



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102015700 B

(45) 授权公告日 2014. 12. 03

(21) 申请号 200880126437. 2

代理人 陈文青 王颖

(22) 申请日 2008. 12. 12

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

C07D 417/04 (2006. 01)

0724342. 1 2007. 12. 13 GB

C07D 417/14 (2006. 01)

C07D 471/04 (2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

C07D 513/04 (2006. 01)

2010. 08. 04

A61K 31/428 (2006. 01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61P 31/04 (2006. 01)

PCT/GB2008/004114 2008. 12. 12

(87) PCT国际申请的公布数据

(56) 对比文件

W02009/074812 EN 2009. 06. 18

EP 1790640 A1, 2007. 05. 30, 说明书第 52 页, Example 18.

(73) 专利权人 生物区欧洲有限公司

CN 1481368 A, 2004. 03. 10, 说明书第 53,

地址 英国牛津郡

69-70, 85 页, 权利要求 41、51.

(72) 发明人 D·J·海顿 L·G·恰普勒斯基

US 3725428 A, 1973. 04. 03, 说明书第 4 栏 66-68 行, 式 I.

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100

审查员 严彤

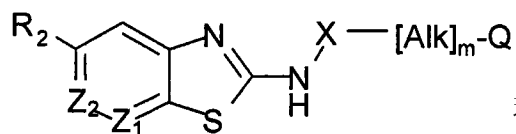
权利要求书5页 说明书68页

(54) 发明名称

抗菌稠合噻唑

(57) 摘要

本发明揭示了一种具有抗菌活性的通式 (I) 的化合物:



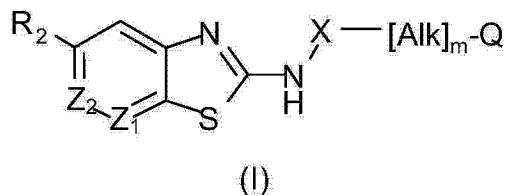
式中:m

(I)

是 0 或 1; Q 是氢或环丙基; Alk 是可包含醚 (-O-)、硫醚 (-S-) 或氨基 (-NR-) 连接的任选取代的二价 C₁-C₆亚烷基、亚烯基或亚炔基, 其中 R 是氢、-CN 或 C₁-C₃烷基; X 是 -C(=O)NR₆- 或 -C(=O)O-, 其中 R₆是氢、任选取代的 C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基或 C₂-C₆炔基; Z₁是 -N= 或 -CH=; Z₂是 -N= 或 -C(R₁)=; R₁是氢、甲基、乙基、乙烯基、乙炔基、甲氧基、巯基、巯基甲基、卤素、完全或部分氟化的 (C₁-C₂) 烷基、(C₁-C₂) 烷氧基或 (C₁-C₂) 烷硫基, 硝基或腈 (-CN); R₂是基团 Q¹-[Alk¹]_q-Q²-, 其中 q 是 0 或 1; Alk¹是可包含醚 (-O-)、硫醚 (-S-) 或氨基 (-NR-) 连接或以这些基团为末端的任选取

代的二价直链或支链 C₁-C₆亚烷基、C₂-C₆亚烯基或 C₂-C₆亚炔基; Q²是具有 5 或 6 个环原子的任选取代的二价单环碳环或杂环基或具有 9 或 10 个环原子的任选取代的二价双环碳环或杂环基; Q¹是氢、任选的取代基、或具有 3-7 个环原子的任选取代的碳环或杂环基。

1. 一种通式 (I) 的化合物或其盐：



式中：

m 是 1；

Q 是氢；

Alk 是二价 C₁-C₆ 亚烷基；

X 是 -C(=O)NR₆- 或 -C(=O)O-, 其中 R₆ 是氢、被任选的取代基任选取代的 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基或 C₂-C₆ 炔基；

Z₁ 是 -N= 或 -CH=；

Z₂ 是 -N= 或 -C(R₁)=；

R₁ 是氢、甲基、乙基、乙烯基、乙炔基、巯基、卤素、完全或部分氟化的 C₁-C₂ 烷基、C₁-C₂ 烷氧基或 C₁-C₂ 烷硫基，硝基或腈；

R₂ 是基团 Q¹-[Alk¹]_q-Q²-, 其中

q 是 0 或 1；

Alk¹ 是可包含醚、硫醚或氨基连接或以这些基团为末端的被任选的取代基任选取代的二价直链或支链 C₁-C₆ 亚烷基、C₂-C₆ 亚烯基或 C₂-C₆ 亚炔基；

Q² 是具有 5 或 6 个环原子的被任选的取代基任选取代的二价单环碳环或杂环基或具有 9 或 10 个环原子的被任选的取代基任选取代的二价双环碳环或杂环基；

Q¹ 是氢、任选的取代基、或具有 3-7 个环原子的被任选的取代基任选取代的碳环或杂环基；

其中，每个任选取代基独立地选自 C₁₋₆ 烷基、羟基、羟基 C₁₋₆ 烷基、卤代、完全或部分氟化的 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷氧基 C₁₋₃ 烷基、腈、COOR^A、CONR^AR^B、NR^AR^B、NR^BCOR^A，其中 R^A 和 R^B 独立地是氢、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基 C₁₋₃ 烷基，或当 R^A 和 R^B 与同一 N 原子时，R^A 和 R^B 及所述的 N 形成吗啉基、哌啶基、哌嗪基或 4- 甲基哌嗪基环。

2. 如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，Z₁ 是 -CH=。

3. 如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，Z₂ 是 -CH=。

4. 如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，Z₂ 是 -CF=。

5. 如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，Z₁ 和 Z₂ 都是 -CH=。

6. 如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，Z₁ 是 -CH=，Z₂ 是 -CF=。

7. 如权利要求 1-6 中任一项所述的化合物，其特征在于，X 是 -C(=O)NH-。

8. 如权利要求 1-6 中任一项所述的化合物，其特征在于，m 是 1，Q 是氢，Alk 是 -CH₂CH₂-, X 是 -C(=O)NH-。

9. 如权利要求 1-6 中任一项所述的化合物，其特征在于，在所述化合物的取代基 R₂ 中，Q² 是被任选的取代基任选取代的吡啶、嘧啶、吡嗪、吡喃-2-酮、嘧啶-4-酮或吡啶-2-酮环。

10. 如权利要求 1-6 中任一项所述的化合物，其特征在于，在所述化合物的取代基

R₂ 中, Q² 是被任选的取代基任选取代的吡啶-3-基环、被任选的取代基任选取代的嘧啶-5-基环、被任选的取代基任选取代的吡嗪-2-基环、被任选的取代基任选取代的吡喃-2-酮-4-基环或被任选的取代基任选取代的吡啶-2-酮-4-基环。

11. 如权利要求 1-6 中任一项所述的化合物, 其特征在于, 在所述化合物的取代基 R₂ 中, 存在 Alk¹, 并且 Alk¹ 是被任选的取代基任选取代的二价 C₁-C₃ 亚烷基。

12. 如权利要求 1-6 中任一项所述的化合物, 其特征在于, 在所述化合物的取代基 R₂ 中, Q¹ 是通式 -NR^AR^B 的基团, 其中 R^A 和 R^B 独立的是氢或 C₁-C₆ 烷基、羟基 C₁-C₆ 烷基或 C₁-C₃ 烷氧基 C₁-C₃ 烷基。

13. 如权利要求 1-6 中任一项所述的化合物, 其特征在于, 在所述化合物的取代基 R₂ 中, Q¹ 是通式 -NR^AR^B 的基团, 其中 R^A 和 R^B 与氮一起形成环氨基环。

14. 如权利要求 13 所述的化合物, 其特征在于, 所述环氨基环是吗啉基、哌啶基或哌嗪基环。

15. 如权利要求 1-6 中任一项所述的化合物, 其特征在于, 在所述化合物的取代基 R₂ 中, Q² 是被任选的取代基任选取代的吡啶基、嘧啶基或吡嗪基, q 是 0, Q¹ 是具有 3-7 个环原子的被任选的取代基任选取代的杂环基。

16. 如权利要求 15 所述的化合物, 其特征在于, Q¹ 是被任选的取代基任选取代的噁二唑基或四唑基。

17. 如权利要求 15 所述的化合物, 其特征在于, Q¹ 是被任选的取代基任选取代的哌啶基或吡咯烷基。

18. 如权利要求 17 所述的化合物, 其特征在于, Q¹ 被 -COOH 取代。

19. 如权利要求 1-6 中任一项所述的化合物, 其特征在于, 在所述化合物的取代基 R₂ 中, Q² 是被任选的取代基任选取代的嘧啶-4-酮或吡啶-2-酮, q 是 1, Q¹ 是具有 3-7 个环原子的被任选的取代基任选取代的杂环基。

20. 如权利要求 19 所述的化合物, 其特征在于, Alk¹ 是 -CH₂-, Q¹ 是被任选的取代基任选取代的吡啶基。

21. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, 所述化合物选自下组:

- 1-乙基-3-(5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基)-脲;
- 2-{5-[2-(3-乙基-脲基)-苯并噻唑-5-基]-吡啶-2-基}-N-甲基-乙酰胺;
- 1-乙基-3-[5-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-4-基)-苯并噻唑-2-基]-脲;
- 1-乙基-3-(6-氟-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基)-脲;
- 1-(5-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)苯并[d]噻唑-2-基)-3-乙基脲;
- 1-乙基-3-(5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲;
- 1-乙基-3-(5-(四唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲;
- 1-(5-(3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基)苯并[d]噻唑-2-基)-3-乙基脲;
- 1-乙基-3-(5-(6-(羟基甲基)吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲;
- 1-乙基-3-(5-(5-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)吡嗪-2-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲;
- 1-乙基-3-(5-(2-(羟基甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲;
- 1-乙基-2-(5-(2-(3-乙基脲基)苯并[d]噻唑-5-基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙

酸酯；

1-(5-(1-(2-乙氧基乙基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)-3-乙基脲；

1-乙基-3-(5-(6-甲基-2-氧代-2H-吡喃-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲；

5-(2-(3-乙基脲基)苯并[d]噻唑-5-基)吡啶甲酸甲酯；

1-乙基-3-(5-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡唑-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲；

1-(5-(1H-吡唑-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)-3-乙基脲；

1-乙基-3-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲；

1-乙基-3-(5-(4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲；

1-乙基-3-(5-(异喹啉-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲；

1-(5-(1H-吡唑-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)-3-乙基脲；

1-乙基-3-(5-(2-甲氧基噻唑-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲；

1-乙基-3-(5-(2-羟基噻唑-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲；

1-乙基-3-(5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲；

1-(5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯并[d]噻唑-2-基)-3-乙基脲；

N-(5-(2-(3-乙基脲基)苯并[d]噻唑-5-基)吡啶-2-基)乙酰胺；

1-乙基-3-(5-(6-吗啉代吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲；

1-(5-(2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)-3-乙基脲；

1-乙基-3-(5-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲；

1-乙基-3-(5-(6-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲；

1-乙基-3-(5-(1-(2-甲氧基乙基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲；

1-乙基-3-(5-(1-(2-羟基乙基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲；

1-乙基-3-(5-(6-甲基-1-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲；

1-乙基-3-(5-(6-甲基-2-氧代-1-(吡啶-3-基甲基)-1,2-二氢吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲；

1-乙基-3-(5-(6-甲基-2-氧代-1-(吡啶-2-基甲基)-1,2-二氢吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲；

1-乙基-3-(5-(6-甲基-2-氧代-1-(1-(吡啶-2-基)乙基)-1,2-二氢吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲；

7-(2-(3-乙基脲基)苯并[d]噻唑-5-基)-1-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸乙酯；

N-(5-(2-(3-乙基脲基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-基)吡啶-2-基)乙酰胺；

2-(4-(2-(3-乙基脲基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-基)-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯；

1-乙基-3-(6-氟-5-(6-甲基-2-氧代-2H-吡喃-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲；

1-乙基-3-(6-氟-5-(2-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲;

1-乙基-3-(6-氟-5-(2-(哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲盐酸盐;

1-(5-(2-(3-乙基脲基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-羧酸甲酯;

1-(5-(2-(3-乙基脲基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-羧酸;

1-(5-(2-(3-乙基脲基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-基)嘧啶-2-基)哌啶-3-羧酸甲酯;

1-(5-(2-(3-乙基脲基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-基)嘧啶-2-基)哌啶-3-羧酸;

2-(4-(2-(3-乙基脲基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸甲酯;

1-乙基-3-(6-氟-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲;

1-乙基-3-(6-氟-5-(6-甲基-2-氧代-1-(吡啶-3-基甲基)-1,2-二氢吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲;

1-乙基-3-(6-氟-5-(6-甲基-1-((1-甲基吡咯烷-3-基)甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲;

1-乙基-3-(6-氟-5-(6-甲基-1-((1-甲基哌啶-2-基)甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲;

1-乙基-3-(6-氟-5-(6-甲基-1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲;

2-((4-(2-(3-乙基脲基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-基)-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯;

1-(5-(1-(3-(二甲基氨基)丙基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-2-基)-3-乙基脲;

1-乙基-3-(6-氟-5-(6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲;

1-乙基-3-[6-氟-5-(4-甲氧基-吡啶-2-基)-苯并噻唑-2-基]-脲;

1-乙基-3-(6-氟-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲;

1-乙基-3-(6-氟-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲;

1-乙基-3-(6-氟-5-(5-羟基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲;

5-(2-(3-乙基脲基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-基)-N'-羟基脒基吡啶;

1-乙基-3-(6-氟-5-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲;

1-乙基-3-(6-氟-5-(1-(2-吗啉代乙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲;

1-(5-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-2-基)-3-乙基脲;

3-((4-(2-(3-乙基脲基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-基)-2,2'-二氧代-2H-1,4'-联吡

啉-1' (2'H)-基) 甲基) 哌啶-1-羧酸叔丁酯;

1-乙基-3-(6-氟-5-(6-(羟基甲基)吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲;

1-乙基-3-(6-氟-5-(6-(吗啉代甲基)吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲;

1-乙基-3-(6-氟-5-(2-氧代-1-(吡咯烷-3-基)-1,2-二氢吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲;

2-{5-[2-(3-乙基-脲基)-6-氟-苯并噻唑-5-基]-吡啶-2-基}-N-甲基-乙酰胺;

1-乙基-3-(6-氟-5-(噻唑-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲;

1-乙基-3-(6-氟-5-(2-(甲基磺酰基)嘧啶-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲;

1-乙基-3-(6-甲氧基-5-(吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲;

1-乙基-3-(6-甲氧基-5-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲;

1-乙基-3-(6-甲基-5-(吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲;

1-乙基-3-(6-甲基-5-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲;

1-乙基-3-(6-(吡啶-3-基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)脲;

N-(5-(2-(3-乙基脲基)噻唑并[5,4-b]吡啶-6-基)吡啶-2-基)乙酰胺;

1-乙基-3-(6-(6-甲基-2-氧代-2H-吡喃-4-基)噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)脲;

1-乙基-3-(6-氟-5-{6-甲基-1-[1-(6-甲基-吡啶-3-基)-乙基]-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-4-基}-苯并噻唑-2-基)-脲;

1-乙基-3-{6-氟-5-[1-(3-甲氧基-吡啶-2-基甲基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-4-基]-苯并噻唑-2-基}-脲。

22. 一种抗菌组合物,其包含如权利要求1-21中任一项所述的化合物和一种或多种药学上可接受的载体和/或赋形剂。

23. 如权利要求1-21中任一项所述的化合物在制备抗菌组合物中的应用。

24. 一种治疗或预防基材细菌污染的方法,该方法包括对污染或潜在污染部位施加足以抑制细菌生长的量的如权利要求1-21中任一项所述的化合物(I)或如权利要求22所述的抗菌组合物。

抗菌稠合噻唑

[0001] 本发明涉及可用作抗菌剂的取代的苯并噻唑、噻唑并吡啶和噻唑并哒嗪。

[0002] 发明背景

[0003] II 型拓扑异构酶通过将一个 DNA 区段转运到另一个而催化 DNA 拓扑异构体的互变。细菌编码两种 II 型拓扑异构酶, DNA 回旋酶和 DNA 拓扑异构酶 IV。回旋酶控制 DNA 超螺旋和缓解拓扑应力。拓扑异构酶 IV 断开复制后的子染色体, 也能使超螺旋的 DNA 松弛。细菌 II 型拓扑异构酶形成由两个亚基组成的异四倍体复合物。回旋酶形成由 GyrA 和 GyrB 组成的 A_2B_2 复合物, 而拓扑异构酶 IV 形成由 ParC 和 ParE 组成的 C_2E_2 复合物。相反, 真核 II 型拓扑异构酶是同型二聚体。理想地, 基于抑制细菌 II 型拓扑异构酶的抗生素, 选择性地针对细菌酶而对真核 II 型异构酶相对惰性。II 型拓扑异构酶是高度保守的酶, 允许设计广谱抑制剂。而且, GyrB 和 ParE 亚基功能上类似, 在 N 末端区域和与其他亚基 (分别是 GyrA 和 ParC) 和 DNA 相互作用的 C-末端区域具有 ATP 酶结构域。回旋酶和拓扑异构酶 IV 活性位点间的保守性提示, 这些位点的抑制剂可同时靶向两种 II 型拓扑异构酶。这种双重靶向抑制剂引人注目, 因为它们具有减缓基于靶标的耐受性的潜力。

[0004] II 型拓扑异构酶是许多抗菌剂的靶点。这些抗菌剂中最引人注目的是喹诺酮。原始喹诺酮类抗生素包括萘啶酸、西诺沙星和奥索利酸。加入氟则产生新一类药物氟喹诺酮, 它具有更广泛的抗菌谱和改善的药动学性质。氟喹诺酮包括诺氟沙星、环丙沙星和第四代喹诺酮加替沙星和莫西沙星。香豆素和环噻嗪 (cyclothialidine) 是另一类抑制 II 型拓扑异构酶的抗生素, 但是因为它们对细菌的渗透性差、具有真核毒性和水溶性低而没能广泛使用。这些抗生素的例子包括新生霉素和香豆霉素 A1、环噻嗪、西诺啶 (cinodine) 和克罗菌素 (clerocidin)。但是, 抗生素耐受性的不断呈现要求继续开发新型抗生素, 需要能够抑制细菌拓扑异构酶的可选化合物。

[0005] 发明内容的概述

[0006] 本发明基于以下发现: 取代的苯并噻唑、噻唑并吡啶和噻唑并哒嗪类化合物具有抗菌活性, 如该类化合物的成员能够抑制细菌生长所证明。该化合物具有对抗革兰氏阳性和 / 或革兰氏阴性菌株的活性, 例如葡萄球菌属、肠球菌属、链球菌属、丙酸杆菌属和莫拉菌属, 如金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*)、粪肠球菌 (*Enterococcus faecalis*)、屎肠球菌 (*Enterococcus faecium*)、肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、酿脓链球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、短效棒状杆菌 (*Propionibacterium acnes*)、流感嗜血杆菌 (*Haemophilus influenzae*) 和粘膜炎莫拉菌 (*Moraxella catarrhalis*)。因此, 认为本发明化合物可用于治疗细菌感染或污染, 例如尤其是治疗革兰氏阳性菌感染、后天获得性肺炎、寻常痤疮、脓疱病和感染性特异性皮炎。

[0007] 虽然本发明在化合物的作用机制上不受任何具体假设的限制, 但目前认为这些活性至少部分地是由于抑制 II 型细菌拓扑异构酶的化合物。

[0008] 因此, 本发明包括本文所限定的取代的苯并噻唑、噻唑并吡啶和噻唑并哒嗪化合物的抗菌应用以及该类化合物的新成员。

[0009] 国际专利申请 WO 03/105846 和 WO 2005/012292 涉及能抑制细菌回旋酶活性的苯并咪唑和吡啶并咪唑化合物。合成了许多苯并咪唑和一种 1H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶,表征并测试了它们的回旋酶和抗菌活性。尽管要求保护 3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶,但是并没有合成该化合物。因此,没有“确凿的证据”证明 3H-咪唑并 [4,5-c] 吡啶具有所断言的回旋酶抑制性和抗菌活性。

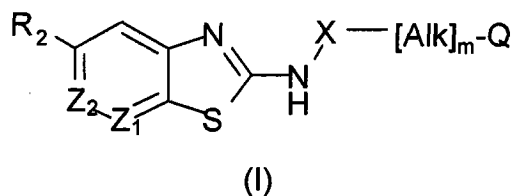
[0010] 共同待审查的申请 PCT/GB2007/002314 描述了能抑制细菌回旋酶活性的取代的苯并噻唑和噻唑并吡啶化合物。该申请的苯并噻唑和噻唑并吡啶在 7-位具有一个取代基,并且证明了这些 7 位取代的化合物具有抗菌活性。

[0011] 国际专利申请 WO 2001057008 涉及苯并噻唑,认为它可用于治疗癌症和血管新生是发病机制的疾病。该文献没有公开或暗示,所述化合物具有抗菌活性,也未描述本文要求的取代的苯并噻唑、噻唑并吡啶和噻唑并哒嗪化合物。

[0012] 发明详述

[0013] 根据本发明,提供了用于制备抗菌组合物的通式 (I) 的化合物或其盐或 N-氧化物:

[0014]



[0015] 式中:

[0016] m 是 0 或 1;

[0017] Q 是氢或环丙基;

[0018] Alk 是可包含醚 (-O-)、硫醚 (-S-) 或氨基 (-NR-) 连接的任选取代的二价 C₁-C₆ 亚烷基、亚烯基或亚炔基,其中 R 是氢、-CN 或 C₁-C₃ 烷基;

[0019] X 是 -C(=O)NR₆- 或 -C(=O)O-,其中 R₆ 是氢、任选取代的 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基或 C₂-C₆ 炔基;

[0020] Z₁ 是 -N= 或 -CH=;

[0021] Z₂ 是 -N= 或 -C(R₁)=;

[0022] R₁ 是氢、甲基、乙基、乙烯基、乙炔基、甲氧基、巯基、巯基甲基、卤素(包括氟、溴和氯)、完全或部分氟化的 (C₁-C₂) 烷基、(C₁-C₂) 烷氧基或 (C₁-C₂) 烷硫基,例如三氟甲基、三氟甲氧基和三氟甲硫基、硝基或腈 (-CN);

[0023] R₂ 是基团 Q¹-[Alk¹]_q-Q²-,其中

[0024] q 是 0 或 1;

[0025] Alk¹ 是可包含醚 (-O-)、硫醚 (-S-) 或氨基 (-NR-) 连接或以这些基团为末端的任选取代的二价直链或支链 C₁-C₆ 亚烷基、C₂-C₆ 亚烯基或 C₂-C₆ 亚炔基;

[0026] Q² 是具有 5 或 6 个环原子的任选取代的二价单环碳环或杂环基或具有 9 或 10 个环原子的任选取代的二价双环碳环或杂环基;

[0027] Q¹ 是氢、任选的取代基、或具有 3-7 个环原子的任选取代的碳环或杂环基。

[0028] 在其他广泛的方面,本发明包括:

[0029] (i) 如上所定义的化合物(I)在制备抗菌组合物中的应用;

[0030] (ii) 治疗对象细菌感染,或预防对象细菌感染的方法,该方法包括给予对象足够量的上述化合物(I)以抑制细菌生长;

[0031] (iii) 治疗或预防基材细菌污染的方法,该方法包括对污染或潜在污染部位施加足够量的上述化合物(I)以抑制细菌生长;

[0032] (iv) 上述化合物(I)在人体治疗方法中的应用;

[0033] (v) 上述化合物(I)在治疗或预防细菌感染中的应用。

[0034] 术语

[0035] 本文所用术语“(C_a-C_b) 烷基”(其中,a和b是整数)表示具有a-b个碳原子的直链或支链烷基。因此,例如当a为1,b为6时,该术语包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基和正己基。

[0036] 本文所用术语“二价(C_a-C_b) 亚烷基”(其中,a和b是整数)表示具有a-b个碳原子和两个不饱和化合价的饱和烃链。该术语包括例如,亚甲基、亚乙基、正亚丙基和正亚丁基。

[0037] 本文所用术语“(C_a-C_b) 烯基”(其中,a和b是整数)表示具有至少一个E或Z立体化学双键(适当时)的具有a-b个碳原子的直链或支链烯基部分。该术语包括例如,乙烯基、烯丙基、1-和2-丁烯基和2-甲基-2-丙烯基。

[0038] 本文所用术语“二价(C_a-C_b) 亚烯基”表示具有a-b个碳原子、至少一个双键和两个不饱和化合价的烃链。该术语包括例如,-CH=CH-(亚乙烯基)、-CH=CH-CH₂-、-CH₂-CH=CH-、-CH=CH-CH₂-CH₂-、-CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-、-CH=CH-CH=CH-、-CH=CH-CH=CH-CH₂-、-CH=CH-CH=CH-CH₂-CH₂-、-CH=CH-CH₂-CH=CH-和-CH=CH-CH₂-CH₂-CH=CH-。

[0039] 本文所用术语“C_a-C_b 炔基”(其中,a和b是整数)表示具有a-b个碳原子和至少一个三键的直链或支链烃基。该术语包括例如、乙炔基、1-丙炔基、1-和2-丁炔基、2-甲基-2-丙炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基和5-己炔基。

[0040] 本文所用术语“二价(C_a-C_b) 亚炔基”(其中,a和b是整数)表示具有a-b个碳原子和至少一个三键的二价烃链。该术语包括例如,-C≡C-、-C≡C-CH₂-和-CH₂-C≡CH-。

[0041] 本文所用术语“碳环”表示所有环原子都是碳的最多具有16个环原子的单环、双环或三环基团,包括芳基和环烷基。

[0042] 本文所用术语“环烷基”表示具有3-8个碳原子的单环饱和碳环基团,包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基和双环[2.2.1]庚-1-基。

[0043] 本文所用术语“芳基”表示单环、双环或三环碳环芳香族基团,包括具有通过共价键直接连接的两个单环碳环芳香环的基团。该基团的例子是苯基、联苯基和萘基。

[0044] 本文所用术语“杂芳基”表示含有一个或多个选自S、N和O的杂原子的单环、双环或三环芳香族基团,包括具有两个这样的单环,或具有一个这样的单环和一个单环芳环的基团,它们通过共价键直接连接。该基团的例子是噻吩基、苯并噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、吡咯基、咪唑基、苯并咪唑基、噻唑基、苯并噻唑基、异噻唑基、苯并异噻唑基、吡唑基、噁唑基、苯并噁唑基、异噁唑基、苯并异噁唑基、异噻唑基、三唑基、苯并三唑基、噻二唑基、噁

二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、咪唑基和呋唑基。

[0045] 本文所用术语“杂环基”或“杂环”包括上述定义的“杂芳基”，对于其非芳香性含义则表示含有一个或多个选自 S、N 和 O 的杂原子的单环、双环或三环非芳香性基团，表示共价连接于另一个包含一个或多个这种杂原子的单环非芳香性基团或单环碳环基团的包含一个或多个这种杂原子的单环非芳香性基团构成的基团。该基团的例子是吡丁啶基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、哌啶基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、吡唑基、吡啶基、吡咯烷基、嘧啶基、吗啉基、哌嗪基、咪唑基、吗啉基、苯并呋喃基、吡喃基、异噁唑基、苯并咪唑基、亚甲基二氧苯基、亚乙基二氧苯基、马来酰亚胺和琥珀酰亚胺基团。

[0046] 除非另有说明，本文任意部分中使用的术语“取代的”表示最多被四个相容的取代基取代，各个取代基独立地是例如 (C₁-C₆) 烷基、(C₂-C₆) 烯基、(C₂-C₆) 炔基、(C₁-C₆) 烷氧基、羟基、羟基 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₃) 烷氧基 (C₁-C₃) 烷基、巯基、巯基 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷硫基、卤素（包括氟、溴和氯）、完全或部分氟化的 (C₁-C₃) 烷基、(C₁-C₃) 烷氧基或 (C₁-C₃) 烷硫基如三氟甲基、三氟甲氧基和三氟甲硫基、硝基、腈 (-CN)、氧代 (=O)、苯基、苯基 (C₁-C₃) 烷基、苯氧基、单环杂芳基、杂芳基 (C₁-C₃) 烷基、或 5-6 个环原子的杂芳氧基、3-6 个环碳原子的环烷基、-COOR^A、-COR^A、-OCOR^A、-SO₂R^A、-CONR^AR^B、-CONHNH₂、-SO₂NR^AR^B、-NR^AR^B、-NHNH₂、-OCONR^AR^B、-NR^BCOR^A、-NR^BCOOR^A、-NR^BSO₂OR^A 或 -NR^ACONR^AR^B，其中 R^A 和 R^B 独立地是氢或 (C₁-C₆) 烷基、羟基 (C₁-C₆) 烷基、或 (C₁-C₃) 烷氧基 (C₁-C₃) 烷基，或者当 R^A 和 R^B 与同一氮原子相连的情况下，R^A 和 R^B 与该氮原子一起形成环状氨基环如吗啉基、哌啶基、哌嗪基或 4-(C₁-C₆) 烷基-哌嗪基如 4-甲基-哌嗪基。如果取代基是苯基、苯基 (C₁-C₃) 烷基、苯氧基或单环杂芳基、杂芳基 (C₁-C₃) 烷基、或 5 或 6 个环原子的杂芳氧基，则苯基或杂芳环本身可被除苯基、苯基 (C₁-C₃) 烷基、苯氧基、杂芳基、杂芳基 (C₁-C₃) 烷基、或杂芳氧基以外的任意上述取代基所取代。“任选的取代基”或“取代基”可以是上文指出的基团之一。

[0047] 本文所用术语“盐”包括碱加成盐、酸加成盐和季铵盐。酸性的本发明化合物可与碱形成盐，包括药学上可接受的盐，所述碱包括：碱金属氢氧化物，例如氢氧化钠和氢氧化钾；碱土金属氢氧化物，例如钙、钡、镁的氢氧化物；有机碱如 N-甲基-D-葡萄糖胺、胆碱三（羟甲基）氨基-甲烷、L-精氨酸、L-赖氨酸、N-乙基哌啶、二苄胺等。碱性化合物 (I) 可与酸形成盐，包括药学上可接受的盐，所述酸包括：无机酸如氢卤酸，如盐酸或氢溴酸、硫酸、硝酸或磷酸等，有机酸如醋酸、酒石酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、苹果酸、水杨酸、柠檬酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、苯甲酸、苯磺酸、谷氨酸、乳酸和扁桃酸等。对合适的盐的综述参见 Stahl 和 Wermuth 的《药学盐手册：性质、选择和使用》(Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use) (Wiley-VCH, Weinheim, 德国, 2002)。

[0048] 本发明的化合物可以晶体形式制备，并且可以为水合物和溶剂合物的形式。术语“溶剂合物”用于描述包含本发明化合物以及化学计量的一种或多种药学上可接受的溶剂分子（例如乙醇）的分子复合物。当所述溶剂是水时采用术语“水合物”。对于本发明的化合物，应理解为包括其水合物和溶剂合物。

[0049] 因为存在不对称碳原子或旋转限制，可以一种或多种立体异构体形式存在的本发明化合物可以作为在各手性中心具有 R 或 S 立体化学的多个立体异构体存在，或者作为在各手性轴具有 R 或 S 立体化学的阻转异构体存在。本发明包括所有这些对映异构体和非对映异构体以及它们的混合物。

[0050] 一些通式 (I) 的化合物可作为前药进行给药,前药被认为是通式 (I) 的化合物的衍生物,它本身几乎或完全不具有药理学活性,但是在给予个体内或个体上时会由于水解分裂等作用转化为具有所需活性的通式 (I) 的化合物。前药应用的其它信息可参见“作为新型递送系统的前药 (Pro-drugs as Novel Delivery Systems)”,第14卷,ACS Symposium Series(T.Higuchi 和 W.Stella) 以及“药物设计中的生物可逆载体 (Bioreversible Carriers in Drug Design), Pergamon Press,1987(编辑 E.B.Roche,美国医药协会 (American Pharmaceutical Association))。

[0051] 前药可以例如通过将通式 (I) 的化合物中存在的一些合适官能团替换为本领域技术人员已知的作为“前药部分”的某些部分来生产,所述前药部分如 H. Bundgaard 在前药设计 (Design of Prodrugs) (Elsevier,1985) 中所述的。

[0052] 通式 (I) 的化合物的代谢物,即给药后在体内形成的化合物也具有抗菌活性。一些代谢物的例子包括:

[0053] (i) 当通式 (I) 的化合物含有甲基时,该化合物的羟甲基衍生物 ($-\text{CH}_3- > -\text{CH}_2\text{OH}$);

[0054] (ii) 当通式 (I) 的化合物含有烷氧基时,该化合物的羟基衍生物 ($-\text{OR}- > -\text{OH}$);

[0055] (iii) 当通式 (I) 的化合物含有叔氨基时,该化合物的仲氨基衍生物 ($-\text{NR}^1\text{R}^2- > -\text{NHR}^1$ 或 $-\text{NHR}^2$);

[0056] (iv) 当通式 (I) 的化合物含有仲氨基时,该化合物的伯氨基衍生物 ($-\text{NHR}^1- > -\text{NH}_2$);

[0057] (v) 当通式 (I) 的化合物含有苯基部分时,该化合物的苯酚衍生物 ($-\text{Ph}- > -\text{PhOH}$);和

[0058] (vi) 当通式 (I) 的化合物含有酰氨基时,该化合物的羧酸衍生物 ($-\text{CONH}_2- > \text{COOH}$)。

[0059] 结构特征

[0060] 本发明的化合物可以具有例如任意相容组合形式的以下特征:

[0061] Z_1 是 $-\text{N}=\text{}$ 或 $-\text{CH}=\text{}$, Z_2 是 $-\text{N}=\text{}$ 或 $-\text{C}(\text{R}_1)=\text{}$, 其中 R_1 是氢、甲基、乙基、乙烯基、乙炔基、甲氧基、巯基、巯基甲基、卤素 (包括氟、溴和氯)、全部或部分氟化的 (C_1-C_2) 烷基、(C_1-C_2) 烷氧基或 (C_1-C_2) 烷硫基,例如三氟甲基、三氟甲氧基和三氟甲硫基、硝基或腈 ($-\text{CN}$)。因此, Z_2 的一个例子是 $-\text{CF}=\text{}$ 。在一类化合物中, Z_1 和 Z_2 都是 $-\text{CH}=\text{}$ 。但是,目前较佳的是 Z_1 为 $-\text{CH}=\text{}$, Z_2 为 $-\text{CF}=\text{}$, 这样化合物 (I) 是取代的苯并噻唑。

[0062] X 可以是例如, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 。在该子集中, m 可为 0, Q 可以是例如, 氢、环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在该子集中, m 也可 1, Q 是氢, Alk 例如是 $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 或 $-(\text{CH}_2)_3-$ 。目前,如果 m 为 1, 则优选 X 是 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, Alk 是 $-(\text{CH}_2)_2-$, Q 是氢。

[0063] R_2 是基团 $\text{Q}^1-[\text{Alk}^1]_q-\text{Q}^2-$ 。

[0064] 当存在 Alk^1 时, Alk^1 是可包含醚 ($-\text{O}-$)、硫醚 ($-\text{S}-$) 或氨基 ($-\text{NR}-$) 连接或以这些基团为末端的任选取代的二价直链或支链 C_1-C_6 亚烷基或 C_2-C_6 亚烯基或 C_2-C_6 亚炔基。这类基团的例子包括 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ 。

[0065] Q^2 是具有 5 或 6 个环原子的任选取代的二价单环碳环或杂环基或者具有 9 或 10 个环原子的任选取代的二价双环碳环或杂环基。这些基团的例子包括那些具有任选取代的噻吩基、苯并噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、吡咯基、咪唑基、苯并咪唑基、噻唑基、苯并噻唑基、异噻唑基、苯并异噻唑基、吡唑基、噁唑基、苯并噁唑基、异噁唑基、苯并异噁唑基、异噻唑基、三唑基、苯并三唑基、噻二唑基、噁二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基、吡啶基、吡唑基、吡啶基、吡咯烷基、嘧啶基、哌啶基、哌嗪基、咪唑基、吗啉基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、吡喃基、异噁唑基、苯并咪唑基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基和萘基环的基团。

