



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1946395 B

(45) 授权公告日 2014. 04. 02

(21) 申请号 200580005922. 0

*A61P 25/28* (2006. 01)

(22) 申请日 2005. 02. 02

*A61P 17/06* (2006. 01)

(30) 优先权数据

*A61P 19/02* (2006. 01)

60/541, 452 2004. 02. 03 US

*A61P 9/10* (2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2006. 08. 24

WO 2004007504 A, 2004. 01. 22, 说明书和权利要求书.

(86) PCT国际申请的申请数据

WO 2004007504 A, 2004. 01. 22, 说明书 49

PCT/EP2005/001021 2005. 02. 02

页, 权利要求书.

(87) PCT国际申请的公布数据

审查员 张婷

W02005/074922 EN 2005. 08. 18

(73) 专利权人 内尔维阿诺医学科学有限公司

地址 意大利内尔维阿诺

(72) 发明人 D·凡切利 S·宾迪 M·瓦拉西

P·维亚内洛 S·维奥特利奥

D·泰塞伊

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 李华英

(51) Int. Cl.

*A61K 31/4162* (2006. 01)

*A61P 35/00* (2006. 01)

*A61P 31/12* (2006. 01)

权利要求书15页 说明书30页

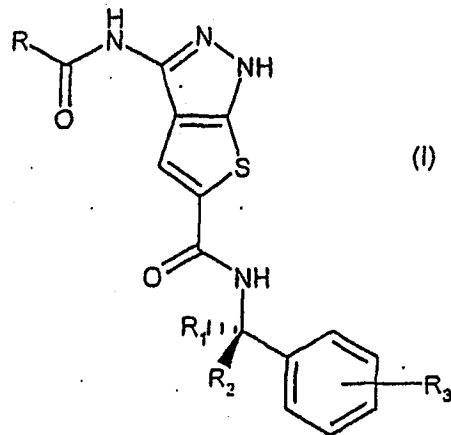
(54) 发明名称

用作激酶抑制剂的 1H- 噻吩并 [2, 3-c] 吡唑  
衍生物

(57) 摘要

公开了如说明书中所定义的式 (I) 的噻吩并  
[2, 3-c] 吡唑衍生物及其药学可接受的盐, 它们的  
制备方法及其含它们的药物组合物; 本发明的化  
合物可用于治疗、治疗与蛋白激酶活性无节制有  
关的疾病, 像癌症。

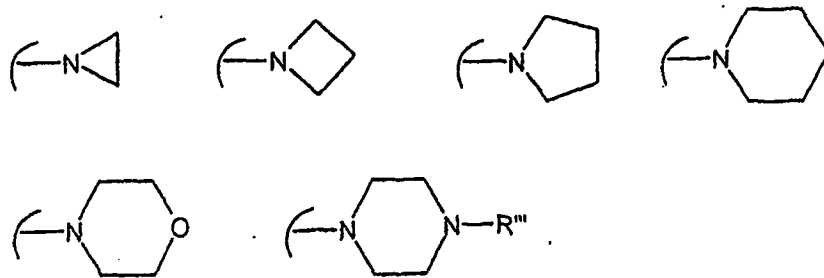
1. 式 (I) 化合物或其旋光异构体、互变异构体或其药学可接受的盐在制备用于治疗哺乳动物结肠癌的药物中的用途：



其中

R 是任选取代的芳基或杂芳基；

$R_1$  和  $R_2$  代表, 相同或不同且彼此独立的, 氢原子、直链或支链  $C_1-C_3$  烷基或基团  $-CONH_2$  或  $-CH_2NR'$   $R''$  或, 与和其键合的碳原子一起,  $R_1$  和  $R_2$  可形成  $C_3-C_6$  环烷基；条件是  $R_1$  和  $R_2$  中至少一个不是氢原子； $R'$  和  $R''$  代表, 相同或不同且彼此独立的, 氢原子或直链或支链  $C_1-C_3$  烷基或, 与和它们键合的氮原子一起,  $R'$  和  $R''$  形成下式的杂环



其中  $R'''$  是氢原子或直链或支链  $C_1-C_3$  烷基；

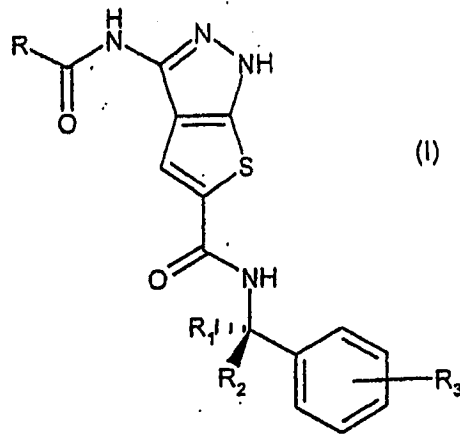
$R_3$  是氢或卤素原子或选自羟基、氰基、直链或支链  $C_1-C_3$  烷基或  $C_1-C_3$  烷氧基的基团。

2. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中所述药物与放疗或化疗以及至少一种细胞抑制或细胞毒性剂一起施用于有需要的哺乳动物。

3. 根据权利要求 1 所述的用途, 其中需要其的哺乳动物是人。

4. 一种用于抑制 Aurora 2 激酶活性的方法, 其包括使所述激酶与有效量的权利要求 1 限定的化合物接触, 其条件是不包括治疗人或动物体的疾病的方法。

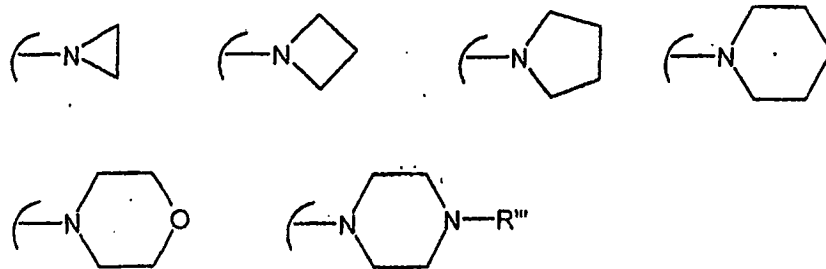
5. 式 (I) 的化合物或其旋光异构体、互变异构体或其药学可接受的盐



其中

R 是任选取代的芳基或杂芳基；

$R_1$  和  $R_2$  代表, 相同或不同且彼此独立的, 氢原子、直链或支链  $C_1-C_3$  烷基或基团  $-CONH_2$  或  $-CH_2NR'$   $R''$  或, 与和它们键合的碳原子一起,  $R_1$  和  $R_2$  可形成  $C_3-C_6$  环烷基; 条件是  $R_1$  和  $R_2$  中至少一个不是氢原子;  $R'$  和  $R''$  代表, 相同或不同且彼此独立的, 氢原子或直链或支链  $C_1-C_3$  烷基或, 与和它们键合的氮原子一起,  $R'$  和  $R''$  形成下式的杂环



其中  $R'''$  是氢原子或直链或支链  $C_1-C_3$  烷基；

$R_3$  是氢或卤素原子或选自羟基、氰基、直链或支链  $C_1-C_3$  烷基或  $C_1-C_3$  烷氧基的基团。

6. 根据权利要求 5 所述的式 (I) 的化合物, 其中 R 是基团, 任选被进一步取代, 选自噻吩基、呋喃基、吡咯基和苯基。

7. 根据权利要求 6 所述的式 (I) 的化合物, 其中 R 是噻吩基、呋喃基、吡咯基、N-甲基-吡咯基、苯基和被卤素原子、杂环、杂环氧基或杂环烷基取代的苯基。

8. 根据权利要求 7 所述的式 (I) 的化合物, 其中 R 选自 2-噻吩基、2-呋喃基、1-甲基-吡咯基-2-基、苯基、4-氟苯基、4-(1-甲基-哌啶基-4-基氧基) 苯基、4-(1-甲基-哌嗪基-4-基) 苯基、4-(1-甲基-哌嗪基-4-基-甲基) 苯基、4-(吡咯烷-1-基) 甲基-苯基、4-(哌啶-1-基) 甲基-苯基、4-(1-甲基-哌嗪-4-基) 甲基-苯基、4-(吗啉代-1-基) 甲基-苯基、4-(烷氨基) 甲基-苯基、4-(二烷氨基) 甲基-苯基或 4-(吗啉代-4-基) 苯基。

9. 根据权利要求 5 所述的式 (I) 的化合物, 其中  $R_1$  和  $R_2$  中的一个为氢原子或甲基且  $R_1$  和  $R_2$  中剩下的那一个是甲基、乙基或基团  $-CH_2NR'$   $R''$ , 其中  $R'$  和  $R''$  是如权利要求 5 所给出的。

10. 根据权利要求 5 所述的式 (I) 的化合物, 其中  $R_1$  和  $R_2$  与和它们相连的碳原子一起形成  $C_3-C_6$  环烷基。

11. 根据权利要求 10 所述的式 (I) 的化合物, 其中  $R_1$  和  $R_2$  与和它们相连的碳原子一

起形成环丙基或环戊基。

12. 式 (I) 的化合物, 其中 R、R<sub>1</sub> 和 R<sub>2</sub> 是如权利要求 5 中所定义的且 R<sub>3</sub> 代表氢、氟或氯原子、或选自羟基、甲氧基或氰基的基团。

13. 根据权利要求 5 所述的式 (I) 的化合物, 其中 R 在其任意的自由位置上任选被 1-6 个选自下列的基团取代: 卤素、硝基、羧基、氰基、烷基、多氟化烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基; 芳基、杂环基、烷基-杂环基、杂环基-烷基、氨基-烷基、氨基以及烷氨基、二烷氨基、芳氨基、二芳氨基、脒基、烷脒基或芳脒基; 羰氨基以及甲酰氨基、烷基羰氨基、烯基羰氨基、芳基羰氨基、烷氧基羰氨基; 羟基以及烷氧基、多氟化烷氧基、芳氧基、杂环氧基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、环烯氧基或亚烷基氨基氧基; 羰基以及烷羰基、芳羰基、烷氧羰基、芳氧羰基、环烷氧羰基、氨基羰基、烷氨基羰基、二烷氨基羰基; 烷基硫代、芳基硫代、烷基磺酰基、芳基磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、芳基磺酰氧基、氨基磺酰基、烷氨基磺酰基或二烷氨基磺酰基。

14. 根据权利要求 5 所述的式 (I) 的化合物, 任选其药学可接受盐的形式, 选自:

1) N-(1-甲基-1-苯乙基)-3-[(4-吗啉-4-基苯甲酰基)氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-甲酰胺;

2) 3-[(4-吗啉-4-基苯甲酰基)氨基]-N-(1-苯基环丙基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-甲酰胺;

3) N-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙基]-3-[(4-吗啉-4-基苯甲酰基)氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-甲酰胺;

4) 3-[(4-吗啉-4-基苯甲酰基)氨基]-N-[(1R)-1-苯丙基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-甲酰胺;

5) 3-[(4-吗啉-4-基苯甲酰基)氨基]-N-[(1S)-1-苯基-2-吡咯烷-1-基乙基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-甲酰胺;

6) 3-[(4-吗啉-4-基苯甲酰基)氨基]-N-[(1S)-2-吗啉-4-基-1-苯乙基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-甲酰胺;

7) 3-[(4-氟苯甲酰基)氨基]-N-(1-苯基环丙基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-甲酰胺;

8) 3-[(4-氟苯甲酰基)氨基]-N-(1-甲基-1-苯乙基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-甲酰胺;

9) 3-[(4-氟苯甲酰基)氨基]-N-[(1R)-1-苯丙基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-甲酰胺;

10) 3-[(4-氟苯甲酰基)氨基]-N-[(1S)-1-苯基-2-吡咯烷-1-基乙基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-甲酰胺;

11) 3-[(4-氟苯甲酰基)氨基]-N-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-甲酰胺;

12) 3-[(4-氟苯甲酰基)氨基]-N-[(1S)-2-吗啉-4-基-1-苯乙基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-甲酰胺;

13) N-(1-乙基-1-苯丙基)-3-[(4-氟苯甲酰基)氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-甲酰胺;

14) 3-[(4-氟苯甲酰基)氨基]-N-(1-苯基环戊基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-甲酰胺;

15) N-[(1S)-2-吗啉-4-基-1-苯乙基]-3-[(噻吩-2-基羰基)氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-甲酰胺;

16) N-(1-甲基-1-苯乙基)-3-[(噻吩-2-基羰基)氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-甲酰胺;

17) N-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙基]-3-[(噻吩-2-基羰基)氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-甲酰胺;

18) N-(1-苯基环丙基)-3-[(噻吩-2-基羰基)氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-甲酰胺;

19) N-[(1S)-1-苯基-2-吡咯烷-1-基乙基]-3-[(噻吩-2-基羰基)氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-甲酰胺;

20) N-[(1R)-1-苯丙基]-3-[(噻吩-2-基羰基)氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-甲酰胺;

21) N-(1-甲基-1-苯乙基)-3-[(1-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-甲酰胺;

22) 3-[(1-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-N-(1-苯基环丙基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-甲酰胺;

23) 3-(2-呋喃甲酰氨基)-N-(1-苯基环丙基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-甲酰胺;

24) 3-(2-呋喃甲酰氨基)-N-(1-甲基-1-苯乙基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-甲酰胺;

25) N-(1-甲基-1-苯乙基)-3-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)氧]苯甲酰基}氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-甲酰胺;

26) 3-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)氧]苯甲酰基}氨基)-N-(1-苯基环丙基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-甲酰胺;

27) N-(1-甲基-1-苯乙基)-3-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯甲酰基}氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-甲酰胺;

28) 3-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯甲酰基}氨基)-N-(1-苯基环丙基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-甲酰胺;

29) N-(1-甲基-1-苯乙基)-3-({4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基}氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-甲酰胺;

30) 3-({4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基}氨基)-N-[(1R)-1-苯丙基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-甲酰胺;

31) 3-({4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基}氨基)-N-[(1S)-2-吗啉-4-基-1-苯乙基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-甲酰胺;

32) 3-({4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基}氨基)-N-[(1S)-1-苯基-2-吡咯烷-1-基乙基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-甲酰胺;

33) N-(1-乙基-1-苯丙基)-3-({4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基}氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-甲酰胺;

34) 3-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基]氨基)-N-(1-苯基环戊基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-甲酰胺;

35) 3-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基]氨基)-N-(1-苯基环丙基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-甲酰胺;

36) 3-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基]氨基)-N-[(1R)-1-苯乙基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-甲酰胺;

37) 3-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺;

38) 3-(4-吗啉-4-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺;

39) 3-(4-哌啶-1-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺;

40) 3-[4-(异丙基氨基-甲基)-苯甲酰基氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺;

41) 3-[4-(1,1-二氧化-1-硫代吗啉-4-基甲基)-苯甲酰基氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺;

42) 3-(4-吗啉-4-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(3-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;

43) 3-(4-吗啉-4-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(2-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;

44) 3-(4-吗啉-4-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(4-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;

45) 4-{4-[5-(1-甲基-1-苯基-乙基氨基甲酰基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-3-基氨基甲酰基]-苄基}-哌嗪-1-羧酸叔-丁酯;

46) 3-[4-(4-氟-哌啶-1-基甲基)-苯甲酰基氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺;

47) 3-(4-哌嗪-1-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺;

48) 3-(4-咪唑-1-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺;

49) 3-(4-噻唑烷-3-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺;

50) 3-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(3-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;

51) 3-(4-哌啶-1-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(3-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;

52) 3-(4-哌啶-1-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(2-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;

53) 3-(4-氮杂环丁烷-1-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸

(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺；

54) 3-(4-氮杂环丁烷-1-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(2-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺；

55) 3-(4-氮杂环丁烷-1-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(3-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺；

56) 3-(4-氮杂环丁烷-1-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(4-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺；

57) 3-[4-(4-叔-丁基-哌嗪-1-基甲基)-苯甲酰基氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺；

58) 3-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(4-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺；

59) 3-(4-哌啶-1-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(4-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺；

60) 3-苯基乙酰基氨基-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺；

61) 3-(4-二甲基氨基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺；

62) 3-(4-环丙基氨基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺；

63) 3-(4-环丁基氨基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺；

64) 3-{4-[(异丙基-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酰基氨基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺；

65) 3-(4-环戊基氨基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺；

66) 3-{4-[(二异丙基氨基)-甲基]-苯甲酰基氨基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺；

67) 3-(4-氨基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺；

68) 3-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(2-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺；

69) 3-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(2-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺；

70) 3-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(3-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺；

71) 3-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(4-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺；

72) 3-(4-哌啶-1-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(4-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺；

73) 3-(4-哌啶-1-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羧酸 [1-(3-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;

74) 3-(4-哌啶-1-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羧酸 [1-(2-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;

75) 3-(4-氮杂环丁烷-1-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羧酸 [1-(2-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;

76) 3-(4-氮杂环丁烷-1-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羧酸 [1-(3-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;

77) 3-(4-氮杂环丁烷-1-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羧酸 [1-(4-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;

78) 3-(4-吗啉-4-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羧酸 [1-(4-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;

79) 3-(4-吗啉-4-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羧酸 [1-(3-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;

80) 3-(4-吗啉-4-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羧酸 [1-(2-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;

81) 3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲酰基氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羧酸 [1-甲基-1-(2-甲氧基-苯基)-乙基]-酰胺;

82) 3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲酰基氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羧酸 [1-甲基-1-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-酰胺;

83) 3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲酰基氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羧酸 [1-甲基-1-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-酰胺;

84) 3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲酰基氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羧酸 [1-甲基-1-(2-氟-苯基)-乙基]-酰胺;

85) 3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲酰基氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羧酸 [1-甲基-1-(3-氟-苯基)-乙基]-酰胺;

86) 3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲酰基氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羧酸 [1-甲基-1-(4-氟-苯基)-乙基]-酰胺;

87) 3-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)氧]苯甲酰基}氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羧酸 [1-甲基-1-(2-氟-苯基)-乙基]-酰胺;

88) 3-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)氧]苯甲酰基}氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羧酸 [1-甲基-1-(3-氟-苯基)-乙基]-酰胺;

89) 3-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)氧]苯甲酰基}氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羧酸 [1-甲基-1-(4-氟-苯基)-乙基]-酰胺;

90) 3-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)氧]苯甲酰基}氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羧酸 [1-甲基-1-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-酰胺;

91) 3-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)氧]苯甲酰基}氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羧酸 [1-甲基-1-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-酰胺;

92) 3-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)氧]苯甲酰基}氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡



唑-5-羧酸 [1-甲基-1-(2-甲氧基-苯基)-乙基]-酰胺；

93) 3-(4-环丙基氨基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并 [2,3-c] 吡唑-5-羧酸 1-(2-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺；

94) 3-(4-环丙基氨基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并 [2,3-c] 吡唑-5-羧酸 1-(2-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺；

95) 3-[4-(异丙基氨基-甲基)-苯甲酰基氨基]-1H-噻吩并 [2,3-c] 吡唑-5-羧酸 1-(2-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺；

