

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680019628.X

[51] Int. Cl.

A61K 31/426 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 6 月 25 日

[11] 公开号 CN 101208089A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 17/10 (2006.01)

A61P 19/06 (2006.01)

C07D 277/82 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

[22] 申请日 2006.6.5

[21] 申请号 200680019628.X

[30] 优先权

[32] 2005.6.3 [33] US [31] 60/687,133

[86] 国际申请 PCT/US2006/021660 2006.6.5

[87] 国际公布 WO2007/130075 英 2007.11.15

[85] 进入国家阶段日期 2007.12.3

[71] 申请人 泽农医药公司

地址 加拿大不列颠哥伦比亚省

[72] 发明人 傅建民 侯端杰 雷杰德·坎柏

维什努墨西·库德穆鲁

纳塔利娅·波克罗夫斯卡

凡德娜·瑞娜 孙绍毅

塞尔戈·斯维里多夫 张载辉

[74] 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理有限公司

代理人 王达佐 韩克飞

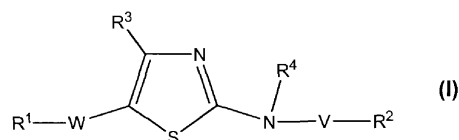
权利要求书 20 页 说明书 111 页

[54] 发明名称

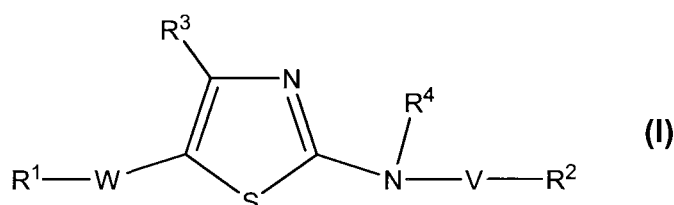
氨基噻唑衍生物作为人硬酯酰 - CoA 去饱和酶抑制剂

[57] 摘要

本发明公开了治疗哺乳动物，优选治疗人的 SCD 介导的疾病或疾病状态的方法，其中所述方法包括对需要所述治疗的哺乳动物给予通式 (I) 化合物：其中 V、W、R¹、R²、R³ 和 R⁴ 均如本文所定义。还公开了包含通式 (I) 化合物的药物组合物。



1. 抑制人硬脂酰 CoA 去饱和酶(hSCD)活性的方法, 所述方法包括使 hSCD 的来源与通式(I)化合物或其立体异构体、对映异构体或互变异构体, 或其外消旋混合物或非外消旋混合物, 或其药物可接受的盐或前药接触:



其中:

W 选自 -O-、-OC(O)-、-OC(O)N(R⁵)-、-OS(O)₂N(R⁵)-、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)N(R⁵)-、-N(R⁵)-、-N(R⁵)C(O)-、-N(R⁵)C(O)O-、-N(R⁵)C(O)N(R⁵)-、-N(R⁵)S(O)₂-、-S(O)_t- (其中 t 为 0、1 或 2) 或 -S(O)₂N(R⁵)-;

V 选自 -C(O)-、-C(O)N(R⁵)-、-C(O)O-、-S(O)_t- (其中 t 为 1 或 2) 或直接键接;

R¹ 选自烷基、烯基、-R⁶-OR⁷、羟烯基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、芳烯基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基及杂芳基烷基;

或 R¹ 为具有 2 至 4 个环的多环结构, 其中所述环独立地选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 并且其中部分或全部的所述环可以互相稠合;

R² 选自烷基、烯基、-R⁶-OR⁷、羟烯基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、芳烯基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基和杂芳基烷基;

或 R² 为具有 2 至 4 个环的多环结构, 其中所述环独立地选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 并且其中部分或全部的所述环可以互相稠合;

R³ 选自氢、烷基、烯基、羟烷基、羟烯基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、芳基、芳烷基、杂芳基、氟、氯、溴、三卤代

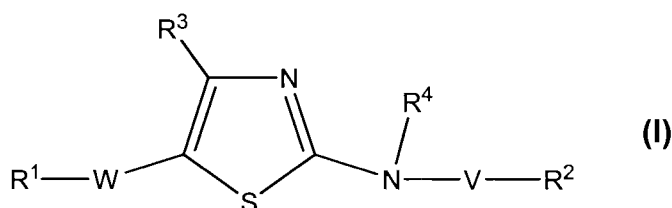
烷基、三卤代烷氧基、氰基、硝基、 $-\text{OR}^4$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{R}^2$ (其中 t 为 0、1 或 2)、 $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ (其中 t 为 1 或 2)、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ 或 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^2$ ；并且

每一 R^4 和 R^5 独立地选自 $-\text{R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^7$ 、 $-\text{R}^6$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、氢、烷基、环烷基烷基和芳烷基；

每一 R^6 为直链或支链的亚烷基链；并且

每一 R^7 为氢、烷基、芳基或芳烷基。

2. 治疗哺乳动物的硬脂酰 CoA 去饱和酶(SCD)介导的疾病或疾病状态的方法，其中所述方法包括对需要所述治疗的哺乳动物给予治疗有效剂量的通式(I)化合物或其立体异构体、对映异构体或互变异构体，或其外消旋混合物或非外消旋混合物，或其药物可接受的盐或前药：



其中：

W 选自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^5)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t-$ (其中 t 为 0、1 或 2) 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^5)-$ ；

V 选自 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_t-$ (其中 t 为 1 或 2) 或直接键接；

R^1 选自烷基、烯基、 $-\text{R}^6$ 、 $-\text{OR}^7$ 、羟基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、芳烯基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基及杂芳基烷基；

或 R^1 为具有 2 至 4 个环的多环结构，其中所述环独立地选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，并且其中部分或全部的所述环可以互相

稠合；

R^2 选自烷基、烯基、 $-R^6-OR^7$ 、羟烯基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、芳烯基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基和杂芳基烷基；

或 R^2 为具有 2 至 4 个环的多环结构，其中所述环独立地选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，并且其中部分或全部的所述环可以互相稠合；

R^3 选自氢、烷基、烯基、羟烷基、羟烯基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、芳基、芳烷基、杂芳基、氟、氯、溴、三卤代烷基、三卤代烷氧基、氰基、硝基、 $-OR^4$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-OC(O)N(R^4)(R^5)$ 、 $-OS(O)_2N(R^4)(R^5)$ 、 $-S(O)_tR^2$ (其中 t 为 0、1 或 2)、 $-S(O)_tN(R^4)(R^5)$ (其中 t 为 1 或 2)、 $-C(O)R^2$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $-C(O)N(R^4)(R^5)$ 、 $-N(R^4)(R^5)$ 、 $-N(R^5)C(O)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^5$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)(R^5)$ 或 $-N(R^5)S(O)_2R^2$ ；每一 R^4 和 R^5 独立地选自 $-R^6-N(R^7)_2$ 、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-C(O)OR^7$ 、氢、烷基、环烷基烷基和芳烷基；

每一 R^6 为直链或支链的亚烷基链；并且

每一 R^7 为氢、烷基、芳基或芳烷基。

3. 如权利要求 2 所述的方法，其中所述哺乳动物为人。

4. 如权利要求 5 所述的方法，其中所述疾病或疾病状态选自 II 型糖尿病、葡萄糖耐量减低、胰岛素抵抗、肥胖症、脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎、血脂异常和代谢综合征以及其任意组合。

5. 如权利要求 4 所述的方法，其中所述疾病或疾病状态为 II 型糖尿病。

6. 如权利要求 4 所述的方法，其中所述疾病或疾病状态为肥胖症。

7. 如权利要求 4 所述的方法，其中所述疾病或疾病状态为代谢综合征。

8. 如权利要求 4 所述的方法,其中所述疾病或疾病状态为脂肪肝。

9. 如权利要求 4 所述的方法,其中所述疾病或疾病状态为非酒精性脂肪性肝炎。

10. 如权利要求 1-9 中任一权利要求所述的方法,其中所述通式(I)化合物选自:

2-(4-溴苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐邻甲苯胺;

2-(4-溴苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(2-氯苯基)胺;

2-(4-溴苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(3-甲氧基苯基)胺;

4-甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐苯胺;

4-甲基-2-(4-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(4-甲氧基苯基)胺;

4-甲基-2-[(噻吩-2-羰基)氨基]噻唑-5-羧酸酐(4-氯苯基)胺;

2-(环己烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)胺;

2-(4-甲氧基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐吡啶-3-基胺;

2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(5-甲基[1,3,4]噻二唑-2-基)胺;

2-[(呋喃-2-羰基)氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酐邻甲苯胺;

2-[(呋喃-2-羰基)氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-溴苯基)胺;

2-(3-甲氧基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-溴苯基)胺;

2-[(呋喃-2-羰基)氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-氯苯基)胺;

2-[(呋喃-2-羰基)氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(3-甲氧基苯基)胺;

2-[(呋喃-2-羰基)氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-甲氧基苯基)胺;

4-甲基-2-(2-苯氧基乙酰氨基)噻唑-5-羧酸酐苯胺;

4-甲基-2-(2-苯氧基乙酰氨基)噻唑-5-羧酸酐苄胺;

2-氯-N-[4-甲基-5-(吗啉-4-羰基)噻唑-2-基]苯甲酰胺;

2-(3-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-溴苯基)胺;

2-(2-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-溴苯基)胺;

- 2-乙酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酐 2,3-二氢化茛-5-基胺;
2-乙酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酐环己胺;
2-(4-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-溴苯基)胺;
2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苯胺;
2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(3-甲氧基苯基)胺;
2-(4-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-甲氧基苯基)胺;
4-甲基-2-丙酰氨基噻唑-5-羧酸酐 2,3-二氢化茛-5-基胺;
2-(环丙烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苯胺;
2-(环丙烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-氯苯基)胺;
2-(4-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苯胺;
2-(4-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐邻甲苯胺;
2-(4-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-氯苯基)胺;
2-(4-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(2-氯苯基)胺;
2-(4-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(3-甲氧基苯基)胺;
N-[4-甲基-5-(哌啶-1-羰基)-噻唑-2-基]苯甲酰胺;
2-(环丙烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苄胺;
2-(环丙烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐 2,3-二氢化茛-5-基胺;
4-甲基-2-(4-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐吡啶-3-基胺;
4-甲基-2-丙酰氨基噻唑-5-羧酸酐苄胺;
[(2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羰基)氨基]乙酸乙酯;
N-[4-甲基-5-(吗啉-4-羰基)噻唑-2-基]丙酰胺;
N-(5-苄基氨基甲酰基-4-甲基噻唑-2-基)异烟酰胺;
N-[5-(3-氯苯基氨基甲酰基)-4-甲基噻唑-2-基]异烟酰胺;
N-[5-(2-氯苯基氨基甲酰基)-4-甲基噻唑-2-基]异烟酰胺;
N-(4-氧代-5,6,7,8-四氢-4*H*-噻唑并[5,4-*c*]氮杂萘-2-基)乙酰胺;
N-(7,7-二甲基-4-氧代-5,6,7,8-四氢-4*H*-噻唑并[5,4-*c*]氮杂萘-2-基)乙酰胺;
- 2-(3-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苯胺;
4-甲基-2-(4-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐邻甲苯胺;
2-(2-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐邻甲苯胺;

2-(4-溴苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-氯苯基)胺;
4-甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(4-氯苯基)胺;
2-(4-溴苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(3-氯苯基)胺;
4-甲基-2-(3-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(3-氯苯基)胺;
2-(3-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(3-氯苯基)胺;
4-甲基-2-(2-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(2-氯苯基)胺;
4-甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(2-氯苯基)胺;
4-甲基-2-(3-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(2-氯苯基)胺;
2-(3-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(2-氯苯基)胺;
2-(4-溴苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)胺;
2-(4-甲氧基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)胺;
4-甲基-2-(3-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)胺;
2-(4-溴苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苄胺;
2-(4-溴苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐 2,3-二氢化茚-5-基胺;
4-甲基-2-(3-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐 2,3-二氢化茚-5-基胺;
4-甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐环己胺;
2-氟-N-[4-甲基-5-(哌啶-1-羰基)噻唑-2-基]苯甲酰胺;
4-溴-N-[4-甲基-5-(吗啉-4-羰基)噻唑-2-基]苯甲酰胺;
4-甲氧基-N-[4-甲基-5-(吗啉-4-羰基)噻唑-2-基]苯甲酰胺;
2-(环己烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-甲氧基苯基)胺;
4-甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐邻甲苯胺;
4-甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(3-氯苯基)胺;
2-(4-甲氧基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(3-甲氧基苯基)胺;

4-甲基-2-(4-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)胺;

4-甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)胺;

4-甲基-2-(4-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐苄胺;

4-甲基-2-(4-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐 2,3-二氢化茚-5-基胺;

4-甲基-2-(4-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(4-氯苯基)胺;

4-甲基-2-(4-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(3-氯苯基)胺;

4-甲基-2-(4-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(2-氯苯基)胺;

4-甲基-2-(4-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(3-甲氧基苯基)胺;

4-甲基-2-(4-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐苯胺;

2-(环己烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-氯苯基)胺;

2-(环己烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(2-氯苯基)胺;

3-甲基-1-苯基-1*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡唑-5-羧酸酐[5-(2-氯-苯基氨基甲酰基)-4-甲基噻唑-2-基]胺;

2-(环己烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐 2,3-二氢化茚-5-基胺;

{[2-(4-甲氧基-苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羰基]氨基}乙酸乙酯;

3-氟-*N*-[4-甲基-5-(吗啉-4-羰基)噻唑-2-基]苯甲酰胺;

2-[(5-氯-3-甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-羰基)氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酐环己胺;

4-甲基-2-(3-苯基丙烯酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(2-二甲氨基乙基)胺;

2-[(呋喃-2-羰基)氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苯胺;

2-[(金刚烷-1-羰基)氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苯胺;

2-[(金刚烷-1-羰基)氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-溴苯基)胺;

2-(3-甲氧基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-氯苯基)胺;

2-[(呋喃-2-羰基)氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(3-氯苯基)胺;

2-(3-甲氧基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(3-氯苯基)胺;

2-(3-甲氧基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(2-氯苯基)胺;

2-(3-甲氧基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(2,3-二氢-苯并[1,4]

二氧杂环己烯-6-基)胺;

2-(3-甲氧基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐 2,3-二氢化茚-5-基胺;

{[2-(3-甲氧基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧基]氨基}乙酸乙酯;

2-(4-溴苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(5-甲基[1,3,4]噻二唑-2-基)胺;

2-(3-甲氧基-苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-甲氧基苯基)胺;

2-[(金刚烷-1-羧基)氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-甲氧基苯基)胺;

3-甲基-1-苯基-1*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡唑-5-羧酸酐(4-甲基-5-苯基氨基甲酰基-噻唑-2-基)胺;

3-甲基-1-苯基-1*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡唑-5-羧酸酐(4-甲基-5-*o*-甲苯基氨基甲酰基-噻唑-2-基)胺;

2-[(5-氯-3-甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-羧基)氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-溴苯基)胺;

2-[(5-氯-3-甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-羧基)氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(2-氯苯基)胺;

3-甲基-1-苯基-1*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡唑-5-羧酸酐[5-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基氨基甲酰基)-4-甲基噻唑-2-基]胺;

3-甲基-1-苯基-1*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡唑-5-羧酸酐[5-(2,3-二氢化茚-5-基氨基甲酰基)-4-甲基噻唑-2-基]胺;

3-甲基-1-苯基-1*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡唑-5-羧酸酐[4-甲基-5-(5-甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨基甲酰基)噻唑-2-基]胺;

3-甲基-1-苯基-1*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡唑-5-羧酸酐[4-甲基-5-(哌啶-1-羧基)噻唑-2-基]胺;

3-甲基-*N*-[4-甲基-5-(哌啶-1-羧基)噻唑-2-基]苯甲酰胺;

3-甲基-1-苯基-1*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡唑-5-羧酸酐[5-(4-甲氧基-苯基氨基甲酰基)-4-甲基噻唑-2-基]胺;

4-甲基-2-(4-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐环己胺;

2-(环己烷羧基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(3-氯苯基)胺;

4-甲基-2-[(噻吩-2-羧基)氨基]噻唑-5-羧酸酐(2,3-二氢-苯并[1,4]二

氧杂环己烯-6-基)胺;

2-[(金刚烷-1-羰基)氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酞苄胺;

4-甲基-2-(4-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酞(4-溴苯基)胺;

2-(环己烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酞(4-溴苯基)胺;

4-甲基-2-(3-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酞(4-溴苯基)胺;

2-(2-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酞(4-氯苯基)胺;

2-(2-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酞(2-氯苯基)胺;

2-(3-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酞 2,3-二氢化茚-5-基胺;

3-甲基-1-苯基-1*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡唑-5-羧酸酞[5-(4-氯-苯基氨基甲酰基)-4-甲基噻唑-2-基]胺;

4-甲基-2-(3-苯基丙烯酰氨基)噻唑-5-羧酸酞(3-氯苯基)胺;

2-乙酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酞(3-甲氧基苯基)胺;

4-甲基-2-(4-硝基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酞(4-甲氧基苯基)胺;

2-乙酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酞(4-氯苯基)胺;

2-乙酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酞(4-甲氧基苯基)胺;

4-甲基-2-(4-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酞(5-甲基[1,3,4]噻二唑-2-基)胺;

2-(4-溴苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酞苯胺;

4-甲基-2-(3-苯基丙烯酰氨基)噻唑-5-羧酸酞(4-甲氧基苯基)胺;

4-甲基-2-丙酰氨基噻唑-5-羧酸酞(4-甲氧基苯基)胺;

2-(环丙烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酞(4-甲氧基苯基)胺;

4-甲基-2-丙酰氨基-噻唑-5-羧酸酞(4-溴苯基)胺;

4-甲基-2-(4-硝基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酞(2-氯苯基)胺;

{[2-(4-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羰基]氨基}乙酸乙酯;

{[2-(3-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羰基]氨基}乙酸乙酯;

2-(2-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酞(4-甲氧基苯基)胺;

N-[4-甲基-5-(吡啶-1-羰基)噻唑-2-基]-2-苯氧基乙酰胺;

2-(4-叔丁基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酞(4-溴苯基)胺;

4-甲基-2-(3-苯基丙烯酰氨基)噻唑-5-羧酸酞(4-溴苯基)胺;

4-甲基-2-(3-苯基丙烯酰氨基)噻唑-5-羧酸酞(4-氯苯基)胺;

- 2-(4-叔丁基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(3-氯苯基)胺;
2-(4-叔丁基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(2-氯苯基)胺;
4-甲基-2-(3-苯基丙烯酰氨基)噻唑-5-羧酸酐苄胺;
2-(4-叔丁基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐环己胺;
2-(4-甲氧基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(5-甲基[1,3,4]噻二唑-2-基)胺;
4-甲基-2-(4-硝基-苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐邻甲苯胺;
2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-溴苯基)胺;
4-甲基-2-(2-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(4-溴苯基)胺;
4-甲基-2-(2-苯氧基乙酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(4-溴苯基)胺;
3-甲基-1-苯基-1*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡唑-5-羧酸酐[5-(4-溴-苯基氨基甲酰基)-4-甲基噻唑-2-基]胺;
4-甲基-2-(4-硝基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(4-氯苯基)胺;
2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(3-氯苯基)胺;
4-甲基-2-(2-苯氧基乙酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(3-氯苯基)胺;
3-甲基-1-苯基-1*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡唑-5-羧酸酐[5-(3-氯-苯基氨基甲酰基)-4-甲基噻唑-2-基]胺;
2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酐邻甲苯胺;
4-甲基-2-(2-苯氧基-乙酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(3-甲氧基苯基)胺;
2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)胺;
3-甲基-1-苯基-1*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡唑-5-羧酸酐(5-苄基氨基甲酰基-4-甲基噻唑-2-基)胺;
4-甲基-2-丙酰氨基噻唑-5-羧酸酐(3-甲氧基苯基)胺;
3-甲基-1-苯基-1*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡唑-5-羧酸酐[5-(3-甲氧基-苯基氨基甲酰基)-4-甲基噻唑-2-基]胺;
4-甲基-2-(2-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐 2,3-二氢化茚-5-基胺;
2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-甲氧基苯基)胺;
4-甲基-2-(2-苯氧基乙酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(4-甲氧基苯基)胺;

4-甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(4-甲氧基苯基)胺;

2-(环丙烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐邻甲苯胺;

4-甲基-2-丙酰氨基噻唑-5-羧酸酐(4-氯苯基)胺;

4-甲基-2-丙酰氨基噻唑-5-羧酸酐(3-氯苯基)胺;

4-甲基-2-丙酰氨基噻唑-5-羧酸酐(2-氯苯基)胺;

4-甲基-2-(4-硝基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(3-氯苯基)胺;

2-(4-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)胺;

2-(4-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐 2,3-二氢化茚-5-基胺;

4-氟-N-[4-甲基-5-(哌啶-1-羰基)噻唑-2-基]苯甲酰胺;

2-(4-叔丁基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐 2,3-二氢化茚-5-基胺;

4-甲基-2-丙酰氨基噻唑-5-羧酸酐环己胺;

N-[4-甲基-5-(哌啶-1-羰基)噻唑-2-基]丙酰胺;

2-(环丙烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(3-氯苯基)胺;

2-(3-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(3-甲氧基苯基)胺;

2-(环丙烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(2-氯苯基)胺;

4-甲基-2-(4-硝基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐苯胺;

2-(环丙烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐环己胺;

4-甲基-2-(4-硝基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)胺;

2-(4-叔丁基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苯胺;

4-甲基-2-(3-苯基丙烯酰氨基)噻唑-5-羧酸酐苯胺;

4-甲基-2-(3-苯基丙烯酰氨基)噻唑-5-羧酸酐邻甲苯胺;

4-甲基-2-[(噻吩-2-羰基)氨基]噻唑-5-羧酸酐(5-甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基)胺;

4-甲基-2-(3-苯基丙烯酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(2-氯苯基)胺;

4-甲基-2-(4-硝基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(4-溴苯基)胺;

4-甲基-2-(3-苯基丙烯酰氨基)噻唑-5-羧酸酐 2,3-二氢化茚-5-基

胺;

4-甲基-2-(3-苯基丙烯酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(2-羟基-乙基)胺;

3-甲基-1-苯基-1*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡唑-5-羧酸酐(5-环己基氨基甲酰基-4-甲基噻唑-2-基)胺;

{[2-(2-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧基]氨基}乙酸乙酯;

4-甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(4-溴苯基)胺;

2-(环己烷羧基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苄胺;

N-[4-甲基-5-(吗啉-4-羧基)噻唑-2-基]-3-苯基丙烯酰胺;

N-[4-甲基-5-(吗啉-4-羧基)噻唑-2-基]-4-硝基苯甲酰胺;

{[4-甲基-2-(3-苯基丙烯酰氨基)噻唑-5-羧基]氨基}乙酸乙酯;

4-甲基-2-(3-苯基丙烯酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)胺;

4-甲基-2-(3-苯基丙烯酰氨基)噻唑-5-羧酸酐吡啶-3-基胺;

N-[4-甲基-5-(哌啶-1-羧基)噻唑-2-基]-3-苯基丙烯酰胺;

4-甲基-2-(3-苯基丙烯酰氨基)噻唑-5-羧酸酐环己胺;

4-甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)胺;

4-甲基-2-丙酰氨基噻唑-5-羧酸酐邻甲苯胺;

环丙烷羧酸酐[4-甲基-5-(哌啶-1-羧基)噻唑-2-基]胺;

4-甲基-2-(2-苯氧基乙酰氨基)噻唑-5-羧酸酐邻甲苯胺;

4-甲基-2-(2-苯氧基乙酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)胺;

2-(环丙烷羧基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-溴苯基)胺;

4-甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐 2,3-二氢化茚-5-基胺;

2-[(金刚烷-1-羧基)氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酐环己胺;

2-(3-氯苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐吡啶-3-基胺;

2-(3-氯苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐环己胺;

{[4-甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧基]氨基}乙酸乙

酯;

4-甲基-2-(2-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(3-氯苯基)胺;

2-(4-氯苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐环己胺;

4-甲基-2-(4-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(2-二甲氨基乙基)胺;

5-叔丁基-2-甲基-2*H*-吡唑-3-羧酸酐(7,7-二甲基-4-氧代-5,6,7,8-四氢-4*H*-噻唑并[5,4-*c*]氮杂草-2-基)胺;

2-[(5-氯-3-甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-羰基)氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酐 2,3-二氢化茛-5-基胺;

4-甲基-2-(4-硝基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐 2,3-二氢化茛-5-基胺;

2-乙酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(5-甲基[1,3,4]噻二唑-2-基)胺;

2-氯-*N*-(7,7-二甲基-4-氧代-5,6,7,8-四氢-4*H*-噻唑并[5,4-*c*]氮杂草-2-基)-苯甲酰胺;

N-(7,7-二甲基-4-氧代-5,6,7,8-四氢-4*H*-噻唑并[5,4-*c*]氮杂草-2-基)苯甲酰胺;

N-(4-氧代-5,6,7,8-四氢-4*H*-噻唑并[5,4-*c*]氮杂草-2-基)苯甲酰胺;

2-氯-*N*-(4-氧代-5,6,7,8-四氢-4*H*-噻唑并[5,4-*c*]氮杂草-2-基)苯甲酰胺;

2-(3,4-二甲氧基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐二甲胺;

4-甲基-2-(2-苯基-丙酰氨基)噻唑-5-羧酸酐二甲胺;

2-(2,6-二氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐二甲胺;

3-氯-*N*-[4-甲基-5-(哌啶-1-羰基)噻唑-2-基]苯甲酰胺;

2-[2-(4-氯-2-甲基苯氧基)丙酰氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酐二甲胺;

6,8-二甲基-2-吡啶-4-基喹啉-4-羧酸酐(5-二甲基氨基甲酰基-4-甲基噻唑-2-基)胺;

4-甲基-2-[(3-甲基苯并呋喃-2-羰基)氨基]噻唑-5-羧酸酐二甲胺;

2-乙酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(3-氯苯基)胺;

4-甲基-2-(2-苯氧基乙酰氨基)噻唑-5-羧酸酐 2,3-二氢化茛-5-基胺;

5-(7,7-二甲基-4-氧代-5,6,7,8-四氢-4*H*-噻唑并[5,4-*c*]氮杂草-2-基

氨基甲酰基)-噻吩-2-羧酸甲酯;

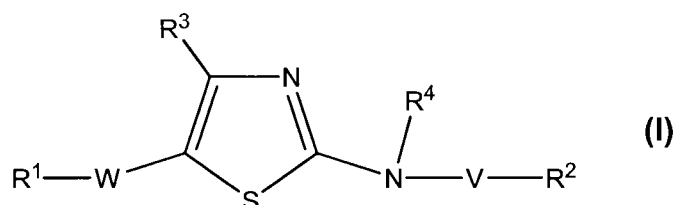
- 4-甲基-2-(3-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐环己胺;
- 4-甲基-2-(3-苯基丙烯酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(3-甲氧基苯基)胺;
- 4-甲基-2-(4-硝基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(3-甲氧基苯基)胺;
- 2-[(金刚烷-1-羰基)氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(3-甲氧基苯基)胺;
- N-[5-(2-环丙基乙基氨基甲酰基)-4-甲基噻唑-2-基]异烟酰胺;
- N-(4-甲基-5-苯乙基氨基甲酰基噻唑-2-基)异烟酰胺;
- N-[4-甲基-5-(3-苯基丙基氨基甲酰基)噻唑-2-基]异烟酰胺;
- N-[5-(4-氯苄基氨基甲酰基)-4-甲基噻唑-2-基]异烟酰胺;
- 2-(环丙烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐 4-氯-苄胺;
- 2-(2,5-二氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苄胺;
- 2-(环丁烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苄胺;
- 4-甲基-2-[(2-苯基环丙烷羰基)氨基]噻唑-5-羧酸酐苄胺;
- 2-(2-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苄胺;
- 2-(2,2-二甲基丙酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苄胺;
- 2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苄胺;
- 4-甲基-2-(2-三氟甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐苄胺;
- 2-(4-氯苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苄胺;
- 2-(4-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苄胺;
- 4-甲基-2-(4-三氟甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐苄胺;
- 2-(2-氯苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苄胺;
- 2-(2,4-二氯苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苄胺;
- 2-(环戊烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苄胺;
- 2-(2-氯-4-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苄胺;
- 2-(3-氯苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苄胺;
- 4-甲基-2-(2-三氟甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐苄胺;
- 2-(3,5-二氯苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苄胺;
- 2-(3-氰基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苄胺;
- 2-(5-氯-2-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苄胺;
- 2-(3-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苄胺;

4-甲基-2-(4-三氟甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酞苄胺;
4-甲基-2-(3-三氟甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酞苄胺;
2-(3-甲氧基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酞苄胺;
4-甲基-2-[(萘-1-羰基)氨基]噻唑-5-羧酸酞苄胺;
2-(4-氟基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酞苄胺;
2-(3,5-二氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酞苄胺;
4-甲基-2-(3-三氟甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酞苄胺;
2-(4-甲氧基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酞苄胺;
2-(3-甲磺酰基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酞苄胺;
2-(2-甲磺酰基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酞苄胺;
2-苯甲酰氨基-4-三氟甲基噻唑-5-羧酸酞苄胺;
N-(5-苄基氨基甲酰基-4-甲基噻唑-2-基)烟酰胺;
2-(3,4-二氯苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酞苄胺;
2-(4-甲磺酰基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酞苄胺;
4-甲基-2-(3-苯基丙酰氨基)噻唑-5-羧酸酞苄胺;
2-苄基氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酞苄胺;
4-甲基-2-苯基乙酰氨基噻唑-5-羧酸酞苄胺;
2-苯甲酰氨基-4-苯基噻唑-5-羧酸酞苄胺;
4-甲基-2-(3-苯基脲基)噻唑-5-羧酸酞苄胺;
2-[3-(4-氟苯基)脲基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酞苄胺;
2-[3-(4-氯苯基)脲基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酞苄胺;
2-(2-环丙基乙酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酞苄胺;
2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酞 2-三氟甲基苄胺;
2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酞 3-氯苄胺;
2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酞环丙基甲胺;
2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酞 3-氟苄胺;
2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酞 2-氯苄胺;
2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酞 2-氟苄胺;
2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酞 4-氟苄胺;
2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酞苄基甲胺;

- 2-苯甲酰氨基-4-氯噻唑-5-羧酸苄胺;
- 2-[(4-戊基苯甲酰)氨基]-*N*-(苯基甲基)-4-(三氟甲基)-5-噻唑甲酰胺;
- 2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(1-苯基丙基)胺;
- 4-甲基-2-(甲苯-4-磺酰基氨基)噻唑-5-羧酸苄胺;
- 4-甲基-2-[4-(2*H*-四唑-5-基)苯甲酰氨基]噻唑-5-羧酸苄胺;
- 2-苯甲酰氨基-噻唑-5-羧酸苄胺;
- 4-氨基-2-苯甲酰氨基噻唑-5-羧酸苄胺;
- N*-[5-(*N*-苯甲酰肼基羰基)-4-甲基噻唑-2-基]苯甲酰胺;
- N*-[5-(咪唑-1-羰基)-4-甲基噻唑-2-基]苯甲酰胺;
- 4-甲基-2-(4-苯基丁酰氨基)噻唑-5-羧酸苄胺;
- 4-甲基-2-(5-苯基戊酰氨基)噻唑-5-羧酸苄胺;
- 4-甲基-2-[4-(2-氧代-2*H*-吡啶-1-基)苯甲酰氨基]-噻唑-5-羧酸苄胺;
- 2-[(5-苄基氨基甲酰基-4-甲基-噻唑-2-基氨基甲酰基)甲基]苯甲酸;
- N*-(5-苄基氨基甲酰基-4-甲基噻唑-2-基)-2-甲氧基异烟酰胺;
- 2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-羧酸酐(5-苄基氨基甲酰基-4-甲基噻唑-2-基)胺;
- 2-氧代-1-苯基-1,2-二氢吡啶-4-羧酸酐(5-苄基氨基甲酰基-4-甲基-噻唑-2-基)胺;
- N*,4-二苄基-2-(3-苯基丙酰氨基)噻唑-5-甲酰胺;
- 2-苯甲酰氨基-*N*,4-二苄基噻唑-5-甲酰胺;
- 2-(4-溴-2-羟甲基苯甲酰氨基)-4-甲基-噻唑-5-羧酸苄胺;
- N*-苄基-4-甲基-2-(*N*-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-甲酰胺;
- N*-苄基-*N*,4-二甲基-2-(*N*-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-甲酰胺;
- 2-(4-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)苯甲酰氨基)-*N*-苄基-4-甲基噻唑-5-甲酰胺;
- N*-苄基-4-(吗啉代甲基)-2-(3-苯基丙酰氨基)噻唑-5-甲酰胺;
- N*-苄基-2-(4-苄基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-甲酰胺;

2-(4-苄基苯甲酰氨基)-4-二乙氨基甲基噻唑-5-羧酸苄胺;
 2-苯甲酰氨基-N-苄基-4-((二乙氨基)甲基)噻唑-5-甲酰胺;
 2-(4-苄基苯甲酰氨基)-N-(2-氰基乙基)-4-甲基噻唑-5-甲酰胺;
 2-(4-苄基苯甲酰氨基)-N-乙基-4-甲基噻唑-5-甲酰胺; 以及
 N-苄基-2-(4-苄基苯甲酰氨基)-4-((甲氨基)甲基)噻唑-5-甲酰胺。

11. 药物组合物, 其包含药物可接受的赋形剂和治疗有效剂量的通式(I)化合物或其立体异构体、对映异构体或互变异构体, 或其外消旋混合物或非外消旋混合物, 或其药物可接受的盐或前药:



其中:

W 选自 -O-、-OC(O)-、-OC(O)N(R⁵)-、-OS(O)₂N(R⁵)-、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)N(R⁵)-、-N(R⁵)-、-N(R⁵)C(O)-、-N(R⁵)C(O)O-、-N(R⁵)C(O)N(R⁵)-、-N(R⁵)S(O)₂-、-S(O)_t- (其中 t 为 0、1 或 2) 或 -S(O)₂N(R⁵)-;

