



# (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111315727 B

(45) 授权公告日 2023. 09. 29

(21) 申请号 201880063869.7  
(22) 申请日 2018.10.01  
(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 111315727 A  
(43) 申请公布日 2020.06.19  
(30) 优先权数据  
62/566,649 2017.10.02 US  
62/666,800 2018.05.04 US  
62/696,432 2018.07.11 US  
(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2020.03.30  
(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/KR2018/011660 2018.10.01  
(87) PCT国际申请的公布数据  
W02019/070093 EN 2019.04.11  
(73) 专利权人 第一生物治疗股份有限公司  
地址 韩国京畿道

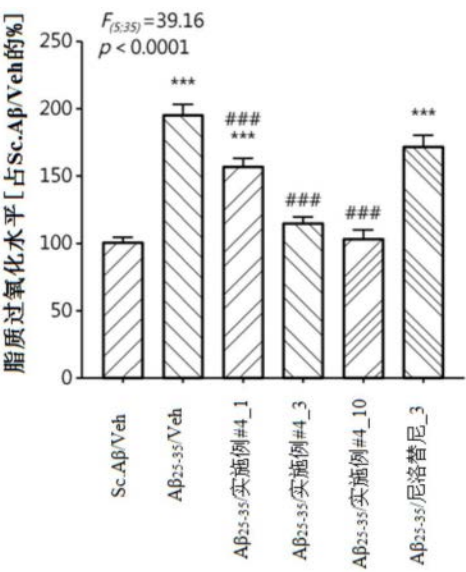
(72) 发明人 J·李 S·赵 A·Y·朴 G·李  
J·E·金 M·金 G·程  
S·M·林 K·林 M·李 H·杨  
H·金 H·金 W·李 M·范  
(74) 专利代理机构 上海申新律师事务所 31272  
专利代理师 董科  
(51) Int.Cl.  
C07D 277/82 (2006.01)  
C07D 417/04 (2006.01)  
C07D 417/10 (2006.01)  
C07D 513/04 (2006.01)  
(56) 对比文件  
US 2011124641 A1,2011.05.26  
CN 101384586 A,2009.03.11  
WO 2010100144 A1,2010.09.10  
CN 102124009 A,2011.07.13  
US 2011172228 A1,2011.07.14  
审查员 赵鹏  
权利要求书3页 说明书88页 附图5页

## (54) 发明名称

苯并噻唑化合物及使用其治疗神经退行性  
疾病的方法

## (57) 摘要

本发明提供了具有c-abl激酶抑制活性的如  
通式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐,  
包含该化合物的药物组合物以及使用该化合物  
可用于治疗或预防神经退行性疾病的方法。



1. 一种化合物,选自:

- N- (6- (4-甲基吡啶-3-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷羧酰胺;  
N- (6- (5-乙酰氨基-2-甲基苯基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷羧酰胺;  
N- (6- (6-氨基吡啶-3-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷羧酰胺;  
2,2-二氟-N- (6- (4-甲基吡啶-3-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺;  
2,2-二氟-N- (6- (2-氟-6-甲基苯基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺;  
N- (6- (4-甲基吡啶-3-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丁烷羧酰胺;  
N- (6- (5-氟-4-甲基吡啶-3-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷羧酰胺;  
2,2-二氟-N- (6- (5-氟-4-甲基吡啶-3-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺;  
N- (6- (5-氟-4-甲基吡啶-3-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丁烷羧酰胺;  
3-氟-N- (6- (5-氟-4-甲基吡啶-3-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丁烷-1-羧酰胺;  
3,3-二氟-N- (6- (5-氟-4-甲基吡啶-3-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丁烷-1-羧酰胺;  
N- (6- (2-氟-6-甲基苯基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷羧酰胺;  
N- (6- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷羧酰胺;  
N- (6- (3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷羧酰胺;  
N- (6- (1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷羧酰胺;  
N- (6- (2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷羧酰胺;  
N- (6- (2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷羧酰胺;  
(1S,2S)-2-氟-N- (6- (2-氟-6-甲基苯基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺; (1S,2S)-  
N- (6- (2-氯-6-甲基苯基) 苯并[d]噻唑-2-基) -2-氟环丙烷-1-羧酰胺; (1S,2S)-N- (6- (2,  
6-二甲基苯基) 苯并[d]噻唑-2-基) -2-氟环丙烷-1-羧酰胺;  
(1S,2S)-2-氟-N- (6- (4-甲基吡啶-3-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺; (1S,  
2S)-2-氟-N- (6- (5-氟-4-甲基吡啶-3-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺;  
(1R,2S)-2- (羟甲基) -N- (6- (4-甲基吡啶-3-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰  
胺;  
(1S,2S)-N- (6- (2-氯-4-甲基吡啶-3-基) 苯并[d]噻唑-2-基) -2-氟环丙烷-1-羧酰胺;  
(1S,2S)-N- (6- (2,4-二甲基吡啶-3-基) 苯并[d]噻唑-2-基) -2-氟环丙烷-1-羧酰胺;  
(1S,2S)-2-氟-N- (6- (5-羟基-2-甲基苯基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺;  
(1S,2S)-2-氟-N- (6- (2-甲基-5- (丙-1-烯-2-基) 苯基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-  
羧酰胺;  
(1S,2S)-2-氟-N- (6- (3-羟基-2-甲基苯基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺;  
(1S,2S)-N- (6- (6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基) 苯并[d]噻唑-2-基) -2-氟环丙烷-1-  
羧酰胺;  
(1S,2S)-N- (6- (1-乙酰基-5-甲基吡啶-4-基) 苯并[d]噻唑-2-基) -2-氟环丙烷-1-羧  
酰胺;  
(1S,3S)-3-氟-N- (6- (4-甲基吡啶-3-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丁烷-1-羧酰胺; (1S,  
2S)-2-氟-N- (6- (2-氟-6-甲基-3- (甲基氨基) 苯基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺;  
(1S,2S)-2-氟-N- (6- (4-甲氧基吡啶-3-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺;

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(3-甲基噻吩-2-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;3-(2-((1S,2S)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺基)苯并[d]噻唑-6-基)-4-甲基吡啶1-氧化物;

(1R,2S)-N-(6-(2-氟-6-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-(羟甲基)环丙烷-1-羧酰胺;

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(4-甲基嘧啶-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;(1S,2S)-N-(6-(6-乙酰基-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;

(1S,2R)-N-(6-(2-氟-6-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-(羟甲基)环丙烷-1-羧酰胺;

(1S,2R)-N-(6-(5-氟-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-(羟甲基)环丙烷-1-羧酰胺;

(1S,2S)-N-(6-(4,6-二甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;

(1S,2S)-N-(6-(6-氯-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(4-(羟甲基)吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(6-(羟甲基)-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(6-(1-羟甲基)-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;

(1S,2S)-N-(6-(1H-吡唑-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;(1S,2S)-2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(1H-吡唑-1-基)苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(5-甲基-1H-吡咯-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(5-(羟甲基)-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;

(1S,2S)-2-氟-N-(4-氟-6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(5-甲基噻唑-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;(1S,2S)-N-(6-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(7-甲基-2-氧吡咯-6-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;

(1S,2S)-N-(6-(5-乙炔基-2-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;

(1S,2S)-N-(6-(4-氯吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;(1S,2S)-N-(6-(4-氰基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;(1S,2S)-2-氟-N-(6-(2-氟-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(1H-吡咯-3-基)苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(4-甲基-1H-吡唑-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;

(1S,2S)-N-(6-(5-氰基-2-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(1H-吡咯-2-基)苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(1H-吡唑-3-基)苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-

羧酰胺；

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(5-甲基-2-氧吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺；

(1S,2S)-N-(6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺；

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(3-甲基异噻唑-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺；

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(7-甲基-1H-吡唑-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺；

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(7-甲基-1H-吡唑-6-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺；

(1S,2S)-N-(6-(3,4-二甲基异噻唑-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺；

(1S,2S)-N-(6-(5-(1H-咪唑-2-基)-2-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺；

(1S,2S)-2-氟-N-(6'-甲基-[6,7'-联苯并[d]噻唑]-2-基)环丙烷-1-羧酰胺；(1S,2S)-2-氟-N-(6-(6-(氟甲基)-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺；

(1S,2S)-2-氟-N-(6-(6-氟-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺；

(1R,2R)-2-氟-N-(6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺；和

(1S,2R)-2-氟-N-(6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺；或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求1所述的化合物，其特征在于，所述盐是盐酸盐、甲酸盐或三氟乙酸盐。

3. 一种药物组合物，其特征在于，包含治疗有效量的如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，以及一药学上可接受的载体。

4. 一种如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗神经退行性疾病药物中的应用。

5. 根据权利要求4所述的应用，其特征在于，所述神经退行性疾病是 $\alpha$ -突触核蛋白病、帕金森氏病、路易体痴呆、多系统萎缩MSA、阿尔茨海默症或肌萎缩性侧索硬化症ALS。



## 苯并噻唑化合物及使用其治疗神经退行性疾病的方法

### 技术领域

[0001] 本发明总体上涉及具有酶抑制活性的化合物,包含该化合物的药物组合物以及使用该化合物治疗疾病的方法。

[0002] 本发明要求2017年10月2日提交的美国临时申请序列号62/566,649、2018年5月4日提交的美国临时申请序列号62/666,800和2018年7月11日提交的美国临时申请序列号62/696,432的优先权。在本段中指定的申请的全部公开内容通过引用并入本发明。

### 背景技术

[0003]  $\alpha$ -突触核蛋白是一大类蛋白质的一部分,包括 $\beta$ -和 $\gamma$ -突触核蛋白以及突触核蛋白 $\gamma$  (SNCG) 重组蛋白 (Synoretin)。 $\alpha$ -突触核蛋白在突触正常状态下表达,被确信其在神经可塑性、学习和记忆中起作用。几项研究表明, $\alpha$ -突触核蛋白在帕金森氏病的发病机理中具有重要作用。 $\alpha$ -突触核蛋白的分子变化在疾病发病机理中起直接作用。这些分子变化增加蛋白质的错误折叠和聚集。 $\alpha$ -突触核蛋白的聚集有助于路易氏小体和中性粒子的形成,路易氏小体和中性粒子的形成是帕金森氏病和 $\alpha$ -突触核蛋白的病理学标志。酪氨酸激酶c-abl的激活有助于 $\alpha$ -突触核蛋白诱导的神经变性。

[0004] 酪氨酸激酶c-abl是被严格监管的非受体蛋白酪氨酸激酶,其参与广泛的细胞过程,包括生长、存活和应激反应(Nat Rev Mol Cell Biol,2004,5:33-44),并且c-abl参与调节数个细胞过程,通过控制神经发生参与中枢神经系统的发育。最近,来自各种实验模型系统的越来越多的证据还表明,c-abl在神经退行性疾病中被激活,例如阿尔茨海默氏病,帕金森氏病,C型尼曼匹克病和Tau蛋白病变(人类分子遗传学,2014,Vol.23,No.11)。

[0005] 压力信号非受体酪氨酸激酶c-abl通过酪氨酸磷酸化将帕金蛋白与帕金森氏病的偶发形式联系起来。c-abl对帕金蛋白的酪氨酸磷酸化是主要的翻译后修饰,可导致偶发性帕金森氏病的帕金蛋白功能丧失和疾病恶化。抑制c-abl为阻断帕金森氏病的发展提供了新的治疗机会(The Journal of Neuroscience,2011,31(1):157-163)。肌萎缩性侧索硬化症(ALS)是一种致命的神经退行性疾病,其特征是运动神经元的进行性死亡。用小干扰RNA(siRNA)抑制c-abl也挽救了ALS运动神经元退化(Imamura et al.,Sci.Transl.Med.9,2017)。多系统萎缩症(MSA)是一种罕见的,快速进展的神经退行性疾病,目前没有任何治疗方法。在MSA中,黑质、纹状体、橄榄脑桥小脑结构和脊髓的神经元和少突胶质细胞中聚集有 $\alpha$ -突触核蛋白(J Neural Transm Vienna Vienna 1996.2016;123(6))。

[0006] 在转基因和慢病毒基因转移模型中,酪氨酸激酶抑制剂尼洛替尼的施用降低了c-abl活性并改善了 $\alpha$ -突触核蛋白的自噬清除。小鼠前脑中c-abl的激活诱导海马和纹状体的神经变性。因此,通过磷酸化引起的c-abl活性增加可能与在帕金森氏病和其他神经退行性疾病中检测到的 $\alpha$ -突触核蛋白病理有关(Hum Mol Genet.2013年8月15日)。

[0007] c-abl是 $\alpha$ -突触核蛋白病、帕金森病、阿尔茨海默氏病、ALS、路易体痴呆和MSA的潜在治疗靶标。

[0008] WO 2010/008847描述了具有杂环核心(例如苯并噻唑)的化合物、被含酰胺的部分

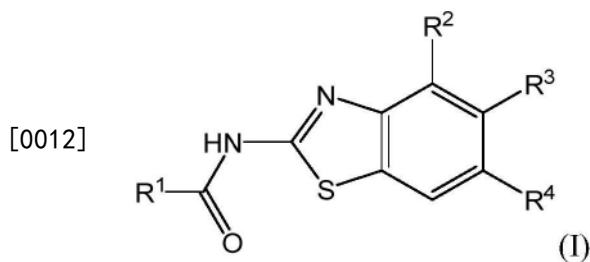
(例如乙酰胺基)取代的化合物,用于治疗癌症。

#### [0009] 技术问题

[0010] 因此本发明的一个目的在于提供具有c-abl激酶抑制活性的化合物,包含该化合物的药物组合物,以及该化合物在治疗或预防神经退行性疾病中的医疗用途。本发明的另一个目的在于提供一种治疗或改善神经退行性疾病的方法,该方法包括向需要治疗、改善或预防神经退行性疾病的受试者施用一种含有如本发明所述的c-abl激酶抑制活性的化合物。

#### 发明内容

[0011] 本发明提供了具有c-abl激酶抑制活性的化合物,包含该化合物的组合物以及用于治疗神经退行性疾病的方法。在一个实施方案中,该化合物是式(I)所示的化合物:



[0013] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0014]  $R^1$ 是环丙基、环丁基或3/4元杂环基,其中 $R^1$ 任选地被一个或多个选自卤素、烷基、羟烷基和卤代烷基的基团取代;

[0015]  $R^2$ 和 $R^3$ 选自H、卤素、烷基、烷氧基、 $-CF_3$ 或 $-OCF_3$ ;

[0016]  $R^4$ 为芳基、杂芳基、环烷基、杂环基或杂烷基,其中 $R^4$ 任意地被一个或多个选自以下的基团取代:卤素、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、羟烷基、三甲基甲硅烷基乙氧基甲基、 $-NO_2$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(=O)OR_b$ 、 $-OR_a$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-SR_a$ 、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、呋喃基、吡咯烷基、吡咯基、吡唑基、硫代苯基、咪唑基、噁唑基、异恶唑基、噻唑基、呋咕基、噁二唑基、噻二唑基、苯基、四氢吡喃基、吡喃基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和硫代吗啉基,以及

[0017]  $R_a$ 和 $R_b$ 分别地为-H、卤素、氨基、烷基或卤代烷基。

[0018] 在另一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含本发明所述的有治疗效果量的化合物和药学上可接受的载体。

[0019] 在另一个实施方案中,本发明提供了抑制或治疗神经退行性疾病的方法,包括向有需要的受试者施用治疗有效量的一种或多种本发明所述的化合物。

#### [0020] 详细说明

[0021] 以下描述本质上仅是范例,并且无意于限制本发明,应用或用途。

#### [0022] 定义

[0023] 为了清楚起见,本文中定义了本发明中使用的通用术语。

[0024] 本说明书可互换地使用术语“取代基”、“自由基”、“基团”、“部分”和“片段”。

[0025] 如本发明所用,术语“烯基”是指具有至少一个不饱和位点,即碳-碳,sp<sup>2</sup>双键的直

链或支链的烃基。在一个实施方案中,烯基具有2至12个碳原子。在一些实施方案中,烯基为 $C_2-C_{10}$ 烯基或 $C_2-C_6$ 烯基。烯基的实例包括但不限于乙烯或乙烯基( $-CH=CH_2$ )、烯丙基( $-CH_2CH=CH_2$ )、环戊烯基( $-C_5H_7$ )和5-己烯基( $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$ )。

[0026] 如本发明所用,术语“烷氧基”是 $RO-$ ,其中R是烷基。烷氧基的非限制性实例包括甲氧基、乙氧基和丙氧基。

[0027] 如本发明所用,术语“烷氧基烷基”是指被烷氧基取代的烷基部分。烷氧基烷基的实例包括甲氧基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基和乙氧基乙基。

[0028] 如本发明所用,术语“烷氧羰基”为 $ROC(O)-$ ,其中R为如本发明所定义的烷基。在各种实施方案中,R为 $C_1-C_{10}$ 烷基或 $C_1-C_6$ 烷基。

[0029] 如本发明所用,术语“烷基”是指直链或支链的烃基。在一个实施方案中,烷基具有1至12个碳原子。在一些实施方案中,烷基为 $C_1-C_{10}$ 烷基或 $C_1-C_6$ 烷基。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基和癸基。“低级烷基”是指具有1-4个碳原子的烷基。

[0030] 如本发明所用,如果使用术语“ $C_1-C_6$ ”,则表示碳原子数为1至6。例如, $C_1-C_6$ 烷基表示碳数为1至6中的任何整数的烷基。

[0031] 如本发明所用,术语“烷基氨基”是指被一个或多个烷基取代的氨基。“N-(烷基)氨基”是 $RNH-$ ,并且“N,N-(烷基)<sub>2</sub>氨基”是 $R_2N-$ ,其中R基团是本发明所定义的烷基并且相同或不同。在各种实施方案中,R为 $C_1-C_{10}$ 烷基或 $C_1-C_6$ 烷基。烷基氨基的实例包括甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、丁基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基和甲基乙基氨基。

[0032] 如本发明所用,术语“烷基氨基烷基”是指被烷基氨基取代的烷基部分,其中烷基氨基如本发明所定义。烷基氨基烷基的实例包括甲基氨基甲基和乙基氨基甲基。

[0033] 如本发明所用,术语“炔基”是指具有至少一个不饱和位点即碳-碳-sp三键的直链或支链碳链基团。在一个实施方案中,炔基具有2至12个碳原子。在一些实施方案中,炔基为 $C_2-C_{10}$ 炔基或 $C_2-C_6$ 炔基。炔基的实例包括炔基( $-C\equiv CH$ )和炔丙基( $-CH_2C\equiv CH$ )。

[0034] 如本发明所用,术语“芳基”是指每个环中至多7个原子的任何单环或双环碳环,其中至少一个环是芳族的,或5至14个碳原子的芳环体系,该芳环体系包括与5或6元环烷基稠合的碳环芳族基团。芳基的代表性实例包括但不限于苯基、甲苯基、二甲苯基、萘基、四氢萘基、蒽基、芴基、茚基、萘基和茚满基。碳环芳族基团可以是未取代的或任选取代的。

[0035] 如本发明所用,术语“环烷基”是包含至少一个饱和或部分不饱和的环结构并且经由环碳连接的烃基。在各种实施方案中,它是指饱和或部分不饱和的 $C_3-C_{12}$ 环状部分,饱和或部分不饱和的 $C_3-C_{12}$ 环状部分的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基和环辛基。“环烷氧基”是 $RO-$ ,其中R是环烷基。

[0036] 如本发明所用,术语“卤素”和“卤代”是指氯( $-Cl$ )、溴( $-Br$ )、氟( $-F$ )或碘( $-I$ )。“卤代烷氧基”是指被一个或多个卤素基团取代的烷氧基,并且卤代烷氧基的实例包括但不限于 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 和 $-OCH_2F$ 。“卤代烷氧基烷基”是指被卤代烷氧基取代的烷基部分,其中卤代烷氧基如本发明所定义。卤代烷氧基烷基的实例包括三氟甲氧基甲基、三氟乙氧基甲基和三氟甲氧基乙基。“卤代烷基”是指被一个或多个卤素基团取代的烷基部分。卤代烷基的实例包括 $-CF_3$ 和 $-CHF_2$ 。

[0037] 如本发明所用,术语“杂烷基”是指在链中具有2至14个碳(在一些实施方案中为2

至10个碳)的直链或支链烷基,其中一个或多个已被杂原子取代,该杂原子选自S、O、P和N。示例性的杂烷基包括烷基醚、仲和叔烷基胺、酰胺、烷基硫化物等。

[0038] 如本发明所用,术语“杂环基”包括以下定义的杂芳基,并且是指具有2至14个环碳原子的饱和或部分不饱和的单环、双环或三环基团,除了环碳原子外,还有1-4个选自P、N、O和S的杂原子。在各个实施方案中,杂环基通过碳或通过杂原子连接至另一部分,并且任选地被碳或杂原子取代。杂环基的实例包括氮杂环丁烷基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并呋喃氮基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、苯并恶唑基、呋唑基、呋啉基、肉桂啉基、呋喃基、咪唑基、二氢吡啶基、吡啶基、吡啶嗪基、吡唑基、异苯并呋喃基、异吡啶基、异喹啉基、异噻唑基、异恶唑基、蔡吡啶基、恶二唑基、恶唑基、恶唑啉、异恶唑啉、氧杂环丁烷基、吡喃基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并吡啶基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、四氢吡喃基、四氢硫吡喃基、四氢异喹啉基、四唑基、四唑并吡啶基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基、氮杂环丁烷基、1,4-二恶烷基、六氢氮杂吡啶基、哌嗪基、哌啶基、吡啶-2-基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、二氢苯并咪唑基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并恶唑基、二氢呋喃基、二氢咪唑基、二氢吡啶基、二氢异恶唑基、二氢异噻唑基、二氢恶二唑基、二氢恶唑基、二氢吡嗪基、二氢吡唑基、二氢吡啶基、二氢嘧啶基、二氢吡咯基、二氢喹啉基、二氢四唑基、二氢噻二唑基、二氢噻唑基、二氢噻吩基、二氢三唑基、二氢氮杂环丁烷基、亚甲基二氧基苯甲酰基、四氢呋喃基和四氢噻吩基及其N-氧化物。“杂环基氧基”是RO-,其中R是杂环基。“杂环硫基”是RS-,其中R是杂环基。

[0039] 如本发明所用,术语“3元或4元杂环基”是指具有3或4个环原子的单环,其中至少一个环原子是选自N、O和S的杂原子。3-或4-元杂环基的非限制性实例包括吡丙啶基、2H-吡啶基、氧杂环烷基、噻喃基、氮杂环丁烷基、2,3-二乙酰氮、氮杂基、1,3-二氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、2H-氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基和2H-噻吩基。

[0040] 如本发明所用,术语“杂芳基”是指在每个环中具有至多7个原子的单环、双环或三环,其中至少一个环是芳族的并且在环中包含1-4个选自N、O和S的杂原子。杂芳基的非限制性实例包括吡啶基、噻吩基、呋喃基、嘧啶基、咪唑基、吡喃基、吡唑基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、恶唑基、异恶唑基、吡咯基、哒嗪基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、苯并噻吩基、吡啶基、苯并噻唑基、苯并恶唑基、苯并咪唑基、异吡啶基、苯并三唑基、嘌呤基、硫杂茛基和吡嗪基。杂芳基的连接可以通过芳环发生,或者,如果杂芳基是双环或三环并且其中一个环不是芳族的或不包含杂原子,则可以通过非芳族环或不包含杂原子的环进行连接。“杂芳基”也应理解为包括任何含氮杂芳基的N-氧化物衍生物。“杂芳氧基”是RO-,其中R是杂芳基。

[0041] 如本发明所用,术语“羟基烷氧基”是指被羟基(-OH)取代的烷氧基,其中烷氧基如本发明所定义。羟基烷氧基的实例是羟基乙氧基。

[0042] 如本发明所用,术语“羟烷基”是指被至少一个羟基取代的直链或支链的单价C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基,并且羟烷基的实例包括但不限于羟甲基、羟乙基、羟丙基和羟丁基。

[0043] 如本发明所用,术语“药学上可接受的”是指适合用于药物制剂中,通常被认为对于这种用途是安全的,已经由国家或州政府的监管机构正式批准用于该用途,或列在《美国药典》或其他公认的药典中,供动物,尤其是人类使用。

[0044] 如本发明所用,术语“药学上可接受的载体”是指稀释剂、佐剂、赋形剂或载体,或

药上可接受的并且与本发明化合物一起施用的其他成分。

[0045] 如本发明所用,术语“药上可接受的盐”是指可以增强所需药理活性的盐。药上可接受的盐的实例包括与无机或有机酸形成的酸加成盐、金属盐和胺盐。与无机酸形成的酸加成盐的实例包括与盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸和磷酸形成的盐。与有机酸形成的酸加成盐的实例包括与乙酸、丙酸、己酸、庚酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、丁二酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、邻-(4-羟基-苯甲酰基)-苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟乙磺酸、苯磺酸、对氯苯磺酸、2-萘磺酸、对甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基-双环[2.2.2]辛-2-烯-1-羧酸、葡萄糖庚酸、4,4'-亚甲基双(3-羟基-2-萘)酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸和粘康酸。金属盐的实例包括与钠、钾、钙、镁、铝、铁和锌离子的盐。胺盐的实例包括与氨的盐和足够坚固以与羧酸形成盐的有机含氮碱。

[0046] 如本发明所用,术语“取代的”是指其中所述部分的至少一个氢原子被取代的任何上述基团(即,烷基、芳基、杂芳基、杂环或环烷基)被取代基取代。在一个实施方案中,被取代的基团的每个碳原子被不超过两个的取代基取代。在另一个实施方案中,被取代的基团的每个碳原子被不超过一个的取代基取代。在酮取代基的情况下,两个氢原子被氧取代,氧通过双键连接到碳上。除非特别定义,否则取代基包括卤素、羟基、(低级)烷基、卤代烷基、单或二烷基氨基、芳基、杂环、 $-\text{NO}_2$ 、 $\text{B}(\text{OH})_2$ 、 $\text{BPin}$ 、 $-\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{R}_b$ 、 $-\text{OR}_a$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}_a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_b$ 、 $-\text{NR}_a\text{SO}_2\text{R}_b$ 、 $-\text{PO}_3\text{R}_a$ 、 $-\text{PO}(\text{OR}_a)(\text{OR}_b)$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_a$ 、 $-\text{SO}(\text{N})\text{R}_a$ (例如,亚磺酰亚胺)、 $-(\text{R}_a)\text{S}=\text{NR}_b$ (例如,亚硫亚胺)和 $-\text{SR}_a$ ,其中 $\text{R}_a$ 和 $\text{R}_b$ 相同或不同,并且独立地为氢、卤素、氨基、烷基、卤代烷基、芳基或杂环,或其中 $\text{R}_a$ 和 $\text{R}_b$ 与它们所连接的氮原子一起形成杂环。基于 $\text{R}_a$ 和 $\text{R}_b$ 所连接的原子,它们可以是多个。

[0047] 如本发明所用,术语“治疗有效量”是指当应用于本发明的化合物时旨在表示足以改善、减轻、稳定、逆转、减慢或延迟病症或疾病状态,或病症或疾病的症状发展的化合物的量。在一个实施方案中,本发明的方法提供化合物的组合的施用。在这种情况下,“治疗有效量”是组合中足以引起预期的生物学效应的本发明化合物的量。

[0048] 如本发明所用,术语“治疗”是指改善或逆转疾病或病症的进展或严重程度,或改善或逆转此类疾病或病症的一种或多种症状或副作用。如本发明所用,“治疗”还意指以延迟、阻止、约束、遏制或阻碍疾病或病症的系统,状况或状态的进展来抑制或阻断。为了本发明的目的,“治疗”进一步意指获得有益或期望的临床结果的方法,其中“有益或期望的临床结果”包括但不限于减轻症状,减轻疾病或疾病的程度,稳定(即不恶化)的疾病或病症状态,疾病或病症状态的延迟或减慢,疾病或病症状态的改善或缓解以及部分或全部疾病或病症的缓解。

[0049] 在另一个实施方案中,式(I)所示的化合物用于调节蛋白激酶c-abl1的活性。

[0050] 如本发明所用,术语“调节”是指蛋白激酶的催化活性的改变。特别地,调节是指蛋白激酶的催化活性的激活或抑制,这取决于蛋白激酶所暴露的化合物或盐的浓度,或更优选地,取决于蛋白激酶的催化活性的抑制。如本发明所用,术语“催化活性”是指在蛋白激酶的直接或间接影响下酪氨酸、丝氨酸或苏氨酸的磷酸化速率。

[0051] 激酶活性的药理学抑制剂可归为三大类:(1) I型或“DFG-in”ATP竞争性抑制剂,它

们直接在ATP结合位点与ATP竞争(例如双重SRrc ABL抑制剂达沙替尼), (2) II型或“DFG-out”ATP竞争性抑制剂, 除与ATP结合位点结合外, 还与相邻的疏水结合位点结合, 该结合点仅在激酶处于灭活构型时(即, 激活环的取向会阻止底物结合)才可结合(例如伊马替尼, 尼洛替尼); (3) 在影响激酶活性的ATP结合位点以外的位点结合的非ATP竞争性抑制剂(例如GNF-2)。

[0052] 如本发明所用, 短语“该发明/本发明的化合物”包括式(I)所示的任何化合物, 以及其包合物、水合物、溶剂化物或多晶型物。并且, 即使术语“本发明的化合物”未提及其药学上可接受的饱和度, 该术语也包括其盐。在一个实施方案中, 本发明的化合物包括立体化学纯的化合物, 例如, 基本上不含(例如, 大于85%ee、大于90%ee、大于95%ee、大于97%ee或大于99%ee的)其他立体异构体的那些化合物。也就是说, 如果根据本发明的式(I)所示的化合物或其盐是互变异构体和/或立体异构体(例如, 几何异构体和构象异构体), 则这些分离的异构体及其混合物也包括在本发明的范围内。如果本发明的化合物或其盐在其结构中具有不对称碳, 则它们的活性旋光异构体及其外消旋混合物也包括在本发明的范围内。

[0053] 如本发明所用, 术语“多晶型物”是指本发明的化合物或其络合物的固体晶体形式。同一化合物的不同多晶型物可表现出不同的物理, 化学和/或光谱性质。不同的物理性质包括但不限于稳定性(例如, 对热或光), 可压缩性和密度(在制剂和产品制造中很重要)以及溶解速率(会影响生物利用度)。稳定性的差异可能是由于化学反应性的变化(例如差异氧化, 使得剂型包含一种多晶型物时变色快于包含另一种多晶型物时变色)或机械特性(例如, 因为动力学上有利的多晶型物转化为热力学更稳定的多晶型物, 药片在储存时粉碎)多晶型物转化为热力学上更稳定的多晶型物)或两者(例如, 一种多晶型物的片剂在高湿度下更容易分解)。多晶型物的不同物理性质会影响其加工。例如, 一种多晶型物可能比另一种多晶型物更可能形成溶剂化物, 或者可能比另一种多晶型物更难过滤或除去杂质, 例如由于其颗粒的形状或尺寸分布。

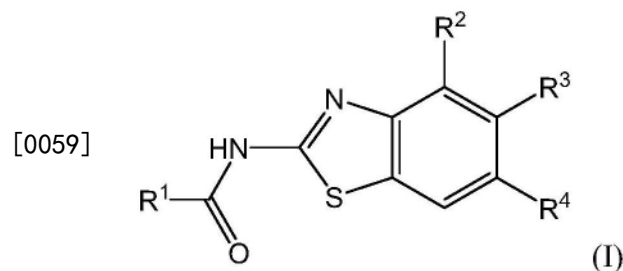
[0054] 如本发明所用, 术语“溶剂化物”是指根据本发明的化合物或其盐, 其还包括化学计量或非化学计量的通过非共价分子间力结合的溶剂。优选的溶剂是挥发性的, 无毒的和/或施用于人类微量是可接受的。

[0055] 如本发明所用, 术语“水合物”是指根据本发明的化合物或其盐, 其还包括通过非共价分子间力结合的化学计量或非化学计量的水。

[0056] 如本发明所用, 术语“包合物”是指晶格形式的化合物或其盐, 其包含具有被困在其中的客体分子(例如, 溶剂或水)的空间(例如, 通道)。

[0057] 本发明的化合物

[0058] 本发明提供了式(I)所示的化合物:



[0060] 或其药学上可接受的盐, 其中:

[0061]  $R^1$ 是环丙基、环丁基或3/4元杂环基,其中 $R^1$ 任选地被一个或多个选自卤素、烷基、羟烷基和卤代烷基的基团取代;

[0062]  $R^2$ 和 $R^3$ 选自H、卤素、烷基、烷氧基、 $-CF_3$ 或 $-OCF_3$ ;

[0063]  $R^4$ 为芳基、杂芳基、环烷基、杂环基或杂烷基,其中 $R^4$ 任意地被一个或多个选自以下的基团取代:卤素、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、羟烷基、三甲基甲硅烷基乙氧基甲基、 $-NO_2$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(=O)OR_b$ 、 $-OR_a$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-SR_a$ 、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、呋喃基、吡咯烷基、吡咯基、吡唑基、硫代苯基、咪唑基、恶唑基、异恶唑基、噻唑基、呋咕基、恶二唑基、噻二唑基、苯基、四氢吡喃基、吡喃基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和硫代吗啉基,以及

[0064]  $R_a$ 和 $R_b$ 分别地为-H、卤素、氨基、烷基或卤代烷基。

[0065] 在一些实施例中, $R^1$ 是环丙基、环丁基或3/4元杂环基,其中 $R^1$ 任选地被一个或多个选自卤素、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_1$ - $C_3$ 羟烷基和 $C_1$ - $C_3$ 卤代烷基的基团取代; $R^2$ 和 $R^3$ 分别为-H、卤素、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基、 $-CF_3$ 或 $-OCF_3$ ; $R^4$ 为芳基、杂芳基、环烷基、杂环基或杂烷基,其中 $R^4$ 任意地被一个或多个选自以下的基团取代:卤素、羟基、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_2$ - $C_3$ 烯基、 $C_2$ - $C_3$ 炔基、 $C_1$ - $C_3$ 卤代烷基、单- $C_1$ - $C_3$ 烷基氨基、双- $C_1$ - $C_3$ 烷基氨基、 $-NO_2$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(=O)R_b$ 、 $-NR_aC(=O)NR_aR_b$ 、 $-NR_aC(=O)OR_b$ 、 $-OR_a$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R_a$ 、 $-C(=O)OR_a$ 、 $-C(=O)NR_aR_b$ 、 $-OC(=O)R_a$ 、 $-OC(=O)OR_a$ 、 $-OC(=O)NR_aR_b$ 、 $-SR_a$ 、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、呋喃基、吡咯烷基、吡咯基、吡唑基、硫代苯基、咪唑基、恶唑基、异恶唑基、噻唑基、呋咕基、恶二唑基、噻二唑基、苯基、四氢吡喃基、吡喃基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和硫代吗啉基,以及 $R_a$ 和 $R_b$ 分别地为-H、卤素、氨基、 $C_1$ - $C_3$ 烷基或 $C_1$ - $C_3$ 卤代烷基。

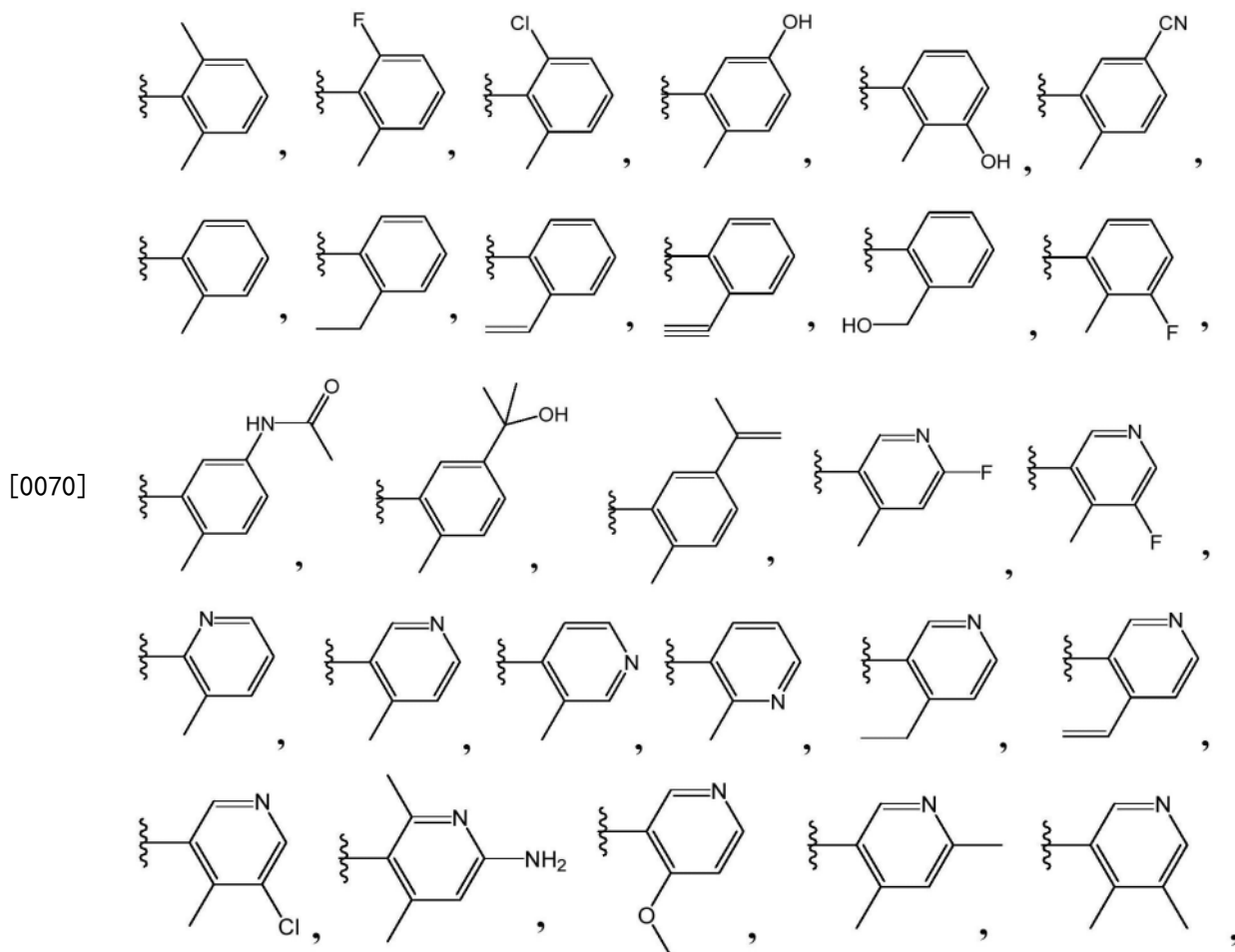
[0066] 在各个实施方案中, $R^1$ 是环丙基或环丁基,其中 $R^1$ 任选地被一个或多个选自卤素、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_1$ - $C_3$ 羟烷基和 $C_1$ - $C_3$ 卤代烷基的基团取代。在特定的实施方案中, $R^1$ 为环丙基、氟代环丙基、羟基环丙基、羟甲基环丙基、二氟环丙基、甲基氨基甲基环丙基、环丁基、氟环丁基或二氟环丁基。在其他特定的实施方案中, $R^1$ 为环丙基、氟代环丙基、环丁基或氟代环丁基。

[0067] 在一些其他实施方案中, $R^1$ 是3-或4-元杂环基,其中 $R^1$ 任选地被一个或多个选自以下的基团取代:卤素、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_1$ - $C_3$ 羟烷基和 $C_1$ - $C_3$ 卤代烷基。在特定的实施方案中,3元或4元杂环基选自:吡丙啶基、2H-吡啶基、氧杂环烷基、噻喃基、氮杂环丁烷基、2,3-二乙酰氮、氮杂基、1,3-二氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、2H-氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基和2H-噻吩基。

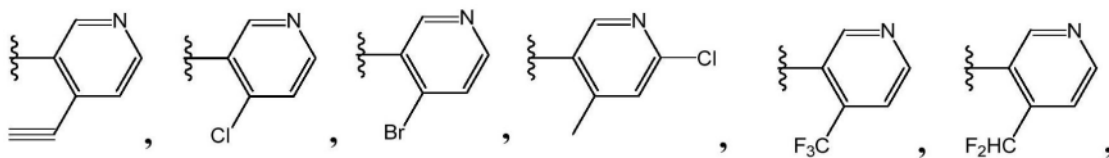
[0068] 在一些实施方案中, $R^2$ 和 $R^3$ 独立地为-H、甲基或氟。

[0069] 在一些实施方案中, $R^4$ 为苯基、吡啶基、嘧啶基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、氧代吡啶基、吡咯并吡啶基、吡唑基、吡唑并吡啶基、氧二氢吡咯并吡啶基、硫代苯基或异噻唑基,其中 $R^4$ 可选地被一个或多个基团所取代,所述一个或多个基团是选自卤素、烷基、烯基、炔基、羟烷基、氨基、氰基、乙酰基、羟基和卤代烷基。在特定的实施方案中, $R^4$ 是氟-甲基苯基、氯-甲基苯基、二甲基苯基、乙酰氨基-甲基苯基、羟基-甲基苯基、羟基丙烷基-甲基苯基、甲基-丙炔基苯基、甲基-吡啶基乙炔基苯基、甲基-吡咯基苯基、甲基-噻唑基苯基、咪唑基-甲基苯基、氰基-甲基苯基、甲基-吡唑基苯基、乙炔基-甲基苯基、甲基吡啶基、氟-甲基-甲基氨基