96) 3-[4-(异丙基氨基-甲基)-苯甲酰基氨基]-1H-噻吩并 [2,3-c] 吡唑-5-羧酸 1-(2-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺；

97) 3-(4-氮杂环庚烷-1-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并 [2,3-c] 吡唑-5-羧酸 (1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺；

98) 3-(4-氮杂环庚烷-1-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并 [2,3-c] 吡唑-5-羧酸 [1-(2-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺；

99) 3-(4-吡唑-1-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并 [2,3-c] 吡唑-5-羧酸 (1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺；

100) 3-(4-甲氧基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并 [2,3-c] 吡唑-5-羧酸 (1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺；

101) 3-(3-甲氧基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并 [2,3-c] 吡唑-5-羧酸 (1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺；

102) 3-(2-甲氧基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并 [2,3-c] 吡唑-5-羧酸 (1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺；

103) 3-(3-吗啉-4-基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并 [2,3-c] 吡唑-5-羧酸 (1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺；

104) 3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲酰基氨基]-1H-噻吩并 [2,3-c] 吡唑-5-羧酸 (1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺；

105) 3-(4-二甲基氨基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并 [2,3-c] 吡唑-5-羧酸 (1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺；

106) 3-[(呋喃-3-羰基)-氨基]-1H-噻吩并 [2,3-c] 吡唑-5-羧酸 (1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺；

107) 3-[(噻吩-3-羰基)-氨基]-1H-噻吩并 [2,3-c] 吡唑-5-羧酸 (1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺；

108) 3-[(1-甲基-1H-吡咯-3-羰基)-氨基]-1H-噻吩并 [2,3-c] 吡唑-5-羧酸 (1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺；

109) 3-[(1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-氨基]-1H-噻吩并 [2,3-c] 吡唑-5-羧酸 (1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺；

110) 3-[(1-甲基-1H-吡唑-5-羰基)-氨基]-1H-噻吩并 [2,3-c] 吡唑-5-羧酸 (1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺；

111) 3-[(吡啶-2-羰基)-氨基]-1H-噻吩并 [2,3-c] 吡唑-5-羧酸 (1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺；

112) 3-[(吡啶-3-羰基)-氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺;

113) 3-[(吡啶-4-羰基)-氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺;

114) 3-(4-氯-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺;

115)-(4-苯氧基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺;

116) 3-(4-吗啉-4-基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羧酸[1-(2-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;

117) 3-(4-吗啉-4-基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羧酸[1-(4-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;

118) 3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲酰基氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羧酸[1-(2-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;

119) 3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲酰基氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羧酸[1-(3-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;

120) 3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲酰基氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羧酸[1-(4-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;

121) 3-[(噻吩-2-羰基)-氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羧酸(1-乙基-1-苯基-丙基)-酰胺;

122) 3-[(噻吩-2-羰基)-氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羧酸(1-苯基-环戊基)-酰胺;

123) 3-[(噻吩-2-羰基)-氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羧酸[1-(2-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;

124) 3-[(噻吩-2-羰基)-氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羧酸[1-(3-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;

125) 3-(4-三氟甲氧基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羧酸((S)-2-吗啉-4-基-1-苯基-乙基)-酰胺;

126) 3-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯甲酰基氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羧酸[1-(2-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;

127) 3-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯甲酰基氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺;

128) 3-(4-氟-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羧酸((S)-1-苯基-2-哌啶-1-基-乙基)-酰胺;

129) 3-(4-吗啉-4-基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羧酸(1-乙基-1-苯基-丙基)-酰胺;

130) 3-[(噻吩-2-羰基)-氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羧酸((S)-1-苯基-2-哌啶-1-基-乙基)-酰胺;

131) 3-(4-吗啉-4-基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羧酸(1-苯

基 - 环戊基) - 酰胺 ;

132) 3-[4-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基) - 苯甲酰基氨基] -1H- 噻吩并 [2,3-c] 吡唑 -5- 羧酸 [1-(3- 氯 - 苯基) -1- 甲基 - 乙基] - 酰胺 ;

133) 3-(4- 氟 - 苯甲酰基氨基) -1H- 噻吩并 [2,3-c] 吡唑 -5- 羧酸 [1-(3- 氯 - 苯基) -1- 甲基 - 乙基] - 酰胺 ;

134) 3-(4- 甲氧基 - 苯甲酰基氨基) -1H- 噻吩并 [2,3-c] 吡唑 -5- 羧酸 (1- 苯基 - 环丙基) - 酰胺 ;

135) 3-(4- 三氟甲氧基 - 苯甲酰基氨基) -1H- 噻吩并 [2,3-c] 吡唑 -5- 羧酸 (1- 苯基 - 环丙基) - 酰胺 ;

136) 3-[(6- 吗啉 -4- 基 - 吡啶 -3- 羰基) - 氨基] -1H- 噻吩并 [2,3-c] 吡唑 -5- 羧酸 (1- 甲基 -1- 苯基 - 乙基) - 酰胺 ;

137) 3-(4- 吗啉 -4- 基 - 苯甲酰基氨基) -1H- 噻吩并 [2,3-c] 吡唑 -5- 羧酸 ((S)-1- 甲基 -2- 吗啉 -4- 基 -1- 苯基 - 乙基) - 酰胺 ;

138) 3-(4- 吗啉 -4- 基 - 苯甲酰基氨基) -1H- 噻吩并 [2,3-c] 吡唑 -5- 羧酸 (1- 甲基 -1- 吡啶 -4- 基 - 乙基) - 酰胺 ;

139) 3-[4-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基) - 苯甲酰基氨基] -1H- 噻吩并 [2,3-c] 吡唑 -5- 羧酸 [1-(4- 氟 - 苯基) -1- 甲基 - 乙基] - 酰胺 ;

140) 3-(4- 吗啉 -4- 基 - 苯甲酰基氨基) -1H- 噻吩并 [2,3-c] 吡唑 -5- 羧酸 [1-(3- 甲氧基 - 苯基) -1- 甲基 - 乙基] - 酰胺 ;

141) 3-[4-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基) - 苯甲酰基氨基] -1H- 噻吩并 [2,3-c] 吡唑 -5- 羧酸 [1-(2- 氟 - 苯基) -1- 甲基 - 乙基] - 酰胺 ;

142) 3-[4-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基) - 苯甲酰基氨基] -1H- 噻吩并 [2,3-c] 吡唑 -5- 羧酸 [1-(3- 氟 - 苯基) -1- 甲基 - 乙基] - 酰胺 ;

143) 3-(4- 甲磺酰基 - 苯甲酰基氨基) -1H- 噻吩并 [2,3-c] 吡唑 -5- 羧酸 (1- 甲基 -1- 苯基 - 乙基) - 酰胺 ;

144) 3-[4-(1,1- 二氧化 - 硫代吗啉 -4- 基) - 苯甲酰基氨基] -1H- 噻吩并 [2,3-c] 吡唑 -5- 羧酸 (1- 甲基 -1- 苯基 - 乙基) - 酰胺 ;

145) 3-(4- 吗啉 -4- 基 - 苯甲酰基氨基) -1H- 噻吩并 [2,3-c] 吡唑 -5- 羧酸 [1- 甲基 -1-(3- 吡咯烷 -1- 基 - 苯基) - 乙基] - 酰胺 ;

146) 3-[4-(4- 甲基 - 哌嗪 -1- 基) - 苯甲酰基氨基] -1H- 噻吩并 [2,3-c] 吡唑 -5- 羧酸 [1- 甲基 -1-(3- 吡咯烷 -1- 基 - 苯基) - 乙基] - 酰胺 ;

147) 3-(4- 吗啉 -4- 基 - 苯甲酰基氨基) -1H- 噻吩并 [2,3-c] 吡唑 -5- 羧酸 [1-(3- 甲磺酰基 - 苯基) -1- 甲基 - 乙基] - 酰胺 ;

148) 3-(4- 吗啉 -4- 基 - 苯甲酰基氨基) -1H- 噻吩并 [2,3-c] 吡唑 -5- 羧酸 [1-(2- 氟 - 苯基) -1- 甲基 - 乙基] - 酰胺 ;

149) 3-(4- 吗啉 -4- 基 - 苯甲酰基氨基) -1H- 噻吩并 [2,3-c] 吡唑 -5- 羧酸 [1-(3- 氟 - 苯基) -1- 甲基 - 乙基] - 酰胺 ;

150) 3-(4- 吗啉 -4- 基 - 苯甲酰基氨基) -1H- 噻吩并 [2,3-c] 吡唑 -5- 羧酸 [1-(4- 氟 - 苯基) -1- 甲基 - 乙基] - 酰胺 ;

151) 3-[(噻吩-2-羰基)-氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(4-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;

152) 3-[(噻吩-2-羰基)-氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(2-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;

153) 3-[(噻吩-2-羰基)-氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(3-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;

154) 3-[(噻吩-2-羰基)-氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(4-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;

155) 3-[(呋喃-2-羰基)-氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(2-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;

156) 3-[(呋喃-2-羰基)-氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(3-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;

157) 3-[(呋喃-2-羰基)-氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(4-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;

158) 3-[(呋喃-2-羰基)-氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(2-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;

159) 3-[(1-甲基-1H-吡唑-5-羰基)-氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(2-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;

160) 3-[(1-甲基-1H-吡唑-5-羰基)-氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(2-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;

161) 3-[(1-甲基-1H-吡唑-5-羰基)-氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(4-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;

162) 3-[(1-甲基-1H-吡唑-2-羰基)-氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(2-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;

163) 3-[(1-甲基-1H-吡唑-2-羰基)-氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(2-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;

164) 3-[(1-甲基-1H-吡唑-2-羰基)-氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(2-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;

165) 3-(4-吗啉-4-基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸((R)-1-苯基-乙基)-酰胺;

166) 3-(4-吗啉-4-基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸((S)-1-苯基-乙基)-酰胺;

167) 3-苯甲酰基氨基-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺;

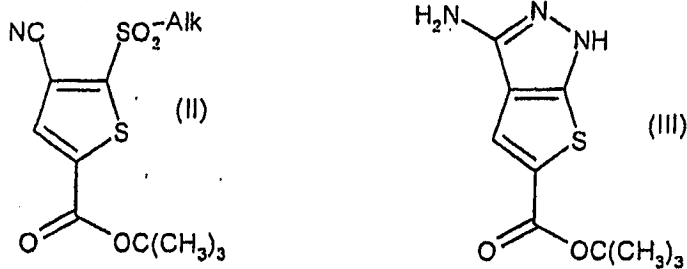
168) 3-(3-氟-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺;和

169) 3-(2-氟-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺。

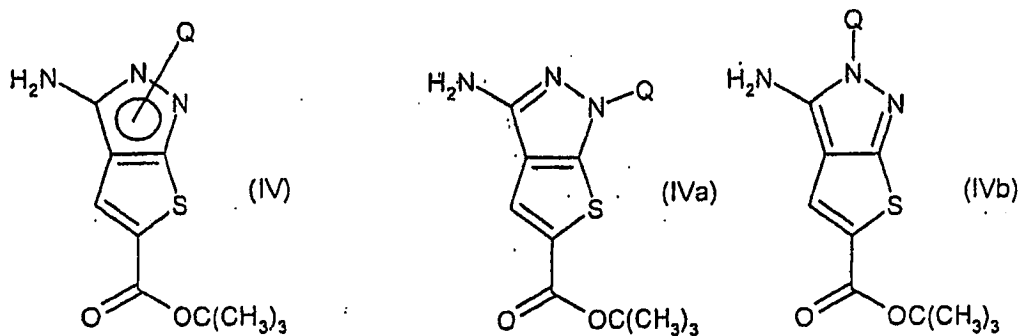
15. 一种用于制备权利要求5所述的式(I)化合物或其药学可接受的盐的方法,该方法

包括：

a) 使式 (II) 的化合物，其中 Alk 代表  $C_1-C_6$  烷基，与肼或肼盐反应，并使由此获得的中间体化合物在酸性条件下反应，从而获得式 (III) 的化合物

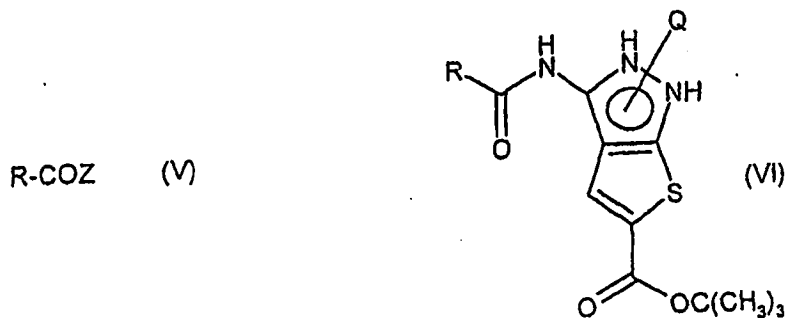


(b) 使式 (III) 的化合物与任意适宜的吡唑氮原子保护剂反应，从而获得式 (IV) 的化合物，其为任意一种互变异构形式 (IVa) 或 (IVb)

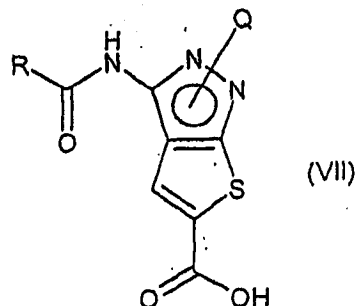


且其中 Q 代表所述保护基团；

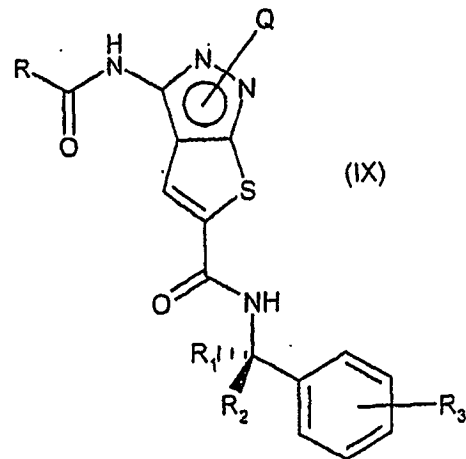
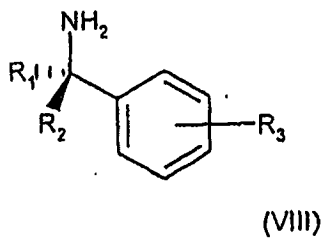
c) 用式 (V) 的化合物使式 (IV) 的化合物酰化，其中 R 是如权利要求 5 中所定义的且 Z 代表适宜的离去基团，从而获得式 (VI) 的化合物



d) 选择性水解叔-丁基羧酸酯基团，从而获得式 (VII) 的化合物



e) 在任意适宜缩合剂存在的条件下，使式 (VII) 的化合物与式 (VIII) 的化合物反应，其中  $R_1$ 、 $R_2$  和  $R_3$  是如权利要求 5 中所定义的，从而获得式 (IX) 的化合物



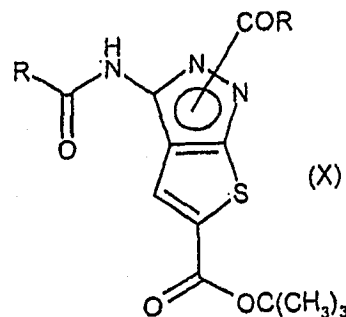
(f) 使式 (IX) 化合物中的 Q 吡唑氮原子保护基团脱保护, 从而获得式 (I) 的化合物且, 在需要时, 将式 (I) 的化合物转化成药学可接受的盐或将其盐转化成式 (I) 的游离化合物。

16. 根据权利要求 15 所述的方法, 其中在式 (II) 的化合物内, Alk 代表乙基。

17. 根据权利要求 15 所述的方法, 其中在式 (IV) 的化合物内, Q 代表基团乙氧羰基 (-COOEt)。

18. 一种用于制备权利要求 5 所述的式 (I) 化合物或其药学可接受的盐的方法, 该方法包括:

a') 使在权利要求 15 步骤 (a) 中获得的式 (III) 化合物与过量式 (V) 的化合物反应, 其中 R 是如权利要求 5 中所定义的且 Z 代表适宜的离去基团, 从而获得式 (X) 的化合物

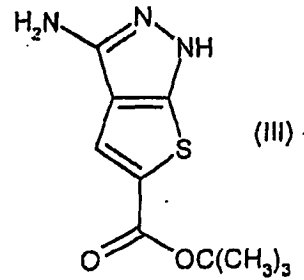
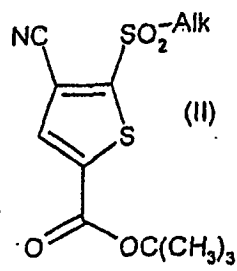


b') 按照权利要求 15 方法的步骤 (f), 使式 (X) 的化合物吡唑氮原子脱保护, 并进一步使所得化合物按照剩下的步骤 (d) 和 (e) 反应。

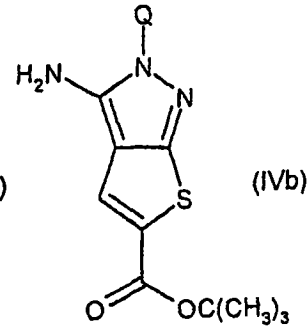
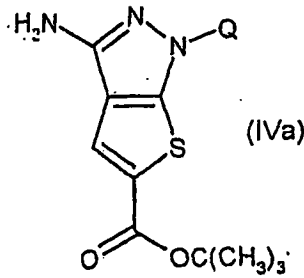
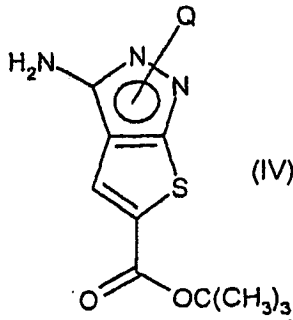
19. 根据权利要求 15 或 18 任意一项所述的方法, 其中在式 (V) 的化合物内, Z 代表氯或溴原子。

20. 一种用于制备权利要求 5 所述的式 (I) 化合物或其药学可接受的盐的方法, 该方法包括:

a) 使式 (II) 的化合物, 其中 Alk 代表 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基, 与胍或胍盐反应并使所得中间体化合物在酸性条件下反应, 从而获得式 (III) 的化合物

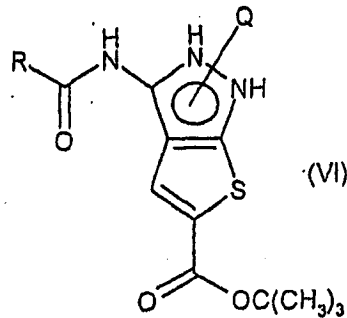


(b) 使式 (III) 的化合物与任意适宜的吡唑氮原子保护剂反应,从而获得式 (IV) 的化合物,其为任意一种互变异构形式 (IVa) 或 (IVb)