[0066] Q^1 是氢、任选的取代基,或具有 3-7 个环原子的任选取代的碳环或杂环基。任选的取代基包括在上文术语“任选的取代基”中详细讨论的那些基团。具有 3-7 个环原子的碳环或杂环包括前一段列出的那些单环以及环戊基和高哌嗪基环。

[0067] 在基团 R_2 中, Q^2 可以是具有 5 或 6 个环原子的任选取代的二价含氮杂环基,如任选取代的二价吡啶酮基、吡啶基、吡唑基、嘧啶基、噻唑基或吡咯基,或者 Q_2 如果存在,可以是具有 9 或 10 个环原子的二价含氮双环碳环或杂环基,如喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基或 5-氮杂吡啶基。目前优选, Q^2 环包括任选取代的吡啶、嘧啶、吡嗪、吡喃-2-酮、嘧啶-4-酮或吡啶-2-酮环,如任选取代的吡啶-3-基环、任选取代的嘧啶-5-基环、任选取代的吡嗪-2-基环、任选取代的吡喃-2-酮-4-基环或任选取代的吡啶-2-酮-4-基环。目前优选 Q^2 中任选的取代基包括 CH_3 -、 CH_3O -、 $-CN$ 和 $-NH_2$ 。

[0068] 在基团 R_2 中, q 是 0 或 1。如果 q 是 1,则 $A1k^1$ 存在,可以是例如,任选取代的二价 C_1 - C_3 亚烷基,可任选地包含 $-NH-$ 连接,或任选地以 $-NH-$ 连接为末端与 Q^2 相连。在具体的情况下, $A1k^1$ 是与 Q^2 连接的以 $-NH-$ 连接为末端的二价 C_2 - C_3 亚烷基,在与 $-NH-$ 连接相邻的碳原子上被氧代取代,因而 $A1k^1$ 具有通式 $-(CH_2)_{0-2}C(=O)NH-$ 。在其他情况下, $A1k^1$ 具有通式 $-(CH_2)_{1-2}NHC(=O)-$, $(C=O)$ 与 Q^2 相连。

[0069] 在基团 R_2 中, Q^1 可以是例如,氢、或上文详细描述的任何取代基。在一些实施方式中, Q^1 是通式 $-NR^A R^B$ 的基团,其中 R^A 和 R^B 独立地是氢或 (C_1-C_6) 烷基、羟基 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_3) 烷氧基 (C_1-C_3) 烷基,或 R^A 和 R^B 与氮原子一起形成环状氨基环,例如哌啶、吗啉、硫代吗啉、氮杂环丁烷、吡咯烷或哌嗪环,后者任选地被例如 C_1-C_3 烷基、羟基 $-C_1-C_3$ 烷基或 C_1-C_3 烷氧基 $-C_1-C_3$ 烷基 N -取代。

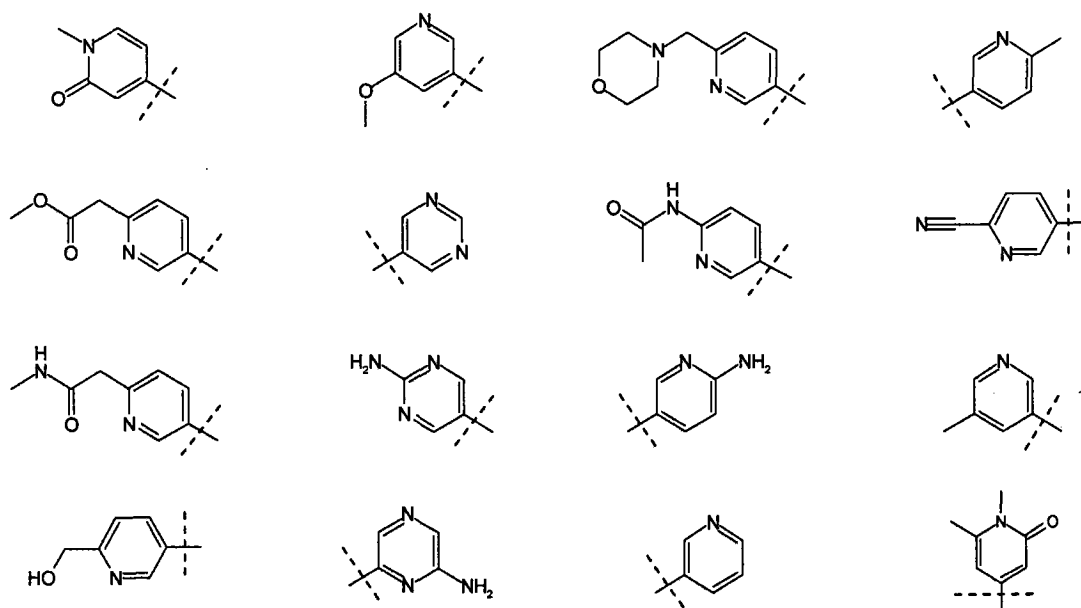
[0070] 在基团 R_2 中, Q^2 可以是例如任选取代的杂环,例如吡啶基、嘧啶基或吡嗪基。在一些实施方式中, q 可以是 0, Q^1 可以是例如任选取代的杂环,例如噁二唑基、四唑基、哌啶基或吡咯烷基。在后两种情况中,目前优选是 Q^1 中任选取代基为 $-COOH$ 。

[0071] 在基团 R_2 中, Q^2 可以是任选取代的杂环,例如嘧啶-4-酮或吡啶-2-酮, q 可以是 1, Q^1 可以是具有 3-7 个环原子的任选取代的杂环基,例如任选取代的吡啶基。在本发明的化合物的亚组中, $A1k^1$ 可以是例如 $-CH_2-$ 。

[0072] 本发明的实施例提供 R_2 中可存在的 Q^1 和 Q^2 基的具体例子。

[0073] R_2 基团的例子包括以下所列:

[0074]



[0075] 本发明的具体化合物包括文中实施例给出的化合物以及它们的盐和 N-氧化物。

[0076] 应用与组合物

[0077] 如上所述,本发明所涉及的化合物是抗菌活性剂,因而可用作局部抗菌消毒剂,或者用于治疗人和除人以外其他动物(例如其他哺乳动物,鸟和鱼)的微生物感染。因为本发明化合物的 II 型拓扑异构酶靶点是普遍细菌酶,所以本发明化合物能够抑制各种革兰氏阳性和 / 或革兰氏阴性菌菌种的生长,例如葡萄球菌属、肠球菌属、链球菌属、丙酸杆菌属、嗜血杆菌属和莫拉菌属,如金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、粪肠球菌、屎肠球菌、肺炎链球菌、酿脓链球菌、短效棒状杆菌、流感嗜血杆菌和粘膜炎莫拉菌。因此,本发明涉及的化合物可用于治疗细菌感染或污染,例如尤其是治疗革兰氏阳性菌感染、后天获得性肺炎、寻常痤疮、脓疱病和感染性特应性皮炎。

[0078] 应理解,任何特定患者的具体剂量水平将取决于许多因素,包括所采用的特定化合物的活性、患者年龄、体重、健康状况、性别、饮食、给药时间、给药途径、排泄速率、药物组合以及进行治疗的具体疾病的严重性。最佳剂量水平和给药频率将通过本领域所要求的临床试验来进行确定。

[0079] 可制备本发明的化合物用于通过与其药动学性质相一致的任何途径给药。口服给药的组合物可以是片剂、胶囊、粉末剂、颗粒剂、锭剂、液体或凝胶制剂的形式,例如口服、局部、无菌胃肠外溶液剂或混悬剂。口服给药的片剂和胶囊可以是单位剂量呈现形式,可包含常规赋形剂如粘合剂,例如糖浆、阿拉伯胶、明胶、山梨糖醇、黄芪胶或聚乙烯基-吡咯烷酮;填充剂,例如乳糖、糖、玉米-淀粉、磷酸钙、山梨糖醇或甘氨酸;压片润滑剂,例如硬脂酸镁、滑石粉、聚乙二醇或二氧化硅;崩解剂,例如马铃薯淀粉,或可接受的湿润剂如十二烷基硫酸钠。片剂可根据一般药学实践所公知的方法进行包衣。口服液体制剂可以是例如水性或油性混悬剂、溶液剂、乳剂、糖浆剂或酏剂的形式,或者是干燥制品的形式,临用前用水或其他合适的运载体进行重建。这些液体制剂可包含常规添加剂如悬浮剂,例如山梨糖醇、糖浆、甲基纤维素、葡萄糖糖浆、明胶氢化食用脂肪;乳化剂,例如卵磷脂、去水山梨糖醇单油酸酯或阿拉伯胶;非水运载体(可包含食用油),例如杏仁油、分馏的椰子油、油酯如甘油、丙二醇或乙醇;防腐剂,例如对-羟基苯甲酸甲酯或丙酯或山梨酸,需要时还包括常规

芳香剂或着色剂。

[0080] 皮肤局部应用时,药物可制成乳膏、洗剂或软膏。适合药用的乳膏或软膏制剂是本领域公知的常规制剂,例如药学标准参考书(如英国药典)中所述。

[0081] 眼睛局部应用时,药物可在合适的无菌水性或非水性运载体中制成溶液剂或混悬剂。也可包含添加剂,例如缓冲液如偏亚硫酸氢钠或依地酸二钠;防腐剂,包括杀菌剂和杀真菌剂如苯基醋酸汞或硝酸汞、苯扎氯铵或氯己定,以及增稠剂如羟丙甲纤维素。

[0082] 活性剂可使用合适的装置吸入,例如干粉吸入器、喷雾器、计量剂量吸入器或液体喷雾系统。

[0083] 活性成分也可在无菌介质中胃肠外给予。根据所用运载体和浓度,药物可悬浮或溶解在运载体中。有益地,可将辅助试剂如局部麻醉剂、防腐剂和缓冲剂溶解在运载体中。

[0084] 合成与示例性化合物

[0085] 存在许多用于合成本发明化合物(I)的合成方案,但所有方案都依赖于合成有机化学家已知的已知化学反应。因此,通式(I)的化合物可根据标准文献中描述的方法来合成,这些方法是本领域技术人员众所周知的。典型的文献来源是《高等有机化学》(“Advanced Organic Chemistry”),第4版(Wiley),J March,《有机转化反应综述》(“Comprehensive Organic Transformation”,第2版(Wiley),R. C. Larock,《杂环化学手册》(“Handbook of Heterocyclic Chemistry”),第2版(Pergamon),A. R. Katritzky),综述文献参见“Synthesis”,“Acc. Chem. Res.”,“Chem. Rev”,或标准文献在线搜索鉴定的一次文献来源或二次来源如“Chemical Abstracts”或“Beilstein”。

[0086] 用于制备化合物(I)的合成路径和方案的例子如本文实施例中所述。

[0087] 现在将参考以下实施例来阐述本发明:

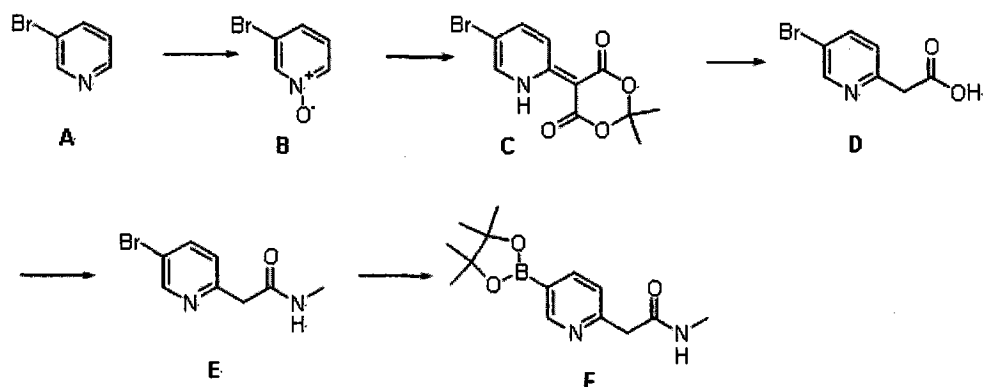
[0088] 缩写

[0089]	DMSO	- 二甲亚砜
[0090]	HPLC	- 高效液相色谱
[0091]	MS	- 质谱
[0092]	NMR	- 核磁共振
[0093]	Rt	- 保留时间
[0094]	THF	- 四氢呋喃
[0095]	TLC	- 薄层色谱
[0096]	HOBT	-N- 羟基苯并三唑
[0097]	Boc	- 叔丁氧基羰基
[0098]	EDC. HCl	-1- 乙基 -3-(3- 二甲基氨基丙基) 碳二亚胺盐酸盐
[0099]	Pd2(dba)3	- 三(二亚苺基丙酮)二钯(0)
[0100]	DIPEA	-N, N- 二异丙基乙基胺
[0101]	PdCl2(dppf)	- 二氯二(三苺基膦)- 钯(II)
[0102]	NMP	-N- 甲基吡咯烷酮
[0103]	DMF	-N, N- 二甲基甲酰胺
[0104]	TBAB	- 溴化四正丁铵
[0105]	EtOAc	- 乙酸乙酯

[0106] DCM - 二氯甲烷

[0107] 方案-1:

[0108]



[0109] 直到中间体 D [(5-溴-吡啶-2-基)-乙酸] 的合成参见: Tetrahedron, 53, 24, 1997, 8257-8268。

[0110] 合成中间体 E: [2-(5-溴-吡啶-2-基)-N-甲基-乙酰胺]

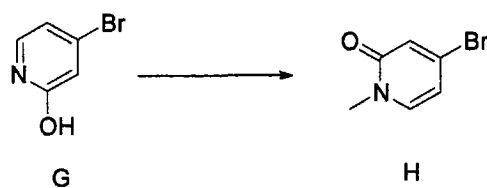
[0111] 向 5-溴-吡啶-2-基-乙酸 (0.87g, 4.0mmol) 的 THF (12mL) 悬浮液中加入 HOBt (0.74g, 4.8mmol) 和 EDCI·HCl (0.85g, 4.4mmol), 将所得反应混合物在室温下搅拌 15-20 分钟, 然后滴加甲胺 (2.0M, 在 THF 中, 4.05mL, 8.0mmol)。然后将所得混合物在室温下继续搅拌 6-7 小时。反应完成后, 加水, 用乙酸乙酯萃取。粗制残余物使用二氯甲烷: 甲醇 (97.5 : 2.5) 在二氧化硅 (60-120M) 上纯化, 得到浅黄色固体化合物 (0.25g, 27%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 2.58 (d, J = 4.8Hz, 3H), 3.57 (s, 2H), 7.33 (d, J = 1H), 7.96 (d, J = 2.4Hz & 8.4Hz, 1H), 8.00 (br s, 1H) 和 8.58 (d, J = 2.4Hz, 1H)。MS: 229.11 (M+H⁺)。

[0112] 合成中间体 F: N-甲基-2-[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼杂环戊烷(dioxaborolan)-2-基)-吡啶-2-基]-乙酰胺

[0113] 通过用氮气鼓泡 15-20 分钟使 2-(5-溴-吡啶-2-基)-N-甲基-乙酰胺 (0.5g, 0.22mmol) 的 1,4-二噁烷溶液脱气, 然后依次加入 Pd₂(dba)₃ (0.01g, 0.01mmol), 联硼酸频哪醇酯 (bis pinacolato diboron) (0.06g, 0.24mmol), 三环己基膦 (0.007g 0.03mmol) 和乙酸钾 (0.03g, 0.033mmol)。然后将反应混合物再脱气 15-20 分钟, 然后加热到 80℃ 过夜。在反应完成后 (TLC 监控), 反应混合物冷却, 用乙酸乙酯稀释, 通过硅藻土床 (celite bed) 过滤。滤液用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 并用己烷洗涤。粗制油状化合物 (60mg) 不进行纯化而直接用于之后的步骤。MS: 277.26 (M+H⁺)。

[0114] 方案-2:

[0115]



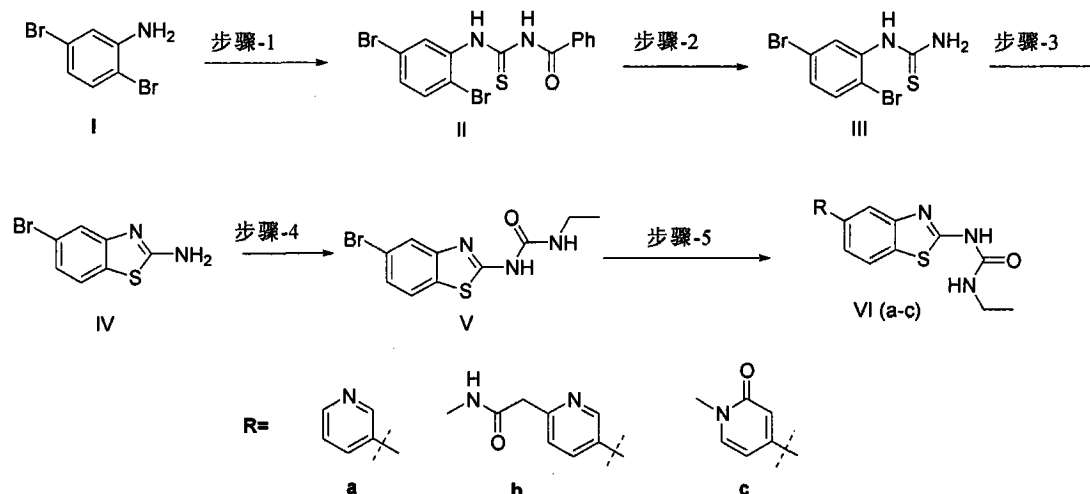
[0116] 制备中间体 H: (4-溴-1-甲基-1H-吡啶-2-酮):

[0117] 向 4-溴-2-羟基吡啶 (0.10g, 0.57mmol) 的 THF (5.0mL) 溶液中分批加入 NaH (60% 的矿物油分散体, 0.02g, 0.86mmol)。将所得溶液在室温下搅拌 5 分钟, 然后加入甲基碘

(0.11mL, 1.72mmol)。然后,将反应混合物在室温下搅拌过夜。在反应完成后,蒸馏除去 THF,加水,用乙酸乙酯 (3x25mL) 萃取。合并的有机相用水、盐水洗涤,干燥 (Na_2SO_4),过滤,浓缩,得到所需产物 (0.10g, 92%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ 3.43 (s, 3H), 6.45 (dd, $J = 2.40$ 和 7.20Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 2.40\text{Hz}$, 1H) 和 7.68 (d, $J = 7.20\text{Hz}$, 1H)。MS: 188.05 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0118] 方案-3:

[0119]



[0120] 制备 1- 苯甲酰基 -3-(2,5- 二溴 - 苯基) - 硫脲 (步骤-1): (II)

[0121] 在室温下向 2,5- 二溴 - 苯胺 I (2.44g, 9.72mmol) 的丙酮 (60mL) 溶液中加入苯甲酰基异硫氰酸酯 (1.74g, 26.0mL, 10.6mmol)。15 分钟后,沉淀出固体。将反应混合物在室温下继续搅拌 30 分钟。在反应完成后 (TLC 监控),蒸馏除去丙酮,粗制固体用己烷 (100mL) 过滤,再用己烷 (100mL) 洗涤,得到浅黄色固体状的所需化合物 (3.9g, 97%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ 7.47 (dd, $J = 6.4, 6.0\text{Hz}$, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 11.91 (br s, 1H) 和 12.63 (brs, 1H)。

[0122] 制备 2,5- 二溴 - 苯基 - 硫脲 (步骤-2): (III)

[0123] 在室温下向 1- 苯甲酰基 -3-(2,5- 二溴 - 苯基) - 硫脲 II (3.90g, 11.8mmol) 的 THF (80mL) 溶液中加入 NaOH 溶液 (1.13g, 在 20mL H_2O 中)。然后,将反应混合物加热到 60-65°C 过夜。在反应完成后 (TLC 监控),蒸馏除去 THF,然后加水,用乙酸乙酯 (2x50mL) 萃取。有机层合并,用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,在减压下蒸发至干燥。粗制残余物用己烷和乙醚的混合物 (95 : 5) 洗涤,在高真空下干燥,得到浅黄色固体状的所需产物 (2.5g, 86%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ 7.35 (dd, $J = 8.80$ 和 2.80Hz, 1H), 7.48 (br s, 1H), 7.60 (d, $J = 8.40\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J = 2.40\text{Hz}$, 1H), 8.0 (br s, 1H) 和 9.33 (br s, 1H)。MS: 308.98 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0124] 制备 5-(溴 - 苯并噻唑 -2- 基) - 胺 (步骤-3): (IV)

[0125] 在室温下向 2,5- 二溴 - 苯基 - 硫脲 III (2.0g, 6.5mmol) 的 N- 甲基吡咯烷酮 (10mL) 溶液中加入 NaH (60% 的矿物油分散体, 0.24g, 9.70mmol)。将反应混合物加热到 160°C 并保持 1 小时。在反应完成后 (TLC 监控),使反应混合物回到室温。向反应混合物中加水 (100mL),用乙酸乙酯 (3x50mL) 萃取。合并的有机层用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,在减压下蒸发至干燥。粗制的残余物用己烷和乙酸乙酯 (80 : 20) 在硅胶 (100-200M) 上纯化,得到白色固体状的所需产物 (0.23g, 16%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ 7.15 (dd, $J = 2.0$ 和 8.40Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J = 8.40\text{Hz}$, 1H) 和 7.68 (br s, 2H)。MS:

229.01 (M+H⁺)。

[0126] 制备 1-(5-溴-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲(步骤-4):(V)

[0127] 向 5-溴-苯并噻唑-2-基胺 IV(0.23g, 1.0mmol) 的 1,4-二噁烷(10mL) 悬浮液中加入异氰酸乙酯(0.36g, 0.38mL, 5.02mmol)。将该反应混合物加热到 78-80℃ 过夜。在反应完成后(TLC 监控), 蒸馏除去 1,4-二噁烷, 与己烷共蒸发。用水处理所得固体至 60-70℃, 保持 3-5 小时。过滤出所得固体, 再用热水洗涤, 在高真空下干燥, 得到灰白色固体状的所需产物(0.15g, 50%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ 1.08(t, J = 7.20Hz, 3H), 3.18(m, 2H), 6.70(br s, 1H), 7.36(dd, J = 1.60 和 8.0Hz, 1H), 7.79(d, J = 1.60Hz, 1H), 7.84(d, J = 8.40Hz, 1H) 和 10.85(br s, 1H)。MS: 300.07 (M+H⁺)。

[0128] 制备 1-乙基-3-(5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基)-脲:(VI-a) 实施例 1

[0129] 在室温下, 在氮气气氛下向 1-(5-溴-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲(0.20g, 0.67mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺:H₂O(4:1, 5.0mL) 溶液中加入吡啶-3-硼酸(boronic acid)(0.16g, 1.30mmol) 和磷酸三钾(0.28g, 1.30mmol)。通过用氮气鼓泡 15-20 分钟使反应混合物脱气, 然后加入 PdCl₂(PPh₃)₂(0.05g, 0.07mmol)。然后, 将反应混合物再脱气 15-20 分钟, 然后加热到 90℃ 并保持 30 分钟。在反应完成后(TLC 监控), 反应混合物冷却, 加水, 用乙酸乙酯萃取, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 蒸发至干燥。用醚洗涤粗制残余物, 得到浅黄色固体状的所需产物(0.13g, 65%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ 1.09(t, J = 7.2Hz, 3H), 3.20(m, 2H), 6.74(br s, 1H), 7.48-7.51(m, 1H), 7.56(dd, J = 2.0 和 8.40Hz, 1H), 7.94(s, 1H), 7.99(d, J = 8.0Hz, 1H), 8.13(dd, J = 2.0 和 8.0Hz, 1H), 8.56(m, 1H), 8.94(d, J = 2.0Hz, 1H) 和 10.78(br s, 1H)。MS: 299.23 (M+H)。HPLC 纯度(Acquity BEH C-18, 2.1x100mm, 1.7 μm, 253.0nm): 98.15% (保留时间 = 4.93 分钟)。

[0130] 制备 2-{5-[2-(3-乙基-脲基)-苯并噻唑-5-基]-吡啶-2-基}-N-甲基-乙酰胺:(VI-b)

[0131] 实施例 2

[0132] 在室温下, 在氮气气氛下向 1-(5-溴-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲(0.03g, 0.10mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺:H₂O(3:0.5, 3.5mL) 溶液中加入 N-甲基-2-[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧硼杂环戊烷-2-基)-吡啶-2-基]-乙酰胺 F(0.09g, 0.30mmol) 和磷酸三钾(0.03g, 0.12mmol)。通过用氮气鼓泡 15-20 分钟使反应混合物脱气, 然后加入 PdCl₂(PPh₃)₂(0.007g, 0.01mmol)。然后, 将反应混合物再脱气 15-20 分钟, 然后加热到 110℃ 并保持 6 小时。在反应完成后(TLC 监控), 反应混合物冷却, 加水, 用乙酸乙酯萃取, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 在高真空下蒸发至干燥。粗制残余物用二氯甲烷: 甲醇[88:12] 在硅胶(230-400M) 上纯化, 得到所需化合物(0.007g, 20%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ 1.08(t, J = 7.20Hz, 3H), 2.60(d, J = 4.8Hz, 3H), 3.18(m, 2H), 3.63(s, 2H), 7.09(br s, 1H), 7.23(s, 1H), 7.42(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.52(dd, J = 1.6 和 8.0Hz, 1H), 7.86(s, 1H), 7.92(s, 1H), 8.05(s, 1H), 8.82(d, J = 2.4Hz, 1H) 和 10.75(br s, 1H)。MS: 370.25 (M+H⁺)。定性 HPLC 纯度(Acquity BEH C-18, 2.1x100mm, 1.7 μm, 254.0nm): 85.81% (保留时间 = 4.47 分钟)。

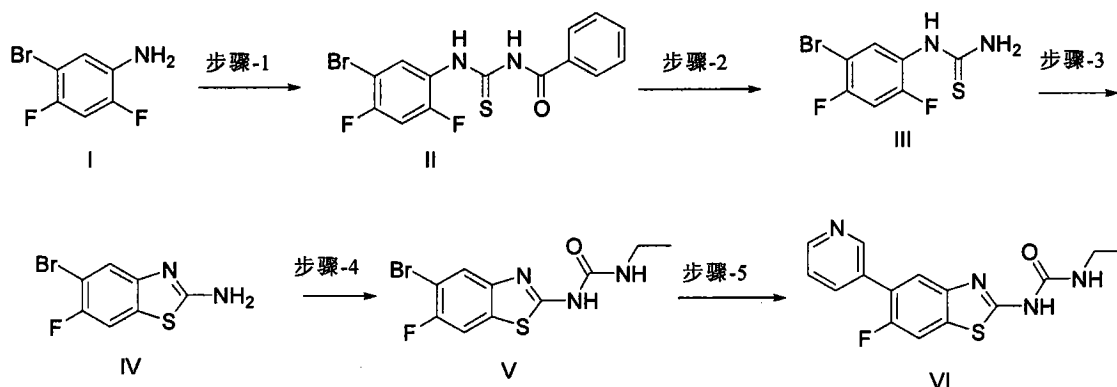
[0133] 制备 1-乙基-3-[5-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-4-基)-苯并噻唑-2-基]-脲:(VI-c)

[0134] 实施例 3

[0135] 在室温下,在氮气气氛下向 1-(5-溴-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲 (0.13g, 0.43mmol) 的 DMSO (4mL) 溶液中加入二新戊基甘醇酸合二硼 (bis neopentyl glycolatodiboron) (0.20g, 0.86mmol) 和乙酸钾 (0.13g, 1.30mmol)。通过用氮气鼓泡 15-20 分钟使反应混合物脱气,然后加入 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.035g, 0.043mmol)。将反应混合物再脱气 15-20 分钟。将所得溶液加热到 80℃ 并保持 3 小时。冷却反应混合物,然后依次加入 4-溴-1-甲基-1H-吡啶-2-酮 H (0.13g, 0.65mmol), Cs_2CO_3 水溶液 (0.22g, 在 0.2mL H_2O 中, 0.65mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.05g, 0.043mmol)。将所得混合物脱气 15 分钟,加热到 100℃,再保持 18 小时。在反应完成后 (TLC 监控),冷却反应混合物,用乙酸乙酯稀释,用水 (2x20mL) 和盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,在高真空中蒸发至干燥。粗制残余物 (0.10g) 通过制备型 HPLC 纯化,得到所需产物 (0.01g, 7%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 1.09 (t, $J = 7.20\text{Hz}$, 3H), 3.18 (q, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 3.45 (s, 3H), 6.65 (dd, $J = 7.20\text{Hz}$ & 2.0Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.79 (br s, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.0\text{Hz}$ & 2.0Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 10.37 (br s, 1H)。MS: 329.29 ($\text{M}+\text{H}^+$)。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 2.1x100mm, 1.7 μm , 264.0nm): 91.08% (保留时间 = 4.45 分钟)。

[0136] 方案-4:

[0137]



[0138] 1-苯甲酰基-3-(5-溴-2,4-二氟-苯基)-硫脲 (步骤-1): II

[0139] 向 5-溴-2,4-二氟苯胺 (1.0g, 4.81mmol) 的丙酮 (25.0mL) 溶液中滴加苯甲酰基异硫氰酸酯 (0.71mL, 5.29mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌 30 分钟。在反应完成后 (TLC 监控),蒸发溶剂,用己烷和醚洗涤残余物,得到白色固体状的标题化合物 (1.70g, 定量产量)。 ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.02-7.06 (m, 1H), 7.56 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.68 (t, $J = 7.60\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J = 7.60\text{Hz}$, 2H), 8.67 (t, $J = 7.60\text{Hz}$, 1H), 9.15 (br s, 1H) 和 12.65 (br s, 1H)。

[0140] (5-溴-2,4-二氟-苯基)-硫脲 (步骤-2): III

[0141] 向 1-苯甲酰基-3-(5-溴-2,4-二氟-苯基)-硫脲 (1.70g, 4.60mmol) 的 THF (35.0mL) 溶液中加入 NaOH (0.97g, 24.25mmol) 的水 (13.0mL) 溶液。将所得反应混合物在 70℃ 搅拌 15 小时。在反应完成后 (TLC 监控),蒸发 THF,加水,用 EtOAc (3x50mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤,浓缩,得到所需化合物 (1.0g, 83%)。MS: 267.03 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0142] 5-溴-6-氟-苯并噻唑-2-基胺 (步骤-3): IV

[0143] 向 (5-溴-2,4-二氟-苯基)-硫脲 (0.75g, 2.80mmol) 的 NMP (5.0mL) 溶液中分批

加入 NaH(0.17g, 4.21mmol, 60%的油分散液)。将反应混合物在 130℃加热 2 小时。然后, 将反应混合物倒在碎冰上, 用 EtOAc (3x50mL) 萃取。合并的有机相蒸发, 得到粗制残余物, 该粗产物在硅胶上纯化 (100–200M, 12% EtOAc–己烷), 得到所需化合物 (0.36g, 52%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 7.57(d, J = 6.40Hz, 1H), 7.66(br s, 2H) 和 7.79(d, 8.80Hz, 1H)。

[0144] 1-(5-溴-6-氟-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲(步骤-4):V

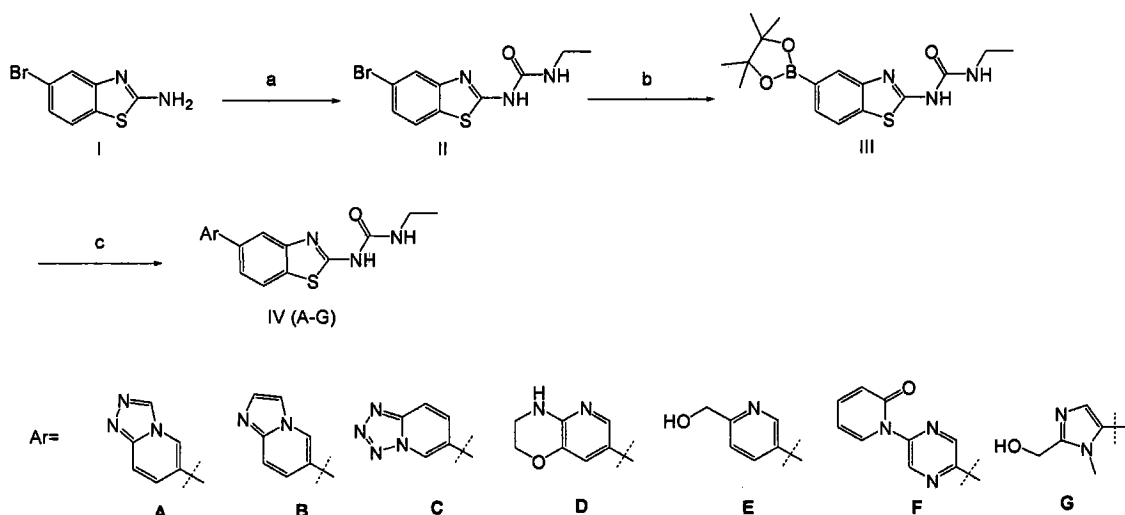
[0145] 向 5-溴-6-氟-苯并噻唑-2-基胺 (0.36g, 1.45mmol) 的 1,4-二噁烷 (25.0mL) 溶液中加入异氰酸乙酯 (0.69mL, 8.74mmol), 将所得反应混合物在 80℃加热 15 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 蒸发溶剂。将得到的残余物与水一起在 60℃搅拌 5 小时。然后, 过滤溶液, 用醚洗涤, 得到标题化合物 (0.30g, 69%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 1.08(t, J = 6.80Hz, 3H), 3.17(m, 2H), 6.69(br s, 1H), 7.92(d, J = 6.40Hz, 1H), 8.0(d, J = 8.40Hz, 1H) 和 10.86(br s, 1H)。

[0146] 1-乙基-3-(6-氟-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基)-脲(步骤-5):实施例 4

[0147] 在室温下, 在氮气气氛下向 1-(5-溴-6-氟-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲 (0.30g, 0.94mmol) 的 DMF : H₂O (10 : 1, 11mL) 溶液中加入吡啶-3-硼酸 (0.23g, 1.88mmol) 和 K₃PO₄ (0.24g, 1.13mmol)。然后将反应混合物脱气半小时, 随后加入与 CH₂Cl₂ 络合的 [1, 1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡 (II) (0.13g, 0.16mmol)。然后, 将反应混合物再脱气半小时, 在氮气气氛下在 120℃加热 1 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 蒸馏除去 DMF, 向反应混合物中加水, 用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用无水 Na₂SO₄ 干燥, 在减压下蒸发至干燥。粗制残余物使用 EtOAc–己烷 (55 : 45) 在硅胶 (100–200M) 上纯化, 得到米色固体状标题化合物 (0.21g, 70%)。熔点: 199.10℃。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 1.10(t, J = 6.80Hz, 3H), 3.20(m, 2H), 6.71(br s, 1H), 7.50–7.53(m, 1H), 7.78(d, J = 6.80Hz, 1H), 7.97(d, J = 10.40Hz, 1H), 8.01(dd, J 分别 = 1.60 & 8.0Hz, 1H), 8.61(dd, J 分别 = 1.20 & 4.80Hz, 1H), 8.79(s, 1H) 和 10.81(br s, 1H)。MS : 317.21 (M+H)⁺。_定性 HPLC 纯度_ (Xbridge C18, 250x4.6mm, 255nm) : 98.15 (保留时间 = 13.49 分钟)。

[0148] 方案-5:(a) 异氰酸乙酯, 1,4-二噁烷;(b) 联硼酸频哪醇酯 (Bis(pinacolatodiboron), KOAc, Pd₂(dba)₃, 三环己基膦, 1,4-二噁烷;(c) 相应的卤化物, K₃PO₄, 二氯二(三苯基膦)-钡 (II), DMF–H₂O。

[0149]



[0150] 制备 1-(5-溴苯并[d]噻唑-2-基)-3-乙基脲 (II) :

[0151] 向 2-氨基-5-溴苯并噻唑 (0.23g, 1.0mmol) 的 1,4-二噁烷 (8.0mL) 溶液中加入异氰酸乙酯 (3.96mL, 5.0mmol), 将所得溶液加热到 80℃, 并保持 16 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 蒸馏除去 1,4-二噁烷, 然后与正己烷共蒸馏 (2 次)。然后将残余物与水一起在 90℃ 搅拌 2 小时, 随后过滤, 得到所需产物, 该产物进一步用热水洗涤, 然后干燥。最后, 用醚洗涤残余物, 得到所需产物 (0.18g, 60%)。

