(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 102137666 B
(45)授权公告日 2014.03.12

(21)申请号 200980134849.5

(22)申请日 2009.07.02

(30)优先权数据
61/077639 2008.07.02 US
61/183278 2009.06.02 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2011.03.01

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/GB2009/050773 2009.07.02

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2010/001169 EN 2010.01.07

(73)专利权人 阿斯利康(瑞典)有限公司
地址 瑞典南泰利耶

(72)发明人 L·达金 J·E·道林 M·兰布 J·里德 Q·苏 X·郑

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
代理人 刘辛 刘健

(51)Int.Cl.
A61K 31/426(2006.01)
A61K 31/427(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
C07D 277/34(2006.01)

(56)对比文件
US 2002120144 A1,2002.08.29, 说明书第[0001]段,实施例1-12、14-27、34、37、38.
US 2002120144 A1,2002.08.29, 说明书第[0001]段,实施例1-12、14-27、34、37、38.
OTTANA R et al..In vitro antiproliferative activity against human colon cancer cell lines of representative 4-thiazolidinones. Part I.《BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS》.2005, 第15卷(第17期),Figure 1,Table 2.

审查员 周文

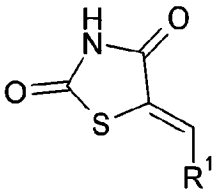
权利要求书1页 说明书193页

(54)发明名称

化合物251

(57)摘要

本发明涉及式I化合物及其盐。在一些实施方案中,本发明涉及PIM-1和/或PIM-2和/或PIM-3蛋白激酶活性或酶功能的抑制剂或调节剂。在其它实施方案中,本发明涉及包含本文中所公开的化合物的药物组合物及它们在预防和治疗PIM激酶相关的病症和疾病,优选癌症中的用途。



(I)

CN 102137666 B

1. 一种化合物，其中所述化合物为 (R,Z)-5-(2-(3- 氨基哌啶 -1- 基)-3- 异丙氧基亚苄基) 噻唑烷 -2,4- 二酮或其药学上可接受的盐。

2. 一种化合物，其中所述化合物为 (R,Z)-5-((2-(3- 氨基哌啶 -1- 基) 联苯基 -3- 基) 亚甲基) 噻唑烷 -2,4- 二酮或其药学上可接受的盐。

3. 药物组合物，包含权利要求 1 或 2 中所述的化合物或其药学上可接受的盐，和药学上可接受的赋形剂或载体。

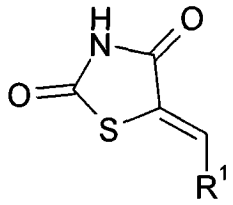
4. 权利要求 1 或 2 中所述的化合物在制备治疗癌症的药物中的用途。

化合物 251

发明领域

[0001] 本发明涉及式 I 化合物及其盐：

[0002]



[0003] 式 I

[0004] 在一些实施方案中，本发明涉及 PIM-1 和 / 或 PIM-2 和 / 或 PIM-3 蛋白激酶活性或酶功能的抑制剂或调节剂。在其它一些实施方案中，本发明涉及包含本文中公开的化合物的药物组合物，及它们在预防和治疗 PIM 激酶相关的病症和疾病，优选癌症中的用途。

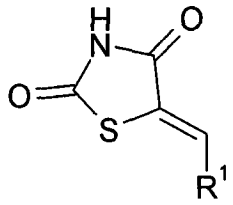
背景技术

[0005] PIM-1 基因是首先确认为莫洛尼式小鼠白血病病毒诱导的 T- 细胞淋巴瘤中的前病毒插入位点。PIM-1 基因翻译 Ser/Thr 蛋白激酶。已知的 PIM 激酶家族还包括 PIM-2 和 PIM-3。小鼠研究表明 PIM 激酶生理地与生长因子和细胞因子信号传导有关。大量造血细胞肿瘤如髓细胞和淋巴细胞白血病及淋巴瘤中出现失控的 PIM 激酶表达。PIM 激酶也在前列腺癌和胰腺癌等实体瘤和表达 PIM-1 形成 T- 细胞淋巴瘤的转基因小鼠中表达。Dhanasekaran 等人，(2001).Nature 412 :822-826 和 Li 等人 (2006)Cancer Res 66 : 6741-6747。因此，认为 PIM 激酶抑制剂将用于治疗和 / 或预防癌症。因此，需要确认 PIM 激酶的抑制剂。

[0006] 发明概述

[0007] 本发明涉及式 I 化合物及其盐：

[0008]



[0009] 式 I

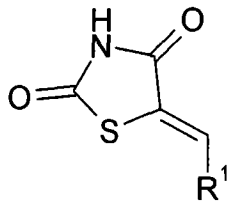
[0010] 在一些实施方案中，本发明涉及 PIM-1 和 / 或 PIM-2 和 / 或 PIM-3 蛋白激 酶活性或酶功能的抑制剂或调节剂。在其它一些实施方案中，本发明涉及包含本文中公开的化合物的药物组合物，及它们在预防和治疗 PIM 激酶相关的病症和疾病，优选癌症中的用途。

[0011] 发明详述

[0012] 本发明涉及治疗或预防癌症的方法，包括：

[0013] a) 提供包含用于抑制 PIM 激酶的式 I 化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物：

[0014]



[0015] 式 I，

[0016] 其中：

[0017] R^1 选自碳环基、芳基和杂环基，其中 R^1 被一个或多个、相同或不同的 R^2 任选取代；

[0018] R^2 选自 C_{1-6} 烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、氨基甲酰基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 烷氨基、$(C_{1-6}$ 烷基 $)_2$ 氨基、C_{1-6} 烷基氨磺酰基、芳基氨磺酰基、碳环基、芳基和杂环基，其中 R^2 被一个或多个、相同或不同的 R^3 任选取代；

[0019] R^3 选自 C_{1-6} 烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、氨基甲酰基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 烷氨基、$(C_{1-6}$ 烷基 $)_2$ 氨基、C_{1-6} 烷基亚磺酰基、C_{1-6} 烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基和杂环基，其中 R^3 被一个或多个、相同或不同的 R^4 任选取代；

[0020] R^4 选自 C_{1-6} 烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、氨基甲酰基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 烷氨基、$(C_{1-6}$ 烷基 $)_2$ 氨基、C_{1-6} 烷基亚磺酰基、C_{1-6} 烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基和杂环基，其中 R^4 被一个或多个、相同或不同的 R^5 任选取代；和

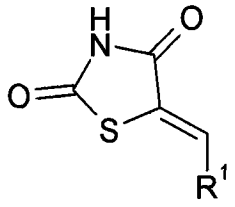
[0021] R^5 选自卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲氧基、三氟甲基、氨基、甲酰基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙酰基、乙酰氧基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、N- 甲基 -N- 乙氨基、乙酰基氨基、N- 甲氨基甲酰基、N- 乙氨基甲酰基、N，N- 二甲氨基甲酰 基、N，N- 二乙基氨基甲酰基、N- 甲基 -N- 乙氨基甲酰基、甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基、乙磺酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、N- 甲基氨磺酰基、N- 乙基氨磺酰基、N，N- 二甲基氨磺酰基、N，N- 二乙基氨磺酰基、N- 甲基 -N- 乙基氨磺酰基、碳环基、芳基和杂环基；和

[0022] b) 将所述药物组合物给药至诊断患有癌症、表现出癌症症状或有患癌风险的对象，条件是所述式 I 化合物不是 5-[[2-[(2,6- 二氯 -3- 甲基苯基）氨基] 苯基] 亚甲基]-2,4- 噻唑烷二酮。

[0023] 在一些实施方案中，本发明涉及治疗或预防癌症的方法，包括：

[0024] a) 提供包含用于抑制 PIM 激酶的式 I 化合物或其盐的药物组合物：

[0025]



[0026] 式 I

[0027] 其中；

[0028] R^1 选自碳环基、芳基和杂环基，其中 R^1 被一个或多个、相同或不同的 R^2 任选取代；

[0029] R^2 选自卤素、C_{1-6} 烷基、卤代的 C_{1-6} 烷基、氨基、C_{1-6} 烷氨基、$(C_{1-6}$ 烷基 $)_2$ 氨基和杂环基，其中 R^2 被一个或多个、相同或不同的 R^3 任选取代；

[0030] R^3 选自 C_{1-6} 烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、氨基甲酰基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 烷氨基、$(C_{1-6}$ 烷基 $)_2$ 氨基、C_{1-6} 烷基亚磺酰基、C_{1-6} 烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基和杂环基，其中 R^3 被一个或多个、相同或不同的 R^4 任选取代；

[0031] R^4 选自 C_{1-6} 烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、氨基甲酰基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 烷氨基、$(C_{1-6}$ 烷基 $)_2$ 氨基、C_{1-6} 烷基亚磺酰基、C_{1-6} 烷基磺酰基、芳基磺酰基、碳环基、芳基和杂环基，其中 R^4 被一个或多个、相同或不同的 R^5 任选取代；和

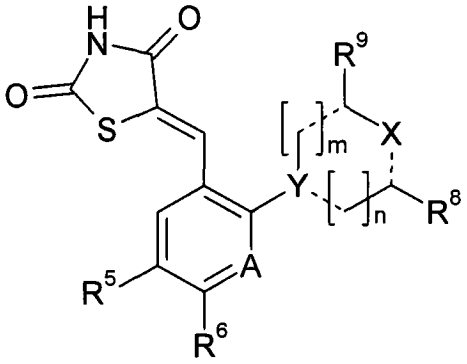
[0032] R^5 选自卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲氧基、三氟甲基、氨基、甲酰基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙酰基、乙酰氧基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、N- 甲基 -N- 乙氨基、乙酰基氨基、N- 甲氨基甲酰基、N- 乙氨基甲酰基、N，N- 二甲氨基甲酰 基、N,N- 二乙氨基甲酰基、N- 甲基 -N- 乙氨基甲酰基、甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基、乙磺酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、N- 甲基氨磺酰基、N- 乙基氨磺酰基、N，N- 二甲基氨磺酰基、N，N- 二乙基氨磺酰基、N- 甲基 -N- 乙基氨磺酰基、碳环基、芳基和杂环基；和

[0033] b) 将所述药物组合物给药至诊断患有癌症、表现出癌症症状或有患癌风险的对象，条件是使得减轻或预防该癌症。

[0034] 在其它实施方案中，本发明涉及治疗癌的方法，所述方法包括给予所需对象包含本文中公开的式的化合物的药物组合物，其中所述癌症选自白血病、淋巴瘤、前列腺癌、胰腺癌或其它实体瘤。

[0035] 在其它实施方案中，本发明涉及式 IA 化合物或其盐：

[0036]



[0037] 式 IA

[0038] 其中：

[0039] --- 每次出现时各自选自单键和双键 (single and double bond)；

[0040] n 选自 0、1 或 2；

[0041] m 选自 0、1 或 2；

[0042] A 选自 N 和 CR^7；

[0043] X 选自 O、S、CHR^{10} 和 NR^{11}；

[0044] Y 选自 N、CH 和 C；

[0045] R^5、R^6 和 R^7 各自独立选自氢、C_{1-6} 烷基、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、氨基甲酰基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 烷氨基、$(C_{1-6}$ 烷基 $)_2$ 氨基、碳环基、芳基和杂环基，其中 R^5、R^6 和 R^7 各自被一个或多个、相同或不同的 R^{12} 任选取代；

[0046] R^8 和 R^9 各自独立选自氢、氨基、羟基、巯基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氨基、碳环基、芳基和杂环基，其中 R^8 和 R^9 各自被一个或多个、相同或不同的 R^{15} 任选取代；

[0047] R^{10} 选自氢、C_{1-6} 烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、氨基甲酰基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 烷氨基、$(C_{1-6}$ 烷基$)_2$ 氨基、C_{1-6} 烷基氨磺酰基、芳基氨磺酰基、碳环基、芳基和杂环基，其中 R^{10} 被一个或多个、相同或不同的 R^{12} 任选取代；

[0048] R^{11} 选自氢、甲酰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷酰基、C_{1-6} 烷基亚磺酰基、C_{1-6} 烷基磺酰基、芳基磺酰基、C_{1-6} 烷氧基羰基、碳环基、芳基和杂环基，其中 R^{11} 被一个或多个、相同或不同的 R^{12} 任选取代；

[0049] R^{12} 选自卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲氧基、三氟甲基、氨基、甲酰基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙酰基、乙酰氧基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、N- 甲基 -N- 乙氨基、乙酰基氨基、N- 甲氨基甲酰基、N- 乙氨基甲酰基、N，N- 二甲氨基甲酰基、N，N- 二乙氨基甲酰基、N- 甲基 -N- 乙氨基甲酰基、甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基、乙磺酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、N- 甲基氨磺酰基、N- 乙基氨磺酰基、N，N- 二甲基氨磺酰基、N，N- 二乙基氨磺酰基、N- 甲基 -N- 乙基氨磺酰基、碳环基、芳基和杂环基，其中 R12 被一个或多个、相同或不同的 R^{16} 任选取代；

[0050] R^{15} 选自 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷酰基、C_{1-6} 烷基亚磺酰基、C_{1-6} 烷基磺酰基、芳基磺酰基和 C_{1-6} 烷氧基羰基，其中 R^{15} 被一个或多个、相同或不同的 R^{12} 任选取代；

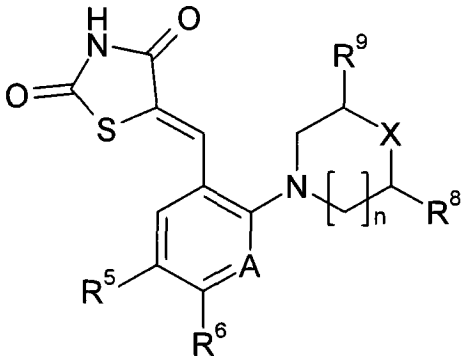
[0051] R^{16} 选自卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲氧基、三氟甲基、氨基、甲酰基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙酰基、乙酰氧基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、N- 甲基 -N- 乙氨基、乙酰基氨基、氨基甲基、氨基乙基、氨基丙基、氨基丁基、N- 甲氨基甲酰基、N- 乙氨基甲酰基、N，N- 二甲氨基甲酰基、N，N- 二乙氨基甲酰基、N- 甲基 -N- 乙氨基甲酰基、甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基、乙磺酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、N- 甲基氨磺酰基、N- 乙基氨磺酰基、N，N- 二甲基氨磺酰基、N，N- 二乙基氨磺酰基和 N- 甲基 -N- 乙基氨磺酰基；且

[0052] 条件是 R^5、R^6 和 R^7 不都是氢，和

[0053] 条件是所述化合物不是 5-((5- 硝基 -2-(1- 哌啶基）苯基）亚甲基）-2，4- 噻唑烷二酮或 5-((2-(4- 吗啉基）-5- 硝基苯基）亚甲基）-2，4- 噻唑烷二酮。

[0054] 在一些实施方案中，本发明涉及式 ID 化合物或其盐：

[0055]



[0056] 式 ID

[0057] 其中：

[0058] n 选自 0、1 或 2；

[0059] A 选自 N 和 CR^7；

[0060] X 选自 O、S、CHR^{10} 和 NR^{11}；

[0061] R^5、R^6 和 R^7 各自独立选自氢、C_{1-6} 烷基、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、氨基甲酰基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 烷氨基、$(C_{1-6}$ 烷基$)_2$ 氨基、碳环基、芳基和杂环基，其中 R^5、R^6 和 R^7 各自被一个或多个、相同或不同的 R^{12} 任选取代；

[0062] R^8 和 R^9 各自独立选自氢、氨基、羟基、巯基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氨基、碳环基、芳基和杂环基，其中 R^8 和 R^9 各自被一个或多个、相同或不同的 R^{15} 任选取代；

[0063] R^{10} 选自氢、C_{1-6} 烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基，巯基、甲酰基、羧基、氨基甲酰基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 烷氨基、$(C_{1-6}$ 烷基$)_2$ 氨基、C_{1-6} 烷基氨磺酰基、芳基氨磺酰基、碳环基、芳基和杂环基，其中 R^{10} 被一个或多个、相同或不同的 R^{12} 任选取代；

[0064] R^{11} 选自氢、甲酰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷酰基、C_{1-6} 烷基亚磺酰基、C_{1-6} 烷基磺酰基、芳基磺酰基、C_{1-6} 烷氧基羰基、碳环基、芳基和杂环基，其中 R^{11} 被一个或多个、相同或不同的 R^{12} 任选取代；

[0065] R^{12} 选自卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲氧基、三氟甲基、氨基、甲酰基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙酰基、乙酰氧基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、N- 甲基 -N- 乙氨基、乙酰基氨基、N- 甲氨基甲酰基、N- 乙氨基甲酰基、N，N- 二甲氨基甲酰基、N，N- 二乙氨基甲酰基、N- 甲基 -N- 乙氨基甲酰基、甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基、乙磺酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰 基、N- 甲基氨磺酰基、N- 乙基氨磺酰基、N，N- 二甲基氨磺酰基、N，N- 二乙基氨磺酰基、N- 甲基 -N- 乙基氨磺酰基、碳环基、芳基和杂环基，其中 R^{12} 被一个或多个、相同或不同的 R^{16} 任选取代；

[0066] R^{15} 选自 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷酰基、C_{1-6} 烷基亚磺酰基、C_{1-6} 烷基磺酰基、芳基磺酰基和 C_{1-6} 烷氧基羰基，其中 R^{15} 被一个或多个、相同或不同的 R^{12} 任选取代；

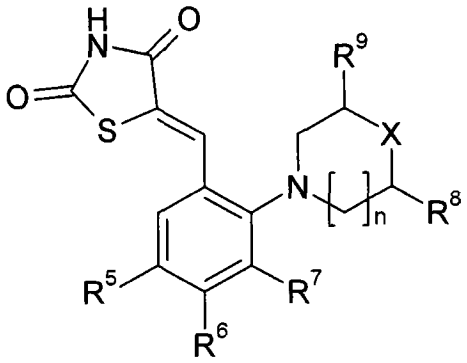
[0067] R^{16} 选自卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲氧基、三氟甲基、氨基、甲酰基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙酰基、乙酰氧基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、N- 甲基 -N- 乙氨基、乙酰氨基、氨基甲基、氨基乙基、氨基丙基、氨基丁基、N- 甲氨基甲酰基、N- 乙氨基甲酰基、N，N- 二甲氨基甲酰基、N，N- 二乙氨基甲酰基、N- 甲基 -N- 乙氨基甲酰基、甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基、乙磺酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、N- 甲基氨磺酰基、N- 乙基氨磺酰基、N，N- 二甲基氨磺酰基、N，N- 二乙基氨磺酰基和 N- 甲基 -N- 乙基氨磺酰基。

[0068] 本文中提供的式的任何化合物的一些实施方案中，R^5、R^6 和 R^7 不都是氢。

[0069] 本文中提供的式的任何化合物的一些实施方案中，R^5、R^6 和 R^7 不是 5-((5- 硝基 -2-(1- 哌啶基）苯基）亚甲基）-2，4- 噻唑烷二酮或 5-((2-(4- 吗啉基）-5- 硝基苯基）亚甲基）-2，4- 噻唑烷二酮。

[0070] 在一些实施方案中，本发明涉及式 IB 化合物或其盐：

[0071]



[0072] 式 IB

[0073] 其中

[0074] n 选自 0、1 或 2；

[0075] X 选自 O、CHR^{10} 和 NR^{11}；

[0076] R^5、R^6 和 R^7 各自独立选自氢、卤素、氰基、羟基、三氟甲氧基、三氟甲基、氨基、甲酰基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙酰基、乙酰氧基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、N- 甲基 -N- 乙氨基、乙酰基氨基、N- 甲氨基甲酰基、N- 乙氨基甲酰基、N,N- 二甲氨基甲酰基、N,N- 二乙氨基甲酰基、N- 甲基 -N- 乙氨基甲酰基、甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基、乙磺酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、N- 甲基氨磺酰基、N- 乙基氨磺酰基、N,N- 二甲基氨磺酰基、N,N- 二乙基氨磺酰基和 N- 甲基 -N- 乙基氨磺酰基；

[0077] R^8 和 R^9 各自独立选自氢、氨基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氨基，其中 R^8 和 R^9 各自被一个或多个、相同或不同的 R^{15} 任选取代；

[0078] R^{10} 选自氢、C_{1-6} 烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、氨基甲酰基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 烷氨基、$(C_{1-6}$ 烷基 $)_2$ 氨基、C_{1-6} 烷基氨磺酰基、芳基氨磺酰基、碳环基、芳基和杂环基，其中 R^{10} 被一个或多个、相同或不同的 R^{12} 任选取代；

[0079] R^{11} 选自氢、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷酰基、C_{1-6} 烷基亚磺酰基、C_{1-6} 烷基磺酰基、芳基磺酰基、C_{1-6} 烷氧基羰基、碳环基、芳基和杂环基，其中 R^{11} 被一个或多个、相同或不同的 R^{12} 任选取代；

[0080] R^{12} 选自卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲氧基、三氟甲基、氨基、甲酰基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙酰基、乙酰氧基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、N- 甲基 -N- 乙氨基、乙酰氨基、N- 甲氨基甲酰基、N- 乙氨基甲酰基、N,N- 二甲氨基甲酰基、N,N- 二乙氨基甲酰基、N- 甲基 -N- 乙氨基甲酰基、甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基、乙磺酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、N- 甲基氨磺酰基、N- 乙基氨磺酰基、N,N- 二甲基氨磺酰基、N,N- 二乙基氨磺酰基、N- 甲基 -N- 乙基氨磺酰基、碳环基、芳基和杂环基，其中 R^{12} 被一个或多个、相同或不同的 R^{16} 任选取代；

[0081] R^{15} 选自 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷酰基、C_{1-6} 烷基亚磺酰基、C_{1-6} 烷基磺酰基、芳基磺酰基和 C_{1-6} 烷氧基羰基，其中 R^{15} 被一个或多个、相同或不同的 R^{12} 任选取代；

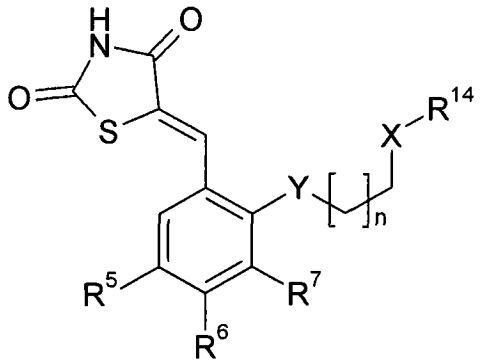
[0082] R^{16} 选自卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲氧基、三氟甲基、氨基、甲酰基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙酰基、乙酰氧基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、N- 甲基 -N- 乙 氨基、乙酰氨基、N- 甲氨基甲酰基、N- 乙氨基甲酰基、N,

N- 二甲氨基甲酰基、N,N- 二乙氨基甲酰基、N- 甲基 -N- 乙氨基甲酰基、甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基、乙磺酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、N- 甲基氨磺酰基、N- 乙基氨磺酰基、N,N- 二甲基氨磺酰基、N,N- 二乙基氨磺酰基和 N- 甲基 -N- 乙基氨磺酰基。

[0083] 在一些实施方案中，关于本文中提供的式的任何化合物，所述化合物不是 5-[[2-(4- 甲基 -1- 哌嗪基）苯基］亚甲基］-2,4- 噻唑烷二酮或 5-[[2-[(2,6- 二氯 -3- 甲基苯基）氨基］苯基］亚甲基］-2,4- 噻唑烷二酮。

[0084] 在进一步的实施方案中，本发明涉及式 IC 化合物或其盐：

[0085]



[0086] 式 IC

[0087] 其中：

[0088] n 选自 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8；

[0089] X 选自 O、S、CHR^{10} 和 NR^{11}；

[0090] Y 选自 O、S 和 NR^{13}；

[0091] R^5、R^6 和 R^7 各自独立选自 C_{1-6} 烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、氨基甲酰基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 烷氨基、C_{1-6} 二烷氨基、碳环基、芳基和杂环基，其中 R^5、R^6 和 R^7 各自被一个或多个、相同或不同的 R^{12} 任选取代；

[0092] R^{10} 选自氢、C_{1-6} 烷基、卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、巯基、甲酰基、羧基、氨基甲酰基、C_{1-6} 烷氧基、C_{1-6} 烷硫基、C_{1-6} 烷氨基、$(C_{1-6}$ 烷基$)_2$ 氨基、C_{1-6} 烷基氨磺酰基、芳基氨磺酰基、碳环基、芳基和杂环基，其中 R^{10} 被一个或多个、相同或不同的 R^{12} 任选取代；

[0093] R^{11}、R^{13} 和 R^{14} 各自独立选自氢、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷酰基、C_{1-6} 烷基亚磺酰基、C_{1-6} 烷基磺酰基、芳基磺酰基和 C_{1-6} 烷氧基羰基，其中 R^{11} 被一个或多个、相同或不同的 R^{12} 任选取代；

[0094] 或 R^{11} 和 R^{14} 和与它们相连的原子一起形成被一个或多个、相同或不同的 R^{12} 任选取代的五元、六元或七元杂环；

[0095] R^{12} 选自卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲氧基、三氟甲基、氨基、甲酰基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙酰基、乙酰氧基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、二乙氨基、N- 甲基 -N- 乙氨基、乙酰氨基、N- 甲氨基甲酰基、N- 乙氨基甲酰基、N,N- 二甲氨基甲酰基、N,N- 二乙氨基甲酰基、N- 甲基 -N- 乙氨基甲酰基、甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基、乙磺酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、N- 甲基氨磺酰基，N- 乙基氨磺酰基、N,N- 二甲基氨磺酰基、N,N- 二乙基氨磺酰基、N- 甲基 -N- 乙基氨磺酰基、碳环基、芳基和杂环基。

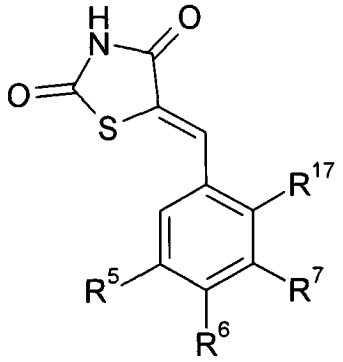
[0096] 本文中提供的式的任何化合物的一些实施方案中，Y 为 NR^{13}，其中 R^{13} 为 C_{1-6} 烷基。

[0097] 本文中提供的式的任何化合物的一些实施方案中，R^5 为卤化 C_{1-6} 烷基。

[0098] 本文中提供的式的任何化合物的一些实施方案中，R^7 为卤素。

[0099] 在一些实施方案中，本发明涉及式 IX 化合物或其盐：

[0100]



[0101] 式 IX

[0102] 其中：

[0103] R^5 选自氢、C_{1-6} 烷氧基、氨基甲酰基和卤化 C_{1-6} 烷基；

[0104] R^6 选自氢、卤素、C_{1-6} 烷氧基和 2-(1- 哌啶基）乙氧基；

[0105] R^7 选自氢、卤素和 C_{1-6} 烷氧基；

[0106] R^{17} 为杂碳环基 (heterocarbocylcyl)，其中 R^{17} 被一个或多个、相同或不同的 R^{18} 任选取代；

[0107] R^{18} 选自卤素、甲酰基、氨基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氨基、$(C_{1-6}$ 烷基$)_2$ 氨基、碳环基、芳基、杂环基，其中 R^{18} 被一个或多个、相同或不同的 R^{19} 任选取代；

[0108] R^{19} 选自氨基、C_{1-6} 烷基、羟基、碳环基和杂环基，其中 R^{19} 被一个或多个、相同或不同的 R^{20} 任选取代；和

[0109] R^{20} 选自氨基、C_{1-6} 烷基和卤素。

[0110] 在进一步的实施方案中，R^{17} 选自 (3R)-3- 氨基吡咯烷 -1- 基、(3R)-3- 二甲氨基吡咯烷 -1- 基、(3S)-3-(3- 氨基丙基氨基）吡咯烷 -1- 基、(3S)-3-(5- 氨基戊酰基氨基）吡咯烷 -1- 基、(3S)-3- 氨基 -1- 哌啶基、(3S)-3- 氨基吡咯烷 -1- 基、(3S)-3- 二甲氨基吡咯烷 -1- 基、(3S,5R)-3,5- 二甲基哌嗪 -1- 基、1,4- 二氮杂环庚烷 -1- 基、2-(1- 哌啶基）乙氧基、2- 二乙氨基乙氧基、2- 二甲氨基乙基 - 甲基 - 氨基、2- 羟基乙氧基、2- 吗啉代乙氧基、3-(2- 氨基乙基氨基）吡咯烷 -1- 基、3-(2- 羟乙基氨基）吡咯烷 -1- 基、3-(2- 甲氨基乙氨基）吡咯烷 -1- 基、3-(3- 氨基丙酰基氨基）吡咯烷 -1- 基、3-(3- 氨基丙基氨基）吡咯烷 -1- 基、3-(3- 甲基 -1,2,4- 噁二唑 -5- 基）-1- 哌啶基、3-（氨基甲基）-1- 哌啶基、3-（氨基甲基）吡咯烷 -1- 基、3- 乙酰氨基吡咯烷 -1- 基、3- 氨基吡咯烷 -1- 基、3- 二甲氨基丙氧基、3- 二甲氨基丙基 - 甲基 - 氨基、3- 二甲氨基吡咯烷 -1- 基、3- 羟基吡咯烷 -1- 基、3- 吡啶基、4-(1- 甲基 -4- 哌啶基）哌嗪 -1- 基、4-(1- 哌啶基）-1- 哌啶基、4-(2- 氨基乙基）哌嗪 -1- 基、4-(2- 羟乙基）-1,4- 二氮杂环庚烷 -1- 基、4-(2- 羟乙基）-1- 哌啶基、4-(2- 羟乙基）哌嗪 -1- 基、4-(2- 甲氨基乙基）哌嗪 -1- 基、4-(2- 吗啉代乙基）哌嗪 -1- 基、4-(3- 氨基丙酰基）-1,4- 二氮杂环庚烷 -1- 基、4-(3- 氨基丙酰基）哌嗪 -1- 基、4-(3- 氨基丙基）哌嗪 -1- 基、4-(3- 羟丙基）哌嗪 -1- 基、4-(3- 甲基 -1,2,4- 噁二唑 -5- 基）-1- 哌啶基、4-(4- 氨基丁酰基）-1,4- 二氮杂环庚烷 -1- 基、4-(4- 氨基

丁酰基）哌嗪 -1- 基、4-(4- 氯 -2- 氟 - 苯基）哌嗪 -1- 基、4-(4- 氟苯基）哌嗪 -1- 基、4-(4- 吡啶基甲基）哌嗪 -1- 基、4-(5- 氨基戊酰基）-1,4- 二氮杂环庚烷 -1- 基、4-(5- 氨基戊酰基）哌嗪 -1- 基、4-（氮杂环丁烷 -3- 羰基）哌嗪 -1- 基、4-（苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯 -5- 基甲基）哌嗪 -1- 基、4-（环丙基甲基）哌嗪 -1- 基、4-（羟甲基）-1- 哌啶基、4-（哌啶 -3- 羰基）-1,4- 二氮杂环庚烷 -1- 基、4-（哌啶 -3- 羰基）哌嗪 -1- 基、4-（哌啶 -4- 羰基）哌嗪 -1- 基、4-[(2- 氯苯基）甲基] 哌嗪 -1- 基、4-[3-（氨基甲基）苯甲酰基] 哌嗪 -1- 基、4-[4-（哌嗪 -1- 基甲基）苯甲酰基] 哌嗪 -1- 基、4- 乙酰基哌嗪 -1- 基、4- 氨基 -1- 哌啶基、4- 丁基 -1,4- 二氮杂环庚烷 -1- 基、4- 环戊基哌嗪 -1- 基、4- 二甲氨基 -1- 哌啶基、4- 羟基 -1- 哌啶基、4- 异丁基哌嗪 -1- 基、4- 异丙基哌嗪 -1- 基、4- 甲基哌嗪 -1- 基、4- 吗啉代 -1- 哌啶基、4- 吡啶基、4- 吡咯烷 -1- 基 -1- 哌啶基、4- 叔丁氧基羰基哌嗪 -1- 基、4- 叔丁基哌嗪 -1- 基、吗啉代、哌嗪 -1- 基和吡咯烷 -1- 基。

[0111] 在进一步的实施方案中，本发明涉及选自如下的化合物或其盐：

[0112] 5-({2-[(3S)-3- 氨基哌啶 -1- 基]-3- 氯 -5-（三氟甲基）苯基 } 亚甲基）-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮；

[0113] 5-({2-[(3R)-3- 氨基哌啶 -1- 基]-3- 氯 -5-（三氟甲基）苯基 } 亚甲基）-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮；

[0114] 5-{[2-(4- 氨基哌啶 -1- 基）-3- 氯 -5-（三氟甲基）苯基] 亚甲基 }-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮；

[0115] 5-({2-[3-（氨基甲基）哌啶 -1- 基]-3- 氯 -5-（三氟甲基）苯基 } 亚甲基）-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮；

[0116] 5-{[3- 氯 -2-(1,4- 二氮杂环庚烷 -1- 基）-5-（三氟甲基）苯基] 亚甲基 }-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮；

[0117] 5-{[3- 氯 -2-(4- 环戊基哌嗪 -1- 基）-5-（三氟甲基）苯基] 亚甲基 }-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮；

[0118] 5-({3- 氯 -2-[4-(4- 氟苯基）哌嗪 -1- 基]-5-（三氟甲基）苯基 } 亚甲基）-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮；

[0119] 5-({2-[4-(1,3- 苯并二氧杂环戊烯 -5- 基甲基）哌嗪 -1- 基]-3- 氯 -5-（三氟甲基）苯基 } 亚甲基）-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮；

[0120] 5-({3- 氯 -2-[4-(3- 甲基 -1,2,4- 噁二唑 -5- 基）哌啶 -1- 基]-5-（三氟甲基）苯基 } 亚甲基）-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮；

[0121] 5-{[3- 氯 -2-(4- 吡咯烷 -1- 基哌啶 -1- 基）-5-（三氟甲基）苯基] 亚甲基 }-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮；

[0122] 5-({3- 氯 -2-[4-(1- 甲基乙基）哌嗪 -1- 基]-5-（三氟甲基）苯基 } 亚甲基）-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮；

[0123] 5-({3- 氯 -2-[4-(2- 甲基丙基）哌嗪 -1- 基]-5-（三氟甲基）苯基 } 亚甲基）-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮；

[0124] 5-({3- 氯 -2-[4-(2- 羟乙基）哌啶 -1- 基]-5-（三氟甲基）苯基 } 亚甲基）-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮；

[0125] 5-({3- 氯 -2-[(3S)-3-（二甲氨基）吡咯烷 -1- 基]-5-（三氟甲基）苯基 } 亚甲

基)-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮 ;

[0126] 5-({3- 氯 -2-[4-(4- 氯 -2- 氟苯基) 哌嗪 -1- 基]-5-(三氟甲基) 苯基 } 亚甲基)-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮 ;

[0127] 5-({3- 氯 -2-[3-(3- 甲基 -1,2,4- 噁二唑 -5- 基) 哌啶 -1- 基]-5-(三氟甲基) 苯基 } 亚甲基)-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮 ;

[0128] 5-({3- 氯 -2-[4-(吡啶 -4- 基甲基) 哌嗪 -1- 基]-5-(三氟甲基) 苯基 } 亚甲基)-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮 ;

[0129] 5-({3- 氯 -2-[4-(2- 氯苄基) 哌嗪 -1- 基]-5-(三氟甲基) 苯基 } 亚甲基)-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮 ;

[0130] 5-({3- 氯 -2-[4-(1- 甲基哌啶 -4- 基) 哌嗪 -1- 基]-5-(三氟甲基) 苯基 } 亚甲基)-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮 ;

[0131] 5-({3- 氯 -2-[4-(2- 吗啉 -4- 基乙基) 哌嗪 -1- 基]-5-(三氟甲基) 苯基 } 亚甲基)-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮 ;

[0132] 5-({3- 氯 -2-[4-(环丙基甲基) 哌嗪 -1- 基]-5-(三氟甲基) 苯基 } 亚甲基)-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮 ;

[0133] 5-{[3- 氯 -2-(4- 吗啉 -4- 基哌啶 -1- 基)-5-(三氟甲基) 苯基] 亚甲基 }-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮 ;

[0134] 5-({3- 氯 -2-[4-(3- 羟丙基) 哌嗪 -1- 基]-5-(三氟甲基) 苯基 } 亚甲基)-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮 ;

[0135] 5-({3- 氯 -2-[4-(二甲氨基) 哌啶 -1- 基]-5-(三氟甲基) 苯基 } 亚甲基)-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮 ;

[0136] 5-{[3- 氯 -2-{[3-(二甲氨基) 丙基](甲基) 氨基 }-5-(三氟甲基) 苯基] 亚甲基 }-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮 ;

[0137] 5-({3- 氯 -2-[4-(2- 羟乙基)-1,4- 二氮杂环庚烷 -1- 基]-5-(三氟甲基) 苯基 } 亚甲基)-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮 ;

[0138] 5-{[2-(4- 丁基 -1,4- 二氮杂环庚烷 -1- 基)-3- 氯 -5-(三氟甲基) 苯基] 亚甲基 }-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮 ;

[0139] 5-({3- 氯 -2-[4-(2- 羟乙基) 哌嗪 -1- 基]-5-(三氟甲基) 苯基 } 亚甲基)-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮 ;

[0140] 5-{[3- 氯 -2- 吗啉 -4- 基 -5-(三氟甲基) 苯基] 亚甲基 }-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮 ;

[0141] 5-{[2-(4- 叔丁基哌嗪 -1- 基)-3- 氯 -5-(三氟甲基) 苯基] 亚甲基 }-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮 ;

[0142] 5-{[2-(1,4′ - 联哌啶 -1′ - 基)-3- 氯 -5-(三氟甲基) 苯基] 亚甲基 }-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮 ;

[0143] 5-{[3- 氯 -2-(4- 甲基哌嗪 -1- 基)-5-(三氟甲基) 苯基] 亚甲基 }-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮 ;

[0144] 5-({3- 溴 -2-[(3S)-3-(二甲氨基) 吡咯烷 -1- 基] 苯基 } 亚甲基)-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮 ;和

[0145] 5-({2-[(3R,5S)-3,5- 二甲基哌嗪 -1- 基]-5-(三氟甲基) 苯基 } 亚甲基)-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮 ;

[0146] (5Z)-5-({2-[(3S)-3- 氨基吡咯烷 -1- 基]-3- 氯 -5-(三氟甲基) 苯基 } 亚甲基)-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮,

[0147] (5Z)-5-({3-[3-(4- 甲基哌嗪 -1- 基) 丙氧基] 苯基 } 亚甲基)-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮 ;

[0148] 2-{3-[(Z)-(2,4- 二氧代 -1,3- 噻唑烷 -5- 亚基) 甲基] 苯氧基 } 乙酰胺 ;

[0149] (5Z)-5-{[3-(3- 哌啶 -1- 基丙氧基) 苯基] 亚甲基 }-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮 ;

[0150] (5Z)-5-({3-[(4- 甲基哌嗪 -1- 基) 甲基] 苯基 } 亚甲基)-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮 ;

[0151] N-[2-(二甲氨基) 乙基]-2′ -[(Z)-(2,4- 二氧代 -1,3- 噻唑烷 -5- 亚基) 甲基]-N- 甲基联苯基 -4- 磺酰胺 ;

[0152] 5-({2-[(3S)-3-(二甲氨基) 吡咯烷 -1- 基]-5- 甲氧基苯基 } 亚甲基)-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮 ;

[0153] 5-({2-[(3S)-3-(二甲氨基) 吡咯烷 -1- 基]-5-(三氟甲基) 苯基 } 亚甲基)-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮 ;

[0154] 5-({5- 氯 -2-[(3S)-3-(二甲氨基) 吡咯烷 -1- 基] 苯基 } 亚甲基)-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮 ;

[0155] 5-({2-[(3S)-3-(二甲氨基) 吡咯烷 -1- 基]-4- 甲基苯基 } 亚甲基)-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮 ;

[0156] 5-({2-[(3S)-3-(二甲氨基) 吡咯烷 -1- 基]-5- 氟苯基 } 亚甲基)-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮 ;

[0157] 5-({2-[(3S)-3-(二甲氨基) 吡咯烷 -1- 基]-5- 甲苯基 } 亚甲基)-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮 ;

[0158] 5-({5- 溴 -2-[(3S)-3-(二甲氨基) 吡咯烷 -1- 基] 苯基 } 亚甲基)-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮 ;

[0159] 5-({2-[(3S)-3-(二甲氨基) 吡咯烷 -1- 基]-3- 氟苯基 } 亚甲基)-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮 ;

[0160] 5-({2- 氯 -6-[(3S)-3-(二甲氨基) 吡咯烷 -1- 基] 苯基 } 亚甲基)-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮 ;

[0161] (5Z)-5-({2-[(3R)-3-(氨基甲基) 吡咯烷 -1- 基]-3- 氯苯基 } 亚甲基)-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮 ;

[0162] (5Z)-5-({2-[(3S)-3-(氨基甲基) 吡咯烷 -1- 基]-3- 氯苯基 } 亚甲基)-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮 ;

[0163] (5Z)-5-({2-[(3R)-3- 氨基哌啶 -1- 基]-3- 氯苯基 } 亚甲基)-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮 ;

[0164] (5Z)-5-({2-[(3R)-3- 氨基哌啶 -1- 基]-3- 甲氧基苯基 } 亚甲基)-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮 ;

[0165] (5Z)-5-({2-[(3R)-3- 氨基哌啶 -1- 基]-3- 溴苯基 } 亚甲基)-1,3- 噻唑烷 -2,

4- 二酮；

[0166] (5Z)-5-({2-[(3R)-3- 氨基吡咯烷 -1- 基]-3- 氯苯基 } 亚甲基)-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮；

[0167] (5Z)-5-({2-[(3S)-3- 氨基吡咯烷 -1- 基]-3- 溴苯基 } 亚甲基)-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮；

[0168] (5Z)-5-({2-[(3R)-3- 氨基哌啶 -1- 基]-3- 乙氧基苯基 } 亚甲基)-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮；

[0169] (5Z)-5-({2-[(3R)-3- 氨基哌啶 -1- 基]-3-(2- 甲基丙氧基) 苯基 } 亚甲基)-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮；

[0170] (5Z)-5-({2-[(3R)-3- 氨基哌啶 -1- 基]-3-(环己基甲氧基) 苯基 } 亚甲基)-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮；

[0171] (5Z)-5-({2-[(3R)-3- 氨基哌啶 -1- 基]-3-(环己氧基) 苯基 } 亚甲基)-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮；

[0172] (5Z)-5-({2-[(3R,4R)-3- 氨基 -4- 羟基哌啶 -1- 基]-3- 氯苯基 } 亚甲基)-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮；

[0173] (5Z)-5-{[3- 氯 -2-(1,4- 二氮杂环庚烷 -1- 基) 苯基] 亚甲基 }-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮；

[0174] (5Z)-5-({2-[(3R)-3- 氨基哌啶 -1- 基]-3-(1- 甲基乙氧基) 苯基 } 亚甲基)-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮；

[0175] (5Z)-5-({2-[(3S)-3- 氨基吡咯烷 -1- 基]-3-(1- 甲基乙氧基) 苯基 } 亚甲基)-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮；

[0176] (5Z)-5-({2-[(3S)-3- 氨基吡咯烷 -1- 基]-3- 乙氧基苯基 } 亚甲基)-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮；

[0177] (5Z)-5-({2-[(3R)-3-{[4-(氨基甲基) 苄基] 氨基 } 哌啶 -1- 基]-3- 氯苯基 } 亚甲基)-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮；

[0178] (5Z)-5-({3- 氯 -2-[(3R)-3-{[2-(甲氨基) 乙基] 氨基 } 哌啶 -1- 基] 苯基 } 亚甲基)-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮；

[0179] (5Z)-5-({2-[(3S,4S)-3- 氨基 -4- 羟基吡咯烷 -1- 基]-3- 氯苯基 } 亚甲基)-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮；

[0180] (5Z)-5-({3- 氯 -2-[4- 甲基 -3-(甲氨基) 哌啶 -1- 基] 苯基 } 亚甲基)-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮；

[0181] (5Z)-5-{[2-(3- 氨基 -4- 甲基哌啶 -1- 基)-3- 氯苯基] 亚甲基 }-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮；

[0182] (5Z)-5-({2-[(3R)-3- 氨基哌啶 -1- 基] 苯基 } 亚甲基)-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮；

[0183] (5Z)-5-({2-[(3S)-3- 氨基吡咯烷 -1- 基] 苯基 } 亚甲基)-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮；

[0184] (5Z)-5-({2-[(3R)-3- 氨基哌啶 -1- 基]-3-(2,2,2- 三氟乙氧基) 苯基 } 亚甲基)-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮；

[0185] (5Z)-5-({2-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-基]-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基}亚甲基)-1,3-噻唑烷-2,4-二酮；

[0186] (5Z)-5-({2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-3-(2-甲氧基乙氧基)苯基}亚甲基)-1,3-噻唑烷-2,4-二酮；

[0187] (5Z)-5-({2-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-基]-3-(2-甲氧基乙氧基)苯基}亚甲基)-1,3-噻唑烷-2,4-二酮；

[0188] (5Z)-5-({2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-3-(环戊氧基)苯基}亚甲基)-1,3-噻唑烷-2,4-二酮；

[0189] (5Z)-5-({2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-3-(环丁氧基)苯基}亚甲基)-1,3-噻唑烷-2,4-二酮；

[0190] 4-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-3-[(Z)-(2,4-二氧代-1,3-噻唑烷-5-亚基)甲基]苯甲酰胺；

[0191] 4-[(3S)-3-氨基哌啶-1-基]-3-[(Z)-(2,4-二氧代-1,3-噻唑烷-5-亚基)甲基]苯甲酰胺；

[0192] 4-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-3-[(Z)-(2,4-二氧代-1,3-噻唑烷-5-亚基)甲基]苯甲酸；

[0193] 4-[(3S)-3-氨基吡咯烷-1-基]-3-[(Z)-(2,4-二氧代-1,3-噻唑烷-5-亚基)甲基]苯甲酸；

[0194] (5Z)-5-({2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]联苯基-3-基}亚甲基)-1,3-噻唑烷-2,4-二酮；

[0195] 5-{[2-(3-氨基丙氧基)-5-甲氧基苯基]亚甲基}-1,3-噻唑烷-2,4-二酮；

[0196] N-{4-[3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基]-3-[(Z)-(2,4-二氧代-1,3-噻唑烷-5-亚基)甲基]苯基}乙酰胺；

[0197] (5Z)-5-[(3-氯-2-{(3R)-3-[(2-羟乙基)氨基]哌啶-1-基}苯基)亚甲基]-1,3-噻唑烷-2,4-二酮；

[0198] (5Z)-5-[(3-氯-2-{(3R)-3-[(3-羟丙基)氨基]哌啶-1-基}苯基)亚甲基]-1,3-噻唑烷-2,4-二酮；

[0199] N-[(3S)-1-{2-氯-6-[(Z)-(2,4-二氧代-1,3-噻唑烷-5-亚基)甲基]苯基}吡咯烷-3-基]-1-甲基-1H-咪唑-2-甲酰胺；

[0200] N-[(3S)-1-{2-氯-6-[(Z)-(2,4-二氧代-1,3-噻唑烷-5-亚基)甲基]苯基}吡咯烷-3-基]-2-甲氧基乙酰胺；

[0201] N-[(3S)-1-{2-氯-6-[(Z)-(2,4-二氧代-1,3-噻唑烷-5-亚基)甲基]苯基}吡咯烷-3-基]-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺；

[0202] N^2-氨基甲酰基-N-[(3S)-1-{2-氯-6-[(Z)-(2,4-二氧代-1,3-噻唑烷-5-亚基)甲基]苯基}吡咯烷-3-基]甘氨酰胺；

[0203] N-[(3S)-1-{2-氯-6-[(Z)-(2,4-二氧代-1,3-噻唑烷-5-亚基)甲基]苯基}吡咯烷-3-基]-2-吡啶-3-基乙酰胺；

[0204] N-[(3S)-1-{2-氯-6-[(Z)-(2,4-二氧代-1,3-噻唑烷-5-亚基)甲基]苯基}吡咯烷-3-基]-2-吡啶-4-基乙酰胺；

[0205] N-[(3S)-1-{2- 氯 -6-[(Z)-(2,4- 二氧代 -1,3- 噻唑烷 -5- 亚基) 甲基] 苯基 } 吡咯烷 -3- 基]-1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 甲酰胺 ; ;

[0206] N-[(3S)-1-{2- 氯 -6-[(Z)-(2,4- 二氧代 -1,3- 噻唑烷 -5- 亚基) 甲基] 苯基 } 吡咯烷 -3- 基]-2-(1- 氧化硫代吗啉 -4- 基) 乙酰胺 ;

[0207] N-[(3S)-1-{2- 氯 -6-[(Z)-(2,4- 二氧代 -1,3- 噻唑烷 -5- 亚基) 甲基] 苯基 } 吡咯烷 -3- 基]-4- 氨磺酰基丁酰胺 ;

[0208] N′ -[(3S)-1-{2- 氯 -6-[(Z)-(2,4- 二氧代 -1,3- 噻唑烷 -5- 亚基) 甲基] 苯基 } 吡咯烷 -3- 基]-N,N- 二甲基丁二酰胺 ;

[0209] N-[(3S)-1-{2- 氯 -6-[(Z)-(2,4- 二氧代 -1,3- 噻唑烷 -5- 亚基) 甲基] 苯基 } 吡咯烷 -3- 基]-N ～ 2 ～,N ～ 2 ～ - 二甲基甘氨酰胺 ;

[0210] N-[(3S)-1-{2- 氯 -6-[(Z)-(2,4- 二氧代 -1,3- 噻唑烷 -5- 亚基) 甲基] 苯基 } 吡咯烷 -3- 基]-2- 氰基乙酰胺 ;

[0211] N^2- 乙酰基 -N-[(3S)-1-{2- 氯 -6-[(Z)-(2,4- 二氧代 -1,3- 噻唑烷 -5- 亚基) 甲基] 苯基 } 吡咯烷 -3- 基] 甘氨酰胺 ;