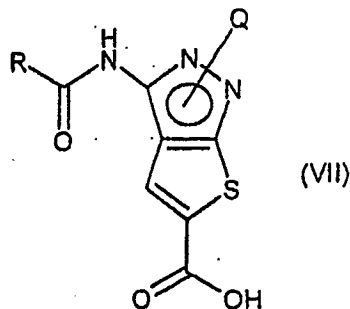


且其中 Q 代表所述保护基团;

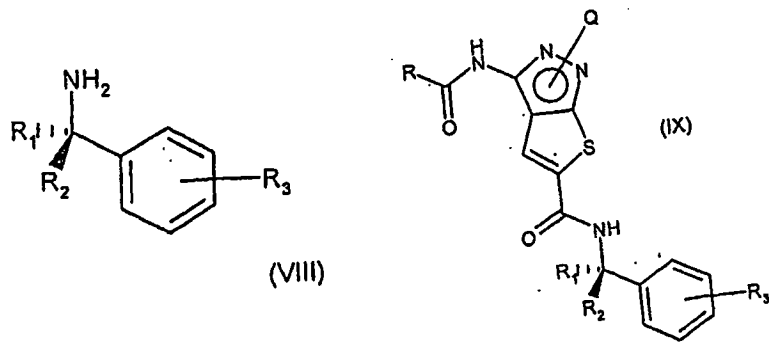
c) 用式 (V) 的化合物将式 (IV) 的化合物酰化,其中 R 是如权利要求 5 中所定义的且 Z 代表适宜的离去基团,从而获得式 (VI) 的化合物



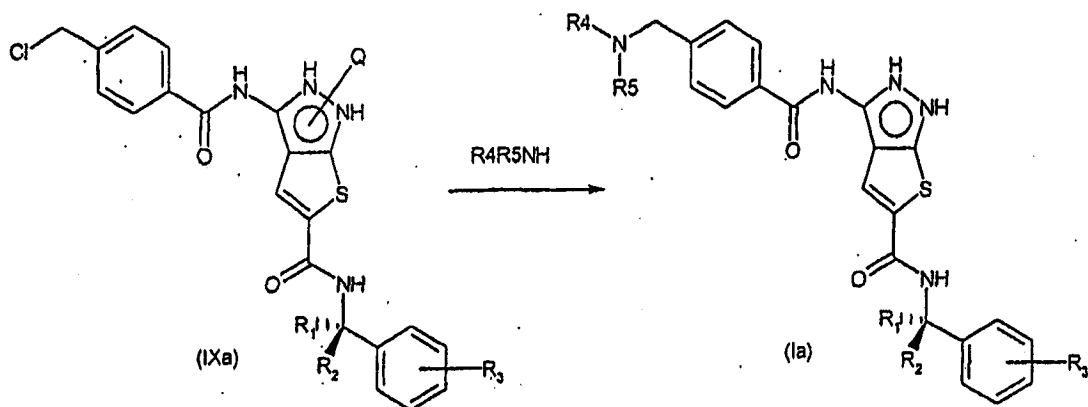
d) 选择性水解叔-丁基羧酸酯基团,从而获得式 (VII) 的化合物



e) 在有任意适宜缩合剂存在的条件下,使式 (VII) 的化合物与式 (VIII) 的化合物反应,其中 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 是如权利要求 5 中所定义的,从而获得式 (IX) 的化合物



f) 用氨水或伯或仲胺处理式 IX 的化合物从而脱保护, 其中 R 是 4' 位上被氯甲基取代的苯基, 并将它们转化成式 I 的化合物, 其中 R 是任选取代的 4'-(氨基-甲基)苯基:



21. 一种药物组合物, 包含治疗有效量的如权利要求 5 中所定义的式 (I) 化合物或其药学可接受的盐, 以及至少一种药学可接受的赋形剂、载体和 / 或稀释剂。

22. 根据权利要求 21 所述的药物组合物, 进一步包含一种或多种化疗剂。

23. 一种作为同时、分开或顺序用于抗癌治疗的联合制剂的产品或试剂盒, 包含如权利要求 5 中所定义的式 (I) 化合物或其药学可接受的盐、或如权利要求 21 中所定义的药物组合物, 以及一种或多种化疗剂。

24. 用作药物的如权利要求 5 中所定义的式 (I) 化合物或其药学可接受的盐。

25. 如权利要求 5 中所定义的式 (I) 化合物或其药学可接受的盐在制备具有抗肿瘤活性的药物中的用途。



## 用作激酶抑制剂的 1H-噻吩并 [2,3-c] 吡唑衍生物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及噻吩并 - 吡唑衍生物, 它们的制备方法, 含它们的药物组合物, 以及它们作为治疗剂的用途, 特别是治疗癌症和细胞增殖病症。

### 背景技术

[0002] 蛋白激酶 (PKs) 机能障碍是许多疾病的标志。涉及人类癌症的大部分致癌基因和原癌基因都编码 PKs。PKs 活性升高还涉及许多非 - 恶性疾病, 如良性前列腺增生、家族性腺瘤病、息肉病、神经 - 纤维瘤病、牛皮癣、与动脉粥样硬化有关的血管平滑肌细胞增殖、肺纤维化、关节炎、肾小球性肾炎和手术后狭窄及再狭窄。

[0003] PKs 还涉及炎症状态和病毒与寄生虫的增殖。PKs 还在神经变性病症的发病机理和发展方面起主要作用。

[0004] PKs 机能障碍或无节制可参见, 如 *Current Opinion in Chemical Biology* 1999, 3, 459-465。

[0005] 本领域已知的、涉及癌细胞生长的若干蛋白激酶中有 Aurora 激酶, 特别是 Aurora-2。

[0006] 发现 Aurora-2 在许多不同的肿瘤类型中过量表达。它的基因座位于图谱的 20q13, 一种常常在许多癌症 (包括乳腺癌 [*Cancer Res.* 1999, 59(9), 2041-4] 和结肠癌) 中扩增的染色体区域。

[0007] 20q13 扩增与结节 - 阴性的乳腺癌患者中的预后不良有关且 Aurora-2 表达增加表示预后不良并降低了膀胱癌患者的存活时间 [*J. Natl. Cancer Inst.*, 2002, 94(17), 1320-9]。Aurora-2 在癌症中异常中心体功能方面的作用参见 *Molecular Cancer Therapeutics*, 2003, 2, 589-595 和 *Curr. Opin. Genet. & Dev* 2004, 14(1), 29-36。

### 发明内容

[0008] 本发明的目的是提供化合物, 它们作为对抗由蛋白激酶活性, 更具体而言是 Aurora 激酶活性失调引起的和 / 或与其有关的宿主疾病的药剂用于治疗。

[0009] 另一目的是提供化合物, 它们具有蛋白激酶抑制活性且, 更具体而言, Aurora 激酶抑制活性。

[0010] 本发明人现已发现某些噻吩并吡唑化合物及其衍生物具有蛋白激酶抑制活性, 例如, Aurora 激酶抑制活性。

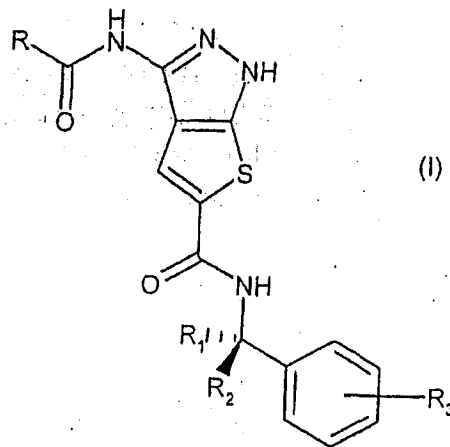
[0011] 更具体而言, 本发明化合物可用于治疗各种癌症包括, 但不限于: 癌如膀胱、乳腺、结肠、肾、肝、肺 (包括小细胞肺癌)、食道、胆囊、卵巢、胰腺、胃、子宫颈、甲状腺、前列腺和皮肤 (包括鳞状上皮细胞癌); 淋巴系造血肿瘤, 包括白血病、急性淋巴细胞性白血病、急性成淋巴细胞性白血病、B- 细胞淋巴瘤、T- 细胞淋巴瘤、何杰金氏淋巴瘤、非 - 何杰金氏淋巴瘤、多毛细胞淋巴瘤和 Burkett' s 淋巴瘤; 骨髓系造血肿瘤, 包括急性和慢性骨髓性白血病、骨髓发育异常综合征和早幼粒细胞白血病; 间质源肿瘤, 包括纤维肉瘤和

横纹肌肉瘤；中枢和外周神经系统肿瘤，包括星形细胞瘤、成神经细胞瘤、神经胶质瘤和神经鞘瘤；其它肿瘤，包括黑素瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、着色性干皮病、角化棘皮瘤(keratoxanthoma)、甲状腺滤泡癌和卡波济氏肉瘤。

[0012] 由于PKs和Aurora激酶在调节细胞增殖方面的重要作用，这些噻吩并-吡唑衍生物还可用于治疗各种细胞增殖病症，如良性前列腺增生、家族性腺瘤病、息肉病、神经-纤维瘤病、牛皮癣、与动脉粥样硬化有关的血管平滑肌细胞增殖、肺纤维化、关节炎、肾小球性肾炎和手术后狭窄及再狭窄。

[0013] 因此，在第一个实施方案中，本发明提供一种治疗由蛋白激酶活性改变引起的和/或与蛋白激酶活性改变有关的细胞增殖病症的方法，其包括对此需要的哺乳动物给予有效量的式(I)化合物或其异构体、互变异构体、载体、代谢物、前体药物及药学可接受的盐

[0014]

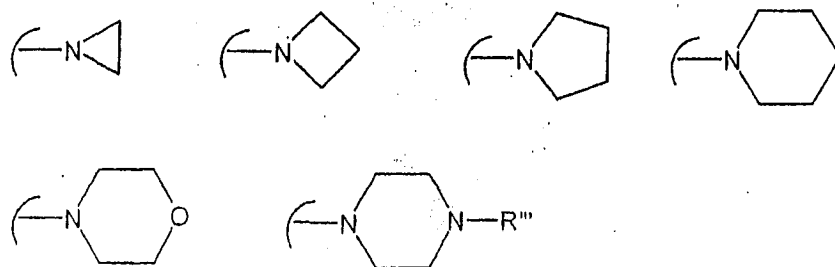


[0015] 其中

[0016] R是任选取代的芳基或杂芳基；

[0017]  $R_1$ 和 $R_2$ 代表，相同或不同且彼此独立的，氢原子、直链或支链 $C_1-C_3$ 烷基或基团 $-CONH_2$ 或 $-CH_2NR'$ 或 $R''$ ，或与和其键合的碳原子一起， $R_1$ 和 $R_2$ 可形成 $C_3-C_6$ 环烷基；条件是 $R_1$ 和 $R_2$ 中至少一个不是氢原子； $R'$ 和 $R''$ 代表，相同或不同且彼此独立的，氢原子或直链或支链 $C_1-C_3$ 烷基或，与和它们键合的氮原子一起， $R'$ 和 $R''$ 可形成下式的杂环

[0018]



[0019] 其中 $R'''$ 是氢原子或直链或支链 $C_1-C_3$ 烷基；

[0020]  $R_3$ 是氢或卤素原子或选自羟基、氰基、直链或支链 $C_1-C_3$ 烷基或 $C_1-C_3$ 烷氧基的基团。

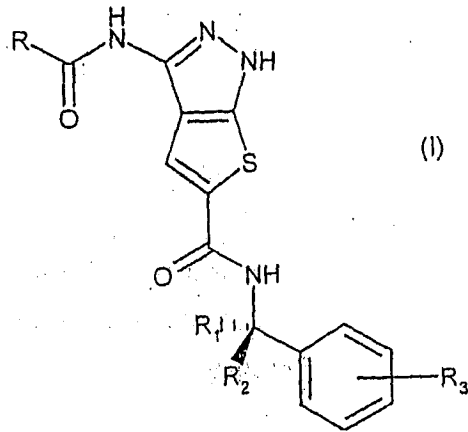
[0021] 上述方法能够治疗由Aurora激酶活性改变引起的和/或与Aurora激酶活性有关的细胞增殖病症。

[0022] 在上述方法的优选实施方案中，细胞增殖病症是癌症。

[0023] 可治疗的具体的癌症类型包括,癌、鳞状上皮细胞癌、骨髓或淋巴系的造血肿瘤、间质源的肿瘤、中枢和外周神经系统的肿瘤、黑素瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、着色性干皮病、角化棘皮瘤、甲状腺滤泡癌和卡波济氏肉瘤。

[0024] 本发明还提供式 (I) 的化合物或其异构体、互变异构体、载体、代谢物、前体药物及药学可接受的盐

[0025]

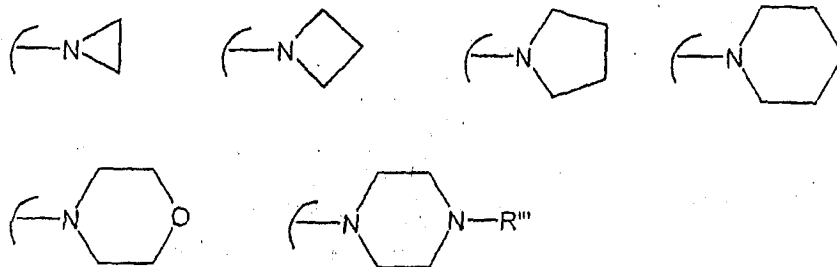


[0026] 其中

[0027] R 是任选取代的芳基或杂芳基；

[0028]  $R_1$  和  $R_2$  代表,相同或不同且彼此独立的,氢原子、直链或支链  $C_1-C_3$  烷基或基团  $-CONH_2$  或  $-CH_2NR'$   $R''$  或,与和其键合的碳原子一起, $R_1$  和  $R_2$  可形成  $C_3-C_6$  环烷基;条件是  $R_1$  和  $R_2$  中至少一个不是氢原子; $R'$  和  $R''$  代表,相同或不同且彼此独立的,氢原子或直链或支链  $C_1-C_3$  烷基或,与和它们键合的氮原子一起, $R'$  和  $R''$  可形成下式的杂环

[0029]



[0030] 其中  $R'''$  是氢原子或直链或支链  $C_1-C_3$  烷基；

[0031]  $R_3$  是氢或卤素原子或选自羟基、氰基、直链或支链  $C_1-C_3$  烷基或  $C_1-C_3$  烷氧基的基团。

[0032] 本发明还包括合成式 (I) 的噻吩并-吡唑化合物和药学可接受的盐及含它们的药物组合物的方法。

[0033] 参考下列详细描述可更好地了解并很容易获得对本发明更完整的认识及其许多伴随的优点。

[0034] 发明详述

[0035] 作为蛋白激酶抑制剂的许多杂环化合物都是本领域已知的。作为举例,在国际专利申请 WO 01/12189、WO 01/12188、WO 02/48114 和 WO 02/70515 中,所有都是以申请人本人的名义递交的,已经公开了 2-甲酰胺基-吡唑和 2-脲基-吡唑衍生物。WO 00/69846、WO

02/12242、WO 03/028720、WO 03/097610 以及 WO 2004007504 和 WO 2004013146 申请（分别要求 2002 年 7 月 17 日的 US60/396,174；和 2002 年 7 月 25 日的 US 60/398,121 的优先权）中，所有都是以申请人本人的名义递交的，已经公开了含吡唑部分且具有激酶抑制活性的稠合双环化合物。

[0036] 此外，5-苯磺酰基-噻吩并[2,3-c]吡唑衍生物作为用于制备更复杂的杂环结构的合成中间体也是本领域已知的，正如 Monatshefte für Chemie 128,687-696(1997) 中所报道的。

[0037] 本发明的化合物落在上述 WO 2004013146 的通式范围之内，但其中并未具体举例说明。

[0038] 本发明式 (I) 的化合物具有不对称碳原子且因此可以以独立的旋光异构体、外消旋混合物或含两种旋光异构体其中一种的大部分的任何其它混合物的形式存在，它们全部落在本发明的范围之内。

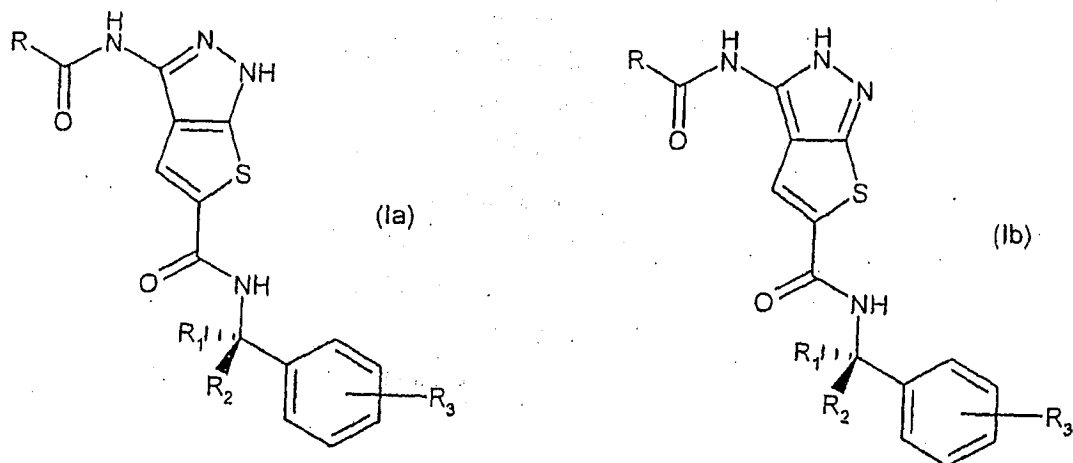
[0039] 同样，式 (I) 化合物所有可能的异构体和它们的混合物以及两者的代谢物和药学可接受的生物前体（或者称作前体药物）作为抗肿瘤剂的用途也落在本发明的范围之内。

[0040] 前体药物是，在体内释放式 (I) 的活性母体药物的任意共价键合的化合物。

[0041] 当化合物以互变异构形式存在时，各形式被预期包括在本发明之内，而无论它是平衡存在还是其中一种形式占优。

[0042] 除非另有说明，当只给出下列式 (Ia) 或 (Ib) 的其中一种互变异构形式时，剩下的那一个仍然包含在本发明的范围之内：

[0043]



[0044] 除非另有说明，在本文中，术语芳基是指稠合或通过单键互相连接的 1 或 2 个环部分的任意芳香碳环系统，例如包括苯基、□-或□-萘基或联苯基。

[0045] 术语杂芳基是指任意芳香杂环，其可含有任选苯并稠合的、具有 1-3 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5 或 6 元杂环。

[0046] 本发明杂芳基的非限制性例子可因此包括，例如，吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、咪唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、吡咯基，苯基-吡咯基、呋喃基、苯基-呋喃基、噁唑基、异噁唑基、吡唑基、噻吩基、苯并噻吩基、异二氢咪唑基、苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基、1,2,3-三唑基、1-苯基-1,2,3-三唑基等。