V 选自 -C(O)-、-C(O)N(R⁵)-、-C(O)O-、-S(O)_t- (其中 t 为 1 或 2) 或直接键接;

R¹ 选自烷基、烯基、-R⁶-OR⁷、羟烯基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、芳烯基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基及杂芳基烷基;

或 R¹ 为具有 2 至 4 个环的多环结构, 其中所述环独立地选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 并且其中部分或全部的所述环可以互相稠合;

R² 选自烷基、烯基、-R⁶-OR⁷、羟烯基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、芳烯基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基和杂芳基烷基;

或 R² 为具有 2 至 4 个环的多环结构, 其中所述环独立地选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 并且其中部分或全部的所述环可以互相稠合;

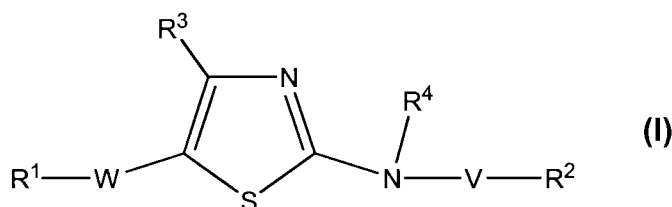
R^3 选自氢、烷基、烯基、羟烷基、羟烯基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、芳基、芳烷基、杂芳基、氟、氯、溴、三卤代烷基、三卤代烷氧基、氰基、硝基、 $-OR^4$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-OC(O)N(R^4)(R^5)$ 、 $-OS(O)_2N(R^4)(R^5)$ 、 $-S(O)_tR^2$ (其中 t 为 0、1 或 2)、 $-S(O)_tN(R^4)(R^5)$ (其中 t 为 1 或 2)、 $-C(O)R^2$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $-C(O)N(R^4)(R^5)$ 、 $-N(R^4)(R^5)$ 、 $-N(R^5)C(O)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^5$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)(R^5)$ 或 $-N(R^5)S(O)_2R^2$;

每一 R^4 和 R^5 独立地选自 $-R^6-N(R^7)_2$ 、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-C(O)OR^7$ 、氢、烷基、环烷基烷基和芳烷基;

每一 R^6 为直链或支链的亚烷基链; 并且

每一 R^7 为氢、烷基、芳基或芳烷基。

12. 抑制人硬脂酰 CoA 去饱和酶(hSCD)活性的方法, 所述方法包括将 hSCD 来源与通式(I)化合物或其立体异构体、对映异构体或互变异构体, 或其外消旋混合物或非外消旋混合物, 或其药物可接受的盐或前药接触:



其中:

W 选自 $-O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)N(R^5)-$ 、 $-OS(O)_2N(R^5)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)C(O)-$ 、 $-N(R^5)C(O)O-$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^5)-$ 、 $-N(R^5)S(O)_2-$ 、 $-S(O)_t-$ (其中 t 为 0、1 或 2) 或 $-S(O)_2N(R^5)-$;

V 选自 $-C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^5)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_t-$ (其中 t 为 1 或 2) 或直接键接;

R^1 选自烷基、烯基、 $-R^6-OR^7$ 、羟烯基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、芳烯基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基以及杂芳基烷基; 或 R^1 为具有 2 至 4 个环的多环结构, 其中所述环独立地选自环烃

基、杂环基、芳基和杂芳基，并且其中部分或全部的所述环可以互相稠合；

R^2 选自烷基、烯基、 $-R^6-OR^7$ 、羟烯基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、芳烯基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基和杂芳基烷基；

或 R^2 为具有 2 至 4 个环的多环结构，其中所述环独立地选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，并且其中部分或全部的所述环可以互相稠合；

R^3 选自氢、烷基、烯基、羟烷基、羟烯基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、芳基、芳烷基、杂芳基、氟、氯、溴、三卤代烷基、三卤代烷氧基、氰基、硝基、 $-OR^4$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-OC(O)N(R^4)(R^5)$ 、 $-OS(O)_2N(R^4)(R^5)$ 、 $-S(O)_tR^2$ (其中 t 为 0、1 或 2)、 $-S(O)_tN(R^4)(R^5)$ (其中 t 为 1 或 2)、 $-C(O)R^2$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $-C(O)N(R^4)(R^5)$ 、 $-N(R^4)(R^5)$ 、 $-N(R^5)C(O)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^5$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)(R^5)$ 或 $-N(R^5)S(O)_2R^2$ ；

每一 R^4 和 R^5 独立地选自 $-R^6-N(R^7)_2$ 、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-C(O)OR^7$ 、氢、烷基、环烷基烷基和芳烷基；

每一 R^6 为直链或支链的亚烷基链；并且

每一 R^7 为氢、烷基、芳基或芳烷基。

13. 治疗哺乳动物的硬脂酰 CoA 去饱和酶(SCD)介导的疾病或疾病状态的方法，其包括：

对需要所述治疗的哺乳动物给予治疗有效剂量的权利要求 1 所述的通式(I)化合物。

14. 如权利要求 13 所述的方法，其中所述疾病或疾病状态为代谢综合征、X 综合征、糖尿病、胰岛素抵抗、葡萄糖耐量减低、非胰岛素依赖性糖尿病、II 型糖尿病、I 型糖尿病、糖尿病并发症、体重异常、体重减轻、体重指数或与瘦素相关的疾病。

15. 如权利要求 14 所述的方法，其中所述代谢综合征为血脂异常、肥胖症、胰岛素抵抗、高血压、微白蛋白血症、高尿酸血症和高凝状

态。

16. 如权利要求 14 所述的方法，其中所述体重异常为肥胖症、超重、恶病质和厌食症。

17. 如权利要求 13 所述的方法，其中所述疾病或疾病状态为皮肤病症。

18. 如权利要求 17 所述的方法，其中所述皮肤病症为湿疹、痤疮、银屑病或瘢痕瘤瘢痕形成或预防。

19. 药物组合物，其包含治疗有效剂量的权利要求 1 所述的化合物与治疗有效剂量的胰岛素、胰岛素衍生物或模拟物；胰岛素促分泌剂；促胰岛素磺酰脲受体配体；PPAR 配体；胰岛素增敏剂；双胍； α -葡萄糖苷酶抑制剂；GLP-1、GLP-1 类似物或模拟物；DPPIV 抑制剂；HMG-CoA 还原酶抑制剂；角鲨烯合成酶抑制剂；FXR 或 LXR 配体；消胆胺；贝特类；烟酸；或阿司匹林。

20. 权利要求 1 所述的通式(I)化合物在制备用于治疗个体的由硬脂酰 CoA 去饱和酶的抑制介导的病症或疾病的药物组合物中的用途。

21. 权利要求 1 所述的通式(I)化合物作为药物的用途。

22. 权利要求 1 所述的通式(I)化合物在制备用于治疗个体的由硬脂酰 CoA 去饱和酶的抑制介导的病症或疾病的药物组合物中的用途。

23. 权利要求 11 所述的药物组合物作为药物的用途。

24. 权利要求 11 所述的药物组合物在制备用于治疗个体的由硬脂酰 CoA 去饱和酶的抑制介导的病症或疾病的药物中的用途。

氨基噻唑衍生物作为人硬脂酰-CoA去饱和酶抑制剂

发明领域

本发明通常涉及硬脂酰 CoA 去饱和酶抑制剂,例如氨基噻唑衍生物,以及这些化合物在治疗和/或预防多种人类疾病中的用途的领域,所述多种人类疾病包括硬脂酰 CoA 去饱和酶(SCD)介导的疾病,优选 SCD1 介导的疾病,尤其是与升高的脂质水平相关的疾病、心血管疾病、糖尿病、肥胖症、代谢综合征、皮肤病症等等。

发明背景

酰基去饱和酶催化来自饮食来源或肝脏中从头合成的脂肪酸中双键的形成。在哺乳动物中存在至少三种具有不同特异性的脂肪酸去饱和酶: δ -9、 δ -6 和 δ -5, 其分别在 9-10、6-7 和 5-6 位置处引入双键。

硬脂酰 CoA 去饱和酶(SCDs)当与辅酶 A(CoA)辄合时,其与辅因子(其它试剂),例如 NADPH、细胞色素 b5、细胞色素 b5 还原酶、Fe 和分子 O_2 一起作用,以在饱和脂肪酸的 C9-C10 位置(δ -9)处引入双键。优选的底物是棕榈酰 CoA (16:0)及硬脂酰 CoA (18:0),其被分别转化成棕榈油酰 CoA (16:1)及油酰 CoA (18:1)。所得单不饱和脂肪酸为被脂肪酸链延长酶进一步代谢的底物或为并入磷脂、甘油三酯及胆固醇酯中的底物。许多哺乳动物的 SCD 基因已被克隆。例如,已经鉴定了人的两种基因(hSCD1 和 hSCD5),且已经从小鼠分离出四种 SCD 基因(SCD1、SCD2、SCD3 和 SCD4)。虽然自 19 世纪 70 年代就已知了 SCD 在大鼠和小鼠中的基本生物化学作用(Jeffcoat, R. et al., *Eur. J. Biochem.* (1979), Vol. 101, No. 2, pp. 439-445; de Antueno, R. et al., *Lipids* (1993), Vol. 28, No. 4, pp. 285-290),但仅在最近才发现与人类疾病过程有直接关联。

所述两种人 SCD 基因以前已有描述: Brownlie 等人的 PCT 公开的专利申请 WO 01/62954 中描述了 hSCD1, 本文引入该公开的全部内

容作为参考, 以及 PCT 公开的专利申请 WO 02/26944 描述了 hSCD2, 将该公开的全部内容并入本文作为参考。

迄今为止, 已知仅有的可特异性抑制或调节 SCD 活性的小分子化合物见于下列 PCT 公开的专利申请: WO/2006034338A1、WO/2006034446A2、WO/2006034441A1、WO/2006034440A2、WO/2006034341A2、WO/2006034315A2、WO/2006034312A1、WO/2006034279A1、WO/2006014168A1、WO/2005011657A2、WO/2005011656A2、WO/2005011655A2、WO/2005011654A2 和 WO/2005011653A2。在上述 PCT 公开的专利申请公开这些化合物之前, 只有某些长链烃, 即底物硬脂酸的类似物被用来研究 SCD 活性。已知的实例包硫代脂肪酸、环丙烯类脂肪酸及某些共轭亚油酸异构体。特别地, 顺-12, 反-10 共轭亚油酸被认为可抑制 SCD 酶活性, 并降低 SCD1 mRNA 的丰度, 而顺-9, 反-11 共轭亚油酸则不能。还已知诸如在梧桐籽及棉花籽中发现的环丙烯类脂肪酸可抑制 SCD 活性。例如, 梧桐酸(8-(2-辛基环丙烯基)辛酸)和锦葵酸(7-(2-辛基环丙烯基)庚酸)分别是在 C9-C10 位置处具有环丙烯环的梧桐酰基和锦葵酰基脂肪酸的 C18 和 C16 的衍生物。这些试剂必须与 CoA 偶联以起抑制剂作用, 并且被认为通过与酶直接相互作用来抑制 SCD 酶活性, 因而抑制 δ -9 去饱和作用。其它可能抑制 SCD 活性的试剂包括硫代脂肪酸, 例如 9-硫代硬脂酸(也被称为 8-壬基硫代辛酸)及其它具有硫氧基(sulfoxy)部分的脂肪酸。

SCD 酶活性的小分子抑制剂仍然是主要的需求, 因为目前引人注目的证据证明 SCD 活性直接涉及普通的人类疾病过程; 例如参见 Attie, A.D. *et al.*, "Relationship between stearoyl-CoA desaturase activity and plasma triglycerides in human and mouse hypertriglyceridemia"(人类和小鼠高甘油三酯血症中硬脂酰 Co-A 去饱和酶活性和血浆甘油三酯间的关系), *J. Lipid Res.* (2002), Vol. 43, No. 11, pp. 1899-907; Cohen, P. *et al.*, "Role for stearoyl-CoA desaturase-1 in leptin-mediated weight loss"(硬脂酰 CoA 去饱和酶-1 在瘦素介导的体重减轻中的作用), *Science* (2002), Vol. 297, No. 5579, pp. 240-3 以及 Ntambi, J. M. *et al.*,

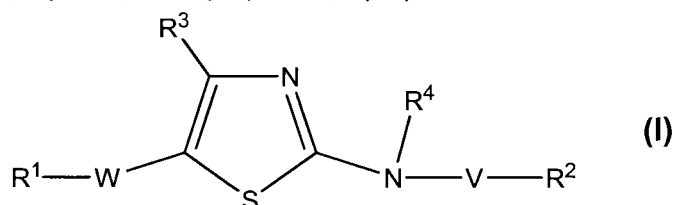
“Loss of stearyl-CoA desaturase-1 function protects mice against adiposity”(硬脂酰 CoA 去饱和酶-1 功能的丧失保护小鼠免于肥胖), *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* (2002), Vol. 99, No. 7, pp. 11482-6.

本发明通过提供一类可用于调节 SCD 活性并调节脂质水平,尤其是调节血浆脂质水平的新化合物解决该问题,并且所述化合物可用于治疗 SCD 介导的疾病,例如与血脂异常相关的疾病和脂质代谢紊乱,尤其是治疗与升高的脂质水平相关的疾病、心血管疾病、糖尿病、肥胖症、代谢综合征等等。

发明概述

本发明提供调节硬脂酰 CoA 去饱和酶活性的氨基噻唑衍生物。本发明还涵盖了使用这些衍生物调节硬脂酰 CoA 去饱和酶活性的方法以及含有这些衍生物的药物组合物。

因此,一方面,本发明提供抑制人硬脂酰 CoA 去饱和酶(hSCD)活性的方法,其中所述方法包括使 hSCD 的来源与通式(I)化合物或其立体异构体、对映异构体或互变异构体,或其外消旋混合物或非外消旋混合物,或其药物可接受的盐或前药接触:



其中:

W 选自 -O-、-OC(O)-、-OC(O)N(R⁵)-、-OS(O)₂N(R⁵)-、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)N(R⁵)-、-N(R⁵)-、-N(R⁵)C(O)-、-N(R⁵)C(O)O-、-N(R⁵)C(O)N(R⁵)-、-N(R⁵)S(O)₂-、-S(O)_t- (其中 t 为 0、1 或 2)或 -S(O)₂N(R⁵)-;

V 选自 -C(O)-、-C(O)N(R⁵)-、-C(O)O-、-S(O)_t- (其中 t 为 1 或 2)或直接键接;

R¹ 选自烷基、烯基、-R⁶-OR⁷、羟烯基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、芳烯基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基及杂芳基烷基;

或 R¹ 为具有 2 至 4 个环的多环结构,其中所述环独立选自环烷基、

杂环基、芳基和杂芳基，并且其中部分或全部环可互相稠合；

R^2 选自烷基、烯基、 $-R^6-OR^7$ 、羟烯基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、芳烯基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基和杂芳基烷基；

或 R^2 为具有 2 至 4 个环的多环结构，其中所述环独立选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，并且其中部分或全部环可互相稠合；

R^3 选自氢、烷基、烯基、羟烷基、羟烯基、烷氧基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、芳基、芳烷基、杂芳基、氟、氯、溴、三卤代烷基、三卤代烷氧基、氰基、硝基、 $-OR^4$ 、 $-OC(O)R^2$ 、 $-OC(O)N(R^4)(R^5)$ 、 $-OS(O)_2N(R^4)(R^5)$ 、 $-S(O)_tR^2$ (其中 t 为 0、1 或 2)、 $-S(O)_tN(R^4)(R^5)$ (其中 t 为 1 或 2)、 $-C(O)R^2$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $-C(O)N(R^4)(R^5)$ 、 $-N(R^4)(R^5)$ 、 $-N(R^5)C(O)R^5$ 、 $-N(R^5)C(O)OR^5$ 、 $-N(R^5)C(O)N(R^4)(R^5)$ 或 $-N(R^5)S(O)_2R^2$ ；

每一 R^4 和 R^5 独立选自 $-R^6-N(R^7)_2$ 、 $-R^6-OR^7$ 、 $-R^6-C(O)OR^7$ 、氢、烷基、环烷基和芳烷基；

每一 R^6 为直链或支链的亚烷基链；并且

每一 R^7 为氢、烷基、芳基或芳烷基。

另一方面，本发明提供治疗哺乳动物，优选为人的 SCD 介导的疾病或疾病状态的方法，其中所述方法包括对需要所述治疗的哺乳动物给予治疗有效剂量的上述通式(I)化合物。

另一方面，本发明提供用于治疗、预防和/或诊断与 SCD 生物活性相关的疾病或疾病状态的通式(I)化合物或包含通式(I)化合物的药物组合物，所述疾病或疾病状态例如为由心血管病症和/或代谢综合征(包括血脂异常、胰岛素抵抗和肥胖症)所涵盖的疾病。

另一方面，本发明提供预防或治疗患有升高的脂质水平患者的与升高的脂质水平相关的疾病或疾病状态的方法，所述脂质水平例如是血浆脂质水平，尤其是升高的甘油三酯或胆固醇水平，所述方法包括对所述患者给予治疗或预防有效剂量的本文所公开的通式(I)化合物或包含通式(I)化合物的药物组合物。本发明还涉及具有降低动物脂质水平，尤其是甘油三酯和胆固醇水平的治疗能力的化合物。

另一方面，本发明提供包含上述通式(I)化合物和药物可接受赋形剂的药物组合物。在一实施方案中，本发明涉及药物组合物，其包含

药物可接受载体中的一定量的通式(I)化合物, 当对动物, 优选对哺乳动物, 最优选对人类患者给药时, 其量可有效调节甘油三酯水平或可治疗与血脂异常相关的疾病和脂质代谢紊乱。在该组合物的实施方案中, 在所述化合物给药前以及所述化合物以有效降低所述脂质水平的量存在之前, 患者具有升高的脂质水平, 例如升高的血浆甘油三酯或胆固醇。

另一方面, 本发明提供治疗患有硬脂酰 CoA 去饱和酶(SCD)介导的疾病或疾病状态的患者、或预防患者患有该疾病或疾病状态的方法, 该方法包括对患有该疾病或疾病状态, 或处于患有该疾病或疾病状态的危险之中的患者给予对患者给药时抑制患者 SCD 活性的治疗有效剂量的通式(I)化合物。

另一方面, 本发明提供了使用由本文公开的方法鉴定的化合物治疗涉及脂质代谢的一系列疾病的方法。因此, 基于筛选分析, 本文公开了一系列具有所述活性的化合物, 所述筛选分析用于从测试化合物库中鉴别可调节所述 SCD 的生物活性并且可用于治疗人的与血清脂质水平相关的病症或疾病状态的治疗剂, 所述脂质例如是甘油三酯、VLDL、HDL、LDL 和/或总胆固醇。

另一方面是上述药物组合物在制造用于治疗 SCD 介导的疾病或疾病状态的药物中的用途。

另一方面是上述药物组合物或组合在制备用于治疗与硬脂酰 CoA 去饱和酶活性有关的疾病状态的药物中的用途。

另一方面是用于治疗与硬脂酰 CoA 去饱和酶的抑制有关的疾病状态的上述药物组合物。

发明的详细说明

定义

在本文中命名的某些化学基团前面用简化符号表明在所示化学基团中找到的碳原子总数。例如, C₇-C₁₂ 烷基描述具有总数为 7 至 12 个碳原子的如下定义的烷基, 并且 C₄-C₁₂ 环烷基描述具有总数为 4 至 12 个碳原子的如下定义的环烷基。简化符号中的碳原子总数不

包括可能存在于所述基团的取代基中的碳。

因此，除非另有相反的说明，否则说明书及所附权利要求中所用的下列术语具有以下的意义：

“甲氧基”指-OCH₃基团。

“氰基”指-CN基团。

“硝基”指-NO₂基团。

“三氟甲基”指-CF₃基团。

“氧代”指=O取代基。

“硫代”指=S取代基。

“烷基”指仅由碳和氢原子组成的、不含不饱和的、具有一至十二个碳原子的、优选具有一至八个碳原子或一至六个碳原子的、且由单键与分子的其余部分相连的直链或支链的烃链基团，例如甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(叔丁基)等等。除非说明书中另有明确说明，烷基可以被下列基团之一任选取代：烷基、烯基、卤素、卤代烯基、氰基、硝基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、-OR¹⁴、-OC(O)-R¹⁴、-N(R¹⁴)₂、-C(O)R¹⁴、-C(O)OR¹⁴、-C(O)N(R¹⁴)₂、-N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶、-N(R¹⁴)C(O)R¹⁶、-N(R¹⁴)(S(O)_tR¹⁶) (其中 t 为 1 至 2)、-S(O)_tOR¹⁶ (其中 t 为 1 至 2)、-S(O)_tR¹⁶ (其中 t 为 0 至 2)以及-S(O)_tN(R¹⁴)₂ (其中 t 为 1 至 2)，其中每一 R¹⁴独立地是氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基(被一或多个卤素基团任选取代)、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基；并且每一 R¹⁶是烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基，并且除非另有说明，上述各取代基是未取代的。

“C₁-C₃烷基”指含有一至三个碳原子的上述定义的烷基基团。C₁-C₃烷基基团可以如对该烷基基团定义的那样被任选地取代。

“C₁-C₆烷基”指含有一至六个碳原子的上述定义的烷基基团。C₁-C₆烷基基团可以如对该烷基基团定义的那样被任选地取代。

“C₁-C₁₂烷基”指含有一至十二个碳原子的上述定义的烷基基团。C₁-C₁₂烷基基团可以如对该烷基基团定义的那样被任选地取代。

“C₂-C₆烷基”指含有二至六个碳原子的上述定义的烷基基团。
C₂-C₆烷基基团可以如对烷基基团定义的那样被任选地取代。

“C₃-C₆烷基”指含有三至六个碳原子的上述定义的烷基。C₃-C₆烷基基团可以如对烷基基团定义的那样被任选地取代。

“C₃-C₁₂烷基”指含有三至十二个碳原子的上述定义的烷基。
C₃-C₁₂烷基基团可以如对烷基基团定义的那样被任选地取代。

“C₆-C₁₂烷基”指含有六至十二个碳原子的上述定义的烷基。
C₆-C₁₂烷基基团可以如对烷基基团定义的那样被任选地取代。

“C₇-C₁₂烷基”指含有七至十二个碳原子的上述定义的烷基。
C₇-C₁₂烷基基团可以如对烷基基团定义的那样被任选地取代。

“烯基”指仅由碳和氢原子组成的、含有至少一个双键的、具有二至十二个碳原子、优选具有二至八个碳原子、并且由单键与分子的其余部分连接的直链或支链的烃链基团，例如乙烯基、丙-1-烯基、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基等等。除非说明书中另有明确说明，烯基可以被下列基团之一任选取代：烷基、烯基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、-OR¹⁴、-OC(O)-R¹⁴、-N(R¹⁴)₂、-C(O)R¹⁴、-C(O)OR¹⁴、-C(O)N(R¹⁴)₂、-N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶、-N(R¹⁴)C(O)R¹⁶、-N(R¹⁴)S(O)_tR¹⁶ (其中 t 是 1 至 2)、-S(O)_tOR¹⁶ (其中 t 为 1 至 2)、-S(O)_tR¹⁶ (其中 t 为 0 至 2) 以及 -S(O)_tN(R¹⁴)₂ (其中 t 为 1 至 2)，其中每一 R¹⁴ 独立地是氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基；并且每一 R¹⁶ 为烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基，并且其中上述各取代基是未取代的。

“C₃-C₁₂烯基”指含有三至十二个碳原子的上述定义的烯基。
C₃-C₁₂烯基基团可以如对烯基基团定义的那样被任选地取代。

“C₂-C₁₂烯基”指含有二至十二个碳原子的上述定义的烯基。
C₂-C₁₂烯基基团可以如对烯基基团的上述定义那样被任选地取代。

“亚烷基”和“亚烷基链”指仅由碳和氢组成的、不含不饱和并且具有一至十二个碳原子、优选具有一至八个碳原子的、将分子的其

余部分与基团相连接的直链或支链的二价烃链，例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、正亚丁基等等。亚烷基链可以通过该链中的一个碳或通过该链中的任意两个碳与分子的其余部分和基团连接。

“亚烯基”和“亚烯基链”指仅由碳和氢组成的、含有至少一个双键的，并且具有二至十二个碳原子的，将分子的其余部分与基团相连接的直链或支链的二价烃链，例如亚乙烯基、亚丙烯基、正亚丁烯基等等。该亚烯基链通过单键与分子的其余部分相连并且通过双键或单键与基团相连。该亚烯基链与分子其余部分的连接点以及其与基团的连接点可以通过该链中的一个碳或任意两个碳。

“亚烷基桥”指仅由碳和氢组成的、不含不饱和的、并且具有一至十二个碳原子、优选具有一至八个碳原子的，将相同环结构的两个不同碳相连接或将环结构的取代基中的一个碳与该环结构内碳相连接的直链或支链的二价烃桥，例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、正亚丁基等等。该亚烷基桥可以连接环结构中的任意两个碳。

“烷氧基”指通式-OR_a基团，其中R_a是如上定义的烷基基团。烷氧基基团的烷基部分可以如对烷基基团的上述定义那样被任选地取代。

“C₁-C₆烷氧基”指含有一至六个碳原子的上述定义的烷氧基基团。C₁-C₆烷氧基基团的烷基部分可以如对烷基基团的上述定义那样被任选地取代。

“C₁-C₁₂烷氧基”指含有一至十二个碳原子的上述定义的烷氧基基团。C₁-C₁₂烷氧基基团的烷基部分可以对如对烷基基团的上述定义那样被任选地取代。

“C₃-C₁₂烷氧基”指含有三至十二个碳原子的上述定义的烷氧基基团。C₃-C₁₂烷氧基基团的烷基部分可以如对烷基基团的上述定义那样被任选地取代。

“烷氧基烷基”指通式-R_a-O-R_a基团，其中每一R_a独立地是如上定义的烷基。氧原子可与每一烷基基团的任意碳成键。烷氧基烷基基团的每一烷基部分可以如对烷基基团的上述定义那样被任选地取代。

“C₂-C₁₂烷氧基烷基”指含有二至十二个碳原子的上述定义的烷

氧基烷基基团。C₂-C₁₂烷氧基烷基基团的每一烷基部分可以如对烷基基团的上述定义那样被任选地取代。

“C₃烷氧基烷基”指含有三个碳原子的上述定义的烷氧基烷基基团。C₃烷氧基烷基基团的每一烷基部分可以如对烷基基团的上述定义那样被任选地取代。

“C₃-C₁₂烷氧基烷基”指含有三至十二个碳原子的上述定义的烷氧基烷基基团。C₃-C₁₂烷氧基烷基基团的每一烷基部分可以如对烷基基团的上述定义那样被任选地取代。

“烷基磺酰基”指通式-S(O)₂R_a基团，其中R_a是如上定义的烷基基团。烷基磺酰基基团的烷基部分可以如对烷基基团的上述定义那样被任选地取代。

“C₁-C₆烷基磺酰基”指具有一至六个碳原子的上述定义的烷基磺酰基基团。C₁-C₆烷基磺酰基基团可以如对烷基磺酰基基团的上述定义那样被任选地取代。

“芳基”指仅由氢和碳组成的、并且含 6 至 19 个碳原子、优选含有 6 至 10 个碳原子的芳香族单环或多环烃环体系，其中所述环体系可以是部分饱和的。芳基基团包括但不限于苄基、苯基及萘基。除非说明书中另有明确说明，术语“芳基”或前缀“芳”（如在“芳烷基”中）旨在包括被一个或多个选自如下基团的取代基任选取代的芳基基团：烷基、烯基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、-R¹⁵-OR¹⁴、-R¹⁵-OC(O)-R¹⁴、-R¹⁵-N(R¹⁴)₂、-R¹⁵-C(O)R¹⁴、-R¹⁵-C(O)OR¹⁴、-R¹⁵-C(O)N(R¹⁴)₂、-R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶、-R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)R¹⁶、-R¹⁵-N(R¹⁴)S(O)_tR¹⁶（其中 t 是 1 至 2）、-R¹⁵-S(O)_tOR¹⁶（其中 t 是 1 至 2）、-R¹⁵-S(O)_tR¹⁶（其中 t 是 0 至 2）以及 -R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂（其中 t 是 1 至 2），其中每一 R¹⁴ 独立地是氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基；每一 R¹⁵ 独立地是直接键接或直链或支链的亚烷基或亚烯基链；并且每一 R¹⁶ 是烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷

基, 并且其中上述各取代基是未取代的。

“芳烷基”指通式- R_aR_b 基团, 其中 R_a 是如上定义的烷基并且 R_b 是一个或多个如上定义的芳基基团, 例如苄基、二苯基甲基等等。芳烷基基团的芳基部分可以如对芳基的上述定义那样被任选地取代。芳烷基基团的烷基部分可以如对烷基基团的上述定义那样被任选地取代。

“ C_7 - C_{12} 芳烷基”指含有七至十二个碳原子的如上定义的芳烷基基团。 C_7 - C_{12} 芳烷基基团的芳基部分可以如对芳基基团的上述定义那样被任选地取代。 C_7 - C_{12} 芳烷基基团的烷基部分可以如对烷基基团的上述定义那样被任选地取代。

“ C_{13} - C_{19} 芳烷基”指含有十三至十九个碳原子的上述定义的芳烷基基团。 C_{13} - C_{19} 芳烷基基团的芳基部分可以如对芳基基团的上述定义那样被任选地取代。 C_{13} - C_{19} 芳烷基基团的烷基部分可以如对烷基基团的上述定义那样被任选地取代。

“芳烯基”指通式- R_cR_b 基团, 其中 R_c 是如上定义的烯基并且 R_b 是一个或多个如上定义的芳基基团, 其可以如上所述被任选地取代。芳烯基基团的芳基部分可以如对芳基基团的上述定义那样被任选地取代。芳烯基基团的烯基部分可以如对烯基基团的上述定义那样被任选地取代。

“芳氧基”指通式- OR_b 基团, 其中 R_b 是如上定义的芳基基团。芳氧基基团的芳基部分可以如上述定义那样被任选地取代。

“芳基 C_1 - C_6 烷基”指通式- R_h-R_i 基团, 其中 R_h 是具有一至六个碳的直链的烷基基团, 并且 R_i 是与该烷基基团的末端碳相连的芳基基团。

“环烷基”指仅由碳和氢原子组成的、具有三至十五个碳原子的、优选具有三至十二个碳原子的、且其为饱和或不饱和的、并且通过单键与分子的其余部分相连的稳定的非芳香单环、双环或三环烷基基团, 例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、十氢萘基等等。除非说明书中另有明确说明, 否则术语“环烷基”旨在包括被一个或多个选自如下基团的取代基所任选取代的环烷基: 烷基、烯基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、- R^{15} - OR^{14} 、- R^{15} - $OC(O)$ - R^{14} 、

$-R^{15}-N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-C(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (其中 t 是 1 至 2)、 $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (其中 t 是 1 至 2)、 $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ (其中 t 是 0 至 2) 以及 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (其中 t 是 1 至 2), 其中每一 R^{14} 独立地是氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基; 每一 R^{15} 独立地是直接键接或直链或支链的亚烷基或亚烯基链; 并且每一 R^{16} 是烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基, 并且其中上述各取代基是未取代的。这样的环烷基基团的实例包括, 但不限于, 环丙基、环丁基、金刚烷基等。

“ C_3 - C_6 环烷基”指具有三至六个碳原子的上述定义环烷基基团。 C_3 - C_6 环烷基基团可以如环烷基的上述定义那样被任选地取代。

“ C_3 - C_{12} 环烷基”指具有三至十二个碳原子的上述定义环烷基基团。 C_3 - C_{12} 环烷基基团可以如环烷基的上述定义那样被任选地取代。

“环烷基烷基”指通式 $-R_aR_d$ 基团, 其中 R_a 是如上定义的烷基基团, 并且 R_d 是如上定义的环烷基基团。环烷基烷基基团的环烷基部分可以如环烷基基团的上述定义那样被任选地取代。环烷基烷基基团的烷基部分可以如烷基基团的上述定义那样被任选地取代。

“ C_4 - C_{12} 环烷基烷基”指具有四至十二个碳原子的上述定义环烷基烷基基团。 C_4 - C_{12} 环烷基烷基基团可以如环烷基烷基基团的上述定义那样被任选地取代。

“卤素”指溴、氯、氟或碘。

“卤代烷基”指被一个或多个如上定义的卤素所取代的上述定义的烷基基团, 例如三氟甲基、二氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1-溴甲基-2-溴乙基等等。卤代烷基基团的烷基部分可以如烷基基团的上述定义那样被任选地取代。

“卤代烯基”指被一个或多个如上定义的卤素所取代的上述定义的烯基基团, 例如2-溴乙烯基、3-溴丙-1-烯基等等。卤代烯基基团的烯基部分可以如烯基基团的上述定义那样被任选地取代。

“杂环基”指由碳原子和一至五个选自氮、氧和硫的杂原子组成的稳定的3至18元的非芳香环基团。为了本发明的目的，该杂环基基团可以是单环、双环、三环或四环环体系，其可以包括稠合的或桥联的环体系；并且该杂环基基团中的氮、碳或硫原子可以被任选地氧化；氮原子可以被任选地季铵化；并且该杂环基基团可以是部分或全部饱和的。这样的杂环基基团的实例包括但不限于二氧环戊基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、噻吗啉基、1-氧代-硫代吗啉基和1,1-二氧代-硫代吗啉基。除非说明书中另有明确说明，否则术语“杂环基”旨在包括被一个或多个选自如下基团的取代基任选取代的如上定义的杂环基基团：烷基、烯基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、氰基、氧代、硫代、硝基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-R^{15}-OR^{14}$ 、 $-R^{15}-OC(O)-R^{14}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-C(O)R^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)OR^{14}$ 、 $-R^{15}-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)OR^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})C(O)R^{16}$ 、 $-R^{15}-N(R^{14})S(O)_tR^{16}$ (其中t为1至2)、 $-R^{15}-S(O)_tOR^{16}$ (其中t是1至2)、 $-R^{15}-S(O)_tR^{16}$ (其中t是0至2)以及 $-R^{15}-S(O)_tN(R^{14})_2$ (其中t是1至2)，其中每一 R^{14} 独立地是氢、烷基、烯基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基；每一 R^{15} 独立地是直接键接或直链或支链的亚烷基或亚烯基链；并且每一 R^{16} 是烷基、烯基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基，并且其中上述各取代基是未取代的。

