(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 120093741 A
(43)申请公布日 2025.06.06

(21)申请号 202510268418.9

(22)申请日 2021.04.20

(30)优先权数据
20171280.9 2020.04.24 EP

(62)分案原申请数据
202180043311.4 2021.04.20

(71)申请人 拜耳公司
地址 德国勒沃库森

(72)发明人 N·施梅斯 U·勒恩
D·基尔霍夫 K·皮特森
T·T·U·阮 M·格雷斯
N·沃尔贝克 U·伯默 B·贝德
D·斯托凯特 D·科泽蒙德
R·奥夫林加 C·林克
K·诺瓦克-雷皮尔
U·罗森特雷特

(74)专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285
专利代理师 淳于媛 张广育

(51)Int.Cl.
A61K 31/426(2006.01)
A61K 31/4439(2006.01)
A61K 31/695(2006.01)
A61P 37/02(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 31/12(2006.01)
A61P 11/06(2006.01)
A61P 27/02(2006.01)
A61P 5/50(2006.01)
A61P 3/10(2006.01)

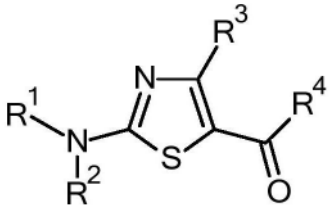
权利要求书3页 说明书547页
序列表（电子公布） 附图3页

(54)发明名称

作为DGKZETA抑制剂用于免疫活化的取代的氨基噻唑

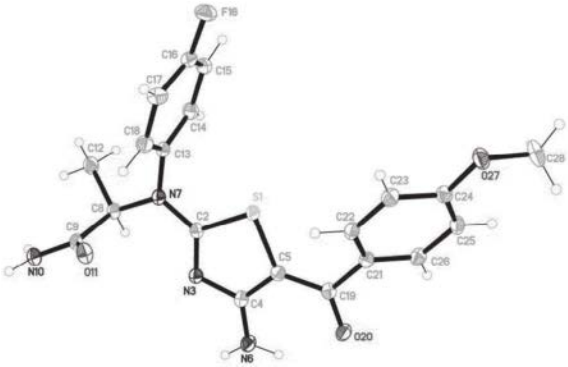
(57)摘要

本发明涉及通式(I)的氨基噻唑化合物,制备所述化合物的方法,可用于制备所述化合物的中间体化合物,包含所述化合物的药物组合物和结合物,以及所述化合物作为单一药剂或与其他活性成分结合用于制备用于治疗和/或预防疾病的药物组合物的用途,所述疾病特别是二酰基甘油激酶ζ(DGKζ)调节的病症:



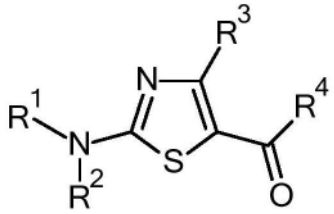
(I),

其中R^1、R^2、R^3和R^4如本文所定义。



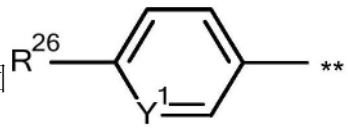
CN 120093741 A

1.通式(I)的化合物,或其盐,或它们的混合物在制备用于治疗或预防疾病的药物中的用途:

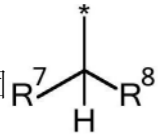


(I),

其中:

R^1代表基团,

其中"**"表示与R^1连接的氮原子的连接点;

R^2代表基团,

其中"*"表示与R^2连接的氮原子的连接点;

R^3代表-NH_2基团;

R^4代表苯基,其任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自以下的基团:C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基和-OR^9;

R^7代表甲基;

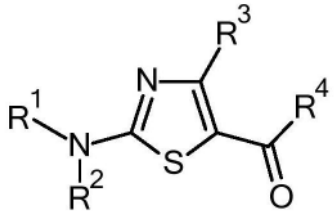
R^8代表-C(=O)-NH_2;

R^9代表选自以下的基团:C_1-C_2-烷基、苄基、(C_1-C_2-烷氧基)-C_2-烷基-和苯基,

Y^1代表-C(H)=、-C(F)=或-C(Cl)=,和

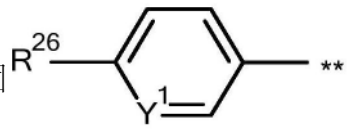
R^{26}代表氟原子、氯原子或溴原子,或选自以下的基团:二氟甲基和三氟甲基。

2.通式(I)的化合物,或其盐,或它们的混合物在制备用于治疗或预防疾病的药物中的用途:

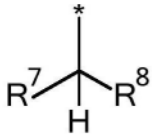


(I),

其中:

R^1代表基团,

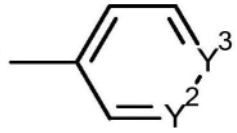
其中"**"表示与R^1连接的氮原子的连接点;

R^2代表基团

，

其中“*”表示与R^2连接的氮原子的连接点；

R^3代表选自以下的基团：甲基和$-NH_2$；

R^4代表基团

其中“#”表示与R^4连接的羰基的连接点；

R^7代表甲基；

R^8代表$-C(=O)-NH_2$；

R^9代表选自以下的基团：C_1-C_2-烷基、苄基、C_1-C_2-氟烷基和苯基；

R^{10}和R^{11}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团：C_1-C_2-烷基和(苄基)-O-C(=O)-，

或

R^{10}和R^{11}，与它们所连接的氮原子一起，代表任选地被取代一次或两次的单环含氮4至7元杂环烷基，各取代基独立地选自氟原子或选自氰基、甲基和三氟甲基的基团；

Y^1代表-C(H)=、-C(F)=或-C(Cl)=；

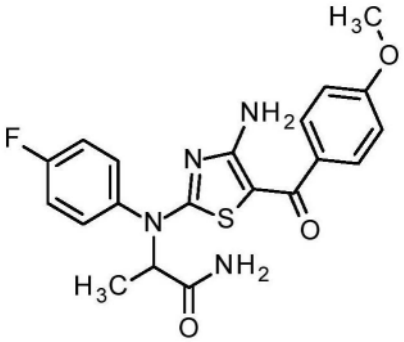
Y^2代表-C(H)=；

Y^3代表$-C(R^{27})=$；

R^{26}代表氟原子、氯原子或溴原子，或选自以下的基团：二氟甲基、苄氧基和二氟甲氧基，和

R^{27}代表卤素原子或选自$-OR^9$和$-N(R^{10})(R^{11})$的基团。

3.具有以下化学结构的化合物，或其盐，或它们的混合物在制备用于治疗或预防疾病的药物中的用途：



。

4.化合物，其为rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺或(R)-2-(N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺，或其盐，或它们的混合物，在制备用于治疗或预防疾病的药物中的用途。

5.化合物，其为(R)-2-(N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺，或其药学上可接受的盐，在制备用于治疗或预防疾病的药物中的用途。

6.化合物,其为(R)-2-(N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺,在制备用于治疗或预防疾病的药物中的用途。

作为DGKZETA抑制剂用于免疫活化的取代的氨基噻唑

[0001] 本申请是申请日为2021年4月20日、发明名称为“作为DGKZETA抑制剂用于免疫活化的取代的氨基噻唑”的申请号为202180043311.4的中国发明专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及如本文所述和定义的通式(I)的取代的氨基噻唑化合物,制备所述化合物的方法,可用于制备所述化合物的中间体化合物,包含所述化合物的药物组合物和结合物,以及所述化合物作为单独的药剂或与其他活性成分结合用于制备用来治疗或预防疾病的药物组合物的用途,所述疾病特别是二酰基甘油激酶ζ(DGKzeta,DGKζ)调节的疾病。

[0003] 通式(I)的化合物抑制DGKζ,并由此增强T细胞介导的免疫应答。这是一种新的策略,利用患者自身的免疫系统来克服许多肿瘤性疾病(分别是癌症)所利用的免疫逃避策略,并由此增强抗肿瘤免疫。此外,所述化合物特别用于治疗疾病例如病毒感染或伴随免疫应答失调的病症或与DGKζ信号传导异常相关的其他疾病。

[0004] 本发明还涉及通式(I)的化合物在制备用于增强T细胞介导的免疫应答的药物组合物中的用途。

[0005] 本发明还涉及通式(I)的化合物在制备用于治疗癌症的药物组合物中的用途。

[0006] 本发明还涉及通式(I)的化合物在制备用于治疗或预防病毒感染、淋巴增生性疾病、哮喘、眼部疾病和2型糖尿病/胰岛素抵抗的药物组合物中的用途。

背景技术

[0007] 二酰基甘油激酶(DGK)代表催化膜脂sn-1,2二酰基甘油(DAG)磷酸化形成磷脂酸(PA)的酶家族(T.O.Eichmann和A.Lass,Cell.Mol.Life Sci.2015,72,3931-3952)。在T细胞中,在激活磷脂酶C的γ1异构体(PLCγ1)以及将磷脂酰肌醇4,5-二磷酸(PIP2)裂解成DAG和另外的第二信使肌醇1,4,5-三磷酸(IP3)之后,在T细胞受体(TCR)的下游形成DAG(S.Krishna和X.-P.Zhong,Front.Immunol.2013,4,178)。但是,IP3在促进钙从内质网释放是重要的,DAG与在TCR信号转导中重要的其他蛋白质如蛋白激酶Cθ(E.J.Quann等人,Nat.Immunol.2011,12(7),647-654)和Ras活化蛋白RasGRP1(S.Krishna和X.-P.Zhong,Front.Immunol.2013,4,178)相互作用。尽管已知在T细胞内存在DGK的三种异构体【DGKα(DGKalpha)、DGKδ(DGKdelta)和DGKζ(DGKzeta)】,但只有两种(DGKα和DGKζ)被认为在促进TCR下游的DAG代谢中起重要作用(R.P.Joshi和G.A.Koretzky,Int.J.Mol.Sci.2013,14(4),6649-6673)。

[0008] 通过种系缺失或使用化学抑制剂靶向T细胞中DGKζ的活性,导致T细胞下游增强和持续的信号转导,如通过下游分子(例如细胞外信号相关激酶1/2(ERK1/2)和NFκB)的延长磷酸化来评估(X.-P.-Zhong等人,Nat.Immunol.2003,4,882-890;B.A.Olenchock等人,Nat.Immunol.2006,7(11),1174-1181;M.J.Riese等人,J.Biol.Chem.2011,286,5254-5265;E.M.Wesley等人,ImmunoHorizons 2018,2(4),107-118)。

[0009] T细胞中DGKζ的缺失导致增强效应细胞因子(例如IL2、IFNγ)的产生并增强增殖

(X.-P.Zhong等人,Nat.Immunol.2003,4,882-890;BAOlenchock等人,Nat.Immunol.2006,7(11),1174-1181;E.M.Riese等人,J.Biol.Chem.2011,286,5254-5264)。

[0010] 与对照相比,接种C1498.SIY白血病细胞后,过继转移缺失DGKζ的T细胞可降低白血病负担。此外,缺失DGKζ的T细胞至少部分抵抗PD1介导的抑制信号(W.Jing等人,Cancer Res.2017,77(20),5676-5686)。此外,在原位肿瘤注射胰腺肿瘤模型后,与对照相比,缺失DGKζ的小鼠具有减小的肿瘤尺寸(E.M.Wesley等人,ImmunoHorizons,2018,2(4),107-118)。此外,S.Wee等人给C57BL/6小鼠接种了多种同源肿瘤细胞系——MC38结肠癌、B16F1黑色素瘤和C1498白血病——并在存在或不存在抗PD1治疗的情况下分析了缺失DGKζ的小鼠之间的存活率和肿瘤生长情况。DGKζ-/-小鼠在三种模型系统中抑制了皮下植入肿瘤细胞的生长,并且DGKζ-缺失和抗PD1的结合在肿瘤控制中起到了加成作用(S.Wee等人,Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting 2019;Cancer Res.2019,79(13Suppl):Abstract nr 936)。

[0011] 这些发现表明,DGKζ可作为增强T细胞抗肿瘤活性的有用靶标。

[0012] 此外,与野生型CAR T细胞相比,过继转移的缺失DGKζ的CAR(嵌合抗原受体)-T细胞在治疗小鼠间皮瘤(M.J.Riese等人,Cancer Res.2013,73(12),3566-3577)和胶质母细胞瘤异种移植小鼠模型与DGKα敲除结合(I.-Y.Jung等人,Cancer Res.2018,78(16),4692-4703)方面表现出增加的疗效。

[0013] 此外,与野生型小鼠相比,DGKζ-缺失的小鼠对淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒感染的免疫应答更强烈(X.-P.Zhong等人,Nat.Immunol.2003,4,882-890)。

[0014] DGKζ也与自然杀伤(NK)细胞有关。在通过多种激活受体刺激后,来自缺失DGKζ的小鼠的NK细胞以ERK-依赖性方式显示出增加的细胞因子产生和脱粒。此外,它们对肿瘤细胞系具有改善的细胞毒性功能。(E.Yang等人J.Immunol.2016,197(3),934-41.)

[0015] 除了免疫细胞调节外,DGKζ还在癌症中发挥作用,介导包括增殖、凋亡、存活、侵袭和致瘤性,例如在骨肉瘤、结肠癌、乳腺癌、前列腺癌、神经胶质瘤和白血病模型中的癌细胞进展的许多方面(W.Yu等人,Front.Oncol.2019,8:655;K.Cai等人,BMC Cancer 2014,14:208;J.Diao等人,Mol.Neurobiol.2016;53,5425-35;H.Li等人Pharmazie 2019,74(7):418-422)。

[0016] 此外,DGKζ敲除减少了小鼠气道炎症和气道高反应性,还通过阻断T辅助细胞2(TH2)分化减少了体外人气道样本的支气管收缩(B.A.Singh等人,Sci.Signal.2019,12:eaax3332)。

[0017] 综上所述,这些研究的结果表明,抑制T细胞和肿瘤细胞中的DGKζ活性可在对病原体和肿瘤产生更强烈的免疫应答以及改善Th2驱动的(自身)免疫疾病(重新平衡免疫-系统)方面被证明是有价值的。

[0018] 此外,抑制DGKα有潜力逆转发生在X-连锁淋巴组织增生性疾病(XLP-1)患者中的威胁生命的Epstein-Barr病毒(EBV)相关的免疫病理学(E.Ruffo等人,Sci.Transl.Med.2016,8:(321):321ra7;S.Velnati等人,Eur.J.Med.Chem.2019,164,378-390)。基于潜在的作用方式,可以假设抑制DGKζ会产生类似的效果。

[0019] DGKα-抑制剂II(R59949)可以在氧诱导视网膜病变模型中抑制视网膜新生血管并保护视网膜星形胶质细胞(L.Yang等人,J.Mol.Neurosci.2015,56,78-88)。此外,基于潜在

的作用方式,可以假设抑制DGKζ会产生类似的效果。

[0020] 在敲除DGKζ的小鼠中,显示出DGKζ缺失增加了对胰岛素抵抗的保护(B.Benziane等人,J.Lipid Res.2017,58(12),2324-2333)。

[0021] 总之,抑制DGKζ活性在直接靶向肿瘤以及解决病毒感染、淋巴增生性疾病、哮喘、眼部疾病和2型糖尿病/胰岛素抵抗方面具有治疗潜力。

[0022] 现有技术

[0023] WO2020/006016和WO2020/006018描述了萘啶酮化合物作为T细胞活化剂,其抑制DGKα和/或DGKζ的活性,用于治疗病毒感染和增殖性疾病,如癌症。WO2021/041588描述了吡啶并嘧啶酮基(pyridopyrimidinonyl)化合物作为T细胞活化剂,其抑制DGKα和/或DGKζ的活性,用于治疗病毒感染和增殖性病症,如癌症。

[0024] 以与噻唑核心的C-2连接的取代的氨基为特征的2,4,5-三取代的三唑衍生物已经在公开的专利申请中在各种技术背景中公开,但在DGK抑制的背景中没有公开。

[0025] WO 2014/181287公开了杂环化合物作为白细胞介素17和肿瘤坏死因子α的抑制剂。

[0026] WO 2014/173904公开了具有抗菌活性的化合物。

[0027] WO 2009/149054公开了用于治疗或预防登革热感染的小分子抑制剂。

[0028] WO 2007/130075公开了氨基噻唑衍生物作为人硬脂酰-CoA去饱和酶抑制剂。

[0029] WO 2012/064715公开了与热休克转录因子激活化合物及其靶点有关的组合物和方法。

[0030] WO 2005/103022公开了取代的噻唑和嘧啶衍生物作为黑皮质素受体调节剂。

[0031] CN 106109467公开了芳香化合物(包括噻唑类)在耐吡嗪酰胺结核病治疗中的医药用途。

[0032] WO 2015/199206公开了衍生自六元环的化合物作为TRPV4抑制剂。

[0033] WO 2015/046193公开了芳香杂环胺衍生物作为TRPV4抑制剂。

[0034] CN 103159695公开了可抑制人类免疫缺陷(HIV)病毒复制并对耐药HIV病毒株有效的噻唑类化合物。

[0035] WO 2013/056684公开了噻唑衍生物作为二氢乳清酸脱氢酶(DHODH)抑制剂。

[0036] WO 2013/033037公开了各种化学型的化合物,尤其是噻唑衍生物,作为抗朊病毒(antiprion)化合物。

[0037] WO 2012/075393公开了各种化学型的化合物,尤其是噻唑衍生物,作为蛋白酶体降解的活化剂。

[0038] JP 2011032254公开了各种化学型的化合物,尤其是噻唑衍生物,作为害虫防治剂。

[0039] WO 2009/041790公开了2,4,5-三取代噻唑衍生物作为鞘氨醇磷酸胆碱(SPC)受体的抑制剂用于治疗炎症性疾病。

[0040] WO 2008/090382公开了噻唑和噁唑衍生物用于治疗朊病毒疾病、癌症和中枢神经系统病况以及用于调节干细胞。

[0041] WO 2007/022415公开了用于治疗神经退行性疾病的取代的2-氨基噻唑。

[0042] WO 2006/122011公开了用于治疗病毒感染,特别是丙型肝炎病毒感染的噻唑类化

合物和方法。

[0043] WO 2006/078287公开了各种5元杂芳烃的衍生物,尤其是噻唑类,作为磷酸二酯酶4B的抑制剂。

[0044] WO 2005/102318、WO 2005/102325、WO 2005/102326、WO 2005/102346、WO 2005/102455、WO 2005/112920、WO 2005/115304、WO 2005/115385都涉及各种化学型(包括2-氨基噻唑衍生物)的c-Kit抑制剂,及其各种用途。

[0045] EP 1543824和US2005/0137239公开了噻唑衍生物来抗糖化(counter glycation)。

[0046] WO 2004/014884公开了噻唑衍生物作为神经肽Y受体配体。

[0047] WO 2019/133445公开了氨基噻唑衍生物作为Vanin-1的抑制剂。

[0048] WO 2021/043966公开了取代的五元含氮杂芳基化合物作为NOD样受体(NLR)家族、含热蛋白结构域的蛋白3(NLRP3)的抑制剂。

[0049] 2,4,5-三取代的三唑衍生物在结构上与本发明的化合物有关,然而在结构上不同,也已公开于若干科学出版物中。

[0050] D.Kikelj和U.Urleb,Science of Synthesis(2002),11,627-833,是一篇关于噻唑类化合物合成的综述。到目前为止,所公开的大多数具体化合物,除了与本发明的化合物具有共同的噻唑核心外,在结构上与这些化合物不同。在其中公开的若干单独的化合物,即在第651、681-683和719页公开的那些,并包括{4-甲基-2-[甲基(苯基)氨基]-1,3-噻唑-5-基}(苯基)甲酮,在结构上与本发明的化合物有关,然而在结构上不同。

[0051] 在结构上与本发明的化合物相关,然而结构上不同的2,4,5-三取代的三唑衍生物也已公开于若干期刊文章中。

[0052] 下面列出的期刊文章,其也公开了一些在结构上与本发明化合物有些相关但结构上不同的化合物,没有一篇公开了在其中公开的化合物的药学应用的治疗。

[0053] S.Titus等人,Tetrahedron Lett.2014,55,5465-5467,公开了4-肼基噻唑衍生物的四组分合成。

[0054] T.N.Birkinshaw等人,J.Chem.Soc.Perkin Trans.1,1988,2209-2212,公开了对5-酰基和5-亚硝基-2-(N,N-二取代的氨基)噻唑的光谱测定和化学研究。

[0055] R.A.Funnell等人,J.Chem.Soc.Perkin Trans.1,1987,2311-2315公开了一项关于异构2-(N,N-二取代的氨基)噻唑-5-基酮的形成的研究。

[0056] J.C.Brindley等人,J.Chem.Soc.Perkin Trans.1,1987,1153-1158公开了N'-取代的N-酰基和N-亚氨基(imidoyl)硫脲转化为2-(N,N-二取代的氨基)噻唑-5-基酮的过程。

[0057] G.D.Meakins等人,J.Chem.Soc.Chem.Comm.1984,837-838,公开了一个出乎意料地产生5-苯甲酰基-4-甲基-2-(N-甲基-N-苯基氨基)噻唑的化学反应。

[0058] K.Akiba等人,Tetrahedron Lett.1975,7,459-462,公开了通过4-芳基-3-芳基亚氨基-5-亚氨基-1,2-4-噻二唑烷(也称为Hector's碱)和乙炔的1,3-环加成合成某些2-芳基氨基噻唑。

[0059] 最后,在数据库化学文摘注册(CAS **Registry®**)中公开了在结构上与本发明的化合物有些相关但结构不同的三个结构,均无参考文献且无技术申请,具有CAS注册号1349635-19-3、1349215-57-1和1348293-02-6。

[0060] 然而,现有技术并未记载:

[0061] 如本文所述和定义的本发明的通式(I)的特定取代的氨基噻唑化合物,即具有带有以下的2-氨基噻唑核的化合物:

[0062] 连接到C-5的任选取代的苯甲酰基或6元杂芳酰基,

[0063] 连接到C-4的-NH_2或甲基,

[0064] 以及(i)任选取代的苯基或5或6元杂芳基和(ii)被基团-S(=O)$_2$-NH_2或特别是-C(=O)-NH_2侧向取代的烷基,(i)和(ii)均连接到与C-2连接的氮原子上,所述侧向取代的烷基对于有效抑制DGKζ是必不可少的,如下文比较实验中所示,

[0065] 或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、盐或它们的混合物,如本文所述和定义的,并且在下文中称为"通式(I)的化合物"或"本发明的化合物",

[0066] 或它们的药理活性。

[0067] WO 2021/028382,涉及根据式(I)和摘要的不同化学型([1,2,4]三唑并[1.5-c]喹唑啉-5-胺化合物),公开了单一化合物名称N^2-(4-氨基-5-苯甲酰基-1,3-噻唑-2-基)-N^2-(3-甲基苯基)丙氨酰胺,没有提供合成方案(protocol),也没有涉及所述化合物名称的生物数据。

[0068] 期望提供具有预防和治疗性质的新化合物。

发明内容

[0069] 因此,本发明的目的是提供用于以T细胞免疫刺激或免疫修饰方式用于DGKζ调节病症的预防和治疗用途的化合物和包含这些化合物的药物组合物。DGKζ调节的病症包括伴有失调的免疫应答的病症,特别是在癌症、自身免疫疾病、病毒感染以及与异常DGKζ信号传导相关的其他病症中的免疫学抑制的肿瘤微环境中。所述化合物可作为单一药剂(sole agent)使用或与其他活性成分结合使用。

[0070] 现已发现,本发明的化合物具有出乎意料和有利的性质,并且这构成了本发明的基础。

[0071] 特别地,已经出乎意料地发现本发明的化合物有效抑制DGKζ蛋白并由此增强T细胞介导的免疫。因此,它们提供用于治疗哺乳动物(包括人)疾病,特别是癌症的新结构,并因此可用于治疗或预防过度增殖性疾病,例如癌症。

附图说明

[0072] 图1:DGKz_hu_1编码人DGKζM1至V928加上N末端Flag-标记,如SEQ ID No.1所述。

[0073] 图2:SIINFEKL氨基酸序列,如SEQ ID No.2所述。

[0074] 图3:OVA-30肽序列,如SEQ ID No.3所述。

[0075] 图4:FLAG-标记,如SEQ ID No.4所述。

[0076] 图5:翻译起始的Kozak序列,如SEQ ID No.5所述。

[0077] 图6:实施例49.2,分子1的50%热椭圆体。F171和F151代表在C13-C16轴上180°无序的两个精修位置。

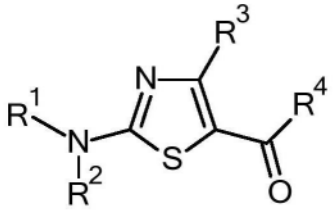
[0078] 图7:实施例59.1,分子1的50%热椭圆体。

[0079] 图8:实施例61.2,分子1的50%热椭圆体。

[0080] 图9:实施例62.2,分子1的50%热椭圆体。

具体实施方式

[0081] 根据第一方面,本发明涵盖通式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物和盐,以及它们的混合物:

[0082] 

(I)

[0083] 其中:

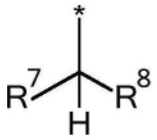
[0084] R^1代表苯基或6元杂芳基,其任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:羟基、氰基、硝基、C_1-C_6-烷基、(苯基)-(C_1-C_3-烷基)-、C_1-C_6-卤代烷基、C_1-C_6-烷氧基、(苯基)-(C_1-C_3-烷氧基)-、C_1-C_6-卤代烷氧基、-N(R^5)(R^6),

[0085] 其中所述(苯基)-(C_1-C_3-烷基)-和(苯基)-(C_1-C_3-烷氧基)-中的苯基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:氰基、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基和三氟甲氧基,

[0086] 或与所述苯基或6元杂芳基的相邻碳原子连接的两个取代基一起形成选自-$(CH_2)_3$-、-$(CH_2)_4$-、-$(CH_2)_2$-O-、-$(CH_2)_3$-O-、-CH_2-O-CH_2-、-$(CH_2)_2$-O-CH_2-、-O-CH_2-O-、-O-CH_2-CH_2-O-、-O-CF_2-O-、-O-CH_2-CF_2-O-和-O-CF_2-CF_2-O-的二价基团,

[0087] 或

[0088] R^1代表5元杂芳基,其任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:氰基、C_1-C_3-烷基和C_1-C_3-烷氧基;

[0089] R^2代表基团 ,

[0090] 其中"*"表示与R^2连接的氮原子的连接点;

[0091] R^3代表选自以下的基团:甲基和-NH_2;

[0092] R^4代表苯基或6元杂芳基,其任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:氰基、硝基、C_1-C_6-烷基、(苯基)-(C_1-C_3-烷基)-、(5或6元杂芳基)-(C_1-C_3-烷基)-、(C_3-C_7-环烷基)-(C_1-C_3-烷基)-、((R^9)O)-(C_1-C_6-烷基)-、C_1-C_6-卤代烷基、C_3-C_7-环烷基、-OR^9、-N(R^{10})(R^{11})、((R^{10})(R^{11})N)-(C_1-C_3-烷基)-、-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})、-S(=O)$_n$-R^{14}、-C(=O)R^{14}、-C(=O)-OR^{17},和5或6元杂芳基,其本身任选地被一个或两个选自卤素原子和甲基的取代基取代,

[0093] 或与所述苯基或6元杂芳基的相邻碳原子连接的两个取代基一起形成选自-$(CH_2)_3$-、-$(CH_2)_4$-、-$(CH_2)_2$-O-、-$(CH_2)_3$-O-、-CH_2-O-CH_2-、-$(CH_2)_2$-O-CH_2-、-O-CH_2-O-、-O-CH_2-CH_2-O-、-O-CF_2-O-、-O-CH_2-CF_2-O-和-O-CF_2-CF_2-O-的二价基团;

[0094] R^5和R^6各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_4-烷基、(C_1-C_4-烷

基)-C(=O)-、C_3-C_4-环烷基和(苯基)-(C_1-C_3-烷基)-，

[0095] 或

[0096] R^5和R^6，与它们所连接的氮原子一起，代表单环含氮4至7元杂环烷基，其任选地被取代一次、两次或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：氧代、羟基、C_1-C_4-烷基、(C_1-C_4-烷基)-C(=O)-、C_3-C_4-环烷基和C_1-C_4-烷氧基；

[0097] R^7代表氢原子或C_1-C_2-烷基；

[0098] R^8代表选自以下的基团：-C(=O)-NH_2和-S(=O)$_2$-NH_2；

[0099] R^9代表氢原子或选自以下的基团：C_1-C_6-烷基、(5或6元杂芳基)-(C_1-C_3-烷基)-、(苯基)-(C_1-C_3-烷基)-、C_1-C_6-卤代烷基、C_2-C_4-羟基烷基、(C_1-C_3-烷氧基)-C_2-C_3-烷基-、((C_1-C_3-烷基)-C(=O)-O)-C_2-C_3-烷基-、-C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-OR^{17}、-C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-N(R^{20})(R^{21})、-C(=O)-N(R^{20})(R^{21})、苯基和5或6元杂芳基，

[0100] 其中所述(苯基)-(C_1-C_3-烷基)-中的苯基和所述苯基本身，以及所述(5或6元杂芳基)-(C_1-C_3-烷基)-中的5或6元杂芳基和所述5或6元杂芳基本身任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：氰基、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基和三氟甲氧基；

[0101] R^{10}和R^{11}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团：C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_2-C_4-羟基烷基、(C_1-C_3-烷氧基)-C_2-C_3-烷基-、((R^{22})(R^{23})N)-C_2-C_3-烷基、(C_3-C_7-环烷基)-(C_1-C_3-烷基)-、(C_1-C_4-烷基)-C(=O)-、C_3-C_7-环烷基、(C_3-C_7-环烷基)-C(=O)-、(苯基)-(C_1-C_3-烷基)-、(苯基)-(C_1-C_3-烷基)-C(=O)-、(苯基)-(C_1-C_3-烷基)-O-C(=O)-、苯基和5或6元杂芳基，

[0102] 其中C_3-C_7-环烷基以及所述(C_3-C_7-环烷基)-(C_1-C_3-烷基)-和(C_3-C_7-环烷基)-C(=O)-中的C_3-C_7-环烷基任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自氟原子或选自以下的基团：氰基、C_1-C_2-烷基和C_1-C_2-卤代烷基，

[0103] 并且其中所述苯基和所述5或6元杂芳基和所述(苯基)-(C_1-C_3-烷基)-、(苯基)-(C_1-C_3-烷基)-C(=O)-和(苯基)-(C_1-C_3-烷基)-O-C(=O)-中的苯基任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：氰基、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基和三氟甲氧基，

[0104] 或

[0105] R^{10}和R^{11}，与它们所连接的氮原子一起，代表单环含氮4至7元杂环烷基或双环含氮5至11元杂环烷基，它们任选地被取代一次、两次或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：氰基、氧代、羟基、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、(C_1-C_4-烷基)-C(=O)-、C_3-C_7-环烷基、C_1-C_4-烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})和单环4至7元杂环烷基；

[0106] R^{12}和R^{13}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团：C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-羟基烷基、(C_1-C_4-烷氧基)-C_2-C_3-烷基-、(C_1-C_4-卤代烷氧基)-C_2-C_3-烷基-、(苯氧基)-C_2-C_3-烷基-、C_3-C_7-环烷基、单环4至7元杂环烷基和(苯基)-(C_1-C_3-烷基)-，

[0107] 其中C_3-C_7-环烷基和单环4至7元杂环烷基任选地被取代一次、两次或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：氰基、氧代、羟基、C_1-C_4-烷基、(C_1-C_4-烷基)-C(=O)-、C_3-C_4-环烷基和C_1-C_4-烷氧基，

[0108] 并且其中所述(苯氧基)-C_2-C_3-烷基-和所述(苯基)-(C_1-C_3-烷基)-中的苯基任选

地被取代一次或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:氰基、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基和三氟甲氧基,

[0109] 或

[0110] R^{12}和R^{13},与它们所连接的氮原子一起,代表单环含氮4至7元杂环烷基,其任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:氰基、氧代、羟基、C_1-C_4-烷基、(C_1-C_4-烷基)-C(=O)-、C_3-C_4-环烷基和C_1-C_4-烷氧基;

[0111] R^{14}代表选自以下的基团:C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基和苯基,

[0112] 其中苯基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:氰基、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基和三氟甲氧基;

[0113] R^{17}代表C_1-C_4-烷基;

[0114] R^{18}和R^{19}各自出现时独立地代表氢原子或C_1-C_4-烷基;

[0115] R^{20}代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_6-烷基、C_3-C_4-烯基、C_3-C_4-炔基、C_1-C_3-烷氧基、C_3-C_7-环烷基、双环C_5-C_{11}-环烷基、金刚烷基、单环4至7元杂环烷基、双环5至11元杂环烷基、苯基、萘基和5至10元杂芳基,

[0116] 其中所述C_1-C_6-烷基任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:羟基、氰基、C_1-C_3-烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})、C_3-C_7-环烷基、双环C_5-C_{11}-环烷基、金刚烷基、单环4至7元杂环烷基、双环5至11元杂环烷基、苯基和5至10元杂芳基,所述苯基和5至10元杂芳基取代基本身任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:氰基、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基和三氟甲氧基,

[0117] 并且其中C_3-C_7-环烷基、双环C_5-C_{11}-环烷基、金刚烷基、单环4至7元杂环烷基和双环5至11元杂环烷基任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:氰基、氧代、羟基、C_1-C_4-烷基、(C_1-C_4-烷基)-C(=O)-、C_3-C_4-环烷基和C_1-C_4-烷氧基,

[0118] 并且其中所述苯基、萘基和5至10元杂芳基任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:氰基、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})和-C(=O)-N(R^{24})(R^{25}),

[0119] R^{21}代表氢原子或C_1-C_4-烷基,

[0120] 或

[0121] R^{20}和R^{21},与它们所连接的氮原子一起,代表任选地苯并缩合的单环含氮4至7元杂环烷基,并且其任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:氰基、氧代、羟基、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、(苯基)-(C_1-C_3-烷基)-、(C_1-C_4-烷基)-C(=O)-、C_3-C_4-环烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_3-卤代烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})和-C(=O)-N(R^{24})(R^{25});

[0122] R^{22}和R^{23}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-的基团;

[0123] R^{24}和R^{25}各自出现时独立地代表氢原子或C_1-C_4-烷基,以及

[0124] n代表整数0、1或2。

[0125] 定义

[0126] 术语“取代的”意指在指定原子或基团上的一个或多个氢原子被从指定基团中选择的基团取代,条件是不超过所指定原子在现有情况下的正常化合价。取代基和/或变量的组合是允许的。

[0127] 术语“任选地被取代”意指取代基的数目可以等于或不等于零。除非另有说明,否则任选取代的基团可被通过在任何可用的碳或氮原子上用非氢取代基取代氢原子而容纳的尽可能多的任选的取代基取代。通常,任选的取代基的数量(当存在时)可以为1、2、3或4,特别是1、2或3。

[0128] 当本发明的化合物中的基团被取代时,除非另有说明,否则所述基团可被取代基单取代或多取代。在本发明的范围内,所有重复出现的基团的含义是彼此独立的。本发明化合物中的基团可以被一个、两个或三个相同或不同的取代基取代,特别是被一个取代基取代。

[0129] 如本文所用,氧代取代基代表通过双键键合至碳原子或硫原子的氧原子。

[0130] 如果复合取代基由多于一个部分组成,例如(C_1-C_2-烷氧基)(C_1-C_6-烷基)-,则给定部分可连接在所述复合取代基的任何合适位置,例如C_1-C_2-烷氧基部分可连接至所述(C_1-C_2烷氧基)(C_1-C_6烷基)-基团的C_1-C_6-烷基部分的任何合适碳原子。这种复合取代基的开始或结束处的连字符表示所述复合取代基与分子其余部分的连接点。如果包含碳原子和任选的一个或多个杂原子(例如氮、氧或硫原子)的环被取代基取代,则所述取代基可以在所述环的任何合适的位置结合,其与合适的碳原子和/或合适的杂原子键合。

[0131] 当在说明书中使用时,术语“包含”包括“由……组成”。

[0132] 如果在本文中将任何项称为“如本文所提及的”,则意味着它可以在本文中的任何地方被提及。

[0133] 本文中提及的术语具有以下含义:

[0134] 术语“卤原子”是指氟、氯、溴或碘原子,特别是氟、氯或溴原子。

[0135] 术语“C_1-C_6-烷基”是指具有1、2、3、4、5或6个碳原子的直链或支链饱和一价烃基,例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、新戊基、1,1-二甲基丙基、己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基或1,3二甲基丁基,或其异构体。特别地,所述基团具有1、2、3或4个碳原子(“C_1-C_4-烷基”),例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基,更特别地1、2或3个碳原子(“C_1-C_3烷基”),例如甲基、乙基、正丙基或异丙基,更特别地1或2个碳原子(“C_1-C_2-烷基”),例如甲基或乙基。

[0136] 术语“C_1-C_4-羟基烷基”是指直链或支链的饱和一价烃基,其中术语“C_1-C_4-烷基”如上定义,并且其中1或2个氢原子被羟基取代,例如羟甲基、1-羟乙基、2-羟乙基、1,2-二羟乙基、3-羟丙基、2-羟丙基、1-羟丙基、1-羟丙-2-基、2-羟丙-2-基、2,3-二羟丙基、1,3-二羟丙-2-基、3-羟基-2-甲基-丙基、2-羟基-2-甲基-丙基、1-羟基-2-甲基-丙基、1-羟基丁基、2-羟基丁基、3-羟基丁基、4-羟基丁基,或其异构体。

[0137] 术语“C_1-C_6-卤代烷基”是指直链或支链饱和一价烃基,其中术语“C_1-C_6-烷基”如上定义,并且其中一个或多个氢原子被卤素原子相同或不同地替代。特别地,所述卤素原子是氟原子。所述C_1-C_6-卤代烷基是例如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2,2-二氟乙

基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、3,3,3-三氟丙基、1,3-二氟丙-2-基。

[0138] 术语“C_1-C_6-烷氧基”是指式(C_1-C_6-烷基)-O-的直链或支链饱和一价基团,其中术语“C_1-C_6-烷基”如上定义,例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、异戊氧基或正己氧基,或其异构体。

[0139] 术语“C_1-C_6-卤代烷氧基”是指直链或支链的饱和一价C_1-C_6-烷氧基,如上定义,其中一个或多个氢原子被卤素原子相同或不同地替代。特别地,所述卤素原子是氟原子。所述C_1-C_6-卤代烷氧基为例如氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基或五氟乙氧基。

[0140] 术语“C_3-C_4-烯基”是指直链或支链一价烃基,其含有一个或两个双键且具有3或4个碳原子。所述烯基是例如丙-2-烯-1-基(或“烯丙基”)、丙-1-烯-1-基、丁-3-烯基、丁-2-烯基或丁-1-烯基。

[0141] 术语“C_3-C_4-炔基”是指包含一个三键,并且含有3或4个碳原子的直链或支链的一价烃基。所述C_3-C_4-炔基是例如丙-1-炔基、丙-2-炔基(或“炔丙基”)、丁-1-炔基、丁-2-炔基或丁-3-炔基。

[0142] 术语“C_3-C_7-环烷基”是指包含3、4、5、6或7个碳环原子的饱和一价单环烃环(“C_3-C_7-环烷基”)。所述C_3-C_6-环烷基为例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。

[0143] 术语“双环的C_6-C_{11}环烷基”意指如下文所定义的螺环烷基、稠合的C_6-C_{10}环烷基或桥接的C_7-C_{10}环烷基:

[0144] 术语“螺环烷基”意指双环的、饱和的单价C_5-C_{11}烃基,其中两个环共享一个共同的环碳原子,并且其中所述双环烃基含有5、6、7、8、9、10或11个碳原子,所述螺环烷基可以通过除螺碳原子之外的任何一个碳原子连接到分子的其余部分。所述螺环烷基为螺[2.6]壬基、螺[3.3]庚基、螺[3.4]辛基、螺[3.5]壬基、螺[3.6]癸基、螺[4.4]壬基、螺[4.5]癸基、螺[4.6]十一烷基或螺[5.5]十一烷基。

[0145] 术语“稠合的C_6-C_{10}环烷基”意指双环的、饱和的单价烃基,其中两个环共享两个相邻的环原子,例如双环[4.2.0]辛基、八氢戊烯基或萘烷基。

[0146] 术语“桥接的C_7-C_{10}环烷基”意指双环的、饱和的单价烃基,其中两个环共享两个不相邻的共同环原子,例如双环[2.2.1]庚基(也称为降冰片基)。

[0147] 术语“双环的C_5-C_{11}环烷基”意指如下文所定义的螺环烷基、稠合的C_5-C_{10}环烷基或桥接的C_5-C_{10}环烷基:

[0148] 术语“螺环烷基”意指双环的、饱和的单价C_5-C_{11}烃基,其中两个环共享一个共同的环碳原子,并且其中所述双环的烃基含有5、6、7、8、9、10或11个碳原子,所述螺环烷基可以通过除螺碳原子之外的任何一个碳原子连接到分子的其余部分。所述螺环烷基为螺[2.6]壬基、螺[3.3]庚基、螺[3.4]辛基、螺[3.5]壬基、螺[3.6]癸基、螺[4.4]壬基、螺[4.5]癸基、螺[4.6]十一烷基或螺[5.5]十一烷基。

[0149] 术语“稠合的C_5-C_{10}环烷基”意指双环的、饱和的单价烃基,其中两个环共享两个相邻的环原子,例如双环[4.2.0]辛基、八氢戊二烯基或萘烷基。

[0150] 术语“桥接的C_5-C_{10}环烷基”意指双环的、饱和的单价烃基,其中两个环共享两个不相邻的共同环原子,例如双环[1.1.1]戊基或双环[2.2.1]庚基(也称为降冰片基)。

[0151] 术语“单环的4至7元杂环烷基”意指总共具有4、5、6或7个环原子的单环的饱和杂

环,其含有一个或两个相同或不同的来自N、O和S系列的环杂原子。

[0152] 所述单环的杂环烷基可以是4元环,例如氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基或硫杂环丁烷基;或5元环,例如四氢呋喃基、1,3-二氧戊环基、硫杂环戊烷基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、1,1-二氧化硫杂环戊烷基、1,2-噁唑烷基、1,3-噁唑烷基或1,3-噻唑烷基;或6元环,例如四氢吡喃基、四氢硫代吡喃基、哌啶基、吗啉基、二噻吩基、硫代吗啉基、哌嗪基、1,3-二噁烷基、1,4-二噁烷基或1,2-噁嗪基;或7元环,例如氮杂环庚烷基、1,4-二氮杂环庚烷基或1,4-氧氮杂环庚烷基,但不限于此。

[0153] 术语“单环的含氮的4至7元杂环烷基”意指总共具有4、5、6或7个环原子的单环的饱和杂环,其含有一个环氮原子和任选地一个来自N、O和S系列的其他环杂原子。

[0154] 所述单环的含氮的4至7元杂环烷基可以是4元环,例如氮杂环丁烷基;或5元环,例如吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、1,2-噁唑烷基、1,3-噁唑烷基或1,3-噻唑烷基;或6元环,例如哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基或1,2-噁嗪基;或7元环,例如氮杂环庚烷基、1,4-二氮杂环庚烷基或1,4-氧氮杂环庚烷基,但不限于此。

[0155] 术语“任选地苯并稠合的单环的含氮的4至7元杂环烷基”意指总共具有4、5、6或7个环原子的单环的饱和杂环,其含有一个环氮原子和任选地一个来自N、O和S系列的其他环杂原子,其中所述杂环烷基中的两个相邻的环碳原子可以与任选地稠合的苯环共享,该基团是上述单环的含氮的4至7元杂环烷基之一,例如吡咯烷基、哌啶基等,或苯并缩合基团,例如3,4-二氢喹啉-1(2H)-基、3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基、1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基或2,3-二氢-1H-吲哚-1-基。

[0156] 术语“双环的6至11元杂环烷基”意指如下文所定义的6至11元杂螺环烷基、6至10元稠合的杂环烷基或7至10元桥接的杂环烷基:

[0157] 术语“6至11元杂螺环烷基”意指总共具有6、7、8、9、10或11个环原子的双环的饱和杂环,其中两个环共享一个共同的环碳原子,其中“杂螺环烷基”含有一个或两个相同或不同的来自系列:N、O、S的环杂原子;所述杂螺环烷基可以通过除螺碳原子之外的任何一个碳原子或者氮原子(如果存在)连接到分子的其余部分。

[0158] 所述杂螺环烷基例如为氮杂螺[2.3]己基、氮杂螺[3.3]庚基、氧氮杂螺[3.3]庚基、噻氮杂螺[3.3]庚基、氧杂螺[3.3]庚基、氧氮杂螺[5.3]壬基、氧氮杂螺[4.3]辛基、氮杂螺[4,5]癸基、氧氮杂螺[5.5]十一烷基、二氮杂螺[3.3]庚基、噻氮杂螺[3.3]庚基、噻氮杂螺[4.3]辛基、氮杂螺[5.5]十一烷基或其他例如螺[3.4]-、螺[4.4]-,螺[2.4]-、螺[2.5]-、螺[2.6]-、螺[3.5]-、螺[3.6]-、螺[4.5]-和螺[4.6]-的同源支架之一。

[0159] 术语“6至10元稠合的杂环烷基”意指总共具有6、7、8、9或10个环原子的双环的饱和杂环,其中两个环共享两个相邻的环原子,其中“稠合的杂环烷基”含有一个或两个相同或不同的来自系列:N、O、S的环杂原子;所述稠合的杂环烷基可以通过任何一个碳原子或氮原子(如果存在)与分子的其余部分连接。

[0160] 所述稠合的杂环烷基例如是氮杂双环[3.3.0]辛基、氮杂双环[4.3.0]壬基、二氮杂双环[4.3.0]壬基、氧氮杂双环[4.3.0]壬基、噻氮杂双环[4.3.0]壬基或氮杂双环[4.4.0]癸基。

[0161] 术语“7至10元桥接的杂环烷基”意指总共具有7、8、9或10个环原子的双环的饱和杂环,其中两个环共享两个不相邻的共同环原子,其中“桥接的杂环烷基”含有一个或两个

相同或不同的来自系列:N、O、S的环杂原子;所述桥接的杂环烷基可以通过除螺碳原子之外的任何一个碳原子或氮原子(如果存在)与分子的其余部分连接。

[0162] 所述桥接的杂环烷基例如为氮杂双环[2.2.1]庚基、氧氮杂双环[2.2.1]庚基、噻氮杂双环[2.2.1]庚基、二氮杂双环[2.2.1]庚基、氮杂双环[2.2.2]辛基、二氮杂双环[2.2.2]辛基、氧氮杂双环[2.2.2]辛基、噻氮杂双环[2.2.2]辛基、氮杂双环[3.2.1]辛基、二氮杂双环[3.2.1]辛基、氧氮杂双环[3.2.1]辛基、噻氮杂双环[3.2.1]辛基、氮杂双环[3.3.1]壬基、二氮杂双环[3.3.1]壬基、氧氮杂双环[3.3.1]壬基、噻氮杂双环[3.3.1]壬基、氮杂双环[4.2.1]壬基、二氮杂双环[4.2.1]壬基、氧氮杂双环[4.2.1]壬基、噻氮杂双环[4.2.1]壬基、氮杂双环[3.3.2]癸基、二氮杂双环[3.3.2]癸基、氧氮杂双环[3.3.2]癸基、噻氮杂双环[3.3.2]癸基或氮杂双环[4.2.2]癸基。

[0163] 术语“双环的含氮的6至11元杂环烷基”意指如上文所定义的6至11元杂螺环烷基、6至10元稠合的杂环烷基或7至10元桥接的杂环烷基,但是含有一个环氮原子和任选地来自N、O和S系列的一个或两个另外的环杂原子;所述双环的含氮的6至11元杂环烷基可以通过氮原子或除螺碳原子之外的任何一个碳原子连接到分子的其余部分。

[0164] 术语“双环的5至11元杂环烷基”意指如下文所定义的5至11元杂螺环烷基、5至11元稠合的杂环烷基或5至11元桥接的杂环烷基:

[0165] 术语“5至11元杂螺环烷基”意指总共具有5、6、7、8、9、10或11个环原子的双环的饱和杂环,其中两个环共享一个共同的环碳原子,其中“杂螺环烷基”含有一个或两个相同或不同的来自系列:N、O、S的环杂原子;所述杂螺环烷基可以通过除螺碳原子之外的任何一个碳原子或者氮原子(如果存在)连接到分子的其余部分。

[0166] 所述杂螺环烷基例如为氮杂螺[2.2]戊基、氮杂螺[2.3]己基、氮杂螺[3.3]庚基、氧氮杂螺[3.3]庚基、噻氮杂螺[3.3]庚基、氧杂螺[3.3]庚基、氧氮杂螺[5.3]壬基、氧氮杂螺[4.3]辛基、氮杂螺[4,5]癸基、氧氮杂螺[5.5]十一烷基、二氮杂螺[3.3]庚基、噻氮杂螺[3.3]庚基、噻氮杂螺[4.3]辛基、氮杂螺[5.5]十一烷基或其他例如螺[3.4]-、螺[4.4]-,螺[2.4]-、螺[2.5]-、螺[2.6]-、螺[3.5]-、螺[3.6]-、螺[4.5]-和螺[4.6]-的同源支架之一。

[0167] 术语“5至11元稠合的杂环烷基”意指总共具有5、6、7、8、9或10个环原子的双环的饱和杂环,其中两个环共享两个相邻的环原子,其中“稠合的杂环烷基”含有一个或两个相同或不同的来自系列:N、O、S的环杂原子;所述稠合的杂环烷基可以通过任何一个碳原子或氮原子(如果存在)与分子的其余部分连接。

[0168] 所述稠合的杂环烷基例如为氮杂双环[3.1.0]己基、氮杂双环[3.3.0]辛基、氮杂双环[4.3.0]壬基、二氮杂双环[4.3.0]壬基、氧氮杂双环[4.3.0]壬基、噻氮杂双环[4.3.0]壬基或氮杂双环[4.4.0]癸基。

[0169] 术语“5至11元桥接的杂环烷基”意指总共具有5、6、7、8、9或10个环原子的双环的饱和杂环,其中两个环共用两个不相邻的共同环原子,其中“桥接的杂环烷基”含有一个或两个相同或不同的来自系列:N、O、S的环杂原子;所述桥接的杂环烷基可以通过除螺碳原子之外的任何一个碳原子或氮原子(如果存在)与分子的其余部分连接。

[0170] 所述桥接的杂环烷基例如为氮杂双环[2.2.1]庚基、氧氮杂双环[2.2.1]庚基、噻氮杂双环[2.2.1]庚基、二氮杂双环[2.2.1]庚基、氮杂双环[2.2.2]辛基、二氮杂双环[2.2.2]辛基、氧氮杂双环[2.2.2]辛基、噻氮杂双环[2.2.2]辛基、氮杂双环[3.2.1]辛基、

二氮杂双环[3.2.1]辛基、氧氮杂双环[3.2.1]辛基、噻氮杂双环[3.2.1]辛基、氮杂双环[3.3.1]壬基、二氮杂双环[3.3.1]壬基、氧氮杂双环[3.3.1]壬基、噻氮杂双环[3.3.1]壬基、氮杂双环[4.2.1]壬基、二氮杂双环[4.2.1]壬基、氧氮杂双环[4.2.1]壬基、噻氮杂双环[4.2.1]壬基、氮杂双环[3.3.2]癸基、二氮杂双环[3.3.2]癸基、氧氮杂双环[3.3.2]癸基、噻氮杂双环[3.3.2]癸基或氮杂双环[4.2.2]癸基。

[0171] 术语“双环的含氮的5至11元杂环烷基”意指如上文所定义的5至11元杂螺环烷基、5至11元稠合的杂环烷基或5至11元桥接的杂环烷基,但其含有一个环氮原子和任选地来自N、O和S系列的一个或两个另外的环杂原子;所述双环的含氮的5至11元杂环烷基可以通过氮原子或除螺碳原子之外的任何一个碳原子连接到分子的其余部分。

[0172] 术语“杂芳基”是指具有5、6、8、9或10个环原子的一价单环或双环芳族环(“5至10元杂芳基”基团),其包含至少一个环杂原子和任选地一个、两个或三个选自N、O和/或S的其他环杂原子,并且其经由环碳原子键合,或者,如果化合价允许例如在吡咯-1-基中,氮原子。

[0173] 所述杂芳基可为5元杂芳基,例如噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基或四唑基;或6元杂芳基,例如吡啶基(pyridinyl)(本文也称为吡啶基(pyridyl))、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基或三嗪基;或9元杂芳基,例如苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、噻唑并吡啶基、吲唑基、吲哚基、异吲哚基、中氮茚基(indolizinyl)或嘌呤基;或10元杂芳基,例如喹啉基、喹唑啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹喔啉基或蝶啶基。

[0174] 通常,除非另有说明,杂芳基或杂亚芳基(heteroarylene)包括其所有可能的异构形式,例如:与分子其余部分的连接点相关的互变异构体和位置异构体。因此,对于一些说明性的非限制性实例,术语吡啶基包括吡啶-2-基、吡啶-3-基和吡啶-4-基;或术语噻吩基包括噻吩-2-基和噻吩-3-基。

[0175] 如本文所用,例如在“C_1-C_6-烷基”、“C_1-C_6-卤代烷基”、“C_1-C_6-羟基烷基”、“C_1-C_6-烷氧基”或“C_1-C_6-卤代烷氧基”的定义的上下文中,术语“C_1-C_6”是指具有1至6个有限数目的碳原子,即1、2、3、4、5或6个碳原子的烷基。

[0176] 此外,本文所用的术语“C_3-C_7”,如本文所用,例如在“C_3-C_7-环烷基”的定义的上下文中,是指具有3至7个有限数目的碳原子,即3、4、5、6或7个碳原子的环烷基。

[0177] 当给出数值范围时,所述范围包括所述范围内的每个数值和子范围。

[0178] 例如:

[0179] “C_1-C_6”包括C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_1-C_6、C_1-C_5、C_1-C_4、C_1-C_3、C_1-C_2、C_2-C_6、C_2-C_5、C_2-C_4、C_2-C_3、C_3-C_6、C_3-C_5、C_3-C_4、C_4-C_6、C_4-C_5和C_5-C_6;

[0180] “C_2-C_6”包括C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_2-C_6、C_2-C_5、C_2-C_4、C_2-C_3、C_3-C_6、C_3-C_5、C_3-C_4、C_4-C_6、C_4-C_5和C_5-C_6;

[0181] “C_3-C_6”包括C_3、C_4、C_5、C_6、C_3-C_6、C_3-C_5、C_3-C_4、C_4-C_6、C_4-C_5和C_5-C_6。

[0182] 如本文所使用的,术语“离去基团”是指在化学反应中作为稳定物质被取代的原子或原子团,其带走成键电子。特别地,这样的离去基团选自:卤素原子,特别是氟原子、氯原子、溴原子或碘原子,被取代为卤化物,特别是氟化物、氯化物、溴化物或碘化物;(甲基磺酰

基)氧基,[(三氟甲基)磺酰基]氧基,[(九氟丁基)磺酰基]氧基,(苯磺酰基)氧基,[(4-甲基苯基)磺酰基]氧基,[(4-溴苯基)磺酰基]氧基,[(4-硝基苯基)磺酰基]氧基,[(2-硝基苯基)磺酰基]氧基,[(4-异丙基苯基)磺酰基]氧基,[(2,4,6-三异丙基苯基)磺酰基]氧基,[(2,4,6-三甲基苯基)磺酰基]氧基,[(4-叔丁基苯基)磺酰基]氧基和[(4-甲氧基苯基)磺酰基]氧基。

[0183] 如本文所使用的,术语“偶极非质子溶剂”意指选自以下的溶剂:丙酮、乙腈、丙腈、二甲亚砜、二乙基亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二乙基甲酰胺、N,N-二乙基乙酰胺、1-甲基-2-吡咯烷酮、1-乙基-2-吡咯烷酮、1-甲基-2-哌啶酮和1-乙基-2-哌啶酮,或它们的混合物。具体地,所述偶极非质子溶剂为乙腈、二甲亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺或1-甲基-2-吡咯烷酮。

[0184] 如本文所使用的,术语“室温”意指15℃至25℃范围内的温度。

[0185] 通式(I)的化合物可以作为同位素变体存在。因此,本发明包括通式(I)化合物的一种或多种同位素变体,特别是通式(I)的含氘化合物。

[0186] 将术语化合物或试剂的“同位素变体”定义为表现出构成该化合物的一种或多种同位素的非自然比例的化合物。

[0187] 术语“通式(I)化合物的同位素变体”定义为表现出构成该化合物的一种或多种同位素的非自然比例的通式(I)化合物。

[0188] 表述“非自然比例”是指这种同位素中高于其自然丰度的比例。在这种情况下应用的同位素的自然丰度记载于“Isotopic Compositions of the Elements 1997”,Pure Appl.Chem.,70(1),217-235,1998中。

[0189] 此类同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴和碘的稳定和放射性同位素,例如分别为^{2}H(氘)、^{3}H(氚)、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{17}O、^{18}O、^{32}P、^{33}P、^{33}S、^{34}S、^{35}S、^{36}S、^{18}F、^{36}Cl、^{82}Br、^{123}I、^{124}I、^{125}I、^{129}I和^{131}I。

[0190] 关于本文指定的疾病的治疗和/或预防,通式(I)化合物的同位素变体优选含有氘(“通式(I)的含氘化合物”)。通式(I)化合物的同位素变体(其中结合了一种或多种放射性同位素,例如^{3}H或^{14}C)是有用的,例如在药物和/或底物组织分布研究中。这些同位素是特别优选的,因为它们易于结合且易于检测。正电子发射同位素例如^{18}F或^{11}C可以结合到通式(I)的化合物中。通式(I)化合物的这些同位素变体可用于体内成像应用。通式(I)的含氘和含^{13}C化合物可用于临床前或临床研究背景下的质谱分析。

[0191] 通式(I)化合物的同位素变体通常可以通过本领域技术人员已知的方法制备,例如在本文方案和/或实施例中描述的那些,通过用试剂取代所述试剂的同位素变体,优选取代含氘试剂。根据所需的氘化位点,在某些情况下,来自D_2O的氘可以直接并入到化合物中或并入到可用于合成此类化合物的试剂中。氘气也是用于将氘并入到分子中的有用试剂。烯键和炔键的催化氘化是结合氘的快速途径。在氘气存在下的金属催化剂(即Pd、Pt和Rh)可用于将氘直接交换为含烃官能团中的氢。多种氘代试剂和合成结构单元可从下述公司商购获得,例如C/D/N Isotopes,Quebec,Canada;Cambridge Isotope Laboratories Inc.,Andover,MA,USA;和CombiPhos Catalysts,Inc.,Princeton,NJ,USA。

[0192] 术语“通式(I)的含氘化合物”定义为通式(I)的化合物,其中一个或多个氢原子被一个或多个氘原子取代,并且其中通式(I)化合物的每个氘化位置处的氘丰度高于氘的天

然丰度,其为约0.015%。特别地是,在通式(I)的含氘化合物中,通式(I)化合物的每个氘化位置处的氘丰度在所述位置上高于10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或80%,优选高于90%、95%、96%或97%,甚至更优选高于98%或99%。应当理解,每个氘化位置处的氘丰度独立于其他氘化位置处的氘丰度。

[0193] 将一个或多个氘原子选择性结合到通式(I)的化合物中可改变物理化学性质(例如酸度[C.L.Perrin等人,J.Am.Chem.Soc.,2007,129,4490],碱度[C.L.Perrin等人,J.Am.Chem.Soc.,2005,127,9641],亲脂性[B.Testa等人,Int.J.Pharm.,1984,19(3),271])和/或分子的代谢特征,并可导致母体化合物与代谢物的比例或形成的代谢物的量发生变化。此类变化可能会带来某些治疗优势,因此在某些情况下可能是优选的。据报道,在代谢物的比例发生变化的情况下,代谢和代谢转换的速率降低(A.E.Mutlib等人,Toxicol.Appl.Pharmacol.,2000,169,102)。暴露于母体药物和代谢物的这些变化可能对通式(I)的含氘化合物的药效学、耐受性和功效具有重要影响。在某些情况下,氘取代减少或消除了不希望的或有毒代谢物的形成,并增强了所需代谢物的形成(例如,奈韦拉平(Nevirapine):A.M.Sharma等人,Chem.Res.Toxicol.,2013,26,410;依法韦仑(Efavirenz):A.E.Mutlib等人,Toxicol.Appl.Pharmacol.,2000,169,102)。在其他情况下,氘化的主要作用是降低全身清除率。因此,化合物的生物半衰期增加。潜在的临床益处将包括维持类似的全身暴露与降低峰值水平和增加谷值水平的能力。这可能导致根据特定化合物的药代动力学/药效学关系,降低副作用并提高疗效。ML-337(C.J.Wenthur等人,J.Med.Chem.,2013,56,5208)和奥当卡替(Odanacatib)(K.Kassahun等人,WO2012/112363)是用于这种氘效应的实例。还报道了其他情况,其中代谢率降低导致药物暴露增加而不改变全身清除率(例如罗非考昔(Rofecoxib):F.Schneider等人,Arzneim.Forsch./Drug.Res.,2006,56,295;特拉匹韦(Telaprevir):F.Maltais等人,J.Med.Chem.,2009,52,7993)。表现出这种效果的氘代药物可能需要减少剂量(例如,更少的剂量或更低的剂量以达到预期的效果)和/或可能产生较低的代谢物负载。

[0194] 通式(I)的化合物可具有多个代谢的潜在攻击位点。为了优化上述对物理化学性质和代谢特征的影响,可以选择具有特定模式的一种或多种氘-氢交换的通式(I)的含氘化合物。特别地是,通式(I)的含氘化合物的氘原子连接至碳原子和/或位于通式(I)化合物的那些位置,其为代谢酶,例如细胞色素P450的攻击位点。

[0195] 在本发明的另一个实施方案中,其涉及具有1、2、3或4个氘原子,特别是具有1、2或3个氘原子的通式(I)的含氘化合物。

[0196] 当本文中使用词语化合物、盐、多晶型物、水合物、溶剂化物等的复数形式时,这也指单一的化合物、盐、多晶型物、异构体、水合物、溶剂化物等。

[0197] “稳定的化合物”或“稳定的结构”是指足够稳健的化合物,其可以耐受从反应混合物中分离到有用的纯度,并配制成有效的治疗剂。

[0198] 本发明的化合物任选地含有一个或多个不对称中心,这取决于所需的各种取代基的位置和性质。(R)或(S)构型中可存在一个或多个不对称碳原子,这可能在单个不对称中心的情况下产生外消旋混合物,在多个不对称中心的情况下产生非对映异构体混合物。在某些情况下,不对称性也有可能是由于围绕给定键(例如,与特定化合物的两个取代芳环相邻的中心键)的受限旋转而存在的。优选的异构体是产生更理想的生物活性的那些异构体。

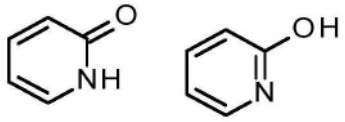
这些本发明化合物的分离的、纯的或部分纯化的异构体或外消旋体混合物也包括在本发明的范围内。这些材料的纯化和分离可以通过本领域已知的标准技术来完成。

[0199] 光学异构体可以根据常规方法通过拆分外消旋混合物获得,例如通过使用光学活性酸或碱形成非对映异构体盐或通过形成共价非对映异构体。合适的酸的实例是酒石酸、二乙酰酒石酸、二甲苯酰酒石酸和樟脑磺酸。非对映异构体的混合物可以基于它们的物理和/或化学差异通过本领域已知的方法(例如通过色谱法或分级结晶法)将其分离成它们各自的非对映体。然后从分离的非对映体盐中释放出光学活性碱或酸。分离光学异构体的不同方法涉及使用手性色谱法(例如,使用手性相的HPLC柱),使用或不使用常规衍生化,最佳选择以最大限度地分离对映体。使用手性相的合适的HPLC柱是可商购的,例如由Daicel制造的那些,例如Chiracel OD和Chiracel OJ,以及许多其他的,它们都是常规可选择的。酶促分离——使用或不使用衍生化——也是有用的。本发明的光学活性化合物同样可以通过使用光学活性原料的手性合成来获得。

[0200] 为了将不同类型的异构体彼此区分开来,请参考IUPAC Rules Section E(Pure Appl Chem 45,11 30,1976)。

[0201] 本发明包括本发明化合物作为单一立体异构体,或作为所述立体异构体的任何混合物(例如,以任何比例的(R)或(S)异构体)的所有可能的立体异构体。本发明化合物的单一立体异构体(例如,单一对映异构体或单一非对映异构体)的分离可通过任何合适的现有技术方法,例如色谱法,尤其是手性色谱法来实现。

[0202] 此外,本发明的一些化合物可作为互变异构体存在。例如,本发明的化合物可以含有吡啶酮部分并且可以作为吡啶酮,或羟基吡啶,或甚至两种互变异构体的以任何量的混合物存在,即:

[0203] 

吡啶酮 羟基吡啶。

[0204] 本发明包括本发明化合物作为单一互变异构体,或作为所述互变异构体以任何比例的任何混合物的所有可能的互变异构体。

[0205] 此外,本发明的化合物可以作为N-氧化物存在,其定义为本发明的化合物的至少一个氮被氧化。本发明包括所有这些可能的N-氧化物。

[0206] 本发明还涵盖本发明化合物的有用形式,例如代谢物、水合物、溶剂化物、前药、盐(特别是药学上可接受的盐)和/或共沉淀物。

[0207] 本发明的化合物可以作为水合物或溶剂化物存在,其中本发明的化合物含有极性溶剂,特别是水、甲醇或乙醇,例如作为化合物晶格的结构元件。极性溶剂(特别是水)的量可能以化学计量或非化学计量的比例存在。在化学计量的溶剂化物(例如水合物)的情况下,半(hemi)-、(半(semi)-)、单-、一倍半-、二-、三-、四-、五-等溶剂化物或水合物分别是可能的。本发明包括所有这些水合物或溶剂化物。

[0208] 此外,本发明的化合物可能以游离形式存在,例如作为游离碱,或作为游离酸,或作为两性离子,或以盐的形式存在。所述盐可以是任何盐,有机或无机加成盐,特别是任何药学上可接受的有机或无机加成盐,其通常用于药学,或用于例如分离或纯化本发明的化

合物。

[0209] 术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的无机或有机酸加成盐。例如,参见S.M.Berge等人“Pharmaceutical Salts,”J.Pharm.Sci.1977,66,1-19。

[0210] 本发明化合物的合适的药学上可接受的盐可以是例如在链或环中带有氮原子的本发明化合物的酸加成盐,例如其具有足够的碱性,例如与例如以下无机酸或“矿物酸”的酸加成盐:盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、氨基磺酸、双硫酸、磷酸或硝酸;或与例如以下有机酸的酸加成盐:甲酸、乙酸、乙酰乙酸、丙酮酸、三氟乙酸、丙酸、丁酸、己酸、庚酸、十一酸、月桂酸、苯甲酸、水杨酸、2-(4-羟基苯甲酰基)-苯甲酸、樟脑酸、肉桂酸、环戊烷丙酸、二葡萄糖酸、3-羟基-2-萘酸、烟酸、双羟萘酸、果胶酸、3-苯基丙酸、新戊酸、2-羟基乙磺酸、衣康酸、三氟甲磺酸、十二烷基硫酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、2-萘磺酸、萘二磺酸、樟脑磺酸、柠檬酸、酒石酸、硬脂酸、乳酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、己二酸、海藻酸、马来酸、富马酸、D-葡萄糖酸、扁桃酸、抗坏血酸、葡庚糖酸、甘油磷酸、天冬氨酸、磺基水杨酸或硫氰酸。

[0211] 此外,本发明化合物的另一种合适的药学上可接受的具有足够酸性的盐是碱金属盐,例如钠盐或钾盐,碱土金属盐,例如钙盐、镁盐或锶盐,或铝盐或锌盐,或衍生自氨或衍生自具有1至20个碳原子的有机伯胺、仲胺或叔胺,例如乙胺、二乙胺、三乙胺、乙基二异丙胺、单乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二环己基胺、二甲基氨基乙醇、二乙基氨基乙醇、三(羟基甲基)氨基甲烷、普鲁卡因、二苄胺、N-甲基吗啉、精氨酸、赖氨酸、1,2-乙二胺、N-甲基哌啶、N-甲基-葡糖胺、N,N-二甲基-葡糖胺、N-乙基-葡糖胺、1,6-己二胺、葡萄糖胺、肌氨酸、丝氨醇、2-氨基-1,3-丙二醇、3-氨基-1,2-丙二醇、4-氨基-1,2,3-丁三醇的铵盐,或与具有1至20个碳原子的季铵离子,例如四甲基铵、四乙基铵、四(正丙基)铵、四(正丁基)铵、N-苄基-N,N,N-三甲基铵、胆碱或苯扎氯铵的盐。

[0212] 本领域技术人员将进一步认识到要求保护的化合物的酸加成盐可以通过多种已知方法中的任一种通过化合物与合适的无机或有机酸的反应来制备。或者,本发明的酸性化合物的碱金属盐和碱土金属盐通过各种已知方法使本发明的化合物与合适的碱反应来制备。

[0213] 本发明包括本发明化合物作为单一盐,或作为所述盐以任何比例的任何混合物的所有可能的盐。

[0214] 在本文(特别是在“实验部分”)中,对于本发明的中间体和实施例的合成,当化合物作为与相应的碱或酸的盐形式被提及时,通过相应的制备和/或纯化方法获得的所述盐形式的确切化学计量组成在大多数情况下是未知的。

[0215] 除非另有说明,否则与盐有关的化学名称或结构式的后缀,例如“盐酸盐”、“三氟乙酸盐”、“钠盐”或“×HCl”、“×CF_3COOH”、“×Na^+”等表示一种盐形式,其盐形式的化学计量未指定。

[0216] 这类似地适用于合成中间体或实施例化合物或其盐已通过所描述的制备和/或纯化方法作为具有(如果定义的)未知化学计量组成的溶剂化物(例如水合物)获得的情况。

[0217] 此外,本发明包括本发明化合物,或者作为单一多晶型物,或者作为多于一种多晶型物以任何比例的混合物的所有可能的结晶形式或多晶型物。

[0218] 此外,本发明还包括本发明化合物的前药。术语“前药”在此表示其本身可以是生

物活性的或无生物活性的,但是它们在体内的停留时间期间能转化(例如代谢或水解)为本发明的化合物的化合物。

[0219] 本发明进一步包括所有可能的环糊精包合物,即α-、β-或γ-环糊精、羟丙基-β-环糊精、甲基β环糊精。

[0220] 根据第一方面的第二实施方案,本发明涵盖上述通式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

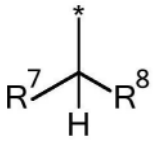
[0221] R^1代表苯基或吡啶基,其任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:羟基、氰基、硝基、C_1-C_4-烷基、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基、(苯基)-(C_1-C_2-烷氧基)-、C_1-C_4-卤代烷氧基、-N(R^5)(R^6),

[0222] 其中所述(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-和(苯基)-(C_1-C_2-烷氧基)-中的苯基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子,或选自甲基、三氟甲基和甲氧基,

[0223] 或与所述苯基或吡啶基的相邻碳原子连接的两个取代基一起形成选自-$(CH_2)_3$-、-$(CH_2)_4$-、-$(CH_2)_2$-O-、-$(CH_2)_3$-O-、-CH_2-O-CH_2-、-O-CH_2-O-、-O-CH_2-CH_2-O-和-O-CF_2-O-的二价基团,

[0224] 或

[0225] R^1代表吡唑基,其任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:氰基、C_1-C_2-烷基和C_1-C_2-烷氧基;

[0226] R^2代表基团 

,

[0227] 其中"*"表示与R^2连接的氮原子的连接点;

[0228] R^3代表选自以下的基团:甲基和-NH_2;

[0229] R^4代表苯基或吡啶基,其任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:氰基、硝基、C_1-C_4-烷基、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-、(5元杂芳基)-(C_1-C_2-烷基)-、(C_3-C_7-环烷基)-(C_1-C_2-烷基)-、((R^9)O)-(C_1-C_4-烷基)-、C_1-C_4-卤代烷基、C_3-C_7-环烷基、-OR^9、-N(R^{10})(R^{11})、((R^{10})(R^{11})N)-(C_1-C_3-烷基)-、-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})、S(=O)$_n$-R^{14}、-C(=O)R^{14}、-C(=O)-OR^{17}和它本身任选地被一个或两个甲基取代的5元杂芳基,

[0230] 或与所述苯基或吡啶基的相邻碳原子连接的两个取代基一起形成选自-$(CH_2)_3$-、-$(CH_2)_4$-、-$(CH_2)_2$-O-、-$(CH_2)_3$-O-、-CH_2-O-CH_2-、-O-CH_2-O-、-O-CH_2-CH_2-O-和-O-CF_2-O-的二价基团;

[0231] R^5和R^6各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-,

[0232] 或

[0233] R^5和R^6,与它们所连接的氮原子一起,代表任选地被取代一次或两次的单环含氮4至7元杂环烷基,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子,或选自氧代、羟基、C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-;

[0234] R^7代表氢原子或C_1-C_2-烷基;

[0235] R^8代表-C(=O)-NH_2;

[0236] R^9代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_4-烷基、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-、C_1-C_4-卤代烷基、C_2-C_3-羟基烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-C_2-烷基-、((C_1-C_2-烷基)-C(=O)-O)-C_2-烷基-、-C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-OR^{17}、-C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-N(R^{20})(R^{21})、-C(=O)-N(R^{20})(R^{21})和苯基,

[0237] 其中所述(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-中的苯基和所述苯基本身任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子,或选自氰基、甲基、三氟甲基和甲氧基;

[0238] R^{10}和R^{11}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、C_2-C_3-羟基烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-C_2-烷基-、((R^{22})(R^{23})N)-C_2-烷基、(C_3-C_7-环烷基)-(C_1-C_2-烷基)-、(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-、C_3-C_7-环烷基、(C_3-C_7-环烷基)-C(=O)-、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-和(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-O-C(=O)-,

[0239] 其中C_3-C_7-环烷基以及所述(C_3-C_7-环烷基)-(C_1-C_2-烷基)-和(C_3-C_7-环烷基)-C(=O)-中的C_3-C_7-环烷基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子或选自氰基、C_1-C_2-烷基和C_1-C_2-卤代烷基,

[0240] 并且其中所述(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-和(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-O-C(=O)-中的苯基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子,或选自甲基、三氟甲基和甲氧基,

[0241] 或

[0242] R^{10}和R^{11},与它们所连接的氮原子一起,代表单环含氮4至7元杂环烷基,或双环含氮5至10元杂环烷基,其任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:氰基、氧代、羟基、C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-、C_1-C_2-烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})和单环4至7元杂环烷基;

[0243] R^{12}和R^{13}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-羟基烷基、(C_1-C_4-烷氧基)-C_2-C_3-烷基-、(C_1-C_4-卤代烷氧基)-C_2-C_3-烷基-、(苯氧基)-C_2-C_3-烷基-、C_3-C_7-环烷基、单环4至7元杂环烷基和(苯基)-(C_1-C_3-烷基)-,

[0244] 其中C_3-C_7-环烷基和单环4至7元杂环烷基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自氧代、C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-,

[0245] 并且其中所述(苯氧基)-C_2-C_3-烷基-和所述(苯基)-(C_1-C_3-烷基)-中的苯基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子,或选自氰基、甲基、三氟甲基和甲氧基,

[0246] 或

[0247] R^{12}和R^{13},与它们所连接的氮原子一起,代表任选地被取代一次或两次的单环含氮4至7元杂环烷基,各取代基独立地选自卤素原子或选自氧代、C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-;

[0248] R^{14}代表选自以下的基团:C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基和苯基,

[0249] 其中苯基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子,或选自甲基、三氟甲基和甲氧基;

[0250] R^{17}代表C_1-C_4-烷基;

[0251] R^{18}和R^{19}各自出现时独立地代表氢原子或C_1-C_2-烷基;

[0252] R^{20}代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_6-烷基、C_3-C_4-烯基、C_3-C_4-炔基、C_1-C_3-烷

氧基、C_3-C_7-环烷基、双环C_5-C_{11}-环烷基、金刚烷基、单环4至7元杂环烷基、双环5至10元杂环烷基、苯基、萘基和5至10元杂芳基，

[0253] 其中所述C_1-C_6-烷基任选地被取代一次、两次或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：羟基、氰基、C_1-C_3-烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})、C_3-C_7-环烷基、双环C_5-C_{11}-环烷基、金刚烷基、单环4至7元杂环烷基、双环5至10元杂环烷基、苯基和5至10元杂芳基，所述苯基和5至10元杂芳基取代基本身任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子，或选自甲基、三氟甲基和甲氧基，

[0254] 并且其中C_3-C_7-环烷基、双环C_5-C_{11}-环烷基、金刚烷基、单环4至7元杂环烷基、双环5至10元杂环烷基任选地被取代一次或两次或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：氰基、氧代、羟基、C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-，

[0255] 并且其中所述苯基、萘基和5至10元杂芳基任选地被取代一次、两次或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：氰基、C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、C_1-C_2-烷氧基、C_1-C_2-卤代烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})和-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})，

[0256] R^{21}代表氢原子或C_1-C_2-烷基，

[0257] 或

[0258] R^{20}和R^{21}，与它们所连接的氮原子一起，代表任选地苯并缩合的单环含氮4至7元杂环烷基，并且其任选地被取代一次、两次或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：氰基、氧代、羟基、C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-、(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-、C_3-C_4-环烷基、C_1-C_2-烷氧基、C_1-C_2-卤代烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})和-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})；

[0259] R^{22}和R^{23}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团：C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-；

[0260] R^{24}和R^{25}各自出现时独立地代表氢原子或C_1-C_2-烷基，以及

[0261] n代表整数0、1或2。

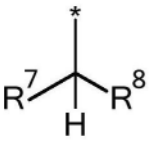
[0262] 根据第一方面的第三实施方案，本发明涵盖上述通式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[0263] R^1代表苯基或吡啶基，其任选地被取代一次、两次或三次，各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子，或选自羟基、氰基、C_1-C_4-烷基、C_1-C_2-氟烷基、C_1-C_2-烷氧基、(苯基)-(C_1-C_2-烷氧基)-、C_1-C_2-氟烷氧基和-N(R^5)(R^6)，

[0264] 或与所述苯基或吡啶基的相邻碳原子连接的两个取代基一起形成选自-$(CH_2)_3$-、-O-CH_2-O-和-O-CF_2-O-的二价基团，

[0265] 或

[0266] R^1代表吡唑基，其任选地被一个甲基取代；

[0267] R^2代表基团 

，

[0268] 其中“*”表示与R^2连接的氮原子的连接点；

[0269] R^3代表选自以下的基团：甲基和-NH_2；

[0270] R^4代表苯基或吡啶基,其任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:氰基、C_1-C_3-烷基、((R^9)O)-(C_1-C_3-烷基)-、C_1-C_3-氟烷基、-OR^9、-N(R^{10})(R^{11})、-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})、S(=O)$_n$-R^{14}和-C(=O)-OR^{17},

[0271] 或与所述苯基或吡啶基的相邻碳原子连接的两个取代基一起形成选自-$(CH_2)_3$-、-O-CH_2-O-和-O-CF_2-O-的二价基团;

[0272] R^5和R^6各自出现时独立地代表氢原子或C_1-C_2-烷基,

[0273] 或

[0274] R^5和R^6,与它们所连接的氮原子一起,代表任选地被取代一次或两次的单环含氮4至7元杂环烷基,各取代基独立地选自氟原子或选自羟基和C_1-C_2-烷基;

[0275] R^7代表氢原子或C_1-C_2-烷基;

[0276] R^8代表-C(=O)-NH_2;

[0277] R^9代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_2-烷基、苄基、C_1-C_2-氟烷基、C_2-羟基烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-C_2-烷基-、((C_1-C_2-烷基)-C(=O)-O)-C_2-烷基-、-C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-OR^{17}、-C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-N(R^{20})(R^{21})、-C(=O)-N(R^{20})(R^{21})和苯基,

[0278] 其中所述苄基中的苯基和所述苯基本身任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子和氯原子,或选自氰基和甲基;

[0279] R^{10}和R^{11}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基、(C_3-C_5-环烷基)-(C_1-C_2-烷基)-(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-、C_3-C_7-环烷基、C_3-C_7-环烷基-(C=O)-、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-和(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-O-C(=O)-,

[0280] 其中C_3-C_7-环烷基、所述(C_3-C_5-环烷基)-(C_1-C_2-烷基)-中的C_3-C_5-环烷基和所述C_3-C_7-环烷基-(C=O)-中的C_3-C_7-环烷基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子或选自氰基、C_1-C_2-烷基和C_1-C_2-氟烷基,

[0281] 并且其中所述(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-和(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-O-C(=O)-中的苯基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和甲基,

[0282] 或

[0283] R^{10}和R^{11},与它们所连接的氮原子一起,代表任选地被取代一次或两次的单环含氮4至7元杂环烷基,各取代基独立地选自氟原子或选自氰基、氧代、C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-;

[0284] R^{12}和R^{13}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-氟烷基、C_1-C_4-羟基烷基、(C_1-C_4-烷氧基)-C_2-C_3-烷基-、(C_1-C_2-氟烷氧基)-C_2-C_3-烷基-、(苯氧基)-C_2-C_3-烷基-、C_3-C_7-环烷基、单环4至7元杂环烷基和(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-,

[0285] 其中C_3-C_7-环烷基和单环4至7元杂环烷基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子或选自氧代、C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-,

[0286] 并且其中所述(苯氧基)-C_2-C_3-烷基-和所述(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-中的苯基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子和氯原子,或选自甲基、三氟甲基和甲氧基,

[0287] 或

[0288] R^{12}和R^{13},与它们所连接的氮原子一起,代表任选地被取代一次或两次的单环含氮4至7元杂环烷基,各取代基独立地选自卤素原子或选自氧代、C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-;

[0289] R^{14}代表选自以下的基团:甲基和三氟甲基;

[0290] R^{17}代表C_1-C_2-烷基;

[0291] R^{18}和R^{19}各自出现时独立地代表氢原子或甲基;

[0292] R^{20}代表氢原子或选自任选取代的C_1-C_3-烷基、未取代的C_4-C_6-烷基、丙-2-炔基、甲氧基、C_3-C_6-环烷基、金刚烷基、单环4至7元杂环烷基、苯基和5至10元杂芳基,

[0293] 其中所述C_1-C_3-烷基任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:羟基、氰基、C_1-C_3-烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})、C_3-C_6-环烷基、金刚烷基、单环4至7元杂环烷基、苯基和5至10元杂芳基,所述苯基和5至10元杂芳基取代基本身任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和甲基,

[0294] 并且其中所述C_3-C_6-环烷基、金刚烷基和单环4至7元杂环烷基任选地被取代一次或两次或三次,各取代基独立地选自氟原子或选自氧代、C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-,

[0295] 并且其中所述苯基和5至10元杂芳基任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自氟原子和氯原子或选自氰基、C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基、C_1-C_2-烷氧基、C_1-C_2-氟烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})和-C(=O)-N(R^{24})(R^{25}),R^{21}代表氢原子或C_1-C_2-烷基,

[0296] 或

[0297] R^{20}和R^{21},与它们所连接的氮原子一起,代表任选地苯并缩合的单环含氮4至7元杂环烷基,并且其任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:氰基、氧代、羟基、C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基、苄基、(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-、C_3-C_4-环烷基、C_1-C_2-烷氧基、C_1-C_2-氟烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})和-C(=O)-N(R^{24})(R^{25});

[0298] R^{22}和R^{23}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-;

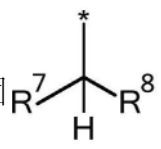
[0299] R^{24}和R^{25}各自出现时独立地代表氢原子或C_1-C_2-烷基,以及

[0300] n代表整数2。

[0301] 根据第一方面的第四实施方案,本发明涵盖上述通式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[0302] R^1代表苯基或吡啶基,其任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子,或选自氰基、甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、苄氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基,

[0303] 或与所述苯基或吡啶基的相邻碳原子连接的两个取代基一起形成二价基团-O-CF_2-O-;

[0304] R^2代表基团,

[0305] 其中“*”表示与R^2连接的氮原子的连接点;

[0306] R^3代表选自以下的基团:甲基和-NH_2;

[0307] R^4代表苯基或吡啶基,其任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基、-OR^9、-N(R^{10})(R^{11})、-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})和-C(=O)-OR^{17};

[0308] R^7代表氢原子或C_1-C_2-烷基;

[0309] R^8代表-C(=O)-NH_2;

[0310] R^9代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_2-烷基、苄基、C_1-C_2-氟烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-C_2-烷基-、((C_1-C_2-烷基)-C(=O)-O)-C_2-烷基-、-C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-N(R^{20})(R^{21})、-C(=O)-N(R^{20})(R^{21})和苯基,

[0311] 其中所述苄基中的苯基和所述苯基本身任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子和氯原子,或选自氰基和甲基;

[0312] R^{10}和R^{11}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_2-烷基、(C_3-C_5-环烷基)-(C_1-C_2-烷基)-、C_3-C_7-环烷基和(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-O-C(=O)-,

[0313] 其中C_3-C_7-环烷基和所述(C_3-C_5-环烷基)-(C_1-C_2-烷基)-中的C_3-C_5-环烷基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子或选自氰基、甲基和C_1-氟烷基,

[0314] 并且其中所述(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-O-C(=O)-中的苯基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和甲基,

[0315] 或

[0316] R^{10}和R^{11},与它们所连接的氮原子一起,代表任选地被取代一次或两次的单环含氮4至7元杂环烷基,各取代基独立地选自氟原子或选自氰基、甲基和C_1-氟烷基;

[0317] R^{12}和R^{13}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_4-烷基、C_1-C_2-氟烷基、C_1-C_2-羟基烷基、(C_1-C_4-烷氧基)-C_2-C_3-烷基-、(C_1-C_2-氟烷氧基)-C_2-C_3-烷基-、(苯氧基)-C_2-C_3-烷基-、C_3-C_7-环烷基和(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-,

[0318] 其中C_3-C_7-环烷基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子或甲基,

[0319] 并且其中所述(苯氧基)-C_2-C_3-烷基-和所述(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-中的苯基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子和氯原子,或选自甲基、三氟甲基和甲氧基;

[0320] R^{17}代表C_1-C_2-烷基;

[0321] R^{18}和R^{19}各自出现时独立地代表氢原子或甲基;

[0322] R^{20}代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_3-烷基和苯基,

[0323] 其中所述C_1-C_3-烷基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子或选自羟基、C_1-C_3-烷氧基和苯基,所述苯基本身任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和甲基,

[0324] 并且其中所述苯基任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自氟原子和氯原子或选自甲基、三氟甲基、甲氧基和三氟甲氧基,以及

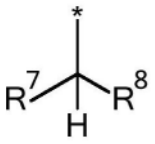
[0325] R^{21}代表氢原子或C_1-C_2-烷基。

[0326] 根据第一方面的第五实施方案,本发明涵盖上述通式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[0327] R^1代表苯基或吡啶基,其任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、

氯原子和溴原子,或选自氰基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、苄氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基,

[0328] 或与所述苯基或吡啶基的相邻碳原子连接的两个取代基一起形成二价基团-O-CF_2-O-;

[0329] R^2代表基团,

[0330] 其中"*"表示与R^2连接的氮原子的连接点;

[0331] R^3代表选自以下的基团:甲基和-NH_2;

[0332] R^4代表苯基或吡啶基,其任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基、-OR^9、-N(R^{10})(R^{11})、-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})和-C(=O)-OR^{17};

[0333] R^7代表氢原子或C_1-C_2-烷基;

[0334] R^8代表-C(=O)-NH_2;

[0335] R^9代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_2-烷基、苄基、C_1-C_2-氟烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-C_2-烷基-、((C_1-C_2-烷基)-C(=O)-O)-C_2-烷基-、-C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-N(R^{20})(R^{21})、-C(=O)-N(R^{20})(R^{21})和苯基,

[0336] 其中所述苄基中的苯基和所述苯基本身任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子和氯原子,或选自氰基和甲基;

[0337] R^{10}和R^{11}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_2-烷基、(C_3-C_5-环烷基)-(C_1-C_2-烷基)-、C_3-C_7-环烷基和(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-O-C(=O)-,

[0338] 其中C_3-C_7-环烷基和所述(C_3-C_5-环烷基)-(C_1-C_2-烷基)-中的C_3-C_5-环烷基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子或选自氰基、甲基和C_1-氟烷基,

[0339] 并且其中所述(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-O-C(=O)-中的苯基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和甲基,

[0340] 或

[0341] R^{10}和R^{11},与它们所连接的氮原子一起,代表任选地被取代一次或两次的单环含氮4至7元杂环烷基,各取代基独立地选自氟原子或选自氰基、甲基和C_1-氟烷基;

[0342] R^{12}和R^{13}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_4-烷基、C_1-C_2-氟烷基、C_1-C_2-羟基烷基、(C_1-C_4-烷氧基)-C_2-C_3-烷基-、(C_1-C_2-氟烷氧基)-C_2-C_3-烷基-、(苯氧基)-C_2-C_3-烷基-、C_3-C_7-环烷基和(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-,

[0343] 其中C_3-C_7-环烷基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子或甲基,

[0344] 并且其中所述(苯氧基)-C_2-C_3-烷基-和所述(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-中的苯基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子和氯原子,或选自甲基、三氟甲基和甲氧基;

[0345] R^{17}代表C_1-C_2-烷基;

[0346] R^{18}和R^{19}各自出现时独立地代表氢原子或甲基;

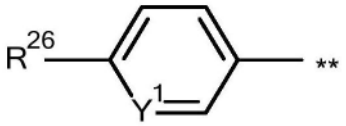
[0347] R^{20}代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_3-烷基和苯基,

[0348] 其中所述C_1-C_3-烷基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子或选自羟基、C_1-C_3-烷氧基和苯基,所述苯基本身任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和甲基,

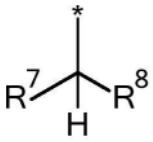
[0349] 并且其中所述苯基任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自氟原子和氯原子或选自甲基、三氟甲基、甲氧基和三氟甲氧基,以及

[0350] R^{21}代表氢原子或C_1-C_2-烷基。

[0351] 根据第一方面的第六实施方案,本发明涵盖上述通式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

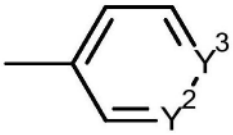
[0352] R^1代表基团,

[0353] 其中“**”表示与R^1连接的氮原子的连接点;

[0354] R^2代表基团,

[0355] 其中“*”表示与R^2连接的氮原子的连接点;

[0356] R^3代表选自以下的基团:甲基和-NH_2;

[0357] R^4代表基团

[0358] 其中“#”表示与R^4连接的羰基的连接点;

[0359] R^7代表氢原子或C_1-C_2-烷基;

[0360] R^8代表-C(=O)-NH_2;

[0361] R^9代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_2-烷基、苄基、C_1-C_2-氟烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-C_2-烷基-、((C_1-C_2-烷基)-C(=O)-O)-C_2-烷基-、-C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-N(R^{20})(R^{21})、-C(=O)-N(R^{20})(R^{21})和苯基,

[0362] 其中所述苄基中的苯基和所述苯基本身任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子和氯原子,或选自氰基和甲基;

[0363] R^{10}和R^{11}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_2-烷基、C_3-C_7-环烷基和(苄基)-O-C(=O)-,

[0364] 其中C_3-C_7-环烷基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子或选自甲基和三氟甲基,

[0365] 并且其中所述(苄基)-O-C(=O)-中的苯基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和甲基,

[0366] 或

[0367] R^{10}和R^{11},与它们所连接的氮原子一起,代表任选地被取代一次或两次的单环含氮4至7元杂环烷基,各取代基独立地选自氟原子或选自氰基、甲基和三氟甲基;

[0368] R^{12}和R^{13}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_4-烷基、C_1-C_2-氟烷基、C_1-C_2-羟基烷基、(C_1-C_4-烷氧基)-C_2-烷基-、(C_1-C_2-氟烷氧基)-C_2-烷基-、(苯氧基)-C_2-烷基-、C_3-C_7-环烷基和(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-,

[0369] 其中所述(苯氧基)-C2-烷基-和所述(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-中的苯基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子和氯原子,或选自甲基、三氟甲基和甲氧基;

[0370] R^{17}代表C_1-C_2-烷基;

[0371] R^{18}和R^{19}各自出现时独立地代表氢原子或甲基;

[0372] R^{20}代表选自以下的基团:苄基和苯基,

[0373] 其中所述苯基和所述苄基中的苯基,任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和甲基,

[0374] R^{21}代表氢原子或甲基,

[0375] Y^1代表-C(H)=、-C(F)=、-C(Cl)=、-C(CN)=或-N=;

[0376] Y^2代表-C(H)=或-N=;

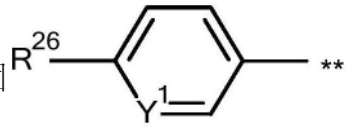
[0377] Y^3代表-C(R^{27})=或-N=,

[0378] 条件是如果Y^2代表-N=,Y^3代表-C(R^{27})=,和如果Y^3代表-N=,Y^2代表-C(H)=;

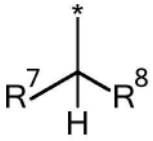
[0379] R^{26}代表氟原子、氯原子或溴原子,或选自甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、苄氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基,以及

[0380] R^{27}代表卤素原子或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基、-OR^9、-N(R^{10})(R^{11})、-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})和-C(=O)-OR^{17}。

[0381] 根据第一方面的第七实施方案,本发明涵盖上述通式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

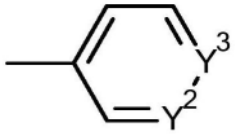
[0382] R^1代表基团,

[0383] 其中“**”表示与R^1连接的氮原子的连接点;

[0384] R^2代表基团,

[0385] 其中“*”表示与R^2连接的氮原子的连接点;

[0386] R^3代表选自以下的基团:甲基和-NH_2;

[0387] R^4代表基团

[0388] 其中“#”表示与R^4连接的羰基的连接点;

[0389] R^7代表氢原子或C_1-C_2-烷基;

[0390] R^8代表-C(=O)-NH_2;

[0391] R^9代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_2-烷基、苄基、C_1-C_2-氟烷基和苯基,

[0392] 其中所述苄基中的苯基和所述苯基本身任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子和氯原子,或选自氰基和甲基;

[0393] R^{10}和R^{11}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_2-烷基和(苄基)-O-C(=O)-,

[0394] 并且其中所述(苄基)-O-C(=O)-中的苯基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和甲基,

[0395] 或

[0396] R^{10}和R^{11},与它们所连接的氮原子一起,代表任选地被取代一次或两次的单环含氮4至7元杂环烷基,各取代基独立地选自氟原子或选自氰基、甲基和三氟甲基;

[0397] R^{12}和R^{13}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_2-烷基、(C_1-C_4-烷氧基)-C_2-烷基-、(C_1-C_2-氟烷氧基)-C_2-烷基-、(苯氧基)-C_2-烷基-、C_3-C_7-环烷基和(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-;

[0398] Y^1代表-C(H)=、-C(F)=、-C(Cl)=或-N=;

[0399] Y^2代表-C(H)=或-N=;

[0400] Y^3代表-C(R^{27})=或-N=,

[0401] 条件是如果Y^2代表-N=,Y^3代表-C(R^{27})=,和如果Y^3代表-N=,Y^2代表-C(H)=;

[0402] R^{26}代表氟原子、氯原子或溴原子,或选自二氟甲基、甲氧基、苄氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基,以及

[0403] R^{27}代表卤素原子或选自-OR^9、-N(R^{10})(R^{11})和-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})。

[0404] 根据第一方面的第八实施方案,本发明涵盖通式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物:

[0405] 其中:

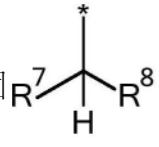
[0406] R^1代表苯基或6元杂芳基任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:氰基、硝基、C_1-C_6-烷基、(苯基)-(C_1-C_3-烷基)-、C_1-C_6-卤代烷基、C_1-C_6-烷氧基、(苯基)-(C_1-C_3-烷氧基)-、C_1-C_6-卤代烷氧基、-N(R^5)(R^6),

[0407] 其中所述(苯基)-(C_1-C_3-烷基)-和(苯基)-(C_1-C_3-烷氧基)-中的苯基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:氰基、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基和三氟甲氧基,

[0408] 或与所述苯基或6元杂芳基的相邻碳原子连接的两个取代基一起形成选自-$(CH_2)_3$-、-$(CH_2)_4$-、-$(CH_2)_2$-O-、-$(CH_2)_3$-O-、-CH_2-O-CH_2-、-$(CH_2)_2$-O-CH_2-、-O-CH_2-O-、-O-CH_2-CH_2-O-、-O-CF_2-O-、-O-CH_2-CF_2-O-和-O-CF_2-CF_2-O-的二价基团,

[0409] 或

[0410] R^1代表5元杂芳基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:氰基、C_1-C_3-烷基和C_1-C_3-烷氧基;

[0411] R^2代表基团,

[0412] 其中"*"表示与R^2连接的氮原子的连接点;

[0413] R^3代表选自以下的基团:甲基和-NH_2;

[0414] R^4代表苯基或6元杂芳基任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:氰基、硝基、C_1-C_6-烷基、(苯基)-(C_1-C_3-烷基)-、(5元杂芳基)-(C_1-C_3-烷基)-、C_1-C_6-羟基烷基、C_1-C_6-卤代烷基、-OR^9、-$N(R^{10})(R^{11})$、-C(=O)-$N(R^{12})(R^{13})$、$S(=O)_n$-R^{14}和它本身任选地被一个或两个甲基取代的5元杂芳基,

[0415] 或与所述苯基或6元杂芳基的相邻碳原子连接的两个取代基一起形成选自-$(CH_2)_3$-、-$(CH_2)_4$-、-$(CH_2)_2$-O-、-$(CH_2)_3$-O-、-CH_2-O-CH_2-、-$(CH_2)_2$-O-CH_2-、-O-CH_2-O-、-O-CH_2-CH_2-O-、-O-CF_2-O-、-O-CH_2-CF_2-O-和-O-CF_2-CF_2-O-的二价基团;

[0416] R^5和R^6各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_4-烷基、(C_1-C_4-烷基)-C(=O)-、C_3-C_4-环烷基和(苯基)-(C_1-C_3-烷基)-,

[0417] 或

[0418] R^5和R^6,与它们所连接的氮原子一起,代表单环含氮4至7元杂环烷基任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自氧代、羟基、C_1-C_4-烷基、(C_1-C_4-烷基)-C(=O)-、C_3-C_4-环烷基和C_1-C_4-烷氧基;

[0419] R^7代表氢原子或C_1-C_2-烷基;

[0420] R^8代表选自以下的基团:-C(=O)-NH_2和-$S(=O)_2$-NH_2;

[0421] R^9代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_6-烷基、(苯基)-(C_1-C_3-烷基)-、C_1-C_6-卤代烷基、C_2-C_4-羟基烷基、(C_1-C_3-烷氧基)-C_2-C_3-烷基-、((C_1-C_3-烷基)-C(=O)-O)-C_2-C_3-烷基-、-$C(R^{18})(R^{19})$-C(=O)-OR^{17}、-$C(R^{18})(R^{19})$-C(=O)-$N(R^{20})(R^{21})$和苯基,

[0422] 其中所述(苯基)-(C_1-C_3-烷基)-中的苯基和所述苯基本身任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:氰基、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基和三氟甲氧基;

[0423] R^{10}和R^{11}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_2-C_4-羟基烷基、(C_1-C_3-烷氧基)-C_2-C_3-烷基-、((R^{22})(R^{23})N)-C_2-C_3-烷基、(C_1-C_4-烷基)-C(=O)-、C_3-C_7-环烷基、(C_3-C_7-环烷基)-C(=O)-、(苯基)-(C_1-C_3-烷基)-、(苯基)-(C_1-C_3-烷基)-C(=O)-和(苯基)-(C_1-C_3-烷基)-O-C(=O)-,

[0424] 其中所述(苯基)-(C_1-C_3-烷基)-、(苯基)-(C_1-C_3-烷基)-C(=O)-和(苯基)-(C_1-C_3-烷基)-O-C(=O)-中的苯基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:氰基、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基和三氟甲氧基,

[0425] 或

[0426] R^{10}和R^{11},与它们所连接的氮原子一起,代表单环含氮4至7元杂环烷基,或双环含氮6至11元杂环烷基,其任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:氰基、氧代、羟基、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、(C_1-C_4-烷基)-C(=O)-、C_3-C_7-环烷基、C_1-C_4-烷氧基、-$N(R^{22})(R^{23})$和单环4至7元杂环烷基;

[0427] R^{12}和R^{13}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-羟基烷基、(C_1-C_3-烷氧基)-C_2-C_3-烷基-、C_3-C_7-环烷基、单环4至7元杂环烷基和(苯基)-(C_1-C_3-烷基)-,

[0428] 其中C_3-C_7-环烷基和单环4至7元杂环烷基任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自氧代、羟基、C_1-C_4-烷基、(C_1-C_4-烷基)-C(=O)-、C_3-C_4-环烷

基和C_1-C_4-烷氧基，

[0429] 或

[0430] R^{12}和R^{13}，与它们所连接的氮原子一起，代表单环含氮4至7元杂环烷基任选地被取代一次、两次或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自氧代、羟基、C_1-C_4-烷基、(C_1-C_4-烷基)-C(=O)-、C_3-C_4-环烷基和C_1-C_4-烷氧基；

[0431] R^{14}代表选自以下的基团：C_1-C_4-烷基和C_1-C_4-卤代烷基；

[0432] R^{17}代表C_1-C_4-烷基；

[0433] R^{18}和R^{19}各自出现时独立地代表氢原子或C_1-C_4-烷基；

[0434] R^{20}代表氢原子或选自以下的基团：C_1-C_6-烷基、C_3-C_4-烯基、C_3-C_4-炔基、C_1-C_3-烷氧基、C_3-C_7-环烷基、双环C_6-C_{11}-环烷基、金刚烷基、单环4至7元杂环烷基、双环6至11元杂环烷基、苯基、萘基和5至10元杂芳基，

[0435] 其中所述C_1-C_6-烷基任选地被取代一次、两次或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：羟基、氰基、C_1-C_3-烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})、C_3-C_7-环烷基、双环C_6-C_{11}-环烷基、金刚烷基、单环4至7元杂环烷基、双环6至11元杂环烷基、苯基和5至10元杂芳基，所述苯基和5至10元杂芳基取代基本身任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：氰基、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基和三氟甲氧基，

[0436] 其中C_3-C_7-环烷基、双环C_6-C_{11}-环烷基、金刚烷基、单环4至7元杂环烷基和双环6至11元杂环烷基任选地被取代一次、两次或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：氰基、氧代、羟基、C_1-C_4-烷基、(C_1-C_4-烷基)-C(=O)-、C_3-C_4-环烷基和C_1-C_4-烷氧基，

[0437] 并且其中所述苯基、萘基和5至10元杂芳基任选地被取代一次、两次或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：氰基、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})和-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})，

[0438] R^{21}代表氢原子或C_1-C_4-烷基，

[0439] 或

[0440] R^{20}和R^{21}，与它们所连接的氮原子一起，代表任选地苯并缩合的单环含氮4至7元杂环烷基，并且其任选地被取代一次、两次或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：氰基、氧代、羟基、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、(苯基)-(C_1-C_3-烷基)-、(C_1-C_4-烷基)-C(=O)-、C_3-C_4-环烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_3-卤代烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})和-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})；

[0441] R^{22}和R^{23}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团：C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-；

[0442] R^{24}和R^{25}各自出现时独立地代表氢原子或C_1-C_4-烷基，以及

[0443] n代表整数0、1或2。

[0444] 根据第一方面的第九实施方案，本发明涵盖上述通式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[0445] R^1代表苯基或吡啶基，其任选地被取代一次、两次或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：氰基、硝基、C_1-C_4-烷基、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-、C_1-C_4-卤代烷

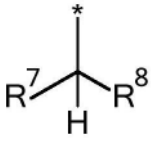
基、C_1-C_4-烷氧基、(苯基)-(C_1-C_2-烷氧基)-、C_1-C_4-卤代烷氧基、-N(R^5)(R^6),

[0446] 其中所述(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-和(苯基)-(C_1-C_2-烷氧基)-中的苯基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子,或选自甲基、三氟甲基和甲氧基,

[0447] 或与所述苯基或吡啶基的相邻碳原子连接的两个取代基一起形成选自-$(CH_2)_3$-、-$(CH_2)_4$-、-$(CH_2)_2$-O-、-$(CH_2)_3$-O-、-CH_2-O-CH_2-、-O-CH_2-O-、-O-CH_2-CH_2-O-和-O-CF_2-O-的二价基团,

[0448] 或

[0449] R^1代表吡唑基,其任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:氰基、C_1-C_2-烷基和C_1-C_2-烷氧基;

[0450] R^2代表基团,

[0451] 其中"*"表示与R^2连接的氮原子的连接点;

[0452] R^3代表选自以下的基团:甲基和-NH_2;

[0453] R^4代表苯基或吡啶基,其任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:氰基、硝基、C_1-C_4-烷基、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-、(5元杂芳基)-(C_1-C_2-烷基)-、C_1-C_4-羟基烷基、C_1-C_4-卤代烷基、-OR^9、-N(R^{10})(R^{11})、-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})、S(=O)$_n$-R^{14}和它本身任选地被一个或两个甲基取代的5元杂芳基,

[0454] 或与所述苯基或吡啶基的相邻碳原子连接的两个取代基一起形成选自-$(CH_2)_3$-、-$(CH_2)_4$-、-$(CH_2)_2$-O-、-$(CH_2)_3$-O-、-CH_2-O-CH_2-、-O-CH_2-O-、-O-CH_2-CH_2-O-和-O-CF_2-O-的二价基团;

[0455] R^5和R^6各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-,

[0456] 或

[0457] R^5和R^6,与它们所连接的氮原子一起,代表任选地被取代一次或两次的单环含氮4至7元杂环烷基,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子,或选自氧代、羟基、C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-;

[0458] R^7代表氢原子或C_1-C_2-烷基;

[0459] R^8代表-C(=O)-NH_2;

[0460] R^9代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_4-烷基、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-、C_1-C_4-卤代烷基、C_2-C_3-羟基烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-C_2-烷基-、((C_1-C_2-烷基)-C(=O)-O)-C_2-烷基-、-C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-OR^{17}、-C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-N(R^{20})(R^{21})和苯基,

[0461] 其中所述(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-中的苯基和所述苯基本身任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子,或选自甲基、三氟甲基和甲氧基;

[0462] R^{10}和R^{11}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、C_2-C_3-羟基烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-C_2-烷基-、((R^{22})(R^{23})N)-C_2-烷基、(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-、C_3-C_5-环烷基、(C_3-C_5-环烷基)-C(=O)-、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-、(苯基)-(C_1-C_2-烷

基)-C(=O)-和(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-O-C(=O)-,

[0463] 其中所述(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-和(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-O-C(=O)-中的苯基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子,或选自甲基、三氟甲基和甲氧基,

[0464] 或

[0465] R^{10}和R^{11},与它们所连接的氮原子一起,代表单环含氮4至7元杂环烷基,或双环含氮6至10元杂环烷基,其任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:氰基、氧代、羟基、C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-、C_1-C_2-烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})和单环4至7元杂环烷基;

[0466] R^{12}和R^{13}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-羟基烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-C_2-C_3-烷基-、C_3-C_7-环烷基、单环4至7元杂环烷基和(苯基)-(C_1-C_3-烷基)-,

[0467] 其中C_3-C_7-环烷基和单环4至7元杂环烷基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自氧代、C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-,

[0468] 或

[0469] R^{12}和R^{13},与它们所连接的氮原子一起,代表任选地被取代一次或两次的单环含氮4至7元杂环烷基,各取代基独立地选自卤素原子或选自氧代、C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-;

[0470] R^{14}代表选自以下的基团:C_1-C_2-烷基和C_1-C_2-卤代烷基;

[0471] R^{17}代表C_1-C_4-烷基;

[0472] R^{18}和R^{19}各自出现时独立地代表氢原子或C_1-C_2-烷基;

[0473] R^{20}代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_6-烷基、C_3-C_4-烯基、C_3-C_4-炔基、C_1-C_3-烷氧基、C_3-C_7-环烷基、双环C_6-C_{11}-环烷基、金刚烷基、单环4至7元杂环烷基、双环6至10元杂环烷基、苯基、萘基和5至10元杂芳基,

[0474] 其中所述C_1-C_6-烷基任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:羟基、氰基、C_1-C_3-烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})、C_3-C_7-环烷基、双环C_6-C_{11}-环烷基、金刚烷基、单环4至7元杂环烷基、双环6至10元杂环烷基、苯基和5至10元杂芳基,所述苯基和5至10元杂芳基取代基本身任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子,或选自甲基、三氟甲基和甲氧基,

[0475] 其中C_3-C_7-环烷基、双环C_6-C_{11}-环烷基、金刚烷基、单环4至7元杂环烷基、双环6至10元杂环烷基任选地被取代一次或两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:氰基、氧代、羟基、C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-,

[0476] 并且其中所述苯基、萘基和5至10元杂芳基任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:氰基、C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、C_1-C_2-烷氧基、C_1-C_2-卤代烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})和-C(=O)-N(R^{24})(R^{25}),

[0477] R^{21}代表氢原子或C_1-C_2-烷基,

[0478] 或

[0479] R^{20}和R^{21},与它们所连接的氮原子一起,代表任选地苯并缩合的单环含氮4至7元杂环烷基,并且其任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下

的基团:氰基、氧代、羟基、C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-、(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-、C_3-C_4-环烷基、C_1-C_2-烷氧基、C_1-C_2-卤代烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})和-C(=O)-N(R^{24})(R^{25});

[0480] R^{22}和R^{23}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-;

[0481] R^{24}和R^{25}各自出现时独立地代表氢原子或C_1-C_2-烷基,以及

[0482] n代表整数0、1或2。

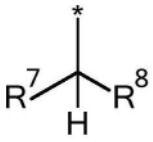
[0483] 根据第一方面的第十实施方案,本发明涵盖上述通式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[0484] R^1代表苯基或吡啶基,其任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子,或选自氰基、C_1-C_4-烷基、C_1-C_2-氟烷基、C_1-C_2-烷氧基、C_1-C_2-氟烷氧基、-N(R^5)(R^6),

[0485] 或与所述苯基或吡啶基的相邻碳原子连接的两个取代基一起形成选自-$(CH_2)_3$-、-O-CH_2-O-和-O-CF_2-O-的二价基团,

[0486] 或

[0487] R^1代表吡唑基,其任选地被一个甲基取代,

[0488] R^2代表基团,

[0489] 其中“*”表示与R^2连接的氮原子的连接点;

[0490] R^3代表选自以下的基团:甲基和-NH_2;

[0491] R^4代表苯基或吡啶基,其任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子,或选自氰基、C_1-C_3-烷基、C_1-C_3-羟基烷基、C_1-C_3-氟烷基、-OR^9、-N(R^{10})(R^{11})、-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})和S(=O)$_n$-R^{14},

[0492] 或与所述苯基或吡啶基的相邻碳原子连接的两个取代基一起形成选自-$(CH_2)_3$-、-O-CH_2-O-和-O-CF_2-O-的二价基团;

[0493] R^5和R^6各自出现时独立地代表氢原子或C_1-C_2-烷基,

[0494] 或

[0495] R^5和R^6,与它们所连接的氮原子一起,代表任选地被取代一次或两次的单环含氮4至7元杂环烷基,各取代基独立地选自氟原子或选自羟基和C_1-C_2-烷基;

[0496] R^7代表氢原子或C_1-C_2-烷基;

[0497] R^8代表-C(=O)-NH_2;

[0498] R^9代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_2-烷基、苄基、C_1-C_2-氟烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-C_2-烷基-、((C_1-C_2-烷基)-C(=O)-O)-C_2-烷基-、-C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-OR^{17}、-C(R^{18})(R^{19})-C(=O)-N(R^{20})(R^{21})和苯基,

[0499] 其中所述苄基中的苯基和所述苯基本身任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和甲基;

[0500] R^{10}和R^{11}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷

基、(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-和(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-O-C(=O)-，

[0501] 其中所述(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-和(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-O-C(=O)-中的苯基任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自氟原子、氯原子和甲基，

[0502] 或

[0503] R^{10}和R^{11}，与它们所连接的氮原子一起，代表任选地被取代一次或两次的单环含氮4至7元杂环烷基，各取代基独立地选自氟原子或选自氧代、C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-；

[0504] R^{12}和R^{13}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团：C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-氟烷基、C_3-C_7-环烷基、单环4至7元杂环烷基和(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-，

[0505] 其中C_3-C_7-环烷基和单环4至7元杂环烷基任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自氟原子或选自氧代、C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-，

[0506] 或

[0507] R^{12}和R^{13}，与它们所连接的氮原子一起，代表任选地被取代一次或两次的单环含氮4至7元杂环烷基，各取代基独立地选自卤素原子或选自氧代、C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-；

[0508] R^{14}代表选自以下的基团：甲基和三氟甲基；

[0509] R^{17}代表C_1-C_2-烷基；

[0510] R^{18}和R^{19}各自出现时独立地代表氢原子或甲基；

[0511] R^{20}代表氢原子或选自任选取代的C_1-C_3-烷基、未取代的C_4-C_6-烷基、丙-2-炔基、甲氧基、C_3-C_6-环烷基、金刚烷基、单环4至7元杂环烷基、苯基和5至10元杂芳基，

[0512] 其中所述C_1-C_3-烷基任选地被取代一次、两次或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：羟基、氰基、C_1-C_3-烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})、C_3-C_6-环烷基、金刚烷基、单环4至7元杂环烷基、苯基和5至10元杂芳基，所述苯基和5至10元杂芳基取代基本身任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自氟原子、氯原子和甲基，

[0513] 其中所述C_3-C_6-环烷基、金刚烷基和单环4至7元杂环烷基任选地被取代一次或两次或三次，各取代基独立地选自氟原子或选自氧代、C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-，

[0514] 并且其中所述苯基和5至10元杂芳基任选地被取代一次、两次或三次，各取代基独立地选自氟原子和氯原子或选自氰基、C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基、C_1-C_2-烷氧基、C_1-C_2-卤代烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})和-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})，

[0515] R^{21}代表氢原子或C_1-C_2-烷基，

[0516] 或

[0517] R^{20}和R^{21}，与它们所连接的氮原子一起，代表任选地苯并缩合的单环含氮4至7元杂环烷基，并且其任选地被取代一次、两次或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：氰基、氧代、羟基、C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基、苄基、(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-、C_3-C_4-环烷基、C_1-C_2-烷氧基、C_1-C_2-卤代烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})和-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})；

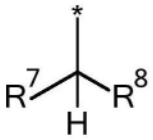
[0518] R^{22}和R^{23}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团：C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-；

[0519] R^{24}和R^{25}各自出现时独立地代表氢原子或C_1-C_2-烷基,以及

[0520] n代表整数2。

[0521] 根据第一方面的第十一实施方案,本发明涵盖上述通式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[0522] R^1代表苯基或吡啶基,其任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子和氯原子,或选自氰基、C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基、C_1-C_2-烷氧基、C_1-C_2-氟烷氧基;

[0523] R^2代表基团,

[0524] 其中"*"表示与R^2连接的氮原子的连接点;

[0525] R^3代表选自以下的基团:甲基和-NH_2;

[0526] R^4代表苯基或吡啶基,其任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子和氯原子,或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基、-OR^9;

[0527] R^7代表氢原子或C_1-C_2-烷基;

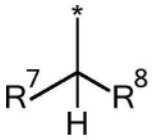
[0528] R^8代表-C(=O)-NH_2,以及

[0529] R^9代表选自以下的基团:C_1-C_2-烷基、苄基、C_1-C_2-氟烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-C_2-烷基-和苯基,

[0530] 其中所述苄基中的苯基和所述苯基本身任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和甲基。

[0531] 根据第一方面的第十二实施方案,本发明涵盖上述通式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[0532] R^1代表苯基或吡啶基,其任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子和氯原子,或选自氰基、C_1-C_2-氟烷基、C_1-C_2-烷氧基、C_1-C_2-氟烷氧基;

[0533] R^2代表基团,

[0534] 其中"*"表示与R^2连接的氮原子的连接点;

[0535] R^3代表选自以下的基团:甲基和-NH_2;

[0536] R^4代表苯基或吡啶基,其任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子和氯原子,或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基、-OR^9;

[0537] R^7代表氢原子或C_1-C_2-烷基;

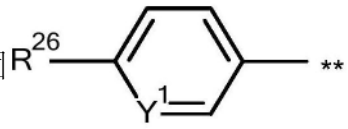
[0538] R^8代表-C(=O)-NH_2,以及

[0539] R^9代表选自以下的基团:C_1-C_2-烷基、苄基、C_1-C_2-氟烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-C_2-烷基-和苯基,

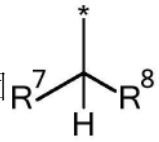
[0540] 其中所述苄基中的苯基和所述苯基本身任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和甲基。

[0541] 根据第一方面的第十三实施方案,本发明涵盖上述通式(I)的化合物,及其立体异

构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

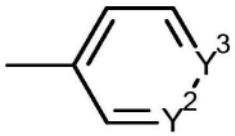
[0542] R^1代表基团

[0543] 其中"**"表示与R^1连接的氮原子的连接点;

[0544] R^2代表基团,

[0545] 其中"*"表示与R^2连接的氮原子的连接点;

[0546] R^3代表选自以下的基团:甲基和$-NH_2$;

[0547] R^4代表基团

[0548] 其中"#"表示与R^4连接的羰基的连接点;

[0549] R^7代表氢原子或C_1-C_2-烷基;

[0550] R^8代表$-C(=O)-NH_2$;

[0551] Y^1代表-C(H)=、-C(F)=、-C(Cl)=、-C(CN)=或-N=;

[0552] Y^2代表-C(H)=和-N=;

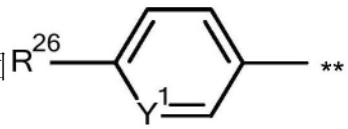
[0553] Y^3代表$-C(R^{27})=$和-N=,

[0554] 条件是如果Y^2代表-N=,Y^3代表$-C(R^{27})=$,和如果Y^3代表-N=,Y^2代表-C(H)=;

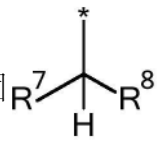
[0555] R^{26}代表氟原子、氯原子,或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基、C_1-C_2-烷氧基和C_1-C_2-氟烷氧基,以及

[0556] R^{27}代表氟原子、氯原子,或选自C_1-C_2-烷氧基、苄氧基和C_1-C_2-氟烷氧基。

[0557] 根据第一方面的第十四实施方案,本发明涵盖上述通式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

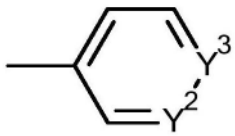
[0558] R^1代表基团

[0559] 其中"**"表示与R^1连接的氮原子的连接点;