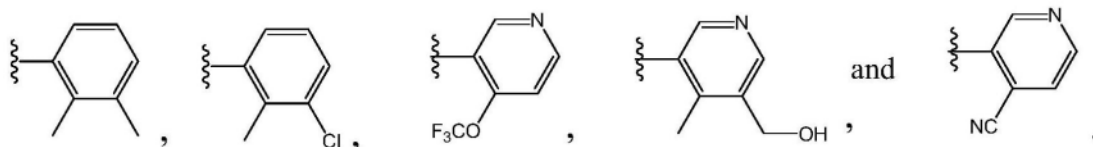
基苯基、二甲基吡啶基、氟-甲基吡啶基、氟甲基-甲基吡啶基、氰基吡啶基、三氟甲基-甲基吡啶基、羟基甲基吡啶基、羟基甲基-甲基吡啶基、甲基乙酰基-甲基吡啶基、氨基-二甲基吡啶基、羟乙基-甲基吡啶基、甲基吡啶基、三甲基甲硅烷基乙氧基甲基吡啶基、乙酰基-甲基吡啶基、甲基嘧啶基、二甲基嘧啶基、三氟甲基嘧啶基、吡啶基、甲基噻唑基、甲基氧吡啶基、吡咯并吡啶基、甲基吡咯并吡啶基、甲基-四氢吡喃基、甲基吡啶基、甲基-氧二氢双苯并噻唑基、吡啶并吡啶基、氧二氢吡咯并吡啶基、甲基异噻唑基、氯-甲基异噻唑基、二甲基异噻唑基或氟-甲基吡啶基。在特定的实施方案中， $R^4$ 为氟-甲基苯基、氯-甲基苯基、二甲基苯基、乙酰氨基-甲基苯基、羟基-甲基苯基、甲基-丙烯基苯基、乙炔基-甲基苯基、氟-甲基-甲基氨基苯基、甲基-吡咯基苯基、甲基-噻唑基苯基、氰基-甲基苯基、咪唑基-甲基苯基、甲基吡啶基、氯-甲基吡啶基、氟-甲基吡啶基、氟甲基-甲基吡啶基、二甲基吡啶基、氨基吡啶基、氨基-二甲基吡啶基、甲氧基吡啶基、乙酰基-甲基吡啶基、羟基甲基吡啶基、羟甲基-甲基吡啶基、羟乙基-甲基吡啶基、氰基吡啶基、三氟甲基吡啶基、甲硫基苯基、甲基吡啶基、甲基嘧啶基、二甲基嘧啶基、吡啶基、甲基吡啶基、甲基吡啶基、甲基吡啶基、甲基氧代吡啶基、吡咯并吡啶基、甲基吡咯并吡啶基、甲基吡啶基、吡啶并吡啶基、二氢吡咯并吡啶基、甲基异噻唑啉酮、二甲基异噻唑基、甲基吡啶基或甲基联苯并噻唑基。在特定实施方案中， $R^4$ 是具有一个或多个选自烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、羟烷基、卤代烷基、氰基、氨基、烷氧基和卤代烷氧基的取代基的吡啶基或苯基。在一些特定的实施方案中， $R^4$ 选自：







[0071]



[0072] 在一些实施方案中,  $R^1$  为环丙基、氟代环丙基、二氟环丙基、环丁基、氟代环丁基或二氟环丁基;  $R^2$  和  $R^3$  独立地为 -H, 甲基或氟;  $R^4$  为氟代甲基苯基、氯代甲基苯基、联甲基苯基、乙酰氨基甲基苯基、羟基甲基苯基、甲基丙烯基苯基、乙炔基-甲基苯基、氟-甲基-甲基氨基苯基、甲基-吡咯基苯基、甲基-噻唑基苯基、氰基-甲基苯基、咪唑基-甲基苯基、甲基吡啶基、氯-甲基吡啶基、氟-甲基吡啶基、氟甲基-甲基吡啶基、联甲基吡啶基、氨基吡啶基、氨基-二甲基吡啶基、甲氧基吡啶基、乙酰基-甲基吡啶基、羟甲基吡啶基、羟甲基-甲基吡啶基、羟乙基-甲基吡啶基、氰基吡啶基、三氟甲基吡啶基、甲硫基苯基、甲基吡啶基、甲基噻唑基、二甲基噻唑基、吡唑基、甲基吡唑基、甲基吡啶基、甲基氧吡啶基、吡咯并吡啶基、甲基吡咯并吡啶基、甲基吡咯基、吡唑并吡啶基、二氢吡咯并吡啶基、甲基异噻唑基、二甲苯基噻唑基、甲基吡啶基、或二甲基异噻唑基。

[0073] 发明人已经合成并评估了许多化合物, 以发现具有良好的 c-abl 抑制活性和对 c-abl 的高选择性的化合物, 从而对神经退行性疾病具有良好的效果。

[0074] 更详细地, 根据所述, 其中  $R^1$  和苯并噻唑通过 -SO-NH-、-C(O)O-NH- 或 -NH-CO-NH- 而不是 -CO-NH- 连接的目前公开的化合物, 没有显示出良好的疗效。当  $R^1$  不是  $C_3$ - $C_4$  环烷基时, 该化合物显示出不良的药代动力学性质或内在活性, 这导致不良的功效。当  $R^1$  的环烷基的取代基是 Br 或 Cl 时, 它可以通过与反应性亲核试剂例如谷胱甘肽的生物缀合而产生相对毒性的物质。

[0075] 当  $R^2$  或  $R^3$  是大体积的, 例如芳基时, 这样的化合物显示出不太令人满意的  $IC_{50}$ 。在这方面, 特别优选其中  $R^3$  为氢的化合物。当  $R^3$  的芳基或环基取代基太大时, 也会增加 c-abl 激酶的  $IC_{50}$ 。

[0076] 当  $R^4$  的取代基包括 -NHSO<sub>2</sub>- 等时, 这样的化合物显示出不良的功效和低的血脑屏障渗透性。在  $R^4$  的环基为单环或双环吡啶的情况下, 其邻位优选具有 CH<sub>3</sub>、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>F、甲氧基、乙基、环丙基、炔基或乙烯基。即使其邻位不具有该基团, 即使邻位没有这种取代基, 间位的氢键源也可以维持良好的活性。优选地, 在  $R^4$  的环基为单环或双环吡啶的情况下, 其邻位优选具有 CH<sub>3</sub>、Cl、Br、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>F、甲氧基、乙基、环丙基、炔基或乙烯基, 及其间位-和/或对位具有氢键源, 例如 -OH、-NH 或 F。

[0077] 在一些实施方案中,  $R^1$  是未取代的环丙基, 并且非限制性实例包括以下化合物及其药学上可接受的盐:

[0078] N-(6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷羧酰胺;

[0079] N-(6-(5-乙酰氨基-2-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷羧酰胺;

[0080] N-(6-(6-氨基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷羧酰胺;

- [0081] N- (6- (2-氟-6-甲基苯基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷羧酰胺;
- [0082] N- (6- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷羧酰胺;
- [0083] N- (6- (3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷羧酰胺;
- [0084] N- (6- (1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷羧酰胺;
- [0085] N- (6- (2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷羧酰胺;
- [0086] N- (6- (2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷羧酰胺;
- [0087] N- (6- (6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷羧酰胺; 和
- [0088] N- (6- (5-氟-4-甲基吡啶-3-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷羧酰胺。
- [0089] 在一些实施方案中,  $R^1$  是氟环丙基, 并且非限制性实例包括以下化合物及其药学上可接受的盐:
- [0090] 2-氟-N- (6- (2-氟-6-甲基苯基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺;
- [0091] N- (6- (2-氯-6-甲基苯基) 苯并[d]噻唑-2-基) -2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0092] N- (6- (2,6-二甲基苯基) 苯并[d]噻唑-2-基) -2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0093] 2-氟-N- (6- (4-甲基吡啶-3-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺;
- [0094] 2-氟-N- (6- (5-氟-5-甲基吡啶-3-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺;
- [0095] 2-氟-N- (6- (2-甲基-5- (丙-1-烯-2-基) 苯基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺;
- [0096] N- (6- (2-氯-4-甲基吡啶-3-基) 苯并[d]噻唑-2-基) -2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0097] N- (6- (2,4-二甲基吡啶-3-基) 苯并[d]噻唑-2-基) -2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0098] 2-氟-N- (6- (5-羟基-2-甲基苯基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺;
- [0099] 2-氟-N- (6- (5- (5- (2-羟基丙烷-2-基) -2-甲基苯基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺;
- [0100] 2-氟-N- (6- (3-羟基-2-甲基苯基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺;
- [0101] N- (6- (6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基) 苯并[d]噻唑-2-基) -2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0102] 2-氟-N- (6- (5-甲基吡啶-4-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺;
- [0103] 2-氟-N- (6- (2-氟-6-甲基苯基) 噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺;
- [0104] N- (6- (1-乙酰基-5-甲基吡啶-4-基) 苯并[d]噻唑-2-基) -2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0105] 2-氟-N- (6- (2-氟-6-甲基-3- (甲基氨基) 苯基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺;
- [0106] 2-氟-N- (6- (4-甲氧基吡啶-3-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺;
- [0107] 2-氟-N- (6- (3-甲基噻吩-2-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺;
- [0108] 3- (2- (2-氟环丙烷-1-羧酰胺基) 苯并[d]噻唑-6-基) -4-甲基吡啶1-氧化物;
- [0109] (2- (2-氟代环丙烷-1-羧酰胺基) 苯并[d]噻唑-6-基) 硼酸;
- [0110] 2-氟-N- (6- (4-甲基噻唑-5-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺;
- [0111] N- (6- (6-乙酰基-4-甲基吡啶-3-基) 苯并[d]噻唑-2-基) -2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0112] N- (6- (4,6-二甲基吡啶-3-基) 苯并[d]噻唑-2-基) -2-氟环丙烷-1-羧酰胺;

- [0113] N-(6-(6-氯-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0114] 2-氟-N-(6-(4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0115] 2-氟-N-(6-(4-(羟甲基)吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0116] 2-氟-N-(6-(6-(羟甲基)-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0117] 2-氟-N-(6-(6-(1-(羟甲基)-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0118] 2-氟-N-(6-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0119] N-(6-(1H-吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0120] 2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(吡啶-2-基乙炔基)苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0121] 2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(1H-吡啶-1-基)苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0122] 2-氟-N-(6-(5-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0123] 2-氟-N-(6-(5-(羟甲基)-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0124] 2-氟-N-(4-氟-6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0125] 2-氟-N-(4-氟-6-(2-氟-6-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0126] 2-氟-N-(6-(5-(甲基噻唑-4-基))苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0127] N-(6-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0128] 2-氟-N-(6-(7-甲基-2-氧代吡啶-6-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0129] N-(6-(5-乙炔基-2-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0130] N-(6-(4-氯吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0131] N-(6-(4-氰基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0132] 2-氟-N-(6-(2-氟-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0133] 2-氟-N-(6-(4-(三氟甲基)嘧啶-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0134] 2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(1H-吡咯-3-基)苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0135] 2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(噻唑-2-基)苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0136] N-(6-(5-氰基-2-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0137] 2-氟-N-(6-(4-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0138] 2-氟-N-(6-(4-甲基-1H-吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0139] 2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(1H-吡咯-2-基)苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0140] 2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(1H-吡啶-3-基)苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0141] 2-氟-N-(6-(5-(5-甲基-2-氧吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;

- [0142] 2-氟-N-(4-甲基-2-氧代-2,3-二氢-[5,6'-联苯并[d]噻唑]-2'-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0143] N-(6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0144] 2-氟-N-(6-(3-甲基异噻唑-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0145] N-(6-(4-氯-3-甲基异噻唑-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0146] 2-氟-N-(6-(7-甲基-1H-吡唑-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0147] 2-氟-N-(6-(7-甲基-1H-吡唑-6-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0148] N-(6-(3,4-二甲基异噻唑-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0149] N-(6-(5-(1H-咪唑-2-基)-2-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0150] 2-氟-N-(6'-甲基-[6,7'-联苯并[d]噻唑]-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0151] 2-氟-N-(6-(6-(氟甲基)-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0152] 2-氟-N-(6-(6-氟-5-甲基-1H-吡唑-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0153] 2-氟-N-(5-氟-6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0154] 2-氟-N-(6-(6-氟-6-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0155] 2-氟-N-(6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0156] 2-氟-N-(6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0157] 2-氟-N-(6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0158] 2-氟-N-(6-(2-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0159] 2-氟-N-(6-(3-甲基吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0160] 2-氟-N-(6-(3-甲基吡啶-2-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0161] N-(6-(4-乙基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0162] 2-氟-N-(6-(4-乙烯基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0163] N-(6-(4-乙炔基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0164] N-(6-(4-溴吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0165] 2-氟-N-(6-(4-(三氟甲氧基)吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0166] N-(6-(4-(二氟甲基)吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0167] N-(6-(5-氯-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0168] N-(6-(4,5-二甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0169] 2-氟-N-(6-(6-氟-5-甲基吡唑-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0170] 2-氟-N-(6-(邻甲苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0171] N-(6-(2-乙基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0172] 2-氟-N-(6-(2-乙烯基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0173] N-(6-(2-乙炔基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0174] N-(6-(2-溴苯基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0175] 2-氟-N-(6-(2-甲氧基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0176] 2-氟-N-(6-(2-(三氟甲氧基)苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;

- [0177] 2-氟-N-(6-(2-(三氟甲基)苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0178] N-(6-(2-(二氟甲基)苯基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0179] 2-氟-N-(6-(2-(羟甲基)苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0180] 2-氟-N-(6-(3-氟-2-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0181] N-(6-(3-氯-2-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0182] N-(6-(2,3-二甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0183] N-(4-氯-6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0184] 2-氟-N-(6-(4-甲基吡啶-3-基)-4-(三氟甲基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0185] 2-氟-N-(4-甲氧基-6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0186] 2-氟-N-(4-甲基-6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0187] N-(5-氯-6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0188] 2-氟-N-(6-(4-甲基吡啶-3-基)-5-(三氟甲基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0189] 2-氟-N-(5-甲氧基-6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0190] 2-氟-N-(5-甲基-6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0191] N-(6-(1H-咪唑-2-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0192] 2-氟-N-(6-(4-甲基-1H-咪唑-2-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0193] N-(6-(1H-咪唑-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0194] 2-氟-N-(6-(2-甲基-1H-咪唑-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0195] 2-氟-N-(6-(3-甲基吡嗪-2-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0196] 2-氟-N-(6-(4-甲基恶唑-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0197] 2-氟-N-(6-(3-甲基-1H-吡咯-2-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0198] N-(6-(1H-苯并[d]咪唑-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0199] 2-氟-N-(6-(5-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0200] N-(6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0201] 2-氟-N-(6-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0202] 2-氟-N-(6-(4-甲基哒嗪-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0203] 2-氟-N-(6-(5-甲基哒嗪-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;和
- [0204] 2-氟-N-(6-(5-甲基-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺。
- [0205] 在一些实施方案中,  $R^1$  是羟甲基环丙基, 并且非限制性实例包括以下化合物及其药学上可接受的盐:
- [0206] 2-(羟甲基)-N-(6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0207] 2-(羟甲基)-N-(6-(5-甲基-1H-吡咯-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;

- [0208] N-(6-(2-氟-6-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-(羟甲基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0209] N-(6-(2-氟-6-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-(羟甲基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0210] N-(6-(2-氟-6-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-(羟甲基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0211] N-(6-(5-氟-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-(羟甲基)环丙烷-1-羧酰胺;和
- [0212] N-(6-(6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-(羟甲基)环丙烷-1-羧酰胺。
- [0213] 在一些实施方案中,  $R^1$  是羟基环丙基或二氟环丙基, 并且非限制性实例包括以下化合物及其药学上可接受的盐:
- [0214] 2-羟基-N-(6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0215] 2-羟基-N-(6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0216] 2,2-二氟-N-(6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0217] 2,2-二氟-N-(6-(2-氟-6-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;和
- [0218] 2,2-二氟-N-(6-(5-氟-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺。
- [0219] 在一些实施方案中,  $R^1$  是未取代的环丁基, 并且非限制性实例包括以下化合物及其药学上可接受的盐:
- [0220] N-(6-(2-氟-6-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丁烷羧酰胺;
- [0221] N-(6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丁烷羧酰胺;和
- [0222] N-(6-(5-氟-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丁烷羧酰胺。
- [0223] 在一些实施方案中,  $R^1$  是氟环丁基, 并且非限制性实例包括以下化合物及其药学上可接受的盐:
- [0224] 3-氟-N-(6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丁烷-1-羧酰胺;
- [0225] 3-氟-N-(6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丁烷-1-羧酰胺;
- [0226] 3-氟-N-(6-(2-氟-6-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丁烷-1-羧酰胺;
- [0227] 3-氟-N-(6-(2-氟-6-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丁烷-1-羧酰胺;
- [0228] 3-氟-N-(6-(5-氟-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丁烷-1-羧酰胺;
- [0229] 3,3-二氟-N-(6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丁烷-1-羧酰胺;
- [0230] 3,3-二氟-N-(6-(2-氟-6-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丁烷-1-羧酰胺;和
- [0231] 3,3-二氟-N-(6-(5-氟-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丁烷-1-羧酰胺。
- [0232] 在特定的实施方案中, 本发明的化合物选自:
- [0233] 2-氟-N-(6-(2-氟-6-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0234] N-(6-(2-氯-6-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0235] N-(6-(2,6-二甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0236] 2-氟-N-(6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0237] N-(6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷羧酰胺;
- [0238] 2-氟-N-(6-(5-氟-5-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0239] 2-(羟甲基)-N-(6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0240] N-(6-(5-乙酰氨基-2-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷羧酰胺;
- [0241] N-(6-(2-氯-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;

- [0242] N-(6-(2,4-二甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0243] 2-氟-N-(6-(5-羟基-2-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0244] 2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(丙-1-烯-2-基)苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0245] N-(6-(6-氨基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷羧酰胺;
- [0246] 2-氟-N-(6-(3-羟基-2-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0247] N-(6-(6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0248] 2-氟-N-(6-(5-甲基吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0249] N-(6-(1-乙酰基-5-甲基吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0250] 2,2-二氟-N-(6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0251] 3-氟-N-(6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丁烷-1-羧酰胺;
- [0252] 2,2-二氟-N-(6-(2-氟-6-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0253] N-(6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丁烷羧酰胺;
- [0254] 2-氟-N-(6-(2-氟-6-甲基-3-(甲基氨基)苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0255] N-(6-(5-氟-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷羧酰胺;
- [0256] 2,2-二氟-N-(6-(5-氟-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0257] N-(6-(5-氟-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丁烷羧酰胺;
- [0258] 3-氟-N-(6-(5-氟-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丁烷-1-羧酰胺;
- [0259] 3,3-二氟-N-(6-(5-氟-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丁烷-1-羧酰胺;
- [0260] 2-氟-N-(6-(4-甲氧基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0261] 2-氟-N-(6-(3-甲基噻吩-2-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0262] 3-(2-(2-氟环丙烷-1-羧酰胺基)苯并[d]噻唑-6-基)-4-甲基吡啶1-氧化物;
- [0263] N-(6-(2-氟-6-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-(羟甲基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0264] 2-氟-N-(6-(4-甲基嘧啶-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0265] N-(6-(6-乙酰基-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0266] N-(6-(2-氟-6-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-(羟甲基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0267] N-(6-(5-氟-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-(羟甲基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0268] N-(6-(4,6-二甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0269] N-(6-(6-氯-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0270] 2-氟-N-(6-(4-(羟甲基)吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0271] 2-氟-N-(6-(6-(羟甲基)-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0272] 2-氟-N-(6-(6-(1-(羟甲基)-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0273] 2-氟-N-(6-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0274] N-(6-(1H-吡唑-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;

- [0275] 2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(1H-吡唑-1-基)苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0276] 2-氟-N-(6-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0277] N-(6-(2-氟-6-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷羧酰胺;
- [0278] 2-氟-N-(6-(5-(羟甲基)-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0279] 2-氟-N-(4-氟-6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0280] 2-氟-N-(6-(5-(甲基噻唑-4-基))苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0281] 2-氟-N-(6-(7-甲基-2-氧代吡唑-6-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0282] N-(6-(5-乙炔基-2-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0283] N-(6-(4-氯吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0284] N-(6-(4-氰基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0285] 2-氟-N-(6-(2-氟-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0286] N-(6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷羧酰胺;
- [0287] 2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(1H-吡咯-3-基)苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0288] 2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(噻唑-2-基)苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0289] N-(6-(5-氰基-2-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0290] 2-氟-N-(6-(4-甲基-1H-吡唑-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0291] 2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(1H-吡咯-2-基)苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0292] 2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(1H-吡唑-3-基)苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0293] 2-氟-N-(6-(5-甲基-2-氧吡唑-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0294] N-(6-(3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷羧酰胺;
- [0295] N-(6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0296] N-(6-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷羧酰胺;
- [0297] N-(6-(2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷羧酰胺;
- [0298] N-(6-(2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷羧酰胺;
- [0299] 2-氟-N-(6-(3-甲基异噻唑-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0300] 2-氟-N-(6-(7-甲基-1H-吡唑-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0301] 2-氟-N-(6-(7-甲基-1H-吡唑-6-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;
- [0302] N-(6-(3,4-二甲基异噻唑-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0303] N-(6-(5-(1H-咪唑-2-基)-2-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0304] 2-氟-N-(6'-甲基-[6,7'-联苯并[d]噻唑]-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;



[0305] 2-氟-N-(6-(6-(氟甲基)-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;

[0306] 2-氟-N-(6-(6-氟-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;和

[0307] 2-氟-N-(6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺。

[0308] 在一些特定的实施方案中,该化合物选自:

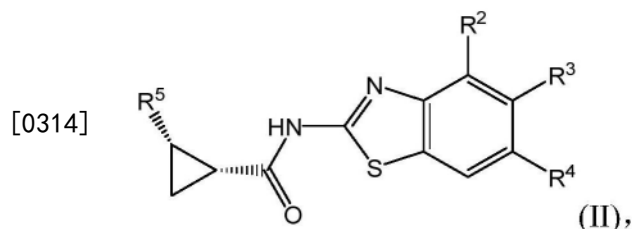
[0309] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(2-氟-6-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;

[0310] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;

[0311] N-(6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷羧酰胺;和

[0312] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(5-氟-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺。

[0313] 在应用时,本发明包括允许的异构体,例如互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体、双键(E-和/或Z-)的构型异构体、环取代形式的顺式和反式构型、和同位素变体。在各种实施方案中,该化合物是式(II)所示的化合物:



[0315] 其中 $R^2$ ,  $R^3$ 和 $R^4$ 如上所定义,且 $R^5$ 选自卤素、 $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_1$ - $C_3$ 羟烷基和 $C_1$ - $C_3$ 卤代烷基。在特定的实施方案中, $R^4$ 为氟-甲基苯基、氯-甲基苯基、联甲基苯基、乙酰胺基-甲基苯基、羟基-甲基苯基、甲基-丙烯基苯基、乙炔基-甲基苯基、氟-甲基-甲基氨基苯基、甲基-吡咯基苯基、甲基-噻唑基苯基、氰基-甲基苯基、咪唑基-甲基苯基、甲基吡啶基、氯-甲基吡啶基、氟-甲基吡啶基、氟甲基-甲基吡啶基、联甲基吡啶基、氨基吡啶基、氨基-二甲基吡啶基、甲氧基吡啶基、乙酰基-甲基吡啶基、羟基甲基吡啶基、羟甲基-甲基吡啶基、羟乙基-甲基吡啶基、氰基吡啶基、三氟甲基吡啶基、甲硫基苯基、甲基吡啶基、甲基噻唑基、二甲基噻唑基、吡唑基、甲基吡唑基、甲基吡啶基、甲基氧吡啶基、吡咯并吡啶基、甲基吡咯并吡啶基、甲基吡咯基、吡唑并吡啶基、二氢吡咯并吡啶基、甲基异噻唑基、甲基吡啶基、甲基-噻唑基或甲基-联苯并噻唑基。

[0316] 本发明的化合物的非限制性实例包括以下化合物及其药学上可接受的盐:

[0317] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(2-氟-6-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;

[0318] (1S,2S)-N-(6-(2-氯-6-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;

[0319] (1S,2S)-N-(6-(2,6-二甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;

[0320] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;

[0321] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(5-氟-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;

[0322] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(丙-1-烯-2-基)苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;

[0323] (1S,2S)-N-(6-(2-氯-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;

- [0324] (1S,2S) -N- (6- (2,4-二甲基吡啶-3-基) 苯并[d]噻唑-2-基) -2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0325] (1S,2S) -2-氟-N- (6- (5-羟基-2-甲基苯基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺;
- [0326] (1S,2S) -2-氟-N- (6- (5- (2- (羟丙基-2-基) -2-甲基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺);
- [0327] (1S,2S) -2-氟-N- (6- (3-羟基-2-甲基苯基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺;
- [0328] (1S,2S) -N- (6- (6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基) 苯并[d]噻唑-2-基) -2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0329] (1S,2S) -2-氟-N- (6- (5-甲基吡啶-4-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺;
- [0330] (1S,2S) -2-氟-N- (6- (2-氟-6-甲基苯基) 噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺;
- [0331] (1S,2S) -N- (6- (1-乙酰基-5-甲基吡啶-4-基) 苯并[d]噻唑-2-基) -2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0332] (1S,2S) -2-氟-N- (6- (2-氟-6-甲基-3- (甲基氨基) 苯基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺;
- [0333] (1S,2S) -2-氟-N- (6- (4-甲氧基吡啶-3-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺;
- [0334] (1S,2S) -2-氟-N- (6- (3-甲基噻吩-2-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺;
- [0335] 3- (2- ((1S,2S) -2-氟环丙烷-1-羧酰胺基) 苯并[d]噻唑-6-基) -4-甲基吡啶1-氧化物;
- [0336] (2- ((1S,2S) -2-氟环丙烷-1-羧酰胺基) 苯并[d]噻唑-6-基) 硼酸;
- [0337] (1S,2S) -2-氟-N- (6- (4-甲基嘧啶-5-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺;
- [0338] (1S,2S) -N- (6- (6-乙酰基-4-甲基吡啶-3-基) 苯并[d]噻唑-2-基) -2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0339] (1S,2S) -N- (6- (4,6-二甲基吡啶-3-基) 苯并[d]噻唑-2-基) -2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0340] (1S,2S) -N- (6- (6-氯-4-甲基吡啶-3-基) 苯并[d]噻唑-2-基) -2-氟环丙烷-1-羧酰胺;
- [0341] (1S,2S) -2-氟-N- (6- (4-甲基-6- (三氟甲基) 吡啶-3-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺;
- [0342] (1S,2S) -2-氟-N- (6- (4- (羟甲基) 吡啶-3-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺;
- [0343] (1S,2S) -2-氟-N- (6- (6- (羟甲基) -4-甲基吡啶-3-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺;
- [0344] (1S,2S) -2-氟-N- (6- (6- (1- (羟甲基) -4-甲基吡啶-3-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺);
- [0345] (1S,2S) -2-氟-N- (6- (4- (三氟甲基) 吡啶-3-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧

酰胺；

[0346] (1S,2S) -N- (6- (1H-吡唑-3-基) 苯并[d]噻唑-2-基) -2-氟环丙烷-1-羧酰胺；

[0347] (1S,2S) -2-氟-N- (6- (2-甲基-5- (吡啶-2-基乙炔基) 苯基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺；

[0348] (1S,2S) -2-氟-N- (6- (2-甲基-5- (1H-吡唑-1-基) 苯基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺；

[0349] (1S,2S) -2-氟-N- (6- (5-甲基-1H-吡啶-4-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺；

[0350] (1S,2S) -2-氟-N- (6- (5- (羟甲基) -4-甲基吡啶-3-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺；

[0351] (1S,2S) -2-氟-N- (4-氟-6- (4-甲基吡啶-3-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺；

[0352] (1S,2S) -2-氟-N- (4-氟-6- (2-氟-6-甲基苯基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺；

[0353] (1S,2S) -2-氟-N- (6- (5-甲基噻唑-4-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺；

[0354] (1S,2S) -N- (6- (4,6-二甲基嘧啶-5-基) 苯并[d]噻唑-2-基) -2-氟环丙烷-1-羧酰胺；

[0355] (1S,2S) -2-氟-N- (6- (7-甲基-2-氧吡啶-6-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺；

[0356] (1S,2S) -N- (6- (5-乙炔基-2-甲基苯基) 苯并[d]噻唑-2-基) -2-氟环丙烷-1-羧酰胺；

[0357] (1S,2S) -N- (6- (4-氯吡啶-3-基) 苯并[d]噻唑-2-基) -2-氟环丙烷-1-羧酰胺；

[0358] (1S,2S) -N- (6- (4-氰基吡啶-3-基) 苯并[d]噻唑-2-基) -2-氟环丙烷-1-羧酰胺；

[0359] (1S,2S) -2-氟-N- (6- (2-氟-4-甲基吡啶-3-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺；

[0360] (1S,2S) -2-氟-N- (6- (4- (三氟甲基) 嘧啶-5-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺；

[0361] (1S,2S) -2-氟-N- (6- (2-甲基-5- (1H-吡咯-3-基) 苯基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺；

[0362] (1S,2S) -2-氟-N- (6- (2-甲基-5- (噻唑-2-基) 苯基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺；

[0363] (1S,2S) -N- (6- (5-氰基-2-甲基苯基) 苯并[d]噻唑-2-基) -2-氟环丙烷-1-羧酰胺；

[0364] (1S,2S) -2-氟-N- (6- (4-甲基-1- (四氢-2H-吡喃-2-基) -1H-吡唑-3-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺；

[0365] (1S,2S) -2-氟-N- (6- (4-甲基-1H-吡唑-3-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺；

[0366] (1S,2S) -2-氟-N- (6- (2-甲基-5- (1H-吡咯-2-基) 苯基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺；

[0367] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(1H-吡唑-3-基)苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;

[0368] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(5-甲基-2-氧吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;

[0369] (1S,2S)-2-氟-N-(4-甲基-2-氧代-2,3-二氢-[5,6'-联苯并[d]噻唑]-2'-基)环丙烷-1-羧酰胺;

[0370] (1S,2S)-N-(6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;

[0371] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(3-甲基异噻唑-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;

[0372] (1S,2S)-N-(6-(4-氯-3-甲基异噻唑-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;

[0373] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(7-甲基-1H-吡唑-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;

[0374] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(7-甲基-1H-吡唑-6-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;

[0375] (1S,2S)-N-(6-(3,4-二甲基异噻唑-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;

[0376] (1S,2S)-N-(6-(5-(1H-咪唑-2-基)-2-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺;

[0377] (1S,2S)-2-氟-N-(6'-甲基-[6,7'-联苯并[d]噻唑]-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;

[0378] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(6-(氟甲基)-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;

[0379] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(6-氟-5-甲基-1H-吡唑-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;

[0380] (1S,2S)-2-氟-N-(5-氟-6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺;和

[0381] (1S,2S)-2-氟-N-(6-(6-氟-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺。

[0382] 在另一个实施方案中,提供了药物组合物,其包含治疗有效量的式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体。

[0383] 在另一个实施方案中,提供了用于治疗神经退行性疾病或病症的方法,其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式(I)所示的化合物或其药学上可接受的盐。即,提供了式(I)所示或其药学上可接受的盐的医学用途,其中式(I)所示或其药学上可接受的盐用作有效剂。在一实施方案中,医学用途用于治疗或预防神经变性疾病或病症。

[0384] 医学用途和使用根据本发明的化合物的治疗方法

[0385] 本发明进一步提供了通过向受试者施用治疗有效量的如上所述的一种或多种化合物来治疗患有或易患这种疾病或病症的受试者中的神经退行性疾病或病症的方法。在一实施方案中,所述治疗是预防性治疗。在另一个实施方案中,所述治疗是姑息治疗。在另一

个实施方案中,治疗是恢复性治疗。

[0386] 1. 疾病或病症

[0387] 用于抑制c-abl活性的本发明的化合物可用于治疗或预防神经变性疾病或病症。该化合物可用于抑制或阻碍c-abl激酶活性,并用于治疗神经退行性疾病或病症,或用于预防这种疾病的恶化。因此,本发明提供了用于抑制或阻碍细胞中c-abl活性的方法,其中使细胞与有效量的本发明的化合物接触。在一个实施方案中,这种细胞存在于受试者(例如,阿尔茨海默氏病患者)中。在另一个实施方案中,提供了使用根据本发明的化合物治疗或预防受试者的神经退行性疾病或病症的医学用途。本发明的方法包括向需要治疗或预防的受试者施用包含治疗或预防有效量的c-abl抑制剂的药物组合物。神经变性疾病或障碍包括但不限于 $\alpha$ -突触核蛋白病、帕金森氏病、路易体痴呆、多系统萎缩(MSA)、阿尔茨海默氏病或肌萎缩性侧索硬化症(ALS)。

[0388] 2. 受试者

[0389] 根据本发明的待治疗的合适的受试者包括哺乳动物受试者。根据本发明的哺乳动物包括但不限于人、犬、猫、牛、山羊、马、绵羊、猪、啮齿动物、兔类动物、灵长类等,并且包括子宫内的哺乳动物。受试者可以是性成熟阶段,也可以处于任何发育阶段。在一实施方案中,根据本发明的待治疗的合适受试者是人。

[0390] 3. 给药和配量

[0391] 本发明的化合物通常以治疗有效量施用。本发明的化合物可以通过任何适合的途径以适合于该途径的药物组合物的形式,并且以对于预期治疗有效的剂量来施用。有效剂量通常为单剂量或分剂量的每千克体重每天约0.001至约100mg,优选约0.01至约50mg/kg/天。根据所治疗的年龄、物种和疾病或病症,低于该范围下限的剂量水平可能是合适的。在其他情况下,可以使用更大剂量而无有害副作用。大剂量也可以分为几个小剂量,以便全天服用。确定合适剂量的方法是本发明所属领域中众所周知的。例如,可以使用《雷明顿:药学的科学与实践》,Mack Publishing Co.,第20版,2000年。

[0392] 药物组合物,剂型和给药途径

[0393] 为了治疗上述疾病或病症,本发明所述的化合物或其药学上可接受的盐可以如下方式施用:

[0394] 口服给药

[0395] 本发明的化合物可以口服给药,包括通过吞咽给药,使得该化合物进入胃肠道,或直接从口腔吸收到血流中(例如,颊或舌下给药)。

[0396] 用于口服的合适的组合物包括固体、液体、凝胶或粉末制剂,并且具有剂型,例如片剂、锭剂、胶囊、颗粒或粉末。

[0397] 用于口服的组合物可以配制成立即释放或调节释放,包括延迟释放或持续释放,任选地具有肠溶衣。

[0398] 液体制剂可以包括溶液、糖浆和悬浮液,它们可以用于软胶囊或硬胶囊中。这样的制剂可以包含药学上可接受的载体,例如水、乙醇、聚乙二醇、纤维素或油。该制剂还可以包含一种或多种乳化剂和/或助悬剂。

[0399] 在片剂剂型中,存在的药物的量可以为剂型重量的约0.05%至约95%,更通常为约2%至约50%。另外,片剂可包含崩解剂,其占剂型重量的约0.5%至约35%,更通常为约

2%至约25%。崩解剂的实例包括但不限于乳糖、淀粉、淀粉羟乙酸钠、交聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、麦芽糊精或其混合物。

[0400] 用于片剂的合适的润滑剂可以以按重量计约0.1%至约5%的量存在,并且包括但不限于滑石、二氧化硅、硬脂酸、钙、锌或硬脂酸镁、硬脂富马酸钠等。

[0401] 用于片剂的合适的粘合剂包括但不限于明胶、聚乙二醇、糖、树胶、淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素等。用于片剂的合适的稀释剂包括但不限于甘露醇、木糖醇、乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、微晶纤维素和淀粉。

[0402] 用于片剂中的合适的增溶剂可以以按重量计约0.1%至约3%的量存在,并且包括但不限于聚山梨酯、月桂基硫酸钠、十二烷基硫酸钠、碳酸亚丙酯、二甘醇单乙醚、二甲基异山梨醇酯、聚乙二醇(天然或氢化)蓖麻油、HCOR<sup>TM</sup>(Nikkol)、油酸酯、Gelucire<sup>TM</sup>、辛酸/辛酸甘油单酯/甘油二酯、山梨糖醇酐脂肪酸酯和Solutol HS<sup>TM</sup>。

[0403] 肠胃外给药

[0404] 本发明的化合物可以直接施用到血流,肌肉或内部器官中。肠胃外给药的合适方式包括静脉内,肌肉内,皮下动脉内,腹膜内,鞘内,颅内等。用于肠胃外给药的合适装置包括注射器(包括针头和无针头注射器)和输液方法。

[0405] 用于肠胃外给药的组合物可以配制成立即或调节释放,包括延迟或持续释放。大多数肠胃外制剂是含有赋形剂的水溶液,包括盐、缓冲剂和等渗剂。肠胃外制剂也可以以脱水形式(例如通过冻干)或作为无菌非水溶液制备。这些制剂可以与合适的媒介物例如无菌水一起使用。增溶剂也可以用于制备肠胃外溶液。

[0406] 经皮给药

[0407] 本发明的化合物可以局部施用于皮肤或经皮。用于该局部给药的制剂可以包括洗剂、溶液、乳膏、凝胶、水凝胶、软膏、泡沫、植入物、贴剂等。用于局部给药制剂的药学上可接受的载体可以包括水、酒精、矿物油、甘油、聚乙二醇等。局部或经皮给药也可以通过电穿孔、离子电渗疗法、超声透入疗法等进行。

[0408] 用于局部给药的组合物可以配制成立即或调节释放,包括延迟或持续释放。

[0409] 联合疗法

[0410] 根据本发明的药物组合物可以包含一种或多种另外的治疗剂,例如,以增加功效或减少副作用。因此,在一些实施方案中,药物组合物还包含一种或多种选自活性成分的其他治疗剂,所述活性成分可用于治疗或抑制直接或间接由c-abl激酶介导的疾病。这种活性成分的实例是但不限于治疗神经退行性疾病或病症的药剂。

[0411] 制备药物组合物的参考文献

[0412] 用于制备用于治疗或预防疾病或病症的药物组合物的方法是本发明所属领域中众所周知的。例如,根据《药物赋形剂手册》(第7版)、《雷明顿:药学的科学与实践》(第20版)、《药学技术百科全书》(第3版)或《缓释控释药物输送系统》(1978年)可以选择药学上可接受的赋形剂、载体、添加剂等,然后将其与本发明的化合物混合以制备药物组合物。

[0413] 本发明提供了通过抑制c-abl活性而具有各种药理作用的化合物,具有该化合物作为有效剂的药物组合物,该化合物的医学用途,特别是用于治疗神经退行性疾病或病症的医学用途,以及治疗或预防的方法,包括将所述化合物施用于需要这种治疗或预防的受试者。本发明的化合物及其药学上可接受的盐具有良好的安全性和对c-abl的高选择性,

因此表现出作为药物的优异性能。

[0414] 本发明的有益效果

[0415] 本发明提供了通过抑制c-abl活性而具有各种药理作用的化合物,具有该化合物作为有效剂的药物组合物,该化合物的医学用途,特别是用于治疗神经退行性疾病或病症的医学用途,以及治疗或预防的方法,包括将所述化合物施用于需要这种治疗或预防的受试者。本发明的化合物及其药学上可接受的盐具有良好的安全性和对c-abl的高选择性,因此表现出作为药物的优异性能。

## 附图说明

[0416] 图1、2和3显示了实施例4和尼洛替尼对 $AB_{25-35}$ 诱导的小鼠认知缺陷的作用;a,自发性交替缺陷;b,逐步延迟;c,逃避潜伏期;与Sc.AB/Veh组相比,\* $p < 0.05$ ,\*\* $p < 0.01$ ,\*\*\* $p < 0.001$ ,与 $AB_{25-35}$ /Veh组相比,# $p < 0.05$ ,### $p < 0.001$ 。

[0417] 图4、5和6显示了实施例8和尼洛替尼对 $AB_{25-35}$ 诱导的小鼠认知缺陷的影响;a,自发性交替缺陷;b,逐步延迟;c,逃避潜伏期;\*\*\*与Sc.AB/Veh组相比, $p < 0.001$ ;与 $AB_{25-35}$ /Veh组相比,### $p < 0.001$ 。

[0418] 图7显示了实施例4中每天一次口服3mg/kg和10mg/kg的剂量完全抑制脂质过氧化,这意味着氧化应激的降低。

## 具体实施方式

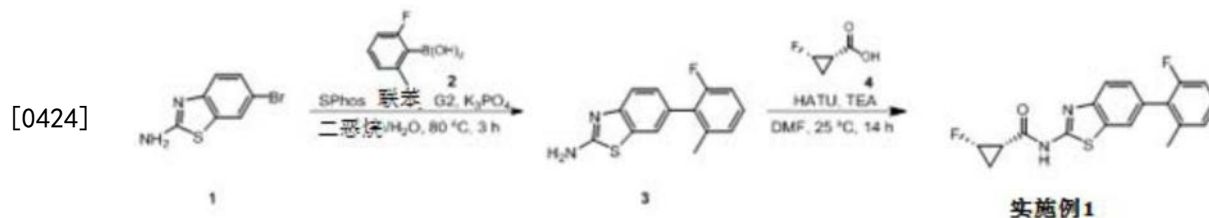
[0419] 以下,通过示例相当详细地描述了本发明以帮助本领域技术人员理解本发明。但是,以下实施例仅是举例说明,并非意在限制本发明的范围。显而易见的是,在不脱离本发明的精神和范围或不牺牲其所有实质优点的情况下,可以进行各种改变。

[0420] 式(I)所示化合物的合成

[0421] 合成方法A至X用于制备以下化合物。以下,描述了本发明内容的一些化合物的示例性合成实例,并且其他化合物可以通过与以下所述的方法相似的方法,使用不同的起始或反应材料来制备。

[0422] 合成方法A

[0423] 实施例1. (1S,2S)-2-氟-N-(6-(2-氟-6-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺



[0425] 步骤1) 6-(2-氟-6-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-胺

[0426] 向化合物1 (300mg, 1.31mmol, 1eq) 和化合物2 (403.18mg, 2.62mmol, 2eq) 在二恶烷 (8mL) 和 $H_2O$  (2mL) 中的溶液中添加SPhos联苯G2 (94.36mg, 130.95 $\mu$ mol, 0.1eq) 和 $K_3PO_4$  (416.95mg, 1.96mmol, 1.5eq)。将混合物在氮气中80 $^{\circ}C$ 下搅拌3小时。将反应混合物在减压下浓缩以除去溶剂。向反应混合物中加入水 (20mL), 然后将混合物用EA (20mL $\times$ 2) 萃取, 合

并的有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物通过柱色谱法( $\text{SiO}_2$ ,PE:EA=10:1至5:1)纯化,得到为黄色固体的化合物3(485mg,粗品)。

[0427]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =7.61 (d,  $J$ =8.3Hz, 1H), 7.51 (d,  $J$ =1.4Hz, 1H), 7.26-7.19 (m, 2H), 7.08 (d,  $J$ =7.5Hz, 1H), 6.99 (t,  $J$ =8.7Hz, 1H), 5.34 (br s, 2H), 2.19 (s, 3H)。

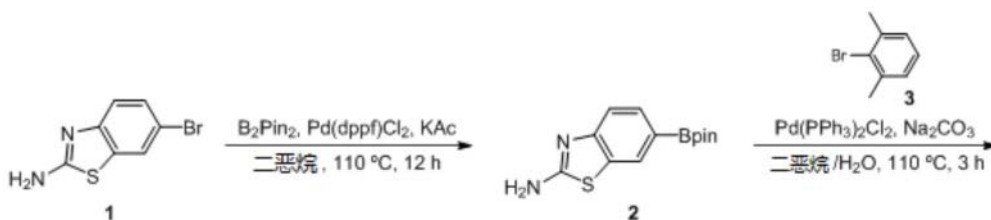
[0428] 步骤2) (1S,2S)-2-氟-N-(6-(2-氟-6-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺

[0429] 向化合物3(200mg, 774.25 $\mu\text{mol}$ , 1eq)和化合物4(80.58mg, 774.25 $\mu\text{mol}$ , 1eq)在DMF(2mL)中的溶液中加入HATU(588.79mg, 1.55mmol, 2eq)和TEA(235.04mg, 2.32mmol, 323.30 $\mu\text{L}$ , 3eq)。将混合物在25 $^\circ\text{C}$ 下搅拌2小时,然后将混合物在25 $^\circ\text{C}$ 下搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩以除去溶剂。将残余物用水20mL稀释,并用EA(20mL $\times$ 2)萃取。过滤合并的有机层,并减压浓缩,得到残余物。残余物通过制备型HPLC纯化(碱性条件;柱:Phenomenex Gemini 150\*25mm\*10 $\mu\text{m}$ ;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:50%-80%, 12min)。获得为白色固体的实施例1(50mg, 136.17 $\mu\text{mol}$ , 收率17%, 纯度93%)。

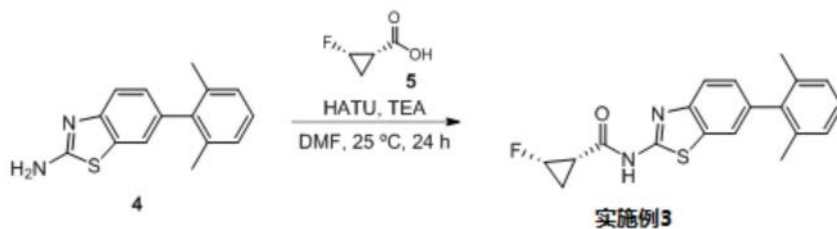
[0430]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ =12.75 (br s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.81 (d,  $J$ =8.3Hz, 1H), 7.33 (br d,  $J$ =8.2Hz, 2H), 7.20-7.11 (m, 2H), 5.16-4.92 (m, 1H), 2.23 (td,  $J$ =6.7, 13.4Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.82-1.68 (m, 1H), 1.37-1.25 (m, 1H)。

[0431] 合成方法B

[0432] 实施例3. (1S,2S)-N-(6-(2,6-二甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺



[0433]



[0434] 步骤1) 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯并[d]噻唑-2-胺

[0435] 向化合物1(500mg, 2.18mmol, 1eq)和 $\text{B}_2\text{Pin}_2$ (665.06mg, 2.62mmol, 1.2eq)在二恶烷(8mL)中的溶液中添加 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (159.69mg, 218.25 $\mu\text{mol}$ , 0.1eq)和 $\text{KOAc}$ (321.29mg, 3.27mmol, 1.5eq)。将混合物在 $\text{N}_2$ 下在110 $^\circ\text{C}$ 下搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩以除去溶剂。将残余物用50mL盐水稀释,并用EA 20mL(20mL $\times$ 3)萃取。过滤合并的有机层,并减压浓缩,得到残余物。残余物通过柱色谱法( $\text{SiO}_2$ ,石油醚:乙酸乙酯=5:1至3:1)纯化。获得为淡黄色固体的化合物2(907mg, 1.55mmol, 产率71%, 纯度47%)。

[0436]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =8.06 (s, 1H), 7.77-7.74 (m, 1H), 7.60 (d,  $J$ =7.2Hz, 1H), 4.13 (q,  $J$ =7.2Hz, 2H), 1.28 (s, 12H)。



[0437] 步骤2) 6-(2,6-二甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-胺

[0438] 向化合物2 (200mg, 342.12 $\mu$ mol, 1eq) 和化合物3 (75.98mg, 410.54 $\mu$ mol, 54.66 $\mu$ L, 1.2eq) 在二恶烷 (5mL) 和H<sub>2</sub>O (2mL) 中的溶液中添加Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (54.39mg, 513.18 $\mu$ mol, 1.5eq) 和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (24.01mg, 34.21 $\mu$ mol, 0.1eq)。将混合物在N<sub>2</sub>下在110℃搅拌3小时。将反应混合物在减压下浓缩以除去溶剂。通过柱色谱法(SiO<sub>2</sub>, 石油醚/乙酸乙酯=10:1至8:1) 纯化残余物。获得为红棕色油的化合物4 (123mg, 267.57 $\mu$ mol, 产率78%, 纯度55%)。

[0439] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ =7.63-7.54 (m, 2H), 7.33 (t, J=7.1Hz, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.14-7.08 (m, 2H), 5.21 (br s, 2H), 2.05 (s, 6H)。

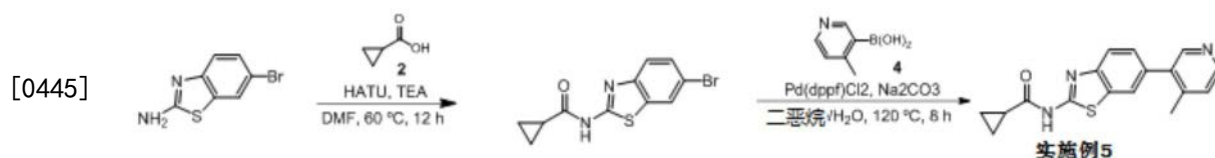
[0440] 步骤3) (1S, 2S)-N-(6-(2,6-二甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺

[0441] 向化合物4 (123mg, 267.57 $\mu$ mol, 1eq) 和化合物5 (27.85mg, 267.57 $\mu$ mol, 1eq) 的DMF (3mL) 溶液中加入HATU (203.48mg, 535.14 $\mu$ mol, 2eq) 和TEA (81.23mg, 802.71 $\mu$ mol, 111.73 $\mu$ L, 3eq)。将混合物在25℃下搅拌12小时。然后将混合物在25℃下搅拌12小时。将反应混合物用EA 20mL稀释, 并用20mL盐水萃取。合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。残余物通过prep-HPLC纯化(FA条件, 柱: Phenomenex Synergi C18 150 $\times$ 30mm $\times$ 4 $\mu$ m; 流动相: [水 (0.225% FA) - ACN]; B%: 50%-80%, 10min)。获得为白色固体的实施例3 (15.8mg, 41.31 $\mu$ mol, 产率15%, 纯度89%)。

[0442] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ =7.83 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.60 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.24 (dd, J=1.6, 8.3Hz, 2H), 7.20-7.17 (m, 1H), 7.15-7.11 (m, 2H), 5.03-4.81 (m, 1H), 2.04 (d, J=2.5Hz, 6H), 1.97 (d, J=5.4Hz, 1H), 1.43-1.35 (m, 1H), 1.26 (br s, 1H)。

[0443] 合成方法C

[0444] 实施例5. N-(6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷羧酰胺



[0446] 步骤1) N-(6-溴苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷羧酰胺

[0447] 向化合物1 (200mg, 872.98 $\mu$ mol, 1eq) 和化合物2 (75.15mg, 872.98 $\mu$ mol, 1eq) 在DMF (2mL) 中的溶液中添加HATU (497.89mg, 1.30mmol, 2eq) 和TEA (265.01mg, 2.61mmol, 365 $\mu$ L, 3eq)。将混合物在60℃下搅拌12h。然后, 将反应混合物减压浓缩以除去溶剂。将残余物用水 20mL稀释, 并用EA (20mL $\times$ 2) 萃取。过滤合并的有机层, 并减压浓缩, 得到残余物。残余物通过柱色谱法(SiO<sub>2</sub>, 二氯甲烷/甲醇=20:1) 纯化。获得为白色固体的化合物3 (194mg, 654.73 $\mu$ mol, 产率75%)。

[0448] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ =12.71 (s, CONH), 8.23 (s, 1H), 7.66 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.8Hz, 1H), 2.03-2.00 (m, 1H), 0.97-0.94 (m, 4H)。

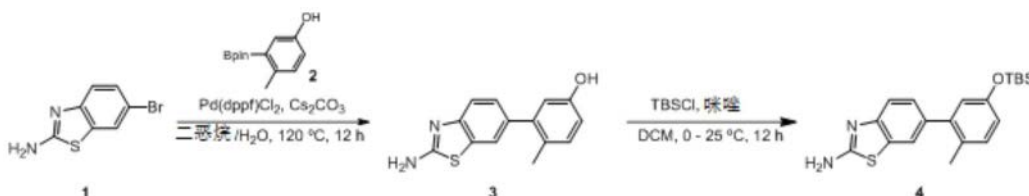
[0449] 步骤2) N-(6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷羧酰胺

[0450] 向化合物3 (100mg, 0.336mmol, 1eq) 和化合物4 (92mg, 0.672mmol, 2eq) 在二恶烷 (8mL) 和H<sub>2</sub>O (2mL) 中的溶液中添加Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (24mg, 0.0336mmol, 0.1eq) 和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (71mg, 0.672mmol, 2eq)。将混合物在N<sub>2</sub>下在120℃下搅拌8小时。将反应混合物在减压下浓缩以除

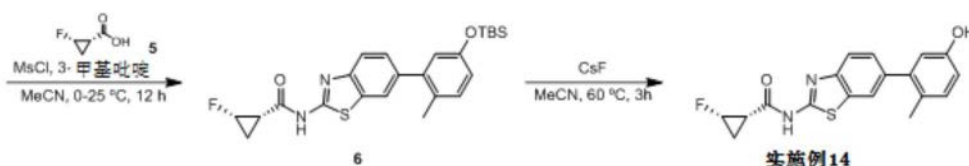
去溶剂。向反应混合物中加入水(10mL),然后将混合物用EA(10mL×2)萃取,合并的有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。通过柱色谱法( $\text{SiO}_2$ ,正己烷:EA=1:2)纯化残余物,得到实施例5的白色固体(88mg,85%产率)。

[0451] 合成方法D

[0452] 实施例14. (1S,2S)-2-氟-N-(6-(5-羟基-2-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺



[0453]



[0454] 步骤1) 3-(2-氨基苯并[d]噻唑-6-基)-4-甲基苯酚

[0455] 向化合物1(306.31mg,1.34mmol,1eq)和化合物2(313mg,1.34mmol,1eq)在二恶烷(5mL)和 $\text{H}_2\text{O}$ (1mL)中的溶液中添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (93.85mg,133.70 $\mu\text{mol}$ ,0.1eq)和 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (212.57mg,2.01mmol,1.5eq)。将混合物在 $\text{N}_2$ 下在110 $^\circ\text{C}$ 搅拌3小时。将反应混合物在减压下浓缩以除去溶剂。通过柱色谱法( $\text{SiO}_2$ ,石油醚/乙酸乙酯=10/1至1:1)纯化残余物。获得为红油的化合物3(207mg,807.58 $\mu\text{mol}$ ,产率60%)。

[0456]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =7.69-7.66(m,1H),7.57-7.55(m,1H),7.50-7.44(m,2H),7.13(d, $J$ =7.8Hz,1H),6.75(s,1H),5.26(br s,2H),2.20(s,3H)。

[0457] 步骤2) 6-(5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-胺

[0458] 在0 $^\circ\text{C}$ 下,向化合物3(157mg,612.51 $\mu\text{mol}$ ,1eq)在DCM(5mL)中的溶液中加入IMIDAZOLE(125.09mg,1.84mmol,3eq)和TBSCl(230.80mg,1.53mmol,187.64 $\mu\text{L}$ ,2.5eq)。将混合物在25 $^\circ\text{C}$ 下搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩以除去溶剂。将残余物用水30mL稀释,并用EA(30mL×2)萃取。合并的有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。通过柱色谱法( $\text{SiO}_2$ ,石油醚/乙酸乙酯=10/1至1:1)纯化残余物。获得为淡黄油的化合物4(211mg,546.60 $\mu\text{mol}$ ,产率89%,纯度96%)。

[0459]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ =7.61(d, $J$ =1.8Hz,1H),7.49(s,2H),7.36(d, $J$ =8.3Hz,1H),7.17-7.11(m,2H),6.73(dd, $J$ =2.6,8.2Hz,1H),6.67(d, $J$ =2.6Hz,1H),2.16(s,3H),0.95(s,9H),0.19-0.16(m,6H)。

[0460] 步骤3) (1S,2S)-N-(6-(5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺

[0461] 在0 $^\circ\text{C}$ 下,向化合物4(211mg,546.60 $\mu\text{mol}$ ,1eq)和化合物5(68.27mg,655.92 $\mu\text{mol}$ ,1.2eq)在MeCN(5mL)中的溶液中添加MsCl(125.23mg,1.09mmol,84.61 $\mu\text{L}$ ,2eq)和3-甲基吡啶(254.51mg,2.73mmol,266.12 $\mu\text{L}$ ,5eq)。将混合物在25 $^\circ\text{C}$ 下搅拌12小时。将反应混合物在

减压下浓缩以除去溶剂。将残余物用水30mL稀释,并用EA (20mL\*2) 萃取。合并的有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物通过prep-TLC纯化( $\text{SiO}_2$ , PE:EA=1:1)。

[0462] 获得为黄色固体的化合物6 (185mg, 392.97 $\mu\text{mol}$ , 产率71%, 纯度97%)。

[0463]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ =12.71 (s, 1H), 7.95 (d,  $J$ =1.6Hz, 1H), 7.78 (d,  $J$ =8.3Hz, 1H), 7.38 (dd,  $J$ =1.8, 8.3Hz, 1H), 7.18 (d,  $J$ =8.2Hz, 1H), 6.78 (dd,  $J$ =2.6, 8.3Hz, 1H), 6.72 (d,  $J$ =2.5Hz, 1H), 5.15-4.93 (m, 1H), 2.22 (br d,  $J$ =5.5Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.81-1.71 (m, 1H), 1.31 (br dd,  $J$ =9.3, 12.9Hz, 1H), 0.95 (s, 9H), 0.18 (s, 6H)。

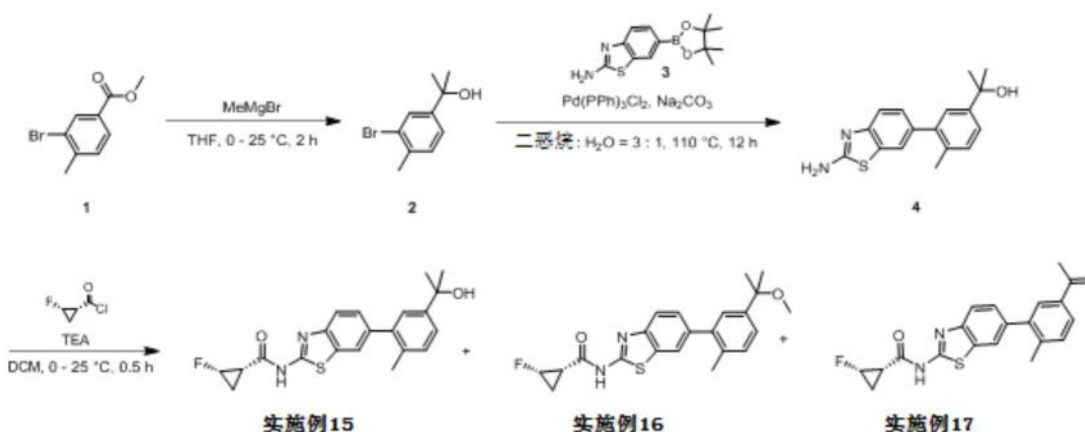
[0464] 步骤4) (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(5-羟基-2-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺

[0465] 向化合物6 (165mg, 350.49 $\mu\text{mol}$ , 1eq) 在MeCN (8mL) 中的溶液中加入CsF (159.72mg, 1.05mmol, 38.77 $\mu\text{L}$ , 3eq)。将混合物在60 $^\circ\text{C}$ 下搅拌3小时。将反应混合物在减压下浓缩以除去溶剂。将残余物用水30mL稀释,并用EA (20mL\*2) 萃取。合并的有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物通过prep-HPLC纯化(TFA条件;柱:Boston pH-lex 150 $\times$ 25 10 $\mu\text{m}$ ;流动相:[水 (0.1% TFA)-ACN];B%:35%-65%, 10min)。获得为白色固体的实施例14 (83.6mg, 183.17 $\mu\text{mol}$ , 产率52%, 纯度100%, TFA)。

[0466]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ =12.73 (br s, 1H), 7.92 (d,  $J$ =1.6Hz, 1H), 7.77 (d,  $J$ =8.3Hz, 1H), 7.36 (dd,  $J$ =1.8, 8.3Hz, 1H), 7.08 (d,  $J$ =8.1Hz, 1H), 6.72-6.64 (m, 2H), 5.17-4.93 (m, 1H), 2.27-2.17 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.82-1.68 (m, 1H), 1.31 (tdd,  $J$ =6.3, 8.9, 12.8Hz, 1H); LCMS (电喷雾)  $m/z$  343.2 (M+H) $^+$ 。

[0467] 合成方法E

[0468] 实施例15. (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(5-(2-(羟丙烷-2-基)-2-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺



[0470] 步骤1) 2-(3-溴-4-甲基苯基)丙-2-醇

[0471] 将化合物1 (500mg, 2.18mmol, 1eq) 在THF (10mL) 中的混合物脱气并用 $\text{N}_2$ 吹扫3次进行净化,然后将混合物在 $\text{N}_2$ 气氛下于0 $^\circ\text{C}$ 搅拌0.5hr,然后在溶液中缓慢加入MeMgBr (3M, 2.91mL, 4eq)。然后将溶液搅拌并在25 $^\circ\text{C}$ 下缓慢加热1.5小时。将残余物通过pre-TLC( $\text{SiO}_2$ , PE:EA=7:1)纯化。获得为淡黄色油的化合物2 (400mg, 1.75mmol, 80%产率)。

[0472]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =1.58 (s, 6H), 2.40 (s, 3H), 7.22 (d,  $J$ =8.03Hz, 1H), 7.33 (dd,  $J$ =7.97, 1.95Hz, 1H), 7.69 (d,  $J$ =2.01Hz, 1H)。

[0473] 步骤2) 2-(3-(2-氨基苯并[d]噻唑-6-基)-4-甲基苯基)丙-2-醇

[0474] 向化合物3 (506.25mg, 1.83mmol, 1.5eq) 和化合物2 (280mg, 1.22mmol, 1eq) 在二恶烷 (5mL) 和H<sub>2</sub>O (2mL) 中的溶液中添加Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (85.78mg, 122.21μmol, 0.1eq) 和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (194.29mg, 1.83mmol, 1.5eq)。将混合物在N<sub>2</sub>下于110℃搅拌12小时。残余物通过pre-TLC纯化 (SiO<sub>2</sub>, PE:EA=1:1)。获得为淡黄色油的化合物4 (210mg, 703.75μmol, 产率57%)。

[0475] 步骤3) (1S, 2S) -2-氟-N-(6-(5-(2-羟基丙烷-2-基)-2-甲基苯基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺

[0476] 在N<sub>2</sub>气氛、0℃下, 将化合物4 (300mg, 1.01mmol, 1eq) 在DCM (10mL) 中的混合物加入TEA (203.46mg, 2.01mmol, 279.87μL, 2eq)。将(1R, 2S) -2-氟环丙烷羰基氯 (147.82mg, 1.21mmol, 1.2eq) 加入混合物中, 然后在25℃下搅拌0.5小时。残余物通过HPLC法纯化 (柱: Phenomenex Synergi C18 150×25×10μm; 流动相: [水 (0.05% HCl) -ACN]; B%: 40%-60%, 7.8min)。然后通过pre-HPLC纯化 (柱: Phenomenex Gemini 150×25mm×10μm; 流动相: [水 (10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) -ACN]; B%: 45%-75%, 10min)。

[0477] 获得为浅黄色固体的实施例15 (23mg, 59.82μmol, 产率6%, 纯度100%)。

[0478] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=1.29 (dq, J=15.12, 6.42Hz, 1H), 1.43 (s, 6H), 1.66-1.84 (m, 1H), 2.16-2.22 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 4.91-5.14 (m, 1H), 4.98 (s, 1H), 7.22 (d, J=8.53Hz, 1H), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.38 (dd, J=8.28, 1.51Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.28Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 12.61 (br s, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 385.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[0479] 获得为浅黄色固体的实施例16 (52mg, 126.58μmol, 产率12%, 纯度97%)。

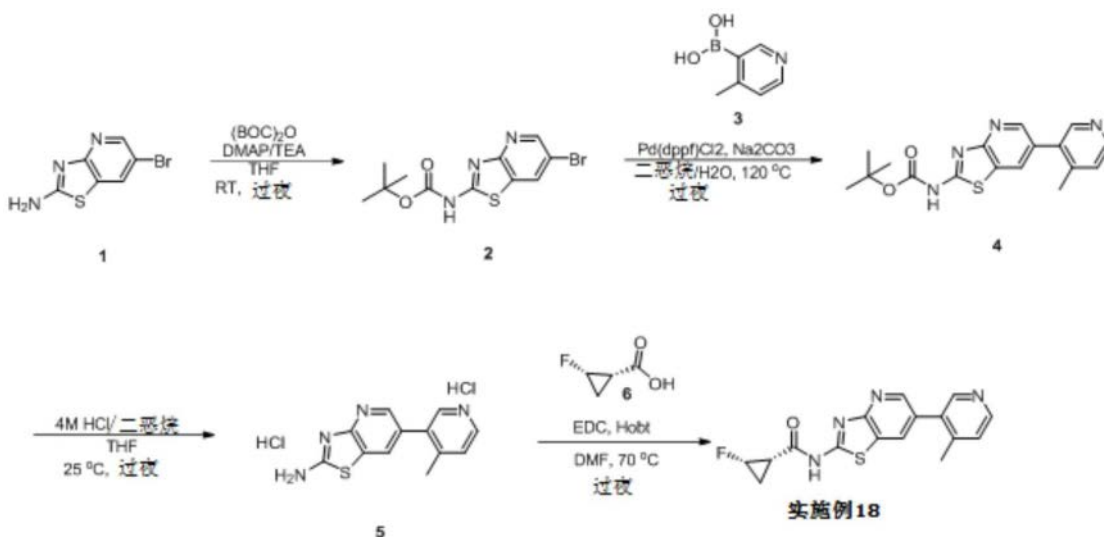
[0480] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=1.23-1.36 (m, 1H), 1.46 (s, 6H), 1.67-1.82 (m, 1H), 2.16-2.23 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 4.91-5.16 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.28 (s, 2H), 7.40 (br d, J=8.28Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.28Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 11.92-13.28 (m, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 399.4 (M+H)<sup>+</sup>。

[0481] 获得为浅黄色固体的实施例17 (9.5mg, 24.37μmol, 收率2%, 纯度94%)。

[0482] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=1.29 (br s, 1H), 1.64-1.80 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.18 (br s, 1H), 2.24 (s, 3H), 4.93-5.12 (m, 1H), 5.07 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 7.29 (d, J=7.91Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.38 (br d, J=8.53Hz, 1H), 7.42 (br d, J=7.91Hz, 1H), 7.74 (br d, J=8.16Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 11.65-13.53 (m, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 367.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[0483] 合成方法F

[0484] 实施例18. (1S, 2S) -2-氟-N-(6-(4-甲基吡啶-3-基) 噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺



[0485]

[0486] 步骤1) (6-溴噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0487] 向化合物1 (500mg, 2.17mmol, 1eq) 和碳酸二叔丁酯 (711mg, 3.26mmol, 1.5eq) 的 THF (10mL) 溶液中加入4-二甲基氨基吡啶 (398mg, 3.25mmol, 1.5eq) 和三乙胺 (0.6mL, 4.34mmol, 2.0eq)。将混合物在25℃下搅拌12h。将反应混合物在减压下浓缩以除去溶剂。向反应混合物中加入水 (20mL)，然后将混合物用EA萃取，将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥，过滤并在减压下浓缩，得到残余物。残余物通过柱色谱法纯化 (SiO<sub>2</sub>, MC:MeOH=95:5)，得到化合物2 (454mg, 63%产率)，为白色固体。

[0488] 步骤2) (6-(4-甲基吡啶-3-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0489] 向化合物2 (65mg, 0.20μmol, 1eq) 和化合物3 (40mg, 0.30μmol, 1.5eq) 的1,4-二恶烷 (2mL) 溶液中添加Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> (7mg, 0.01mmol, 0.05eq) 和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (42mg, 0.40mmol, 2eq) 的H<sub>2</sub>O溶液 (0.2mL)。将混合物在120℃下搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩以除去溶剂。残余物通过MPLC纯化 (EA:Hex=1:1至MC:MeOH=95:5)，得到化合物4 (46mg, 67%产率)，为白色固体。LCMS (电喷雾) m/z=343.1 (M+H)<sup>+</sup>

[0490] 步骤3) 6-(4-甲基吡啶-3-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-2-胺·2盐酸盐

[0491] 向化合物4 (41mg, 0.12mmol) 的四氢呋喃 (0.6mL) 溶液中加入4M HCl的二恶烷溶液。将混合物在室温搅拌12小时。然后，将残余物真空浓缩。化合物5 (45mg, 清洁原油, 红棕色油) 直接用于下一步, 无需进一步纯化。LCMS (电喷雾) m/z 343.1 (M+H)<sup>+</sup>

[0492] 步骤4) (1S,2S)-2-氟-N-(6-(4-甲基吡啶-3-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基)环丙烷-1-羧酰胺

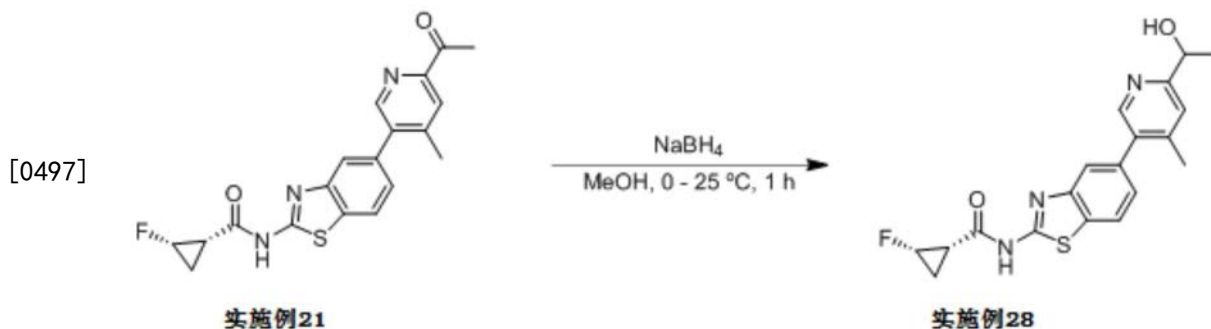
[0493] 化合物5 (45mg, 0.14mmol, 1eq)，化合物6 (30mg, 0.28mmol, 2.0eq)，HATU (109mg, 0.28mmol, 2eq) 和DIPEA (93mg, 0.72mmol, 5eq) 在DMF (1mL) 中的混合物将在70℃搅拌12小时。通过蒸发除去溶剂，用H<sub>2</sub>O稀释，用DCM和MeOH萃取，将合并的有机相用盐水 (15mL) 洗涤，用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥，过滤，浓缩，得到残余物。残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (MC:MeOH=95:5~9:1)。获得为白色固体的实施例18 (12mg, 产率24%，纯度97%)。

[0494] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=13.06 (s, 1H), 8.57-8.55 (m, 2H), 8.49-8.47 (m, 2H), 7.40-7.38 (m, 1H), 5.16-4.99 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.28-2.25 (m, 1H), 1.80-1.74 (m, 1H), 1.37-1.32 (m, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 329.0 (M+H)<sup>+</sup>。



[0495] 合成方法G

[0496] 实施例28. (1S,2S)-2-氟-N-(5-(6-(1-(羟乙基)-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺

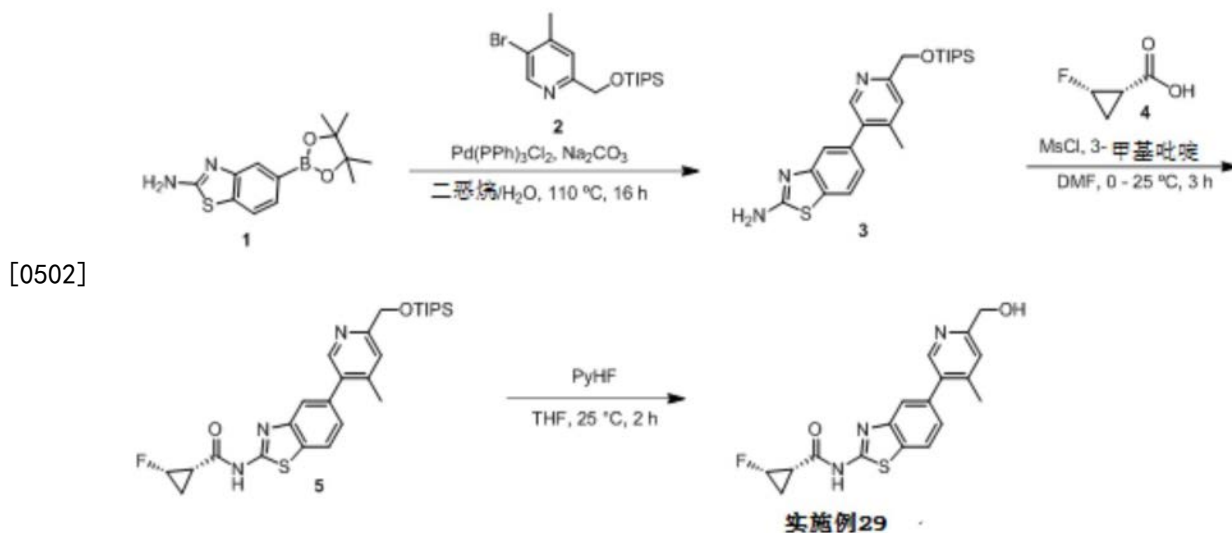


[0498] 在0℃下,向实施例21(100mg,270.70μmol,1eq)在MeOH溶液中(5mL)添加NaBH<sub>4</sub>(30.72mg,812.10μmol,3eq),然后在25℃下搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩以除去溶剂。然后将反应混合物用H<sub>2</sub>O(20mL)稀释,然后将混合物用EA(50mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(50mL×2)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物通过pre-HPLC纯化(柱:Phenomenex Gemini 150×25mm×10μm;流动相:[水(10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN];B%:22%-52%,10min)。获得实施例28(51mg,137.31μmol,收率50%,纯度100%),为浅黄色固体。

[0499] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ=1.29-1.39(m,1H),1.58(d,J=6.60Hz,3H),1.94-2.10(m,2H),2.32(s,3H),4.33(br s,1H),4.71-4.92(m,1H),4.93-5.00(m,1H),7.24(s,1H),7.26-7.28(m,1H),7.72(d,J=1.34Hz,1H),7.90(d,J=8.07Hz,1H),8.41(s,1H),10.63(br s,1H);LCMS(电喷雾)m/z 372.2(M+H)<sup>+</sup>。

[0500] 合成方法H

[0501] 实施例29. (1S,2S)-2-氟-N-(5-(6-(羟甲基)-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺



[0503] 步骤1) 5-(4-甲基-6-(((三异丙基甲硅烷基)氧基)甲基)吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-胺

[0504] 化合物2(600mg,1.67mmol,1eq),化合物1(461.19mg,1.67mmol,1eq),Pd(PPh<sub>3</sub>)

2Cl<sub>2</sub> (117.22mg, 167.00μmol, 0.1eq), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (265.50mg, 2.51mmol, 1.5eq) 在二恶烷 (20mL) 的 H<sub>2</sub>O (5mL) 溶液中的混合物脱气并用 N<sub>2</sub> 吹扫 3 次, 然后将混合物在 N<sub>2</sub> 气氛下于 110℃ 搅拌 16 小时。将反应混合物用 H<sub>2</sub>O (20mL) 稀释, 然后将混合物用乙酸乙酯 (30mL × 3) 萃取。合并的有机层用盐水 (20mL × 2) 洗涤, 经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。残余物通过柱色谱法 (SiO<sub>2</sub>, 石油醚/乙酸乙酯 = 2:1) 纯化。获得化合物 3 (380mg, 888.52μmol, 53% 产率), 为浅黄色固体。

[0505] 步骤2) (1S,2S)-2-氟-N-(5-(4-甲基-6-(((三异丙基甲硅烷基)氧基)甲基)吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺

[0506] 在N<sub>2</sub>中0℃下,向化合物3(180.00mg,420.88μmol,1eq)在DMF(10mL)中的溶液中加入化合物4(52.57mg,505.05μmol,1.2eq),3-甲基吡啶(195.98mg,2.10mmol,204.92μL,5eq),MsCl(96.42mg,841.76μmol,65.15μL,2eq)。将混合物在25℃下搅拌3小时。将反应混合物用H<sub>2</sub>O(20mL)稀释,然后将混合物用EA(50mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(50mL×2)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物通过柱色谱法纯化(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=1:1)。获得为淡黄色液体的化合物5(200mg,389.30μmol,产率92%)。

[0507]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1.06 (s, 1H) , 1.11-1.15 (m, 18H) , 1.18-1.22 (m, 3H) , 1.30-1.37 (m, 1H) , 1.78-1.81 (m, 1H) , 2.35 (s, 3H) , 4.71-4.74 (m, 1H) , 4.98 (s, 2H) , 7.29 (br d, J=1.22Hz, 1H) , 7.53 (s, 1H) , 7.64 (s, 1H) , 7.87 (d, J=8.07Hz, 1H) , 8.40 (s, 1H) 。

[0508] 步骤3) (1S,2S) -2-氟-N-(5-(6-(羟甲基)-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺

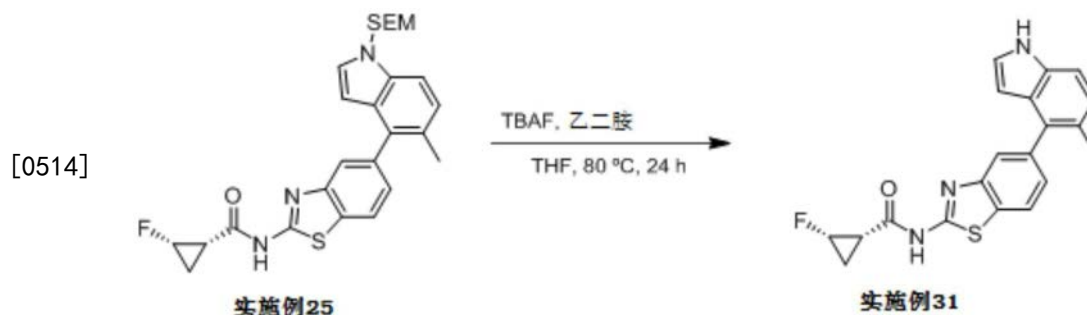
[0509] 向化合物5 (180.00mg, 350.37 $\mu$ mol, 1eq) 在THF (6mL) 中的溶液中加入吡啶; 氢氟化物 (3.30g, 23.31mmol, 3mL, 70%纯度, 66.52eq)。混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物用H<sub>2</sub>O (20mL) 稀释, 然后将混合物用EA (20mL  $\times$  3) 萃取。合并的有机层用盐水 (20mL  $\times$  2) 洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。残余物通过pre-HPLC纯化 (柱: Phenomenex Gemini 150  $\times$  25mm  $\times$  10 $\mu$ m; 流动相: [水 (10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) - ACN]; B%: 20% - 50%, 12min)。

[0510] 获得实施例29(12mg, 29.55 $\mu$ mol, 产率8%, 纯度88%), 为浅黄色固体。

[0511]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 1.31 (dq,  $J$  = 15.10, 6.46Hz, 1H), 1.69-1.82 (m, 1H), 2.18-2.26 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 4.58 (br d,  $J$  = 3.79Hz, 2H), 4.91-5.17 (m, 1H), 5.42 (br s, 1H), 7.31 (d,  $J$  = 8.07Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.06 (d,  $J$  = 8.07Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 12.70 (br s, 1H); LCMS (电喷雾)  $m/z$  358.3 (M+H) $^+$ .