[0212] (5Z)-5-({3- 氯 -2-[(3R)-3-(二丙基氨基) 哌啶 -1- 基] 苯基 } 亚甲基)-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮 ;

[0213] (5Z)-5-[(3- 氯 -2-{(3R)-3-[(3,3,3- 三氟丙基) 氨基] 哌啶 -1- 基 } 苯基) 亚甲基]-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮 ;

[0214] 5-[(5- 甲氧基 -2-{3-[(1- 甲基乙基) 氨基] 丙氧基 } 苯基) 亚甲基]-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮 ;

[0215] (5Z)-5-({5- 氨基 -2-[3-(二甲氨基) 吡咯烷 -1- 基] 苯基 } 亚甲基)-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮 ;和

[0216] 5-[(2- 氨基 -4,5- 二甲氧基苯基) 亚甲基]-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮。

[0217] 在一些实施方案中,本发明涉及为 (Z) 异构体的本文中所公开的任何化合物。

[0218] 在一些实施方案中,本发明涉及为 (E) 异构体的本文中所公开的任何化合物。

[0219] 在一些实施方案中,本发明涉及包含 (Z) 和 (E) 异构体的混合物的组合物。

[0220] 在一些实施方案中,本发明涉及包含用于抑制 PIM 激酶的取代的 5-(3- 卤代 -2-[哌啶 -1- 基] 苯基亚甲基)-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮的药物组合物。

[0221] 在另外一些实施方案中,本发明涉及包含式 I、IA、IB、IC、ID 或 IX 的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0222] 在另外一些实施方案中,本发明涉及一种抑制 PIM 激酶方法,包括提供本文中所定义的式 I、IA、IB、IC、ID 或 IX 化合物,和将 PIM 激酶和所述化合物在一定条件下混合使得 PIM 激酶磷酸化得到抑制。

[0223] 在另外一些实施方案中,所述方法为体外方法。

[0224] 在另外一些实施方案中,所述方法为体内方法。

[0225] 在另外一些实施方案中,本发明涉及抑制对象体内的 PIM 激酶的方法,包括给予所述对象治疗有效量的本文中公开的任何式的化合物或其药学上可接受的盐。

[0226] 在另外一些实施方案中,所述 PIM 激酶选自 PIM-1、PIM-2 和 PIM-3。

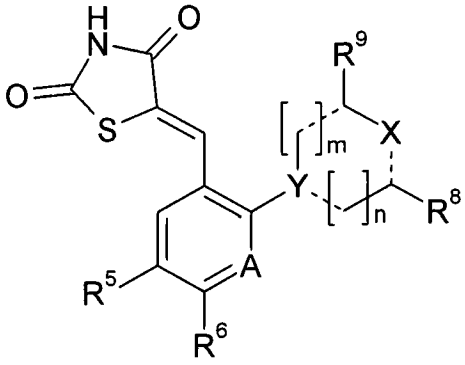
[0227] 在另外一些实施方案中,本发明涉及本文中所定义的式 I、IA、IB、IC、ID 或 IX 的

化合物或其药学上可接受的盐用于制备用于在对象体内产生 PIM 激酶抑制效果的药物的用途。

[0228] 在另外一些实施方案中，本发明涉及本文中所公开的式 I、IA、IB、IC、ID 或 IX 的化合物或其药学上可接受的盐用于制备用于在对象体内产生抗癌效果的药物的用途。

[0229] 在一些实施方案中，本发明涉及制备本文中所定义的式 IA 化合物或其盐的方法：

[0230]

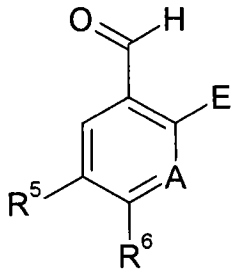


[0231] 式 IA

[0232] 包括：

[0233] a) 将式 XI 化合物或其盐：

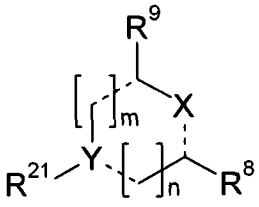
[0234]



[0235] 式 XI

[0236] 其中 E 为卤素，且 R^5、R^6 和 A 如本文中所定义，与式 XII 化合物或其盐在一定条件下混合：

[0237]



[0238] 式 XII，

[0239] 其中：

[0240] ---、R^8、R^9、n、m、Y 和 X 如本文中所定义，

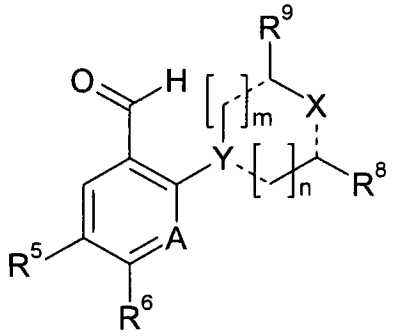
[0241] 如果 Y 为 N，那么 R^{21} 为氢，

[0242] 如果 Y 为 C，那么 R^{21} 选自硼酸和硼酸酯，和

[0243] 如果 Y 为 CH，那么 R^{21} 选自金属卤化物，

[0244] 使得形成包含式 XIII 化合物或其盐的组合物：

[0245]



[0246] 式 XIII

[0247] 和

[0248] b) 将式 XIII 化合物和噻唑烷 -2,4- 二酮在一定条件下混合使得形成式 IA 化合物。

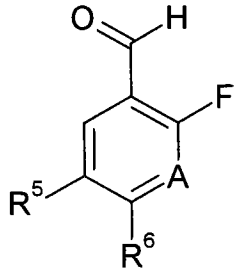
[0249] 在另外一些实施方案中，所述金属卤化物选自氯化锂和溴化镁。

[0250] 在另外一些实施方案中，所述硼酸酯为任选被取代的硼酸二烷基酯如硼酸二乙酯或环硼酸酯如 1,2- 烷基二醇如 1,3,2- 二氧硼烷，或环烷基二醇的硼酸酯。

[0251] 在另外一些实施方案中，本发明涉及制备式 ID 化合物或其盐的方法，包括

[0252] a) 将式 II 化合物或其盐 ：

[0253]

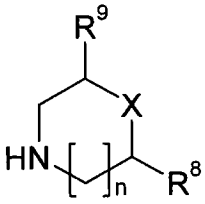


[0254] 式 II

[0255] 其中 R^5、R^6 和 A 如本文中所定义，

[0256] 和式 III 化合物或其盐在一定条件下混合 ：

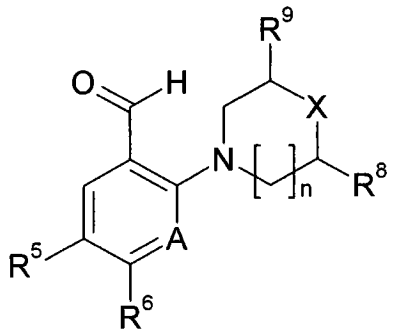
[0257]



[0258] 式 III

[0259] 其中 R^8、R^9、n 和 X 如本文中所定义，使得形成包含式 IV 化合物或其 盐的组合物 ：

[0260]



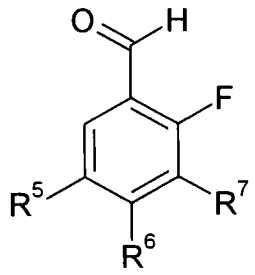
[0261] 式 IV

[0262] 和

[0263] b) 将式 IV 化合物和噻唑烷 -2,4- 二酮在一定条件下混合使得形成式 ID 化合物。

[0264] 中另外一些实施方案，本发明涉及制备式 IC 化合物或其盐的方法，包括 a) 将式 V 化合物或其盐：

[0265]

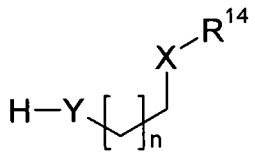


[0266] 式 V

[0267] 其中 R^5、R^6 和 R^7 如本文中所定义，

[0268] 和式 VI 化合物或其盐在一定条件下混合：

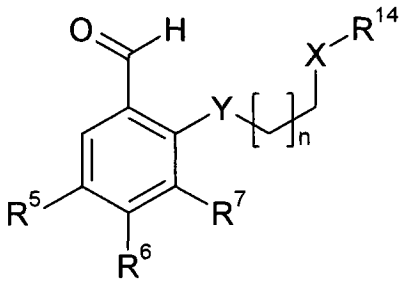
[0269]



[0270] 式 VII

[0271] 其中 R^{14}、n、X 和 Y 如本文中所定义，使得形成包含式 VIII 化合物或其盐的组合物：

[0272]



[0273] 式 VIII

[0274] 和

[0275] b) 将式 VIII 化合物和噻唑烷 -2,4- 二酮在一定条件下混合使得形成式 IC 化合物。

[0276] 在一些实施方案中，本发明涉及式 I、IA、IB、IC、ID 或 IX 的化合物，条件是它们不是选自 5-((2- 二丙氨基 -5- 硝基苯基) 亚甲基)-2,4- 噻唑烷二酮 ；

[0277] 5-((5- 硝基 -2-(1- 哌啶基) 苯基) 亚甲基)-2,4- 噻唑烷二酮 ；

[0278] 5-((2-(4- 吗啉基)-5- 硝基苯基) 亚甲基)-2,4- 噻唑烷二酮 ；

[0279] 5-[[2-(4- 甲基 -1- 哌嗪基) 苯基] 亚甲基]-2,4- 噻唑烷二酮 ；

[0280] 5-[[2-[(2,6- 二氯 -3- 甲苯基) 氨基] 苯基] 亚甲基]-2,4- 噻唑烷二酮 ；

[0281] [2S-[2α (Z),4α]]-1-([1,1′ - 联苯基]-4- 基磺酰基)-N-[2-[(2,4- 二氧代 -5- 噻唑烷亚基) 甲基] 苯基]-4-(甲硫基)-2- 吡咯烷甲胺 (methanamine) ；

[0282] [[2S-[2α (Z),4α]]-3-[[[1-([1,1′ - 联苯基]-4- 基磺酰基)-4-(甲硫基)-2- 吡咯烷基] 甲基] 氨基]-4-[(2,4- 二氧代 -5- 噻唑烷亚基) 甲基] 苯基] 氨基甲酸 1,1- 二甲基乙酯 ；和

[0283] [2S-[2α (Z),4α]]-N-[5- 氨基 -2-[(2,4- 二氧代 -5- 噻唑烷亚基) 甲基] 苯基]-1-([1,1′ - 联苯基]-4- 基磺酰基)-4-(甲硫基)-2- 吡咯烷甲胺。

[0284] 申请人认为 WO2001002377 公开了 5-((2- 二丙氨基 -5- 硝基苯基) 亚甲基)-2,4- 噻唑烷二酮、5-((5- 硝基 -2-(1- 哌啶基) 苯基) 亚甲基)-2,4- 噻唑烷二酮和 5-((2-(4- 吗啉基)-5- 硝基苯基) 亚甲基)-2,4- 噻唑烷二酮。

[0285] 申请人认为 WO 9814433 公开了 5-[[2-(4- 甲基 -1- 哌嗪基) 苯基] 亚甲基]-2,4- 噻唑烷二酮。

[0286] 申请人认为美国专利 6,211,209 公开了 5-[[2-[(2,6- 二氯 -3- 甲基苯基) 氨基] 苯基] 亚甲基]-2,4- 噻唑烷二酮。

[0287] 申请人认为 WO 9705135 公开了 [2S-[2α (Z),4α]]-1-([1,1′ - 联苯基]-4- 基磺酰基)-N-[2-[(2,4- 二氧代 -5- 噻唑烷亚基) 甲基] 苯基]-4-(甲硫基)-2- 吡咯烷甲胺、[[2S-[2α (Z),4α]]-3-[[[1-([1,1′ - 联苯基]-4- 基磺酰基)-4-(甲硫基)-2- 吡咯烷基] 甲基] 氨基]-4-[(2,4- 二氧代 -5- 噻唑烷亚基) 甲基] 苯基]- 氨基甲酸 1,1- 二甲基乙酯和 [2S-[2α (Z),4α]]-N-[5- 氨基 -2-[(2,4- 二氧代 -5- 噻唑烷亚基) 甲基] 苯基]-1-([1,1′ - 联苯基]-4- 基磺酰基)-4-(甲硫基)-2- 吡咯烷甲胺。

[0288] 以上认识将不预期为承认。

[0289] 一些实施方案中，本文中公开的化合物本身可独自作为单一药剂或与其它临床相关药剂联合用于临床。该化合物还可防止由于一组基因突变而可能产生的潜在癌症耐药机制。

[0290] 本文中定义的抗癌治疗可作为单独治疗应用，或除了本发明化合物之外，可包括其它传统的外科疗法或放射治疗或化学疗法。这种化学疗法可包括以下类的抗肿瘤药剂的一种或多种 ：

[0291] (i) 如肿瘤内科所用的抗增殖 / 抗瘤药物及其组合，如烷化剂 (例如顺铂、卡铂、环磷酰胺、氮芥、美法仑 (melphalan)、苯丁酸氮芥、白消安 (Busulphan) 和亚硝基脲) ；抗代谢物 (例如抗叶酸剂如 5- 氟尿嘧啶等氟嘧啶和替加氟 (Tegafur)、雷替曲塞 (raltitrexed)、氨甲喋呤、阿糖胞苷和羟基脲) ；抗肿瘤抗生素 (例如蒽环类如阿霉素 (adriamycin)、博来霉素 (bleomycin)、多柔比星 (doxorubicin)、道诺霉素 (daunomycin)、表柔比星 (epirubicin)、伊达比星 (idarubicin)、丝裂霉素 C(mitomycin-C)、放线菌

素 D(dactinomycin) 和光神霉素 (mithramycin)) ;抗有丝分裂药物 (例如长春花生物碱如长春新碱、长春碱、长春地辛和长春瑞滨,以及紫杉烷类如紫杉醇和多西他赛 (taxotere)) ;和拓扑异构酶抑制剂 (例如表鬼臼毒素如依托泊甙 (etoposide) 和替尼泊甙 (teniposide)、安吖啶 (amsacrine)、拓扑替康 (topotecan) 和喜树碱 (camptothecin)) ;和蛋白酶体抑制剂 (例如硼替佐米 [bortezomib, Velcade®]) ;和药剂阿那格雷 [anegrilide, Agrylin®] ;和药剂 α - 干扰素。

[0292] (ii) 细胞生长抑制剂如抗雌激素 (例如他莫昔芬 (tamoxifen)、托瑞米芬 (toremifene)、雷洛昔芬 (raloxifene)、屈洛昔芬 (droloxifene) 和碘多芬 (iodoxyfene))、雌激素受体下调剂 (例如氟维斯群 (fulvestrant))、抗雄激素 (例如比卡鲁胺 (bicalutamide)、氟他胺 (flutamide)、尼鲁米特 (nilutamide) 和乙酸环丙氯地孕酮)、LHRH 拮抗剂或 LHRH 激动剂 (例如戈舍瑞林 (goserelin)、亮丙瑞林 (leuprorelin) 和布舍瑞林 (buserelin))、孕激素 (例如乙酸甲地孕酮)、芳香酶抑制剂 (例如阿那曲唑 (Anastrozole)、来曲唑 (letrozole)、伏氯唑 (vorazole) 和依西美坦 (exemestane)) 和 5α - 还原酶的抑制剂如非那雄胺 (finasteride) ;

[0293] (iii) 抑制癌细胞侵袭的药剂 (例如金属蛋白酶抑制剂如马立马司他 (marimastat) 和尿激酶型纤溶酶原激活物受体功能的抑制剂) ;

[0294] (iv) 生长因子功能抑制剂 :例如这些抑制剂,其包括生长因子抗体、生长因子受体抗体 (例如抗 erbB2 抗体曲妥珠单抗 [Herceptin™] 和抗 erbb1 抗体西妥昔单抗 [C225])、法尼基转移酶抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂和丝氨酸 / 苏氨酸激酶抑制剂,例如表皮生长因子家族的抑制剂 (例如 EGFR 家族酪氨酸激酶抑制剂如 :

[0295] N-(3- 氯 -4- 氟苯基)-7- 甲氧基 -6-(3- 吗啉代丙氧基) 喹唑啉 -4- 胺 (吉非替尼,AZD1839)、

[0296] N-(3- 乙炔基苯基)-6,7- 双 (2- 甲氧基乙氧基) 喹唑啉 -4- 胺 (埃罗替尼,OSI-774) 和

[0297] 6- 丙烯酰氨基 -N-(3- 氯 -4- 氟苯基)-7-(3- 吗啉代丙氧基) 喹唑啉 -4- 胺 (CI1033),

[0298] 例如血小板衍生生长因子家族的抑制剂和例如肝细胞生长因子家族的抑制剂、例如抑制剂或磷脂酰肌醇 3- 激酶 (PI3K) 和例如促分裂原活化蛋白激酶激酶 (MEK1/2) 的抑制剂和例如蛋白激酶 B(PKB/Akt) 的抑制剂、例如 Src 酪氨酸激酶家族和 / 或 Abelson(Abl) 酪氨酸激酶家族的抑制剂如 AZD0530 和达沙替尼 (dasatinib, BMS-354825) 和甲磺酸伊马替尼 (imatinib mesylate, GleevecTM) ;和改变 STAT 信号传导的任何药剂。

[0299] (v) 抗血管生成药剂如抑制血管内皮生长因子的效应的那些 (例如抗血管内皮细胞生长因子抗体贝伐单抗 [Avastin™]、化合物如国际专利申请 WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856 和 WO 98/13354 中公开的那些) 和通过其它机理起作用的化合物 (例如三羧氨基喹啉 (linomide)、整合素 αvβ3 功能抑制剂和血管发生抑制素) ;

[0300] (vi) 血管破坏剂如 Combretastatin A4 和国际专利申请 WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、WO 01/92224、WO 02/04434 和 WO 02/08213 中公开的化合物 ;

[0301] (vii) 反义治疗,例如针对以上列出的靶的那些,如 ISIS 2503,一种 anti-ras 反义 ;

[0302] (viii) 基因治疗法，包括例如替代异常基因如异常 p53 或异常 BRCA1 或 BRCA2 的方法，GDEPT（基因介导的酶前药治疗）疗法如采用胞嘧啶脱氨酶、胸苷激酶或细菌硝基还原酶的那些和提高患者对化学疗法或放射疗法的 耐受性的方法如多药耐药性基因疗法；和

[0303] (ix) 免疫疗法，包括例如提高患者肿瘤细胞的免疫原性的体外和体内方法，如用细胞因子如白细胞介素 2、白细胞介素 4 或粒细胞巨噬细胞集落刺激因子转染，降低 T- 细胞无反应 (anergy) 的方法，采用转染免疫细胞如细胞因子转染的树突细胞的方法，采用细胞因子转染的肿瘤细胞系的方法和采用抗独特型抗体的方法，以及采用免疫调节药剂沙立度胺 (thalidomide) 和来那度胺 (lenalidomide)[Revlimid®] 的方法。

[0304] 这种联合治疗可通过同时、依次或分开给予所述治疗的各组分来实现。这种组合产物采用上述剂量范围内的本发明化合物或其药学上可接受的盐，和批准剂量范围内的其它药物活性剂。

[0305] 本发明涉及 PIM 激酶的磷酸化抑制剂。在另外一些实施方案中，本发明涉及包含本文中公开的化合物的药物组合物及其在癌症的预防和治疗中的用途。

[0306] 理解本文中公开的组合物可以固体和溶液形式的互变异构体存在。例如，咪唑和包含咪唑的杂环可以某式描绘使得一个或其余氮包含氢原子。然而，如本文中所提供的，认为这种式的实施方案包括供选的互变异构体形式。

[0307] 本文中所用的“烷基”是指非环直链或支链、不饱和或饱和烃，如包含 1 至 10 个碳原子的那些，而术语“低级烷基”或“C_{1-6} 烷基”作为烷基具有相同意义但包含 1 至 6 个碳原子。术语“高级烷基”作为烷基具有相同意义但包含 7 至 10 个碳原子。代表性的饱和直链烷基包括甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基等；而饱和支链烷基包括异丙基、仲丁基、异丁基、叔丁基、异戊基等。不饱和烷基在相邻碳原子之间包含至少一个双键或三键（分别称为“烯基”或“炔基”）。代表性的直链和支链烯烃包括乙烯基、丙烯基、1- 丁烯基、2- 丁烯基、异丁烯基、1- 戊烯基、2- 戊烯基、3- 甲基 -1- 丁烯基、2- 甲基 -2- 丁烯、2,3- 二甲基 -2- 丁烯基等；而代表性直链和支链炔基包括乙炔基、丙炔基、1- 丁炔基、2- 丁炔基、1- 戊炔基、2- 戊炔基、3- 甲基 -1- 丁炔基等。

[0308] “卤代烷基”是指其中一个或多个或全部氢被卤素取代的烷基。代表性的卤代烷基包括三氟甲基（即 $-CF_3$）。

[0309] 非芳族单环或多环烷基在本文中称为“碳环”或“碳环基”。代表性的饱和碳环包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基等；而不饱和碳环包括环戊烯基和环己烯基、芳基等。

[0310] “杂碳环”或“杂碳环基”是包含 1 至 4 个独立选自氮、氧和硫的杂原子的碳环，其可为饱和或不饱和的（但不是芳族的）、单环或多环，且其中氮和硫杂原子可为任选氧化的，和氮杂原子可为任选季铵化的。杂碳环包括吗啉基、吡咯烷酮基、吡咯烷基、哌啶基、乙内酰脲基、戊内酰胺基、环氧乙基、乙氧甲基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢吡啶基、四氢嘧啶基、四氢噻吩基、四氢噻喃基、四氢嘧啶基、四氢噻吩基、四氢噻喃基等。

[0311] “芳基”是指芳族碳环单环或多环环如苯基或萘基。

[0312] 本文中所用的“杂芳基”是指具有 1 至 4 个选自氮、氧和硫的杂原子并包含至少 1 个碳原子的芳族杂碳环，包括单环和多环体系。多环体系可以，但不要求，包含一个或多个非芳族环，条件是所述环之一是芳族的。代表性的杂芳基为呋喃基、苯并呋喃基、苯硫基、苯

并苯硫基、吡咯基、吲哚基、异吲哚基、氮杂吲哚基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、噁唑基、异噁唑基、苯并噁唑基、吡唑基、咪唑基、苯并咪唑基、噻唑基、苯并噻唑基、异噻唑基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、噌啉基、酞嗪基和喹唑啉基。预计术语“杂芳基”的用途包括 N- 烷基化的衍生物如 1- 甲基咪唑 -5- 基取代基。

[0313] 本文中所用的“杂环”或“杂环基”是指具有 1 至 4 个选自氮、氧和硫的杂原子并包含至少 1 个碳原子的单环和多环体系。所述单环和多环体系可为芳族环、非芳族环或芳族和非芳族环的混合物。杂环包括杂碳环、杂芳基等。

[0314] “烷硫基”是指通过硫桥连接的具有指示数目的碳原子的如上定义的烷基。烷硫基的实例为甲硫基（即 -S-CH_3）。

[0315] “烷氧基”是指通过氧桥连接的具有指示数目的碳原子的如上定义的烷基。烷氧基的实例包括但不局限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基和仲戊氧基。优选的烷氧基为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基。

[0316] “烷氨基”是指通过氨基桥连接的具有指示数目的碳原子的如上定义的烷基。烷氨基的实例为甲氨基（即 -NH-CH_3）。

[0317] “烷酰基”是指通过羰基桥连接的具有指示数目的碳原子的如上定义的烷基（即 -(C = O) 烷基）。

[0318] “烷基磺酰基”是指通过磺酰基桥连接的具有指示数目的碳原子的如上定义的烷基（即 -S(= O)$_2$ 烷基）如甲磺酰基等，而“芳基磺酰基”是指通过磺酰基桥连接的芳基（即 -S(= O)$_2$ 芳基）。

[0319] “烷氨磺酰基”是指通过氨磺酰基桥连接的具有指示数目的碳原子的如上定义的烷基（即 -NHS(= O)$_2$ 烷基）和“芳基氨磺酰基”是指通过氨磺酰基桥连接的烷基（即（即 -NHS(= O)$_2$ 芳基）。

[0320] “烷基亚磺酰基”是指通过亚磺酰基桥连接的具有指示数目的碳原子的如上定义的烷基（即 -S(= O) 烷基）。

[0321] 术语“取代的”是指至少一个氢原子被取代基替代的分子。被取代时，一个或多个基团为“取代基”。所述分子可为多取代的。如果是氧代取代基（“ = O”），则两个氢原子被替代。本文中的实例取代基可包括卤素、羟基、烷基、烷氧基、硝基、氰基、氧代、碳环基、碳环烷基、杂碳环基、杂碳环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、-NR_aR_b、-NR_aC(= O)R_b、-NR_aC(= O)NR_aNR_b、-NR_aC(= O)OR_b、-$NR_aSO_2R_b$、-C(= O)R_a、-C(= O)OR_a、-C(= O)NR_aR_b、-OC(= O)NR_aR_b、-OR_a、-SR_a、-SOR_a、-S(= O)$_2R_a$、-OS(= O)$_2R_a$ 和 -S(= O)$_2OR_a$。本文中 R_a 和 R_b 可相同或不同且独立为氢、卤素、羟基、烷基、烷氧基、烷基、氨基、烷氨基、二烷氨基、碳环基、碳环烷基、杂碳环基、杂碳环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基。

[0322] 本文中所用的术语“任选取代的”是指取代是任选的，因此指示的原子可能是未取代的。

[0323] 本文中所用的术语“预防”包括预防发生、传播或发作。不意味着本发明局限于完全预防。一些实施方案中，发作延迟，或疾病的严重度减轻。

[0324] 本文中所用的术语“治疗”不局限于对象（例如患者）被治愈和疾病被根除的情况。而是，本发明的实施方案还考虑仅减少症状和 / 或延迟疾病进展的治疗。

[0325] 本文中所用的“盐”是指公开的化合物的衍生物，其中母体化合物被修饰制备其酸或碱盐。盐的实例包括但不局限于碱性残基如胺、烷基胺或二烷基胺的无机或有机酸盐；酸残基的碱或有机盐如羧酸盐等。在优选实施方案中，所述盐为传统的无毒性药学上可接受的盐，包括形成的母体化合物和无毒性无机或有机酸的季铵盐。优选盐包括衍生自无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等的那些；和采用有机酸如乙酸、丙酸、丁二酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、扑酸 (pamoic)、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2- 乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲基苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羟乙磺酸等的那些。

[0326] 本发明药学上可接受的盐可通过常规化学方法采用包含碱或酸部分的母体化合物合成。通常，这种盐可通过使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计量量的合适碱或酸在水或有机溶剂，或两者的混合物中反应来制备；通常，优选非水介质如醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。合适盐的目录见于 Remington′ s Pharmaceutical Sciences，第 17 版，Mack Publishing Company，Easton，Pa.，1985，p.1418，其公开内容通过引用结合于本文中。

[0327] “对象”是在任何动物，优选人患者、家畜或家养宠物。

[0328] “癌症”是指具有恶性肿瘤的任何细胞性疾病，其特征为细胞增殖。不意味着生病的细胞必须真正地侵袭周围组织并转移到新的身体部位。癌症可涉及身体的任何组织并在各身体区域具有许多不同形式。某些实施方案上下文中，“癌症减少”与否可通过本领域技术人员已知的各种诊断方式确定，包括但不局限于，与没有该化合物的对照物比较，对样品化合物观察肿块的大小或数目减小或观察的癌细胞的细胞凋亡是否增加，例如，观察到癌细胞的细胞凋亡是否增加 5％以上。其还可通过相关生物标记或基因表达谱如前列腺癌的 PSA、乳腺癌的 her2 或其它的变化来确定。

[0329] 本发明药物组合物可为溶液剂、悬浮液剂、乳液剂、片剂、丸剂、小丸、胶囊剂、包含液体的胶囊剂、粉剂、缓释制剂、栓剂、乳液剂、气雾剂、喷雾剂、悬浮液剂或任何其它适用的形式。

[0330] 给药可为局部的，即将物质直接应用于需要其作用的地方；肠内或口服的，即通过消化道给予物质；肠胃外，即通过不同于消化道的其它路径例如通过注射给予物质。

[0331] 在优选实施方案中，按照常规步骤将活性化合物和任选另一治疗或预防剂配制成适合于静脉给药至人的药物组合物。通常，用于静脉给药的活性化合物为在无菌等渗水缓冲剂中的溶液。如果需要，所述组合物可还包含增溶剂。用于静脉给药的组合物可任选包含局部麻醉剂如利多卡因以缓解注射部位的疼痛。通常，所述成分以单位剂型单独或混合在一起提供，例如，作为密封于容器如安瓿中的干的冻干粉或无水浓缩物。当活性化合物将通过输注给药时，可将其分散，例如用包含无菌的药物级水或盐水的注射瓶。当活性化合物通过注射给药时，可提供一安瓿注射用无菌水或盐水从而在给药前可将成分混合。

[0332] 口服输送的组合物可为例如片剂、锭剂、水性或油性悬浮液剂、粒剂、粉剂、乳液剂、胶囊、糖浆剂或酏剂。口服给药的组合物可包含一种或多种 任选药剂，例如甜味剂如果糖、阿斯巴甜 (aspartame) 或糖精；调味剂如胡椒薄荷、冬青油或樱桃；着色剂；和防腐剂，以提供药学上可口的制剂。还可使用延时材料如单硬脂酸甘油酯或硬脂酸甘油酯。口服组合物可包含标准载体如甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、纤维素、碳酸镁等。这种载体

优选为药物级。

[0333] 本发明使用的组合物可以常规方式采用一种或多种生理学可接受的载体或赋形剂来制备。因此，可将所述化合物和任选另一种治疗或预防药剂及其生理学上可接受的盐和溶剂化物配制成用于通过吸入或吹入（通过口或鼻）或口服、肠胃外或粘膜（如口腔、阴道、直肠、舌下）给药的药物组合物。在一个实施方案中，采用局部或全身肠胃外给药。

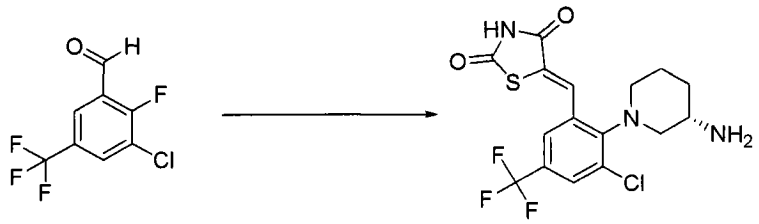
[0334] 就口服给药而言，所述组合物可为，例如通过常规方式采用药学上可接受的赋形剂如粘合剂（例如预胶化的玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素）；填充剂（例如乳糖、微晶纤维素或磷酸氢钙）；润滑剂（例如硬脂酸镁、滑石或二氧化硅）；崩解剂（例如马铃薯淀粉或羧甲基淀粉钠）；或润湿剂（例如十二烷基硫酸钠）制备的片剂或胶囊。所述片剂可通过本领域中熟知的方法来包衣。口服给药的液体制剂可为，例如溶液剂、糖浆剂或悬浮液剂，或它们可为在使用前与水或其它合适载体组合的干产品。这种液体制剂可通过常规方式采用药学上可接受的添加剂如悬浮剂（例如山梨糖醇糖浆、纤维素衍生物或氢化的可食用脂肪）；乳化剂（例如卵磷脂或阿拉伯树胶）；非水载体（例如杏仁油、油酯、乙醇或分馏的植物油）；和防腐剂（例如对羟基苯甲酸甲酯或丙酯或山梨酸）来制备。所述制剂可合适地还包含缓冲盐、调味剂、着色剂和甜味剂。

[0335] 实验

[0336] 下面将提供本发明制备和使用方法实施方案的实施例。其不对范围进行限定。

[0337] 实施例 1 ：

[0338]



[0339] (S, Z)-5-(2-(3- 氨基哌啶 -1- 基)-3- 氯 -5-(三氟甲基) 亚苄基) 噻唑烷 -2, 4- 二酮三氟乙酸盐 ：

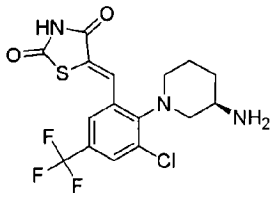
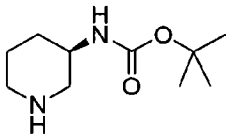
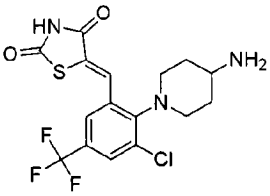
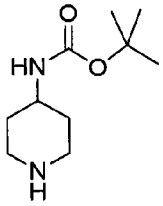
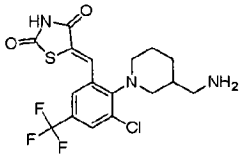
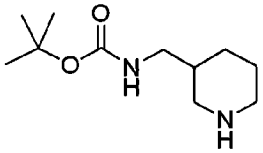
[0340] 向 40mL 小瓶中投入磁搅拌棒、3- 氯 -2- 氟 -5-(三氟甲基) 苯甲醛 (0.134ml, 1.10mmol)、乙腈 (2.76ml)、(S)- 哌啶 -3- 基氨基甲酸叔丁酯 (0.221g, 1.10mmol) 和 K_2CO_3 (0.229g, 1.66mmol)。将该瓶搅拌加热至 70℃，保持 2h。接着将该瓶冷却到 rt，所得混合物用 DCM 稀释并过滤。将所得滤出液真空浓缩，得到取代醛，将其溶解于 EtOH(2.76ml)。接着加入噻唑烷 -2,4- 二酮 (0.155g, 1.32mmol) 和哌啶 (9.40mg, 0.11mmol)。将该混合物加热回流 4h，然后让其冷却到 rt 并将该混合物真空浓缩。将产物溶解于 DCM(2mL) 和 TFA(1mL) 中并在 rt 搅拌 1h，之后真空浓缩。将残余物溶解于 DMSO(～ 2mL) 中并通过反相 HPLC 纯化，得到 (S, Z)-5-(2-(3- 氨基哌啶 -1- 基)-3- 氯 -5-(三氟甲基) 亚苄基) 噻唑烷 -2,4- 二酮三氟乙酸盐 (0.214g, 37.3％)。

[0341] ^1H NMR(300MHz, DMSO-D6) δ ppm 12.78(s,1H)7.95(m,3H)7.79(s,1H)7.62(s, 1H)3.40-3.20(s,5H)2.12-2.06(m,1H)1.79-1.70(m 1H)1.65-1.60(m,1H)1.52-1.41(m, 1H) ;m/z 406。

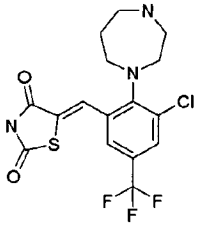
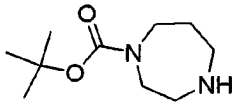
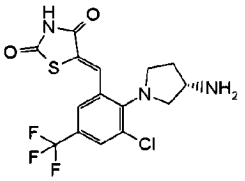
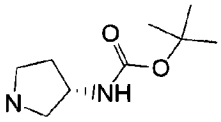
[0342] 通过实施例 1 的方法，采用合适的原料制备以下实施例。可采用实施例 6 中的方

法或类似方法将层析后获得的以下母体化合物转化成其相应的盐酸盐。

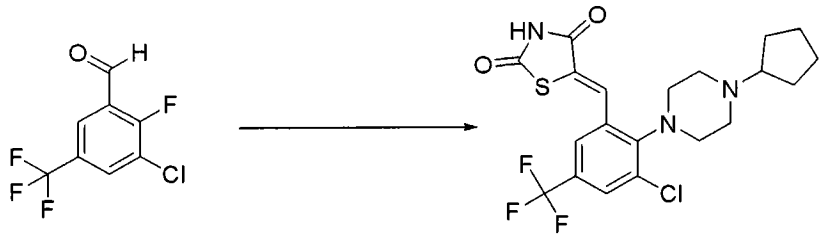
[0343]

实施例	化合物	^{1}H NMR (300 MHz)	m/z	SM
2	(R,Z)-5-(2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-氯-5-(三氟甲基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐 	12.79 (s, 1 H) 7.98 (s, 2 H) 7.95 (s, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 7.62 (s, 1 H) 3.31-3.20 (m, 5 H) 2.12-2.09 (m, 1 H) 1.85 - 1.77 (m, 1 H) 1.66-1.63 (m, 1 H) 1.45-1.40 (m, 1 H)	406	(R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 
3	(Z)-5-(2-(4-氨基哌啶-1-基)-3-氯-5-(三氟甲基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐 	12.76 (s, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 7.91 (s, 2 H) 7.78 (s, 1 H) 7.60 (s, 1 H) 3.33-3.18 (m, 5 H) 1.94 (d, 2 H) 1.71-1.60 (m, 2 H)	406	哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯 
4	(Z)-5-(2-(3-(氨基甲基)哌啶-1-基)-3-氯-5-(三氟甲基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐 	12.78 (s, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 7.84 (s, 1 H) 7.75 (s, 1 H) 7.61 (s, 1 H) 3.31-3.05 (m, 6 H) 2.79-2.71 (m, 1 H) 1.95-1.89 (m, 2 H) 1.72-1.55 (m, 2 H) 1.29-1.10 (m, 1 H)	421	哌啶-3-基甲氨基甲酸叔丁酯 

[0344]

5A	(Z)-5-(3-氯-2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-5-(三氟甲基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.83 (brs, 1 H) 9.20 (brs, 2 H) 8.05 (d, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 7.66 (d,1 H) 3.51 (brs, 2 H) 3.35 (d, 2 H) 3.26 - 3.03 (m, 4 H) 2.27 – 1.99 (m, 2 H)	405	1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 
5B	(S,Z)-5-(2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-3-氯-5-(三氟甲基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 	12.73 (brs, 1 H) 8.29 (brs, 3 H) 7.93 (s, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 7.66 (s, 1 H) 3.88 (brs, 1 H) 3.66 (dd, 1 H), 3.52 - 3.27 (m, 3 H) 2.42-2.19 (m, 1 H) 2.12-1.88 (m, 1 H)	392	(3S)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 

[0345] 实施例 6：

[0346] 

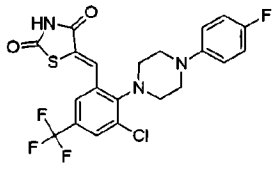
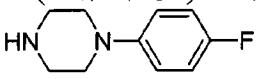
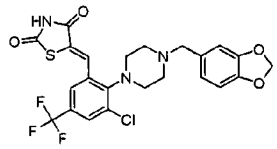
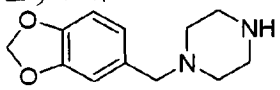
[0347] (Z)-5-(3-氯-2-(4-环戊基哌嗪-1-基)-5(三氟甲基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐：

[0348] 向 40mL 小瓶中投入磁搅拌棒、3-氯-2-氟-5-(三氟甲基)苯甲醛 (0.134ml, 1.10mmol)、乙腈 (2.76ml)、1-环戊基哌嗪 (0.213g,1.38mmol) 和 K_2CO_3(0.229g,1.66mmol)。将该瓶搅拌加热至 70℃,保持 2h。接着将该瓶冷却到 rt,所得混合物用 DCM 稀释并过滤。将滤出液真空浓缩,得到取代醛,将其溶解于 EtOH(2.76ml)。接着加入噻唑烷-2,4-二酮 (0.155g,1.32mmol) 和哌啶 (9.40mg,0.11 mmol) 并将混合物加热回流 4h,然后让其冷却到 rt。接着将所得混合物真空浓缩,得到产物,将其溶解于 DMSO(～ 2mL) 中并通过反相 HPLC 纯化,得到流分,将其真空浓缩,悬浮于甲醇 (～ 5mL) 和在二乙基醚 (～ 2mL) 中的

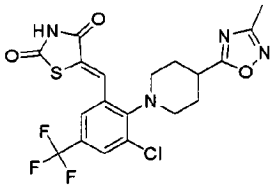
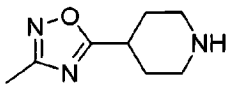
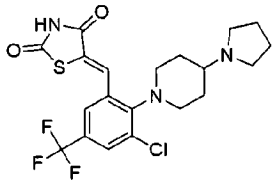
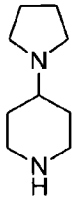
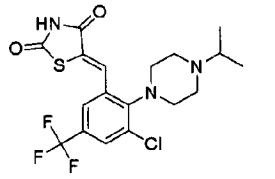
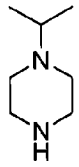
1N HCl 中，将该混合物真空浓缩，得到 (Z)-5-(3- 氯 -2-(4- 环戊基哌嗪 -1- 基)-5-(三氟甲基) 亚苄基) 噻唑烷 -2,4- 二酮盐酸盐 (0.215g,39.3%)。^{1}H NMR(300MHz, DMSO-D6) δ ppm 12.78(s,1H)7.96(s,1H)7.83(s,1H)7.63(s,1H)3.77-3.50(m,5H)3.30-3.22(m,2H)3.08-2.99(m,2H)2.03-1.99(m,2H)1.84-1.61(m,4H)1.60-1.50(m,2H) ;m/z 461。

[0349] 通过实施例 6 的方法，采用合适的原料制备以下实施例。可采用类似于实施例 6 中所述的方法将层析后获得的以下母体化合物转化成其相应的盐酸盐。

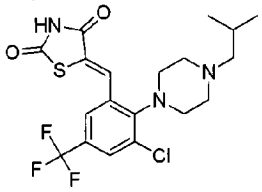
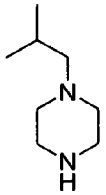
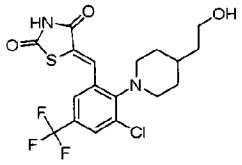
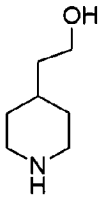
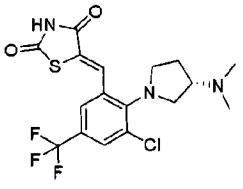
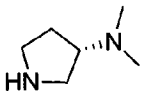
[0350]

实施例	化合物	^{1}H NMR	m/z	SM
7	(Z)-5-(3- 氯 -2-(4-(4- 氟苯基) 哌嗪 -1- 基)-5-(三氟甲基) 亚苄基) 噻唑烷 -2,4- 二酮 	12.74 (s, 1 H) 7.89 - 8.01 (m, 2 H) 7.62 (s, 1 H) 6.99 - 7.13 (m, 4 H) 3.34-3.23 (m, 8 H)	486	1-(4- 氟苯基) 哌嗪 
8	(Z)-5-(2-(4-(苯并 [d][1,3] 二氧杂环戊烯 -5- 基甲基) 哌嗪 -1- 基)-3- 氯 -5-(三氟甲基) 亚苄基) 噻唑烷 -2,4- 二酮三氟乙酸盐 	12.77 (s, 1 H) 7.97 (d, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 7.77 (s, 1 H) 7.63 (s, 1 H) 7.10 (s, 1 H) 7.02 (s, 2 H) 6.08 (s, 2 H) 4.34 (s, 2 H) 3.58-3.11 (m, 8 H)	526	1-(苯并 [d][1,3] 二氧杂环戊烯 -5- 基甲基) 哌嗪 

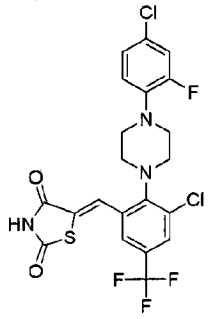
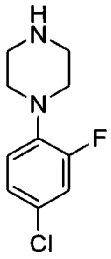
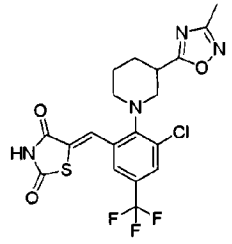
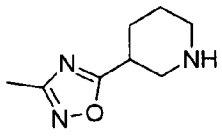
[0351]

9	(Z)-5-(3-氯-2-(4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 	12.72 (s, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 7.84 (s, 1 H) 7.61 (s, 1 H) 3.33-3.18 (m, 4 H) 2.79-2.71 (m, 1 H) 2.33 (s, 3 H) 2.06 (d, 2 H) 1.98-1.80 (m, 2 H)	473	3-甲基-5-(哌啶-4-基)-1,2,4-噁二唑 
10	(Z)-5-(3-氯-2-(4-(吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.78 (s, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 7.60 (s, 1 H) 3.33 - 3.20 (m, 5 H) 3.12 - 3.03 (m, 4 H) 2.09 (d, 2 H) 1.97 - 1.78 (m, 6 H)	461	4-(吡咯烷-1-基)哌啶 
11	(Z)-5-(3-氯-2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.80 (s, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 7.62 (s, 1 H) 3.85 (t, 2 H) 3.55-3.52 (m, 1 H) 3.41 (d, 2 H) 3.26 (d, 2 H) 3.10 - 3.06 (m, 2 H) 1.32 (d, 6 H)	434	1-异丙基哌嗪 

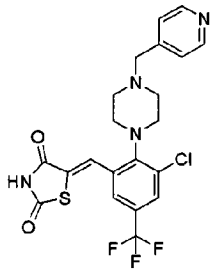
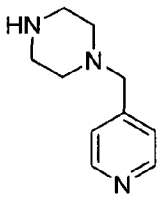
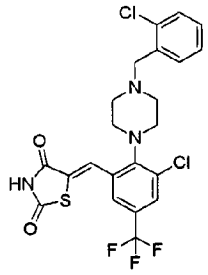
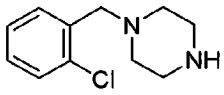
[0352]

12	(Z)-5-(3-氯-2-(4-异丁基哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.80 (s, 1 H) 7.96 (d, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 7.63 (s, 1 H) 3.87 (brs, 2 H) 3.52 (d, 2 H) 3.27 (brs, 2 H) 3.11 - 3.00 (m, 4 H) 2.10 (qq, 1 H) 1.00 (d, 6 H)	450	1-异丁基哌嗪 
13	(Z)-5-(3-氯-2-(4-(2-羟基乙基)哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 	12.73 (s, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 7.59 (s, 1 H) 3.46 (t, 2 H) 3.23 (t, 2 H) 3.07 (brs, 2 H) 1.70 (d, 2 H) 1.61 - 1.52 (m, 1 H) 1.42 (q, 2 H) 1.33 - 1.20 (m, 2 H)	437	2-(哌啶-4-基)乙醇 
14	(S,Z)-5-(3-氯-2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)-5-(三氟甲基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.65 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 3.59 - 3.50 (m, 1 H) 3.38 - 3.30 (m, 4 H) 2.56 (s, 6 H) 2.31 - 2.28 (m, 1 H) 2.09 - 2.01 (m, 1 H)	421	(S)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺 

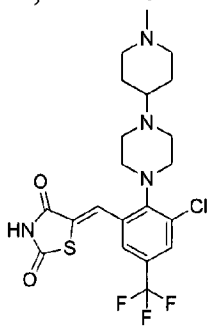
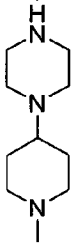
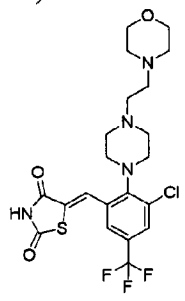
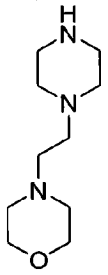
[0353]

15	(Z)-5-(3-氯-2-(4-(4-氯-2-氟苯基)哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.75 (brs, 1 H) 8.06 – 7.90 (m, 2 H) 7.64 (d, 1 H) 7.38 (dd, 1 H) 7.23 (dd, 1 H) 7.11 (t, 1 H) 3.42 (m, 4 H) 3.15 (d, 4 H)	520	1-(4-氯-2-氟苯基)哌嗪 
16	(Z)-5-(3-氯-2-(3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 		471	3-甲基-5-(哌啶-3-基)-1,2,4-噁二唑 

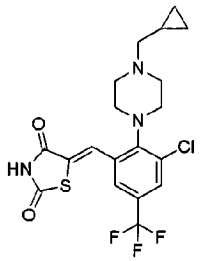
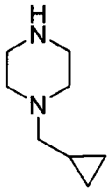
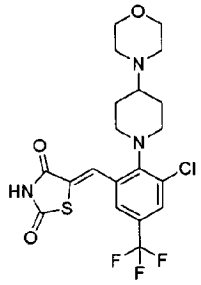
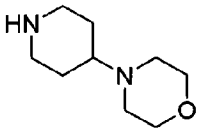
[0354]

17	(Z)-5-(3-氯-2-(4-(吡啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.75 (brs, 1H) 8.78 (d, 2 H) 7.98 (s, 1 H) 7.74 (brs, 1 H) 7.71 (s, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 4.44 (brs, 2 H) 3.44 (brs, 4 H) 3.17 (s, 4 H)	483	1-(吡啶-4-基甲基)哌嗪 
18	(Z)-5-(3-氯-2-(4-(2-氯苄基)哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	7.98 (d, 1 H) 7.73 (dd, 1 H) 7.68 - 7.59 (m, 2 H) 7.58 - 7.42 (m, 3 H) 4.53 (brs, 2 H) 3.75-3.30 (m, 8 H)	517	1-(2-氯苄基)哌嗪 

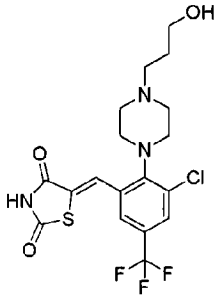
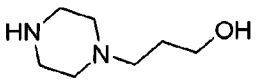
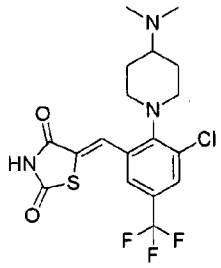
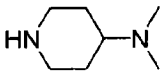
[0355]

19	(Z)-5-(3-氯-2-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	10.68 (brs, 1 H) 7.92 (d, 1 H) 7.78 (brs, 1 H) 7.58 (s, 1 H) 3.73 - 3.63 (m, 1 H) 3.61-3.41 (m, 6 H) 3.10 (brs, 3 H) 2.93 (brs, 3 H) 2.67 (s, 3 H) 2.39 - 2.18 (m, 2 H) 2.07 (brs, 2 H)	489	1-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪 
20	(Z)-5-(3-氯-2-(4-(2-吗啉代乙基)哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	11.12 (brs, 1 H) 7.91 (d, 1 H) 7.79 (brs, 1 H) 7.59 (s, 1 H) 3.80-2.81 (m, 20 H)	505	4-(2-(哌嗪-1-基)乙基)吗啉 

