基-苯甲酰胺 (2.0 g, 6.3 mmol) 在无水四氢呋喃 (30 mL) 中的悬浮液 (放热反应)。当加入完成后，将混合物在回流下加热 1 小时。使得反应混合物冷却至室温并通过缓慢倒

入 15%氯化铵水溶液(100 mL)和乙醚(100 mL)中猝灭。在充分搅拌后，将混合物用乙酸乙酯(100 mL)稀释，通过硅藻土过滤。将滤饼用乙酸乙酯充分洗涤，合并滤液，将洗涤物减压浓缩。将获得的油通过快速色谱法(Biotage 40M 硅胶，在己烷中的 20%乙酸乙酯作为溶剂)纯化，获得 3-苯基氨基甲基-苯酚，为无色油。(收率 1.48 g, 73.5%)。

将碳酸钾(0.16 g, 1.17 mmol), 3-苯基氨基甲基-苯酚 (0.21 g, 1.07 mmol)在四氢呋喃/ N,N-二甲基甲酰胺(5:1, 18 mL)中的悬浮液在 70 °C 加热 3 小时。加入 3-溴甲基-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.34 g, 1.02 mmol) (来自中间体 8, 见上文)。加热持续 2 天。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将水相用乙酸乙酯 (1X) 萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤，干燥($MgSO_4$)并浓缩。残余物通过快速色谱法纯化，用在己烷中的 20%乙酸乙酯洗脱而获得 4-氯-3-(3-苯基氨基甲基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯。(收率 0.15g, 33%)。

将氨气鼓泡进入 4-氯-3-(3-苯基氨基甲基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.15 g, 0.33 mmol) 在 2-丙醇/ 二噁烷(1:1, 20 mL)的混合物中的溶液 20 分钟。将混合物在密封压力容器中在 160 °C 加热 1 天。将反应混合物浓缩。将粗制物通过 HPLC 纯化，用乙腈/水洗脱，获得 4-氨基-3-(3-苯基氨基甲基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯。(收率 0.030 g, 21%)。

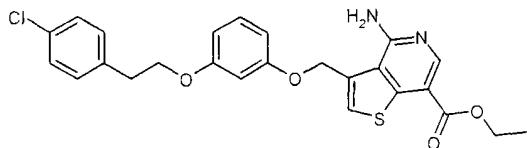
将 4-氨基-3-(3-苯基氨基甲基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.03 g, 0.07 mmol) 在二甲亚砜 (0.5 mL) 中的溶液用乙醇胺 (1.5 mL) (Aldrich) 处理并在 160 °C 在微波反应器中加热 2 小时。将反应混合物通过 HPLC 纯化，用乙腈 / 水洗脱，获得 4-氨基-3-(3-苯基氨基甲基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺，为白色固体。(收率 13.0 mg, 33%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 $C_{24}H_{24}N_4O_3S + H$ [(M+H)⁺]: 449.1642. 实验值: 449.1645.

实施例 68

4-氨基-3-{3-[2-(4-氯-苯基)-乙氧基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯

酸乙酯



M.W. 482.990 C₂₅H₂₃ClN₂O₄S

在室温下将 DEAD (2.0 g, 11.5 mmol) (Aldrich)加入三苯膦 (3.01 g, 11.5 mmol) (Aldrich)在四氢呋喃(80 mL)中的搅拌的溶液中。在搅拌 10 分钟后，加入对-氯苯乙醇(1.40 g, 8.9 mmol) (Aldrich)。在搅拌 10 分钟后，快速加入在四氢呋喃(20 mL)中的间苯二酚(2.92 g, 26.55 mmol) (Aldrich)，搅拌混合物另外 18 小时。浓缩反应混合物，将残余物通过快速色谱法纯化，用在己烷中的 20-40 % 乙酸乙酯洗脱，获得 3-[2-(4-氯-苯基)-乙氧基]-苯酚。(收率 1.44 g, 65%)。

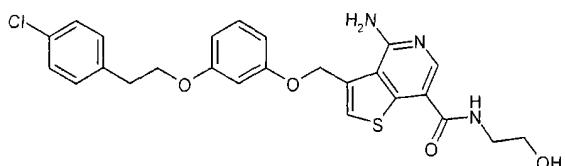
将碳酸钾(0.16 g, 1.17 mmol), 3-[2-(4-氯-苯基)-乙氧基]-苯酚 (0.27 g, 1.07 mmol)在四氢呋喃/ N,N-二甲基甲酰胺(5:1, 18 mL)中的悬浮液在 70 °C 加热 3 小时。加入 3-溴甲基-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.34 g, 1.02 mmol) (来自中间体 8, 见上文)。加热持续 18 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将水相用乙酸乙酯 (1X) 萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤，干燥(MgSO₄)并浓缩。残余物通过快速色谱法纯化，用在己烷中的 20% 乙酸乙酯洗脱而获得 4-氯-3-{3-[2-(4-氯-苯基)-乙氧基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯。(收率 0.10 g, 20%)。

将氨气鼓泡进入 4-氯-3-{3-[2-(4-氯-苯基)-乙氧基]-苯氧基-甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.10 g, 0.20 mmol)在2-丙醇/ 二噁烷(1:1, 20 mL)的混合物中的溶液 20 分钟。将混合物在密封压力容器中在 160 °C 加热 1 天。将反应混合物浓缩。将残余物用热甲醇洗涤，过滤和干燥而获得 4-氨基-3-{3-[2-(4-氯-苯基)-乙氧基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯，为白色粉末。(收率 0.093 g, 96%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₃ClN₂O₄S + H [(M+H)⁺]: 483.1140. 实验值: 483.1143.

实施例 69

4-氨基-3-{3-[2-(4-氯-苯基)-乙氧基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺



M.W. 498.005 C₂₅H₂₄ClN₃O₄S

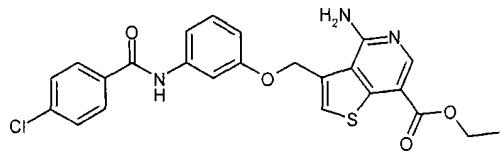
将 4-氨基-3-{3-[2-(4-氯-苯基)-乙氧基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.04 g, 0.08 mmol) (来自实施例 68, 见上文) 在二甲亚砜 (0.5 mL) 中的溶液用乙醇胺 (1.5 mL) (Aldrich) 处理并在 160 °C 在微波反应器中加热 2 小时。将形成的沉淀过滤并用乙酸乙酯和甲醇洗涤，干燥而获得 4-氨基-3-{3-[2-(4-氯-苯基)-乙氧基]-苯氧基-甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺，为白色粉末。(收率 28.0 mg, 70%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₄ClN₃O₄S + H [(M+H)⁺]: 498.1249. 实验值: 498.1249.

实施例 70

4-氨基-3-[3-(4-氯-苯甲酰基氨基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸

乙酯



M.W. 481.962 C₂₄H₂₀ClN₃O₄S

将碳酸钾(0.74 g, 5.39 mmol), 4-氯-N-(3-羟基-苯基)-苯甲酰胺(1.07 g, 4.30 mmol) (通过过量 4-氯苯甲酰氯与 3-氨基苯酚和 N,N-二异丙基乙胺反应, 接着用 1 N 氢氧化钠水解来制备) 在四氢呋喃/ N,N-二甲基甲酰胺(5:2,

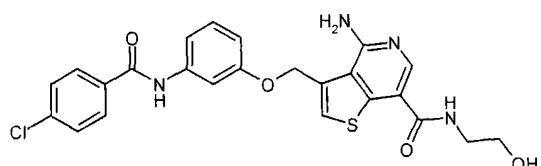
35 mL)中的悬浮液在 70 °C 加热 3 小时。加入 3-溴甲基-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (1.20 g, 3.59 mmol) (来自上文中间体 8)。加热持续 2 天。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将水相用乙酸乙酯 (1X) 萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤，干燥($MgSO_4$)并浓缩。将残余物用热二氯甲烷洗涤并干燥，获得 4-氯-3-[3-(4-氯-苯甲酰基氨基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯。(收率 0.99 g, 55%)。

将氨气鼓泡进入 4-氯-3-[3-(4-氯-苯甲酰基氨基)-苯氧基-甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.28 g, 0.56 mmol) 在 2-丙醇/ 二噁烷(1:1, 20 mL) 的混合物中的溶液 20 分钟。将混合物在密封压力容器中在 160 °C 加热 1 天。将反应混合物浓缩。将残余物用热甲醇洗涤，过滤和干燥而获得 4-氨基-3-[3-(4-氯-苯甲酰基氨基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯，为白色粉末。(收率 0.20 g, 74%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 $C_{24}H_{20}ClN_3O_4S + H$ [(M+H)⁺]: 482.0936. 实验值: 482.0925.

实施例 71

4-氨基-3-[3-(4-氯-苯甲酰基氨基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸
(2-羟基-乙基)-酰胺



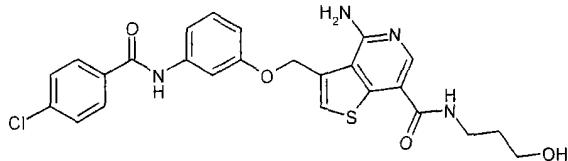
M.W. 496.976 $C_{24}H_{21}ClN_4O_4S$

将 4-氨基-3-[3-(4-氯-苯甲酰基氨基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.05 g, 0.10 mmol) (来自实施例 70, 见上文) 在二甲亚砜 (0.5 mL) 中的溶液用乙醇胺 (1.5 mL) (Aldrich) 处理并且在微波反应器中在 160 °C 加热 2 小时。将形成的沉淀过滤和用乙酸乙酯洗涤，干燥而获得 4-氨基-3-[3-(4-氯-苯甲酰基氨基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺，为白色粉末。(收率 21.0 mg, 40%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₄H₂₁ClN₄O₄S + Na [(M+Na)⁺]: 519.0864.
实验值: 519.0858.

实施例 72

4-氨基-3-[3-(4-氯-苯甲酰基氨基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸
(3-羟基-丙基)-酰胺



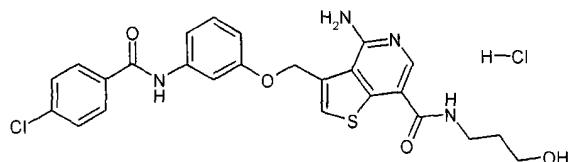
M.W. 511.003 C₂₅H₂₃ClN₄O₄S

将 4-氨基-3-[3-(4-氯-苯甲酰基氨基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.05 g, 0.10 mmol) (来自实施例 70, 见上文) 在二甲亚砜 (0.5 mL) 中的溶液用 3-氨基-1-丙醇(1.5 mL) (Aldrich) 处理, 在 160 °C 在微波反应器中加热 2 小时。反应混合物通过 C18 柱色谱法纯化, 用乙腈/水洗涤而获得 4-氨基-3-[3-(4-氯-苯甲酰基氨基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(3-羟基-丙基)-酰胺。(收率 22.0 mg, 43%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₃ClN₄O₄S + H [(M+H)⁺]: 511.1202. 实验值: 511.1195.

实施例 72a

4-氨基-3-[3-(4-氯-苯甲酰基氨基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸
(3-羟基-丙基)-酰胺盐酸盐



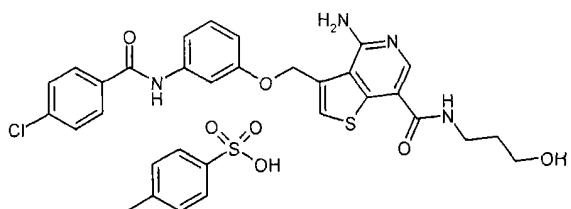
M.W. 511.003 + 36.461 C₂₅H₂₃ClN₄O₄S • HCl

将 4-氨基-3-[3-(4-氯-苯甲酰基-氨基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(3-羟基-丙基)-酰胺(0.05 g, 0.10 mmol) (来自实施例 72, 见上文)在甲醇(7.5 mL)中的溶液用在二乙醚中的 1M HCl (0.15 mL)处理并且在 48 °C 加热 15 分钟。在冷却后, 加入二乙醚 (30 mL)。将溶液保持在冰箱中过夜。将形成的固体过滤和干燥, 获得 4-氨基-3-[3-(4-氯-苯甲酰基-氨基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(3-羟基-丙基)-酰胺盐酸盐。(收率 52.0 mg, 96%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₃ClN₄O₄S + H [(M+H)⁺]: 511.1202. 实验值: 511.1203.

实施例 72b

4-氨基-3-[3-(4-氯-苯甲酰基氨基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸
(3-羟基-丙基)-酰胺 甲苯-4-磺酸盐



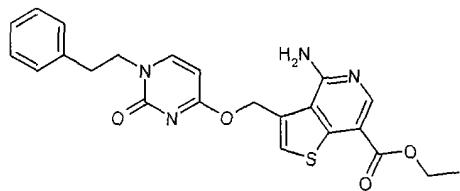
M.W. 511.003 + 172.204 C₂₅H₂₃ClN₄O₄S • C₇H₈O₃S

将 4-氨基-3-[3-(4-氯-苯甲酰基-氨基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(3-羟基-丙基)-酰胺(0.05 g, 0.10 mmol) (来自实施例 72, 见上文)在甲醇(6 mL)中的溶液用甲苯-4-磺酸水合物(18.6 mg, 0.10 mmol) (Aldrich)处理, 在 40 °C 加热 30 分钟。将溶液浓缩。将残余物用二乙醚洗涤, 溶解在水中并冻干, 获得 4-氨基-3-[3-(4-氯-苯甲酰基-氨基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(3-羟基-丙基)-酰胺, 甲苯-4-磺酸盐。(收率 67.0 mg, 100%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₃ClN₄O₄S + H [(M+H)⁺]: 511.1202. 实验值: 511.1202.

实施例 73

4-氨基-3-(2-氧化代-1-苯乙基-1,2-二氢-嘧啶-4-基氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



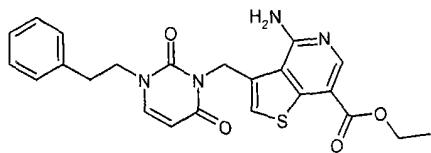
M.W. 450.520 C₂₃H₂₂N₄O₄S

根据在上文实施例 1 中所述的方法制备该化合物。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₃H₂₂N₄O₄S + H [(M+H)⁺]: 451.1435. 实验值: 451.1434.

实施例 74

4-氨基-3-(2,6-二氧化代-3-苯乙基-3,6-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



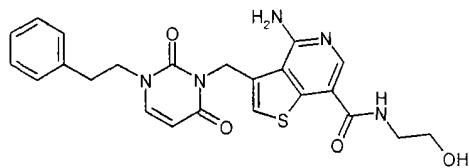
M.W. 450.520 C₂₃H₂₂N₄O₄S

根据在上文实施例 1 中所述的方法制备该化合物。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₃H₂₂N₄O₄S + H [(M+H)⁺]: 451.1435. 实验值: 451.1434.

实施例 75

4-氨基-3-(2,6-二氧化代-3-苯乙基-3,6-二氢-2H-嘧啶-1-基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺



M.W. 465.535 C₂₃H₂₃N₅O₄S

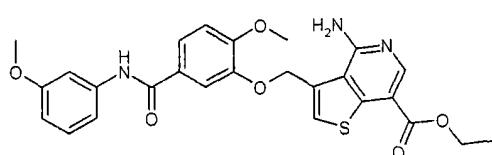
根据在上文实施例 3 中所述的方法制备该化合物。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₃H₂₃N₅O₄S + H [(M+H)⁺]: 466.1544. 实验值: 466.1548.

实施例 76

4-氨基-3-[2-甲氧基-5-(3-甲氧基-苯基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并

[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



M.W. 507.570 C₂₆H₂₅N₃O₆S

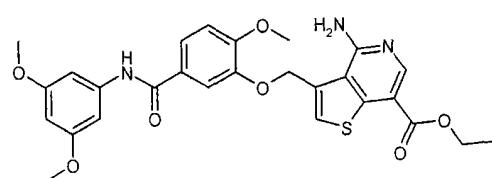
根据上文一般方法 4 制备该化合物。

LRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₆H₂₅N₃O₆S + H [(M+H)⁺]: 508. 实验值: 508.

实施例 77

4-氨基-3-[5-(3,5-二甲氧基-苯基氨基甲酰基)-2-甲氧基-苯氧基甲基]-噻吩

并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



M.W. 537.596 C₂₇H₂₇N₃O₇S

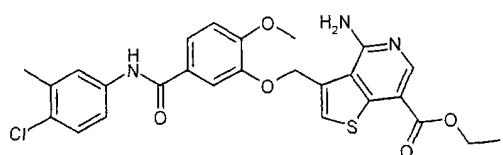
根据上文一般方法 4 制备该化合物。

LRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₇H₂₇N₃O₇S + H [(M+H)⁺]: 538. 实验值: 538.

实施例 78

4-氨基-3-[5-(4-氯-3-甲基-苯基氨基甲酰基)-2-甲氧基-苯氧基甲基]-噻吩并

[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



M.W. 526.01 C₂₆H₂₄ClN₃O₅S

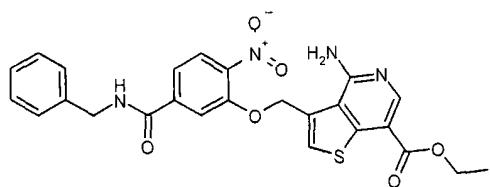
根据上文一般方法 4 制备该化合物。

LRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₇H₂₇N₃O₇S [M⁺]: 526. 实验值: 526.

实施例 79

4-氨基-3-(5-苄基氨基甲酰基-2-硝基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧

酸乙酯



M.W. 506.541 C₂₅H₂₂N₄O₆S

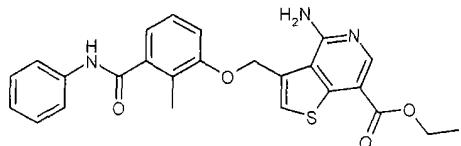
根据上文一般方法 4 制备该化合物。

LRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₂N₄O₆S + H [(M+H)⁺]: 507. 实验值: 507.

