



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101472585 B

(45) 授权公告日 2013. 12. 04

(21) 申请号 200780023251. X

(22) 申请日 2007. 06. 21

(30) 优先权数据

0612428. 3 2006. 06. 22 GB

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008. 12. 22

(86) PCT申请的申请数据

PCT/GB2007/002314 2007. 06. 21

(87) PCT申请的公布数据

W02007/148093 EN 2007. 12. 27

(73) 专利权人 生物区欧洲有限公司

地址 英国伦敦

(72) 发明人 D · J · 海登 L · G · 洽普勒斯基

N · J · 帕尔玛 D · R · 米切尔

J · F · 阿瑟奥 C · R · 斯蒂尔

T · 拉杜瓦赫蒂

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公

司 31100

代理人 张宜红

(51) Int. Cl.

A61K 31/428 (2006. 01)

A61K 31/4402 (2006. 01)

A61K 31/4406 (2006. 01)

A61K 31/497 (2006. 01)

A61P 31/04 (2006. 01)

C07D 277/00 (2006. 01)

C07D 277/62 (2006. 01)

(56) 对比文件

W0 2005012292 A1, 2005. 02. 10, 说明书第 2、16 和第 18 至 37 页 .

W0 02060879 A2, 2002. 08. 08, 说明书第 1、6 和第 17 至 31 页 .

US 4028374 A, 1977. 06. 07, 说明书第 1 栏 .

W0 0157008 A1, 2001. 08. 09, 说明书实施例部分 .

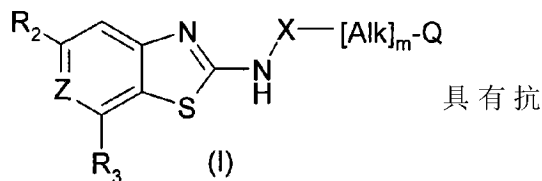
审查员 卢立明

权利要求书6页 说明书103页

(54) 发明名称

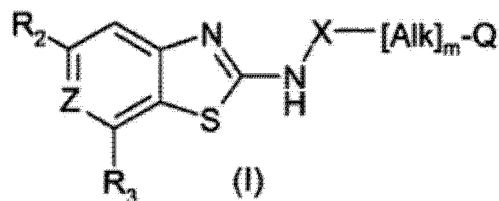
抗菌组合物

(57) 摘要



菌活性的式 (I) 的化合物, 式中, m 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 C_1-C_6 亚烷基, 亚烯基或亚炔基, 其中 R 是氢、 $-CN$ 或 C_1-C_3 烷基; X 是 $-C(=O)NR_6-$ 、 $-S(O)NR_6-$ 、 $-C(=O)O-$ 或 $-S(=O)O-$, 其中 R_6 是氢、任选取代的 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 $-Cyc$ 或 $-(C_1-C_3\text{烷基})-Cyc$, 其中 Cyc 是具有 3-7 个环原子的任选取代的单环碳环或杂环; Z 是 N 或 CH , 或 CF ; R_2 和 R_3 如说明书所限定。

1. 式 (I) 的化合物或其盐在制备抗菌组合物中的用途,



式中,

m 是 1;

Q 是氢;

Alk 是任选取代的二价 C_1-C_6 亚烷基;

X 是 $-C(=O)NR_6-$ 或 $-C(=O)O-$, 其中 R_6 是氢;

Z 是 N 或 CH, 或 CF;

R_2 是基团 $Q^1-[Alk^1]_q-Q^2-$, 其中

q 是 0 或 1;

Alk^1 是任选取代的二价 C_1-C_3 亚烷基, 或是 $-(CH_2)_{0-2}C(=O)NH-$, 其中 $-NH-$ 与 Q^2 相连; 或者 Alk^1 具有通式 $-(CH_2)_{1-2}NHC(=O)-$, 其中 $C(=O)$ 与 Q^2 相连;

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团或具有 9 或 10 个环原子的任选取代的二价双环碳环或杂环基团;

Q^1 是氢或任选的取代基;

其中除 Q^2 外每个任选的取代基独立地选自 C_1-C_6 烷基、羟基、羟基 C_1-C_6 烷基、卤素、全氟代或部份氟代的 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷氧基 C_1-C_3 烷基、腈 ($-CN$)、 $COOR^A$ 、 $CONR^A R^B$ 、 $NR^A R^B$ 、 $NR^B COR^A$, 其中 R^A 和 R^B 独立地是氢、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_3 烷氧基 C_1-C_3 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 与所述的氮原子一起形成吗啉基、哌啶基、哌嗪基或 4-甲基-哌嗪基;

Q^2 中所述的任选的取代基独立地选自 C_1-C_6 烷基、羟基、羟基 C_1-C_6 烷基、卤素、全氟代或部份氟代的 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷氧基 C_1-C_3 烷基、腈、氧代、 $COOR^A$ 、 $CONR^A R^B$ 、 $NR^A R^B$ 、 $NR^B COR^A$, 其中 R^A 和 R^B 独立地是氢、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_3 烷氧基 C_1-C_3 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 与所述的氮原子一起形成吗啉基、哌啶基、哌嗪基或 4-甲基-哌嗪基;

R_3 是除氢以外的基团 $Q^4-[Alk^2]_p-[Q^3]_q-$, 其中

p 和 q 独立地是 0 或 1;

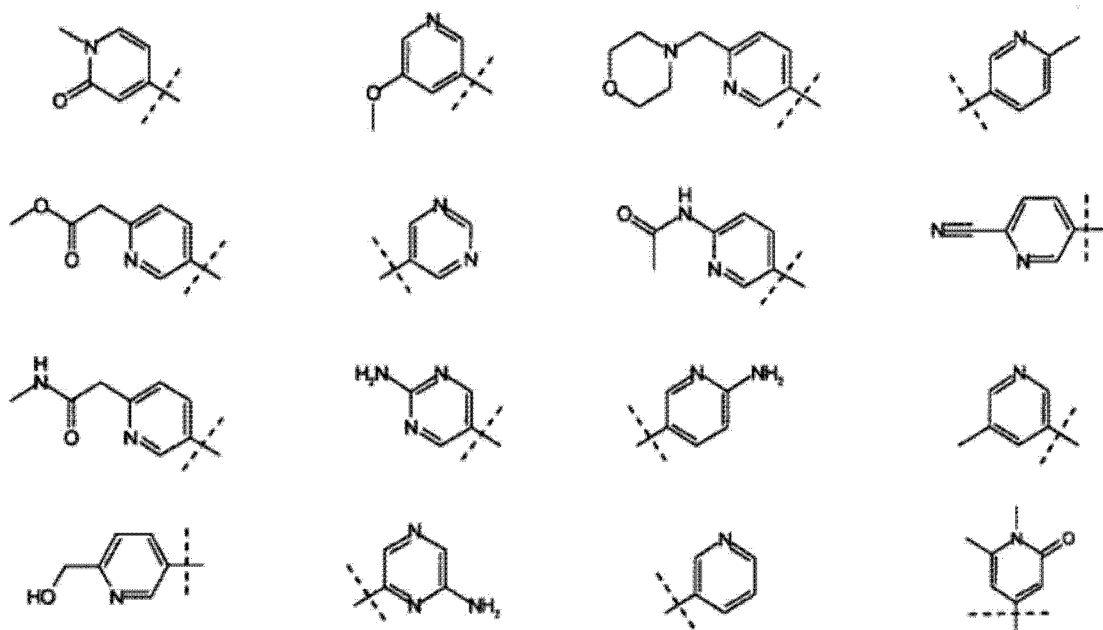
Alk^2 是任选取代的二价 C_1-C_6 亚烷基或 C_2-C_6 亚烯基;

Q^3 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团或具有 9 或 10 个环原子的任选取代的二价双环碳环或杂环基团;

Q^4 是氢或任选的取代基;

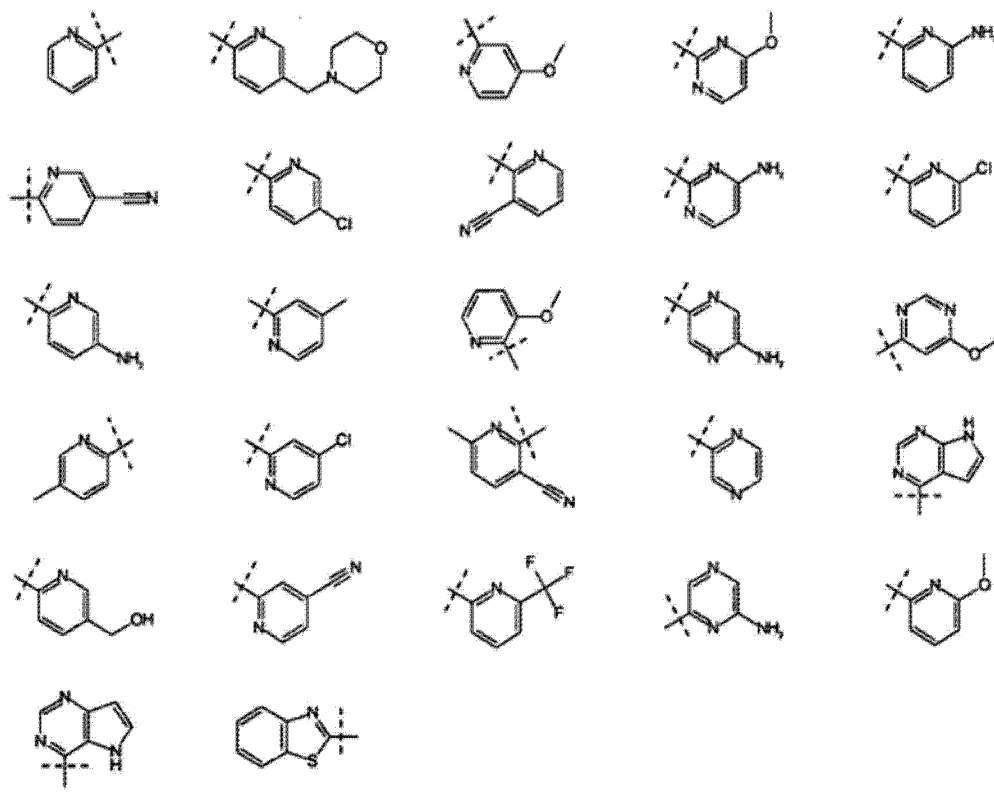
其中每个任选的取代基独立地选自 C_1-C_6 烷基、羟基、羟基 C_1-C_6 烷基、卤素、全氟代或部份氟代的 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、腈 ($-CN$)、 $COOR^A$ 、 $CONR^A R^B$ 、 $CONHNH_2$ 、 $NR^A R^B$ 、 $NR^B COR^A$ 、 $NR^A CONR^A R^B$, 其中 R^A 和 R^B 独立地是氢或 C_1-C_6 烷基, 或者当 R^A 和 R^B 与同一氮原子相连的情况下, R^A 和 R^B 与所述的氮原子一起形成吗啉基、哌啶基、哌嗪基或 4-甲基-哌嗪基。

2. 如权利要求 1 所述的用途,其特征在于,所述化合物中,Z 是 CH。
3. 如权利要求 1 所述的用途,其特征在于,所述化合物中,X 是 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 。
4. 如权利要求 1 所述的用途,其特征在于,所述化合物中,A1k 是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,X 是 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 。
5. 如权利要求 1 所述的用途,其特征在于,所述化合物的取代基 R_2 中, Q^2 是任选取代的吡啶、嘧啶、吡嗪或吡啶-2-酮环。
6. 如权利要求 1 所述的用途,其特征在于,所述化合物的取代基 R_2 中, Q^2 是任选取代的吡啶-3-基环、任选取代的嘧啶-5-基环、任选取代的吡嗪-2-基环或任选取代的吡啶-2-酮-4-基环。
7. 如权利要求 1 所述的用途,其特征在于,所述化合物的取代基 R_2 中, Q^2 中任选的取代基选自 CH_3- 、 $\text{CH}_3\text{O}-$ 、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{NH}_2$ 。
8. 如权利要求 1 所述的用途,其特征在于,所述化合物的取代基 R_2 中,A1k¹ 存在,且是任选取代的二价 C_1-C_3 亚烷基。
9. 如权利要求 1 所述的用途,其特征在于,A1k¹ 具有通式 $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ 。
10. 如权利要求 1 所述的用途,其特征在于,A1k¹ 具有通式 $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NHC}(=\text{O})-$,其中 $(\text{C}=\text{O})$ 与 Q^2 相连。
11. 如权利要求 1 所述的用途,其特征在于,所述化合物的取代基 R_2 中, Q^1 是伯氨基、仲氨基或环氨基。
12. 如权利要求 1 所述的用途,其特征在于,所述化合物的取代基 R_2 中, Q^1 是通式 $-\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$ 的基团,其中 R^{A} 和 R^{B} 独立地是氢或 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_3) 烷氧基 (C_1-C_3) 烷基。
13. 如权利要求 1 所述的用途,其特征在于,所述化合物的取代基 R_2 中, Q^1 是通式 $-\text{NR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$ 的基团,其中 R^{A} 和 R^{B} 与氮原子一起形成环状氨基环。
14. 如权利要求 13 所述的用途,其特征在于,所述环状氨基环是吗啉基、哌啶基或哌嗪基环。
15. 如权利要求 1 所述的用途,其特征在于,所述化合物的取代基 R_2 选自以下基团:



a.

16. 如权利要求 1 所述的用途,其特征在于,所述化合物的取代基 R_3 中, q 是 1。
17. 如权利要求 16 所述的用途,其特征在于,所述化合物的取代基 R_3 中, p 是 1。
18. 如权利要求 17 所述的用途,其特征在于,所述化合物的取代基 R_3 中, Alk^2 是任选取代的二价 C_1-C_3 亚烷基。
19. 如权利要求 16 所述的用途,其特征在于,所述化合物的取代基 R_3 中, Q^4 是氢, p 是 0。
20. 如权利要求 16 所述的用途,其特征在于,所述化合物的取代基 R_3 中, Q^3 是任选取代的吡啶环、任选取代的嘧啶环或任选取代的吡嗪环。
21. 如权利要求 17 所述的用途,其特征在于,所述化合物的取代基 R_3 中, Q^3 是任选取代的吡啶 -2- 基环、任选取代的嘧啶 -2- 基环或任选取代的吡嗪 -2- 基环。
22. 如权利要求 1 所述的用途,其特征在于,所述化合物的取代基 R_3 中, Q^3 中任选的取代基选自 CH_3O- 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 Cl 、 CH_3- 或 $-CF_3$ 。
23. 如权利要求 1 所述的用途,其特征在于,所述化合物的取代基 R_3 中, p 和 q 是 0, Q^4 选自卤素、 $-CONHR^A$ 、 $-NHCONHR^B$, 其中 R^A 和 R^B 是氢或 (C_1-C_6) 烷基。
24. 如权利要求 1 所述的用途,其特征在于,所述化合物的取代基 R_3 选自以下基团:



25. 一种处理或预防基材细菌污染的方法,所述方法包括将足以抑制细菌生长的量的权利要求 1 所述的化合物 (I) 或其盐施加到基材上。

26. 一种治疗患有细菌感染的对象或预防对象细菌感染的组合物,所述组合物包括抗菌有效量的权利要求 1 所述的化合物或其盐。

27. 如权利要求 1 所限定的式 (I) 的化合物或其盐,其特征在于,取代基 R₃ 中, q 是 1。

28. 如权利要求 27 所述的化合物或其盐,其特征在于, Z 是 CH。

29. 如权利要求 27 所述的化合物或其盐,其特征在于, X 是 -C(O)NH-。

30. 如权利要求 27 所述的化合物或其盐,其特征在于, Alk 是 -CH₂CH₂-, X 是 -C(O)NH-。

31. 如权利要求 27 所述的化合物或其盐,其特征在于, Q² 是任选取代的吡啶、嘧啶、或吡嗪环或任选取代的吡啶-2-酮环。

32. 如权利要求 27 所述的化合物或其盐,其特征在于, Q² 是任选取代的吡啶-3-基环、任选取代的嘧啶-5-基环、任选取代的吡嗪-2-基环或任选取代的吡啶-2-酮-4-基环。

33. 如权利要求 27 所述的化合物或其盐,其特征在于, Q² 中任选的取代基选自 CH₃-、CH₃O-、-CN 或 -NH₂。

34. 如权利要求 27 所述的化合物或其盐,其特征在于, Alk¹ 存在,且是任选取代的二价 C₁-C₃ 亚烷基。

35. 如权利要求 27 所述的化合物或其盐,其特征在于, Alk¹ 具有通式 -(CH₂)₀₋₂C(=O)NH-。

36. 如权利要求 27 所述的化合物或其盐,其特征在于, Alk¹ 具有通式 -(CH₂)₁₋₂NHC(=O)-,其中 (C=O) 与 Q² 相连。

37. 如权利要求 27 或 33 所述的化合物或其盐,其特征在于,所述化合物的取代基 R₂ 中,

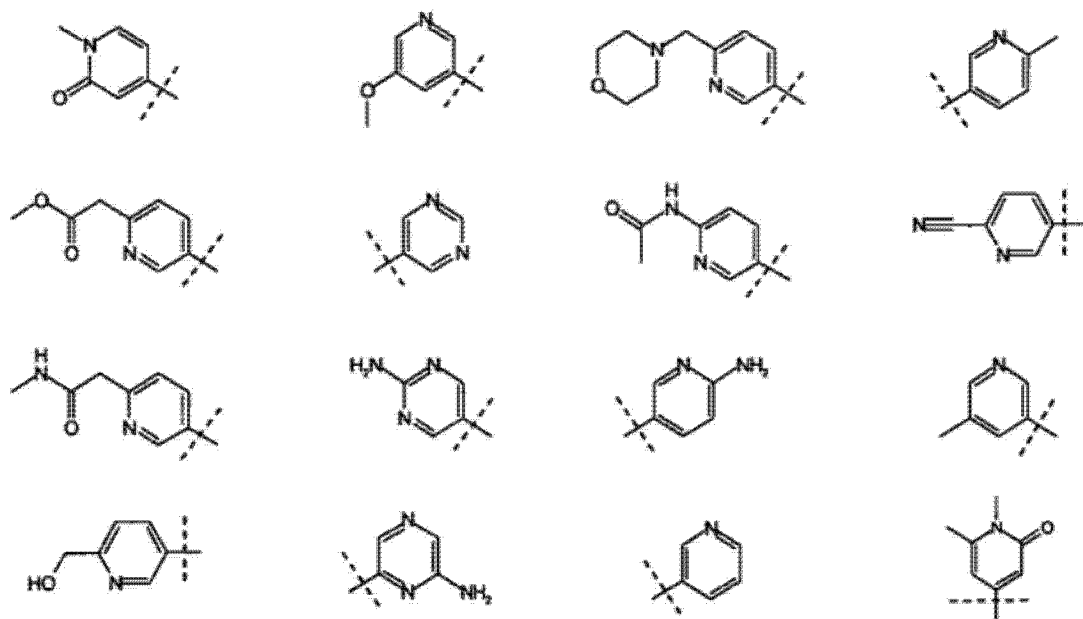
Q^1 是伯氨基、仲氨基或环氨基。

38. 如权利要求 27 或 33 所述的化合物或其盐,其特征在于, 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、或 (C_1-C_3) 烷氧基 (C_1-C_3) 烷基。

39. 如权利要求 27 或 33 所述的化合物或其盐,其特征在于, Q^1 是通式 $-NR^A R^B$ 的基团,其中 R^A 和 R^B 与氮原子一起形成环状氨基环。

40. 如权利要求 39 所述的化合物或其盐,其特征在于,所述环状氨基环是吗啉基、哌啶基或哌嗪基环。

41. 如权利要求 27 所述的化合物或其盐,其特征在于, R_2 选自以下基团:



42. 如权利要求 27 所述的化合物或其盐,其特征在于, p 是 1。

43. 如权利要求 42 所述的化合物或其盐,其特征在于, Alk^2 是任选取代的二价 C_1-C_3 亚烷基。

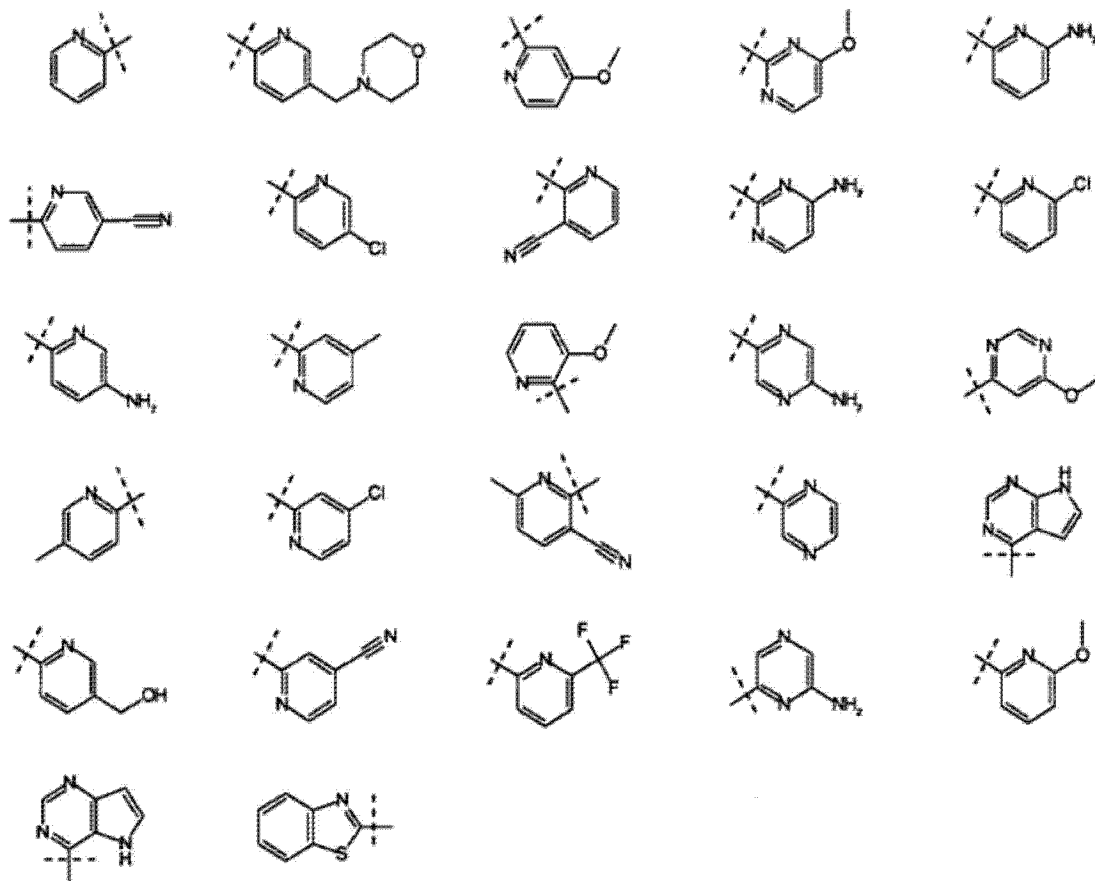
44. 如权利要求 27 所述的化合物或其盐,其特征在于, Q^4 是氢, p 是 0。

45. 如权利要求 42 所述的化合物或其盐,其特征在于, Q^3 是任选取代的吡啶环、任选取代的嘧啶环或任选取代的吡嗪环。

46. 如权利要求 42 所述的化合物或其盐,其特征在于, Q^3 是任选取代的吡啶-2-基环、任选取代的嘧啶-2-基环或任选取代的吡嗪-2-基环。

47. 如权利要求 27 所述的化合物或其盐,其特征在于, Q^3 中任选的取代基选自 CH_3O- 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $Cl-$ 、 CH_3- 和 $-CF_3$ 。

48. 如权利要求 27 所述的化合物或其盐,其特征在于, R_3 选自以下基团:



9.