[0152] 制备 1-乙基-3-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲 (III) :

[0153] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 1-(5-溴苯并[d]噻唑-2-基)-3-乙基脲 II (0.20g, 0.69mmol)、联硼酸频哪醇酯 (0.19g, 0.80mmol) 和 KOAc (0.082g, 1.03mmol) 的 1,4-二噁烷 (5.0mL) 溶液脱气。然后, 向反应混合物中加入三环己基膦 (0.023g, 0.08mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (0) (0.03g, 0.03mmol), 该反应混合物再用氮气脱气 15 分钟。将所得反应混合物加热到 80-85℃ 并保持 2 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 通过硅藻土床过滤反应混合物, 浓缩滤液, 得到粗制残余物, 该粗产物无需进一步纯化而直接用于之后的步骤。MS : 348.10 (M+H)⁺。

[0154] 制备 1-(5-([1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-基)苯并[d]噻唑-2-基)-3-乙基脲 (IV-A) : 实施例 5

[0155] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶 (0.080g, 0.40mmol)、1-乙基-3-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲 III (0.21g, 0.60mmol) 和 K₃PO₄ (0.13g, 0.60mmol) 的 DMF-H₂O (7.0mL, 2 : 1) 溶液脱气。然后, 向反应混合物中加入二氯二(三苯基膦)-钯 (II) (0.04g, 0.05mmol), 用氮气使该混合物再脱气 15 分钟。然后, 将所得反应混合物加热到 80℃ 并保持 16 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 EtOAc (2x50mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化 (230-400M, 3.50% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0.003g, 2%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 1.11 (t, J = 7.20Hz, 3H), 3.19 (m, 2H), 6.72 (br s, 1H), 7.55 (dd, J = 1.60 和 8.40Hz, 1H), 7.80-7.96 (m, 3H), 8.02 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.25 (s, 1H) 和 10.82 (br s, 1H)。MS : 339.24 (M+H)⁺。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 100x2.1mm, 255nm) : 99.03% (保

留时间 = 4.63 分钟)。

[0156] 制备 1-乙基-3-(5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲(IV-B): 实施例 6

[0157] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 6-溴咪唑并[1,2-A]吡啶(0.062g, 0.32mmol)、1-乙基-3-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲 III(0.10g, 0.29mmol) 和 K_3PO_4 (0.07g, 0.34mmol) 的 DMF- H_2O (6.0mL, 2 : 1) 溶液脱气。然后向反应混合物中加入二氯二(三苯基膦)-钼(II)(0.01g, 0.014mmol), 接着再用氮气脱气 15 分钟。然后, 将所得反应混合物加热到 100℃ 并保持 4 小时。在反应完成后(TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 EtOAc(2x50mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤, 在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化(100-200M, 2.0% MeOH-DCM), 得到所需产物(0.014g, 14%)。 1H -NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 1.11(t, J = 7.20Hz, 3H), 3.19(m, 2H), 6.78(br s, 1H), 7.54-7.65(m, 4H), 7.93-7.99(m, 3H), 8.99(s, 1H) 和 10.82(brs, 1H)。MS: 338.24(M+H)⁺。定性 HPLC 纯度(Acquity BEH C-18, 100x2.1mm, 257nm): 94.35% (保留时间 = 4.78 分钟)。

[0158] 制备 1-乙基-3-(5-(四唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲(IV-C): 实施例 7

[0159] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 6-溴四唑并[1,5-A]吡啶(0.05g, 0.24mmol)、1-乙基-3-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲 III(0.08g, 0.22mmol) 和 K_3PO_4 (0.054g, 0.25mmol) 的 DMF- H_2O (6.0mL, 2 : 1) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入二氯二(三苯基膦)-钼(II)(0.007g, 0.009mmol), 随后再用氮气脱气 15 分钟。然后, 将所得反应混合物加热到 80℃ 并保持 3 小时。在反应完成后(TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 EtOAc(2x50mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤, 在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化(100-200M, 2.0% MeOH-DCM), 得到所需产物(0.003g, 4%)。 1H -NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 1.10(t, J = 7.20Hz, 3H), 3.20(m, 2H), 6.75(br s, 1H), 7.72(d, J = 8.0Hz, 1H), 8.06(d, J = 8.40Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 8.29(m, 2H), 9.75(s, 1H) 和 10.82(br s, 1H)。MS: 338.03(M+H)⁺。定性 HPLC 纯度(Acquity BEH C-18, 100x2.1mm, 254nm): 98.57% (保留时间 = 4.95 分钟)。

[0160] 制备 1-(5-(3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基)苯并[d]噻唑-2-基)-3-乙基脲(IV-D): 实施例 8

[0161] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 6-溴四唑并[1,5-A]吡啶 7-溴-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-B][1,4]噁嗪(0.10g, 0.46mmol)、1-乙基-3-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲 III(0.16g, 0.46mmol) 和 K_3PO_4 (0.20g, 0.93mmol) 的 DMF- H_2O (6.0mL, 2 : 1) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入二氯二(三苯基膦)-钼(II)(0.033g, 0.04mmol), 随后再用氮气脱气 15 分钟。然后, 将所得反应混合物加热到 80℃ 并保持 2 小时。在反应完成后(TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 EtOAc(2x50mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤, 在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化(100-200M, 3.0% MeOH-DCM), 得到所需产物(0.012g, 7%)。 1H -NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 1.11(t, J = 7.20Hz, 3H), 3.20(m, 2H), 3.43(br s, 2H), 4.03(m, 2H), 6.78(br s, 1H), 6.85(br s, 1H), 7.29(s, 1H), 7.42(d, J = 8.40Hz, 1H),

7.75(s, 1H), 7.87(d, $J = 8.40\text{Hz}$, 1H), 7.95(d, $J = 1.20\text{Hz}$, 1H) 和 10.71(br s, 1H)。MS : 356.19(M+H)⁺。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 100x2.1mm, 235nm) : 87.51% (保留时间 = 4.99 分钟)。

[0162] 制备 1-乙基-3-(5-(6-(羟基甲基)吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲 (IV-E) : 实施例 9

[0163] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 5-溴-2-羟基甲基吡啶 (0.054g, 0.29mmol)、1-乙基-3-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲 III (0.10g, 0.29mmol) 和 K₃PO₄ (0.09g, 0.43mmol) 的 DMF-H₂O (5.0mL, 3 : 2) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入二氯二(三苯基膦)-钼 (II) (0.02g, 0.03mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。然后, 将所得反应混合物加热到 85℃ 并保持 4 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 EtOAc (2x50mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化 (100-200M, 2.50% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0.007g, 5%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 1.11(t, $J = 7.20\text{Hz}$, 3H), 3.19(m, 2H), 4.62(d, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 5.46(t, $J = 5.60\text{Hz}$, 1H), 6.75(br s, 1H), 7.56(d, $J = 8.40\text{Hz}$, 2H), 7.93(s, 1H), 7.99(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 8.15(dd, $J = 2.0$ 和 8.0Hz , 1H), 8.84(s, 1H) 和 10.76(br s, 1H)。MS : 329.25(M+H)⁺。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 100x2.1mm, 254nm) : 97.81% (保留时间 = 4.52 分钟)。

[0164] 制备 1-乙基-3-(5-(5-(2-氧代吡啶-1(2H)-基)吡嗪-2-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲 (IV-F) : 实施例 10

[0165] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 2-溴-5-(1H-吡啶-2-酮)吡嗪 (0.03g, 0.12mmol)、1-乙基-3-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲 III (0.082g, 0.24mmol) 和 K₃PO₄ (0.04g, 0.18mmol) 的 DMF-H₂O (9.0mL, 2 : 1) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入二氯二(三苯基膦)-钼 (II) (0.009g, 0.012mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。然后, 将所得反应混合物加热到 80℃ 并保持 4 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 EtOAc (2x50mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化 (100-200M, 2.50% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0.012g, 26%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 1.10(t, $J = 7.20\text{Hz}$, 3H), 3.20(m, 2H), 6.46(t, $J = 7.20\text{Hz}$, 1H), 6.59(d, $J = 9.20\text{Hz}$, 1H), 6.72(br s, 1H), 7.60(m, 1H), 7.95(m, 1H), 8.06(s, 2H), 8.43(s, 1H), 9.15(s, 1H), 9.38(s, 1H) 和 10.87(br s, 1H)。MS : 393.20(M+H)⁺。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 100x2.1mm, 261nm) : 95.76% (保留时间 = 4.94 分钟)。

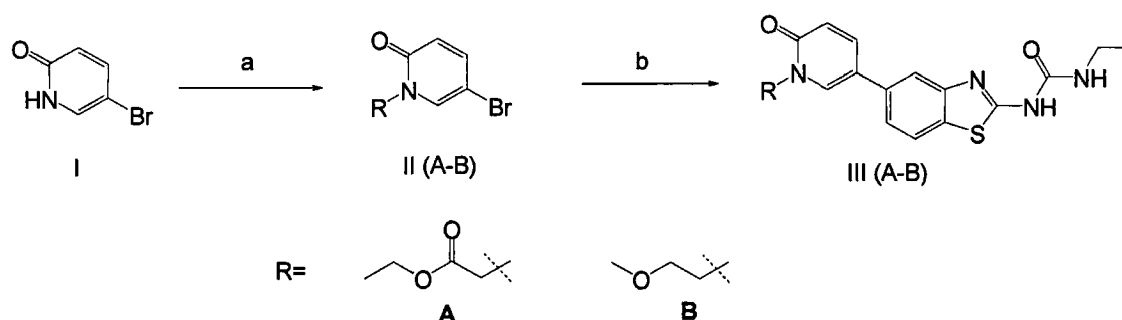
[0166] 制备 1-乙基-3-(5-(2-(羟基甲基)-1-甲基-1H-咪唑-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲 (IV-G) : 实施例 11

[0167] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 5-溴-2-(羟基甲基)-1-甲基-1H-咪唑 (0.06g, 0.32mmol)、1-乙基-3-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲 III (0.21g, 0.64mmol) 和 K₃PO₄ (0.10g, 0.48mmol) 的 DMF-H₂O (6.0mL, 2 : 1) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入二氯二(三苯基膦)-钼 (II) (0.023g, 0.032mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。然后, 将所得反应混合物加热到 80℃ 并保持 4 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 EtOAc (2x50mL)

萃取。合并的有机相用盐水洗涤,干燥 (Na_2SO_4),过滤,在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化 (100–200M, 3.0% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0.007g, 7%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 1.11 (t, $J = 7.20\text{Hz}$, 3H), 3.19 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 4.56 (d, $J = 4.40\text{Hz}$, 2H), 5.36 (m, 1H), 6.77 (br s, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 8.40\text{Hz}$, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H) 和 10.74 (br s, 1H). MS : 332.11 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 100x2.1mm, 256nm): 94.64% (保留时间 = 4.25 分钟)。

[0168] 方案-6: (a) NaH, 溴乙酸乙酯, DMF (对于 II-A) 和 K_2CO_3 , 2-溴-乙基-甲基醚, 丙酮 (对于 II-B); (b) 1-乙基-3-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲, K_3PO_4 , 二氯二(三苯基膦)-钼 (II), $\text{DMF-H}_2\text{O}$ 。

[0169]



[0170] 制备 2-(5-溴-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙酸乙酯 (II-A):

[0171] 向冰冷的 5-溴-2(1H)-吡啶酮 (1.0g, 5.75mmol) 的 DMF (5.0mL) 溶液中分批加入 NaH (60% 的矿物油悬浮液, 0.25g, 10.30mmol), 将所得溶液加热到 80°C 并保持 90 分钟。然后, 将反应混合物再冷却到 0°C, 然后加入溴乙酸乙酯 (1.92g, 11.50mmol)。然后, 将反应混合物加热到 80°C 并保持 16 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 蒸馏除去 DMF, 加水, 用 EtOAc (3x100mL) 萃取。合并的有机相用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩。粗制残余物在硅胶上纯化 (100–200M, 20% EtOAc-己烷), 得到所需产物 (0.90g, 60%)。MS : 260.10 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0172] 制备 5-溴-1-(2-甲氧基乙基)吡啶-2(1H)-酮 (II-B):

[0173] 向 5-溴-2(1H)-吡啶酮 (0.10g, 0.57mmol) 的丙酮 (5.0mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (0.18g, 2.60mmol), 然后加入 2-溴-乙基-甲基醚 (0.24g, 1.70mmol)。将所得反应混合物加热到 60°C 并保持 16 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 蒸馏除去丙酮, 加水, 用 DCM (3x10mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 浓缩。粗制残余物在硅胶上纯化 (60–120M, 1% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0.10g, 75%)。MS : 232.01 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0174] 制备 2-(5-(2-(3-乙基脲基)苯并[d]噻唑-5-基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙酸乙酯 (III-A): 实施例 12

[0175] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 1-乙基-3-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲 (0.20g, 0.58mmol)、2-(5-溴-2-氧代吡啶-1(2H)-基)乙酸乙酯 II-A (0.30g, 1.16mmol) 和 K_3PO_4 (0.23g, 1.08mmol) 的 $\text{DMF-H}_2\text{O}$ (7.0mL, 5 : 2) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入二氯二(三苯基膦)-钼 (II) (0.02g, 0.03mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。然后, 将所得反应混合物加热到 80°C 并保持 45 分钟。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 EtOAc (2x50mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 在减

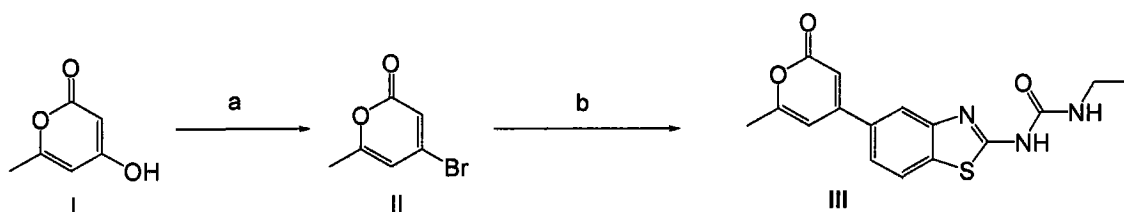
压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化 (100–200M, 4% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0.02g, 9%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.10 (t, J = 7.20Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.20Hz, 3H), 3.20 (m, 2H), 4.17 (q, J = 7.20Hz, 2H), 4.77 (s, 2H), 6.54 (d, J = 9.20Hz, 1H), 6.73 (br s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 2.80 和 9.60Hz, 1H), 8.21 (s, 1H) 和 10.77 (br s, 1H)。MS: 401.23。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 100x2.1mm, 261nm): 89.81% (保留时间 = 4.89 分钟)。

[0176] 制备 1-(5-(1-(2-乙氧基乙基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)-3-乙基脲 (III-B): 实施例 13

[0177] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 1-乙基-3-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲 (0.30g, 0.86mmol)、5-溴-1-(2-甲氧基乙基)吡啶-2(1H)-酮 II-B (0.16g, 0.65mmol) 和 K₃PO₄ (0.21g, 0.97mmol) 的 DMF-H₂O (7.0mL, 5:2) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入二氯二(三苯基膦)-钯 (II) (0.04g, 0.065mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。然后, 将所得反应混合物加热到 85℃ 并保持 15 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 DCM (2x50mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化 (100–200M, 2% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0.064g, 19%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.09 (t, J = 7.20Hz, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.62 (t, J = 5.20Hz, 2H), 4.15 (t, J = 5.60Hz, 2H), 6.50 (d, J = 9.60Hz, 1H), 6.72 (br s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.87–7.92 (m, 2H), 8.07 (d, J = 2.40Hz, 1H) 和 10.72 (br s, 1H)。MS: 371.10 (M+H)⁺。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 100x2.1mm, 262nm): 81.75% (保留时间 = 4.61 分钟)。

[0178] 方案-7: (a) P₂O₅, TBAB, 甲苯, 100℃, 2 小时; (b) 1-乙基-3-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲, K₃PO₄, 二氯二(三苯基膦)-钯 (II), DMF-H₂O。

[0179]



[0180] 制备 4-溴-6-甲基-2H-吡喃-2-酮 (II):

[0181] 在氮气气氛下向 4-羟基-6-甲基-2-吡喃酮 (0.20g, 1.60mmol) 的甲苯 (5.0mL) 溶液中加入 P₂O₅ (0.56g, 4.0mmol) 和 TBAB (0.62g, 1.90mmol)。将所得反应混合物加热到 100℃ 并保持 2 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 过滤。滤液用 5% 的 NaHCO₃ 溶液洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 得到所需产物 (0.18g, 60%)。MS: 189.10 (M+H)⁺。

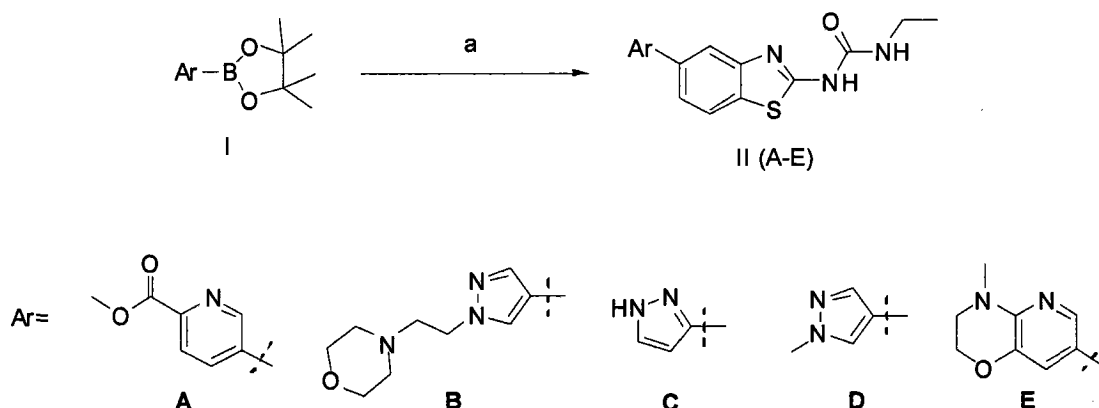
[0182] 制备 1-乙基-3-(5-(6-甲基-2-氧代-2H-吡喃-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲 (III): 实施例 14

[0183] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 4-溴-6-甲基-2H-吡喃-2-酮 II (0.18g, 0.95mmol)、1-乙基-3-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲 (0.50g, 1.43mmol) 和 K₃PO₄ (0.30g, 1.43mmol) 的 DMF-H₂O (6.0mL, 2:1) 溶液脱气。向

该反应混合物中加入二氯二(三苯基膦)-钯(II) (0.07g, 0.095mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。然后, 将所得反应混合物加热到 80℃ 并保持 4 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 EtOAc (2x50mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化 (230-400M, 1.20% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0.15g, 50%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 1.09 (t, $J = 7.20\text{Hz}$, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.19 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.72 (br s, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.40\text{Hz}$, 1H), 8.0-8.03 (m, 2H) 和 10.81 (br s, 1H)。MS: 330.18 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 100x2.1mm, 238nm): 97.55% (保留时间 = 5.13 分钟)。

[0184] 方案-8: (a) 1-(5-溴苯并[d]噻唑-2-基)-3-乙基脲, K_3PO_4 , 二氯二(三苯基膦)-钯(II), $\text{DMF-H}_2\text{O}$ 。

[0185]



[0186] 制备 5-(2-(3-乙基脲基)苯并[d]噻唑-5-基)吡啶甲酸甲酯 (II-A): 实施例 15

[0187] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 2-甲氧基羰基-5-吡啶硼酸、频哪醇酯 (0.20g, 0.75mmol)、1-(5-溴苯并[d]噻唑-2-基)-3-乙基脲 (0.15g, 0.50mmol) 和 K_3PO_4 (0.21g, 1.0mmol) 的 $\text{DMF-H}_2\text{O}$ (7.0mL, 5:2) 溶液脱气。向该反应混合物中加入二氯二(三苯基膦)-钯(II) (0.03g, 0.05mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。然后, 将所得反应混合物加热到 80℃ 并保持 16 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 EtOAc (2x50mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化 (100-200M, 100% EtOAc), 得到所需产物 (0.01g, 6%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 1.09 (t, $J = 7.20\text{Hz}$, 3H), 3.19 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 6.75 (br s, 1H), 7.66 (d, $J = 9.60\text{Hz}$, 1H), 8.05 (m, 2H), 8.14 (d, $J = 8.40\text{Hz}$, 1H), 8.36 (m, 1H), 9.11 (s, 1H) 和 10.78 (br s, 1H)。MS: 357.15 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 100x2.1mm, 266nm): 92.29% (保留时间 = 4.99 分钟)。

[0188] 制备 1-乙基-3-(5-(1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡唑-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲 (II-B): 实施例 16

[0189] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 1-(2-吗啉代乙基)-1H-吡唑-4-硼酸、频哪醇酯 (0.08g, 0.25mmol)、1-(5-溴苯并[d]噻唑-2-基)-3-乙基脲 (0.05g, 0.16mmol) 和 K_3PO_4 (0.053g, 0.25mmol) 的 $\text{DMF-H}_2\text{O}$ (3.0mL, 2:1) 溶液脱气。向该反应混合物中加入二氯二(三苯基膦)-钯(II) (0.012g, 0.016mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。然后, 将所得反应混合物加热到 80℃ 并保持 2 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温,

倒在冰冷的水上,然后用 EtOAc (2x25mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤,干燥 (Na_2SO_4), 过滤,在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化 (100–200M, 2% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0.015g, 23%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 1.10 (t, $J = 7.20\text{Hz}$, 3H), 2.42 (br s, 4H), 2.74 (t, $J = 6.80\text{Hz}$, 2H), 3.20 (五重峰, $J = 6.80\text{Hz}$, 2H), 3.55 (m, 4H), 4.23 (t, $J = 6.40\text{Hz}$, 2H), 6.72 (br s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.79–7.83 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.23 (s, 1H) 和 10.66 (br s, 1H)。MS: 401.22 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 100x2.1mm, 254nm): 98.63% (保留时间 = 4.68 分钟)。

[0190] 制备 1-(5-(1H-吡唑-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)-3-乙基脲 (II-C): 实施例 17

[0191] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 1H-吡唑-3-硼酸、频哪醇酯 (0.072g, 0.37mmol)、1-(5-溴苯并[d]噻唑-2-基)-3-乙基脲 (0.075g, 0.25mmol) 和 K_3PO_4 (0.11g, 0.50mmol) 的 DMF- H_2O (6.0mL, 2 : 1) 溶液脱气。然后,向该反应混合物中加入二氯二(三苯基膦)-钯 (II) (0.017g, 0.025mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。然后,将所得反应混合物加热到 80°C 并保持 16 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 EtOAc (2x25mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化 (100–200M, 80% EtOAc-己烷), 得到所需产物 (0.001g, 14%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 1.09 (t, $J = 7.20\text{Hz}$, 3H), 3.19 (m, 2H), 6.77 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.59 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 7.20\text{Hz}$, 1H), 8.02 (s, 1H) 和 10.82 (br s, 1H)。MS: 288.10 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 100x2.1mm, 252nm): 93.64% (保留时间 = 4.66 分钟)。

[0192] 制备 1-乙基-3-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲 (II-D): 实施例 18

[0193] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 1-甲基吡唑-4-硼酸、频哪醇酯 (0.10g, 0.38mmol)、1-(5-溴苯并[d]噻唑-2-基)-3-乙基脲 (0.075g, 0.25mmol) 和 K_3PO_4 (0.16g, 0.75mmol) 的 DMF- H_2O (6.0mL, 2 : 1) 溶液脱气。向该反应混合物中加入二氯二(三苯基膦)-钯 (II) (0.018g, 0.03mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。然后,将所得反应混合物加热到 80°C 并保持 2 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 EtOAc (2x25mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化 (100–200M, 2.50% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0.015g, 20%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 1.09 (t, $J = 7.20\text{Hz}$, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 6.71 (br s, 1H), 7.42 (d, $J = 8.40\text{Hz}$, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.18 (s, 1H) 和 10.66 (br s, 1H)。MS: 302.17。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 100x2.1mm, 253nm): 96.66% (保留时间 = 4.76 分钟)。

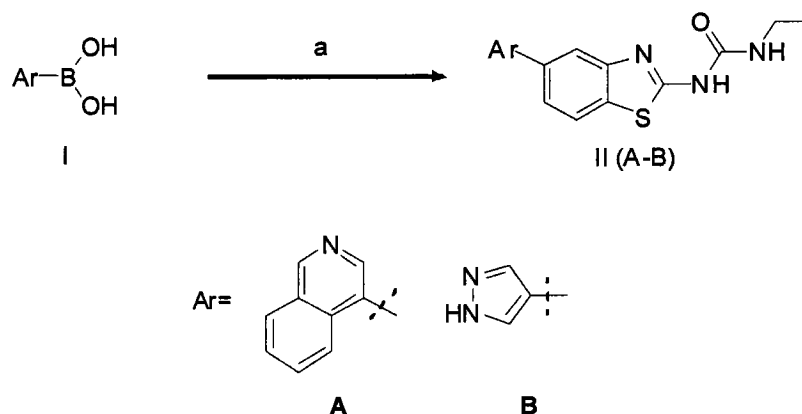
[0194] 制备 1-乙基-3-(5-(4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲 (II-E): 实施例 19

[0195] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 4-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-7-硼酸、频哪醇酯 (0.096g, 0.34mmol)、1-(5-溴苯并[d]噻唑-2-基)-3-乙基脲 (0.07g, 0.23mmol) 和 K_3PO_4 (0.097g, 0.46mmol) 的 DMF- H_2O (7.0mL, 5 : 2) 溶液脱气。向该反应混合物中加入二氯二(三苯基膦)-钯 (II) (0.016g, 0.023mmol), 随后用氮气再脱气

15 分钟。然后,将所得反应混合物加热到 85℃并保持 2 小时。在反应完成后(TLC 监控),将反应混合物冷却到室温,倒在冰冷的水上,然后用 EtOAc (2x25mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤,干燥 (Na_2SO_4),过滤,在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化(100–200M, 2.50 % MeOH-DCM),得到所需产物 (0.05g, 59 %)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1.09 (t, $J = 7.20\text{Hz}$, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.46 (t, $J = 4.40\text{Hz}$, 2H), 4.25 (t, $J = 4.0\text{Hz}$, 2H), 6.74 (br s, 1H), 7.29 (d, $J = 1.60\text{Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J = 8.40\text{Hz}$, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.88 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J = 1.60\text{Hz}$, 1H), 和 10.68 (br s, 1H)。MS : 370.21。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 100x2.1mm, 236nm) : 95.95% (保留时间 = 5.22 分钟)。

[0196] 方案 -9 : (a) 1-(5-溴苯并[d]噻唑-2-基)-3-乙基脲, K_3PO_4 , 二氯二(三苯基膦)-钯(II), DMF- H_2O 。

[0197]



[0198] 制备 1-乙基-3-(5-(异喹啉-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲 (II-A) : 实施例 20

[0199] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 4-异喹啉硼酸 (0.052g, 0.30mmol)、1-(5-溴苯并[d]噻唑-2-基)-3-乙基脲 (0.075g, 0.25mmol) 和 K_3PO_4 (0.08g, 0.37mmol) 的 DMF- H_2O (3.0mL, 2 : 1) 溶液脱气。然后,向该反应混合物中加入二氯二(三苯基膦)-钯(II) (0.01g, 0.015mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。然后,将所得反应混合物加热到 95℃并保持 2 小时。在反应完成后(TLC 监控),将反应混合物冷却到室温,倒在冰冷的水上,然后用 DCM (2x50mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤,干燥 (Na_2SO_4),过滤,在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化(100–200M, 3 % MeOH-DCM),得到所需产物 (0.04g, 46 %)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1.10 (t, $J = 7.20\text{Hz}$, 3H), 3.20 (五重峰, $J = 6.80\text{Hz}$, 2H), 6.75 (br s, 1H), 7.37 (d, $J = 9.20\text{Hz}$, 1H), 7.72–7.81 (m, 3H), 7.89 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 8.24 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 8.49 (s, 1H), 9.36 (s, 1H) 和 10.80 (br s, 1H)。MS : 349.14。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 100x2.1mm, 218nm) : 98.45% (保留时间 = 5.50 分钟)。

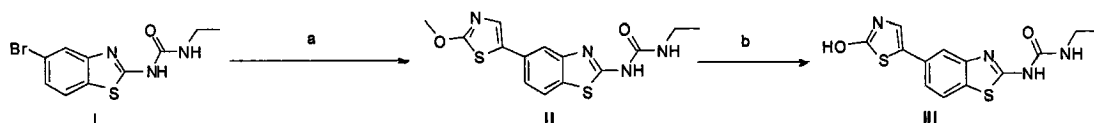
[0200] 制备 1-(5-(1H-吡唑-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)-3-乙基脲 (II-B) : 实施例 21

[0201] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 1H-吡唑-4-硼酸 (0.037g, 0.33mmol)、1-(5-溴苯并[d]噻唑-2-基)-3-乙基脲 (0.05g, 0.17mmol) 和 K_3PO_4 (0.11g, 0.49mmol) 的 DMF- H_2O (6.0mL, 2 : 1) 溶液脱气。向该反应混合物中加入二氯二(三苯基膦)-钯(II)

(0.011g, 0.016mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。然后, 将所得反应混合物加热到 80℃ 并保持 16 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 DCM (2x25mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化 (100–200M, 3% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0.01g, 21%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 1.09 (t, $J = 7.20\text{Hz}$, 3H), 3.18 (五重峰, $J = 6.80\text{Hz}$, 2H), 6.76 (br s, 1H), 7.48 (dd, $J = 1.60$ 和 8.40Hz , 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.82 (m, 2H), 8.11 (brs, 1H), 8.24 (br s, 1H) 和 10.67 (br s, 1H)。MS: 288.20。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 100x2.1mm, 251nm): 96.91% (保留时间 = 4.52 分钟)。

[0202] 方案 -10: (a) 2-甲氧基-5-(三丁基甲锡烷基)噻唑, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, DMF; (b) BBr_3 -DCM。

[0203]



[0204] 制备 1-乙基-3-(5-(2-甲氧基噻唑-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲 (II): 实施例 22

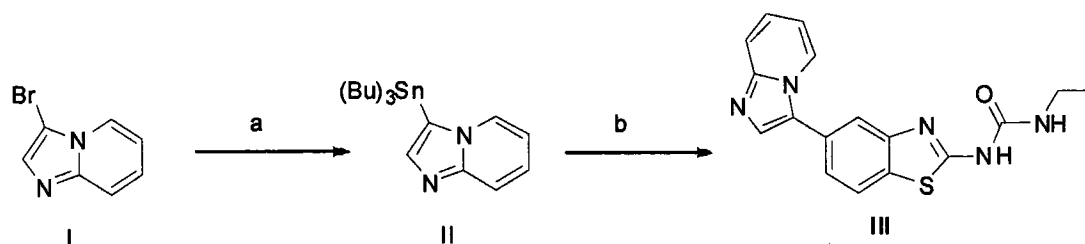
[0205] 向 1-(5-溴苯并[d]噻唑-2-基)-3-乙基脲 (0.05g, 0.17mmol) 的 DMF (5.0mL) 溶液中加入 2-甲氧基-5-(三丁基甲锡烷基)噻唑 (0.14g, 0.33mmol), 将所得溶液用氮气脱气 15 分钟。然后, 向该溶液中加入四(三苯基膦)钯 (0) (0.02g, 0.017mmol), 再用氮气脱气 15 分钟。然后, 将反应混合物加热到 90℃ 并保持 5 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 EtOAc (3x50mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 浓缩。粗制残余物在硅胶上纯化 (230–400M, 1.50% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0.035g, 63%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 1.08 (t, $J = 6.80\text{Hz}$, 3H), 3.20 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 6.72 (br s, 1H), 7.39 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H) 和 10.76 (br s, 1H)。MS: 335.09 ($\text{M}+\text{H}^+$)。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 100x2.1mm, 268nm): 97.44% (保留时间 = 5.81 分钟)。

[0206] 制备 1-乙基-3-(5-(2-羟基噻唑-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲 (III): 实施例 23

[0207] 向 -78℃ 的 1-乙基-3-(5-(2-甲氧基噻唑-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲 II (0.025g, 0.075mmol) 的 DCM 溶液中加入三溴化硼 (71.0 μL , 0.75mmol), 使所得反应混合物在 1–2 小时内回到室温。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到 -30℃, 然后用冰冷的水猝灭, 用 EtOAc (3x50mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 浓缩。粗制残余物在硅胶上纯化 (230–400M, 2.10% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0.07g, 29%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 1.08 (t, $J = 7.20\text{Hz}$, 3H), 3.20 (m, 2H), 6.72 (br s, 1H), 7.30 (dd, $J = 1.60$ 和 8.0Hz , 1H), 7.48 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.40\text{Hz}$, 1H), 10.74 (br s, 1H) 和 11.44 (br s, 1H)。MS: 321.12 ($\text{M}+\text{H}^+$)。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEHC-18, 100x2.1mm, 237nm): 97.26% (保留时间 = 4.68 分钟)。

[0208] 方案 -11: (a) $n\text{-BuLi}$, 氯化三丁锡, THF; (b) 1-(5-溴苯并[d]噻唑-2-基)-3-乙基脲, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, DMF。

[0209]



[0210] 制备 3-(三丁基甲锡烷基)咪唑并[1,2-a]吡啶(II)：

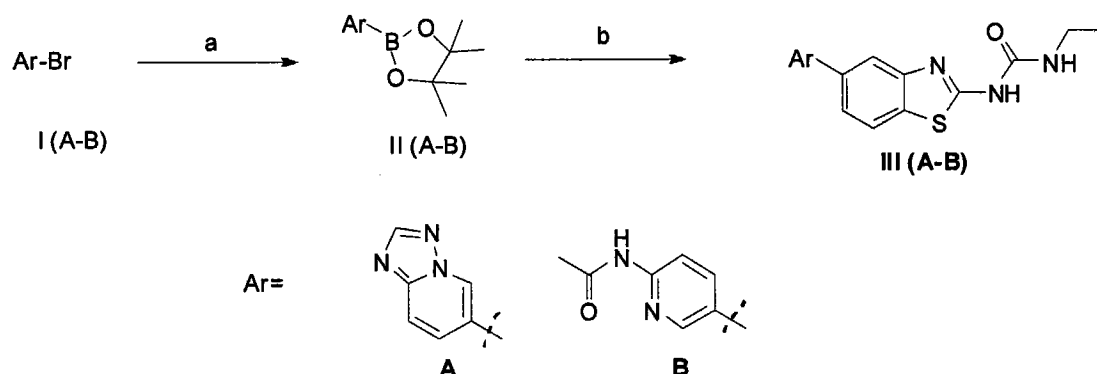
[0211] 在氮气下，将 3-溴咪唑并[1,2-a]吡啶(0.10g, 0.51mmol)的 THF(7.0mL)溶液冷却到 -78°C ，然后滴加 $n\text{-BuLi}$ (1.30M, 在己烷中, 0.46mL, 0.66mmol)。将所得溶液在相同温度下搅拌 45 分钟，然后加入氯化三丁锡(0.14mL, 0.53mmol)。然后，使反应混合物回到室温(45 分钟)。在反应完成后(TLC 监控)，将反应混合物再冷却到 -78°C ，通过滴加饱和 NH_4Cl 溶液猝灭。然后，用 EtOAc (2x25mL) 萃取反应混合物。合并的有机相干燥(Na_2SO_4)，过滤，浓缩。残余物不经过进一步纯化而直接用于之后的步骤中。MS : 409.10 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0212] 制备 1-乙基-3-(5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲(III)：实施例 24