### [0512] 合成方法I

[0513] 实施例31. (1S,2S)-2-氟-N-(5-(5-甲基-1H-吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺



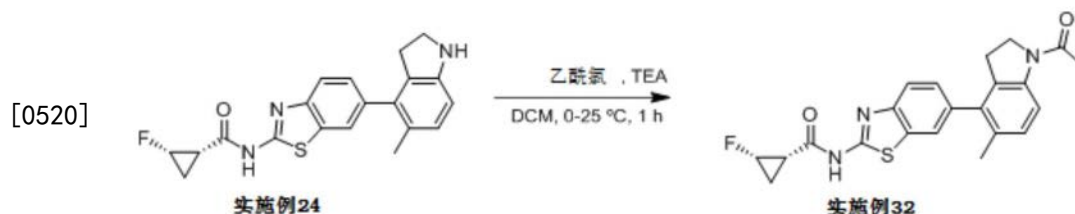
[0515] 向实施例25 (170mg, 342.96 $\mu$ mol, 1eq) 在THF (3mL) 中的溶液中添加TBAF (269.01mg, 1.03mmol, 3eq) 和乙烷-1,2-二胺(103.06mg, 1.71mmol, 114.76 $\mu$ L, 5eq)。混合物在80℃下搅拌24小时。将反应混合物在减压下浓缩以除去溶剂。用水(20mL)稀释残余物,并用乙酸乙酯(20mL $\times$ 2)萃取。合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物通过pre-TLC纯化(硅胶,石油醚:过氧化乙酯=1:1)。残余物通过pre-HPLC纯化(碱性条件;柱:Waters Xbridge 150 $\times$ 25 5 $\mu$ ;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:35%-65%,10min)。

[0516] 获得实施例31 (52.2mg, 142.85 $\mu$ mol, 产率41%, 纯度100%), 为白色固体。

[0517] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ =12.73 (br s, 1H), 11.06 (br s, 1H), 8.05 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.67 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.35-7.22 (m, 3H), 7.05 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.00 (br s, 1H), 5.18-4.89 (m, 1H), 2.28-2.18 (m, 4H), 1.83-1.70 (m, 1H), 1.31 (tdd, J=6.3, 9.0, 12.8Hz, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 366.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0518] 合成方法J

[0519] 实施例32. (1S,2S)-N-(6-(1-乙酰基-5-甲基吲哚-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺

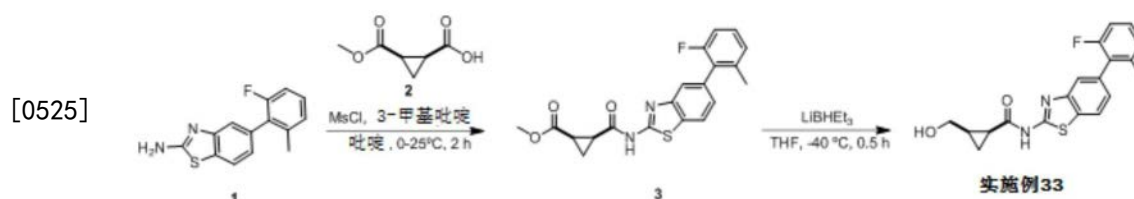


[0521] 向实施例24 (59mg, 149.33 $\mu$ mol, 1eq) 在DCM (3mL) 中的溶液中添加TEA (15.11mg, 149.33 $\mu$ mol, 20.79 $\mu$ L, 1eq)。将混合物冷却至0℃,并逐滴加入乙酰氯(11.72mg, 149.33 $\mu$ mol, 10.66 $\mu$ L, 1eq)。将混合物在25℃下搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩以除去溶剂。将残余物用水20mL稀释,并用DCM(20mL $\times$ 2)萃取。合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物通过pre-HPLC纯化(TFA条件;柱:Boston pH-lex 150 $\times$ 25 10 $\mu$ m;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:40%-70%,10min)。获得为白色固体的实施例32 (8.9mg, 16.15 $\mu$ mol, 收率10%, 纯度95%, TFA)。

[0522] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ =12.74 (s, 1H), 7.95 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.88 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.29 (dd, J=1.7, 8.2Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.18-4.91 (m, 1H), 4.02 (br t, J=8.4Hz, 2H), 2.85 (br s, 2H), 2.27-2.19 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.82-1.67 (m, 1H), 1.37-1.21 (m, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 410.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0523] 合成方法K

[0524] 实施例33. (1S,2R)-N-(5-(2-氟-6-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-(羟甲基)环丙烷-1-羧酰胺



[0526] 步骤1) (1R,2S)-2-(((5-(2-氟-6-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)氨基甲酰基)环



## 丙烷-1-羧酸甲酯

[0527] 在0℃条件下,向化合物1(200mg,774.25 $\mu$ mol,1eq)和化合物2(顺式的)(111.59mg,774.25 $\mu$ mol,1eq)在MeCN(5mL)中的溶液中添加MsCl(177.38mg,1.55mmol,119.85 $\mu$ L,2eq)和3-甲基吡啶(360.52mg,3.87mmol,376.95 $\mu$ L,5eq)。将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩以除去溶剂。将残余物用水30mL稀释,并用乙酸乙酯(20mL $\times$ 2)萃取。合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物通过柱色谱法纯化(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=10/1至1:1)。获得浅黄色的化合物3(顺式)(222mg,577.49 $\mu$ mol,产率74%)。

[0528] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ =7.86(d,J=8.1Hz,1H),7.61(d,J=0.6Hz,1H),7.24(dt,J=1.8,8.0Hz,2H),7.09(d,J=7.7Hz,1H),7.00(t,J=8.6Hz,1H),3.70(s,3H),2.32-2.21(m,2H),2.17(s,3H),1.94-1.87(m,1H),1.48-1.41(m,1H)。

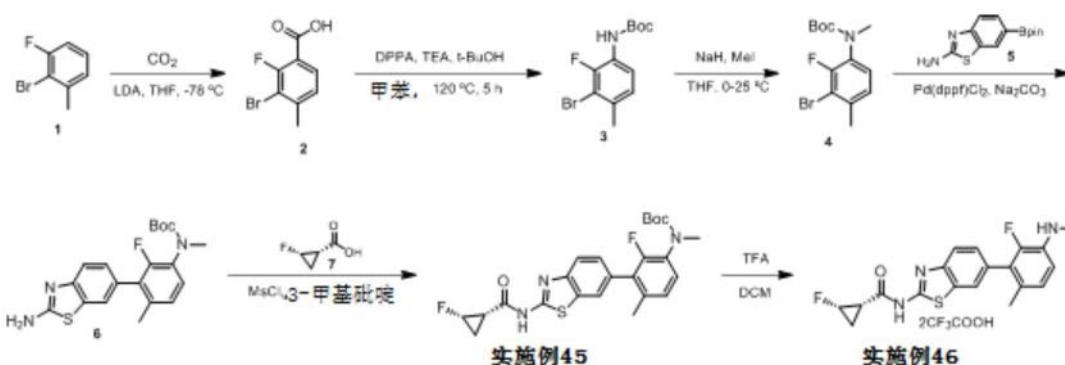
[0529] 步骤2) (1S,2R)-N-(5-(2-氟-6-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-(羟甲基)环丙烷-1-羧酰胺

[0530] 向化合物3(顺式)(100mg,260.13 $\mu$ mol,1eq)在THF(5mL)中的溶液中添加LiBHEt<sub>3</sub>(1M,1.04mL,4eq)。将混合物在-40℃下搅拌0.5小时。通过在-40℃下加入1mL水淬灭反应混合物。混合物通过柱色谱法纯化(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=1:1)。过滤合并的有机层,并减压浓缩,得到残余物。残余物通过pre-HPLC纯化(柱:Gemini 150 $\times$ 25 5 $\mu$ ;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:37%-67%,12min)。得到实施例33(顺式)(6mg,16.83 $\mu$ mol,6%产率),为白色固体。

[0531] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ =7.95(br d,J=7.9Hz,1H),7.54(s,1H),7.36-7.27(m,1H),7.17(d,J=7.6Hz,1H),7.15-7.09(m,2H),3.69(dd,J=5.6,11.3Hz,1H),3.54-3.45(m,1H),2.14(s,3H),2.05-1.95(m,1H),1.60-1.48(m,1H),1.12-0.98(m,2H);LCMS(电喷雾)m/z 357.1(M+H)<sup>+</sup>。

[0532] 合成方法L

[0533] 实施例46. (1S,2S)-2-氟-N-(6-(2-氟-6-甲基-3-(甲基氨基)苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺



[0534]

[0535] 步骤1) 3-溴-2-氟-4-甲基苯甲酸

[0536] 在N<sub>2</sub>中,在-78℃下向化合物1(10g,52.90mmol,1eq)的THF(200mL)溶液中加入LDA(2M,27.77mL,1.05eq)。将反应混合物在-78℃下搅拌0.5小时。加入CO<sub>2</sub>(6.98g,158.71mmol,3eq)(固体)。将混合物在20℃下搅拌1.5小时。TLC(PE:EA=1:1)显示原料消失,并且检测到新的主要斑点。加入水(100mL),水相用EA(50mL $\times$ 2)萃取。水相用1M HCl处

理直至PH=3~4,然后将混合物过滤并将滤饼真空浓缩得到产物。为白色固体的化合物2 (12g, 51.49mmol, 产率97%) 直接用于下一步。

[0537]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, METHANOL- $d_4$ )  $\delta$ =7.80 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.1Hz, 1H), 2.62-2.41 (m, 3H)。

[0538] 步骤2) (3-溴-2-氟-4-甲基苯基)氨基甲酸叔丁酯

[0539] 向化合物2 (1g, 4.29mmol, 1eq) 在甲苯 (20mL) 中的溶液中加入TEA (477.65mg, 4.72mmol, 657.02 $\mu$ L, 1.1eq) 和DPPA (1.30g, 4.72mmol, 1.02mL, 1.1eq)。将反应混合物在120℃下搅拌1.5小时。然后加入叔丁醇 (477.11mg, 6.44mmol, 615.62 $\mu$ L, 1.5eq)。将混合物在120℃下搅拌3.5小时。TLC (PE:EA=3:1) 显示原料消失, 并且检测到新的主要斑点。LCMS显示44%的所需质量, 没有起始原料。将反应真空浓缩。加入水 (50mL), 水相用DCM (50mL $\times$ 2) 萃取。合并的有机相用饱和盐水 (10mL $\times$ 2) 洗涤, 有机层用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。混合物在真空中浓缩。将粗产物通过pre-TLC纯化 (PE:EA=3:1), 得到产物。为白色固体的化合物5 (520mg, 1.66mmol, 产率38%, 纯度97%), 直接用于下一步。

[0540]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =8.08-7.76 (m, 1H), 7.00 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.68-6.46 (m, 1H), 2.41-2.33 (m, 3H), 1.53 (s, 9H)。

[0541] 步骤3) (3-溴-2-氟-4-甲基苯基) (甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0542] 向化合物3 (0.42g, 1.34mmol, 1eq) 在THF (15mL) 中的溶液中添加NaH (64.29mg, 1.61mmol, 60%纯度, 1.2eq)。将反应混合物在0℃搅拌0.5小时。然后加入碘甲烷 (228.14mg, 1.61mmol, 100.06 $\mu$ L, 1.2eq)。将混合物在20℃下搅拌1.5小时。TLC (PE:EA=3:1) 显示原料消失, 并且检测到新的主要斑点。LCMS显示88%的所需质量, 没有起始原料。将反应真空浓缩。加入水 (50mL), 水相用EA (30mL $\times$ 2) 萃取。合并的有机相用饱和盐水 (30mL $\times$ 2) 洗涤, 有机层用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。混合物在真空中浓缩。将粗产物通过pre-TLC纯化 (PE:EA=3:1), 得到产物。化合物4 (350mg, 1.10mmol, 82%产率) 为浅黄色液体, 直接用于下一步。

[0543]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =7.16-6.95 (m, 2H), 3.26-3.16 (m, 3H), 2.49-2.31 (m, 3H), 1.39-1.10 (m, 9H)。

[0544] 步骤4) (3-(2-氨基苯并[d]噻唑-6-基)-2-氟-4-甲基苯基) (甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0545] 在氮气下, 向化合物5 (343.70mg, 1.24mmol, 1.2eq) 的二恶烷/ $\text{H}_2\text{O}$  (10mL) 溶液中加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (72.80mg, 103.71 $\mu$ mol, 0.1eq), 化合物4 (330mg, 1.04mmol, 1eq) 和 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (219.85mg, 2.07mmol, 2eq)。将混合物在80℃下搅拌16小时。LCMS显示所需质量为36%, 起始原料2为26%。加入水 (10mL), 水相用EA (10mL $\times$ 2) 萃取。合并的有机相用饱和盐水 (10mL $\times$ 2) 洗涤, 并在真空中浓缩。粗产物通过pre-TLC纯化 (PE:EA=2:1), 得到产物。化合物6 (280mg, 375.77 $\mu$ mol, 收率36%, 纯度52%) 为浅黄色液体。

[0546] 步骤5) (2-氟-3-(2-(((1S,2S)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺基)苯并[d]噻唑-6-基)-4-甲基苯基)氨基甲酸叔丁酯

[0547] 在氮气下, 向化合物6 (260mg, 348.93 $\mu$ mol, 1eq) 在MeCN (10mL) 中的溶液中添加MsCl (79.94mg, 697.86 $\mu$ mol, 54.01 $\mu$ L, 2eq), 化合物7 (79.90mg, 767.65 $\mu$ mol, 2.2eq) 和3-甲基吡啶 (64.99mg, 697.86 $\mu$ mol, 67.95 $\mu$ L, 2eq)。将混合物在20℃下搅拌2小时。LCMS显示所需质量为34%且没有起始原料。加入水 (10mL), 水相用EA (10mL $\times$ 2) 萃取。合并的有机相用饱

和盐水(10mL×2)洗涤,并真空浓缩。将粗产物通过pre-TLC纯化(PE:EA=1:1),得到实施例45(256mg,47%纯度)。粗产物(56mg)通过pre-HPLC纯化(柱:Phenomenex Gemini 150×25mm×10um;流动相:[水(10mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )-ACN];B%:40%-70%,9min)。实施例45(5mg,纯度86%),为白色固体。

[0548]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{METHANOL}-d_4$ )  $\delta$ =7.98-7.66(m, 2H), 7.47-7.03(m, 3H), 5.20-4.99(m, 1H), 3.23-3.09(m, 3H), 2.25-2.02(m, 4H), 1.97-1.77(m, 1H), 1.60-1.24(m, 10H); LCMS(电喷雾)m/z 474.7(M+H)<sup>+</sup>。

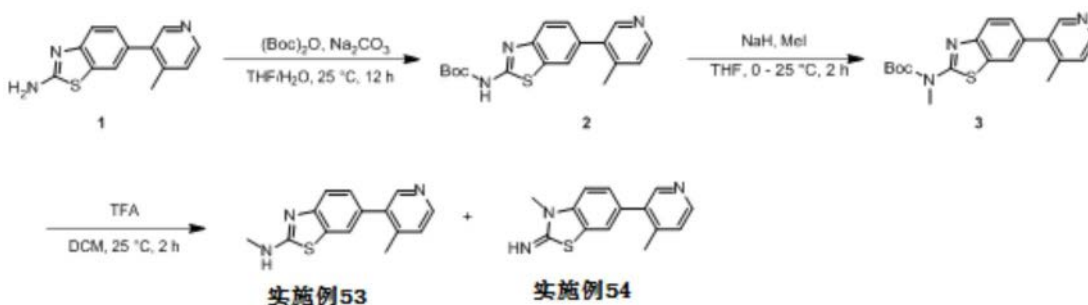
[0549] 步骤6) (1S,2S)-2-氟-N-(6-(2-氟-6-甲基-3-(甲基氨基)苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺

[0550] 向实施例45(200mg,198.51 $\mu\text{mol}$ ,1eq)在DCM(10mL)中的溶液中加入TFA(67.90mg,595.52 $\mu\text{mol}$ ,44.09 $\mu\text{L}$ ,3eq)。将混合物在20℃下搅拌1小时。将反应混合物真空浓缩。粗产物通过pre-HPLC纯化(柱:Phenomenex Synergi C18 150×25×10um;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:35%-58%,7min),得到产物。实施例46(46.3mg,73.90 $\mu\text{mol}$ ,产率37%,纯度96%,2•TFA),为白色固体。

[0551]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{METHANOL}-d_4$ )  $\delta$ =7.88-7.80(m, 1H), 7.68-7.62(m, 1H), 7.58-7.54(m, 1H), 7.35(br d, J=7.8Hz, 1H), 7.27-7.19(m, 1H), 5.14-5.01(m, 1H), 3.19-2.83(m, 3H), 2.43-2.06(m, 4H), 2.01-1.76(m, 1H), 1.44-1.09(m, 1H); LCMS(电喷雾)m/z 374.1(M+H)<sup>+</sup>。

[0552] 合成方法M

[0553] 实施例53.N-甲基-6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-胺



[0554]

[0555] 步骤1) (6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0556] 向化合物1(100mg,414.40 $\mu\text{mol}$ ,1eq)的THF/ $\text{H}_2\text{O}$ (5mL)溶液中加入 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (87.84mg,828.81 $\mu\text{mol}$ ,2eq)和叔丁氧羰基碳酸叔丁酯(108.53mg,497.28 $\mu\text{mol}$ ,114.24 $\mu\text{L}$ ,1.2eq)。将混合物在25℃下搅拌12小时。通过柱色谱法( $\text{SiO}_2$ ,石油醚/乙酸乙酯=1:1)纯化残余物。获得为浅黄色固体的化合物2(120mg,351.47 $\mu\text{mol}$ ,产率84%)。

[0557] 步骤2) (6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0558] 在0℃下,向化合物2(120mg,351.47 $\mu\text{mol}$ ,1eq)在THF(5mL)中的溶液中添加NaH(28.11mg,702.93 $\mu\text{mol}$ ,60%纯度,2eq),持续0.5小时,然后在25℃搅拌1.5小时后,向混合物中添加MeI(74.83mg,527.20 $\mu\text{mol}$ ,32.82 $\mu\text{L}$ ,1.5eq)。通过柱色谱法( $\text{SiO}_2$ ,石油醚/乙酸乙酯=3:1)纯化残余物。获得为浅黄色固体的化合物3(100mg,281.33 $\mu\text{mol}$ ,80%产率)。

[0559] 步骤3)N-甲基-6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-胺

[0560] 向化合物3(100mg,281.33 $\mu\text{mol}$ ,1eq)在DCM(2mL)中的溶液中添加TFA(0.4mL)。将

混合物在25℃下搅拌1小时。残余物通过pre-HPLC法纯化(柱:Boston pH-lex 150×25 10um;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:1%-30%,10min)。获得实施例53(9.8mg,19.46μmol,收率6%,纯度96%,2TFA),为浅黄色固体。

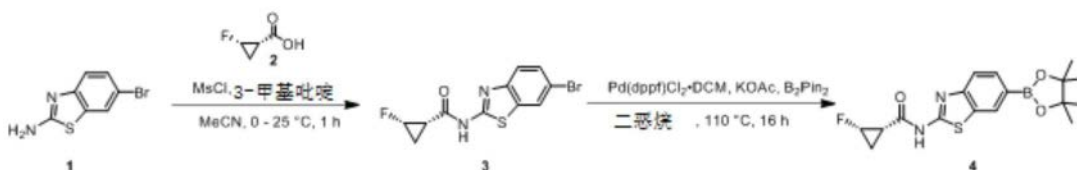
[0561]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, METHANOL- $d_4$ )  $\delta$ =2.62 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 7.51 (dd,  $J$ =8.31, 1.71Hz, 1H), 7.66 (d,  $J$ =8.31Hz, 1H), 7.88 (d,  $J$ =1.47Hz, 1H), 8.03 (d,  $J$ =5.87Hz, 1H), 8.66-8.78 (m, 2H); LCMS (电喷雾)  $m/z$  256.2 (M+H) $^+$ 。

[0562] 获得实施例54(10.3mg, 25.66μmol, 产率9%, 纯度92%, TFA), 为浅黄色固体。

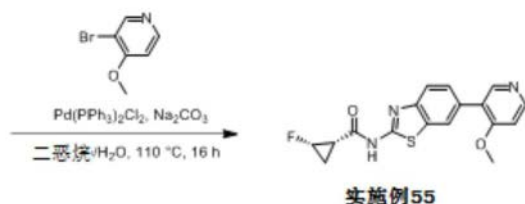
[0563]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, METHANOL- $d_4$ )  $\delta$ =2.57 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 7.71 (dd,  $J$ =8.56, 1.71Hz, 1H), 7.82 (d,  $J$ =8.56Hz, 1H), 7.96-8.03 (m, 2H), 8.68-8.76 (m, 2H)。

[0564] 合成方法N

[0565] 实施例55. (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(4-甲氧基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺



[0566]



[0567] 步骤1) (1S, 2S)-N-(6-溴苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺

[0568] 在0℃下,向化合物1(1.2g, 5.24mmol, 1.2eq)在MeCN(15mL)中的溶液中加入化合物2(454.30mg, 4.36mmol, 1eq), 3-甲基吡啶(2.03g, 21.82mmol, 2.13mL, 5eq), MsCl(1.00g, 8.73mmol, 675.69μL, 2eq),然后将混合物在25℃下搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩以除去溶剂。将反应混合物用H<sub>2</sub>O(20mL)稀释,然后将混合物用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(20mL×2)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并减压浓缩,得到化合物3(1.2g, 3.81mmol, 87%产率),为浅黄色固体,将其直接用于下一步中。

[0569]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ =1.31 (ddt,  $J$ =12.79, 9.00, 6.40, Hz, 1H), 1.65-1.83 (m, 1H), 2.13-2.29 (m, 1H), 4.87-5.18 (m, 1H), 7.51-7.60 (m, 1H), 7.68 (d,  $J$ =8.56Hz, 1H), 8.25 (d,  $J$ =1.96Hz, 1H), 12.78 (s, 1H)。

[0570] 步骤2) (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺

[0571] 化合物3(1.1g, 3.49mmol, 1eq), 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼烷(1.33g, 5.24mmol, 1.5eq), KOAc(1.03g, 10.47mmol, 3eq), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(285.03mg, 349.03μmol, 0.1eq)将在二恶烷(20mL)中的混合物脱气并用N<sub>2</sub>吹扫3次,然后将混合物在N<sub>2</sub>气氛下在110℃下搅拌16小时。将反应混合物用H<sub>2</sub>O(20mL)稀释,然后将混合物用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(20mL×2)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物通过柱色谱法纯化(硅胶,石油醚/

乙酸乙酯=2:1)。获得为浅黄色固体的化合物4(1.15g,3.17mmol,90%产率)。

[0572]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, METHANOL- $\text{d}_4$ )  $\delta$ =1.20(s, 12H), 1.33-1.27(m, 1H), 1.93-1.80(m, 1H), 2.22-2.12(m, 1H), 4.87-5.18(m, 1H), 7.69-7.75(m, 1H), 7.76-7.82(m, 1H), 8.23(s, 1H)。

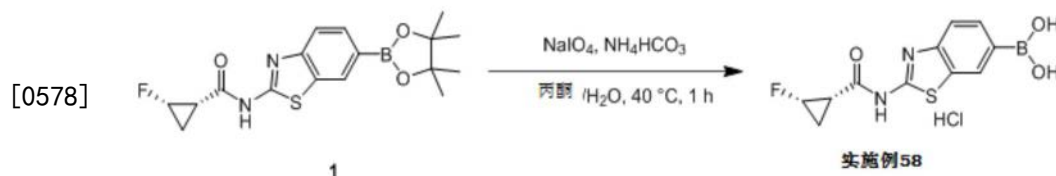
[0573] 步骤3) (1S,2S)-2-氟-N-(6-(4-甲氧基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺

[0574] 化合物4(150mg,414.11 $\mu\text{mol}$ ,1eq),3-溴-4-甲氧基-吡啶(77.86mg,414.11 $\mu\text{mol}$ ,1eq),Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(29.07mg,41.41 $\mu\text{mol}$ 0.1eq),Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(87.78mg,828.21 $\mu\text{mol}$ ,2eq)在二恶烷/H<sub>2</sub>O(10mL)中的混合物脱气并用N<sub>2</sub>吹扫3次,然后将混合物在N<sub>2</sub>气氛下于110℃搅拌3小时。将反应混合物用H<sub>2</sub>O(20mL)稀释,然后将混合物用EA(20mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(20mL×2)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物通过柱色谱法纯化(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=0:1)。然后将残余物通过pre-HPLC纯化(柱:Phenomenex Gemini 150×25mm×10 $\mu\text{m}$ ;流动相:[水(10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN];B%:24%-54%,10min)。得到实施例55(23mg,63.63 $\mu\text{mol}$ ,收率15%,纯度95%),为浅黄色固体。

[0575]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ =1.33-1.44(m, 1H), 1.91-2.13(m, 2H), 3.94(s, 3H), 4.79-5.05(m, 1H), 6.96(d, J=5.87Hz, 1H), 7.63(dd, J=8.38, 1.65Hz, 1H), 7.87(d, J=8.44Hz, 1H), 8.02(d, J=1.47Hz, 1H), 8.51-8.55(m, 2H), 10.35(br s, 1H); LCMS(电喷雾)m/z 344.3(M+H)+。

[0576] 合成方法O

[0577] 实施例58. (2-((1S,2S)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺基)苯并[d]噻唑-6-基)硼酸·盐酸盐



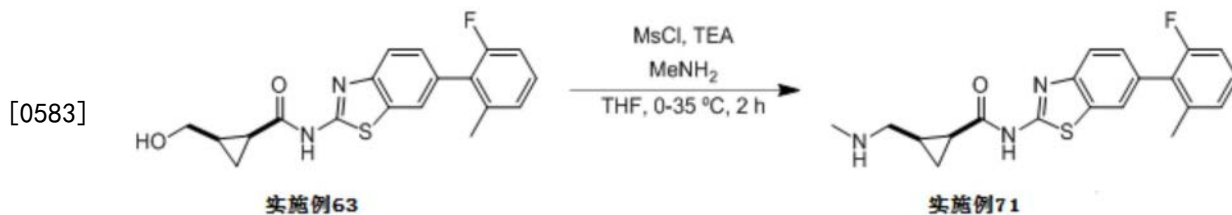
[0579] 向化合物1(200mg,552.14 $\mu\text{mol}$ ,1eq)在丙酮(5mL)和H<sub>2</sub>O(5mL)中的溶液中添加NaIO<sub>4</sub>(708.59mg,3.31mmol,183.57 $\mu\text{L}$ ,6eq)和NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>(261.90mg,3.31mmol,272.81 $\mu\text{L}$ ,6eq)。将混合物在40℃下搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩以除去溶剂。将残余物用H<sub>2</sub>O(20mL)稀释,然后将混合物用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(20mL×2)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物通过pre-HPLC法纯化(柱:Phenomenex Synergi C18 150×25×10 $\mu\text{m}$ ;流动相:[水(0.05% HCl)-ACN];B%:15%-41%,8min)。获得实施例58(58mg,172.24 $\mu\text{mol}$ ,产率31%,纯度94%,HCl),为浅黄色固体。

[0580]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, METHANOL- $\text{d}_4$ )  $\delta$ =1.26-1.39(m, 1H), 1.81-1.94(m, 1H), 2.19(dtd, J=9.19, 6.87, 6.87, 4.34Hz, 1H), 4.87-5.18(m, 1H), 7.69-7.75(m, 1H), 7.81(br d, J=7.82Hz, 1H), 8.22(s, 1H); LCMS(电喷雾)m/z 281.2(M+H)+。

[0581] 合成方法P

[0582] 实施例71. (1S,2R)-N-(6-(2-氟-6-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-((甲基氨基)甲基)环丙烷-1-羧酰胺



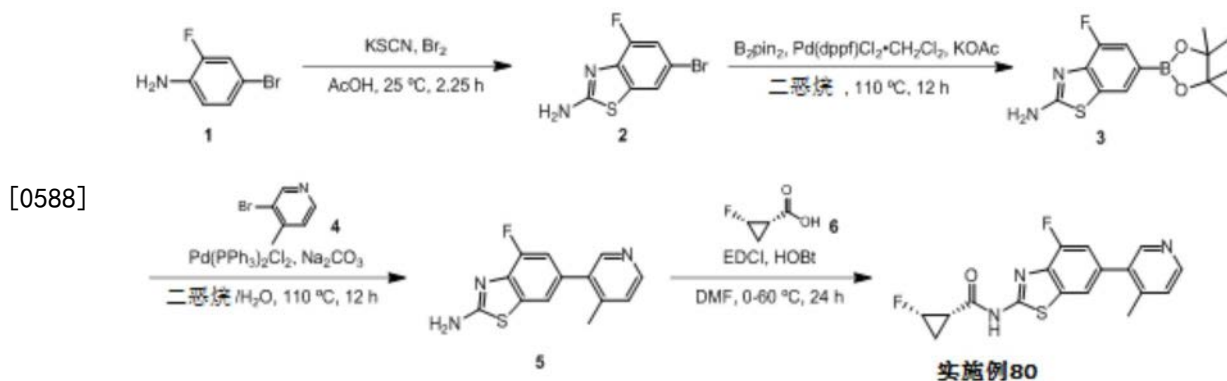


[0584] 在0℃下,向实施例63 (210mg, 589.20μmol, 1eq) 在THF (10mL) 中的溶液中加入TEA (59.62mg, 589.20μmol, 82.01μL, 1eq) 和MsCl (67.49mg, 589.20μmol, 45.60μL, 1eq)。将混合物在25℃下搅拌2小时。然后加入甲胺(2M, 2.95mL, 10eq)。将混合物在40℃下搅拌16小时。LCMS显示出40%的所需质量和25%的起始原料。加入水(10mL), 水相用EA (10mL×2) 萃取。合并的有机相用饱和盐水(20mL×2) 洗涤, 并真空浓缩。粗产物通过pre-HPLC纯化(柱: Phenomenex Synergi C18 150\*25\*10um; 流动相: [水(0.05% HCl) - ACN]; B%: 20%-40%, 7.8min), 得到产物。获得实施例71 (47mg, 100.93μmol, 产率17%, 纯度95%, 2HCl), 为浅黄色固体。

[0585]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, METHANOL- $d_4$ )  $\delta$  = 7.74 (s, 1H), 7.87-7.71 (m, 1H), 7.61 (d,  $J$  = 8.4Hz, 1H), 7.49-7.40 (m, 1H), 7.30 (dt,  $J$  = 5.7, 7.9Hz, 1H), 7.14 (d,  $J$  = 7.7Hz, 1H), 7.02 (t,  $J$  = 8.9Hz, 1H), 3.88 (br d,  $J$  = 6.5Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.87 (dt,  $J$  = 5.7, 8.2Hz, 1H), 1.71 (qd,  $J$  = 7.9, 15.3Hz, 1H), 1.30-1.06 (m, 2H); LCMS (电喷雾)  $m/z$  370.0 ( $M+H$ ) $^+$ 。

[0586] 合成方法Q

[0587] 实施例80. (1S, 2S) -2-氟-N-(4-氟-6-(4-甲基吡啶-3-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺



[0589] 步骤1) 6-溴-4-氟苯并[d]噻唑-2-胺

[0590] 向化合物1 (1g, 5.26mmol, 1eq) 在乙酸(10mL) 中的溶液中加入硫氰酸根合钾(2.05g, 21.05mmol, 2.05mL, 4eq)。在25℃下, 向溶液中滴加15分钟的溶于乙酸(3mL) 的溴(1.68g, 10.53mmol, 542.61μL, 2eq) 溶液。滴加结束后, 将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩以除去乙酸。用1M NaOH将pH调节至7, 然后用EA (50mL×2) 萃取混合物。合并的有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。残余物通过柱色谱法纯化(硅胶, 石油醚/乙酸乙酯=20/1至0:1)。获得为白色固体的化合物2 (307mg, 1.24mmol, 23% 产率)。

[0591]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 7.86 (s, 2H), 7.77 (d,  $J$  = 1.2Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J$  = 1.8, 10.5Hz, 1H)。

[0592] 步骤2) 4-氟-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯并[d]噻唑-2-胺

[0593] 向化合物2(307mg, 1.24mmol, 1eq)和 $B_2pin_2$ (473.27mg, 1.86mmol, 1.5eq)的二恶烷溶液(5mL)中添加Pd(dppf) $Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (101.47mg, 124.25 $\mu$ mol, 0.1eq)和AcOK(365.82mg, 3.73mmol, 3eq)。将混合物在 $N_2$ 下在110℃下搅拌12小时。然后将混合物在110℃下搅拌3小时。将反应混合物在减压下浓缩以除去溶剂。残余物通过柱色谱法(硅胶, 石油醚/乙酸乙酯=10/1至1:1)纯化。获得为浅黄色固体的化合物3(322mg, 1.09mmol, 88%产率)。

[0594]  $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ =7.89(s, 2H), 7.77(s, 1H), 7.21(d,  $J$ =11.1Hz, 1H), 1.29(s, 12H)。

[0595] 步骤3) 4-氟-6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-胺

[0596] 向化合物3(150mg, 509.94 $\mu$ mol, 1eq)和化合物4(105.27mg, 611.93 $\mu$ mol, 67.91 $\mu$ L, 1.2eq)的二恶烷(5mL)和 $H_2O$ (1mL)溶液中加入Pd( $PPh_3$ ) $_2Cl_2$ (35.79mg, 50.99 $\mu$ mol, 0.1eq)和 $Na_2CO_3$ (162.14mg, 1.53mmol, 3eq)。将混合物在 $N_2$ 下在110℃下搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩以除去溶剂。将残余物用20mL稀释,并用乙酸乙酯(20mL $\times$ 2)萃取。合并的有机层经 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物通过pre-TLC纯化(硅胶板, 石油醚:乙酸乙酯=0:1)。获得为白色固体的化合物5(50mg, 160.05 $\mu$ mol, 产率31%, 纯度83%)。

[0597] 步骤4) (1S,2S)-2-氟-N-(4-氟-6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺

[0598] 在0℃下,向化合物5(50mg, 160.05 $\mu$ mol, 1eq)和化合物6(19.99mg, 192.05 $\mu$ mol, 1.2eq)在DMF(2mL)中的溶液中加入EDCI(61.36mg, 320.09 $\mu$ mol, 2eq)和HOBt(43.25mg, 320.09 $\mu$ mol, 2eq)。将混合物在60℃下搅拌12小时。将反应混合物用水20mL稀释,并用乙酸乙酯(20mL $\times$ 2)萃取。合并的有机层经 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物通过pre-HPLC纯化(柱:Phenomenex Synergi C18 150 $\times$ 25 $\times$ 10 $\mu$ m;流动相:[水(0.1%TFA)-ACN];B%:15%-36%, 7min)。获得为白色固体的实施例80(8.9mg, 13.94 $\mu$ mol, 产率8%, 纯度89%, 2TFA)。

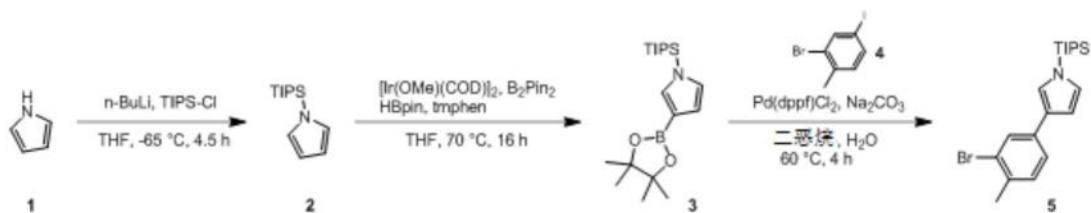
[0599]  $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ =13.07(s, 1H), 8.64(br d,  $J$ =7.7Hz, 2H), 7.95(br d,  $J$ =1.2Hz, 1H), 7.68(br s, 1H), 7.47(br d,  $J$ =11.5Hz, 1H), 5.17-4.96(m, 1H), 2.43(br s, 3H), 2.23(td,  $J$ =6.9, 13.5Hz, 1H), 1.83-1.70(m, 1H), 1.34(qd,  $J$ =6.4, 15.1Hz, 1H); LCMS(电喷雾)m/z346.3(M+H) $^+$ 。

[0600] 实施例85. (1S,2S)-N-(6-(5-乙炔基-2-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺

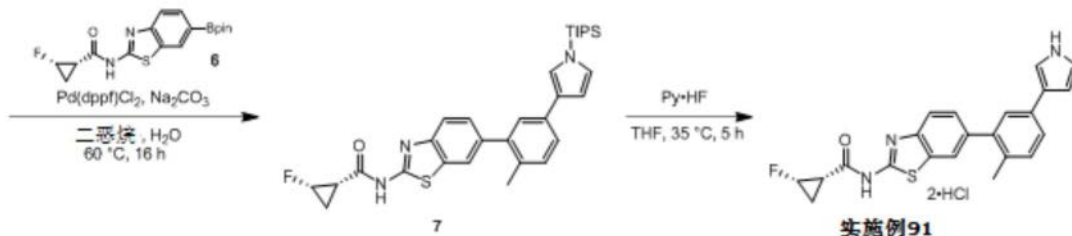
[0601] 使用((3-溴-4-甲基苯基)乙炔基)三甲基硅烷,如合成方法B获得实施例85化合物

[0602] 合成方法R

[0603] 实施例91.3-(2-(((1S,2S)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺基)噻唑并[5,4-b]吡啶-5-基)-N,4-二甲基苯羧酰胺.2盐酸盐



[0604]



[0605] 步骤1) 1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯

[0606] 在-65℃下,将n-BuLi (2.2M,16.21mL,1.20eq) 滴加到化合物1 (2g,29.81mmol, 2.07mL,1eq) 的THF (40mL) 溶液中,然后将整个混合物在-65℃下搅拌0.5小时。将TIPSCl (6.32g,32.76mmol,7.01mL,1.10eq) 加入到混合物中,并将整个混合物在-65℃下搅拌4小时。在0℃下将饱和氯化铵水溶液 (40mL) 加入到混合物中,并且将整个混合物用EtOAc (40mL ×3) 萃取。合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到残余物。

[0607] 将残余物通过硅胶色谱法 (100-200目硅胶,石油醚) 纯化,得到化合物2 (5.6g, 25.06mmol,84%产率),为无色油状物。

[0608]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =6.81 (t,  $J$ =1.8Hz, 2H) , 6.32 (t,  $J$ =1.9Hz, 2H) , 1.52-1.39 (m, 3H) , 1.10 (d,  $J$ =7.5Hz, 18H) 。

[0609] 步骤2) 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯

[0610] 向 (1,5-环辛二烯) (甲氧基) 铱 (I) 二聚物 (47.47mg,71.61 $\mu$ mol,0.02eq) 在THF (15mL) 中的溶液中添加3,4,7,8-四甲基-1,10-菲咯啉 (33.84mg,143.22 $\mu$ mol,0.04eq) 和4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷 (45.82mg,358.06 $\mu$ mol,51.95 $\mu$ L,0.1eq) 。将混合物脱气并用氮气吹扫3次,然后将混合物在氮气气氛下于15℃搅拌0.5h。然后加入化合物2 (800mg, 3.58mmol,884.96 $\mu$ L,1eq) 和4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼烷 (909.24mg,3.58mmol,1eq) 。将混合物脱气并用氮气吹扫3次,然后将混合物在氮气气氛下于70℃搅拌16h。通过用EtOAc (40mL) 稀释来淬灭反应混合物,然后通过硅藻土过滤。将滤液用水 (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,并将滤液真空浓缩,得到残余物。残余物通过快速硅胶色谱纯化 (100~200目硅胶,石油醚/乙酸乙酯=1/0至100/1,产物在石油醚/乙酸乙酯=100/1中产生),得到化合物3 (900mg,2.58mmol, 71%产率),为白色固体。

[0611]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =7.23 (t,  $J$ =1.4Hz, 1H) , 6.81 (t,  $J$ =2.2Hz, 1H) , 6.62 (dd,  $J$ =1.2,2.5Hz, 1H) , 1.46 (quin,  $J$ =7.5Hz, 3H) , 1.32 (s, 12H) , 1.09 (d,  $J$ =7.5Hz, 19H) 。

[0612] 步骤3) 3-(3-溴-4-甲基苯基)-1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯

[0613] 向化合物3 (180mg,515.18 $\mu$ mol,1eq) 和化合物4 (137.68mg,463.67 $\mu$ mol,0.9eq) 在二恶烷 (4mL) 和  $\text{H}_2\text{O}$  (1mL) 中的溶液中添加  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (109.21mg,1.03mmol,2eq) 和  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$



(37.70mg, 51.52 $\mu$ mol, 0.1eq)。将混合物脱气并用氮气吹扫3次,然后将混合物在氮气气氛下于60℃搅拌4h。通过用EtOAc (40mL) 稀释来淬灭反应混合物,然后通过硅藻土过滤。将滤液用水 (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到残余物。残余物通过pre-TLC纯化(石油醚/乙酸乙酯=20/1, R<sub>f</sub>=0.8),得到化合物5,为无色油状物。

[0614] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ =7.70 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.36 (dd, J=1.7, 7.8Hz, 1H), 7.17 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.01 (t, J=1.7Hz, 1H), 6.79 (t, J=2.4Hz, 1H), 6.56 (dd, J=1.4, 2.6Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.48 (quin, J=7.5Hz, 3H), 1.12 (d, J=7.5Hz, 19H)。

[0615] 步骤4) (1S, 2S) -2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯-3-基)苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺

[0616] 向化合物5 (130mg, 311.38 $\mu$ mol, 1eq) 和化合物6 (112.79mg, 311.38 $\mu$ mol, 1eq) 在二恶烷 (3mL) 和H<sub>2</sub>O (0.6mL) 中的溶液中添加Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (66.01mg, 622.76 $\mu$ mol, 2eq) 和Pd (dppf)Cl<sub>2</sub> (22.78mg, 31.14 $\mu$ mol, 0.1eq)。将混合物脱气并用氮气吹扫3次,然后将混合物在氮气气氛下于60℃搅拌16h。将反应混合物用EtOAc (40mL) 稀释,然后将得到的有机相用水 (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,然后将得到的有机相真空浓缩得到残余物。残余物通过硅胶色谱法纯化(300-400目硅胶,石油醚/乙酸乙酯=10/1至1/1,产物在石油醚/乙酸乙酯=2/1中产生),得到化合物7,为棕色油。

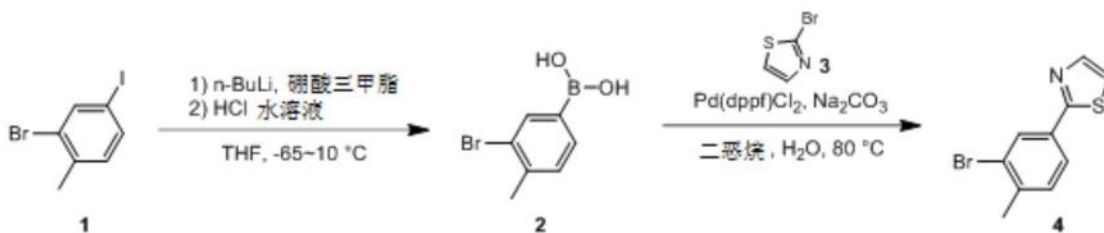
[0617] 步骤5) (1S, 2S) -2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(1H-吡咯-3-基)苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺.2盐酸盐

[0618] 向化合物7 (110mg, 190.76 $\mu$ mol, 1eq) 在THF (4mL) 中的溶液中加入吡啶;氢氟化物 (1.10g, 11.10mmol, 1mL)。将混合物在35℃下搅拌3h。LC-MS显示剩余2%的化合物7。将混合物在35℃下搅拌2h。将反应混合物用乙酸乙酯 (20mL) 稀释,然后将得到的有机相用HCl水溶液 (4mL, 0.5M) 和盐水 (4mL) 洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并将滤液在真空中浓缩得到残余物。残余物通过pre-HPLC纯化(HCl条件,柱:Phenomenex Synergi C18 150 $\times$ 25 $\times$ 10 $\mu$ m;流动相:[水 (0.05% HCl) - ACN]; B%: 41% - 61%, 11min),然后冻干。但是HNMR显示产物不干净,因此将其用水稀释并再次冻干,得到为灰白色固体的实施例91。

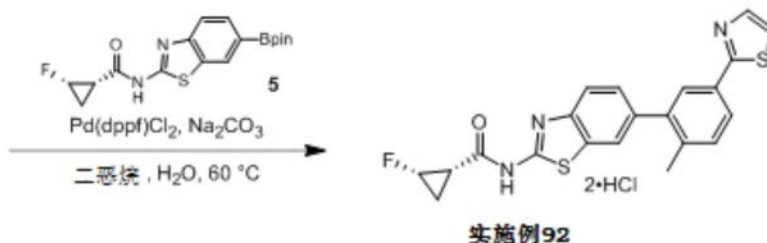
[0619] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ =12.70 (s, 1H), 10.87 (br s, 1H), 7.98 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.48-7.36 (m, 3H), 7.27-7.18 (m, 2H), 6.77 (q, J=2.3Hz, 1H), 6.43 (d, J=1.7Hz, 1H), 5.17-4.91 (m, 1H), 2.27-2.23 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.83-1.67 (m, 1H), 1.31 (tdd, J=6.4, 9.0, 12.8Hz, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 392.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[0620] 合成方法S

[0621] 实施例92. (1S, 2S) -2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(噻唑-2-基)苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺.2盐酸盐



[0622]



[0623] 步骤1) (3-溴-4-甲基苯基) 硼酸

[0624] 将化合物1 (3g, 10.10mmol, 1eq) 的THF (30mL) 溶液放入250ml 圆底烧瓶中。将反应溶液在氮气氛围下冷却至-65℃。将n-BuLi (2.2M, 5.05mL, 1.1eq) 缓慢滴加到冷却的溶液中, 将混合物在相同温度下搅拌1h。在相同温度下, 向上述溶液中滴加硼酸三甲酯 (1.26g, 12.12mmol, 1.37mL, 1.2eq)。将混合物在-65℃下搅拌1h。然后除去冷浴, 并将混合物在-65~10℃下搅拌16h。通过向反应溶液中滴加HCl溶液 (2M, 5mL) 来酸化该混合物, 将其搅拌1.5小时。将混合物真空浓缩, 得到残余物。残余物通过反向-MPLC纯化 (FA条件, A: 水, B: MeCN, 40%B)。浓缩级分以除去溶剂, 水相用乙酸乙酯 (50mL × 3) 萃取。合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 并将滤液真空浓缩, 得到化合物2 (1.3g, 6.05mmol, 59% 产率), 为白色固体。