[0047] 术语直链或支链 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基或 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷氧基是指下列基团中的任意一个，如甲基、乙

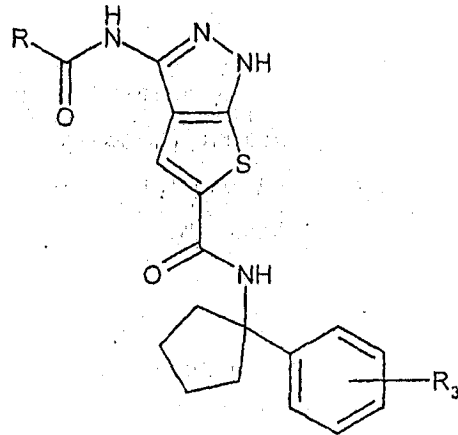
基、正-丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、正-丙氧基和异丙氧基。

[0048] 术语卤素原子是指氟、氯、溴或碘原子。

[0049] 术语  $C_3-C_6$  环烷基是指任意基团如环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

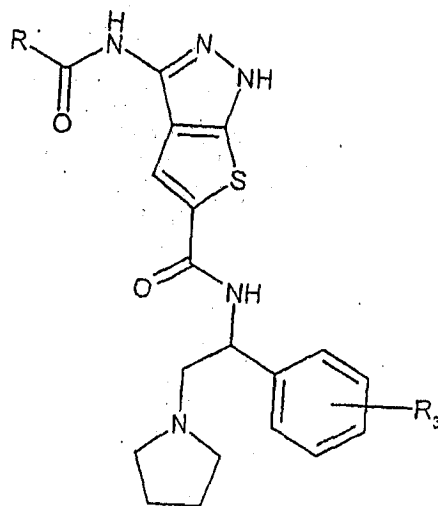
[0050] 很清楚,当  $R_1$  和  $R_2$  与和它们相连的碳原子一起可形成这些相同的环烷基时,可以由此获得螺环化合物。仅仅作为举例,当  $R_1$  和  $R_2$  一起形成环戊基时,由此被认为是具有下列通式的衍生物

[0051]



[0052] 就式 (I) 的衍生物而言,其中  $R_1$  或  $R_2$  代表基团  $-CH_2NR' R''$  且  $R'$  和  $R''$  与和它们相连的氮原子连接在一起,可由此形成通式的杂环部分。仅仅作为举例,  $R_1$  为氢且  $R_2$  为基团  $-CH_2NR' R''$ , 其中  $R'$  和  $R''$  连接在一起形成吡咯烷基-1-基,由此被认为是具有下列通式的化合物:

[0053]



[0054] 根据上面所述,本领域技术人员可清楚地了解本发明式 (I) 化合物的特征在于存在此后被简单称作苄氨基基团的基团,其中亚甲基需要被不同于氢的、 $R_1$  和  $R_2$  基团中的至少一个取代。

[0055] 根据 R 的含义,上述任意的芳基或杂芳基可任选在其任意的自由位置上被一个或多个下列基团取代,例如 1-6 个基团,选自:卤素、硝基、羧基、氰基、烷基、聚氟化烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基;芳基、杂环基、烷基-杂环基、杂环基-烷基、氨基-烷基、氨基及其衍生物如烷氨基、二烷氨基、芳氨基、二芳氨基、脲基、烷脲基或芳脲基;羰氨基及其衍生

物如甲酰氨基、烷基羰氨基、烯基羰氨基、芳基羰氨基、烷氧基羰氨基；羟基及其衍生物如烷氧基、聚氟化烷氧基、芳氧基、heterocyclyloxy(杂环氧基)、烷基羰氧基、芳基羰氧基、环烯氧基或亚烷基氨基；羰基及其衍生物如烷羰基、芳羰基、烷氧羰基、芳氧羰基、环烷氧羰基、氨羰基、烷氨羰基、二烷氨羰基；含硫衍生物如烷基硫代、芳基硫代、烷磺酰基、芳磺酰基、烷亚磺酰基、芳亚磺酰基、芳基磺酰氧基、氨磺酰基、烷氨磺酰基或二烷氨磺酰基。

[0056] 就它们来说,需要的时候,上述各取代基可被一个或多个上述基团进一步取代。

[0057] 除非另有说明,术语烷基或烷氧基是指任意直链或支链的 $C_1-C_6$ 烷基或烷氧基,因此广泛的包括上述 $C_1-C_3$ 烷基或烷氧基,且还包括正-丁基、异-丁基、仲-丁基、叔-丁基、正-戊基、正-己基、正-丁氧基、仲-丁氧基、叔-丁氧基、正-戊氧基、正-己氧基等。

[0058] 除非另有说明,术语烯基或炔基是指任意不饱和的直链或支链 $C_2-C_6$ 烯基或炔基如乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、异丙烯基、1-,2-或3-丁烯基、戊烯基、己烯基、乙炔基、1-或2-丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。

[0059] 术语聚氟化烷基或烷氧基是指上面定义的任意直链或支链 $C_1-C_6$ 烷基或烷氧基,其中一个以上氢原子被氟原子取代,如三氟甲基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙基、2,2,2-三氟乙氧基、1,2-二氟乙基、1,1,1,3,3,3-六氟丙基-2-基等。

[0060] 术语杂环、杂环基或杂环基团是指任选苯并稠合的4-7元杂环,因此包括也被称作杂芳基的芳香杂环基团,它们是饱和的或部分不饱和的,具有1-3个选自N、O和S的杂原子。

[0061] 这些4或7元杂环基团的例子是,例如,1,3-二氧戊环、吡喃、吡咯烷,吡咯琳、咪唑琳、咪唑啉、吡啶啉、吡啶啉、哌啶、哌嗪、吗啉、四氢呋喃、六亚甲基亚胺、1,4-六氢二氮杂**革**、氮杂环丁烷等。术语环烯基是指还含有双键的任意上述 $C_3-C_6$ 环烷基,如2-环戊烯-1-基、3-环戊烯-1-基、1-环己烯-1-基、2-环己烯-1-基、3-环己烯-1-基等。

[0062] 根据上面所述,本领域技术人员可清楚了解其名称已被确定为复合名称的任意基团,如环烷基烷基、芳烷基、杂环烷基、烷基硫代、芳氧基、芳烷氧基、烷基羰氧基等,按照惯例,用衍生它们的基团来解释。迄今为止,作为举例,术语烷氧基-杂环基-烷基代表被杂环取代的直链或支链烷基,其中所述杂环被烷氧基进一步取代,其中烷基、杂环和烷氧基是如上面所定义的。同样,烷基-杂环氧基代表被烷基进一步取代的杂环氧基(heterocyclyloxy)。

[0063] 术语“药学可接受的盐”包括通常用于形成碱金属盐和用于形成游离酸或游离碱加成盐的盐。对盐的性质没有限制,只要它是药学可接受的。本发明化合物适宜的药学可接受的酸加成盐可从无机或有机酸制备。这种无机酸的例子是盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、碳酸、硫酸和磷酸。适宜的有机酸可选自脂族、环脂族、芳香、芳基脂族、杂环、羧酸和磺酸类的有机酸,它们的例子是甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、丁二酸、乙醇酸、葡糖酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、葡糖醛酸、马来酸、富马酸、丙酮酸、天门冬氨酸、谷氨酸、苯甲酸、邻氨基苯甲酸、甲磺酸、水杨酸、对-羟基苯甲酸、苯乙酸、苦杏仁酸、扑酸(双羟萘酸)、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、泛酸、甲苯磺酸、2-羟基乙磺酸、对氨基苯磺酸、硬脂酸、环己基氨基磺酸、海藻酸(algenic)、羟丁酸、半乳糖二酸和半乳糖醛酸。本发明化合物适宜的药学可接受的碱加成盐包括由铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌制备的金属盐及由N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基-葡糖胺)和普鲁卡因制备的

有机盐。所有这些盐都可通过常规方法从本发明的相应化合物制备,例如,通过使它们与适宜的酸或碱反应。

[0064] 本发明化合物的优选种类由式 (I) 的衍生物代表,其中 R 是基团,任选被进一步取代,选自噻吩基、呋喃基、吡咯基和苯基。

[0065] 更优选,在上述种类之内,是式 (I) 的衍生物,其中 R 是噻吩基、呋喃基、吡咯基、N-甲基-吡咯基、苯基和被卤素原子取代的苯基、杂环、氨基-烷基、杂环氧基或 heterocyclalalkyl(杂环烷基)。甚至更优选,在式 (I) 化合物的上述种类之内,R 选自 2-噻吩基、2-呋喃基、1-甲基-吡咯基-2-基、苯基、4-氟苯基、4-(1-甲基-哌啶基-4-氧基)苯基、4-(1-甲基-哌嗪基-4-基)苯基、4-(1-甲基-哌嗪基-4-基-甲基)苯基、4-(吡咯烷-1-基)甲基-苯基、4-(哌啶-1-基)甲基-苯基、4-(1-甲基-哌嗪-4-基)甲基-苯基、4-(吗啉代-1-基)甲基-苯基、4-(烷氨基)甲基-苯基、4-(二烷氨基)甲基-苯基或 4-(吗啉代-4-基)苯基。

[0066] 本发明化合物另一优选种类由式 (I) 的衍生物代表,其中  $R_1$  和  $R_2$  中的一个为氢原子或甲基, $R_1$  和  $R_2$  剩下的那个是甲基、乙基或基团  $-CH_2NR'R''$ ,其中  $R'$  和  $R''$  如上面所述。

[0067] 本发明化合物的另一优选种类由式 (I) 的衍生物代表,其中  $R_1$  和  $R_2$  与和它们相连的碳原子一起形成  $C_3-C_6$  环烷基且,甚至更优选,环丙基或环戊基。

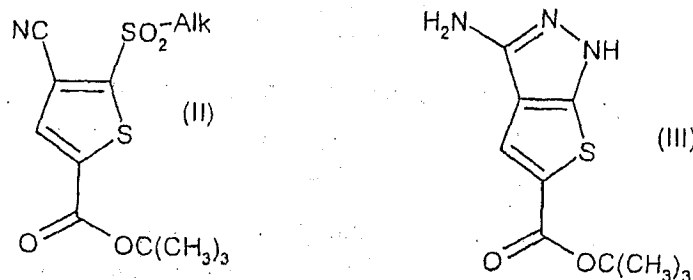
[0068] 本发明化合物的另一优选种类由式 (I) 的衍生物代表,其中  $R$ 、 $R_1$  和  $R_2$  如上所述且  $R_3$  代表氢、氟或氯原子,或选自羟基、甲氧基或氰基的基团。

[0069] 对于本发明式 (I) 的任意具体的化合物,任选药学可接受的盐的形式,参见下列实验部分。

[0070] 如前所述,本发明另一目的是用于制备式 (I) 化合物及其药学可接受的盐的方法,该方法包括:

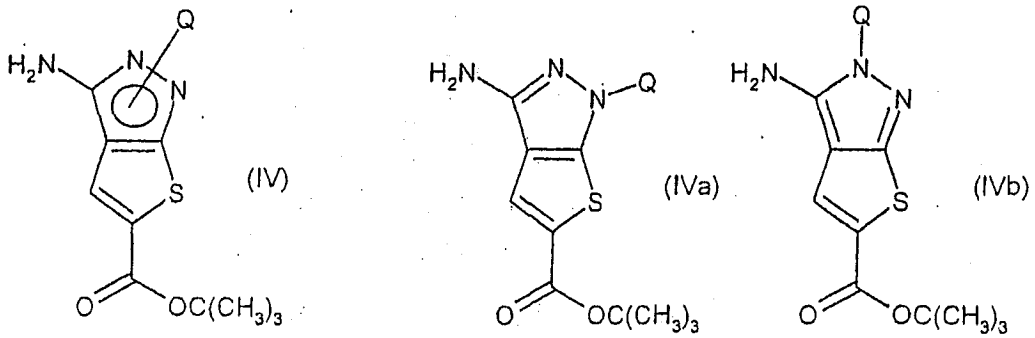
[0071] a) 使式 (II) 的化合物(其中 Alk 代表低级烷基)与胍或胍盐反应,并使由此获得的中间体化合物在酸性条件下反应,从而获得式 (III) 的化合物

[0072]



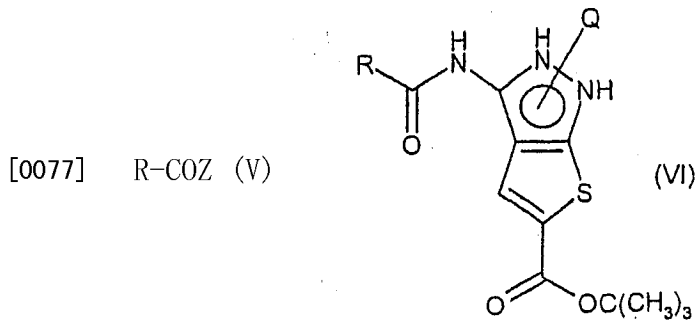
[0073] (b) 使式 (III) 的化合物与任意适宜的吡唑氮原子保护剂反应,从而获得式 (IV) 的化合物,其可为任意一种互变异构形式 (IVa) 或 (IVb)

[0074]



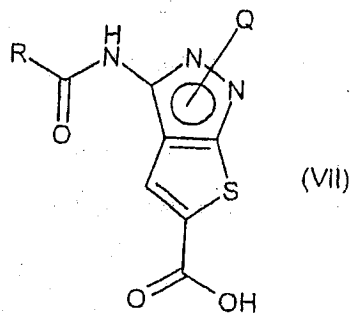
[0075] 且其中 Q 代表所述保护基团；

[0076] c) 用式 (V) 的化合物使式 (IV) 的化合物酰化, 其中 R 是如前面所定义的且 Z 代表适宜的离去基团, 从而获得式 (VI) 的化合物

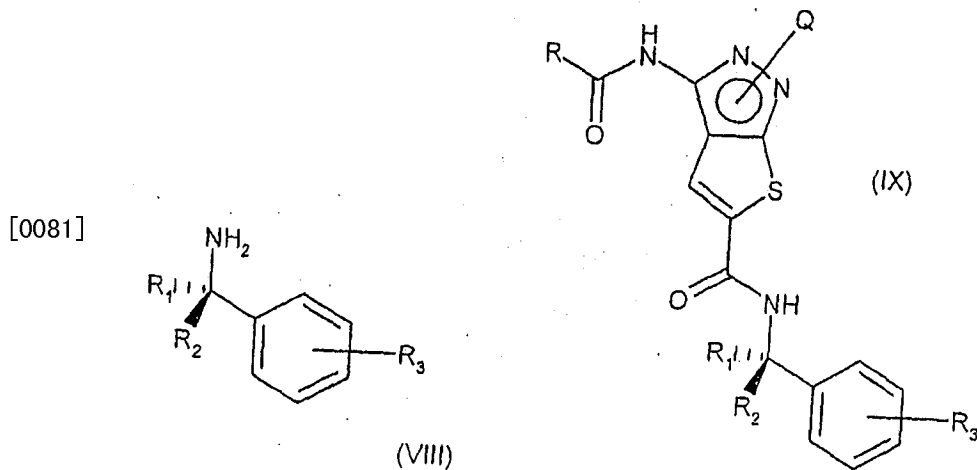


[0078] d) 选择性水解叔-丁基酯基团, 从而获得式 (VII) 的化合物

[0079]



[0080] e) 在有任意适宜缩合剂存在的条件下, 使式 (VII) 的化合物与式 (VIII) 的化合物反应, 其中 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 和 R<sub>3</sub> 是如前面所定义的, 从而获得式 (IX) 的化合物



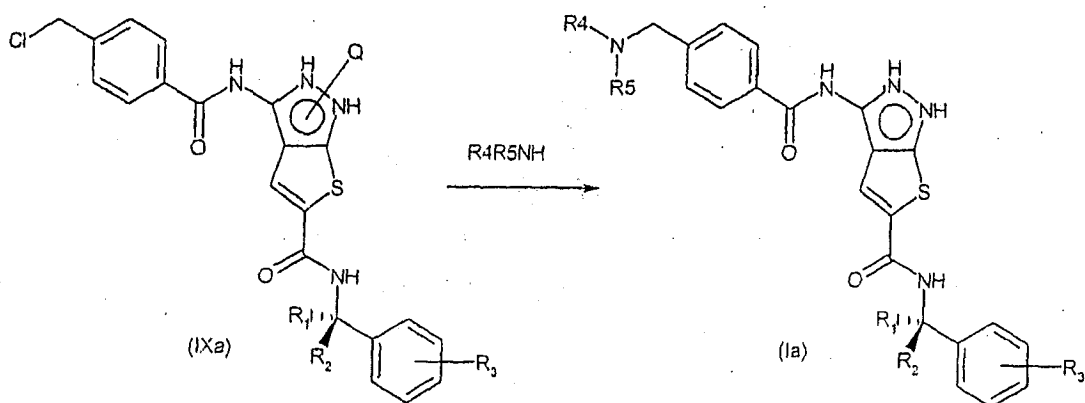


[0082] (f) 使式 (IX) 化合物脱去 Q 吡唑氮原子保护基团, 从而获得式 (I) 的化合物且, 在需要时, 将式 (I) 的化合物转化成药学可接受的盐或将其盐转化成式 (I) 的游离化合物。

[0083] 其中 R 是任选取代的 4'-(氨基-甲基) 苯基的式 I 化合物可任选通过下列步骤制备:

[0084] f') 用氨水或伯或仲胺处理式 IX 的衍生物从而脱保护, 式 IX 中 R 是 4' 位被氯甲基取代的苯基, 并将它们转化成式 I 的化合物, 其中 R 是任选取代的 4'-(氨基-甲基) 苯基, 如下面的流程所示:

[0085]



[0086] 上述方法是类似的方法, 其可按照本领域已知的方法进行。

[0087] 根据上面所述, 本领域技术人员可清楚了解按照上述方法制备的式 (I) 化合物如果是以异构体混合物的形式获得, 则按照常规技术将它们分离成式 (I) 的单一异构体落在本发明的范围之内。

[0088] 根据该方法的步骤 (a), 式 (II) 化合物与胍或胍盐, 例如二盐酸胍或硫酸胍或乙酸胍之间的反应可在有催化量的酸 (如盐酸、乙酸或硫酸) 存在的条件下, 或在有催化量的路易斯酸 (如三氟化硼二甲基醚合物) 存在的条件下进行。或者, 同样的反应还可在有催化量的强碱 (如甲醇钠) 存在的条件下进行。

[0089] 该反应在适宜溶剂, 如 N,N'-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、1,4-二噁烷、乙腈、水、甲醇或乙醇中, 在约室温至回流温度下进行约 30 分钟 - 约 18 小时。

[0090] 根据优选实施方案, 在式 (II) 的化合物内, Alk 代表直链或支链低级烷基, 例如 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基且甚至更优选 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基。