49. 如权利要求 27 所述的化合物或其盐, 其特征在于, A1k 是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, X 是 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, R_2 选自权利要求 41 中列举的那些基团, R_3 选自权利要求 48 中列举的那些基团。

50. 一种药物组合物, 其包含权利要求 27 所述的化合物或其盐以及药学上可接受的运载体。

抗菌组合物

发明领域

[0001] 本发明涉及适合用作抗菌剂的取代的苯并噻唑和噻唑并吡啶化合物。

背景技术

[0002] 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, 可选择基于抑制细菌 II 型拓扑异构酶的抗生素, 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, 具有 ATP 酶活性的 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。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, 因为它们能够减缓基于靶标的耐受性的发展。

[0003] 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。香豆素和环噻烷 (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、环噻烷、西诺啶 (cinodine) 和克罗菌素 (clerocidin)。

[0004] 抗生素耐受性的不断呈现要求继续开发新型抗生素。为实现这一目的, WO 02/060879、WO 03/105846 和 WO 2005/012292 描述了抑制细菌回旋酶活性的苯并咪唑和吡啶并咪唑化合物。但是, 仍然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: 取代的苯并噻唑和噻唑并吡啶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菌、革兰氏阴性菌和非典型细菌的活性, 例如葡萄球菌属、肠球菌属、链球菌属、嗜血杆菌属、莫拉菌属、嗜衣原体 (chlamyphilas)、军团杆菌属和支原体, 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、流感嗜血杆菌、粘膜莫拉菌、肺炎嗜衣原体、嗜肺性军团病杆菌和肺炎支原体。因此, 认为本发明化合物适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和后天获得性肺炎。

[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和噻唑并吡啶化合物的抗菌应用

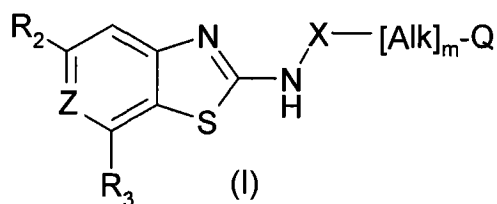
以及该类化合物的新成员。

[0009] 国际专利申请 WO 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和噻唑并吡啶化合物。

[0010] 发明详述

[0011] 根据本发明, 提供了式 (I) 化合物或其盐、水合物、溶剂合物或 N-氧化物在制备抗菌组合物中的应用:

[0012]



[0013] 式中,

[0014] m 是 0 或 1;

[0015] Q 是氢或环丙基;

[0016] 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;

[0017] X 是 -C(=O)NR₆-, -S(O)NR₆-, -C(=O)O- 或 -S(=O)O-, 其中 R₆ 是氢、任选取代的 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、-Cyc 或 -(C₁-C₃ 烷基)-Cyc, 其中 Cyc 是具有 3-7 个环原子的任选取代的单环碳环或杂环;

[0018] Z 是 N 或 CH, 或 CF;

[0019] R₂ 是基团 Q¹-[Alk¹]_q-Q²-, 其中

[0020] q 是 0 或 1;

[0021] 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、或 C₂-C₆ 亚烯基或 C₂-C₆ 亚炔基;

[0022] 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团或具有 9 或 10 个环原子的任选取代的二价双环碳环或杂环基团;

[0023] 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团;

[0024] R₃ 是除氢以外的基团 Q⁴-[Alk²]_p-[Q³]_q-, 其中

[0025] p 和 q 独立地是 0 或 1;

[0026] Alk² 是任选取代的二价 C₁-C₆ 亚烷基或 C₂-C₆ 亚烯基或 C₂-C₆ 亚炔基;

[0027] Q³ 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团或具有 9 或 10 个环原子的任选取代的二价双环碳环或杂环基团;

[0028] Q⁴ 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。

[0029] 在其他广泛的方面, 本发明包括

[0030] (i) 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] (ii) 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] (iii) 上述化合物(I)在人体治疗方法中的应用;

[0033] (iv) 上述化合物(I)在治疗或预防细菌感染中的应用;

[0034] 认为取代基 R_3 中 q 为1的上述式(I)化合物及其盐、水合物、溶剂合物和 N -氧化物本身是新的,因而构成本发明的另一方面。具体说, Q^2 是任选取代的吡啶、嘧啶、或吡嗪环或任选取代的吡啶-2-酮环的化合物构成本发明的一方面。

[0035] 术语

[0036] 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。

[0037] 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。

[0038] 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。

[0039] 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-。

[0040] 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炔基。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。

[0041] 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-。

[0042] 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。

[0043] 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。

[0044] 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。

[0045] 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。

[0046] 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这样的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。

[0047] 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。

[0048] 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、乳酸和苦杏仁酸等。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)。

[0049] 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”。

[0050] 因为不对称碳原子的存在，包含一个或多个实际或潜在手性中心的本发明化合物可以各种非对映异构体的形式存在，每个手性中心为 R 或 S 立体化学。本发明包括所有这些非对映异构体及其混合物。

[0051] 结构特征

[0052] 本发明的化合物可以具有任意相容组合形式的以下特征：

[0053] Z 是 N 或 CH，或 CF。目前优选 Z 是 CH，因而化合物 (I) 是取代的苯并噻唑。

[0054] 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。该子集中, m 也可为 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。

[0055] R_3 是除氢以外的基团 $Q^4-[\text{Alk}^2]_p-[Q^3]_q-$ 。在一些实施方式中, q 是 1 而 p 是 0 或 1。在其它实施方式中, q 是 0 而 p 是 0 或 1。

[0056] Alk^2 如果存在 (即 p 是 1), 是任选取代的二价 C_1-C_6 亚烷基或 C_2-C_6 亚烯基或 C_2-C_6 亚炔基, 例如任选取代的 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$ 。目前优选是任选取代的二价 C_1-C_3 亚烷基。

[0057] Q^3 如果存在, 是任选取代的二价单环碳环基团, 或具有或 6 个环原子的任选取代的杂环基团, 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团。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、吲哚基、吲唑基、吡啶基、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、吡咯基、嘧啶基、哌啶基、哌嗪基、吲哚基、吗啉基、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。

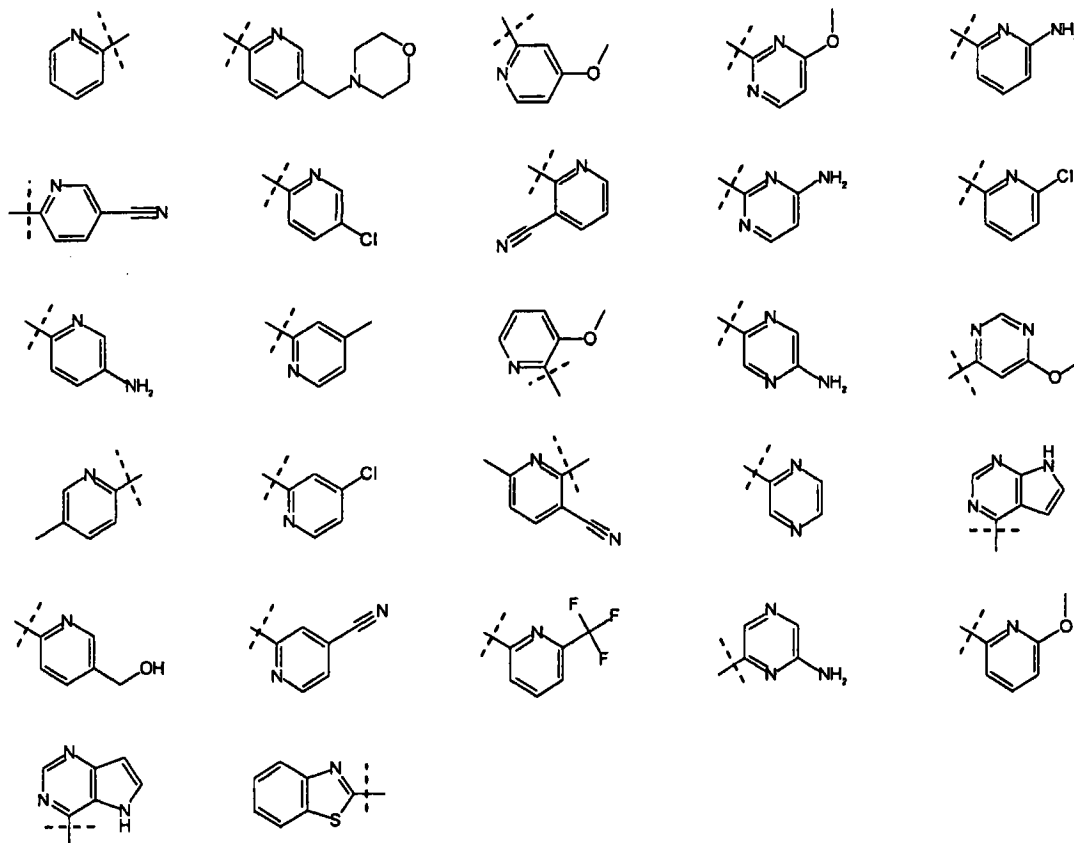
[0058] Q^4 是氢, 任选的取代基, 或具有 3-7 个环原子的任选取代的碳环或杂环基团。任选的取代基包括在上文术语“任选的取代基”中详细讨论的那些基团。具有 3-7 个环原子的碳环或杂环包括前一段列出的那些单环以及环戊基和高哌嗪基环。

[0059] 目前优选存在 Q^3 (即 q 是 1), 在这种情况下 Q^3 可以是例如, 任选取代的吡啶环, 任选取代的嘧啶环或任选取代的吡嗪环, 如任选取代的吡啶-2-基环、任选取代的嘧啶-2-基环或任选取代的吡嗪-2-基环。 Q^3 中任选的取代基包括 $\text{CH}_3\text{O}-$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 Cl 、 CH_3- 和 $-\text{CF}_3$ 。

[0060] 在 p 和 q 各自是 0 的实施方式中, Q^4 可以是上文详细描述的任何任选取代基之一, 例如, 卤素如氯或溴、 $-\text{CONHR}^A$ 、 $-\text{NHCONHR}^B$, 其中 R^A 和 R^B 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。

[0061] 目前优选 R_3 基团包括:

[0062]



[0063] R_2 是基团 $Q^1-[A1k^1]_q-Q^2-$ 。

[0064] $A1k^1$ 如果存在,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 C_1-C_6 亚烷基、或 C_2-C_6 亚烯基或 C_2-C_6 亚炔基。这些基团的例子包括 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2CH=CH-$ 、 $-CH_2C\equiv C-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-CH_2OCH_2-$ 、 $-CH_2CH_2C(=O)NH-$ 。

[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团或具有 9 或 10 个环原子的任选取代的二价双环碳环或杂环基团。这些基团的例子包括上文基团 Q^3 中具体讨论的那些。

[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团。这些基团的例子包括上文基团 Q^4 中具体讨论的那些。

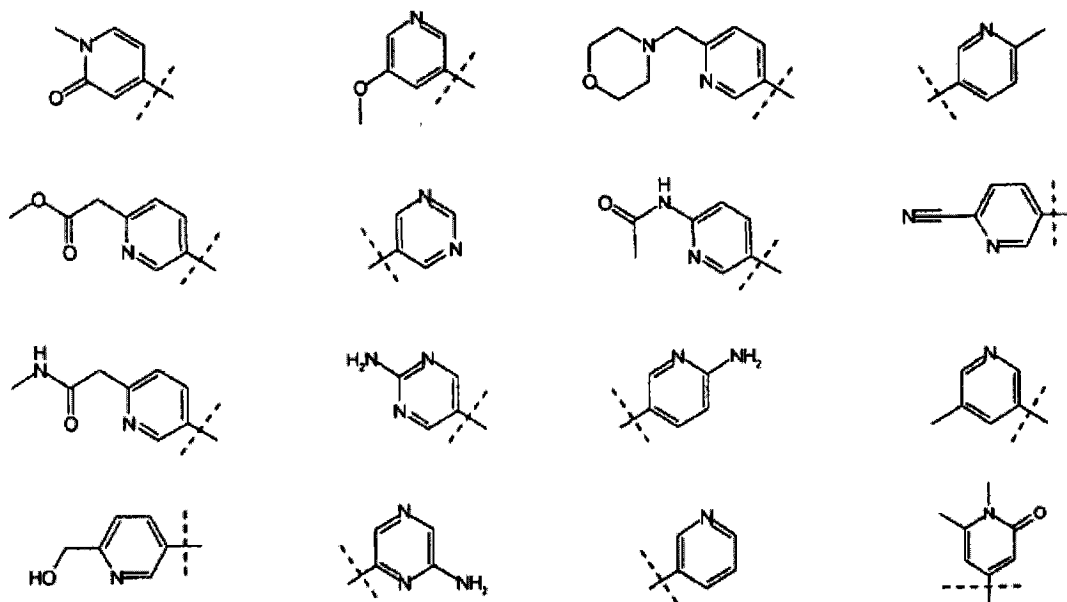
[0067] 在基团 R_2 中, Q^2 可以是具有 5 或 6 个环原子的任选取代的二价含氮杂环基团,如任选取代的二价吡啶酮基、吡啶基、吡唑基、嘧啶基、噻唑基或吡咯基,或者 Q_2 如果存在,可以是具有 9 或 10 个环原子的二价含氮双环碳环或杂环基团,如喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基或 5-氮杂吲哚基。目前优选, Q^2 环包括任选取代的吡啶、嘧啶、吡嗪或吡啶-2-酮环,如任选取代的吡啶-3-基环、任选取代的嘧啶-5-基环、任选取代的吡嗪-2-基环或任选取代的吡啶-2-酮-4-基环。目前优选 Q^2 中任选的取代基包括 CH_3- 、 CH_3O- 、 $-CN$ 和 $-NH_2$ 。

[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 之间以 $-NH-$ 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 C_1-C_3 烷基 N- 取代。

[0070] 目前优选 R_2 基团包括:

[0071]



[0072] 应用与组合物

[0073] 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 / 或革兰氏阴性菌和非典型细菌等菌种的生长, 例如葡萄球菌属、肠球菌属、链球菌属、嗜血杆菌属、莫拉菌属、嗜衣原体 (chlamydophilas)、军团杆菌属和支原体, 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、流感嗜血杆菌、粘膜炎莫拉菌、肺炎嗜衣原体、嗜肺性军团病杆菌和肺炎支原体。因此, 本发明考虑的化合物可用于治疗细菌感染或污染, 例如用于治疗革兰氏阳性菌感染和后天获得性肺炎等。

[0074] 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。

[0075] 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、外用、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, 可包含常规辅料如粘合剂, 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。

[0076] 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中所述,如英国药典。

[0077] 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。

[0078] 活性剂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。

[0079] 合成与示例性化合物

[0080] 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”。

[0081] 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。

[0082] 现在将参考以下实施例来阐述本发明:

[0083] 缩写

[0084] DMF -N, N- 二甲基甲酰胺

[0085] DMSO - 二甲基亚砷

[0086] HPLC-MS - 高效液相色谱-质谱

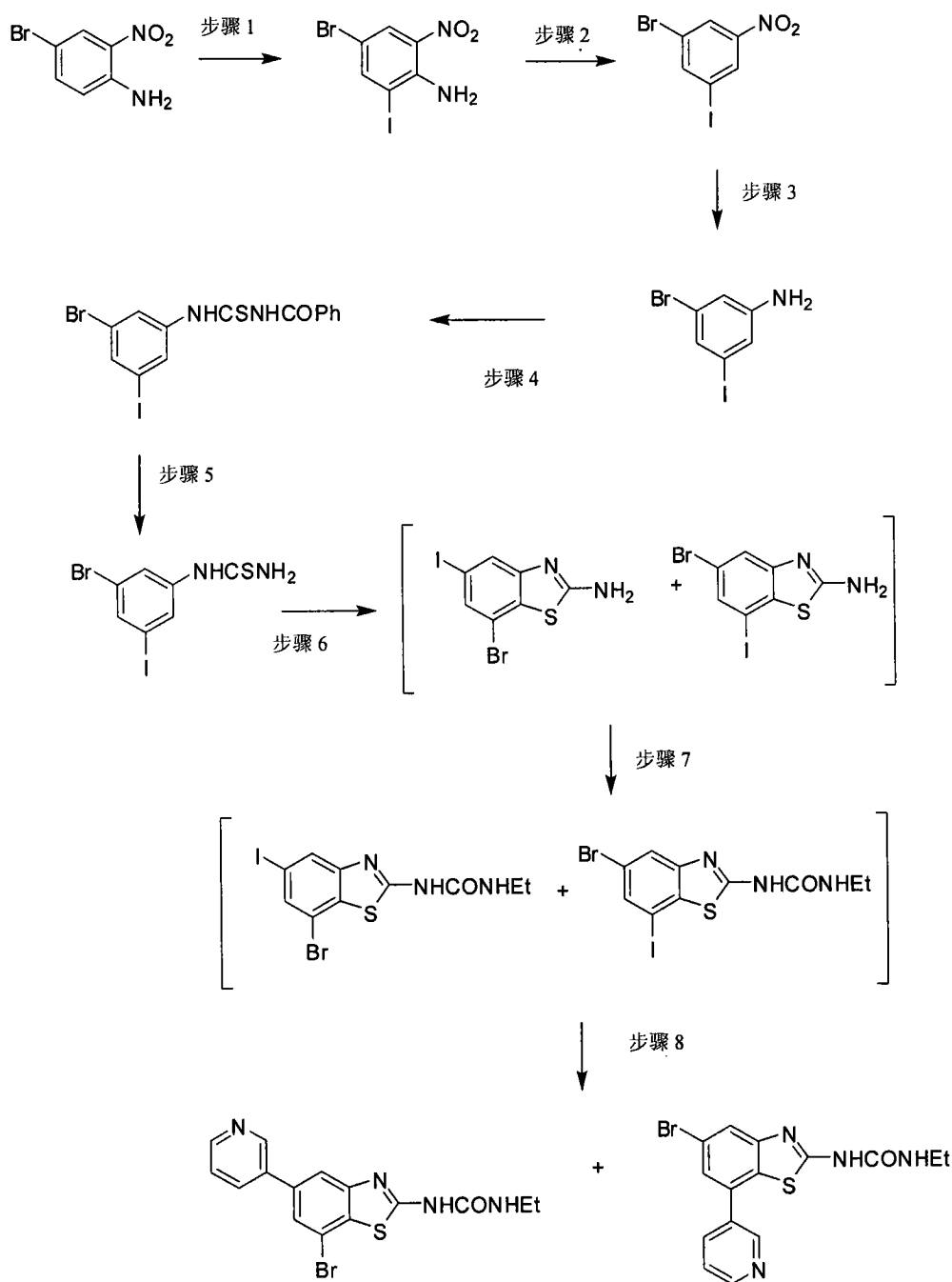
[0087] NMR - 核磁共振

[0088] Rt - 保留时间

[0089] THF - 四氢呋喃

[0090] 方案 1

[0091]



[0092] 步骤1:4-溴-2-碘代-6-硝基苯胺。

[0093] 将4-溴-2-硝基苯胺(14.3g,0.0659mol)一次性加入溶解在乙醇(300ml)中的碘(17.6g,0.0692mol)中,然后加入硫酸银(I)(20.4g 0.0659mol)。环境温度下搅拌18小时后,将反应液过滤,所得固体用二氯甲烷洗涤直到所有有机产物溶解。将合并的滤液真空蒸发,所得固体用乙醚/40-60石油醚(1:1)洗涤,过滤得到橙色固体4-溴-2-碘代-6-硝基苯胺(19.8g,88%),无需进一步纯化即可使用。

[0094] ^1H NMR(400MHz, δ , CDCl_3):6.15(2H, br s),8.00(1H, s),8.42(1H, s)。

[0095] 步骤2:3-溴-5-碘代硝基苯。

[0096] 将4-溴-2-碘代-6-硝基苯胺(5g,0.0145mol)分批加入到搅拌的浓硫酸(60ml)中,保持温度0-5℃。冷环境中搅拌1小时后,加入亚硝酸钠(2.3g,0.0326mol)并将反应混

合物在冷环境中再搅拌 2 小时。然后将反应混合物倒入冰 (250ml) 中,将所得混合物分批加入硫酸铜 (II) (0.36g,0.00145mol) 在乙醇 (150ml) 中的沸腾溶液中,沸腾再持续 2 小时。将反应混合物冷却至环境温度,用乙酸乙酯萃取 (300ml),用饱和碳酸氢钠溶液 (250ml) 洗涤并干燥 (MgSO_4)。真空去除溶剂,得到黄色固体 3-溴-5-碘代硝基苯 (4.21g,88%),无需进一步纯化即可使用。

[0097] ^1H NMR (400MHz, δ , CDCl_3) :8.18 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.50 (1H, s)

[0098] 步骤 3 :3-溴-5-碘代苯胺。

[0099] 将 3-溴-5-碘代硝基苯 (4.21g,0.0128mol) 和铁粉 (3.6g,0.0642mol) 在冰醋酸 (50ml) 中的混合物在环境温度下搅拌 16 小时。然后使反应混合物通过硅藻土滤垫过滤,用乙酸乙酯洗涤。真空蒸发滤液,得到褐色油。将其重新溶解在乙酸乙酯中,加载到大的硅胶垫上,用乙酸乙酯洗脱。真空蒸发滤液,得到褐色固体 3-溴-5-碘代苯胺 (3.67g,96%),无需进一步纯化即可使用。

[0100] ^1H NMR (400MHz, δ , CDCl_3) :3.72 (2H, br s), 6.77 (1H, s), 6.95 (1H, s), 7.21 (1H, s)。

[0101] 步骤 4 :1-苯甲酰基-3-(3-溴-5-碘代苯基)-硫脲。

[0102] 用苯甲酰氯 (6.47ml,0.05583mol) 逐滴处理硫氰酸铵 (4.45g,0.0585mol) 的无水丙酮 (48ml) 溶液,并在环境温度搅拌 1 小时。然后一次性加入 3-溴-5-碘代苯胺 (15.85g,0.05319mol) 的无水丙酮 (48ml) 溶液并将混合物在环境温度下搅拌 16 小时。将所得悬浮液倒入水 (300ml) 中,搅拌 0.5 小时。过滤收集沉淀的固体,用水洗涤,再用 40-60° 石油醚洗涤,真空干燥,得到 1-苯甲酰基-3-(3-溴-5-碘代-苯基)-硫脲 (20.70g,84%)。

[0103] ^1H NMR (400MHz, δ , CDCl_3) :7.56 (2H, m), 7.67 (1H, m), 7.76 (1H, s), 7.90 (2H, d), 7.99 (1H, s), 8.05 (1H, s), 9.17 (1H, br s), 12.70 (1H, br s)。

[0104] 步骤 5 : (3-溴-5-碘代-苯基)-硫脲。

[0105] 将搅拌的 1-苯甲酰基-3-(3-溴-5-碘代苯基)-硫脲 (20.70g,0.0449mol) 在甲醇 (303ml) 中的悬浮液用甲醇钠 (2.42g,0.0449mol) 处理并在环境温度下搅拌 4 小时。将所得悬浮液减压蒸发至干。将残留物与水 (500ml) 混合,用乙酸乙酯萃取 (3×200ml),干燥 (MgSO_4),真空去除溶剂,得到残留物,残留物用 40-60° 石油醚/乙醚 (1 : 1) 研磨,得到灰白色固体 (3-溴-5-碘代苯基)-硫脲 (14.35g,89%)。

[0106] ^1H NMR (400MHz, δ , D_6DMSO) :7.67 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.89 (1H, s), 9.87 (1H, br s)。

[0107] 步骤 6 :7-溴-5-碘代-苯并噻唑-2-基胺和 5-溴-7-碘代-苯并噻唑-2-基胺。

[0108] 将搅拌的 (3-溴-5-碘代-苯基)-硫脲 (2.83g,0.00723mol) 在氯仿 (65ml) 中的悬浮液用溴 (1.16g,0.4ml,0.00723mol) 处理,回流煮沸 5 小时。冷却至环境温度后,用醚 (200ml) 稀释混合物。过滤收集固体物质,用碳酸氢钠水溶液 (200ml) 洗涤,再用水 (200ml) 洗涤,真空干燥,得到 1 : 1 的 7-溴-5-碘代-苯并噻唑-2-基胺和 5-溴-7-碘代-苯并噻唑-2-基胺的混合物 (2.87g,100%),无需进一步纯化即可使用。

[0109] ^1H NMR (400MHz, δ , D_6DMSO) :3.40 (2H, br s), 7.50-7.95 (2H, m)。

[0110] 步骤 7 :1-(7-溴-5-碘代-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲和 1-(5-溴-7-碘

代-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲。

[0111] 将搅拌的步骤6的产物(2.87g, 0.00808mol)、无水1,4-二噁烷(95ml)、异氰酸乙酯(2.87g, 3.2ml, 0.0404mol)和二乙酸二丁基锡(0.2ml)的混合物在100℃下加热16小时。冷却至环境温度后,将反应混合物蒸发至干,残留物用乙醚(250ml)研磨。过滤收集固体物质,真空干燥,得到白色固体1:1的1-(7-溴-5-碘代-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲和1-(5-溴-7-碘代-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲的混合物(2.17g, 63%),无需进一步纯化即可使用。

[0112] ^1H NMR(400MHz, δ , D_6DMSO): 1.12(3H, m), 3.23(2H, m), 6.77(1H, br t), 7.72-8.00(2H, m)。

[0113] 步骤8:1-(5-溴-7-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲[实施例2]和1-(7-溴-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲[实施例3]

[0114] 将搅拌的步骤7的产物(3.66g, 0.00859mol)、3-吡啶硼酸(1.06g, 0.00859mol)、三碱磷酸钾粉末(2.18g, 0.0103mol)、无水1,4-二噁烷(58ml)和无水甲醇(117ml)的混合物用氮气吹扫15分钟。加入1,1'-双(二苯基膦)二茂铁氯化钨(II)络合物(0.70g, 0.000859mol)并将混合物在氮气环境下80℃加热16小时。冷却至环境温度后,使混合物通过硅藻土过滤,用甲醇洗涤。真空蒸发滤液,所得残留物通过“快速”硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯洗脱得到1-(5-溴-7-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲(1.0g, 30%), 5%甲醇的乙酸乙酯溶液洗脱得到1-(7-溴-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲(0.857g, 26%)。