“ C_3-C_{12} 杂环基”指具有三至十二个碳的如上定义的杂环基基团。 C_3-C_{12} 杂环基基团可以如对杂环基基团的上述定义那样被任选取代。

“杂环基烷基”指通式 $-R_aR_c$ 基团，其中 R_a 是如上定义的烷基基团并且 R_c 是如上定义的杂环基基团，并且如果该杂环基是含氮的杂环基，则该杂环基可在氮原子处与该烷基基团相连。该杂环基烷基基团的烷

基部分可以如对烷基基团的上述定义那样被任选地取代。杂环基烷基基团的杂环基部分可以如对杂环基基团的上述定义那样被任选取代。

“C₃-C₁₂杂环基烷基”指具有三至十二个碳的上述定义的杂环基烷基基团。C₃-C₁₂杂环基烷基基团可以如对杂环基烷基基团的上述定义那样被任选地取代。

“杂芳基”指由碳原子和一至五个选自氮、氧和硫的杂原子组成的5至18元的芳环基团。为了本发明的目的,该杂芳基基团可以是单环、双环、三环或四环环体系,其可以包括稠合的或桥联的环体系;并且该杂芳基基团中的氮、碳或硫原子可以任选地被氧化;氮原子可以任选地被季铵化。实例包括但不限于氮杂萆基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吡啶基、苯并噻二唑基、苯并萆并呋喃基、苯并噁唑基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并二氧杂环己烯基(benzodioxinyl)、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(苯并苯硫基)、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、呋唑基、噌啉基、二苯并呋喃基、呋喃基、呋喃酮基、异噻唑基、咪唑基、吡啶基、吡唑基、异吡啶基、二氢吡啶基、异二氢吡啶基、中氮茛基、异噁唑基、萆啶基、噁二唑基、2-氧代氮杂萆基、噁唑基、环氧乙烷基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、2,3-二氮杂萆基、喋啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、喹啉基、异喹啉基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基以及苯硫基。除非说明书中另有明确说明,否则术语“杂芳基”旨在包括被一个或多个选自如下基团的取代基任选取代的上述定义的杂芳基:烷基、烯基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、-R¹⁵-OR¹⁴、-R¹⁵-OC(O)-R¹⁴、-R¹⁵-N(R¹⁴)₂、-R¹⁵-C(O)R¹⁴、-R¹⁵-C(O)OR¹⁴、-R¹⁵-C(O)N(R¹⁴)₂、-R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)OR¹⁶、-R¹⁵-N(R¹⁴)C(O)R¹⁶、-R¹⁵-N(R¹⁴)S(O)_tR¹⁶(其中t是1至2)、-R¹⁵-S(O)_tOR¹⁶(其中t是1至2)、-R¹⁵-S(O)_tR¹⁶(其中t是0至2)以及-R¹⁵-S(O)_tN(R¹⁴)₂(其中t是1至2),其中每一R¹⁴独立地是氢、烷基、烯基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基

烷基；每一 R^{15} 独立地是直接键接或直链或支链的亚烷基或亚烯基链；并且每一 R^{16} 是烷基、烯基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基，并且其中上述各取代基是未取代的。

“ C_1 - C_{12} 杂芳基”指具有一至十二个碳原子的上述定义的杂芳基基团。 C_1 - C_{12} 杂芳基基团可以如对杂芳基基团的上述定义那样被任选地取代。

“ C_5 - C_{12} 杂芳基”指具有五至十二个碳原子的上述定义的杂芳基基团。 C_5 - C_{12} 杂芳基基团可以如对杂芳基基团的上述定义那样被任选地取代。

“杂芳基烷基”指通式- R_aR_f 基团，其中 R_a 是如上定义的烷基基团，并且 R_f 是如上定义的杂芳基基团。杂芳基烷基基团的杂芳基部分可以如对杂芳基基团的上述定义那样被任选地取代。杂芳基烷基基团的烷基部分可以如对烷基基团的上述定义那样被任选地取代。

“ C_3 - C_{12} 杂芳基烷基”指具有三至十二个碳原子的上述定义的杂芳基烷基基团。 C_3 - C_{12} 杂芳基烷基基团可以如对杂芳基烷基基团的上述定义那样被任选地取代。

“杂芳基环烷基”指通式- R_dR_f 基团，其中 R_d 是如上定义的环烷基基团，并且 R_f 是如上定义的杂芳基基团。杂芳基环烷基基团的环烷基部分可以如对环烷基基团的上述定义那样被任选地取代。杂芳基环烷基基团的杂芳基部分可以如对杂芳基基团的上述定义那样被任选地取代。

“杂芳基烯基”指通式- R_bR_f 基团，其中 R_b 是如上定义的烯基基团，并且 R_f 是如上定义的杂芳基基团。杂芳基烯基基团的杂芳基部分可以如对杂芳基基团的上述定义那样被任选地取代。杂芳基烯基基团的烯基部分可以如对烯基基团的上述定义那样被任选地取代。

“羟烷基”指通式- R_a -OH基团，其中 R_a 是如上定义的烷基基团。羟基基团可以在该烷基基团中的任意碳上与该烷基基团连接。羟烷基基团的烷基部分可以如对烷基基团的上述定义那样被任选地取代。

“ C_2 - C_{12} 羟烷基”指含有二至十二个碳原子的上述定义的羟烷基

基团。C₂-C₁₂羟烷基基团的烷基部分可以如对烷基基团的上述定义那样被任选地取代。

“C₃-C₁₂羟烷基”指含有三至十二个碳原子的上述定义的羟烷基基团。C₃-C₁₂羟烷基基团的烷基部分可以如对烷基基团的上述定义那样被任选地取代。

“C₇-C₁₂羟烷基”指含有七至十二个碳原子的上述定义的羟烷基基团。C₇-C₁₂羟烷基基团的烷基部分可以如对烷基基团的上述定义那样被任选地取代。

“羟烯基”指通式-R_c-OH基团，其中R_c是如上定义的烯基基团。羟基基团可以在该烯基基团中的任意碳上与该烯基基团连接。羟烯基基团的烯基部分可以如对烯基基团的上述定义那样被任选地取代。

“C₂-C₁₂羟烯基”指含有二至十二个碳原子的上述定义的羟烯基基团。C₂-C₁₂羟烯基基团的烯基部分可以如对烯基基团的上述定义那样被任选地取代。

“C₃-C₁₂羟烯基”指含有三至十二个碳原子的上述定义的羟烯基基团。C₃-C₁₂羟烯基基团的烯基部分可以如对烯基基团的上述定义那样被任选地取代。

“羟基C₁-C₆烷基”指通式-R_h-OH基团，其中R_h是具有一至六个碳原子的无支链的烷基基团，并且该羟基基团连接在末端的碳上。

“三卤代烷基”指被三个如上定义的卤素所取代的上述定义的烷基基团，例如三氟甲基。三卤代烷基基团的烷基部分可以如对烷基基团的上述定义那样被任选地取代。

“C₁-C₆三卤代烷基”指具有一至六个碳原子的上述定义三卤代烷基基团。C₁-C₆三卤代烷基可以如对三卤代烷基的上述定义那样被任选地取代。

“三卤代烷氧基”指通式-OR_g基团，其中R_g是如上定义三卤代烷基基团。三卤代烷氧基基团的三卤代烷基部分可以如对三卤代烷基基团的上述定义那样被任选地取代。

“C₁-C₆三卤代烷氧基”指具有一至六个碳原子的上述定义三卤代烷氧基基团。C₁-C₆三卤代烷氧基基团可以如对三卤代烷氧基基团的

上述定义那样被任选地取代。

“多环结构”指含有二至四个环的多环体系，其中所述环独立地选自如上定义的环烷基、芳基、杂环基或杂芳基。每一环烷基可以如环烷基基团的上述定义那样被任选地取代。每一芳基可以如芳基基团的上述定义那样被任选地取代。每一杂环基可以如杂环基基团的上述定义那样被任选地取代。每一杂芳基可以如杂芳基基团的上述定义那样被任选地取代。所述环可以通过直接键接与其它环连接，或者部分或所有的环可以彼此稠合。实例包括但不限于被芳基基团所取代的环烷基基团；以及被芳基基团所取代的芳基基团。

“前药”指可以在生理条件下或通过溶剂分解转化为本发明的生物活性化合物的化合物。因而，术语“前药”指药物可接受的本发明化合物的代谢前体。在对需要前药的个体给药时，该前药可以是无活性的，但在体内其可以转成本发明的活性化合物。前药通常在体内快速转化以获得本发明的母体化合物，例如在血液中通过水解来快速转化。前药化合物通常在哺乳动物生物体中提供溶解度、组织相容性或延释的优点(参见Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (前药的设计) (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam))。

Higuchi, T., *et al.*, “Pro-drugs as Novel Delivery Systems(作为新颖输送系统的前药),” A.C.S. Symposium Series, Vol. 14和Bioreversible Carriers in Drug Design(药物设计的生物可逆载体), ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987中提供了前药的讨论，本文将二者的全部内容引入作为参考。

术语“前药”还旨在包括当将前药对哺乳动物个体给药时，体内释放本发明活性化合物的任何共价结合的载体。可以通过这样的方式修饰存在于本发明化合物中的官能团来制备本发明化合物的前药，以致使用常规操作或在体内均可以使该修饰断裂而形成本发明的母体化合物。前药包含本发明化合物，其中羟基、氨基或巯基基团与任意基团成键，在对哺乳动物个体给予本发明化合物的前药时，所述的成键基团会断裂以分别形成游离的羟基、游离的氨基或游离的巯基。前药的实例包括但不限于本发明化合物中的醇官能团的乙酸酯、甲酸酯和

苯甲酸酯衍生物或胺官能团的酰胺衍生物等等。

“稳定的化合物”和“稳定的结构”指化合物足够稳定存在以便从反应混合物中分离至有用程度的纯度以及组方成有效的治疗剂。

“哺乳动物”包括人类和家畜，例如猫、狗、猪、牛、绵羊、山羊、马、兔等等。

“任选的”或“任选地”指后续叙述的事件或状况可以发生或可以不发生，并且该叙述包括所述事件或状况发生的情况和不发生的情况。例如，“任选取代的芳基”指芳基基团可以被取代或可以不被取代，并且该叙述包括取代的芳基基团和未取代的芳基基团。

“药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂”包括但不限于已经被美国食品与药品管理局认可的可用于人类或家畜的可接受的任何佐剂、载体、赋形剂、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、香味增强剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。

“药物可接受的盐”包括酸加合盐和碱加合盐。

“药物可接受的酸加合盐”指保持游离碱的生物学有效性和性质的、在生物学或其它方面合适的并且使用无机酸或有机酸形成的那些盐，所述无机酸例如但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等等，所述有机酸例如但不限于乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、褐藻酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、樟脑酸、樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、碳酸、肉桂酸、柠檬酸、环己烷基氨基磺酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、2-羟基乙烷磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸、2,5-二羟基苯甲酸、葡庚糖酸、葡糖酸、葡糖醛酸、谷氨酸、戊二酸、2-氧代-戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸、马尿酸、异丁酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲烷磺酸、粘酸、茶-1,5-二磺酸、茶-2-磺酸、1-羟基-2-茶甲酸、烟酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、亚甲基双羟茶酸、丙酸、焦谷氨酸、丙酮酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、三氟乙酸、十一碳烯酸等。

“药物可接受的碱加合盐”指保持游离酸的生物学有效性和性质、

在生物学或其它方面合适的那些盐。向游离酸中加入无机碱或有机碱来制备这些盐。由无机碱衍生的盐包括但不限于钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝盐等等。优选的无机盐为铵、钠、钾、钙及镁盐。由有机碱衍生的盐包括但不限于伯、仲和叔胺的盐、包括天然存在的取代胺在内的取代胺的盐、环胺和碱性离子交换树脂的盐，例如氨、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、二乙醇胺、乙醇胺、二甲基乙醇胺、2-二甲氨基乙醇、2-二乙氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、海巴明、胆碱、甜菜碱、苄胺、苯乙二胺、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱、三乙醇胺、氨基丁三醇、嘌呤、哌嗪、哌啶、*N*-乙基哌啶、聚胺树脂等等的盐。特别优选的有机碱是异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己胺、胆碱和咖啡因。

结晶经常会产生本发明化合物的溶剂化物。本文所用的术语“溶剂化物”指包含带有一个或多个溶剂分子的一个或多个本发明化合物分子的聚集体。溶剂可以是水，在这种情况下，所述溶剂化物是水合物。或者，溶剂可以是有机溶剂。因此，本发明化合物可以以水合物的形式存在，包括一水合物、二水合物、半水合物、一倍半水合物、三水合物、四水合物等等，以及以相应的溶剂化形式存在。本发明化合物可以是真正的溶剂化物，但在其它情况下，本发明化合物可能仅保有不定的水或是水和某些不定溶剂的混合物。

“药物组合物”指本发明化合物与通常本领域所接受的将生物活化化合物输送至诸如人等哺乳动物的介质所形成的制剂。这样的介质包括所有药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

“治疗有效剂量”指当对哺乳动物，优选对人类给药时，本发明化合物足以有效治疗(如下定义)哺乳动物的，优选人的SCD介导的疾病或疾病状态的量。构成“治疗有效剂量”的本发明化合物的量将会根据化合物、疾病状态及其严重性以及待治疗哺乳动物的年龄而不同，但是本领域的技术人员可根据其自身的知识及本公开依惯例确定本发明化合物的量。

本文所用的“进行治疗”或“治疗”涵盖在患有所关注疾病或病

症的哺乳动物，优选人类中治疗所关注疾病或疾病状态，并且包括：

- (i) 预防疾病或疾病状态在哺乳动物中发生，特别是当该哺乳动物易感于所述疾病状态，但尚未被诊断出患有这种疾病状态时；
- (ii) 抑制疾病或疾病状态，即，阻止其发生；或者
- (iii) 缓解疾病或疾病状态，即，使疾病或疾病状态消退。

本文所用的术语“疾病”和“疾病状态”可以相互交换使用，或者可以是不同的，因为特殊的疾病或疾病状态可能并没有已知的致病因子(因此不能解决其病因学)，因此其不被公认为是疾病，而是被认为是非期望的疾病状态或综合征，其中临床医生已经鉴定出或多或少的特定系列的症状。

本发明化合物或其药物可接受的盐可以含一个或多个不对称中心，因此可以产生对映异构体、非对映异构体以及其它立体异构形式，可以根据绝对立体化学将其定义为(R)-或(S)-，或对于氨基酸将其定义为(D)-或(L)-。本发明旨在包括所有这些可能的异构体，以及其外消旋形式和光学纯形式。可使用手性合成子或手性试剂制备光学活性的(+)和(-)、(R)-和(S)-或(D)-和(L)-异构体，或使用常规技术进行拆分，如使用采用手性柱的HPLC进行拆分。当本文所述的化合物含有烯双键或其它几何不对称中心时，除非另有说明，否则意味着化合物包括E和Z几何异构体。同样，还旨在包括所有的互变异构形式。

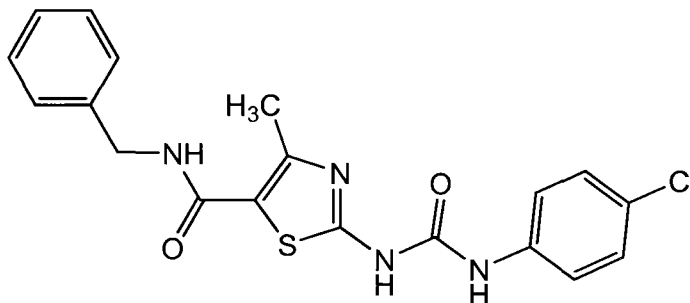
“立体异构体”指由相同的键键合的相同原子组成的，但具有不可互换的不同三维结构的化合物。本发明涵盖各种立体异构体及其混合物，并且包括“对映异构体”，所述“对映异构体”指其分子为彼此不能重叠的镜像的两个立体异构体。

“互变异构体”指质子从分子的一个原子向相同分子的另一个原子上移动。本发明包括任何所述化合物的互变异构体。

本文所使用的化学命名原则及结构图使用并且依据Chemdraw 7.0.1和10.0版(可以从Cambridgesoft Corp., Cambridge, MA获得)所使用的化学命名特征。对于本文所使用的复杂的化学名，将取代基命名在其所连接的基团前面。例如，环丙基乙基包含具有环丙基取代基的乙基主链。化学结构图中，除了被假定为与足够的氢原子键合以完成配

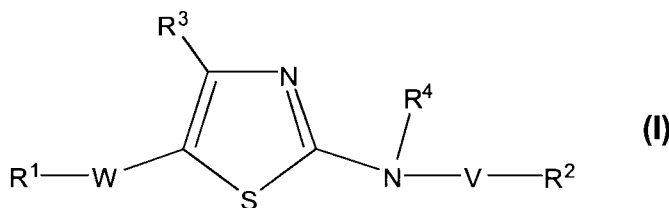
价的某些碳原子以外，所有的键均明确标出。

例如，通式(I)化合物，其中 W 为 $-N(H)C(O)-$ ，V 为 $-C(O)N(H)-$ ， R^1 为苄基， R^2 为 4-氯苯基， R^3 为甲基，以及 R^4 为氢，即下式化合物：



在本文中被命名为 2-[3-(4-氯苯基)脲基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酰苄胺。

本发明化合物的某些基团在本文中被描述成本发明化合物的两个部分之间的连接。例如，在下列通式(I)中：



W 被描述为例如 $-N(R^5)C(O)-$ ；并且 V 被描述为 $-C(O)N(R^5)-$ 。该叙述旨在将与 R^1 基团相连的 W 基团描述如下： $R^1-N(R^5)C(O)-$ ；并且旨在将与 R^2 基团相连的 V 基团描述如下： $-C(O)N(R^5)-R^2$ 。换言之，考虑上述通式(I)，W 和 V 连接基团的叙述意味着由左边读到右边。

本发明实施方案

在一实施方案中，本发明的方法涉及通过给予有效量的通式(I)化合物来治疗和/或预防硬脂酰 CoA 去饱和酶(SCD)，尤其是人 SCD (hSCD)介导的疾病，优选与血脂异常相关的疾病和脂质代谢紊乱，并且尤其是与升高的血浆脂质水平相关的疾病、心血管疾病、糖尿病、肥胖症、代谢综合征、皮肤病症等等。

因此，本发明的一实施方案为治疗哺乳动物的硬脂酰 CoA 去饱和酶(SCD)介导的疾病或疾病状态的方法，其中所述方法包括对需要所述治疗的哺乳动物给予治疗有效剂量的通式(I)化合物，其中所述哺乳动物为人。

对于该实施方案，另一实施方案为其中所述疾病或疾病状态选自 II 型糖尿病、葡萄糖耐量减低、胰岛素抵抗、肥胖症、脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎、血脂异常以及代谢综合征、皮肤病症及其任意组合。

对于该实施方案，一实施方案为其中所述疾病或疾病状态为 II 型糖尿病。

对于该实施方案，另一实施方案为其中所述疾病或疾病状态为肥胖症。

对于该实施方案，另一实施方案为其中所述疾病或疾病状态为代谢综合征。

对于该实施方案，另一实施方案为其中所述疾病或疾病状态为脂肪肝。

对于该实施方案，另一实施方案为其中所述疾病或疾病状态为非酒精性脂肪性肝炎。

对于该实施方案，另一实施方案为其中所述疾病或疾病状态为皮肤病症。对于上述公开的实施方案，一实施方案为其中所述通式(I)化合物选自：

2-(4-溴苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐邻甲苯胺；

2-(4-溴苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(2-氯苯基)胺；

2-(4-溴苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(3-甲氧基苯基)胺；

4-甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐苯胺；

4-甲基-2-(4-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(4-甲氧基苯基)胺；

4-甲基-2-[(噻吩-2-羰基)氨基]噻唑-5-羧酸酐(4-氯苯基)胺；

2-(环己烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)胺；

2-(4-甲氧基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐吡啶-3-基胺；

2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(5-甲基[1,3,4]噻二唑-2-基)胺；

2-[(呋喃-2-羰基)氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酐邻甲苯胺；

2-[(呋喃-2-羰基)氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-溴苯基)胺；

2-(3-甲氧基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-溴苯基)胺；

2-[(呋喃-2-羰基)氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-氯苯基)胺;
2-[(呋喃-2-羰基)氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(3-甲氧基苯基)胺;
2-[(呋喃-2-羰基)氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-甲氧基苯基)胺;
4-甲基-2-(2-苯氧基乙酰氨基)噻唑-5-羧酸酐苯胺;
4-甲基-2-(2-苯氧基乙酰氨基)噻唑-5-羧酸酐苄胺;
2-氯-N-[4-甲基-5-(吗啉-4-羰基)噻唑-2-基]苯甲酰胺;
2-(3-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-溴苯基)胺;
2-(2-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-溴苯基)胺;
2-乙酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酐 2,3-二氢化茛-5-基胺;
2-乙酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酐环己胺;
2-(4-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-溴苯基)胺;
2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苯胺;
2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(3-甲氧基苯基)胺;
2-(4-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-甲氧基苯基)胺;
4-甲基-2-丙酰基氨基噻唑-5-羧酸酐 2,3-二氢化茛-5-基胺;
2-(环丙烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苯胺;
2-(环丙烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-氯苯基)胺;
2-(4-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苯胺;
2-(4-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐邻甲苯胺;
2-(4-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-氯苯基)胺;
2-(4-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(2-氯苯基)胺;
2-(4-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(3-甲氧基苯基)胺;
N-[4-甲基-5-(哌啶-1-羰基)-噻唑-2-基]苯甲酰胺;
2-(环丙烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苄胺;
2-(环丙烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐 2,3-二氢化茛-5-基胺;
4-甲基-2-(4-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐吡啶-3-基胺;
4-甲基-2-丙酰基氨基噻唑-5-羧酸酐苄胺;
[(2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羰基)氨基]乙酸乙酯;
N-[4-甲基-5-(吗啉-4-羰基)噻唑-2-基]丙酰胺;
N-(5-苄基氨基甲酰基-4-甲基噻唑-2-基)异烟酰胺;

N-[5-(3-氯苯基氨基甲酰基)-4-甲基噻唑-2-基]异烟酰胺;

N-[5-(2-氯苯基氨基甲酰基)-4-甲基噻唑-2-基]异烟酰胺;

N-(4-氧代-5,6,7,8-四氢-4*H*-噻唑并[5,4-*c*]氮杂草-2-基)乙酰胺;

N-(7,7-二甲基-4-氧代-5,6,7,8-四氢-4*H*-噻唑并[5,4-*c*]氮杂草-2-基)乙酰胺;

2-(3-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苯胺;

4-甲基-2-(4-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐邻甲苯胺;

2-(2-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐邻甲苯胺;

2-(4-溴苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-氯苯基)胺;

4-甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(4-氯苯基)

胺;

2-(4-溴苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(3-氯苯基)胺;

4-甲基-2-(3-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(3-氯苯基)胺;

2-(3-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(3-氯苯基)胺;

4-甲基-2-(2-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(2-氯苯基)胺;

4-甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(2-氯苯基)

胺;

4-甲基-2-(3-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(2-氯苯基)胺;

2-(3-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(2-氯苯基)胺;

2-(4-溴苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)胺;

2-(4-甲氧基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)胺;

4-甲基-2-(3-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)胺;

2-(4-溴苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苄胺;

2-(4-溴苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐 2,3-二氢化茚-5-基胺;

4-甲基-2-(3-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐 2,3-二氢化茚-5-基胺;

4-甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐环己胺;

2-氟-*N*-[4-甲基-5-(哌啶-1-羰基)噻唑-2-基]苯甲酰胺;
4-溴-*N*-[4-甲基-5-(吗啉-4-羰基)噻唑-2-基]苯甲酰胺;
4-甲氧基-*N*-[4-甲基-5-(吗啉-4-羰基)噻唑-2-基]苯甲酰胺;
2-(环己烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-甲氧基苯基)胺;
4-甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐邻甲苯胺;
4-甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(3-氯苯基)胺;
2-(4-甲氧基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(3-甲氧基苯基)胺;
4-甲基-2-(4-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)胺;
4-甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)胺;
4-甲基-2-(4-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐苄胺;
4-甲基-2-(4-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐 2,3-二氢化茛-5-基胺;
4-甲基-2-(4-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(4-氯苯基)胺;
4-甲基-2-(4-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(3-氯苯基)胺;
4-甲基-2-(4-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(2-氯苯基)胺;
4-甲基-2-(4-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(3-甲氧基苯基)胺;
4-甲基-2-(4-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐苯胺;
2-(环己烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-氯苯基)胺;
2-(环己烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(2-氯苯基)胺;
3-甲基-1-苯基-1*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡唑-5-羧酸酐[5-(2-氯-苯基氨基甲酰基)-4-甲基噻唑-2-基]胺;
2-(环己烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐 2,3-二氢化茛-5-基胺;
{[2-(4-甲氧基-苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羰基]氨基}乙酸乙酯;
3-氟-*N*-[4-甲基-5-(吗啉-4-羰基)噻唑-2-基]苯甲酰胺;
2-[(5-氯-3-甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-羰基)氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酐环己胺;
4-甲基-2-(3-苯基丙烯酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(2-二甲基氨基乙基)

胺;

2-[(呋喃-2-羰基)氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苯胺;

2-[(金刚烷-1-羰基)氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苯胺;

2-[(金刚烷-1-羰基)氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-溴苯基)胺;

2-(3-甲氧基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-氯苯基)胺;

2-[(呋喃-2-羰基)氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(3-氯苯基)胺;

2-(3-甲氧基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(3-氯苯基)胺;

2-(3-甲氧基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(2-氯苯基)胺;

2-(3-甲氧基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)胺;

2-(3-甲氧基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐 2,3-二氢化茚-5-基胺;

{[2-(3-甲氧基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羰基]氨基}乙酸乙酯;

2-(4-溴苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(5-甲基[1,3,4]噻二唑-2-基)胺;

2-(3-甲氧基-苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-甲氧基苯基)胺;

2-[(金刚烷-1-羰基)氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-甲氧基苯基)胺;

3-甲基-1-苯基-1*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡唑-5-羧酸酐(4-甲基-5-苯基氨基甲酰基-噻唑-2-基)胺;

3-甲基-1-苯基-1*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡唑-5-羧酸酐(4-甲基-5-邻甲基苯基氨基甲酰基-噻唑-2-基)胺;

2-[(5-氯-3-甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-羰基)氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-溴苯基)胺;

2-[(5-氯-3-甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-羰基)氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(2-氯苯基)胺;

3-甲基-1-苯基-1*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡唑-5-羧酸酐[5-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基氨基甲酰基)-4-甲基噻唑-2-基]胺;

3-甲基-1-苯基-1*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡唑-5-羧酸酐[5-(2,3-二氢化茚-5-基氨基甲酰基)-4-甲基噻唑-2-基]胺;

3-甲基-1-苯基-1*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡唑-5-羧酸酐[4-甲基-5-(5-甲基

- [1,3,4]噻二唑-2-基氨基甲酰基)噻唑-2-基]胺;
- 3-甲基-1-苯基-1*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡唑-5-羧酸酐[4-甲基-5-(哌啶-1-羰基)噻唑-2-基]胺;
- 3-甲基-*N*-[4-甲基-5-(哌啶-1-羰基)噻唑-2-基]苯甲酰胺;
- 3-甲基-1-苯基-1*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡唑-5-羧酸酐[5-(4-甲氧基-苯基氨基甲酰基)-4-甲基噻唑-2-基]胺;
- 4-甲基-2-(4-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐环己胺;
- 2-(环己烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(3-氯苯基)胺;
- 4-甲基-2-[(噻吩-2-羰基)氨基]噻唑-5-羧酸酐(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)胺;
- 2-[(金刚烷-1-羰基)氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苄胺;
- 4-甲基-2-(4-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(4-溴苯基)胺;
- 2-(环己烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-溴苯基)胺;
- 4-甲基-2-(3-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(4-溴苯基)胺;
- 2-(2-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-氯苯基)胺;
- 2-(2-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(2-氯苯基)胺;
- 2-(3-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐 2,3-二氢茚-5-基胺;
- 3-甲基-1-苯基-1*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡唑-5-羧酸酐[5-(4-氯-苯基氨基甲酰基)-4-甲基噻唑-2-基]胺;
- 4-甲基-2-(3-苯基丙烯酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(3-氯苯基)胺;
- 2-乙酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(3-甲氧基苯基)胺;
- 4-甲基-2-(4-硝基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(4-甲氧基苯基)胺;
- 2-乙酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-氯苯基)胺;
- 2-乙酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-甲氧基苯基)胺;
- 4-甲基-2-(4-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(5-甲基[1,3,4]噻二唑-2-基)胺;
- 2-(4-溴苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苄胺;
- 4-甲基-2-(3-苯基丙烯酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(4-甲氧基苯基)胺;
- 4-甲基-2-丙酰氨基噻唑-5-羧酸酐(4-甲氧基苯基)胺;
- 2-(环丙烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-甲氧基苯基)胺;

4-甲基-2-丙酰氨基-噻唑-5-羧酸酐(4-溴苯基)胺;
4-甲基-2-(4-硝基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(2-氯苯基)胺;
{[2-(4-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧基]氨基}乙酸乙酯;
{[2-(3-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧基]氨基}乙酸乙酯;
2-(2-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-甲氧基苯基)胺;
N-[4-甲基-5-(哌啶-1-羧基)噻唑-2-基]-2-苯氧基乙酰胺;
2-(4-叔丁基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-溴苯基)胺;
4-甲基-2-(3-苯基丙烯酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(4-溴苯基)胺;
4-甲基-2-(3-苯基丙烯酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(4-氯苯基)胺;
2-(4-叔丁基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(3-氯苯基)胺;
2-(4-叔丁基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(2-氯苯基)胺;
4-甲基-2-(3-苯基丙烯酰氨基)噻唑-5-羧酸酐苄胺;
2-(4-叔丁基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐环己胺;
2-(4-甲氧基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(5-甲基[1,3,4]噻二唑-2-基)胺;
4-甲基-2-(4-硝基-苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐邻甲苯胺;
2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-溴苯基)胺;
4-甲基-2-(2-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(4-溴苯基)胺;
4-甲基-2-(2-苯氧基乙酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(4-溴苯基)胺;
3-甲基-1-苯基-1*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡唑-5-羧酸酐[5-(4-溴-苯基氨基甲酰基)-4-甲基噻唑-2-基]胺;
4-甲基-2-(4-硝基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(4-氯苯基)胺;
2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(3-氯苯基)胺;
4-甲基-2-(2-苯氧基乙酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(3-氯苯基)胺;
3-甲基-1-苯基-1*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡唑-5-羧酸酐[5-(3-氯-苯基氨基甲酰基)-4-甲基噻唑-2-基]胺;
2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酐邻甲苯胺;
4-甲基-2-(2-苯氧基-乙酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(3-甲氧基苯基)胺;
2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)胺;

3-甲基-1-苯基-1*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡唑-5-羧酸酐(5-苄基氨基甲酰基-4-甲基噻唑-2-基)胺;

4-甲基-2-丙酰氨基噻唑-5-羧酸酐(3-甲氧基苯基)胺;

3-甲基-1-苯基-1*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡唑-5-羧酸酐[5-(3-甲氧基-苯基氨基甲酰基)-4-甲基噻唑-2-基]胺;

4-甲基-2-(2-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐 2,3-二氢化茚-5-基胺;

2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-甲氧基苯基)胺;

4-甲基-2-(2-苯氧基乙酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(4-甲氧基苯基)胺;

4-甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(4-甲氧基苯基)胺;

2-(环丙烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐邻甲苯胺;

4-甲基-2-丙酰氨基噻唑-5-羧酸酐(4-氯苯基)胺;

4-甲基-2-丙酰氨基噻唑-5-羧酸酐(3-氯苯基)胺;

4-甲基-2-丙酰氨基噻唑-5-羧酸酐(2-氯苯基)胺;

4-甲基-2-(4-硝基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(3-氯苯基)胺;

2-(4-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)胺;

2-(4-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐 2,3-二氢化茚-5-基胺;

4-氟-*N*-[4-甲基-5-(哌啶-1-羰基)噻唑-2-基]苯甲酰胺;

2-(4-叔丁基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐 2,3-二氢化茚-5-基胺;

4-甲基-2-丙酰氨基噻唑-5-羧酸酐环己胺;

N-[4-甲基-5-(哌啶-1-羰基)噻唑-2-基]丙酰胺;

2-(环丙烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(3-氯苯基)胺;

2-(3-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(3-甲氧基苯基)胺;

2-(环丙烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(2-氯苯基)胺;

4-甲基-2-(4-硝基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐苯胺;

2-(环丙烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐环己胺;

4-甲基-2-(4-硝基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(2,3-二氢苯并[1,4]二

氧杂环己烯-6-基)胺;

2-(4-叔丁基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苄胺;

4-甲基-2-(3-苯基丙烯酰氨基)噻唑-5-羧酸酐苄胺;

4-甲基-2-(3-苯基丙烯酰氨基)噻唑-5-羧酸酐邻甲苯胺;

4-甲基-2-[(噻吩-2-羰基)氨基]噻唑-5-羧酸酐(5-甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基)胺;

4-甲基-2-(3-苯基丙烯酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(2-氯苯基)胺;

4-甲基-2-(4-硝基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(4-溴苯基)胺;

4-甲基-2-(3-苯基丙烯酰氨基)噻唑-5-羧酸酐 2,3-二氢化茚-5-基胺;

4-甲基-2-(3-苯基丙烯酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(2-羟基-乙基)胺;

3-甲基-1-苯基-1*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡唑-5-羧酸酐(5-环己基氨基甲酰基-4-甲基噻唑-2-基)胺;

{[2-(2-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羰基]氨基}乙酸乙酯;

4-甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(4-溴苯基)胺;

2-(环己烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苄胺;

N-[4-甲基-5-(吗啉-4-羰基)噻唑-2-基]-3-苯基丙烯酰胺;

N-[4-甲基-5-(吗啉-4-羰基)噻唑-2-基]-4-硝基苯甲酰胺;