[0560] R^2代表基团,

[0561] 其中"*"表示与R^2连接的氮原子的连接点;

[0562] R^3代表选自以下的基团:甲基和$-NH_2$;

[0563] R^4代表基团

[0564] 其中“#”表示与R^4连接的羰基的连接点；

[0565] R^7代表氢原子或C_1-C_2-烷基；

[0566] R^8代表-C(=O)-NH_2；

[0567] Y^1代表-C(H)=、-C(F)=、-C(Cl)=、-C(CN)=或-N=；

[0568] Y^2代表-C(H)=或-N=；

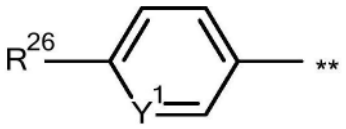
[0569] Y^3代表-C(R^{27})=或-N=，

[0570] 条件是如果Y^2代表-N=，Y^3代表-C(R^{27})=，和如果Y^3代表-N=，Y^2代表-C(H)=；

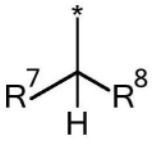
[0571] R^{26}代表氟原子、氯原子，或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基、C_1-C_2-烷氧基和C_1-C_2-氟烷氧基，以及

[0572] R^{27}代表氟原子、氯原子，或选自C_1-C_2-烷氧基、苄氧基和C_1-C_2-氟烷氧基。

[0573] 根据第一方面的第十五实施方案，本发明涵盖上述通式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

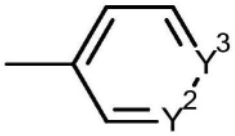
[0574] R^1代表基团

[0575] 其中“**”表示与R^1连接的氮原子的连接点；

[0576] R^2代表基团，

[0577] 其中“*”表示与R^2连接的氮原子的连接点；

[0578] R^3代表选自以下的基团：甲基和-NH_2；

[0579] R^4代表基团

[0580] 其中“#”表示与R^4连接的羰基的连接点；

[0581] R^7代表氢原子或C_1-C_2-烷基；

[0582] R^8代表-C(=O)-NH_2；

[0583] Y^1代表-C(H)=、-C(F)=或-N=；

[0584] Y^2代表-C(H)=和-N=；

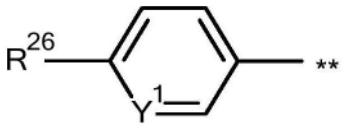
[0585] Y^3代表-C(R^{27})=和-N=，

[0586] 条件是如果Y^2代表-N=，Y^3代表-C(R^{27})=，和如果Y^3代表-N=，Y^2代表-C(H)=；

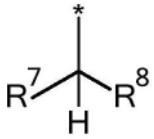
[0587] R^{26}代表氟原子、氯原子，或选自甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基，以及

[0588] R^{27}代表氯原子，或选自甲氧基、苄氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基。

[0589] 根据第一方面的第十六实施方案，本发明涵盖上述通式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

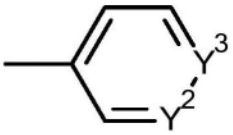
[0590] R^1代表基团

[0591] 其中“**”表示与R^1连接的氮原子的连接点；

[0592] R^2代表基团，

[0593] 其中“*”表示与R^2连接的氮原子的连接点；

[0594] R^3代表选自以下的基团：甲基和$-NH_2$；

[0595] R^4代表基团

[0596] 其中“#”表示与R^4连接的羰基的连接点；

[0597] R^7代表氢原子或C_1-C_2-烷基；

[0598] R^8代表-C(=O)-NH_2；

[0599] Y^1代表-C(H)=、-C(F)=或-N=；

[0600] Y^2代表-C(H)=或-N=；

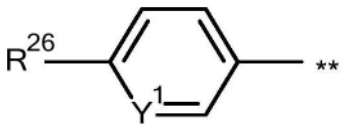
[0601] Y^3代表-C(R^{27})=或-N=，

[0602] 条件是如果Y^2代表-N=，Y^3代表-C(R^{27})=，和如果Y^3代表-N=，Y^2代表-C(H)=；

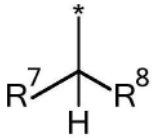
[0603] R^{26}代表氟原子、氯原子，或选自甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基，以及

[0604] R^{27}代表氯原子，或选自甲氧基、苄氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基。

[0605] 根据第一方面的第十七实施方案，本发明涵盖上述通式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

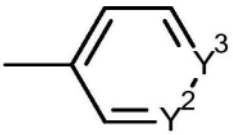
[0606] R^1代表基团

[0607] 其中“**”表示与R^1连接的氮原子的连接点；

[0608] R^2代表基团，

[0609] 其中“*”表示与R^2连接的氮原子的连接点；

[0610] R^3代表$-NH_2$；

[0611] R^4代表基团

[0612] 其中“#”表示与R^4连接的羰基的连接点；

[0613] R^7代表氢原子或C_1-C_2-烷基;

[0614] R^8代表-C(=O)-NH_2;

[0615] Y^1代表-C(H)=、-C(F)=、-C(Cl)=、-C(CN)=或-N=;

[0616] Y^2代表-C(H)=和-N=;

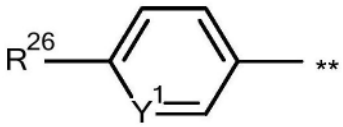
[0617] Y^3代表-C(R^{27})=和-N=,

[0618] 条件是如果Y^2代表-N=,Y^3代表-C(R^{27})=,和如果Y^3代表-N=,Y^2代表-C(H)=;

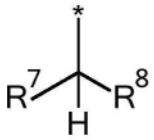
[0619] R^{26}代表氟原子、氯原子,或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基、C_1-C_2-烷氧基和C_1-C_2-氟烷氧基,以及

[0620] R^{27}代表氟原子、氯原子,或选自C_1-C_2-烷氧基、苄氧基和C_1-C_2-氟烷氧基。

[0621] 根据第一方面的第十八实施方案,本发明涵盖上述通式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

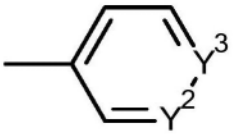
[0622] R^1代表基团

[0623] 其中"**"表示与R^1连接的氮原子的连接点;

[0624] R^2代表基团,

[0625] 其中"*"表示与R^2连接的氮原子的连接点;

[0626] R^3代表-NH_2;

[0627] R^4代表基团

[0628] 其中"#"表示与R^4连接的羰基的连接点;

[0629] R^7代表氢原子或C_1-C_2-烷基;

[0630] R^8代表-C(=O)-NH_2;

[0631] Y^1代表-C(H)=、-C(F)=、-C(Cl)=、-C(CN)=或-N=;

[0632] Y^2代表-C(H)=或-N=;

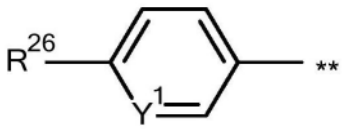
[0633] Y^3代表-C(R^{27})=或-N=,

[0634] 条件是如果Y^2代表-N=,Y^3代表-C(R^{27})=,和如果Y^3代表-N=,Y^2代表-C(H)=;

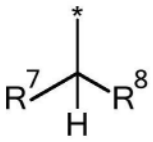
[0635] R^{26}代表氟原子、氯原子,或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基、C_1-C_2-烷氧基和C_1-C_2-氟烷氧基,以及

[0636] R^{27}代表氟原子、氯原子,或选自C_1-C_2-烷氧基、苄氧基和C_1-C_2-氟烷氧基。

[0637] 根据第一方面的第十九实施方案,本发明涵盖上述通式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[0638] R^1代表基团

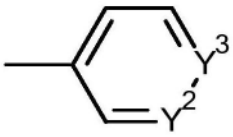
[0639] 其中“**”表示与R^1连接的氮原子的连接点；

[0640] R^2代表基团

，

[0641] 其中“*”表示与R^2连接的氮原子的连接点；

[0642] R^3代表-NH_2；

[0643] R^4代表基团

[0644] 其中“#”表示与R^4连接的羰基的连接点；

[0645] R^7代表氢原子或C_1-C_2-烷基；

[0646] R^8代表-C(=O)-NH_2；

[0647] Y^1代表-C(H)=、-C(F)=或-N=；

[0648] Y^2代表-C(H)=和-N=；

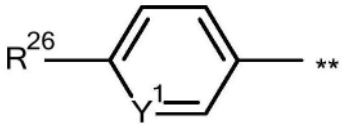
[0649] Y^3代表-C(R^{27})=和-N=，

[0650] 条件是如果Y^2代表-N=，Y^3代表-C(R^{27})=，和如果Y^3代表-N=，Y^2代表-C(H)=；

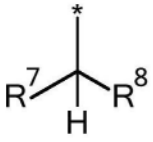
[0651] R^{26}代表氟原子、氯原子，或选自甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基，以及

[0652] R^{27}代表氯原子，或基团选自甲氧基、苄氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基。

[0653] 根据第一方面的第二十实施方案，本发明涵盖上述通式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[0654] R^1代表基团

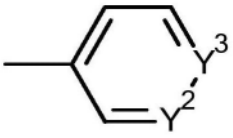
[0655] 其中“**”表示与R^1连接的氮原子的连接点；

[0656] R^2代表基团

，

[0657] 其中“*”表示与R^2连接的氮原子的连接点；

[0658] R^3代表-NH_2；

[0659] R^4代表基团

[0660] 其中“#”表示与R^4连接的羰基的连接点；

[0661] R^7代表氢原子或C_1-C_2-烷基；

[0662] R^8代表-C(=O)-NH_2；

[0663] Y^1代表-C(H)=、-C(F)=或-N=；

[0664] Y^2代表-C(H)=或-N=;

[0665] Y^3代表-C(R^{27})=或-N=,

[0666] 条件是如果Y^2代表-N=,Y^3代表-C(R^{27})=,和如果Y^3代表-N=,Y^2代表-C(H)=;

[0667] R^{26}代表氟原子、氯原子,或选自甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基,以及

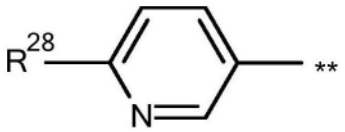
[0668] R^{27}代表氯原子,或基团选自甲氧基、苄氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基。

[0669] 根据第一方面的第二十一实施方案,本发明涵盖上述通式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

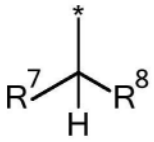
[0670] R^1代表基团 ,

[0671] 其中"**"表示与R^1连接的氮原子的连接点,

[0672] 或

[0673] R^1代表基团 ,

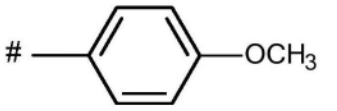
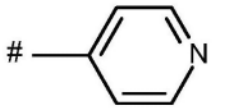
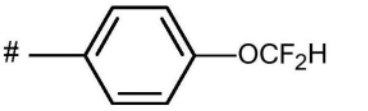
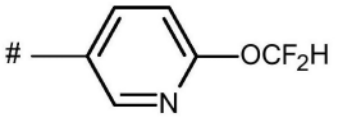
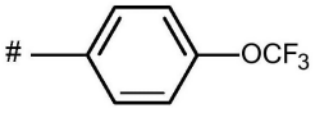
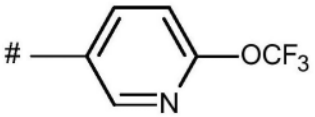
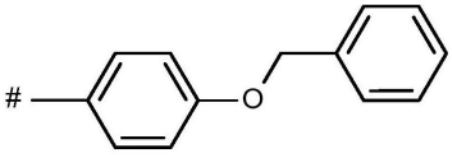
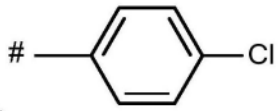
[0674] 其中"**"表示与R^1连接的氮原子的连接点;

[0675] R^2代表基团 ,

[0676] 其中"*"表示与R^2连接的氮原子的连接点;

[0677] R^3代表选自以下的基团:甲基和-NH_2;

[0678] R^4代表选自以下的基团:

[0679] 、、、、、、和,

[0680] 其中"#"表示与R^4连接的羰基的连接点;

[0681] R^7代表甲基;

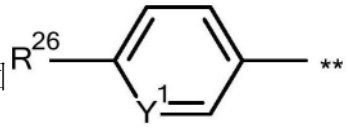
[0682] R^8代表-C(=O)-NH_2;

[0683] Y^1代表-C(H)=或-C(F)=;

[0684] R^{26}代表氟原子、氯原子,或选自二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基;

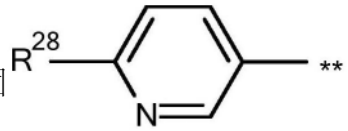
[0685] R^{28}代表选自以下的基团:甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基。

[0686] 根据第一方面的第二十二实施方案,本发明涵盖上述通式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

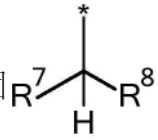
[0687] R^1代表基团,

[0688] 其中"**"表示与R^1连接的氮原子的连接点,

[0689] 或

[0690] R^1代表基团,

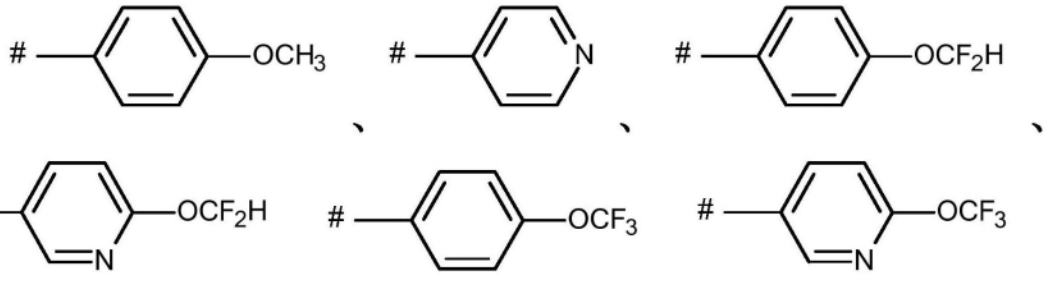
[0691] 其中"**"表示与R^1连接的氮原子的连接点;

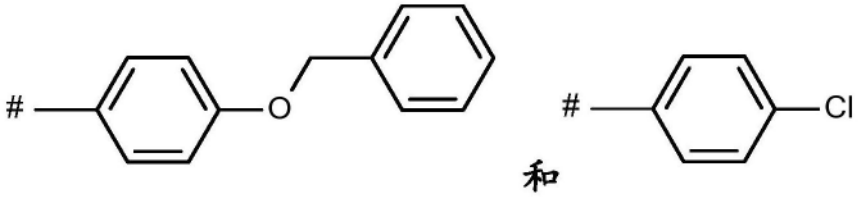
[0692] R^2代表基团,

[0693] 其中"*"表示与R^2连接的氮原子的连接点;

[0694] R^3代表-NH_2;

[0695] R^4代表选自以下的基团:

[0696] 

[0697] 和,

[0698] 其中"#"表示与R^4连接的羰基的连接点;

[0699] R^7代表甲基;

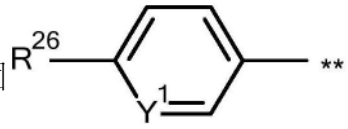
[0700] R^8代表-C(=O)-NH_2;

[0701] Y^1代表-C(H)=或-C(F)=;

[0702] R^{26}代表氟原子、氯原子,或选自二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基;

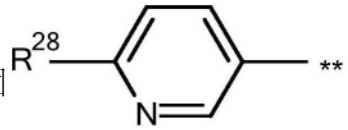
[0703] R^{28}代表选自以下的基团:甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基。

[0704] 根据第一方面的第二十三实施方案,本发明涵盖上述通式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

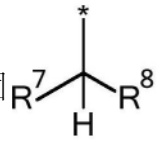
[0705] R^1代表基团,

[0706] 其中"**"表示与R^1连接的氮原子的连接点,

[0707] 或

[0708] R^1代表基团,

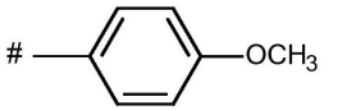
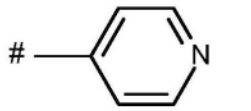
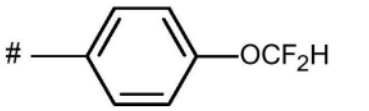
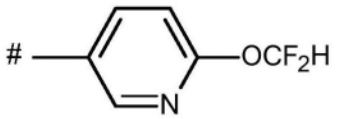
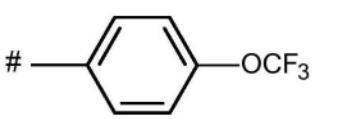
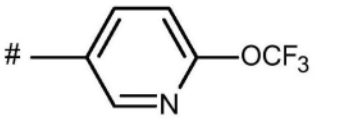
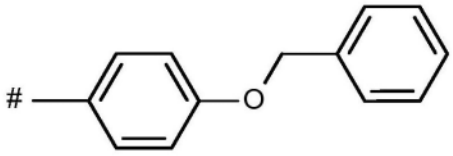
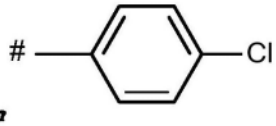
[0709] 其中"**"表示与R^1连接的氮原子的连接点;

[0710] R^2代表基团,

[0711] 其中"*"表示与R^2连接的氮原子的连接点;

[0712] R^3代表甲基;

[0713] R^4代表选自以下的基团:

[0714] 、、、、、、和,

[0715] 其中"#"表示与R^4连接的羰基的连接点;

[0716] R^7代表甲基;

[0717] R^8代表-C(=O)-NH_2;

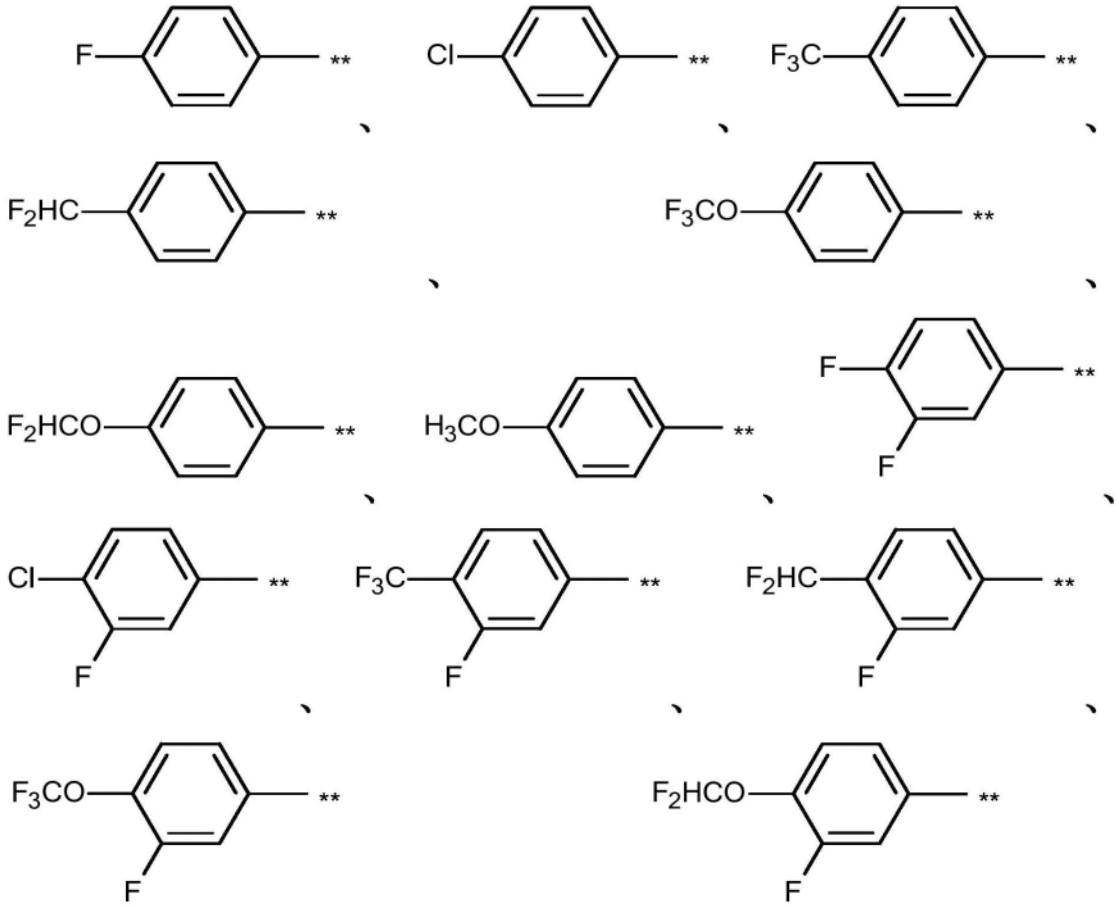
[0718] Y^1代表-C(H)=或-C(F)=;

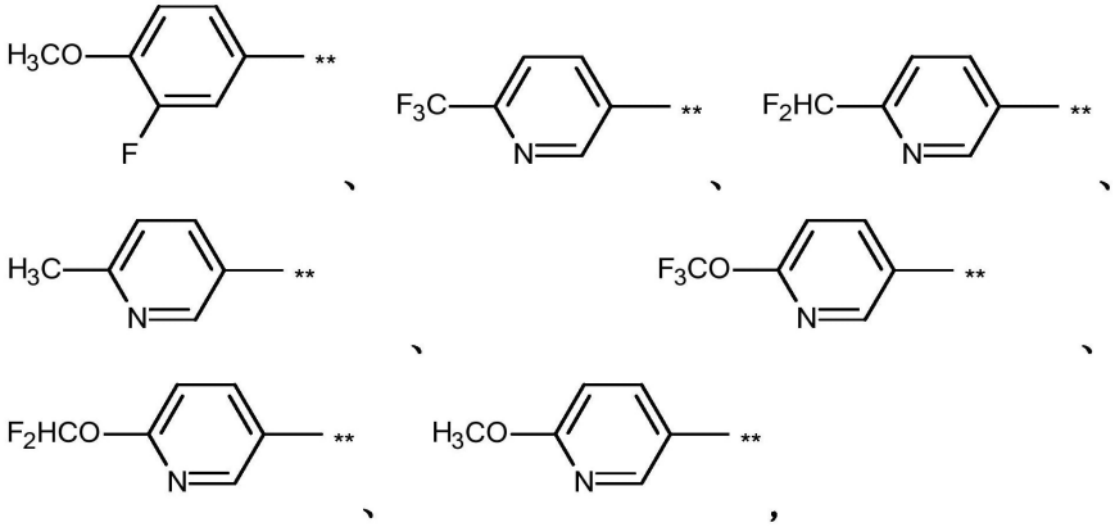
[0719] R^{26}代表氟原子、氯原子,或选自二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基;

[0720] R^{28}代表选自以下的基团:甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基。

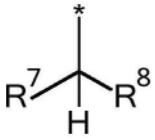
[0721] 根据第一方面的第二十四实施方案,本发明涵盖上述通式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[0722] R^1代表选自以下的基团:

[0723] 

[0724] 

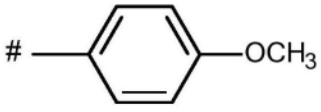
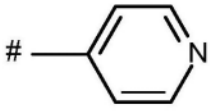
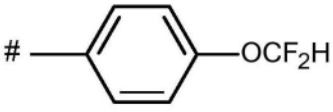
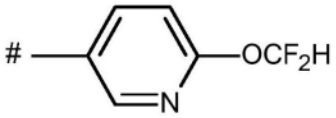
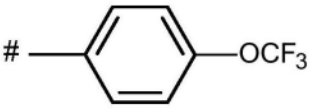
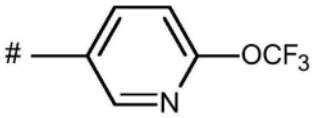
[0725] 其中“**”表示与R^1连接的氮原子的连接点;

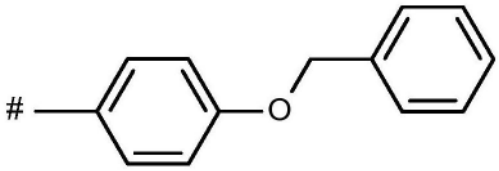
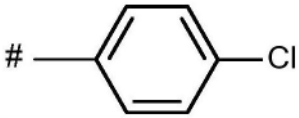
[0726] R^2代表基团、

[0727] 其中“*”表示与R^2连接的氮原子的连接点；

[0728] R^3代表-NH_2；

[0729] R^4代表选自以下的基团：

[0730] 、、、、、、

[0731] 和，

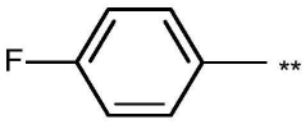
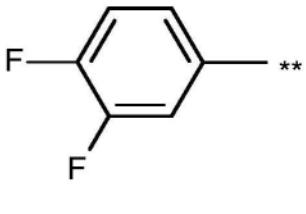
[0732] 其中“#”表示与R^4连接的羰基的连接点；

[0733] R^7代表甲基；

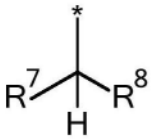
[0734] R^8代表-C(=O)-NH_2。

[0735] 根据第一方面的第二十五实施方案，本发明涵盖上述通式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[0736] R^1代表选自以下的基团：

[0737] 和，

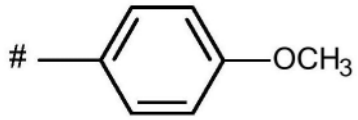
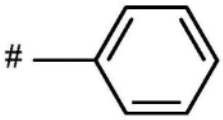
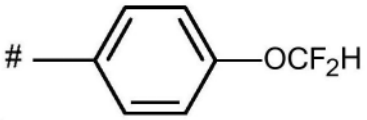
[0738] 其中“**”表示与R^1连接的氮原子的连接点；

[0739] R^2代表基团，

[0740] 其中“*”表示与R^2连接的氮原子的连接点；

[0741] R^3代表甲基；

[0742] R^4代表选自以下的基团：

[0743]  、  和  ，

[0744] 其中“#”表示与R^4连接的羰基的连接点；

[0745] R^7代表甲基；

[0746] R^8代表-C(=O)-NH_2。

[0747] 本发明第一方面的其他实施方案

[0748] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[0749] R^1代表苯基或吡啶基，其任选地被取代一次、两次或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：羟基、氰基、硝基、C_1-C_4-烷基、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基、(苯基)-(C_1-C_2-烷氧基)-、C_1-C_4-卤代烷氧基、-N(R^5)(R^6)，

[0750] 其中所述(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-和(苯基)-(C_1-C_2-烷氧基)-中的苯基任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子，或选自甲基、三氟甲基和甲氧基，

[0751] 或与所述苯基或吡啶基的相邻碳原子连接的两个取代基一起形成选自-$(CH_2)_3$-、-$(CH_2)_4$-、-$(CH_2)_2$-O-、-$(CH_2)_3$-O-、-CH_2-O-CH_2-、-O-CH_2-O-、-O-CH_2-CH_2-O-和-O-CF_2-O-的二价基团，

[0752] 或

[0753] R^1代表吡唑基，其任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：氰基、C_1-C_2-烷基和C_1-C_2-烷氧基。

[0754] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[0755] R^1代表苯基或吡啶基，其任选地被取代一次、两次或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：羟基、氰基、硝基、C_1-C_4-烷基、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基、(苯基)-(C_1-C_2-烷氧基)-、C_1-C_4-卤代烷氧基、-N(R^5)(R^6)，

[0756] 其中所述(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-和(苯基)-(C_1-C_2-烷氧基)-中的苯基任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子，或选自甲基、三氟甲基和甲氧基，

[0757] 或与所述苯基或吡啶基的相邻碳原子连接的两个取代基一起形成选自-$(CH_2)_3$-、-$(CH_2)_4$-、-$(CH_2)_2$-O-、-$(CH_2)_3$-O-、-CH_2-O-CH_2-、-O-CH_2-O-、-O-CH_2-CH_2-O-和-O-CF_2-O-的二价基团。

[0758] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[0759] R^1代表苯基或吡啶基，其任选地被取代一次、两次或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：羟基、氰基、硝基、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基、(苯基)-(C_1-C_2-烷氧基)-、C_1-C_4-卤代烷氧基、-N(R^5)(R^6)，

[0760] 其中所述(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-和(苯基)-(C_1-C_2-烷氧基)-中的苯基任选地被取

代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子,或选自甲基、三氟甲基和甲氧基,

[0761] 或与所述苯基或吡啶基的相邻碳原子连接的两个取代基一起形成选自-$(CH_2)_3$-、-$(CH_2)_4$-、-$(CH_2)_2$-O-、-$(CH_2)_3$-O-、-CH_2-O-CH_2-、-O-CH_2-O-、-O-CH_2-CH_2-O-和-O-CF_2-O-的二价基团。

[0762] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[0763] R^1代表苯基或吡啶基,其任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:氰基、硝基、C_1-C_4-烷基、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基、(苯基)-(C_1-C_2-烷氧基)-、C_1-C_4-卤代烷氧基、-N(R^5)(R^6),

[0764] 其中所述(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-和(苯基)-(C_1-C_2-烷氧基)-中的苯基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子,或选自甲基、三氟甲基和甲氧基,

[0765] 或与所述苯基或吡啶基的相邻碳原子连接的两个取代基一起形成选自-$(CH_2)_3$-、-$(CH_2)_4$-、-$(CH_2)_2$-O-、-$(CH_2)_3$-O-、-CH_2-O-CH_2-、-O-CH_2-O-、-O-CH_2-CH_2-O-和-O-CF_2-O-的二价基团,

[0766] 或

[0767] R^1代表吡唑基,其任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:氰基、C_1-C_2-烷基和C_1-C_2-烷氧基。

[0768] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[0769] R^1代表苯基或吡啶基,其任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:氰基、硝基、C_1-C_4-烷基、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基、(苯基)-(C_1-C_2-烷氧基)-、C_1-C_4-卤代烷氧基、-N(R^5)(R^6),

[0770] 其中所述(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-和(苯基)-(C_1-C_2-烷氧基)-中的苯基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子,或选自甲基、三氟甲基和甲氧基,

[0771] 或与所述苯基或吡啶基的相邻碳原子连接的两个取代基一起形成选自-$(CH_2)_3$-、-(CH2)4-、-(CH2)2-O-、-(CH2)3-O-、-CH_2-O-CH_2-、-O-CH_2-O-、-O-CH_2-CH_2-O-和-O-CF_2-O-的二价基团。

[0772] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[0773] R^1代表苯基或吡啶基,其任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:氰基、硝基、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基、(苯基)-(C_1-C_2-烷氧基)-、C_1-C_4-卤代烷氧基、-N(R^5)(R^6),

[0774] 其中所述(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-和(苯基)-(C_1-C_2-烷氧基)-中的苯基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子,或选自甲基、三氟甲基和甲氧基,

[0775] 或与所述苯基或吡啶基的相邻碳原子连接的两个取代基一起形成选自-$(CH_2)_3$-、-

$(CH_2)4$-、-$(CH_2)2$-O-、-$(CH_2)3$-O-、-CH_2-O-CH_2-、-O-CH_2-O-、-O-CH_2-CH_2-O-和-O-CF_2-O-的二价基团。

[0776] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[0777] R^1代表苯基或吡啶基,其任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子,或选自羟基、氰基、C_1-C_4-烷基、C_1-C_2-氟烷基、C_1-C_2-烷氧基、(苯基)-(C_1-C_2-烷氧基)-、C_1-C_2-氟烷氧基和-N(R^5)(R^6),

[0778] 或与所述苯基或吡啶基的相邻碳原子连接的两个取代基一起形成选自-$(CH_2)_3$-、-O-CH_2-O-和-O-CF_2-O-的二价基团,

[0779] 或

[0780] R^1代表吡唑基,其任选地被一个甲基取代。

[0781] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[0782] R^1代表苯基或吡啶基,其任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子,或选自羟基、氰基、C_1-C_4-烷基、C_1-C_2-氟烷基、C_1-C_2-烷氧基、(苯基)-(C_1-C_2-烷氧基)-、C_1-C_2-氟烷氧基和-N(R^5)(R^6),

[0783] 或与所述苯基或吡啶基的相邻碳原子连接的两个取代基一起形成选自-$(CH_2)_3$-、-O-CH_2-O-和-O-CF_2-O-的二价基团。

[0784] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[0785] R^1代表苯基或吡啶基,其任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子,或选自羟基、氰基、C_1-C_2-氟烷基、C_1-C_2-烷氧基、(苯基)-(C_1-C_2-烷氧基)-、C_1-C_2-氟烷氧基和-N(R^5)(R^6),

[0786] 或与所述苯基或吡啶基的相邻碳原子连接的两个取代基一起形成选自-$(CH_2)_3$-、-O-CH_2-O-和-O-CF_2-O-的二价基团。

[0787] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[0788] R^1代表苯基任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子,或选自羟基、氰基、C_1-C_4-烷基、C_1-C_2-氟烷基、C_1-C_2-烷氧基、(苯基)-(C_1-C_2-烷氧基)-、C_1-C_2-氟烷氧基和-N(R^5)(R^6),

[0789] 或与所述苯基的相邻碳原子连接的两个取代基一起形成选自-$(CH_2)_3$-、-O-CH_2-O-和-O-CF_2-O-的二价基团。

[0790] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[0791] R^1代表苯基任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子,或选自羟基、氰基、C_1-C_2-氟烷基、C_1-C_2-烷氧基、(苯基)-(C_1-C_2-烷氧基)-、C_1-C_2-氟烷氧基和-N(R^5)(R^6),

[0792] 或与所述苯基的相邻碳原子连接的两个取代基一起形成选自-$(CH_2)_3$-、-O-CH_2-O-和-O-CF_2-O-的二价基团。

[0793] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[0794] R^1代表吡啶基任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子,或选自羟基、氰基、C_1-C_4-烷基、C_1-C_2-氟烷基、C_1-C_2-烷氧基、(苯基)-(C_1-C_2-烷氧基)-、C_1-C_2-氟烷氧基和-N(R^5)(R^6),

[0795] 或与所述吡啶基的相邻碳原子连接的两个取代基一起形成选自-$(CH_2)_3$-、-O-CH_2-O-和-O-CF_2-O-的二价基团。

[0796] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[0797] R^1代表苯基或吡啶基,其任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子,或选自氰基、C_1-C_4-烷基、C_1-C_2-氟烷基、C_1-C_2-烷氧基、C_1-C_2-氟烷氧基、-N(R^5)(R^6),

[0798] 或与所述苯基或吡啶基的相邻碳原子连接的两个取代基一起形成选自-$(CH_2)_3$-、-O-CH_2-O-和-O-CF_2-O-的二价基团,

[0799] 或

[0800] R^1代表吡唑基,其任选地被一个甲基取代。

[0801] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[0802] R^1代表苯基或吡啶基,其任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子,或选自氰基、C_1-C_4-烷基、C_1-C_2-氟烷基、C_1-C_2-烷氧基、C_1-C_2-氟烷氧基、-N(R^5)(R^6),

[0803] 或与所述苯基或吡啶基的相邻碳原子连接的两个取代基一起形成选自-$(CH_2)_3$-、-O-CH_2-O-和-O-CF_2-O-的二价基团。

[0804] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[0805] R^1代表苯基或吡啶基,其任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子,或选自氰基、C_1-C_2-氟烷基、C_1-C_2-烷氧基、C_1-C_2-氟烷氧基、-N(R^5)(R^6),

[0806] 或与所述苯基或吡啶基的相邻碳原子连接的两个取代基一起形成选自-$(CH_2)_3$-、-O-CH_2-O-和-O-CF_2-O-的二价基团。

[0807] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[0808] R^1代表苯基任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子,或选自氰基、C_1-C_4-烷基、C_1-C_2-氟烷基、C_1-C_2-烷氧基、C_1-C_2-氟烷氧基、-N(R^5)(R^6),

[0809] 或与所述苯基或吡啶基的相邻碳原子连接的两个取代基一起形成选自-$(CH_2)_3$-、-O-CH_2-O-和-O-CF_2-O-的二价基团。

[0810] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[0811] R^1代表苯基任选地被取代一次、两次或三次，各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子，或选自氰基、C_1-C_2-氟烷基、C_1-C_2-烷氧基、C_1-C_2-氟烷氧基、-N(R^5)(R^6)，

[0812] 或与所述苯基的相邻碳原子连接的两个取代基一起形成选自-$(CH_2)_3$-、-O-CH_2-O-和-O-CF_2-O-的二价基团。

[0813] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[0814] R^1代表吡啶基任选地被取代一次、两次或三次，各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子，或选自氰基、C_1-C_4-烷基、C_1-C_2-氟烷基、C_1-C_2-烷氧基、C_1-C_2-氟烷氧基、-N(R^5)(R^6)，

[0815] 或与所述苯基或吡啶基的相邻碳原子连接的两个取代基一起形成选自-$(CH_2)_3$-、-O-CH_2-O-和-O-CF_2-O-的二价基团。

[0816] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[0817] R^1代表苯基或吡啶基，其任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自氟原子和氯原子，或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基、C_1-C_2-烷氧基、C_1-C_2-氟烷氧基。

[0818] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[0819] R^1代表苯基或吡啶基，其任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自氟原子和氯原子，或选自C_1-C_2-氟烷基、C_1-C_2-烷氧基、C_1-C_2-氟烷氧基。

[0820] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[0821] R^1代表苯基，其任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自氟原子和氯原子，或选自氰基、C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基、C_1-C_2-烷氧基、C_1-C_2-氟烷氧基。

[0822] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[0823] R^1代表苯基，其任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自氟原子和氯原子，或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基、C_1-C_2-烷氧基、C_1-C_2-氟烷氧基。

[0824] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[0825] R^1代表苯基，其任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自氟原子和氯原子，或选自氰基、C_1-C_2-氟烷基、C_1-C_2-烷氧基、C_1-C_2-氟烷氧基。

[0826] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[0827] R^1代表苯基，其任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自氟原子和氯原子，或选自C_1-C_2-氟烷基、C_1-C_2-烷氧基、C_1-C_2-氟烷氧基。

[0828] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[0829] R^1代表吡啶基，其任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自氟原子和氯原子，或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基、C_1-C_2-烷氧基、C_1-C_2-氟烷氧基。

[0830] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[0831] R^1代表苯基或吡啶基,其任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子,或选自氰基、甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、苄氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基,

[0832] 或与所述苯基或吡啶基的相邻碳原子连接的两个取代基一起形成二价基团-O-CF_2-O-。

[0833] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[0834] R^1代表苯基或吡啶基,其任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子,或选自氰基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、苄氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基,

[0835] 或与所述苯基或吡啶基的相邻碳原子连接的两个取代基一起形成二价基团-O-CF_2-O-。

[0836] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[0837] R^1代表苯基,其任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子,或选自氰基、甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、苄氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基,

[0838] 或与所述苯基的相邻碳原子连接的两个取代基一起形成二价基团-O-CF_2-O-。

[0839] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[0840] R^1代表苯基,其任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子,或选自氰基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、苄氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基,

[0841] 或与所述苯基的相邻碳原子连接的两个取代基一起形成二价基团-O-CF_2-O-。

[0842] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[0843] R^1代表吡啶基,其任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子,或选自氰基、甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、苄氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基,

[0844] 或与所述吡啶基的相邻碳原子连接的两个取代基一起形成二价基团-O-CF_2-O-。

[0845] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[0846] R^1代表苯基或吡啶基,其任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子,或选自甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、苄氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基,

[0847] 或与所述苯基或吡啶基的相邻碳原子连接的两个取代基一起形成二价基团-O-CF_2-O-。

[0848] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构

体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[0849] R^1代表苯基或吡啶基，其任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子，或选自二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、苄氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基，

[0850] 或与所述苯基或吡啶基的相邻碳原子连接的两个取代基一起形成二价基团-O-CF_2-O-。

[0851] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[0852] R^1代表苯基，其任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子，或选自甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、苄氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基，

[0853] 或与所述苯基的相邻碳原子连接的两个取代基一起形成二价基团-O-CF_2-O-。

[0854] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[0855] R^1代表苯基，其任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子，或选自二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、苄氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基，

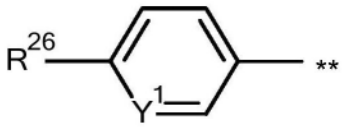
[0856] 或与所述苯基的相邻碳原子连接的两个取代基一起形成二价基团-O-CF_2-O-。

[0857] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[0858] R^1代表吡啶基，其任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子，或选自甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、苄氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基，

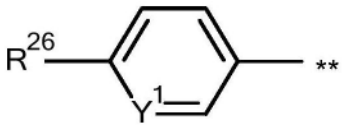
[0859] 或与所述吡啶基的相邻碳原子连接的两个取代基一起形成二价基团-O-CF_2-O-。

[0860] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[0861] R^1代表基团

[0862] 其中“**”表示与R^1连接的氮原子的连接点。

[0863] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

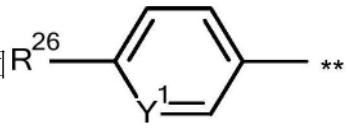
[0864] R^1代表基团

[0865] 其中“**”表示与R^1连接的氮原子的连接点；

[0866] Y^1代表-C(H)=、-C(F)=、-C(Cl)=、-C(CN)=或-N=；

[0867] R^{26}代表氟原子、氯原子或溴原子，或选自甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、苄氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基。

[0868] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

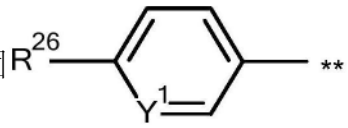
[0869] R^1代表基团

[0870] 其中“**”表示与R^1连接的氮原子的连接点；

[0871] Y^1代表-C(H)＝、-C(F)＝、-C(Cl)＝、-C(CN)＝或-N＝；

[0872] R^{26}代表氟原子、氯原子或溴原子，或选自二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、苄氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基。

[0873] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

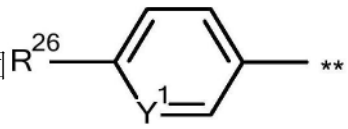
[0874] R^1代表基团

[0875] 其中“**”表示与R^1连接的氮原子的连接点；

[0876] Y^1代表-C(H)＝、-C(F)＝或-N＝；

[0877] R^{26}代表氟原子、氯原子，或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基、C_1-C_2-烷氧基和C_1-C_2-氟烷氧基。

[0878] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

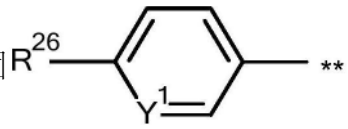
[0879] R^1代表基团

[0880] 其中“**”表示与R^1连接的氮原子的连接点；

[0881] Y^1代表-C(H)＝、-C(F)＝或-N＝；

[0882] R^{26}代表氟原子、氯原子，或选自C_1-C_2-氟烷基、C_1-C_2-烷氧基和C_1-C_2-氟烷氧基。

[0883] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

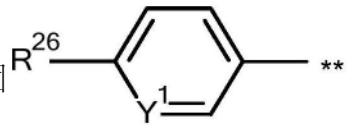
[0884] R^1代表基团

[0885] 其中“**”表示与R^1连接的氮原子的连接点；

[0886] Y^1代表-C(H)＝、-C(F)＝、-C(Cl)＝或-N＝；

[0887] R^{26}代表氟原子、氯原子或溴原子，或选自二氟甲基、甲氧基、苄氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基。

[0888] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[0889] R^1代表基团

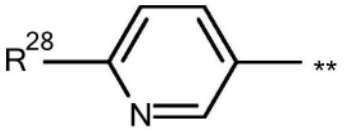
，

[0890] 其中“**”表示与R^1连接的氮原子的连接点;

[0891] Y^1代表-C(H)=或-C(F)=,以及

[0892] R^{26}代表氟原子、氯原子,或选自二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基。

[0893] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

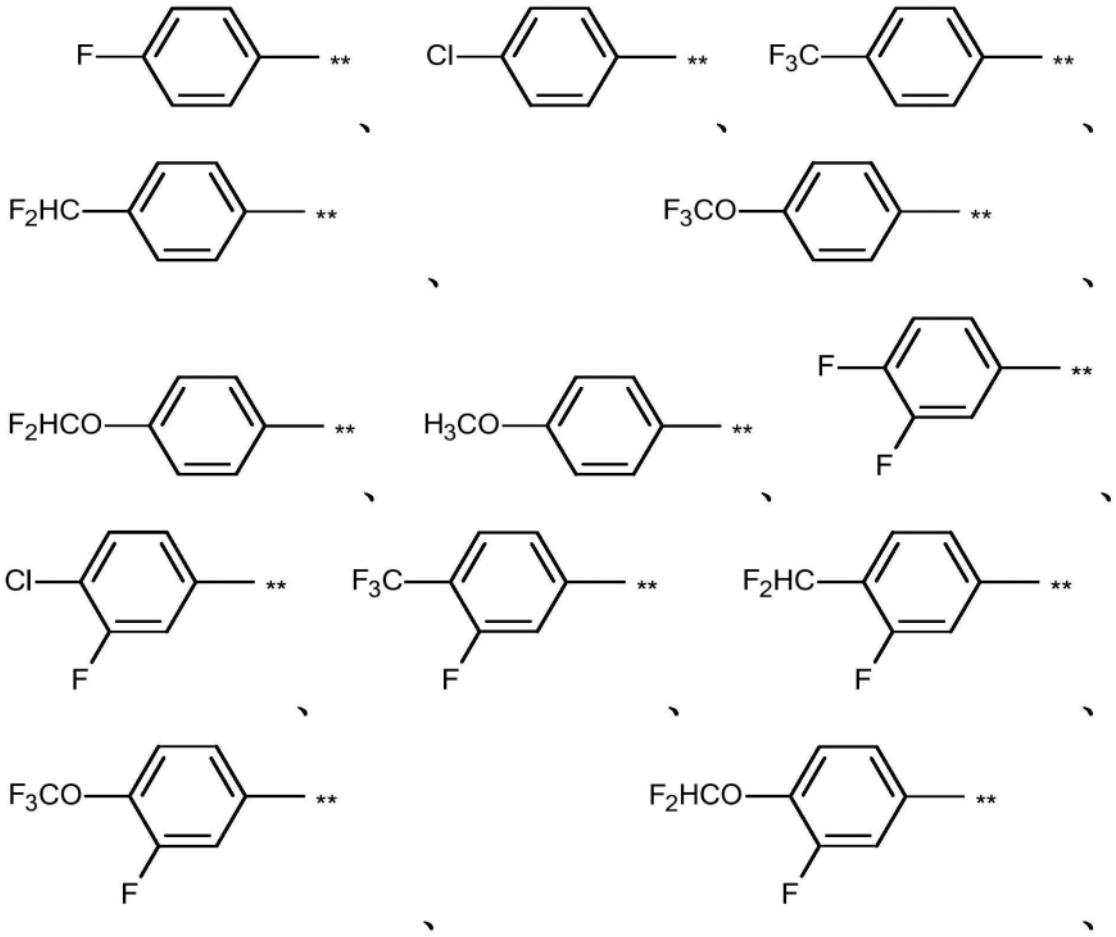
[0894] R^1代表基团 ,

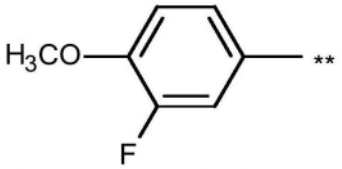
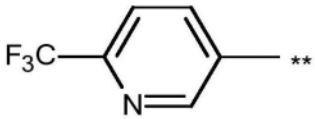
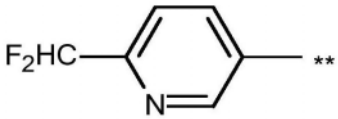
[0895] 其中“**”表示与R^1连接的氮原子的连接点;和

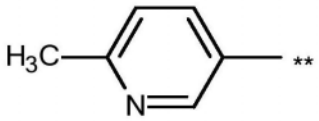
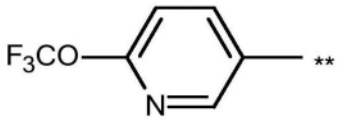
[0896] R^{28}代表选自以下的基团:甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基。

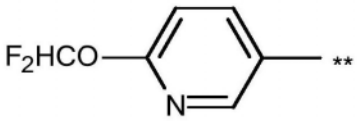
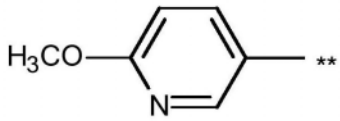
[0897] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[0898] R^1代表选自以下的基团:

[0899] 


、
、
、

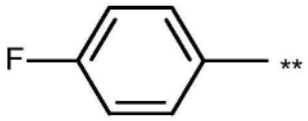
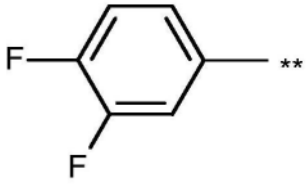
[0900] 
、
、


、
，

[0901] 其中“**”表示与R^1连接的氮原子的连接点。

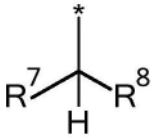
[0902] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[0903] R^1代表选自以下的基团：

[0904] 
和
，

[0905] 其中“**”表示与R^1连接的氮原子的连接点。

[0906] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

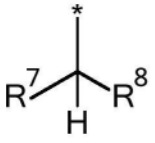
[0907] R^2代表基团
，

[0908] 其中“*”表示与R^2连接的氮原子的连接点；

[0909] R^7代表氢原子或C_1-C_2-烷基；

[0910] R^8代表-C(=O)-NH_2。

[0911] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

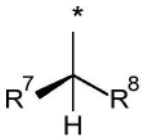
[0912] R^2代表基团
，

[0913] 其中“*”表示与R^2连接的氮原子的连接点；

[0914] R^7代表C_1-C_2-烷基；

[0915] R^8代表-C(=O)-NH_2。

[0916] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

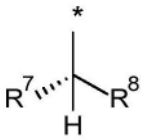
[0917] R^2代表基团,

[0918] 其中"*"表示与R^2连接的氮原子的连接点;

[0919] R^7代表C_1-C_2-烷基;

[0920] R^8代表-C(=O)-NH_2。

[0921] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

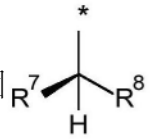
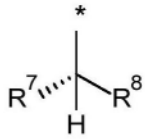
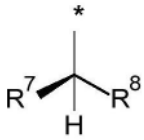
[0922] R^2代表基团,

[0923] 其中"*"表示与R^2连接的氮原子的连接点;

[0924] R^7代表C_1-C_2-烷基;

[0925] R^8代表-C(=O)-NH_2。

[0926] 在第一方面的另一实施方案中,本发明涵盖上述式(I)化合物的异构混合物,及其互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

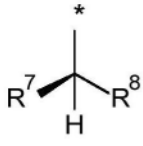
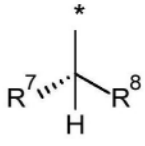
[0927] R^2代表基团和以约99:1和更高的比率,优选(in favour of),

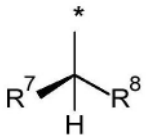
[0928] 其中"*"表示与R^2连接的氮原子的连接点;

[0929] R^7代表C_1-C_2-烷基;

[0930] R^8代表-C(=O)-NH_2。

[0931] 在第一方面的另一实施方案中,本发明涵盖上述式(I)化合物的异构混合物,及其互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[0932] R^2代表基团和以约98:2和更高的比率,优选



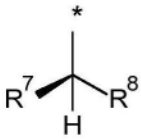
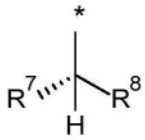
，

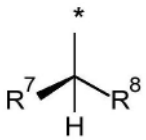
[0933] 其中“*”表示与R^2连接的氮原子的连接点；

[0934] R^7代表C_1-C_2-烷基；

[0935] R^8代表-C(=O)-NH_2。

[0936] 在第一方面的另一实施方案中，本发明涵盖上述式(I)化合物的异构混合物，及其互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[0937] R^2代表基团  和  ，以约95:5和更高的比率，优选



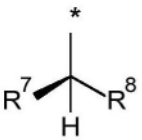
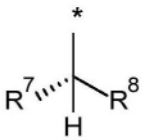
，

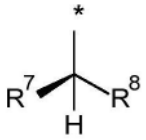
[0938] 其中“*”表示与R^2连接的氮原子的连接点；

[0939] R^7代表C_1-C_2-烷基；

[0940] R^8代表-C(=O)-NH_2。

[0941] 在第一方面的另一实施方案中，本发明涵盖上述式(I)化合物的异构混合物，及其互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[0942] R^2代表基团  和  ，以约90:10和更高的比率，优选



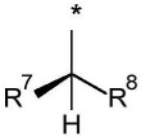
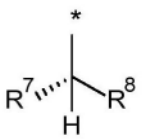
，

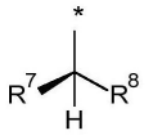
[0943] 其中“*”表示与R^2连接的氮原子的连接点；

[0944] R^7代表C_1-C_2-烷基；

[0945] R^8代表-C(=O)-NH_2。

[0946] 在第一方面的另一实施方案中，本发明涵盖上述式(I)化合物的异构混合物，及其互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[0947] R^2代表基团  和  ，以约80:20和更高的比率，优选



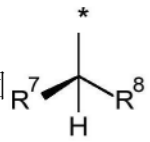
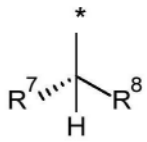
，

[0948] 其中“*”表示与R^2连接的氮原子的连接点；

[0949] R^7代表C_1-C_2-烷基；

[0950] R^8代表-C(=O)-NH_2。

[0951] 在第一方面的另一实施方案中，本发明涵盖上述式(I)化合物的异构混合物，及其互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[0952] R^2代表基团和以约50:50的比率，即，在化合物没有以另外的手性元素为特征的情况下的外消旋混合物，

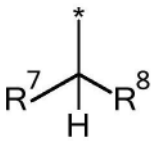
，

[0953] 其中“*”表示与R^2连接的氮原子的连接点；

[0954] R^7代表C_1-C_2-烷基；

[0955] R^8代表-C(=O)-NH_2。

[0956] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[0957] R^2代表基团

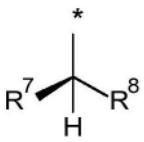
，

[0958] 其中“*”表示与R^2连接的氮原子的连接点；

[0959] R^7代表甲基；

[0960] R^8代表-C(=O)-NH_2。

[0961] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[0962] R^2代表基团

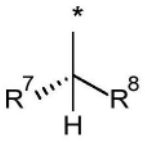
，

[0963] 其中“*”表示与R^2连接的氮原子的连接点；

[0964] R^7代表甲基；

[0965] R^8代表-C(=O)-NH_2。

[0966] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

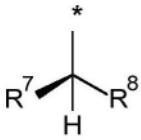
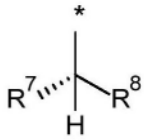
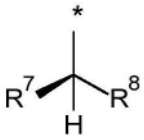
[0967] R^2代表基团 ，

[0968] 其中“*”表示与R^2连接的氮原子的连接点；

[0969] R^7代表甲基；

[0970] R^8代表-C(=O)-NH_2。

[0971] 在第一方面的另一实施方案中，本发明涵盖上述式(I)化合物的异构混合物，及其互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

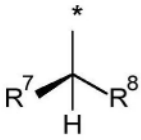
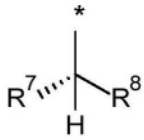
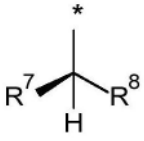
[0972] R^2代表基团  和 ，以约99:1和更高的比率，优选 ，

[0973] 其中“*”表示与R^2连接的氮原子的连接点；

[0974] R^7代表甲基；

[0975] R^8代表-C(=O)-NH_2。

[0976] 在第一方面的另一实施方案中，本发明涵盖上述式(I)化合物的异构混合物，及其互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

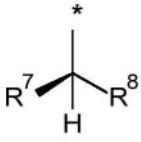
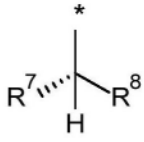
[0977] R^2代表基团  和 ，以约98:2和更高的比率，优选 ，

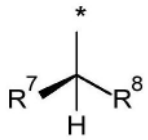
[0978] 其中“*”表示与R^2连接的氮原子的连接点；

[0979] R^7代表甲基；

[0980] R^8代表-C(=O)-NH_2。

[0981] 在第一方面的另一实施方案中，本发明涵盖上述式(I)化合物的异构混合物，及其互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[0982] R^2代表基团  和 ，以约95:5和更高的比率，优选



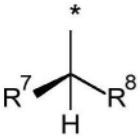
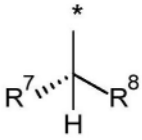
，

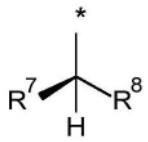
[0983] 其中“*”表示与R^2连接的氮原子的连接点；

[0984] R^7代表甲基；

[0985] R^8代表-C(=O)-NH_2。

[0986] 在第一方面的另一实施方案中，本发明涵盖上述式(I)化合物的异构混合物，及其互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[0987] R^2代表基团和，以约90:10和更高的比率，优选



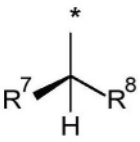
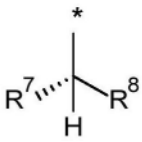
，

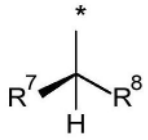
[0988] 其中“*”表示与R^2连接的氮原子的连接点；

[0989] R^7代表甲基；

[0990] R^8代表-C(=O)-NH_2。

[0991] 在第一方面的另一实施方案中，本发明涵盖上述式(I)化合物的异构混合物，及其互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[0992] R^2代表基团和，以约80:20和更高的比率，优选



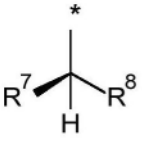
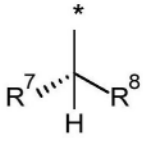
，

[0993] 其中“*”表示与R^2连接的氮原子的连接点；

[0994] R^7代表甲基；

[0995] R^8代表-C(=O)-NH_2。

[0996] 在第一方面的另一实施方案中，本发明涵盖上述式(I)化合物的异构混合物，及其互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[0997] R^2代表基团和，以约50:50的比率，即，在化合物没有以另外的手性元素为特征的情况下的外消旋混合物，

[0998] 其中“*”表示与R^2连接的氮原子的连接点；

[0999] R^7代表甲基；

[1000] R^8代表-C(=O)-NH_2。

[1001] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[1002] R^3代表选自以下的基团：甲基和-NH_2。

[1003] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[1004] R^3代表-NH_2。

[1005] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[1006] R^3代表甲基。

[1007] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[1008] R^4代表苯基或吡啶基，其任选地被取代一次、两次或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：氰基、硝基、C_1-C_4-烷基、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-、(5元杂芳基)-(C_1-C_2-烷基)-、(C_3-C_7-环烷基)-(C_1-C_2-烷基)-、((R^9)O)-(C_1-C_4-烷基)-、C_1-C_4-卤代烷基、C_3-C_7-环烷基、-OR^9、-N(R^{10})(R^{11})、((R^{10})(R^{11})N)-(C_1-C_3-烷基)-、-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})、S(=O)$_n$-R^{14}、-C(=O)R^{14}、-C(=O)-OR^{17}和它本身任选地被一个或两个甲基取代的5元杂芳基，

[1009] 或与所述苯基或吡啶基的相邻碳原子连接的两个取代基一起形成选自-$(CH_2)_3$-、-$(CH_2)_4$-、-$(CH_2)_2$-O-、-$(CH_2)_3$-O-、-CH_2-O-CH_2-、-O-CH_2-O-、-O-CH_2-CH_2-O-和-O-CF_2-O-的二价基团。

[1010] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[1011] R^4代表苯基或吡啶基，其任选地被取代一次、两次或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：氰基、硝基、C_1-C_4-烷基、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-、(5元杂芳基)-(C_1-C_2-烷基)-、C_1-C_4-羟基烷基、C_1-C_4-卤代烷基、-OR^9、-N(R^{10})(R^{11})、-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})、S(=O)$_n$-R^{14}和它本身任选地被一个或两个甲基取代的5元杂芳基，

[1012] 或与所述苯基或吡啶基的相邻碳原子连接的两个取代基一起形成选自-$(CH_2)_3$-、-$(CH_2)_4$-、-$(CH_2)_2$-O-、-$(CH_2)_3$-O-、-CH_2-O-CH_2-、-O-CH_2-O-、-O-CH_2-CH_2-O-和-O-CF_2-O-的二价基团。

[1013] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[1014] R^4代表苯基或吡啶基，其任选地被取代一次、两次或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：氰基、C_1-C_3-烷基、((R^9)O)-(C_1-C_3-烷基)-、C_1-C_3-氟烷基、-OR^9、-N(R^{10})(R^{11})、-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})、S(=O)$_n$-R^{14}和-C(=O)-OR^{17}，

[1015] 或与所述苯基或吡啶基的相邻碳原子连接的两个取代基一起形成选自-$(CH_2)_3$-、-O-CH_2-O-和-O-CF_2-O-的二价基团。

[1016] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构

体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1017] R^4代表苯基任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:氰基、C_1-C_3-烷基、(((R^9)O)-(C_1-C_3-烷基)-、C_1-C_3-氟烷基、-OR^9、-N(R^{10})(R^{11})、-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})、S(=O)$_n$-R^{14}和-C(=O)-OR^{17},

[1018] 或与所述苯基或吡啶基的相邻碳原子连接的两个取代基一起形成选自-(CH_2)$_3$-、-O-CH_2-O-和-O-CF_2-O-的二价基团。

[1019] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1020] R^4代表吡啶基任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:氰基、C_1-C_3-烷基、(((R^9)O)-(C_1-C_3-烷基)-、C_1-C_3-氟烷基、-OR^9、-N(R^{10})(R^{11})、-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})、S(=O)$_n$-R^{14}和-C(=O)-OR^{17},

[1021] 或与所述苯基或吡啶基的相邻碳原子连接的两个取代基一起形成选自-(CH_2)$_3$-、-O-CH_2-O-和-O-CF_2-O-的二价基团。

[1022] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1023] R^4代表苯基任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子,或选自氰基、C_1-C_3-烷基、C_1-C_3-羟基烷基C_1-C_3-氟烷基、-OR^9、-N(R^{10})(R^{11})、-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})和S(=O)$_n$-R^{14}、

[1024] 或与所述苯基的相邻碳原子连接的两个取代基一起形成选自-(CH_2)$_3$-、-O-CH_2-O-和-O-CF_2-O-的二价基团。

[1025] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1026] R^4代表吡啶基任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子,或选自氰基、C_1-C_3-烷基、C_1-C_3-羟基烷基、C_1-C_3-氟烷基、-OR^9、-N(R^{10})(R^{11})、-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})和S(=O)$_n$-R^{14}、或与所述吡啶基的相邻碳原子连接的两个取代基一起形成选自-(CH_2)$_3$-、-O-CH_2-O-和-O-CF_2-O-的二价基团。

[1027] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1028] R^4代表苯基或吡啶基,其任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子和氯原子,或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基、-OR^9;

[1029] R^9代表选自以下的基团:C_1-C_2-烷基、苄基、C_1-C_2-氟烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-C_2-烷基-和苯基,

[1030] 其中所述苄基中的苯基和所述苯基本身任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和甲基。

[1031] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1032] R^4代表苯基或吡啶基,其任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基、-OR^9、-N(R^{10})(R^{11})、-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})和-C(=O)-OR^{17}。

[1033] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1034] R^4代表苯基,其任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基、-OR^9、-N(R^{10})(R^{11})、-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})和-C(=O)-OR^{17}。

[1035] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1036] R^4代表吡啶基,其任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基、-OR^9、-N(R^{10})(R^{11})、-C(=O)-N(R^{12})(R^{13})和-C(=O)-OR^{17}。

[1037] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1038] R^4代表苯基或吡啶基,其任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子和氯原子,或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基、-OR^9。

[1039] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1040] R^4代表苯基,其任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子和氯原子,或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基、-OR^9;

[1041] R^9代表选自以下的基团:C_1-C_2-烷基、苄基、C_1-C_2-氟烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-C_2-烷基-和苯基,

[1042] 其中所述苄基中的苯基和所述苯基本身任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和甲基。

[1043] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1044] R^4代表苯基,其任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子和氯原子,或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基、-OR^9。

[1045] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1046] R^4代表吡啶基,其任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子和氯原子,或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基、-OR^9;

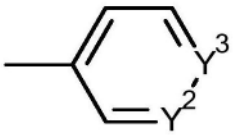
[1047] R^9代表选自以下的基团:C_1-C_2-烷基、苄基、C_1-C_2-氟烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-C_2-烷基-和苯基,

[1048] 其中所述苄基中的苯基和所述苯基本身任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和甲基。

[1049] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1050] R^4代表吡啶基,其任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子和氯原子,或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基、-OR^9。

[1051] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1052] R^4代表基团

[1053] 其中“#”表示与R^4连接的羰基的连接点；

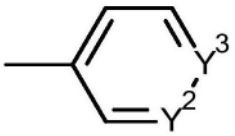
[1054] Y^2代表-C(H)＝或-N＝；

[1055] Y^3代表-C(R^{27})＝或-N＝，

[1056] 条件是如果Y^2代表-N＝，Y^3代表-C(R^{27})＝，和如果Y^3代表-N＝，Y^2代表-C(H)＝；

[1057] R^{27}代表卤素原子或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基、-OR^9、-N(R^{10})(R^{11})、-C(＝O)-N(R^{12})(R^{13})和-C(＝O)-OR^{17}。

[1058] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[1059] R^4代表基团

[1060] 其中“#”表示与R^4连接的羰基的连接点；

[1061] Y^2代表-C(H)＝或-N＝；

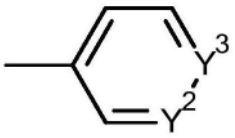
[1062] Y^3代表-C(R^{27})＝或-N＝，

[1063] 条件是如果Y^2代表-N＝，Y^3代表-C(R^{27})＝，和如果Y^3代表-N＝，Y^2代表-C(H)＝；

[1064] R^{27}代表氟原子、氯原子，或选自C_1-C_2-烷氧基、

[1065] 苄氧基和C_1-C_2-氟烷氧基。

[1066] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[1067] R^4代表基团

[1068] 其中“#”表示与R^4连接的羰基的连接点；

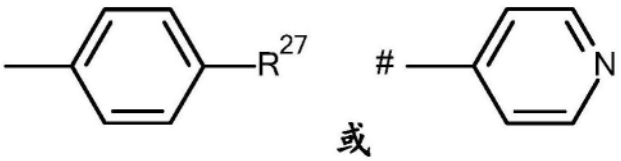
[1069] Y^2代表-C(H)＝和-N＝；

[1070] Y^3代表-C(R^{27})＝和-N＝，

[1071] 条件是如果Y^2代表-N＝，Y^3代表-C(R^{27})＝，和如果Y^3代表-N＝，Y^2代表-C(H)＝；

[1072] R^{27}代表氟原子、氯原子，或选自C_1-C_2-烷氧基、苄氧基和C_1-C_2-氟烷氧基。

[1073] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

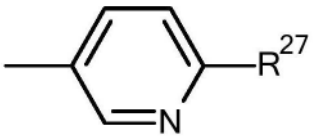
[1074] R^4代表基团

[1075] 其中“#”表示与R^4连接的羰基的连接点；

[1076] R^{27}代表氟原子、氯原子，或选自C_1-C_2-烷氧基、苄氧基和C_1-C_2-氟烷氧基。

[1077] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构

体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

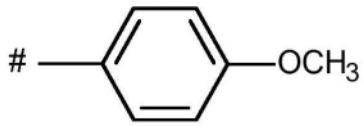
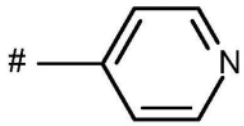
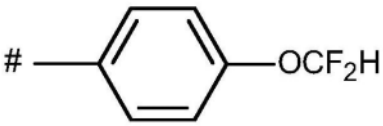
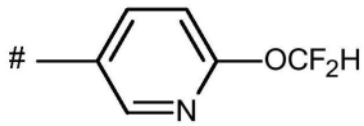
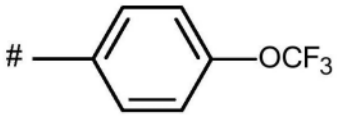
[1078] R^4代表基团

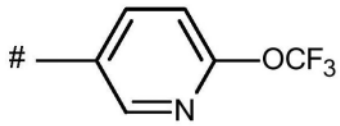
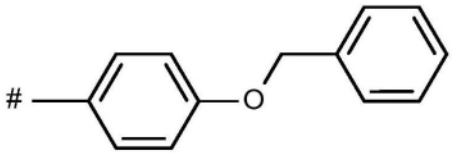
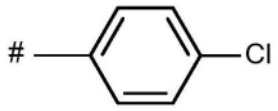
[1079] 其中“#”表示与R^4连接的羰基的连接点；

[1080] R^{27}代表氟原子、氯原子，或选自C_1-C_2-烷氧基、苄氧基和C_1-C_2-氟烷氧基。

[1081] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[1082] R^4代表选自以下的基因：

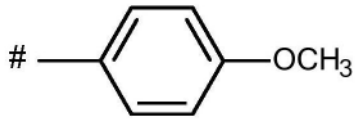
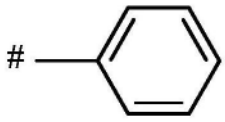
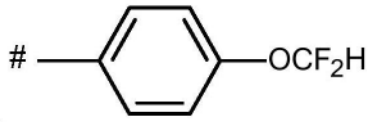
[1083] 、、、、、

[1084] 、和，

[1085] 其中“#”表示与R^4连接的羰基的连接点。

[1086] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[1087] R^4代表选自以下的基因：

[1088] 、和，

[1089] 其中“#”表示与R^4连接的羰基的连接点。

[1090] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[1091] R^5和R^6各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团：C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-，

[1092] 或

[1093] R^5和R^6，与它们所连接的氮原子一起，代表任选地被取代一次或两次的单环含氮4至7元杂环烷基，各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子，或选自氧代、羟基、C_1-C_2-烷

基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-。

[1094] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1095] R^5和R^6各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-。

[1096] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1097] R^5和R^6,与它们所连接的氮原子一起,代表任选地被取代一次或两次的单环含氮4至7元杂环烷基,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子,或选自氧代、羟基、C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-。

[1098] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1099] R^5和R^6各自出现时独立地代表氢原子或C_1-C_2-烷基,

[1100] 或

[1101] R^5和R^6,与它们所连接的氮原子一起,代表任选地被取代一次或两次的单环含氮4至7元杂环烷基,各取代基独立地选自氟原子或选自羟基和C_1-C_2-烷基。

[1102] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1103] R^5和R^6各自出现时独立地代表氢原子或C_1-C_2-烷基。

[1104] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1105] R^5和R^6,与它们所连接的氮原子一起,代表任选地被取代一次或两次的单环含氮4至7元杂环烷基,各取代基独立地选自氟原子或选自羟基和C_1-C_2-烷基。

[1106] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1107] R^7代表氢原子。

[1108] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1109] R^7代表甲基。

[1110] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1111] R^7代表乙基。

[1112] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1113] R^7代表氢原子或C_1-C_2-烷基。

[1114] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1115] R^9代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_4-烷基、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-、C_1-C_4-卤代烷基、C_2-C_3-羟基烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-C_2-烷基-、((C_1-C_2-烷基)-C(=O)-O)-C_2-烷基-、-C

$(R^{18})(R^{19})$-C(=O)-OR^{17}、-$C(R^{18})(R^{19})$-C(=O)-$N(R^{20})(R^{21})$、-C(=O)-$N(R^{20})(R^{21})$和苯基，

[1116] 其中所述(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-中的苯基和所述苯基本身任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子，或选自氰基、甲基、三氟甲基和甲氧基。

[1117] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[1118] R^9代表氢原子或选自以下的基团：C_1-C_4-烷基、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-、C_1-C_4-卤代烷基、C_2-C_3-羟基烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-C_2-烷基-、(((C_1-C_2-烷基)-C(=O)-O)-C_2-烷基-、-$C(R^{18})(R^{19})$-C(=O)-OR^{17}、-$C(R^{18})(R^{19})$-C(=O)-$N(R^{20})(R^{21})$和苯基，

[1119] 其中所述(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-中的苯基和所述苯基本身任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子，或选自甲基、三氟甲基和甲氧基。

[1120] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[1121] R^9代表氢原子或选自以下的基团：C_1-C_2-烷基、苄基、C_1-C_2-氟烷基、C_2-羟基烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-C_2-烷基-、(((C_1-C_2-烷基)-C(=O)-O)-C_2-烷基-、-$C(R^{18})(R^{19})$-C(=O)-OR^{17}、-$C(R^{18})(R^{19})$-C(=O)-$N(R^{20})(R^{21})$、-C(=O)-$N(R^{20})(R^{21})$和苯基，

[1122] 其中所述苄基中的苯基和所述苯基本身任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自氟原子和氯原子，或选自氰基和甲基。

[1123] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[1124] R^9代表氢原子或选自以下的基团：C_1-C_2-烷基、苄基、C_1-C_2-氟烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-C_2-烷基-、(((C_1-C_2-烷基)-C(=O)-O)-C_2-烷基-、-$C(R^{18})(R^{19})$-C(=O)-OR^{17}、-$C(R^{18})(R^{19})$-C(=O)-$N(R^{20})(R^{21})$和苯基，

[1125] 其中所述苄基中的苯基和所述苯基本身任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自氟原子、氯原子和甲基。

[1126] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[1127] R^9代表选自以下的基团：C_1-C_2-烷基、苄基、C_1-C_2-氟烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-C_2-烷基-和苯基，

[1128] 其中所述苄基中的苯基和所述苯基本身任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自氟原子、氯原子和甲基。

[1129] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[1130] R^9代表氢原子或选自以下的基团：C_1-C_2-烷基、苄基、C_1-C_2-氟烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-C_2-烷基-、(((C_1-C_2-烷基)-C(=O)-O)-C_2-烷基-、-$C(R^{18})(R^{19})$-C(=O)-$N(R^{20})(R^{21})$、-C(=O)-$N(R^{20})(R^{21})$和苯基，

[1131] 其中所述苄基中的苯基和所述苯基本身任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自氟原子和氯原子，或选自氰基和甲基。

[1132] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[1133] R^9代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_2-烷基、苄基、C_1-C_2-氟烷基和苯基,

[1134] 其中所述苄基中的苯基和所述苯基本身任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子和氯原子,或选自氰基和甲基。

[1135] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1136] R^{10}和R^{11}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、C_2-C_3-羟基烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-C_2-烷基-、((R^{22})(R^{23})N)-C_2-烷基、(C_3-C_7-环烷基)-(C_1-C_2-烷基)-、(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-、C_3-C_7-环烷基、(C_3-C_7-环烷基)-C(=O)-、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-和(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-O-C(=O)-,

[1137] 其中C_3-C_7-环烷基以及所述(C_3-C_7-环烷基)-(C_1-C_2-烷基)-和(C_3-C_7-环烷基)-C(=O)-中的C_3-C_7-环烷基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子或选自氰基、C_1-C_2-烷基和C_1-C_2-卤代烷基,

[1138] 并且其中所述(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-和(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-O-C(=O)-中的苯基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子,或选自甲基、三氟甲基和甲氧基,

[1139] 或

[1140] R^{10}和R^{11},与它们所连接的氮原子一起,代表单环含氮4至7元杂环烷基,或双环含氮5至10元杂环烷基,其任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:氰基、氧代、羟基、C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-、C_1-C_2-烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})和单环4至7元杂环烷基。

[1141] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1142] R^{10}和R^{11}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、C_2-C_3-羟基烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-C_2-烷基-、((R^{22})(R^{23})N)-C_2-烷基、(C_3-C_7-环烷基)-(C_1-C_2-烷基)-、(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-、C_3-C_7-环烷基、(C_3-C_7-环烷基)-C(=O)-、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-和(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-O-C(=O)-,

[1143] 其中C_3-C_7-环烷基以及所述(C_3-C_7-环烷基)-(C_1-C_2-烷基)-和(C_3-C_7-环烷基)-C(=O)-中的C_3-C_7-环烷基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子或选自氰基、C_1-C_2-烷基和C_1-C_2-卤代烷基,

[1144] 并且其中所述(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-和(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-O-C(=O)-中的苯基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子,或选自甲基、三氟甲基和甲氧基。

[1145] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1146] R^{10}和R^{11},与它们所连接的氮原子一起,代表单环含氮4至7元杂环烷基,或双环含氮5至10元杂环烷基,其任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:氰基、氧代、羟基、C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-、C_1-C_2-烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})和单环4至7元杂环烷基。

[1147] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构

体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[1148] R^{10}和R^{11}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团：C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、C_2-C_3-羟基烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-C_2-烷基-、((R^{22})(R^{23})N)-C_2-烷基、(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-、C_3-C_5-环烷基、(C_3-C_5-环烷基)-C(=O)-、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-和(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-O-C(=O)-，

[1149] 其中所述(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-和(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-O-C(=O)-中的苯基任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子，或选自甲基、三氟甲基和甲氧基，

[1150] 或

[1151] R^{10}和R^{11}，与它们所连接的氮原子一起，代表单环含氮4至7元杂环烷基，或双环含氮6至10元杂环烷基，其任选地被取代一次、两次或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：氰基、氧代、羟基、C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-、C_1-C_2-烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})和单环4至7元杂环烷基。

[1152] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[1153] R^{10}和R^{11}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团：C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、C_2-C_3-羟基烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-C_2-烷基-、((R^{22})(R^{23})N)-C_2-烷基、(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-、C_3-C_5-环烷基、(C_3-C_5-环烷基)-C(=O)-、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-和(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-O-C(=O)-，

[1154] 其中所述(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-和(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-O-C(=O)-中的苯基任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子，或选自甲基、三氟甲基和甲氧基。

[1155] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[1156] R^{10}和R^{11}，与它们所连接的氮原子一起，代表单环含氮4至7元杂环烷基，或双环含氮6至10元杂环烷基，其任选地被取代一次、两次或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：氰基、氧代、羟基、C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-、C_1-C_2-烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})和单环4至7元杂环烷基。

[1157] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[1158] R^{10}和R^{11}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团：C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基、(C_3-C_5-环烷基)-(C_1-C_2-烷基)-(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-、C_3-C_7-环烷基、C_3-C_7-环烷基-(C=O)-、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-和(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-O-C(=O)-，

[1159] 其中C_3-C_7-环烷基、所述(C_3-C_5-环烷基)-(C_1-C_2-烷基)-中的C_3-C_5-环烷基和所述C_3-C_7-环烷基-(C=O)-中的C_3-C_7-环烷基任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自氟原子或选自氰基、C_1-C_2-烷基和C_1-C_2-氟烷基，

[1160] 并且其中所述(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-和(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-O-C(=O)-中的苯基任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自氟原子、

氯原子和甲基，

[1161] 或

[1162] R^{10}和R^{11}，与它们所连接的氮原子一起，代表任选地被取代一次或两次的单环含氮4至7元杂环烷基，各取代基独立地选自氟原子或选自氰基、氧代、C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-。

[1163] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[1164] R^{10}和R^{11}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团：C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基、(C_3-C_5-环烷基)-(C_1-C_2-烷基)-(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-、C_3-C_7-环烷基、C_3-C_7-环烷基-(C=O)-、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-和(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-O-C(=O)-，

[1165] 其中C_3-C_7-环烷基、所述(C_3-C_5-环烷基)-(C_1-C_2-烷基)-中的C_3-C_5-环烷基和所述C_3-C_7-环烷基-(C=O)-中的C_3-C_7-环烷基任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自氟原子或选自氰基、C_1-C_2-烷基和C_1-C_2-氟烷基，

[1166] 并且其中所述(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-和(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-O-C(=O)-中的苯基任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自氟原子、氯原子和甲基。

[1167] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[1168] R^{10}和R^{11}，与它们所连接的氮原子一起，代表任选地被取代一次或两次的单环含氮4至7元杂环烷基，各取代基独立地选自氟原子或选自氰基、氧代、C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-。

[1169] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[1170] R^{10}和R^{11}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团：C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基、(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-和(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-O-C(=O)-，

[1171] 其中所述(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-和(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-O-C(=O)-中的苯基任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自氟原子、氯原子和甲基，

[1172] 或

[1173] R^{10}和R^{11}，与它们所连接的氮原子一起，代表任选地被取代一次或两次的单环含氮4至7元杂环烷基，各取代基独立地选自氟原子或选自氧代、C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-。

[1174] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[1175] R^{10}和R^{11}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团：C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基、(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-和(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-O-C(=O)-，

[1176] 其中所述(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-和(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-O-C(=O)-中的苯基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和甲基。

[1177] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1178] R^{10}和R^{11},与它们所连接的氮原子一起,代表任选地被取代一次或两次的单环含氮4至7元杂环烷基,各取代基独立地选自氟原子或选自氧代、C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-。

[1179] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1180] R^{10}和R^{11}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_2-烷基、(C_3-C_5-环烷基)-(C_1-C_2-烷基)-、C_3-C_7-环烷基和(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-O-C(=O)-,

[1181] 其中C_3-C_7-环烷基和所述(C_3-C_5-环烷基)-(C_1-C_2-烷基)-中的C_3-C_5-环烷基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子或选自氰基、甲基和C_1-氟烷基,

[1182] 并且其中所述(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-O-C(=O)-中的苯基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和甲基,

[1183] 或

[1184] R^{10}和R^{11},与它们所连接的氮原子一起,代表任选地被取代一次或两次的单环含氮4至7元杂环烷基,各取代基独立地选自氟原子或选自氰基、甲基和C_1-氟烷基。

[1185] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1186] R^{10}和R^{11}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_2-烷基、(C_3-C_5-环烷基)-(C_1-C_2-烷基)-、C_3-C_7-环烷基和(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-O-C(=O)-,

[1187] 其中C_3-C_7-环烷基和所述(C_3-C_5-环烷基)-(C_1-C_2-烷基)-中的C_3-C_5-环烷基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子或选自氰基、甲基和C_1-氟烷基,

[1188] 并且其中所述(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-O-C(=O)-中的苯基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和甲基。

[1189] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1190] R^{10}和R^{11},与它们所连接的氮原子一起,代表任选地被取代一次或两次的单环含氮4至7元杂环烷基,各取代基独立地选自氟原子或选自氰基、甲基和C_1-氟烷基。

[1191] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1192] R^{10}和R^{11}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_2-烷基、C_3-C_7-环烷基和(苄基)-O-C(=O)-,

[1193] 其中C_3-C_7-环烷基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子或选自甲基和三氟甲基,

[1194] 并且其中所述(苄基)-O-C(=O)-中的苯基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和甲基,

[1195] 或

[1196] R^{10}和R^{11},与它们所连接的氮原子一起,代表任选地被取代一次或两次的单环含氮4至7元杂环烷基,各取代基独立地选自氟原子或选自氰基、甲基和三氟甲基。

[1197] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1198] R^{10}和R^{11}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_2-烷基、C_3-C_7-环烷基和(苄基)-O-C(=O)-,

[1199] 其中C_3-C_7-环烷基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子或选自甲基和三氟甲基,

[1200] 并且其中所述(苄基)-O-C(=O)-中的苯基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和甲基。

[1201] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1202] R^{10}和R^{11},与它们所连接的氮原子一起,代表任选地被取代一次或两次的单环含氮4至7元杂环烷基,各取代基独立地选自氟原子或选自氰基、甲基和三氟甲基。

[1203] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1204] R^{10}和R^{11}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_2-烷基和(苄基)-O-C(=O)-,

[1205] 并且其中所述(苄基)-O-C(=O)-中的苯基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和甲基,

[1206] 或

[1207] R^{10}和R^{11},与它们所连接的氮原子一起,代表任选地被取代一次或两次的单环含氮4至7元杂环烷基,各取代基独立地选自氟原子或选自氰基、甲基和三氟甲基。

[1208] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1209] R^{10}和R^{11}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_2-烷基和(苄基)-O-C(=O)-,

[1210] 并且其中所述(苄基)-O-C(=O)-中的苯基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和甲基。

[1211] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1212] R^{12}和R^{13}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-羟基烷基、(C_1-C_4-烷氧基)-C_2-C_3-烷基-、(C_1-C_4-卤代烷氧基)-C_2-C_3-烷基-、(苯氧基)-C_2-C_3-烷基-、C_3-C_7-环烷基、单环4至7元杂环烷基和(苯基)-(C_1-C_3-烷基)-,

[1213] 其中C_3-C_7-环烷基和单环4至7元杂环烷基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自氧代、C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-,

[1214] 并且其中所述(苯氧基)-C_2-C_3-烷基-和所述(苯基)-(C_1-C_3-烷基)-中的苯基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子,或选自氰基、甲基、三

氟甲基和甲氧基，

[1215] 或

[1216] R^{12}和R^{13}，与它们所连接的氮原子一起，代表任选地被取代一次或两次的单环含氮4至7元杂环烷基，各取代基独立地选自卤素原子或选自氧代、C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-。

[1217] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[1218] R^{12}和R^{13}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团：C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-羟基烷基、(C_1-C_4-烷氧基)-C_2-C_3-烷基-、(C_1-C_4-卤代烷氧基)-C_2-C_3-烷基-、(苯氧基)-C_2-C_3-烷基-、C_3-C_7-环烷基、单环4至7元杂环烷基和(苯基)-(C_1-C_3-烷基)-，

[1219] 其中C_3-C_7-环烷基和单环4至7元杂环烷基任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自氧代、C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-，

[1220] 并且其中所述(苯氧基)-C_2-C_3-烷基-和所述(苯基)-(C_1-C_3-烷基)-中的苯基任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子，或选自氰基、甲基、三氟甲基和甲氧基。

[1221] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[1222] R^{12}和R^{13}，与它们所连接的氮原子一起，代表任选地被取代一次或两次的单环含氮4至7元杂环烷基，各取代基独立地选自卤素原子或选自氧代、C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-。

[1223] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[1224] R^{12}和R^{13}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团：C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-羟基烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-C_2-C_3-烷基-、C_3-C_7-环烷基、单环4至7元杂环烷基和(苯基)-(C_1-C_3-烷基)-，

[1225] 其中C_3-C_7-环烷基和单环4至7元杂环烷基任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自氧代、C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-，

[1226] 或

[1227] R^{12}和R^{13}，与它们所连接的氮原子一起，代表任选地被取代一次或两次的单环含氮4至7元杂环烷基，各取代基独立地选自卤素原子或选自氧代、C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-。

[1228] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[1229] R^{12}和R^{13}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团：C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-羟基烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-C_2-C_3-烷基-、C_3-C_7-环烷基、单环4至7元杂环烷基和(苯基)-(C_1-C_3-烷基)-，

[1230] 其中C_3-C_7-环烷基和单环4至7元杂环烷基任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自氧代、C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-。

[1231] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构

体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[1232] R^{12}和R^{13}，与它们所连接的氮原子一起，代表任选地被取代一次或两次的单环含氮4至7元杂环烷基，各取代基独立地选自卤素原子或选自氧代、C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-。

[1233] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[1234] R^{12}和R^{13}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团：C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-氟烷基、C_1-C_4-羟基烷基、(C_1-C_4-烷氧基)-C_2-C_3-烷基-、(C_1-C_2-氟烷氧基)-C_2-C_3-烷基-、(苯氧基)-C_2-C_3-烷基-、C_3-C_7-环烷基、单环4至7元杂环烷基和(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-，

[1235] 其中C_3-C_7-环烷基和单环4至7元杂环烷基任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自氟原子或选自氧代、C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-，

[1236] 并且其中所述(苯氧基)-C_2-C_3-烷基-和所述(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-中的苯基任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自氟原子和氯原子，或选自甲基、三氟甲基和甲氧基，

[1237] 或

[1238] R^{12}和R^{13}，与它们所连接的氮原子一起，代表任选地被取代一次或两次的单环含氮4至7元杂环烷基，各取代基独立地选自卤素原子或选自氧代、C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-。

[1239] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[1240] R^{12}和R^{13}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团：C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-氟烷基、C_1-C_4-羟基烷基、(C_1-C_4-烷氧基)-C_2-C_3-烷基-、(C_1-C_2-氟烷氧基)-C_2-C_3-烷基-、(苯氧基)-C_2-C_3-烷基-、C_3-C_7-环烷基、单环4至7元杂环烷基和(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-，

[1241] 其中C_3-C_7-环烷基和单环4至7元杂环烷基任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自氟原子或选自氧代、C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-，

[1242] 并且其中所述(苯氧基)-C_2-C_3-烷基-和所述(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-中的苯基任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自氟原子和氯原子，或选自甲基、三氟甲基和甲氧基。

[1243] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[1244] R^{12}和R^{13}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团：C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-氟烷基、C_3-C_7-环烷基、单环4至7元杂环烷基和(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-，

[1245] 其中C_3-C_7-环烷基和单环4至7元杂环烷基任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自氟原子或选自氧代、C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-，

[1246] 或

[1247] R^{12}和R^{13}，与它们所连接的氮原子一起，代表任选地被取代一次或两次的单环含氮4至7元杂环烷基，各取代基独立地选自卤素原子或选自氧代、C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-。

[1248] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构

体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[1249] R^{12}和R^{13}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团：C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-氟烷基、C_3-C_7-环烷基、单环4至7元杂环烷基和(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-，

[1250] 其中C_3-C_7-环烷基和单环4至7元杂环烷基任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自氟原子或选自氧代、C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-。

[1251] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[1252] R^{12}和R^{13}，与它们所连接的氮原子一起，代表任选地被取代一次或两次的单环含氮4至7元杂环烷基，各取代基独立地选自卤素原子或选自氧代、C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-。

[1253] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[1254] R^{12}和R^{13}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团：C_1-C_4-烷基、C_1-C_2-氟烷基、C_1-C_2-羟基烷基、(C_1-C_4-烷氧基)-C_2-C_3-烷基-、(C_1-C_2-氟烷氧基)-C_2-C_3-烷基-、(苯氧基)-C_2-C_3-烷基-、C_3-C_7-环烷基和(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-，

[1255] 其中C_3-C_7-环烷基任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自氟原子或甲基，

[1256] 并且其中所述(苯氧基)-C_2-C_3-烷基-和所述(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-中的苯基任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自氟原子和氯原子，或选自甲基、三氟甲基和甲氧基。

[1257] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[1258] R^{12}和R^{13}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团：C_1-C_4-烷基、C_1-C_2-氟烷基、C_1-C_2-羟基烷基、(C_1-C_4-烷氧基)-C_2-烷基-、(C_1-C_2-氟烷氧基)-C_2-烷基-、(苯氧基)-C_2-烷基-、C_3-C_7-环烷基和(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-，

[1259] 其中所述(苯氧基)-C_2-烷基-和所述(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-中的苯基任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自氟原子和氯原子，或选自甲基、三氟甲基和甲氧基。

[1260] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[1261] R^{12}和R^{13}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团：C_1-C_2-烷基、(C_1-C_4-烷氧基)-C_2-烷基-、(C_1-C_2-氟烷氧基)-C_2-烷基-、(苯氧基)-C_2-烷基-、C_3-C_7-环烷基和(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-。

[1262] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[1263] R^{14}代表选自以下的基团：C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基和苯基，

[1264] 其中苯基任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子，或选自甲基、三氟甲基和甲氧基。

[1265] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[1266] R^{14}代表选自以下的基团：C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基和苯基，

[1267] 其中苯基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子,或选自甲基、三氟甲基和甲氧基。

[1268] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1269] R^{14}代表选自C_1-C_2-烷基和C_1-C_2-卤代烷基。

[1270] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1271] R^{14}代表选自以下的基团:甲基和三氟甲基。

[1272] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1273] R^{14}代表甲基。

[1274] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1275] R^{17}代表C_1-C_4-烷基。

[1276] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1277] R^{17}代表C_1-C_3-烷基。

[1278] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1279] R^{17}代表C_1-C_2-烷基。

[1280] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1281] R^{17}代表甲基。

[1282] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1283] R^{17}代表乙基。

[1284] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1285] R^{18}和R^{19}各自出现时独立地代表氢原子或C_1-C_2-烷基。

[1286] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1287] R^{18}和R^{19}各自出现时独立地代表氢原子或甲基。

[1288] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1289] R^{18}和R^{19}都代表甲基。

[1290] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1291] R^{18}和R^{19}都代表氢原子。

[1292] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构

体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1293] R^{18}代表氢原子且R^{19}代表甲基。

[1294] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1295] R^{20}代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_6-烷基、C_3-C_4-烯基、C_3-C_4-炔基、C_1-C_3-烷氧基、C_3-C_7-环烷基、双环C_6-C_{11}-环烷基、金刚烷基、单环4至7元杂环烷基、双环6至10元杂环烷基、苯基、萘基和5至10元杂芳基,

[1296] 其中所述C_1-C_6-烷基任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:羟基、氰基、C_1-C_3-烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})、C_3-C_7-环烷基、双环C6-C11-环烷基、金刚烷基、单环4至7元杂环烷基、双环6至10元杂环烷基、苯基和5至10元杂芳基,所述苯基和5至10元杂芳基取代基本身任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子,或选自甲基、三氟甲基和甲氧基,

[1297] 其中C_3-C_7-环烷基、双环C_6-C_{11}-环烷基、金刚烷基、单环4至7元杂环烷基、双环6至10元杂环烷基任选地被取代一次或两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:氰基、氧代、羟基、C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-,

[1298] 并且其中所述苯基、萘基和5至10元杂芳基任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:氰基、C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、C_1-C_2-烷氧基、C_1-C_2-卤代烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})和-C(=O)-N(R^{24})(R^{25}),

[1299] R^{21}代表氢原子或C_1-C_2-烷基,

[1300] 或

[1301] R^{20}和R^{21},与它们所连接的氮原子一起,代表任选地苯并缩合的单环含氮4至7元杂环烷基,并且其任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:氰基、氧代、羟基、C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-、(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-、C_3-C_4-环烷基、C_1-C_2-烷氧基、C_1-C_2-卤代烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})和-C(=O)-N(R^{24})(R^{25});

[1302] R^{22}和R^{23}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-;

[1303] R^{24}和R^{25}各自出现时独立地代表氢原子或C_1-C_2-烷基。

[1304] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1305] R^{20}代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_6-烷基、C_3-C_4-烯基、C_3-C_4-炔基、C_1-C_3-烷氧基、C_3-C_7-环烷基、双环C_6-C_{11}-环烷基、金刚烷基、单环4至7元杂环烷基、双环6至10元杂环烷基、苯基、萘基和5至10元杂芳基,

[1306] 其中所述C_1-C_6-烷基任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:羟基、氰基、C_1-C_3-烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})、C_3-C_7-环烷基、双环C6-C11-环烷基、金刚烷基、单环4至7元杂环烷基、双环6至10元杂环烷基、苯基和5至10元杂芳基,所述苯基和5至10元杂芳基取代基本身任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子,或选自甲基、三氟甲基和甲氧基,

[1307] 其中C_3-C_7-环烷基、双环C_6-C_{11}-环烷基、金刚烷基、单环4至7元杂环烷基、双环6至

10元杂环烷基任选地被取代一次或两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:氰基、氧代、羟基、C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-,

[1308] 并且其中所述苯基、萘基和5至10元杂芳基任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:氰基、C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、C_1-C_2-烷氧基、C_1-C_2-卤代烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})和-C(=O)-N(R^{24})(R^{25}),

[1309] R^{21}代表氢原子或C_1-C_2-烷基,

[1310] R^{22}和R^{23}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-;

[1311] R^{24}和R^{25}各自出现时独立地代表氢原子或C_1-C_2-烷基。

[1312] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1313] R^{20}和R^{21},与它们所连接的氮原子一起,代表任选地苯并缩合的单环含氮4至7元杂环烷基,并且其任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:氰基、氧代、羟基、C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-、(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-、C_3-C_4-环烷基、C_1-C_2-烷氧基、C_1-C_2-卤代烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})和-C(=O)-N(R^{24})(R^{25});

[1314] R^{22}和R^{23}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-;

[1315] R^{24}和R^{25}各自出现时独立地代表氢原子或C_1-C_2-烷基。

[1316] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1317] R^{20}代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_6-烷基、C_3-C_4-烯基、C_3-C_4-炔基、C_1-C_3-烷氧基、C_3-C_7-环烷基、双环C_5-C_{11}-环烷基、金刚烷基、单环4至7元杂环烷基、双环5至10元杂环烷基、苯基、萘基和5至10元杂芳基,

[1318] 其中所述C_1-C_6-烷基任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:羟基、氰基、C_1-C_3-烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})、C_3-C_7-环烷基、双环C_5-C_{11}-环烷基、金刚烷基、单环4至7元杂环烷基、双环5至10元杂环烷基、苯基和5至10元杂芳基,所述苯基和5至10元杂芳基取代基本身任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子,或选自甲基、三氟甲基和甲氧基,

[1319] 并且其中C_3-C_7-环烷基、双环C_5-C_{11}-环烷基、金刚烷基、单环4至7元杂环烷基、双环5至10元杂环烷基任选地被取代一次或两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:氰基、氧代、羟基、C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-,

[1320] 并且其中所述苯基、萘基和5至10元杂芳基任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:氰基、C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、C_1-C_2-烷氧基、C_1-C_2-卤代烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})和-C(=O)-N(R^{24})(R^{25}),以及

[1321] R^{21}代表氢原子或C_1-C_2-烷基,

[1322] 或

[1323] R^{20}和R^{21},与它们所连接的氮原子一起,代表任选地苯并缩合的单环含氮4至7元杂环烷基,并且其任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下

的基团:氰基、氧代、羟基、C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-、(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-、C_3-C_4-环烷基、C_1-C_2-烷氧基、C_1-C_2-卤代烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})和-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})。

[1324] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1325] R^{20}代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_6-烷基、C_3-C_4-烯基、C_3-C_4-炔基、C_1-C_3-烷氧基、C_3-C_7-环烷基、双环C_5-C_{11}-环烷基、金刚烷基、单环4至7元杂环烷基、双环5至10元杂环烷基、苯基、萘基和5至10元杂芳基,

[1326] 其中所述C_1-C_6-烷基任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:羟基、氰基、C_1-C_3-烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})、C_3-C_7-环烷基、双环C_5-C_{11}-环烷基、金刚烷基、单环4至7元杂环烷基、双环5至10元杂环烷基、苯基和5至10元杂芳基,所述苯基和5至10元杂芳基取代基本身任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子,或选自甲基、三氟甲基和甲氧基,

[1327] 并且其中C_3-C_7-环烷基、双环C_5-C_{11}-环烷基、金刚烷基、单环4至7元杂环烷基、双环5至10元杂环烷基任选地被取代一次或两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:氰基、氧代、羟基、C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-,

[1328] 并且其中所述苯基、萘基和5至10元杂芳基任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:氰基、C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、C_1-C_2-烷氧基、C_1-C_2-卤代烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})和-C(=O)-N(R^{24})(R^{25}),以及

[1329] R^{21}代表氢原子或C_1-C_2-烷基。

[1330] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1331] R^{20}代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_6-烷基、C_3-C_4-烯基、C_3-C_4-炔基、C_1-C_3-烷氧基、C_3-C_7-环烷基、双环C_6-C_{11}-环烷基、金刚烷基、单环4至7元杂环烷基、双环6至10元杂环烷基、苯基、萘基和5至10元杂芳基,

[1332] 其中所述C_1-C_6-烷基任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:羟基、氰基、C_1-C_3-烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})、C_3-C_7-环烷基、双环C6-C11-环烷基、金刚烷基、单环4至7元杂环烷基、双环6至10元杂环烷基、苯基和5至10元杂芳基,所述苯基和5至10元杂芳基取代基本身任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子,或选自甲基、三氟甲基和甲氧基,

[1333] 其中C_3-C_7-环烷基、双环C_6-C_{11}-环烷基、金刚烷基、单环4至7元杂环烷基、双环6至10元杂环烷基任选地被取代一次或两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:氰基、氧代、羟基、C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-,

[1334] 并且其中所述苯基、萘基和5至10元杂芳基任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:氰基、C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、C_1-C_2-烷氧基、C_1-C_2-卤代烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})和-C(=O)-N(R^{24})(R^{25}),

[1335] R^{21}代表氢原子或C_1-C_2-烷基,

[1336] 或

[1337] R^{20}和R^{21},与它们所连接的氮原子一起,代表任选地苯并缩合的单环含氮4至7元杂

环烷基,并且其任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:氰基、氧代、羟基、C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-、(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-、C_3-C_4-环烷基、C_1-C_2-烷氧基、C_1-C_2-卤代烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})和-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})。

[1338] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1339] R^{20}代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_6-烷基、C_3-C_4-烯基、C_3-C_4-炔基、C_1-C_3-烷氧基、C_3-C_7-环烷基、双环C_6-C_{11}-环烷基、金刚烷基、单环4至7元杂环烷基、双环6至10元杂环烷基、苯基、萘基和5至10元杂芳基,

[1340] 其中所述C_1-C_6-烷基任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:羟基、氰基、C_1-C_3-烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})、C_3-C_7-环烷基、双环C6-C11-环烷基、金刚烷基、单环4至7元杂环烷基、双环6至10元杂环烷基、苯基和5至10元杂芳基,所述苯基和5至10元杂芳基取代基本身任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和溴原子,或选自甲基、三氟甲基和甲氧基,

[1341] 其中C_3-C_7-环烷基、双环C_6-C_{11}-环烷基、金刚烷基、单环4至7元杂环烷基、双环6至10元杂环烷基任选地被取代一次或两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:氰基、氧代、羟基、C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-,

[1342] 并且其中所述苯基、萘基和5至10元杂芳基任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:氰基、C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、C_1-C_2-烷氧基、C_1-C_2-卤代烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})和-C(=O)-N(R^{24})(R^{25}),

[1343] R^{21}代表氢原子或C_1-C_2-烷基。

[1344] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1345] R^{20}和R^{21},与它们所连接的氮原子一起,代表任选地苯并缩合的单环含氮4至7元杂环烷基,并且其任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:氰基、氧代、羟基、C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、(苯基)-(C_1-C_2-烷基)-、(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-、C_3-C_4-环烷基、C_1-C_2-烷氧基、C_1-C_2-卤代烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})和-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})。

[1346] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1347] R^{20}代表氢原子或选自任选取代的C_1-C_3-烷基、未取代的C_4-C_6-烷基、丙-2-炔基、甲氧基、C_3-C_6-环烷基、金刚烷基、单环4至7元杂环烷基、苯基和5至10元杂芳基,

[1348] 其中所述C_1-C_3-烷基任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:羟基、氰基、C_1-C_3-烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})、C_3-C_6-环烷基、金刚烷基、单环4至7元杂环烷基、苯基和5至10元杂芳基,所述苯基和5至10元杂芳基取代基本身任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和甲基,

[1349] 其中所述C_3-C_6-环烷基、金刚烷基和单环4至7元杂环烷基任选地被取代一次或两次或三次,各取代基独立地选自氟原子或选自氧代、C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-,

[1350] 并且其中所述苯基和5至10元杂芳基任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独

立地选自氟原子和氯原子或选自氰基、C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基、C_1-C_2-烷氧基、C_1-C_2-卤代烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})和-C(=O)-N(R^{24})(R^{25}),

[1351] R^{21}代表氢原子或C_1-C_2-烷基,

[1352] 或

[1353] R^{20}和R^{21},与它们所连接的氮原子一起,代表任选地苯并缩合的单环含氮4至7元杂环烷基,并且其任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:氰基、氧代、羟基、C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基、苄基、(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-、C_3-C_4-环烷基、C_1-C_2-烷氧基、C_1-C_2-卤代烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})和-C(=O)-N(R^{24})(R^{25});

[1354] R^{22}和R^{23}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-;

[1355] R^{24}和R^{25}各自出现时独立地代表氢原子或C_1-C_2-烷基。

[1356] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1357] R^{20}代表氢原子或选自任选取代的C_1-C_3-烷基、未取代的C_4-C_6-烷基、丙-2-炔基、甲氧基、C_3-C_6-环烷基、金刚烷基、单环4至7元杂环烷基、苯基和5至10元杂芳基,

[1358] 其中所述C_1-C_3-烷基任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:羟基、氰基、C_1-C_3-烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})、C_3-C_6-环烷基、金刚烷基、单环4至7元杂环烷基、苯基和5至10元杂芳基,所述苯基和5至10元杂芳基取代基本身任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和甲基,

[1359] 其中所述C_3-C_6-环烷基、金刚烷基和单环4至7元杂环烷基任选地被取代一次或两次或三次,各取代基独立地选自氟原子或选自氧代、C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-,

[1360] 并且其中所述苯基和5至10元杂芳基任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自氟原子和氯原子或选自氰基、C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基、C_1-C_2-烷氧基、C_1-C_2-卤代烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})和-C(=O)-N(R^{24})(R^{25}),

[1361] R^{21}代表氢原子或C_1-C_2-烷基,

[1362] R^{22}和R^{23}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-;

[1363] R^{24}和R^{25}各自出现时独立地代表氢原子或C_1-C_2-烷基。

[1364] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1365] R^{20}和R^{21},与它们所连接的氮原子一起,代表任选地苯并缩合的单环含氮4至7元杂环烷基,并且其任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:氰基、氧代、羟基、C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基、苄基、(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-、C_3-C_4-环烷基、C_1-C_2-烷氧基、C_1-C_2-卤代烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})和-C(=O)-N(R^{24})(R^{25});

[1366] R^{22}和R^{23}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-;

[1367] R^{24}和R^{25}各自出现时独立地代表氢原子或C_1-C_2-烷基。

[1368] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1369] R^{20}代表氢原子或选自任选取代的C_1-C_3-烷基、未取代的C_4-C_6-烷基、丙-2-炔基、甲氧基、C_3-C_6-环烷基、金刚烷基、单环4至7元杂环烷基、苯基和5至10元杂芳基，

[1370] 其中所述C_1-C_3-烷基任选地被取代一次、两次或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：羟基、氰基、C_1-C_3-烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})、C_3-C_6-环烷基、金刚烷基、单环4至7元杂环烷基、苯基和5至10元杂芳基，所述苯基和5至10元杂芳基取代基本身任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自氟原子、氯原子和甲基，

[1371] 其中所述C_3-C_6-环烷基、金刚烷基和单环4至7元杂环烷基任选地被取代一次或两次或三次，各取代基独立地选自氟原子或选自氧代、C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-，

[1372] 并且其中所述苯基和5至10元杂芳基任选地被取代一次、两次或三次，各取代基独立地选自氟原子和氯原子或选自氰基、C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基、C_1-C_2-烷氧基、C_1-C_2-卤代烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})和-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})，

[1373] R^{21}代表氢原子或C_1-C_2-烷基，

[1374] 或

[1375] R^{20}和R^{21}，与它们所连接的氮原子一起，代表任选地苯并缩合的单环含氮4至7元杂环烷基，并且其任选地被取代一次、两次或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：氰基、氧代、羟基、C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基、苄基、(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-、C_3-C_4-环烷基、C_1-C_2-烷氧基、C_1-C_2-卤代烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})和-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})。

[1376] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[1377] R^{20}代表氢原子或选自任选取代的C_1-C_3-烷基、未取代的C_4-C_6-烷基、丙-2-炔基、甲氧基、C_3-C_6-环烷基、金刚烷基、单环4至7元杂环烷基、苯基和5至10元杂芳基，

[1378] 其中所述C_1-C_3-烷基任选地被取代一次、两次或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：羟基、氰基、C_1-C_3-烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})、C_3-C_6-环烷基、金刚烷基、单环4至7元杂环烷基、苯基和5至10元杂芳基，所述苯基和5至10元杂芳基取代基本身任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自氟原子、氯原子和甲基，

[1379] 其中所述C_3-C_6-环烷基、金刚烷基和单环4至7元杂环烷基任选地被取代一次或两次或三次，各取代基独立地选自氟原子或选自氧代、C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-，

[1380] 并且其中所述苯基和5至10元杂芳基任选地被取代一次、两次或三次，各取代基独立地选自氟原子和氯原子或选自氰基、C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基、C_1-C_2-烷氧基、C_1-C_2-卤代烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})和-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})，

[1381] R^{21}代表氢原子或C_1-C_2-烷基。

[1382] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[1383] R^{20}和R^{21}，与它们所连接的氮原子一起，代表任选地苯并缩合的单环含氮4至7元杂环烷基，并且其任选地被取代一次、两次或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：氰基、氧代、羟基、C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基、苄基、(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-、C_3-C_4-环烷基、C_1-C_2-烷氧基、C_1-C_2-卤代烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})和-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})。

[1384] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[1385] R^{20}代表氢原子或选自任选取代的C_1-C_3-烷基、未取代的C_4-C_6-烷基、丙-2-炔基、甲氧基、C_3-C_6-环烷基、金刚烷基、单环4至7元杂环烷基、苯基和5至10元杂芳基，

[1386] 其中所述C_1-C_3-烷基任选地被取代一次、两次或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：羟基、氰基、C_1-C_3-烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})、C_3-C_6-环烷基、金刚烷基、单环4至7元杂环烷基、苯基和5至10元杂芳基，所述苯基和5至10元杂芳基取代基本身任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自氟原子、氯原子和甲基，

[1387] 并且其中所述C_3-C_6-环烷基、金刚烷基和单环4至7元杂环烷基任选地被取代一次或两次或三次，各取代基独立地选自氟原子或选自氧代、C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-，

[1388] 并且其中所述苯基和5至10元杂芳基任选地被取代一次、两次或三次，各取代基独立地选自氟原子和氯原子或选自氰基、C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基、C_1-C_2-烷氧基、C_1-C_2-氟烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})和-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})，

[1389] R^{21}代表氢原子或C_1-C_2-烷基，

[1390] 或

[1391] R^{20}和R^{21}，与它们所连接的氮原子一起，代表任选地苯并缩合的单环含氮4至7元杂环烷基，并且其任选地被取代一次、两次或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：氰基、氧代、羟基、C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基、苄基、(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-、C_3-C_4-环烷基、C_1-C_2-烷氧基、C_1-C_2-氟烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})和-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})。

[1392] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[1393] R^{20}代表氢原子或选自任选取代的C_1-C_3-烷基、未取代的C_4-C_6-烷基、丙-2-炔基、甲氧基、C_3-C_6-环烷基、金刚烷基、单环4至7元杂环烷基、苯基和5至10元杂芳基，

[1394] 其中所述C_1-C_3-烷基任选地被取代一次、两次或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：羟基、氰基、C_1-C_3-烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})、C_3-C_6-环烷基、金刚烷基、单环4至7元杂环烷基、苯基和5至10元杂芳基，所述苯基和5至10元杂芳基取代基本身任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自氟原子、氯原子和甲基，

[1395] 并且其中所述C_3-C_6-环烷基、金刚烷基和单环4至7元杂环烷基任选地被取代一次或两次或三次，各取代基独立地选自氟原子或选自氧代、C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-，

[1396] 并且其中所述苯基和5至10元杂芳基任选地被取代一次、两次或三次，各取代基独立地选自氟原子和氯原子或选自氰基、C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基、C_1-C_2-烷氧基、C_1-C_2-氟烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})和-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})，

[1397] R^{21}代表氢原子或C_1-C_2-烷基。

[1398] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐，以及它们的混合物，其中：

[1399] R^{20}和R^{21}，与它们所连接的氮原子一起，代表任选地苯并缩合的单环含氮4至7元杂环烷基，并且其任选地被取代一次、两次或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：氰基、氧代、羟基、C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基、苄基、(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-、C_3-C_4-环烷基、C_1-C_2-烷氧基、C_1-C_2-氟烷氧基、-N(R^{22})(R^{23})和-C(=O)-N(R^{24})(R^{25})。

[1400] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1401] R^{20}代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_3-烷基和苯基,

[1402] 其中所述C_1-C_3-烷基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子或选自羟基、C_1-C_3-烷氧基和苯基,所述苯基本身任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和甲基,

[1403] 并且其中所述苯基任选地被取代一次、两次或三次,各取代基独立地选自氟原子和氯原子或选自甲基、三氟甲基、甲氧基和三氟甲氧基;

[1404] R^{21}代表氢原子或C_1-C_2-烷基。

[1405] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1406] R^{20}代表选自以下的基团:苄基和苯基,

[1407] 其中所述苯基和所述苄基中的苯基,任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子和甲基,

[1408] R^{21}代表氢原子或甲基。

[1409] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1410] R^{22}和R^{23}各自出现时独立地代表氢原子或选自以下的基团:C_1-C_2-烷基和(C_1-C_2-烷基)-C(=O)-。

[1411] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1412] R^{22}和R^{23}各自出现时独立地代表氢原子或选自甲基和(CH_3)-C(=O)-。

[1413] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1414] R^{24}和R^{25}各自出现时独立地代表氢原子或C_1-C_2-烷基。

[1415] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1416] R^{24}和R^{25}各自出现时独立地代表氢原子或甲基。

[1417] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1418] R^{26}代表氟原子、氯原子,或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基、C_1-C_2-烷氧基和C_1-C_2-氟烷氧基。

[1419] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1420] R^{26}代表氟原子、氯原子或溴原子,或选自甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、苄氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基。

[1421] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1422] R^{26}代表氟原子、氯原子,或选自甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基和

三氟甲氧基。

[1423] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1424] R^{26}代表氟原子、氯原子或溴原子,或选自二氟甲基、甲氧基、苄氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基。

[1425] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1426] R^{26}代表氟原子、氯原子,或选自二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基。

[1427] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1428] R^{27}代表卤素原子或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-氟烷基、-OR^9、-$N(R^{10})(R^{11})$、-C(=O)-$N(R^{12})(R^{13})$和-C(=O)-OR^{17}。

[1429] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1430] R^{27}代表氟原子、氯原子,或选自C_1-C_2-烷氧基、苄氧基和C_1-C_2-氟烷氧基。

[1431] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1432] R^{27}代表卤素原子或选自-OR^9、-$N(R^{10})(R^{11})$和-C(=O)-$N(R^{12})(R^{13})$。

[1433] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1434] R^{27}代表氯原子,或选自甲氧基、苄氧基、二氟甲氧基和三氟甲氧基。

[1435] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1436] n代表整数0、1或2。

[1437] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1438] n代表整数0或2。

[1439] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1440] n代表整数0。

[1441] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1442] n代表整数2。

[1443] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1444] Y^1代表-C(H)=、-C(F)=、-C(Cl)=、-C(CN)=或-N=。

[1445] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1446] Y^1代表-C(H)＝、-C(F)＝、-C(Cl)＝或-N＝。

[1447] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1448] Y^1代表-C(H)＝、-C(F)＝或-N＝。

[1449] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1450] Y^1代表-C(H)＝或-C(F)＝。

[1451] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1452] Y^1代表-C(H)＝。

[1453] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1454] Y^1代表-C(Cl)＝。

[1455] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1456] Y^1代表-C(F)＝。

[1457] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1458] Y^1代表-N＝。

[1459] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1460] Y^2代表-C(H)＝或-N＝,

[1461] Y^3代表-C(R^{27})＝或-N＝,

[1462] 条件是如果Y^2代表-N＝,Y^3代表-C(R^{27})＝,和如果Y^3代表-N＝,Y^2代表-C(H)＝。

[1463] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1464] Y^2代表-C(H)＝和-N＝,

[1465] Y^3代表-C(R^{27})＝和-N＝,

[1466] 条件是如果Y^2代表-N＝,Y^3代表-C(R^{27})＝,和如果Y^3代表-N＝,Y^2代表-C(H)＝。

[1467] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1468] Y^2代表-N＝;

[1469] Y^3代表-C(R^{27})＝。

[1470] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1471] Y^2代表-C(H)＝;

[1472] Y^3代表-N＝。

[1473] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂合物及其盐,以及它们的混合物,其中:

[1474] Y^2代表-C(H)=;

[1475] Y^3代表-C(R^{27})=。

[1476] 在第一方面的另一特定实施方案中,本发明涵盖标题“本发明第一方面的其他实施方案”下的上述实施方案的两个或更多个的结合。

[1477] 本发明涵盖上述通式(I)化合物的本发明任何实施方案或方面内的任何次结合(sub-combination)。

[1478] 本发明涵盖在下文的实施例部分中公开的通式(I)的化合物。

[1479] 本发明的通式(I)的化合物可以通过本领域技术人员已知的任何方法被转化为任何盐,优选药学上可接受的盐,如本文所述。类似地,本发明通式(I)化合物的任何盐可以通过本领域技术人员已知的任何方法被转化为游离化合物。

[1480] 本发明的通式(I)化合物表现出有价值的药理学作用谱,这是无法预测的。出乎意料地发现本发明的化合物有效抑制DGKζ,因此所述化合物可被用于治疗或预防哺乳动物(包括人)中的疾病,优选伴有失调的免疫应答的病症,特别是癌症或与异常DGKζ信号传导相关的其他病症。

[1481] 特别适合用本发明的DGKζ抑制剂治疗的病症和病况是液体肿瘤和实体肿瘤,如乳腺癌、呼吸道癌、脑癌、生殖器官癌、消化道癌、泌尿道癌、眼癌、肝癌、皮肤癌、头颈癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌和它们的远端转移癌。这些病症还包括淋巴瘤、肉瘤和白血病。

[1482] 乳腺癌的实例包括但不限于三阴性乳腺癌、浸润性导管癌、浸润性小叶癌、原位导管癌和原位小叶癌。

[1483] 呼吸道癌的实例包括但不限于小细胞肺癌和非小细胞肺癌,以及支气管腺瘤和胸膜肺母细胞瘤。

[1484] 脑癌的实例包括但不限于脑干和下丘脑胶质瘤、小脑和大脑星形细胞瘤、成胶质细胞瘤、成神经管细胞瘤、室管膜瘤,以及神经外胚层和松果体瘤。

[1485] 雄性生殖器官肿瘤包括但不限于前列腺癌和睾丸癌。

[1486] 雌性生殖器官肿瘤包括但不限于子宫内膜癌、宫颈癌、卵巢癌、阴道癌和外阴癌,以及子宫肉瘤。

[1487] 卵巢癌的实例包括但不限于浆液性肿瘤、子宫内膜样肿瘤、黏液性囊腺癌、颗粒细胞瘤、支持-间质细胞瘤和卵巢雄性细胞瘤。

[1488] 宫颈癌的实例包括但不限于鳞状细胞癌、腺癌、腺鳞癌、小细胞癌、神经内分泌肿瘤、玻璃状细胞癌和绒毛腺癌。

[1489] 消化道肿瘤包括但不限于肛门癌、结肠癌、结肠直肠癌、食道癌、胆囊癌、胃癌、胰腺癌、直肠癌、小肠癌和唾液腺癌。

[1490] 食管癌的实例包括但不限于食管细胞癌和腺癌,以及鳞状细胞癌、平滑肌肉瘤、恶性黑色素瘤、横纹肌肉瘤和淋巴瘤。

[1491] 胃癌的实例包括但不限于肠型胃腺癌和弥漫型胃腺癌。

[1492] 胰腺癌的实例包括但不限于导管腺癌、腺鳞癌和胰腺内分泌肿瘤。

[1493] 泌尿道肿瘤包括但不限于膀胱癌、阴茎癌、肾癌、肾盂癌、输尿管癌、尿道癌和人乳头状肾癌。

[1494] 肾癌的实例包括但不限于肾细胞癌、尿路上皮细胞癌、肾小球旁细胞瘤(肾素瘤)、

血管平滑肌脂肪瘤、肾嗜酸细胞瘤、贝利尼导管癌、肾的透明细胞肉瘤、中胚层肾瘤和威尔姆斯肿瘤。

[1495] 膀胱癌的实例包括但不限于移行细胞癌、鳞状细胞癌、腺癌、肉瘤和小细胞癌。

[1496] 眼癌包括但不限于眼内黑色素瘤和视网膜母细胞瘤。

[1497] 肝癌的实例包括但不限于肝细胞癌(伴有或不伴有纤维板层状变体的肝细胞癌)、胆管癌(肝内胆管癌)和混合型肝细胞胆管癌。

[1498] 皮肤癌包括但不限于鳞状细胞癌、卡波济氏肉瘤、恶性黑色素瘤、Merkel细胞皮肤癌和非黑色素瘤皮肤癌。

[1499] 头颈癌包括但不限于头颈部鳞状细胞癌、喉癌、下咽癌、鼻咽癌、口咽癌、涎腺癌、唇癌和口腔癌以及鳞状细胞癌。

[1500] 淋巴瘤包括但不限于AIDS相关淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、霍奇金病和中枢神经系统淋巴瘤。