[0091] 优选, 步骤 (a) 是通过在室温至回流温度下, 在甲醇、乙醇或四氢呋喃中, 使式 (II) 化合物与水合胍反应而进行的。可从反应基质中分离出所得 4-氰基-5-胍基噻吩-2-羧酸叔-丁基酯中间体并按照工作实施例进一步加工, 或者, 通过环化直接加工, 从而得到式 (III) 的化合物。环化是在约 15°C - 约 50°C 的温度下, 在甲醇或乙醇中, 且在催化量无机酸 (如盐酸或硫酸) 存在的条件下进行的。

[0092] 根据该方法的步骤 (b), 按照熟知的方法, 在吡唑氮原子处, 将由此获得的式 (III) 噻吩并-吡唑衍生物保护起来。作为举例, 上述保护可使用氯碳酸烷基酯, 在适宜溶剂 (如四氢呋喃、二氯甲烷、氯仿、乙腈、甲苯或其混合物) 中, 在有适当的质子清除剂 (如三乙胺或二异丙基乙胺) 存在的条件下, 在约 -5°C 至约 35°C 的温度下进行约 30 分钟 - 约 72 小时。

[0093] 根据该方法的步骤 (c), 使式 (IV) 化合物与式 (V) 的任意适宜酰化剂反应, 得到式 (VI) 的化合物, 其中按照用于制备甲酰胺基衍生物的本领域熟知的方法进行。通常, 在式 (V) 的化合物内, Z 代表卤素原子且, 甚至更优选, 溴或氯原子。

[0094] 该反应是在有适宜质子清除剂 (如三乙胺、N, N- 二异丙基乙胺或吡啶) 存在的条件下, 在适宜溶剂 (如四氢呋喃、二甲基甲酰胺、二氯甲烷、氯仿、乙腈、甲苯或其混合物) 中, 在约  $-10^{\circ}\text{C}$  至回流温度下 进行约 30 分钟 - 约 96 小时。

[0095] 根据上面所述, 本领域技术人员可很清楚了解上述步骤 (b) 中吡啶氮原子上的保护是特别有利的, 因为它防止了在步骤 (c) 中发生在吡啶氮原子上的、式 (V) 化合物所致的酰化。根据该方法的步骤 (d), 式 (VII) 化合物的羧酸酯官能团被选择性水解, 从而得到相应的羧基。

[0096] 反应是在酸性条件下进行的, 优选在有溶于二噁烷中的盐酸存在的条件下进行, 其中在室温下操作一段适宜的时间, 例如长达 72 小时。

[0097] 根据该方法的步骤 (e), 使式 (VII) 的化合物与式 (VIII) 的适宜氨基衍生物反应, 从而得到式 (IX) 的相应化合物。

[0098] 根据上面所述, 本领域技术人员可清楚地了解该反应可以以多种方式和操作条件进行, 它们是本领域广泛已知的制备甲酰胺的方法。

[0099] 作为举例, 式 (VII) 与式 (VIII) 化合物之间的反应在有偶联剂如 2-(1H- 苯并三唑-1-基)-1,1,3,3- 四甲基 铍 四氟硼酸盐 (TBTU)、1,3- 二环己基碳二亚胺、1,3- 二异丙基碳二亚胺、1-(3- 二甲氨基丙基)-3- 乙基碳二亚胺、N- 环己基碳二亚胺 -N' - 丙氧基甲基聚苯乙烯或 N- 环己基碳二亚胺 -N' - 甲基聚苯乙烯存在的条件下, 在适宜溶剂 (如二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃、乙醚、1,4- 二噁烷、乙腈、甲苯或 N,N- 二甲基甲酰胺) 中, 在约  $-10^{\circ}\text{C}$  至回流的温度下进行适宜的时间, 如约 30 分钟 - 约 96 小时。所述反应任选在有适宜催化剂 (如 4- 二甲氨基吡啶) 存在的条件下, 或在还有偶联剂 (如 N- 羟基苯并三唑) 存在的条件下进行。

[0100] 可选择性地, 同样的反应还可通过例如混合酸酐方法, 通过使用氯甲酸烷基酯 (如氯甲酸乙酯、异丁酯或异丙酯), 在有叔碱 (如三乙胺、N, N- 二异丙基乙胺或吡啶) 存在的条件下, 在适宜溶剂 (如甲苯、二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃、乙腈、乙醚、1,4- 二噁烷或 N, N- 二甲基甲酰胺) 中, 在约  $-30^{\circ}\text{C}$  至室温的温度下进行。

[0101] 根据该方法的步骤 (f), 在碱性条件下, 按照常规技术操作, 例如通过在有适宜共-溶剂 (如甲醇、乙醇、二甲基甲酰胺、1,4- 二噁烷) 存在的条件下用氢氧化钠或氢氧化钾水溶液处理, 或通过用叔胺 (如 三乙胺或 N, N- 二异丙基乙胺) 处理并通过使用醇 (像甲醇或乙醇) 作为溶剂而使式 (IX) 的化合物在吡啶氮原子处脱保护。脱保护可在约  $18^{\circ}\text{C}$  至溶剂的回流温度下进行约 30 分钟 - 约 72 小时。

[0102] 最后, 根据该方法的步骤 (f'), 式 (IXa) 化合物的苄基氯原子被取代, 其中是通过在  $0^{\circ}\text{C}$  至溶剂的回流温度下, 用氨水或伯或仲胺在适宜溶剂 (如甲醇、乙醇、四氢呋喃、二甲基甲酰胺) 中处理。在这些情况下, 还同时除去了吡啶氮上的保护基团。

[0103] 根据该方法的步骤 (f), 如果需要, 按照本领域熟知的方法, 很容易进行式 (I) 化合物的成盐或将其相应的盐转化成游离的化合物 (I)。

[0104] 本领域技术人员应认识到, 制备本发明式 (I) 的化合物时, 需要按照常规技术, 对

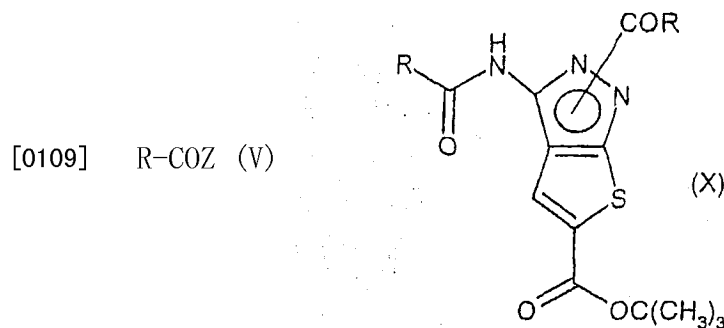
可产生不良副反应的、起始原料或其中间体内的选择性官能团进行适当保护。同样,后者向游离的脱保护化合物的转化可按照已知过程进行。

[0105] 迄今为止,在该方法的步骤(c)和(e)中,通过形成甲酰胺将吡唑氮原子处被保护的噻吩并-吡唑衍生物适当官能化,随后的脱保护可在温和操作条件下进行,因此获得所需的式(I)化合物。

[0106] 需要时,按照本发明的另一种实施方案,步骤(a)的式(III)化合物可与过量式(V)化合物反应,其中按照步骤(c)记述的方法,从而在氨基部分达到所需的官能化以及在此期间吡唑氮原子处的保护。

[0107] 因此,本发明另一目的是用于制备式(I)化合物及其药学可接受的盐的方法,该方法包括:

[0108] a') 使该方法步骤(a)获得的式(III)化合物与过量式(V)化合物反应,其中R如上所述且Z代表适宜的离去基团,从而获得式(X)的化合物

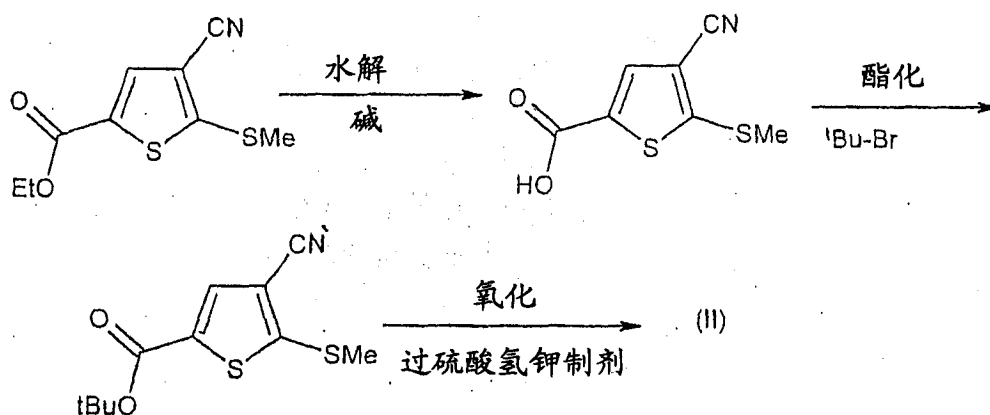


[0110] b') 按照该方法的步骤(f),使式(X)化合物的吡唑氮原子脱保护,并进一步使所得化合物按照剩下的步骤(d)和(e)反应。

[0111] 式(II)、(V)和(VIII)的所有化合物都是已知的或可根据已知方法获得。

[0112] 作为举例,式(II)的起始物质(其中Alk代表甲基)可很容易如下获得,其中从商购的乙基 4-氰基-5-(甲基硫代)噻吩-2-羧酸酯开始:

[0113]



[0114] 乙氧羰基的水解是按照熟知的方法进行的,例如,在有碱性水溶液(如氢氧化钠水溶液)存在的条件下进行。

[0115] 同样,酯化是按照熟知的操作条件,在有烷基化剂(如叔-丁基溴或二-叔丁基-二碳酸酯)存在的条件下,在适宜溶剂(如二甲基甲酰胺或四氢呋喃)中进行。

[0116] 最后,烷基硫代基团向烷磺酰基的转化可在有任意适当的氧化剂(如过氧化氢、

3-氯过氧苯甲酸或过硫酸氢钾制剂)存在的条件下,在适宜溶剂(如二氯甲烷、DMF、丙酮、甲苯、乙腈、甲醇、乙醇、水、乙酸)中,在约-10℃至回流的温度下进行约30分钟-约4天。

[0117] 式(I I)化合物的制备可参见 J. Bioorg. Med. Chem. Lett. 11(2001), 915-918; EP-A-234622; 以及下列实验部分。

#### [0118] 药理学

[0119] 式(I)的化合物作为蛋白激酶抑制剂,更具体地说作为 Aurora 激酶抑制剂是活性的且因此用于,例如,限制肿瘤细胞的无节制增殖。

[0120] 在治疗中,它们可用于治疗各种肿瘤,如先前报道的那些,以及用于治疗其它细胞增殖病症如牛皮癣、与动脉粥样硬化有关的血管平滑肌细胞增殖和手术后的狭窄及再狭窄。

[0121] 所选化合物的抑制活性及效能是通过基于使用 SPA 技术的测定法测定的(Amersham Pharmacia Biotech)。

[0122] 该测定法包括将放射性标记的磷酸盐部分用激酶转移到生物素酰化的底物上。使所得  $^{33}\text{P}$ -标记的生物素酰化产物结合涂覆了链霉抗生物素蛋白的 SPA 珠子(生物素容量  $130\text{pmol/mg}$ ),并在闪烁计数器中测量发射的光。

#### [0123] Aurora-2 活性的抑制测定

[0124] 激酶反应:将溶于  $30\ \mu\text{l}$  终体积缓冲液(HEPES  $50\text{mM}$  pH7.0、 $\text{MgCl}_2$   $10\text{mM}$ 、 $1\text{mM}$  DTT、 $0.2\text{mg/mL}$  BSA、 $3\ \mu\text{M}$  原钒酸盐)中的  $8\ \mu\text{M}$  生物素酰化肽(LRRWSLG 反复4次)、 $10\ \mu\text{M}$  MATP( $0.5\ \mu\text{CiP}^{33}\text{Y-ATP}$ )、 $7.5\text{ng}$  Aurora2 抑制剂加入到 96 孔 U 形底平板的各个孔中。室温培养 60 分钟后,终止反应并通过加入  $100\ \mu\text{l}$  珠子的混悬液而捕获生物素酰化的肽。

[0125] 层化:将  $100\ \mu\text{l}$   $\text{CsCl}_2$   $5\text{M}$  加入到各孔中,静置 4 小时,然后在 Top-Count 仪器中对放射性进行计数。

[0126] IC<sub>50</sub> 测定:测试范围在  $0.0015$  至  $10\ \mu\text{M}$  不同浓度的抑制剂。使用 4 个参数的逻辑等式,通过计算机程序 GraphPad Prizm 分析实验数据:

[0127]  $y = \text{底部} + (\text{顶部} - \text{底部}) / (1 + 10^{((\log\text{IC}_{50} - X) * \text{斜率}))}$

[0128] 其中  $x$  是抑制剂浓度的对数, $y$  是响应值; $y$  在底部开始并以 S 形达到顶部。

[0129] Ki 计算:

[0130] 实验方法:反应是在含  $3.7\text{nM}$  酶、组蛋白和 ATP(非标记的/标记的 ATP 恒定比为  $1/3000$ )的缓冲液( $10\text{mM}$  Tris, pH7.5,  $10\text{mM}$   $\text{MgCl}_2$ ,  $0.2\text{mg/mL}$  BSA,  $7.5\text{mM}$  DTT)中进行的。使用 EDTA 和捕获在磷酸膜上的底物终止反应(Multiscreen 96 孔平板来源于 Millipore)。充分洗涤之后,在顶部计数器上阅读多筛选平板。测量各 ATP 和组蛋白浓度的对照(时间为 0)。

[0131] 实验设计:在 4 种 ATP、底物(组蛋白)和抑制剂浓度下测量反应速率。围绕各 ATP 和底物  $K_m$  值,以及抑制剂 IC<sub>50</sub> 值( $0.3$ 、 $1$ 、 $3$ 、 $9$  倍,  $K_m$  或 IC<sub>50</sub> 值)设计 80-点浓度矩阵。在没有抑制剂存在以及不同 ATP 和底物浓度条件下进行的基本时程实验可在 Ki 测定实验的反应线性范围中选择单一终点时间(10 分钟)。

[0132] 动力学参数评估:动力学参数是通过使用 [Eq. 1](相对于 ATP 的竞争抑制剂,随机机理)和完整数据组(80 点),通过同时发生的非线性最小平方回归评估的。

$$[0133] \quad v = \frac{V_m \cdot A \cdot B}{\alpha \cdot K_a \cdot K_b + \alpha \cdot K_a \cdot B + a \cdot K_b \cdot A + A \cdot B + \alpha \cdot \frac{K_a}{K_i} \cdot I \cdot (K_b + \frac{B}{\beta})} \quad [\text{Eq. 1}]$$

[0134] 其中 A = [ATP], B = [底物], I = [抑制剂],  $V_m$  = 最大速率,  $K_a$ 、 $K_b$ 、 $K_i$  分别为 ATP、底物和抑制剂的解离常数,  $\alpha$  和  $\beta$  分别为底物与 ATP 结合及底物与抑制剂结合之间的协同性因数。

[0135] 进一步体外测试了本发明的化合物,从而评价对细胞培养物的抗增殖作用。

[0136] 体外细胞增殖测定法

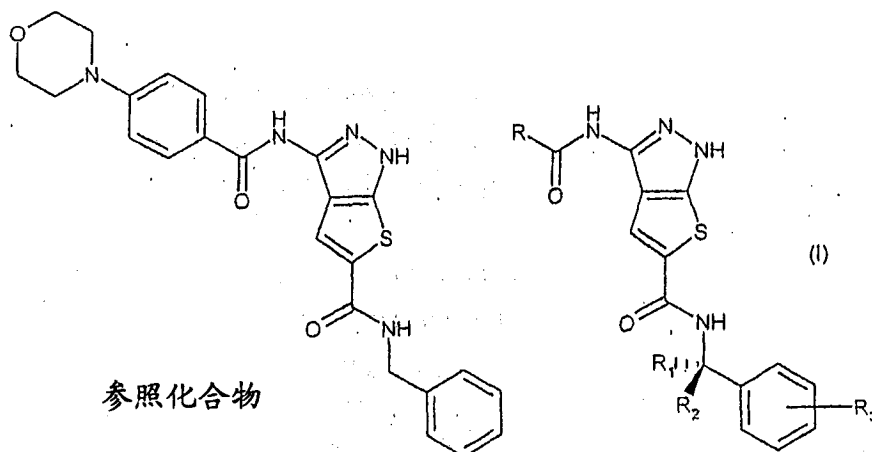
[0137] 以 5000 个细胞/cm<sup>2</sup> 将人结肠癌细胞系 HCT-116 接种到 24 孔平板 (Costar) 上,其中使用补充了 10% FCS (EuroClone, Italy)、2mM L- 谷氨酰胺和 1% 青霉素 / 链霉素的 F12 培养基 (Gibco), 并维持在 37°C、5% CO<sub>2</sub> 和 96% 相对湿度的条件下。在下面的时间里,从溶于 DMSO 中的 10mM 原液开始,使用 5  $\mu$ l 适当稀释的化合物一式两份处理平板。每个平板包括两个未处理的对照孔,处理 72 小时之后,抽出培养基并使用 0.5mL 0.05% (w/v) 胰蛋白酶、0.02% (w/v) EDTA (Gibco) 分离各孔的细胞。用 9.5mL Isoton (Coulter) 稀释样品并使用 Multisizer 3 细胞计数器 (Beckman Coulter) 计数。以对照孔的百分比形式评价数据: CTR% = (处理过的试样 - 空白) / (对照 - 空白)。

[0138] IC<sub>50</sub> 值是使用 Microsoft Excel S 形曲线求律法通过 LSW/Data 分析计算的。

[0139] 根据上述测定法,本发明式 (I) 的化合物具有显著的蛋白激酶抑制活性,例如, Aurora-2 抑制活性。参见,例如,下列表 I 报道了作为 Aurora-2 激酶抑制剂 (IC<sub>50</sub>nM) 被测试并测试了它们的细胞抗增殖作用 (IC<sub>50</sub>nM) 的本发明一些代表性化合物的实验数据。

[0140] 有趣的是,将这些相同的衍生物与结构上非常近似的化合物,即定义的参照化合物进行了比较测试,参照化合物具体在上述 PCT/EP03/07531 专利申请 - 见实施例 6 的化合物 No. 421 中公开。

[0141]



[0142] 参照化合物: N-苄基-3-[(4-吗啉-4-基苯甲酰基)氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺;

[0143] 化合物 (1) [R = 4-(吗啉基-4-基)苯基;  $R_1 = R_2 =$  甲基;  $R_3 =$  H]: N-(1-甲基-1-苄乙基)-3-[(4-吗啉-4-基苯甲酰基)氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺;

[0144] 化合物 (2) [R = 4-(吗啉基-4-基)苯基;  $R_1$  和  $R_2$  一起 = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-;  $R_3 =$  H]:

3-[(4-吗啉-4-基苯甲酰基)氨基]-N-(1-苯基环丙基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-甲酰胺;