[0213] 向 1-(5-溴苯并[d]噻唑-2-基)-3-乙基脲(0.075g, 0.25mmol)的 DMF(5.0mL)溶液中加入 3-(三丁基甲锡烷基)咪唑并[1,2-a]吡啶 II(0.204g, 0.50mmol)，将所得溶液用氮气脱气 15 分钟。然后，向该溶液中加入四(三苯基膦)钯(0)(0.03g, 0.025mmol)，再用氮气脱气 15 分钟。然后，将反应混合物加热到 80°C ，并保持 3 小时。在反应完成后(TLC 监控)，将反应混合物冷却到室温，倒在冰冷的水上，然后用 EtOAc (2x50mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤，干燥(Na_2SO_4)，过滤，浓缩。粗制残余物在硅胶上纯化(100–200M, 3% MeOH-DCM)，得到的产物在制备型 TLC 上进一步纯化，得到所需产物(0.007g, 8%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1.10 (t, $J = 7.20\text{Hz}$, 3H), 3.20 (m, 2H), 6.76 (brs, 1H), 6.96 (t, $J = 6.80\text{Hz}$, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.49 (dd, $J = 1.60$ 和 8.0Hz , 1H), 7.65 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 8.60 (d, $J = 6.80\text{Hz}$, 1H) 和 10.77 (br s, 1H)。MS : 338.18。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 100x2.1mm, 254nm) : 99.01% (保留时间 = 5.0 分钟)。

[0214] 方案 -12 : (a) 联硼酸频哪醇酯, KOAc , $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 三环己基膦, 1,4-二噁烷；(b) 1-(5-溴苯并[d]噻唑-2-基)-3-乙基脲, K_3PO_4 , 二氯二(三苯基膦)-钯(II), $\text{DMF-H}_2\text{O}$ 。

[0215]



[0216] 制备 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(II-A)：

[0217] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 6-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 (0.15g, 0.75mmol)、联硼酸频哪醇酯 (0.29g, 1.14mmol) 和 KOAc (0.11g, 1.13mmol) 的 1,4-二噁烷 (5.0mL) 溶液脱气。然后,向该反应混合物中加入三环己基膦 (0.025g, 0.09mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (0.038g, 0.037mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。将所得反应混合物加热到 100℃并保持 2 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 通过硅藻土床过滤反应混合物, 滤液浓缩, 得到粗制残余物, 该粗产物不进一步纯化而直接用于之后的步骤中。MS: 246.10 (M+H)⁺。

[0218] 制备 N-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺 (II-B):

[0219] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 2-乙酰基氨基-5-溴吡啶 (0.25g, 0.95mmol)、联硼酸频哪醇酯 (0.27g, 1.04mmol) 和 KOAc (0.14g, 1.42mmol) 的 1,4-二噁烷 (8.0mL) 溶液脱气。然后,向该反应混合物中加入三环己基膦 (0.032g, 0.11mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (0.05g, 0.047mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。将所得反应混合物加热到 80℃并保持 3 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 通过硅藻土床过滤反应混合物, 滤液浓缩, 得到粗制残余物, 该粗产物不进一步纯化而直接用于之后的步骤中。MS: 263.15 (M+H)⁺。

[0220] 制备 1-(5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)苯并[d]噻唑-2-基)-3-乙基脲 (III-A): 实施例 25

[0221] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶 II-A (0.12g, 0.49mmol)、1-(5-溴苯并[d]噻唑-2-基)-3-乙基脲 (0.10g, 0.33mmol) 和 K₃PO₄ (0.084g, 0.39mmol) 的 DMF-H₂O (7.0mL, 5:2) 溶液脱气。然后,向该反应混合物中加入二氯二(三苯基膦)-钯(II) (0.012g, 0.016mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。然后,将所得反应混合物加热到 85℃并保持 2 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 DCM (2x50mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化 (60-120M, 3% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0.05g, 45%)。 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.10 (t, J = 7.20Hz, 3H), 3.20 (m, 2H), 6.73 (br s, 1H), 7.66 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.20Hz, 1H), 8.0-8.05 (m, 2H), 8.11 (d, J = 9.60Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 10.78 (br s, 1H)。MS: 337.06 (M+H)⁺。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 100x2.1mm, 252nm): 95.40% (保留时间 = 4.78 分钟)。

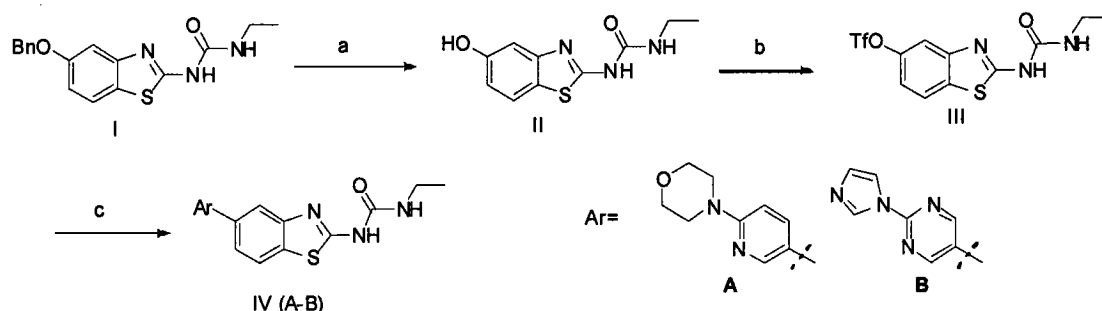
[0222] 制备 N-(5-(2-(3-乙基脲基)苯并[d]噻唑-5-基)吡啶-2-基)乙酰胺 (III-B): 实施例 26

[0223] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 N-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺 II-B (0.13g, 0.49mmol)、1-(5-溴苯并[d]噻唑-2-基)-3-乙基脲 (0.10g, 0.33mmol) 和 K₃PO₄ (0.084g, 0.39mmol) 的 DMF-H₂O (7.0mL, 5:2) 溶液脱气。然后,向该反应混合物中加入二氯二(三苯基膦)-钯(II) (0.023g, 0.033mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。然后,将所得反应混合物加热到 85℃并保持 2 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 EtOAc (2x50mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化 (60-120M, 2.50% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0.057g, 48%)。 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆):

δ 1.09 (t, $J = 7.20\text{Hz}$, 3H), 2.11 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 6.73 (br s, 1H), 7.55 (d, $J = 9.20\text{Hz}$, 1H), 7.92–7.97 (m, 2H), 8.15 (m, 2H), 8.68 (s, 1H), 10.58 (br s, 1H) 和 10.74 (br s, 1H)。MS : 354.09 (M+H)⁺。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 100x2.1mm, 264nm) : 93.67% (保留时间 = 4.83 分钟)。

[0224] 方案-13 : (a) 甲磺酸, DCM ; (b) N- 苄基二 (三氟甲磺酰亚胺), DIPEA, DMF ; (c) 相应的硼酸盐, K₃PO₄, 二氯二 (三苯基膦) - 钯 (II), DMF-H₂O。

[0225]



[0226] 制备 1- 乙基 -3-(5- 羟基苯并 [d] 噻唑 -2- 基) 脲 (II) :

[0227] 向 1-(5-(苄氧基)苯并 [d] 噻唑 -2- 基) -3- 乙基脲 I (1.20g, 3.66mmol) 的 DCM (100.0mL) 溶液中加入甲磺酸 (4.32mL, 66.22mmol), 将所得反应混合物在室温下搅拌 2 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 蒸发溶剂。将残余物冷却, 然后用饱和 NaHCO₃ 溶液碱化, 随后用 EtOAc (3x100mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 浓缩, 得到所需产物 (0.90g), 该粗产物不进一步纯化而直接用于之后的步骤中。MS : 238.10 (M+H)⁺。

[0228] 制备三氟甲磺酸 2-(3- 乙基脲基) 苯并 [d] 噻唑 -5- 基酯 (III) :

[0229] 向 1- 乙基 -3-(5- 羟基苯并 [d] 噻唑 -2- 基) 脲 II (2.30g, 9.70mmol) 的 DMF (100.0mL) 溶液中加入 DIPEA (1.62mL, 12.50mmol), 然后加入 N- 苄基二 (三氟甲磺酰亚胺) (3.81g, 10.60mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌 2 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 蒸发溶剂, 加水, 用热 EtOAc (2x100mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 浓缩, 得到所需产物 (1.30g, 36%)。MS : 370.10 (M+H)⁺。

[0230] 制备 1- 乙基 -3-(5-(6- 吗啉代吡啶 -3- 基) 苯并 [d] 噻唑 -2- 基) 脲 (IV-A) : 实施例 27

[0231] 通过用氮气吹扫 15 分钟使三氟甲磺酸 2-(3- 乙基脲基) 苯并 [d] 噻唑 -5- 基酯 III (0.075g, 0.20mmol)、4-(5-(4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧硼杂环戊烷 -2- 基) 吡啶 -2- 基) 吗啉 (0.12g, 0.40mmol) 和 K₃PO₄ (0.13g, 0.60mmol) 的 DMF-H₂O (7.0mL, 5 : 2) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入二氯二 (三苯基膦) - 钯 (II) (0.014g, 0.020mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。然后, 将所得反应混合物加热到 85°C 并保持 4 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 EtOAc (2x100mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化 (100–200M, 3.5% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0.040g, 52%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 1.09 (t, $J = 7.20\text{Hz}$, 3H), 3.19 (m, 2H), 3.49 (t, $J = 5.20\text{Hz}$, 4H), 3.71 (t, $J = 4.80\text{Hz}$, 4H), 6.74 (br s, 1H), 6.94 (d, $J = 8.80\text{Hz}$, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.89–7.95 (m, 2H), 8.52 (s, 1H) 和 10.69 (br s, 1H)。MS : 384.22 (M+H)⁺。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18,

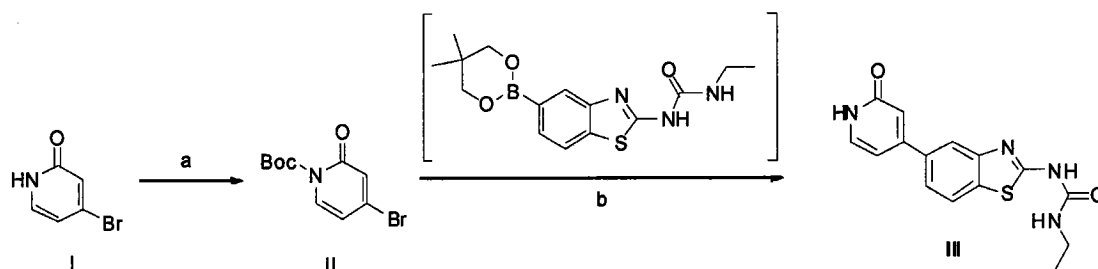
100x2.1mm, 233nm): 96.36% (保留时间 = 5.43 分钟)。

[0232] 制备 1-(5-(2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)-3-乙基脲 (IV-B): 实施例 28

[0233] 通过用氮气吹扫 15 分钟使三氟甲磺酸 2-(3-乙基脲基)苯并[d]噻唑-5-基酯 III (0.075g, 0.20mmol)、2-(1H-咪唑-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)嘧啶 (0.11g, 0.40mmol) 和 K_3PO_4 (0.13g, 0.60mmol) 的 DMF- H_2O (7.0mL, 5:2) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入二氯二(三苯基膦)-钯 (II) (0.014g, 0.020mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。然后, 将所得反应混合物加热到 85°C 并保持 4 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 EtOAc (2x100mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化 (100-200M, 3.0% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0.025g, 33%)。 1H -NMR (400MHz, $DMSO-d_6$): δ 1.10 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H), 3.19 (m, 2H), 6.74 (br s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.68 (dd, $J = 1.60$ 和 8.40Hz, 1H), 8.0 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 8.40$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.27 (s, 2H) 和 10.78 (br s, 1H)。MS: 366.12 ($M+H$)⁺。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 100x2.1mm, 268nm): 96.87% (保留时间 = 3.89 分钟)。

[0234] 方案-14: (a) Boc 酸酐, DMAP, THF, H_2O , 室温, 1 小时 (b) 二(新戊基甘醇酸合)二硼, KOAc, $PdCl_2(dppf)$, 1-(5-溴苯并[d]噻唑-2-基)-3-乙基脲, Cs_2CO_3 , $Pd(PPh_3)_4$, DMSO, 80°C, 16 小时。

[0235]



[0236] 制备 4-溴-2-氧代吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯 (II):

[0237] 向冰冷的 5-溴吡啶-2(1H)-酮 (0.20g, 1.15mmol) 的 THF (5mL) 溶液中加入 4-二甲基氨基吡啶 (DMAP) (0.014g, 0.12mmol), 然后滴加 Boc 酸酐 (0.27g, 0.12mmol)。使反应混合物回到室温, 搅拌 1 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 向反应混合物中加水, 然后用 EtOAc (2x25mL) 萃取。合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥, 蒸发至干。粗制的白色固体不进一步纯化而直接用于之后的步骤中 (0.27g, 86%)。MS: 274.0 ($M+H$)⁺。

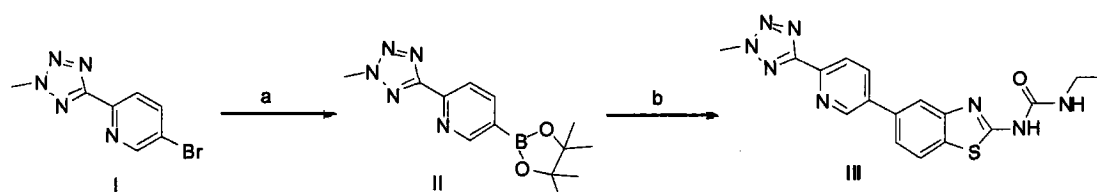
[0238] 制备 1-乙基-3-(5-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲 (III): 实施例 29

[0239] 在室温下向 1-(5-溴苯并[d]噻唑-2-基)-3-乙基脲 (0.20g, 0.67mmol) 的 DMSO (5mL) 溶液中加入 KOAc (0.20g, 0.201mmol) 和联硼酸新戊二醇酯 (0.30g, 1.34mmol)。通过用氮气吹扫使所得混合物脱气 15-20 分钟, 然后加入 $PdCl_2 \cdot dppf$ (0.06g, 0.07mmol)。将反应混合物再脱气 15-20 分钟, 然后加热到 80°C 并保持 3 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 然后原位加入 4-溴-2-氧代吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯 (0.27g, 1.0mmol) 和 Cs_2CO_3 (0.20g, 在 0.2mL H_2O 中)。将所得反应混合物脱气 10-15 分

钟, 然后加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.05g, 0.07mmol)。最后, 将反应混合物脱气 15-20 分钟, 然后加热到 80°C 并保持 16 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 向反应混合物中加水 (50mL), 然后用 EtOAc (2x50mL) 萃取。合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥, 浓缩。粗制残余物在硅胶上纯化 (100-200M, 4% MeOH-DCM), 得到所需脱-Boc 产物 (0.017g, 8%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , D_2O 交换): δ 1.06 (t, $J = 7.20\text{Hz}$, 3H), 3.15 (m, 2H), 6.56 (d, $J = 9.20\text{Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J = 7.60\text{Hz}$, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.87 (d, $J = 8.40\text{Hz}$, 1H) 和 7.96 (d, $J = 10.80\text{Hz}$, 1H)。MS: 313.08 (M-H^+)。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 2.1x100mm, 261nm): 94.42% (保留时间 = 4.24 分钟)。

[0240] 方案-15: (a) 联硼酸频哪醇酯, KOAc , $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 三环己基膦, 1,4-二噁烷; (b) 三氟甲磺酸 2-(3-乙基脒基) 苯并 [d] 噻唑-5-基酯, K_3PO_4 , 二氯二(三苯基膦)-钯 (II), $\text{DMF-H}_2\text{O}$ 。

[0241]



[0242] 制备 2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)吡啶 (II):

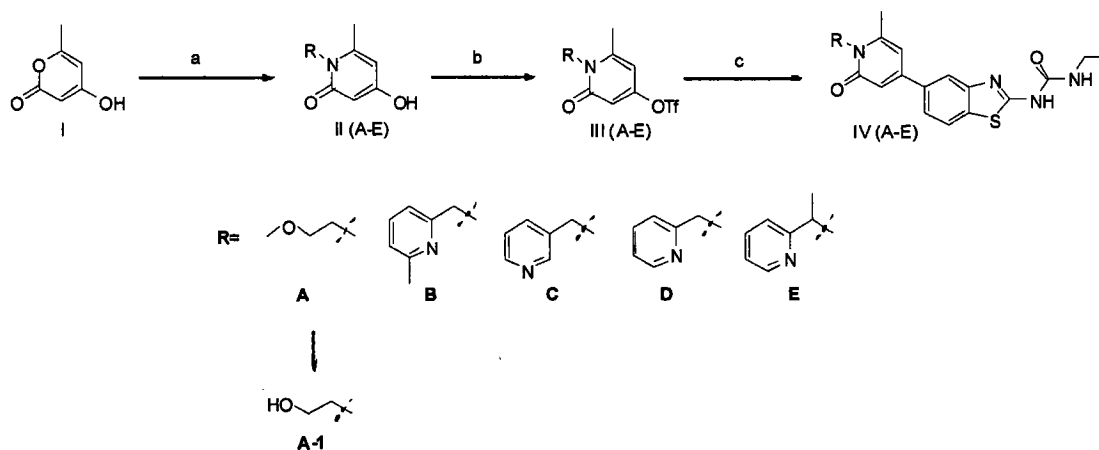
[0243] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 5-溴-2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶 (0.15g, 0.63mmol)、联硼酸频哪醇酯 (0.176g, 0.69mmol) 和 KOAc (0.076g, 0.93mmol) 的 1,4-二噁烷 (5.0mL) 溶液脱气。然后, 向反应混合物中加入三环己基膦 (0.02g, 0.07mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (0) (0.03g, 0.03mmol), 随后再用氮气脱气 15 分钟。将所得反应混合物加热到 100°C 并保持 3 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 通过硅藻土床过滤反应混合物, 滤液浓缩, 得到粗制残余物, 该粗产物不进一步纯化而直接用于之后的步骤中。MS: 288.10 (M+H^+)。

[0244] 制备 1-乙基-3-(5-(6-(2-甲基-2H-四唑-5-基)吡啶-3-基)苯并 [d] 噻唑-2-基)脒 (III): 实施例 30

[0245] 通过用氮气吹扫 15 分钟使三氟甲磺酸 2-(3-乙基脒基) 苯并 [d] 噻唑-5-基酯 (0.10g, 0.27mmol)、2-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)吡啶 (0.093g, 0.32mmol) 和 K_3PO_4 (0.085g, 0.40mmol) 的 $\text{DMF-H}_2\text{O}$ (5.0mL, 4:1) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入二氯二(三苯基膦)-钯 (II) (0.018g, 0.020mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。将所得反应混合物加热到 80°C 并保持 16 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 EtOAc (2x50mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化 (100-200M, 2.8% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0.005g, 4%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 1.10 (t, $J = 7.20\text{Hz}$, 3H), 3.20 (m, 2H), 4.48 (s, 3H), 6.75 (br s, 1H), 7.68 (d, $J = 9.20\text{Hz}$, 1H), 8.06 (m, 2H), 8.20 (m, 1H), 8.36 (m, 1H), 9.14 (s, 1H) 和 10.80 (br s, 1H)。MS: 381.11 (M+H^+)。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEHC-18, 100x2.1mm, 266nm): 95.53% (保留时间 = 5.04 分钟)。

[0246] 方案-16:(a) 伯胺, H_2O , $80^\circ C$; (b) N-苯基二(三氟甲磺酰亚胺), DIPEA, DMF; (c) 1-乙基-3-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲, K_3PO_4 , 二氯二(三苯基膦)-钼(II), DMF- H_2O (对于 IV-A) 和 1-乙基-3-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲, Cs_2CO_3 , 四(三苯基膦)钼(0), DMSO- H_2O (对于 IV-B-E)。

[0247]



[0248] 制备取代的环酰胺(II)的一般步骤:

[0249] 将在水中的 6-甲基-4-羟基吡喃酮(1.0 当量)和伯胺(1.20 当量)的混合物(按重量计稀释 5 倍)加热到 $80^\circ C$ 并保持 16 小时。在反应完成后(TLC 监控),过滤沉淀的固体,用醚洗涤,在真空中干燥,得到所需产物(产率约 75%)。

[0250] 制备三氟甲磺酸盐/酯(III):

[0251] 向环酰胺 II(1.0 当量)的 DMF 溶液中加入 DIPEA(1.15 当量),将所得混合物在室温下搅拌 15 分钟,然后加入 N-苯基二(三氟甲磺酰亚胺)(1.20 当量)。将所得反应混合物在室温下继续搅拌 2 小时。在反应完成后(TLC 监控),将反应混合物倒在冰冷的水上,用 EtOAc(3x100mL)萃取。合并的有机相用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,在减压下浓缩,得到所需产物,该粗产物不进一步纯化而直接用于之后的步骤中。

[0252] 制备 1-乙基-3-(5-(1-(2-甲氧基乙基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲(IV-A):实施例 31

[0253] 通过用氮气吹扫 15 分钟使三氟甲磺酸 1-(2-甲氧基乙基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基酯(0.20g, 0.65mmol)、1-乙基-3-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲(0.15g, 0.43)和 K_3PO_4 (0.14g, 0.65mmol)的 DMF- H_2O (5.0mL, 3:2)溶液脱气。向该反应混合物中加入二氯二(三苯基膦)-钼(II)(0.03g, 0.04mmol),随后用氮气再脱气 15 分钟。然后,将所得反应混合物加热到 $85^\circ C$ 并保持 4 小时。在反应完成后(TLC 监控),将反应混合物冷却到室温,倒在冰冷的水上,然后用 EtOAc(2x50mL)萃取。合并的有机相用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化(100-200M, 2.50% MeOH-DCM),得到所需产物(0.05g, 32.0%)。 1H -NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 1.11(t, $J = 7.20Hz$, 3H), 2.50(s, 3H), 3.19(m, 2H), 3.24(s, 3H), 3.58(t, $J = 5.60Hz$, 2H), 4.14(t, $J = 5.20Hz$, 2H), 6.59(s, 2H), 6.73(br s, 1H), 7.54(m, 1H), 7.91(s, 1H), 7.97(d, $J = 8.0Hz$, 1H) 和 10.80(br s, 1H)。MS: 387.15(M+H) $^+$ 。定性 HPLC 纯度(Acquity BEH C-18, 100x2.1mm, 263nm): 98.18% (保留时间=4.93 分钟)。

[0254] 制备 1-乙基-3-(5-(1-(2-羟基乙基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲 (IV-A-1): 实施例 32

[0255] 向 -78℃ 的 1-乙基-3-(5-(1-(2-甲氧基乙基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲 IV-A (0.035g, 0.09mmol) 的 DCM (3.50mL) 溶液中加入 BBr₃ (0.034g, 0.14mmol), 然后将所得反应混合物在 0℃ 搅拌 1 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物再冷却到 -78℃, 用饱和 NaHCO₃ 溶液 (1.0mL) 猝灭。然后, 用水稀释反应混合物, 用 EtOAc (3x20mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 浓缩, 得到所需产物 (0.015g, 43%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 0.59 (t, J = 6.80Hz, 3H), 2.70 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 3.14 (m, 2H), 3.52 (t, J = 5.60Hz, 2H), 4.47 (t, J = 5.20Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 6.26 (m, 1H), 7.04 (d, J = 8.40Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.60Hz, 1H), 和 10.29 (br s, 1H)。MS: 371.10 (M+H)⁺。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 100x2.1mm, 263nm): 87.90% (保留时间 = 4.60 分钟)。

[0256] 制备 1-乙基-3-(5-(6-甲基-1-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲 (IV-B): 实施例 33

[0257] 通过用氮气吹扫 15 分钟使三氟甲磺酸 6-甲基-1-((6-甲基吡啶-2-基)甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基酯 (0.10g, 0.86mmol)、1-乙基-3-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲 (0.30g, 0.86mmol) 和 Cs₂CO₃ (0.21g, 0.64mmol) 的 DMSO-H₂O (5.0mL, 4 : 1) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入四(三苯基膦)钯 (0) (0.05g, 0.04mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。然后, 将所得反应混合物加热到 85℃ 并保持 4 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 EtOAc (2x50mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化 (100-200M, 4.2% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0.004g, 1.0%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.11 (t, J = 7.20Hz, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.19 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.68 (d, J = 5.60Hz, 2H), 6.74 (br s, 1H), 6.91 (d, J = 7.60Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.60Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.60Hz, 1H), 7.96 (m, 2H) 和 10.82 (br s, 1H)。MS: 434.25 (M+H)⁺。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 100x2.1mm, 265nm): 94.22% (保留时间 = 5.20 分钟)。

[0258] 制备 1-乙基-3-(5-(6-甲基-2-氧代-1-(吡啶-3-基甲基)-1,2-二氢吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲 (IV-C): 实施例 34

[0259] 通过用氮气吹扫 15 分钟使三氟甲磺酸 6-甲基-2-氧代-1-(吡啶-3-基甲基)-1,2-二氢吡啶-4-基酯 (0.36g, 1.00mmol)、1-乙基-3-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲 (0.35g, 1.0mmol) 和 Cs₂CO₃ (0.25g, 0.75mmol) 的 DMSO-H₂O (5.0mL, 4 : 1) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入四(三苯基膦)钯 (0) (0.06g, 0.05mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。然后, 将所得反应混合物加热到 85℃ 并保持 4 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 EtOAc (2x50mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化 (100-200M, 3.0% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0.016g, 4.0%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.09 (t, J = 7.20Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.19 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 6.72 (m, 3H), 7.38 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.96 (m, 2H), 8.49 (m, 2H) 和 10.81 (br s, 1H)。

MS :420. 25。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 100x2. 1mm, 264nm) :99. 49% (保留时间 = 4. 78 分钟)。

[0260] 制备 1- 乙基 -3-(5-(6- 甲基 -2- 氧代 -1-(吡啶 -2 基甲基)-1,2- 二氢吡啶 -4- 基) 苯并 [d] 噻唑 -2- 基) 脲 (IV-D) :实施例 35

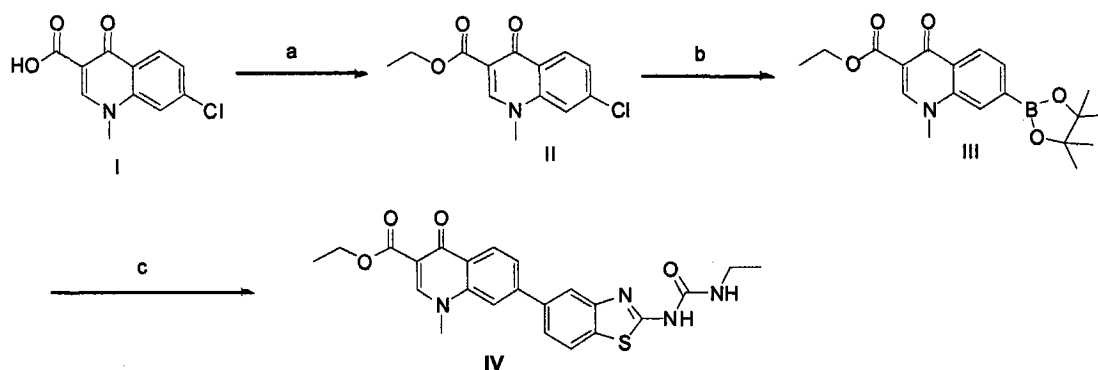
[0261] 通过用氮气吹扫 15 分钟使三氟甲磺酸 6- 甲基 -2- 氧代 -1-(吡啶 -2 基甲基)-1,2- 二氢吡啶 -4- 基酯 (0. 30g, 0. 86mmol)、1- 乙基 -3-(5-(4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧硼杂环戊烷 -2- 基) 苯并 [d] 噻唑 -2- 基) 脲 (0. 30g, 0. 86mmol) 和 Cs_2CO_3 (0. 21g, 0. 64mmol) 的 $\text{DMSO-H}_2\text{O}$ (5. 0mL, 4 : 1) 溶液脱气。向该反应混合物中加入四 (三苯基膦) 钯 (0) (0. 05g, 0. 04mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。然后, 将所得反应混合物加热到 85℃ 并保持 4 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 EtOAc (2x50mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化 (100-200M, 1. 9% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0. 011g, 3. 0%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1. 09 (t, $J = 7. 20\text{Hz}$, 3H), 2. 40 (s, 3H), 3. 19 (m, 2H), 5. 35 (s, 2H), 6. 67 (d, $J = 8. 80\text{Hz}$, 2H), 6. 73 (br s, 1H), 7. 29 (m, 2H), 7. 58 (d, $J = 8. 0\text{Hz}$, 1H), 7. 78 (t, $J = 7. 60\text{Hz}$, 1H), 7. 96 (m, 2H), 8. 50 (d, $J = 4. 80\text{Hz}$, 1H) 和 10. 80 (br s, 1H)。MS :420. 22。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 100x2. 1mm, 264nm) :91. 62% (保留时间 = 4. 97 分钟)。

[0262] 制备 1- 乙基 -3-(5-(6- 甲基 -2- 氧代 -1-(1-(吡啶 -2 基) 乙基)-1,2- 二氢吡啶 -4- 基) 苯并 [d] 噻唑 -2- 基) 脲 (IV-E) :实施例 36

[0263] 通过用氮气吹扫 15 分钟使三氟甲磺酸 6- 甲基 -2- 氧代 -1-(1-(吡啶 -2 基) 乙基)-1,2- 二氢吡啶 -4- 基酯 (0. 25g, 0. 66mmol)、1- 乙基 -3-(5-(4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧硼杂环戊烷 -2- 基) 苯并 [d] 噻唑 -2- 基) 脲 (0. 30g, 0. 86mmol) 和 Cs_2CO_3 (0. 16g, 0. 50mmol) 的 $\text{DMSO-H}_2\text{O}$ (5. 0mL, 4 : 1) 溶液脱气。向该反应混合物中加入四 (三苯基膦) 钯 (0) (0. 04g, 0. 03mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。然后, 将所得反应混合物加热到 85℃ 并保持 4 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 EtOAc (2x50mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化 (100-200M, 2. 0% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0. 004g, 2. 0%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1. 09 (t, $J = 7. 20\text{Hz}$, 3H), 1. 88 (d, $J = 6. 80\text{Hz}$, 3H), 3. 20 (m, 2H), 3. 22 (s, 3H), 6. 49 (m, 2H), 6. 62 (s, 1H), 6. 73 (br s, 1H), 7. 24 (m, 1H), 7. 34 (d, $J = 7. 60\text{Hz}$, 1H), 7. 55 (d, $J = 8. 40\text{Hz}$, 1H), 7. 76 (t, $J = 7. 60\text{Hz}$, 1H), 7. 91 (s, 1H), 7. 97 (d, $J = 8. 40\text{Hz}$, 1H), 8. 46 (br s, 1H) 和 10. 81 (br s, 1H)。MS :432. 15。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 100x2. 1mm, 263nm) :89. 28% (保留时间 = 5. 15 分钟)。

[0264] 方案 -17 : (a) EtOH, SOCl_2 , 78℃, 6 小时 ; (b) 联硼酸频哪醇酯, KOAc, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 三环己基膦, 1,4- 二噁烷 ; (c) 1-(5- 溴苯并 [d] 噻唑 -2- 基) -3- 乙基脲, K_3PO_4 , 二氯二 (三苯基膦) - 钯 (II), $\text{DMF-H}_2\text{O}$ 。

[0265]



[0266] 制备 7-氯-1-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸乙酯 (II) :

[0267] 将 7-氯-1-甲基-4-氧代-1,4-二氢-喹啉-3-羧酸 (0.50g, 2.10mmol) 和 SOCl_2 (2.0mL) 的 EtOH (15.0mL) 溶液加热到 78℃ 并保持 6 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 蒸馏除去 EtOH, 加水, 用 EtOAc (3x70mL) 萃取。合并的有机相用饱和 NaHCO_3 溶液洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 浓缩, 以定量产率得到所需产物。

[0268] 制备 1-甲基-4-氧代-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1,4-二氢喹啉-3-羧酸乙酯 (III) :

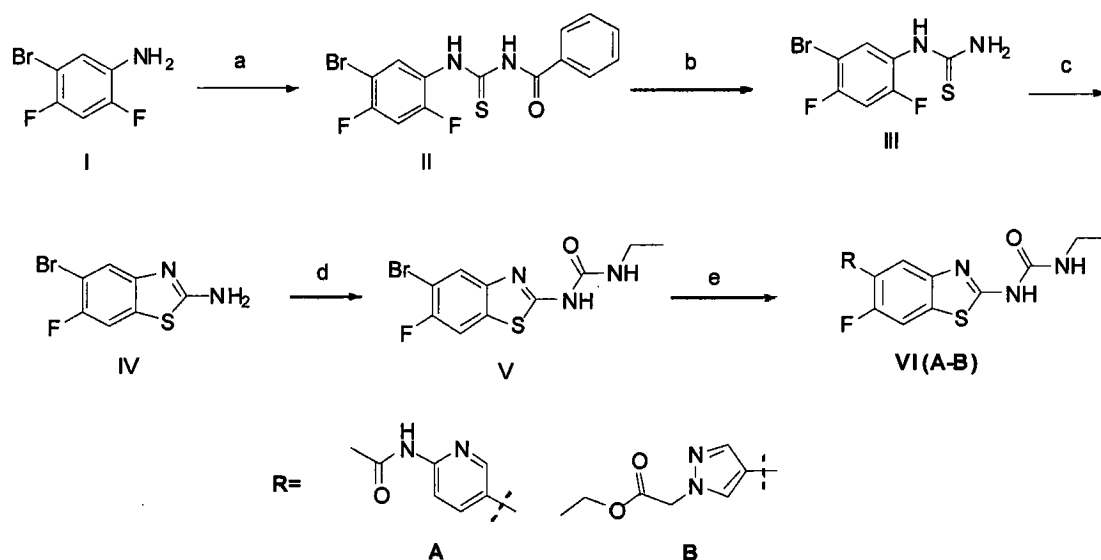
[0269] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 7-氯-1-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸酯 II (0.70g 粗原料, 2.63mmol)、联硼酸频哪醇酯 (0.74g, 2.89mmol) 和 KOAc (0.39g, 3.95mmol) 的 1,4-二噁烷 (12.0mL) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入三环己基膦 (0.089g, 0.32mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (0) (0.12g, 0.13mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。将所得反应混合物加热到 90℃ 并保持 16 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 通过硅藻土床过滤反应混合物, 滤液浓缩, 得到粗制残余物, 该粗产物不进一步纯化而直接用于之后的步骤中。MS : 358.10 (M+H)⁺。

[0270] 制备 7-(2-(3-乙基脒基)苯并[d]噻唑-5-基)-1-甲基-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸乙酯 (IV) : 实施例 37

[0271] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 1-甲基-4-氧代-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1,4-二氢喹啉-3-羧酸乙酯 III (0.60g, 1.67mmol)、1-(5-溴苯并[d]噻唑-2-基)-3-乙基脒 (0.25g, 0.84mmol) 和 K_3PO_4 (0.36g, 1.67mmol) 的 DMF- H_2O (7.5mL, 2 : 1) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入 [1,1'-二(二苯基膦基)-二茂铁]二氯化钯 (II) (0.07g, 0.084mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。然后, 将所得反应混合物加热到 80℃ 并保持 5 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 EtOAc (4x50mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化 (230-400M, 7% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0.002g, 可以忽略的产量)。¹H-NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.11 (t, J = 7.20Hz, 3H), 1.21 (t, J = 7.20Hz, 3H), 3.19 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 4.14 (m, 2H), 6.85 (br s, 1H), 6.99 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.22 (d, J = 5.60Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.77 (m, 3H), 8.65 (s, 1H) 和 10.01 (br s, 1H)。LCMS : 451.21 (M+H)⁺, 96.95%。

[0272] 方案 -18 : (a) 苯甲酰基异硫氰酸酯, 丙酮 ; (b) NaOH-THF ; (c) NaH, NMP ; (d) 异氰酸乙酯, 1,4-二噁烷 ; (e) 相应的硼酸盐, K_3PO_4 , 二氯二(三苯基膦)-钯 (II), DMF- H_2O 。

[0273]



[0274] 制备 1- 苯甲酰基 -3-(5- 溴 -2,4- 二氟 - 苯基) - 硫脲 (II) :