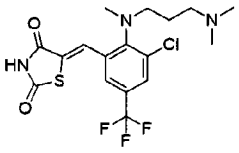
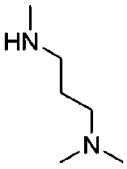
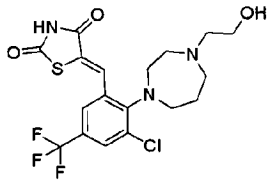
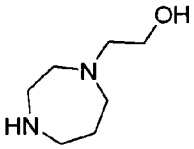
[0356]

21	(Z)-5-(3-氯-2-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.59 (brs, 1 H) 7.76 (d, 1 H) 7.61 (brs, 1 H) 7.43 (s, 1 H) 3.62 (brs, 2 H) 3.44 - 3.24 (m, 2 H) 3.10 (brs, 2 H) 2.87 (d, 4 H) 0.94 (brs, 1 H) 0.54 - 0.31 (m, 2 H) 0.32 - 0.08 (m, 2 H)	447	1-(环丙基甲基)哌嗪 
22	(Z)-5-(3-氯-2-(4-吗啉代哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.92 (brs, 1 H) 8.08 (d, 1 H) 7.95 (brs, 1 H) 7.76 (s, 1 H) 4.14 (brs, 3 H) 3.98 (brs, 2 H) 3.58 (brs, 3 H) 3.53 - 3.34 (m, 3 H) 3.28 (brs, 2 H) 2.32 (brs, 2 H) 1.92 (d, 2 H)	476	4-(哌啶-4-基)吗啉 

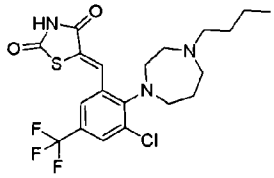
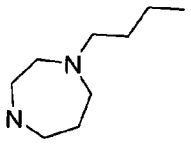
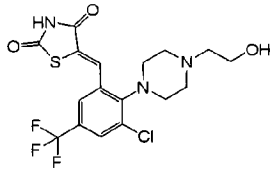
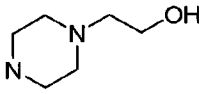
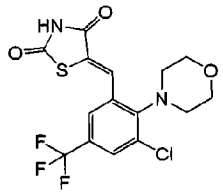
[0357]

23	(Z)-5-(3-氯-2-(4-(3-羟基丙基)哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.90 (brs, 1 H) 10.52 (brs, 1 H) 7.98 (d, 1 H) 7.84 (brs, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 3.90 - 3.65 (m, 2 H) 3.57 - 3.41 (m, 5 H) 3.30 - 3.06 (m, 5 H) 1.96 - 1.73 (m, 2 H)	450	3-(哌嗪-1-基)丙-1-醇 
24	(Z)-5-(3-氯-2-(4-(二甲氨基)哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.79 (brs, 1 H) 7.94 (d, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 7.61 (s, 1 H) 3.84 (brs, 1 H) 3.46 - 3.18 (m, 4 H) 2.75 (d, 6 H) 2.10 (d, 2 H) 1.74 (dd, 2 H)	434	N,N-二甲基哌啶-4-胺 

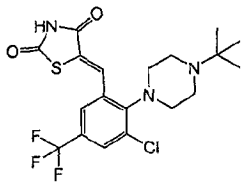
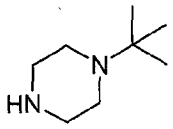
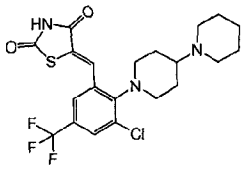
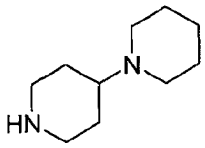
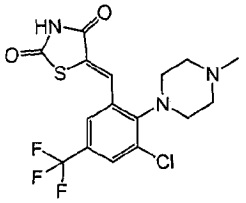
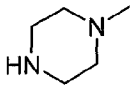
[0358]

25	(Z)-5-(3-氯-2-((3-(二甲氨基)丙基)(甲基)氨基)-5-(三氟甲基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.81 (brs, 1 H) 7.98 (d, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 7.65 (d, 1 H) 3.15 (t, 2 H) 3.02 (brs, 2 H) 2.89 (s, 3 H) 2.72 (d, 6 H) 1.99 - 1.74 (m, 2 H)	422	N1,N1,N3-三甲基丙-1,3-二胺 
26	(Z)-5-(3-氯-2-(4-(2-羟基乙基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-5-(三氟甲基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	8.04 (brs, 1 H) 7.79 (d, 1 H) 7.63 (s, 1 H) 3.83 (t, 3 H) 3.71 (m, 2 H) 3.56 (m, 3 H) 3.33 (m, 6 H) 2.21 (m, 2 H)	451	2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)乙醇 

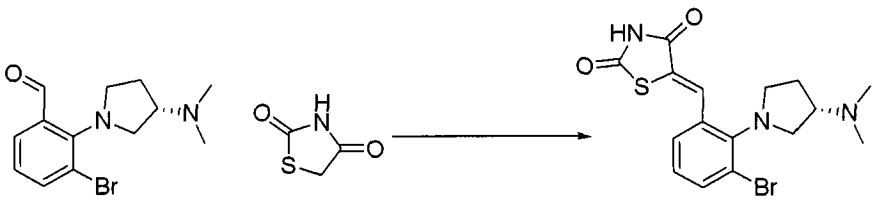
[0359]

27	(Z)-5-(2-(4-丁基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-3-氯-5-(三氟甲基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	10.76 (brs, 1 H) 8.06 (d, 1 H) 7.91 (brs, 1 H) 7.66 (d,1 H) 3.69 (m, 3 H) 3.57 (brs, 1 H) 3.46 (m, 3 H) 3.14 (m, 3 H) 2.34 (brs, 1 H) 2.16 (brs, 1 H) 1.73 (d, 2 H) 1.32 (m, 2 H) 0.93 (t, 3 H)	463	1-丁基-1,4-二氮杂环庚烷 
28	(Z)-5-(3-氯-2-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	7.98 (d, 1 H) 7.82 (brs, 1 H) 7.64 (d,1 H) 5.40 (brs, 1 H) 3.74 (m, 4 H) 3.56 (m, 3 H) 3.27 (m, 3 H) 3.18 (brs, 1 H) 3.11 (brs, 1 H)	436	2-(哌嗪-1-基)乙醇 
29	(Z)-5-(3-氯-2-吗啉代-5-(三氟甲基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 	12.76 (brs, 1 H) 7.94 (m, 2 H) 7.63 (d, 1 H) 3.71 (t, 4 H) 3.20 (brs, 4 H)	394	吗啉 

[0360]

30	(Z)-5-(2-(4-叔丁基哌嗪-1-基)-3-氯-5-(三氟甲基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.80 (brs, 1 H) 8.00 (d, 1 H) 7.85 (brs, 1 H) 7.65 (d, 1 H) 3.82 (m, 2 H) 3.56 (d, 2 H) 3.29 (dd, 2 H) 3.04 (m, 2 H) 1.39 (s, 9 H)	449	1-叔丁基哌嗪 
31	(Z)-5-(2-(1,4'-联哌啶-1'-基)-3-氯-5-(三氟甲基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	9.75 (brs, 1 H) 7.94 (d, 1 H) 7.81 (brs, 1 H) 7.62 (s, 1 H) 3.29 (m, 7 H) 2.96 (m, 2 H) 2.14 (d, 2 H) 1.78 (m, 7 H) 1.44 (brs, 1 H)	474	1,4'-联哌啶 
32	(Z)-5-(3-氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	7.94 (brs, 1 H) 7.75 (d, 1 H) 7.63 (s, 1 H) 3.56 - 3.38 (m, 3 H) 3.31 - 3.21 (m, 5 H) 2.92 (s, 3 H)	406	1-甲基哌嗪 

[0361] 实施例 33：

[0362] 

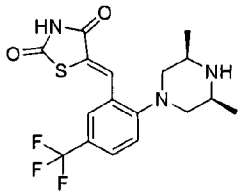
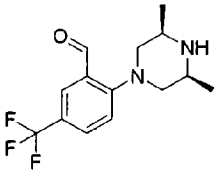
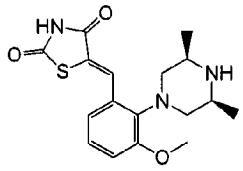
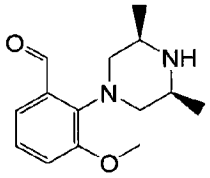
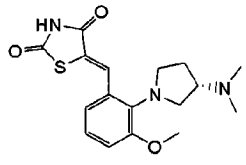
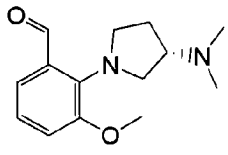
[0363] (S,Z)-5-(3-溴-2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐：

[0364] 向100mL圆底烧瓶中投入磁搅拌棒、(S)-3-溴-2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)苯甲醛(方法1)(0.370g,1.24mmol)、噻唑烷-2,4-二酮(0.146g,1.24mmol)和乙醇(4.15ml)。接着加入哌啶(0.012ml,0.12mmol)并将反应物加热回流2h。通过LCMS判断反应完成后,让其冷却到环境温度并真空浓缩,得到产物,在40g硅胶上采用乙酸乙酯/甲醇(3∶1)作为洗脱剂进行纯化,得到游离碱,将其悬浮于甲醇(～5mL)和在二乙醚(2mL)中的1N HCl中并真空浓缩,得到(S,Z)-5-(3-溴-2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐(0.141g,26.2%)。

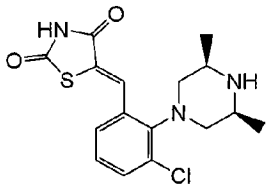
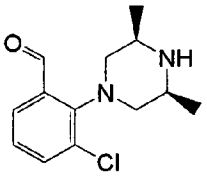
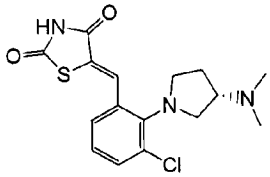
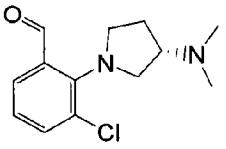
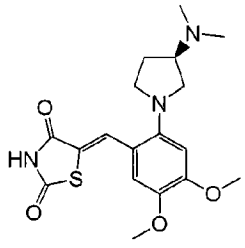
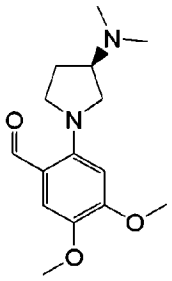
[0365] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-D6)δppm 12.68(s,1H)7.91(s,1H)7.77(d,1H)7.48(d,1H)7.33(t,1H)4.10-4.02(m,1H)3.62(t,2H)3.50-3.45(m,2H)2.81(s,6H)2.42-2.38(m,1H)2.31-2.21(m,1H);m/z 398。

[0366] 通过实施例33的方法,采用合适的原料制备以下实施例。可采用实施例33中所述的方法或类似方法将层析(常规或反相)后获得的以下母体化合物转化成其相应的盐酸盐。

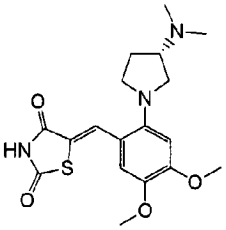
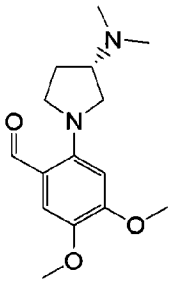
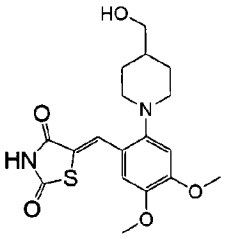
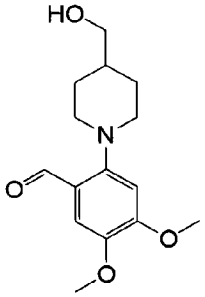
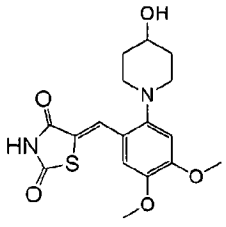
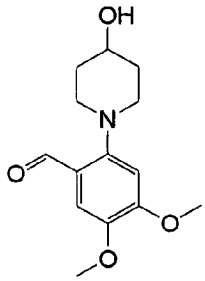
[0367]

实施例	化合物	^{1}H NMR	m/z	SM
34	(Z)-5-(2-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.63 (s, 1 H) 8.99 - 8.94 (m, 1 H) 7.77 (d, 1 H) 7.72 (s, 2 H) 7.40 (d, 1 H) 3.49 - 3.43 (m, 2 H) 3.32 (d, 2 H) 2.92 (t, 2 H) 1.25 (d, 6 H)	387	2-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯甲醛 方法 2 
35	(Z)-5-(2-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-3-甲氧基亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 	7.87 (brs, 1 H) 7.24 (t, 1 H) 7.20 - 7.10 (m, 1 H) 7.02 (d, 1 H) 3.81 (s, 3 H) 3.48 - 3.23 (m, 2 H) 3.17 (t, 2 H) 2.89 (d, 2 H) 1.30 - 1.09 (m, 6 H)	348	2-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)-3-甲氧基苯甲醛 方法 3 
36	(S,Z)-5-(2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)-3-甲氧基亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 	7.89 (s, 1 H) 7.26 (m, 1 H) 7.10 (m, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 3.41 - 3.29 (m, 7 H) 3.24 - 3.13 (m, 4 H) 2.18 (m, 1 H) 1.99 (m, 1 H)	348	(S)-2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)-3-甲氧基苯甲醛 方法 4 

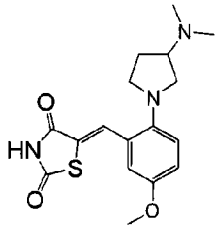
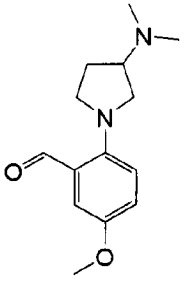
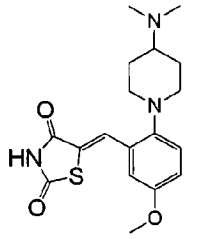
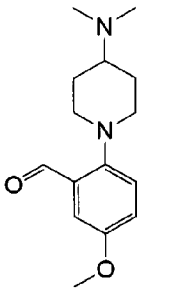
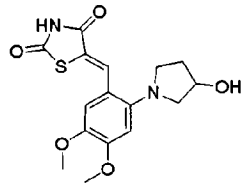
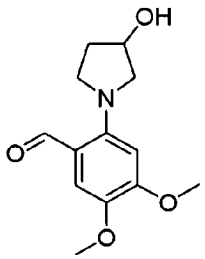
[0368]

37	(Z)-5-(3-氯-2-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 	7.80 (s, 1 H) 7.50 (brs, 1 H) 7.38 (d, 1 H) 7.30 (brs, 1 H) 3.34-3.02 (m, 6 H) 1.26 - 1.09 (m, 6 H)	352	3-氯-2-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲醛 方法 5 
38	(S,Z)-5-(3-氯-2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 	7.73 (s, 1 H) 7.52 - 7.47 (m, 2 H) 7.47 (s, 1 H) 7.33 - 7.31 (m, 1 H) 3.58 - 3.52 (m, 1 H) 3.48 (m, 1 H) 3.37 - 3.27 (m, 3 H) 2.56 (s, 6 H) 2.26 - 2.35 (m, 1 H) 2.08 (m, 1 H)	352	(S)-3-氯-2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)苯甲醛 方法 6 
39	(R,Z)-5-(2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)-4,5-二甲氧基亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 	7.75 (s, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 6.68 (s, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 3.24 - 3.06 (m, 4 H) 2.50 (m, 1 H) 2.32 (s, 6 H) 2.12 (m, 1 H) 1.84 (m, 1 H)	378	(R)-2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)-4,5-二甲氧基苯甲醛 方法 7 

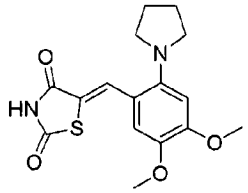
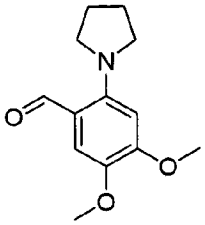
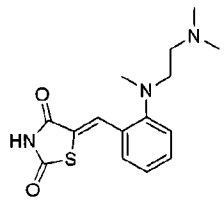
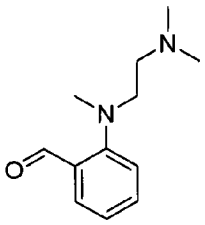
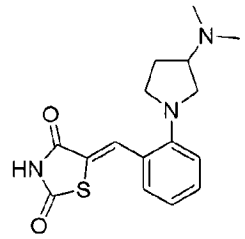
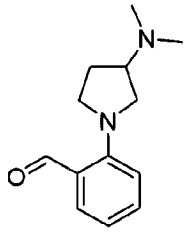
[0369]

40	(S,Z)-5-(2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)-4,5-二甲氧基亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 	7.76 (s, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 6.68 (s, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 3.26 – 3.01 (m, 5 H) 2.32 (s, 6 H) 2.15 – 2.09 (m, 1 H) 1.90 – 1.81 (m, 1 H)	378	(S)-2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)-4,5-二甲氧基苯甲醛 方法 8 
41	(5Z)-5-{2-[4-(羟基甲基)哌啶-1-基]-4,5-二甲氧基亚苄基}-1-,3-噻唑烷-2,4-二酮 	12.44 (brs, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 7.05 - 6.87 (m, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 4.54 (t, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 3.76 (s, 3 H) 3.17 (d, 1 H) 3.03 (d, 2 H) 2.71 (t, 2 H) 1.75 (brs, 2 H) 1.56 - 1.26 (m, 3 H)	379	2-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-4,5-二甲氧基苯甲醛 方法 9 
42	(5Z)-5-[2-(4-羟基哌啶-1-基)-4,5-二甲氧基亚苄基]-1,3-噻唑烷-2,4-二酮 	12.50 (brs, 1 H) 8.02 (s, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 6.92 - 6.82 (m, 1 H) 4.79 (d, 1 H) 3.90 (s, 3 H) 3.82 (s, 3 H) 3.74 - 3.58 (m, 1 H) 3.13 - 2.96 (m, 2 H) 2.88 - 2.71 (m, 2 H) 2.01 - 1.81 (m, 2 H) 1.78 - 1.58 (m, 2 H)	365	2-(4-羟基哌啶-1-基)-4,5-二甲氧基苯甲醛 方法 10 

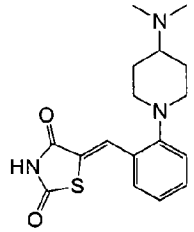
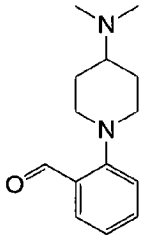
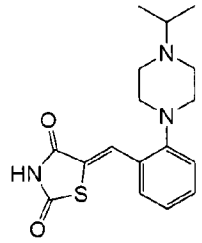
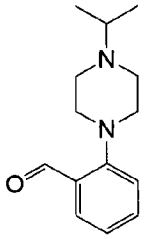
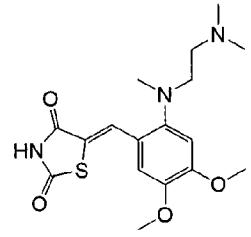
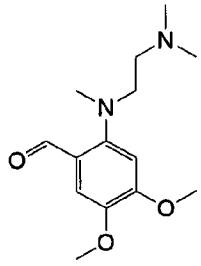
[0370]

43	(5Z)-5-{2-[3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基]-5-甲氧基亚苄基}-1,3-噻唑烷-2,4-二酮 	7.51 (s, 1 H) 7.03 (d, 1 H) 6.99 (d, 1 H) 6.84 (dd, 1 H) 3.72 (s, 3 H) 3.09 - 3.21 (m, 1 H) 2.82 - 3.09 (m, 4 H) 2.23 (s, 6 H) 2.06 (d, 1 H) 1.73 - 1.85 (m, 1 H)	348	2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)-5-甲氧基苯甲醛 方法 11 
44	(5Z)-5-{2-[4-(二甲氨基)哌啶-1-基]-5-甲氧基亚苄基}-1,3-噻唑烷-2,4-二酮 	7.59 (s, 1 H) 7.11 – 6.99 (m, 2 H) 6.85 (dd, 1 H) 3.75 (s, 3 H) 3.03 (m, 2 H) 2.64 - 2.54 (m, 2 H) 2.44 - 2.33 (m, 7 H) 1.91 (s, 2 H) 1.62 (dd, 2 H)	362	2-(4-(二甲氨基)哌啶-1-基)-5-甲氧基苯甲醛 方法 12 
45	(5Z)-5-[2-(3-羟基吡咯烷-1-基)-4,5-二甲氧基亚苄基]-1,3-噻唑烷-2,4-二酮 	12.32 (brs, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 6.93 (s, 1 H) 6.66 (s, 1 H) 4.34 (brs, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 3.55 - 3.29 (m, 3 H) 3.22 (brs, 1 H) 2.90 (d, 1 H) 2.16 - 1.94 (m, 1 H) 1.84 (d, 1 H)	351	2-(3-羟基吡咯烷-1-基)-4,5-二甲氧基苯甲醛 方法 13 

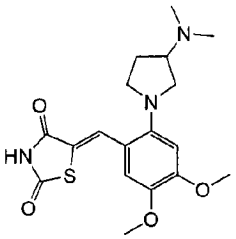
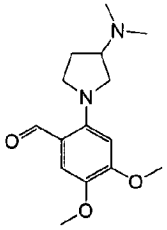
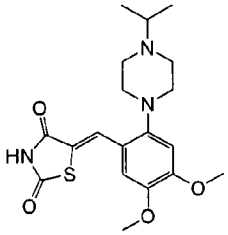
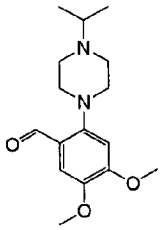
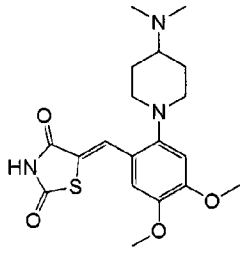
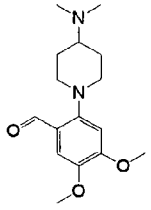
[0371]

46	(5Z)-5-(4,5-二甲氧基-2-吡咯烷-1-基亚苄基)-1,3-噻唑烷-2,4-二酮 	12.21 (brs, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 3.12 (brs, 4 H) 1.90 (brs, 4 H)	335	4,5-二甲氧基-2-(吡咯烷-1-基)苯甲醛 方法 14 
47	(5Z)-5-{2-[[2-(二甲氨基)乙基](甲基)氨基]亚苄基}-1,3-噻唑烷-2,4-二酮 	7.62 (s, 1 H) 7.48 (d, 1 H) 7.32 (t, 1 H) 7.17 (d, 1 H) 7.10 (t, 1 H) 3.06 (t, 2 H) 2.86 - 2.62 (m, 5 H) 2.36 (s, 6 H)	306	2-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)苯甲醛 方法 15 
48	(5Z)-5-{2-[3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基]亚苄基}-1,3-噻唑烷-2,4-二酮 	7.52 (s, 1 H) 7.27 - 7.21 (m, 1 H) 7.14 - 7.05 (m, 1 H) 6.84 (d, 1 H) 6.77 (t, 1 H) 3.17 (s, 1 H) 3.16 -3.09 (m, 1 H) 3.06 - 2.94 (m, 2 H) 2.86 - 2.77 (m, 1 H) 2.16 - 2.11 (m, 6 H) 2.03 - 1.92 (m, 1 H) 1.66 (dd, 1 H)	318	2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)苯甲醛 方法 16 

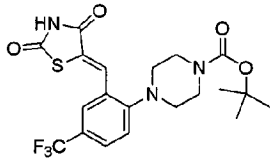
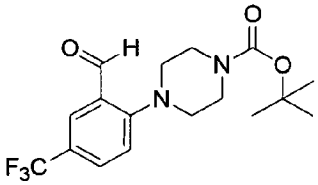
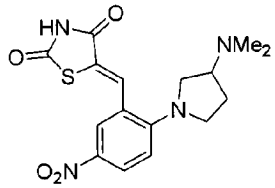
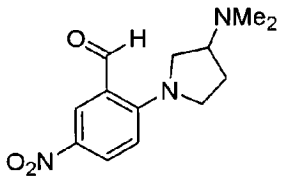
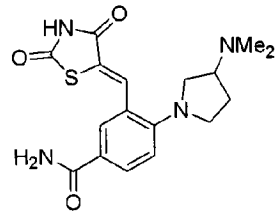
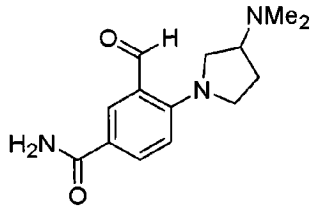
[0372]

49	(5Z)-5-{2-[4-(二甲氨基)哌啶-1-基]亚苄基}-1,3-噻唑烷-2,4-二酮 	7.64 (s, 1 H) 7.50 (d, 1 H) 7.35 - 7.27 (m, 1 H) 7.12 (t, 2 H) 3.22 (m, 2 H) 2.88 (m, 1 H) 2.68 (t, 2 H) 2.63 (s, 6 H) 2.04 (s, 2 H) 1.73 (td, 2 H)	332	2-(4-(二甲氨基)哌啶-1-基)苯甲醛 方法 17 
50	(5Z)-5-[2-(4-异丙基哌嗪-1-基)亚苄基]-1,3-噻唑烷-2,4-二酮 	7.80 (s, 1 H) 7.49 - 7.43 (m, 1 H) 7.43 - 7.39 (m, 1 H) 7.22 - 7.13 (m, 2 H) 2.99 - 2.88 (m, 5 H) 2.80 (s, 4 H) 1.13 - 1.04 (m, 6 H)	332	2-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯甲醛 方法 18 
51	(5Z)-5-{2-[[2-(二甲氨基)乙基](甲基)氨基]-4,5-二甲氧基亚苄基}-1,3-噻唑烷-2,4-二酮 	7.78 (s, 1 H) 7.02 (s, 1 H) 6.85 (s, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 3.76 (s, 3 H) 3.11 - 2.98 (m, 2 H) 2.76 - 2.65 (m, 5 H) 2.37 (s, 6 H)	364	2-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-4,5-二甲氧基苯甲醛 方法 19 

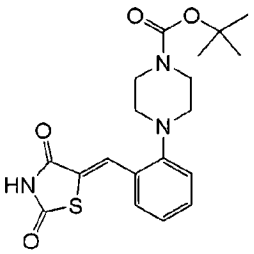
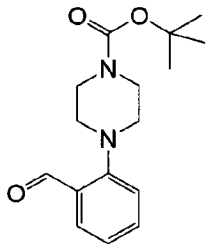
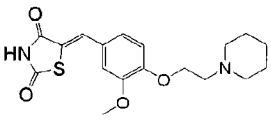
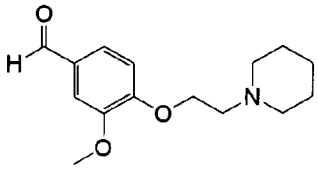
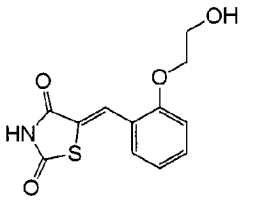
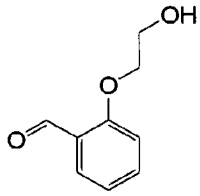
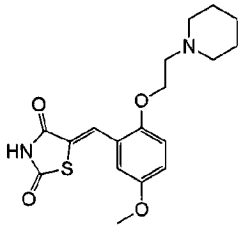
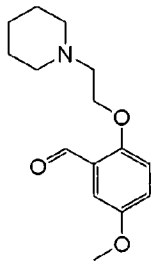
[0373]

52	(5Z)-5-{2-[3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基]-4,5-二甲氧基亚苄基}-1,3-噻唑烷-2,4-二酮 	7.76 (s, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 3.25 (m, 1 H), 3.13 (m, 2 H), 3.06 (m, 2 H), 2.32 (s, 6 H), 2.15 – 2.09 (m, 1 H) 1.90 – 1.81 (m, 1 H)	378	2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)-4,5-二甲氧基苯甲醛 方法 20 
53	(5Z)-5-{2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4,5-二甲氧基亚苄基}-噻唑烷-2,4-二酮 	7.86 (s, 1 H) 6.95 (s, 1 H) 6.77 (s, 1 H) 3.81 (s, 3 H) 3.76 - 3.67 (m, 3 H) 2.91 - 2.79 (m, 5 H) 2.71 (s, 4 H) 1.08 - 1.00 (m, 6 H)	392	2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4,5-二甲氧基苯甲醛 方法 21 
54	(5Z)-5-{2-(4-(二甲氨基)哌啶-1-基)-4,5-二甲氧基亚苄基}-噻唑烷-2,4-二酮 	7.48 (s, 1 H) 6.82 (s, 1 H) 6.51 (s, 1 H) 3.58 (s, 3 H) 3.51 (s, 3 H) 2.87 (d, 2 H) 2.47 (m, 3 H) 2.35 (s, 6 H) 1.79 (d, 2 H) 1.49 (d, 2 H)	392	2-(4-(二甲氨基)哌啶-1-基)-4,5-二甲氧基苯甲醛 方法 22 

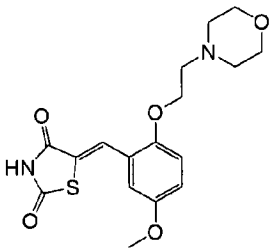
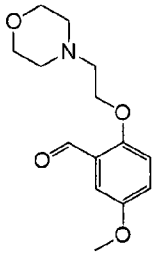
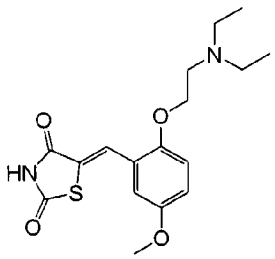
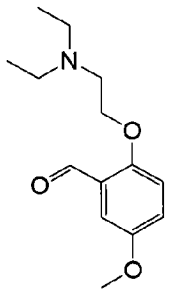
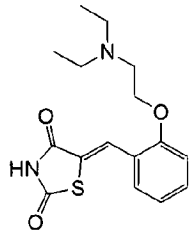
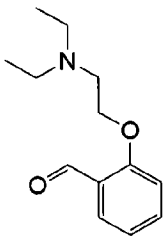
[0374]

55	(Z)-4-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 	12.65 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 7.72 (s, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 3.59 - 3.50 (m, 1 H) 3.38 - 3.30 (m, 4 H) 2.56 (s, 6 H) 2.31 - 2.28 (m, 1 H) 2.09 - 2.01 (m, 1 H)	458	4-(2-甲酰基-4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 方法 23 
56	(Z)-5-(2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)-5-硝基亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.64 (s, 1 H) 8.22 (d, 1 H) 8.12 (d, 1 H) 7.95 (d, 1 H) 7.04 (d, 1 H) 3.95 - 3.90 (m, 1 H) 3.70 - 3.65 (m, 2 H) 3.56 - 3.51 (m, 2 H) 2.79 (s, 6 H) 2.41 - 2.35 (m, 1 H) 2.34 - 2.22 (m, 1 H)	363	2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)-5-硝基苯甲醛 方法 24 
57	(Z)-4-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)-3-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯甲酰胺盐酸盐 	12.47 (s, 1 H) 7.92 - 7.84 (m, 4 H) 7.23 (s, 1 H) 7.03 (d, 1 H) 3.98 - 3.91 (m, 1 H) 3.53 - 3.49 (m, 2 H) 3.46 - 3.39 (m, 2 H) 2.79 (s, 6 H) 2.34 - 2.19 (m, 2 H)	361	4-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)-3-甲酰基苯甲酰胺 方法 25 

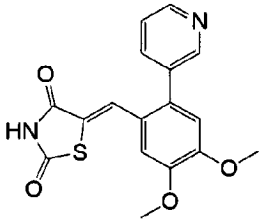
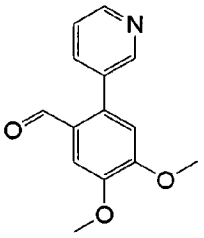
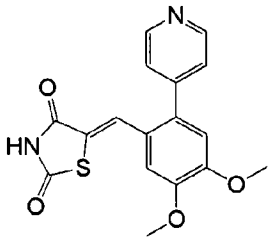
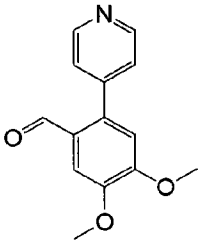
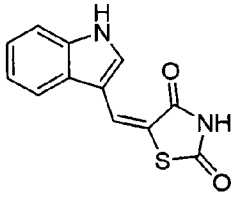
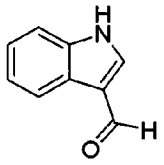
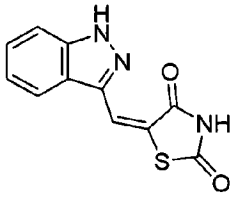
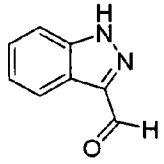
[0375]

58	(Z)-4-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 	12.55 (s, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 7.46 – 7.44 (m, 2 H) 7.21 –7.18 (m, 2 H) 3.48 (brs, 4 H) 2.86 (brs, 4 H) 1.43 (s, 9 H)	389	4-(2-甲酰基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 方法 26 
59	(Z)-5-(3-甲氧基-4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 	7.78 (s, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.21 (s, 2 H) 4.47 (t, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 3.49 (t, 4 H) 3.04 (brs, 2 H) 1.80 (d, 4 H) 1.64 (brs, 1 H) 1.43 (brs, 1 H)	363	3-甲氧基-4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯甲醛 商业的 
60	(Z)-5-(2-(2-羟基乙氧基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 	12.58 (brs, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 7.57 - 7.32 (m, 2 H) 7.26 - 7.03 (m, 2 H) 4.95 (brs, 1 H) 4.13 (t, 2 H) 3.77 (brs, 2 H)	266	2-(2-羟基乙氧基)苯甲醛 商业的 
61	(Z)-5-(5-甲氧基-2-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 	7.80 (s, 1 H) 7.10 (d, 1 H) 7.04 – 6.95 (m, 2 H) 4.22 (t, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 3.07 (t, 2 H) 2.84 (s, 4 H) 1.62 (dq, 4 H) 1.46 (d, 2 H)	363	5-甲氧基-2-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯甲醛 方法 27 

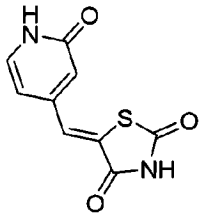
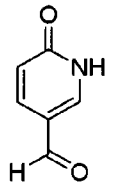
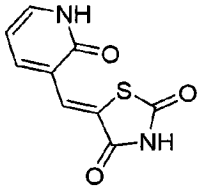
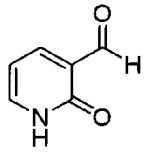
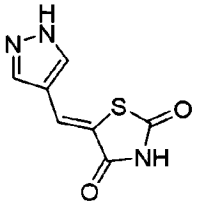
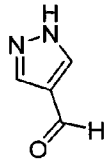
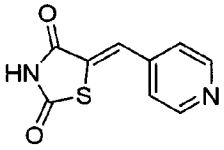
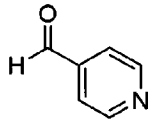
[0376]

62	(Z)-5-(5-甲氧基-2-(2-吗啉代乙氧基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 	7.99 (s, 1 H) 7.22 - 7.10 (m, 1 H) 7.09 – 6.97 (m, 1 H) 6.91 (d, 1 H) 4.17 (t, 2 H) 3.76 (s, 3 H) 3.64 - 3.51 (m, 4 H) 2.75 (t, 2 H) 2.51 - 2.62 (m, 4 H)	365	5-甲氧基-2-(2-吗啉代乙氧基)苯甲醛 方法 28 
63	(Z)-5-(2-(2-(二乙氨基)乙氧基)-5-甲氧基亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 	7.77 (s, 1 H) 7.08 - 7.05 (m, 1 H) 7.03 – 6.95 (m, 2 H) 4.19 (t, 2 H) 3.75 (s, 3 H) 3.25 - 3.14 (m, 2 H) 2.95 (q, 4 H) 1.17 - 1.08 (m, 6 H)	352	2-(2-(二乙氨基)乙氧基)-5-甲氧基苯甲醛 方法 29 
64	(Z)-5-(2-(2-(二乙氨基)乙氧基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 	7.84 (s, 1 H) 7.47 (d, 1 H) 7.43 - 7.35 (m, 1 H) 7.14 - 7.04 (m, 2 H) 4.24 (t, 2 H) 3.20 (m, 2 H) 2.90 (q, 4 H) 1.13 (t, 6 H)	321	2-(2-(二乙氨基)乙氧基)苯甲醛 方法 30 

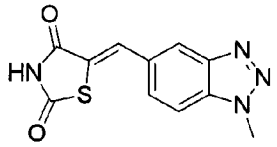
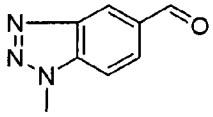
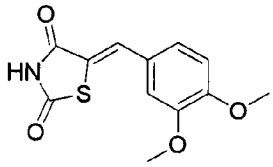
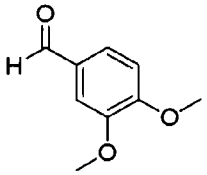
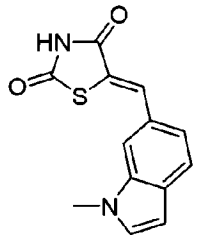
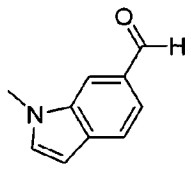
[0377]

65	(Z)-5-(4,5- 二 甲氧基-2-(吡啶-3-基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 	12.55 (brs, 1 H) 8.73 - 8.61 (m, 1 H) 8.58 (brs, 1 H) 7.81 (dd, 1 H) 7.53 (dd, 1 H) 7.46 (s, 1 H) 7.13 (d, 2 H) 3.89 (d, 6 H)	343	4,5-二甲氧基-2-(吡啶-3-基)苯甲醛 方法 31 
66	(Z)-5-(4,5- 二 甲氧基-2-(吡啶-4-基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 	12.58 (brs, 1 H) 8.67 (d, 2 H) 7.48 (d, 1 H) 7.41 (d, 2 H) 7.12 (d, 2 H) 3.89 (s, 6 H)	343	4,5-二甲氧基-2-(吡啶-4-基)苯甲醛 方法 32 
67	(Z)-5-((1H- 吲哚-3-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮 	7.21 (dddd, 2 H) 7.50 (d, 1 H) 7.71 (d, 1 H) 7.87 (d, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 12.07 (brs, 2 H)	245	1H-吲哚-3-甲醛 商业的 
68	(Z)-5-((1H- 吲唑-3-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮 	7.28 (t, 1 H) 7.52 - 7.39 (m, 1 H) 7.64 (d, 1 H) 8.22 - 8.03 (m, 2 H) 12.41 (d, 1 H) 13.96 (s, 1 H)	246	1H-吲唑-3-甲醛 商业的 

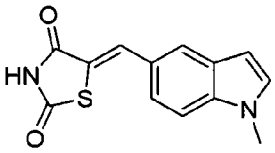
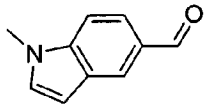
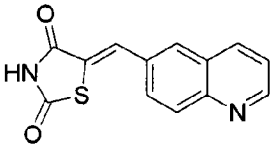
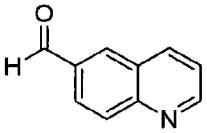
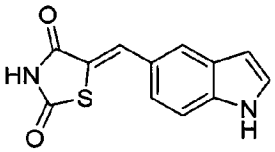
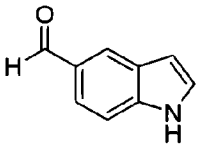
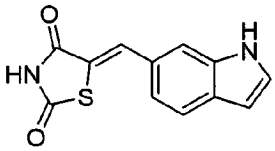
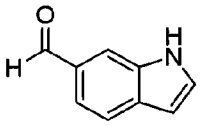
[0378]

69	(Z)-5-((6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮 	11.99 (brs, 1 H) 7.74 (brs, 1 H) 7.69 - 7.58 (m, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 6.43 (d, 1 H)	223	6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲醛 商业的 
70	(Z)-5-((2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮 	12.43 (brs, 1 H) 12.16 (brs, 1 H) 7.73 (s, 1 H) 7.69 (dd, 1 H) 7.57 (d, 1 H) 6.38 (t, 1 H)	223	2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲醛 商业的 
71	(Z)-5-((1H-吡唑-4-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮 	13.51 (brs, 1 H) 12.37 (brs, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 7.74 (s, 1 H)	196	1H-吡唑-4-甲醛 商业的 
72	(Z)-5-(吡啶-4-基亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮 	12.61 (brs, 1 H) 8.71 (d, 2 H) 7.74 (s, 1 H) 7.53 (d, 2 H)	207	4-吡啶甲醛 商业的 

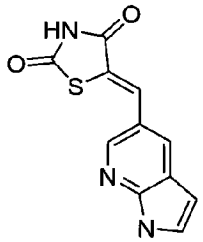
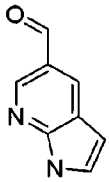
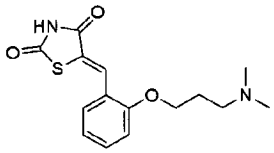
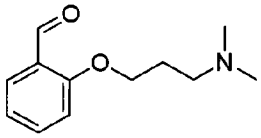
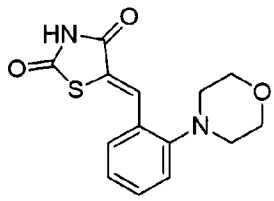
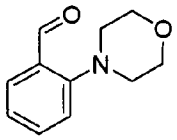
[0379]

73	(5Z)-5-[(1-甲基-1H-1,2,3-苯并三唑-5-基)亚甲基]-1,3-噻唑烷-2,4-二酮 	12.65 (brs, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 8.00-7.98 (m, 2 H) 7.76 (d, 1 H) 4.33 (s, 3 H)	259	1-甲基-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-甲醛 商业的 
74	(5Z)-5-(3,4-二甲氧基亚苄基)-1,3-噻唑烷-2,4-二酮 	12.51 (brs, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 7.19 – 7.09 (m, 3 H) 3.82 (s, 3 H) 3.80 (s, 3 H)	266	3,4-二甲氧基苯甲醛 商业的 
75	(5Z)-5-[(1-甲基-1H-吲哚-6-基)亚甲基]-1,3-噻唑烷-2,4-二酮 	12.49 (brs, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 7.68 (d, 1 H) 7.54 (s 1 H) 7.25 (d, 1 H) 6.50 (s, 1 H) 3.84 (s, 3 H)		1-甲基-1H-吲哚-6-甲醛 商业的 

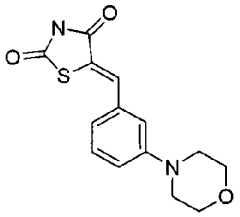
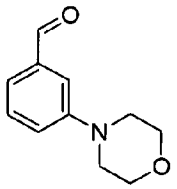
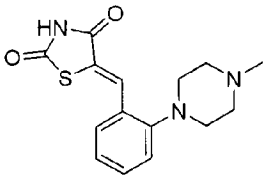
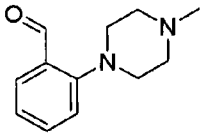
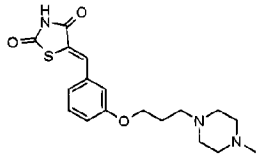
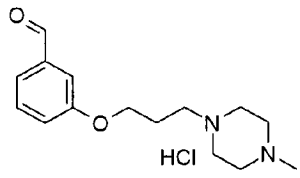
[0380]

76	(5Z)-5-[(1-甲基-1H-吲哚-5-基)亚甲基]-1,3-噻唑烷-2,4-二酮 	12.45 (brs, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 7.84 (d, 1 H) 7.59 (d, 1 H) 7.44 (d, 1 H) 7.38 (d 1 H) 6.57 (d, 1 H) 3.82 (s, 3 H)	259	1-甲基-1H-吲哚-5-甲醛 商业的 
77	(5Z)-5-(喹啉-6-基亚甲基)-1,3-噻唑烷-2,4-二酮 三氟乙酸盐 	12.70 (brs, 1 H) 8.97 (d, 1 H) 8.51 (d, 1 H) 8.24 (s, 1 H) 8.12 (d, 1 H) 7.96 – 7.93 (m, 2 H) 7.64 – 7.61 (m, 1 H)	257	喹啉-6-甲醛 商业的 
78	(5Z)-5-(1H-吲哚-5-基亚甲基)-1,3-噻唑烷-2,4-二酮 	12.43 (brs, 1 H) 11.44 (brs, 1 H) 7.85 (d, 1 H) 7.53 – 7.51 (m, 2 H) 7.45 – 7.44 (m, 1 H) 7.33 (d, 1 H) 6.56 (s, 1 H)	245	1H-吲哚-5-甲醛 商业的 
79	(5Z)-5-(1H-吲哚-6-基亚甲基)-1,3-噻唑烷-2,4-二酮 三氟乙酸盐 	12.47 (brs, 1 H) 11.48 (brs, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 7.69 – 7.66 (m, 2 H) 7.55 – 7.52 (m, 1 H) 7.23 (d, 1 H) 6.51 (s, 1 H)	245	1H-吲哚-6-甲醛 商业的 

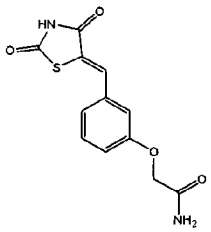
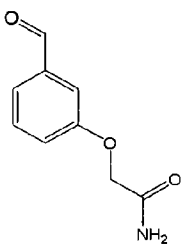
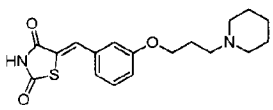
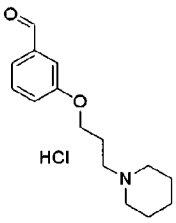
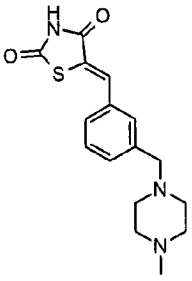
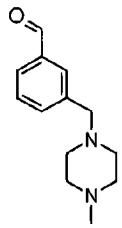
[0381]

80	(5Z)-5-(1H- 吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基亚甲基)-1,3-噻唑烷-2,4-二酮 	12.02 (brs, 1 H) 8.49 (d, 1 H) 8.15 (d, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 7.58 (t, 1 H) 6.59 (brs, 1 H)	246	1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲醛 商业的 
81	(5Z)-5-{2-[3-(二甲氨基)丙氧基]亚苄基}-1,3-噻唑烷-2,4-二酮 	8.16 (s, 1 H) 7.76 (s, 1 H) 7.48 (d, 1 H) 7.34 (s, 1 H) 7.08 (d, 1 H) 4.11 (t, 2 H) 2.86 (t, 2 H) 2.53 (s, 6 H) 2.10 – 1.98 (m, 2 H)	307	2-[3-(二甲氨基)丙氧基]苯甲醛 商业的 
82	(5Z)-5-(2-吗啉-4-基亚苄基)-1,3-噻唑烷-2,4-二酮 	7.89 (s, 1 H) 7.46 (d, 1 H) 7.45 - 7.41 (m, 1 H) 7.22 - 7.14 (m, 2 H) 3.80 - 3.69 (m, 4 H) 2.93 - 2.82 (m, 4 H)	291	2-吗啉-4-基苯甲醛 商业的 

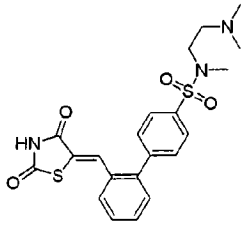
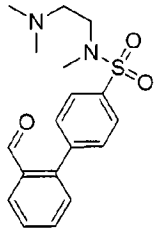
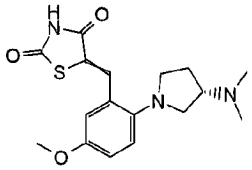
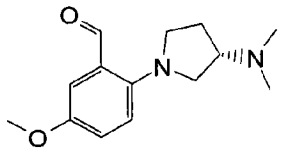
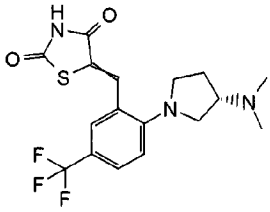
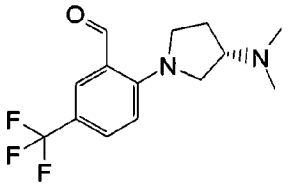
[0382]

83	(5Z)-5-(3-吗啉-4-基亚苄基)-1,3-噻唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐 	12.58 (brs, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 7.37 (t, 1 H) 7.12 (s, 1 H) 7.07 (dd, 1 H) 7.00 (d, 1 H) 3.79 - 3.69 (m, 4 H) 3.20 - 3.09 (m, 4 H)	290	3-吗啉-4-基苯甲醛 商业的 
84A	(5Z)-5-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)亚苄基]-1,3-噻唑烷-2,4-二酮 	7.78 (s, 1 H) 7.46 (d, 1 H) 7.42 - 7.35 (m, 1 H) 7.19 - 7.11 (m, 2 H) 2.94 (t, 4 H) 2.70 (brs, 4 H) 2.40 (s, 3 H)	304	2-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲醛 商业的 
84B	(Z)-5-(3-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 	11.37 (brs, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.38 (t, 1H) 7.12 (m, 2 H), 6.96 (m, 1 H) 4.58 (s, 3 H) 4.05 (t, 2 H) 3.00 -2.55 (m, 10 H) 1.93 (m, 2 H)	362	3-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基)苯甲醛盐酸盐 