{[4-甲基-2-(3-苯基丙烯酰氨基)噻唑-5-羰基]氨基}乙酸乙酯;

4-甲基-2-(3-苯基丙烯酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)胺;

4-甲基-2-(3-苯基丙烯酰氨基)噻唑-5-羧酸酐吡啶-3-基胺;

N-[4-甲基-5-(哌啶-1-羰基)噻唑-2-基]-3-苯基丙烯酰胺;

4-甲基-2-(3-苯基丙烯酰氨基)噻唑-5-羧酸酐环己胺;

4-甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(5-甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基)胺;

4-甲基-2-丙酰氨基噻唑-5-羧酸酐邻甲苯胺;

环丙烷羧酸酐[4-甲基-5-(哌啶-1-羰基)噻唑-2-基]胺;

4-甲基-2-(2-苯氧基乙酰氨基)噻唑-5-羧酸酐邻甲苯胺;

4-甲基-2-(2-苯氧基乙酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)胺;

2-(环丙烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-溴苯基)胺;

4-甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐 2,3-二氢化茚-5-基胺;

2-[(金刚烷-1-羰基)氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酐环己胺;

2-(3-氯苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐吡啶-3-基胺;

2-(3-氯苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐环己胺;

{[4-甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-5-羰基]氨基}乙酸乙酯;

4-甲基-2-(2-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(3-氯苯基)胺;

2-(4-氯苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐环己胺;

4-甲基-2-(4-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(2-二甲基氨基乙基)胺;

5-叔丁基-2-甲基-2*H*-吡唑-3-羧酸酐(7,7-二甲基-4-氧代-5,6,7,8-四氢-4*H*-噻唑并[5,4-*c*]氮杂草-2-基)胺;

2-[(5-氯-3-甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-羰基)氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酐 2,3-二氢化茚-5-基胺;

4-甲基-2-(4-硝基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐 2,3-二氢化茚-5-基胺;

2-乙酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(5-甲基[1,3,4]噻二唑-2-基)胺;

2-氯-*N*-(7,7-二甲基-4-氧代-5,6,7,8-四氢-4*H*-噻唑并[5,4-*c*]氮杂草-2-基)-苯甲酰胺;

N-(7,7-二甲基-4-氧代-5,6,7,8-四氢-4*H*-噻唑并[5,4-*c*]氮杂草-2-基)苯甲酰胺;

N-(4-氧代-5,6,7,8-四氢-4*H*-噻唑并[5,4-*c*]氮杂草-2-基)苯甲酰胺;

2-氯-*N*-(4-氧代-5,6,7,8-四氢-4*H*-噻唑并[5,4-*c*]氮杂草-2-基)苯甲酰胺;

2-(3,4-二甲氧基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐二甲胺;

4-甲基-2-(2-苯基-丙酰氨基)噻唑-5-羧酸酐二甲胺;

2-(2,6-二氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐二甲胺;
3-氯-N-[4-甲基-5-(吡啶-1-羰基)噻唑-2-基]苯甲酰胺;
2-[2-(4-氯-2-甲基苯氧基)丙酰氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酐二甲胺;
6,8-二甲基-2-吡啶-4-基喹啉-4-羧酸酐(5-二甲基氨基甲酰基-4-甲基噻唑-2-基)胺;
4-甲基-2-[(3-甲基苯并呋喃-2-羰基)氨基]噻唑-5-羧酸酐二甲胺;
2-乙酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(3-氯苯基)胺;
4-甲基-2-(2-苯氧基乙酰氨基)噻唑-5-羧酸酐 2,3-二氢化茛-5-基胺;
5-(7,7-二甲基-4-氧代-5,6,7,8-四氢-4H-噻唑并[5,4-c]氮杂茛-2-基氨基甲酰基)-噻吩-2-羧酸甲酯;
4-甲基-2-(3-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐环己胺;
4-甲基-2-(3-苯基丙烯酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(3-甲氧基苯基)胺;
4-甲基-2-(4-硝基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(3-甲氧基苯基)胺;
2-[(金刚烷-1-羰基)氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(3-甲氧基苯基)胺;
N-[5-(2-环丙基乙基氨基甲酰基)-4-甲基噻唑-2-基]异烟酰胺;
N-(4-甲基-5-苯乙基氨基甲酰基噻唑-2-基)异烟酰胺;
N-[4-甲基-5-(3-苯基丙基氨基甲酰基)噻唑-2-基]异烟酰胺;
N-[5-(4-氯苄基氨基甲酰基)-4-甲基噻唑-2-基]异烟酰胺;
2-(环丙烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐 4-氯-苄胺;
2-(2,5-二氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苄胺;
2-(环丁烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苄胺;
4-甲基-2-[(2-苯基环丙烷羰基)氨基]噻唑-5-羧酸酐苄胺;
2-(2-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苄胺;
2-(2,2-二甲基丙酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苄胺;
2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苄胺;
4-甲基-2-(2-三氟甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐苄胺;
2-(4-氯苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苄胺;
2-(4-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苄胺;
4-甲基-2-(4-三氟甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐苄胺;

2-(2-氯苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酞苄胺;
2-(2,4-二氯苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酞苄胺;
2-(环戊烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酞苄胺;
2-(2-氯-4-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酞苄胺;
2-(3-氯苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酞苄胺;
4-甲基-2-(2-三氟甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酞苄胺;
2-(3,5-二氯苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酞苄胺;
2-(3-氰基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酞苄胺;
2-(5-氯-2-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酞苄胺;
2-(3-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酞苄胺;
4-甲基-2-(4-三氟甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酞苄胺;
4-甲基-2-(3-三氟甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酞苄胺;
2-(3-甲氧基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酞苄胺;
4-甲基-2-[(萘-1-羰基)氨基]噻唑-5-羧酸酞苄胺;
2-(4-氰基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酞苄胺;
2-(3,5-二氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酞苄胺;
4-甲基-2-(3-三氟甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酞苄胺;
2-(4-甲氧基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酞苄胺;
2-(3-甲磺酰基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酞苄胺;
2-(2-甲磺酰基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酞苄胺;
2-苯甲酰氨基-4-三氟甲基噻唑-5-羧酸酞苄胺;
N-(5-苄基氨基甲酰基-4-甲基噻唑-2-基)烟酰胺;
2-(3,4-二氯苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酞苄胺;
2-(4-甲磺酰基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酞苄胺;
4-甲基-2-(3-苯基丙酰氨基)噻唑-5-羧酸酞苄胺;
2-苄基氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酞苄胺;
4-甲基-2-苯基乙酰氨基噻唑-5-羧酸酞苄胺;
2-苯甲酰氨基-4-苯基噻唑-5-羧酸酞苄胺;
4-甲基-2-(3-苯基脲基)噻唑-5-羧酸酞苄胺;
2-[3-(4-氟苯基)脲基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酞苄胺;

2-[3-(4-氯苯基)脲基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酞苄胺;
2-(2-环丙基乙酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酞苄胺;
2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酞 2-三氟甲基苄胺;
2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酞 3-氯苄胺;
2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酞环丙基甲胺;
2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酞 3-氟苄胺;
2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酞 2-氯苄胺;
2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酞 2-氟苄胺;
2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酞 4-氟苄胺;
2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酞苄基甲胺;
2-苯甲酰氨基-4-氯噻唑-5-羧酸酞苄胺;
2-[(4-戊基苯甲酰基)氨基]-N-(苯基甲基)-4-(三氟甲基)-5-噻唑甲酰
胺;
2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酞(1-苯基丙基)胺;
4-甲基-2-(甲苯-4-磺酰氨基)噻唑-5-羧酸酞苄胺;
4-甲基-2-[4-(2H-四唑-5-基)苯甲酰氨基]噻唑-5-羧酸酞苄胺;
2-苯甲酰氨基-噻唑-5-羧酸酞苄胺;
4-氨基-2-苯甲酰氨基噻唑-5-羧酸酞苄胺;
N-[5-(N-苯甲酰肼基羰基)-4-甲基噻唑-2-基]苯甲酰胺;
N-[5-(咪唑-1-羰基)-4-甲基噻唑-2-基]苯甲酰胺;
4-甲基-2-(4-苯基丁酰氨基)噻唑-5-羧酸酞苄胺;
4-甲基-2-(5-苯基戊酰氨基)噻唑-5-羧酸酞苄胺;
4-甲基-2-[4-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)苯甲酰氨基]-噻唑-5-羧酸酞苄
胺;
2-[(5-苄基氨基甲酰基-4-甲基-噻唑-2-基氨基甲酰基)甲基]苯甲
酸;
N-(5-苄基氨基甲酰基-4-甲基噻唑-2-基)-2-甲氧基异烟酰胺;
2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-羧酸酞(5-苄基氨基甲酰基-4-甲基噻唑-2-
基)胺;
2-氧代-1-苯基-1,2-二氢吡啶-4-羧酸酞(5-苄基氨基甲酰基-4-甲基-

噻唑-2-基)胺;

N,4-二苄基-2-(3-苄基丙酰氨基)噻唑-5-甲酰胺;

2-苄甲酰氨基-*N*,4-二苄基噻唑-5-甲酰胺;

2-(4-溴-2-羟甲基苄甲酰氨基)-4-甲基-噻唑-5-羧酸酐苄胺;

4-甲基-2-[(1-苄基环戊烷羰基)氨基]噻唑-5-羧酸酐苄胺;

2-[(4-氟苄甲酰基)-[2-(4-氟苄甲酰氨基)乙基]氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苄胺;

N-苄基-4-甲基-2-(*N*-甲基苄甲酰氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-苄基-*N*,4-二甲基-2-(*N*-甲基苄甲酰氨基)噻唑-5-甲酰胺;

2-(4-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)苄甲酰氨基)-*N*-苄基-4-甲基噻唑-5-甲酰胺;

N-苄基-4-(吗啉代甲基)-2-(3-苄基丙酰氨基)噻唑-5-甲酰胺;

N-苄基-2-(4-苄基苄甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-甲酰胺;

2-(4-苄基苄甲酰氨基)-4-二乙氨基甲基噻唑-5-羧酸酐苄胺;

2-苄甲酰氨基-*N*-苄基-4-((二乙氨基)甲基)噻唑-5-甲酰胺;

2-(4-苄基苄甲酰氨基)-*N*-(2-氰基乙基)-4-甲基噻唑-5-甲酰胺;

2-(4-苄基苄甲酰氨基)-*N*-乙基-4-甲基噻唑-5-甲酰胺; 以及

N-苄基-2-(4-苄基苄甲酰氨基)-4-((甲氨基)甲基)噻唑-5-甲酰胺。

本发明还涉及含有通式(I)化合物的药物组合物。在一实施方案中, 本发明涉及含有在药物可接受载体中的一定量的通式(I)化合物的组合物, 并且当将所述通式(I)化合物对动物, 优选对哺乳动物并且最优选对人类患者给药时, 其量可有效调节甘油三酯水平或治疗与血脂异常相关的疾病和脂质代谢紊乱。在该组合物的实施方案中, 在给予本发明的所述化合物以前以及通式(I)化合物以有效降低所述脂质水平的量存在之前, 患者具有升高的脂质水平, 例如升高的甘油三酯或胆固醇。

在下文的本发明化合物的制备中更详细描述了通式(I)化合物的具体实施方案。

本发明化合物的效用和测试

本发明涉及化合物、药物组合物以及使用所述化合物和药物组合

物治疗和/或预防硬脂酰 CoA 去饱和酶(SCD), 尤其是人 SCD(hSCD)介导的疾病的方法, 所述疾病优选与血脂异常相关的疾病和脂质代谢紊乱, 尤其是与升高的血浆脂质水平相关的疾病、尤其是心血管疾病、糖尿病、肥胖症、代谢综合征、皮肤病症等等, 通过对需要该治疗的患者给予有效量的 SCD 调节剂, 尤其是 SCD 抑制剂来实现该方法。

通常, 本发明提供治疗患有与血脂异常相关的疾病和/或脂质代谢紊乱的患者或预防患者发展为与血脂异常相关的疾病和/或脂质代谢紊乱的方法, 其中动物, 尤其是人的脂质水平为正常范围以外(即不正常的脂质水平, 例如升高的血浆脂质水平), 尤其是高于正常水平的水平, 优选其中所述脂质为脂肪酸, 例如游离或共轭的脂肪酸、甘油三酯、磷脂或胆固醇, 例如其中 LDL 胆固醇水平是升高的, 或 HDL 胆固醇水平是下降的, 或这些的任意组合, 其中所述与脂质相关的疾病状态或疾病是 SCD 介导的疾病或疾病状态, 所述方法包含对动物, 例如对哺乳动物, 尤其是对人类患者给予治疗有效剂量的本发明化合物或包含本发明化合物的药物组合物, 其中所述化合物调节 SCD 的活性, 优选调节人 SCD1 的活性。

本发明化合物调节, 优选抑制人 SCD 酶的活性, 尤其是人 SCD1 的活性。

可使用本文所述的分析来测定本发明化合物调节尤其是抑制 SCD 活性的通常值。或者, 可以在行业标准动物模型中建立化合物治疗病症和疾病的通常值, 所述行业标准动物模型用于证明化合物在治疗肥胖症、糖尿病或升高的甘油三酯或胆固醇水平或用于改善葡萄糖耐受性方面的效力。该模型包括 Zucker 肥胖 *fa/fa* 大鼠(可以从 Harlan Sprague Dawley, Inc. (Indianapolis, Indiana)得到), 或 Zucker 糖尿病肥胖大鼠(ZDF/GmiCrl-*fa/fa*) (可以从 Charles River Laboratories (Montréal, Quebec)得到)以及如用于饮食导致的肥胖模型中(Ghibaudi, L. *et al.* (2002), *Obes. Res.* Vol. 10, pp. 956-963)所用的 Sprague Dawley 大鼠(Charles Rivers)。对于小鼠也开发了类似的模型。

本发明化合物是 δ -9去饱和酶的抑制剂并且可用于治疗人及其它生物体的疾病和病症, 包括由异常的 δ -9去饱和酶生物活性造成的, 或

者可通过调节 δ -9去饱和酶生物活性而改善的所有人类疾病和病症。

如本文所定义，SCD介导的疾病或疾病状态为任何疾病或疾病状态，其中SCD的活性是升高的和/或其中能够证明对SCD活性的抑制会致使被治疗的个体的症状的改善。如本文所定义，SCD介导的疾病或疾病状态包括但不限于心血管疾病、血脂异常(包括但不限于甘油三酯血清水平的病症、高甘油三酯血症、VLDL、HDL、LDL、脂肪酸去饱和指数(例如18:1/18:0脂肪酸的比率，或本文其它处定义的其它脂肪酸的比率)、胆固醇和总胆固醇、高胆固醇血症以及胆固醇病症(包括特征为有缺陷的胆固醇逆转运的病症)、家族性混合型高脂血症、冠状动脉疾病、动脉粥样硬化、心脏病、脑血管疾病(包括但不限于中风、缺血性中风以及短暂性脑缺血发作(TIA))、外周血管性疾病以及缺血性视网膜病，或与之相关的疾病或疾病状态。在优选实施方案中，本发明化合物将提高患者的HDL水平和/或降低甘油三酯水平和/或降低LDL或非HDL胆固醇水平。

SCD介导的疾病或疾病状态还包括代谢综合征(包括但不限于血脂异常、肥胖症及胰岛素抵抗、高血压、微白蛋白血症、高尿酸血症和高凝状态)、X综合征、糖尿病、胰岛素抵抗、葡萄糖耐量减低、非胰岛素依赖性糖尿病、II型糖尿病、I型糖尿病、糖尿病并发症、体重异常(包括但不限于肥胖症、超重、恶病质和厌食症)、体重减轻、体质指数以及与瘦素相关的疾病。在优选实施方案中，本发明化合物用于治疗糖尿病和/或肥胖症。

本文所使用的术语“代谢综合征”是用于描述疾病状态的公认的临床术语，所述疾病状态包括II型糖尿病、葡萄糖耐量减低、胰岛素抵抗、高血压、肥胖症、增加的腹围、高甘油三酯血症、低HDL、高尿酸血症、高凝状态和/或微白蛋白血症的组合。美国心脏学会已发表了诊断代谢综合征的指南，Grundy, S., *et. al.* (2006) *Cardiol. Rev.* Vol. 13, No. 6, pp. 322-327。

SCD介导的疾病或疾病状态还包括脂肪肝、肝脏脂肪变性、肝炎、非酒精性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、酒精性肝炎、急性脂肪肝、妊娠脂肪肝、药物诱导的肝炎、红细胞生成性原卟啉症

(erythrohepatic protoporphyria)、铁超负荷病症、遗传性血色病、肝纤维化、肝硬化、肝癌以及与之相关的疾病状态。

SCD介导的疾病或疾病状态还包括但不限于原发性高甘油三酯血症，或续发于另一疾病或疾病状态的高甘油三酯血症，或未知或不明病因学的高甘油三酯血症，或者与之相关的疾病或疾病状态，所述另一疾病或疾病状态例如高脂蛋白血症、家族性组织细胞性网状细胞增多症、脂蛋白脂酶缺乏症、载脂蛋白缺乏症(例如ApoCII缺乏症或ApoE缺乏症)等等。

SCD介导的疾病或疾病状态还包括多不饱和脂肪酸(PUFA)异常的病症或皮肤病症，其包括但不限于湿疹、痤疮、银屑病、瘢痕瘤瘢痕形成或预防、与诸如单不饱和脂肪酸、蜡酯等黏膜的产生或分泌相关的疾病。优选地，本发明的抑制SCD活性的化合物能够通过降低过量的皮脂产生而预防或减弱瘢痕瘤瘢痕形成，该过量皮脂的产生通常导致瘢痕瘤瘢痕的形成。

SCD介导的疾病或疾病状态还包括炎症、鼻窦炎、哮喘、胰腺炎、骨关节炎、类风湿性关节炎、囊性纤维化以及月经前期综合征。

SCD介导的疾病或疾病状态还包括但不限于癌、瘤形成、恶性肿瘤、转移、肿瘤(良性的或恶性的)、致癌作用、肝癌等，或与之相关的疾病。

SCD介导的疾病或疾病状态还包括需要增加瘦体重或精益肌肉量的疾病状态，例如需要通过强健肌肉来提升机能。本文还包括肌病及脂质肌病，例如肉毒碱棕榈酰基转移酶缺乏症(CPT I或CPT II)。该治疗可用于人类和畜牧业，包括对牛、猪、禽类家畜或任何其它动物给药，以减少甘油三酯的产生和/或提供更瘦的肉产品和/或更健康的动物。

SCD介导的疾病或疾病状态还包括神经学疾病、精神病学疾病、多发性硬化、眼疾病以及免疫病症，或与之相关的疾病或疾病状态。

SCD介导的疾病或疾病状态还包括病毒疾病或感染，或与之相关的疾病或疾病状态，所述病毒疾病或感染包括但不限于全部的正链RNA病毒、冠状病毒、SARS病毒、与SARS相关的冠状病毒、披膜病

毒、小核糖核酸病毒、柯萨奇病毒、黄热病病毒、黄病毒科、 α 病毒(披盖病毒科), 其包括风疹病毒、东方马脑炎病毒、西方马脑炎病毒、委内瑞拉马脑炎病毒、辛德比斯病毒(Sindbis virus)、塞姆利森林病毒、基孔肯亚病毒、欧利翁尼翁-尼翁病毒、罗斯河病毒、马亚罗病毒(Mayaro virus)、 α 病毒; 星状病毒科, 其包括星状病毒、人星状病毒; 杯状病毒科, 其包括猪水疱疹病毒、诺瓦克病毒、杯状病毒、牛杯状病毒、猪杯状病毒、戊型肝炎; 冠状病毒科, 其包括冠状病毒、SARS病毒、鸟传染性支气管炎病毒、牛冠状病毒、犬冠状病毒、猫传染性腹膜炎病毒、人冠状病毒229E、人冠状病毒OC43、鼠肝炎病毒、猪流行性腹泻病毒、猪血凝性脑脊髓炎病毒、猪传染性胃肠炎病毒、大鼠冠状病毒、火鸡冠状病毒、兔冠状病毒、伯尔尼病毒、布里达病毒; 黄病毒科, 其包括丙型肝炎病毒、西尼罗病毒、黄热病病毒、圣路易斯脑炎病毒、登革热属、庚型肝炎病毒、流行性乙型脑炎病毒、墨莱溪谷脑炎病毒、中欧蜚传脑炎病毒、远东蜚传脑炎病毒、科萨努尔森林病毒、跳跃病病毒、波瓦桑病毒、鄂木斯克出血热病毒、Kumilinge病毒、Absetarov anzalova hypr病毒、伊列乌斯病毒、罗西奥脑炎病毒、Langat病毒、瘟病毒、牛病毒性腹泻、猪瘟病毒、Rio Bravo属、Tyuleni属、Ntaya属、乌干达S属、Modoc属; 小核糖核酸病毒科, 其包括柯萨奇A病毒、鼻病毒、甲型肝炎病毒、脑心肌炎病毒、门戈病毒、ME病毒、人脊髓灰质炎病毒1、柯萨奇B病毒; 马铃薯Y病毒科, 其包括马铃薯Y病毒、黑麦草花叶病毒、大麦黄化花叶病毒。此外, 还可以是由肝炎病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、人免疫缺陷病毒(HIV)引起的或与之相关的疾病或感染。可治疗的病毒感染包括病毒使用RNA中间体作为复制周期的一部分的病毒感染(肝炎或HIV); 另外, 还可以是由诸如流感和副流感病毒等RNA负链病毒引起的或与之相关的疾病或感染。

本说明书中鉴定出的化合物抑制由诸如硬脂酰CoA去饱和酶1(SCD1)等 δ -9去饱和酶实现的多种脂肪酸的去饱和(例如硬脂酰CoA的C₉-C₁₀去饱和作用)。由此, 这些化合物抑制多种脂肪酸及其下游代谢产物的形成。这可能造成硬脂酰CoA或棕榈酰CoA及多种脂肪酸的其

它上游前体的蓄积，这可能会导致负反馈圈，造成脂肪酸代谢整体改变。这些结果中的任何一种可能最终带来由这些化合物所提供的整体治疗益处。

通常，成功的SCD抑制治疗剂将满足部分或全部的以下标准。口服利用度应该等于或大于20%。动物模型效能小于约2 mg/Kg、1 mg/Kg或0.5 mg/Kg，并且目标人类剂量为50至250 mg/70 Kg，但超出该范围的剂量仍可接受(“mg/Kg”指每千克被给药个体体重的毫克化合物)。治疗指数(或毒性剂量与治疗剂量之比)应大于100。效价(以IC₅₀值表示)应低于10 μM，优选低于1 μM，并且最优选低于50 nM。IC₅₀(“抑制浓度-50%”)是在SCD生物活性测定中，在特定时段内达到50% SCD活性抑制所需的化合物量的测量值。测量SCD酶活性，优选小鼠或人SCD酶活性的任何方法均可用于测定本发明方法中使用的化合物在抑制所述SCD活性中的活性。在15分钟微粒体测定中，本发明化合物表现出IC₅₀优选低于10 μM、低于5 μM、低于2.5 μM、低于1 μM、低于750 nM、低于500 nM、低于250 nM、低于100 nM、低于50 nM，并且最优选低于20 nM。本发明化合物可能显示可逆抑制作用(即竞争性抑制)，且优选不抑制其它铁结合蛋白。所需剂量优选不应超过每天约一次或两次或用餐次数。

使用Shanklin J. and Summerville C., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1991), Vol. 88, pp. 2510-2514中描述的SCD酶和微粒体测定程序可以容易地完成本发明化合物作为SCD抑制剂的鉴定。当在该测定中进行测试时，在测试化合物的浓度为10 μM下，本发明化合物具有低于50%的剩余SCD活性，优选在测试化合物的浓度为10 μM下，具有低于40%的剩余SCD活性，并且更优选在测试化合物的浓度为10 μM下具有低于30%的剩余SCD活性，并且甚至更优选在测试化合物的浓度为10 μM下具有低于20%的剩余SCD活性，因此表明本发明化合物为SCD活性的有效抑制剂。

这些结果为分析测试化合物和SCD之间的构效关系(SAR)提供基础。被测化合物的某些取代基倾向于提供更有有效的抑制性化合物。SAR分析是本领域技术人员可以使用以鉴别本发明化合物用做治疗剂的优

选实施方案的工具之一。

测试本文公开的化合物的其它方法对于本领域技术人员也是容易得到的。因而，此外，对化合物抑制SCD能力的测定可以在体内完成。在一这样的实施方案中，通过将所述化学药剂给予患有与甘油三酯(TG)或极低密度脂蛋白(VLDL)相关病症的动物，并且随后检测所述动物的血浆甘油三酯水平的变化，从而鉴定可用于治疗与甘油三酯(TG)或极低密度脂蛋白(VLDL)相关病症的治疗剂，以完成该测定。在该实施方案中，所述动物可以是人类，例如患有该疾病并且需要治疗所述病症的人类患者。

在该体内方法的特定实施方案中，所述动物的SCD1活性的所述变化是活性降低，优选其中所述SCD1调节剂基本上不抑制 δ -5去饱和酶、 δ -6去饱和酶或脂肪酸合成酶或其它在活性位点包含Fe的酶的生物活性。

用于化合物评价的模型系统可以包括但不限于肝微粒体的使用，例如来自以高碳水化合物膳食维持的小鼠的肝微粒体，或来自包括患有肥胖症的人在人类供者的肝微粒体。还可以使用无限增殖细胞系，例如HepG2 (来自人类肝脏)、MCF-7 (来自人类乳腺癌)以及3T3-L1(来自小鼠脂细胞)。还可使用诸如小鼠原代肝细胞等原代细胞系以测试本发明化合物。当使用动物整体时，也可以使用用作原代肝细胞源的小鼠，其中所述小鼠以高碳水化合物膳食维持以增加微粒体中的SCD活性和/或升高血浆甘油三酯水平(即18:1/18:0之比)；或者可以使用喂食正常膳食的小鼠或具有正常甘油三酯水平的小鼠。使用针对高甘油三酯血症设计的转基因小鼠的小鼠模型也是可利用的。兔子和仓鼠也可以用作动物模型，尤其是表达CEPT (胆固醇酯转运蛋白)的动物模型。

确定本发明化合物的体内有效性的另一合适方法是在所述化合物给药后通过测量个体的去饱和作用指数来间接测量该化合物对SCD酶抑制作用的影响。本说明书中使用的“去饱和作用指数”指给定组织样品中测得的产物与SCD酶底物之比。可以使用三种不同的方程18:1n-9/18:0 (油酸比硬脂酸)；16:1n-7/16:0 (棕榈油酸比棕榈酸)和/或

16:1n-7+18:1n-7/16:0 (测量16:0去饱和作用的全部反应产物与16:0底物之比)来计算该指数。主要在肝脏或血浆甘油三酯中测量去饱和作用指数,但也可以在来自多种组织的其它所选定脂质部分中测量该指数。一般说来,去饱和作用指数是用于描述血浆脂质谱的工具。

许多人类疾病和病症是异常的SCD1生物活性的结果,并且可以通过使用本发明的治疗剂调节SCD1生物活性而获得改善。

SCD表达的抑制还可以影响膜磷脂的脂肪酸组成以及甘油三酯和胆固醇酯的产生或水平。磷脂的脂肪酸组成最终决定膜的流动性,并随之调节膜内存在的多种酶的活性,而对甘油三酯和胆固醇酯组成的作用会影响脂蛋白的代谢及肥胖。

在进行本发明的操作中,当然可以理解所指的特殊缓冲液、介质、试剂、细胞、培养条件等等并不受限制,而应将其理解为包括本领域普通技术人员认为在此处讨论的特定背景下所关注的或有可能的所有相关的材料。例如,通常可以使用一种缓冲体系或培养基来代替另一种缓冲体系或培养基,并且仍可达到类似的但不相同的结果。本领域技术人员具有关于该体系和方法的足够的知识,因而无需过度实验就能够进行这样的替代以最佳地实现使用本文公开的方法和操作所达到的目的。

本发明的药物组合物和给药

本发明还涉及含有本文公开的本发明化合物的药物组合物。在一实施方案中,本发明涉及含有在药物可接受载体中的一定量的本发明化合物的组合物,并且其量为在对动物,优选对哺乳动物,最优选对人类患者给药时,该化合物有效调节甘油三酯水平或治疗与血脂异常相关的疾病和脂质代谢紊乱。在该组合物的实施方案中,在本发明化合物给药之前以及本发明化合物以有效降低所述脂质水平的量存在之前,所述患者具有升高的脂质水平,例如升高的甘油三酯或胆固醇。

本文使用的药物组合物还含有包括任何合适的稀释剂或赋形剂在内的药物可接受的载体,所述药物可接受的载体包括本身并不诱导对接受所述组合物的个体有害的抗体产生的药剂,并且可以给药而不会

有不适当的毒性。药物可接受的载体包括但不限于液体，例如水、盐水、甘油和乙醇等。对药物可接受的载体、稀释剂以及其它赋形剂的详细讨论见于REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Pub. Co., N.J. current edition)。

本领域技术人员知道如何确定用于治疗本文所关注的疾病和病症的化合物的适当剂量。通常基于来自动物研究的初步证据，通过对人的剂量范围研究来确定治疗剂量。剂量必须足以达到期望的治疗益处而又不对患者造成不期望的副作用。对于动物，优选剂量范围为0.001mg/Kg至10,000mg/Kg，包括0.5mg/Kg、1.0mg/Kg和2.0mg/Kg，但超出该范围的剂量是可以接受的。给药方案可以是每天一次或两次，但更多或更少的给药次数经常也是令人满意的。

本领域技术人员对确定给药方法(口服、静脉、吸入、皮下等)、剂型、合适的药物赋形剂以及与将化合物输送至需要治疗的个体相关的其它物质也是熟悉的。

在本发明的另一用途中，出于对比目的，可以将本发明的化合物作为示例性试剂用于体外或体内研究中，以寻找也可用于治疗或预防本文公开的多种疾病的其它化合物。

本发明的药物组合物为那些适于对包括人在内的哺乳动物进行诸如口服或直肠给药等肠内给药、经皮给药和肠胃外给药以抑制硬脂酰CoA去饱和酶，并治疗与硬脂酰去饱和酶活性相关的疾病状态。通常，药物组合物包含单独的或与一种或多种药物可接受的载体组合的治疗有效剂量的本发明的药理学活性化合物。

本发明的药理学活性化合物可用于制造包含与适于肠内或肠胃外应用的赋形剂或载体联合或混合的治疗有效剂量的该化合物的药物组合物。对于肠内或肠胃外应用，优选以片剂或胶囊的形式给予有效量的本发明药物组合物。该药物组合物可包含，例如活性成分与稀释剂(如乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素和/或氨基乙酸)；润滑剂(如硅石、滑石、硬脂酸、其镁盐或钙盐和/或聚乙二醇)；并且对于片剂还包含粘合剂(如硅酸镁铝、淀粉糊、凝胶、黄芪胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮)；以及崩解剂(如淀粉、

琼脂、褐藻酸或其钠盐); 或起泡混合物; 以及吸附剂; 着色剂; 调味剂和甜味剂。

在本发明的另一方面, 化合物可以是可注射组合物的形式, 如优选水性等渗溶液或混悬液, 以及栓剂的形式, 其能够很方便地由脂肪乳液或混悬液制备。组合物可以是无菌的和/或包含佐剂, 例如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、溶解促进剂、用于调节渗透压的盐和/或缓冲剂。另外, 其还可以包含其它有治疗价值的物质。可分别通过常规的混合、制粒或包衣方法制备所述组合物, 并且其包含约 0.1-75%, 优选约 1-50%的活性成分。

经皮应用的适当的制剂包括治疗有效剂量的本发明化合物与载体。有利的载体包括可吸收的药理学可接受的溶剂以帮助通过宿主皮肤。特征的经皮装置为绷带的形式, 其包含背衬部分(backing member)、含有化合物并可选地具有载体的贮器、可选的用于在延长的时间段内以可控的且预定的速率将化合物输送到宿主皮肤的速控屏障(barrier)、以及将装置固定在皮肤上的手段。

最适当的途径将取决于要治疗的疾病状态的性质和严重程度。本领域技术人员还熟悉如何确定给药方法、剂型、适当的药物赋形剂以及将化合物输送至有需要的个体有关的其它物质。

本发明化合物可与一种或多种用于治疗 SCD 介导的疾病和疾病状态的其它治疗剂联合使用。优选地, 该其它治疗剂选自抗糖尿病药物、降血脂剂、抗肥胖剂、抗高血压剂或心肌收缩剂。

因此, 本发明的另一方面涉及包含与一种或多种其它治疗剂联合的治疗有效剂量的本发明化合物的药物组合物。例如, 该药物组合物能够被配制为包含与另一治疗剂联合的治疗有效剂量的如上定义的本发明化合物, 二者均为如现有技术中报道的有效治疗剂量。这样的治疗剂包括例如胰岛素、胰岛素衍生物和模拟物; 胰岛素促分泌剂, 例如磺酰脲, 如格列吡嗪、格列本脲和亚莫利(Amaryl); 促胰岛素磺酰脲受体配体, 例如美格列奈(meglitinides), 那格列奈(nateglinide)和瑞格列奈(repaglinide); PPAR γ 和/或 PPAR α (过氧化物酶体增殖剂激活受体) 配体, 例如 MCC-555、MK767、L-165041、GW7282 或噻唑烷二酮