[1501] 肉瘤包括但不限于软组织肉瘤、骨肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、淋巴肉瘤和横纹肌肉瘤。

[1502] 白血病包括但不限于急性髓性白血病、急性淋巴母细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性粒细胞白血病和毛细胞白血病。

[1503] 本文通篇所述的术语“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”按常规使用,例如管理或护理受试者以对抗、减轻、降低、缓解、改善疾病或病症如癌症的症状。

[1504] 本发明的化合物可具体用于治疗和预防,即预防肿瘤生长和转移,特别是在伴随或不伴随肿瘤生长的预治疗的所有适应症和阶段的实体肿瘤中。

[1505] 通常,将化学治疗剂和/或抗癌剂与本发明的化合物或药物组合物结合使用将有助于:

[1506] 1.与单独给予任一试剂相比,在减少肿瘤生长甚至消除肿瘤方面产生更好的功效,

[1507] 2.提供给予较少量的所给予的化疗剂,

[1508] 3.提供一种在患者中耐受性良好的化疗治疗,与用单一试剂化疗和某些其他联合疗法相比,其有害的药理学并发症更少,

[1509] 4.提供治疗哺乳动物,特别是人类中更广谱的不同癌症类型,

[1510] 5.在接受治疗的患者中提供更高的应答率,

[1511] 6.与标准化疗治疗相比,在接受治疗的患者中提供更长的生存时间,7.为肿瘤进展提供更长的时间,和/或

[1512] 8.与其他癌症试剂结合物产生拮抗作用的已知情况相比,产生至少与单独使用试剂一样好的功效和耐受性结果。

[1513] 此外,本发明的通式(I)化合物还可以与放射疗法和/或外科手术结合使用。

[1514] 在本发明的另一实施方案中,本发明的通式(I)化合物与放射疗法结合使用:即放射治疗通过诱导肿瘤细胞死亡和随后将肿瘤新抗原呈递给肿瘤反应性T细胞而使癌症对抗肿瘤免疫应答敏感。由于DGKζ正在增强T细胞的抗原特异性活化,因此与单独的放射治疗相比,整体效果会导致更强的癌细胞攻击。

[1515] 因此,本发明还提供杀死肿瘤的方法,其中在施用一种或多种本发明化合物之前

采用常规放射疗法。

[1516] 本发明的化合物可以作为单一药剂或与一种或多种其他药物活性成分结合施用，其中该结合不会引起不可接受的副作用。本发明还涵盖此类药物结合物。例如，本发明的化合物可与以下物质结合：

[1517] 131I-chTNT、阿巴瑞克(abarelix)、阿贝西利(abemaciclib)、阿比特龙(abiraterone)、阿卡替尼(acalabrutinib)、阿柔比星(aclarubicin)、阿达木单抗(adalimumab)、曲妥珠单抗-美坦新偶联物(ado-trastuzumab emtansine)、阿法替尼(afatinib)、阿柏西普(aflibercept)、阿地白介素(aldesleukin)、阿来替尼(alectinib)、阿仑单抗(alemtuzumab)、阿仑膦酸(alendronic acid)、阿利维A酸(alitretinoin)、alpharadin、六甲蜜胺(altretamine)、氨磷汀(amifostine)、氨鲁米特(aminoglutethimide)、氨基乙酰丙酸己酯(hexyl aminolevulinate)、氨柔比星(amrubicin)、安吖啶(amsacrine)、阿那曲唑(anastrozole)、安西司亭(ancestim)、anethole dithiolethione、anetumab ravtansine、血管紧张素II(angiotensin II)、抗凝血酶III(antithrombin III)、阿帕鲁胺(apalutamide)、阿瑞匹坦(aprepitant)、阿西莫单抗(arcitumomab)、阿加来必(arglabin)、三氧化二砷(arsenic trioxide)、天冬酰胺酶(asparaginase)、阿特珠单抗(atezolizumab)、阿维单抗(avelumab)、axicabtagene ciloleucel、阿西替尼(axitinib)、阿扎胞苷(azacitidine)、巴利昔单抗(basiliximab)、贝洛替康(belotecan)、苯达莫司汀(bendamustine)、贝索单抗(besilesomab)、贝利司他(belinostat)、贝伐单抗(bevacizumab)、贝沙罗汀(bexarotene)、比卡鲁胺(bicalutamide)、比生群(bisantrene)、博莱霉素(bleomycin)、博纳吐单抗(blinatumomab)、硼替佐米(bortezomib)、伯舒替尼(bosutinib)、布舍瑞林(buserelin)、本妥昔单抗(brentuximab vedotin)、布加替尼(brigatinib)、白消安(busulfan)、卡巴他赛(cabazitaxel)、卡博替尼(cabozantinib)、降钙素(calcitonine)、亚叶酸钙(calcium folinate)、左亚叶酸钙(calcium levofolinate)、卡培他滨(capecitabine)、卡罗单抗(capromab)、卡马西平(carbamazepine)、卡铂(carboplatin)、卡波醌(carboquone)、卡非佐米(carfilzomib)、卡莫氟(carmofur)、卡莫司汀(carmustine)、卡妥索单抗(catumaxomab)、塞来昔布(celecoxib)、西莫白介素(celmoleukin)、西米普利单抗(cemiplimab)、色瑞替尼(ceritinib)、西妥昔单抗(cetuximab)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、氯地孕酮(chlormadinone)、氮芥(chlormethine)、西多福韦(cidofovir)、西那卡塞(cinacalcet)、顺铂(cisplatin)、克拉屈滨(cladribine)、氯膦酸(clodronic acid)、氯法拉滨(clofarabine)、考比替尼(cobimetinib)、库潘尼西(copanlisib)、克立他酶(crisantaspase)、克唑替尼(crizotinib)、环磷酰胺(cyclophosphamide)、环丙孕酮(cyproterone)、阿糖胞苷(cytarabine)、达卡巴嗪(dacarbazine)、放线菌素D(dactinomycin)、达雷木单抗(daratumumab)、阿法达贝泊汀(darbepoetin alfa)、达拉菲尼(dabrafenib)、达沙替尼(dasatinib)、柔红霉素(daunorubicin)、地西他滨(decitabine)、地加瑞克(degarelix)、地尼白介素(denileukin diftitox)、地诺单抗(denosumab)、地普奥肽(depreotide)、地洛瑞林(deslorelin)、二去水卫矛醇(dianhydrogalactitol)、右丙亚胺(dexrazoxane)、二溴螺氯铵(dibrospidium chloride)、卫康醇(dianhydrogalactitol)、双氯酚酸(diclofenac)、达妥昔单抗

(dinutuximab)、多西他赛(docetaxel)、多拉司琼(dolasetron)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、阿霉素(doxorubicin)、阿霉素(doxorubicin)+雌酮(estrone)、、德瓦鲁单抗(durvalumab)、依库丽单抗(eculizumab)、依决洛单抗(edrecolomab)、elimusertib(BAY1895344)、依利醋铵(elliptinium acetate)、埃罗妥珠单抗(elotuzumab)、艾曲波帕(eltrombopag)、恩西地平(enasidenib)、内皮抑素(endostatin)、依诺他滨(enocitabine)、恩杂鲁胺(enzalutamide)、表柔比星(epirubicin)、环硫雄醇(epitiostanol)、依泊汀α(epoetin alfa)、依泊汀β(epoetin beta)、依泊汀ζ(epoetin zeta)、依铂(eptaplatin)、艾日布林(eribulin)、厄洛替尼(erlotinib)、埃索美美拉唑(esomeprazole)、雌二醇(estradiol)、雌莫司汀(estramustine)、炔雌醇(ethinylestradiol)、依托泊苷(etoposide)、依维莫司(everolimus)、依西美坦(exemestane)、法倔唑(fadrozole)、芬太尼(fentanyl)、非格司亭(filgrastim)、氟甲睾酮(fluoxymesterone)、氟尿苷(floxuridine)、氟达拉滨(fludarabine)、氟尿嘧啶(fluorouracil)、氟他胺(flutamide)、亚叶酸(folinic acid)、福美司坦(formestane)、福沙匹坦(fosaprepitant)、福莫司汀(fotemustine)、氟维司群(fulvestrant)、钆布醇(gadobutrol)、钆特醇(gadoteridol)、钆特酸葡甲胺(gadoteric acid meglumine)、钆弗塞胺(gadoversetamide)、钆塞酸(gadoxetic acid)、硝酸镓(gallium nitrate)、加尼瑞克(ganirelix)、吉非替尼(gefitinib)、吉西他滨(gemcitabine)、吉妥珠单抗(gemtuzumab)、谷卡匹酶(Glucarpidase)、氧化型谷胱甘肽(glutoxim)、GM-CSF、戈舍瑞林(goserelin)、格拉司琼(granisetron)、粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor)、组胺二盐酸盐(histamine dihydrochloride)、组氨瑞林(histrelin)、羟基脲(hydroxycarbamide)、I-125粒子(I-125seed)、兰索拉唑(lansoprazole)、伊班膦酸(ibandronic acid)、替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)、依鲁替尼(ibrutinib)、伊达比星(idarubicin)、异环磷酰胺(ifosfamide)、伊马替尼(imatinib)、咪喹莫特(imiquimod)、英丙舒凡(improsulfan)、吲地司琼(indisetron)、英卡膦酸(incadronic acid)、巨大戟醇甲基丁烯酸酯(ingenol mebutate)、奥英妥珠单抗(inotuzumab ozogamicin)、干扰素α(interferon alfa)、干扰素β(interferon beta)、干扰素γ(interferon gamma)、碘比醇(iobitridol)、碘苄胍(iobenguane)(123I)、碘美普尔(iomeprol)、伊匹单抗(ipilimumab)、伊立替康(irinotecan)、伊曲康唑(Itraconazole)、伊沙匹隆(ixabepilone)、伊沙佐米(ixazomib)、兰瑞肽(lanreotide)、兰索拉唑(lansoprazole)、拉帕替尼(lapatinib)、Iasocholine、来那度胺(lenalidomide)、乐伐替尼(lenvatinib)、来格司亭(lenograstim)、香菇多糖(lentinan)、来曲唑(letrozole)、亮丙瑞林(leuprorelin)、左旋咪唑(levamisole)、左炔诺孕酮(levonorgestrel)、左甲状腺素钠(levothyroxine sodium)、麦角乙脲(lisuride)、洛铂(lobaplatin)、洛莫司汀(lomustine)、氯尼达明(lonidamine)、lutetium Lu 177dotatate、马索罗酚(masoprocol)、甲羟孕酮(medroxyprogesterone)、甲地孕酮(megestrol)、美拉肿醇(melarsoprol)、美法仑(melphalan)、美雄烷(mepitiostane)、巯嘌呤(mercaptopurine)、美司钠(mesna)、美沙酮(methadone)、甲氨蝶呤(methotrexate)、甲氧沙林(methoxsalen)、氨基乙酰丙酸甲酯(methylaminolevulinate)、甲基强的松龙(methylprednisolone)、甲基睾酮(methyltestosterone)、甲酪氨酸(metirosine)、米哚妥林(midostaurin)、米伐木肽

(mifamurtide)、米替福新(miltefosine)、米铂(miriplatin)、二溴甘露醇(mitobronitol)、丙脒腙(mitoguazone)、二溴卫矛醇(mitolactol)、丝裂霉素(mitomycin)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、莫加珠单抗(mogamulizumab)、莫拉司亭(molgramostim)、莫哌达醇(mopidamol)、mvasi、nabiximols、那法瑞林(nafarelin)、纳洛酮(naloxone)+喷他佐辛(pentazocine)、纳曲酮(naltrexone)、那托司亭(nartograstim)、耐昔妥珠单抗(necitumumab)、奈达铂(nedaplatin)、奈拉滨(nelarabine)、奈拉替尼(Neratinib)、奈立膦酸(neridronic acid)、奈妥吡坦(netupitant)/帕洛诺司琼(palonosetron)、纳武单抗(nivolumab)、喷曲肽(pentetreotide)、尼洛替尼(nilotinib)、尼鲁米特(nilutamide)、尼莫唑(nimorazole)、尼妥珠单抗(nimotuzumab)、尼莫司汀(nimustine)、尼达尼布(nintedanib)、硝氨吖啶(nitracrine)、纳武单抗(nivolumab)、阿托珠单抗(obinutuzumab)、奥曲肽(octreotide)、奥法木单抗(ofatumumab)、奥拉帕尼(olaparib)、奥拉木单抗(olaratumab)、高三尖杉酯碱(omacetaxine mepesuccinate)、奥美拉唑(omeprazole)、昂丹司琼(ondansetron)、奥普瑞白介素(oprelvekin)、奥古蛋白(orgotein)、orilotimod、奥希替尼(osimertinib)、奥沙利铂(oxaliplatin)、羟考酮(oxycodone)、羟甲烯龙(oxymetholone)、奥佐米星(ozogamicine)、p53基因疗法(p53 gene therapy)、紫杉醇(paclitaxel)、帕博西尼(palbociclib)、帕利夫明(palifermin)、钯-103粒子(palladium-103seed)、帕洛诺司琼(palonosetron)、帕米膦酸(pamidronic acid)、帕尼单抗(panitumumab)、帕比司他(panobinostat)、泮托拉唑(pantoprazole)、帕唑帕尼(pazopanib)、培门冬酶(pegaspargase)、PEG-依泊汀β(PEG-epoetin beta)(甲氧基PEG-依泊汀β)、派姆单抗(pembrolizumab)、培非格司亭(pegfilgrastim)、聚乙二醇干扰素α-2b(peginterferon alfa-2b)、派姆单抗(pembrolizumab)、培美曲塞(pemetrexed)、喷他佐辛(pentazocine)、喷司他丁(pentostatin)、培洛霉素(peplomycin)、全氟丁烷(Perflubutane)、培磷酰胺(perfosfamide)、帕妥珠单抗(Pertuzumab)、溶链菌(picibanil)、匹鲁卡品(pilocarpine)、吡柔比星(pirarubicin)、匹杉琼(pixantrone)、普乐沙福(plerixafor)、普卡霉素(plicamycin)、聚氨葡糖(poliglusam)、聚磷酸雌二醇(polyestradiol phosphate)、聚乙烯吡咯烷酮(polyvinylpyrrolidone)+透明质酸钠(sodium hyaluronate)、多聚糖K(polysaccharide-K)、泊马度胺(pomalidomide)、帕纳替尼(ponatinib)、卟吩姆钠(porfimer sodium)、普拉曲沙(pralatrexate)、泼尼莫司汀(prednimustine)、强的松(prednisone)、甲基苄肼(procarbazine)、丙考达唑(procodazole)、普萘洛尔(propranolol)、喹高利特(quinagolide)、雷贝拉唑(rabeprazole)、雷妥莫单抗(racotumomab)、镭-223氯化物(radium-223chloride)、雷多替尼(radotinib)、雷洛昔芬(raloxifene)、雷替曲塞(raltitrexed)、雷莫司琼(ramosetron)、雷莫芦单抗(ramucirumab)、雷莫司汀(ranimustine)、拉布立酶(rasburicase)、丙亚胺(razoxane)、瑞法替尼(refametinib)、瑞格非尼(regorafenib)、瑞博西尼(ribociclib)、利塞膦酸(risedronic acid)、铼-186依替膦酸(rhenium-186etidronate)、利妥昔单抗(rituximab)、罗拉吡坦(rolapitant)、罗米地辛(romidepsin)、罗米司亭(romiplostim)、罗莫肽(romurtide)、芦卡帕尼(rucaparib)、钐(153Sm)来昔决南(samarium(153Sm)lexidronam)、沙格司亭(sargramostim)、sarilumab、

沙妥莫单抗(satumomab)、促胰液素(secretin)、司妥昔单抗(siltuximab)、西普鲁塞-T(sipuleucel-T)、西佐喃(sizofiran)、索布佐生(sobuzoxane)、甘氨双唑钠(sodium glycididazole)、索尼德吉(sonidegib)、索拉非尼(sorafenib)、司坦唑醇(stanozolol)、链脲佐菌素(streptozocin)、舒尼替尼(sunitinib)、他拉泊芬(talaporfin)、、溶瘤病毒(talimogene laherparepvec)、他米巴罗汀(tamibarotene)、他莫昔芬(tamoxifen)、他喷他多(tapentadol)、他索纳明(tasonermin)、替西白介素(teceleukin)、锝(99mTc)巯诺莫单抗(technetium(99mTc)nofetumomab merpentan)、99mTc-HYNIC-[Tyr3]-奥曲肽(99mTc-HYNIC-[Tyr3]-octreotide)、替加氟(tegafur)、替加氟(tegafur)+吉莫斯特(gimeracil)+奥替拉西(oteracil)、替莫泊芬(temoporfin)、替莫唑胺(temozolomide)、替西罗莫司(temsirolimus)、替尼泊苷(teniposide)、睾酮(testosterone)、替曲膦(tetrofosmin)、沙利度胺(thalidomide)、塞替派(thiotepa)、胸腺法新(thymalfasin)、促甲状腺素α(thyrotropin alfa)、硫鸟嘌呤(tioguanine)、替沙仑赛(tisagenlecleucel)、替雷利珠单抗(tislelizumab)、托珠单抗(tocilizumab)、拓扑替康(topotecan)、托瑞米芬(toremifene)、托西莫单抗(tositumomab)、曲贝替定(trabectedin)、曲美替尼(trametinib)、曲马多(tramadol)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、曲妥珠单抗-美坦新(trastuzumab emtansine)、苏消安(treosulfan)、维甲酸(tretinoin)、曲氟尿苷(trifluridine)+替比嘧啶(tipiracil)、曲洛司坦(trilostane)、曲普瑞林(triptorelin)、曲美替尼(trametinib)、曲洛磷胺(trofosfamide)、促血小板生成素(thrombopoietin)、色氨酸(tryptophan)、乌苯美司(ubenimex)、瓦他拉尼(valatinib)、戊柔比星(valrubicin)、凡德他尼(vandetanib)、伐普肽(vapreotide)、维罗非尼(vemurafenib)、长春碱(vinblastine)、长春新碱(vincristine)、长春地辛(vindesine)、长春氟宁(vinflunine)、长春瑞滨(vinorelbine)、维莫德吉(vismodegib)、伏立诺他(vorinostat)、伏氯唑(vorozole)、钇-90玻璃微珠(yttrium-90glass microspheres)、净司他丁(zinostatin)、净司他丁苯马聚合物(zinostatin stimalamer)、唑来膦酸(zoledronic acid)、佐柔比星(zorubicin)。

[1518] 本发明的化合物可以进一步与靶向免疫系统的其他试剂结合,例如免疫检查点抑制剂,例如aPD-1/-L1轴拮抗剂(axis antagonists)。

[1519] PD-1及其配体PD-L1和PD-L2作为T细胞活化的负调节剂发挥作用。PD-L1在许多癌症中过表达,并且PD-1的过表达通常在肿瘤浸润T细胞中伴随发生。这导致T细胞活化减弱和免疫监视的逃脱,从而导致抗肿瘤免疫应答受损。(M.E.Keir等人,Annu.Rev.Immunol.2008,26,677-704)。

[1520] 根据另一方面,本发明涵盖包含一种或多种如本文所述的通式(I)的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,特别是其药学上可接受的盐,或它们的混合物,以及一种或多种免疫检查点抑制剂的结合物。

[1521] 优选地,所述免疫检查点抑制剂是aPD-1/-L1轴拮抗剂。

[1522] 本发明的化合物还可以与DGKα抑制剂结合,例如WO2020/006016、WO2020/006018和WO 2021/041588中公开的那些DGKα抑制剂。由于T细胞中的DGKα以与DGKζ类似的方式起作用,与缺失任一DGK异构体的细胞或野生型细胞相比,双重抑制极大增强T细胞效应子功能。(M.J.Riese等人Cancer Res.(2013),73(12);p.3566-77)。

[1523] 本发明的化合物可进一步与嵌合抗原受体T细胞(CAR-T细胞)结合,例如Axicabtagen-Ciloleucel或Tisagenlecleucel。CAR-T细胞的活性可以被肿瘤微环境(TME)抑制。已显示通过例如Crispr的技术敲除DGKs增强了抑制性TME中的CAR-T细胞活性(I.Y.Jung等人,Mol.Cells2018,41(8),717-723)。

[1524] 根据另一方面,本发明涵盖包含一种或多种如本文所述的通式(I)的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,特别是其药学上可接受的盐,或它们的混合物,与嵌合抗原受体T细胞(CAR-T细胞)、CAR-NKT细胞或CAR-NK细胞的结合。

[1525] 优选地,所述嵌合抗原受体T细胞(CAR-T细胞)是Axicabtagen-Ciloleucel或Tisagenlecleucel。

[1526] 本发明还提供了本发明化合物用于体外扩增包括CAR-T和肿瘤浸润淋巴细胞在内的T细胞的用途。

[1527] 根据另一方面,本发明涵盖如本文所述的通式(I)的化合物,或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,特别是其药学上可接受的盐,或它们的混合物,用于包括CAR-T细胞、CAR-NKT细胞或CAR-NK细胞和肿瘤浸润淋巴细胞在内的T细胞的体外扩增。

[1528] 因此,本发明还涉及本发明的化合物用于体外扩增包括CAR-T细胞、CAR-NKT细胞或CAR-NK细胞和肿瘤浸润淋巴细胞在内的T细胞的用途。

[1529] 本发明还包括用于扩增T细胞的离体方法,所述T细胞包括CAR-T细胞、CAR-NKT细胞或CAR-NK细胞和肿瘤浸润淋巴细胞,使所述T细胞与本发明的化合物接触。

[1530] 本发明的化合物可用于抑制、阻断、减少或降低DGKζ活性,导致调节失调的免疫应答,例如在癌症和癌症免疫治疗的情况下阻断免疫抑制和增加免疫细胞活化和浸润,这将最终导致肿瘤生长的减少。

[1531] 该方法包括向有需要的哺乳动物(包括人)施用一定量的本发明化合物或其药学上可接受的盐、异构体、多晶型物、代谢物、水合物、溶剂化物或酯;其可有效治疗所述病症。

[1532] 本发明还提供治疗其中涉及DGKζ的多种其他病症的方法,所述病症例如但不限于伴有失调的免疫应答的病症、炎症、针对感染和癌症的疫苗接种、病毒感染、淋巴增生性疾病、哮喘、眼部疾病和2型糖尿病/胰岛素抵抗。

[1533] 这些疾病在人类中已经有了很好的表征,但在其他哺乳动物中也存在类似的病因,并且可以通过给予本发明的药物组合物来治疗。

[1534] 根据另一方面,本发明涵盖如上所述的通式(I)的化合物,或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,特别是其药学上可接受的盐,或它们的混合物,其用于治疗或预防疾病,特别是癌症或伴有失调的免疫应答的病症或与异常DGKζ信号传导相关的其他病症。

[1535] 本发明的化合物的药物活性可以通过它们作为DGKζ抑制剂的活性来解释。

[1536] 根据另一方面,本发明涵盖如上文所述的通式(I)化合物,或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,特别是其药学上可接受的盐,或它们的混合物用于治疗或预防疾病的用途,所述疾病特别是癌症或伴有失调的免疫应答的病症或与异常DGKζ信号传导相关的其他病症,特别是液体肿瘤和实体肿瘤。

[1537] 根据另一方面,本发明涵盖如上文所述的通式(I)化合物,或其立体异构体、互变

异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,特别是其药学上可接受的盐,或它们的混合物,其用于治疗或预防疾病,特别是癌症或伴有失调的免疫应答的病症或与异常DGKζ信号传导相关的其他病症,特别是液体和实体肿瘤。

[1538] 根据另一方面,本发明涵盖如上文所述的多个通式(I)的化合物,或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,特别是其药学上可接受的盐,或它们的混合物在治疗或预防疾病的方法中的用途,所述疾病特别是癌症或伴有失调的免疫应答的病症或与异常DGKζ信号传导相关的其他病症,特别是液体和实体肿瘤。

[1539] 根据另一方面,本发明涵盖如上文所述的通式(I)化合物,或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,特别是其药学上可接受的盐,或它们的混合物在治疗或预防疾病的方法中的用途,所述疾病特别是癌症或伴有失调的免疫应答的病症或与异常DGKζ信号传导相关的其他病症,特别是液体和实体肿瘤。

[1540] 根据另一方面,本发明涵盖如上文所述的通式(I)化合物,或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,特别是其药学上可接受的盐,或它们的混合物在制备用于预防或治疗疾病的药物组合物,优选药剂中的用途,所述疾病特别是癌症或伴有失调的免疫应答的病症或与异常DGKζ信号传导相关的其他病症,特别是液体和实体肿瘤。

[1541] 根据另一方面,本发明涵盖一种治疗或预防疾病的方法,其使用有效量的如上文所述的通式(I)的化合物,或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,特别是其药学上可接受的盐,或它们的混合物,所述疾病特别是癌症或伴有失调的免疫应答的病症或与异常DGKζ信号传导相关的其他病症,特别是液体和实体肿瘤。

[1542] 根据另一方面,本发明涵盖药物组合物,特别是药剂,其包含如上所述的通式(I)的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、盐,特别是药学上可接受的盐,或它们的混合物,和一种或多种赋形剂,特别是一种或多种药学上可接受的赋形剂。可使用用于制备呈适当剂型的此类药物组合物的常规方法。

[1543] 本发明还涵盖药物组合物,特别是药剂,其包含至少一种本发明的化合物,通常与一种或多种药学上合适的赋形剂一起,并且还涉及它们用于上述目的的用途。

[1544] 本发明的化合物可具有全身和/或局部活性。为此目的,它们可以以合适方式给药,例如通过口服、肠道外、肺、鼻、舌下、舌、口腔、直肠、阴道、皮肤、透皮、结膜、经耳途径或作为植入物或支架。

[1545] 对于这些给药途径,本发明的化合物可以以合适的给药形式给药。

[1546] 对于口服给药,可将本发明的化合物配制成本领域中已知的快速地和/或以改进的方式递送本发明的化合物的剂型,例如片剂(未包衣的或包衣的片剂,例如具有延迟溶解或不溶的肠溶包衣或控释包衣)、口腔崩解片剂、膜/薄片(wafer)、膜/冻干物(lyophylisate)、胶囊(例如硬明胶胶囊或软明胶胶囊)、糖衣片剂、颗粒剂、丸剂、粉剂、乳剂、混悬剂、气溶胶或溶液。可将本发明化合物以结晶和/或无定形(amorphised)和/或溶解形式引入到所述剂型中。

[1547] 肠胃外给药可在避免吸收步骤的情况下(例如静脉内、动脉内、心脏内、脊柱内或腰内(intralumbal))或在包括吸收的情况下(例如肌内、皮下、皮内、经皮或腹膜内)来进行。适用于肠胃外给药的给药形式尤其是以溶液、悬浮液、乳液、冻干物或无菌粉剂形式的用于注射和输注的制剂。

[1548] 适合于其他给药途径的实例为用于吸入的药物形式[尤其是粉末吸入剂、喷雾剂]、滴鼻剂、鼻用溶液、鼻用喷雾剂;用于舌、舌下或口腔给药的片剂/膜/薄片/胶囊;栓剂;滴眼剂、眼膏剂、洗眼液(eye bath)、眼用嵌入剂(ocular inserts)、滴耳剂、耳喷雾剂、耳粉剂、洗耳剂(ear-rinse)、耳塞(ear tampon);阴道胶囊、水性悬浮剂(洗剂、振荡混合物(mixturae agitandae))、亲脂悬浮剂、乳剂、软膏剂、霜剂、经皮治疗系统(例如贴剂)、乳液(milk)、糊剂、泡沫剂、撒布剂(dusting powder)、植入物或支架。

[1549] 可将本发明化合物引入到所述给药形式中。这可以本身已知的方式通过与药学上合适的赋形剂混合来实现。药学上合适的赋形剂尤其包括以下物质:

[1550] • 填料和载体(例如纤维素、微晶纤维素(例如**Avicel®**)、乳糖、甘露醇、淀粉、磷酸钙(例如**Di-Cafos®**));

[1551] • 软膏基质(例如凡士林、石蜡、甘油三酯、蜡、羊毛蜡、羊毛蜡醇、羊毛脂、亲水性软膏、聚乙二醇);

[1552] • 用于栓剂的基质(例如聚乙二醇、可可脂、硬脂);

[1553] • 溶剂(例如水、乙醇、异丙醇、甘油、丙二醇、中链甘油三酯脂肪油、液体聚乙二醇、石蜡);

[1554] • 表面活性剂、乳化剂、分散剂或润湿剂(例如十二烷基硫酸钠)、卵磷脂、磷脂、脂肪醇(例如**Lanette®**)、脱水山梨糖醇脂肪酸酯(例如**Span®**)、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯(例如**Tween®**)、聚氧乙烯脂肪酸甘油酯(例如**Cremophor®**)、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪醇醚、甘油脂肪酸酯、泊洛沙姆(poloxamer)(例如**Pluronic®**);

[1555] • 缓冲剂、酸和碱(例如磷酸盐、碳酸盐、柠檬酸、乙酸、盐酸、氢氧化钠溶液、碳酸铵、氨丁三醇、三乙醇胺);

[1556] • 等渗剂(例如葡萄糖、氯化钠);

[1557] • 吸附剂(例如高分散二氧化硅);

[1558] • 增粘剂、凝胶形成剂、增稠剂和/或粘合剂(例如聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、淀粉、卡波姆(carbomer)、聚丙烯酸(例如**Carbopol®**);藻酸盐、明胶);

[1559] • 崩解剂(例如改性淀粉、羧甲基纤维素钠、羧基乙酸淀粉钠(例如**Explotab®**)、交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠(例如**AcDiSol®**));

[1560] • 流动调节剂、润滑剂、助流剂和脱模剂(例如硬脂酸镁、硬脂酸、滑石、高分散二氧化硅(例如**Aerosil®**));

[1561] • 包衣材料(例如糖、虫胶)和快速地或以改性方式溶解的用于膜或扩散膜的成膜剂(例如聚乙烯吡咯烷酮(例如**Kollidon®**)、聚乙烯醇、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯(例如**Eudragit®**));

[1562] • 胶囊材料(例如明胶、羟丙基甲基纤维素);

[1563] • 合成聚合物(例如聚丙交酯、聚乙交酯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯(例如Eudragit®)、聚乙烯吡咯烷酮(例如Kollidon®)、聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯氧化物、聚乙二醇及其共聚物和嵌段共聚物);

[1564] • 增塑剂(例如聚乙二醇、丙二醇、甘油、三醋精、柠檬酸三乙酰、邻苯二甲酸二丁酯);

[1565] • 渗透促进剂;

[1566] • 稳定剂(例如抗氧化剂,例如抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、抗坏血酸钠、丁基羟基苯甲醚、丁基羟基甲苯、没食子酸丙酯);

[1567] • 防腐剂(例如对羟基苯甲酸酯、山梨酸、硫柳汞、苯扎氯铵、乙酸氯己定、苯甲酸钠);

[1568] • 着色剂(例如无机颜料,例如氧化铁、二氧化钛);

[1569] • 调味剂、甜味剂、味道掩蔽剂和/或气味掩蔽剂。

[1570] 本发明还涉及一种药物组合物,其包含至少一种本发明的化合物,其通常与一种或多种药学上合适的赋形剂一起,并且涉及它们根据本发明的用途。

[1571] 根据另一个方面,本发明涵盖药物结合物,特别是药剂,其包含至少一种本发明通式(I)的化合物和至少一种或多种其他活性成分,特别是用于治疗和/或预防癌症或伴有失调的免疫应答的病症或与异常DGKζ信号传导相关的其他病症,特别是液体和实体肿瘤。

[1572] 特别地,本发明涵盖一种药物结合物,其包含:

[1573] • 一种或多种第一活性成分,特别是如上所定义的通式(I)的化合物,和

[1574] • 一种或多种其他活性成分,特别是免疫检查点抑制剂。

[1575] 本发明中的术语“结合物”如本领域技术人员已知的那样使用,其可为固定结合物、非固定结合物或成套试剂盒(kit-of-parts)。

[1576] 本发明中的“固定结合物”如本领域技术人员已知的那样使用,并且定义为这样的结合物:其中例如第一活性成分(例如一种或多种本发明通式(I)的化合物)和其他的活性成分一起存在于一个单位剂量或一个单一实体中。“固定结合物”的一个实例是这样的药物组合物,其中第一活性成分和其他活性成分存在于同时给药的混合物中,例如存在于一个制剂中。“固定结合物”的另一个实例是这样的药物组合物,其中第一活性成分和其他活性成分存在于一个单元中而不是混合物中。

[1577] 本发明中的非固定结合物或“成套试剂盒”如本领域技术人员已知的那样使用,并且定义为这样的结合物:其中第一活性成分和其他活性成分存在于多于一个的单元中。非固定结合物或成套试剂盒的一个实例为其中第一活性成分和其他活性成分分别存在的结合物。非固定组合或成套试剂盒的组分可以分别、顺序、同时、并行或先后交错给药。

[1578] 基于已知的用于评估可用于治疗癌症或伴有失调的免疫应答的病症或其他与异常的DGKζ信号传导相关的障碍的化合物的标准实验室技术,通过标准毒性检验以及通过用于确定对哺乳动物中上述病况的治疗的标准药理学试验,并通过将这些结果与用于治疗这些病症的已知活性成分或药物的结果进行比较,可以容易地确定本发明化合物用于治疗每一种所期望的适应症的有效剂量。根据诸如所使用的具体化合物和剂量单位、给药方式、疗程、所治疗患者的年龄和性别以及所治疗病症的性质和程度的考虑因素,在治疗这些病况之一中活性成分的给药量可以在很大程度上改变。

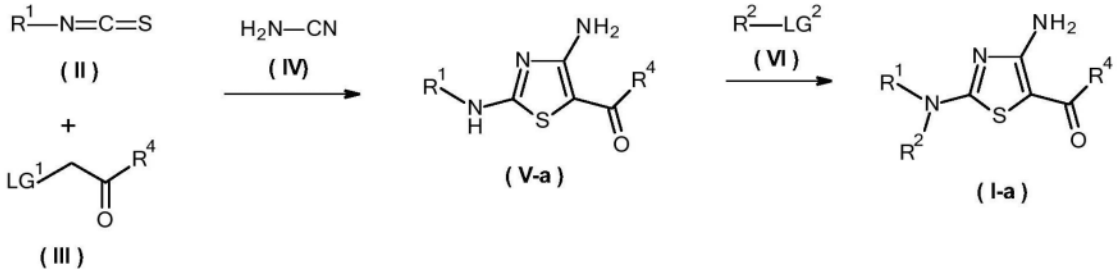
[1579] 待给予的活性成分的总量通常在每天约0.001mg/kg至约200mg/kg体重,优选每天约0.01mg/kg至约20mg/kg体重。临床上可用的给药方案在每天给药一至三次至每四周给药一次的范围内。此外,其中在一段时间内不给患者药物的"休药期",可有益于药理学效果和耐受性之间的综合平衡。单位剂量可含有约0.5mg至约1500mg的活性成分,并且可以每天给药一次或多次,或少于每天一次。通过注射给药(包括静脉内、肌内、皮下和肠胃外注射以及使用输注技术)的平均日剂量,将优选为0.01至200mg/kg总体重。直肠给药方案的平均日剂量将优选为0.01至200mg/kg总体重。阴道给药方案的平均日剂量将优选为0.01至200mg/kg总体重。局部给药方案的平均日剂量将优选为0.1至200mg,每天给药一至四次。透皮浓度优选为维持0.01至200mg/kg的日剂量所需的浓度。吸入给药方案的平均日剂量将优选为0.01至100mg/kg总体重。

[1580] 当然,每名患者的具体初始和后续给药方案将随主治诊断医师所确定的病症的性质和严重程度、所用具体化合物的活性、患者的年龄和一般状况、给药时间、给药途径、药物的排泄率、药物组合等等而变化。所需的治疗模式和本发明化合物或其药学上可接受的盐或酯或其组合物的给药次数,可以由本领域技术人员通过常规的治疗试验来确定。

[1581] 本发明的化合物的一般合成

[1582] 通式(I)的本发明的化合物可以根据以下方案1、2、3和4进行制备。下文描述的方案和步骤说明了本发明通式(I)化合物的合成途径且并非旨在进行限制。本领域技术人员清楚,如方案1、2、3和4中示例的转化顺序可以以各种方式修改。因此,这些方案中示例的转化顺序并非旨在进行限制。此外,任何取代基R^1、R^2、R^3或R^4的修改可以在示例性转化之前和/或之后实现。这些修饰可以是例如本领域技术人员已知的保护基的引入、保护基的裂解、官能团的还原或氧化、卤化、金属化、取代或偶联反应如酰胺偶联(羧酸与胺的偶联)或过渡金属催化的偶联反应(如熟知的Suzuki偶联)。这些转化包括引入允许取代基进一步修饰的官能团的那些转化。合适的保护基及其引入和裂解是本领域技术人员公知的(参见例如T.W.Greene和P.G.M.Wuts于Protective Groups in Organic Synthesis,第3版,Wiley 1999)。具体实例在后续段落中进行描述。

[1583] 用于制备式(I-a)和(I-b)的化合物的合适途径(所述式(I-a)和(I-b)的化合物为通式(I)的子集,当它们被放在一起时,它们形成通式(I))以及用于制备式(I-c)化合物的合成途径(所述式(I-c)化合物转而构成式(I-a)的子集)描述于方案1、2、3和4中。

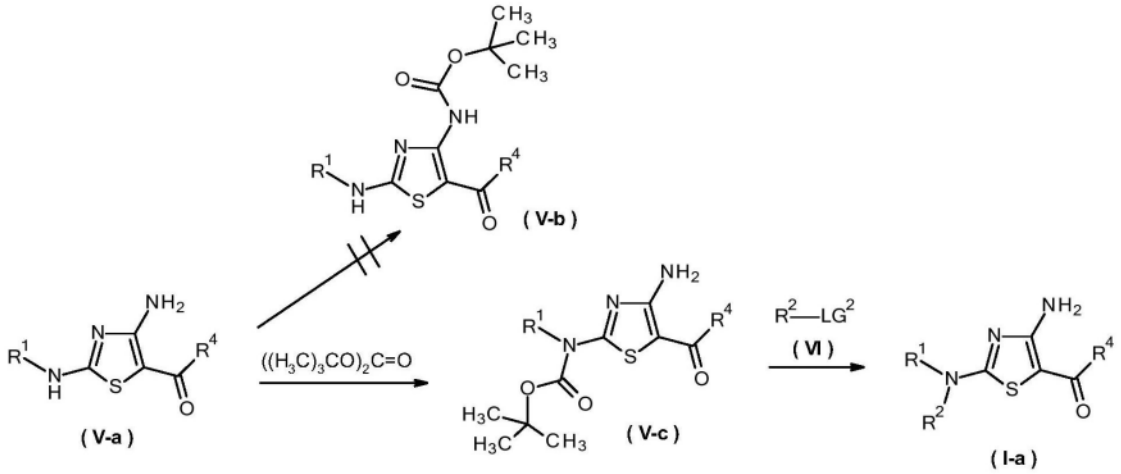
[1584] 

[1585] 方案1:由式(II)的异硫氰酸酯和式(III)的酮制备式(I-a)的化合物(其中R^3表示氨基的通式(I)的子集)的路线。

[1586] 式(I-a)的化合物(由其中R^3表示氨基的通式(I)的子集构成)可以由式(II)的异硫氰酸酯(其中R^1具有如通式(I)给定的含义),和式(III)的酮(其中R^4具有如通式(I)给定的含义,并且其中LG^1表示如本文所定义的离去基团,优选氯、溴或碘原子,更优选溴原子),

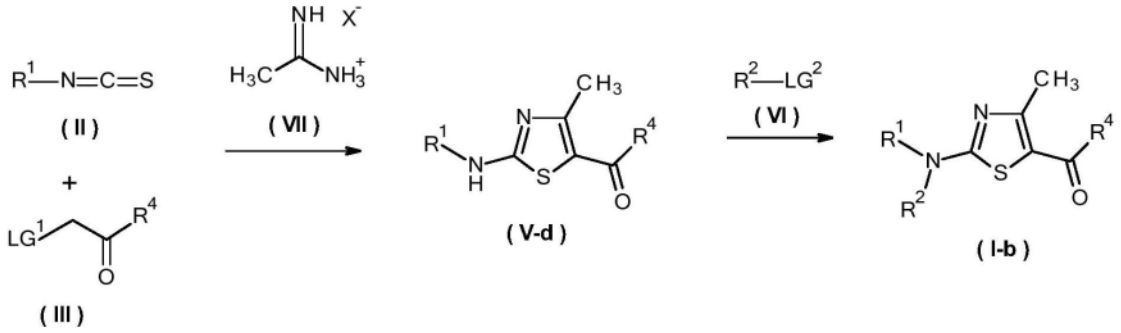
在非亲核碱,优选在1,8-二氮杂双环(5.4.0)十一-7-烯(本文也称为DBU,CAS-RN6674-22-2)存在下,在本文所定义的偶极非质子溶剂,优选在乙腈中,在温度范围为0℃至50℃,优选15℃至30℃,更优选为室温下,在持续时间为1小时至100小时,优选1小时至10小时,更优选2小时至4小时下,通过与氨腈(IV)反应来制备,得到式(V-a)的中间体化合物。随后,所述式(V-a)的中间体化合物可以与式(VI)的化合物(其中R^2具有如通式(I)给定的含义,并且其中LG^2表示如本文所定义的离去基团,优选氯、溴或碘原子,或(甲基磺酰基)氧基或[(4-甲基苯基)磺酰基]氧基,更优选溴原子),在如本文所定义的偶极非质子溶剂,优选在N,N-二甲基甲酰胺中,在温度范围为60℃至120℃,优选80℃至100℃,更优选90℃下,在持续时间为30分钟至24小时,优选1小时至4小时,更优选2小时下反应,得到式(I-a)的本发明的化合物。所述通过与式(VI)的化合物反应将式(V-a)的中间体化合物转化成式(I-a)的本发明的化合物也可以有利地在本文所定义的偶极非质子溶剂,优选在N,N-二甲基甲酰胺中,在温度范围为0℃至60℃,优选10℃至40℃,更优选如本文所定义的室温下,在持续时间为6小时至48小时,优选12小时至24小时完成。具体的实施例在实验部分中进行描述。如本部分的介绍段落中所指出的,例如连接到R^1和R^4的那些取代基可以通过本领域技术人员已知的各种方法在该合成路线期间或在最后步骤中进行修饰。具体的实施例在实验部分中进行描述。

[1587]



[1588] 方案2:由式(V-a)的中间体制备式(I-a)的化合物(其中R^3表示氨基的通式(I)的子集)的替代性路线。

[1589] 式(V-a)的中间体与式(VI)的化合物之间的反应选择性地在连接至噻唑的C-2的氮原子处进行,不涉及连接至C-4的-NH_2基团。如方案2中所示,这也可应用于与二碳酸二叔丁酯的类似反应,其得到式(V-c)的化合物,但不得到式(V-b)的化合物,所述式(V-c)的化合物在与式(VI)的化合物(其中R^2具有对通式(I)给出的含义,并且其中LG^2代表如本文定义的离去基团,优选氯、溴或碘原子,更优选溴原子),在如本文定义的偶极非质子溶剂,优选N,N-二甲基甲酰胺中,在温度范围为60℃至120℃,优选80℃至100℃,更优选90℃下,在持续时间为30分钟至24小时,优选1小时至4小时,更优选2小时反应时被转化,得到式(I-a)的本发明的化合物。具体实施例描述于实验部分中。

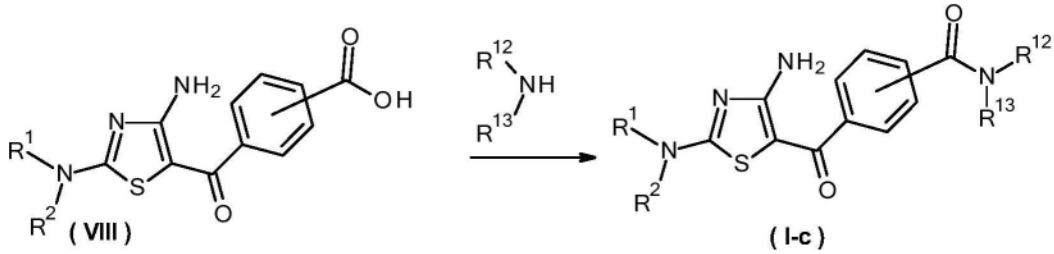
[1590] 

[1591] 方案3:由式(II)的异硫氰酸酯和式(III)的酮制备式(I-b)的化合物(其中R^3表示甲基的通式(I)的子集)的路线。

[1592] 式(I-b)的化合物(由其中R^3表示甲基的通式(I)的子集构成)可以由式(II)的异硫氰酸酯(其中R^1具有如通式(I)给定的含义),和式(III)的酮(其中R^4具有如通式(I)给定的含义,并且其中LG^1表示如本文所定义的离去基团,优选氯、溴或碘原子,更优选溴原子),在非亲核碱,优选在1,8-二氮杂双环(5.4.0)十一-7-烯(本文也称为DBU,CAS-RN6674-22-2)中,在如本文定义的偶极非质子溶剂,优选在乙腈中,在温度范围为0℃至50℃,优选15℃至30℃,更优选为室温下,在持续时间为1小时至100小时,优选1小时至10小时,更优选2小时至4小时下,通过与式(VII)的乙脒的盐(其中X^-表示单价阴离子,优选氯、溴、碘或乙酸盐,更优选氯)反应来制备,得到式(V-d)的中间体化合物。随后,所述式(V-d)的中间体化合物可以与式(VI)的化合物(其中R^2具有如通式(I)给定的含义,并且其中LG^2表示如本文定义的离去基团,优选氯、溴或碘原子,或(甲基磺酰基)氧基或[(4-甲基苯基)磺酰基]氧基,更优选溴原子),在如本文所定义的偶极非质子溶剂,优选在N,N-二甲基甲酰胺中,在温度范围为60℃至120℃,优选80℃至100℃,更优选90℃下,在持续时间为30分钟至24小时,优选1小时至4小时,更优选2小时下反应,得到式(I-b)的本发明的化合物。具体实施例描述于实验部分中。

[1593] 式(II)、(III)、(IV)、(VI)和(VII)的化合物主要靠商购获得或可以使用本领域技术人员已知的方法制备,参见例如F.Calderon等人在Journal of Medicinal Chemistry 2017,60(16),6880-6896中制备的式(II)的异硫氰酸酯;还参见实验部分中中间体200-208的合成方案,或Y.Xing等人在European Journal of Organic Chemistry 2017,2017(4),781-785中;A.Wu等人在Tetrahedron 2013,69(31),6392-6398中制备的式(III)的酮;还可参见实验部分的中间体198和199的合成方案。

[1594] 或者,式(I-a)的化合物,其构成其中R^3表示氨基的通式(I)的子集,可以由在其中R^4基团被R^4定义中未涵盖的基团(例如羧基)取代的前体制备,但是这允许从一个共同的前体建立特征在于不同的取代基的R^4基团,例如式(I-c)的甲酰胺(方案4)。

[1595] 

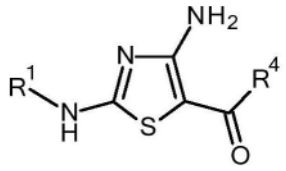
[1596] 方案4:由式(VIII)的高级中间体化合物制备式(I-c)的本发明其他化合物的路

线。

[1597] 方案4示例性说明(但不对本发明进行限制)式(VIII)的高级中间体的转化,其可以使用前述方案中描述的方法结合公认的方法例如羧酸酯的皂化来制备。因此,式(VIII)的羧酸衍生物可以在公知的酰胺偶联反应中与胺(R^{12})(R^{13})NH,在偶联剂如HATU和叔胺如三乙胺或N,N-二异丙基乙胺的存在下,并且任选地在DMAP的存在下,在如本文所定义的偶极非质子溶剂,优选在N,N-二甲基甲酰胺中,在温度范围为0℃至50℃,优选在如本文所定义的室温下,在持续时间为2小时至24小时,优选12小时至20小时反应,得到式(I-c)的本发明的甲酰胺化合物。具体的实施例在实验部分中描述。

[1598] 根据第二方面,本发明涵盖制备式(I-a)和(I-b)化合物的方法,所述式(I-a)和(I-b)的化合物是上述通式(I)的子集,当它们被放在一起时,它们形成上述通式(I)。

[1599] 根据第二方面的第二实施方案,所述方法包含使式(V-a)的中间体化合物与式(VI)的化合物反应的步骤:

[1600] 

(V-a)

[1601] 其中R^1和R^4如上文定义的通式(I)的化合物所定义,

[1602] R^2-LG^2

[1603] (VI),

[1604] 其中R^2如上文定义的通式(I)的化合物所定义,并且其中LG^2代表如本文所定义的离去基团,

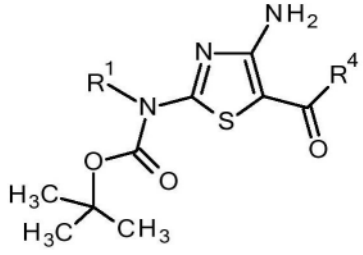
[1605] 由此得到式(I-a)的化合物:

[1606] 

(I-a),

[1607] 其中R^1、R^2和R^4如上文所定义。

[1608] 根据第二方面的第三实施方案,本发明涵盖制备式(I-a)的化合物的方法,所述方法包含使式(V-c)的中间体化合物与式(VI)的化合物反应的步骤:

[1609] 

(V-c)

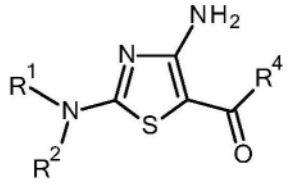
[1610] 其中R^1和R^4如上文定义的通式(I)的化合物所定义，

[1611] R^2-LG^2

[1612] (VI)，

[1613] 其中R^2如上文定义的通式(I)的化合物所定义，并且其中LG^2代表如本文所定义的离去基团，

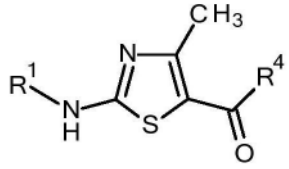
[1614] 由此得到式(I-a)的化合物：

[1615] 

(I-a),

[1616] 其中R^1、R^2和R^4如上文所定义。

[1617] 根据第二方面的第四实施方案，本发明涵盖制备式(I-b)的化合物的方法，所述方法包含使式(V-d)的中间体化合物与式(VI)的化合物反应的步骤：

[1618] 

(V-d)

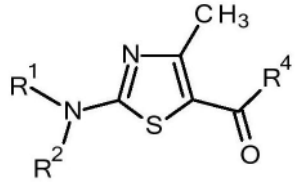
[1619] 其中R^1和R^4如上文定义的通式(I)的化合物所定义，

[1620] R^2-LG^2

[1621] (VI)，

[1622] 其中R^2如上文定义的通式(I)的化合物所定义，并且其中LG^2代表如本文所定义的离去基团，

[1623] 由此得到式(I-b)的化合物：

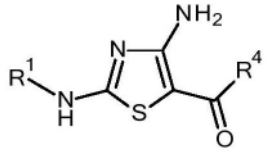
[1624] 

(I-b),

[1625] 其中R^1、R^2和R^4如上文所定义。

[1626] 根据第三方面，本发明涵盖制备式(I-a)和(I-b)的化合物的方法，所述式(I-a)和(I-b)的化合物是上述通式(I)的子集，当它们被放在一起时，它们形成上述通式(I)。

[1627] 根据第三方面的第二实施方案，所述方法包含使式(V-a)的中间体化合物与式(VI)的化合物反应的步骤：

[1628] 

(V-a)

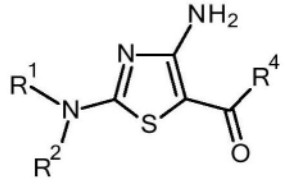
[1629] 其中R^1和R^4如上文定义的通式(I)的化合物所定义，

[1630] R^2-LG^2

[1631] (VI)，

[1632] 其中R^2如上文定义的通式(I)的化合物所定义，并且其中LG^2代表如本文所定义的离去基团，

[1633] 由此得到式(I-a)的化合物：

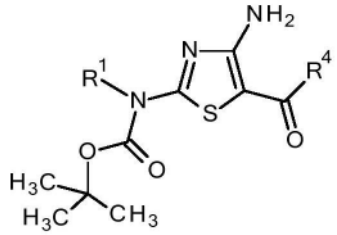
[1634] 

(I-a)，

[1635] 其中R^1、R^2和R^4如上文所定义，

[1636] 然后任选地使用相应的(i)溶剂和/或(ii)碱或酸将所述化合物转化成溶剂合物、盐和/或这些盐的溶剂合物。

[1637] 根据第三方面的第三实施方案，本发明涵盖制备式(I-a)的化合物的方法，所述方法包含使式(V-c)的中间体化合物与式(VI)的化合物反应的步骤：

[1638] 

(V-c)

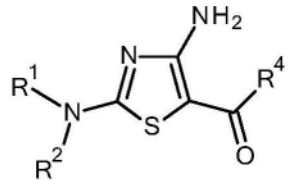
[1639] 其中R^1和R^4如上文定义的通式(I)的化合物所定义，

[1640] R^2-LG^2

[1641] (VI)，

[1642] 其中R^2如上文定义的通式(I)的化合物所定义，并且其中LG^2代表如本文所定义的离去基团，

[1643] 由此得到式(I-a)的化合物：

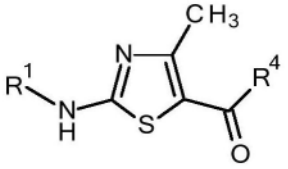
[1644] 

(I-a),

[1645] 其中R^1、R^2和R^4如上文所定义，

[1646] 然后任选地使用相应的(i)溶剂和/或(ii)碱或酸将所述化合物转化成溶剂合物、盐和/或这些盐的溶剂合物。

[1647] 根据第三方面的第四实施方案，本发明涵盖制备式(I-b)的化合物的方法，所述方法包含允许式(V-d)的中间体化合物与式(VI)的化合物反应的步骤：

[1648] 

(V-d)

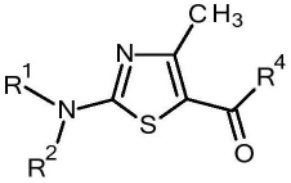
[1649] 其中R^1和R^4如上文定义的通式(I)的化合物所定义，

[1650] R^2-LG^2

[1651] (VI)，

[1652] 其中R^2如上文定义的通式(I)的化合物所定义，并且其中LG^2代表如本文所定义的离去基团，

[1653] 由此得到式(I-b)的化合物：

[1654] 

(I-b),

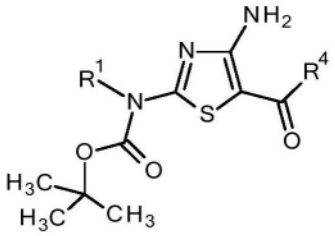
[1655] 其中R^1、R^2和R^4如上文所定义，

[1656] 然后任选地使用相应的(i)溶剂和/或(ii)碱或酸将所述化合物转化成溶剂合物、盐和/或这些盐的溶剂合物。

[1657] 本发明涵盖制备通式(I)的本发明化合物的方法，所述方法包含如本文实验部分所述的步骤。

[1658] 根据第四方面，本发明涵盖可用于制备式(I-a)和(I-b)的化合物的中间体化合物，所述式(I-a)和(I-b)的化合物是上述通式(I)的子集，当它们被放在一起时，它们形成上述通式(I)。

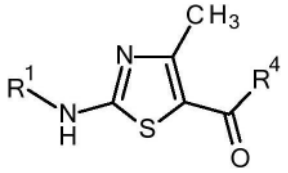
[1659] 根据第四方面的第二实施方案，本发明涵盖式(V-c)的中间体化合物：

[1660] 

(V-c)

[1661] 其中R^1和R^4如上文针对通式(I)的化合物所定义的。

[1662] 根据第四方面的第三实施方案,本发明涵盖式(V-d)的中间体化合物:

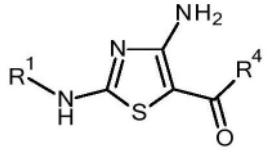
[1663] 

(V-d)

[1664] 其中R^1和R^4如上文针对通式(I)的化合物所定义的。

[1665] 根据第五方面,本发明涵盖中间体化合物用于制备式(I-a)和(I-b)的化合物的用途,所述式(I-a)和(I-b)的化合物是上述通式(I)的子集,当它们被放在一起时,它们形成上述通式(I)。

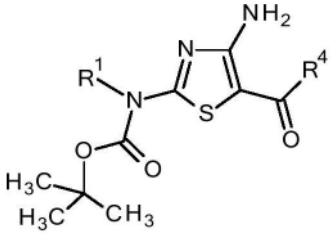
[1666] 根据第五方面的第二实施方案,本发明涵盖式(V-a)的中间体化合物,其用于制备如上文定义的式(I-a)的化合物:

[1667] 

(V-a)

[1668] 其中R^1和R^4如上文针对通式(I)的化合物所定义的。

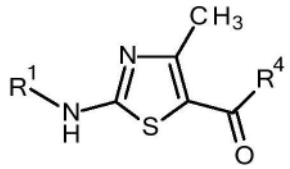
[1669] 根据第五方面的第三实施方案,本发明涵盖式(V-c)的中间体化合物,其用于制备如上文定义的式(I-a)的化合物:

[1670] 

(V-c)

[1671] 其中R^1和R^4如上文针对通式(I)的化合物所定义的。

[1672] 根据第五方面的第四实施方案,本发明涵盖式(V-d)的中间体化合物,其用于制备如上文定义的式(I-b)的化合物:

[1673] 

(V-d)

[1674] 其中R^1和R^4如上文针对通式(I)的化合物所定义的。

[1675] 本发明涵盖在下文实施例部分中公开的中间体化合物。

[1676] 本发明涵盖在下文实施例部分中公开的中间体化合物的用途。

[1677] 本发明涵盖上述式(V-a)、(V-c)和(V-d)的中间体化合物在本发明的任何实施方案或方面内的任何子组合。

[1678] 实验部分-通用部分

[1679] NMR峰形式如它们在光谱中所出现的被说明,没有考虑可能的更高阶效应。根据出现在光谱中的信号形式说明多重性,没有考虑更高阶的NMR光谱效应。NMR信号的多重性:s=单峰,d=双峰,t=三重峰,q=四重峰,quin=五重峰,br=宽信号,m=多重峰。NMR信号:以[ppm]计的位移。多重性的结合可以是例如dd=双二重峰(doublet from doublet)。

[1680] 化学名称是使用如ACD/Labs的ACD/Name batch 14.05版和BioVia Draw 2019 19.1NET版的软件程序生成的,如果需要,化学名称会进行适当调整。在某些情况下,使用普遍接受的市售试剂名称代替使用上述软件程序生成的化学名称。

[1681] 实验部分未描述合成的所有试剂均为商业购买,或所述试剂为已知化合物或可由本领域技术人员通过已知方法由已知化合物形成。

[1682] 表1列出了本段和实施例部分中使用的缩写,只要它们没有在正文中解释。其他缩写具有本领域技术人员本身惯用的含义。

[1683] 表1:缩写

$CDCl_3$	氘代氯仿

[1684]

DAD	二极管阵列检测器
SQD	单四极检测器

Azura UVD	用于 HPLC 的单可变波长紫外检测器
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO-d6	氘代二甲基亚砜
DMSO	二甲亚砜
ELSD	蒸发光散射检测器
ESIpos	正电喷雾电离
Expl.	实施例
HATU	(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸酯
HPLC	高压液相色谱
LC-MS	液相色谱与质谱联用
mL	毫升
min	分钟
MTBE	甲基叔丁基醚
RP-HPLC	反相高压液相色谱
Rt	保留时间
rt	室温
sat.	饱和的
THF	四氢呋喃
EtOAc	乙酸乙酯
TLC	薄层色谱
rac	外消旋体
µM	微摩尔
M	摩尔
UPLC	超高效色谱
UPLC-MS	超高效色谱与质谱联用
BEH	乙烯桥接杂化物（hybrid）
CSH	带电表面杂化物
UV	紫外线
CAS-RN	化学文摘服务登记号
NMR	核磁共振
MHz	兆赫兹

[1685]

[1686] 分析型UPLC-MS标准程序

[1687] 方法1/酸性

[1688] 仪器:Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001;柱:Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1mm;洗脱液A:水+0.1体积%甲酸,洗脱液B:乙腈;梯度:0-1.6min 1-99% B,1.6-2.0min 99% B;流速0.8mL/min;温度:60℃;进样:2μL;DAD扫描:210-400nm;ELSD

[1689] 方法2/碱性

[1690] 仪器:Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001;柱:Acquity UPLC BEH C18 1.7 50x2.1mm;洗脱液A:水+0.2体积%氨水(32%),洗脱液B:乙腈;梯度:0-1.6min 1-99% B,1.6-2.0min 99% B;流速0.8mL/min;温度:60℃;进样:2μL;DAD扫描:210-400nm;ELSD

[1691] 方法3/碱性

[1692] 仪器:Waters Acquity UPLC-MS SingleQuad;柱:Acquity UPLC CSH C18 1.7μm 50x2.1mm;洗脱液A:水+0.2体积%氨水(32%),洗脱液B:乙腈;梯度:0-1.6min 1-99% B,1.6-2.0min 99% B;流速0.8mL/min;温度:60℃;DAD扫描:210-400nm。

[1693] 旋光度

[1694] 用JASCO Polarimeter 2000测量旋光度,在20℃下使用在每种情况下规定的溶剂和浓度,波长589nm,积分时间10s,层厚100mm。

[1695] 化合物纯化—通用

[1696] 根据本发明的方法生产的实施例化合物和中间体可能需要纯化。有机化合物的纯化是本领域技术人员公知的,并且可以有几种纯化相同化合物的方式。在某些情况下,不需要纯化。在某些情况下,化合物可通过结晶纯化。在某些情况下,可以使用合适的溶剂搅拌出杂质。在某些情况下,可以通过色谱法纯化化合物,特别是快速色谱法,使用例如预填充的硅胶柱,例如Biota geSNAP柱**KP-Sil®**或**KP-NH®**与Biotage自动纯化系统(**SP4®**或Isolera**Four®**)和洗脱剂如己烷/乙酸乙酯或二氯甲烷/甲醇梯度结合。在某些情况下,化合物可以通过制备型HPLC纯化,使用例如配备有二极管阵列检测器和/或在线电喷雾离子化质谱仪的Waters自动纯化系统结合合适的预填充反相柱和洗脱剂如梯度的水和乙腈,其可包含加入剂如三氟乙酸、甲酸或氨水。

[1697] 在某些情况下,如上所述的纯化方法可以提供以盐形式的具有足够碱性或酸性官能团的那些本发明化合物,例如在为足够碱性的本发明化合物的情况下,例如三氟乙酸盐或甲酸盐,或者在为足够酸性的本发明化合物的情况下,例如铵盐。这种类型的盐可以通过本领域技术人员已知的各种方法分别转化为其游离碱或游离酸形式,或在随后的生物测定中用作盐。应理解,分离的和如本文所述的本发明化合物的具体形式(例如盐、游离碱等)不必是其中所述化合物可用于生物测定以定量具体生物活性的唯一形式。

[1698] 具体方法描述如下,并且在相应方案中描述实施例化合物和中间体的制备。

[1699] 制备型HPLC

[1700] 仪器:泵:Labomatic HD-3000,head HDK 280,低压梯度模块ND-B1000;手动进样阀:Rheodyne 3725i038;检测器:Knauer Azura UVD 2.15;收集器:Labomatic Labocol Vario-4000;柱:Chromatorex RP C-1810μm,125×30mm;洗脱液;梯度;紫外检测。洗脱液:溶剂A:水+0.1体积%甲酸(99%;酸性)或0.2体积%氨水(32%,碱性),溶剂B:乙腈;流速:150mL/min。

[1701] 梯度:

[1702] 方法A:0.00-0.50min 1% B,0.50-6.00min 1-25% B,6.00-6.10min25-100% B,6.10-8.00min 100% B

[1703] 方法B:0.00-0.50min 10% B,0.50-6.00min 10-50% B,6.00-6.10min 50-100% B,6.10-8.00min 100% B

[1704] 方法C:0.00-0.50min 15% B,0.50-6.00min 15-55% B,6.00-6.10min 55-100% B,6.10-8.00min 100% B

[1705] 方法D:0.00-0.50min 30% B,0.50-6.00min 30-70% B,6.00-6.10min 70-100% B,6.10-8.00min 100% B

[1706] 方法E:0.00-0.50min 40% B,0.50-6.00min 40-80% B,6.00-6.10min 80-100% B,6.10-8.00min 100% B

[1707] 方法F:

[1708] 仪器:Waters自动纯化系统;柱:Waters CSH C18 5μ100x30mm;洗脱液A:水+0.1体积%氨水(32%),洗脱液B:乙腈,DAD扫描:210-400nm;质谱仪:QDA(Waters);收集器-触发器:DAD-MS流速:60mL/min手性HPLC和立体化学分配

[1709] 通过手性HPLC分离立体异构混合物(例如外消旋化合物)可分离出单一立体异构体,而不知道所分离的异构体中各立体异构中心的构型。在下文中,从异构体混合物获得的所有此类分离的异构体的全部化学名称(包括(R)和(S)构型)以字母顺序与所有各自的中间体或实施例编号一起列出,随后是具有关于它们的分析、分离和产率的数据的单一异构体,随后是描述词,如“(对映异构体1)”、“(立体异构体2)”等。同样,从原料获得的为未知绝对构型的单一立体异构体的实施例化合物以类似方式公开于本文中。完整化学名称(包括(R)和(S)构型)的顺序不能被解释为对单一中间体或实施例编号的任何相关性进行编码。

[1710] 制备型快速色谱法

[1711] 仪器:Biotage Isolera Four;泵:Dual-Piston;流速:1至200mL/min;内部检测器:200-400nm(可变紫外检测器);溶剂进口:4个;柱:Biotage SNAP Ultra™,尺寸:10g、25g、50g、100g、340g,介质:**Biotage®**HP-Sphere-25微米球形二氧化硅,分辨率:最低7000N/m(板/米)典型10,000N/m;溶剂A:已烷,溶剂B:乙酸乙酯,溶剂C:二氯甲烷,溶剂D:乙醇;溶剂E:甲醇;UV采集模式:单/双/λ-全波长(可变UV);分馏模式:体积、阈值、体积阈值、低斜率、中等斜率、自定义斜率或通过外部检测

[1712] 方法X:溶剂A和B的梯度,λ-全波长

[1713] 方法Y:溶剂C和D的梯度,λ-全波长

[1714] 方法Z:溶剂C和E的梯度,λ-全波长

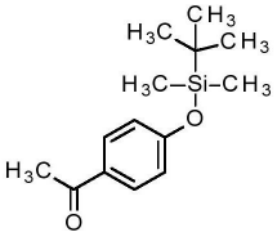
[1715] 通过以下实施例说明本申请中描述的本发明的各个方面,这些实施例不意味着以任何方式限制本发明。

[1716] 本文所描述的实施例测试实验用于说明本发明,并且本发明不限于所给出的实施例。

[1717] 实验部分——中间体的制备

[1718] 中间体1

[1719] 1-(4-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}苯基)乙-1-酮

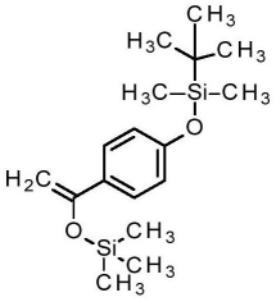
[1720] 

[1721] 在0℃下在二氯甲烷(25mL)中提供1-(4-羟基苯基)乙-1-酮(2.00g,14.7mmol)。加入4-二甲基氨基吡啶(100mg,819μmol;CAS-RN 1122-58-3)和咪唑(2.00g,29.4mmol;加入CAS-RN 288-32-4)。向混合物中逐滴加入叔丁基(氯)二甲基硅烷(3.32g,22.0mmol)二氯甲烷的溶液。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将混合物倒入碳酸氢钠水溶液中并用二氯甲烷萃取。将有机层用水洗涤,干燥并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(硅胶,己烷/乙酸乙酯梯度0-10%),得到3.7g(96%产率)标题化合物。

[1722] ^{1}H-NMR(400MHz,氯仿-d):δppm=0.23(s,6H),0.99(s,9H),2.55(s,3H),6.85-6.89(m,2H),7.86-7.90(m,2H)

[1723] 中间体2

[1724] 叔丁基(二甲基)(4-{1-[(三甲基甲硅烷基)氧基]乙烯基}苯氧基)硅烷

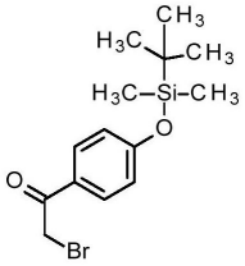
[1725] 

[1726] 在氩气下在-70℃下提供二异丙基氨基锂在四氢呋喃中的溶液(1.5mL,2.0M,3.0mmol;CAS-RN 4111-54-0),并加入1-(4-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}苯基)乙-1-酮(500mg,2.00mmol,中间体1)。将混合物升温至0℃并在0℃下搅拌30分钟。加入三甲基氯硅烷(1.6mL,13mmol;加入CAS-RN 75-77-4)并将反应混合物在室温下搅拌4h。将混合物倒入水/盐水中并用甲基叔丁基醚萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥并减压浓缩,得到700mg(98%产率)标题化合物,为黄色油状物。

[1727] ^{1}H-NMR(400MHz,氯仿-d):δppm=0.07(s,9H),0.77-0.82(m,15H),4.13-4.15(m,1H),4.60(d,J=1.77Hz,1H),6.57-6.61(m,2H),7.24-7.29(m,2H).

[1728] 中间体3

[1729] 2-溴-1-(4-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}苯基)乙-1-酮

[1730] 

[1731] 在0℃下在四氢呋喃(57mL)中提供叔丁基(二甲基)(4-{1-[(三甲基甲硅烷基)氧

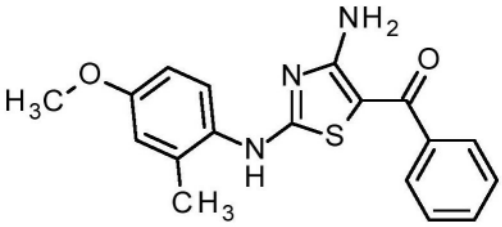
基]乙烯基}苯氧基)硅烷(695mg,2.15mmol;中间体2)并加入N-溴琥珀酰亚胺(460mg,2.59mmol;加入CAS-RN 128-08-5)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用水/盐水处理并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(硅胶,己烷/乙酸乙酯梯度0-10%),得到460mg(62%产率)标题化合物。

[1732] ^{1}H-NMR(400MHz,氯仿-d):δppm=0.24-0.26(m,6H),0.99(s,9H),4.40(s,2H),6.90(d,J=8.87Hz,2H),7.91(d,J=8.87Hz,2H).

[1733] LC-MS(方法2):R_t=1.58min;MS(ESIpos):m/z=329.2[M+H]$^+$

[1734] 中间体4

[1735] [4-氨基-2-(4-甲氧基-2-甲基-苯胺基)噻唑-5-基]-苯基-甲酮

[1736] 

[1737] 将1-异硫氰基-4-甲氧基-2-甲苯(225.1mg,1.26mmol)溶解于乙腈(25mL),然后加入1,8-二氮杂双环(5.4.0)十一碳-7-烯(190mg,1.26mmol)和氨腈(63.4mg,1.51mmol)。在室温下搅拌45分钟后,加入另外的1,8-二氮杂双环(5.4.0)十一碳-7-烯(96mg,0.62mmol)和2-溴-1-苯乙酮(225mg,1.26mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。用水处理悬浮液并将沉淀过滤分离,用水和一些乙酸乙酯洗涤并通过冻干干燥,得到351mg(78%产率)标题化合物。

[1738] ^{1}H-NMR:(400MHz,DMSO-d6):δppm=2.19(s,3H),3.74(s,3H),6.78(dd,J=8.62,2.79Hz,1H),6.88(d,J=2.79Hz,1H),7.26(d,J=8.62Hz,1H),7.34-7.47(m,3H),7.50-7.62(m,2H),7.75-8.52(m,2H),9.90-10.16(br s,1H).

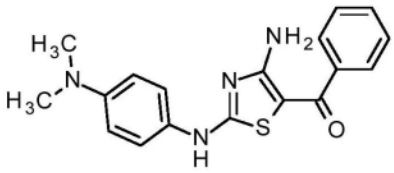
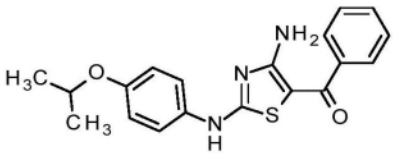
[1739] LC-MS(方法2)Rt=1.09min;MS(ESIpos):m/z=340.1[M+H]$^+$

[1740] 使用如用于中间体4的方法,由下表2中所述的市售原料制备下列中间体,然后如果需要,通过色谱法纯化。如果未指定纯化,则将相应标题化合物分离为粗产物。

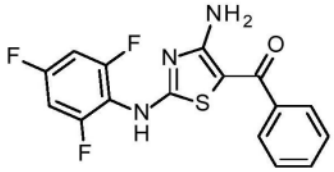
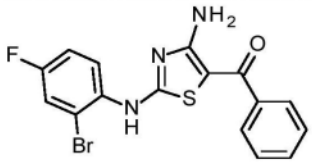
[1741] 如果需要,通过RP-HPLC(方法A-D,取决于极性)或通过制备型快速色谱法(方法X、Y或Z,取决于极性)纯化粗产物。在未见沉淀的情况下,将反应混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤并蒸发至干燥。通过表2中所述的色谱法纯化粗产物。

[1742] 表2:中间体5-77

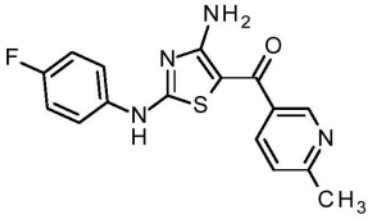
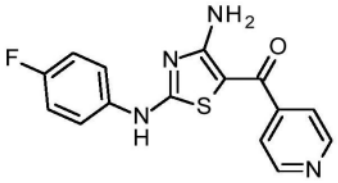
[1743]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
5	 [4-氨基-2-[4-(二甲基氨基)苯胺基]噻唑-5-基]-苯基-甲酮	4-异硫氰基 -N,N-二甲基苯胺; 2-溴-1-苯乙酮	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 2.87 (s, 6 H), 6.72 (d, *J*=9.13 Hz, 2 H), 7.30 (br d, *J*=8.36Hz, 2 H), 7.38 - 7.51 (m, 3 H), 7.61 (dd, *J*=7.48, 2.15 Hz, 2 H), 7.82 - 8.55 (m, 2 H), 10.32 - 10.58 (br s, 1 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.00 min; MS (ESIpos): m/z = 339.3 [M+H]$^+$ RP-HPLC(方法C,酸性) 10%产率
6	 [4-氨基-2-(4-异丙氧基苯胺基)噻唑-5-基]-苯基-甲酮	1-异丙氧基 -4- 异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-苯乙酮	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.24 (d, *J*=6.08 Hz, 6 H), 4.56 (spt, *J*=6.04 Hz, 1 H), 6.88 - 6.95 (m, 2 H), 7.42 - 7.49 (m, 5 H), 7.61 - 7.67 (m, 2 H), 7.89 - 8.41 (m, 2 H), 10.57 - 10.61 (br s, 1 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.24 min; MS (ESIpos): m/z = 354.8 [M+H]$^+$ RP-HPLC(方法D,酸性) 66%产率

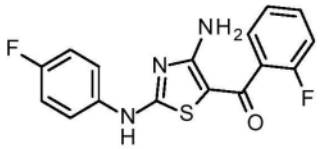
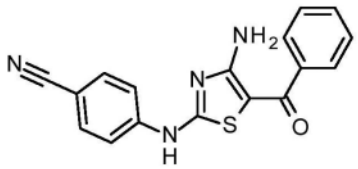
[1744]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
7	 [4-氨基-2-(2,4,6-三氟苯胺基)噻唑-5-基]-苯基-甲酮	1,3,5-三氟-2-异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-苯乙酮	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 7.38 (m, 2 H), 7.43 - 7.52 (m, 3 H), 7.63 (m, 2 H), 7.97 - 8.42 (m, 2 H), 10.22 - 10.38 (br s, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.81 min; MS (ESIpos): m/z = 350.5 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法C,碱性) 68%产率
8	 [4-氨基-2-(2-溴-4-氟-苯胺基)噻唑-5-基]-苯基-甲酮	2-溴-4-氟-1-异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-苯乙酮	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 7.33 (td, *J*=8.55, 2.91 Hz, 1 H), 7.39 - 7.51 (m, 3 H), 7.61 (dd, *J*=7.48, 1.90 Hz, 2 H), 7.66 - 7.75 (m, 2 H), 7.96 - 8.45 (m, 2 H), 10.20 - 10.49 (br s, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.81 min; MS (ESIpos): m/z = 350.5 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法C,碱性) 33%产率

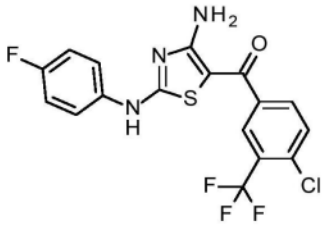
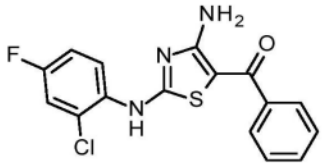
[1745]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
9	 [4-氨基-2-(4-氟苯胺基)噻唑-5-基]-(6-甲基-3-吡啶基)甲酮	1-氟-4-异硫氰酸苯酯； 2-氯-1-(6-甲基吡啶-3-基)乙酮	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 2.52 (s, 3 H), 7.22 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.36 (d, *J*=7.86 Hz, 1 H), 7.60 - 7.67 (m, 2 H), 7.92 (dd, *J*=7.86, 2.28 Hz, 1 H), 8.14 - 8.48 (m, 2 H), 8.72 (d, *J*=2.03 Hz, 1 H), 10.87 (s, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.86 min; MS (ESIpos): m/z = 329.2 $[M+H]^+$ 72%产率
10	 [4-氨基-2-(4-氟苯胺基)噻唑-5-基]-(4-吡啶基)甲酮	1-氟-4-异硫氰酸苯酯； 2-溴-1-(4-吡啶基)乙酮；氢溴酸盐(1:1)	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 7.20 - 7.26 (m, 2 H), 7.54 - 7.59 (m, 1 H), 7.56 - 7.58 (m, 1 H), 7.60 - 7.67 (m, 2 H), 8.27 - 8.47 (m, 2 H), 8.70 (d, *J*=5.83 Hz, 2 H), 10.83 - 11.02 (br s, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.77 min; MS (ESIpos): m/z = 315.1 $[M+H]^+$ 76%产率

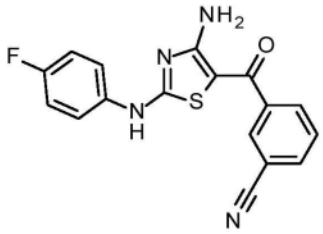
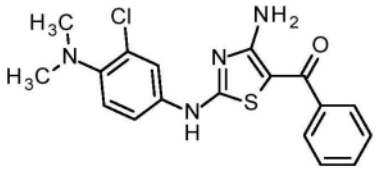
[1746]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
11	 [4-氨基-2-(4-氟苯胺基)噻唑-5-基]-(2-氟苯基)甲酮	1-氟-4-异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-(2-氟苯基)乙酮	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 7.21 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.24 - 7.31 (m, 2 H), 7.44 - 7.53 (m, 2 H), 7.55 - 7.63 (m, 2 H), 8.16 (br s, 2 H), 10.79 (s, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.97 min; MS (ESIpos): m/z = 332.3 $[M+H]^+$ 92%产率
12	 4-[(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)氨基]苯甲腈	4-氰基苯基硫代异氰酸酯; 2-溴-1-苯乙酮	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 7.45 - 7.52 (m, 3 H), 7.68 (dd, *J*=7.73, 1.65 Hz, 2 H), 7.81 (s, 4 H), 8.17 - 8.40 (m, 2 H), 11.08 - 11.35 (br s, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.92 min; MS (ESIpos): m/z = 321.1 $[M+H]^+$ 56%产率

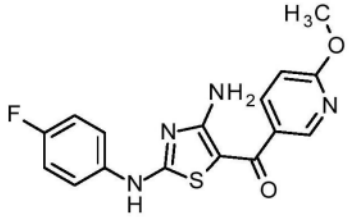
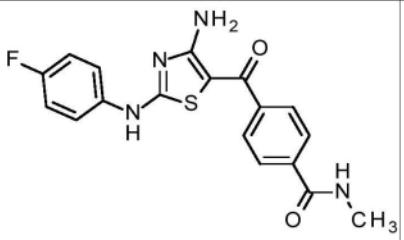
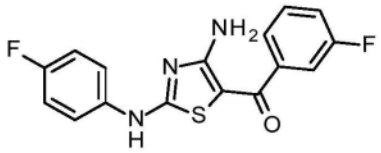
[1747]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
13	 [4-氨基-2-(4-氟苯胺基)噻唑-5-基]-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲酮	1-氟-4-异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]乙酮	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 7.22 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.66 (br d, *J*=4.06 Hz, 2 H), 7.87 (s, 1 H), 7.95 - 8.01 (m, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 8.28 - 8.49 (m, 2 H), 10.90 - 10.96 (br s, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.26 min; MS (ESIpos): m/z = 416.2 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法D,碱性) 31%产率
14	 [4-氨基-2-(2-氯-4-氟-苯胺基)噻唑-5-基]-苯基-甲酮	2-氯-4-氟-1-异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-苯乙酮	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 7.25 - 7.31 (m, 1 H), 7.41 - 7.50 (m, 3 H), 7.58 (dd, *J*=8.49, 2.91 Hz, 1 H), 7.60 - 7.66 (m, 2 H), 7.81 (dd, *J*=9.12, 5.83 Hz, 1 H), 8.17 (br s, 2 H), 10.36 (br s, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.00 min; MS (ESIpos): m/z = 348.5 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法C,碱性) 67%产率

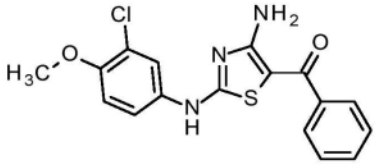
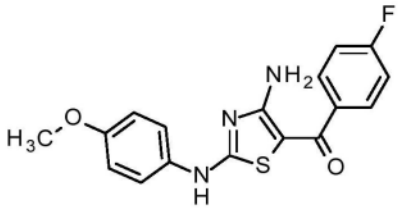
[1748]

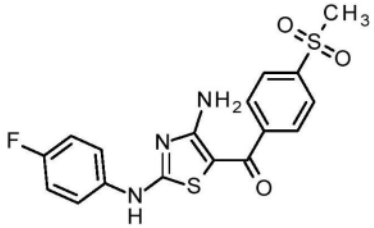
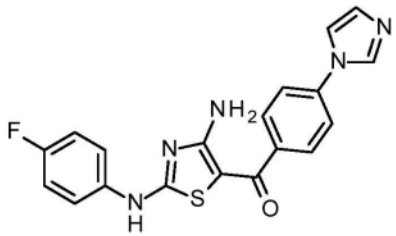
中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
15	 3-[4-氨基-2-(4-氟苯胺基)噻唑-5-羰基]苯甲腈	1-氟-4-异硫氰酸苯酯; 3-(溴乙酰基)苯甲腈	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 7.22 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.61 - 7.66 (m, 2 H), 7.69 (t, *J*=7.98 Hz, 1 H), 7.97 (dd, *J*=7.86, 1.77 Hz, 2 H), 8.06 (t, *J*=1.52 Hz, 1 H), 8.33 (br s, 2 H), 10.81 - 10.97 (m, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.97 min; MS (ESIpos): m/z = 339.2 $[M+H]^+$ 78%产率
16	 [4-氨基-2-[3-氯-4-(二甲基氨基)苯胺基]噻唑-5-基]-苯基-甲酮	2-氯-4-异硫氰基-N,N-二甲基苯胺; 2-溴-1-苯乙酮	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 2.68 (s, 6 H), 7.14 (d, *J*=8.87 Hz, 1 H), 7.34 (dd, *J*=8.62, 2.53 Hz, 1 H), 7.42 - 7.50 (m, 3 H), 7.60 - 7.69 (m, 2 H), 7.69 - 7.74 (m, 1 H), 8.22 (br s, 2 H), 10.58 (br s, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.14 min; MS (ESIpos): m/z = 373.2 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法D,碱性) 66%产率

[1749]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
17	 [4-氨基-2-(4-氟苯胺基)噻唑-5-基]-(6-甲氧基-3-吡啶基)甲酮	1-氟-4-异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙酮	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 3.91 (s, 3 H), 6.91 (dd, *J*=8.49, 0.63 Hz, 1 H), 7.19 - 7.26 (m, 2 H), 7.62 - 7.66 (m, 2 H), 7.98 (dd, *J*=8.62, 2.53 Hz, 1 H), 8.24 (br s, 2 H), 8.51 (dd, *J*=2.53, 0.76 Hz, 1 H), 10.85 (br s, 1 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.09 min; MS (ESIpos): m/z = 345.2 $[M+H]^+$ 72%产率
18	 4-[4-氨基-2-(4-氟苯胺基)噻唑-5-羰基]-N-甲基-苯甲酰胺	1-氟-4-异硫氰酸苯酯; 4-(溴乙酰基)-N-甲基苯甲酰胺	LC-MS (方法 2) Rt = 0.79 min; MS (ESIpos): m/z = 371.2 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法C,碱性) 31%产率
19	 [4-氨基-2-(4-氟苯胺基)噻唑-5-基]-(3-氟苯基)甲酮	1-氟-4-异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-(3-氟苯基)乙酮	LC-MS (方法 2) Rt = 1.03 min; MS (ESIpos): m/z = 332.2 [M+H]+ RP-HPLC(方法D,碱性) 13%产率

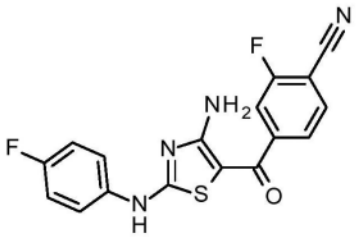
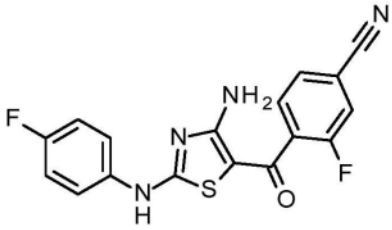
[1750]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
20	 [4-氨基-2-(3-氯-4-甲氧基-苯胺基)噻唑-5-基]-苯基-甲酮	2-氯-4-异硫氰基-1-甲氧基苯; 2-溴-1-苯乙酮	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 3.83 (s, 3 H), 7.15 (d, *J*=8.87 Hz, 1 H), 7.41 (dd, *J*=8.87, 2.79 Hz, 1 H), 7.44 - 7.51 (m, 3 H), 7.62 - 7.69 (m, 2 H), 7.82 (d, *J*=2.03 Hz, 1 H), 8.27 (br s, 2 H), 10.71 (s, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.98 min; MS (ESIpos): m/z = 360.2 $[M+H]^+$ 39%产率
21	 [4-氨基-2-(4-甲氧基苯胺基)噻唑-5-基]-(4-氟苯基)甲酮	1-异硫氰基-4-甲氧基苯; 2-溴-1-(4-氟苯基)乙酮	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 3.74 (s, 3 H), 6.94 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.28 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.45 (br d, *J*=8.62 Hz, 2 H), 7.67 - 7.73 (m, 2 H), 7.89 - 8.50 (m, 2 H), 10.64 (br s, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.09 min; MS (ESIpos): m/z = 344.5 $[M+H]^+$ 制备型快速色谱法(方法 Y, 1-10%) 66%产率

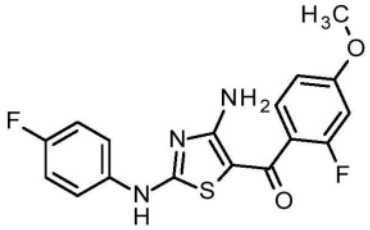
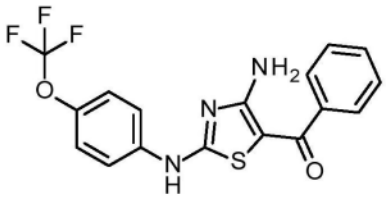
中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
22	 [4-氨基-2-(4-氟苯胺基)噻唑-5-基]-(4-甲基磺酰基苯基)甲酮	1-氟-4-异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-[4-(甲基磺酰基)苯基]乙酮	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 3.28 (s, 3 H), 7.22 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.60 - 7.65 (m, 2 H), 7.88 (d, *J*=8.62 Hz, 2 H), 8.00 - 8.04 (m, 2 H), 8.31 (br s, 2 H), 9.20 (s, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.83 min; MS (ESIpos): m/z = 392.2 $[M+H]^+$ 92%产率
23	 [4-氨基-2-(4-氟苯胺基)噻唑-5-基]-(4-咪唑-1-基苯基)甲酮	1-氟-4-异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]乙酮	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 7.14 - 7.15 (m, 1 H), 7.22 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.58 - 7.69 (m, 2 H), 7.75 - 7.82 (m, 4 H), 7.84 (t, *J*=1.39 Hz, 1 H), 8.00 - 8.56 (m, 2 H), 8.37 (t, *J*=1.14 Hz, 1 H), 10.84 (br s, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.88 min; MS (ESIpos): m/z = 380.2 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法C,碱性) 16%产率

[1751]

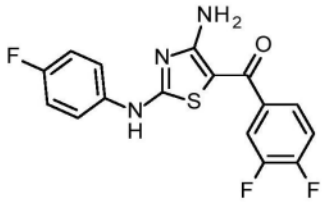
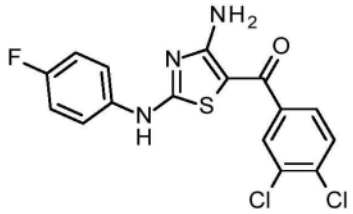
[1752]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
24	 4-[4-氨基-2-(4-氟苯胺基)噻唑-5-羰基]-2-氟-苯甲腈	1-氟-4-异硫氰酸苯酯; 4-(溴乙酰基)-2-氟苯甲腈	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 7.22 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.58 - 7.63 (m, 2 H), 7.65 (dd, *J*=7.98, 1.39 Hz, 1 H), 7.72 (dd, *J*=9.76, 1.39 Hz, 1 H), 8.04 (dd, *J*=7.86, 6.59 Hz, 1 H), 8.39 (br s, 2 H), 10.92 (br s, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.92 min; MS (ESIpos): m/z = 357.2 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法C,碱性) 5%产率
25	 4-[4-氨基-2-(4-氟苯胺基)噻唑-5-羰基]-3-氟-苯甲腈	1-氟-4-异硫氰酸苯酯; 4-(溴乙酰基)-3-氟苯甲腈	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 7.23 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.60 - 7.67 (m, 3 H), 7.73 (dd, *J*=9.89, 1.27 Hz, 1 H), 8.05 (dd, *J*=7.86, 6.59 Hz, 1 H), 8.41 (br s, 2 H), 10.94 (br s, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.92 min; MS (ESIpos): m/z = 357.2 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法D,酸性) 13%产率

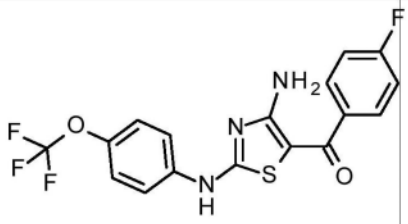
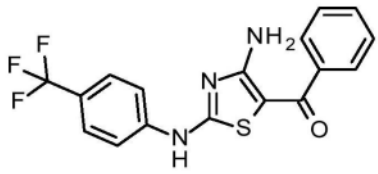
[1753]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
26	 [4-氨基-2-(4-氟苯胺基)噻唑-5-基]-(2-氟-4-甲氧基-苯基)甲酮	1-氟-4-异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-(2-氟-4-甲氧基苯基)乙酮	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 3.81 (s, 3 H), 6.83 (dd, *J*=8.49, 2.41 Hz, 1 H), 6.89 (dd, *J*=12.29, 2.41 Hz, 1 H), 7.21 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.42 (t, *J*=8.49 Hz, 1 H), 7.56 - 7.63 (m, 2 H), 7.99 - 8.17 (br s, 2 H), 10.77 (br s, 1 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.13 min; MS (ESIpos): m/z = 362.4 $[M+H]^+$ 81%产率
27	 [4-氨基-2-[4-(三氟甲氧基)苯胺基]噻唑-5-基]-苯基-甲酮	1-异硫氰基-4-(三氟甲氧基)苯; 2-溴-1-苯乙酮	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 7.38 (d, *J*=8.36 Hz, 2 H), 7.45 - 7.52 (m, 3 H), 7.67 (dd, *J*=7.60, 1.77 Hz, 2 H), 7.74 (d, *J*=9.13 Hz, 2 H), 8.03 - 8.37 (br s, 2 H), 10.94 (br s, 1 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.13 min; MS (ESIpos): m/z = 380.5 $[M+H]^+$ 制备型快速色谱法(方法 X, 25-90%) 21%产率

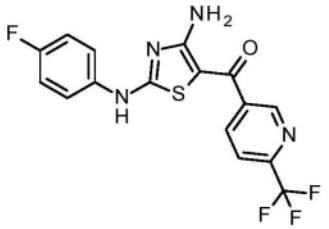
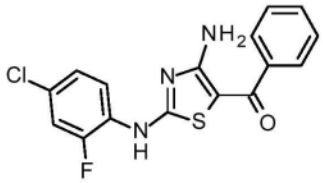
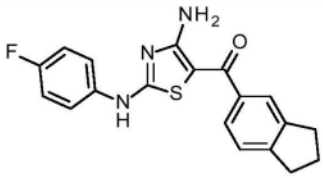
[1754]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
28	 [4-氨基-2-(4-氟苯胺基)噻唑-5-基]-(3,4-二氟苯基)甲酮	1-氟-4-异硫氰酸苯酯; 2-氯-1-(3,4-二氟苯基)乙酮	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 7.22 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.52 - 7.58 (m, 2 H), 7.61 - 7.73 (m, 3 H), 8.06 - 8.52 (br s, 2 H), 10.87 (br s, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.13 min; MS (ESIpos): m/z = 350.2 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法D,碱性) 34%产率
29	 [4-氨基-2-(4-氟苯胺基)噻唑-5-基]-(3,4-二氯苯基)甲酮	1-氟-4-异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-(3,4-二氯苯基)乙酮	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 7.19 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.56 (br s, 2 H), 7.63 (dd, *J*=8.36, 2.03 Hz, 1 H), 7.73 (d, *J*=8.36 Hz, 1 H), 7.84 (d, *J*=1.77 Hz, 1 H), 8.03 - 8.58 (m, 2 H), 10.83 (br s, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.22 min; MS (ESIne g): m/z = 380.3 $[M-H]^+$ RP-HPLC(方法D,碱性) 32%产率

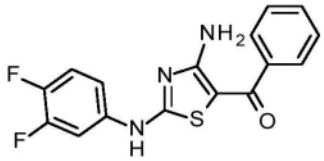
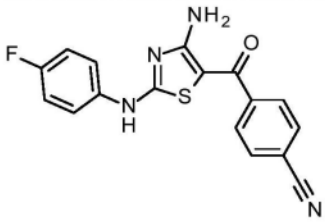
[1755]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
30	 [4-氨基-2-[4-(三氟甲氧基)苯胺基]噻唑-5-基]-(4-氟苯基)甲酮	1-异硫氰基-4-(三氟甲氧基)苯； 2-溴-1-(4-氟苯基)乙酮	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 7.31 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.37 (d, *J*=8.36 Hz, 2 H), 7.70 - 7.77 (m, 4 H), 8.07 - 8.34 (br s, 2 H), 10.98 (br s, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.20 min; MS (ESIpos): m/z = 398.2 $[M+H]^+$ 89%产率
31	 [4-氨基-2-[4-(三氟甲基)苯胺基]噻唑-5-基]-苯基-甲酮	1-异硫氰基-4-(三氟甲基)苯； 2-溴-1-苯乙酮	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 7.45 - 7.52 (m, 3 H), 7.66 - 7.73 (m, 4 H), 7.83 (br d, *J*=8.36 Hz, 2 H), 8.24 (br s, 2 H), 11.13 (br s, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.14 min; MS (ESIpos): m/z = 364.2 $[M+H]^+$ 85%产率

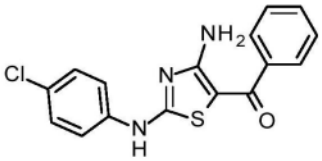
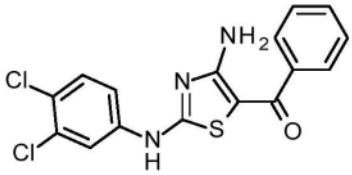
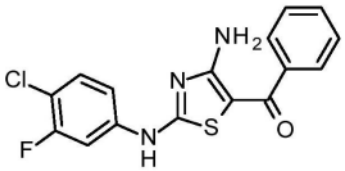
[1756]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
32	 [4-氨基-2-(4-氟苯胺基)噻唑-5-基]-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]甲酮	1-氟-4-异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙酮	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 7.22 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.55 - 7.64 (m, 2 H), 8.02 (d, *J*=7.86 Hz, 1 H), 8.39 (br s, 1 H), 8.29 (dd, *J*=7.86, 1.77 Hz, 2 H), 8.99 (d, *J*=1.77 Hz, 1 H), 10.95 (br s, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.03 min; MS (ESIpos): m/z = 383.1 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法C,碱性) 97%产率
33	 [4-氨基-2-(4-氯-2-氟-苯胺基)噻唑-5-基]-苯基-甲酮	4-氯-2-氟-1-异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-苯乙酮	LC-MS (方法 2) Rt = 0.97 min; MS (ESIpos): m/z = 348.2 $[M+H]^+$ 94%产率
34	 [4-氨基-2-(4-氟苯胺基)噻唑-5-基]-二氢化茚-5-基-甲酮	1-氟-4-异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-(2,3-二氢-1H-茚-5-基)乙酮	LC-MS (方法 2) Rt = 1.25 min; MS (ESIpos): m/z = 354.5 $[M+H]^+$ 89%产率

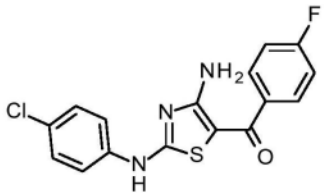
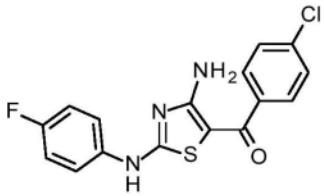
[1757]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
35	 [4-氨基-2-(3,4-二氟苯胺基)噻唑-5-基]-苯基-甲酮	1,2-二氟-4-异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-苯乙酮	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 7.21 – 7.28 (m, 1 H), 7.38 - 7.54 (m, 4 H), 7.63 - 7.72 (m, 2 H), 7.90 - 8.02 (m, 1 H), 8.10 - 8.46 (br s, 2 H), 10.86 - 11.07 (br s, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.05 min; MS (ESIpos): m/z = 332.2 $[M+H]^+$ 76%产率
36	 4-[4-氨基-2-(4-氟苯胺基)噻唑-5-羰基]苯甲腈	1-氟-4-异硫氰酸苯酯; 4-(溴乙酰基)苯甲腈	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 7.22 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.62 (br dd, *J*=8.87, 4.82 Hz, 2 H), 7.80 (d, *J*=8.36 Hz, 2 H), 7.95 (d, *J*=1.00 Hz, 2 H), 8.32 (br s, 2 H), 10.84 - 10.95 (br s, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.97 min; MS (ESIpos): m/z = 339.2 $[M+H]^+$ 84%产率

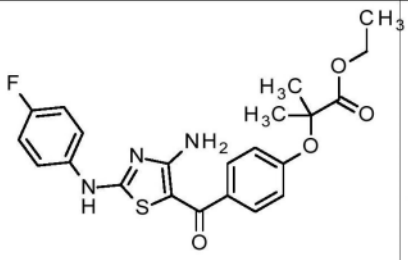
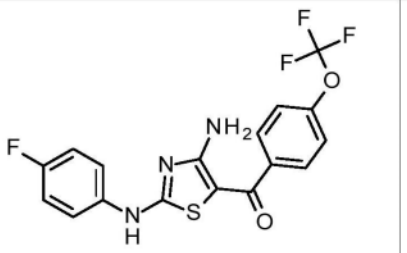
[1758]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
37	 [4-氨基-2-(4-氯苯胺基)噻唑-5-基]-苯基-甲酮	1-氯-4-异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-苯乙酮	LC-MS (方法 1) Rt = 1.23 min; MS (ESIne g): m/z = 328.3 $[M-H]^+$ 100%产率
38	 [4-氨基-2-(3,4-二氯苯胺基)噻唑-5-基]-苯基-甲酮	1,2-二氯-4-异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-苯乙酮	LC-MS (方法 1) Rt = 1.32 min; MS (ESIne g): m/z = 362.3 $[M-H]^+$ 制备型快速色谱法(方法 X, 10-80%) 65%产率
39	 [4-氨基-2-(4-氯-3-氟-苯胺基)噻唑-5-基]-苯基-甲酮	1-氯-2-氟-4-异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-苯乙酮	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 7.28 (br dt, *J*=8.87, 1.27 Hz, 1 H), 7.45 - 7.57 (m, 4 H), 7.68 (dd, *J*=7.60, 1.77 Hz, 2 H), 7.99 (dd, *J*=11.91, 2.03 Hz, 1 H), 8.27 (br s, 2 H), 11.07 (br s, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.04 min; MS (ESIpos): m/z = 348.1 $[M+H]^+$ 67%产率

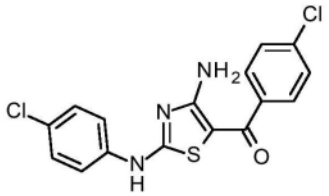
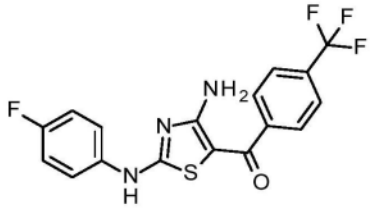
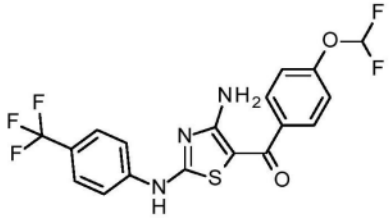
[1759]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
40	 [4-氨基-2-(4-氯苯胺基)噻唑-5-基]-(4-氟苯基)甲酮	1-氟-4-异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-(4-氯苯基)乙酮	LC-MS (方法 2) Rt = 1.12 min; MS (ESIpos): m/z = 348.1 $[M+H]^+$ 94%产率
41	 [4-氨基-2-(4-氟苯胺基)噻唑-5-基]-(4-氯苯基)甲酮	1-氟-4-异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-(4-氯苯基)乙酮	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 7.21 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.54 (d, *J*=8.62 Hz, 2 H), 7.62 (br dd, *J*=8.87, 5.07 Hz, 2 H), 7.68 (d, *J*=8.62 Hz, 2 H), 8.28 (br s, 2 H), 10.83 (br s, 1 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.25 min; MS (ESIne g): m/z = 346.3 $[M-H]^+$ 制备型快速色谱法(方法 Y, 0-15%) 53%产率

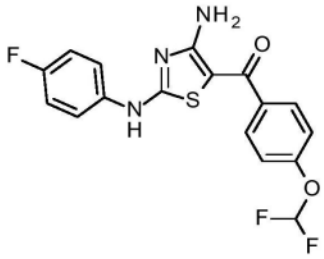
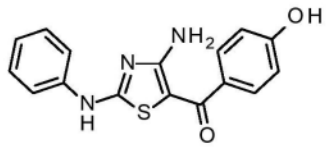
[1760]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
42	 2-[4-[4-氨基-2-(4-氟苯胺基)噻唑-5-羰基]苯氧基]-2-甲基-丙酸乙酯	1-氟-4-异硫氰酸苯酯; 2-[4-(溴乙酰基)苯氧基]-2-甲基丙酸乙酯	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.15 (t, *J*=7.10 Hz, 3 H), 1.56 (s, 6 H), 4.17 (q, *J*=7.10 Hz, 2 H), 6.78 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.12 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.34 - 7.51 (br s, 2 H), 7.58 (d, *J*=8.62 Hz, 2 H), 7.62 - 8.80 (m, 2 H), 9.78 - 10.70 (m, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.25 min; MS (ESIpos): m/z = 444.3 [M+H]$^+$ 93%产率
43	 [4-氨基-2-(4-氟苯胺基)噻唑-5-基]-[4-(三氟甲氧基)苯基]甲酮	1-氟-4-异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]乙酮	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 7.21 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.46 (dd, *J*=8.74, 0.89 Hz, 2 H), 7.55 - 7.66 (m, 2 H), 7.79 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 8.36 (br s, 2 H), 10.77 (br s, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.21 min; MS (ESIpos): m/z = 398.1 [M+H]$^+$ RP-HPLC(方法D,碱性) 50%产率

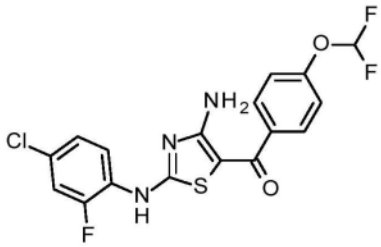
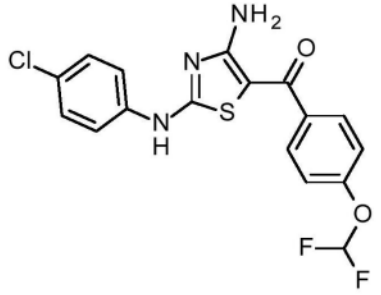
[1761]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
44	 [4-氨基-2-(4-氯苯胺基)噻唑-5-基]-(4-氯苯基)甲酮	1-氯-4-异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-(4-氯苯基)乙酮	LC-MS (方法 2) Rt = 1.19 min; MS (ESIpos): m/z = 364.1 $[M+H]^+$ 87%产率
45	 [4-氨基-2-(4-氟苯胺基)噻唑-5-基]-[4-(三氟甲基)苯基]甲酮	1-氟-4-异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-[4-(三氟甲基)苯基]乙酮	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 7.22 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.61 - 7.65 (m, 2 H), 7.85 (s, 4 H), 8.36 (br s, 2 H), 10.88 (br s, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.15 min; MS (ESIpos): m/z = 382.2 $[M+H]^+$ 66%产率
46	 [4-氨基-2-[4-(三氟甲基)苯胺基]噻唑-5-基]-[4-(二氟甲氧基)苯基]甲酮	1-异硫氰基-4-(三氟甲基)苯; 2-溴-1-[4-(二氟甲氧基)苯基]乙酮	LC-MS (方法 2) Rt = 1.15 min; MS (ESIpos): m/z = 430.2 $[M+H]^+$ 87%产率

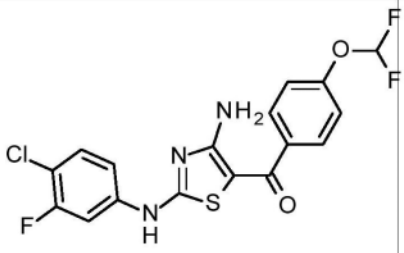
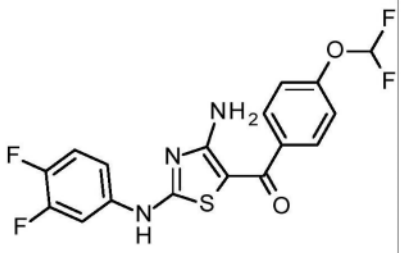
[1762]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
47	 [4-氨基-2-(4-氟苯胺基)噻唑-5-基]-[4-(二氟甲氧基)苯基]甲酮	1-氟-4-异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-[4-(二氟甲氧基)苯基]乙酮	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 7.34 (t, *J*=74.50 Hz, 1 H), 7.17 - 7.31 (m, 4 H), 7.61 (br dd, *J*=8.62, 4.82 Hz, 2 H), 7.73 (d, *J*=8.62 Hz, 2 H), 8.23 (br s, 2 H), 10.82 (br s, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.11 min; MS (ESIpos): m/z = 380.4 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法D,碱性) 94%产率
48	 (4-氨基-2-苯胺基-噻唑-5-基)-(4-羟基苯基)甲酮	异硫氰酸苯酯; 2-溴-4'-羟基乙酰苯	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ ppm = 6.78 (d, 2 H), 7.04 (t, 1 H), 7.33 (d, 2H), 7.54 (d, 2 H), 7.57 (d, 2 H), 8.06 (br s, 2 H), 9.95 (br s, 1 H), 10.68 (br s, 1 H) LC-MS (方法 2) Rt = 0.61 min; MS (ESIpos): m/z = 312 $[M+H]^+$ 制备型快速色谱法(乙酸乙酯/庚烷 4/1) 80%产率

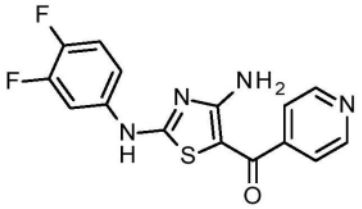
[1763]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
49	 [4-氨基-2-(4-氯-2-氟-苯胺基)噻唑-5-基]-[4-(二氟甲氧基)苯基]甲酮	4-氯-2-氟-1-异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-[4-(二氟甲氧基)苯基]乙酮	LC-MS (方法 2) Rt = 1.00 min; MS (ESIpos): m/z = 414.2 $[M+H]^+$ 定量产率 (quantitave yield)
50	 [4-氨基-2-(4-氯苯胺基)噻唑-5-基]-[4-(二氟甲氧基)苯基]甲酮	1-氯-4-异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-[4-(二氟甲氧基)苯基]乙酮	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 7.35 (t, *J*=74.77 Hz, 1 H), 7.26 (d, *J*=8.62 Hz, 2 H), 7.42 (d, *J*=8.87 Hz, 1 H), 7.66 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.75 (d, *J*=8.62 Hz, 2 H), 8.26 (br s, 2 H), 10.92 (br s, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.19 min; MS (ESIpos): m/z = 396.2 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法D,酸性) 定量产率 (quantitative yield)

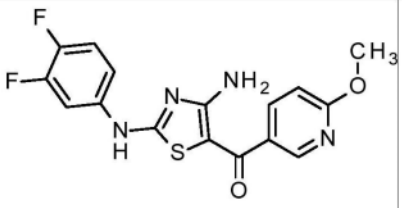
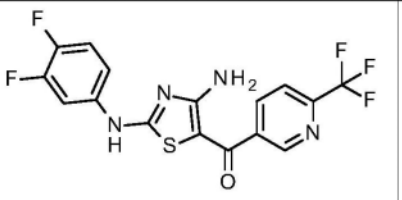
[1764]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
51	 [4-氨基-2-(4-氯-3-氟-苯胺基)噻唑-5-基]-[4-(二氟甲氧基)苯基]甲酮	1-氯-2-氟-4-异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-[4-(二氟甲氧基)苯基]乙酮	LC-MS (方法 2) Rt = 1.08 min; MS (ESIpos): m/z = 414.2 $[M+H]^+$ 95%产率
52	 [4-氨基-2-(3,4-二氟苯胺基)噻唑-5-基]-[4-(二氟甲氧基)苯基]甲酮	1,2-二氟-4-异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-[4-(二氟甲氧基)苯基]乙酮	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 7.35 (t, *J*=76.04 Hz, 1 H), 7.27 (br d, *J*=8.62 Hz, 3 H), 7.39 - 7.48 (m, 1 H), 7.75 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.97 (ddd, *J*=12.99, 7.29, 2.28 Hz, 1 H), 8.27 (br s, 2 H), 10.99 (br s, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.06 min; MS (ESIpos): m/z = 398.2 $[M+H]^+$ 87%产率

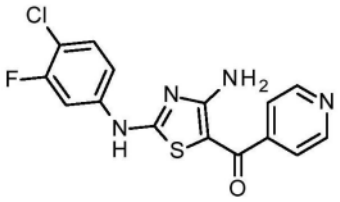
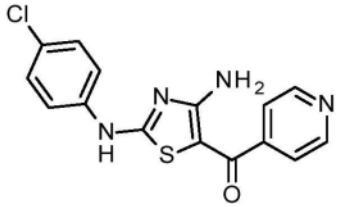
[1765]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
53	 [4-氨基-2-(3,4-二氟苯胺基)-1,3-噻唑-5-基](吡啶-4-基)甲酮	与溴化氢的2-溴-1-(吡啶-4-基)乙-1-酮盐；1,2-二氟-4-异硫氰酸苯酯	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 7.22 - 7.28 (m, 1 H), 7.39 - 7.47 (m, 1 H), 7.56 - 7.59 (m, 2 H), 7.91 - 7.99 (m, 1 H), 8.39 (td, *J*=6.46, 2.79 Hz, 1 H), 8.36 - 8.44 (m, 1 H), 8.68 - 8.74 (m, 2 H), 10.78 - 11.25 (m, 1 H). LC-MS (方法 1) Rt = 0.89 min; MS (ESIpos): m/z = 333.1 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法C,酸性) 76%产率
54	 [4-氨基-2-(3,4-二氟苯胺基)-1,3-噻唑-5-基](4-甲氧基苯基)甲酮	2-溴-1-(4-甲氧基苯基)乙-1-酮；1,2-二氟-4-异硫氰酸苯酯	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 3.82 (s, 3 H), 7.02 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.22 - 7.28 (m, 1 H), 7.38 - 7.47 (m, 1 H), 7.68 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.91 - 8.03 (m, 1 H), 8.19 (br s, 2 H), 10.81 - 11.06 (m, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.07 min; MS (ESIpos): m/z = 362.1 $[M+H]^+$ 92%产率

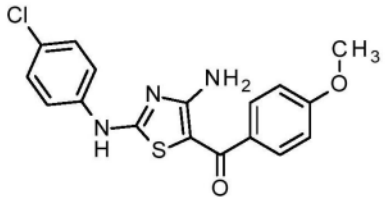
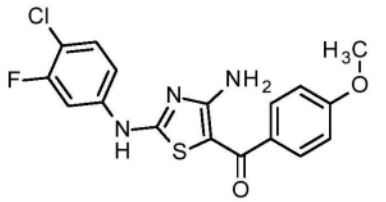
[1766]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
55	 [4-氨基-2-(3,4-二氟苯胺基)-1,3-噻唑-5-基](6-甲氧基吡啶-3-基)甲酮	2-溴-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙-1-酮; 1,2-二氟-4-异硫氰酸苯酯	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 2.54 (s, 3 H), 6.92 (dd, *J*=8.62, 0.51 Hz, 1 H), 7.28 (br s, 1 H), 7.40 - 7.49 (m, 1 H), 7.94 - 8.03 (m, 2 H), 8.18 - 8.36 (m, 2 H), 8.53 (dd, *J*=2.53, 0.76 Hz, 1 H), 10.98 - 11.04 (m, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.92 min; MS (ESIpos): m/z = 363.2 $[M+H]^+$ 77%产率
56	 [4-氨基-2-(3,4-二氟苯胺基)-1,3-噻唑-5-基][6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲酮	2-溴-1-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]乙-1-酮; 1,2-二氟-4-异硫氰酸苯酯	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 7.21 - 7.27 (m, 1 H), 7.38 - 7.47 (m, 1 H), 7.87 - 7.98 (m, 1 H), 8.03 (d, *J*=8.36 Hz, 1 H), 8.31 (dd, *J*=8.11, 2.03 Hz, 1 H), 8.33 - 8.52 (m, 2 H), 9.00 (d, *J*=1.52 Hz, 1 H), 11.04 - 11.24 (m, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.96 min; MS (ESIpos): m/z = 401.3 $[M+H]^+$ 74%产率

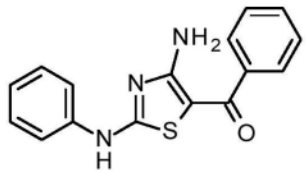
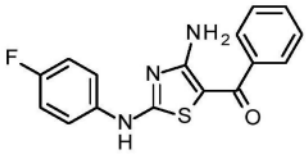
[1767]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
57	 [4-氨基-2-(4-氯-3-氟苯胺基)-1,3-噻唑-5-基](吡啶-4-基)甲酮	与溴化氢的2-溴-1-(吡啶-4-基)乙-1-酮的盐; 1-氯-2-氟-4-异硫氰酸苯酯	LC-MS (方法 2) Rt = 0.77 min; MS (ESIpos): m/z = 349.1 $[M+H]^+$ 69%产率
58	 [4-氨基-2-(4-氯苯胺基)-1,3-噻唑-5-基](吡啶-4-基)甲酮	与溴化氢的2-溴-1-(吡啶-4-基)乙-1-酮的盐; 1-氯-4-异硫氰酸苯酯	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 3.78 (d, *J*=12.42 Hz, 1 H), 4.08 (d, *J*=12.17 Hz, 1 H), 7.18 - 7.23 (m, 2 H), 7.31 - 7.36 (m, 2 H), 7.56 - 7.60 (m, 2 H), 8.39 (s, 1 H), 8.48 - 8.55 (m, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.84 min; MS (ESIpos): m/z = 331.1 $[M+H]^+$ 57%产率

