

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03824010.6

C07D277/46

C07D277/56

C07D277/54

C07D277/82

C07D277/60

C07D417/04

C07D417/06

[43] 公开日 2005 年 10 月 26 日

[11] 公开号 CN 1688557A

[22] 申请日 2003.9.29 [21] 申请号 03824010.6

[30] 优先权

[32] 2002.10.9 [33] US [31] 60/417,400

[32] 2003.6.17 [33] US [31] 10/463,209

[86] 国际申请 PCT/IB2003/004330 2003.9.29

[87] 国际公布 WO2004/033439 英 2004.4.22

[85] 进入国家阶段日期 2005.4.8

[71] 申请人 辉瑞产品公司

地址 美国康涅狄格州

[72] 发明人 Y·L·陈 M·L·克曼

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 陈轶兰

C07D417/12 A61K 31/425 A61K 31/4439

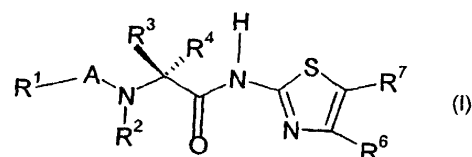
A61K 31/454A61P 25/28

权利要求书 25 页 说明书 104 页

[54] 发明名称 用于治疗神经变性疾病的噻唑化合物

[57] 摘要

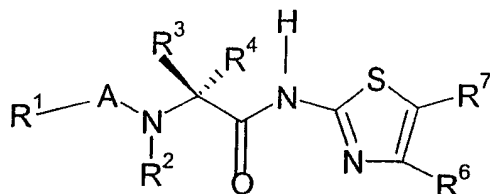
本发明提供了通式(I)的化合物: 其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁶、R⁷和 A 如本文定义。通式(I)的化合物具有抑制 Aβ-肽产生的活性。本发明还提供了用于治疗哺乳动物的疾病例如阿尔茨海默病的包括通式(I)化合物的药物组合物和方法。



(I)

ISSN 1008-4274

1. 如下通式的化合物或其药物上可接受的盐:



I

其中:

A 选自 $-C(=O)C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^9-$ 、 $-C(=O)Z-$ 、 $-C(=S)Z-$ 、 $-C(=NR^5)Z-$ 和 $-S(O)_2-$;

其中 Z 为 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH(OC(=O)R^{11})-$ 、 $-CH(NR^9R^{10})-$ 、 $-CH(CH_2(OH))-$ 、 $-CH(CH(C_1-C_4 \text{ 烷基}))(OH)-$ 或 $-CH(C(C_1-C_4 \text{ 烷基}))(C_1-C_4 \text{ 烷基})(OH)-$;

R^1 选自 C_1-C_{20} 烷基和 $-C_1-C_{20}$ 烷氧基、 C_3-C_8 环烷基、 (C_4-C_8) 环烯基、 (C_5-C_{11}) 二-或三环烷基、 (C_7-C_{11}) 二-或三环烯基、(3-8 元)杂环烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基或 (5-14 元)杂芳基, 其中所述的烷基和烷氧基各自任选含有 1-5 个双键或三键且其中所述烷基和烷氧基的每一个氢原子任选被氟替代;

其中当 R^1 为烷基或烷氧基时, R^1 任选被 1-3 个取代基 R^{1a} 取代, 且其中当 R^1 为环烷基、环烯基、二-或三环烷基、二-或三环烯基、杂环烷基、芳基或杂芳基时, R^1 任选被 1-3 个取代基 R^{1b} 取代;

R^{1a} 在每种情况中独立地选自 $-OH$ 、独立地任选含有 1-3 个双键或三键的 $-C_1-C_6$ 烷基、独立地任选含有 1-3 个双键或三键的 $-C_1-C_6$ 烷氧基、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_nNR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-S(O)_nR^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{12}$ 、 $-C_3-C_8$ 环烷基、 $-C_4-C_8$ 环烯基、 $-(C_5-C_{11})$ 二-或三环烷基、 $-(C_7-C_{11})$ 二-或三环烯基、 $-(3-8 \text{ 元})$ 杂环烷基、 $-(C_6-C_{14})$

芳基、-(5-14 元)杂芳基、-(C₆-C₁₄)芳氧基和-(5-14 元)杂芳氧基，其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、环烯基、二-或三环烷基、二-或三环烯基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳氧基和杂芳氧基各自独立地任选被 1-3 个取代基 R^{1b}取代；

R^{1b}在每种情况中独立地选自 -Cl、-F、-Br、-I、-CN、-NO₂、-NR⁹R¹⁰、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-C(=O)R¹¹、-C(=O)OR¹²、-S(O)_nR¹¹、-S(O)_nNR⁹R¹⁰、-OH、独立地任选含有 1-3 个双键或三键的-C₁-C₆烷基、独立地任选含有 1-3 个双键或三键的-C₁-C₆烷氧基、-C₁-C₆羟基烷基、-(C₆-C₁₄)芳氧基、-(5-14 元)杂芳氧基、-(C₆-C₁₄)芳基、-(5-15 元)杂芳基和独立地任选含有 1-3 个双键或三键且独立地被 1-6 个独立地选自 F、Cl、Br 和 I 的原子取代的-C₁-C₆烷基；

R²选自 -H、任选含有一个或两个双键或三键的-C₁-C₄烷基、-C(=O)(C₁-C₄烷基)、-C₆-C₁₀芳基、-SO₂-(C₆-C₁₀芳基)和-SO₂-CH₂-(C₆-C₁₀芳基)且 R²任选被 1-3 个取代基 R^{1b}取代；

R³选自 C₁-C₆烷基、-C₂-C₆链烯基、-C₂-C₆炔基、-(C₀-C₄亚烷基)-(C₃-C₆环烷基)和-(C₀-C₄亚烷基)-(C₃-C₆环烯基)，其中所述的烷基、链烯基和炔基各自任选被选自 -OH、C₁-C₄烷氧基和-S-(C₁-C₄烷基)的取代基取代；

R⁴为 H、D、F 或 C₁-C₄烷基；

或 R³和 R⁴可以一起任选形成环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吗啉代、哌啶子基或全氢-2H-吡喃部分，其中所述 R³和 R⁴形成的部分任选被 1-3 个取代基取代，所述的取代基独立地选自 -OH、-Cl、-F、-CN、-CF₃、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、烯丙基和-OCF₃；

R⁵选自 -H、任选被 1-3 个 R^{1a}取代的-C₁-C₆烷基和任选被 1-3 个 R^{1a}取代的-C₆-C₁₀芳基；

或 R⁵和 R¹可以一起任选形成 5-14 元杂芳基环或 5-8 元杂环烷基环，其中所述的杂芳基环任选含有一个或两个独立地选自 N、O 和 S 的其它杂原子且所述的杂环烷基环任选含有一个或两个独立地选自 N-R⁹、O 和 S(O)₀₋₂的其它杂原子且其中所述的杂环烷基环任选含有 1

- 3个双键且其中所述的杂芳基或杂环烷基环任选被1-3个取代基 R^{1b} 取代;

R^6 选自-H、 $-C_1-C_{20}$ 烷基、-Cl、-F、-Br、-I、-CN、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{12}$ 、 $-S(O)_nNR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_nR^{11}$ 、 $-C(=NR^9)R^{15}$ 、 $-(C_3-C_{12})$ 环烷基、 $-(C_4-C_{12})$ 环烯基和 $-C_6-C_{10}$ 芳基,其中所述 R^6 的烷基、亚烷基、环烷基、环烯基和芳基各自任选被1-3个取代基 R^{1b} 取代;

R^7 选自H、-Cl、-F、-Br、-I、-CN、 $-NO_2$ 、 $-NR^{14}R^{15}$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-C(=O)R^{13}$ 、 $-S(O)_nR^{13}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=NR^9)R^{15}$ 、 $-S(O)_nNR^{14}R^{15}$ 、 $-C_1-C_{20}$ 烷基、 $-C_1-C_{20}$ 烷氧基、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-(C_3-C_{12}$ 环烷基)、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-((C_4-C_{12})$ 环烯基)、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-((C_5-C_{20})$ 二-或三环烷基)、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-((C_7-C_{20})$ 二-或三环烯基)、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-((3-12$ 元杂环烷基)、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-((7-20$ 元)杂二-或杂三环烷基)、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-((C_6-C_{14})$ 芳基)和 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-((5-15$ 元)杂芳基);其中 R^7 任选被1-3个取代基取代,所述的取代基独立地选自 R^{1a} 、 $-(CH_2)_{1-10}NR^9R^{10}$ 、 $-C_3-C_{12}$ 环烷基、 $-((4-12$ 元)杂环烷基)、 $-(C_6-C_{14})$ 芳基、 $-((5-15$ 元)杂芳基)、 $-(4-12$ 元)杂环烷氧基、 $-(C_6-C_{12})$ 芳氧基和 $-((5-12$ 元)杂芳氧基);所述 R^7 的环烷基、环烯基、二-或三环烷基、二-或三环烯基、杂环烷基、芳基和杂芳基各自任选和独立地被1-6个F取代;所述 R^7 的烷基、烷氧基和亚烷基各自任选含有1-5个双键或三键;且所述 R^7 的烷基、烷氧基和亚烷基的每一个氢原子独立地任选被氟替代;

或 R^6 和 R^7 可以一起任选形成与通式I的噻唑环稠合的 $-(C_6-C_{10})$ 芳基环、 $-(C_6-C_8)$ 环烷基或环烯基环、5-8元杂环烷基或杂环烯基环、 $-(C_{10}-C_{14})$ 元二环烷基或二环烯基环或10-14元杂二环烷基或杂二环烯基环,其中所述杂环烷基和杂环烯基环的1-3个原子和所述杂二环烷基和杂二环烯基环的1-5个原子独立地选自N- R^9 、O和S(O)₀₋₂且其中所述的芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烯基、二环烷基、二环烯基、杂二环烷基和杂二环烯基环任选被1-3个 R^{1b} 取代;

R^9 和 R^{10} 各自独立地选自-H、-OH、独立地任选含有1-3个双键或

三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的 $-C_1-C_6$ 烷基、独立地任选含有 1-3 个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的 $-C_1-C_6$ 烷氧基、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-S(O)_nR^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{12}$ 、 $-S(O)_nNR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-(C_3-C_8$ 环烷基)、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-(C_4-C_8$ 环烯基)、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-((C_5-C_{11})$ 二-或三环烷基)、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-((C_7-C_{11})$ 二-或三环烯基)、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-(C_6-C_{14}$ 芳基)、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-(3-8$ 元杂环烷基)和 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-(5-14$ 元杂芳基)，其中所述的环烷基、环烯基、二-或三环烷基、二-或三环烯基、芳基、杂环烷基和杂芳基各自任选独立地被 1-3 个取代基取代，所述的取代基独立地选自 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{14}R^{15}$ 、 $-C(=O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{12}$ 、 $-S(O)_nR^{11}$ 、 $-S(O)_nNR^{14}R^{15}$ 、 $-OH$ 、独立地任选含有 1-3 个双键或三键的 $-C_1-C_6$ 烷基、独立地任选含有 1-3 个双键或三键的 $-C_1-C_6$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 羟基烷基、 $-(C_6-C_{14})$ 芳氧基、 $-(5-14$ 元)杂芳氧基、 $-(C_0-C_4)-((C_6-C_{14})$ 芳基)、 $-(C_0-C_4)-(5-14$ 元杂芳基)和独立地任选含有 1-3 个双键或三键且独立地被 1-6 个独立地选自 F 、 Cl 、 Br 和 I 的原子取代的 $-C_1-C_6$ 烷基；

或 NR^9R^{10} 可以独立地任选形成 4-7 个环原子的杂环烷基部分，所述的杂环烷基部分独立地任选含有 1 个或 2 个独立地选自 $N-R^9$ 、 O 和 $S(O)_{0-2}$ 的其它杂原子且独立地任选含有 1-3 个双键，且所述的杂环烷基部分独立地任选被 1-3 个取代基取代，所述的取代基独立地选自 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{14}R^{15}$ 、 $-C(=O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{12}$ 、 $-S(O)_nR^{11}$ 、 $-S(O)_nNR^{14}R^{15}$ 、 $-OH$ 、独立地任选含有 1-3 个双键或三键的 $-C_1-C_6$ 烷基、独立地任选含有 1-3 个双键或三键的 $-C_1-C_6$ 烷氧基、独立地任选含有 1-3 个双键或三键的 $-C_1-C_6$ 羟基烷基、 $-(C_6-C_{14})$ 芳氧基、 $-(5-14$ 元)杂芳氧基、 $-(C_0-C_4)-((C_6-C_{14})$ 芳基)、 $-(C_0-C_4)-(5-14$ 元杂芳基)和独立地任选含有 1-3 个双键或三键且独立地被 1-6 个独立地选自 F 、 Cl 、 Br 和 I 的原子取代的 $-C_1-C_6$ 烷基；

R^{11} 和 R^{12} 各自独立地选自 H 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-(C_3-C_8$ 环烷基)、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-(C_4-C_8$ 环烯基)、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-((C_5-C_{11})$ 二-或三环烷基)和 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-((C_7-C_{11})$ 二-或三环烯基)、 $-(C_0-C_4$

亚烷基)-(C₆-C₁₀芳基)、-(C₀-C₄亚烷基)-((3-8元)杂环烷基)和-(C₀-C₄亚烷基)-((5-14元)杂芳基),且R¹¹和R¹²独立地任选被1-3个R^{1b}取代;

R¹³选自H、任选含有1-3个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的-C₁-C₆烷基、-(C₀-C₄亚烷基)-(C₃-C₁₂环烷基)、-(C₀-C₄亚烷基)-(C₄-C₁₂环烯基)、-(C₀-C₄亚烷基)-((C₅-C₂₀)二-或三环烷基)和-(C₀-C₄亚烷基)-((C₇-C₂₀)二-或三环烯基)、-(C₀-C₄亚烷基)-(C₆-C₁₄芳基)、-(C₀-C₄亚烷基)-((3-12元)杂环烷基)、-(C₀-C₄亚烷基)-((7-20元)杂二-或杂三环烷基)和-(C₀-C₄亚烷基)-((5-14元)杂芳基),且R¹³任选被1-3个取代基R^{1b}取代;

R¹⁴和R¹⁵各自独立地选自-H、独立地任选含有1-5个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的-C₁-C₂₀烷基、-C(=O)R¹¹、-S(O)_nR¹¹、-C(=O)OR¹²、-S(O)_nNR¹¹R¹²、-(C₀-C₄亚烷基)-(C₃-C₁₂环烷基)、-(C₀-C₄亚烷基)-(C₄-C₁₂环烯基)、-(C₀-C₄亚烷基)-((C₅-C₂₀)二-或三环烷基)、-(C₀-C₄亚烷基)-((C₇-C₂₀)二-或三环烯基)、-(C₀-C₄亚烷基)-(C₆-C₁₄芳基)、-(C₀-C₄亚烷基)-(3-8元杂环烷基)和-(C₀-C₄亚烷基)-(5-14元杂芳基),其中所述的环烷基、环烯基、二-或三环烷基、二-或三环烯基、芳基、杂环烷基和杂芳基各自独立地任选被1-3个取代基取代,所述的取代基独立地选自独立地任选含有1-3个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的-C₁-C₆烷基、-Cl、-F、-Br、-I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-C(=O)H、-S(O)_nH、-C(=O)OH、-C(=O)NH₂、-S(O)_nNH₂、独立地任选含有1-3个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的-C₁-C₆烷氧基、独立地任选含有1-3个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的-C₁-C₆羟基烷基、-(5-14元)杂芳氧基、-(C₆-C₁₄芳氧基)、-(C₀-C₄亚烷基)-(C₆-C₁₄芳基)、-(C₀-C₄亚烷基)-((5-14元)杂芳基)和独立地被1-6个独立地选自F、Cl、Br和I的原子取代且独立地任选含有1-3个双键或三键的-C₁-C₆烷基;

或NR¹⁴R¹⁵可以独立地任选形成4-7个环原子的杂环烷基部分,所述的杂环烷基部分独立地任选含有1个或2个独立地选自N-R⁹、O和

S(O)₀₋₂的其它杂原子且独立地任选含有1-3个双键,且所述的杂环烷基部分独立地任选被1-3个取代基取代,所述的取代基独立地选自独立地任选含有1-3个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的-C₁-C₆烷基、-Cl、-F、-Br、-I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-C(=O)H、-S(O)_nH、-C(=O)OH、-C(=O)NH₂、-S(O)_nNH₂、独立地任选含有1-3个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的-C₁-C₆烷氧基、独立地任选含有1-3个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的-C₁-C₆羟基烷基、-(5-14元)杂芳氧基、-(C₆-C₁₄芳氧基)、-(C₀-C₄亚烷基)-(C₆-C₁₄芳基)、-(C₀-C₄亚烷基)-((5-14元)杂芳基)和独立地任选含有1-3个双键或三键且独立地被1-6个独立地选自F、Cl、Br和I的原子取代的-C₁-C₆烷基;且

n在每种情况中为独立地选自0、1、2和3的整数。

2. 权利要求1的化合物,其中A为-C(=O)Z-或-C(=O)C(=O)-。

3. 权利要求2的化合物,其中Z为-CH₂-或-CH(OH)-。

4. 权利要求1、2或3中任一项的化合物,其中R³为烯丙基、甲基、乙基、正丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或-CH₂CH₂SCH₃。

5. 权利要求1-4中任一项的化合物,其中R⁶选自氢、甲基、乙基、-F、-Cl、-Br和-CF₃。

6. 权利要求1-5中任一项的化合物,其中R¹为-C₂-C₁₂烷基、C₃-C₈环烷基、(C₅-C₈)环烯基、-(C₅-C₁₁)二-或三环烷基、-(C₇-C₁₁)二-或三环烯基、(3-8元)杂环烷基)、-(C₆-C₁₀)芳基、-(5-10元)杂芳基或被R^{1a}取代的C₁-C₄烷基,其中R^{1a}为-(C₆-C₁₀)芳基或-(5-10元)杂芳基。

7. 权利要求1-6中任一项的化合物,其中R¹为直链C₂-C₁₀烷基或

支链 C_3-C_{10} 烷基。

8. 权利要求 1-7 中任一项的化合物, 其中 R^1 为含有叔碳的 C_3-C_{10} 烷基或含有季碳的 C_4-C_{10} 烷基。

9. 权利要求 1-5 中任一项的化合物, 其中 R^1 选自苯基、噻吩基和吡啶基, 它们各自任选和独立地被一个或两个取代基 R^{1b} 取代。

10. 权利要求 1-9 中任一项的化合物, 其中 R^7 选自 -H、任选含有 1-5 个双键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的 $-C_1-C_{12}$ 烷基、任选含有 1-5 个双键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的 $-C_1-C_{20}$ 烷氧基、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO₂、任选被 1-6 个氟取代的 $-(C_3-C_{12})$ 环烷基、任选被 1-6 个氟取代的 $-((3-12 \text{ 元}) \text{ 杂环烷基})$ 、 $-(C_6-C_{14})$ 芳基、 $-((5-15 \text{ 元}) \text{ 杂芳基})$ 、-CHO、-C(=O) (C_1-C_{15} 烷基)、-C(=O) ($(5-12 \text{ 元}) \text{ 杂环烷基}$)、-C(=O) (C_6-C_{14} 芳基)、-C(=O) ($(5-15 \text{ 元}) \text{ 杂芳基}$)、-C(=O) (C_5-C_{12} 环烷基)、-C(=O)O (C_1-C_8 烷基)、-C(=O)N (C_1-C_{10} 烷基) (C_1-C_{10} 烷基)、-C(=O)N (C_1-C_{10} 烷基) (C_6-C_{10} 芳基)、-C(=O)NH (C_6-C_{10} 芳基)、-C(=O)N (C_1-C_{10} 烷基) ($(5-10 \text{ 元}) \text{ 杂芳基}$)、-C(=O)NH ($(5-10 \text{ 元}) \text{ 杂芳基}$)、-C(=O)N (C_1-C_{10} 烷基) ($(5-10 \text{ 元}) \text{ 杂环烷基}$)、-C(=O)NH ($(5-10 \text{ 元}) \text{ 杂环烷基}$)、-C(=O)N (C_1-C_{10} 烷基) (C_5-C_{10} 环烷基)、-C(=O)NH (C_5-C_{10} 环烷基)、-S(O)_n (C_1-C_{15} 烷基)、-S(O)_n (C_5-C_{12} 环烷基)、-S(O)_n (C_6-C_{15} 芳基)、-S(O)_n ($(5-10 \text{ 元}) \text{ 杂芳基}$)、其中所述的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基各自任选独立地被 1-3 个取代基取代, 所述的取代基独立地选自 -F、-Cl、-Br、-I、-OH、独立地任选含有 1-3 个双键或三键的 $-C_1-C_6$ 烷氧基、-NR⁹R¹⁰、 $-(CH_2)_{1-10}NR^9R^{10}$ 、-C(=O)R¹¹、-S(O)_nR¹¹、-C(=O)OR¹¹、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-S(O)_nNR⁹R¹⁰、 $-(C_3-C_{12})$ 环烷基、 $-((4-12 \text{ 元}) \text{ 杂环烷基})$ 、 $-(C_6-C_{15})$ 芳基、 $-((5-15 \text{ 元}) \text{ 杂芳基})$ 、 $-((4-12 \text{ 元}) \text{ 杂环烷氧基})$ 、 $-(C_6-C_{12})$ 芳氧基和 $-((6-12 \text{ 元}) \text{ 杂芳氧基})$ 。

11. 权利要求 10 的化合物, 其中 R^7 选自任选含有 1-5 个双键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的 $-C_1-C_{12}$ 烷基、任选被 1-6 个氟取代的 $-(C_3-C_{12})$ 环烷基和任选被 1-6 个氟取代的 $-((3-12 \text{ 元}) \text{ 杂环烷基})$, 其中所述的烷基、环烷基和杂环烷基各自任选独立地被 1-3 个取代基取代, 所述的取代基独立地选自 $-OH$ 、独立地任选含有 1-3 个双键或三键的 $-C_1-C_6$ 烷氧基、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-(CH_2)_{1-6}NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{11}$ 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_nNR^9R^{10}$ 、 $-(C_6-C_{15})$ 芳基、 $-((5-15 \text{ 元}) \text{ 杂芳基})$ 、 $-((4-12 \text{ 元}) \text{ 杂环烷氧基})$ 、 $-(C_6-C_{12})$ 芳氧基和 $-((6-12 \text{ 元}) \text{ 杂芳氧基})$ 。

12. 权利要求 1 的化合物, 选自下列化合物的组:

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-N-(4-苯基-噻唑-2-基)-丙酰胺;
2-{2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-丙酰氨基}-4-苯基-噻唑-5-甲酸乙酯;
(2-{2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酰氨基}-噻唑-4-基)-乙酸乙酯;
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(4-硝基-苯磺酰基)-噻唑-2-基]-酰胺;
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(4-羟基氨基-苯磺酰基)-噻唑-2-基]-酰胺;
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(4-氨基-苯磺酰基)-噻唑-2-基]-酰胺;
N-[5-(5-溴-噻吩-2-基)-噻唑-2-基]-2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-丁酰胺;
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(4-苄氨基-苯磺酰基)-噻唑-2-基]-酰胺;
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸苯并噻唑-2-基酰胺;
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-甲基-噻唑-2-基)-酰胺;
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(4,5-二甲基-噻唑-2-基)酰

胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-硝基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸噻唑-2-基酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5,6-二氢-4H-环戊二烯并噻唑-2-基)-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-氯-噻唑-2-基)-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(4-甲基-噻唑-2-基)-酰胺;

(2-{2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酰氨基}-噻唑-4-基)-乙酸;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-氨基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(4-氯-苯磺酰基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-N-[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-丁酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-N-(5,6,7,8-四氢-4H-环庚三烯并噻唑-2-基)-丁酰胺;

N-(4-环戊基-噻唑-2-基)-2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-丁酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-N-(6-甲基-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑-2-基)-丁酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-N-(5-甲基硫烷基-噻唑-2-基)-丁酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-N-(5-异丙基-噻唑-2-基)-丁酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{4-[(丁基-乙基-氨基甲酰基)甲基]-噻唑-2-基}-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[4-(苄基氨基甲酰基-甲基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-溴-噻唑-2-基)-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-N-(4-苯基-噻唑-2-基)-丁酰胺;
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-N-(4,5-二苯基-噻唑-2-基)-丁酰胺;
N-(5-乙酰基-噻唑-2-基)-2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-丁酰胺;
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(4-乙基氨基甲酰基甲基-噻唑-2-基)-酰胺;
N-(5-仲丁基-噻唑-2-基)-2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-丁酰胺;
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-N-(6-甲基-苯并噻唑-2-基)-丁酰胺;
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-N-(6-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-丁酰胺;
N-(6-氟-苯并噻唑-2-基)-2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-丁酰胺;
N-(4-氟-苯并噻唑-2-基)-2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-丁酰胺;
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{4-[(环丙基甲基-氨基甲酰基)-甲基]-噻唑-2-基}-酰胺;
3,7-二甲基-辛-6-烯酸[1-(5-甲基-噻唑-2-基氨基甲酰基)-丁基]-酰胺;
2-(2-环己基-2-羟基-乙酰氨基)-戊酸(5-甲基-噻唑-2-基)-酰胺;
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-N-(4,5,6,7-四氢-苯并噻唑-2-基)丁酰胺;
2-(2-{2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-丁酰氨基}-噻唑-4-基)-2-甲基-丙酸乙酯;
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-N-[6-(哌啶-1-磺酰基)-苯并噻唑-2-基]-丁酰胺;
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-2-羟基-乙酰氨基]-戊酸(5-甲基-噻唑-2-酰

胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-N-[5-(4-氟-苯基)-噻唑-2-基]-丁酰胺;

(2-{2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-丁酰氨基}-噻唑-4-基)-甲氧基亚氨基-乙酸乙酯;

2-[2-(5-溴-吡啶-3-基)-乙酰氨基]-戊酸(5-甲基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-[2-(3-苯氧基-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-丁基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-(2-羟基-3-甲基-丁酰氨基)-戊酸(5-异丙基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-异丙基-噻唑-2-基)酰胺;

4-甲基-2-{2-[2-(3-苯氧基-苯基)-乙酰氨基]-戊酰氨基}-噻唑-5-甲酸二甲基酰胺;

2-[2-(5-溴-吡啶-3-基)-乙酰氨基]-戊酸(5-异丙基-噻唑-2-基)酰胺;

3,7-二甲基-辛-6-烯酸[1-(5-异丙基-噻唑-2-基氨基甲酰基)-丁基]-酰胺;

2-(2-羟基-3-甲基-丁酰氨基)-戊酸(5-异丙基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-羟基-N-[2-(2-羟基-3-甲基-丁酰氨基)-戊酰基]-N-(5-异丙基-噻唑-2-基)-3-甲基-丁酰胺;

3,7-二甲基-辛-6-烯酸[1-(5-异丙基-噻唑-2-基氨基甲酰基)-丁基]-酰胺;

2-{2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酰氨基}-4-乙氧基甲基-噻唑-5-甲酸乙酯;

2-{2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酰氨基}-噻唑-5-甲酸酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{5-[(4-羟基-4-苯基-吡啶-1-基)-乙酰基]-噻唑-2-基}-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(甲基-苯基-氨基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-{2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酰氨基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸(4-氟-苯基)-酰胺;

2-[2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酰氨基]-噻唑-5-甲酸甲酯;
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-乙酰基-噻唑-2-基)-酰胺;
(2-[2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酰氨基]-噻唑-4-基)-乙酸乙酯;
(2-[2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-丁酰氨基]-噻唑-4-基)-甲氧基亚氨基-乙酸乙酯;
2-[2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酰氨基]-噻唑-5-甲酸甲酯;
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-乙酰基-噻唑-2-基)-酰胺;
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-2-羟基-乙酰氨基]-戊酸[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-酰胺;
2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸(5-异丙基-噻唑-2-基)酰胺;
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-2-羟基-乙酰氨基]-戊酸(5-甲基-噻唑-2-基)-酰胺;
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-2-羟基-乙酰氨基]-戊酸(5-甲基-噻唑-2-基)-酰胺;
羟基-苯基-乙酸[1-(5-异丙基-噻唑-2-基氨基甲酰基)-丁基氨基甲酰基]-苯基-甲酯;
2-(2-羟基-2-苯基-乙酰氨基)-戊酸(5-异丙基-噻唑-2-基)-酰胺;
2-(2-羟基-3-甲基-丁酰氨基)-戊酸(5-甲基-噻唑-2-基)-酰胺;
2-(2-羟基-2-苯基-乙酰氨基)-戊酸(4,5-二甲基-噻唑-2-基)-酰胺;
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-N-[5-(1,5-二甲基-己-4-烯基)-噻唑-2-基]-丁酰胺;
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-己酸(5-异丙基-噻唑-2-基)-酰胺;
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-N-[5-(5-羟基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-丙酰胺;
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-N-[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己

基)-噻唑-2-基]-丙酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-2-羟基-乙酰氨基]-N-[5-(5-羟基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-丙酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-2-羟基-乙酰氨基]-N-[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-丙酰胺;

2-羟基-N-{1-[5-(5-羟基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基氨基甲酰基]-乙基}-3-甲基-丁酰胺;

2-羟基-N-{1-[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基氨基甲酰基]-乙基}-3-甲基-丁酰胺;

2-羟基-N-{1-[5-(5-羟基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基氨基甲酰基]-乙基}-3,3-二甲基-丁酰胺;

2-羟基-N-{1-[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基氨基甲酰基]-乙基}-3,3-二甲基-丁酰胺;

N-[5-(5-羟基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-2-(2-羟基-2-苯基-乙酰氨基)丙酰胺;

2-(2-羟基-2-苯基-乙酰氨基)-N-[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-丙酰胺;

N-[5-(5-羟基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-2-(2-氧代-2-噻吩-2-基-乙酰氨基)-丙酰胺;

N-[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-2-(2-氧代-2-噻吩-2-基-乙酰氨基)-丙酰胺;

2-[2-(5-溴-吡啶-3-基)-乙酰氨基]-N-[5-(5-羟基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-丙酰胺;

2-[2-(5-溴-吡啶-3-基)-乙酰氨基]-N-[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-丙酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1,3,3-三甲基-丁基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(2-羟基-3-甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-3-羟基-3-甲基-丁酰氨基]-戊酸噻唑-2-基酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-丁酰氨基]-4-三氟甲基-噻唑-5-甲酸乙酯;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸苄基-噻唑-2-基-酰胺;

2-(2-氧代-2-噻吩-2-基-乙酰氨基)-戊酸[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-N-[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-丁酰胺;

2-(2-氧代-2-噻吩-2-基-乙酰氨基)-戊酸[5-(5-羟基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(2-氧代-2-噻吩-2-基-乙酰氨基)-戊酸[5-(1,5-二甲基-己-4-烯基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(3,3-二甲基-2-氧代-丁酰氨基)-戊酸(5-异丙基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-乙基-1-羟基-丙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(2-羟基-2-苯基-乙酰氨基)-戊酸[5-(5-羟基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-N-[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-丁酰胺;

2-(2-羟基-2-苯基-乙酰氨基)-戊酸[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-羟基-N-[1-(5-异丙基-噻唑-2-基氨基甲酰基)-乙基]-3,3-二甲基-丁酰胺;

2-(2-羟基-2-苯基-乙酰氨基)-N-(5-异丙基-噻唑-2-基)-丁酰胺;
2-(2-羟基-2-苯基-乙酰氨基)-N-(5-异丙基-噻唑-2-基)-丙酰胺;
2-羟基-N-[1-(5-异丙基-噻唑-2-基氨基甲酰基)-乙基]-3-甲基-丁酰胺;
2-羟基-N-[1-(5-异丙基-噻唑-2-基氨基甲酰基)-丙基]-3-甲基-丁酰胺;
2-羟基-3,3-二甲基-丁酸 1-[1-(5-异丙基-噻唑-2-基氨基甲酰基)-乙基氨基甲酰基]-2,2-二甲基-丙酯;
羟基-苯基-乙酸 [1-(5-异丙基-噻唑-2-基氨基甲酰基)-丙基氨基甲酰基]-苯基-甲酯;
2-羟基-3-甲基-丁酸 1-[1-(5-异丙基-噻唑-2-基氨基甲酰基)-丙基氨基甲酰基]-2-甲基-丙酯;
2-羟基-3-甲基-丁酸 1-{1-[1-(5-异丙基-噻唑-2-基氨基甲酰基)-丙基氨基甲酰基]-2-甲基-丙氧羰基}-2-甲基-丙酯;
2-[2-(5-溴-吡啶-3-基)-2-羟基-乙酰氨基]-N-[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-丁酰胺;
2-[2-(5-溴-吡啶-3-基)-乙酰氨基]-N-(5-异丙基-噻唑-2-基)-丁酰胺;
羟基-苯基-乙酸 [1-(5-异丙基-噻唑-2-基氨基甲酰基)-乙基氨基甲酰基]-苯基-甲酯;
2-羟基-3-甲基-丁酸 1-[1-(5-异丙基-噻唑-2-基氨基甲酰基)-乙基氨基甲酰基]-2-甲基-丙酯;
2-羟基-N-[1-(5-异丙基-噻唑-2-基氨基甲酰基)-丙基]-3,3-二甲基-丁酰胺;
2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸 (5-异丙烯基-噻唑-2-基) 酰胺;
2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸 [5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺;
2-[2-(5-溴-吡啶-3-基)-乙酰氨基]-N-(5-异丙基-噻唑-2-基)-丙酰

胺;

2-(3,5-二氟-苯基)-3-羟基-3-甲基-戊酸[1-(噻唑-2-基氨基甲酰基)-丁基]-酰胺;

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(1,3,3-三甲基-丁基)-噻唑-2-基]-酰胺;

1-(3,5-二氟-苯基)-环戊烷甲酸[1-(5-甲基-噻唑-2-基氨基甲酰基)-丁基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-N-[5-(1,5-二甲基-己-4-烯基)-噻唑-2-基]-丙酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-丁氨基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-丁氨基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-乙基-丙基)-噻唑-2-基]酰胺;