(thiazolidinediones) 例如罗格列酮 (rosiglitazone)、匹格列酮 (pioglitazone)、曲格列酮(troglitazone); 胰岛素增敏剂, 例如蛋白酪氨酸磷酸酯酶-1B (PTP-1B)抑制剂, 例如 PTP-112; GSK3 (糖原合成酶激酶-3)抑制剂, 例如 SB-517955、SB-4195052、SB-216763、NN-57-05441、NN-57-05445 或 RXR 配体, 例如 GW-0791、AGN-194204; 钠依赖的葡萄糖同向转运蛋白抑制剂例如 T-1095, 糖原磷酸化酶 A 抑制剂例如 BAY R3401; 双胍, 例如二甲双胍; α -葡萄糖苷酶抑制剂, 例如阿卡波糖; GLP-1 (胰高血糖素样肽-1)、GLP-1 类似物, 例如艾塞那肽-4 (Exendin-4)及 GLP-1 模拟物; DPPIV (二肽基肽酶 IV)抑制剂例如 LAF237 (维达列汀(Vildagliptin)); 降血脂剂, 例如 3-羟基-3-甲基-戊二酸单酰辅酶 A (HMG-CoA)还原酶抑制剂, 如洛伐他汀、匹伐他汀 (pitavastatin)、昔伐司丁、普伐他汀、西立伐他汀(cerivastatin)、美伐他汀 (mevastatin)、velostatin、氟伐他汀 (fluvastatin)、达伐他汀 (dalvastatin)、阿伐他汀 (atorvastatin)、罗苏伐他汀 (rosuvastatin)、fluindostatin 和利伐他汀(rivastatin), 角鲨烯合成酶抑制剂或 FXR (法尼酯衍生物 X 受体)和 LXR (肝脏 X 受体)配体、消胆胺、贝特类 (fibrates)、烟酸和阿司匹林; 抗肥胖剂, 例如奥利司他(Orlistat), 抗高血压剂, 心肌收缩剂和降血脂剂, 如袢利尿剂, 例如依他尼酸、呋喃苯胺酸和托拉塞米(torsemide); 血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂, 例如贝那普利、卡托普利、依那普利、福辛普利、赖诺普利、莫西普利 (moexipril)、perinodopril、喹那普利、雷米普利(ramipril)和群多普利; Na-K-ATPase 膜泵抑制剂, 例如地高辛; 中性肽链内切酶(NEP)抑制剂; ACE/NEP 抑制剂, 例如奥马曲拉(omapatrilat)、山帕曲拉(sampatrilat)和法西多曲 (fasidotril); 血管紧张素 II 拮抗剂, 例如坎地沙坦 (candesartan)、依普罗沙坦(eprosartan)、厄贝沙坦(irbesartan)、洛沙坦、替米沙坦(telmisartan)和缬沙坦, 尤其是缬沙坦; β -肾上腺素能受体阻断剂, 例如醋丁洛尔、阿替洛尔、倍他洛尔、比索洛尔、美托洛尔、纳多洛尔、普萘洛尔(propranolol)、索他洛尔和噻吗洛尔; 心肌收缩剂, 例如地高辛、多巴酚丁胺和米力农; 钙通道阻断剂, 例如氨氯地平、苜蓿地尔、硫氮卓酮、非洛地平、尼卡地平、尼莫地平、硝苯地平

(nifedipine)、尼索地平和维拉帕米。Patel Mona (*Expert Opin. Investig. Drugs*. (2003) Apr; 12(4):623-33)在图 1 至 7 中描述了其它特效的抗糖尿病化合物, 本文将该其引入作为参考。本发明化合物可与其它活性成分同时给药、或在其它活性成分之前或之后给药, 或通过相同的或不同的给药途径与其它活性成分分开给药或在相同的药物制剂中一起给药。

可从标准目录“The Merck Index”的现行版本或从数据库, 如国际专利(如 IMS 国际公开)中得到由编码、类或商品名确定的活性试剂的结构。因此引入其相应的内容作为参考。

本发明化合物的制备

应当理解, 在以下说明中, 只有当取代基的组合和/或所述通式的变体可以得到稳定的化合物时, 这类取代基的组合和/或所述通式的变体才是允许的。

本领域技术人员还可以理解, 在下所述的方法中, 中间体化合物的官能团可能需要被适当的保护基保护。这样的官能团包括羟基、氨基、巯基和羧酸。合适的羟基保护基包括三烷基甲硅烷基或二芳基烷基甲硅烷基(例如叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三甲基甲硅烷基)、四氢吡喃基、苄基等。合适的氨基、咪基和胍基保护基包括叔丁氧基羰基、苄氧基羰基等。合适的巯基保护基包括“-C(O)-R”(其中R”是烷基、芳基或芳烷基)、对甲氧基苄基、三苯甲基等。合适的羧酸保护基包括烷基、芳基或芳烷基酯。

根据本领域技术人员公知的和本文所述的标准技术可以引入或除去保护基。

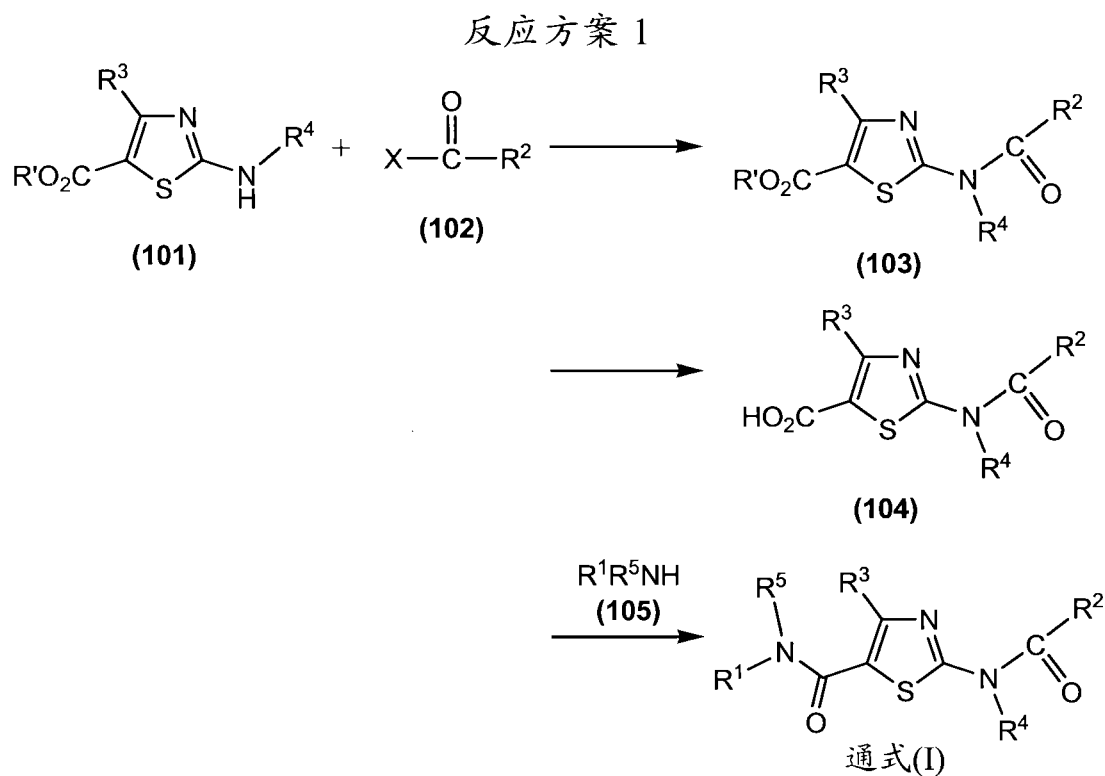
Green, T.W.和P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic 合成* (有机合成中的保护基) (1999), 3rd Ed., Wiley中详细地描述了保护基的使用。所述保护基还可以是聚合物树脂, 例如Wang树脂或2-氯三苯甲基氯树脂。

本领域技术人员还可以理解, 虽然本发明化合物的这些被保护的衍生物本身可能不具有药理学活性, 但是将其对哺乳动物给药并且随后在体内代谢以形成具有药理学活性的本发明化合物。因此, 这样的

衍生物可被称为“前药”。本发明化合物的所有前药均被包括在本发明的范围内。

以下反应方案说明了制备本发明化合物的方法。应该理解，本领域技术人员能够通过类似的方法或通过本领域技术人员公知的方法制备这些化合物。通常，起始组分可由诸如Sigma Aldrich、Lancaster 合成, Inc., Maybridge、Matrix Scientific、TCI和Fluorochem USA等来源获得，或者根据本领域技术人员公知的来源合成该起始组分(例如参见Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (高等有机化学：反应、机理及结构), 5th edition (Wiley, December 2000)), 或者如本发明所述制备该起始组分。在下列反应方案中，除非特别指明，对 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、W和V的定义均如本发明的概述中对通式(I)化合物的定义，X为氯或溴，并且 R' 为保护基。

通常，可按照方案1中所述的一般方法合成本发明的通式(I)氨基噻唑化合物，其中W为 $-N(R^5)C(O)-$ 且V为 $-C(O)-$ ：



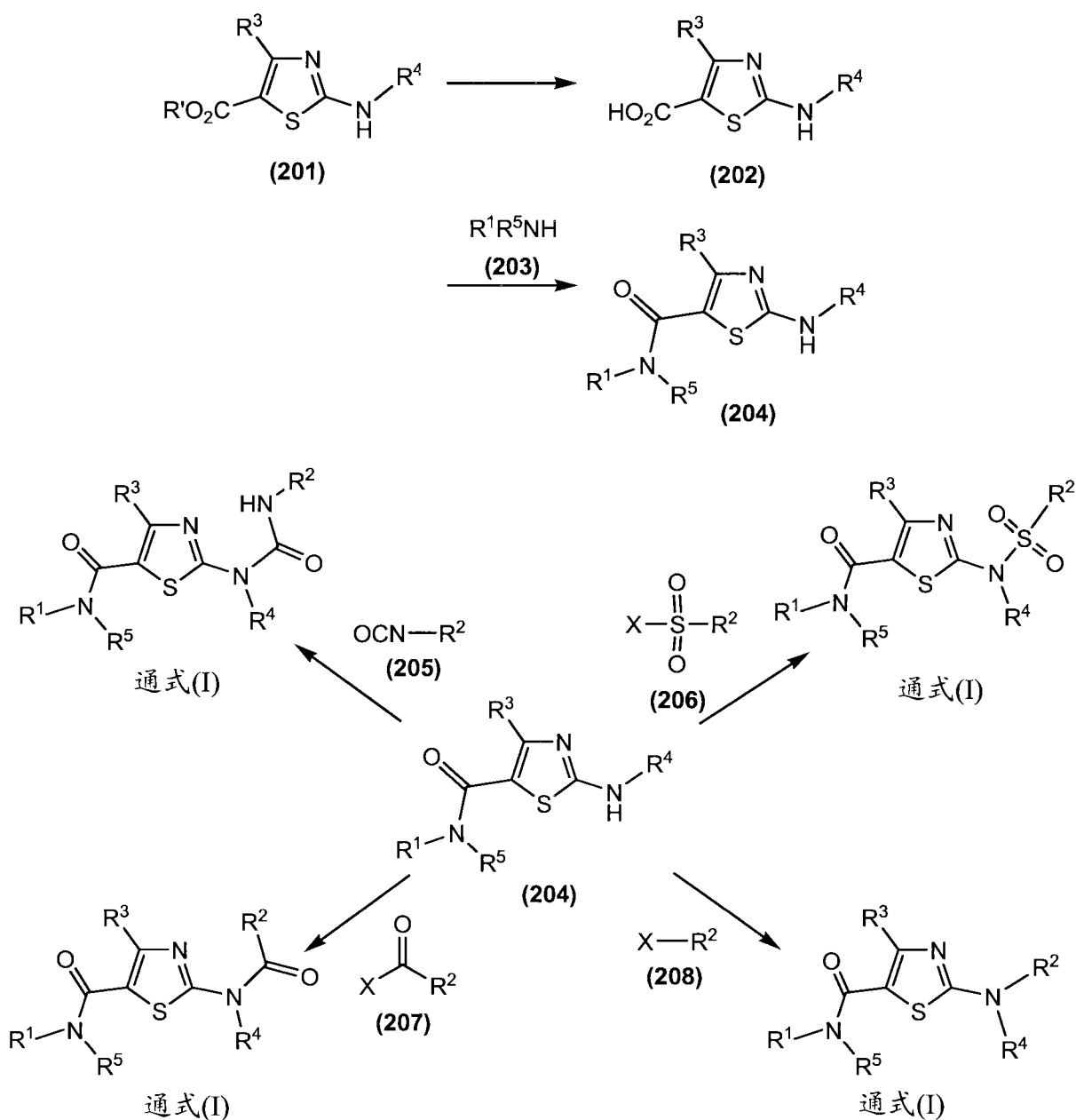
上述反应方案的起始材料是可商业获得的，或者可根据本领域技术人员公知的方法或本文公开的方法制备该起始材料。通常，在上述

反应方案中，如下制备本发明化合物：

在碱的存在下将化合物(101)用化合物(102)处理产生化合物(103)，所述碱例如但不限于三乙胺，将化合物(103)进行本领域技术人员公知的标准的脱保护程序以产生羧酸(104)。在本领域技术人员公知的标准的酰胺键形成条件下将化合物(104)与(105)偶联得到本发明的通式(I)化合物，其中 W 为 $-N(R^5)C(O)-$ 且 V 为 $-C(O)-$ 。

或者，可按照方案 2 中所述的一般方法合成本发明的通式(I)氨基噻唑化合物，其中 W 为 $-N(R^5)C(O)-$ ：

反应方案 2



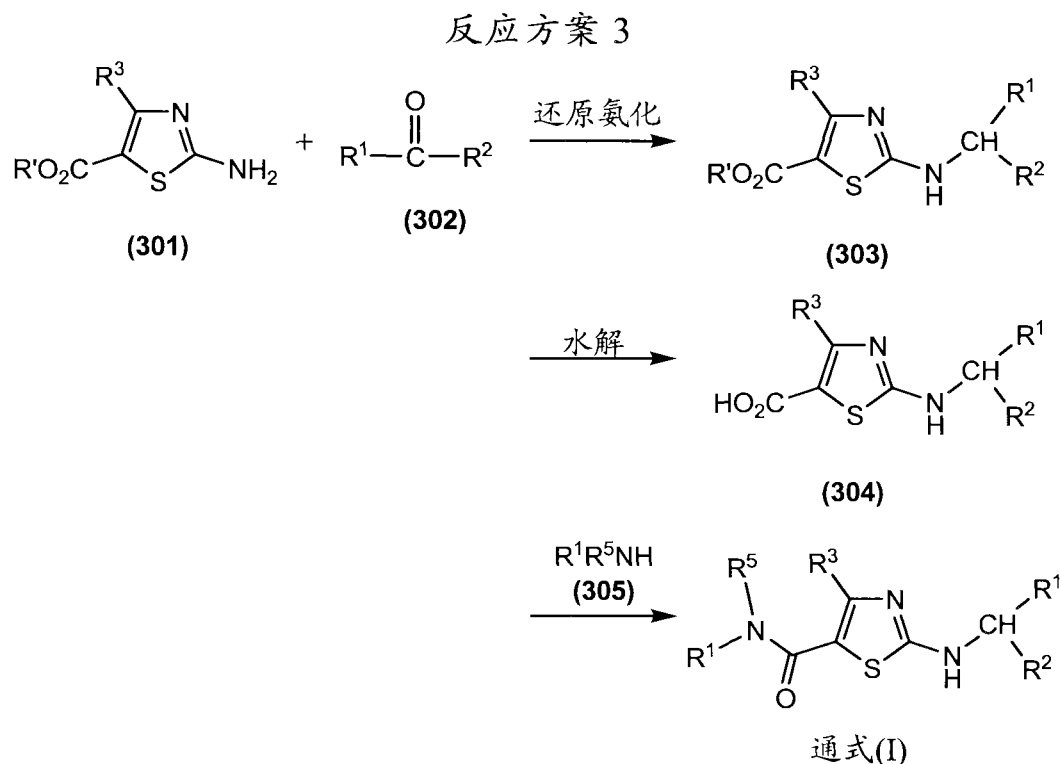
上述反应方案的起始材料是可商业获得的，或者可根据本领域技术人员公知的方法或本文公开的方法制备该起始材料。通常，在上述反应方案中，如下制备本发明化合物：

将起始酯化合物(201)进行本领域技术人员公知的标准的脱保护程序以产生羧酸(202)。在本领域技术人员公知的标准的酰胺键形成条件下将化合物(202)和(203)偶联得到化合物(204)。然后将化合物(204)用作起始材料产生具有不同连接物 V 的化合物。

化合物(204)与异氰酸酯(205)反应，产生本发明的通式(I)化合物

脲, 其中 W 为 $-N(R^5)C(O)-$ 并且 V 为 $-C(O)NH-$ 。或者将化合物(204)用磺酰基化合物(206)处理, 得到本发明化合物(I), 其中 W 为 $-N(R^5)C(O)-$ 并且 V 为 $-S(O)_2-$ 。或者, 将化合物(204)与酰氯或酰溴(207)偶联, 产生本发明的通式(I)化合物, 其中 W 为 $-N(R^5)C(O)-$ 并且 V 为 $-C(O)-$ 。或者, 化合物(204)与卤化物(208)反应, 得到本发明的通式(I)化合物, 其中 W 为 $-N(R^5)C(O)-$ 并且 V 为直接键接。

或者, 可按照方案 3 中所述的一般方法合成本发明的通式(I)氨基噻唑化合物, 其中 W 为 $-N(R^5)C(O)-$ 并且 V 为 $-NHCH(R^1)-$:



上述反应方案的起始材料是可商业获得的, 或者可根据本领域技术人员公知的方法或本文公开的方法制备该起始材料。通常, 在上述反应方案中, 如下制备本发明化合物:

将化合物(301)在还原氨化条件下用化合物(302)处理, 产生化合物(303), 化合物(303)进行本领域技术人员公知的标准的水解操作以产生羧酸(304)。在本领域技术人员公知的标准的酰胺键形成条件下将化合物(304)和(305)偶联得到本发明的通式(I)化合物, 其中 W 为 $-N(R^5)C(O)-$ 并且 V 为 $-NHCH(R^1)-$ 。

虽然本领域技术人员能够根据上述公开的一般技术制备本发明化合物, 为了方便, 在本说明书的其它部分仍然提供了本发明化合物合成技术的更明确的细节。同样, 合成中使用的所有试剂和反应条件对本领域技术人员是公知的并且可得自普通的商业来源。

通过, 但不限于下述制备(对于起始材料和中间体)和实施例(对于通式(I)化合物)来示例性说明本发明化合物的合成。

制备 1

2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酞苄胺的制备

A. 将 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸乙酯(6.58 g, 35.5 mmol)与 NaOH (5.40 g, 135.00 mmol)在四氢呋喃(60 mL)和水(30 mL)中的混合物加热至回流, 过夜。将四氢呋喃蒸出, 将残余物用 5%盐酸溶液中中和至 pH 5~6。通过过滤收集所得到的沉淀, 并干燥, 得到 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸(5.20 g, 94%); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7.63 (s, 2H), 2.30 (s, 3H)。MS (ES+) m/z 159.1 (M + 1)。

B. 向 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸(5.20 g, 32.90 mmol)与二-异丙基乙胺(15.00 mL, 86.70 mmol)在 *N,N*-二甲基甲酰胺(40 mL)的悬浮液中加入 *N*-(3-二甲氨基丙基)-*N'*-乙基碳二亚胺盐酸盐(8.18 g, 42.70 mmol)。将得到的混合物搅拌 30 分钟, 然后加入 1-羟基苯并三唑水合物(5.78 g, 42.70 mmol), 然后加入苄胺(4.30 mL, 39.30 mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌 2 天, 然后用乙酸乙酯稀释, 用水和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。将滤液在真空下浓缩。用柱色谱纯化残余物, 得到标题化合物, 收率 60% (4.90 g); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7.36-7.25 (m, 5H), 5.79 (s, br, 1H), 5.36 (s, br, 2H), 4.54 (dd, J = 5.7 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H)。MS (ES+) m/z 248.4 (M + 1)。

制备 2

2-氨基-4-三氟甲基噻唑-5-羧酸酞苄胺的制备

按照制备 1 中所述的程序, 仅根据要求进行变化, 使用 2-氨基-4-(三氟甲基)噻唑-5-羧酸酯代替 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酯, 得到标

题化合物, 为白色固体, 收率 55% (1.48 g); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.30 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.30-7.10 (m, 15H), 4.38 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H)。MS (ES+) m/z 302.2 ($M + 1$)。

制备 3

2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酐 4-氯苄胺的制备

按照制备 1 中所述的程序, 仅根据要求进行变化, 使用 4-氯苄胺代替苄胺与 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 15%; ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 7.26-7.32 (m, 4H), 4.41 (s, 2H), 2.38 (s, 3H)。MS (ES+) m/z 282.1 ($M + 1$)。

制备 4

4-氨基-2-苯甲酰氨基噻唑-5-羧酸的制备

A. 在 0°C 下向异硫氰酸苯甲酰酯(4.00 mL, 29.70 mmol)与氨脒(1.37 g, 32.50 mmol)的四氢呋喃(80 mL)溶液中加入 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(4.90 mL, 32.80 mmol)。将得到的反应混合物在环境温度下搅拌 3 小时。向反应混合物中加入溴乙酸甲酯(3.00 mL, 32.00 mmol)。将反应混合物在环境温度下持续搅拌 1 小时。加入另一部分的 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(4.90 mL, 32.80 mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌另外 16 小时。在真空下除去溶剂, 并且将残余物溶于乙酸乙酯(200 mL)中, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。将滤液浓缩, 并通过柱色谱法纯化残余物得到 4-氨基-2-苯甲酰氨基噻唑-5-羧酸甲酯(0.16 g, 2%); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.60-7.41 (m, 5H), 5.43 (s, 2H), 3.95 (s, 3H); MS (ES+) m/z 277.3 ($M + 1$)。

B. 向 4-氨基-2-苯甲酰氨基噻唑-5-羧酸甲酯(0.16 g, 0.57 mmol)在四氢呋喃(10 mL)和水(5 mL)的溶液中加入一水合氢氧化锂(0.007 g, 1.60 mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌 16 小时, 并且用 5% 盐酸调至 pH 5~6。将混合物用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取, 并且将合并的有机萃取液用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并过滤。将滤液浓缩得到标题化合物(0.14 g, 88%); MS (ES+) m/z 263.4 ($M + 1$)。

制备 5

4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯甲酸的制备

A. 将 4-溴苯甲酸乙酯(4.58 g, 20.00 mmol)、2-羟基吡啶(0.95 g, 10.00 mmol)、碳酸钾(1.39 g, 10.00 mmol)和 CuI (0.095 g, 0.50 mmol)的混合物在 120°C 和氮气气氛下搅拌 6 h。加入稀氨水(50 mL), 然后用乙酸乙酯(3 × 50 mL)萃取溶液。将有机萃取液用无水硫酸钠干燥, 过滤。在真空下除去溶剂, 得到 4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯甲酸乙酯, 收率 86% (2.10 g); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.39 (ddd, $J = 2.0, 6.6, 9.0$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 2.0, 6.6$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.26 (dt, $J = 1.1, 6.6$ Hz, 1H), 4.38 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

B. 将 4-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)苯甲酸乙酯(0.40 g, 1.64 mmol)和氢氧化锂(0.28 g, 6.60 mmol)在四氢呋喃/水混合物中的混合物在 70°C 下搅拌 1 h。在真空下除去有机溶剂。用乙酸乙酯(25 mL)洗涤水层, 然后通过加入 15% 盐酸溶液进行酸化。通过过滤收集所得到的固体, 用水洗涤, 并在空气中干燥, 得到标题化合物, 收率 85% (0.30 g); ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.14 (s, 1 H), 8.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H), 7.65 (dd, $J = 1.9, 6.9$ Hz, 1 H), 7.51 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.48 (dd, $J = 1.9, 6.9$ Hz, 1 H), 6.47 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 6.31 (dt, $J = 1.0, 6.9$ Hz, 1 H)。

制备 6

2-氨基-4-苄基噻唑-5-羧酸酐苄胺的制备

向 2-氨基-4-苄基噻唑-5-羧酸(0.033 g, 0.14 mmol)和二异丙基乙胺(0.08 mL, 0.46 mmol)在 N,N -二甲基甲酰胺(5 mL)的溶液中加入 N -乙基- N' -(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(0.039 g, 0.20 mmol), 然后加入 1-羟基苯并三唑(0.026 g, 0.19 mmol)。30 分钟后加入苄胺(0.02 mL, 0.18 mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌 12 h, 用乙酸乙酯稀释, 用水、盐水洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空下浓缩。将粗产物用快速柱色谱法纯化, 用乙酸乙酯/己烷(5/95 至 100/0)洗脱, 得到标题

化合物(0.029 g, 收率 65%)。

制备 7

2-(异烟酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸的制备

将 2-(异烟酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸乙酯(1.46 g, 5.0 mmol)和氢氧化钠(0.40 g, 10.00 mmol)在甲醇(100 mL)和水(25 mL)中的混合物在环境温度下搅拌过夜, 然后加热回流 2 h。将混合物浓缩, 然后用 5% 盐酸溶液中和至 pH 5~6。通过过滤收集所得到的沉淀并干燥得到标题化合物, 收率 89% (1.17 g); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.74 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H); MS (ES+) m/z 264.1 ($M + 1$)。

制备 8

2-苯甲酰氨基-4-苯基噻唑-5-羧酸的制备

将 2-苯甲酰氨基-4-苯基噻唑-5-羧酸乙酯(1.62 g, 4.60 mmol)和氢氧化锂(0.96 g, 23.00 mmol)的混合物在 50°C 下在四氢呋喃/水混合物中搅拌 96 h。在真空下除去有机溶剂, 并用乙酸乙酯洗涤水层, 然后通过加入 15% 盐酸溶液将该水层酸化至 pH 5。通过过滤收集得到的白色沉淀并干燥得到 0.89 g 的标题化合物, 收率 59%; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 13.05 (s, 1H), 8.09 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.80-7.35 (m, 8H); MS (ES+) m/z 325.1 ($M + 1$)。

制备 9

2-苯甲酰氨基-4-氯噻唑-5-羧酸的制备

A. 在 0°C 下将苯甲酰氯(1.25 mL, 10.70 mmol)加入到 2-氨基-4-氯噻唑-5-甲醛(1.63 g, 10.00 mmol)、吡啶(79.10, 12.30 mmol)和 4-二甲基氨基吡啶(10 mg)在四氢呋喃(100 mL)中的溶液中。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 然后浓缩。用柱色谱纯化残余物得到 *N*-(4-氯-5-甲酰基噻唑-2-基)苯甲酰胺, 收率 19% (0.52 g); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 10.0 (s, 1H), 8.28-7.45 (m, 5H); MS (ES+) m/z 267.1 ($M + 1$)。

B. 在 0°C 下将亚氯酸钠(2.20 g, 19.40 mmol)和 NaH₂PO₄ (2.32 g, 19.10 mmol)在水(10 mL)中的溶液加入到 *N*-(4-氯-5-甲酰基噻唑-2-基)苯甲酰胺(0.52 g, 1.95 mmol)在乙腈(20 mL)、叔丁醇(20 mL)和 2-甲基-2-丁烯(4 mL)中的混合物中。将混合物搅拌 1 h, 然后用氯仿萃取, 用无水硫酸钠干燥并过滤。将滤液浓缩得到粗产物, 收率 17% (0.097 g), 其不经过纯化而用于下一步骤; MS (ES+) *m/z* 283.3 (*M* + 1)。

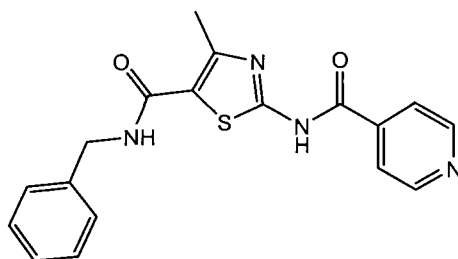
制备 10

2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸的制备

将 2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸乙酯(3.00 g, 10.00 mmol)和氢氧化锂(2.50 g, 103.00 mmol)在四氢呋喃(40 mL)和水(10 mL)中的混合物在 50°C 下搅拌 20 h。然后将混合物冷却至 0°C, 并用乙酸中和至 pH 7。通过过滤收集得到的沉淀, 用水洗涤, 并在真空中干燥, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 75% (2.0 g); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 12.92 (s, br, 1H), 8.06-8.04 (m, 2H), 7.63-7.48 (m, 3H), 2.53 (s, 3H)。

实施例 1

N-(5-苄基氨基甲酰基-4-甲基噻唑-2-基)异烟酰胺的合成

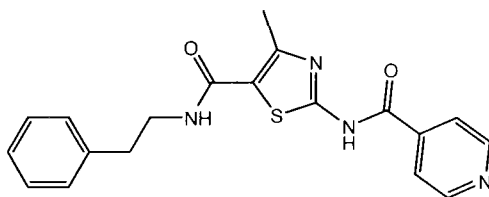


向 4-甲基-2-[(吡啶-4-羰基)氨基]噻唑-5-羧酸(0.40 g, 1.50 mmol)和 4-甲基吗啉(0.25 mL, 2.20 mmol)在四氢呋喃(50 mL)中的混合物中加入 2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪(0.32 g, 1.80 mmol)。将得到的混合物在环境温度下搅拌 4 h, 然后加入苄胺(0.2 mL, 1.80 mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 47 h, 然后浓缩。通过柱色谱法纯化残余物, 得到标题化合物, 收率 45% (0.24 g); m. p. 171-172°C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300

MHz) δ 13.15 (s, 1H), 8.78-8.63 (m, 3H), 7.94 (dd, $J = 1.5, 4.5$ Hz, 2H), 7.32-7.17 (m, 5H), 4.38 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.51 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ 162.0, 150.9, 140.0, 139.5, 128.7, 127.7, 127.2, 122.2, 114.3, 43.1, 17.1; MS (ES+) m/z 353.3 ($M + 1$).

实施例 1.1

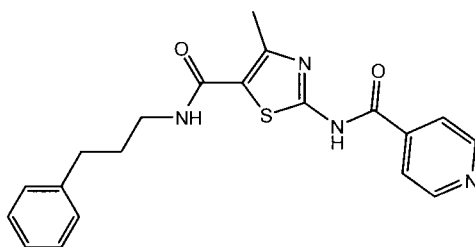
N-(4-甲基-5-苯乙基氨基甲酰基噻唑-2-基)异烟酰胺的合成



按照实施例 1 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用苯乙胺代替苄胺与 4-甲基-2-[(吡啶-4-羰基)氨基]噻唑-5-羧酸反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 34%; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 13.2 (s, br, 1H), 8.89-8.66 (m, 2H), 8.16-7.88 (m, 3H), 7.29-7.14 (m, 5H), 3.47-3.32 (m, 2H), 2.81-2.65 (m, 2H), 2.46 (s, 3H); MS (ES+) m/z 367.2 ($M + 1$).

实施例 1.2

N-[4-甲基-5-(3-苯基丙基氨基甲酰基)噻唑-2-基]异烟酰胺的合成

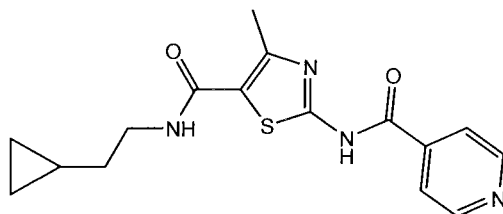


按照实施例 1 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用 3-苯基丙胺代替苄胺与 4-甲基-2-[(吡啶-4-羰基)氨基]噻唑-5-羧酸反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 22%; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.78-8.76 (m, 2H), 8.13-7.93 (m, 3H), 7.27-7.11 (m, 5H), 3.32-3.11 (m,

2H), 2.70-2.46 (m, 5H), 1.84-1.72 (m, 2H); MS (ES+) m/z 381.1 (M + 1)。

实施例 1.3

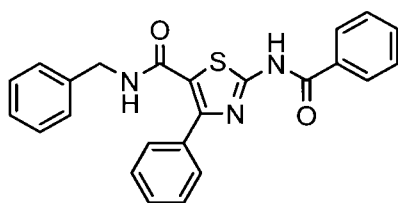
N-[5-(2-环丙基乙基氨基甲酰基)-4-甲基噻唑-2-基]异烟酰胺的合成



按照实施例 1 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用 2-环丙基乙胺代替苄胺与 4-甲基-2-[(吡啶-4-羰基)氨基]噻唑-5-羧酸反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 20%; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.82-8.80 (m, 2H), 8.08-7.72 (m, 3H), 3.27-3.16 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.41-1.34 (m, 2H), 0.73-0.65 (m, 1H), 0.48-0.25 (m, 2H), 0.12-0.80 (m, 2H); MS (ES+) m/z 331.1 (M + 1)。

实施例 1.4

2-苯甲酰氨基-4-苯基噻唑-5-羧酸苄胺的合成

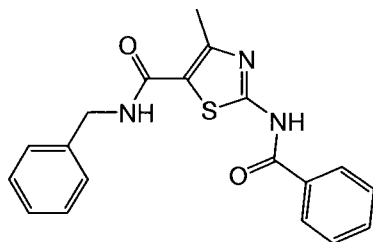


按照实施例 1 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用 2-氨基-4-苯基噻唑-5-羧酸代替 4-甲基-2-[(吡啶-4-羰基)氨基]噻唑-5-羧酸与苄胺反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 89%; ^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 12.96 (s, 1H), 8.77 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.65-7.60 (m, 3H), 7.53 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40-7.20 (m, 8H), 4.36 (d, J = 5.9 Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 166.0, 162.4, 157.5, 148.9, 139.3, 134.6, 133.4, 132.0, 129.1, 129.0, 128.8, 128.6, 127.9, 127.4,

121.3, 43.4; MS (ES+) m/z 414.1 ($M + 1$).

实施例 2

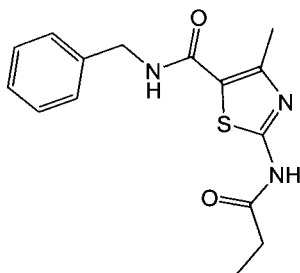
2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺的合成



在 0°C 下将苯甲酰氯(0.04 mL, 0.36 mmol)加入到 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺(0.083 g, 0.033 mmol)、4-二甲氨基吡啶(10 mg)和三乙胺(0.06 mL, 0.43 mmol)在四氢呋喃(10 mL)中的混合物中。将反应混合物在环境温度下搅拌 8 h, 然后浓缩。通过柱色谱法纯化残余物, 得到标题化合物, 收率 75% (87 mg); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.90-7.24 (m, 11H), 5.97 (s, br, 1H), 4.59 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.45 (s, 3H); MS (ES+) m/z 352.0 ($M + 1$).