实施例 80

4-氨基-3-(2-甲基-3-苯基氨基甲酰基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯

酸乙酯



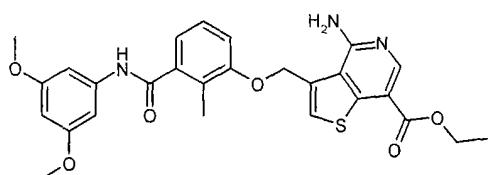
M.W. 461.544 C₂₅H₂₃N₃O₄S

根据上文一般方法 4 制备该化合物。

LRMS (ES⁺) m/z 理论值 C₂₅H₂₃N₃O₄S + H [(M+H)⁺]: 462. 实验值: 462.

实施例 81

4-氨基-3-[3-(3,5-二甲氧基-苯基氨基甲酰基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



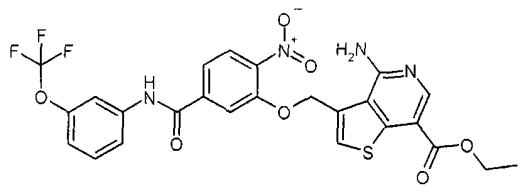
M.W. 521.597 C₂₇H₂₇N₃O₆S

根据上文一般方法 4 制备该化合物。

LRMS (ES⁺) m/z 理论值 C₂₅H₂₃N₃O₄S + H [(M+H)⁺]: 522. 实验值: 522.

实施例 82

4-氨基-3-[2-硝基-5-(3-三氟甲氧基-苯基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



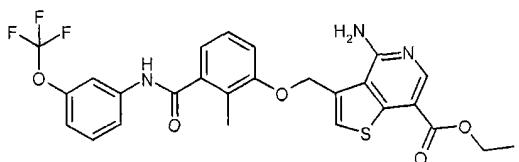
M.W. 576.512 C₂₅H₁₉F₃N₄O₇S

根据上文一般方法 4 制备该化合物。

LRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₁₉F₃N₄O₇S + H [(M+H)⁺]: 577. 实验值: 577.

实施例 83

4-氨基-3-[2-甲基-3-(3-三氟甲氧基-苯基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并
[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



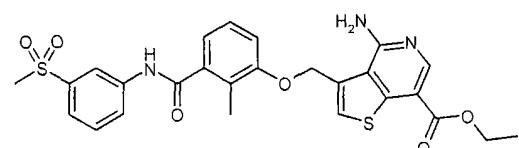
M.W. 545.542 C₂₆H₂₂F₃N₃O₅S

根据上文一般方法 4 制备该化合物。

LRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₆H₂₂F₃N₃O₅S + H [(M+H)⁺]: 546. 实验值: 546.

实施例 84

4-氨基-3-[3-(3-甲磺酰基-苯基氨基甲酰基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并
[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



M.W. 539.634 C₂₆H₂₅N₃O₆S₂

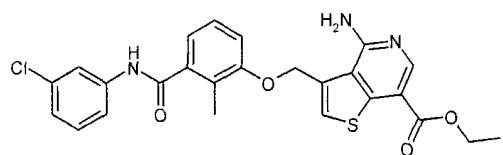
根据上文一般方法 4 制备该化合物。

LRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₆H₂₅N₃O₆S₂ + H [(M+H)⁺]: 540. 实验值: 540.

实施例 85

4-氨基-3-[3-(3-氯-苯基氨基甲酰基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯

化学结构式:

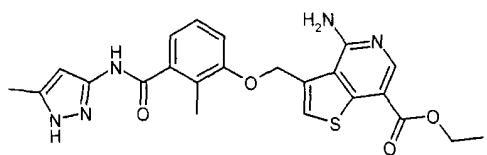


M.W. 495.989 C₂₅H₂₂ClN₃O₄S

根据上文一般方法 4 制备该化合物。

实施例 86

4-氨基-3-[2-甲基-3-(5-甲基-1H-吡唑-3-基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯

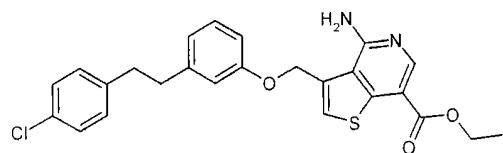


M.W. 465.535 C₂₃H₂₃N₅O₄S

根据上文一般方法 4 制备该化合物。

实施例 87

4-氨基-3-{3-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



M.W. 466.991 C₂₅H₂₃ClN₂O₃S

将 3-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-苯酚 (0.35 g, 1.52 mmol) (来自实施例 56, 见上文) 在甲醇(20 mL)中的溶液用 10% Pd/C (0.04 g) (Aldrich) 处理。将反应混合物氢化 6 小时。将反应混合物通过硅藻土并浓缩。残余物通过快速色谱法纯化, 用在己烷中的 30% 乙酸乙酯洗脱, 获得 3-[2-(4-氯苯基)-乙基]-苯酚。(收率 0.33 g, 94%)。

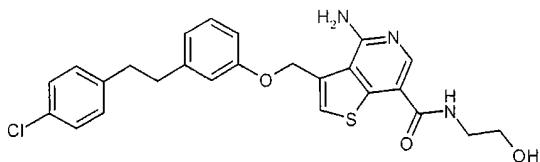
将碳酸钾(0.16 g, 1.17 mmol)、3-[2-(4-氯苯基)-乙基]-苯酚 (0.25 g, 1.07 mmol) 在四氢呋喃/ N,N-二甲基甲酰胺(5:1, 18 mL)中的悬浮液在 70 °C 加热 3 小时。加入 3-溴甲基-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.34 g, 1.02 mmol) (来自中间体 8, 见上文)。加热持续 18 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将水相用乙酸乙酯 (1X) 萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤, 干燥(MgSO₄)并浓缩。残余物通过快速色谱法纯化, 用在己烷中的 20% 乙酸乙酯洗脱而获得 4-氯-3-{3-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯。(收率 0.13 g, 26%)。

将氨气鼓泡进入 4-氯-3-{3-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-苯氧基-甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.13 g, 0.27 mmol) 在 2-丙醇/ 二噁烷(1:1, 20 mL) 的混合物中的溶液 20 分钟。将混合物在密封压力容器中在 160 °C 加热 1 天。将反应混合物浓缩。将残余物用热甲醇洗涤, 过滤和干燥而获得 4-氨基-3-{3-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯, 为白色粉末。(收率 0.08 g, 67%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₃ClN₂O₃S + H [(M+H)⁺]: 467.1191. 实验值: 467.1192.

实施例 88

4-氨基-3-{3-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸
(2-羟基-乙基)-酰胺



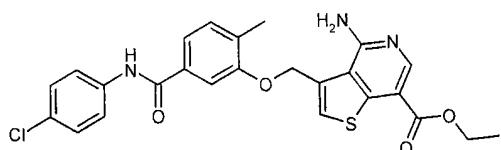
M.W. 482.005 C₂₅H₂₄ClN₃O₃S

将 4-氨基-3-{3-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.05 g, 0.11 mmol) (来自实施例 87, 见上文) 在二甲亚砜 (0.5 mL) 中的溶液用乙醇胺 (1.5 mL) (Aldrich) 处理并在 160 °C 在微波反应器中加热 2 小时。将形成的沉淀过滤和用热甲醇处理并干燥, 获得 4-氨基-3-{3-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺, 为白色粉末。(收率 31.6 mg, 61%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₄ClN₃O₃S + H [(M+H)⁺]: 482.1300. 实验值: 482.1302.

实施例 89

4-氨基-3-[5-(4-氯-苯基氨基甲酰基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



M.W. 495.989 C₂₅H₂₂ClN₃O₄S

将 3-羟基-4-甲基苯甲酸 (10.73 g, 70.5 mmol) (Lancaster) 在乙酐 (25 mL, 265 mmol) (Aldrich) 中的悬浮液在回流下加热 5 小时。在冷却至室温后, 将混合物倒入冰-水混合物 (600 mL) 中, 并搅拌过夜。将固体块破碎并通过过滤收集。将残余物用水洗涤并在真空炉中干燥, 获得 3-乙酰氧基-4-甲基-苯甲酸, 为棕褐色固体。(收率 11.82 g, 86.3%)。

将 3-乙酰氧基-4-甲基-苯甲酸 (1.94 g, 10 mmol) 悬浮在亚硫酰二氯 (3 mL, 40 mmol) (Aldrich) 和 N,N-二甲基-甲酰胺 (3 滴) 中并在回流下加热 2 小时。在冷却至室温后, 将混合物用甲苯 (30 mL) 稀释并减压浓缩。将获得

的油溶解在二氯甲烷 (30 mL) 中并滴加到 4-氯苯胺 (1.34 g, 10.5 mmol) (Aldrich) 和 N,N-二异丙基乙胺 (1.6 g, 12.5 mmol) 在二氯甲烷 (50 mL) 中的溶液中。在搅拌另外 2 小时后，将混合物用水 (50 mL) 稀释并搅拌另外分钟。分离各层。将有机层用水 (50 mL) 洗涤。将水层用二氯甲烷 (50 mL) 反洗。将有机层然后合并并浓缩。将残余物溶解在四氢呋喃 (25 mL)、甲醇 (25 mL) 和 1 N 氢氧化钠水溶液 (10 mL, 10 mmol) 的混合物中。在搅拌 16 小时后，将混合物用水 (100 mL) 和乙酸 (5 mL) 稀释并减压浓缩以去除大部分有机溶剂。将形成的沉淀通过过滤收集并用水洗涤，干燥，获得 N-(4-氯-苯基)-3-羟基-4-甲基-苯甲酰胺，为灰白色晶体。(收率 2.57 g, 98.2%)。

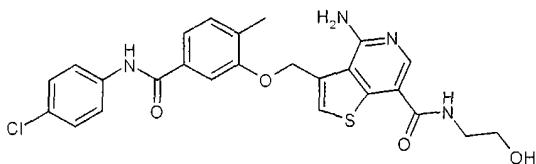
将碳酸钾 (0.21 g, 1.53 mmol), N-(4-氯-苯基)-3-羟基-4-甲基-苯甲酰胺 (0.32 g, 1.22 mmol) 在四氢呋喃 / N,N-二甲基甲酰胺 (5:2, 21 mL) 中的悬浮液在 70 °C 加热 3 小时。加入 3-溴甲基-4-氯-噻吩并 [3,2-c] 吡啶-7-羧酸乙酯 (0.34 g, 1.02 mmol) (来自中间体 8, 见上文)。加热持续 2 天。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将水相用乙酸乙酯 (1X) 萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤，干燥 ($MgSO_4$) 并浓缩。将残余物用热二氯甲烷洗涤并干燥而获得 4-氯-3-[5-(4-氯-苯基氨基甲酰基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并 [3,2-c] 吡啶-7-羧酸乙酯。(收率 0.23 g, 43%)。

将氨气鼓泡进入 4-氯-3-[5-(4-氯-苯基氨基甲酰基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并 [3,2-c] 吡啶-7-羧酸乙酯 (0.23 g, 0.45 mmol) 在 2-丙醇 / 二噁烷 (1:1, 20 mL) 混合物中的溶液 20 分钟。将混合物在密封压力容器中在 160 °C 加热 1 天。将反应混合物浓缩。将残余物通过 C18 柱色谱法纯化，用乙腈 / 水洗脱，获得 4-氨基-3-[5-(4-氯-苯基氨基甲酰基)-2-甲基-苯氧基-甲基]-噻吩并 [3,2-c] 吡啶-7-羧酸乙酯，为白色粉末。(收率 0.08 g, 36%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 $C_{25}H_{22}ClN_3O_4S + H [(M+H)^+]$: 496.1093. 实验值: 496.1094.

实施例 90

4-氨基-3-[5-(4-氯-苯基氨基甲酰基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并 [3,2-c] 吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺



M.W. 511.003 C₂₅H₂₃ClN₄O₄S

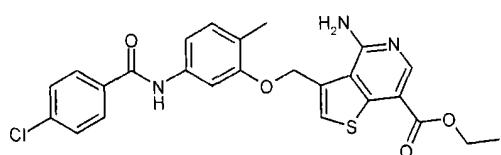
将 4-氨基-3-[5-(4-氯-苯基氨基甲酰基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.05 g, 0.10 mmol) (来自实施例 89, 见上文)在二甲亚砜 (0.5 mL)中的溶液用乙醇胺 (1.5 mL) (Aldrich)处理并在 160 °C 在微波反应器中加热 2 小时。将反应混合物通过 C18 柱色谱法纯化, 用乙腈/水洗脱而获得 4-氨基-3-[5-(4-氯-苯基-氨基甲酰基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺, 为白色粉末。(收率 25.0 mg, 48%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₃ClN₄O₄S + Na [(M+Na)⁺]: 533.1021.
实验值: 533.1025.

实施例 91

4-氨基-3-[5-(4-氯-苯甲酰基氨基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶

-7-羧酸乙酯



M.W. 495.989 C₂₅H₂₂ClN₃O₄S

在磁力搅拌和在冰水浴中冷却下将对-氯苯甲酰氯 (19.25 g, 110 mmol) (Aldrich)在四氢呋喃(50 mL)中的溶液滴加到 5-氨基-邻-甲酚(6.16 g, 50 mmol) (Aldrich)和三乙胺 (17.5 mL, 125 mmol) (Aldrich)和 THF (100 mL)的溶液中。当加入完成时, 使得混合物升温至室温并搅拌 16 小时。将反应混合物用水 (400 mL)稀释。在搅拌另外 30 分钟后, 收集沉淀而获得粗制 4-氯-苯甲酸 5-(4-氯-苯甲酰基氨基)-2-甲基-苯酯, 为灰白色粉末。(收率 21.24 g, 106%)。

将 4-氯-苯甲酸 5-(4-氯-苯甲酰基氨基)-2-甲基-苯酯 (4.04 g, 10 mmol) 溶解在四氢呋喃(25 mL, 甲醇(50 mL)和 1N 氢氧化钠水溶液(10 mL, 10 mmol)的混合物中。室温搅拌混合物 18 小时。将混合物减压浓缩以去除大部分有机溶剂。获得的悬浮液用水 (100 mL)和饱和碳酸氢钠水溶液 (5 mL) 稀释。在静置 30 分钟后, 收集沉淀并用水洗涤, 干燥, 获得 4-氯-N-(3-羟基-4-甲基-苯基)-苯甲酰胺, 为白色粉末。(收率 2.46 g, 93.1%)。

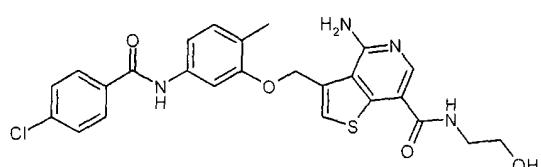
将碳酸钾(0.21 g, 1.53 mmol), 4-氯-N-(3-羟基-4-甲基-苯基)-苯甲酰胺 (0.32 g, 1.22 mmol)在四氢呋喃/ N,N-二甲基甲酰胺(5:2, 21 mL)中的悬浮液在 70 °C 加热 3 小时。加入 3-溴甲基-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.34 g, 1.02 mmol) (来自中间体 8, 见上文)。加热持续 2 天。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将水相用乙酸乙酯 (1X)萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤, 干燥($MgSO_4$)并浓缩。将残余物用热二氯甲烷洗涤并干燥而获得 4-氯-3-[5-(4-氯-苯甲酰基氨基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯。(收率 0.10g, 19%)。

将氨气鼓泡进入 4-氯-3-[5-(4-氯-苯甲酰基氨基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.10 g, 0.19 mmol)在 2-丙醇/ 二噁烷(1:1, 20 mL)混合物中的溶液 20 分钟。将混合物在密封压力容器中在 160 °C 加热 1 天。将反应混合物浓缩。将残余物用热甲醇洗涤, 过滤和干燥而获得 4-氨基-3-[5-(4-氯-苯甲酰基氨基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯, 为白色粉末。(收率 95.0 mg, 99%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 $C_{25}H_{22}ClN_3O_4S + H$ [(M+H)⁺]: 496.1093. 实验值: 496.1092.

实施例 92

4-氨基-3-[5-(4-氯-苯甲酰基氨基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺



M.W. 511.003 $C_{25}H_{23}ClN_4O_4S$

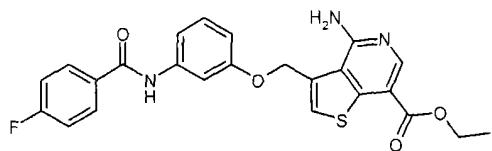
将 4-氨基-3-[5-(4-氯-苯甲酰基氨基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.05 g, 0.10 mmol) (来自实施例 91, 见上文) 在二甲亚砜 (0.5 mL) 中的溶液用乙醇胺 (1.5 mL) 处理并在微波反应器中在 160 °C 加热 2 小时。反应混合物通过 C18 柱色谱法纯化, 用乙腈/水洗脱而获得 4-氨基-3-[5-(4-氯-苯甲酰基-氨基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸 (2-羟基-乙基)-酰胺。 (收率 34.0 mg, 65%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₃ClN₄O₄S + H [(M+H)⁺]: 511.1202. 实验值: 511.1202.

实施例 93

4-氨基-3-[3-(4-氟-苯甲酰基氨基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸

乙酯



M.W. 465.507 C₂₄H₂₀FN₃O₄S

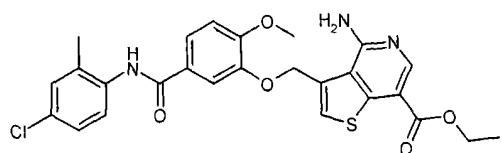
根据在上文实施例 1 中所述的方法制备该化合物。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₄H₂₀FN₃O₄S + H [(M+H)⁺]: 466.12322. 实验值: 466.1231.