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(1,5-二甲基-己-4-烯基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(2-氨基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸(5-异丙基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(5-羟基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(5-羟基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(2-羟基-3-甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(2-羟基-3-甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸(5-乙酰基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸(5-乙酰基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-丙基-丁基)-噻唑-2-基]酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-丙基-丁基)-噻唑-2-基]酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-乙基-3-甲基-丁基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-乙基-1-羟基-丙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(1-乙基-1-羟基-丙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-羟基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-乙酰基-4-甲基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-丁氨基-乙基)-4-甲基-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[4-甲基-5-(1-丙氨基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(3,3-二甲基-环己基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-乙基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-苄基-4-羟基-吡啶-4-基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-甲酰基-噻唑-2-基)-酰

胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-乙基硫烷基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(8H-3-硫杂-1-氮杂-环戊二烯并[a]茚-2-基)-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[4-苯基-5-(哌啶-1-羰基)-噻唑-2-基]-酰胺;

(2-{2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酰氨基}-噻唑-5-基甲基硫烷基)-乙酸乙酯;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-羟基-乙基)-4-甲基-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-羟基-乙基)-4-甲基-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-乙基-丙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(2-羟基-2-苯基-乙酰氨基)-戊酸[5-(1-乙基-1-羟基-丙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(2-羟基-2-苯基-乙酰氨基)-戊酸[5-(1-乙基-1-羟基-丙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{5-[1-(2-甲氧基-乙基)-乙基]-4-甲基-噻唑-2-基}-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[4-甲基-5-(1-吡咯烷-1-基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(1-乙基-丙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3-苯氧基-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-乙基-丙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(2-羟基-3-甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(1-乙基-丙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(5-溴-吡啶-3-基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-乙基-丙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1,3-二甲基-丁-1-烯基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-异丁基-乙烯基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{5-[(1-苄基-哌啶-4-基氨基)-甲基]-噻唑-2-基}-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-2-羟基-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-乙基-丙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-2-羟基-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-乙基-丙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[4-甲基-5-(1-甲氨基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-乙氨基-乙基)-4-甲基-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-异丙氨基-乙基)-4-甲基-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{5-[1-(2-羟基-乙氨基)-乙基]-4-甲基-噻唑-2-基}-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[4-甲基-5-(1-吗啉-4-基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{4-甲基-5-[1-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙基]-噻唑-2-基}-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-N-[5-(1-乙基-丙基)-噻唑-2-基]-丙酰胺;

N-{1-[5-(1-乙基-丙基)-噻唑-2-基氨基甲酰基]-乙基}-2-羟基-3,3-二甲基-丁酰胺;

2-(2-羟基-2-苯基-乙酰氨基)-戊酸[5-(1-乙基-丙基)-噻唑-2-基]-

酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-{[乙基-(2-羟基-乙基)-氨基]-甲基}-噻唑-2-基)-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{5-[1-(3,3-二甲基-丁氨基)-乙基]-4-甲基-噻唑-2-基}-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-异丁氨基-乙基)-4-甲基-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{4-甲基-5-[1-(3-甲基-丁氨基)-乙基]-噻唑-2-基}-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-羟甲基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-吗啉-4-基甲基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{5-[(丁基-乙基-氨基)-甲基]-噻唑-2-基}-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-三甲基硅烷基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸(5-乙酰基-4-甲基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-(2-羟基-3-甲基-丁酰氨基)-戊酸(5-乙酰基-4-甲基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-(2-羟基-2-苯基-乙酰氨基)-戊酸(5-乙酰基-4-甲基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸{5-[1-(5-乙酰基-4-甲基-噻唑-2-基亚氨基)-乙基]-4-甲基-噻唑-2-基}-酰胺;

2-(2-羟基-2-苯基-乙酰氨基)-戊酸(5-三氟乙酰基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{5-[(1-乙基-丙氨基)-甲基]-噻唑-2-基}-酰胺;

N-[5-(1-乙基-丙基)-噻唑-2-基]-2-(2-羟基-2-苯基-乙酰氨基)-丙酰胺;

N-[5-(1-乙基-丙基)-噻唑-2-基]-2-(2-羟基-2-苯基-乙酰氨基)-丁酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-乙氨基甲基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-二甲氨基甲基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(异丙氨基-甲基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(2-羟基-2-苯基-乙酰氨基)-戊酸[5-(2,2,2-三氟-1-羟基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-氨基甲基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸(5-甲酰基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(1-丙基-丁基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-羟基-3,3-二甲基-N-{1-[5-(1-丙基-丁基)-噻唑-2-基氨基甲酰基]-丙基}-丁酰胺;

2-羟基-3,3-二甲基-N-{1-[5-(1-丙基-丁基)-噻唑-2-基氨基甲酰基]-乙基}-丁酰胺;

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸(4-甲基-5-乙烯基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸{5-[(3-甲基-丁氨基)-甲基]-噻唑-2-基}-酰胺;

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸{5-[(3,3-二甲基丁氨基)-甲基]-噻唑-2-基}-酰胺;

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(异丁氨基-甲基)-噻唑

-2-基]-酰胺;

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸(5-[[甲基-(3-甲基-丁基)-氨基]-甲基]-噻唑-2-基)-酰胺;

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(1,3,3-三甲基-丁基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(2-羟基-3-甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(1,3,3-三甲基-丁基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[4-甲基-5-(1-苯乙基氨基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-苄氨基-乙基)-4-甲基-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-乙酰基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-(2-羟基-3-甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(5-羟基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(2-羟基-3-甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(1,5-二甲基-己-4-烯基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(2-羟基-2-苯基-乙酰氨基)-戊酸[5-(1,5-二甲基-己-4-烯基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(5-羟基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1,5-二甲基-己-4-烯基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-2-羟基-乙酰氨基]-戊酸[5-(5-羟基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{4-甲基-5-[1-(2,2,2-三氟-乙氨基)-乙基]-噻唑-2-基}-酰胺;

- 2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-二甲氨基-乙基)-4-甲基-噻唑-2-基]-酰胺;
- 2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{5-[1-(2-羟基-乙氨基)-乙基]-4-甲基-噻唑-2-基}-酰胺;
- 2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-异丁氨基-乙基)-4-甲基-噻唑-2-基]-酰胺;
- 2-[(2-{2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酰氨基}-噻唑-5-基甲基)-氨基]-戊酸甲酯;
- 2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-异丙氨基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺;
- 2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-苄氨基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺;
- 2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{5-[1-(3,3-二甲基-丁氨基)-乙基]-噻唑-2-基}-酰胺;
- 2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{5-[1-(3-甲基-丁氨基)-乙基]-噻唑-2-基}-酰胺;
- 2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-乙基-4-甲基-噻唑-2-基)酰胺;
- 2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[4-甲基-5-(1-甲氨基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺;
- 2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[4-甲基-5-(1-甲氨基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺;
- 2-[(2-{2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酰氨基}-噻唑-5-基甲基)-氨基]-戊酸;
- 2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{5-[1-(2-羟基-乙氨基)-乙基]-噻唑-2-基}-酰胺;
- 2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-苯乙基氨基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺;
- 2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-吗啉-4-基-乙基)-噻

唑-2-基]-酰胺；
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-三氟乙酰基-噻唑-2-基)-酰胺；
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-羟基-3,3-二甲氧基-1-甲基-丙基)-噻唑-2-基]-酰胺；
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(2,2,2-三氟-1-羟基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺；
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{5-[1-(1-苄基-吡咯烷-3-基氨基)-乙基]-噻唑-2-基}-酰胺；
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{5-[1-(2-甲氧基-乙氨基)-乙基]-噻唑-2-基}-酰胺；
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-异丁氨基-乙基)-4-甲基-噻唑-2-基]-酰胺；
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-异丁氨基-乙基)-4-甲基-噻唑-2-基]-酰胺；
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-丙氨基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺；
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{5-[1-(3,3-二甲基-丁氨基)-2,2,2-三氟-乙基]-噻唑-2-基}-酰胺；
2-苯磺酰氨基-戊酸[5-(1-乙基-丙基)-噻唑-2-基]-酰胺；和
2-(4-氯-苯磺酰氨基)-戊酸[5-(5-羟基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-酰胺；
及其药物上可接受的盐。

13. 用于治疗哺乳动物与 $A\beta$ -肽产生相关的疾病或病症的药物组合物,该药物组合物包括权利要求 1-12 任一项的化合物和药物上可接受的载体,其中: a)所述化合物的量可有效抑制 $A\beta$ -产生;或 b)所述化合物的量可有效抑制所述的疾病或病症。

14. 治疗哺乳动物疾病或病症的方法，所述的疾病或病症选自阿尔茨海默病、伴有淀粉样变性的遗传性脑出血、脑淀粉样血管病、朊病毒介导的疾病、包涵体肌炎、中风和唐氏综合征，该方法包括对所述的哺乳动物给予：a) 有效抑制 A β -产生的量的权利要求 1-12 任一项的化合物；或 b) 有效治疗所述疾病或病症的量的权利要求 1-12 任一项的化合物。

15. 治疗哺乳动物痴呆包括阿尔茨海默病的方法，该方法包括对哺乳动物给予有效量的权利要求 1-12 任一项的化合物和另一种药物，所述化合物和药物分别单独给予或作为单一药物组合物的组成部分给予，其中所述的另一种药物选自记忆促进剂、抗抑郁药、抗焦虑药、精神抑制药、睡眠障碍药、抗炎药、抗氧化剂、胆固醇调节剂或抗高血压药。

用于治疗神经变性疾病的噻唑化合物

发明领域

本发明涉及对哺乳动物包括人的阿尔茨海默病和其它神经变性疾病的治疗。本发明还涉及抑制哺乳动物包括人中 $A\beta$ -肽类的产生，所述的肽类可以导致淀粉样蛋白的神经沉积物形成。更具体地说，本发明涉及用于治疗诸如阿尔茨海默病和唐氏综合征这类与 $A\beta$ -肽产生相关的神经障碍的噻唑化合物。

发明背景

痴呆由多种不同的病理过程所致。导致痴呆的最常见的病理过程为阿尔茨海默病 (AD)，脑淀粉样血管病 (CAA) 和朊病毒介导的疾病 (例如，参见 Haan 等《临床神经外科手术》 (Clin. NeuroL Neurosurg.) 1990, 92 (4): 305-310; Glenner 等《神经科学杂志》 (J Neurol. Sci.) 1989, 94 : 1-28)。AD 影响了作为美国人口最快速增长部分的所有 85 岁以上的人的近一半。照此，预计在美国 AD 患者数量到下个世纪中叶会从约 4 百万增加到约 1400 万。

对 AD 的治疗一般为参与的家庭成员提供的支持。已经证实定期的刺激记忆训练可以减缓记忆丧失，但不会使其停止。少数药物例如 Aricept™ 可以提供对 AD 的治疗。

AD 的标志是称作淀粉样蛋白斑的胞外不溶性沉积物在脑中的蓄积和称作神经原纤维缠结的神经元细胞内的异常损害。斑形成的增加与 AD 危险增加相关。实际上，存在淀粉样蛋白斑与神经纤维原缠结是 AD 的确定病理诊断的基础。

淀粉样蛋白斑的主要成分为淀粉样蛋白 $A\beta$ -肽类，也称作 $A\beta$ -肽类，它们由具有 40、42 或 43 个氨基酸的三种蛋白质组成，分别命名为 $A\beta_{1-40}$ 、 $A\beta_{1-42}$ 和 $A\beta_{1-43}$ 肽。认为 $A\beta$ -肽类可导致神经细胞破坏，部分

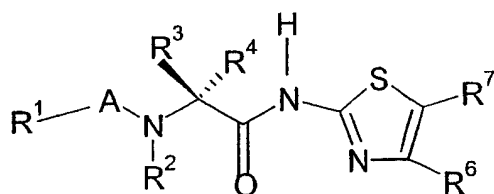
原因是它们在体外和体内对神经元具有毒性。

$A\beta$ -肽类来源于较大的淀粉样前体蛋白 (APP 蛋白)，它们由含有 695、714、751 或 771 个氨基酸的四种蛋白质组成，分别命名为 APP_{695} 、 APP_{714} 、 APP_{751} 和 APP_{771} 。认为蛋白酶通过切割各种 APP 蛋白内的特定氨基酸序列而产生 $A\beta$ -肽类。所述蛋白酶称作"分泌酶"，因为它们产生的 $A\beta$ -肽类由细胞分泌入胞外环境。将这些分泌酶根据它们为产生 $A\beta$ -肽类而进行的切割各自命名。形成 $A\beta$ -肽类的氨基末端的分泌酶称作 β -分泌酶。形成 $A\beta$ -肽类的羧基末端的分泌酶称作 γ -分泌酶 (Haass, C. 和 Selkoe, D. J. 1993 《细胞》 (Cell) 75: 1039-1042)。

本发明涉及抑制 $A\beta$ -肽产生的新化合物、包括这类化合物的药物组合物并涉及使用这类化合物治疗神经变性疾病的方法。

发明概述

本发明提供了如下通式的化合物及其药物上可接受的盐：



I

其中：

A 选自 $-C(=O)C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^9-$ 、 $-C(=O)Z-$ 、 $-C(=S)Z-$ 、 $-C(=NR^5)Z-$ 和 $-S(O)_2-$ ；

其中 Z 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}(\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{11})-$ 、 $-\text{CH}(\text{NR}^9\text{R}^{10})-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2(\text{OH}))-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})(\text{OH}))-$ 或 $-\text{CH}(\text{C}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})(\text{OH}))-$ ，例如 $-\text{CH}(\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)(\text{OH}))-$ 或 $-\text{CH}(\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{OH}))-$ ；

R^1 选自 C_1-C_{20} 烷基和 $-\text{C}_1-\text{C}_{20}$ 烷氧基、 C_3-C_8 环烷基、 (C_4-C_8) 环烯基、

(C₅-C₁₁) 二-或三环烷基、(C₇-C₁₁) 二-或三环烯基、(3-8 元) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基或 (5-14 元) 杂芳基, 其中所述的烷基和烷氧基各自任选含有 1-5 个双键或三键且其中所述烷基和烷氧基的每一个氢原子任选被氟替代;

其中当 R¹ 为烷基或烷氧基时, R¹ 任选被 1-3 个取代基 R^{1a} 取代, 且其中当 R¹ 为环烷基、环烯基、二-或三环烷基、二-或三环烯基、杂环烷基、芳基或杂芳基时, R¹ 任选被 1-3 个取代基 R^{1b} 取代;

R^{1a} 在每种情况中独立地选自 -OH、独立地任选含有 1-3 个双键或三键的 -C₁-C₆ 烷基、独立地任选含有 1-3 个双键或三键的 -C₁-C₆ 烷氧基、-Cl、-F、-Br、-I、-CN、-NO₂、-NR⁹R¹⁰、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-S(O)_nNR⁹R¹⁰、-C(=O)R¹¹、-S(O)_nR¹¹、-C(=O)OR¹²、-C₃-C₈ 环烷基、-C₄-C₈ 环烯基、-(C₅-C₁₁) 二-或三环烷基、-(C₇-C₁₁) 二-或三环烯基、-(3-8 元) 杂环烷基、-(C₆-C₁₄) 芳基、-(5-14 元) 杂芳基、-(C₆-C₁₄) 芳氧基和 -(5-14 元) 杂芳氧基, 其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、环烯基、二-或三环烷基、二-或三环烯基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳氧基和杂芳氧基各自独立地任选被 1-3 个取代基 R^{1b} 取代;

R^{1b} 在每种情况中独立地选自 -Cl、-F、-Br、-I、-CN、-NO₂、-NR⁹R¹⁰、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-C(=O)R¹¹、-C(=O)OR¹²、-S(O)_nR¹¹、-S(O)_nNR⁹R¹⁰、-OH、独立地任选含有 1-3 个双键或三键的 -C₁-C₆ 烷基、独立地任选含有 1-3 个双键或三键的 -C₁-C₆ 烷氧基、-C₁-C₆ 羟基烷基、-(C₆-C₁₄) 芳氧基、-(5-14 元) 杂芳氧基、-(C₆-C₁₄) 芳基、-(5-15 元) 杂芳基和独立地任选含有 1-3 个双键或三键且独立地被 1-6 个独立地选自 F、Cl、Br 和 I 的原子取代的 -C₁-C₆ 烷基;

R² 选自 -H、任选含有一个或两个双键或三键的 -C₁-C₄ 烷基、-C(=O)(C₁-C₄ 烷基)、-C₆-C₁₀ 芳基、-SO₂-(C₆-C₁₀ 芳基) 和 -SO₂-CH₂-(C₆-C₁₀ 芳基) 且 R² 任选被 1-3 个取代基 R^{1b} 取代;

R³ 选自 C₁-C₆ 烷基、-C₂-C₆ 链烯基、-C₂-C₆ 炔基、-(C₀-C₄ 亚烷基)-(C₃-C₆ 环烷基) 和 -(C₀-C₄ 亚烷基)-(C₃-C₆ 环烯基), 其中所述的烷基、链烯基和炔基各自任选被选自 -OH、C₁-C₄ 烷氧基和 -S-(C₁-C₄ 烷基)

的取代基取代;

R^4 为 H、D、F 或 C_1-C_4 烷基;

或 R^3 和 R^4 可以一起任选形成环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吗啉代、哌啶子基或全氢-2H-吡喃部分, 其中所述 R^3 和 R^4 形成的部分任选被 1-3 个取代基取代, 所述的取代基独立地选自 -OH、-Cl、-F、-CN、-CF₃、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、烯丙基和 -OCF₃;

R^5 选自 -H、任选被 1-3 个 R^{1a} 取代的 $-C_1-C_6$ 烷基和任选被 1-3 个 R^{1a} 取代的 $-C_6-C_{10}$ 芳基;

或 R^5 和 R^1 可以一起任选形成 5-14 元杂芳基环或 5-8 元杂环烷基环, 其中所述的杂芳基环任选含有一个或两个独立地选自 N、O 和 S 的其它杂原子且所述的杂环烷基环任选含有一个或两个独立地选自 N- R^9 、O 和 S(O)₀₋₂ 的其它杂原子且其中所述的杂环烷基环任选含有 1-3 个双键且其中所述的杂芳基或杂环烷基环任选被 1-3 个取代基 R^{1b} 取代;

R^6 选自 -H、 $-C_1-C_{20}$ 烷基、-Cl、-F、-Br、-I、-CN、-CF₃、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{12}$ 、 $-S(O)_nNR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_nR^{11}$ 、 $-C(=NR^9)R^{15}$ 、 $-(C_3-C_{12})$ 环烷基、 $-(C_4-C_{12})$ 环烯基和 $-C_6-C_{10}$ 芳基, 其中所述 R^6 的烷基、亚烷基、环烷基、环烯基和芳基各自任选被 1-3 个取代基 R^{1b} 取代;

R^7 选自 H、-Cl、-F、-Br、-I、-CN、-NO₂、 $-NR^{14}R^{15}$ 、-CF₃、 $-C(=O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-C(=O)R^{13}$ 、 $-S(O)_nR^{13}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=NR^9)R^{15}$ 、 $-S(O)_nNR^{14}R^{15}$ 、 $-C_1-C_{20}$ 烷基、 $-C_1-C_{20}$ 烷氧基、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-(C_3-C_{12}$ 环烷基)、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-(C_4-C_{12})$ 环烯基、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-(C_5-C_{20})$ 二-或三环烷基、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-(C_7-C_{20})$ 二-或三环烯基、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-(3-12$ 元杂环烷基)、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-(7-20$ 元杂二-或杂三环烷基)、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-(C_6-C_{14})$ 芳基和 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-(5-15$ 元杂芳基); 其中 R^7 任选被 1-3 个取代基取代, 所述的取代基独立地选自 R^{1a} 、 $-(CH_2)_{1-10}NR^9R^{10}$ 、 $-C_3-C_{12}$ 环烷基、 $-(4-12$ 元杂环烷基)、 $-(C_6-C_{14})$ 芳基、 $-(5-15$ 元杂芳基)、 $-(4-12$ 元杂环烷氧基)、 $-(C_6-C_{12})$ 芳氧基和 $-(5-12$ 元杂芳氧基); 所述 R^7 的环烷基、环烯基、二-或三环烷基、

二-或三环烯基、杂环烷基、芳基和杂芳基各自任选和独立地被 1-6 个 F 取代；所述 R^7 的烷基、烷氧基和亚烷基各自任选含有 1-5 个双键或三键；且所述 R^7 的烷基、烷氧基和亚烷基的每一个氢原子独立地任选被氟替代；

或 R^6 和 R^7 可以一起任选形成与通式 I 的噻唑环稠合的 $-(C_6-C_{10})$ 芳基环、 $-(C_6-C_8)$ 环烷基或环烯基环、5-8 元杂环烷基或杂环烯基环、 $-(C_{10}-C_{14})$ 元二环烷基或二环烯基环或 10-14 元杂二环烷基或杂二环烯基环，其中所述杂环烷基和杂环烯基环的 1-3 个原子和所述杂二环烷基和杂二环烯基环的 1-5 个原子独立地选自 $N-R^9$ 、O 和 $S(O)_{0-2}$ 且其中所述的芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烯基、二环烷基、二环烯基、杂二环烷基和杂二环烯基环任选被 1-3 个 R^{1b} 取代；

R^9 和 R^{10} 各自独立地选自 $-H$ 、 $-OH$ 、独立地任选含有 1-3 个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的 $-C_1-C_6$ 烷基、独立地任选含有 1-3 个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的 $-C_1-C_6$ 烷氧基、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-S(O)_nR^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{12}$ 、 $-S(O)_nNR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-(C_3-C_8$ 环烷基)、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-(C_4-C_8$ 环烯基)、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-((C_5-C_{11})$ 二-或三环烷基)、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-((C_7-C_{11})$ 二-或三环烯基)、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-(C_6-C_{14}$ 芳基)、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-(3-8$ 元杂环烷基)和 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-(5-14$ 元杂芳基)，其中所述的环烷基、环烯基、二-或三环烷基、二-或三环烯基、芳基、杂环烷基和杂芳基各自任选独立地被 1-3 个取代基取代，所述的取代基独立地选自 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{14}R^{15}$ 、 $-C(=O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{12}$ 、 $-S(O)_nR^{11}$ 、 $-S(O)_nNR^{14}R^{15}$ 、 $-OH$ 、独立地任选含有 1-3 个双键或三键的 $-C_1-C_6$ 烷基、独立地任选含有 1-3 个双键或三键的 $-C_1-C_6$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 羟基烷基、 $-(C_6-C_{14})$ 芳氧基、 $-(5-14$ 元)杂芳氧基、 $-(C_0-C_4)-((C_6-C_{14})$ 芳基)、 $-(C_0-C_4)-(5-14$ 元杂芳基)和独立地任选含有 1-3 个双键或三键且独立地被 1-6 个独立地选自 F、Cl、Br 和 I 的原子取代的 $-C_1-C_6$ 烷基；

或 NR^9R^{10} 可以独立地任选形成 4-7 个环原子的杂环烷基部分，所述的杂环烷基部分独立地任选含有 1 个或 2 个独立地选自 $N-R^9$ 、O 和

S(O)₀₋₂的其它杂原子且独立地任选含有 1-3 个双键, 且所述的杂环烷基部分任选独立地被 1-3 个取代基取代, 所述的取代基独立地选自 -Cl、-F、-Br、-I、-CN、-NO₂、-NR¹⁴R¹⁵、-C(=O)NR¹⁴R¹⁵、-C(=O)R¹¹、-C(=O)OR¹²、-S(O)_nR¹¹、-S(O)_nNR¹⁴R¹⁵、-OH、独立地任选含有 1-3 个双键或三键的-C₁-C₆烷基、独立地任选含有 1-3 个双键或三键的-C₁-C₆烷氧基、独立地任选含有 1-3 个双键或三键的-C₁-C₆羟基烷基、-(C₆-C₁₄)芳氧基、-(5-14 元)杂芳氧基、-(C₀-C₄)-(C₆-C₁₄)芳基、-(C₀-C₄)-(5-14 元杂芳基)和独立地任选含有 1-3 个双键或三键且独立地被 1-6 个独立地选自 F、Cl、Br 和 I 的原子取代的-C₁-C₆烷基;

R¹¹ 和 R¹² 各自独立地选自 H、-C₁-C₆烷基、-(C₀-C₄亚烷基)-(C₃-C₈环烷基)、-(C₀-C₄亚烷基)-(C₄-C₈环烯基)、-(C₀-C₄亚烷基)-((C₅-C₁₁)二-或三环烷基)和-(C₀-C₄亚烷基)-((C₇-C₁₁)二-或三环烯基)、-(C₀-C₄亚烷基)-(C₆-C₁₀芳基)、-(C₀-C₄亚烷基)-((3-8 元)杂环烷基)和-(C₀-C₄亚烷基)-((5-14 元)杂芳基), 且 R¹¹ 和 R¹² 独立地任选被 1-3 个 R^{1b} 取代;

R¹³ 选自 H、任选含有 1-3 个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的-C₁-C₆烷基、-(C₀-C₄亚烷基)-(C₃-C₁₂环烷基)、-(C₀-C₄亚烷基)-(C₄-C₁₂环烯基)、-(C₀-C₄亚烷基)-((C₅-C₂₀)二-或三环烷基)和-(C₀-C₄亚烷基)-((C₇-C₂₀)二-或三环烯基)、-(C₀-C₄亚烷基)-(C₆-C₁₄芳基)、-(C₀-C₄亚烷基)-((3-12 元)杂环烷基)、-(C₀-C₄亚烷基)-((7-20 元)杂二-或杂三环烷基)和-(C₀-C₄亚烷基)-((5-14 元)杂芳基), 且 R¹³ 任选被 1-3 个取代基 R^{1b} 取代;

R¹⁴ 和 R¹⁵ 各自独立地选自 -H、独立地任选含有 1-5 个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的-C₁-C₂₀烷基、-C(=O)R¹¹、-S(O)_nR¹¹、-C(=O)OR¹²、-S(O)_nNR¹¹R¹²、-(C₀-C₄亚烷基)-(C₃-C₁₂环烷基)、-(C₀-C₄亚烷基)-(C₄-C₁₂环烯基)、-(C₀-C₄亚烷基)-((C₅-C₂₀)二-或三环烷基)、-(C₀-C₄亚烷基)-((C₇-C₂₀)二-或三环烯基)、-(C₀-C₄亚烷基)-(C₆-C₁₄芳基)、-(C₀-C₄亚烷基)-(3-8 元杂环烷基)和-(C₀-C₄亚烷基)-(5-14 元杂芳基), 其中所述的环烷基、环烯基、二-或三环烷基、

二-或三环烯基、芳基、杂环烷基和杂芳基各自独立地任选被 1-3 个取代基取代,所述的取代基独立地选自独立地任选含有 1-3 个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-S(O)_nH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-S(O)_nNH_2$ 、独立地任选含有 1-3 个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的 $-C_1-C_6$ 烷氧基、独立地任选含有 1-3 个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的 $-C_1-C_6$ 羟基烷基、 $-(5-14 \text{ 元})$ 杂芳氧基、 $-(C_6-C_{14} \text{ 芳氧基})$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})$ 、 $-(C_6-C_{14} \text{ 芳基})$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})$ 、 $-(5-14 \text{ 元})$ 杂芳基)和独立地被 1-6 个独立地选自 F 、 Cl 、 Br 和 I 的原子取代且独立地任选含有 1-3 个双键或三键的 $-C_1-C_6$ 烷基;

或 $NR^{14}R^{15}$ 可以独立地任选形成 4-7 个环原子的杂环烷基部分,所述的杂环烷基部分独立地任选含有 1 个或 2 个独立地选自 $N-R^9$ 、 O 和 $S(O)_{0-2}$ 的其它杂原子且独立地任选含有 1-3 个双键,且所述的杂环烷基部分独立地任选被 1-3 个取代基取代,所述的取代基独立地选自独立地任选含有 1-3 个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-S(O)_nH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-S(O)_nNH_2$ 、独立地任选含有 1-3 个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的 $-C_1-C_6$ 烷氧基、独立地任选含有 1-3 个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的 $-C_1-C_6$ 羟基烷基、 $-(5-14 \text{ 元})$ 杂芳氧基、 $-(C_6-C_{14} \text{ 芳氧基})$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})$ 、 $-(C_6-C_{14} \text{ 芳基})$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})$ 、 $-(5-14 \text{ 元})$ 杂芳基)和独立地任选含有 1-3 个双键或三键且独立地被 1-6 个独立地选自 F 、 Cl 、 Br 和 I 的原子取代的 $-C_1-C_6$ 烷基; 且

n 在每种情况中为独立地选自 0、1、2 和 3 的整数。

通式 I 的化合物抑制 $A\beta$ -肽的产生。通式 I 的化合物及其药物上可接受的盐因此可用于治疗哺乳动物包括人的神经变性疾病,例如 AD。

本发明在一个实施方案中提供了通式 I 的化合物,其中 A 为 $-C(=O)Z-$ 或 $-C(=O)C(=O)-$ 。如果 A 为 $-C(=O)Z-$,那么 Z 优选为 $-CH_2-$

或-CH(OH)-。

在另一个实施方案中，Z为-CH(NH₂)-。

本发明在另一个实施方案中提供了通式 I 的化合物，其中 R³ 为 C₁-C₄ 烷基，其中每一个氢独立地任选被氟替代。在另一个实施方案中，R³ 为烯丙基。在另一个实施方案中，R³ 为甲基、乙基、正-丙基、正-丁基、异-丁基、仲-丁基或-CH₂CH₂SCH₃。

本发明在另一个实施方案中提供了通式 I 的化合物，其中 R⁶ 选自氢、甲基、乙基、-F、-Cl、-Br 和-CF₃。

本发明在另一个实施方案中提供了通式 I 的化合物，其中 R¹ 为 -C₂-C₁₂ 烷基、C₃-C₈ 环烷基、(C₅-C₈) 环烯基、-(C₅-C₁₁) 二-或三环烷基、-(C₇-C₁₁) 二-或三环烯基、(3-8 元) 杂环烷基)、-(C₆-C₁₀) 芳基、-(5-10 元) 杂芳基或被 R^{1a} 取代的 C₁-C₄ 烷基，其中 R^{1a} 为-(C₆-C₁₀) 芳基或-(5-10 元) 杂芳基。

本发明在另一个实施方案中提供了通式 I 的化合物，其中 R¹ 为 C₂-C₁₀ 烷基、C₃-C₁₀ 环烷基或-(C₇-C₁₁) 二环烷基，其中所述的烷基任选含有 1-5 个双键且其中所述烷基的每一个氢原子可以任选被氟替代。

当 R¹ 为 C₂-C₁₀ 烷基时，在一个实施方案中，R¹ 为直链。在另一个实施方案中，当 R¹ 为 C₂-C₁₀ 烷基时，R¹ 为支链 C₃-C₁₀ 烷基。

在另一个实施方案中，R¹ 为含有叔碳的支链 C₃-C₁₀ 烷基，例如异丙基或 2-甲基丙基。在另一个实施方案中，R¹ 为含有季碳的 C₄-C₁₀ 烷基，例如叔丁基。

在又一个实施方案中，R¹ 选自苯基、噻吩基和吡啶基，它们各自任选和独立地被一个或两个取代基 R^{1b} 取代。当 R¹ 为任选被一个或两个取代基 R^{1b} 取代的苯基、噻吩基或吡啶基时，则每个 R^{1b} 优选独立地选自 -C₁-C₄ 烷基 (在不同的实施方案中，独立地任选含有 1 个或 2 个双键或三键)、CF₃、-C₁-C₄ 烷氧基 (在不同的实施方案中，独立地任选含有 1 个或 2 个双键或三键)、-F、-Cl、-Br、苯基和苯氧基。

在另一个实施方案中，R¹ 为苯基或吡啶基且任选被一个或两个取代基 R^{1b} 取代，所述的取代基 R^{1b} 独立地选自 -F、-Cl 和 -CF₃。

在另一个实施方案中， R^1 为 C_3 - C_7 环烷基，例如 [2.2.1]-庚烷基。

在上述各实施方案中，A 优选为 $-C(=O)Z-$ 或 $-C(=O)C(=O)-$ ，Z 优选为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 。此外， R^3 优选为 C_1 - C_4 烷基，例如甲基、乙基、正丙基、正丁基、异丁基、仲丁基，或 R^3 为烯丙基或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ ，且 R^6 优选为氢、甲基、乙基、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 和 $-\text{CF}_3$ 。

在另一个实施方案中，A 为 $-C(=O)Z-$ 或 $-C(=O)C(=O)-$ ；Z 为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}(\text{OH})-$ ； R^3 为 C_1 - C_4 烷基，其中每个氢独立地任选被氟替代，或 R^3 为烯丙基或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ ； R^6 选自氢、甲基、乙基、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 和 $-\text{CF}_3$ ；且 R^1 为 $-\text{C}_2$ - C_{12} 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 $(\text{C}_5$ - $\text{C}_8)$ 环烯基、 $-(\text{C}_5$ - $\text{C}_{11})$ 二-或三环烷基、 $-(\text{C}_7$ - $\text{C}_{11})$ 二-或三环烯基、 $(3-8)$ 元杂环烷基、 $-(\text{C}_6$ - $\text{C}_{10})$ 芳基、 $-(5-10)$ 元杂芳基或被 R^{1a} 取代的 C_1 - C_4 烷基，其中 R^{1a} 为 $-(\text{C}_6$ - $\text{C}_{10})$ 芳基或 $-(5-10)$ 元杂芳基。

本发明在另一个实施方案中提供了通式 I 的化合物，其中 A 为 $-C(=O)Z-$ 或 $-C(=O)C(=O)-$ ；Z 为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}(\text{OH})-$ ； R^3 为 C_1 - C_4 烷基，其中每个氢独立地任选被氟替代，或 R^3 为烯丙基或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ ； R^6 选自氢、甲基、乙基、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 和 $-\text{CF}_3$ ；且 R^1 为 $-\text{C}_2$ - C_{10} 烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基或 $-(\text{C}_7$ - $\text{C}_{11})$ 二环烷基，其中所述的烷基任选含有 1-5 个双键且其中所述烷基的每个氢原子任选被氟替代。