[0145] 化合物(3) [R = 4-(吗啉基-4-基)苯基; R<sub>1</sub> = 甲基; R<sub>2</sub> = H; R<sub>3</sub> = F]: N-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙基]-3-[(4-吗啉-4-基苯甲酰基)氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-甲酰胺;

[0146] 化合物(5) [R = 4-(吗啉基-4-基)苯基; R<sub>1</sub> = (吡咯烷基-1-基)甲基; R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H]: 3-[(4-吗啉-4-基苯甲酰基)氨基]-N-[(1S)-1-苯基-2-吡咯烷-1-基乙基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-甲酰胺;

[0147] 化合物(29) [R = 4-(4-甲基-哌嗪基-1-基)苯基; R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = 甲基; R<sub>3</sub> = H]: N-(1-甲基-1-苯乙基)-3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基]氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-甲酰胺;

[0148] 化合物(36) [R = 4-(4-甲基-哌嗪基-1-基)苯基; R<sub>1</sub> = 甲基; R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H]: 3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基]氨基]-N-[(1R)-1-苯乙基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-甲酰胺;

[0149] 化合物(16) [R = 2-噻吩基; R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = 甲基; R<sub>3</sub> = H]: N-(1-甲基-1-苯乙基)-3-[(噻吩-2-基羰基)氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-甲酰胺。

[0150] 表 1

[0151]

| 化合物   | Aurora-2 抑制 IC <sub>50</sub> (nM) | 细胞抗增殖 IC <sub>50</sub> (nM) |
|-------|-----------------------------------|-----------------------------|
| 参照化合物 | 18                                | 184                         |
| (1)   | 5                                 | 6                           |
| (2)   | 3                                 | 23                          |
| (3)   | 6                                 | 35                          |
| (5)   | 9                                 | 30                          |
| (29)  | 1                                 | 2                           |
| (36)  | 1                                 | 5                           |
| (16)  | 3                                 | 56                          |

[0152] 令人吃惊的是,本发明化合物的 Aurora-2 抑制活性显示出恒定且显著地优于参照化合物。

[0153] 此外,那些相同的化合物导致具有显著优于在相同条件下测试的参照化合物的细胞抗增殖作用。

[0154] 根据上面所述,本发明新的式(I)化合物呈现生物学分布,被认为是完全的,其意想不到地优于 W02004013146 非常近似的化合物并且,因此,特别有利地,用于在治疗中对抗与 Aurora-2 激酶活性改变有关的增殖性病症。

[0155] 本发明化合物可作为单一药剂给药,或,可选择性地,与已知的抗癌治疗(如放疗或化疗)结合与细胞抑制或细胞毒性剂、抗生素型药剂、烷基化剂、抗代谢剂、激素剂、免疫制剂、干扰素型药剂、环加氧酶抑制剂(例如,COX-2 抑制剂)、基质金属蛋白酶抑制剂、端粒酶抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂、抗-生长因子受体剂、抗-HER 剂、抗-EGFR 剂、抗-血管生成剂(例如,血管生成抑制剂)、法呢基转移酶抑制剂、ras-raf 信号转导途径抑制剂、细胞周期抑制剂、其它 cdk 抑制剂、微管蛋白结合剂、I 型拓扑异构酶抑制剂、II 型拓扑异构酶抑制剂等联合给药。

[0156] 如果配制成固定剂量,这种联合产物使用下述剂量范围内的本发明化合物和经批准剂量范围内的其它药理学活性药剂。

[0157] 当联合制剂不适合时,可顺序使用式 (I) 化合物与已知的抗癌剂。

[0158] 适于给予哺乳动物(例如人)的本发明式 (I) 化合物可通过常规途径给药,且剂量水平取决于患者的年龄、体重、情况和给药途径。例如适于口服给予式 (I) 化合物的适宜剂量可为约 30- 约 500mg/ 剂,每天 1-5 次。通常,当使用非肠道途径时,给予较低的剂量。因此,例如,静脉内给药时,通常使用 0.5mg-30mg/kg 体重的剂量。本发明的化合物可以以各种剂型给药,例如,口服给药的片剂、胶囊剂、糖衣片剂或包膜衣片剂、液体溶液或混悬液;直肠给药的栓剂;非肠道给药,例如肌内,或通过静脉内和 / 或鞘内和 / 或脊柱内注射或输注。

[0159] 本发明还包括含式 (I) 化合物或其药学可接受的盐以及药学可接受的赋形剂(其可以是载体或稀释剂)的药物组合物。

[0160] 含本发明化合物的药物组合物通常按照下列常规方法制备并以适宜的药物形式给药。

[0161] 例如,固体口服形式可含有(连同活性化合物):稀释剂,例如乳糖、葡萄糖、蔗糖、纤维素、玉米淀粉或马铃薯淀粉;润滑剂,例如,二氧化硅、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁或钙、和 / 或聚乙二醇;粘合剂如淀粉、阿拉伯树胶、明胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素或聚乙烯吡咯烷酮;崩解剂如淀粉、海藻酸、藻酸盐或羟乙酸淀粉钠;泡腾混合物;染料;甜味剂;湿润剂如卵磷脂、聚山梨酯、月桂基硫酸盐;和,通常用于药物制剂中的无毒且药理学非活性物质。这些药物制剂可以以已知方式制造,例如,通过混合、制粒、压片、包糖衣或薄膜衣的方法。

[0162] 用于口服给药的液体分散液可以是,例如,糖浆剂、乳液和混悬液。

[0163] 作为举例,糖浆剂可含有(作为载体)蔗糖或者是蔗糖与丙三醇和 / 或甘露糖醇和山梨糖醇。

[0164] 混悬液和乳液可含有(作为载体的例子)树胶、琼脂、藻酸钠、果胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素或聚乙烯醇。

[0165] 用于肌内注射的混悬液或溶液可含有(连同活性化合物)药学可接受的载体,例如,无菌水、橄榄油、油酸乙酯、二醇(例如,丙二醇)和,如果需要,适量的盐酸利多卡因。

[0166] 用于静脉内注射或输注的溶液可含有(作为载体)无菌水或优选它们可以是无菌、含水、等渗的盐溶液形式或它们可含有丙二醇作为载体。

[0167] 栓剂可含有(连同活性化合物)药学可接受的载体,例如,椰子油、聚乙二醇、聚氧化乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯表面活性剂或卵磷脂。

[0168] 为了更好地举例说明本发明,而不是对其进行限制,现给出下列实施例。

[0169] 实验部分

[0170] 下列 HPLC 方法用于分析下面合成实施例中详细列出的化合物。此处所用术语“Rt”是指使用下述 HPLC 方法时化合物的保留时间(分)。

[0171] LC-MS 方法

[0172] HPLC/MS 是在 Waters X Terra RP 18(4.6×50mm,3.5 μm) 柱上,使用装有 996 Waters PDA 检测器和 Micromass 模的 Waters 2790HPLC 系统进行的。ZQ 单一四极质谱仪,

带有电喷 (ESI) 离子源。流动相 A 为乙酸铵 5mM 缓冲液 (pH5.5, 乙酸 / 乙腈 95 : 5), 流动相 B 为水 / 乙腈 (5 : 95)。8 分钟内梯度从 10 到 90% B, 在 90% B 保持 2 分钟。220nm 和 254nm UV 检测。流速 1mL/分。注射体积 10  $\mu$ l。完整扫描, 质量 100-800amu。毛细电压为 2.5KV; 源温度为 120 $^{\circ}$ C; 圆锥为 10V。保留时间 (LC-MS Rt) 是在 220nm 或 254nm 处, 以分钟给出。质量以 m/z 比表示。

[0173] 实施例 1

[0174] 4- 氰基 -5-( 甲基硫代 ) 噻吩 -2- 羧酸

[0175] 5 $^{\circ}$ C 下, 将氢氧化钠水溶液 (20% w/w 溶液, 9mL) 加入到 4- 氰基 -5-( 甲基硫代 ) 噻吩 -2- 羧酸乙基酯 (10g, 44mmol) 溶于 1,4- 二噁烷 (100mL) 的溶液中。

[0176] 室温搅拌 4 小时后, 将水 (500mL) 加入到反应混合物中并通过加入 2N 盐酸水溶液将 pH 调至约 2.5。过滤分离白色固体, 水洗并真空干燥, 得到 8.5g 标题化合物。LC-MS : Rt2.4 ; [M+H]<sup>+</sup>200。

[0177] 实施例 2

[0178] 叔 - 丁基 4- 氰基 -5-( 甲基硫代 ) 噻吩 -2- 羧酸酯

[0179] 60 $^{\circ}$ C 下搅拌 4- 氰基 -5-( 甲基硫代 ) 噻吩 -2- 羧酸 (2.0g, 10mmol)、苄基三甲铵氯化物 (2.25g, 10mmol)、叔丁基溴 (54mL, 480mmol) 和无水碳酸钾 (36g, 260mmol) 溶于二甲基乙酰胺 (100mL) 的混合物 6 小时。冷却后, 用乙酸乙酯 (400mL) 稀释该混合物并用水洗。干燥有机层并减压蒸发得到残渣。通过色谱法 (洗脱剂 : 乙酸乙酯 / 正己烷 3 : 1) 将其纯化, 由此得到 1.5g 标题化合物。LC-MS : Rt7.4 ; [M+H]<sup>+</sup>256。

[0180] 实施例 3

[0181] 叔 - 丁基 4- 氰基 -5-( 甲磺酰基 ) 噻吩 -2- 羧酸酯

[0182] 室温搅拌叔 - 丁基 4- 氰基 -5-( 甲基硫代 ) 噻吩 -2- 羧酸酯 (1.4g, 5.5mmol) 和过硫酸氢钾制剂 (14.4g, 21.5mmol) 溶于二甲基甲酰胺 (100mL) 的混合物 16 小时。然后将反应混合物倾倒在冰 / 水 (400mL) 中并用乙酸乙酯萃取。用水洗有机层, 在无水硫酸钠上干燥, 蒸发至干, 得到 1.5g 标题化合物。LC-MS : Rt6.2 ; [M+H]<sup>+</sup>288。

[0183] 实施例 4

[0184] 叔 - 丁基 4- 氰基 -5- 胍基噻吩 -2- 羧酸酯

[0185] 60 $^{\circ}$ C 下搅拌叔 - 丁基 4- 氰基 -5-( 甲磺酰基 ) 噻吩 -2- 羧酸酯 (2.0g, 7.0mmol) 及水合胍 (1.7mL) 溶于甲醇 (30mL) 的混合物 2 小时。用乙酸乙酯 (100mL) 稀释反应混合物并用水洗。分离有机层, 在无水硫酸钠上干燥并蒸发。通过色谱法纯化 (正 - 己烷 / 乙酸乙酯 3 : 2), 由此得到 1g 标题化合物。LC-MS : Rt5.6 ; [M+H]<sup>+</sup>240。

[0186] 实施例 5

[0187] 叔 - 丁基 3- 氨基 -1H- 噻吩并 [2,3-c] 吡唑 -5- 羧酸酯

[0188] 室温搅拌叔 - 丁基 4- 氰基 -5- 胍基噻吩 -2- 羧酸酯 (1.0g, 4.2mmol) 和盐酸 (0.7mL 37% 溶液) 溶于甲醇 (15mL) 的混合物 14 小时。用乙酸乙酯 (50mL) 稀释反应混合物并用碳酸氢钠水溶液洗。分离有机层, 在无水硫酸钠上干燥并蒸发, 得到 0.9g 标题化合物。LC-MS : Rt4.5 ; [M+H]<sup>+</sup>240。

[0189] 实施例 6

[0190] 5- 叔 - 丁基 1- 乙基 3- 氨基 -1H- 噻吩并 [2,3-c] 吡唑 -1,5- 二羧酸酯



[0191] 将氯甲酸乙酯 (4.90mL, 51.7mmol) 溶于四氢呋喃 (THF, 60mL) 的溶液缓慢加入到叔-丁基 3-氨基-1H-噻吩并 [2,3-c] 吡唑-5-羧酸酯 (12.0g, 50.2mmol) 和二异丙基乙胺 (DIEA, 51.5mL, 301mmol) 溶于 THF (300mL) 的混合物中, 维持温度在 -5 至 -10°C 之间。在相同温度下保持反应 5 分钟, 然后达到室温。真空蒸发所得混合物至干, 并用乙酸乙酯 (AcOEt) 和水萃取残渣。分离有机层, 在无水硫酸钠上干燥并蒸发至干。用乙醚研磨所得原料, 得到 13.7g 白色固体的标题化合物。LC-MS :Rt5.6 ; [M+H]<sup>+</sup>312。

#### [0192] 实施例 7

[0193] 5-叔-丁基 1-乙基 3-[(4-吗啉-4-基苯甲酰基)氨基]-1H-噻吩并 [2,3-c] 吡唑-1,5-二羧酸酯

[0194] 将草酰氯 (20.2mL, 231mmol) 加入到 4-吗啉-4-基苯甲酸 (7.98g, 38.5mmol) 溶于无水二氯甲烷 (DCM, 210mL) 和二甲基甲酰胺 (DMF, 0.04mL) 的混悬液中。使混合物回流 6.5 小时后, 减压下小心除去挥发性物质 (用甲苯溶解残渣 3 次)。5°C 搅拌下, 将所得 4-吗啉-4-基苯甲酰氯盐酸盐分批 (约 0.5 小时) 加入到 5-叔-丁基 1-乙基 3-氨基-1H-噻吩并 [2,3-c] 吡唑-1,5-二羧酸酯 (6.0g, 19.3mmol) 溶于无水 DCM (200mL) 和吡啶 (23.2mL, 289mmol) 的混悬液中。室温搅拌所得混悬液 20 小时。然后向反应混合物中加入 300mL DCM 和 300mL 碳酸氢钠水溶液; 分离有机层, 用盐水洗, 在硫酸钠上干燥并蒸发。通过色谱法 (DCM/乙酸乙酯 7 : 3) 纯化得到 4.05g 标题化合物。LC-MS :Rt7.2 ; [M+H]<sup>+</sup>501。

[0195] 通过以类似方式操作并使 5-叔-丁基 1-乙基 3-氨基-1H-噻吩并 [2,3-c] 吡唑-1,5-二羧酸酯与适宜的酰基氯衍生物反应, 制备了下列化合物:

[0196] 5-叔-丁基 1-乙基 3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基]氨基]-1H-噻吩并 [2,3-c] 吡唑-1,5-二羧酸酯;

[0197] 5-叔-丁基 1-乙基 3-[(4-氟苯甲酰基)氨基]-1H-噻吩并 [2,3-c] 吡唑-1,5-二羧酸酯;

[0198] 5-叔-丁基 1-乙基 3-[(噻吩-2-基羰基)氨基]-1H-噻吩并 [2,3-c] 吡唑-1,5-二羧酸酯;

[0199] 5-叔-丁基 1-乙基 3-[(1-甲基-1H-吡唑-2-基)羰基]氨基]-1H-噻吩并 [2,3-c] 吡唑-1,5-二羧酸酯;

[0200] 5-叔-丁基 1-乙基 3-(2-呋喃甲酰氨基)-1H-噻吩并 [2,3-c] 吡唑-1,5-二羧酸酯;

[0201] 5-叔-丁基 1-乙基 3-([4-[(1-甲基哌嗪-4-基)氧]苯甲酰基]氨基)-1H-噻吩并 [2,3-c] 吡唑-1,5-二羧酸酯;

[0202] 5-叔-丁基 1-乙基 3-([4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯甲酰基]氨基)-1H-噻吩并 [2,3-c] 吡唑-1,5-二羧酸酯。

#### [0203] 实施例 8

[0204] 1-(乙氧羰基)-3-[(4-吗啉-4-基苯甲酰基)氨基]-1H-噻吩并 [2,3-c] 吡唑-5-羧酸盐盐酸盐

[0205] 将 5-叔-丁基 1-乙基 3-[(4-吗啉-4-基苯甲酰基)氨基]-1H-噻吩并 [2,3-c] 吡唑-1,5-二羧酸酯 (4.05g) 加入到盐酸溶于二噁烷 (88mL, 4N 溶液) 的溶液中。室温搅拌所得混合物 72 小时。之后, 减压蒸发除去挥发性物质并用乙醚研磨残渣, 过滤, 用乙醚

充分洗涤并 40℃真空干燥,得到 3.4g 标题化合物,在没有进一步纯化的情况下用于下一步中。LC-MS :Rt3.1 ;[M+H]<sup>+</sup>445。

[0206] 按上面报道的操作并从适宜的中间体化合物开始,类似制备了下列衍生物:

[0207] 1-(乙氧羰基)-3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基]氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸盐;

[0208] 1-(乙氧羰基)-3-[(4-氟苯甲酰基)氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸;

[0209] 1-(乙氧羰基)-3-[(噻吩-2-基羰基)氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸;

[0210] 1-(乙氧羰基)-3-[(1-甲基-1H-吡唑-2-基)羰基]氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸;

[0211] 1-(乙氧羰基)-3-(2-咪唑甲酰氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸;

[0212] 1-(乙氧羰基)-3-([4-[(1-甲基哌嗪-4-基)氧]苯甲酰基]氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸盐;

[0213] 1-(乙氧羰基)-3-([4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯甲酰基]氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸盐。

#### [0214] 实施例 9

[0215] 乙基 5-[(1-甲基-1-苯乙基)氨基]羰基)-3-[(4-吗啉-4-基苯甲酰基)氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-1-羧酸酯

[0216] 室温搅拌枯基胺(cumylamine)(1.43g,10.6mmol)、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基-1,2,4-三氮杂硼烷四氟硼酸盐(TBTU,3.40g,10.6mmol)、1-(乙氧羰基)-3-[(4-吗啉-4-基苯甲酰基)氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸盐(3.40mg,7.07mmol)和N,N'-二异丙基乙胺(12.1mL,7.07mmol)溶于80mL二甲基甲酰胺的混合物20小时。之后用水稀释反应混合物并用二氯甲烷萃取。减压蒸发除去挥发性物质并用乙酸乙酯研磨残渣,过滤,用乙醚充分洗涤并40℃真空干燥,得到3.7g标题化合物,在没有进一步纯化的情况下,用于下一步中。LC-MS :Rt6.8 ;[M+H]<sup>+</sup>562。

[0217] 按上面报道的操作并从适宜的中间体衍生物开始,类似制备了下列化合物:

[0218] 乙基 3-[(4-吗啉-4-基苯甲酰基)氨基]-5-[(1-苯基环丙基)氨基]羰基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-1-羧酸酯;

[0219] 乙基 5-([[(1R)-1-(4-氟苯基)乙基]氨基]羰基)-3-[(4-吗啉-4-基苯甲酰基)氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-1-羧酸酯;

[0220] 乙基 3-[(4-吗啉-4-基苯甲酰基)氨基]-5-([[(1R)-1-苯丙基]氨基]羰基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-1-羧酸酯;