实施例 94

4-氨基-3-[5-(4-氯-2-甲基-苯基氨基甲酰基)-2-甲氧基-苯氧基甲基]-噻吩并

[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯

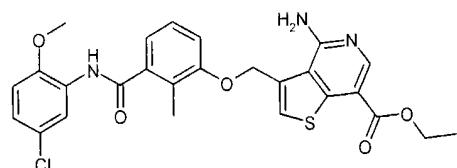


M.W. 526.015 C₂₆H₂₄ClN₃O₅S

根据上文一般方法 4 制备该化合物。

实施例 95

4-氨基-3-[3-(5-氯-2-甲氧基-苯基氨基甲酰基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并
[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯

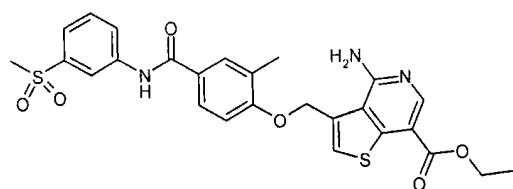


M.W. 526.015 C₂₆H₂₄ClN₃O₅S

根据上文一般方法 4 制备该化合物。

实施例 96

4-氨基-3-[4-(3-甲磺酰基-苯基氨基甲酰基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并
[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



M.W. 539.634 C₂₆H₂₅N₃O₆S₂

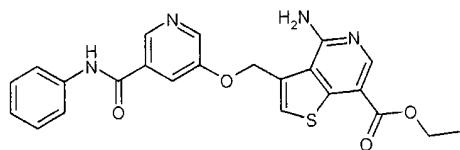
根据上文一般方法 4 制备该化合物。

LRMS *m/z* 理论值 C₂₆H₂₅N₃O₆S₂ [M⁺]: 539. 实验值: 539.

实施例 97

4-氨基-3-(5-苯基氨基甲酰基-吡啶-3-基氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧

酸乙酯

M.W. 448.504 C₂₃H₂₀N₄O₄S

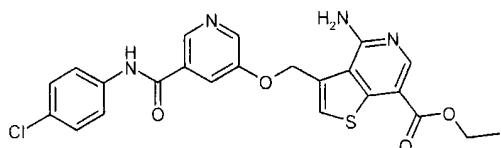
根据在上文实施例 1 中所述的方法制备该化合物。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₃H₂₀N₄O₄S + H [(M+H)⁺]: 449.1278. 实验值: 449.1278.

实施例 98

4-氨基-3-[5-(4-氯-苯基氨基甲酰基)-吡啶-3-基氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡

啶-7-羧酸乙酯

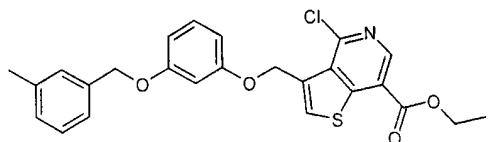
M.W. 482.949 C₂₃H₁₉ClN₄O₄S

根据在上文实施例 1 中所述的方法制备该化合物。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₃H₁₉ClN₄O₄S + H [(M+H)⁺]: 483.0889. 实验值: 483.0890.

中间体 43

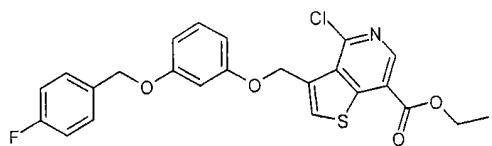
4-氯-3-[3-(3-甲基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯

M.W. 467.975 C₂₅H₂₂ClNO₄S

根据上文一般方法 6 制备该化合物。

中间体 44

4-氯-3-[3-(4-氟-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯

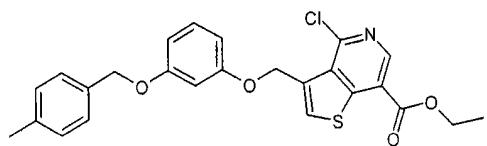


M.W. 471.939 C₂₄H₁₉ClFNO₄S

根据上文一般方法 6 制备该化合物。

中间体 45

4-氯-3-[3-(4-甲基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯

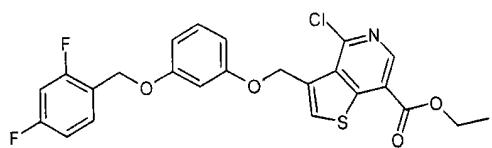


M.W. 467.975 C₂₅H₂₂ClNO₄S

根据上文一般方法 6 制备该化合物。

中间体 46

4-氯-3-[3-(2,4-二氟-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



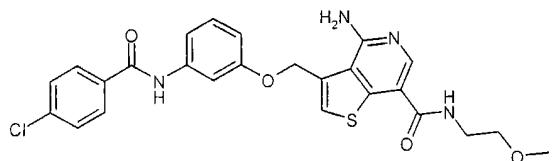
M.W. 489.929 C₂₄H₁₈ClF₂NO₄S

根据上文一般方法 6 制备该化合物。

实施例 99

4-氨基-3-[3-(4-氯-苯甲酰基氨基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸

(2-甲氧基-乙基)-酰胺



M.W. 511.003 C₂₅H₂₃ClN₄O₄S

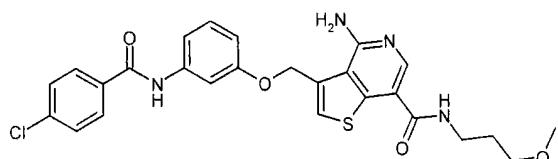
根据上述实施例 60 所述的方法制备该化合物。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₃ClN₄O₄S + H [(M+H)⁺]: 511.1202. 实验值: 511.1201.

实施例 100

4-氨基-3-[3-(4-氯-苯甲酰基氨基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸

(3-甲氧基-丙基)-酰胺



M.W. 525.031 C₂₆H₂₅ClN₄O₄S

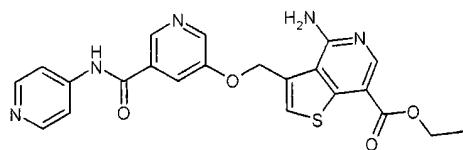
根据上述实施例 60 所述的方法制备该化合物。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₆H₂₅ClN₄O₄S + H [(M+H)⁺]: 525.1358. 实验值: 525.1357.

实施例 101

4-氨基-3-[5-(吡啶-4-基氨基甲酰基)-吡啶-3-基氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡

啶-7-羧酸乙基酯



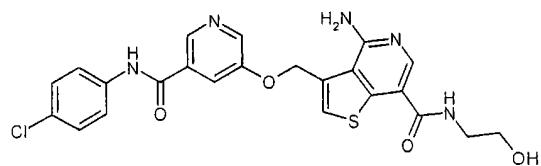
M.W. 449.492 C₂₂H₁₉N₅O₄S

根据在上文实施例 1 中所述的方法制备该化合物。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₁₈H₁₉N₅O₄S + H [(M+H)⁺]: 450.1231. 实验值: 450.1229.

实施例 102

4-氨基-3-[5-(4-氯-苯基氨基甲酰基)-吡啶-3-基氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺



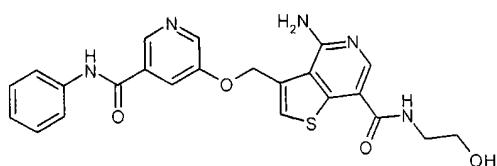
M.W. 497.964 C₂₃H₂₀ClN₅O₄S

根据在上文实施例 3 中所述的方法制备该化合物。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₃H₂₀ClN₅O₄S + H [(M+H)⁺]: 498.0998. 实验值: 498.1000.

实施例 103

4-氨基-3-(5-苯基氨基甲酰基-吡啶-3-基氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺



M.W. 463.519 C₂₃H₂₁N₅O₄S

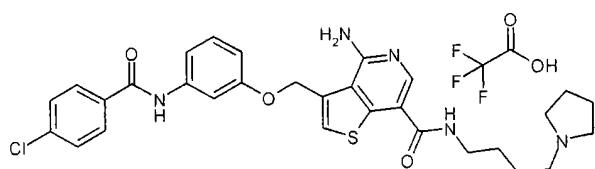
根据在上文实施例 3 中所述的方法制备该化合物。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₃H₂₁N₅O₄S + H [(M+H)⁺]: 464.1387. 实验值: 464.1390.

实施例 104a

4-氨基-3-[3-(4-氯-苯甲酰基氨基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸

(4-吡咯烷-1-基-丁基)-酰胺三氟-乙酸盐



M.W. 578.138+114.024 C₃₀H₃₂ClN₅O₃S•C₂HF₃O₂

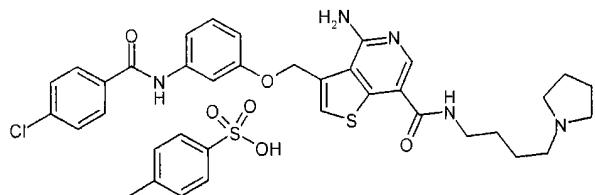
在搅拌下将 4-氨基-3-[3-(4-氯-苯甲酰基氨基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(0.15 g, 0.13 mmol)(来自下文实施例 151), 1-羟基苯并三唑水合物 (71 mg, 0.56 mmol) (Aldrich) 和 1,3-二异丙基碳二亚胺(0.077 mL, 0.50 mmol) (Aldrich) 的混合物合并在四氢呋喃: N,N-二甲基甲酰胺(9.0 mL, 5:1) 中。在 1 小时后, 加入 4-吡咯烷丁胺(0.14 g, 1.04 mmol) (Aldrich)。将混合物室温搅拌 3 天, 然后浓缩。将残余物通过 HPLC 纯化, 用乙腈 / 含有 0.1% 三氟乙酸的水洗脱, 获得 4-氨基-3-[3-(4-氯-苯甲酰基氨基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(4-吡咯烷-1-基-丁基)-酰胺, 三氟乙酸盐, 为白色粉末。(收率 0.16 g, 67%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₃₀H₃₂ClN₅O₃S + H [(M+H)⁺]: 578.1987. 实验值: 578.1982.

实施例 104b

4-氨基-3-[3-(4-氯-苯甲酰基氨基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸

(4-吡咯烷-1-基-丁基)-酰胺 甲苯-4-磺酸盐



M.W. 578.138+172.204 C₃₀H₃₂ClN₅O₃S•C₇H₈O₃S

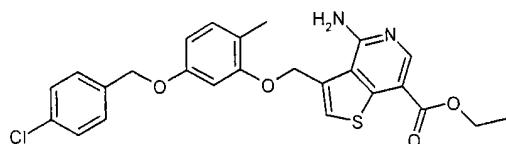
向 4-氨基-3-[3-(4-氯-苯甲酰基氨基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(4-吡咯烷-1-基-丁基)-酰胺(0.047 g, 0.08 mmol) (来自实施例 104a, 见上文)在甲醇(6 mL)中的溶液用甲苯-4-磺酸水合物(18.6 mg, 0.10 mmol) (Aldrich)处理并在 40 °C 加热 30 分钟。浓缩溶液。将残余物用二乙醚洗涤，溶解在水中并冻干，获得 4-氨基-3-[3-(4-氯-苯甲酰基氨基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(4-吡咯烷-1-基-丁基)-酰胺 甲苯-4-磺酸盐，为白色粉末。(收率 60.0 mg, 100%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₃₀H₃₂ClN₅O₃S + H [(M+H)⁺]: 578.1987. 实验值: 578.1984.

实施例 105

4-氨基-3-[5-(4-氯-苄氧基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸

乙酯



M.W. 482.990 C₂₅H₂₃ClN₂O₄S

将 2,4-二羟基苯甲醛(6.62 g, 48 mmol) (Fluka), 氟化钾(5.57 g, 96 mmol) (Aldrich)和 4-氯苄基氯 (13.50 g, 84 mmol) (Aldrich)在乙腈 (50 mL)中的混合物在 90 °C 加热 24 小时。在冷却后，将混合物在乙醚 (2 X 100 mL)和水 (2 X 100 mL)之间分配。将有机层用盐水 (100 mL)洗涤，合并，干燥 (MgSO₄)，过滤并浓缩。残余物通过快速色谱法(Biotage 75S, 己烷, 然后己烷 - 二氯甲烷 1:1 作为溶剂)纯化，获得部分分离。将产物的纯级分合并并

浓缩，从具有痕量的二氯甲烷的己烷中结晶残余物，获得 4-(4-氯-苯氧基)-2-羟基-苯甲醛，为白色晶体。(收率 4.74 g, 37.6%)。将母液和不纯级分合并并且通过快速色谱法(Biotage 40L, 与以上溶剂相同)进一步纯化，将纯级分合并并且浓缩。将残余物再结晶而获得第二批的 4-(4-氯-苯氧基)-2-羟基-苯甲醛。(收率 3.03 g, 24.1%)。

向 4-(4-氯-苯氧基)-2-羟基苯甲醛(1.31 g, 5.0 mmol)和氰基硼氢钠(1.0 g, 15.9 mmol) (Aldrich)在四氢呋喃(30 mL)中的溶液加入作为指示剂的甲基橙，赋予溶液以黄色；缓慢加入 1N HCl 水溶液(7.5 mL)，保持溶液橙色。将混合物室温搅拌过夜。加入水，将混合物用乙酸乙酯萃取三次。合并的有机相用水和盐水洗涤，干燥($MgSO_4$)并浓缩。残余物通过快速色谱法纯化，用己烷中的 0 -40% 乙酸乙酯洗脱，获得 5-(4-氯-苯氧基)-2-甲基-苯酚。(收率 0.43 g, 35%)。

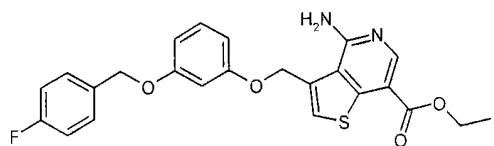
将碳酸钾(0.33 g, 2.36 mmol), 5-(4-氯-苯氧基)-2-甲基-苯酚 (0.43 g, 1.73 mmol)在四氢呋喃/ N,N-二甲基甲酰胺(5:2, 17.5 mL)中的悬浮液在 70 °C 加热 3 小时。加入 3-溴甲基-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.53 g, 1.57 mmol) (来自中间体 8, 见上文)。加热持续 1 天。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将水相用乙酸乙酯 (2X)萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤，干燥(MgS_4)并浓缩。残余物通过快速色谱法纯化，用在己烷中的 10 -20% 乙酸乙酯洗脱而获得 4-氯-3-[5-(4-氯-苯氧基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯。(收率 0.37 g, 47%)。

将氨气鼓泡进入 4-氯-3-[5-(4-氯-苯氧基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.21 g, 0.29 mmol)在 2-丙醇(15 mL)中的溶液 20 分钟。将混合物在微波反应器中在 140 °C 加热 2 小时。将反应混合物浓缩。将残余物用热甲醇洗涤，过滤和干燥而获得 4-氨基-3-[5-(4-氯-苯氧基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯，为白色粉末。(收率 0.18 g, 90%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 $C_{25}H_{23}ClN_2O_4S + H [(M+H)^+]$: 483.1140. 实验值: 483.1143.

实施例 106

4-氨基-3-[3-(4-氟-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



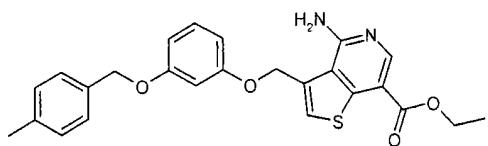
M.W. 452.508 C₂₄H₂₁FN₂O₄S

根据上文一般方法 7 制备该化合物。

LRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₄H₂₁FN₂O₄S + H [(M+H)⁺]: 453. 实验值: 453.

实施例 107

4-氨基-3-[3-(4-甲基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



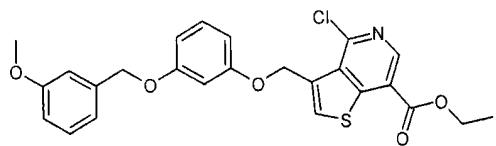
M.W. 448.545 C₂₅H₂₄N₂O₄S

根据上文一般方法 7 制备该化合物。

LRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₄N₂O₄ + H [(M+H)⁺]: 449. 实验值: 449.

中间体 47

4-氯-3-[3-(3-甲氧基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



M.W. 483.975 C₂₅H₂₂ClNO₅S

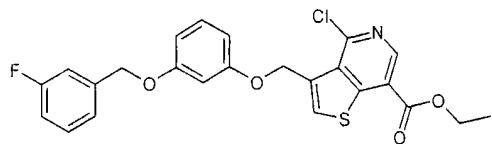
根据上文一般方法 6 制备该化合物。

LRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₂ClNO₅S + H [(M+H)⁺]: 484. 实验值:

484.

中间体 48

4-氯-3-[3-(3-氟-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



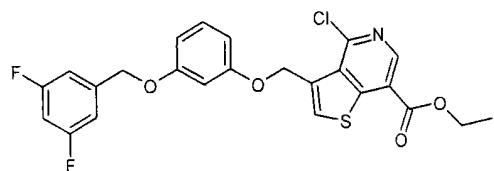
M.W. 471.939 C₂₄H₁₉ClFNO₄S

根据上文一般方法 6 制备该化合物。

LRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₄H₁₉ClFNO₄S + H [(M+H)⁺]: 472. 实验值: 472.

中间体 49

4-氯-3-[3-(3,5-二氟-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



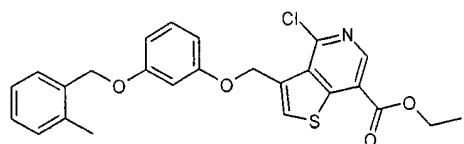
M.W. 489.929 C₂₄H₁₈ClF₂NO₄S

根据上文一般方法 6 制备该化合物。

LRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₄H₁₈ClF₂NO₄S + H [(M+H)⁺]: 490. 实验值: 490.

中间体 50

4-氯-3-[3-(2-甲基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



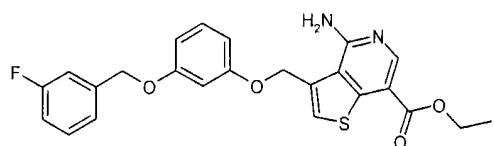
M.W. 467.975 C₂₅H₂₂ClNO₄S

根据上文一般方法 6 制备该化合物。

LRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₂ClNO₄S + H [(M+H)⁺]: 468. 实验值: 468.

实施例 108

4-氨基-3-[3-(3-氟-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



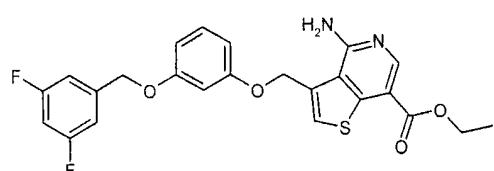
M.W. 452.508 C₂₄H₂₁FN₂O₄S

根据上文一般方法 7 制备该化合物。

LRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₄H₂₁FN₂O₄S + H [(M+H)⁺]: 453. 实验值: 453.