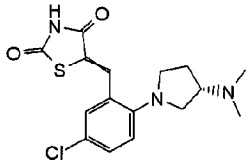
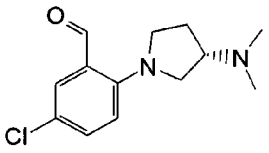
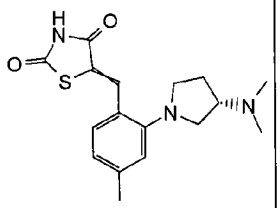
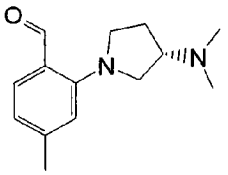
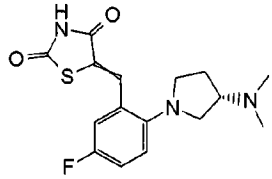
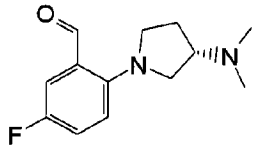
[0383]

84C	(Z)-2-(3-((2,4- 二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯氧基)乙酰胺 	12.62 (s, 1 H) 7.73 (s, 1 H) 7.60 (s, 1 H) 7.44 (t, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 7.19 (d, 1 H) 7.14 (m, 1 H) 7.05 (dd, 1 H) 4.48 (s, 2 H)	279	2-(3-甲酰基苯氧基)乙酰胺 
84D	(Z)-5-(3-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 	7.30 (t, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.08 (m, 2 H) 6.85 (dd, 1 H) 4.01 (t, 2 H) 2.45 (t, 2 H) 2.40 (m, 4 H) 1.88 (m, 2 H) 1.50 (m, 4 H) 1.38 (m, 2 H)	347	3-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)苯甲醛 盐酸盐 
84E	(Z)-5-(3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 	7.59 (s, 1 H) 7.51 (s, 1 H) 7.46 (m, 2 H) 7.34 (m, 1 H) 3.59 (s, 2 H) 2.96 (m, 4 H) 2.59 (m, 4 H) 2.58 (s, 3 H)	318	3-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯甲醛 

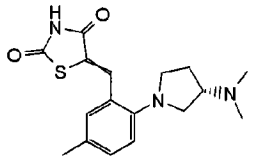
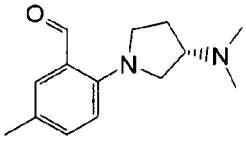
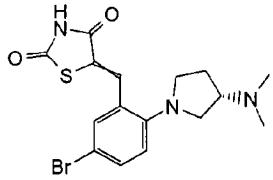
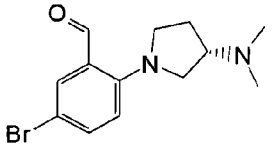
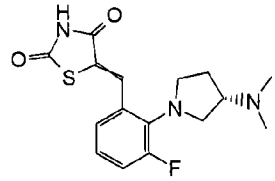
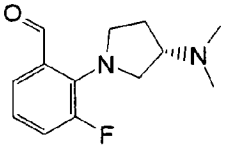
[0384]

84F	(Z)-N-(2-(二甲氨基)乙基)-2'-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-N-甲基联苯基-4-磺酰胺 	7.90 (d, 2 H) 7.69 (d, 1 H) 7.65-7.49 (m, 4 H) 7.49 - 7.40 (m, 1 H) 7.31 (s, 1 H) 3.24 (t, 2 H) 2.83 (t, 2 H) 2.78 (s, 3 H) 2.48 (s, 6 H)	445	N-(2-(二甲氨基)乙基)-2'-甲酰基-N-甲基联苯基-4-磺酰胺 方法 32B 
84G	(S)-5-(2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)-5-甲氧基亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 		348	(S)-2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)-5-甲氧基苯甲醛 方法 104 
84H	(S)-5-(2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)-5-(三氟甲基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 	12.55 (s, 1 H) 11.25 (brs, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 7.60 (m, 1 H), 7.15 (m, 1 H) 4.00 (m, 1 H) 3.65 (m, 2 H) 3.40 (m, 1 H) 3.32 (m, 1 H) 2.80 (s, 6 H) 2.35 (m, 1 H) 2.20 (m, 1 H)	386	(S)-2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)-5-(三氟甲基)苯甲醛 方法 105 

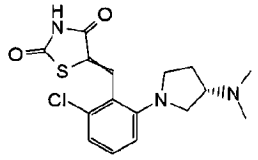
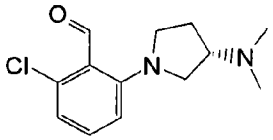
[0385]

84I	(S)-5-(5-氯-2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 	12.55 (s, 1 H) 7.81 (s, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 3.90(m, 1H), 3.45-3.30 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.80 (s, 6H), 2.35 (m, 1H), 2.20 (m, 1H)	352	(S)-5-氯-2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)苯甲醛 方法 106 
84J	(S)-5-(2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲基亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 		332	(S)-2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲基苯甲醛 方法 107 
84K	(S)-5-(2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)-5-氟亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 	12.55 (s, 1 H) 11.40 (s, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 7.30-7.15 (m, 3 H) 3.92 (m, 1 H) 3.45 (m, 1 H) 3.35 (m, 1 H) 3.18 (m, 1 H) 3.15 (m, 1 H) 3.80 (d, 6 H) 2.30 (m, 1 H), 2.20 (m, 1H)	336	(S)-2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)-5-氟苯甲醛 方法 108 

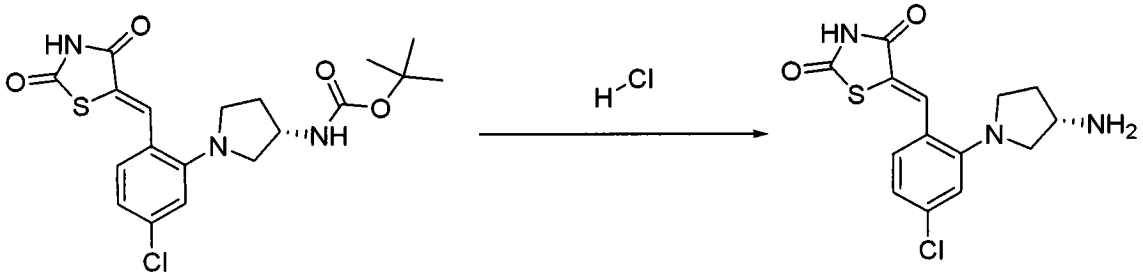
[0386]

84L	(S)-5-(2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)-5-甲基亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 		332	(S)-2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)-5-甲基苯甲醛 方法 109 
84M	(S)-5-(5-溴-2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 		397	(S)-5-溴-2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)苯甲醛 方法 110 
84N	(S)-5-(2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)-3-氟亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 	12.55 (s, 1 H) 10.34 (s, 1 H) 7.87 (d, 1H) 7.33-7.21 (m, 3 H) 3.93 (m, 1 H) 3.40 (m, 2 H) 3.25 (m, 1 H) 3.18 (m, 1 H) 2.79 (s, 6 H) 2.26 (m, 1H) 2.12 (m, 1H)	336	(S)-2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)-3-氟苯甲醛 方法 111 

[0387]

840	(S)-5-(2-氯-6-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 		352	(S)-2-氯-6-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)苯甲醛 方法 112 

[0388] 实施例 85：

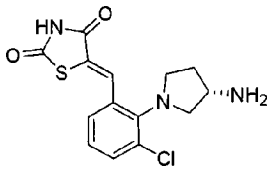
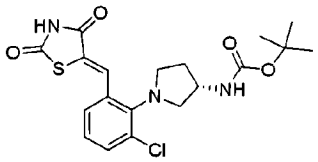
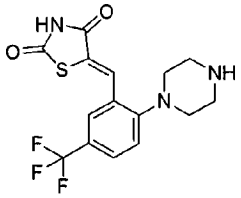
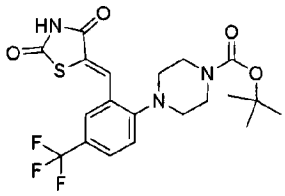
[0389] 

[0390] (S,Z)-5-(2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-4-氯亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐：

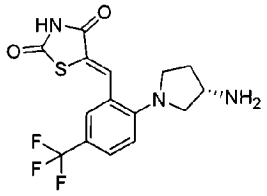
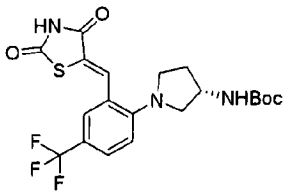
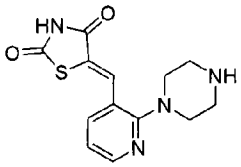
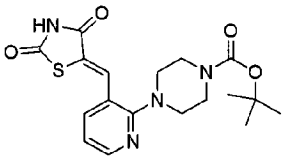
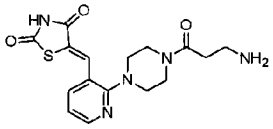
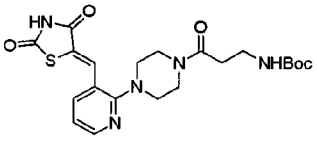
[0391] 向 100mL 圆底烧瓶中投入磁搅拌棒、(S,Z)-1-(5-氯-2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(方法 33)(1.300g,3.07mmol)、MeOH(10.22ml)和 HCl 在二乙基醚(2.294ml,46.00mmol)中的 1N 溶液。让反应混合物在 rt 搅拌过夜,之后真空浓缩,得到其盐酸盐产物。将该材料溶解于 DMSO 中并通过反相 HPLC 纯化,得到流分,将其真空浓缩,悬浮于甲醇(～5mL)和在二乙醚(～2mL)中的 1N HCl 中。将该混合物真空浓缩,得到(S,Z)-5-(2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-4-氯亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐(0.710g,64.3%)。^{1}H NMR(300MHz, DMSO-D6) δ ppm 12.51(s,1H)8.36(s,2H)7.85(s,1H)7.35(d,1H)6.96(dd,2H)3.90-3.75(m,1H)3.55-3.47(m,1H)3.40(dd,1H)3.31-3.21(m,1H)3.18-3.10(m,1H)2.29-2.18(m,1H)2.10-1.96(m,1H) ;m/z 325。

[0392] 通过实施例 85 的方法,采用合适的原料制备以下实施例。可采用与实施例 85 中所述类似的方式或类似方法将层析后获得的以下母体化合物转化成其相应的盐酸盐。

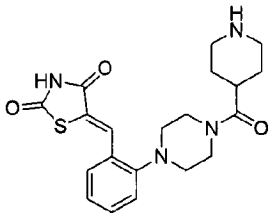
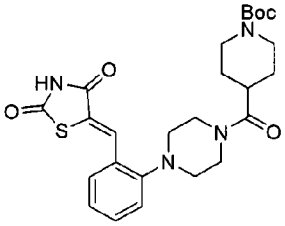
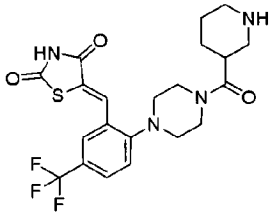
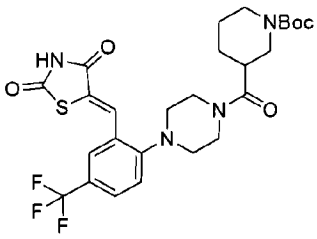
[0393]

实施例	化合物	^{1}H NMR	m/z	SM
86	(S,Z)-5-(2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-3-氯亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.69 (s, 1 H) 8.35 (brs, 2 H) 7.94 (s 1 H) 7.57 (d, 1 H) 7.41 - 7.35 (m, 2 H) 3.95 - 3.88 (m, 1 H) 3.53 - 3.26 (m, 4 H) 2.37 - 2.31 (m, 1 H) 2.08 - 2.01 (m, 1 H)	324	(S,Z)-1-(2-氯-6-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 34 
87	(Z)-5-(2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.69 (s, 1 H) 9.32 (brs, 2 H) 7.79 (d, 1 H) 7.71 (d, 2 H) 7.37 (d, 1 H) 3.23 (s, 8 H)	358	(Z)-4-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 方法 35 

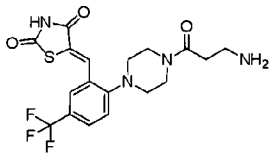
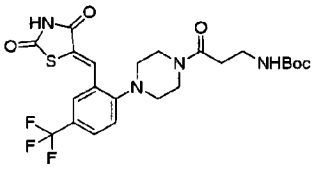
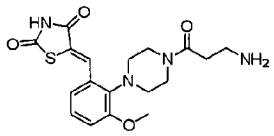
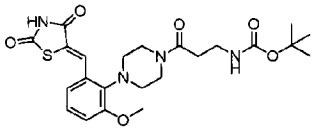
[0394]

88	(S,Z)-5-(2-(3- 氨基吡咯烷-1-基)-5-(三氟甲基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.53 (s, 1 H) 8.17 (brs, 2 H) 7.95 (s, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 7.59 (d 1 H) 7.05 (d, 1 H) 3.90 - 3.81 (m, 1 H) 3.56 (q, 1 H) 3.47 - 3.35 (m, 2 H) 3.18 (dd, 1 H) 2.33 - 2.18 (m, 1 H) 2.09 - 1.99 (m, 1 H)	358	(S,Z)- 1-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 36 
89	(Z)-5-((2-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.65 (s, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 8.33 (d, 1 H) 7.83 (d, 1 H) 7.63 (s, 1 H) 7.15 (dd, 1 H) 3.41 (brs, 4 H) 3.17 (brs, 4 H)	291	(Z)-4-(3-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 方法 37 
90	(Z)-5-((2-(4-(3-氨基丙酰基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮三氟乙酸盐 	12.60 (s, 1 H) 8.32 (d, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 7.68 (s, 1 H) 7.63 (brs, 2 H) 7.12 (dd, 1 H) 3.57 (d, 4 H) 3.17 (d, 4 H) 3.00 (q, 2 H) 2.70 (t, 2 H)	362	(Z)-3-(4-(3-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基氨基甲酸叔丁酯 方法 38 

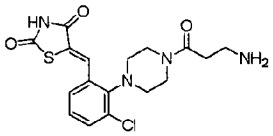
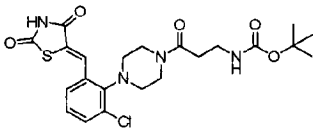
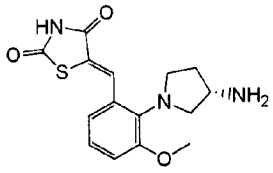
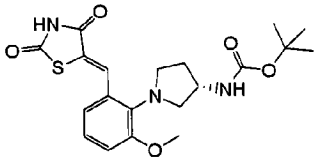
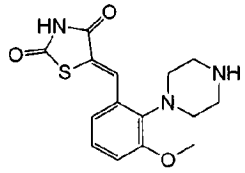
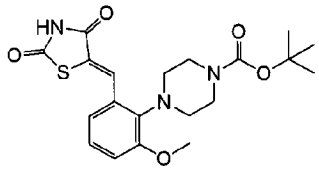
[0395]

91	(Z)-5-(2-(4-(哌啶-4-羰基)哌嗪-1-基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 	9.00 (brs, 1 H) 8.67 (brs, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 7.57 - 7.52 (m, 1 H) 7.30 -7.16 (m, 1 H) 3.71 (s, 1 H) 3.63 (s, 1 H) 3.34 (s, 3 H) 3.31 - 3.22 (m, 2 H) 3.13 (s, 3 H) 3.01 -2.87 (m, 5 H) 1.85 - 1.77 (m, 4 H)	401	(Z)-4-(4-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)哌嗪-1-羰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 方法 39 
92	(Z)-5-(2-(4-(哌啶-3-羰基)哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.68 (s, 1 H) 8.87 (s, 1 H) 7.78 - 7.69 (m, 3 H) 7.32 (d, 1 H) 3.68 - 3.64 (m, 8 H) 3.38 (tt, 1 H) 3.13 - 2.98 (m, 4 H) 1.75 - 1.56 (m, 4 H)	469	(Z)-3-(4-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-羰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 方法 40 

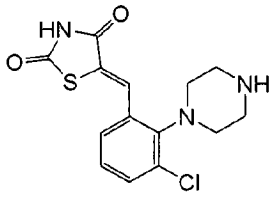
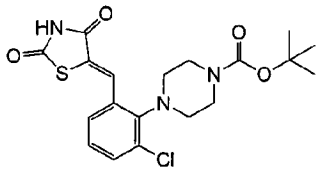
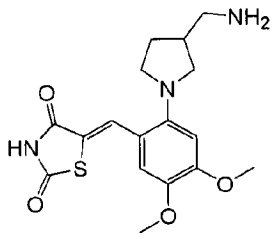
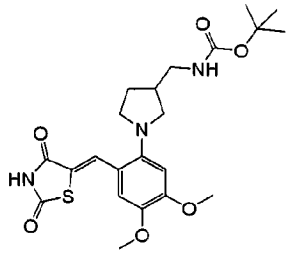
[0396]

93	(Z)-5-(2-(4-(3- 氨基丙酰基)哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.67 (s 1 H) 7.93 (brs, 2 H) 7.78 - 7.68 (m, 3 H) 7.32 (d, 1 H) 3.69 - 3.59 (m, 8 H) 3.00 - 2.74 (m, 4 H)	429	(Z)-3-(4-(2-((2,4- 二氧代噻唑烷-5- 亚基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-基)-3- 氧代丙基氨基甲酸叔丁酯 方法 41 
94	(Z)-5-(2-(4-(3- 氨基丙酰基)哌嗪-1-基)-3-甲氧基亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.53 (brs, 1 H) 8.21 (s, 1 H), 7.58 (brs, 3 H), 7.24 (t, 1 H) 7.11 (d, 1 H) 7.00 (d, 1 H) 3.75 (s, 3 H) 3.35 (brs, 4 H) 3.09 - 2.85 (m, 4 H) 2.65 (brs, 2 H)	391	(Z)-3-(4-(2-((2,4- 二氧代噻唑烷-5- 亚基)甲基)-6-甲氧基苯基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基氨基甲酸叔丁酯 方法 42 

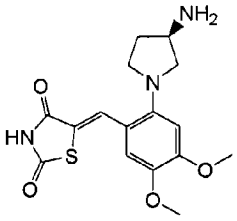
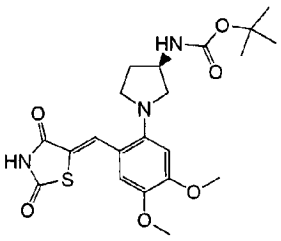
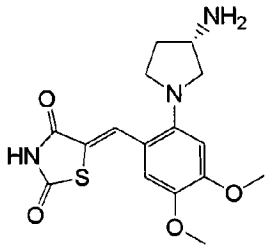
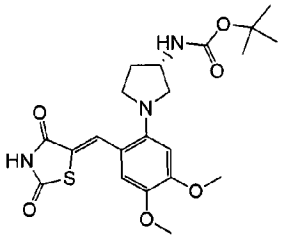
[0397]

95	(Z)-5-(2-(4-(3- 氨基丙酰基)哌嗪-1-基)-3-氯亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.69 (brs, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 7.67 (brs, 2 H) 7.55 (dd, 1 H) 7.49 - 7.40 (m, 1 H) 7.35 (t, 1 H) 4.17 (brs, 1 H) 3.75 (brs, 1 H) 3.35 (brs, 3 H) 3.13 - 2.84 (m, 5 H) 2.74 (brs, 2 H)	395	(Z)-3-(4-(2- 氯-6-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基氨基甲酸叔丁酯 方法 43 
96	(S,Z)-5-(2-(3- 氨基吡咯烷-1-基)-3-甲氧基亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.43 (s, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 7.86 (brs, 1 H) 7.16 (t, 1 H) 7.05 (d, 1 H) 6.91 (d, 1 H) 3.71 (s, 3 H) 3.30 (dd, 1 H) 3.17 - 3.08 (m, 1 H) 3.08 - 2.91 (m, 2 H) 2.23 - 2.06 (m, 2 H), 1.80 - 1.75 (m, 1 H)	320	(S,Z)-1-(2-((2,4- 二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-6-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 44 
97	(Z)-5-(3- 甲氧基-2-(哌嗪-1-基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.45 (brs, 1 H) 8.59 (brs, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 7.15 (t, 1 H) 7.02 (d, 1 H) 6.89 (d, 1 H) 3.67 (s, 3 H) 3.17 - 2.99 (m, 8 H)	320	(Z)-4-(2-((2,4- 二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-6-甲氧基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 方法 45 

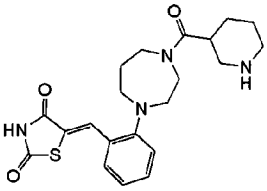
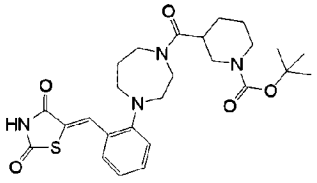
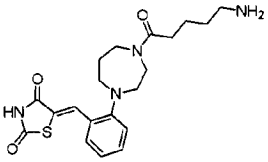
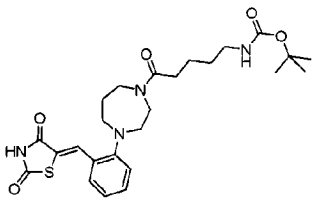
[0398]

98	(Z)-5-(3-氯-2-(哌嗪-1-基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.72 (brs, 1 H) 9.19 (brs, 1 H) 8.01 (s, 1 H) 7.57 (dd, 1 H) 7.50 - 7.40 (m, 1 H) 7.36 (t, 1 H) 3.60 (brs, 2 H), 3.51 - 3.29 (m, 1 H) 3.29 - 3.12 (m, 2 H) 3.06 (brs, 3 H)	324	(Z)-4-(2-氯-6-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 方法 46 
99	(Z)-5-(2-(3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-4,5-二甲氧基亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.40 (s, 1 H) 9.25 (s, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 6.97 (s, 1 H) 6.73 (s, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 3.81 (m, 1 H) 3.74 (s, 3 H) 3.40 - 3.31 (m, 2 H) 3.25 - 3.13 (m, 2 H) 2.59 (t, 3 H) 2.31 (dd, 1 H) 2.08 (d, 1 H)	364	(Z)-(1-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-4,5-二甲氧基苯基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸叔丁酯 方法 47 

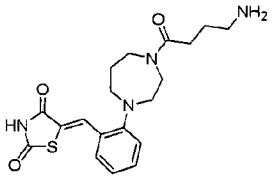
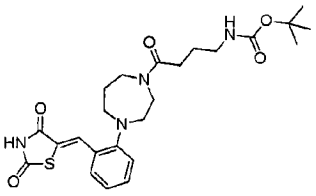
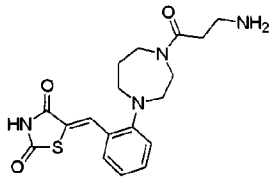
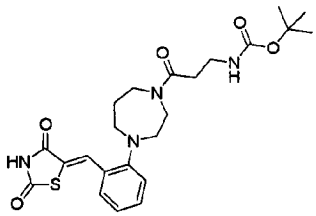
[0399]

100	(R,Z)-5-(2-(3- 氨基吡咯烷-1-基)-4,5-二甲氧基亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.39 (s, 1 H) 8.06 (s, 2 H) 7.89 (s, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 3.84 (s, 4 H) 3.73 (s, 3 H) 3.35 (d, 2 H) 3.20 (s, 1 H) 3.07 (d, 1 H) 2.28 (s, 1 H) 1.97 (s, 1 H)	350	(R,Z)- 1-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-4,5-二甲氧基苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 48 
101	(S,Z)-5-(2-(3- 氨基吡咯烷-1-基)-4,5-二甲氧基亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.39 (s, 1 H) 8.08 (s, 2 H) 7.89 (s, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 6.65 (s, 1 H) 3.84 (s, 4 H) 3.73 (s, 3 H) 3.45 - 3.30 (m, 2 H) 3.24 - 3.14 (m, 1 H) 3.12 - 3.00 (m, 1 H) 2.28 (s, 1 H) 1.98 (s, 1 H)	350	(S,Z)-1-(2-((2,4- 二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-4,5-二甲氧基苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 49 

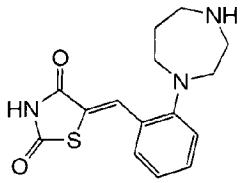
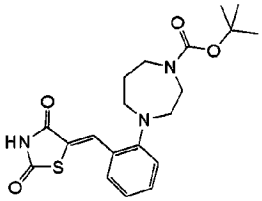
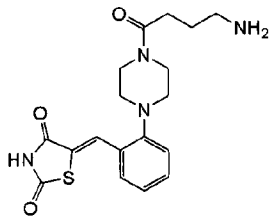
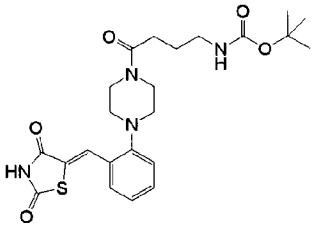
[0400]

102	(Z)-5-(2-(4-(哌啶-3-羰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.49 (s, 1 H) 8.47 (s, 1 H) 7.82 (d, 1 H) 7.39 - 7.30 (m, 2 H) 7.16 (dd, 1 H) 7.06 (td, 1 H) 3.63 - 3.54 (m, 4 H) 3.29 - 3.06 (m, 9 H) 1.88 - 1.48 (m, 6 H)	415	(Z)-3-(4-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-羰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 方法 50 
103	(Z)-5-(2-(4-(5-氨基戊酰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.57 (s, 1 H) 7.90 (d, 1 H) 7.76 (s, 2 H) 7.47 - 7.36 (m, 2 H) 7.22 (t, 1 H) 7.12 (d, 1 H) 3.63 (d, 4 H) 3.22 (s, 1 H) 3.17 (s, 1 H) 3.05 (s, 2 H) 2.80 (s, 2 H) 2.41 (s, 1 H) 2.34 (s, 1 H) 1.91 (s, 1 H) 1.85 (s, 1 H) 1.57 (d, 4 H)	403	(Z)-5-(4-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-5-氧代戊基氨基甲酸叔丁酯 方法 51 

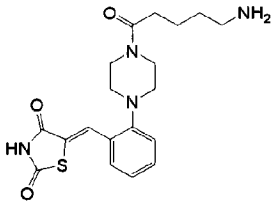
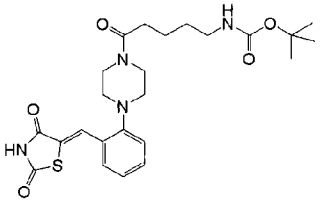
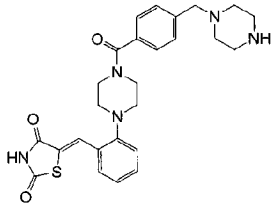
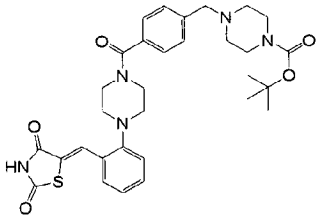
[0401]

104	(Z)-5-(2-(4-(4- 氨基丁酰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.49 (s, 1 H) 7.83 (d, 1 H) 7.65 (s, 2 H) 7.39 - 7.30 (m, 2 H) 7.20 - 7.12 (m, 1 H) 7.09 - 7.01 (m, 1 H) 3.61 - 3.50 (m, 4 H) 3.18 - 3.07 (m, 2 H) 2.98 (d, 2 H) 2.77 (ddd, 2 H) 2.37 (t, 2 H) 1.85 - 1.66 (m, 4 H).	389	(Z)- 4-(4-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-4-氧代丁基氨基甲酸叔丁酯 方法 52 
105	(Z)-5-(2-(4-(3- 氨基丙酰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.50 (s, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 7.63 (s, 2 H) 7.39 - 7.31 (m, 2 H) 7.16 (dd, 1 H) 7.10 - 7.01 (m, 1 H) 3.64 - 3.52 (m, 4 H) 3.20 - 3.09 (m, 2 H) 2.97 (dt, 4 H) 2.65 (dt, 2 H) 1.87-1.81 (m, 2 H)	375	(Z)-3-(4-(2-((2,4- 二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-3-氧代丙基氨基甲酸叔丁酯 方法 53 

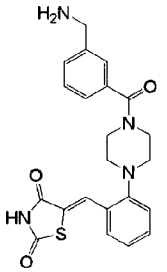
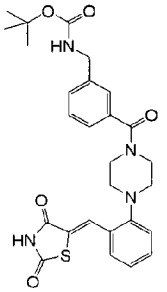
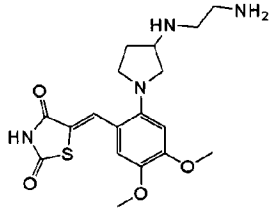
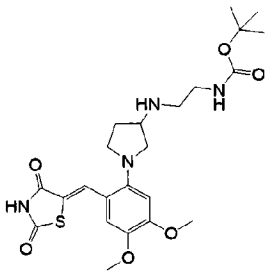
[0402]

106	(Z)-5-(2-(1,4- 二氮杂环庚烷-1-基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.57 (s, 1 H) 9.31 (s, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 7.46 - 7.40 (m, 2 H) 7.26 (d, 1 H) 7.18 - 7.09 (m, 1 H) 3.36 (d, 2 H) 3.27 (d, 4 H) 3.19 (dd, 2 H) 2.10 - 2.01 (m, 2 H)	304	(Z)-4-(2-((2,4- 二氧代噻唑烷-5- 亚基)甲基)苯基)-1,4- 二氮杂环庚烷-1- 甲酸叔丁酯 方法 54 
107	(Z)-5-(2-(4-(4- 氨基丁酰基)哌嗪-1-基)亚苄基)噻唑烷-2,4- 二酮盐酸盐 	12.60 (s, 1 H) 7.95 (s, 4 H) 7.53 - 7.44 (m, 2 H) 7.26 - 7.17 (m, 2 H) 3.66 - 3.57 (m, 5 H) 2.89 (m, 4 H) 2.85 - 2.76 (m, 3 H) 1.85 - 1.76 (m, 2 H)	375	(Z)-4-(4-(2-((2,4- 二氧代噻唑烷-5- 亚基)甲基)苯基)哌嗪-1-基)-4- 氧代丁基氨基甲酸叔丁酯 方法 55 

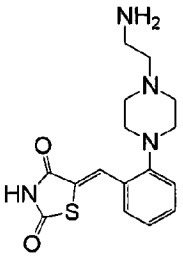
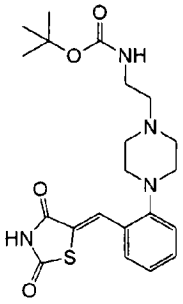
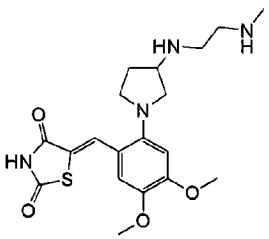
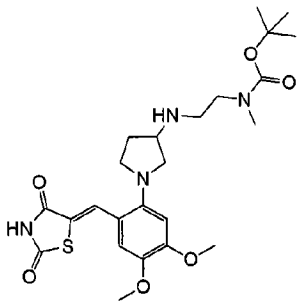
[0403]

108	(Z)-5-(2-(4-(5- 氨基戊酰基)哌嗪-1-基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.66 (s, 1 H) 8.10 (s, 2 H) 7.99 (s, 1 H) 7.52 (s, 1 H) 7.51 - 7.47 (m, 1 H) 7.25 (t, 2 H) 3.67 (s, 4 H) 2.92 - 2.81 (m, 6 H) 2.44 (t, 2 H) 1.62 (s, 4 H)	389	(Z)-5-(4-(2-((2,4- 二氧代噻唑烷-5- 亚基)甲基)苯基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊基氨基甲酸叔丁酯 方法 56 
109	(Z)-5-(2-(4-(4-(哌嗪-1-基甲基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.57 (brs, 1 H) 9.70 (brs, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 7.75 (d, 2 H) 7.52 (m, 2 H) 7.49 - 7.41 (m, 2 H) 7.21 (t, 2 H) 4.45 (brs, 2 H) 3.81 (brs, 2 H) 3.54 - 3.35 (m, 8 H) 3.27 (brs, 2 H) 2.89 (brs, 4 H)	492	(Z)-4-(4-(4-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)哌嗪-1-羰基)苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 方法 57 

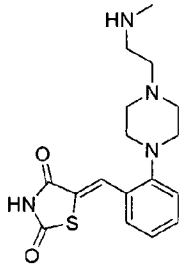
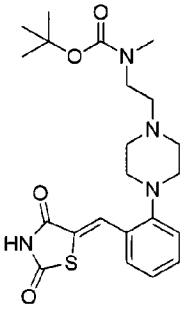
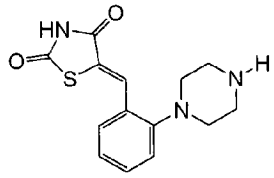
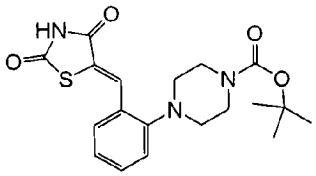
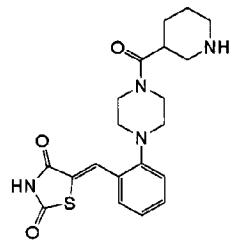
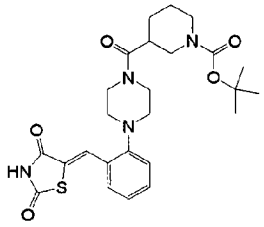
[0404]

110	(Z)-5-(2-(4-(3-(氨基甲基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.56 (s, 1 H) 8.18 (brs, 2 H) 7.95 (s, 1 H) 7.64 - 7.38 (m, 6 H) 7.36 - 7.11 (m, 2 H) 4.19 - 4.02 (m, 2 H) 3.82 (brs, 2 H) 3.52 (brs, 2 H) 2.92 (brs, 4 H)	423	(Z)-3-(4-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)哌嗪-1-羰基)苄基氨基甲酸叔丁酯 方法 58 
111	(Z)-5-(2-(3-(2-氨基乙氨基)吡咯烷-1-基)-4,5-二甲氧基亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.38 (s, 1 H) 9.99 (s, 1 H) 8.44 (s, 2 H) 7.86 (s, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 6.76 (s, 1 H) 3.93 (s, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 3.73 (s, 3 H) 3.45 - 3.33 (m, 2 H) 3.28 - 3.16 (m, 6 H) 2.32 (s, 1 H) 2.15 (s, 1 H)	393	(Z)-2-(1-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-4,5-二甲氧基苯基)吡咯烷-3-基氨基)乙基氨基甲酸叔丁酯 方法 59 

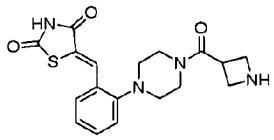
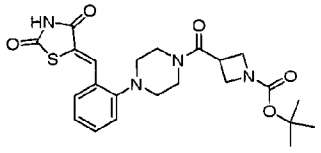
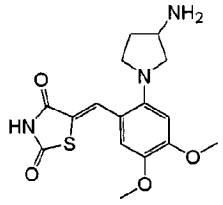
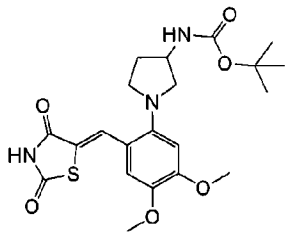
[0405]

112	(Z)-5-(2-(4-(2- 氨基乙基)哌嗪-1-基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.70 (s, 1 H) 11.43 (s, 1 H) 8.38 (s, 3 H) 7.86 (s, 1 H) 7.49 (m, 2 H) 7.25 (m, 2 H) 3.67 (m, 2 H) 3.42 - 3.30 (m, 8 H)	333	(Z)-2-(4-(2-((2,4- 二氧代噻唑烷-5- 亚基)甲基)苯基)哌嗪-1-基)乙基氨基甲酸叔丁酯 方法 60 
113	(Z)-5-(4,5-二甲氧基-2-(3-(2-(甲氨基)乙氨基)吡咯烷-1-基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.39 (s, 1 H) 9.93 (brs, 1 H) 9.42 (brs, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 6.98 (s, 1 H) 6.77 (s, 1 H) 4.00 – 3.91 (m, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 3.74 (s, 3 H) 3.44 – 3.16 (m, 8 H) 2.62 (s, 3 H) 2.40 – 2.31 (m, 1 H) 2.20 – 2.14 (m, 1 H)	407	(Z)-2-(1-(2-((2,4- 二氧代噻唑烷-5- 亚基)甲基)-4,5-二甲氧基苯基)吡咯烷-3-基氨基)乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 方法 61 

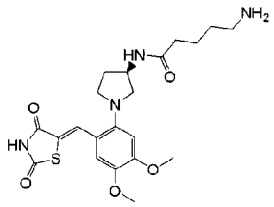
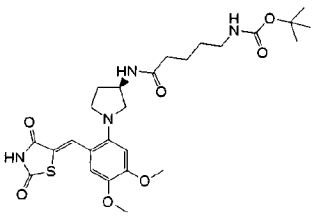
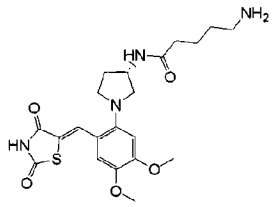
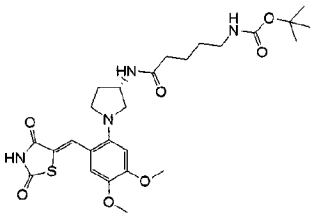
[0406]

114	(Z)-5-(2-(4-(2-(甲氨基)乙基)哌嗪-1-基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.62 (s, 1 H) 11.28 (s, 1 H) 9.28 (s, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 7.50 (t, 1 H) 7.26 (t, 1 H) 3.71 (m, 4 H) 3.57 (m, 2 H) 3.45 (m, 2 H) 3.26 (m, 4 H) 2.62 (s, 3 H)	347	(Z)-2-(4-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)哌嗪-1-基)乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 方法 62 
115	(5Z)-5-(2-哌嗪-1-基亚苄基)-1,3-噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.61 (s, 1 H) 9.21 (s, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 7.49 (t, 2 H) 7.24 (t, 2 H), 3.25 (s, 4 H) 3.12 (s, 4 H)	290	4-{2-[(Z)-(2,4-二氧代-1,3-噻唑烷-5-亚基)甲基]苯基}哌嗪-1-甲酸叔丁酯 实施例 58 
116	5-(2-(4-(哌啶-3-羰基)哌嗪-1-基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.60 (s, 1 H) 9.10 (s, 1 H) 8.90 (s, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 7.51 - 7.43 (m, 1 H) 7.21 (t, 2 H) 5.14 (m, 4 H) 3.67 (m, 3 H) 3.17 (m, 2 H) 2.91 - 2.88 (m, 4 H) 1.86 (s, 1 H) 1.81 - 1.71 (m, 2 H) 1.57 (d, 1 H)	401	3-(4-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)哌嗪-1-羰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 方法 63 

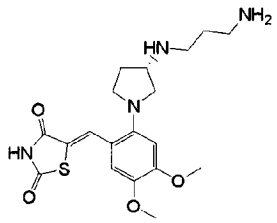
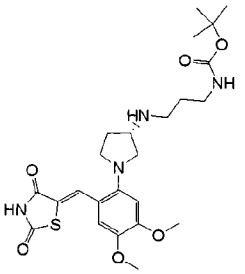
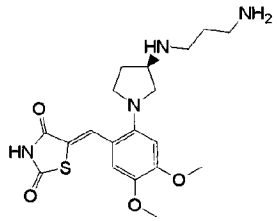
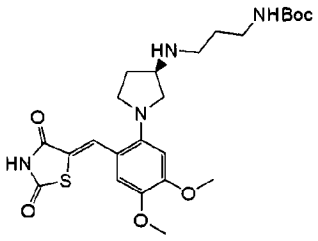
[0407]

117	(5Z)-5-{2-[4-(氮杂环丁-3-基羰基)哌嗪-1-基]亚苄基}-1,3-噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.59 (s, 1 H) 9.15 (s, 1 H) 8.86 (s, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 7.47 (ddd, 2 H) 7.25 - 7.16 (m, 1 H) 4.15 - 4.05 (m, 4 H) 4.01 - 3.91 (m, 1 H) 3.71 (m, 2 H) 3.42 (s, 2 H) 2.89 (d, 4 H)	373	3-(4-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)哌嗪-1-羰基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 方法 64 
118	(5Z)-5-[2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-4,5-二甲氧基亚苄基]-1,3-噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.38 (s, 1 H) 8.34 (s, 2 H) 7.90 (s, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 6.68 (s, 1 H) 3.89 - 3.80 (m, 4 H) 3.73 (s, 3 H) 3.46 - 3.34 (m, 2 H) 3.23 - 3.13 (m, 1 H) 3.10 (dd, 1 H) 2.28 (dd, 1 H) 2.01 (d, 1 H)	351	1-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-4,5-二甲氧基苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 65 

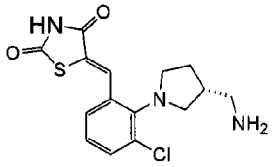
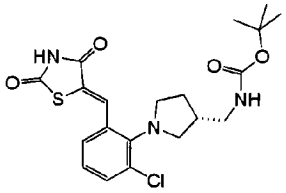
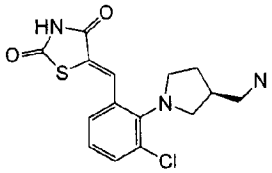
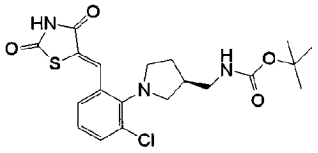
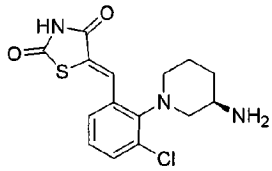
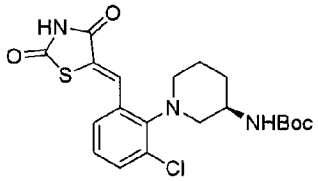
[0408]

119	(R,Z)-5- 氨 基 -N-(1-(2-((2,4- 二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-4,5-二甲氧基苯基)吡咯烷-3-基)戊酰胺盐酸盐 	12.24 (s, 1 H) 8.07 (d, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 7.60 (brs, 2 H) 6.88 (s, 1 H) 6.55 (s, 1 H) 4.22 (d, 1 H) 3.76 (s, 3 H) 3.65 (s, 3 H) 3.30 - 3.15 (m, 2 H) 3.15 - 2.98 (m, 1 H) 2.86 (dd, 1 H) 2.70 (d, 2 H) 2.17-1.92 (m, 3 H) 1.76 (brs, 1 H) 1.52 - 1.25 (m, 4 H)	449	(R,Z)-5-(1-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-4,5-二甲氧基苯基)吡咯烷-3-基氨基)-5-氧代戊基氨基甲酸叔丁酯 方法 66 
120	(S,Z)-5- 氨 基 -N-(1-(2-((2,4- 二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-4,5-二甲氧基苯基)吡咯烷-3-基)戊酰胺盐酸盐 	12.24 (s, 1 H) 8.07 (d, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 7.60 (brs, 2 H) 6.88 (s, 1 H) 6.55 (s, 1 H) 4.22 (d, 1 H) 3.76 (s, 3 H) 3.65 (s, 3 H) 3.30 - 3.15 (m, 2 H) 3.15 - 2.98 (m, 1 H) 2.86 (dd, 1 H) 2.70 (d, 2 H) 2.17-1.92 (m, 3 H) 1.76 (brs, 1 H) 1.52 - 1.25 (m, 4 H)	449	(S,Z)-5-(1-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-4,5-二甲氧基苯基)吡咯烷-3-基氨基)-5-氧代戊基氨基甲酸叔丁酯 方法 67 

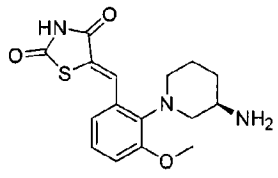
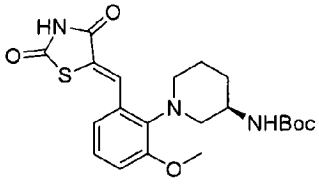
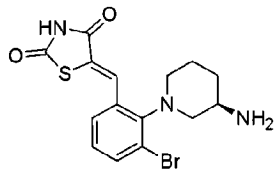
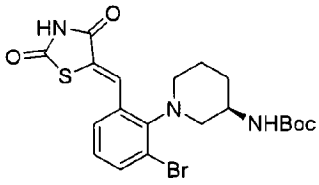
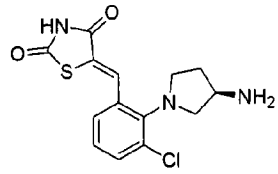
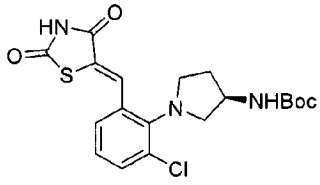
[0409]

121	(S,Z)-5-(2-(3-(3-氨基丙基氨基)吡咯烷-1-基)-4,5-二甲氧基亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.50 (s, 1 H) 9.78 (s, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 7.05 (s, 1 H) 6.85 (s, 1 H) 4.21 - 4.11 (m, 1 H) 3.93 (s, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 3.42 - 3.25 (m, 8 H) 2.45 (m, 1 H) 2.20 (m, 1 H) 1.32 (m, 2 H)	407	(S,Z)- 3-(1-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-4,5-二甲氧基苯基)吡咯烷-3-基氨基)丙基氨基甲酸叔丁酯 方法 68 
122A	(R,Z)-5-(2-(3-(3-氨基丙基氨基)吡咯烷-1-基)-4,5-二甲氧基亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.44 (s, 1 H) 9.78 (s, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 7.05 (s, 1 H) 6.85 (s, 1 H) 4.21 - 4.11 (m, 1 H) 3.93 (s, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 3.42 - 3.25 (m, 8 H) 2.45 (m, 1 H) 2.20 (m, 1 H) 1.32 (m, 2 H)	407	(R,Z)-3-(1-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-4,5-二甲氧基苯基)吡咯烷-3-基氨基)丙基氨基甲酸叔丁酯 方法 69 

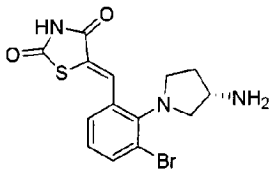
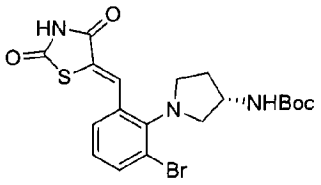
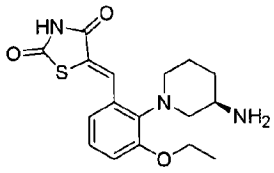
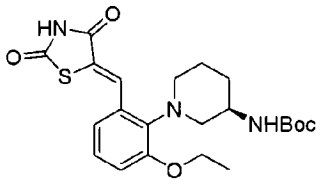
[0410]

122B	(R,Z)-5-(2-(3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-3-氯亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 	(400 MHz, MeOD) ppm 8.08 (s, 1 H) 7.49 (dd, 2 H) 7.31 (t, 1 H) 3.56 (t, 1 H) 3.42 – 3.51 (m, 1 H) 3.38 (td, 1 H) 3.09 – 3.15 (m, 2 H) 2.71 – 2.78 (m, 1 H) 2.26 – 2.36 (m, 1 H) 1.86 – 1.96 (m, 1 H) 1.31 (dd, 1 H)	338	(R,Z)-(1-(2- 氯-6-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸叔丁酯 方法 132 
122C	(S,Z)-5-(2-(3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)-3-氯亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 	(400 MHz, MeOD) ppm 8.07 (s, 1 H) 7.49 (dd, 2 H) 7.31 (t, 1 H) 3.56 (t, 1 H) 3.42 – 3.51 (m, 2 H) 3.38 (td, 1 H) 3.07 – 3.16 (m, 2 H) 2.67 – 2.79 (m, 1 H) 2.24 – 2.36 (m, 1 H) 1.90 (dd, 1 H)	338	(S,Z)-(1-(2- 氯-6-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸叔丁酯 方法 133 
122D	(R,Z)-5-(2-(3- 氨基哌啶-1-基)-3-氯亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.70 (s, 1 H) 8.17 (brs, 3 H) 8.01 (s, 1 H) 7.52 (d, 1 H) 7.41-7.31 (m, 2 H) 3.40-3.10 (m, 4 H) 2.84-2.81 (m, 1 H) 2.12-2.10 (m, 1 H) 1.80-1.58 (m, 3 H)	338	(R,Z)-1-(2- 氯-6-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 134 

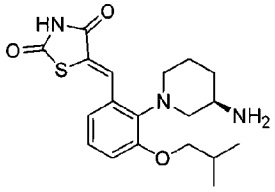
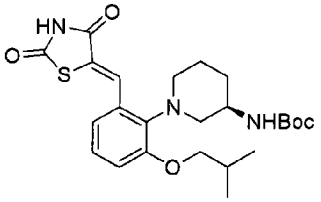
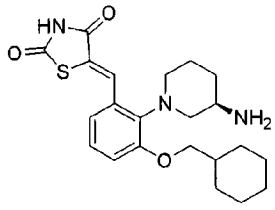
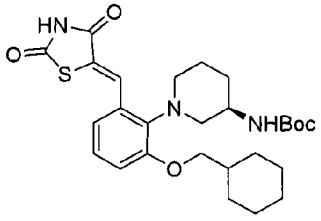
[0411]

122E	(R,Z)-5-(2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-甲氧基亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.60 (s, 1 H) 8.12 (brs, 4 H) 7.28-7.02 (m, 3 H) 3.82 (s, 3 H) 3.18-2.87 (m, 5 H) 2.10-2.07 (m, 1 H) 1.75-1.38 (m, 3 H)	334	(R,Z)-1-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-6-甲氧基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 135 
122F	(R,Z)-5-(2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-溴亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.70 (s, 1 H) 8.15 (brs, 3 H) 8.01 (s, 1 H) 7.74-7.69 (m, 1 H) 7.46 (d, 1 H) 7.26 (t, 1 H) 3.27-2.99 (m, 4 H) 2.82-2.80 (m, 1 H) 2.12-2.10 (m, 1 H) 1.76-1.40 (m, 3 H)	383	(R,Z)-1-(2-溴-6-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 136 
122G	(R,Z)-5-(2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-3-氯亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.67 (brs, 1 H) 8.30 (brs, 3 H) 7.93 (s, 1 H) 7.55 (d, 1 H) 7.41-7.31 (m, 2 H) 3.87 (brs, 1 H) 3.50-3.27 (m, 4 H) 2.40-2.28 (m, 1 H) 2.08-1.95 (m, 1 H)	324	(R,Z)-1-(2-氯-6-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 137 