[0221] 乙基 3-[(4-吗啉-4-基苯甲酰基)氨基]-5-([[(1S)-1-苯基-2-吡咯烷-1-基乙基]氨基]羰基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-1-羧酸酯;

[0222] 乙基 3-[(4-吗啉-4-基苯甲酰基)氨基]-5-([[(1S)-2-吗啉-4-基-1-苯乙基]氨基]羰基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-1-羧酸酯;

[0223] 乙基 3-[(4-氟苯甲酰基)氨基]-5-[(1-苯基环丙基)氨基]羰基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-1-羧酸酯;

[0224] 乙基 3-[(4-氟苯甲酰基)氨基]-5-[(1-甲基-1-苯基乙基)氨基]羰基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-1-羧酸酯;

基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-1-羧酸酯；

[0225] 乙基 3-[(4-氟苯甲酰基)氨基]-5-({[(1R)-1-苯基丙基]氨基}羰基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-1-羧酸酯；

[0226] 乙基 3-[(4-氟苯甲酰基)氨基]-5-({[(1S)-1-苯基-2-吡咯烷-1-基乙基]氨基}羰基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-1-羧酸酯；

[0227] 乙基 3-[(4-氟苯甲酰基)氨基]-5-({[(1R)-1-(4-氟苯基)乙基]氨基}羰基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-1-羧酸酯；

[0228] 乙基 3-[(4-氟苯甲酰基)氨基]-5-({[(1S)-2-吗啉-4-基-1-苯基乙基]氨基}羰基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-1-羧酸酯；

[0229] 乙基 5-{{(1-乙基-1-苯基丙基)氨基}羰基}-3-[(4-氟苯甲酰基)氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-1-羧酸酯；

[0230] 乙基 3-[(4-氟苯甲酰基)氨基]-5-{{(1-苯基环戊基)氨基}羰基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-1-羧酸酯；

[0231] 乙基 5-({[(1S)-2-吗啉-4-基-1-苯基乙基]氨基}羰基)-3-[(噻吩-2-基羰基)氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-1-羧酸酯；

[0232] 乙基 5-{{(1-甲基-1-苯基乙基)氨基}羰基}-3-[(噻吩-2-基羰基)氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-1-羧酸酯；

[0233] 乙基 5-({[(1R)-1-(4-氟苯基)乙基]氨基}羰基)-3-[(噻吩-2-基羰基)氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-1-羧酸酯；

[0234] 乙基 5-{{(1-苯基环丙基)氨基}羰基}-3-[(噻吩-2-基羰基)氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-1-羧酸酯；

[0235] 1-(乙氧羰基)-3-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯甲酰基}氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸盐；

[0236] 乙基 5-({[(1R)-1-苯基丙基]氨基}羰基)-3-[(噻吩-2-基羰基)氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-1-羧酸酯；

[0237] 乙基 5-{{(1-甲基-1-苯基乙基)氨基}羰基}-3-{{(1-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基}氨基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-1-羧酸酯；

[0238] 乙基 3-{{(1-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基}氨基}-5-{{(1-苯基环丙基)氨基}羰基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-1-羧酸酯；

[0239] 乙基 3-(2-呋喃甲酰氨基)-5-{{(1-苯基环丙基)氨基}羰基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-1-羧酸酯；

[0240] 乙基 3-(2-呋喃甲酰氨基)-5-{{(1-甲基-1-苯基乙基)氨基}羰基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-1-羧酸酯；

[0241] 乙基 5-{{(1-甲基-1-苯基乙基)氨基}羰基}-3-({4-[(1-甲基哌嗪-4-基)氧]苯甲酰基}氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-1-羧酸酯；

[0242] 乙基 3-({4-[(1-甲基哌嗪-4-基)氧]苯甲酰基}氨基)-5-{{(1-苯基环丙基)氨基}羰基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-1-羧酸酯；

[0243] 乙基 5-{{(1-甲基-1-苯基乙基)氨基}羰基}-3-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯甲酰基}氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-1-羧酸酯；

[0244] 乙基 3-((4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯甲酰基)氨基)-5-[[ (1-苯基环丙基)氨基]羰基]-1H-噁吩并[2,3-c]吡啶-1-羧酸酯。

[0245] 实施例 10

[0246] N-(1-甲基-1-苯乙基)-3-[(4-吗啉-4-基苯甲酰基)氨基]-1H-噁吩并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺(1)

[0247] 70°C下搅拌乙基 5-[[ (1-甲基-1-苯乙基)氨基]羰基]-3-[(4-吗啉-4-基苯甲酰基)氨基]-1H-噁吩并[2,3-c]吡啶-1-羧酸酯(3.71g,6.6mmol)溶于甲醇(MeOH,70mL)和三乙胺(TEA,7mL)的混悬液 5 小时。减压蒸发溶剂后,用 DCM 处理残渣并用水洗。分离有机层,在硫酸钠上干燥并蒸发。通过色谱法(DCM/MeOH 47 : 3)纯化得到 2.8g 标题化合物。LC-MS :Rt5.70 ;[M+H]<sup>+</sup>490。

[0248] 按上面报道的并从适宜的中间体衍生物开始,类似制备了下列化合物 :

[0249] 2)3-[(4-吗啉-4-基苯甲酰基)氨基]-N-(1-苯基环丙基)-1H-噁吩并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺 ;LC-MS :Rt5.5 ;[M+H]<sup>+</sup>488 ;

[0250] 3)N-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙基]-3-[(4-吗啉-4-基苯甲酰基)氨基]-1H-噁吩并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺 ;LC-MS :Rt5.6 ;[M+H]<sup>+</sup>494 ;

[0251] 4)3-[(4-吗啉-4-基苯甲酰基)氨基]-N-[(1R)-1-苯丙基]-1H-噁吩并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺 ;LC-MS :Rt5.8 ;[M+H]<sup>+</sup>490 ;

[0252] 5)3-[(4-吗啉-4-基苯甲酰基)氨基]-N-[(1S)-1-苯基-2-吡咯烷-1-基乙基]-1H-噁吩并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺 ;LC-MS :Rt4.3 ;[M+H]<sup>+</sup>545 ;

[0253] 6)3-[(4-吗啉-4-基苯甲酰基)氨基]-N-[(1S)-2-吗啉-4-基-1-苯乙基]-1H-噁吩并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺 ;LC-MS :Rt5 ;[M+H]<sup>+</sup>561 ;

[0254] 7)3-[(4-氟苯甲酰基)氨基]-N-(1-苯基环丙基)-1H-噁吩并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺 ;LC-MS :Rt5.7 ;[M+H]<sup>+</sup>421 ;

[0255] 8)3-[(4-氟苯甲酰基)氨基]-N-(1-甲基-1-苯乙基)-1H-噁吩并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺 ;LC-MS :Rt6.1 ;[M+H]<sup>+</sup>423 ;

[0256] 9)3-[(4-氟苯甲酰基)氨基]-N-[(1R)-1-苯丙基]-1H-噁吩并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺 ;LC-MS :Rt6.1 ;[M+H]<sup>+</sup>423 ;

[0257] 10)3-[(4-氟苯甲酰基)氨基]-N-[(1S)-1-苯基-2-吡咯烷-1-基乙基]-1H-噁吩并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺 ;LC-MS :Rt4.4 ;[M+H]<sup>+</sup>478 ;

[0258] 11)3-[(4-氟苯甲酰基)氨基]-N-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙基]-1H-噁吩并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺 ;LC-MS :Rt5.9 ;[M+H]<sup>+</sup>427 ;

[0259] 12)3-[(4-氟苯甲酰基)氨基]-N-[(1S)-2-吗啉-4-基-1-苯乙基]-1H-噁吩并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺 ;LC-MS :Rt5.3 ;[M+H]<sup>+</sup>494 ;

[0260] 13)N-(1-乙基-1-苯丙基)-3-[(4-氟苯甲酰基)氨基]-1H-噁吩并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺 ;LC-MS :Rt6.7 ;[M+H]<sup>+</sup>451 ;

[0261] 14)3-[(4-氟苯甲酰基)氨基]-N-(1-苯基环戊基)-1H-噁吩并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺 ;LC-MS :Rt6.5 ;[M+H]<sup>+</sup>449 ;

[0262] 15)N-[(1S)-2-吗啉-4-基-1-苯乙基]-3-[(噁吩-2-基羰基)氨基]-1H-噁吩并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺 ;LC-MS :Rt4.55 ;[M+H]<sup>+</sup>482 ;

[0263] 16)N-(1-甲基-1-苯乙基)-3-[(噻吩-2-基羰基)氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺;LC-MS:Rt5.64;[M+H]<sup>+</sup>411;

[0264] 17)N-[(1R)-1-(4-氟苯基)乙基]-3-[(噻吩-2-基羰基)氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺;LC-MS:Rt5.63;[M+H]<sup>+</sup>415;

[0265] 18)N-(1-苯基环丙基)-3-[(噻吩-2-基羰基)氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺;LC-MS:Rt5.43;[M+H]<sup>+</sup>409;

[0266] 19)N-[(1S)-1-苯基-2-吡咯烷-1-基乙基]-3-[(噻吩-2-基羰基)氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺;LC-MS:Rt3.83;[M+H]<sup>+</sup>466;

[0267] 20)N-[(1R)-1-苯丙基]-3-[(噻吩-2-基羰基)氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺;LC-MS:Rt5.81;[M+H]<sup>+</sup>411;

[0268] 21)N-(1-甲基-1-苯乙基)-3-[(1-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺;LC-MS:Rt5.84;[M+H]<sup>+</sup>408;

[0269] 22)3-[(1-甲基-1H-吡咯-2-基)羰基]氨基)-N-(1-苯基环丙基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺;LC-MS:Rt5.57;[M+H]<sup>+</sup>406;

[0270] 23)3-(2-呋喃甲酰氨基)-N-(1-苯基环丙基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺;LC-MS:Rt5.04;[M+H]<sup>+</sup>393;

[0271] 24)3-(2-呋喃甲酰氨基)-N-(1-甲基-1-苯乙基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺;LC-MS:Rt5.35;[M+H]<sup>+</sup>395;

[0272] 25)N-(1-甲基-1-苯乙基)-3-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)氧]苯甲酰基}氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺;LC-MS:Rt3.76;[M+H]<sup>+</sup>518;

[0273] 26)3-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)氧]苯甲酰基}氨基)-N-(1-苯基环丙基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺;LC-MS:Rt3.75;[M+H]<sup>+</sup>516;

[0274] 27)N-(1-甲基-1-苯乙基)-3-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯甲酰基}氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺;LC-MS:Rt3.8;[M+H]<sup>+</sup>517;

[0275] 28)3-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]苯甲酰基}氨基)-N-(1-苯基环丙基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺;LC-MS:Rt3.58;[M+H]<sup>+</sup>515。

#### [0276] 实施例 11

[0277] 叔-丁基 1-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基]-3-({4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基}氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羧酸酯

[0278] 将草酰氯(11mL,127mmol)加入到4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酸(4.62g,21mmol)溶于DCM(150mL)和DMF(0.15mL)的混悬液中。使该混合物回流6.5小时后,减压下小心除去挥发性物质(用甲苯溶解残渣三次)。

[0279] 5℃搅拌下,将所得4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰氯盐酸盐分批(约6小时内)加入到叔-丁基 3-氨基-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羧酸酯(0.62g,2.6mmol)溶于无水DCM(80mL)和吡啶(3.1mL,39mmol)的混悬液中。室温搅拌所得混悬液72小时。然后向反应混合物中加入300mL碳酸氢钠水溶液并分离有机层,用盐水洗,在硫酸钠上干燥并蒸发。残渣(6.2g),标题化合物4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酸和4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酸酐的混合物,在没有纯化的情况下用于下列实施例。

#### [0280] 实施例 12

[0281] 叔-丁基 3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基]氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羧酸酯

[0282] 用 MeOH(45mL) 和 TEA(5mL) 处理按照实施例 11 所述获得的混合物 (6.2g) 并室温搅拌 16 小时。然后,蒸发溶液并在硅胶上,通过闪烁色谱法 (DCM/MeOH/氨水 94 : 5 : 1 溶于甲醇中的 7N 溶液) 纯化残渣,得到固体的标题化合物 (0.500g)。LC-MS :Rt4.72, [M+H]<sup>+</sup>442。

[0283] 实施例 13

[0284] 3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基]氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羧酸盐

[0285] 室温搅拌叔-丁基 3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基]氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羧酸酯 (0.50g, 1.1mmol) 溶于 4M 盐酸溶于二噁烷 (15mL) 的溶液中的混合物 16 小时。之后,减压蒸发除去挥发性物质并用乙醚研磨残渣,得到 0.496g 白色固体的标题化合物。LC-MS :Rt(m) 1.85, [M+H]<sup>+</sup>386。

[0286] 实施例 14

[0287] N-(1-甲基-1-苄基)-3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基]氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺 (29)

[0288] 向 3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基]氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-羧酸 (113mg, 0.27mmol) 和 N, N'-二异丙基乙胺 (2.1mmol, 0.38mL) 溶于 3mL N, N-二甲基甲酰胺的冰冷混悬液中滴加 0.154mL 氯甲酸乙酯 (1.6mmol)。20 分钟后,将 1-甲基-1-苄基-乙胺 (0.302mL, 2.1mmol) 加入到所得溶液中并将反应混合物温热至室温。16 小时后,用二氯甲烷稀释该反应混合物并用碳酸氢钠水溶液洗。溶剂蒸发后,用甲醇 (9mL) 和三乙胺 (1mL) 处理残渣,并 40°C 搅拌 2 小时。然后将反应混合物蒸发至干,得到油,其在硅胶上通过闪烁色谱法而被纯化,其中使用二氯甲烷/甲醇/氨水 (93 : 6 : 1) 溶于甲醇的 7N 溶液作为洗脱剂,得到白色固体的标题化合物 (61mg)。LC-MS :Rt4.14, [M+H]<sup>+</sup>489。

[0289] 按上面报道的操作并从适宜的中间体衍生物开始,类似制备了下列化合物:

[0290] 30) 3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基]氨基]-N-[(1R)-1-苄丙基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺;LC-MS :Rt4.54 ;[M+H]<sup>+</sup>503 ;

[0291] 31) 3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基]氨基]-N-[(1S)-2-吗啉-4-基-1-苄乙基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺;LC-MS :Rt3.14 ;[M+H]<sup>+</sup>574 ;

[0292] 32) 3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基]氨基]-N-[(1S)-1-苄基-2-吡咯烷-1-基乙基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺;LC-MS :2.56 ;[M+H]<sup>+</sup>558 ;

[0293] 33) N-(1-乙基-1-苄丙基)-3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基]氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺;LC-MS :Rt4.4 ;[M+H]<sup>+</sup>531 ;

[0294] 34) 3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基]氨基]-N-(1-苄基环戊基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺;LC-MS :Rt5.75 ;[M+H]<sup>+</sup>529 ;

[0295] 35) 3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基]氨基]-N-(1-苄基环丙基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺;LC-MS :Rt3.47 ;[M+H]<sup>+</sup>501 ;

[0296] 36) 3-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲酰基]氨基]-N-[(1R)-1-苄乙基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺;LC-MS :Rt4.54 ;[M+H]<sup>+</sup>489。

[0297] 实施例 15

[0298] 5-叔-丁基 1-乙基 3-[(4-氯甲基-苯甲酰基)氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-1,5-二羧酸酯

[0299] 20℃搅拌下,将 4-氯甲基苯甲酰氯(5.42g 28.7mmol)加入到叔-丁基 3-氨基-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸酯(5.94g,19.1mmol)溶于无水 DCM(150mL)和 2,4,6-三甲吡啶(6.94g,57.3mmol)的混悬液中。室温搅拌所得混悬液 3 小时。然后向反应混合物中加入 300mL 碳酸氢钠水溶液并分离有机层,用盐水洗,在硫酸钠上干燥并蒸发。用己烷研磨残渣,过滤并 40℃真空干燥,得到 8.3g 标题化合物。LC-MS :Rt, [M+H]<sup>+</sup>464。

[0300] 按上面报道的操作并从适宜的中间体衍生物开始,类似制备了下列化合物:

[0301] 乙基 3-[(4-氯甲基-苯甲酰基)氨基]-5-[(1-苯基环丙基)氨基]羰基-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-1-羧酸酯

[0302] 实施例 16

[0303] 1-(乙氧羰基)-3-[(4-氯甲基-苯甲酰基)氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸

[0304] 将 5-叔-丁基 1-乙基 3-[(4-氯甲基-苯甲酰基)氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-1,5-二羧酸酯(8.2g)加入到盐酸溶于二噁烷的溶液(88mL,4N 溶液)中。50℃搅拌所得混合物 2 小时。之后,减压蒸发除去挥发性物质,并用乙醚研磨残渣,过滤,用乙醚充分洗涤并 40℃真空干燥,得到 5.7g 标题化合物,其在没有进一步纯化的情况下用于下一步中。LC-MS :Rt ; [M+H]<sup>+</sup>408。

[0305] 实施例 17

[0306] 乙基 5-[(1-甲基-1-苯乙基)氨基]羰基-3-[(4-氯甲基-苯甲酰基)氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-1-羧酸酯

[0307] 室温搅拌枯基胺(1.43g,10.6mmol)、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基**铍**四氟硼酸盐(TBTU,3.40g,10.6mmol)、1-(乙氧羰基)-3-[(4-氯甲基-苯甲酰基)氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(2.88mg,7.07mmol)和 N,N'-二异丙基乙胺(18.2mL,10.6mmol)溶于 150mL 二氯甲烷的混合物 20 小时。之后,用 2N 盐酸溶液和盐水洗涤反应混合物,并在硫酸钠上干燥。减压蒸发除去挥发性物质并用乙醚研磨残渣,过滤,用乙醚充分洗涤并 40℃真空干燥,得到 3.3g 标题化合物,其在没有进一步纯化的情况下用于下一步。LC-MS :Rt ; [M+H]<sup>+</sup>408。

[0308] 实施例 18

[0309] 3-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺(37)

[0310] 将吡咯烷(1.81mL,21.8mmol)加入到乙基 5-[(1-甲基-1-苯乙基)氨基]羰基-3-[(4-氯甲基-苯甲酰基)氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-1-羧酸酯(3.80mg,7.25mmol)溶于 100mL 无水乙醇的混悬液中。79℃搅拌所得混合物 1 小时。之后,减压蒸发除去挥发性物质并在硅胶上,通过色谱法纯化残渣(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇/氨水 92 : 8 : 01),得到 1.2g 标题化合物。LC-MS :Rt3.8 ; [M+H]<sup>+</sup>488。

[0311] 按上面报道的操作并从适宜的中间体衍生物开始,类似制备了下列化合物:

[0312] 38) 3-(4-吗啉-4-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸

- (1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺;LC-MS;Rt4.4;[M+H]<sup>+</sup>504。
- [0313] 39)3-(4-哌啶-1-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺;LC-MS;Rt4.9;[M+H]<sup>+</sup>502。
- [0314] 40)3-[4-(异丙基氨基-甲基)-苯甲酰基氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺;Rt4.7;[M+H]<sup>+</sup>476。
- [0315] 41)3-[4-(1,1-二氧化-1-硫代吗啉-4-基甲基)-苯甲酰基氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺;Rt5.1;[M+H]<sup>+</sup>552。
- [0316] 42)3-(4-吗啉-4-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(3-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;Rt5.4;[M+H]<sup>+</sup>522。
- [0317] 43)3-(4-吗啉-4-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(2-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;[M+H]<sup>+</sup>522。
- [0318] 44)3-(4-吗啉-4-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(4-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;[M+H]<sup>+</sup>522。
- [0319] 45)4-{4-[5-(1-甲基-1-苯基-乙基氨基甲酰基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-3-基氨基甲酰基]-苄基}-哌嗪-1-羧酸叔-丁酯;Rt6.6;[M+H]<sup>+</sup>603。
- [0320] 46)3-[4-(4-氟-哌啶-1-基甲基)-苯甲酰基氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺;Rt5.5;[M+H]<sup>+</sup>520。
- [0321] 47)3-(4-哌嗪-1-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺;Rt4.6;[M+H]<sup>+</sup>503。
- [0322] 48)3-(4-咪唑-1-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺;Rt4.9;[M+H]<sup>+</sup>485。
- [0323] 49)3-(4-噻唑烷-3-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺;Rt6.3;[M+H]<sup>+</sup>506。
- [0324] 50)3-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(3-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;Rt4.3;[M+H]<sup>+</sup>506。
- [0325] 51)3-(4-哌啶-1-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(3-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;Rt4.5;[M+H]<sup>+</sup>520。
- [0326] 52)3-(4-哌啶-1-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(2-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;[M+H]<sup>+</sup>520。
- [0327] 53)3-(4-氮杂环丁烷-1-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺;Rt3.7;[M+H]<sup>+</sup>474。
- [0328] 54)3-(4-氮杂环丁烷-1-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(2-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;[M+H]<sup>+</sup>492。
- [0329] 55)3-(4-氮杂环丁烷-1-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(3-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;[M+H]<sup>+</sup>492。
- [0330] 56)3-(4-氮杂环丁烷-1-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(4-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;[M+H]<sup>+</sup>492。
- [0331] 57)3-[4-(4-叔-丁基-哌嗪-1-基甲基)-苯甲酰基氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺;Rt4.4;[M+H]<sup>+</sup>559。



- [0332] 58) 3-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸 [1-(4-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺; Rt4.4; [M+H]<sup>+</sup>506。
- [0333] 59) 3-(4-哌啶-1-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸 [1-(4-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺; Rt4.6; [M+H]<sup>+</sup>520。
- [0334] 60) 3-苯基乙酰基氨基-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸 (1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺; [M+H]<sup>+</sup>448。
- [0335] 61) 3-(4-二甲基氨基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸 (1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺; [M+H]<sup>+</sup>462。
- [0336] 62) 3-(4-环丙基氨基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸 (1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺; Rt4.1; [M+H]<sup>+</sup>474。
- [0337] 63) 3-(4-环丁基氨基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸 (1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺; Rt4.3; [M+H]<sup>+</sup>488。
- [0338] 64) 3-{4-[(异丙基-甲基-氨基)-甲基]-苯甲酰基氨基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸 (1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺; Rt4.3; [M+H]<sup>+</sup>488。
- [0339] 65) 3-(4-环戊基氨基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸 (1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺; Rt4.5; [M+H]<sup>+</sup>502。
- [0340] 66) 3-{4-[(二异丙基氨基)-甲基]-苯甲酰基氨基}-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸 (1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺; Rt5.1; [M+H]<sup>+</sup>518。
- [0341] 67) 3-(4-氨基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸 (1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺; [M+H]<sup>+</sup>434。
- [0342] 68) 3-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸 [1-(2-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺; [M+H]<sup>+</sup>506。
- [0343] 69) 3-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸 [1-(2-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺; [M+H]<sup>+</sup>518。
- [0344] 70) 3-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸 [1-(3-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺; [M+H]<sup>+</sup>518。
- [0345] 71) 3-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸 [1-(4-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺; [M+H]<sup>+</sup>518。
- [0346] 72) 3-(4-哌啶-1-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸 [1-(4-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺; [M+H]<sup>+</sup>532。
- [0347] 73) 3-(4-哌啶-1-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸 [1-(3-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺; [M+H]<sup>+</sup>532。
- [0348] 74) 3-(4-哌啶-1-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸 [1-(2-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺; [M+H]<sup>+</sup>532。
- [0349] 75) 3-(4-氮杂环丁烷-1-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸 [1-(2-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺; [M+H]<sup>+</sup>504。
- [0350] 76) 3-(4-氮杂环丁烷-1-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸 [1-(3-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺; [M+H]<sup>+</sup>504。
- [0351] 77) 3-(4-氮杂环丁烷-1-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡

唑-5-羧酸 [1-(4-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;  $[M+H]^+504$ 。

[0352] 78) 3-(4-吗啉-4-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并 [2,3-c] 吡唑-5-羧酸 [1-(4-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;  $[M+H]^+534$ 。

[0353] 79) 3-(4-吗啉-4-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并 [2,3-c] 吡唑-5-羧酸 [1-(3-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;  $[M+H]^+534$ 。

[0354] 80) 3-(4-吗啉-4-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并 [2,3-c] 吡唑-5-羧酸 [1-(2-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;  $[M+H]^+534$ 。

[0355] 81) 3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲酰基氨基]-1H-噻吩并 [2,3-c] 吡唑-5-羧酸 [1-甲基-1-(2-甲氧基-苯基)-乙基]-酰胺;  $[M+H]^+547$ 。

[0356] 82) 3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲酰基氨基]-1H-噻吩并 [2,3-c] 吡唑-5-羧酸 [1-甲基-1-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-酰胺;  $[M+H]^+547$ 。

[0357] 83) 3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲酰基氨基]-1H-噻吩并 [2,3-c] 吡唑-5-羧酸 [1-甲基-1-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-酰胺;  $[M+H]^+547$ 。

[0358] 84) 3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲酰基氨基]-1H-噻吩并 [2,3-c] 吡唑-5-羧酸 [1-甲基-1-(2-氟-苯基)-乙基]-酰胺;  $[M+H]^+535$ 。

[0359] 85) 3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲酰基氨基]-1H-噻吩并 [2,3-c] 吡唑-5-羧酸 [1-甲基-1-(3-氟-苯基)-乙基]-酰胺;  $[M+H]^+535$ 。

[0360] 86) 3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲酰基氨基]-1H-噻吩并 [2,3-c] 吡唑-5-羧酸 [1-甲基-1-(4-氟-苯基)-乙基]-酰胺;  $[M+H]^+535$ 。

[0361] 87) 3-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)氧]苯甲酰基}氨基)-1H-噻吩并 [2,3-c] 吡唑-5-羧酸 [1-甲基-1-(2-氟-苯基)-乙基]-酰胺;  $[M+H]^+536$ 。

[0362] 88) 3-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)氧]苯甲酰基}氨基)-1H-噻吩并 [2,3-c] 吡唑-5-羧酸 [1-甲基-1-(3-氟-苯基)-乙基]-酰胺;  $[M+H]^+536$ 。

[0363] 89) 3-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)氧]苯甲酰基}氨基)-1H-噻吩并 [2,3-c] 吡唑-5-羧酸 [1-甲基-1-(4-氟-苯基)-乙基]-酰胺;  $[M+H]^+536$ 。

[0364] 90) 3-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)氧]苯甲酰基}氨基)-1H-噻吩并 [2,3-c] 吡唑-5-羧酸 [1-甲基-1-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-酰胺;  $[M+H]^+548$ 。

[0365] 91) 3-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)氧]苯甲酰基}氨基)-1H-噻吩并 [2,3-c] 吡唑-5-羧酸 [1-甲基-1-(3-甲氧基-苯基)-乙基]-酰胺;  $[M+H]^+548$ 。

[0366] 92) 3-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)氧]苯甲酰基}氨基)-1H-噻吩并 [2,3-c] 吡唑-5-羧酸 [1-甲基-1-(2-甲氧基-苯基)-乙基]-酰胺;  $[M+H]^+548$ 。

[0367] 93) 3-(4-环丙基氨基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并 [2,3-c] 吡唑-5-羧酸 [1-(2-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;  $[M+H]^+492$ 。

[0368] 94) 3-(4-环丙基)氨基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并 [2,3-c] 吡唑-5-羧酸 [1-(2-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;  $[M+H]^+504$ 。

[0369] 95) 3-[4-(异丙基氨基-甲基)-苯甲酰基氨基]-1H-噻吩并 [2,3-c] 吡唑-5-羧酸 [1-(2-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;  $[M+H]^+494$ 。

[0370] 96) 3-[4-(异丙基氨基-甲基)-苯甲酰基氨基]-1H-噻吩并 [2,3-c] 吡唑-5-羧酸 [1-(2-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;  $[M+H]^+506$ 。

[0371] 97)3-(4-氮杂环庚烷-1-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺;Rt4.6;[M+H]<sup>+</sup>516。

[0372] 98)3-(4-氮杂环庚烷-1-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(2-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;[M+H]<sup>+</sup>534。

[0373] 99)3-(4-吡唑-1-基甲基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺;Rt5.0;[M+H]<sup>+</sup>485。

[0374] 实施例 19

[0375] 按上面实施例 10 中报道的,通过从适宜的中间体衍生物开始,类似制备了下列化合物:

[0376] 100)3-(4-甲氧基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺;[M+H]<sup>+</sup>435。

[0377] 101)3-(3-甲氧基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺;[M+H]<sup>+</sup>435。

[0378] 102)3-(2-甲氧基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺;[M+H]<sup>+</sup>435。

[0379] 103)3-(3-吗啉-4-基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺;[M+H]<sup>+</sup>490。

[0380] 104)3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲酰基氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺;[M+H]<sup>+</sup>503。

[0381] 105)3-(4-二甲基氨基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺;[M+H]<sup>+</sup>448。

[0382] 106)3-[(呋喃-3-羰基)-氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺;[M+H]<sup>+</sup>395。

[0383] 107)3-[(噻吩-3-羰基)-氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺;[M+H]<sup>+</sup>411。

[0384] 108)3-[(1-甲基-1H-吡咯-3-羰基)-氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺;[M+H]<sup>+</sup>408。

[0385] 109)3-[(1-甲基-1H-吡唑-3-羰基)-氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺;[M+H]<sup>+</sup>409。

[0386] 110)3-[(1-甲基-1H-吡唑-5-羰基)-氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺;[M+H]<sup>+</sup>409。

[0387] 111)3-[(吡啶-2-羰基)-氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺;[M+H]<sup>+</sup>406。

[0388] 112)3-[(吡啶-3-羰基)-氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺;[M+H]<sup>+</sup>406。

[0389] 113)3-[(吡啶-4-羰基)-氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺;[M+H]<sup>+</sup>406。

[0390] 114)3-(4-氯-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺;[M+H]<sup>+</sup>439。

[0391] 115)-(4-苯氧基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺;[M+H]<sup>+</sup>497。

[0392] 116)3-(4-吗啉-4-基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(2-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;[M+H]<sup>+</sup>520。

[0393] 117)3-(4-吗啉-4-基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(4-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;[M+H]<sup>+</sup>520。

[0394] 118)3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲酰基氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(2-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;[M+H]<sup>+</sup>533。

[0395] 119)3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲酰基氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(3-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;[M+H]<sup>+</sup>533。

[0396] 120)3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲酰基氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(4-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;[M+H]<sup>+</sup>533。

[0397] 121)3-[(噻吩-2-羰基)-氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-乙基-1-苯基-丙基)-酰胺;Rt6.5;[M+H]<sup>+</sup>439。

[0398] 122)3-[(噻吩-2-羰基)-氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-苯基-环戊基)-酰胺;Rt6.3;[M+H]<sup>+</sup>437。

[0399] 123)3-[(噻吩-2-羰基)-氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(2-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;Rt5.7;[M+H]<sup>+</sup>429。

[0400] 124)3-[(噻吩-2-羰基)-氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(3-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;Rt5.6;[M+H]<sup>+</sup>429。

[0401] 125)3-(4-三氟甲氧基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸((S)-2-吗啉-4-基-1-苯基-乙基)-酰胺;Rt5.61;[M+H]<sup>+</sup>560。

[0402] 126)3-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯甲酰基氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(2-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;[M+H]<sup>+</sup>510。

[0403] 127)3-[4-(2-二甲氨基-乙氧基)-苯甲酰基氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺;[M+H]<sup>+</sup>492。

[0404] 128)3-(4-氟-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸((S)-1-苯基-2-哌啶-1-基-乙基)-酰胺;Rt4.7;[M+H]<sup>+</sup>492。

[0405] 129)3-(4-吗啉-4-基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-乙基-1-苯基-丙基)-酰胺;Rt6.4;518。

[0406] 130)3-[(噻吩-2-羰基)-氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸((S)-1-苯基-2-哌啶-1-基-乙基)-酰胺;Rt4.4;[M+H]<sup>+</sup>480。

[0407] 131)3-(4-吗啉-4-基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-苯基-环戊基)-酰胺;Rt6.1;[M+H]<sup>+</sup>516。

[0408] 132)3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲酰基氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(3-氯-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;Rt4.8;[M+H]<sup>+</sup>537。

[0409] 133)3-(4-氟-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(3-氯-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;Rt6.3;[M+H]<sup>+</sup>457。

[0410] 134)3-(4-甲氧基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-苯

基-环丙基)-酰胺;Rt5.5;[M+H]<sup>+</sup>433。

[0411] 135)3-(4-三氟甲氧基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-苯基-环丙基)-酰胺;Rt6.5;[M+H]<sup>+</sup>487。

[0412] 136)3-[(6-吗啉-4-基-吡啶-3-羰基)-氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺;Rt5.2[M+H]<sup>+</sup>491。

[0413] 137)3-(4-吗啉-4-基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸((S)-1-甲基-2-吗啉-4-基-1-苯基-乙基)-酰胺;Rt5.5[M+H]<sup>+</sup>575。

[0414] 138)3-(4-吗啉-4-基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-吡啶-4-基-乙基)-酰胺;Rt4.4[M+H]<sup>+</sup>491。

[0415] 139)3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲酰基氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(4-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;Rt4.3;[M+H]<sup>+</sup>521。

[0416] 140)3-(4-吗啉-4-基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(3-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;Rt5.7;[M+H]<sup>+</sup>520。

[0417] 141)3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲酰基氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(2-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;Rt4.4;[M+H]<sup>+</sup>521。

[0418] 142)3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲酰基氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(3-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;Rt4.5;[M+H]<sup>+</sup>521。

[0419] 143)3-(4-甲磺酰基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺;Rt5.4;[M+H]<sup>+</sup>483。

[0420] 144)3-[4-(1,1-二氧化-硫代吗啉-4-基)-苯甲酰基氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺;Rt4.9[M+H]<sup>+</sup>538。

[0421] 145)3-(4-吗啉-4-基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-甲基-1-(3-吡咯烷-1-基-苯基)-乙基]-酰胺;Rt6.7;[M+H]<sup>+</sup>559。

[0422] 146)3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯甲酰基氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-甲基-1-(3-吡咯烷-1-基-苯基)-乙基]-酰胺;Rt5.2;[M+H]<sup>+</sup>572。

[0423] 147)3-(4-吗啉-4-基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(3-甲磺酰基-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;Rt4.6[M+H]<sup>+</sup>568。

[0424] 148)3-(4-吗啉-4-基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(2-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;Rt5.8;[M+H]<sup>+</sup>508。

[0425] 149)3-(4-吗啉-4-基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(3-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;Rt5.9;[M+H]<sup>+</sup>508。

[0426] 150)3-(4-吗啉-4-基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(4-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;Rt5.9;[M+H]<sup>+</sup>508。

[0427] 151)3-[(噻吩-2-羰基)-氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(4-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;Rt5.7;[M+H]<sup>+</sup>429。

[0428] 152)3-[(噻吩-2-羰基)-氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(2-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;[M+H]<sup>+</sup>441。

[0429] 153)3-[(噻吩-2-羰基)-氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(3-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;[M+H]<sup>+</sup>441。

[0430] 154)3-[(噻吩-2-羰基)-氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸[1-(4-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;[M+H]<sup>+</sup>441

[0431] 155)3-[(呋喃-2-羰基)-氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸1-(2-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;[M+H]<sup>+</sup>413。

[0432] 156)3-[(呋喃-2-羰基)-氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸1-(3-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;[M+H]<sup>+</sup>413。

[0433] 157)3-[(呋喃-2-羰基)-氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸1-(4-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;[M+H]<sup>+</sup>413。

[0434] 158)3-[(呋喃-2-羰基)-氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸1-(2-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;[M+H]<sup>+</sup>413。

[0435] 159)3-[(1-甲基-1H-吡唑-5-羰基)-氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸1-(2-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;[M+H]<sup>+</sup>427。

[0436] 160)3-[(1-甲基-1H-吡唑-5-羰基)-氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸1-(2-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;[M+H]<sup>+</sup>439

[0437] 161)3-[(1-甲基-1H-吡唑-5-羰基)-氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸1-(4-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;[M+H]<sup>+</sup>427。

[0438] 162)3-[(1-甲基-1H-吡唑-2-羰基)-氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸1-(2-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;[M+H]<sup>+</sup>426。

[0439] 163)3-[(1-甲基-1H-吡唑-2-羰基)-氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸1-(2-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;[M+H]<sup>+</sup>426。

[0440] 164)3-[(1-甲基-1H-吡唑-2-羰基)-氨基]-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸1-(2-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-酰胺;[M+H]<sup>+</sup>438。

[0441] 165)3-(4-吗啉-4-基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸((R)-1-苯基-乙基)-酰胺;[M+H]<sup>+</sup>476。

[0442] 166)3-(4-吗啉-4-基-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸((S)-1-苯基-乙基)-酰胺;[M+H]<sup>+</sup>476

[0443] 167)3-苯甲酰基氨基-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺;[M+H]<sup>+</sup>405。

[0444] 168)3-(3-氟-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺;[M+H]<sup>+</sup>423。

[0445] 169)3-(2-氟-苯甲酰基氨基)-1H-噻吩并[2,3-c]吡唑-5-羧酸(1-甲基-1-苯基-乙基)-酰胺;[M+H]<sup>+</sup>423。

#### [0446] 生物学试验实施例

[0447] 按照上面药理学部分所述的方法筛选,下列化合物全部显示出对 Aurora-2 抑制具有低于 20nM 的 IC<sub>50</sub> 值:

[0448] 化合物 1;2;3;4;5;6;7;8;9;11;15;16;17;18;19;20;21;22;23;24;25;27;29;30;31;32;33;34;35;36;37;38;39;40;41;42;46;47;48;49;50;51;53;57;58;59;62;63;64;65;122;123;124;126;131;132;134;136;137;138;139;140;141;142;143,144;147;148;149;150 和 151。