[0625]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 8.15 (s, 0.5H), 7.95 (s, 0.3H), 7.93 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.5Hz, 0.3H), 7.37 (d, J = 7.5Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.6Hz, 0.3H), 2.37 (s, 3H), 2.34 (s, 0.9H)。

[0626] 步骤2) 2-(3-溴-4-甲基苯基) 噻唑

[0627] 向化合物2 (255mg, 1eq) 和2-溴噻唑 (220mg, 1.34mmol, 120.88 $\mu$ L, 1.13eq) 在二恶烷 (5mL) 和H<sub>2</sub>O (1mL) 中的溶液中添加Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (86.84mg, 118.69 $\mu$ mol, 0.1eq) 和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (251.59mg, 2.37mmol, 2eq)。将混合物脱气并用氮气吹扫3次, 然后将混合物在氮气氛围下、80℃搅拌6h。将反应混合物用乙酸乙酯 (40mL) 稀释, 然后将得到的有机相通过硅藻土过滤。将滤液用水 (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 得到残余物。将残余物通过硅胶色谱法 (300-400目硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0至100/1, 产物在石油醚/乙酸乙酯 = 100/1产出) 纯化, 得到粗产物。粗产物通过反向MPLC纯化 (FA条件, A: 水, B: MeCN, 55%B), 得到化合物4 (40mg, 157.39 $\mu$ mol, 收率13%), 为灰白色固体。

[0628]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8.16 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.86 (d, J = 3.2Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 1.8, 7.9Hz, 1H), 7.33 (d, J = 3.2Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.9Hz, 1H), 2.44 (s, 3H)。

[0629] 步骤3) (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(噻唑-2-基)苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺·2盐酸盐

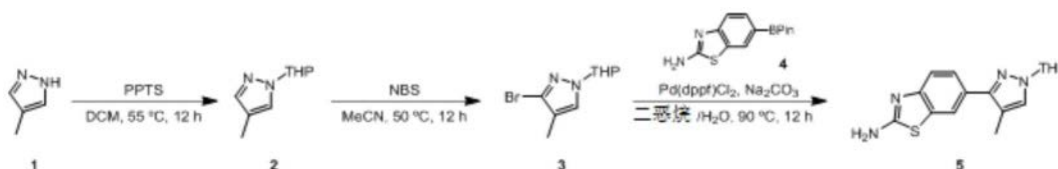
[0630] 向(1S, 2S)-2-氟-N-[6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1,3-苯并噻

唑-2-基]环丙烷羧酰胺(57.01mg, 157.39 $\mu$ mol, 1eq)和化合物4(40mg, 157.39 $\mu$ mol, 1eq)在二恶烷(1mL)和H<sub>2</sub>O(0.2mL)中的溶液中加入Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(33.36mg, 314.78 $\mu$ mol, 2eq)和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(11.52mg, 15.74 $\mu$ mol, 0.1eq)。将混合物脱气并用氮气吹扫3次,然后将混合物在氮气气氛下于60℃搅拌16h。将反应混合物用EtOAc(40mL)稀释,然后将得到的有机相用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到残余物。将残余物通过硅胶色谱法(200-300目硅胶,石油醚/乙酸乙酯=5/1至0/1)纯化,得到产物。产物通过pre-HPLC纯化(HCl条件,柱:Phenomenex Synergi C18 150\*25\*10 $\mu$ m;流动相:[水(0.05% HCl)-ACN]; B%:48%-65%, 10min),然后通过冷冻干燥得到浅黄色固体状的实施例92(25.8mg, 53.00 $\mu$ mol, 产率33%, 纯度99%, 2HCl)。

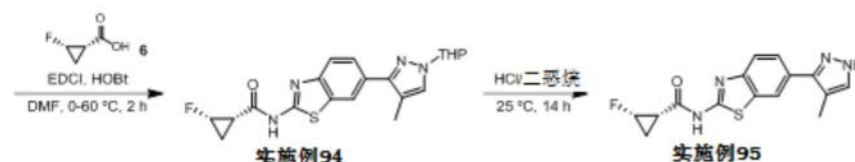
[0631] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ =12.88(br s, 1H), 8.16(d, J=1.3Hz, 1H), 8.02(d, J=3.2Hz, 1H), 7.98(dd, J=1.8, 7.9Hz, 1H), 7.95-7.90(m, 2H), 7.88(d, J=3.2Hz, 1H), 7.63-7.53(m, 2H), 5.33-5.01(m, 1H), 2.42(s, 3H), 2.40-2.33(m, 1H), 1.96-1.77(m, 1H), 1.53-1.36(m, 1H); LCMS(电喷雾)m/z 410.2(M+H)<sup>+</sup>。

[0632] 合成方法T

[0633] 实施例95. (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(4-甲基-1H-吡唑-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺



[0634]



[0635] 步骤1) 4-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑

[0636] 向化合物1(2g, 24.36mmol, 1.96mL, 1eq)在DCM(30mL)中的溶液中添加PPTS(612.16mg, 2.44mmol, 0.1eq)和3,4-二氢-2H-吡喃(6.15g, 73.08mmol, 6.68mL, 3eq)。将混合物在55℃下搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩以除去溶剂。将残余物用80mL稀释,并用乙酸乙酯(80mL\*2)萃取。合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并减压浓缩,得到残余物。残余物通过柱色谱法纯化(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=50/1至5/1)。获得为无色油的化合物2(2.5g, 15.04mmol, 61%产率)。

[0637] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ =7.37(d, J=6.0Hz, 2H), 5.32(dd, J=2.4, 9.7Hz, 1H), 4.09-3.99(m, 1H), 3.69(dt, J=2.8, 11.3Hz, 1H), 2.08(s, 3H), 2.07-1.99(m, 2H), 1.78-1.51(m, 4H)。

[0638] 步骤2) 3-溴-4-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑

[0639] 向化合物2(2.3g, 13.84mmol, 1eq)在MeCN(23mL)中的溶液中加入NBS(2.46g, 13.84mmol, 1eq)。将混合物在55℃下搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩以除去溶剂。残余物通过柱色谱法纯化(硅胶,石油醚/乙酸乙酯=1:0至50:1)。获得为黄色油的化合物3(2.4g, 9.79mmol, 70%产率)。

[0640]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.34 (s, 1H), 5.26 (dd,  $J$  = 2.4, 9.4Hz, 1H), 4.09-3.99 (m, 1H), 3.72-3.62 (m, 1H), 2.06-2.03 (m, 2H), 2.02 (d,  $J$  = 0.7Hz, 3H), 1.78-1.54 (m, 4H)。

[0641] 步骤3) 6-(4-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯并[d]噻唑-2-胺

[0642] 向化合物3 (1g, 4.08mmol, 1eq) 和化合物4 (1.13g, 4.08mmol, 1eq) 在二恶烷 (10mL) 和  $\text{H}_2\text{O}$  (3mL) 中的溶液中添加  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (864.81mg, 8.16mmol, 2eq) 和  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (298.51mg, 407.97 $\mu\text{mol}$ , 0.1eq)。将混合物在  $\text{N}_2$  中在 90℃ 下搅拌 12 小时。将反应混合物在减压下浓缩以除去溶剂。残余物通过柱色谱法纯化 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 至 1:1)。获得为黄色固体的化合物5 (780mg, 2.11mmol, 产率 51%, 纯度 85%)。

[0643] 步骤4) (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(4-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺

[0644] 在 0℃ 下, 向化合物5 (350mg, 946.23 $\mu\text{mol}$ , 1eq) 和化合物6 (136.43mg, 1.31mmol, 1.39eq) 在 DMF (5mL) 中的溶液中加入 EDCI (418.80mg, 2.18mmol, 2.31eq) 和 HOBt (295.20mg, 2.18mmol, 2.31eq)。将混合物在 60℃ 下搅拌 2 小时。将反应混合物用水 30mL 稀释, 并用乙酸乙酯 (30mL\*2) 萃取。合并的有机层用盐水 (30mL\*2) 洗涤, 经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。残余物通过 pre-HPLC 纯化 (柱: Luna C18 150\*25 5 $\mu$ ; 流动相: [水 (0.225% FA) - ACN]; B%: 48%-68%, 7.8min)。获得为白色固体的实施例94 (200mg, 482.83 $\mu\text{mol}$ , 收率 51%, 纯度 96%) (将递送 50mg)。

[0645]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  = 12.72 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.81-7.71 (m, 3H), 5.36 (dd,  $J$  = 2.1, 10.0Hz, 1H), 5.16-4.92 (m, 1H), 3.94 (br d,  $J$  = 11.9Hz, 1H), 3.68-3.58 (m, 1H), 2.28-2.19 (m, 4H), 2.16-2.05 (m, 1H), 2.02-1.89 (m, 2H), 1.81-1.65 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.31 (tdd,  $J$  = 6.4, 8.9, 12.8Hz, 1H); LCMS (电喷雾)  $m/z$  401.1 (M+H)<sup>+</sup>。

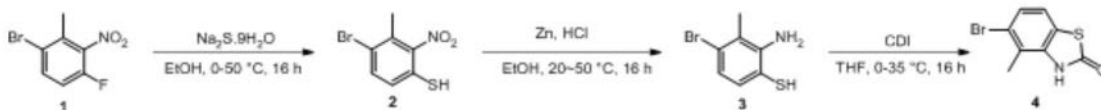
[0646] 步骤5) (1S, 2S)-2-氟-N-(6-(4-甲基-1H-吡唑-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺

[0647] 将实施例94 (140mg, 338.61 $\mu\text{mol}$ , 1eq) 加入到 HCl/二恶烷 (4M, 3mL, 35.44eq) 溶液中。将混合物在 25℃ 下搅拌 2 小时。LCMS 显示残留了 ~59% 的起始原料, 并且检测到 ~40% 的所需质量。然后将混合物在 40℃ 下搅拌 12 小时。将反应混合物在减压下浓缩以除去溶剂。将残余物用水 20mL 稀释, 并用 DCM (20mL\*2) 萃取。合并的有机层经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并减压浓缩, 得到残余物。残余物通过 pre-HPLC 纯化 (柱: Luna C18 150\*25 5 $\mu$ ; 流动相: [水 (0.225% FA) - ACN]; B%: 31%-51%, 7.8min)。获得为白色固体的实施例95 (41.4mg, 130.87 $\mu\text{mol}$ , 产率 38%, 纯度 100%)。

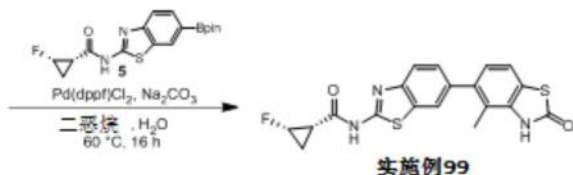
[0648]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  = 12.46 (br s, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.74-7.66 (m, 1H), 7.47 (br s, 1H), 5.12-4.88 (m, 1H), 2.30-2.19 (m, 4H), 1.85-1.70 (m, 1H), 1.36-1.22 (m, 1H); LCMS (电喷雾)  $m/z$  317.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[0649] 合成方法U

[0650] 实施例99. (1S, 2S)-2-氟-N-(4-甲基-2-氧代-2,3-二氢-[5,6'-联苯并[d]噻唑]-2'-基)环丙烷-1-羧酰胺



[0651]



[0652] 步骤1) 4-溴-3-甲基-2-硝基苯硫醇

[0653] 向 $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  (16.42g, 68.37mmol, 11.48mL, 2eq) 在EtOH (80mL) 中的溶液中逐滴添加化合物1 (8g, 34.18mmol, 1eq)。将混合物在50℃搅拌2小时。用HCl将反应缓慢地淬灭至pH=5, 然后用乙酸乙酯 (80mL\*2) 萃取。合并的有机相用水 (80mL\*2) 洗涤, 经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并真空浓缩。化合物2 (2.5g, 粗品) 为绿色固体。

[0654]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =7.21 (d,  $J$ =8.3Hz, 1H), 6.93 (d,  $J$ =8.3Hz, 1H), 4.53 (br s, 1H), 2.32-2.29 (m, 3H)。

[0655] 步骤2) 2-氨基-4-溴-3-甲基苯硫醇

[0656] 在0℃下向化合物2 (2.5g, 10.08mmol, 1eq) (粗品) 的EtOH (25mL) 溶液中加入HCl (55.11g, 151.15mmol, 54.03mL, 10%纯度, 15eq)。然后, 添加Zn (7.06g, 107.92mmol, 10.71eq), 并将混合物在35℃下搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩以除去溶剂。然后将水相用石油醚 (100mL\*2) 洗涤。然后将水相用固体 $\text{NaHCO}_3$ 缓慢调节至pH=5并过滤, 将滤饼真空浓缩, 然后将滤液用乙酸乙酯 (100mL\*2) 萃取。合并的有机相用盐水 (50mL\*2) 洗涤, 用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤并真空浓缩。获得为白色固体的化合物3 (0.99g, 4.54mmol, 45%产率)。

[0657]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ =7.14-7.09 (m, 1H), 6.94-6.86 (m, 1H), 5.59-5.49 (m, 2H), 2.28 (s, 3H)。

[0658] 步骤3) 5-溴-4-甲基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮

[0659] 在0℃下, 向CDI (661.64mg, 4.08mmol, 1eq) 的THF (9mL) 溶液中滴加化合物3 (0.89g, 4.08mmol, 1eq)。然后加入反应混合物, 并将混合物在35℃下搅拌16小时。将反应混合物过滤并将滤液在真空中浓缩。将残余物用乙酸乙酯 (100mL\*2) 萃取。合并的有机相用水 (100mL\*2) 洗涤。有机层用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。过滤溶液并真空浓缩。获得化合物4 (1.05g, 粗品), 为灰白色固体。

[0660]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ =12.28-11.73 (m, 1H), 7.33 (d,  $J$ =4.0Hz, 2H), 2.39 (s, 3H)。

[0661] 步骤4) (1S, 2S)-2-氟-N-(4-甲基-2-氧代-2,3-二氢-[5,6'-联苯并[d]噻唑]-2'-基)环丙烷-1-羧酰胺

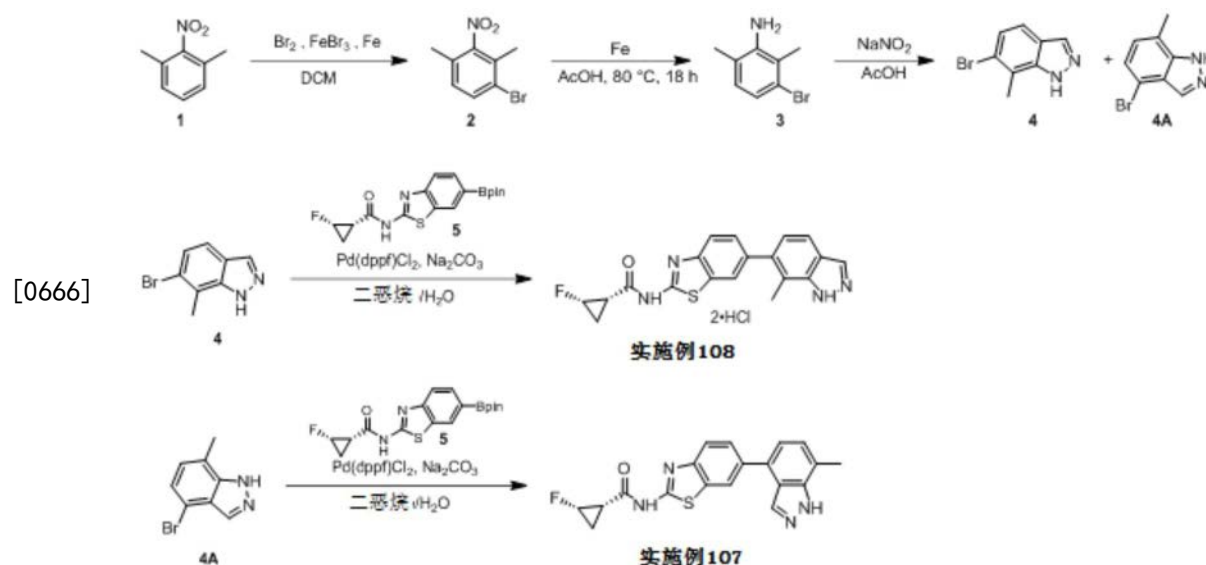
[0662] 将化合物4 (500mg, 2.05mmol, 1eq)、化合物5 (506.47mg, 1.40mmol, 6.82e-1eq)、Pd(dppf) $\text{Cl}_2$  (75.00mg, 102.50 $\mu\text{mol}$ , 0.05eq) 和 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (434.55mg, 4.10mmol, 2当量) 在二恶烷 (10mL) 和 $\text{H}_2\text{O}$  (2mL) 中的混合物脱气并用 $\text{N}_2$ 吹扫3次, 然后将混合物在 $\text{N}_2$ 气氛下于80℃搅拌16小时。将反应混合物真空浓缩。粗产物通过pre-HPLC纯化 (柱: Phenomenex Synergi C18 150 $\times$ 25 $\times$ 10 $\mu\text{m}$ ; 流动相: [水 (0.05% HCl) - ACN]; B%: 35%-55%, 11min), 得到产物。实施例

99 (53mg, 117.93 $\mu$ mol, 产率5%, 纯度97%, HCl), 为白色固体。

[0663]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ =12.75-12.70 (m, 1H), 11.78-11.74 (m, 1H), 7.95 (d,  $J$ =1.5Hz, 1H), 7.79 (d,  $J$ =8.3Hz, 1H), 7.47 (d,  $J$ =8.1Hz, 1H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.17-4.94 (m, 1H), 2.29-2.18 (m, 4H), 1.81-1.71 (m, 1H), 1.36-1.28 (m, 1H): LCMS (电喷雾)  $m/z$  400.1 (M+H) $^+$ 。

[0664] 合成方法V

[0665] 实施例107. (1S,2S)-2-氟-N-(6-(7-甲基-1H-吡唑-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺



[0667] 步骤1) 1-溴-2,4-二甲基-3-硝基苯

[0668] 在15℃下, 向化合物1 (5g, 33.08mmol, 4.50mL, 1当量), FeBr<sub>3</sub> (195.52mg, 661.54 $\mu$ mol, 0.02eq) 和Fe (461.80mg, 8.27mmol, 0.25eq) 在DCM (50mL) 中的溶液滴加溶于DCM (5mL) 中的Br<sub>2</sub> (5.81g, 36.38mmol, 1.88mL, 1.1eq)。将混合物在30℃下搅拌20小时。TLC显示反应完成。混合物用饱和亚硫酸钠水溶液 (100mL $\times$ 2) 洗涤, 有机相用盐水 (150mL) 洗涤, 并用无水硫酸钠 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 干燥, 过滤并真空浓缩。残余物无需任何纯化即可用于下一步。获得化合物2 (7.2g, 31.30mmol, 94%产率), 为白色固体。

[0669]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ =7.56 (d,  $J$ =8.2Hz, 1H), 7.02 (d,  $J$ =8.2Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

[0670] 步骤2) 3-溴-2,6-二甲基苯胺

[0671] 在10℃下向化合物2 (7.2g, 31.30mmol, 1eq) 的AcOH溶液中 (80mL) 添加Fe (6.99g, 125.19mmol, 4eq)。将混合物在80℃下搅拌18小时。TLC表明反应完成。过滤混合物, 滤液用饱和氢氧化钠水溶液中和。用乙酸乙酯 (100mL $\times$ 2) 萃取水相, 将有机相用盐水 (150mL) 洗涤, 并用无水硫酸钠 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 干燥, 过滤并真空浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化, 用石油醚/乙酸乙酯=5:1洗脱。获得为棕色油的化合物3 (4.6g, 22.99mmol, 73%产率)。

[0672]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ =6.94 (d,  $J$ =8.1Hz, 1H), 6.80 (d,  $J$ =8.1Hz, 1H), 3.84-3.49 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。

[0673] 步骤3) 4-溴-7-甲基-1H-吡唑

[0674] 在0℃下, 向化合物3 (4.1g, 20.49mmol, 1eq) 的AcOH溶液中 (50mL) 逐滴加入溶于水



(10mL)的 $\text{NaNO}_2$  (1.70g, 24.59mmol, 1.2eq) 溶液30分钟。将混合物在15℃下搅拌18小时。LC-MS显示反应完成。将混合物倒入水(100mL)中,水相用乙酸乙酯(150mL $\times$ 2)萃取。合并的有机相用盐水(200mL)洗涤,用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并真空浓缩至得到5克粗产物。将2g粗产物通过pre-HPLC纯化(色谱柱:Phenomenex luna C18 250\*50mm\*10 $\mu\text{m}$ ;流动相:[水(0.05% HCl)-ACN];B%:30%-60%,30min,40%min),然后冻干得到0.3g白色固体。0.3g白色固体通过pre-HPLC(柱:Phenomenex Synergi C18 150\*25\*10 $\mu\text{m}$ ;流动相:[水(0.05% HCl)-ACN];B%:30%-50%,11min)纯化,然后冻干。获得为白色固体的化合物4 (75mg, 355.35 $\mu\text{mol}$ , 1%产率);获得为白色固体的化合物4A (195mg, 923.92 $\mu\text{mol}$ , 4%产率)。

[0675] 化合物4  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, METHANOL- $d_4$ )  $\delta$ =8.02 (s, 1H), 7.50 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.6Hz, 1H), 2.61 (s, 3H)。

[0676] 化合物4A  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, METHANOL- $d_4$ )  $\delta$ =7.99 (s, 1H), 7.20 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.04 (dd, J=0.9, 7.5Hz, 1H), 2.52 (d, J=0.6Hz, 3H)。

[0677] 步骤4) (1S,2S)-2-氟-N-(6-(7-甲基-1H-吡唑-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺

[0678] 在10℃下,向化合物4A (195mg, 923.92 $\mu\text{mol}$ , 1eq) 和化合物5 (401.60mg, 1.11mmol, 1.2eq) 在二恶烷(3mL)和 $\text{H}_2\text{O}$  (0.5mL) 溶液中加入 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (293.77mg, 2.77mmol, 3eq) 和Pd (dppf) $\text{Cl}_2$  (135.21mg, 184.78 $\mu\text{mol}$ , 0.2eq)。将混合物在60℃下搅拌18小时。LC-MS显示反应完成。将混合物倒入 $\text{H}_2\text{O}$  (10mL)中,形成许多黄色固体,过滤,并将滤饼真空浓缩。通过用甲醇(10mL)研磨来纯化滤饼,过滤并且浓缩滤饼。获得为黄色固体的实施例107 (149.2mg, 385.61 $\mu\text{mol}$ , 产率41%, 纯度94%)。

[0679]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ =13.30 (br s, 1H), 12.74 (br s, 1H), 8.35-8.20 (m, 2H), 7.90-7.83 (m, 1H), 7.81-7.74 (m, 1H), 7.21 (br s, 2H), 5.17-4.93 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.24 (br s, 1H), 1.83-1.69 (m, 1H), 1.31 (br s, 1H):LCMS(电喷雾)m/z 367.0 (M+H) $^+$ 。

[0680] 实施例108. (1S,2S)-2-氟-N-(6-(7-甲基-1H-吡唑-6-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺

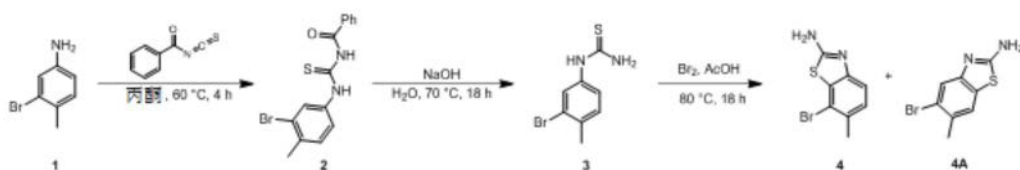
[0681] 步骤1) (1S,2S)-2-氟-N-(6-(7-甲基-1H-吡唑-6-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺

[0682] 在10℃下,向化合物4 (75mg, 355.35 $\mu\text{mol}$ , 1eq) 和化合物5 (154.46mg, 426.42 $\mu\text{mol}$ , 1.2eq) 在二恶烷(2mL)和 $\text{H}_2\text{O}$  (0.5mL) 中的溶液中添加 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (112.99mg, 1.07mmol, 3eq) 和Pd (dppf) $\text{Cl}_2$  (52.00mg, 71.07 $\mu\text{mol}$ , 0.2eq)。将混合物在60℃下搅拌18小时。LC-MS显示反应完成。将混合物倒入石油醚(10mL)中,用硅胶过滤,并将滤液真空浓缩。残余物通过pre-HPLC纯化(柱:Phenomenex Synergi C18 150\*25\*10 $\mu\text{m}$ ;流动相:[水(0.05% HCl)-ACN];B%:30%-60%,10min),然后冻干。获得为白色固体的实施例108 (26.4mg, 59.61 $\mu\text{mol}$ , 收率16%, 纯度99%, 2HCl), 通过2D NMR检查。

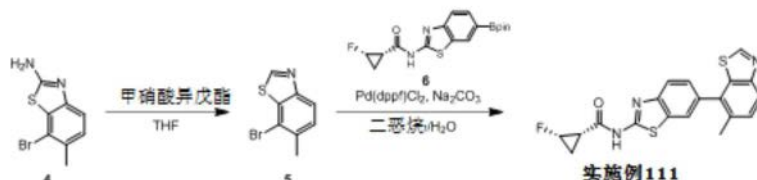
[0683]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, METHANOL- $d_4$ )  $\delta$ =8.31 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.3Hz, 1H), 5.09-4.97 (m, 1H), 5.09-4.94 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.24-2.16 (m, 1H), 1.95-1.82 (m, 1H), 1.39-1.27 (m, 1H):LCMS(电喷雾)m/z 367.1 (M+H) $^+$ 。

[0684] 合成方法W

[0685] 实施例111. (1S,2S)-2-氟-N-(6'-甲基-[6,7'-联苯并[d]噻唑]-2-基)环丙烷-1-羧酰胺



[0686]



[0687] 步骤1)N-(((3-溴-4-甲基苯基)氨基甲硫酰基)苯羧酰胺

[0688] 在60℃下,向化合物1 (5g,26.87mmol,1eq) 的丙酮溶液 (50mL) 中逐滴加入溶于丙酮 (10mL) 中的苯甲酰基异硫氰酸酯 (4.39g,26.87mmol,3.62mL,1eq) 溶液。将混合物在60℃下回流4小时。TLC(石油醚/乙酸乙酯=5/1)显示化合物1被消耗并且是主要斑点。将混合物浓缩。残余物通过与石油醚 (60mL) 和乙酸乙酯 (6mL) 一起研磨来纯化。获得为白色固体的化合物2 (8.77g,25.11mmol,93%产率)。

[0689]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 12.58-12.23 (m, 1H) , 9.20-9.02 (m, 1H) , 8.01-7.85 (m, 3H) , 7.72-7.64 (m, 1H) , 7.60-7.54 (m, 3H) , 7.30 (s, 1H) , 2.46-2.40 (m, 3H)。

[0690] 步骤2) 1-(3-溴-4-甲基苯基)硫脲

[0691] 在10℃下,向化合物2 (8.77g,25.11mmol,1eq) 在 $\text{H}_2\text{O}$  (80mL) 中的溶液中加入NaOH (4.02g,100.45mmol,4eq)。将混合物在70℃下搅拌18小时。TLC(石油醚/乙酸乙酯=5/1)显示化合物2被消耗并且是主要斑点。将混合物用盐酸溶液 (2N) 酸化至PH=2-3,并形成许多白色固体。将反应混合物过滤并将滤饼干燥。残余物通过用乙酸乙酯 (40mL) 研磨而纯化。获得为白色固体的化合物3 (4.65g,18.97mmol,75%产率)。

[0692]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{METHANOL}-d_4$ )  $\delta$  = 7.61 (s, 1H) , 7.31-7.26 (m, 1H) , 7.24-7.19 (m, 1H) , 2.37 (s, 3H)。

[0693] 步骤3) 7-溴-6-甲基苯并[d]噻唑-2-胺

[0694] 在10℃下,向化合物3 (4.65g,18.97mmol,1eq) 在 $\text{CH}_3\text{COOH}$  (80mL) 中的溶液中添加 $\text{Br}_2$  (3.33g,20.87mmol,1.08mL,1.1eq)。将混合物在80℃下搅拌18小时。将混合物倒入 $\text{H}_2\text{O}$  (80mL) 中,水相用乙酸乙酯 (100mL×2) 萃取。合并的有机相用盐水 (100mL) 洗涤,用无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过用石油醚 (50mL) 和乙酸乙酯 (10mL) 研制而纯化,过滤并将滤饼浓缩,得到7-溴-6-甲基-1,3-苯并噻唑-2-胺。浓缩滤液,通过硅胶色谱法纯化,用石油醚/乙酸乙酯=1:1洗脱,得到5-溴-6-甲基-1,3-苯并噻唑-2-胺。获得为白色固体的化合物4 (1.3g,5.34mmol,产率28%,纯度99%)。获得为白色固体的化合物4A (870mg,3.58mmol,18%产率)。

[0695] 化合物4  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  = 7.55 (s, 2H) , 7.24-7.20 (m, 1H) , 7.19-7.15 (m, 1H) , 2.35 (s, 3H)。

[0696] 化合物4A  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.73 (s, 1H) , 7.45 (s, 1H) , 5.21 (br s, 2H) , 2.45 (s, 3H)。



[0697] 步骤4) 7-溴-6-甲基苯并[d]噻唑

[0698] 在10℃下,向化合物4(300mg,1.23mmol,1eq)在THF(10mL)中的溶液中加入亚硝酸异戊酯(288.81mg,2.47mmol,331.97μL,2eq)。将混合物在70℃下搅拌18小时。LC-MS显示化合物4已消耗,并且达到所需质量的主峰。将混合物倒入H<sub>2</sub>O(20mL)中,水溶液用乙酸乙酯(30mL\*2)萃取。合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空浓缩。TLC(石油醚/乙酸乙酯=10:1)显示出主要斑点。残余物通过硅胶色谱法纯化,用石油醚/乙酸乙酯=10:1洗脱。获得为黄色固体的化合物5(180mg,788.31μmol,产率63%,纯度99%)。

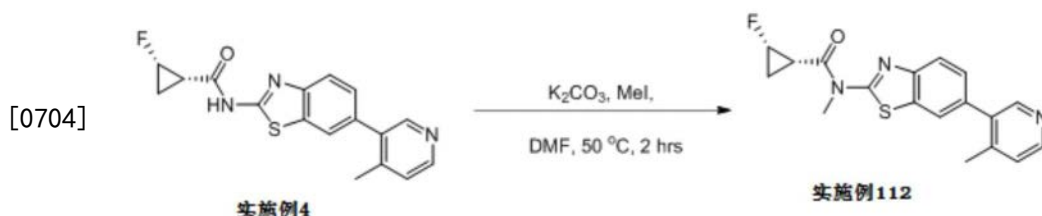
[0699] 步骤5) (1S,2S)-2-氟-N-(6'-甲基-[6,7'-联苯并[d]噻唑]-2-基)环丙烷-1-羧酰胺

[0700] 在10℃下,向化合物5(160mg,700.72μmol,1eq)和化合物6(304.58mg,840.86μmol,1.2eq)在二恶烷(3mL)和H<sub>2</sub>O(0.6mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(102.54mg,140.14μmol,0.2eq)和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(74.27mg,700.72μmol,1eq)。将混合物在60℃下搅拌18小时。将混合物倒入石油醚(10mL)中,用硅胶过滤,并将滤液真空浓缩。残余物通过pre-HPLC纯化(柱:Phenomenex Synergi C18150×25×10μm;流动相:[水(0.05% HCl)-ACN];B%:44%-64%,9min),然后冻干。获得为黄色固体的实施例111(60mg,156.31μmol,产率22%,纯度99%)。

[0701] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,METHANOL-d<sub>4</sub>) δ=9.60(s,1H),8.02(d,J=8.4Hz,1H),7.99(d,J=1.3Hz,1H),7.94(d,J=8.3Hz,1H),7.69(d,J=8.4Hz,1H),7.52(dd,J=1.7,8.3Hz,1H),5.05(dt,J=3.9,6.2Hz,1H),2.39(s,3H),2.22(dtd,J=4.3,6.9,9.1Hz,1H),1.96-1.83(m,1H),1.39-1.28(m,1H):LCMS(电喷雾)m/z 384.0(M+H)+。

[0702] 合成方法X

[0703] 实施例112. (1S,2S)-2-氟-N-甲基-N-(6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺



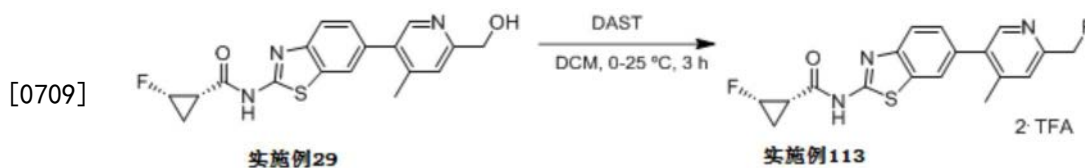
[0705] 将MeI(28μl,0.45mmol,1.5eq)溶解在N,N-二甲基羧酰胺(1ml)中,并滴加到实施例4(100mg,0.3mmol,1eq)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(124mg,0.9mmol,3eq.)在N,N-二甲基羧酰胺(2ml)中的搅拌溶液中。将混合物在N<sub>2</sub>下在50℃下搅拌2小时。反应完成后,将反应混合物用乙酸乙酯(20ml×2)和水(20ml)萃取,将合并的有机层用Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并减压浓缩,得到粗产物。残余物通过短路硅胶柱色谱法纯化(EA 100%梯度)。过滤收集得到的沉淀物,用乙醚洗涤,干燥,得到实施例112(47mg,0.14mmol,产率46%),为白色固体。

[0706] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ=8.44-8.41(m,2H),8.04(d,J=1.6Hz,1H),7.89(d,J=8.4Hz,1H),7.47(dd,J<sub>12</sub>=1.6Hz,J<sub>13</sub>=8.4Hz,1H),7.35(t,J=7.35Hz,1H),5.21(J<sub>12</sub>=2.9Hz,J<sub>13</sub>=66.27Hz,1H),3.95(s,N-CH<sub>3</sub>,3H),2.66-2.62(m,1H),2.29(s,Me,3H),1.83-1.79(m,1H),1.35-1.31(m,1H):LCMS(电喷雾)m/z342.1(M+H)+。

[0707] 合成方法Y

[0708] 实施例113. (1S,2S)-2-氟-N-(6-(6-(氟甲基)-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-

2-基)环丙烷-1-羧酰胺·三氟乙酸盐



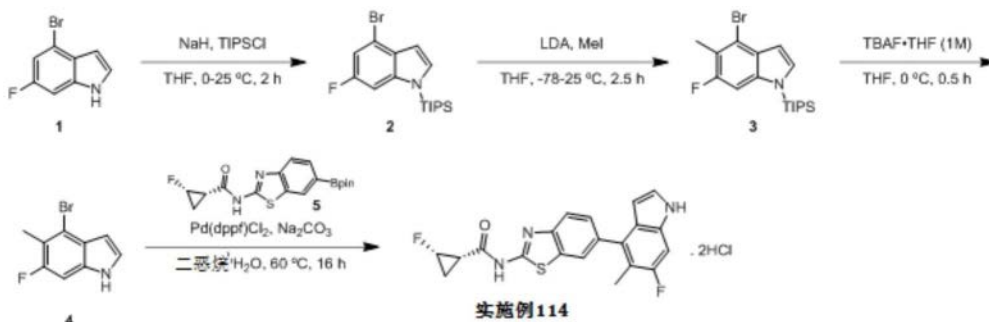
[0710] 在0℃下,向实施例29 (380mg, 1.06mmol, 1eq) 在DCM (5mL) 中的溶液中添加DAST (685.52mg, 4.25mmol, 561.90μL, 4eq)。将混合物在N<sub>2</sub>气氛下在30℃搅拌3小时。将反应混合物用DCM (5mL) 稀释,然后将得到的有机相用饱和碳酸氢钠水溶液 (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,并将滤液真空浓缩,得到残余物。残余物通过pre-HPLC法纯化(柱: Phenomenex Synergi C18 150\*25\*10um;流动相:[水 (0.1% TFA) -ACN];B%:20%-50%, 10min)。

[0711] 获得为浅黄色固体的实施例113 (62mg, 102.38μmol, 产率9%, 纯度97%, 2TFA)。

[0712] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ=1.32 (ddt, J=12.84, 8.99, 6.33, 6.33Hz, 1H), 1.69-1.82 (m, 1H), 2.20-2.28 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 4.93-5.17 (m, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 7.48 (dd, J=8.31, 1.83Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.31Hz, 1H), 8.07 (d, J=1.59Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 12.77 (br s, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 360.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[0713] 合成方法Z

[0714] 实施例114. (1S, 2S) -2-氟-N-(6-(6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺·2盐酸盐



[0716] 步骤1) 4-溴-6-氟-1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡啶

[0717] 在0℃下,向化合物1 (900mg, 4.20mmol, 1eq) 在THF (9mL) 中的溶液中添加NaH (201.82mg, 5.05mmol, 60%纯度, 1.2eq), 持续30分钟。然后将TIPSCl (972.86mg, 5.05mmol, 1.08mL, 1.2eq) 加入到混合物中。将混合物在25℃下搅拌1.5小时。将反应混合物用水20mL稀释,并用乙酸乙酯 (20mL×2) 萃取。合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并将滤液减压浓缩,得到残余物。残余物通过柱色谱法纯化(硅胶,石油醚:乙酸乙酯=1:0至100:1)。获得为黄色油的化合物2 (1.5g, 4.05mmol, 96%产率)。

[0718] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=7.28-7.26 (m, 1H), 7.19-7.10 (m, 2H), 6.65 (dd, J=0.9, 3.3Hz, 1H), 1.67 (m, J=7.5Hz, 3H), 1.15 (d, J=7.6Hz, 18H)。

[0719] 步骤2) 4-溴-6-氟-5-甲基-1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡啶

[0720] 在N<sub>2</sub>气氛、-78℃下,向化合物2 (500mg, 1.35mmol, 1eq) 的THF (5mL) 溶液中加入LDA (2M, 1.01mL, 1.5eq) 30分钟。然后将MeI (287.42mg, 2.02mmol, 126.06μL, 1.5eq) 添加到混合物中。将混合物在25℃下搅拌2小时。在25℃下,反应混合物通过加入饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液

(3mL) 淬灭, 然后用水20mL稀释, 并用乙酸乙酯(20mL\*2) 萃取。合并的有机层用盐水(40mL) 洗涤, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤, 并将滤液减压浓缩, 得到粗产物。获得为黄色油的化合物3 (500mg, 粗品), 其无需进一步纯化即可用于下一步。

[0721] 步骤3) 4-溴-6-氟-5-甲基-1H-吡啶

[0722] 在0℃下, 向化合物3 (500mg, 1.30mmol, 1eq) 的THF (8mL) 溶液中加入TBAF • THF (1M, 1.30mL, 1eq)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。将反应混合物在减压下浓缩以除去溶剂。将残余物用20mL水稀释, 并用乙酸乙酯(20mL\*2) 萃取。合并的有机层用盐水(30mL) 洗涤, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤, 并将滤液减压浓缩, 得到残余物。残余物通过pre-TLC纯化(硅胶板, 石油醚: 乙酸乙酯=5:1), 得到粗产物。粗产物通过pre-HPLC纯化(柱: Phenomenex Synergi C18 150×25×10um; 流动相: [水(0.1% TFA) - ACN]; B%: 48%-78%, 10min)。将馏出的馏分减压浓缩以除去ACN, 残余物用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(10mL) 洗涤。混合物用乙酸乙酯(20mL\*2) 萃取。合并的有机层用盐水(30mL) 洗涤, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤, 并将滤液减压浓缩, 得到产物。获得为黄色固体的化合物4 (100mg, 438.48μmol, 33%产率)。

[0723]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =8.21 (s, 1H), 7.20 (dd,  $J$ =2.4, 3.2Hz, 1H), 7.06 (d,  $J$ =9.8Hz, 1H), 6.60-6.52 (m, 1H), 2.44 (d,  $J$ =2.6Hz, 3H)。

[0724] 步骤4) (1S, 2S) -2-氟-N-(6-(6-氟-5-甲基-1H-吡啶-4-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺·2盐酸盐

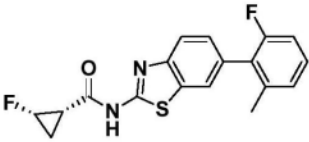
[0725] 在 $\text{N}_2$ 气氛下, 向化合物4 (100mg, 438.48μmol, 1eq) 和化合物5 (190.59mg, 526.18μmol, 1.2eq) 在二恶烷(2mL) 和 $\text{H}_2\text{O}$  (0.5mL) 中的溶液中添加Pd (dppf)  $\text{Cl}_2$  (32.08mg, 43.85μmol, 0.1eq) 和 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (92.95mg, 876.96μmol, 2eq)。将混合物在 $\text{N}_2$ 气氛、60℃下搅拌16小时。将反应混合物用水20mL稀释, 并用乙酸乙酯(10mL\*2) 萃取。合并的有机层用盐水(20mL) 洗涤, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤, 并将滤液减压浓缩, 得到残余物。残余物通过pre-HPLC纯化(柱: Phenomenex Synergi C18 150×25×10um; 流动相: [水(0.05% HCl) - ACN]; B%: 43%-63%, 10min)。获得为紫色固体的实施例114 (14.4mg, 27.77μmol, 收率6%, 纯度88%, 2HCl)。

[0726]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ =12.75 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 7.98 (d,  $J$ =1.4Hz, 1H), 7.85 (d,  $J$ =8.3Hz, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.19 (d,  $J$ =10.5Hz, 1H), 6.04-6.00 (m, 1H), 5.16-4.94 (m, 1H), 2.30-2.19 (m, 1H), 2.14 (d,  $J$ =2.6Hz, 3H), 1.84-1.68 (m, 1H), 1.38-1.25 (m, 1H); LCMS (电喷雾)  $m/z$  384.10 (M+H)<sup>+</sup>。