本发明在另一个实施方案中提供了通式 I 的化合物，其中 A 为 $-C(=O)Z-$ 或 $-C(=O)C(=O)-$ ；Z 为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}(\text{OH})-$ ； R^3 为 C_1 - C_4 烷基，其中每个氢独立地任选被氟替代，或 R^3 为烯丙基或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ ； R^6 选自氢、甲基、乙基、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 和 $-\text{CF}_3$ ；且 R^1 为直链 C_2 - C_{10} 烷基或支链 C_3 - C_{10} 烷基。

在另一个实施方案中，A 为 $-C(=O)Z-$ 或 $-C(=O)C(=O)-$ ；Z 为 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}(\text{OH})-$ ； R^3 为 C_1 - C_4 烷基，其中每个氢独立地任选被氟替代，或 R^3 为烯丙基或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ ； R^6 选自氢、甲基、乙基、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 和 $-\text{CF}_3$ ；且 R^1 为含有叔碳的 C_3 - C_{10} 烷基，例如异丙基或 2-甲基丙基，或 R^1 为含有季碳的 C_4 - C_{10} 烷基，例如叔丁基。

在另一个实施方案中，A 为 $-C(=O)Z-$ 或 $-C(=O)C(=O)-$ ；Z 为 $-\text{CH}_2-$

或-CH(OH)-; R^3 为 C_1 - C_4 烷基, 其中每个氢独立地任选被氟替代, 或 R^3 为烯丙基或-CH₂CH₂SCH₃; R^6 选自氢、甲基、乙基、-F、-Cl、-Br 和 -CF₃; 且 R^1 选自苯基、噻吩基和吡啶基, 它们各自任选和独立地被一个或两个取代基 R^{1b} 取代, 所述的 R^{1b} 优选独立地选自- C_1 - C_4 烷基、CF₃、- C_1 - C_4 烷氧基、-F、-Cl、-Br、苯基和苯氧基。

在另一个实施方案中, A 为-C(=O)Z-或-C(=O)C(=O)-; Z 为-CH₂-或-CH(OH)-; R^3 为 C_1 - C_4 烷基, 其中每个氢独立地任选被氟替代, 或 R^3 为烯丙基或-CH₂CH₂SCH₃; R^6 选自氢、甲基、乙基、-F、-Cl、-Br 和 -CF₃; 且 R^1 为苯基或吡啶基且任选被一个或两个取代基 R^{1b} 取代, 所述的 R^{1b} 独立地选自-F、-Cl 和 -CF₃。

在另一个实施方案中, A 为-C(=O)Z-或-C(=O)C(=O)-; Z 为-CH₂-或-CH(OH)-; R^3 为 C_1 - C_4 烷基, 其中每个氢独立地任选被氟替代, 或 R^3 为烯丙基或-CH₂CH₂SCH₃; R^6 选自氢、甲基、乙基、-F、-Cl、-Br 和 -CF₃; 且 R^1 为 C_3 - C_7 环烷基, 例如 [2.2.1]-庚烷基。

本发明在另一个实施方案中提供了通式 I 的化合物, 其中 R^7 选自-H、任选含有 1-5 个双键且其中每个氢独立地任选被氟替代的- C_1 - C_{12} 烷基、任选含有 1-5 个双键且其中每个氢独立地任选被氟替代的- C_1 - C_{20} 烷氧基、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO₂、任选被 1-6 个氟取代的-(C_3 - C_{12}) 环烷基、任选被 1-6 个氟取代的-((3-12 元) 杂环烷基)、-(C_6 - C_{14}) 芳基、-((5-15 元) 杂芳基)、-CHO、-C(=O)(C_1 - C_{15} 烷基)、-C(=O)((5-12 元) 杂环烷基)、-C(=O)(C_6 - C_{14} 芳基)、-C(=O)((5-15 元) 杂芳基)、-C(=O)(C_5 - C_{12} 环烷基)、-C(=O)O(C_1 - C_8 烷基)、-C(=O)N(C_1 - C_{10} 烷基)(C_1 - C_{10} 烷基)、-C(=O)N(C_1 - C_{10} 烷基)(C_6 - C_{10} 芳基)、-C(=O)NH(C_6 - C_{10} 芳基)、-C(=O)N(C_1 - C_{10} 烷基)((5-10 元) 杂芳基)、-C(=O)NH((5-10 元) 杂芳基)、-C(=O)N(C_1 - C_{10} 烷基)((5-10 元) 杂环烷基)、-C(=O)NH((5-10 元) 杂环烷基)、-C(=O)N(C_1 - C_{10} 烷基)(C_5 - C_{10} 环烷基)、-C(=O)NH(C_5 - C_{10} 环烷基)、-S(O)_n(C_1 - C_{15} 烷基)、-S(O)_n(C_5 - C_{12} 环烷基)、-S(O)_n(C_6 - C_{15} 芳基)、-S(O)_n((5-10 元) 杂芳基), 其中所述的烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基各自任选被 1-3 个取代基取代, 所述的取代基独立

地选自-F、-Cl、-Br、-I、-OH、独立地任选含有1-3个双键或三键的-C₁-C₆烷氧基、-NR⁹R¹⁰、-(CH₂)₁₋₁₀NR⁹R¹⁰、-C(=O)R¹¹、-S(O)_nR¹¹、-C(=O)OR¹¹、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-S(O)_nNR⁹R¹⁰、-(C₃-C₁₂)环烷基、-((4-12元)杂环烷基)、-(C₆-C₁₅)芳基、-((5-15元)杂芳基)、-((4-12元)杂环烷氧基)、-(C₆-C₁₂)芳氧基和-((6-12元)杂芳氧基)。

在另一个实施方案中，R⁷选自任选含有1-5个双键且其中每个氢独立地任选被氟替代的-C₁-C₁₂烷基、任选被1-6个氟取代的-(C₃-C₁₂)环烷基和任选被1-6个氟取代的-((3-12元)杂环烷基)，其中所述的烷基、环烷基和杂环烷基各自任选被1-3个取代基取代，所述的取代基独立地选自-OH、独立地任选含有1-3个双键或三键的-C₁-C₆烷氧基、-NR⁹R¹⁰、-(CH₂)₁₋₆NR⁹R¹⁰、-C(=O)R¹¹、-C(=O)OR¹¹、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-S(O)_nNR⁹R¹⁰、-(C₆-C₁₄)芳基、-((5-15元)杂芳基)、-((4-12元)杂环烷氧基)、-(C₆-C₁₂)芳氧基和-((6-12元)杂芳氧基)。

本发明在另一个实施方案中提供了通式I的化合物，其中R⁷选自任选含有1-5个双键的-C₁-C₁₂烷基、-(C₃-C₁₂)环烷基和((3-12元)杂环烷基)，其中所述烷基、环烷基和杂环烷基各自任选被1-3个取代基取代，所述的取代基独立地选自-OH、独立地任选含有1-3个双键或三键的-C₁-C₆烷氧基、-NR⁹R¹⁰和-(CH₂)₁₋₆NR⁹R¹⁰。

在另一个实施方案中，R⁷选自任选含有1-5个双键的-C₁-C₁₂烷基、-(C₃-C₁₂)环烷基和-(3-12元)杂环烷基，其中所述的烷基、环烷基和杂环烷基各自任选被1-3个取代基取代，所述的取代基独立地选自-OH和独立地任选含有1-3个双键或三键的-C₁-C₆烷氧基。

在另一个实施方案中，R⁷选自任选含有1-5个双键的-C₁-C₁₂烷基和-C₃-C₁₅环烷基，其中所述的烷基和环烷基各自任选独立地被1-3个取代基-NR⁹R¹⁰取代。

在另一个实施方案中，R⁷为-((3-12元)杂环烷基)，其中所述的杂环烷基任选被1-3个取代基取代，所述的取代基独立地选自-OH、独立地任选含有1-3个双键或三键的-C₁-C₆烷基、独立地任选含有1-3个双键或三键的-C₁-C₆烷氧基、-(C₆-C₁₀)芳基和-(5-15元)杂芳基。

除非另有说明, 本文所用的术语"卤素"、"卤代"等包括 F、Cl、Br 和 I。

除非另有说明, 本文所用的术语"烷基"包括具有直链或支链部分的饱和单价烃基。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正-丙基、异丙基和叔-丁基。

除非另有说明, 本文所用的术语"链烯基"包括具有至少一个碳-碳双键的烷基部分, 其中烷基如上述所定义。链烯基的实例包括但不限于乙烯基和丙烯基。

除非另有说明, 本文所用的术语"炔基"包括具有至少一个碳-碳三键的烷基部分, 其中烷基如上述所定义。炔基的实例包括但不限于乙炔基和 2-丙炔基。

除非另有说明, 本文所用的术语"环烷基"包括非芳族的饱和环状烷基部分, 其中烷基如上述所定义。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。"二环烷基"和"三环烷基"为分别由 2 个或 3 个环组成的非芳族饱和碳环基团, 其中所述的环共有至少一个碳原子。就本发明的目的而言且除非另有说明, 二环烷基包括螺基团和稠合环基团。二环烷基的实例包括但不限于二环-[3.1.0]-己基、二环-[2.2.1]-庚-1-基、降冰片基、螺[4.5]癸基、螺[4.4]壬基、螺[4.3]辛基和螺[4.2]庚基。三环烷基的实例为金刚烷基。其它环烷基、二环烷基和三环烷基是本领域中公知的且这类基团包括在本文"环烷基"、"二环烷基"和"三环烷基"的定义中。"环烯基"、"二环烯基"和"三环烯基"指的是如上述所定义的非芳族碳环环烷基、二环烷基和三环烷基部分, 但含有一个或多个连接碳环原子的碳-碳双键("环内"双键)和/或一个或多个连接碳环原子与相邻非环碳的碳-碳双键("环外"双键)。环烯基的实例包括但不限于环戊烯基、环丁烯基和环己烯基且二环烯基的非限制性实例为降冰片烯基。环烷基、环烯基、二环烷基和二环烯基还包括被一个或多个氧代部分取代的基团。这类含有氧代部分的基团的实例为氧代环戊基、氧代环丁基、氧代环戊烯基和降樟脑基。其它环烯基、二环烯基和三环烯基是本领域中公知的且

这类基团包括在本文的"环烯基"、"二环烯基"和"三环烯基"定义内。

除非另有说明, 本文所用的术语"芳基"包括来源于芳香烃通过除去一个氢而得到的有机基团, 诸如苯基、萘基、茚基、茚满基和芴基。"芳基"包括稠合环基团, 其中至少一个环为芳族。

本文所用的术语"杂环"、"杂环烷基"和类似术语指的是含有一个或多个杂原子、优选 1-4 个杂原子的非芳族环状基团, 所述杂原子各自选自 O、S 和 N。"杂二环烷基"为非芳族的双环的环状基团, 其中所述的环共有一个或两个原子且其中至少一个环含有杂原子(O、S 或 N)。就本发明目的而言且除非另有说明, 杂二环烷基包括螺基团和稠合环基团。"杂三环烷基"为非芳族的三环环状基团, 其中所述的环彼此稠合或形成螺基团(即所述环中的至少两个共有一个或两个原子且第三个环与所述两个环中的至少一个共有一个或两个原子)。本发明化合物的杂环(即杂环烷基、杂二环烷基和杂三环烷基)基团可以包括 O、S(O)₀₋₂ 和/或 N-R⁹ 作为杂原子, 其中 R⁹ 如上述所定义且其中 S(O)₀₋₂ 的下标"0-2"表示由 0、1 和 2 组成的一组整数。因此, S(O)₀₋₂ 表示由 S、S(=O) 和 S(O)₂ 组成的组。在一个实施方案中, 杂二环烷基或杂三环烷基中的各环含有至多 4 个杂原子(即 0-4 个杂原子, 条件是至少一个环含有至少一个杂原子)。本发明的杂环基团, 包括杂二环和杂三环基团, 还可以包括被一个或多个氧代部分取代的环系。杂环基团, 包括杂二环和杂三环基团, 可以包括双键或三键, 例如杂环烯基、杂二环烯基和杂三环烯基。非芳族杂环基团的实例为吡丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂茛基、哌嗪基、1,2,3,6-四氢吡啶基、环氧乙烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、四氢硫代吡喃基、吗啉代、硫代吗啉代、噻唞烷基、吡咯啉基、二氢吲哚基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二噻烷基、1,3-二氧戊环基、吡唑啉基、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二氢呋喃基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、3-氮杂二环[3.1.0]己烷基、3-氮杂二环[4.1.0]庚烷基、喹啉基、奎宁环基、1,4-二氧杂螺[4.5]癸基、1,4-二氧杂螺[4.4]壬基、1,4-二氧杂螺[4.3]辛基和 1,4-二氧杂螺[4.2]庚基。

本文所用的"杂芳基"指的是含有一个或多个杂原子(O、S或N)、优选1-4个杂原子的芳族基团。含有一个或多个杂原子的多环基团为"杂芳基",其中该基团的至少一个环为芳族基团。本发明的杂芳基还可以包括被一个或多个氧代部分取代的环系。杂芳基的实例为吡啶基、哒嗪基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、1,2,3,4-四氢喹啉基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、噻唑基、异噻唑基、吡咯基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噌啉基、吲唑基、中氮茛基、2,3-二氮杂萘基、三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、异吲哚基、1-氧代异吲哚基、嘌呤基、噁二唑基、噻二唑基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并三唑基、苯并噻唑基、苯并噻唑基、喹唑啉基、喹喔啉基、1,5-二氮杂萘基、二氢喹啉基、四氢喹啉基、二氢异喹啉基、四氢异喹啉基、苯并呋喃基、呋喃并吡啶基、吡咯并嘧啶基和氮杂吲哚基。

来源于上面所列化合物的上述基团可以为C-连接或N-连接的,视可能的情况。例如,来源于吡咯的基团可以为吡咯-1-基(N-连接的)或吡咯-3-基(C-连接的)。涉及所述基团的术语还包括所有可能的互变体。

通式I的化合物可以具有旋光中心且由此可以以不同对映体、非对映体和内消旋构型存在。本发明包括这类通式I化合物的所有对映体、非对映体和其它立体异构体及其外消旋和其它混合物。本发明还包括通式I的所有互变体。当本发明通式I的化合物含有一个旋光中心时,优选"S"对映体。

本发明还包括同位素标记的通式I的化合物,它们与通式I中所述的化合物相同,但一个或多个原子被具有与自然界中最丰富的原子质量或质量数不同的原子质量或质量数的原子替代。可以掺入本发明化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟、碘和氯的同位素,诸如 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{14}C 、 ^{18}F 、 ^{123}I 和 ^{125}I 。含有上述同位素和/或其它原子的其它同位素的本发明通式I的化合物及其药物上可接受的盐、所述化合物的复合物和衍生物属于本发明的范围。同位素标记的式I化

合物,例如,掺入诸如 ^3H 和 ^{14}C 这类放射性同位素的化合物,可用于药物和/或底物组织分布试验。因其易于制备和可检测性,特别优选氘化即 ^3H 和碳-14 即 ^{14}C 同位素。此外,用诸如氘即 ^2H 这类较重同位素取代可以因较大的代谢稳定性而提供一定的治疗优势,例如体内半衰期增加或剂量需求下降,且由此在某些情况中优选。一般可以在制备所述化合物的过程中通过用易于得到的同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂来制备本发明同位素标记的通式 I 的化合物。

可以通过与通式 I 化合物上存在的任意酸性或碱性基团成盐而得到通式 I 化合物的盐。通式 I 化合物的药物上可接受的盐的实例为盐酸盐、对甲苯磺酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、水杨酸盐、草酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、甲磺酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、二-对-甲苯酰酒石酸盐、乙酸盐、硫酸盐、氢碘酸盐、扁桃酸盐、钠盐、钾盐、镁盐、钙盐和锂盐。

本发明还包括通式 I 化合物的所有前药。前药是这样的化合物,其本身可能不具有所需的药理活性,但例如在对哺乳动物经非肠道或口服给药后在哺乳动物体内代谢成具有所需药理活性的化合物。例如,在对哺乳动物给药后,通式 I 的化合物的前药被代谢成通式 I 的化合物。通式 I 的前药的实例包括通式 I 的化合物,其中羟基部分被选自 $-\text{CH}(\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{2a})\text{R}^{1a}$ 和 $-\text{CH}(\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{2a})\text{R}^{1a}$ 的部分替代,其中 R^{2a} 选自 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基、 $-\text{C}(\text{OH})(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})((\text{C}_5-\text{C}_6)\text{芳基})$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})((5-6\text{元})\text{杂芳基})$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})(\text{C}_5-\text{C}_6\text{环烷基})$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})(\text{C}_5-\text{C}_6\text{环烯基})$ 和 $-\text{CH}(\text{OH})((5-6\text{元})\text{杂环烷基})$ 。此外,本领域技术人员可以理解在某些情况中,可以对哺乳动物给予在最终脱保护步骤前制备的通式 I 化合物的某些被保护的衍生物且此后其在哺乳动物体内代谢成本发明具有药理活性的衍生物。这类衍生物由此也是通式 I 化合物的"前药"且为本发明的组成部分。

本发明优选的实施方案包括如下通式 I 的化合物及所有的其药物上可接受的盐、其复合物及其在给药后转化成药物活性化合物的衍生物:

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-N-(4-苯基-噻唑-2-基)-丙酰胺;
2-{2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-丙酰氨基}-4-苯基-噻唑-5-甲酸乙酯;
(2-{2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酰氨基}-噻唑-4-基)-乙酸乙酯;
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(4-硝基-苯磺酰基)-噻唑-2-基]-酰胺;
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(4-羟基氨基-苯磺酰基)-噻唑-2-基]-酰胺;
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(4-氨基-苯磺酰基)-噻唑-2-基]-酰胺;
N-[5-(5-溴-噻吩-2-基)-噻唑-2-基]-2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-丁酰胺;
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(4-苄氨基-苯磺酰基)-噻唑-2-基]-酰胺;
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸苯并噻唑-2-基酰胺;
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-甲基-噻唑-2-基)-酰胺;
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(4,5-二甲基-噻唑-2-基)酰胺;
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-硝基-噻唑-2-基)-酰胺;
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸噻唑-2-基酰胺;
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5,6-二氢-4H-环戊二烯并噻唑-2-基)-酰胺;
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-氯-噻唑-2-基)-酰胺;
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(4-甲基-噻唑-2-基)-酰胺;
(2-{2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酰氨基}-噻唑-4-基)-乙酸;
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-氨基-噻唑-2-基)-酰胺;
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(4-氯-苯磺酰基)噻唑-2-

基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-N-[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-丁酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-N-(5,6,7,8-四氢-4H-环庚三烯并噻唑-2-基)-丁酰胺;

N-(4-环戊基-噻唑-2-基)-2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-丁酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-N-(6-甲基-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑-2-基)-丁酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-N-(5-甲基硫烷基-噻唑-2-基)-丁酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-N-(5-异丙基-噻唑-2-基)-丁酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{4-[(丁基-乙基-氨基甲酰基)-甲基]-噻唑-2-基}-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[4-(苄基氨基甲酰基-甲基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-溴-噻唑-2-基)-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-N-(4-苯基-噻唑-2-基)-丁酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-N-(4,5-二苯基-噻唑-2-基)-丁酰胺;

N-(5-乙酰基-噻唑-2-基)-2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-丁酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(4-乙基氨基甲酰基甲基-噻唑-2-基)-酰胺;

N-(5-仲丁基-噻唑-2-基)-2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-丁酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-N-(6-甲基-苯并噻唑-2-基)-丁酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-N-(6-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-丁酰胺;

N-(6-氟-苯并噻唑-2-基)-2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-丁酰胺;

N-(4-氟-苯并噻唑-2-基)-2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-丁酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{4-[(环丙基甲基-氨基甲酰基)-甲基]-噻唑-2-基}-酰胺;

3,7-二甲基-辛-6-烯酸[1-(5-甲基-噻唑-2-基氨基甲酰基)-丁基]-酰胺;

2-(2-环己基-2-羟基-乙酰氨基)-戊酸(5-甲基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-N-(4,5,6,7-四氢-苯并噻唑-2-基)-丁酰胺;

2-(2-{2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-丁酰氨基}-噻唑-4-基)-2-甲基-丙酸乙酯;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-N-[6-(哌啶-1-磺酰基)-苯并噻唑-2-基]-丁酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-2-羟基-乙酰氨基]-戊酸(5-甲基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-N-[5-(4-氟-苯基)-噻唑-2-基]-丁酰胺;

(2-{2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-丁酰氨基}-噻唑-4-基)-甲氧基亚氨基-乙酸乙酯;

2-[2-(5-溴-吡啶-3-基)-乙酰氨基]-戊酸(5-甲基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-[2-(3-苯氧基-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-丁基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-(2-羟基-3-甲基-丁酰氨基)-戊酸(5-异丙基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-异丙基-噻唑-2-基)-酰胺;

4-甲基-2-{2-[2-(3-苯氧基-苯基)-乙酰氨基]-戊酰氨基}-噻唑-5-甲

酸二甲基酰胺;

2-[2-(5-溴-吡啶-3-基)-乙酰氨基]-戊酸(5-异丙基-噻唑-2-基)-酰胺;

3,7-二甲基-辛-6-烯酸[1-(5-异丙基-噻唑-2-基氨基甲酰基)-丁基]-酰胺;

2-(2-羟基-3-甲基-丁酰氨基)-戊酸(5-异丙基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-羟基-N-[2-(2-羟基-3-甲基-丁酰氨基)-戊酰基]-N-(5-异丙基-噻唑-2-基)-3-甲基-丁酰胺;

3,7-二甲基-辛-6-烯酸 [1-(5-异丙基-噻唑-2-基氨基甲酰基)-丁基]-酰胺;

2-{2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酰氨基}-4-乙氧基甲基-噻唑-5-甲酸乙酯;

2-{2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酰氨基}-噻唑-5-甲酸酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{5-[(4-羟基-4-苯基-哌啶-1-基)-乙酰基]-噻唑-2-基}-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(甲基-苯基-氨基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-{2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酰氨基}-4-甲基-噻唑-5-甲酸(4-氟-苯基)-酰胺;

2-{2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酰氨基}-噻唑-5-甲酸甲酯;

和 2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-乙酰基-噻唑-2-基)-酰胺。

本发明其它优选的实施方案包括如下通式 I 的化合物及所有的其药物上可接受的盐、其复合物及其在给药后转化成药物活性化合物的衍生物:

(2-{2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酰氨基}-噻唑-4-基)-乙酸乙酯;

(2-{2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-丁酰氨基}-噻唑-4-基)-甲氧基亚氨基-乙酸乙酯;

2-[2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酰氨基]-噻唑-5-甲酸甲酯;
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-乙酰基-噻唑-2-基)-酰胺;
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-2-羟基-乙酰氨基]-戊酸[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-酰胺;
2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸(5-异丙基-噻唑-2-基)-酰胺;
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-2-羟基-乙酰氨基]-戊酸(5-甲基-噻唑-2-基)-酰胺;
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-2-羟基-乙酰氨基]-戊酸(5-甲基-噻唑-2-基)-酰胺;
羟基-苯基-乙酸[1-(5-异丙基-噻唑-2-基氨基甲酰基)-丁基氨基甲酰基]-苯基-甲酯;
2-(2-羟基-2-苯基-乙酰氨基)-戊酸(5-异丙基-噻唑-2-基)-酰胺;
2-(2-羟基-3-甲基-丁酰氨基)-戊酸(5-甲基-噻唑-2-基)-酰胺;
2-(2-羟基-2-苯基-乙酰氨基)-戊酸(4,5-二甲基-噻唑-2-基)-酰胺;
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-N-[5-(1,5-二甲基-己-4-烯基)-噻唑-2-基]-丁酰胺;
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-己酸(5-异丙基-噻唑-2-基)-酰胺;
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-N-[5-(5-羟基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-丙酰胺;
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-N-[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-丙酰胺;
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-2-羟基-乙酰氨基]-N-[5-(5-羟基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-丙酰胺;
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-2-羟基-乙酰氨基]-N-[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-丙酰胺;
2-羟基-N-[1-[5-(5-羟基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基氨基甲酰基]-

基]-乙基)-3-甲基-丁酰胺;

2-羟基-N-[1-[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基氨基甲酰基]-乙基)-3-甲基-丁酰胺;

2-羟基-N-[1-[5-(5-羟基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基氨基甲酰基]-乙基)-3,3-二甲基-丁酰胺;

2-羟基-N-[1-[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基氨基甲酰基]-乙基)-3,3-二甲基-丁酰胺;

N-[5-(5-羟基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-2-(2-羟基-2-苯基-乙酰氨基)-丙酰胺;

2-(2-羟基-2-苯基-乙酰氨基)-N-[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-丙酰胺;

N-[5-(5-羟基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-2-(2-氧代-2-噻吩-2-基-乙酰氨基)-丙酰胺;

N-[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-2-(2-氧代-2-噻吩-2-基-乙酰氨基)-丙酰胺;

2-[2-(5-溴-吡啶-3-基)-乙酰氨基]-N-[5-(5-羟基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-丙酰胺;

2-[2-(5-溴-吡啶-3-基)-乙酰氨基]-N-[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-丙酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1,3,3-三甲基-丁基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(2-羟基-3-甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-3-羟基-3-甲基-丁酰氨基]-戊酸噻唑-2-基酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-丁酰氨基]-4-三氟甲基-噻唑-5-甲酸乙酯;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸苄基-噻唑-2-基-酰胺;

2-(2-氧代-2-噻吩-2-基-乙酰氨基)-戊酸[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-N-[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-丁酰胺;

2-(2-氧代-2-噻吩-2-基-乙酰氨基)-戊酸[5-(5-羟基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(2-氧代-2-噻吩-2-基-乙酰氨基)-戊酸[5-(1,5-二甲基-己-4-烯基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(3,3-二甲基-2-氧代-丁酰氨基)-戊酸(5-异丙基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-乙基-1-羟基-丙基)噻唑-2-基]-酰胺;

2-(2-羟基-2-苯基-乙酰氨基)-戊酸[5-(5-羟基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-N-[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-丁酰胺;

2-(2-羟基-2-苯基-乙酰氨基)-戊酸[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-羟基-N-[1-(5-异丙基-噻唑-2-基氨基甲酰基)-乙基]-3,3-二甲基-丁酰胺;

2-(2-羟基-2-苯基-乙酰氨基)-N-(5-异丙基-噻唑-2-基)-丁酰胺;

2-(2-羟基-2-苯基-乙酰氨基)-N-(5-异丙基-噻唑-2-基)-丙酰胺;

2-羟基-N-[1-(5-异丙基-噻唑-2-基氨基甲酰基)-乙基]-3-甲基-丁酰胺;

2-羟基-N-[1-(5-异丙基-噻唑-2-基氨基甲酰基)-丙基]-3-甲基-丁酰胺;

2-羟基-3,3-二甲基-丁酸 1-[1-(5-异丙基-噻唑-2-基氨基甲酰基)-乙基氨基甲酰基]-2,2-二甲基-丙酯;

羟基-苯基-乙酸 [1-(5-异丙基-噻唑-2-基氨基甲酰基)-丙基氨基甲酰基]-苯基-甲酯;

2-羟基-3-甲基-丁酸 1-[1-(5-异丙基-噻唑-2-基氨基甲酰基)-丙基氨基甲酰基]-2-甲基-丙酯;

2-羟基-3-甲基-丁酸 1-{1-[1-(5-异丙基-噻唑-2-基氨基甲酰基)-丙基氨基甲酰基]-2-甲基-丙氧羰基}-2-甲基-丙酯;

2-[2-(5-溴-吡啶-3-基)-2-羟基-乙酰氨基]-N-[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-丁酰胺;

2-[2-(5-溴-吡啶-3-基)-乙酰氨基]-N-(5-异丙基-噻唑-2-基)-丁酰胺;

羟基-苯基-乙酸 [1-(5-异丙基-噻唑-2-基氨基甲酰基)-乙基氨基甲酰基]-苯基-甲酯;

2-羟基-3-甲基-丁酸 1-[1-(5-异丙基-噻唑-2-基氨基甲酰基)-乙基氨基甲酰基]-2-甲基-丙酯;

2-羟基-N-[1-(5-异丙基-噻唑-2-基氨基甲酰基)-丙基]-3,3-二甲基-丁酰胺;

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸 (5-异丙烯基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸 [5-(1-羟基-1-甲基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(5-溴-吡啶-3-基)-乙酰氨基]-N-(5-异丙基-噻唑-2-基)-丙酰胺;

2-(3,5-二氟-苯基)-3-羟基-3-甲基-戊酸 [1-(噻唑-2-基氨基甲酰基)-丁基]-酰胺;

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸 [5-(1,3,3-三甲基-丁基)-噻唑-2-基]-酰胺;

1-(3,5-二氟-苯基)-环戊烷甲酸 [1-(5-甲基-噻唑-2-基氨基甲酰基)-

基)-丁基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-N-[5-(1,5-二甲基-己-4-烯基)-噻唑-2-基]-丙酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-丁氨基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-丁氨基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-乙基-丙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(1,5-二甲基-己-4-烯基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(2-氨基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸(5-异丙基-噻唑-2-基)酰胺;

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(5-羟基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(5-羟基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(2-羟基-3-甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(2-羟基-3-甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸(5-乙酰基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸(5-乙酰基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-丙基-丁基)-噻唑-2-

基]酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-丙基-丁基)-噻唑-2-基]酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-乙基-3-甲基-丁基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-乙基-1-羟基-丙基)噻唑-2-基]-酰胺;

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(1-乙基-1-羟基-丙基)噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-羟基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-乙酰基-4-甲基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-丁氨基-乙基)-4-甲基-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[4-甲基-5-(1-丙氨基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(3,3-二甲基-环己基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-乙基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-苄基-4-羟基-哌啶-4-基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-甲酰基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-乙基硫烷基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(8H-3-硫杂-1-氮杂-环戊二烯并[a]茚-2-基)-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[4-苯基-5-(哌啶-1-羰基)-

噻唑-2-基]-酰胺;

(2-{2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酰氨基}-噻唑-5-基甲基硫烷基)-乙酸乙酯;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-羟基-乙基)-4-甲基-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-羟基-乙基)-4-甲基-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-乙基-丙烯基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(2-羟基-2-苯基-乙酰氨基)-戊酸[5-(1-乙基-1-羟基-丙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(2-羟基-2-苯基-乙酰氨基)-戊酸[5-(1-乙基-1-羟基-丙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{5-[1-(2-甲氧基-乙氨基)-乙基]-4-甲基-噻唑-2-基}-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[4-甲基-5-(1-吡咯烷-1-基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(1-乙基-丙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3-苯氧基-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-乙基-丙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(2-羟基-3-甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(1-乙基-丙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(5-溴-吡啶-3-基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-乙基-丙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1,3-二甲基-丁-1-烯基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-异丁基-乙烯基)-噻唑-2-基]-酰胺;

- 2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{5-[(1-苄基-哌啶-4-基氨基)-甲基]-噻唑-2-基}-酰胺;
- 2-[2-(3,5-二氟-苯基)-2-羟基-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-乙基-丙基)-噻唑-2-基]-酰胺;
- 2-[2-(3,5-二氟-苯基)-2-羟基-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-乙基-丙基)-噻唑-2-基]-酰胺;
- 2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[4-甲基-5-(1-甲氨基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺;
- 2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-乙氨基-乙基)-4-甲基-噻唑-2-基]-酰胺;
- 2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-异丙氨基-乙基)-4-甲基-噻唑-2-基]-酰胺;
- 2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{5-[1-(2-羟基-乙氨基)-乙基]-4-甲基-噻唑-2-基}-酰胺;
- 2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[4-甲基-5-(1-吗啉-4-基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺;
- 2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{4-甲基-5-[1-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙基]-噻唑-2-基}-酰胺;
- 2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-N-[5-(1-乙基-丙基)-噻唑-2-基]-丙酰胺;
- N-{1-[5-(1-乙基-丙基)-噻唑-2-基氨基甲酰基]-乙基}-2-羟基-3,3-二甲基丁酰胺;
- 2-(2-羟基-2-苯基-乙酰氨基)-戊酸[5-(1-乙基-丙基)-噻唑-2-基]酰胺;
- 2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-{[乙基-(2-羟基-乙基)-氨基]-甲基}-噻唑-2-基)-酰胺;
- 2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{5-[1-(3,3-二甲基-丁氨基)-乙基]-4-甲基-噻唑-2-基}-酰胺;
- 2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-异丁氨基-乙基)-4-甲

基-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{4-甲基-5-[1-(3-甲基-丁氨基)-乙基]-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-羟甲基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-吗啉-4-基甲基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{5-[(丁基-乙基-氨基)-甲基]-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-三甲基硅烷基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸(5-乙酰基-4-甲基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-(2-羟基-3-甲基-丁酰氨基)-戊酸(5-乙酰基-4-甲基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-(2-羟基-2-苯基-乙酰氨基)-戊酸(5-乙酰基-4-甲基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸{5-[1-(5-乙酰基-4-甲基-噻唑-2-基亚氨基)-乙基]-4-甲基-噻唑-2-基}-酰胺;

2-(2-羟基-2-苯基-乙酰氨基)-戊酸(5-三氟乙酰基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{5-[(1-乙基-丙氨基)-甲基]-噻唑-2-基}-酰胺;

N-[5-(1-乙基-丙基)-噻唑-2-基]-2-(2-羟基-2-苯基-乙酰氨基)-丙酰胺;

N-[5-(1-乙基-丙基)-噻唑-2-基]-2-(2-羟基-2-苯基-乙酰氨基)-丁酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-乙氨基甲基-噻唑-2-基)-酰胺;