[0115] 1-(5-溴-7-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲: ^1H NMR(400MHz, δ , D_6DMSO): 1.10(3H, t), 3.20(2H, m), 6.76(1H, br t), 7.56(1H, s), 7.62(1H, m), 7.90(1H, s), 8.17(1H, d), 8.71(1H, d), 8.92(1H, s)。

[0116] 1-(7-溴-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲: ^1H NMR(400MHz, δ , D_6DMSO): 1.15(3H, t), 3.23(2H, m), 6.78(1H, br t), 7.53(1H, m), 7.81(1H, s), 8.00(1H, s), 8.20(1H, d), 8.62(1H, d), 9.00(1H, s)。

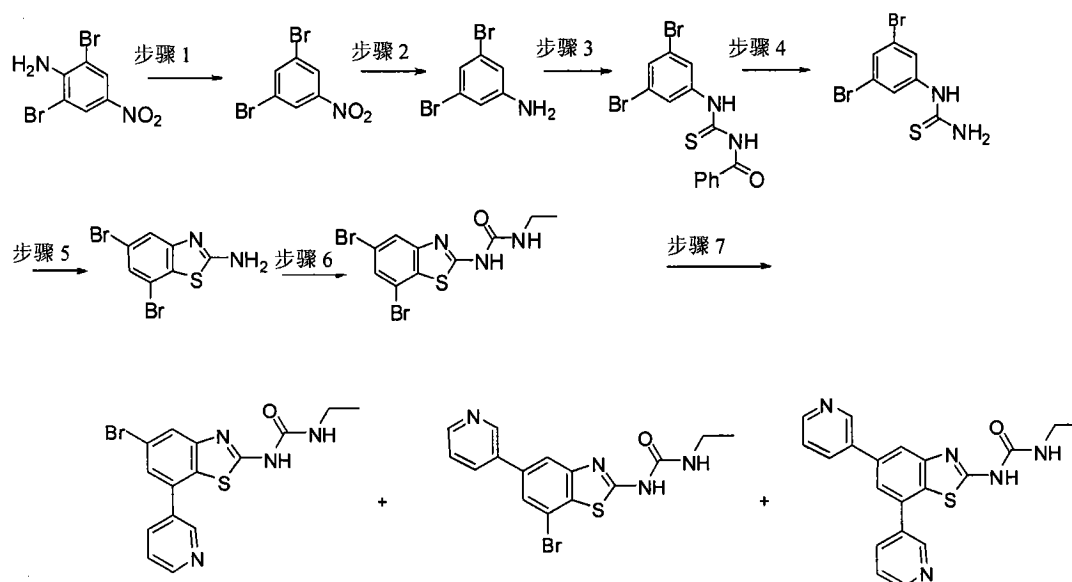
[0117] LC-MS m/z 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 保留时间=2.63分钟。

[0118] 类似地制备以下化合物:

[0119]

编号	名称	LC-MS 数据
实施例 1	1-[7-(6-氨基-吡啶-3-基)-5-溴-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲	m/z 392 [M+H] ⁺ Rt = 2.22 分钟
	1-[5-(2-氨基-噻啶-5-基)-7-溴-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲	m/z 395 [M+H] ⁺ Rt = 2.91 分钟
	1-[7-(2-氨基-噻啶-5-基)-5-溴-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲	m/z 395 [M+H] ⁺ Rt = 2.90 分钟

[0120] 方案 1A
[0121]



[0122] 步骤 1 :1,3-二溴-5-硝基-苯。

[0123] 恒定搅拌下,30-45 分钟内向冰冷的 2,6-二溴-4-硝基-苯胺(100g,0.34mol) 在 1.50L 乙醇中的溶液中逐滴滴加浓 H_2SO_4 (116ml,2.15mol)。将反应混合物加热至 60°C ,将亚硝酸钠(72g,1.09mol) 分批加入反应混合物中。将所得黄色反应混合物缓慢加热至 90°C ,回流 2-2.5 小时。冷却至室温后,将混合物倒入冰水中。从而获得赤褐色固体,将其过滤,用水洗涤,干燥后得到褐色固体的所需化合物(85.0g,90%)。

[0124] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ 8.38(d, $J = 1.20\text{Hz}$, 1H) 和 8.40Hz, brs, 2H)。

[0125] 步骤 2 :3,5-二溴苯胺。

[0126] 室温下,向 1,3-二溴-5-硝基-苯(85.0g,0.30mol) 的 1L 乙醇溶液中分批加入 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (341.0g,1.50mol)。将反应混合物在回流下 80°C 加热 1.5 小时。冷却至室温后,减压蒸发溶剂,从而获得白色固体粗品,用 4N NaOH 溶液将该固体碱化至 pH 12。用乙酸乙酯(x3) 萃取混合物,合并的有机层用盐水溶液洗涤,用 Na_2SO_4 干燥。减压去除溶剂,得到褐色固体的所需化合物(65.0g,86%)。

[0127] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ 5.71(br s, 2H), 6.71(s, 2H) 和 6.77(s, 1H)。

[0128] 步骤 3 :1-苯甲酰基-3-(3,5-二溴-苯基)-硫脲。

[0129] 向 3,5-二溴苯胺(65.0g,0.26mol) 的无水丙酮(1.6L) 溶液中加入苯甲酰基异硫氰酸酯(46.4g,0.28mol) 并在室温下将该反应混合物搅拌 30 分钟。蒸馏去除丙酮,残留物粗品用己烷洗涤,得到黄色固体的所需化合物(96.5g,90%)。

[0130] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ 7.56(t, $J = 7.60\text{Hz}$, 2H), 7.67(t, $J = 7.20\text{Hz}$, 1H), 7.75(s, 1H), 7.96-7.98(m, 4H), 11.76(br s, 1H) 和 12.54(br s, 1H)。

[0131] 步骤 4 : (3,5-二溴-苯基)-硫脲。

[0132] 将 NaOH(46.30g,1.16mol) 溶解在 480mL H_2O 中的溶液加入 1-苯甲酰基-3-(3,5-二溴-苯基)-硫脲(96.0g,0.23mol) 在 1.20L THF 中的溶液中。所得反应混合物在 70°C 下搅拌 12 小时。蒸馏去除 THF,用乙酸乙酯萃取(x3)。将合并的有机层在 Na_2SO_4 上干燥,过滤,蒸馏,得到残留物粗品,残留物用己烷洗涤,得到灰色固体的所需化合物(68g,95%)。

[0133] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ 7.49(s, 1H), 7.84(s, 2H), 7.98(br s, 2H) 和 10.48(br s, 1H)。MS : 310.88 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0134] 步骤 5 :5,7- 二溴 - 苯并噻唑 -2- 基胺。

[0135] -55-60℃ 下,1 小时的时间内向 (3,5- 二溴 - 苯基) - 硫脲 (35g,0.11mol) 的 CHCl_3 (600mL) 溶液中逐滴滴加 Br_2 溶液 (40.40g,0.25mol, 在 100mL CHCl_3 中)。将该反应混合物在 -55-60℃ 下搅拌 15 分钟,然后在 70-75℃ 下回流 3 小时。将反应混合物冷却至室温,过滤,得到残留物粗品,残留物用己烷和乙醚洗涤。所得固体溶解在 H_2O 中,用氨水溶液碱化至 pH10-12,搅拌 30 分钟。将所得固体过滤,用水洗涤,得到所需产物 (34.0g,98%)。

[0136] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ 7.39 (s, 1H), 7.48 (s, 1H) 和 7.95 (br s, 2H)。MS : 308.96 (M+H) $^+$ 。

[0137] 步骤 6 :1-(5,7- 二溴 - 苯并噻唑 -2- 基) -3- 乙基 - 脲。

[0138] 向 5,7- 二溴 - 苯并噻唑 -2- 基胺 (20.0g,0.65mol) 的二噁烷 (400mL) 溶液中加入异氰酸乙酯 (27.83g,0.39mol),将反应混合物在 75-80℃ 下搅拌 15 小时。反应完成后 (TLC 监测),蒸发溶剂,残留物提取到 H_2O 中并在 70-75℃ 下搅拌 15 小时。将固体过滤,用热水洗涤,高真空下干燥,得到所需产物 (19.65g,80%)。

[0139] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1.08 (t, $J = 6.80\text{Hz}$, 3H), 3.18 (m, 2H), 6.76 (br s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.82 (s, 1H) 和 11.10 (br s, 1H)。MS : 379.90 (M+H) $^+$ 。

[0140] 步骤 7 :1-(5- 溴 -7- 吡啶 -3- 基 - 苯并噻唑 -2- 基) -3- 乙基 - 脲 [实施例 2]

[0141] 1-(7- 溴 -5- 吡啶 -3- 基 - 苯并噻唑 -2- 基) -3- 乙基 - 脲 [实施例 3]

[0142] 1-(5,7- 二 - 吡啶 -3- 基 - 苯并噻唑 -2- 基) -3- 乙基 - 脲 [实施例 4]

[0143] 室温氮气环境下,向 1-(5,7- 二溴 - 苯并噻唑 -2- 基) -3- 乙基 - 脲 (1.60g, 0.40mmol) 的 $\text{DMF-H}_2\text{O}$ (2 : 1,48mL) 溶液中加入吡啶 -3- 硼酸 (0.51g,0.42mmol) 和 K_3PO_4 (0.90g,0.42mmol)。然后将该反应混合物脱气 30 分钟,加入 [1,1' - 双 (二苯基膦) 二茂铁] 二氯化钯 (II) 络合物和 CH_2Cl_2 (0.35g,0.042mmol)。然后将该反应混合物再次脱气 30 分钟,氮气环境下 120℃ 加热 1 小时。蒸馏去除 DMF ,将水加入反应混合物中,用乙酸乙酯萃取 (x3)。将合并的有机层在无水 Na_2SO_4 上干燥,并减压蒸发至干。化合物在硅胶 (230-400M) 上纯化,用乙酸乙酯 / 己烷 (梯度) 洗脱,得到所需化合物。

[0144] 1-(5- 溴 -7- 吡啶 -3- 基 - 苯并噻唑 -2- 基) -3- 乙基 - 脲 :60% EtOAc- 己烷 (产率 14%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1.07 (t, $J = 7.20\text{Hz}$, 3H), 3.14 (m, 2H), 6.73 (br s, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 8.11-8.13 (m, 1H), 8.67-8.69 (m, 1H), 8.89 (m, 1H) 和 10.99 (br s, 1H)。MS : 378.99 (M+H) $^+$ 。

[0145] 1-(7- 溴 -5- 吡啶 -3- 基 - 苯并噻唑 -2- 基) -3- 乙基 - 脲 :80% EtOAc- 己烷 (产率 17%), 熔点 345℃。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz) : δ 1.11 (t, $J = 7.20\text{Hz}$, 3H), 3.20 (m, 2H), 6.75 (br s, 1H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.97 (s, 1H) 和 11.01 (br s, 1H)。MS : 377.17 (M+H) $^+$ 。

[0146] 1-(5,7- 二 - 吡啶 -3- 基 - 苯并噻唑 -2- 基) -3- 乙基 - 脲。95% EtOAc-MeOH (产率 25%)。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz) : δ 1.08 (t, $J = 7.20\text{Hz}$, 3H), 3.15-3.22 (m, 2H), 6.57 (s, 3H), 6.75 (br s, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.59-7.62 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.21-8.26 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 8.68 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 9.00 (s, 1H) 和 11.0 (br s, 1H)。MS : 376.07 (M+H) $^+$ 。

[0147] 类似地制备以下化合物 :

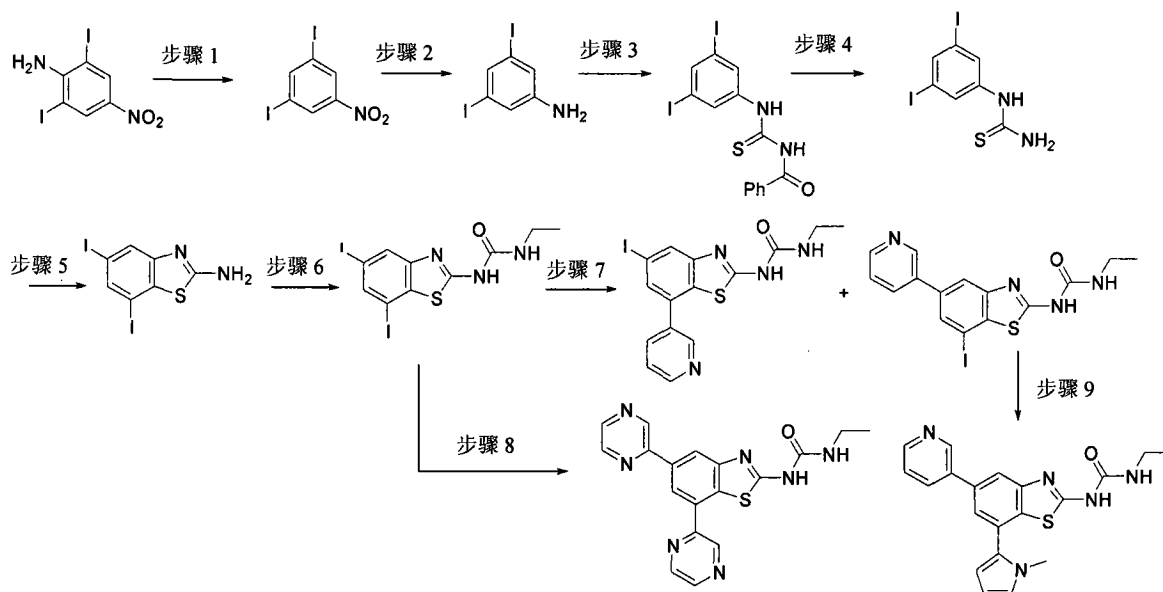
[0148]

编号	名称	LC/MS 或 1HNMR 数据
	N-[5-[7-溴-2-(3-乙基-脲基)-苯并噻唑-5-基]-吡啶-2-基]-乙酰胺	¹ H NMR (400MHz, δ, D ₂ O) :1.14(3H, t), 2.16(3H, s), 3.25(2H, m), 6.78(1H, br s), 7.81(1H, d), 7.98(1H, s), 8.20(2H, m), 8.76(1H, s), 10.66(1H, s), 11.00(1H, br s)
	1-[5-(6-氨基-吡啶-3-基)-7-溴-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲	m/z 394 [M+H] ⁺ Rt = 2.25 分钟
实施例 5	1-[5-溴-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲	(400MHz, δ, D ₂ O) : 1.09(t, J = 7.2Hz, 3H), 3.18(q, J = 7.2Hz, 2H), 3.94(s, 3H), 6.74(br s, 1H), 7.56(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.97(s, 1H), 8.26(s, 1H), 10.95(br s, 1H) m/z 380.06 [M+H] ⁺

实施例 6	1-[7-溴-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲	(DMSO-d ₆ , 400MHz) : δ 1. 09 (t, J = 7. 2Hz, 3H), 3. 19 (q, J = 7. 6Hz, 2H), 3. 85 (s, 3H), 7. 41 (m, 1H), 7. 65 (s, 1H), 7. 81 (s, 1H), 7. 98 (s, 1H), 8. 27 (s, 1H) 和 10. 91 (br s, 1H) m/z 380. 07 [M+H] ⁺
实施例 7	1-[5,7-双(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲	(DMSO-d ₆ , 400MHz) : δ 1. 09 (t, J = 7. 20Hz, 3H), 3. 19 (q, J = 7. 2Hz, 2H), 3. 87 (s, 3H), 3. 95 (s, 3H), 6. 73 (br s, 1H), 7. 65 (s, 1H), 7. 69 (s, 1H), 7. 99 (s, 2H), 8. 22 (s, 1H), 8. 26 (s, 1H), 10. 73 (br s, 1H) m/z 382. 20 [M+H] ⁺

[0149] 方案 1B。

[0150]



[0151] 步骤 1 : 1,3-二碘代-5-硝基-苯。

[0152] 恒定搅拌下, 30-45 分钟内, 向冰冷的 2,6-二碘代-4-硝基-苯胺 (25.0g, 0.06mol) 的乙醇 (625mL) 溶液中逐滴滴加浓 H_2SO_4 (50.0mL, 0.90mol)。将该反应混合物加热至 60°C , 向反应混合物中分批加入亚硝酸钠 (9.70g, 0.14mol)。将所得黄色反应混合物缓慢加热至 90°C , 回流 2-2.5 小时。冷却至室温后, 将混合物倒入冰水中。将所得赤褐色固体过滤, 用水洗涤, 干燥, 得到黄色固体的所需化合物 (17.0g, 72%)。

[0153] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) : δ 8.48 (s, 2H) 和 8.56 (s, 1H)。

[0154] 步骤 2 : 3,5-二碘代苯胺。

[0155] 室温下, 向 1,3-二碘代-5-硝基-苯 (15.80g, 0.042mol) 的乙醇 (200mL) 溶液中分批加入 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (28.50g, 0.13mol)。将该反应混合物在 80°C 下回流加热 1.5 小时。冷却至室温后, 减压蒸发溶剂, 所得固体粗品用 4N NaOH 溶液碱化至 pH 12。将混合物用乙酸乙酯 (x3) 萃取, 合并的有机层用盐水溶液洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥。减压去除溶剂, 得到黄色固体的所需化合物 (11.0g, 75%)。

[0156] 步骤 3 : 1-苯甲酰基-3-(3,5-二碘代-苯基)-硫脲。

[0157] 向 3,5-二碘代苯胺 (5.0g, 0.01mol) 的无水丙酮 (150mL) 溶液中加入苯甲酰异硫氰酸酯 (2.81g, 0.012mol) 并在室温下将该反应混合物搅拌 30 分钟。蒸馏去除丙酮, 粗品残留物用己烷洗涤, 得到黄色固体的所需化合物 (6.35g, 91%)。

[0158] 步骤 4 : (3,5-二碘代-苯基)-硫脲。

[0159] 将溶解在 35mL H_2O 中的 NaOH (1.30g, 0.033mol) 溶液加入 1-苯甲酰基-3-(3,5-二碘代-苯基)-硫脲 (6.30g, 0.013mol) 的 75mL THF 溶液中。将得到的反应混合物在 70°C 下搅拌 12 小时。蒸馏去除 THF, 用乙酸乙酯萃取 (x3)。合并的有机层在 Na_2SO_4 上干燥, 过滤, 蒸馏, 得到粗品残留物, 残留物用己烷洗涤, 得到所需化合物 (4.0g, 75%)。

[0160] MS : 405.06 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0161] 步骤 5 : 5,7-二碘代-苯并噻唑-2-基胺。

[0162] -55-60℃下,15 分钟的时间内向 (3,5-二碘代-苯基)-硫脲 (4.0g,0.01mol) 的 CHCl_3 (160mL) 溶液中逐滴滴加 Br_2 溶液 (4.72g,0.02mol,在 25ml CHCl_3 中)。将该反应混合物在 -55-60℃下搅拌 15 分钟,然后在 70-75℃下回流 3 小时。将反应混合物冷却至室温,过滤,得到粗品残留物,残留物用己烷和乙醚洗涤。所得固体溶解在 H_2O 中,用氨水溶液碱化至 pH 10-12,搅拌 30 分钟。将所得固体过滤,用水洗涤,得到所需产物 (3.50g,88%)。

[0163] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) : δ 7.59(d, $J = 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.62(d, $J = 1.0\text{Hz}$, 1H) 和 7.85(br s, 2H)。MS : 403.06 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0164] 步骤 6 : 1-(5,7-二碘代-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲。

[0165] 向 5,7-二碘代-苯并噻唑-2-基胺 (8.0g,0.02mol) 的二噁烷 (160mL) 溶液中加入异氰酸乙酯 (ethylisocyanate) (10.70g,0.15mol),并将反应混合物在 75-80℃下搅拌 15 小时。反应完成后 (TLC 监测),蒸发溶剂,残留物提取到 H_2O 中,70-75℃下搅拌 15 小时。将固体过滤,用热水洗涤,高真空下干燥,得到所需产物 (5.0g,53%)。

[0166] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) : δ 1.08(t, $J = 7.20\text{Hz}$, 3H), 3.16-3.19(m, 2H), 6.73(br s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.94(s, 1H) 和 10.97(br s, 1H)。MS : 474.12 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0167] 步骤 7 : 1-乙基-3-(5-碘代-7-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基)-脲 [实施例 8] 和 1-乙基-3-(7-碘代-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基)-脲 [实施例 9]。

[0168] 室温氮气环境下,向 1-(5,7-二碘代-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲 (0.20g, 0.42mmol) 的 DMF (5mL) 溶液中加入吡啶 3-硼酸 (0.076g,0.63mmol) 和 K_3PO_4 (0.133g, 0.63mmol)。将该反应混合物脱气半小时,然后加入双(三苯基膦)二氯化钯 (II) (0.0044g, 0.063mmol)。将该反应混合物再次脱气半小时,然后在氮气环境下 120℃加热 1 小时。蒸馏去除 DMF,加水,用乙酸乙酯萃取 (x3)。将合并的有机层在无水 Na_2SO_4 上干燥,减压蒸发至干。残留物在硅胶 (230-400M) 上进行色谱纯化,用 DCM/ 甲醇 (99 : 1) 洗脱得到灰白色固体 1-乙基-3-(5-碘代-7-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基)-脲 (0.025g,14%),用 DCM/ 甲醇 (98 : 2) 洗脱得到灰白色固体 1-乙基-3-(7-碘代-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基)-脲 (0.025g,14%)。

[0169] 1-乙基-3-(5-碘代-7-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基)-脲 : ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) : δ 1.07(t, $J = 7.20\text{Hz}$, 3H), 3.16(m, 2H), 6.76(br s, 1H), 7.56-7.59(m, 1H), 7.64(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 8.03(s, 1H), 8.11(dd, $J = 1.6$ 和 8.0Hz , 1H), 8.69(d, $J = 4.40\text{Hz}$, 1H), 8.88(s, 1H), 11.01(br s, 1H)。MS : 425.00 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0170] 1-乙基-3-(7-碘代-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基)-脲 : ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) : δ 1.09(t, $J = 7.20\text{Hz}$, 3H), 3.19(m, 2H), 6.77(br s, 1H), 7.47-7.50(m, 1H), 7.88(s, 1H), 7.94(s, 1H), 8.12-8.15(m, 1H), 8.58(br s, 1H), 8.93(s, 1H) 和 10.96(br s, 1H)。MS : 425.0 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0171] 步骤 8 : 1-(5,7-二-吡嗪-2-基-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲 [实施例 10]

[0172] 室温氮气环境下,向 1-(5,7-二碘代-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲 (0.50g, 1.0mmol) 的 DMF (5.0mL) 溶液中加入 2-三丁基甲锡烷基 (stannyl)-吡嗪 (0.78g, 2.0mmol)。将该反应混合物脱气半小时,然后加入四(三苯基膦)钯 (0) (0.18g,0.10mmol)。将反应混合物再次脱气半小时,然后在氮气环境下 120℃加热 2 小时。反应完成后 (TLC 监测),蒸馏去除 DMF,加水,用乙酸乙酯萃取 (x3)。将合并的有机层在无水 Na_2SO_4 上干燥,减

压蒸发至干。化合物在硅胶 (230-400M) 上进行色谱纯化,用乙酸乙酯/甲醇 (95 : 5) 洗脱,得到灰白色固体的标题化合物 (0.025g, 6.5%)。

[0173] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 1.11(t, J = 7.2Hz, 3H), 3.22(q, J = 8.4Hz, 2H), 6.79(br s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.68(s, 1H), 8.72(s, 1H), 8.79(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.90(s, 1H), 9.60(s, 1H), 9.78(s, 1H) 和 10.83(br s, 1H)。MS : 378.18 ($M+H^+$)。

[0174] 步骤 9 : 1-乙基-3-[7-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-脲 [实施例 11]

[0175] 室温氮气环境下,向 1-乙基-3-(7-碘代-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基)-脲 (0.10g, 0.24mmol) 的 DMF (2.0mL) 溶液中加入 N-甲基-2-三丁基甲锡烷基-1H-吡咯 (0.18g, 0.47mmol)。将该反应混合物脱气半小时,然后加入四(三苯基膦)钯 (0) (0.027g, 0.024mmol)。将反应混合物再次脱气半小时,然后在氮气环境下 120℃ 加热 20 小时。反应完成后 (TLC 监测),蒸馏去除 DMF,加水,用乙酸乙酯萃取 (x3)。将合并的有机层在无水 Na_2SO_4 上干燥,并减压蒸发至干。粗品残留物通过制备型 HPLC 纯化,得到灰白色固体的标题化合物 (0.005g, 6.0%)。