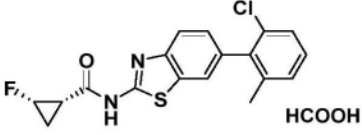
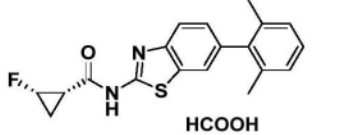
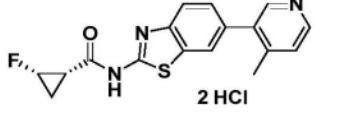
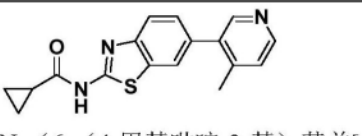

[0727] 下表1显示了实施例的化合物以及用于制备该化合物的一般合成方法和表征数据。

[0728] 表1. 实施例化合物

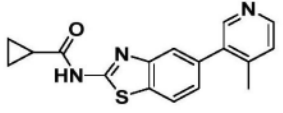
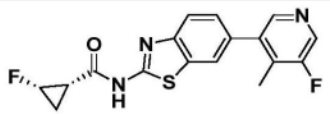
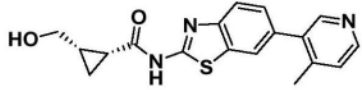
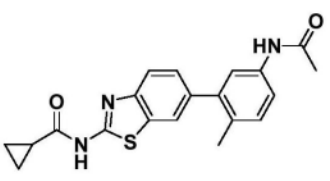
[0729]

Ex #	结构 / 名称	<sup>1</sup> H NMR / MS (M+1)	合成方法
1	 <p>(1S, 2S)-2-氟-N-(6-(2-氟-6-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 12.75 (br s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.81 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.33 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 7.20 - 7.11 (m, 2H), 5.16 - 4.92 (m, 1H), 2.23 (td, J=6.7, 13.4 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.82 - 1.68 (m, 1H), 1.37 - 1.25 (m, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 345.00 (M+H) <sup>+</sup> 。	A

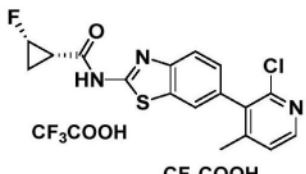
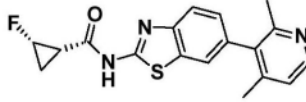
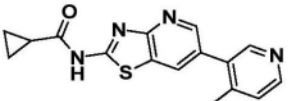
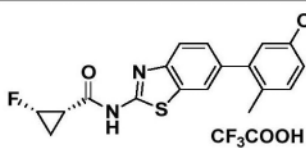
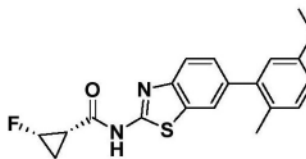
[0730]

2	 <p>(1S, 2S)-N-(6-(2-氯-6-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺·甲酸盐</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.85 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.34 (dd, J=2.3, 7.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 2H), 5.03 - 4.81 (m, 1H), 2.10 (d, J=2.0 Hz, 3H), 2.07 - 1.96 (m, 2H), 1.45 - 1.37 (m, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 361.20 (M+H)<sup>+</sup>。</p>	B
3	 <p>(1S, 2S)-N-(6-(2,6-二甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺·甲酸盐</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.83 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J=1.6, 8.3 Hz, 2H), 7.20 - 7.17 (m, 1H), 7.15 - 7.11 (m, 2H), 5.03 - 4.81 (m, 1H), 2.04 (d, J=2.5 Hz, 6H), 1.97 (d, J=5.4 Hz, 1H), 1.43 - 1.35 (m, 1H), 1.26 (br s, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 341.20 (M+H)<sup>+</sup>。</p>	B
4	 <p>(1S, 2S)-2-氟-N-(6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺·2盐酸盐</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 12.81 (br s, 1H), 8.67 (br d, J=12.7 Hz, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.87 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.53 (br d, J=8.7 Hz, 1H), 5.16 - 5.11 (m, 1H), 5.00 - 4.95 (m, 1H), 2.45 (br s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H), 1.81 - 1.69 (m, 1H), 1.38 - 1.28 (m, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 328.10 (M+H)<sup>+</sup>。</p>	A
5	 <p>N-(6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷羧酰胺</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 12.69 (s, CONH), 8.44-8.42 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.03-2.00 (m, 1H), 0.98-0.96 (m, 4H); LCMS (电喷雾) m/z 310.05 (M+H)<sup>+</sup>。</p>	C
6*	 <p>(1S, 2S)-2-氟-N-(5-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 12.77 (s, CONH), 8.45 (s, 2H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 5.05 (td, J<sub>12</sub> = 3.3 Hz, J<sub>13</sub> = 65.7 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.23-2.24 (m, 1H), 1.76 (dd, J<sub>12</sub> = 3.6 Hz, J<sub>13</sub> = 23.2 Hz, 1H), 1.32 (dd, J<sub>12</sub> = 4.4 Hz, J<sub>13</sub> = 11.6 Hz, 1H); LCMS (电喷雾)</p>	A

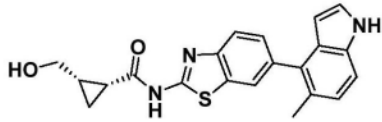
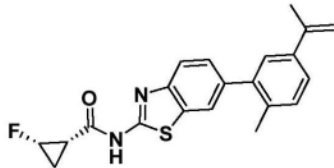
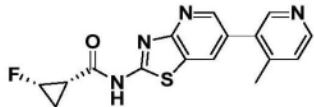
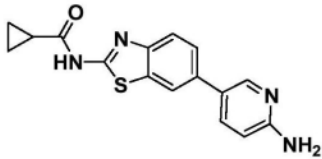
[0731]

		m/z 328.10 (M+H) <sup>+</sup> 。	
7*	 <p>N-(5-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷羧酰胺</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 12.71 (s, CONH), 8.45 (s, 2H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.01 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 0.97 (t, J = 3.8 Hz, 4H); LCMS (电喷雾) m/z 310.05 (M+H)<sup>+</sup>。</p>	C
8	 <p>(1S, 2S)-2-氟-N-(6-(5-氟-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 12.78 (s, CONH), 8.50 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 4.08 (s, 1H), 5.05 (td, J<sub>12</sub> = 3.8 Hz, J<sub>13</sub> = 65.8 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.23-2.24 (m, 1H), 1.75 (dd, J<sub>12</sub> = 3.8 Hz, J<sub>13</sub> = 23.4 Hz, 1H), 1.32 (dd, J<sub>12</sub> = 2.6 Hz, J<sub>13</sub> = 7.0 Hz, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 328.10 (M+H)<sup>+</sup>。</p>	B
9	 <p>(1R, 2S)-2-(羟甲基)-N-(6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METHANOL-d<sub>4</sub>) δ = 8.39 (br s, 2H), 8.24 (br s, 1H), 7.92 - 7.79 (m, 2H), 7.49 - 7.33 (m, 2H), 3.87 (dd, J = 5.9, 11.5 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 8.5, 11.6 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.12 (dt, J = 5.7, 8.0 Hz, 1H), 1.81 - 1.66 (m, 1H), 1.29 - 1.14 (m, 2H); LCMS (电喷雾) m/z 340.00 (M+H)<sup>+</sup>。</p>	K
10	 <p>N-(6-(5-乙酰氨基-2-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷羧酰胺</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ 12.66 (s, CONH), 9.90 (s, CONH), 7.91 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 0.96 (t, J = 4.0 Hz, 4H); LCMS (电喷雾) m/z 349.00 (M+H)<sup>+</sup>。</p>	B

[0732]

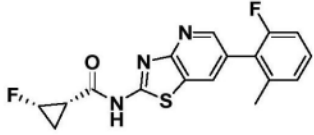
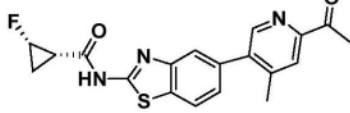
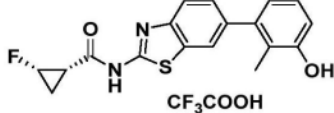
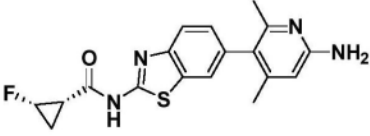
11	 <p>(1S, 2S)-N-(6-(2-氯-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺·三氟乙酸盐</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 12.78 (br s, 1H), 8.29 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.31 (dd, J=1.2, 8.3 Hz, 1H), 5.17- 4.93 (m, 1H), 2.29-2.21 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.83-1.69 (m, 1H), 1.38-1.27 (m, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 362.10 (M+H) <sup>+</sup> .	B
12	 <p>(1S, 2S)-N-(6-(2,4-二甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ); δ 12.78 (s, CONH), 8.43 (s, 1H), 7.87-7.84 (m, 2H), 7.40 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, J <sub>12</sub> = 0.8 Hz, J <sub>13</sub> = 8.0 Hz, 1H), 5.05 (td, J <sub>12</sub> = 3.3 Hz, J <sub>13</sub> = 65.7 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.22-2.24 (m, 1H), 1.78-1.73 (m, 1H), 1.31-1.23 (m, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 342.10 (M+H) <sup>+</sup> .	A
13*	 <p>N-(6-(4-甲基吡啶-3-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基)环丙烷羧酰胺</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO); δ 12.98 (brs, 1H), 8.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.53(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.48(d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.46(s, 1H), 7.39(d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.02-0.98 (m, 4H); LCMS (电喷雾) m/z 311.0 (M+H) <sup>+</sup> .	C
14	 <p>(1S, 2S)-2-氟-N-(6-(5-羟基-2-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺·三氟乙酸盐</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 12.73 (br s, 1H), 7.92 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=1.8, 8.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.72 - 6.64 (m, 2H), 5.17 - 4.93 (m, 1H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.82 - 1.68 (m, 1H), 1.31 (tdd, J=6.3, 8.9, 12.8 Hz, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 343.2 (M+H) <sup>+</sup> .	D
15	 <p>(1S, 2S)-2-氟-N-(6-(5-(2-羟基丙-2-基)苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 1.29 (dq, J=15.12, 6.42 Hz, 1 H), 1.43 (s, 6 H), 1.66 - 1.84 (m, 1 H), 2.16 - 2.22 (m, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 4.91 - 5.14 (m, 1 H), 4.98 (s, 1 H), 7.22 (d, J=8.53 Hz, 1 H),	E

[0733]

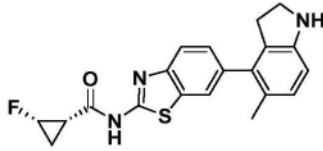
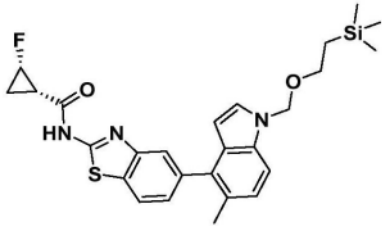
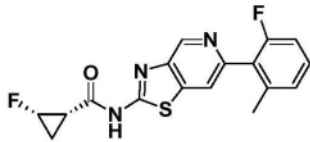
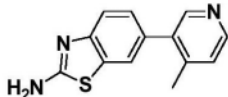
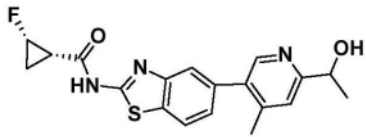
	羟丙基-2-基)-2-甲基苯基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺	7.32 - 7.36 (m, 2 H), 7.38 (dd, $J=8.28$ , 1.51 Hz, 1 H), 7.76 (d, $J=8.28$ Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 12.61 (br s, 1 H); LCMS (电喷雾) $m/z$ 385.3 (M+H) <sup>+</sup> 。	
16	 <p>(1R, 2S)-2-(羟甲基)-N-(6-(5-甲基-1H-吡咯-4-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺</p>	LCMS (电喷雾) $m/z$ 378.46 (M+H) <sup>+</sup> 。	K
17	 <p>(1S, 2S)-2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(丙-1-烯-2-基) 苯基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ = 1.29 (br s, 1 H), 1.64 - 1.80 (m, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 2.18 (br s, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 4.93 - 5.12 (m, 1 H), 5.07 (s, 1 H), 5.44 (s, 1 H), 7.29 (d, $J=7.91$ Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.38 (br d, $J=8.53$ Hz, 1 H), 7.42 (br d, $J=7.91$ Hz, 1 H), 7.74 (br d, $J=8.16$ Hz, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 11.65 - 13.53 (m, 1 H); LCMS (电喷雾) $m/z$ 367.3 (M+H) <sup>+</sup> 。	E
18*	 <p>(1S, 2S)-2-氟-N-(6-(4-甲基吡啶-3-基) 噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ = 13.06(s, 1H), 8.57-8.55(m, 2H), 8.49-8.47(m, 2H), 7.40-7.38(m, 1H), 5.16-4.99(m, 1H), 2.23(s, 3H), 2.28-2.25(m, 1H), 1.80-1.74(m, 1H), 1.37-1.32(m, 1H); LCMS (电喷雾) $m/z$ 329.0 (M+H) <sup>+</sup> 。	F
19	 <p>N-(6-(6-氨基吡啶-3-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷羧酰胺</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ = 12.62 (s, 1H), 8.29 (d, $J=6$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=3$ Hz, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.62 (dd, $J=4, 4$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J=22$ Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 2.00 (m, 1H), 0.96 (m, 4H); LCMS (电喷雾) $m/z$ 311.38 (M+H) <sup>+</sup> 。	C



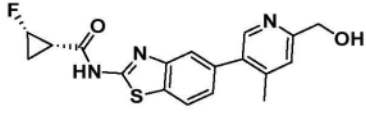
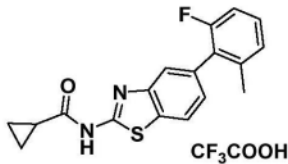
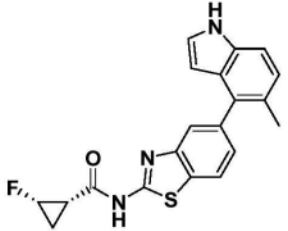
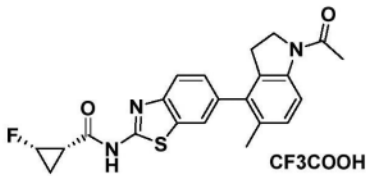
[0734]

20	 <p>(1S, 2S)-2-氟-N-(6-(2-氟-6-甲基苯基)噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基)环丙烷-1-羧酰胺</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 13.05(s, 1H), 8.45(s, 2H), 7.40-7.35(m, 1H), 7.23-7.15(m, 2H), 5.14-4.98(m, 1H), 2.39-2.26(m, 1H), 2.21(s, 3H), 1.78-1.73(m, 1H), 1.36-1.31(m, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 346.0 (M+H) <sup>+</sup> 。	F
21*	 <p>(1S, 2S)-N-(5-(6-乙酰-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 1.28 - 1.44 (m, 1 H), 1.93 - 2.10 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 2.77 (s, 3 H), 4.73 - 4.97 (m, 1 H), 7.29 (dd, J=8.22, 1.57 Hz, 1 H), 7.74 (d, J=1.25 Hz, 1 H), 7.94 (d, J=8.16 Hz, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 10.23 (br s, 1 H); LCMS (电喷雾) m/z 370.3 (M+H) <sup>+</sup> 。	B
22	 <p>(1S, 2S)-2-氟-N-(6-(3-羟基-2-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺·三氟乙酸盐</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 12.71 (br s, 1H), 9.43 (br s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.76 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.35 (dd, J=1.0, 8.3 Hz, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 1H), 6.82 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.70 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.16 - 4.92 (m, 1H), 2.23 (td, J=6.8, 13.5 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.82 - 1.67 (m, 1H), 1.37 - 1.24 (m, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 343.2 (M+H) <sup>+</sup> 。	D
23	 <p>(1S, 2S)-N-(6-(6-氨基-2,4-二甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 12.36 (br s, 1H), 7.81 (dd, J=1.2, 8.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=1.5, 8.3 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.97 - 4.70 (m, 1H), 4.57 (br s, 2H), 2.14 (d, J=2.7 Hz, 3H), 2.11 - 1.96 (m, 2H), 1.94 (d, J=3.2 Hz, 3H), 1.37 - 1.22 (m, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 357.20 (M+H) <sup>+</sup>	B

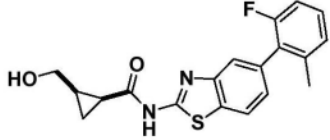
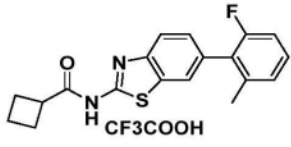
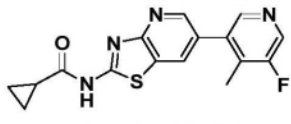
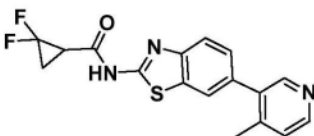
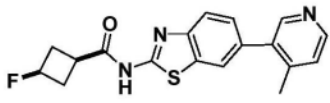
[0735]

24	 <p>(1S, 2S)-2-氟-N-(6-(5-甲基吲哚-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺</p>	$^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$ = 12.77 - 12.67 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.80 (d, $J$ =8.3 Hz, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.10 (d, $J$ =8.3 Hz, 1H), 5.16 - 4.93 (m, 1H), 3.83 (br t, $J$ =8.6 Hz, 2H), 2.77 (br s, 2H), 2.23 (td, $J$ =6.7, 13.5 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.81 - 1.69 (m, 1H), 1.50 (br s, 9H), 1.35 - 1.27 (m, 1H); LCMS (电喷雾) $m/z$ 468.3 (M+H) <sup>+</sup>	B
25*	 <p>(1S, 2S)-2-氟-N-(5-(5-甲基-1-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲哚-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺</p>	$^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$ = 12.77 (s, 1H), 8.06 (d, $J$ =8.1 Hz, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.47 (d, $J$ =8.4 Hz, 1H), 7.39 (d, $J$ =3.2 Hz, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.14 (d, $J$ =8.6 Hz, 1H), 6.04 (d, $J$ =2.7 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.17 - 4.93 (m, 1H), 3.51 - 3.42 (m, 2H), 2.28 - 2.18 (m, 4H), 1.83 - 1.69 (m, 1H), 1.37 - 1.27 (m, 1H), 0.87 - 0.78 (m, 2H), -0.02 - -0.11 (m, 9H); LCMS (电喷雾) $m/z$ 496.4 (M+H) <sup>+</sup>	B
26	 <p>(1S, 2S)-2-氟-N-(6-(2-氟-6-甲基苯基)噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)环丙烷-1-羧酰胺</p>	$^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$ = 12.99(s, 1H), 9.09(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.39-7.33(m, 1H), 7.18-7.11(m, 2H), 4.99-4.98(m, 1H), 2.24-2.23(m, 1H), 2.14(s, 3H), 1.81-1.73(m, 1H), 1.36-1.31(m, 1H); LCMS (电喷雾) $m/z$ 346.1 (M+H) <sup>+</sup> 。	A
27*	 <p>6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-胺</p>	$^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO- $\text{d}_6$ ) $\delta$ = 8.39-8.37 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.55 (br, 2H), 7.40 (d, $J$ =8.4 Hz, 1H), 7.30 (d, $J$ =5.2 Hz, 1H), 7.21 (d, $J$ =8.4 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H); LCMS (电喷雾) $m/z$ 242.0(M+H) <sup>+</sup> 。	A
28*	 <p>(1S, 2S)-2-氟-N-(5-(6-(1-(羟甲基)-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺</p>	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, CHLOROFORM- $d$ ) $\delta$ = 1.29 - 1.39 (m, 1 H), 1.58 (d, $J$ =6.60 Hz, 3 H), 1.94 - 2.10 (m, 2 H), 2.32 (s, 3 H), 4.33 (br s, 1 H), 4.71 - 4.92 (m, 1 H), 4.93 - 5.00 (m, 1 H)	G

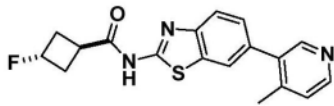
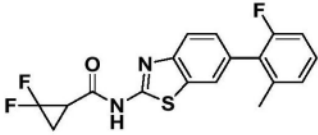
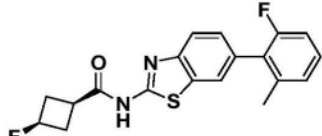
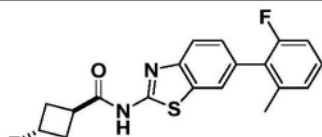
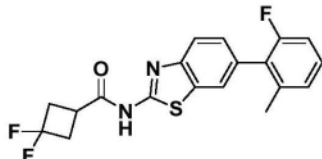
[0736]

	噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺	1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.26 - 7.28 (m, 1 H), 7.72 (d, $J=1.34$ Hz, 1 H), 7.90 (d, $J=8.07$ Hz, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 10.63 (br s, 1 H); LCMS (电喷雾) $m/z$ 372.2 (M+H) <sup>+</sup> .	
29*	 <p>(1S, 2S)-2-氟-N-(5-(6-(羟甲基)-4-甲基吡啶-3-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ = 1.31 (dq, $J=15.10, 6.46$ Hz, 1 H), 1.69 - 1.82 (m, 1 H), 2.18 - 2.26 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 4.58 (br d, $J=3.79$ Hz, 2 H), 4.91 - 5.17 (m, 1 H), 5.42 (br s, 1 H), 7.31 (d, $J=8.07$ Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 8.06 (d, $J=8.07$ Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 12.70 (br s, 1 H); LCMS (电喷雾) $m/z$ 358.3 (M+H) <sup>+</sup> .	H
30*	 <p>N-(5-(2-氟-6-甲基苯基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷羧酰胺· 三氟乙酸盐</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ = 12.71 (s, 1H), 8.04 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.33 (dt, $J=5.9, 7.9$ Hz, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 2H), 7.13 (t, $J=8.9$ Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.01 - 0.93 (m, 4H); LCMS (电喷雾) $m/z$ 327.0 (M+H) <sup>+</sup> .	A
31*	 <p>(1S, 2S)-2-氟-N-(5-(5-甲基-1H-吲哚-4-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ = 12.73 (br s, 1H), 11.06 (br s, 1H), 8.05 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 7.35 - 7.22 (m, 3H), 7.05 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.00 (br s, 1H), 5.18 - 4.89 (m, 1H), 2.28 - 2.18 (m, 4H), 1.83 - 1.70 (m, 1H), 1.31 (tdd, $J=6.3, 9.0, 12.8$ Hz, 1H); LCMS (电喷雾) $m/z$ 366.2 (M+H) <sup>+</sup> .	I
32	 <p>(1S, 2S)-N-(6-(1-乙酰基-5-甲基吲哚-4-基) 苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺·三氟乙酸盐</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ = 12.74 (s, 1H), 7.95 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J=1.7, 8.2$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.18 - 4.91 (m, 1H), 4.02 (br t, $J=8.4$ Hz, 2H), 2.85 (br s, 2H), 2.27 - 2.19 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.82 - 1.67 (m, 1H), 1.37 - 1.21 (m, 1H); LCMS (电喷雾) $m/z$	J

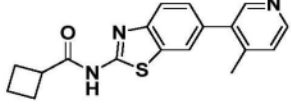
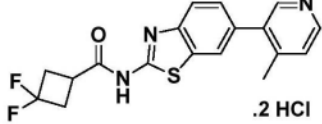
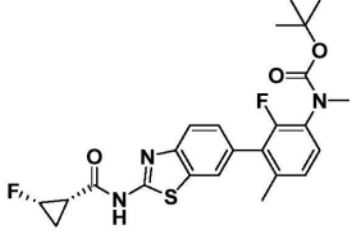
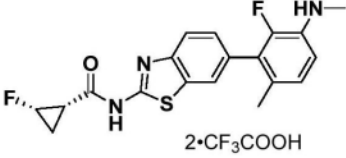
[0737]

		410.1 (M+H) <sup>+</sup> 。	
33*	 <p>(1S, 2R)-N-(5-(2-氟-6-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-(羟甲基)环丙烷-1-羧酰胺</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 7.95 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 1H), 7.17 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 2H), 3.69 (dd, J=5.6, 11.3 Hz, 1H), 3.54 - 3.45 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.60 - 1.48 (m, 1H), 1.12 - 0.98 (m, 2H); LCMS (电喷雾) m/z 357.1 (M+H) <sup>+</sup> 。	K
34	 <p>N-(6-(2-氟-6-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丁烷羧酰胺·三氟乙酸盐</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 12.26 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.79 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.20 - 7.09 (m, 2H), 3.43 (quin, J=8.3 Hz, 1H), 2.31 - 2.11 (m, 7H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.90 - 1.79 (m, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 341.1 (M+H) <sup>+</sup> 。	A
35*	 <p>N-(6-(5-氟-4-甲基吡啶-3-基)噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基)环丙烷羧酰胺</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 13.02(s, 1H), 8.59-8.56(m, 3H), 8.40(s, 1H), 2.25(s, 3H), 2.04-1.98(m, 1H), 1.02-0.99(m, 4H); LCMS (电喷雾) m/z 329.0(M+H) <sup>+</sup> 。	C
36	 <p>2,2-二氟-N-(6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 2.12 - 2.21 (m, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 3.01 (dt, J=12.99, 9.46 Hz, 1 H), 7.36 (d, J=5.01 Hz, 1 H), 7.48 (dd, J=8.31, 1.83 Hz, 1 H), 7.86 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 8.07 (d, J=1.59 Hz, 1 H), 8.42 - 8.47 (m, 2 H), 12.88 (br s, 1 H); LCMS (电喷雾) m/z 346.0 (M+H) <sup>+</sup> 。	A
37	 <p>(1s, 3s)-3-氟-N-(6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丁烷-1-</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 2.34 (s, 3 H), 2.62 - 2.75 (m, 5 H), 4.85 - 5.12 (m, 1 H), 7.24 (d, J=4.89 Hz, 1 H), 7.42 (dd, J=8.34, 1.69 Hz, 1 H), 7.78 - 7.85 (m, 2	A

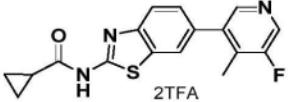
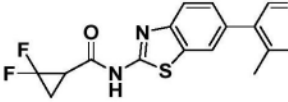
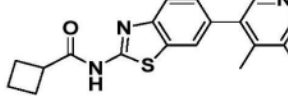
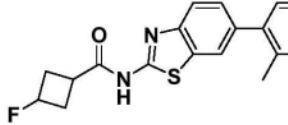
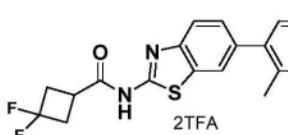
[0738]

	羧酰胺	H), 8.46 - 8.54 (m, 2 H), 9.63 (br s, 1 H); LCMS (电喷雾) m/z 342.3 (M+H)+。	
38	 <p>(1r, 3r)-3-氟-N-(6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丁烷-1-羧酰胺</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i> ) δ = 2.35 (s, 3 H), 2.47 - 2.87 (m, 4 H), 3.21 - 3.41 (m, 1 H), 5.24 - 5.49 (m, 1 H), 7.25 (d, <i>J</i> =5.02 Hz, 1 H), 7.40 - 7.48 (m, 1 H), 7.78 - 7.86 (m, 2 H), 8.47 - 8.56 (m, 2 H), 10.43 (br s, 1 H); LCMS (电喷雾) m/z 342.1 (M+H)+。	A
39	 <p>2,2-二氟-N-(6-(2-氟-6-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ = 12.91 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 2H), 7.21 - 7.08 (m, 2H), 3.01 (td, <i>J</i> =9.5, 12.8 Hz, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 5H); LCMS (电喷雾) m/z 363.0 (M+H)+。	A
40	 <p>(1s, 3s)-3-氟-N-(6-(2-氟-6-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丁烷-1-羧酰胺</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ = 12.47 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.21 - 7.09 (m, 2H), 5.19 - 4.95 (m, 1H), 2.96 - 2.85 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 2H), 2.41 - 2.35 (m, 2H), 2.14 (s, 3H); LCMS (电喷雾) m/z 359.1 (M+H)+。	A
41	 <p>(1r, 3r)-3-氟-N-(6-(2-氟-6-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丁烷-1-羧酰胺</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ = 12.46 (br s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> =1.3 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.20 - 7.09 (m, 2H), 5.37 - 5.13 (m, 1H), 3.49 - 3.39 (m, 1H), 2.66 - 2.55 (m, 2H), 2.48 - 2.39 (m, 2H), 2.14 (s, 3H); LCMS (电喷雾) m/z 359.1 (M+H)+。	A
42	 <p>3,3-二氟-N-(6-(2-氟-6-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丁烷-1-羧酰胺</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ = 12.59 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 7.21 - 7.09 (m, 2H), 3.31 (dquin, <i>J</i> =2.8, 8.4 Hz, 1H), 2.95 - 2.81 (m, 4H), 2.14 (s, 3H); LCMS (电喷雾) m/z 377.0	A

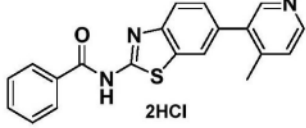

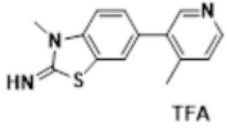
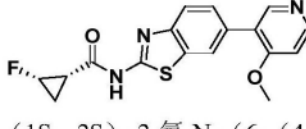
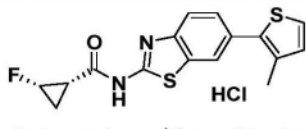
[0739]

		(M+H) <sup>+</sup> 。	
43	 <p>N-(6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丁烷羧酰胺</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, METHANOL- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ = 1.91 - 2.01 (m, 1 H), 2.05 - 2.14 (m, 1 H), 2.25 - 2.33 (m, 2 H), 2.36 (s, 3 H), 2.37 - 2.46 (m, 2 H), 3.44 (quin, <i>J</i> =8.47 Hz, 1 H), 7.37 - 7.44 (m, 2 H), 7.82 (d, <i>J</i> =8.28 Hz, 1 H), 7.88 (d, <i>J</i> =1.63 Hz, 1 H), 8.38 (t, <i>J</i> =2.51 Hz, 2 H); LCMS (电喷雾) <i>m/z</i> 324.1 (M+H) <sup>+</sup> 。	A
44	 <p>3,3-二氟-N-(6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丁烷-1-羧酰胺·2盐酸盐</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, METHANOL- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ = 2.64 (s, 3 H), 2.85 - 3.01 (m, 4 H), 3.22 - 3.29 (m, 1 H), 7.55 (dd, <i>J</i> =8.38, 1.77 Hz, 1 H), 7.93 (d, <i>J</i> =8.44 Hz, 1 H), 8.04 - 8.10 (m, 2 H), 8.72 (d, <i>J</i> =6.11 Hz, 1 H), 8.77 (s, 1 H); LCMS (电喷雾) <i>m/z</i> 360.3 (M+H) <sup>+</sup> 。	A
45 *	 <p>叔丁基(2-氟-3-(2-((1<i>S</i>, 2<i>S</i>)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺基))苯并[d]噻唑-6-基)-4-甲基苯基(甲基)氨基甲酸酯</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, METHANOL- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ= 7.98 - 7.66 (m, 2H), 7.47 - 7.03 (m, 3H), 5.20 - 4.99 (m, 1H), 3.23 - 3.09 (m, 3H), 2.25 - 2.02 (m, 4H), 1.97 - 1.77 (m, 1H), 1.60 - 1.24 (m, 10H); LCMS (电喷雾) <i>m/z</i> 474.7 (M+H) <sup>+</sup> 。	L
46	 <p>(1<i>S</i>, 2<i>S</i>)-2-氟-N-(6-(2-氟-6-甲基-3-(甲基氨基)苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺·2三氟乙酸盐</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, METHANOL- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ = 7.88 - 7.80 (m, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 1H), 7.35 (br d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 5.14 - 5.01 (m, 1H), 3.19 - 2.83 (m, 3H), 2.43 - 2.06 (m, 4H), 2.01 - 1.76 (m, 1H), 1.44 - 1.09 (m, 1H); LCMS (电喷雾) <i>m/z</i> 374.1 (M+H) <sup>+</sup> 。	L

[0740]


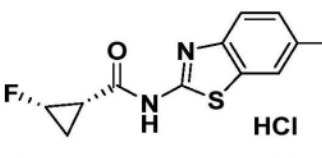
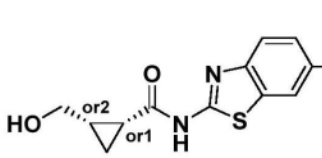
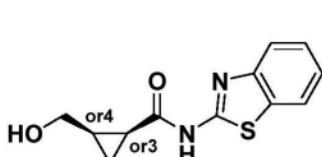
47	 <p>N-(6-(5-氟-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷羧酰胺·2三氟乙酸盐</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 12.73 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.07 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=1.8, 8.3 Hz, 1H), 2.24 (d, J=2.1 Hz, 3H), 2.02 (m, 1H), 1.00 - 0.94 (m, 4H); LCMS (电喷雾) m/z 328.1 (M+H) <sup>+</sup> 。	B
48	 <p>2,2-二氟-N-(6-(5-氟-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 10.26 (br s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.89 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.3 Hz, 1H), 2.68 - 2.52 (m, 1H), 2.38 (br dd, J=6.0, 12.3 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.96 (br s, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 364.2 (M+H) <sup>+</sup> 。	B
49	 <p>N-(6-(5-氟-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丁烷羧酰胺</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.85 (br s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.84 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.42 - 3.21 (m, 1H), 2.58 - 2.41 (m, 2H), 2.42-2.27 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.17 - 1.95 (m, 2H); LCMS (电喷雾) m/z 342.1 (M+H) <sup>+</sup> 。	B
50	 <p>3-氟-N-(6-(5-氟-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丁烷-1-羧酰胺</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 9.73 (br s, 1H), 8.49 - 8.32 (m, 2H), 7.92 - 7.75 (m, 2H), 7.42 (td, J=1.8, 8.3 Hz, 1H), 5.51 - 5.24 (m, 0.5H), 5.12 - 4.87 (m, 0.5H), 3.38 - 3.22 (m, 0.5H), 2.89 - 2.50 (m, 4.5H), 2.28 (d, J=2.1 Hz, 3H); LCMS (电喷雾) m/z 360.2 (M+H) <sup>+</sup> 。	B
51	 <p>3, 3-二氟-N-(6-(5-氟-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丁烷-1-羧酰胺·2三氟乙酸盐</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 12.63 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.11 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.50 (dd, J=1.8, 8.3 Hz, 1H), 2.99 - 2.80 (m, 4H), 2.24 (d, J=2.0 Hz, 3H); LCMS (电喷雾) m/z 378.1 (M+H) <sup>+</sup> 。	B

[0741]

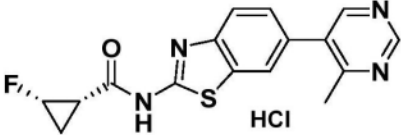
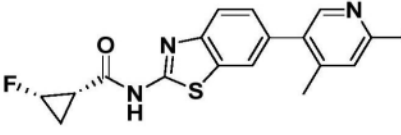
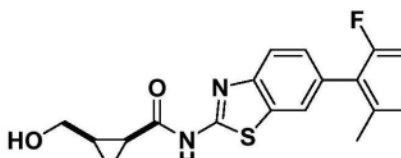
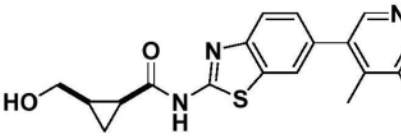
52*	 <p>N-(6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)苯酰胺·2盐酸盐</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, METHANOL- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ = 2.66 (s, 3 H), 7.56 - 7.62 (m, 3 H), 7.66 - 7.71 (m, 1 H), 7.97 (d, <i>J</i> =8.41 Hz, 1 H), 8.08 (d, <i>J</i> =5.90 Hz, 4 H), 8.73 (d, <i>J</i> =6.15 Hz, 1 H), 8.79 (s, 1 H); LCMS (电喷雾) <i>m/z</i> 346.3 (M+H) <sup>+</sup> 。	J
53*	 <p>N-甲基-6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-胺·2三氟乙酸盐</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, METHANOL- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ = 2.62 (s, 3 H), 3.19 (s, 3 H), 7.51 (dd, <i>J</i> =8.31, 1.71 Hz, 1 H), 7.66 (d, <i>J</i> =8.31 Hz, 1 H), 7.88 (d, <i>J</i> =1.47 Hz, 1 H), 8.03 (d, <i>J</i> =5.87 Hz, 1 H), 8.66 - 8.78 (m, 2 H); LCMS (电喷雾) <i>m/z</i> 256.2 (M+H) <sup>+</sup> 。	M
54*	 <p>3-甲基-6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2(3H)-亚胺·三氟乙酸盐</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, METHANOL- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ = 2.57 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 7.71 (dd, <i>J</i> =8.56, 1.71 Hz, 1 H), 7.82 (d, <i>J</i> =8.56 Hz, 1 H), 7.96 - 8.03 (m, 2 H), 8.68 - 8.76 (m, 2 H)。	M
55	 <p>(1S, 2S)-2-氟-N-(6-(4-甲氧基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i> ) δ = 1.33 - 1.44 (m, 1 H), 1.91 - 2.13 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 4.79 - 5.05 (m, 1 H), 6.96 (d, <i>J</i> =5.87 Hz, 1 H), 7.63 (dd, <i>J</i> =8.38, 1.65 Hz, 1 H), 7.87 (d, <i>J</i> =8.44 Hz, 1 H), 8.02 (d, <i>J</i> =1.47 Hz, 1 H), 8.51 - 8.55 (m, 2 H), 10.35 (br s, 1 H); LCMS (电喷雾) <i>m/z</i> 344.3 (M+H) <sup>+</sup> 。	N
56	 <p>(1S, 2S)-2-氟-N-(6-(3-甲基噻吩-2-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺·2盐酸盐</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, METHANOL- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ = 1.27 - 1.37 (m, 1 H), 1.81 - 1.94 (m, 1 H), 2.14 - 2.23 (m, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 4.98 - 5.07 (m, 1 H), 6.96 (d, <i>J</i> =5.14 Hz, 1 H), 7.30 (d, <i>J</i> =5.14 Hz, 1 H), 7.54 (dd, <i>J</i> =8.44, 1.71 Hz, 1 H), 7.79 (d, <i>J</i> =8.44 Hz, 1 H), 7.95 (d, <i>J</i> =1.59 Hz, 1 H); LCMS (电喷雾) <i>m/z</i> 333.0 (M+H) <sup>+</sup> 。	N



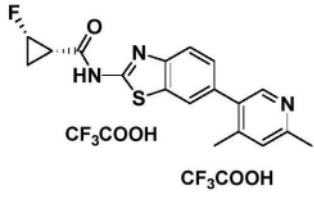
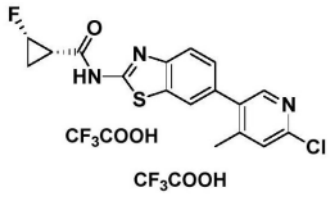
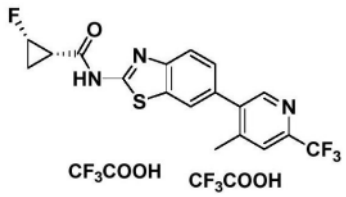
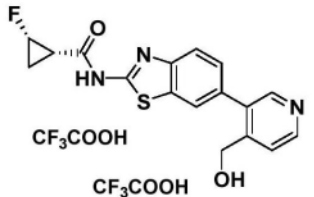
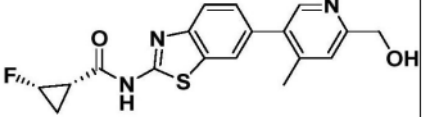
[0742]

57	 <p>CF<sub>3</sub>COOH</p> <p>3-(2-((1S, 2S)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺基)苯并[d]噻唑-6-基)-4-甲基吡啶1-氧化物·三氟乙酸盐</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 12.81 (br s, 1H), 8.29 - 8.18 (m, 2H), 8.08 (br d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 1H), 7.53 - 7.41 (m, 2H), 5.18 - 4.94 (m, 1H), 2.25 - 2.31 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.81 - 1.71 (m, 1H), 1.38 - 1.29 (m, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 344.10 (M+H)<sup>+</sup>。</p>	N
58	 <p>HCl</p> <p>(2-((1S, 2S)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺基)苯并[d]噻唑-6-基)硼酸·盐酸盐</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METHANOL-d<sub>4</sub>) δ = 1.26 - 1.39 (m, 1 H), 1.81 - 1.94 (m, 1 H), 2.19 (dtd, J=9.19, 6.87, 6.87, 4.34 Hz, 1 H), 4.87 - 5.18 (m, 1 H), 7.69 - 7.75 (m, 1 H), 7.81 (br d, J=7.82 Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H); ; LCMS (电喷雾) m/z 281.2 (M+H)<sup>+</sup>。</p>	O
59	 <p>(1R, 2S)-N-(6-(2-氟-6-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-(羟甲基)环丙烷-1-羧酰胺</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 12.60 (br s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.79 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.21 - 7.07 (m, 2H), 4.56 (br s, 1H), 3.68 (br dd, J=5.7, 11.2 Hz, 1H), 3.51 - 3.41 (m, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 4H), 1.67 - 1.55 (m, 1H), 1.14 (dt, J=4.0, 8.0 Hz, 1H), 1.05 - 0.98 (m, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 357.3 (M+H)<sup>+</sup>. [α] = (+) 79.105</p>	K
60	 <p>(1S, 2R)-N-(6-(2-氟-6-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-(羟甲基)环丙烷-1-羧酰胺</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 12.57 (br s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.79 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.20 - 7.08 (m, 2H), 4.59 (br s, 1H), 3.68 (dd, J=5.8, 11.3 Hz, 1H), 3.46 (br dd, J=8.5, 11.2 Hz, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 4H), 1.66 - 1.55 (m, 1H), 1.13 (dt, J=4.2, 8.1 Hz, 1H), 1.06 - 0.97 (m, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 357.2 (M+H)<sup>+</sup>. [α] = (-) 77.479</p>	K