- 2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-二甲氨基甲基-噻唑-2-基)-酰胺;
- 2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(异丙氨基-甲基)-噻唑-2-基]-酰胺;
- 2-(2-羟基-2-苯基-乙酰氨基)-戊酸[5-(2,2,2-三氟-1-羟乙基)-噻唑-2-基]-酰胺;
- 2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-氨基甲基-噻唑-2-基)-酰胺;
- 2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸(5-甲酰基-噻唑-2-基)-酰胺;
- 2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(1-丙基-丁基)-噻唑-2-基]-酰胺;
- 2-羟基-3,3-二甲基-N-{1-[5-(1-丙基-丁基)-噻唑-2-基氨基甲酰基]-丙基}丁酰胺;
- 2-羟基-3,3-二甲基-N-{1-[5-(1-丙基-丁基)-噻唑-2-基氨基甲酰基]-乙基}-丁酰胺;
- 2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸(4-甲基-5-乙烯基-噻唑-2-基)-酰胺;
- 2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸{5-[(3-甲基-丁氨基)-甲基]-噻唑-2-基}-酰胺;
- 2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸{5-[(3,3-二甲基-丁氨基)-甲基]-噻唑-2-基}-酰胺;
- 2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(异丁氨基-甲基)-噻唑-2-基]-酰胺;
- 2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸(5-{[甲基-(3-甲基-丁基)-氨基]-甲基}-噻唑-2-基)-酰胺;
- 2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(1,3,3-三甲基-丁基)-噻唑-2-基]-酰胺;
- 2-(2-羟基-3-甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(1,3,3-三甲基-丁基)-噻唑

-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[4-甲基-5-(1-苯乙基氨基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-苄氨基-乙基)-4-甲基-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-乙酰基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-(2-羟基-3-甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(5-羟基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(2-羟基-3-甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(1,5-二甲基-己-4-烯基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(2-羟基-2-苯基-乙酰氨基)-戊酸[5-(1,5-二甲基-己-4-烯基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(5-羟基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-酰胺;

-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1,5-二甲基-己-4-烯基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-2-羟基-乙酰氨基]-戊酸[5-(5-羟基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{4-甲基-5-[1-(2,2,2-三氟-乙氨基)-乙基]-噻唑-2-基}-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-二甲氨基-乙基)-4-甲基-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{5-[1-(2-羟基-乙氨基)-乙基]-4-甲基-噻唑-2-基}-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-异丁氨基-乙基)-4-甲基-噻唑-2-基]-酰胺;

- 2-[(2-{2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酰氨基}-噻唑-5-基甲基)-氨基]-戊酸甲酯;
- 2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-异丙氨基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺;
- 2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-苄氨基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺;
- 2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{5-[1-(3,3-二甲基-丁氨基)-乙基]-噻唑-2-基}-酰胺;
- 2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{5-[1-(3-甲基-丁氨基)-乙基]-噻唑-2-基}-酰胺;
- 2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-乙基-4-甲基-噻唑-2-基)-酰胺;
- 2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[4-甲基-5-(1-甲氨基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺;
- 2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[4-甲基-5-(1-甲氨基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺;
- 2-[(2-{2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酰氨基}-噻唑-5-基甲基)-氨基]-戊酸;
- 2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{5-[1-(2-羟基-乙氨基)-乙基]-噻唑-2-基}-酰胺;
- 2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-苄乙基氨基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺;
- 2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-吗啉-4-基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺;
- 2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-三氟乙酰基-噻唑-2-基)-酰胺;
- 2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-羟基-3,3-二甲氧基-1-甲基-丙基)-噻唑-2-基]-酰胺;
- 2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(2,2,2-三氟-1-羟基-乙

基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{5-[1-(1-苄基-吡咯烷-3-基氨基)-乙基]-噻唑-2-基}-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{5-[1-(2-甲氧基-乙氨基)-乙基]-噻唑-2-基}-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-异丁氨基-乙基)-4-甲基-噻唑-2-基]-酰胺;

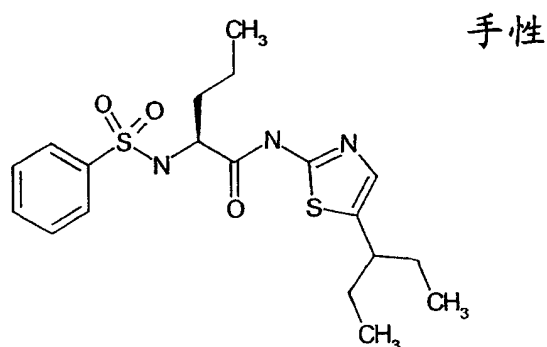
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-异丁氨基-乙基)-4-甲基-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-丙氨基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺; 和

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{5-[1-(3,3-二甲基-丁氨基)-2,2,2-三氟-乙基]-噻唑-2-基}-酰胺。

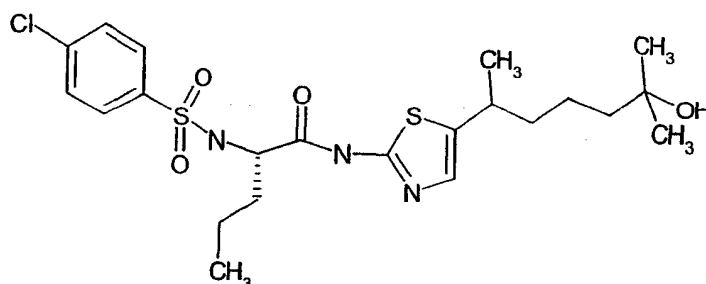
本发明包括的通式 I 的其它化合物为:

2-苯磺酰氨基-戊酸[5-(1-乙基-丙基)-噻唑-2-基]-酰胺



和

2-(4-氯-苯磺酰氨基)-戊酸[5-(5-羟基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-酰胺



及其药物上可接受的盐。

在上述化合物中，更优选的通式 I 化合物为：

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-丙基-丁基)-噻唑-2-基]-酰胺；

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-乙基-1-羟基-丙基)-噻唑-2-基]-酰胺；

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(1-乙基-1-羟基-丙基)-噻唑-2-基]-酰胺；

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-丁氨基-乙基)-4-甲基-噻唑-2-基]-酰胺；

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[4-甲基-5-(1-丙氨基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺；

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(3,3-二甲基-环己基)-噻唑-2-基]-酰胺；

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-乙基-噻唑-2-基)-酰胺；

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-苄基-4-羟基-哌啶-4-基)-噻唑-2-基]-酰胺；

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-羟基-乙基)-4-甲基-噻唑-2-基]-酰胺；

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-羟基-乙基)-4-甲基-噻唑-2-基]-酰胺；

2-(2-羟基-2-苯基-乙酰氨基)-戊酸[5-(1-乙基-1-羟基-丙基)-噻唑

-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{5-[1-(2-甲氧基-乙基)-乙基]-4-甲基-噻唑-2-基}-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[4-甲基-5-(1-吡咯烷-1-基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(1-乙基-丙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3-苯氧基-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-乙基-丙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(2-羟基-3-甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(1-乙基-丙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(2-羟基-3-甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(1-乙基-丙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-2-羟基-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-乙基-丙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(5-溴-吡啶-3-基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-乙基-丙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[4-甲基-5-(1-甲氧基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-乙氧基-乙基)-4-甲基-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[4-甲基-5-(1-吗啉-4-基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-N-[5-(1-乙基-丙基)-噻唑-2-基]-丙酰胺;

N-{1-[5-(1-乙基-丙基)-噻唑-2-基氨基甲酰基]-乙基}-2-羟基-3,3-二甲基-丁酰胺;

2-(2-羟基-2-苯基-乙酰氨基)-戊酸[5-(1-乙基-丙基)-噻唑-2-基]酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-异丁氨基-乙基)-4-甲基-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{4-甲基-5-[1-(3-甲基-丁氨基)-乙基]-噻唑-2-基}-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-吗啉-4-基甲基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-2-羟基-乙酰氨基]-戊酸[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-酰胺;

N-[5-(1-乙基-丙基)-噻唑-2-基]-2-(2-羟基-2-苯基-乙酰氨基)-丙酰胺;

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(1-丙基-丁基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-羟基-3,3-二甲基-N-{1-[5-(1-丙基-丁基)-噻唑-2-基氨基甲酰基]-丙基}-丁酰胺;

2-羟基-3,3-二甲基-N-{1-[5-(1-丙基-丁基)-噻唑-2-基氨基甲酰基]-乙基}丁酰胺;

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸{5-[(3,3-二甲基-丁氨基)-甲基]-噻唑-2-基}-酰胺;

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(异丁氨基-甲基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸(5-[[甲基-(3-甲基-丁基)-氨基]-甲基]-噻唑-2-基)-酰胺;

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(1,3,3-三甲基-丁基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(2-羟基-3-甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(1,3,3-三甲基-丁基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[4-甲基-5-(1-苄乙基氨基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-苄氨基-乙基)-4-甲基

-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(2-羟基-3-甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(5-羟基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(5-羟基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{4-甲基-5-[1-(2,2,2-三氟-乙氨基)-乙基]-噻唑-2-基}-酰胺;

2-[(2-{2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基}-戊酰氨基)-噻唑-5-基甲基]-氨基]-戊酸甲酯;

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸(5-异丙基-噻唑-2-基)酰胺;

2-(2-羟基-2-苯基-乙酰氨基)-戊酸(5-异丙基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-己酸(5-异丙基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-[2-(5-溴-吡啶-3-基)-乙酰氨基]-N-[5-(5-羟基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-丙酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1,3,3-三甲基-丁基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(2-羟基-3-甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(2-氧代-2-噻吩-2-基-乙酰氨基)-戊酸[5-(5-羟基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(3,3-二甲基-2-氧代-丁酰氨基)-戊酸(5-异丙基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-(2-羟基-2-苯基-乙酰氨基)-戊酸[5-(5-羟基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-N-[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-丁酰胺;

2-(2-羟基-2-苯基-乙酰氨基)-戊酸[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(2-羟基-2-苯基-乙酰氨基)-N-(5-异丙基-噻唑-2-基)-丁酰胺;

2-(2-羟基-2-苯基-乙酰氨基)-N-(5-异丙基-噻唑-2-基)-丙酰胺;

2-[2-(5-溴-吡啶-3-基)-乙酰氨基]-N-(5-异丙基-噻唑-2-基)-丁酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-丁氨基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-乙基-丙基)-噻唑-2-基]酰胺;

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(1,5-二甲基-己-4-烯基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(5-羟基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-酰胺;

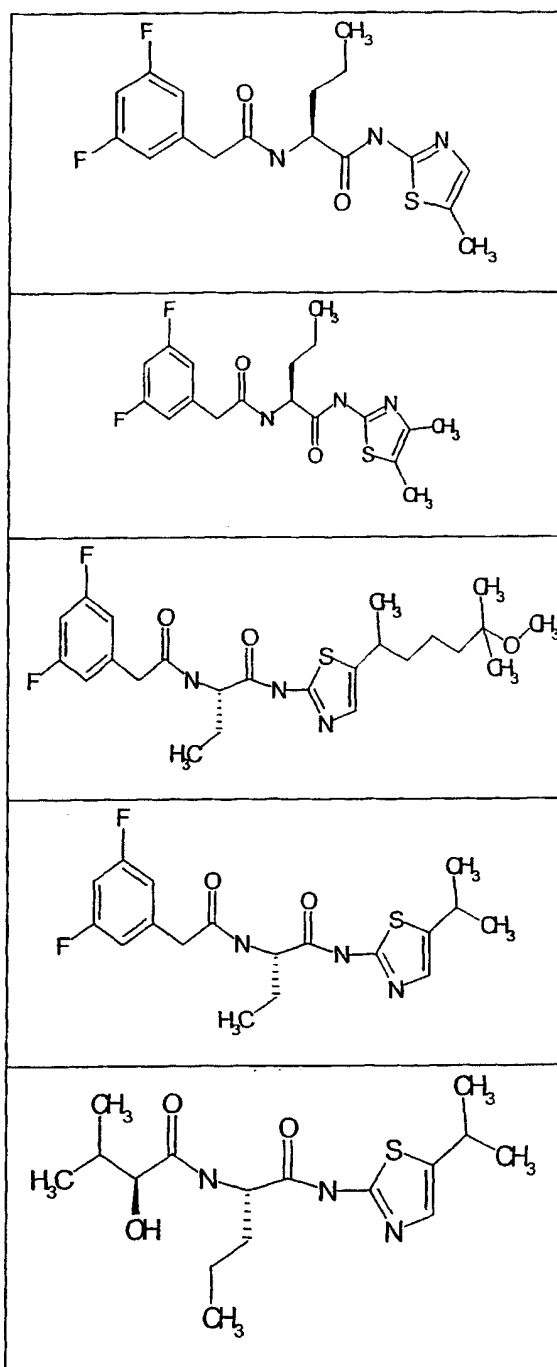
2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(5-羟基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-酰胺;

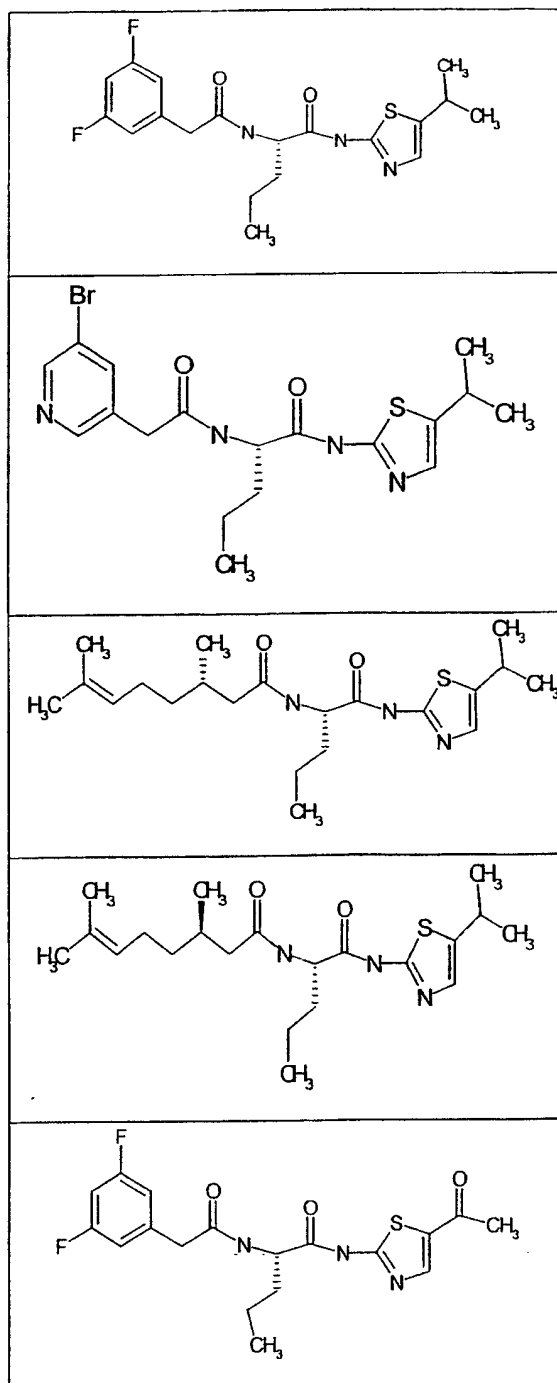
2-(2-羟基-3-甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-酰胺; 和

2-(2-羟基-3-甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-酰胺;

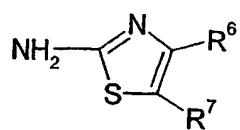
及其药物上可接受的盐。

其它优选的通式 I 化合物为具有如下结构的化合物及其所有药物上可接受的盐、其复合物及其在给药后转化成药物活性化合物的衍生物:



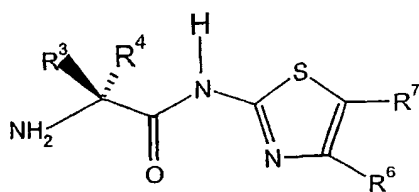


本发明还提供了如下通式的化合物：



(II)

和



(IV)

其中:

R^3 选自 C_1-C_6 烷基、 $-C_2-C_6$ 链烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-(C_3-C_6$ 环烷基)和 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-(C_3-C_6$ 环烯基), 其中所述的烷基、链烯基和炔基各自任选被选自 $-OH$ 、 C_1-C_4 烷氧基和 $-S-(C_1-C_4$ 烷基)的取代基取代;

R^4 为 H 、 D 、 F 或 C_1-C_4 烷基;

或 R^3 和 R^4 可以一起任选形成环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吗啉代、哌啶子基或全氢-2H-吡喃部分, 其中所述 R^3 和 R^4 形成的部分任选被 1-3 个取代基取代, 所述的取代基独立地选自 $-OH$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、烯丙基和 $-OCF_3$;

R^6 选自 $-H$ 、 $-C_1-C_{20}$ 烷基、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{12}$ 、 $-S(O)_nNR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_nR^{11}$ 、 $-C(=NR^9)R^{15}$ 、 $-(C_3-C_{12})$ 环烷基、 $-(C_4-C_{12})$ 环烯基和 $-C_6-C_{10}$ 芳基, 其中所述 R^6 的烷基、亚烷基、环烷基、环烯基和芳基各自任选被 1-3 个取代基 R^{1b} 取代;

R^7 选自 H 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{14}R^{15}$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(=O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-C(=O)R^{13}$ 、 $-S(O)_nR^{13}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=NR^9)R^{15}$ 、 $-S(O)_nNR^{14}R^{15}$ 、 $-C_1-C_{20}$ 烷基、 $-C_1-C_{20}$ 烷氧基、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-(C_3-C_{12}$ 环烷基)、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-(C_4-C_{12})$ 环烯基)、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-(C_5-C_{20})$ 二-或三环烷基)、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-(C_7-C_{20})$ 二-或三环烯基)、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-(3-12$ 元杂环烷基)、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-(7-20$ 元杂二-或杂三环烷基)、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-(C_6-C_{14})$ 芳基)和 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-(5-14$ 元杂芳基); 其中 R^7 任选被 1-3 个取代基取代, 所述的取代基独立地选自 R^{1a} 、 $-(CH_2)_{1-10}NR^9R^{10}$ 、 $-C_3-C_{12}$ 环烷基、 $-(4-12$ 元杂环烷基)、 $-(C_6-C_{14})$ 芳基、 $-(5-15$ 元杂芳基)、 $-(4-12$ 元杂环烷氧基)、 $-(C_6-C_{12})$ 芳氧基和 $-(5-12$ 元杂芳氧基); 所述 R^7 的环烷基、环烯基、二-或三环烷基、二-或三环烯基、杂环烷基、芳基和杂芳基各自任选和独立地被 1-6 个 F 取代; 所述 R^7 的烷基、烷氧基和亚烷基各自任选含有 1-5 个双键或三键; 且所述 R^7 的烷基、烷氧基和亚烷基的每个氢原子独立地任选被氟替代;

或 R^6 和 R^7 可以一起任选形成与通式 I 的噻唑环稠合的 $-(C_6-C_{10})$ 芳基环、 $-(C_6-C_8)$ 环烷基或环烯基环、5-8 元杂环烷基或杂环烯基环、 $-(C_{10}-C_{14})$ 元二环烷基或二环烯基环或 10-14 元杂二环烷基或杂二环烯基环, 其中所述杂环烷基和杂环烯基环的 1-3 个原子和所述杂二环烷基和杂二环烯基环的 1-5 个原子独立地选自 $N-R^9$ 、O 和 $S(O)_{0-2}$ 且其中所述的芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烯基、二环烷基、二环烯基、杂二环烷基和杂二环烯基环任选被 1-3 个 R^{1b} 取代;

R^9 和 R^{10} 各自独立地选自 $-H$ 、 $-OH$ 、独立地任选含有 1-3 个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的 $-C_1-C_6$ 烷基、独立地任选含有 1-3 个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的 $-C_1-C_6$ 烷氧基、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-S(O)_nR^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{12}$ 、 $-S(O)_nNR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-(C_3-C_8$ 环烷基)、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-(C_4-C_8$ 环烯基)、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-((C_5-C_{11})$ 二-或三环烷基)、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-((C_7-C_{11})$ 二-或三环烯基)、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-(C_6-C_{14}$ 芳基)、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-(3-8$ 元杂环烷基)和 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-(5-14$ 元杂芳基), 其中所述的环烷基、环烯基、二-或三环烷基、二-或三环烯基、芳基、杂环烷基和杂芳基各自任选独立地被 1-3 个取代基取代, 所述的取代基独立地选自 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{14}R^{15}$ 、 $-C(=O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{12}$ 、 $-S(O)_nR^{11}$ 、 $-S(O)_nNR^{14}R^{15}$ 、 $-OH$ 、独立地任选含有 1-3 个双键或三键的 $-C_1-C_6$ 烷基、独立地任选含有 1-3 个双键或三键的 $-C_1-C_6$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 羟基烷基、 $-(C_6-C_{14})$ 芳氧基、 $-(5-14$ 元)杂芳氧基、 $-(C_0-C_4)-((C_6-C_{14})$ 芳基)、 $-(C_0-C_4)-(5-14$ 元杂芳基)和独立地任选含有 1-3 个双键或三键且独立地被 1-6 个独立地选自 F 、 Cl 、 Br 和 I 的原子取代的 $-C_1-C_6$ 烷基;

或 NR^9R^{10} 可以独立地任选形成 4-7 个环原子的杂环烷基部分, 所述的杂环烷基部分独立地任选含有 1 个或 2 个独立地选自 $N-R^9$ 、O 和 $S(O)_{0-2}$ 的其它杂原子且独立地任选含有 1-3 个双键, 且所述的杂环烷基部分独立地任选被 1-3 个取代基取代, 所述的取代基独立地选自 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{14}R^{15}$ 、 $-C(=O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{12}$ 、 $-S(O)_nR^{11}$ 、 $-S(O)_nNR^{14}R^{15}$ 、 $-OH$ 、独立地任选含有 1-3 个双

键或三键的 $-C_1-C_6$ 烷基、独立地任选含有 1-3 个双键或三键的 $-C_1-C_6$ 烷氧基、独立地任选含有 1-3 个双键或三键的 $-C_1-C_6$ 羟基烷基、 $-(C_6-C_{14})$ 芳氧基、 $-(5-14 \text{ 元})$ 杂芳氧基、 $-(C_0-C_4)-((C_6-C_{14}) \text{ 芳基})$ 、 $-(C_0-C_4)-(5-14 \text{ 元杂芳基})$ 和独立地任选含有 1-3 个双键或三键且独立地被 1-6 个独立地选自 F、Cl、Br 和 I 的原子取代的 $-C_1-C_6$ 烷基；

R^{11} 和 R^{12} 各自独立地选自 H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-(C_3-C_8 \text{ 环烷基})$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-(C_4-C_8 \text{ 环烯基})$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-((C_5-C_{11}) \text{ 二-或三环烷基})$ 和 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-((C_7-C_{11}) \text{ 二-或三环烯基})$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-(C_6-C_{10} \text{ 芳基})$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-((3-8 \text{ 元}) \text{ 杂环烷基})$ 和 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-((5-14 \text{ 元}) \text{ 杂芳基})$ ，且 R^{11} 和 R^{12} 独立地任选被 1-3 个 R^{1b} 取代；

R^{13} 选自 H、任选含有 1-3 个双键或三键且每个氢独立地任选被氟替代的 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-(C_3-C_{12} \text{ 环烷基})$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-(C_4-C_{12} \text{ 环烯基})$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-((C_5-C_{20}) \text{ 二-或三环烷基})$ 和 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-((C_7-C_{20}) \text{ 二-或三环烯基})$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-(C_6-C_{14} \text{ 芳基})$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-((3-12 \text{ 元}) \text{ 杂环烷基})$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-((7-20 \text{ 元}) \text{ 杂二-或杂三环烷基})$ 和 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-((5-14 \text{ 元}) \text{ 杂芳基})$ ，且 R^{13} 任选被 1-3 个取代基 R^{1b} 取代；

R^{14} 和 R^{15} 各自独立地选自 $-H$ 、独立地任选含有 1-5 个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的 $-C_1-C_{20}$ 烷基、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-S(O)_nR^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{12}$ 、 $-S(O)_nNR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-(C_3-C_{12} \text{ 环烷基})$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-(C_4-C_{12} \text{ 环烯基})$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-((C_5-C_{20}) \text{ 二-或三环烷基})$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-((C_7-C_{20}) \text{ 二-或三环烯基})$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-(C_6-C_{14} \text{ 芳基})$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-(3-8 \text{ 元杂环烷基})$ 和 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-(5-14 \text{ 元杂芳基})$ ，其中所述的环烷基、环烯基、二-或三环烷基、二-或三环烯基、芳基、杂环烷基和杂芳基各自独立地任选被 1-3 个取代基取代，所述的取代基独立地选自独立地任选含有 1-3 个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-S(O)_nH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、

-S(O)_nNH₂、独立地任选含有 1-3 个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的-C₁-C₆烷氧基、独立地任选含有 1-3 个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的-C₁-C₆羟基烷基、-(5-14 元)杂芳氧基、-(C₆-C₁₄芳氧基)、-(C₀-C₄亚烷基)-(C₆-C₁₄芳基)、-(C₀-C₄亚烷基)-((5-14 元)杂芳基)和独立地被 1-6 个独立地选自 F、Cl、Br 和 I 的原子取代且独立地任选含有 1-3 个双键或三键的-C₁-C₆烷基;

或 NR¹⁴R¹⁵可以独立地任选形成 4-7 个环原子的杂环烷基部分,所述的杂环烷基部分独立地任选含有 1 个或 2 个独立地选自 N-R⁹、O 和 S(O)₀₋₂的其它杂原子且独立地任选含有 1-3 个双键,且所述的杂环烷基部分独立地任选被 1-3 个取代基取代,所述的取代基独立地选自独立地任选含有 1-3 个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的-C₁-C₆烷基、-Cl、-F、-Br、-I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-C(=O)H、-S(O)_nH、-C(=O)OH、-C(=O)NH₂、-S(O)_nNH₂、独立地任选含有 1-3 个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的-C₁-C₆烷氧基、独立地任选含有 1-3 个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的-C₁-C₆羟基烷基、-(5-14 元)杂芳氧基、-(C₆-C₁₄芳氧基)、-(C₀-C₄亚烷基)-(C₆-C₁₄芳基)、-(C₀-C₄亚烷基)-((5-14 元)杂芳基)和独立地任选含有 1-3 个双键或三键且独立地被 1-6 个独立地选自 F、Cl、Br 和 I 的原子取代的-C₁-C₆烷基;

R^{1a}在每种情况中独立地选自-OH、独立地任选含有 1-3 个双键或三键的-C₁-C₆烷基、独立地任选含有 1-3 个双键或三键的-C₁-C₆烷氧基、-Cl、-F、-Br、-I、-CN、-NO₂、-NR⁹R¹⁰、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-S(O)_nNR⁹R¹⁰、-C(=O)R¹¹、-S(O)_nR¹¹、-C(=O)OR¹²、C₃-C₈环烷基、C₄-C₈环烯基、-(C₅-C₁₁)二-或三环烷基、-(C₇-C₁₁)二-或三环烯基、-(3-8 元)杂环烷基、-(C₆-C₁₄)芳基、-(5-14 元)杂芳基、-(C₆-C₁₄)芳氧基和-(5-14 元)杂芳氧基,其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、环烯基、二-或三环烷基、二-或三环烯基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳氧基和杂芳氧基各自独立地任选被 1-3 个取代基 R^{1b}取代;

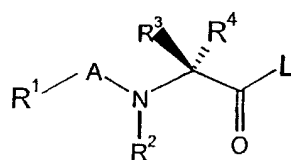
R^{1b}在每种情况中独立地选自 -Cl、-F、-Br、-I、-CN、-NO₂、-NR⁹R¹⁰、

$-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{12}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{OH}$ 、独立地任选含有 1-3 个双键或三键的 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、独立地任选含有 1-3 个双键或三键的 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷氧基、 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 羟基烷基、 $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ 芳氧基、 $-(5-14\text{元})$ 杂芳氧基、 $-(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ 芳基和独立地任选含有 1-3 个双键或三键且独立地被 1-6 个独立地选自 F、Cl、Br 和 I 的原子取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基；且

n 在每种情况中为独立地选自 0、1、2 和 3 的整数。

通式 II 和通式 IV 的化合物用作合成通式 I 化合物的中间体。

本发明还提供了如下通式的化合物：



(III)

和



(V)

其中：

A 选自 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Z}-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{Z}-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^5)\text{Z}-$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2-$ ；

其中 Z 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}(\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{11})-$ 、 $-\text{CH}(\text{NH}_2)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2(\text{OH}))-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})(\text{OH}))-$ 或 $-\text{CH}(\text{C}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})(\text{OH}))-$ ，例如 $-\text{CH}(\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)(\text{OH}))-$ 或 $-\text{CH}(\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{OH}))-$ ；

R^1 选自 C_1-C_{20} 烷基和 $-\text{C}_1-\text{C}_{20}$ 烷氧基、 C_3-C_8 环烷基、 (C_4-C_8) 环烯基、

(C₅-C₁₁) 二-或三环烷基、(C₇-C₁₁) 二-或三环烯基、(3-8 元) 杂环烷基、(C₆-C₁₄) 芳基或(5-14 元) 杂芳基, 其中所述的烷基和烷氧基各自任选含有 1-5 个双键或三键且其中所述烷基和烷氧基的每一个氢任选被氟替代;

其中当 R¹ 为烷基或烷氧基时, R¹ 任选被 1-3 个取代基 R^{1a} 取代, 且其中当 R¹ 为环烷基、环烯基、二-或三环烷基、二-或三环烯基、杂环烷基、芳基或杂芳基时, R¹ 任选被 1-3 个取代基 R^{1b} 取代;

R^{1a} 在每种情况中独立地选自 -OH、独立地任选含有 1-3 个双键或三键的 -C₁-C₆ 烷基、独立地任选含有 1-3 个双键或三键的 -C₁-C₆ 烷氧基、-Cl、-F、-Br、-I、-CN、-NO₂、-NR⁹R¹⁰、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-S(O)_nNR⁹R¹⁰、-C(=O)R¹¹、-S(O)_nR¹¹、-C(=O)OR¹²、-C₃-C₈ 环烷基、-C₄-C₈ 环烯基、-(C₅-C₁₁) 二-或三环烷基、-(C₇-C₁₁) 二-或三环烯基、-(3-8 元) 杂环烷基、-(C₆-C₁₄) 芳基、-(5-14 元) 杂芳基、-(C₆-C₁₄) 芳氧基和-(5-14 元) 杂芳氧基, 其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、环烯基、二-或三环烷基、二-或三环烯基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳氧基和杂芳氧基各自独立地任选被 1-3 个取代基 R^{1b} 取代;

R^{1b} 在每种情况中独立地选自 -Cl、-F、-Br、-I、-CN、-NO₂、-NR⁹R¹⁰、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-C(=O)R¹¹、-C(=O)OR¹²、-S(O)_nR¹¹、-S(O)_nNR⁹R¹⁰、-OH、独立地任选含有 1-3 个双键或三键的 -C₁-C₆ 烷基、独立地任选含有 1-3 个双键或三键的 -C₁-C₆ 烷氧基、-C₁-C₆ 羟基烷基、-(C₆-C₁₄) 芳氧基、-(5-14 元) 杂芳氧基、-(C₆-C₁₄) 芳基和独立地任选含有 1-3 个双键或三键且独立地被 1-6 个独立地选自 F、Cl、Br 和 I 的原子取代的 -C₁-C₆ 烷基;

R² 选自 -H、任选含有一个或两个双键或三键的 -C₁-C₄ 烷基、-C(=O)(C₁-C₄ 烷基)、-C₆-C₁₀ 芳基、-SO₂-(C₆-C₁₀ 芳基) 和 -SO₂-CH₂-(C₆-C₁₀ 芳基) 且 R² 任选被 1-3 个取代基 R^{1b} 取代;

R³ 选自 C₁-C₆ 烷基、-C₂-C₆ 链烯基、-C₂-C₆ 炔基、-(C₀-C₄ 亚烷基)-(C₃-C₆ 环烷基) 和 -(C₀-C₄ 亚烷基)-(C₃-C₆ 环烯基), 其中所述的烷基、链烯基和炔基各自任选被选自 -OH、C₁-C₄ 烷氧基和 -S-(C₁-C₄ 烷基)

的取代基取代;

R^4 为 H、D、F 或 C_1-C_4 烷基;

或 R^3 和 R^4 可以一起任选形成环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吗啉代、哌啶子基或全氢-2H-吡喃部分, 其中所述 R^3 和 R^4 形成的部分任选被 1-3 个取代基取代, 所述的取代基独立地选自 -OH、-Cl、-F、-CN、-CF₃、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、烯丙基和 -OCF₃;

R^5 选自 -H、任选被 1-3 个 R^{1a} 取代的 $-C_1-C_6$ 烷基和任选被 1-3 个 R^{1a} 取代的 $-C_6-C_{10}$ 芳基;

或 R^5 和 R^1 可以一起任选形成 5-14 元杂芳基环或 5-8 元杂环烷基环, 其中所述的杂芳基环任选含有一个或两个独立地选自 N、O 和 S 的其它杂原子且所述的杂环烷基环任选含有一个或两个独立地选自 N- R^9 、O 和 S(O)₀₋₂ 的其它杂原子且其中所述的杂环烷基环任选含有 1-3 个双键且其中所述的杂芳基或杂环烷基环任选被 1-3 个取代基 R^{1b} 取代;

R^9 和 R^{10} 各自独立地选自 -H、-OH、独立地任选含有 1-3 个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的 $-C_1-C_6$ 烷基、独立地任选含有 1-3 个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的 $-C_1-C_6$ 烷氧基、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-S(O)_nR^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{12}$ 、 $-S(O)_nNR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基)-(C_3-C_8 环烷基)、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基)-(C_4-C_8 环烯基)、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基)-((C_5-C_{11}) 二-或三环烷基)、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基)-((C_7-C_{11}) 二-或三环烯基)、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基)-(C_6-C_{14} 芳基)、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基)-(3-8 元杂环烷基)和 $-(C_0-C_4$ 亚烷基)-(5-14 元杂芳基), 其中所述的环烷基、环烯基、二-或三环烷基、二-或三环烯基、芳基、杂环烷基和杂芳基各自任选独立地被 1-3 个取代基取代, 所述的取代基独立地选自 -Cl、-F、-Br、-I、-CN、-NO₂、 $-NR^{14}R^{15}$ 、 $-C(=O)ONR^{14}R^{15}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{12}$ 、 $-S(O)_nR^{11}$ 、 $-S(O)_nNR^{14}R^{15}$ 、-OH、独立地任选含有 1-3 个双键或三键的 $-C_1-C_6$ 烷基、独立地任选含有 1-3 个双键或三键的 $-C_1-C_6$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 羟基烷基、 $-(C_6-C_{14})$ 芳氧基、(5-14 元)杂芳氧基、 $-(C_0-C_4)-((C_6-C_{14})$ 芳基)、 $-(C_0-C_4)-(5-14$ 元杂芳基)和独立地任选含有 1-3 个双键或三键且独立