实施例 2.1

4-甲基-2-丙酰氨基噻唑-5-羧酸苄胺的合成

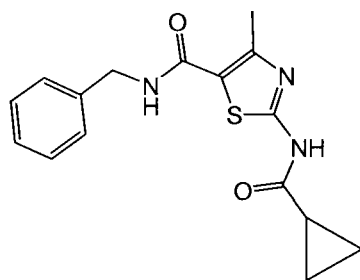


按照实施例 2 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用丙酰氯代替苯甲酰氯与 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 31%; m. p. 175-176°C; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 12.15, (s, 1H), 8.51 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.32-7.16 (m, 5H), 4.34 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.65-2.22 (m, 5H), 1.07 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); MS (ES+)

m/z 304.3 ($M + 1$)。

实施例 2.2

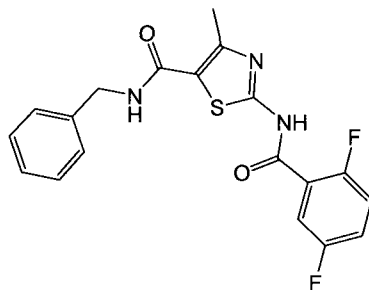
2-(环丙烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺的合成



按照实施例 2 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用环丙烷羰酰氯代替苄甲酰氯与 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 87%; m. p. 241-243°C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 12.5 (s, 1H), 8.49 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.31-7.17 (m, 5H), 4.34 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.15-1.08 (m, 4H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ 172.7, 162.2, 157.3, 151.0, 140.1, 128.7, 127.6, 127.1, 118.8, 43.0, 17.4, 14.1, 9.0; MS (ES+) m/z 316.3 ($M + 1$)。

实施例 2.3

2-(2,5-二氟苄甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺的合成

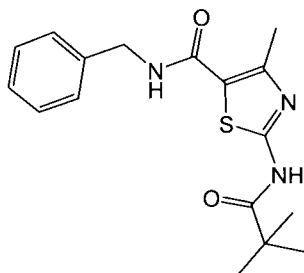


按照实施例 2 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用 2,5-二氟苄甲酰氯代替苄甲酰氯与 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 86%; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.63 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.60-7.17 (m, 8H), 4.36 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H),

2.51 (s, 3H); MS (ES+) m/z 388.2 (M + 1)。

实施例 2.4

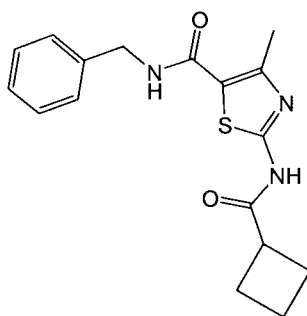
2-(2,2-二甲基丙酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺的合成



按照实施例 2 中所述的程序，仅根据需要进行变化，使用 2,2-二甲基丙酰氯代替苯甲酰氯与 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺反应，得到标题化合物，为白色固体，收率 23%； ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.85 (s, br, 1H), 7.36-7.25 (m, 5H), 5.91 (s, br, 1H), 4.56 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.27 (s, 9H); MS (ES+) m/z 332.0 (M + 1)。

实施例 2.5

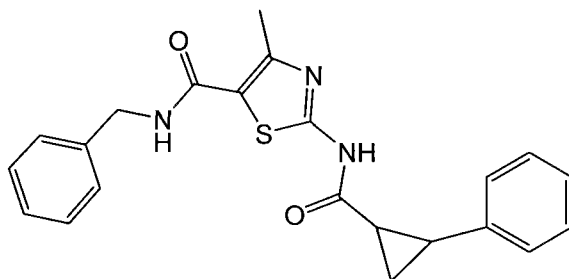
2-(环丁烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺的合成



按照实施例 2 中所述的程序，仅根据需要进行变化，使用环丁烷羰酰氯代替苯甲酰氯与 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺反应，得到标题化合物，为白色固体，收率 46%； ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 7.38-7.25 (m, 4H), 5.96 (s, br, 1H), 4.58-4.50 (m, 2H), 3.25-3.14 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.42-1.90 (m, 6H); MS (ES+) m/z 330.0 (M + 1)。

实施例 2.6

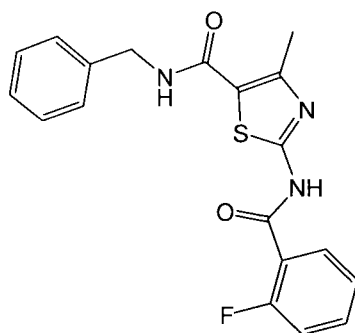
4-甲基-2-[(2-苯基环丙烷羰基)氨基]噻唑-5-羧酸苄胺的合成



按照实施例 2 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用 2-苯基环丙烷羰酰氯代替苯甲酰氯与 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 73%; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 7.38-7.03 (m, 10H), 5.87 (s, br, 1H), 4.56-4.50 (m, 2H), 2.70-2.63 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.52-1.23 (m, 1H); MS (ES+) m/z 391.8 ($M + 1$).

实施例 2.7

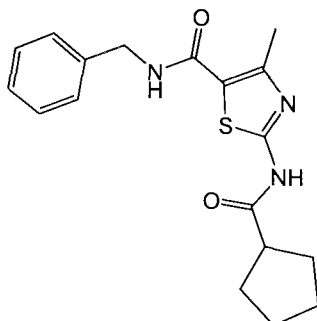
2-(2-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺的合成



按照实施例 2 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用 2-氟苯甲酰氯代替苯甲酰氯与 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 99%; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.63 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.62-7.17 (m, 9H), 6.01 (s, br, 1H), 4.59 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.61 (s, 3H); MS (ES+) m/z 369.7 ($M + 1$).

实施例 2.8

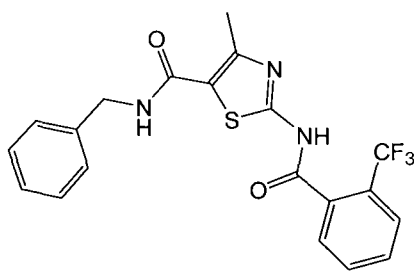
2-(环戊烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺的合成



按照实施例 2 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用环戊烷羧酰氯代替苯甲酰氯与 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 38%; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.56 (s, br, 1H), 7.35-7.24 (m, 5H), 5.92 (s, br, 1H), 4.56 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.81-2.69 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.97-1.72 (m, 8H); MS (ES+) m/z 344.2 ($M + 1$).

实施例 2.9

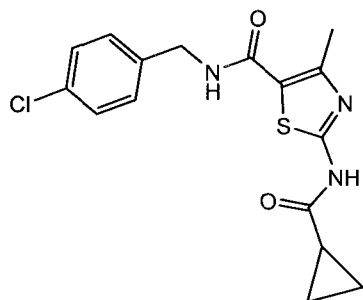
4-甲基-2-(2-三氟甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸苄胺的合成



按照实施例 2 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用 2-三氟甲基苯甲酰氯代替苯甲酰氯与 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 36%; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.79-7.26 (m, 10H), 5.94 (s, br, 1H), 4.59 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.22 (s, 3H); MS (ES+) m/z 420.0 ($M + 1$).

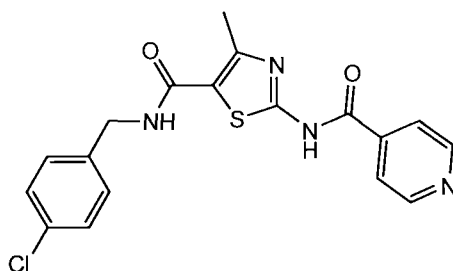
实施例 2.10

2-(环丙烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐 4-氯苄胺的合成



按照实施例 2 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用环丙烷羧酰氯代替苯甲酰氯与 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酐 4-氯苄胺反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 55%; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.51 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.36-7.25 (m, 4H), 4.32 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.94-1.84 (m, 1H), 0.93-0.87 (m, 4H); MS (ES+) m/z 350.1 ($M + 1$).

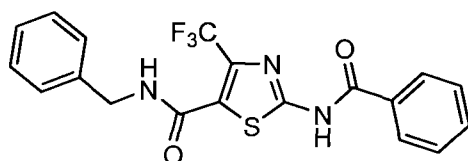
实施例 2.11

N-[5-(4-氯苄基氨基甲酰基)-4-甲基噻唑-2-基]异烟酰胺的合成

按照实施例 2 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用异烟酰氯盐酸盐代替苯甲酰氯与 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酐 4-氯苄胺反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 99%; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.75-8.73 (m, 2H), 7.95-7.93 (m, 2H), 7.34 (s, 2H), 7.31 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 2.54 (s, 3H); MS (ES+) m/z 387.0 ($M + 1$).

实施例 2.12

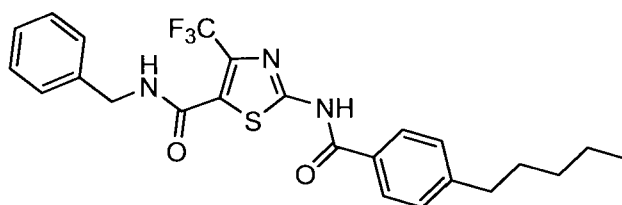
2-苯甲酰氨基-4-三氟甲基噻唑-5-羧酸酐苄胺的合成



按照实施例 2 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用 2-氨基-4-三氟甲基噻唑-5-羧酸苄胺代替 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酞 4-氯苄胺与苯甲酰氯反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 62%; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 13.28 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 9.30-9.25 (m, 1H), 8.10-8.08 (m, 2H), 7.65-7.50 (m, 3H), 7.35-7.20 (m, 5H), 4.40-4.35 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 166.4, 159.5, 158.7, 139.1, 136.2, 135.7, 133.7, 131.4, 129.2, 128.8, 127.7, 127.5, 122.9, 119.3, 43.4; MS (ES+) m/z 406.1 ($M + 1$)。

实施例 2.13

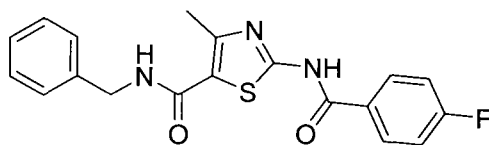
2-[(4-戊基苯甲酰基)氨基]-N-(苯基甲基)-4-(三氟甲基)-5-噻唑甲酰胺的合成



按照实施例 2 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用 2-氨基-4-三氟甲基噻唑-5-羧酸苄胺代替 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酞 4-氯苄胺与 4-戊基苯甲酰氯反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 89%; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 13.18 (s, 1H), 9.28 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.36-7.23 (m, 7H), 4.41 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.61 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.58-1.51 (m, 2H), 1.26-1.20 (m, 4H), 0.81 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 166.2, 148.9, 139.1, 159.5, 158.7, 129.1, 128.9, 128.8, 127.9, 127.8, 127.7, 127.5, 43.4, 35.5, 31.3, 30.7, 22.4, 14.3; MS (ES+) m/z 476.1 ($M + 1$)。

实施例 2.14

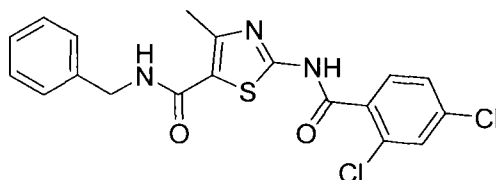
2-(4-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺的合成



按照实施例 2 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用 4-氟苯甲酰氯代替苯甲酰氯与 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 30%; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.99-7.94 (dd, $J = 5.1, 8.8$ Hz, 2H), 7.19-7.16 (m, 7H), 5.96 (s, 1H), 4.59 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 2.56 (s, 3H); MS (ES+) m/z 370.2 ($M + 1$).

实施例 2.15

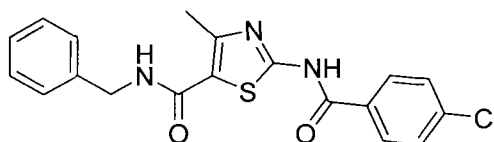
2-(2,4-二氯苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺的合成



按照实施例 2 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用 2,4-二氯苯甲酰氯代替苯甲酰氯与 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 21%; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.74 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.45-7.24 (m, 7H), 5.99 (s, 1H), 4.57 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H); MS (ES+) m/z 420.0 ($M + 1$).

实施例 2.16

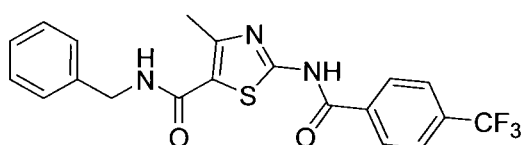
2-(4-氯苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺的合成



按照实施例 2 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用 4-氯苯甲酰氯代替苯甲酰氯与 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 23%; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.32-7.24 (m, 5H), 6.02 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 2.01 (s, 3H); MS (ES+) m/z 386.1 ($M + 1$).

实施例 2.17

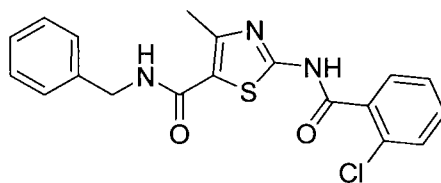
4-甲基-2-(4-三氟甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸苄胺的合成



按照实施例 2 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用 4-三氟甲基苯甲酰氯代替苯甲酰氯与 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 45%; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.36-7.29 (m, 5H), 5.97 (s, 1H), 4.60 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.57 (s, 3H); MS (ES+) m/z 420.1 ($M + 1$).

实施例 2.18

2-(2-氯苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺的合成

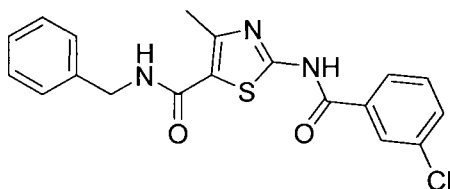


按照实施例 2 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用 2-氯苯甲酰氯代替苯甲酰氯与 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 13%; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.78 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.46-7.27 (m, 8H), 5.95 (s, 1H), 4.57 (d, $J = 4.6$ Hz,

2H), 2.33 (s, 3H); MS (ES+) m/z 386.1 (M + 1)。

实施例 2.19

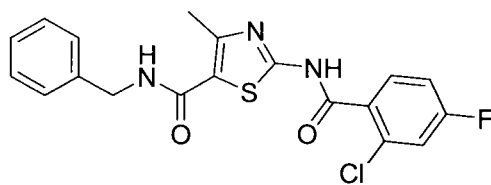
2-(3-氯苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺的合成



按照实施例 2 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用 3-氯苯甲酰氯代替苯甲酰氯与 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 32%; m.p. 178-179°C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.05 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.86 (ddd, $J = 1.1, 1.6$, and 7.8 Hz, 1H), 7.59-7.27 (m, 7H), 5.98 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.57 (s, 3H); MS (ES+) m/z 386 (M + 1)。

实施例 2.20

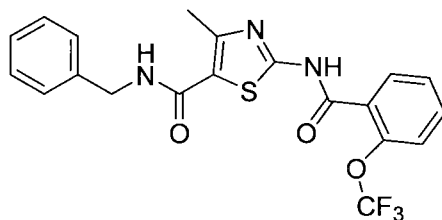
2-(2-氯-4-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺的合成



按照实施例 2 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用 4-氟苯甲酰氯代替苯甲酰氯与 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 28%; m.p. 95-96°C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.49 (dd, $J = 3.1, 8.3$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 4.7, 8.9$ Hz, 1H), 7.35-7.14 (m, 6H), 5.99 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.30 (s, 3H); MS (ES+) m/z 404.1 (M + 1)。

实施例 2.21

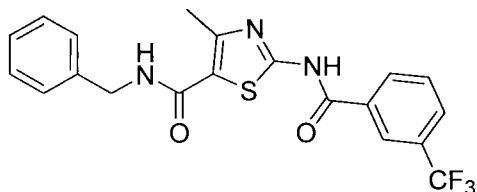
4-甲基-2-(2-三氟甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸苄胺的合成



按照实施例 2 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用 2-三氟甲氧基苯甲酰氯代替苯甲酰氯与 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 30%; m.p. 140-141°C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.98 (dd, $J = 1.8, 7.8$ Hz, 1H), 7.60 (ddd, $J = 1.8, 7.6, 8.2$ Hz, 1H), 7.43 (dt, $J = 1.0, 7.6$ Hz, 1H), 7.46-7.25 (m, 6H), 5.98 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.1 (s, 3H); MS (ES+) m/z 436 ($M + 1$).

实施例 2.22

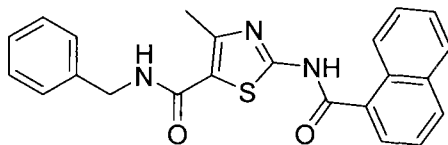
4-甲基-2-(3-三氟甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸苄胺的合成



按照实施例 2 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用 3-三氟甲基苯甲酰氯代替苯甲酰氯与 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 27%; m.p. 195-196°C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.15 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.40-7.27 (m, 5H), 5.97 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.49 (s, 3H); MS (ES+) m/z 420 ($M + 1$).

实施例 2.23

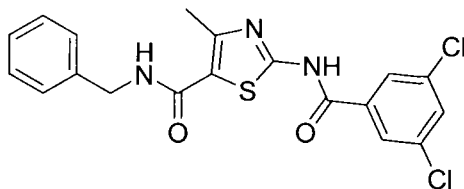
4-甲基-2-[(萘-1-羰基)氨基]噻唑-5-羧酸苄胺的合成



按照实施例 2 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用萘-1-羰酰氯代替苯甲酰氯与 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 12%; m.p. 99-101°C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.40 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.79-7.76 (m, 8H), 5.93 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.09 (s, 3H); MS (ES+) m/z 402.2 ($M + 1$).

实施例 2.24

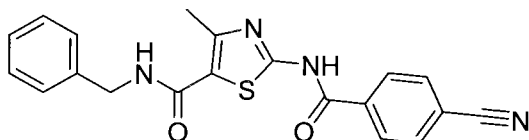
2-(3,5-二氯苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺的合成



按照实施例 2 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用 3,5-二氯苯甲酰氯代替苯甲酰氯与 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 34%; m.p. 104-105°C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.69 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 7.52 (t, $J = 1.9$, 1H), 7.35-7.31 (m, 5H), 6.04 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.44 (s, 3H); MS (ES+) m/z 420 ($M + 1$).

实施例 2.25

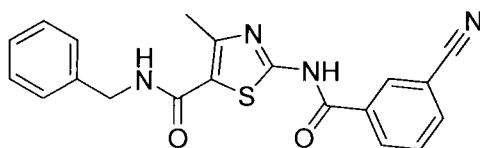
2-(4-氰基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺的合成



按照实施例 2 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用 4-氰基苯甲酰氯代替苯甲酰氯与 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 23%; m.p. 256-258°C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.64 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.49-7.18 (m, 5H), 4.37 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.51 (s, 3H); MS (ES+) m/z 377.2 ($M + 1$).

实施例 2.26

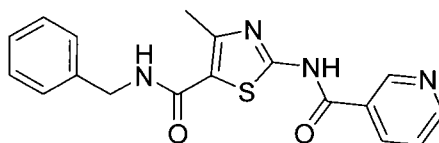
2-(3-氰基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺的合成



按照实施例 2 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用 3-氰基苯甲酰氯代替苯甲酰氯与 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 36%; m.p. 207-208°C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.21 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.67-7.58 (m, 1H), 7.36-7.32 (m, 5H), 5.99 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.53 (s, 3H); MS (ES+) m/z 377.2 ($M + 1$).

实施例 2.27

N-(5-苄基氨基甲酰基-4-甲基噻唑-2-基)烟酰胺的合成

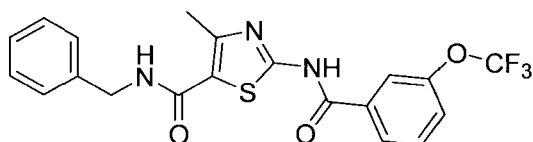


按照实施例 2 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用烟酰氯代替苯甲酰氯与 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺反应, 得到标题化合

物, 为白色固体, 收率 33%。m.p. 224-226°C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.17 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.76 (dd, $J = 1.5, 4.6$ Hz, 1H), 8.63 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.40-8.36 (m, 1H), 7.55 (dd, $J = 4.6, 8.1$ Hz, 1H), 7.33-7.19 (m, 5H), 4.38 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.51 (s, 3H); MS (ES+) m/z 353.2 ($M + 1$)。

实施例 2.28

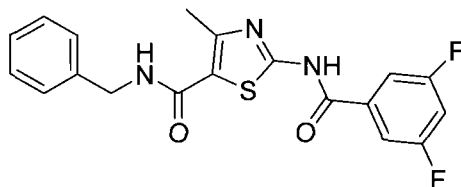
4-甲基-2-(3-三氟甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸苄胺的合成



按照实施例 2 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用 3-三氟甲氧基苯甲酰氯代替苯甲酰氯与 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 28%; m.p. 230-232°C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.78 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.54-7.24 (m, 7H), 6.00 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H); MS (ES+) m/z 436.1 ($M + 1$)。

实施例 2.29

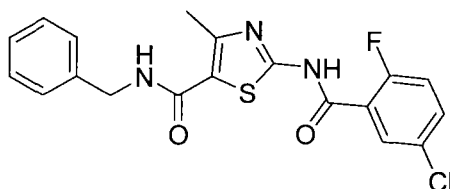
2-(3,5-二氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺的合成



按照实施例 2 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用 3,5-二氟苯甲酰氯代替苯甲酰氯与 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 48%; m.p. 84-86°C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.44-7.24 (m, 7H), 7.01 (tt, $J = 2.2, 8.4$ Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.58 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H); MS (ES+) m/z 388.1 ($M + 1$)。

实施例 2.30

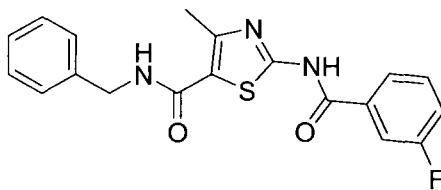
2-(5-氯-2-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺的合成



按照实施例 2 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用 5-氯-2-氟苯甲酰氯代替苯甲酰氯与 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 22%。m.p. 175-178°C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.12 (dd, $J = 2.8, 6.6$ Hz, 1H), 7.53 (ddd, $J = 2.8, 4.4, 8.8$ Hz, 1H), 7.38-7.24 (m, 6H), 7.17 (dd, $J = 8.8, 11.3$ Hz, 1H), 6.01 (t, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.61 (s, 3H); MS (ES+) m/z 404.1 ($M + 1$)。

实施例 2.31

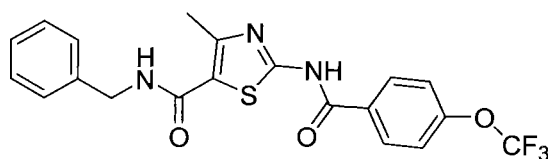
2-(3-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺的合成



按照实施例 2 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用 3-氟苯甲酰氯代替苯甲酰氯与 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 18%; m.p. 162-165°C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.64-7.24 (m, 9H), 5.97 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.47 (s, 3H); MS (ES+) m/z 370.2 ($M + 1$)。

实施例 2.32

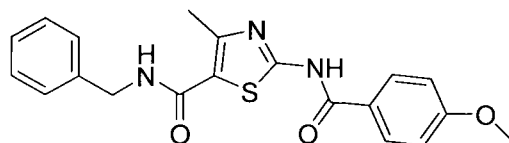
4-甲基-2-(4-三氟甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸苄胺的合成



按照实施例 2 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用 4-三氟甲氧基苯甲酰氯代替苯甲酰氯与 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 20%; m.p. 168-170°C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.41-7.23 (m, 7H), 5.97 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.49 (s, 3H); MS (ES+) m/z 436.1 ($M + 1$).

实施例 2.33

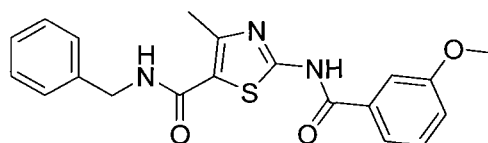
2-(4-甲氧基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺的合成



按照实施例 2 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用 4-甲氧基苯甲酰氯代替苯甲酰氯与 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 10%; m.p. 203-204°C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.35-7.30 (m, 5H), 6.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.97 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.49 (s, 3H); MS (ES+) m/z 382.1 ($M + 1$).

实施例 2.34

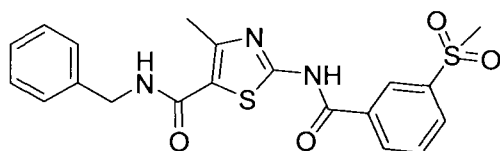
2-(3-甲氧基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺的合成



按照实施例 2 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用 3-甲氧基苯甲酰氯代替苯甲酰氯与 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酞苄胺反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 34%; m.p. 75-77°C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.43-7.31 (m, 8H), 7.12 (td, $J = 2.4, 6.7$ Hz, 1H), 5.97 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.47 (s, 3H); MS (ES+) m/z 382.1 ($M + 1$).

实施例 2.35

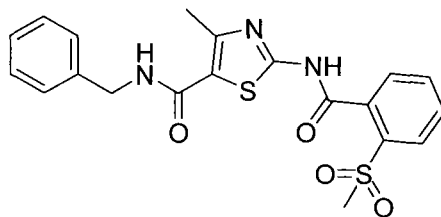
2-(3-甲磺酰基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酞苄胺的合成



按照实施例 2 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用 3-甲磺酰基苯甲酰氯代替苯甲酰氯与 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酞苄胺反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 15%; m.p. 111-113°C; ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.55 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J = 1.2, 7.6$ Hz, 1H), 7.36-7.19 (m, 2H), 7.68 (dd, $J = 1.2, 7.6$ Hz, 1H), 7.27 (m, 5H), 4.50 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.52 (s, 3H); MS (ES+) m/z 430.1 ($M + 1$).

实施例 2.36

2-(2-甲磺酰基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酞苄胺的合成

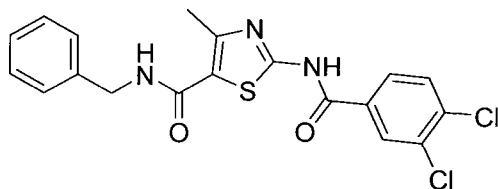


按照实施例 2 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用 2-甲磺酰基苯甲酰氯代替苯甲酰氯与 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酞苄胺反

应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 9%; m.p. 239-242°C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.64 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.80 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.33-7.19 (m, 6H), 4.38 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.51 (s, 3H); MS (ES+) m/z 430.1 ($M + 1$).

实施例 2.37

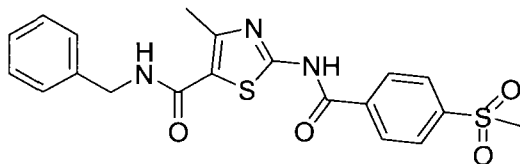
2-(3,4-二氯苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺的合成



按照实施例 2 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用 3,4-二氯苯甲酰氯代替苯甲酰氯与 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 15%; m.p. 212-214°C; ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.21 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 2.0, 8.4$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 5H), 4.50 (s, 2H), 2.54 (s, 3H); MS (ES+) m/z 420.0 ($M + 1$).

实施例 2.38

2-(4-甲烷磺酰基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺的合成

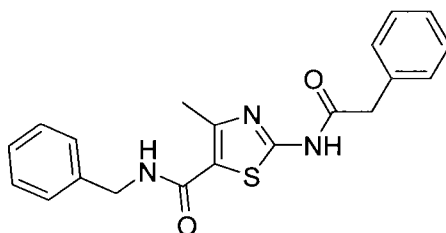


按照实施例 2 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用 4-甲烷磺酰基苯甲酰氯代替苯甲酰氯与 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 9%; m.p. 262-265°C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.65 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 8.06 (d, J

= 8.3 Hz, 2H), 7.31-7.21 (m, 5H), 4.38 (d, $J = 3.7$ Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.51 (s, 3H); MS (ES+) m/z 430.1 ($M + 1$).

实施例 2.39

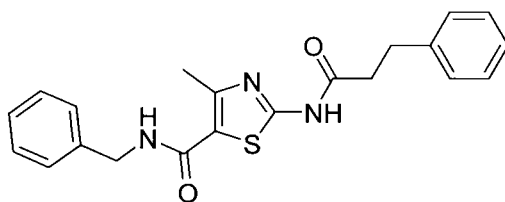
4-甲基-2-苯基乙酰氨基噻唑-5-羧酸苄胺的合成



按照实施例 2 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用苯乙酰氯代替苯甲酰氯与 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 17%; m.p. 63-65°C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.39-7.23 (m, 10H), 5.95 (s, 1H), 4.56 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.54 (s, 3H); MS (ES+) m/z 366.1 ($M + 1$).

实施例 2.40

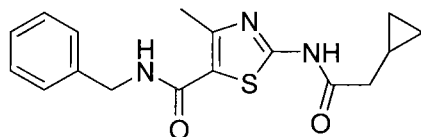
4-甲基-2-(3-苯基丙酰氨基)噻唑-5-羧酸苄胺的合成



按照实施例 2 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用 3-苯基丙酰氯代替苯甲酰氯与 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 25%; m.p. 63-65°C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.34-7.14 (m, 10H), 5.97 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.06-2.93 (m, 2H), 2.79-2.64 (m, 2H), 2.54 (s, 3H); MS (ES+) m/z 380.2 ($M + 1$).

实施例 2.41

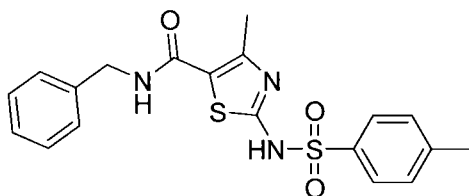
2-(2-环丙基乙酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺的合成



按照实施例 2 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用环丙基乙酰氯代替苄甲酰氯与 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 27%; m.p. 136-139°C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.34-7.24 (m, 5H), 5.97 (s, 1H), 4.57 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.39 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.05-1.00 (m, 1H), 0.71-0.68 (m, 2H), 0.27 (q, $J = 4.8$ Hz, 2H); MS (ES+) m/z 330.1 ($M + 1$).

实施例 2.42

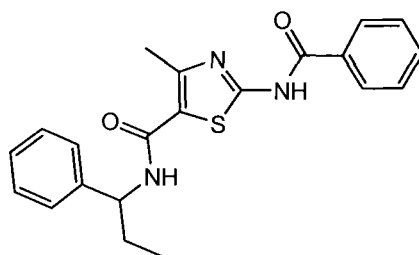
4-甲基-2-(甲苯-4-磺酰基氨基)噻唑-5-羧酸苄胺的合成



按照实施例 2 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用 4-甲基苯磺酰氯代替苄甲酰氯与 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 43%; m.p. 242-245°C; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 12.89 (s, br, 1H), 8.58 (s, br, 1H), 7.66 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.33-7.17 (m, 7H), 4.32 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 75 MHz) δ 166.2, 160.6, 143.0, 139.7, 139.6, 139.5, 129.9, 128.7, 127.8, 127.3, 126.2, 111.7, 43.1, 21.4, 13.6; MS (ES+) m/z 402.4 ($M + 1$).

实施例 3

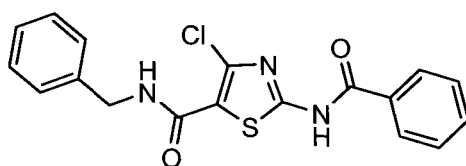
2-苄甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸(1-苯基丙基)胺的合成



在 0°C 下向 2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸(0.13 g, 0.50 mmol) 和 4-甲基吗啉(0.08 mL, 0.70 mmol)在四氢呋喃(20 mL)中的溶液中加入氯甲酸异丁酯(0.08 mL, 0.60 mmol)。将反应混合物搅拌 15 分钟, 然后升温至环境温度并继续搅拌 1 小时, 然后加入 α -乙基苄胺(0.1 mL, 0.70 mmol)。将反应混合物在环境温度下持续搅拌过夜, 然后浓缩。通过柱色谱法纯化残余物, 得到标题化合物, 收率 19% (0.037 g); m. p. 87-89°C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.89-7.86 (m, 2H), 7.61-7.22 (m, 8H), 5.91 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.02-4.94 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.27-1.78 (m, 2H), 0.92 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 165.1, 161.4, 157.0, 152.1, 141.8, 133.3, 131.4, 129.1, 128.7, 127.6, 127.5, 126.6, 118.8, 55.6, 29.3, 16.7, 10.8。MS (ES+) m/z 380.5 ($M + 1$)。

实施例 3.1

2-苯甲酰氨基-4-氯噻唑-5-羧酸酰苄胺的合成

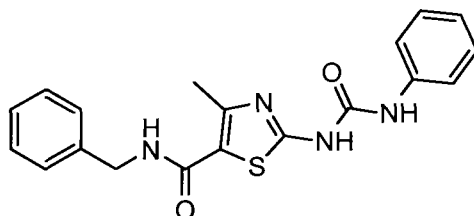


按照实施例 3 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用苄胺代替 α -乙基苄胺与 2-苯甲酰氨基-4-氯噻唑-5-羧酸反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 20%; m. p. 247-249°C; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 12.5 (s, 1H), 8.11-7.93 (m, 2H), 7.72 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.58-6.95 (m, 8H), 4.48 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 75MHz) δ 166.1, 160.0, 138.5, 134.2, 133.0, 131.4, 128.6, 128.5, 128.4, 127.5,

127.2, 119.6, 43.4; MS (ES+) m/z 372.3 ($M + 1$).

实施例 4

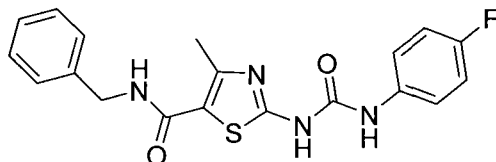
4-甲基-2-(3-苯基脲基)噻唑-5-羧酸苄胺的合成



在环境温度下向 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺(0.10 g, 0.40 mmol)在无水四氢呋喃(5 mL)的搅拌溶液中滴加三乙胺(0.17 mL, 0.12 g, 1.22 mmol)和异氰酸苯酯(0.07 mL, 0.072 g, 0.61 mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌 25 h, 然后用乙醚(20 mL)稀释。通过过滤收集得到的白色沉淀, 用乙醚洗涤(3 × 6 mL), 并在减压下干燥, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 80% (0.119 g); m.p. >300°C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.00 (s, 1H), 8.47 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.46-7.17 (m, 10 H), 7.03-6.98 (m, 1H), 4.35 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ 162.2, 140.2, 140.0, 129.4, 129.2, 128.7, 127.7, 127.1, 123.3, 119.1, 118.6, 43.0, 39.1; MS (ES+) m/z 367.2 ($M + 1$).