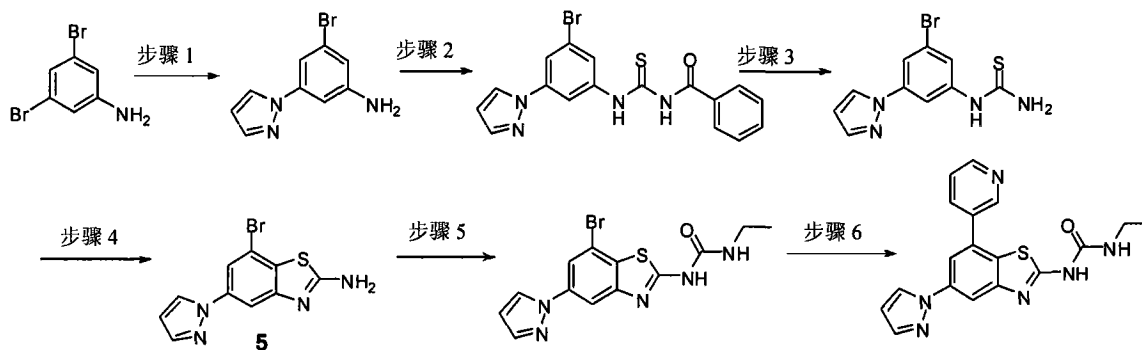
[0176] ^1H NMR(DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 1.08(t, J = 6.80Hz, 3H), 3.17(q, J = 6.0Hz, 2H), 3.68(s, 3H), 6.19(s, 1H), 6.41(m, 1H), 6.77(br s, 1H), 6.96(s, 1H), 7.48-7.53(m, 2H), 7.89(s, 1H), 8.19(d, J = 8.0Hz, 1H), 8.59(m, 1H), 9.00(s, 1H) 和 10.80(br s, 1H)。

[0177] MS : 378.15 ($M+H^+$)。

[0178] 定性 HPLC 纯度 (Xbridge C18, 250×4.6mm, 275nm) : 98.22% (R_t = 14.25 分钟)。

[0179] 方案 1C

[0180]



[0181] 步骤 1 : 3-溴-5-吡啶-1-基-苯基胺。

[0182] 向 3,5-二溴苯胺 (0.50g, 1.99mmol) 的 DMSO (2.0mL) 溶液中按顺序加入 L-脯氨酸 (0.041g, 0.36mmol), Cs_2CO_3 (1.16g, 3.58mmol), CuI (0.038g, 0.20mmol) 和吡啶 (0.12g, 1.80mmol)。将该反应混合物脱气 10 分钟,然后加热至 110℃ 持续 48 小时。反应完成后 (TLC 监测),将反应混合物冷却至室温,加水,用乙酸乙酯萃取 (x3)。合并的有机层用水洗涤,干燥 (Na_2SO_4),过滤并浓缩。残留物进行硅胶纯化 (230-400M, 15% EtOAc-己烷),得到所需化合物 (0.18g, 37%)。

[0183] 步骤 2 : 1-苯甲酰基-3-(3-溴-5-吡啶-1-基-苯基)-硫脲。

[0184] 向 3-溴-5-吡啶-1-基-苯基胺 (0.18g, 0.76mmol) 的无水丙酮 (5.0mL) 溶液中加入苯甲酰基异硫氰酸酯 (0.14g, 0.83mmol) 并在室温下将该反应混合物搅拌 30 分钟。蒸

馏去除丙酮,粗品残留物用己烷洗涤,得到所需化合物 (0.27g,89%)。

[0185] 步骤3:(3-溴-5-吡唑-1-基-苯基)-硫脲。

[0186] 将溶解在 1.0mL H₂O 中的 NaOH(0.13g,3.35mmol) 溶液加入到 1-苯甲酰基-3-(3-溴-5-吡唑-1-基-苯基)-硫脲 3(0.27g,0.67mmol) 的 5.0mL THF 溶液中。将得到的反应混合物在 70℃ 下搅拌 12 小时。蒸馏去除 THF,用乙酸乙酯萃取 (x3)。将合并的有机层在 Na₂SO₄ 上干燥,过滤,蒸馏,得到粗品残留物,残留物用 2% 乙酸乙酯-己烷洗涤,得到所需化合物 (0.17g,85%)。

[0187] 步骤4:7-溴-5-吡唑-1-基-苯并噻唑-2-基胺。

[0188] 0℃ 下,15 分钟的时间内向 (3-溴-5-吡唑-1-基-苯基)-硫脲 (1.0g,3.0mmol) 的 DCM(17.0mL) 溶液中逐滴加入 Br₂ 溶液 (1.07g,6.0mmol,在 3.0mL DCM 中)。将该反应混合物在 0℃ 下搅拌 15 分钟,然后回流 2 小时。将反应混合物冷却至室温并过滤,得到粗品残留物,残留物用己烷和乙醚洗涤。所得固体溶解在 H₂O 中,用氨水溶液碱化至 pH 10-12,用乙酸乙酯萃取 (x3)。合并的有机层用水洗涤,干燥 (Na₂SO₄),过滤并浓缩。残留物在硅胶上纯化 (230-400M,25% EtOAc-己烷),得到所需产物 (0.30g,30%)。

[0189] 步骤5:1-(7-溴-5-吡唑-1-基-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲。

[0190] 向 7-溴-5-吡唑-1-基-苯并噻唑-2-基胺 (0.10g,0.34mmol) 的二噁烷 (5.0mL) 溶液中加入异氰酸乙酯 (0.24g,3.34mmol) 并将反应混合物在 55℃ 下搅拌 15 小时。反应完成后 (TLC 监测),蒸发溶剂,残留物用己烷洗涤,得到所需产物 (0.11g,88%)。

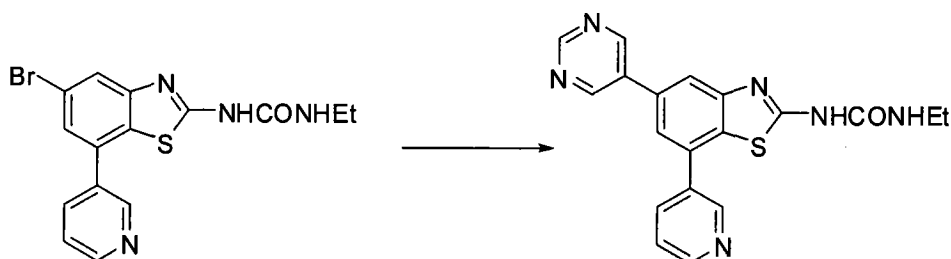
[0191] 步骤6:1-乙基-3-(5-吡唑-1-基-7-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基)-脲 [实施例 12]

[0192] 室温氮气环境下,向 1-(7-溴-5-吡唑-1-基-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲 (0.27g,0.74mmol) 的 DMF:H₂O(2:1,15mL) 溶液中加入 3-吡啶基硼酸 (0.11g,0.88mmol) 和 K₃PO₄ (0.17g,0.81mmol)。然后将该反应混合物脱气半小时,然后加入双(三苯基膦)二氯化钯 (II) (0.077g,0.11mmol)。然后对该反应混合物再次脱气半小时并在氮气环境下 120℃ 加热 2 小时。反应完成后 (TLC 监测),蒸馏去除 DMF;将水加入反应混合物中并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层干燥在无水 Na₂SO₄ 上干燥,减压蒸发至干。粗品残留物在硅胶 (230-400M) 上纯化,用 EtOAc-己烷 (70:30) 洗脱,得到标题化合物 (0.066g,22%)。

[0193] ¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz): δ 1.08(t, J = 7.2Hz,3H),3.17(m,2H),6.57(s,1H),6.75(br s,1H),7.60-7.63(m,1H),7.78(s,1H),7.86(s,1H),8.13-8.20(m,2H),8.70(s,1H),8.97(s,1H) 和 11.0(br s,1H)。MS:365.24(M+H⁺)。

[0194] 方案 2A

[0195]



[0196] 1-乙基-3-(7-吡啶-3-基-5-噻唑-5-基-苯并噻唑-2-基)-脲 [实施例 13]

[0197] 将搅拌的 1-(5-溴-7-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲 (250mg,

0.663mmol), 嘧啶-5-硼酸 (86mg, 0.696mmol), 三碱化磷酸钾粉末 (167mg, 0.796mmol) 和 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁氯化钨(II)络合物 (81mg, 0.0995mmol) 的无水 1,4-二噁烷 (5ml) 和无水甲醇 (10ml) 的混合液用氮气吹扫 5 分钟, 在密闭容器中 80℃下加热 16 小时。冷却至环境温度后, 混合液通过硅藻土过滤。用甲醇彻底洗涤硅藻土, 并将合并的滤液真空蒸发至干, 得到粗品 1-乙基-3-(7-吡啶-3-基-5-嘧啶-5-基-苯并噻唑-2-基)-脲, 通过“快速”硅胶色谱纯化, 用 0-5% 甲醇的乙酸乙酯溶液洗脱。得到 57mg (22%) 灰白色固体。

[0198] ^1H NMR (400MHz, δ , D_6DMSO): 1.13 (3H, t), 3.22 (2H, m), 6.79 (1H, br t), 7.66 (1H, m), 7.85 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.28 (1H, d), 8.74 (1H, d), 9.07 (1H, s), 9.25 (1H, s), 9.36 (2H, s), 10.95 (1H, br s)。

[0199] LC-MS m/z 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$ R_t = 2.59 分钟

[0200] 类似地制备以下化合物:

[0201]

[0202]

编号	名称	LC-MS 数据
实施例 14	1-[5-(2-氨基-嘧啶-5-基)-7-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲	m/z 392 [M+H] ⁺ Rt = 2.14 分钟
实施例 15	1-乙基-3-[5-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-7-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-脲	m/z 407 [M+H] ⁺ Rt = 2.51 分钟

实施例 16	1-乙基-3-[5-(6-羟基-吡啶-3-基)-7-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-脲	m/z 392 [M+H] ⁺ Rt = 2.13 分钟
实施例 17	1-[5-(6-氨基-吡啶-3-基)-7-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲	m/z 391 [M+H] ⁺ Rt = 2.61 分钟
实施例 18	1-乙基-3-[5-(4-羟甲基-苯基)-7-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-脲	m/z 405 [M+H] ⁺ Rt = 2.45 分钟
实施例 19	1-乙基-3-[5-(6-羟甲基-吡啶-3-基)-7-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-脲	m/z 406 [M+H] ⁺ Rt = 2.01 分钟
实施例 20	N-[5-[2-(3-乙基-脲基)-7-吡啶-3-基-苯并噻唑-5-基]-吡啶-2-基]-乙酰胺	m/z 433 [M+H] ⁺ Rt = 2.30 分钟
实施例 21	1-乙基-3-[5-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-7-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-脲	m/z 474 [M+H] ⁺ Rt = 2.03 分钟
实施例 22	1-乙基-3-(5-咪唑[1,2-a]吡啶-6-基-7-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基)-脲	m/z 415 [M+H] ⁺ Rt = 1.93 分钟

实施例 23	1-乙基-3-[5-[6-(4-甲基- 哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-7- 吡啶-3-基-苯并噻唑-2- 基]-脲	m/z 474 [M+H] ⁺ Rt = 1.98 分钟
实施例 24	1-[5-(5-氰基-吡啶-3-基)- 7-吡啶-3-基-苯并噻唑-2- 基]-3-乙基-脲	m/z 401 [M+H] ⁺ Rt = 2.93 分钟
实施例 25	1-[5-(2-二甲基氨基-噻啶- 5-基)-7-吡啶-3-基-苯并噻 唑-2-基]-3-乙基-脲	m/z 420 [M+H] ⁺ Rt = 3.01 分钟
实施例 26	5-[2-(3-乙基-脲基)-7-吡 啶-3-基-苯并噻唑-5-基]- 吡啶-2-羧酸甲酯	m/z 434 [M+H] ⁺ Rt = 2.82 分钟
实施例 27	1-[5-(6-氰基-吡啶-3-基)- 7-吡啶-3-基-苯并噻唑-2- 基]-3-乙基-脲	m/z 401 [M+H] ⁺ Rt = 2.75 分钟
实施例 28	1-乙基-3-[5-(3-氟-苯基)- 7-吡啶-3-基-苯并噻唑-2- 基]-脲	m/z 393 [M+H] ⁺ Rt = 3.20 分钟
实施例 29	1-乙基-3-[5-(6-甲氧基-吡 啶-3-基)-7-吡啶-3-基-苯 并噻唑-2-基]-脲	m/z 406 [M+H] ⁺ Rt = 2.76 分钟

[0203]

实施例 30	1-乙基-3-(5-吡啶-4-基-7-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基)-脲	m/z 376 [M+H] ⁺ Rt = 1.93 分钟
实施例 31	1-乙基-3-[5-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-7-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-脲	m/z 404 [M+H] ⁺ Rt = 2.35 分钟
实施例 32	1-[5-(2-氰基-噻啶-5-基)-7-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲	m/z 402 [M+H] ⁺ Rt = 2.95 分钟

[0204] 采用 1-(5-溴-7-吡啶-2-基-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲(方案 10)类似地制备以下化合物：

[0205]

实施例 33	1-[5-(6-氰基-吡啶-3-基)-7-吡啶-2-基-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲	m/z 401 [M+H] ⁺ Rt = 3.56 分钟
实施例 34	1-乙基-3-[5-(6-羟甲基-吡啶-3-基)-7-吡啶-2-基-苯并噻唑-2-基]-脲	m/z 406 [M+H] ⁺ Rt = 2.38 分钟
实施例 35	1-乙基-3-(7-吡啶-2-基-5-噻啶-5-基-苯并噻唑-2-基)-脲	m/z 377 [M+H] ⁺ Rt = 3.02 分钟
实施例 36	1-乙基-3-[5-(5-甲基-吡啶-3-基)-7-吡啶-2-基-苯并噻唑-2-基]-脲	m/z 390 [M+H] ⁺ Rt = 2.47 分钟
实施例 37	1-乙基-3-(5-呋喃-3-基-7-吡啶-2-基-苯并噻唑-2-基)-脲	m/z 365 [M+H] ⁺ Rt = 3.68 分钟
实施例 38	1-[5-(6-二甲基氨基-吡啶-3-基)-7-吡啶-2-基-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲	m/z 419 [M+H] ⁺ Rt = 2.34 分钟
实施例 39	1-乙基-3-[5-(4-甲基-吡啶-3-基)-7-吡啶-2-基-苯并噻唑-2-基]-脲	m/z 390 [M+H] ⁺ Rt = 2.35 分钟

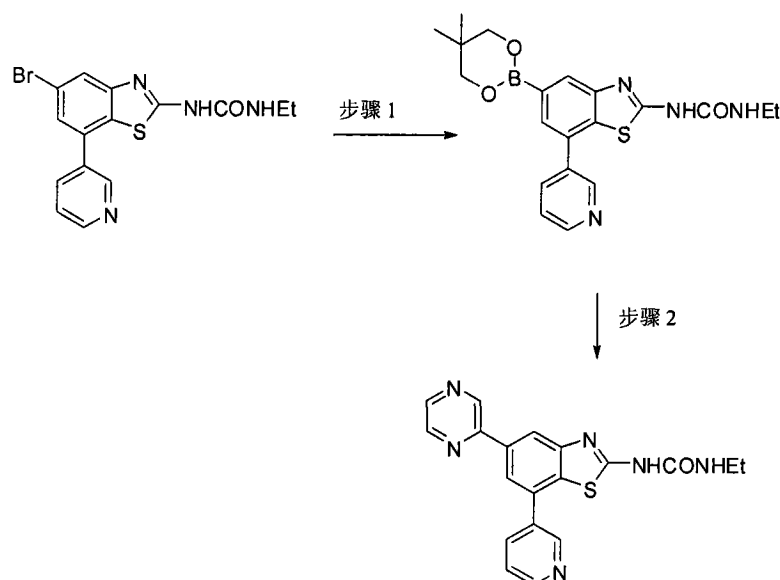
实施例 40	1-乙基-3-[5-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-7-吡啶-2-基]-苯并噻唑-2-基]-脲	m/z 406 [M+H] ⁺ Rt = 3.65 分钟
实施例 41	1-乙基-3-[5-(6-甲基-吡啶-3-基)-7-吡啶-2-基]-苯并噻唑-2-基]-脲	m/z 390 [M+H] ⁺ Rt = 2.33 分钟

[0206] 采用 1-[7-(2-氨基-嘧啶-5-基)-5-溴-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲（方案 1）类似地制备以下化合物：

[0207]

[0208] 方案 2B
[0209]

实施例 42	1-[7-(2-氨基-噻啉-5-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲	m/z 392 [M+H] ⁺ Rt = 1.99 分钟
--------	--	---



[0210] 步骤 1: 1-[5-(5,5-二甲基-[1,3,2]二氧杂硼烷-2-基)-7-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲。

[0211] 将 1-(5-溴-7-(吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)-3-乙基脲 (100mg, 0.265mmol)、双联(新戊基)二醇硼酸酯(bis(neopentyl)glycolate diboronate) (120mg, 0.530mmol) 和乙酸钾 (78mg, 0.796mmol) 的二甲亚砜 (4ml) 混合液用氮气吹扫 5 分钟。加入双(二苯基膦)二茂铁氯化钯(II)络合物 (22mg, 0.0265mmol), 密封反应混合物并在 80℃ 下加热 16 小时。

[0212] 步骤 2: 1-乙基-3-(5-吡啶-2-基-7-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基)-脲 [实施例 43]

[0213] 将步骤 1 的反应混合物冷却至环境温度。加入 2-氯吡啶 (46mg, 0.405mmol), 再加入碳酸铯水溶液 (3.7M, 0.1ml, 0.405mmol)。将反应混合物用氮气吹扫 5 分钟, 用四(三苯基膦)钯 (0) (21mg, 0.0265mmol) 处理, 密封并在 80℃ 下加热 8 小时。将反应混合物冷却至环境温度, 用二氯甲烷 (50ml) 稀释, 用水 (3×10ml), 再用盐水 (25ml) 洗涤, 干燥 (MgSO₄)。真空去除溶剂, 残留物通过快速硅胶色谱纯化, 用 5% 甲醇的乙酸乙酯溶液洗脱, 得到淡褐色固体 1-乙基-3-(5-吡啶-2-基-7-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基)-脲 (15mg, 2 个步骤的产率为 15%)。

[0214] ¹H NMR (400MHz, δ, CDCl₃ = CD₃OD): 1.26 (3H, t), 3.37 (2H, m), 7.51 (1H, m), 7.99 (1H, s), 8.14 (1H, d), 8.30 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.66 (1H, d), 8.70 (1H, s), 8.93 (1H, s), 9.14 (1H, s)。

[0215] LC-MS m/z 377 [M+H]⁺ Rt = 2.36 分钟

[0216] 类似地制备以下化合物:

[0217]

编号	名称	LC-MS 数据
实施例 44	1-[5-(4-氨基-吡啶-3-基)-7-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲	m/z 391 [M+H] ⁺ Rt = 1.93 分钟
实施例 45	1-[5-(6-氨基-吡嗪-2-基)-7-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲	m/z 392 [M+H] ⁺ Rt = 2.26 分钟
实施例 46	1-乙基-3-[5-(6-甲基-吡嗪-3-基)-7-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-脲	m/z 391 [M+H] ⁺ Rt = 2.26 分钟
实施例 47	1-乙基-3-[5-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-4-基)-7-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-脲	m/z 404 [M+H] ⁺ Rt = 2.25 分钟
实施例 48	1-[5-(5-氯-吡啶-3-基)-7-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲	m/z 410 [M+H] ⁺ Rt = 2.90 分钟
实施例 49	1-乙基-3-[7-吡啶-3-基-5-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)-苯并噻唑-2-基]-脲	m/z 415 [M+H] ⁺ Rt = 2.44 分钟

实施例 50	m/z 420 $[M+H]^+$ $R_t = 2.34$ 分钟	1-[5-(1,6-二甲基-2-氧代- 1,2-二氢-吡啶-4-基)-7-吡 啶-3-基-苯并噻唑-2-基]- 3-乙基-脲
--------	--	---

[0218] 采用 1-(5-溴-7-吡啶-2-基-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲 (方案 10) 类似地制备以下化合物：

[0219]

实施例 51	1-乙基-3-[5-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-4-基)-7-吡啶-2-基-苯并噻唑-2-基]-脲	m/z 406 [M+H] ⁺ Rt = 2.86 分钟
实施例 52	1-乙基-3-[5-(2-甲基-吡啶-3-基)-7-吡啶-2-基-苯并噻唑-2-基]-脲	m/z 390 [M+H] ⁺ Rt = 2.30 分钟
实施例 53	1-[5-(6-氨基-吡嗪-2-基)-7-吡啶-2-基-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲	m/z 392 [M+H] ⁺ Rt = 2.93 分钟
实施例 54	1-乙基-3-[5-(2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,3-b][1,4]噁嗪-7-基)-7-吡啶-2-基-苯并噻唑-2-基]-脲	m/z 447 [M+H] ⁺ Rt = 2.93 分钟
实施例 55	2-叔丁基氨基-N-[5-[2-(3-乙基-脲基)-7-吡啶-2-基-苯并噻唑-5-基]-吡啶-2-基]-乙酰胺	m/z 504 [M+H] ⁺ Rt = 2.33 分钟
实施例 56	1-乙基-3-[5-(2-羟基-吡啶-4-基)-7-吡啶-2-基-苯并噻唑-2-基]-脲	m/z 392 [M+H] ⁺ Rt = 2.72 分钟

实施例 57	1- 乙基 -3- {5- [1- (2- 羟基 - 乙基) -2- 氧代 -1,2- 二氢 - 吡啶 -4- 基] -7- 吡啶 -2- 基 - 苯并噻唑 -2- 基} - 脲	m/z 436 [M+H] ⁺ Rt = 2.64 分钟
实施例 58	1- 乙基 -3- {5- [6- (2- 羟基 - 乙基) - 吡啶 -3- 基] -7- 吡啶 -2- 基 - 苯并噻唑 -2- 基} - 脲	m/z 420 [M+H] ⁺ Rt = 2.30 分钟
实施例 59	1- 乙基 -3- [5- (6- 吗啉 -4- 基甲基 - 吡啶 -3- 基) -7- 吡啶 -2- 基 - 苯并噻唑 -2- 基] - 脲	m/z 475 [M+H] ⁺ Rt = 2.30 分钟
实施例 60	1- [5- (6- { [双 (2- 甲氧基 - 乙基) - 氨基] - 甲基} - 吡啶 -3- 基) -7- 吡啶 -2- 基 - 苯并噻唑 -2- 基] -3- 乙基 - 脲	m/z 521 [M+H] ⁺ Rt = 2.42 分钟
实施例 61	1- {5- [6- (2- 二甲基氨基 - 乙基氨基) - 吡啶 -3- 基] -7- 吡啶 -2- 基 - 苯并噻唑 -2- 基} -3- 乙基 - 脲	m/z 462 [M+H] ⁺ Rt = 2.09 分钟

[0220]

实施例 62	1- 乙基 -3- {5- [5- (4- 甲基 - 哌 啶 -1- 基) - 吡啶 -3- 基] -7- 吡 啶 -2- 基 - 苯并噻唑 -2- 基 } - 脲	m/z 474 [M+H] ⁺ Rt = 2.04 分钟
实施例 63	1- 乙基 -3- {5- [1- (2- 吗啉 -4- 基 - 乙基) -2- 氧代 -1,2- 二 氢 - 吡啶 -4- 基] -7- 吡啶 -2- 基 - 苯并噻唑 -2- 基 } - 脲	m/z 505 [M+H] ⁺ Rt = 2.26 分钟
实施例 64	N- (2- 二甲基氨基 - 乙基) -5- [2- (3- 乙基 - 脲基) -7- 吡啶 - 2- 基 - 苯并噻唑 -5- 基] - 烟酰 胺	m/z 490 [M+H] ⁺ Rt = 2.21 分钟
实施例 65	1- 乙基 -3- [7- 吡啶 -2- 基 -5- (5,6,7,8- 四氢 - [1,6] 蔡啶 (naphthyridin) -3- 基) - 苯并 噻唑 -2- 基] - 脲	m/z 431 [M+H] ⁺ Rt = 2.63 分钟
实施例 66	2- 二甲基氨基 -N- {5- [2- (3- 乙基 - 脲基) -7- 吡啶 -2- 基 - 苯并噻唑 -5- 基] - 吡啶 -2- 基 } - 乙酰胺	m/z 476 [M+H] ⁺ Rt = 2.30 分钟
实施例 67	1- 乙基 -3- [5- (6- 甲基氨基 甲基 - 吡啶 -3- 基) -7- 吡啶 - 2- 基 - 苯并噻唑 -2- 基] - 脲	m/z 419 [M+H] ⁺ Rt = 2.27 分钟