地被 1-6 个独立地选自 F、Cl、Br 和 I 的原子取代的 $-C_1-C_6$ 烷基;

或 NR^9R^{10} 可以独立地任选形成 4-7 个环原子的杂环烷基部分, 所述的杂环烷基部分独立地任选含有 1 个或 2 个独立地选自 $N-R^9$ 、O 和 $S(O)_{0-2}$ 的其它杂原子且独立地任选含有 1-3 个双键, 且所述的杂环烷基部分独立地任选被 1-3 个取代基取代, 所述的取代基独立地选自 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{14}R^{15}$ 、 $-C(=O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{12}$ 、 $-S(O)_nR^{11}$ 、 $-S(O)_nNR^{14}R^{15}$ 、 $-OH$ 、独立地任选含有 1-3 个双键或三键的 $-C_1-C_6$ 烷基、独立地任选含有 1-3 个双键或三键的 $-C_1-C_6$ 烷氧基、独立地任选含有 1-3 个双键或三键的 $-C_1-C_6$ 羟基烷基、 $-(C_6-C_{14})$ 芳氧基、 $-(5-14 \text{ 元})$ 杂芳氧基、 $-(C_0-C_4)-(C_6-C_{14})$ 芳基)、 $-(C_0-C_4)-(5-14 \text{ 元})$ 杂芳基) 和独立地任选含有 1-3 个双键或三键且独立地被 1-6 个独立地选自 F、Cl、Br 和 I 的原子取代的 $-C_1-C_6$ 烷基;

R^{11} 和 R^{12} 各自独立地选自 H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-(C_3-C_8 \text{ 环烷基})$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-(C_4-C_8 \text{ 环烯基})$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-((C_5-C_{11}) \text{ 二-或三环烷基})$ 和 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-((C_7-C_{11}) \text{ 二-或三环烯基})$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-(C_6-C_{10} \text{ 芳基})$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-((3-8 \text{ 元}) \text{ 杂环烷基})$ 和 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-((5-14 \text{ 元}) \text{ 杂芳基})$, 且 R^{11} 和 R^{12} 独立地任选被 1-3 个 R^{1b} 取代;

R^{14} 和 R^{15} 各自独立地选自 $-H$ 、独立地任选含有 1-5 个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的 $-C_1-C_{20}$ 烷基、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-S(O)_nR^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{12}$ 、 $-S(O)_nNR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-(C_3-C_{12} \text{ 环烷基})$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-(C_4-C_{12} \text{ 环烯基})$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-((C_5-C_{20}) \text{ 二-或三环烷基})$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-((C_7-C_{20}) \text{ 二-或三环烯基})$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-(C_6-C_{14} \text{ 芳基})$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-(3-8 \text{ 元}) \text{ 杂环烷基})$ 和 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-(5-14 \text{ 元}) \text{ 杂芳基})$, 其中所述的环烷基、环烯基、二-或三环烷基、二-或三环烯基、芳基、杂环烷基和杂芳基各自独立地任选被 1-3 个取代基取代, 所述的取代基独立地选自独立地任选含有 1-3 个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-S(O)_nH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、

$-S(O)_nNH_2$ 、独立地任选含有 1-3 个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的 $-C_1-C_6$ 烷氧基、独立地任选含有 1-3 个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的 $-C_1-C_6$ 羟基烷基、 $-(5-14 \text{ 元})$ 杂芳氧基、 $-(C_6-C_{14} \text{ 芳氧基})$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-(C_6-C_{14} \text{ 芳基})$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-((5-14 \text{ 元}) \text{ 杂芳基})$ 和独立地被 1-6 个独立地选自 F、Cl、Br 和 I 的原子取代且独立地任选含有 1-3 个双键或三键的 $-C_1-C_6$ 烷基；

或 $NR^{14}R^{15}$ 可以独立地任选形成 4-7 个环原子的杂环烷基部分，所述的杂环烷基部分独立地任选含有 1 个或 2 个独立地选自 $N-R^9$ 、O 和 $S(O)_{0-2}$ 的其它杂原子且独立地任选含有 1-3 个双键，且所述的杂环烷基部分独立地任选被 1-3 个取代基取代，所述的取代基独立地选自独立地任选含有 1-3 个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-S(O)_nH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-S(O)_nNH_2$ 、独立地任选含有 1-3 个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的 $-C_1-C_6$ 烷氧基、独立地任选含有 1-3 个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的 $-C_1-C_6$ 羟基烷基、 $-(5-14 \text{ 元})$ 杂芳氧基、 $-(C_6-C_{14} \text{ 芳氧基})$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-(C_6-C_{14} \text{ 芳基})$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-((5-14 \text{ 元}) \text{ 杂芳基})$ 和独立地任选含有 1-3 个双键或三键且独立地被 1-6 个独立地选自 F、Cl、Br 和 I 的原子取代的 $-C_1-C_6$ 烷基；

n 在每种情况中为独立地选自 0、1、2 和 3 的整数；且

L 为羟基或合适的离去基团；或

$A-L$ 为烷基酯或芳基酯。

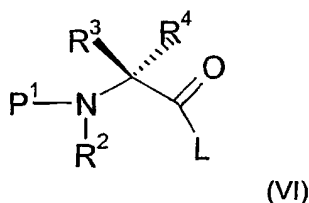
通式 III 的化合物和通式 V 的化合物用作合成通式 I 化合物的中间体。

本发明在一个实施方案中提供了通式 III 的化合物，其中 L 为羟基或卤原子。在另一个实施方案中提供了通式 III 的化合物，其中 L 为羟基或 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$ 。在另一个实施方案中提供了通式 III 的化合物，其中 $A-L$ 为烷基酯或芳基酯。

本发明在另一个实施方案中提供了通式 V 的化合物，其中 L 为羟

基或卤原子。在另一个实施方案中提供了通式 V 的化合物，其中 L 为羟基或 -Cl、-Br 或 -I。在另一个实施方案中提供了通式 V 的化合物，其中 A-L 为烷基酯或芳基酯。

本发明还提供了如下通式的化合物：



其中：

R^2 选自 -H、任选含有一个或两个双键或三键的 $-C_1-C_4$ 烷基、 $-C(=O)$ (C_1-C_4 烷基)、 $-C_6-C_{10}$ 芳基、 $-SO_2-$ (C_6-C_{10} 芳基) 和 $-SO_2-CH_2-$ (C_6-C_{10} 芳基) 且 R^2 任选被 1-3 个取代基 R^{1b} 取代；

R^3 选自 C_1-C_6 烷基、 $-C_2-C_6$ 链烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-(C_3-C_6$ 环烷基) 和 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-(C_3-C_6$ 环烯基)，其中所述的烷基、链烯基和炔基各自任选被选自 -OH、 C_1-C_4 烷氧基和 $-S-$ (C_1-C_4 烷基) 的取代基取代；

R^4 为 H、D、F 或 C_1-C_4 烷基；

或 R^3 和 R^4 可以一起任选形成环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吗啉代、哌啶子基或全氢-2H-吡喃部分，其中所述 R^3 和 R^4 形成的部分任选被 1-3 个取代基取代，所述的取代基独立地选自 -OH、-Cl、-F、-CN、 $-CF_3$ 、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、烯丙基和 $-OCF_3$ ；

R^{1b} 在每种情况中独立地选自 -Cl、-F、-Br、-I、-CN、 $-NO_2$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{12}$ 、 $-S(O)_nR^{11}$ 、 $-S(O)_nNR^9R^{10}$ 、-OH、独立地任选含有 1-3 个双键或三键的 $-C_1-C_6$ 烷基、独立地任选含有 1-3 个双键或三键的 $-C_1-C_6$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 羟基烷基、 $-(C_6-C_{14})$ 芳氧基、 $-(5-14$ 元) 杂芳氧基、 $-(C_6-C_{14})$ 芳基和独立地任选含有 1-3 个双键或三键且独立地被 1-6 个独立地选自 F、Cl、Br 和 I 的原子取代的 $-C_1-C_6$ 烷基；

R^9 和 R^{10} 各自独立地选自 $-H$ 、 $-OH$ 、独立地任选含有 1-3 个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的 $-C_1-C_6$ 烷基、独立地任选含有 1-3 个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的 $-C_1-C_6$ 烷氧基、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-S(O)_nR^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{12}$ 、 $-S(O)_nNR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-(C_3-C_8$ 环烷基)、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-(C_4-C_8$ 环烯基)、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-((C_5-C_{11})$ 二-或三环烷基)、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-((C_7-C_{11})$ 二-或三环烯基)、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-(C_6-C_{14}$ 芳基)、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-(3-8$ 元杂环烷基)和 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-(5-14$ 元杂芳基)，其中所述的环烷基、环烯基、二-或三环烷基、二-或三环烯基、芳基、杂环烷基和杂芳基各自任选独立地被 1-3 个取代基取代，所述的取代基独立地选自 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{14}R^{15}$ 、 $-C(=O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{12}$ 、 $-S(O)_nR^{11}$ 、 $-S(O)_nNR^{14}R^{15}$ 、 $-OH$ 、独立地任选含有 1-3 个双键或三键的 $-C_1-C_6$ 烷基、独立地任选含有 1-3 个双键或三键的 $-C_1-C_6$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 羟基烷基、 $-(C_6-C_{14})$ 芳氧基、 $-(5-14$ 元)杂芳氧基、 $-(C_0-C_4)-((C_6-C_{14})$ 芳基)、 $-(C_0-C_4)-(5-14$ 元杂芳基)和独立地任选含有 1-3 个双键或三键且独立地被 1-6 个独立地选自 F 、 Cl 、 Br 和 I 的原子取代的 $-C_1-C_6$ 烷基；

或 NR^9R^{10} 可以独立地任选形成 4-7 个环原子的杂环烷基部分，所述的杂环烷基部分独立地任选含有 1 个或 2 个独立地选自 $N-R^9$ 、 O 和 $S(O)_{0-2}$ 的其它杂原子且独立地任选含有 1-3 个双键，且所述的杂环烷基部分独立地任选被 1-3 个取代基取代，所述的取代基独立地选自 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{14}R^{15}$ 、 $-C(=O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{12}$ 、 $-S(O)_nR^{11}$ 、 $-S(O)_nNR^{14}R^{15}$ 、 $-OH$ 、独立地任选含有 1-3 个双键或三键的 $-C_1-C_6$ 烷基、独立地任选含有 1-3 个双键或三键的 $-C_1-C_6$ 烷氧基、独立地任选含有 1-3 个双键或三键的 $-C_1-C_6$ 羟基烷基、 $-(C_6-C_{14})$ 芳氧基、 $-(5-14$ 元)杂芳氧基、 $-(C_0-C_4)-((C_6-C_{14})$ 芳基)、 $-(C_0-C_4)-(5-14$ 元杂芳基)和独立地任选含有 1-3 个双键或三键且独立地被 1-6 个独立地选自 F 、 Cl 、 Br 和 I 的原子取代的 $-C_1-C_6$ 烷基；

R^{11} 和 R^{12} 各自独立地选自 H 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-(C_3-C_8$ 环烷基)、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-(C_4-C_8$ 环烯基)、 $-(C_0-C_4$ 亚烷基) $-((C_5-C_{11})$

二-或三环烷基)和 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-((C_7-C_{11}) \text{ 二-或三环烯基})$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-(C_6-C_{10} \text{ 芳基})$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-((3-8 \text{ 元}) \text{ 杂环烷基})$ 和 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-((5-14 \text{ 元}) \text{ 杂芳基})$ ，且 R^{11} 和 R^{12} 独立地任选被 1-3 个 R^{1b} 取代；

R^{14} 和 R^{15} 各自独立地选自 $-H$ 、独立地任选含有 1-5 个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的 $-C_1-C_{20}$ 烷基、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-S(O)_nR^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{12}$ 、 $-S(O)_nNR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-(C_3-C_{12} \text{ 环烷基})$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-(C_4-C_{12} \text{ 环烯基})$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-((C_5-C_{20}) \text{ 二-或三环烷基})$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-((C_7-C_{20}) \text{ 二-或三环烯基})$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-(C_6-C_{14} \text{ 芳基})$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-(3-8 \text{ 元杂环烷基})$ 和 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-(5-14 \text{ 元杂芳基})$ ，其中所述的环烷基、环烯基、二-或三环烷基、二-或三环烯基、芳基、杂环烷基和杂芳基各自独立地任选被 1-3 个取代基取代，所述的取代基独立地选自独立地任选含有 1-3 个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-S(O)_nH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-S(O)_nNH_2$ 、独立地任选含有 1-3 个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的 $-C_1-C_6$ 烷氧基、独立地任选含有 1-3 个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的 $-C_1-C_6$ 羟基烷基、 $-(5-14 \text{ 元}) \text{ 杂芳氧基}$ 、 $-(C_6-C_{14} \text{ 芳氧基})$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-(C_6-C_{14} \text{ 芳基})$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-((5-14 \text{ 元}) \text{ 杂芳基})$ 和独立地被 1-6 个独立地选自 F 、 Cl 、 Br 和 I 的原子取代且独立地任选含有 1-3 个双键或三键的 $-C_1-C_6$ 烷基；

或 $NR^{14}R^{15}$ 可以独立地任选形成 4-7 个环原子的杂环烷基部分，所述的杂环烷基部分独立地任选含有 1 个或 2 个独立地选自 $N-R^9$ 、 O 和 $S(O)_{0-2}$ 的其它杂原子且独立地任选含有 1-3 个双键，且所述的杂环烷基部分独立地任选被 1-3 个取代基取代，所述的取代基独立地选自独立地任选含有 1-3 个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-S(O)_nH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-S(O)_nNH_2$ 、独立地任选含有 1-3 个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的 $-C_1-C_6$ 烷氧基、独

立地任选含有 1-3 个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的 $-C_1-C_6$ 羟基烷基、 $-(5-14 \text{ 元})$ 杂芳氧基、 $-(C_6-C_{14} \text{ 芳氧基})$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-(C_6-C_{14} \text{ 芳基})$ 、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-((5-14 \text{ 元}) \text{ 杂芳基})$ 和独立地任选含有 1-3 个双键或三键且独立地被 1-6 个独立地选自 F、Cl、Br 和 I 的原子取代的 $-C_1-C_6$ 烷基；

n 在每种情况中为独立地选自 0、1、2 和 3 的整数；

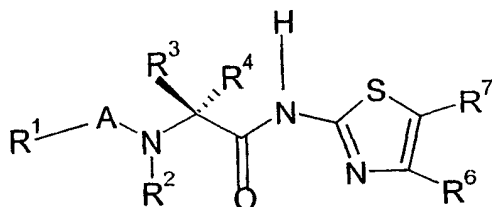
L 为羟基或合适的离去基团；且

P^1 为氨基保护基。

氨基保护基的实例包括但不限于 N-Boc、苄基、对-甲氧基-苄基、三甲代甲硅烷基和叔丁基二甲基甲硅烷基。

通式 VI 的化合物用作合成通式 I 化合物的中间体。

本发明还提供了如下通式化合物及其药物上可接受的盐的合成方法：



I

其中：

A 选自 $-C(=O)C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^9-$ 、 $-C(=O)Z-$ 、 $-C(=S)Z-$ 、 $-C(=NR^5)Z-$ 和 $-S(O)_2-$ ；

其中 Z 为 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH(OC(=O)R^{11})-$ 、 $-CH(NR^9R^{10})-$ 、 $-CH(CH_2(OH))-$ 、 $-CH(CH(C_1-C_4 \text{ 烷基}))(OH)-$ 或 $-CH(C(C_1-C_4 \text{ 烷基}))(C_1-C_4 \text{ 烷基}))(OH)-$ ，例如 $-CH(C(CH_3)(CH_3)(OH))-$ 或 $-CH(C(CH_3)(CH_2CH_3)(OH))-$ ；

R^1 选自 C_1-C_{20} 烷基和 $-C_1-C_{20}$ 烷氧基、 C_3-C_8 环烷基、 (C_4-C_8) 环烯基、 (C_5-C_{11}) 二-或三环烷基、 (C_7-C_{11}) 二-或三环烯基、 $(3-8 \text{ 元})$ 杂环烷基、

(C₆-C₁₄)芳基或(5-14元)杂芳基,其中所述的烷基和烷氧基各自任选含有1-5个双键或三键且其中所述烷基和烷氧基的每一个氢原子任选被氟取代;

其中当R¹为烷基或烷氧基时,R¹任选被1-3个取代基R^{1a}取代,且其中当R¹为环烷基、环烯基、二-或三环烷基、二-或三环烯基、杂环烷基、芳基或杂芳基时,R¹任选被1-3个取代基R^{1b}取代;

R^{1a}在每种情况中独立地选自-OH、独立地任选含有1-3个双键或三键的-C₁-C₆烷基、独立地任选含有1-3个双键或三键的-C₁-C₆烷氧基、-Cl、-F、-Br、-I、-CN、-NO₂、-NR⁹R¹⁰、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-S(O)_nNR⁹R¹⁰、-C(=O)R¹¹、-S(O)_nR¹¹、-C(=O)OR¹²、-C₃-C₈环烷基、-C₄-C₈环烯基、-(C₅-C₁₁)二-或三环烷基、-(C₇-C₁₁)二-或三环烯基、-(3-8元)杂环烷基、-(C₆-C₁₄)芳基、-(5-14元)杂芳基、-(C₆-C₁₄)芳氧基和-(5-14元)杂芳氧基,其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、环烯基、二-或三环烷基、二-或三环烯基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳氧基和杂芳氧基各自独立地任选被1-3个取代基R^{1b}取代;

R^{1b}在每种情况中独立地选自 -Cl、-F、-Br、-I、-CN、-NO₂、-NR⁹R¹⁰、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-C(=O)R¹¹、-C(=O)OR¹²、-S(O)_nR¹¹、-S(O)_nNR⁹R¹⁰、-OH、独立地任选含有1-3个双键或三键的-C₁-C₆烷基、独立地任选含有1-3个双键或三键的-C₁-C₆烷氧基、-C₁-C₆羟基烷基、-(C₆-C₁₄)芳氧基、-(5-14元)杂芳氧基、-(C₆-C₁₄)芳基、-(5-15元)杂芳基和独立地任选含有1-3个双键或三键且独立地被1-6个独立地选自F、Cl、Br和I的原子取代的-C₁-C₆烷基;

R²选自-H、任选含有一个或两个双键或三键的-C₁-C₄烷基、-C(=O)(C₁-C₄烷基)、-C₆-C₁₀芳基、-SO₂-(C₆-C₁₀芳基)和-SO₂-CH₂-(C₆-C₁₀芳基)且R²任选被1-3个取代基R^{1b}取代;

R³选自 C₁-C₆烷基、-C₂-C₆链烯基、-C₂-C₆炔基、-(C₀-C₄亚烷基)-(C₃-C₆环烷基)和-(C₀-C₄亚烷基)-(C₃-C₆环烯基),其中所述的烷基、链烯基和炔基各自任选被选自-OH、C₁-C₄烷氧基和-S-(C₁-C₄烷基)的取代基取代;

R^4 为 H、D、F 或 C_1 - C_4 烷基;

或 R^3 和 R^4 可以一起任选形成环丙基、环丁基、环戊基、环己基、吗啉代、哌啶子基或全氢-2H-吡喃部分, 其中所述 R^3 和 R^4 形成的部分任选被 1-3 个取代基取代, 所述的取代基独立地选自 -OH、-Cl、-F、-CN、-CF₃、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、烯丙基和 -OCF₃;

R^5 选自 -H、任选被 1-3 个 R^{1a} 取代的 - C_1 - C_6 烷基和任选被 1-3 个 R^{1a} 取代的 - C_6 - C_{10} 芳基;

或 R^5 和 R^1 可以一起任选形成 5-14 元杂芳基环或 5-8 元杂环烷基环, 其中所述的杂芳基环任选含有一个或两个独立地选自 N、O 和 S 的其它杂原子且所述的杂环烷基环任选含有一个或两个独立地选自 N- R^9 、O 和 S(O)₀₋₂ 的其它杂原子且其中所述的杂环烷基环任选含有 1-3 个双键且其中所述的杂芳基或杂环烷基环任选被 1-3 个取代基 R^{1b} 取代;

R^6 选自 -H、- C_1 - C_{20} 烷基、-Cl、-F、-Br、-I、-CN、-CF₃、-C(=O) R^{11} 、-C(=O)OR¹²、-S(O)_nNR⁹R¹⁰、-S(O)_nR¹¹、-C(=NR⁹)R¹⁵、-(C_3 - C_{12}) 环烷基、-(C_4 - C_{12}) 环烯基和 - C_6 - C_{10} 芳基, 其中所述 R^6 的烷基、亚烷基、环烷基、环烯基和芳基各自任选被 1-3 个取代基 R^{1b} 取代;

R^7 选自 H、-Cl、-F、-Br、-I、-CN、-NO₂、-NR¹⁴R¹⁵、-CF₃、-C(=O)NR¹⁴R¹⁵、-C(=O)R¹³、-S(O)_nR¹³、-C(=O)OR¹³、-C(=NR⁹)R¹⁵、-S(O)_nNR¹⁴R¹⁵、- C_1 - C_{20} 烷基、- C_1 - C_{20} 烷氧基、-(C_0 - C_4 亚烷基)-(C_3 - C_{12} 环烷基)、-(C_0 - C_4 亚烷基)-((C_4 - C_{12}) 环烯基)、-(C_0 - C_4 亚烷基)-((C_5 - C_{20}) 二-或三环烷基)、-(C_0 - C_4 亚烷基)-((C_7 - C_{20}) 二-或三环烯基)、-(C_0 - C_4 亚烷基)-((3-12 元) 杂环烷基)、-(C_0 - C_4 亚烷基)-((7-20 元) 杂二-或杂三环烷基)、-(C_0 - C_4 亚烷基)-((C_6 - C_{14}) 芳基) 和 -(C_0 - C_4 亚烷基)-((5-15 元) 杂芳基); 其中 R^7 任选被 1-3 个取代基取代, 所述的取代基独立地选自 R^{1a} 、-(CH₂)₁₋₁₀NR⁹R¹⁰、- C_3 - C_{12} 环烷基、-((4-12 元) 杂环烷基)、-(C_6 - C_{14}) 芳基、-((5-15 元) 杂芳基)、-(4-12 元) 杂环烷氧基、-(C_6 - C_{12}) 芳氧基和 -((5-12 元) 杂芳氧基); 所述 R^7 的环烷基、环烯基、二-或三环烷基、二-或三环烯基、杂环烷基、芳基和杂芳基各自任选和独立地被 1-6

个 F 取代；所述 R⁷ 的烷基、烷氧基和亚烷基各自任选含有 1-5 个双键或三键；且所述 R⁷ 的烷基、烷氧基和亚烷基的每一个氢原子独立地任选被氟替代；

或 R⁶ 和 R⁷ 可以一起任选形成与通式 I 的噻唑环稠合的-(C₆-C₁₀) 芳基环、-(C₆-C₈) 环烷基或环烯基环、5-8 元杂环烷基或杂环烯基环、-(C₁₀-C₁₄) 元二环烷基或二环烯基环或 10-14 元杂二环烷基或杂二环烯基环，其中所述杂环烷基和杂环烯基环的 1-3 个原子和所述杂二环烷基和杂二环烯基环的 1-5 个原子独立地选自 N-R⁹、O 和 S(O)₀₋₂ 且其中所述的芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基、杂环烯基、二环烷基、二环烯基、杂二环烷基和杂二环烯基环任选被 1-3 个 R^{1b} 取代；

R⁹ 和 R¹⁰ 各自独立地选自 -H、-OH、独立地任选含有 1-3 个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的-C₁-C₆ 烷基、独立地任选含有 1-3 个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的-C₁-C₆ 烷氧基、-C(=O)R¹¹、-S(O)_nR¹¹、-C(=O)OR¹²、-S(O)_nNR¹¹R¹²、-(C₀-C₄ 亚烷基)-(C₃-C₈ 环烷基)、-(C₀-C₄ 亚烷基)-(C₄-C₈ 环烯基)、-(C₀-C₄ 亚烷基)-((C₅-C₁₁) 二-或三环烷基)、-(C₀-C₄ 亚烷基)-((C₇-C₁₁) 二-或三环烯基)、-(C₀-C₄ 亚烷基)-(C₆-C₁₄ 芳基)、-(C₀-C₄ 亚烷基)-(3-8 元杂环烷基)和-(C₀-C₄ 亚烷基)-(5-14 元杂芳基)，其中所述的环烷基、环烯基、二-或三环烷基、二-或三环烯基、芳基、杂环烷基和杂芳基各自任选独立地被 1-3 个取代基取代，所述的取代基独立地选自 -Cl、-F、-Br、-I、-CN、-NO₂、-NR¹⁴R¹⁵、-C(=O)NR¹⁴R¹⁵、-C(=O)R¹¹、-C(=O)OR¹²、-S(O)_nR¹¹、-S(O)_nNR¹⁴R¹⁵、-OH、独立地任选含有 1-3 个双键或三键的-C₁-C₆ 烷基、独立地任选含有 1-3 个双键或三键的-C₁-C₆ 烷氧基、-C₁-C₆ 羟基烷基、-(C₆-C₁₄) 芳氧基、-(5-14 元)杂芳氧基、-(C₀-C₄)-((C₆-C₁₄) 芳基)、-(C₀-C₄)-(5-14 元杂芳基)和独立地任选含有 1-3 个双键或三键且独立地被 1-6 个独立地选自 F、Cl、Br 和 I 的原子取代的-C₁-C₆ 烷基；

或 NR⁹R¹⁰ 可以独立地任选形成 4-7 个环原子的杂环烷基部分，所述的杂环烷基部分独立地任选含有 1 个或 2 个独立地选自 N-R⁹、O 和 S(O)₀₋₂ 的其它杂原子且独立地任选含有 1-3 个双键，且所述的杂环烷

基部分独立地任选被 1-3 个取代基取代,所述的取代基独立地选自 $-C1$ 、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{14}R^{15}$ 、 $-C(=O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{12}$ 、 $-S(O)_nR^{11}$ 、 $-S(O)_nNR^{14}R^{15}$ 、 $-OH$ 、独立地任选含有 1-3 个双键或三键的 $-C_1-C_6$ 烷基、独立地任选含有 1-3 个双键或三键的 $-C_1-C_6$ 烷氧基、独立地任选含有 1-3 个双键或三键的 $-C_1-C_6$ 羟基烷基、 $-(C_6-C_{14})$ 芳氧基、 $-(5-14\text{元})$ 杂芳氧基、 $-(C_0-C_4)-(C_6-C_{14})$ 芳基)、 $-(C_0-C_4)-(5-14\text{元})$ 杂芳基)和独立地任选含有 1-3 个双键或三键且独立地被 1-6 个独立地选自 F 、 Cl 、 Br 和 I 的原子取代的 $-C_1-C_6$ 烷基;

R^{11} 和 R^{12} 各自独立地选自 H 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-(C_0-C_4\text{亚烷基})-(C_3-C_8\text{环烷基})$ 、 $-(C_0-C_4\text{亚烷基})-(C_4-C_8\text{环烯基})$ 、 $-(C_0-C_4\text{亚烷基})-((C_5-C_{11})\text{二-或三环烷基})$ 和 $-(C_0-C_4\text{亚烷基})-((C_7-C_{11})\text{二-或三环烯基})$ 、 $-(C_0-C_4\text{亚烷基})-(C_6-C_{10}\text{芳基})$ 、 $-(C_0-C_4\text{亚烷基})-((3-8\text{元})\text{杂环烷基})$ 和 $-(C_0-C_4\text{亚烷基})-((5-14\text{元})\text{杂芳基})$, 且 R^{11} 和 R^{12} 独立地任选被 1-3 个 R^{1b} 取代;

R^{13} 选自 H 、任选含有 1-3 个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-(C_0-C_4\text{亚烷基})-(C_3-C_{12}\text{环烷基})$ 、 $-(C_0-C_4\text{亚烷基})-(C_4-C_{12}\text{环烯基})$ 、 $-(C_0-C_4\text{亚烷基})-((C_5-C_{20})\text{二-或三环烷基})$ 和 $-(C_0-C_4\text{亚烷基})-((C_7-C_{20})\text{二-或三环烯基})$ 、 $-(C_0-C_4\text{亚烷基})-(C_6-C_{14}\text{芳基})$ 、 $-(C_0-C_4\text{亚烷基})-((3-12\text{元})\text{杂环烷基})$ 、 $-(C_0-C_4\text{亚烷基})-((7-20\text{元})\text{杂二-或杂三环烷基})$ 和 $-(C_0-C_4\text{亚烷基})-((5-14\text{元})\text{杂芳基})$, 且 R^{13} 任选被 1-3 个取代基 R^{1b} 取代;

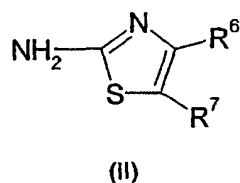
R^{14} 和 R^{15} 各自独立地选自 $-H$ 、任选独立地含有 1-5 个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的 $-C_1-C_{20}$ 烷基、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-S(O)_nR^{11}$ 、 $-C(=O)OR^{12}$ 、 $-S(O)_nNR^{11}R^{12}$ 、 $-(C_0-C_4\text{亚烷基})-(C_3-C_{12}\text{环烷基})$ 、 $-(C_0-C_4\text{亚烷基})-(C_4-C_{12}\text{环烯基})$ 、 $-(C_0-C_4\text{亚烷基})-((C_5-C_{20})\text{二-或三环烷基})$ 、 $-(C_0-C_4\text{亚烷基})-((C_7-C_{20})\text{二-或三环烯基})$ 、 $-(C_0-C_4\text{亚烷基})-(C_6-C_{14}\text{芳基})$ 、 $-(C_0-C_4\text{亚烷基})-(3-8\text{元杂环烷基})$ 和 $-(C_0-C_4\text{亚烷基})-(5-14\text{元杂芳基})$, 其中所述的环烷基、环烯基、二-或三环烷基、二-或三环烯基、芳基、杂环烷基和杂芳基各自独立地任选被 1-3 个取代基取代,所述的取代基独立地选自独立地任选含有 1-3 个双键或

三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-S(O)_nH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-S(O)_nNH_2$ 、独立地任选含有1-3个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的 $-C_1-C_6$ 烷氧基、独立地任选含有1-3个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的 $-C_1-C_6$ 羟基烷基、 $-(5-14\text{元})$ 杂芳氧基、 $-(C_6-C_{14}\text{芳氧基})$ 、 $-(C_0-C_4\text{亚烷基})-(C_6-C_{14}\text{芳基})$ 、 $-(C_0-C_4\text{亚烷基})-((5-14\text{元})\text{杂芳基})$ 和独立地被1-6个独立地选自F、Cl、Br和I的原子取代且独立地任选含有1-3个双键或三键的 $-C_1-C_6$ 烷基；

或 $NR^{14}R^{15}$ 可以独立地任选形成4-7个环原子的杂环烷基部分，所述的杂环烷基部分独立地任选含有1个或2个独立地选自 $N-R^9$ 、O和 $S(O)_{0-2}$ 的其它杂原子且独立地任选含有1-3个双键，且所述的杂环烷基部分独立地任选被1-3个取代基取代，所述的取代基独立地选自独立地任选含有1-3个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-S(O)_nH$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-S(O)_nNH_2$ 、独立地任选含有1-3个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的 $-C_1-C_6$ 烷氧基、独立地任选含有1-3个双键或三键且其中每一个氢独立地任选被氟替代的 $-C_1-C_6$ 羟基烷基、 $-(5-14\text{元})$ 杂芳氧基、 $-(C_6-C_{14}\text{芳氧基})$ 、 $-(C_0-C_4\text{亚烷基})-(C_6-C_{14}\text{芳基})$ 、 $-(C_0-C_4\text{亚烷基})-((5-14\text{元})\text{杂芳基})$ 和独立地任选含有1-3个双键或三键且独立地被1-6个独立地选自F、Cl、Br和I的原子取代的 $-C_1-C_6$ 烷基；且

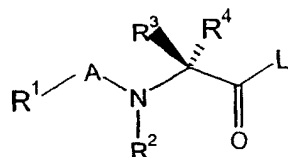
n 在每种情况中为独立地选自0、1、2和3的整数。

在一个实施方案中，使通式II的化合物与通式III的化合物反应，其中通式II的结构式如下：



其中 R^6 和 R^7 如上述所定义；

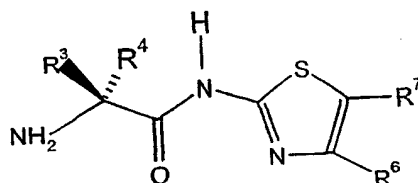
其中通式 III 的结构式如下:



(III)

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 A 如上述所定义且 L 为羟基或合适的离去基团。

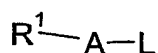
在另一个实施方案中提供了合成通式 I 化合物的方法, 其中使通式 IV 的化合物与通式 V 的化合物反应, 其中通式 IV 的结构式如下:



(IV)

其中 R^3 、 R^4 、 R^6 和 R^7 如上述所定义;

其中通式 V 的结构式如下:

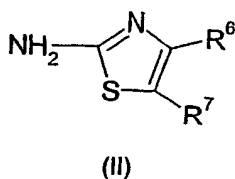


(V)

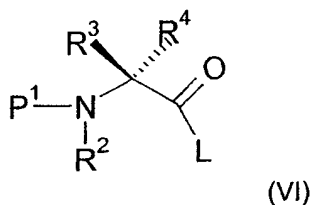
其中 R^1 和 A 如上述所定义且 L 为羟基或合适的离去基团;

或 R^1 如上述所定义且 A-L 为烷基酯或芳基酯。

本发明进一步提供了如上述段落中所述的通式 I 化合物的合成方法, 其中通过使通式 II 的化合物与通式 VI 的化合物反应得到通式 IV 的化合物, 其中通式 II 的结构式如下:



其中 R^6 和 R^7 如上述所定义；
其中通式 VI 的结构式如下：



其中 R^2 、 R^3 和 R^4 如上述所定义；L 为羟基或合适的离去基团；且 P^1 为氨基保护基。

本发明还提供了用于治疗哺乳动物包括人与 $A\beta$ -肽产生相关的疾病或病症的药物组合物，该药物组合物包括抑制 $A\beta$ -产生有效量的通式 I 的化合物和药物上可接受的载体。

本发明还提供了用于治疗哺乳动物包括人与 $A\beta$ -肽产生相关的疾病或病症的药物组合物，该药物组合物包括有效抑制所述疾病或病症的量的通式 I 的化合物和药物上可接受的载体。

本发明还提供了用于治疗哺乳动物包括人的疾病或病症的药物组合物，所述的疾病或病症选自阿尔茨海默病、伴有淀粉样变性的遗传性脑出血、脑淀粉样血管病、朊病毒介导的疾病、包涵体肌炎、中风和唐氏综合征，该药物组合物包括抑制 $A\beta$ -产生有效量的通式 I 的化合物和药物上可接受的载体。

本发明还提供了用于治疗哺乳动物包括人的疾病或病症的药物组合物，所述的疾病或病症选自阿尔茨海默病、伴有淀粉样变性的遗传性脑出血、脑淀粉样血管病、朊病毒介导的疾病、包涵体肌炎、中风和唐氏综合征，该药物组合物包括有效抑制所述疾病或病症的量的通

式 I 的化合物和药物上可接受的载体。

本发明还提供了治疗哺乳动物包括人与 $A\beta$ -肽产生相关的疾病或病症的方法，该方法包括对所述的哺乳动物给予抑制 $A\beta$ -产生有效量的通式 I 的化合物。

本发明还提供了治疗哺乳动物包括人与 $A\beta$ -肽产生相关的疾病或病症的方法，该方法包括对所述的哺乳动物给予有效治疗所述疾病或病症的量的通式 I 的化合物。

本发明还提供了治疗哺乳动物包括人的疾病或病症的方法，所述的疾病或病症选自阿尔茨海默病、伴有淀粉样变性的遗传性脑出血、脑淀粉样血管病、朊病毒介导的疾病、包涵体肌炎、中风和唐氏综合征，该方法包括对所述的哺乳动物给予抑制 $A\beta$ -产生有效量的通式 I 的化合物。

本发明还提供了治疗哺乳动物包括人的疾病或病症的方法，所述的疾病或病症选自阿尔茨海默病、伴有淀粉样变性的遗传性脑出血、脑淀粉样血管病、朊病毒介导的疾病、包涵体肌炎、中风和唐氏综合征，该方法包括对所述的哺乳动物给予有效治疗所述疾病或病症的量的通式 I 的化合物。

可以将通式 I 的化合物单独使用或作为与任意其它药物的组合使用，所述的药物包括但不限于任何记忆促进剂、抗抑郁药、抗焦虑药、精神抑制药、睡眠障碍药、抗炎药、抗氧化剂、胆固醇调节剂(例如降低 LDL 或增加 HDL 的活性剂)或抗高血压药。因此，本发明还提供了用于治疗有此需要的哺乳动物包括人的药物组合物，包括有效量的通式 I 的化合物和有效量的另一种药物和药物上可接受的载体，所述的另一种药物例如记忆促进剂、抗抑郁药、抗焦虑药、精神抑制药、睡眠障碍药、抗炎药、抗氧化剂、胆固醇调节剂(例如降低 LDL 或增加 HDL 的活性剂)或抗高血压药。本发明还提供了治疗哺乳动物包括人的痴呆例如阿尔茨海默病的方法，包括对所述的哺乳动物给予有效量的通式 I 的化合物和有效量的另一种药物，例如记忆促进剂、抗抑郁药、抗焦虑药、精神抑制药、睡眠障碍药、抗炎药、抗氧化剂、胆固醇调节

剂(例如降低 LDL 或增加 HDL 的活性剂)或抗高血压药, 其中将通式 I 的化合物和另一种药物分别单独给药或在单一药物组合物中一起给药。

可以任选将以上段落中所述的通式 I 的化合物或任意的组合与已知的 P-糖蛋白抑制剂诸如维拉帕米联用。

本文涉及的"与 A β -肽产生相关的"疾病和疾患指的是至少部分因 A β -肽和/或其产生导致的疾病或病症。因此 A β -肽是"与 A β -肽产生相关的疾病或病症"的促成因素, 但不一定是唯一的促成因素。

术语"治疗(treatment)"、"治疗(treating)"等指的是逆转、缓解或抑制疾病或病症的进展。本文所用的"治疗(treatment)"和"治疗(treating)"等术语还可以指与未按照本发明治疗的对照群体或治疗前相同的哺乳动物相比减少哺乳动物疾病或病症发生的可能性或发生率。"治疗(treatment)"或"治疗(treating)"还可以包括延缓或防止疾病或病症发作。本文所用的"治疗(treatment)"或"治疗(treating)"还包括预防疾病或病症复发。

发明详述

可以按照下列反应方案和讨论制备通式 I 的化合物。除非另有说明, 如下反应方案和讨论中的 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、A 和 Z 如上述所定义。

通式(I)的化合物可以带有不对称碳原子且由此可以作为外消旋混合物、非对映异构体或作为各单独的旋光异构体存在。

可以按照本领域中公知的常规方法将通式 I 化合物的异构体混合物分离成单一异构体。

可以按照下述方法与有机化学领域中公知的合成方法或本领域技术人员熟知的修改和衍生方法制备通式(I)的化合物。优选方法包括但不限于如下所述的那些方法。

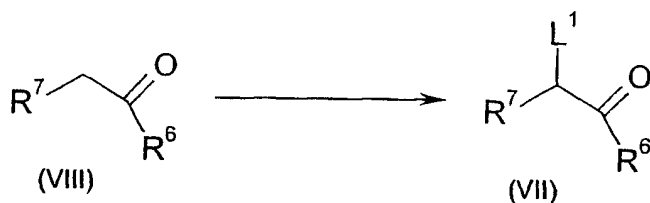
在适合于所用试剂和物质的溶剂中进行如下反应且适用于所述的反应。在下述合成方法的描述中, 还可以理解将所有提出或进行的反应条件选择为应易于为本领域技术人员认可的该反应标准的条件,

包括溶剂的选择、反应温度、反应持续时间、反应压力、反应条件(诸如无水条件、氩气环境中、氮气环境中等)和操作步骤。还可以使用可选的方法。

可以通过已知的方法(例如《加拿大化学杂志》(Can. J. Chem.), EN, 66 (1988), 1617-1624; 《杂环化合物化学》(Chem. Heterocycl. Compd.) (英语翻译版), EN, 5, (1969) 46-48; 《俄罗斯有机化学杂志》(J. Org. Chem. USSR) (英语翻译版), EN, 6, (1970), 1196-1200; Hoekfelt, B.; Joensson, A.; JMCAS; 《药物化学杂志》(J. Med. Pharm. Chem.), EN, 5, (1962) 247-257.; 《化学协会杂志》(J. Chem. Soc.), (1951), 2430, 2440; 《美国化学协会杂志》(J. Amer. Chem. Soc.), 72 (1950), 3722; 《化学协会杂志》(J. Chem. Soc.), (1945) 455, 457) 或通过下述方法制备 2-氨基-1,3-噻唑类 II。例如, 可以通过下列步骤获得通式 II 的化合物: 在诸如约 0°C - 约回流这类适宜温度下使通式 VII 的化合物与硫脲在适宜溶剂或溶剂混合物中反应, 其中 L^1 为离去基团, 诸如溴、氯或碘, 所述的溶剂诸如 C_1 - C_4 醇、THF、1,4-二噁烷、甲苯、乙醚、DMF、水、二氯甲烷或氯仿。

参照方案 1, 可以使用标准条件或与文献中所发现类似的条件通过使通式 VIII 的化合物与卤素和或不和乙酸在适宜温度下和适宜溶剂中反应制备通式 VII 的化合物, 其中卤素诸如 I_2 、 Br_2 、 Cl_2 、N-溴琥珀酸酯(NBS)、N-氯琥珀酸酯或 N-溴巴比妥酸酯, 所述的溶剂诸如乙醚、THF、1,4-二噁烷、二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、四氯化碳或苯, 所述的温度例如约 -78°C - 约回流, 优选在约 -78°C - 约室温的温度下。

方案 1

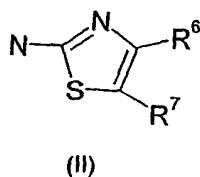


或者, 可以通过下列步骤制备通式 II 的化合物: 使与通式 II 化合物类似、但其中 R^7 为 H 的化合物与 $n\text{-BuLi}$ 反应; 用亲电子试剂 (诸如氯化三甲基硅烷) 猝灭以保护与通式 II 类似的化合物的游离 NH_2 基团; 然后再加入 $n\text{-BuLi}$ 以产生碳负离子, 用亲电子试剂 (诸如醛、酮、烷基卤等) 使其猝灭; 随后进行酸/碱处理。该方法与文献中所述的方法类似 (《加拿大化学杂志》 (Can. J. Chem.), EN, 66 (1988), 1617-1624)。

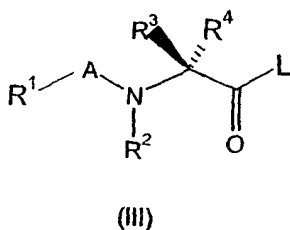
可以使用本领域中公知的标准氧化方法、诸如 Dess-Martin 试剂、Swern 氧化或使用 CrO_3 来氧化通式 II 的化合物, 其中 R^7 含有醇部分, 从而得到通式 II 的化合物, 其中 R^7 为酮或醛。可以将 R^7 为酮或醛的通式 II 的化合物转化成相应的通式 II 的化合物, 其中 R^7 为亚胺 (通过与胺反应)、烯烃 (通过维悌希反应)、醇 (通过格利雅反应) 或其它衍生物 (通过标准反应)。

可以通过一种方法制备本发明通式 I 的化合物及其盐, 该方法包括下列步骤:

使通式 II 的化合物与通式 III 的化合物反应, 其中通式 II 的结构式如下:

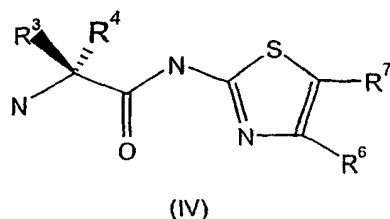


其中通式 III 的结构式如下:

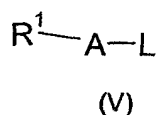


或使 IV 的化合物与通式 V 的化合物反应, 其中通式 IV 的结构式

如下:



其中通式 V 的结构式如下:



其中 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 和 A 如上述所定义且 L 为羟基或合适的离去基团。如果需要, 可以通过本领域技术人员公知的方法将通式 I 的 2-氨基-1,3-噻唑衍生物或通式 IV 的合成中间体转化成盐。

L 为羟基或合适的离去基团的通式 III 和 V 的具体化合物的实例为这类化合物, 其中 L 表示卤原子, 诸如 Cl、Br 或 I, 或 A-L 为烷基或芳基酯。

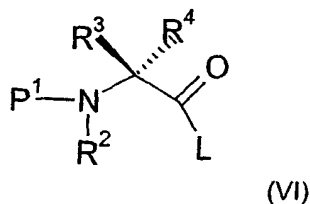
可以通过使通式 II 的化合物和通式 III 的羧酸或者通式 IV 的化合物与通式 V 的化合物反应制备通式 I 的化合物。可以通过使通式 II 的化合物与通式 VI 的化合物反应制备通式 IV 的化合物。

可以通过标准方法进行通式 II 化合物与通式 III 化合物的反应、通式 IV 化合物与通式 V 化合物的反应和通式 II 化合物与通式 VI 化合物的反应。例如, 其中 L 为羟基, 这些反应可以在有偶联试剂或聚合物支持的偶联试剂存在的情况下进行, 所述的偶联试剂或聚合物支持的偶联试剂诸如碳化二亚胺, 即 1,3-二环己基碳化二亚胺 (DCC)、1,3-二异丙基碳化二亚胺、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺 (EDC)、N-环己基碳化二亚胺或 N'-甲基聚苯乙烯, 存在或不存在 HOBt, 在适宜溶剂中进行, 诸如单一溶剂或几种溶剂的组合, 所述溶剂选自二氯

甲烷(CH_2Cl_2)、氯仿(CHCl_3)、四氢呋喃(THF)、乙醚(Et_2O)、1,4-二噁烷、乙腈(CH_3CN)、甲苯、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)或二甲亚砜(DMSO),反应在适宜温度、诸如约 -10°C - 约回流下进行合适的时间,通过色谱法或LC-MS来监测。其中L为OH的可选的方法通过下列步骤进行:通过与草酰氯、亚硫酰氯反应或混合酸酐法,在碱诸如三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、吡啶或二甲氨基吡啶存在下在适宜溶剂中使用氯甲酸烷基酯诸如氯甲酸 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基酯而将OH转化成离去基团,所述的溶剂诸如二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃(THF)、甲苯、乙醚、乙腈、1,4-二噁烷、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜(DMSO)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)或二甲苯,反应温度为约 -30°C - 约室温。

或者,可以如下进行氨基噻唑偶联。可以通过下列步骤制备通式I的化合物:在三烷基铝优选三甲基铝存在下在适宜溶剂中和适宜温度下或在密封反应器(诸如密封管或拧紧的小瓶)中使氨基-噻唑II与III偶联,其中 $\text{C}(=\text{O})\text{L}$ 为酯,所述的溶剂诸如二氯甲烷、THF、二噁烷、甲苯等,所述的适宜温度诸如约室温 - 约回流。类似地,可以通过使氨基-噻唑II、三甲基铝和 α -氨基酸酯的N-Boc反应且然后使用标准方法除去Boc基团来制备化合物IV。

可以通过文献中众所周知的方法,例如Theodora W. Greene'的教科书《有机合成中的保护基》("Protective Groups in Organic Synthesis")中所述的方法制备通式VI的被保护的氨基化合物,诸如带有N-Boc基团的化合物。可以按照与上述类似的方法制备通式IV的化合物,通过下列步骤进行:使通式II的化合物与通式VI的化合物反应,随后对 P^1 基团解封闭。可以通过众所周知的方法进行脱保护,例如当 P^1 为N-Boc时,通过文献中众所周知的任意方法除去,例如在适宜溶剂诸如1,4-二噁烷、乙醚中的 $\text{HCl}(\text{g})$ 或在二氯甲烷中的三氟乙酸。许多其它氨基保护基是已知的且也可以使用,诸如苄基或对-甲氧基-苄基、三甲代甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基等。对这类基团解封闭的方法在文献中也是众所周知且可以使用。



通式 II、III 和 IV 的化合物是已知化合物或可以按照公知方法获得。

可以按照常规方法由通式 III 的相应羧酸（其中 X 为羟基）获得通式 III 和 V 的化合物，其中 L 为如上所定义的离去基团。

可以使用已知方法通过使通式 II 的化合物与通式 V 的化合物反应制备通式 IV 的化合物。

可以使用用于酰胺键形成的类似方法、优选使用在适宜溶剂或溶剂混合物诸如 THF/甲苯中的三甲基铝将通式 I 或 II 化合物中的 R⁷ 的酯基团转化成相应的酰胺。

可以使用充分建立的还原胺化法将通式 I 或 II 化合物中的 R⁷ 的酮基团转化成相应的胺，通过下列步骤进行：使这类酮与适宜的胺反应，其中使用或不使用酸催化剂/乙酸铵/干燥剂（诸如无水 Na₂SO₄ 或 MgSO₄），以及还原剂，诸如三乙酰氧基硼氢化钠、氰基硼氢化钠或硼氢化钠或相应的聚合物结合的 NaBH₄、聚合物结合的 -NaBH₃CN 或聚合物结合的 NaB(OAc)₃H 或文献中已知用于将亚胺键还原成胺的任意还原剂（例如氢化），该反应在适宜溶剂中进行，诸如二氯甲烷、氯仿、THF、MeOH、乙醇、异丙醇、叔丁醇或甲苯，反应温度约室温 - 约回流的温度下，优选约室温 - 约 65°C。

可以通过使原料（其中 R⁶ 为 H）与 NBS、NCS 或 SO₂Cl₂、I₂ 在诸如二氯甲烷或氯仿这类适宜溶剂中反应生成 R⁶ 为卤素基团的化合物。然后可使用本领域中公知的方法使卤素基团被另一个基团替代，诸如卤素-金属交换，随后用亲电子试剂或使用典型的 Suzuki 偶联条件使反应猝灭，所述的典型的 Suzuki 偶联条件使用催化剂，诸如钯复合物，例如四（三苯膦）-钯，其中使用碳酸钠作为碱，反应在合适溶剂诸如

THF、DME 或乙醇和硼酸中进行。

上述反应步骤中所用的原料(其合成未在上面描述)可以商购、在本领域中已知或易于使用本领域技术人员显而易见的方法由已知化合物获得。

可以通过常规方法分离和纯化通式 I 的化合物和上述反应方案中所示的中间体, 诸如重结晶或色谱分离, 诸如硅胶色谱, 其中使用乙酸乙酯/己烷洗脱梯度、二氯甲烷/甲醇洗脱梯度或氯仿/甲醇洗脱梯度。或者, 可以使用反相制备型 HPLC 或手性 HPLC 分离技术。在上述讨论或解释的各反应中, 除非另有说明, 压力并不关键。压力从约 0.5 个大气压 - 约 5 个大气压一般是可接受的, 为便利起见, 优选环境压力, 即约 1 个大气压。

可以按照常规方式通过用一个化学当量的药物上可接受的酸或碱处理相应的游离碱或酸的溶液或混悬液来制备通式 I 化合物的药物上可接受的盐。可以将常规的浓缩或结晶技术用于分离盐。合适的酸的例示为乙酸、乳酸、琥珀酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、葡糖酸、抗坏血酸、苯甲酸、肉桂酸、富马酸、硫酸、磷酸、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、氨基磺酸、磺酸诸如甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸和相关的酸。例示性的碱为钠、钾和钙。

可以单独或与药物上可接受的载体组合以单剂量或多剂量来施用本发明化合物。合适的药物载体包括惰性固体稀释剂或填充剂、无菌水溶液和各种有机溶剂。然后易于以各种剂型给予通过将通式 I 化合物或其药物上可接受的盐组合而形成的药物组合物, 所述的剂型诸如片剂、粉剂、锭剂、糖浆剂、可注射溶液等。如果需要, 这些药物组合物还可含有诸如调味剂、粘合剂、赋形剂等这类组分。因此, 为了口服给药的目的, 可以使用片剂, 它含有诸如柠檬酸钠、碳酸钙和磷酸钙这类多种赋形剂与诸如淀粉、甲基纤维素、藻酸和某些络合硅酸盐这类崩解剂以及诸如聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、明胶和阿拉伯胶这类粘合剂。另外, 诸如硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠和滑石这类润滑剂通常用于压片目的。还可以将相似类型的固体组合物用作软和硬填充

明胶胶囊中的填充剂。其优选物质包括乳糖和高分子量聚乙二醇类。当需要含水混悬液或酏剂口服给药时，可以将其中必需的活性组分与各种增甜剂或调味剂、着色物质或染料合并，且如果需要，与乳化剂或悬浮剂以及诸如水、乙醇、丙二醇、甘油及其组合合并。

为了非肠道给药，可以使用在芝麻油或花生油、含水丙二醇或无菌水溶液中含有本发明化合物或其药物上可接受盐的溶液。如果必要，应将这类水溶液适当缓冲且首先使用足量的盐水或葡萄糖使液体稀释剂等渗。这些特定的水溶液特别适合于静脉内、肌内、皮下和腹膜内给药。所用的无菌含水介质均易于通过本领域技术人员公知的标准技术得到。

可以通过口服、透皮(例如通过使用贴剂)、非肠道(例如静脉内)、直肠或局部给予通式 I 的化合物或其药物上可接受的盐。一般来说，用于治疗神经变性疾病或病症或与 $A\beta$ -肽产生相关的疾病或病症的每日剂量一般在约 0.1 mg/kg - 约 5gm/kg 体重的范围，优选约 0.1 mg/kg - 约 100 mg/kg 体重。本领域的临床医师可以根据对诸如所治疗人的体重、年龄和情况、病患的严重程度和选择的特定给药途径这类已知因素的考虑而进行基于上述剂量范围的改变。

可以使用本领域技术人员公知的生物试验测定通式 I 的具体化合物对 $A\beta$ -肽产生的抑制，例如下述试验。

一般按照 McLendon 等在“对 γ -分泌酶活性的无细胞测定”(Cell-free assays for γ -secretase activity) - 《FASEB 杂志》(The FASEB Journal) (Vol. 14, 2000 年 12 月, pp. 2383-2386) 中提供的描述测定本发明化合物在溶解的膜制备物中抑制 γ -分泌酶活性的活性。使用这类试验，测定本发明化合物具有的抑制 γ -分泌酶活性的 IC_{50} 活性低于约 32 微摩尔。例如，下面的实施例 11 具有的 IC_{50} 为约 5 微摩尔。

下列实施例解释了本发明。然而，应理解作为本文完整描述和权利要求中引述的本发明并不限于下面的实施例中的详细描述。

实施例

一般步骤 A:

酰胺形成的偶联方法

a) EDC/HOBt/三烷基胺偶联法

将羧酸(1.0 e. q.)、胺(1.0 e. q.)、HOBt (1.1-1.5 eq.)、EDC(1.2-1.8 eq.)和三烷基胺(三乙胺或二异丙基乙胺)(3-6 eq.)在适宜溶剂或溶剂混合物例如二氯甲烷、二氯乙烷、THF 或 DMF 中的混合物在室温下搅拌直至产物形成或原料消失。在减压条件下除去溶剂,将残余物溶于乙酸乙酯(或类似选择的溶剂,诸如二氯甲烷或氯仿)和水。分离有机层、用稀 HCl(如果所需产物含有碱性官能团,那么可以不用稀 HCl 洗)、盐水洗并用硫酸钠干燥。然后在减压条件下除去溶剂而得到产物。

b) HATU/三烷基胺偶联法

将羧酸(1.0 e. q.)、胺(1.0 e. q.)、HATU (1.1-1.5 eq.)和三烷基胺(三乙胺或二异丙基乙胺)(3-6 eq.)在适宜溶剂或溶剂混合物例如二氯甲烷、二氯乙烷、THF 或 DMF 中的混合物在室温下搅拌直至产物形成或原料消失。在减压条件下除去溶剂,将残余物溶于乙酸乙酯(或类似选择的溶剂,诸如二氯甲烷或氯仿)和水。分离有机层、用稀 HCl(如果所需产物含有碱性官能团,那么可以不用稀 HCl 洗)、盐水洗并用硫酸钠干燥。然后在减压条件下除去溶剂而得到产物。

c) PyBOP/三烷基胺偶联法

将羧酸(1.0 e. q.)、胺(1.0 e. q.)、PyBOP (1.1-1.5 eq.)和三烷基胺(三乙胺或二异丙基乙胺)(3-6 eq.)在适宜溶剂或溶剂混合物例如二氯甲烷、二氯乙烷、THF 或 DMF 中的混合物在室温下搅拌直至产物形成或原料消失。在减压条件下除去溶剂,将残余物溶于乙酸乙酯(或类似选择的溶剂,诸如二氯甲烷或氯仿)和水。分离有机层、用稀 HCl(如果所需产物含有碱性官能团,那么可以不用稀 HCl 洗)、盐水洗并用硫酸钠干燥。在减压条件下除去溶剂而得到产物。

d) HBTU/三烷基胺偶联法

将羧酸(1.0 e. q.)、胺(1.0 e. q.)、HBTU (1.1-1.5 eq.)和三烷基胺(三乙胺或二异丙基乙胺) (3-6 eq.)在适宜溶剂或溶剂混合物例如二氯甲烷、二氯乙烷、THF 或 DMF 中的混合物在室温下搅拌直至产物形成或原料消失。在减压条件下除去溶剂, 将残余物溶于乙酸乙酯(或类似选择的溶剂, 诸如二氯甲烷或氯仿)和水。分离有机层、用稀 HCl(如果所需产物含有碱性官能团, 那么可以不用稀 HCl 洗)、盐水洗并用硫酸钠干燥。在减压条件下除去溶剂而得到产物。

e) 氯-烷基甲酸酯偶联

将羧酸(1 eq.)和三乙胺(eq.)的混合物溶于适宜溶剂诸如 DMF 并冷却至-23℃。在搅拌的同时滴加甲酸异丁酯(1 eq.)。在搅拌一定时间期限(15 分钟-2 小时)后, 加入 2-氨基-噻唑或胺(1 eq.)并在-23℃下再继续搅拌 30 分钟。然后将该混合物温至室温直至酰胺形成(一般过夜)。用水和盐水使该混合物猝灭并用适宜溶剂诸如乙酸乙酯、二氯甲烷或氯仿萃取。用稀 NaHSO₄、NaHCO₃和盐水洗涤有机层并在减压条件下除去溶剂而得到产物。纯化可能是必要的。

f) 三甲基铝偶联法

制备胺或氨基-噻唑(1-2 eq.)、2M 三甲基铝在适宜溶剂诸如 THF、甲苯、二甲苯、二氯甲烷或二氯乙烷或溶剂混合物诸如 THF/甲苯中的混合物。将该混合物在室温下搅拌 15 分钟-2 小时, 然后加入酯(1 eq.)。将所得混合物在室温-回流的温度下搅拌直至产物形成。用罗谢尔盐谨慎使该混合物猝灭并用适宜溶剂诸如乙酸乙酯或二氯甲烷萃取、通过硅藻土过滤。用稀 HCl 洗涤有机层、用饱和碳酸氢钠中和并用盐水洗涤。分离有机层, 干燥并浓缩得到所需酰胺。纯化可能是必要的。

一般步骤 B:

还原胺化法

a) 三乙酰氧基硼氢化钠

将在二氯乙烷或 THF 中的胺(1-4 eq.)加入到酮(1 eq.)、

$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1-3 eq.) 和乙酸 (1-3 eq.) 在二氯乙烷或 THF 中的溶液中。将该混合物在室温下搅拌直至产物形成或原料消失。用稀碱使该混合物猝灭、用二氯甲烷或其它适宜溶剂诸如氯仿或乙酸乙酯萃取。分离有机层、干燥并浓缩得到所需酰胺。纯化可能是必要的。

b) 氰基硼氢化钠

将酮或醛 (1 eq.)、胺 (1-20 eq.)、氰基硼氢化钠 (1-5 eq.)、乙酸 (1-3 eq.)、乙酸钠 (1-3 eq.)、无水硫酸钠在二氯乙烷或 THF 中的混合物在室温至 60℃ 下搅拌、优选在 35-50℃ 下加热直至产物形成。用稀碱使该混合物猝灭、用二氯甲烷或其它适宜溶剂诸如氯仿或乙酸乙酯萃取。分离有机层、干燥并浓缩得到所需酰胺。纯化可能是必要的。

c) 甲酸钾和乙酸钨

将醛或酮 (1 eq.) 和胺 (1 eq.) 在无水 DMF 中的溶液在室温和有分子筛存在下搅拌 4 小时。向所得反应混合物中加入甲酸钾 (2 eq.) 和乙酸钨 (催化量, 0.02 eq.)。将该混合物在 40-60℃ 下加热至反应完全 (TLC) 并在冷却后用冰水稀释该体系。用适宜溶剂 (诸如二氯甲烷、乙酸乙酯或氯仿) 萃取该混合物。分离有机层、干燥并浓缩得到所需酰胺。纯化可能是必要的。

一般步骤 C:

酮或醛的硼氢化钠还原

将醛或酮 (1 eq.) 和硼氢化钠 (1-10 eq.) 在适宜溶剂 (甲醇或乙醇) 中的混合物在 0℃ - 室温下搅拌 10 分钟至反应完全 (TLC)。将该混合物浓缩至小体积、用水猝灭、用适宜溶剂 (诸如二氯甲烷、乙酸乙酯或氯仿) 萃取。分离有机层、干燥并浓缩得到所需酰胺。纯化可能是必要的。

一般步骤 D:

N-tBOC 脱保护步骤

在氮气环境中向 N-tBOC 化合物在 1,4-二噁烷中的溶液 (0.03-0.09 M) 中加入在 1,4-二噁烷中的 4 N HCl 或无水 HCl 气。将该反应混合物在室温下搅拌 1-24 小时直至所有原料耗尽 (TLC)。浓缩该溶液并在真空中泵抽。一般不经进一步纯化而使用相应胺的最终 HCl 盐。

制备 A

[1-(5-甲基-噻唑-2-基氨基甲酰基)-丁基]-氨基甲酸叔丁酯

将 2-叔丁氧羰基氨基-戊酸 (1.0 eq.)、2-氨基-5-甲基噻唑 (1.0 eq.)、HOBt (1.05 eq.)、EDC·HCl (1.2 eq.) 和三乙胺 (4 eq.) 在二氯甲烷中的混合物在室温下搅拌过夜。用水使该混合物猝灭并用二氯甲烷萃取。用稀 HCl 洗涤有机层、分离、用硫酸钠干燥并过滤。在减压条件下除去溶剂而得到产物。M+1=314.3, ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.11 (s, 1H), 4.11 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 1.54 (m, 2H), 1.34 (t, 9H), 1.2-1.4 (m, 2H), 0.83 (t, 3H) ppm.