[0275] 向 5- 溴 -2,4- 二氟苯胺 (1.0g, 4.81mmol) 的丙酮 (25.0mL) 溶液中滴加苯甲酰基异硫氰酸酯 (0.71mL, 5.29mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌 30 分钟。在反应完成后 (TLC 监控), 蒸发溶剂, 用己烷和醚洗涤残余物, 得到白色固体状的标题化合物 (1.70g, 定量产量)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 7.02-7.06 (m, 1H), 7.56 (t, J = 8.0Hz, 2H), 7.68 (t, J = 7.60Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.60Hz, 2H), 8.67 (t, J = 7.60Hz, 1H), 9.15 (br s, 1H) 和 12.65 (br s, 1H)。

[0276] 制备 (5- 溴 -2,4- 二氟 - 苯基) - 硫脲 :III

[0277] 向 1- 苯甲酰基 -3-(5- 溴 -2,4- 二氟 - 苯基) - 硫脲 II (1.70g, 4.60mmol) 的 THF (35.0mL) 溶液中加入 NaOH (0.97g, 24.25mmol) 的水 (13.0mL) 溶液。将所得反应混合物在 70℃ 搅拌 15 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 蒸发 THF, 加水, 用 EtOAc (3x50mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 浓缩, 得到所需化合物 (1.0g, 83%)。MS : 267.03 (M+H)⁺。

[0278] 制备 5- 溴 -6- 氟 - 苯并噻唑 -2- 基胺 :IV

[0279] 向 (5- 溴 -2,4- 二氟 - 苯基) - 硫脲 III (0.75g, 2.80mmol) 的 NMP (5.0mL) 溶液中分批加入 NaH (0.17g, 4.21mmol, 60% 的矿物油悬浮液)。然后, 将反应混合物在 130℃ 加热 2 小时。然后, 将反应混合物倒在碎冰上, 用 EtOAc (3x50mL) 萃取。合并的有机相蒸发, 得到粗制残余物, 该粗产物在硅胶上纯化 (100-200M, 12% EtOAc- 己烷), 得到所需化合物 (0.36g, 52%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 7.57 (d, J = 6.40Hz, 1H), 7.66 (br s, 2H) 和 7.79 (d, 8.80Hz, 1H)。

[0280] 制备 1-(5- 溴 -6- 氟 - 苯并噻唑 -2- 基) -3- 乙基 - 脲 :V

[0281] 向 5- 溴 -6- 氟 - 苯并噻唑 -2- 基胺 IV (0.36g, 1.45mmol) 的 1,4- 二噁烷 (25.0mL) 溶液中加入异氰酸乙酯 (0.69mL, 8.74mmol), 将所得反应混合物在 80℃ 加热 15 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 蒸发溶剂。将得到的残余物与水一起在 60℃ 搅拌 5 小时。然后, 过滤溶液, 用醚洗涤, 得到标题化合物 (0.30g, 69%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 1.08 (t, J = 6.80Hz, 3H), 3.17 (m, 2H), 6.69 (br s, 1H), 7.92 (d, J = 6.40Hz, 1H), 8.0 (d, J = 8.40Hz, 1H) 和 10.86 (br s, 1H)。

[0282] 制备 N-(5-(2-(3- 乙基脲基) -6- 氟苯并 [d] 噻唑 -5- 基) 吡啶 -2 基) 乙酰胺

(VI-A): 实施例 38

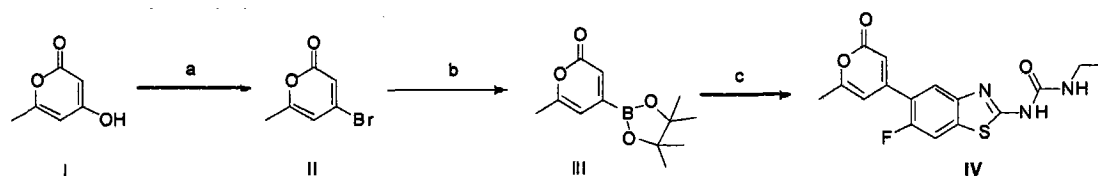
[0283] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 1-(5-溴-6-氟-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲 V (0.10g, 0.31mmol)、N-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)乙酰胺 (0.17g, 0.62mmol) 和 K_3PO_4 (0.067g, 0.31mmol) 的 DMF- H_2O (2.5mL, 2 : 0.5) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入二氯二(三苯基膦)-钯 (II) (0.022g, 0.031mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。然后, 将所得反应混合物加热到 110℃ 并保持 2 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 EtOAc (3x25mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化 (100-200M, 1.5% MeOH-DCM), 随后通过制备型 HPLC, 得到所需产物 (0.046g, 39%)。 1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1.08 (t, J = 7.20Hz, 3H), 2.12 (s, 3H), 3.20 (五重峰, J = 6.40Hz, 2H), 6.77 (br s, 1H), 7.75 (d, J = 6.80Hz, 1H), 7.93 (d, J = 10.40Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.40Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.80Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 10.63 (br s, 1H) 和 10.85 (br s, 1H)。MS: 374.20 (M+H)⁺。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 100x2.1mm, 261nm): 98.72% (保留时间 = 5.03 分钟)。

[0284] 制备 2-(4-(2-(3-乙基脲基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-基)-1H-吡啶-1-基)乙酸乙酯 (VI-B): 实施例 39

[0285] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 1-(5-溴-6-氟-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲 V (0.10g, 0.31mmol)、1-(乙氧基羰基甲基)-1H-吡啶-4-硼酸、频哪醇酯 (0.18g, 0.63mmol) 和 K_3PO_4 (0.067g, 0.31mmol) 的 DMF- H_2O (2.5mL, 2 : 0.5) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入二氯二(三苯基膦)-钯 (II) (0.022g, 0.031mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。然后, 将所得反应混合物加热到 110℃ 并保持 2 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 EtOAc (2x50mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化 (100-200M, 1.0% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0.024g, 20%)。 1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1.08 (t, J = 7.20Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.20Hz, 3H), 3.20 (m, 2H), 4.18 (q, J = 7.20Hz, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.69 (br s, 1H), 7.86 (d, J = 10.80Hz, 1H), 7.94 (d, J = 6.40Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.40Hz, 1H) 和 10.71 (br s, 1H)。MS: 392.21 (M+H)⁺。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 100x2.1mm, 249nm): 89.68% (保留时间 = 5.33 分钟)。

[0286] 方案-19: (a) P_2O_5 , TBAB, 甲苯; (b) 联硼酸频哪醇酯, KOAc, $Pd_2(dba)_3$, 三环己基膦, 1,4-二噁烷; (c) 1-(5-溴-6-氟-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲, K_3PO_4 , 二氯二(三苯基膦)-钯 (II), DMF- H_2O 。

[0287]



[0288] 制备 4-溴-6-甲基-2H-吡喃-2-酮 (II):

[0289] 将 4-羟基-6-甲基-2-吡喃酮 (0.50g, 3.96mmol)、 P_2O_5 (1.41g, 9.91mmol) 和 TBAB (1.53g, 4.76mmol) 的甲苯 (25mL) 溶液加热到 100℃ 并保持 1.50 小时。在反应完成后

(TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 加水, 萃取有机层。用甲苯 (2x20mL) 反萃取水层。合并的有机相用饱和 NaHCO_3 溶液洗涤, 然后用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 浓缩, 得到所需产物 (0.57g, 76%)。MS: 189.10 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0290] 制备 6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-2H-吡喃-2-酮 (III):

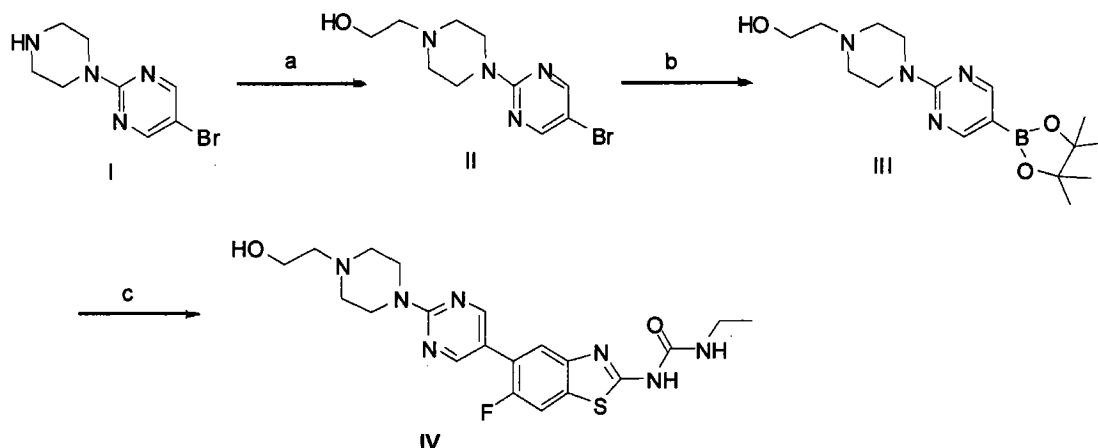
[0291] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 4-溴-6-甲基-2H-吡喃-2-酮 II (0.15g, 0.79mmol)、联硼酸频哪醇酯 (0.22g, 0.87mmol) 和 KOAc (0.12g, 1.19mmol) 的 1,4-二噁烷 (10.0mL) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入三环己基膦 (0.027g, 0.10mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (0) (0.036g, 0.04mmol), 用氮气再脱气 15 分钟。将所得反应混合物加热到 80℃ 并保持 2 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 通过硅藻土床过滤反应混合物, 滤液浓缩, 得到粗制残余物, 该粗产物不进一步纯化而直接用于之后的步骤中。MS: 237.10 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0292] 制备 1-乙基-3-(6-氟-5-(6-甲基-2-氧代-2H-吡喃-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲 (IV): 实施例 40

[0293] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 1-(5-溴-6-氟-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲 (0.08g, 0.25mmol)、6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-2H-吡喃-2-酮 (0.118g, 0.50mmol) 和 K_3PO_4 (0.064g, 0.30mmol) 的 DMF- H_2O (2.5mL, 2 : 0.5) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入二氯二(三苯基膦)-钯 (II) (0.018g, 0.03mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。然后, 将所得反应混合物加热到 110℃ 并保持 2 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 EtOAc (3x20mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化 (100-200M, 1.0% MeOH-DCM), 然后通过制备型 HPLC, 得到所需产物 (0.026g, 30%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1.08 (t, J = 7.20Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.19 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.91 (br s, 1H), 7.80 (d, J = 6.40Hz, 1H), 7.97 (d, J = 10.80Hz, 1H) 和 10.33 (br s, 1H)。MS: 348.07 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEHC-18, 100x2.1mm, 237nm): 98.50% (保留时间 = 5.43 分钟)。

[0294] 方案-20: (a) 2-溴乙醇, K_2CO_3 , 丙酮; (b) 联硼酸频哪醇酯, KOAc, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 三环己基膦, 1,4-二噁烷; (c) 1-(5-溴-6-氟-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲, K_3PO_4 , 二氯二(三苯基膦)-钯 (II), DMF- H_2O 。

[0295]



[0296] 制备 2-(4-(5-溴嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙醇 (II):

[0297] 向 5-溴-2-(哌嗪-1-基)嘧啶 (0.20g, 0.83mmol) 的丙酮 (10.0mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (0.58g, 4.17mmol), 然后加入 2-溴乙醇 (0.01g, 1.66mmol)。将所得反应混合物加热到回流并保持 3 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 冷却反应混合物, 加水, 用 EtOAc (2x100mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 浓缩。粗制残余物在硅胶上纯化 (100-200M, 2% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0.11g, 47%)。MS: 287.10 (M+H)⁺。

[0298] 制备 2-(4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙醇 (III):

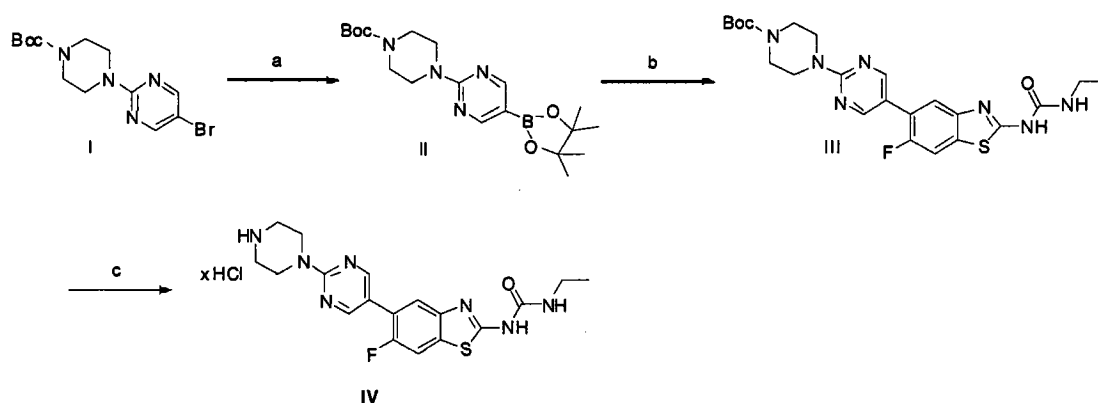
[0299] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 2-(4-(5-溴嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙醇 II (0.10g, 0.35mmol)、联硼酸频哪醇酯 (0.098g, 0.39mmol) 和 KOAc (0.052g, 0.53mmol) 的 1,4-二噁烷 (10.0mL) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入三环己基膦 (0.012g, 0.043mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (0) (0.016g, 0.017mmol), 再用氮气脱气 15 分钟。将所得反应混合物加热到 95-100°C 并保持 3 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 通过硅藻土床过滤反应混合物, 滤液浓缩, 得到粗制残余物, 该粗产物不进一步纯化而直接用于之后的步骤中。MS: 335.21 (M+H)⁺。

[0300] 制备 1-乙基-3-(6-氟-5-(2-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲 (IV): 实施例 41

[0301] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 1-(5-溴-6-氟-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲 (0.08g, 0.25mmol)、2-(4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)乙醇 (0.10g, 0.30mmol) 和 K_3PO_4 (0.08g, 0.38mmol) 的 DMF- H_2O (3.0mL, 2:1) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入二氯二(三苯基膦)-钯 (II) (0.009g, 0.013mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。然后, 将所得反应混合物加热到 95-100°C 并保持 16 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 DCM (2x100mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 在减压下浓缩。该粗产物随后在中性氧化铝上纯化 (4.0% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0.070g, 63%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1.08 (t, J = 7.20Hz, 3H), 2.45 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.34 (m, 4H), 3.55 (q, J = 5.60Hz, 2H), 3.78 (br s, 4H), 4.45 (t, J = 5.60Hz, 1H), 6.71 (br s, 1H), 7.75 (d, J = 6.80Hz, 1H), 7.92 (d, J = 10.40Hz, 1H), 8.64 (s, 2H) 和 10.75 (br s, 1H)。MS: 446.14 (M+H)⁺。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 100x2.1mm, 228nm): 95.88% (保留时间 = 4.82 分钟)。

[0302] 方案-21: (a) 联硼酸频哪醇酯, KOAc, $Pd_2(dba)_3$, 三环己基膦, 1,4-二噁烷; (b) 1-(5-溴-6-氟-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲, K_3PO_4 , 二氯二(三苯基膦)-钯 (II), DMF- H_2O ; (c) HCl-1,4-二噁烷。

[0303]



[0304] 制备 4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (II) :

[0305] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 5-溴-2-(4-Boc-哌嗪-1-基)嘧啶 (0.10g, 0.29mmol)、联硼酸频哪醇酯 (0.081g, 0.32mmol) 和 KOAc (0.035g, 0.43mmol) 的 1,4-二噁烷 (5.0mL) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入三环己基膦 (0.010g, 0.035mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (0.013g, 0.014mmol), 再用氮气脱气 15 分钟。将所得反应混合物加热到 100℃ 并保持 5 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 通过硅藻土床过滤反应混合物, 滤液浓缩, 得到粗制残余物, 该粗产物不进一步纯化而直接用于之后的步骤中。MS : 391.21 (M+H)⁺。

[0306] 制备 4-(5-(2-(3-乙基脒基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (III) :

[0307] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 1-(5-溴-6-氟-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脒 (0.05g, 0.15mmol)、4-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (0.12g, 0.31mmol) 和 K₃PO₄ (0.13g, 0.61mmol) 的 DMF-H₂O (5.0mL, 3 : 2) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入二氯二(三苯基膦)-钯 (II) (0.021g, 0.03mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。然后, 将所得反应混合物加热到 95-100℃ 并保持 2 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 EtOAc (2x50mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化 (100-200M, 1.60% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0.015g, 20%)。 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 1.08 (t, J = 7.20Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 3.20 (m, 2H), 3.42 (br s, 4H), 3.79 (br s, 4H), 6.71 (br s, 1H), 7.76 (d, J = 6.80Hz, 1H), 7.92 (d, J = 10.40Hz, 1H), 8.62 (s, 2H) 和 10.74 (br s, 1H)。MS : 502.27 (M+H)⁺。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 100x2.1mm, 272nm) : 99.21% (保留时间 = 6.51 分钟)。

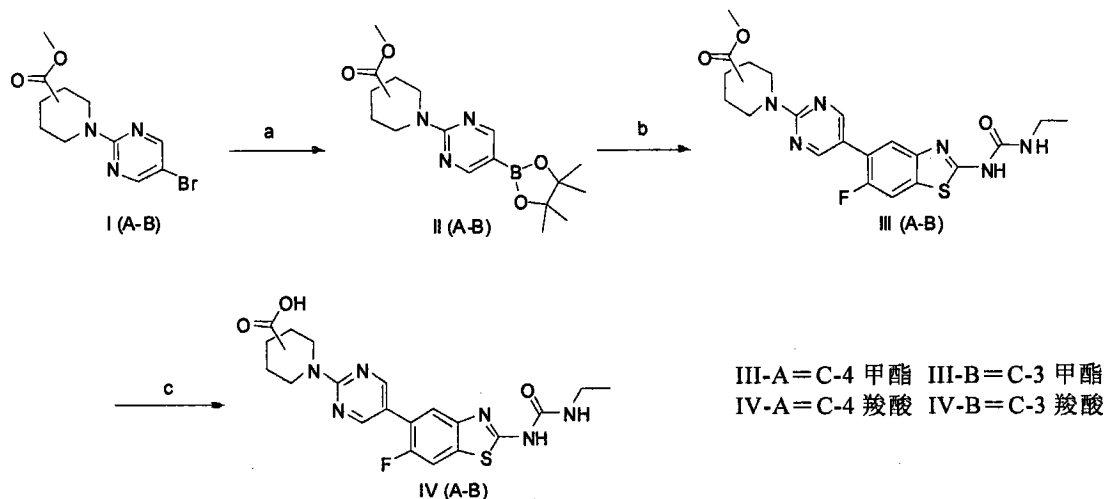
[0308] 制备 1-乙基-3-(6-氟-5-(2-(哌嗪-1-基)嘧啶-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)脒盐酸盐 (IV) : 实施例 42

[0309] 将 4-(5-(2-(3-乙基脒基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (0.010g, 0.02mmol) 的 4.0M HCl-1,4-二噁烷 (5.0mL) 溶液搅拌 30 分钟。在反应完成后 (TLC 监控), 蒸发溶剂, 用醚研制残余物, 得到所需产物 (0.005g, 62%)。 ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 1.08 (t, J = 7.20Hz, 3H), 3.18 (m, 2H), 3.20 (br s, 4H), 4.0 (br s, 4H), 6.89 (br s, 1H), 7.77 (d, J = 6.80Hz, 1H), 7.93 (d, J = 10.40Hz, 1H), 8.68 (s, 2H), 9.05 (br s, 1H) 和 10.83 (br s, 1H)。MS : 402.22 (M+H)⁺。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18,

100x2.1mm, 267nm): 98.22% (保留时间 = 4.47 分钟)。

[0310] 方案-22: (a) 联硼酸频哪醇酯, KOAc, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 三环己基膦, 1,4-二噁烷; (b) 1-(5-溴-6-氟-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲, K_3PO_4 , 二氯二(三苯基膦)-钯(II), DMF- H_2O ; (c) LiOH, THF- H_2O 。

[0311]



[0312] 制备 1-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)噻唑-2-基)哌啶-4-羧酸甲酯 (II-A):

[0313] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 1-(5-溴噻唑-2-基)哌啶-4-羧酸甲酯 (0.32g, 1.05mmol)、联硼酸频哪醇酯 (0.32g, 1.25mmol) 和 KOAc (0.16g, 1.60mmol) 的 1,4-二噁烷 (5.0mL) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入三环己基膦 (0.036g, 0.13mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (0.05g, 0.053mmol), 再用氮气脱气 15 分钟。将所得反应混合物加热到 100℃ 并保持 4 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 通过硅藻土床过滤反应混合物, 滤液浓缩, 得到粗制残余物, 该粗产物不进一步纯化而直接用于之后的步骤中。MS: 348.21 (M+H)⁺。

[0314] 制备 1-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)噻唑-2-基)哌啶-3-羧酸甲酯 (II-B):

[0315] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 1-(5-溴噻唑-2-基)哌啶-3-羧酸甲酯 (0.10g, 0.33mmol)、联硼酸频哪醇酯 (0.102g, 0.39mmol) 和 KOAc (0.05g, 0.49mmol) 的 1,4-二噁烷 (5.0mL) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入三环己基膦 (0.012g, 0.04mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (0.016g, 0.020mmol), 再用氮气脱气 15 分钟。将所得反应混合物加热到 100℃ 并保持 5 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 通过硅藻土床过滤反应混合物, 滤液浓缩, 得到粗制残余物, 该粗产物不进一步纯化而直接用于之后的步骤中。MS: 348.21 (M+H)⁺。

[0316] 制备 1-(5-(2-(3-乙基脲基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-基)噻唑-2-基)哌啶-4-羧酸甲酯 (III-A): 实施例 43

[0317] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 1-(5-溴-6-氟-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲 (0.20g, 0.63mmol)、1-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)噻唑-2-基)哌啶-4-羧酸甲酯 (0.33g, 0.94mmol) 和 K_3PO_4 (0.27g, 1.26mmol) 的 DMF- H_2O (7.0mL, 5:2) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入二氯二(三苯基膦)-钯(II) (0.044g, 0.06mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。然后, 将所得反应混合物加热到 100℃ 并保持 2 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 EtOAc (2x50mL) 萃

取。合并的有机相用盐水洗涤,干燥 (Na_2SO_4),过滤,在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化 (100–200M, 5% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0.12g, 42%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 1.19 (t, $J = 7.20\text{Hz}$, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 2.73 (s, 1H), 3.33 (m, 4H), 3.62 (s, 3H), 4.59 (s, 2H), 6.70 (br s, 1H), 7.75 (d, $J = 6.80\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J = 10.40\text{Hz}$, 1H), 8.59 (s, 2H) 和 10.74 (br s, 1H)。MS: 459.14 ($\text{M}+\text{H}^+$)。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 2.1x100mm, 229nm): 97.90% (保留时间 = 6.14 分钟)。

[0318] 制备 1-(5-(2-(3-乙基脲基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-羧酸 (IV-A): 实施例 44

[0319] 向 1-(5-(2-(3-乙基脲基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-羧酸甲酯 (0.05g, 0.11mmol) 的 THF (3.0mL) 溶液中加入 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.014g, 0.33mmol) 的 H_2O (1.0mL) 溶液。将所得反应混合物加热到 60°C 并保持 16 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 蒸馏除去 THF, 加水, 用 EtOAc (2x25mL) 萃取, EtOAc 萃取液随后废弃。用 1N HCl 酸化水层, 直到 pH 达到 5–6, 然后用 EtOAc (2x25mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 浓缩, 得到所需产物 (0.03g, 62%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 1.10 (t, $J = 7.20\text{Hz}$, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 3.20 (m, 4H), 4.58 (m, 2H), 6.84 (br s, 1H), 7.75 (d, $J = 7.20\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J = 10.40\text{Hz}$, 1H), 8.59 (s, 2H), 10.84 (br s, 1H) 和 12.30 (br s, 1H)。MS: 443.07 ($\text{M}-\text{H}^+$)。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEHC-18, 2.1x100mm, 229nm): 96.24% (保留时间 = 4.34 分钟)。

[0320] 制备 1-(5-(2-(3-乙基脲基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-基)嘧啶-2-基)哌啶-3-羧酸甲酯 (III-B): 实施例 45

[0321] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 1-(5-溴-6-氟-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲 (0.08g, 0.25mmol)、1-(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)嘧啶-2-基)哌啶-3-羧酸甲酯 (0.13g, 0.37mmol) 和 K_3PO_4 (0.106g, 0.50mmol) 的 DMF- H_2O (7.0mL, 5 : 2) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入二氯二(三苯基膦)-钯 (II) (0.018g, 0.025mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。然后, 将所得反应混合物加热到 85°C 并保持 7 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 EtOAc (2x50mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化 (100–200M, 3% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0.041g, 36%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 1.11 (t, $J = 7.20\text{Hz}$, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.74 (m, 2H), 2.03 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 3.08–3.32 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 4.48 (d, $J = 12.40\text{Hz}$, 1H), 4.74 (dd, $J = 3.60$ 和 13.20Hz , 1H), 6.70 (br s, 1H), 7.75 (d, $J = 6.80\text{Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J = 10.40\text{Hz}$, 1H), 8.59 (s, 2H) 和 10.74 (br s, 1H)。MS: 459.14 ($\text{M}+\text{H}^+$)。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 2.1x100mm, 229nm): 98.31% (保留时间 = 6.26 分钟)。

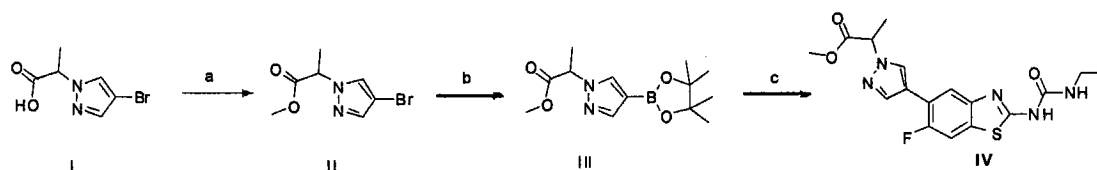
[0322] 制备 1-(5-(2-(3-乙基脲基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-基)嘧啶-2-基)哌啶-3-羧酸 (IV-B): 实施例 46

[0323] 向 1-(5-(2-(3-乙基脲基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-基)嘧啶-2-基)哌啶-3-羧酸甲酯 (0.05g, 0.11mmol) 的 THF (3.0mL) 溶液中加入 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.014g, 0.33mmol) 的 H_2O (1.0mL) 溶液。将所得反应混合物加热到 60°C 并保持 16 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 蒸馏除去 THF, 加水, 用 EtOAc (2x25mL) 萃取, EtOAc 萃取液随后废弃。用 1N HCl 酸

化水层,直到 pH 达到 5-6,然后用 EtOAc (2x25mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤,干燥 (Na_2SO_4),过滤,浓缩,得到所需产物 (0.03g, 62%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ 1.11 (t, $J = 7.20\text{Hz}$, 3H), 1.49 (m, 1H), 1.74 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 3.04-3.21 (m, 4H), 4.51 (d, $J = 13.60\text{Hz}$, 1H), 4.71 (dd, $J = 3.20$ 和 12.80Hz , 1H), 6.77 (br s, 1H), 7.75 (d, $J = 6.80\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J = 10.40\text{Hz}$, 1H), 8.60 (s, 2H), 10.74 (br s, 1H) 和 12.50 (br s, 1H)。MS: 445.12 ($\text{M}+\text{H}^+$)。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 2.1x100mm, 229nm): 98.50% (保留时间 = 4.42 分钟)。

[0324] 方案 -23: (a) $\text{MeOH-H}_2\text{SO}_4$; (b) 联硼酸频哪醇酯, KOAc, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 三环己基膦, 1,4-二噁烷; (c) 1-(5-溴-6-氟-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲, K_3PO_4 , 二氯二(三苯基膦)-钯 (II), $\text{DMF-H}_2\text{O}$ 。

[0325]



[0326] 制备 2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)丙酸甲酯 (II):

[0327] 向 2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)丙酸 (0.20g, 0.91mmol) 的 MeOH (4.0mL) 溶液中加入浓 H_2SO_4 (0.20mL), 将所得反应混合物加热到 68°C 并保持 2 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 蒸发溶剂, 用饱和 NaHCO_3 溶液碱化残余物, 然后用 EtOAc (3x25.0mL) 萃取。合并的有机相干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 浓缩, 得到所需产物 (0.175g, 82%)。

[0328] 制备 2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸甲酯 (III):

[0329] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 2-(4-溴-1H-吡唑-1-基)丙酸甲酯 (0.17g, 0.73mmol)、联硼酸频哪醇酯 (0.203g, 0.80mmol) 和 KOAc (0.107g, 1.09mmol) 的 1,4-二噁烷 (7.0mL) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入三环己基膦 (0.024g, 0.087mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (0) (0.038g, 0.036mmol), 再用氮气脱气 15 分钟。将所得反应混合物加热到 100°C 并保持 2 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 通过硅藻土床过滤反应混合物, 滤液浓缩, 得到粗制残余物, 该粗产物不进一步纯化而直接用于之后的步骤中。MS: 281.10 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

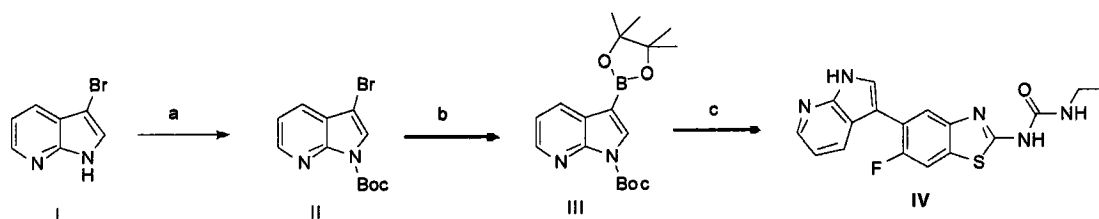
[0330] 制备 2-(4-(2-(3-乙基脲基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸甲酯 (IV): 实施例 47

[0331] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 1-(5-溴-6-氟-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲 (0.094g, 0.29mmol)、2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)丙酸甲酯 (0.164g, 0.58mmol) 和 K_3PO_4 (0.125g, 0.59mmol) 的 $\text{DMF-H}_2\text{O}$ (7.0mL, 5:2) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入二氯二(三苯基膦)-钯 (II) (0.020g, 0.03mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。然后, 将所得反应混合物加热到 90°C 并保持 4 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 EtOAc (2x50mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化 (100-200M, 1.50% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0.025g, 22%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1.10 (t, $J = 7.20\text{Hz}$, 3H), 1.71 (d, $J = 7.20\text{Hz}$, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 5.38 (q, $J = 7.20\text{Hz}$, 1H), 6.71 (br s, 1H), 7.85 (d, $J = 10.80\text{Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J = 6.40\text{Hz}$, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.30 (s, 1H) 和 10.73 (br s, 1H)。MS : 390.11 (M-H^+)。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 2.1x100mm, 249nm) : 98.36% (保留时间 = 5.32 分钟)。

[0332] 方案-24 : (a) Boc 酸酐, DMAP, THF ; (b) 联硼酸频哪醇酯, KOAc, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 三环己基膦, 1,4-二噁烷 ; (c) 1-(5-溴-6-氟-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲, K_3PO_4 , 二氯二(三苯基膦)-钯 (II), $\text{DMF-H}_2\text{O}$ 。

[0333]



[0334] 制备 3-溴-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-1-羧酸叔丁酯 (II) :

[0335] 在氮气气氛下, 向 3-溴-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶 (0.10g, 0.50mmol) 的 THF (4.0mL) 溶液中加入 DMAP (0.006g, 0.06mmol)。将所得反应混合物冷却至 -20°C , 然后加入 Boc 酸酐 (122 μL , 0.56mmol)。然后使反应混合物升温至室温, 搅拌 2 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 向反应混合物中加水 (20mL), 用 EtOAc (3x50mL) 萃取。合并的有机相干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 浓缩。残余物在硅胶上纯化 (60-120M, 5% EtOAc-己烷), 得到油状所需产物 (0.12g, 79%)。

[0336] 制备 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-1-羧酸叔丁酯 (III) :

[0337] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 3-溴-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-1-羧酸叔丁酯 (0.115g, 0.38mmol)、联硼酸频哪醇酯 (0.108g, 0.42mmol) 和 KOAc (0.056g, 0.58mmol) 的 1,4-二噁烷 (4.0mL) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入三环己基膦 (0.013g, 0.046mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (0) (0.021g, 0.019mmol), 再用氮气脱气 15 分钟。将所得反应混合物加热到 100°C 并保持 6 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 通过硅藻土床过滤反应混合物, 滤液浓缩, 得到粗制残余物, 该粗产物不进一步纯化而直接用于之后的步骤中。MS : 345.10 (M+H^+)。

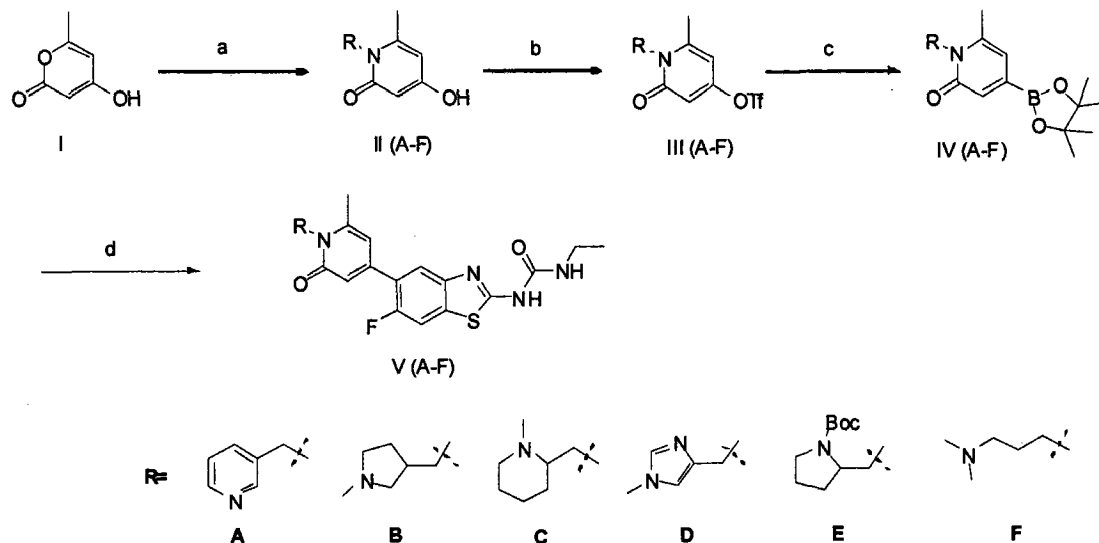
[0338] 制备 1-乙基-3-(6-氟-5-(1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-3-基) 苯并 [d] 噻唑-2-基) 脲 (IV) : 实施例 48

[0339] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 1-(5-溴-6-氟-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲 (0.049g, 0.15mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-1-羧酸叔丁酯 (0.106g, 0.31mmol) 和 K_3PO_4 (0.065g, 0.31mmol) 的 $\text{DMF-H}_2\text{O}$ (7.0mL, 5 : 2) 溶液脱气。然后向该反应混合物中加入二氯二(三苯基膦)-钯 (II) (0.011g, 0.015mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。然后, 将所得反应混合物加热到 95°C 并保持 4 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 EtOAc (2x50mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化 (100-200M, 2.50% MeOH-DCM), 得到所需的脱-Boc 产物 (0.016g,

29 %)。 ^1H NMR(DMSO- d_6 ,400MHz) : δ 1.11 (t, J = 7.20Hz,3H),3.20 (m,2H),6.79 (br s, 1H),7.17 (m,1H),7.83 (m,2H),7.93 (m,1H),8.08 (d, J = 8.00Hz,1H),8.29 (d, J = 1.20Hz, 1H),10.80 (br s,1H) 和 12.03 (br s,1H)。MS :356.13(M+H $^+$)。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18,2.1x100mm,223nm) :90.90% (保留时间 = 5.17 分钟)。

[0340] 方案-25:(a) 伯胺, H_2O , 80°C , 16 小时;(b) N- 苯基二(三氟甲磺酰亚胺), DIPEA, DMF, 室温, 2 小时;(c) 联硼酸频哪醇酯, KOAc, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 三环己基膦, 1,4- 二噁烷;(d) 1-(5- 溴-6- 氟- 苯并噻唑-2- 基)-3- 乙基- 脲, K_3PO_4 , 二氯二(三苯基膦)- 钯(II), DMF- H_2O 。