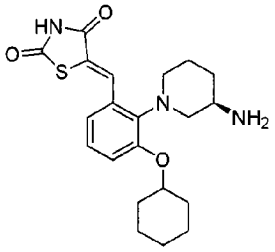
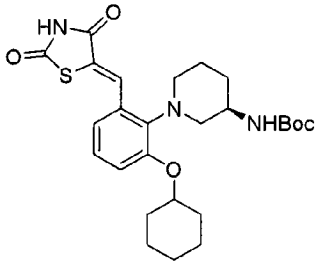
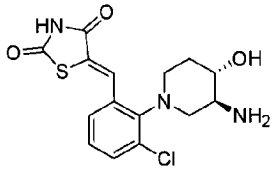
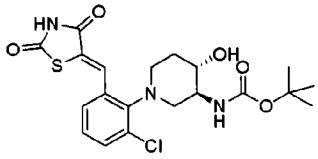
[0412]

122H	(S,Z)-5-(2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-3-溴亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.68 (brs, 1 H) 8.31 (brs, 3 H) 7.90 (s, 1 H) 7.75 (d, 1 H) 7.46 (d, 1 H) 7.29 (t, 1 H) 3.75 (brs, 1 H) 3.55 (t, 1 H) 3.38-3.25 (m, 3 H) 2.40-2.32 (m, 1 H) 2.12-2.02 (m, 1 H)	370	(S,Z)-1-(2-溴-6-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 138 
122I	(R,Z)-5-(2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-乙氧基亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.58 (s, 1 H) 8.13-8.09 (m, 4 H) 7.26-7.24 (m, 1 H) 7.16-7.14 (m, 1 H) 7.03-7.01 (m, 1 H) 4.07 (q, 2 H) 3.78-3.67 (m, 2 H) 3.22-3.07 (m, 3 H) 2.10-2.07 (m, 1 H) 1.76-1.55 (m, 3 H) 1.38 (t, 3 H)	348	(R,Z)-1-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-6-乙氧基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 139 

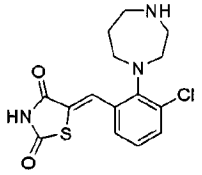
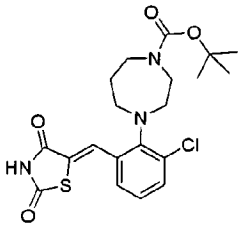
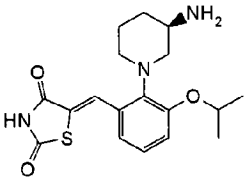
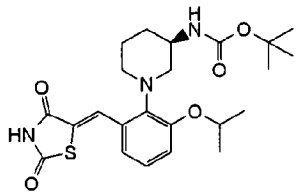
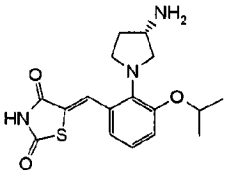
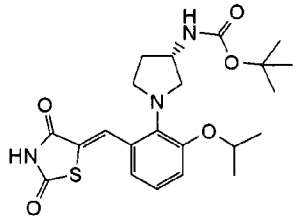
[0413]

122J	(R,Z)-叔丁基1-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-6-异丁氧基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸酯盐酸盐 	12.60 (s, 1 H) 8.18 (brs, 3 H) 8.15 (s, 1 H) 7.26 (t, 1 H) 7.15 (d, 1 H) 7.02 (d, 1 H) 3.84-3.74 (m, 2 H) 3.20-3.02 (m, 4 H) 2.74 (d, 1 H) 2.14–2.07 (m, 2 H) 1.73-1.21 (m, 3 H) 1.03 (d, 6 H)	376	(R,Z)-1-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-6-异丁氧基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 140 
122K	(R,Z)-5-(2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(环己基甲氧基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.60 (s, 1 H) 8.14 (brs, 4 H) 7.25 (t, 1 H) 7.14 (d, 1 H) 7.00 (d, 1 H) 3.82 (brs, 2 H) 3.29-3.00 (m, 4 H) 2.75-2.72 (m, 1 H) 2.12-2.10 (m, 1 H) 1.86-1.50 (m, 8 H) 1.35-1.03 (m, 6 H)	416	(R,Z)-1-(2-(环己基甲氧基)-6-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 141 

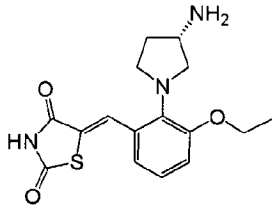
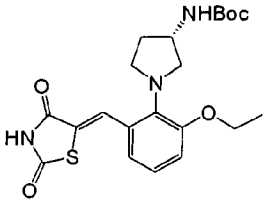
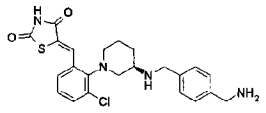
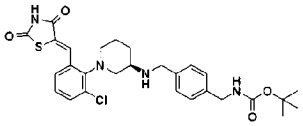
[0414]

122L	(R,Z)-5-(2-(3-氨基吡啶-1-基)-3-(环己氧基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 		402	(R,Z)-1-(2-(环己氧基)-6-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 142 
122M	(±)-(Z)-5-(2-3-氨基-4-羟基哌啶-1-基)-3-氯亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.68 (s, 1 H) 8.01 (brs, 4 H) 7.53 (d, 1 H) 7.44-7.42 (m, 1 H) 7.35 (t, 1 H) 5.72-5.70 (m, 1 H) 3.32-3.22 (m, 2 H) 3.20-3.11 (m, 3 H) 1.96-1.94 (m, 1 H) 1.40-1.37 (m, 1 H)	354	(±)-1-(2-氯-6-((Z)-(2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)-4-羟基哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 143 

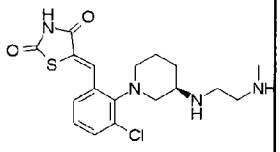
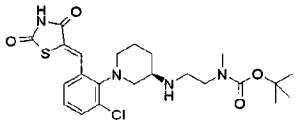
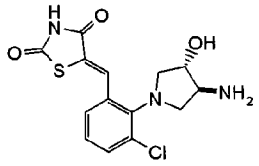
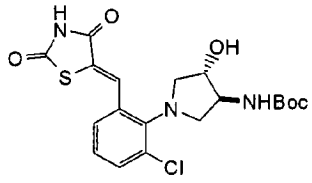
[0415]

122N	(Z)-5-(3-氯-2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.73 (brs, 1 H), 9.18 (brs, 2 H), 8.04 (s, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.41 (dt, 2 H), 3.65 (brs, 1 H), 3.34 - 3.30 (m, 5 H), 3.04 (brs, 2 H), 2.14 (brs, 2 H)	338	(Z)-4-(2-氯-6-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 方法 144 
122O	(R,Z)-5-(2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-异丙氧基亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.61 (brs, 1 H) 8.33 (brs, 3 H) 8.15 (brs, 1 H) 7.34-7.09 (m, 2 H) 6.99 (d, 1 H) 4.67 (ddd 1 H) 3.28 (brs, 1 H) 3.07 (brs, 3 H) 2.70 (brs, 1 H) 2.12 (brs, 1 H) 1.73 (brs, 1 H) 1.57 (brs, 1 H) 1.51 - 1.21 (m, 7 H)	362	(R,Z)-1-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-6-异丙氧基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 145 
122P	(S,Z)-5-(2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-3-异丙氧基亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.58 (brs, 1 H) 8.52 (brs, 3 H) 8.08 (s, 1 H) 7.39-7.10 (m, 2 H) 6.99 (d, 1 H) 4.70 (d, 1 H) 3.78 (brs, 1 H) 3.52-3.33 (m, 1 H) 3.33 - 3.03 (m, 3 H) 2.28 (brs, 1 H) 2.00 (d, 1 H) 1.32 (d, 6 H)	348	(S,Z)-1-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-6-异丙氧基苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 146 

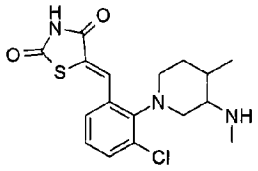
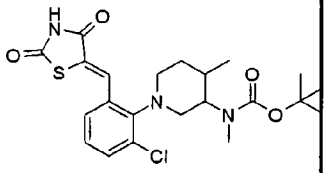
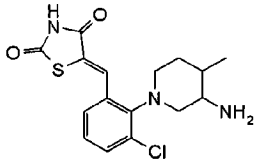
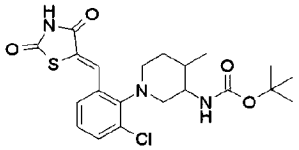
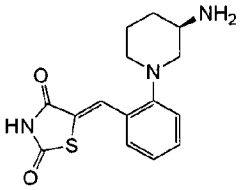
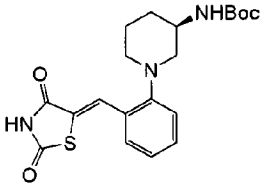
[0416]

122Q	(S,Z)-5-(2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-3-乙氧基亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.58 (brs, 1 H) 8.48 (brs, 3 H) 8.09 (s, 1 H) 7.26 (t, 1 H) 7.16 (d, 1 H) 7.02 (d, 1 H) 4.09 (q, 2 H) 3.80 (d, 1 H) 3.47 (dd, 1 H) 3.28 (m, 1 H) 3.21 (dd, 1 H) 2.29 (d, 1 H) 2.01 (dd, 1 H) 1.40 (t, 3 H)	334	(S,Z)-1-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-6-乙氧基苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 147 
122R	(R,Z)-5-(2-(3-(4-(氨基甲基)苄基氨基)哌啶-1-基)-3-氯亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	9.62 (brs, 1 H) 8.46 (brs, 3 H) 7.66-7.49 (m, 5 H) 7.47-7.34 (m, 2 H) 4.26-4.12 (m, 2 H) 4.09-3.94 (m, 2 H) 3.42-3.25 (m, 4 H) 2.83 (brs, 1 H) 2.36 (s, 1 H) 1.85 (m, 1 H) 1.62 (d, 2 H)	457	(R,Z)-4-((1-(2-氯-6-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)哌啶-3-基氨基)甲基)苄基氨基甲酸叔丁酯 实施例 167 

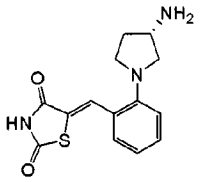
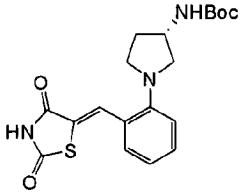
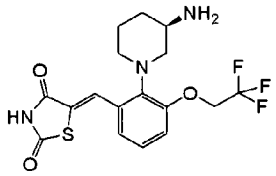
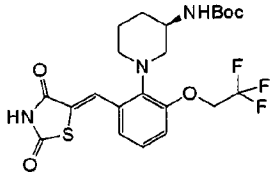
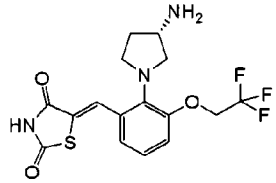
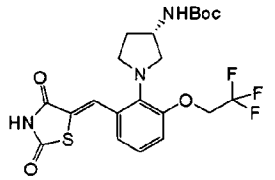
[0417]

122S	(R,Z)-5-(3-氯-2-(3-(2-(甲氨基)乙氨基)哌啶-1-基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.68 (brs, 1 H) 9.68 (brs, 2 H) 9.21 (brs, 2 H) 8.05 (s, 1 H) 7.56 (d, 1 H) 7.50-7.42 (m, 1 H) 7.37 (t, 1 H) 3.75-3.65 (m, 5 H) 3.63-3.57 (m, 2 H) 3.16 (d, 1 H) 2.82 (brs, 1 H) 2.60 (brs, 3 H) 2.37-2.28 (m, 1 H) 1.80 (d, 1 H) 1.65 (m, 1H) 1.54 (brs, 1 H)	395	(R,Z)-2-(1-(2-氯-6-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)哌啶-3-基氨基)乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 实施例 168 
122T	(Z)-5-(2-((3S,4S)-3-氨基-4-羟基吡咯烷-1-基)-3-氯亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.68 (brs, 1 H) 8.50 (brs, 3 H) 8.10-7.81 (m, 1 H) 7.58 (dd, 1 H) 7.51-7.27 (m, 2 H) 4.56-4.28 (m, 1 H) 3.84 (brs, 1 H) 3.66-3.40 (m, 4 H) 3.39-3.23 (m, 1 H)	339	(3S,4S)-1-(2-氯-6-((Z)-(2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)-4-羟基吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 151 

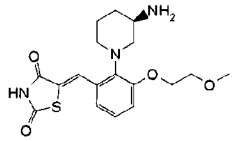
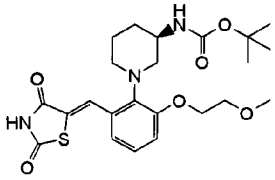
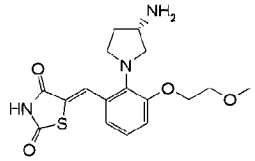
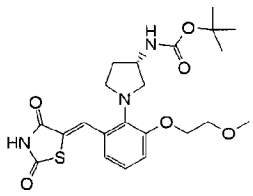
[0418]

122U	(Z)-5-(3-氯-2-(4-甲基-3-(甲氨基)哌啶-1-基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.69 (brs, 1 H) 8.63 (brs, 2 H) 8.02 (s, 1 H) 7.57 (d, 1 H) 7.47-7.31 (m, 2 H) 3.58 (m, 1 H) 3.07 (m, 1 H) 2.67 (brs, 1 H) 2.58 (brs, 3 H) 2.40 (m, 1 H) 1.87 (m, 1 H) 1.68 (m, 1 H) 1.29 (m, 1 H) 1.07 (d, 3 H) 0.87 (d, 1 H)	365	(Z)-1-(2-氯-6-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)-4-甲基哌啶-3-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 方法 152 
122V	(Z)-5-(2-(3-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-氯亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 		351	(Z)-1-(2-氯-6-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)-4-甲基哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 153 
122W	(R,Z)-5-(2-(3-氨基哌啶-1-基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.58 (s, 1 H), 8.44 (brs, 3 H) 7.89 (s, 1 H) 7.54-7.34 (m, 2 H) 7.27-7.05 (m, 2 H) 3.26 (d, 2 H) 2.94 (d, 1 H), 2.87-2.61 (m, 2 H) 2.05 (brs, 1 H) 1.85 (brs, 1 H) 1.75-1.47 (m, 2 H)	304	(R,Z)-1-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 154 

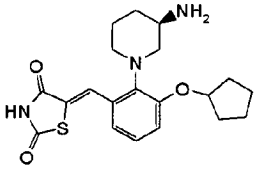
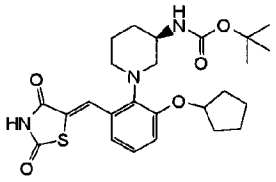
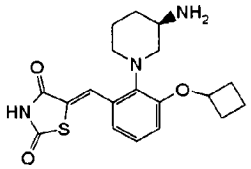
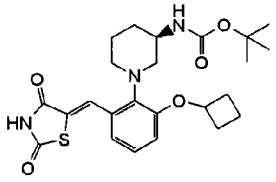
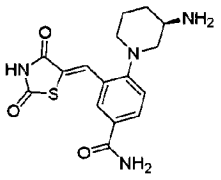
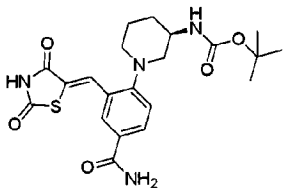
[0419]

122X	(S,Z)-5-(2-(3- 氨基吡咯烷-1-基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.49 (s, 1 H) 8.50 (brs, 3 H) 7.91 (s, 1 H) 7.44-7.22 (m, 2 H) 7.07-6.79 (m, 2 H) 3.83 (d, 1 H) 3.51-3.29 (m, 2 H) 3.28-3.17 (m, 2 H) 2.27 (dd, 1 H), 2.11-1.94 (m, 1 H)	290	(S,Z)-1-(2-((2,4- 二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 155 
122Y	(R,Z)-5-(2-(3- 氨基哌啶-1-基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.57 (brs, 1 H) 8.03 (brs, 1 H) 7.90 (brs, 3 H) 7.36-7.13 (m, 2 H) 7.07 (d, 1 H) 4.85-4.55 (m, 2 H) 2.98 (brs, 4 H) 2.74 (brs, 1 H) 2.02 (d, 1 H) 1.69 (d, 1 H) 1.54 (d, 1 H) 1.30 (brs, 1 H)	402	(R,Z)-1-(2-((2,4- 二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 156 
122Z	(S,Z)-5-(2-(3- 氨基吡咯烷-1-基)-3-(2,2,2-三氟乙氧基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.52 (brs, 1 H) 8.21-7.91 (m, 4 H) 7.34-7.14 (m, 2 H) 7.07 (d, 1 H) 4.88-4.72 (m, 2 H) 3.74 (d, 1 H) 3.40 (dd, 1 H) 3.22 (td, 1 H) 3.18-3.10 (m, 1 H) 3.06 (dd, 1 H) 2.30-2.10 (m, 1 H) 1.90 (dd, 1 H)	388	(S,Z)-1-(2-((2,4- 二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 157 

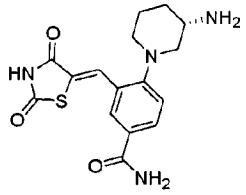
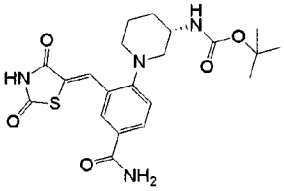
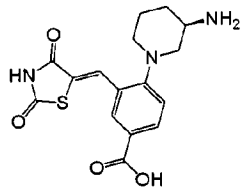
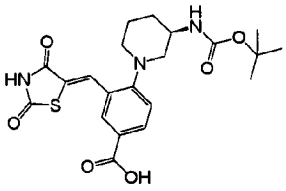
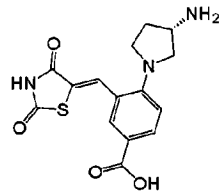
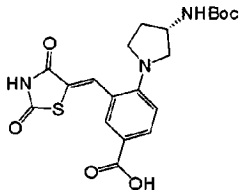
[0420]

122AA	(R,Z)-5-(2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(2-甲氧基乙氧基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.67 (brs, 1 H) 8.30 (brs, 3 H) 8.20 (brs, 1 H) 7.33 (brs, 1 H) 7.25 (brs, 1 H) 7.10 (d, 1 H) 4.68 (brs, 3 H) 4.22 (t, 2 H) 3.91-3.65 (m, 2 H) 3.42 (s, 3 H) 3.29 (brs, 1 H) 2.80 (brs, 1 H) 2.18 (brs, 1 H) 1.81 (brs, 1 H) 1.68 (brs, 1 H) 1.48 (brs, 1 H)	378	(R,Z)-1-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-6-(2-甲氧基乙氧基)苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 158 
122AB	(S,Z)-5-(2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-3-(2-甲氧基乙氧基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.58 (brs, 1 H) 8.42 (brs, 3 H) 8.10 (s, 1 H) 7.28 (t, 1 H) 7.23-7.11 (m, 1 H) 7.04 (d, 1 H) 4.27-3.97 (m, 2 H) 3.85 (d, 1 H) 3.78-3.63 (m, 2 H) 3.49 (dd, 1 H) 3.34 (s, 3 H) 3.27 (td, 1 H) 3.22-3.06 (m, 2 H) 2.30 (dd, 1 H) 2.02 (dd, 1 H)	364	(S,Z)-1-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-6-(2-甲氧基乙氧基)苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 159 

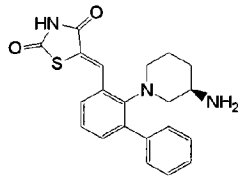
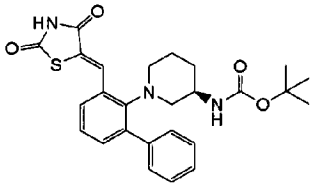
[0421]

122AC	(R,Z)-5-(2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-(环戊氧基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.37 (brs, 1 H) 8.00 (brs, 3H) 7.93 (s, 1 H) 7.02 (d, 1 H) 6.91 (d, 1 H) 6.77 (d, 1 H) 3.02-2.91 (m, 1 H) 2.82 (d, 3 H) 2.48 (brs, 1 H) 1.89-1.40 (m, 12 H) 1.16 (brs, 1 H)	388	(R,Z)-1-(2-(环戊氧基)-6-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 160 
122AD	(R,Z)-5-(2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-环丁氧基亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.60 (brs, 1 H) 8.14 (brs, 4 H) 7.23 (d, 1 H) 7.00 (dd, 2 H), 4.86-4.67 (m, 1 H) 3.25 (m, 1H) 3.05 (m, 2H) 2.74 (brs, 1 H) 2.49-2.35 (m, 2 H) 2.21-1.95 (m, 3 H) 1.93-1.76 (m, 2 H) 1.67 (td, 3 H) 1.42 (brs, 1 H)	374	(R,Z)-1-(2-环丁氧基-6-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 161 
122AE	(R,Z)-4-(3-氨基哌啶-1-基)-3-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯甲酰胺盐酸盐 		347	(R,Z)-1-(4-氨基甲酰基-2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 162 

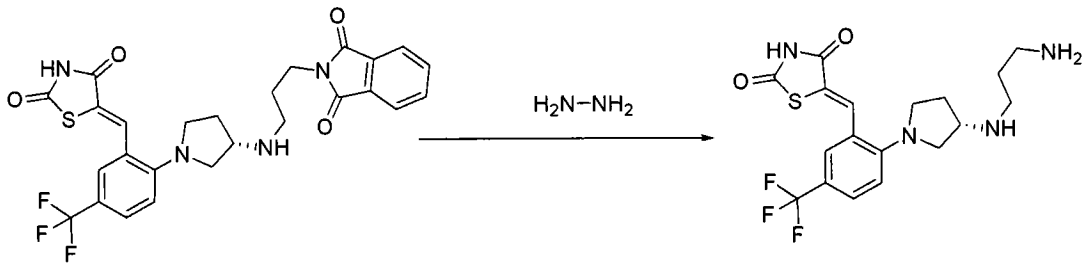
[0422]

122AF	(S,Z)-4-(3-氨基哌啶-1-基)-3-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯甲酰胺盐酸盐 		347	(S,Z)-1-(4-氨基甲酰基-2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 163 
122AG	(R,Z)-4-(3-氨基哌啶-1-基)-3-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯甲酸盐酸盐 		348	(R,Z)-4-(3-(叔丁氧基羰基氨基)哌啶-1-基)-3-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯甲酸 方法 164 
122AH	(S,Z)-4-(3-氨基吡咯烷-1-基)-3-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯甲酸 		333	(S,Z)-4-(3-(叔丁氧基羰基氨基)吡咯烷-1-基)-3-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯甲酸 方法 165 

[0423]

122AI	(R,Z)-5-((2-(3-氨基哌啶-1-基)联苯基-3-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮 	12.64 (brs, 1 H) 8.09 (brs, 3 H) 7.92 (s, 1 H) 7.56-7.36 (m, 4 H) 7.36 - 7.16 (m, 4 H) 3.06 (brs, 1 H) 3.00 (brs, 1 H) 2.72 (d, 1 H) 2.35 (brs, 2 H) 2.05 (brs, 1 H) 1.58 (brs, 2 H) 1.32-1.15 (m, 1 H)	380	(R,Z)-1-(3-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)联苯基-2-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 166 

[0424] 实施例 123：

[0425] 

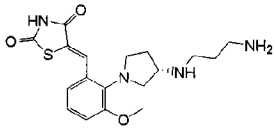
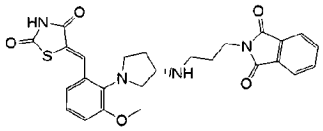
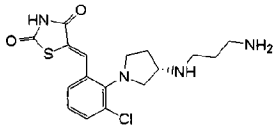
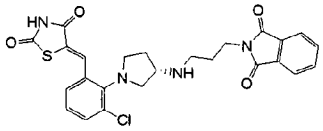
[0426] (S,Z)-5-(2-(3-(3-氨基丙基氨基)吡咯烷-1-基)-5-(三氟甲基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐：

[0427] 向 25mL 圆底烧瓶中投入磁搅拌棒、(S,Z)-5-(2-(3-(3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙基氨基)吡咯烷-1-基)-5-(三氟甲基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮(方法 70)(0.271g,0.50mmol)、EtOH(2.488ml)和肼(0.023ml,0.75mmol)。将反应物在 rt 搅拌 30min,接着通过硅藻土床过滤。将滤出液真空浓缩并通过反相 HPLC(MeCN/水)纯化,得到流分,将其真空浓缩,悬浮于甲醇(～5mL)和在二乙醚(2mL)中的 1N HCl 中并真空浓缩,得到(S,Z)-5-(2-(3-(3-氨基丙基氨基)吡咯烷-1-基)-5-(三氟甲基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐(0.071g,29.3%)。

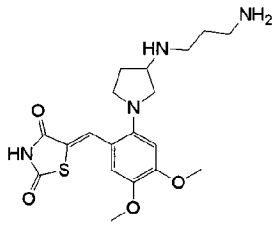
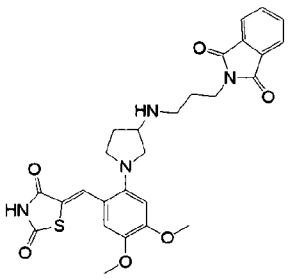
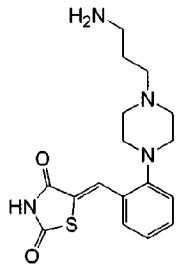
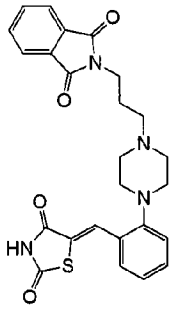
[0428] ^{1}H NMR(300MHz, DMSO-D6) δ ppm 12.52(s,1H)9.49(s,1H)8.08(brs,2H)7.93(s,1H)7.67(s,1H)7.61(d,1H)7.08(d,1H)3.88-3.81(m,1H)3.53-3.33(m,4H)3.08-3.05(m,2H)2.92-2.89(m,2H)2.33-2.19(m,2 H)2.04-1.96(m,2H) ;m/z 415。

[0429] 通过实施例 123 的方法,采用合适的原料制备以下实施例。可采用与实施例 123 中所述类似的方式将层析后获得的以下母体化合物转化成其相应的盐酸盐。

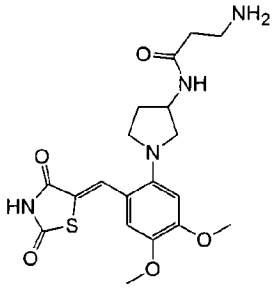
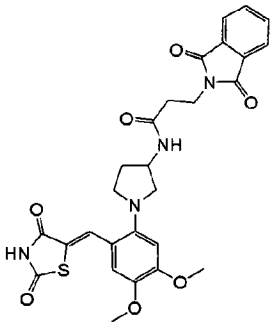
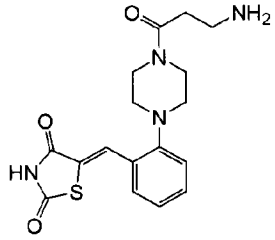
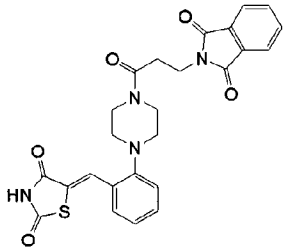
[0430]

实施例	化合物	^{1}H NMR	m/z	SM
124	(S,Z)-5-(2-(3-(3-氨基丙基氨基)吡咯烷-1-基)-3-甲氧基亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.59 (brs, 1 H) 9.30 (brs, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.07 (brs, 1 H) 7.32 (t, 1 H) 7.21 (d, 1 H) 7.08 (d, 1 H) 3.87 (s, 3 H) 3.46 – 3.44 (m, 1 H) 3.39 – 3.25 (m, 2 H) 3.17 – 2.99 (m, 4 H) 2.96 – 2.91 (m 2 H) 2.19 – 2.10 (m, 2 H) 2.08-1.99 (m, 2 H)	377	(S,Z)-5-(2-(3-(3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙基氨基)吡咯烷-1-基)-3-甲氧基亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 方法 71 
125	(S,Z)-5-(2-(3-(3-氨基丙基氨基)吡咯烷-1-基)-3-氯亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.72 (brs, 1 H) 9.50 (brs, 1 H) 8.10 (brs, 2 H) 7.96 (s, 1 H) 7.60 (d, 1 H) 7.46 – 7.39 (m 2 H) 3.95 – 3.91 (m, 1 H) 3.51 – 3.20 (m, 4 H) 2.99 – 2.92 (m, 2 H) 2.44 – 2.38 (m, 2 H) 2.21 – 2.11 (m, 2 H) 2.08 – 1.99 (m, 2 H)	382	(S,Z)-5-(3-氯-2-(3-(3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙基氨基)吡咯烷-1-基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 方法 72 

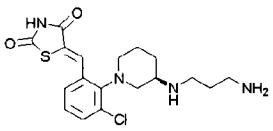
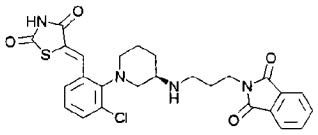
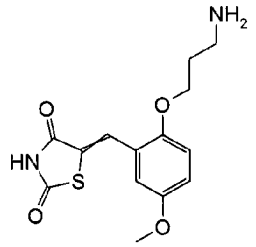
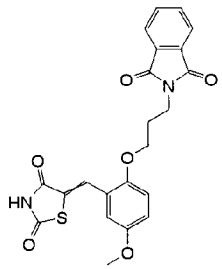
[0431]

126	(Z)-5-(2-(3-(3-氨基丙基氨基)吡咯烷-1-基)-4,5-二甲氧基亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 	12.40 (s, 1 H) 9.78 (s, 1 H) 7.92 (s, 1 H) 7.05 (s, 1 H) 6.85 (s, 1 H) 4.21 - 4.11 (m, 1 H) 3.93 (s, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 3.42 - 3.25 (m, 8 H) 2.45 (m, 1 H) 2.20 (m, 1 H) 1.32 (m, 2 H)	407	(Z)-5-(2-(3-(3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙基氨基)吡咯烷-1-基)-4,5-二甲氧基亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 方法 73 
127	(Z)-5-(2-(4-(3-氨基丙基)哌嗪-1-基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.64 (s, 1 H) 11.50 (s, 1 H) 8.27 (s, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 7.49 (t, 2 H) 7.24 (t, 2 H) 3.55 (d, 2 H) 3.32 - 3.16 (m, 8 H) 2.93 (d, 2 H) 2.18 - 2.07 (m, 2 H)	347	(Z)-5-(2-(4-(3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙基)哌嗪-1-基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 方法 74 

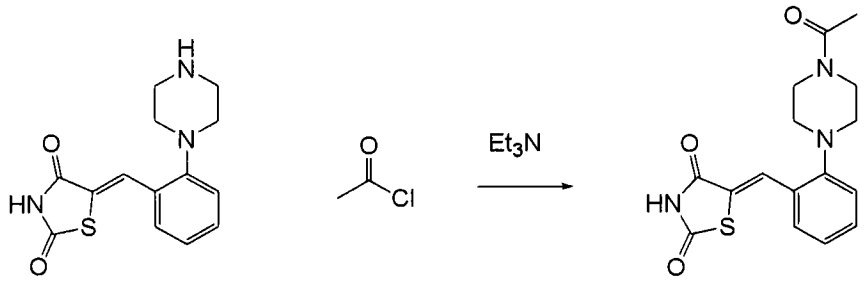
[0432]

128	(Z)-3-氨基-N-(1-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-4,5-二甲氧基苯基)吡咯烷-3-基)丙酰胺盐酸盐 	12.34 (s, 1 H) 8.46 (d, 1 H) 7.86 (s, 3 H) 6.95 (s, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 4.36 - 4.26 (m, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H), 3.32 - 3.21 (m, 3 H) 3.02 - 2.93 (m, 3 H) 2.18 (dd, 2 H) 1.86 (dd, 1 H)	421	(Z)-3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-N-(1-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-4,5-二甲氧基苯基)吡咯烷-3-基)丙酰胺 方法 75 
129A	(5Z)-5-{2-[4-(3-氨基丙酰基)哌嗪-1-基]亚苄基}-1,3-噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 	12.59 (s, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 7.82 (s, 2 H) 7.51 - 7.44 (m, 2 H) 7.26 - 7.17 (m, 2 H) 3.66 (m, 2 H) 3.59 (m, 2 H) 3.08 - 2.97 (m, 2 H) 2.96 - 2.86 (m, 4 H) 2.74 (m, 2 H)	361	(5Z)-(2-(4-(3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙酰基)哌嗪-1-基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 方法 76 

[0433]

129B	(R,Z)-5-(2-(3-(3-氨基丙基氨基)哌啶-1-基)-3-氯亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 	12.69 (brs, 1 H) 9.31 (brs, 1 H) 8.05 (s, 3 H) 7.56 (d, 1 H) 7.49-7.41 (m, 1 H) 7.37 (t, 1 H) 3.76-3.65 (m, 3 H) 3.16 (brs, 1 H) 3.04 (brs, 2 H) 2.94-2.75 (m, 3 H) 2.33 (brs, 1 H) 2.04-1.92 (m, 2 H) 1.78 (d, 1 H) 1.65 (m, 1 H), 1.50 (m, 1 H)	395	(R,Z)-5-(3-氯-2-(3-(3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙基氨基)哌啶-1-基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 方法 171 
129C	5-(2-(3-氨基丙氧基)-5-甲氧基亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 	12.64 (brs, 1 H) 7.94 (brs, 4 H) 7.11 (m, 2 H) 6.93 (s, 1 H) 4.13 (m, 2 H) 3.77 (s, 3 H) 2.97 (m, 2 H) 2.06 (m, 2 H)	309	5-(2-(3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙氧基)-5-甲氧基亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 方法 148 

[0434] 实施例 130：

[0435] 

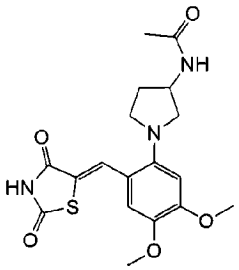
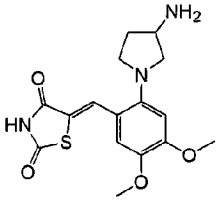
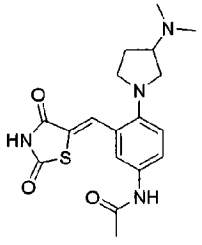
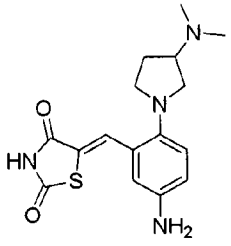
[0436] (5Z)-5-[2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)亚苄基]-1,3-噻唑烷-2,4-二酮：

[0437] 室温下向 (5Z)-5-(2-哌嗪-1-基亚苄基)-1,3-噻唑烷-2,4-二酮（实施例 115）和乙酰氯 (36.1mg,0.46mmol) 的混合物中加入三乙胺 (93mg,0.92mmol)。将反应混合物在

室温搅拌过夜，然后用饱和 $NaHCO_3$（～25mL）水溶液处理。让该混合物在室温搅拌 10min，然后用 DCM(3X25mL) 萃取。合并的有机萃取物经无水 Na_2SO_4 干燥、通过硅藻土床过滤，将滤出液真空浓缩，得到产物，通过反相 HPLC（乙腈：水：0.1% TFA = 5% -70%）纯化，得到浅黄色固体状的标题化合物 (40.0mg，35.4%)。^{1}H NMR(300MHz，DMSO-D6) δ ppm 12.58(brs，1H) 7.94(s，1H) 7.47(d，2H) 7.30-7.07(m，2H) 3.60(brs，4H) 2.90(brs，2H) 2.85(brs，2H) 2.04(s，3H) ；m/z 331。

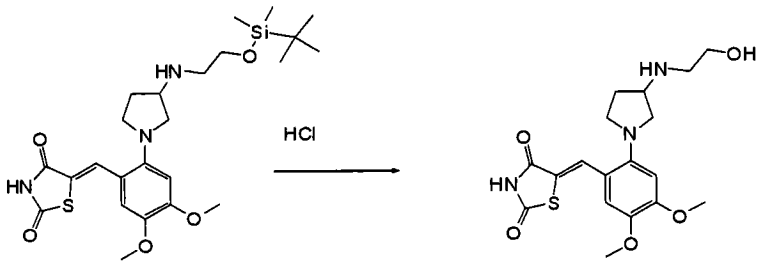
[0438] 通过实施例 130 的方法采用合适的原料制备以下实施例。

[0439]

实施例	化合物	^{1}H NMR	m/z	SM
131A	N-(1-{2-[(Z)-(2,4-二氧代-1,3-噻唑烷-5-亚基)甲基]-4,5-二甲氧基苯基}吡咯烷-3-基)乙酰胺 	12.29 (brs, 1 H) 8.13 (d, 1 H) 7.85 (s, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 4.27 (d, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 3.72 (s, 3 H) 3.43 - 3.14 (m, 4 H) 2.94 (dd, 1 H) 2.30 - 2.05 (m, 1 H) 1.82 (s, 3 H)	392	(5Z)-5-[2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-4,5-二甲氧基亚苄基]-1,3-噻唑烷-2,4-二酮 实施例 118 
131B	(Z)-N-(4-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)-3-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)乙酰胺 	9.86 (s, 1 H) 7.68 (s, 1 H) 7.56 (s, 1 H) 7.49-7.47 (d, 1 H) 6.96-6.94 (d, 1 H) 3.23 (m, 1 H) 3.00 (m, 4 H) 2.51 (s, 6 H) 2.15 (m, 1 H) 2.01 (s, 3 H) 1.55 (m, 1 H)	375	(Z)-5-(5-氨基-2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 实施例 151 

[0440] 实施例 132：

[0441]

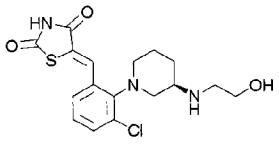
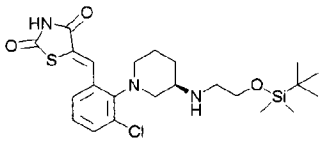
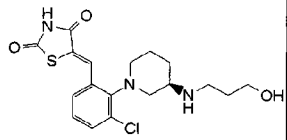
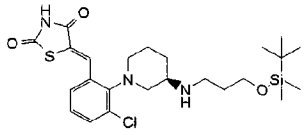


[0442] (Z)-5-(2-(3-(2-羟基乙氨基)吡咯烷-1-基)-4,5-二甲氧基亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮:

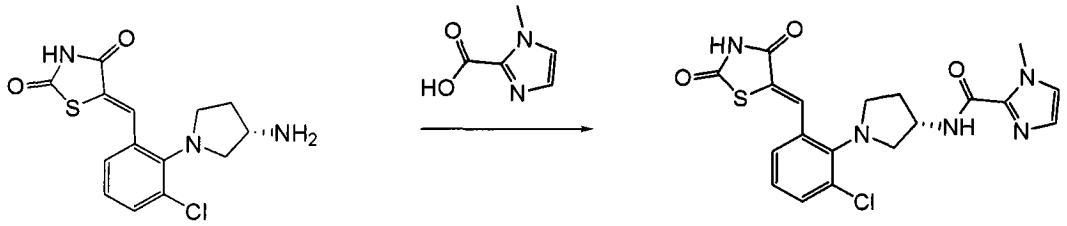
[0443] 将(Z)-5-(2-(3-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙氨基)吡咯烷-1-基)-4,5-二甲氧基亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮(方法77)(120mg,0.24mmol)在5mL 1.25M的HCl在甲醇中的混合物在室温搅拌30min。然后将所得混合物真空浓缩,得到产物,通过反相HPLC(乙腈:水:0.1% NH_4OAc = 5%-55%)将其纯化,得到黄色固体状的标题化合物(45.0mg,48.4%)。^1H NMR(300MHz,DMSO-D6) δ ppm7.40(s,1H)7.07(s,1H)6.57(s,1H)3.78(s,3H)3.70(s,3H)3.45(m,2H)3.27-3.15(m,4H)2.92(m,1H)2.59(m,2H)2.08(m,1H)1.66(m,1H);m/z 394。

[0444] 通过实施例132的方法采用合适的原料制备以下实施例。

[0445]

133	(R,Z)-5-(3-氯-2-(3-(2-羟基乙氨基)哌啶-1-基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 	8.81 (brs, 2 H) 7.96 (s, 1 H) 7.48 (d, 1 H) 7.40-7.32 (m, 1 H) 7.31-7.25 (m, 1 H) 3.63-3.55 (m, 2 H) 3.46-3.38 (m, 2 H) 3.08 (brs, 2 H) 2.96 (d, 2 H) 2.75 (brs, 1 H) 2.20 (m, 1H) 1.72 (brs, 1 H) 1.56 (brs, 1 H) 1.44 (brs, 1 H)	382	(R,Z)-5-(2-(3-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙氨基)哌啶-1-基)-3-氯亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 方法 169 
134	(R,Z)-5-(3-氯-2-(3-(3-羟基丙基氨基)哌啶-1-基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 	12.69 (brs, 1 H) 8.84 (brs, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 7.56 (d, 1 H) 7.49-7.39 (m, 1 H) 7.36 (t, 1 H) 3.69 (dd, 2 H) 3.17 (brs, 2 H) 3.00 (brs, 2 H) 2.83 (brs, 1 H) 2.26 (brs, 1 H) 1.93-1.72 (m, 4 H) 1.66(brs, 1 H) 1.50 (brs, 1 H)		(R,Z)-5-(2-(3-(3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)丙基氨基)哌啶-1-基)-3-氯亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 方法 170 

[0446] 实施例 135

[0447] 

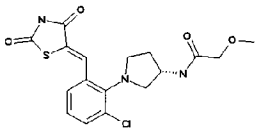
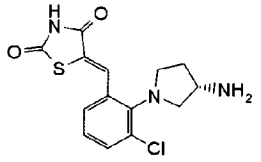
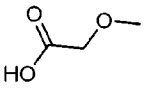
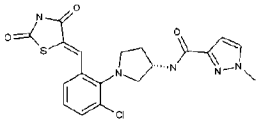
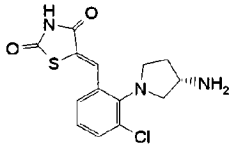
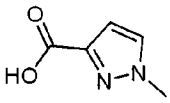
[0448] (S, Z)-N-(1-(2-氯-6-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)吡咯烷-3-基)-1-甲基-1H-咪唑-2-甲酰胺：

[0449] 向内有磁搅拌棒的50mL小瓶中加入(S,Z)-5-(2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-3-氯亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮(75mg,0.23mmol)(实施例86)、1-甲基-1H-咪唑-2-甲酸(87mg,0.69mmol)、HATU(220mg,0.58mmol)和二氯甲烷(5mL)。接着加入Hunig's碱(0.202mL,1.16mmol)并将所得混合物在rt搅拌4h。接着用二氯甲烷将反应物稀释并用水洗涤。用相分离管将所得混合物分离并将有机相蒸发至干。残余物通过反相层析法纯化,得到黄色固体状的标题化合物(21mg,21%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ ppm 7.89(s,1H)7.51(dd,

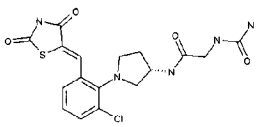
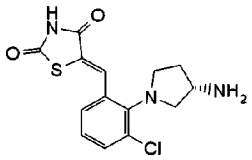
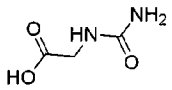
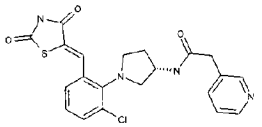
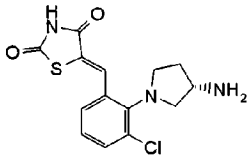
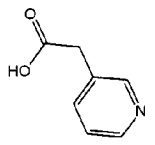
1H)7.41(dd,1H)7.18-7.27(m,2H)7.01(s,1H)4.67-4.77(m,1H)4.00(s,3H)3.63-3.75(m,2H)3.47-3.54(m,1H)3.36-3.47(m,1H)2.39-2.51(m,1H)2.14(dd,1H) ;m/z 432。

[0450] 通过实施例 135 的方法采用合适的原料制备以下实施例。

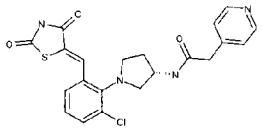
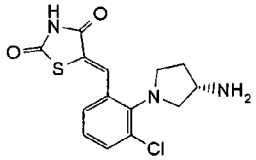
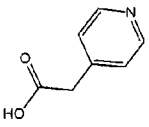
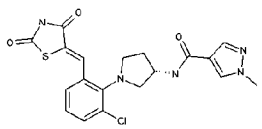
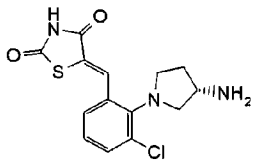
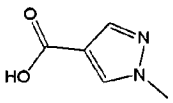
[0451]

136	(S,Z)-N-(1-(2-氯-6-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)吡咯烷-3-基)-2-甲氧基乙酰胺 	7.89 (s, 1 H) 7.52 (dd, 1 H) 7.41 (dd, 1 H) 7.25 (t, 1 H) 4.58 – 4.67 (m, 1 H) 3.93 (s, 2 H) 3.65 (dd, 1 H) 3.36 – 3.46 (m, 5 H) 3.13 (dd, 1 H) 2.38 (dd, 1 H) 2.01 – 2.13 (m, 1 H)	396	(S,Z)-5-(2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-3-氯亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 实施例 86  和 2-甲氧基乙酸 
137	(S,Z)-N-(1-(2-氯-6-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)吡咯烷-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺 	7.93 (s, 1 H) 7.61 (d, 1 H) 7.52 (dd, 1 H) 7.42 (dd, 1 H) 7.25 (t, 1 H) 6.73 (d, 1 H) 4.73 – 4.83 (m, 1 H) 3.92 – 3.99 (m, 3 H) 3.71 (dd, 1 H) 3.38 – 3.50 (m, 2 H) 3.23 (dd, 1 H) 2.38 – 2.50 (m, 1 H) 2.09 – 2.21 (m, 1 H)	432	(S,Z)-5-(2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-3-氯亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 实施例 86  和 1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸 

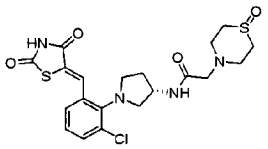
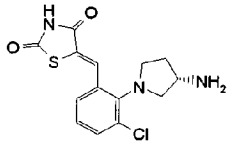
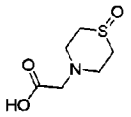
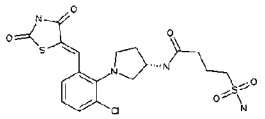
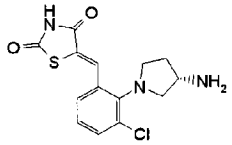
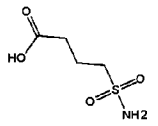
[0452]

138	(S,Z)-N-(1-(2-氯-6-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)吡咯烷-3-基)-2-脲基乙酰胺 	7.93 (s, 1 H) 7.52 (dd, 1 H) 7.41 (dd, 1 H) 7.25 (t, 1 H) 4.53 (ddd, 1 H) 3.83 – 3.92 (m, 2 H) 3.65 – 3.70 (m, 1 H) 3.42 – 3.49 (m, 1 H) 3.35 – 3.42 (m, 1 H) 3.07 (dd, 1 H) 2.37 (dt, 1 H) 1.98 – 2.10 (m, 1 H)	424	(S,Z)-5-(2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-3-氯亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 实施例 86  和 2-脲基乙酸 
139	(S,Z)-N-(1-(2-氯-6-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)吡咯烷-3-基)-2-(吡啶-3-基)乙酰胺 	8.44 (br. S., 2 H) 8.02 (s, 1 H) 7.83 (d, 1 H) 7.50 (dd, 1 H) 7.34 – 7.46 (m, 3 H) 7.25 (t, 1 H) 4.51 (t, 1 H) 3.60 – 3.69 (m, 3 H) 3.37 – 3.48 (m, 2 H) 3.08 (dd, 1 H) 2.31 – 2.43 (m, 1 H) 2.03 (dd, 1 H)	443	(S,Z)-5-(2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-3-氯亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 实施例 86  和 2-(吡啶-3-基)乙酸 

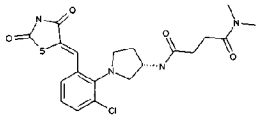
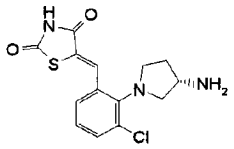
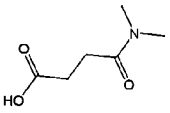
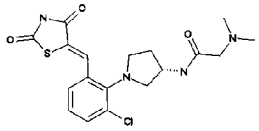
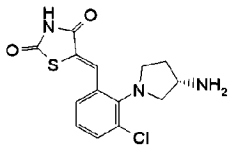
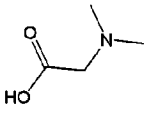
[0453]