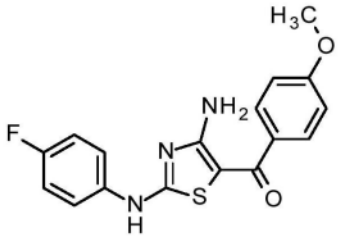
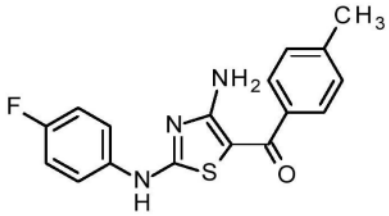
[1768]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
59	 [4-氨基-2-(4-氯苯胺基)-1,3-噻唑-5-基](4-甲氧基苯基)甲酮	2-溴-1-(4-甲氧基苯基)乙-1-酮; 1-氯-4-异硫氰酸苯酯	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 3.82 (s, 3 H), 7.01 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.38 - 7.43 (m, 2 H), 7.61 - 7.70 (m, 4 H), 8.03 - 8.27 (m, 2 H), 10.78 - 10.92 (m, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.15 min; MS (ESIpos): m/z = 360.1 $[M+H]^+$ 94%产率
60	 [4-氨基-2-(4-氯-3-氟苯胺基)-1,3-噻唑-5-基](4-甲氧基苯基)甲酮	2-溴-1-(4-甲氧基苯基)乙-1-酮; 1-氯-2-氟-4-异硫氰酸苯酯	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 3.82 (s, 3 H), 6.99 - 7.03 (m, 2 H), 7.25 (dd, *J*=8.74, 1.65 Hz, 1 H), 7.51 (t, *J*=8.74 Hz, 1 H), 7.68 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.95 (br d, *J*=12.17 Hz, 1 H), 8.06 - 8.29 (m, 2 H), 10.92 - 11.16 (m, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.15 min; MS (ESIpos): m/z = 378.1 $[M+H]^+$ 80%产率

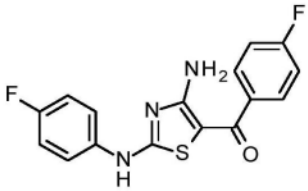
[1769]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
61	 (4-氨基-2-苯胺基-1,3-噻唑-5-基)(苯基)甲酮	2-溴-1-苯基乙-1-酮; 异硫氰酸苯酯	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 7.08 (t, *J*=7.60 Hz, 1 H), 7.36 (t, *J*=7.86 Hz, 2 H), 7.44 - 7.51 (m, 3 H), 7.61 (d, *J*=7.86 Hz, 2 H), 7.64 - 7.69 (m, 2 H), 8.21 (br s, 2 H), 10.78 (br s, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.05 min; MS (ESIpos): m/z = 296.4 $[M+H]^+$ 14%产率
62	 [4-氨基-2-(4-氟苯胺基)-1,3-噻唑-5-基](苯基)甲酮	2-溴-1-苯基乙-1-酮; 1-氟-4-异硫氰酸苯酯	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 7.21 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.43 - 7.52 (m, 3 H), 7.59 - 7.69 (m, 4 H), 8.22 (br s, 2 H), 10.79 (br s, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.04 min; MS (ESIpos): m/z = 314.4 $[M+H]^+$ 制备型快速色谱法(方法 Z, 0-1%) 78%产率

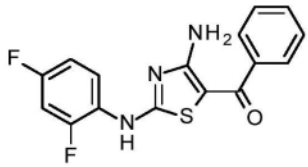
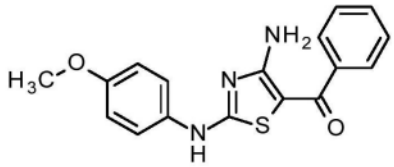
[1770]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
63	 [4-氨基-2-(4-氟苯胺基)-1,3-噻唑-5-基](4-甲氧基苯基)甲酮	2-溴-1-(4-甲氧基苯基)乙-1-酮; 1-氟-4-异硫氰酸苯酯	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 3.81 (s, 3 H), 7.01 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.21 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.66 (d, *J*=8.87 Hz, 4 H), 8.15 (br s, 2 H), 10.77 (br s, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.09 min; MS (ESIpos): m/z = 344.4 $[M+H]^+$ 制备型快速色谱法(方法 Z, 0-3%) 57%产率
64	 [4-氨基-2-(4-氟苯胺基)-1,3-噻唑-5-基](4-甲基苯基)甲酮	2-溴-1-(4-甲基苯基)乙-1-酮; 1-氟-4-异硫氰酸苯酯	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 2.35 (s, 3 H), 7.21 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.27 (d, *J*=7.86 Hz, 2 H), 7.57 (d, *J*=8.11 Hz, 2 H), 7.63 (dd, *J*=9.13, 4.82 Hz, 2 H), 8.19 (br s, 2 H), 10.77 (s, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.14 min; MS (ESIpos): m/z = 328.4 $[M+H]^+$ 制备型快速色谱法(方法 Z, 0-3%) 47%产率

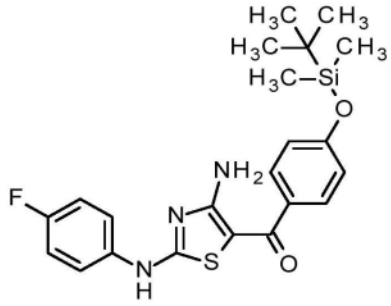
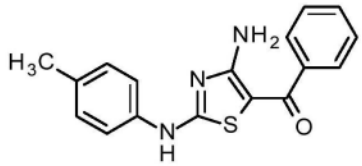
[1771]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
65	 [4-氨基-2-(4-氟苯胺基)-1,3-噻唑-5-基](4-氟苯基)甲酮	2-溴-1-(4-氟苯基)乙-1-酮; 1-氟-4-异硫氰酸苯酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 7.21 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.30 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.62 (dd, *J*=8.87, 4.82 Hz, 2 H), 7.73 (dd, *J*=8.74, 5.45 Hz, 2 H), 8.22 (br s, 2 H), 10.82 (br s, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.05 min; MS (ESIpos): m/z = 332.4 $[M+H]^+$ 制备型快速色谱法(方法 Z, 0-2%) 66%产率

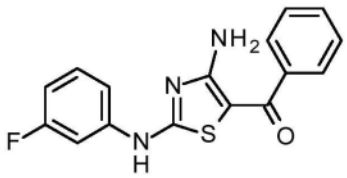
[1772]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
66	 [4-氨基-2-(2,4-二氟苯胺基)-1,3-噻唑-5-基](苯基)甲酮	2-溴-1-苯基乙-1-酮; 2,4-二氟-1-异硫氰酸苯酯	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 7.09 - 7.17 (m, 1 H), 7.39 (ddd, *J*=11.15, 8.74, 2.91 Hz, 1 H), 7.43 - 7.50 (m, 3 H), 7.62 - 7.65 (m, 2 H), 8.01 (br td, *J*=9.12, 6.34 Hz, 1 H), 8.08 - 8.39 (m, 2 H), 10.50 (br s, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.88 min; MS (ESIpos): m/z = 332.4 $[M+H]^+$ 制备型快速色谱法(方法Z, 0-3%) 71%产率
67	 [4-氨基-2-(4-甲氧基苯胺基)-1,3-噻唑-5-基](苯基)甲酮	2-溴-1-苯基乙-1-酮; 1-异硫氰基-4-甲氧基苯	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 3.70 - 3.76 (m, 3 H), 6.92 - 6.96 (m, 2 H), 7.42 - 7.50 (m, 5 H), 7.60 - 7.66 (m, 2 H), 7.93 - 8.48 (m, 2 H), 10.60 (br s, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.04 min; MS (ESIpos): m/z = 326.4 $[M+H]^+$ 制备型快速色谱法(方法Z, 0-1%) 76%产率

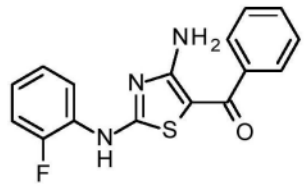
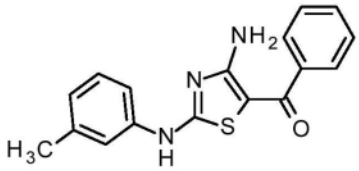
[1773]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
68	 [4-氨基-2-(4-氟苯胺基)-1,3-噻唑-5-基](4-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}苯基)甲酮	2-溴-1-(4-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}苯基)乙-1-酮(中间体3); 1-氟-4-异硫氰酸苯酯	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 0.23 (s, 6 H), 0.96 (s, 9 H), 6.92 (d, *J*=8.62 Hz, 2 H), 7.21 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.59 - 7.66 (m, 4 H), 8.15 (br s, 2 H), 10.76 (br s, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.56 min; MS (ESIpos): m/z = 444.2 $[M+H]^+$ 制备型快速色谱法(方法 Z, 0-3%) 27%产率
69	 [4-氨基-2-(4-甲基苯胺基)-1,3-噻唑-5-基](苯基)甲酮	2-溴-1-苯基乙-1-酮; 1-异硫氰基-4-甲基苯	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 2.27 (s, 3 H), 7.16 (d, *J*=8.11 Hz, 2 H), 7.44 - 7.49 (m, 5 H), 7.63 - 7.67 (m, 2 H), 7.93 - 8.63 (m, 2 H), 10.69 (br s, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.15 min; MS (ESIpos): m/z = 310.5 $[M+H]^+$ 制备型快速色谱法(方法 Z, 0-3%) 67%产率

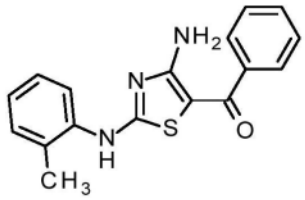
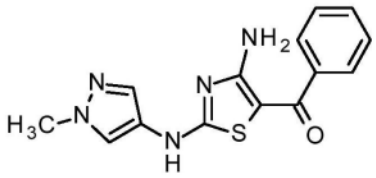
[1774]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
70	 [4-氨基-2-(3-氟苯胺基)-1,3-噻唑-5-基](苯基)甲酮	2-溴-1-苯基乙-1-酮; 1-氟-3-异硫氰酸苯酯	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 6.85 - 6.93 (m, 1 H), 7.27 (ddd, *J*=8.24, 2.03, 0.89 Hz, 1 H), 7.38 (td, *J*=8.17, 6.72 Hz, 1 H), 7.45 - 7.53 (m, 3 H), 7.66 - 7.70 (m, 2 H), 7.76 (dt, *J*=11.66, 2.15 Hz, 1 H), 8.26 (br s, 2 H), 10.96 (s, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.07 min; MS (ESIpos): m/z = 314.4 $[M+H]^+$ 制备型快速色谱法(方法 Z, 0-3%) 53%产率

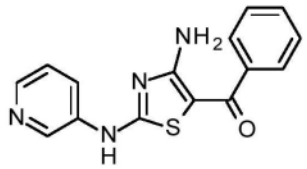
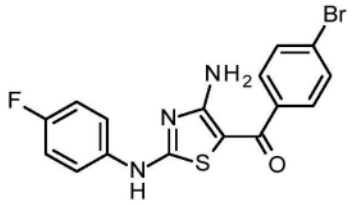
[1775]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
71	 [4-氨基-2-(2-氟苯胺基)-1,3-噻唑-5-基](苯基)甲酮	2-溴-1-苯基乙-1-酮; 1-氟-2-异硫氰酸苯酯	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 7.15 - 7.25 (m, 2 H), 7.27 - 7.34 (m, 1 H), 7.43 - 7.51 (m, 3 H), 7.62 - 7.68 (m, 2 H), 8.04 - 8.11 (m, 1 H), 8.10 - 8.32 (m, 2 H), 10.54 (s, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.96 min; MS (ESIpos): m/z = 314.5 $[M+H]^+$ 制备型快速色谱法(方法 Z, 0-1%) 36%产率
72	 [4-氨基-2-(3-甲基苯胺基)-1,3-噻唑-5-基](苯基)甲酮	2-溴-1-苯基乙-1-酮; 1-异硫氰基-3-甲基苯	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 2.30 (s, 3 H), 6.91 (br d, *J*=7.35 Hz, 1 H), 7.24 (br t, *J*=7.73 Hz, 1 H), 7.38 (br s, 1 H), 7.41 - 7.54 (m, 4 H), 7.62 - 7.68 (m, 2 H), 8.20 (br s, 2 H), 10.70 (br s, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.15 min; MS (ESIpos): m/z = 310.5 $[M+H]^+$ 制备型快速色谱法(方法 Z, 0-3%) 53%产率

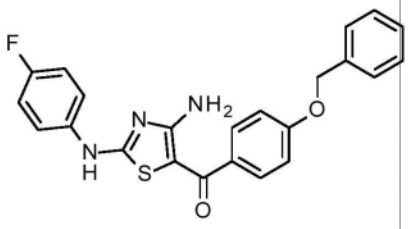
[1776]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
73	 [4-氨基-2-(2-甲基苯胺基)-1,3-噻唑-5-基](苯基)甲酮	2-溴-1-苯基乙-1-酮; 1-异硫氰基-2-甲基苯	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 2.23 (s, 3 H), 7.14 - 7.26 (m, 2 H), 7.27 - 7.31 (m, 1 H), 7.38 - 7.52 (m, 4 H), 7.57 - 7.62 (m, 2 H), 8.15 (br s, 2 H), 10.18 (br s, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.10 min; MS (ESIpos): m/z = 310.5 $[M+H]^+$ 制备型快速色谱法(方法 Z, 0-1%) 60%产率
74	 {4-氨基-2-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基]-1,3-噻唑-5-基}(苯基)甲酮	2-溴-1-苯基乙-1-酮; 4-异硫氰基-1-甲基-1H-吡唑	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 3.81 (s, 3 H), 7.41 - 7.52 (m, 4 H), 7.58 - 7.66 (m, 2 H), 7.90 (s, 1 H), 7.94 - 8.50 (m, 2 H), 10.44 - 10.57 (m, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.78 min; MS (ESIpos): m/z = 300.5 $[M+H]^+$ 制备型快速色谱法(方法 Z, 0-1%) 58%产率

[1777]

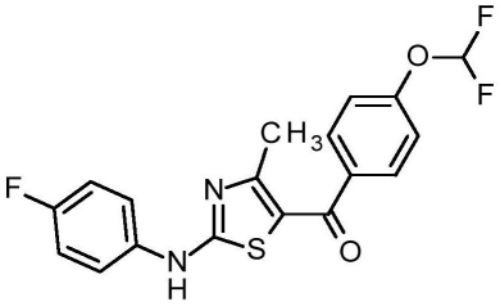
中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
75	 {4-氨基-2-[(吡啶-3-基)氨基]-1,3-噻唑-5-基}(苯基)甲酮	2-溴-1-苯基乙-1-酮; 3-异硫氰基吡啶	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 7.37 - 7.42 (m, 1 H), 7.45 - 7.53 (m, 3 H), 7.65 - 7.69 (m, 2 H), 8.12 (br ddd, *J*=8.36, 2.53, 1.52 Hz, 1 H), 8.16 - 8.39 (m, 2 H), 8.28 (dd, *J*=4.69, 1.39 Hz, 1 H), 8.81 (d, *J*=2.53 Hz, 1 H), 10.95 (br s, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.70 min; MS (ESIpos): m/z = 297.4 $[M+H]^+$ 制备型快速色谱法(方法 Z, 0-3%) 23%产率
76	 [4-氨基-2-(4-氟苯胺基)-1,3-噻唑-5-基](4-溴苯基)甲酮	2-溴-1-(4-溴苯基)乙-1-酮; 1-氟-4-异硫氰酸苯酯	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 7.21 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.56 - 7.65 (m, 4 H), 7.66 - 7.70 (m, 2 H), 8.26 (br s, 2 H), 10.85 (br s, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.19 min; MS (ESIpos): m/z = 392.3 $[M+H]^+$ 制备型快速色谱法(方法 Z, 0-1%) 77%产率

[1778]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
77	 [4-氨基-2-(4-氟苯胺基)-1,3-噻唑-5-基][4-(苄氧基)苯基]甲酮	1-[4-(苄氧基)苯基]-2-溴乙-1-酮; 1-氟-4-异硫氰酸苯酯	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm = 5.17 (s, 2 H), 7.09 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.21 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.31 - 7.37 (m, 1 H), 7.41 (t, *J*=7.35 Hz, 2 H), 7.45 - 7.49 (m, 2 H), 7.60 - 7.69 (m, 4 H), 7.96 - 8.34 (m, 2 H), 10.71 - 10.79 (m, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.30 min; MS (ESIpos): m/z = 420.2 [M+H]$^+$ 87%产率

[1779] 中间体78

[1780] [4-(二氟甲氧基)苯基][2-(4-氟苯胺基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-基]甲酮

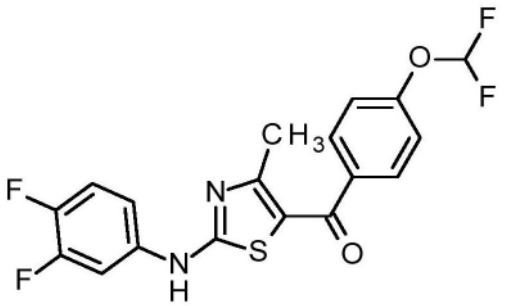
[1781] 

[1782] 将1-氟-4-异硫氰酸苯酯(116mg,0.755mmol)溶解于乙腈(7.5mL)中,然后加入1,8-二氮杂双环(5.4.0)十一碳-7-烯(100mg,0.66mmol)和乙脒(ethanimidamide)(与氯化氢的盐)(86mg,0.91mmol)。在室温下搅拌45分钟后,加入另外的1,8-二氮杂双环(5.4.0)十一碳-7-烯(70mg,0.47mmol)和2-溴-1-[4-(二氟甲氧基)苯基]乙-1-酮(200mg,0.755mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物真空浓缩并将残余物通过制备型HPLC(方法D,碱性)纯化,得到72mg(25%产率)标题化合物。

[1783] LC-MS(方法2)Rt=1.30min;MS(ESIpos):m/z=379.4[M+H]$^+$

[1784] 中间体79

[1785] [2-(3,4-二氟苯胺基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-基][4-(二氟甲氧基)苯基]甲酮

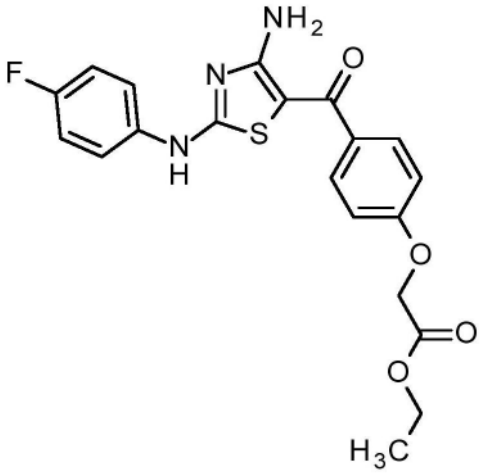
[1786] 

[1787] 将1,2-二氟-4-异硫氰酸苯酯(129mg,0.755mmol)溶解于乙腈(7.5mL)中,然后加入1,8-二氮杂双环(5.4.0)十一碳-7-烯(100mg,0.66mmol)和乙脒(与氯化氢的盐)(86mg,0.91mmol)。在室温下搅拌45分钟后,加入另外的1,8-二氮杂双环(5.4.0)十一碳-7-烯(70mg,0.47mmol)和2-溴-1-[4-(二氟甲氧基)苯基]乙-1-酮(200mg,0.755mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物真空浓缩并将残余物通过制备型HPLC(方法E,碱性)纯化,得到31mg(10%产率)标题化合物。

[1788] LC-MS(方法2)Rt=1.36min;MS(ESIpos):m/z=397.3$[M+H]^+$

[1789] 中间体80

[1790] 2-[4-[4-氨基-2-(4-氟苯胺基)噻唑-5-羰基]苯氧基]乙酸乙酯

[1791] 

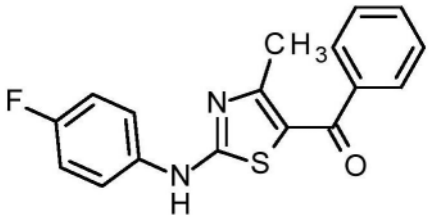
[1792] 将1-氟-4-异硫氰酸苯酯(8.91g,58.20mmol)溶解于乙腈(450mL)中,然后加入1,8-二氮杂双环(5.4.0)十一碳-7-烯(8.86g,58.20mmol)和氨腈(2.94g,69.82mmol)。在室温下搅拌45分钟后,加入另外的1,8-二氮杂双环(5.4.0)十一碳-7-烯(4.43g,29.07mmol)和[4-(溴乙酰基)苯氧基]乙酸乙酯(17.52g,58.20mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。用水处理悬浮液,并将沉淀过滤分离,用水洗涤并通过冻干干燥,得到18.54g(77%产率)标题化合物。

[1793] ^{1}H-NMR(500MHz,DMSO-d6):δppm=1.22(t,J=7.09Hz,3H),4.18(q,J=7.25Hz,2H),4.86(s,2H),7.00(d,J=9.14Hz,2H),7.21(t,J=9.14Hz,2H),7.61-7.67(m,4H),8.21(br s,2H),10.77(s,1H).

[1794] LC-MS(方法2)Rt=1.09min;MS(ESIpos):m/z=416.3$[M+H]^+$

[1795] 中间体81

[1796] [2-(4-氟苯胺基)-4-甲基-噻唑-5-基]-苯基-甲酮

[1797] 

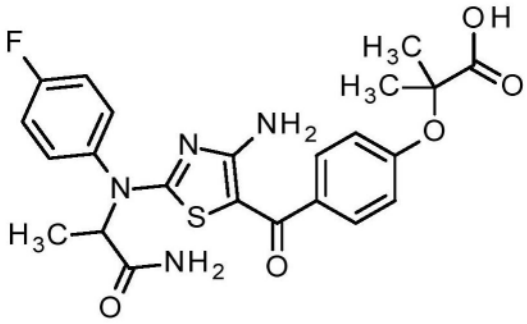
[1798] 将1-氟-4-异硫氰酸苯酯(77mg,0.50mmol)溶解于乙腈(5mL)中,然后加入1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(77mg,0.50mmol)和乙脒(与氯化氢的盐)(57mg,0.60mmol)。在室温下搅拌45分钟后,加入另外的1,8-二氮杂双环(5.4.0)十一碳-7-烯(38mg,0.25mmol)和2-溴-1-苯乙酮(100mg,0.50mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将溶液过滤并通过RP-HPLC(方法D,碱性)纯化。通过冻干分离标题化合物(53mg,33%产率)。

[1799] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δppm=2.28(s,3H),7.18(t,J=8.87Hz,2H),7.51(d,J=7.86Hz,2H),7.53-7.58(m,3H),7.63-7.67(m,2H),10.67(br s,1H).

[1800] LC-MS(方法2)Rt=1.22min;MS(ESIpos):m/z=313.1[M+H]$^+$

[1801] 中间体82

[1802] rac-2-[4-[4-氨基-2-(N-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-4-氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]苯氧基]-2-甲基-丙酸

[1803] 

[1804] 将rac-2-[4-[4-氨基-2-(N-[2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基]-4-氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]苯氧基]-2-甲基-丙酸乙酯(180mg,349μmol,实施例39)溶解于THF(1.8mL)中,冷却至0℃,并加入氢氧化钠水溶液(350μl,1.0M,350μmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。加入另外的氢氧化钠水溶液(1.04mmol)并将混合物在室温下搅拌3天。将反应混合物用水处理,并加入盐酸水溶液(1M)将pH调节至5,然后用二氯甲烷萃取三次。将有机层减压浓缩,得到36mg(21%产率)标题化合物。

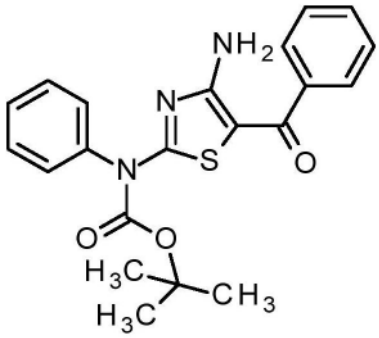
[1805] 通过加入盐酸水溶液(1M)将水层调节至pH3,将形成的沉淀物通过过滤分离,用水洗涤并通过冻干干燥,得到90mg(53%产率)标题化合物。

[1806] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δppm=1.15(d,J=7.35Hz,3H),1.51(s,6H),4.94-5.14(m,1H),6.73-6.79(m,2H),7.22-7.26(m,1H),7.30-7.37(m,2H),7.42-7.47(m,2H),7.58(br s,1H),7.64(dd,J=8.87,5.07Hz,2H),7.77-8.44(m,2H),12.81-13.47(m,1H)

[1807] LC-MS(方法1)Rt=1.00min;MS(ESIpos):m/z=487.5[M+H]$^+$

[1808] 中间体83

[1809] 叔丁基N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-N-苯基-氨基甲酸酯

[1810] 

[1811] 在室温下提供在二氯甲烷中的(4-氨基-2-苯胺基-1,3-噻唑-5-基)(苯基)甲酮(100mg,339μmol,中间体61),加入N,N-二异丙基乙胺(180μl,1.0mmol;CAS-RN 7087-68-5)、4-(二甲基氨基)吡啶(8mg,67.7μmol;CAS-RN 1122-58-3)和二碳酸二叔丁酯(81mg,372μmol;CAS-RN 24424-99-5)。将反应混合物在室温下搅拌3小时。将混合物用二氯甲烷稀释,用盐水洗涤,干燥并蒸发,得到120mg(95%纯度,85%产率)标题化合物。

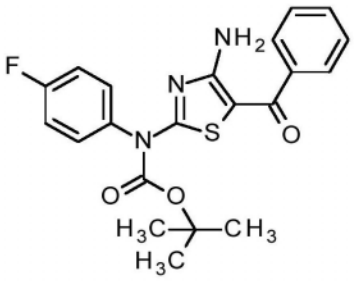
[1812] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δppm=1.32(s,9H),7.35-7.44(m,3H),7.45-7.51(m,2H),7.52-7.58(m,3H),7.69-7.73(m,2H),7.94(s,2H).

[1813] 使用如用于中间体83的方法,由下表3中所述的原料制备下列中间体。

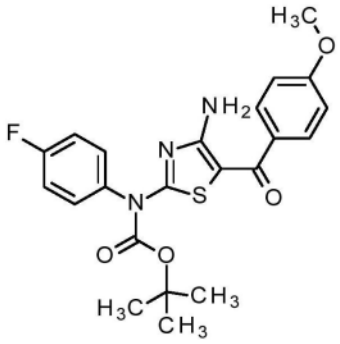
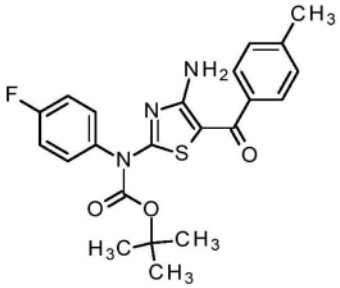
[1814] 如果需要,在反应混合物沉淀、萃取或过滤后,通过RP-HPLC(方法A-D,取决于极性)或通过制备型快速色谱法(方法X、Y或Z,取决于极性)纯化粗产物。

[1815] 表3:中间体84-96

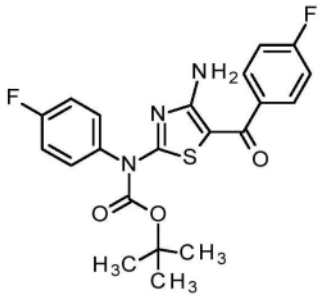
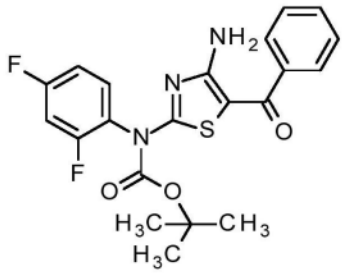
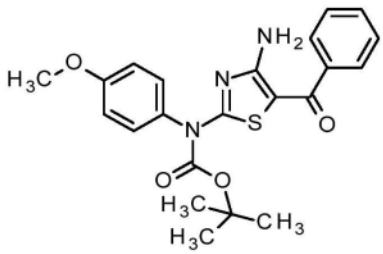
[1816]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
84	 叔丁基 N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-N-(4-氟苯基)氨基甲酸酯	中间体62; 二碳酸二叔丁酯	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.34 (s, 9 H), 7.31 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.44 - 7.48 (m, 2 H), 7.50 - 7.59 (m, 3 H), 7.68 - 7.74 (m, 2 H), 7.93 (s, 2 H). 91%产率

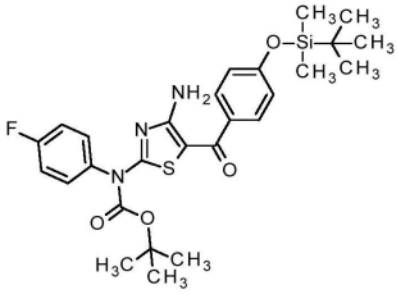
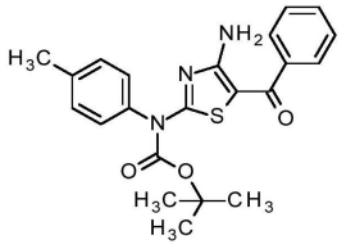
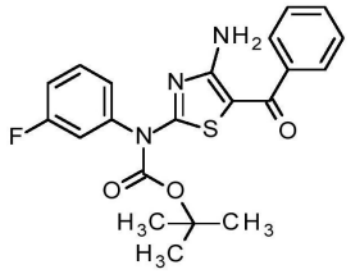
[1817]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
85	 叔丁基 N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-N-(4-氟苯基)氨基甲酸酯	中间体63; 二碳酸二叔丁酯	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.35 (s, 9 H), 3.84 (s, 3 H), 7.05 - 7.10 (m, 2 H), 7.31 (t, *J*=8.74 Hz, 2 H), 7.46 (dd, *J*=8.87, 5.07 Hz, 2 H), 7.73 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.86 (s, 2 H). 94%产率
86	 叔丁基 N-[4-氨基-5-(4-甲基苯甲酰基)噻唑-2-基]-N-(4-氟苯基)氨基甲酸酯	中间体64; 二碳酸二叔丁酯	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.34 (s, 9 H), 2.39 (s, 3 H), 7.31 (s, 4 H), 7.44 - 7.48 (m, 2 H), 7.61 (s, 2 H), 7.89 (s, 2 H). 79%产率

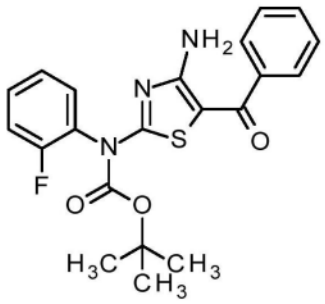
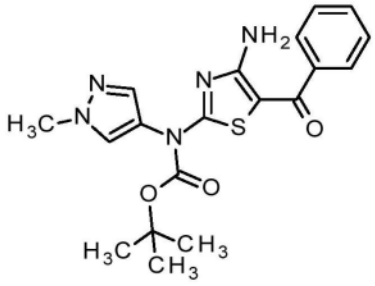
[1818]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
87	 叔丁基 N-[4-氨基-5-(4-氟苯甲酰基)噻唑-2-基]-N-(4-氟苯基)氨基甲酸酯	中间体65; 二碳酸二叔丁酯	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.34 (s, 9 H), 7.31 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.37 (t, *J*=9.00 Hz, 2 H), 7.46 (dd, *J*=9.12, 5.07 Hz, 2 H), 7.79 (dd, *J*=8.87, 5.58 Hz, 2 H), 7.95 (s, 2 H). 定量产率
88	 叔丁基 N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-N-(2,4-二氟苯基)氨基甲酸酯	中间体66; 二碳酸二叔丁酯	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.35 (s, 9 H), 7.22 - 7.27 (m, 1 H), 7.49 - 7.57 (m, 4 H), 7.67 - 7.74 (m, 3 H), 7.95 (s, 2 H). 69%产率
89	 叔丁基 N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-N-(4-甲氧基苯基)氨基甲酸酯	中间体67; 二碳酸二叔丁酯	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.34 (s, 9 H), 3.80 (s, 3 H), 6.98 - 7.02 (m, 2 H), 7.25 - 7.30 (m, 2 H), 7.50 - 7.58 (m, 3 H), 7.68 - 7.74 (m, 2 H), 7.93 (s, 2 H). 91%产率

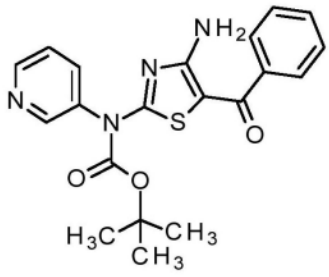
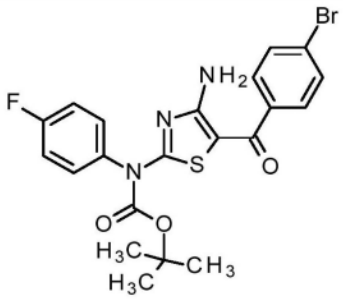
[1819]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
90	 叔丁基 N-[4-氨基-5-[4-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基苯甲酰基]噻唑-2-基]-N-(4-氟苯基)氨基甲酸酯	中间体68; 二碳酸二叔丁酯	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 0.25 (s, 6 H), 0.96 - 0.99 (m, 9 H), 1.35 (s, 9 H), 6.99 (d, *J*=8.62 Hz, 2 H), 7.28 - 7.34 (m, 2 H), 7.46 (dd, *J*=8.87, 5.07 Hz, 2 H), 7.69 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.88 (s, 2 H). 92%产率
91	 叔丁基 N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-N-(对甲苯基)氨基甲酸酯	中间体69; 二碳酸二叔丁酯	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.33 (s, 9 H), 2.36 (s, 3 H), 7.25 (d, *J*=9.38 Hz, 4 H), 7.54 (s, 3 H), 7.69 - 7.74 (m, 2 H), 7.93 (s, 2 H). 85%产率
92	 叔丁基 N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-N-(3-氟苯基)氨基甲酸酯	中间体70; 二碳酸二叔丁酯	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.34 (s, 9 H), 7.22 - 7.32 (m, 2 H), 7.43 (br dt, *J*=9.76, 2.22 Hz, 1 H), 7.48 - 7.60 (m, 4 H), 7.69 - 7.74 (m, 2 H), 7.95 (s, 2 H). 99%产率

[1820]

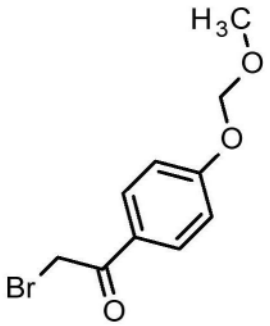
中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
93	 叔丁基 N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-N-(2-氟苯基)氨基甲酸酯	中间体71； 二碳酸二叔丁酯	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.34 (s, 9 H), 7.33 (td, *J*=7.67, 1.39 Hz, 1 H), 7.41 (ddd, *J*=10.01, 8.49, 1.27 Hz, 1 H), 7.47 - 7.60 (m, 5 H), 7.70 - 7.75 (m, 2 H), 7.95 (s, 2 H). 88%产率
94	 叔丁基 N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-N-(1-甲基吡唑-4-基)氨基甲酸酯	中间体74； 二碳酸二叔丁酯	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.39 (s, 9 H), 3.85 (s, 3 H), 7.49 - 7.57 (m, 4 H), 7.68 - 7.73 (m, 2 H), 7.92 (s, 1 H), 7.98 (s, 2 H). 89%产率

[1821]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
95	 叔丁基 N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-N-(3-吡啶基)氨基甲酸酯	中间体75; 二碳酸二叔丁酯	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.34 (s, 9 H), 7.49 - 7.61 (m, 4 H), 7.68 - 7.75 (m, 2 H), 7.90 - 7.97 (m, 3 H), 8.60 (dd, *J*=4.56, 1.52 Hz, 1 H), 8.63 (dd, *J*=2.54, 0.51 Hz, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.24 min; MS (ESIpos): m/z = 397.5 $[M+H]^+$ 85%产率
96	 叔丁基 N-[4-氨基-5-(4-溴苯甲酰基)噻唑-2-基]-N-(4-氟苯基)氨基甲酸酯	中间体76; 二碳酸二叔丁酯	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.34 (s, 9 H), 7.31 (t, *J*=8.74 Hz, 2 H), 7.44 - 7.48 (m, 2 H), 7.64 - 7.68 (m, 2 H), 7.73 - 7.77 (m, 2 H), 7.98 (s, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.53 min; MS (ESIpos): m/z = 492.5 $[M+H]^+$ 制备型快速色谱法(方法Z, 0-3%) 92%产率

[1822] 中间体97

[1823] 2-溴-1-[4-(甲氧基甲氧基)苯基]乙-1-酮

[1824] 

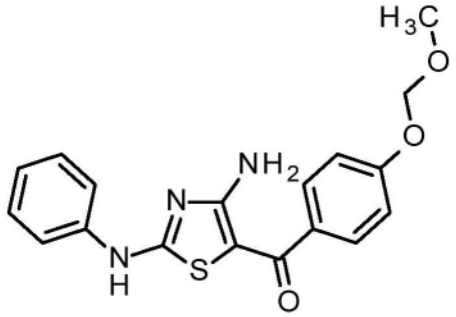
[1825] 提供在THF(50mL)中的4-羟基苯甲酰甲基溴(2.50g,11.6mmol)。向其中加入氢化钠(511mg,60%在矿物油中,12.8mmol),并将悬浮液在室温下搅拌1h,此后逐滴加入氯甲基甲基醚(1.1mL,13.9mmol)。将悬浮液在室温下搅拌72小时。通过加入饱和氯化铵水溶液终止反应,并用二氯甲烷萃取。将有机物用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩,得到棕色油状物。将残余物通过正相柱色谱法(10%-80%EtOAc在庚烷中)纯化,得到1.161g(39%产率)标题化合物,为浅黄色油状物。

[1826] ^{1}H-NMR(CDCl3,400MHz):δppm=3.48(s,3H);4.40(s,2H);5.23(s,2H);7.09(d,2H);7.96(d,2H)

[1827] LC-MS(方法2):Rt=0.79min;MS(ESIpos)m/z=260[M+H]$^+$

[1828] 中间体98

[1829] (4-氨基-2-苯胺基-1,3-噻唑-5-基)[4-(甲氧基甲氧基)苯基]甲酮

[1830] 

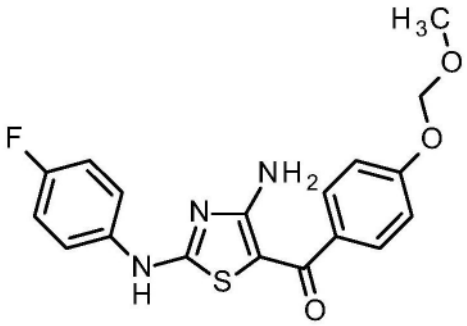
[1831] 提供干燥的乙腈(65mL)并加入异硫氰酸苯酯(350μl,2.9mmol;CAS-RN 103-72-0)、氨腈(146mg,3.47mmol;CAS-RN 420-04-2)和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(0.75mL,5.1mmol;CAS-RN 6674-22-2),将溶液在室温下搅拌45分钟,此后再加入1,8-二氮杂双环(5.4.0)十一碳-7-烯(0.75mL,5.1mmol),然后加入2-溴-1-[4-(甲氧基甲氧基)苯基]乙-1-酮(750mg,2.89mmol在10mL乙腈中;中间体97)。将溶液在室温下搅拌1.5小时。将混合物在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。将有机物用盐水洗涤,并加入二氧化硅。将悬浮液真空浓缩。将残余物通过正相柱色谱法(10%-80% EtOAc在庚烷中)纯化,得到669mg(65%产率)标题化合物,为黄色固体。

[1832] LC-MS(方法2):Rt=0.81min;MS(ESIpos)m/z=356[M+H]$^+$

[1833] ^{1}H-NMR(CDCl3,400MHz):δppm=3.49(s,3H);5.20(s,2H);7.05(d,2H);7.19(t,1H);7.33-7.43(m,4H);7.73(d,2H);8.46(br s,1H);NH2未测得.

[1834] 中间体99

[1835] [4-氨基-2-(4-氟苯胺基)-1,3-噻唑-5-基][4-(甲氧基甲氧基)苯基]甲酮

[1836] 

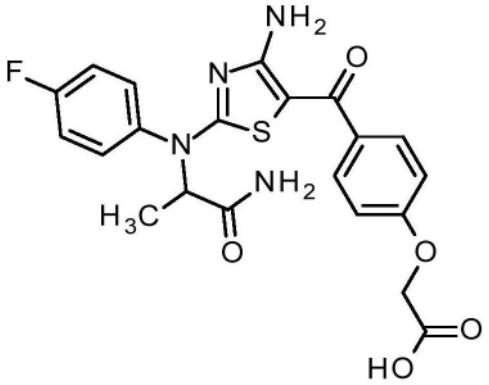
[1837] 提供干燥的乙腈(25mL)并加入4-氟苯基异硫氰酸酯(296mg,1.93mmol)、氨腈(97.4mg,2.32mmol;CAS-RN 420-04-2)和1,8-二氮杂双环(5.4.0)十一碳-7-烯(0.5mL,3.4mmol;CAS-RN 6674-22-2),将溶液在室温下搅拌45分钟,此后再加入1,8-二氮杂双环(5.4.0)十一碳-7-烯(0.5mL,3.4mmol),然后加入2-溴-1-[4-(甲氧基甲氧基)苯基]乙-1-酮(500mg,1.93mmol在10mL乙腈中;中间体98)。将溶液在室温下搅拌18小时。将混合物在真空下蒸发至干燥,在水和乙酸乙酯之间分配并萃取到乙酸乙酯中。将有机层合并,用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤,然后经硫酸镁干燥,然后过滤。加入二氧化硅并蒸发悬浮液。将其通过正相柱色谱法(15-100%EtOAc在庚烷中)纯化,得到620mg(72%产率)标题化合物。

[1838] ^{1}H-NMR(DMSO-d6,400MHz):δppm=3.43(s,3H);5.29(s,2H);7.12(d,2H);7.25(2H,t);7.64-7.72(m,4H);8.20(br s,2H);10.79(s,1H).

[1839] LC-MS(方法2):Rt=0.81min;MS(ESIpos)m/z=374[M+H]$^+$

[1840] 中间体100

[1841] rac-2-[4-[4-氨基-2-(N-[2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基]-4-氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]苯氧基]乙酸

[1842] 

[1843] 向rac-2-[4-[4-氨基-2-(4-氟-N-[2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基]苯胺基)噻唑-5-羰基]苯氧基]乙酸乙酯(24mg,0.05mmol;实施例81)在四氢呋喃(2mL)中的溶液中加入氢氧化钠水溶液(0.1mL,1M)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。

[1844] 将反应混合物用水稀释,逐滴加入盐酸水溶液(1M)以将pH调节至3,然后将混合物用二氯甲烷萃取。将有机层用盐水洗涤,通过防水过滤器循环(water repellent filter circle)(MN 617WA)过滤并蒸发至干燥。将残余物溶解在乙腈/水(1:1)中并通过冻干干燥,得到15mg(63%产率)标题化合物。

[1845] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δppm=1.16(d,J=7.35Hz,3H),4.68(s,2H),5.05(br q,J=7.44Hz,1H),6.89(d,J=8.87Hz,2H),7.24(s,1H),7.33(t,J=8.74Hz,2H),7.47(d,J

=8.87Hz,2H),7.58(s,1H),7.64(dd,J=8.87,5.07Hz,2H),8.08(br s,2H),13.02(br s,1H).

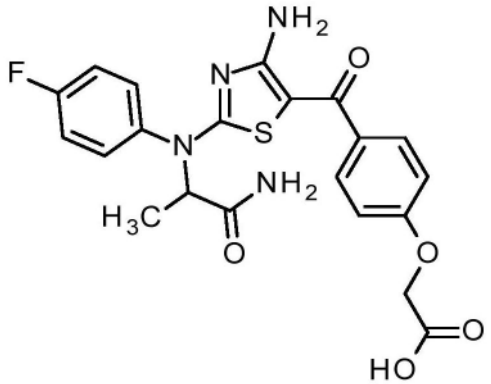
[1846] LC-MS(方法1)Rt=0.87min;MS(ESIpos):m/z=459.5[M+H]$^+$

[1847] 中间体100.1和100.2:

[1848] (R)-2-[4-[4-氨基-2-(N-[2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基]-4-氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]苯氧基]乙酸和(S)-2-[4-[4-氨基-2-(N-[2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基]-4-氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]苯氧基]乙酸

[1849] 中间体100.1

[1850] 2-[4-[4-氨基-2-(N-[2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基]-4-氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]苯氧基]乙酸(对映异构体1)

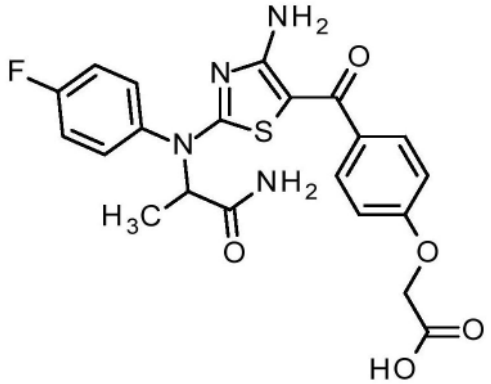
[1851] 

[1852] 向冰冷却的2-[4-[4-氨基-2-(4-氟-N-[2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基]苯胺基)噻唑-5-羰基]苯氧基]乙酸乙酯(对映异构体1)(2.50g,5.14mmol,实施例81.1)在四氢呋喃(26.3mL)中的溶液中加入氢氧化钠水溶液(5.1mL,1M)。将混合物在室温下搅拌过夜。

[1853] 将反应混合物用水稀释,逐滴加入盐酸水溶液(1M)以将pH调节至3,然后将混合物用二氯甲烷处理。将所得沉淀物通过过滤分离,用水和一些二氯甲烷洗涤并通过冻干干燥,得到1.48g(62%产率)标题化合物。

[1854] 中间体100.2

[1855] 2-[4-[4-氨基-2-(N-[2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基]-4-氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]苯氧基]乙酸(对映异构体2)

[1856] 

[1857] 向2-[4-[4-氨基-2-(4-氟-N-[2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基]苯胺基)噻唑-5-羰基]苯氧基]乙酸乙酯(对映异构体2)(2.60g,5.34mmol;实施例81.2)的四氢呋喃(27.3mL)溶液中加入氢氧化钠水溶液(5.3mL,1M)。将混合物在室温下搅拌过夜。

[1858] 将反应混合物用水稀释,逐滴加入盐酸水溶液(1M)以将pH调节至3,然后将混合物用二氯甲烷处理。将所得沉淀物通过过滤分离,用水和一些二氯甲烷洗涤并通过冻干干燥,得到0.95g(37%产率)标题化合物。

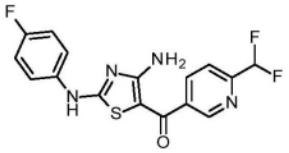
[1859] 将滤液的有机层分离,用盐水洗涤,通过防水过滤器循环(MN 617WA)过滤并蒸发至干燥,进一步得到695mg(28%产率)标题化合物。

[1860] 使用如用于中间体4的方法,由下表4中所述的市售原料制备下列中间体,然后如果需要,通过色谱法纯化。如果未指定纯化,则将相应标题化合物分离为粗产物。

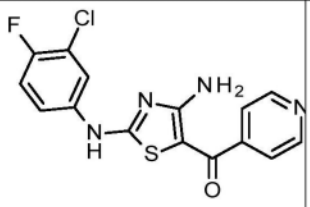
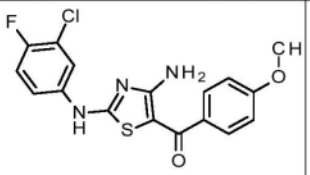
[1861] 如果需要,通过RP-HPLC(方法A-D,取决于极性)或通过制备型快速色谱法(方法X、Y或Z,取决于极性)纯化粗产物。在未见沉淀的情况下,将反应混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤并蒸发至干燥。通过表4中所述的色谱法纯化粗产物。

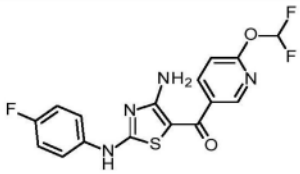
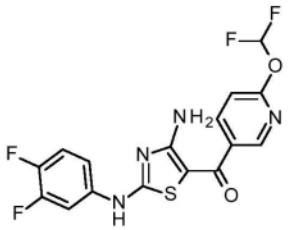
[1862] 表4::中间体101-197

[1863]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
101	 [4-氨基-2-(4-氟苯胺基)噻唑-5-基]-[6-(二氟甲基)-3-吡啶基]甲酮	1-氟-4-异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-[6-(二氟甲基)-3-吡啶基]乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 7.03 (t, J=60 Hz, 1 H), 7.23 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.64 (dd, *J*=9.12, 4.82 Hz, 2 H), 7.81 (d, *J*=8.11 Hz, 1 H), 8.22 (dd, *J*=7.98, 2.15 Hz, 1 H), 8.35 – 8.40 (m, 2 H), 8.92 (d, *J*=1.52 Hz, 1 H), 10.94 (s, 1 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.08 min; MS (ESIpos): m/z = 365.2 [M+H]$^+$ 71%产率

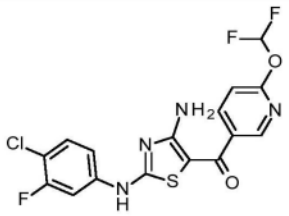
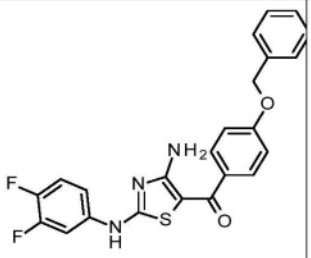
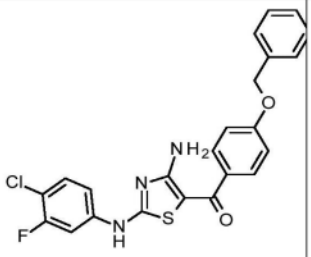
[1864]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
102	 [4-氨基-2-(3-氯-4-氟-苯胺基)噻唑-5-基]-(4-吡啶基)甲酮	2-氯-1-氟-4-异硫氰酸苯酯；2-溴-1-(4-吡啶基)乙酮；氢溴酸盐	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 7.22 (ddd, *J*=8.87, 4.56, 2.53 Hz, 1 H), 7.33 – 7.37 (m, 1 H), 7.47 (dd, *J*=6.84, 2.53 Hz, 1 H), 7.57 – 7.62 (m, 2 H), 8.41 (s, 1 H), 8.50 – 8.55 (m, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.81 min; MS (ESIpos): m/z = 349.2 [M+H]$^+$ 65%产率
103	 [4-氨基-2-(3-氯-4-氟-苯胺基)噻唑-5-基]-4-甲氧基苯基)甲酮	2-氯-1-氟-4-异硫氰酸苯酯；2-溴-1-(4-甲氧基苯基)乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 3.79 - 3.84 (m, 3 H), 7.00 (d, 2 H), 7.32 - 7.43 (m, 2 H), 7.66 (d, 2 H), 7.88 - 7.98 (m, 1 H), 8.05 - 8.34 (m, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.14 min; MS (ESIpos): m/z = 378.3 [M+H]$^+$ 96%产率

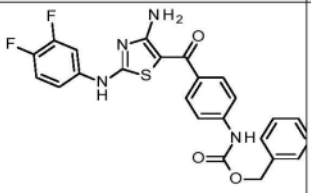
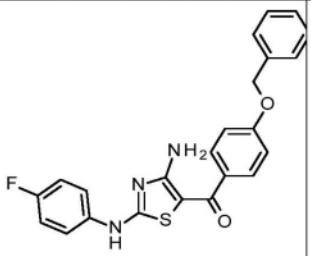
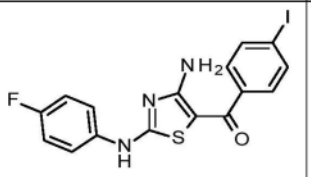
中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
104	 [4-氨基-2-(4-氟苯胺基)噻唑-5-基]-[6-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]甲酮	1-氟-4-异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]乙酮	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 7.15 - 7.26 (m, 3 H), 7.61 - 7.68 (m, 2 H), 7.77 (t, 1H), 8.12 - 8.19 (m, 1 H), 8.21 - 8.40 (m, 2 H), 8.53 - 8.57 (m, 1 H), 10.90 (br s, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.03 min; MS (ESIpos): m/z = 381.2 [M+H]$^+$ 73%产率
105	 [4-氨基-2-(3,4-二氟苯胺基)噻唑-5-基]-[6-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]甲酮	1,2-二氟-4-异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 7.16 – 7.20 (m, 1 H), 7.24 (br d, J=8.87 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=10.39 Hz, 1 H), 7.78 (t, J=72 Hz, 1 H), 7.90 – 7.94 (m, 1 H), 8.17 (dd, J=8.36, 2.53 Hz, 1 H), 8.28 – 8.33 (m, 2 H), 8.56 (d, J=1.77 Hz, 1 H), 11.05 (br s, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.02 min; MS (ESIpos): m/z = 399.2 [M+H]$^+$ 63%产率

[1865]

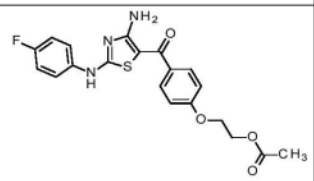
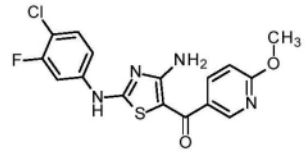
[1866]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
106	 [4-氨基-2-(4-氯-3-氟-苯胺基)噻唑-5-基]-[6-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]甲酮	1-氯-2-氟-4-异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]乙酮	LC-MS (方法 2) Rt = 1.03 min; MS (ESIpos): m/z = 415.2 $[M+H]^+$ 57%产率
107	 [4-氨基-2-(3,4-二氟苯胺基)-1,3-噻唑-5-基][4-(苄氧基)苯基]甲酮	1,2-二氟-4-异硫氰酸苯酯; 1-[4-(苄氧基)苯基]-2-溴乙酮	LC-MS (方法 2) Rt = 1.29 min; MS (ESIpos): m/z = 438.3 $[M+H]^+$ 71%产率
108	 [4-氨基-2-(4-氯-3-氟-苯胺基)噻唑-5-基]-(4-苄氧基苯基)甲酮	1-氯-2-氟-4-异硫氰酸苯酯; 1-[4-(苄氧基)苯基]-2-溴乙酮	LC-MS (方法 2) Rt = 1.35 min; MS (ESIpos): m/z = 454.3 $[M+H]^+$ 94%产率

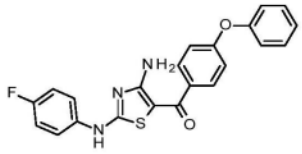
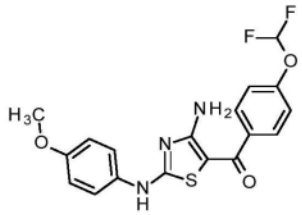
[1867]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
109	 苄基 (4-{[4-氨基-2-(3,4-二氟苯胺基)-1,3-噻唑-5-基]羰基}苯基)氨基甲酸酯	1,2-二氟-4-异硫氰酸苯酯;苄基 N-[4-(2-溴乙酰基)苯基]氨基甲酸酯	LC-MS (方法 2) Rt = 1.18 min; MS (ESIpos): m/z = 481.3 $[M+H]^+$ 78%产率
110	 [4-氨基-2-(4-氟苯胺基)噻唑-5-基]-(4-苄氧基苯基)甲酮	1-氟-4-异硫氰酸苯酯;1-[4-(苄氧基)苯基]-2-溴乙酮	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 5.17 (s, 2 H), 7.06 – 7.10 (m, 2 H), 7.19 – 7.23 (m, 2 H), 7.39 – 7.43 (m, 5 H), 7.62 – 7.67 (m, 4 H), 8.11 – 8.15 (m, 2 H), 10.75 (br s, 1 H) LC-MS (方法 2) Rt = 1.30 min; MS (ESIpos): m/z = 420.2 $[M+H]^+$ 86%产率
111	 [4-氨基-2-(4-氟苯胺基)噻唑-5-基]-(4-碘苯基)甲酮	1-氟-4-异硫氰酸苯酯;2-溴-1-(4-碘苯基)乙酮	LC-MS (方法 2) Rt = 1.21 min; MS (ESIpos): m/z = 440.1 $[M+H]^+$ 82%产率

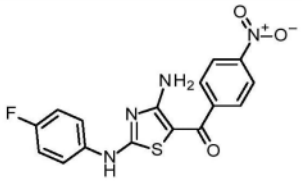
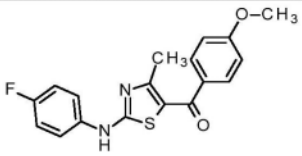
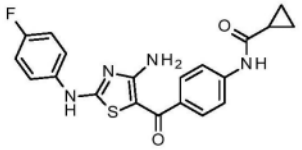
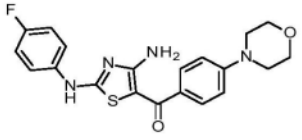
[1868]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
112	 2-[4-[4-氨基-2-(4-氟苯胺基)噻唑-5-羰基]苯氧基]乙酸乙酯	1-氟-4-异硫氰酸苯酯；2-[4-(溴乙酰基)苯氧基]乙酸乙酯（中间体198）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 3.73 (q, *J*=5.15 Hz, 2 H), 4.03 – 4.07 (m, 2 H), 4.91 (t, *J*=5.45 Hz, 1 H), 7.00 – 7.05 (m, 3 H), 7.19 – 7.23 (m, 2 H), 7.60 – 7.65 (m, 5 H), 8.15 – 8.19 (m, 2 H), 10.74 – 10.76 (m, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.06 min; MS (ESIpos): m/z = 416.3 [M+H]$^+$ 11%产率
113	 [4-氨基-2-(4-氯-3-氟苯胺基)-1,3-噻唑-5-基](6-甲氧基吡啶-3-基)甲酮	1-氯-2-氟-4-异硫氰酸苯酯；2-溴-1-(6-甲氧基-3-吡啶基)乙酮	LC-MS (方法 2) Rt = 1.05 min; MS (ESIpos): m/z = 379.2 [M+H]$^+$ 100%产率

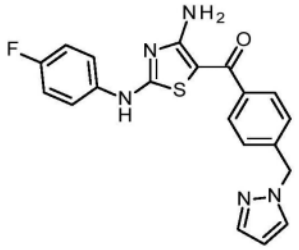
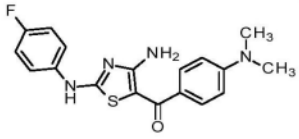
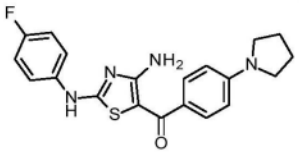
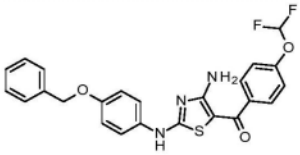
[1869]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
114	 [4-氨基-2-(4-氟苯胺基)噻唑-5-基]-(4-苯氧基苯基)甲酮	1-氟-4-异硫氰酸苯酯；2-溴-1-(4-苯氧基苯基)乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 7.02 – 7.06 (m, 2 H), 7.09 – 7.13 (m, 2 H), 7.19 – 7.23 (m, 3 H), 7.43 – 7.47 (m, 2 H), 7.61 – 7.65 (m, 2 H), 7.69 – 7.71 (m, 2 H), 8.19 – 8.21 (m, 2 H), 10.77 (br s, 1 H) LC-MS (方法 2) Rt = 1.27 min; MS (ESIpos): m/z = 406.2 [M+H]$^+$ 84%产率
115	 4-氨基-2-(4-甲氧基苯胺基)噻唑-5-基]-[4-(二氟甲氧基)苯基]甲酮	1-异硫氰基-4-甲氧基苯；2-溴-1-[4-(二氟甲氧基)苯基]乙酮	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 3.73 – 3.76 (m, 3 H), 6.93 – 6.96 (m, 2 H), 7.22 – 7.26 (m, 2 H), 7.33 (t, 1 H), 7.45 – 7.48 (m, 2 H), 7.70 – 7.73 (m, 2 H), 8.19 – 8.21 (m, 2 H), 10.63 (m, 1 H) LC-MS (方法 2) Rt = 1.27 min; MS (ESIpos): m/z = 406.2 [M+H]$^+$ 57%产率

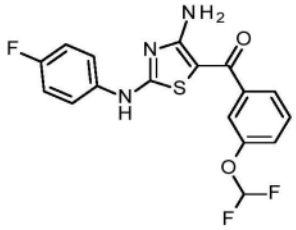
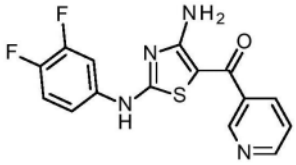
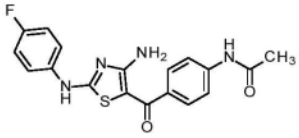
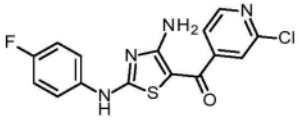
[1870]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
116	 [4-氨基-2-(4-氟苯胺基)噻唑-5-基]-(4-硝基苯基)甲酮	1-氟-4-异硫氰酸苯酯；2-溴-1-(4-硝基苯基)乙酮	LC-MS (方法 2) Rt = 0.95 min; MS (ESIpos): m/z = 359.1 $[M+H]^+$ 81%产率
117	 [2-(4-氟苯胺基)-4-甲基-1,3-噻唑-5-基](4-甲氧基苯基)甲酮	1-氟-4-异硫氰酸苯酯;乙酸乙脒(1:1)；2-溴-1-(4-甲氧基苯基)乙酮	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 2.34 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 7.05 (m, 2 H), 7.21 (m, 2 H), 7.64 (m, 2 H), 7.71 (m, 2 H), 10.76 (s, 1 H) LC-MS (方法 2) Rt = 1.24 min; MS (ESIpos): m/z = 343.2 $[M+H]^+$ 8%产率
118	 N-[4-[4-氨基-2-(4-氟苯胺基)噻唑-5-羰基]苯基]环丙烷甲酰胺	1-氟-4-异硫氰酸苯酯；N-[4-(溴乙酰基)苯基]环丙烷甲酰胺	LC-MS (方法 2) Rt = 0.77 min; MS (ESIpos): m/z = 397.3 $[M+H]^+$ 69%产率
119	 [4-氨基-2-(4-氟苯胺基)噻唑-5-基]-(4-吗啉代苯基)甲酮	1-氟-4-异硫氰酸苯酯；2-溴-1-[4-(吗啉-4-基)苯基]乙酮	LC-MS (方法 2) Rt = 1.04 min; MS (ESIpos): m/z = 399.2 $[M+H]^+$ 66%产率

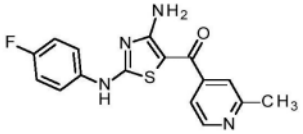
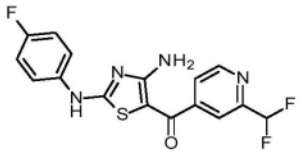
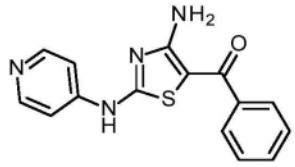
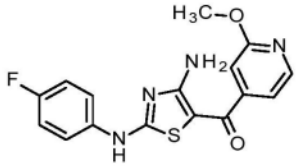
[1871]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
120	 [4-氨基-2-(4-氟苯胺基)-1,3-噻唑-5-基][4-(1H-吡唑-1-基甲基)苯基]甲酮	1-氟-4-异硫氰酸苯酯；2-溴-1-{4-[(1H-吡唑-1-基)甲基]苯基}乙-1-酮，溴化氢	LC-MS (方法 2) Rt = 1.01 min; MS (ESIpos): m/z = 394.3 $[M+H]^+$ 64%产率
121	 [4-氨基-2-(4-氟苯胺基)-1,3-噻唑-5-基][4-(二甲基氨基)苯基]甲酮	1-氟-4-异硫氰酸苯酯；4-(二甲基氨基)苯甲酰甲基溴	LC-MS (方法 2) Rt = 1.16 min; MS (ESIpos): m/z = 357.3 $[M+H]^+$ 86%产率
122	 [4-氨基-2-(4-氟苯胺基)噻唑-5-基]-(4-吡咯烷-1-基苯基)甲酮	1-氟-4-异硫氰酸苯酯；2-溴-1-[4-(吡咯烷-1-基)苯基]乙酮	LC-MS (方法 2) Rt = 1.26 min; MS (ESIpos): m/z = 383.2 $[M+H]^+$ 84%产率
123	 [4-氨基-2-(4-苄氧基苯胺基)噻唑-5-基]-[4-(二氟甲氧基)苯基]甲酮	1-(苄氧基)-4-异硫氰酸苯酯；2-溴-1-[4-(二氟甲氧基)苯基]乙酮	LC-MS (方法 2) Rt = 1.32 min; MS (ESIpos): m/z = 468.3 $[M+H]^+$ 89%产率

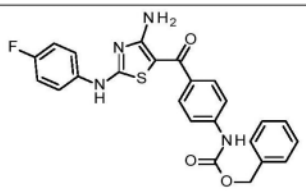
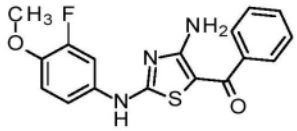
[1872]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
124	 [4-氨基-2-(4-氟苯胺基)-1,3-噻唑-5-基][3-(二氟甲氧基)苯基]甲酮	1-氟-4-异硫氰酸苯酯；2-溴-1-[3-(二氟甲氧基)苯基]乙酮（中间体199）	LC-MS（方法2）Rt = 1.10 min; MS (ESIpos): m/z = 380.2 $[M+H]^+$ 91%产率
125	 [4-氨基-2-(3,4-二氟苯胺基)-1,3-噻唑-5-基](吡啶-3-基)甲酮	1,2-二氟-4-异硫氰酸苯酯；2-溴-1-(吡啶-3-基)乙酮氢溴酸盐(1:1)	LC-MS（方法2）Rt = 0.77 min; MS (ESIpos): m/z = 333.2 $[M+H]^+$ 88%产率
126	 N-(4-{[4-氨基-2-(4-氟苯胺基)-1,3-噻唑-5-基]羰基}苯基)乙酰胺	1-氟-4-异硫氰酸苯酯；4-乙酰氨基苯甲酰甲基溴	LC-MS（方法2）Rt = 0.87 min; MS (ESIpos): m/z = 371.3 $[M+H]^+$ 58%产率
127	 [4-氨基-2-(4-氟苯胺基)-1,3-噻唑-5-基](2-氯吡啶-4-基)甲酮	1-氟-4-异硫氰酸苯酯；2-溴-1-(2-氯吡啶-4-基)乙酮	LC-MS（方法2）Rt = 0.86 min; MS (ESIpos): m/z = 349.2 $[M+H]^+$ 88%产率

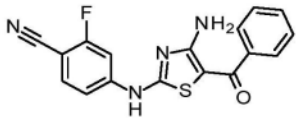
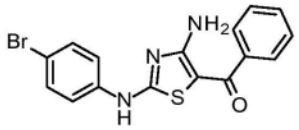
[1873]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
128	 [4-氨基-2-(4-氟苯胺基)噻唑-5-基]-(2-甲基-4-吡啶基)甲酮	1-氟-4-异硫氰酸苯酯；2-溴-1-(2-甲基吡啶-4-基)乙酮氢溴酸盐(1:1)	LC-MS (方法 2) Rt = 0.80 min; MS (ESIpos): m/z = 329.2 $[M+H]^+$ 80%产率
129	 [4-氨基-2-(4-氟苯胺基)-1,3-噻唑-5-基][2-(二氟甲基)吡啶-4-基]甲酮	1-氟-4-异硫氰酸苯酯；2-溴-1-[2-(二氟甲基)-4-吡啶基]乙酮	LC-MS (方法 2) Rt = 0.87 min; MS (ESIpos): m/z = 365.2 $[M+H]^+$ 78%产率
130	 [4-氨基-2-(吡啶-4-基氨基)-1,3-噻唑-5-基](苯基)甲酮	4-异硫氰基吡啶;2-溴-1-苯乙酮	LC-MS (方法 2) Rt = 0.69 min; MS (ESIpos): m/z = 297.2 $[M+H]^+$ 17%产率
131	 [4-氨基-2-(4-氟苯胺基)噻唑-5-基]-(2-甲氧基-4-吡啶基)甲酮	1-氟-4-异硫氰酸苯酯；2-溴-1-(2-甲氧基吡啶-4-基)乙酮	LC-MS (方法 2) Rt = 0.91 min; MS (ESIpos): m/z = 345.2 $[M+H]^+$ 80%产率

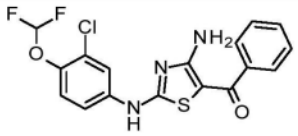
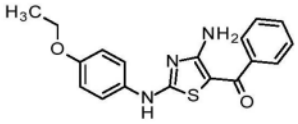
[1874]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
132	 苄基 (4-{[4-氨基-2-(4-氟苯胺基)-1,3-噻唑-5-基]羰基}苯基)氨基甲酸酯	1-氟-4-异硫氰酸苯酯；苄基N-[4-(2-溴乙酰基)苯基]氨基甲酸酯	LC-MS (方法 2) Rt = 1.20 min; MS (ESIpos): m/z = 463.3 $[M+H]^+$ 72%产率
133	 [4-氨基-2-(3-氟-4-甲氧基苯胺基)-1,3-噻唑-5-基](苯基)甲酮	2-氟-4-异硫氰基-1-甲氧基苯；2-溴-1-苯乙酮	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.75 (s, 1H), 8.23 (br s, 2H), 7.68-7.75 (m, 1H), 7.64-7.68 (m, 2H), 7.44-7.52 (m, 3H), 7.13-7.22 (m, 2H), 3.82 (s, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.08 min MS (ESIpos): m/z = 344.6 $[M+H]^+$ 96%产率

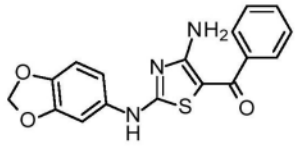
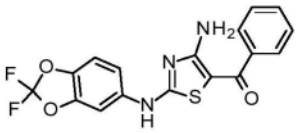
[1875]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
134	 4-[(4-氨基-5-苯甲酰基-1,3-噻唑-2-基)氨基]-2-氟苯甲腈	2-氟-4-氰基苯基硫代异氰酸酯; 2-溴-1-苯乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 11.42 (br s, 1H), 8.28 (br s, 2H), 8.10 (dd, J = 12.5, 1.9 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.6, 7.9 Hz, 1H), 7.67-7.72 (m, 2H), 7.46-7.56 (m, 3H), 7.39 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.9 min MS (ESIpos): m/z = 339.5 $[M+H]^+$ 87%产率
135	 [4-氨基-2-(4-溴苯胺基)-1,3-噻唑-5-基](苯基)甲酮	1-溴-4-异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-苯乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.89 (br s, 1H), 8.22 (br s, 2H), 7.64-7.70 (m, 2H), 7.57-7.64 (m, 2H), 7.44-7.57 (m, 5H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.18 min MS (ESIpos): m/z = 375.2 $[M+H]^+$ 100%产率

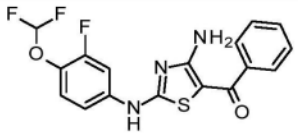
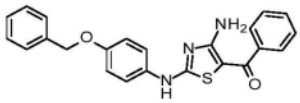
[1876]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
136	 {4-氨基-2-[3-氯-4-(二氟甲氧基)苯胺基]-1,3-噻唑-5-基}(苯基)甲酮	2-氯-1-(二氟甲氧基)-4-异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-苯乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.97 (br s, 1H), 8.26 (br s, 2H), 8.05 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.64-7.70 (m, 2H), 7.45-7.54 (m, 4H), 7.36 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 73.3 Hz, 1H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.14 min MS (ESIpos): m/z = 396.3 $[M+H]^+$ 92%产率
137	 [4-氨基-2-(4-乙氧基苯胺基)-1,3-噻唑-5-基](苯基)甲酮	1-乙氧基-4-异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-苯乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.58 (br s, 1H), 7.69-8.55 (m, 2H), 7.60-7.66 (m, 2H), 7.40-7.51 (m, 5H), 6.88-6.95 (m, 2H), 4.00 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 7.0 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.14 min MS (ESIpos): m/z = 340.4 $[M+H]^+$ 100%产率

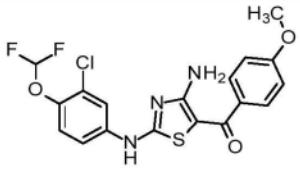
[1877]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
138	 [4-氨基-2-(1,3-苯并二氧戊环-5-基氨基)-1,3-噻唑-5-基](苯基)甲酮	5-异硫氰基-1,3-苯并间二氧杂环戊烯; 2-溴-1-苯乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.64 (s, 1H), 8.20 (br s, 2H), 7.62-7.67 (m, 2H), 7.43-7.52 (m, 3H), 7.32-7.37 (m, 1H), 6.88-6.95 (m, 2H), 6.02 (s, 2H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.99 min MS (ESIpos): m/z = 340.2 $[M+H]^+$ 57%产率
139	 {4-氨基-2-[(2,2-二氟-1,3-苯并二氧戊环-5-基)氨基]-1,3-噻唑-5-基}(苯基)甲酮	2,2-二氟-5-异硫氰基-1,3-苯并间二氧杂环戊烯; 2-溴-1-苯乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.95 (br s, 1H), 8.24 (br s, 2H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.64-7.69 (m, 2H), 7.45-7.53 (m, 3H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.17 min MS (ESIpos): m/z = 376.4 $[M+H]^+$ 78%产率

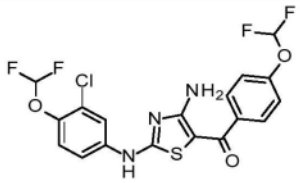
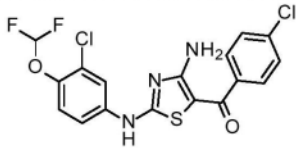
[1878]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
140	 {4-氨基-2-[4-(二氟甲氧基)-3-氟苯胺基]-1,3-噻唑-5-基}(苯基)甲酮	1-(二氟甲氧基)-2-氟-4-异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-苯乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 11.00 (s, 1H), 8.26 (br s, 2H), 7.97 (dd, J = 12.9, 2.5 Hz, 1H), 7.65-7.70 (m, 2H), 7.45-7.54 (m, 3H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.18 (t, J = 73.3 Hz, 1H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.08 min MS (ESIpos): m/z = 380.2 $[M+H]^+$ 92%产率
141	 {4-氨基-2-[4-(苄氧基)苯胺基]-1,3-噻唑-5-基}(苯基)甲酮	1-(苄氧基)-4-异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-苯乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.61 (br s, 1H), 8.17 (br s, 2H), 7.64 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 2H), 7.42-7.50 (m, 7H), 7.36-7.42 (m, 2H), 7.30-7.36 (m, 1H), 6.99-7.04 (m, 2H), 5.09 (s, 2H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.3 min MS (ESIpos): m/z = 402.4 $[M+H]^+$ 98%产率

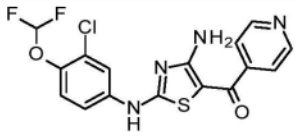
[1879]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
142	 {4-氨基-2-[3-氯-4-(二氟甲氧基)苯胺基]-1,3-噻唑-5-基}(4-甲氧基苯基)甲酮	2-氯-1-(二氟甲氧基)-4-异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-(4-甲氧基苯基)乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.94 (br s, 1H), 8.21 (br s, 2H), 8.06 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.66-7.71 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 73.8 Hz, 1H), 7.02-7.05 (m, 1H), 7.00-7.02 (m, 1H), 3.82 (s, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.17 min MS (ESIpos): m/z = 426.2 $[M+H]^+$ 99%产率

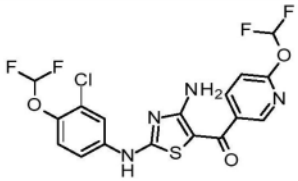
[1880]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
143	 {4-氨基-2-[3-氯-4-(二氟甲氧基)苯胺基]-1,3-噻唑-5-基}[4-(二氟甲氧基)苯基]甲酮	2-氯-1-(二氟甲氧基)-4-异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-[4-(二氟甲氧基)苯基]乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 11.00 (br s, 1H), 8.14-8.42 (m, 2H), 8.05 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.73-7.78 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 73.8 Hz, 1H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.20 (t, J = 73.3 Hz, 1H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.15 min MS (ESIpos): m/z = 462.2 $[M+H]^+$ 87%产率
144	 {4-氨基-2-[3-氯-4-(二氟甲氧基)苯胺基]-1,3-噻唑-5-基}(4-氯苯基)甲酮	2-氯-1-(二氟甲氧基)-4-异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-(4-氯苯基)乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 11.02 (br s, 1H), 8.31 (br s, 2H), 8.05 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.67-7.72 (m, 2H), 7.53-7.58 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 73.5 Hz, 1H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.20 min MS (ESIpos): m/z = 430.2 $[M+H]^+$ 100%产率

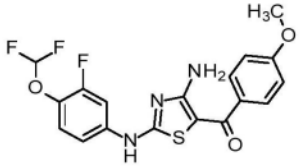
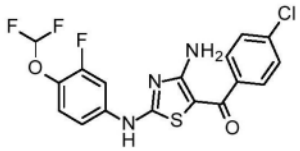
[1881]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
145	 {4-氨基-2-[3-氯-4-(二氟甲氧基)苯胺基]-1,3-噻唑-5-基}(吡啶-4-基)甲酮	2-氯-1-(二氟甲氧基)-4-异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-(吡啶-4-基)乙酮氢溴酸盐	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 11.08 (br s, 1H), 8.70-8.74 (m, 2H), 8.42 (br s, 2H), 8.06 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.56-7.60 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 1H), 7.37 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 73.3 Hz, 1H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.82 min MS (ESIpos): m/z = 397.2 $[M+H]^+$ 45%产率

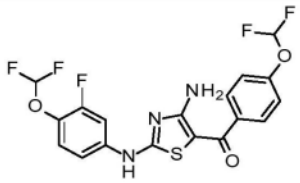
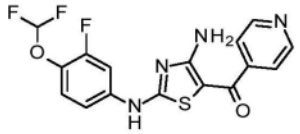
[1882]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
146	 {4-氨基-2-[3-氯-4-(二氟甲氧基)苯胺基]-1,3-噻唑-5-基}[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲酮	2-氯-1-(二氟甲氧基)-4-异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 11.07 (br s, 1H), 8.55-8.58 (m, 1H), 8.34 (br s, 2H), 8.18 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 72.5 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 73.5 Hz, 1H), 7.18-7.21 (m, 1H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.06 min MS (ESIpos): m/z = 463.2 $[M+H]^+$ 92%产率

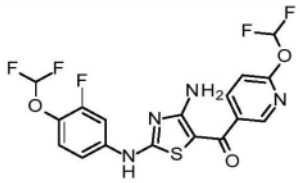
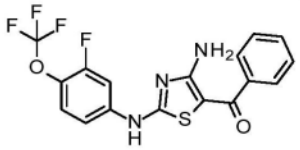
[1883]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
147	 {4-氨基-2-[4-(二氟甲氧基)-3-氟苯胺基]-1,3-噻唑-5-基}(4-甲氧基苯基)甲酮	1-(二氟甲氧基)-2-氟-4-异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-(4-甲氧基苯基)乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.99 (br s, 1H), 8.20 (br s, 2H), 7.97 (dd, J = 13.1, 2.4 Hz, 1H), 7.66-7.71 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.17 (t, J = 73.3 Hz, 1H), 7.00-7.05 (m, 2H), 3.82 (s, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.13 min MS (ESIpos): m/z = 410.2 $[M+H]^+$ 96%产率
148	 {4-氨基-2-[4-(二氟甲氧基)-3-氟苯胺基]-1,3-噻唑-5-基}(4-氯苯基)甲酮	1-(二氟甲氧基)-2-氟-4-异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-(4-氯苯基)乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 11.06 (br s, 1H), 8.30 (br s, 2H), 7.96 (dd, J = 12.9, 2.5 Hz, 1H), 7.68-7.72 (m, 2H), 7.53-7.58 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.18 (t, J = 73.3 Hz, 1H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.18 min MS (ESIpos): m/z = 414.2 $[M+H]^+$ 95%产率

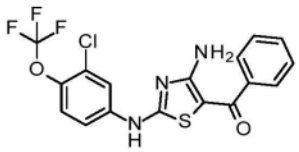
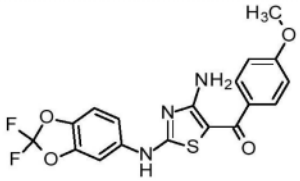
[1884]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
149	 {4-氨基-2-[4-(二氟甲氧基)-3-氟苯胺基]-1,3-噻唑-5-基}[4-(二氟甲氧基)苯基]甲酮	1-(二氟甲氧基)-2-氟-4-异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-[4-(二氟甲氧基)苯基]乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 11.03 (br s, 1H), 8.28 (br s, 2H), 7.96 (dd, J = 12.9, 2.3 Hz, 1H), 7.73-7.78 (m, 2H), 7.32-7.55 (m, 2H), 6.99-7.30 (m, 4H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.14 min MS (ESIpos): m/z = 446.2 $[M+H]^+$ 88%产率
150	 {4-氨基-2-[4-(二氟甲氧基)-3-氟苯胺基]-1,3-噻唑-5-基}(吡啶-4-基)甲酮	1-(二氟甲氧基)-2-氟-4-异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-(吡啶-4-基)乙酮 氢溴酸盐	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 11.12 (s, 1H), 8.70-8.74 (m, 2H), 8.41 (br s, 2H), 7.97 (dd, J = 12.9, 2.5 Hz, 1H), 7.57-7.60 (m, 2H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.18 (t, J = 73.3 Hz, 1H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.8 min MS (ESIpos): m/z = 381.2 $[M+H]^+$ 15%产率

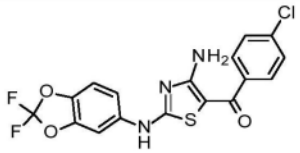
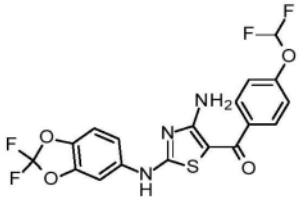
[1885]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
151	 {4-氨基-2-[4-(二氟甲氧基)-3-氟苯胺基]-1,3-噻唑-5-基}[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲酮	1-(二氟甲氧基)-2-氟-4-异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 11.02-11.23 (m, 1H), 8.57 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.25-8.41 (m, 2H), 8.18 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.92-7.98 (m, 1H), 7.78 (t, J = 72.2 Hz, 1H), 7.33-7.40 (m, 1H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.20 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 73.5 Hz, 1H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.06 min MS (ESIpos): m/z = 447.2 $[M+H]^+$ 86%产率
152	 {4-氨基-2-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯胺基]-1,3-噻唑-5-基}(苯基)甲酮	2-氟-4-异硫氰基-1-(三氟甲氧基)苯 (中间体200); 2-溴-1-苯乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 11.12 (br s, 1H), 8.26 (br s, 2H), 8.08 (dd, J = 12.9, 2.5 Hz, 1H), 7.66-7.70 (m, 2H), 7.45-7.59 (m, 4H), 7.29-7.34 (m, 1H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.21 min MS (ESIpos): m/z = 398.2 $[M+H]^+$ 96%产率

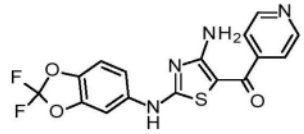
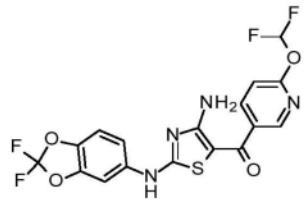
[1886]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
153	 {4-氨基-2-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯胺基]-1,3-噻唑-5-基}(苯基)甲酮	2-氯-4-异硫氰基-1-(三氟甲氧基)苯; 2-溴-1-苯乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 11.08 (br s, 1H), 8.28 (br s, 2H), 8.16 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.65-7.72 (m, 2H), 7.45-7.59 (m, 5H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.22 min MS (ESIpos): m/z = 414.2 $[M+H]^+$ 91%产率
154	 {4-氨基-2-[(2,2-二氟-1,3-苯并二氧戊环-5-基)氨基]-1,3-噻唑-5-基}(4-甲氧基苯基)甲酮	2,2-二氟-5-异硫氰基-1,3-苯并间二氧杂环戊烯; 2-溴-1-(4-甲氧基苯基)乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.92 (br s, 1H), 8.17 (br s, 2H), 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65-7.70 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 6.99-7.05 (m, 2H), 3.82 (s, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.21 min MS (ESIpos): m/z = 406.2 $[M+H]^+$ 89%产率

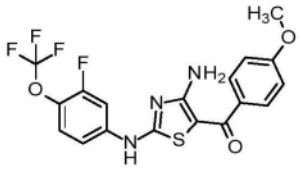
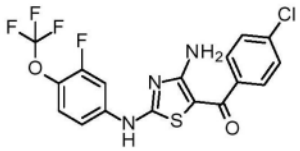
[1887]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
155	 {4-氨基-2-[(2,2-二氟-1,3-苯并二氧戊环-5-基)氨基]-1,3-噻唑-5-基}(4-氯苯基)甲酮	2,2-二氟-5-异硫氰基-1,3-苯并间二氧杂环戊烯; 2-溴-1-(4-氯苯基)乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 11.00 (br d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.28 (br s, 2H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.66-7.73 (m, 2H), 7.51-7.58 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.25 min MS (ESIpos): m/z = 410.2 $[M+H]^+$ 93%产率
156	 {4-氨基-2-[(2,2-二氟-1,3-苯并二氧戊环-5-基)氨基]-1,3-噻唑-5-基}[4-(二氟甲氧基)苯基]甲酮	2,2-二氟-5-异硫氰基-1,3-苯并间二氧杂环戊烯; 2-溴-1-[4-(二氟甲氧基)苯基]乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.98 (br s, 1H), 8.24 (br s, 2H), 7.93 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.71-7.78 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 73.8 Hz, 1H), 7.21-7.29 (m, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.23 min MS (ESIpos): m/z = 442.2 $[M+H]^+$ 61%产率

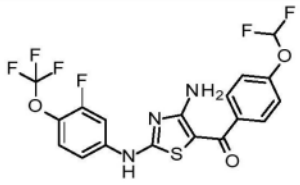
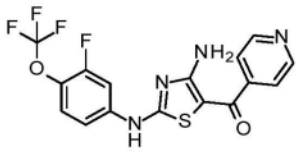
[1888]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
157	 {4-氨基-2-[(2,2-二氟-1,3-苯并二氧戊环-5-基)氨基]-1,3-噻唑-5-基}(吡啶-4-基)甲酮	2,2-二氟-5-异硫氰基-1,3-苯并间二氧杂环戊烯; 2-溴-1-(吡啶-4-基)乙酮 氢溴酸盐	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 11.06 (s, 1H), 8.69-8.74 (m, 2H), 8.38 (br s, 2H), 7.94 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.56-7.60 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.85 min MS (ESIpos): m/z = 377.2 $[M+H]^+$ 13%产率
158	 {4-氨基-2-[(2,2-二氟-1,3-苯并二氧戊环-5-基)氨基]-1,3-噻唑-5-基}[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲酮	2,2-二氟-5-异硫氰基-1,3-苯并间二氧杂环戊烯; 2-溴-1-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 11.05 (br s, 1H), 8.54-8.58 (m, 1H), 8.31 (br s, 2H), 8.17 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 72.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.15 min MS (ESIpos): m/z = 443.2 $[M+H]^+$ 85%产率

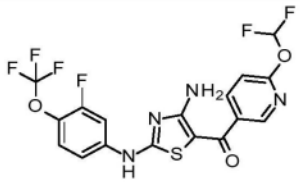
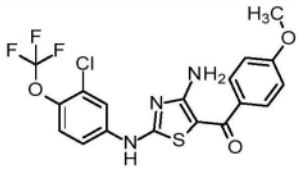
[1889]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
159	 {4-氨基-2-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯胺基]-1,3-噻唑-5-基}(4-甲氧基苯基)甲酮	2-氟-4-异硫氰基-1-(三氟甲氧基)苯 (中间体200); 2-溴-1-(4-甲氧基苯基)乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 11.10 (br s, 1H), 8.20 (br s, 2H), 8.08 (dd, J = 12.9, 2.5 Hz, 1H), 7.66-7.72 (m, 2H), 7.55 (td, J = 8.9, 1.0 Hz, 1H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.00-7.05 (m, 2H), 3.82 (s, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.24 min MS (ESIpos): m/z = 428.2 $[M+H]^+$ 90%产率
160	 {4-氨基-2-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯胺基]-1,3-噻唑-5-基}(4-氯苯基)甲酮	2-氟-4-异硫氰基-1-(三氟甲氧基)苯 (中间体200); 2-溴-1-(4-氯苯基)乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 11.10 (br s, 1H), 8.20 (br s, 2H), 8.08 (dd, J = 12.9, 2.5 Hz, 1H), 7.66-7.72 (m, 2H), 7.55 (td, J = 9.0, 1.0 Hz, 1H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.00-7.06 (m, 2H), 3.82 (s, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.23 min MS (ESIpos): m/z = 432.2 $[M+H]^+$ 91%产率

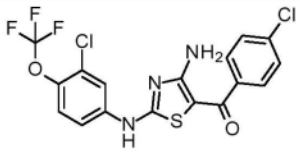
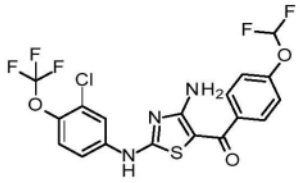
[1890]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
161	 {4-氨基-2-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯胺基]-1,3-噻唑-5-基}[4-(二氟甲氧基)苯基]甲酮	2-氟-4-异硫氰基-1-(三氟甲氧基)苯(中间体200); 2-溴-1-[4-(二氟甲氧基)苯基]乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 11.15 (br s, 1H), 8.28 (br s, 2H), 8.07 (dd, J = 12.9, 2.5 Hz, 1H), 7.73-7.80 (m, 2H), 7.51-7.62 (m, 1H), 7.36 (t, J = 73.8 Hz, 1H), 7.30-7.34 (m, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.24 min MS (ESIpos): m/z = 464.2 $[M+H]^+$ 86%产率
162	 {4-氨基-2-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯胺基]-1,3-噻唑-5-基}(吡啶-4-基)甲酮	2-氟-4-异硫氰基-1-(三氟甲氧基)苯(中间体200); 2-溴-1-(吡啶-4-基)乙酮 氢溴酸盐	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 11.23 (s, 1H), 8.70-8.75 (m, 2H), 8.42 (br s, 2H), 8.08 (dd, J = 12.9, 2.5 Hz, 1H), 7.53-7.62 (m, 3H), 7.30-7.35 (m, 1H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.89 min MS (ESIpos): m/z = 399.2 $[M+H]^+$ 21%产率

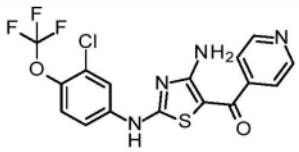
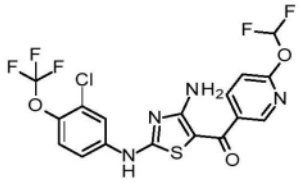
[1891]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
163	 {4-氨基-2-[3-氟-4-(三氟甲氧基)苯胺基]-1,3-噻唑-5-基}[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲酮	2-氟-4-异硫氰基-1-(三氟甲氧基)苯(中间体200); 2-溴-1-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 11.22 (br s, 1H), 8.55-8.61 (m, 1H), 8.34 (br s, 2H), 8.19 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 12.9, 2.5 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 72.5 Hz, 1H), 7.56 (td, J = 8.9, 1.0 Hz, 1H), 7.30-7.36 (m, 1H), 7.18-7.22 (m, 1H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.15 min MS (ESIpos): m/z = 465.2 $[M+H]^+$ 84%产率
164	 {4-氨基-2-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯胺基]-1,3-噻唑-5-基}(4-甲氧基苯基)甲酮	2-氯-4-异硫氰基-1-(三氟甲氧基)苯; 2-溴-1-(4-甲氧基苯基)乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 11.06 (br s, 1H), 8.05-8.37 (m, 3H), 7.66-7.72 (m, 2H), 7.50-7.58 (m, 2H), 7.00-7.05 (m, 2H), 3.82 (s, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.22 min MS (ESIpos): m/z = 444.2 $[M+H]^+$ 79%产率

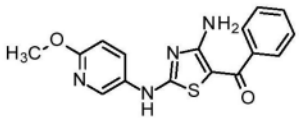
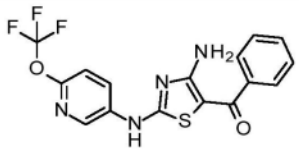
[1892]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
165	 {4-氨基-2-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯胺基]-1,3-噻唑-5-基}(4-氯苯基)甲酮	2-氯-4-异硫氰基-1-(三氟甲氧基)苯; 2-溴-1-(4-氯苯基)乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 7.87-7.99 (m, 1H), 7.64-7.71 (m, 2H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.37 (br d, J = 0.8 Hz, 1H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.3 min MS (ESIpos): m/z = 448.2 $[M+H]^+$ 53%产率
166	 {4-氨基-2-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯胺基]-1,3-噻唑-5-基}[4-(二氟甲氧基)苯基]甲酮	2-氯-4-异硫氰基-1-(三氟甲氧基)苯; 2-溴-1-[4-(二氟甲氧基)苯基]乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 11.11 (br s, 1H), 8.29 (br s, 2H), 8.15 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.73-7.79 (m, 2H), 7.50-7.58 (m, 2H), 7.36 (t, J = 73.2 Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.24 min MS (ESIpos): m/z = 480.2 $[M+H]^+$ 71%产率

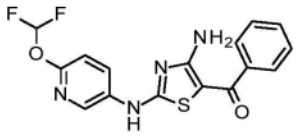
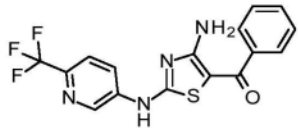
[1893]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
167	 {4-氨基-2-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯胺基]-1,3-噻唑-5-基}(吡啶-4-基)甲酮	2-氯-4-异硫氰基-1-(三氟甲氧基)苯; 2-溴-1-(吡啶-4-基)乙酮 氢溴酸盐	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 11.19 (s, 1H), 8.70-8.75 (m, 2H), 8.43 (br s, 2H), 8.17 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.51-7.61 (m, 4H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.93 min MS (ESIpos): m/z = 415.2 $[M+H]^+$ 47%产率
168	 {4-氨基-2-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯胺基]-1,3-噻唑-5-基}[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲酮	2-氯-4-异硫氰基-1-(三氟甲氧基)苯; 2-溴-1-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 11.20 (br s, 1H), 8.54-8.59 (m, 1H), 8.21-8.52 (m, 2H), 8.18 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.78 (t, J = 72.5 Hz, 1H), 7.46-7.58 (m, 2H), 7.17-7.21 (m, 1H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.19 min MS (ESIpos): m/z = 481.2 $[M+H]^+$ 34%产率

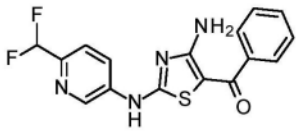
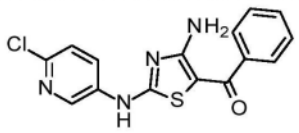
[1894]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
169	 {4-氨基-2-[(6-甲氧基吡啶-3-基)氨基]-1,3-噻唑-5-基}(苯基)甲酮	5-异硫氰基-2-甲氧基吡啶; 2-溴-1-苯乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.69 (br s, 1H), 8.40 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.96-8.38 (m, 2H), 7.93 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 7.62-7.67 (m, 2H), 7.43-7.52 (m, 3H), 6.84-6.88 (m, 1H), 3.83 (s, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.91 min MS (ESIpos): m/z = 327.2 $[M+H]^+$ 87%产率
170	 (4-氨基-2-{[6-(三氟甲氧基)吡啶-3-基]氨基}-1,3-噻唑-5-基)(苯基)甲酮	5-异硫氰基-2-(三氟甲氧基)吡啶 (中间体 201); 2-溴-1-苯乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 11.10 (br s, 1H), 8.67 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 3H), 7.66-7.70 (m, 2H), 7.46-7.53 (m, 3H), 7.34 (d, J = 8.9 Hz, 1H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.96 min MS (ESIpos): m/z = 381.2 $[M+H]^+$ 82%产率

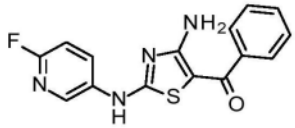
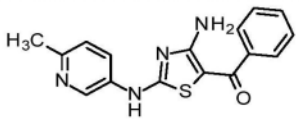
[1895]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
171	 (4-氨基-2-{[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]氨基}-1,3-噻唑-5-基)(苯基)甲酮	2-(二氟甲氧基)-5-异硫氰基吡啶(中间体202); 2-溴-1-苯乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.94 (br s, 1H), 8.56 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 3H), 7.67 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 2H), 7.65 (t, J = 73.0 Hz, 1H), 7.45-7.53 (m, 3H), 7.14 (d, J = 8.9 Hz, 1H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.93 min MS (ESIpos): m/z = 363.2 $[M+H]^+$ 90%产率
172	 (4-氨基-2-{[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氨基}-1,3-噻唑-5-基)(苯基)甲酮	5-异硫氰基-2-(三氟甲基)吡啶; 2-溴-1-苯乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 11.26-11.46 (m, 1H), 8.93 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 8.25 (br s, 2H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.67-7.72 (m, 2H), 7.46-7.56 (m, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.88 min MS (ESIpos): m/z = 365.2 $[M+H]^+$ 69%产率

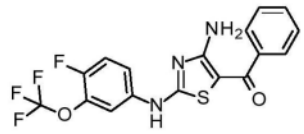
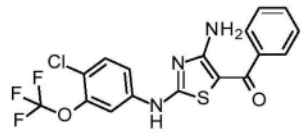
[1896]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
173	 (4-氨基-2-{[6-(二氟甲基)吡啶-3-基]氨基}-1,3-噻唑-5-基)(苯基)甲酮	2-(二氟甲基)-5-异硫氰基吡啶(中间体203); 2-溴-1-苯乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 11.21 (br s, 1H), 8.88 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.15-8.37 (m, 3H), 7.66-7.72 (m, 3H), 7.46-7.55 (m, 3H), 6.92 (t, J = 55.3 Hz, 1H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.79 min MS (ESIpos): m/z = 347.2 $[M+H]^+$ 66%产率
174	 {4-氨基-2-[(6-氯吡啶-3-基)氨基]-1,3-噻唑-5-基}(苯基)甲酮	2-氯-5-异硫氰基吡啶; 2-溴-1-苯乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 11.09 (br s, 1H), 8.68 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.12-8.37 (m, 3H), 7.65-7.71 (m, 2H), 7.45-7.55 (m, 4H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.79 min MS (ESIpos): m/z = 331.2 $[M+H]^+$ 60%产率

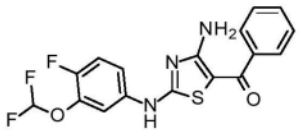
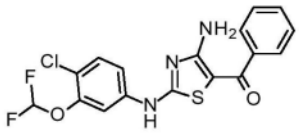
[1897]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
175	 {4-氨基-2-[(6-氟吡啶-3-基)氨基]-1,3-噻唑-5-基}(苯基)甲酮	2-氟-5-异硫氰基吡啶; 2-溴-1-苯乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.99 (br s, 1H), 8.52 (dd, J = 2.5, 1.3 Hz, 1H), 7.96-8.46 (m, 3H), 7.65-7.70 (m, 2H), 7.44-7.54 (m, 3H), 7.22 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.79 min MS (ESIpos): m/z = 315.2 $[M+H]^+$ 70%产率
176	 {4-氨基-2-[(6-甲基吡啶-3-基)氨基]-1,3-噻唑-5-基}(苯基)甲酮	5-异硫氰基-2-甲基吡啶; 2-溴-1-苯乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.83 (br s, 1H), 8.63 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.03-8.52 (m, 2H), 8.00 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 7.63-7.70 (m, 2H), 7.44-7.53 (m, 3H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.81 min MS (ESIpos): m/z = 311.2 $[M+H]^+$ 88%产率

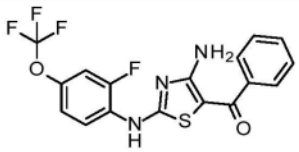
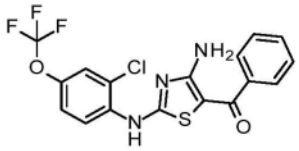
[1898]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
177	 {4-氨基-2-[4-氯-3-(三氟甲氧基)苯胺基]-1,3-噻唑-5-基}(苯基)甲酮	1-氟-4-异硫氰基-2-(三氟甲氧基)苯(中间体204); 2-溴-1-苯乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 11.01 (br s, 1H), 8.09-8.42 (m, 2H), 7.99 (dd, J = 7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.66-7.70 (m, 2H), 7.56-7.61 (m, 1H), 7.45-7.55 (m, 4H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.21 min MS (ESIpos): m/z = 398.2 $[M+H]^+$ 94%产率
178	 {4-氨基-2-[4-氯-3-(三氟甲氧基)苯胺基]-1,3-噻唑-5-基}(苯基)甲酮	1-氯-4-异硫氰基-2-(三氟甲氧基)苯; 2-溴-1-苯乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 11.12 (br s, 1H), 8.25 (br s, 2H), 8.01 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.60-7.71 (m, 4H), 7.45-7.55 (m, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.28 min MS (ESIpos): m/z = 414.2 $[M+H]^+$ 90%产率

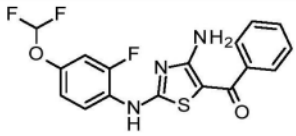
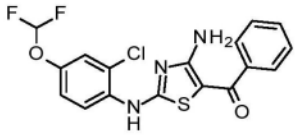
[1899]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
179	 {4-氨基-2-[3-(二氟甲氧基)-4-氟苯胺基]-1,3-噻唑-5-基}(苯基)甲酮	2-(二氟甲氧基)-1-氟-4-异硫氰酸苯酯(中间体 205); 2-溴-1-苯乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.91 (br s, 1H), 8.06-8.43 (m, 2H), 7.74 (dd, J = 6.7, 2.2 Hz, 1H), 7.64-7.70 (m, 2H), 7.45-7.53 (m, 4H), 7.37-7.42 (m, 1H), 7.25 (t, J = 73.0 Hz, 1H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.1 min MS (ESIpos): m/z = 380.2 $[M+H]^+$ 95%产率
180	 {4-氨基-2-[4-氯-3-(二氟甲氧基)苯胺基]-1,3-噻唑-5-基}(苯基)甲酮	1-氯-2-(二氟甲氧基)-4-异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-苯乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 11.03 (br s, 1H), 8.23 (br s, 2H), 7.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65-7.70 (m, 2H), 7.46-7.58 (m, 5H), 7.27 (t, J = 73.0 Hz, 1H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.12 min MS (ESIpos): m/z = 396.2 $[M+H]^+$ 98%产率

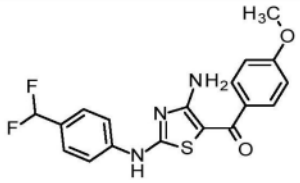
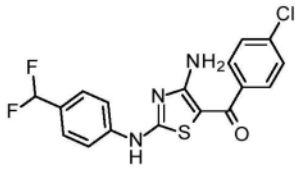
[1900]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
181	 {4-氨基-2-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯胺基]-1,3-噻唑-5-基}(苯基)甲酮	2-氟-1-异硫氰基-4-(三氟甲氧基)苯 (中间体206); 2-溴-1-苯乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.69 (br s, 1H), 8.25 (br t, J = 9.0 Hz, 3H), 7.63-7.69 (m, 2H), 7.43-7.56 (m, 4H), 7.28 (dd, J = 9.1, 1.0 Hz, 1H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.02 min MS (ESIpos): m/z = 398.2 $[M+H]^+$ 100%产率
182	 {4-氨基-2-[2-氯-4-(三氟甲氧基)苯胺基]-1,3-噻唑-5-基}(苯基)甲酮	2-氯-1-异硫氰基-4-(三氟甲氧基)苯; 2-溴-1-苯乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 9.25-9.70 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.55-7.68 (m, 3H), 7.32-7.46 (m, 4H), 7.16-7.25 (m, 1H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.05 min MS (ESIpos): m/z = 414.2 $[M+H]^+$ 45%产率

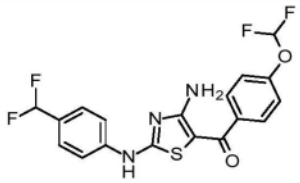
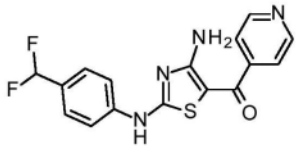
[1901]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
183	 {4-氨基-2-[4-(二氟甲氧基)-2-氟苯胺基]-1,3-噻唑-5-基}(苯基)甲酮	4-(二氟甲氧基)-2-氟-1-异硫氰酸苯酯(中间体207); 2-溴-1-苯乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.25-10.79 (m, 1H), 7.90-8.47 (m, 3H), 7.61-7.66 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 4H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.02-7.09 (m, 1H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.98 min MS (ESIpos): m/z = 380.2 $[M+H]^+$ 100%产率
184	 {4-氨基-2-[2-氯-4-(二氟甲氧基)苯胺基]-1,3-噻唑-5-基}(苯基)甲酮	2-氯-4-(二氟甲氧基)-1-异硫氰酸苯酯(中间体208); 2-溴-1-苯乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.43 (br s, 1H), 7.88-8.41 (m, 2H), 7.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 2H), 7.41-7.48 (m, 4H), 7.30 (t, J = 73.8 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.02 min MS (ESIpos): m/z = 396.2 $[M+H]^+$ 99%产率

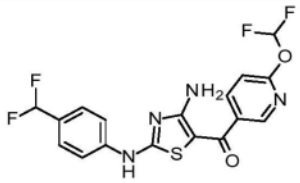
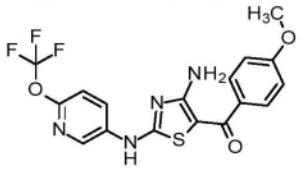
[1902]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
185	 {4-氨基-2-[4-(二氟甲基)苯胺基]-1,3-噻唑-5-基}(4-甲氧基苯基)甲酮	1-(二氟甲基)-4-异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-(4-甲氧基苯基)乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.97 (br s, 1H), 8.17 (br s, 2H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.66-7.71 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.00-7.05 (m, 2H), 6.98 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.07 min MS (ESIpos): m/z = 376.1 $[M+H]^+$ 88%产率
186	 {4-氨基-2-[4-(二氟甲基)苯胺基]-1,3-噻唑-5-基}(4-氯苯基)甲酮	1-(二氟甲基)-4-异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-(4-氯苯基)乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 11.06 (br s, 1H), 8.28 (br s, 2H), 7.75 (br d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.68-7.72 (m, 2H), 7.52-7.58 (m, 4H), 6.98 (t, J = 56.0 Hz, 1H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.11 min MS (ESIpos): m/z = 380.1 $[M+H]^+$ 94%产率

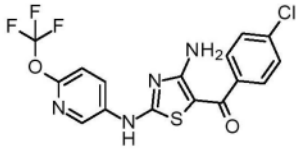
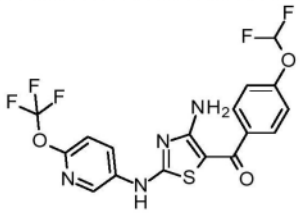
[1903]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
187	 {4-氨基-2-[4-(二氟甲基)苯胺基]-1,3-噻唑-5-基}[4-(二氟甲氧基)苯基]甲酮	1-(二氟甲基)-4-异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-[4-(二氟甲氧基)苯基]乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 11.03 (br s, 1H), 8.24 (br s, 2H), 7.73-7.78 (m, 4H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 73.8 Hz, 1H), 7.24-7.29 (m, 2H), 6.99 (t, J = 56.0 Hz, 1H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.09 min MS (ESIpos): m/z = 412.1 $[M+H]^+$ 91%产率
188	 {4-氨基-2-[4-(二氟甲基)苯胺基]-1,3-噻唑-5-基}(吡啶-4-基)甲酮	1-(二氟甲基)-4-异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-(吡啶-4-基)乙酮 氢溴酸盐	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.83-11.29 (m, 1H), 8.67-8.76 (m, 2H), 8.39 (br s, 2H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.53-7.63 (m, 4H), 6.99 (t, J = 55.8 Hz, 1H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.72 min MS (ESIpos): m/z = 347.1 $[M+H]^+$ 39%产率

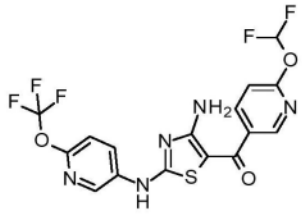
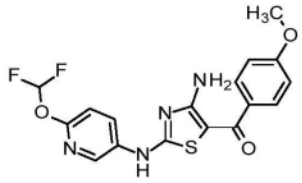
[1904]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
189	 {4-氨基-2-[4-(二氟甲基)苯胺基]-1,3-噻唑-5-基}[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲酮	1-(二氟甲基)-4-异硫氰酸苯酯; 2-溴-1-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 11.10 (br s, 1H), 8.56-8.60 (m, 1H), 8.32 (br s, 2H), 8.18 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 72.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.18-7.22 (m, 1H), 6.99 (t, J = 55.8 Hz, 1H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.04 min MS (ESIpos): m/z = 413 $[M+H]^+$ 89%产率
190	 (4-氨基-2-{[6-(三氟甲氧基)吡啶-3-基]氨基}-1,3-噻唑-5-基)(4-甲氧基苯基)甲酮	5-异硫氰基-2-(三氟甲氧基)吡啶 (中间体 201); 2-溴-1-(4-甲氧基苯基)乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 11.07 (br s, 1H), 8.67 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 8.17 (br s, 2H), 7.65-7.71 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.00-7.05 (m, 2H), 3.82 (s, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.95 min MS (ESIpos): m/z = 411.2 $[M+H]^+$ 63%产率

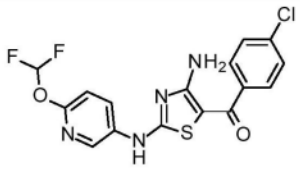
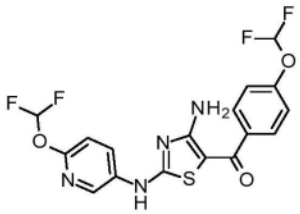
[1905]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
191	 (4-氨基-2-{[6-(三氟甲氧基)吡啶-3-基]氨基}-1,3-噻唑-5-基)(4-氯苯基)甲酮	5-异硫氰基-2-(三氟甲氧基)吡啶(中间体201); 2-溴-1-(4-氯苯基)乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 11.18 (br s, 1H), 8.64 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.25 (br dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 3H), 7.67-7.73 (m, 2H), 7.53-7.58 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.9 Hz, 1H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.98 min MS (ESIpos): m/z = 415.2 $[M+H]^+$ 68%产率
192	 (4-氨基-2-{[6-(三氟甲氧基)吡啶-3-基]氨基}-1,3-噻唑-5-基)[4-(二氟甲氧基)苯基]甲酮	5-异硫氰基-2-(三氟甲氧基)吡啶(中间体201); 2-溴-1-[4-(二氟甲氧基)苯基]乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 11.13 (br s, 1H), 8.67 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 3H), 7.72-7.79 (m, 2H), 7.16-7.55 (m, 4H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.97 min MS (ESIpos): m/z = 447.4 $[M+H]^+$ 90%产率

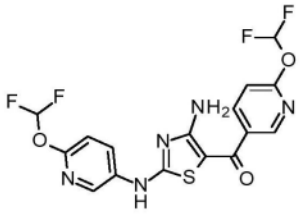
[1906]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
193	 (4-氨基-2-{[6-(三氟甲氧基)吡啶-3-基]氨基}-1,3-噻唑-5-基)[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲酮	5-异硫氰基-2-(三氟甲氧基)吡啶 (中间体 201); 2-溴-1-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 11.23 (br s, 1H), 8.65 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.55-8.59 (m, 1H), 8.21-8.48 (m, 3H), 8.18 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 72.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.85 min MS (ESIpos): m/z = 448.2 $[M+H]^+$ 70%产率
194	 (4-氨基-2-{[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]氨基}-1,3-噻唑-5-基)(4-甲氧基苯基)甲酮	2-(二氟甲氧基)-5-异硫氰基吡啶 (中间体 202); 2-溴-1-(4-甲氧基苯基)乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 10.91 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 3H), 7.65-7.70 (m, 2H), 7.65 (t, J = 73.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.99-7.05 (m, 2H), 3.82 (s, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.94 min MS (ESIpos): m/z = 393.2 $[M+H]^+$ 86%产率

[1907]

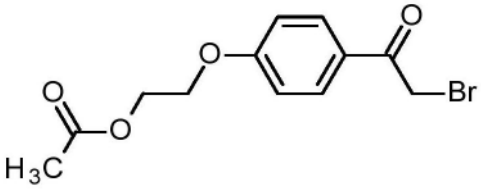
中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
195	 (4-氨基-2-{[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]氨基}-1,3-噻唑-5-基)(4-氯苯基)甲酮	2-(二氟甲氧基)-5-异硫氰基吡啶 (中间体202); 2-溴-1-(4-氯苯基)乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 11.00 (br s, 1H), 8.52 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 3H), 7.66-7.71 (m, 2H), 7.65 (t, J = 73.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.9 Hz, 1H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.94 min MS (ESIpos): m/z = 397.1 $[M+H]^+$ 82%产率
196	 (4-氨基-2-{[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]氨基}-1,3-噻唑-5-基)[4-(二氟甲氧基)苯基]甲酮	2-(二氟甲氧基)-5-异硫氰基吡啶 (中间体202); 2-溴-1-[4-(二氟甲氧基)苯基]乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.56-10.12 (m, 1H), 7.70-8.09 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.57 (t, J = 73.8 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 74.1 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.9 Hz, 1H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.04 min MS (ESIpos): m/z = 429.1 $[M+H]^+$ 87%产率

[1908]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
197	 (4-氨基-2-{[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]氨基}-1,3-噻唑-5-基)[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]甲酮	2-(二氟甲氧基)-5-异硫氰基吡啶(中间体202); 2-溴-1-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-基]乙酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 22°C): Shift = 11.04 (br s, 1H), 8.53-8.59 (m, 2H), 8.31 (br s, 2H), 8.14-8.19 (m, 2H), 7.78 (t, J = 72.5 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 73.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.9 Hz, 1H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.92 min MS (ESIpos): m/z = 430.4 $[M+H]^+$ 86%产率

[1909] 中间体198

[1910] 2-[4-(2-溴乙酰基)苯氧基]乙酸乙酯

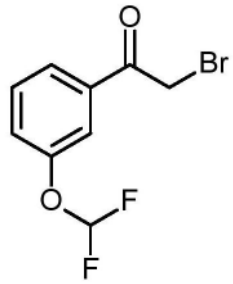
[1911] 

[1912] 将在THF(12.5mL)中的2-(4-乙酰基苯氧基)乙酸乙酯(940mg,4.23mmol)在0℃下用苯基三甲基三溴化铵(1.59g,4.23mmol)处理。将反应混合物在室温下搅拌过夜,用水稀释并用二氯甲烷萃取三次。将合并的有机相用盐水洗涤,通过防水过滤器循环(MN 617WA)过滤并蒸发至干燥。通过Biotage(方法X)纯化粗产物,得到237mg(0.79mmol,18%产率)标题化合物。

[1913] LC-MS(方法1):Rt=1.05min;MS(ESIpos)m/z=300.0$[M+H]^+$

[1914] 中间体199

[1915] 2-溴-1-[3-(二氟甲氧基)苯基]乙酮

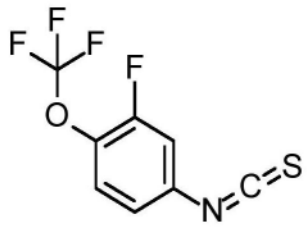
[1916] 

[1917] 将在THF(15mL)中的3'-(二氟甲氧基)乙酰苯(1g,5.37mmol)在0℃下用苯基三甲基三溴化铵(2.02g,5.37mmol)处理。将反应混合物在室温下搅拌过夜,用水稀释并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相用盐水洗涤,通过防水过滤器循环(MN 617WA)过滤并蒸发至干燥。使用粗产物(定量)而无需进一步纯化。

[1918] LC-MS(方法1):Rt=1.14min;MS(ESIpos)m/z=264.9$[M+H]^+$

[1919] 中间体200

[1920] 2-氟-4-异硫氰基-1-(三氟甲氧基)苯

[1921] 

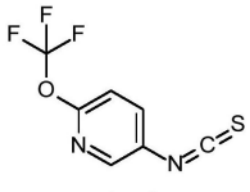
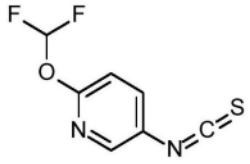
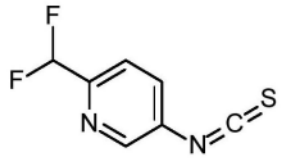
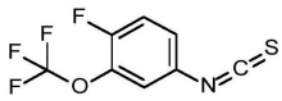
[1922] 将3-氟-4-(三氟甲氧基)苯胺(560mg,2.81mmol)悬浮在二氯甲烷(12mL)中,然后加入三乙胺(1.76mL,12.65mmol)。将混合物冷却至0℃并缓慢加入在二氯甲烷(1.5mL)中稀释的二氯硫化碳(356mg,3.09mmol)。去除冰浴后,将一批量在室温下搅拌1小时。加入水(12mL)和二氯甲烷(7.5mL),将有机层分离,并将水相用二氯甲烷萃取。将合并的有机相通过防水过滤器循环(MN 617WA)过滤并蒸发至干燥。将粗物质通过Biotage(已烷/乙酸乙酯)纯化,得到350mg(1.36mmol,48%)标题化合物。

[1923] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm=7.79(dd,J=11.0,2.4Hz,1H),7.65-7.71(m,1H),7.43(ddd,J=8.9,2.5,1.5Hz,1H).