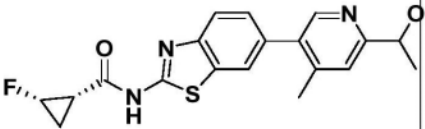
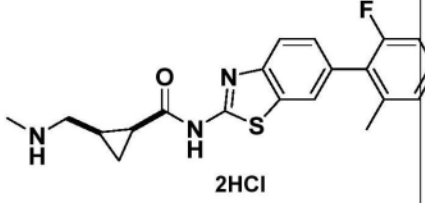
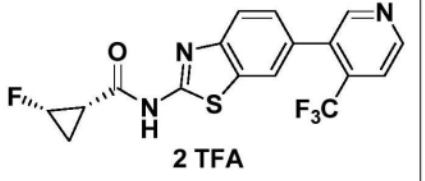
[0743]

61	 <p>(1S, 2S)-2-氟-N-(6-(4-甲基嘧啶-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺·盐酸盐</p>	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, METHANOL- $d_4$ ) $\delta$ = 1.28 - 1.39 (m, 1 H), 1.83 - 1.96 (m, 1 H), 2.16 - 2.26 (m, 1 H), 2.80 (s, 3 H), 5.00 - 5.08 (m, 1 H), 7.60 (dd, $J$ =8.38, 1.65 Hz, 1 H), 7.94 (d, $J$ =8.44 Hz, 1 H), 8.09 (d, $J$ =1.47 Hz, 1 H), 9.13 (s, 1 H), 9.43 (s, 1 H); LCMS (电喷雾) $m/z$ 329.2 (M+H) $^+$ 。	B
62	 <p>(1S, 2S)-N-(6-(6-乙酰基-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺</p>	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ = 1.26 - 1.37 (m, 1 H), 1.70 - 1.82 (m, 1 H), 2.24 (dt, $J$ =13.57, 6.79 Hz, 1 H), 2.40 (s, 3 H), 2.67 (s, 3 H), 4.93 - 5.18 (m, 1 H), 7.52 (dd, $J$ =8.38, 1.65 Hz, 1 H), 7.86 (d, $J$ =8.19 Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 8.12 (d, $J$ =1.34 Hz, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 12.79 (br s, 1 H); LCMS (电喷雾) $m/z$ 370.3 (M+H) $^+$ 。	B
63	 <p>(1S, 2R)-N-(6-(2-氟-6-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-(羟甲基)环丙烷-1-羧酰胺</p>	$^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ = 12.60 (br s, 1H), 7.89 (d, $J$ =1.2 Hz, 1H), 7.80 (d, $J$ =8.2 Hz, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 2H), 7.20 - 7.07 (m, 2H), 4.55 (br s, 1H), 3.68 (dd, $J$ =5.8, 11.3 Hz, 1H), 3.46 (br dd, $J$ =8.6, 11.1 Hz, 1H), 2.16 - 2.08 (m, 4H), 1.67 - 1.55 (m, 1H), 1.14 (dt, $J$ =4.2, 8.1 Hz, 1H), 1.06 - 0.98 (m, 1H); LCMS (电喷雾) $m/z$ 357.2 (M+H) $^+$ 。	K
64	 <p>(1S, 2R)-N-(6-(5-氟-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-(羟甲基)环丙烷-1-羧酰胺</p>	$^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ = 12.98 - 12.30 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.05 (d, $J$ =1.5 Hz, 1H), 7.82 (d, $J$ =8.3 Hz, 1H), 7.47 (dd, $J$ =1.7, 8.3 Hz, 1H), 4.87 - 4.35 (m, 1H), 3.68 (br dd, $J$ =5.8, 11.3 Hz, 1H), 3.46 (br dd, $J$ =8.7, 11.1 Hz, 1H), 2.24 (d, $J$ =1.8 Hz, 3H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 1.66 - 1.55 (m, 1H), 1.14 (dt, $J$ =4.2, 8.1 Hz, 1H), 1.06 - 0.98 (m, 1H); LCMS (电喷雾) $m/z$ 358.0 (M+H) $^+$ 。	K

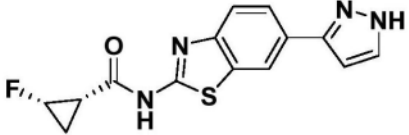
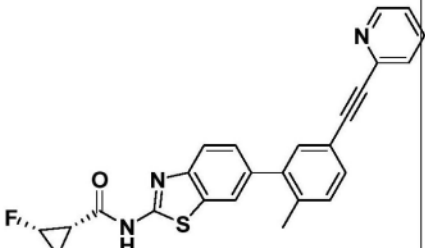
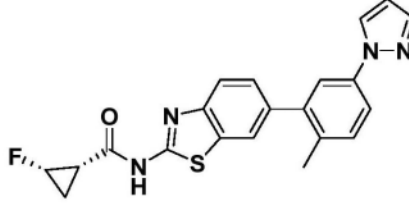
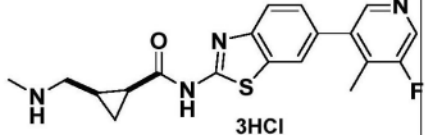
[0744]

65	 <p>(1S, 2S)-N-(6-(4,6-二甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺·2三氟乙酸盐</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 12.86 (br s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.13 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.91 - 7.87 (m, 2H), 7.54 (dd, J=1.9, 8.4 Hz, 1H), 5.17 - 4.95 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.29 - 2.23 (m, 1H), 1.82 - 1.70 (m, 1H), 1.38 - 1.29 (m, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 341.10 (M+H) <sup>+</sup> .	N
66	 <p>(1S, 2S)-N-(6-(6-氯-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺·2三氟乙酸盐</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 12.77 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.46 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 5.17 - 4.93 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.28 - 2.20 (m, 1H), 1.81 - 1.71 (m, 1H), 1.38 - 1.26 (m, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 362.00 (M+H) <sup>+</sup> .	N
67	 <p>(1S, 2S)-2-氟-N-(6-(4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺·2三氟乙酸盐</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 12.79 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.11 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.86 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=1.7, 8.3 Hz, 1H), 5.15 - 4.94 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.27 - 2.21 (m, 1H), 1.82 - 1.70 (m, 1H), 1.32 (tdd, J=6.4, 8.9, 12.8 Hz, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 396.10 (M+H) <sup>+</sup> .	N
68	 <p>(1S, 2S)-2-氟-N-(6-(4-(羟甲基)吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺·2三氟乙酸盐</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 12.86 (br s, 1H), 8.83 (br d, J=5.6 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.13 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=1.7, 8.3 Hz, 1H), 5.16 - 4.95 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 2.29 - 2.23 (m, 1H), 1.81 - 1.72 (m, 1H), 1.33 (ddd, J=2.6, 6.3, 12.8 Hz, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 344.10 (M+H) <sup>+</sup> .	H
69		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 1.32 (ddt, J=12.79, 8.97, 6.36 Hz, 1 H), 1.69 - 1.82 (m, 1 H), 2.17 - 2.27 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 4.58 (d, J=5.75 Hz, 2 H), 4.90 -	H

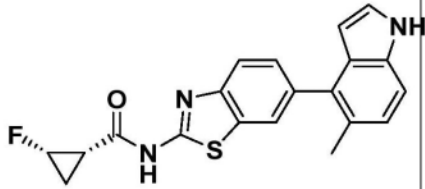
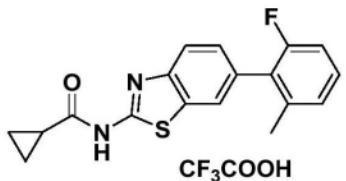
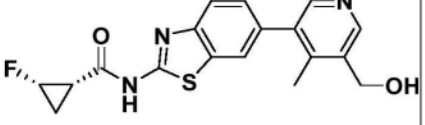
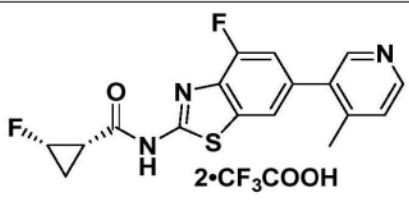
[0745]

	(1S, 2S) -2-氟-N- (6- (6- (羟甲基) -4-甲基吡啶-3-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺	5.20 (m, 1 H), 5.41 (t, $J=5.81$ Hz, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.44 (dd, $J=8.31, 1.71$ Hz, 1 H), 7.82 (d, $J=8.31$ Hz, 1 H), 8.03 (d, $J=1.47$ Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 12.75 (br s, 1 H); LCMS (电喷雾) $m/z$ 358.1 (M+H)+.	
70	 <p>(1S, 2S) -2-氟-N- (6- (6- (1- (羟甲基) -4-甲基吡啶-3-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺</p>	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ = 1.19 - 1.33 (m, 1 H), 1.40 (d, $J=6.48$ Hz, 3 H), 1.66 - 1.81 (m, 1 H), 2.12 - 2.25 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 4.74 (q, $J=6.56$ Hz, 1 H), 4.90 - 5.13 (m, 1 H), 5.37 (br s, 1 H), 7.41 (dd, $J=8.31, 1.59$ Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.77 (d, $J=8.31$ Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H); LCMS (电喷雾) $m/z$ 372.2 (M+H)+.	G
71*	 <p>N- (6- (2-氟-6-甲基苯基) 苯并[d]噻唑-2-基) -2- ( (甲基氨基) 甲基) 环丙烷-1-羧酰胺·2盐酸盐</p>	$^1\text{H}$ NMR (400MHz, METHANOL- $d_4$ ) $\delta$ = 7.74 (s, 1H), 7.87 - 7.71 (m, 1H), 7.61 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 1H), 7.30 (dt, $J=5.7, 7.9$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J=8.9$ Hz, 1H), 3.88 (br d, $J=6.5$ Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.87 (dt, $J=5.7, 8.2$ Hz, 1H), 1.71 (qd, $J=7.9, 15.3$ Hz, 1H), 1.30 - 1.06 (m, 2H); LCMS (电喷雾) $m/z$ 370.0 (M+H)+.	P
72	 <p>(1S, 2S) -2-氟-N- (6- (4- (三氟甲基) 吡啶-3-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷-1-羧酰胺·2 三氟乙酸盐</p>	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ = 1.33 (ddt, $J=12.91, 9.00, 6.34, 6.34$ Hz, 1 H), 1.70 - 1.82 (m, 1 H), 2.20 - 2.29 (m, 1 H), 4.93 - 5.19 (m, 1 H), 7.44 (br d, $J=8.31$ Hz, 1 H), 7.85 (d, $J=8.31$ Hz, 1 H), 7.88 (d, $J=5.14$ Hz, 1 H), 8.06 (d, $J=1.22$ Hz, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.90 (d, $J=5.14$ Hz, 1 H), 12.84 (s, 1 H); LCMS (电喷雾) $m/z$ 382.2 (M+H)+.	B

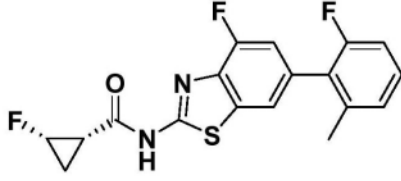
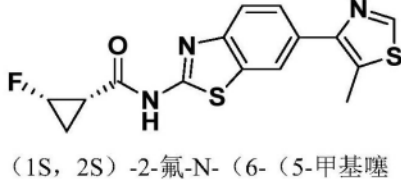
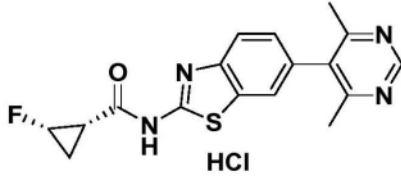
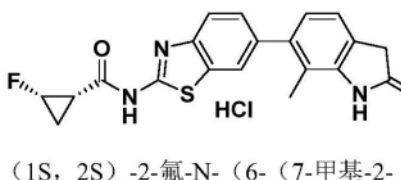
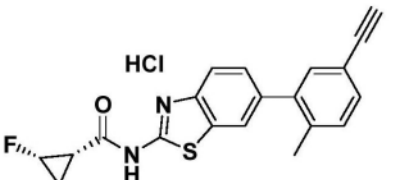
[0746]

73	 <p>(1S, 2S)-N-(6-(1H-吡唑-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ = 1.24 - 1.36 (m, 1 H), 1.68 - 1.81 (m, 1 H), 2.22 (dt, <i>J</i> =13.48, 6.77 Hz, 1 H), 4.90 - 5.16 (m, 1 H), 6.67 - 6.80 (m, 1 H), 7.72 - 7.82 (m, 2 H), 7.93 (br d, <i>J</i> =7.58 Hz, 1 H), 8.29 - 8.42 (m, 1 H), 12.59 - 12.93 (m, 2 H); LCMS (电喷雾) <i>m/z</i> 303.2 (M+H) <sup>+</sup> 。	C
74	 <p>(1S, 2S)-2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(吡啶-2-基乙炔基)苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ = 1.32 (ddt, <i>J</i> =12.76, 9.00, 6.30, 6.30 Hz, 1 H), 1.69 - 1.81 (m, 1 H), 2.18 - 2.26 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 4.93 - 5.16 (m, 1 H), 7.38 - 7.41 (m, 1 H), 7.42 - 7.44 (m, 1 H), 7.46 (dd, <i>J</i> =8.31, 1.71 Hz, 1 H), 7.49 (d, <i>J</i> =1.59 Hz, 1 H), 7.51 - 7.55 (m, 1 H), 7.64 (d, <i>J</i> =7.82 Hz, 1 H), 7.78 - 7.87 (m, 2 H), 8.04 (d, <i>J</i> =1.47 Hz, 1 H), 8.55 - 8.64 (m, 1 H), 12.75 (br s, 1 H); LCMS (电喷雾) <i>m/z</i> 428.3 (M+H) <sup>+</sup> 。	B
75	 <p>(1S, 2S)-2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(1H-吡唑-1-基)苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12.75 (s, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> =2.3 Hz, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> =1.5 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 1H), 7.79 - 7.70 (m, 3H), 7.48 (dd, <i>J</i> =1.7, 8.3 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 6.55 - 6.49 (m, 1H), 5.18 - 4.90 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.27 - 2.21 (m, 1H), 1.83 - 1.69 (m, 1H), 1.32 (tdd, <i>J</i> =6.3, 8.9, 12.9 Hz, 1H); LCMS (电喷雾) <i>m/z</i> 393.3 (M+H) <sup>+</sup> 。	N
76*	 <p>N-(6-(5-氟-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-((甲基氨基)甲基)环丙烷-1-羧酰胺·3 盐酸盐</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, METHANOL- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.97 (br s, 1H), 8.73 (br s, 1H), 8.12 - 7.91 (m, 1H), 7.84 - 7.51 (m, 2H), 4.02 - 3.79 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.61 - 2.35 (m, 3H), 1.90 - 1.87 (m, 1H), 1.76 - 1.70 (m, 1H), 1.38 - 0.98 (m, 2H); LCMS (电喷雾) <i>m/z</i> 371.2 (M+H) <sup>+</sup> 。	P

[0747]

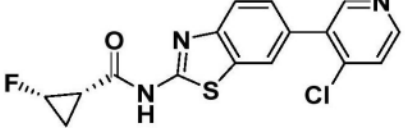
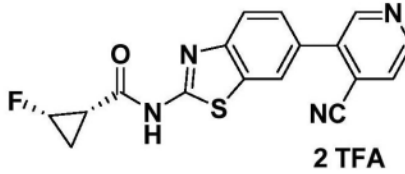
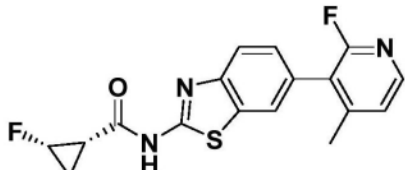
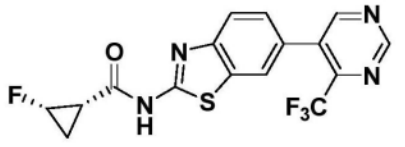
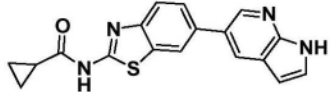
77	 <p>(1S, 2S)-2-氟-N-(6-(5-甲基-1H-吲哚-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 12.72 (br s, 1H), 11.05 (br s, 1H), 7.94 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, J=1.7, 8.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.25 (t, J=2.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.01 (br s, 1H), 5.17 - 4.92 (m, 1H), 2.28 - 2.18 (m, 4H), 1.83 - 1.67 (m, 1H), 1.37 - 1.22 (m, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 366.2 (M+H) <sup>+</sup> 。	B
78	 <p>N-(6-(2-氟-6-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷羧酰胺·三氟乙酸盐</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 12.70 (br s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.79 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 7.20 - 7.09 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.99 (br d, J=6.0 Hz, 1H), 1.01 - 0.90 (m, 4H); LCMS (电喷雾) m/z 327.2 (M+H) <sup>+</sup> 。	A
79	 <p>(1S, 2S)-2-氟-N-(6-(5-(羟甲基)-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 8.44 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.19 (br d, J=7.5 Hz, 1H), 5.25 (br s, 1H), 4.99 - 4.73 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.96 (br s, 1H), 1.71 - 1.57 (m, 1H), 1.03 (br s, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 358.3 (M+H) <sup>+</sup> 。	B
80	 <p>(1S, 2S)-2-氟-N-(4-氟-6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺·2 三氟乙酸盐</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 13.07 (s, 1H), 8.64 (br d, J=7.7 Hz, 2H), 7.95 (br d, J=1.2 Hz, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.47 (br d, J=11.5 Hz, 1H), 5.17 - 4.96 (m, 1H), 2.43 (br s, 3H), 2.23 (td, J=6.9, 13.5 Hz, 1H), 1.83 - 1.70 (m, 1H), 1.34 (qd, J=6.4, 15.1 Hz, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 346.3 (M+H) <sup>+</sup> 。	Q

[0748]

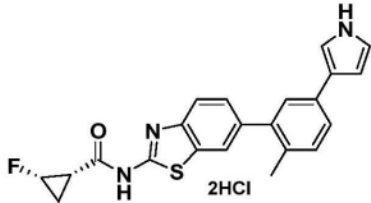
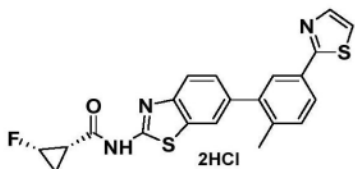
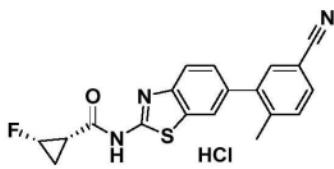
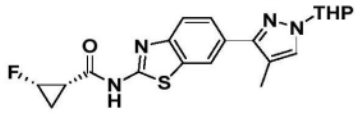
81	 <p>(1S, 2S)-2-氟-N-(4-氟-6-(2-氟-6-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 12.99 (br s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 2H), 7.13 (t, J=8.9 Hz, 1H), 5.13 - 4.88 (m, 1H), 2.16 (s, 4H), 1.80 - 1.67 (m, 1H), 1.32 - 1.19 (m, 2H); LCMS (电喷雾) m/z 363.2 (M+H) <sup>+</sup> 。	Q
82	 <p>(1S, 2S)-2-氟-N-(6-(5-甲基噻唑-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 12.73 (br s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.26 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.83 - 7.72 (m, 2H), 5.15 - 4.92 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 1.81 - 1.68 (m, 1H), 1.29 (tdd, J=6.3, 9.0, 12.7 Hz, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 343.2 (M+H) <sup>+</sup> 。	B
83	 <p>(1S, 2S)-N-(6-(4,6-二甲基嘧啶-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺·盐酸盐</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 1.26 - 1.38 (m, 1 H), 1.69 - 1.83 (m, 1 H), 2.19 - 2.29 (m, 7 H), 4.92 - 5.18 (m, 1 H), 7.36 (dd, J=8.25, 1.77 Hz, 1 H), 7.86 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 7.95 (d, J=1.47 Hz, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 12.81 (br s, 1 H); LCMS (电喷雾) m/z 343.2 (M+H) <sup>+</sup> 。	A
84	 <p>(1S, 2S)-2-氟-N-(6-(7-甲基-2-氧吲哚-6-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺·盐酸盐</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 12.71 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 7.91 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=1.7, 8.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.17 - 4.92 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.23 (td, J=6.9, 13.6 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.82 - 1.69 (m, 1H), 1.36 - 1.26 (m, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 382.2 (M+H) <sup>+</sup> 。	N
85	 <p>(1S, 2S)-N-(6-(5-乙炔基-2-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺·盐酸盐</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 1.24 - 1.36 (m, 1 H), 1.63 - 1.84 (m, 1 H), 2.19 - 2.25 (m, 1 H), 2.27 (s, 3 H), 4.14 (s, 1 H), 4.88 - 5.22 (m, 1 H), 7.31 - 7.36 (m, 2 H), 7.37 - 7.43 (m, 2 H), 7.79 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 7.98 (d, J=1.47 Hz, 1 H), 12.74 (s, 1 H); LCMS (电喷雾) m/z 351.1 (M+H) <sup>+</sup> 。	B



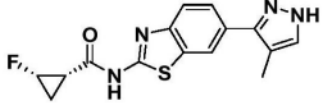
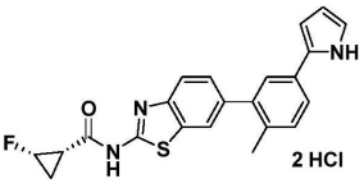
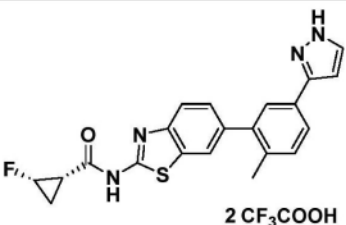
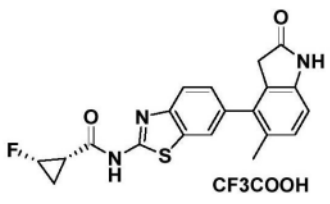
[0749]

86	 <p>(1S, 2S)-N-(6-(4-氯吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ = 1.33 (ddt, <i>J</i> =12.79, 8.97, 6.36, 6.36 Hz, 1 H), 1.70 - 1.83 (m, 1 H), 2.20 - 2.29 (m, 1 H), 4.94 - 5.18 (m, 1 H), 7.56 (dd, <i>J</i> =8.38, 1.77 Hz, 1 H), 7.70 (d, <i>J</i> =5.26 Hz, 1 H), 7.86 (d, <i>J</i> =8.31 Hz, 1 H), 8.15 (d, <i>J</i> =1.59 Hz, 1 H), 8.56 (d, <i>J</i> =5.26 Hz, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 12.81 (br s, 1 H).; LCMS (电喷雾) <i>m/z</i> 347.9 (M+H) <sup>+</sup> .	N
87	 <p>(1S, 2S)-N-(6-(4-氰基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺·2 三氟乙酸盐</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ = 1.33 (dq, <i>J</i> =15.30, 6.39 Hz, 1 H), 1.70 - 1.84 (m, 1 H), 2.25 (dt, <i>J</i> =13.48, 6.89 Hz, 1 H), 4.90 - 5.18 (m, 1 H), 7.73 (dd, <i>J</i> =8.44, 1.83 Hz, 1 H), 7.93 (d, <i>J</i> =8.31 Hz, 1 H), 8.00 (d, <i>J</i> =5.14 Hz, 1 H), 8.33 (d, <i>J</i> =1.47 Hz, 1 H), 8.83 (d, <i>J</i> =5.01 Hz, 1 H), 8.98 (s, 1 H), 12.86 (br s, 1 H); LCMS (电喷雾) <i>m/z</i> 339.1 (M+H) <sup>+</sup> .	B
88	 <p>(1S, 2S)-2-氟-N-(6-(2-氟-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ = 1.28 (br d, <i>J</i> =8.68 Hz, 1 H), 1.66 - 1.81 (m, 1 H), 2.23 (s, 4 H), 4.87 - 5.18 (m, 1 H), 7.33 - 7.43 (m, 2 H), 7.81 (br d, <i>J</i> =7.95 Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.12 (br d, <i>J</i> =4.77 Hz, 1 H), 12.69 (br s, 1 H); LCMS (电喷雾) <i>m/z</i> 346.10 (M+H) <sup>+</sup> .	N
89	 <p>(1S, 2S)-2-氟-N-(6-(4-(三氟甲基)吡啶-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ = 1.28 - 1.38 (m, 1 H), 1.70 - 1.82 (m, 1 H), 2.24 (br s, 1 H), 4.91 - 5.18 (m, 1 H), 7.50 (br d, <i>J</i> =8.07 Hz, 1 H), 7.87 (d, <i>J</i> =8.31 Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 9.14 (s, 1 H), 9.47 (s, 1 H), 12.82 (br s, 1 H); LCMS (电喷雾) <i>m/z</i> 383.2 (M+H) <sup>+</sup> .	N
90	 <p>N-(6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷羧酰胺</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ = 12.66 (s, 1H), 11.70 (s, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> =5 Hz, 1H), 8.31 (d, <i>J</i> =3 Hz, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> =4 Hz, 1H), 7.81 (t, <i>J</i> =21 Hz, 1H), 7.77 (dd, <i>J</i> =5, 4 Hz, 1H), 7.52 (t, <i>J</i> =7 Hz, 1H), 6.51 (q, <i>J</i> =5 Hz, 1H), 2.02 (m, 1H),	C

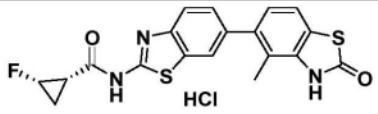
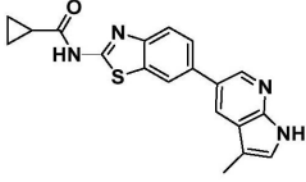
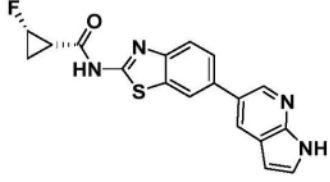
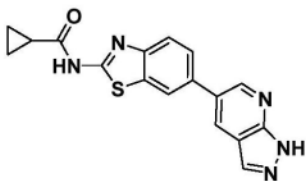
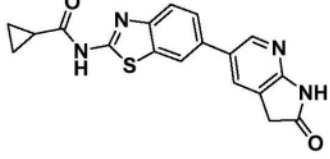
[0750]

		0.97 (m, 4H); LCMS (电喷雾) m/z 335.2 (M+H)+。	
91	 <p>(1S, 2S)-2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(1H-吡咯-3-基)苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺·2盐酸盐</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) Shift = 12.70 (s, 1H), 10.87 (br s, 1H), 7.98 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 3H), 7.27-7.18 (m, 2H), 6.77 (q, J=2.3 Hz, 1H), 6.43 (d, J=1.7 Hz, 1H), 5.17-4.91 (m, 1H), 2.27-2.23 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.83-1.67 (m, 1H), 1.31 (tdd, J=6.4, 9.0, 12.8 Hz, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 392.1 (M+H)+。</p>	R
92	 <p>(1S, 2S)-2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(噻唑-2-基)苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺·2盐酸盐</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) Shift = 12.88 (br s, 1H), 8.16 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.02 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.98 (dd, J=1.8, 7.9 Hz, 1H), 7.95-7.90 (m, 2H), 7.88 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.63-7.53 (m, 2H), 5.33 - 5.01 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.40-2.33 (m, 1H), 1.96-1.77 (m, 1H), 1.53-1.36 (m, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 410.2 (M+H)+。</p>	S
93	 <p>(1S, 2S)-N-(6-(5-氰基-2-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺·盐酸盐</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 1.32 (ddt, J=12.84, 9.02, 6.31, 6.31 Hz, 1 H), 1.69 - 1.81 (m, 1 H), 2.20 - 2.28 (m, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 4.93 - 5.17 (m, 1 H), 7.45 (dd, J=8.38, 1.77 Hz, 1 H), 7.54 (d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.71 - 7.77 (m, 2 H), 7.81 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 8.03 (d, J=1.47 Hz, 1 H), 12.79 (s, 1 H); LCMS (电喷雾) m/z 352.2 (M+H)+。</p>	N
94	 <p>(1S, 2S)-2-氟-N-(6-(4-甲基-1-(四氢-2H-吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 12.72 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.81 - 7.71 (m, 3H), 5.36 (dd, J=2.1, 10.0 Hz, 1H), 5.16 - 4.92 (m, 1H), 3.94 (br d, J=11.9 Hz, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 1H), 2.28 - 2.19 (m, 4H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 2.02 - 1.89 (m, 2H), 1.81 - 1.65 (m, 2H),</p>	T

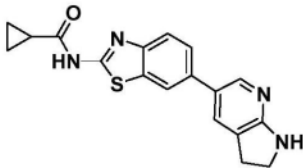
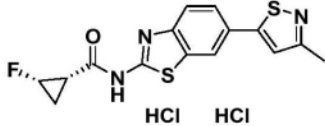
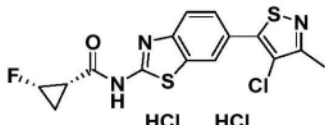
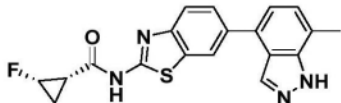
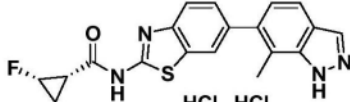
[0751]

		1.60 - 1.50 (m, 2H), 1.31 (tdd, $J=6.4$ , 8.9, 12.8 Hz, 1H); LCMS (电喷雾) $m/z$ 401.1 (M+H)+。	
95	 <p>(1S, 2S)-2-氟-N-(6-(4-甲基-1H-吡唑-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺</p>	$^1\text{H}$ NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ = 12.46 (br s, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.47 (br s, 1H), 5.12 - 4.88 (m, 1H), 2.30 - 2.19 (m, 4H), 1.85 - 1.70 (m, 1H), 1.36 - 1.22 (m, 1H); LCMS (电喷雾) $m/z$ 317.2 (M+H)+。	T
96	 <p>(1S, 2S)-2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(1H-吡咯-2-基)苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺 · 2盐酸盐</p>	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ = 1.26 - 1.38 (m, 1 H), 1.67 - 1.82 (m, 1 H), 2.20 - 2.28 (m, 4 H), 4.92 - 5.17 (m, 1 H), 6.06 - 6.12 (m, 1 H), 6.49 (br s, 1 H), 6.80 (br d, $J=1.34$ Hz, 1 H), 7.27 (d, $J=7.70$ Hz, 1 H), 7.45 (dd, $J=8.31$ , 1.71 Hz, 1 H), 7.50 - 7.56 (m, 2 H), 7.81 (d, $J=8.31$ Hz, 1 H), 8.00 (d, $J=1.34$ Hz, 1 H), 11.23 (br s, 1 H), 12.71 (s, 1 H) ); LCMS (电喷雾) $m/z$ 392.1 (M+H)+。	R
97	 <p>(1S, 2S)-2-氟-N-(6-(2-甲基-5-(1H-吡唑-3-基)苯基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺 · 2 三氟乙酸盐</p>	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ = 1.32 (ddt, $J=12.64$ , 9.00, 6.30, 6.30 Hz, 1 H), 1.68 - 1.83 (m, 1 H), 2.19 - 2.29 (m, 4 H), 4.92 - 5.18 (m, 1 H), 6.72 (d, $J=2.08$ Hz, 1 H), 7.35 (d, $J=8.68$ Hz, 1 H), 7.45 (dd, $J=8.31$ , 1.83 Hz, 1 H), 7.66 - 7.74 (m, 3 H), 7.81 (d, $J=8.31$ Hz, 1 H), 8.01 (d, $J=1.47$ Hz, 1 H), 12.72 (br s, 1 H); LCMS (电喷雾) $m/z$ 393.2 (M+H)+。	R
98	 <p>(1S, 2S)-2-氟-N-(6-(5-甲基-2-氧吲哚-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺 · 三氟乙酸盐</p>	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ = 1.31 (ddt, $J=12.78$ , 8.99, 6.30, 6.30 Hz, 1 H), 1.68 - 1.82 (m, 1 H), 2.08 (s, 3 H), 2.19 - 2.26 (m, 1 H), 3.25 (s, 2 H), 4.90 - 5.19 (m, 1 H), 6.74 (d, $J=7.82$ Hz, 1 H), 7.13 (d, $J=7.95$ Hz, 1 H), 7.35 (dd, $J=8.25$ , 1.65 Hz, 1 H), 7.79 (d, $J=8.31$ Hz, 1 H), 7.93 (d, $J=1.47$ Hz, 1 H),	N

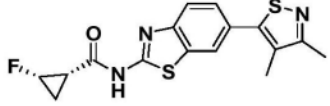
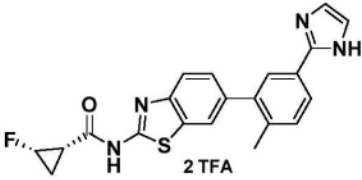
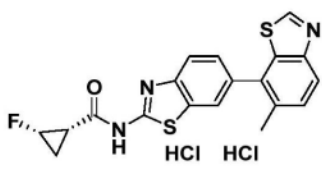
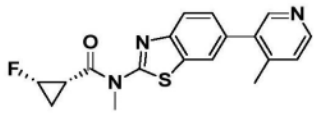
[0752]

		10.33 (s, 1 H), 12.72 (s, 1 H); LCMS (电喷雾) m/z 382.1 (M+H)+。	
99	 <p>(1S, 2S)-2-氟-N-(4-甲基-2-氧代-2,3-二氢-[5,6'-联苯并[d]噻唑]-2'-基)环丙烷-1-羧酰胺·盐酸盐</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ= 12.75 - 12.70 (m, 1H), 11.78 - 11.74 (m, 1H), 7.95 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.17 - 4.94 (m, 1H), 2.29 - 2.18 (m, 4H), 1.81 - 1.71 (m, 1H), 1.36 - 1.28 (m, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 400.1 (M+H)+。	U
100	 <p>N-(6-(3-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷羧酰胺</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 12.66(s, 1H), 11.35(s, 1H), 8.55 (d, J=4 Hz, 1H), 8.33(d, J=5 Hz, 1H), 8.22(d, J=6 Hz, 1H), 7.81(s, 2H), 7.27(s, 1H), 2.31(s, 3H), 2.05-1.99(m, 1H), 0.98-0.96(m, 4H); LCMS (电喷雾) m/z 349.1 (M+H)+。	C
101	 <p>(1S, 2S)-N-(6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ =12.72(s, 1H), 11.71(s, 1H), 8.57 (d, J=6 Hz, 1H), 8.33(d, J=4 Hz, 1H), 8.26(d, J=4 Hz, 1H), 7.84-7.77(m, 2H), 7.52(t, J=8 Hz, 1H), 6.51(q, J=6 Hz, 1H), 5.15-5.11(m, 0.5H), 4.98-4.94(m, 0.5H), 2.67-2.20(m, 1H), 1.81-1.70(m, 1H), 1.36-1.27(m, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 353.0(M+H)+。	A
102	 <p>N-(6-(1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷羧酰胺</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ =13.72(s, 1H), 8.89(d, J=4 Hz, 1H), 8.52(d, J=6 Hz, 1H), 8.37(d, J=2 Hz, 1H), 8.20(s, 1H), 7.85-7.80(m, 2H), 2.06-2.00(m, 1H), 0.99-0.96(m, 4H); LCMS (电喷雾) m/z 336.0 (M+H)+。	C
103	 <p>N-(6-(2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷羧酰胺</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 12.67(s, 1H), 11.07(s, 1H), 8.41(d, J=6 Hz, 1H), 8.25(d, J=4 Hz, 1H), 7.92(s, 1H), 7.79(d, J=21 Hz, 1H), 7.71-7.69(m, 1H), 3.62(s, 2H), 2.04-1.98(m, 1H),	C

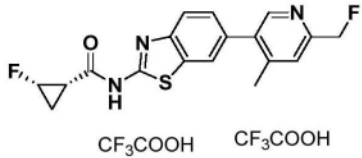
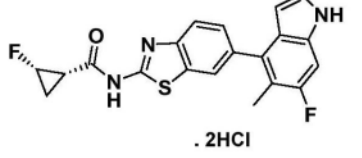
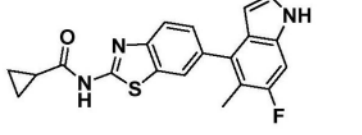
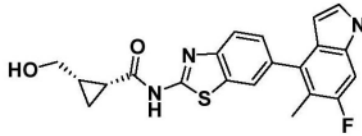
[0753]

	2,3-b)吡啶-5-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙烷羧酰胺	0.99-0.95(m, 4H); LCMS (电喷雾) m/z 351.1 (M+H)+。	
104	 <p>N-(6-(2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶-5-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙 烷羧酰胺</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 12.61(s, 1H), 8.13(d, J=4 Hz, 1H), 8.05(d, J=6 Hz, 1H), 7.72(d, J=21 Hz, 1H), 7.62-7.59(m, 2H), 6.51(s, 1H), 3.52(t, J=21 Hz, 1H), 3.03(t, J=21 Hz, 1H), 2.03-1.97(m, 1H), 0.98-0.93(m, 4H); LCMS (电喷雾) m/z 337.1 (M+H)+。	C
105	 <p>(1S, 2S)-2-氟-N-(6-(3-甲基异 噻唑-5-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙 烷-1-羧酰胺·2盐酸盐</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 12.86 (br s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.17 - 4.93 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.29 - 2.22 (m, 1H), 1.82 - 1.68 (m, 1H), 1.39 - 1.26 (m, 1H); LCMS (电喷 雾) m/z 334.0 (M+H)+。	N
106	 <p>(1S, 2S)-N-(6-(4-氯-3-甲基异 噻唑-5-基) 苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟 环丙烷-1-羧酰胺·2盐酸盐</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, METHANOL-d <sub>4</sub> ) δ = 8.24 (s, 1H), 7.87 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.73 (br d, J=8.7 Hz, 1H), 5.02 (br d, J=3.8 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.18 (br s, 1H), 1.95 - 1.81 (m, 1H), 1.30 (br d, J=6.2 Hz, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 368.1 (M+H)+。	N
107	 <p>(1S, 2S)-2-氟-N-(6-(7-甲基-1H -吡啶-4-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙 烷-1-羧酰胺</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 13.30 (br s, 1H), 12.74 (br s, 1H), 8.35 - 8.20 (m, 2H), 7.90 - 7.83 (m, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.21 (br s, 2H), 5.17 - 4.93 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.24 (br s, 1H), 1.83 - 1.69 (m, 1H), 1.31 (br s, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 367.0 (M+H)+。	V
108	 <p>(1S, 2S)-2-氟-N-(6-(7-甲基-1H -吡啶-6-基) 苯并[d]噻唑-2-基) 环丙 烷-1-羧酰胺·2盐酸盐</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, METHANOL-d <sub>4</sub> ) δ = 8.31 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.09 - 4.97 (m, 1H), 5.09 - 4.94 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.24 - 2.16 (m,	V

[0754]

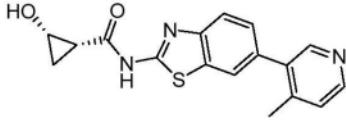
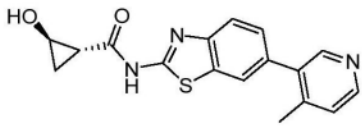
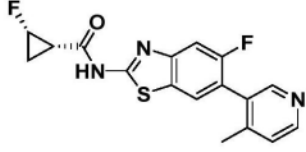
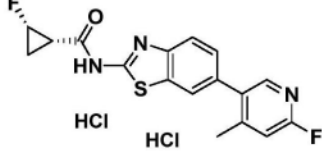
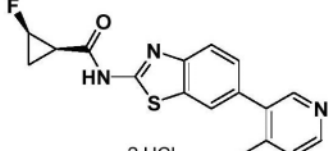
		1H), 1.95 - 1.82 (m, 1H), 1.39 - 1.27 (m, 1H) ; LCMS (电喷雾) m/z 367.1 (M+H)+。	
109	 <p>(1S, 2S)-N-(6-(3,4-二甲基异噻唑-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.81 (s, 1H), 8.16 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=1.8, 8.4 Hz, 1H), 5.18 - 4.93 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.25 (m, 4H), 1.84 - 1.68 (m, 1H), 1.39 - 1.25 (m, 1H) ; LCMS (电喷雾) m/z 348.2 (M+H)+。	N
110	 <p>(1S, 2S)-N-(6-(5-(1H-咪唑-2-基)-2-甲基苯基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-氟环丙烷-1-羧酰胺·2三氟乙酸盐</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 1.27 - 1.39 (m, 1 H), 1.69 - 1.82 (m, 1 H), 2.21 - 2.27 (m, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 4.94 - 5.18 (m, 1 H), 7.51 (dd, J=8.31, 1.71 Hz, 1 H), 7.61 (d, J=8.19 Hz, 1 H), 7.81 (s, 2 H), 7.86 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 7.90 - 7.95 (m, 1 H), 7.99 (d, J=1.71 Hz, 1 H), 8.06 (d, J=1.47 Hz, 1 H), 12.78 (s, 1 H), 14.63 (br s, 1 H) ; LCMS (电喷雾) m/z 393.3 (M+H)+。	R
111	 <p>(1S, 2S)-2-氟-N-(6'-甲基-[6, 7'-联苯并[d]噻唑]-2-基)环丙烷-1-羧酰胺·2盐酸盐</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, METHANOL-d <sub>4</sub> ) δ = 9.60 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=1.7, 8.3 Hz, 1H), 5.05 (dt, J=3.9, 6.2 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.22 (dtd, J=4.3, 6.9, 9.1 Hz, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 1H), 1.39 - 1.28 (m, 1H) ; LCMS (电喷雾) m/z 384.0 (M+H)+。	W
112*	 <p>(1S, 2S)-2-氟-N-甲基-N-(6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺</p>	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 8.44-8.41 (m, 2H), 8.04 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (dd, J <sub>12</sub> = 1.6 Hz, J <sub>13</sub> = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 7.35 Hz, 1H), 5.21 (J <sub>12</sub> = 2.9 Hz, J <sub>13</sub> = 66.27 Hz, 1H), 3.95 (s, N-CH <sub>3</sub> , 3H), 2.66-2.62 (m, 1H), 2.29 (s, Me,	X