140	(S,Z)-N-(1-(2-氯-6-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)吡咯烷-3-基)-2-(吡啶-4-基)乙酰胺 	8.47 (br. S., 1 H) 7.98 (s, 1 H) 7.53 (dd, 1 H) 7.41 (dd, 3 H) 7.25 (t, 1 H) 4.53 (t, 1 H) 3.64 – 3.71 (m, 3 H) 3.39 – 3.48 (m, 2 H) 3.07 (dd, 1 H) 2.32 – 2.44 (m, 1 H) 2.03 (dd, 1 H)	443	(S,Z)-5-(2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-3-氯亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 实施例 86  和 2-(吡啶-4-基)乙酸 
141	(S,Z)-N-(1-(2-氯-6-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)吡咯烷-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺 	8.17 (s, 1 H) 8.07 (s, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 7.47 (ddd, 2 H) 7.27 (t, 1 H) 4.67 – 4.78 (m, 1 H) 3.89 – 3.97 (m, 3 H) 3.73 (dd, 1 H) 3.44 (t, 2 H) 3.19 (dd, 1 H) 2.42 (dd, 1 H) 2.14 (dd, 1 H)	432	(S,Z)-5-(2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-3-氯亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 实施例 86  和 1-甲基-1H-吡唑-4-甲酸 

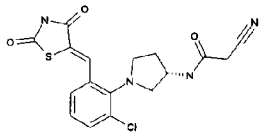
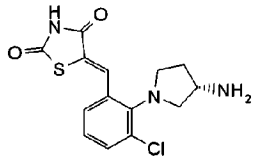
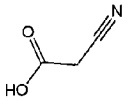
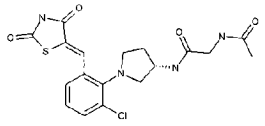
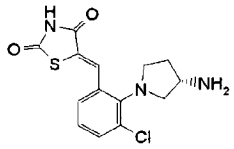
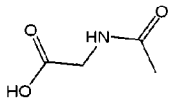
[0454]

142	(S,Z)-N-(1-(2-氯-6-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)吡咯烷-3-基)-2-(氧硫代吗啉-4-基)乙酰胺 	7.91 (s, 1 H) 7.56 (dd, 1 H) 7.43 (dd, 1 H) 7.27 (t, 1 H) 4.62 (t, 1 H) 3.67 – 3.78 (m, 2 H) 3.41 – 3.48 (m, 2 H) 3.19 – 3.22 (m, 2 H) 3.10 – 3.17 (m, 5 H) 2.92 – 2.98 (m, 2 H) 2.81 – 2.86 (m, 1 H) 2.37 – 2.48 (m, 1 H) 2.02 – 2.13 (m, 1 H)	483	(S,Z)-5-(2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-3-氯亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 实施例 86  和 (1-氧硫代吗啉-4-基)乙酸 
143	(S,Z)-N-(1-(2-氯-6-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)吡咯烷-3-基)-4-氨磺酰丁酰胺 	7.18 (s, 1 H) 6.70 (dd, 1 H) 6.62 (dd, 1 H) 6.45 (t, 1 H) 3.71 (s, 1 H) 2.84 (dd, 1 H) 2.56 – 2.66 (m, 2 H) 2.29 – 2.36 (m, 2 H) 2.26 (dd, 1 H) 1.64 (t, 2 H) 1.57 (d, 1 H) 1.25 – 1.37 (m, 2 H) 1.20 (d, 1 H)	473	(S,Z)-5-(2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-3-氯亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 实施例 86  和 4-氨磺酰丁酸 

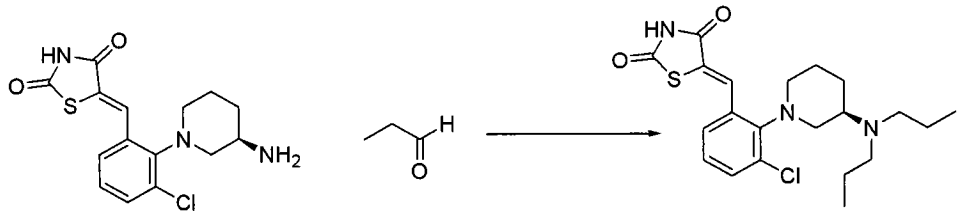
[0455]

144	(S,Z)-N1-(1-(2-氯-6-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)吡咯烷-3-基)-N4,N4-二甲基丁二酰胺 	8.01 (s, 1 H) 7.50 (d, 1 H) 7.44 (d, 1 H) 7.26 (t, 1 H) 4.47 – 4.58 (m, 1 H) 3.62 (t, 1 H) 3.42 (t, 2 H) 3.02 – 3.15 (m, 4 H) 2.92 (s, 3 H) 2.67 (d, 2 H) 2.56 (t, 2 H) 2.36 (dd, 1 H) 2.02 (dd, 1 H)	451	(S,Z)-5-(2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-3-氯亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 实施例 86  和 4-(二甲氨基)-4-氧代丁酸 
145	(S,Z)-N-(1-(2-氯-6-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)吡咯烷-3-基)-2-(二甲氨基)乙酰胺 	7.07 (s, 1 H) 6.69 – 6.74 (m, 1 H) 6.59 (dd, 1 H) 6.43 (t, 1 H) 3.76 (br. S., 1 H) 2.85 – 2.94 (m, 2 H) 2.84 (d, 1 H) 2.36 (br. S., 1 H) 2.29 (dd, 2 H) 1.52 – 1.64 (m, 7 H) 1.18 – 1.28 (m, 1 H)	409	(S,Z)-5-(2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-3-氯亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 实施例 86  和 2-(二甲氨基)乙酸 

[0456]

146	(S,Z)-N-(1-(2-氯-6-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)吡咯烷-3-基)-2-氰基乙酰胺 	7.95 (s, 1 H) 7.52 (dd, 1 H) 7.42 (dd, 1 H) 7.26 (t, 1 H) 4.50 (ddd, 1 H) 3.68 – 3.78 (m, 1 H) 3.64 (dd, 1 H) 3.44 – 3.50 (m, 1 H) 3.40 (t, 1 H) 3.22 (q, 1 H) 3.09 (dd, 1 H) 2.39 (dt, 1 H) 2.03 (d, 1 H)	391	(S,Z)-5-(2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-3-氯亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 实施例 86  和 2-氰基乙酸 
147	(S,Z)-2-乙酰氨基-N-(1-(2-氯-6-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)吡咯烷-3-基)乙酰胺 	7.89 (s, 1 H) 7.54 (dd, 1 H) 7.39 (dd, 1 H) 7.24 (t, 1 H) 4.49 – 4.60 (m, 1 H) 3.86 – 3.98 (m, 1 H) 3.65 (dd, 1 H) 3.36 – 3.48 (m, 2 H) 3.17 – 3.25 (m, 1 H) 3.07 – 3.16 (m, 1 H) 2.31 – 2.43 (m, 1 H) 1.96 – 2.09 (m, 4 H)	423	(S,Z)-5-(2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-3-氯亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 实施例 86  和 2-乙酰氨基乙酸 

[0457] 实施例 148：

[0458] 

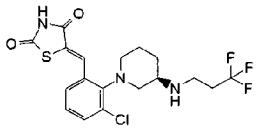
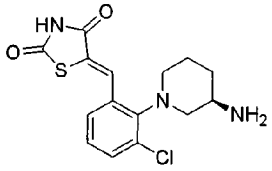
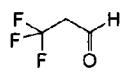
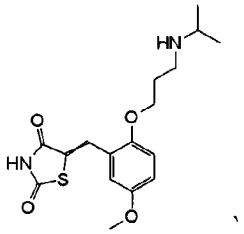
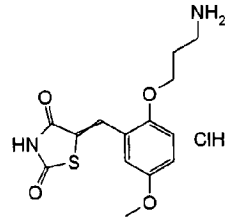
[0459] (R,Z)-5-(3-氯-2-(3-(二丙氨基)哌啶-1-基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮：

[0460] 将 (R,Z)-5-(2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-氯亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 (122D) (100mg,0.27mmol) 和丙醛 (20.17mg,0.35mmol) 在 CH_2Cl_2(15mL) 中的混合物在 50℃ 搅拌 20min,之后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (170mg,0.80mmol)。接着将所得混合物在 50℃

搅拌 4h，之后将饱和 K_2CO_3（～ 50mL）水溶液加入该混合物中。将该溶液倒入分离漏斗中并用 $CHCl_3$/ 异丙醇 (5/1)(2x50mL) 萃取。合并的有机萃取物经无水 Na_2SO_4 干燥、过滤并真空浓缩，得到产物。采用 Gilson（在水中的 0.1％ TFA：在 CAN 中的 0.1％ TFA ＝ 30％ -80％；在 322 处 UV 吸收）将其纯化，得到黄色固体状的标题化合物 (94mg，77 ％）。^{1}HNMR(400MHz，DMSO-d_6) δ ppm 7.96(s,1H)7.48(d,1H)7.41-7.34(m,1H)7.29(t,1H)3.67-3.58(m,2H)3.44-3.37(m,2H)3.03-2.78(m,5H)2.21(brs,1H)，1.79(d,1H)1.61(d,6H)0.84-0.79(m,6H).m/z 422。

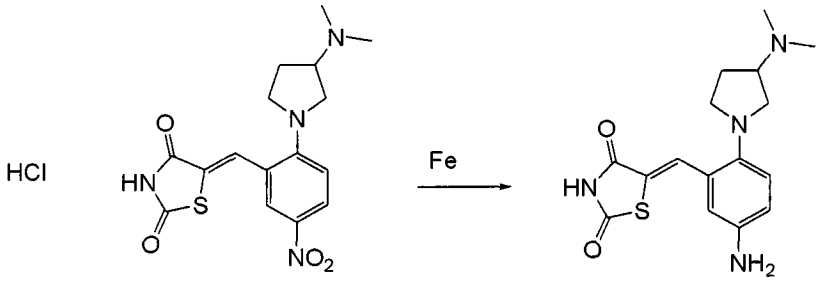
[0461] 通过实施例 148 的方法采用合适的原料制备以下实施例。

[0462]

149	(R,Z)-5-(3-氯-2-(3-(3,3,3-三氟丙氨基)哌啶-1-基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 	12.65 (brs, 1 H) 9.35 (brs, 1H) 8.05 (s, 1 H) 7.56 (d, 1 H) 7.44 (brs, 1 H) 7.37 (t, 1 H) 3.75-3.63 (m, 2 H) 3.53-3.45 (m, 2 H) 3.23 (m, 1 H) 2.85-2.65 (m, 4 H) 2.30 (brs, 1 H) 1.85-1.76 (m, 1 H) 1.67 (brs, 1 H) 1.49 (brs, 1 H)	433	(R,Z)-5-(2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-氯亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 实施例 122D  和 3,3,3-三氟丙醛 
150	5-(2-(3-(异丙氨基)丙氧基)-5-甲氧基亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 	12.65 (s, 1H), 8.91 (s, br, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 4.17 (m, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.05 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.22 (m, 6H)	351	5-(2-(3-氨基丙氧基)-5-甲氧基亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 实施例 129C  和 丙酮 

[0463] 实施例 151：

[0464]

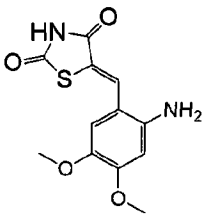
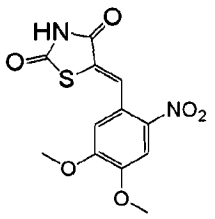


[0465] (Z)-5-(5-氨基-2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮

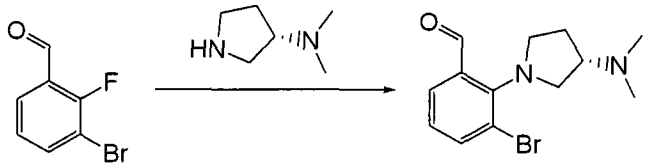
[0466] 向(Z)-5-(2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)-5-硝基亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮(100mg,0.28mmol)(方法149)和铁片(154mg,2.76mmol)在MeOH(10mL)中的混合物中加入5滴浓HCl和5滴水。将所得混合物在80℃搅拌1hr。将该混合物加入硅胶中,用ISCO(100%乙酸乙酯-甲醇/乙酸乙酯=50%)纯化,得到红色固体,用Gilson(乙腈:水:0.1% TFA=0%-50%,7min)将其再纯化,得到黄色固体状的(Z)-5-(5-氨基-2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮(51.0mg,38.6%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6) d ppm 12.55(brs,1H),11.32(brs,1H),10.30(brs,2H),7.80(s,1H),7.42(m,2H),7.19(m,1H),3.95(m,1H),3.39-3.27(m,4H),2.78(s,6H),2.30-2.10(m,2H);m/z333。

[0467] 通过实施例151的方法采用合适的原料制备以下实施例。

[0468]

实施例	化合物	^{1}H NMR	m/z	SM
152	(Z)-5-(2-氨基-4,5-二甲氧基亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 	12.45 (brs, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 6.80 (s, 1 H) 6.79 (s, 1 H) 3.78 (s, 3 H) 3.73 (s, 3 H)	280	(Z)-5-(4,5-二甲氧基-2-硝基亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 方法150 

[0469] 方法部分:

[0470] 

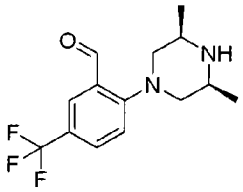
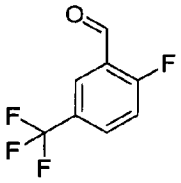
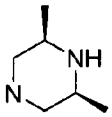
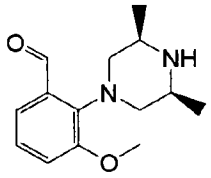
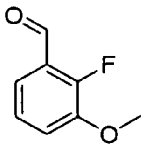
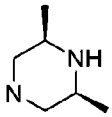
[0471] 方法1:

[0472] (S)-3-溴-2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)苯甲醛:

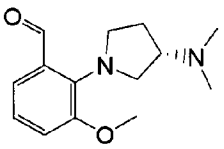
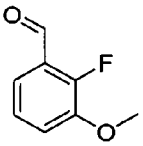
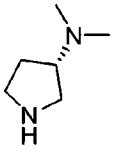
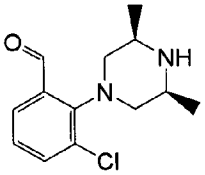
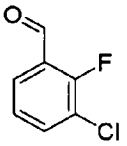
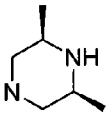
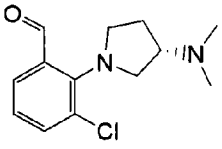
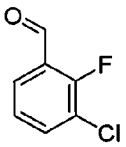
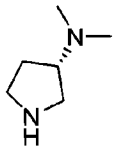
[0473] 向50mL圆底烧瓶中投入磁搅拌棒、3-溴-2-氟苯甲醛(0.555g,2.73mmol)、(S)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺(0.312g,2.73mmol)、DMSO(5.47ml)和碳酸钾(0.378g,2.73mmol)。将所得混合物搅拌加热到85℃过夜。让反应物冷却到环境温度,用水稀释并萃取到亚甲基氯中。合并的有机萃取物经$MgSO_4$干燥、过滤并真空浓缩,得到产物,将其通过硅胶(40g)层析法采用乙酸乙酯/MeOH(10:1)作为洗脱剂纯化,得到(S)-3-溴-2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)苯甲醛(0.369g,45.4%)。

[0474] 通过方法1的方法,采用合适的原料制备以下中间体。

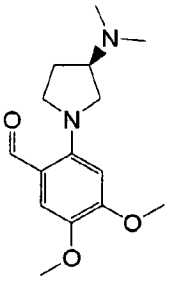
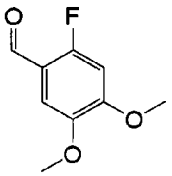
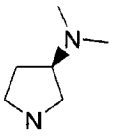
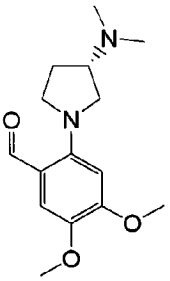
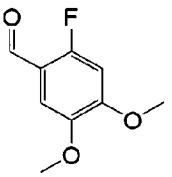
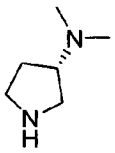
[0475]

方法	化合物	^{1}H NMR	m/z	SM
2	2-((3S,5R)-3,5- 二甲基哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯甲醛 		287	2-氟-5-(三氟甲基)苯甲醛  和 (2R,6S)-2,6-二甲基哌嗪 
3	2-((3S,5R)-3,5- 二甲基哌嗪-1-基)-3-甲氧基苯甲醛 		249	2-氟-3-甲氧基苯甲醛  和 (2R,6S)-2,6-二甲基哌嗪 

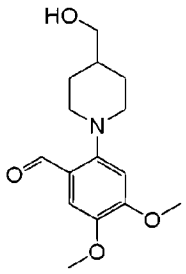
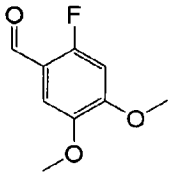
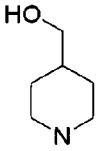
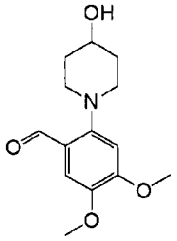
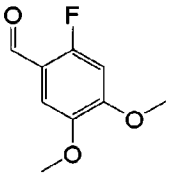
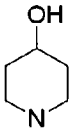
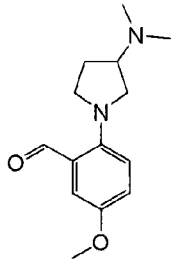
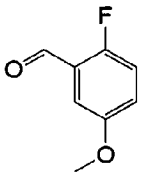
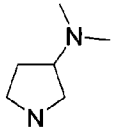
[0476]

4	(S)-2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)-3-甲氧基苯甲醛 		249	2-氟-3-甲氧基苯甲醛  和 (3S)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺 
5	3-氯-2-((3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)苯甲醛 		254	3-氯-2-氟苯甲醛  和 (2R,6S)-2,6-二甲基哌嗪 
6	(S)-3-氯-2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)苯甲醛 		253	3-氯-2-氟苯甲醛  和 (3S)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺 

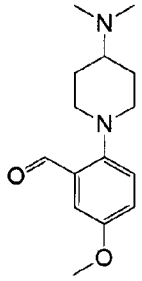
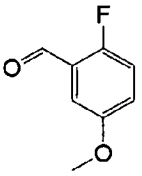
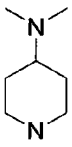
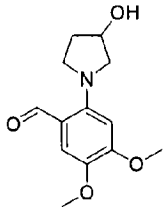
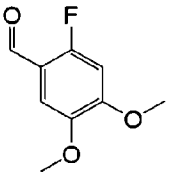
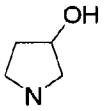
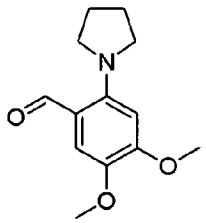
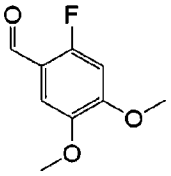
[0477]

7	(R)-2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)-4,5-二甲氧基苯甲醛 		279	2-氟-4,5-二甲氧基苯甲醛  和 (3R)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺 
8	(S)-2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)-4,5-二甲氧基苯甲醛 		279	2-氟-4,5-二甲氧基苯甲醛  和 (3S)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺 

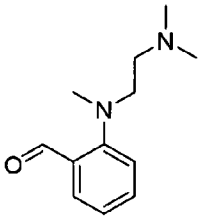
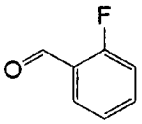
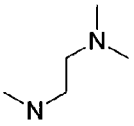
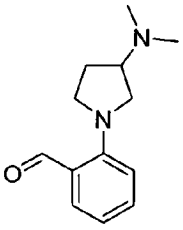
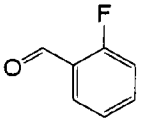
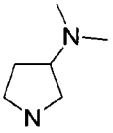
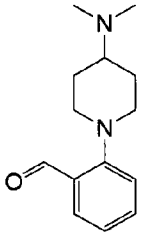
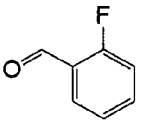
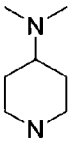
[0478]

9	2-(4-(羟基甲基)哌啶-1-基)-4,5-二甲氧基苯甲醛 		280	2-氟-4,5-二甲氧基苯甲醛  和 哌啶-4-基甲醇 
10	2-(4-羟基哌啶-1-基)-4,5-二甲氧基苯甲醛 		266	2-氟-4,5-二甲氧基苯甲醛  和 哌啶-4-醇 
11	2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)-5-甲氧基苯甲醛 		249	2-氟-5-甲氧基苯甲醛  和 N,N-二甲基吡咯烷-3-胺 

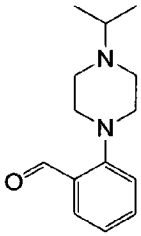
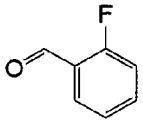
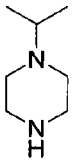
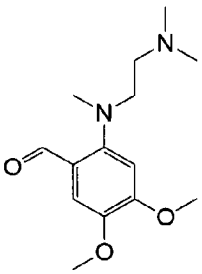
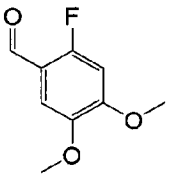
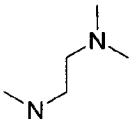
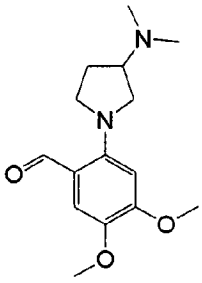
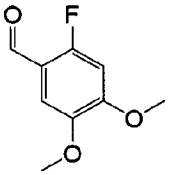
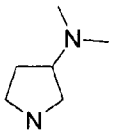
[0479]

12	2-(4-(二甲氨基)哌啶-1-基)-5-甲氧基苯甲醛 		263	2-氟-5-甲氧基苯甲醛  和 N,N-二甲基哌啶-4-胺 
13	2-(3-羟基吡咯烷-1-基)-4,5-二甲氧基苯甲醛 		253	2-氟-4,5-二甲氧基苯甲醛  和 吡咯烷-3-醇 
14	4,5-二甲氧基-2-(吡咯烷-1-基)苯甲醛 		236	2-氟-4,5-二甲氧基苯甲醛  和 吡咯烷 

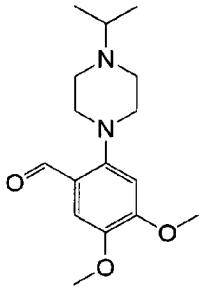
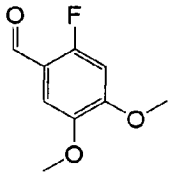
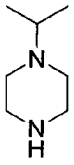
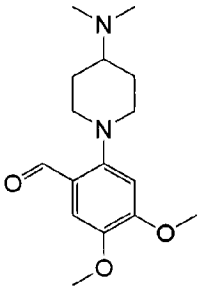
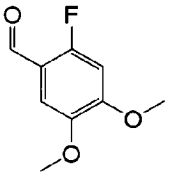
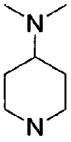
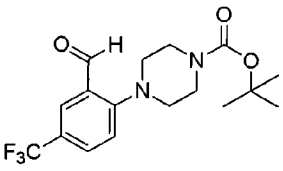
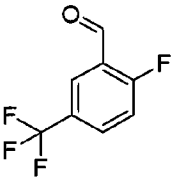
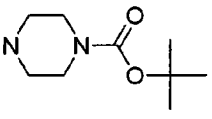
[0480]

15	2-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)苯甲醛 		207	2-氟苯甲醛  和 N,N,N'-三甲基乙烷-1,2-二胺 
16	2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)苯甲醛 		219	2-氟苯甲醛  和 N,N-二甲基吡咯烷-3-胺 
17	2-(4-(二甲氨基)哌啶-1-基)苯甲醛 		233	2-氟苯甲醛  和 N,N-二甲基哌啶-4-胺 

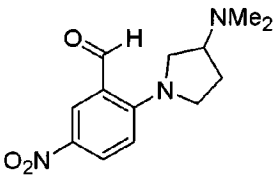
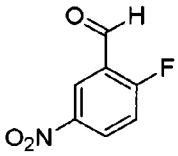
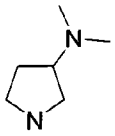
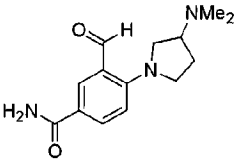
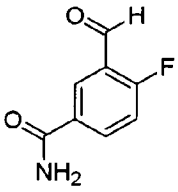
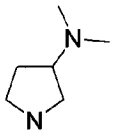
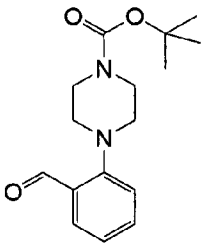
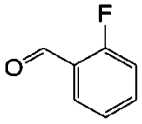
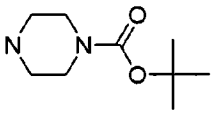
[0481]

18	2-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯甲醛 		233	2-氟苯甲醛  和 1-异丙基哌嗪 
19	2-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-4,5-二甲氧基苯甲醛 		267	2-氟-4,5-二甲氧基苯甲醛  和 N,N,N'-三甲基乙烷-1,2-二胺 
20	2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)-4,5-二甲氧基苯甲醛 		279	2-氟-4,5-二甲氧基苯甲醛  和 N,N-二甲基吡咯烷-3-胺 

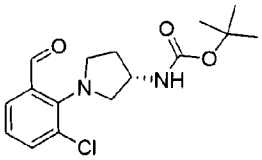
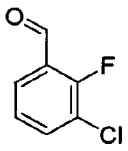
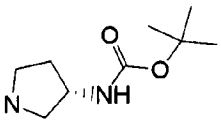
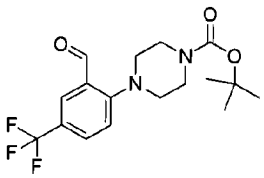
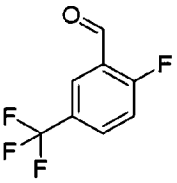
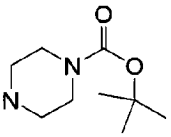
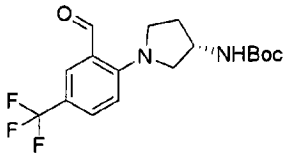
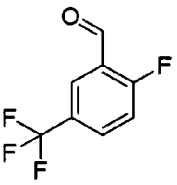
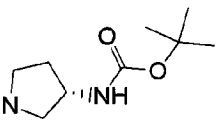
[0482]

21	2-(4-异丙基哌嗪-1-基)-4,5-二甲氧基苯甲醛 		293	2-氟-4,5-二甲氧基苯甲醛  和 1-异丙基哌嗪 
22	2-(4-(二甲氨基)哌啶-1-基)-4,5-二甲氧基苯甲醛 		293	2-氟-4,5-二甲氧基苯甲醛  和 N,N-二甲基哌啶-4-胺 
23	4-(2-甲酰基-4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 		359	2-氟-5-(三氟甲基)苯甲醛  和 哌嗪-1-甲酸叔丁酯 

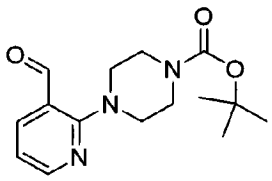
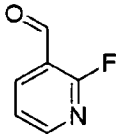
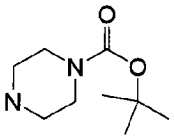
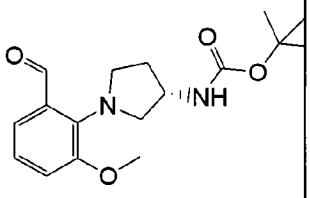
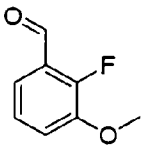
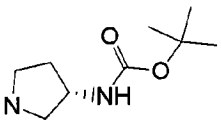
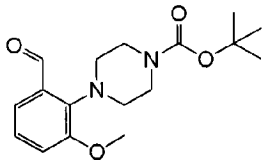
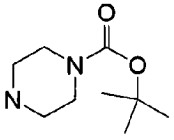
[0483]

24	2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)-5-硝基苯甲醛 		264	2-氟-5-硝基苯甲醛  和 N,N-二甲基吡咯烷-3-胺 
25	4-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)-3-甲酰基苯甲酰胺 		262	4-氟-3-甲酰基苯甲酰胺  和 N,N-二甲基吡咯烷-3-胺 
26	4-(2-甲酰基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 		291	2-氟苯甲醛  和 哌嗪-1-甲酸叔丁酯 

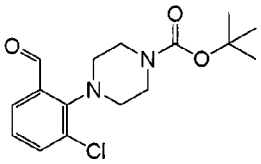
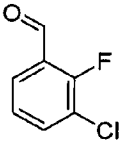
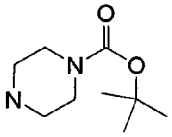
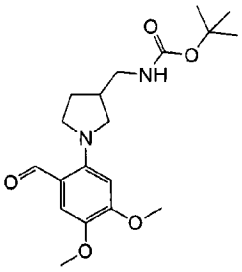
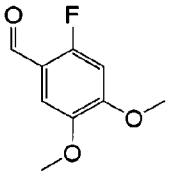
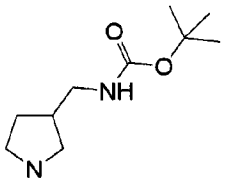
[0484]

79	[(3S)-1-(2-氯-6-甲酰基苯基)吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯 		326	3-氯-2-氟苯甲醛  和 (3S)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 
80	4-[2-甲酰基-4-(三氟甲基)苯基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯 		359	2-氟-5-(三氟甲基)苯甲醛  和 哌嗪-1-甲酸叔丁酯 
81	{(3S)-1-[2-甲酰基-4-(三氟甲基)苯基]吡咯烷-3-基}氨基甲酸叔丁酯 		359	2-氟-5-(三氟甲基)苯甲醛  和 (3S)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 

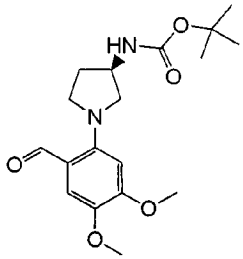
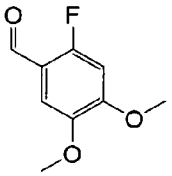
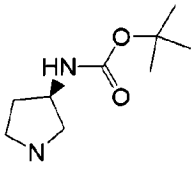
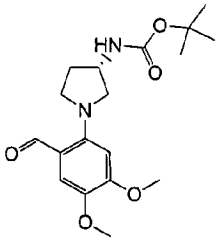
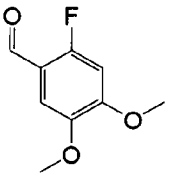
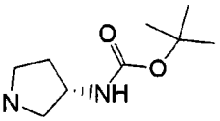
[0485]

82	4-(3-甲酰基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 		292	2-氟烟醛  和 哌嗪-1-甲酸叔丁酯 
83	[(3S)-1-(2-甲酰基-6-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯 		322	2-氟-3-甲氧基苯甲醛  和 (3S)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 
84	4-(2-甲酰基-6-甲氧基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 		321	2-氟-3-甲氧基苯甲醛  和 哌嗪-1-甲酸叔丁酯 

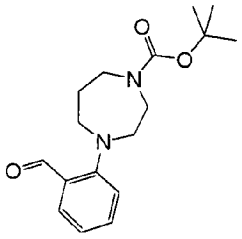
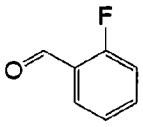
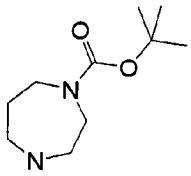
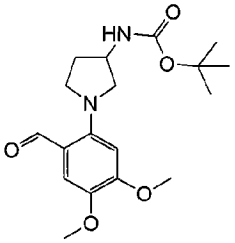
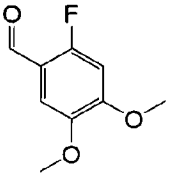
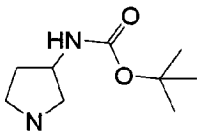
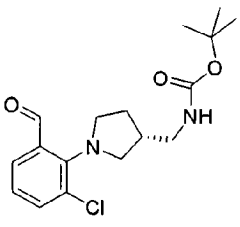
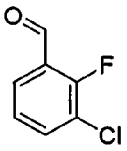
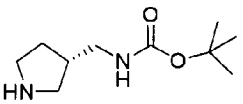
[0486]

85	4-(2-氯-6-甲酰基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 		326	3-氯-2-氟苯甲醛  和 哌嗪-1-甲酸叔丁酯 
86	(1-(2-甲酰基-4,5-二甲氧基苯基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸叔丁酯 		365	2-氟-4,5-二甲氧基苯甲醛  和 (吡咯烷-3-基甲基)氨基甲酸叔丁酯 

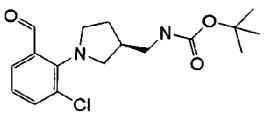
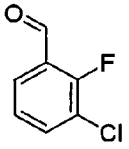
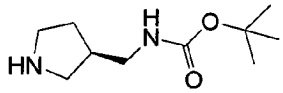
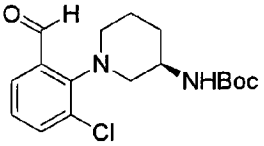
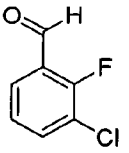
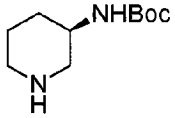
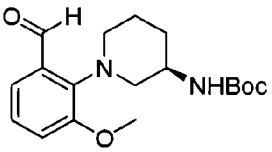
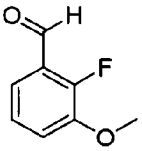
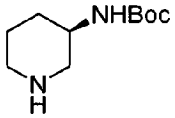
[0487]

87	(R)-1-(2-甲酰基-4,5-二甲氧基苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 		351	2-氟-4,5-二甲氧基苯甲醛  和 (3R)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 
88	(S)-1-(2-甲酰基-4,5-二甲氧基苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 		351	2-氟-4,5-二甲氧基苯甲醛  和 (3S)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 

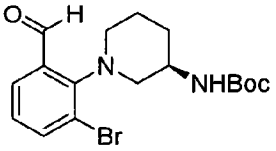
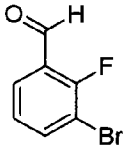
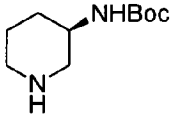
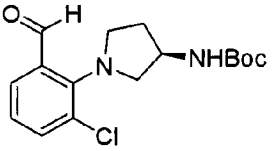
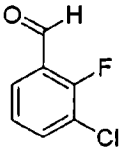
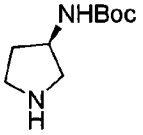
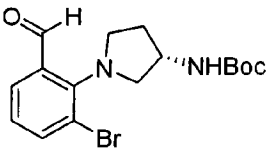
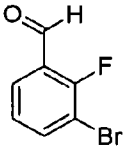
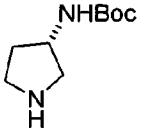
[0488]

89	4-(2-甲酰基苯基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 		305	2-氟苯甲醛  和 1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 
90	1-(2-甲酰基-4,5-二甲氧基苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 		351	2-氟-4,5-二甲氧基苯甲醛  和 吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 
91	(R)-(1-(2-氯-6-甲酰基苯基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸叔丁酯 		339	3-氯-2-氟苯甲醛  和 (S)-吡咯烷-3-基甲基氨基甲酸叔丁酯 

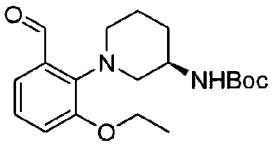
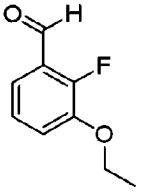
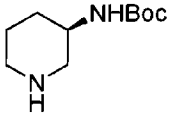
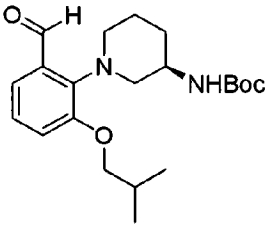
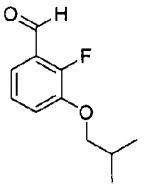
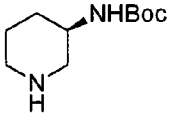
[0489]

92	(S)-(1-(2-氯-6-甲酰基苯基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸叔丁酯 		339	3-氯-2-氟苯甲醛  和 (R)-吡咯烷-3-基甲基氨基甲酸叔丁酯 
93	(R)-1-(2-氯-6-甲酰基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 		339	3-氯-2-氟苯甲醛  和 (R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 
94	(R)-1-(2-甲酰基-6-甲氧基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 		335	2-氟-3-甲氧基苯甲醛  和 (R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 

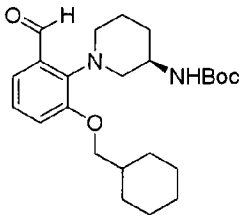
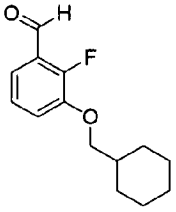
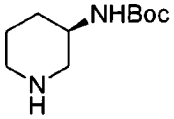
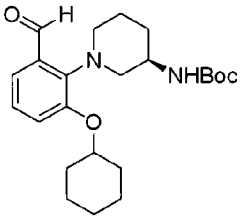
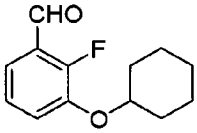
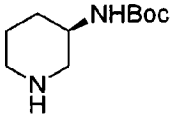
[0490]

95	(R)-1-(2-溴-6-甲酰基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 		385	3-溴-2-氟苯甲醛  和 (R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 
96	(R)-1-(2-氯-6-甲酰基苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 		325	3-氯-2-氟苯甲醛  和 (R)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 
97	(S)-1-(2-溴-6-甲酰基苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 		371	3-溴-2-氟苯甲醛  和 (S)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 

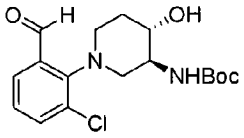
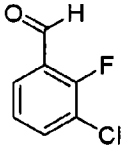
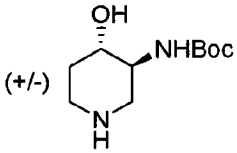
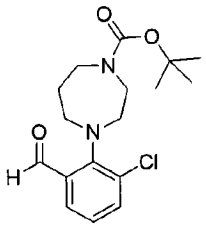
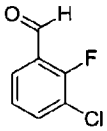
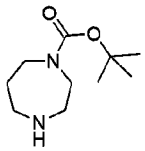
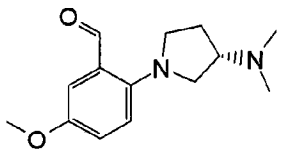
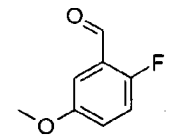
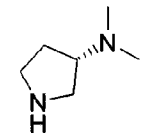
[0491]

98	(R)-1-(2-乙氧基-6-甲酰基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 		349	3-乙氧基-2-氟苯甲醛 方法 172  和 (R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 
99	(R)-1-(2-甲酰基-6-异丁氧基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 		377	2-氟-3-异丁氧基苯甲醛 方法 173  和 (R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 

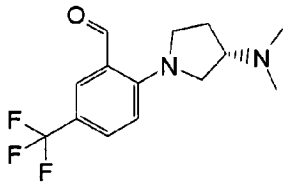
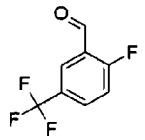
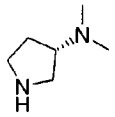
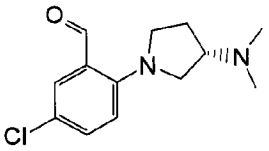
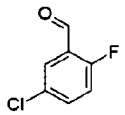
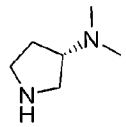
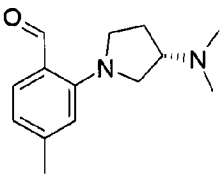
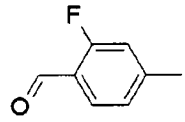
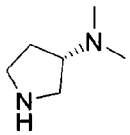
[0492]

100	(R)-1-(2-(环己基甲氧基)-6-甲酰基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 		417	3-(环己基甲氧基)-2-氟苯甲醛 方法 174  和 (R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 
101	(R)-1-(2-(环己氧基)-6-甲酰基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 		403	3-(环己氧基)-2-氟苯甲醛 方法 175  和 (R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 

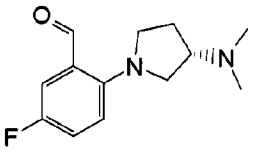
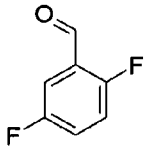
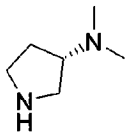
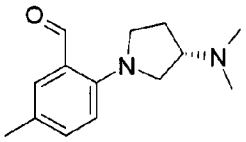
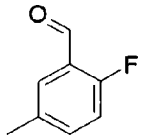
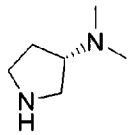
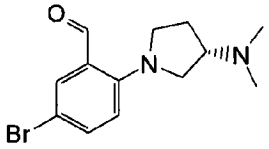
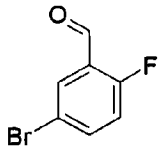
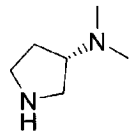
[0493]

102	(±)-1-(2-氯-6-甲酰基苯基)-4-羟基哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 		354	3-氯-2-氟苯甲醛  和 (±)-4-羟基哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 189 
103	4-(2-氯-6-甲酰基苯基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 	10.49 (s, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.25 (t, 1 H), 3.37 (brs, 4 H), 1.88 (brs, 2 H), 1.53 (s, 9 H)	339	3-氯-2-氟苯甲醛  和 1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 
104	(S)-2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)-5-甲氧基苯甲醛 		249	2-氟-5-甲氧基苯甲醛  和 (S)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺 

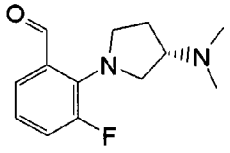
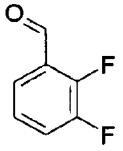
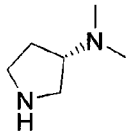
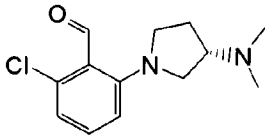
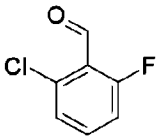
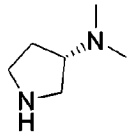
[0494]

105	(S)-2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)-5-(三氟甲基)苯甲醛 		287	2-氟-5-(三氟甲基)苯甲醛  和 (S)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺 
106	(S)-5-氯-2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)苯甲醛 方法 		253	5-氯-2-氟苯甲醛  和 (S)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺 
107	(S)-2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲基苯甲醛 		233	2-氟-4-甲基苯甲醛  和 (S)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺 

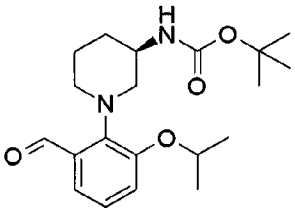
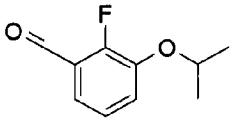
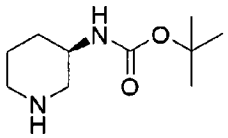
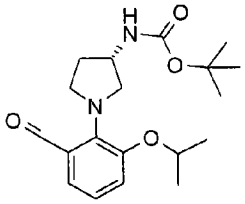
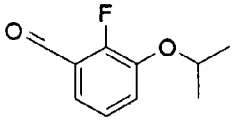
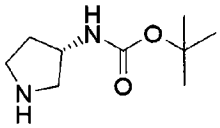
[0495]

108	(S)-2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)-5-氟苯甲醛 		237	2,5-二氟苯甲醛  和 (S)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺 
109	(S)-2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)-5-甲基苯甲醛 		233	2-氟-5-甲基苯甲醛  和 (S)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺 
110	(S)-5-溴-2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)苯甲醛 		298	5-溴-2-氟苯甲醛  和 (S)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺 

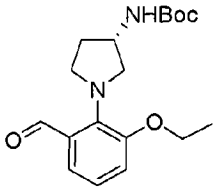
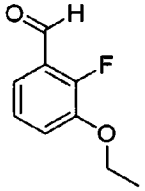
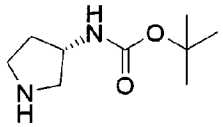
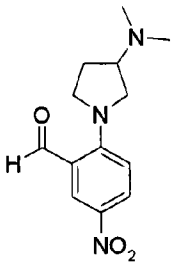
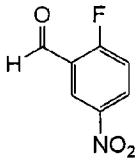
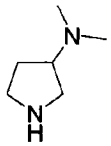
[0496]

111	(S)-2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)-3-氟苯甲醛 		237	2,3-二氟苯甲醛  和 (S)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺 
112	(S)-2-氯-6-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)苯甲醛 		253	2-氯-6-氟苯甲醛  和 (S)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺 

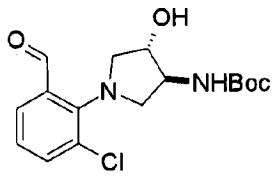
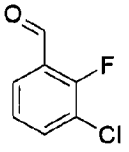
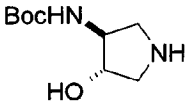
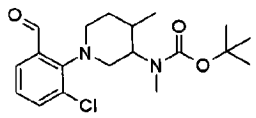
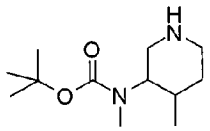
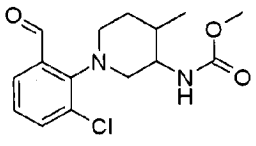
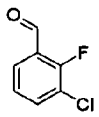
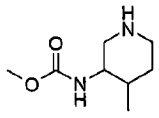
[0497]

113	(R)-1-(2-甲酰基-6-异丙氧基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 		363	2-氟-3-异丙氧基苯甲醛 方法 176  (R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 
114	(S)-1-(2-甲酰基-6-异丙氧基苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 		349	2-氟-3-异丙氧基苯甲醛 方法 176  (S)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 

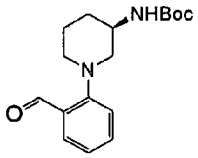
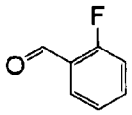
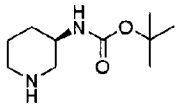
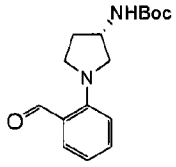
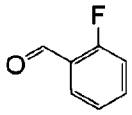
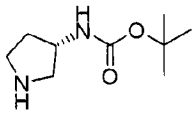
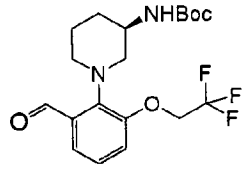
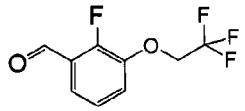
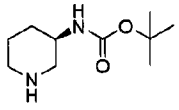
[0498]

115	(S)-1-(2-乙氧基-6-甲酰基苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 		334	3-乙氧基-2-氟苯甲醛 方法 172  和 (S)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 
116	2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)-5-硝基苯甲醛 		263	2-氟-5-硝基苯甲醛  和 N,N-二甲基吡咯烷-3-胺 

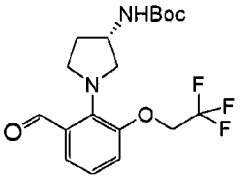
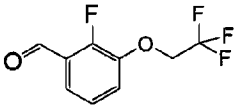
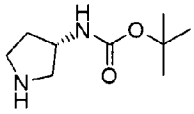
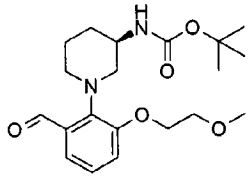
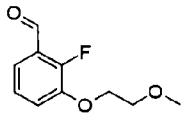
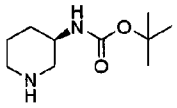
[0499]

117	(±)-1-(2-氯-6-甲酰基苯基)-4-羟基吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 	10.30 (s, 1 H) 7.76 (dd, 1 H) 7.65 (dd, 1 H) 7.29-7.24(m, 1 H) 5.05 (brs, 1 H) 4.41 (brs, 1 H) 4.20 (brs, 1 H) 3.87 (dd, 1 H) 3.78 (dd, 1 H) 3.64-3.47 (m, 1 H) 3.36(brs, 1 H) 3.21 (dd, 1 H) 1.50 (s, 9 H)	341	3-氯-2-氟苯甲醛  和 (±)-4-羟基吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 188 
118	1-(2-氯-6-甲酰基苯基)-4-甲基哌啶-3-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 		367	3-氯-2-氟苯甲醛  甲基(4-甲基哌啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯 
119	1-(2-氯-6-甲酰基苯基)-4-甲基哌啶-3-基氨基甲酸甲酯 		310	3-氯-2-氟苯甲醛  4-甲基哌啶-3-基氨基甲酸甲酯 

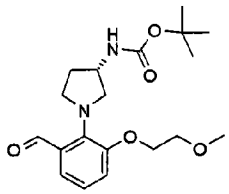
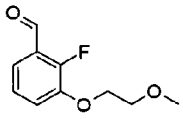
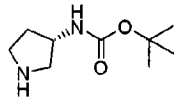
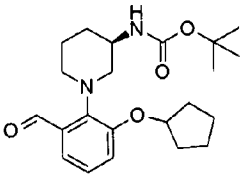
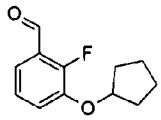
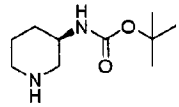
[0500]

120	(R)-1-(2-甲酰基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 		305	2-氟苯甲醛  和 (R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 
121	(S)-1-(2-甲酰基苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 		291	2-氟苯甲醛  和 (S)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 
122	(R)-1-(2-甲酰基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 		403	2-氟-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醛 方法 177  和 (R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 

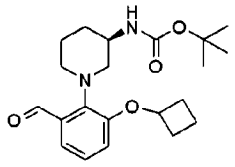
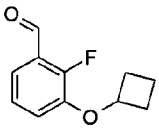
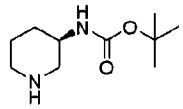
[0501]

123	(S)-1-(2-甲酰基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 		389	2-氟-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醛 方法 177  和 (S)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 
124	(R)-1-(2-甲酰基-6-(2-甲氧基乙氧基)苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 		379	2-氟-3-(2-甲氧基乙氧基)苯甲醛 方法 178  和 (R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 