[0341]



[0342] 制备取代的环酰胺 (II) 的一般步骤:

[0343] 将在水中的 6-甲基-4-羟基吡喃酮 (1.0 当量) 和伯胺 (1.20 当量) 的混合物 (按重量计稀释 5 倍) 加热到 80℃ 并保持 16 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 过滤沉淀的固体, 用醚洗涤, 在真空下干燥, 得到所需产物 (产率约 75%)。

[0344] 制备三氟甲磺酸酯 (III) 的一般步骤:

[0345] 向环酰胺 II (1.0 当量) 的 DMF 溶液中加入 DIPEA (1.15 当量), 将所得混合物在室温下搅拌 15 分钟, 然后加入 N- 苯基二 (三氟甲磺酰亚胺) (1.20 当量)。将所得反应混合物在室温下继续搅拌 2 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物倒在冰冷的水上, 用 EtOAc (3x100mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 在减压下浓缩, 得到所需产物, 该粗产物不进一步纯化而直接用于之后的步骤中。

[0346] 制备硼酸酯 (IV) 的一般步骤:

[0347] 向三氟甲磺酸酯 III (1.0 当量) 的 1,4-二噁烷溶液 (按重量计稀释 10 倍) 中加入二 (频哪醇合) 二硼 (2.0 当量), 然后加入 KOAc (3.0 当量)。将所得溶液用氮气脱气 15 分钟, 然后加入三环己基膦 (0.15 当量) 和三 (二亚苄基丙酮) 二钯 (0) (0.10 当量)。将所得反应混合物再用氮气脱气 15 分钟, 然后加热到 80°C 并保持 2 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 用 EtOAc 稀释反应混合物, 通过硅藻土床过滤。滤液浓缩, 不进行纯化直接用于之后的步骤中。

[0348] 制备 1-乙基-3-(6-氟-5-(6-甲基-2-氧代-1-(吡啶-3-基甲基)-1,2-二氢吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲(V-A); 实施例 49

[0349] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 1-(5-溴-6-氟-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲 (0.30g, 0.94mmol)、6-甲基-1-((吡啶-3-基甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮 IV-A (0.47g, 1.43mmol) 和 K_3PO_4 (0.40g, 1.88mmol) 的 DMF-H₂O (14.0mL, 5 : 2) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入二氯二(三苯基膦)-钼 (II) (0.065g, 0.090mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。然后, 将所得反应混合物加热到 80℃ 并保持 3 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 EtOAc (2x100mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化 (100-200M, 7.0% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0.25g, 61%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.08 (t, J = 7.20Hz, 3H), 2.37 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.70 (br s, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.59 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.77 (d, J = 6.40Hz, 1H), 7.95 (d, J = 10.80Hz, 1H), 8.50 (s, 2H) 和 10.87 (br s, 1H)。MS: 438.07 (M+H)⁺。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 100x2.1mm, 240nm): 99.13% (保留时间 = 4.94 分钟)。

[0350] 制备 1-乙基-3-(6-氟-5-(6-甲基-1-((1-甲基吡咯烷-3-基)甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲 (V-B): 实施例 50

[0351] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 1-(5-溴-6-氟-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲 (0.066g, 0.20mmol)、6-甲基-1-((1-甲基吡咯烷-3-基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮 IV-B (0.14g, 0.41mmol) 和 K_3PO_4 (0.088g, 0.41mmol) 的 DMF-H₂O (8.0mL, 5 : 3) 溶液脱气, 然后, 向该反应混合物中加入二氯二(三苯基膦)-钼 (II) (0.015g, 0.02mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。然后, 将所得反应混合物加热到 80-90℃ 并保持 4-5 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 EtOAc (4x50mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化 (230-400M, 8.0-10.0% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0.005g, 5%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.08 (t, J = 7.20Hz, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.31 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 3.19 (m, 4H), 3.97 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.91 (br s, 1H), 7.72 (d, J = 6.80Hz, 1H), 7.93 (d, J = 10.80Hz, 1H), 和 11.0 (br s, 1H)。MS: 441.15 (M+H)⁺。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 100x2.1mm, 240nm): 85.59% (保留时间 = 4.45 分钟)。

[0352] 制备 1-乙基-3-(6-氟-5-(6-甲基-1-((1-甲基哌啶-2-基)甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲 (V-C): 实施例 51

[0353] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 1-(5-溴-6-氟-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲 (0.075g, 0.24mmol)、6-甲基-1-((1-甲基哌啶-2-基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮 IV-C (0.164g, 0.47mmol) 和 K_3PO_4 (0.10g, 0.47mmol) 的 DMF-H₂O (8.0mL, 5 : 1) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入二氯二(三苯基膦)-钼 (II) (0.016g, 0.023mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。然后, 将所得反应混合物加热到 90℃ 并保持 2 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 EtOAc (4x50mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化 (230-400M, 7.0-8.0% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0.044g, 41%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.08 (t, J = 7.20Hz, 3H), 1.21 (m, 2H),

1.33(m,2H),1.52(m,2H),1.64(m,1H),2.47(s,3H),2.94(m,1H),3.20(m,3H),3.30(s,3H),4.24(m,2H),6.44(s,1H),6.47(s,1H),6.76(br s,1H),7.73(d, J = 6.40Hz,1H),7.94(d, J = 10.80Hz,1H) 和 10.89(br s,1H)。MS:458.13(M+H)⁺。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18,100x2.1mm,240nm):97.87% (保留时间=4.77 分钟)。

[0354] 制备 1-乙基-3-(6-氟-5-(6-甲基-1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲(V-D):实施例 52

[0355] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 1-(5-溴-6-氟-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲(0.077g,0.24mmol)、6-甲基-1-((1-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮 IV-D(0.16g,0.48mmol) 和 K₃PO₄(0.103g,0.48mmol) 的 DMF-H₂O(4.0mL,3:1) 溶液脱气。然后,向该反应混合物中加入二氯二(三苯基膦)-钯(II)(0.017g,0.024mmol),随后用氮气再脱气 15 分钟。然后,将所得反应混合物加热到 90℃ 并保持 2 小时。在反应完成后(TLC 监控),将反应混合物冷却到室温,倒在冰冷的水上,然后用 EtOAc(2x20mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤,在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化(230-400M,4.0% MeOH-DCM),得到所需产物(0.019g,56%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ 1.08(t, J = 7.20Hz,3H),2.63(s,3H),3.18(m,2H),3.59(s,3H),5.06(s,2H),6.36(s,1H),6.43(s,1H),6.69(br s,1H),7.01(br s,1H),7.48(br s,1H),7.70(d, J = 6.80Hz,1H),7.92(d, J = 10.40Hz,1H) 和 10.80(brs,1H)。MS:441.26(M+H)⁺。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18,100x2.1mm,240nm):98.35% (保留时间=4.76 分钟)。

[0356] 制备 2-((4-(2-(3-乙基脲基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-基)-6-甲基-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(V-E):实施例 53

[0357] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 1-(5-溴-6-氟-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲(0.07g,0.22mmol)、2-((6-甲基-2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基)甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 IV-E(0.184g,0.44mmol) 和 K₃PO₄(0.094g,0.44mmol) 的 DMF-H₂O(5.0mL,3:2) 溶液脱气。然后,向该反应混合物中加入二氯二(三苯基膦)-钯(II)(0.014g,0.02mmol),随后用氮气再脱气 15 分钟。然后,将所得反应混合物加热到 80℃ 并保持 2 小时。在反应完成后(TLC 监控),将反应混合物冷却到室温,倒在冰冷的水上,然后用 EtOAc(2x25mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤,在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化(100-200M,5.0% MeOH-DCM),得到所需产物(0.02g,17%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ 1.08(t, J = 7.20Hz,3H),1.23(s,9H),1.74-1.85(m,4H),2.02(m,1H),2.41(s,3H),3.20(m,2H),3.89(m,1H),4.03(m,1H),4.21(br s,1H),4.33(br s,1H),6.39-6.45(m,2H),6.70(br s,1H),7.67(d, J = 6.80Hz,1H),7.93(d, J = 10.40Hz,1H) 和 10.82(br s,1H)。MS:530.21(M+H)⁺。

[0358] 定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18,100x2.1mm,259nm):97.62% (保留时间=5.73 分钟)。

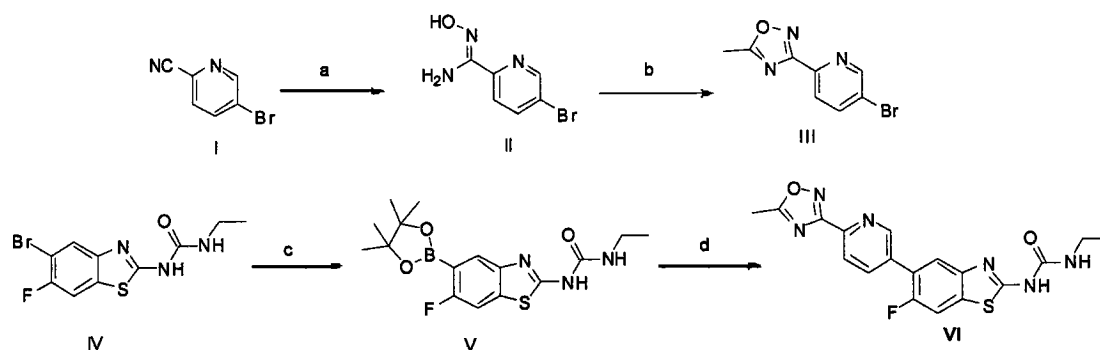
[0359] 制备 1-(5-(1-(3-(二甲基氨基)丙基)-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-2-基)-3-乙基脲(V-F):实施例 54

[0360] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 1-(5-溴-6-氟-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲(0.08g,0.25mmol)、1-(3-(二甲基氨基)丙基)-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二

氧硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮 IV-F (0.16g, 0.50mmol) 和 K_3PO_4 (0.106g, 0.50mmol) 的 DMF- H_2O (7.0mL, 4 : 3) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入二氯二(三苯基膦)-钯 (II) (0.018g, 0.02mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。然后, 将所得反应混合物加热到 90℃ 并保持 1 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 EtOAc (2x25mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化 (100-200M, 饱和了 1% 氨水的 9.0% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0.02g, 19%)。 1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ 1.08 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H), 1.81 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.46 (m, 5H), 3.20 (m, 2H), 3.99 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.78 (br s, 1H), 7.71 (d, $J = 6.80$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 10.40$ Hz, 1H) 和 10.85 (br s, 1H)。MS : 432.16 (M+H) $^+$ 。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 100x2.1mm, 238nm) : 96.96% (保留时间 = 4.37 分钟)。

[0361] 方案-26 : (a) $NH_2OH \cdot HCl$, NaOH, EtOH, 60-65℃, 16 小时; (b) 乙酸, 乙酸酐, 100℃, 2 小时; (c) 联硼酸频哪醇酯, KOAc, $Pd_2(dba)_3$, 三环己基膦, 1,4-二噁烷; (d) 3-(5-溴吡啶-2-基)-5-甲基-1,2,4-噁二唑 III, K_3PO_4 , 二氯二(三苯基膦)-钯 (II), DMF- H_2O 。

[0362]



[0363] 制备 5-溴-N'-羟基脒基吡啶 (picolinimidamide) (II) :

[0364] 向 5-溴-2-氰基吡啶 (1.0g, 5.50mmol) 的 EtOH (100.0mL) 溶液中加入 NaOH 溶液 (0.22g, 5.50mmol, 溶解在 2.0mL H_2O 中), 然后加入 $NH_2OH \cdot HCl$ (0.38g, 5.50mmol)。将所得溶液加热到 60-65℃ 并保持 16 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 蒸发溶剂, 用 3% HCl 溶液 (20.0mL) 酸化残余物, 加热到 100℃, 直到获得澄清溶液。然后, 将反应混合物冷却到室温, 用 DCM (2x50mL) 萃取, DCM 萃取液随后废弃。用氨水溶液碱化水层, 直到 pH 为 8, 用 EtOAc (3x50mL) 萃取。合并的有机相干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 浓缩, 得到所需产物 (0.75g, 64%)。MS : 216.01 (M+H) $^+$ 。

[0365] 制备 3-(5-溴吡啶-2-基)-5-甲基-1,2,4-噁二唑 (III) :

[0366] 向 5-溴-N'-羟基脒基吡啶 II (0.75g, 3.50mmol) 的乙酸 (50.0mL) 溶液中加入乙酸酐 (0.75mL, 7.0mmol), 将所得反应混合物加热到 100℃ 并保持 2 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 蒸馏除去乙酸, 加水 (25.0mL), 用 EtOAc (2x50mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 浓缩, 得到所需产物 (0.27g, 45%)。MS : 240.01 (M+H) $^+$ 。

[0367] 制备 1-乙基-3-(6-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯并[d]噻唑-2-基)脒 (V) :

[0368] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 1-(5-溴-6-氟-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脒 (0.135g, 0.42mmol)、联硼酸频哪醇酯 (0.19g, 0.47mmol) 和 KOAc (0.065g, 0.64mmol) 的 1,4-二噁烷 (10.0mL) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入三环己基膦 (0.015g,

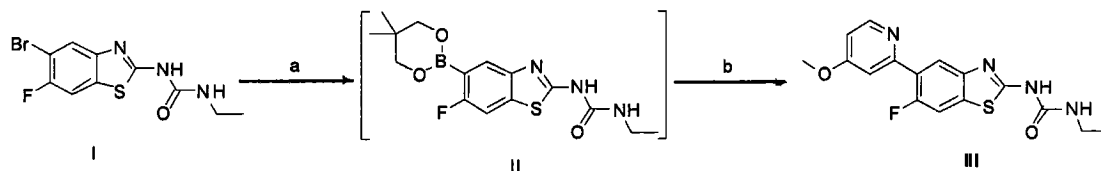
0.05mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(0.02g, 0.02mmol), 再用氮气脱气 15 分钟。将所得反应混合物加热到 100℃ 并保持 3 小时。在反应完成后(TLC 监控), 通过硅藻土床过滤反应混合物, 滤液浓缩, 得到粗制残余物, 该粗产物不进一步纯化而直接用于之后的步骤中。MS :365.10 (M+H)⁺。

[0369] 制备 1-乙基-3-(6-氟-5-(6-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲(VI): 实施例 55

[0370] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 3-(5-溴吡啶-2-基)-5-甲基-1,2,4-噁二唑 III(0.070g, 0.30mmol)、1-乙基-3-(6-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲 V(0.11g, 0.30mmol) 和 K₃PO₄(0.077g, 0.36mmol) 的 DMF-H₂O(7.0mL, 5 : 2) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入二氯二(三苯基膦)-钯(II)(0.04g, 0.05mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。然后, 将所得反应混合物加热到 95-100℃ 并保持 16 小时。在反应完成后(TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 EtOAc(2x100mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 过滤, 在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化(100-200M, 2.50-3.0% MeOH-DCM), 得到所需产物(0.011g, 9%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 1.09(t, J = 7.20Hz, 3H), 2.71(s, 3H), 3.19(五重峰, J = 7.20Hz, 2H), 6.72(br s, 1H), 7.90(d, J = 6.80Hz, 1H), 8.02(d, J = 10.40Hz, 1H), 8.16(m, 1H), 8.24(m, 1H), 8.98(s, 1H) 和 10.84(br s, 1H)。MS :399.09 (M+H)⁺。定性 HPLC 纯度(Acquity BEHC-18, 100x2.1mm, 262nm): 85.87% (保留时间 = 5.44 分钟)。

[0371] 方案-27:(a) 联硼酸新戊二醇酯, KOAc, PdCl₂(dppf), DMSO, 80℃, 3 小时
(b) 2-氯-4-甲氧基-吡啶, Cs₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, DMSO, 80℃, 16 小时。

[0372]



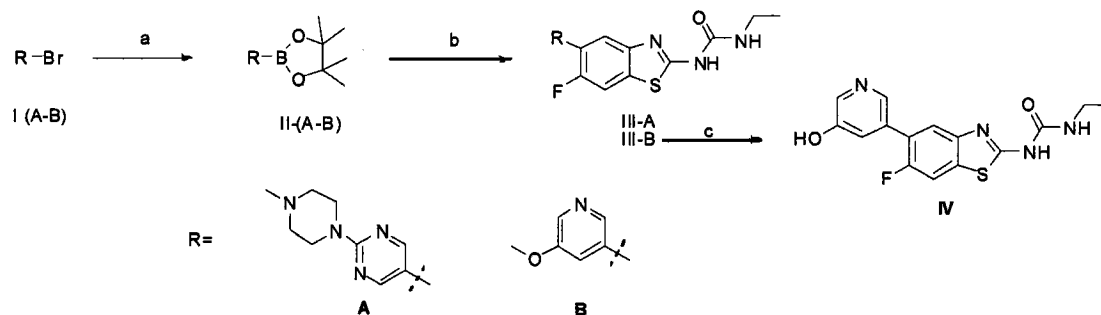
[0373] 制备 1-乙基-3-[6-氟-5-(4-甲氧基-吡啶-2-基)-苯并噻唑-2-基]-脲(III): 实施例 56

[0374] 在室温下向 1-(5-溴-6-氟-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲(I)(0.15g, 0.47mmol) 的 DMSO(5mL) 溶液中加入 KOAc(0.14g, 1.41mmol) 和联硼酸新戊二醇酯(bis(neopentyl glycolato)diboron)(0.21g, 0.94mmol)。通过用氮气吹扫使所得混合物脱气 15-20 分钟, 然后加入 PdCl₂.dppf(0.013g, 0.02mmol)。将该反应混合物再脱气 15-20 分钟, 然后加热到 80℃ 并保持 3 小时。在反应完成后(TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 然后原位加入 2-氯-4-甲氧基-吡啶(0.035g, 0.24mmol) 和 Cs₂CO₃(0.08g, 3.70M, 在 H₂O 中)。将所得反应混合物脱气 10-15 分钟, 然后加入 Pd(PPh₃)₄(0.20g, 0.02mmol)。最后将所得反应混合物脱气 15-20 分钟, 加热到 80℃ 并保持 16 小时。在反应完成后(TLC 监控), 向反应混合物中加水, 用乙酸乙酯(3x50mL) 萃取。合并的有机相用 Na₂SO₄ 干燥, 蒸发。粗制残余物在硅胶上纯化(230-400M, 2-3% MeOH-DCM), 得到米色固体状的所需产物(0.07g, 4.3%)。 ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 1.08(t, J = 7.20Hz, 3H), 3.19(m, 2H), 3.89(s, 3H), 6.69(br s, 1H), 7.02(d, J = 3.60Hz, 1H), 7.33(s, 1H), 7.93(d, J = 10.80Hz, 1H), 8.06(d,

$J = 6.00\text{Hz}$, 1H), $8.54(\text{d}, J = 5.60\text{Hz}, 1\text{H})$ 和 $10.86(\text{br s}, 1\text{H})$ 。MS : $347.12(\text{M}+\text{H}^+)$ 。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, $2.1 \times 100\text{mm}$, 247nm) : 98.52% (保留时间 = 5.07 分钟)。

[0375] 方案-28 : (a) 相应的溴化物, 联硼酸频哪醇酯, KOAc, 三环己基膦, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 1, 4-二噁烷; (b) 1-(5-溴-6-氟-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲, K_3PO_4 , 二氯二(三苯基膦)-钯(II), DMF- H_2O ; (c) BBr_3 -DCM, -78°C 。

[0376]



[0377] 制备 2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)噻唑 (II-A) :

[0378] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 5-溴-2-(4-甲基哌嗪-1-基)噻唑 (0.25g , 0.98mmol)、联硼酸频哪醇酯 (0.27g , 1.07mmol) 和 KOAc (0.12g , 1.46mmol) 的 1,4-二噁烷 (5.0mL) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入三环己基膦 (0.027g , 0.096mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (0.044g , 0.048mmol), 再用氮气脱气 15 分钟。将所得反应混合物加热到 80°C 并保持 2 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 通过硅藻土床过滤反应混合物, 滤液浓缩, 得到粗制残余物, 该粗产物不进一步纯化而直接用于之后的步骤中。MS : $305.20(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0379] 制备 3-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)吡啶 (II-B) :

[0380] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 3-溴-5-甲氧基吡啶 (0.10g , 0.53mmol)、联硼酸频哪醇酯 (0.15g , 0.59mmol) 和 KOAc (0.078g , 0.80mmol) 的 1,4-二噁烷 (8.0mL) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入三环己基膦 (0.018g , 0.06mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (0.024g , 0.03mmol), 再用氮气脱气 15 分钟。将所得反应混合物加热到 80°C 并保持 16 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 通过硅藻土床过滤反应混合物, 滤液浓缩, 得到粗制残余物, 该粗产物不进一步纯化而直接用于之后的步骤中。MS : $236.10(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0381] 制备 1-乙基-3-(6-氟-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)噻唑-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲 (III-A) : 实施例 57

[0382] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 1-(5-溴-6-氟-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲 (0.13g , 0.41mmol)、2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)噻唑 II-A (0.25g , 0.82mmol) 和 K_3PO_4 (0.173g , 0.82mmol) 的 DMF- H_2O (5.0mL , 4 : 1) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入二氯二(三苯基膦)-钯(II) (0.057g , 0.05mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。然后, 将所得反应混合物加热到 100°C 并保持 2 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 EtOAc ($2 \times 50\text{mL}$) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化 ($100\text{--}200\text{M}$, 4.20% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0.03g , 18%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1.08 (t, $J = 7.20\text{Hz}$, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.43 (br s, 4H), 3.20 (五重峰, $J = 7.20\text{Hz}$, 2H), 3.80 (br s, 4H), 6.72 (br s, 1H), 7.75 (d, $J = 6.80\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J = 10.40\text{Hz}$, 1H), 8.60 (s, 2H) 和 10.75 (br s, 1H)。MS : 416.28 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 100x2.1mm, 229nm) : 96.97% (保留时间 = 5.04 分钟)。

[0383] 制备 1-乙基-3-(6-氟-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲 (III-B) : 实施例 58

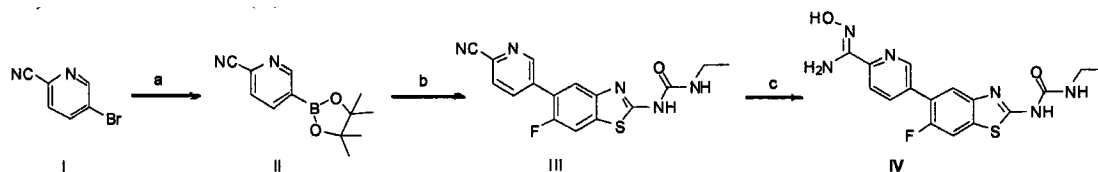
[0384] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 1-(5-溴-6-氟-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲 (0.10g, 0.31mmol)、3-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)吡啶 II-B (0.148g, 0.62mmol) 和 K_3PO_4 (0.067g, 0.31mmol) 的 $\text{DMF-H}_2\text{O}$ (2.50mL, 2 : 0.5) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入二氯二(三苯基膦)-钯 (II) (0.022g, 0.03mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。然后, 将所得反应混合物加热到 100°C 并保持 2 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 EtOAc (2x50mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化 (60-120M, 2.0% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0.091g, 84%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1.09 (t, $J = 7.20\text{Hz}$, 3H), 3.20 (五重峰, $J = 7.20\text{Hz}$, 2H), 3.89 (s, 3H), 6.70 (br s, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.81 (d, $J = 7.20\text{Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J = 10.0\text{Hz}$, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.38 (br s, 1H) 和 10.79 (br s, 1H)。MS : 347.13 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 100x2.1mm, 244nm) : 95.04% (保留时间 = 5.29 分钟)。

[0385] 制备 1-乙基-3-(6-氟-5-(5-羟基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲 (IV) : 实施例 59

[0386] 将 1-乙基-3-(6-氟-5-(5-甲氧基吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲 III-B (0.025g, 0.07mmol) 的 DCM (5.0mL) 溶液冷却到 -78°C , 然后加入 BBr_3 (0.036g, 0.14mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌 1 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将溶液再冷却到 -78°C , 通过滴加水 (5.0mL) 猝灭, 用饱和 NaHCO_3 溶液碱化, 用 EtOAc (3x25mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 浓缩。残余物在硅胶上纯化 (100-200M, 2% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0.018g, 75%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1.09 (t, $J = 7.20\text{Hz}$, 3H), 3.20 (m, 2H), 6.71 (br s, 1H), 7.34 (br s, 1H), 7.73 (d, $J = 7.20\text{Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J = 10.40\text{Hz}$, 1H), 8.16 (d, $J = 2.40\text{Hz}$, 1H), 8.24 (s, 1H), 10.10 (br s, 1H) 和 10.80 (br s, 1H)。MS : 333.16 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 100x2.1mm, 244nm) : 96.71% (保留时间 = 4.83 分钟)。

[0387] 方案-29 : (a) 联硼酸频哪醇酯, KOAc, 三环己基膦, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 1,4-二噁烷 ; (b) 1-(5-溴-6-氟-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲, K_3PO_4 , 二氯二(三苯基膦)-钯 (II), $\text{DMF-H}_2\text{O}$; (c) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, NaHCO_3 , EtOH。

[0388]



[0389] 制备 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)吡啶脲

(picolinonitrile) (II) :

[0390] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 5- 溴 -2- 氰基吡啶 (0.50g, 2.73mmol)、联硼酸频哪醇酯 (0.76g, 3.0mmol) 和 KOAc (0.34g, 4.10mmol) 的 1,4- 二噁烷 (10.0mL) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入三环己基膦 (0.091g, 0.33mmol) 和三 (二亚苄基丙酮) 二钯 (0) (0.14g, 0.14mmol), 再用氮气脱气 15 分钟。将所得反应混合物加热到 100℃ 并保持 2 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 通过硅藻土床过滤反应混合物, 滤液浓缩, 得到粗制残余物, 该粗产物不进一步纯化而直接用于之后的步骤中。MS :231.10 (M+H)⁺。

[0391] 制备 1-(5-(6- 氰基吡啶 -3- 基)-6- 氟苯并 [d] 噻唑 -2- 基)-3- 乙基脲 (III) :

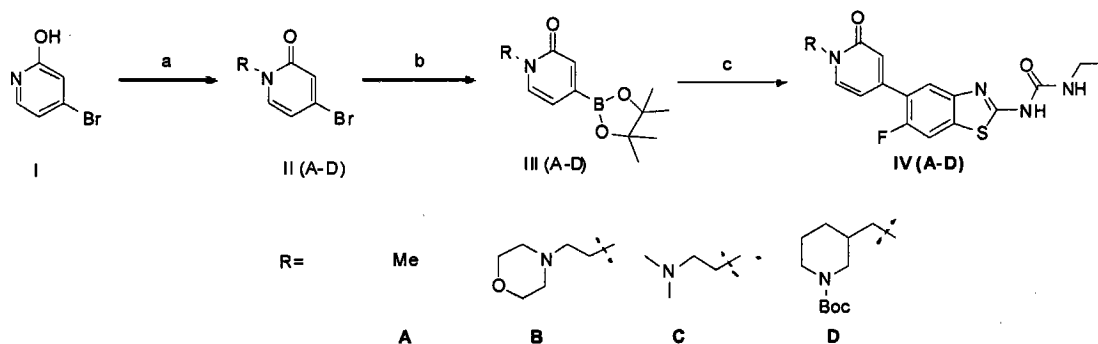
[0392] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 1-(5- 溴 -6- 氟 - 苯并噻唑 -2- 基)-3- 乙基 - 脲 (0.10g, 0.31mmol)、5-(4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧硼杂环戊烷 -2- 基) 吡啶腈 (0.144g, 0.63mmol) 和 K₃PO₄ (0.133g, 0.63mmol) 的 DMF-H₂O (5.0mL, 4 : 1) 溶液脱气。然后向反应混合物中加入二氯二 (三苯基膦) - 钯 (II) (0.022g, 0.03mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。然后, 将所得反应混合物加热到 100℃ 并保持 2 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 EtOAc (2x50mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化 (100-200M, 2.50% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0.075g, 71%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 1.09 (t, J = 7.20Hz, 3H), 3.20 (m, 2H), 6.71 (br s, 1H), 7.90 (d, J = 6.80Hz, 1H), 8.03 (d, J = 10.80Hz, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 9.0 (s, 1H) 和 10.90 (br s, 1H)。MS :340.06 (M-H)⁺。

[0393] 制备 5-(2-(3- 乙基脲基)-6- 氟苯并 [d] 噻唑 -5- 基)-N' - 羟基脒基吡啶 (IV) : 实施例 60

[0394] 向 1-(5-(6- 氰基吡啶 -3- 基)-6- 氟苯并 [d] 噻唑 -2- 基)-3- 乙基脲 (0.075g, 0.22mmol) 的 EtOH (5.0mL) 溶液中加入 NaHCO₃ (0.055, 0.66mmol), 然后加入 NH₂OH·HCl (0.045g, 0.66mmol)。将所得反应混合物加热到 78℃ 并保持 2 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 蒸发 EtOH, 加水, 用 EtOAc (2x25mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 浓缩。残余物在硅胶上纯化 (100-200M, 2.50% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0.038g, 46%)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 1.09 (t, J = 7.20Hz, 3H), 3.20 (m, 2H), 5.89 (br s, 2H), 6.76 (br s, 1H), 7.82 (d, J = 6.80Hz, 1H), 7.96 (m, 2H), 8.05 (m, 1H), 8.78 (s, 1H), 10.0 (s, 1H) 和 10.82 (br s, 1H)。MS :375.15 (M+H)⁺。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 100x2.1mm, 258nm) :90.12% (保留时间 = 4.97 分钟)。

[0395] 方案 -30 : (a) MeI, NaH, THF (对于 II-A), 4-(2- 氯乙基) 吗啉, KOH, DMSO (对于 II-B), N, N- 二甲基氨基乙基氯·HCl, KOH, DMSO (对于 II-C) 和 1-Boc-3- 溴甲基哌啶, KOH, DMSO (对于 II-D); (b) 联硼酸频哪醇酯, KOAc, 三环己基膦, Pd₂(dba)₃, 1,4- 二噁烷; (c) 1-(5- 溴 -6- 氟 - 苯并噻唑 -2- 基)-3- 乙基 - 脲, K₃PO₄, 二氯二 (三苯基膦) - 钯 (II), DMF-H₂O。

[0396]



[0397] 制备 4-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮 (II-A) :

[0398] 向冰冷的 2-羟基-4-溴吡啶 (1.0g, 5.75mmol) 的 THF (20.0mL) 溶液中分批加入 NaH (60%, 在矿物油中, 0.23g, 5.75mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 15 分钟, 然后加入甲基碘 (1.10mL, 17.24mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌 16 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到 0℃, 加水, 用 EtOAc (3x50mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 在减压下浓缩, 得到所需产物 (0.99g, 92%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 3.38 (s, 3H), 6.44 (dd, J = 2.0 和 7.20Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.0Hz, 1H) 和 7.69 (d, J = 7.20Hz, 1H)。

[0399] 制备 4-溴-1-(2-吗啉代乙基)吡啶-2(1H)-酮 (II-B) :

[0400] 向 2-羟基-4-溴吡啶 (0.10g, 0.57mmol) 的 DMSO (1.0mL) 溶液中加入 KOH (0.13g, 2.29mmol), 将所得反应混合物在室温下搅拌 10 分钟, 然后加入 4-(2-氯乙基)吗啉 (0.13g, 0.69mmol)。然后, 将反应混合物在 45℃ 搅拌 30 分钟。在反应完成后 (TLC 监控), 向反应中加水, 用 EtOAc (3x25mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 浓缩。残余物在硅胶上纯化 (100-200M, 5% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0.085g, 52%)。MS : 287.10 (M+H)⁺。

[0401] 制备 4-溴-1-(2-(二甲基氨基)乙基)吡啶-2(1H)-酮 (II-C) :

[0402] 向 2-羟基-4-溴吡啶 (0.10g, 0.57mmol) 的 DMSO (1.0mL) 溶液中加入 KOH (0.13g, 2.29mmol), 将所得反应混合物在室温下搅拌 10 分钟, 然后加入 N,N-二甲基氨基乙基氯·HCl (0.098g, 0.68mmol)。然后, 将反应混合物在 40℃ 搅拌 1 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 向反应中加水, 用 EtOAc (3x25mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 浓缩。残余物用醚研制, 得到所需产物 (0.10g, 72%)。MS : 245.10 (M+H)⁺。

[0403] 制备 3-((4-溴-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (II-D) :

[0404] 向 2-羟基-4-溴吡啶 (0.10g, 0.57mmol) 的 DMSO (1.50mL) 溶液中加入 KOH (0.095g, 1.70mmol), 将所得反应混合物在室温下搅拌 10 分钟, 然后加入 1-Boc-3-溴甲基哌啶 (0.16g, 0.57mmol)。然后, 将反应混合物在 45℃ 搅拌 16 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 向反应中加水, 用 EtOAc (3x25mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 浓缩。残余物在硅胶上纯化 (100-200M, 1% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0.15g, 95%)。MS : 371.10 (M+H)⁺。

[0405] 制备 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮 (III-A) :

[0406] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 4-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮 II-A (0.50g, 2.66mmol)、联硼酸频哪醇酯 (0.74g, 2.93mmol) 和 KOAc (0.39g, 3.99mmol) 的 1,4-二噁烷 (10.0mL) 溶

液脱气。然后,向该反应混合物中加入三环己基膦 (0.090g,0.32mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (0.14g,0.13mmol),再用氮气脱气 15 分钟。将所得反应混合物加热到 80-85℃ 并保持 3 小时。在反应完成后(TLC 监控),通过硅藻土床过滤反应混合物,滤液浓缩,得到粗制残余物,该粗产物不进一步纯化而直接用于之后的步骤中。MS:236.23(M+H)⁺。

[0407] 制备 1-(2-吗啉代乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮(III-B):

[0408] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 4-溴-1-(2-吗啉代乙基)吡啶-2(1H)-酮 II-B(0.085g,0.30mmol)、联硼酸频哪醇酯 (0.089g,0.35mmol) 和 KOAc (0.036g,0.44mmol) 的 1,4-二噁烷 (5.0mL) 溶液脱气。然后,向该反应混合物中加入三环己基膦 (0.012g,0.04mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (0.015g,0.014mmol),再用氮气脱气 15 分钟。将所得反应混合物加热到 80℃ 并保持 1 小时。在反应完成后(TLC 监控),通过硅藻土床过滤反应混合物,滤液浓缩,得到粗制残余物,该粗产物不进一步纯化而直接用于之后的步骤中。MS:335.23(M+H)⁺。

[0409] 制备 1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮(III-C):

[0410] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 4-溴-1-(2-(二甲基氨基)乙基)吡啶-2(1H)-酮 II-C(0.10g,0.41mmol)、联硼酸频哪醇酯 (0.12g,0.49mmol) 和 KOAc (0.05g,0.61mmol) 的 1,4-二噁烷 (5.0mL) 溶液脱气。然后,向该反应混合物中加入三环己基膦 (0.017g,0.06mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (0.021g,0.020mmol),再用氮气脱气 15 分钟。将所得反应混合物加热到 80℃ 并保持 1 小时。在反应完成后(TLC 监控),通过硅藻土床过滤反应混合物,滤液浓缩,得到粗制残余物,该粗产物不进一步纯化而直接用于之后的步骤中。MS:293.20(M+H)⁺。

[0411] 制备 3-((2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(III-D):

[0412] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 3-((4-溴-2-氧代吡啶-1(2H)-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 II-D(0.15g,0.40mmol)、联硼酸频哪醇酯 (0.122g,0.48mmol) 和 KOAc (0.049g,0.61mmol) 的 1,4-二噁烷 (5.0mL) 溶液脱气。然后,向该反应混合物中加入三环己基膦 (0.017g,0.06mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (0.021g,0.020mmol),再用氮气脱气 15 分钟。将所得反应混合物加热到 100℃ 并保持 1 小时。在反应完成后(TLC 监控),通过硅藻土床过滤反应混合物,滤液浓缩,得到粗制残余物,该粗产物不进一步纯化而直接用于之后的步骤中。MS:419.20(M+H)⁺。