实施例 109

4-氨基-3-[3-(3,5-二氟-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



M.W. 470.499 C₂₄H₂₀F₂N₂O₄S

根据上文一般方法 7 制备该化合物。

LRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₄H₂₀F₂N₂O₄S + H [(M+H)⁺]: 471. 实验值: 471.

实施例 110

4-氨基-3-[5-(4-氯-苄氧基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸

(2-羟基-乙基)-酰胺



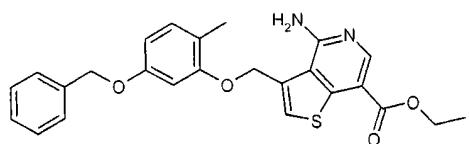
M.W. 498.005 C₂₅H₂₄ClN₃O₄S

将 4-氨基-3-[5-(4-氯-苯氧基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.05 g, 0.10 mmol) (来自实施例 105, 见上文) 在二甲亚砜 (0.5 mL) 中的溶液用乙醇胺 (1.5 mL) (Aldrich) 处理并在 160 °C 在微波反应器中加热 2 小时。将反应混合物通过 C18 柱色谱法纯化, 用乙腈/水洗脱而获得 4-氨基-3-[5-(4-氯-苯氧基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺, 为白色粉末。(收率 28 mg, 54%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₄ClN₃O₄S + H [(M+H)⁺]: 498.1249. 实验值: 498.1248.

实施例 111

4-氨基-3-(5-苯氧基-2-甲基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



M.W. 448.545 C₂₅H₂₄N₂O₄S

向 4-苯氧基-2-羟基苯甲醛(2.28 g, 10.0 mmol) (通过以上实施例 105 的方法制备) 和氰基硼氢钠(2.0 g, 15.9 mmol) 在四氢呋喃(60 mL) 中的溶液加入作为指示剂的甲基橙, 赋予溶液以黄色; 缓慢加入 1N HCl 水溶液(15 mL), 保持溶液为橙色。将混合物室温搅拌过夜。加入水, 将混合物用乙酸乙酯萃取三次。合并的有机相用水和盐水洗涤, 干燥(MgSO₄) 并浓缩。残余物通过快速色谱法纯化, 用己烷中的 0 - 40% 乙酸乙酯洗脱, 获得 5-苯氧基-2-甲基-苯酚。(收率 0.64 g, 30%)。

将碳酸钾(0.16 g, 1.17 mmol), 5-苯氧基-2-甲基-苯酚 (0.23 g, 1.07 mmol) 在四氢呋喃/ N,N-二甲基甲酰胺(5:2, 14 mL) 中的悬浮液在 70 °C 加热 3 小

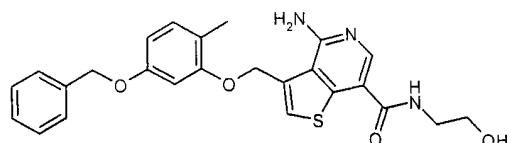
时。加入 3-溴甲基-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.34g, 1.02 mmol) (来自中间体 8, 见上文)。加热持续 1 天。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将水相用乙酸乙酯 (2X) 萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤，干燥($MgSO_4$)并浓缩。残余物通过快速色谱法纯化，用在己烷中的 10 -20% 乙酸乙酯洗脱而获得 3-(5-苄氧基-2-甲基-苯氧基甲基)-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯。(收率 0.17 g, 35%)。

将氨气鼓泡进入 3-(5-苄氧基-2-甲基-苯氧基甲基)-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.17 g, 0.36 mmol) 在 2-丙醇(15 mL) 中的溶液 20 分钟。将混合物在微波反应器中在 140 °C 加热 2 小时。将反应混合物浓缩。将残余物用热甲醇洗涤，过滤和干燥而获得 4-氨基-3-(5-苄氧基-2-甲基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯，为白色粉末。(收率 0.07 g, 44%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 $C_{25}H_{24}N_2O_4S + H [(M+H)^+]$: 449.1530. 实验值: 449.1529.

实施例 112

4-氨基-3-(5-苄氧基-2-甲基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺



M.W. 463.560 $C_{25}H_{25}N_3O_4S$

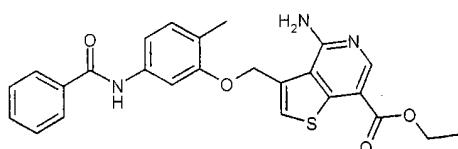
将 4-氨基-3-(5-苄氧基-2-甲基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.05 g, 0.10 mmol) (来自实施例 111, 见上文) 在二甲亚砜 (0.5 mL) 中的溶液用乙醇胺 (1.5 mL) (Aldrich) 处理并在 160 °C 在微波反应器中加热 2 小时。反应混合物通过 C18 柱色谱法纯化，用乙腈 / 水洗脱而获得 4-氨基-3-(5-苄氧基-2-甲基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺，为白色粉末。(收率 27 mg, 52%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 $C_{25}H_{25}N_3O_4S + H [(M+H)^+]$: 464.1639. 实验值: 464.1642.

实施例 113

4-氨基-3-(5-苯甲酰基氨基-2-甲基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸

乙酯



M.W. 461.544 C₂₅H₂₃N₃O₄S

在磁力搅拌下将苯甲酰氯 (7.75 g, 55 mmol) (Aldrich)在四氢呋喃(25 mL)中的溶液滴加到 5-氨基-邻-甲酚 (3.08 g, 25 mmol) (Aldrich)和三乙胺 (8.8 mL, 62.5 mmol) (Aldrich)和 THF (50 mL)的溶液中。当加入完成时，使得混合物升温至室温，搅拌 4 小时。将反应混合物用水 (400 mL)稀释。在搅拌另外 30 分钟后，收集沉淀。将该物质溶解在 THF (120 mL)、甲醇(40 mL)和 1 N 氢氧化钠水溶液(25 mL, 25 mmol)的混合物中，室温搅拌 16 小时。然后将混合物用水 (100 mL)稀释，并减压浓缩，去除有机溶剂。收集形成的沉淀，用水洗涤并干燥，获得 N-(3-羟基-4-甲基-苯基)-苯甲酰胺，为灰白色粉末。(收率 2.14 g, 37.7%)。进一步浓缩和在静置后形成第二批的 N-(3-羟基-4-甲基-苯基)-苯甲酰胺。(收率 3.66 g, 64.4%)。

将碳酸钾(0.16 g, 1.17 mmol), N-(3-羟基-4-甲基-苯基)-苯甲酰胺(0.24 g, 1.07 mmol)在四氢呋喃/ N,N-二甲基甲酰胺(5:2, 14 mL)中的悬浮液在 70 °C 加热 3 小时。加入 3-溴甲基-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.34 g, 1.02 mmol) (来自中间体 8, 见上文)。加热持续 2 天。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将水相用乙酸乙酯 (1X)萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤，干燥(MgSO₄)并浓缩。残余物通过快速色谱法纯化，用己烷中的 0 -20% 乙酸乙酯洗脱，获得 3-(5-苯甲酰基氨基-2-甲基-苯氧基甲基)-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯。(收率 0.12 g, 24%)。

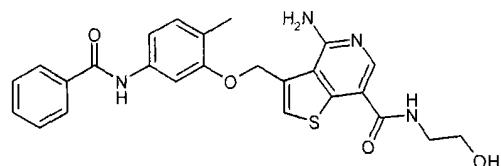
将氨气鼓泡进入 3-(5-苯甲酰基氨基-2-甲基-苯氧基甲基)-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.21 g, 0.44 mmol)在 2-丙醇(15 mL)中的溶液 20 分钟。将混合物在微波中在 140 °C 加热 2 小时。将反应混合物浓缩。将

残余物用热甲醇洗涤，过滤和干燥而获得 4-氨基-3-(5-苯甲酰氨基-2-甲基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯，为白色粉末。(收率 0.12 g, 60%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₃N₃O₄S + H [(M+H)⁺]: 462.1482. 实验值: 462.1483.

实施例 114

4-氨基-3-(5-苯甲酰氨基-2-甲基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸
(2-羟基-乙基)-酰胺



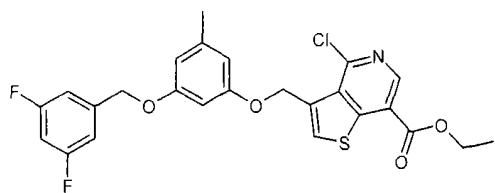
M.W. 476.558 C₂₅H₂₄N₄O₄S

将 4-氨基-3-(5-苯甲酰氨基-2-甲基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.05 g, 0.11 mmol) (来自实施例 113, 见上文) 在二甲亚砜 (0.5 mL) 中的溶液用乙醇胺 (1.5 mL) (Aldrich) 处理并在 160 °C 在微波反应器中加热 2 小时。将反应混合物通过 C18 柱色谱法纯化，用乙腈/水洗脱而获得 4-氨基-3-(5-苯甲酰氨基-2-甲基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺，为白色粉末。(收率 23.0 mg, 44%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₄N₄O₄S + Na [(M+Na)⁺]: 499.1410. 实验值: 499.1411.

中间体 51

4-氯-3-[3-(3,5-二氟-苄氧基)-5-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸
乙酯



M.W. 503.956 C₂₅H₂₀ClF₂NO₄S

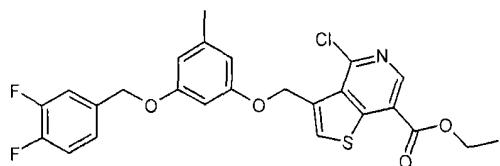
根据上文一般方法 6 制备该化合物。

LRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₀ClF₂NO₄S + H [(M+H)⁺]: 504. 实验值: 504.

中间体 52

4-氯-3-[3-(3,4-二氟-苯氧基)-5-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸

乙 酯



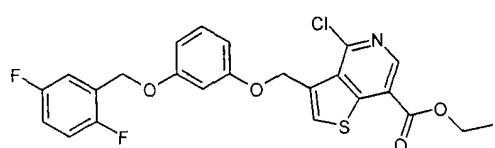
M.W. 503.956 C₂₅H₂₀ClF₂NO₄S

根据上文一般方法 6 制备该化合物。

LRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₀ClF₂NO₄S + H [(M+H)⁺]: 504. 实验值: 504.

中间体 53

4-氯-3-[3-(2,5-二氟-苯氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



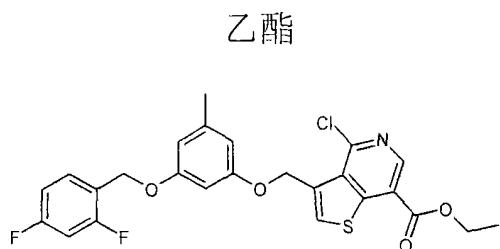
M.W. 489.929 C₂₄H₁₈ClF₂NO₄S

根据上文一般方法 6 制备该化合物。

LRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₄H₁₈ClF₂NO₄S + H [(M+H)⁺]: 490. 实验值: 490.

中间体 54

4-氯-3-[3-(2,4-二氟-苄氧基)-5-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



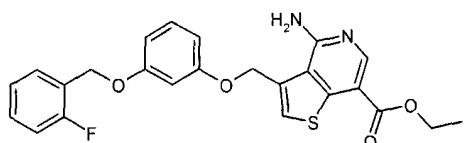
M.W. 503.956 C₂₅H₂₀ClF₂NO₄S

根据上文一般方法 6 制备该化合物。

LRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₀ClF₂NO₄S + H [(M+H)⁺]: 504. 实验值: 504.

实施例 115

4-氨基-3-[3-(2-氟-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



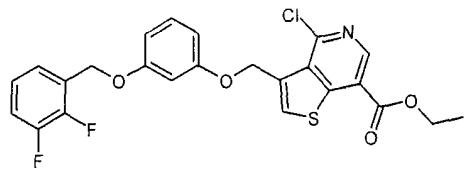
M.W. 452.508 C₂₄H₂₁FN₂O₄S

根据上文一般方法 7 制备该化合物。

LRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₄H₂₁FN₂O₄S + H [(M+H)⁺]: 453. 实验值: 453.

中间体 55

4-氯-3-[3-(2,3-二氟-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



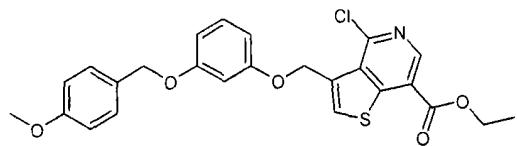
M.W. 489.929 C₂₄H₁₈ClF₂NO₄S

根据上文一般方法 6 制备该化合物。

LRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₄H₁₈ClF₂NO₄S + H [(M+H)⁺]: 490. 实验值: 490.

中间体 56

4-氯-3-[3-(4-甲氧基-苯氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



M.W. 483.975 C₂₅H₂₂ClNO₅S

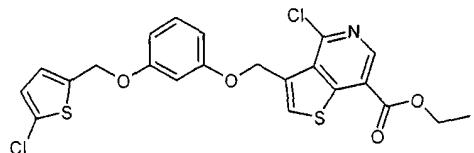
根据上文一般方法 6 制备该化合物。

LRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₂ClNO₅S + H [(M+H)⁺]: 484. 实验值: 484.

中间体 57

4-氯-3-[3-(5-氯-噻吩-2-基甲氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸

乙酯



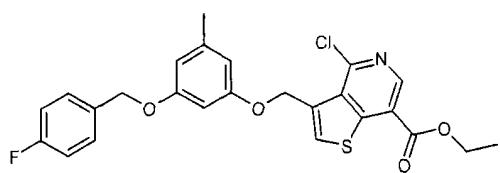
M.W. 494.419 C₂₂H₁₇Cl₂NO₄S₂

根据上文一般方法 6 制备该化合物。

LRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₂H₁₇Cl₂NO₄S₂ + H [(M+H)⁺]: 494. 实验值: 494.

中间体 58

4-氯-3-[3-(4-氟-苄氧基)-5-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



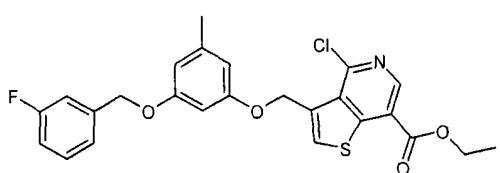
M.W. 485.966 C₂₅H₂₁ClFNO₄S

根据上文一般方法 6 制备该化合物。

LRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₁ClFNO₄S + H [(M+H)⁺]: 486. 实验值: 486.

中间体 59

4-氯-3-[3-(3-氟-苄氧基)-5-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



M.W. 485.966 C₂₅H₂₁ClFNO₄S

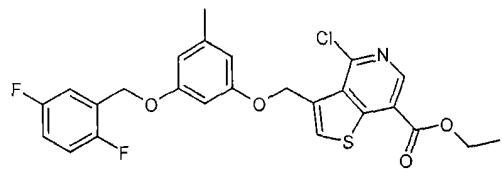
根据上文一般方法 6 制备该化合物。

LRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₁ClFNO₄S + H [(M+H)⁺]: 486. 实验值: 486.

中间体 60

4-氯-3-[3-(2,5-二氟-苄氧基)-5-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸

乙酯

M.W. 503.956 C₂₅H₂₀ClF₂NO₄S

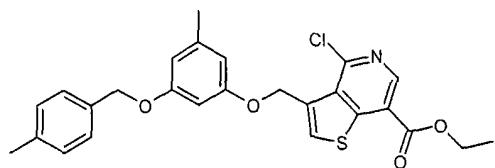
根据上文一般方法 6 制备该化合物。

LRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₀ClF₂NO₄S + H [(M+H)⁺]: 504. 实验值: 504.

中间体 61

4-氯-3-[3-甲基-5-(4-甲基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸

乙酯

M.W. 482.002 C₂₆H₂₄ClNO₄S

根据上文一般方法 6 制备该化合物。

LRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₆H₂₄ClNO₄S + H [(M+H)⁺]: 482. 实验值: 482.

中间体 62

4-氯-3-[3-甲基-5-(2-甲基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸

乙酯



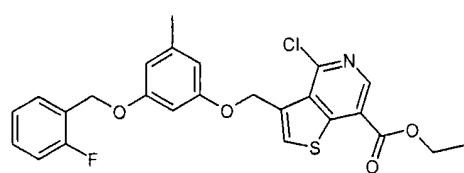
M.W. 482.002 C₂₆H₂₄ClNO₄S

根据上文一般方法 6 制备该化合物。

LRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₆H₂₄ClNO₄S + H [(M+H)⁺]: 482. 实验值: 482.

中间体 63

4-氯-3-[3-(2-氟-苯氧基)-5-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



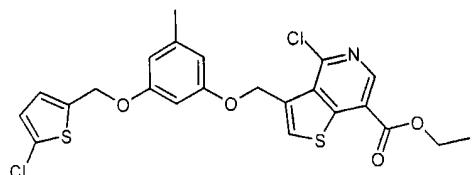
M.W. 485.966 C₂₅H₂₁ClFNO₄S

根据上文一般方法 6 制备该化合物。

LRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₁ClFNO₄S + H [(M+H)⁺]: 486. 实验值: 486.

中间体 64

4-氯-3-[3-(5-氯-噻吩-2-基甲氧基)-5-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



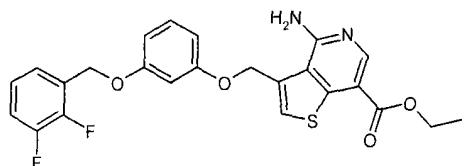
M.W. 508.446 C₂₃H₁₉Cl₂NO₄S₂

根据上文一般方法 6 制备该化合物。

LRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₃H₁₉Cl₂NO₄S₂ + H [(M+H)⁺]: 508. 实验值: 508.

实施例 116

4-氨基-3-[3-(2,3-二氟-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



M.W. 470.499 C₂₄H₂₀F₂N₂O₄S

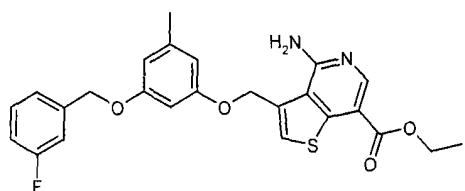
根据上文一般方法 7 制备该化合物。

LRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₄H₂₀F₂N₂O₄S + H [(M+H)⁺]: 471. 实验值: 471.