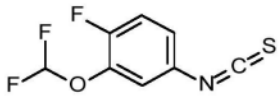
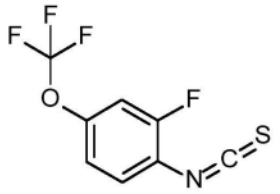
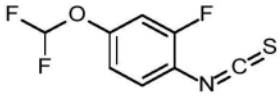
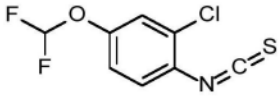
[1924] 使用如用于2-氟-4-异硫氰基-1-(三氟甲氧基)苯/中间体200的方法,由下表5中所述的原料制备下列中间体。

[1925] 表5:中间体201-208

[1926]

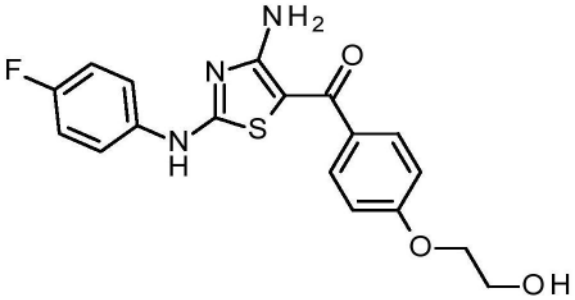
中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/产率
201	 5-异硫氰基-2-(三氟甲氧基)吡啶	6-(三氟甲氧基)吡啶-3-胺二盐酸盐; 二氯硫化碳	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.52 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.39-7.43 (m, 1H). 79%产率
202	 2-(二氟甲氧基)-5-异硫氰基-吡啶	6-(二氟甲氧基)吡啶-3-胺; 二氯硫化碳	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.43 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 72.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.9 Hz, 1H). 86%产率
203	 2-(二氟甲基)-5-异硫氰基-吡啶	6-(二氟甲基)吡啶-3-胺二盐酸盐; 二氯硫化碳	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 22°C): Shift = 8.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 54.8 Hz, 1H). 77%产率
204	 1-氟-4-异硫氰基-2-(三氟甲氧基)-苯	4-氟-3-(三氟甲氧基)苯胺; 二氯硫化碳	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 7.83-7.88 (m, 1H), 7.59-7.65 (m, 2H). 53%产率

[1927]

中间体编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/产率
205	 2-(二氟甲氧基)-1-氟-4-异硫氰酸苯酯	3-(二氟甲氧基)-4-氟苯胺盐酸盐; 二氯硫化碳	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 7.60 (dd, J = 7.0, 2.4 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 10.4, 8.9 Hz, 1H), 7.39-7.44 (m, 1H), 7.30 (t, J = 72.8 Hz, 1H). 73%产率
206	 2-氟-1-异硫氰基-4-(三氟甲氧基)-苯	2-氟-4-(三氟甲氧基)苯胺; 二氯硫化碳	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 7.70 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.33 (ddt, J = 8.9, 2.4, 1.3 Hz, 1H). 35%产率
207	 4-(二氟甲氧基)-2-氟-1-异硫氰酸苯酯	4-(二氟甲氧基)-2-氟苯胺; 二氯硫化碳	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 7.58 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 11.0, 2.7 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 73.3 Hz, 1H), 7.07-7.13 (m, 1H). 70%产率
208	 2-氟-4-(二氟甲氧基)-1-异硫氰酸苯酯	2-氟-4-(二氟甲氧基)苯胺; 二氯硫化碳	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 7.64 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 73.3 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H). 48%产率

[1928] 中间体209

[1929] [4-氨基-2-(4-氟苯胺基)噻唑-5-基]-[4-(2-羟基乙氧基)苯基]甲酮

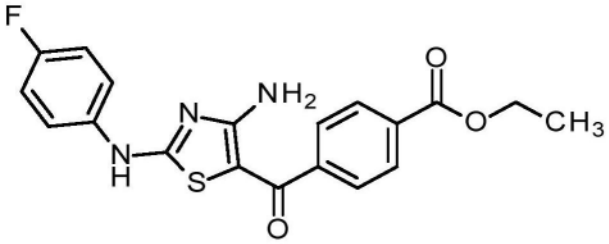
[1930] 

[1931] 在2-(4-{[4-氨基-2-(4-氟苯胺基)-1,3-噻唑-5-基]羰基}苯氧基)乙酸乙酯(中间体112)的形成中,将标题化合物(36mg,0.09mmol,11%产率)作为副产物进行分离。

[1932] LC-MS(方法2):Rt=0.90min;MS(ESIpos)m/z=374.3[M+H]+

[1933] 中间体210

[1934] 4-[4-氨基-2-(4-氟苯胺基)噻唑-5-羰基]苯甲酸乙酯

[1935] 

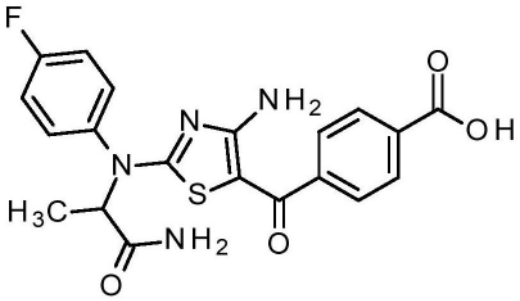
[1936] 将1-氟-4-异硫氰酸苯酯(5.65g,36.9mmol)溶解于乙腈(200mL)中,然后加入1,8-二氮杂双环(5.4.0)十一碳-7-烯(5.61g,36.9mmol)和氨腈(1.86g,44.3mmol)。在室温下搅拌45分钟后,再加入溶解于乙腈(80mL)中的1,8-二氮杂双环(5.4.0)十一碳-7-烯(2.8g,18.5mmol)和4-(溴乙酰基)苯甲酸乙酯(10g,36.9mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2.5小时并用水处理。将沉淀物滤出,用水洗涤并真空干燥,得到14.2g(定量)标题化合物。

[1937] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm=1.34(t,J=7.1Hz,3H),4.34(d,J=7.1Hz,3H),7.22(m,2H),7.61(m,1H),7.78(d,J=8.62Hz,2H),8.04(d,J=8.62Hz,2H),8.32(m,2H),10.87(br s,1H).

[1938] LC-MS(方法2):Rt=1.10min;MS(ESIpos)m/z=386.3[M+H]+

[1939] 中间体211

[1940] rac-4-[(4-氨基-2-{[(2RS)-1-氨基-1-氧代丙-2-基](4-氟苯基)氨基}-1,3-噻唑-5-基)羰基]苯甲酸

[1941] 

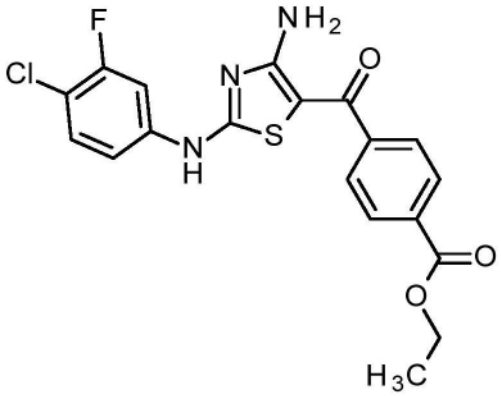
[1942] 将rac-4-[4-氨基-2-(N-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-4-氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]苯甲酸乙酯(15.47g,33mmol,实施例257)悬浮于THF(150mL)中并用1M氢氧化钠水溶液(43mL,43mmol)处理。将反应混合物搅拌过夜,然后加入1M盐酸水溶液直至pH3。将溶液用

乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相用盐水洗涤,通过防水过滤器循环(MN 617WA)过滤并蒸发至干燥,得到11.63g(25mmol,87%产率)标题化合物。

[1943] LC-MS(方法2):Rt=0.53min;MS(ESIpos)m/z=429.4[M+H]+

[1944] 中间体212

[1945] 4-[4-氨基-2-(4-氯-3-氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]苯甲酸乙酯

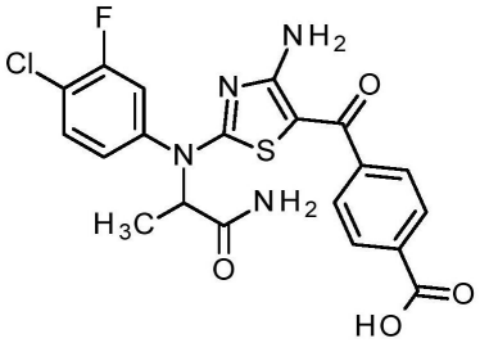
[1946] 

[1947] 将1-氯-2-氟-4-异硫氰酸苯酯(692mg,3.7mmol)溶解于乙腈(20mL)中,然后加入1,8-二氮杂双环(5.4.0)十一碳-7-烯(561.5mg,3.68mmol)和氨腈(186mg,4.43mmol)。在室温下搅拌45分钟后,再加入溶解于乙腈(14mL)中的1,8-二氮杂双环(5.4.0)十一碳-7-烯(280.75mg,1.84mmol)和4-(溴乙酰基)苯甲酸乙酯(1g,3.7mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。用水处理悬浮液,并将沉淀物通过过滤分离,用水和一些乙酸乙酯洗涤并真空干燥,得到1.24g(2.52mmol,68%,纯度85%)标题化合物。

[1948] LC-MS(方法2):Rt=1.12min;MS(ESIpos)m/z=420.2[M+H]+

[1949] 中间体213

[1950] rac-4-[4-氨基-2-(N-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-4-氯-3-氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]苯甲酸

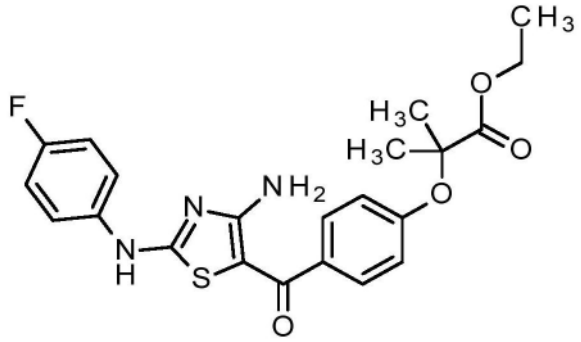
[1951] 

[1952] 将rac-4-[4-氨基-2-(N-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-4-氯-3-氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]苯甲酸乙酯(830mg,1.7mmol,实施例258)悬浮于THF(10mL)中并用2M氢氧化钠水溶液(8.5mL,17mmol)处理。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后加入2M盐酸水溶液直至pH3。将沉淀物滤出,用水洗涤并真空干燥,得到680mg(1.47mmol,88%)标题化合物。

[1953] LC-MS(方法1):Rt=1.07min;MS(ESIpos)m/z=463.1[M+H]+

[1954] 中间体214

[1955] 2-[4-[4-氨基-2-(4-氟苯胺基)噻唑-5-羰基]苯氧基]-2-甲基-丙酸乙酯

[1956] 

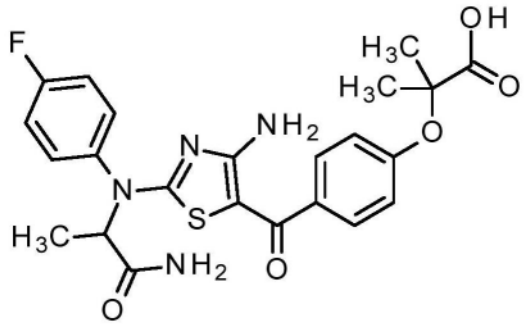
[1957] 将1-氟-4-异硫氰酸苯酯(349mg,2.28mmol)溶解于乙腈(8mL)中,然后加入1,8-二氮杂双环(5.4.0)十一碳-7-烯(346mg,2.28mmol)和氨腈(115mg,2.7mmol)。在室温下搅拌45分钟后,再加入溶解于乙腈(4mL)中的1,8-二氮杂双环(5.4.0)十一碳-7-烯(173mg,1.14mmol)和2-[4-(2-溴乙酰基)苯氧基]-2-甲基-丙酸乙酯(750mg,2.28mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。用水处理悬浮液,并将沉淀物通过过滤分离,用水洗涤并真空干燥,得到1.01g(2.28mmol,70%)标题化合物。

[1958] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm=1.15(t,J=7.1Hz,3H),1.57(s,6H),4.17(q,J=7.1Hz,2H),6.80(m,2H),7.15(m,2H),7.50(m,2H),7.59(m,2H),8.12(m,2H),10.51(m,1H).

[1959] LC-MS(方法2):Rt=1.24min;MS(ESIpos)m/z=444.3[M+H]$^+$

[1960] 中间体215

[1961] rac-2-[4-[4-氨基-2-(N-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-4-氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]苯氧基]-2-甲基-丙酸

[1962] 

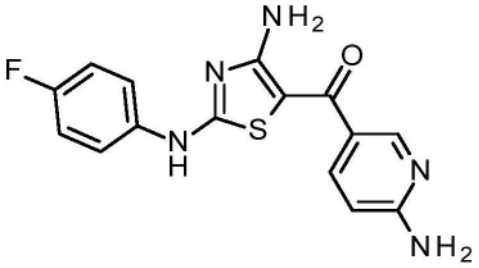
[1963] 将rac-2-[4-[4-氨基-2-(N-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-4-氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]苯氧基]-2-甲基-丙酸乙酯(925mg,1.79mmol,实施例259)悬浮于THF(10mL)中并用1M氢氧化钠水溶液(2.7mL,2.7mmol)处理。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后加入1M盐酸水溶液直至pH3。将反应混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相用盐水洗涤,通过防水过滤器循环(MN 617WA)过滤并蒸发至干燥,得到861mg(1.6mmol,91%)标题化合物。

[1964] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm=1.16(d,J=7.35Hz,3H),1.52(s,6H),5.06(m,1H),6.76(m,2H),7.24(s,1H),7.33(t,J=8.74Hz,2H),7.45(m,2H),7.57(s,1H),7.64(m,2H),8.10(m,2H),13.15(m,1H).

[1965] LC-MS(方法2):Rt=0.63min;MS(ESIpos)m/z=487.4[M+H]$^+$

[1966] 中间体216

[1967] [4-氨基-2-(4-氟苯胺基)噻唑-5-基]-(6-氨基-3-吡啶基)甲酮

[1968] 

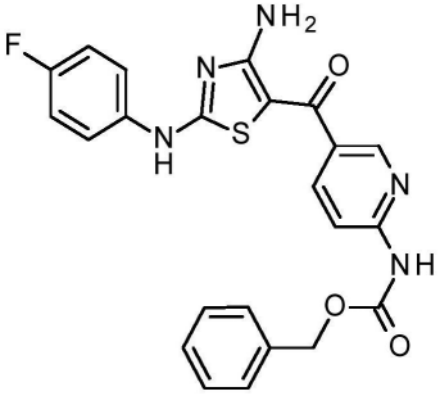
[1969] 将1-氟-4-异硫氰酸苯酯(250mg,1.63mmol)溶解于乙腈(8mL)中,然后加入1,8-二氮杂双环(5.4.0)十一碳-7-烯(248.5mg,1.63mmol)和氨腈(82mg,1.96mmol)。在室温下搅拌45分钟后,再加入溶解于乙腈(7mL)中的1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(124.2mg,0.82mmol)和1-(6-氨基-3-吡啶基)-2-溴-乙酮(351mg,1.63mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2.5小时。用水处理悬浮液,并将沉淀物通过过滤分离,用水洗涤并真空干燥,得到350mg(1.05mmol,64%)标题化合物。

[1970] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm=4.65(s,2H),6.96(d,J=9.63Hz,1H),7.03(d,J=9.38Hz,2H),8.24(m,3H),8.62(d,J=2.28Hz,2H),8.82(d,J=2.28Hz,1H).

[1971] LC-MS(方法2):Rt=0.82min;MS(ESIpos)m/z=330.2[M+H]$^+$

[1972] 中间体217

[1973] 苄基N-[5-[4-氨基-2-(4-氟苯胺基)噻唑-5-羰基]-2-吡啶基]氨基甲酸酯

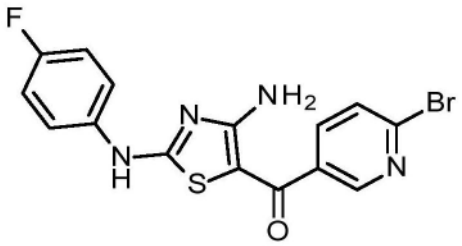


[1974] 将[4-氨基-2-(4-氟苯胺基)噻唑-5-基]-(6-氨基-3-吡啶基)甲酮(205mg,0.62mmol,中间体216)悬浮于THF(5mL)中并用氯甲酸苄酯(106mg,0.62mmol)和三乙胺(94mg,0.93mmol)处理。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后加入另外的氯甲酸苄酯(106mg,0.62mmol)、三乙胺(94mg,0.93mmol)和DMAP(1mg)。4.5小时后,加入水,并将反应混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相用盐水洗涤,通过防水过滤器循环(MN 617WA)过滤并蒸发至干燥。将残余物经由Biotage色谱法(方法Y)纯化以产生25mg(0.05mmol,9%)标题化合物。

[1975] LC-MS(方法2):Rt=1.11min;MS(ESIpos)m/z=464.3[M+H]$^+$

[1976] 中间体218

[1977] [4-氨基-2-(4-氟苯胺基)-1,3-噻唑-5-基](6-溴吡啶-3-基)甲酮

[1978] 

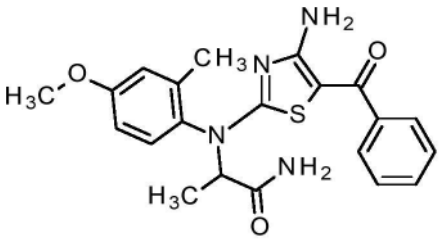
[1979] 将1-氟-4-异硫氰酸苯酯(1.29g,8.43mmol)溶解于乙腈(65mL)中,然后加入1,8-二氮杂双环(5.4.0)十一碳-7-烯(1.28g,8.43mmol)和氨腈(0.43g,10.1mmol)。在室温下搅拌45分钟后,再加入溶解于乙腈(15mL)中的1,8-二氮杂双环(5.4.0)十一碳-7-烯(0.64g,4.2mmol)和2-溴-1-(6-溴-3-吡啶基)乙酮(2.35g,8.43mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜并用水处理。将沉淀物滤出,用水洗涤并真空干燥,得到2.52g(6.4mmol,76%)标题化合物。

[1980] LC-MS(方法2):Rt=0.95min;MS(ESIpos)m/z=395.1$[M+H]^+$

[1981] 实验部分——实施例化合物的制备

[1982] 实施例1

[1983] rac-2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-4-甲氧基-2-甲基-苯胺基)丙酰胺

[1984] 

[1985] 将[4-氨基-2-(4-甲氧基-2-甲基-苯胺基)噻唑-5-基]-苯基-甲酮(100mg,0.295mmol;中间体4)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中,然后加入碳酸钾(407mg,2.95mmol)和rac-2-溴丙酰胺(224mg,1.47mmol)。将反应混合物在90℃下搅拌2h。将反应混合物过滤并通过RP-HPLC(方法D,碱性)纯化,得到57mg(47%产率)标题化合物。

[1986] ^{1}H-NMR:(400MHz,DMSO-d6):δppm=1.03(d,J=7.35Hz,3H),2.13(s,3H),3.75-3.78(m,3H),4.93-5.13(m,1H),6.85-6.93(m,2H),7.17-7.24(m,1H),7.34-7.42(m,3H),7.42-7.50(m,2H),7.54(br s,1H),7.64(d,J=8.62Hz,1H),7.73-8.60(m,2H).

[1987] LC-MS(方法2)Rt=1.08min;MS(ESIpos):m/z=411.5$[M+H]^+$

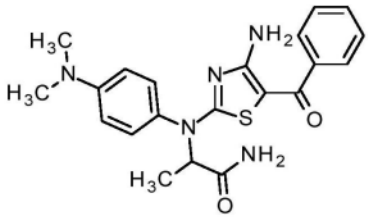
[1988] 使用如用于实施例1的方法,由下表6中所述的原料制备下列实施例。

[1989] 如果需要,在反应混合物沉淀、萃取或过滤后,通过RP-HPLC(方法A-D,取决于极性)或通过制备型快速色谱法(方法X、Y或Z,取决于极性)纯化粗产物。

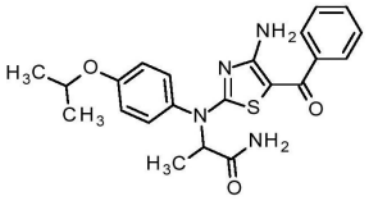
[1990] 使用所述的柱和溶剂条件通过手性HPLC将对映异构体从它们的外消旋物中分离。

[1991] 表6:实施例2-80

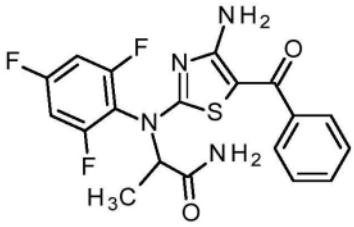
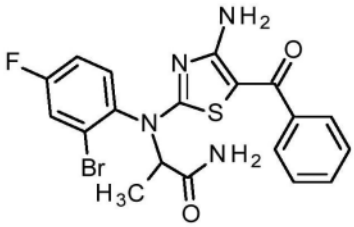
[1992]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
2	 rac-2-[N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-4-(二甲基氨基)苯胺基]丙酰胺	中间体 5; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.14 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 2.93 (s, 6 H), 5.06 (br d, *J*=6.08 Hz, 1 H), 6.70 (d, *J*=9.38 Hz, 2 H), 7.15 - 7.20 (m, 1 H), 7.28 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.34 - 7.41 (m, 3 H), 7.43 - 7.50 (m, 3 H), 7.74 - 8.53 (m, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.11 min; MS (ESIpos): m/z = 410.6 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法 D，碱性) 51%产率

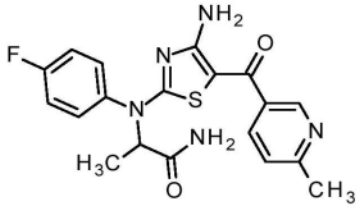
[1993]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
3	 rac-2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-4-异丙氧基-苯胺基)丙酰胺	中间体 6; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.15 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 1.27 (d, *J*=6.08 Hz, 6 H), 4.62 (spt, *J*=6.04 Hz, 1 H), 5.01 - 5.11 (m, 1 H), 6.96 (d, *J*=9.12 Hz, 2 H), 7.21 (s, 1 H), 7.35 - 7.49 (m, 7 H), 7.52 (s, 1 H), 7.75 - 8.51 (m, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.18 min; MS (ESIpos): m/z = 425.7 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法 D，碱性) 42%产率

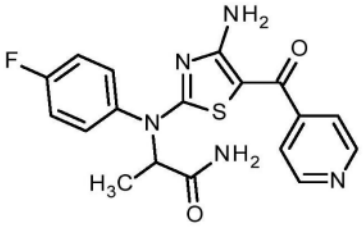
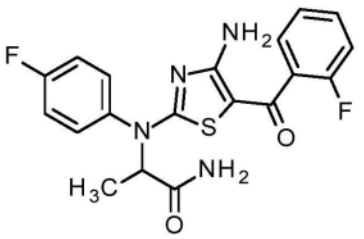
[1994]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
4	 rac-2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-2,4,6-三氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 7; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.32 (d, *J*=6.99 Hz, 3 H), 4.95 (q, *J*=6.57 Hz, 1 H), 7.04 - 7.11 (m, 1 H), 7.33 (br s, 2 H), 7.39 - 7.48 (m, 4 H), 7.56 (dd, *J*=7.79, 1.75 Hz, 2 H), 7.96 (br s, 2 H) LC-MS (方法 2) Rt = 1.08 min; MS (ESIpos): m/z = 421.5 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法 D，碱性)制备型快速色谱法(方法 X, 40-100%) 33%产率
5	 rac-2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-2-溴-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 8; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.03 - 1.15 (m, 3 H), 4.98 - 5.13 (m, 1 H), 7.21 - 7.34 (m, 1 H), 7.34 - 7.55 (m, 6 H), 7.57 - 7.87 (m, 2 H), 7.90 - 8.49 (m, 3 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.11 min; MS (ESIpos): m/z = 463.2 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法 D，碱性) 83%产率

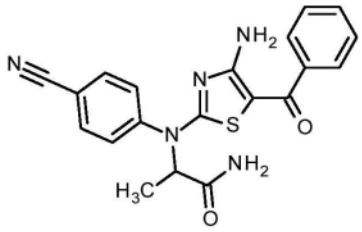
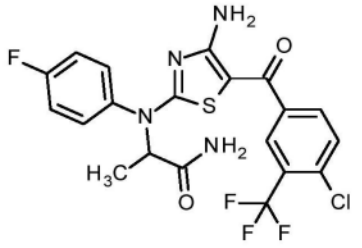
[1995]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
6	 rac-2-(N-[4-氨基-5-(6-甲基吡啶-3-羰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 9; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.60 Hz, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 5.00 - 5.11 (m, 1 H), 7.24 - 7.28 (m, 2 H), 7.33 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.62 - 7.67 (m, 2 H), 7.74 (dd, *J*=8.11, 2.28 Hz, 1 H), 7.97 - 8.46 (m, 2 H), 8.54 (d, *J*=2.03 Hz, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.93 min; MS (ESIpos): m/z = 400.4 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法 C，碱性) 59%产率

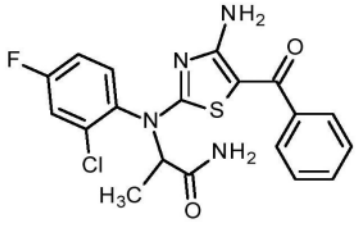
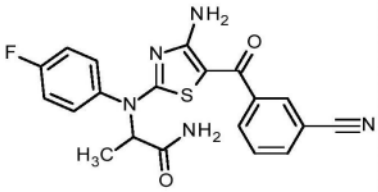
[1996]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
7	 rac-2-(N-[4-氨基-5-(吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 10; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.60 Hz, 3 H), 5.06 (br d, *J*=7.10 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.74 Hz, 2 H), 7.38 - 7.42 (m, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.61 - 7.67 (m, 2 H), 8.10 - 8.50 (m, 2 H), 8.59 - 8.64 (m, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.85 min; MS (ESIpos): m/z = 386.3 [M+H]$^+$ RP-HPLC(方法 C，酸性) 17%产率
8	 rac-2-(N-[4-氨基-5-(2-氟苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 11; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.14 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 4.89 - 5.13 (m, 1 H), 7.15 - 7.34 (m, 7 H), 7.40 (tdd, *J*=7.73, 7.73, 5.58, 1.77 Hz, 1 H), 7.53 - 7.66 (m, 3 H), 8.09 (br s, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.05 min; MS (ESIpos): m/z = 403.4 [M+H]$^+$ RP-HPLC(方法 D，碱性) 71%产率

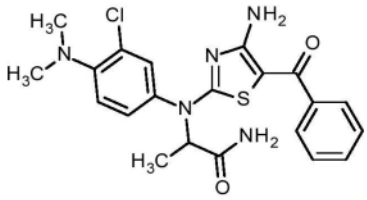
[1997]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
9	 rac-2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-4-氰基-苯胺基)丙酰胺	中间体 12; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.18 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.05 (q, *J*=7.69 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.36 - 7.43 (m, 3 H), 7.48 - 7.52 (m, 2 H), 7.64 (s, 1 H), 7.81 (d, *J*=8.62 Hz, 2 H), 8.16 (br s, 2 H), 7.99 (d, *J*=8.36 Hz, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 0.99 min; MS (ESIpos): m/z = 392.3 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法 C，碱性) 8%产率
10	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-氯-3-(三氟甲基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 13; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.01 - 5.14 (m, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.34 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.62 - 7.67 (m, 2 H), 7.77 (s, 2 H), 7.89 - 7.91 (m, 1 H), 8.08 - 8.64 (m, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.30 min; MS (ESIpos): m/z = 487.2 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法 D，碱性) 22%产率

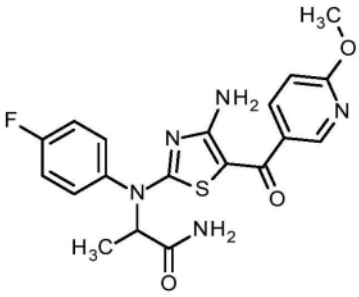
[1998]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
11	 rac-2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-2-氯-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 14; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.09 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 4.98 - 5.21 (m, 1 H), 7.26 - 7.34 (m, 1 H), 7.36 - 7.55 (m, 6 H), 7.59 - 7.76 (m, 2 H), 7.89 - 8.45 (m, 2 H), 8.03 (dd, *J*=8.87, 5.83 Hz, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.13 min; MS (ESIpos): m/z = 419.4 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法 D，碱性) 48%产率
12	 rac-2-(N-[4-氨基-5-(3-氰基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 15; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.01 - 5.10 (m, 1 H), 7.24 - 7.28 (m, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.57 - 7.66 (m, 4 H), 7.78 (dt, *J*=7.79, 1.30 Hz, 1 H), 7.86 - 7.89 (m, 2 H), 8.25 (br s, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.02 min; MS (ESIpos): m/z = 410.3 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法 C，碱性) 31%产率

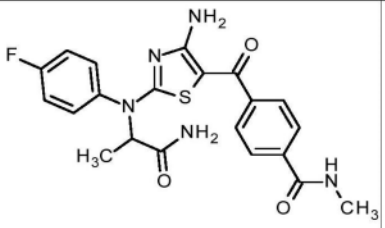
[1999]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
13	 rac-2-[N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-3-氯-4-(二甲基氨基)苯胺基]丙酰胺	中间体 16; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 2.77 (s, 6 H), 4.99 - 5.09 (m, 1 H), 7.18 (d, *J*=8.62 Hz, 1 H), 7.22 - 7.27 (m, 1 H), 7.35 - 7.46 (m, 4 H), 7.47 - 7.52 (m, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.63 (d, *J*=2.28 Hz, 1 H), 8.16 (br s, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.91 min; MS (ESIpos): m/z = 444.5 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法 C，碱性) 51%产率

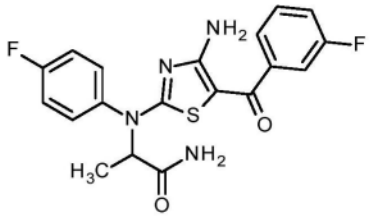
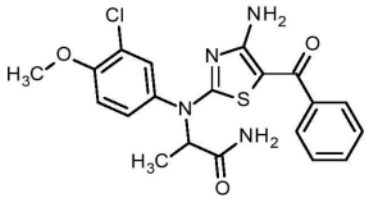
[2000]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
14	 rac-2-(N-[4-氨基-5-(6-甲氧基吡啶-3-羰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 17; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.60 Hz, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 5.01 - 5.11 (m, 1 H), 6.83 (dd, *J*=8.62, 0.51 Hz, 1 H), 7.24 - 7.28 (m, 1 H), 7.34 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.62 - 7.68 (m, 2 H), 7.82 (dd, *J*=8.62, 2.53 Hz, 1 H), 8.17 (br s, 2 H), 8.33 (d, *J*=2.03 Hz, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.02 min; MS (ESIpos): m/z = 416.4 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法 C，碱性) 43%产率

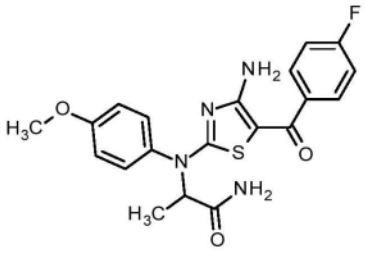
[2001]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
15	 rac-4-[4-氨基-2-(N-[2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基]-4-氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]-N-甲基-苯甲酰胺	中间体 18; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 2.75 (d, *J*=4.56 Hz, 3 H), 4.99 - 5.12 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.32 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.53 (d, *J*=8.36 Hz, 2 H), 7.58 (br s, 1 H), 7.60 - 7.66 (m, 2 H), 7.78 (d, *J*=8.36 Hz, 2 H), 8.17 (br s, 2 H), 8.46 (q, *J*=4.48 Hz, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.85 min; MS (ESIpos): m/z = 442.5 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法 C，碱性) 10%产率

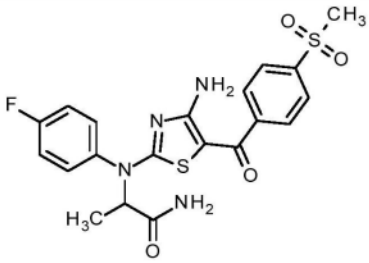
[2002]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
16	 rac-2-(N-[4-氨基-5-(3-氟苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 19; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 4.98 - 5.17 (m, 1 H), 7.22 - 7.29 (m, 3 H), 7.29 - 7.36 (m, 3 H), 7.39 - 7.48 (m, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.62, 5.07 Hz, 2 H), 7.97 - 8.59 (m, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.10 min; MS (ESIpos): m/z = 403.3 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法 D，碱性) 68%产率
17	 rac-2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-3-氯-4-甲氧基-苯胺基)丙酰胺	中间体 20; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 4.96 - 5.10 (m, 1 H), 7.22 (d, *J*=8.87 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.35 - 7.43 (m, 3 H), 7.46 - 7.54 (m, 3 H), 7.59 (s, 1 H), 7.71 (d, *J*=2.53 Hz, 1 H), 7.87 - 8.37 (m, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.10 min; MS (ESIpos): m/z = 431.3 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法 D，碱性) 60%产率

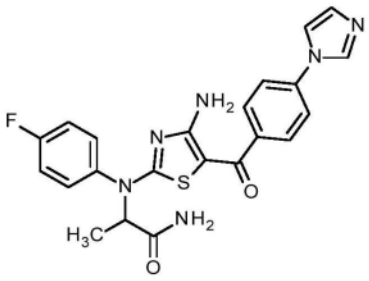
[2003]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
18	 rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-氟苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-甲氧基-苯胺基)丙酰胺	中间体 21; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.14 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 5.01 - 5.10 (m, 1 H), 7.01 (d, *J*=9.13 Hz, 2 H), 7.17 - 7.24 (m, 3 H), 7.46 (d, *J*=8.62 Hz, 2 H), 7.51 - 7.58 (m, 3 H), 8.09 (br s, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.08 min; MS (ESIpos): m/z = 415.6 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法 C，酸性) 36%产率

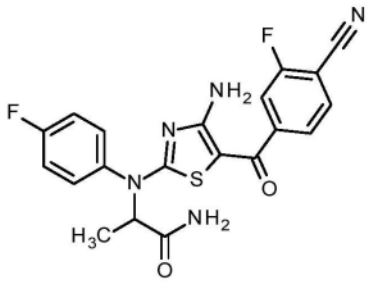
[2004]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
19	 rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-甲基磺酰基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 22; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 3.23 (s, 3 H), 4.96 - 5.15 (m, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.74 Hz, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.87, 5.07 Hz, 2 H), 7.70 (d, *J*=8.36 Hz, 2 H), 7.93 (d, *J*=8.62 Hz, 2 H), 8.04 - 8.56 (m, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 0.91 min; MS (ESIpos): m/z = 463.4 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法 C，碱性) 31%产率

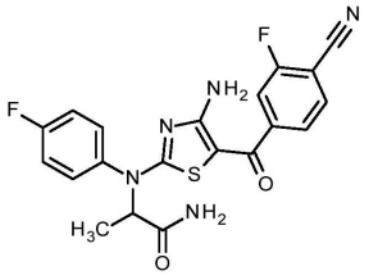
[2005]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
20	 rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-咪唑-1-基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 23; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.00 - 5.13 (m, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.34 (t, *J*=8.74 Hz, 2 H), 7.56 - 7.73 (m, 7 H), 7.78 (t, *J*=1.27 Hz, 1 H), 7.88 - 8.62 (m, 2 H), 8.30 (s, 1 H). LC-MS (方法 1) Rt = 0.70 min; MS (ESIpos): m/z = 451.5 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法 C，碱性) 68%产率

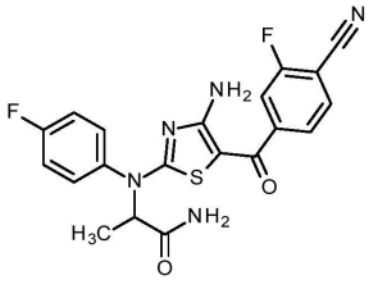
[2006]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
21	 rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-氰基-3-氟-苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 24; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.15 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.01 - 5.11 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.45 (dd, *J*=7.86, 1.27 Hz, 1 H), 7.55 (dd, *J*=9.89, 1.27 Hz, 1 H), 7.58 - 7.66 (m, 3 H), 7.93 (dd, *J*=7.86, 6.59 Hz, 1 H), 8.11 - 8.52 (m, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.08 min; MS (ESIpos): m/z = 428.3 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法 C，碱性) 5%产率
21.1 和 21.2	(R)-2-(N-[4-氨基-5-(4-氰基-3-氟-苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺和 (S)-2-(N-[4-氨基-5-(4-氰基-3-氟-苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺		

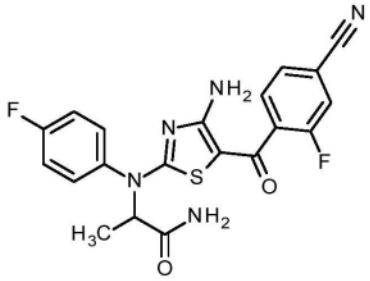
[2007]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
21.1	 2-(N-[4-氨基-5-(4-氰基-3-氟-苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺(对映异构体 1)	实施例 21	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.15 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.01 - 5.11 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.45 (dd, *J*=7.86, 1.27 Hz, 1 H), 7.55 (dd, *J*=9.89, 1.27 Hz, 1 H), 7.58 - 7.66 (m, 3 H), 7.93 (dd, *J*=7.86, 6.59 Hz, 1 H), 8.11 - 8.52 (m, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.07 min; MS (ESIpos): m/z = 428.3 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法 C，碱性) 8%产率
手性 HPLC 实施例 21.1 rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-氰基-3-氟-苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺(实施例 21，106 mg，0.25 mmol)在手性柱上的 HPLC 分离，随后是另一制备型 HPLC，得到 9.2 mg (8%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-(4-氰基-3-氟-苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 1。 制备型手性 HPLC 仪器：PrepCon Labomatic HPLC；柱：YMC Cellulose SB 5µ, 250x30；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙醇 + 0.1 体积%二乙胺；等度：80%A+20%B；流速：50 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm 分析型手性 HPLC：Rt = 5.46 min 仪器：Waters Alliance 2695；柱：YMC Cellulose SB 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙醇；等度：80%A+20%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm			

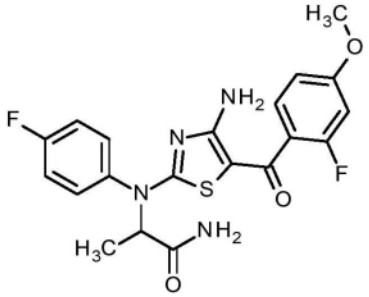
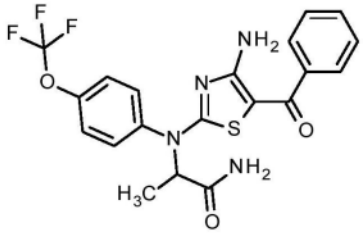
[2008]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
21.2	 2-(N-[4-氨基-5-(4-氰基-3-氟-苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺(对映异构体 2)	实施例 21	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.15 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.01 - 5.11 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.45 (dd, *J*=7.86, 1.27 Hz, 1 H), 7.55 (dd, *J*=9.89, 1.27 Hz, 1 H), 7.58 - 7.66 (m, 3 H), 7.93 (dd, *J*=7.86, 6.59 Hz, 1 H), 8.11 - 8.52 (m, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.07 min; MS (ESIpos): m/z = 428.3 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法 C，碱性) 7%产率
手性 HPLC 实施例 21.2 rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-氰基-3-氟-苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺(实施例 21, 106 mg. 0.25 mmol) 在手性柱上的 HPLC 分离，随后是另一制备型 HPLC，得到 7 mg (6%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-(4-氰基-3-氟-苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 2。 制备型手性 HPLC 仪器：PrepCon Labomatic HPLC；柱：YMC Cellulose SB 5µ, 250x30；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙醇 +0.1 体积%二乙胺；等度：80%A+20%B；流速：50 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm 分析型手性 HPLC：Rt = 7.71 min 仪器：Waters Alliance 2695；柱：YMC Cellulose SB 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙醇；等度：80%A+20%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm			

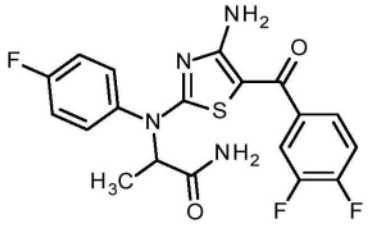
[2009]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
22	 rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-氰基-2-氟-苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 25; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.01 - 5.11 (m, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.34 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.45 (dd, *J*=8.11, 1.27 Hz, 1 H), 7.56 (dd, *J*=9.76, 1.14 Hz, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.74, 4.94 Hz, 2 H), 7.92 - 7.97 (m, 1 H), 8.18 - 8.50 (m, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.07 min; MS (ESIpos): m/z = 428.3 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法 D，碱性) 40%产率

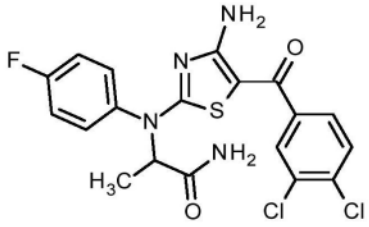
[2010]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
23	 rac-2-(N-[4-氨基-5-(2-氟-4-甲氧基-苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 26; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.14 (d, *J*=7.60 Hz, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 4.98 - 5.09 (m, 1 H), 6.76 (d, *J*=20.28 Hz, 1 H), 6.78 (br d, *J*=23.32 Hz, 1 H), 7.22 - 7.27 (m, 2 H), 7.31 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.59 - 7.64 (m, 2 H), 8.03 (br s, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.06 min; MS (ESIpos): m/z = 433.4 [M+H]$^+$ RP-HPLC(方法 D，碱性) 47%产率
24	 rac-2-[N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-4-(三氟甲氧基)苯胺基]丙酰胺	中间体 27; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.17 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.05 (q, *J*=7.18 Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.36 - 7.42 (m, 3 H), 7.45 - 7.52 (m, 4 H), 7.61 (s, 1 H), 7.69 - 7.75 (m, 2 H), 8.16 (br s, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.20 min; MS (ESIpos): m/z = 451.5 [M+H]$^+$ RP-HPLC(方法 D，碱性) 49%产率

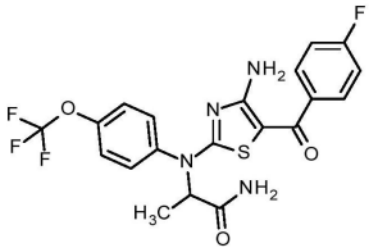
[2011]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
25	 rac-2-(N-[4-氨基-5-(3,4-二氟苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 28; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.02 - 5.10 (m, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.34 (t, *J*=8.62 Hz, 3 H), 7.41 - 7.49 (m, 1 H), 7.52 (ddd, *J*=11.15, 7.98, 2.15 Hz, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.62 - 7.66 (m, 2 H), 7.98 - 8.50 (m, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.14 min; MS (ESIpos): m/z = 419.3 [M+H]$^+$ RP-HPLC(方法 D，碱性) 30%产率

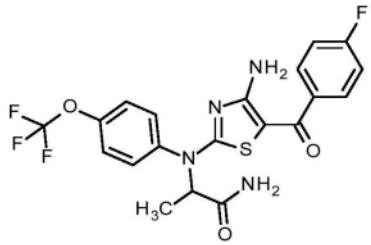
[2012]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
26	 rac-2-(N-[4-氨基-5-(3,4-二氯苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 29, rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.00 - 5.11 (m, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.34 (t, *J*=8.74 Hz, 2 H), 7.44 (dd, *J*=8.36, 2.03 Hz, 1 H), 7.57 - 7.61 (m, 1 H), 7.62 - 7.66 (m, 2 H), 7.67 (d, *J*=11.66 Hz, 1 H), 7.67 (d, *J*=1.27 Hz, 1 H), 8.03 - 8.48 (m, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.24 min; MS (ESIpos): m/z = 453.1 [M+H]+ RP-HPLC(方法 D，碱性) 38%产率

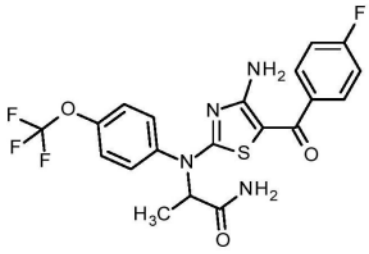
[2013]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
27	 rac-2-[N-[4-氨基-5-(4-氟苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-(三氟甲氧基)苯胺基]丙酰胺	中间体 30; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.15 - 1.19 (m, 3 H), 5.02 - 5.09 (m, 1 H), 7.22 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 7.50 (d, *J*=8.11 Hz, 2 H), 7.56 (dd, *J*=8.62, 5.58 Hz, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.73 (d, *J*=9.13 Hz, 2 H), 7.90 - 8.49 (m, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.23 min; MS (ESIpos): m/z = 469.3 $[M+H]^+$ 59%产率
27.1 和 27.2	(R)-2-[N-[4-氨基-5-(4-氟苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-(三氟甲氧基)苯胺基]丙酰胺和 (S)-2-[N-[4-氨基-5-(4-氟苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-(三氟甲氧基)苯胺基]丙酰胺		

[2014]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
27.1	 2-[N-[4-氨基-5-(4-氟苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-(三氟甲氧基)苯胺基]丙酰胺(对映异构体 1)	实施例 27	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.17 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.05 (q, *J*=7.27 Hz, 1 H), 7.22 (t, *J*=9.00 Hz, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 7.48 - 7.53 (m, 2 H), 7.53 - 7.59 (m, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.70 - 7.75 (m, 2 H), 7.95 - 8.42 (m, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.23 min; MS (ESIpos): m/z = 469.3 [M+H]$^+$ 39%产率
手性 HPLC 实施例 27.1 rac-2-[N-[4-氨基-5-(4-氟苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-(三氟甲氧基)苯胺基]丙酰胺 (1130 mg, 2.4 mmol; 实施例 27) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 448 mg (39%产率)的 2-[N-[4-氨基-5-(4-氟苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-(三氟甲氧基)苯胺基]丙酰胺，对映异构体 1。 制备型手性 HPLC 仪器：PrepCon Labomatic HPLC；柱：YMC Cellulose SB 5µ, 250x30；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙醇 + 0.1 体积%二乙胺；等度：80%A+20%B；流速：60 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm 分析型手性 HPLC：Rt = 2.99 min 仪器：Waters Alliance 2695；柱：YMC Cellulose SB 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙醇；等度：80%A+20%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm			

[2015]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
27.2	 2-[N-[4-氨基-5-(4-氟苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-(三氟甲氧基)苯胺基]丙酰胺(对映异构体 2)	实施例 27	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.17 (d, *J*=7.60 Hz, 3 H), 5.05 (br d, *J*=7.10 Hz, 1 H), 7.19 - 7.25 (m, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 7.47 - 7.53 (m, 2 H), 7.53 - 7.59 (m, 2 H), 7.59 - 7.63 (m, 1 H), 7.70 - 7.76 (m, 2 H), 7.96 - 8.40 (m, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.23 min; MS (ESIpos): m/z = 469.2 $[M+H]^+$ 37%产率

手性 HPLC 实施例 27.2

rac-2-[N-[4-氨基-5-(4-氟苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-(三氟甲氧基)苯胺基]丙酰胺 (1130 mg, 2.4 mmol; 实施例 27) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 430 mg (37%产率)的 2-[N-[4-氨基-5-(4-氟苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-(三氟甲氧基)苯胺基]丙酰胺，对映异构体 2。

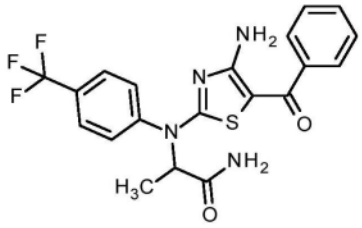
制备型手性 HPLC

仪器：PrepCon Labomatic HPLC；柱：YMC Cellulose SB 5µ, 250x30；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙醇 + 0.1 体积%二乙胺；等度：80%A+20%B；流速：60 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

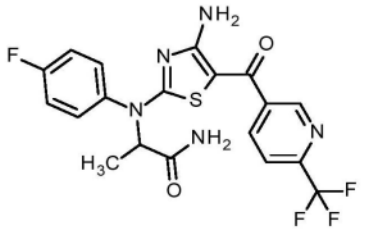
分析型手性 HPLC：Rt = 3.81 min

仪器：Waters Alliance 2695；柱：YMC Cellulose SB 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙醇；等度：80%A+20%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

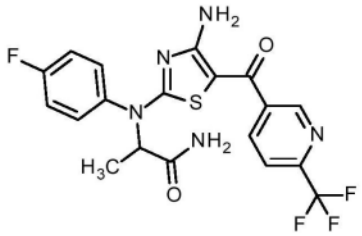
[2016]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
28	 rac-2-[N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺基]丙酰胺	中间体 31; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.18 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.06 (q, *J*=7.52 Hz, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.36 - 7.44 (m, 3 H), 7.47 - 7.52 (m, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 7.80 - 7.91 (m, 4 H), 8.18 (br s, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.18 min; MS (ESIpos): m/z = 435.3 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法 D，碱性) 29%产率

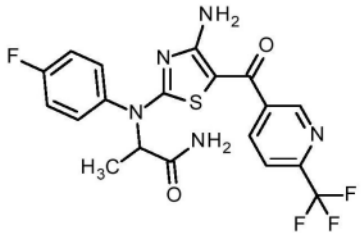
[2017]

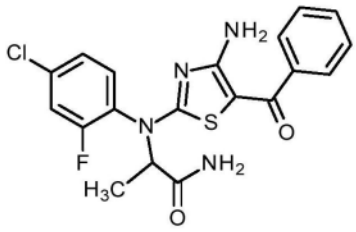
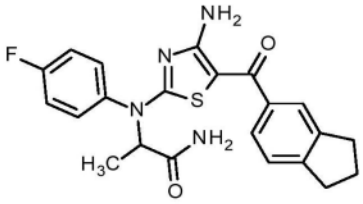
实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
29	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[6-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 32; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.60 Hz, 3 H), 5.02 - 5.13 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.30 - 7.38 (m, 2 H), 7.60 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.87, 5.07 Hz, 2 H), 7.94 (d, *J*=7.86 Hz, 1 H), 8.12 (dd, *J*=8.11, 1.77 Hz, 1 H), 8.23 - 8.46 (m, 2 H), 8.84 (br d, *J*=1.80 Hz, 1 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.13 min; MS (ESIpos): m/z = 454.5 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法 C，碱性) 42%产率
29.1 和 29.2	(R)-2-(N-[4-氨基-5-[6-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺和 (S)-2-(N-[4-氨基-5-[6-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺		

[2018]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
29.1	 2-(N-[4-氨基-5-[6-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 1)	实施例 29	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.00 - 5.16 (m, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.74 Hz, 2 H), 7.58 - 7.69 (m, 3 H), 7.93 (d, *J*=8.11 Hz, 1 H), 8.11 (br d, *J*=1.77 Hz, 1 H), 8.17 - 8.50 (m, 2 H), 8.84 (d, *J*=1.27 Hz, 1 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.13 min; MS (ESIpos): m/z = 454.5 $[M+H]^+$ $[\alpha]_D^{20}$ = +53.2° (c = 1.00, 二甲基亚砜) 13%产率
手性 HPLC 实施例 29.1 rac-2-(N-[4-氨基-5-[6-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (394 mg, 1.0 mmol; 实施例 29) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 163 mg (33%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-[6-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 1。 制备型手性 HPLC 仪器：PrepCon Labomatic HPLC；柱：YMC Cellulose SB 10µ, 250x50；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：2-丙醇+ 0.1 体积%二乙胺；等度：60%A+40%B；流速：140 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm 分析型手性 HPLC：Rt = 2.24 min 仪器：Waters Alliance 2695；柱：YMC Cellulose SB 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：2-丙醇；等度：60%A+40%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm		

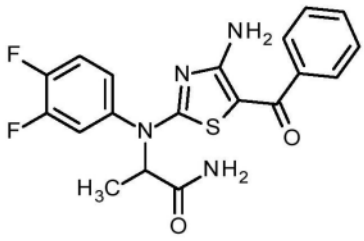
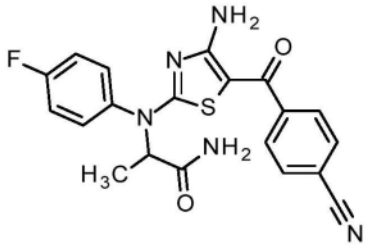
[2019]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
29.2	 2-(N-[4-氨基-5-[6-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 2)	实施例 29	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.17 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.01 - 5.17 (m, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.74 Hz, 2 H), 7.54 - 7.72 (m, 3 H), 7.93 (d, *J*=8.11 Hz, 1 H), 8.12 (dd, *J*=8.11, 1.77 Hz, 1 H), 8.21 - 8.54 (m, 2 H), 8.84 (d, *J*=1.27 Hz, 1 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.12 min; MS (ESIpos): m/z = 454.5 $[M+H]^+$ $[\alpha]_D^{20}$ = -44.3° (c = 1.00, 二甲基亚砜) 13%产率
手性 HPLC 实施例 29.2 rac-2-(N-[4-氨基-5-[6-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (394 mg, 1.0 mmol; 实施例 29) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 164 mg (33%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-[6-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 2。 制备型手性 HPLC 仪器：PrepCon Labomatic HPLC；柱：YMC Cellulose SB 10µ, 250x50；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：2-丙醇+ 0.1 体积%二乙胺；等度：60%A+40%B；流速：140 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm 分析型手性 HPLC：Rt = 3.26 min 仪器：Waters Alliance 2695；柱：YMC Cellulose SB 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：2-丙醇；等度：60%A+40%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm		

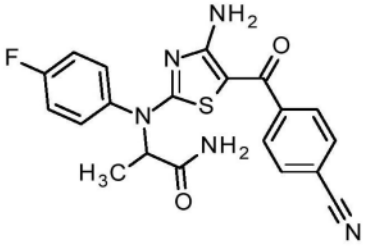
实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
30	 rac-2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-4-氯-2-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 33; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.11 - 1.22 (m, 3 H), 4.92 - 5.22 (m, 1 H), 7.28 - 7.36 (m, 1 H), 7.39 - 7.54 (m, 6 H), 7.59 - 7.76 (m, 2 H), 7.79 - 7.93 (m, 1 H), 7.97 - 8.32 (m, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.16 min; MS (ESIpos): m/z = 417.2 [M+H]$^+$ RP-HPLC(方法 D，碱性) 37%产率
31	 rac-2-(N-[4-氨基-5-(二氢化茚（indane）-5-羰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 34; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.15 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 1.98 (quin, *J*=7.41 Hz, 2 H), 2.82 (td, *J*=7.29, 4.18 Hz, 4 H), 5.04 (br q, *J*=6.67 Hz, 1 H), 7.18 - 7.23 (m, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.29 - 7.35 (m, 3 H), 7.56 - 7.59 (m, 1 H), 7.60 - 7.65 (m, 2 H), 7.80 - 8.40 (m, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.23 min; MS (ESIpos): m/z = 425.6 [M+H]$^+$ RP-HPLC(方法 D，碱性) 24%产率

[2020]

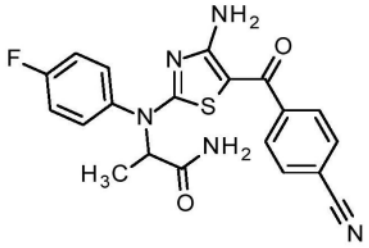
[2021]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
32	 rac-2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 35; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.18 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.02 (q, *J*=7.69 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.36 - 7.44 (m, 3 H), 7.47 - 7.53 (m, 3 H), 7.54 - 7.60 (m, 1 H), 7.61 - 7.65 (m, 1 H), 7.77 (ddd, *J*=11.47, 7.54, 2.28 Hz, 1 H), 8.15 (br s, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.11 min; MS (ESIpos): m/z = 403.3 [M+H]$^+$ RP-HPLC(方法 C，碱性) 48%产率
33	 rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-氰基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 36; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 4.90 - 5.24 (m, 1 H), 7.23 - 7.29 (m, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.74 Hz, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.60 - 7.66 (m, 4 H), 7.86 (d, *J*=8.36 Hz, 2 H), 8.05 - 8.57 (m, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.02 min; MS (ESIpos): m/z = 410.3 [M+H]$^+$ RP-HPLC(方法 C，碱性) 78%产率

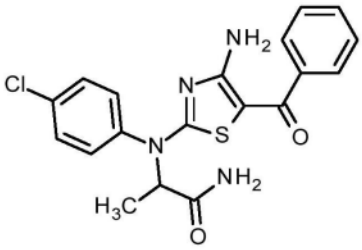
[2022]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
33.1 和 33.2	(R)-2-(N-[4-氨基-5-(4-氰基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺和 (S)-2-(N-[4-氨基-5-(4-氰基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺		
33.1	 2-(N-[4-氨基-5-(4-氰基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 1)	实施例 33	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.02 - 5.11 (m, 1 H), 7.24 - 7.28 (m, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.74 Hz, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.61 - 7.66 (m, 4 H), 7.86 (d, *J*=8.62 Hz, 2 H), 8.05 - 8.50 (m, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.02 min; MS (ESIpos): m/z = 410.3 $[M+H]^+$ $[\alpha]_D^{20}$ = +93.9° (c = 1.00, 二甲基亚砜) 31%产率

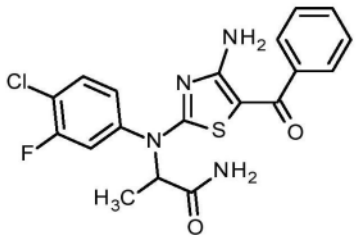
[2023]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
手性 HPLC 实施例 33.1 rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-氰基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (96 mg, 0.23 mmol; 实施例 33) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 30 mg (30% 产率)的 2-(N-[4-氨基-5-(4-氰基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 1。 制备型手性 HPLC 仪器：PrepCon Labomatic HPLC；柱：YMC Cellulose SB 10µ, 250x50；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙醇；等度：60%A+40%B；流速：150 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm 分析型手性 HPLC：Rt = 2.26 min 仪器：Waters Alliance 2695；柱：YMC Cellulose SB 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙醇；等度：60%A+40%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm			
33.2	 2-(N-[4-氨基-5-(4-氰基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 2)	实施例 33	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.60 Hz, 3 H), 5.01 - 5.12 (m, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.63 (d, *J*=8.36 Hz, 4 H), 7.86 (d, *J*=8.36 Hz, 2 H), 8.05 - 8.53 (m, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.02 min; MS (ESIpos): m/z = 410.3 $[M+H]^+$ $[\alpha]_D^{20}$ = -89.9° (c = 1.00, 二甲基亚砜) 30%产率

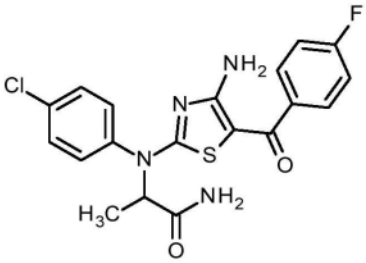
[2024]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
手性 HPLC 实施例 33.2 rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-氰基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (96 mg, 0.23 mmol; 实施例 33) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 32 mg (31% 产率)的 2-(N-[4-氨基-5-(4-氰基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 2。 制备型手性 HPLC 仪器：PrepCon Labomatic HPLC；柱：YMC Cellulose SB 10µ, 250x50；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙醇；等度：60%A+40%B；流速：150 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm 分析型手性 HPLC：Rt = 3.05 min 仪器：Waters Alliance 2695；柱：YMC Cellulose SB 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙醇；等度：60%A+40%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm			
34	 rac-2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-4-氯-苯胺基)丙酰胺	中间体 37； rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.05 (q, *J*=7.18 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.35 - 7.42 (m, 3 H), 7.47 - 7.50 (m, 2 H), 7.54 - 7.63 (m, 5 H), 8.16 (br s, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.15 min; MS (ESIpos): m/z = 402.2 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法 D，碱性) 9%产率

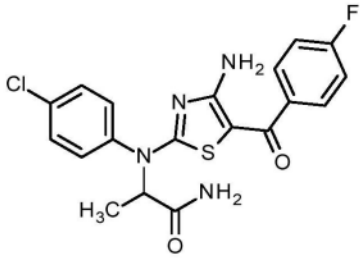
[2025]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
35	 rac-2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-3,4-二氯-苯胺基)丙酰胺	中间体 38; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.19 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.01 (q, *J*=7.18 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.37 - 7.45 (m, 3 H), 7.49 - 7.54 (m, 2 H), 7.62 (dd, *J*=8.90, 2.53 Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.79 (d, *J*=8.36 Hz, 1 H), 7.95 (d, *J*=2.28 Hz, 1 H), 8.24 (br s, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.23 min; MS (ESIne g): m/z = 433.4 $[M-H]^+$ RP-HPLC(方法 D，碱性) 27%产率
36	 rac-2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 39; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.19 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.02 (q, *J*=7.35 Hz, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.38 - 7.45 (m, 3 H), 7.49 - 7.53 (m, 3 H), 7.63 (s, 1 H), 7.72 - 7.77 (m, 2 H), 8.15 (br s, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.17 min; MS (ESIpos): m/z = 419.3 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法 D，碱性) 39%产率

[2026]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
37	 rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-氟苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氯-苯胺基)丙酰胺	中间体 40; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.60 Hz, 3 H), 5.02 - 5.11 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.43 - 7.52 (m, 4 H), 7.58 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.87, 5.07 Hz, 2 H), 7.98 - 8.43 (m, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.18 min; MS (ESIpos): m/z = 419.2 $[M+H]^+$ 55%产率
37.1 和 37.2	(R)-2-(N-[4-氨基-5-(4-氟苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氯-苯胺基)丙酰胺和 (S)-2-(N-[4-氨基-5-(4-氟苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氯-苯胺基)丙酰胺		

[2027]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
37.1	 2-(N-[4-氨基-5-(4-氟苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氯-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 1)	实施例 37	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.13 - 1.19 (m, 3 H), 5.01 - 5.11 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.43 - 7.53 (m, 4 H), 7.58 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.87, 5.07 Hz, 2 H), 7.88 - 8.52 (m, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.19 min; MS (ESIpos): m/z = 419.2 $[M+H]^+$ 31%产率

手性 HPLC 实施例 37.1

rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-氟苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氯-苯胺基)丙酰胺 (170 mg, 0.41 mmol, 实施例 37) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 54 mg (31% 产率)的 2-(N-[4-氨基-5-(4-氟苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氯-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 1。

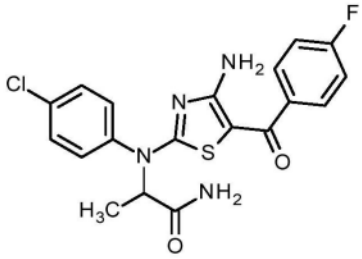
制备型手性 HPLC

仪器：PrepCon Labomatic HPLC；柱：YMC Cellulose SB 5µ, 250x30；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙醇 + 0.1 体积%二乙胺；等度：60%A+40%B；流速：50 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

分析型手性 HPLC：Rt = 1.66 min

仪器：Waters Alliance 2695；柱：YMC Cellulose SB 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙醇；等度：60%A+40%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

[2028]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
37.2	 2-(N-[4-氨基-5-(4-氟苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氯-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 2)	实施例 37	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.01 - 5.11 (m, 1 H), 7.23 - 7.27 (m, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.43 - 7.53 (m, 4 H), 7.58 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.87, 5.07 Hz, 2 H), 7.92 - 8.37 (m, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.19 min; MS (ESIpos): m/z = 419.2 $[M+H]^+$ 32%产率

手性 HPLC 实施例 37.2

rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-氟苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氯-苯胺基)丙酰胺 (170 mg, 0.41 mmol, 实施例 37) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 57 mg (32% 产率) 2-(N-[4-氨基-5-(4-氟苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氯-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 2。

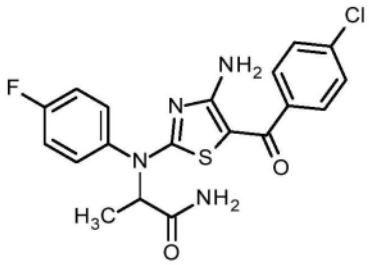
制备型手性 HPLC

仪器：PrepCon Labomatic HPLC；柱：YMC Cellulose SB 5µ, 250x30；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙醇 + 0.1 体积%二乙胺；等度：60%A+40%B；流速：50 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

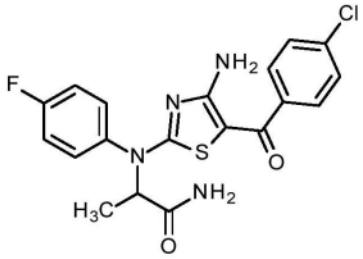
分析型手性 HPLC：Rt = 2.20 min

仪器：Waters Alliance 2695；柱：YMC Cellulose SB 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙醇；等度：60%A+40%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

[2029]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
38	 rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-氯苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 41; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.60 Hz, 3 H), 5.01 - 5.12 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.29 - 7.37 (m, 2 H), 7.43 - 7.53 (m, 4 H), 7.58 (s, 1 H), 7.63 (dd, *J*=8.87, 5.07 Hz; 2 H), 7.92 - 8.44 (m, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.19 min; MS (ESIpos): m/z = 419.2 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法 C，碱性) 42%产率
38.1 和 38.2	(R)-2-(N-[4-氨基-5-(4-氯苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺和 (S)-2-(N-[4-氨基-5-(4-氯苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺		

[2030]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
38.1	 2-(N-[4-氨基-5-(4-氯苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 1)	实施例 38	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 4.98 - 5.16 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.43 - 7.52 (m, 4 H), 7.58 (s, 1 H), 7.63 (dd, *J*=8.87, 5.07 Hz, 2 H), 7.92 - 8.50 (m, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.19 min; MS (ESIpos): m/z = 419.2 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法 D，碱性) 16%产率

手性 HPLC 实施例 38.1

rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-氯苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (115 mg，0.27 mmol；实施例 38)在手性柱上的 HPLC 分离，随后是另一 RP-HPLC，得到 19 mg (16%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-(4-氯苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 1。

制备型手性 HPLC

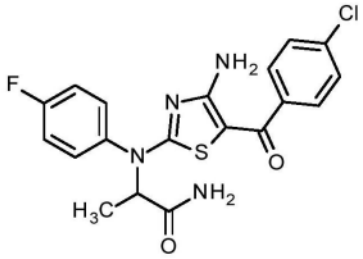
仪器：PrepCon Labomatic HPLC；柱：YMC Cellulose SB 10µ, 250x50；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：2-丙醇+ 0.1 体积%二乙胺；等度：60%A+40%B；流速：140 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

分析型手性 HPLC：Rt = 2.23 min

仪器：Waters Alliance 2695；柱：YMC Cellulose SB 3µ, 100x4.6；

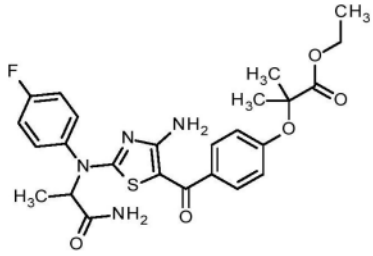
洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：2-丙醇；等度：60%A+40%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

[2031]

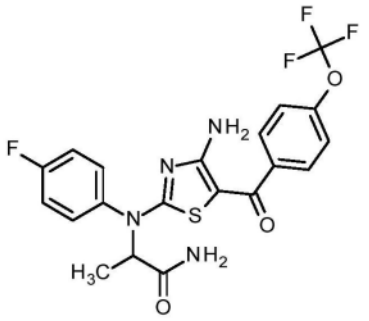
实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
38.2	 2-(N-[4-氨基-5-(4-氯苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 2)	实施例 38	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.02 - 5.10 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.43 - 7.52 (m, 4 H), 7.57 - 7.60 (m, 1 H), 7.63 (dd, *J*=8.87, 5.07 Hz, 2 H), 7.95 - 8.47 (m, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.19 min; MS (ESIpos): m/z = 419.2 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法 D，碱性) 38%产率

手性 HPLC 实施例 38.2
rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-氯苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (115 mg，0.27 mmol；实施例 38) 在手性柱上的 HPLC 分离，随后是另一 RP-HPLC，得到 20 mg (17%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-(4-氯苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 2。
制备型手性 HPLC
仪器：PrepCon Labomatic HPLC；柱：YMC Cellulose SB 10µ, 250x50；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：2-丙醇+ 0.1 体积%二乙胺；等度：60%A+40%B；流速：140 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm
分析型手性 HPLC：Rt = 3.79 min
仪器：Waters Alliance 2695；柱：YMC Cellulose SB 3µ, 100x4.6；
洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：2-丙醇；等度：60%A+40%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

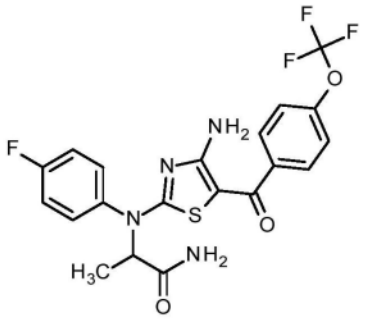
[2032]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
39	 rac-2-[4-[4-氨基-2-(N-[2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基]-4-氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]苯氧基]-2-甲基-丙酸乙酯	中间体 42; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.07 (t, *J*=7.10 Hz, 3 H), 1.15 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 1.53 (s, 6 H), 4.12 (q, *J*=7.01 Hz, 2 H), 5.02 - 5.09 (m, 1 H), 6.72 - 6.76 (m, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.44 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.63 (dd, *J*=9.00, 5.20 Hz, 2 H), 7.88 (br s, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.21 min; MS (ESIpos): m/z = 515.4 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法 D，碱性) 50%产率

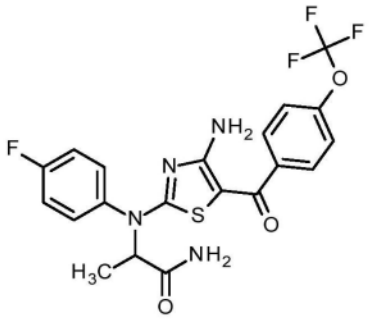
[2033]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
40	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 43; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.06 (br d, *J*=6.84 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.74 Hz, 2 H), 7.38 (d, *J*=7.86 Hz, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.60 - 7.67 (m, 4 H), 7.95 - 8.56 (m, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.25 min; MS (ESIpos): m/z = 469.5 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法 D，碱性) 83%产率
40.1 和 40.2	(R)-2-(N-[4-氨基-5-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺和 (S)-2-(N-[4-氨基-5-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺		

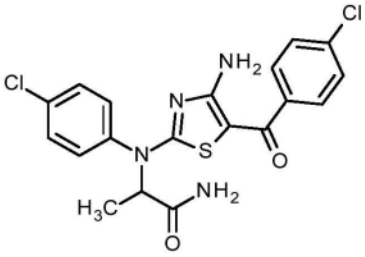
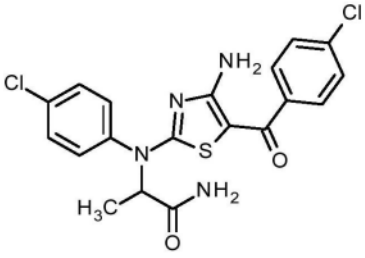
[2034]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
40.1	 2-(N-[4-氨基-5-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺(对映异构体 1)	实施例 40	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.02 - 5.11 (m, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.74 Hz, 2 H), 7.38 (d, *J*=8.11 Hz, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.60 - 7.67 (m, 4 H), 7.95 - 8.46 (m, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.24 min; MS (ESIpos): m/z = 469.4 [M+H]+ 20%产率
手性 HPLC 实施例 40.1 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (69 mg, 0.15 mmol; 实施例 40) 在手性柱上的 HPLC 分离, 得到 20 mg (20%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺, 对映异构体 1。 制备型手性 HPLC 仪器: Sepiatec: Prep SFC100; 柱: Chiralpak IC 5µ 250x30mm; 洗脱液 A: CO_2; 洗脱液 B: 乙醇 + 0.2 体积%氨水(32%); 等度: 15%B; 流速: 100 mL/min; 温度: 40℃; BPR: 150bar; UV: 254 nm 分析型手性 HPLC: Rt = 2.73 min 仪器: Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul; 柱: Chiralpak IC 5µ 100x4.6mm; 洗脱液 A: CO_2; 洗脱液 B: 乙醇 + 0.2 体积%氨水(32%); 等度: 15%B; 流速: 4 mL/min; 温度: 37.5℃; BPR: 100bar; UV: 254 nm		

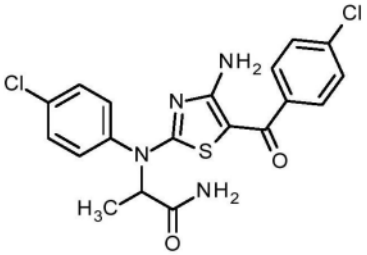
[2035]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
40.2	 2-(N-[4-氨基-5-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺(对映异构体 2)	实施例 40	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.02 - 5.11 (m, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.38 (d, *J*=8.11 Hz, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.60 - 7.67 (m, 4 H), 7.95 - 8.48 (m, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.25 min; MS (ESIpos): m/z = 469.3 [M+H]+ 21%产率
手性 HPLC 实施例 40.2 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (69 mg, 0.15 mmol; 实施例 40) 在手性柱上的 HPLC 分离, 得到 20 mg (21%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-[4-(三氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺, 对映异构体 2。 制备型手性 HPLC 仪器: Sepiatec: Prep SFC100; 柱: Chiralpak IC 5µ 250x30mm; 洗脱液 A: CO_2; 洗脱液 B: 乙醇 + 0.2 体积%氨水(32%); 等度: 15%B; 流速: 100 mL/min; 温度: 40℃; BPR: 150bar; UV: 254 nm 分析型手性 HPLC: Rt = 3.48 min 仪器: Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul; 柱: Chiralpak IC 5µ 100x4.6mm; 洗脱液 A: CO_2; 洗脱液 B: 乙醇 + 0.2 体积%氨水(32%); 等度: 15%B; 流速: 4 mL/min; 温度: 37.5℃; BPR: 100bar; UV: 254 nm		

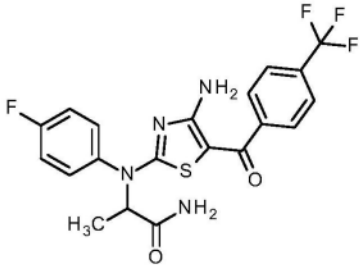
[2036]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
41	 rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-氯苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氯-苯胺基)丙酰胺	中间体 44; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.06 (q, *J*=7.27 Hz, 1 H), 7.23 - 7.28 (m, 1 H), 7.44 - 7.53 (m, 4 H), 7.55 - 7.63 (m, 5 H), 7.96 - 8.44 (m, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.27 min; MS (ESIpos): m/z = 435.2 $[M+H]^+$ 47%产率
41.1 和 41.2	(R)-2-(N-[4-氨基-5-(4-氯苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氯-苯胺基)丙酰胺和 (S)-2-(N-[4-氨基-5-(4-氯苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氯-苯胺基)丙酰胺		
41.1	 2-(N-[4-氨基-5-(4-氯苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氯-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 1)	实施例 41	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.14 - 1.19 (m, 3 H), 5.06 (q, *J*=7.10 Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.44 - 7.53 (m, 4 H), 7.55 - 7.64 (m, 5 H), 7.99 - 8.41 (m, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.27 min; MS (ESIpos): m/z = 435.2 $[M+H]^+$ $[\alpha]_D^{20}$ = +83.8° (c = 1.00, 二甲基亚砜) 25%产率

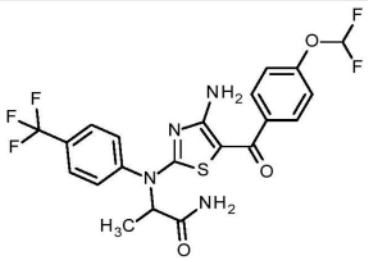
[2037]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
手性 HPLC 实施例 41.1 rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-氯苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氯-苯胺基)丙酰胺 (144 mg, 0.33 mmol; 实施例 41) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 36 mg (25% 产率)的 2-(N-[4-氨基-5-(4-氯苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氯-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 1。 制备型手性 HPLC 仪器：PrepCon Labomatic HPLC；柱：YMC Cellulose SB 10µ, 250x50；洗脱液 A：己烷；洗脱液 B：乙醇；等度：60%A+40%B；流速：150 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm 分析型手性 HPLC：Rt = 1.84 min 仪器：Waters Alliance 2695；柱：YMC Cellulose SB 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙醇；等度：60%A+40%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm			
41.2	 2-(N-[4-氨基-5-(4-氯苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氯-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 2)	实施例 41	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.06 (q, *J*=7.10 Hz, 1 H), 7.26 - 7.29 (m, 1 H), 7.44 - 7.52 (m, 4 H), 7.55 - 7.63 (m, 5 H), 7.94 - 8.68 (m, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.27 min; MS (ESIpos): m/z = 435.2 $[M+H]^+$ $[\alpha]_D^{20}$ = -78.4° (c = 1.00, 二甲基亚砜) 18%产率

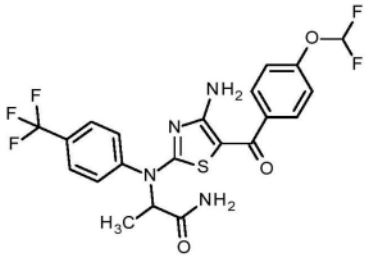
[2038]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
手性 HPLC 实施例 41.2 rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-氯苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氯-苯胺基)丙酰胺 (144 mg, 0.33 mmol; 实施例 41) 在手性柱上的 HPLC 分离, 得到 26 mg (18% 产率)的 2-(N-[4-氨基-5-(4-氯苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氯-苯胺基)丙酰胺, 对映异构体 2。 制备型手性 HPLC 仪器: PrepCon Labomatic HPLC; 柱: YMC Cellulose SB 10µ, 250x50; 洗脱液 A: 己烷; 洗脱液 B: 乙醇; 等度: 60%A+40%B; 流速: 150 mL/min; 温度: 25℃; UV: 254 nm 分析型手性 HPLC: Rt = 2.34 min 仪器: Waters Alliance 2695; 柱: YMC Cellulose SB 3µ, 100x4.6; 洗脱液 A: 己烷+ 0.1 体积%二乙胺; 洗脱液 B: 乙醇; 等度: 60%A+40%B; 流速: 1.4 mL/min; 温度: 25℃; UV: 254 nm			
42	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-(三氟甲基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 45; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.00 - 5.13 (m, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.87, 5.07 Hz, 2 H), 7.72 (dd, *J*=37.13, 8.24 Hz, 4 H), 7.98 - 8.51 (m, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.22 min; MS (ESIpos): m/z = 453.4 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法 D, 碱性) 71%产率

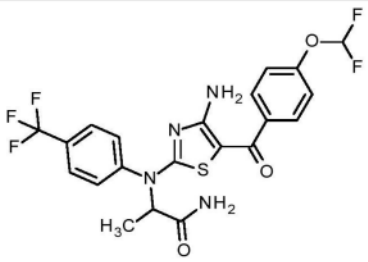
[2039]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
43	 rac-2-[N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-(三氟甲基)苯胺基]丙酰胺	中间体 46; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.18 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.07 (q, *J*=7.27 Hz, 1 H), 7.28 (t, *J*=72.24 Hz, 1 H), 7.18 (d, *J*=9.38 Hz, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 7.57 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.64 (s, 1 H), 7.86 (dd, *J*=27.88, 8.36 Hz, 4 H), 8.18 (br s, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.22 min; MS (ESIpos): m/z = 501.4 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法 D，碱性) 54%产率
43.1 和 43.2	(R)-2-[N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-(三氟甲基)苯胺基]丙酰胺和 (S)-2-[N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-(三氟甲基)苯胺基]丙酰胺		

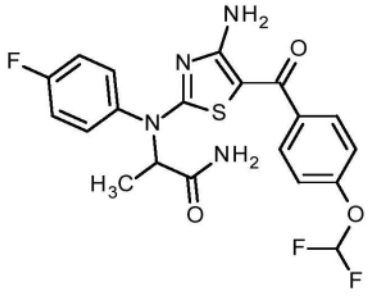
[2040]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
43.1	 2-[N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-(三氟甲基)苯胺基]丙酰胺 (对映异构体 1)	实施例 43	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.18 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.07 (q, *J*=7.35 Hz, 1 H), 7.28 (t, *J*=74.01 Hz, 1 H), 7.18 (d, *J*=8.62 Hz, 2 H), 7.31 (s, 1 H), 7.57 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 7.86 (dd, *J*=27.88, 8.62 Hz, 4 H), 7.99 - 8.36 (m, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.22 min; MS (ESIpos): m/z = 501.4 $[M+H]^+$ 34%产率
手性 HPLC 实施例 43.1 rac-2-[N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-(三氟甲基)苯胺基]丙酰胺 (280 mg，0.56 mmol；实施例 43) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 99 mg (35%产率)的 2-[N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-(三氟甲基)苯胺基]丙酰胺，对映异构体 1。 制备型手性 HPLC 仪器：PrepCon Labomatic HPLC；柱：YMC Cellulose SB 5µ, 250x30；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙醇 + 0.1 体积%二乙胺；等度：80%A+20%B；流速：50 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm 分析型手性 HPLC：Rt = 4.50 min 仪器：Waters Alliance 2695；柱：YMC Cellulose SB 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙醇；等度：80%A+20%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm		

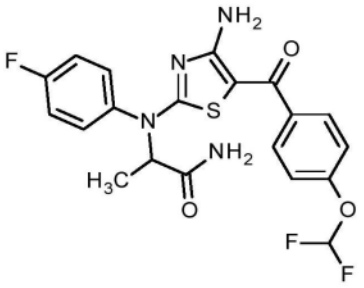
[2041]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
43.2	 2-[N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-(三氟甲基)苯胺基]丙酰胺 (对映异构体 2)	实施例 43	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.18 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.07 (q, *J*=7.35 Hz, 1 H), 7.28 (t, *J*=73.76 Hz, 1 H), 7.18 (d, *J*=8.62 Hz, 2 H), 7.31 (s, 1 H), 7.57 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 7.86 (dd, *J*=27.88, 8.62 Hz, 4 H), 8.18 (br s, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.22 min; MS (ESIpos): m/z = 501.3 $[M+H]^+$ 27%产率
手性 HPLC 实施例 43.2 rac-2-[N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-(三氟甲基)苯胺基]丙酰胺 (280 mg，0.56 mmol；实施例 43) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 79 mg (27%产率)的 2-[N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-(三氟甲基)苯胺基]丙酰胺，对映异构体 2。 制备型手性 HPLC 仪器：PrepCon Labomatic HPLC；柱：YMC Cellulose SB 5µ, 250x30；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙醇 + 0.1 体积%二乙胺；等度：80%A+20%B；流速：50 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm 分析型手性 HPLC：Rt = 5.44 min 仪器：Waters Alliance 2695；柱：YMC Cellulose SB 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙醇；等度：80%A+20%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm		

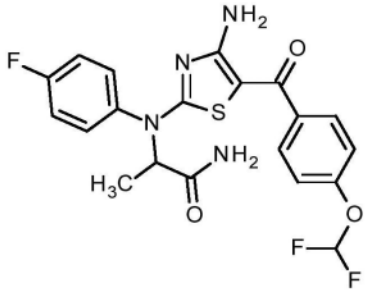
[2042]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
44	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 47; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.06 (q, *J*=7.10 Hz, 1 H), 7.28 (t, *J*=73.76 Hz, 1 H), 7.17 (d, *J*=8.62 Hz, 2 H), 7.25 (br s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.55 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.58 (br s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.87, 5.07 Hz, 2 H), 8.21 (br s, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.13 min; MS (ESIpos): m/z = 451.6 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法 D，碱性) 87%产率
44.1 和 44.2	(R)-2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺和 (S)-2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺		

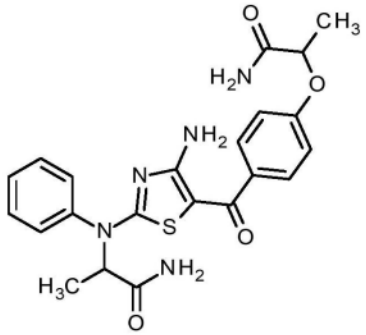
[2043]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
44.1	 2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺(对映异构体 1)	实施例 44	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.02 - 5.10 (m, 1 H), 7.26 (t, *J*=74.01 Hz, 1 H), 7.17 (d, *J*=9.38 Hz, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.74 Hz, 2 H), 7.55 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.58 (br s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.87, 5.07 Hz, 2 H), 7.86 - 8.45 (m, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.12 min; MS (ESIpos): m/z = 451.3 $[M+H]^+$ $[\alpha]_D^{20}$ = +77.2° (c = 1.00, 二甲基亚砜) 38%产率
手性 HPLC 实施例 44.1 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (2552 mg, 5.61 mmol; 实施例 44) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 1096 mg (35%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 1。 制备型手性 HPLC 仪器：PrepCon Labomatic HPLC；柱：YMC Cellulose SB 10µ, 250x50；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：2-丙醇+ 0.1 体积%二乙胺；等度：60%A+40%B；流速：140 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm 分析型手性 HPLC：Rt = 2.81 min 仪器：Waters Alliance 2695；柱：YMC Cellulose SB 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：2-丙醇；等度：80%A+20%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm			

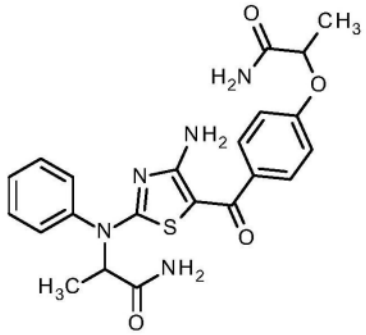
[2044]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
44.2	 2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺(对映异构体 2)	实施例 44	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.01 - 5.12 (m, 1 H), 7.28 (t, *J*=73.76 Hz, 1 H), 7.17 (d, *J*=8.62 Hz, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.55 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.58 (br s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.87, 5.07 Hz, 2 H), 8.15 (br s, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.12 min; MS (ESIpos): m/z = 451.4 $[M+H]^+$ $[\alpha]_D^{20}$ = -79.7° (c = 1.00, 二甲基亚砜) 38%产率
手性 HPLC 实施例 44.2 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (2552 mg, 5.61 mmol; 实施例 44) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 1139 mg (37%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 2。 制备型手性 HPLC 仪器：PrepCon Labomatic HPLC；柱：YMC Cellulose SB 10µ, 250x50；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：2-丙醇+ 0.1 体积%二乙胺；等度：60%A+40%B；流速：140 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm 分析型手性 HPLC：Rt = 4.61 min 仪器：Waters Alliance 2695；柱：YMC Cellulose SB 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：2-丙醇；等度：80%A+20%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm			

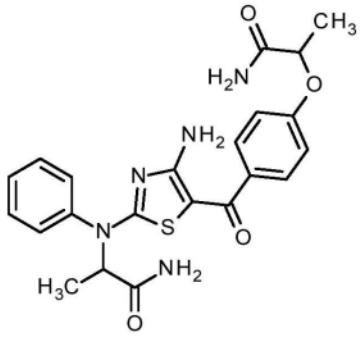
[2045]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
45	 2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]苯胺基)丙酰胺(立体异构体的混合物)	中间体 48; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 1.41 (d, *J*=6.59 Hz, 3 H), 4.63 (q, *J*=6.59 Hz, 1 H), 5.04 - 5.12 (m, 1 H), 6.86 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.24 (br d, *J*=3.80 Hz, 2 H), 7.42 - 7.52 (m, 6 H), 7.53 - 7.58 (m, 3 H), 8.08 (br s, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.85 min; MS (ESIpos): m/z = 454.4 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法 C，碱性) 70%产率
45.1、45.2、45.3 和 45.4	(2R)-(N-[4-氨基-5-[4-[2-氨基-(1R)-甲基-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]苯胺基)丙酰胺， (2R)-(N-[4-氨基-5-[4-[2-氨基-(1S)-甲基-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]苯胺基)丙酰胺， (2S)-(N-[4-氨基-5-[4-[2-氨基-(1R)-甲基-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]苯胺基)丙酰胺，和 (2S)-(N-[4-氨基-5-[4-[2-氨基-(1S)-甲基-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]苯胺基)丙酰胺		

[2046]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
45.1	 2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]苯胺基)丙酰胺 (立体异构体1)	实施例 45	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 1.41 (d, *J*=6.59 Hz, 3 H), 4.63 (q, *J*=6.76 Hz, 1 H), 5.08 (q, *J*=7.35 Hz, 1 H), 6.86 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.23 (br d, *J*=3.30 Hz, 2 H), 7.43 - 7.52 (m, 6 H), 7.53 - 7.60 (m, 3 H), 7.75 - 8.37 (m, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 0.86 min; MS (ESIpos): m/z = 454.3 $[M+H]^+$ 4%产率
手性 HPLC 实施例 45.1 2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]苯胺基)丙酰胺 (立体异构体的混合物；449 mg，0.99 mmol；实施例 45) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 29 mg (6%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]苯胺基)丙酰胺，立体异构体 1。 制备型手性 HPLC 仪器：PrepCon Labomatic HPLC；柱：YMC Amylose SA 10µ, 250x50；洗脱液 A：甲基叔丁基醚；洗脱液 B：乙腈；等度：80%A+20%B；流速：100 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm 分析型手性 HPLC：Rt = 6.48 min 仪器：Waters Alliance 2695；柱：YMC Amylose SA 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：甲基叔丁基醚；洗脱液 B：乙腈；等度：80%A+20%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm		

[2047]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
45.2	 2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]苯胺基)丙酰胺 (立体异构体2)	实施例 45	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 1.41 (d, *J*=6.59 Hz, 3 H), 4.63 (q, *J*=6.59 Hz, 1 H), 5.08 (q, *J*=7.27 Hz, 1 H), 6.86 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.23 (br d, *J*=4.82 Hz, 2 H), 7.42 - 7.52 (m, 6 H), 7.55 (br d, *J*=1.27 Hz, 3 H), 8.14 (br s, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 0.85 min; MS (ESIpos): m/z = 454.3 $[M+H]^+$ 5%产率

手性 HPLC 实施例 45.2

2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]苯胺基)丙酰胺 (立体异构体的混合物；449 mg，0.99 mmol；实施例 45) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 36 mg (7%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]苯胺基)丙酰胺，立体异构体 2。

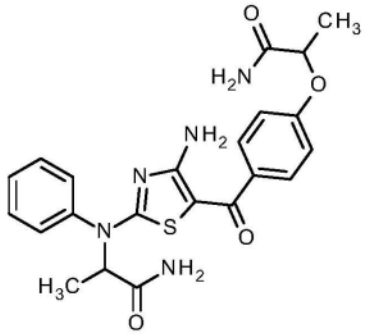
制备型手性 HPLC

仪器：PrepCon Labomatic HPLC；柱：YMC Amylose SA 10µ, 250x50；洗脱液 A：甲基叔丁基醚；洗脱液 B：乙腈；等度：80%A+20%B；流速：100 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

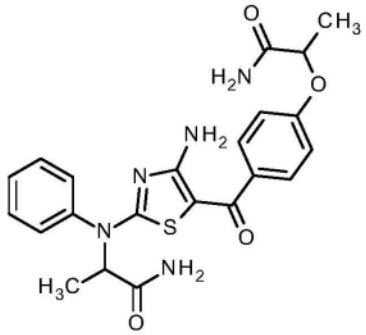
分析型手性 HPLC：Rt = 6.48 min

仪器：Waters Alliance 2695；柱：YMC Amylose SA 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：甲基叔丁基醚；洗脱液 B：乙腈；等度：80%A+20%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

[2048]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
45.3	 2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]苯胺基)丙酰胺 (立体异构体3)	实施例 45	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 1.41 (d, *J*=6.59 Hz, 3 H), 4.59 - 4.66 (m, 1 H), 5.08 (q, *J*=7.77 Hz, 1 H), 6.86 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.23 (br d, *J*=4.06 Hz, 2 H), 7.42 - 7.52 (m, 6 H), 7.53 - 7.59 (m, 3 H), 8.05 (br s, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 0.85 min; MS (ESIpos): m/z = 454.3 $[M+H]^+$ 5%产率
手性 HPLC 实施例 45.3 2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]苯胺基)丙酰胺 (立体异构体的混合物；449 mg，0.99 mmol；实施例 45) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 36 mg (8%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]苯胺基)丙酰胺，立体异构体 3。 制备型手性 HPLC 仪器：PrepCon Labomatic HPLC；柱：YMC Amylose SA 10µ, 250x50；洗脱液 A：甲基叔丁基醚；洗脱液 B：乙腈；等度：80%A+20%B；流速：100 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm 分析型手性 HPLC：Rt = 6.48 min 仪器：Waters Alliance 2695；柱：YMC Amylose SA 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：甲基叔丁基醚；洗脱液 B：乙腈；等度：80%A+20%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm		

[2049]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
45.4	 2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]苯胺基)丙酰胺 (立体异构体4)	实施例 45	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 1.41 (d, *J*=6.59 Hz, 3 H), 4.63 (q, *J*=6.59 Hz, 1 H), 5.08 (q, *J*=6.93 Hz, 1 H), 6.86 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.23 (br d, *J*=3.04 Hz, 2 H), 7.43 - 7.52 (m, 6 H), 7.53 - 7.58 (m, 3 H), 8.04 (br s, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.86 min; MS (ESIpos): m/z = 454.3 [M+H]$^+$ 5%产率

手性 HPLC 实施例 45.4

2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]苯胺基)丙酰胺 (立体异构体的混合物；449 mg，0.99 mmol；实施例 45) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 36 mg (8%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]苯胺基)丙酰胺，立体异构体 4。

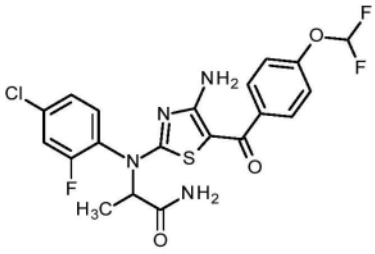
制备型手性 HPLC

仪器：PrepCon Labomatic HPLC；柱：YMC Amylose SA 10µ, 250x50；洗脱液 A：甲基叔丁基醚；洗脱液 B：乙腈；等度：80%A+20%B；流速：100 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

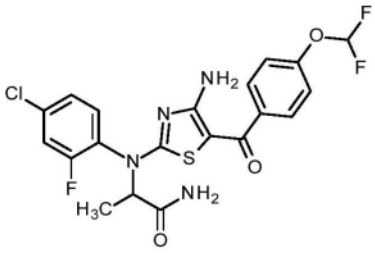
分析型手性 HPLC：Rt = 6.48 min

仪器：Waters Alliance 2695；柱：YMC Amylose SA 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：甲基叔丁基醚；洗脱液 B：乙腈；等度：80%A+20%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

[2050]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
46	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氯-2-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 49; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.17 (s, 3 H), 4.98 - 5.23 (m, 1 H), 7.30 (br t, *J*=73.76 Hz, 1 H), 7.19 (br d, *J*=8.36 Hz, 2 H), 7.32 (br s, 1 H), 7.48 (br d, *J*=8.90 Hz, 1 H), 7.59 (br d, *J*=7.35 Hz, 2 H), 7.65 (br s, 1 H), 7.71 (br d, *J*=9.12 Hz, 1 H), 7.80 - 7.91 (m, 1 H), 8.18 (br s, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.21 min; MS (ESIpos): m/z = 485.3 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法 D，碱性) 40%产率
46.1 和 46.2	(R)-2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氯-2-氟-苯胺基)丙酰胺和 (S)-2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氯-2-氟-苯胺基)丙酰胺		

[2051]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
46.1	 2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氯-2-氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 1)	实施例 46	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm = 1.13 - 1.22 (m, 3 H), 5.02 - 5.22 (m, 1 H), 7.19 (br d, *J*=8.36 Hz, 2 H), 7.30 (t, 1 H), 7.32 (br s, 1 H), 7.47 - 7.50 (m, 1 H), 7.56 - 7.63 (m, 2 H), 7.63 - 7.67 (m, 1 H), 7.68 - 7.75 (m, 1 H), 7.81 - 7.94 (m, 1 H), 8.02 - 8.36 (m, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.21 min; MS (ESIpos): m/z = 485.3 [M+H]$^+$ 35%产率

手性 HPLC 实施例 46.1

rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氯-2-氟-苯胺基)丙酰胺 (253 mg，0.52 mmol；实施例 46) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 90 mg (35%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氯-2-氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 1。

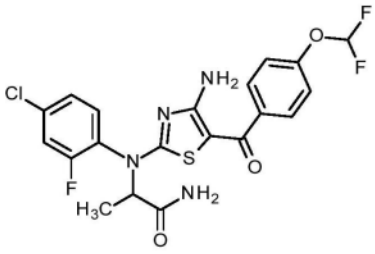
制备型手性 HPLC

仪器：PrepCon Labomatic HPLC；柱：YMC Cellulose SB 5µ, 250x30；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙醇 + 0.1 体积%二乙胺；等度：70%A+30%B；流速：40 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

分析型手性 HPLC：Rt = 2.42 min

仪器：Waters Alliance 2695；柱：YMC Cellulose SB 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙醇；等度：70%A+30%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

[2052]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
46.2	 2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氯-2-氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 2)	实施例 46	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.12 - 1.22 (m, 3 H), 4.97 - 5.23 (m, 1 H), 7.19 (br d, *J*=8.36 Hz, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 7.32 (br s, 1 H), 7.47 - 7.51 (m, 1 H), 7.59 (br d, *J*=7.60 Hz, 2 H), 7.65 (br s, 1 H), 7.69 - 7.76 (m, 1 H), 7.82 - 7.92 (m, 1 H), 7.99 - 8.31 (m, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.21 min; MS (ESIpos): m/z = 485.2 $[M+H]^+$ 52%产率

手性 HPLC 实施例 46.2

rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氯-2-氟-苯胺基)丙酰胺 (253 mg，0.52 mmol；实施例 46) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 135 mg (52%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氯-2-氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 2。

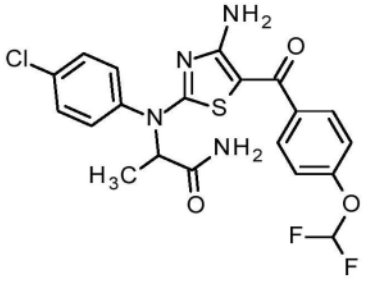
制备型手性 HPLC

仪器：PrepCon Labomatic HPLC；柱：YMC Cellulose SB 5µ, 250x30；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙醇 + 0.1 体积%二乙胺；等度：70%A+30%B；流速：40 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

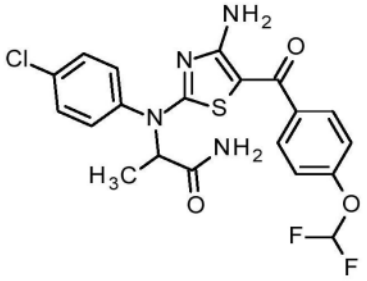
分析型手性 HPLC：Rt = 3.13 min

仪器：Waters Alliance 2695；柱：YMC Cellulose SB 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙醇；等度：70%A+30%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

[2053]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
47	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氯-苯胺基)丙酰胺	中间体 50; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.06 (br q, *J*=7.27 Hz, 1 H), 7.28 (t, *J*=73.51 Hz, 1 H), 7.17 (d, *J*=8.62 Hz, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 7.54 - 7.64 (m, 7 H), 8.14 (br s, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.19 min; MS (ESIpos): m/z = 467.3 $[M+H]^+$ 40%产率
47.1 和 47.2	(R)-2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氯-苯胺基)丙酰胺和 (S)-2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氯-苯胺基)丙酰胺		

[2054]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
47.1	 2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氯-苯胺基)丙酰胺(对映异构体 1)	实施例 47	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.17 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.06 (q, *J*=7.18 Hz, 1 H), 7.28 (t, *J*=73.76 Hz, 1 H), 7.18 (d, *J*=8.62 Hz, 2 H), 7.27 (s, 1 H), 7.54 - 7.64 (m, 7 H), 8.14 (br s, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.19 min; MS (ESIpos): m/z = 467.2 [M+H]+ $[\alpha]_D^{20}$ = +73.5° (c = 1.00, 二甲基亚砜). RP-HPLC(方法 D，碱性) 11%产率

手性 HPLC 实施例 47.1

rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氯-苯胺基)丙酰胺 (524 mg, 1.12 mmol; 实施例 47) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 147 mg (29%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氯-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 1。

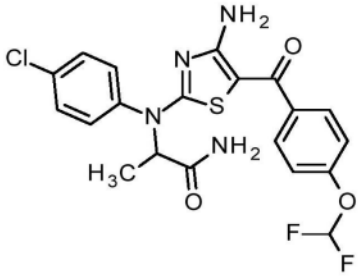
制备型手性 HPLC

仪器：PrepCon Labomatic HPLC；柱：YMC Cellulose SB 5µ, 250x30；洗脱液 A:己烷+ 0.1 体积%二乙胺;洗脱液 B:2-丙醇;等度:60%A+40%B；流速：40 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

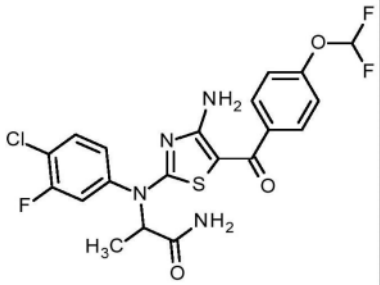
分析型手性 HPLC：Rt = 2.99 min

仪器：Waters Alliance 2695；柱：YMC Cellulose SB 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：2-丙醇；等度：60%A+40%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

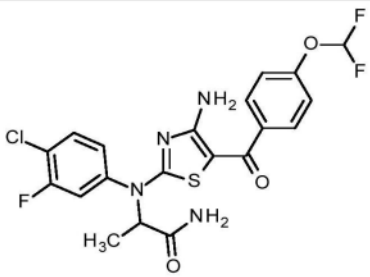
[2055]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
47.2	 2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氯-苯胺基)丙酰胺(对映异构体 2)	实施例 47	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.17 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.06 (q, *J*=7.18 Hz, 1 H), 7.28 (t, *J*=73.76 Hz, 1 H), 7.18 (d, *J*=8.62 Hz, 2 H), 7.27 (s, 1 H), 7.54 - 7.64 (m, 7 H), 8.14 (br s, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.19 min; MS (ESIpos): m/z = 467.2 [M+H]+ $[\alpha]_D^{20}$ = -67.1° (c = 1.00, 二甲基亚砜). RP-HPLC(方法 D，碱性) 13%产率
手性 HPLC 实施例 47.2 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氯-苯胺基)丙酰胺 (524 mg, 1.12 mmol; 实施例 47) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 178 mg (34%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氯-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 2。 制备型手性 HPLC 仪器：PrepCon Labomatic HPLC；柱：YMC Cellulose SB 5µ, 250x30；洗脱液 A:己烷+ 0.1 体积%二乙胺;洗脱液 B:2-丙醇;等度:60%A+40%B；流速：40 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm 分析型手性 HPLC：Rt =4.37 min 仪器：Waters Alliance 2695；柱：YMC Cellulose SB 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：2-丙醇；等度：60%A+40%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm		

[2056]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
48	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 51; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.19 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.00 - 5.07 (m, 1 H), 7.29 (t, *J*=73.76 Hz, 1 H), 7.19 (d, *J*=8.62 Hz, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 7.49 - 7.54 (m, 1 H), 7.58 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 7.73 - 7.79 (m, 2 H), 8.19 (br s, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.22 min; MS (ESIpos): m/z = 485.4 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法 D，碱性) 25%产率
48.1 和 48.2	(R)-2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺和 (S)-2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺		

[2057]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
48.1	 2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 1)	实施例 48	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.19 (d, *J*=7.60 Hz, 3 H), 5.03 (q, *J*=7.44 Hz, 1 H), 7.29 (t, *J*=73.76 Hz, 1 H), 7.19 (d, *J*=8.62 Hz, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 7.49 - 7.54 (m, 1 H), 7.58 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 7.73 - 7.78 (m, 2 H), 8.17 (br s, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.22 min; MS (ESIpos): m/z = 485.2 $[M+H]^+$ 19%产率

手性 HPLC 实施例 48.1

rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺 (144 mg, 0.3 mmol; 实施例 48) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 29 mg (20%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 1。

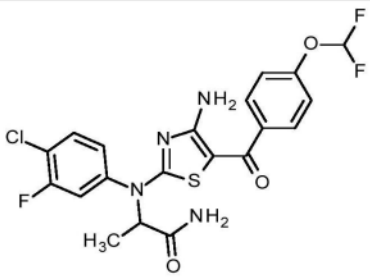
制备型手性 HPLC

仪器：PrepCon Labomatic HPLC；柱：YMC Amylose SA 5µ, 250x30；洗脱液 A：甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙腈；等度：85%A+15%B；流速：50 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

分析型手性 HPLC：Rt =1.54 min

仪器：Waters Alliance 2695；柱：YMC Amylose SA 3µ, 100x4.6；洗脱液 A:甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺;洗脱液 B:乙腈;等度:85%A+15%B;流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

[2058]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
48.2	 2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 2)	实施例 48	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.19 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.03 (q, *J*=7.10 Hz, 1 H), 7.29 (t, *J*=73.76 Hz, 1 H), 7.19 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 7.51 (dt, *J*=8.62, 1.27 Hz, 1 H), 7.58 (d, *J*=8.62 Hz, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 7.73 - 7.79 (m, 2 H), 8.18 (br s, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.22 min; MS (ESIpos): m/z = 485.3 $[M+H]^+$ 24%产率

手性 HPLC 实施例 48.2

rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺 (144 mg, 0.3 mmol; 实施例 48) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 36 mg (24%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 2。

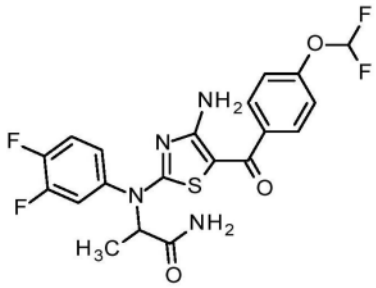
制备型手性 HPLC

仪器：PrepCon Labomatic HPLC；柱：YMC Amylose SA 5µ, 250x30；洗脱液 A：甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙腈；等度：85%A+15%B；流速：50 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

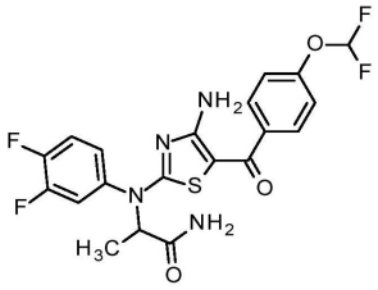
分析型手性 HPLC：Rt =2.09 min

仪器：Waters Alliance 2695；柱：YMC Amylose SA 3µ, 100x4.6；洗脱液 A:甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺;洗脱液 B:乙腈;等度:85%A+15%B;流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

[2059]

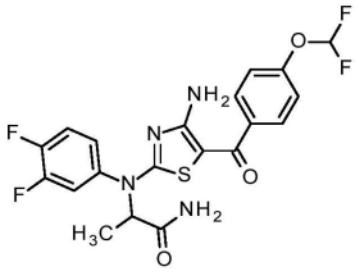
实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
49	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 52; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.18 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.03 (q, *J*=6.76 Hz, 1 H), 7.28 (t, *J*=73.76 Hz, 1 H), 7.18 (d, *J*=8.62 Hz, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 7.48 - 7.53 (m, 1 H), 7.58 (d, *J*=8.62 Hz, 4 H), 7.78 (ddd, *J*=11.34, 7.41, 2.53 Hz, 1 H), 8.13 (br s, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.16 min; MS (ESIpos): m/z = 469.3 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法 D，碱性) 65%产率
49.1 和 49.2	(R)-2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺和 (S)-2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺		

[2060]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
49.1	 2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 1)	实施例 49	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.18 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.03 (br q, *J*=7.18 Hz, 1 H), 7.29 (t, *J*=73.51 Hz, 3 H), 7.18 (d, *J*=8.36 Hz, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.48 - 7.53 (m, 1 H), 7.56 - 7.64 (m, 4 H), 7.78 (ddd, *J*=11.34, 7.54, 2.41 Hz, 1 H), 8.17 (br s, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.16 min; MS (ESIpos): m/z = 469.3 $[M+H]^+$ 39%产率

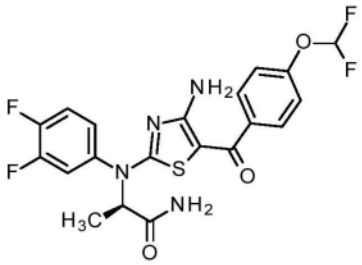
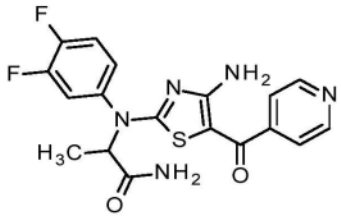
手性 HPLC 实施例 49.1
rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺 (381 mg, 0.81 mmol; 实施例 49) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 155 mg (39%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 1。
制备型手性 HPLC
仪器：PrepCon Labomatic HPLC；柱：YMC Cellulose SB 5µ, 250x30；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙醇 + 0.1 体积%二乙胺；等度：80%A+20%B；流速：50 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm
分析型手性 HPLC：Rt = 4.31 min
仪器：Waters Alliance 2695；柱：YMC Cellulose SB 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙醇；等度：80%A+20%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

[2061]

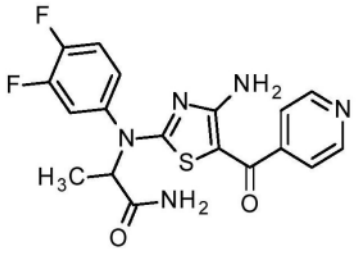
实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
49.2	 2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 2)	实施例 49	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.18 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.03 (q, *J*=7.35 Hz, 1 H), 7.28 (t, *J*=74.01 Hz, 1 H), 7.18 (d, *J*=8.62 Hz, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 7.48 - 7.53 (m, 1 H), 7.55 - 7.65 (m, 4 H), 7.78 (ddd, *J*=11.34, 7.54, 2.41 Hz, 1 H), 8.19 (br s, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.16 min; MS (ESIpos): m/z = 469.3 [M+H]$^+$ 34%产率

手性 HPLC 实施例 49.2
rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺 (381 mg, 0.81 mmol; 实施例 49) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 136 mg (34%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 2。
制备型手性 HPLC
仪器：PrepCon Labomatic HPLC；柱：YMC Cellulose SB 5µ, 250x30；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙醇 + 0.1 体积%二乙胺；等度：80%A+20%B；流速：50 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm
分析型手性 HPLC：Rt = 5.54 min
仪器：Waters Alliance 2695；柱：YMC Cellulose SB 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙醇；等度：80%A+20%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

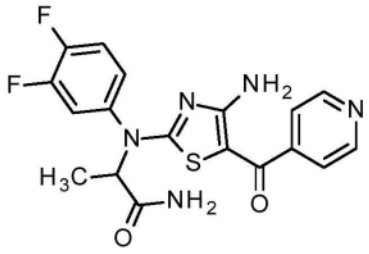
[2062]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
49.2		通过 X 射线晶体结构分析测定实施例 49.2 为(R)-2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺	
50	 rac-2-(N-[4-氨基-5-(吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 53; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.18 (d, *J*=7.60 Hz, 3 H), 5.03 (q, *J*=7.35 Hz, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.40 - 7.44 (m, 2 H), 7.47 - 7.53 (m, 1 H), 7.55 - 7.66 (m, 2 H), 7.77 (ddd, *J*=11.34, 7.54, 2.41 Hz, 1 H), 8.13 - 8.49 (m, 2 H), 8.60 - 8.66 (m, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.90 min; MS (ESIpos): m/z = 404.3 $[M+H]^+$ 97%产率
50.1 和 50.2	(R)-2-(N-[4-氨基-5-(吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺 和 (S)-2-(N-[4-氨基-5-(吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺		

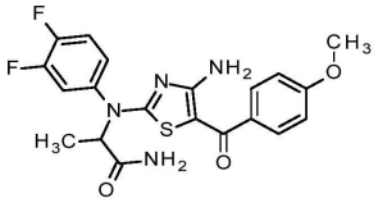
[2063]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
50.1	 2-(N-[4-氨基-5-(吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 1)	实施例 50	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.18 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.03 (br q, *J*=7.27 Hz, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.40 - 7.45 (m, 2 H), 7.47 - 7.53 (m, 1 H), 7.55 - 7.65 (m, 2 H), 7.78 (br ddd, *J*=11.34, 7.54, 2.41 Hz, 1 H), 8.17 - 8.47 (m, 2 H), 8.60 - 8.66 (m, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.87 min; MS (ESIpos): m/z = 404.2 $[M+H]^+$ $[\alpha]_D^{20}$ = -79.8° (c = 1.00, 二甲基亚砜) 21%产率
手性 HPLC 实施例 50.1 rac-2-(N-[4-氨基-5-(吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺 (974 mg, 2.35 mmol; 实施例 50) 在手性柱上的 HPLC 分离, 得到 205 mg (21% 产率)的 2-(N-[4-氨基-5-(吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺, 对映异构体 1。 制备型手性 HPLC 仪器: PrepCon Labomatic HPLC; 柱: YMC Cellulose SC 10µ, 250x50; 洗脱液 A: 甲基叔丁基醚; 洗脱液 B: 乙腈; 等度: 20%A+80%B; 流速: 140 mL/min; 温度: 25℃; UV: 254 nm 分析型手性 HPLC: Rt = 2.71 min 仪器: Thermo Fisher UltiMate 3000; 柱: YMC Cellulose SC 3µ, 100x4.6; 洗脱液 A: 甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺; 洗脱液 B: 乙腈; 等度: 20%A+80%B; 流速: 1.4 mL/min; 温度: 25℃; UV: 254 nm			

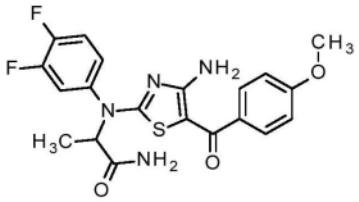
[2064]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
50.2	 2-(N-[4-氨基-5-(吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 2)	实施例 50	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.18 (d, *J*=7.60 Hz, 3 H), 5.03 (q, *J*=6.67 Hz, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.40 - 7.44 (m, 2 H), 7.47 - 7.53 (m, 1 H), 7.55 - 7.65 (m, 2 H), 7.77 (ddd, *J*=11.34, 7.54, 2.41 Hz, 1 H), 8.14 - 8.46 (m, 2 H), 8.60 - 8.66 (m, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.87 min; MS (ESIpos): m/z = 404.2 $[M+H]^+$ $[\alpha]_D^{20}$ = +84.9° (c = 1.00, 二甲基亚砜) 21%产率
手性 HPLC 实施例 50.2 rac-2-(N-[4-氨基-5-(吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺 (974 mg, 2.35 mmol; 实施例 50) 在手性柱上的 HPLC 分离, 得到 204 mg (21% 产率)的 2-(N-[4-氨基-5-(吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺, 对映异构体 2。 制备型手性 HPLC 仪器: PrepCon Labomatic HPLC; 柱: YMC Cellulose SC 10µ, 250x50; 洗脱液 A: 甲基叔丁基醚; 洗脱液 B: 乙腈; 等度: 20%A+80%B; 流速: 140 mL/min; 温度: 25℃; UV: 254 nm 分析型手性 HPLC: Rt = 3.06 min 仪器: Thermo Fisher UltiMate 3000; 柱: YMC Cellulose SC 3µ, 100x4.6; 洗脱液 A: 甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺; 洗脱液 B: 乙腈; 等度: 20%A+80%B; 流速: 1.4 mL/min; 温度: 25℃; UV: 254 nm			

[2065]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
51	 rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺	中间体54； rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.18 (d, *J*=7.60 Hz, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 5.02 (q, *J*=7.27 Hz, 1 H), 6.94 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 7.50 (d, *J*=8.62 Hz, 3 H), 7.56 - 7.65 (m, 2 H), 7.78 (ddd, *J*=11.41, 7.48, 2.41 Hz, 1 H), 7.89 - 8.45 (m, 2 H) LC-MS (方法 2) Rt = 1.09 min; MS (ESIpos): m/z = 433.2 $[M+H]^+$ 85%产率
51.1 和 51.2	(R)-2-(N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺和 (S)-2-(N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺		

[2066]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
51.1	 2-(N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 1)	实施例 51	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.19 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 5.03 (q, *J*=7.18 Hz, 1 H), 6.94 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 7.48 - 7.53 (m, 3 H), 7.55 - 7.64 (m, 2 H), 7.78 (ddd, *J*=11.47, 7.41, 2.41 Hz, 1 H), 7.87 - 8.36 (m, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.10 min; MS (ESIpos): m/z = 433.5 $[M+H]^+$ 33%产率

手性 HPLC 实施例 51.1

rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺 (88 mg, 0.20 mmol; 实施例 51) 在手性柱上的 HPLC 分离, 得到 19 mg (21%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺, 对映异构体 1。

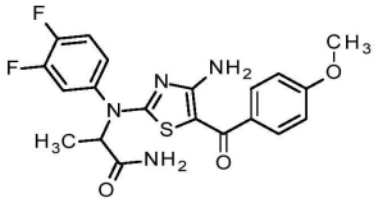
制备型手性 HPLC

仪器: PrepCon Labomatic HPLC; 柱: YMC Cellulose SC 10µ, 250x50; 洗脱液 A: 甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺; 洗脱液 B: 乙腈; 等度: 50%A+50%B; 流速: 100 mL/min; 温度: 25℃; UV: 254 nm

分析型手性 HPLC: Rt =1.57 min

仪器: Waters Alliance 2695; 柱: YMC Cellulose SC 3µ, 100x4.6; 洗脱液 A:甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺;洗脱液 B:乙腈;等度:50%A+50%B; 流速: 1.4 mL/min; 温度: 25℃; UV: 254 nm

[2067]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
51.2	 2-(N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 2)	实施例 51	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.19 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 5.03 (q, *J*=7.10 Hz, 1 H), 6.94 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 7.48 - 7.53 (m, 3 H), 7.56 - 7.65 (m, 2 H), 7.75 - 7.82 (m, 1 H), 7.89 - 8.38 (m, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.10 min; MS (ESIpos): m/z = 433.5 $[M+H]^+$ 36%产率

手性 HPLC 实施例 51.2

rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺 (88 mg, 0.20 mmol; 实施例 51) 在手性柱上的 HPLC 分离, 得到 22 mg (24%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺, 对映异构体 2。

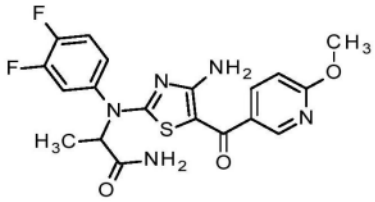
制备型手性 HPLC

仪器: PrepCon Labomatic HPLC; 柱: YMC Cellulose SC 10µ, 250x50; 洗脱液 A: 甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺; 洗脱液 B: 乙腈; 等度: 50%A+50%B; 流速: 100 mL/min; 温度: 25℃; UV: 254 nm

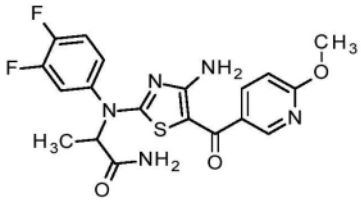
分析型手性 HPLC: Rt = 1.84 min

仪器: Waters Alliance 2695; 柱: YMC Cellulose SC 3µ, 100x4.6; 洗脱液 A: 甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺; 洗脱液 B: 乙腈; 等度: 50%A+50%B; 流速: 1.4 mL/min; 温度: 25℃; UV: 254 nm