[0413] 制备 1-乙基-3-(6-氟-5-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲(IV-A):实施例 61

[0414] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 1-(5-溴-6-氟-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲 (0.20g,0.63mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮 III-A(0.18g,0.75mmol) 和 K₃PO₄ (0.20g,0.96mmol) 的 DMF-H₂O(11.0mL, 7:4) 溶液脱气。然后,向该反应混合物中加入二氯二(三苯基膦)-钯(II) (0.044g,0.06mmol),随后用氮气再脱气 15 分钟。然后,将所得反应混合物加热到 80℃ 并保持 1 小时。在反应完成后(TLC 监控),将反应混合物冷却到室温,倒在冰冷的水上,然后用

EtOAc (3x100mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤,干燥 (Na_2SO_4),过滤,在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化 (100–200M, 2.50% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0.065g, 30%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1.08 (t, $J = 7.20\text{Hz}$, 3H), 3.20 (五重峰, $J = 7.20\text{Hz}$, 2H), 3.44 (s, 3H), 6.44 (d, $J = 7.20\text{Hz}$, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.70 (br s, 1H), 7.73 (d, $J = 6.40\text{Hz}$, 1H), 7.77 (d, $J = 6.80\text{Hz}$, 1H), 7.94 (d, $J = 10.40\text{Hz}$, 1H) 和 10.82 (br s, 1H)。MS: 345.09 (M-H) $^+$ 。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 100x2.1mm, 238nm): 92.19% (保留时间 = 4.64 分钟)。

[0415] 制备 1-乙基-3-(6-氟-5-(1-(2-吗啉代乙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲 (IV-B): 实施例 62

[0416] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 1-(5-溴-6-氟-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲 (0.05g, 0.16mmol)、1-(2-吗啉代乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮 III-B (0.08g, 0.22mmol) 和 K_3PO_4 (0.05g, 0.24mmol) 的 DMF- H_2O (7.0mL, 5 : 2) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入二氯二(三苯基膦)-钯 (II) (0.012g, 0.017mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。然后, 将所得反应混合物加热到 95°C 并保持 3 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 EtOAc (3x50mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化 (100–200M, 5.0% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0.020g, 28%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1.09 (t, $J = 7.20\text{Hz}$, 3H), 2.50 (m, 4H), 2.58 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.55 (t, $J = 4.40\text{Hz}$, 4H), 4.03 (t, $J = 6.40\text{Hz}$, 2H), 6.47 (d, $J = 6.80\text{Hz}$, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.70 (br s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.94 (d, $J = 10.40\text{Hz}$, 1H) 和 10.83 (br s, 1H)。MS: 446.15 (M+H) $^+$ 。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 2.1x100mm, 238nm): 95.30% (保留时间 = 4.81 分钟)。

[0417] 制备 1-(5-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)-6-氟苯并[d]噻唑-2-基)-3-乙基脲 (IV-C): 实施例 63

[0418] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 1-(5-溴-6-氟-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲 (0.12g, 0.41mmol)、1-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮 III-C (0.065g, 0.21mmol) 和 K_3PO_4 (0.13g, 0.62mmol) 的 DMF- H_2O (5.0mL, 3 : 2) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入二氯二(三苯基膦)-钯 (II) (0.028g, 0.041mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。然后, 将所得反应混合物加热到 100°C 并保持 2 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 EtOAc (3x50mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化 (100–200M, 9.0% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0.037g, 41%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1.08 (t, $J = 7.20\text{Hz}$, 3H), 2.21 (s, 6H), 2.55 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 4.01 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 6.46 (d, $J = 6.80\text{Hz}$, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.73 (br s, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.95 (d, $J = 10.40\text{Hz}$, 1H) 和 10.86 (br s, 1H)。MS: 404.23 (M+H) $^+$ 。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 2.1x100mm, 238nm): 96.07% (保留时间 = 4.42 分钟)。

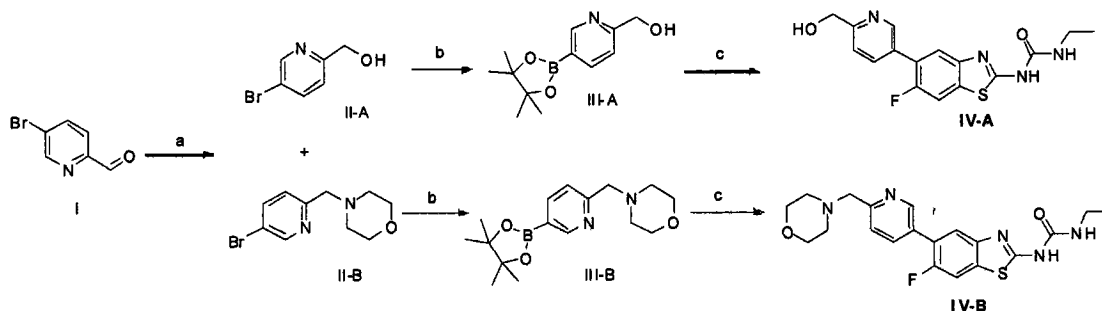
[0419] 制备 3-((4-(2-(3-乙基脲基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-基)-2,2'-二氧代-2H-1,4'-联吡啶-1'-(2'-H)-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (IV-D): 实施例 64

[0420] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 1-(5-溴-6-氟-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲

(0.15g, 0.47mmol)、3-((2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 III-D (0.39g, 0.94mmol) 和 K_3PO_4 (0.15g, 0.26mmol) 的 DMF- H_2O (5.0mL, 3 : 2) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入二氯二(三苯基膦)-钯 (II) (0.033g, 0.047mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。然后, 将所得反应混合物加热到 100℃ 并保持 2 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 EtOAc (3x50mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化 (100-200M, 2.50% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0.032g, 11%)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1.08 (t, J = 7.20Hz, 3H), 1.19 (m, 1H), 1.33 (s, 9H), 1.67 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 2.30 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.73-3.82 (m, 4H), 6.49 (d, J = 6.80Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.70 (br s, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.95 (d, J = 10.80Hz, 1H) 和 10.85 (br s, 1H)。LCMS : 84.22% (保留时间 = 3.34 分钟)。

[0421] 方案-31 : (a) $Na(OAc)_3BH$, 冰乙酸, 吗啉, DCM, 室温, 4 小时; (b) 联硼酸频哪醇酯, KOAc, 三环己基膦, $Pd_2(dba)_3$, 1,4-二噁烷; (c) 1-(5-溴-6-氟-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲, K_3PO_4 , 二氯二(三苯基膦)-钯 (II), DMF- H_2O 。

[0422]



[0423] 制备 (5-溴吡啶-2-基) 甲醇 (II-A) 和 4-((5-溴吡啶-2-基) 甲基) 吗啉 (II-B) :

[0424] 向 5-溴-吡啶-2-甲醛 (carbaldehyde) (0.30g, 1.62mmol) 的 DCM (15mL) 溶液中加入吗啉 (0.10g, 1.13mmol) 和冰乙酸 (2mL), 将所得反应混合物搅拌 30 分钟, 然后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.86g, 4.05mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌 4 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 用 DCM 稀释反应混合物, 加水, 萃取有机层。有机层用 Na_2SO_4 干燥, 浓缩。粗制残余物在硅胶上纯化 [100-200M, 化合物 II-A (0.21g, 69%) 用 1.50% EtOAc-己烷洗脱, 化合物 II-B (0.12g, 28%) 用 5% EtOAc-己烷洗脱]。

[0425] 制备 (5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基) 吡啶-2-基) 甲醇 (III-A) :

[0426] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 (5-溴吡啶-2-基) 甲醇 II-A (0.20g, 1.06mmol)、联硼酸频哪醇酯 (0.32g, 1.27mmol) 和 KOAc (0.13g, 1.59mmol) 的 1,4-二噁烷 (5.0mL) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入三环己基膦 (0.045g, 0.16mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (0) (0.055g, 0.053mmol), 再用氮气脱气 15 分钟。将所得反应混合物加热到 80℃ 并保持 16 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 通过硅藻土床过滤反应混合物, 滤液浓缩, 得到粗制残余物, 该粗产物不进一步纯化而直接用于之后的步骤中。MS : 236.20 (M+H) $^+$ 。

[0427] 制备 4-((5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基) 吡啶-2-基) 甲基) 吗啉 (III-B) :

[0428] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 4-((5-溴吡啶-2-基) 甲基) 吗啉 II-B (0.10g,

0.39mmol)、联硼酸频哪醇酯 (0.12g, 0.47mmol) 和 KOAc (0.048g, 0.59mmol) 的 1,4-二噁烷 (5.0mL) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入三环己基膦 (0.017g, 0.05mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (0) (0.02g, 0.02mmol), 再用氮气脱气 15 分钟。将所得反应混合物加热到 80℃ 并保持 8 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 通过硅藻土床过滤反应混合物, 滤液浓缩, 得到粗制残余物, 该粗产物不进一步纯化而直接用于之后的步骤中。MS : 305.20 (M+H)⁺。

[0429] 制备 1-乙基-3-(6-氟-5-(6-(羟基甲基)吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲 (IV-A): 实施例 65

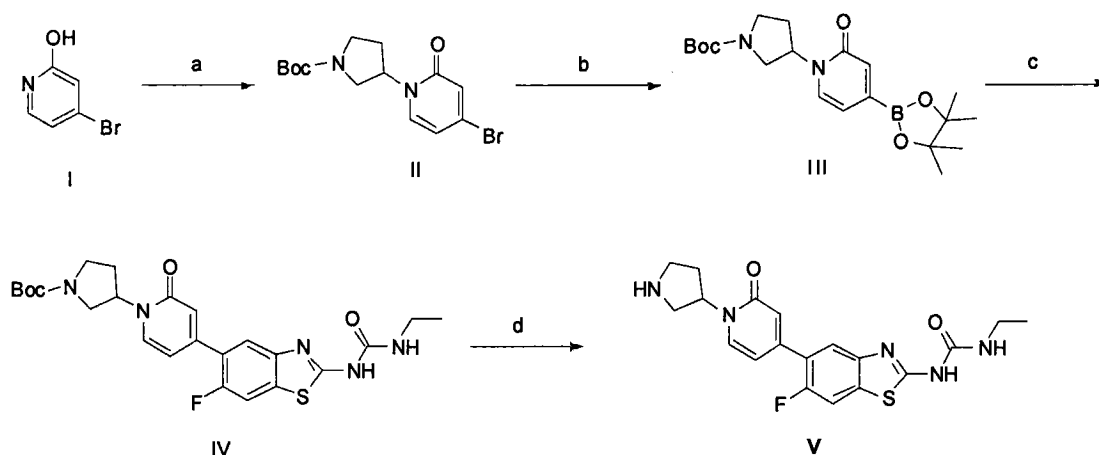
[0430] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 1-(5-溴-6-氟-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲 (0.10g, 0.31mmol)、5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)甲醇 III-A (0.15g, 0.63mmol) 和 K₃PO₄ (0.13g, 0.62mmol) 的 DMF-H₂O (6.0mL, 4 : 2) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入二氯二(三苯基膦)-钯 (II) (0.022g, 0.03mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。然后, 将所得反应混合物加热到 80℃ 并保持 2 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 EtOAc (3x50mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化 (100-200M, 2.80% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0.050g, 46%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 1.09 (t, J = 7.20Hz, 3H), 3.20 (m, 2H), 4.63 (d, J = 6.0Hz, 2H), 5.49 (t, J = 5.60Hz, 1H), 6.71 (br s, 1H), 7.56 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.77 (d, J = 6.80Hz, 1H), 7.96 (d, J = 10.40Hz, 1H), 8.0 (m, 1H), 8.68 (s, 1H) 和 10.79 (br s, 1H)。MS : 347.17 (M+H)⁺。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 2.1x100mm, 248nm) : 96.75% (保留时间 = 4.75 分钟)。

[0431] 制备 1-乙基-3-(6-氟-5-(6-(吗啉代甲基)吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲 (IV-B): 实施例 66

[0432] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 1-(5-溴-6-氟-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲 (0.07g, 0.22mmol)、4-((5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2-基)甲基)吗啉 III-A (0.134g, 0.44mmol) 和 K₃PO₄ (0.094g, 0.44mmol) 的 DMF-H₂O (5.0mL, 3 : 2) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入二氯二(三苯基膦)-钯 (II) (0.014g, 0.02mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。然后, 将所得反应混合物加热到 80℃ 并保持 2 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 EtOAc (3x50mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化 (100-200M, 5.0% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0.007g, 8%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 1.09 (t, J = 7.20Hz, 3H), 2.45 (m, 4H), 3.20 (m, 2H), 3.61 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 6.71 (br s, 1H), 7.57 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.77 (d, J = 6.80Hz, 1H), 7.93-8.0 (m, 2H), 8.70 (s, 1H) 和 10.80 (br s, 1H)。MS : 416.24 (M+H)⁺。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 2.1x100mm, 249nm) : 92.05% (保留时间 = 5.35 分钟)。

[0433] 方案-32 : (a) 1-Boc-3-羟基吡咯烷, 三苯基膦, DIAD, THF ; (b) 联硼酸频哪醇酯, KOAc, 三环己基膦, Pd₂(dba)₃, 1,4-二噁烷 ; (c) 1-(5-溴-6-氟-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲, K₃PO₄, 二氯二(三苯基膦)-钯 (II), DMF-H₂O ; (d) HCl-1,4-二噁烷。

[0434]



[0435] 制备 3-(4-溴-2-氧代吡啶-1(2H)-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (II) :

[0436] 向冰冷的三苯基膦 (0.17g, 0.63mmol) 的 THF (10.0mL) 溶液中加入 DIAD (0.12mL, 0.63mmol), 将所得溶液在相同温度下搅拌 15 分钟, 然后形成黄色沉淀。然后, 向反应混合物中加入 1-Boc-3-羟基吡咯烷 (0.10g, 0.53mmol), 搅拌 20 分钟, 然后加入 4-溴-2-羟基吡啶 (0.093g, 0.53mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌 16 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 用水稀释反应混合物, 用 EtOAc (3x50mL) 萃取。合并的有机相干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 浓缩。残余物在硅胶上纯化 (100–200M, 0.5% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0.20g, 定量产量)。MS : 343.10 (M+H)⁺。

[0437] 制备 3-(2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (III) :

[0438] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 3-(4-溴-2-氧代吡啶-1(2H)-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (0.20g, 0.58mmol)、联硼酸频哪醇酯 (0.29g, 1.16mmol) 和 KOAc (0.17g, 1.74mmol) 的 1,4-二噁烷 (7.0mL) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入三环己基膦 (0.025g, 0.87mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (0) (0.053g, 0.058mmol), 再用氮气脱气 15 分钟。将所得反应混合物加热到 80°C 并保持 2 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 通过硅藻土床过滤反应混合物, 滤液浓缩, 得到粗制残余物, 该粗产物不进一步纯化而直接用于之后的步骤中。MS : 391.20 (M+H)⁺。

[0439] 制备 3-(4-(2-(3-乙基脒基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (IV) :

[0440] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 1-(5-溴-6-氟-苯并噻唑-2-基)-3-乙基脒 (0.07g, 0.31mmol)、3-(2-氧代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)吡啶-1(2H)-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (0.24g, 0.62mmol) 和 K_3PO_4 (0.13g, 0.62mmol) 的 DMF- H_2O (5.0mL, 3 : 2) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入二氯二(三苯基膦)-钯 (II) (0.022g, 0.03mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。然后, 将所得反应混合物加热到 80°C 并保持 2 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 EtOAc (3x50mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化 (100–200M, 1.50% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0.056g, 36%)。MS : 502.20 (M+H)⁺。

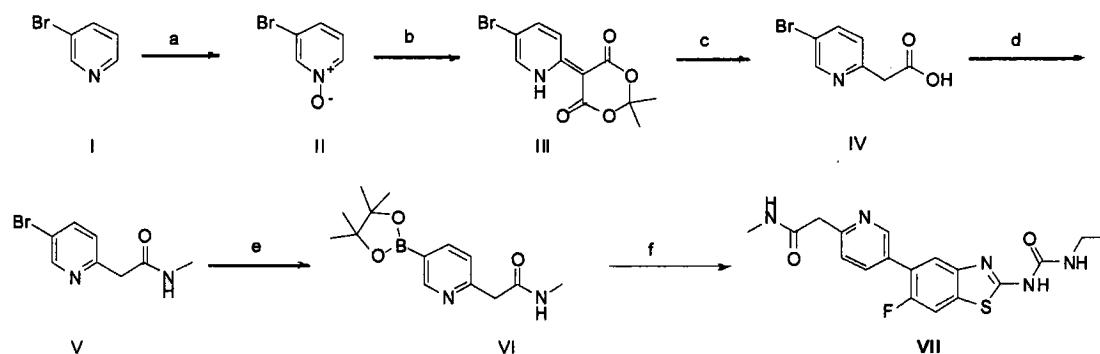
[0441] 制备 1-乙基-3-(6-氟-5-(2-氧代-1-(吡咯烷-3-基)-1,2-二氢吡啶-4-基)

苯并[d]噻唑-2-基)脲(V):实施例 67

[0442] 将 3-(4-(2-(3-乙基脲基)-6-氟苯并[d]噻唑-5-基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(0.055g, 0.11mmol)的 HCl-1,4-二噁烷(3.0mL)溶液在室温下搅拌 30 分钟。在反应完成后(TLC 监控),蒸发溶剂,残余物用醚研制,得到所需产物(0.01g, 45%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 1.10(t, J = 7.20Hz, 3H), 1.30(m, 1H), 1.81(m, 1H), 2.27(m, 1H), 3.15(m, 2H), 3.20(m, 2H), 3.40(m, 1H), 5.63(m, 1H), 6.85(br s, 1H), 7.01(s, 1H), 7.29(m, 1H), 7.79(d, J = 6.80Hz, 1H), 7.98(d, J = 10.80Hz, 1H), 8.28(d, J = 5.20Hz, 1H), 9.13(br s, 1H) 和 10.90(brs, 1H)。LCMS:402.09(86.80%)。

[0443] 方案-33:(a)m-CPBA, DCM;(b)梅钟酸(Meldrum's acid), 乙酸酐;(c)浓 HCl 80℃;(d)甲基胺, HOBT, EDCI·HCl;(e)Pd₂(dba)₃, 三环己基膦, KOAc, 1,4-二噁烷, 80℃, 8-10 小时;(f)1-(5-溴-6-氟-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲, K₃PO₄, PdCl₂(PPh₃)₂, DMF-H₂O。

[0444]



[0445] 直到中间体 IV:[(5-溴-吡啶-2-基)-乙酸]的合成参见:Tetrahedron, 53, 24, 1997, 8257-8268。

[0446] 制备[2-(5-溴-吡啶-2-基)-N-甲基-乙酰胺](V):

[0447] 向 5-溴-吡啶-2-基-乙酸(0.87g, 4.0mmol)的 THF(12mL)悬浮液中加入 HOBT(0.74g, 4.8mmol)和 EDCI·HCl(0.85g, 4.4mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌 15-20 分钟,然后滴加甲胺(2.0M, 在 THF 中, 4.05mL, 8.0mmol)。然后,将所得混合物在室温下继续搅拌 6-7 小时。在反应完成后,加水,用 EtOAc 萃取。粗制残余物在二氧化硅上纯化(60-120M, 2.50% MeOH-DCM),得到浅黄色固体化合物(0.25g, 27%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 2.58(d, J = 4.80Hz, 3H), 3.57(s, 2H), 7.33(m, 1H), 7.96(d, J = 2.40Hz 和 8.40Hz, 1H), 8.00(br s, 1H) 和 8.58(d, J = 2.40Hz, 1H)。MS:229.11(M+H⁺)。

[0448] 制备 N-甲基-2-[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼杂环戊烷-2-基)-吡啶-2-基]-乙酰胺(VI):

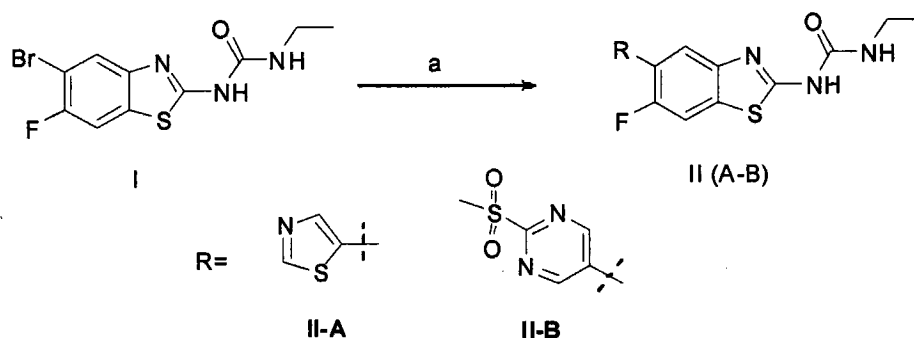
[0449] 通过用氮气鼓泡 15-20 分钟使 2-(5-溴-吡啶-2-基)-N-甲基-乙酰胺](0.5g, 0.22mmol)的 1,4-二噁烷溶液脱气,然后依次加入 Pd₂(dba)₃(0.01g, 0.01mmol)、联硼酸频哪醇酯(0.06g, 0.24mmol)、三环己基膦(0.007g 0.03mmol)和乙酸钾(0.03g, 0.033mmol)。将反应混合物再脱气 15-20 分钟,然后加热到 80℃并保持 16 小时。在反应完成后(TLC 监控),反应混合物冷却,用乙酸乙酯稀释,通过硅藻土床过滤。滤液用 Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩,用己烷洗涤。粗制油状化合物(60mg)不进行纯化而直接用于之后的步骤。MS:277.26(M+H⁺)。

[0450] 制备 2-{5-[2-(3-乙基-脲基)-6-氟-苯并噻唑-5-基]-吡啶-2-基}-N-甲基-乙酰胺 (VII): 实施例 68

[0451] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 1-(5-溴-6-氟-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲 (0.07g, 0.22mmol)、N-甲基-2-[5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧硼杂环戊烷-2-基)-吡啶-2-基]-乙酰胺 VI (0.122g, 0.44mmol) 和 K_3PO_4 (0.094g, 0.44mmol) 的 DMF- H_2O (8.0mL, 5:3) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入二氯二(三苯基膦)-钯 (II) (0.016g, 0.022mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。然后, 将所得反应混合物加热到 100℃ 并保持 6 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 EtOAc (3x50mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化 (230-400M, 4% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0.006g, 7%)。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 1.09 (t, $J = 6.80$ Hz, 3H), 2.60 (d, $J = 3.60$ Hz, 3H), 3.18 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 6.73 (br s, 1H), 7.45 (d, $J = 8.00$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 6.40$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 9.20$ Hz, 2H), 8.08 (br s, 1H), 8.68 (s, 1H) 和 10.81 (br s, 1H)。MS: 388.21 ($M+H^+$)。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 2.1x100mm, 249nm): 97.02% (保留时间 = 4.69 分钟)。

[0452] 方案-34: (a) 5-(三丁基甲锡烷基) 噻唑 (对于 II-A) 和 2-(甲基磺酰基)-5-(三丁基甲锡烷基) 嘧啶 (对于 II-B), $Pd(PPh_3)_4$, DMF。

[0453]



[0454] 制备 1-乙基-3-(6-氟-5-(噻唑-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲 (II-A): 实施例 69

[0455] 向 1-(5-溴-6-氟-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲 (0.10g, 0.31mmol) 的 DMF (4.0mL) 溶液中加入 5-(三丁基甲锡烷基) 噻唑 (0.18g, 0.47mmol), 通过用氮气吹扫 15 分钟使所得溶液脱气, 然后加入 $Pd(PPh_3)_4$ (0.036g, 0.03mmol)。将所得反应混合物用氮气再脱气 15 分钟, 然后加热到 100℃ 并保持 1 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 EtOAc (3x50mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化 (100-200M, 2.0% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0.033g, 33%)。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 1.09 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H), 3.20 (m, 2H), 6.72 (br s, 1H), 7.97-8.04 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 9.19 (s, 1H) 和 10.82 (br s, 1H)。MS: 323.13 ($M+H^+$)。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 2.1x100mm, 262nm): 88.55% (保留时间 = 5.18 分钟)。

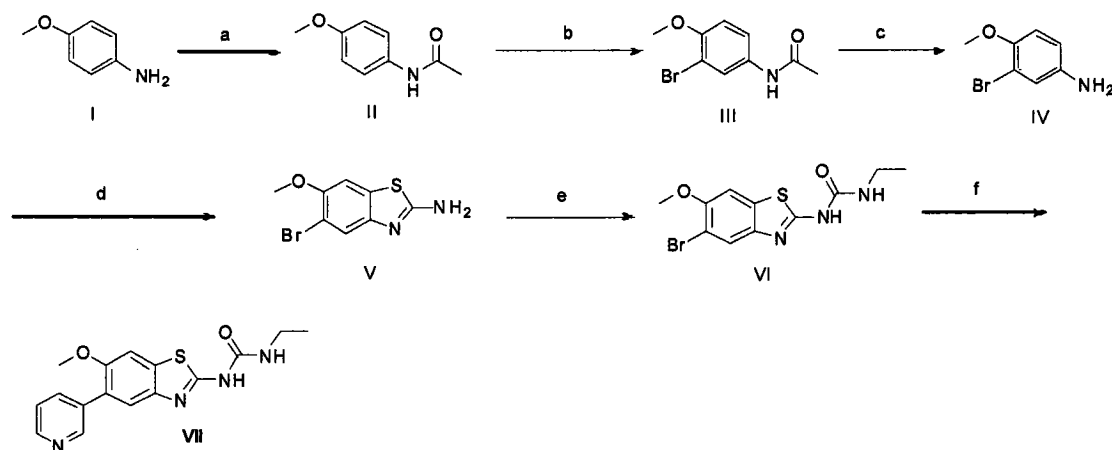
[0456] 制备 1-乙基-3-(6-氟-5-(2-(甲基磺酰基)嘧啶-5-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲 (II-B): 实施例 70

[0457] 向 1-(5-溴-6-氟-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲 (0.06g, 0.19mmol) 的

DMF (4.0mL) 溶液中加入 2-(甲基磺酰基)-5-(三丁基甲锡烷基) 嘧啶 (0.13g, 0.28mmol), 通过用氮气吹扫 15 分钟使所得溶液脱气, 然后加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.022g, 0.019mmol)。将所得反应混合物用氮气再脱气 15 分钟, 然后加热到 100℃ 并保持 3 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 EtOAc (3x50mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化 (230-400M, 1.60% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0.007g, 10%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ 1.09 (t, $J = 7.20\text{Hz}$, 3H), 3.19 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 6.72 (br s, 1H), 8.03 (d, $J = 6.80\text{Hz}$, 1H), 8.08 (d, $J = 10.40\text{Hz}$, 1H), 9.34 (s, 2H) 和 10.86 (br s, 1H)。MS: 393.95 ($\text{M}-\text{H}^+$)。LCMS: 395.99 ($\text{M}+\text{H}^+$), 90.39%。

[0458] 方案 -35: (a) Et_3N , 乙酰氯, DCM; (b) Br_2 , AcOH, 65℃; (c) EtOH, HCl, 80℃; (d) (i) 硫氰酸铵, (ii) Br_2 , AcOH; (e) 异氰酸乙酯, 1,4-二噁烷, 80℃; (f) 吡啶-3-硼酸, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, K_3PO_4 , 1,4-二噁烷, MeOH。

[0459]



[0460] 制备 N-(4-甲氧基苯基) 乙酰胺 (II):

[0461] 向冰冷的对茴香胺 (25g, 203.0mmol) 的 DCM (300.0mL) 溶液中滴加三乙胺 (90.0mL, 609.0mmol), 将反应混合物在相同温度下搅拌 15 分钟。然后, 加入乙酰氯 (23.0mL, 304.50mmol), 将反应混合物在室温下继续搅拌 1 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 加水 (500mL), 用 DCM (2x300mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 在减压下浓缩, 得到所需产物 (30.0g, 90%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1.99 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 6.86 (d, $J = 8.80\text{Hz}$, 2H), 7.48 (d, $J = 8.80\text{Hz}$, 2H) 和 9.77 (br s, 1H)。制备 N-(3-溴-4-甲氧基苯基) 乙酰胺 (III):

[0462] 向 N-(4-甲氧基苯基) 乙酰胺 II (7.50g, 45.40mmol) 的乙酸 (50mL) 溶液中加入 Br_2 (4.70mL, 90.80mmol) 的乙酸 (10.0mL) 溶液。然后, 将所得反应混合物加热到 65℃ 并保持 4 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 蒸馏除去乙酸, 将残余物冷却到 0℃, 然后用氨水碱化到 pH 12, 然后用 EtOAc (2x500.0mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 在减压下浓缩。粗制残余物在硅胶上纯化 (60-120M, 25-30% EtOAc-己烷), 得到所需产物 (5.0g, 45%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 2.0 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 7.06 (d, $J = 8.80\text{Hz}$, 1H), 7.44 (dd, $J = 2.40$ 和 8.80Hz , 1H), 7.91 (d, $J = 2.40\text{Hz}$, 1H) 和 9.92 (br s, 1H)。MS: 244.15 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0463] 制备 3-溴-4-甲氧基苯胺 (IV):

[0464] 向 N-(3-溴-4-甲氧基苯基)乙酰胺 III (5.0g, 20.50mmol) 的 EtOH (40.0mL) 溶液中加入浓 HCl (20.0mL), 将反应混合物加热到 80℃ 并保持 4-5 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 蒸馏除去 EtOH, 将残余物冷却到 0℃, 然后用氨水碱化到 pH 12, 用 EtOAc (2x250mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 在减压下浓缩, 得到所需产物 (3.56g, 87%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 3.67 (s, 3H), 4.88 (br s, 2H), 6.54 (dd, $J = 2.40$ 和 8.40Hz, 1H) 和 6.80 (m, 2H)。MS: 202.17 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0465] 制备 5-溴-6-甲氧基苯并[d]噻唑-2-胺 (V):

[0466] 向 3-溴-4-甲氧基苯胺 IV (2.0g, 9.90mmol) 的 AcOH (25.0mL) 溶液中加入硫氰酸铵 (3.80g, 49.50mmol), 将反应混合物在室温下搅拌 1 小时。然后, 将反应混合物冷却到 0℃, 然后加入 Br_2 (0.60mL, 11.0mmol) 的 AcOH (10.0mL) 溶液。然后, 将该反应混合物在室温下搅拌 2 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 蒸馏除去 AcOH, 将残余物冷却到 0℃, 然后用氨水碱化到 pH 12, 用 EtOAc (2x250mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 在减压下浓缩, 得到所需产物 (2.0g, 78%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 3.80 (s, 3H), 7.41 (br s, 2H), 7.49 (s, 1H) 和 7.50 (s, 1H)。

[0467] 制备 1-(5-溴-6-甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)-3-乙基脲 (VI):

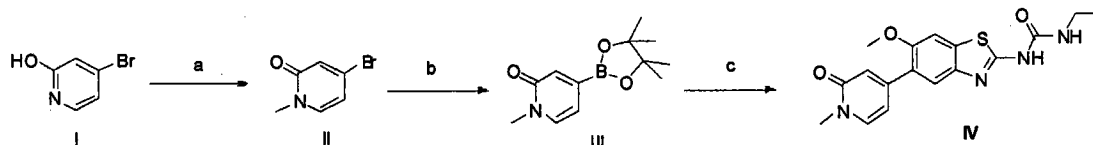
[0468] 向 5-溴-6-甲氧基苯并[d]噻唑-2-胺 V (2.0g, 7.72mmol) 的 1,4-二噁烷 (20.0mL) 溶液中加入异氰酸乙酯 (3.0mL, 38.60mmol), 将所得反应混合物加热到 80℃ 并保持 16 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 蒸馏除去 1,4-二噁烷, 然后与正己烷共蒸馏 (2 次)。然后, 将残余物与水在 90℃ 一起搅拌 2 小时, 然后过滤, 得到所需产物, 该产物进一步用热水洗涤, 干燥。最后, 用醚洗涤残余物, 得到所需产物 (2.10g, 83%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1.07 (t, $J = 7.20\text{Hz}$, 3H), 3.17 (五重峰, $J = 6.80\text{Hz}$, 2H), 3.86 (s, 3H), 6.65 (br s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.80 (s, 1H) 和 10.67 (br s, 1H)。MS: 330.08 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0469] 制备 1-乙基-3-(6-甲氧基-5-(吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲 (VII): 实施例 71

[0470] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 1-(5-溴-6-甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)-3-乙基脲 VI (0.20g, 0.60mmol)、吡啶-3-硼酸 (0.11g, 0.90mmol) 和 K_3PO_4 (0.20g, 0.90mmol) 的 1,4-二噁烷-MeOH (8.0mL, 5:3) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入与二氯甲烷络合的 [1,1'-二(二苯基膦基)-二茂铁]二氯钯 (II) (0.05g, 0.06mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。然后, 将所得反应混合物加热到 80℃ 并保持 2-3 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 EtOAc (2x100mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化 (100-200M, 3-4% MeOH-DCM), 得到所需产物, 该产物最后用 50% DCM-醚的混合物洗涤, 得到 0.09 克 (45%) 产物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 1.09 (t, $J = 7.20\text{Hz}$, 3H), 3.18 (五重峰, $J = 6.80\text{Hz}$, 2H), 3.81 (s, 3H), 6.67 (br s, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.93 (m, 1H), 8.53 (d, $J = 3.60\text{Hz}$, 1H), 8.70 (s, 1H) 和 10.62 (br s, 1H)。MS: 329.23 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 100x2.1mm, 246nm): 99.29% (保留时间 = 4.95 分钟)。

[0471] 方案-36: (a) MeI, NaH, THF; (b) 联硼酸频哪醇酯, KOAc, 三环己基膦, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 1,4-二噁烷; (c) 1-(5-溴-6-甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)-3-乙基脲, K_3PO_4 , 二氯二(三苯基膦)-钯 (II), DMF- H_2O 。

[0472]



[0473] 制备 4-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮 (II) :

[0474] 向冰冷的 2-羟基-4-溴吡啶 (1.0g, 5.75mmol) 的 THF (20.0mL) 溶液中分批加入 NaH (60% 的矿物油悬浮液, 0.23g, 5.75mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 15 分钟, 然后加入甲基碘 (1.10mL, 17.24mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌 16 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到 0℃, 加水, 用 EtOAc (3x50mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 在减压下浓缩, 得到所需产物 (0.99g, 92%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 3.38 (s, 3H), 6.44 (dd, J = 2.0 和 7.20Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.0Hz, 1H) 和 7.69 (d, J = 7.20Hz, 1H)。

[0475] 制备 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮 (III) :

[0476] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 4-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮 II (0.50g, 2.66mmol)、联硼酸频哪醇酯 (0.74g, 2.93mmol) 和 KOAc (0.39g, 3.99mmol) 的 1,4-二噁烷 (10.0mL) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入三环己基膦 (0.090g, 0.32mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (0) (0.14g, 0.13mmol), 用氮气再脱气 15 分钟。将所得反应混合物加热到 80-85℃ 并保持 3 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 通过硅藻土床过滤反应混合物, 滤液浓缩, 得到粗制残余物, 该粗产物不进一步纯化而直接用于之后的步骤中。MS : 236.23 (M+H)⁺。