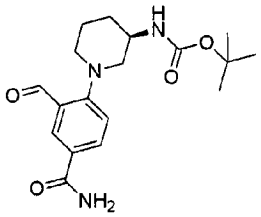
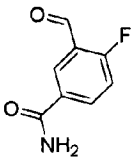
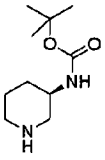
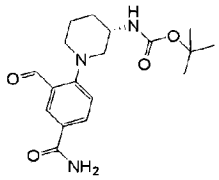
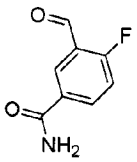
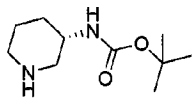
[0502]

125	(S)-1-(2-甲酰基-6-(2-甲氧基乙氧基)苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 		365	2-氟-3-(2-甲氧基乙氧基)苯甲醛 方法 178  和 (S)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 
126	(R)-1-(2-(环戊氧基)-6-甲酰基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 		389	3-(环戊氧基)-2-氟苯甲醛 方法 179  和 (R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 

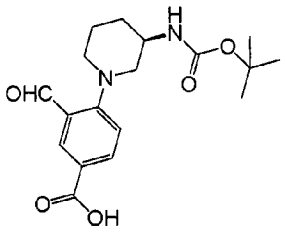
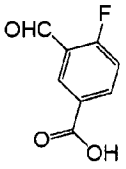
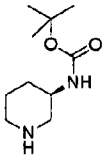
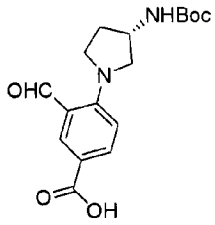
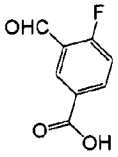
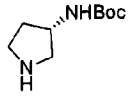
[0503]

127	(R)-1-(2-环丁氧基-6-甲酰基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 		375	3-环丁氧基-2-氟苯甲醛 方法 180  和 (R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 

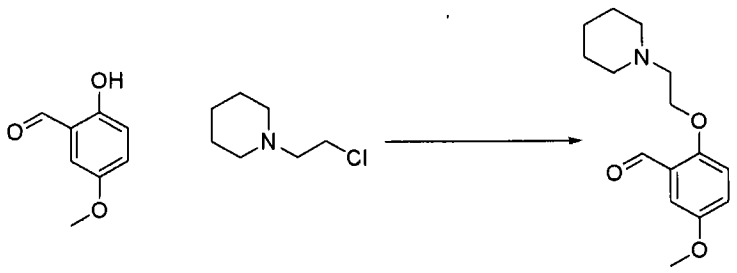
[0504]

128	(R)-1-(4-氨基甲酰基-2-甲酰基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 		348	4-氟-3-甲酰基苯甲酰胺  和 (R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 
129	(S)-1-(4-氨基甲酰基-2-甲酰基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 		348	4-氟-3-甲酰基苯甲酰胺  和 (S)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 

[0505]

130	(R)-4-(3-(叔丁氧基羰基氨基)哌啶-1-基)-3-甲酰基苯甲酸 		348	4-氟-3-甲酰基苯甲酸  和 (R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 
131	(S)-4-(3-(叔丁氧基羰基氨基)吡咯烷-1-基)-3-甲酰基苯甲酸 		334	4-氟-3-甲酰基苯甲酸  和 (S)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 

[0506]



[0507] 方法 27 :

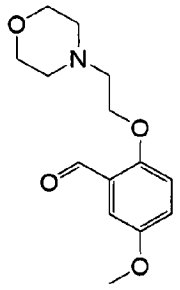
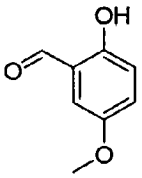
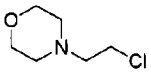
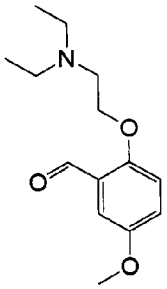
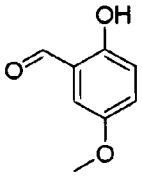
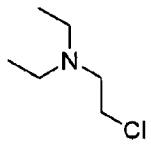
[0508] 5- 甲氧基 -2-(2-(哌啶 -1- 基) 乙氧基) 苯甲醛 :

[0509] 将 2- 羟基 -5- 甲氧基苯甲醛 (0.761g,5mmol)、1-(2- 氯乙基) 哌啶盐酸盐 (0.921g,5.00mmol)、K_2CO_3(2.07g,14.99mmol) 和碘化钠 (0.075g,0.50mmol) 在乙腈 (40mL) 中的混合物在 100℃搅拌过夜。让反应物冷却到环境温度并向该反应混合物中加入饱和 K_2CO_3 水溶液。将该混合物倒入分离漏斗中并用 EtOAc 萃取。有机相经无水 $MgSO_4$ 干燥、通过硅藻土床过滤并真空浓缩,得到产物,通过硅胶 (80g) 层析法采用 EtOAc/ 己烷 (4 : 1) 作为洗

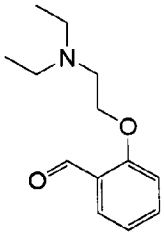
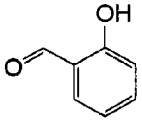
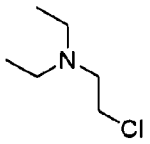
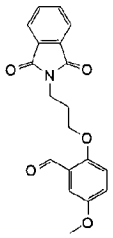
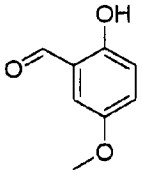
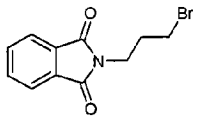
脱剂将其纯化，得到褐色油状标题化合物（0.551g，42%）；m/z 264。

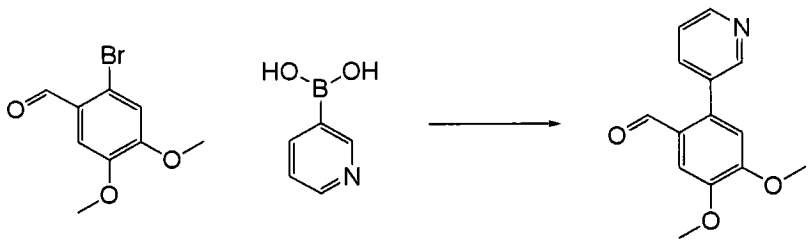
[0510] 通过方法 27 的方法，采用合适的原料制备以下中间体。

[0511]

方法	化合物	^{1}H NMR	m/z	SM
28	5-甲氧基-2-(2-吗啉代乙氧基)苯甲醛 		266	2-羟基-5-甲氧基苯甲醛  和 4-(2-氯乙基)吗啉盐酸盐 
29	2-(2-(二乙氨基)乙氧基)-5-甲氧基苯甲醛 		252	2-羟基-5-甲氧基苯甲醛  和 2-氯-N,N-二乙基乙胺 

[0512]

30A	2-(2-(二乙氨基)乙氧基)苯甲醛 		222	水杨醛  和 2-氯-N,N-二乙基乙胺 
30B	2-(3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙氧基)-5-甲氧基苯甲醛 	10.18 (s, 1 H) 7.69 (m, 4 H) 7.11 (m, 2 H) 6.97 (d, 1 H) 4.05 (m, 2 H) 3.83 (m, 2 H) 3.67 (s, 3 H) 2.12 (m, 2 H)	340	2-羟基-5-甲氧基苯甲醛  和 2-(3-溴丙基)异吲哚啉-1,3-二酮 

[0513] 

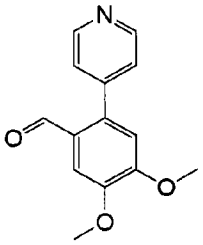
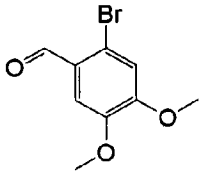
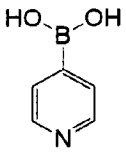
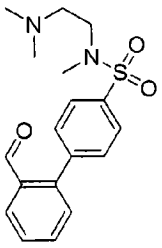
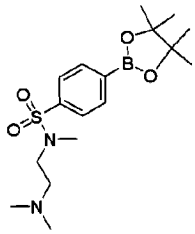
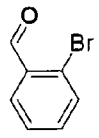
[0514] 方法 31 :

[0515] 4,5- 二甲氧基 -2-(吡啶 -3- 基) 苯甲醛 :

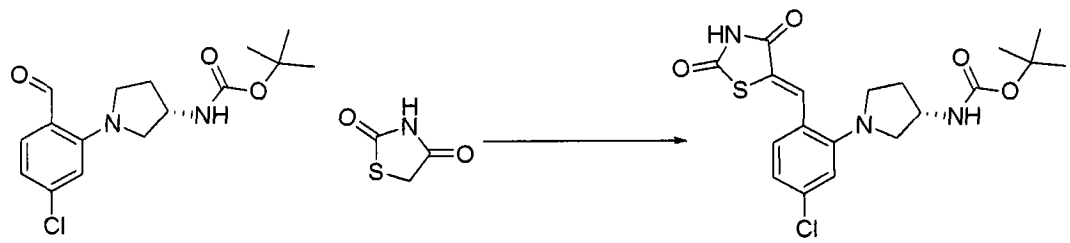
[0516] 将 2- 溴 -4,5- 二甲氧基苯甲醛 (0.368g,1.5mmol)、吡啶 -3- 基硼酸 (0.246g,2.0mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(0.173g,0.150mmol) 和碳酸铯 (0.977g,3mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (4mL) 和水 (1mL) 中。在微波炉中将所得混合物加热至 140℃,保持 1h。让反应容器冷却到环境温度,用乙酸乙酯 (～ 25mL) 稀释、通过硅藻土床过滤并真空浓缩,得到所述醛,通过 SiO_2(40g) 层析法采用乙酸乙酯 / 己烷 (5 : 1) 作为洗脱剂纯化,得到白色固体状的标题化合物 (0.340g,93%) ;m/z 244。

[0517] 通过方法 31 的方法,采用合适的原料制备以下中间体。

[0518]

方法	化合物	^{1}H NMR	m/z	SM
32A	4,5-二甲氧基-2-(吡啶-4-基)苯甲醛 		244	2-溴-4,5-二甲氧基苯甲醛  和 吡啶-4-基硼酸 
32B	N-(2-(二甲氨基)乙基)-2'-甲酰基-N-甲基联苯基-4-磺酰胺 	9.95 (s, 1 H), 8.05 (d, 1 H), 7.96 (d,2 H), 7.72 – 7.83 (m, 1 H), 7.57 – 7.72 (m, 3 H), 7.53 (d, 1 H), 3.24 (t, 2 H), 2.79 – 2.91 (m, 3 H), 2.65 (t, 2 H), 2.37 (s, 6 H)	346	N-(2-(二甲氨基)乙基)-N-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)苯磺酰胺  和 2-溴苯甲醛 

[0519]



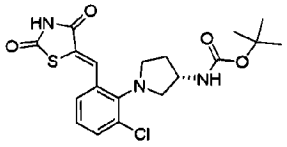
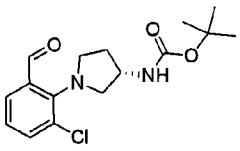
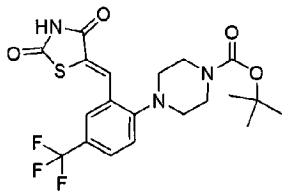
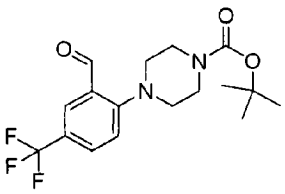
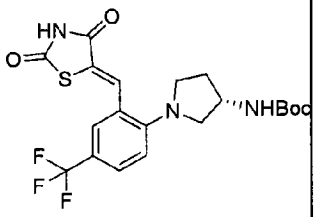
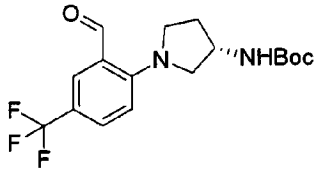
[0520] 方法 33 ：

[0521] (S,Z)-1-(5- 氯 -2-((2,4- 二氧代噻唑烷 -5- 亚基) 甲基) 苯基) 吡咯烷 -3- 基氨基甲酸叔丁酯 ：

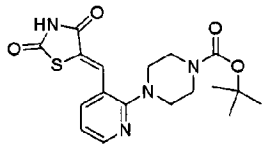
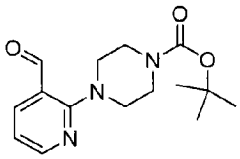
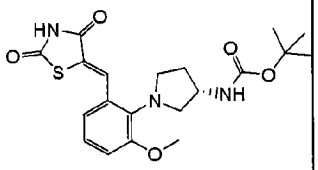
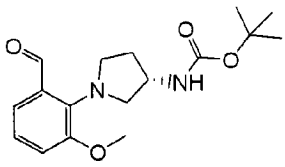
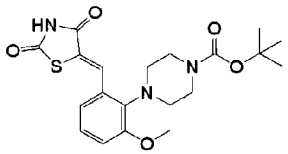
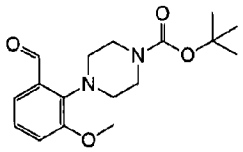
[0522] 向 100mL 圆底烧瓶中投入磁搅拌棒、(S)-1-(5- 氯 -2- 甲酰基苯基) 吡咯烷 -3- 基氨基甲酸叔丁酯 (方法 78)(1.100g,3.39mmol)、噻唑烷 -2,4- 二酮 (0.397g,3.39mmol) 和乙醇 (11.29ml)。接着加入哌啶 (0.034mL,0.34mmol) 并将反应物加热回流 2h。通过 LCMS 判断反应完成后，让其冷却到环境温度并真空浓缩，得到标题化合物 (1.310g,91％)，其不经进一步纯化而用于下一步骤 ;m/z 425。

[0523] 通过方法 33 的方法，采用合适的原料制备以下中间体。

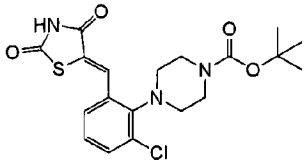
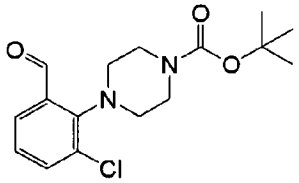
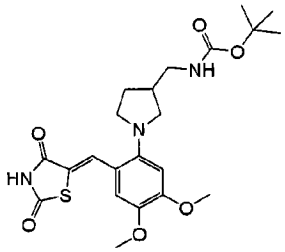
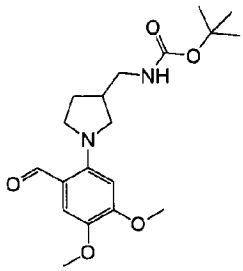
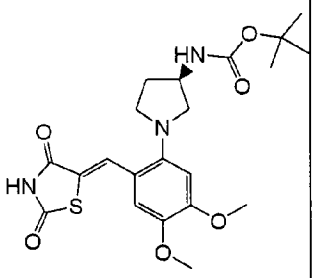
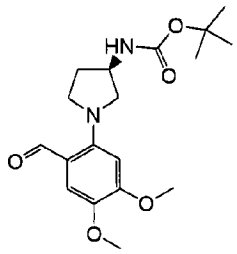
[0524]

方法	化合物	^{1}H NMR	m/z	SM
34	(S,Z)-1-(2-氯-6-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 		425	[(3S)-1-(2-氯-6-甲酰基苯基)吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯 方法 79 
35	(Z)-4-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 		459	4-[2-甲酰基-4-(三氟甲基)苯基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯 方法 80 
36	(S,Z)-1-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 		459	{(3S)-1-[2-甲酰基-4-(三氟甲基)苯基]吡咯烷-3-基}氨基甲酸叔丁酯 方法 81 

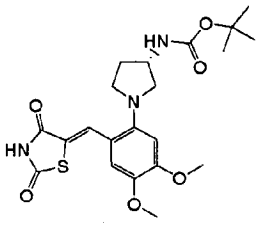
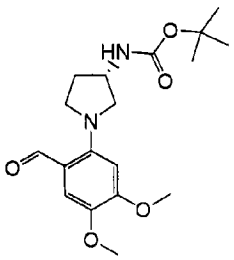
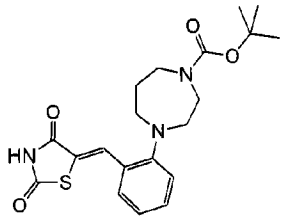
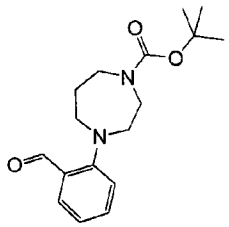
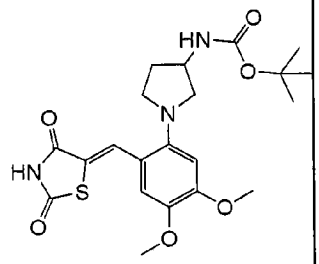
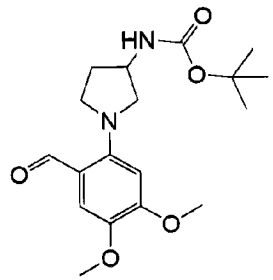
[0525]

37	(Z)-4-(3-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 		391	4-(3-甲酰基吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 方法 82 
44	(S,Z)-1-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-6-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 		421	[(3S)-1-(2-甲酰基-6-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯 方法 83 
45	(Z)-4-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-6-甲氧基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 		421	4-(2-甲酰基-6-甲氧基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 方法 84 

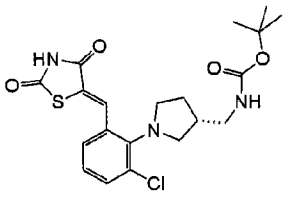
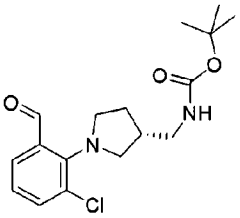
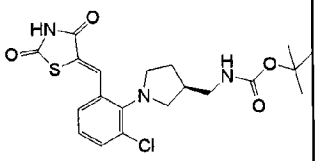
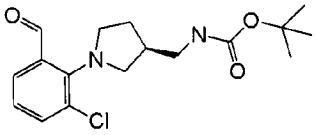
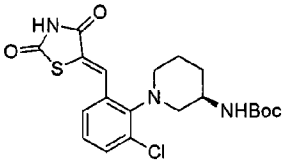
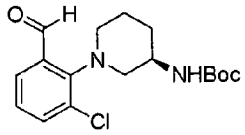
[0526]

46	(Z)-4-(2-氯-6-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 		425	4-(2-氯-6-甲酰基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 方法 85 
47	(Z)-(1-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-4,5-二甲氧基苯基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸叔丁酯 		465	(1-(2-甲酰基-4,5-二甲氧基苯基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸叔丁酯 方法 86 
48	(R,Z)-1-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-4,5-二甲氧基苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 		451	(R)-1-(2-甲酰基-4,5-二甲氧基苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 87 

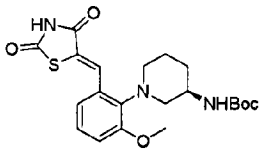
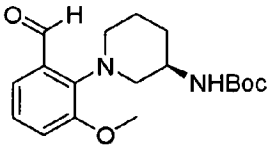
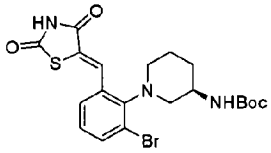
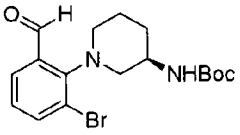
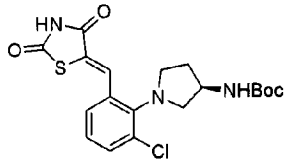
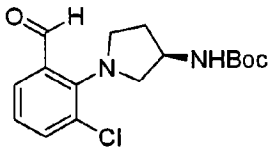
[0527]

49	(S,Z)-1-(2-((2,4- 二氧代噻唑烷-5- 亚基)甲基)-4,5-二甲氧基苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 		451	(S)-1-(2-甲酰基-4,5-二甲氧基苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 88 
54	(Z)-4-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 		404	4-(2-甲酰基苯基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 方法 89 
65	1-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-4,5-二甲氧基苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 		451	1-(2-甲酰基-4,5-二甲氧基苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 90 

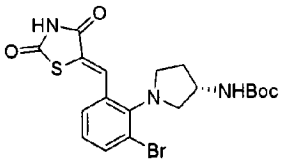
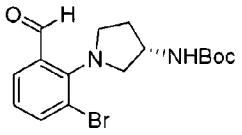
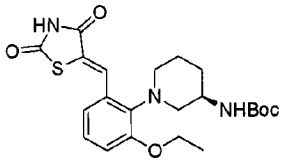
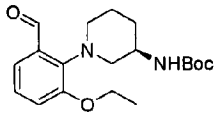
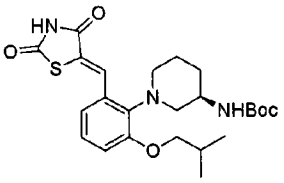
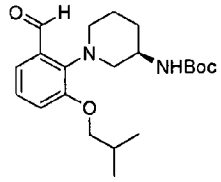
[0528]

132	(R,Z)-(1-(2-氯-6-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸叔丁酯 		439	(R)-(1-(2-氯-6-甲酰基苯基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸叔丁酯 方法 91 
133	(S,Z)-(1-(2-氯-6-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸叔丁酯 		439	(S)-(1-(2-氯-6-甲酰基苯基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸叔丁酯 方法 92 
134	(R,Z)-1-(2-氯-6-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 		438	(R)-1-(2-氯-6-甲酰基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 93 

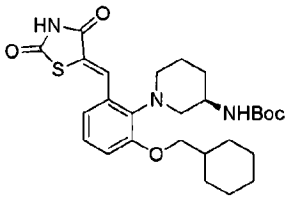
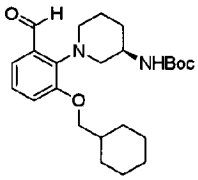
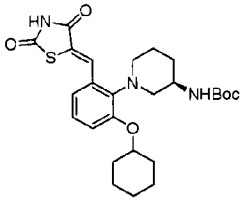
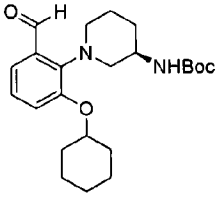
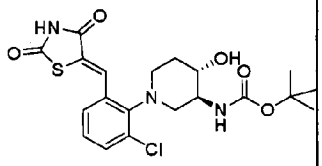
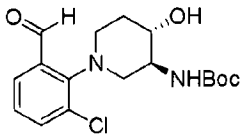
[0529]

135	(R,Z)-1-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-6-甲氧基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 		434	(R)-1-(2-甲酰基-6-甲氧基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 94 
136	(R,Z)-1-(2-溴-6-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 		484	(R)-1-(2-溴-6-甲酰基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 95 
137	(R,Z)-1-(2-氯-6-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 		424	(R)-1-(2-氯-6-甲酰基苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 96 

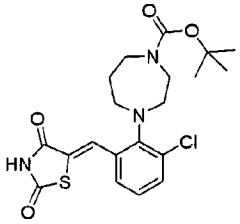
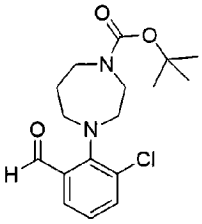
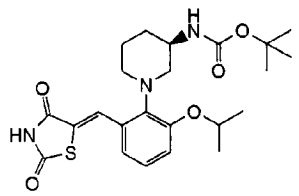
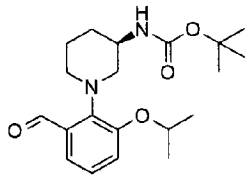
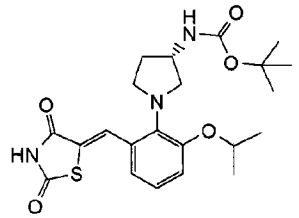
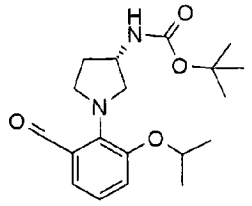
[0530]

138	(S,Z)-1-(2-溴-6-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 		470	(S)-1-(2-溴-6-甲酰基苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 97 
139	(R,Z)-1-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-6-乙氧基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 		448	(R)-1-(2-乙氧基-6-甲酰基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 98 
140	(R,Z)-1-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-6-异丁氧基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 		476	(R)-1-(2-甲酰基-6-异丁氧基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 99 

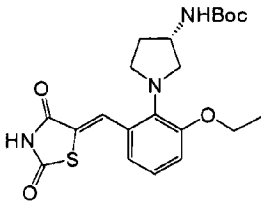
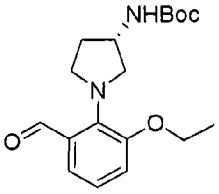
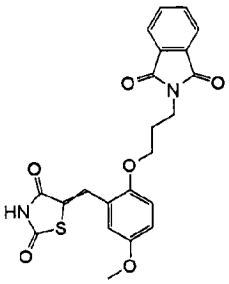
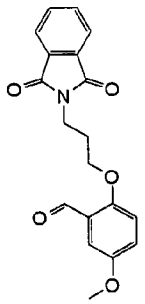
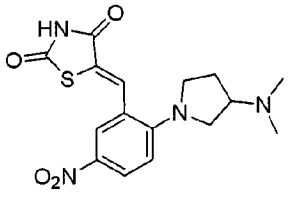
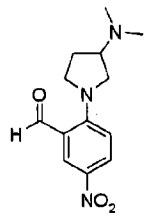
[0531]

141	(R,Z)-1-(2-(环己基甲氧基)-6-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 		516	(R)-1-(2-(环己基甲氧基)-6-甲酰基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 100 
142	(R,Z)-1-(2-(环己氧基)-6-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 		501	(R)-1-(2-(环己氧基)-6-甲酰基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 101 
143	(±)-1-(2-氯-6-((Z)-(2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)-4-羟基哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 		454	(±)-1-(2-氯-6-甲酰基苯基)-4-羟基哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 102 

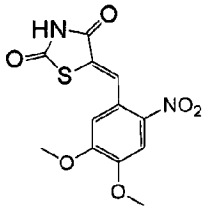
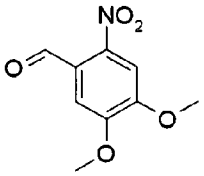
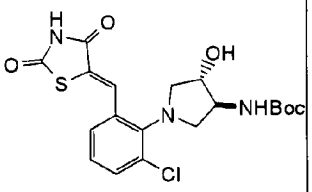
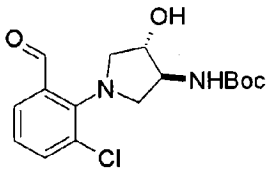
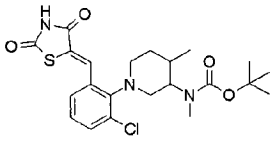
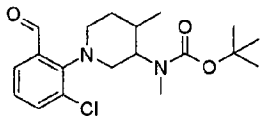
[0532]

144	(Z)-4-(2-氯-6-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 	8.66 (brs, 1 H), 8.36 (brs, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 7.22 (t, 1 H), 3.61 (brs, 3 H), 3.52 (brs, 2 H), 3.27 (brs, 3 H), 1.91 (brs, 2 H), 1.52 (s, 9 H)	438	4-(2-氯-6-甲酰基苯基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 方法 103 
145	(R,Z)-1-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-6-异丙氧基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 		462	(R)-1-(2-甲酰基-6-异丙氧基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 113 
146	(S,Z)-1-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-6-异丙氧基苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 		448	(S)-1-(2-甲酰基-6-异丙氧基苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 114 

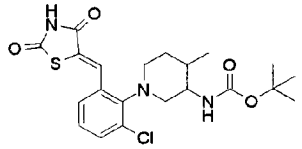
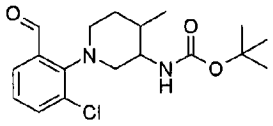
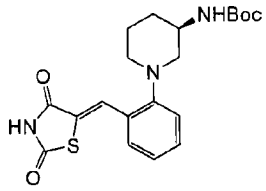
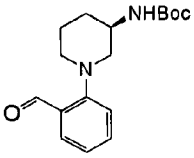
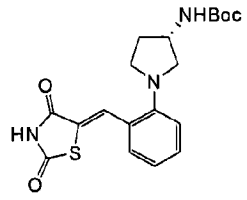
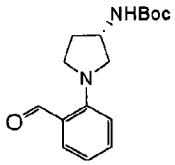
[0533]

147	(S,Z)-1-(2-((2,4- 二氧代噻唑烷-5- 亚基)甲基)-6-乙氧基苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 		334	(S)-1-(2- 乙氧基-6-甲酰基苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 115 
148	5-(2-(3-(1,3- 二氧代异吲哚啉-2-基)丙氧基)-5-甲氧基亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 	12.54 (s, 1 H) 7.83-7.79 (m, 5 H) 7.04 (s, 2 H) 6.86 (s, 1 H) 4.08 (m, 2 H) 3.80-3.75 (m, 5 H) 2.11 (m, 2 H)	438	2-(3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙氧基)-5-甲氧基苯甲醛 方法 30B 
149	5-(2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)-5-硝基亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 	8.20 (s, 1 H) 8.07 (d, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 6.96 (d, 1H) 3.58-3.51 (m, 3H) 3.36 (m, 1 H) 3.04 (m, 1 H) 2.51 (s, 6 H), 2.40 (m, 1 H), 1.86 (m, 1 H)	363	2-(3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基)-5-硝基苯甲醛 方法 116 

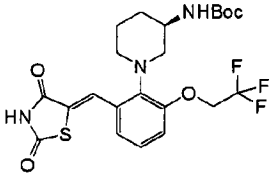
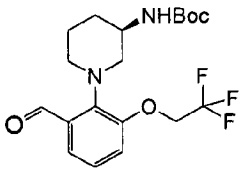
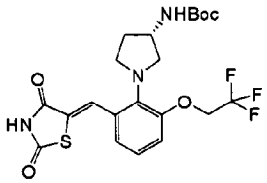
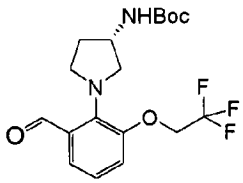
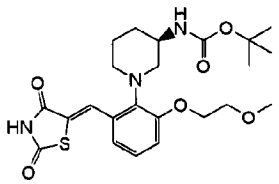
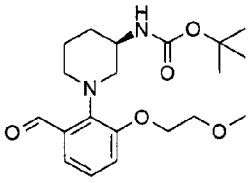
[0534]

150	(Z)-5-(4,5-二甲氧基-2-硝基亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 	8.32 (s, 1 H) 8.25 (brs, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 7.02 (s, 1 H) 4.03 (s, 6 H)	309	4,5-二甲氧基-2-硝基苯甲醛 
151	(3S,4S)-1-(2-氯-6-((Z)-(2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)-4-羟基吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 	8.30 (s, 1 H) 7.49 (d, 1 H) 7.42 (d, 1 H) 7.28-7.20 (m, 1 H) 5.01 (d, 1 H) 4.39 (brs, 1 H) 4.27 (brs, 1 H) 4.05 (s, 1 H) 3.83 (dd, 1 H) 3.69 (dd, 1 H) 3.27 (brs, 1 H) 3.19 (dd, 1 H), 1.50 (s, 9 H)	439	(3S,4S)-1-(2-氯-6-甲酰基苯基)-4-羟基吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 117 
152	(Z)-1-(2-氯-6-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)-4-甲基哌啶-3-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 		465	1-(2-氯-6-甲酰基苯基)-4-甲基哌啶-3-基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 方法 118 

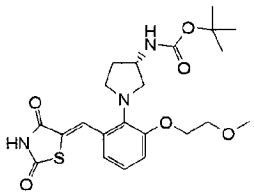
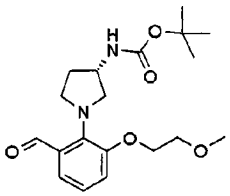
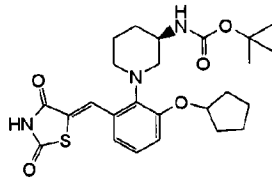
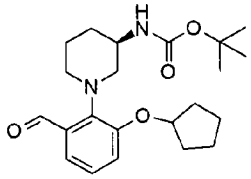
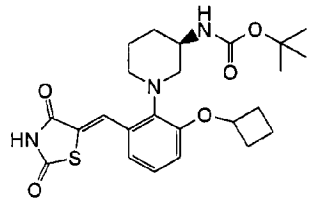
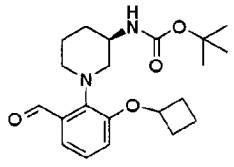
[0535]

153	(Z)-1-(2-氯-6-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)-4-甲基哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 		451	1-(2-氯-6-甲酰基苯基)-4-甲基哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 119 
154	(R,Z)-1-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 		404	(R)-1-(2-甲酰基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 120 
155	(S,Z)-1-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 		390	(S)-1-(2-甲酰基苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 121 

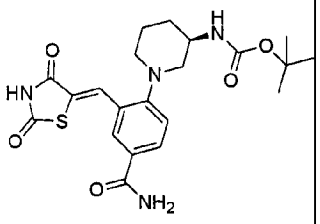
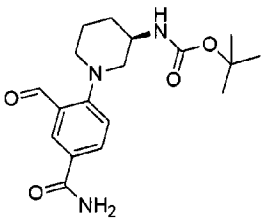
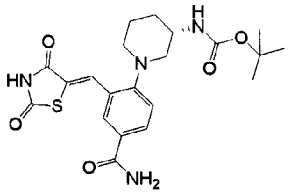
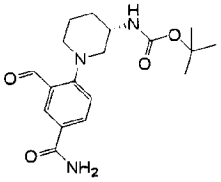
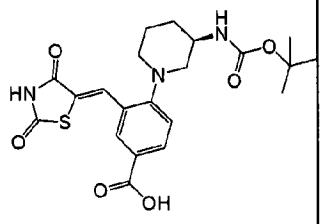
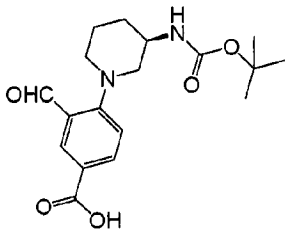
[0536]

156	(R,Z)-1-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 		502	(R)-1-(2-甲酰基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 122 
157	(S,Z)-1-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-6-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 		488	(S)-1-(2-甲酰基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 123 
158	(R,Z)-1-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-6-(2-甲氧基乙氧基)苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 		478	(R)-1-(2-甲酰基-6-(2-甲氧基乙氧基)苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 124 

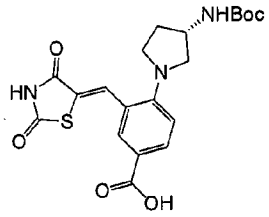
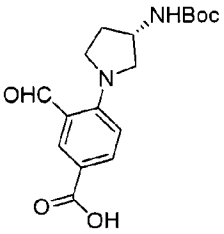
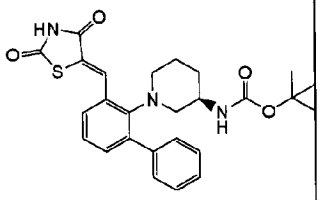
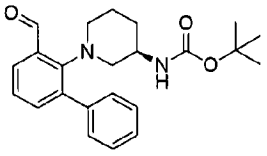
[0537]

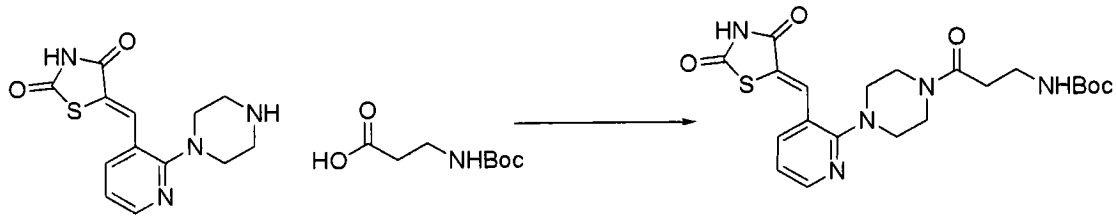
159	(S,Z)-1-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-6-(2-甲氧基乙氧基)苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 		464	(S)-1-(2-甲酰基-6-(2-甲氧基乙氧基)苯基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 125 
160	(R,Z)-1-(2-(环戊氧基)-6-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 		488	(R)-1-(2-(环戊氧基)-6-甲酰基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 126 
161	(R,Z)-1-(2-环丁氧基-6-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 		474	(R)-1-(2-环丁氧基-6-甲酰基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 127 

[0538]

162	(R,Z)-1-(4-氨基甲酰基-2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 		447	(R)-1-(4-氨基甲酰基-2-甲酰基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 128 
163	(S,Z)-1-(4-氨基甲酰基-2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 		447	(S)-1-(4-氨基甲酰基-2-甲酰基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 129 
164	(R,Z)-4-(3-(叔丁氧基羰基氨基)哌啶-1-基)-3-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯甲酸 		447	(R)-4-(3-(叔丁氧基羰基氨基)哌啶-1-基)-3-甲酰基苯甲酸 方法 130 

[0539]

165	(S,Z)-4-(3-(叔丁氧基羰基氨基)吡咯烷-1-基)-3-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯甲酸 		433	(S)-4-(3-(叔丁氧基羰基氨基)吡咯烷-1-基)-3-甲酰基苯甲酸 方法 131 
166	(R,Z)-1-(3-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)联苯基-2-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 		480	(R)-1-(3-甲酰基联苯基-2-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 方法 201 

[0540] 

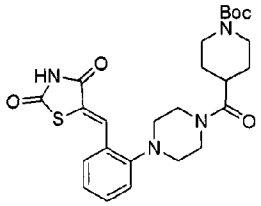
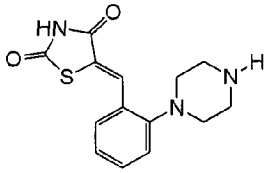
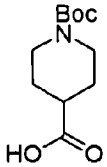
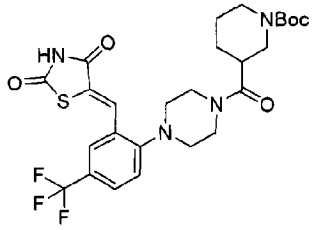
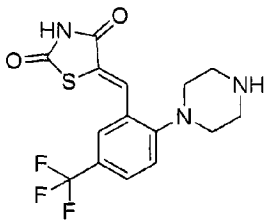
[0541] 方法 38：

[0542] (Z)-3-(4-(3-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)吡啶-2-基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基氨基甲酸叔丁酯：

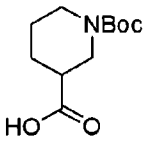
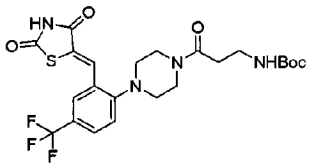
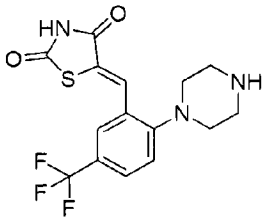
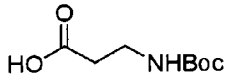
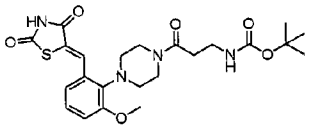
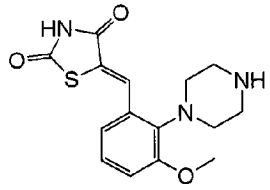
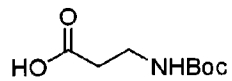
[0543] 向 50mL 小瓶中投入磁搅拌棒、(Z)-5-((2-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐（实施例 89)(0.125g,0.38mmol)、3-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸 (0.109g,0.57mmol)、DMF(1.912ml) 和二异丙基乙胺 (0.334ml,1.91mmol)。 搅拌加入 HATU(0.291g,0.76mmol) 并将反应物升温至 50℃,保持 3h。接着反应物用水稀释并用乙酸乙酯 (3X 50mL) 萃取。合并的有机萃取物经 $MgSO_4$ 干燥、通过硅藻土床过滤并真空浓缩,得到产物,通过硅胶 (80g) 层析法采用乙酸乙酯 / 己烷 (1 ： 1) 作为洗脱剂纯化,得到灰白色固体状的标题化合物 (0.080g,45.3％）;m/z 462。

[0544] 通过方法 38 的方法,采用合适的原料制备以下中间体。

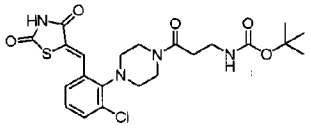
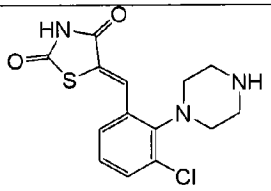
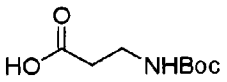
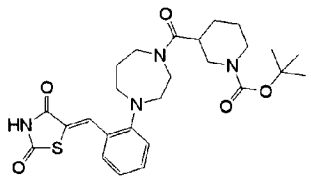
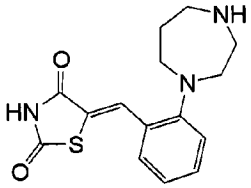
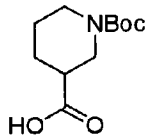
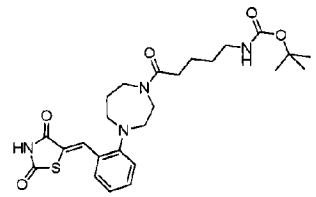
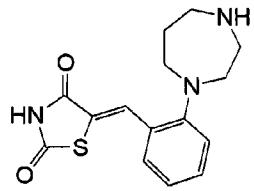
[0545]

方法	化合物	^{1}H NMR	m/z	SM
39	(Z)-4-(4-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)哌嗪-1-羰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 		502	(5Z)-5-(2-哌嗪-1-基亚苄基)-1,3-噻唑烷-2,4-二酮  实施例 115 和 1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-甲酸 
40	(Z)-3-(4-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-羰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 		560	(Z)-5-(2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮  实施例 87 和

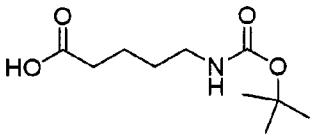
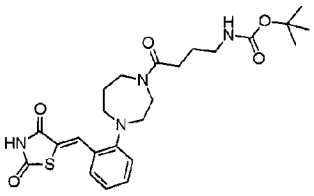
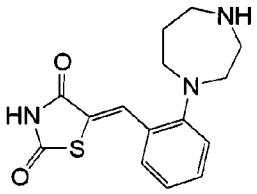
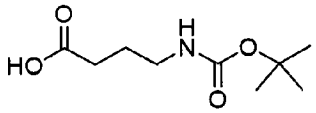
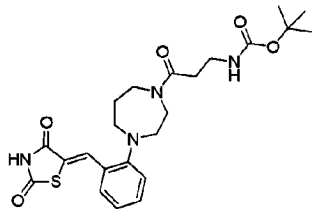
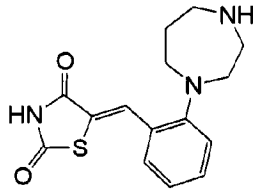
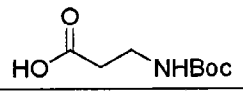
[0546]

				1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-甲酸 
41	(Z)-3-(4-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-4-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基氨基甲酸叔丁酯 		530	(Z)-5-(2-(哌嗪-1-基)-5-(三氟甲基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮  实施例 87 和 3-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酸 
42	(Z)-3-(4-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-6-甲氧基苯基)哌嗪-1-基)-3-氧代丙基氨基甲酸叔丁酯 		492	(Z)-5-(3-甲氧基-2-(哌嗪-1-基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮  实施例 97 和 3-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酸 
43	(Z)-3-(4-(2-氯-6-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)哌嗪-1-		496	(Z)-5-(3-氯-2-(哌嗪-1-基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮

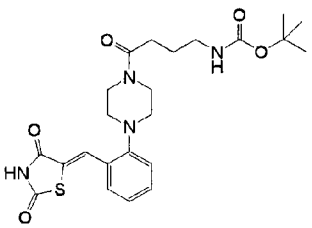
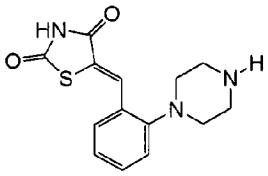
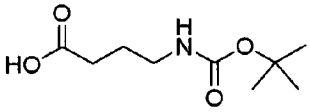
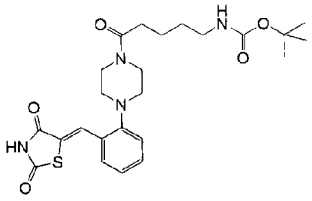
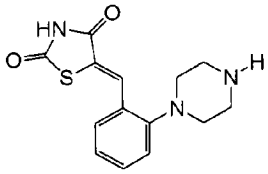
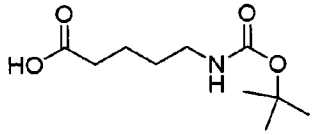
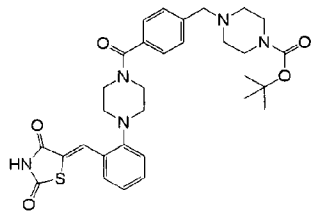
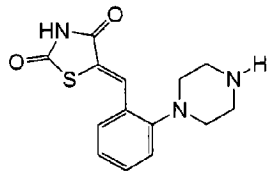
[0547]

	基)-3-氧代丙基氨基甲酸酯 			 实施例 98 和 3-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酸 
50	(Z)-3-(4-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-羰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 		516	(Z)-5-(2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮  实施例 106 和 1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-甲酸 
51	(Z)-5-(4-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-5-氧代戊基氨基甲酸叔丁酯 		504	(Z)-5-(2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮  实施例 106

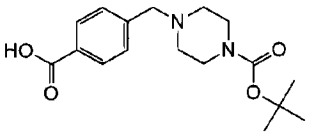
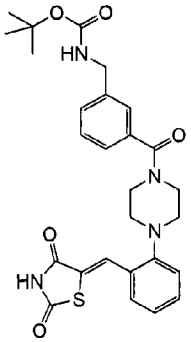
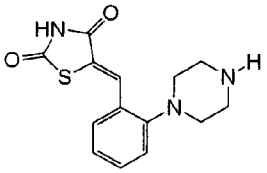
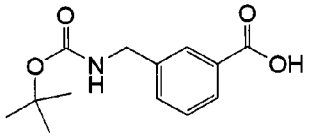
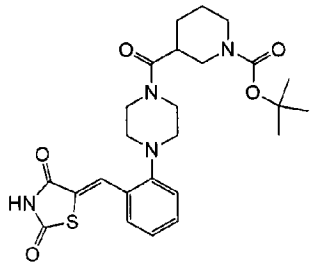
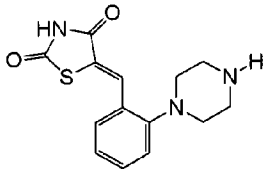
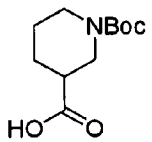
[0548]

				和 5-[(叔丁氧基羰基)氨基]戊酸 
52	(Z)-4-(4-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-4-氧代丁基氨基甲酸叔丁酯 		490	(Z)-5-(2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮  实施例 106 和 4-[(叔丁氧基羰基)氨基]丁酸 
53	(Z)-3-(4-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-3-氧代丙基氨基甲酸叔丁酯 		475	(Z)-5-(2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮  实施例 106 和 3-[(叔丁氧基羰基)氨基]丙酸 

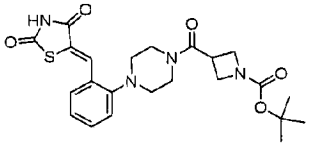
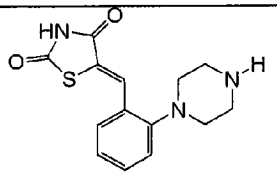
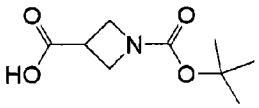
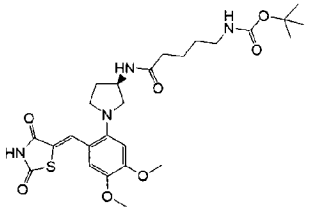
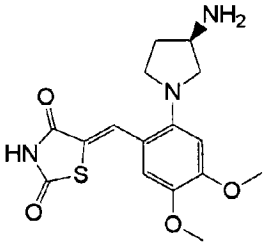
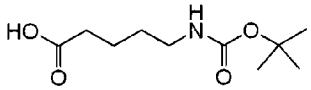
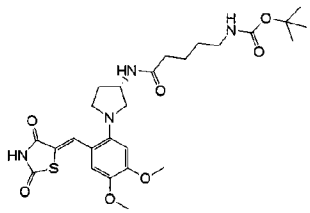
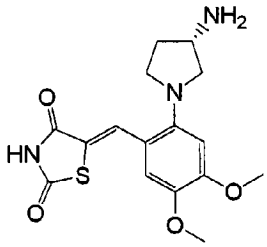
[0549]

55	(Z)-4-(4-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)哌嗪-1-基)-4-氧代丁基氨基甲酸叔丁酯 		476	(5Z)-5-(2-哌嗪-1-基亚苄基)-1,3-噻唑烷-2,4-二酮  实施例 115 和 4-[(叔丁氧基羰基)氨基]丁酸 
56	(Z)-5-(4-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)哌嗪-1-基)-5-氧代戊基氨基甲酸叔丁酯 		490	(5Z)-5-(2-哌嗪-1-基亚苄基)-1,3-噻唑烷-2,4-二酮  实施例 115 和 5-[(叔丁氧基羰基)氨基]戊酸 
57	(Z)-4-(4-(4-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)哌嗪-1-羰基)苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 		593	(5Z)-5-(2-哌嗪-1-基亚苄基)-1,3-噻唑烷-2,4-二酮  实施例 115 和