[2068]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
52	 rac-2-(N-[4-氨基-5-(6-甲氧基吡啶-3-羰基)噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺	中间体55; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.19 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 5.03 (q, *J*=7.69 Hz, 1 H), 6.84 (dd, *J*=8.62, 0.76 Hz, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.49 - 7.54 (m, 1 H), 7.56 - 7.65 (m, 2 H), 7.79 (ddd, *J*=11.41, 7.35, 2.53 Hz, 1 H), 7.84 (dd, *J*=8.62, 2.28 Hz, 1 H), 8.16 (br s, 2 H), 8.36 (dd, *J*=2.41, 0.63 Hz, 1 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.07 min; MS (ESIpos): m/z = 434.3 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法 C，碱性) 48%产率
52.1 和 52.2	(R)-2-(N-[4-氨基-5-(6-甲氧基吡啶-3-羰基)噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺和 (S)-2-(N-[4-氨基-5-(6-甲氧基吡啶-3-羰基)噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺		

[2069]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
52.1	 2-(N-[4-氨基-5-(6-甲氧基吡啶-3-羰基)噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 1)	实施例 52	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.19 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 5.03 (q, *J*=6.84 Hz, 1 H), 6.84 (dd, *J*=8.49, 0.63 Hz, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.49 - 7.54 (m, 1 H), 7.56 - 7.65 (m, 2 H), 7.79 (ddd, *J*=11.34, 7.54, 2.41 Hz, 1 H), 7.84 (dd, *J*=8.62, 2.28 Hz, 1 H), 7.97 - 8.32 (m, 2 H), 8.35 - 8.37 (m, 1 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.07 min; MS (ESIpos): m/z = 434.3 $[M+H]^+$ 31%产率

手性 HPLC 实施例 52.1

rac-2-(N-[4-氨基-5-(6-甲氧基吡啶-3-羰基)噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺 (31 mg, 0.07 mmol; 实施例 52) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 9 mg (27%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-(6-甲氧基吡啶-3-羰基)噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 1。

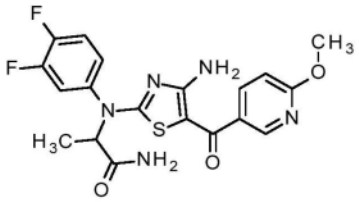
制备型手性 HPLC

仪器：PrepCon Labomatic HPLC；柱：YMC Amylose SA 5µ, 250x30；洗脱液 A：甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙腈+ 0.1 体积%二乙胺；等度：50%A+50%B；流速：40 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

分析型手性 HPLC：Rt = 1.25 min

仪器：Waters Alliance 2695；柱：YMC Amylose SA 3µ, 100x4.6；洗脱液 A:甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺;洗脱液 B:乙腈;等度:50%A+50%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

[2070]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
52.2	 2-(N-[4-氨基-5-(6-甲氧基吡啶-3-羰基)噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 2)	实施例 52	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.19 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 5.03 (q, *J*=6.93 Hz, 1 H), 6.82 - 6.86 (m, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.49 - 7.54 (m, 1 H), 7.56 - 7.64 (m, 2 H), 7.79 (ddd, *J*=11.28, 7.48, 2.28 Hz, 1 H), 7.84 (dd, *J*=8.62, 2.53 Hz, 1 H), 7.96 - 8.31 (m, 2 H), 8.36 (d, *J*=2.03 Hz, 1 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.07 min; MS (ESIpos): m/z = 434.3 $[M+H]^+$ 31%产率

手性 HPLC 实施例 52.2

rac-2-(N-[4-氨基-5-(6-甲氧基吡啶-3-羰基)噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺 (31 mg，0.07 mmol；实施例 52) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 7 mg (20%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-(6-甲氧基吡啶-3-羰基)噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 2。

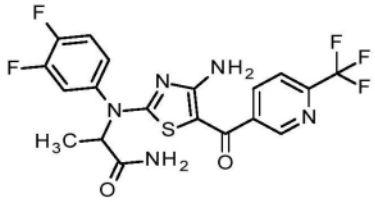
制备型手性 HPLC

仪器：PrepCon Labomatic HPLC；柱：YMC Amylose SA 5µ, 250x30；洗脱液 A：甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙腈+ 0.1 体积%二乙胺；等度：50%A+50%B；流速：40 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

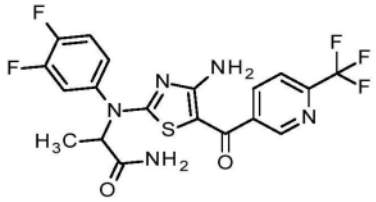
分析型手性 HPLC：Rt = 1.74 min

仪器：Waters Alliance 2695；柱：YMC Amylose SA 3µ, 100x4.6；洗脱液 A:甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺;洗脱液 B:乙腈;等度:50%A+50%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

[2071]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
53	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[6-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺	中间体56; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.19 (d, *J*=7.60 Hz, 3 H), 4.99 - 5.09 (m, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.47 - 7.54 (m, 1 H), 7.55 - 7.67 (m, 2 H), 7.78 (ddd, *J*=11.22, 7.54, 2.53 Hz, 1 H), 7.95 (d, *J*=7.60 Hz, 1 H), 8.15 (dd, *J*=7.98, 1.90 Hz, 1 H), 8.24 - 8.49 (m, 2 H), 8.86 (d, *J*=1.77 Hz, 1 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.16 min; MS (ESIpos): m/z = 472.3 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法 C，碱性) 55%产率
53.1 和 53.2	(R)-2-(N-[4-氨基-5-[6-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺和 (S)-2-(N-[4-氨基-5-[6-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺		

[2072]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
53.1	 2-(N-[4-氨基-5-[6-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 1)	实施例 53	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.19 (d, *J*=7.60 Hz, 3 H), 5.04 (br q, *J*=6.84 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.48 - 7.53 (m, 1 H), 7.55 - 7.66 (m, 2 H), 7.78 (ddd, *J*=11.28, 7.48, 2.28 Hz, 1 H), 7.95 (dd, *J*=8.24, 0.63 Hz, 1 H), 8.15 (dd, *J*=7.98, 1.90 Hz, 1 H), 8.23 - 8.51 (m, 2 H), 8.86 (d, *J*=1.77 Hz, 1 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.13 min; MS (ESIpos): m/z = 472.2 $[M+H]^+$ 30%产率

手性 HPLC 实施例 53.1

rac-2-(N-[4-氨基-5-[6-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺(164 mg，0.35 mmol；实施例 53)在手性柱上的 HPLC 分离，得到 51 mg (30%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-[6-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 1。

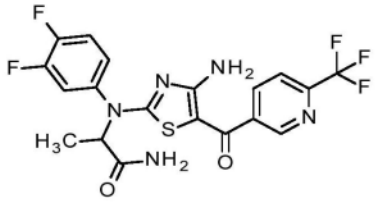
制备型手性 HPLC

仪器：PrepCon Labomatic HPLC；柱：YMC Amylose SA 5µ, 250x30；洗脱液 A：甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙腈；等度：50%A+50%B；流速：50 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

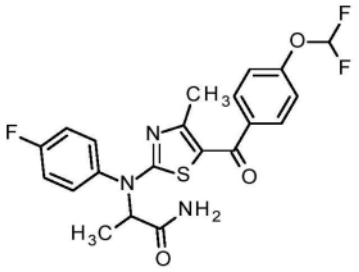
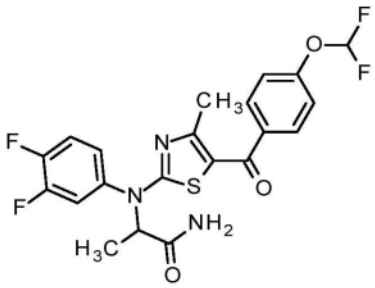
分析型手性 HPLC：Rt = 1.05 min

仪器：Waters Alliance 2695；柱：YMC Amylose SA 3µ, 100x4.6；洗脱液 A:甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺;洗脱液 B:乙腈;等度:50%A+50%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

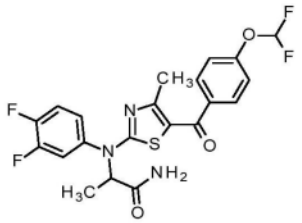
[2073]

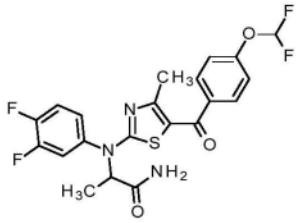
实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
53.2	 2-(N-[4-氨基-5-[6-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 2)	实施例 53	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.19 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.04 (br q, *J*=7.10 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.46 - 7.53 (m, 1 H), 7.55 - 7.66 (m, 2 H), 7.78 (ddd, *J*=11.34, 7.54, 2.41 Hz, 1 H), 7.95 (dd, *J*=8.24, 0.63 Hz, 1 H), 8.15 (dd, *J*=7.98, 1.90 Hz, 1 H), 8.23 - 8.56 (m, 2 H), 8.86 (d, *J*=1.77 Hz, 1 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.13 min; MS (ESIpos): m/z = 472.2 $[M+H]^+$ 27%产率
手性 HPLC 实施例 53.2 rac-2-(N-[4-氨基-5-[6-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺 (164 mg, 0.35 mmol; 实施例 53) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 47 mg (27%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-[6-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 2。 制备型手性 HPLC 仪器：PrepCon Labomatic HPLC；柱：YMC Amylose SA 5µ, 250x30；洗脱液 A：甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙腈；等度：50%A+50%B；流速：50 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm 分析型手性 HPLC：Rt = 1.36 min 仪器：Waters Alliance 2695；柱：YMC Amylose SA 3µ, 100x4.6；洗脱液 A:甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺;洗脱液 B:乙腈;等度:50%A+50%B;流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm			

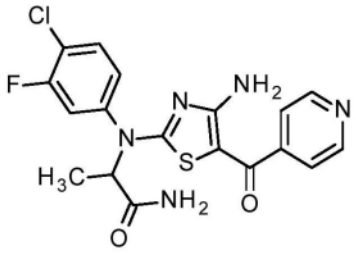
[2074]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
54	 rac-2-(N-[5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]-4-甲基-噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体78; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.60 Hz, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 5.11 (q, *J*=7.10 Hz, 1 H), 7.15 - 7.25 (m, 3 H), 7.33 - 7.39 (m, 3 H), 7.61 - 7.71 (m, 5 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.20 min; MS (ESIpos): m/z = 449.1 [M+H]$^+$ RP-HPLC(方法 D，碱性) 52%产率
55	 rac-2-(N-[5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]-4-甲基-噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺	中间体79; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.19 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 5.09 (q, *J*=7.27 Hz, 1 H), 7.16 - 7.38 (m, 4 H), 7.51 - 7.56 (m, 1 H), 7.58 - 7.69 (m, 4 H), 7.82 (ddd, *J*=11.34, 7.54, 2.41 Hz, 1 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.23 min; MS (ESIpos): m/z = 466.3 [M+H]$^+$ RP-HPLC(方法 D，碱性) 7%产率

[2075]

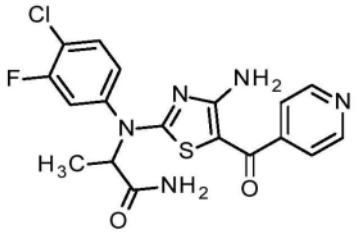
实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
55.1 和 55.2	(R)-2-(N-[5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]-4-甲基-噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺和(S)-2-(N-[5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]-4-甲基-噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺		
55.1	 2-(N-[5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]-4-甲基-噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 1)	实施例 55	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.19 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 5.08 – 5.10 (m, 1 H), 7.20 – 7.24 (m, 3 H), 7.35 (t, J=72 Hz, 1 H), 7.52 – 7.54 (m, 1 H), 7.60 – 7.66 (m, 4 H), 7.81 – 7.83 (m, 1 H) LC-MS (方法 1) Rt = 1.23 min MS (ESIpos): m/z = 468.5 $[M+H]^+$ 35%产率

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
手性 HPLC 实施例 55.1 rac-2-(N-[5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]-4-甲基-噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺 (59 mg, 0.13 mmol, 实施例 55) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 21 mg (35%产率)的 2-(N-[5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]-4-甲基-噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 1。 制备型手性 HPLC 仪器：PrepCon Labomatic HPLC-2；柱：Chiralpak AS 5µ, 250x20；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：2-丙醇；等度：80%A+20%B；流速：20 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm 分析型手性 HPLC：Rt = 5.43 min 仪器：Thermo Fisher UltiMate 3000；柱：Chiralpak AS 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：2-丙醇；等度：80%A+20%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm			
[2076] 55.2	 2-(N-[5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]-4-甲基-噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺丙酰胺 (对映异构体 2)	实施例 55	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.19 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 5.08 – 5.10 (m, 1 H), 7.20 – 7.24 (m, 3 H), 7.35 (t, J=72 Hz, 1 H), 7.52 – 7.54 (m, 1 H), 7.60 – 7.66 (m, 4 H), 7.81 – 7.83 (m, 1 H) LC-MS (方法 1) Rt = 1.23 min MS (ESIpos): m/z = 468.5 $[M+H]^+$ 17%产率

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
手性 HPLC 实施例 55.2 rac-2-(N-[5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]-4-甲基-噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺 (59 mg, 0.13 mmol, 实施例 55) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 10 mg (17%产率)的 2-(N-[5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]-4-甲基-噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 2。 制备型手性 HPLC 仪器：PrepCon Labomatic HPLC-2；柱：Chiralpak AS 5µ, 250x20；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：2-丙醇；等度：80%A+20%B；流速：20 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm 分析型手性 HPLC：Rt = 9.88 min 仪器：Thermo Fisher UltiMate 3000；柱：Chiralpak AS 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：2-丙醇；等度：80%A+20%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm			
56	 rac-2-(N-[4-氨基-5-(吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 57； rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.19 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.03 (q, *J*=7.35 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.43 (br d, *J*=4.31 Hz, 2 H), 7.49 - 7.53 (m, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.71 - 7.78 (m, 2 H), 8.13 - 8.48 (m, 2 H), 8.63 (br s, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.96 min; MS (ESIpos): m/z = 420.3 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法 C，碱性) 33%产率

[2077]

[2078]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
56.1 和 56.2	(R)-2-(N-[4-氨基-5-(吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺 和 (S)-2-(N-[4-氨基-5-(吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺		
56.1	 2-(N-[4-氨基-5-(吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 1)	实施例 56	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.19 (d, *J*=7.60 Hz, 3 H), 4.98 - 5.08 (m, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.41 - 7.45 (m, 2 H), 7.48 - 7.53 (m, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.72 - 7.77 (m, 2 H), 8.07 - 8.45 (m, 2 H), 8.62 - 8.65 (m, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.94 min; MS (ESIpos): m/z = 420.2 $[M+H]^+$ 19%产率

手性 HPLC 实施例 56.1

rac-2-(N-[4-氨基-5-(吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺 (133 mg，0.32 mmol；实施例 56) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 26 mg (20%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-(吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 1。

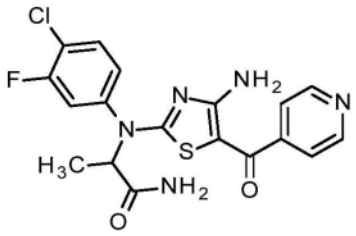
制备型手性 HPLC

仪器：PrepCon Labomatic HPLC；柱：YMC Cellulose SC 10µ, 250x50；洗脱液 A：甲基叔丁基醚；洗脱液 B：乙腈；等度：60%A+40%B；流速：140 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

分析型手性 HPLC：Rt = 3.10 min

仪器：Thermo Fisher UltiMate 3000；柱：YMC Cellulose SC 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙腈；等度：60%A+40%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

[2079]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
56.2	 2-(N-[4-氨基-5-(吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 2)	实施例 56	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.19 (d, *J*=7.60 Hz, 3 H), 5.03 (q, *J*=7.35 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.40 - 7.46 (m, 2 H), 7.49 - 7.53 (m, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.72 - 7.79 (m, 2 H), 8.12 - 8.47 (m, 2 H), 8.61 - 8.66 (m, 2 H) LC-MS (方法 2) Rt = 0.94 min; MS (ESIpos): m/z = 420.2 [M+H]$^+$ 20%产率

手性 HPLC 实施例 56.2

rac-2-(N-[4-氨基-5-(吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺 (133 mg, 0.32 mmol; 实施例 56) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 27 mg (20%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-(吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 2。

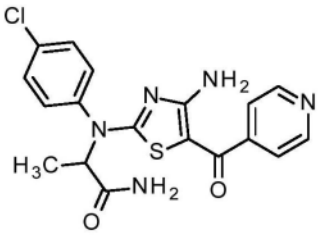
制备型手性 HPLC

仪器：PrepCon Labomatic HPLC；柱：YMC Cellulose SC 10µ, 250x50；洗脱液 A：甲基叔丁基醚；洗脱液 B：乙腈；等度：60%A+40%B；流速：140 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

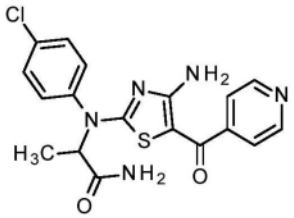
分析型手性 HPLC：Rt =3.34 min

仪器：Thermo Fisher UltiMate 3000；柱：YMC Cellulose SC 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙腈；等度：60%A+40%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

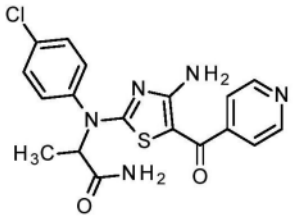
[2080]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
57	 rac-2-(N-[4-氨基-5-(吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-4-氯-苯胺基)丙酰胺	中间体58; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.06 (q, *J*=7.27 Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.41 (d, *J*=6.08 Hz, 2 H), 7.59 (d, *J*=10.90 Hz, 5 H), 8.08 - 8.48 (m, 2 H), 8.62 (d, *J*=6.08 Hz, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.91 min; MS (ESIpos): m/z = 402.2 $[M+H]^+$ 50%产率
57.1 和 57.2	(R)-2-(N-[4-氨基-5-(吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-4-氯-苯胺基)丙酰胺和(S)-2-(N-[4-氨基-5-(吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-4-氯-苯胺基)丙酰胺		

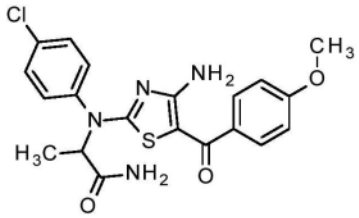
[2081]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
57.1	 2-(N-[4-氨基-5-(吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-4-氯-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 1)	实施例 57	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.17 (d, J=7.35 Hz, 3 H), 5.06 (m, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.41 (m, 2 H), 7.59 (m, 5 H), 8.28 (m, 2 H), 8.62 (m, 2 H) LC-MS (方法 1) Rt = 0.85 min MS (ESIpos): m/z = 402.4 $[M+H]^+$ $[\alpha]_D^{20}$ = -67° c = 8.2 mg/mL in DMSO 38%产率
手性 HPLC 实施例 57.1 rac-2-(N-[4-氨基-5-(吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-4-氯-苯胺基)丙酰胺 (590 mg, 1.47 mmol, 实施例 57) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 234 mg (38% 产率)的 2-(N-[4-氨基-5-(吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-4-氯-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 1。 制备型手性 HPLC 仪器：Sepiatec: Prep SFC100；柱：Chiralpak IG 5µ 250x30mm；洗脱液 A：CO_2；洗脱液 B：乙醇 + 0.2 体积%氨水(32%)；等度：30%B；流速：100 mL/min；温度：40℃；BPR：150bar；UV: 254 nm 分析型手性 HPLC：Rt = 4.76 min 仪器：Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul；柱：Chiralpak IG 5µ 100x4.6mm；洗脱液 A：CO_2；洗脱液 B：乙醇 + 0.2 体积%氨水(32%)；等度：30%B；流速：4 mL/min；温度：37.5℃；BPR：100bar；UV: 254 nm			

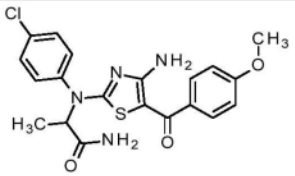
[2082]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
57.2	 2-(N-[4-氨基-5-(吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-4-氯-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 2)	实施例 57	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.17 (d, J=7.35 Hz, 3 H), 5.06 (m, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.41 (m, 2 H), 7.59 (m, 5 H), 8.28 (m, 2 H), 8.62 (m, 2 H) LC-MS (方法 1) Rt = 0.85 min MS (ESIpos): m/z = 402.4 $[M+H]^+$ $[\alpha]_D^{20}$ = 76° c = 9.6 mg/mL in DMSO 36%产率
手性 HPLC 实施例 57.2 rac-2-(N-[4-氨基-5-(吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-4-氯-苯胺基)丙酰胺 (590 mg, 1.47 mmol, 实施例 57) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 225 mg (36% 产率)的 2-(N-[4-氨基-5-(吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-4-氯-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 2。 制备型手性 HPLC 仪器：Sepiatec: Prep SFC100；柱：Chiralpak IG 5µ 250x30mm；洗脱液 A：CO_2；洗脱液 B：乙醇 + 0.2 体积%氨水(32%)；等度：30%B；流速：100 mL/min；温度：40℃；BPR：150bar；UV: 254 nm 分析型手性 HPLC：Rt = 2.59 min 仪器：Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul；柱：Chiralpak IG 5µ 100x4.6mm；洗脱液 A：CO_2；洗脱液 B：乙醇 + 0.2 体积%氨水(32%)；等度：30%B；流速：4 mL/min；温度：37.5℃；BPR：100bar；UV: 254 nm			

[2083]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
58	 rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氯-苯胺基)丙酰胺	中间体59； rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 5.05 (q, *J*=7.18 Hz, 1 H), 6.93 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 7.49 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.55 - 7.64 (m, 5 H), 7.82 - 8.39 (m, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.13 min; MS (ESIpos): m/z = 431.2 $[M+H]^+$ 77%产率
58.1 和 58.2	(R)-2-(N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氯-苯胺基)丙酰胺和(S)-2-(N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氯-苯胺基)丙酰胺		

[2084]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
58.1	 2-(N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氯-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 1)	实施例 58	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.16 (d, J=7.35 Hz, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 5.06 (m, 1 H), 6.93 (m, 2 H), 7.25 (m, 1 H), 7.49 (m, 2 H), 7.60 (m, 5 H), 8.04 (m, 2 H) LC-MS (方法 1) Rt = 1.14 min MS (ESIpos): m/z = 431.4 $[M+H]^+$ $[\alpha]_D^{20}$ = - 80° c = 11.1 mg/mL in DMSO 36%产率

手性 HPLC 实施例 58.1

rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氯-苯胺基)丙酰胺 (2.83 g, 6.57 mmol, 实施例 58) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 1.03 g (36%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氯-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 1。

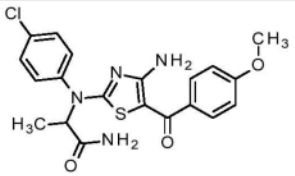
制备型手性 HPLC

仪器：Labomatic HD3000, Knauer Pump 100, Labcol Vario 4000 Plus, Knauer DAD 2600；柱：Cellulose SB 5µ 250x50mm Nr. 034；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺 (99%)；洗脱液 B：乙醇 + 0.1 体积%二乙胺 (99%)；等度：60%A + 40%B；流速 100.0 mL/min，UV @ 254 nm

分析型手性 HPLC：Rt = 4.15 min

仪器：Agilent HPLC 1260；柱：Cellulose SB 3µ 100x4,6mm；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺 (99%)；洗脱液 B：乙醇 + 0.1 体积%二乙胺 (99%)；等度：60%A + 40%B；流速 1.0 mL/min；温度：25 ℃；DAD 254 nm

[2085]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
58.2	 2-(N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氯-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 2)	实施例 58	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.16 (d, J=7.35 Hz, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 5.06 (m, 1 H), 6.93 (m, 2 H), 7.25 (m, 1 H), 7.49 (m, 2 H), 7.60 (m, 5 H), 8.04 (m, 2 H) LC-MS (方法 1) Rt = 1.14 min MS (ESIpos): m/z = 431.4 $[M+H]^+$ $[\alpha]_D^{20}$ = 79° c = 11.1 mg/mL in DMSO 41%产率

手性 HPLC 实施例 58.2

rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氯-苯胺基)丙酰胺 (2.83 g, 6.57 mmol, 实施例 58) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 1.18 g (41%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氯-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 2。

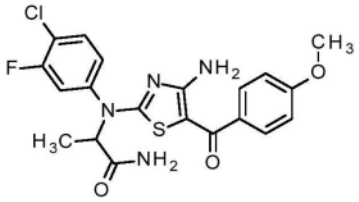
制备型手性 HPLC

仪器：Labomatic HD3000, Knauer Pump 100, Labcol Vario 4000 Plus, Knauer DAD 2600；柱：Cellulose SB 5µ 250x50mm Nr. 034；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺 (99%)；洗脱液 B：乙醇 + 0.1 体积%二乙胺 (99%)；等度：60%A + 40%B；流速 100.0 mL/min，UV @ 254 nm

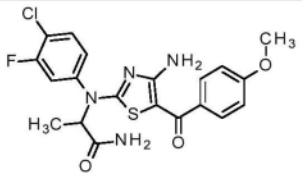
分析型手性 HPLC：Rt = 3.40 min

仪器：Agilent HPLC 1260；柱：Cellulose SB 3µ 100x4,6mm；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺 (99%)；洗脱液 B：乙醇 + 0.1 体积%二乙胺 (99%)；等度：60%A + 40%B；流速 1.0 mL/min；温度：25 ℃；DAD 254 nm

[2086]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
59	 rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体60; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.20 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 5.03 (q, *J*=7.35 Hz, 1 H), 6.94 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 7.49 - 7.53 (m, 3 H), 7.63 (s, 1 H), 7.73 - 7.79 (m, 2 H), 7.88 - 8.31 (m, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.17 min; MS (ESIpos): m/z = 449.3 $[M+H]^+$ 83%产率
59.1 和 59.2	(R)-2-(N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺和(S)-2-(N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺		

[2087]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
59.1	 2-(N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺(对映异构体 1)	实施例 59	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.20 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 5.03 (q, *J*=7.35 Hz, 1 H), 6.94 (m, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 7.52 (m, 3 H), 7.63 (s, 1 H), 7.75 (m, 2 H), 8.10 (m, 2 H) LC-MS (方法 1) Rt = 1.16 min MS (ESIpos): m/z = 449.4 $[M+H]^+$ $[\alpha]_D^{20}$ = -82° c = 8.2 mg/mL in DMSO 29%产率

手性 HPLC 实施例 59.1

rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺 (442 mg, 0.98 mmol, 实施例 59) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 132 mg (29%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 1。

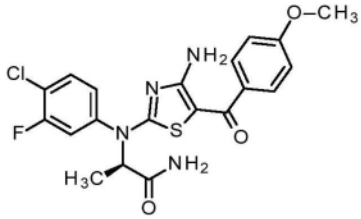
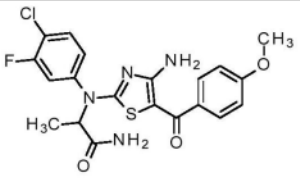
制备型手性 HPLC

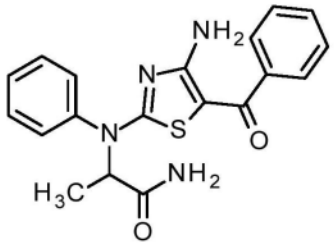
仪器：PrepCon Labomatic HPLC-4；柱：YMC Amylose SA 5µ, 250x30；洗脱液 A：甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙腈；等度：70%A+30%B；流速：50 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

分析型手性 HPLC：Rt = 1.49 min

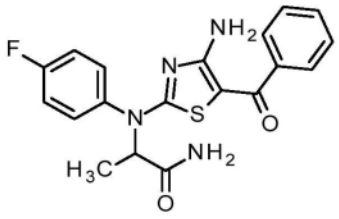
仪器：Waters Alliance 2695；柱：YMC Amylose SA 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙腈；等度：70%A+30%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

[2088]

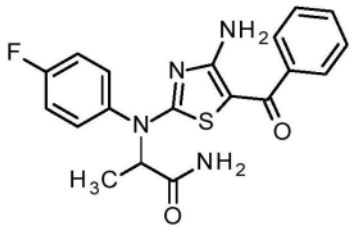
实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
59.1		通过 X 射线晶体结构分析测定实施例 59.1 为(R)-2-(N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺。	
59.2	 2-(N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺(对映异构体 2)	实施例 59	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.20 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 5.03 (q, *J*=7.35 Hz, 1 H), 6.94 (m, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 7.52 (m, 3 H), 7.63 (s, 1 H), 7.75 (m, 2 H), 8.10 (m, 2 H) LC-MS (方法 1) Rt = 1.16 min MS (ESIpos): m/z = 449.4 $[M+H]^+$ $[\alpha]_D^{20}$ = 87° c = 7.6 mg/mL in DMSO 15%产率

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
手性 HPLC 实施例 59.2 rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺 (442 mg, 0.98 mmol, 实施例 59) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 68 mg (15%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 2。 制备型手性 HPLC 仪器：PrepCon Labomatic HPLC-4；柱：YMC Amylose SA 5µ, 250x30；洗脱液 A：甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙腈；等度：70%A+30%B；流速：50 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm 分析型手性 HPLC：Rt = 2.03 min 仪器：Waters Alliance 2695；柱：YMC Amylose SA 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙腈；等度：70%A+30%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm			
[2089] 60	 rac-2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)苯胺基)丙酰胺	中间体 83； rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (600 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.25 Hz, 3 H), 5.09 (q, *J*=7.25 Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.35 - 7.40 (m, 3 H), 7.42 - 7.50 (m, 5 H), 7.54 - 7.57 (m, 3 H), 7.74 - 8.52 (m, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.02 min; MS (ESIpos): m/z = 367.1 $[M+H]^+$ 制备型快速色谱法(方法 Z, 0-3%) 46%产率

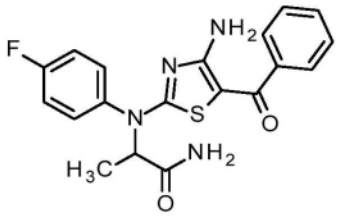
[2090]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
61	 rac-2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体84; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.00 - 5.10 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.32 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.35 - 7.42 (m, 3 H), 7.45 - 7.52 (m, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.63 (dd, *J*=9.00, 5.20 Hz, 2 H), 7.80 - 8.46 (m, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.07 min; MS (ESIpos): m/z = 385.3 $[M+H]^+$ 制备型快速色谱法(方法Z, 0-3%) 87%产率
61.1 和 61.2	(R)-2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-4-氟-苯胺基)丙酰胺和 (S)-2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-4-氟-苯胺基)丙酰胺		

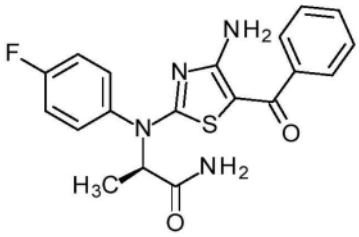
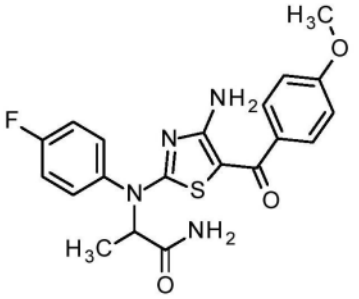
[2091]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
61.1	 2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 1)	实施例 61	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm = 1.15 (d, *J*=7.60 Hz, 3 H), 5.02 - 5.09 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.32 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.36 - 7.42 (m, 3 H), 7.46 - 7.50 (m, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.63 (dd, *J*=8.74, 5.20 Hz, 2 H), 7.80 - 8.50 (m, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.07 min; MS (ESIpos): m/z = 385.5 $[M+H]^+$ 24%产率
手性 HPLC 实施例 61.1 rac-2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (414 mg, 1.08 mmol; 实施例 61) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 139 mg (33%产率)的 2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-4-氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 1。 制备型手性 HPLC 仪器：Sepiatec: Prep SFC100；柱：Chiralpak IA 5µ 250x30mm；洗脱液 A：CO_2；洗脱液 B：2-丙醇+ 0.4 体积%二乙胺；等度：25%B；流速：100 mL/min；温度：40℃；BPR：150bar；UV: 280 nm 分析型手性 HPLC：Rt = 2.10 min 仪器：Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul；柱 Chiralpak IA 5µ 100x4.6mm；洗脱液 A：CO_2；洗脱液 B：2-丙醇+ 0.4% 二乙胺 (99%)；等度：25%B；流速：4 mL/min；温度：37.5℃；BPR：100bar；UV: 280 nm			

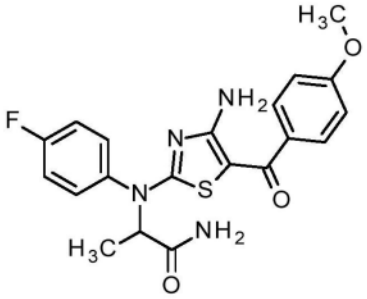
[2092]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
61.2	 2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 2)	实施例 61	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm = 1.15 (d, *J*=7.60 Hz, 3 H), 5.02 - 5.09 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.32 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.36 - 7.42 (m, 3 H), 7.46 - 7.50 (m, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.63 (dd, *J*=8.74, 5.20 Hz, 2 H), 7.80 - 8.50 (m, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.07 min; MS (ESIpos): m/z = 385.5 $[M+H]^+$ 26%产率
手性 HPLC 实施例 61.2 rac-2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (414 mg, 1.08 mmol; 实施例 61) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 103 mg (24%产率)的 2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-4-氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 2。 制备型手性 HPLC 仪器：Sepiatec: Prep SFC100；柱：Chiralpak IA 5µ 250x30mm；洗脱液 A：CO_2；洗脱液 B：2-丙醇+ 0.4 体积%二乙胺；等度：25%B；流速：100 mL/min；温度：40℃；BPR：150bar；UV: 280 nm 分析型手性 HPLC：Rt = 3.08 min 仪器：Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul；柱：Chiralpak IA 5µ 100x4.6mm；洗脱液 A：CO2；洗脱液 B：2-丙醇+ 0.4% 二乙胺 (99%)；等度：25%B；流速：4 mL/min；温度：37.5℃；BPR：100bar；UV: 280 nm			

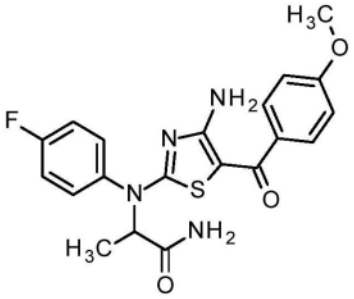
[2093]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
61.2		通过 X 射线晶体结构分析测定实施例 61.2 为 (R)-2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-4-氟-苯胺基)丙酰胺。	
62  rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺		中间体 85; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.60 Hz, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 5.06 (q, *J*=6.76 Hz, 1 H), 6.93 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.22 - 7.27 (m, 1 H), 7.34 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.48 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.87, 5.07 Hz, 2 H), 7.79 - 8.38 (m, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.06 min; MS (ESIpos): m/z = 415.5 $[M+H]^+$ 制备型快速色谱法(方法 Z, 0-3%) 49%产率
62.1 和 62.2	(R)-2-(N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺和 (S)-2-(N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺		

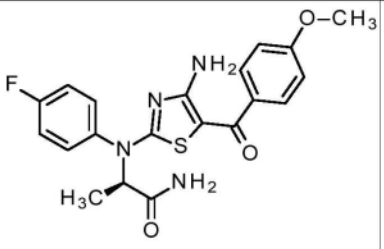
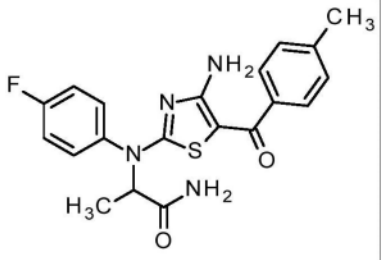
[2094]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
62.1	 2-(N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 1)	实施例 62	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.60 Hz, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 5.06 (q, *J*=6.76 Hz, 1 H), 6.93 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.22 - 7.27 (m, 1 H), 7.34 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.48 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.87, 5.07 Hz, 2 H), 7.79 - 8.38 (m, 2 H). $[\alpha]_D^{20}$ = -142.9° (c = 1.00, 氯仿) 45%产率
手性 HPLC 实施例 62.1 rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (350 mg, 0.80 mmol; 实施例 62) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 135 mg (45%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 1。 制备型手性 HPLC 仪器：Sepiatec: Prep SFC100；柱：Chiralpak IA 5µ 250x30mm；洗脱液 A：CO_2；洗脱液 B：2-丙醇+ 0.4 体积%二乙胺；等度：30%B；流速：100 mL/min；温度：40℃；BPR：150bar；UV: 254 nm 分析型手性 HPLC：Rt = 1.72 min 仪器：Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul；柱：Chiralpak IA 5µ 100x4.6mm；洗脱液 A：CO_2；洗脱液 B：2-丙醇+ 0.4 体积%二乙胺；等度：30%B；流速：4 mL/min；温度：37.5℃；BPR：100bar；UV: 254 nm			

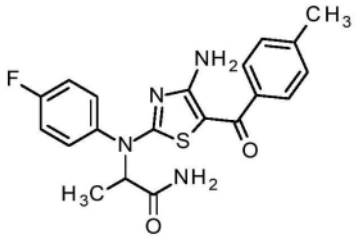
[2095]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
62.2	 2-(N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 2)	实施例 62	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*6): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.60 Hz, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 5.06 (q, *J*=6.76 Hz, 1 H), 6.93 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.22 - 7.27 (m, 1 H), 7.34 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.48 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.87, 5.07 Hz, 2 H), 7.79 - 8.38 (m, 2 H). $[\alpha]_D^{20}$ = +114.5° (c = 1.00, 氯仿) 49%产率
手性 HPLC 实施例 62.2 rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (350 mg, 0.80 mmol; 实施例 62) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 15 mg (49%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 2。 制备型手性 HPLC 仪器：Sepiatec: Prep SFC100；柱：Chiralpak IA 5µ 250x30mm；洗脱液 A：CO_2；洗脱液 B：2-丙醇+ 0.4 体积%二乙胺；等度：30%B；流速：100 mL/min；温度：40℃；BPR：150bar；UV: 254 nm 分析型手性 HPLC：Rt = 2.61 min 仪器：Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul；柱：Chiralpak IA 5µ 100x4.6mm；洗脱液 A：CO_2；洗脱液 B：2-丙醇+ 0.4 体积%二乙胺；等度：30%B；流速：4 mL/min；温度：37.5℃；BPR：100bar；UV: 254 nm			

[2096]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
62.2		通过 X 射线晶体结构分析测定实施例 62.2 为(R)-2-(N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺。	
63	 rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-甲基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 86; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.60 Hz, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 5.05 (q, *J*=6.67 Hz, 1 H), 7.18 (d, *J*=8.11 Hz, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.32 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.38 (d, *J*=8.11 Hz, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.63 (dd, *J*=8.62, 5.07 Hz, 2 H), 8.10 (br s, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.15 min; MS (ESIpos): m/z = 399.3 $[M+H]^+$ 制备型快速色谱法(方法 Z, 0-3%) 18%产率
63.1 和 63.2	(R)-2-(N-[4-氨基-5-(4-甲基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺和 (S)-2-(N-[4-氨基-5-(4-甲基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺		

[2097]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
63.1	 2-(N-[4-氨基-5-(4-甲基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 1)	实施例 63	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.60 Hz, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 5.05 (q, *J*=6.67 Hz, 1 H), 7.18 (d, *J*=8.11 Hz, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.32 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.38 (d, *J*=8.11 Hz, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.63 (dd, *J*=8.62, 5.07 Hz, 2 H), 8.10 (br s, 2 H). $[\alpha]_D^{20}$ = -159.9° (c = 1.00, 氯仿) 13%产率

手性 HPLC 实施例 63.1

rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-甲基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (1.5 g, 3.58 mmol; 实施例 63) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 660 mg (45% 产率)的 2-(N-[4-氨基-5-(4-甲基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 1。

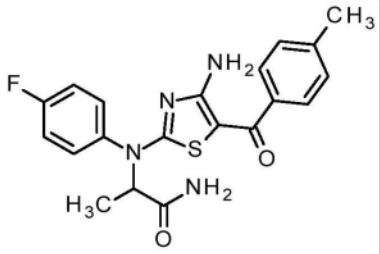
制备型手性 HPLC

仪器：PrepCon Labomatic HPLC；柱：YMC Cellulose SB 10µ, 250x50；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：2-丙醇+ 0.1 体积%二乙胺；等度：60%A+40%B；流速：140 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

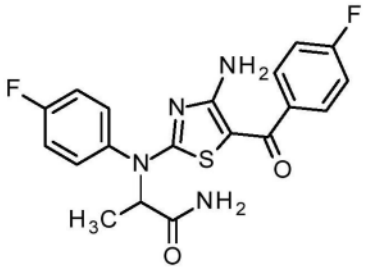
分析型手性 HPLC：Rt = 2.46 min

仪器：Waters Alliance 2695；柱：YMC Cellulose SB 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：2-丙醇；等度：60%A+40%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

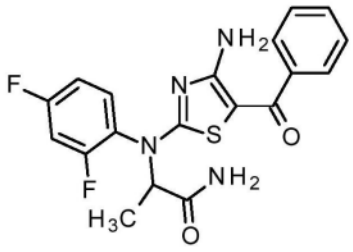
[2098]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
63.2	 2-(N-[4-氨基-5-(4-甲基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 2)	实施例 63	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.60 Hz, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 5.05 (q, *J*=6.67 Hz, 1 H), 7.18 (d, *J*=8.11 Hz, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.32 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.38 (d, *J*=8.11 Hz, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.63 (dd, *J*=8.62, 5.07 Hz, 2 H), 8.10 (br s, 2 H). $[\alpha]_D^{20}$ = +147.0° (c = 1.00, 氯仿) 13%产率
手性 HPLC 实施例 63.2 rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-甲基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (1.5 g, 3.58 mmol; 实施例 63) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 680 mg (44% 产率)的 2-(N-[4-氨基-5-(4-甲基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 2。 制备型手性 HPLC 仪器：PrepCon Labomatic HPLC；柱：YMC Cellulose SB 10µ, 250x50；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：2-丙醇+ 0.1 体积%二乙胺；等度：60%A+40%B；流速：140 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm 分析型手性 HPLC：Rt = 3.69 min 仪器：Waters Alliance 2695；柱：YMC Cellulose SB 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：2-丙醇；等度：60%A+40%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm		

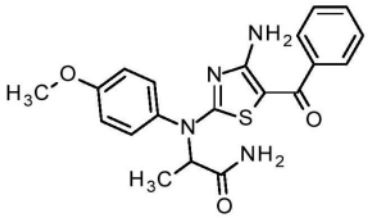
[2099]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
64	 rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-氟苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体87; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.06 (br q, *J*=6.84 Hz, 1 H), 7.22 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.55 (dd, *J*=8.74, 5.45 Hz, 2 H), 7.58 (br s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.87, 5.07 Hz, 2 H), 7.86 - 8.56 (m, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.09 min; MS (ESIpos): m/z = 403.3 $[M+H]^+$ 制备型快速色谱法(方法Z, 0-3%) 7%产率

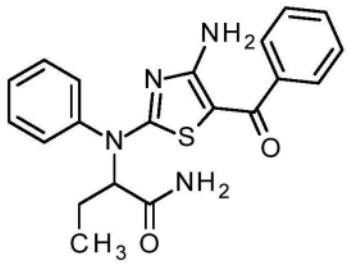
[2100]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
65	 rac-2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-2,4-二氟-苯胺基)丙酰胺	中间体88; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, 氯仿-*d*): δ ppm = 1.27 (d, *J*=7.10 Hz, 3 H), 5.23 (q, *J*=7.18 Hz, 1 H), 5.39 - 5.48 (m, 1 H), 6.58 - 6.70 (m, 1 H), 6.94 - 7.02 (m, 2 H), 7.33 - 7.43 (m, 4 H), 7.58 - 7.64 (m, 2 H) (NH2 missin g). LC-MS (方法 2) Rt = 1.08 min; MS (ESIpos): m/z = 403.3 $[M+H]^+$ 制备型快速色谱法(方法Z, 0-3%) 29%产率

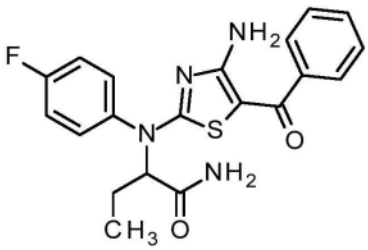
[2101]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
66	 rac-2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-4-甲氧基-苯胺基)丙酰胺	中间体89; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.15 (d, *J*=6.84 Hz, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 5.06 (q, *J*=6.59 Hz, 1 H), 7.00 (d, *J*=9.12 Hz, 2 H), 7.21 (s, 1 H), 7.35 - 7.42 (m, 3 H), 7.43 - 7.49 (m, 4 H), 7.52 (s, 1 H), 7.65 - 8.49 (m, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.03 min; MS (ESIpos): m/z = 397.4 $[M+H]^+$ 制备型快速色谱法(方法Z, 0-3%) 19%产率

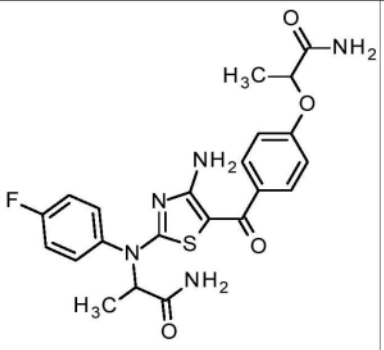
[2102]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
67	 rac-2-[(4-氨基-5-苯甲酰基-1,3-噻唑-2-基)(苯基)氨基]丁酰胺	中间体83; rac-2-溴丁酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 0.84 (t, *J*=7.35 Hz, 3 H), 1.47 - 1.60 (m, 1 H), 1.69 - 1.81 (m, 1 H), 4.87 - 4.95 (m, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.34 - 7.51 (m, 8 H), 7.54 - 7.58 (m, 3 H), 7.78 - 8.48 (m, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.09 min; MS (ESIpos): m/z = 381.3 $[M+H]^+$ 制备型快速色谱法(方法 Z, 0-3%) 43%产率

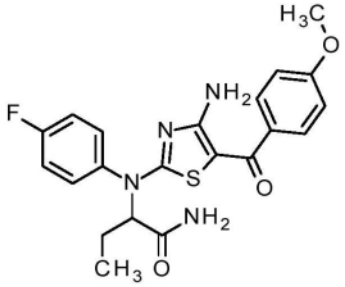
[2103]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
68	 rac-2-[(4-氨基-5-苯甲酰基-1,3-噻唑-2-基)(4-氟苯基)氨基]丁酰胺	中间体84; rac-2-溴丁酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 0.84 (t, *J*=7.35 Hz, 3 H), 1.46 - 1.58 (m, 1 H), 1.68 - 1.79 (m, 1 H), 4.85 - 4.92 (m, 1 H), 7.32 (s, 3 H), 7.37 - 7.42 (m, 3 H), 7.47 - 7.50 (m, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=9.12, 5.07 Hz, 2 H), 7.83 - 8.36 (m, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.12 min; MS (ESIpos): m/z = 399.3 [M+H]$^+$ 制备型快速色谱法(方法Z, 0-3%) 29%产率

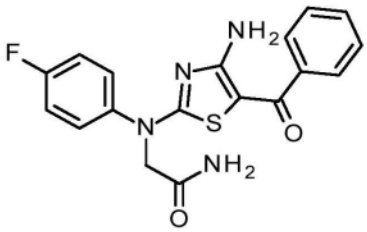
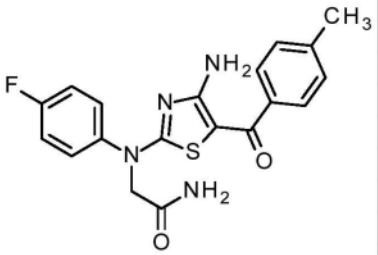
[2104]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
69	 2-(N-[4-氨基-5-[4-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺(立体异构体的混合物)	中间体90; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 1.41 (d, *J*=6.59 Hz, 3 H), 4.64 (q, *J*=6.59 Hz, 1 H), 5.05 (q, *J*=6.76 Hz, 1 H), 6.87 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.25 (br s, 2 H), 7.33 (t, *J*=8.74 Hz, 2 H), 7.46 (d, *J*=8.62 Hz, 2 H), 7.50 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=9.00, 5.20 Hz, 2 H), 7.78 - 8.35 (m, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.87 min; MS (ESIpos): m/z = 472.2 $[M+H]^+$ 制备型快速色谱法(方法 Z, 0-8%) 28%产率

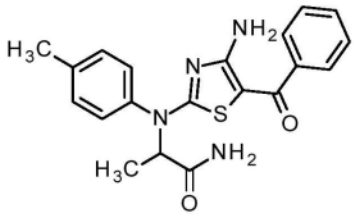
[2105]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
70	 rac-2-{[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)-1,3-噻唑-2-基](4-氟苯基)氨基}丁酰胺	中间体85; rac-2-溴丁酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 0.84 (t, *J*=7.22 Hz, 3 H), 1.46 - 1.58 (m, 1 H), 1.67 - 1.78 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 4.85 - 4.93 (m, 1 H), 6.93 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.33 (t, *J*=8.74 Hz, 2 H), 7.32 (br s, 1 H), 7.49 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.65 (dd, *J*=9.00, 4.94 Hz, 2 H), 8.11 (br s, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.12 min; MS (ESIpos): m/z = 429.3 $[M+H]^+$ 制备型快速色谱法(方法Z, 0-3%) 28%产率

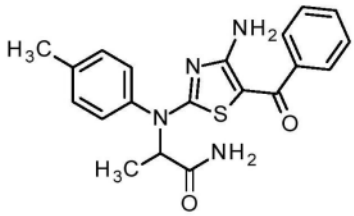
[2106]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
71	 2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-4-氟-苯胺基)乙酰胺	中间体84; 2-溴乙酰胺	^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 4.44 (s, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 7.32 (t, *J*=8.67 Hz, 2 H), 7.38 - 7.43 (m, 3 H), 7.50 - 7.53 (m, 2 H), 7.56 (s, 1 H), 7.61 (dd, *J*=8.83, 5.04 Hz, 2 H), 7.94 - 8.44 (m, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.00 min; MS (ESIpos): m/z = 371.4 [M+H]$^+$ 制备型快速色谱法(方法 Z, 0-3%) 8%产率
72	 2-(N-[4-氨基-5-(4-甲基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)乙酰胺	中间体86; 2-溴乙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 2.30 (s, 3 H), 4.44 (s, 2 H), 7.18 - 7.24 (m, 3 H), 7.32 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.42 (d, *J*=8.11 Hz, 2 H), 7.55 (s, 1 H), 7.61 (dd, *J*=9.13, 5.07 Hz, 2 H), 7.79 - 8.41 (m, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.07 min; MS (ESIpos): m/z = 385.5 [M+H]$^+$ 制备型快速色谱法(方法 Z, 0-3%) 6%产率

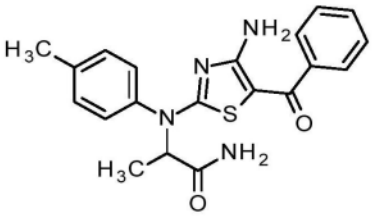
[2107]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
73	 rac-2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-4-甲基-苯胺基)丙酰胺	中间体91； rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.15 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 5.07 (q, *J*=7.01 Hz, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.27 (d, *J*=8.11 Hz, 2 H), 7.35 - 7.43 (m, 5 H), 7.44 - 7.48 (m, 2 H), 7.52 (s, 1 H), 8.10 (br s, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.10 min; MS (ESIpos): m/z = 381.5 $[M+H]^+$ 制备型快速色谱法(方法 Z, 0-3%) 35%产率
73.1 和 73.2	(R)-2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-4-甲基-苯胺基)丙酰胺和 (S)-2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-4-甲基-苯胺基)丙酰胺		

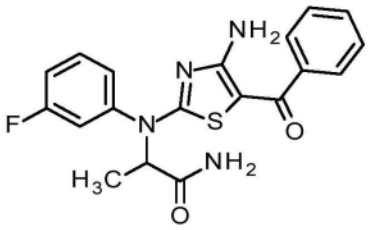
[2108]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
73.1	 2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-4-甲基-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 1)	实施例 73	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.15 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 5.07 (q, *J*=7.01 Hz, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.27 (d, *J*=8.11 Hz, 2 H), 7.35 - 7.43 (m, 5 H), 7.44 - 7.48 (m, 2 H), 7.52 (s, 1 H), 8.10 (br s, 2 H). $[\alpha]_D^{20}$ = -173.6° (c = 1.00, 氯仿) 35%产率
手性 HPLC 实施例 73.1 rac-2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-4-甲基-苯胺基)丙酰胺 (440 mg, 1.10 mmol; 实施例 73) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 160 mg (36%产率)的 2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-4-甲基-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 1。 制备型手性 HPLC 仪器：Sepiatec: Prep SFC100；柱：Chiralpak IA 5µ 250x30mm；洗脱液 A：CO_2；洗脱液 B：2-丙醇+ 0.4 体积%二乙胺；等度：25%B；流速：100 mL/min；温度：40℃；BPR：150bar；UV: 280 nm 分析型手性 HPLC：Rt = 2.88 min 仪器：Agilent: 1260, Aurora SFC-module；柱：Chiralpak IA 5µ 100x4.6mm；洗脱液 A：CO_2；洗脱液 B：2-丙醇+ 0.4 体积%二乙胺，等度：25%B；流速：4 mL/min；温度：37.5℃；BPR：100bar；UV: 280 nm			

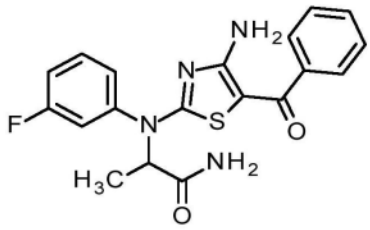
[2109]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
73.2	 2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-4-甲基-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 2)	实施例 73	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.15 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 5.07 (q, *J*=7.01 Hz, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.27 (d, *J*=8.11 Hz, 2 H), 7.35 - 7.43 (m, 5 H), 7.44 - 7.48 (m, 2 H), 7.52 (s, 1 H), 8.10 (br s, 2 H). $[\alpha]_D^{20}$ = +161.4° (c = 1.00, 氯仿) 8%产率
手性 HPLC 实施例 73.2 rac-2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-4-甲基-苯胺基)丙酰胺 (440 mg, 1.10 mmol; 实施例 73) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 100 mg (23%产率)的 2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-4-甲基-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 2。 制备型手性 HPLC 仪器：Sepiatec: Prep SFC100；柱：Chiralpak IA 5µ 250x30mm；洗脱液 A：CO_2；洗脱液 B：2-丙醇+ 0.4 体积%二乙胺；等度：25%B；流速：100 mL/min；温度：40℃；BPR：150bar；UV: 280 nm 分析型手性 HPLC：Rt = 4.57 min 仪器：Agilent: 1260, Aurora SFC-module；柱：Chiralpak IA 5µ 100x4.6mm；洗脱液 A：CO_2；洗脱液 B：2-丙醇+ 0.4 体积%二乙胺，等度：25%B；流速：4 mL/min；温度：37.5℃；BPR：100bar；UV: 280 nm			

[2110]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
74	 rac-2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-3-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体92; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.18 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.05 (q, *J*=7.18 Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.32 (td, *J*=8.30, 2.15 Hz, 1 H), 7.37 - 7.46 (m, 4 H), 7.47 - 7.56 (m, 4 H), 7.60 (s, 1 H), 7.85 - 8.35 (m, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.06 min; MS (ESIpos): m/z = 385.5 [M+H]$^+$ 制备型快速色谱法(方法Z, 0-3%) 15%产率
74.1 和 74.2	(R)-2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-3-氟-苯胺基)丙酰胺和 (S)-2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-3-氟-苯胺基)丙酰胺		

[2111]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
74.1	 2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-3-氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 1)	实施例 74	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.18 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.05 (q, *J*=7.18 Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.32 (td, *J*=8.30, 2.15 Hz, 1 H), 7.37 - 7.46 (m, 4 H), 7.47 - 7.56 (m, 4 H), 7.60 (s, 1 H), 7.85 - 8.35 (m, 2 H). $[\alpha]_D^{20}$ = -143.6° (c = 1.00, 氯仿) 4%产率

手性 HPLC 实施例 74.1

rac-2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-3-氟-苯胺基)丙酰胺 (260 mg, 0.64 mmol; 实施例 74) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 65 mg (25%产率) 的 2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-3-氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 1。

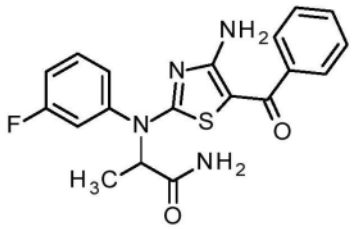
制备型手性 HPLC

仪器：PrepCon Labomatic HPLC；柱：YMC Cellulose SC 10µ, 250x50；洗脱液 A:己烷;洗脱液 B:2-丙醇;等度:70%A+30%B;流速:150 mL/min;温度：25℃；UV: 254 nm

分析型手性 HPLC：Rt = 5.46 min

仪器：Waters Alliance 2695；柱：YMC Cellulose SC 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：己烷；洗脱液 B：2-丙醇；等度：70%A+30%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

[2112]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
74.2	 2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-3-氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 2)	实施例 74	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.18 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.05 (q, *J*=7.18 Hz, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.32 (td, *J*=8.30, 2.15 Hz, 1 H), 7.37 - 7.46 (m, 4 H), 7.47 - 7.56 (m, 4 H), 7.60 (s, 1 H), 7.85 - 8.35 (m, 2 H). $[\alpha]_D^{20}$ = +151.0° (c = 1.00, 氯仿) 4%产率

手性 HPLC 实施例 74.2

rac-2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-3-氟-苯胺基)丙酰胺 (260 mg, 0.64 mmol; 实施例 74) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 65 mg (25%产率) 的 2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-3-氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 2。

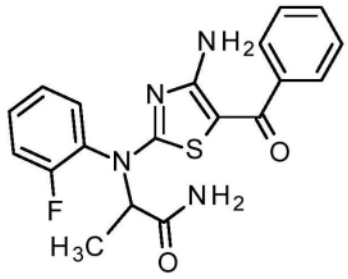
制备型手性 HPLC

仪器：PrepCon Labomatic HPLC；柱：YMC Cellulose SC 10µ, 250x50；洗脱液 A:己烷;洗脱液 B:2-丙醇;等度:70%A+30%B;流速:150 mL/min;温度：25℃；UV: 254 nm

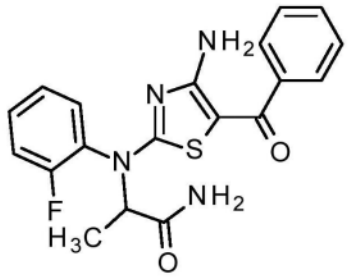
分析型手性 HPLC：Rt = 6.76 min

仪器：Waters Alliance 2695；柱：YMC Cellulose SC 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：己烷；洗脱液 B：2-丙醇；等度：70%A+30%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

[2113]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
75	 rac-2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-2-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体93; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.22 (d, *J*=7.31 Hz, 3 H), 5.04 (q, *J*=7.10 Hz, 1 H), 6.87 - 7.30 (m, 2 H), 7.32 (td, *J*=7.63, 1.27 Hz, 1 H), 7.34 - 7.43 (m, 4 H), 7.49 - 7.55 (m, 3 H), 7.77 (td, *J*=7.95, 1.59 Hz, 1 H), 7.92 (br s, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.04 min; MS (ESIpos): m/z = 385.4 $[M+H]^+$ 制备型快速色谱法(方法 Z, 0-3%) 52%产率
75.1 和 75.2	(R)-2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-2-氟-苯胺基)丙酰胺和 (S)-2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-2-氟-苯胺基)丙酰胺		

[2114]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
75.1	 2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-2-氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 1)	实施例 75	^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.22 (d, *J*=7.31 Hz, 3 H), 5.04 (q, *J*=7.10 Hz, 1 H), 6.87 - 7.30 (m, 2 H), 7.32 (td, *J*=7.63, 1.27 Hz, 1 H), 7.34 - 7.43 (m, 4 H), 7.49 - 7.55 (m, 3 H), 7.77 (td, *J*=7.95, 1.59 Hz, 1 H), 7.92 (br s, 2 H). $[\alpha]_D^{20}$ = -116.9° (c = 1.00, 氯仿) 13%产率

手性 HPLC 实施例 75.1

rac-2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-2-氟-苯胺基)丙酰胺 (560 mg, 1.38 mmol; 实施例 75) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 135 mg (24%产率)的 2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-2-氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 1。

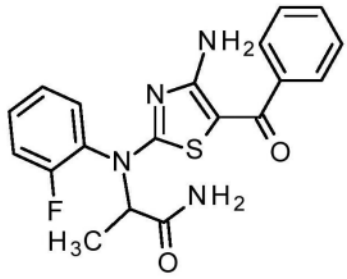
制备型手性 HPLC

仪器：PrepCon Labomatic HPLC；柱：YMC Cellulose SB 5µ, 250x30；洗脱液 A:己烷+ 0.1 体积%二乙胺;洗脱液 B:2-丙醇;等度:70%A+30%B；流速：50 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

分析型手性 HPLC：Rt = 3.50 min

仪器：Waters Alliance 2695；柱：YMC Cellulose SB 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：2-丙醇；等度：70%A+30%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

[2115]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
75.2	 2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-2-氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 2)	实施例 75	^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.22 (d, *J*=7.31 Hz, 3 H), 5.04 (q, *J*=7.10 Hz, 1 H), 6.87 - 7.30 (m, 2 H), 7.32 (td, *J*=7.63, 1.27 Hz, 1 H), 7.34 - 7.43 (m, 4 H), 7.49 - 7.55 (m, 3 H), 7.77 (td, *J*=7.95, 1.59 Hz, 1 H), 7.92 (br s, 2 H). $[\alpha]_D^{20}$ = +109.3° (c = 1.00, 氯仿) 15%产率

手性 HPLC 实施例 75.2

rac-2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-2-氟-苯胺基)丙酰胺 (560 mg, 1.38 mmol; 实施例 75) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 165 mg (31%产率)的 2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-2-氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 2。

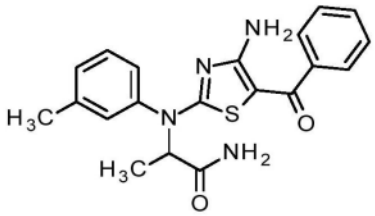
制备型手性 HPLC

仪器：PrepCon Labomatic HPLC；柱：YMC Cellulose SB 5µ, 250x30；洗脱液 A:己烷+ 0.1 体积%二乙胺;洗脱液 B:2-丙醇;等度:70%A+30%B；流速：50 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

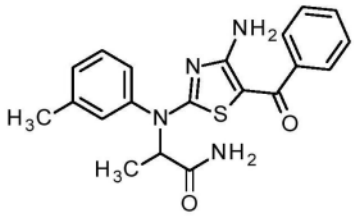
分析型手性 HPLC：Rt = 4.39 min

仪器：Waters Alliance 2695；柱：YMC Cellulose SB 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：2-丙醇；等度：70%A+30%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

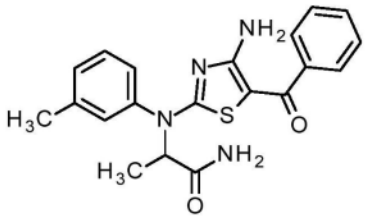
[2116]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
76	 rac-2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-3-甲基-苯胺基)丙酰胺	中间体72; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 5.05 (q, *J*=7.18 Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.23 - 7.27 (m, 1 H), 7.33 - 7.41 (m, 6 H), 7.45 - 7.50 (m, 2 H), 7.53 (s, 1 H), 7.70 - 8.47 (m, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.10 min; MS (ESIpos): m/z = 381.5 $[M+H]^+$ 制备型快速色谱法(方法Z, 0-3%) 71%产率
76.1 和 76.2	(R)-2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-3-甲基-苯胺基)丙酰胺和 (S)-2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-3-甲基-苯胺基)丙酰胺		

[2117]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
76.1	 2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-3-甲基-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体1)	实施例 76	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 5.05 (q, *J*=7.18 Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.23 - 7.27 (m, 1 H), 7.33 - 7.41 (m, 6 H), 7.45 - 7.50 (m, 2 H), 7.53 (s, 1 H), 7.70 - 8.47 (m, 2 H). $[\alpha]_D^{20}$ = +177.3° (c = 1.00, 氯仿) 31%产率
手性 HPLC 实施例 76.1 rac-2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-3-甲基-苯胺基)丙酰胺 (1170 mg, 3.00 mmol; 实施例 76) 在手性柱上的 HPLC 分离, 得到 525 mg (44% 产率)的 2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-3-甲基-苯胺基)丙酰胺, 对映异构体 1。 制备型手性 HPLC 仪器: PrepCon Labomatic HPLC; 柱: YMC Cellulose SC 10µ, 250x50; 洗脱液 A: 甲基叔丁基醚; 洗脱液 B: 乙腈; 等度: 95%A+5%B; 流速: 150 mL/min; 温度: 25℃; UV: 254 nm 分析型手性 HPLC: Rt = 6.56 min 仪器: Waters Alliance 2695; 柱: YMC Cellulose SC 3µ, 100x4.6; 洗脱液 A: 甲基叔丁基醚; 洗脱液 B: 乙腈; 等度: 95%A+5%B; 流速: 1.4 mL/min; 温度: 25℃; UV: 254 nm			

[2118]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
76.2	 2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-3-甲基-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体2)	实施例 76	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 5.05 (q, *J*=7.18 Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.23 - 7.27 (m, 1 H), 7.33 - 7.41 (m, 6 H), 7.45 - 7.50 (m, 2 H), 7.53 (s, 1 H), 7.70 - 8.47 (m, 2 H). $[\alpha]_D^{20}$ = +177.3° (c = 1.00, 氯仿) 34%产率

手性 HPLC 实施例 76.2

rac-2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-3-甲基-苯胺基)丙酰胺 (1170 mg, 3.00 mmol; 实施例 76) 在手性柱上的 HPLC 分离, 得到 525 mg (45% 产率)的 2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-3-甲基-苯胺基)丙酰胺, 对映异构体 2。

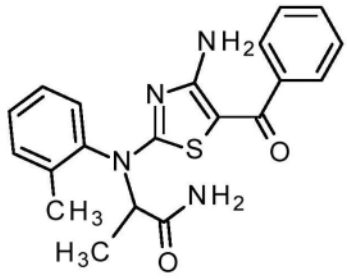
制备型手性 HPLC

仪器: PrepCon Labomatic HPLC; 柱: YMC Cellulose SC 10µ, 250x50; 洗脱液 A: 甲基叔丁基醚; 洗脱液 B: 乙腈; 等度: 95%A+5%B; 流速: 150 mL/min; 温度: 25℃; UV: 254 nm

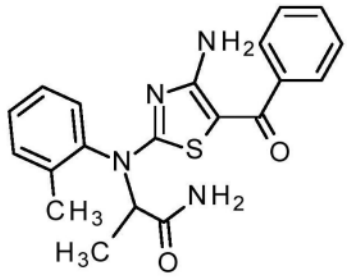
分析型手性 HPLC: Rt = 8.91 min

仪器: Waters Alliance 2695; 柱: YMC Cellulose SC 3µ, 100x4.6; 洗脱液 A: 甲基叔丁基醚; 洗脱液 B: 乙腈; 等度: 95%A+5%B; 流速: 1.4 mL/min; 温度: 25℃; UV: 254 nm

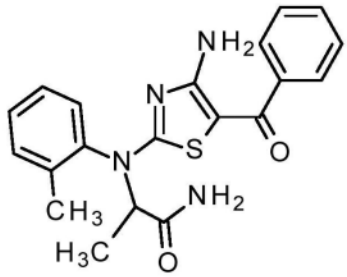
[2119]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
77	 rac-2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-2-甲基-苯胺基)丙酰胺	中间体73; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 0.97 - 1.08 (m, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 4.97 - 5.12 (m, 1 H), 7.24 (br s, 1 H), 7.33 - 7.40 (m, 6 H), 7.46 (br d, *J*=5.32 Hz, 2 H), 7.57 (br s, 1 H), 7.71 - 7.77 (m, 1 H), 7.85 - 8.48 (m, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.08 min; MS (ESIpos): m/z = 381.4 $[M+H]^+$ 制备型快速色谱法(方法 Z, 0-3%) 56%产率
77.1 和 77.2	(R)-2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-2-甲基-苯胺基)丙酰胺和 (S)-2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-2-甲基-苯胺基)丙酰胺		

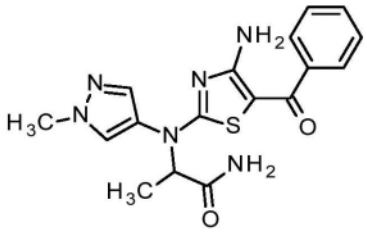
[2120]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
77.1	 2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-2-甲基-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 1)	实施例 77	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 0.97 - 1.08 (m, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 4.97 - 5.12 (m, 1 H), 7.24 (br s, 1 H), 7.33 - 7.40 (m, 6 H), 7.46 (br d, *J*=5.32 Hz, 2 H), 7.57 (br s, 1 H), 7.71 - 7.77 (m, 1 H), 7.85 - 8.48 (m, 2 H). $[\alpha]_D^{20}$ = +166.1° (c = 1.00, 氯仿) 23%产率
手性 HPLC 实施例 77.1 rac-2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-2-甲基-苯胺基)丙酰胺 (1010 mg, 2.52 mmol; 实施例 77) 在手性柱上的 HPLC 分离, 得到 420 mg (42% 产率)的 2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-2-甲基-苯胺基)丙酰胺, 对映异构体 1。 制备型手性 HPLC 仪器: PrepCon Labomatic HPLC; 柱: Chiralpak IG 5µ, 250x30; 洗脱液 A: 己烷+ 0.1 体积%二乙胺; 洗脱液 B: 乙醇 + 0.1 体积%二乙胺; 等度: 85%A+15%B; 流速: 60 mL/min; 温度: 25℃; UV: 254 nm 分析型手性 HPLC: Rt = 7.09 min 仪器: Waters Alliance 2695; 柱: Chiralpak IG 3µ, 100x4.6; 洗脱液 A: 己烷+ 0.1 体积%二乙胺; 洗脱液 B: 乙醇; 等度: 85%A+15%B; 流速: 1.4 mL/min; 温度: 25℃; UV: 254 nm			

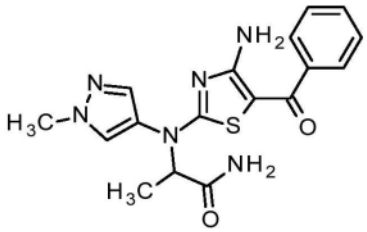
[2121]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
77.2	 2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-2-甲基-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 1)	实施例 77	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 0.97 - 1.08 (m, 3 H), 2.17 (s, 3 H), 4.97 - 5.12 (m, 1 H), 7.24 (br s, 1 H), 7.33 - 7.40 (m, 6 H), 7.46 (br d, *J*=5.32 Hz, 2 H), 7.57 (br s, 1 H), 7.71 - 7.77 (m, 1 H), 7.85 - 8.48 (m, 2 H). $[\alpha]_D^{20}$ = -152.0° (c = 1.00, 氯仿) 23%产率
手性 HPLC 实施例 77.2 rac-2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-2-甲基-苯胺基)丙酰胺 (1010 mg, 2.52 mmol; 实施例 77) 在手性柱上的 HPLC 分离, 得到 420 mg (42% 产率)的 2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-2-甲基-苯胺基)丙酰胺, 对映异构体 2。 制备型手性 HPLC 仪器: PrepCon Labomatic HPLC; 柱: Chiralpak IG 5µ, 250x30; 洗脱液 A: 己烷+ 0.1 体积%二乙胺; 洗脱液 B: 乙醇 + 0.1 体积%二乙胺; 等度: 85%A+15%B; 流速: 60 mL/min; 温度: 25℃; UV: 254 nm 分析型手性 HPLC: Rt = 10.30 min 仪器: Waters Alliance 2695; 柱: Chiralpak IG 3µ, 100x4.6; 洗脱液 A: 己烷+ 0.1 体积%二乙胺; 洗脱液 B: 乙醇; 等度: 85%A+15%B; 流速: 1.4 mL/min; 温度: 25℃; UV: 254 nm			

[2122]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
78	 rac-2-[(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-(1-甲基吡唑-4-基)氨基]丙酰胺	中间体94; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.19 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 4.99 - 5.18 (m, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.37 - 7.44 (m, 3 H), 7.48 (s, 1 H), 7.49 - 7.53 (m, 3 H), 7.80 - 8.48 (m, 2 H), 7.90 (s, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.80 min; MS (ESIpos): m/z = 371.3 $[M+H]^+$ 制备型快速色谱法(方法Z, 0-3%) 17%产率
78.1 和 78.2	(R)-2-[(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-(1-甲基吡唑-4-基)氨基]丙酰胺和 (S)-2-[(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-(1-甲基吡唑-4-基)氨基]丙酰胺		

[2123]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
78.1	 2-[(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-(1-甲基吡唑-4-基)氨基]丙酰胺 (对映异构体 1)	实施例 78	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.19 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 4.99 - 5.18 (m, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.37 - 7.44 (m, 3 H), 7.48 (s, 1 H), 7.49 - 7.53 (m, 3 H), 7.80 - 8.48 (m, 2 H), 7.90 (s, 1 H). $[\alpha]_D^{20}$ = -82.8° (c = 1.00, 氯仿) 6%产率

手性 HPLC 实施例 78.1

rac-2-[(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-(1-甲基吡唑-4-基)氨基]丙酰胺 (240 mg, 0.64 mmol; 实施例 78) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 89 mg (36% 产率)的 2-[(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-(1-甲基吡唑-4-基)氨基]丙酰胺，对映异构体 1。

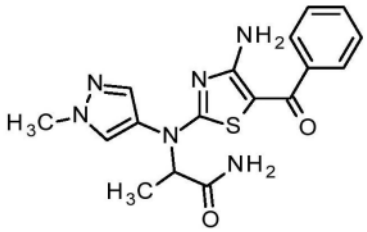
制备型手性 HPLC

仪器：Sepiatec: Prep SFC100；柱：Chiralpak IC 5µ 250x30mm；洗脱液 A：CO_2；洗脱液 B：甲醇 + 0.2 体积%氨水(32%)；等度：40%B；流速：100 mL/min；温度：40℃；BPR：150bar；UV: 254 nm

分析型手性 HPLC：Rt = 1.77 min

仪器：Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul；柱：Chiralpak IC 5µ 100x4.6mm；洗脱液 A：CO_2；洗脱液 B：甲醇 + 0.2 体积%氨水(32%)；等度：40%B；流速：4 mL/min；温度：37.5℃；BPR：100bar；UV: 254 nm

[2124]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
78.2	 2-[(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-(1-甲基吡唑-4-基)氨基]丙酰胺 (对映异构体 2)	实施例 78	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.19 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 4.99 - 5.18 (m, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.37 - 7.44 (m, 3 H), 7.48 (s, 1 H), 7.49 - 7.53 (m, 3 H), 7.80 - 8.48 (m, 2 H), 7.90 (s, 1 H). $[\alpha]_D^{20}$ = +72.6° (c = 1.00, 氯仿) 6%产率

手性 HPLC 实施例 78.2

rac-2-[(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-(1-甲基吡唑-4-基)氨基]丙酰胺 (240 mg, 0.64 mmol; 实施例 78) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 80 mg (33% 产率)的 2-[(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-(1-甲基吡唑-4-基)氨基]丙酰胺，对映异构体 2。

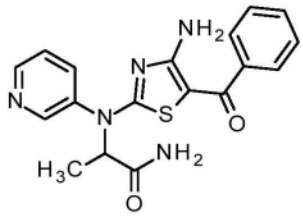
制备型手性 HPLC

仪器：Sepiatec: Prep SFC100；柱：Chiralpak IC 5µ 250x30mm；洗脱液 A：CO_2；洗脱液 B：甲醇 + 0.2 体积%氨水(32%)；等度：40%B；流速：100 mL/min；温度：40℃；BPR：150bar；UV: 254 nm

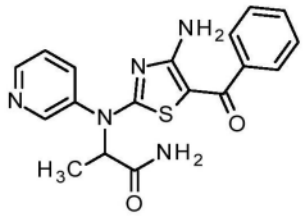
分析型手性 HPLC：Rt = 2.66 min

仪器：Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul；柱：Chiralpak IC 5µ 100x4.6mm；洗脱液 A：CO_2；洗脱液 B：甲醇 + 0.2 体积%氨水(32%)；等度：40%B；流速：4 mL/min；温度：37.5℃；BPR：100bar；UV: 254 nm

[2125]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
79	 rac-2-[(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-(3-吡啶基)氨基]丙酰胺	中间体95; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.17 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.07 (q, *J*=7.10 Hz, 1 H), 5.76 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.35 - 7.43 (m, 3 H), 7.47 - 7.51 (m, 2 H), 7.54 (dd, *J*=8.11, 4.82 Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.90 - 8.44 (m, 2 H), 8.04 - 8.08 (m, 1 H), 8.63 (dd, *J*=4.56, 1.52 Hz, 1 H), 8.74 (d, *J*=2.03 Hz, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.84 min; MS (ESIpos): m/z = 368.5 $[M+H]^+$ 制备型快速色谱法(方法Z, 0-3%) 10%产率
79.1 和 79.2	(R)-2-[(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-(3-吡啶基)氨基]丙酰胺和 (S)-2-[(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-(3-吡啶基)氨基]丙酰胺		

[2126]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
79.1	 2-[(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-(3-吡啶基)氨基]丙酰胺 (对映异构体 1)	实施例 79	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.17 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.07 (q, *J*=7.10 Hz, 1 H), 5.76 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.35 - 7.43 (m, 3 H), 7.47 - 7.51 (m, 2 H), 7.54 (dd, *J*=8.11, 4.82 Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.90 - 8.44 (m, 2 H), 8.04 - 8.08 (m, 1 H), 8.63 (dd, *J*=4.56, 1.52 Hz, 1 H), 8.74 (d, *J*=2.03 Hz, 1 H). $[\alpha]_D^{20}$ = -119.3° (c = 1.00, 氯仿) 3%产率

手性 HPLC 实施例 79.1

rac-2-[(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-(3-吡啶基)氨基]丙酰胺 (200 mg, 0.52 mmol; 实施例 79) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 50 mg (25%产率) 的 2-[(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-(3-吡啶基)氨基]丙酰胺，对映异构体 1。

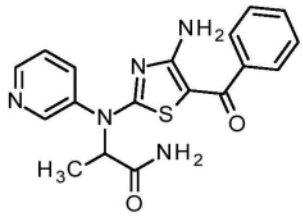
制备型手性 HPLC

仪器：PrepCon Labomatic HPLC；柱：YMC Cellulose SB 10µ, 250x50；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙醇；等度：60%A+40%B；流速：150 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

分析型手性 HPLC：Rt = 2.15 min

仪器：Waters Alliance 2695；柱：YMC Cellulose SB 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙醇；等度：60%A+40%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

[2127]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
79.2	 2-[(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-(3-吡啶基)氨基]丙酰胺 (对映异构体 2)	实施例 79	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.17 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.07 (q, *J*=7.10 Hz, 1 H), 5.76 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.35 - 7.43 (m, 3 H), 7.47 - 7.51 (m, 2 H), 7.54 (dd, *J*=8.11, 4.82 Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.90 - 8.44 (m, 2 H), 8.04 - 8.08 (m, 1 H), 8.63 (dd, *J*=4.56, 1.52 Hz, 1 H), 8.74 (d, *J*=2.03 Hz, 1 H). $[\alpha]_D^{20}$ = +138.1° (c = 1.00, 氯仿) 3%产率

手性 HPLC 实施例 79.2

rac-2-[(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-(3-吡啶基)氨基]丙酰胺 (200 mg, 0.52 mmol; 实施例 79) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 50 mg (25%产率) 的 2-[(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-(3-吡啶基)氨基]丙酰胺，对映异构体 2。

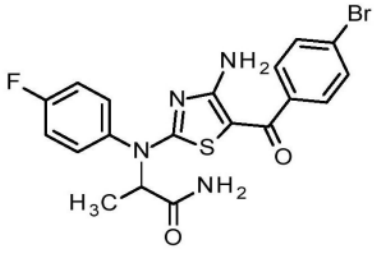
制备型手性 HPLC

仪器：PrepCon Labomatic HPLC；柱：YMC Cellulose SB 10µ, 250x50；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙醇；等度：60%A+40%B；流速：150 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

分析型手性 HPLC：Rt = 2.15 min

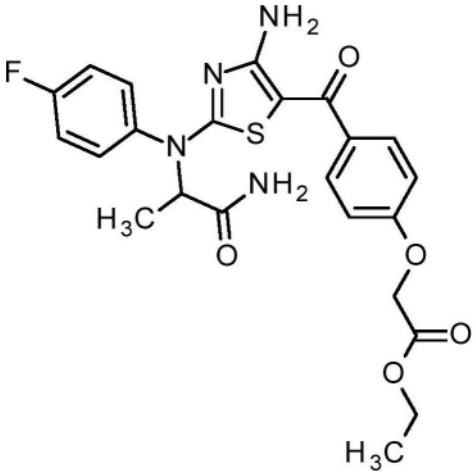
仪器：Waters Alliance 2695；柱：YMC Cellulose SB 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙醇；等度：60%A+40%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

[2128]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
80	 rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-溴苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体96; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.06 (q, *J*=6.25 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.74 Hz, 2 H), 7.40 - 7.46 (m, 2 H), 7.57 - 7.67 (m, 5 H), 7.82 - 8.54 (m, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.20 min; MS (ESIpos): m/z = 463.4 [M+H]$^+$ 制备型快速色谱法(方法 Z, 0-3%) 19%产率

[2129] 实施例81

[2130] rac-2-[4-[4-氨基-2-(4-氟-N-[2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基]苯胺基)噻唑-5-羰基]苯氧基]乙酸乙酯

[2131] 

[2132] 将2-[4-[4-氨基-2-(4-氟苯胺基)噻唑-5-羰基]苯氧基]乙酸乙酯(18.54g,44.6mmol;中间体80)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(493mL)中,然后加入碳酸钾(30.84g,223.1mmol)和rac-2-溴丙酰胺(8.14g,53.6mmol)。将反应混合物在90℃下搅拌1h。冷却后,将反应混合物在水和乙酸乙酯之间分配。将有机层分离并用饱和氯化铵水溶液和盐水洗涤。然后,将有机层用防水过滤器循环(MN 617WA)过滤并蒸发至干燥。将水加入到残余物中并通过冻干干燥所得悬浮液,得到6.16g(27%产率)rac-2-[4-[4-氨基-2-(4-氟-N-[2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基]苯胺基)噻唑-5-羰基]苯氧基]-乙酸乙酯。

[2133] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δppm＝1.16(d,J＝7.86Hz,3H),1.18(t,J＝6.84Hz,3H),4.15(q,J＝7.10Hz,2H),4.80(s,2H),5.06(q,J＝6.25Hz,1H),6.91(d,J＝8.87Hz,2H),7.25(s,1H),7.33(t,J＝8.74Hz,2H),7.47(d,J＝8.87Hz,2H),7.58(s,1H),7.64(dd,J＝8.87,5.07Hz,2H),8.15(br s,2H).

[2134] LC-MS(方法2)Rt＝1.09min;MS(ESIpos):m/z＝487.5[M+H]$^{+}$

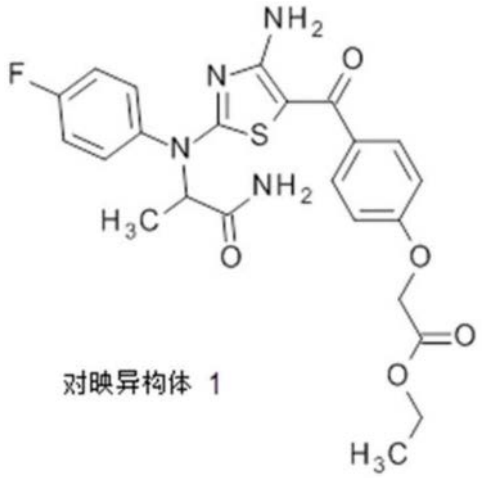
[2135] 实施例81 1和81.2:

[2136] (R)-2-[4-[4-氨基-2-(4-氟-N-[2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基]苯胺基)噻唑-5-羰基]苯氧基]乙酸乙酯和(S)-2-[4-[4-氨基-2-(4-氟-N-[2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基]苯胺基)噻唑-5-羰基]苯氧基]乙酸乙酯

[2137] 实施例81.1

[2138] 2-[4-[4-氨基-2-(4-氟-N-[2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基]苯胺基)噻唑-5-羰基]苯氧基]乙酸乙酯(对映异构体1)

[2139]



对映异构体 1

[2140] rac-2-[4-[4-氨基-2-(4-氟-N-[2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基]苯胺基)噻唑-5-羰基]苯氧基]乙酸乙酯(6.16g,12.66mmol;实施例81)在手性柱上的HPLC分离,得到2.50g(39％产率)的2-[4-[4-氨基-2-(4-氟-N-[2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基]苯胺基)噻唑-5-羰基]苯氧基]乙酸乙酯,对映异构体1。

[2141] 制备型手性HPLC

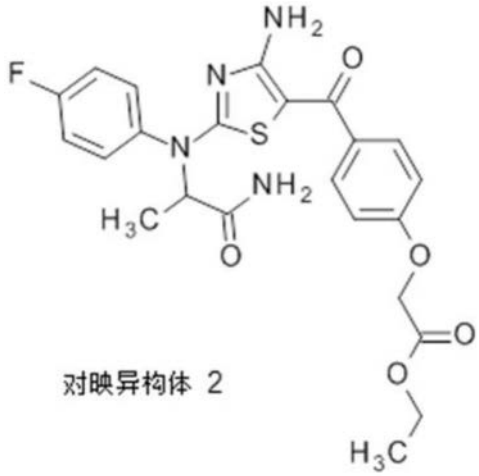
[2142] Labomatic HD3000,Knauer Pump 100,Labcol Vario 4000Plus,Knauer DAD 2600;柱:Amylose SB 5μ250x50mm Nr.34;洗脱液A:己烷;洗脱液B:乙醇;等度:70％A+30％B;流速150.0mL/min;UV@254nm

[2143] 分析型手性HPLC:Rt＝7.31min

[2144] 仪器:Agilent HPLC 1260;柱:Amylose SB 3μ100x4,6mm;洗脱液A:己烷;洗脱液B:乙醇;等度:70％A+30％B;流速1.4mL/min;温度:25℃;DAD 254nm

[2145] 实施例81.2

[2146] 2-[4-[4-氨基-2-(4-氟-N-[2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基]苯胺基)噻唑-5-羰基]苯氧基]乙酸乙酯(对映异构体2)

[2147] 

对映异构体 2

[2148] rac-2-[4-[4-氨基-2-(4-氟-N-[2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基]苯胺基)噻唑-5-羰基]苯氧基]乙酸乙酯(6.16g,12.66mmol;实施例81)在手性柱上的HPLC分离,得到2.60g(40%产率)的2-[4-[4-氨基-2-(4-氟-N-[2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基]苯胺基)噻唑-5-羰基]苯氧基]乙酸乙酯,对映异构体2。

[2149] 制备型手性HPLC

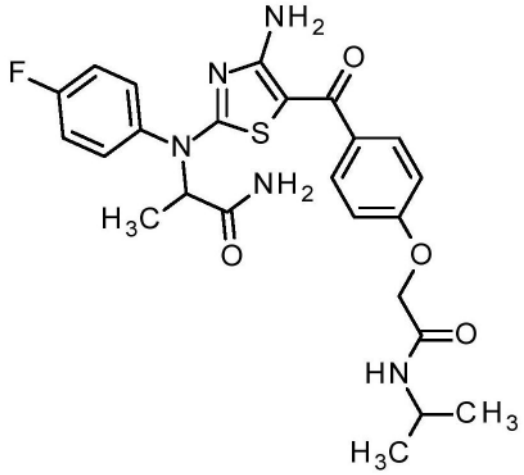
[2150] Labomatic HD3000,Knauer Pump 100,Labcol Vario 4000Plus,Knauer DAD 2600;柱:Amylose SB 5μ250x50mm Nr.34;洗脱液A:己烷;洗脱液B:乙醇;等度:70%A+30%B;流速150.0mL/min;UV@254nm

[2151] 分析型手性HPLC:Rt=10.17min

[2152] 仪器:Agilent HPLC 1260;柱:Amylose SB 3μ100x4,6mm;洗脱液A:己烷;洗脱液B:乙醇;等度:70%A+30%B;流速1.4mL/min;温度:25℃;DAD 254nm

[2153] 实施例82

[2154] rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-(异丙基氨基)-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺

[2155] 

[2156] 将rac-2-[4-[4-氨基-2-(N-[2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基]-4-氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]苯氧基]乙酸(12mg,26μmol,中间体100)和异丙胺(3mg,51μmol)溶解于二甲基甲酰胺(0.4mL)中。加入N,N-二异丙基乙胺(13mg,102μmol)、4-二甲基氨基吡啶(0.2mg,1μmol)和HATU(19mg,51μmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。

[2157] 将反应混合物过滤并通过RP-HPLC(方法C,碱性)纯化,得到6mg(42%产率)标题化合物。

[2158] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δppm=1.04-1.07(m,6H),1.16(d,J=7.35Hz,3H),3.86-3.97(m,1H),4.45(s,2H),5.05(q,J=6.34Hz,1H),6.92(d,J=8.87Hz,2H),7.24(s,1H),7.33(t,J=8.87Hz,2H),7.47(d,J=8.87Hz,2H),7.58(s,1H),7.64(dd,J=8.87,5.07Hz,2H),7.88(br d,J=7.86Hz,1H),8.13(br s,2H).

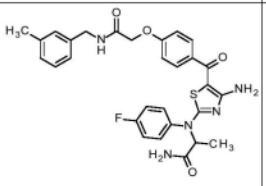
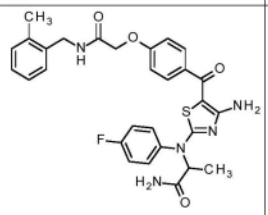
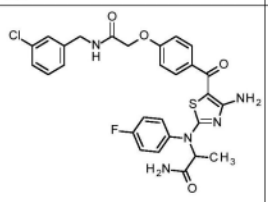
[2159] LC-MS(方法2)Rt=1.00min;MS(ESIpos):m/z=500.6[M+H]$^+$

[2160] 使用如用于实施例82的方法,由下表7中所述的原料制备下列实施例。

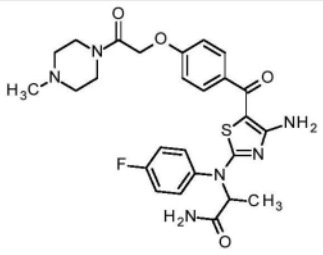
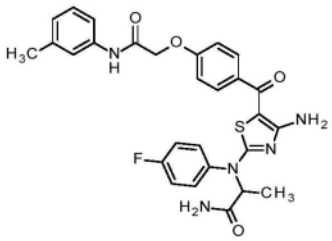
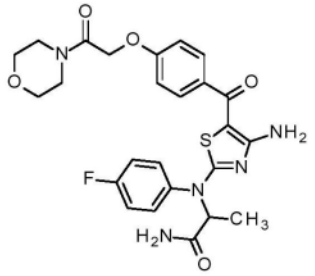
[2161] 在将反应混合物过滤后,将粗产物通过方法F(给出单个梯度,取决于分析型HPLC中的保留时间)纯化。

[2162] 表7:实施例83-141

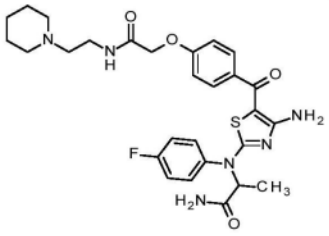
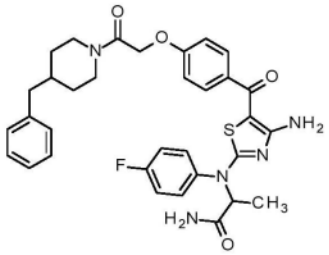
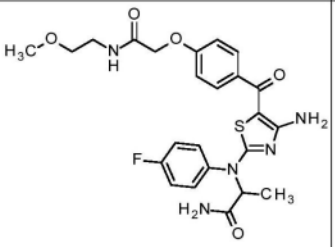
[2163]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
83	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-(间甲苯基甲基氨基)-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 100,1-(3-甲基苯基)甲胺	LC-MS (方法 3) Rt = 1.12 min; MS (ESIpos): m/z = 562.2 [M+H]$^+$ 方法 F: Prep_30-60% B 11%产率
84	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-(邻甲苯基甲基氨基)-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 100,1-(2-甲基苯基)甲胺	LC-MS (方法 3) Rt = 1.11 min; MS (ESIpos): m/z = 562.1 [M+H]$^+$ 方法 F: Prep_30-60% B 11%产率
85	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-[(3-氯苯基)甲基氨基]-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 100,1-(3-氯苯基)甲胺	LC-MS (方法 3) Rt = 1.13 min; MS (ESIpos): m/z = 582.1 [M+H]$^+$ 方法 F: Prep_35-65% B 10%产率

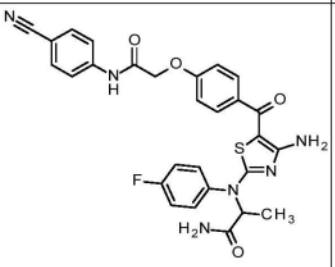
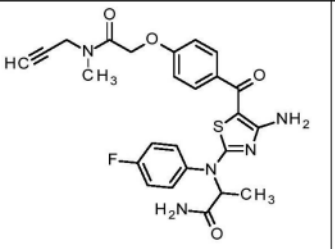
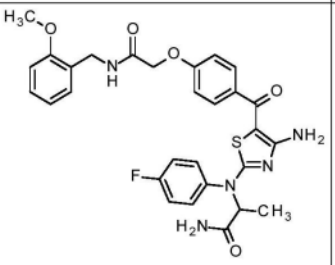
[2164]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
86	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 100，1-甲基哌嗪	LC-MS (方法 3) Rt = 0.88 min; MS (ESIpos): m/z = 541.1 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_20-50% B 12%产率
87	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-(3-甲基苯胺基)-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 100，间甲苯胺	LC-MS (方法 3) Rt = 1.15 min; MS (ESIpos): m/z = 548.1 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_40-70% B 12%产率
88	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-(2-吗啉代-2-氧代-乙氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 100，吗啉	LC-MS (方法 3) Rt = 0.90 min; MS (ESIpos): m/z = 528.1 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_20-50% B 13%产率

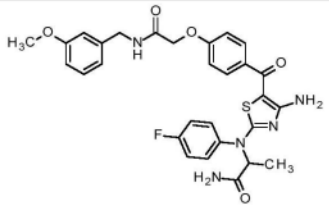
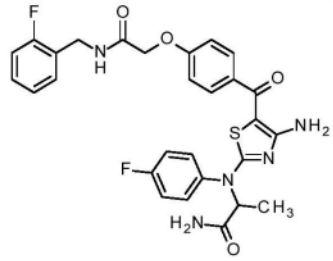
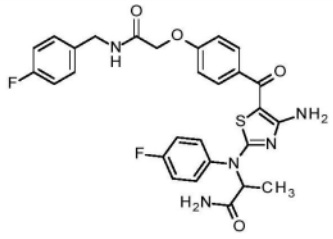
[2165]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
89	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-氧代-2-[2-(1-哌啶基)乙基氨基]乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 100，2-(哌啶-1-基)乙胺	LC-MS (方法 3) Rt = 1.07 min; MS (ESIpos): m/z = 569.2 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_30-60% B 5%产率
90	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-(4-苄基-1-哌啶基)-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 100，4-苄基哌啶	LC-MS (方法 3) Rt = 1.26 min; MS (ESIpos): m/z = 616.2 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_45-75% B 5%产率
91	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-(2-甲氧基乙基氨基)-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 100，2-甲氧基乙胺	LC-MS (方法 3) Rt = 0.90 min; MS (ESIpos): m/z = 516.1 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_20-50% B 5%产率

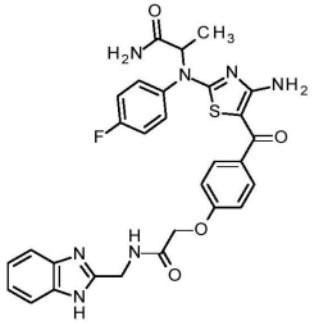
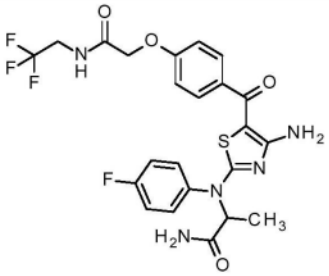
[2166]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
92	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-(4-氰基苯胺基)-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 100，4-氨基苯甲腈	LC-MS (方法 3) Rt = 1.06 min; MS (ESIpos): m/z = 559.1 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_30-60% B 9%产率
93	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-[甲基(丙-2-炔基)氨基]-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 100，N-甲基丙-2-炔-1-胺	LC-MS (方法 3) Rt = 0.96 min; MS (ESIpos): m/z = 510.1 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_25-55% B 9%产率
94	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-[(2-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 100，1-(2-甲氧基苯基)甲胺	LC-MS (方法 3) Rt = 1.08 min; MS (ESIpos): m/z = 578.1 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_30-60% B 13%产率

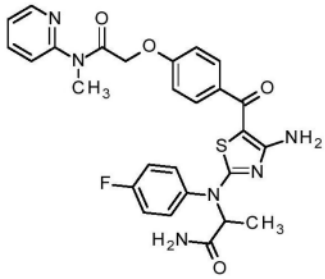
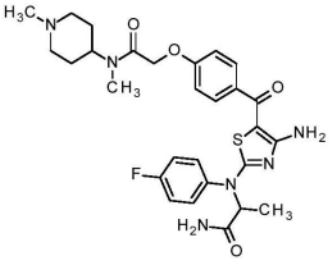
[2167]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
95	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-[(3-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 100，1-(3-甲氧基苯基)甲胺	LC-MS (方法 3) Rt = 1.06 min; MS (ESIpos): m/z = 578.1 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_30-60% B 10%产率
96	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-[(2-氟苯基)甲基氨基]-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 100，1-(2-氟苯基)甲胺	LC-MS (方法 3) Rt = 1.07 min; MS (ESIpos): m/z = 566.1 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_30-60% B 10%产率
97	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-[(4-氟苯基)甲基氨基]-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 100，1-(4-氟苯基)甲胺	LC-MS (方法 3) Rt = 1.07 min; MS (ESIpos): m/z = 566.1 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_30-60% B 13%产率

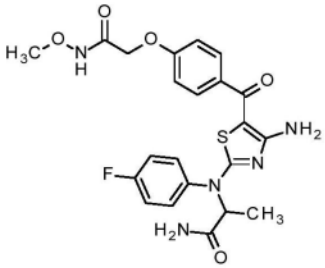
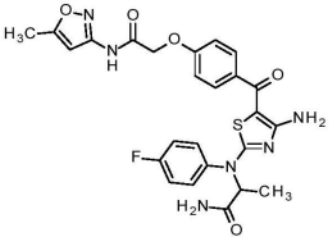
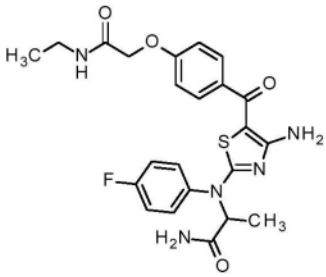
[2168]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
98	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-(1H-苯并咪唑-2-基甲基氨基)-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 100，1-(1H-苯并咪唑-2-基)甲胺	LC-MS (方法 3) Rt = 0.93 min; MS (ESIpos): m/z = 588.1 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_25-55% B 7%产率
99	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-氧代-2-(2,2,2-三氟乙基氨基)乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 100，2,2,2-三氟乙胺	LC-MS (方法 3) Rt = 1.00 min; MS (ESIpos): m/z = 540.0 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_25-55% B 21%产率

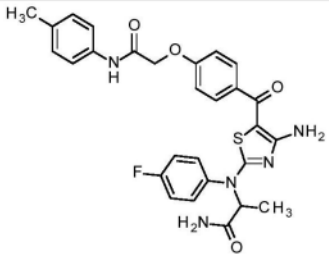
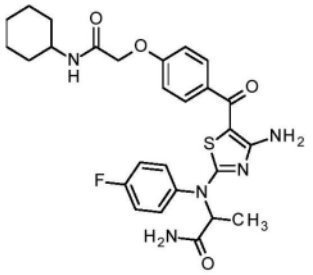
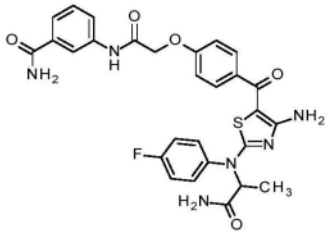
[2169]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
100	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-[甲基(2-吡啶基)氨基]-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 100，N-甲基吡啶-2-胺	LC-MS (方法 3) Rt = 0.99 min; MS (ESIpos): m/z = 549.1 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_25-55% B 9%产率
101	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-[甲基-(1-甲基-4-哌啶基)氨基]-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 100，N,1-二甲基哌啶-4-胺	LC-MS (方法 3) Rt = 0.94 min; MS (ESIpos): m/z = 569.1 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_25-55% B 23%产率

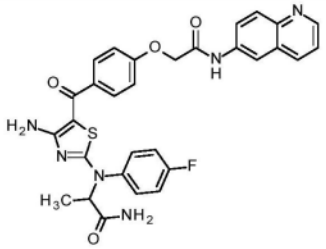
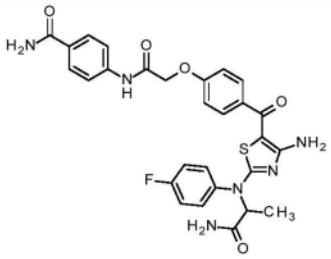
[2170]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
102	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-(甲氧基氨基)-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 100，O-甲基羟胺	LC-MS (方法 3) Rt = 0.90 min; MS (ESIpos): m/z = 488.1 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_20-50% B 22%产率
103	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-[(5-甲基异噁唑-3-基)氨基]-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 100，5-甲基-1,2-噁唑-3-胺	LC-MS (方法 3) Rt = 0.99 min; MS (ESIpos): m/z = 539.1 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_25-55% B 7%产率
104	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-(乙基氨基)-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 100，乙胺	LC-MS (方法 3) Rt = 0.92 min; MS (ESIpos): m/z = 486.0 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_25-55% B 33%产率

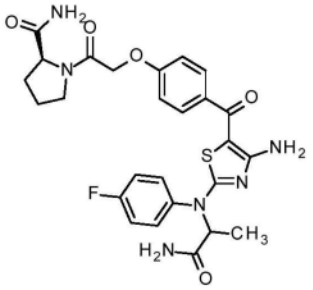
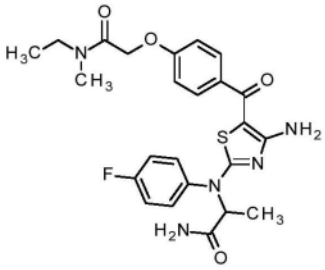
[2171]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
105	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-(4-甲基苯胺基)-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 100，对甲苯胺	LC-MS (方法 3) Rt = 1.15 min; MS (ESIpos): m/z = 548.1 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_40-70% B 37%产率
106	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-(环己基氨基)-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 100，环己胺	LC-MS (方法 3) Rt = 1.12 min; MS (ESIpos): m/z = 540.1 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_35-65% B 11%产率
107	 rac-3-[[2-[4-[4-氨基-2-(N-[2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基]-4-氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]苯氧基]乙酰基]氨基]苯甲酰胺	中间体 100，3-氨基苯甲酰胺	LC-MS (方法 3) Rt = 0.89 min; MS (ESIpos): m/z = 577.1 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_20-50% B 20%产率

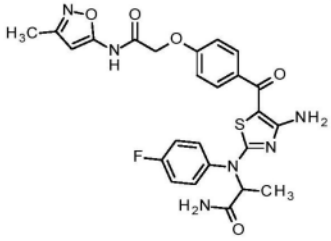
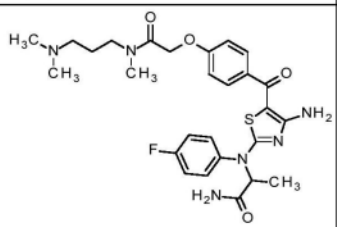
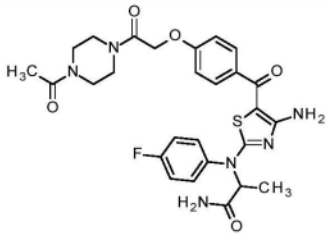
[2172]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
108	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-氧代-2-(6-喹啉基氨基)乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 100，喹啉-6-胺	LC-MS (方法 3) Rt = 1.01 min; MS (ESIpos): m/z = 585.1 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_25-55% B 30%产率
109	 rac-4-[[2-[4-[4-氨基-2-(N-[2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基]-4-氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]苯氧基]乙酰基]氨基]苯甲酰胺	中间体 100，4-氨基苯甲酰胺	LC-MS (方法 3) Rt = 1.01 min; MS (ESIpos): m/z = 577.1 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_20-50% B 7%产率

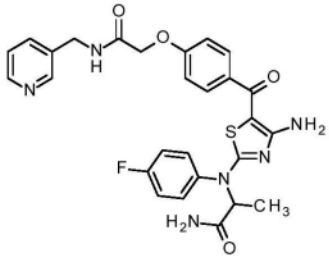
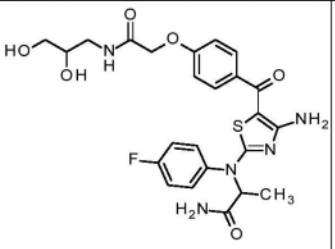
[2173]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
110	 (2S)-1-[2-[4-[4-氨基-2-(N-[2-氨基-(1RS)-甲基-2-氧代-乙基]-4-氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]苯氧基]乙酰基]吡咯烷-2-甲酰胺(两种非对映异构体的混合物)	中间体 100，L-脯氨酰胺	LC-MS (方法 3) Rt = 0.82 min; MS (ESIpos): m/z = 555.1 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_15-45% B 15%产率
111	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-[乙基(甲基)氨基]-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 100，N-甲基乙胺	LC-MS (方法 3) Rt = 0.96 min; MS (ESIpos): m/z = 500.1 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_25-55% B 23%产率

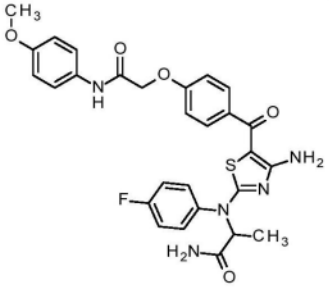
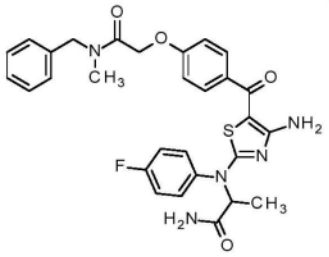
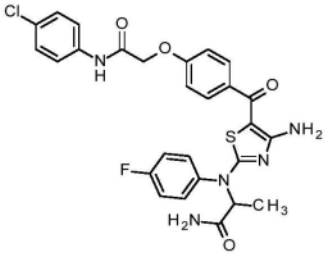
[2174]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
112	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-[(3-甲基异噁唑-5-基)氨基]-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 100，3-甲基-1,2-噁唑-5-胺	LC-MS (方法 3) Rt = 0.80 min; MS (ESIpos): m/z = 539.1 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_10-40% B 4%产率
113	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-[3-(二甲基氨基)丙基-甲基-氨基]-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 100，N,N,N'-三甲基丙烷-1,3-二胺	LC-MS (方法 3) Rt = 1.02 min; MS (ESIpos): m/z = 557.2 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_25-55% B 12%产率
114	 rac-2-(N-[5-[4-[2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]-4-氨基-噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 100，1-(哌嗪-1-基)乙酮	LC-MS (方法 3) Rt = 0.84 min; MS (ESIpos): m/z = 569.1 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_15-45% B 14%产率

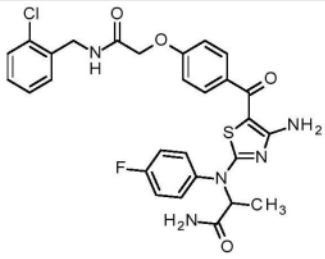
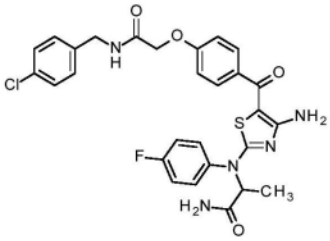
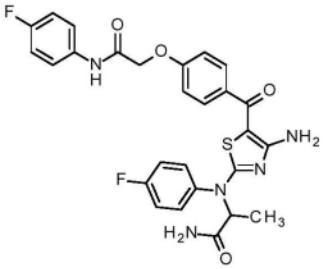
[2175]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
115	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-氧代-2-(3-吡啶基甲基氨基)乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 100，1-(吡啶-3-基)甲胺	LC-MS (方法 3) Rt = 0.90 min; MS (ESIpos): m/z = 549.1 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_20-50% B 4%产率
116	 2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-(2,3-二羟基丙基氨基)-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺(立体异构体的混合物)	中间体 100，rac-3-氨基丙烷-1,2-二醇	LC-MS (方法 3) Rt = 0.77 min; MS (ESIpos): m/z = 532.0 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_10-40% B 12%产率

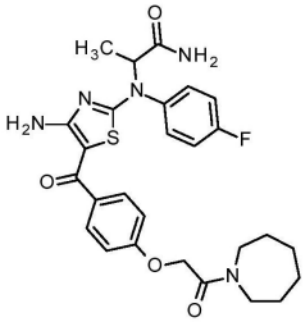
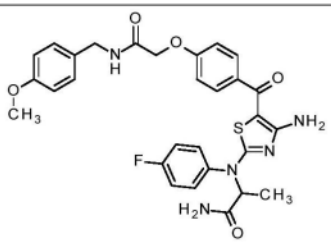
[2176]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
117	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-(4-甲氧基苯胺基)-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 100，4-甲氧基苯胺	LC-MS (方法 3) Rt = 1.07 min; MS (ESIpos): m/z = 564.1 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_30-60% B 21%产率
118	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-[苄基(甲基)氨基]-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 100，N-甲基-1-苯基甲胺	LC-MS (方法 3) Rt = 1.10 min; MS (ESIpos): m/z = 562.1 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_30-60% B 14%产率
119	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-(4-氯苯胺基)-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 100，4-氯苯胺	LC-MS (方法 3) Rt = 1.18 min; MS (ESIpos): m/z = 568.1 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_40-70% B 22%产率

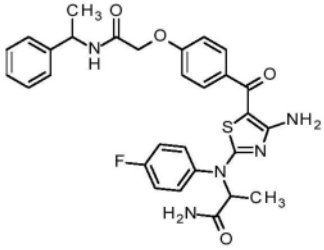
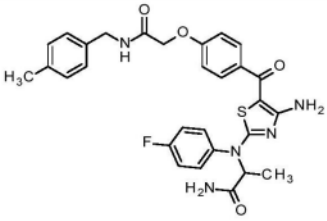
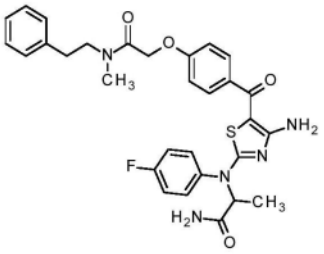
[2177]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
120	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-[(2-氯苯基)甲基氨基]-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 100，1-(2-氯苯基)甲胺	LC-MS (方法 3) Rt = 1.13 min; MS (ESIpos): m/z = 582.1 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_35-65% B 12%产率
121	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-[(4-氯苯基)甲基氨基]-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 100，1-(4-氯苯基)甲胺	LC-MS (方法 3) Rt = 1.13 min; MS (ESIpos): m/z = 582.1 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_35-65% B 15%产率
122	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-(4-氟苯胺基)-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 100，4-氟苯胺	LC-MS (方法 3) Rt = 1.10 min; MS (ESIpos): m/z = 552.1 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_30-60% B 24%产率

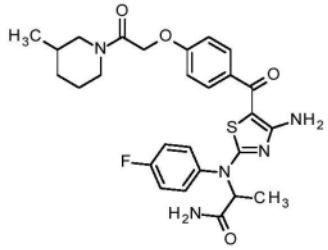
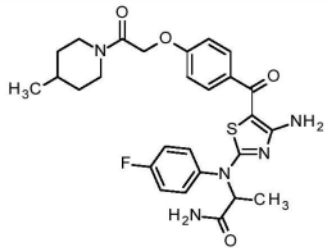
[2178]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
123	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-(氮杂环庚烷-1-基)-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 100，氮杂环庚烷	LC-MS (方法 3) Rt = 1.08 min; MS (ESIpos): m/z = 540.1 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_30-60% B 6%产率
124	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 100，1-(4-甲氧基苯基)甲胺	LC-MS (方法 3) Rt = 1.05 min; MS (ESIpos): m/z = 578.1 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_30-60% B 8%产率

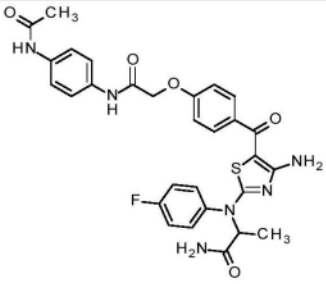
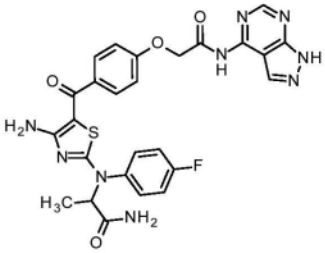
[2179]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
125	 2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-氧代-2-(1-苯基乙基氨基)乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺(立体异构体的混合物)	中间体 100，rac-1-苯乙胺	LC-MS (方法 3) Rt = 1.10 min; MS (ESIpos): m/z = 562.1 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_30-60% B 9%产率
126	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-氧代-2-(对甲苯基甲基氨基)乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 100，1-(4-甲基苯基)甲胺	LC-MS (方法 3) Rt = 1.12 min; MS (ESIpos): m/z = 562.1 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_35-65% B 13%产率
127	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-[甲基(2-苯基乙基)氨基]-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 100，N-甲基-2-苯乙胺	LC-MS (方法 3) Rt = 1.11 min; MS (ESIpos): m/z = 576.1 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_30-60% B 23%产率

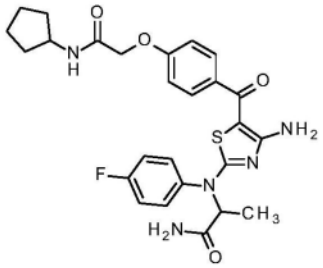
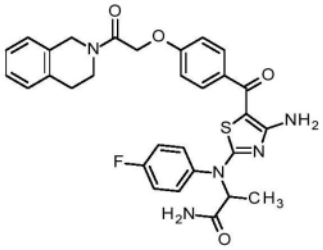
[2180]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
128	 2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-(3-甲基-1-哌啶基)-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺(立体异构体的混合物)	中间体 100, rac-3-甲基哌啶	LC-MS (方法 3) Rt = 1.11 min; MS (ESIpos): m/z = 540.1 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_30-60% B 4%产率
129	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-(4-甲基-1-哌啶基)-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 100, 4-甲基哌啶	LC-MS (方法 3) Rt = 1.11 min; MS (ESIpos): m/z = 540.1 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_30-60% B 5%产率

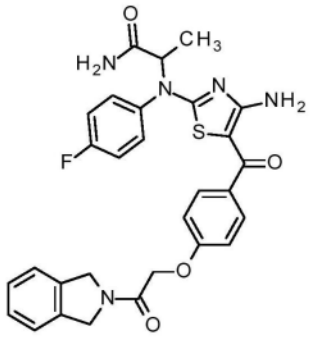
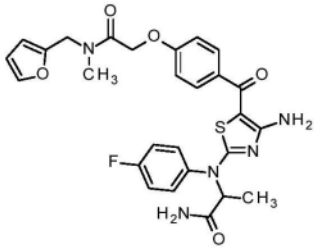
[2181]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
130	 rac-2-(N-[5-[4-[2-(4-乙酰氨基苯胺基)-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]-4-氨基-噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 100，N-(4-氨基苯基)乙酰胺	LC-MS (方法 3) Rt = 0.92 min; MS (ESIpos): m/z = 591.1 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_25-55% B 25%产率
131	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-氧代-2-(1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基氨基)乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 100，1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺	LC-MS (方法 3) Rt = 0.80 min; MS (ESIpos): m/z = 576.1 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_10-40% B 7%产率

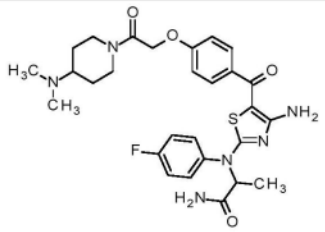
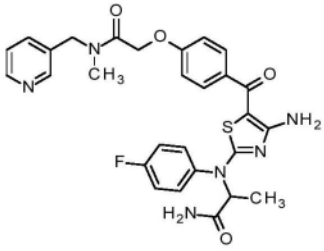
[2182]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
132	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-(环戊基氨基)-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 100，环戊胺	LC-MS (方法 3) Rt = 1.06 min; MS (ESIpos): m/z = 526.1 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_30-60% B 8%产率
133	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-(3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 100，1,2,3,4-四氢异喹啉	LC-MS (方法 3) Rt = 1.13 min; MS (ESIpos): m/z = 574.1 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_35-65% B 8%产率

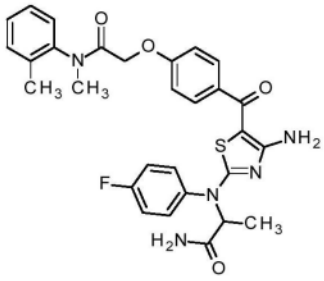
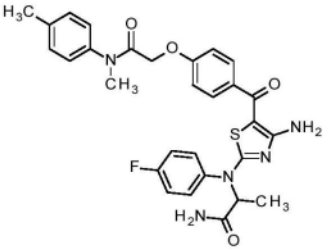
[2183]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
134	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-(2-异吲哚啉-2-基-2-氧代-乙氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 100，异吲哚啉	LC-MS (方法 3) Rt = 1.09 min; MS (ESIpos): m/z = 560.1 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_30-60% B 6%产率
135	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-[2-呋喃基甲基(甲基)氨基]-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 100，1-(2-呋喃基)-N-甲基甲胺	LC-MS (方法 3) Rt = 1.04 min; MS (ESIpos): m/z = 552.1 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_30-60% B 12%产率

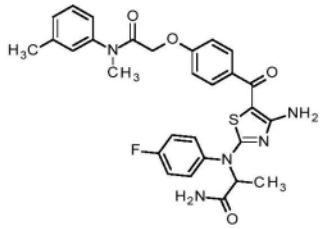
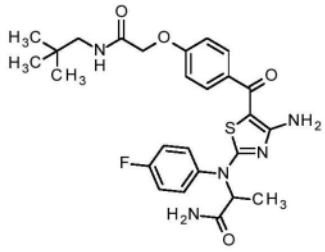
[2184]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
136	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-[4-(二甲基氨基)-1-哌啶基]-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 100，N,N-二甲基哌啶-4-胺	LC-MS (方法 3) Rt = 0.97 min; MS (ESIpos): m/z = 569.2 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_25-55% B 13%产率
137	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-[甲基(3-吡啶基甲基)氨基]-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 100，N-甲基-1-(吡啶-3-基)甲胺	LC-MS (方法 3) Rt = 0.92 min; MS (ESIpos): m/z = 563.1 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_25-55% B 24%产率

[2185]

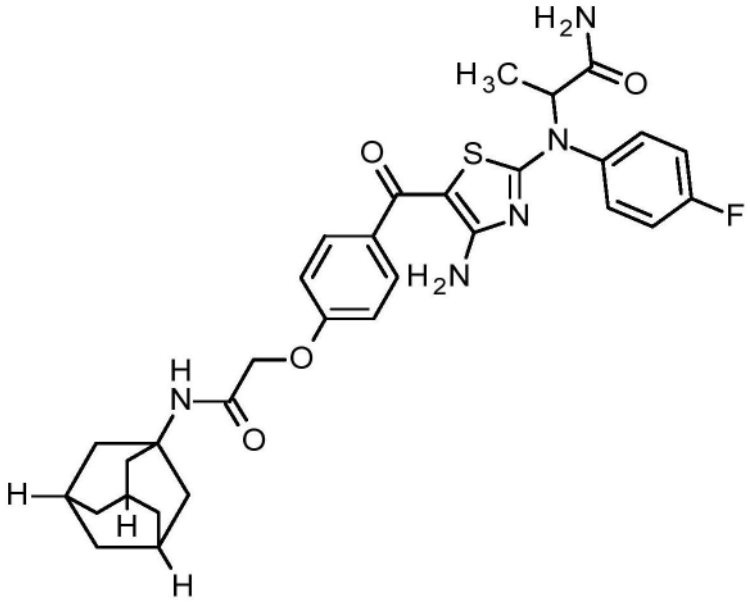
实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
138	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-(N,2-二甲基苯胺基)-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 100，N,2-二甲基苯胺	LC-MS (方法 3) Rt = 1.13 min; MS (ESIpos): m/z = 562.1 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_35-65% B 13%产率
139	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-(N,4-二甲基苯胺基)-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 100，N,4-二甲基苯胺	LC-MS (方法 3) Rt = 1.16 min; MS (ESIpos): m/z = 562.1 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_40-70% B 26%产率

[2186]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
140	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-(N,3-二甲基苯胺基)-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 100，N,3-二甲基苯胺	LC-MS (方法 3) Rt = 1.15 min; MS (ESIpos): m/z = 562.1 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_40-70% B 31%产率
141	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-(2,2-二甲基丙基氨基)-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 100，2,2-二甲基丙-1-胺	LC-MS (方法 3) Rt = 1.08 min; MS (ESIpos): m/z = 528.1 $[M+H]^+$ 方法 F: Prep_30-60% B 4%产率

[2187] 实施例142

[2188] 2-(N-[5-[4-[2-(1-金刚烷基氨基)-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]-4-氨基-噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺(单一立体异构体)

[2189] 

[2190] 将2-[4-[4-氨基-2-(N-[2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基]-4-氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]苯氧基]乙酸(对映异构体2)(30mg,65μmol;将中间体(100.2)和金刚烷-1-胺(20mg,131μmol)溶解在二甲基甲酰胺(0.5mL)中。加入N,N-二异丙基乙胺(25mg,196μmol)、4-二甲基氨基吡啶(0.4mg,3μmol)和HATU(50mg,131μmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。

[2191] 将反应混合物过滤并通过RP-HPLC(方法E,碱性)纯化,得到12mg(29%产率)标题化合物。

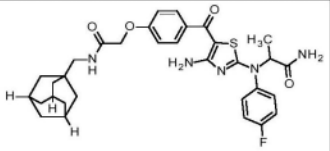
[2192] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δppm=1.16(d,J=7.60Hz,3H),1.59-1.63(m,6H),1.92(d,J=2.53Hz,6H),2.00(br d,J=1.77Hz,3H),4.41(s,2H),5.00-5.13(m,1H),6.89(d,J=8.87Hz,2H),7.24(s,1H),7.30-7.36(m,3H),7.46(d,J=8.87Hz,2H),7.57(s,1H),7.64(dd,J=9.00,5.20Hz,2H),8.11(br s,2H).