实施例 4.1

2-[3-(4-氟苯基)脲基]-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺的合成

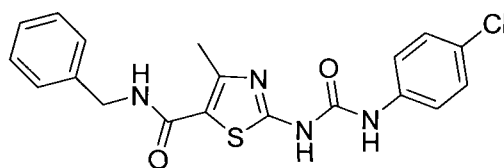


按照实施例 4 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用 4-氟苯基异氰酸酯代替异氰酸苯酯与 4-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 83%; m.p. >300°C; ^1H NMR

(DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.03 (s, 1H), 8.47 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.49-7.05 (m, 10 H), 4.35 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ 162.2, 140.2, 128.7, 127.7, 127.2, 121.1, 121.0, 120.5, 116.1, 115.9, 115.8, 43.0, 39.1; MS (ES+) m/z 385.1 ($M + 1$).

实施例 4.2

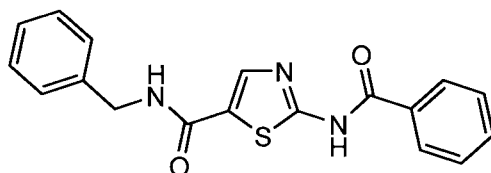
2-[3-(4-氯苯基)脲基]-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺的合成



按照实施例 4 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用 4-氯苯基异氰酸酯代替异氰酸苯酯与 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 62%; m.p. >300°C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 9.14 (s 1H), 8.47 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.51-7.48 (m, 2H), 7.35-7.17 (m, 8 H), 4.35 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ 162.2, 140.1, 138.1, 129.2, 128.7, 127.7, 127.1, 126.8, 120.7, 43.0, 39.1; MS (ES+) m/z 401.0 ($M + 1$).

实施例 5

2-苯甲酰氨基噻唑-5-羧酸苄胺的合成



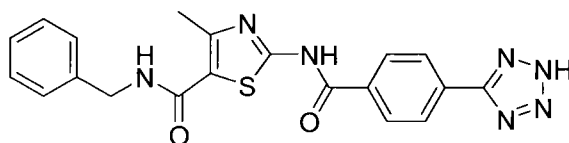
A. 在环境温度下将苯甲酰氯(0.44 g, 0.37 mL)加入到 2-氨基噻唑-5-羧酸甲酯(0.50 g, 3.16 mmol)、4-二甲氨基吡啶(0.050 g, 0.41 mmol)和吡啶(2.5 mL, 31.60 mmol)在 N,N -二甲基甲酰胺(20 mL)中的混合物中。将反应混合物在环境温度下搅拌 12 h, 并在真空中浓缩。通过柱色谱法纯化残余物, 得到 2-苯甲酰氨基噻唑-5-羧酸甲酯, 收率 78%

(0.654 g); MS (ES+) m/z 263.2 ($M + 1$).

B. 将 2-苯甲酰氨基噻唑-5-羧酸甲酯(0.40 g, 1.52 mmol)、氰化钠(0.19 g, 3.79 mmol)和苄胺(4 mL)的混合物在 80°C 下搅拌 70 h。将混合物过滤，用乙醚洗涤，并且将滤液在真空下浓缩。将残余物溶于甲醇和四氢呋喃的混合物中，并加入氢氧化锂水溶液(0.24 g 溶于 6 mL 水)。将混合物在 50°C 搅拌 4 天。真空下除去有机溶剂。通过过滤收集得到的固体，用水、甲醇洗涤并干燥。得到标题化合物，为白色固体，收率 5% (0.005 g); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.93 (s, 1H), 8.20-8.03 (m, 3H), 7.62-7.41 (m, 3H), 7.39-7.14 (m, 6H), 4.43 (d, $J = 3.9$ Hz, 2H); MS (ES+) m/z 338.5 ($M + 1$).

实施例 6

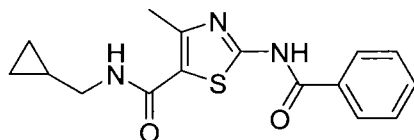
4-甲基-2-[4-(2H-四唑-5-基)苯甲酰氨基]噻唑-5-羧酸酐苄胺的合成



将 2-(4-氰基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苄胺(0.080 g, 0.21 mmol)、叠氮化钠(0.028 g, 0.43 mmol)和氯化铵(0.006 g, 0.11 mmol)在 N,N -二甲基甲酰胺(5 mL)中的混合物在 80°C 下搅拌 18 小时。将反应混合物冷却至环境温度，并加入 1 N 盐酸(0.5 mL)溶液。向反应混合物中加入乙酸乙酯(10 mL)和盐水(10 mL)。分离有机层并用无水硫酸钠干燥，并过滤。将滤液在真空下浓缩，并通过柱色谱法纯化残余物，得到标题化合物，为白色固体，收率 23% (0.020 g); m.p. >300°C; ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) δ 8.20-8.09 (m, 4H), 8.45-7.20 (m, 5H), 4.51 (s, 2H), 2.55 (s, 3H); ^{13}C NMR (CD_3OD , 75 MHz) δ 163.6, 138.8, 128.4, 128.1, 127.1, 126.8, 126.5, 43.1, 15.8; MS (ES+) m/z 420.5 ($M + 1$).

实施例 7

2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酐环丙基甲胺的合成

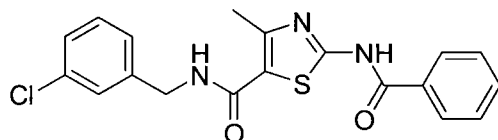


A. 向 2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸(0.10 g, 0.38 mmol)的无水二氯甲烷(2 mL)溶液中加入两滴 *N,N*-二甲基甲酰胺, 然后逐滴加入草酰氯(0.058 mg, 0.46 mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌 2 h 后, 在真空下除去溶剂至干, 得到 2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酰氯(0.079 g), 为黄色固体。

B. 向环丙基甲胺(0.033 g, 0.46 mmol)、吡啶(0.090 g, 1.14 mmol)和 4-二甲氨基吡啶(0.010 mg)在无水四氢呋喃中的冷却混合物中逐滴加入无水二氯甲烷(1 mL)中的 2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酰氯(0.079 g, 0.038 mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌 2 h, 然后用二氯甲烷(10 mL)稀释, 用 1 N 盐酸(5 mL)、饱和硫酸氢钠水溶液(2×5 mL)和盐水(5 mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并过滤。将滤液在真空下浓缩, 并通过柱色谱法纯化残余物, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 45% (45 mg); m.p. 163-166°C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.89 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.57 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 5.84 (s, 1H), 3.23 (dd, $J = 5.4, 7.1$ Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.00-0.98 (m, 1H), 0.53 (q, $J = 5.8$ Hz, 2H), 0.22 (q, $J = 5.0$ Hz, 2H); MS (ES+) m/z 316.1 ($M + 1$)。

实施例 7.1

2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酰氯 3-氯苄胺的合成

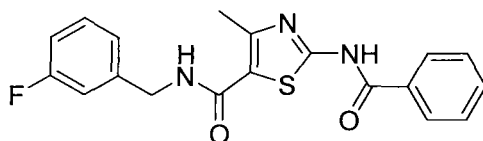


按照实施例 7 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用 3-氯苄胺代替环丙基甲胺与 2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酰氯反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 43%; m.p. 198-199°C; ^1H NMR (CDCl_3 ,

300 MHz) δ 7.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.65-7.49 (m, 3H), 7.31-7.20 (m, 4H), 6.00 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.53 (s, 3H); MS (ES+) m/z 386.1 ($M + 1$).

实施例 7.2

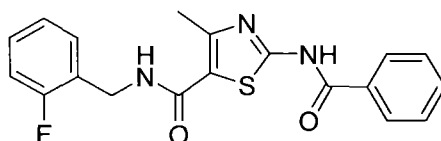
2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酐 3-氟苄胺的合成



按照实施例 7 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用 3-氟苄胺代替环丙基甲胺与 2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酰氯反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 46%; m.p. 216-217°C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.90 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.64-7.51 (m, 3H), 7.32-7.24 (m, 1H), 7.12-6.98 (m, 3H), 6.01 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.53 (s, 3H); MS (ES+) m/z 370.1 ($M + 1$).

实施例 7.3

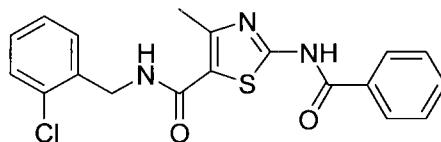
2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酐 2-氟苄胺的合成



按照实施例 7 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用 2-氟苄胺代替环丙基甲胺与 2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酰氯反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 46%; m.p. 180-183°C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.89 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.60 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.39 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.26-7.11 (m, 3H), 6.06 (s, 1H), 4.63 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.49 (s, 3H); MS (ES+) m/z 370.4 ($M + 1$).

实施例 7.4

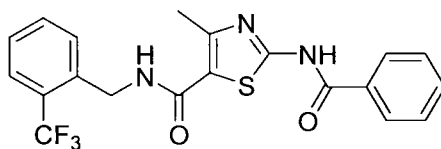
2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酐 2-氯苄胺的合成



按照实施例 7 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用 2-氯苄胺代替环丙基甲胺与 2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酐氯反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 51%; m.p. 191-193°C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.88 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.86-7.28 (m, 5H), 7.29-7.22 (m, 2H), 6.19 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H); MS (ES+) m/z 386.1 ($M + 1$).

实施例 7.5

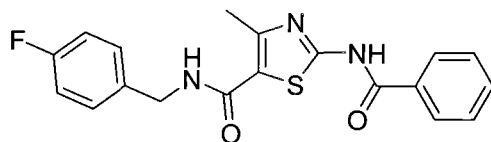
2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酐 2-三氟甲基苄胺的合成



按照实施例 7 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用 2-三氟甲基苄胺代替环丙基甲胺与 2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酐氯反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 47%; m.p. 198-199°C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.88 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.67-7.37 (m, 7H), 6.07 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H); MS (ES+) m/z 420.1 ($M + 1$).

实施例 7.6

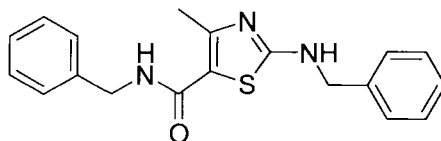
2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酐 4-氟苄胺的合成



按照实施例 7 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用 4-氟苄胺代替环丙基甲胺与 2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酰氯反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 47%; m.p. 206-208°C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.89 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.60 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.30 (dd, $J = 5.4, 8.4$ Hz, 2H), 7.02 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.99 (s, 1H), 4.54 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H); MS (ES+) m/z 370.4 ($M + 1$).

实施例 8

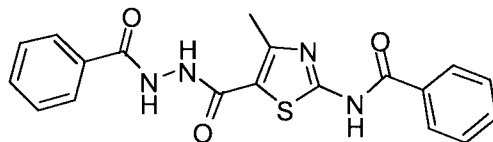
2-苄氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺的合成



将 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺(0.20 g, 0.81 mmol)、苯甲醛(0.086 g, 0.81 mmol)和异丙醇钛(IV) (0.29 g, 1.01 mmol)在无水的四氢呋喃(2 mL)中的混合物在环境温度下搅拌 18 h。向该混合物中加入氰基硼氢化钠(0.036 g, 0.57 mmol), 并在环境温度下继续搅拌 6 h。加入水(2 mL)使反应淬灭。过滤所得到的沉淀并用乙醇洗涤。将滤液在真空中浓缩。通过柱色谱法纯化残余物, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 58% (0.16 g); m.p. 169-172°C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.37-7.23 (m, 10H), 6.02 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.54 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.49 (s, 3H); MS (ES+) m/z 338.3 ($M + 1$).

实施例 9

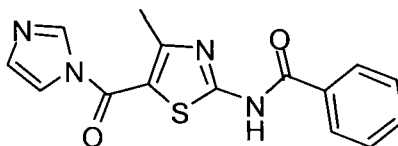
N-(5-(2-苯甲酰肼羰基)-4-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成



在氮气气氛下,向 2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸(0.30 g, 1.14 mmol)的四氢呋喃(28 mL)溶液中加入 *N*-甲基吗啉(0.23 mL, 0.21 g, 2.09 mmol),然后在环境温度下逐滴加入氯甲酸异丁酯(0.2 mL, 0.21 g, 1.54 mmol)。将混合物在环境温度下搅拌 7 小时。向反应混合物中加入苯酰肼(0.23 g, 1.71 mmol)和 4-甲基吗啉(0.15 mL, 0.14 g, 1.36 mmol)。在环境温度下搅拌 18 小时后,将反应混合物用乙酸乙酯(50 mL)稀释,用水(3 × 10 mL)洗涤。分离有机相并用无水硫酸钠干燥。过滤后,将滤液在真空下浓缩。通过柱色谱法纯化粗产物,用乙酸乙酯/己烷(20/80 至 30/70)洗脱,得到标题化合物,为白色固体(0.059 g, 收率 14%); m.p. 258-260°C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 12.90 (br, 1H), 10.46 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.65-7.47 (m, 6H), 2.56 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 381.4 (*M* + 1)。

实施例 10

N-(5-(1*H*-咪唑-1-羰基)-4-甲基噻唑-2-基)苯甲酰胺的合成

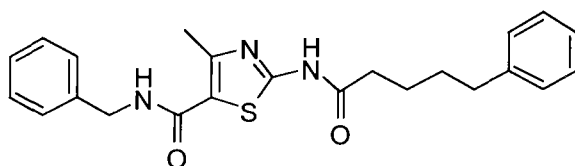


在环境温度下,向 2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸(1.50 g, 5.72 mmol)的干燥 *N,N*-二甲基甲酰胺(16 mL)溶液中加入 *N,N'*-羰基二咪唑(1.22 g, 7.50 mmol)。将混合物在环境温度下搅拌 3 小时。将反应混合物用二乙醚(50 mL)稀释并过滤。将固体用二乙醚(50 mL)洗涤并在真空下干燥,得到标题化合物,为白色固体(1.24 g, 收率 70%); m.p. 228-231°C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 13.29 (s, 1H), 8.34 (s, 1H),

8.10-8.08 (m, 2H), 7.74-7.51 (m, 4H), 7.13 (s, 1H), 2.49 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ 166.5, 162.3, 160.1, 159.1, 138.4, 133.7, 131.7, 130.8, 129.2, 128.8, 118.9, 115.9, 18.2; MS (ES+) m/z 313.5 (M + 1).

实施例 11

N-苄基-4-甲基-2-(5-苯基戊酰氨基)噻唑-5-甲酰胺的合成

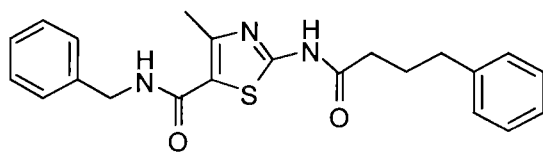


A. 向 5-苯基戊酸(0.14 g, 0.81 mmol)的无水二氯甲烷(5 mL)溶液中加入 2 滴 *N,N*-二甲基甲酰胺, 然后加入草酰氯(0.11 g, 0.89 mmol)。将反应在环境温度下搅拌 2 小时。在真空下除去溶剂至干, 得到 5-苯基戊酰氯(0.16 g, 0.81 mmol), 为黄色油状物。

B. 向 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺(0.10 g, 0.40 mmol)、吡啶(0.096 g, 1.21 mmol)和二甲氨基吡啶(0.010 mg)在无水四氢呋喃(5 mL)中的冷却混合物中逐滴加入 5-苯基戊酰氯(0.16 g, 0.81 mmol)的无水二氯甲烷(1 mL)溶液。将反应混合物在环境温度下搅拌 2 小时, 然后用二氯甲烷(10 mL)稀释, 并用饱和碳酸氢钠溶液(2 × 5 mL)、1 N 盐酸(5 mL)和盐水(5 mL)洗涤。将有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 并将滤液在真空下浓缩。通过柱色谱法在硅胶上纯化残余物, 用乙酸乙酯/己烷(1/1)洗脱, 得到标题化合物, 为透明的油状物(0.16 g, 97 %); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 11.19 (s, br, 1H), 7.33-7.09 (m, 10H), 6.40 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.60-2.39 (m, 7H), 1.74-1.56 (m, 4H); MS (ES+) m/z 408.6 (M + 1)。

实施例 11.1

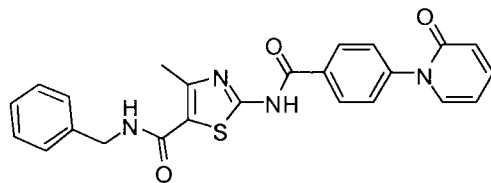
N-苄基-4-甲基-2-(4-苯基丁酰氨基)噻唑-5-甲酰胺的合成



按照实施例 11 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用 4-苯基丁酸代替 5-苯基戊酸与 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酰苄胺反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 47%; m.p. 45-46°C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 11.13 (s, br, 1H), 7.35-7.09 (m, 10H), 6.24 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.63 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.41 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.00 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H); MS (ES+) m/z 397.5 ($M + 1$).

实施例 11.2

N-苄基-4-甲基-2-{[4-(2-氧代吡啶-1(2*H*)-基)苯甲酰基]氨基}-1,3-噻唑-5-甲酰胺的合成

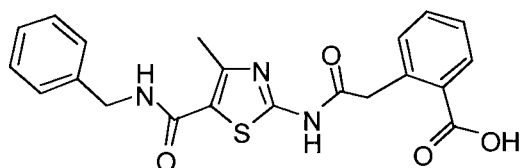


按照实施例 11 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用 4-(2-氧代吡啶-1-基)-苯甲酸代替 5-苯基戊酸与 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酰苄胺反应, 得到标题化合物, 为白色固体, 收率 58%; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 12.96 (s, 1H), 8.63 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.66 (dd, $J = 1.7, 6.9$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.50 (ddd, $J = 2.0, 6.8, 9.0$ Hz, 1H), 7.35-7.20 (m, 5H), 6.48 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.32 (dt, $J = 1.1, 6.8$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.52 (s, 3H); MS (ES+) m/z 445.4 ($M + 1$).

实施例 12

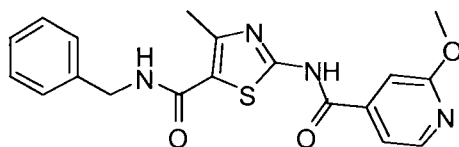
2-[(5-苄基氨基甲酰基-4-甲基-噻唑-2-基氨基甲酰基)-甲基]-苯甲酸的

合成



在170°C下,将2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺(0.25 g, 1.00 mmol)和邻羧基苯基乙酸(0.18 g, 1.00 mmol)共同溶解2小时。将熔融物冷却至环境温度后形成无色固体。将该固体用醚(50 mL)洗涤,然后用乙酸乙酯/甲醇进行结晶,得到标题化合物,收率60%; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 12.37 (s, 1H), 8.48 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 1.4, 7.6$ Hz, 1H), 7.50 (dt, $J = 1.4, 7.6$ Hz, 1H), 7.40-7.15 (m, 7H), 4.34 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 2.45 (s, 3H); MS (ES+) m/z 410.5 (M + 1)。

实施例 13

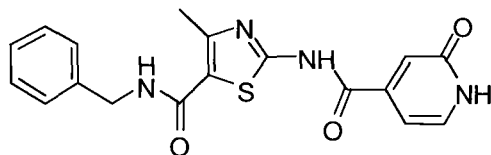
N-苄基-2-(2-甲氧基异烟酰氨基)-4-甲基噻唑-5-甲酰胺的合成

向 2-甲氧基异烟酸(0.25 g, 1.01 mmol)的无水四氢呋喃(10 mL)溶液中加入 4-甲基吗啉(0.15 g, 1.45 mmol), 然后在 0°C 下逐滴加入氯甲酸异丁酯(0.19 g, 1.36 mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌 6 小时。然后向其中加入 2-氨基-*N*-苄基-4-甲基噻唑-5-甲酰胺的四氢呋喃(10 mL)溶液。将反应混合物在环境温度下继续搅拌 6 小时。在真空下除去溶剂。将残余物溶于乙酸乙酯(50 mL)中并用稀盐酸溶液(10 mL)、饱和碳酸氢钠溶液(10 mL)和盐水(10 mL)洗涤。将有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 并且将滤液在真空下浓缩。将残余物用乙酸乙酯和己烷重结晶, 得到标题化合物, 为无色固体, 收率 83% (0.32 g); m.p. 188-190°C; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.32 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H),

7.37-7.25 (m, 7H), 7.17 (s, 1H), 5.99 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.55 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 164.9, 163.7, 161.9, 157.1, 151.3, 148.4, 141.5, 137.6, 128.8, 127.8, 127.8, 119.4, 113.8, 109.4, 54.0, 44.2, 16.7; MS (ES+) m/z 383.5 ($M + 1$).

实施例 14

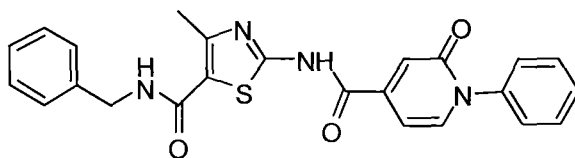
N-苄基-4-甲基-2-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-甲酰氨基)噻唑-5-甲酰胺的合成



在 0°C 下向 *N*-苄基-2-(2-甲氧基异烟酰氨基)-4-甲基噻唑-5-甲酰胺 (0.26 g, 0.68 mmol) 的无水氯仿 (15 mL) 溶液中加入三甲基碘硅烷 (1.37 g, 6.80 mmol)。将混合物回流 16 小时，并冷却至环境温度。逐滴加入甲醇 (3 mL) 使反应淬灭。在真空下除去溶剂。将残余物溶于乙酸乙酯 (100 mL) 中，并且用饱和碳酸氢钠溶液 (2×100 mL) 和盐水 (150 mL) 洗涤。将有机层用无水硫酸钠干燥，过滤，并将滤液在真空下浓缩。将残余物用乙酸乙酯和甲醇重结晶，得到无色固体，收率 55% (0.13 g); m.p. $290\text{--}292^\circ\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$, 300 MHz) δ 12.74 (s, br., 2H), 8.63 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.35-7.17 (m, 5H), 6.95 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J = 1.6, 6.8$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.49 (s, 3H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO-}d_6$, 75 MHz) δ 165.5, 162.6, 163.1, 162.0, 144.1, 140.0, 136.8, 128.7, 127.6, 127.1, 120.3, 119.2, 103.3, 43.0, 17.0; MS (ES+) m/z 369.2 ($M + 1$).

实施例 15

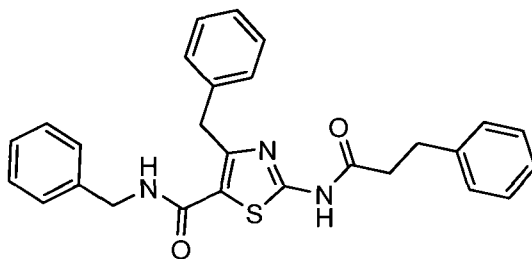
N-苄基-4-甲基-2-(2-氧代-1-苄基-1,2-二氢吡啶-4-甲酰氨基)噻唑-5-甲酰胺的合成



向 *N*-苄基-4-甲基-2-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-甲酰氨基)噻唑-5-甲酰胺(0.060 g, 0.16 mmol)、碳酸钾(0.033 g, 0.24 mmol)和 8-羟基喹啉(0.0034 g, 0.024 mmol)在二甲基亚砜(5 mL)中的脱气溶液中加入碘苯(0.039 g, 0.19 mmol), 并最后加入碘化铜(I) (0.0046 g, 0.025 mmol)。将反应混合物在 130°C 下加热 16 小时, 然后冷却至环境温度并过滤。在真空下除去溶剂。将残余物溶于二氯甲烷(40 mL)中并用饱和碳酸氢钠水溶液(2×20 mL)和盐水(20 mL)洗涤。将有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 并将滤液在真空下浓缩。将残余物用乙酸乙酯和甲醇重结晶, 得到无色固体, 收率 20% (0.012 g); m.p. 260-262°C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 13.11 (s, br., 1H), 8.63 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.58-7.37 (m, 5H), 7.35-7.26 (m, 4H), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 1.5, 7.1 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz) δ 165.5, 162.0, 162.0, 161.3, 140.7, 140.2, 140.0, 139.9, 137.9, 129.6, 128.9, 128.7, 127.7, 127.2, 127.0, 120.9, 103.7, 43.1, 16.9; MS (ES+) *m/z* 445.0 (*M* + 1)。

实施例 16

N,4-二苄基-2-(3-苯基丙酰氨基)噻唑-5-甲酰胺的合成

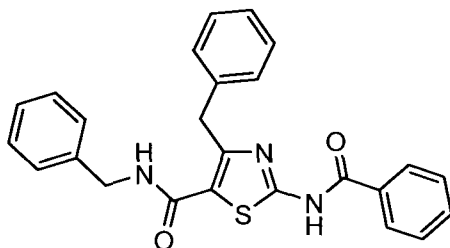


在 0°C 下, 向 2-氨基-*N*,4-二苄基噻唑-5-甲酰胺(0.053 g, 0.16 mmol)的四氢呋喃(5 mL)的溶液中加入氢化肉桂酰氯(0.03 mL, 0.20 mmol)、

DMAP (催化剂)和三乙胺(0.3 mL, 2.10 mmol)。使反应混合物升温至环境温度,并在环境温度下继续反应,全过程历经 18 小时,然后在真空下将其浓缩。通过快速柱色谱法纯化粗产物,用乙酸乙酯/己烷(5/95 至 100/0)洗脱,得到标题化合物,收率 49% (0.036 g); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.35-7.15 (m, 15H), 4.56 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.03 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.74 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H); MS (ES+) m/z 456 ($M + 1$)。

实施例 16.1

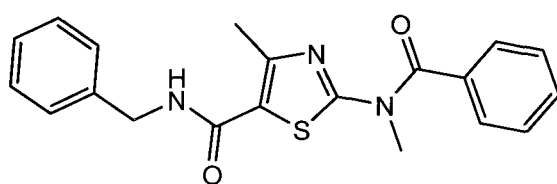
2-苯甲酰氨基-*N*,4-二苄基噻唑-5-甲酰胺的合成



按照实施例 11 中所述的程序,仅根据需要进行变化,使用苯甲酰氯代替氢化肉桂酰氯与 2-氨基-*N*,4-二苄基噻唑-5-甲酰胺反应,得到标题化合物,收率 54%; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.92 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.63 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.40-7.15 (m, 10H), 4.58 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.41 (s, 2H); MS (ES+) m/z 428 ($M + 1$)。

实施例 17

N-苄基-4-甲基-2-(*N*-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-甲酰胺的合成



A. 在 0°C 下,在搅拌下向 2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸(0.13 g, 0.50 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(2.5 mL)溶液中加入氢化

钠(0.044 g, 1.10 mmol, 矿物油中的 60%分散液)。将得到的混合物在 0°C 下搅拌 40 分钟, 然后逐滴加入碘甲烷(31.2 mL, 0.50 mmol)。使所得到的溶液升温至环境温度, 并在环境温度下继续反应, 全过程历经 18 小时, 然后加入饱和的碳酸氢钠溶液。将混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 并在真空下浓缩。用快速柱色谱法纯化粗产物, 用乙酸乙酯/己烷(50/50 至 100/0)洗脱, 得到 2-(叔丁氧基羰基(甲基)氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸(0.070 g, 0.26 mmol)。

B. 在 0°C 下, 向 2-(叔丁氧基羰基(甲基)氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸(0.070 g, 0.26 mmol)的二氯甲烷(2 mL)溶液中加入 *N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸盐(0.15 g, 0.39 mmol), 然后加入苄胺(29.5 μ L, 0.27 mmol)、4-二甲氨基吡啶(催化量)和三乙胺(72 μ L, 0.52 mmol)。使反应混合物升温至环境温度, 并在环境温度下继续反应, 全过程历经 3 小时, 然后加入饱和碳酸氢钠溶液。将混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 并在真空下浓缩。将粗产物用快速柱色谱法纯化, 用乙酸乙酯/己烷(5/95 至 100/0)洗脱, 得到 5-(苄基氨基甲酰基)-4-甲基噻唑-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.030 g, 0.083 mmol)。

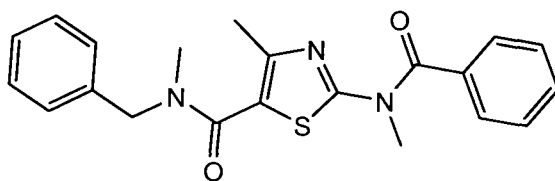
C. 向 5-(苄基氨基甲酰基)-4-甲基噻唑-2-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯(0.030 g, 0.083 mmol)的二氯甲烷(1 mL)溶液中加入三氟乙酸(1 mL), 并将得到的混合物在环境温度下搅拌 4 h。加入甲苯(0.5 mL), 并将反应混合物在真空下浓缩。将残余物在二乙醚中研磨并在真空下浓缩和在真空下干燥。得到 *N*-苄基-4-甲基-2-(甲基氨基)噻唑-5-甲酰胺粗品, 并直接用于下一步骤。

D. 在 0°C 下, 向 *N*-苄基-4-甲基-2-(甲基氨基)噻唑-5-甲酰胺(0.040 g, 0.15 mmol)粗品、4-二甲氨基吡啶(催化量)和三乙胺(64 μ L, 0.45 mmol)在二氯甲烷(5 mL)中的溶液中加入苯甲酰氯(19 μ L, 0.17 mmol), 并且使反应混合物升温至环境温度, 并在环境温度下继续反应, 全过程历经 18 小时。通过加入饱和碳酸氢钠溶液使反应淬灭。将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层合并, 用盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤并在真空下浓缩。将粗产物用快速柱色谱法纯化, 用乙酸

乙酯/己烷(30/70 至 50/50)洗脱, 得到标题化合物(0.040 g, 0.11 mmol); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.47-7.35 (m, 5H), 7.30-7.17 (m, 5H), 6.05 (s, 1H), 4.51 (s, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.60 (s, 3H); MS (ES+) m/z 366 ($M + 1$).

实施例 18

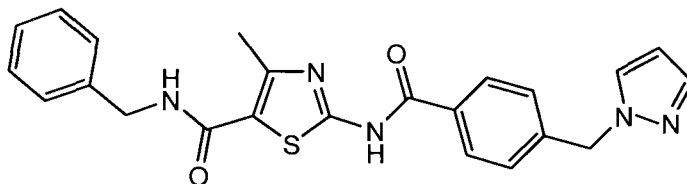
N-苄基-*N*,4-二甲基-2-(*N*-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-甲酰胺的合成



在 0°C 下, 向2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺(0.020 g, 1.0当量)的*N,N*-二甲基甲酰胺(0.5 mL)搅拌溶液中加入氢化钠(0.007 g, 3.0当量, 矿物油中的60%分散液)。将得到的混合物在 0°C 下搅拌10分钟, 然后逐滴加入碘甲烷(8.5 μL , 2.4当量)。使所得到的溶液升温至环境温度, 并在环境温度下继续反应, 全过程历经2小时, 然后加入饱和碳酸氢钠溶液。将混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 并在真空下浓缩。将粗产物用快速柱色谱法纯化, 用乙酸乙酯/己烷(50/50至70/30)洗脱, 得到标题化合物(0.012 g); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2.41 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.67 (s, 2H), 7.20-7.51 (m, 8H), 8.25 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H); MS (ES+) m/z 380 ($M + 1$).