实施例 117

4-氨基-3-[3-(3-氟-苄氧基)-5-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸

乙酯



M.W. 466.535 C₂₅H₂₃FN₂O₄S

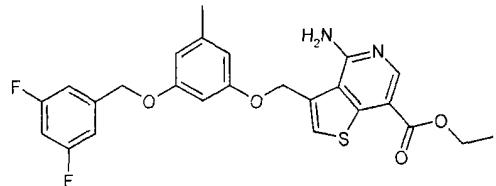
根据上文一般方法 7 制备该化合物。

LRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₃FN₂O₄S + H [(M+H)⁺]: 467. 实验值: 467.

实施例 118

4-氨基-3-[3-(3,5-二氟-苄氧基)-5-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧

酸乙酯



M.W. 484.526 C₂₅H₂₂F₂N₂O₄S

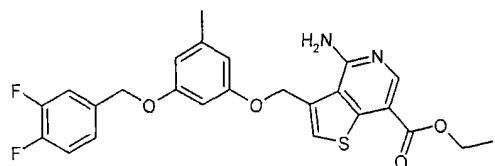
根据上文一般方法 7 制备该化合物。

LRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₂F₂N₂O₄S + H [(M+H)⁺]: 485. 实验值: 485.

实施例 119

4-氨基-3-[3-(3,4-二氟-苄氧基)-5-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧

酸乙酯



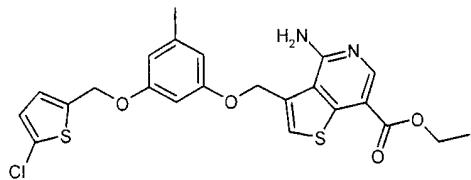
M.W. 484.526 C₂₅H₂₂F₂N₂O₄S

根据上文一般方法 7 制备该化合物。

LRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₂F₂N₂O₄S + H [(M+H)⁺]: 485. 实验值: 485.

实施例 120

4-氨基-3-[3-(5-氯-噻吩-2-基甲氧基)-5-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡
啶-7-羧酸乙酯



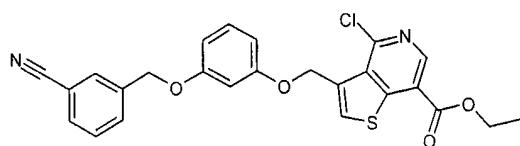
M.W. 489.016 C₂₃H₂₁ClN₂O₄S₂

根据上文一般方法 7 制备该化合物。

LRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₃H₂₁ClN₂O₄S₂ + H [(M+H)⁺]: 489. 实验值: 489.

中间体 65

4-氯-3-[3-(3-氰基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



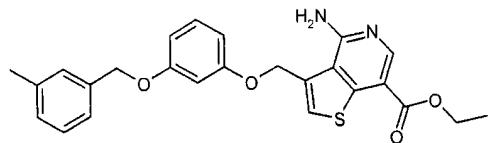
M.W. 478.958 C₂₅H₁₉ClN₂O₄S

根据上文一般方法 6 制备该化合物。

LRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₁₉ClN₂O₄S + H [(M+H)⁺]: 479. 实验值: 479.

实施例 121

4-氨基-3-[3-(3-甲基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



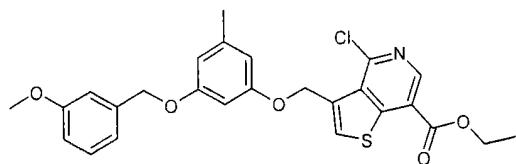
M.W. 448.545 C₂₅H₂₄N₂O₄S

根据上文一般方法 7 制备该化合物。

LRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₄N₂O₄S + H [(M+H)⁺]: 449. 实验值: 449.

中间体 66

4-氯-3-[3-(3-甲氧基-苯氧基)-5-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



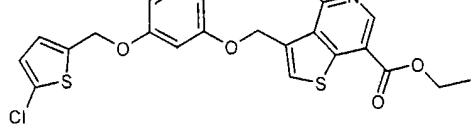
M.W. 498.002 C₂₆H₂₄ClNO₅S

根据上文一般方法 6 制备该化合物。

LRMS (ES⁺) m/z 理论值 C₂₆H₂₄ClNO₅S + H [(M+H)⁺]: 498. 实验值: 498.

实施例 122

4-氨基-3-[3-(5-氯-噻吩-2-基甲氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



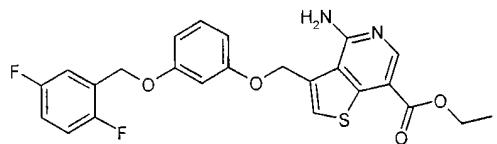
M.W. 474.989 C₂₂H₁₉ClN₂O₄S₂

根据上文一般方法 7 制备该化合物。

LRMS (ES⁺) m/z 理论值 C₂₂H₁₉ClN₂O₄S₂ + H [(M+H)⁺]: 475. 实验值: 475.

实施例 123

4-氨基-3-[3-(2,5-二氟-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



M.W. 470.499 C₂₄H₂₀F₂N₂O₄S

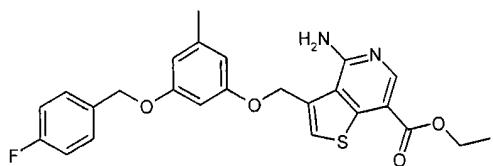
根据上文一般方法 7 制备该化合物。

LRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₄H₂₀F₂N₂O₄S + H [(M+H)⁺]: 471. 实验值: 471.

实施例 124

4-氨基-3-[3-(4-氟-苄氧基)-5-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸

乙酯



M.W. 466.535 C₂₅H₂₃FN₂O₄S

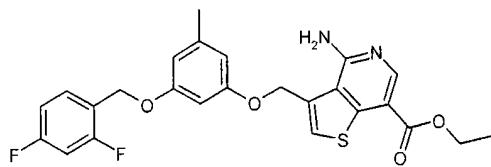
根据上文一般方法 7 制备该化合物。

LRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₃FN₂O₄S + H [(M+H)⁺]: 467. 实验值: 467.

实施例 125

4-氨基-3-[3-(2,4-二氟-苄氧基)-5-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧

酸乙酯



M.W. 484.526 C₂₅H₂₂F₂N₂O₄S

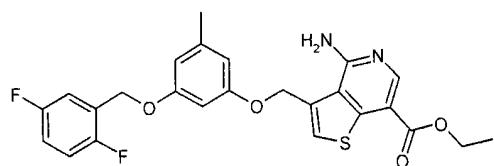
根据上文一般方法 7 制备该化合物。

LRMS (ES⁺) m/z 理论值 C₂₅H₂₂F₂N₂O₄S + H [(M+H)⁺]: 485. 实验值: 485.

实施例 126

4-氨基-3-[3-(2,5-二氟-苄氧基)-5-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧

酸乙酯



M.W. 484.526 C₂₅H₂₂F₂N₂O₄S

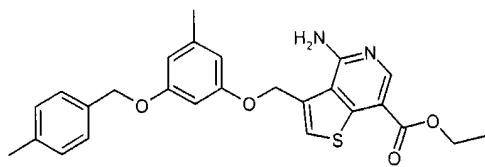
根据上文一般方法 7 制备该化合物。

LRMS (ES⁺) m/z 理论值 C₂₅H₂₂F₂N₂O₄S + H [(M+H)⁺]: 485. 实验值: 485.

实施例 127

4-氨基-3-[3-甲基-5-(4-甲基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧

酸乙酯



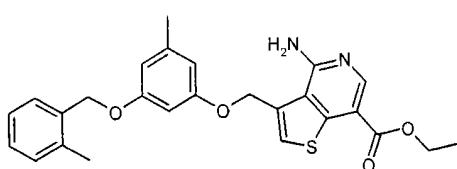
M.W. 462.572 C₂₆H₂₆N₂O₄S

根据上文一般方法 7 制备该化合物。

LRMS (ES⁺) m/z 理论值 C₂₆H₂₆N₂O₄S + H [(M+H)⁺]: 463. 实验值: 463.

实施例 128

4-氨基-3-[3-甲基-5-(2-甲基-苯氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



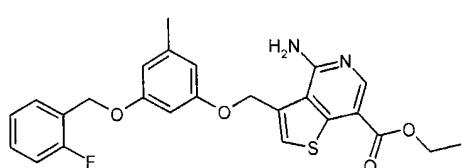
M.W. 462.572 C₂₆H₂₆N₂O₄S

根据上文一般方法 7 制备该化合物。

LRMS (ES⁺) m/z 理论值 C₂₆H₂₆N₂O₄S + H [(M+H)⁺]: 463. 实验值: 463.

实施例 129

4-氨基-3-[3-(2-氟-苯氧基)-5-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



M.W. 466.535 C₂₅H₂₃FN₂O₄S

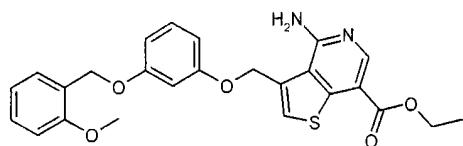
根据上文一般方法 7 制备该化合物。

LRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₃FN₂O₄S + H [(M+H)⁺]: 467. 实验值: 467.

实施例 130

4-氨基-3-[3-(2-甲氧基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯

酯



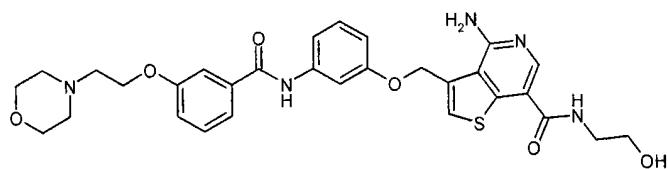
M.W. 464.544 C₂₅H₂₄N₂O₅S

根据上文一般方法 7 制备该化合物。

LRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₄N₂O₅S + H [(M+H)⁺]: 465. 实验值: 465.

实施例 131

4-氨基-3-{3-[3-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯甲酰基氨基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺



M.W. 591.691 C₃₀H₃₃N₅O₆S

在冰-水浴中冷却下将 N,N-二异丙基乙胺 (15.51 g, 120 mmol) (Aldrich) 加入 3-硝基苯酚 (13.91 g, 100 mmol) (Aldrich) 在二氯甲烷 (50 mL) 中的悬浮液。然后滴加氯甲基甲基醚 (15.19 mL, 200 mmol) (Aldrich)，将混合物室温搅拌 3 小时。将混合物然后用盐水 (30 mL) 和水 (30 mL) 的混合物洗

涤，接着用 0.1 N HCl (3 X 20 mL) 和盐水 (2 X 20 mL) 洗涤。将水层用二氯甲烷 (30 mL) 反洗。将有机溶液合并，干燥 ($MgSO_4$)，过滤并浓缩。将残余物过滤通过硅胶 (Biotage 40M)，用二氯甲烷洗脱。合并级分并浓缩而获得 3-甲氧基甲氧基-3-硝基-苯，为淡黄色油。(收率 17.15 g, 93.6%)。

向 3-甲氧基甲氧基-3-硝基-苯 (5.06 g, 27.6 mmol) 在甲醇 (50 mL) 中的溶液加入 10% Pd/C (0.5 g) (Aldrich)。将混合物氢化过夜。将混合物通过硅藻土并浓缩。残余物通过快速色谱法纯化，用己烷中的 30% 乙酸乙酯洗脱，获得 3-甲氧基甲氧基-苯胺。(收率 3.45 g, 15%)。

向 3-羟基苯甲酸酯 (3.04 g, 20.0 mmol) 在二甲基甲酰胺 (60 mL) 中的溶液加入 4-(2-氯乙基) 吡啶 (5.58 g, 30.0 mmol) (Aldrich) 和碳酸钾 (8.30 g, 60.0 mmol)。将混合物在 80 °C 加热 1 天。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将水相用乙酸乙酯 (2X) 萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤，干燥 ($MgSO_4$) 并浓缩。残余物通过快速色谱法纯化，用二氯甲烷中的 10% 甲醇洗脱，获得 3-(2-吡啶-4-基-乙氧基)-苯甲酸 甲酯。(收率 5.63 g, 100%)。

将氢氧化钠水溶液 (1N, 32.0 mL, 32 mmol) 加入 3-(2-吡啶-4-基-乙氧基)-苯甲酸甲酯 (5.31 g, 20.0 mmol) 在甲醇 (20 mL) 中的溶液，将混合物在回流下加热 18 小时。将反应混合物浓缩并与甲苯共沸。用二乙醚洗涤固体残余物。将固体溶解在水中并且用盐酸 (2.5N) 处理至 pH 2。浓缩水溶液，然后溶解在二氯甲烷和过滤。浓缩该溶液而获得 3-(2-吡啶-4-基-乙氧基)-苯甲酸。(收率 1.05 g, 21%)。

向 3-(2-吡啶-4-基-乙氧基)-苯甲酸 (1.05 g, 4.18 mmol), HBTU (1.90 g, 5.01 mmol) (Oakwood) 和二异丙基乙胺 (1.82 mL, 10.45 mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (15.0 mL) 中的混合物加入 3-甲氧基甲氧基-苯胺 (0.77 g, 5.01 mmol)。将混合物室温搅拌 1 天。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将水相用乙酸乙酯 (1X) 萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤，干燥 ($MgSO_4$) 并浓缩。残余物通过快速色谱法纯化，用乙酸乙酯洗脱而获得 N-(3-甲氧基甲氧基-苯基)-3-(2-吡啶-4-基-乙氧基)-苯甲酰胺。(收率 0.39 g, 24%)。

向 N-(3-甲氧基甲氧基-苯基)-3-(2-吡啶-4-基-乙氧基)-苯甲酰胺 (0.39 g, 1.0 mmol) 在四氢呋喃 / 2-丙醇 (1:1, 10 mL) 中的溶液加入在二噁烷中的 4M

HCl(2 mL) (Aldrich)。将反应混合物在室温下搅拌 18 小时。浓缩溶液。将残余物用乙酸乙酯稀释，用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤，干燥(MgSO₄)并浓缩。将残余物通过 C18 柱色谱法纯化，用乙腈/水洗脱而获得 N-(3-羟基-苯基)-3-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯甲酰胺。(收率 0.20 g, 57%)。

将碳酸铯(0.20 g, 0.61 mmol), N-(3-羟基-苯基)-3-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯甲酰胺(0.14 g, 0.41 mmol)在四氢呋喃/N,N-二甲基甲酰胺(5:2, 17.5 mL)中的悬浮液在 70 °C 加热 3 小时。加入 3-溴甲基-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.14 g, 0.41 mmol) (来自中间体 8, 见上文)。加热持续 2 天。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。浓缩水相。将残余物通过 C18 柱色谱法纯化，用乙腈/水洗脱而获得 4-氯-3-{3-[3-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯甲酰基氨基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯。(收率 0.13 g, 54%)。

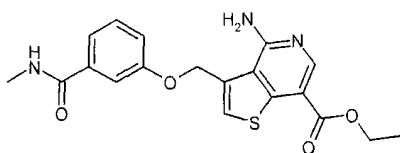
将氨气鼓泡进入 4-氯-3-{3-[3-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯甲酰基氨基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.13 g, 0.44 mmol) 在 2-丙醇(15 mL)中的溶液 20 分钟。将混合物在 140 °C 在微波中加热 4 小时。将反应混合物浓缩。将残余物用热甲醇洗涤，过滤和干燥而获得 4-氨基-3-{3-[3-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯甲酰基氨基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯。(收率 0.05 g, 38%)。

将 4-氨基-3-{3-[3-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯甲酰基氨基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.05 g, 0.09 mmol) 在二甲亚砜 (0.5 mL) 中的溶液用乙醇胺 (1.5 mL) (Aldrich) 处理并且在 160 °C 在微波反应器中加热 2 小时。反应混合物通过 C18 柱色谱法纯化，用乙腈/水洗脱，获得 4-氨基-3-{3-[3-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯甲酰基氨基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺，为白色粉末。(收率 20.0 mg, 39%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₃₀H₃₃N₅O₆S + H [(M+H)⁺]: 592.2225. 实验值: 592.2220.

实施例 132

4-氨基-3-(3-甲基氨基甲酰基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



M.W. 385.445 C₁₉H₁₉N₃O₄S

根据在上文实施例 1 中所述的方法制备该化合物。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₁₉H₁₉N₃O₄S + H [(M+H)⁺]: 386.1169. 实验值: 386.1170.

实施例 133

4-氨基-3-(3-环丙基氨基甲酰基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



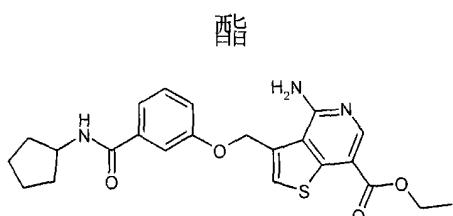
M.W. 411.483 C₂₁H₂₁N₃O₄S

根据在上文实施例 1 中所述的方法制备该化合物。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₁H₂₁N₃O₄S + Na [(M+Na)⁺]: 434.1145. 实验值: 434.1147.

实施例 134

4-氨基-3-(3-环戊基氨基甲酰基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



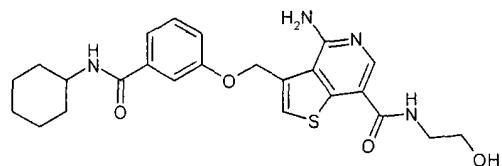
M.W. 439.537 C₂₃H₂₅N₃O₄S

根据在上文实施例 1 中所述的方法制备该化合物。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₃H₂₅N₃O₄S + H [(M+H)⁺]: 440.1639. 实验值: 440.1637.

实施例 135

4-氨基-3-(3-环己基氨基甲酰基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺



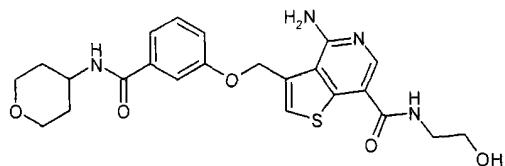
M.W. 468.579 C₂₄H₂₈N₄O₄S

根据在上文实施例 3 中所述的方法制备该化合物。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₄H₂₈N₄O₄S + H [(M+H)⁺]: 469.1904. 实验值: 469.1905.