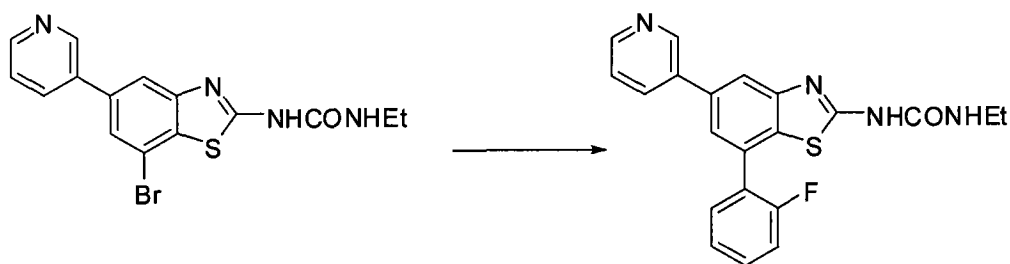
实施例 68	5-[2-(3-乙基-脲基)-7-吡啶-2-基-苯并噻唑-5-基]-N-(2-吗啉-4-基-乙基)-烟酰胺	m/z 532 [M+H] ⁺ Rt = 2.25 分钟
实施例 69	{5-[2-(3-乙基-脲基)-7-吡啶-2-基-苯并噻唑-5-基]-吡啶-2-基}-乙酸甲酯	m/z 448 [M+H] ⁺ Rt = 3.10 分钟
实施例 70	2-{5-[2-(3-乙基-脲基)-7-吡啶-2-基-苯并噻唑-5-基]-吡啶-2-基}-N-甲基-乙酰胺	m/z 447 [M+H] ⁺ Rt = 2.53 分钟
实施例 71	1-乙基-3-[5-(7-氧代-5,6,7,8-四氢-[1,8]萘啶-3-基)-7-吡啶-2-基-苯并噻唑-2-基]-脲	m/z 445 [M+H] ⁺ Rt = 3.01 分钟
实施例 72	1-{5-[1-(2-二甲基氨基-乙基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-4-基]-7-吡啶-2-基-苯并噻唑-2-基}-3-乙基-脲	m/z 463 [M+H] ⁺ Rt = 2.24 分钟

[0221] 采用 1-[7-(2-氨基-嘧啶-5-基)-5-溴-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲(方案 1) 类似地制备以下化合物:

[0222]

[0223] 方案 3A
[0224]

实施例 73	1-[7-(2-氨基-嘧啶-5-基)-5-吡嗪-2-基-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲	m/z 393 [M+H] ⁺ Rt = 2.45 分钟
实施例 74	1-[7-(2-氨基-嘧啶-5-基)-5-吡嗪-2-基-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲	m/z 392 [M+H] ⁺ Rt = 2.19 分钟



[0225] 1-乙基-3-[7-(2-氟-苯基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-脲 [实施例 75]

[0226] 将搅拌的 1-(7-溴-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲 (50mg, 0.133mmol), 2-氟代苯硼酸 (19mg, 0.139mmol)、三碱化磷酸钾粉末 (34mg, 0.160mmol) 和 1, 1'-双(二苯基膦基)二茂铁氯化钯(II)络合物 (16mg, 0.01995mmol) 的无水 1,4-二噁烷 (1ml) 和无水甲醇 (2ml) 的混合液用氮气吹扫 5 分钟, 并在密封容器中 80℃ 加热 16 小时。冷却至环境温度后, 使混合液通过硅藻土过滤。用甲醇彻底清洗硅藻土, 将合并的滤液真空蒸发至干, 得到粗品 1-乙基-3-[7-(2-氟-苯基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-脲, 其通过“快速”硅胶色谱进行纯化, 用 0-30% 甲醇的乙酸乙酯溶液洗脱。得到 12mg 淡褐色固体。

[0227] ^1H NMR (400MHz, δ , D_6DMSO): 1.12 (3H, t), 3.21 (2H, m), 6.77 (1H, br t), 7.46 (2H, m), 7.55 (2H, m), 7.62 (1H, s), 7.74 (1H, t), 8.05 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.63 (1H, d), 9.05 (1H, s), 10.88 (1H, br s)。

[0228] LC-MS m/z 393 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $R_t = 2.79$ 分钟

[0229] 类似地制备以下化合物:

[0230]

编号	名称	LC-MS DATA
实施例 76	1-乙基-3-[7-(2-氟-吡啶-3-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-脲	m/z 394 [M+H] ⁺ Rt = 2.41 分钟
实施例 77	1-乙基-3-(5-吡啶-3-基-7-噻吩-3-基-苯并噻唑-2-基)-脲	m/z 381 [M+H] ⁺ Rt = 2.66 分钟

[0231] 采用以下替代条件类似地制备下述化合物：

[0232] A：溶剂：DMF：水（2：1）。碱：磷酸钾。催化剂：双（三苯基膦）二氯化钯（II）。温度：120℃。

[0233] B:溶剂:甲苯:水(9:1)。碱:磷酸钾。催化剂:乙酸钪(II)和三环己基膦。温度:110℃。

[0234] C:溶剂:DMF:水(2:1)。碱:磷酸钾。催化剂:1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁氯化钪(II)络合物。温度:120℃。

[0235] D:溶剂:DMF:水(2:1)。碱:碳酸钠。催化剂:1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁氯化钪(II)络合物。温度:120℃。

[0236] E:溶剂:DMF:水(2:1)。碱:磷酸钾。催化剂:四(三苯基膦)钪(0)。温度:120℃。

[0237] F:溶剂:DMF:水(2:1)。碱:碳酸钠。催化剂:四(三苯基膦)钪(0)。温度:120℃。

[0238]

编号	条件	名称	LC-MS/NMR 数据
实施例 78	A	1- 乙基 -3-(7- 苯基 -5- 吡啶 -3- 基 - 苯并噻 唑 -2- 基) - 脲	$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1.08 (t, $J = 7.20\text{Hz}$, 3H), 3.15 (m, 2H), 6.75 (br s, 1H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.52-7.62 (m, 3H), 7.81 (d, $J = 7.60\text{Hz}$, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 8.59 (m, 1H), 9.03 (s, 1H) 和 10.84 (br s, 1H)。 MS : 375.31 (M+H) $^{+}$ 。

[0239]

实施例 79	B	1-(7-环丙基-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲	¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 0.92-0.95(m, 2H), 1.02-1.05(m, 2H), 1.10 (t, J = 7.2Hz, 3H), 2.03-2.08(m, 1H), 3.19(q, J = 7.2Hz, 2H), 6.90 (br s, 1H), 7.15(s, 1H), 7.45-7.49(m, 1H), 7.75(s, 1H), 8.10-8.13(m, 1H), 8.55(m, 1H), 8.92(s, 1H) 和 10.91 (br s, 1H)。 MS :339.07, (M+H)⁺。
实施例 80	A	1-乙基-3-[7-(1H-吡唑-4-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-脲	¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 1.08 (t, J = 7.20Hz, 3H), 3.15-3.25(m, 2H), 6.85 (br s, 1H), 7.49-7.52(m, 1H), 7.60(s, 1H), 7.84(s, 1H), 8.10-8.40(m, 3H), 8.58-8.59(m, 1H), 9.03(s, 1H), 10.92 (br s, 1H) 和 13.24 (br s, 1H)。 MS :365.11 (M+H)⁺。

实施例 81	A	1- 乙基-3- {7- [1-(2- 吗啉-4- 基- 乙基)- 1H- 吡唑-4- 基]-5- 吡 啶-3- 基- 苯并噻唑- 2- 基}- 脲	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz) : δ 1. 10 (t, J = 7. 2Hz, 3H), 2. 45 (m, 4H), 2. 76-2. 79 (m, 2H), 3. 18- 3. 22 (m, 2H), 3. 57 (m, 4H), 4. 33- 4. 36 (m, 2H), 6. 78 (br s, 1H), 7. 49-7. 52 (m, 1H), 7. 77 (s, 1H), 7. 84 (s, 1H), 8. 08 (s, 1H), 8. 21 (d, J = 7. 2Hz, 1H), 8. 59 (d, J = 3. 6 Hz, 1H), 9. 03 (s, 2H), 10. 89 (br s, 1H)。 MS :478. 37 (M+H ⁺)。
实施例 82	C	1- 乙基-3- [7-(1H- 吡 唑-3- 基)-5- 吡啶-3- 基- 苯并噻唑-2- 基]- 脲	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz) : δ 1. 11 (t, J = 7. 2Hz, 3H), 3. 20 (q, J = 7. 2Hz, 2H), 6. 83 (br s, 1H), 7. 15 (s, 1H), 7. 50-7. 55 (m, 1H), 7. 92 (d, J = 8. 40Hz, 2H), 8. 02 (s, 1H), 8. 24 (d, J = 8. 40Hz, 1H), 8. 60 (m, 1H), 9. 06 (s, 1H) 和 10. 64 (br s, 1H)。 MS :363. 07 (M+H ⁺)。

[0240]

实施例 83	A	1-乙基-3-[7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-脲	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz) : δ 1.09 (t, J = 7.20Hz, 3H), 3.20 (q, J = 7.20Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 6.76 (br s, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.60 (br s, 1H), 9.03 (s, 1H) 和 10.84 (br s, 1H)。 MS : 379.20 (M+H) ⁺ 。
--------	---	---	--

实施例 84	D	1- 乙基 -3- [7-(4- 甲氧基 - 苯基)-5- 吡啶 -3- 基 - 苯并噻唑 -2- 基]- 脲	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz) : δ 1.08 (t, J = 7.20Hz, 3H), 3.18 (q, J = 7.20Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.76 (br s, 1H), 7.14 (d, J = 8.80Hz, 2H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.40Hz, 2H), 7.91 (br s, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.58 (dd, J 分别 = 1.20 和 4.80Hz, 1H), 9.02 (s, 1H) 和 10.81 (br s, 1H)。MS : 405.29 (M+H ⁺)。
实施例 85	C	1- 乙基 -3- [7-(2- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基)-5- 吡啶 -3- 基 - 苯并噻唑 -2- 基]- 脲	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400MHz) : δ 1.07 (t, J = 7.20Hz, 3H), 3.14-3.17 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 6.74 (br s, 1H), 7.16-7.19 (m, 2H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.91-7.94 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.18-8.20 (m, 1H), 8.31 (dd, J 分别 = 1.20 和 4.80Hz, 1H), 8.58-8.59 (m, 1H) 和 8.99 (br s, 1H)。MS : 404.04 (M+H ⁺)。

实施例 86	D	1- 乙基 -3- [7-(3- 甲氧基 - 苯基)-5- 吡啶 -3- 基 - 苯并噻唑 -2- 基]- 脲	¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 1.08 (t, J = 7.20Hz, 3H), 3.18 (q, J = 7.20Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.75 (br s, 1H), 7.04- 7.07 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.38 (d, J = 7.60Hz, 1H), 7.46- 7.52 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.60 (m, 1H), 9.04 (s, 1H) 和 10.83 (br s, 1H) 。 MS : 403.05 (M-H) 。
实施例 87	E	1- 乙基 -3- [7-(2- 甲氧基 - 苯基)-5- 吡啶 -3- 基 - 苯并噻唑 -2- 基]- 脲	¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 1.07 (t, J = 7.20Hz, 3H), 3.16 (q, J = 7.20Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 6.72 (br s, 1H), 7.09 (t, J = 7.20Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.44-7.50 (m, 4H), 7.92 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.97 (s, 1H) 和 10.74 (br s, 1H) 。 MS : 405.27 (M+H⁺) 。

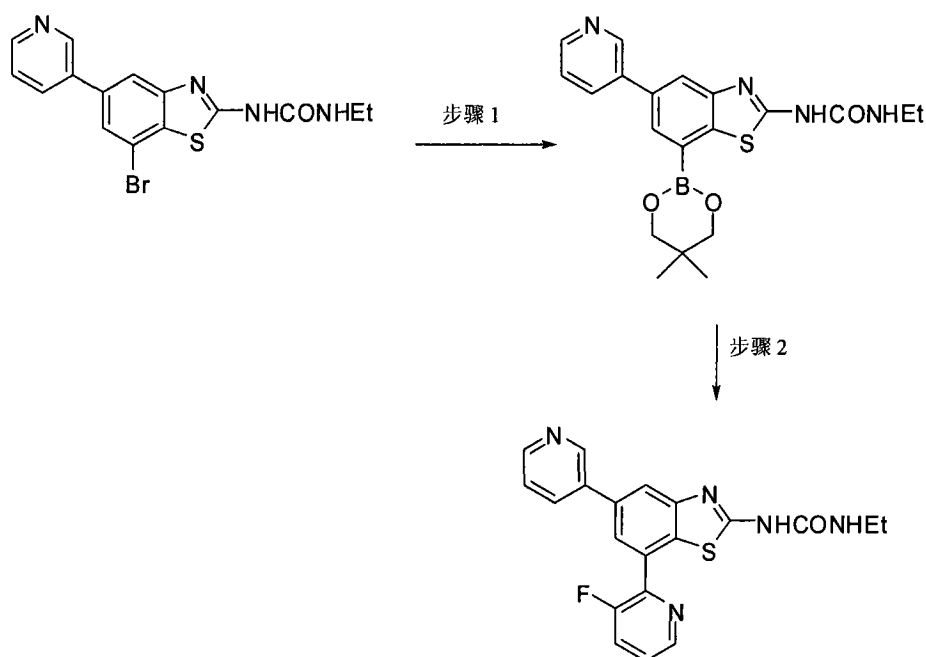
[0241]

实施例 88	A	1-[7-(6-氯-吡啶-2-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲	¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 1.11 (t, J = 6.80Hz, 3H), 3.21 (m, 2H), 7.0 (br s, 1H), 7.54-7.58 (m, 2H), 8.04-8.08 (m, 2H), 8.30-8.33 (m, 2H), 8.54 (d, J = 7.60Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.13-9.15 (m, 1H) 和 10.74 (br s, 1H)。MS : 410.18 (M+H)。 定性 HPLC 纯度 (Xbridge C18, 250×4.6mm, 262nm) : 82.94% (Rt = 14.84 分钟)。熔点 249.90℃。
实施例 89	C	1-乙基-3-[5-吡啶-3-基-7-(6-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯并噻唑-2-基]-脲	¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 1.12 (t, J = 6.40Hz, 3H), 3.21 (m, 2H), 6.82 (br s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.27-8.34 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.85 (d, J = 8.0Hz, 1H), 9.15 (s, 1H) 和 10.67 (br s, 1H)。MS : 444.21 (M+H⁺)。 定性 HPLC 纯度 (Xbridge C18, 250×4.6mm, 263nm) : 96.86% (Rt = 15.07 分钟)。熔点 256.70℃。

实施例 90	F	1- 乙基 -3-[5- 吡啶 -3-基 -7-(1H- 吡咯 -2-基)- 苯并噻唑 -2-基]- 脲	¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 1.10 (t, J = 7.20Hz, 3H), 3.18-3.23 (m, 2H), 6.28 (br s, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.51-7.55 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.35 (br s, 1H), 8.59 (m, 1H), 9.07 (s, 1H) 和 11.64 (br s, 1H)。MS :364.18 (M+H)⁺。 定性 HPLC 纯度 (Xbridge C18, 250×4.6mm, 278nm) : 98.28% (Rt = 13.94 分钟)。熔点 220.0℃。
--------	---	--	--

[0242] 方案 3B

[0243]



[0244] 步骤1:1-[7-(5,5-二甲基-[1,3,2]二氧杂硼烷-2-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲

[0245] 将1-(7-溴-5-(吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)-3-乙基脲(41mg,0.11mmol)、双联(新戊基)二醇硼酸酯(50mg,0.22mmol)和乙酸钾(74mg,0.33mmol)的二甲亚砜(2mL)混合液用氮气吹扫5分钟。加入双(二苯基膦基)二茂铁氯化钯(II)络合物(10mg,0.011mmol),密封反应混合物并在80℃下加热16小时。

[0246] 步骤2:1-乙基-3-[7-(3-氟-吡啶-2-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-脲

[0247] [实施例91]

[0248] 将步骤1的反应混合物冷却至环境温度,用2-氯-3-氟-吡啶(15mg,0.11mmol)和碳酸铯(53mg,0.165mmol)处理。反应混合物用氮气吹扫5分钟,用四(三苯基膦)钯(0)(13mg,0.011mmol)处理,密封并在80℃下加热8小时。将反应混合物冷却至环境温度,用二氯甲烷(50mL)稀释,用水(3×10mL)再用盐水(25mL)洗涤,干燥(MgSO₄)。真空去除溶剂,残留物通过快速硅胶色谱进行纯化,用5%甲醇的乙酸乙酯溶液洗脱,得到白色固体1-乙基-3-[7-(3-氟-吡啶-2-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-脲(7.5mg,17%)。

[0249] ¹H NMR(400MHz, δ, D₆DMSO):1.15(3H, t),3.26(2H, m),6.85(1H, br t),7.58(1H, m),7.65(1H, m),8.02(1H, m),8.12(1H, s),8.23(2H, m),8.66(1H, m),8.75(1H, d),9.05(1H, s),10.74(1H, br s)。

[0250] LC-MS m/z 394[M+H]⁺Rt = 2.47 分钟

[0251] 类似地制备以下化合物:

[0252]

编号	名称	LC-MS 数据
实施例 92	1-乙基-3-(5-吡啶-3-基-7-噻唑-2-基-苯并噻唑-2-基)-脲	m/z 382 [M+H] ⁺ Rt = 2.49 分钟
实施例 93	1-乙基-3-(5-吡啶-3-基-7-噻唑-2-基-苯并噻唑-2-基)-脲	m/z 377 [M+H] ⁺ Rt = 2.29 分钟
实施例 94	1-[7-(3-氨基-吡啶-2-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲	m/z 391 [M+H] ⁺ Rt = 2.63 分钟
实施例 95	1-[7-(3-氰基-吡啶-2-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲	m/z 401 [M+H] ⁺ Rt = 2.42 分钟
实施例 96	1-乙基-3-[7-(5-羟甲基-吡啶-2-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-脲	m/z 406 [M+H] ⁺ Rt = 2.69 分钟
实施例 97	1-[7-(5-氨基甲基-吡啶-2-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲	m/z 405 [M+H] ⁺ Rt = 1.77 分钟
实施例 98	6-[2-(3-乙基-脲基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-7-基]-烟酰胺	m/z 419 [M+H] ⁺ Rt = 2.06 分钟

实施例 99	1-[7-(5-氨基-吡啶-2-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲	m/z 391 [M+H] ⁺ Rt = 2.09 分钟
实施例 100	1-[7-(4-氨基-吡啶-2-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲	m/z 391 [M+H] ⁺ Rt = 1.74 分钟
实施例 101	1-乙基-3-(7-吡嗪-2-基-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基)-脲	m/z 377 [M+H] ⁺ Rt = 2.24 分钟
实施例 102	1-[7-(2,4-二甲基-噻唑-5-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲	m/z 410 [M+H] ⁺ Rt = 2.37 分钟

[0253]

实施例 103	1-[7-(3-氰基-6-甲基-吡啶-2-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲	m/z 415 [M+H] ⁺ Rt = 3.10 分钟
实施例 104	1-乙基-3-[7-(6-羟甲基-吡啶-2-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-脲	m/z 406 [M+H] ⁺ Rt = 2.19 分钟
实施例 105	1-乙基-3-[7-(6-甲氧基-噁嗪-3-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-脲	m/z 406 [M+H] ⁺ Rt = 2.19 分钟
实施例 106	1-乙基-3-[7-(4-羟甲基-噻唑-2-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-脲	m/z 412 [M+H] ⁺ Rt = 2.23 分钟
实施例 107	1-[7-(5-氰基-吡啶-2-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲	m/z 401 [M+H] ⁺ Rt = 3.13 分钟
实施例 108	2-[2-(3-乙基-脲基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-7-基]-异烟酰胺	m/z 419 [M+H] ⁺ Rt = 2.60 分钟
实施例 109	1-乙基-3-[7-(3-羟甲基-吡啶-2-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-脲	m/z 406 [M+H] ⁺ Rt = 2.00 分钟

实施例 110	1-[7-(4-氨基-嘧啶-2-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲	m/z 392 [M+H] ⁺ Rt = 1.90 分钟
实施例 111	1-乙基-3-[5-吡啶-3-基-7-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)-苯并噻唑-2-基]-脲	m/z 415 [M+H] ⁺ Rt = 2.62 分钟
实施例 112	1-乙基-3-[7-(4-甲氧基-吡啶-2-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-脲	m/z 406 [M+H] ⁺ Rt = 2.41 分钟
实施例 113	1-[7-(6-氰基-吡啶-2-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲	m/z 401 [M+H] ⁺ Rt = 3.22 分钟
实施例 114	1-[7-(2-氨基-嘧啶-4-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲	m/z 392 [M+H] ⁺ Rt = 1.96 分钟
实施例 115	1-乙基-3-[5-吡啶-3-基-7-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)-苯并噻唑-2-基]-脲	m/z 415 [M+H] ⁺ Rt = 1.79 分钟
实施例 116	1-乙基-3-[5-吡啶-3-基-7-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-苯并噻唑-2-基]-脲	m/z 416 [M+H] ⁺ Rt = 2.22 分钟

[0254]

实施例 117	1-乙基-3-(5'-吡啶-3-基-[2,7']联苯并噻唑基-2'-基)-脲	m/z 432 [M+H] ⁺ Rt = 3.21 分钟
实施例 118	1-乙基-3-[7-(3-甲氧基-吡啶-2-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-脲	m/z 406 [M+H] ⁺ Rt = 2.35 分钟
实施例 119	1-[7-(4-氧基-吡啶-2-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲	m/z 401 [M+H] ⁺ Rt = 3.15 分钟
实施例 120	1-乙基-3-[7-(5-吗啉-4-基甲基-吡啶-2-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-脲	m/z 475 [M+H] ⁺ Rt = 2.75 分钟
实施例 121	1-乙基-3-[7-(4-羟甲基-吡啶-2-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-脲	m/z 406 [M+H] ⁺ Rt = 2.17 分钟
实施例 122	1-乙基-3-[7-(6-甲氧基-噻啶-4-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-脲	m/z 407 [M+H] ⁺ Rt = 2.55 分钟
实施例 123	1-[7-(6-氨基-吡啶-2-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲	m/z 392 [M+H] ⁺ Rt = 2.13 分钟

实施例 124	1-乙基-3-[7-(4-甲氧基-嘧啶-2-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-脲	m/z 407 [M+H] ⁺ Rt = 2.53 分钟
实施例 125	1-[7-(6-氨基-吡啶-2-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲	m/z 391 [M+H] ⁺ Rt = 2.09 分钟
实施例 126	1-[7-(3-氯-吡啶-2-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲	m/z 410 [M+H] ⁺ Rt = 2.53 分钟
实施例 127	1-[7-(4-氯-吡啶-2-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲	m/z 410 [M+H] ⁺ Rt = 2.87 分钟
实施例 128	1-乙基-3-[5-吡啶-3-基-7-(3-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯并噻唑-2-基]-脲	m/z 444 [M+H] ⁺ Rt = 2.58 分钟
实施例 129	1-乙基-3-[5-吡啶-3-基-7-(5-三氟甲基-吡啶-2-基)-苯并噻唑-2-基]-脲	m/z 444 [M+H] ⁺ Rt = 3.04 分钟
实施例 130	1-[7-(5-氯-吡啶-2-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲	m/z 410 [M+H] ⁺ Rt = 2.87 分钟

[0255]

实施例 131	1-[7-(5-氨基-吡啶-2-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲	m/z 392 [M+H] ⁺ Rt = 2.10 分钟
实施例 132	1-[7-(5-二甲基氨基甲基-吡啶-2-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲	m/z 433 [M+H] ⁺ Rt = 1.87 分钟

[0256] 采用 N-{5-[7-溴-2-(3-乙基-脲基)-苯并噻唑-5-基]-吡啶-2-基}-乙酰胺 (方案 1A) 类似地制备以下化合物:

[0257]

实施例 133	N-[5-[2-(3-乙基-脲基)-7-吡啶-2-基-苯并噻唑-5-基]-吡啶-2-基]-乙酰胺	m/z 433 [M+H] ⁺ Rt = 3.00 分钟
实施例 134	N-[5-[2-(3-乙基-脲基)-7-吡啶-2-基-苯并噻唑-5-基]-吡啶-2-基]-乙酰胺	m/z 434 [M+H] ⁺ Rt = 2.74 分钟
实施例 135	N-[5-[7-(5-氨基-吡啶-2-基)-2-(3-乙基-脲基)-苯并噻唑-5-基]-吡啶-2-基]-乙酰胺	m/z 448 [M+H] ⁺ Rt = 2.48 分钟
实施例 136	N-[5-[7-(5-氧基-吡啶-2-基)-2-(3-乙基-脲基)-苯并噻唑-5-基]-吡啶-2-基]-乙酰胺	m/z 458 [M+H] ⁺ Rt = 3.09 分钟
实施例 137	N-[5-[2-(3-乙基-脲基)-7-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-7-基)-苯并噻唑-5-基]-吡啶-2-基]-乙酰胺	m/z 472 [M+H] ⁺ Rt = 2.08 分钟

[0258] 采用 1-[5-(6-氨基-吡啶-3-基)-7-溴-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲(方案 1A) 类似地制备以下化合物:

[0259]

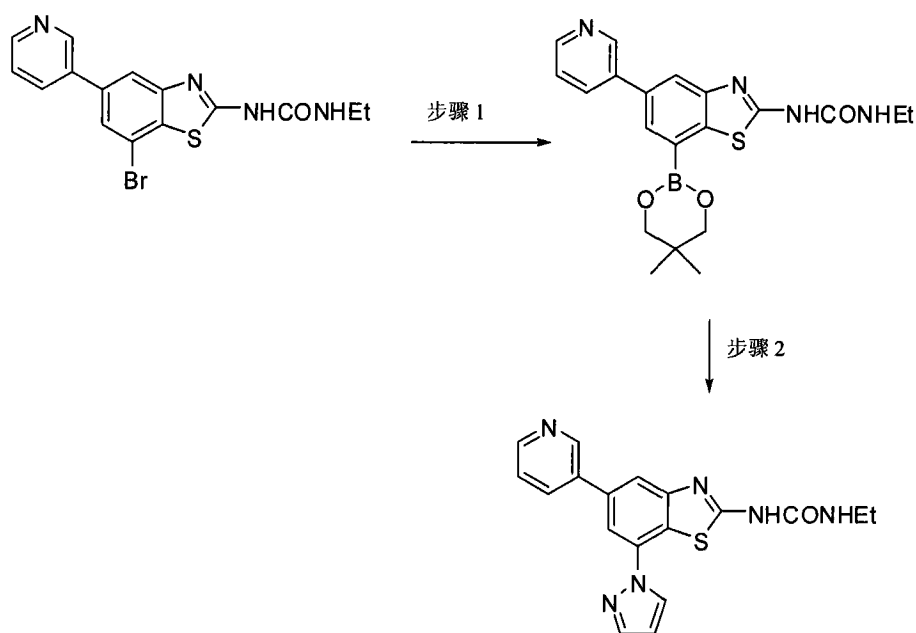
实施例 138	1-[5-(6-氨基-吡啶-3-基)-7-吡啶-2-基-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲	m/z 391 [M+H] ⁺ Rt = 2.25 分钟
---------	--	---

[0260] 采用 1-[5-(2-氨基-嘧啶-5-基)-7-溴-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲 (方案 1) 类似地制备以下化合物:

[0261]

[0262] 方案 3C
[0263]

实施例 139	1-[5-(2-氨基-噻啉-5-基)-7-吡嗪-2-基-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲	m/z 393 [M+H] ⁺ Rt = 2.53 分钟
---------	--	---



[0264] 步骤1:1-[7-(5,5-二甲基-[1,3,2]二氧杂硼烷-2-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲。

[0265] 将搅拌的1-(7-溴-5-(吡啶-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)-3-乙基脲(100mg,0.2652mmol)、双联(新戊基)二醇硼酸酯(120mg,0.5303mmol)和乙酸钾(78mg,0.7957mmol)的二甲亚砜(4mL)混合液用氮气吹扫5分钟,用1,1'-双(二苯基膦)二茂铁氯化钯(II)络合物(22mg,0.02653mmol)处理,80℃下加热16小时。冷却至环境温度后,将混合液用二氯甲烷(50mL)稀释,用水洗涤(3×10mL),用MgSO₄干燥,真空去除溶剂,得到粗品1-[7-(5,5-二甲基-[1,3,2]二氧杂硼烷-2-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲,无需进一步纯化即可用于下一步骤。

[0266] 步骤2:1-乙基-3-(7-吡啶-1-基-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基)-脲[实施例140]

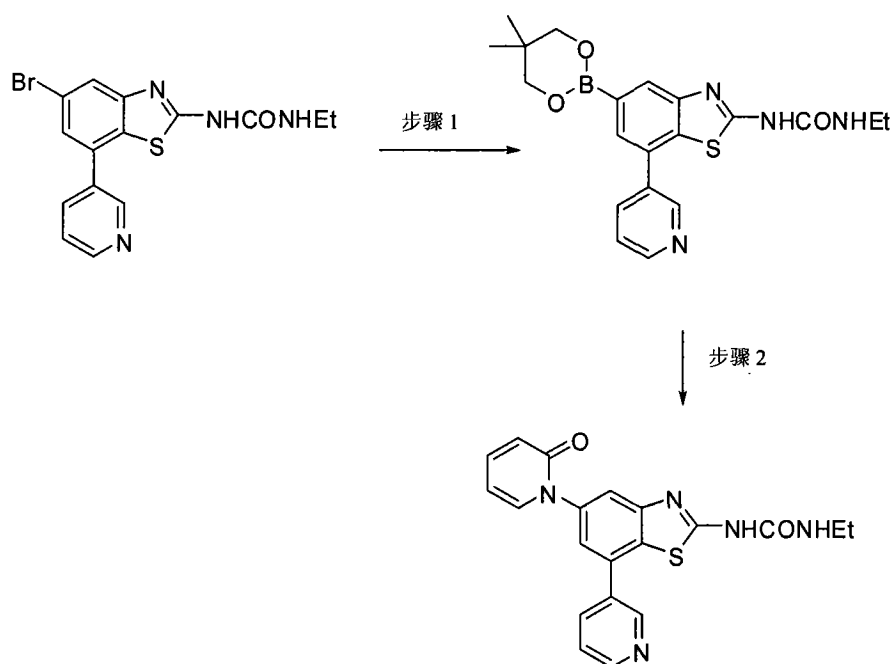
[0267] 将粗品1-[7-(5,5-二甲基-[1,3,2]二氧杂硼烷-2-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲(116mg,0.339mmol)、吡啶(25mg,0.373mmol)、乙酸铜(II)(71mg,0.39mmol)、无水三乙胺(188mg,1.865mmol)和4A分子筛粉末(8粒)的无水二氯甲烷的混合液在环境温度下开放容器中搅拌2天。所得混合液过滤,真空去除溶剂,得到粗品1-乙基-3-(7-吡啶-1-基-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基)-脲,通过制备型HPLC对其进行纯化。得到灰白色固体产物(8mg)。

[0268] ¹H NMR(400MHz, δ, D₆DMSO):1.13(3H, t),3.23(2H, m),6.71(1H, s),7.06(1H, br s),7.58(1H, br t),7.93(1H, s),7.96(1H, s),8.08(1H, s),8.33(1H, d),8.66(1H, br s),8.98(1H, s),9.15(1H, br s),10.80(1H, br s)。

[0269] LC-MS m/z 365[M+H]⁺ Rt = 2.41 分钟

[0270] 方案3D

[0271]



[0272] 步骤 1. 1-[5-(5,5-二甲基-[1,3,2] 二氧杂硼烷-2-基)-7-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲

[0273] 将搅拌的 1-(5-溴-7-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲 (100mg, 0.2652mmol)、双联(新戊基)二醇硼酸酯 (120mg, 0.5303mmol) 和乙酸钾 (78mg, 0.7957mmol) 的二甲亚砷 (4ml) 混合液用氮气吹扫 5 分钟, 用 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁氯化钯 (II) 络合物 (22mg, 0.02653mmol) 处理, 80℃ 加热 16 小时。冷却至环境温度后, 将混合液用二氯甲烷 (50mL) 稀释, 用水洗涤 (3×10mL), 用 MgSO_4 干燥, 真空去除溶剂, 得到粗品 1-[5-(5,5-二甲基-[1,3,2] 二氧杂硼烷-2-基)-7-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲, 无需进一步纯化即可用于下一步骤。

[0274] 步骤 2: 1-乙基-3-[5-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-7-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-脲 [实施例 141]

[0275] 将粗品 1-[5-(5,5-二甲基-[1,3,2] 二氧杂硼烷-2-基)-7-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲、2-羟基吡啶 (88mg, 0.292mmol)、乙酸铜 (II) (56mg, 0.305mmol)、无水三乙胺 (147mg, 1.458mmol) 和 4A 分子筛粉末 (6 粒) 的无水二氯甲烷 (21ml) 混合液在环境温度下开放容器中搅拌 5 天。将所得混合液过滤, 真空去除溶剂, 得到粗品 1-乙基-3-[5-(2-氧代-2H-吡啶-1-基)-7-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-脲, 通过制备型 HPLC 对其进行纯化。得到褐色固体产物 (17mg)。

[0276] LC-MS m/z 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $R_t = 2.39$ 分钟

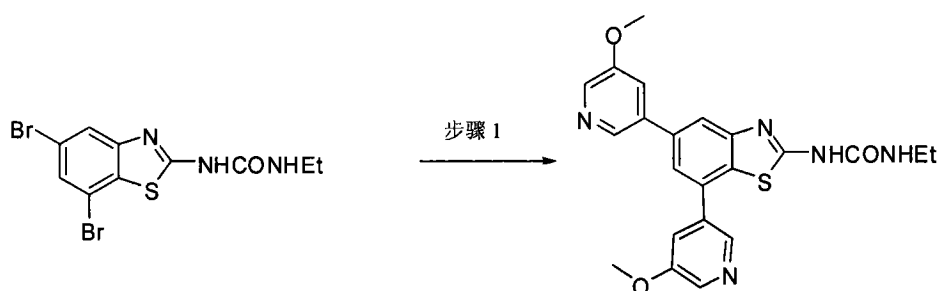
[0277] 采用 1-(5-溴-7-吡啶-2-基-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲 (方案 10) 类似地制备以下化合物:

[0278]

编号	名称	LC-MS DATA
实施例 142	1- 乙基 -3-(5- 咪唑 -1- 基 -7- 吡 啶 -2- 基 - 苯并噻唑 -2- 基)- 脲	m/z 365 [M+H] ⁺ Rt = 2.21 分 钟

[0279] 方案 4

[0280]



[0281] 步骤 1: 1-[5,7-双(5-甲氧基-吡啶-3-基)-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲 [实施例 143]

[0282] 将搅拌的 1-(5,7-二溴-苯并噻唑-2-基)-3-乙基脲 (100mg, 0.264mmol)、三碱化磷酸钾粉末 (67mg, 0.317mmol)、(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)二氯化钯(II)氯化物 (32mg, 0.0386mmol)、3-甲氧基-5-吡啶硼酸频哪醇酯 (248mg, 1.056mmol) 的无水 1,4-二噁烷 (1.8ml) 和无水甲醇 (3.6ml) 的混合液用氮气吹扫 5 分钟, 80℃ 加热 16 小时。使反应混合物通过硅藻土过滤, 并用乙酸乙酯洗涤。真空蒸发滤液, 得到粗品 1-[5,7-双(5-甲氧基-吡啶-3-基)-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲, 通过制备型 HPLC 对其进行纯化, 得到茶褐色固体 (20mg, 17%)。

[0283] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, δ , D_6DMSO) 1.12 (3H, t), 2.58 (6H, s), 3.22 (2H, m), 7.03 (1H, m), 7.77 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.46 (1H, d), 8.46 (1H, d), 8.65 (1H, s), 8.69 (1H, s)。

[0284] LC-MS m/z 436 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $R_t = 2.52$ 分钟

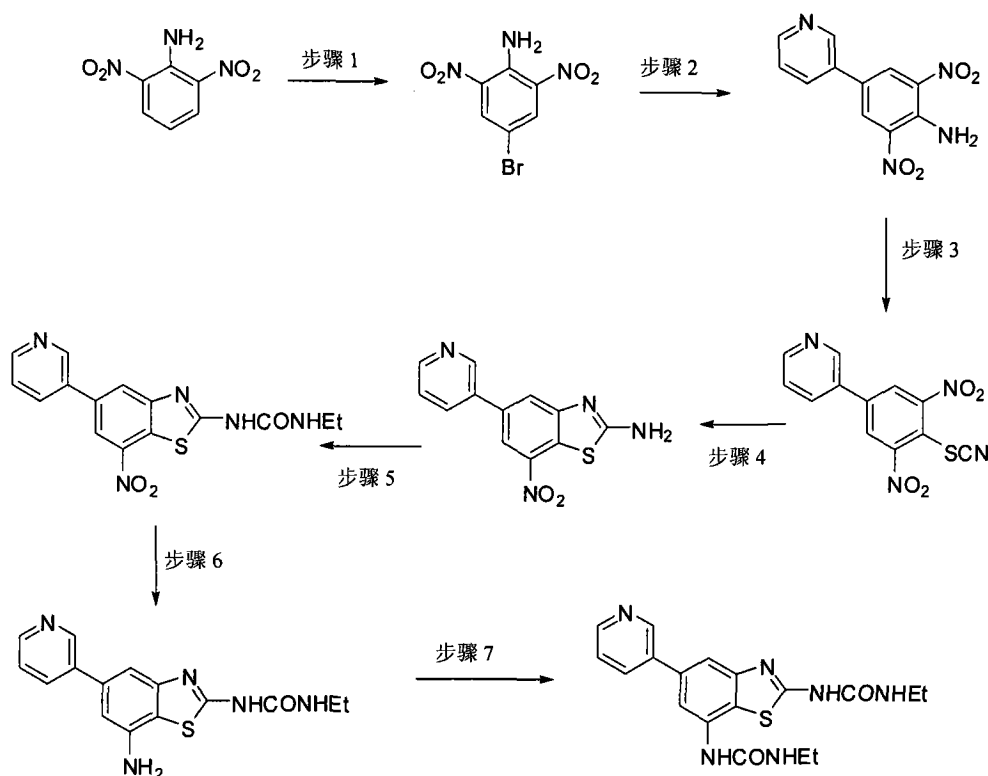
[0285] 类似地制备以下化合物:

[0286]

编号	名称	LC-MS 数据
实施例 144	1-[5,7-双(4-羟甲基-苯基)-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲	m/z 434 [M+H] ⁺ Rt = 2.90 分 钟
实施例 145	1-[5,7-双(2-氨基-嘧啶-5-基)-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲	m/z 408 [M+H] ⁺ Rt = 2.18 分 钟
实施例 146	1-[5,7-双(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲	m/z 572 [M+H] ⁺ Rt = 1.90 分 钟
实施例 147	1-(5,7-二-嘧啶-5-基-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲	m/z 378 [M+H] ⁺ Rt = 2.47 分 钟
实施例 148	N-[5-[7-(6-乙酰基氨基-吡啶-3-基)-2-(3-乙基-脲基)-苯并噻唑-5-基]-吡啶-2-基]-乙酰胺	m/z 490 [M+H] ⁺ Rt = 2.58 分 钟

[0287] 方案 5

[0288]



[0289] 步骤 1. 4-溴-2,6-二硝基苯胺。

[0290] 将搅拌的 2,6-二硝基苯胺 (5g, 27.3mmol) 的冰醋酸 (50ml) 悬浮液逐滴加入溴 (1.5ml, 30mmol) 进行处理, 并在 120℃ 下加热 2 小时。冷却至环境温度后, 将所得混合液倒入水中 (500ml)。过滤收集沉淀的固体, 用水洗涤, 真空干燥, 得到黄色固体 4-溴-2,6-二硝基苯胺 (6.5g, 91%)。

[0291] ^1H NMR (400MHz, δ , CDCl_3): 8.45 (2H, br s), 8.65 (2H, s)。

[0292] 步骤 2: 2,6-二硝基-4-吡啶-3-基-苯胺。

[0293] 将搅拌的 4-溴-2,6-二硝基苯胺 (3g, 11.45mmol) 的 1,2-二甲氧基乙烷 (83ml) 溶液用氮气吹扫 15 分钟, 用碳酸氢钠水溶液 (1M, 22.8ml) 处理, 再用吡啶 3-硼酸 (2.1g, 17.17mmol) 和 1,1-双(二苯基膦基)二茂铁氯化钯 (II) 络合物 (0.94g, 1.15mmol) 处理。所得混合物在氮气环境中回流煮沸 18 小时。冷却至环境温度后, 深色混合物用饱和碳酸氢钠水溶液 (300ml) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (3×250ml)。进行干燥 (MgSO_4) 并真空去除溶剂, 得到残留物, 残留物通过快速硅胶色谱进行纯化, 用 30%-100% 乙酸乙酯的 40-60 石油醚洗脱。得到黄色固体 2,6-二硝基-4-吡啶-3-基-苯胺 (1.46g, 49%)。

[0294] ^1H NMR (400MHz, δ , CDCl_3): 7.44 (1H, m), 7.90 (1H, m), 8.56 (2H, br s), 8.68 (1H, m), 8.80 (2H, s), 8.87 (1H, d)。

[0295] 步骤 3. 3-(3,5-二硝基-4-氰硫基(thiocyanato)-苯基)-吡啶。

[0296] 将 2,6-二硝基-4-吡啶-3-基-苯胺 (1.24g, 4.76mmol) 的水性硫酸 (50% v/v, 12ml) 悬浮液在环境温度下搅拌 1 小时, 然后在冰浴中冷却, 5 分钟内用亚硝酸钠水溶液 (20% w/v, 2.0ml) 处理。将混合液在冷环境中搅拌 1.5 小时, 然后一次性用硫氰酸钾 (0.6g)

的水 (1.4ml) 溶液进行处理。所得混合液在冷环境中搅拌 15 分钟,然后加入到硫氰酸铜 (I) (1.0g) 在水 (4ml) 中的悬浮液中,同时冰浴中冷却。将混合液在冷环境中搅拌 2 小时,然后加热至 70℃持续 20 分钟。冷却至环境温度后,将混合液倒入饱和碳酸氢钠 (200ml) 水溶液中,用乙酸乙酯萃取 (3×100ml),用盐水 (200ml) 洗涤,干燥 (MgSO₄)。真空去除溶剂得到残留物,残留物通过快速 (硅胶) 色谱进行纯化,用 80% -100% 乙酸乙酯的 40-60 石油醚溶液洗脱。得到黄色固体 3-(3,5-二硝基-4-氰硫基-苯基)-吡啶 (1.07g,74%)。

[0297] ¹H NMR (400MHz, δ, CDCl₃) :7.54 (1H, m), 7.99 (1H, m), 8.49 (2H, s), 8.82 (1H, m), 8.95 (1H, d)。

[0298] 步骤 4:7-硝基-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基胺。

[0299] 3-(3,5-二硝基-4-氰硫基-苯基)-吡啶 (0.66g,2.19mmol) 的冰醋酸 (15ml) 溶液用铁粉 (0.61g,11.0mmol) 处理,环境温度下搅拌 16 小时。将所得混合液用水 (200ml) 稀释,加入浓氨水溶液碱化。过滤收集固体物质,用水、再用乙酸乙酯洗涤。然后将过滤的固体用煮沸的乙醇 (3×200ml) 萃取,真空去除乙醇,得到淡黄色固体 7-硝基-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基胺 (0.57g,95%)。

[0300] LC-MS m/z 273 [M+H]⁺ Rt = 2.24 分钟

[0301] 步骤 5:1-乙基-3-(7-硝基-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基)-脲。

[0302] 密闭容器中,将搅拌的 7-硝基-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基胺 (100mg,0.3676mmol)、异氰酸乙酯 (0.18ml,1.831mmol) 和二乙酸二丁基锡 (10 滴) 在无水 1,4-二噁烷 (10ml) 中的混合液在 100℃下加热 16 小时。冷却至环境温度后,过滤收集沉淀的固体,用 1,4-二噁烷洗涤,真空干燥,得到黄色固体 1-乙基-3-(7-硝基-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基)-脲 (30mg,24%)。

[0303] LC-MS m/z 344 [M+H]⁺ Rt = 2.59 分钟

[0304] 步骤 6:1-(7-氨基-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲 [实施例 149]

[0305] 将搅拌的 1-乙基-3-(7-硝基-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基)-脲 (25mg,0.0728mmol) 在乙醇 (0.5ml) 和浓盐酸 (0.5ml) 中的悬浮液用氯化锡 (II) (69mg,0.364mmol) 处理,80℃下加热 5 小时。冷却至环境温度后,混合液用水 (50ml) 稀释,通过加入浓氨水使其碱化 (pH 11)。1-(7-氨基-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲用乙酸乙酯 (3×50ml) 萃取,干燥 (MgSO₄),真空去除溶剂,得到灰白色固体 (37mg),无需进一步纯化即可使用。

[0306] ¹H NMR (400MHz, δ, D₆DMSO) :1.14 (3H, t), 3.24 (2H, m), 5.63 (2H, br s), 6.79 (1H, br t), 6.80 (1H, s), 7.22 (1H, br s), 7.50 (1H, m), 8.03 (1H, d), 8.58 (1H, d), 8.86 (1H, s), 10.62 (1H, br s)。

[0307] 步骤 7:1-乙基-3-[2-(3-乙基-脲基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-7-基]-脲 [实施例 150]

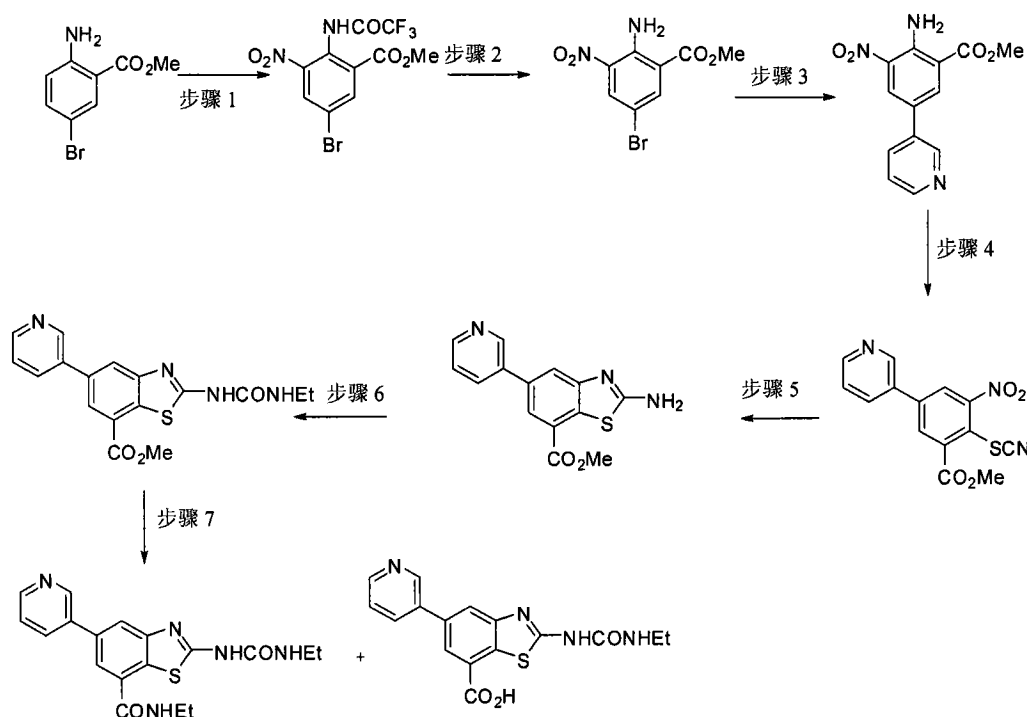
[0308] 在密封容器中,将搅拌的 1-(7-氨基-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲 (15mg,0.048mmol)、异氰酸乙酯 (0.03ml) 和二乙酸二丁基锡 (2 滴) 的无水 1,4-二噁烷 (2ml) 混合液在 100℃下加热 16 小时。冷却至环境温度后,通过制备型 HPLC 分离白色固体 1-乙基-3-[2-(3-乙基-脲基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-7-基]-脲 (5.4mg,29%)。

[0309] ^1H NMR (400MHz, δ , CD_3OD) : 1.23 (6H, m), 3.29 (4H, m), 7.56 (1H, m), 7.66 (1H, s), 7.79 (1H, s), 8.16 (1H, d), 8.43 (1H, br s), 8.55 (1H, br s), 8.87 (1H, brs)。

[0310] LC-MS m/z 385 $[\text{M}+\text{H}]^+$ R_t = 2.00 分钟

[0311] 方案 6

[0312]



[0313] 步骤 1 : 5-溴-3-硝基-2-(2,2,2-三氟-乙酰基氨基)-苯甲酸甲酯。

[0314] 将搅拌的三氟乙酸酐 (120ml) 在冰-盐浴中冷却, 5 分钟内用甲基-2-氨基-5-溴苯甲酸酯 (10g, 43.5mmol) 处理, 保持温度低于 6°C 。加入完全后, 将所得悬浮液在冷环境中继续搅拌 15 分钟, 同时一次性加入硝酸钾 (5.27g, 52.2mmol)。使反应混合物恢复到环境温度, 搅拌 16 小时。将所得混合液通过蒸发浓缩, 残留物用饱和碳酸氢钠水溶液 (300ml) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 ($3 \times 250\text{ml}$), 用盐水 (300ml) 洗涤, 干燥 (MgSO_4)。真空去除溶剂, 得到粗品, 粗品通过快速 (硅胶) 色谱进行纯化, 用 10% -90% 乙酸乙酯的 40-60 石油醚溶液洗脱。洗脱副产物 (5-溴-2-(2,2,2-三氟-乙酰基氨基)-苯甲酸甲酯) 之后, 洗脱得到黄色固体 5-溴-3-硝基-2-(2,2,2-三氟-乙酰基氨基)-苯甲酸甲酯 (11.1g, 69%)。