通过与上述对制备 A 所述类似的方法制备下列化合物:

{1-[5-(1-乙基-丙基)-噻唑-2-基氨基甲酰基]-丁基}-氨基甲酸叔丁酯, M+1=370.4;

[1-(5-异丙基-噻唑-2-基氨基甲酰基)-丁基]-氨基甲酸叔丁酯, M+1 = 342.5;

[1-(4,5-二甲基-噻唑-2-基氨基甲酰基)-丁基]-氨基甲酸叔丁酯, M+1=328.4;

{1-[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基氨基甲酰基]-丁基}-氨基甲酸叔丁酯, M+1 = 442.5;

{1-[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基氨基甲酰基]-乙基}-氨基甲酸叔丁酯, M+1= 414.4;

[1-(4,5-二甲基-噻唑-2-基氨基甲酰基)-丁基]-氨基甲酸叔丁酯, M+1=328.4;

[1-(噻唑-2-基氨基甲酰基)-丁基]-氨基甲酸叔丁酯,

$M+1=300.3$;

2-(2-叔丁氧羰基氨基-丁酰氨基)-4-三氟甲基-噻唑-5-甲酸乙酯, $M+1=426.3$;

{1-[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基氨基甲酰基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯, $M+1 = 428.3$;

[1-(5-异丙基-噻唑-2-基氨基甲酰基)-乙基]-氨基甲酸叔丁酯, $M+1= 314.2$;

[1-(5-异丙基-噻唑-2-基氨基甲酰基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯, $M+1=328.3$;

[1-(5-溴-噻唑-2-基氨基甲酰基)-丁基]-氨基甲酸叔丁酯, $M+1=378.1, 380.0$;

{1-[5-(5-羟基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基氨基甲酰基]-丁基}-氨基甲酸叔丁酯, $M+1= 428.5$;

{1-[5-(1,3,3-三甲基-丁基)-噻唑-2-基氨基甲酰基]-丁基}-氨基甲酸叔丁酯, $M+1=398.3$;

(1-{5-[1-(3,3-二甲基-丁氨基)-丙基]-噻唑-2-基氨基甲酰基}-丁基)-氨基甲酸叔丁酯, $M-1 =439.6$;

[1-(5-丙酰基-噻唑-2-基氨基甲酰基)-丁基]-氨基甲酸叔丁酯, $M+1=356.4$;

{1-[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基氨基甲酰基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯, $M+1 = 428.3$;

制备 B

2-氨基-N-(5-异丙基-噻唑-2-基)-丙酰胺

将在 1,4-二噁烷(20 ml)中的 4 N HCl 加入到 {1-[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基氨基甲酰基]-丙基}-氨基甲酸叔丁酯(3.6 g, 8.43 ml)中并在室温下搅拌 20 分钟。浓缩该反应溶液并在真空中泵抽而得到标题化合物(3.0 g, 98%), 为黄色油。

通过与上述对制备 B 所述类似的方法制备下列化合物:

2-氨基-戊酸(5-甲基-噻唑-2-基)-酰胺;
2-氨基-戊酸[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-酰胺,
M+1=270709;
2-氨基-戊酸[5-(1-丙基-丁基)-噻唑-2-基]-酰胺, M+ =298.4;
2-氨基-N-[5-(1-丙基-丁基)-噻唑-2-基]-丁酰胺, M+1=284.3;
2-氨基-N-[5-(1-丙基-丁基)-噻唑-2-基]-丙酰胺, M+1=270.3;
2-氨基-戊酸[5-(1-乙基-丙基)-噻唑-2-基]-酰胺, M+1=270.3;
2-氨基-N-[5-(1-乙基-丙基)-噻唑-2-基]-丙酰胺;
2-氨基-N-[5-(1-乙基-丙基)-噻唑-2-基]-丁酰胺;
2-氨基-N-[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-丙酰胺,
M+1=314.3;
2-氨基-戊酸(4,5-二甲基-噻唑-2-基)-酰胺, M+1 =228.3;
2-氨基-戊酸噻唑-2-基酰胺, M+1 =200.2;
2-(2-氨基-丁酰氨基)-4-三氟甲基-噻唑-5-甲酸乙酯, ¹H NMR (CD₃OD)
δ 4.39 (q, 2H), 4.10 (m, 1H), 2.0 (m, 2H), 1.38 (t, 3H), 1.07
(t, 3H) ppm;
2-氨基-N-[5-(5-甲氧基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-丁酰胺,
M+1=328.4;
2-氨基-N-(5-异丙基-噻唑-2-基)-丙酰胺, M+1=214.2;
2-氨基-N-(5-异丙基-噻唑-2-基)-丁酰胺, M+1=228.2;
2-氨基-戊酸(5-异丙基-噻唑-2-基)-酰胺, M+1=242.3;
2-氨基-戊酸[5-(5-羟基-1,5-二甲基-己基)-噻唑-2-基]-酰胺,
M+1=328.5;

实施例 1

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-乙酰基-噻唑-2-基)-酰胺

将 2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(271 mg, 1mmol)、5-乙酰基-2-氨基-噻唑(223 mg, 1mmol)、HOBt(165 mg, 1.2mmol)、EDC·HCl(290 mg, 1.5mmol)和三乙胺(0.6 ml)在二氯甲烷(20 ml)中的混

合物在室温下搅拌过夜。用水使该混合物猝灭、用二氯甲烷萃取。用稀 HCl 洗涤有机层、分离、干燥并浓缩。通过 Shimadzu HPL 纯化残余物而得到标题化合物，为黄色油。LC-MS, RT 2.3 分钟, $M+1 = 496.3$ 。

实施例 2

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-乙酰基-4-甲基-噻唑-2-基)-酰胺

在室温下向 5-乙酰基-2-氨基-4-甲基噻唑 (2.19 g, 14.02mmol) 在 THF (10ml) 和甲苯 (20 ml) 的混合物中的溶液加入在甲苯中的 2 M $AlMe_3$ (7ml, 14mmol) 并搅拌 1 小时。加入 2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸甲酯 (2.000 g, 7.01mmol) 并将所得混合物在回流状态下加热过夜。用罗谢尔盐使该混合物猝灭并用乙酸乙酯萃取。用水、稀 HCl、盐水洗涤有机层、分离、干燥并浓缩得到 2.48 g 标题化合物，为橙色固体。通过硅胶柱色谱法纯化该固体，使用 1% 在二氯甲烷中的甲醇作为洗脱剂而得到标题化合物，为黄色固体。LC-MS RT 2.3 分钟, $M+1=410.3$, ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 6.86 (m, 2H), 6.75 (m, 1H), 6.10 (d, 1H, NH), 4.68 (m, 1H), 3.65 (Abq, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.89 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.34 (m, 2H), 0.92 (t, 3H) ppm。

实施例 3

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸(5-甲酰基-噻唑-2-基)-酰胺

将 (S,S)-2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸 (1.09 g, 4.71mmol)、2-氨基-噻唑-5-甲醛 (0.606 g, 4.71mmol)、HOBt (0.763 g, 5.65mmol)、EDC·HCl (1.348 g, 7.07 mmol) 和三乙胺 (2.7ml, 18.84mmol) 在二氯甲烷 (50ml) 中的混合物在室温下搅拌过夜。用水使该混合物猝灭、用二氯甲烷萃取。用稀 HCl 洗涤有机层、分离、干燥并浓缩。硅胶柱色谱法纯化残余物，使用 2% 在二氯甲烷中的甲醇作为洗脱剂而得到标题化合物 (505 mg)，为黄色固体。

实施例 4

2-(2-羟基-2-苯基-乙酰氨基)-戊酸[5-2, 2, 2-三氟-1-羟基-乙基]-噻唑-2-基]-酰胺

在室温下向 2-(2-羟基-2-苯基-乙酰氨基)-戊酸(5-三氟乙酰基-噻唑-2-基)-酰胺(43 mg)在甲醇(2 ml)中的溶液中加入硼氢化钠(43 mg)并搅拌 10 分钟。用水使该混合物猝灭、浓缩至小体积并用二氯甲烷萃取。分离有机层、干燥、过滤并浓缩得到标题化合物(47 mg)，通过 HPLC 纯化而得到白色固体(18 mg)，为两种异构体的混合物。

实施例 5

2-[2-(3, 5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[4-甲基-5-(1-丙氨基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺

将 2-[2-(3, 5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-乙酰基-4-甲基-噻唑-2-基)-酰胺(100 mg, 0.24mmol)、正丙胺(0.5ml)、氰基硼氢化钠(100 mg, 1.59mmol)、乙酸(0.1ml)、乙酸钠(100 mg)、无水硫酸钠(100 mg)在二氯乙烷中的混合物在 45℃的油浴中加热过夜。用水使该混合物猝灭并用二氯甲烷萃取。分离有机层、干燥并浓缩得到标题化合物(217 mg)，为油。通过 shimadzu HPLC 纯化该油而得到标题化合物，为白色固体(45 mg)。LC-MS RT 1.6 分钟，M-1=451, ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.5 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 5.87 (brs, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.52 (Abq, 2H), 2.2-2.6 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.2-1.7 (m, 6H), 1.25 (d, 3H), 0.85 (t, 3H), 0.84 (t, 3H) ppm。

按照与上述对实施例 5 所述类似的方法制备下列化合物：

2-[2-(3, 5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-丁氨基-乙基)-4-甲基-噻唑-2-基]-酰胺；

2-[2-(3, 5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[4-甲基-5-(1-丙氨基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺；

2-[2-(3, 5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[4-苯基-5-(哌啶-1-羰基)-

噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{5-[1-(2-甲氧基-乙氨基)-乙基]-4-甲基-噻唑-2-基}-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[4-甲基-5-(1-吡咯烷-1-基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{5-[(1-苄基-哌啶-4-基氨基)-甲基]-噻唑-2-基}-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[4-甲基-5-(1-甲氨基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-乙氨基-乙基)-4-甲基-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-异丙氨基-乙基)-4-甲基-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{5-[1-(2-羟基-乙氨基)-乙基]-4-甲基-噻唑-2-基}-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[4-甲基-5-(1-吗啉-4-基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{4-甲基-5-[1-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙基]-噻唑-2-基}-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-{[乙基-(2-羟基-乙基)-氨基]-甲基}-噻唑-2-基)-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{5-[1-(3,3-二甲基-丁氨基)-乙基]-4-甲基-噻唑-2-基}-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-异丁氨基-乙基)-4-甲基-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{4-甲基-5-[1-(3-甲基-丁氨基)-乙基]-噻唑-2-基}-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-吗啉-4-基甲基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{5-[(丁基-乙基-氨基)-甲基]-噻唑-2-基}-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{5-[(1-乙基-丙氨基)-甲基]-噻唑-2-基}-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-乙氨基甲基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-二甲氨基甲基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(异丙氨基-甲基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸(5-氨基甲基-噻唑-2-基)-酰胺;

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸{5-[(3-甲基-丁氨基)-甲基]-噻唑-2-基}-酰胺;

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸{5-[(3,3-二甲基-丁氨基)-甲基]-噻唑-2-基}-酰胺;

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸[5-(异丁氨基-甲基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-(2-羟基-3,3-二甲基-丁酰氨基)-戊酸(5-{[甲基-(3-甲基-丁基)-氨基]-甲基}-噻唑-2-基)-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[4-甲基-5-(1-苄乙基氨基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-苄氨基-乙基)-4-甲基-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{4-甲基-5-[1-(2,2,2-三氟-乙氨基)-乙基]-噻唑-2-基}-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-二甲氨基-乙基)-4-甲基-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{5-[1-(2-羟基-乙氨基)-乙

基]-4-甲基-噻唑-2-基}-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-异丁氨基-乙基)-4-甲基-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[(2-{2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酰氨基}-噻唑-5-基甲基)-氨基]-戊酸甲酯;

2-[(2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基)-戊酸[5-(1-异丙氨基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-丁氨基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-苄氨基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{5-[1-(3,3-二甲基-丁氨基)-乙基]-噻唑-2-基}-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{5-[1-(3-甲基-丁氨基)-乙基]-噻唑-2-基}-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[4-甲基-5-(1-甲氨基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[4-甲基-5-(1-甲氨基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[(2-{2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酰氨基}-噻唑-5-基甲基)-氨基]-戊酸;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{5-[1-(2-羟基-乙氨基)-乙基]-噻唑-2-基}-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-苄乙基氨基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-吗啉-4-基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{5-[1-(1-苄基-吡咯烷-3-基氨基)-乙基]-噻唑-2-基}-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{5-[1-(2-甲氧基-乙氨基)-乙基]-噻唑-2-基}-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-异丁氨基-乙基)-4-甲基-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-异丁氨基-乙基)-4-甲基-噻唑-2-基]-酰胺;

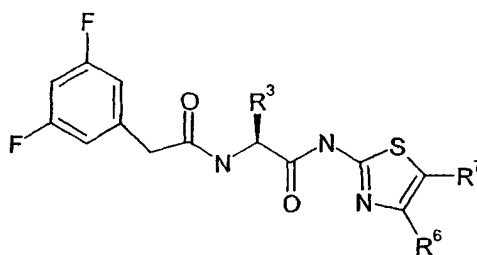
2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸[5-(1-丙氨基-乙基)-噻唑-2-基]-酰胺;

2-[2-(3,5-二氟-苯基)-乙酰氨基]-戊酸{5-[1-(3,3-二甲基-丁氨基)-2,2,2-三氟-乙基]-噻唑-2-基}-酰胺;

按照与上述类似的方法制备下表 1-3 中所列的如下化合物。

通过与上述类似的方法合成下表 1-3 中所述的如下化合物:

表 1



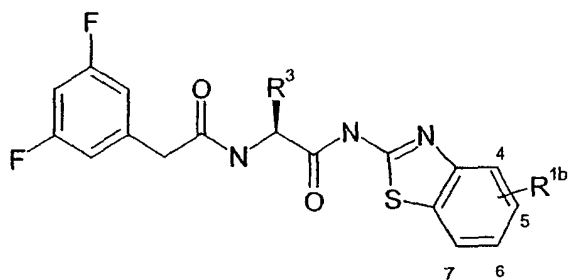
实施例	R ³	R ⁷	R ⁶	MW	质谱 (M+1)	质谱 (M-1)
6	Me	COOEt	Ph	365.4	474.3	
7	<i>n</i> -Pr	H	COOEt	439.5	440.2	
8	<i>n</i> -Pr	S(O ₂)- <i>p</i> -Ph-NO ₂	H	538.6	539.2	
9	<i>n</i> -Pr	S(O ₂)- <i>p</i> -Ph-NHOH	H	524.6	525.3	
10	<i>n</i> -Pr	S(O ₂)- <i>p</i> -Ph-NH ₂	H	545	509.3	
11	Et	2-(5-Br-噻吩并)	H	500.4	502.2	
12	<i>n</i> -Pr	S(O ₂)- <i>p</i> -Ph-NHCH ₂ Ph	H	598.7	599.4	
13	<i>n</i> -Pr	Me	H	367.4	368.2	
14	<i>n</i> -Pr	Me	Me	381.4	382.3	
15	<i>n</i> -Pr	NO ₂	H	398.4	399.3	
16	<i>n</i> -Pr	H	H	353.4	354.3	
	<i>n</i> -Pr	Cl	H	387.8	388.2	
	<i>n</i> -Pr	H	Me	367.4	368.3	
	<i>n</i> -Pr	H	CH ₂ COOH	411.4	412.3	
	<i>n</i> -Pr	NH ₂	H	368.4	369.2	
	<i>n</i> -Pr	S(O ₂)- <i>p</i> -Ph-Cl	H	528.0	528.3	
22	<i>n</i> -Pr	C(Me)(CH ₂) ₃ C(Me) ₂ (OMe)	H	481.6	482.4	
23	Et	环戊基	H	407.5	408.3	
24	Et	SMe	H	385.5	386.3	
25	Et	<i>i</i> -Pr	H	381.4	382.5	
26	<i>n</i> -Pr	H	CH ₂ CON(Et) (<i>n</i> -Bu)	494.6	495.5	

27	<i>n</i> -Pr	H	CH ₂ CONHCH ₂ Ph	500.6	501.4	
28	<i>n</i> -Pr	Br	H	432.3	432.2, 434.2	
29	Et	Ph	Ph	491.6	214.2	
30	Et	C(=O)Me	H	381.4	382.5	
31	Et	H	CH ₂ CONHEt	438.5	439.3	
32	Et	CH(Me)(Et)	H	395.5	396.5	
33	<i>n</i> -Pr	H	CH ₂ CONHCH ₂ - 环丙基	464.5	465.4	
34	Et	H	C(Me) ₂ (COOEt)	453.5	454.4	
35	Et	<i>p</i> -Ph-F	H	433.5	433.5	
36	<i>n</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	H	395.5	396.4	
37	<i>n</i> -Pr	COOEt	CH ₂ OEt	483.5	484.2	
38	<i>n</i> -Pr	CONH ₂	H	396.4	397.5	
39	<i>n</i> -Pr	NMePh	H	458.5	459.5	
40	<i>n</i> -Pr	C(=O)N- <i>p</i> -Ph-Cl	H	521	521.6	
41	<i>n</i> -Pr	H ⁺	CH ₂ COOEt			
42	Et	H	CH(=NOMe)(CO OEt)	468.5	469.4	
43	<i>n</i> -Pr	COOMe	H	411.4	412.3	
44	<i>n</i> -Pr	COMe	H	395.4	396.3	
45	<i>n</i> -Pr	CH(Me)[CH ₂ CH ₂ CH ₂ C Me ₂ (OMe)]	H	511.6	512.6	
46	Et	CH(Me)(CH ₂ CH ₂ CH= CMe ₂)	H	449.6	450.4	
47	<i>n</i> -Bu	<i>i</i> -Pr	H			
48	Me	CH(Me)[CH ₂ CH ₂ CH ₂ C Me ₂ (OH)]	H	453.6	454.4	
49	Me	CH(Me)[CH ₂ CH ₂ CH ₂ C Me ₂ (OMe)]	H	467.6	468.4	
50	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(CH ₂ CMe ₃)	H	451.6	452.4	
51	<i>n</i> -Pr	CMe ₂ (OH)	H	411.5	412.3	
52	Et	CH(Me)[CH ₂ CH ₂ CH ₂ C Me ₂ (OMe)]	H	481.2	482.2	
53	<i>n</i> -Pr	C(Et) ₂ (OH)	H	439.5	440.3	
54	Et	CH(Me)[CH ₂ CH ₂ CH ₂ C	H	481.6	482.2	

		Me ₂ (OMe)]				
55	Me	CH(Me)(CH ₂ CH ₂ CH=CMe ₂)	H	435.5	436.3	
56	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(NH- <i>n</i> Bu)	H	452.6	453.2	
57	<i>n</i> -Pr	CHEt ₂	H	423.5	424.3	
58	<i>n</i> -Pr	CH(<i>n</i> -Pr) ₂	H	451.6	452.3	
59	<i>n</i> -Pr	CH(Et)(CH ₂ CHMe ₂)	H	451.6	452.2	
60	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(OH)	H	397.5	398.3	
61	<i>n</i> -Pr	COMe	Me	409.45	410.3	
62	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(NH- <i>n</i> -Bu)	Me	466.6	467.4	
63	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(NH- <i>n</i> -Pr)	Me	452.6	453.4	
64	<i>n</i> -Pr	Et	H	381.5	382.0	
65	<i>n</i> -Pr	CHO	H	381.4	382.0	
66	<i>n</i> -Pr	SEt	H	413.5	414.9	
67	<i>n</i> -Pr	CH ₂ SCH ₂ COOEt	H	485.6	485.9	
68	<i>n</i> -Pr	(S)-CH(Me)(OH)	Me	411.5	412.1	
69	<i>n</i> -Pr	(R)-CH(Me)(OH)	Me	411.5	412.1	
70	<i>n</i> -Pr	C(Et)(=CHMe)	H	421.5	422.2	
71	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(NH-CH ₂ CH ₂ OMe)	Me	468.6		467.3
72	<i>n</i> -Pr	C(Me)(=CHMe)	H	435.5	436.3	
73	<i>n</i> -Pr	C(CH ₂ CHMe ₂)(=CH ₂)	H	435.5	436.3	
74	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(NHMe)	Me	424.5		423.5
75	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(NH ₂ Et)	Me	438.5		437.5
76	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(NH- <i>i</i> -Pr)	Me	452.6		451.6
77	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(NHCH ₂ CH ₂ OH)	Me	454.5		453.4
78	Me	CHEt ₂	H	395.5	396.3	
79	<i>n</i> -Pr	CH ₂ N(Et)(CH ₂ CH ₂ OH)	H	454.5	455.4	
80	<i>n</i> -Pr	C(Me)[NH(CH ₂) ₂ CMe ₃]	Me	494.7	495.5	
81	<i>n</i> -Pr	C(Me)(NHCH ₂ CHMe ₂)	Me	466.6		465.3
82	<i>n</i> -Pr	C(Me)[NH(CH ₂) ₂ CHMe ₂]	Me	480.2	481.5	
83	<i>n</i> -Pr	CH ₂ OH	H	383.4	384.3	
84	<i>n</i> -Pr	CH ₂ NEt(<i>n</i> -Bu)	H	466.6		465.3
85	<i>n</i> -Pr	CH ₂ NHCHEt ₂	H	452.6	453.4	
86	<i>n</i> -Pr	CH ₂ NHEt	H	410.5		409.2
87	<i>n</i> -Pr	CH ₂ NMe ₂	H	410.5	411.3	

88	<i>n</i> -Pr	CH ₂ NHCHMe ₂	H	424.5	425.3	
89	<i>n</i> -Pr	CH ₂ NH ₂	H	382.4	381.3	
90	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(NHCH ₂ CH ₂ Ph)	Me	514.6	515.4	
91	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(NHCH ₂ Ph)	Me	500.6	501.5	
92	<i>n</i> -Pr	COMe	H	395.4	396.4	
93	<i>n</i> -Pr	CH(Me)[CH ₂ CH ₂ CH ₂ C Me ₂ (OH)]	H	481	483.5	
94	<i>n</i> -Pr	CH(Me)[CH ₂ CH ₂ CH ₂ C Me ₂ (OMe)]	H	495.6	497.6	
95	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(CH ₂ CH ₂ CH= CMe ₂)	H	463.6	465.5	
96	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(NHCH ₂ CF ₃)	Me	492.5	493.4	
97	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(NMe ₂)	Me	438.5		437.4
98	<i>n</i> -Pr	CH ₂ NHCH(<i>n</i> - Pr)(COOMe)	H	496.6	497.3	
99	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(NHCHMe ₂)	H	438.5	439.5	
100	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(NHCH ₂ Ph)	H	486.6	487.5	
101	<i>n</i> -Pr	C(Me)[NH(CH ₂) ₂ CMe ₃]	H	480.6	481.6	
102	<i>n</i> -Pr	C(Me)[NH(CH ₂) ₂ CHMe ₂]	H	466.6	467.6	
103	<i>n</i> -Pr	Et	Me	395.5	396.5	
104	<i>n</i> -Pr	(S)-CH(Me)(NHMe)	Me	424.5		423.3
105	<i>n</i> -Pr	(R)-CH(Me)(NHMe)	Me	424.5		423.3
106	<i>n</i> -Pr	CH ₂ NHCH(<i>n</i> - Pr)(COOH)	H			
107	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(NHCH ₂ CH ₂ OH)	H	440.5	441.5	
108	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(NHCH ₂ CH ₂ Ph)	H	500.6	501.5	
109	<i>n</i> -Pr	C(=O)CF ₃	H	449.4	450.3	
110	<i>n</i> -Pr	CMe(OH)(CH ₂ CHOMe ₂)	H	485.5	486.3	
111	<i>n</i> -Pr	CH(OH)(CF ₃)	H	451.4	452.3	
112	<i>n</i> -Pr	CH(Me)(NHCH ₂ CH ₂ O Me)	H	454.5	455.5	
113	<i>n</i> -Pr	(S)- CH(Me)(NHCH ₂ CHMe ₂)	Me	466.6	467.2	
114	<i>n</i> -Pr	(R)- CH(Me)(NHCH ₂ CHMe ₂)	Me	466.6	467.2	
115	<i>n</i> -Pr	C(Me)(NH- <i>n</i> -Pr)	H	438.5	439.5	
116	<i>n</i> -Pr	CH(CF ₃)[NH(CH ₂) ₂ CMe ₃]	H	534.6	535.4	

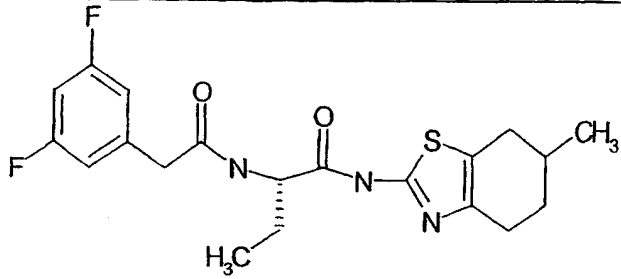
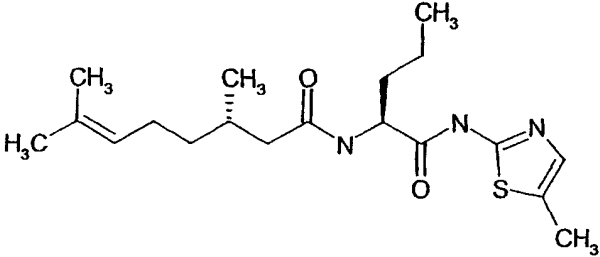
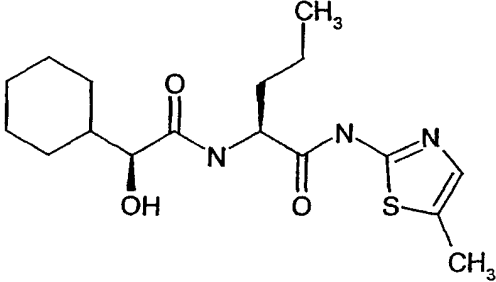
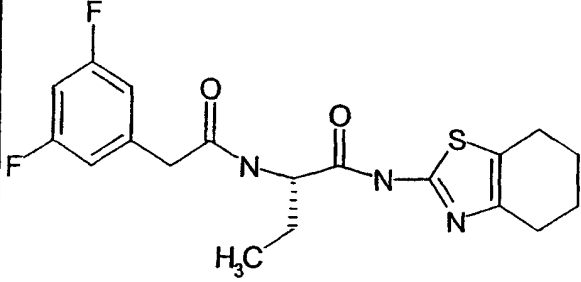
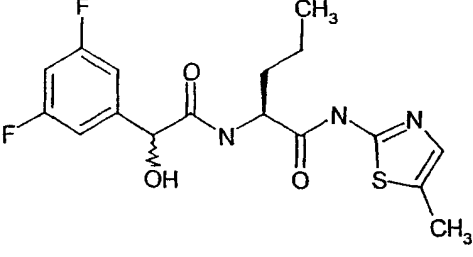
表 2

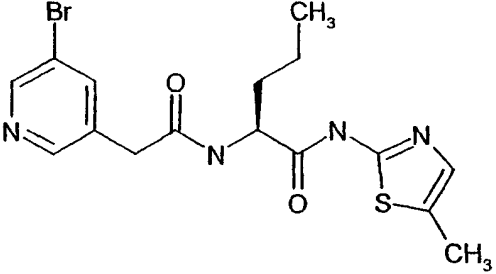
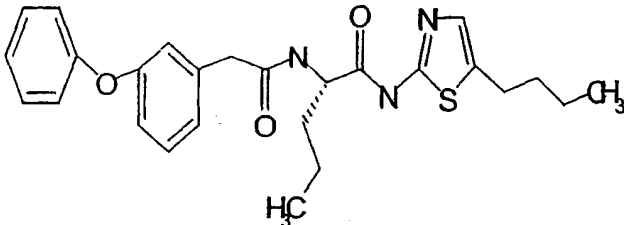
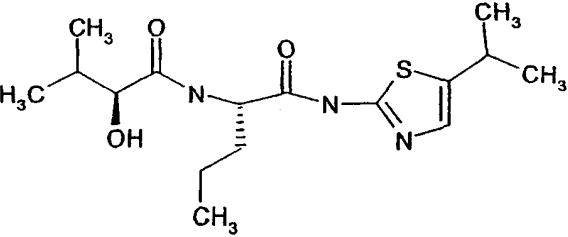
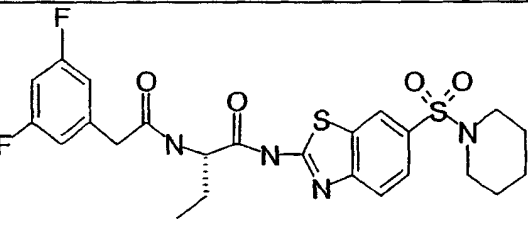
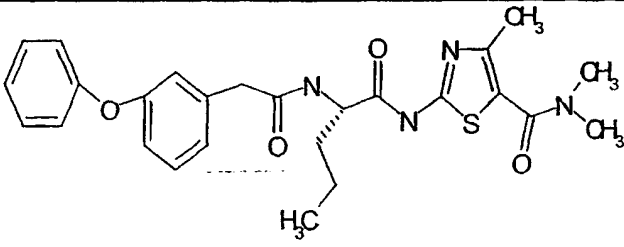


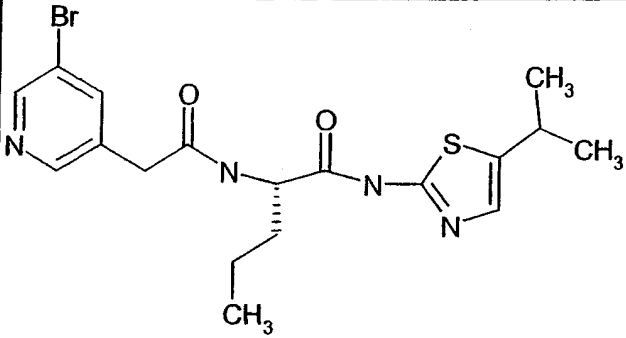
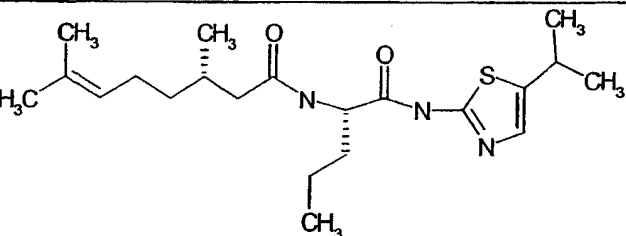
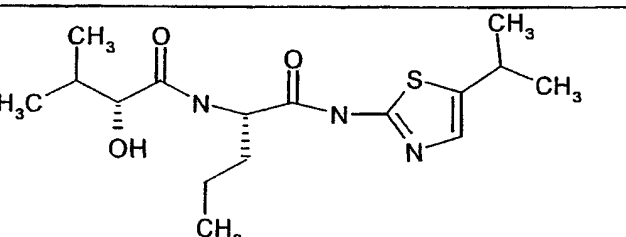
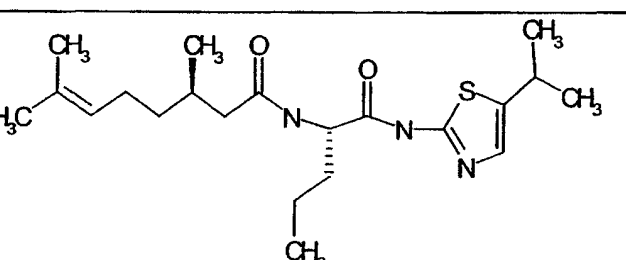
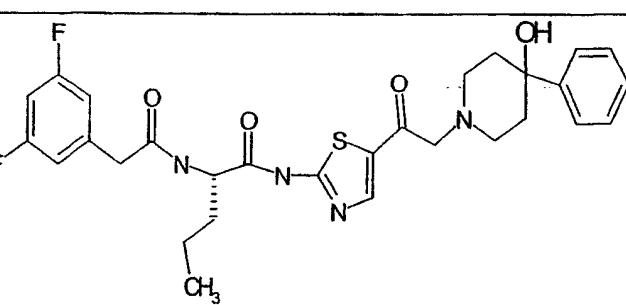
实施例	R ³	R ^{1b}	MW	质谱 (M+1)
117	<i>n</i> -Pr	H	403.5	404.3
118	Et	5-Me	403.5	404.3
119	Et	5-OMe	419.5	420.3
120	Et	5-Cl	423.9	424.4
121	Et	7-Cl	423.9	424.4

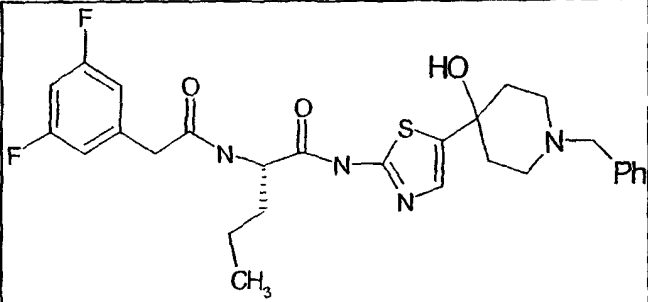
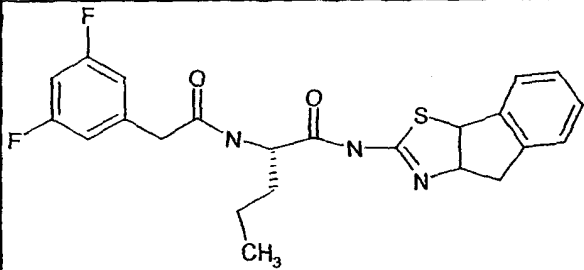
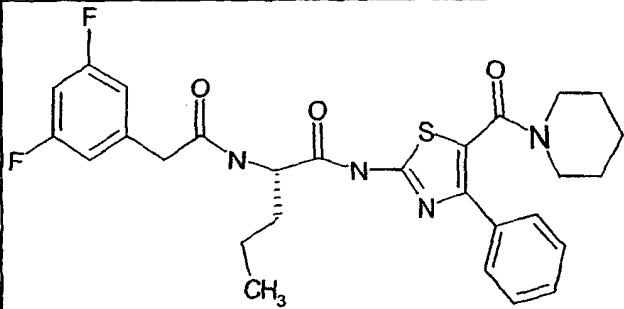
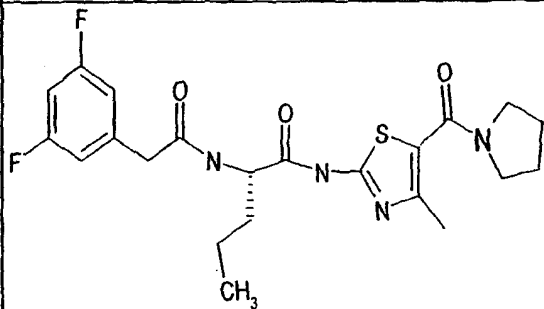
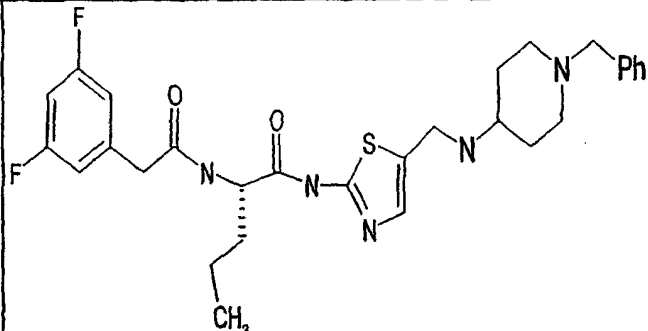
表 3

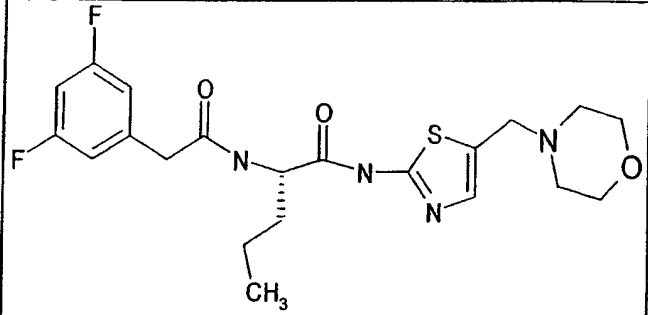
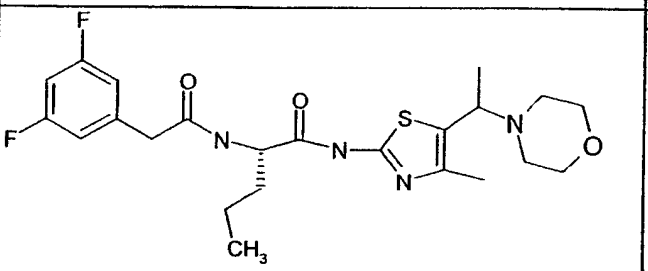
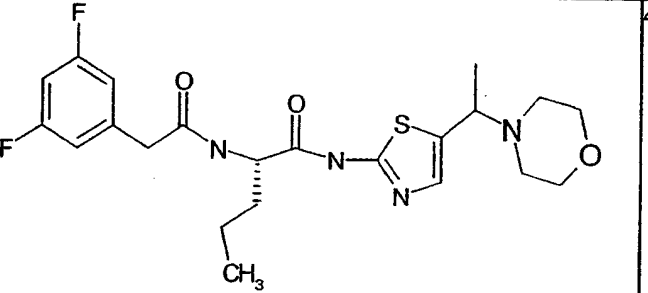
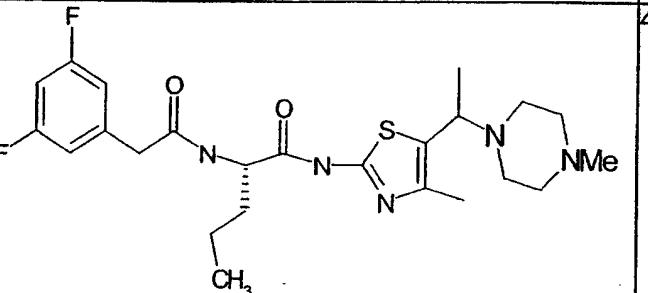
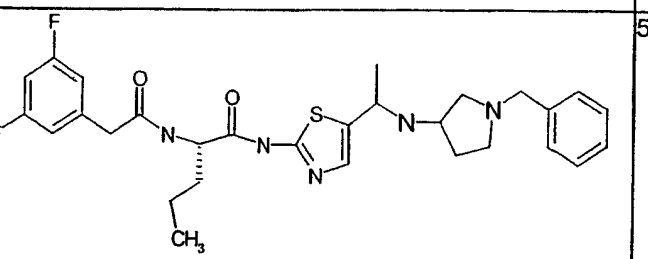
实施例	结构	MW	质谱 (M+1)	质谱 (M-1)
122		393.5	394.3	
123		407.5	408.3	