实施例 136

4-氨基-3-[3-(四氢-吡喃-4-基氨基甲酰基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺



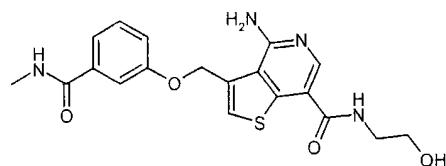
M.W. 470.551 C₂₃H₂₆N₄O₅S

根据在上文实施例 3 中所述的方法制备该化合物。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₃H₂₆N₄O₅S + H [(M+H)⁺]: 471.1697. 实验值: 471.1699.

实施例 137

4-氨基-3-(3-甲基氨基甲酰基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺



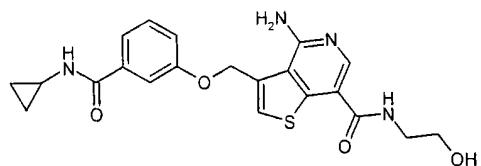
M.W. 400.460 C₁₉H₂₀N₄O₄S

根据在上文实施例 3 中所述的方法制备该化合物。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₁₉H₂₀N₄O₄S + H [(M+H)⁺]: 401.1278. 实验值: 401.1281.

实施例 138

4-氨基-3-(3-环丙基氨基甲酰基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺



M.W. 426.498 C₂₁H₂₂N₄O₄S

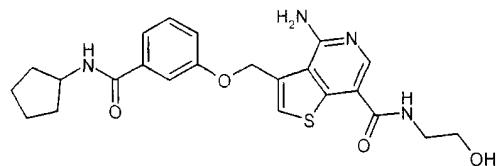
根据在上文实施例 3 中所述的方法制备该化合物。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₁H₂₂N₄O₄S + H [(M+H)⁺]: 427.1435. 实验值: 427.1437.

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₁H₂₂N₄O₄S + Na [(M+Na)⁺]: 449.1254. 实验值: 449.1257.

实施例 139

4-氨基-3-(3-环戊基氨基甲酰基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺



M.W. 454.552 C₂₃H₂₆N₄O₄S

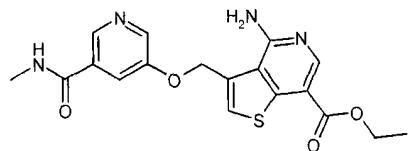
根据在上文实施例 3 中所述的方法制备该化合物。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₃H₂₆N₄O₄S + H [(M+H)⁺]: 455.1748. 实验值: 455.1752.

实施例 140

4-氨基-3-(5-甲基氨基甲酰基-吡啶-3-基氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧

酸乙酯



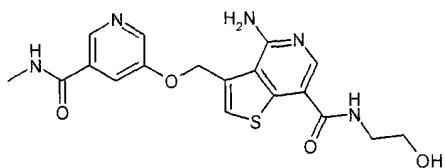
M.W. 386.433 C₁₈H₁₈N₄O₄S

根据在上文实施例 1 中所述的方法制备该化合物。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₁₈H₁₈N₄O₄S + H [(M+H)⁺]: 387.1122. 实验值: 387.1122.

实施例 141

4-氨基-3-(5-甲基氨基甲酰基-吡啶-3-基氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧
酸(2-羟基-乙基)-酰胺



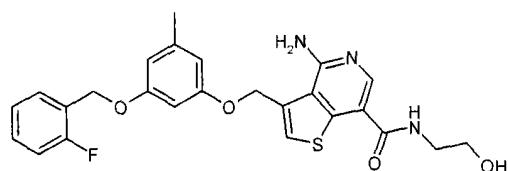
M.W. 401.447 C₁₈H₁₉N₅O₄S

根据在上文实施例 3 中所述的方法制备该化合物。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₁₈H₁₉N₅O₄S + Na [(M+Na)⁺]: 424.1050. 实验值: 424.1052.

实施例 142

4-氨基-3-[3-(2-氟-苯氧基)-5-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸
(2-羟基-乙基)-酰胺



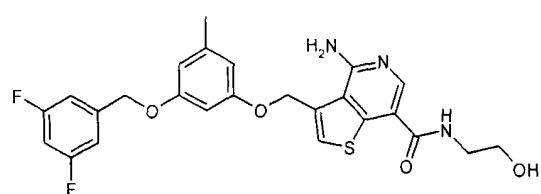
M.W. 481.550 C₂₅H₂₄FN₃O₄S

根据上文一般方法 8 制备该化合物。

LRMS *m/z* 理论值 C₂₅H₂₄FN₃O₄S + H [(M+H)⁺]: 482. 实验值: 482.

实施例 143

4-氨基-3-[3-(3,5-二氟-苯氧基)-5-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺



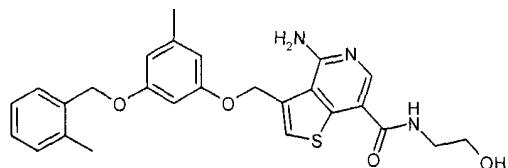
M.W. 499.541 C₂₅H₂₃F₂N₃O₄S

根据上文一般方法 8 制备该化合物。

LRMS m/z 理论值 $C_{25}H_{23}F_2N_3O_4S + H [(M+H)^+]$: 500. 实验值: 500.

实施例 144

4-氨基-3-[3-甲基-5-(2-甲基-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺



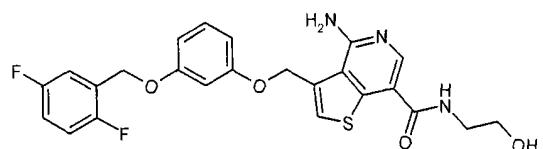
M.W. 477.587 $C_{26}H_{27}N_3O_4S$

根据上文一般方法 8 制备该化合物。

LRMS m/z 理论值 $C_{26}H_{27}N_3O_4S + H [(M+H)^+]$: 478. 实验值: 478.

实施例 145

4-氨基-3-[3-(2,5-二氟-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺



M.W. 485.513 $C_{24}H_{21}F_2N_3O_4S$

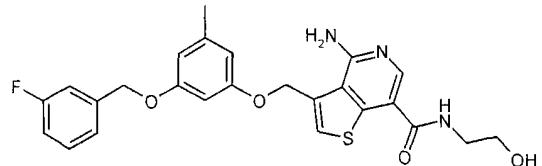
根据上文一般方法 8 制备该化合物。

LRMS m/z 理论值 $C_{24}H_{21}F_2N_3O_4S + H [(M+H)^+]$: 486. 实验值: 486.

实施例 146

4-氨基-3-[3-(3-氟-苄氧基)-5-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸

(2-羟基-乙基)-酰胺

M.W. 481.550 C₂₅H₂₄FN₃O₄S

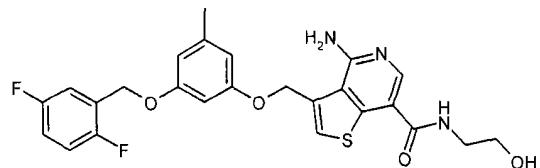
根据上文一般方法 8 制备该化合物。

LRMS m/z 理论值 C₂₅H₂₄FN₃O₄S + H [(M+H)⁺]: 482. 实验值: 482.

实施例 147

4-氨基-3-[3-(2,5-二氟-苯氧基)-5-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧

酸(2-羟基-乙基)-酰胺

M.W. 499.541 C₂₅H₂₃F₂N₃O₄S

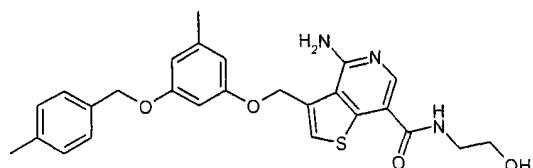
根据上文一般方法 8 制备该化合物。

LRMS m/z 理论值 C₂₅H₂₃F₂N₃O₄S + H [(M+H)⁺]: 500. 实验值: 500.

实施例 148

4-氨基-3-[3-甲基-5-(4-甲基-苯氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧

酸(2-羟基-乙基)-酰胺

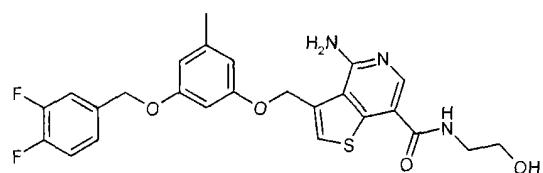
M.W. 477.587 C₂₆H₂₇N₃O₄S

根据上文一般方法 8 制备该化合物。

LRMS m/z 理论值 $C_{26}H_{27}N_3O_4S + H [(M+H)^+]$: 478. 实验值: 478.

实施例 149

4-氨基-3-[3-(3,4-二氟-苄氧基)-5-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺



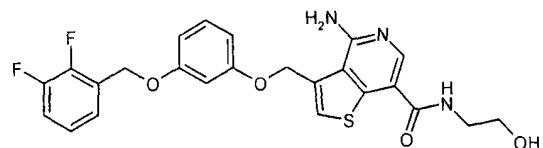
M.W. 499.541 $C_{25}H_{23}F_2N_3O_4S$

根据上文一般方法 8 制备该化合物。

LRMS m/z 理论值 $C_{25}H_{23}F_2N_3O_4S + H [(M+H)^+]$: 500. 实验值: 500.

实施例 150

4-氨基-3-[3-(2,3-二氟-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺



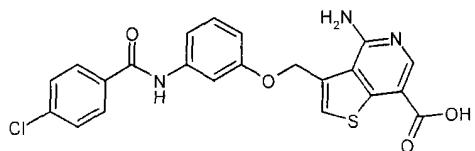
M.W. 485.513 $C_{24}H_{21}F_2N_3O_4S$

根据上文一般方法 8 制备该化合物。

LRMS m/z 理论值 $C_{24}H_{21}F_2N_3O_4S + H [(M+H)^+]$: 486. 实验值: 486.

实施例 151

4-氨基-3-[3-(4-氯-苯甲酰基氨基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸



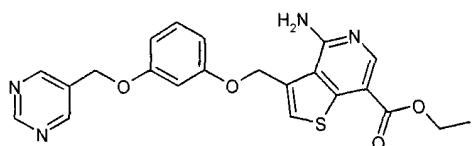
M.W. 453.91 C₂₂H₁₆ClN₃O₄S

将氢氧化钠水溶液(1 N, 1.0 mL, 1.0 mmol)加入 4-氨基-3-[3-(4-氯-苯甲酰基氨基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.16 g, 0.33 mmol) (来自实施例 70, 见上文)在四氢呋喃-甲醇(8 mL, 3:1)中的溶液, 将混合物在 40 °C 加热 2 天。将反应混合物浓缩并与甲苯共沸。将固体残余物用热乙酸乙酯洗涤。然后将固体悬浮在水中并用盐酸 (1 N, 2 mL) 处理。在搅拌 30 分钟后, 收集固体, 用水和然后用二乙醚洗涤, 干燥, 获得 4-氨基-3-[3-(4-氯-苯甲酰基氨基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸。 (收率 0.15 g, 100%)。

实施例 152

4-氨基-3-[3-(嘧啶-5-基甲氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯

酯



RO5066450-000 37010-93-5 M.W. 436.493 C₂₂H₂₀N₄O₄S

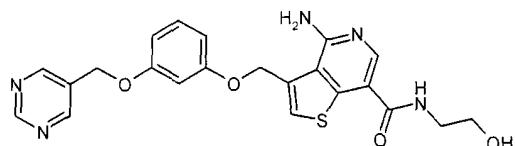
根据在上文实施例 1 中所述的方法制备该化合物。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₂H₂₀N₄O₄S + H [(M+H)⁺]: 437.1278. 实验值: 437.1278.

实施例 153

4-氨基-3-[3-(嘧啶-5-基甲氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-

羟基-乙基)-酰胺



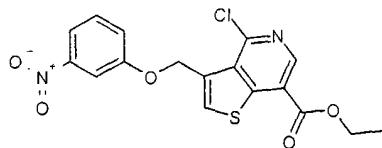
RO5066451-000 37010-95-1 M.W. 451.508 C₂₂H₂₁N₅O₄S

根据在上文实施例 3 中所述的方法制备该化合物。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₂H₂₁N₅O₄S + H [(M+H)⁺]: 452.1387. 实验值: 452.1385.

中间体 67

4-氯-3-(3-硝基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



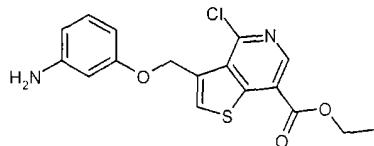
RO5027750-000 37304-5A M.W. 392.821 C₁₇H₁₃ClN₂O₅S

将 3-硝基苯酚 (457 mg, 3.29 mmol) (Aldrich) 和碳酸钾粉末 (498 mg, 3.60 mmol) 在无水 THF (10 mL) 和 DMF (5 mL) 中的混合物在 50 °C 搅拌 15 分钟，之后加入 3-溴甲基-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (1.00 g, 2.99 mmol) (来自中间体 8，见上文) 在 THF (10 mL) 中的溶液。在 50 °C 搅拌反应 3 小时，将获得的混合物浓缩以去除大部分溶剂。将残余物溶解在 EtOAc (200 mL) 中，用水 (2 × 25 mL) 和盐水 (25 mL) 洗涤，干燥 (Na₂SO₄)，过滤并浓缩。将粗产物通过柱色谱法 (CH₂Cl₂ / MeOH, 98/2 至 90/10) 纯化，获得 4-氯-3-(3-硝基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯，为白色固体。(收率 911 mg, 78%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₁₇H₁₃ClN₂O₅S + H [(M+H)⁺]: 393.0307. 实验值: 393.0308.

中间体 68

3-(3-氨基-苯氧基甲基)-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



RO5134429-000 37304-92A M.W. 362.838 C₁₇H₁₅ClN₂O₃S

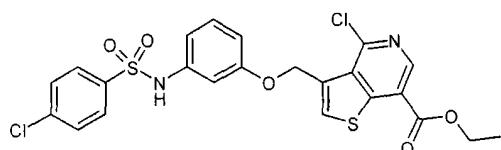
向 4-氯-3-(3-硝基-苯氧基甲基)-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (503.6 mg, 1.28 mmol) (来自中间体 67, 见上文) 在 THF (175 mL) 中的溶液加入 10% Pd/C (253 mg) (Aldrich), 将混合物在氢气气氛(40 psi)中搅拌 4 小时。滤去 Pd/C, 浓缩滤液, 获得粗产物, 其通过柱色谱法(己烷 / EtOAc, 80/20 至 50/50)纯化, 获得 3-(3-氨基-苯氧基甲基)-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯, 为白色固体。(收率 278 mg, 60%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₁₇H₁₅ClN₂O₃S + H [(M+H)⁺]: 363.0565. 实验值: 363.0565.

中间体 69

4-氯-3-[3-(4-氯-苯磺酰基氨基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙

酯



RO5134433-000 37304-94A M.W. 537.444 C₂₃H₁₈Cl₂N₂O₅S₂

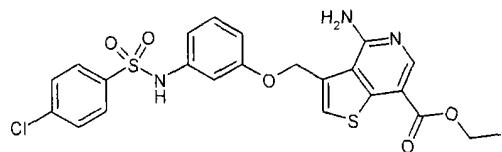
向 3-(3-氨基-苯氧基甲基)-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (96.9 mg, 0.267 mmol) (来自中间体 68, 见上文) 在 THF (3 mL) 中的溶液加入二异丙基乙胺 (78 mg, 0.603 mmol) 和然后加入 4-氯苯磺酰氯 (64.7 mg, 0.297 mmol) (Aldrich)。室温搅拌反应 30 分钟, 之后浓缩以去除溶剂。将残余物用 EtOAc (50 mL) 稀释, 用 1N NaOH 水溶液(10 mL)、盐水 (2 x 10 mL) 洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法(己烷 / EtOAc, 80/20 至 60/40)纯化, 获得 4-氯-3-[3-(4-氯-苯磺酰基氨基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯, 为白色固体。(收率 95.3 mg, 66%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₃H₁₈Cl₂N₂O₅S₂ + H [(M+H)⁺]: 537.0107. 实验值: 537.1015.

实施例 154

4-氨基-3-[3-(4-氯-苯磺酰基氨基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸

乙酯



RO5070056-000 37304-96A M.W. 518.014 C₂₃H₂₀ClN₃O₅S₂

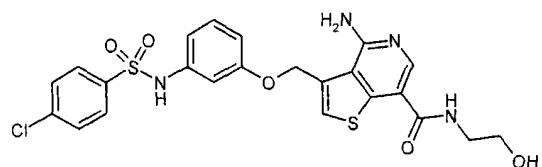
将氨气鼓泡进入 4-氯-3-[3-(4-氯-苯磺酰基氨基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (89.6 mg, 0.167 mmol) (来自中间体 69, 见上文) 在 2-丙醇(15 mL)中的溶液 20 分钟。在微波反应器中将混合物在密封容器中在 130 °C 加热 1.5 小时。浓缩反应混合物, 将残余物通过柱色谱法(CH₂Cl₂ / MeOH, 98/2)纯化而获得 4-氨基-3-[3-(4-氯-苯磺酰基氨基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯, 为白色固体。(收率 76.5 mg, 88.6%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₃H₂₀ClN₃O₅S₂ + H [(M+H)⁺]: 518.0606. 实验值: 518.0602.

实施例 155

4-氨基-3-[3-(4-氯-苯磺酰基氨基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸

(2-羟基-乙基)-酰胺



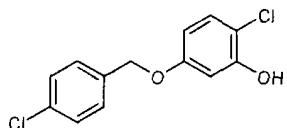
RO5070057-000 37304-97A M.W. 533.029 C₂₃H₂₁ClN₄O₅S₂

将 4-氨基-3-[3-(4-氯-苯磺酰基氨基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (54.4 mg, 0.105 mmol) (来自实施例 154, 见上文)在二甲亚砜 (1 mL)和乙醇胺 (3 mL) (Aldrich)中的悬浮液在 135 °C 在微波反应器中加热 2 小时。在冷却至室温后, 滤去沉淀, 用 MeOH 洗涤并干燥, 获得 3-[3-(4-氯-苯甲酰基氨基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)酰胺, 为白色固体。(收率 41.7 mg, 74.5%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₃H₂₁ClN₄O₅S₂ + H [(M+H)⁺]: 533.0715. 实验值: 533.0710.