[2193] LC-MS(方法2)Rt=1.32min;MS(ESIpos):m/z=592.5[M+H]$^+$

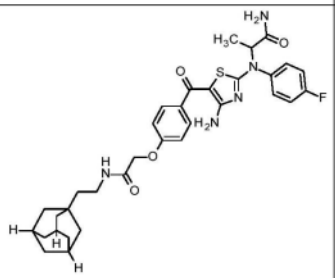
[2194] 以下实施例如同用于实施例142的方法由下表8中所述的原料制备。

[2195] 表8:实施例143-155

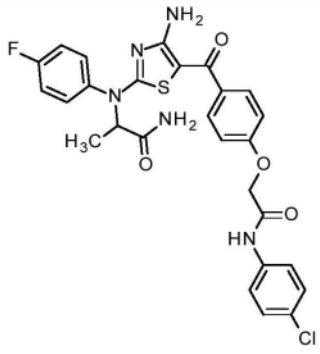
[2196]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
143	 2-(N-[5-[4-[2-(1-金刚烷基甲基氨基)-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]-4-氨基-噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (单一立体异构体)	中间体 100.2；1-金刚烷基甲胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.15 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 1.31 (d, *J*=2.03 Hz, 6 H), 1.44 - 1.48 (m, 3 H), 1.55 - 1.61 (m, 3 H), 1.80 (br s, 3 H), 2.78 (d, *J*=6.59 Hz, 2 H), 4.54 (s, 2 H), 5.02 - 5.11 (m, 1 H), 6.94 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 7.32 (t, *J*=8.74 Hz, 2 H), 7.48 (d, *J*=8.62 Hz, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.63 (dd, *J*=8.87, 4.82 Hz, 2 H), 7.82 (t, *J*=6.21 Hz, 1 H), 8.19 (br s, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.29 min; MS (ESIpos): m/z = 606.5 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法 E，碱性) 41%产率

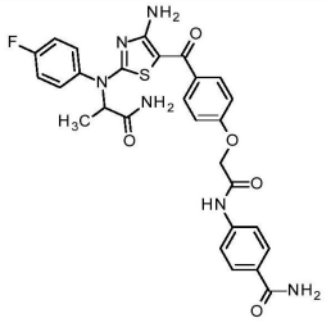
[2197]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
144	 2-(N-[5-[4-[2-[2-(1-金刚烷基)乙基氨基]-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]-4-氨基-噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (单一立体异构体)	中间体 100.2；2-(1-金刚烷基)乙胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.13 - 1.17 (m, 3 H), 1.17 - 1.24 (m, 2 H), 1.44 (d, *J*=2.03 Hz, 6 H), 1.55 - 1.61 (m, 3 H), 1.62 - 1.68 (m, 3 H), 1.87 - 1.91 (m, 3 H), 3.07 - 3.15 (m, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 5.01 - 5.10 (m, 1 H), 6.92 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.47 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.87, 5.07 Hz, 2 H), 8.30 (br s, 2 H), 7.97 (t, *J*=5.83 Hz, 1 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.40 min; MS (ESIpos): m/z = 620.6 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法 E，碱性)

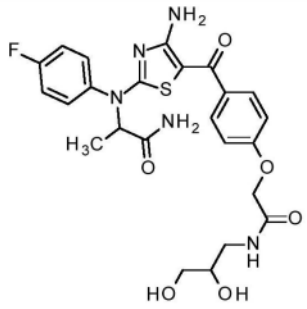
[2198]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
145	 2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-(4-氯苯胺基)-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺(单一立体异构体)	中间体 100.2；4-氯苯胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 4.73 (s, 2 H), 5.00 - 5.11 (m, 1 H), 6.98 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.38 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.49 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.61 - 7.67 (m, 4 H), 8.08 (br s, 2 H), 10.24 (s, 1 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.20 min; MS (ESIpos): m/z = 568.4 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法 D，碱性) 59%产率

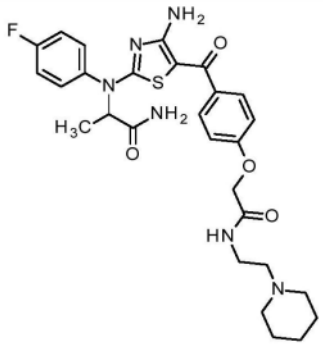
[2199]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
146	 4-[[2-[4-[4-氨基-2-(4-氟-N-[2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基]苯胺基)噻唑-5-羰基]苯氧基]乙酰基]氨基]苯甲酰胺 (单一立体异构体)	中间体 100.2；4-氨基苯甲酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 4.76 (s, 2 H), 5.01 - 5.09 (m, 1 H), 6.99 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.26 (br s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.74 Hz, 2 H), 7.49 (d, *J*=8.62 Hz, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=9.00, 5.20 Hz, 2 H), 7.68 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.84 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.87 - 7.90 (m, 1 H), 8.10 (br s, 2 H), 10.31 (s, 1 H). LC-MS (方法 1) Rt = 0.88 min; MS (ESIpos): m/z = 577.4 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法 C，碱性) 48%产率

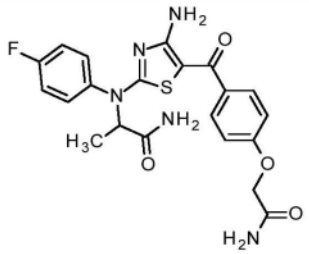
[2200]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
147	 2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-((2RS),3-二羟基丙基氨基)-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (两种非对映异构体的混合物)	中间体 100.2; rac-3-氨基丙烷-1,2-二醇	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 2.99 - 3.08 (m, 1 H), 3.24 - 3.30 (m, 4 H), 3.48 - 3.56 (m, 2 H), 4.49 - 4.53 (m, 2 H), 4.55 - 4.60 (m, 1 H), 4.75 - 4.85 (m, 1 H), 5.05 (br d, *J*=7.10 Hz, 1 H), 6.92 - 6.96 (m, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.48 (d, *J*=8.62 Hz, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.61 - 7.67 (m, 2 H), 7.93 - 7.99 (m, 1 H). LC-MS (方法 1) Rt = 0.78 min; MS (ESIpos): m/z = 532.4 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法 B，碱性) 54%产率

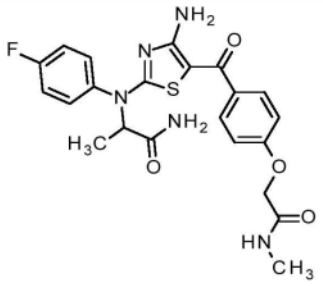
[2201]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
148	 2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-氧代-2-[2-(1-哌啶基)乙基氨基]乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺(单一立体异构体)	中间体 100.2；2-(哌啶-1-基)乙胺（与氯化氢的盐)	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.60 Hz, 3 H), 1.28 - 1.46 (m, 7 H), 2.22 - 2.30 (m, 6 H), 3.16 - 3.24 (m, 2 H), 4.42 - 4.56 (m, 2 H), 4.96 - 5.19 (m, 1 H), 6.90 - 6.95 (m, 2 H), 7.23 - 7.26 (m, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.74 Hz, 2 H), 7.45 - 7.50 (m, 2 H), 7.56 - 7.59 (m, 1 H), 7.61 - 7.66 (m, 2 H), 7.87 (t, *J*=5.32 Hz, 1 H). LC-MS (方法 1) Rt = 0.77 min; MS (ESIpos): m/z = 569.5 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法 C，碱性) 54%产率

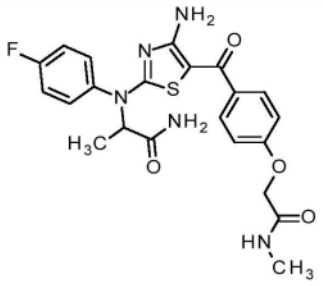
[2202]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
149	 2-(N-[4-氨基-5-[4-(2-氨基-2-氧代-乙氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (单一立体异构体)	中间体 100.2；氨在二噁烷中	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 4.44 (s, 2 H), 5.05 (q, *J*=6.84 Hz, 1 H), 6.92 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.38 (br s, 1 H), 7.47 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.52 (br s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.87, 5.07 Hz, 2 H), 8.07 (br s, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 0.82 min; MS (ESIpos): m/z = 458.3 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法 B，碱性) 60%产率
150 和 151	(R)-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-(甲基氨基)-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺和 (S)-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-(甲基氨基)-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺		

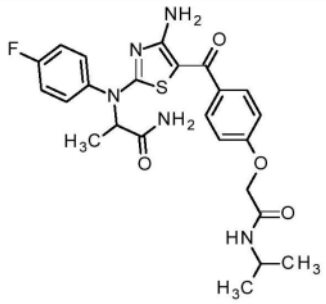
[2203]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
150	 2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-(甲基氨基)-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 1)	中间体 100.1；甲胺在四氢呋喃 2.0M 中	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.60 Hz, 3 H), 2.63 (d, *J*=4.82 Hz, 3 H), 4.47 (s, 2 H), 5.05 (q, *J*=6.00 Hz, 1 H), 6.93 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.74 Hz, 2 H), 7.48 (d, *J*=8.62 Hz, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.87, 5.07 Hz, 2 H), 8.15 (br s, 2 H), 8.00 - 8.04 (m, 1 H). LC-MS (方法 1) Rt = 0.88 min; MS (ESIpos): m/z = 472.3 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法 C，碱性) 64%产率

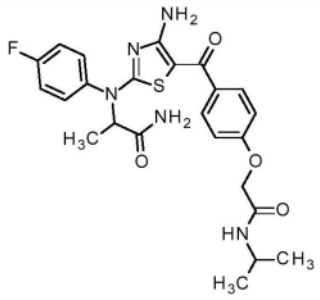
[2204]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
151	 2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-(甲基氨基)-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 2)	中间体 100.2；甲胺在四氢呋喃 2.0M 中	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.60 Hz, 3 H), 2.63 (d, *J*=4.82 Hz, 3 H), 4.47 (s, 2 H), 5.05 (q, *J*=7.35 Hz, 1 H), 6.93 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.74 Hz, 2 H), 7.48 (d, *J*=8.62 Hz, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.87, 5.07 Hz, 2 H), 8.07 (br s, 2 H), 7.99 - 8.05 (m, 1 H). LC-MS (方法 1) Rt = 0.88 min; MS (ESIpos): m/z = 472.3 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法 C，碱性) 29%产率
152 和 153	(R)-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-(异丙基氨基)-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺和 (S)-2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-(异丙基氨基)-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺		

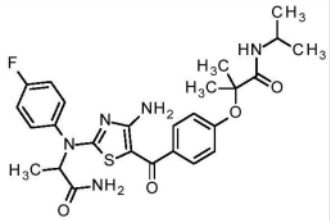
[2205]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
152	 2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-(异丙基氨基)-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺(对映异构体 1)	中间体 100.1;丙-2-胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.04 - 1.08 (m, 6 H), 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 3.86 - 3.96 (m, 1 H), 4.45 (s, 2 H), 5.05 (br q, *J*=7.10 Hz, 1 H), 6.92 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.47 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=9.00, 5.20 Hz, 2 H), 8.08 (br s, 2 H), 7.87 (br d, *J*=8.11 Hz, 1 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.00 min; MS (ESIpos): m/z = 500.4 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法 C，碱性) 75%产率

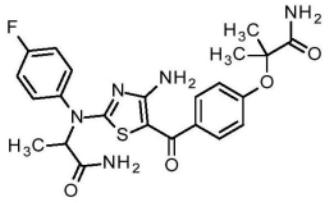
[2206]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
153	 2-(N-[4-氨基-5-[4-[2-(异丙基氨基)-2-氧代-乙氧基]苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺(对映异构体 2)	中间体 100.2;丙-2-胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.06 (d, *J*=6.59 Hz, 6 H), 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 3.87 - 3.96 (m, 1 H), 4.45 (s, 2 H), 5.05 (q, *J*=7.86 Hz, 1 H), 6.92 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.47 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=9.00, 5.20 Hz, 2 H), 8.06 (br s, 2 H), 7.87 (br d, *J*=7.86 Hz, 1 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.00 min; MS (ESIpos): m/z = 500.4 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法 C，碱性) 72%产率

[2207]

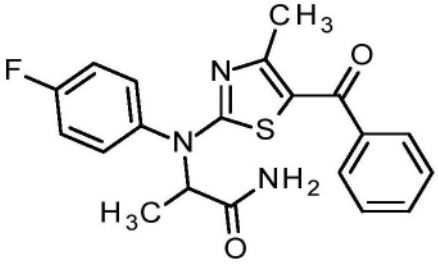
实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
154	 rac-2-[4-[4-氨基-2-(N-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-4-氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]苯氧基]-N-异丙基-2-甲基-丙酰胺	中间体 82；丙-2-胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 0.94 (d, *J*=6.59 Hz, 6 H), 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 1.43 (s, 6 H), 3.83 - 3.96 (m, 1 H), 4.99 - 5.11 (m, 1 H), 6.79 (d, *J*=8.62 Hz, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.32 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.42 (d, *J*=8.62 Hz, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.63 (dd, *J*=8.74, 5.20 Hz, 2 H), 7.75 (d, *J*=8.11 Hz, 1 H), 7.80 - 8.50 (m, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.10 min; MS (ESIpos): m/z = 528.4 $[M+H]^+$ RP-HPLC(方法 D，碱性) 23%产率

[2208]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
155	 rac-2-[4-[4-氨基-2-(N-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-4-氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]苯氧基]-2-甲基-丙酰胺	中间体82；氨	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-*d6*): δ ppm = 1.15 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 1.43 (s, 6 H), 4.99 - 5.11 (m, 1 H), 6.82 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.25 (br d, *J*=7.86 Hz, 2 H), 7.33 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.44 (d, *J*=8.62 Hz, 2 H), 7.50 - 7.52 (m, 1 H), 7.57 - 7.59 (m, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.74, 5.20 Hz, 2 H), 7.82 - 8.34 (m, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 0.93 min; MS (ESIpos): m/z = 486.3 [M+H]$^+$ RP-HPLC(方法 C，碱性) 42%产率

[2209] 实施例156

[2210] rac-2-(N-(5-苯甲酰基-4-甲基-噻唑-2-基)-4-氟-苯胺基)丙酰胺

[2211] 

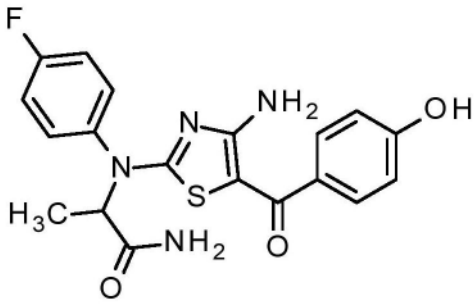
[2212] 将[2-(4-氟苯胺基)-4-甲基-噻唑-5-基]-苯基-甲酮(40mg,0.13mmol;中间体(81)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(1.4mL)中,然后加入碳酸钾(177mg,1.28mmol)和rac-2-溴丙酰胺(97mg,0.64mmol)。将反应混合物在90℃下搅拌1h。将反应混合物过滤并通过RP-HPLC(方法D,碱性)纯化,得到24mg(48%产率)标题化合物。

[2213] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δppm＝1.16(d,J＝7.35Hz,3H),2.24-2.27(m,3H),5.11(q,J＝7.35Hz,1H),7.20(s,1H),7.36(t,J＝8.87Hz,2H),7.43-7.48(m,2H),7.51-7.57(m,3H),7.62(s,1H),7.67(dd,J＝9.13,5.07Hz,2H).

[2214] LC-MS(方法2)Rt＝1.16min;MS(ESIpos):m/z＝384.4[M+H]$^+$

[2215] 实施例157

[2216] rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-羟基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺

[2217] 

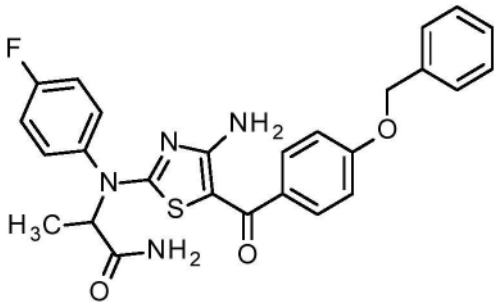
[2218] 将rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-苄氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺(100mg,204μmol,实施例158)溶解于乙醇(2.5mL)中。在氮气气氛下加入钯碳(palladium on carbon)(325mg,10%纯度,306μmol;CAS-RN 7440-05-3),然后排空氮气气氛,并用氢气替换。将混合物在室温下在氢气气氛下搅拌3.5小时。再加入钯碳(100μmol),并将混合物在氢气气氛下在室温下再搅拌3小时。将反应混合物经硅藻土过滤,用乙醇洗涤并将滤液在减压下浓缩。将残余物通过RP-HPLC(方法B,碱性)纯化,得到27mg(31%产率)标题化合物。

[2219] LC-MS(方法2)Rt=0.69min;MS(ESIpos):m/z=401.2[M+H]$^+$

[2220] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δppm=1.16(d,J=7.35Hz,3H),2.08(s,1H),5.01-5.09(m,1H),6.70-6.75(m,2H),7.24(s,1H),7.33(t,J=8.87Hz,2H),7.37-7.41(m,2H),7.57(s,1H),7.64(dd,J=9.00,4.94Hz,2H),7.76-8.21(m,2H),9.90(br s,1H)

[2221] 实施例158

[2222] rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-苄氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺

[2223] 

[2224] 将[4-氨基-2-(4-氟苯胺基)-1,3-噻唑-5-基][4-(苄氧基)苯基]甲酮(610mg,1.45mmol,中间体77)悬浮于DMF(10mL)中,加入rac-2-溴丙酰胺(265mg,1.75mmol)和碳酸钾(301mg,2.18mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3.5小时。加入另外的rac-2-溴丙酰胺(265mg,1.75mmol)和碳酸钾(301mg,2.18mmol)并将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用水处理并搅拌30min。将所得沉淀物通过过滤分离,用水洗涤并干燥,得到641mg(98%纯度,88%产率)标题化合物。

[2225] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6):δppm=1.16(d,J=7.35Hz,3H),5.02-5.09(m,1H),5.11(s,2H),7.00(d,J=8.87Hz,2H),7.25(s,1H),7.31-7.45(m,7H),7.46-7.50(m,2H),7.57(s,1H),7.64(dd,J=8.87,5.07Hz,2H),7.78-8.38(m,2H).

[2226] LC-MS(方法2)Rt=1.25min;MS(ESIpos):m/z=491.3[M+H]$^+$

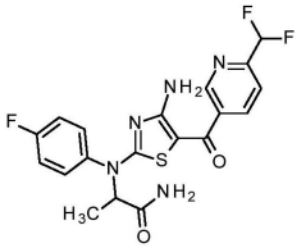
[2227] 使用如用于实施例1的方法,由下表9中所述的原料制备下列实施例。

[2228] 如果需要,在反应混合物沉淀、萃取或过滤后,通过RP-HPLC(方法A-D,取决于极性)或通过制备型快速色谱法(方法X、Y或Z,取决于极性)纯化粗产物。

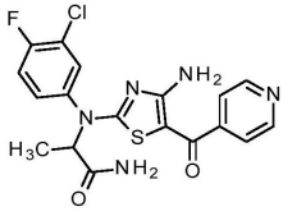
[2229] 使用所述的柱和溶剂条件通过手性HPLC将对映异构体从它们的外消旋物中分离。

[2230] 表9:实施例159-256

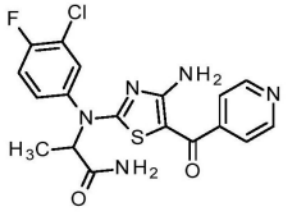
[2231]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
159	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[6-(二氟甲基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体101; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.04 – 5.08 (m, 1 H), 6.94 (t, *J*=60 Hz, 1 H), 7.29 – 7.33 (m, 3 H), 7.60 -7.65 (m, 3 H), 7.72 (d, *J*=8.11 Hz, 1 H), 8.04 (dd, *J*=7.98, 2.15 Hz, 1 H), 8.30 8.34 (m, 2 H), 8.76 (d, *J*=1.52 Hz, 1 H). RP-HPLC(方法 C 碱性) LC-MS (方法 2) Rt = 1.00 min MS (ESIpos): m/z = 436.4 $[M+H]^+$ 48%产率

[2232]

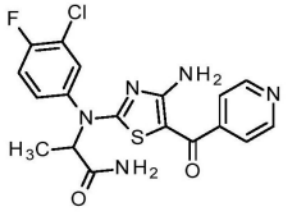
实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
160	 rac-2-(N-[4-氨基-5-(吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-3-氯-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 102; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.18 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.00 – 5.04 (m, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.40 – 7.44 (m, 2 H), 7.55 – 7.58 (m, 1 H), 7.63 – 7.67 (m, 2 H), 7.91 (dd, *J*=6.84, 2.28 Hz, 1 H), 8.27 -8.31 (m, 2 H), 8.60 – 8.64 (m, 2 H). 经由沉淀被分离 LC-MS (方法 2) Rt = 0.94 min MS (ESIpos): m/z = 420.3 $[M+H]^+$ 60%产率
160.1 和 160.2	(R)-2-(N-[4-氨基-5-(吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-3-氯-4-氟-苯胺基)丙酰胺和 (S)-2-(N-[4-氨基-5-(吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-3-氯-4-氟-苯胺基)丙酰胺		

[2233]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
160.1	 2-(N-[4-氨基-5-(吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-3-氯-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 1)	实施例 160	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.18 (d, *J*=7.35 Hz, 4 H), 5.00 – 5.05 (m, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.42 (d, *J*=6.08 Hz, 2 H), 7.57 (m, 1 H), 7.62 – 7.67 (m, 2 H), 7.92 (dd, *J*=6.84, 2.53 Hz, 1 H), 8.25 – 8.29 (m, 2 H), 8.63 (d, *J*=5.83 Hz, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 0.86 min; MS (ESIpos): m/z = 420.3 $[M+H]^+$ 34%产率

手性 HPLC 实施例 160.1
rac-2-(N-[4-氨基-5-(吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-3-氯-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (560 mg, 1.33 mmol, 实施例 160) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 190 mg (34% 产率)的 2-(N-[4-氨基-5-(吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-3-氯-4-氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 1。
制备型手性 HPLC
PrepCon Labomatic HPLC；柱：YMC Amylose SA 10µ, 250x50；
洗脱液 A：甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙腈；等度：50%A+50%B；流速：120 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm
分析型手性 HPLC：Rt = 1.23 min
Waters Alliance 2695；柱：YMC Amylose SA 3µ, 100x4.6；
洗脱液 A：甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙腈；等度：50%A+50%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

[2234]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
160.2	 2-(N-[4-氨基-5-(吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-3-氯-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 2)	实施例 160	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.18 (d, *J*=7.35 Hz, 4 H), 5.00 – 5.04 (m, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.42 (d, *J*=6.08 Hz, 2 H), 7.55 – 7.59 (m, 1 H), 7.63 – 7.67 (m, 2 H), 7.92 (dd, *J*=6.84, 2.53 Hz, 1 H), 8.24 – 8.30 (m, 2 H), 8.63 (d, *J*=5.83 Hz, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 0.86 min; MS (ESIpos): m/z = 420.3 $[M+H]^+$ 33%产率

手性 HPLC 实施例 160.2

rac-2-(N-[4-氨基-5-(吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-3-氯-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (560 mg, 1.33 mmol, 实施例 160) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 185 mg (33% 产率)的 2-(N-[4-氨基-5-(吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-3-氯-4-氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 2。

制备型手性 HPLC

PrepCon Labomatic HPLC；柱：YMC Amylose SA 10µ, 250x50；

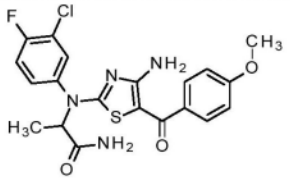
洗脱液 A：甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙腈；等度：50%A+50%B；流速：120 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

分析型手性 HPLC：Rt = 1.67 min

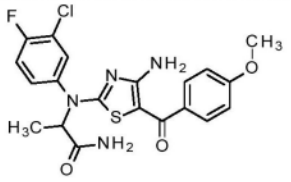
Waters Alliance 2695；柱：YMC Amylose SA 3µ, 100x4.6；

洗脱液 A：甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙腈；等度：50%A+50%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

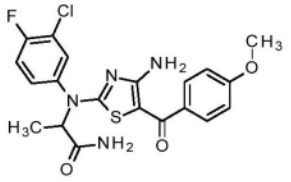
[2235]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
161	 rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-3-氯-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 103; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.18 (d, *J*=7.57 Hz, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 5.00 – 5.04 (m, 1 H), 6.94 (d, *J*=8.83 Hz, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 7.50 (d, *J*=8.83 Hz, 2 H), 7.57 – 7.59 (m, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.64 – 7.68 (m, 1 H), 7.92 (m, 1 H), 8.12 – 8.17 (m, 2 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.17 min 经由沉淀被分离 MS (ESIpos): m/z = 449.3 $[M+H]^+$ 70%产率
161.1 和 161.2	(R)-2-(N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-3-氯-4-氟-苯胺基)丙酰胺 和 (S)-2-(N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-3-氯-4-氟-苯胺基)丙酰胺		

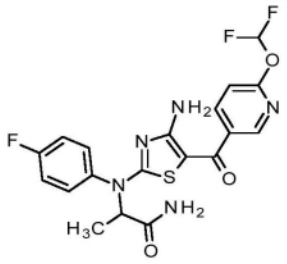
[2236]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
161.1	 2-(N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-3-氯-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 1)	实施例 161	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.18 (d, *J*=7.57 Hz, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 5.00 – 5.04 (m, 1 H), 6.94 (d, *J*=8.83 Hz, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 7.50 (d, *J*=8.83 Hz, 2 H), 7.55 – 7.59 (m, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.64 – 7.66 (m, 1 H), 7.90 – 7.94 (m, 1 H), 8.14 (m, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.13 min MS (ESIpos): m/z = 449.4 $[M+H]^+$ $[\alpha]_D^{20}$ = 85° c = 10.3 mg/mL in DMSO 31%产率
手性 HPLC 实施例 161.1 rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-3-氯-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (1300 mg, 2.9 mmol, 实施例 161) 在手性柱上的 HPLC 分离，随后在 MTBE 中研磨，得到 401 mg (31%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-3-氯-4-氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 1。 制备型手性 HPLC 仪器：PrepCon Labomatic HPLC；柱：YMC Cellulose SB 5µ, 250x30；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：2-丙醇；等度：60%A+40%B；流速：40 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm 分析型手性 HPLC：Rt = 2.11 min 仪器：Thermo Fisher UltiMate 3000；柱：YMC Cellulose SB 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：2-丙醇；等度：60%B+40%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm			

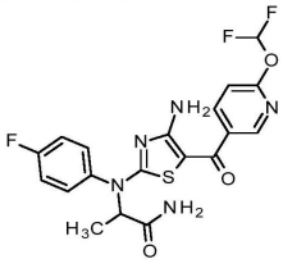
[2237]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
161.2	 2-(N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-3-氯-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 2)	实施例 161	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.18 (d, *J*=7.57 Hz, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 5.00 – 5.04 (m, 1 H), 6.94 (d, *J*=8.83 Hz, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 7.50 (d, *J*=8.83 Hz, 2 H), 7.58 (m, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.66 (m, 1 H), 7.90 – 7.94 (m, 1 H), 8.10 – 8.16 (m, 2 H). LC-MS (方法 1) Rt = 1.13 min; MS (ESIpos): m/z = 449.4 $[M+H]^+$ $[\alpha]_D^{20}$ = -89° c = 10.1 mg/mL in DMSO 29%产率
手性 HPLC 实施例 161.2 rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-3-氯-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (1300 mg, 2.9 mmol, 实施例 161) 在手性柱上的 HPLC 分离，随后在 MTBE 中研磨，得到 375 mg (29%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-3-氯-4-氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 2。 制备型手性 HPLC 仪器：PrepCon Labomatic HPLC；柱：YMC Cellulose SB 5µ, 250x30；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：2-丙醇；等度：60%A+40%B；流速：40 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm 分析型手性 HPLC：Rt = 5.48 min 仪器：Thermo Fisher UltiMate 3000；柱：YMC Cellulose SB 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：2-丙醇；等度：60%B+40%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm			

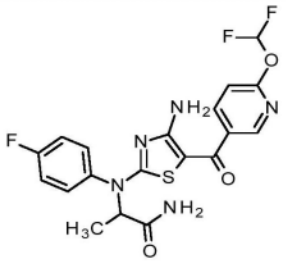
[2238]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
162	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 104; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 1.13 – 1.20 (m, 3 H), 5.00 – 5.12 (m, 1 H), 7.10 (d, J=8.62 Hz, 1 H), 7.23 – 7.28 (m, 1 H), 7.34 (t, J=8.87 Hz, 2 H), 7.52 – 7.68 (m, 3 H), 7.97 – 8.03 (m, 1 H), 8.06 – 8.35 (m, 1 H), 8.35 – 8.42 (m, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.10 min 经由沉淀被分离 MS (ESIpos): m/z = 452.2 $[M+H]^+$ 61%产率
162.1 和 162.2	(R)-2-(N-[4-氨基-5-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺和 (S)-2-(N-[4-氨基-5-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺		

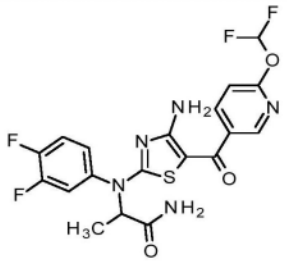
[2239]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
162.1	 2-(N-[4-氨基-5-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 1)	实施例 162	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.06 (m, 1 H), 7.11 (d, *J*=8.62 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.34 (m, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.65 (br d, *J*=3.80 Hz, 2 H), 7.71 (t, *J*=72 Hz, 1 H), 8.00 (dd, *J*=8.49, 2.41 Hz, 1 H), 8.19 (m, 1 H), 8.38 (d, *J*=2.03 Hz, 1 H), 8.38 (m, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.13 min; MS (ESIpos): m/z = 452.3 $[M+H]^+$ $[\alpha]_D^{20}$ = -71° c = 8 mg/ mL in DMSO 37%产率
手性 HPLC 实施例 162.1 rac-2-(N-[4-氨基-5-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (105 mg, 0.23 mmol, 实施例 162) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 39 mg (37%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 1。 制备型手性 HPLC 仪器：PrepCon Labomatic HPLC-4；柱：YMC Cellulose SB 5µ, 250x30； 洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙醇 + 0.1 体积%二乙胺； 等度：70%A+30%B；流速：50 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm 分析型手性 HPLC：Rt = 3.07 min 仪器：Waters Alliance 2695；柱：YMC Cellulose SB 3µ, 100x4.6； 洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙醇；等度：70%A+30%B； 流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm			

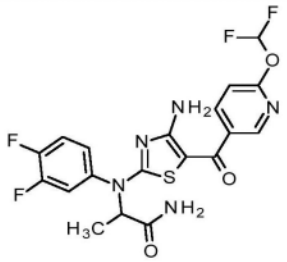
[2240]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
162.2	 2-(N-[4-氨基-5-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 2)	实施例 162	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.02 – 5.08 (m, 1 H), 7.11 (d, *J*=8.62 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.34 (m, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.65 (br d, *J*=3.80 Hz, 2 H), 7.71 (t, *J*=72 Hz, 1 H), 8.00 (dd, *J*=8.49, 2.41 Hz, 1 H), 8.17 – 8.21 (m, 1 H), 8.38 (d, *J*=2.03 Hz, 1 H), 8.38 (m, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.13 min; MS (ESIpos): m/z = 452.3 $[M+H]^+$ $[\alpha]_D^{20}$ = 74° c = 8.7 mg/ mL in DMSO 39%产率
手性 HPLC 实施例 162.2 rac-2-(N-[4-氨基-5-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (105 mg, 0.23 mmol, 实施例 162) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 41 mg (39%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 2。 制备型手性 HPLC 仪器：PrepCon Labomatic HPLC-4；柱：YMC Cellulose SB 5µ, 250x30； 洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙醇 + 0.1 体积%二乙胺； 等度：70%A+30%B；流速：50 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm 分析型手性 HPLC：Rt = 2.40 min 仪器：Waters Alliance 2695；柱：YMC Cellulose SB 3µ, 100x4.6； 洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙醇；等度：70%A+30%B； 流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm			

[2241]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
163	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 105; rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.19 (d, *J*=8 Hz, 3 H), 5.03 (q, *J*=6.84 Hz, 1 H), 7.09 – 7.12 (m, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.58 (m, 3 H), 7.71 (t, *J*=72 Hz, 1 H), 7.79 (m, 1 H), 8.02 (dd, *J*=8.49, 2.41 Hz, 1 H), 8.19 – 8.23 (m, 2 H), 8.41 (d, *J*=2.03 Hz, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.15 min Biotage(方法 X) MS (ESIpos): m/z = 470.3 $[M+H]^+$ 56%产率
163.1 和 163.2	(R)-(N-[4-氨基-5-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺和(S)-(N-[4-氨基-5-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺		

[2242]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
163.1	 2-(N-[4-氨基-5-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 1)	实施例 163	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.02 – 5.06 (m, 1 H), 7.11 (d, *J*=8.62 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.34 (m, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.65 (br d, *J*=3.80 Hz, 2 H), 7.71 (t, *J*=72 Hz, 1 H), 8.00 (dd, *J*=8.49, 2.41 Hz, 1 H), 8.17 – 8.22 (m, 1 H), 8.38 (d, *J*=2.03 Hz, 1 H), 8.35 – 8.37 (m, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.15 min 41%产率

手性 HPLC 实施例 163.1

rac-2-(N-[4-氨基-5-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺 (120 mg, 0.26 mmol, 实施例 163)在手性柱上的 HPLC 分离，得到 49 mg (41%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 1。

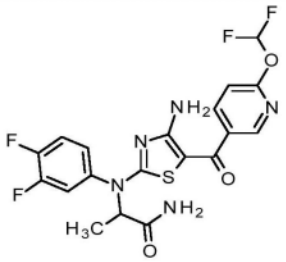
制备型手性 HPLC

仪器：PrepCon Labomatic HPLC-2；柱：YMC Amylose SA 10µ, 250x50；洗脱液 A：甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙腈；等度：95%A+5%B；流速：100 mL/min；温度：25℃；UV: 280 nm

分析型手性 HPLC：Rt = 2.42 min

仪器：Thermo Fisher UltiMate 3000；柱：YMC Amylose SA 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙腈；等度：95%A+5%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 280 nm

[2243]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
163.2	 2-(N-[4-氨基-5-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体2)	实施例 163	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.19 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.02 – 5.06 (m, 1 H), 7.12 (d, *J*=8.62 Hz, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.48 – 7.52 (m, 1 H), 7.58 – 7.62 (m, 2 H), 7.72 (t, *J*=72 Hz, 1 H), 7.77 – 7.82 (m, 1 H), 8.02 (dd, *J*=8.49, 2.41 Hz, 1 H), 8.20 – 8.25 (m, 2 H), 8.41 (d, *J*=2.53 Hz, 1 H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.15 min 56%产率

手性 HPLC 实施例 163.2

rac-2-(N-[4-氨基-5-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺 (120 mg, 0.26 mmol, 实施例 163) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 68 mg (56%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 2。

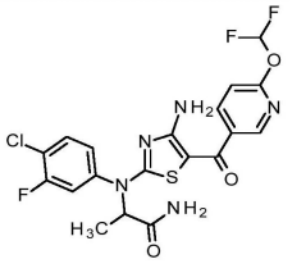
制备型手性 HPLC

仪器：PrepCon Labomatic HPLC-2；柱：YMC Amylose SA 10µ, 250x50；洗脱液 A：甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙腈；等度：95%A+5%B；流速：100 mL/min；温度：25℃；UV: 280 nm

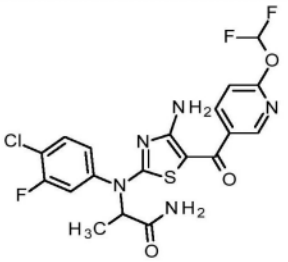
分析型手性 HPLC：Rt = 3.72 min

仪器：Thermo Fisher UltiMate 3000；柱：YMC Amylose SA 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙腈；等度：95%A+5%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 280 nm

[2244]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
164	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 106, rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.20 (d, *J*=8.11 Hz, 3 H), 5.01 – 5.05 (m, 1 H), 7.12 (d, *J*=8.62 Hz, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.53 (m, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.71 (t, *J*=72 Hz, 1 H), 7.72 – 7.76 (m, 2 H), 8.03 (dd, *J*=8.62, 2.53 Hz, 1 H), 8.20 – 8.25 (m, 2 H), 8.41 (d, *J*=2.28 Hz, 1 H). Biotage(方法 X) LC-MS (方法 2) Rt = 1.21 min MS (ESIpos): m/z = 486.3 $[M+H]^+$ 53%产率
164.1 和 164.2	(R)-2-(N-[4-氨基-5-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺和(S)-2-(N-[4-氨基-5-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺		

[2245]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
164.1	 2-(N-[4-氨基-5-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 1)	实施例 164	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.20 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.01 – 5.05 (m, 1 H), 7.12 (m, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.53 (m, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.71 (t, *J*=72 Hz, 1 H), 7.72 – 7.77 (m, 2 H), 8.03 (dd, *J*=8.62, 2.53 Hz, 1 H), 8.21 – 8.26 (m, 2 H), 8.39 – 8.42 (m, 1 H). 45%产率

手性 HPLC 实施例 164.1

rac-2-(N-[4-氨基-5-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺 (113 mg, 0.23 mmol, 实施例 164) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 51 mg (45%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 1。

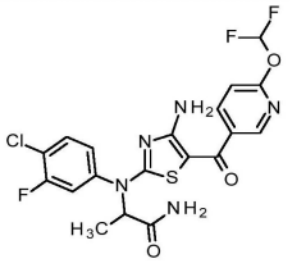
制备型手性 HPLC

仪器：PrepCon Labomatic HPLC-2；柱：YMC Amylose SA 10µ, 250x50；洗脱液 A：甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙腈；等度：95%A+5%B；流速：100 mL/min；温度：25℃；UV: 280 nm

分析型手性 HPLC：Rt = 2.6 min

仪器：Thermo Fisher UltiMate 3000；柱：YMC Amylose SA 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙腈；等度：95%A+5%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 280 nm

[2246]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
164.2	 2-(N-[4-氨基-5-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺(对映异构体 2)	实施例 164	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.20 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.01 – 5.05 (m, 1 H), 7.10 – 7.14 (m, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.50 – 7.56 (m, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.71 (t, *J*=72 Hz, 1 H), 7.70 – 7.78 (m, 2 H), 8.03 (dd, *J*=8.62, 2.53 Hz, 1 H), 8.20 – 8.25 (m, 2 H), 8.40 – 8.43 (m, 1 H). 45%产率

手性 HPLC 实施例 164.2

rac-2-(N-[4-氨基-5-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺 (113 mg, 0.23 mmol, 实施例 164) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 51 mg (45%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 2。

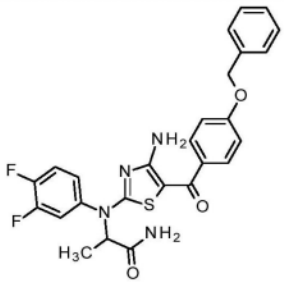
制备型手性 HPLC

仪器：PrepCon Labomatic HPLC-2；柱：YMC Amylose SA 10µ, 250x50；洗脱液 A：甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙腈；等度：95%A+5%B；流速：100 mL/min；温度：25℃；UV: 280 nm

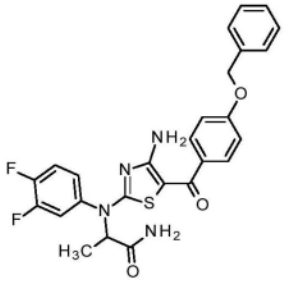
分析型手性 HPLC：Rt = 3.87 min

仪器：Thermo Fisher UltiMate 3000；柱：YMC Amylose SA 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙腈；等度：95%A+5%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 280 nm

[2247]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
165	 rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-苄氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 107, rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.18 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.00 – 5.04 (m, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 7.00 – 7.05 (m, 2 H), 7.24 – 7.64 (m, 11 H), 7.77 – 7.81 (m, 1 H), 8.03 – 8.07 (m, 2 H). Biotage(方法 X) LC-MS (方法 2) Rt = 1.32 min MS (ESIpos): m/z = 509.4 $[M+H]^+$ 57%产率
165.1 和 165.2	(R)-2-(N-[4-氨基-5-(4-苄氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺和(S)-2-(N-[4-氨基-5-(4-苄氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺		

[2248]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
165.1	 2-(N-[4-氨基-5-(4-苄氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 1)	实施例 165	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.19 (d, *J*=7.35 Hz, 4 H), 5.00 – 5.04 (m, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 7.00 – 7.05 (m, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 7.36 – 7.44 (m, 5 H), 7.47 – 7.52 (m, 3 H), 7.59 – 7.63 (m, 2 H), 7.78 (ddd, *J*=11.34, 7.54, 2.41 Hz, 1 H), 8.02 – 8.06 (m, 2 H) 46%产率

手性 HPLC 实施例 165.1

rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-苄氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺 (340 mg，0.67 mmol，实施例 165) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 155 mg (46%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-(4-苄氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 1。

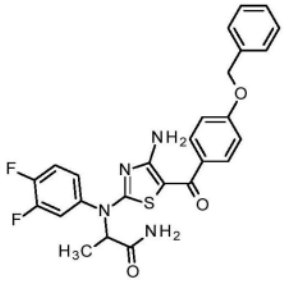
制备型手性 HPLC

仪器：PrepCon Labomatic HPLC-4；柱：YMC Amylose SA 5µ, 250x30；洗脱液 A：甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙腈；等度：80%A+20%B；流速：50 mL/min；温度：25℃；UV: 280 nm

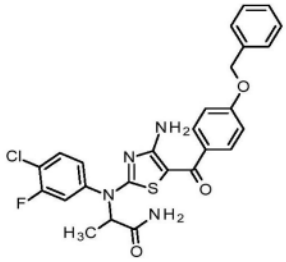
分析型手性 HPLC：Rt = 1.73 min

仪器：Waters Alliance 2695；柱：YMC Amylose SA 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙腈；等度：80%A+20%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 280 nm

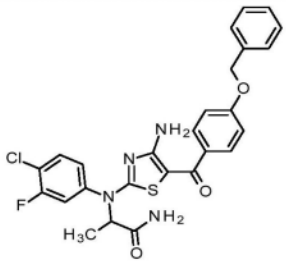
[2249]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
165.2	 2-(N-[4-氨基-5-(4-苄氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 2)	实施例 165	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.19 (d, *J*=7.35 Hz, 4 H), 5.00 – 5.04 (m, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 7.02 (m, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 7.35 – 7.45 (m, 5 H), 7.47 – 7.52 (m, 3 H), 7.58 – 7.62 (m, 2 H), 7.78 (ddd, *J*=11.34, 7.54, 2.41 Hz, 1 H), 8.02 – 8.05 (m, 2 H) 46%产率
手性 HPLC 实施例 165.2 rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-苄氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺 (340 mg, 0.67 mmol, 实施例 165) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 156 mg (46%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-(4-苄氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 2。 制备型手性 HPLC 仪器：PrepCon Labomatic HPLC-4；柱：YMC Amylose SA 5µ, 250x30；洗脱液 A：甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙腈；等度：80%A+20%B；流速：50 mL/min；温度：25℃；UV: 280 nm 分析型手性 HPLC：Rt = 2.32 min 仪器：Waters Alliance 2695；柱：YMC Amylose SA 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙腈；等度：80%A+20%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 280 nm		

[2250]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
166	 rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-苄氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 108，rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.20 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.00 – 5.04 (m, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 7.00 – 7.05 (m, 2 H), 7.30 – 7.42 (m, 6 H), 7.47 – 7.52 (m, 3 H), 7.63 (s, 1 H), 7.73 – 7.77 (m, 2 H), 8.09 – 8.13 (m, 2 H) Biotage(方法 X) LC-MS (方法 2) Rt = 1.36 min MS (ESIpos): m/z = 525.3 $[M+H]^+$ 57%产率
166.1 和 166.2	(R)-2-(N-[4-氨基-5-(4-苄氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺和 (S)-2-(N-[4-氨基-5-(4-苄氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺		

[2251]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
166.1	 2-(N-[4-氨基-5-(4-苄氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 1)	实施例 166	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.20 (d, J=7.35 Hz, 3 H), 5.01 – 5.04 (m, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 7.00 – 7.05 (m, 2 H), 7.35 – 7.45 (m, 9 H), 7.63 (s, 1 H), 7.73 – 7.77 (m, 2 H), 8.08 – 8.13 (m, 2 H) 39%产率

手性 HPLC 实施例 166.1

rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-苄氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺 (790 mg, 1.5 mmol, 实施例 166) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 313 mg (39%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-(4-苄氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 1。

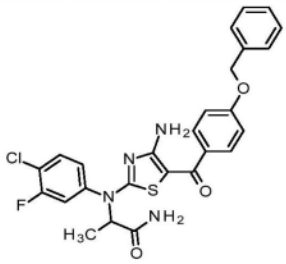
制备型手性 HPLC

仪器：PrepCon Labomatic HPLC-4；柱：YMC Cellulose SC 10µ, 250x50；洗脱液 A：甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙腈；等度：90%A+10%B；流速：100 mL/min；温度：25℃；UV: 325 nm

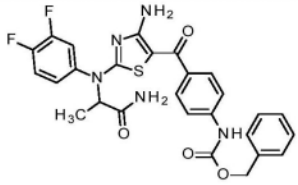
分析型手性 HPLC：Rt = 2.94 min

仪器：Thermo Fisher UltiMate 3000；柱：YMC Cellulose SC 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙腈；等度：90%A+10%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 325 nm

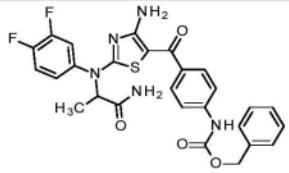
[2252]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
166.2	 2-(N-[4-氨基-5-(4-苄氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 2)	实施例 166	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.20 (d, J=7.35 Hz, 3 H), 5.01 – 5.05 (m, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 7.00 – 7.05 (m, 2 H), 7.35 – 7.45 (m, 9 H), 7.63 (s, 1 H), 7.73 – 7.77 (m, 2 H), 8.08 – 8.13 (m, 2 H) 35%产率
rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-苄氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺 (790 mg, 1.5 mmol, 实施例 166) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 276 mg (35%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-(4-苄氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 2。 制备型手性 HPLC 仪器：PrepCon Labomatic HPLC-4；柱：YMC Cellulose SC 10µ, 250x50；洗脱液 A：甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙腈；等度：90%A+10%B；流速：100 mL/min；温度：25℃；UV: 325 nm 分析型手性 HPLC：Rt = 3.51 min 仪器：Thermo Fisher UltiMate 3000；柱：YMC Cellulose SC 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙腈；等度：90%A+10%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 325 nm			

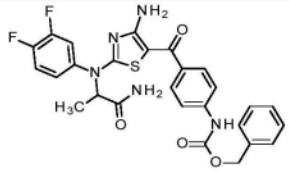
[2253]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
167	 rac-苄基 N-[4-[4-氨基-2-(N-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-3,4-二氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]苯基]氨基甲酸酯	中间体 109，rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.18 (d, *J*=7.60 Hz, 3 H), 5.01 (br d, *J*=7.35 Hz, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 7.40 (m, 6 H), 7.48 (m, 5 H), 7.57 (m, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.77 (ddd, *J*=11.41, 7.48, 2.41 Hz, 1 H), 7.95 (m, 2 H) Biotage(方法 X) LC-MS (方法 2) Rt = 1.22 min MS (ESIpos): m/z = 552.4 $[M+H]^+$ 64%产率
167.1 和 167.2	(R)-苄基 N-[4-[4-氨基-2-(N-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-3,4-二氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]苯基]氨基甲酸酯和(S)-苄基 N-[4-[4-氨基-2-(N-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-3,4-二氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]苯基]氨基甲酸酯		

[2254]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
167.1	 苄基 N-[4-[4-氨基-2-(N-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-3,4-二氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]苯基]氨基甲酸酯(对映异构体 1)	实施例 167	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.18 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.01 (q, *J*=7.35 Hz, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 5.76 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.35 – 7.42 (m, 5 H), 7.46 – 7.52 (m, 5 H), 7.57 (m, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.78 (m, 1 H), 8.18 (m, 2 H), 10.00 (s, 1 H) 32%产率
手性 HPLC 实施例 167.1 rac-苄基 N-[4-[4-氨基-2-(N-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-3,4-二氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]苯基]氨基甲酸酯 (385 mg, 0.7 mmol, 实施例 167) 在手性柱上的 HPLC 分离，随后在 MTBE 中研磨，得到 123 mg (32%产率)的苄基 N-[4-[4-氨基-2-(N-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-3,4-二氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]苯基]氨基甲酸酯，对映异构体 1。 制备型手性 HPLC 仪器：PrepCon Labomatic HPLC-3；柱：YMC Amylose SA 10µ, 250x50；洗脱液 A：甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙腈；等度：90%A+10%B；流速：100 mL/min；温度：25℃；UV: 280 nm 分析型手性 HPLC：Rt = 2.87 min 仪器：Thermo Fisher UltiMate 3000；柱：YMC Cellulose SC 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙腈；等度：90%A+10%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 325 nm		

[2255]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
167.2	 苄基 N-[4-[4-氨基-2-(N-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-3,4-二氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]苯基]氨基甲酸酯(对映异构体 2)	实施例 167	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.18 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.01 (q, *J*=7.35 Hz, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 5.76 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.40 (m, 5 H), 7.48 (m, 5 H), 7.57 (m, 1 H), 7.61 (s, 1 H), 7.78 (m, 1 H), 8.18 (m, 2 H), 10.00 (s, 1 H) 34%产率

手性 HPLC 实施例 167.2

rac-苄基 N-[4-[4-氨基-2-(N-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-3,4-二氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]苯基]氨基甲酸酯 (385 mg，0.7 mmol，实施例 167) 在手性柱上的 HPLC 分离，随后在 MTBE 中研磨，得到 129 mg (34%产率)的苄基 N-[4-[4-氨基-2-(N-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-3,4-二氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]苯基]氨基甲酸酯，对映异构体 2。

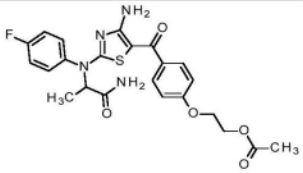
制备型手性 HPLC

仪器：PrepCon Labomatic HPLC-3；柱：YMC Amylose SA 10µ, 250x50；洗脱液 A：甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙腈；等度：90%A+10%B；流速：100 mL/min；温度：25℃；UV: 280 nm

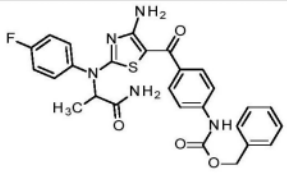
分析型手性 HPLC：Rt = 3.90 min

仪器：Thermo Fisher UltiMate 3000；柱：YMC Cellulose SC 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙腈；等度：90%A+10%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 325 nm

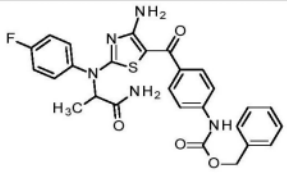
[2256]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
168	 rac-2-[4-[4-氨基-2-(N-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-4-氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]苯氧基]乙酸乙酯	中间体 112，rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.15 (d, *J*=7.60 Hz, 3 H), 2.01 (s, 3 H), 4.18 (dd, *J*=5.32, 3.55 Hz, 2 H), 4.30 (dd, *J*=5.45, 3.42 Hz, 2 H), 5.06 (m, 1 H), 6.94 (m, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.74 Hz, 2 H), 7.47 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.63 (m, 2 H), 8.06 (m, 2 H) RP-HPLC(方法 C 碱性) LC-MS (方法 1) Rt = 1.04 min MS (ESIpos): m/z = 487.6 $[M+H]^+$ 54%产率

[2257]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
169	 rac-苄基 N-[4-[4-氨基-2-(N-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-4-氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]苯基]氨基甲酸酯	中间体 132，rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.05 (q, *J*=7.35 Hz, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 7.40 (m, 11 H), 7.58 (s, 1 H), 7.64 (m, 2 H), 8.12 (m, 2 H), 9.99 (m, 1 H) Biotage(方法 X) LC-MS (方法 1) Rt = 1.19 min MS (ESIpos): m/z = 534.4 $[M+H]^+$ 65%产率
169.1 和 169.2	(R)-苄基 N-[4-[4-氨基-2-(N-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-4-氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]苯基]氨基甲酸酯和(S)-苄基 N-[4-[4-氨基-2-(N-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-4-氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]苯基]氨基甲酸酯		

[2258]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
169.1	 苄基 N-[4-[4-氨基-2-(N-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-4-氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]苯基]氨基甲酸酯(对映异构体 1)	实施例 169	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.05 (q, *J*=7.35 Hz, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 7.40 (m, 11 H), 7.58 (s, 1 H), 7.64 (m, 2 H), 8.12 (m, 2 H), 9.99 (m, 1 H) LC-MS (方法 1) Rt = 1.19 min MS (ESIpos): m/z = 534.4 $[M+H]^+$ 14%产率

手性 HPLC 实施例 169.1

rac-苄基 N-[4-[4-氨基-2-(N-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-4-氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]苯基]氨基甲酸酯 (422 mg, 0.76 mmol, 实施例 169) 在手性柱上的 HPLC 分离，随后在 MTBE 中研磨，得到 88 mg (14%产率)的苄基 N-[4-[4-氨基-2-(N-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-4-氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]苯基]氨基甲酸酯，对映异构体 1。

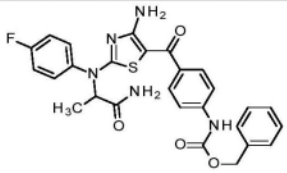
制备型手性 HPLC

仪器：PrepCon Labomatic HPLC-3；柱：YMC Amylose SA 10µ, 250x50；洗脱液 A：甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙腈；等度：50%A+50%B；流速：80 mL/min；温度：25℃；UV: 280 nm

分析型手性 HPLC：Rt = 1.39 min

仪器：Thermo Fisher UltiMate 3000；柱：YMC Amylose SA 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙腈；等度：50%A+50%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 280 nm

[2259]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
169.2	 苄基 N-[4-[4-氨基-2-(N-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-4-氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]苯基]氨基甲酸酯(对映异构体 2)	实施例 169	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.05 (q, *J*=7.35 Hz, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 7.40 (m, 11 H), 7.58 (s, 1 H), 7.64 (m, 2 H), 8.12 (m, 2 H), 9.99 (m, 1 H) LC-MS (方法 1) Rt = 1.19 min MS (ESIpos): m/z = 534.4 $[M+H]^+$ 16%产率

手性 HPLC 实施例 169.2

rac-苄基 N-[4-[4-氨基-2-(N-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-4-氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]苯基]氨基甲酸酯 (422 mg, 0.76 mmol, 实施例 169) 在手性柱上的 HPLC 分离，随后在 MTBE 中研磨，得到 106 mg (14%产率)的苄基 N-[4-[4-氨基-2-(N-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-4-氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]苯基]氨基甲酸酯，对映异构体 2。

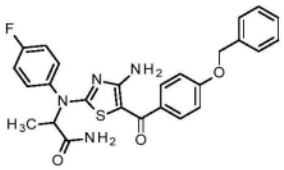
制备型手性 HPLC

仪器：PrepCon Labomatic HPLC-3；柱：YMC Amylose SA 10µ, 250x50；洗脱液 A：甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙腈；等度：50%A+50%B；流速：80 mL/min；温度：25℃；UV: 280 nm

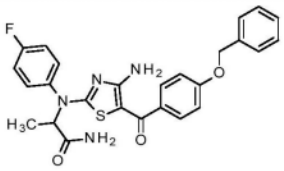
分析型手性 HPLC：Rt = 1.80 min

仪器：Thermo Fisher UltiMate 3000；柱：YMC Amylose SA 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙腈；等度：50%A+50%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 280 nm

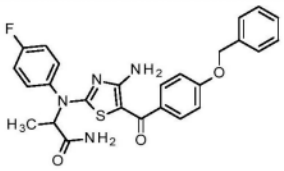
[2260]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
170	 rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-苄氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 110，rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.05 (m, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 7.00 (m, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 7.37 (m, 7 H), 7.48 (m, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.64 (m, 2 H), 8.11 (m, 2H) RP-HPLC(方法 B 碱性) LC-MS (方法 2) Rt = 1.25 min MS (ESIpos): m/z = 491.3 $[M+H]^+$ 88%产率
170.1 和 170.2	(R)-2-(N-[4-氨基-5-(4-苄氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺和(S)-2-(N-[4-氨基-5-(4-苄氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺		

[2261]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
170.1	 2-(N-[4-氨基-5-(4-苄氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体1)	实施例 170	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.16 (d, J=7.35 Hz, 3 H), 5.02 – 5.06 (m, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 7.00 (m, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 7.30 – 7.40 (m, 7 H), 7.46 – 7.50 (m, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.62 – 7.66 (m, 2 H), 8.08 – 8.12 (m, 2H) LC-MS (方法 2) Rt = 1.25 min MS (ESIpos): m/z = 491.3 $[M+H]^+$ 35%产率
手性 HPLC 实施例 170.1 rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-苄氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (150 mg, 0.3 mmol, 实施例 170) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 53 mg (35%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-(4-苄氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 1。 制备型手性 HPLC 仪器：Sepiatec: Prep SFC100；柱：Chiralpak IB 5µ 250x30mm；洗脱液 A：CO_2；洗脱液 B：2-丙醇+ 0.4 体积%二乙胺；等度：35%B；流速：100 mL/min；温度：40℃；BPR：150bar；UV: 254 nm 分析型手性 HPLC：Rt = 3.08 min 仪器：Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul；柱：Chiralpak IB 5µ 100x4.6mm；洗脱液 A：CO_2；洗脱液 B：2-丙醇+ 0.4 体积%二乙胺；等度：35%B；流速：4 mL/min；温度：37.5℃；BPR：100bar；UV: 254 nm			

[2262]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
170.2	 2-(N-[4-氨基-5-(4-苄氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体2)	实施例 170	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.16 (d, J=7.35 Hz, 3 H), 5.04 – 5.07 (m, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 6.97 – 7.02 (m, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 7.30 – 7.40 (m, 7 H), 7.46 – 7.50 (m, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.62 – 7.66 (m, 2 H), 8.09 – 8.11 (m, 2H) LC-MS (方法 2) Rt = 1.25 min MS (ESIpos): m/z = 491.3 $[M+H]^+$ 34%产率

手性 HPLC 实施例 170.2

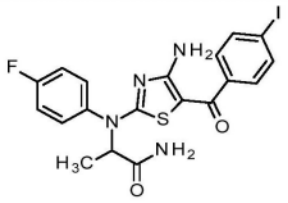
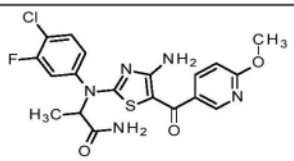
rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-苄氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (150 mg, 0.3 mmol, 实施例 170) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 51 mg (34%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-(4-苄氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 2。

制备型手性 HPLC

仪器：Sepiatec: Prep SFC100；柱：Chiralpak IB 5µ 250x30mm；洗脱液 A：CO_2；洗脱液 B：2-丙醇+ 0.4 体积%二乙胺；等度：35%B；流速：100 mL/min；温度：40℃；BPR：150bar；UV: 254 nm

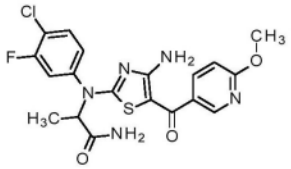
分析型手性 HPLC：Rt = 4.42 min

仪器：Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul；柱：Chiralpak IB 5µ 100x4.6mm；洗脱液 A：CO_2；洗脱液 B：2-丙醇+ 0.4 体积%二乙胺；等度：35%B；流速：4 mL/min；温度：37.5℃；BPR：100bar；UV: 254 nm

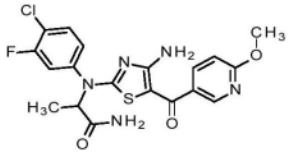
实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
171	 rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-碘苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 111，rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.07 (q, *J*=7.35 Hz, 1 H), 7.29 (m, 5 H), 7.58 (m, 1 H), 7.63 (m, 2 H), 7.76 (m, 2 H), 8.21 (m, 2 H) Biotage(方法 X) LC-MS (方法 2) Rt = 1.21 min MS (ESIpos): m/z = 511.0 $[M+H]^+$ 39%产率
172	 rac-2-(N-[4-氨基-5-(6-甲氧基吡啶-3-羰基)噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 113，rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.20 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 5.03 (q, *J*=7.35 Hz, 1 H), 6.85 (dd, *J*=8.62, 0.76 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.52 (m, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.76 (m, 2 H), 7.84 (dd, *J*=8.49, 2.41 Hz, 1 H), 8.14 (m, 2 H), 8.37 (m, 1 H) Biotage(方法 Y) LC-MS (方法 2) Rt = 1.14 min MS (ESIpos): m/z = 450.3 $[M+H]^+$ 38%产率

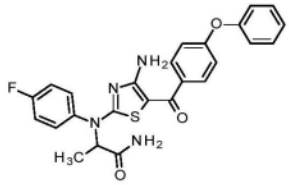
[2263]

[2264]

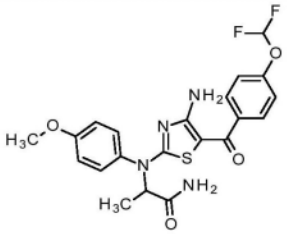
实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
172.1 和 172.2	(R)-2-(N-[4-氨基-5-(6-甲氧基吡啶-3-羰基)噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺和 (S)-2-(N-[4-氨基-5-(6-甲氧基吡啶-3-羰基)噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺		
172.1	 2-(N-[4-氨基-5-(6-甲氧基吡啶-3-羰基)噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 1)	实施例 172	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.20 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 5.03 (q, *J*=7.35 Hz, 1 H), 6.85 (dd, *J*=8.62, 0.76 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.52 (m, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.76 (m, 2 H), 7.84 (dd, *J*=8.49, 2.41 Hz, 1 H), 8.14 (m, 2 H), 8.37 (m, 1 H) LC-MS (方法 2) Rt = 1.14 min MS (ESIpos): m/z = 450.3 $[M+H]^+$ 24%产率

[2265]

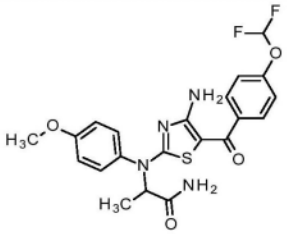
实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
手性 HPLC 实施例 172.1 rac-2-(N-[4-氨基-5-(6-甲氧基吡啶-3-羰基)噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺 (312 mg, 0.69 mmol, 实施例 172) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 78 mg (24%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-(6-甲氧基吡啶-3-羰基)噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 1。 制备型手性 HPLC 仪器：Sepiatec: Prep SFC100；柱：Chiralpak IG 5µ 250x30mm；洗脱液 A：CO_2；洗脱液 B：甲醇 + 0.2 体积%氨水(32%)；等度：30%B；流速：100 mL/min；温度：40℃；BPR：150bar；UV: 254 nm 分析型手性 HPLC：Rt = 2.61 min 仪器：Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul；柱：Chiralpak IG 5µ 100x4.6mm；洗脱液 A：CO_2；洗脱液 B：甲醇 + 0.2 体积%氨水(32%)；等度：30%B；流速：4 mL/min；温度：37.5℃；BPR：100bar；UV: 254 nm			
172.2	 2-(N-[4-氨基-5-(6-甲氧基吡啶-3-羰基)噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 2)	实施例 172	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.20 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 5.03 (q, *J*=7.35 Hz, 1 H), 6.85 (dd, *J*=8.62, 0.76 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.52 (m, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.76 (m, 2 H), 7.84 (dd, *J*=8.49, 2.41 Hz, 1 H), 8.14 (m, 2 H), 8.37 (m, 1 H) LC-MS (方法 2) Rt = 1.14 min MS (ESIpos): m/z = 450.3 $[M+H]^+$ 23%产率

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
手性 HPLC 实施例 172.2 rac-2-(N-[4-氨基-5-(6-甲氧基吡啶-3-羰基)噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺 (312 mg, 0.69 mmol, 实施例 172) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 73 mg (23%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-(6-甲氧基吡啶-3-羰基)噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 2。 制备型手性 HPLC 仪器：Sepiatec: Prep SFC100；柱：Chiralpak IG 5µ 250x30mm；洗脱液 A：CO_2；洗脱液 B：甲醇 + 0.2 体积%氨水(32%)；等度：30%B；流速：100 mL/min；温度：40℃；BPR：150bar；UV: 254 nm 分析型手性 HPLC：Rt = 3.40 min 仪器：Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul；柱：Chiralpak IG 5µ 100x4.6mm；洗脱液 A：CO_2；洗脱液 B：甲醇 + 0.2 体积%氨水(32%)；等度：30%B；流速：4 mL/min；温度：37.5℃；BPR：100bar；UV: 254 nm			
[2266] 173	 rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-苯氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 114, rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.07 (m, 1 H), 6.94 (m, 2 H), 7.06 (m, 2 H), 7.20 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.33 (dd, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.41 (m, 2 H), 7.53 (m, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.64 (m, 2 H), 8.14 (m, 2 H) Biotage(方法 X) LC-MS (方法 2) Rt = 1.26 min MS (ESIpos): m/z = 477.2 $[M+H]^+$ 56%产率

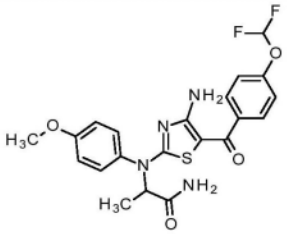
[2267]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
174	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-甲氧基-苯胺基)丙酰胺	中间体 115, rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.15 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 3.73 (s, 3H), 5.06 (q, *J*=7.35 Hz, 1 H), 7.01 (d, *J*=9.13 Hz, 2 H), 7.16 (m, 2 H), 7.21 (s, 1 H), 7.27 (t, *J*=72 Hz, 1 H), 7.46 (m, 2 H), 7.54 (m, 3 H), 8.15 (m, 2 H) Biotage(方法 X) LC-MS (方法 2) Rt = 1.08 min MS (ESIpos): m/z = 463.2 $[M+H]^+$ 77%产率
174.1 和 174.2	(R)-2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-甲氧基-苯胺基)丙酰胺和(S)-2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-甲氧基-苯胺基)丙酰胺		

[2268]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
174.1	 2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-甲氧基-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 1)	实施例 174	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.15 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 3.73 (s, 3H), 5.06 (q, *J*=7.35 Hz, 1 H), 7.01 (d, *J*=9.13 Hz, 2 H), 7.16 (m, 2 H), 7.21 (s, 1 H), 7.27 (t, *J*=72 Hz, 1 H), 7.46 (m, 2 H), 7.54 (m, 3 H), 8.15 (m, 2 H) LC-MS (方法 2) Rt = 1.08 min MS (ESIpos): m/z = 463.2 $[M+H]^+$ 31%产率
手性 HPLC 实施例 174.1 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-甲氧基-苯胺基)丙酰胺 (316 mg, 0.66 mmol, 实施例 174 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 121 mg (31%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-甲氧基-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 1。 制备型手性 HPLC 仪器：PrepCon Labomatic HPLC-3；柱：YMC Amylose SA 10µ, 250x50；洗脱液 A：甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：甲醇；等度：50%A+50%B；流速：100 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm 分析型手性 HPLC：Rt = 1.28 min 仪器：Thermo Fisher UltiMate 3000；柱：YMC Amylose SA 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙腈；等度：50%A+50%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm			

[2269]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
174.2	 2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-甲氧基-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 2)	实施例 174	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.15 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 3.73 (s, 3H), 5.06 (q, *J*=7.35 Hz, 1 H), 7.01 (d, *J*=9.13 Hz, 2 H), 7.16 (m, 2 H), 7.21 (s, 1 H), 7.27 (t, *J*=72 Hz, 1 H), 7.46 (m, 2 H), 7.54 (m, 3 H), 8.15 (m, 2 H) LC-MS (方法 2) Rt = 1.08 min MS (ESIpos): m/z = 463.2 $[M+H]^+$ 31%产率

手性 HPLC 实施例 174.2

rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-甲氧基-苯胺基)丙酰胺 (316 mg, 0.66 mmol, 实施例 174 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 121 mg (31%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-甲氧基-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 2。

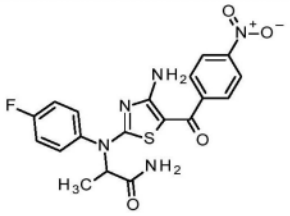
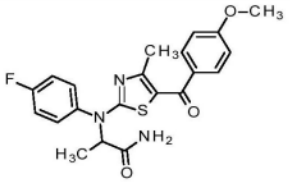
制备型手性 HPLC

仪器：PrepCon Labomatic HPLC-3；柱：YMC Amylose SA 10µ, 250x50；洗脱液 A：甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：甲醇；等度：50%A+50%B；流速：100 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

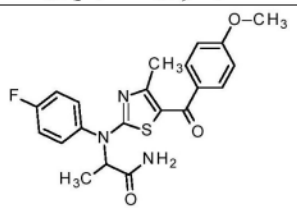
分析型手性 HPLC：Rt = 1.62 min

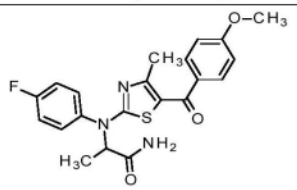
仪器：Thermo Fisher UltiMate 3000；柱：YMC Amylose SA 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙腈；等度：50%A+50%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm

[2270]

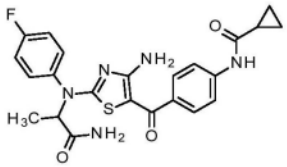
实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
175	 rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-硝基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 116, rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.16 (d, J=7.35 Hz, 3 H), 5.07 (q, J=7.35 Hz, 1 H), 7.26 (br s, 1 H), 7.33 (m, 3 H), 7.59 (br s, 1 H), 7.63 (m, 3 H), 7.71 (m, 2 H), 8.23 (m, 3 H), 8.38 (m, 1 H) Biotage(方法 X) LC-MS (方法 2) Rt = 1.05 min MS (ESIpos): m/z = 430.1 $[M+H]^+$ 66%产率
176	 rac-2-(4-氟-N-[5-(4-甲氧基苯甲酰基)-4-甲基-噻唑-2-基]苯胺基)丙酰胺	中间体 117, rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.57 Hz, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 5.11 (q, *J*=7.35 Hz, 1 H), 6.99 (d, *J*=8.83 Hz, 2 H), 7.20 (s, 1 H), 7.36 (dd, *J*=8.83 Hz, 2 H), 7.58 (m, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.68 (m, 2 H) LC-MS (方法 2) Rt = 1.16 min MS (ESIpos): m/z = 414.5 $[M+H]^+$ 79%产率

[2271]

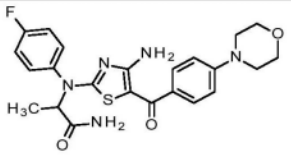
实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
176.1 和 176.2	(R)-2-(4-氟-N-[5-(4-甲氧基苯甲酰基)-4-甲基-噻唑-2-基]苯胺基)丙酰胺和(S)-2-(4-氟-N-[5-(4-甲氧基苯甲酰基)-4-甲基-噻唑-2-基]苯胺基)丙酰胺		
176.1	 2-(4-氟-N-[5-(4-甲氧基苯甲酰基)-4-甲基-噻唑-2-基]苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 1)	实施例 176	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.57 Hz, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 5.11 (q, *J*=7.35 Hz, 1 H), 6.99 (d, *J*=8.83 Hz, 2 H), 7.20 (s, 1 H), 7.36 (dd, *J*=8.83 Hz, 2 H), 7.58 (m, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.68 (m, 2 H) LC-MS (方法 2) Rt = 1.16 min MS (ESIpos): m/z = 414.5 $[M+H]^+$ 49%产率

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
手性 HPLC 实施例 176.1 rac-2-(4-氟-N-[5-(4-甲氧基苯甲酰基)-4-甲基-噻唑-2-基]苯胺基)丙酰胺 (80 mg, 0.19 mmol, 实施例 176 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 39 mg (49%产率)的 2-(4-氟-N-[5-(4-甲氧基苯甲酰基)-4-甲基-噻唑-2-基]苯胺基)丙酰胺，对映异构体 1。 制备型手性 HPLC 仪器：PrepCon Labomatic HPLC-4；柱：YMC Cellulose SC 10µ, 250x50；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙醇；等度：80%A+20%B；流速：100 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm 分析型手性 HPLC：Rt = 4.20 min 仪器：Thermo Fisher UltiMate 3000；柱：YMC Cellulose SC 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙醇；等度：80%A+20%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm			
[2272] 176.2	 2-(4-氟-N-[5-(4-甲氧基苯甲酰基)-4-甲基-噻唑-2-基]苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 2)	实施例 176	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.16 (d, J=7.57 Hz, 3 H), 2.29 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 5.11 (q, J=7.35 Hz, 1 H), 6.99 (d, J=8.83 Hz, 2 H), 7.20 (s, 1 H), 7.36 (dd, J=8.83 Hz, 2 H), 7.58 (m, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.68 (m, 2 H) LC-MS (方法 2) Rt = 1.16 min MS (ESIpos): m/z = 414.5 $[M+H]^+$ 49%产率

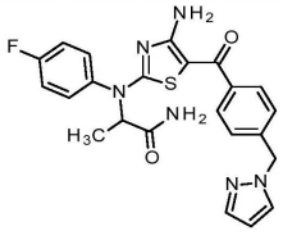
[2273]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
手性 HPLC 实施例 176.2 rac-2-(4-氟-N-[5-(4-甲氧基苯甲酰基)-4-甲基-噻唑-2-基]苯胺基)丙酰胺 (80 mg, 0.19 mmol, 实施例 176 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 31 mg (39%产率)的 2-(4-氟-N-[5-(4-甲氧基苯甲酰基)-4-甲基-噻唑-2-基]苯胺基)丙酰胺，对映异构体 2。 制备型手性 HPLC 仪器：PrepCon Labomatic HPLC-4；柱：YMC Cellulose SC 10µ, 250x50；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙醇；等度：80%A+20%B；流速：100 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm 分析型手性 HPLC：Rt = 4.84 min 仪器：Thermo Fisher UltiMate 3000；柱：YMC Cellulose SC 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙醇；等度：80%A+20%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm			
177	 rac-4-[4-[4-氨基-2-(N-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-4-氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]苯基]环丙烷甲酰胺	中间体 118，rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 0.75 – 0.80 (m, 4 H), 1.16 (d, *J*=7.31 Hz, 3 H), 1.77 (m, 1 H), 5.05 (m, 1 H), 7.24 (br s, 1 H), 7.32 (dd, *J*=8.74 Hz, 2 H), 7.45 (d, *J*=8.58 Hz, 2 H), 7.57 (m, 3 H), 7.64 (dd, *J*=8.74, 4.93 Hz, 2 H), 8.11 (m, 2 H), 10.34 (s, 1 H) RP-HPLC(方法 C 碱性) LC-MS (方法 1) Rt = 0.99 min MS (ESIpos): m/z = 468.5 $[M+H]^+$ 57%产率

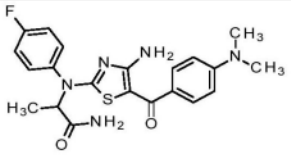
[2274]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
178	 rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-吗啉代苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 119，rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 3.16 (m, 4 H), 3.70 (m, 4 H), 5.06 (q, *J*=7.35 Hz, 1 H), 6.90 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.24 (br s, 1 H), 7.34 (dd, *J*=8.74 Hz, 2 H), 7.43 (m, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.57 (br s, 1 H), 7.65 (m, 2 H), 7.97 (m, 2 H) LC-MS (方法 2) Rt = 1.01 min MS (ESIpos): m/z = 470.3 $[M+H]^+$ 48%产率

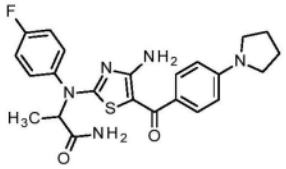
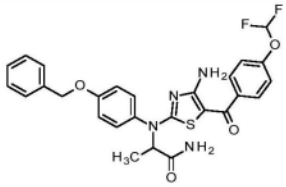
[2275]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
179	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-(吡唑-1-基甲基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 120，rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.14 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.04 (q, *J*=7.35 Hz, 1 H), 5.32 (m, 2 H), 6.27 (dd, *J*=2.03 Hz, 1 H), 7.15 (d, *J*=8.36 Hz, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 7.31 (m, 2 H), 7.43 (m, 2 H), 7.45 (m, 1 H), 7.60 (m, 3 H), 7.82 (dd, *J*=2.28, 0.76 Hz, 1 H), 8.18 (m, 2 H) RP-HPLC(方法 C 碱性) LC-MS (方法 1) Rt = 1.0 min MS (ESIpos): m/z = 465.6 $[M+H]^+$ 66%产率

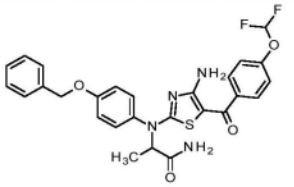
[2276]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
180	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-(二甲基氨基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 121，rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 2.92 (s, 6 H), 5.05 (q, *J*=7.35 Hz, 1 H), 6.65 (m, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 7.34 (dd, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.43 (m, 2 H), 7.57 (br d, *J*=0.76 Hz, 1 H), 7.65 (m, 2 H), 7.96 (m, 2 H) RP-HPLC(方法 D 碱性) LC-MS (方法 2) Rt = 1.13 min MS (ESIpos): m/z = 428.5 $[M+H]^+$ 63%产率

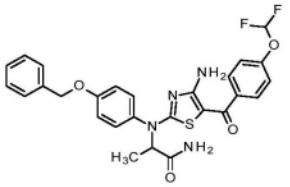
[2277]

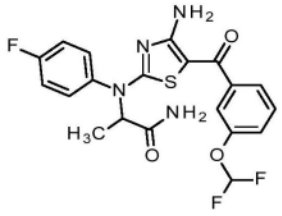
实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
181	 rac-2-(N-[4-氨基-5-(4-吡咯烷-1-基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 122，rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.16 (br d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 1.93 (m, 4 H), 3.23 (m, 4 H), 5.06 (m, 1 H), 6.47 (br d, *J*=8.62 Hz, 2 H), 7.24 (m, 1 H), 7.34 (s, 2 H), 7.42 (br d, *J*=8.36 Hz, 2 H), 7.57 (br s, 1 H), 7.65 (m, 2 H), 7.97 (m, 2 H) LC-MS (方法 2) Rt = 1.21 min MS (ESIpos): m/z = 454.3 $[M+H]^+$ 82%产率
182	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-苄氧基-苯胺基)丙酰胺	中间体 123，rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.15 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.03 – 5.06 (m, 1 H), 5.08 – 5.12 (m, 2 H), 7.09 – 7.14 (m, 4 H), 7.22 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.35 – 7.45 – 7.62 (m, 10 H), 8.10 – 8.15 (m, 2 H) Biotage(方法 X) LC-MS (方法 2) Rt = 1.29 min MS (ESIpos): m/z = 539.4 $[M+H]^+$ 73%产率

[2278]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
182.1 和 182.2	(R)-2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-苄氧基-苯胺基)丙酰胺和(S)-2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-苄氧基-苯胺基)丙酰胺		
182.1	 2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-苄氧基-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 1)	实施例 182	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.15 (d, J=7.35 Hz, 3 H), 5.05 (m, 1 H), 5.11 (m, 2 H), 7.13 (m, 4 H), 7.22 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.35 – 7.55 (m, 10 H), 8.13 (m, 2 H) LC-MS (方法 2) Rt = 1.29 min MS (ESIpos): m/z = 539.4 $[M+H]^+$ 44%产率

[2279]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
手性 HPLC 实施例 182.1 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-苄氧基-苯胺基)丙酰胺 (813 mg, 1.51 mmol, 实施例 182) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 360 mg (44%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-苄氧基-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 1。 制备型手性 HPLC 仪器：PrepCon Labomatic HPLC-3；柱：YMC Cellulose SB 10µ, 250x50；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙醇 + 0.1 体积%二乙胺；等度：60%A+40%B；流速：100 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm 分析型手性 HPLC：Rt = 2.76 min 仪器：Waters Alliance 2695；柱：YMC Cellulose SB 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙醇；等度：60%A+40%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm			
182.2	 2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-苄氧基-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 2)	实施例 182	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.15 (d, J=7.35 Hz, 3 H), 5.03 – 5.06 (m, 1 H), 5.09 – 5.12 (m, 2 H), 7.09 – 7.14 (m, 4 H), 7.22 (s, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 7.35 – 7.55 (m, 10 H), 8.10 – 8.15 (m, 2 H) LC-MS (方法 2) Rt = 1.29 min MS (ESIpos): m/z = 539.4 $[M+H]^+$ 45%产率

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
手性 HPLC 实施例 182.2 rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-苄氧基-苯胺基)丙酰胺 (813 mg, 1.51 mmol, 实施例 182) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 365 mg (45%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-苄氧基-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 2。 制备型手性 HPLC 仪器：PrepCon Labomatic HPLC-3；柱：YMC Cellulose SB 10µ, 250x50；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙醇 + 0.1 体积%二乙胺；等度：60%A+40%B；流速：100 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm 分析型手性 HPLC：Rt = 3.49 min 仪器：Waters Alliance 2695；柱：YMC Cellulose SB 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：己烷+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙醇；等度：60%A+40%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm			
[2280] 183	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[3-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 124，rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.15 (d, J=7.35 Hz, 3 H), 5.03 – 5.06 (m, 1 H), 7.20 – 7.28 (m, 4 H), 7.33 (d, J=8.87 Hz, 3 H), 7.42 (d, J=8.11 Hz, 1 H), 7.59 – 7.63 (m, 3 H), 8.17 – 8.21 (m, 2 H) RP-HPLC(方法 D 碱性) LC-MS (方法 2) Rt = 1.13 min MS (ESIpos): m/z = 451.5 $[M+H]^+$ 41%产率

[2281]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
184	 rac-2-(N-[4-氨基-5-(吡啶-3-羰基)噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 125，rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.19 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 4.97 – 5.09 (m, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.40 – 7.48 (m, 1 H), 7.48 – 7.53 (m, 1 H), 7.55 – 7.61 (m, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.74 – 7.81 (m, 1 H), 7.85 – 7.90 (m, 1 H), 8.07 – 8.41 (m, 2 H), 8.61 (dd, *J*=4.82, 1.52 Hz, 1 H), 8.69 (dd, *J*=2.28, 0.76 Hz, 1 H) RP-HPLC(方法 D 碱性) LC-MS (方法 2) Rt = 0.92 min MS (ESIpos): m/z = 404.3 $[M+H]^+$ 54%产率
184.1 和 184.2	(R)-2-(N-[4-氨基-5-(吡啶-3-羰基)噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺和(S)-2-(N-[4-氨基-5-(吡啶-3-羰基)噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺		

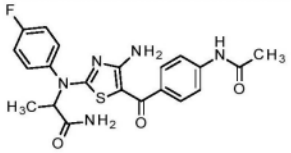
[2282]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
184.1	 2-(N-[4-氨基-5-(吡啶-3-羰基)噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体1)	实施例 184	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.19 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 4.97 – 5.09 (m, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.40 – 7.48 (m, 1 H), 7.48 – 7.53 (m, 1 H), 7.55 – 7.61 (m, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.74 – 7.81 (m, 1 H), 7.85 – 7.90 (m, 1 H), 8.07 – 8.41 (m, 2 H), 8.61 (dd, *J*=4.82, 1.52 Hz, 1 H), 8.69 (dd, *J*=2.28, 0.76 Hz, 1 H) LC-MS (方法 2) Rt = 0.92 min MS (ESIpos): m/z = 404.3 $[M+H]^+$ 39%产率
手性 HPLC 实施例 184.1 rac-2-(N-[4-氨基-5-(吡啶-3-羰基)噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺 (115 mg, 0.29 mmol, 实施例 184) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 45 mg (39% 产率)的 2-(N-[4-氨基-5-(吡啶-3-羰基)噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 1。 制备型手性 HPLC 仪器：PrepCon Labomatic HPLC-4；柱：YMC Cellulose SC 10µ, 250x50；洗脱液 A：甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙腈；等度：50%A+50%B；流速：100 mL/min；温度：25℃；UV: 280 nm 分析型手性 HPLC：Rt = 2.11 min 仪器：Thermo Fisher UltiMate 3000；柱：YMC Cellulose SC 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙腈；等度：50%A+50%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm			

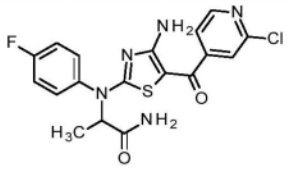
[2283]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
184.2	 2-(N-[4-氨基-5-(吡啶-3-羰基)噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体2)	实施例 184	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.19 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 4.97 – 5.09 (m, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.40 – 7.48 (m, 1 H), 7.48 – 7.53 (m, 1 H), 7.55 – 7.61 (m, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.74 – 7.81 (m, 1 H), 7.85 – 7.90 (m, 1 H), 8.07 – 8.41 (m, 2 H), 8.61 (dd, *J*=4.82, 1.52 Hz, 1 H), 8.69 (dd, *J*=2.28, 0.76 Hz, 1 H) LC-MS (方法 2) Rt = 0.92 min MS (ESIpos): m/z = 404.3 $[M+H]^+$ 43%产率
手性 HPLC 实施例 184.2 rac-2-(N-[4-氨基-5-(吡啶-3-羰基)噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺 (115 mg, 0.29 mmol, 实施例 184) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 50 mg (43% 产率)的 2-(N-[4-氨基-5-(吡啶-3-羰基)噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 2。 制备型手性 HPLC 仪器：PrepCon Labomatic HPLC-4；柱：YMC Cellulose SC 10µ, 250x50；洗脱液 A：甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙腈；等度：50%A+50%B；流速：100 mL/min；温度：25℃；UV: 280 nm 分析型手性 HPLC：Rt = 2.83 min 仪器：Thermo Fisher UltiMate 3000；柱：YMC Cellulose SC 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙腈；等度：50%A+50%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm			

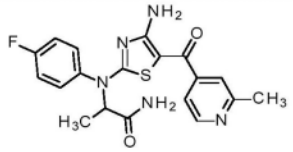
[2284]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
185	 rac-2-(N-[5-(4-乙酰氨基苯甲酰基)-4-氨基-噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 126，rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.15 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 2.03 (s, 3 H), 5.05 (q, *J*=7.35 Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.32 (dd, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.44 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.55 (d, *J*=8.62 Hz, 2 H), 7.58 (br s, 1 H), 7.61 – 7.66 (m, 2 H), 7.81 – 8.39 (m, 2 H), 10.11 (br s, 1 H) RP-HPLC(方法 C 碱性) LC-MS (方法 1) Rt = 0.87 min MS (ESIpos): m/z = 442.4 $[M+H]^+$ 54%产率

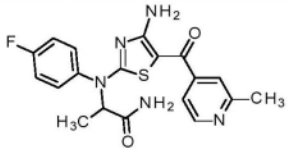
[2285]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
186	 rac-2-(N-[4-氨基-5-(2-氯吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 127，rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.60 Hz, 3 H), 5.00 – 5.13 (m, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.34 (dd, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.41 (dd, *J*=5.07, 1.27 Hz, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.87, 5.07 Hz, 2 H), 8.20 – 8.42 (m, 2 H), 8.45 (d, *J*=5.07 Hz, 1 H) RP-HPLC(方法 C 碱性) LC-MS (方法 2) Rt = 1.03 min MS (ESIpos): m/z = 420.3 $[M+H]^+$ 25%产率

[2286]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
187	 rac-2-(N-[4-氨基-5-(2-甲基吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 128，rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.15 (d, *J*=7.60 Hz, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 5.06 (br s, 1 H), 7.10 – 7.23 (m, 1 H), 7.23 – 7.28 (m, 2 H), 7.33 (dd, *J*=8.74 Hz, 2 H), 7.59 (br s, 1 H), 7.63 (dd, *J*=8.87, 5.07 Hz, 2 H), 8.05 – 8.42 (m, 2 H), 8.46 (d, *J*=5.07 Hz, 1 H) RP-HPLC(方法 C 碱性) LC-MS (方法 2) Rt = 0.90 min MS (ESIpos): m/z = 400.5 $[M+H]^+$ 66%产率
187.1 和 187.2	(R)-2-(N-[4-氨基-5-(2-甲基吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺和(S)-2-(N-[4-氨基-5-(2-甲基吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺		

[2287]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
187.1	 2-(N-[4-氨基-5-(2-甲基吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 1)	实施例 187	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.15 (d, *J*=7.60 Hz, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 5.06 (br s, 1 H), 7.10 – 7.23 (m, 1 H), 7.23 – 7.28 (m, 2 H), 7.33 (dd, *J*=8.74 Hz, 2 H), 7.59 (br s, 1 H), 7.63 (dd, *J*=8.87, 5.07 Hz, 2 H), 8.05 – 8.42 (m, 2 H), 8.46 (d, *J*=5.07 Hz, 1 H) 32%产率

手性 HPLC 实施例 187.1

rac-2-(N-[4-氨基-5-(2-甲基吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (333 mg，0.83 mmol，实施例 187) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 105 mg (32% 产率)的 2-(N-[4-氨基-5-(2-甲基吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 1。

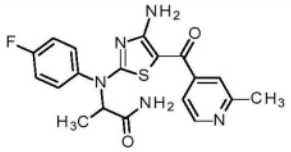
制备型手性 HPLC

仪器：Sepiatec: Prep SFC100；柱：Chiralpak IG 5µ 250x30mm；洗脱液 A：CO_2；洗脱液 B：乙醇 + 0.2 体积%氨水(32%)；等度：15%B；流速：100 mL/min；温度：40℃；BPR：150bar；UV: 254 nm

分析型手性 HPLC：Rt = 2.81 min

仪器：Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul；柱：Chiralpak IG 5µ 100x4.6mm；洗脱液 A：CO_2；洗脱液 B：乙醇 + 0.2 体积%氨水(32%)；等度：25%B；流速：4 mL/min；温度：37.5℃；BPR：100bar；UV: 254 nm

[2288]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
187.2	 2-(N-[4-氨基-5-(2-甲基吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体2)	实施例 187	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.15 (d, *J*=7.60 Hz, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 5.06 (br s, 1 H), 7.10 – 7.23 (m, 1 H), 7.23 – 7.28 (m, 2 H), 7.33 (dd, *J*=8.74 Hz, 2 H), 7.59 (br s, 1 H), 7.63 (dd, *J*=8.87, 5.07 Hz, 2 H), 8.05 – 8.42 (m, 2 H), 8.46 (d, *J*=5.07 Hz, 1 H) 23%产率

手性 HPLC 实施例 187.2

rac-2-(N-[4-氨基-5-(2-甲基吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (333 mg，0.83 mmol，实施例 187) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 78 mg (23%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-(2-甲基吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 2。

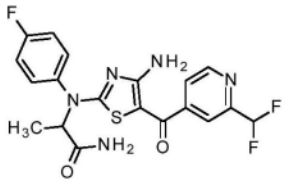
制备型手性 HPLC

仪器：Sepiatec: Prep SFC100；柱：Chiralpak IG 5µ 250x30mm；洗脱液 A：CO_2；洗脱液 B：乙醇 + 0.2 体积%氨水(32%)；等度：15%B；流速：100 mL/min；温度：40℃；BPR：150bar；UV: 254 nm

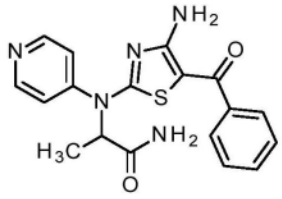
分析型手性 HPLC：Rt = 3.56 min

仪器：Agilent: 1260, Aurora SFC-Modul；柱：Chiralpak IG 5µ 100x4.6mm；洗脱液 A：CO_2；洗脱液 B：乙醇 + 0.2 体积%氨水(32%)；等度：25%B；流速：4 mL/min；温度：37.5℃；BPR：100bar；UV: 254 nm

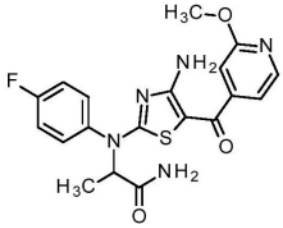
[2289]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
188	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[2-(二氟甲基)吡啶-4-羰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 129，rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 4.99 – 5.13 (m, 1 H), 6.97 (t, *J*=52 Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.33 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.56 – 7.61 (m, 2 H), 7.64 (dd, *J*=8.87, 5.07 Hz, 2 H), 7.67 (s, 1 H), 8.20 – 8.57 (m, 2 H), 8.73 (d, *J*=4.56 Hz, 1 H) RP-HPLC(方法 C 碱性) LC-MS (方法 2) Rt = 1.00 min MS (ESIpos): m/z = 436.3 $[M+H]^+$ 13%产率

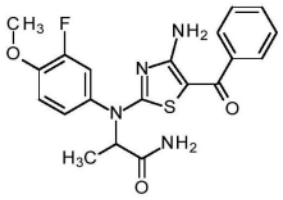
[2290]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
189	 rac-2-[(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-(4-吡啶基)氨基]丙酰胺	中间体 130，rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.22 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.05 (q, *J*=7.35 Hz, 1 H), 5.74 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.37 – 7.44 (m, 2 H), 7.48 – 7.55 (m, 2 H), 7.56 – 7.65 (m, 3 H), 8.06 – 8.42 (m, 2 H), 8.68 – 8.73 (m, 2 H) RP-HPLC(方法 C 碱性) LC-MS (方法 2) Rt = 0.80 min MS (ESIpos): m/z = 368.2 $[M+H]^+$ 17%产率

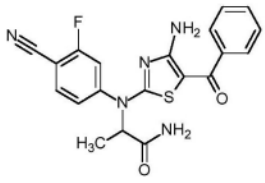
[2291]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
190	 rac-2-(N-[4-氨基-5-(2-甲氧基吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 131，rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.15 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 3.83 (s, 3H), 5.00 – 5.11 (m, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 6.99 (dd, *J*=5.20, 1.39 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.30 – 7.37 (m, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.63 (dd, *J*=8.87, 5.07 Hz, 2 H), 8.17 – 8.20 (m, 1 H), 8.21 – 8.48 (m, 2 H) RP-HPLC(方法 C 碱性) LC-MS (方法 2) Rt = 0.98 min MS (ESIpos): m/z = 416.2 $[M+H]^+$ 29%产率

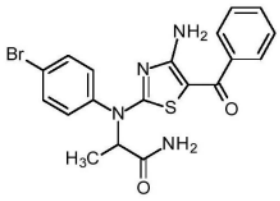
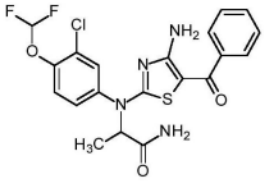
[2292]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
191	 rac-2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-3-氟-4-甲氧基-苯胺基)丙酰胺	中间体 133；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.12 (br s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.46-7.53 (m, 3H), 7.34-7.44 (m, 4H), 7.21-7.28 (m, 2H), 4.98-5.10 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.16 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.06 min MS (ESIpos): m/z = 415.3 $[M+H]^+$ 78%产率

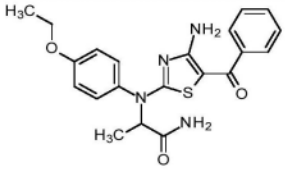
[2293]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
192	 rac-2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-4-氰基-3-氟-苯胺基)丙酰胺	中间体 134；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 22°C): Shift = 7.95-8.40 (m, 3H), 7.86 (dd, J = 10.4, 1.8 Hz, 1H), 7.64-7.72 (m, 2H), 7.50-7.55 (m, 2H), 7.38-7.48 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 5.01 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 1.22 (d, J = 7.4 Hz, 3H) LC-MS (方法 2) Rt = 1.04 min MS (ESIpos): m/z = 410.3 $[M+H]^+$ 18%产率

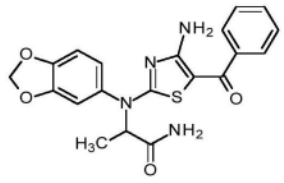
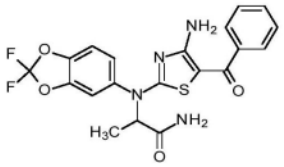
[2294]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
193	 rac-2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-4-溴-苯胺基)丙酰胺	中间体 135；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.17 (br s, 2H), 7.66-7.72 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.36-7.44 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 5.05 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 1.16 (d, J = 7.6 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.19 min MS (ESIpos): m/z = 445.3 $[M+H]^+$ 47%产率
194	 rac-2-[N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-3-氯-4-(二氟甲氧基)苯胺基]丙酰胺	中间体 136；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.13 (br s, 2H), 7.90 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.60-7.68 (m, 2H), 7.45-7.52 (m, 3H), 7.39-7.44 (m, 3H), 7.39 (t, J = 73.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.02 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 1.18 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.18 min MS (ESIpos): m/z = 467.4 $[M+H]^+$ 68%产率

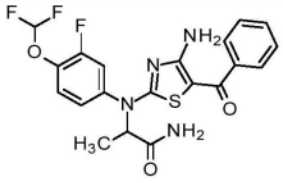
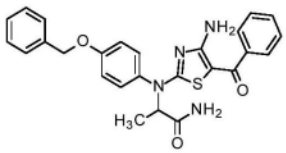
[2295]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
195	 rac-2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-4-乙氧基-苯胺基)丙酰胺	中间体 137； rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.11 (br s, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.41-7.49 (m, 4H), 7.34-7.41 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 6.98 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 5.00-5.12 (m, 1H), 4.03 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.15 min MS (ESIpos): m/z = 411.5 $[M+H]^+$ 61%产率

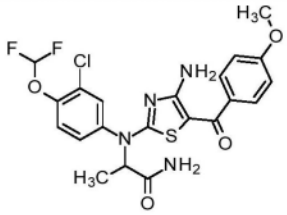
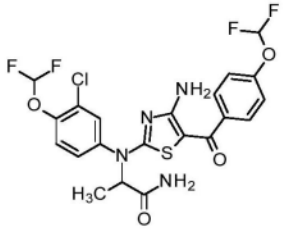
[2296]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
196	 rac-2-[(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-(1,3-苯并二氧戊环-5-基)氨基]丙酰胺	中间体 138；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.08 (br s, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.36-7.44 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.01-7.07 (m, 1H), 6.96-7.00 (m, 1H), 6.10 (s, 2H), 4.97-5.09 (m, 1H), 1.18 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.03 min MS (ESIpos): m/z = 411.4 $[M+H]^+$ 67%产率
197	 rac-2-[(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧戊环-5-基)氨基]丙酰胺	中间体 139；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.13 (br s, 2H), 7.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.45-7.56 (m, 4H), 7.35-7.44 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 5.03 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.18 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.2 min MS (ESIpos): m/z = 447.3 $[M+H]^+$ 51%产率

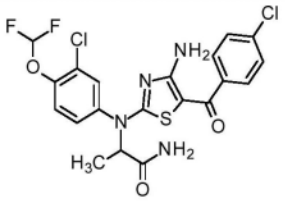
[2297]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
198	 rac-2-[N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-4-(二氟甲氧基)-3-氟-苯胺基]丙酰胺	中间体 140；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.14 (br s, 2H), 7.69-7.76 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.46-7.52 (m, 4H), 7.36-7.46 (m, 3H), 7.34 (t, J = 73.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.03 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 1.18 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.12 min MS (ESIpos): m/z = 451.3 $[M+H]^+$ 49%产率
199	 rac-2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-4-苄氧基-苯胺基)丙酰胺	中间体 141；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.12 (br s, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.44-7.51 (m, 6H), 7.32-7.43 (m, 6H), 7.21 (s, 1H), 7.09 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.99-5.15 (m, 3H), 1.15 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.28 min MS (ESIpos): m/z = 473.4 $[M+H]^+$ 57%产率

[2298]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
200	 rac-2-[N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-3-氯-4-(二氟甲氧基)苯胺基]丙酰胺	中间体 142；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 7.93-8.45 (m, 2H), 7.91 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.63-7.67 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47-7.53 (m, 3H), 7.40 (t, J = 73.0 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.92-6.96 (m, 2H), 4.98-5.07 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.18 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.17 min MS (ESIpos): m/z = 497.3 $[M+H]^+$ 63%产率
201	 rac-2-[N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-3-氯-4-(二氟甲氧基)苯胺基]丙酰胺	中间体 143；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 7.93-8.54 (m, 2H), 7.91 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.61-7.68 (m, 2H), 7.55-7.61 (m, 2H), 7.08-7.53 (m, 6H), 4.98-5.08 (m, 1H), 1.18 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.21 min MS (ESIpos): m/z = 533.3 $[M+H]^+$ 58%产率

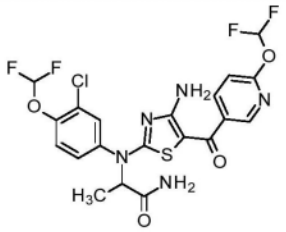
[2299]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
202	 rac-2-[N-[4-氨基-5-(4-氯苯甲酰基)噻唑-2-基]-3-氯-4-(二氟甲氧基)苯胺基]丙酰胺	中间体 144；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 7.92-8.51 (m, 2H), 7.90 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.60-7.68 (m, 2H), 7.50-7.55 (m, 2H), 7.45-7.50 (m, 3H), 7.39 (t, J = 73.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.98-5.08 (m, 1H), 1.18 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.28 min MS (ESIpos): m/z = 501.3 $[M+H]^+$ 56%产率

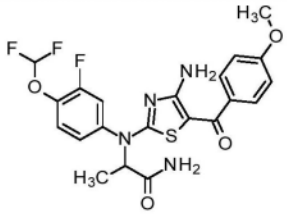
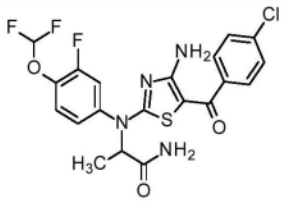
[2300]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
203	 rac-2-[N-[4-氨基-5-(吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-3-氯-4-(二氟甲氧基)苯胺基]丙酰胺	中间体 145；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.61-8.66 (m, 2H), 8.06-8.54 (m, 2H), 7.90 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.61-7.67 (m, 2H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.40-7.45 (m, 2H), 7.39 (t, J = 72.7 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.98-5.07 (m, 1H), 1.18 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.98 min MS (ESIpos): m/z = 468.3 $[M+H]^+$ 47%产率

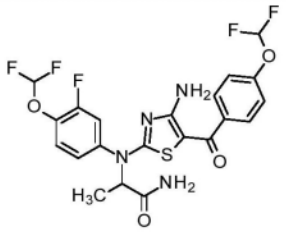
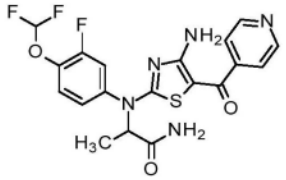
[2301]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
204	 rac-2-[N-[4-氨基-5-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-3-氯-4-(二氟甲氧基)苯胺基]丙酰胺	中间体 146；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.41 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.05-8.38 (m, 2H), 8.02 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 72.5 Hz, 1H), 7.61-7.68 (m, 2H), 7.47-7.52 (m, 1H), 7.40 (t, J = 72.8 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.10-7.15 (m, 1H), 4.98-5.08 (m, 1H), 1.19 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.21 min MS (ESIpos): m/z = 534.3 $[M+H]^+$ 42%产率

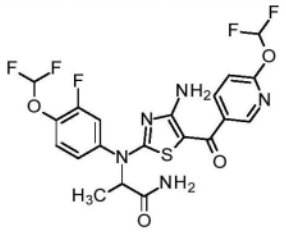
[2302]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
205	 rac-2-[N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-(二氟甲氧基)-3-氟-苯胺基]丙酰胺	中间体 147；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 7.77-8.42 (m, 2H), 7.74 (dd, J = 11.4, 1.3 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47-7.53 (m, 4H), 7.35 (t, J = 73.0 Hz, 1H), 6.91-6.97 (m, 2H), 4.99-5.08 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.19 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.13 min MS (ESIpos): m/z = 481.3 $[M+H]^+$ 57%产率
206	 rac-2-[N-[4-氨基-5-(4-氯苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-(二氟甲氧基)-3-氟-苯胺基]丙酰胺	中间体 148；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 7.80-8.55 (m, 2H), 7.73 (dd, J = 11.3, 1.4 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.46-7.55 (m, 6H), 7.35 (t, J = 72.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.99-5.08 (m, 1H), 1.19 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.24 min MS (ESIpos): m/z = 485.3 $[M+H]^+$ 53%产率

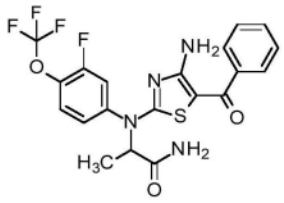
[2303]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
207	 rac-2-[N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-(二氟甲氧基)-3-氟-苯胺基]丙酰胺	中间体 149；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 7.78-8.47 (m, 2H), 7.73 (dd, J = 11.2, 1.3 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.34-7.54 (m, 3H), 7.09-7.32 (m, 4H), 4.98-5.08 (m, 1H), 1.19 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.18 min MS (ESIpos): m/z = 517.3 $[M+H]^+$ 50%产率
208	 rac-2-[N-[4-氨基-5-(吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-4-(二氟甲氧基)-3-氟-苯胺基]丙酰胺	中间体 150；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.61-8.65 (m, 2H), 8.30 (br s, 2H), 7.73 (dd, J = 11.0, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.39-7.45 (m, 2H), 7.35 (t, J = 73.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.98-5.08 (m, 1H), 1.19 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.94 min MS (ESIpos): m/z = 452.3 $[M+H]^+$ 48%产率

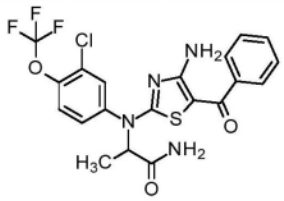
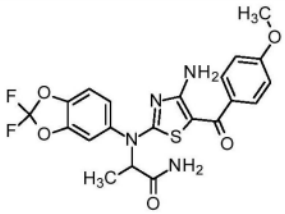
[2304]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
209	 rac-2-[N-[4-氨基-5-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-4-(二氟甲氧基)-3-氟-苯胺基]丙酰胺	中间体 151；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 3H), 7.74 (dd, J = 11.4, 1.3 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 72.5 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.36 (t, J = 73.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.10-7.15 (m, 1H), 4.99-5.09 (m, 1H), 1.19 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.18 min MS (ESIpos): m/z = 518.3 $[M+H]^+$ 51%产率

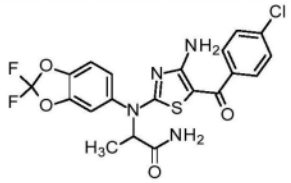
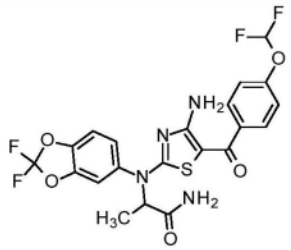
[2305]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
210	 rac-2-[N-[4-氨基-5-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-4-(二氟甲氧基)-3-氟-苯胺基]丙酰胺	中间体 152；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 3H), 7.74 (dd, J = 11.4, 1.3 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 72.5 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.36 (t, J = 73.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.10-7.15 (m, 1H), 4.99-5.09 (m, 1H), 1.19 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.18 min MS (ESIpos): m/z = 518.3 $[M+H]^+$ 51%产率

[2306]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
211	 rac-2-[N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-3-氯-4-(三氟甲氧基)苯胺基]丙酰胺	中间体 153；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.01 (dd, J = 1.9, 0.9 Hz, 3H), 7.74 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.37-7.47 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 4.95-5.05 (m, 1H), 1.19 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.29 min MS (ESIpos): m/z = 485.3 $[M+H]^+$ 48%产率
212	 rac-2-[[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧戊环-5-基)氨基]丙酰胺	中间体 154；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 7.80-8.36 (m, 2H), 7.72 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.46-7.57 (m, 4H), 7.28 (s, 1H), 6.90-6.97 (m, 2H), 5.03 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.18 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.19 min MS (ESIpos): m/z = 476.3 $[M+H]^+$ 67%产率

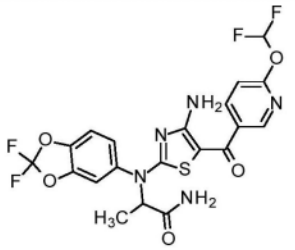
[2307]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
213	 rac-2-[[4-氨基-5-(4-氯苯甲酰基)噻唑-2-基]-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧戊环-5-基)氨基]丙酰胺	中间体 155；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.19 (br s, 2H), 7.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.44-7.56 (m, 6H), 7.29 (s, 1H), 4.98-5.09 (m, 1H), 1.18 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.31 min MS (ESIpos): m/z = 481.2 $[M+H]^+$ 59%产率
214	 rac-2-[[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧戊环-5-基)氨基]丙酰胺	中间体 156；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 7.80-8.54 (m, 2H), 7.72 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.53-7.60 (m, 3H), 7.47-7.52 (m, 1H), 7.30 (br s, 1H), 7.28 (t, J = 73.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.04 (br d, J = 6.3 Hz, 1H), 1.18 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.23 min MS (ESIpos): m/z = 513.3 $[M+H]^+$ 37%产率

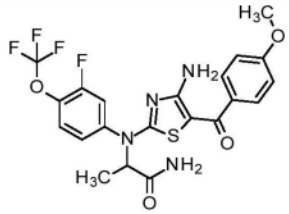
[2308]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
215	 rac-2-[[4-氨基-5-(吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧戊环-5-基)氨基]丙酰胺	中间体 157；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.60-8.65 (m, 2H), 8.07-8.53 (m, 2H), 7.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.52-7.58 (m, 1H), 7.46-7.51 (m, 1H), 7.39-7.45 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 4.95-5.13 (m, 1H), 1.18 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.99 min MS (ESIpos): m/z = 448.3 $[M+H]^+$ 64%产率

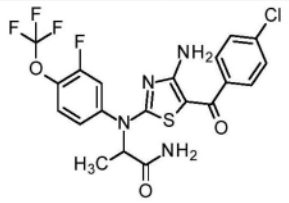
[2309]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
216	 rac-2-[[4-氨基-5-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧戊环-5-基)氨基]丙酰胺	中间体 158；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.41 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 8.02 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 72.5 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.54-7.58 (m, 1H), 7.51 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.96-5.12 (m, 1H), 1.19 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.23 min MS (ESIpos): m/z = 514.3 $[M+H]^+$ 59%产率

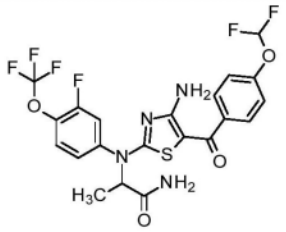
[2310]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
217	 rac-2-[N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-3-氟-4-(三氟甲氧基)苯胺基]丙酰胺	中间体 159；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 7.88-8.42 (m, 2H), 7.85 (dd, J = 11.2, 2.5 Hz, 1H), 7.75 (td, J = 8.7, 1.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.91-6.97 (m, 2H), 5.01 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.20 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.23 min MS (ESIpos): m/z = 499.3 $[M+H]^+$ 55%产率

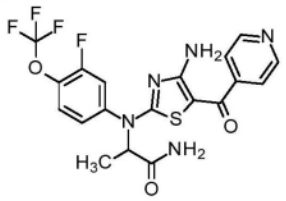
[2311]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
218	 rac-2-[N-[4-氨基-5-(4-氯苯甲酰基)噻唑-2-基]-3-氟-4-(三氟甲氧基)苯胺基]丙酰胺	中间体 160；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 7.90-8.49 (m, 2H), 7.85 (dd, J = 11.2, 2.3 Hz, 1H), 7.75 (td, J = 8.7, 1.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.58-7.62 (m, 1H), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 4.97-5.06 (m, 1H), 1.20 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.34 min MS (ESIpos): m/z = 503.3 $[M+H]^+$ 46%产率

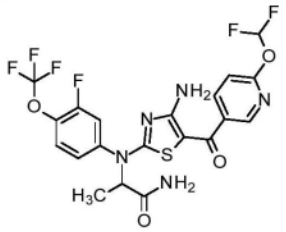
[2312]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
219	 rac-2-[N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-3-氟-4-(三氟甲氧基)苯胺基]丙酰胺	中间体 161；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 7.89-8.50 (m, 2H), 7.85 (dd, J = 11.2, 2.3 Hz, 1H), 7.70-7.80 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57-7.63 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 7.29 (t, J = 73.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.02 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 1.20 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.26 min MS (ESIpos): m/z = 525.3 $[M+H]^+$ 40%产率

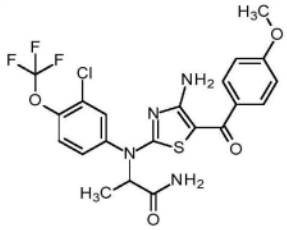
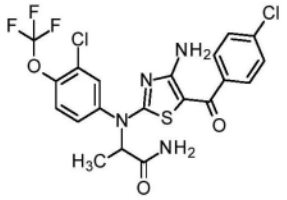
[2313]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
220	 rac-2-[N-[4-氨基-5-(吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-3-氟-4-(三氟甲氧基)苯胺基]丙酰胺	中间体 162；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.61-8.66 (m, 2H), 8.05-8.54 (m, 2H), 7.85 (dd, J = 11.2, 2.3 Hz, 1H), 7.71-7.78 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 8.7, 1.4 Hz, 1H), 7.41-7.46 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 4.97-5.06 (m, 1H), 1.20 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.04 min MS (ESIpos): m/z = 470.3 $[M+H]^+$ 40%产率

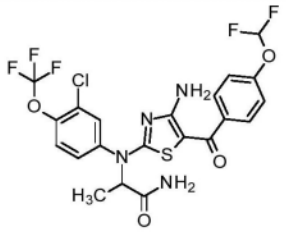
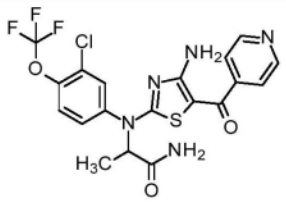
[2314]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
221	 rac-2-[N-[4-氨基-5-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-3-氟-4-(三氟甲氧基)苯胺基]丙酰胺	中间体 163；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (br s, 2H), 8.03 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 11.2, 2.3 Hz, 1H), 7.73-7.79 (m, 1H), 7.72 (t, J = 72.5 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58-7.64 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.13 (dd, J = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 4.97-5.06 (m, 1H), 1.20 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.29 min MS (ESIpos): m/z = 536.3 $[M+H]^+$ 51%产率