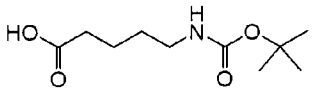
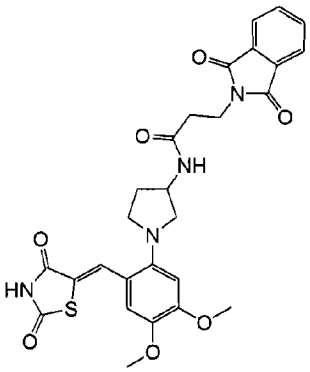
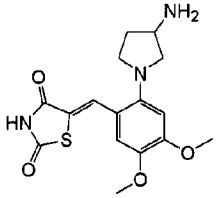
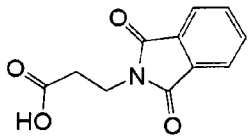
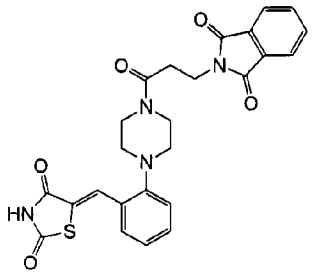
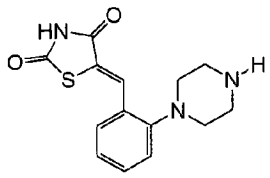
[0550]

				4-{[4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基]甲基}苯甲酸 
58	(Z)-3-(4-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)哌嗪-1-羰基)苄基氨基甲酸叔丁酯 		524	(5Z)-5-(2-哌嗪-1-基亚苄基)-1,3-噻唑烷-2,4-二酮  实施例 115 和 3-{[(叔丁氧基羰基)氨基]甲基}苯甲酸 
63	3-(4-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)哌嗪-1-羰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 		501	(5Z)-5-(2-哌嗪-1-基亚苄基)-1,3-噻唑烷-2,4-二酮  实施例 115 和 1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-甲酸 
64	3-(4-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)哌嗪-1-羰基)氮杂		473	(5Z)-5-(2-哌嗪-1-基亚苄基)-1,3-噻唑烷-2,4-二酮

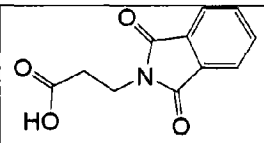
[0551]

	环丁烷-1-甲酸叔丁酯 			 实施例 115 和 1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-甲酸 
66	(R,Z)-5-(1-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-4,5-二甲氧基苯基)吡咯烷-3-基氨基)-5-氧代戊基氨基甲酸叔丁酯 		550	(R,Z)-5-(2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-4,5-二甲氧基亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮  实施例 100 和 5-[(叔丁氧基羰基)氨基]戊酸 
67	(S,Z)-5-(1-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-4,5-二甲氧基苯基)吡咯烷-3-基氨基)-5-氧代戊基氨基甲酸叔丁酯 		550	(S,Z)-5-(2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-4,5-二甲氧基亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 

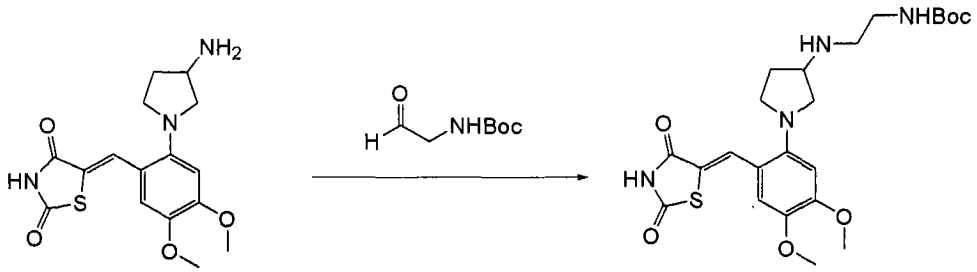
[0552]

				实施例 101 和 5-[(叔丁氧基羰基)氨基]戊酸 
75	(Z)-3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-N-(1-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-4,5-二甲氧基苯基)吡咯烷-3-基)丙酰胺 		552	(5Z)-5-[2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-4,5-二甲氧基亚苄基]-1,3-噻唑烷-2,4-二酮  实施例 118 和 3-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)丙酸 
76	5Z)-(2-(4-(3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙酰基)哌嗪-1-基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 			(5Z)-5-(2-哌嗪-1-基亚苄基)-1,3-噻唑烷-2,4-二酮  实施例 115 和 3-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)丙酸

[0553]

[0554]



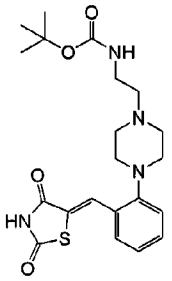
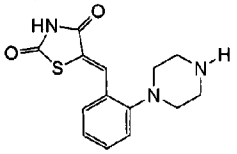
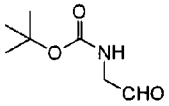
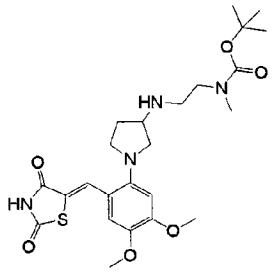
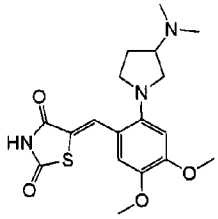
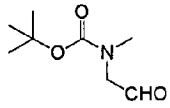
[0555] 方法 59 :

[0556] (Z)-2-(1-(2-((2,4- 二氧代噻唑烷 -5- 亚基) 甲基)-4,5- 二甲氧基苯基) 吡咯烷 -3- 基氨基) 乙基氨基甲酸叔丁酯 :

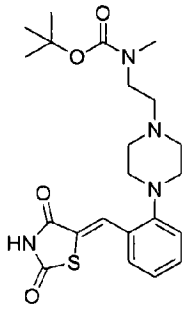
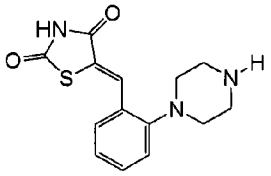
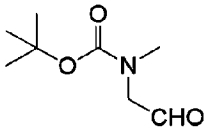
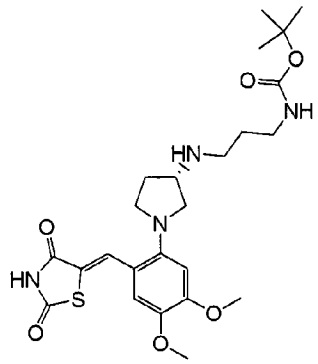
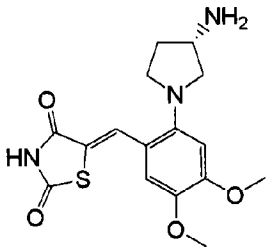
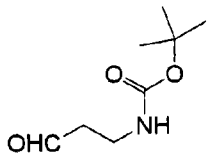
[0557] 将 (5Z)-5-{2-[3-(二甲氨基) 吡咯烷 -1- 基]-4,5- 二甲氧基亚苄基 }-1,3- 噻唑烷 -2,4- 二酮 (实施例 52)(120mg,0.31mmol) 和 2- 氧代乙基氨基甲酸叔丁酯 (198mg,1.24mmol) 在 CH_2Cl_2(20mL) 中的混合物加热回流 15min,然后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (65.9mg,0.31mmol)。将反应混合物再回流过夜,之后让其冷却到环境温度。加入水 (～ 0.5mL) 并将混合物搅拌 15min,之后装入硅胶柱,用乙酸乙酯 / 己烷 (10 : 1) 将其洗脱,得到橙色固体状的标题化合物 (60.0mg,39.2%) ;m/z 493。

[0558] 通过方法 59 的方法,采用合适的原料制备以下中间体。

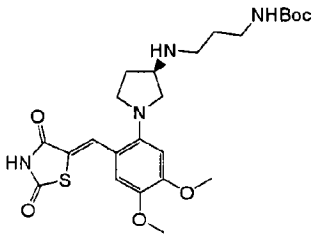
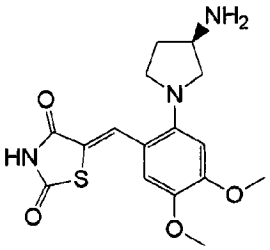
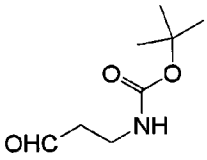
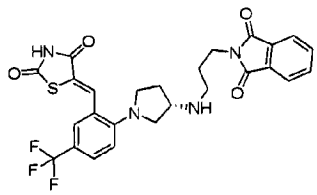
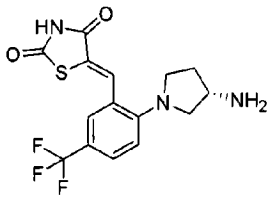
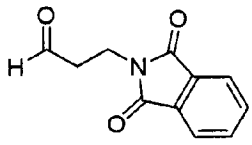
[0559]

方法	化合物	^{1}H NMR	m/z	SM
60	(Z)-2-(4-(2-((2,4- 二氧代噻唑烷-5- 亚基)甲基)苯基)哌嗪-1-基)乙基氨基甲酸叔丁酯 		433	(5Z)-5-(2-哌嗪-1-基亚苄基)-1,3-噻唑烷-2,4-二酮  实施例 115 和 (2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯 
61	(Z)-2-(1-(2-((2,4- 二氧代噻唑烷-5- 亚基)甲基)-4,5-二甲氧基苯基)吡咯烷-3-基氨基)乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 		507	(5Z)-5-{2-[3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基]-4,5-二甲氧基亚苄基}-1,3-噻唑烷-2,4-二酮  实施例 52 和 甲基(2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯 

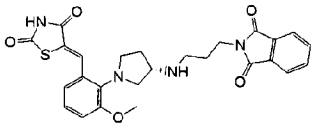
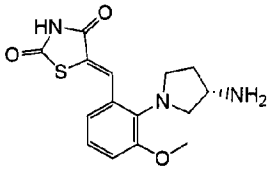
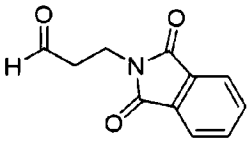
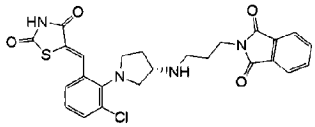
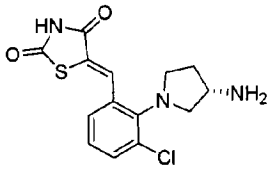
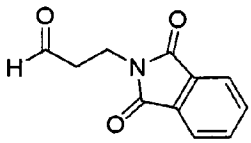
[0560]

62	(Z)-2-(4-(2-((2,4- 二氧代噻唑烷-5- 亚基)甲基)苯基)哌嗪-1-基)乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 方法 62 		448	(5Z)-5-(2-哌嗪-1-基亚苄基)-1,3-噻唑烷-2,4-二酮  实施例 115 和 甲基(2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯 
68	(S,Z)-3-(1-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-4,5-二甲氧基苯基)吡咯烷-3-基氨基)丙基氨基甲酸叔丁酯 		507	(S,Z)-5-(2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-4,5-二甲氧基亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮  实施例 101 和 (3-氧代丙基)氨基甲酸叔丁酯 

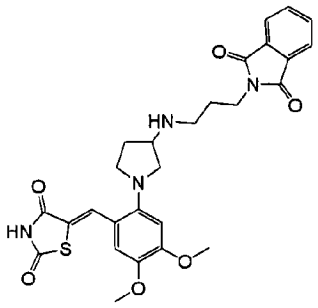
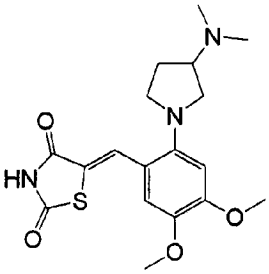
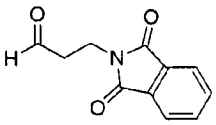
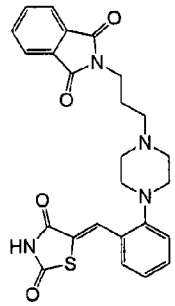
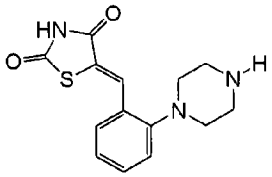
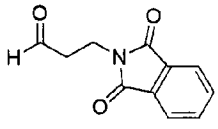
[0561]

69	(R,Z)-3-(1-(2-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)-4,5-二甲氧基苯基)吡咯烷-3-基氨基)丙基氨基甲酸叔丁酯 		507	(R,Z)-5-(2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-4,5-二甲氧基亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮  实施例 100 和 (3-氧代丙基)氨基甲酸叔丁酯 
70	(S,Z)-5-(2-(3-(3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙基氨基)吡咯烷-1-基)-5-(三氟甲基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 		545	(S,Z)-5-(2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-5-(三氟甲基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮  实施例 88 和 3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙醛 

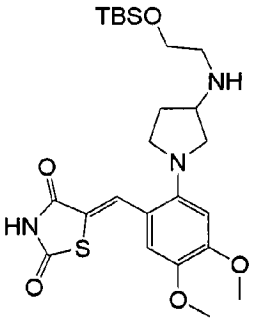
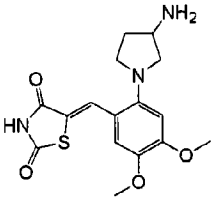
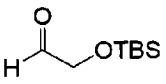
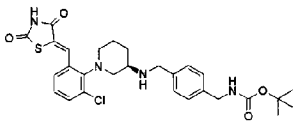
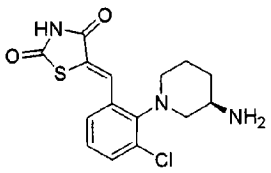
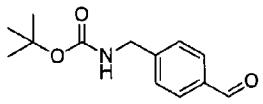
[0562]

71	(S,Z)-5-(2-(3-(3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙基氨基)吡咯烷-1-基)-3-甲氧基亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 		508	(S,Z)-5-(2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-3-甲氧基亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮  实施例 96 和 3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙醛 
72	(S,Z)-5-(3-氯-2-(3-(3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙基氨基)吡咯烷-1-基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 		512	(S,Z)-5-(2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-3-氯亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮  实施例 86 和 3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙醛 

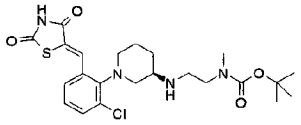
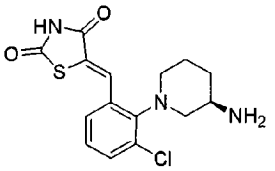
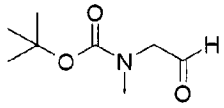
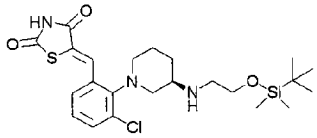
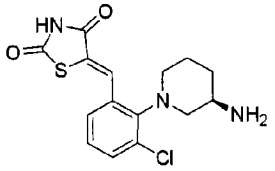
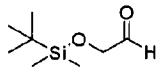
[0563]

73	(Z)-5-(2-(3-(3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙基氨基)吡咯烷-1-基)-4,5-二甲氧基亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 		507	(5Z)-5-{2-[3-(二甲氨基)吡咯烷-1-基]-4,5-二甲氧基亚苄基}-1,3-噻唑烷-2,4-二酮  实施例 52 和 3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙醛 
74	(Z)-5-(2-(4-(3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙基)哌嗪-1-基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 		477	(5Z)-5-(2-哌嗪-1-基亚苄基)-1,3-噻唑烷-2,4-二酮  实施例 115 和 3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙醛 

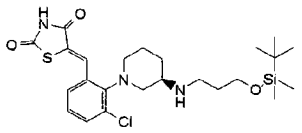
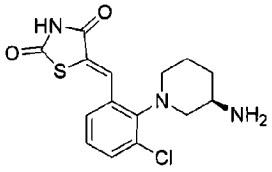
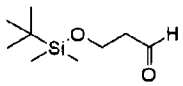
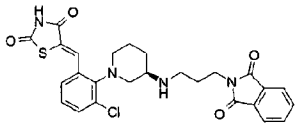
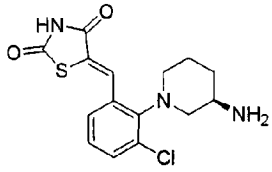
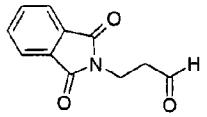
[0564]

77	(Z)-5-(2-(3-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙氨基)吡咯烷-1-基)-4,5-二甲氧基亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 		509	(5Z)-5-[2-(3-氨基吡咯烷-1-基)-4,5-二甲氧基亚苄基]-1,3-噻唑烷-2,4-二酮  实施例 118 和 2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙醛 
167	(R,Z)-4-((1-(2-氯-6-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)哌啶-3-基氨基)甲基)苄基氨基甲酸叔丁酯 		557	(R,Z)-5-(2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-氯亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 实施例 122D  和 4-甲酰基苄基氨基甲酸叔丁酯 

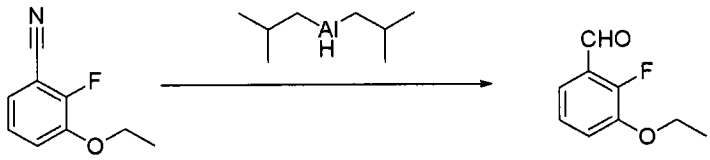
[0565]

168	(R,Z)-2-(1-(2-氯-6-((2,4-二氧代噻唑烷-5-亚基)甲基)苯基)哌啶-3-基氨基)乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 		496	(R,Z)-5-(2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-氯亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 实施例 122D  和 甲基 (2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯 
169	(R,Z)-5-(2-(3-(2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙氨基)哌啶-1-基)-3-氯亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 		496	(R,Z)-5-(2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-氯亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 实施例 122D  和 2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)乙醛 

[0566]

170	(R,Z)-5-(2-(3-(3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)丙基氨基)哌啶-1-基)-3-氯亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 		510	(R,Z)-5-(2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-氯亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 实施例 122D  和 3-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)丙醛 
171	(R,Z)-5-(3-氯-2-(3-(3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙基氨基)哌啶-1-基)亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮 		525	(R,Z)-5-(2-(3-氨基哌啶-1-基)-3-氯亚苄基)噻唑烷-2,4-二酮盐酸盐 实施例 122D  3-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)丙醛 

[0567] 方法 172

[0568] 

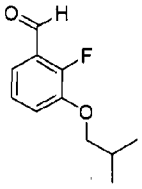
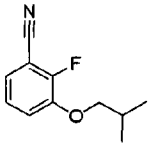
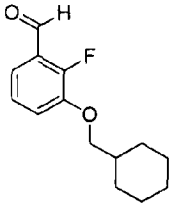
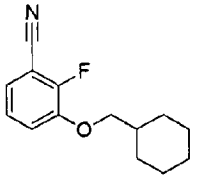
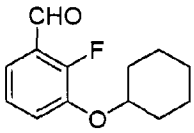
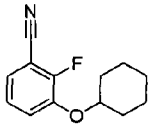
[0569] 3- 乙氧基 -2- 氟苯甲醛 :

[0570] 向 200mL 圆底烧瓶中投入磁搅拌棒、3- 乙氧基 -2- 氟苯腈 (1.000g,6.05mmol) 和

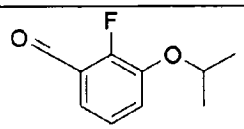
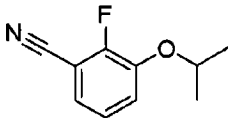
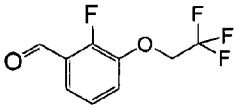
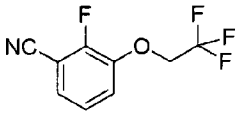
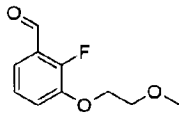
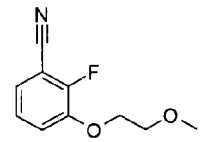
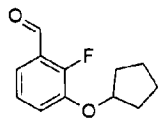
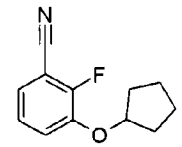
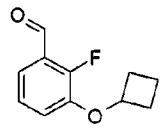
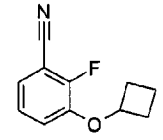
无水甲苯 (12.92ml)。将所得溶液放置在氩气下并用冰浴冷却到 0℃。接着通过注射器逐滴加入 DIBAL-H(7.27ml,7.27mmol)(在 PhMe 中的 1M 溶液)并将反应物在 rt 搅拌过夜。向该混合物中加入 10% HCl 直到该溶液达到 pH 为～ 2。接着将所得混合物搅拌 0.5h,然后倒入分离漏斗中并用乙酸乙酯 (2x200mL) 萃取。合并的有机萃取物用 $MgSO_4$ 干燥、过滤并真空浓缩,得到粗产物,通过硅胶 (80g) 层析法采用乙酸乙酯 / 己烷 (1 ： 4) 作为洗脱剂将其纯化,得到纯 3- 乙氧基 -2- 氟苯甲醛 (0.810g,80%)。m/z 196。

[0571] 通过方法 172 的方法,采用合适的原料制备以下中间体。

[0572]

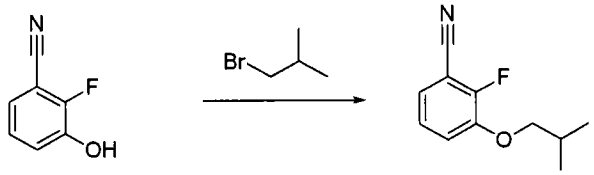
173	2-氟-3-异丁氧基苯甲醛 		197	2-氟-3-异丁氧基苯腈 方法 181 
174	3-(环己基甲氧基)-2-氟苯甲醛 		237	3-(环己基甲氧基)-2-氟苯腈 方法 182 
175	3-(环己氧基)-2-氟苯甲醛 		223	3-(环己氧基)-2-氟苯腈 方法 183 
176	2-氟-3-异丙氧基苯甲醛		183	2-氟-3-异丙氧基苯腈

[0573]

				方法 184 
177	2-氟-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯甲醛 		223	2-氟-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯腈 方法 200 
178	2-氟-3-(2-甲氧基乙氧基)苯甲醛 	10.32 (s, 1 H) 7.56-7.35 (m, 2 H) 7.13-6.96 (m, 1 H) 4.33-4.22 (m, 2 H) 3.84-3.77 (m, 2 H) 3.42 (s, 3 H)	199	2-氟-3-(2-甲氧基乙氧基)苯腈 方法 185 
179	3-(环戊氧基)-2-氟苯甲醛 		195	3-(环戊氧基)-2-氟苯腈 方法 187 
180	3-环丁氧基-2-氟苯甲醛 	10.31 (s, 1 H) 7.41-7.36 (m, 2 H) 7.05-7.03 (m, 1 H) 4.94-4.85 (m, 1 H) 2.01-1.83 (m, 8 H)	209	3-环丁氧基-2-氟苯腈 方法 186 

[0574] 方法 181

[0575]

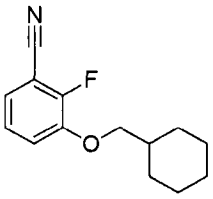
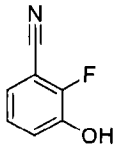
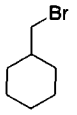
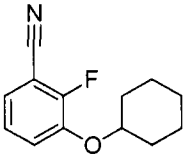
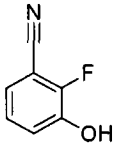
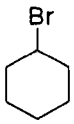
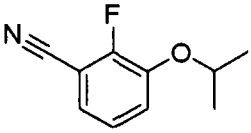
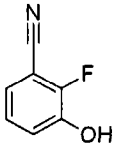


[0576] 向 100mL 圆底烧瓶中投入磁搅拌棒、2-氟-3-羟基苯腈 (0.500g, 3.65mmol)、MeCN(13.89ml)、1-溴-2-甲基丙烷 (0.699ml, 7.29mmol) 和 K_2CO_3(1.008g, 7.29mmol)。接

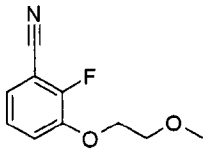
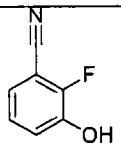
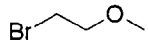
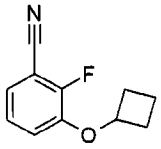
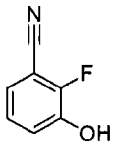
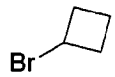
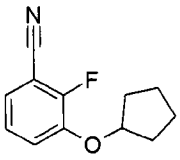
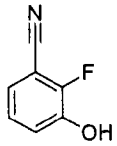
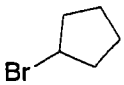
着将所得混合物放入油浴中并搅拌加热至60℃过夜。接着将该混合物冷却至rt，通过硅藻土过滤并真空浓缩。通过硅胶(40g)层析法采用乙酸乙酯/己烷(1：4)作为洗脱剂将粗材料纯化，得到无色油状的纯2-氟-3-异丁氧基苯腈(0.610g，87％)。M/z 194。

[0577] 通过方法181的方法，采用合适的原料制备以下中间体。

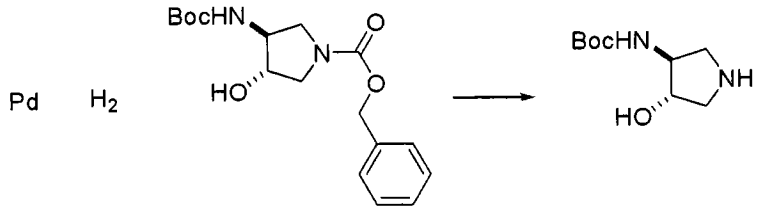
[0578]

182	3-(环己基甲氧基)-2-氟苯腈 		234	2-氟-3-羟基苯腈  和 (溴甲基)环己烷 
183	3-(环己氧基)-2-氟苯腈 			2-氟-3-羟基苯腈  和 溴代环己烷 
184	2-氟-3-异丙氧基苯腈 		179	2-氟-3-羟基苯腈  和 2-碘代丙烷 
185	2-氟-3-(2-甲氧基乙氧基)苯		196	2-氟-3-羟基苯腈

[0579]

	腈 			 和 1-溴-2-甲氧基乙烷 
186	3-环丁氧基-2-氟苯腈 		192	2-氟-3-羟基苯腈  和 溴代环丁烷 
187	3-(环戊氧基)-2-氟苯腈 			2-氟-3-羟基苯腈  和 溴代环戊烷 

[0580] 方法 188

[0581] 

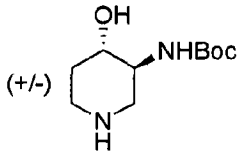
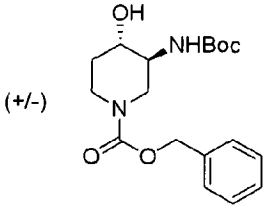
[0582] (±)-4- 羟基吡咯烷 -3- 基氨基甲酸叔丁酯

[0583] 将在 MeOH(40mL) 中的反式 -3-(叔丁氧基羰基氨基)-4- 羟基吡咯烷 -1- 甲酸苄酯 (3.36g,9.99mmol)(方法 190) 的外消旋混合物排气,接着加入 10wt% Pd/C(3.19g,3.00mmol)。将所得混合物排气,充入 H_2,搅拌过夜。所得混合物通过硅藻土床过滤、用甲醇洗涤,滤出液经无水 Na_2SO_4 干燥、过滤并真空浓缩,得 到白色固体状的外消旋 4- 羟基吡咯烷 -3- 基氨基甲酸叔丁酯 (2.020g,100%)。^{1}HNMR(400MHz, MeOD) δ ppm 4.13(dt,1H),

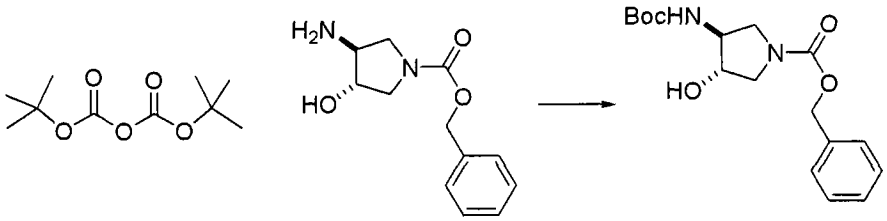
3.89-3.75(m,1H),3.35(brs,1H),3.14(dd,1H),2.93-2.73(m,2H),1.46(s,10H) ;m/z 203。

[0584] 通过方法 188 的方法,采用合适的原料制备以下中间体。

[0585]

方法	化合物	^{1}H NMR	m/z	SM
189	(±)-4-羟基哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 		216	(±)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-4-羟基哌啶-1-甲酸苄酯 方法 191 

[0586] 方法 190

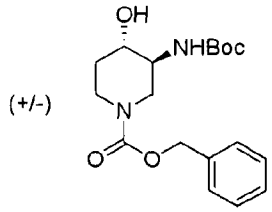
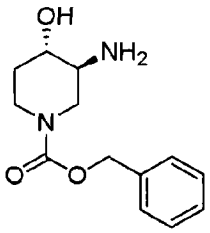
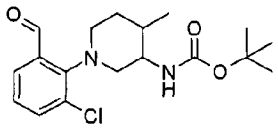
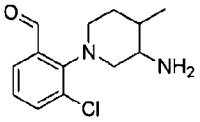
[0587] 

[0588] (±)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-4-羟基吡咯烷-1-甲酸苄酯

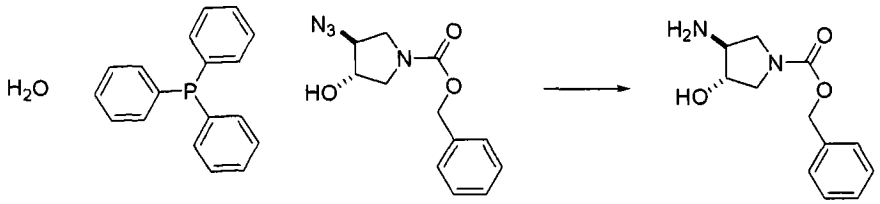
[0589] 0℃下向外消旋反式 3-氨基-4-羟基吡咯烷-1-甲酸苄酯 (2.67g,11.30mmol)(方法 193) 和二碳酸二叔丁酯 (3.70g,16.95mmol) 在 CH_2Cl_2(50mL) 中的混合物中加入 Et_3N(4.73mL,33.90mmol)。接着将所得混合物在 rt 搅拌 48h。将该反应混合物真空浓缩,产生残余物,通过硅胶层析法 (40%-90%乙酸乙酯/己烷) 纯化,得到白色固体状 (±)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-4-羟基吡咯烷-1-甲酸苄酯 (3.36g,88%)。^{1}H NMR(400MHz,二氯甲烷-d2) δ ppm 7.48-7.32(m,5H),5.21-5.00(m,2H),4.78(brs,1H),4.29-4.18(m,1H),3.84(dd,1H),3.74(d,1H),3.41-3.12(m,2H),1.49-1.33(m,9H) ;m/z 337

[0590] 通过方法 190 的方法采用合适原料制备以下原料。

[0591]

方法	化合物	^{1}H NMR	m/z	SM
191	(±)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-4-羟基哌啶-1-甲酸苄酯 		350	(±)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-甲酸苄酯 方法 194 
192	1-(2-氯-6-甲酰基苯基)-4-甲基哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 		352	2-(3-氨基-4-甲基哌啶-1-基)-3-氯苯甲醛 方法 199 

[0592] 方法 193

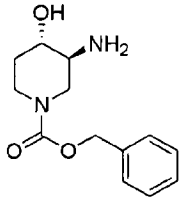
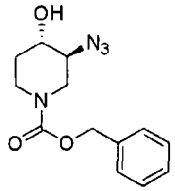
[0593] 

[0594] (±)-3-氨基-4-羟基吡咯烷-1-甲酸苄酯：

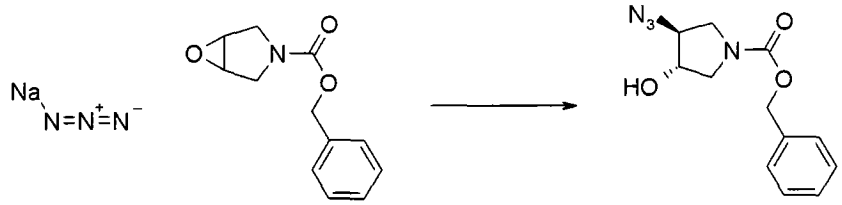
[0595] 将外消旋反式-3-叠氮-4-羟基吡咯烷-1-甲酸苄酯 (2.96g,11.29mmol)(方法 195) 和三苯基膦 (3.11g,11.85mmol) 在 THF(25mL) 中的混合物在 rt 搅拌 7h。接着加入水 (2mL,111mmol),然后将所得混合物在 50℃搅拌过夜。接着将该混合物减压浓缩,通过硅胶层析法 (100% DCM-37 : 3 : 60/ 甲醇 : Et_3N : DCM) 将所得残余物纯化,得到油状的标题化合物 (2.96g,11.29mmol)。^{1}H NMR(400MHz,二氯甲烷-d2) δ ppm 7.38-7.19(m,5H),5.02(s,2H),3.89(brs,1H),3.62(dd,2H),3.29-3.15(m,2H),3.12-3.01(m,1H) ;m/z 236。

[0596] 通过方法 193 的方法采用合适原料制备以下原料。

[0597]

方法	化合物	^{1}H NMR	m/z	SM
194	(±)-3-氨基-4-羟基哌啶-1-甲酸苄酯 		250	(±)-3-叠氮-4-羟基哌啶-1-甲酸苄酯 方法 196 

[0598] 方法 195

[0599] 

[0600] (±)-3-叠氮-4-羟基吡咯烷-1-甲酸苄酯

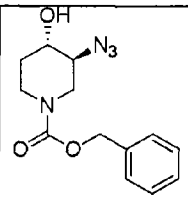
[0601] 向 6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸苄酯(5.2g,23.72mmol)(方法 197)在 DMF(30mL)中的搅拌溶液中加入在丙酮(20.00mL)和水(10.00mL)的混合物中的叠氮钠(2.313g,35.58mmol)。将所得混合物在 80℃搅拌 24h。接着用水和醚稀释该混合物、分离,有机层用盐水洗涤、干燥并真空浓缩。通过硅胶层析法(用 15%-35%乙酸乙酯/己烷洗脱)将所得材料纯化,得到黄色固体状的标题化合物(4.10g,65.9%)。^{1}H NMR(400MHz,二氯甲烷-d2) δ ppm 7.50-7.25(m,5H),5.43-5.25(m,2H),4.31(brs,1H),4.00(brs,1H),3.77(dd,1H),3.69(dd,1H),3.53(d,1H),3.44(dd,1H),2.17(brs,1H) ;m/z 263。

[0602] 通过方法 195 的方法采用合适原料制备以下原料。

[0603]

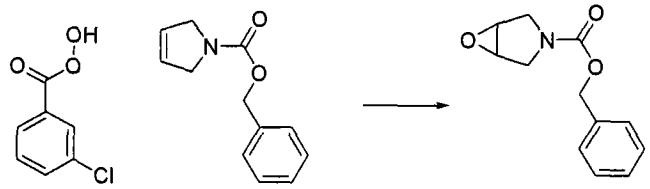
方法	化合物	^{1}H NMR	m/z	SM
196	(±)-3-叠氮-4-羟基哌啶-1-甲酸苄酯		276	7-氧杂-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸苄酯 方法198

[0604]

[0605] 方法 197

[0606]

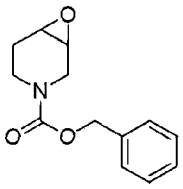
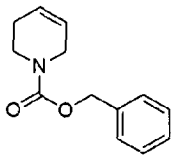


[0607] 6- 氧杂 -3- 氮杂双环 [3.1.0] 己烷 -3- 甲酸苄酯

[0608] 0℃下向 2,5- 二氢 -1H- 吡咯 -1- 甲酸苄酯 (5g,24.60mmol) 在 DCM(80mL) 中的搅拌混合物中加入 3- 氯苯并过氧酸 (6.89g,30.75mmol)。接着将所得混合物在 rt 搅拌过夜。然后将反应混合物通过硅藻土床过滤,滤出液用饱和 Na_2CO_3 水溶液和盐水洗涤。接着分离有机物并经无水 Na_2SO_4 干燥、过滤并真空浓缩,得到标题化合物,其不经过进一步纯化而用于下一步骤。

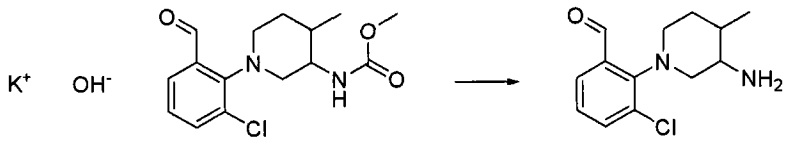
[0609] 通过方法 197 的方法采用合适原料制备以下原料。

[0610]

方法	化合物	^{1}H NMR	m/z	SM
198	7-氧杂-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸苄酯 		217	5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸苄酯 

[0611] 方法 199 :

[0612]



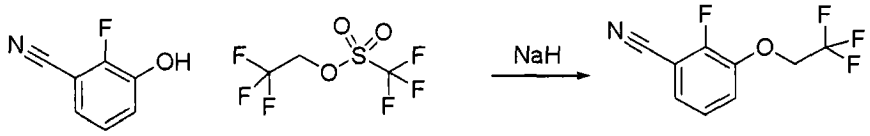
[0613] 2-(3- 氨基 -4- 甲基哌啶 -1- 基)-3- 氯苯甲醛

[0614] 向 1-(2- 氯 -6- 甲酰基苯基)-4- 甲基哌啶 -3- 基氨基甲酸甲酯 (220mg,0.71mmol)(方法 119) 在 MeOH(3ml) 中的搅拌混合物中逐滴加入 40% KOH 水溶液 (10ml),将所得混合物回流加热 16h。让所得混合物冷却到 rt,用水稀释并用 DCM 萃取。合并的有机萃取物经无水 Na_2SO_4 干燥、过滤并真空浓缩。通过硅胶层析法 (100% 乙酸乙酯 - 在乙酸乙

酯中的 10％甲醇）将所得残余物纯化，得到浅黄色胶状的标题化合物 (0.057g,31.9％）。^{1}H NMR(400MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 8.44(s,1H),7.40(t,2H),7.07(t,1H),4.29(d,1H),3.58(ddd,1H),3.38(dd,1H),3.11(td,1H),2.81(d,1H),2.20-1.91(m,1H),1.31-1.14(m,1H),1.08(d,3H),0.63-0.37(m,1H)。

[0615] 方法 200

[0616]



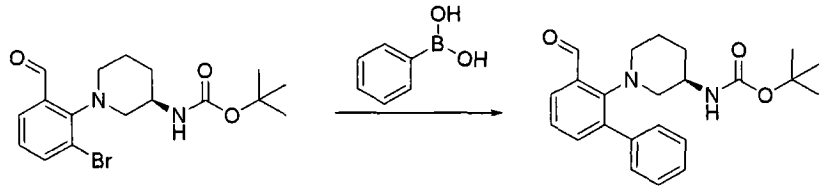
[0617] 2- 氟 -3-(2,2,2- 三氟乙氧基）苯腈：

[0618] 用 NaH(280mg,7.00mmol)(60％油分散液）逐份处理 2- 氟 -3- 羟基苯腈 (800mg,5.83mmol) 在 DMF(10mL) 中的 0℃搅拌溶液。接着将反应混合物搅拌 0.5h 并加入三氟甲磺酸 2,2,2- 三氟乙酯 (1490mg,6.42mmol)。将反应物搅拌升温至 rt 过夜。接着反应混合物经水 (40mL) 和盐水 (5mL) 处理并用乙酸乙酯（～ 50mL）萃取。有机萃取物用水洗涤，经无水 Na_2SO_4 干燥、过滤并真空浓缩，得到残余物，通过硅胶层析法 (10％ -30％乙酸乙酯 / 己烷）将其纯化，得到白色固体状的标题化合物 (1040mg,81％）。^{1}H NMR(400MHz,MeOD) δ ppm 7.56(td,1H),7.47-7.38(m,1H),7.38-7.24(m,1H),4.73(q,2H) ;m/z 220。

[0619] 方法 201：

[0620] (R)-1-(3- 甲酰基联苯基 -2- 基）哌啶 -3- 基氨基甲酸叔丁酯：

[0621]



[0622] 将 (R)-1-(2- 溴 -6- 甲酰基苯基）哌啶 -3- 基氨基甲酸叔丁酯（方法 95)(300mg,0.78mmol)、苯基硼酸 (143mg,1.17mmol)、1,1′ -双（二叔丁基膦）二茂铁］二氯化钯 (II) 络合物 (40.8mg,0.06mmol) 和 Na_2CO_3(124mg,1.17mmol) 的混合物悬浮于二噁烷 (5mL) 和水 (1.50mL) 中并在氮气气氛下、110℃搅拌过夜。将反应物冷却到 rt 并将水（～ 50mL）和乙酸乙酯（～ 50mL）加入该混合物中。将有机相分离、经无水 $MgSO_4$ 干燥、过滤并真空干燥，得到残余物，通过硅胶层析法 (40g) 采用 5％ -30％梯度乙酸乙酯 / 己烷）将其纯化，得到低熔点固体状的标题化合物 (168mg,56.4％）;m/z 381。

[0623] 可通过反相 HPLC 在包含浓度变化的三氟乙酸或盐酸的溶剂中将以上提供的实施例纯化。因此，以上实施例可分离成游离碱、盐酸盐或三氟乙酸盐。

[0624] PIM 1 和 2 酶测定描述：

[0625] PIM1 体外迁移率变动测定

[0626] 可在 Caliper LC3000 读数器 (Caliper, MA) 上采用迁移率变动测定确定纯化的人 His-PIM1[2-313] 酶的体外活性，所述读数器测定磷酸化和未磷酸化的 FL-Ahx-Bad(FITC-(AHX)RSRHS SYPAGT-COOH,Primm 200606-00289,Primm Biotech,MA) 的荧光值并计算比例值以确定百分转换率。可在杆状病毒系统中表达 PIM1(University of

Dundee, Scotland)，通常产率为＞ 85％纯度。

[0627] 确定在感兴趣的化合物存在和不存在下 FL-Ahx-Bad 的磷酸化。将由在 1.2x 缓冲液中的 2.4nM PIM1、3.6μM FL-Ahx-Bad 和 240μM ATP 与 2μl 化合物组成的 5μl 酶 / 底物 / 腺苷三磷酸 (ATP) 混合物在 25℃预培育 20 分钟。用由在 1.2x 缓冲液中的 24mM $MgCl_2$ 组成的 5μl Metal 混合物引发反应，在 25℃培育 90 分钟并通过加入由 100mM HEPES、121mM 乙二胺四乙酸、0.8％ Coatin Reagent 3(Caliper, MA) 和 0.01％ Tween 组成的 5μl 终止混合物终止反应。在由 100mM HEPES、16mM 乙二胺四乙酸、0.1％ Coatin Reagent 3(Caliper, MA)、0.015％ Brij-35, 5％ DMSO 和 5.6mM $MgCl_2$ 组成的分离缓冲液存在下通过 Caliper LC3000 读数器 (Caliper, MA) 检测磷酸化和未磷酸化的底物。对 Caliper LC3000 可采用以下分离条件 :-1.0PSI, -2000V 上游电压，-400V 下游电压，0.2 秒样品吸取，45 秒后吸取，10％激光强度。

[0628] PIM2 体外迁移率变动测定

[0629] 可在 Caliper LC3000 读数器 (Caliper, MA) 上采用迁移率变动测定确定纯化的人 His-PIM2[23-299] 酶的体外活性，所述读数器测定磷酸化和未磷酸化的 FL-Ahx-Bad(FITC-(AHX)RSRHS SYPAGT-COOH, Primm 200606-00289, Primm Biotech, MA) 的荧光值并计算比例值以确定百分转换率。可在 E.coli 细胞中表达 PIM2(产自 AstraZeneca, R&D Boston)，通常产率为＞ 90％纯度。

[0630] 确定在感兴趣的化合物存在和不存在下 FL-Ahx-Bad 的磷酸化。将由在 1.2x 缓冲液中的 2.4nM PIM1、3.6μM FL-Ahx-Bad 和 12μM ATP 与 2μl 化合物组成的 5μL 酶 / 底物 / 腺苷三磷酸 (ATP) 混合物在 25℃预培育 20 分钟。用由在 1.2x 缓冲剂中的 24mM $MgCl_2$ 组成的 5μL Metal 混合物引发反应并在 25C 培育 90 分钟。通过加入由 100mM HEPES、121mM 乙二胺四乙酸、0.8％ Coatin Reagent 3(Caliper, MA) 和 0.01％ Tween 组成的 5μL 终止混合物终止反应。在由 100mM HEPES、16mM 乙二胺四乙酸、0.1％ Coatin Reagent3(Caliper, MA)、0.015％ Brij-35, 5％ DMSO 和 5.6mM $MgCl_2$ 组成的分离缓冲液存在下通过 Caliper LC3000 读数器 (Caliper, MA) 检测磷酸化和未磷酸化的底物。对 Caliper LC3000 可采用以下分离条件 :-1.0PSI, -2000V 上游电压，-400V 下游电压，0.2 秒样品吸取，45 秒后吸取，10％激光强度。

[0631] 采用上述测定或其合适的改进形式，本文中公开的优选化合物对 PIM1 的 IC50 通常不到 5 微摩尔 (μM)，甚至更优选不到 1 微摩尔。下表 1 提供本文中提供的实施例在 0.3 微摩尔时的 PIM1 百分抑制率。对几个实施例测试超过 1 次。实验结果的变化、负值或超过 100％抑制率的值大概由于该测定中本身存在的实验误差。

[0632] 表 1

[0633]

实施例序号	0.3 μM 时的 PIM1 %I	0.3 μM 时的 PIM2 %I
1	>95	77.7
2	>95	>95
3	>95	58.0
4	>95	79.6

[0634]

5A	>95	79.9
5B	>95	>95
6	79.4	9.5
7	5.4	<5
8	16.3	<5
9	6.9	<5
10	>95	50.1
11	89.4	17.9
12	80.2	<5
13	<5	<5
14	>95	69.9
15	12.9	<5
16	13.9	<5
17	29.8	<5
18	<5	<5
19	>95	38.3
20	86.5	19.1
21	82.9	15.8
22	81.9	8.5
23	87.6	19.7
24	>95	44.3
25	>95	68.4
26	>95	49.6
27	90.8	25.1

[0635]

28	90.0	27.4
29	92.8	
30	90.8	15.6
31	92.8	23.3
32	94.0	31.9
33	>95	>95
34	>95	39.3
35	<5	<5
36	>95	>95
37	89.7	69.4
38	>95	92.9
39	89.4	57.3
40	>95	89.8
41	74.0	25.1
42	58.8	23.3
43	55.4	14.7
44	83.8	46.7
45	40.1	14.3
46	13.4	15.7
47	50.0	26.3
48	84.4	41.3
49	>95	86.3
50	93.7	45.4
51	85.5	80.6

[0636]

52	>95	93.5
53	92.3	82.1
54	88.1	73.1
55	11.0	<5
56	90.7	33.5
57	53.3	42.6
58	16.0	7.1
59	<5	6.6
60	35.4	11.3
61	81.8	28.1
62	62.1	17.5
63	79.2	21.5
64	86.5	25.7
65	45.3	18.9
66	50.3	20.9
67		<5
68	41.9	9.0
69	<5	16.3
70	<5	<5
71	<5	<5
72	<5	<5
73	<5	<5
74		
75	>95	69.5

[0637]

76	59.6	27.6
77	51.2	22.7
78	71.4	30.0
79	90.0	60.7
80	<5	
81	<5	
82	87.4	58.2
83	34.0	
84A	92.9	54.3
84B		
84C	47.8	29.6
84D	27.8	<5
84E	11.7	6.1
84F	87.4	52.4
84G	92.0	63.0
84H	>95	67.0
84I	>95	82.7
84J	93.3	40.4
84K	>95	90.8
84L	>95	55.2
84M	>95	80.9
84N	92.8	81.4
84O	<5	<5
85	>95	82.4

[0638]

86	>95	>95
87	>95	84.2
88	>95	88.4
89	48.4	21.5
90	78.2	86.3
91	6.6	16.4
92	>95	81.5
93	>95	66.3
94	>95	>95
95	>95	>95
96	>95	>95
97	>95	86.4
98	>95	81.4
99	>95	>95
100	93.0	93.9
101	>95	>95
102	93.3	91.9
103	>95	88.7
104	>95	92.4
105	>95	92.4
106	>95	92.8
107	>95	>95
108	>95	>95
109	64.2	65.8

[0639]

110	90.9	90.7
111	>95	>95
112	>95	>95
113	>95	>95
114	>95	>95
115	93.3	76.1
116	>95	>95
117	>95	>95
118	>95	>95
119	56.2	20.1
120	58.9	22.2
121	>95	87.4
122A	88.2	55.0
122B	>95	92.3
122C	>95	>95
122D	>95	>95
122E	>95	>95
122F	>95	>95
122G	>95	92.1
122H	>95	>95
122I	>95	>95
122J	>95	>95
122K	>95	>95
122L	>95	>95

[0640]

122M	>95	>95
122N	>95	>95
1220	>95	>95
122P	>95	>95
122Q	>95	>95
122R	>95	89.6
122S	>95	>95
122T	>95	>95
122U	>95	>95
122V	>95	>95
122W	>95	>95
122X	>95	67.1
122Y	>95	>95
122Z	>95	>95
122AA	>95	>95
122AB	>95	>95
122AC	>95	>95
122AD	>95	>95
122AE	>95	>95
122AF	83.9	87.9
122AG	68.9	86.7
122AH	19.0	14.0
122AI	>95	>95
123	>95	>95

[0641]

124	>95	>95
125	>95	>95
126	>95	>95
127	>95	>95
128	81.2	49.0
129A	>95	>95
129B	>95	>95
129C	85.0	52.1
130	66.2	45.5
131A	27.1	<5
131B	<5	<5
132	93.0	88.1
133	>95	93.4
134	>95	85.2
135	42.5	10.8
136	82.8	44.6
137	55.1	18.6
138	87.9	63.2
139	58.1	15.1
140	73.3	52.0
141	34.9	<5
142	86.1	75.2
143	85.9	49.8
144	63.2	21.2

[0642]

145	>95	80.1
146	88.9	48.5
147	74.3	36.4
148	91.5	60.8
149	>95	75.4
150	79.8	31.7
151	31.5	13.5
152	10.8	16.7