中间体 70

2-氯-5-(4-氯-苄氧基)-苯酚

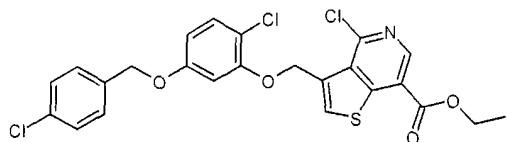


36721-167A M.W. 269.129 C₁₃H₁₀Cl₂O₂

将 4-氯间苯二酚(2.89 g, 20 mmol) (Aldrich), 氟化钾 (2.32 g, 40 mmol) (Aldrich)和 4-氯苄基氯 (4.83 g, 30 mmol) (Aldrich)在乙腈中的混合物在 90 °C 加热 24 小时。在冷却至室温, 将混合物在乙酸乙酯 (2 X 100 mL)和水 (2 X 100 mL)之间分配。将有机层用盐水 (100 mL)洗涤, 合并, 干燥(MgSO₄), 过滤并浓缩。将残余物通过快速色谱法(Biotage 40 L, 乙酸乙酯 - 己烷作为溶剂)纯化。没有获得好的纯化。将级分合并并浓缩。将残余物通过快速色谱法(Biotage 40L, 二氯甲烷 - 己烷 1:1 作为溶剂)再纯化, 以两批获得产物, 为白色晶体。(收率 1.93 g, 35.9%)。

中间体 71

4-氯-3-[2-氯-5-(4-氯-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯

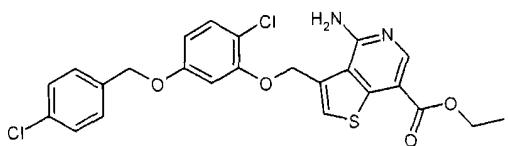


M.W. 522.838 C₂₄H₁₈Cl₃NO₄S

将碳酸铯(0.50 g, 1.53 mmol), 2-氯-5-(4-氯-苯氧基)-苯酚 (0.30 g, 1.12 mmol) (来自中间体70, 见上文)在四氢呋喃/ N,N-二甲基甲酰胺(5:2, 14 mL)中的悬浮液在 70 °C 加热 2 小时。加入 3-溴甲基-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.34 g, 1.02 mmol) (来自中间体 8, 见上文)。加热持续 1 天。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将水相用乙酸乙酯 (2X)萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤, 干燥(硫酸镁)并浓缩。残余物通过快速色谱法纯化, 用在己烷中的 20%乙酸乙酯洗脱而获得 4-氯-3-[2-氯-5-(4-氯-苯氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯。(收率 0.12 g, 23%)。

实施例 156

4-氨基-3-[2-氯-5-(4-氯-苯氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙
酯

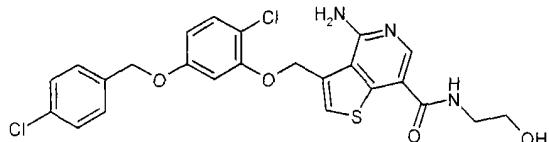


M.W. 503.408 C₂₄H₂₀Cl₂N₂O₄S

将氨气鼓泡进入 4-氯-3-[2-氯-5-(4-氯-苯氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.12 g, 0.23 mmol) (来自中间体 71, 见上文)在 2-丙醇(15 mL)中的溶液 20 分钟。将混合物在微波反应器中在 140 °C 加热 2 小时。在浓缩后, 残余物通过快速色谱法纯化, 用在二氯甲烷中的 2-5% 乙酸乙酯洗脱, 获得 4-氨基-3-[2-氯-5-(4-氯-苯氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯, 为白色粉末。(收率 0.10 g, 83%)。

实施例 157

4-氨基-3-[2-氯-5-(4-氯-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺



RO5092167-000 37009-215A M.W. 518.423 C₂₄H₂₁Cl₂N₃O₄S

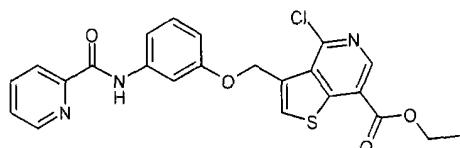
将 4-氨基-3-[2-氯-5-(4-氯-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.04 g, 0.08 mmol) (来自实施例 156, 见上文) 在二甲亚砜 (0.5 mL) 中的溶液用乙醇胺 (1.5 mL) 处理并在 160 °C 在微波反应器中加热 2 小时。过滤沉淀，用甲醇洗涤并干燥，获得 4-氨基-3-[2-氯-5-(4-氯-苄氧基)-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺，为白色粉末。(收率 20 mg, 49%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₄H₂₁Cl₂N₃O₄S + H [(M+H)⁺]: 518.0703. 实验值: 518.0706.

中间体 72

4-氯-3-{3-[(吡啶-2-羧基)-氨基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙

酯



RO5134444-000 37304-110A M.W. 467.935 C₂₃H₁₈ClN₃O₄S

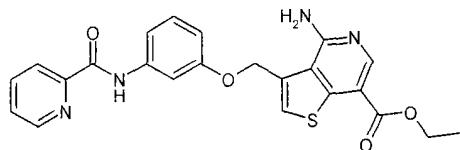
根据在以上中间体 69 中所述的类似方法，由 3-(3-氨基-苯氧基甲基)-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (来自中间体 68, 见上文) 和吡啶甲酰氯盐酸盐 (TCI-US) 制备 4-氯-3-{3-[(吡啶-2-羧基)-氨基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯，为灰白色固体。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₃H₁₈ClN₃O₄S + H [(M+H)⁺]: 468.0780. 实验值: 468.0779.

实施例 158

4-氨基-3-{3-[(吡啶-2-羧基)-氨基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸

乙酯



RO5092195-000 37304-111A M.W. 448.504 C₂₃H₂₀N₄O₄S

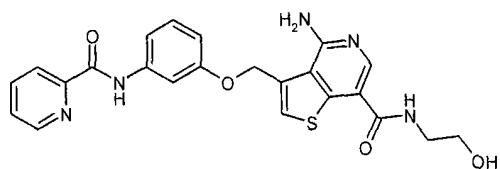
根据在以上实施例 154 中所述的类似方法，从 4-氯-3-{3-[(吡啶-2-羧基)-氨基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (来自中间体 72，见上文) 制备 4-氨基-3-{3-[(吡啶-2-羧基)-氨基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯，为灰白色固体。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₃H₂₀N₄O₄S + H [(M+H)⁺]: 449.1278. 实验值: 449.1279.

实施例 159

4-氨基-3-{3-[(吡啶-2-羧基)-氨基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸

(2-羟基-乙基)-酰胺



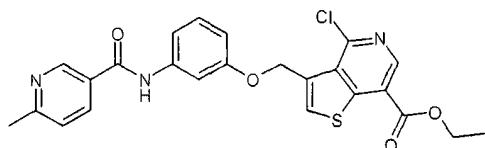
RO5092196-000 37304-112P M.W. 463.519 C₂₃H₂₁N₅O₄S

根据在以上实施例 155 中所述的类似方法，由 4-氨基-3-{3-[(吡啶-2-羧基)-氨基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (来自实施例 158，见上文) 制备 4-氨基-3-{3-[(吡啶-2-羧基)-氨基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺，为灰白色固体。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₃H₂₁N₅O₄S + H [(M+H)⁺]: 464.1387. 实验值: 464.1388.

中间体 73

4-氯-3-{3-[(6-甲基-吡啶-3-羧基)-氨基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2c]吡啶-7-羧酸乙酯

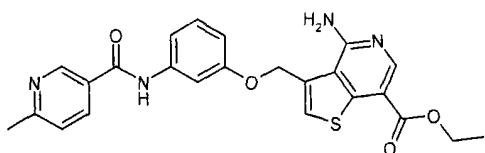


RO5137038-000 37304-124A M.W. 481.962 C₂₄H₂₀ClN₃O₄S

根据在以上中间体 69 中所述的类似方法,由 3-(3-氨基-苯氧基甲基)-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯(中间体 68,见上文)和 6-甲基-烟酰氯制备 4-氯-3-{3-[(6-甲基-吡啶-3-羧基)-氨基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2c]吡啶-7-羧酸乙酯,为灰白色固体,所述 6-甲基-烟酰氯由 6-甲基-烟酸(来自 Aldrich)和草酰氯(Aldrich)制备。

实施例 160

4-氨基-3-{3-[(6-甲基-吡啶-3-羧基)-氨基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2c]吡啶-7-羧酸乙酯



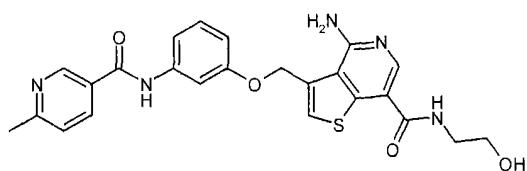
RO5092201-000 37304-126A M.W. 462.531 C₂₄H₂₂N₄O₄S

根据在以上实施例 154 中所述的类似方法,由 4-氯-3-{3-[(6-甲基-吡啶-3-羧基)-氨基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2c]吡啶-7-羧酸乙酯(来自中间体 73,见上文)制备 4-氨基-3-{3-[(6-甲基-吡啶-3-羧基)-氨基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2c]吡啶-7-羧酸乙酯,为灰白色固体。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₄H₂₂N₄O₄S + H [(M+H)⁺]: 463.1435. 实验值: 463.1430.

实施例 161

4-氨基-3-{3-[(6-甲基-吡啶-3-羰基)-氨基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺



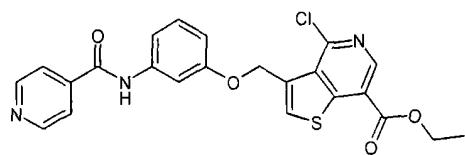
RO5092203-000 37304-127 M.W. 477.546 C₂₄H₂₃N₅O₄S

根据在以上实施例 155 中所述的类似方法, 由 4-氨基-3-{3-[(6-甲基-吡啶-3-羰基)-氨基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (来自实施例 160, 见上文) 制备 4-氨基-3-{3-[(6-甲基-吡啶-3-羰基)-氨基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺, 为灰白色固体。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₄H₂₃N₅O₄S + H [(M+H)⁺]: 478.1544. 实验值: 478.1538.

中间体 74

4-氯-3-{3-[(吡啶-4-羰基)-氨基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯



RO5134441-000 37304-107A M.W. 467.935 C₂₃H₁₈ClN₃O₄S

根据在以上中间体 69 中所述的类似方法, 由 3-(3-氨基-苯氧基甲基)-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (中间体 68, 见上文) 制备 4-氯-3-{3-[(吡

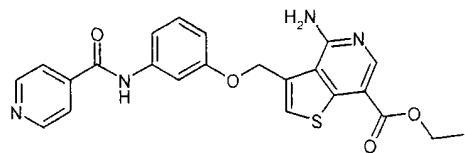
啶-4-羧基)-氨基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯, 为灰白色固体。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₃H₁₈ClN₃O₄S + H [(M+H)⁺]: 468.0780. 实验值: 468.0777.

实施例 162

4-氨基-3-{3-[(吡啶-4-羧基)-氨基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸

乙酯



RO5092660-000 37304-108A M.W. 448.504 C₂₃H₂₀N₄O₄S

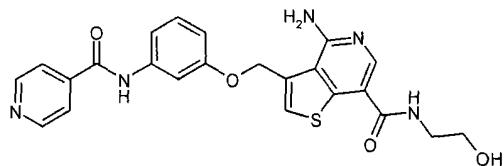
根据在以上实施例 154 中所述的类似方法, 由 4-氯-3-{3-[(吡啶-4-羧基)-氨基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (来自中间体 74, 见上文) 制备 4-氨基-3-{3-[(吡啶-4-羧基)-氨基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯, 为灰白色固体。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₃H₂₀N₄O₄S + H [(M+H)⁺]: 449.1278. 实验值: 449.1276.

实施例 163

4-氨基-3-{3-[(吡啶-4-羧基)-氨基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸

(2-羟基-乙基)-酰胺



RO5092667-000 37304-109A M.W. 463.519 C₂₃H₂₁N₅O₄S

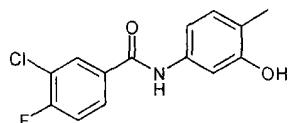
根据在以上实施例 155 中所述的类似方法, 由 4-氨基-3-{3-[(吡啶-4-

羰基)-氨基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (来自实施例 162, 见上文) 制备 4-氨基-3-{3-[(吡啶-4-羰基)-氨基]-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺, 为灰白色固体。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₃H₂₁N₅O₄S + H [(M+H)⁺]: 464.1387. 实验值: 464.1388.

中间体 75

3-氯-4-氟-N-(3-羟基-4-甲基-苯基)-苯甲酰胺



M.W. 279.701 C₁₄H₁₁ClFNO₂

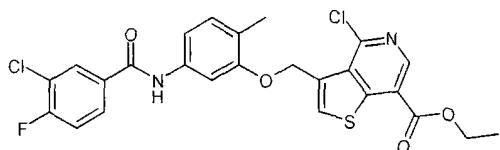
在磁力搅拌下和在冰水浴中冷却下将 3-氯-4-氟苯甲酰氯 (21.23 g, 110 mmol) (Avocado) 在四氢呋喃(50 mL)中的溶液滴加到 5-氨基-邻-甲酚 (6.16 g, 50 mmol) (Aldrich) 和三乙胺 (17.5 mL, 125 mmol) (Aldrich) 和 THF (50 mL) 的溶液中。当加入完成后, 使得混合物升温至室温并搅拌 16 小时。将反应混合物用水 (125 mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (125 mL) 稀释。在搅拌另外 30 分钟后, 收集沉淀, 获得粗制 3-氯-4-氟-苯甲酸 5-(3-氯-4-氟-苯甲酰基氨基)-2-甲基-苯酯, 为灰白色粉末。(收率 21.83 g, 101%)。

将 3-氯-4-氟-苯甲酸 5-(3-氯-4-氟-苯甲酰基氨基)-2-甲基-苯酯 (3.93 g, 9 mmol) 溶解在四氢呋喃(25 mL), 甲醇(50 mL) 和 1N 氢氧化钠水溶液 (9 mL, 9 mmol) 的混合物中。室温搅拌混合物 18 小时。减压浓缩混合物以去除大部分有机溶剂。将获得的悬浮液用水 (45 mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (5 mL) 稀释。在静置 30 分钟后, 收集沉淀和用水洗涤, 干燥, 获得粗制 3-氯-4-氟-N-(3-羟基-4-甲基-苯基)-苯甲酰胺, 为白色粉末。(收率 2.59 g, 103%)。

中间体 76

4-氯-3-[5-(3-氯-4-氟-苯甲酰基氨基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯

啶-7-羧酸乙酯



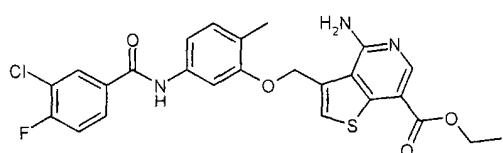
M.W. 533.410 C₂₅H₁₉Cl₂FN₂O₄S

将碳酸铯(0.73 g, 2.24 mmol), 3-氯-4-氟-N-(3-羟基-4-甲基-苯基)-苯甲酰胺(0.46 g, 1.64 mmol) (来自中间体 75, 见上文)在四氢呋喃/ N,N-二甲基甲酰胺(5:2, 21 mL)中的悬浮液在 70 °C 加热 3 小时。加入 3-溴甲基-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.50 g, 1.49 mmol) (来自中间体 8, 见上文)。加热持续 18 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将水相用乙酸乙酯 (1X) 萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤, 干燥(硫酸镁)并浓缩。将残余物用热二氯甲烷 / 乙酸乙酯洗涤并干燥, 获得 4-氯-3-[5-(3-氯-4-氟-苯甲酰基氨基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯。(收率 0.14 g, 18%)。

实施例 164

4-氨基-3-[5-(3-氯-4-氟-苯甲酰基氨基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]

吡啶-7-羧酸乙酯



RO5093562-000 37009-220A M.W. 513.979 C₂₅H₂₁ClFN₃O₄S

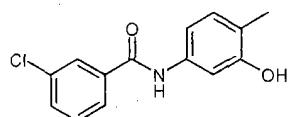
将氨气鼓泡进入 4-氯-3-[5-(3-氯-4-氟-苯甲酰基氨基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.14 g, 0.26 mmol) (来自中间体 76, 见上文)在 2-丙醇(15 mL)中的悬浮液 20 分钟。将混合物在微波反应器中在 140 °C 加热 2 小时。将反应混合物浓缩。将残余物用热甲醇洗涤, 过滤和干燥而获得 4-氨基-3-[5-(3-氯-4-氟-苯甲酰基氨基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噻

吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯，为白色粉末。(收率 0.09 g, 69%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₁ClFN₃O₄S + H [(M+H)⁺]: 514.0998. 实验值: 514.0995.