[0315] ^1H NMR (400MHz, δ , CDCl_3) : 4.03 (3H, s), 7.26 (1H, s), 8.33 (1H, d), 8.44 (1H, d), 11.23 (1H, br s)。

[0316] 步骤 2 : 2-氨基-5-溴-3-硝基-苯甲酸甲酯。

[0317] 将搅拌的 5-溴-3-硝基-2-(2,2,2-三氟-乙酰基氨基)-苯甲酸甲酯 (8g, 21.56mmol) 在甲醇 (150ml) 中的悬浮液用盐酸 (6M, 75ml) 处理, 80°C 下加热 16 小时。冷却至环境温度后, 过滤收集黄色固体, 用冷水洗涤, 真空干燥, 得到 2-氨基-5-溴-3-硝基-苯甲酸甲酯 (5.0g, 84%)。

[0318] ^1H NMR (400MHz, δ , CDCl_3) : 3.99 (3H, s), 8.33 (1H, d), 8.40 (2H, br s), 8.51 (1H,

d)。

[0319] 步骤3:2-氨基-3-硝基-5-吡啶-3-基-苯甲酸甲酯。

[0320] 将搅拌的2-氨基-5-溴-3-硝基-苯甲酸甲酯(2g, 7.27mmol)的1,2-二甲氧基乙烷(53ml)溶液用氮气吹扫15分钟,用碳酸氢钠水溶液(1M, 14.5ml)处理,再用吡啶3-硼酸(1.33g, 10.9mmol)和1,1-双(二苯基膦基)二茂铁氯化钨(II)络合物(0.6g, 0.733mmol)处理。所得混合物在氮气环境下回流沸腾18小时。冷却至环境温度后,深色混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(300ml)稀释,用乙酸乙酯萃取(3×250ml)。用盐水(200ml)洗涤,干燥(MgSO₄),真空去除溶剂得到残留物,残留物通过快速(硅胶)色谱进行纯化,用30%-100%乙酸乙酯的40-60石油醚溶液洗脱。得到黄色固体2-氨基-3-硝基-5-吡啶-3-基-苯甲酸甲酯(1.1g, 56%)。

[0321] ¹H NMR(400MHz, δ, CDCl₃): 3.97(3H, s), 7.39(1H, m), 7.87(1H, m), 8.52(1H, d), 8.55(2H, br s), 8.62(1H, m), 8.65(1H, d), 8.84(1H, m)。

[0322] 步骤4:3-硝基-5-吡啶-3-基-2-氰硫基-苯甲酸甲酯。

[0323] 将2-氨基-3-硝基-5-吡啶-3-基-苯甲酸甲酯(0.92g, 3.37mmol)在水性硫酸(50% v/v, 9ml)中的悬浮液在环境温度下搅拌1小时,然后在冰浴中冷却并在5分钟内用亚硝酸钠水溶液(20% w/v, 1.4ml)处理。将混合液在冷环境中搅拌1.5小时后,一次性用硫氰酸钾(0.42g)的水(1.0ml)溶液进行处理。所得混合液在冷环境中搅拌15分钟后,加入硫氰酸铜(I)(0.71g)在水(2.8ml)中的悬浮液中,同时在冰浴中冷却。将混合液在冷环境中搅拌2小时,然后加热至70℃持续20分钟。冷却至环境温度后,将混合液倒入饱和碳酸氢钠水溶液(200ml)中,用乙酸乙酯萃取(3×100ml),用盐水(200ml)洗涤,干燥(MgSO₄)。真空去除溶剂得到残留物,残留物通过快速(硅胶)色谱进行纯化,用80%-100%乙酸乙酯的40-60石油醚溶液洗脱。得到淡黄色固体3-硝基-5-吡啶-3-基-2-氰硫基-苯甲酸甲酯(0.78g, 74%)。

[0324] ¹H NMR(400MHz, δ, CDCl₃): 4.12(3H, s), 7.49(1H, m), 7.96(1H, m), 8.34(1H, d), 8.40(1H, d), 8.76(1H, m), 8.92(1H, d)。

[0325] 步骤5:2-氨基-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-7-羧酸甲酯。

[0326] 3-硝基-5-吡啶-3-基-2-氰硫基-苯甲酸甲酯(1.1g, 3.49mmol)的冰醋酸(23ml)溶液用铁粉(0.97g, 17.5mmol)处理并在环境温度下搅拌16小时。所得混合液用水(200ml)稀释,并通过加入浓氨水溶液使其碱化。将混合物过滤,滤液用乙酸乙酯(3×200ml)萃取。滤过的固体用沸腾乙醇(3×250ml)进行萃取,将合并的有机馏份蒸发至干,得到灰白色固体2-氨基-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-7-羧酸甲酯(0.46g, 46%)。

[0327] ¹H NMR(400MHz, δ, D₆DMSO): 3.98(3H, s), 7.55(1H, m), 7.81(2H, br s), 7.95(2H, s), 8.18(1H, m), 8.64(1H, m), 8.98(1H, s)。

[0328] 步骤6:2-(3-乙基-脲基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-7-羧酸甲酯[实施例151]

[0329] 在CEM发现反应器中,将搅拌的2-氨基-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-7-羧酸甲酯(20mg, 0.07mmol)、异氰酸乙酯(0.03ml, 0.35mmol)和二乙酸二丁基锡(2滴)在无水1,4-二噁烷(1.5ml)中的混合液通过微波辐射加热,125℃下持续1小时。冷却至环境温度后,通过制备型HPLC分离白色固体2-(3-乙基-脲基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-7-羧酸甲酯(7.4mg, 30%)。

[0330] ^1H NMR (400MHz, δ , $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$): 1.26 (3H, t), 3.38 (2H, m), 4.06 (3H, s), 7.51 (1H, m), 8.06 (1H, d), 8.08 (1H, m), 8.19 (1H, d), 8.59 (1H, m), 8.88 (1H, d)。

[0331] LC-MS m/z 357 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $R_t = 2.25$ 分钟

[0332] 步骤 7: 2-(3-乙基-脲基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-7-羧酸乙酰胺 [实施例 152] 和 2-(3-乙基-脲基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-7-羧酸。

[0333] 密封容器中, 将搅拌的 2-氨基-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-7-羧酸甲酯 (125mg, 0.439mmol)、异氰酸乙酯 (0.21ml, 2.187mmol) 和二乙酸二丁基锡 (12 滴) 在无水的 1,4-二噁烷 (10ml) 中的混合液在 100°C 下加热 16 小时。冷却至环境温度后, 真空去除溶剂, 得到 2-(3-乙基-脲基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-7-羧酸甲酯, 无需进一步纯化即可使用。在 CEM 发现反应器中, 将搅拌的 2-(3-乙基-脲基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-7-羧酸甲酯 (78mg, 0.22mmol) 和乙胺水溶液 (70% w/v, 3ml) 的混合物通过微波辐射加热, 100°C 下持续 1 小时。反应混合物通过制备型 HPLC 进行纯化, 得到白色固体 2-(3-乙基-脲基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-7-羧酸乙酰胺 (8.7mg, 5%)。

[0334] ^1H NMR (400MHz, δ , $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$): 1.28 (6H, m), 3.40 (2H, m), 3.53 (2H, m), 7.51 (1H, m), 7.99 (2H, d), 8.12 (1H, d), 8.35 (1H, br d), 8.57 (1H, br s), 8.91 (1H, s)。

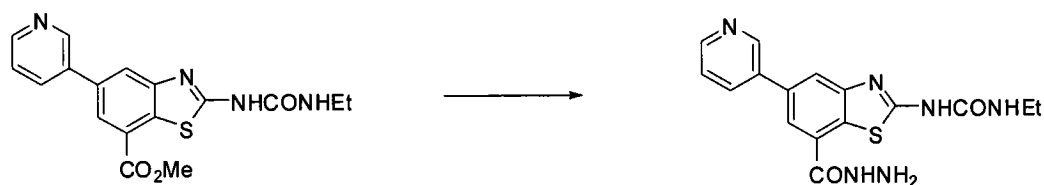
[0335] LC-MS m/z 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $R_t = 2.05$ 分钟

[0336] 还分离得到白色固体 2-(3-乙基-脲基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-7-羧酸 (2.5mg, 2%)。

[0337] LC-MS m/z 343 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $R_t = 1.91$ 分钟

[0338] 方案 7

[0339]



[0340] 1-乙基-3-(7-脲基羰基-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基)-脲 [实施例 153]

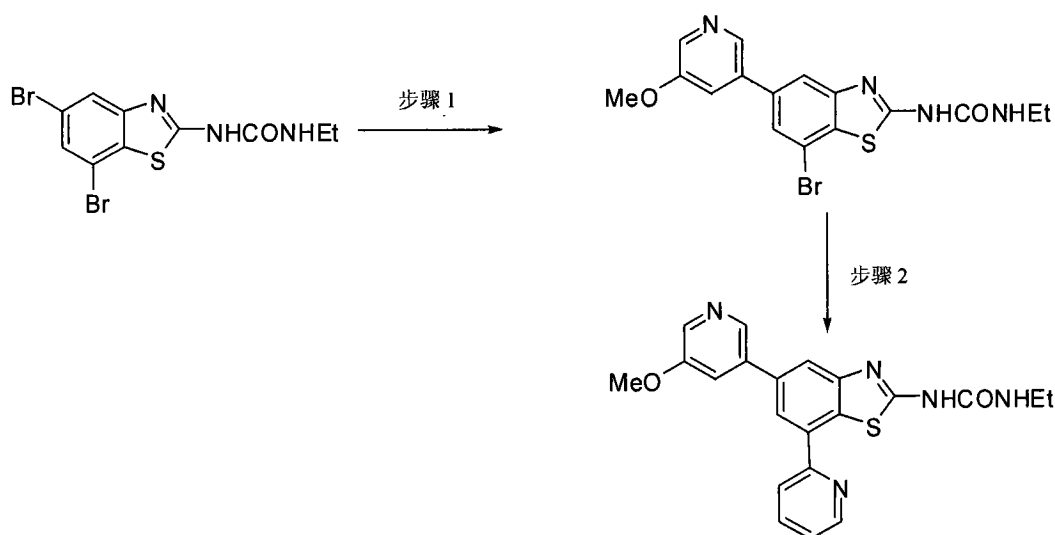
[0341] 2-(3-乙基-脲基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-7-羧酸甲酯 (319mg, 0.895mmol) 在甲醇 (10ml) 中的悬浮液用水合肼 (2ml) 进行处理并在环境温度下搅拌 16 小时。HPLC 表明该反应混合物仍然包含相当多的起始物质, 所以再加入 1ml 水合肼, 再继续搅拌 24 小时。所得混合物用水 (50ml) 稀释, 过滤收集固体。用水 (25ml), 然后用乙醇 (25ml) 洗涤, 真空干燥, 得到灰白色固体 1-乙基-3-(7-脲基羰基-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基)-脲 (312mg, 98%)。

[0342] ^1H NMR (400MHz, δ , D_6DMSO): 1.15 (3H, t), 3.26 (2H, m), 4.69 (2H, br s), 6.86 (1H, br t), 7.57 (1H, m), 8.15 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.29 (1H, d), 8.65 (1H, d), 9.12 (1H, s), 10.24 (1H, br s), 10.71 (1H, br s)。

[0343] LC-MS m/z 357 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $R_t = 2.22$ 分钟

[0344] 方案 9

[0345]



[0346] 步骤1: 1-[7-溴-5-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲

[0347] 将搅拌的 1-(5,7-二溴-苯并噻唑-2-基)-3-乙基脲 (300mg, 0.79mmol)、碳酸钠 (167mg, 1.58mmol)、(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)二氯化钯(II) (45mg, 0.05mmol)、3-甲氧基-5-吡啶硼酸频哪醇酯 (186mg, 0.79mmol) 在二甲基甲酰胺 (8ml) 和水 (2ml) 中的混合物用氮气吹扫 5 分钟, 100℃ 下加热 1 小时。然后将反应混合物真空浓缩, 在乙酸乙酯和水之间进行分配。将有机相进行干燥 (MgSO₄), 过滤并真空浓缩。粗品物质通过硅胶色谱进行纯化, 用 0-5% 甲醇的乙酸乙酯溶液洗脱, 得到白色固体 1-[7-溴-5-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲 (49mg, 15%)。

[0348] ¹HNMR (400MHz, δ, CDCl₃) 1.25 (3H, t), 3.39 (2H, q), 3.98 (3H, s), 7.42 (1H, s), 7.50 (1H, m), 7.58 (1H, s), 7.67 (1H, m), 7.80 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.42 (1H, s)。

[0349] LC-MS m/z 407 和 409 [M+H]⁺ (79Br 和 81Br)。Rt = 3.22 分钟

[0350] 步骤2: 1-乙基-3-[5-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-7-吡啶-2-基-苯并噻唑-2-基]-脲 [实施例 179]

[0351] 向搅拌的 1-[7-溴-5-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲 (90mg, 0.22mmol) 和双(三苯基膦)氯化钯(II) (10mg, 0.015mmol) 的四氢呋喃 (4ml) 溶液中, 加入溴化 2-吡啶基锌 (3.1ml, 1.5mmol, 0.5M 的 THF 溶液)。反应液用氮气吹扫, 然后在 60℃ 下加热 16 小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用饱和氯化铵水溶液、再用盐水进行洗涤。将有机相干燥 (MgSO₄), 过滤并真空浓缩。粗品物质通过制备型 HPLC 进行纯化, 得到白色固体 1-乙基-3-[5-(5-甲氧基-吡啶-3-基)-7-吡啶-2-基-苯并噻唑-2-基]-脲 (25mg, 27%)。

[0352] ¹HNMR (400MHz, δ, CDCl₃) 1.31 (3H, t), 3.48 (2H, q), 3.90 (3H, s), 7.21 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.80 (1H, m), 8.32 (1H, s), 8.57 (1H, br s), 8.60 (1H, s), 10.52 (1H, br s)。

[0353] LC-MS m/z 406 [M+H]⁺。Rt = 2.91 分钟

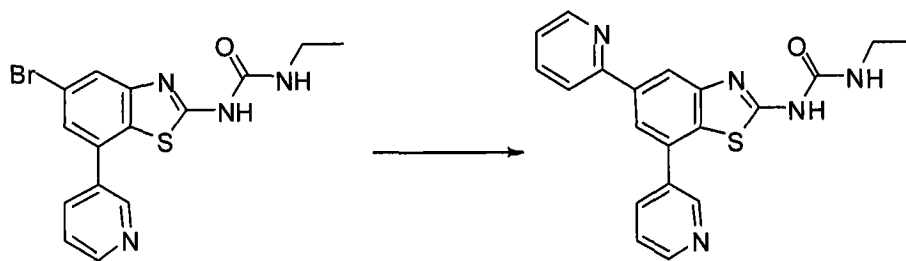
[0354] 采用 1-[5-(2-氨基-嘧啶-5-基)-7-溴-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲 (方案 1) 类似地制备以下化合物:

[0355]

编号	名称	LC/MS 数据
实施例 154	1-[5-(2-氨基-噻啉-5-基)-7-吡啶-2-基-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲	m/z 392 [M+H] ⁺ Rt = 2.74 分钟

[0356] 方案 9A

[0357]



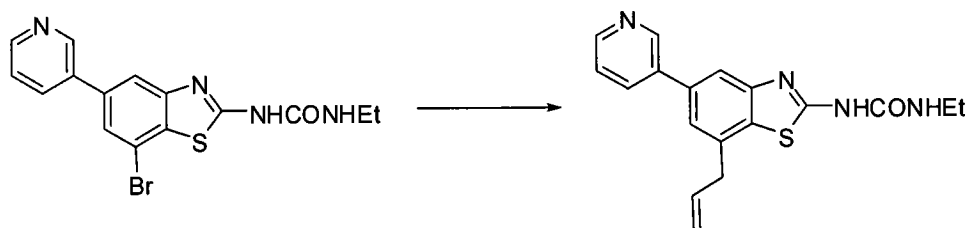
[0358] 1-乙基-3-(5-吡啶-2-基-7-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基)-脲 [实施例 155]

[0359] 室温氮气环境下,在 1-(5-溴-7-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲 (0.20g, 0.53mmol) 的 DMF (5mL) 溶液中加入 2-三丁基甲锡烷基吡啶 (0.23g, 0.53mmol)。然后将该反应混合物脱气半小时,再加入四(三苯基膦)钯 (0) (0.061g, 0.053mmol)。然后该反应混合物再次脱气并在氮气环境下 120℃ 加热 8 小时。反应完成后 (TLC 监测),蒸馏去除 DMF;将水加入反应混合物中,用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层在无水 Na_2SO_4 上干燥,减压蒸发至干。粗品残留物在硅胶 (230-400M) 上纯化,用 EtOAc-己烷 (80 : 20) 洗脱,得到灰白色固体的标题化合物 (0.012g, 6%)。

[0360] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 1.08 (t, $J = 7.20\text{Hz}$, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H), 6.73 (s, 3H), 7.37-7.40 (m, 1H), 7.60-7.63 (m, 1H), 7.87-7.93 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.17-8.21 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.69-8.70 (m, 1H), 8.98 (m, 1H) 和 10.78 (br s, 1H)。MS : 376.09 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

[0361] 方案 9B

[0362]



[0363] 1-(7-烯丙基-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲 [实施例 156]

[0364] 室温氮气环境下,向 1-(7-溴-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲 (0.14g, 0.37mmol) 的 DMF (2mL) 溶液中加入三丁基烯丙基锡 (0.15g, 0.45mmol)。然后将该反应混合物脱气半小时,再加入四(三苯基膦)钯 (0) (0.043g, 0.0371mmol)。然后该反应混合物再次脱气半小时,并在氮气环境下 120℃ 加热 20 小时。反应完成后 (TLC 监测),蒸馏去除 DMF;将水加入反应混合物中,用乙酸乙酯萃取 (×3)。合并的有机层在无水 Na_2SO_4 上干燥,减压蒸发至干。粗品残留物在硅胶 (230-400M) 上纯化,用 EtOAc-MeOH (95 : 5) 洗脱,得到灰白色固体的标题化合物 (0.034g, 27%)。

[0365] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) : δ 1.09 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 3.12-3.28 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 5.14-5.23 (m, 2H), 5.97-6.07 (m, 1H), 6.74 (br s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.47-7.50 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 8.56-8.57 (m, 1H), 8.93-8.94 (m, 1H) 和 10.77 (br s, 1H)。MS : 337.13 ($\text{M}-\text{H}$)。

[0366] 类似地制备以下化合物 :

[0367]

编号	名称	NMR/LC-MS 数据
实施例 157	1- 乙基 -3-[7-(2- 甲氧基 - 噻唑 -4- 基)-5- 吡啶 -3- 基 - 苯并噻唑 -2- 基]- 脲	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) : δ 1. 10 (t, J = 7. 2Hz, 3H) , 3. 15-3. 25 (m, 2H) , 4. 20 (s, 3H) , 6. 80 (br s, 1H) , 7. 51-7. 54 (m, 1H) , 7. 91-2 (d, J = 5. 2Hz, 1H) , 7. 94 (s, 1H) , 7. 99 (d, J = 8. 4Hz, 1H) , 8. 13 (d, J = 7. 8Hz, 1H) , 8. 56-8. 57 (m, 1H) , 8. 94 (s, 1H) , 10. 79 (br s, 1H) 。 MS : 410. 10 (M-H) 。
实施例 158	1- 乙基 -3-(5- 吡啶 -3- 基 -7- 噻唑 -4- 基 - 苯并噻唑 -2- 基)- 脲	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) : δ 1. 11 (t, J = 7. 60 Hz, 3H) , 3. 21 (q, J = 7. 20 Hz, 2H) , 6. 81 (br s, 1H) , 7. 52-7. 55 (m, 1H) , 7. 96 (s, 1H) , 8. 21 (s, 1H) , 8. 28 (d, J = 7. 60Hz, 1H) , 8. 61 (m, 1H) , 8. 65 (s, 1H) , 9. 09 (s, 1H) , 9. 38 (s, 1H) 和 10. 69 (br s, 1H) 。 MS : 382. 25 (M+H) ⁺ 。

[0368]

实施例 159	1-乙基-3-(5-吡啶-3-基-7-嘧啶-5-基-苯并噻唑-2-基)-脲	¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) : δ 1.08 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.14-3.18 (m, 2H), 6.77 (br s, 1H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.26-8.28 (m, 1H), 8.60-8.61 (m, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.27 (s, 2H), 9.31 (s, 1H) 和 10.96 (br s, 1H)。 MS : 377.14 (M+H⁺)。
---------	---------------------------------------	--

实施例 160	1- 乙基 -3-(7- 吡嗪 -3- 基 -5- 吡啶 -3- 基 - 苯并噻唑 -2- 基)- 脲	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) : δ 1.09 (t, J = 7.2Hz, 3H), 3.18 (t, J = 6.4Hz, 2H), 6.79 (br s, 1H), 7.53-7.54 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.13-8.15 (m, 2H), 8.28-8.30 (m, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.42-9.44 (m, 1H), 9.75 (s, 1H) 和 11.01 (br s, 1H)。 MS :375.07 (M-H)。
实施例 161	1- 乙基 -3-(5- 吡啶 -3- 基 -7- 噻唑 -5- 基 - 苯并噻唑 -2- 基)- 脲	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) : δ 1.10 (t, J = 7.20 Hz, 3H), 3.19 (d, J = 7.20 Hz, 2H), 6.76 (br s, 1H), 7.51-7.54 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.60 (br s, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.28 (s, 1H) 和 10.96 (br s, 1H)。 MS : 382.11 (M+H) ⁺ 。

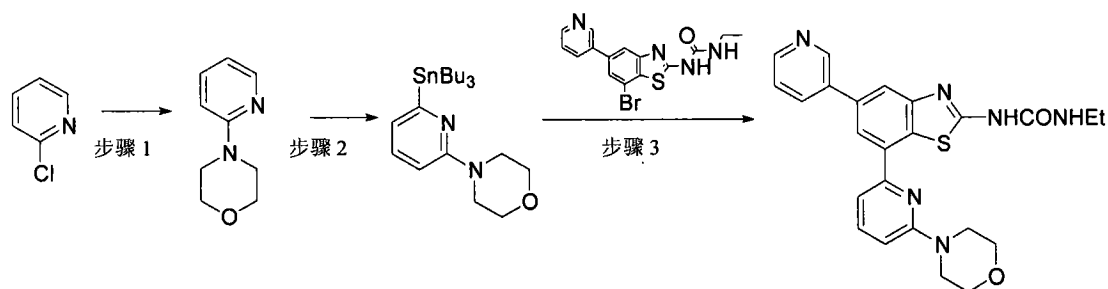
实施例 162	1- 乙基 -3-[7-(1- 甲基 -1H- 咪唑 -2- 基)-5- 吡啶 -3- 基 - 苯并噻唑 -2- 基]- 脲	¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) : δ 1.08 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.10-3.13 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 5.80 br s, 1H), 6.80 (br s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.19-8.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.58-8.59 (d, J = 6.4Hz, 1H) 和 9.00 (s, 1H)。 MS :379. 18 (M+H⁺)。
实施例 163	1- 乙基 -3-(5- 吡啶 -3- 基 -7- 吡啶 -2- 基 - 苯并噻唑 -2- 基)- 脲	¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) : δ 1.11 (t, J = 7.20 Hz, 3H), 3.16-3.24 (m, 2H), 7.01 (br s, 1H), 7.44-7.47 (m, 1H), 7.52-7.55 (m, 1H), 8.0 (t, J = 7.60Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.30 (m, 2H), 8.51 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.82 (m, 1H), 9.12 (s, 1H) 和 10.78 (br s, 1H)。 MS :376. 09 (M+H⁺)。

[0369]

实施例 164	1- 乙基 -3-[7-(3- 甲基 -3H- 咪唑 -4- 基)-5- 吡啶 -3- 基 - 苯并噻唑 -2- 基]- 脲	¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) : δ 1.08 (t, J = 7.20 Hz, 3H), 3.17 (q, J = 6.40 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 6.74 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.19-8.22 (m, 1H), 8.60 (m, 1H), 9.01 (s, 1H) 和 10.86 (br s, 1H)。 MS :379.24 (M+H⁺)。 定性 HPLC 纯度 (Xbridge C18, 250×4.6mm, 257 nm) :93.82% (Rt = 13.40 分钟)。
实施例 165	1- 乙基 -3-(7- 噁唑 -2- 基 -5- 吡啶 -3- 基 - 苯并噻唑 -2- 基)- 脲	MS :366.24 (M+H)⁺。 定性 HPLC 纯度 (Xbridge C18, 250×4.6mm, 268 nm) :83.86% (Rt = 13.62 分钟)。

[0370] 方案 9C

[0371]