实施例 19

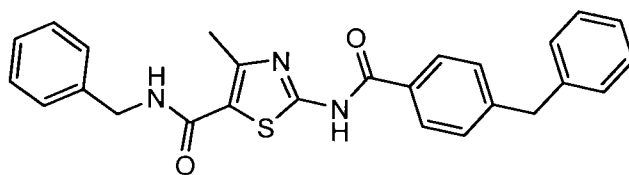
2-(4-((1*H*-吡唑-1-基)甲基)苯甲酰氨基)-*N*-苄基-4-甲基噻唑-5-甲酰胺的合成



在 0°C 下,向 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸苄胺(0.47 g, 1.88 mmol)和 *N*-甲基吗啉(0.23 mL, 2.08 mmol)在 *N,N*-二甲基甲酰胺(20 mL)中的溶液中加入(苯并三唑-1-基氧基)三(二甲氨基)磷六氟磷酸盐(0.42 g, 2.09 mmol)和 4-吡唑-1-基甲基-苯甲酸(0.42 g, 2.09 mmol)。使反应混合物升温至环境温度,并在环境温度下继续反应,全过程历经 18 小时,并在真空下浓缩。将粗产物用快速柱色谱法纯化,用甲醇/二氯甲烷(0/100 至 30/70)洗脱,得到标题化合物(1.11 g); MS (ES+) m/z 432 ($M + 1$)。

实施例 20

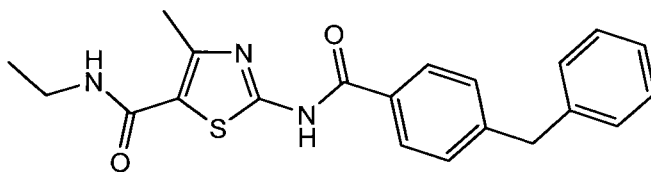
N-苄基-2-(4-苄基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-甲酰胺的合成



向 2-氨基-4-甲基-噻唑-5-羧酸苄胺(0.054 g, 0.22 mmol)和二异丙基乙胺(0.40 mL, 2.3 mmol)在二氯甲烷(5 mL)中的溶液中加入 4-苄基苯甲酸(0.057 g, 0.27 mmol), 然后加入 *N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸盐(0.11 g, 0.28 mmol)。将反应在环境温度下搅拌 18 h, 然后在真空下浓缩。将粗产物用制备 HPLC 进行纯化(丙酮/水梯度), 得到标题化合物(0.003 g); MS (ES+) m/z 442 ($M + 1$)。

实施例 21

2-(4-苄基苯甲酰氨基)-*N*-乙基-4-甲基噻唑-5-甲酰胺的合成

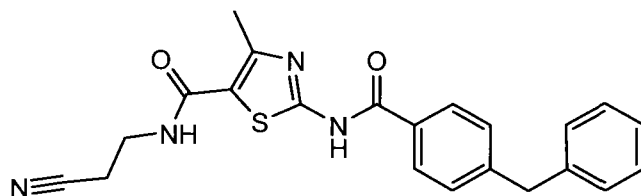


在 -78°C 下,向 2-氨基-*N*-乙基-4-甲基噻唑-5-甲酰胺(0.17 g, 0.93

mmol)的二氯甲烷(2 mL)溶液中加入氢化钠(过量), 然后加入 4-苄基苯甲酰氯(1 当量, 0.5 M 的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液)。使反应升温至环境温度, 并在环境温度下继续反应, 全过程历经 18 小时, 然后在真空下浓缩。将粗产物用制备 HPLC 进行纯化(丙酮/水梯度), 得到标题化合物(0.005 g); ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.27-7.13 (m, 5H), 4.03 (s, 2H), 3.32 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.17 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 380 ($M + 1$)。

实施例 21.1

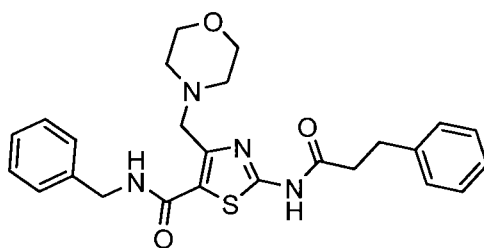
2-(4-苄基苯甲酰氨基)-*N*-(2-氰基乙基)-4-甲基噻唑-5-甲酰胺的合成



按照实施例 20 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用 2-氨基-*N*-(2-氰基乙基)-4-甲基噻唑-5-甲酰胺代替 2-氨基-*N*-乙基-4-甲基噻唑-5-甲酰胺与 4-苄基苯甲酰氯反应, 得到标题化合物; ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7.90 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.27-7.10 (m, 5H), 4.03 (s, 2H), 3.54 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.73 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.32 (s, 1H); MS (ES+) m/z 405 ($M + 1$)。

实施例 22

N-苄基-4-(吗啉代甲基)-2-(3-苯基丙酰氨基)噻唑-5-甲酰胺的合成



A. 在搅拌下, 向 2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸(2.97

g, 11.50 mmol)和二异丙胺(8.5 mL, 48.70 mmol)在二氯甲烷(40 mL)中的溶液中加入 *N*-乙基-*N'*-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(2.25 g, 11.50 mmol)和 1-羟基苯并三唑(2.02 g, 14.80 mmol)。30 分钟后加入苄胺(1.7 mL, 15.60 mmol)。将得到的混合物在环境温度下搅拌 8 h, 用乙酸乙酯稀释, 并用水和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩。将粗产物用快速柱色谱法纯化, 用乙酸乙酯/己烷(5/95 至 100/0)洗脱, 得到 2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苄胺(2.00 g, 收率 50%)。

B. 向 2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苄胺(0.108 g, 0.31 mmol)的乙腈(10 mL)溶液中加入 *N*-溴琥珀酰亚胺(0.071 g, 0.40 mmol)。将得到的混合物在环境温度下搅拌至反应完全。将反应混合物在真空下浓缩, 并将粗产物用快速柱色谱法纯化, 用乙酸乙酯/己烷(5/95 至 100/0)洗脱, 得到 2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-溴甲基噻唑-5-羧酸酐苄胺(0.077 g, 收率 58%)。

C. 向 2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-溴甲基噻唑-5-羧酸酐苄胺(0.077 g, 0.18 mmol)和三乙胺(0.03 mL, 0.23 mmol)在乙腈(5 mL)中的溶液中加入吗啉(0.13 mL, 1.5 mmol), 并将反应混合物在环境温度下搅拌 12 h。然后将溶液在真空下浓缩, 并将 2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-吗啉-4-基甲基噻唑-5-羧酸酐苄胺粗品直接用于下一步骤。

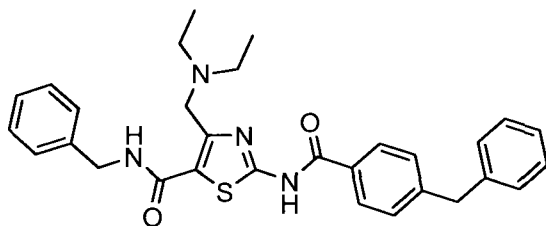
D. 将来自上一步骤的 2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-吗啉-4-基甲基噻唑-5-羧酸酐苄胺(0.18 mmol)粗品的甲醇(5 mL)溶液用盐酸溶液(3 mL, 4 M 的二噁烷溶液)处理, 并将反应混合物在环境温度下搅拌至反应完全。然后将混合物浓缩, 并用制备 HPLC 进行纯化(丙酮/水梯度), 得到 2-氨基-4-吗啉-4-基甲基噻唑-5-羧酸酐苄胺(0.030 g)。

E. 在 0°C 下, 向 2-氨基-4-吗啉-4-基甲基噻唑-5-羧酸酐苄胺(0.030 g, 0.09 mmol)的四氢呋喃(5 mL)溶液中加入氢化肉桂酰氯(0.1 mL, 0.67 mmol)、4-二甲氨基吡啶(催化量)和三乙胺(0.2 mL, 1.4 mmol)。使反应混合物升温至环境温度, 并在环境温度下继续反应, 全过程历经 18 小时, 然后在真空下浓缩。将粗产物用快速柱色谱法纯化, 用乙酸乙酯/己烷(5/95 至 100/0)洗脱, 得到标题化合物(0.031 g); ^1H NMR

(DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7.40-7.15 (m, 10H), 4.46 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.19 (bs, 4H), 2.91 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.74 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.24 (br, s, 4H); MS (ES+) m/z 465 ($M + 1$).

实施例 23

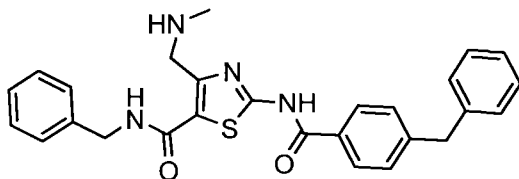
N-苄基-2-(4-苄基苯甲酰氨基)-4-((二乙氨基)甲基)噻唑-5-甲酰胺的合成



向 2-氨基-*N*-苄基-4-((二乙氨基)甲基)噻唑-5-甲酰胺(0.052 g, 0.16 mmol)和二异丙基乙胺(0.30 mL, 1.70 mmol)在二氯甲烷(5 mL)中的溶液中加入 4-苄基苯甲酸(0.046 g, 0.21 mmol), 然后加入 *N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸盐(0.076 g, 0.20 mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌 18 h, 用乙酸乙酯稀释, 并用饱和碳酸氢钠溶液、盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤并在真空下浓缩。将粗产物用制备 HPLC 进行纯化(丙酮/水梯度), 得到标题化合物(0.003 g); MS (ES+) m/z 513。

实施例 23.1

N-苄基-2-(4-苄基苯甲酰氨基)-4-(甲氨基)甲基噻唑-5-甲酰胺的合成

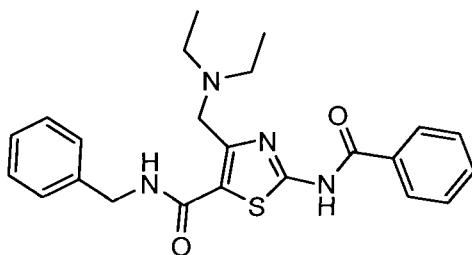


按照实施例 22 中所述的程序, 仅根据需要进行变化, 使用 2-氨基-*N*-苄基-4-(甲氨基)甲基噻唑-5-甲酰胺代替 2-氨基-*N*-苄基-4-((二乙氨基)甲基)噻唑-5-甲酰胺与 4-苄基苯甲酸反应, 得到标题化合物; ^1H

NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.35-7.15 (m, 12H), 4.49 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.37 (s, 3H); MS (ES+) m/z 471 ($M + 1$).

实施例 24

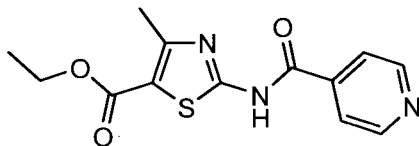
2-苯甲酰氨基-*N*-苄基-4-((二乙氨基)甲基)噻唑-5-甲酰胺的合成



在 0°C 下, 向 2-氨基-4-二乙氨基甲基噻唑-5-羧酸苄胺(0.052 g, 0.16 mmol)的四氢呋喃(5 mL)溶液中加入苯甲酰氯(0.04 mL, 0.34 mmol)、4-二甲氨基吡啶(催化量)和三乙胺(0.3 mL, 2.10 mmol)。使反应混合物升温至环境温度, 并在环境温度下继续反应, 全过程历经 18 小时, 然后在真空下浓缩。将粗产物用快速柱色谱法纯化, 用甲醇/二氯甲烷(1/40 至 20/80)洗脱, 得到标题化合物(0.021 g); MS (ES+) m/z 423 ($M + 1$)。

实施例 25

2-(异烟酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸乙酯的合成

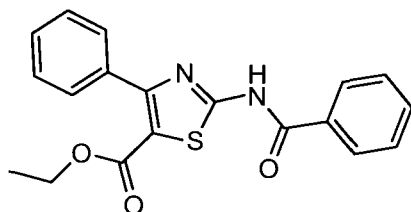


向 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸乙酯(5.70 g, 30.60 mmol)和三乙胺(10.0 mL, 71.80 mmol)在四氢呋喃(100 mL)中的混合物中加入异烟酰氯盐酸盐(6.00 g, 32.00 mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌 2 天。通过蒸发除去溶剂, 并将得到的白色固体依次用水、10%碳酸氢钠溶

液和水洗涤, 然后干燥, 得到标题化合物, 收率 90% (8.10 g); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.77 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 8.77 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.23 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 292.0 ($M + 1$).

实施例 26

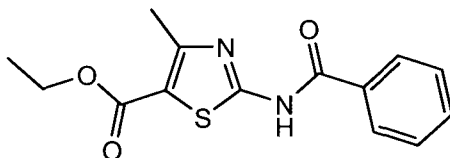
2-苯甲酰氨基-4-苯基噻唑-5-羧酸乙酯的合成



在搅拌和冷却下, 向 2-氨基-4-苯基噻唑-5-羧酸乙酯(1.24 g, 5.00 mmol)、4-二甲氨基吡啶(0.10 g, 16 mol%)和吡啶(4.0 mL, 10 当量)在二氯甲烷(20.0 mL)中的混合物中加入在二氯甲烷(3 mL)中的苯甲酰氯(0.70 g, 5.00 mmol)。将混合物在环境温度下搅拌 2 h, 然后用 5% 盐酸溶液、水洗涤, 并用无水硫酸钠干燥。除去溶剂, 得到标题化合物, 收率 92% (1.62 g); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 10.10 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.85-7.45 (m, 8H), 4.24 (q, $J = 5.9$ Hz, 2H), 1.19 (t, $J = 5.9$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 353.1 ($M + 1$).

实施例 27

2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸乙酯的制备



向 2-氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸乙酯(2.00 g, 10.00 mmol)的无水二氯甲烷(40 mL)溶液中加入吡啶(2.50 g, 32.00 mmol), 然后逐滴加入苯甲酰氯(1.90 g, 13.00 mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌 18 h, 然后

依次用 1 N 盐酸(15 mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(2×15 mL)和水(15 mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥并过滤。将滤液在真空下浓缩。将残余物用柱色谱法纯化,得到标题化合物,为白色固体,收率 97% (3.0 g); ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 11.35 (s, br, 1H), 7.89 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.59 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.29 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 291.1 ($M + 1$).

实施例 28

通过本文所述的合成方法或通过本领域技术人员公知的方法合成下列另外的通式(I)化合物:

2-(4-溴苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐邻甲苯胺;

2-(4-溴苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(2-氯苯基)胺;

2-(4-溴苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(3-甲氧基苯基)胺;

4-甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐苯胺;

4-甲基-2-(4-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(4-甲氧基苯基)胺;

4-甲基-2-[(噻吩-2-羰基)氨基]噻唑-5-羧酸酐(4-氯苯基)胺;

2-(环己烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)胺;

2-(4-甲氧基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐吡啶-3-基胺;

2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(5-甲基[1,3,4]噻二唑-2-基)胺;

2-[(呋喃-2-羰基)氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酐邻甲苯胺;

2-[(呋喃-2-羰基)氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-溴苯基)胺;

2-(3-甲氧基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-溴苯基)胺;

2-[(呋喃-2-羰基)氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-氯苯基)胺;

2-[(呋喃-2-羰基)氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(3-甲氧基苯基)胺;

2-[(呋喃-2-羰基)氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-甲氧基苯基)胺;

4-甲基-2-(2-苯氧基乙酰氨基)噻唑-5-羧酸酐苯胺;

4-甲基-2-(2-苯氧基乙酰氨基)噻唑-5-羧酸酐苄胺;

2-氯-N-[4-甲基-5-(吗啉-4-羰基)噻唑-2-基]苯甲酰胺;

2-(3-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-溴苯基)胺;
2-(2-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-溴苯基)胺;
2-乙酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酐 2,3-二氢化茛-5-基胺;
2-乙酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酐环己胺;
2-(4-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-溴苯基)胺;
2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苯胺;
2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(3-甲氧基苯基)胺;
2-(4-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-甲氧基苯基)胺;
4-甲基-2-丙酰氨基-噻唑-5-羧酸酐 2,3-二氢化茛-5-基胺;
2-(环丙烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苯胺;
2-(环丙烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-氯苯基)胺;
2-(4-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苯胺;
2-(4-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐邻甲苯胺;
2-(4-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-氯苯基)胺;
2-(4-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(2-氯苯基)胺;
2-(4-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(3-甲氧基苯基)胺;
N-[4-甲基-5-(吡啶-1-羰基)噻唑-2-基]苯甲酰胺;
2-(环丙烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐 2,3-二氢化茛-5-基胺;
4-甲基-2-(4-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐吡啶-3-基胺;
[(2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羰基)氨基]乙酸乙酯;
N-[4-甲基-5-(吗啉-4-羰基)噻唑-2-基]丙酰胺;
N-[5-(3-氯苯基氨基甲酰基)-4-甲基噻唑-2-基]异烟酰胺;
N-[5-(2-氯苯基氨基甲酰基)-4-甲基噻唑-2-基]异烟酰胺;
N-(4-氧代-5,6,7,8-四氢-4*H*-噻唑并[5,4-*c*]氮杂茛-2-基)乙酰胺;
N-(7,7-二甲基-4-氧代-5,6,7,8-四氢-4*H*-噻唑并[5,4-*c*]氮杂茛-2-基)乙酰胺;

2-(3-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苯胺;
4-甲基-2-(4-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐邻甲苯胺;
2-(2-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐邻甲苯胺;
2-(4-溴苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-氯苯基)胺;

4-甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(4-氯苯基)胺;

2-(4-溴苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(3-氯苯基)胺;

4-甲基-2-(3-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(3-氯苯基)胺;

2-(3-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(3-氯苯基)胺;

4-甲基-2-(2-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(2-氯苯基)胺;

4-甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(2-氯苯基)胺;

4-甲基-2-(3-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(2-氯苯基)胺;

2-(3-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(2-氯苯基)胺;

2-(4-溴苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)胺;

2-(4-甲氧基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)胺;

4-甲基-2-(3-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)胺;

2-(4-溴苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苄胺;

2-(4-溴苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐 2,3-二氢化茚-5-基胺;

4-甲基-2-(3-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐 2,3-二氢化茚-5-基胺;

4-甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐环己胺;

2-氟-N-[4-甲基-5-(吡啶-1-羰基)噻唑-2-基]苯甲酰胺;

4-溴-N-[4-甲基-5-(吗啉-4-羰基)噻唑-2-基]苯甲酰胺;

4-甲氧基-N-[4-甲基-5-(吗啉-4-羰基)噻唑-2-基]苯甲酰胺;

2-(环己烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-甲氧基苯基)胺;

4-甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐邻甲苯胺;

4-甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(3-氯苯基)胺;

2-(4-甲氧基-苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(3-甲氧基苯基)胺;

4-甲基-2-(4-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(2,3-二氢-苯并[1,4]二

氧杂环己烯-6-基)胺;

4-甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)胺;

4-甲基-2-(4-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐苄胺;

4-甲基-2-(4-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐 2,3-二氢化茚-5-基胺;

4-甲基-2-(4-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(4-氯苯基)胺;

4-甲基-2-(4-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(3-氯苯基)胺;

4-甲基-2-(4-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(2-氯苯基)胺;

4-甲基-2-(4-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(3-甲氧基苯基)胺;

4-甲基-2-(4-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐苯胺;

2-(环己烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-氯苯基)胺;

2-(环己烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(2-氯苯基)胺;

3-甲基-1-苯基-1*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡唑-5-羧酸酐[5-(2-氯-苯基氨基甲酰基)-4-甲基噻唑-2-基]胺;

2-(环己烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐 2,3-二氢化茚-5-基胺;

{[2-(4-甲氧基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羰基]氨基}乙酸乙酯;

3-氟-*N*-[4-甲基-5-(吗啉-4-羰基)噻唑-2-基]苯甲酰胺;

2-[(5-氯-3-甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-羰基)氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酐环己胺;

4-甲基-2-(3-苯基丙烯酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(2-二甲氨基乙基)胺;

2-[(呋喃-2-羰基)氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苯胺;

2-[(金刚烷-1-羰基)氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苯胺;

2-[(金刚烷-1-羰基)氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-溴苯基)胺;

2-(3-甲氧基-苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-氯苯基)胺;

2-[(呋喃-2-羰基)氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(3-氯苯基)胺;

2-(3-甲氧基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(3-氯苯基)胺;

2-(3-甲氧基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(2-氯苯基)胺;

2-(3-甲氧基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)胺;

2-(3-甲氧基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐 2,3-二氢化茚-5-基胺;

{[2-(3-甲氧基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧基]氨基}乙酸乙酯;

2-(4-溴苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(5-甲基[1,3,4]噻二唑-2-基)胺;

2-(3-甲氧基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-甲氧基苯基)胺;

2-[(金刚烷-1-羧基)氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-甲氧基苯基)胺;

3-甲基-1-苯基-1*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡唑-5-羧酸酐(4-甲基-5-苯基氨基甲酰基-噻唑-2-基)胺;

3-甲基-1-苯基-1*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡唑-5-羧酸酐(4-甲基-5-邻甲苯基氨基甲酰基-噻唑-2-基)胺;

2-[(5-氯-3-甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-羧基)氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-溴苯基)胺;

2-[(5-氯-3-甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-羧基)氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(2-氯苯基)胺;

3-甲基-1-苯基-1*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡唑-5-羧酸酐[5-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基氨基甲酰基)-4-甲基噻唑-2-基]胺;

3-甲基-1-苯基-1*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡唑-5-羧酸酐[5-(2,3-二氢化茚-5-基氨基甲酰基)-4-甲基噻唑-2-基]胺;

3-甲基-1-苯基-1*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡唑-5-羧酸酐[4-甲基-5-(5-甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基氨基甲酰基)噻唑-2-基]胺;

3-甲基-1-苯基-1*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡唑-5-羧酸酐[4-甲基-5-(哌啶-1-羧基)噻唑-2-基]胺;

3-甲基-*N*-[4-甲基-5-(哌啶-1-羧基)噻唑-2-基]苯甲酰胺;

3-甲基-1-苯基-1*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡唑-5-羧酸酐[5-(4-甲氧基-苯基氨基甲酰基)-4-甲基噻唑-2-基]胺;

4-甲基-2-(4-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐环己胺;

2-(环己烷羧基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(3-氯苯基)胺;

4-甲基-2-[(噻吩-2-羧基)氨基]噻唑-5-羧酸酐(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)胺;

2-[(金刚烷-1-羰基)氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酞苄胺;
4-甲基-2-(4-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酞(4-溴苯基)胺;
2-(环己烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酞(4-溴苯基)胺;
4-甲基-2-(3-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酞(4-溴苯基)胺;
2-(2-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酞(4-氯苯基)胺;
2-(2-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酞(2-氯苯基)胺;
2-(3-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酞 2,3-二氢化茚-5-基胺;
3-甲基-1-苯基-1*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡唑-5-羧酸酞[5-(4-氯-苯基氨基
甲酰基)-4-甲基噻唑-2-基]胺;
4-甲基-2-(3-苯基丙烯酰氨基)噻唑-5-羧酸酞(3-氯苯基)胺;
2-乙酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酞(3-甲氧基苯基)胺;
4-甲基-2-(4-硝基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酞(4-甲氧基苯基)胺;
2-乙酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酞(4-氯苯基)胺;
2-乙酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酞(4-甲氧基苯基)胺;
4-甲基-2-(4-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酞(5-甲基[1,3,4]噻二唑
-2-基)胺;
2-(4-溴苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酞苄胺;
4-甲基-2-(3-苯基丙烯酰氨基)噻唑-5-羧酸酞(4-甲氧基苯基)胺;
4-甲基-2-丙酰氨基噻唑-5-羧酸酞(4-甲氧基苯基)胺;
2-(环丙烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酞(4-甲氧基苯基)胺;
4-甲基-2-丙酰氨基-噻唑-5-羧酸酞(4-溴苯基)胺;
4-甲基-2-(4-硝基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酞(2-氯苯基)胺;
{[2-(4-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羰基]-氨基}乙酸乙酯;
{[2-(3-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羰基]-氨基}乙酸乙酯;
2-(2-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酞(4-甲氧基苯基)胺;
N-[4-甲基-5-(哌啶-1-羰基)噻唑-2-基]-2-苯氧基乙酰胺;
2-(4-叔丁基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酞(4-溴苯基)胺;
4-甲基-2-(3-苯基丙烯酰氨基)噻唑-5-羧酸酞(4-溴苯基)胺;
4-甲基-2-(3-苯基丙烯酰氨基)噻唑-5-羧酸酞(4-氯苯基)胺;
2-(4-叔丁基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酞(3-氯苯基)胺;

2-(4-叔丁基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(2-氯苯基)胺;
4-甲基-2-(3-苯基丙烯酰氨基)噻唑-5-羧酸酐苄胺;
2-(4-叔丁基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐环己胺;
2-(4-甲氧基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(5-甲基[1,3,4]噻二唑-2-基)胺;
4-甲基-2-(4-硝基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐邻甲苯胺;
2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-溴苯基)胺;
4-甲基-2-(2-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(4-溴苯基)胺;
4-甲基-2-(2-苯氧基乙酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(4-溴苯基)胺;
3-甲基-1-苯基-1*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡唑-5-羧酸酐[5-(4-溴-苯基氨基甲酰基)-4-甲基噻唑-2-基]胺;
4-甲基-2-(4-硝基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(4-氯苯基)胺;
2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(3-氯苯基)胺;
4-甲基-2-(2-苯氧基乙酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(3-氯苯基)胺;
3-甲基-1-苯基-1*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡唑-5-羧酸酐[5-(3-氯-苯基氨基甲酰基)-4-甲基噻唑-2-基]胺;
2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酐邻甲苯胺;
4-甲基-2-(2-苯氧基-乙酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(3-甲氧基苯基)胺;
2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)胺;
3-甲基-1-苯基-1*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡唑-5-羧酸酐(5-苄基氨基甲酰基-4-甲基噻唑-2-基)胺;
4-甲基-2-丙酰氨基噻唑-5-羧酸酐(3-甲氧基苯基)胺;
3-甲基-1-苯基-1*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡唑-5-羧酸酐[5-(3-甲氧基-苯基氨基甲酰基)-4-甲基噻唑-2-基]胺;
4-甲基-2-(2-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐 2,3-二氢茚-5-基胺;
2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-甲氧基苯基)胺;
4-甲基-2-(2-苯氧基-乙酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(4-甲氧基苯基)胺;
4-甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(4-甲氧基苯

基)胺;

2-(环丙烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐邻甲苯胺;

4-甲基-2-丙酰氨基噻唑-5-羧酸酐(4-氯苯基)胺;

4-甲基-2-丙酰氨基噻唑-5-羧酸酐(3-氯苯基)胺;

4-甲基-2-丙酰氨基噻唑-5-羧酸酐(2-氯苯基)胺;

4-甲基-2-(4-硝基-苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(3-氯苯基)胺;

2-(4-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)胺;

2-(4-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐 2,3-二氢化茚-5-基胺;

4-氟-N-[4-甲基-5-(吡啶-1-羰基)噻唑-2-基]苯甲酰胺;

2-(4-叔丁基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐 2,3-二氢化茚-5-基胺;

4-甲基-2-丙酰氨基噻唑-5-羧酸酐环己胺;

N-[4-甲基-5-(吡啶-1-羰基)噻唑-2-基]丙酰胺;

2-(环丙烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(3-氯苯基)胺;

2-(3-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(3-甲氧基苯基)胺;

2-(环丙烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(2-氯苯基)胺;

4-甲基-2-(4-硝基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐苯胺;

2-(环丙烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐环己胺;

4-甲基-2-(4-硝基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)胺;

2-(4-叔丁基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苯胺;

4-甲基-2-(3-苯基丙烯酰氨基)噻唑-5-羧酸酐苯胺;

4-甲基-2-(3-苯基丙烯酰氨基)噻唑-5-羧酸酐邻甲苯胺;

4-甲基-2-[(噻吩-2-羰基)氨基]噻唑-5-羧酸酐(5-甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基)胺;

4-甲基-2-(3-苯基丙烯酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(2-氯苯基)胺;

4-甲基-2-(4-硝基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(4-溴苯基)胺;

4-甲基-2-(3-苯基丙烯酰氨基)噻唑-5-羧酸酐 2,3-二氢化茚-5-基胺;

4-甲基-2-(3-苯基丙烯酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(2-羟乙基)胺;
3-甲基-1-苯基-1*H*-噻吩并[2,3-*c*]吡唑-5-羧酸酐(5-环己基氨基甲酰基-4-甲基噻唑-2-基)胺;
{[2-(2-氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羰基]氨基}乙酸乙酯;
4-甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(4-溴苯基)胺;
2-(环己烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苄胺;
N-[4-甲基-5-(吗啉-4-羰基)噻唑-2-基]-3-苯基丙烯酰胺;
N-[4-甲基-5-(吗啉-4-羰基)噻唑-2-基]-4-硝基苯甲酰胺;
{[4-甲基-2-(3-苯基丙烯酰氨基)噻唑-5-羰基]氨基}乙酸乙酯;
4-甲基-2-(3-苯基丙烯酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)胺;
4-甲基-2-(3-苯基丙烯酰氨基)噻唑-5-羧酸酐吡啶-3-基胺;
N-[4-甲基-5-(哌啶-1-羰基)-噻唑-2-基]-3-苯基-丙烯酰胺;
4-甲基-2-(3-苯基丙烯酰氨基)噻唑-5-羧酸酐环己胺;
4-甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(5-甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基)胺;
4-甲基-2-丙酰氨基噻唑-5-羧酸酐邻甲苯胺;
环丙烷羧酸酐[4-甲基-5-(哌啶-1-羰基)噻唑-2-基]胺;
4-甲基-2-(2-苯氧基乙酰氨基)噻唑-5-羧酸酐邻甲苯胺;
4-甲基-2-(2-苯氧基乙酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)胺;
2-(环丙烷羰基氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(4-溴苯基)胺;
4-甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐 2,3-二氢化茛-5-基胺;
2-[(金刚烷-1-羰基)氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酐环己胺;
2-(3-氯苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐吡啶-3-基胺;
2-(3-氯苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐环己胺;
{[4-甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯甲酰氨基)噻唑-5-羰基]氨基}乙酸乙酯;

- 4-甲基-2-(2-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(3-氯苯基)胺;
- 2-(4-氯-苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐环己胺;
- 4-甲基-2-(4-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(2-二甲氨基乙基)胺;
- 5-叔丁基-2-甲基-2*H*-吡唑-3-羧酸酐(7,7-二甲基-4-氧代-5,6,7,8-四氢-4*H*-噻唑并[5,4-*c*]氮杂萆-2-基)胺;
- 2-[(5-氯-3-甲基-1-苯基-1*H*-吡唑-4-羰基)氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酐 2,3-二氢化茛-5-基胺;
- 4-甲基-2-(4-硝基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐 2,3-二氢化茛-5-基胺;
- 2-乙酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(5-甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基)胺;
- 2-氯-*N*-(7,7-二甲基-4-氧代-5,6,7,8-四氢-4*H*-噻唑并[5,4-*c*]氮杂萆-2-基)-苯甲酰胺;
- N*-(7,7-二甲基-4-氧代-5,6,7,8-四氢-4*H*-噻唑并[5,4-*c*]氮杂萆-2-基)苯甲酰胺;
- N*-(4-氧代-5,6,7,8-四氢-4*H*-噻唑并[5,4-*c*]氮杂萆-2-基)苯甲酰胺;
- 2-氯-*N*-(4-氧代-5,6,7,8-四氢-4*H*-噻唑并[5,4-*c*]氮杂萆-2-基)苯甲酰胺;
- 2-(3,4-二甲氧基苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐二甲胺;
- 4-甲基-2-(2-苯基丙酰氨基)噻唑-5-羧酸酐二甲胺;
- 2-(2,6-二氟苯甲酰氨基)-4-甲基噻唑-5-羧酸酐二甲胺;
- 3-氯-*N*-[4-甲基-5-(吡啶-1-羰基)-噻唑-2-基]苯甲酰胺;
- 2-[2-(4-氯-2-甲基苯氧基)丙酰氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酐二甲胺;
- 6,8-二甲基-2-吡啶-4-基-喹啉-4-羧酸酐(5-二甲基氨基甲酰基-4-甲基噻唑-2-基)胺;
- 4-甲基-2-[(3-甲基苯并呋喃-2-羰基)氨基]噻唑-5-羧酸酐二甲胺;
- 2-乙酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(3-氯苯基)胺;
- 4-甲基-2-(2-苯氧基乙酰氨基)噻唑-5-羧酸酐 2,3-二氢化茛-5-基胺;
- 5-(7,7-二甲基-4-氧代-5,6,7,8-四氢-4*H*-噻唑并[5,4-*c*]氮杂萆-2-基氨基甲酰基)-噻吩-2-羧酸甲酯;

4-甲基-2-(3-甲基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐环己胺;
4-甲基-2-(3-苯基丙烯酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(3-甲氧基苯基)胺;
4-甲基-2-(4-硝基苯甲酰氨基)噻唑-5-羧酸酐(3-甲氧基苯基)胺;
2-[(金刚烷-1-羰基)氨基]-4-甲基噻唑-5-羧酸酐(3-甲氧基苯基)胺;
以及
2-苯甲酰氨基-4-甲基噻唑-5-羧酸酐苄基甲胺。

实施例 28

使用小鼠肝微粒体测量测试化合物的硬脂酰 CoA 去饱和酶抑制活性

使用 Shanklin J. 和 Summerville C., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1991), Vol. 88, pp. 2510-2514 中所述的 SCD 微粒体测定程序可以容易地实现对本发明化合物作为 SCD 抑制剂的鉴定。

小鼠肝微粒体的制备

经轻度氟烷(在矿物油中含15%)麻醉的以高碳水化合物、低脂膳食喂饲的雄性 ICR 杂交小鼠在高酶活性期间中通过放血使其死亡。立即使用冷的 0.9% NaCl 溶液洗涤肝脏, 称重并使用剪刀切碎。除非另有说明, 所有操作均在 4°C 下进行。在含有 0.25 M 蔗糖、62 mM 磷酸钾缓冲液 (pH 7.0)、0.15 M KCl、1.5 mM *N*-乙酰基半胱氨酸、5 mM MgCl₂ 和 0.1 mM EDTA 的溶液 (1:3 w/v) 中, 使用四冲程的 Potter-Elvehjem 组织匀浆器将肝脏匀浆化。将匀浆在 10,400×g 下离心分离 20 分钟, 以除去线粒体和细胞碎片。将上清液经 3 层纱布过滤并在 105,000×g 下离心分离 60 分钟。使用小的玻璃/特氟隆匀浆器将微粒体片状沉淀物轻轻地再次悬浮于相同的匀浆化溶液中, 并在 -70°C 下储存。通过酶评价不存在线粒体污染。使用牛血清白蛋白作为标准测量蛋白质浓度。

用测试化合物孵育小鼠肝微粒体

去饱和酶活性被测量为 ³H₂O 从 [9,10-³H] 硬脂酰 CoA 中的释放。每一测定点的反应条件如下: 2 μL 1.5 mM 硬脂酰 CoA、0.25 μL 1 mCi/mL ³H 硬脂酰 CoA、10 μL 20 mM NADH、36.75 μL 0.1 M PK 缓

冲液($\text{K}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$, pH 7.2)。以 1 μL 的体积加入测试化合物或对照溶液。通过加入 50 μL 的微粒体(1.25 mg/mL)而引发反应。将板混合,并在加热块(25°C)上孵育 15 分钟后,通过加入 10 μL 60% PCA 停止反应。然后将 100 μL 的整分试样转移到预先用木炭处理过的过滤板上,并且将板在 4000 rpm 下离心 1 分钟。将含有由 SCD1 去饱和反应释放的 $^3\text{H}_2\text{O}$ 的径流加入到闪烁液中,并在 Packard TopCount 中测量放射性。分析数据以确定测试化合物和参比化合物的 IC_{50} 。

本领域技术人员知道对该测定可进行多种修改,该修改可用于测量测试化合物对微粒体中或细胞中的硬脂酰CoA去饱和酶活性的抑制。

当在该测定中进行测试时,本发明的有代表性化合物显示了作为 SCD抑制剂的活性。活性被定义为在测试化合物的预期浓度下剩余 SCD酶活性的百分比或定义为 IC_{50} 浓度。

本文将本说明书中提及的全部美国专利、美国专利申请公开、美国专利申请、外国专利、外国专利申请及非专利出版物的全部内容引入作为参考。

从前述中可以理解,尽管为了示例性说明的目的描述了本发明的具体实施方案,但是在不偏离本发明的精神和范围的条件下可以作出各种修改。因此,本发明只受所附权利要求的限制。