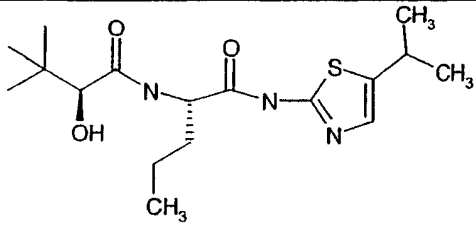
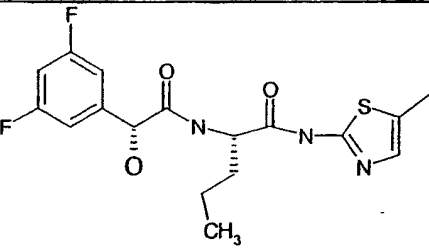
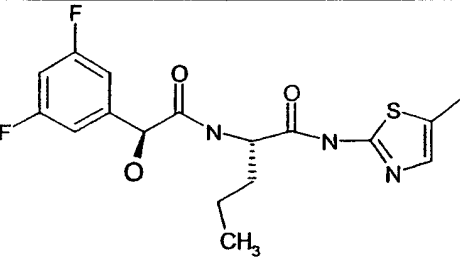
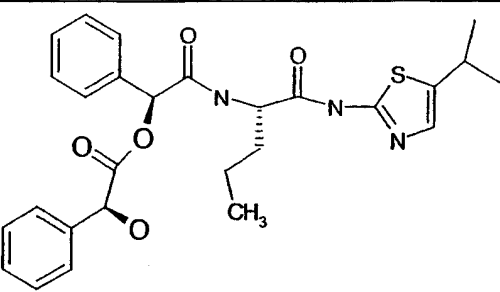
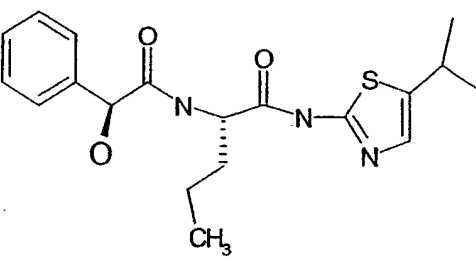
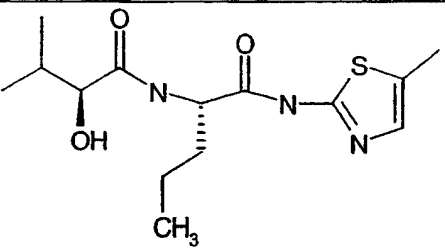
124		407.5	408.4	
125		365.5	366.4	
126		353.5	354.4	
127		393.5	394.4	
128		383.4	384.3	

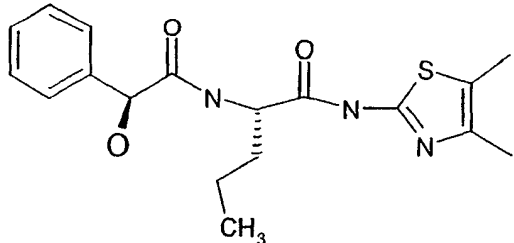
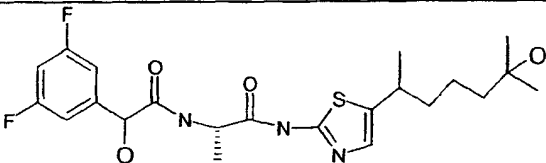
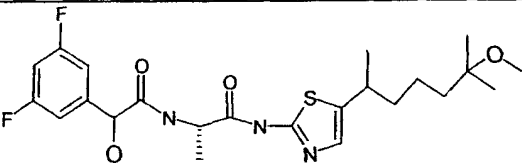
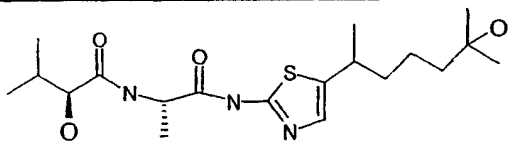
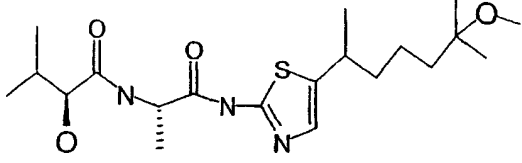
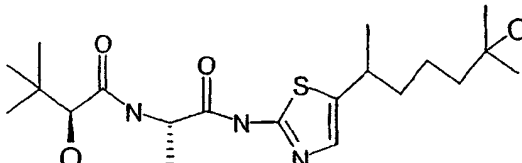
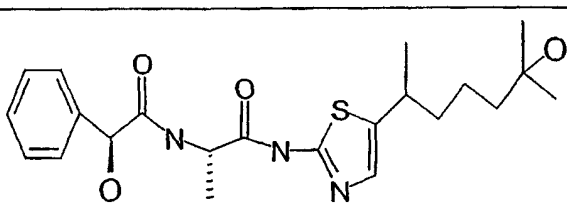
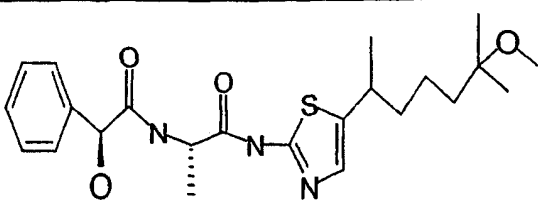
129		411.3	411.2, 413.2	
130		465.6	466.6	
131		341.5	342.1	
132		536.6	537.4	
133		494.6	495.5	

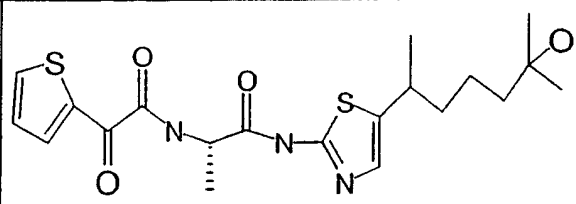
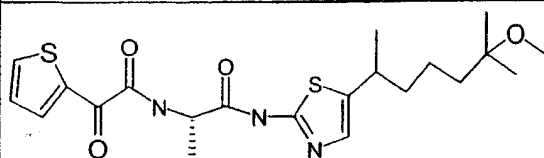
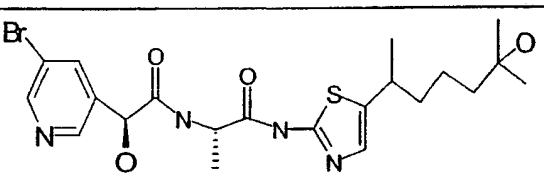
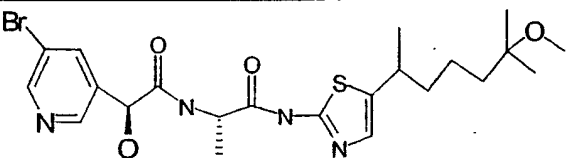
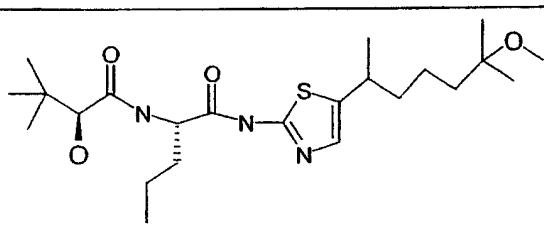
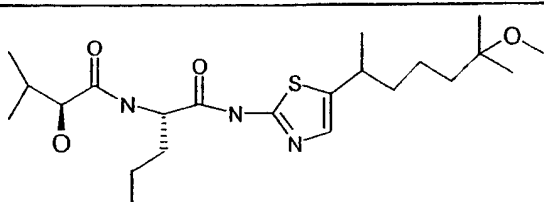
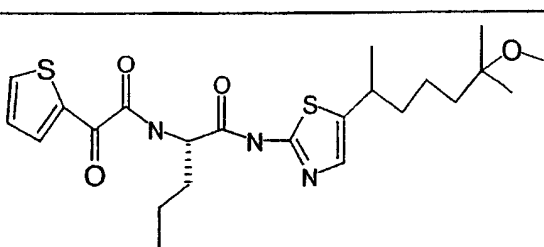
134		439.4	441.3	
135		393.6	394.5	
136		341.5	342.6	
137		393.6	394.6	
138		570.7	571.7	

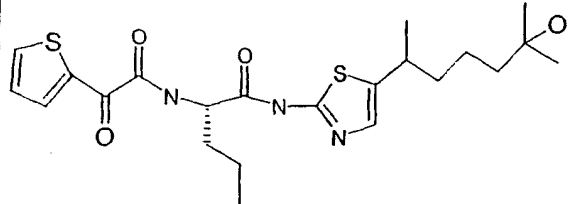
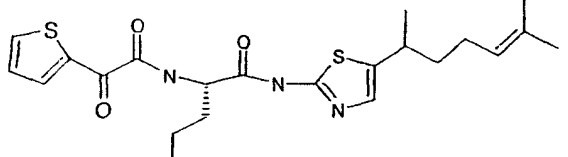
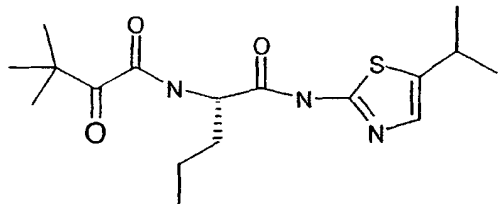
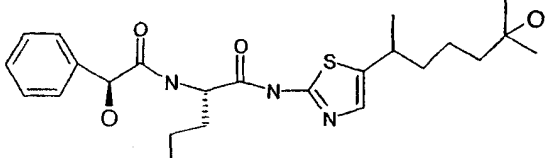
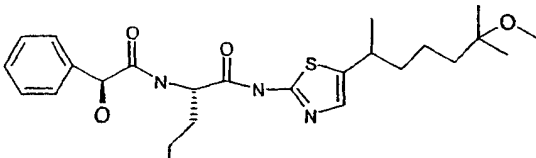
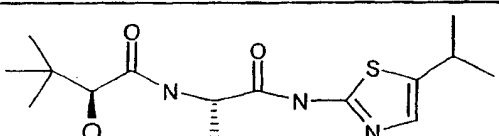
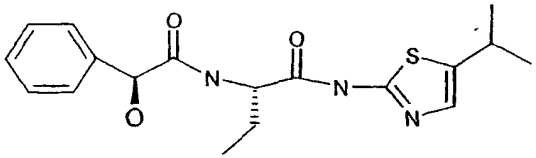
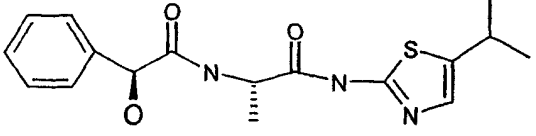
139		542.7	543.1	
140		540.6	541.0	
141		540.6	541.0	
142		464.6		465.4
143		555.7	556.5	

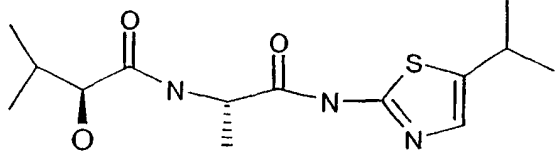
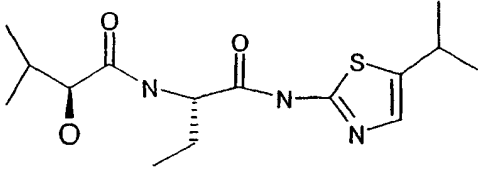
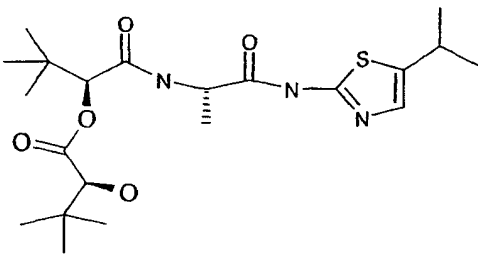
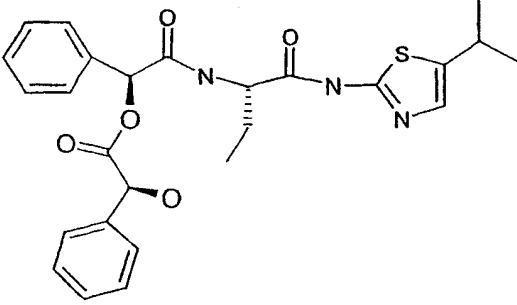
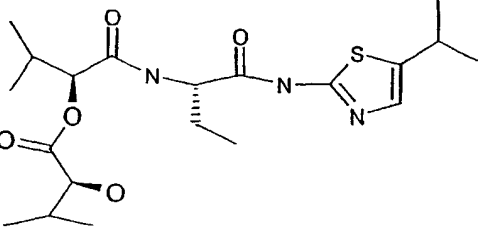
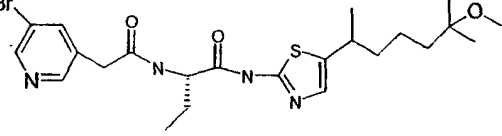
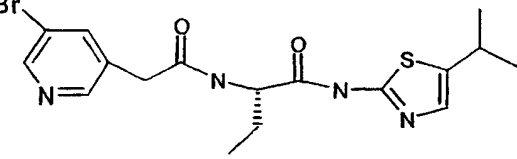
144		452.5	453.2	
145		480.6		479.6
146		466.6	467.5	
147		493.6		492.6
148		555.7	556.6	

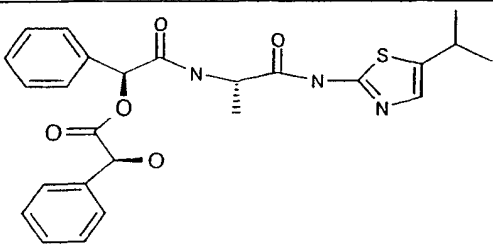
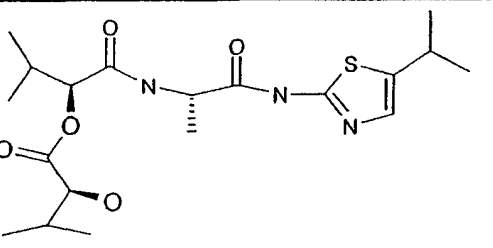
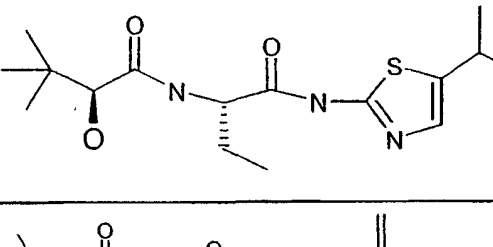
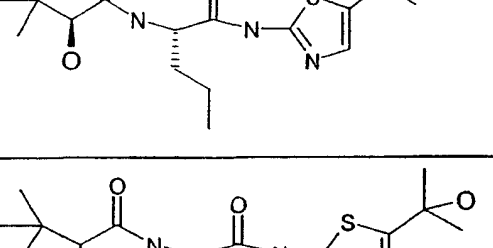
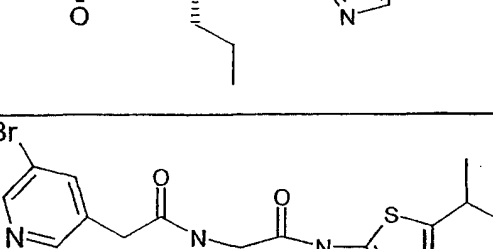
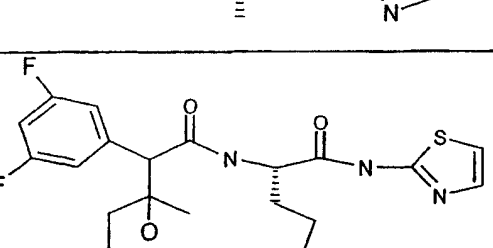
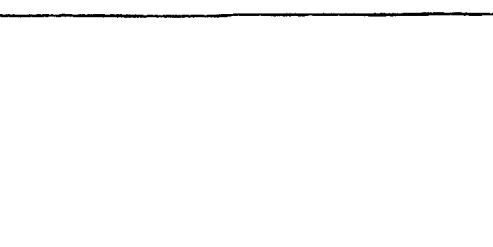
149		355.5	356.4	
150		383.4	384.3	
151		383.4	384.3	
152		509.6	510.4	
153		375.5	376.3	
154		313.4	314.3	

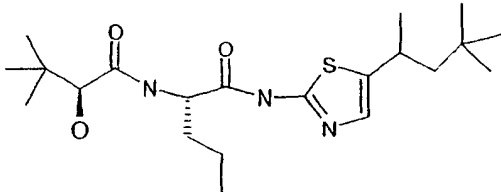
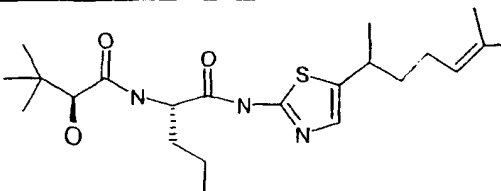
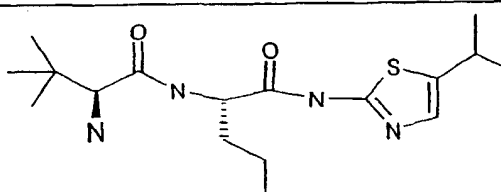
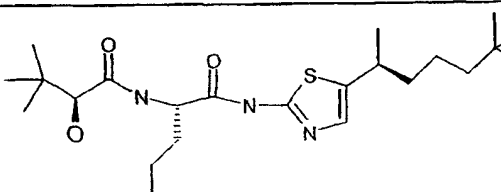
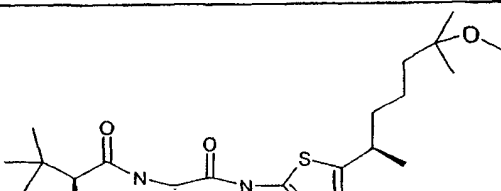
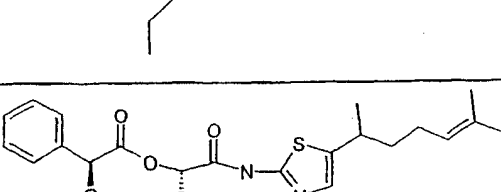
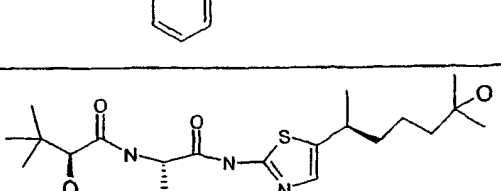
155		361.5	362.4	
156		496.6	470.3	
157		483.6	484.4	
158		399.6	400.4	
159		413.6	414.4	
160		413.6	414.4	
161		433.6	434.4	
162		447.6	448.4	

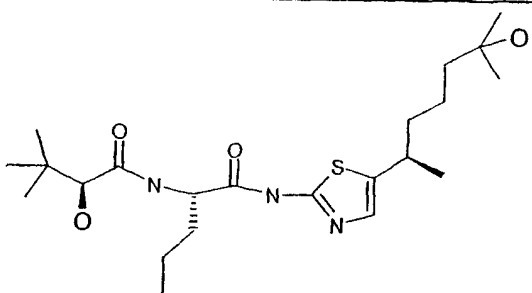
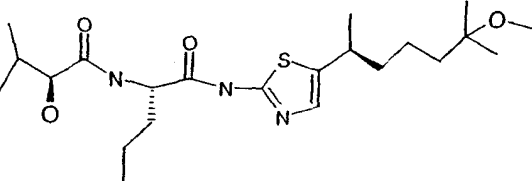
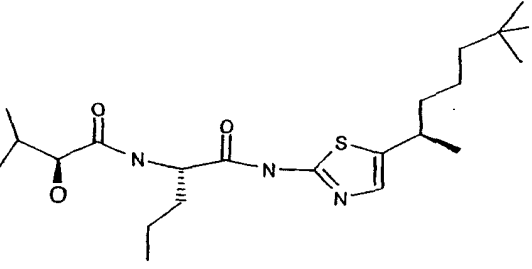
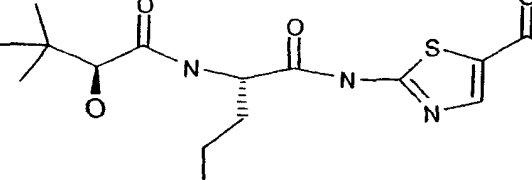
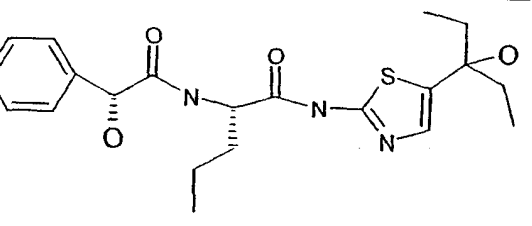
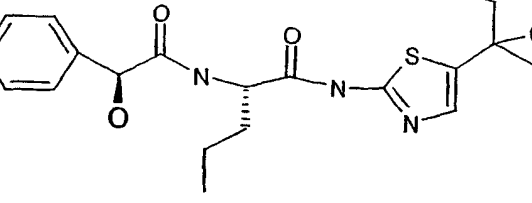
163		437.6	438.4	
164		451.6	452.4	
165		497.5	499.3	
166		511.5	513.3	
167		455.7	456.3	
168		441.6	442.3	
169		479.7	480.3	

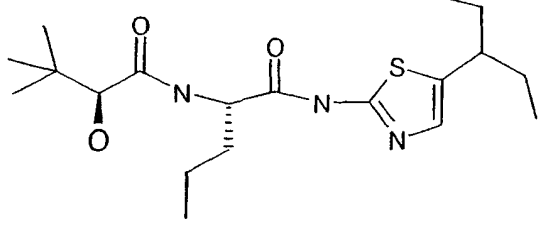
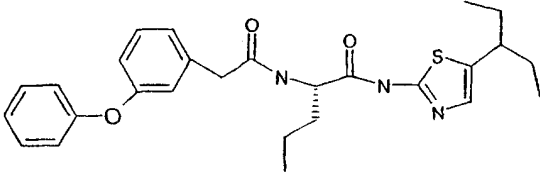
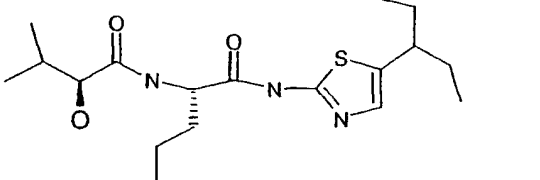
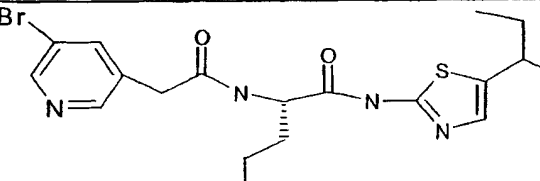
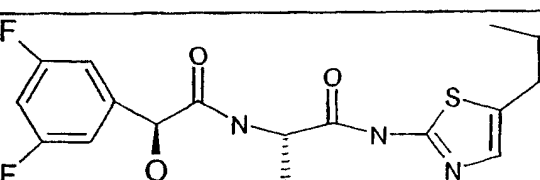
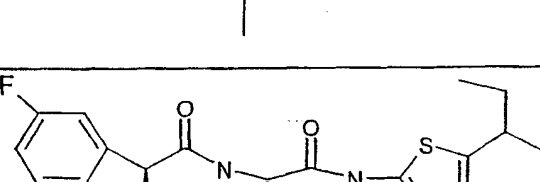
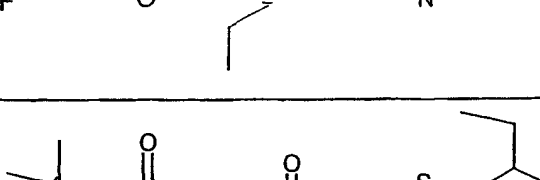
170		465.6	466.3	
171		447.6	448.3	
172		353.5	355.3	
173		461.6	462.3	
174		475.7	476.3	
175		327.4	328.3	
176		361.5	362.3	
177		347.4	348.3	

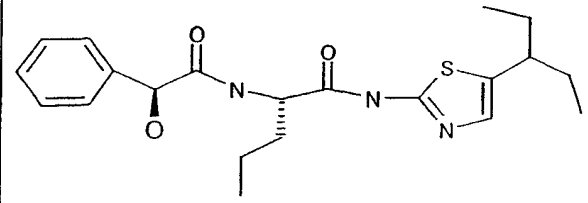
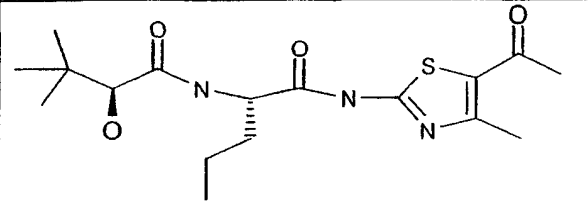
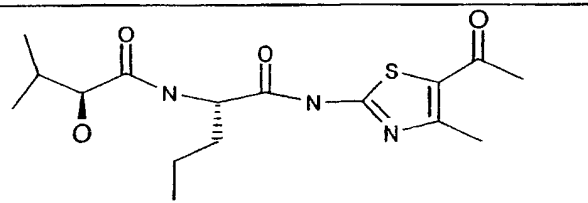
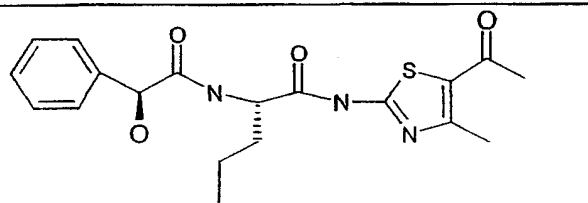
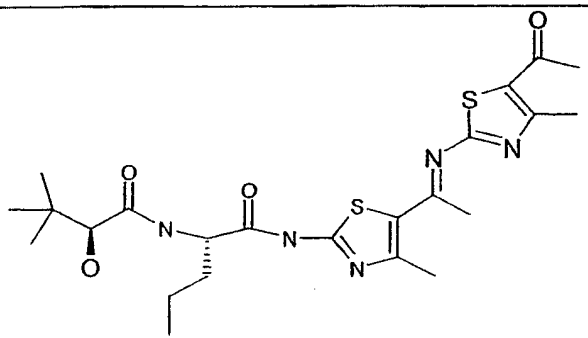
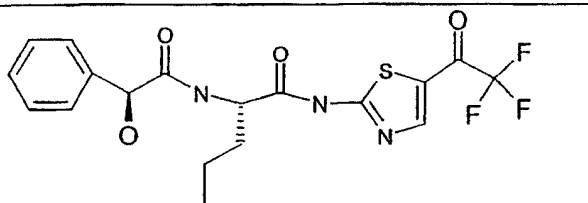
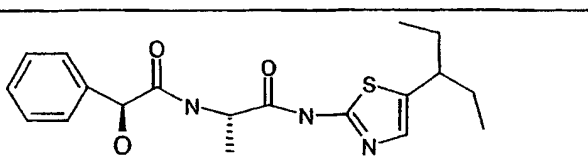
178		313.4	314.2	
179		327.4	328.3	
180		441.6	442.5	
181		495.6	496.4	
182		427.6	428.5	
183		539.54	541.4	
184		425.4	427.3	

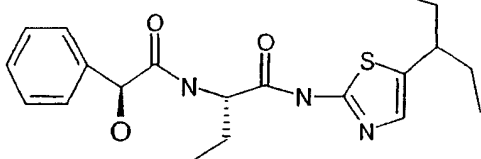
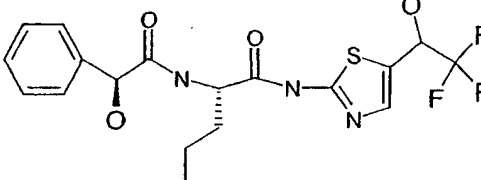
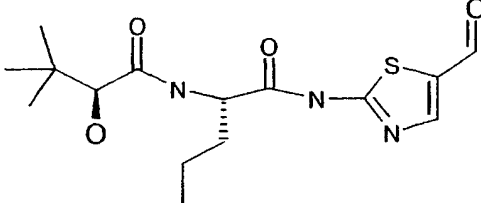
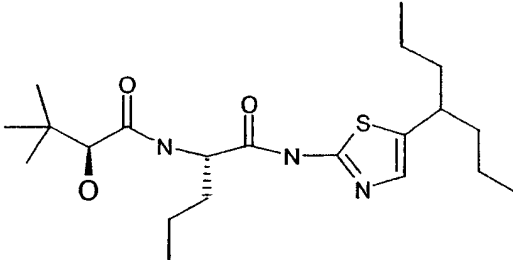
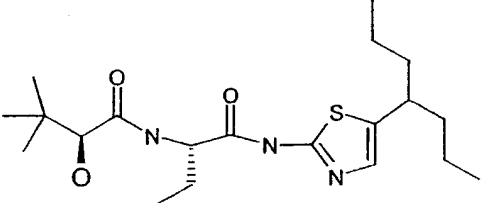
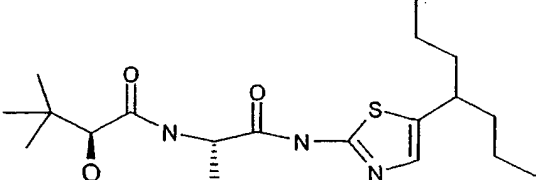
185		481.6	482.4	
186		413.5	414.4	
187		341.5	342.3	
188		353.5	354.3	
189		371.5	372.3	
190		411.3	413.1	
191		425.5	426.2	

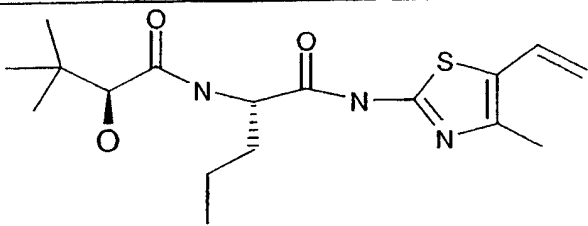
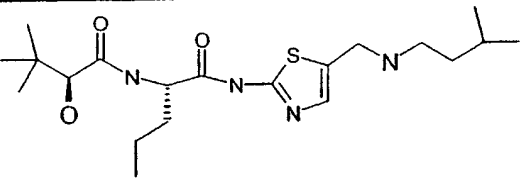
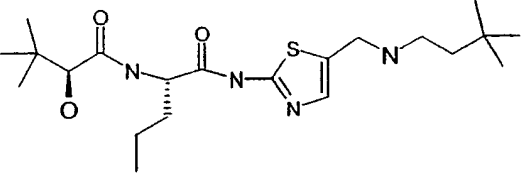
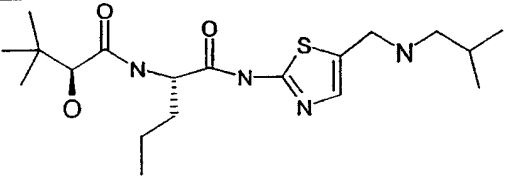
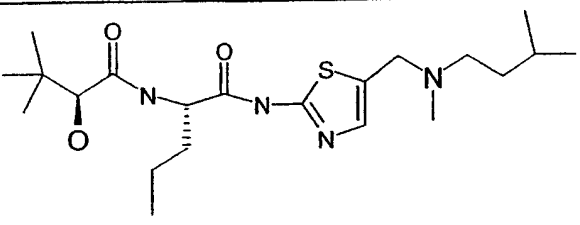
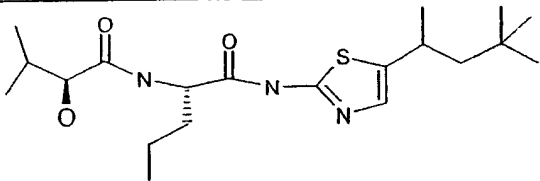
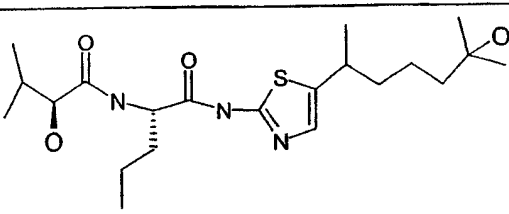
192		411.6	412.3	
193		423.6	424.4	
194		354.5	355.3	
195		455.7	456.3	
196		455.7	456.4	
197		478.6	479.1	
198		441.6	442.5	

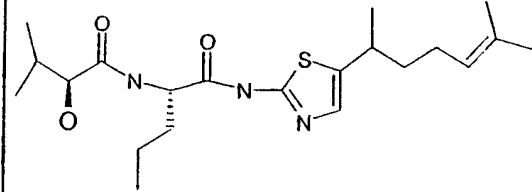
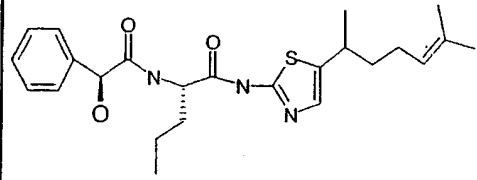
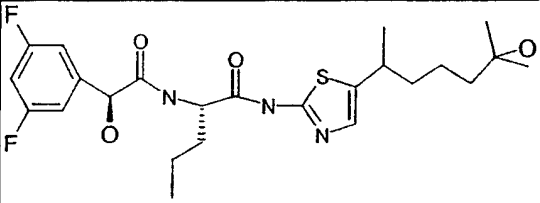
199		441.6	442.5	
200		441.6	442.5	
201		441.6	442.5	
202		355.5	356.4	
203		419.5	420.2	
204		419.5	420.2	

205		383.6	384.4	
206		479.6	480.4	
207		369.5	370.4	
208		467.4	467.2, 469.2	
209		439.5	440.3	
210		439.5	440.3	
211		355.5	356.3	

212		403.5	404.4	
213		369.5	370.4	
214		355.5		354.3
215		389.5	390.3	
216		507.7	508.4	
217		429.4	430.2	
218		375.5	376.3	

219		389.5	390.3	
220		431.4	432.4	
221		341.4	342.4	
222		411.6	412.4	
223		397.6	398.4	
224		383.6	384.4	

225		353.5	354.4	
226		412.6	413.5	
227		426.6	427.5	
228		398.6	397.4	
229		426.6	427.3	
230		397.6	398.5	
231		427.6	429.6	426.5

232		409.6	411.5	
233		443.6	445.5	
234		497.6	498.5	