[0755]

		3H), 1.83-1.79 (m, 1H), 1.35-1.31 (m, 1H) ; LCMS (电喷雾) m/z 342.1 (M+H)+。	
113	 <p>(1S, 2S)-2-氟-N-(6-(6-(氟甲基)-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺·2三氟乙酸盐</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 1.32 (ddt, J=12.84, 8.99, 6.33, 6.33 Hz, 1 H), 1.69 - 1.82 (m, 1 H), 2.20 - 2.28 (m, 1 H), 2.36 (s, 3 H), 4.93 - 5.17 (m, 1 H), 5.46 (s, 1 H), 5.57 (s, 1 H), 7.48 (dd, J=8.31, 1.83 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.84 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 8.07 (d, J=1.59 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 12.77 (br s, 1 H); LCMS (电喷雾) m/z 360.00 (M+H)+。</p>	Y
114	 <p>(1S, 2S)-2-氟-N-(6-(6-氟-5-甲基-1H-吲哚-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺·2盐酸1盐</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 12.75 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 7.98 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.45 - 7.40 (m, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 1H), 7.19 (d, J=10.5 Hz, 1H), 6.04 - 6.00 (m, 1H), 5.16 - 4.94 (m, 1H), 2.30 - 2.19 (m, 1H), 2.14 (d, J=2.6 Hz, 3H), 1.84 - 1.68 (m, 1H), 1.38 - 1.25 (m, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 384.10 (M+H)+。</p>	Z
115	 <p>N-(6-(6-氟-5-甲基-1H-吲哚-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷羧酰胺</p>	LCMS (电喷雾) m/z 366.43 (M+H)+。	Z
116	 <p>(1R, 2S)-N-(6-(6-氟-5-甲基-1H-吲哚-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)-2-(羟甲基)环丙烷-1-羧酰胺</p>	LCMS (电喷雾) m/z 396.45 (M+H)+。	K



[0756]

117	 <p>(1R, 2S)-2-羟基-N-(6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺</p>	LCMS (电喷雾) m/z 325.39 (M+H) <sup>+</sup> 。	
118	 <p>(1R, 2R)-2-羟基-N-(6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺</p>	LCMS (电喷雾) m/z 325.39 (M+H) <sup>+</sup> 。	
119	 <p>(1S, 2S)-2-氟-N-(5-氟-6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺</p>	LCMS (电喷雾) m/z 346.10 (M+H) <sup>+</sup> 。	Q
120	 <p>(1S, 2S)-2-氟-N-(6-(6-氟-4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺 · 2盐酸盐</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 12.87 - 12.68 (m, 1H), 8.14 - 8.10 (m, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 5.18 - 4.94 (m, 1H), 2.34 - 2.33 (m, 3H), 2.23 (br s, 1H), 1.82 - 1.70 (m, 1H), 1.37 - 1.26 (m, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 346.10 (M+H) <sup>+</sup> 。	N
121	 <p>(1R, 2R)-2-氟-N-(6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺 · 2盐酸盐</p>	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ = 8.76 (s, 1H), 8.71 (dd, J=0.7, 6.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=1.8, 8.4 Hz, 1H), 5.03 (dt, J=3.8, 6.2 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.19 (dtd, J=4.3, 6.8, 9.2 Hz, 1H), 1.95 - 1.80 (m, 1H), 1.40 - 1.27 (m, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 328.20 (M+H) <sup>+</sup> 。	A

[0757]

122	 (1S, 2R)-2-氟-N-(6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺·2盐酸盐	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, METHANOL-d <sub>4</sub> ) $\delta$ = 8.77 (s, 1H), 8.72 (d, J=6.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J=6.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=1.8, 8.4 Hz, 1H), 5.02 (ddd, J=1.6, 3.5, 6.1 Hz, 1H), 2.70 - 2.57 (m, 3H), 2.46 (dddd, J=1.5, 6.6, 10.4, 17.0 Hz, 1H), 1.65 (tddd, J=3.5, 6.9, 10.6, 17.9 Hz, 1H), 1.48 (qd, J=6.5, 13.1 Hz, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 328.20 (M+H) <sup>+</sup> .	A
123	 (1R, 2S)-2-氟-N-(6-(4-甲基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)环丙烷-1-羧酰胺·2盐酸盐	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, METHANOL-d <sub>4</sub> ) $\delta$ = 8.76 (s, 1H), 8.72 (d, J=6.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=1.8, 8.4 Hz, 1H), 5.02 (ddd, J=1.6, 3.5, 6.1 Hz, 1H), 2.72 - 2.59 (m, 3H), 2.46 (dddd, J=1.5, 6.6, 10.4, 17.0 Hz, 1H), 1.65 (tddd, J=3.4, 6.9, 10.6, 17.9 Hz, 1H), 1.48 (qd, J=6.5, 13.0 Hz, 1H); LCMS (电喷雾) m/z 328.20 (M+H) <sup>+</sup> .	A

[0758] \*表示用于比较研究的化合物。

[0759] 化合物的评价

[0760] c-abl激酶试验

[0761] ADP-Glo检测试剂盒购自Promega。氯化镁(MgCl<sub>2</sub>),牛血清白蛋白(BSA),乙二醇-双(β-氨基乙基醚)-N,N,N',N'-四乙酸(EGTA),tween-20、1,4-二硫苏糖醇(DTT)和二甲基亚砜(DMSO)购自Sigma-Aldrich。HEPES缓冲液购自Gibco。ABL1激酶和Abltide购自Signalchem。

[0762] 通过Promega的ADP-Glo™检测试剂盒检测c-abl激酶的活性。在检测过程中,将带有His标签的重组人ABL1(0.25ng/μl)与5μL化合物(0.5%DMSO),5μL阿比特利(0.01μg/μl)和5μLATP(25μM)在缓冲液(50mM HEPES,7.5;10mM MgCl<sub>2</sub>;1mM EGTA;0.05%BSA;0.01% Tween-20;2mM DTT)中一起孵育。检测的第一步是将反应混合物在96孔板中于30℃孵育30分钟。孵育后,添加25μL ADP-Glo试剂,并将反应在室温下孵育40分钟以终止反应并降解残留的ATP。然后通过每孔添加50μL检测试剂将ADP产物转化为ATP。在室温下,用酶标仪I3X读板仪温育30分钟后检测到发光。使用在GraphPad Prism7软件或SigmaPlot 13.0中实施的软件例程,根据一系列抑制百分比值计算IC<sub>50</sub>值,该抑制百分比值是在一定的抑制剂浓度范围内测定的。

[0763] 表2显示了实施例化合物的IC<sub>50</sub>值。

[0764] 表2. 针对c-abl数据的体外活性

实施例	c-abl - IC <sub>50</sub> (nM)	实施例	c-abl - IC <sub>50</sub> (nM)	实施例	c-abl - IC <sub>50</sub> (nM)
1	18.4	42	875.5	83	90.6
2	29.8	43	56.4	84	18.8
3	11.9	44	161.4	85	3.6
4	4.1	45	5311.2	86	7.4
5	9.0	46	16.8	87	50.9
6	>10,000	47	2.5	88	5.1
7	>10,000	48	7.9	89	119.9
8	2.7	49	11.6	90	1.6
9	34.6	50	24.4	91	9.9
10	22.6	51	35.7	92	9.3
11	8.3	52	5773.5	93	7.1
12	32.3	53	> 10,000	94	757.9
13	9500	54	> 10,000	95	21.1
14	1.3	55	5.9	96	10.1
15	116.0	56	7.9	97	1.2
16	ND	57	74.2	98	2.1
17	7.8	58	130.8	99	102.8
18	> 2,000	59	38.8	100	2.5
19	7.4	60	127.5	101	3.2
20	729.0	61	50.1	102	5.1

[0766]

21	>2000	62	19.9	103	20.3
22	0.6	63	58.2	104	21.0
23	4.0	64	17.0	105	11.5
24	2.3	65	21.3	106	116.1
25	>2000	66	20.3	107	14.8
26	422.6	67	454.7	108	3.8
27	>2000	68	17.8	109	13.7
28	>2000	69	25.4	110	7.7
29	>2000	70	24.6	111	3.0
30	>2000	71	> 2,000	112	> 10,000
31	>2000	72	63.5	113	21.2
32	47.2	73	57.6	114	ND
33	>2000	74	171.5	115	ND
34	364.2	75	8.3	116	ND
35	1155.7	76	1663.8	117	ND
36	11.4	77	1.6	118	ND
37	76.2	78	4.2	119	ND
38	102.7	79	20.0	120	13.3
39	27.5	80	39.3	121	12.7
40	215.0	81	141.9	122	23.7
41	339.3	82	40.4	123	ND

[0767] ND=未确定

[0768] c-KIT激酶试验

[0769] ADP-Glo检测试剂盒购自Promega。氯化镁( $MgCl_2$ ),氯化锰(II) ( $MnCl_2$ ),牛血清白蛋白(BSA)和二甲基亚砜(DMSO)购自Sigma-Aldrich。Tris-HCl缓冲液购自Biosesang。c-Kit激酶和多肽(4:1Glu,Tyr)购自Signalchem。

[0770] c-Kit激酶活性通过Promega的ADP-Glo<sup>TM</sup>试剂盒检测。在此测定中,将重组人c-Kit (100ng)与5 $\mu$ L化合物(0.5%DMSO),5 $\mu$ L多肽(4:1Glu,Tyr) (250ng/ $\mu$ l)和5 $\mu$ LATP(250 $\mu$ M)在缓冲液(40mM Tris,7.5;20mM  $MgCl_2$ ;0.1mg/ml BSA;2mM  $MnCl_2$ ;50 $\mu$ MDTT)中一起孵育。检测的第一步是将反应混合物在96孔板中于30℃孵育2小时。孵育后,添加25 $\mu$ L ADP-Glo试剂,

将反应在30℃孵育45分钟以终止反应并降解残留的ATP。然后通过每孔添加50μL检测试剂将ADP产物转化为ATP。在室温下,用酶标仪I3X读板仪温育30分钟后检测到发光。使用在GraphPad Prism 7软件或SigmaPlot 13.0中实施的软件例程,根据一系列抑制百分比值计算IC<sub>50</sub>值,该抑制百分比值是在一定的抑制剂浓度范围内测定的。

[0771] PDGFRα激酶试验

[0772] ADP-Glo检测试剂盒购自Promega。氯化镁(MgCl<sub>2</sub>),牛血清白蛋白(BSA)和二甲基亚砜(DMSO)购自Sigma-Aldrich。Tris-HCl缓冲液购自Biosesang。PDGFRα激酶和多肽(4:1Glu,Tyr)购自Signalchem。

[0773] 通过Promega的ADP-Glo<sup>TM</sup>试剂盒检测PDGFRα激酶的活性。在该试验中,将重组人PDGFRα(40ng)与5μL化合物(0.5%DMSO),5μL多肽(4:1Glu,Tyr)(0.5μg/μl)和5μLATP(125μM)在缓冲液(40mM Tris,7.5;20mM MgCl<sub>2</sub>;0.1mg/ml BSA;50μMDTT)中孵育。检测的第一步是将反应混合物在96孔板中于30℃孵育1小时。孵育后,添加25μL ADP-Glo试剂,将反应在30℃孵育45分钟以终止反应并降解残留的ATP。然后通过每孔添加50μL检测试剂将ADP产物转化为ATP。在室温下,用酶标仪I3X读板仪温育30分钟后检测到发光。使用在GraphPad Prism 7软件或SigmaPlot 13.0中实施的软件例程,根据一系列抑制百分比值计算IC<sub>50</sub>值,该抑制百分比值是在一定的抑制剂浓度范围内测定的。

[0774] 在表3中,显示为c-abl、c-Kit和PDGFRα激酶的IC<sub>50</sub>值,并且以下ND表示为未确定。

[0775] 表3. 测试激酶选择性的生化活性

实施例	c-abl	c-Kit	PDGFRα
	IC50 (nM)	IC <sub>50</sub> (nM)	IC <sub>50</sub> (nM)
1	18.4	>10,000	>3099

[0777]

2	29.8	4,022	>10,000
3	11.9	3,853	8,384
4	4.1	>10,000	1,966
5	9.0	ND	1,614
8	2.7	3,129	391
9	34.6	ND	ND
10	22.6	ND	ND
11	8.3	ND	ND
12	32.3	>10,000	>10,000
14	1.8	1,338	143
17	7.8	>10,000	1,300
22	0.6	1,018	177
24	2.3	>10,000	1,156
36	11.4	>10,000	5,760

[0778] 激酶抑制试验

[0779] 使用ThermoFisher SCIENTIFIC的SelectScreen激酶分析服务(93激酶组或485激酶组)测试化合物(实施例1、4、8和17)的激酶抑制谱。我们测试了针对多种人类激酶活性的抑制百分比。使用这些测试组,以相对于c-abl激酶或500nM的IC<sub>50</sub>的100倍的最终浓度筛选化合物。在ThermoFisher SCIENTIFIC上公开了每种激酶的测试方法。

[0780] 该激酶筛选测定法是竞争结合测定法,其描述了化合物的选择性。这些化合物显示出c-abl激酶抑制率超过80%,但PI3K,c-kit和PDGFR激酶活性低于20%。

[0781] 对于AAK1、ACVR1 (ALK2)、ACVR1B (ALK4)、ACVR2A、ADCK3、ADRBK1 (GRK2)、ADRBK2 (GRK3)、AKT1 (PKB $\alpha$ )、AKT2 (PKB $\beta$ )、AKT3 (PKB $\gamma$ )、ALK、ALK C1156Y、ALK F1174L、ALK L1196M、ALK R1275Q、ALK T1151\_L1152insT、AMPK (A1/B1/G2)、AMPK (A1/B1/G3)、AMPK (A1/B2/G1)、AMPK (A1/B2/G2)、AMPK (A1/B2/G3)、AMPK (A2/B1/G2)、AMPK (A2/B1/G3)、AMPK (A2/B2/G1)、AMPK (A2/B2/G2)、AMPK (A2/B2/G3)、AMPK A1/B1/G1、AMPK A2/B1/G1、AURKA (Aurora A)、AURKB (Aurora B)、AURKC (Aurora C)、AXL、AXL R499C、BLK、BMPR1A (ALK3)、BMPR1B (ALK6)、BMPR2、BMX、BRAF (lantha)、BRAF (Z-LYTE)、BRAF V599E (lantha)、BRAF V599E (Z-LYTE)、BRSK1 (SAD1)、BRSK2、BTK、CAMK1 (CaMK1)、CAMK1D (CaMKI $\delta$ )、CAMK1G (CAMKI $\gamma$ )、CAMK2A (CaMKII $\alpha$ )、CAMK2B (CaMKII $\beta$ )、CAMK2D (CaMKII $\delta$ )、CAMK2G (CaMKII $\gamma$ )、CAMKK1 (CAMKKA)、CAMKK2 (CAMKK $\beta$ )、CASK、CDC42 BPA (MRCKA)、CDC42 BPB (MRCKB)、CDC42 BPG (MRCKG)、CDC7/DBF4、CDK1/细胞周期蛋白B、CDK11 (无效)、CDK11/细胞周期蛋白C、CDK13/细胞周期蛋白K、CDK14 (PFTK1)/细胞周期蛋白Y、CDK16 (PCTK1)/细胞周期蛋白Y、CDK17/细胞

周期蛋白Y、CDK18/细胞周期蛋白Y、CDK2/细胞周期蛋白A、CDK2/细胞周期蛋白A1、CDK2/细胞周期蛋白E1、CDK2/细胞周期蛋白O、CDK3/细胞周期蛋白E1、CDK4/细胞周期蛋白D1、CDK4/细胞周期蛋白D3、CDK5(无效)、CDK5/p25、CDK5/p35、CDK6/细胞周期蛋白D1、CDK7/细胞周期蛋白H/MNAT1、CDK8/细胞周期蛋白C、CDK9(未激活)、CDK9/细胞周期蛋白K、CDK9/细胞周期蛋白T1、CDKL5、CHEK1 (CHK1)、CHEK2 (CHK2)、CHUK (IKK $\alpha$ )、CLK1、CLK2、CLK4、CSK、CSNK1A1 (CK1 $\alpha$ 1)、CSNK1A1L、CSNK1D (CK1 $\delta$ )、CSNK1E (CK1 $\epsilon$ ) R178C、CSNK1G1 (CK1  $\gamma$  1)、CSNK1G2 (CK1  $\gamma$  2)、CSNK1G3 (CK1  $\gamma$  3)、CSNK2A1 (CK2 $\alpha$ 1)、CSNK2A2 (CK2 $\alpha$ 2)、DAPK1、DAPK2、DAPK3 (ZIPK)、DCAMKL1 (DCLK1)、DCAMKL2 (DCK2)、DDR1、DDR2、DDR2 T654M、DMPK、DYRK1A、DYRK1B、DYRK2、DYRK3、DYRK4、EEF2K、EGFR (ErbB1)、EGFR (ErbB1) C797S、EGFR (ErbB1) d746-750、EGFR (ErbB1) d747-749 A750P、EGFR (ErbB1) G719C、EGFR (ErbB1) G719S、EGFR (ErbB1) L858R、EGFR (ErbB1) L861Q、EGFR (ErbB1) T790M、EGFR (ErbB1) T790M C797S L858R、EGFR (ErbB1) T790M L858R、EIF2AK2 (PKR)、EPHA1、EPHA6、EPHA7、EPHB1、EPHB3、EPHB4、ERBB2 (HER2)、ERBB4 (HER4)、ERN1、ERN2、FER、FES (FPS)、FGFR1、FGFR1 V561M、FGFR2、FGFR2 N549H、FGFR3、FGFR3 G697C、FGFR3 K650E、FGFR3 K650M、FGFR3 V555M、FGFR4、FLT1 (VEGFR1)、FLT3、FLT3 D835Y、FLT3 ITD、FLT4 (VEGFR3)、FRAP1 (mTOR)、FRK (PTK5)、FYN A、GAK、GRK1、GRK4、GRK5、GRK6、GRK7、GSG2 (Haspin)、GSK3A (GSK3 $\alpha$ )、GSK3B (GSK3 $\beta$ )、HCK、HIPK1 (Myak)、HIPK2、HIPK3 (YAK1)、HIPK4、HUNK、ICK、IGF1R、IKBKB (IKK $\beta$ )、IKBKE (IKK $\epsilon$ )、INSR、INSRR (IRR)、IRAK4、ITK、JAK1、JAK2、JAK2 JH1 JH2、JAK2 JH1 JH2 V617F、JAK3、KDR (VEGFR2)、KDR (VEGFR2)、KIT、KIT A829P、KIT D816H、KIT D816V、KIT D820E、KIT N822K、KIT T670E、KIT T670I、KIT V559D、KIT V559D T670I、KIT V559D V654A、KIT V560G、KIT V654A、KIT Y823D、KSR2、LATS1、LATS2、LIMK1、LIMK2、LRRK2 I2020T、LRRK2 R1441C、LTK (TYK1)、MAP2K1 (MEK1) (lantha)、MAP2K1 (MEK1) (Z-LYTE)、MAP2K1 (MEK1) S218D S222D、MAP2K2 (MEK2) (lantha)、MAP2K2 (MEK2) (Z-LYTE)、MAP2K4 (MEK4)、MAP2K5 (MEK5)、MAP2K6 (MKK6) (lantha)、MAP2K6 (MKK6) (Z-LYTE)、MAP2K6 (MKK6) S207E T211E、MAP3K10 (MLK2)、MAP3K11 (MLK3)、MAP3K14 (NIK)、MAP3K19 (YSK4)、MAP3K2 (MEKK2)、MAP3K3 (MEKK3)、MAP3K5 (ASK1)、MAP3K7/MAP3K7IP1 (TAK1-TAB1)、MAP3K8 (COT)、MAP3K9 (MLK1)、MAP4K2 (GCK)、MAP4K3 (GLK)、MAP4K5 (KHS1)、MAPK1 (ERK2) MAPK10 (JNK3) (lantha)、MAPK10 (JNK3) (Z-LYTE)、MAPK11 (p38 $\beta$ )、MAPK12 (p38  $\gamma$ )、MAPK13 (p38 $\delta$ )、MAPK14 (p38 $\alpha$ )、MAPK14 (p38 $\alpha$ ) Direct、MAPK15 (ERK7)、MAPK3 (ERK1)、MAPK7 (ERK5)、MAPK8 (JNK1) (lantha)、MAPK8 (JNK1) (Z-LYTE)、MAPK9 (JNK2) (lantha)、MAPK9 (JNK2) (Z-LYTE)、MAPKAPK2、MAPKAPK3、MAPKAPK5 (PRAK)、MARK1 (MARK)、MARK2、MARK3、MARK4、MASTL、MATK (HYL)、MELK、MERTK (cMER)、MERTK (cMER) A708S、MET (cMet)、MET (cMET) Y1235D、MET M1250T、MKNK1 (MNK1)、MKNK2 (MNK2)、MLK4、MST1R (RON)、MST4、MUSK、MYLK (MLCK)、MYLK4、MYO3A (MYO3 $\alpha$ )、NEK1、NEK2、NEK4、NEK6、NEK7、NEK8、NEK9、NIM1K、NLK、NUAK1 (ARK5)、NUAK2、PAK1、PAK2 (PAK65)、PAK3、PAK4、PAK6、PAK7 (KIAA1264)、PASK、PDGFRA (PDGFR  $\alpha$ )、PDGFRA D842V、PDGFRA T674I、PDGFRB (PDGFR $\beta$ )、PDK1、PDK1 Direct、PHKG1、PHKG2、PI4K2A (PI4K2 $\alpha$ )、PI4K2B (PI4K2 $\beta$ )、PI4KA (PI4K $\alpha$ )、PI4KB (PI4K $\beta$ )、PIM1、PIM2、PIM3、PIP4K2A、PIP5K1A、PIP5K1B、PIP5K1C、PKMYT1、PKN1 (PRK1)、PKN2 (PRK2)、PLK1、PLK2、PLK3、PLK4、PRKACA (PKA)、PRKACB (PRKAC $\beta$ )、PRKACG (PRKAC  $\gamma$ )、PRRKA (PKC $\alpha$ )、PRKCB1 (PKC $\beta$ I)、PRKCB2 (PKC $\beta$ II)、PRKCD (PKC $\delta$ )、PRKCE (PKC $\epsilon$ )、PRKCG (PKC  $\gamma$ )、PRKCH (PKC $\eta$ )、PRKCI (PKC $\iota$ )、



PRKCN (PKD3)、PRKCQ (PKCθ)、PRKCZ (PKCζ)、PRKD2 (PKD2)、PRKG1、PRKG2 (PKG2)、PRKX、PTK2 (FAK)、PTK2B (FAK2)、PTK6 (Brk)、RAF1 (cRAF) Y340D Y341D (lantha)、RAF1 (cRAF) Y340D Y341D (Z-LYTE)、RET、RET A883F、RET G691S、RET M918T、RET S891A、RET V804E、RET V804L、RET V804M、RET Y791F、ROCK1、ROCK2、ROS1、RPS6KA1 (RSK1)、RPS6KA2 (RSK3)、RPS6KA3 (RSK2)、RPS6KA4 (MSK2)、RPS6KA5 (MSK1)、RPS6KA6 (RSK4)、RPS6KB1 (p70S6K)、RPS6KB2 (p70S6Kb)、SBK1、SGK (SGK1)、SGK2、SGKL (SGK3)、SIK1、SIK3、SLK、SNF1LK2、SPHK1、SPHK2、SRMS (Srm)、SRPK1、SRPK2、STK16 (PKL12)、STK17A (DRAK1)、STK17B (DRAK2)、STK22B (TSSK2)、STK22D (TSSK1)、STK23 (MSSK1)、STK24 (MST3)、STK25 (YSK1)、STK3 (MST2)、STK32B (YANK2)、STK32C (YANK3)、STK33、STK38 (NDR)、STK38L (NDR2)、STK39 (STLK3)、STK4 (MST1)、TAOK1、TAOK3 (JIK)、TBK1、TEC、TEK (TIE2) R849W、TEK (TIE2) Y1108F、TEK (TIE2) Y897S、TESK1、TESK2、TGFB1 (ALK5)、TGFB2、TLK1、TLK2、TNK1、TNK2 (ACK)、TTK、TXK、TYK2、TYR03 (RSE)、ULK1、ULK2、ULK3、VRK2、WEE1、WNK1、WNK2、WNK3、ZAK、ZAP70,化合物的抑制百分比小于40%。

[0782] 小鼠的口服剂量药代动力学研究

[0783] 在小鼠中评估了实施例1、4、5、6、8和尼洛替尼的口服剂量药代动力学参数。

[0784] 雄性ICR小鼠在开始药代动力学实验前禁食15小时,并以5mg/kg的剂量单次口服溶于20%二甲亚砜(DMSO)/1%Tween-20/79%NS溶液中的化合物。为了观察化合物的药代动力学,肝素钠毛细管给药后,在特定时间点(5、15、30和60分钟,1.5、2、3、4、6、8、10和24小时,每个时间点n=3),从眶后丛收集每只小鼠的血液。通过以10,000rpm离心5分钟分离血浆样品,并在-80℃下保存直至分析。为了观察化合物的暴露,在用5mg/kg的化合物处理后的30和60分钟,2、4和24小时(每个时间点n=1)收集小鼠大脑,并收集匹配的血浆样品,然后保存在-80℃下进行分析。将新鲜融化的脑样品称重并在3体积的PBS中匀浆。

[0785] 用乙腈处理血浆和均质化的脑以沉淀蛋白质。摇动并离心后,将上清液用蒸馏水稀释3倍,并使用ExionLC™超高效液相色谱仪(SCIEX,美国)与SCIEX6500<sup>+</sup>三重四极杆质谱仪(SCIEX,美国)(LC-MS/MS)进行分析。将每个样品注入CORTECS<sup>R</sup> C18+2.1mm×50mm内径,2.7μm色谱柱(美国,水)10微升,并使用流动相通过梯度条件分离(A:0.1%甲酸的水溶液,B:0.1%甲酸在ACN中溶液),流速为0.3mL/min。使用Analyst软件(美国SIEX)确定峰积分和峰面积,使用PheonixWinNonlin<sup>®</sup>软件8.0版(美国Pharsight Corp.)进行平均浓度的非房室药代动力学分析。

[0786] 表4显示了在以5mg/kg的剂量口服给药后的血浆AUC<sub>INF</sub> (min\*ng/mL)和脑/血浆浓度比(BP比)。所有实施例均显示出比尼洛替尼更好的脑暴露。

[0787] 表4.实施例1、4、5、6、8和尼洛替尼的药代动力学参数。

实施例	基质	途径	剂量 (mg/kg)	AUC <sub>INF</sub> (min×ng/mL)	BP ratio <sup>a</sup>
[0788]	1 血浆	PO	5	61506.8	-
	1 大脑	PO	5	152143.0	2.03
	4 血浆	PO	5	682041.7	-
	4 大脑	PO	5	248386.8	0.41
	5 血浆	PO	5	509093.6	-
	5 大脑	PO	5	118802.8	0.16
	6 血浆	PO	5	291672.8	-
	6 大脑	PO	5	236835.9	0.50
	8 血浆	PO	5	871230.0	-
	8 大脑	PO	5	1202940.1	0.94
	尼洛替尼 血浆	PO	5	631652.5	-
	尼洛替尼 大脑	PO	5	11778.6	0.01

[0789] <sup>a</sup>BP 比例是根据大脑和匹配血浆的AUC<sub>INF</sub>值计算的。

[0790] 体外功效的验证

[0791] c-abl在帕金森氏病中是活跃的,并且最近的研究表明,通过以时间依赖性方式治疗α-突触核蛋白预形成的原纤维(PFF)来激活c-abl,并且用c-abl抑制剂尼洛替尼治疗,神经元中的α-突触核蛋白PFF显著降低(Zui-Hua Zhou et al.Neurol Sci.2016)

[0792] 然而,已知尼洛替尼会引起心血管不良事件,例如QTc延长和心律不齐,这些可能导致猝死。这些不良事件(黑匣子警告)可能是由于其hERG活性所致。尼洛替尼、帕纳替尼和达沙替尼的hERG IC<sub>50</sub>分别为0.13、2.33和14.3μM。此外,尼洛替尼既不显示c-abl激酶选择性,也不显示高BBB渗透性。这可能意味着尼洛替尼不适合用于慢性神经退行性疾病。

[0793] 实施例4和8显示出很少的hERG活性(在10μM下分别抑制23.87%和12.61%),这表明该化合物不太可能引起心血管不良事件。实施例4减少了α-突触核蛋白PFF诱导的病理聚集(路易氏体样病理),并且实施例4和8也以剂量依赖性方式抑制了PFF诱导的神经元毒性(剂量:0.5、1、5、10、100nM)。

[0794] 实施例4和8与尼洛替尼相比,在小鼠中具有良好的PK曲线并且具有更好的脑暴露。

[0795] 表5. 尼洛替尼与实施例4和8的比较

药物	剂量 (mg/kg)	途径	T <sub>max</sub> (min)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>INF</sub> (min*ng/mL)	大脑/血浆比 (AUC) Total/Free
尼洛替尼	5	PO	60	4409.1	631652.5	0.01/0.002
实施例 4	5	PO	30	3585.9	682041.7	0.42/0.27
实施例 8	5	PO	60	4165.6	1514891.9	0.71/0.21

[0797] 在AD和PD模型中体内功效的验证

[0798] 在A $\beta$ <sub>25-35</sub>诱导的阿尔茨海默氏病(AD)和 $\alpha$ -突触核蛋白预形成的原纤维(PFF)诱导的帕金森氏病(PD)小鼠模型中估计实施例4和8的药理活性。

[0799] 在PD模型中的体内功效

[0800] 在 $\alpha$ -突触核蛋白PFF诱导的PD模型中,ser129处的 $\alpha$ -突触核蛋白的磷酸化增加,并且通过口服施用实施例4(3和10mg/kg,q.d.)分别统计学降低约50%和80%。但是,尼洛替尼(3和10mg/kg,q.d.)在统计学上对 $\alpha$ -突触核蛋白的磷酸化无效。这意味着实施例4是改善路易体发病机理的有效候选物。

[0801] 在 $\alpha$ -突触核蛋白PFF诱导的PD小鼠中,每天一次口服实施例4(0.3、1、3和10mg/kg)和尼洛替尼(3、10和30mg/kg),持续5个月,然后进行爬杆实验以评估 $\alpha$ -突触核蛋白PFF诱导的PD小鼠的运动障碍。通过实施例4以剂量依赖性方式的治疗,由 $\alpha$ -突触核蛋白PFF注射引起的增加了的爬下杆时间(sec)恢复了。0.3mg/kg的实施例4导致爬下杆时间缩短了50%,并且10mg/kg的剂量完全恢复了。但是,尼洛替尼在10mg/kg剂量下仅表现出轻微的改善。

[0802] 这表明该化合物以剂量依赖性方式使小鼠从 $\alpha$ -突触核蛋白PFF诱导的运动功能障碍中恢复行为,并且该化合物是神经退行性疾病的疾病改良剂,这些神经退行性疾病包括帕金森氏病和路易体潜在的痴呆。

[0803] AD模型中的体内功效

[0804] 实施例4(1、3和10mg/kg),实施例8(1和3mg/kg)和尼洛替尼(3mg/kg)每天口服一次给予A $\beta$ <sub>25-35</sub>诱导的AD小鼠,持续10天后,测试Y型迷宫自发性选择能力,空间工作记忆指数并进行逐步被动回避(STPA)测试。使用Y-迷宫测试作为行为测试来评估记忆功能和啮齿动物探索新环境的意愿。

[0805] 通过对自发交替的评估,ICV注射寡聚A $\beta$ <sub>25-35</sub>肽在评估短期记忆的Y-迷宫测试中触发了神经毒性作用和行为缺陷,而通过运动测量未观察到运动症状的任何改变。

[0806] ICV注射寡聚A $\beta$ <sub>25-35</sub>肽后10天,将海马切出,并且在海马匀浆中定量脂质过氧化水平。寡聚A $\beta$ <sub>25-35</sub>肽的ICV注射诱导脂质过氧化,其为氧化应激的标志物。每天一次口服3mg/kg和10mg/kg的实施例4的剂量完全抑制脂质过氧化,这意味着氧化应激的降低(图7)。

[0807] 氧化应激被认为是A $\beta$ <sub>25-35</sub>肽通过线粒体功能障碍诱导的神经元毒性的主要机制(参见:Meunier等人,Eur J.Pharm 2012),其被实施例4成功抑制。

[0808] 这表明实施例4以剂量反应的方式非常显著且完全缓解了选择行为和背景长期记忆的缺陷,而尼洛替尼部分缓解了空间工作记忆的缺陷或对背景长期记忆的缺陷没有显著影响。

[0809] 结果显示在图1至7中。结果表明所述化合物具有高的神经保护活性和低的心血管事件,因此可用于治疗或抑制神经退行性疾病,例如帕金森氏病、阿尔茨海默氏病和/或ALS。

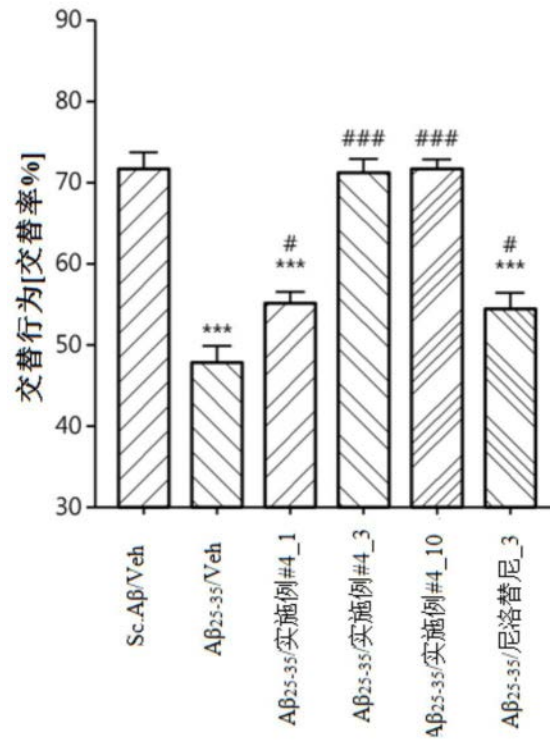


图1

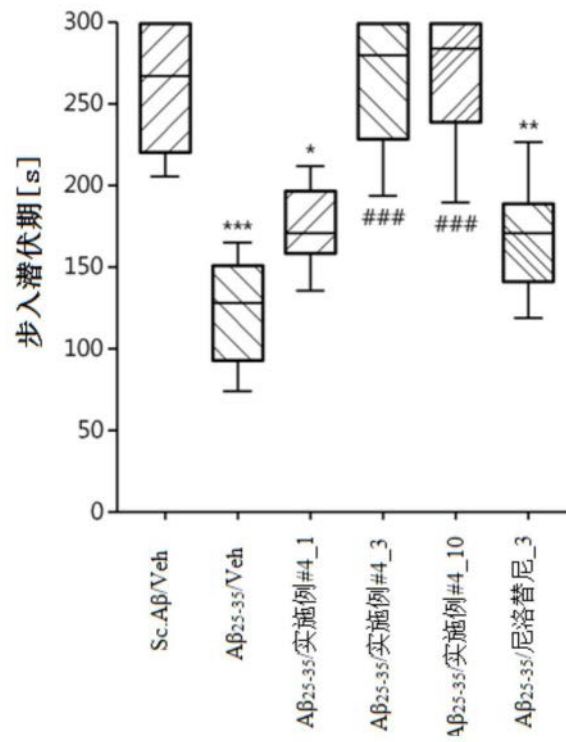


图2

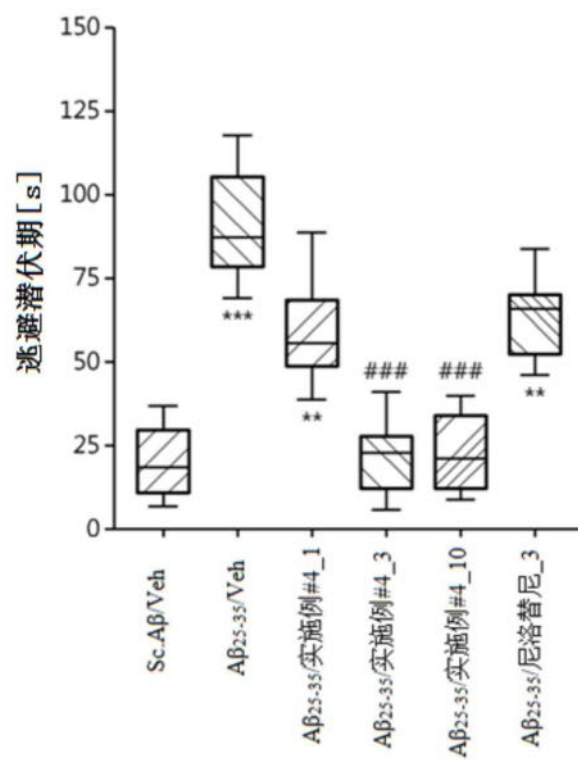


图3

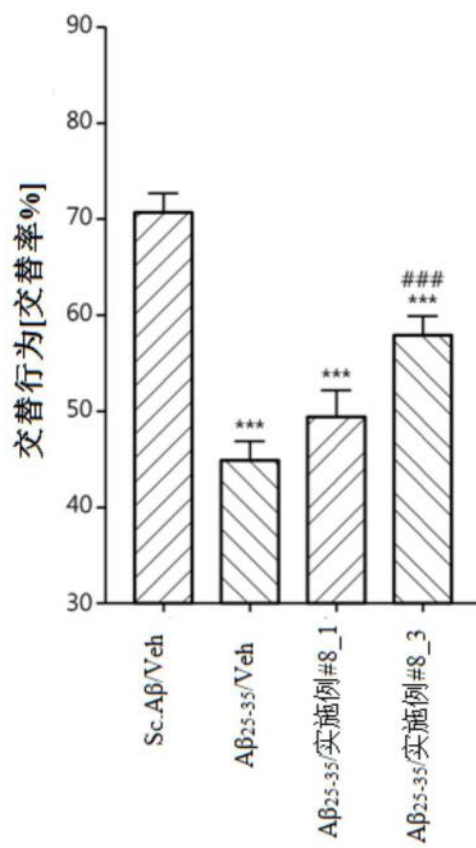


图4

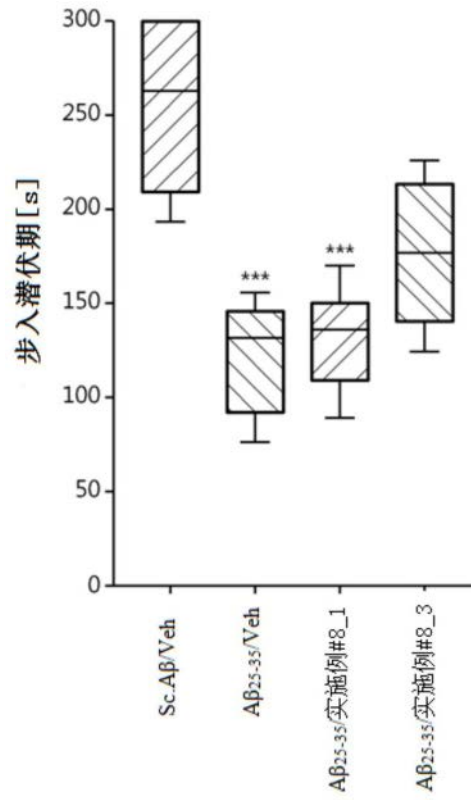


图5

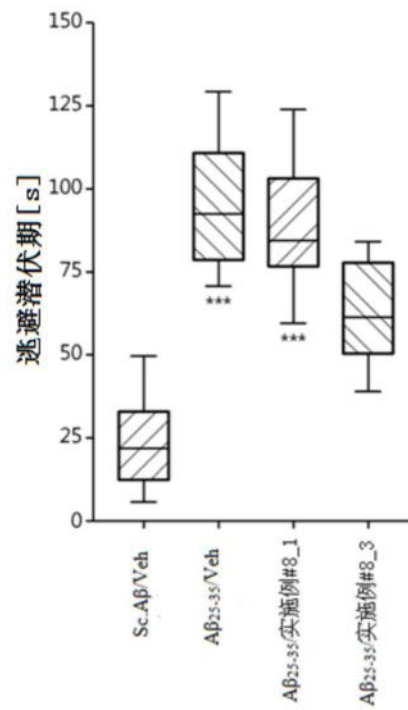


图6



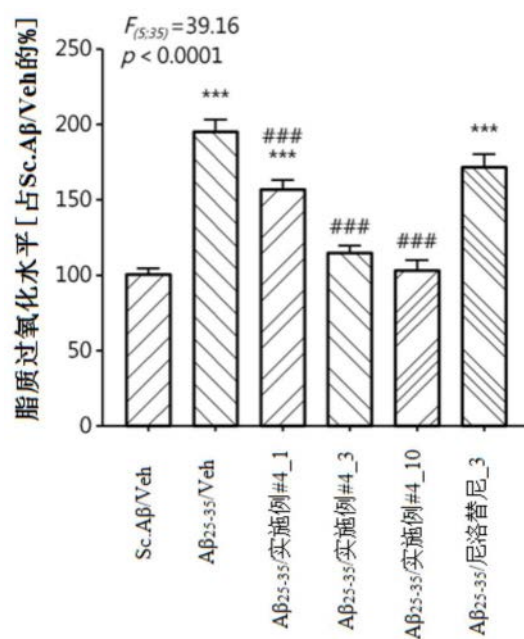


图7