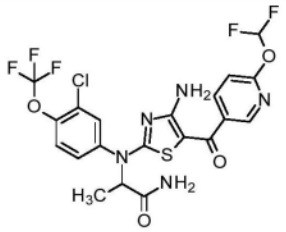
[2315]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
222	 rac-2-[N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-3-氯-4-(三氟甲氧基)苯胺基]丙酰胺	中间体 164；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 7.78-8.36 (m, 2H), 7.74 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.91-6.98 (m, 2H), 5.00 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.19 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.29 min MS (ESIpos): m/z = 515.3 $[M+H]^+$ 46%产率
223	 rac-2-[N-[4-氨基-5-(4-氯苯甲酰基)噻唑-2-基]-3-氯-4-(三氟甲氧基)苯胺基]丙酰胺	中间体 165；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.03-8.45 (m, 2H), 8.01 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 4.96-5.05 (m, 1H), 1.19 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.4 min MS (ESIpos): m/z = 519.2 $[M+H]^+$ 40%产率

[2316]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
224	 rac-2-[N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-3-氯-4-(三氟甲氧基)苯胺基]丙酰胺	中间体 166；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.04-8.37 (m, 2H), 8.01 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.57-7.62 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.29 (t, J = 73.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.00 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.19 (d, J = 7.6 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.32 min MS (ESIpos): m/z = 551,3 $[M+H]^+$ 42%产率
225	 rac-2-[N-[4-氨基-5-(吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-3-氯-4-(三氟甲氧基)苯胺基]丙酰胺	中间体 167；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.62-8.66 (m, 2H), 8.03-8.60 (m, 2H), 8.01 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.41-7.46 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 4.95-5.04 (m, 1H), 1.19 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.09 min MS (ESIpos): m/z = 486.2 $[M+H]^+$ 42%产率

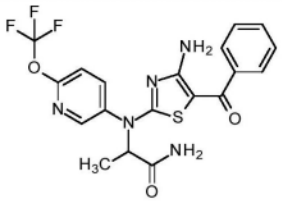
[2317]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
226	 rac-2-[N-[4-氨基-5-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-3-氯-4-(三氟甲氧基)苯胺基]丙酰胺	中间体 168；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.42 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.07-8.40 (m, 2H), 8.01-8.06 (m, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.72 (t, J = 72.2 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.13 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.96-5.05 (m, 1H), 1.20 (d, J = 7.6 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.33 min MS (ESIpos): m/z = 552.2 $[M+H]^+$ 34%产率

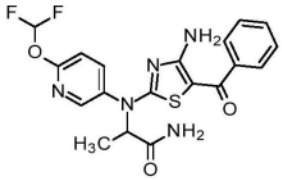
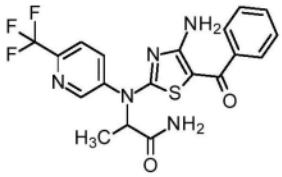
[2318]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
227	 rac-2-[(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-(6-甲氧基-3-吡啶基)氨基]丙酰胺	中间体 169；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.32 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.35-7.44 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 6.93 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.98-5.16 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.17 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.01 min MS (ESIpos): m/z = 398.3 $[M+H]^+$ 75%产率

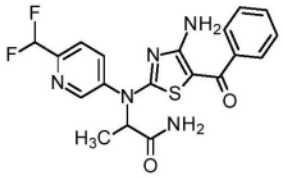
[2319]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
228	 rac-2-[(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-[6-(三氟甲氧基)-3-吡啶基]氨基]丙酰胺	中间体 170； rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.56 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 8.15 (br s, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 2H), 7.37-7.48 (m, 4H), 7.33 (s, 1H), 4.97-5.07 (m, 1H), 1.19 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.16 min MS (ESIpos): m/z = 452.3 $[M+H]^+$ 50%产率

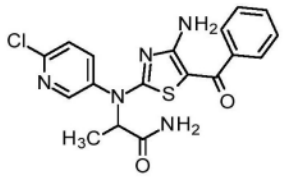
[2320]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
229	 rac-2-[(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-[6-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]氨基]丙酰胺	中间体 171；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 3H), 7.74 (t, J = 72.2 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.36-7.46 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.04 (br d, J = 5.6 Hz, 1H), 1.18 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.1 min MS (ESIpos): m/z = 434.3 $[M+H]^+$ 68%产率
230	 rac-2-[(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]氨基]丙酰胺	中间体 172；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.95 (s, 1H), 8.35-8.40 (m, 1H), 8.09 (br d, J = 8.4 Hz, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.34-7.47 (m, 4H), 4.97-5.04 (m, 1H), 1.21 (br d, J = 7.1 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.1 min MS (ESIpos): m/z = 436.3 $[M+H]^+$ 20%产率

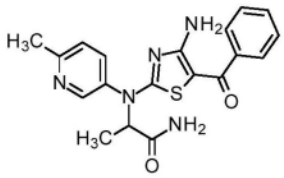
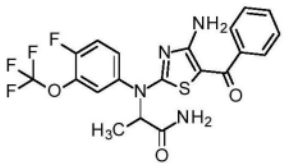
[2321]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
231	 rac-2-[(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-[6-(二氟甲基)-3-吡啶基]氨基]丙酰胺	中间体 173； rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.86 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.89-8.50 (m, 3H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.37-7.46 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.03 (t, J = 54.7 Hz, 1H), 5.03 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 1.19 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.0 min MS (ESIpos): m/z = 418.3 $[M+H]^+$ 39%产率

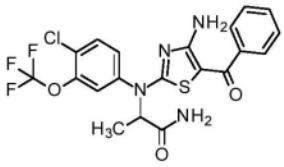
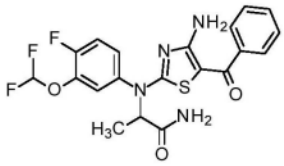
[2322]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
232	 rac-2-[(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-(6-氯-3-吡啶基)氨基]丙酰胺	中间体 174；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.61 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 3H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.37-7.46 (m, 3H), 7.33 (br s, 1H), 4.96-5.07 (m, 1H), 1.19 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.03 min MS (ESIpos): m/z = 402.2 $[M+H]^+$ 49%产率
233	 rac-2-[(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-(6-氟-3-吡啶基)氨基]丙酰胺	中间体 175；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.72-8.42 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.33-7.47 (m, 4H), 7.32 (s, 1H), 4.97-5.10 (m, 1H), 1.19 (d, J = 7.6 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.97 min MS (ESIpos): m/z = 386.3 $[M+H]^+$ 65%产率

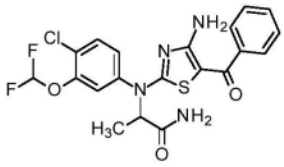
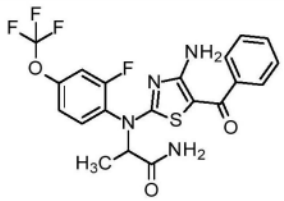
[2323]

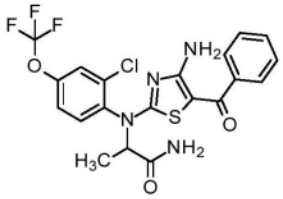
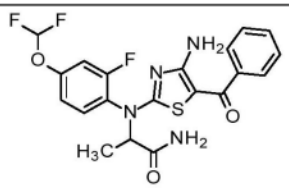
实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
234	 rac-2-[(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-(6-甲基-3-吡啶基)氨基]丙酰胺	中间体 176； rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.58 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.1, 2.5 Hz, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.35-7.44 (m, 4H), 7.27 (s, 1H), 5.01-5.12 (m, 1H), 1.16 (d, J = 7.6 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.91 min MS (ESIpos): m/z = 382.3 $[M+H]^+$ 69%产率
235	 rac-2-[N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-4-氟-3-(三氟甲氧基)苯胺基]丙酰胺	中间体 177； rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 7.78-8.47 (m, 3H), 7.73 (td, J = 4.3, 2.5 Hz, 1H), 7.62-7.70 (m, 2H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.35-7.46 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 5.02 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.26 min MS (ESIpos): m/z = 469.3 $[M+H]^+$ 52%产率

[2324]

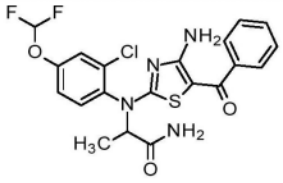
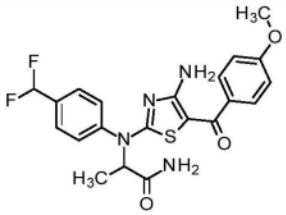
实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
236	 rac-2-[N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-4-氯-3-(三氟甲氧基)苯胺基]丙酰胺	中间体 178；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 7.97 (dd, J = 2.0, 1.3 Hz, 3H), 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.65-7.73 (m, 2H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.36-7.47 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 5.03 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 1.18 (d, J = 7.6 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.33 min MS (ESIpos): m/z = 485.2 $[M+H]^+$ 44%产率
237	 rac-2-[N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-3-(二氟甲氧基)-4-氟-苯胺基]丙酰胺	中间体 179；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 7.77-8.54 (m, 2H), 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.48-7.58 (m, 4H), 7.36-7.44 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.26 (t, J = 72.8 Hz, 1H), 4.97-5.08 (m, 1H), 1.18 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.15 min MS (ESIpos): m/z = 451.3 $[M+H]^+$ 66%产率

[2325]

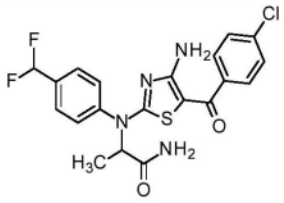
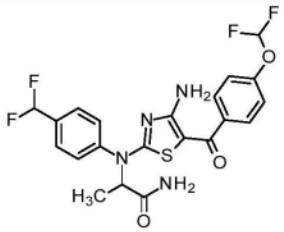
实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
238	 rac-2-[N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-4-氯-3-(二氟甲氧基)苯胺基]丙酰胺	中间体 180； rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 7.78-8.54 (m, 2H), 7.69-7.77 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.48-7.55 (m, 3H), 7.36-7.45 (m, 3H), 7.09-7.33 (m, 2H), 5.02 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 1.19 (d, J = 7.6 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.22 min MS (ESIpos): m/z = 467.3 $[M+H]^+$ 51%产率
239	 rac-2-[N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-2-氟-4-(三氟甲氧基)苯胺基]丙酰胺	中间体 181； rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.03-8.39 (m, 2H), 7.93-8.03 (m, 1H), 7.61-7.72 (m, 2H), 7.52 (br d, J = 4.3 Hz, 2H), 7.42 (br d, J = 7.1 Hz, 4H), 7.34 (br s, 1H), 4.65-5.38 (m, 1H), 1.09-1.27 (m, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.19 min MS (ESIpos): m/z = 469.2 $[M+H]^+$ 50%产率

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
240	 rac-2-[N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-2-氯-4-(三氟甲氧基)苯胺基]丙酰胺	中间体 182；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 7.88-8.43 (m, 3H), 7.64-7.87 (m, 2H), 7.60 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27-7.56 (m, 6H), 4.93-5.30 (m, 1H), 1.09 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.24 min MS (ESIpos): m/z = 485.1 $[M+H]^+$ 41%产率
241	 rac-2-[N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-4-(二氟甲氧基)-2-氟-苯胺基]丙酰胺	中间体 183；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 7.94-8.49 (m, 2H), 7.88 (br s, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.50 (br s, 2H), 7.39-7.45 (m, 3H), 7.38 (t, J = 73.3 Hz, 1H), 7.35 (br d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.31 (br s, 1H), 7.18 (br d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.82-5.40 (m, 1H), 1.15 (br d, J = 1.3 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.09 min MS (ESIpos): m/z = 451.2 $[M+H]^+$ 38%产率

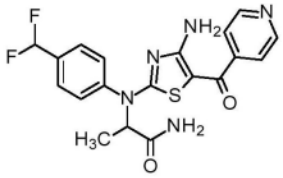
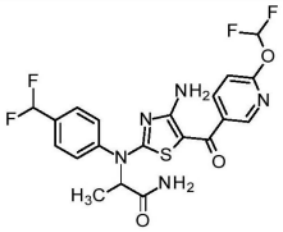
[2326]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
242	 rac-2-[N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-2-氯-4-(二氟甲氧基)苯胺基]丙酰胺	中间体 184；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.01 (d, J = 8.9 Hz, 3H), 7.60-7.72 (m, 1H), 7.20-7.59 (m, 9H), 4.97-5.21 (m, 1H), 1.09 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.13 min MS (ESIpos): m/z = 467.1 $[M+H]^+$ 44%产率
[2327] 243	 rac-2-[N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-(二氟甲基)苯胺基]丙酰胺	中间体 185；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 7.77-8.41 (m, 2H), 7.67-7.76 (m, 4H), 7.60 (s, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.10 (t, J = 55.8 Hz, 1H), 6.90-6.95 (m, 2H), 5.08 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.17 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.05 min MS (ESIpos): m/z = 447.2 $[M+H]^+$ 54%产率

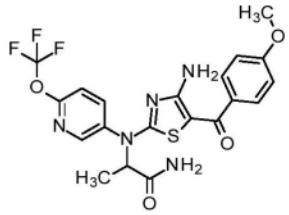
[2328]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
244	 rac-2-[N-[4-氨基-5-(4-氯苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-(二氟甲基)苯胺基]丙酰胺	中间体 186；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 7.81-8.54 (m, 2H), 7.67-7.75 (m, 4H), 7.60 (s, 1H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.09 (t, J = 55.5 Hz, 1H), 5.08 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.15 min MS (ESIpos): m/z = 451.1 $[M+H]^+$ 48%产率
245	 rac-2-[N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-(二氟甲基)苯胺基]丙酰胺	中间体 187；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 7.76-8.57 (m, 2H), 7.67-7.76 (m, 4H), 7.61 (s, 1H), 7.52-7.59 (m, 2H), 7.14-7.20 (m, 2H), 6.93-7.48 (m, 3H), 5.08 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1,09 min MS (ESIpos): m/z = 483.2 $[M+H]^+$ 45%产率

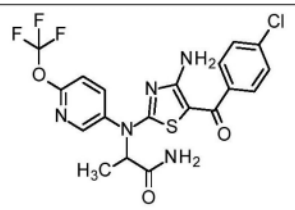
[2329]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
246	 rac-2-[N-[4-氨基-5-(吡啶-4-羰基)噻唑-2-基]-4-(二氟甲基)苯胺基]丙酰胺	中间体 188；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.59-8.64 (m, 2H), 8.06-8.55 (m, 2H), 7.67-7.76 (m, 4H), 7.62 (s, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.09 (t, J = 55.8 Hz, 1H), 5.02-5.13 (m, 1H), 1.17 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 0.85 min MS (ESIpos): m/z = 418.2 $[M+H]^+$ 49%产率
247	 rac-2-[N-[4-氨基-5-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-4-(二氟甲基)苯胺基]丙酰胺	中间体 189；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.03-8.53 (m, 3H), 8.00 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.50-7.91 (m, 6H), 7.29 (s, 1H), 6.94-7.26 (m, 2H), 5.08 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 1.18 (d, J = 7.6 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.13 min MS (ESIpos): m/z = 484.5 $[M+H]^+$ 53%产率

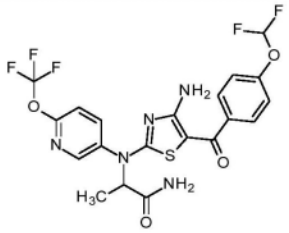
[2330]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
248	 rac-2-[[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-[6-(三氟甲氧基)-3-吡啶基]氨基]丙酰胺	中间体 190；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.57 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.90-8.28 (m, 2H), 7.65-7.71 (m, 1H), 7.50-7.55 (m, 2H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.92-6.97 (m, 2H), 5.03 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.20 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.14 min MS (ESIpos): m/z = 482.4 $[M+H]^+$ 47%产率

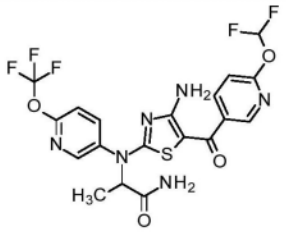
[2331]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
249	 rac-2-[[4-氨基-5-(4-氯苯甲酰基)噻唑-2-基]-[6-(三氟甲氧基)-3-吡啶基]氨基]丙酰胺	中间体 191；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.56 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 5.03 (br d, J = 7.1 Hz, 1H), 1.19 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.24 min MS (ESIpos): m/z = 486.3 $[M+H]^+$ 23%产率

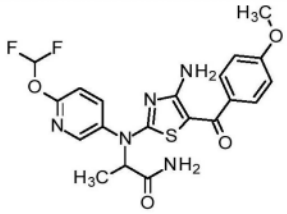
[2332]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
250	 rac-2-[[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-[6-(三氟甲氧基)-3-吡啶基]氨基]丙酰胺	中间体 192；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.57 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 8.11 (br s, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.57-7.62 (m, 2H), 7.45 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.29 (t, J = 73.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.03 (br d, J = 6.6 Hz, 1H), 1.20 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.19 min MS (ESIpos): m/z = 518.3 $[M+H]^+$ 31%产率

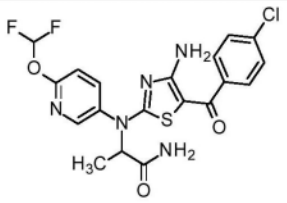
[2333]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
251	 rac-2-[[4-氨基-5-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-[6-(三氟甲氧基)-3-吡啶基]氨基]丙酰胺	中间体 293；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.57 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 3H), 8.04 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 72.5 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.46 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.13 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.03 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.20 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.21 min MS (ESIpos): m/z = 519.4 $[M+H]^+$ 26%产率

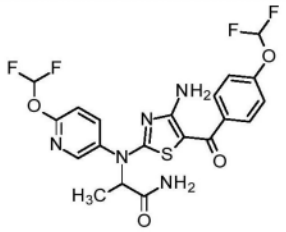
[2334]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
252	 rac-2-[[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-[6-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]氨基]丙酰胺	中间体194；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 3H), 7.75 (t, J = 72.2 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.92-6.96 (m, 2H), 5.05 (br d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.19 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.09 min MS (ESIpos): m/z = 464.3 $[M+H]^+$ 65%产率

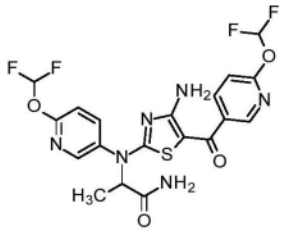
[2335]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
253	 rac-2-[[4-氨基-5-(4-氯苯甲酰基)噻唑-2-基]-[6-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]氨基]丙酰胺	中间体195；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 3H), 7.74 (t, J = 72.5 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.50-7.55 (m, 2H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.22-7.27 (m, 1H), 5.05 (br s, 1H), 1.18 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.19 min MS (ESIpos): m/z = 468.3 $[M+H]^+$ 51%产率

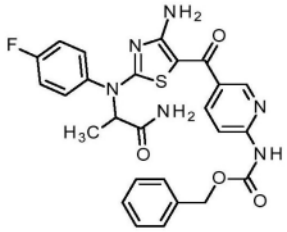
[2336]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
254	 rac-2-[[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-[6-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]氨基]丙酰胺	中间体196；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 3H), 7.75 (t, J = 72.5 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56-7.61 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.29 (t, J = 73.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.05 (br s, 1H), 1.19 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.14 min MS (ESIpos): m/z = 500.4 $[M+H]^+$ 44%产率

[2337]

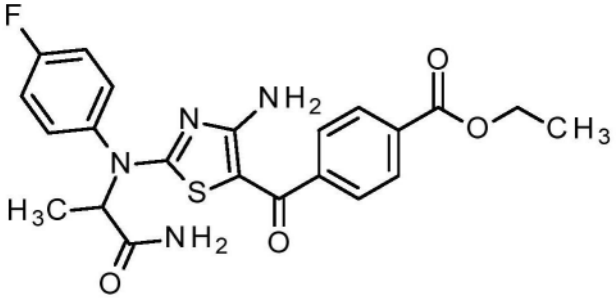
实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
255	 rac-2-[[4-氨基-5-[6-(二氟甲氧基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-[6-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]氨基]丙酰胺	中间体 197；rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 8.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 3H), 8.03 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 72.5 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 72.3 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.25 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.06 (br s, 1H), 1.19 (d, J = 7.4 Hz, 3H). LC-MS (方法 2) Rt = 1.13 min MS (ESIpos): m/z = 501.5 $[M+H]^+$ 56%产率

[2338]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
256	 rac-苄基 N-[5-[4-氨基-2-(N-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-4-氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]-2-吡啶基]氨基甲酸酯	中间体 217, rac-2-溴丙酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.17 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 5.05 (m, *J*=6.34 Hz, 1 H), 5.18 (s, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 7.29 - 7.44 (m, 7 H), 7.59 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.87, 5.07 Hz, 2 H), 7.80 - 7.85 (m, 1 H), 7.85 - 7.91 (m, 1 H), 7.94 - 8.36 (m, 2 H), 8.40 (d, *J*=1.77 Hz, 1 H), 10.49 (s, 1 H) RP-HPLC(方法 C) LC-MS (方法 2) Rt = 1.16 min MS (ESIpos): m/z = 535.4 $[M+H]^+$ 7%产率

[2339] 实施例257

[2340] rac-4-[4-氨基-2-(N-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-4-氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]苯甲酸乙酯

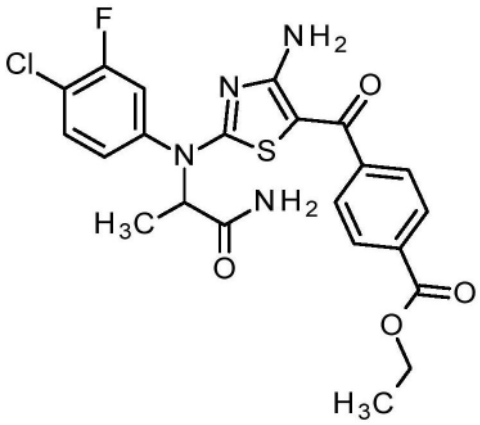
[2341] 

[2342] 将4-[4-氨基-2-(4-氟苯胺基)噻唑-5-羰基]苯甲酸乙酯(14.2g,36.9mmol,中间体210)悬浮于DMF(300mL)中并用rac-2-溴丙酰胺(7.9g,52mmol)和碳酸钾(9g,65mmol)处理。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后用水处理。30分钟后,将反应混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相用盐水洗涤,通过防水过滤器循环(MN 617WA)过滤并蒸发至干燥,得到15.47g(33mmol,89%产率)的标题化合物。

[2343] LC-MS(方法2):Rt=1.17min;MS(ESIpos)m/z=457.3$[M+H]^+$

[2344] 实施例258

[2345] rac-4-[4-氨基-2-(N-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-4-氯-3-氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]苯甲酸乙酯

[2346] 

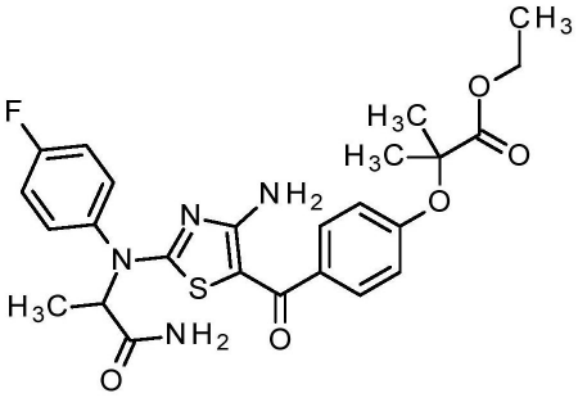
[2347] 将4-[4-氨基-2-(4-氯-3-氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]苯甲酸乙酯(1.24g,2.52mmol,中间体212)悬浮于DMF(18mL)中并用rac-2-溴丙酰胺(765.5mg,5.04mmol)和碳酸钾(522mg,3.78mmol)处理。将反应混合物搅拌3小时,然后用水处理。30分钟后,将反应混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相用盐水洗涤,通过防水过滤器循环(MN 617WA)过滤并蒸发至干燥。将粗产物通过Biotage(方法X)纯化,得到1.02g(82%产率)的标题化合物。

[2348] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm=1.19(m,J=8.0Hz,3H),1.31(t,J=7.1Hz,3H),4.30(q,J=7.10Hz,2H),5.02(m,1H),7.31(s,1H),7.51(dt,J=8.49,1.20Hz,1H),7.62(m,3H),7.74(m,2H),7.97(m,2H),8.28(m,2H).

[2349] LC-MS(方法2):Rt=1.20min;MS(ESIpos)m/z=491.2[M+H]$^+$

[2350] 实施例259

[2351] rac-2-[4-[4-氨基-2-(N-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-4-氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]苯氧基]-2-甲基-丙酸乙酯

[2352] 

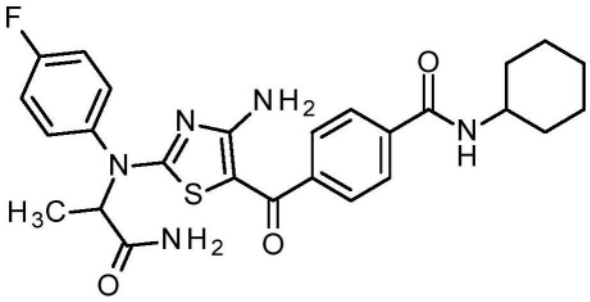
[2353] 将rac-2-[4-[4-氨基-2-(4-氟苯胺基)噻唑-5-羰基]苯氧基]-2-甲基-丙酸乙酯(1.01g,2.28mmol,中间体214)悬浮于DMF(20mL)中并用rac-2-溴丙酰胺(519mg,3.4mmol)和碳酸钾(1.57g,11.4mmol)处理。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后用水处理。30分钟后,将反应混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相用盐水洗涤,通过防水过滤器循环(MN 617WA)过滤并蒸发至干燥。将粗产物通过Biotage(方法X)纯化,得到926mg(1.79mmol,78%产率)的标题化合物。

[2354] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm＝1.07(t,J＝7.1Hz,3H),1.16(d,J＝7.35Hz,3H),1.53(s,6H),4.13(q,J＝7.1Hz,2H),5.06(m,1H),6.74(m,2H),7.24(s,1H),7.33(t,J＝8.74Hz,2H),7.44(m,2H),7.57(s,1H),7.63(m,2H),8.13(m,2H).

[2355] LC-MS(方法2):Rt＝1.22min;MS(ESIpos)m/z＝515.5[M+H]$^+$

[2356] 实施例260

[2357] rac-4-[4-氨基-2-(N-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-4-氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]-N-环己基-苯甲酰胺

[2358] 

[2359] 将4-[(4-氨基-2-{[(2RS)-1-氨基-1-氧代丙-2-基](4-氟苯基)氨基}-1,3-噻唑-5-基)羰基]苯甲酸(中间体211,75mg,0.175mmol)和环己胺(35mg,0.35mmol)溶解于1mLDMF中并用HATU(133mg,0.35mmol)、N,N-二异丙基乙胺(68mg,0.53mmol)和DMAP(1mg,9μM)处理。将反应混合物在室温下搅拌过夜,过滤并通过RP-HPLC(方法D)纯化,得到48mg(0.09mmol,53%)标题化合物。

[2360] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm＝1.06-1.14(m,1H),1.16(d,J＝7.35Hz,3H),1.20-1.36(m,4H),1.55-1.64(m,1H),1.68-1.76(m,2H),1.76-1.83(m,2H),3.66-3.79(m,1H),5.01-5.12(m,1H),7.25(s,1H),7.32(t,J＝8.74Hz,2H),7.52(d,J＝8.36Hz,2H),7.58(s,1H),7.64(dd,J＝8.87,5.07Hz,2H),7.78(d,J＝8.36Hz,2H),7.98-8.12(br s,1H),8.23(d,J＝7.86Hz,1H),8.20-8.50(br s,1H).

[2361] LC-MS(方法2):Rt＝1.15min;MS(ESIpos)m/z＝510.4[M+H]$^+$

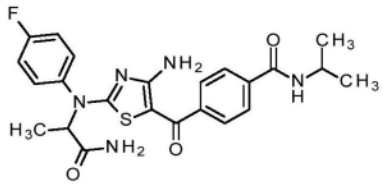
[2362] 使用如用于实施例260的方法,由下表10中所述的原料制备下列实施例。

[2363] 如果需要,在反应混合物沉淀、萃取或过滤后,通过RP-HPLC(方法A-D,取决于极性)或通过制备型快速色谱法(方法X、Y或Z,取决于极性)纯化粗产物。

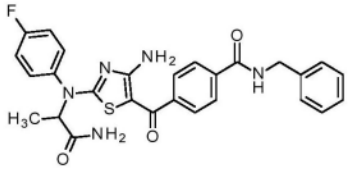
[2364] 使用所述的柱和溶剂条件通过手性HPLC将对映异构体从它们的外消旋物中分离。

[2365] 表10:实施例261-273

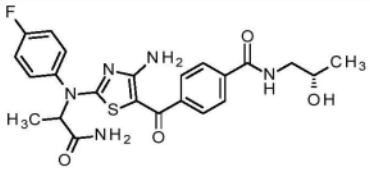
[2366]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
261	 rac-4-[4-氨基-2-(N-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-4-氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]-N-异丙基-苯甲酰胺	中间体211，丙-2-胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.11 - 1.19 (m, 9 H), 3.99 - 4.11 (m, 1 H), 5.00 - 5.13 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.32 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.53 (d, *J*=8.62 Hz, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.60 - 7.67 (m, 2 H), 7.79 (d, *J*=8.36 Hz, 2 H), 7.94 - 8.22 (m, 1 H), 8.24 (d, *J*=7.86 Hz, 1 H), 8.27 - 8.48 (m, 1 H) RP-HPLC(方法 C 碱性) LC-MS (方法 2) Rt = 1.00 min MS (ESIpos): m/z = 470.7 $[M+H]^+$ 73%产率

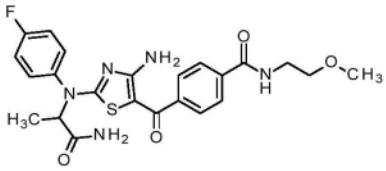
[2367]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
262	 rac-4-[4-氨基-2-(N-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-4-氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]-N-苄基-苯甲酰胺	中间体211，1-苯基甲胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 4.46 (d, *J*=6.08 Hz, 2 H), 5.01 - 5.11 (m, 1 H), 7.21 - 7.28 (m, 2 H), 7.28 - 7.35 (m, 6 H), 7.53 - 7.57 (m, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.60 - 7.66 (m, 2 H), 7.83 – 7.87 (m, 2 H), 8.09 (br s, 1 H), 8.38 (br s, 1 H), 9.07 (t, *J*=5.96 Hz, 1 H) RP-HPLC(方法 C 碱性) LC-MS (方法 2) Rt = 1.10 min MS (ESIpos): m/z = 518.4 $[M+H]^+$ 59%产率

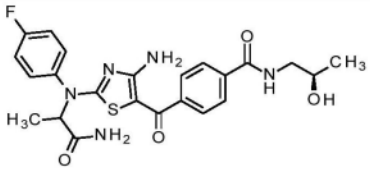
[2368]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
263	 4-[4-氨基-2-(N-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-4-氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]-N-[(2S)-2-羟基丙基]苯甲酰胺(立体异构体的混合物)	中间体211，S-1-氨基丙-2-醇	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.04 (d, *J*=6.34 Hz, 3 H), 1.13 - 1.19 (m, 3 H), 3.17 (td, *J*=5.96, 1.52 Hz, 2 H), 3.70 - 3.81 (m, 1 H), 4.73 (d, *J*=4.82 Hz, 1 H), 5.01 - 5.13 (m, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.32 (t, *J*=8.74 Hz, 2 H), 7.53 (d, *J*=8.36 Hz, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.61 - 7.66 (m, 2 H), 7.81 (d, *J*=8.62 Hz, 2 H), 7.91 - 8.14 (m, 1 H), 8.17 - 8.38 (m, 1 H), 8.43 (t, *J*=5.83 Hz, 1 H) RP-HPLC(方法 C 碱性) LC-MS (方法 2) Rt = 0.83 min MS (ESIpos): m/z = 486.6 $[M+H]^+$ 73%产率

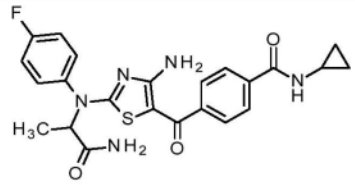
[2369]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
264	 rac-4-[4-氨基-2-(N-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-4-氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]-N-(2-甲氧基乙基)苯甲酰胺	中间体211， 2-甲氧基乙胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 3.25 (s, 3 H), 3.36 - 3.46 (m, 4 H), 5.00 - 5.12 (m, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.29 - 7.36 (m, 2 H), 7.54 (d, *J*=8.36 Hz, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.63 (dd, *J*=8.87, 5.07 Hz, 2 H), 7.80 (d, *J*=8.36 Hz, 2 H), 7.90 - 8.16 (m, 1 H), 8.17 - 8.47 (m, 1 H), 8.55 (t, *J*=5.20 Hz, 1 H) RP-HPLC(方法 C 碱性) LC-MS (方法 2) Rt = 0.90 min MS (ESIpos): m/z = 486.6 $[M+H]^+$ 68%产率

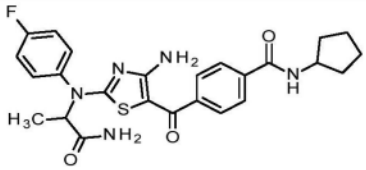
[2370]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
265	 4-[4-氨基-2-(N-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-4-氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]-N-[(2R)-2-羟基丙基]苯甲酰胺(立体异构体的混合物)	中间体211, R-1-氨基丙-2-醇	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.04 (d, *J*=6.08 Hz, 3 H), 1.16 (d, *J*=7.60 Hz, 3 H), 3.17 (td, *J*=6.02, 1.65 Hz, 2 H), 3.70 - 3.80 (m, 1 H), 4.73 (d, *J*=4.82 Hz, 1 H), 5.01 - 5.12 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.32 (t, *J*=8.74 Hz, 2 H), 7.51 - 7.57 (m, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.60 - 7.67 (m, 2 H), 7.81 (d, *J*=8.36 Hz, 2 H), 7.92 - 8.17 (m, 1 H), 8.18 - 8.38 (m, 1 H), 8.43 (t, *J*=5.70 Hz, 1 H) RP-HPLC(方法 C 碱性) LC-MS (方法 2) Rt = 0.83 min MS (ESIpos): m/z = 486.6 $[M+H]^+$ 64%产率

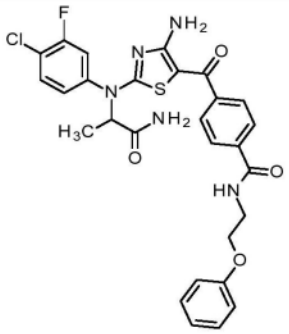
[2371]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
266	 rac-4-[4-氨基-2-(N-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-4-氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]-N-环丙基-苯甲酰胺	中间体211， 环丙胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 0.51 - 0.58 (m, 2 H), 0.64 - 0.71 (m, 2 H), 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 2.82 (m, *J*=4.06 Hz, 1 H), 5.06 (m, *J*=7.10 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.32 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.52 (d, *J*=8.36 Hz, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.61 - 7.67 (m, 2 H), 7.73 - 7.81 (m, 2 H), 7.92 - 8.17 (m, 1 H), 8.18 - 8.40 (m, 1 H), 8.44 (d, *J*=4.31 Hz, 1 H) RP-HPLC(方法 C 碱性) LC-MS (方法 2) Rt = 0.93 min MS (ESIpos): m/z = 468.5 $[M+H]^+$ 68%产率

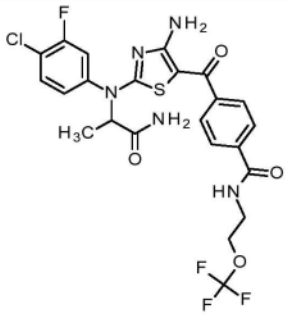
[2372]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
267	 rac-4-[4-氨基-2-(N-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-4-氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]-N-环戊基-苯甲酰胺	中间体211，环戊胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 1.47 - 1.58 (m, 4 H), 1.63 - 1.73 (m, 2 H), 1.81 - 1.93 (m, 2 H), 4.14 - 4.26 (m, 1 H), 5.01 - 5.13 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.32 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.50 - 7.55 (m, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.61 - 7.66 (m, 2 H), 7.75 - 7.82 (m, 2 H), 7.94 - 8.11 (m, 1 H), 8.12 - 8.27 (m, 1 H), 8.31 (d, *J*=7.35 Hz, 1 H) RP-HPLC(方法 C 碱性) LC-MS (方法 2) Rt = 1.08 min MS (ESIpos): m/z = 496.4 $[M+H]^+$ 47%产率

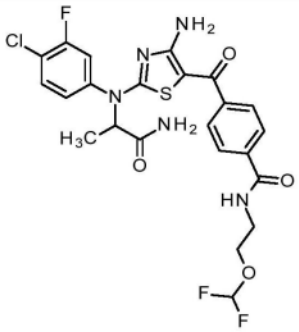
[2373]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
268	 rac-4-[4-氨基-2-(N-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-4-氯-3-氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]-N-(2-苯氧基乙基)苯甲酰胺	中间体213， 2-苯氧基乙胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.19 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 3.58 - 3.65 (m, 2 H), 4.09 (t, *J*=5.83 Hz, 2 H), 4.98 - 5.08 (m, 1 H), 6.90 - 6.97 (m, 3 H), 7.23 - 7.34 (m, 3 H), 7.48 - 7.53 (m, 1 H), 7.55 - 7.59 (m, 2 H), 7.61 - 7.66 (m, 1 H), 7.71 - 7.78 (m, 2 H), 7.81 - 7.87 (m, 2 H), 7.96 - 8.57 (m, 2 H), 8.71 - 8.77 (m, 1 H) RP-HPLC(方法 D 碱性) LC-MS (方法 2) Rt = 1.15 min MS (ESIpos): m/z = 582.2 $[M+H]^+$ 16%产率

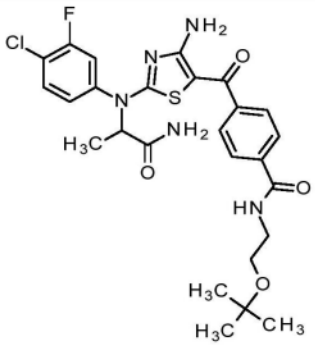
[2374]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
269	 rac-4-[4-氨基-2-(N-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-4-氯-3-氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]-N-[2-(三氟甲氧基)乙基]苯甲酰胺	中间体213， 2-(三氟甲氧基)乙胺盐酸盐(1:1)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.20 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 3.55 (q, *J*=5.35 Hz, 2 H), 4.18 (dd, *J*=5.35 Hz, 2 H), 4.99 - 5.07 (m, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.51 (dt, *J*=8.62, 1.14 Hz, 1 H), 7.56 - 7.61 (m, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 7.72 - 7.78 (m, 2 H), 7.79 - 7.88 (m, 2 H), 8.02 - 8.47 (m, 2 H), 8.78 (t, *J*=5.58 Hz, 1 H) RP-HPLC(方法 D 碱性) LC-MS (方法 2) Rt = 1.11 min MS (ESIpos): m/z = 574.1 $[M+H]^+$ 32%产率

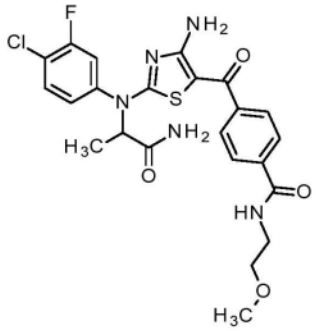
[2375]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
270	 rac-4-[4-氨基-2-(N-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-4-氯-3-氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]-N-[2-(二氟甲氧基)乙基]苯甲酰胺	中间体213， 2-(二氟甲氧基)乙胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.20 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 3.48 (q, *J*=5.58 Hz, 2 H), 3.91 - 3.96 (m, 2 H), 4.98 - 5.09 (m, 1 H), 6.68 (t, J=76 Hz, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.48 - 7.53 (m, 1 H), 7.56 - 7.60 (m, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 7.70 - 7.79 (m, 2 H), 7.79 - 7.86 (m, 2 H), 7.95 - 8.51 (m, 2 H), 8.66 - 8.71 (m, 1 H) RP-HPLC(方法 D 碱性) LC-MS (方法 2) Rt = 1.02 min MS (ESIpos): m/z = 556.1 $[M+H]^+$ 18%产率

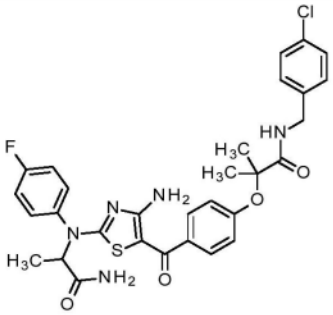
[2376]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
271	 rac-4-[4-氨基-2-(N-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-4-氯-3-氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]-N-(2-叔丁氧基乙基)苯甲酰胺	中间体213， 2-叔丁氧基乙胺盐酸盐 (1:1)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.12 (s, 9 H), 1.20 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 3.27 - 3.33 (m, 2 H), 3.37 - 3.43 (m, 2 H), 4.98 - 5.07 (m, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.47 - 7.54 (m, 1 H), 7.54 - 7.59 (m, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 7.71 - 7.78 (m, 2 H), 7.79 - 7.84 (m, 2 H), 7.97 - 8.45 (m, 2 H), 8.52 (t, *J*=5.58 Hz, 1 H) RP-HPLC(方法 D 碱性) LC-MS (方法 2) Rt = 1.02 min MS (ESIpos): m/z = 562.2 $[M+H]^+$ 33%产率

[2377]

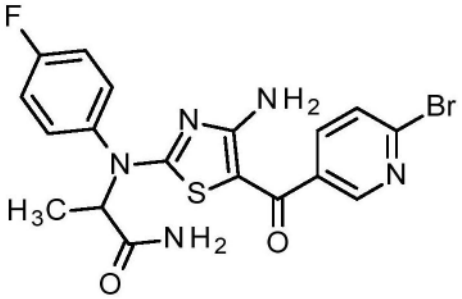
实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
272	 rac-4-[4-氨基-2-(N-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-4-氯-3-氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]-N-(2-甲氧基乙基)苯甲酰胺	中间体213， 2-甲氧基乙胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.20 (d, J=7.35 Hz, 3 H), 3.25 (s, 3 H), 3.37 - 3.47 (m, 4 H), 4.98 - 5.08 (m, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.49 - 7.54 (m, 1 H), 7.54 - 7.59 (m, 2 H), 7.63 (s, 1 H), 7.71 - 7.78 (m, 2 H), 7.80 - 7.85 (m, 2 H), 7.97 - 8.46 (m, 2 H), 8.53 - 8.59 (m, 1 H) RP-HPLC(方法 C 碱性) LC-MS (方法 2) Rt = 0.95 min MS (ESIpos): m/z = 520.2 $[M+H]^+$ 17%产率

[2378]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
273	 rac-2-[4-[4-氨基-2-(N-(2-氨基-1-甲基-2-氧代-乙基)-4-氟-苯胺基)噻唑-5-羰基]苯氧基]-N-[(4-氯苯基)甲基]-2-甲基-丙酰胺	中间体215, 1-(4-氯苯基)甲胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 1.45 (s, 6 H), 4.23 (d, *J*=6.08 Hz, 2 H), 5.00 - 5.13 (m, 1 H), 6.77 - 6.82 (m, 2 H), 7.13 - 7.19 (m, 2 H), 7.24 (s, 1 H), 7.27 - 7.36 (m, 4 H), 7.38 - 7.45 (m, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.64 (dd, *J*=8.87, 5.07 Hz, 2 H), 7.80 - 8.57 (m, 2 H), 8.68 (t, *J*=6.08 Hz, 1 H) RP-HPLC(方法 C 碱性) LC-MS (方法 2) Rt = 1.23 min MS (ESIpos): m/z = 610.4 $[M+H]^+$ 77%产率

[2379] 实施例274

[2380] rac-2-(N-[4-氨基-5-(6-溴吡啶-3-羰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺

[2381] 

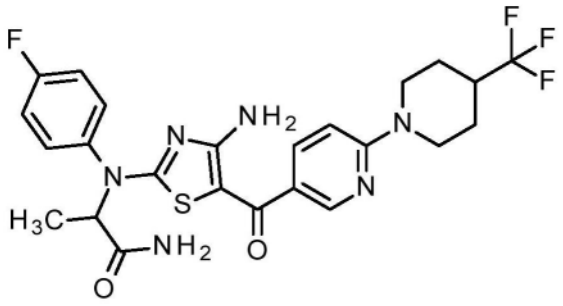
[2382] 将[4-氨基-2-(4-氟苯胺基)-1,3-噻唑-5-基](6-溴吡啶-3-基)甲酮(2.52g,6.4mmol,中间体-218)悬浮于DMF(100mL)中并用rac-2-溴丙酰胺(1.46g,9.6mmol)和碳酸钾(4.43g,32mmol)处理。将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后用水处理。30分钟后,将沉淀物滤出,用水洗涤并真空干燥,得到2.2g(4.4mmol,69%产率)的标题化合物。

[2383] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm=1.16(d,J=7.35Hz,3H),5.05(m,1H),7.27(m,1H),7.34(t,J=8.87Hz,2H),7.65(m,4H),7.80(dd,J=8.24,2.41Hz,1H),8.25(m,2H),8.48(d,J=2.03Hz,1H).

[2384] LC-MS(方法2):Rt＝1.08min;MS(ESIpos)m/z＝466.1[M+H]$^+$

[2385] 实施例275

[2386] rac-2-(N-[4-氨基-5-[6-[4-(三氟甲基)-1-哌啶基]吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺

[2387] 

[2388] 将2-(N-[4-氨基-5-(6-溴吡啶-3-羰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺(50mg,0.11mmol,实施例274)、4-(三氟甲基)哌啶(25mg,0.16mmol),四丁基碘化铵(4mg,0.01mmol)和碳酸钾(18mg,0.13mmol)悬浮于DMSO中并在50℃下搅拌过夜。将反应混合物过滤并通过RP-HPLC(方法D)纯化得到24mg(0.04mmol,41%)标题化合物。

[2389] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm＝1.17(d,J＝7.35Hz,3H),1.30-1.43(m,2H),1.84(br d,J＝11.15Hz,2H),2.56-2.65(m,1H),2.87(td,J＝12.86,2.15Hz,2H),4.42-4.51(m,2H),5.00-5.11(m,1H),6.84(d,J＝8.87Hz,1H),7.25(s,1H),7.35(t,J＝8.87Hz,2H),7.58(s,1H),7.61-7.72(m,3H),7.80-8.26(m,2H),8.31(d,J＝2.28Hz,1H).

[2390] LC-MS(方法2):Rt＝1.25min;MS(ESIpos)m/z＝537.5[M+H]$^+$

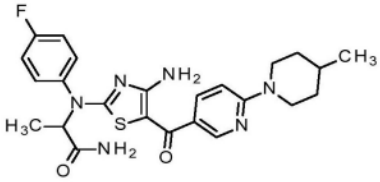
[2391] 使用如用于实施例275的方法,由下表11中所述的原料制备下列实施例。

[2392] 如果需要,在反应混合物沉淀、萃取或过滤后,通过RP-HPLC(方法A-D,取决于极性)或通过制备型快速色谱法(方法X、Y或Z,取决于极性)纯化粗产物。

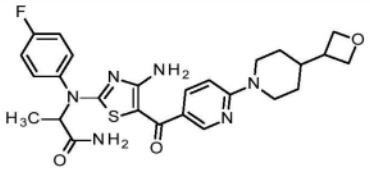
[2393] 使用所述的柱和溶剂条件通过手性HPLC将对映异构体从它们的外消旋物中分离。

[2394] 表11:实施例276-285.2

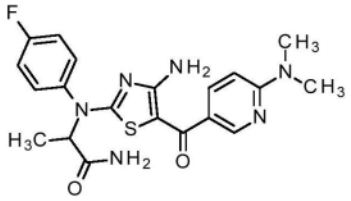
[2395]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
276	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[6-(4-甲基-1-哌啶基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	实施例274， 4-甲基哌啶	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 0.89 (d, *J*=6.08 Hz, 3 H), 0.97 - 1.09 (m, 2 H), 1.17 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 1.57 - 1.68 (m, 3 H), 2.76 - 2.87 (m, 2 H), 4.32 (br d, *J*=13.18 Hz, 2 H), 5.01 - 5.10 (m, 1 H), 6.78 (d, *J*=8.87 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.35 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.58 (br s, 1 H), 7.62 - 7.69 (m, 3 H), 7.86 - 8.24 (m, 2 H), 8.29 (d, *J*=2.28 Hz, 1 H) RP-HPLC(方法 D 碱性) LC-MS (方法 2) Rt = 1.28 min MS (ESIpos): m/z = 438.3 $[M+H]^+$ 56%产率

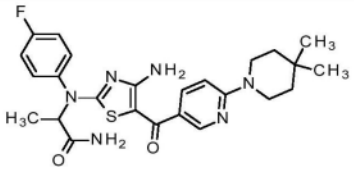
[2396]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
277	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[6-[4-(氧杂环丁-3-基)-1-哌啶基]吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	实施例274， 4-(氧杂环丁-3-基)哌啶	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 0.94 (br dd, *J*=12.29, 3.42 Hz, 2 H), 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 1.61 (br d, *J*=11.15 Hz, 2 H), 1.81 - 1.94 (m, 1 H), 2.63 - 2.73 (m, 1 H), 2.79 - 2.89 (m, 2 H), 4.30 - 4.40 (m, 4 H), 4.59 (dd, *J*=7.86, 6.08 Hz, 2 H), 5.05 (q, *J*=7.10 Hz, 1 H), 6.79 (d, *J*=8.87 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.34 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.60 - 7.70 (m, 3 H), 7.80 - 8.23 (m, 2 H), 8.29 (d, *J*=2.53 Hz, 1 H) RP-HPLC(方法 D 碱性) LC-MS (方法 2) Rt = 1.06 min MS (ESIpos): m/z = 525.5 $[M+H]^+$ 60%产率

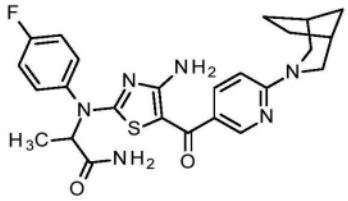
[2397]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
278	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	实施例274， N-甲基甲胺	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.17 (d, *J*=7.25 Hz, 3 H), 3.03 (s, 6 H), 5.01 - 5.09 (m, 1 H), 6.61 (d, *J*=8.83 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.35 (t, *J*=8.83 Hz, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.63 - 7.70 (m, 3 H), 7.82 - 8.26 (m, 2 H), 8.30 (d, *J*=2.21 Hz, 1 H) RP-HPLC(方法 D 碱性) LC-MS (方法 2) Rt = 1.04 min MS (ESIpos): m/z = 429.5 $[M+H]^+$ 51%产率

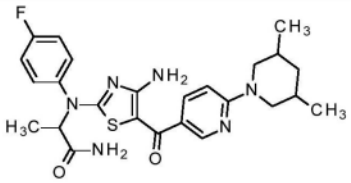
[2398]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
279	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[6-(4,4-二甲基-1-哌啶基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	实施例274，4,4-二甲基哌啶盐酸盐 (1:1)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 0.95 (s, 6 H), 1.17 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 1.28 - 1.34 (m, 4 H), 3.52 - 3.60 (m, 4 H), 5.00 - 5.12 (m, 1 H), 6.78 (d, *J*=9.13 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.35 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.55 - 7.61 (m, 1 H), 7.62 - 7.69 (m, 3 H), 7.80 - 8.24 (m, 2 H), 8.29 (d, *J*=2.53 Hz, 1 H) RP-HPLC(方法 D 碱性) LC-MS (方法 2) Rt = 1.37 min MS (ESIpos): m/z = 497.5 $[M+H]^+$ 59%产率

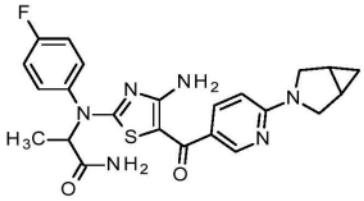
[2399]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
280	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[6-(3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	实施例274，3-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐(1:1)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 1.37 - 1.46 (m, 2 H), 1.50 - 1.56 (m, 2 H), 1.56 - 1.67 (m, 2 H), 2.26 - 2.32 (m, 2 H), 2.85 (d, *J*=10.39 Hz, 2 H), 3.93 (br d, *J*=10.65 Hz, 2 H), 4.99 - 5.10 (m, 1 H), 6.67 (d, *J*=8.87 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.34 (t, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.61 - 7.69 (m, 3 H), 7.75 - 8.25 (m, 2 H), 8.29 (d, *J*=2.53 Hz, 1 H) RP-HPLC(方法 D 碱性) LC-MS (方法 2) Rt = 1.29 min MS (ESIpos): m/z = 495.3 $[M+H]^+$ 60%产率

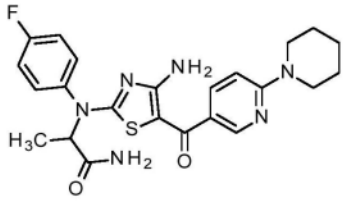
[2400]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
281	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[6-(3,5-二甲基-1-哌啶基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	实施例274，3,5-二甲基哌啶	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 0.87 (d, *J*=6.59 Hz, 6 H), 1.17 (d, *J*=7.60 Hz, 3 H), 1.44 - 1.57 (m, 2 H), 1.75 (br d, *J*=12.42 Hz, 1 H), 2.25 - 2.34 (m, 2 H), 4.34 (br d, *J*=9.89 Hz, 2 H), 5.01 - 5.12 (m, 1 H), 6.80 (d, *J*=8.87 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.35 (t, *J*=8.74 Hz, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.62 - 7.70 (m, 3 H), 7.81 - 8.26 (m, 2 H), 8.29 (d, *J*=2.53 Hz, 1 H), 0.78 (q, J=12 Hz, 1 H) RP-HPLC(方法 D 碱性) LC-MS (方法 2) Rt = 1.37 min MS (ESIpos): m/z = 497.3 $[M+H]^+$ 59%产率

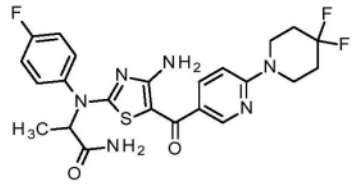
[2401]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
282	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[6-(3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	实施例274，3-氮杂双环[3.1.0]己烷盐酸盐 (1:1)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 0.13 (d, *J*=4.31 Hz, 1 H), 0.72 (td, *J*=7.67, 4.69 Hz, 1 H), 1.16 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 1.63 - 1.69 (m, 2 H), 3.34 - 3.41 (m, 2 H), 3.63 (br d, *J*=10.39 Hz, 2 H), 5.05 (br d, *J*=7.35 Hz, 1 H), 6.42 (d, *J*=8.62 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.34 (t, *J*=8.74 Hz, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.60 - 7.70 (m, 3 H), 7.83 - 8.22 (m, 2 H), 8.27 (d, *J*=2.28 Hz, 1 H) RP-HPLC(方法 D 碱性) LC-MS (方法 2) Rt = 1.12 min MS (ESIpos): m/z = 467.3 $[M+H]^+$ 72%产率

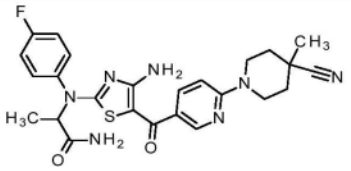
[2402]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
283	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[6-(1-哌啶基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	实施例274，哌啶	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.17 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 1.45 - 1.55 (m, 4 H), 1.56 - 1.64 (m, 2 H), 3.53 - 3.59 (m, 4 H), 5.00 - 5.10 (m, 1 H), 6.78 (d, *J*=9.12 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.35 (t, *J*=8.74 Hz, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.62 - 7.70 (m, 3 H), 7.80 - 8.23 (m, 2 H), 8.29 (d, *J*=2.28 Hz, 1 H) RP-HPLC(方法 D 碱性) LC-MS (方法 2) Rt = 1.22 min MS (ESIpos): m/z = 469.5 $[M+H]^+$ 100%产率

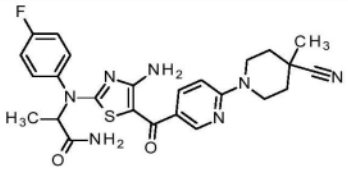
[2403]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
284	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[6-(4,4-二氟-1-哌啶基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	实施例274，4,4-二氟哌啶盐酸盐(1:1)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.17 (d, *J*=7.60 Hz, 3 H), 1.90 - 2.03 (m, 4 H), 3.69 - 3.76 (m, 4 H), 5.00 - 5.11 (m, 1 H), 6.93 (d, *J*=9.13 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.35 (t, *J*=8.74 Hz, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.62 - 7.72 (m, 3 H), 7.80 - 8.26 (m, 2 H), 8.31 - 8.34 (m, 1 H) RP-HPLC(方法 D 碱性) LC-MS (方法 2) Rt = 1.09 min MS (ESIpos): m/z = 466.2 $[M+H]^+$ 26%产率

[2404]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
285	 rac-2-(N-[4-氨基-5-[6-(4-氰基-4-甲基-1-哌啶基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺	实施例274，4-甲基哌啶-4-腈盐酸盐(1:1)	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.17 (d, *J*=7.25 Hz, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.49 (td, *J*=12.77, 4.10 Hz, 2 H), 1.90 (br d, *J*=13.87 Hz, 2 H), 2.97 - 3.05 (m, 2 H), 4.36 (br d, *J*=13.87 Hz, 2 H), 5.01 - 5.10 (m, 1 H), 6.86 (d, *J*=8.83 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.35 (t, *J*=8.83 Hz, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.63 - 7.70 (m, 3 H), 7.78 - 8.29 (m, 2 H), 8.31 (d, *J*=2.21 Hz, 1 H) RP-HPLC(方法 D 碱性) LC-MS (方法 2) Rt = 1.04 min MS (ESIpos): m/z = 508.8 $[M+H]^+$ 64%产率
285.1 和 285.2	(R)-2-(N-[4-氨基-5-[6-(4-氰基-4-甲基-1-哌啶基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺和(S)-2-(N-[4-氨基-5-[6-(4-氰基-4-甲基-1-哌啶基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺		

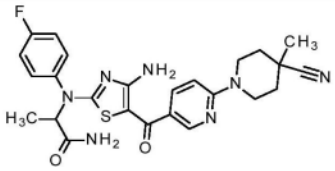
[2405]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
285.1	 2-(N-[4-氨基-5-[6-(4-氰基-4-甲基-1-哌啶基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 1)	实施例 285	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.17 (d, *J*=7.25 Hz, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.49 (td, *J*=12.77, 4.10 Hz, 2 H), 1.90 (br d, *J*=13.87 Hz, 2 H), 2.97 - 3.05 (m, 2 H), 4.36 (br d, *J*=13.87 Hz, 2 H), 5.01 - 5.10 (m, 1 H), 6.86 (d, *J*=8.83 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.35 (t, *J*=8.83 Hz, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.63 - 7.70 (m, 3 H), 7.78 - 8.29 (m, 2 H), 8.31 (d, *J*=2.21 Hz, 1 H) LC-MS (方法 2) Rt = 1.04 min MS (ESIpos): m/z = 508.8 $[M+H]^+$ 39%产率

[2406]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
手性 HPLC 实施例 285.1 rac-2-(N-[4-氨基-5-[6-(4-氰基-4-甲基-1-哌啶基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (98 mg, 0.19 mmol, 实施例 285) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 38 mg (39%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-[6-(4-氰基-4-甲基-1-哌啶基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 1。 制备型手性 HPLC 仪器：PrepCon Labomatic HPLC-4；柱：YMC Cellulose SC 10µ, 250x50；洗脱液 A：甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙腈；等度：50%A+50%B；流速：100 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm 分析型手性 HPLC：Rt = 2.37 min 仪器：Thermo Fisher UltiMate 3000；柱：YMC Cellulose SC 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙腈；等度：50%A+50%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm		

[2407]

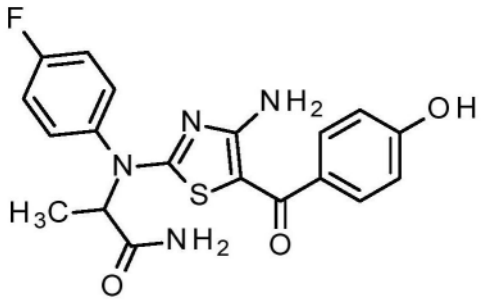
实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
285.2	 2-(N-[4-氨基-5-[6-(4-氰基-4-甲基-1-哌啶基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 2)	实施例 285	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.17 (d, *J*=7.25 Hz, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.49 (td, *J*=12.77, 4.10 Hz, 2 H), 1.90 (br d, *J*=13.87 Hz, 2 H), 2.97 - 3.05 (m, 2 H), 4.36 (br d, *J*=13.87 Hz, 2 H), 5.01 - 5.10 (m, 1 H), 6.86 (d, *J*=8.83 Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.35 (t, *J*=8.83 Hz, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.63 - 7.70 (m, 3 H), 7.78 - 8.29 (m, 2 H), 8.31 (d, *J*=2.21 Hz, 1 H) LC-MS (方法 2) Rt = 1.04 min MS (ESIpos): m/z = 508.8 $[M+H]^+$ 42%产率

[2408]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
手性 HPLC 实施例 285.2 rac-2-(N-[4-氨基-5-[6-(4-氰基-4-甲基-1-哌啶基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺 (98 mg, 0.19 mmol, 实施例 285) 在手性柱上的 HPLC 分离，得到 41 mg (42%产率)的 2-(N-[4-氨基-5-[6-(4-氰基-4-甲基-1-哌啶基)吡啶-3-羰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺，对映异构体 2。 制备型手性 HPLC 仪器：PrepCon Labomatic HPLC-4；柱：YMC Cellulose SC 10µ, 250x50；洗脱液 A：甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙腈；等度：50%A+50%B；流速：100 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm 分析型手性 HPLC：Rt = 3.22 min 仪器：Thermo Fisher UltiMate 3000；柱：YMC Cellulose SC 3µ, 100x4.6；洗脱液 A：甲基叔丁基醚+ 0.1 体积%二乙胺；洗脱液 B：乙腈；等度：50%A+50%B；流速：1.4 mL/min；温度：25℃；UV: 254 nm		

[2409] 实施例286

[2410] 2-(N-[4-氨基-5-(4-羟基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺(单一对映体)

[2411] 

[2412] 将2-(N-[4-氨基-5-(4-苄氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺(对映异构体2,实施例170.2,41mg,0.084mmol)溶解于乙醇(1mL)中。在氮气下,加入Pd/C(133mg)并用H_2吹洗反应混合物并在室温下在大气H_2下搅拌5小时。将混合物经硅藻土过滤并减压蒸发溶剂。将残余物通过RP-HPLC(方法B)纯化,得到22mg(0.05mmol,61%)标题化合物。

[2413] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm=1.16(d,J=7.35Hz,3H),4.99-5.10(m,1H),6.70-6.75(m,2H),7.24(s,1H),7.30-7.40(m,4H),7.57(s,1H),7.61-7.66(m,2H),7.84-8.32(m,2H),9.90(br s,1H).

[2414] LC-MS(方法2):Rt=0.68min;MS(ESIpos)m/z=401.3[M+H]$^+$

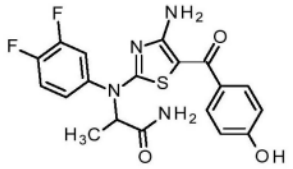
[2415] 使用如用于实施例286的方法,由下表12中所述的原料制备下列实施例。

[2416] 如果需要,在反应混合物沉淀、萃取或过滤后,通过RP-HPLC(方法A-D,取决于极性)或通过制备型快速色谱法(方法X、Y或Z,取决于极性)纯化粗产物。

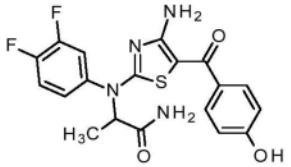
[2417] 使用所述的柱和溶剂条件通过手性HPLC将对映异构体从它们的外消旋物中分离。

[2418] 表12:实施例287-291

[2419]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
287	 2-(N-[4-氨基-5-(4-羟基苯甲酰基)噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体1)	实施例 165.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.18 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 4.96 - 5.06 (m, 1 H), 6.72 (d, *J*=8.62 Hz, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 7.37 - 7.43 (m, 2 H), 7.48 - 7.54 (m, 1 H), 7.55 - 7.64 (m, 2 H), 7.72 - 7.83 (m, 1 H), 7.83 - 8.25 (m, 2 H) RP-HPLC(方法 B 碱性) LC-MS (方法 2) Rt = 0.68 min MS (ESIpos): m/z = 419.3 $[M+H]^+$ 49%产率

[2420]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
288	 2-(N-[4-氨基-5-(4-羟基苯甲酰基)噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体2)	实施例 165.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.18 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 4.96 - 5.06 (m, 1 H), 6.72 (d, *J*=8.62 Hz, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 7.37 - 7.43 (m, 2 H), 7.48 - 7.54 (m, 1 H), 7.55 - 7.64 (m, 2 H), 7.72 - 7.83 (m, 1 H), 7.83 - 8.25 (m, 2 H) RP-HPLC(方法 B 碱性) LC-MS (方法 2) Rt = 0.68 min MS (ESIpos): m/z = 419.3 $[M+H]^+$ 43%产率

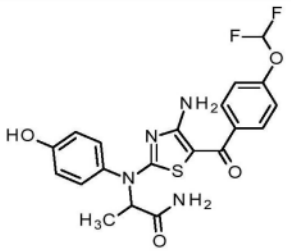
[2421]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
289	 2-(N-[4-氨基-5-(4-羟基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 1)	实施例 166.1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.19 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 4.97 - 5.06 (m, 1 H), 6.72 - 6.78 (m, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 7.38 - 7.46 (m, 2 H), 7.51 (dt, *J*=8.49, 1.20 Hz, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.71 - 7.79 (m, 2 H), 7.83 - 8.26 (m, 2 H), 9.93 (s, 1 H) Biotage(方法 X) LC-MS (方法 2) Rt = 0.76 min MS (ESIpos): m/z = 435.2 $[M+H]^+$ 21%产率

[2422]

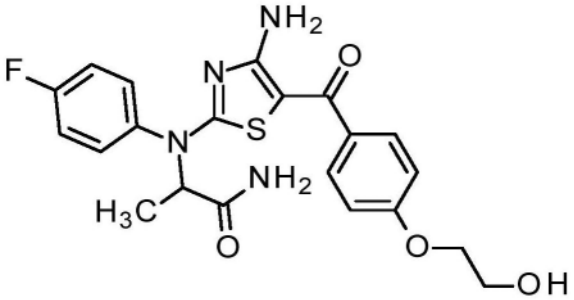
实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
290	 2-(N-[4-氨基-5-(4-羟基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺 (对映异构体 2)	实施例 166.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.19 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 4.97 - 5.06 (m, 1 H), 6.72 - 6.78 (m, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 7.38 - 7.46 (m, 2 H), 7.51 (dt, *J*=8.49, 1.20 Hz, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.71 - 7.79 (m, 2 H), 7.83 - 8.26 (m, 2 H), 9.93 (s, 1 H) Biotage(方法 X) LC-MS (方法 2) Rt = 0.76 min MS (ESIpos): m/z = 435.2 $[M+H]^+$ 27%产率

[2423]

实施例编号	化学结构 化合物名称	原料	分析/纯化/产率
291	 2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-羟基-苯胺基)丙酰胺(单一对映体)	实施例 182.2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm = 1.14 (d, *J*=7.35 Hz, 3 H), 4.96 - 5.13 (m, 1 H), 6.80 (d, *J*=8.87 Hz, 2 H), 7.14 - 7.21 (m, 3 H), 7.27 (t, J=72 Hz, 1H), 7.32 (d, *J*=8.62 Hz, 2 H), 7.49 (s, 1 H), 7.52 - 7.58 (m, 2 H), 7.78 - 8.55 (m, 2 H), 9.85 (s, 1 H) RP-HPLC(方法 B 碱性) LC-MS (方法 2) Rt = 0.68 min MS (ESIpos): m/z = 449.3 $[M+H]^+$ 47%产率

[2424] 实施例292

[2425] rac-2-(N-[4-氨基-5-[4-(2-羟基乙氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺

[2426] 

[2427] 将[4-氨基-2-(4-氟苯胺基)噻唑-5-基]-[4-(2-羟基乙氧基)苯基]甲酮(中间体209,74mg,0.2mmol)悬浮于DMF(4mL)中并用rac-2-溴丙酰胺(rac-2-bromopropamide)(30mg,0.2mmol)和碳酸钾(137mg,0.2mmol)处理。将反应混合物在室温下搅拌4天。将滤液通过RP-HPLC(方法C,碱性)纯化,得到47mg(53%产率)的标题化合物。

[2428] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm=1.15(d,J=7.35Hz,3H)3.64-3.71(m,2H)3.98(t,J=4.94Hz,2H)4.87-4.93(m,1H)5.00-5.11(m,1H)6.88-6.95(m,2H)7.23(s,1H)7.30-7.36(m,2H)7.44-7.49(m,2H)7.56-7.60(m,1H)7.61-7.66(m,2H)7.74-8.34(m,2H)9.02-9.07(m,1H).

[2429] LC-MS(方法1):Rt=0.84min;MS(ESIpos)m/z=445.6$[M+H]^+$.

[2430] 实验部分-通过X射线分析测定绝对立体化学

[2431] 实施例49.2的绝对构型的测定

[2432] (R)-2-(N-[4-氨基-5-[4-(二氟甲氧基)苯甲酰基]噻唑-2-基]-3,4-二氟-苯胺基)丙酰胺

[2433] 表13和图6示出了实施例49.2的晶体学数据以及描述热椭圆体和结构编号的图。实施例49.2的无色晶体由缓慢蒸发乙醇溶液而获得。使用保护油将单晶安装在冷冻环上。单晶X-射线衍射数据在Rigaku XtaLAB Synergy S系统上以100K收集,该系统具有kappa测角仪和HyPix-6000HE混合光子检测器,使用Cu X-射线辐射(CuK 射, = 1.54178 Å)。使用程序CrysAlisPRO整合数据。SHELXM用于结构解析,SHELXL用于F2上的全矩阵最小二乘法精修。在不对称单元中,存在实施例49.2的两个分子和两个水分子。两个分子中的二氟化苯基环都经由环系统的180°旋转而无序。供选择的位置的占有率分别精修至0.25/0.75于分子A中和0.35/0.65于分子B中。所有非氢原子均按各向异性进行精修。在计算位置中加入所有氢原子,并在其驻留原子上进行精修。连接到49.2中的氮原子以及水分子上的氢位于区别傅立叶图(difference Fourier map)中并被手动放置。氢原子的各向同性温度因子分别精修为相应重原子温度因子大小的1.2倍和1.5倍。绝对立体化学(R-构型)可以用0.008(7)的Flack参数明确指定。使用程序XP进行分子表示。

[2434] 表13:实施例49.2的晶体数据和结构精修

[2435]

识别码	实施例 49.2
经验公式	C40 H36 F8 N8 O8 S2
分子量	972.89
温度	100(2) K

波长	1.54184 Å
晶系	三斜晶系
空间群	P1
晶胞尺寸	a = 7.59740(10) Å a= 78.1410(10)°. b = 9.28630(10) Å b= 89.0340(10)°. c = 15.1835(2) Å g = 83.8330(10)°.
体积	1042.28(2) $Å^3$
Z	1
密度(计算)	1.550 mg/m^3
吸收系数	2.049 mm^{-1}
F(000)	500
晶体大小	0.050 x 0.040 x 0.160 mm^3
[2436] 数据收集的θ角范围	2.974 至 68.246°.
指数范围	-9<=h<=9, -11<=k<=11, -18<=l<=18
反射收集	74868
独立反射	7441 [R(int) = 0.0428]
对θ角=67.684°的完整性	99.9%
精修方法	F^2 上的全矩阵最小二乘法
数据/约束/参数	7441 / 153 / 651
F^2 拟合度	1.044
最终 R 指数[I>2σ(I)]	R1 = 0.0425, wR2 = 0.1062
R 指数(所有数据)	R1 = 0.0437, wR2 = 0.1072
绝对结构参数	0.008(7)
消光系数	n/a
最大差异峰和孔	0.879 和-0.502 e.$Å^{-3}$

[2437] 实施例59.1的绝对构型的测定

[2438] (R)-2-(N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氯-3-氟-苯胺基)丙酰胺

[2439] 表14和图7示出了实施例59.1的晶体学数据以及描述热椭圆体和结构编号的图。实施例59.1的无色晶体由缓慢蒸发甲苯溶液而获得。使用保护油将单晶安装在冷冻环上。单晶X-射线衍射数据在Rigaku XtaLAB Synergy S系统上以100K收集,该系统具有kappa测角仪和HyPix-6000HE混合光子检测器,使用Cu X-射线辐射(CuK 射, = 1.54178Å)。使

用程序CrysAlisPRO整合数据。SHELXM用于结构解析,SHELXL用于F2上的全矩阵最小二乘法精修。在不对称单元中,存在实施例59.1的四个分子和一个无序甲苯分子。四个分子中的三个中的氟化苯基环系统经由环系统的180分旋转而无序。供选择的位置的占有率分别精修至0.30/0.70于分子B中,0.20/0.80于分子C中和0.15/0.85于分子D中。甲苯溶剂分子在伪2倍轴(pseudo 2-fold axis)上是无序的,并且两个供选择的位置的占有率都用0.45/0.55的比率精修。所有非氢原子均按各向异性进行精修。在计算位置中加入氢原子,并在其驻留原子上进行精修。连接到胺和酰胺氮原子的氢位于区别傅立叶图中并被手动放置或被使用骑式模型(riding model)进行精修。氢原子的各向同性温度因子分别精修为相应重原子温度因子大小的1.2倍和1.5倍。绝对立体化学(R-构型)可以用0.015(11)的Flack参数明确指定。使用程序XP进行分子表示。

[2440] 表14:实施例59.1的晶体数据和结构精修

识别码	59.1
经验公式	C20 H18 N4 O3 F Cl S + 0.25 (C7 H8)
分子量	448.9 + 23.0
温度	100(2) K

[2441]

波长	1.54178 Å
晶系	三斜晶系
空间群	P1
晶胞尺寸	a = 8.9781(2) Å a= 103.099(2)°. b = 13.3867(3) Å b= 92.827(2)°.

[2442]

	c = 18.9350(3) Å g = 101.417(2)°.
体积	2162.07(8) Å^3
Z	4
密度(计算)	1.450 mg/m^3
吸收系数	2.827 mm^{-1}
F(000)	978
晶体大小	0.070 x 0.060 x 0.005 mm^3
数据收集的θ角范围	2.407 至 68.401°.
指数范围	-10<=h<=10, -16<=k<=16, -22<=l<=22
反射收集	76934
独立反射	15381 [R(int) = 0.0650]
对θ角=67.679°的完整性	100.0%
精修方法	F^{2}上的全矩阵最小二乘法
数据/约束/参数	15381 / 1400 / 1272
F^{2}拟合度	1.003
最终R指数[I>2σ(I)]	R1 = 0.0496, wR2 = 0.1120
R指数(所有数据)	R1 = 0.0605, wR2 = 0.1185
绝对结构参数	0.015(11)
消光系数	n/a
最大差异峰和孔	0.462 和-0.430 e.Å^{-3}

[2443] 实施例61.2的绝对构型的测定

[2444] (R)-2-(N-(4-氨基-5-苯甲酰基-噻唑-2-基)-4-氟-苯胺基)丙酰胺

[2445] 表15和图8示出了实施例61.2的晶体学数据以及描述热椭圆体和结构编号的图。实施例61.2的无色晶体由缓慢蒸发乙腈溶液而获得。使用保护油将单晶安装在冷冻环上。单晶X-射线衍射数据在Rigaku XtaLAB Synergy S系统上以100K收集,该系统具有kappa测角仪和HyPix-6000HE混合光子检测器,使用Cu X-射线辐射(CuK 射, = 1.54178Å)。使用程序CrysAlisPRO整合数据。SHELXM用于结构解析,SHELXL用于F2上的全矩阵最小二乘法精修。在不对称单元中,存在实施例61.2的八个分子和两个水分子。所有非氢原子均按各向异性进行精修。在计算位置中加入所有氢原子,并在其驻留原子上进行精修。连接到胺和酰胺氮原子的氢位于区别傅立叶图中并被手动放置或被使用骑式模型进行精修。氢原子的各向同性温度因子分别精修为相应重原子温度因子大小的1.2倍和1.5倍。绝对立体化学(R-构型)可以用0.027(11)的Flack参数明确指定。使用程序XP进行分子表示。

[2446] 表15:实施例61.2的晶体数据和结构精修

[2447]

识别码	实施例 61.2
经验公式	C19 H20 F N4 O2 S + 0.1875 H2 O
分子量	390.45
温度	100(2) K
波长	1.54178 Å
晶系	四方晶系
空间群	P4(1)
晶胞尺寸	a = 17.135 Å a= 90°. b = 17.135 Å b= 90°. c = 49.3911(2) Å g = 90°.
体积	14502.48(6) $Å^3$
Z	32
密度(计算)	1.431 mg/m^3
吸收系数	1.886 mm^{-1}
F(000)	6544
晶体大小	0,3 x 0,2 x 0,1 mm^3
数据收集的 θ 角范围	2.58 至 77.25°.
指数范围	-14<=h<=15, 0<=k<=21, -59<=l<=61
反射收集	178451
独立反射	26790 [R(int) = 0.0513]
对 θ 角= 77.25°的完整性	91.2%
精修方法	F^2 上的全矩阵最小二乘法
数据/约束/参数	26790 / 1889 / 2043
F^2 拟合度	1.315
最终 R 指数[I>2σ(I)]	R1 = 0.0508, wR2 = 0.1276
R 指数(所有数据)	R1 = 0.0538, wR2 = 0.1292
绝对结构参数	0.027(11)
最大差异峰和孔	0.475 和-0.425 $e.Å^{-3}$

[2448] 实施例62.2的绝对构型的测定

[2449] (R)-2-(N-[4-氨基-5-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-2-基]-4-氟-苯胺基)丙酰胺

[2450] 表16和图9示出了实施例62.2的晶体学数据以及描述热椭圆体和结构编号的图。实施例62.2的无色晶体已存在于纯化样品中。使用保护油将单晶安装在冷冻环上。单晶X-

射线衍射数据在Rigaku XtaLAB Synergy S系统上以100K收集,该系统具有kappa测角仪和HyPix-6000HE混合光子检测器,使用Cu X-射线辐射(CuK 射, = 1.54178 Å)。使用程序CrysAlisPRO整合数据。SHELXM用于结构解析,SHELXL用于F2上的全矩阵最小二乘法精修。在不对称单元中,存在实施例62.2的两个分子。所有非氢原子均按各向异性进行精修。在计算位置中加入所有氢原子,并在其驻留原子上进行精修。连接到氮原子的氢位于区别傅立叶图中并被手动放置。氢原子的各向同性温度因子分别精修为相应重原子温度因子大小的1.2倍和1.5倍。绝对立体化学(R-构型)可以用0.004(3)的Flack参数明确指定。使用程序XP进行分子表示。

[2451] 表16:实施例62.2的晶体数据和结构改进

[2452]

识别码	实施例 62.2
经验公式	C40 H38 F2 N8 O6 S2
分子量	828.90
温度	100(2) K
波长	1.54184 Å
晶系	单斜晶系
空间群	I2
晶胞尺寸	a = 14.128 Å a= 90°. b = 13.01730(10) Å b= 92.60°. c = 21.74910(10) Å g = 90°.
体积	3995.63(4) $Å^3$
Z	4
密度(计算)	1.378 Mg/m^3
吸收系数	1.778 mm^{-1}

F(000)	1728
晶体大小	0.100 x 0.070 x 0.020 mm^3
数据收集的 θ 角范围	3.656 to 77.353°.
指数范围	-17<=h<=17, -16<=k<=15, -27<=l<=27
反射收集	75900
独立反射	8071 [R(int) = 0.0302]
对 θ 角= 67.684°的完整性	100.0%
精修方法	F^2 上的全矩阵最小二乘法
数据/约束/参数	8071 / 1 / 551
F^2 拟合度	1.065
最终 R 指数[I>2σ(I)]	R1 = 0.0226, wR2 = 0.0591
R 指数(所有数据)	R1 = 0.0227, wR2 = 0.0592
绝对结构参数	-0.004(3)
消光系数	n/a
最大差异峰和孔	0.151 和-0.239 e.$Å^{-3}$

[2453]

[2454] 实验部分-生物测定和生物数据

[2455] 下表17列出了本段和测定部分中使用的缩写,只要它们未在正文中解释。其他缩写具有本领域技术人员本身惯用的含义。

[2456] 表17:缩写

[2457]

nL	纳升
μL	微升
mL	毫升
nM	纳摩尔
μM	微摩尔
mM	毫摩尔
min	分钟
s	秒
kDa	千道尔顿
MW	分子量

cAMP	环腺苷单磷酸
ADP	二磷酸腺苷
ATP	三磷酸腺苷
FCS	胎小牛血清
FBS	胎牛血清
PBS	磷酸盐缓冲盐水
RPMI	罗斯威尔公园纪念研究所(Roswell Park Memorial Institute)
ACK 裂解缓冲液	铵-氯-钾裂解缓冲液
DMEM	Dulbecco 改良 Eagle 培养基
HEPES	2-[4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基]乙磺酸
MOPS	3-(N-吗啉代)丙磺酸
Pen/Strep	青霉素和链霉素
HBS-P+	含有 0.1 M HEPES、1.5 M NaCl 和 0.5% v/v 表面活性剂 P20 的缓冲液

[2458]

DTT	DL-二硫苏糖醇
BGG	牛丙种球蛋白
PBMC	外周血单核细胞
APC	抗原呈递细胞
CD	分化簇
IgG	免疫球蛋白 G
OKT3	CD3 单克隆抗体
FLAG-标记	氨基酸序列 DYKDDDDK
DNA	脱氧核糖核酸
CFSE	羧基荧光素琥珀酰亚胺酯
OVA	卵清蛋白抗原
FACS	荧光激活细胞分选
s.c.	皮下
i.v.	静脉内
i.p.	腹腔内
n.d.	未测定

[2459] 实施例在选定的生物测定中进行了一次或多次测试。当测试不止一次时,数据报告为平均值或中值,其中

[2460] 平均值,也称为算术平均值,表示获得的值的总和除以测试的次数,并且

[2461] 中位值表示按升序或降序排列时该组值的中间数。如果数据集中值的个数为奇数,则中位值为中间值。如果数据集中值的个数为偶数,则中位值为中间两个值的算术平均值。

[2462] 将实施例合成一次或多次。当合成不止一次时,来自生物测定的数据表示利用从一个或多个合成批次的测试中获得的数据集计算的平均值或中位值。

[2463] 本发明的化合物的体外活性可以在以下测定中证明:

[2464] 人DGKζ激酶活性抑制测定。

[2465] 使用如以下段落中所述的人DGKζ激酶活性测定定量本发明化合物的人二酰甘油激酶ζ(DGKζ)抑制活性。在本质上,通过来自Promega公司的"ADP-Glo™激酶测定"试剂盒对作为酶反应的副产物产生的二磷酸腺苷(ADP)进行定量来测量酶活性。该检测系统如下工作:在第一步中,使用腺苷酸环化酶("ADP-Glo-试剂")将激酶反应中未消耗的三磷酸腺苷(ATP)定量转化为环磷酸腺苷(cAMP),然后停止腺苷酸环化酶并将激酶反应中产生的ADP转化为ATP,其随后在基于荧光素酶的反应中产生发光信号(glow-luminescence signal)("激酶检测试剂")。

[2466] C-末端FLAG标记的重组全长人DGKζ(在杆状病毒感染的昆虫细胞中内部(inhouse)表达,使用抗Flag下拉和尺寸排阻色谱法纯化)用作酶。作为替代,可使用Carnabio的市售酶。作为激酶的底物,使用在辛基-β-D-吡喃葡萄糖苷胶束中重构的1,2-二油酰基-sn-甘油。为了制备胶束,使用氮气流将1体积的16.1mM 1,2-二油酰基-sn-甘油(Avanti,目录号08001-25G)在氯仿中的溶液缓慢蒸发。随后,加入22.55体积的510mM辛基-β-D-吡喃葡萄糖苷(Sigma-Aldrich,目录号08001-10G)在50mM MOPS缓冲液(pH 7.4)中的溶液,并在超声浴中对混合物超声处理20秒。然后加入35体积的50mM MOPS缓冲液(pH 7.4)以产生0.28mM 1,2二油酰基-sn-甘油和200mM辛基-β-D-吡喃葡萄糖苷的溶液,将其等分,在液氮中快速冷冻,并储存在-20℃下直至使用。对于每个实验,将新鲜的等分样品快速解冻并用含有95.7μM三磷酸腺苷(Promega)的水性测定缓冲液(如下所述)稀释24倍,产生1.67倍浓缩的底物溶液。

[2467] 对于测定,将50nl 100倍浓缩的测试化合物在二甲基亚砜(DMSO,Sigma)中的溶液移液到白色1536孔或白色低容量384孔微量滴定板(均为Greiner Bio-One,弗里肯豪森,德国)中。随后,将2μl人DGKζ在水性测定缓冲液[50mM(3-(N-吗啉代)丙磺酸(MOPS,pH 7.4,Sigma-Aldrich)、1mM二硫苏糖醇(DTT,Sigma-Aldrich)、100mM NaCl(Sigma-Aldrich)、10mM $MgCl_2$(Sigma-Aldrich)、0.1%(w/v)牛丙种球蛋白(BGG,Sigma-Aldrich)、1μM $CaCl_2$(Sigma-Aldrich)]中的溶液添加到孔中,并将混合物在22℃下孵育15分钟,以使测试化合物与酶预结合。通过加入3μl底物溶液[上述制备;在测定缓冲液中11.7μM 1,2二油酰基-sn-甘油(=>5μl测定体积中的终浓度为7μM)、8.33mM辛基-β-D-吡喃葡萄糖苷(=>5μl测定体积中的终浓度为5mM)和91.67μM三磷酸腺苷(=>5μl测定体积中的终浓度为55μM)]开始反应,将所得混合物在22℃下孵育20分钟的反应时间。根据酶批次的活性调节DGKζ的浓度,并且选择适当的DGKζ的浓度使测定处于线性范围内,典型浓度约为0.1nM。通过加入2.5μl"ADP-Glo-试剂"(用水稀释1至1.5)终止反应,将所得混合物在22℃下孵育1小时以将激酶反应中未消耗的ATP完全转化为cAMP。随后加入2.5μl"激酶检测试剂"(比生产商推荐的浓

度高1.2倍),将所得混合物在22℃下孵育1小时,然后用合适的测量仪器(例如来自Perkin-Elmer的Viewlux™)测量发光。将发射光的量作为所产生的ADP的量的量度并由此作为DGKζ活性的量度。

[2468] 将数据归一化(无抑制剂的酶反应=0%抑制,所有其他测定组分但无酶=100%抑制)。通常测试化合物在相同微量滴定板上以11种在20μM至0.07nM范围内(20μM、5.7μM、1.6μM、0.47μM、0.13μM、38nM、11nM、3.1nM、0.9nM、0.25nM和0.07nM,在对DMSO中的100倍浓缩溶液的水平进行测定之前,通过系列稀释单独制备的稀释系列,精确浓度可根据使用的移液器而变化)的不同浓度下进行测试,每个浓度的重复值和IC_{50}值使用Genedata Screener™软件计算。

[2469] 表18:在体外人DGKζ激酶活性抑制测定中实施例的IC_{50}值

[2470]

实施例编号	IC_{50} [nM]
1	946
2	935
3	927
4	833
5	757
6	740
7	705
8	618
9	536
10	425
11	406
12	364
13	357
14	334
15	266
16	283
17	261
18	207
19	200
20	161
21	142
21.1	5510
21.2	51
22	130
23	130
24	115
25	101
26	74.8

[2471]

实施例编号	IC_{50} [nM]
27	69.6
27.1	8650
27.2	43.6
28	61
29	58.4
29.1	12500
29.2	46.2
30	57.5
31	43.5
32	38.7
33	42.8
33.1	8610
33.2	22.8
34	34.4
35	25.3
36	22.2
37	19.8
37.1	2000
37.2	9.46
38	19.3
38.1	2000
38.2	7.37
39	19
40	15.4
40.1	792
40.2	7.08
41	13.5
41.1	2930
41.2	7.73
42	11.3

[2472]

实施例编号	IC_{50} [nM]
43	11.1
43.1	2730
43.2	5.93
44	8.83
44.1	1390
44.2	6.72
45	338
45.1	201
45.2	8910
45.3	1050
45.4	> 20000
46	7.07
46.1	1470
46.2	5.69
47	3.77
47.1	1020
47.2	1.96
48	3.72
48.1	1.76
48.2	120
49	2.76
49.1	1030
49.2	2.1
50	378
50.1	127
50.2	14300
51	16.6
51.1	8.85
51.2	872
52	99.2

[2473]

实施例编号	IC_{50} [nM]
52.1	72.7
52.2	11400
53	30.8
53.1	20.3
53.2	1780
54	20.7
55	9.74
55.1	6
55.2	835
56	120
56.1	50.5
56.2	7640
57	155
57.1	137
57.2	14638
58	16.7
58.1	8
58.2	1047
59	10.3
59.1	4
59.2	424
60	403
61	93.2
61.1	5180
61.2	108
62	32.2
62.1	4620
62.2	23.2
63	33.9
63.1	5170

[2474]

实施例编号	IC_{50} [nM]
63.2	18.5
64	55.8
65	101
66	363
67	2270
68	457
69	64.1
70	196
71	2310
72	985
73	148
73.1	3720
73.2	82.1
74	190
74.1	17100
74.2	81.4
75	419
75.1	> 20000
75.2	214
76	252
76.1	114
76.2	11000
77	533
77.1	234
77.2	10200
78	7220
78.1	> 20000
78.2	7550
79	6790
79.1	1660

[2475]

实施例编号	IC_{50} [nM]
79.2	2390
80	10.8
81	8.71
81.1	1020
81.2	10.1
82	89.6
83	24.3
84	24.6
85	20.3
86	759
87	8.53
88	667
89	131
90	63.3
91	701
92	16.7
93	187
94	25.7
95	39
96	31.4
97	24.7
98	73.5
99	75.8
100	176
101	329
102	506
103	41.9
104	234
105	6.45
106	33.3

[2476]

实施例编号	IC_{50} [nM]
107	77.3
108	19.4
109	51.7
110	366
111	334
112	300
113	703
114	658
115	272
116	581
117	14.9
118	22.4
119	4.54
120	16.7
121	19.9
122	9.07
123	100
124	48.3
125	44
126	28.8
127	73.1
128	72.2
129	97.1
130	46.5
131	180
132	93.3
133	42.5
134	76.8
135	49.5
136	740

[2477]

实施例编号	IC_{50} [nM]
137	238
138	61.6
139	56.9
140	37.5
141	389
142	14.5
143	12.7
144	8.79
145	2.66
146	21.6
147	291
148	76.4
149	405
150	372
151	387
152	111
153	107
154	55.6
155	200
156	231
157	190
158	6.71
159	214
160	187
160.1	115
160.2	8448
161	15
161.1	9
161.2	2573
162	22

[2478]

162.1	12
162.2	6574
163	9
163.1	5
163.2	1091
164	7
164.1	5
164.2	944
165	3
165.1	2
165.2	331
166	3
166.1	2
166.2	129
167	2
167.1	3
167.2	303
168	19
169	3
169.1	3
169.2	859
170	7
170.1	5
170.2	1000
171	11
172	46
172.1	24
172.2	4892
173	25
174	51
174.1	26

[2479]

174.2	3793
175	20
176	91
176.1	34
176.2	672
177	40
178	48
179	57
180	62
181	65
182	91
182.1	84
182.2	10527
183	222
184	428
184.1	297
184.2	> 20000
185	301
186	392
187	1400
187.1	553
187.2	> 20000
188	1240
189	6352
190	553
191	356
192	224
193	35
194	66
195	1000
196	128

[2480]

197	90
198	88
199	396
200	70
201	25
202	69
203	381
204	73
205	54
206	48
207	22
208	672
209	45
210	69
211	183
212	41
213	42
214	16
215	279
216	32
217	41
218	64
219	13
220	219
221	31
222	108
223	235
224	45
225	252
226	87
227	393

[2481]

228	218
229	193
230	199
231	662
232	112
233	267
234	1640
235	542
236	730
237	749
238	667
239	236
240	1328
241	382
242	2031
243	51
244	30
245	22
246	662
247	40
248	136
249	120
250	36
251	87
252	106
253	59
254	32
255	76
256	9
257	n.d.
258	19

[2482]

259	19
260	29
261	90
262	6
263	539
264	376
265	459
266	287
267	63
268	3
269	12
270	13
271	18
272	39
273	20
274	107
275	29
276	29
277	494
278	230
279	48
280	43
281	98
282	53
283	36
284	33
285	68
285.1	34
285.2	432
286	31
287	18

[2483]

288	**3442**
289	**10**
290	**936**
291	**178**
292	**282**

[2484] 表19:在体外人DGKζ激酶活性抑制测定中中间体的IC_{50}值。

[2485]

中间体编号	IC_{50}[nM]
41	>20000
43	>20000
62	>20000
63	>20000
64	>20000
65	>20000
66	>20000
67	>20000

[2486] Jurkat IL2报告细胞系中的反式激活测定

[2487] 在购自Promega(Promega,#CS187001)的Jurkat细胞中进行反式激活测定,所述Jurkat细胞在IL2-启动子的控制下用萤火虫荧光素酶报告基因构建体稳定转染。按照制造商的规定培养细胞。以大约1E+06个细胞/mL的培养密度收获大量细胞,悬浮在冷冻贮存培养基(70%RPMI/20%FCS/10%DMSO)中,以-1°/min的受控速率冷冻于1.8mL冷冻小瓶中,其中细胞密度为1E+07至1E+08个细胞/小瓶,并在-150℃或更低温度下贮存直至进一步使用。将冷冻细胞解冻并在培养基中以3.5E+05个细胞/mL的起始密度培养6天。在第6天,将细胞以300x g离心5分钟,倒出培养基并用新鲜测定培养基(500mL RPMI(Gibco,#22400)+5mL L-谷酰胺(Sigma,#G7513)+5mL青霉素/链霉素(Sigma#P0781)+5mL非必需氨基酸(Invitrogen,#111140)+5mL丙酮酸钠(Gibco#1136088),5mL FBS(Bio,#S0615))将细胞浓度调节至5.0E+06个细胞/mL。将细胞工作储备液(stock)分为两部分:中性对照和用EC_{30}刺激的化合物,用EC_{100}刺激的高对照。

[2488] 通过将抗CD3(BD Pharmingen,#555329)、抗CD28(BD Pharmingen,#555725)和山羊抗小鼠抗IgG(ThermoFisher,#31160)抗体按1/1/4的比率以终浓度的2倍稀释在测定培养基中来制备抗体预混物(终浓度取决于细胞批次,通常对于中性对照0.055/0.055/0.22μg/mL,对于高对照0.5/0.5/2mg/mL)。在使用前将预混合溶液以1+1体积加入到细胞中。

[2489] 将50nL测试化合物在DMSO中的100倍浓缩的溶液转移到白色微量滴定测试板(384,Greiner Bio-one,德国)中。为此,使用Hummingbird液体处理器(Digilab,美国)或Echo声学系统(Labcyte,美国)。将5μL新鲜制备的细胞悬浮液添加到测试板的孔中,并在37℃下、5% CO_2气氛中孵育。4小时孵育完成后,向所有孔中加入3μl Bio-Glo荧光素酶测定试剂(Promega,#G7941,按供应商推荐制备)。将测试板在20℃下孵育10分钟,然后在酶标仪(通常为德国BMG的Pherastar或美国Perkin-Elmer的ViewLux)中测量发光。将数据归一化

(中性对照=0%效力,高对照=100%效力)。以至多11个浓度(通常为20μM、5.7μM、1.6μM、0.47μM、0.13μM、38nM、11nM,3.1nM、0.89nM、0.25nM和0.073nM)一式两份测试化合物。在测定前通过连续稀释以100倍浓缩形式制备稀释系列。使用商业软件包(Genedata Analyzer,瑞士)通过4-参数拟合计算EC_{50}值。

[2490] 人PBMC的多克隆活化

[2491] 为了测试本发明DGKζ抑制剂对人外周血单个核细胞(PBMC)的IL-2和IFN-γ分泌的作用,进行24小时人PBMC测定作为筛选测定。为此,将96孔平底板用次优刺激条件(EC 10-30)的人aCD3(Invitrogen,克隆OKT3)抗体涂覆,每孔50μL PBS,在4℃下过夜。将从白细胞样品中分离并在液氮下冷冻的PBMC解冻并重悬于培养基(X-Vivo-20)中。平板接种4x 10^5个细胞/孔。用以相应浓度的本发明的DGKζ抑制剂(从10μM到3nM的5倍稀释步骤)处理孔,并且每孔的最终DMSO浓度为0.1%。将培养基+DMSO(0.1%)用作基线值。使用1000ng/mL aCD3+aCD28(1μg/mL)和DGKζ参考抑制剂作为阳性对照。24小时后收集培养基并进行hIL-2或hIFN-γELISA。计算以下参数:EC_{50}值,增加50%的浓度;最大增加百分比,各自的浓度和最大效应,归一化为所选DGKζ参考抑制剂的最大浓度(10μM)。

[2492] 小鼠OT-I抗原特异性T细胞的体外活化

[2493] 为了测试本发明DGKζ抑制剂在鼠抗原特异性T细胞中的作用,收集OT-I小鼠的脾和淋巴结并通过40μm细胞过滤器捣碎并在1mL ACK裂解缓冲液(Gibco)/脾中孵育1分钟。将4x10^6个细胞/mL在含有0.05ng/mL SIINFEKL(图2)的培养基中于50mL falcon中于37℃下孵育30分钟。然后将细胞离心,将4x10^6个细胞/mL重悬于新鲜培养基(DMEM;10% FCS,1% Pen/Strep,0.1%β-巯基乙醇,1% HEPES)中。在96孔圆底板中每孔平板接种4x10^5个细胞。用最终DMSO浓度为0.1%的以相应浓度的本发明DGKζ抑制剂(从10μM到3nM的5倍稀释步骤)处理孔。将培养基+DMSO(0.1%)用作基线值。使用4x SIINFEKL浓度(0.2ng/mL)和DGKζ参考抑制剂孵育的细胞作为阳性对照。在孵育前将平板离心以减少T细胞和APC之间的距离。24小时后收集培养基并进行mIL-2或mIFN-γELISA。计算以下参数:EC_{50}值,增加50%的浓度;最大增加百分比,各自的浓度和最大效应,归一化为所选DGKζ参考抑制剂的最大浓度(10μM)。

[2494] DGKζ表面等离子共振相互作用测定

[2495] 本发明中描述的化合物结合DGKζ的能力可以使用表面等离子共振(SPR)测定。这使根据平衡解离常数(KD[M])以及缔合和解离速率常数(分别为k_{on}[1/Ms]和k_{off}[1/s])定量结合。使用**Biacore®**T200、**Biacore®**S200或**Biacore®**8K(GE Healthcare)进行测量。

[2496] 本节中描述的所有缓冲液使用10x HBS-P+缓冲液(GE Healthcare,#BR^{10}0671)制备,并补充有如下所示的另外的缓冲液成分:二硫苏糖醇(来自Sigma的DTT,#D0632-25G)、5'-三磷酸腺苷(来自Sigma的ATP,#A26209-10G)、$MgCl_2$(Sigma,#M1028-10 ML)、二甲基亚砜(来自Biomol的DMSO,#54686.500)。

[2497] 对于SPR测量,将重组和生物素化的人DGKζ(从Carna Biosciences获得,产品编号:12-410-20N)经由链霉亲和素-生物素相互作用固定到S系列传感器芯片SA(GE Healthcare,#BR-1005-31)上。简言之,将DGKζ在固定缓冲液(10mM HEPES、150mM NaCl、0.05%v/v表面活性剂P20、2mM $MgCl_2$、1mM DTT,pH 7.4)中稀释至10μg/mL的浓度,并在10℃下以10μL/min的流速在SA芯片表面上捕获500秒。通常达到大约6000RU的固定水平。参考

表面由不含固定化蛋白质的链霉亲和素表面组成。将化合物从10mM DMSO储备溶液稀释到运行缓冲液(10mM HEPES、150mM NaCl、0.05％v/v表面活性剂P20、2mM $MgCl_2$、1mM DTT、0.2mM ATP和1％v/v DMSO,pH 7.4)。对于SPR结合测量,将连续稀释液(通常为1:3稀释液,得到8种浓度最高达2μM或20μM)注射到固定化蛋白质上。在18℃下并以100μL/min的流速测量结合亲和力和动力学。

[2498] 伴随额外的再生步骤的测定的变化,通过以30μL/min的流速注射不含ATP的再生缓冲液(10mM HEPES、150mM NaCl、0.05％v/v表面活性剂P20、1mM DTT和1％v/v DMSO,pH 7.4)200秒进行。

[2499] 双参考传感图适用于如在**Biacore®** T200、S200和8K评估软件(Biacore T200 Evaluation Software版本2.0,Biacore S200 Evaluation Software版本1.0,Biacore 8K Evaluation Software,GE Healthcare)中实施的简单的可逆Langmuir 1:1反应机制。

[2500] 使用杆状病毒系统在昆虫细胞中表达DGKζ

[2501] 表达构建体:

[2502] 将编码人DGKζ全长序列的cDNA(Uniprot Q13574-2)针对在真核细胞中的表达进行优化,并在Life Technologies通过GeneArt Technology合成。

[2503] DNA序列编码以下序列:

[2504] 构建体DGKζ_hu氨基酸M1至V928

[2505] 此外,表达构建体编码:用于翻译起始的Kozak DNA序列(GCCACC),甲硫氨酸后接氨基酸甘氨酸的翻译起始密码子,在DGKζN-末端的Flag(DYKDDDDK)序列,和在DGKζC-末端的两个终止密码子,以及此外用于Gateway克隆的5'和3'att-DNA序列。

[2506] 使用Gateway技术将DGKζ构建体亚克隆到目标载体pD-INS中。载体pD-INS是一种能够表达Flag-DGKζ蛋白的杆状病毒转移载体(基于载体pVL1393,Pharmingen)。将相应的蛋白质命名为DGKz_hu_1。

[2507] 重组杆状病毒的产生

[2508] 使用Fugene HD(Roche)将DGKζ转移载体与杆状病毒DNA(Flashbac Gold DNA,Oxford Expression Technologies)共转染到Sf9细胞中。5天后,含有编码各种DGK蛋白的重组杆状病毒的转染细胞的上清液用于进一步感染Sf9细胞用于病毒扩增,由此使用qPCR监测病毒滴度。

[2509] 使用生物反应器在Sf9细胞中表达DGKζ

[2510] 在具有一次性培养袋的Wave-生物反应器中培养的Sf9细胞(Insect-xpress培养基,Lonza,27℃)用其中一种重组杆状病毒储备液以1的感染复数以10^6个细胞/mL的细胞密度进行感染并孵育72。随后通过离心(800xg)收获细胞,并将细胞沉淀在-80℃下冷冻。

[2511] DGKz_hu_1蛋白的纯化:

[2512] DGKz_hu_1蛋白的纯化通过如下两步色谱法步骤实现。

[2513] 将沉淀的细胞(来自8L细胞培养物)重悬于Lysis-Buffer(25mM Tris HCl 8.0;500mM NaCl;250mM蔗糖,1mM DTT;0.1％ Triton X-100;完全蛋白酶抑制剂混合物-(Roche))中并在Benzonase(25U/mL)的存在下通过冻融循环裂解,然后在冰上孵育60分钟。将裂解物以63,000xg在4℃下离心30分钟。然后将可溶性上清液与40mL抗Flag M2琼脂糖(Sigma)孵育,在4℃下在塑料烧瓶中旋转16小时以结合标签DGKζ蛋白,随后用5x 50mL

Wash-Buffer(25mM Tris HCl 8.0;500mM NaCl;250mM蔗糖;1mM DTT)冲洗,并最后使用洗脱缓冲液(含250μg/mL FLAG-Peptide的洗涤缓冲液,在4℃下孵育30分钟,3x25 mL)洗脱结合的蛋白质。

[2514] 将来自亲和色谱法的洗脱级分浓缩(使用Amicon Ultra 15,Centrifugal Filters,30kDa MW截留(cut-off);Millipore#UFC903024)至25mL,并应用于尺寸排阻色谱柱(S200制备级26/60,GE Healthcare),收集所得的单体峰(monomeric peak)级分,合并并再次浓缩。含有300mM NaCl的洗涤缓冲液用于尺寸排阻色谱法和最终浓缩样品。最终蛋白质样品浓度为5至10mg/mL,收率为5mg最终蛋白质/L细胞培养物。

[2515] 本发明化合物的体内活性可在以下测定中证明:

[2516] 鼠抗原特异性OT-I T细胞的体内活化

[2517] 化合物的口服给药增强体内抗原特异性T细胞活化。

[2518] 体内抗原特异性T细胞增殖的直接检测在技术上具有挑战性,因为它需要存在对同源抗原特异性的T细胞,并且还需要对细胞增殖的特定测量步骤。这两个要求都在OT-I转移模型中得到满足,其利用CD8 T细胞的直接转移,所述CD8 T细胞转基因使T细胞受体识别卵清蛋白衍生肽作为抗原。

[2519] 在转移之前,OT-I T细胞用荧光染料CFSE标记,其被每次细胞分裂稀释,因此可以检测细胞增殖。在转移CFSE标记的T细胞后,给小鼠接种卵清蛋白抗原OVA-30(图3)。只有转移的OT-I细胞能够识别APC呈递的OVA抗原,并且然后只有这些转移的T细胞被激活。OT-I细胞中CFSE水平的流式细胞术分析可以与多种活化标记如CD69、CD25和PD1的测量相结合。

[2520] 具体地,野生型C57B16小鼠接受2x10x6 CFSE标记的OT-I T细胞,并在一天后通过静脉内注射接种2.5μg OVA-30。然后将小鼠分为仅接受载体、单独的本发明的DGKζ抑制剂或与其他免疫调节剂组合的组。处理小鼠2至20天,并通过FACS分析脾、血液和淋巴结的T细胞成分(包括转移的OT-1细胞)。

[2521] 体内同系肿瘤模型

[2522] 将小鼠在6-8周龄时分配到研究中。畜牧业、饲养和健康状况符合动物福利准则。用适当的培养基研究同系肿瘤细胞系,并在接种前分裂至少3次。根据模型,将雌性小鼠在培养基或培养基/基质胶混合物中在皮下、静脉内或腹膜内接种适量的肿瘤细胞。4-10天后,将小鼠随机分组,当肿瘤达到约40-70mm^2时开始治疗性处理。

[2523] 使用卡尺测量肿瘤尺寸,以确定长度(a)和宽度(b)。根据下式计算肿瘤体积:

[2524] v=(a x b^2)/2

[2525] 如通过双因素ANOVA分析确定的,相对于对照组计算单一疗法和联合治疗的显著性。

```
MGDYKDDDDK MEPRDGSPEA RSSDSESASA SSSGSERDAG PEPDKAPRRL NKRRFPGLRL FGHRKAITKS GLQHLAPPPP TPGAPCSESE
RQIRSTVDWS ESATYGEHIW FETNVSGDFC YVGEQYCVAR MLKSVSRRKC AACKIVVHTP CIEQLEKINF RCKPSFRESG SRNVREPTFV
RHHWVHRRRQ DGKCRHCGKG FQQKFTFHSK EIVAISCSWC KQAYHSKVSC FMLQQIEEPC SLGVHAAVVI PPTWILRARR PQNTLKASKK
KKRASFKRKS SKKGPEEGRW RPFIIRPTPS PLMKPLLVFV NPKSGGNQGA KIIQSFLWYL NPRQVFDLSQ GGPKEALEMY RKVHNLRILA
CGGDGTVGWI LSTLDQLRLK PPPPVAILPL GTGNDLARTL NWGGGYTDEP VSKILSHVEE GNVVQLDRWD LHAEPNPEAG PEDRDEGATD
RLPLDVFNNY FSLGFDAHVT LEFHESREAN PEKFNSRFRN KMFYAGTAFS DFLMGSSKDL AKHIRVVCDG MDLTPKIQDL KPQCVVFLNI
PRYCAGTMPW GHPGEHHDFE PQRHDDGYLE VIGFTMTSLA ALQVGGHGER LTQCREVVLT TSKAIPVQVD GEPCKLAASR IRIALRNQAT
MVQKAKRRSA APLHSDQQPV PEQLRIQVSR VSMHDYEALH YDKEQLKEAS VPLGTVVVPG DSDLELCRAH IERLQQEPDG AGAKSPTCQK
LSPKWCFLDA TTASRFYRID RAQEHLNYVT EIAQDEIYIL DPELLGASAR PDLPTPTSPL PTSPCSPTPR SLQGDAAPPQ GEELIEAAKR
NDFCKLQELH RAGGDLMHRD EQSRTLLHHA VSTGSKDVVR YLLDHAPPEI LDAVEENGET CLHQAAALGQ RTICHYIVEA GASLMKTDQQ
GDTPRQRAEK AQDTELAAYL ENRQHYQMIQ REDQETAV
```

图1

```
Ser Ile Ile Asn Phe Glu Lys Leu
1               5
```

图2

```
Ser Met Leu Val Leu Leu Pro Asp Glu Val Ser Gly Leu Glu Gln Leu
1               5                   10                  15
Glu Ser Ile Ile Asn Phe Glu Lys Leu Thr Glu Trp Thr Ser
            20                  25                  30
```

图3

```
Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
1               5
```

图4

```
Gly Cys Cys Ala Cys Cys
1               5
```

图5

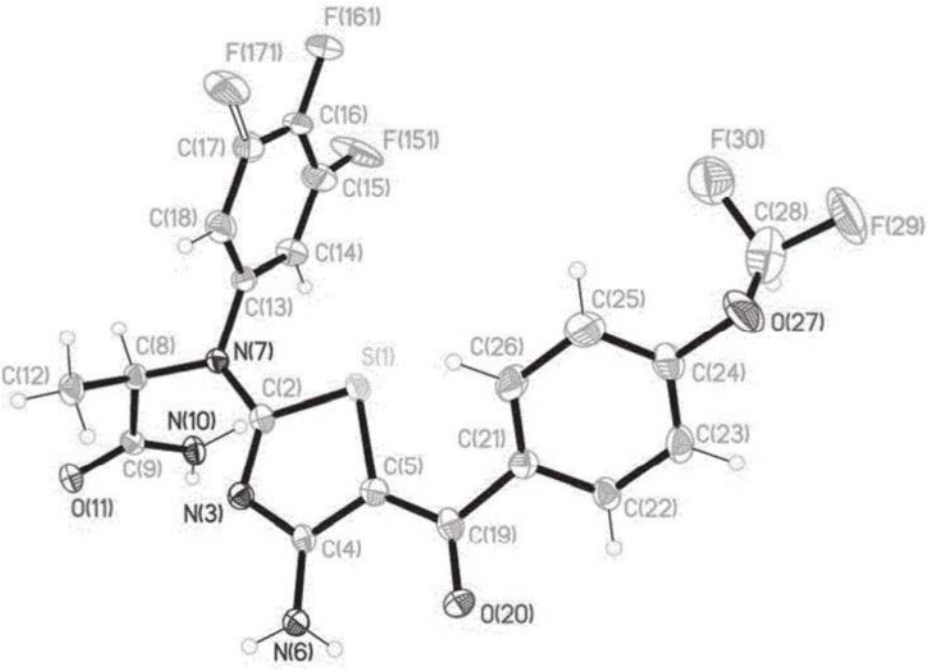

F(161)
F(171)
C(16)
F(151)
C(17)
C(15)
C(18)
C(14)
C(13)
C(8)
N(7)
S(1)
C(12)
C(2)
N(10)
C(9)
C(5)
O(11)
N(3)
C(4)
C(19)
O(20)
N(6)
C(25)
C(26)
C(24)
C(21)
C(23)
C(22)
F(30)
C(28)
F(29)
O(27)

图6

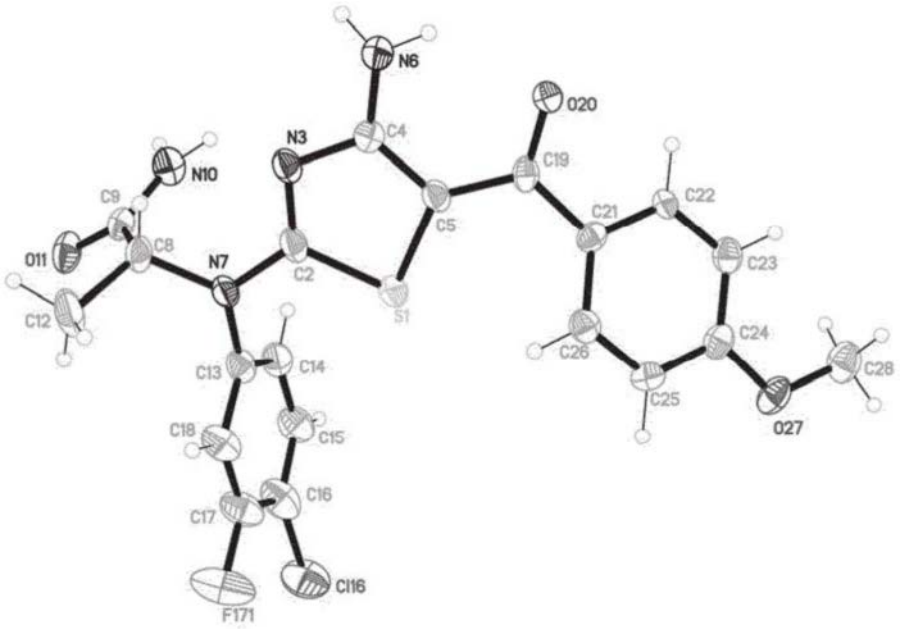

N6
O20
N3
C4
C19
N10
C9
C5
C21
C22
O11
C8
N7
C2
C23
S1
C12
C24
C26
C28
C13
C14
C25
O27
C18
C15
C16
C17
Cl16
F171

图7

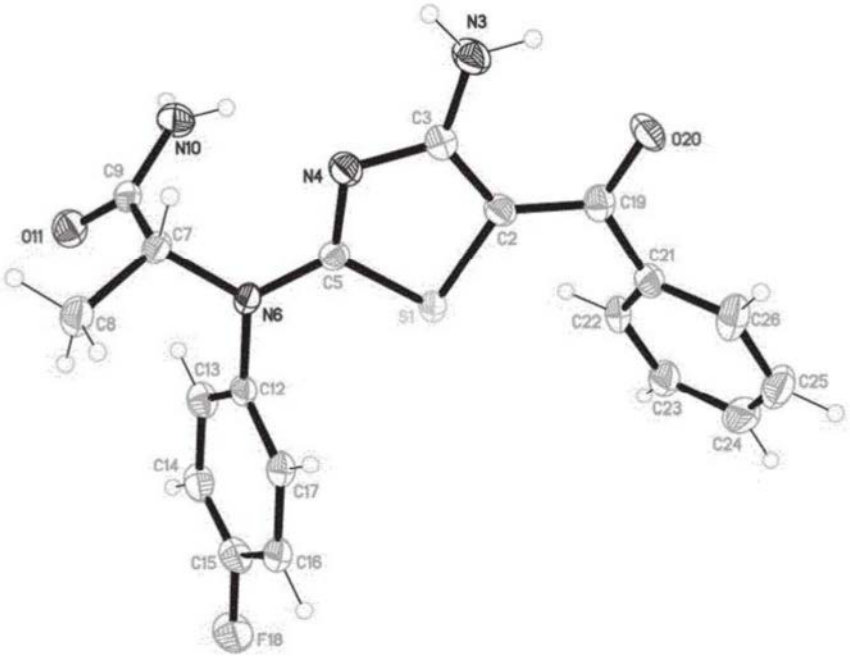

N3
C3
O20
N10
N4
C19
C9
C2
O11
C7
C21
C5
C22
C26
C8
N6
S1
C13
C12
C25
C23
C14
C24
C17
C15
C16
F18

图8

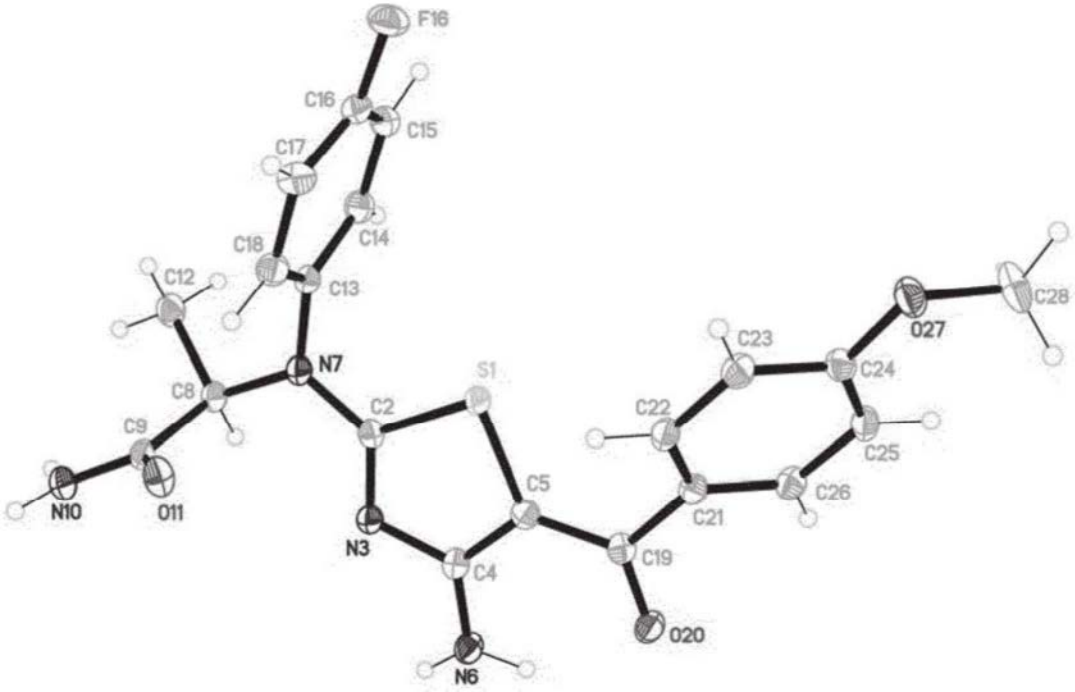

F16
C16
C15
C17
C14
C18
C12
C13
C28
O27
C23
N7
S1
C24
C8
C2
C22
C9
C25
C5
C26
N10
O11
C21
N3
C19
C4
O20
N6

图9