中间体 77

3-氯-N-(3-羟基-4-甲基-苯基)-苯甲酰胺

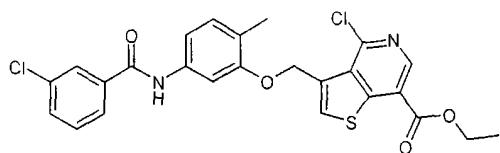


在磁力搅拌和在冰水浴中冷却下将 3-氯苯甲酰氯 (32.81 g, 187.5 mmol) (Aldrich)在四氢呋喃(50 mL)中的溶液滴加到 5-氨基-邻-甲酚 (9.24 g, 75 mmol) (Aldrich)和三乙胺 (31.43 mL, 225 mmol) (Aldrich)和 THF (150 mL)的溶液中。当加入完成后，使得混合物升温至室温，搅拌 16 小时。用水 (200 mL)和饱和碳酸氢钠水溶液 (200 mL)稀释反应混合物。再搅拌另外 30 分钟，收集沉淀而获得粗制 3-氯-苯甲酸 5-(3-氯-苯甲酰基氨基)-2-甲基-苯酯，为灰白色粉末。(收率 31.74 g, 106%)。

将粗制 3-氯-苯甲酸 5-(3-氯-苯甲酰基氨基)-2-甲基-苯酯 (11.42 g, 28.5 mmol)溶解在四氢呋喃(70 mL)、甲醇(140 mL)和 1N 氢氧化钠水溶液 (28.5 mL, 28.5 mmol)的混合物中。将混合物室温搅拌 18 小时。减压浓缩混合物以去除大部分有机溶剂。将获得的悬浮液用水 (90 mL)和饱和碳酸氢钠水溶液 (10 mL)稀释。在静置 30 分钟，收集沉淀，用水洗涤，干燥，获得 3-氯-N-(3-羟基-4-甲基-苯基)-苯甲酰胺，为灰白色粉末。(收率 6.06 g, 81.2%)。

中间体 78

4-氯-3-[5-(3-氯-苯甲酰基氨基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯

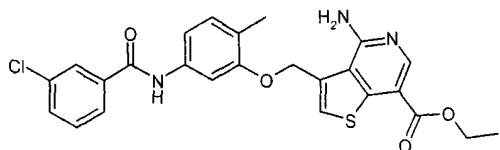


M.W. 515.419 C₂₅H₂₀Cl₂N₂O₄S

将碳酸铯(0.73 g, 2.24 mmol), 3-氯-N-(3-羟基-4-甲基-苯基)-苯甲酰胺(0.43 g, 1.64 mmol) (来自中间体 77, 见上文)在四氢呋喃/ N,N-二甲基甲酰胺(5:2, 21 mL)中的悬浮液在 70 °C 加热 3 小时。加入 3-溴甲基-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.50 g, 1.49 mmol) (来自中间体 8, 见上文)。加热持续 18 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将水相用乙酸乙酯 (IX) 萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤, 干燥(硫酸镁)并浓缩。将残余物用热二氯甲烷 / 乙酸乙酯洗涤, 干燥, 获得 4-氯-3-[5-(3-氯-苯甲酰基氨基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯。 (收率 0.35 g, 45%)。

实施例 165

4-氨基-3-[5-(3-氯-4-苯甲酰基氨基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶
-7-羧酸乙酯

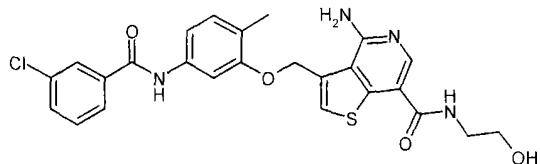


M.W. 495.989 C₂₅H₂₂ClN₃O₄S

将氨气鼓泡进入 4-氯-3-[5-(3-氯-4-苯甲酰基氨基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.10 g, 0.19 mmol) (来自中间体 78, 见上文)在 2-丙醇(15 mL)中的溶液 20 分钟。将混合物在微波反应器中在 140 °C 加热 2 小时。将反应混合物浓缩。将残余物用热甲醇洗涤, 过滤和干燥而获得 4-氨基-3-[5-(3-氯-苯甲酰基氨基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯, 为白色粉末。 (收率 0.04 g, 43%)。

实施例 166

4-氨基-3-[5-(3-氯-苯甲酰基氨基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶
-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺



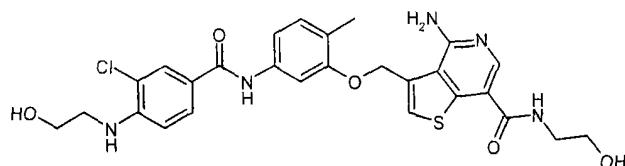
RO5093565-000 37009-222A M.W. 511.003 C₂₅H₂₃ClN₄O₄S

将 4-氨基-3-[5-(3-氯-苯甲酰基氨基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.04 g, 0.08 mmol) (来自实施例 165, 见上文) 在二甲亚砜 (0.5 mL) 中的溶液用乙醇胺 (1.5 mL) (Aldrich) 处理, 在 160 °C 在微波反应器中加热 2 小时。将反应混合物通过 C18 柱色谱法纯化, 用乙腈/水洗脱而获得 4-氨基-3-[5-(3-氯-苯甲酰基氨基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺, 为白色粉末。(收率 8.0 mg, 20%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₃ClN₄O₄S + H [(M+H)⁺]: 511.1202. 实验值: 511.1198.

实施例 167

4-氨基-3-{5-[3-氯-4-(2-羟基-乙基氨基)-苯甲酰基氨基]-2-甲基-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺



RO5093566-000 37009-223A M.W. 570.072 C₂₇H₂₈ClN₅O₅S

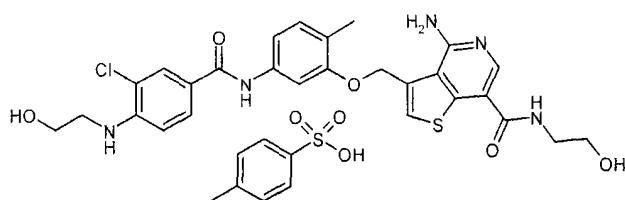
将 4-氨基-3-[5-(3-氯-4-氟-苯甲酰基氨基)-2-甲基-苯氧基甲基]-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.05 g, 0.10 mmol) (来自实施例 164, 见上文) 在二甲亚砜 (0.5 mL) 中的溶液用乙醇胺 (1.5 mL) (Aldrich) 处理并且在 160 °C 在微波反应器中加热 2 小时。反应混合物通过 C18 柱色谱法纯化, 用乙腈

/水洗脱而获得 4-氨基-3-{5-[3-氯-4-(2-羟基-乙基氨基)-苯甲酰基氨基]-2-甲基-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺，为白色粉末。(收率 37.0 mg, 67%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₇H₂₈ClN₅O₅S + H [(M+H)⁺]: 570.1573. 实验值: 570.1566.

实施例 167a

4-氨基-3-{5-[3-氯-4-(2-羟基-乙基氨基)-苯甲酰基氨基]-2-甲基-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺 甲苯-4-磺酸盐



RO5093566-001 37976-056A M.W. 570.072+172.204

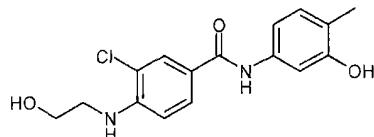
C₂₇H₂₈ClN₅O₅S•C₇H₈O₃S

向 4-氨基-3-{5-[3-氯-4-(2-羟基-乙基氨基)-苯甲酰基氨基]-2-甲基-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺(51.6 mg, 0.09 mmol)(来自实施例 167, 见上文)在甲醇(6 mL)中的溶液用甲苯-4-磺酸水合物(18.9 mg, 0.10 mmol) (Aldrich)处理，在 40 °C 加热 30 分钟。浓缩溶液。将残余物用二乙醚洗涤，溶解在水中并冻干而获得 4-氨基-3-{5-[3-氯-4-(2-羟基-乙基氨基)-苯甲酰基氨基]-2-甲基-苯氧基-甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(2-羟基-乙基)-酰胺，甲苯-4-磺酸盐。(收率 56.0 mg, 86%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₇H₂₈ClN₅O₅S + H [(M+H)⁺]: 570.1573. 实验值: 570.1567.

中间体 79

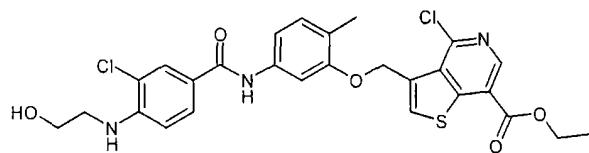
3-氯-4-(2-羟基-乙基氨基)-N-(3-羟基-4-甲基-苯基)-苯甲酰胺



M.W. 320.778 $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3$

将 3-氯-4-氟-N-(3-羟基-4-甲基-苯基)-苯甲酰胺(1.0 g, 3.58 mmol) (来自中间体 75, 见上文)在二甲亚砜 (5.0 mL)中的溶液用乙醇胺 (10.0 mL) (Aldrich)处理并且在 140 °C 在微波反应器中加热 50 分钟。将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。将水相用 2N 盐酸酸化。过滤沉淀，用水洗涤并干燥。将水相用乙酸乙酯 (2X)萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤，干燥(硫酸镁)并浓缩。合并两个固体样品并干燥，获得 3-氯-4-(2-羟基-乙基氨基)-N-(3-羟基-4-甲基-苯基)-苯甲酰胺。(收率 1.13 g, 98%)。

中间体 80

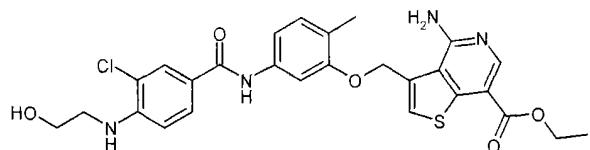


M.W. 574.487 $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$

将碳酸钾(0.56 g, 4.05 mmol), 3-氯-4-(2-羟基-乙基氨基)-N-(3-羟基-4-甲基-苯基)-苯甲酰胺(1.13 g, 4.30 mmol) (来自中间体 79, 见上文)在 N,N-二甲基甲酰胺(15 mL)中的悬浮液室温搅拌 10 分钟。加入 3-溴甲基-4-氯-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (1.44 g, 4.30 mmol) (来自中间体 8, 见上文)。持续搅拌 18 小时。将反应混合物在二氯甲烷和水之间分配。过滤沉淀，用水洗涤并干燥。将水相用二氯甲烷 (2X)萃取。合并的有机相用水和盐水洗涤，干燥(硫酸镁)并浓缩。残余物通过快速色谱法纯化，用己烷中的 40 -100% 乙酸乙酯洗脱，获得第二部分的产物。将合并的固体干燥，获得 4-氯-3-{5-[3-氯-4-(2-羟基-乙基氨基)-苯甲酰基氨基]-2-甲基-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯。(收率 1.68 g, 83%)。

实施例 168

4-氨基-3-{5-[3-氯-4-(2-羟基-乙基氨基)-苯甲酰基氨基]-2-甲基-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯

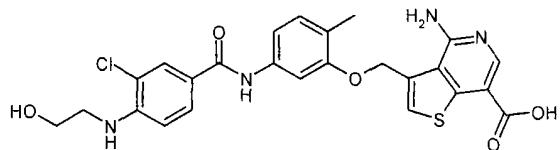


M.W. 555.057 C₂₇H₂₇ClN₄O₅S

将氨气鼓泡进入 4-氯-3-{5-[3-氯-4-(2-羟基-乙基氨基)-苯甲酰基氨基]-2-甲基-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.96 g, 1.67 mmol) (来自中间体 80, 见上文)在 2-丙醇(70 mL)中的溶液 20 分钟。将混合物在微波反应器中在 140 °C 加热 2 小时。将反应混合物浓缩。将残余物用热甲醇洗涤, 过滤和干燥而获得 4-氨基-3-{5-[3-氯-4-(2-羟基-乙基氨基)-苯甲酰基氨基]-2-甲基-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯。(收率 0.83 g, 89%)。

中间体 81

4-氨基-3-{5-[3-氯-4-(2-羟基-乙基氨基)-苯甲酰基氨基]-2-甲基-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸



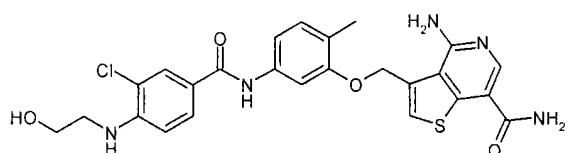
M.W. 527.003 C₂₅H₂₃ClN₄O₅S

将氢氧化钠水溶液(2N, 11.0 mL, 5.5 mmol)加入 4-氨基-3-{5-[3-氯-4-(2-羟基-乙基氨基)-苯甲酰基氨基]-2-甲基-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸乙酯 (0.83 g, 1.50 mmol) (来自实施例 168, 见上文)在四氢呋喃/ 甲醇 (3:1, 28 mL)中的溶液中, 将混合物在 50 °C 加热 18 小时。将反应混合物浓缩并与甲苯共沸。然后将固体悬浮在水中, 用盐酸 (2N) 处理。在搅拌 30 分钟后, 收集固体, 用水洗涤, 干燥, 获得 4-氨基-3-{5-[3-氯-4-(2-羟基

-乙基氨基)-苯甲酰基氨基]-2-甲基-苯氧基-甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸，为白色粉末。(收率 0.90 g, 95%)。

实施例 169

4-氨基-3-{5-[3-氯-4-(2-羟基-乙基氨基)-苯甲酰基氨基]-2-甲基-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸酰胺



RO5132722-000 37976-045B M.W. 526.018 C₂₅H₂₄ClN₅O₄S

向 4-氨基-3-{5-[3-氯-4-(2-羟基-乙基氨基)-苯甲酰基氨基]-2-甲基-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸(0.30 g, 0.57 mmol) (来自中间体 81, 见上文), HBTU (0.27 g, 0.71 mmol) (Advanced ChemTech)和二异丙基乙胺(0.024 mL, 1.43 mmol) (Aldrich)在 N,N-二甲基甲酰胺(15 mL)中的混合物加入氯化铵粉末(39.0 mg, 0.73 mmol)。将混合物室温搅拌 1 天，然后浓缩。将残余物通过 C18 柱色谱法纯化，用乙腈/水洗脱而获得作为粉末的 4-氨基-3-{5-[3-氯-4-(2-羟基-乙基氨基)-苯甲酰基氨基]-2-甲基-苯氧基甲基}-噻吩并[3,2-c]吡啶-7-羧酸酰胺。(收率 0.17 g, 57%)。

HRMS (ES⁺) *m/z* 理论值 C₂₅H₂₄ClN₅O₄S + H [(M+H)⁺]: 526.1311. 实验值: 526.1306.

实施例 170

体外激酶测定

使用 HTRF 测定，以 6H-MEK 为底物 (剂量反应)，用 c-Raf 测定体外酶活性。

测定原理:

该测定使用 6H-MEK 作为底物。在 c-Raf 磷酸化后，用兔抗-磷酸-MEK1/2、Eu-标记的抗-兔和 APC-标记的抗-6H 抗体检测磷酸化的 6H-MEK。

试剂和仪器:

c-Raf 酶是具有 EE-标记的、克隆的人 c-Raf 并被磷酸化(在杆状病毒 Hi5 细胞中与 v-src-FLAG 共表达)并贮存在-15 °C。将野生型全长 6H-MEK 用作底物，4.94 mg / mL (154.4 μM, 假定 MW 为 32 kD)并贮存在-15 °C。

将下列抗体用于检测步骤: 兔α-P-(Ser 217/221)-MEK-1/2 Ab (来自 Cell Signaling, 目录号 9121S, Lot 4); Eu-α-兔 IgG (来自 Wallac, 目录号 AD0083, 批号 107557, 标记日期 06/21/02, 8 Eu/蛋白, 580 μg/mL, 3.63 μM); α-6H-SureLight-APC (来自 Martek, 目录号 AD0059H, 批号 E011AB01, 3.15 μM)。

用来自 PerkinElmer 的 Envision 来读取测定, HTRF 读取模式, 412 镜像。

用 Costar 384 全黑板进行测定, 120 μL (目录号 3710)。

将测试化合物分配在 Weidman 384 聚丙烯板(REMP)中。

测定步骤:

制备激酶测定缓冲液(KAB): 50 mM HEPES (HyClone) pH7, 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 0.1 mM Na₃V₂O₄, 和 0.2 mg / mL BSA.

在 KAB 中制备 6H-MEK (150 nM)。加 40 μL /孔至 Weidman 平板。

在 KAB 中制备 ATP (66 μM)。

在 KAB 中制备 c-Raf (60 nM)。加 25 μL /孔至 Weidman 平板。

在 DMSO 中稀释化合物至 2.4 mM。在 DMSO 中进行 10-点 3x 稀释。取出 2.5 μL/孔的 DMSO 溶液并加至 27.5 μL /孔的(3)中的 ATP 溶液。

将 12 μL /孔 6H-MEK 加至 Cybiwell 上的测定平板, 接着加入 6 μL /孔的(5)中的溶液和 6 μL /孔的(4)中的溶液, 在 MEK 磷酸化期间 DMSO 浓度为 2.1%。

在 37 °C 温育 30 分钟。

在 AB1 (50 mM HEPES pH7, 0.2 mg / mL BSA, 和 53 mM EDTA) 中制备 兔 α -P-(Ser 217/221)-MEK-1/2 Ab (1:225, 来自贮液)。

为了终止反应, 加 6 μ L /孔的(8)的溶液到测定平板中并在 37 °C 温育 30 分钟。

在 AB2 (50 mM HEPES pH7 和 0.2 mg / mL BSA)中制备 Eu- α -兔 IgG (9 nM) 和 α -6H-SureLight-APC (120 nM)。

将 6 μ L /孔的来自(10)的溶液加入测定平板。

为了测定光谱串话干扰(cross talk)因子, 根据步骤(6)至(9)制备 2 个样品。

对于空白样品, 加入 6 μ L /孔的 AB2。对于串话干扰因子样品, 加入 6 μ L /孔的 Eu-抗兔 IgG (9 nM)。

在 37 °C 温育 1 小时。

在 Envision 上在 615 nm 和 665 nm 读取 HTRF 信号。在光谱串话干扰校正后将 HTRF 信号归一化。

本发明的化合物在上述测定中显示 0.001 至 50 μ M 的 C-Raf IC₅₀ 值。代表性的 IC₅₀ 值有, 例如:

实施例 2	0.836 μ M
实施例 7	0.022 μ M
实施例 18	0.324 μ M
实施例 14	2.016 μ M

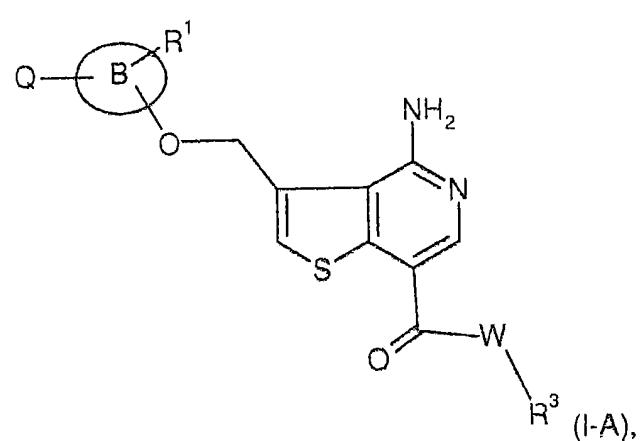


图 1