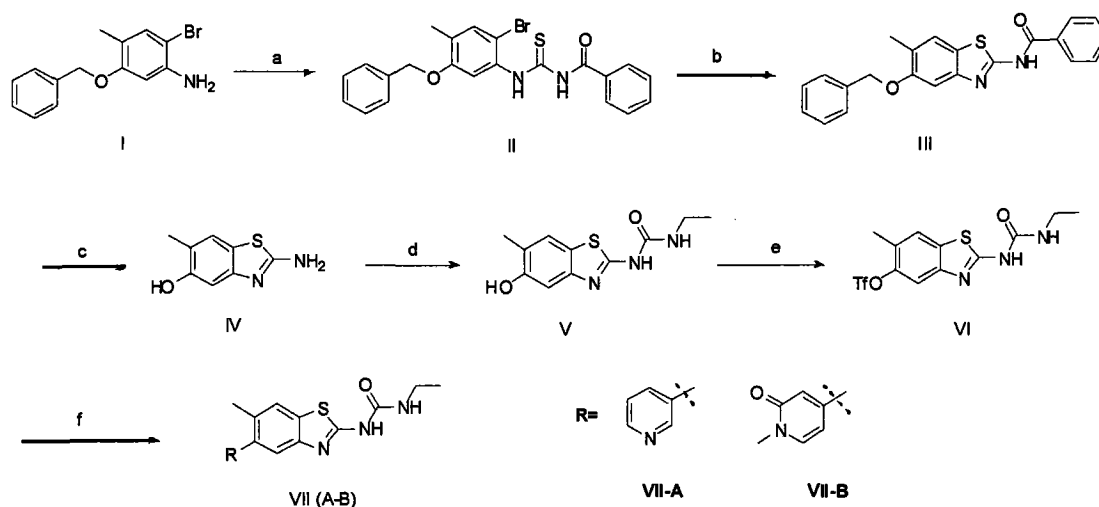
[0477] 制备 1-乙基-3-(6-甲氧基-5-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲 (IV) : 实施例 72

[0478] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 1-(5-溴-6-甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)-3-乙基脲 (0.10g, 0.30mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮 III (0.08g, 0.33mmol) 和 K₃PO₄ (0.10g, 0.45mmol) 的 DMF-H₂O (5.0mL, 3 : 2) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入二氯二(三苯基膦)-钯 (II) (0.02g, 0.03mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。然后, 将所得反应混合物加热到 80℃ 并保持 2 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 EtOAc (2x100mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化 (100-200M, 3-4% MeOH-DCM), 得到所需产物, 该产物最后用 50% DCM-醚的混合物洗涤, 得到 0.018 克 (16%) 产物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 1.08 (t, J = 7.20Hz, 3H), 3.21 (五重峰, J = 6.80Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.39 (dd, J = 1.60 和 6.80Hz, 1H), 6.48 (d, J = 1.20Hz, 1H), 6.67 (br s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.67 (m, 2H) 和 10.64 (br s, 1H)。MS : 359.20 (M+H)⁺。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 100x2.1mm, 237nm) : 94.71% (保留时间 = 4.52 分钟)。

[0479] 方案-37 : (a) 苯甲酰基异硫氰酸酯, 丙酮 ; (b) Pd₂(dba)₃, dppf, KO^tBu, 1,4-二噁烷, 80℃, 20 小时 ; (c) 70% 浓 H₂SO₄, 140℃, 1 小时 ; (d) 异氰酸乙酯, 1,4-二噁烷, 70℃, 8-10 小时 (e) N-苯基三氟甲磺酰亚胺 (triflimide), DIPEA, DMF ; (f) 吡啶-3-硼酸 (对于 VII-A), K₃PO₄, PdCl₂(dppf), 1,4-二噁烷 : 甲醇, 80℃, 2 小时, 或二(新戊基甘醇酸合二硼,

KOAc, DMSO, 4-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮, Cs_2CO_3 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 80°C , 16 小时。

[0480]



[0481] 制备 1-苯甲酰基-3-(5-苄氧基-2-溴-4-甲基-苯基)-硫脲 (II) :

[0482] 在室温下向 5-苄氧基-2-溴-4-甲基-苯基胺 (0.50g, 1.71mmol) 的丙酮 (20mL) 溶液中滴加苯甲酰基异硫氰酸酯 (0.28mL, 2.08mmol)。将所得反应混合物在相同温度下搅拌 30 分钟。在反应完成后 (TLC 监控), 蒸馏除去丙酮, 将固体残余物在己烷中搅拌 5-10 分钟, 然后过滤, 得到白色固体状的所需产物 (0.70g, 88%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.20 (s, 3H), 5.10 (s, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.40 (t, $J = 7.20\text{Hz}$, 2H), 7.48 (d, $J = 7.60\text{Hz}$, 2H), 7.55 (m, 3H), 7.67 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.0 (d, $J = 7.20\text{Hz}$, 2H), 11.81 (br s, 1H) 和 12.59 (br s, 1H)。

[0483] 制备 N-(5-苄氧基-6-甲基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺 (III) :

[0484] 在室温下, 在氮气气氛下向 1-苯甲酰基-3-(5-苄氧基-2-溴-4-甲基-苯基)-硫脲 II (1.0g, 2.20mmol) 的 1,4-二噁烷 (30mL) 溶液中依次加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.12g, 0.12mmol)、dppf (0.07g, 0.12mmol) 和 KOtBu (0.75g, 3.30mmol)。将所得反应混合物在 80°C 加热 6 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 用 EtOAc 稀释反应混合物, 通过硅藻土床过滤。滤液浓缩, 在硅胶上纯化 (100-200M, 20% EtOAc-己烷), 得到所需产物 (0.50g, 61%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 2.31 (s, 3H), 5.23 (s, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.39 (m, 3H), 7.52 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 7.60\text{Hz}$, 2H) 和 12.77 (br s, 1H)。MS : 375.19 (M+H) $^+$ 。

[0485] 制备 2-氨基-6-甲基-苯并噻唑-5-醇 (IV) :

[0486] 向冰冷的 N-(5-苄氧基-6-甲基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺 (0.60g, 1.60mmol) 溶液中加入 70% 的 H_2SO_4 水溶液 (5-6mL)。将所得混合物加热到 140°C 并保持 1 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 用 Na_2CO_3 水溶液碱化反应混合物 (pH10), 用 EtOAc (2x300mL) 萃取。合并有机层, 用盐水溶液洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 得到白色固体状的所需产物 (0.20g, 70%)。MS : 181.16 (M+H) $^+$ 。

[0487] 制备 1-乙基-3-(5-羟基-6-甲基-苯并噻唑-2-基)-脲 (V) :

[0488] 在室温下向 2-氨基-6-甲基-苯并噻唑-5-醇 (0.20g, 1.11mmol) 的 1,4-二噁烷 (5mL) 溶液中加入异氰酸乙酯 (0.13mL, 1.68mmol)。将所得混合物加热到 $60-65^\circ\text{C}$ 并保持 16 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 蒸馏除去 1,4-二噁烷, 与己烷共蒸发 (两次)。用水处理

固体残余物至 60–70℃ 并保持 2–4 小时。过滤出所得固体,在真空下干燥,得到白色固体化合物 (0.17g, 61%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ 1.07(t, J = 7.20Hz, 3H), 2.17(s, 3H), 3.16(m, 2H), 6.68(br s, 1H), 7.00(s, 1H), 7.47(s, 1H), 9.33(s, 1H) 和 10.43(br s, 1H), MS: 252.18(M+H⁺)。

[0489] 制备三氟甲磺酸 2-(3-乙基脲基)-6-甲基苯并[d]噻唑-5-基酯(VI):

[0490] 向 1-乙基-3-(5-羟基-6-甲基-苯并噻唑-2-基)-脲 (0.185g, 0.74mmol) 的 DMF (3mL) 溶液中加入 DIPEA (0.22mL, 1.21mmol), 将所得溶液在室温下搅拌 5 分钟, 然后分批加入 N-苯基三氟甲磺酰亚胺 (0.36g, 0.99mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 用冷水猝灭反应混合物, 用 EtOAc 萃取。合并有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥, 蒸发至干燥。粗制残余物在硅胶上纯化 (100–200M, 1.5% MeOH-DCM), 得到白色固体化合物形式的所需产物 (0.10g, 38%)。MS: 384.11(M+H⁺)。

[0491] 制备 1-乙基-3-(6-甲基-5-(吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲(VII-A): 实施例 73

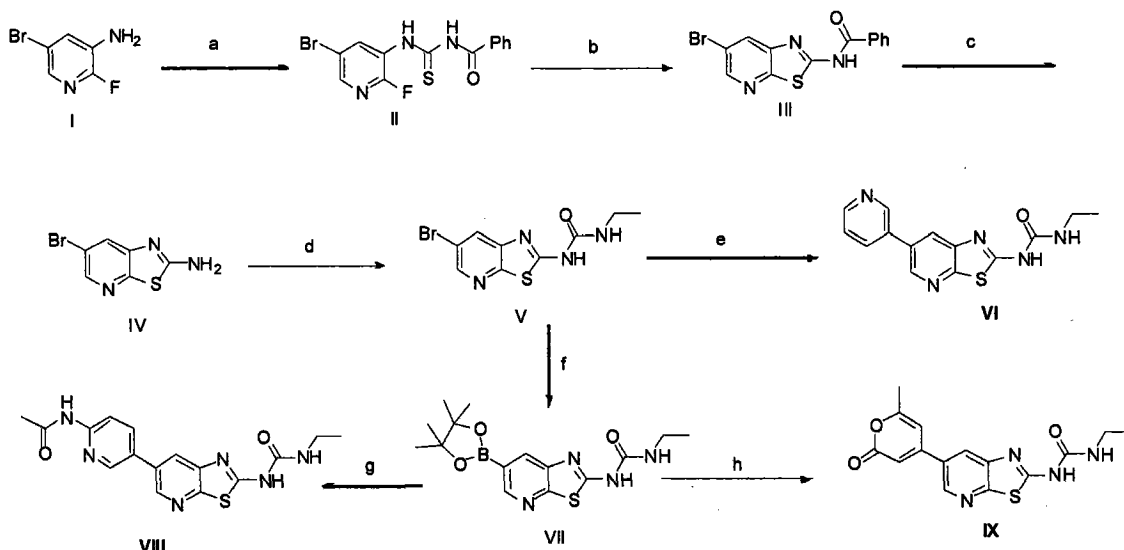
[0492] 在室温下, 在氮气气氛下, 向三氟甲磺酸 2-(3-乙基脲基)-6-甲基苯并[d]噻唑-5-基酯 VI (0.08g, 0.21mmol) 的 1,4-二噁烷: MeOH (8.0mL, 5:3) 溶液中加入吡啶-3-硼酸 (0.03g, 0.25mmol) 和磷酸钾 (0.05g, 0.25mmol)。将所得混合物脱气 15 分钟, 然后加入 PdCl₂(dppf) (0.025g, 0.03mmol), 再脱气 15 分钟。然后, 将反应混合物加热到 80℃ 并保持 2 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 用甲醇稀释反应混合物, 通过硅藻土床过滤。蒸馏滤液, 粗制残余物在硅胶上纯化 (100–200M, 2.5% MeOH-DCM), 得到灰白色固体状的所需产物 (0.015g, 23%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ 1.08(t, J = 7.20Hz, 3H), 2.32(s, 3H), 3.20(m, 2H), 6.70(br s, 1H), 7.46(s, 2H), 7.55(m, 1H), 7.84(m, 2H), 8.59(s, 1H) 和 10.70(br s, 1H)。MS: 313.15(M+H⁺)。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 2.1x100mm, 220nm): 90.14% (保留时间 = 5.22 分钟)。

[0493] 制备 1-乙基-3-(6-甲基-5-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯并[d]噻唑-2-基)脲(VII-B): 实施例 74

[0494] 在室温下向三氟甲磺酸 2-(3-乙基脲基)-6-甲基苯并[d]噻唑-5-基酯 VI (0.122g, 0.32mmol) 的 DMSO (8mL) 溶液中加入 KOAc (0.09g, 0.95mmol) 和联硼酸新戊二醇酯 (0.15g, 0.64mmol)。将所得混合物用氮气脱气 15–20 分钟, 然后加入 PdCl₂·dppf (0.03g, 0.03mmol)。将反应混合物再脱气 15–20 分钟, 然后加热到 80℃ 并保持 3 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 然后加入 4-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮 (0.12g, 0.64mmol) 和 Cs₂CO₃ (0.16g, 3.7M, 在 H₂O 中)。将所得混合物脱气 10–15 分钟, 然后加入 Pd(PPh₃)₄ (0.04g, 0.03mmol), 再脱气 15–20 分钟, 最后加热到 80℃ 并保持 16 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 向反应混合物中加水, 用 EtOAc (3x50mL) 萃取。合并的有机相用 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩。粗制残余物在硅胶上纯化 (100–200M, 2–2.5% MeOH-DCM), 得到白色固体状的所需产物 (0.025g, 24%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ 1.08(t, J = 7.20Hz, 3H), 2.31(s, 3H), 3.19(m, 2H), 3.46(s, 3H), 6.27(dd, J = 1.60 和 6.80Hz, 1H), 6.32(s, 1H), 6.70(br s, 1H), 7.41(s, 1H), 7.74(d, J = 6.80Hz, 1H), 7.78(s, 1H) 和 10.71(br s, 1H)。MS: 343.18(M+H⁺)。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 2.1x100mm, 237nm): 98.53% (保留时间 = 4.65 分钟)。

[0495] 方案-38 : (a) 苯甲酰基异硫氰酸酯, 丙酮, 室温, 30 分钟 ; (b) NaOH-THF ; (c) 70 % H_2SO_4 , 100°C, 45 分钟 ; (d) 异氰酸乙酯, 1,4-二噁烷 ; (e) 吡啶-3-硼酸, K_3PO_4 , $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, DMF- H_2O ; (f) 联硼酸频哪醇酯, KOAc, 三环己基膦, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 1,4-二噁烷 ; (g) N-(5-溴吡啶-2-基)乙酰胺, K_3PO_4 , $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, DMF- H_2O ; (h) 4-溴-6-甲基-2H-吡喃-2-酮, K_3PO_4 , $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, DMF- H_2O , 80°C, 16 小时。

[0496]



[0497] 制备 N-(5-溴-2-氟吡啶-3-基硫代氨基甲酰基 (carbamothioyl)) 苯甲酰胺 (II) :

[0498] 向 3-氨基-5-溴-2-氟吡啶 (1.0g, 5.23mmol) 的丙酮 (15.0mL) 溶液中加入苯甲酰基异硫氰酸酯 (0.85mL, 6.25mmol), 将所得反应混合物在室温下搅拌 30 分钟。在反应完成后 (TLC 监控), 在减压下除去丙酮, 用己烷洗涤残余物, 过滤, 得到所需产物 (1.68g, 91%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ 7.55 (t, J = 7.60Hz, 2H), 7.68 (t, J = 7.60Hz, 1H), 8.0 (d, J = 7.60Hz, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.84 (dd, J = 2.0 和 8.40Hz, 1H), 12.03 (br s, 1H) 和 12.60 (br s, 1H)。

[0499] 制备 N-(6-溴噻唑 [5,4-b] 吡啶-2-基) 苯甲酰胺 (III) :

[0500] 向冰冷的 N-(5-溴-2-氟吡啶-3-基硫代氨基甲酰基) 苯甲酰胺 II (1.80g, 5.08mmol) 的 THF (20.0mL) 溶液中加入 NaOH 溶液 (1.0g, 22.0mmol, 溶解在 10.0mL H_2O 中)。然后, 将反应混合物加热到 60°C 并保持 16 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 浓缩反应混合物, 加水, 用 EtOAc (3x150mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 在减压下浓缩, 得到所需产物 (1.60g, 95%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ 7.42 (m, 3H), 7.82 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.14 (m, 2H) 和 8.18 (d, J = 2.0Hz, 1H)。

[0501] 制备 6-溴噻唑 [5,4-b] 吡啶-2-胺 (IV) :

[0502] 将 N-(6-溴噻唑 [5,4-b] 吡啶-2-基) 苯甲酰胺 III (2.0g, 5.98mmol) 的 70 % H_2SO_4 (10.0mL) 溶液加热到 140°C 并保持 1 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物倒在碎冰上, 用 30 % NaOH 水溶液碱化至 pH 8.0, 用 EtOAc (3x150mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 在减压下浓缩, 得到所需产物 (1.34g, 98%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) : δ 7.85 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.05 (br s, 2H) 和 8.18 (d, J = 2.0Hz, 1H)。

[0503] 制备 1-(6-溴噻唑 [5,4-b] 吡啶-2-基)-3-乙基脒 (V) :

[0504] 向 6-溴噻唑 [5,4-b] 吡啶-2-胺 IV (1.30g, 5.55mmol) 的 1,4-二噁烷 (20.0mL) 溶液中加入异氰酸乙酯 (2.19mL, 27.07mmol), 将所得反应混合物加热到 80℃ 并保持 8 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 蒸馏除去 1,4-二噁烷, 然后与正己烷共蒸馏 (2 次)。然后, 将残余物与水一起在 90℃ 搅拌 2 小时, 然后过滤, 得到所需产物, 该产物进一步用热水洗涤, 然后干燥。最后, 用醚洗涤残余物, 得到所需产物 (1.40g, 83%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.10 (t, J = 7.20Hz, 3H), 3.20 (五重峰, J = 7.20Hz, 2H), 6.76 (brs, 1H), 8.24 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.0Hz, 1H) 和 11.05 (br s, 1H)。

[0505] 制备 1-乙基-3-(6-(吡啶-3-基)噻唑 [5,4-b] 吡啶-2-基)脲 (VI): 实施例 75

[0506] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 1-(6-溴噻唑 [5,4-b] 吡啶-2-基)-3-乙基脲 (0.05g, 0.17mmol)、吡啶-3-硼酸 (0.025g, 0.20mmol) 和 K₃PO₄ (0.053g, 0.25mmol) 的 DMF-H₂O (5.0mL, 3 : 2) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入二氯二(三苯基膦)-钯 (II) (0.012g, 0.016mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。然后, 将所得反应混合物加热到 80℃ 并保持 4 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 EtOAc (2x100mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化 (100-200M, 2.40% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0.003g (7%))。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.10 (t, J = 7.20Hz, 3H), 3.18 (m, 2H), 6.77 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 8.22 (d, J = 8.40Hz, 1H), 8.31 (d, J = 1.60Hz, 1H), 8.63 (d, J = 5.20Hz, 1H), 8.72 (d, J = 2.0Hz, 1H), 9.01 (d, J = 1.60Hz, 1H) 和 10.97 (br s, 1H)。MS: 300.11 (M+H)⁺。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 100x2.1mm, 245nm): 97.04% (保留时间 = 4.40 分钟)。

[0507] 制备 1-乙基-3-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)噻唑 [5,4-b] 吡啶-2-基)脲 (VII):

[0508] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 1-(6-溴噻唑 [5,4-b] 吡啶-2-基)-3-乙基脲 V (0.20g, 0.66mmol)、联硼酸频哪醇酯 (0.38g, 1.32mmol) 和 KOAc (0.164g, 2.0mmol) 的 1,4-二噁烷 (10.0mL) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入三环己基膦 (0.03g, 0.10mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (0) (0.06g, 0.066mmol), 再用氮气脱气 15 分钟。将所得反应混合物加热到 80-85℃ 并保持 2 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 通过硅藻土床过滤反应混合物, 滤液浓缩, 得到粗制残余物, 该粗产物不进一步纯化而直接用于之后的步骤中。MS: 349.23 (M+H)⁺。

[0509] 制备 N-(5-(2-(3-乙基脲基)噻唑 [5,4-b] 吡啶-6-基)吡啶-2-基)乙酰胺 (VIII): 实施例 76

[0510] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 N-(5-溴吡啶-2-基)乙酰胺 (0.06g, 0.28mmol)、1-乙基-3-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)噻唑 [5,4-b] 吡啶-2-基)脲 (0.15g, 0.42mmol) 和 K₃PO₄ (0.18g, 0.84mmol) 的 DMF-H₂O (5.0mL, 3 : 2) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入二氯二(三苯基膦)-钯 (II) (0.03g, 0.04mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。然后, 将所得反应混合物加热到 80℃ 并保持 16 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 EtOAc (2x100mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化 (100-200M, 2.80% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0.007g (5%))。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.11 (t, J = 7.20Hz, 3H), 2.12 (s, 3H), 3.18 (m, 2H), 6.76 (m, 1H), 8.17-8.28 (m, 3H), 8.71 (d, J =

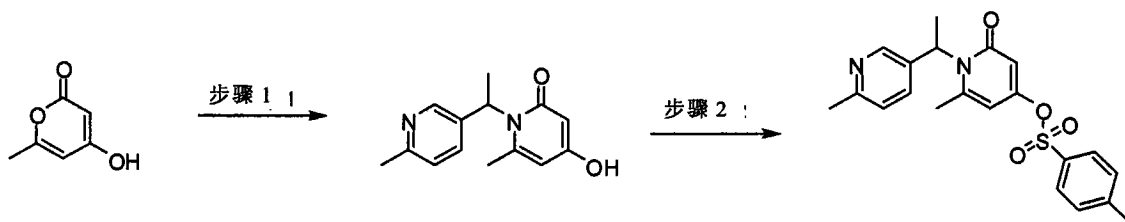
1.60Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 10.72 (s, 1H) 和 10.96 (br s, 1H)。MS :357.15 (M+H)⁺。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 100x2.1mm, 238nm) :89.81% (保留时间=4.37 分钟)。

[0511] 制备 1-乙基-3-(6-(6-甲基-2-氧代-2H-吡喃-4-基)噻唑[5,4-b]吡啶-2-基)脲 (IX): 实施例 77

[0512] 通过用氮气吹扫 15 分钟使 4-溴-6-甲基-2H-吡喃-2-酮 (0.055g, 0.30mmol)、1-乙基-3-(6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)噻唑[5,4-b]吡啶-2-基)脲 (0.15g, 0.42mmol) 和 K₃PO₄ (0.185g, 0.87mmol) 的 DMF-H₂O (5.0mL, 3 : 2) 溶液脱气。然后, 向该反应混合物中加入与二氯甲烷络合的 [1,1'-二(二苯基膦基)-二茂铁] 二氯化钯 (II) (0.021g, 0.028mmol), 随后用氮气再脱气 15 分钟。然后, 将所得反应混合物加热到 80℃ 并保持 16 小时。在反应完成后 (TLC 监控), 将反应混合物冷却到室温, 倒在冰冷的水上, 然后用 EtOAc (2x100mL) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 在减压下浓缩。粗产物随后在硅胶上纯化 (100-200M, 4.20% MeOH-DCM), 得到所需产物 (0.032g (33%))。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 1.11 (t, J = 6.80Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.21 (五重峰, J = 7.20Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.79 (s, 1H) 和 11.07 (br s, 1H)。MS :331.10 (M+H)⁺。定性 HPLC 纯度 (Acquity BEH C-18, 100x2.1mm, 261nm) :96.37% (保留时间=4.72 分钟)。

[0513] 方案-39

[0514]



[0515] 制备 4-羟基-6-甲基-1-[1-(6-甲基-吡啶-3-基)-乙基]-1H-吡啶-2-酮 (步骤 1):

[0516] 将在水 (18ml) 中搅拌着的 4-羟基-6-甲基-2-吡喃酮 (1.394g, 11.1mmol) 和 1-(6-甲基-吡啶-3-基)-乙基胺 (1.806g, 13.3mmol) 的混合物在回流下沸腾 65 小时。将混合物冷却到环境温度, 将上层清液倾析除去, 得到深色半固体残余物。该残余物用乙酸乙酯研制, 得到灰色固体 4-羟基-6-甲基-1-[1-(6-甲基-吡啶-3-基)-乙基]-1H-吡啶-2-酮 (475mg), 该产物不进行纯化而直接用在之后的步骤中。LC-MS m/z 245 [M+H]⁺ 保留时间=1.21 分钟。

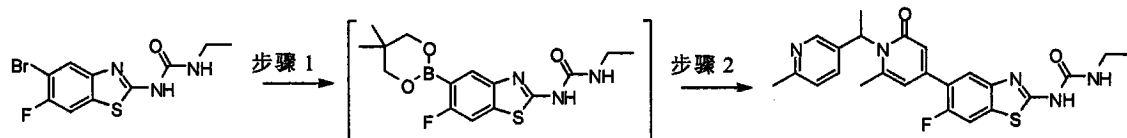
[0517] 制备 4-磺基-6-甲基-1-[1-(6-甲基-吡啶-3-基)-乙基]-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-4-基酯 (步骤 2):

[0518] 用无水三乙胺 (0.81ml, 5.839mmol) 处理在无水二氯甲烷 (16ml) 中搅拌着的步骤 1 的产物 (475mg, 1.947mmol) 和 4-甲基苯磺酰氯 (371mg, 1.947mmol) 的混合物, 在环境温度下继续搅拌 18 小时。用二氯甲烷 (150ml) 稀释反应混合物, 依次用水 (100ml) 和盐水 (100ml) 洗涤, 干燥 (MgSO₄)。在真空下除去溶剂, 通过快速二氧化硅色谱纯化残余物, 洗脱液为乙酸乙酯, 得到无色胶状的 4-磺基-6-甲基-1-[1-(6-甲基-吡啶-3-基)-乙基]-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-4-基酯 (609mg), 该产物在静置后固化。LC-MS m/z

399[M+H]⁺ 保留时间 = 2.10 分钟。

[0519] 方案 -40

[0520]



[0521] 制备 1-[5-(5,5-二甲基-[1,3,2]二氧硼杂环己烷(dioxaborinan)-2-基)-6-氟-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲(步骤1):

[0522] 将在无水 N,N-二甲基甲酰胺(4.1ml)中搅拌着的 1-(5-溴-6-氟-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲(100mg, 0.314mmol)、二(新戊基)甘醇酸合二硼(70mg, 0.314mmol)、乙酸钾(91mg, 0.952mmol)和 1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁氯化钯(II)络合物(26mg, 0.0314mmol)的混合物用氮气吹扫 15 分钟。密封反应容器,在 80℃加热 3 小时。

[0523] 制备 1-乙基-3-(6-氟-5-{6-甲基-1-[1-(6-甲基-吡啶-3-基)-乙基]-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-4-基}-苯并噻唑-2-基)-脲(步骤2):实施例 78

[0524] 将来自步骤 1 的反应混合物冷却到环境温度。加入甲苯-4-磺酸 6-甲基-1-[1-(6-甲基-吡啶-3-基)-乙基]-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-4-基酯(125mg, 0.314mmol),然后加入碳酸铯水溶液(3.7M, 0.12ml, 0.470mmol)和 1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁氯化钯(II)络合物(26mg, 0.0314mmol)。将反应混合物用氮气吹扫 5 分钟,密封,在 80℃加热 5 小时。将反应混合物冷却到环境温度,用水(100ml)稀释,用乙酸乙酯(3x50ml)萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,干燥(MgSO₄)。在真空下除去溶剂,通过快速二氧化硅色谱纯化残余物,先用乙酸乙酯后用 0-5% 7N 甲醇铵(methanolic ammonium)的二氯甲烷溶液洗脱,得到浅褐色固体 1-乙基-3-(6-氟-5-{6-甲基-1-[1-(6-甲基-吡啶-3-基)-乙基]-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-4-基}-苯并噻唑-2-基)-脲(实施例 78)(30mg)。LC-MS m/z 466[M+H]⁺ 保留时间 = 2.65 分钟。

[0525] 方案 -41

[0526] 制备 4-溴-1-(3-甲氧基-吡啶-2-基甲基)-1H-吡啶-2-酮

[0527]

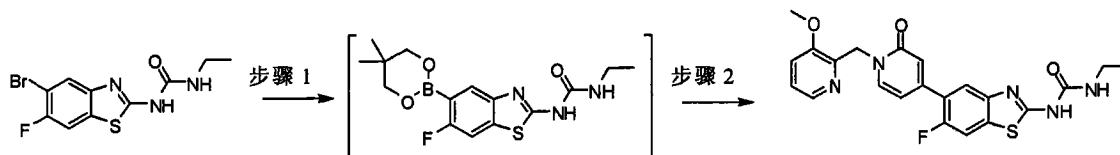


[0528] 将(3-甲氧基-吡啶-2-基)-甲醇(227mg, 1.63mmol)、2-羟基-4-溴吡啶(282mg, 1.63mmol)和三苯基膦(416mg, 1.63mmol)在干燥二氯甲烷(10ml)中,在 0℃和氮气气氛下搅拌。在 0℃加入偶氮二羧酸二乙酯(242mg, 1.63mmol),然后使反应混合物达到室温并搅拌过夜。加入饱和碳酸氢钠水溶液(10ml),分离各层。用二氯甲烷(2x10ml)萃取水相部分,合并有机相部分,干燥(MgSO₄),在减压下浓缩。通过快速二氧化硅色谱纯化粗产物,首先用 0-100% 乙酸乙酯的汽油溶液洗脱,然后用 10% 7N 甲醇铵的二氯甲烷溶液洗脱,得到 4-溴-1-(3-甲氧基-吡啶-2-基甲基)-1H-吡啶-2-酮,LC-MS(340mg)分析表明纯度为 57%,污染上了 23%的 2-羟基-4-溴吡啶和 20%的氧化三苯基膦。该产物直接用于之后

的步骤中。LC-MS m/z 297 $[M+H]^+$ 保留时间 = 2.05 分钟。

[0529] 方案 -42

[0530]



[0531] 制备 1-[5-(5,5-二甲基-[1,3,2] 二氧硼杂环己烷-2-基)-6-氟-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲 (步骤 1) :

[0532] 将在无水 N,N-二甲基甲酰胺 (4.1ml) 中搅拌着的 1-(5-溴-6-氟-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲 (100mg, 0.314mmol)、二(新戊基)甘醇酸合二硼 (70mg, 0.314mmol)、乙酸钾 (91mg, 0.952mmol) 和 1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁氯化钯 (II) 络合物 (26mg, 0.0314mmol) 的混合物用氮气吹扫 15 分钟。密封反应容器, 在 80℃ 加热 3 小时。

[0533] 制备 1-乙基-3-{6-氟-5-[1-(3-甲氧基-吡啶-2-基甲基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-4-基]-苯并噻唑-2-基}-脲 (步骤 2) : 实施例 79

[0534] 将来自步骤 1 的反应混合物冷却到环境温度。加入含有 4-溴-1-(3-甲氧基-吡啶-2-基甲基)-1H-吡啶-2-酮 (114mg) 的混合物, 然后加入碳酸铯水溶液 (3.7M, 0.25ml, 0.930mmol) 和 1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁氯化钯 (II) 络合物 (26mg, 0.0314mmol)。用氮气吹扫反应混合物 5 分钟, 密封, 在 80℃ 加热 5 小时。将反应混合物冷却到环境温度, 用水 (12ml) 稀释, 用二氯甲烷 (3x12ml) 萃取。用盐水洗涤合并的萃取物, 干燥 ($MgSO_4$), 在减压下浓缩。将粗产物在二氯甲烷-甲醇 (9 : 1) 中研制, 通过过滤收集所得固体, 得到白色固体 1-乙基-3-{6-氟-5-[1-(3-甲氧基-吡啶-2-基甲基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-4-基]-苯并噻唑-2-基}-脲 (实施例 79) (10mg)。滤液在减压下浓缩, 通过快速二氧化硅色谱纯化, 用 0-5% 7N 甲醇铵的二氯甲烷溶液洗脱, 再得到 8mg 白色固体产物。LC-MS m/z 454 $[M+H]^+$ 保留时间 = 2.64 分钟。

[0535] 生物学数据

[0536] 最小抑制浓度 (MIC) 试验

[0537] 通过在液体介质中或固体介质上的易感性试验测定本发明化合物的抗微生物活性。根据临床实验室与标准协会 (Clinical Laboratories and Standards Institute), 过去称为美国临床实验室标准化委员会 (National Committee for Clinical Laboratory Standards) 的规定 (临床实验室与标准协会, 稀释需氧菌的抗微生物易感性测试的方法 (Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically); 认可标准 - 第 7 版 (Approved Standard-Seventh Edition), 文章 M7-A7, CLSI, Wayne, Pa, 2006; 临床实验室与标准协会, 厌氧菌的抗微生物易感性测试方法 (Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria); 认可标准 - 第 6 版, 文章 M11-A6, CLSI, Wayne, Pa, 2004), 采用肉汤微稀释法或琼脂稀释法测定化合物对每种菌株的 MIC。

[0538] 发现本发明的化合物在上述 MIC 试验中具有抗微生物活性。

[0539] 回旋酶 ATP 酶试验

[0540] 回旋酶将 ATP 转化为 ADP 和无机磷酸盐。可加入孔雀绿溶液,通过检测 600nm 处吸光度的增加来检测释放的磷酸盐。

[0541] ATP 酶试验在含 4.8 $\mu\text{g/ml}$ 回旋酶 (大肠杆菌的 A_2B_2 复合物)、0.08 $\mu\text{g/ml}$ ssDNA、35mM Tris pH 7.5、24mM KCl、2mM MgCl_2 、6.5% 甘油、2mM DTT、1.8mM 亚精胺、0.5mg/ml BSA 和含抑制剂的 5% DMSO 溶液的缓冲液中进行。加入 ATP 至最终浓度 1mM 而开始反应,并在 30°C 下温育 60 分钟。加入 200 μl 孔雀绿溶液 (0.034% 孔雀绿, 10mM 钼酸铵、1M HCl、3.4% 乙醇、0.01% 吐温 20) 终止反应。产生颜色 5 分钟,在 600nm 处分光光度法测定吸光度。使用没有化合物也没有酶的样品作为对照,由吸光度读数测定 IC_{50} 值。

[0542] 发现上面实施例中所所述本发明的所有化合物都能抑制回旋酶 ATP 酶试验,50% 抑制浓度 (IC_{50}) 小于 0.75 微摩尔。

[0543] 所有实施例都能抑制细菌生长。表 1 显示了在上述 MIC 试验中各个实施例抗粪肠球菌 ATCC 29212 的 MIC 值。活性“C”的实施例表示 MIC 为 2-16 $\mu\text{g/ml}$ 。活性“B”的实施例表示 MIC 为 0.25-1 $\mu\text{g/ml}$ 。活性“A”的实施例表示 MIC < 0.25 $\mu\text{g/ml}$ 。

[0544] 表 1. 抗粪肠球菌的 MIC

[0545]

实施例	活性	实施例	活性	实施例	活性	实施例	活性
1	B	21	C	41	C	61	B
2	C	22	C	42	C	62	B
3	B	23	C	43	B	63	C
4	B	24	C	44	A	64	B
5	C	25	B	45	B	65	B
6	C	26	C	46	B	66	C
7	C	27	C	47	C	67	C
8	C	28	C	48	B	68	C
9	C	29	C	49	B	69	C
10	C	30	B	50	C	70	C
11	C	31	B	51	C	71	B
12	C	32	C	52	B	72	B
13	C	33	B	53	C	73	C
14	C	34	B	54	C	74	B
15	C	35	B	55	B	75	C
16	C	36	C	56	C	76	C
17	C	37	C	57	C	77	C
18	C	38	B	58	B	78	B
19	B	39	C	59	B	79	A
20	B	40	B	60	B		

[0546] 还检测了一些实施例化合物针对其他菌种的活性。例如,表 2 显示了实施例 3 抗各个菌种的 MIC。活性“C”表示 MIC 为 2-16 $\mu\text{g/ml}$ 。活性“B”表示 MIC 为 0.25-1 $\mu\text{g/ml}$ 。活性“A”表示 MIC < 0.25 $\mu\text{g/ml}$ 。

[0547] 表 2. 抗各种细菌的 MIC

[0548]

物种	隔离群ID	活性
粪肠球菌 (VRE)	ATCC 51299	C
屎肠球菌 (VRE)	ATCC 700221	C
流感嗜血杆菌	ATCC 49247	C
粘膜炎莫拉菌	ATCC 25240	B
金黄色葡萄球菌	ATCC 29213	B
表皮葡萄球菌	ATCC 12228	B
溶血性葡萄球菌(<i>Staphylococcus haemolyticus</i>)	ATCC 29970	B
无乳链球菌(<i>Streptococcus agalactiae</i>)	ATCC 13813	B
变形链球菌(<i>Streptococcus mutans</i>)	ATCC 35668	B
肺炎链球菌	ATCC 49619	A
酿脓链球菌	ATCC 51339	B

[0549] 还测试了一些实施例化合物抗各种菌种临床隔离群的活性。例如,表 3 显示了实施例 49 抗各种菌种的 MIC₉₀。

[0550]

表 3. 抗各种临床隔离群菌种的 MIC	隔离群数目	MIC 范围 (微克/毫升)	MIC ₉₀ (微克/毫升)
金黄色葡萄球菌	10	0.03-0.12	0.06
表皮葡萄球菌	10	0.008-0.06	0.03
酿脓链球菌	10	0.12-0.5	0.25
肺炎链球菌	10	0.008-0.03	0.015
短效棒状杆菌	5	1	1
屎肠球菌	10	0.25-0.5	0.5
粪肠球菌	10	0.06-0.5	0.25