[0372] 步骤-1 :4-吡啶-2-基-吗啉

[0373] 将2-氯代吡啶(1.0g, 8.78mmol)、吗啉(1.14g, 13.18mmol), NaO^tBu (1.27g, 13.18mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.098g, 0.44mmol)和BINAP(0.12g, 0.18mmol)在甲苯(10mL)中的混合液脱气20分钟。将该反应混合物120℃回流16小时。反应完成后(TLC监测),蒸馏去除甲苯,将水加入反应物料中,用乙酸乙酯萃取(3×30mL)。将合并的有机层在无水 Na_2SO_4 上干燥并蒸发至干。粗品残留物通过硅胶(60-120M)进行纯化,用 EtOAc -己烷(5:95)洗脱得到黄色油状化合物(1.10g, 76%)。

[0374] ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ 3.48-3.50(m, 4H), 3.81-3.83(m, 4H), 6.62-6.67(m, 2H), 7.47-7.52(m, 1H), 8.20(d, $J = 8.80\text{Hz}$, 1H)。MS: 165.15($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0375] 步骤2 :4-(6-三丁基锡烷基(stannanyl)-吡啶-2-基)-吗啉

[0376] 氮气环境下,向冷却在-5℃的2-二甲基氨基乙醇(0.46mL, 4.56mmol)的己烷(7.0mL, HPLC级)溶液中逐滴加入 $n\text{-BuLi}$ (1.60M, 5.70mL, 9.12mmol)。0℃下30分钟后,逐滴加入用己烷(2.0mL)配制的4-吡啶-2-基-吗啉(0.25g, 1.52mmol)。将该反应混合物在0-5℃下搅拌1小时后,将反应介质冷却至-78℃,然后逐滴加入氯化三丁基锡(1.03mL, 3.70mmol)。将得到的反应混合物在-78℃下搅拌30分钟,然后在0-5℃下搅拌2小时。然后使该反应混合物恢复到室温。反应完成后(TLC监测),将反应物料冷却至0℃,缓慢加入水。用乙醚(3×20mL)萃取水相。将合并的有机层在无水 Na_2SO_4 上干燥并蒸发至干。粗品残留物在硅胶(230-400M)上纯化,用 EtOAc -己烷(2:98)洗脱得到黄色油状化合物(0.050g, 7.20%)。

[0377] MS: 455($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0378] 步骤3 :1-乙基-3-[7-(6-吗啉-4-基-吡啶-2-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-脲:

[0379] [实施例166]

[0380] 室温氮气环境下,向1-(7-碘代-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲(0.15g, 0.35mmol)的DMF(5mL)溶液中加入4-(6-三丁基锡烷基-吡啶-2-基)-吗啉(0.30g, 0.70mmol)。然后将该反应混合物脱气半小时,接着加入四(三苯基膦)钯(0)(0.020g, 0.018mmol)。然后将该反应混合物再次脱气半小时,并在氮气环境下120℃加热15小时。反应完成后(TLC监测),蒸馏去除DMF;将水加入反应混合物中,用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层在无水 Na_2SO_4 上干燥并减压蒸发至干。粗品残留物通过制备型HPLC进行纯化,得到白色固体的标题化合物(0.01g, 6.0%)。

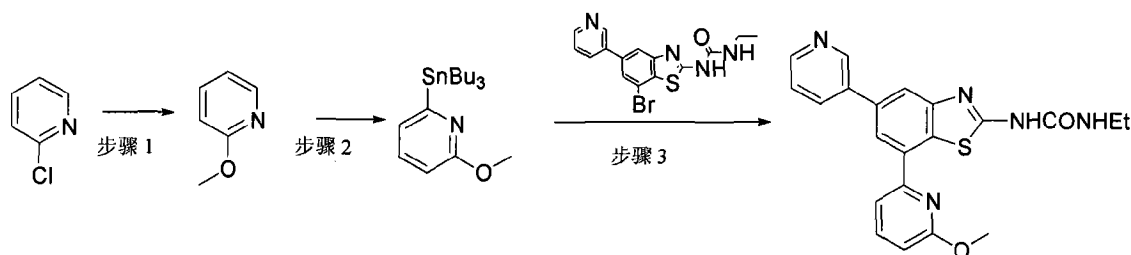
[0381] ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz): δ 1.09(t, $J = 7.20\text{Hz}$, 3H), 3.21(m, 2H), 3.70-3.71(m, 4H), 3.78-3.79(m, 4H), 6.89-6.91(m, 1H), 7.07(br s, 1H), 7.50-7.54(m, 1H), 7.68-7.77(m, 2H), 7.98(s, 1H), 8.15(s, 1H), 8.26-8.28(m, 1H), 8.59(m, 1H), 9.08(s, 1H)和

10.64 (br s, 1H)。MS: 461.24 (M+H)⁺。

[0382] 定性 HPLC 纯度 (Xbridge C18, 250×4.6mm, 260nm): 90.43% (Rt = 14.25 分钟)。

[0383] 方案 9D

[0384]



[0385] 步骤 1: 2-甲氧基-吡啶

[0386] 在钢罐中, 将 2-氯吡啶 (5.0g, 44.0mmol) 和 KOMe (3.10g, 44.0mmol) 在 MeOH (50.0mL) 中的混合液在 180℃ 下加热 48 小时。反应完成后 (TLC 监测), 蒸馏去除 MeOH, 残留物通过硅胶 (60-120M, 2% EtOAc-己烷) 进行纯化, 得到标题化合物 (0.60g, 12%)。

[0387] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 3.93 (s, 3H), 6.75 (8.80Hz, 1H), 6.84-6.87 (m, 1H), 7.53-7.58 (m, 1H) 和 8.15-8.17 (m, 1H)。

[0388] 步骤 2: 2-甲氧基-6-三丁基锡烷基-吡啶

[0389] 氮气环境下, 向冷却在 -5℃ 的 2-二甲基氨基乙醇 (3.50mL, 16.36mmol) 的己烷 (20.0mL, HPLC 级) 溶液中逐滴加入 n-BuLi (3.60M, 9.0mL, 32.40mmol)。0℃ 下 30 分钟后, 逐滴加入用己烷 (20.0mL) 配制的 2-甲氧基-吡啶 (0.60g, 5.45mmol)。将该反应混合物在 0-5℃ 下搅拌 1 小时后, 使反应介质冷却至 -78℃, 再逐滴加入氯化三丁基锡 (3.70mL, 13.62mmol)。将得到的反应混合物在 -78℃ 下搅拌 30 分钟, 然后在 0-5℃ 下搅拌 30 分钟。接着让反应混合物恢复到室温。反应完成后 (TLC 监测), 将反应物料冷却至 0℃, 缓慢加入水。用乙醚 (3×50mL) 萃取水相。将合并的有机层在无水 Na₂SO₄ 上干燥并蒸发至干。粗品残留物 (1.80g, 72%) 无需进一步纯化即可用于下一步骤。

[0390] 步骤 3: 1-乙基-3-[7-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-脲: [实施例 167]

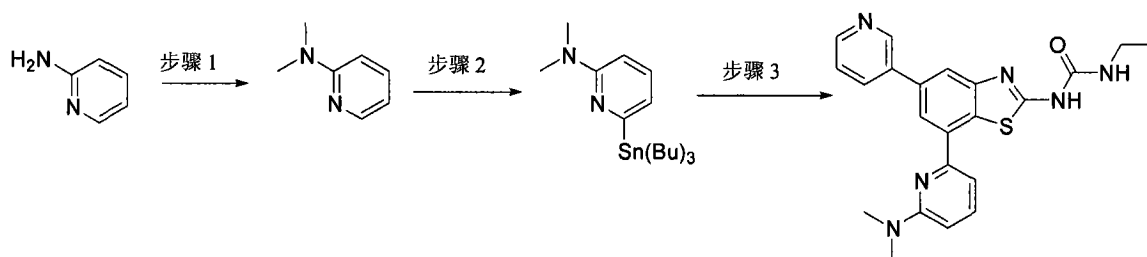
[0391] 室温氮气环境下, 向 1-(7-溴-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲 (0.50g, 1.32mmol) 的 DMF (5.0mL) 溶液中加入 2-甲氧基-6-三丁基锡烷基-吡啶 (1.05g, 2.65mmol)。然后将该反应混合物脱气半小时, 再加入四(三苯基膦)钯 (0) (0.23g, 0.20mmol)。然后使该反应混合物再次脱气半小时, 并在氮气环境下 120℃ 加热 6 小时。反应完成后 (TLC 监测), 蒸馏去除 DMF; 将水加入反应混合物中并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层在无水 Na₂SO₄ 上干燥并减压蒸发至干。粗品残留物通过制备型 HPLC 进行纯化, 得到白色固体的标题化合物 (0.06g, 11%)。熔点 300.10℃。

[0392] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 1.10 (t, J = 7.20Hz, 3H), 3.21 (q, J = 7.20Hz, 2H), 4.17 (s, 3H), 6.81 (br s, 1H), 6.89 (d, J = 8.40Hz, 1H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.92 (t, J = 8.0Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.61 (m, 1H), 9.10 (s, 1H) 和 10.65 (br s, 1H)。MS: 406.18 (M+H)⁺。

[0393] 定性 HPLC 纯度 (Xbridge C18, 250×4.6mm, 261nm): 94.90% (Rt = 14.73 分钟)。

[0394] 方案 9E

[0395]



[0396] 步骤-1:二甲基-吡啶-2-基-胺

[0397] 向冰冷的 2-氨基吡啶 (5.0g, 53.12mmol) 的乙腈 (150.0mL) 溶液中按顺序加入水 (33.0mL), 甲醛 (37% 水溶液, 50.0mL) 和氰基硼氢化钠 (10.0g, 159.13mmol)。将得到的反应混合物在 0℃ 下搅拌 10 分钟, 再逐滴加入乙酸 (12.0mL)。然后将该反应混合物在室温下搅拌 15 小时。反应完成后 (TLC 监测), 蒸发溶剂, 残留物用 NaOH 水溶液 (2N, 50.0mL) 处理, 用己烷 (3×50.0mL) 萃取。将合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩。残留物通过硅胶 (100-200M, 2% EtOAc-己烷) 进行纯化, 得到所需化合物 (3.50g, 55%)。

[0398] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 2.99 (s, 6H), 6.52-6.55 (m, 1H), 6.61 (d, J = 8.80Hz, 1H), 7.44-7.49 (m, 1H) 和 8.07 (m, 1H)。MS: 123.10 (M+H)⁺。

[0399] 步骤-2:二甲基-(6-三丁基锡烷基-吡啶-2-基)-胺

[0400] 氮气环境下, 向冷却在 -5℃ 的 2-二甲基氨基乙醇 (0.65mL, 9.60mmol) 的己烷 (10.0mL, HPLC 级) 溶液中逐滴加入 n-BuLi (1.60M, 11.38mL, 18.20mmol)。0℃ 下 30 分钟后, 逐滴加入用己烷 (5.0mL) 配制的二甲基-吡啶-2-基-胺 (0.40g, 3.20mmol)。将该反应混合物在 0-5℃ 下搅拌 1 小时后, 将反应介质冷却至 -78℃, 再逐滴加入氯化三丁基锡 (1.55mL, 8.0mmol)。将得到的反应混合物在 -78℃ 下搅拌 30 分钟, 然后在 0-5℃ 下搅拌 1 小时。然后将该反应混合物在室温下搅拌 16 小时。反应完成后 (TLC 监测), 使反应物料冷却至 0℃, 缓慢加入水。用乙醚 (3×20mL) 萃取水相。将合并的有机层在无水 Na₂SO₄ 上干燥并蒸发至干。粗品残留物无需进一步纯化即可用于下一步骤。MS: 413.22。

[0401] 步骤-3:1-[7-(6-二甲基氨基-吡啶-2-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲 [实施例 168]

[0402] 室温氮气环境下, 向 1-(7-溴-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲 (0.125g, 0.33mmol) 的 DMF (5mL) 溶液中加入二甲基-(6-三丁基锡烷基-吡啶-2-基)-胺 (0.14g, 0.33mmol)。然后将该反应混合物脱气半小时, 再加入双(三苯基膦)二氯化钯 (II) (0.023g, 0.033mmol)。然后将该反应混合物再次脱气半小时, 并在氮气环境下 100℃ 加热 15 小时。反应完成后 (TLC 监测), 蒸馏去除 DMF; 将水加入反应混合物中, 用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层在无水 Na₂SO₄ 上干燥并减压蒸发至干。粗品残留物通过制备型 HPLC 纯化, 得到灰白色固体的标题化合物 (0.006g, 5.0%)。

[0403] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.10 (t, J = 6.80Hz, 3H), 3.19 (m, 2H), 3.23 (s, 6H), 6.84 (d, J = 8.40Hz, 1H), 6.97 (br s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.58 (d, J = 7.20Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.60Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.60 (m, 1H), 9.07 (s, 1H) 和 11.03 (br s, 1H)。MS: 419.24 (M+H)⁺。

[0404] HPLC : (Xbridge C18, 250×4.6mm, 259nm) : 92.51% (Rt = 14.81 分钟)。

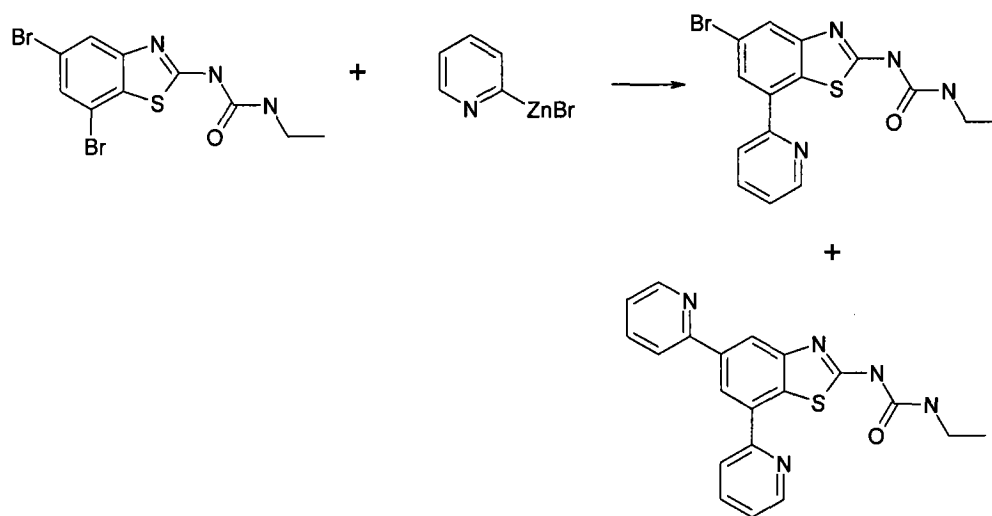
[0405] 从步骤 2 开始通过相同的方法还制备了以下化合物：

[0406]

编号	名称	¹ H-NMR/MS 数据
实施例 169	1-[7-(4-二甲基氨基-吡啶-2-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲	¹ H-NMR (400MHz, DMSO-d ₆) : δ 1.10 (t, J = 6.80Hz, 3H), 3.18 (s, 6H), 3.21 (m, 2H), 6.86 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.80 (m, 1H), 9.10 (s, 1H) 和 10.60 (br s, 1H)。MS : 419.24 (M+H) ⁺ 。 HPLC : (Xbridge C18, 250×4.6mm, 265nm) : 59.82% (Rt = 12.20 分钟)。

[0407] 方案 10

[0408]



[0409] 1-(5-溴-7-吡啶-2-基-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲

[0410] 氮气下,通过注射器向搅拌的 1-(5,7-二溴-苯并噻唑-2-基)-3-乙基脲 (2.62g, 0.00687mol) 和二氯双(三苯基膦)-钯 (0.48g 0.000687mol) 的混合物一次性加入溴化 2-吡啶基锌溶液 (0.5M THF 溶液, 7.66g, 0.0344mol) 进行处理。搅拌下,将该反应混合物在 55℃ 下加热 18 小时,冷却,倒入含约 5ml 浓盐酸的 500ml 水中。搅拌该悬浮液,过滤固体,用水洗涤,然后用 20ml 1 : 1DCM/ 甲醇混合液洗涤,得到粗品 1-(5-溴-7-吡啶-2-基-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲 (1.43g)。通过“快速”硅胶色谱纯化,用 0-100% 己烷 / 乙酸乙酯,再是 0-100% 甲醇的乙酸乙酯溶液洗脱,得到浅褐色固体的所需产物 (1.1g)。

[0411] ^1H NMR (400MHz, δ , D_6DMSO) : 1.13 (3H, t), 3.23 (2H, m), 6.83 (1H, t), 7.50 (1H, m), 7.91 (1H, s), 8.02 (1H, t), 8.20 (1H, s), 8.36 (1H, d), 8.84 (1H, dd), 10.76 (1H, br s)。

[0412] LC-MS m/z 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $R_t = 3.82$ 分钟

[0413] 1-(4,6-二吡啶-2-基苯并噻唑-2-基)-3-乙基脲 [实施例 170]

[0414] 纯化过程中还分离了灰白色固体样品 1-(4,6-二吡啶-2-基苯并噻唑-2-基)-3-乙基脲。

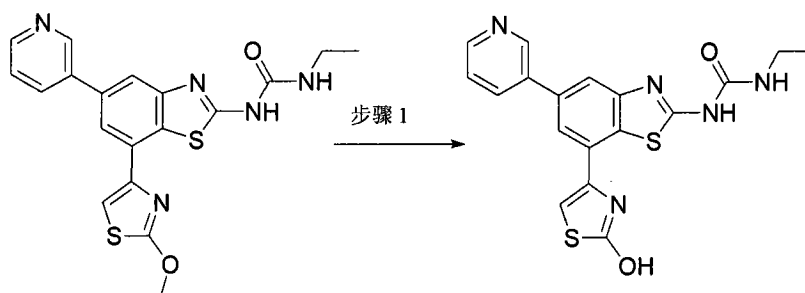
[0415] ^1H NMR (400MHz, δ , D_6DMSO) : 1.16 (3H, t), 3.26 (2H, m), 6.88 (1H, t), 7.44 (1H, m), 7.50 (1H, m), 7.97 (1H, m), 8.06 (1H, m), 8.29 (1H, d), 8.46 (2H, d), 8.71 (1H, s), 8.77 (1H, d), 8.65 (1h, d), 10.70 (1h, s)。

[0416] LC-MS m/z 376 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $R_t = 2.90$ 分钟

[0417] 实施例 171

[0418] 方案 13A

[0419]



[0420] 1-乙基-3-[7-(2-羟基-噻唑-4-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-脲 [实施例 172]

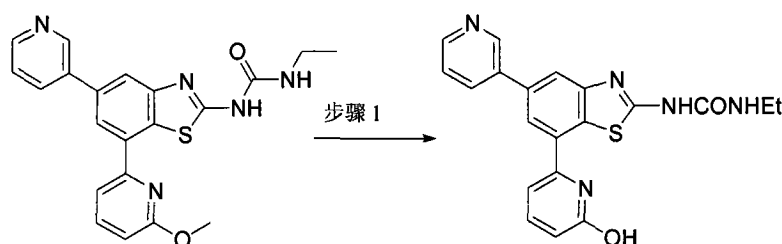
[0421] 0°C 氮气环境下, 向 1-乙基-3-[7-(2-甲氧基-噻唑-4-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-脲 (0.05g, 0.12mmol) 的无水 DCM (5mL) 溶液中加入 BBr_3 (0.20mL)。然后在氮气环境下, 将该反应混合物 50°C 加热 24 小时。反应完成后 (TLC 监测), 将反应混合物冷却至 0°C , 然后用冰冷的水淬灭, 用 DCM 萃取。将合并的有机层在无水 Na_2SO_4 上干燥, 减压蒸发至干。粗品残留物通过硅胶 (230-400M) 进行纯化, 用 DCM-MeOH (96 : 4) 洗脱得到浅绿色固体的标题化合物 (3.5mg, 7%)。

[0422] ^1H -NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 1.10 (t, $J = 7.20\text{Hz}$, 3H), 3.21 (q, $J = 7.20\text{Hz}$, 2H), 6.77 (br s, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.51-7.56 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 8.62 (br s, 1H), 9.09 (s, 1H), 10.95 (s, 1H) 和 11.99 (s, 1H)。MS : 398.07 $(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0423] 定性 HPLC 纯度 (Xbridge C18, $250 \times 4.6\text{mm}$, 263nm) : 88.40% ($R_t = 13.21$ 分钟)。

[0424] 方案 13B

[0425]



[0426] 1-乙基-3-[7-(6-羟基-吡啶-2-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-脲：[实施例 173]

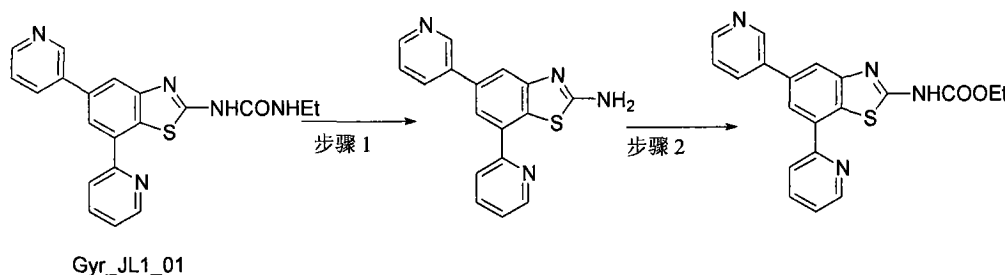
[0427] 0℃氮气环境下，向 1-乙基-3-[7-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-脲 (0.04g, 0.098mmol) 的无水 DCM 溶液中加入 BBr₃ (0.50ml)。然后在氮气环境下，将该反应混合物 50℃下加热 6 小时。由于起始物质不再被消耗 (TLC 监测)，将甲苯 (5mL) 加入反应混合物中，120℃下加热 16 小时。反应完成后 (TLC 监测)，将反应混合物冷却至 0℃，用冰冷的水淬灭。蒸馏去除甲苯，加水，用 DCM 萃取。将合并的有机层在无水 Na₂SO₄ 上干燥，并减压蒸发至干。粗品残留物通过硅胶 (100-200M) 进行纯化，用 DCM-MeOH (96 : 4) 洗脱得到灰白色固体的标题化合物 (2.5mg, 6%)。

[0428] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 1.10 (t, J = 7.20Hz, 3H), 3.19 (q, J = 7.20Hz, 2H), 6.60 (br s, 1H), 7.0-7.06 (m, 1H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.62-7.72 (m, 2H), 8.0 (m, 2H), 8.28 (d, J = 7.60Hz, 1H), 8.60 (m, 1H), 9.08 (s, 1H) 和 10.91-11.02 (br s, 2H)。MS : 392.23 (M+H)⁺。

[0429] 定性 HPLC 纯度 (Xbridge C18, 250×4.6mm, 261nm) : 95.09% (Rt = 11.74 分钟)。

[0430] 方案 14

[0431]



[0432] 步骤 1 : 5-吡啶-3-基-7-吡啶-2-基-苯并噻唑-2-基胺

[0433] 在高压容器中，将 1-乙基-3-(5-吡啶-3-基-7-吡啶-2-基-苯并噻唑-2-基)-脲 (0.19g, 0.53mmol) 的 DMF (10mL) 溶液在 120℃下加热 10 小时。反应完成后 (TLC 监测)，蒸馏去除 DMF，加水，用乙酸乙酯萃取。粗品固体 (0.14g, 90%) 可直接用于下一步骤。

[0434] 步骤 2 : (5-吡啶-3-基-7-吡啶-2-基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸乙酯 : [实施例 174]

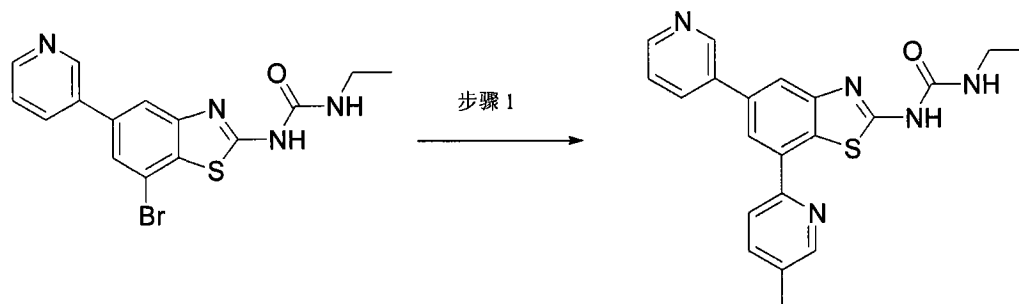
[0435] 室温下，向 5-吡啶-3-基-7-吡啶-2-基-苯并噻唑-2-基胺 (0.10g, 0.33mmol) 的甲苯 (5mL) 溶液中加入三乙胺 (0.10ml, 0.07mmol)。将该反应混合物加热至 40℃，然后加入氯甲酸乙酯 (0.17g, 0.16mmol)。氮气环境下，将得到的反应混合物在 70℃下搅拌 16 小时。反应完成后 (TLC 监测)，减压蒸发甲苯。粗品残留物固体用水洗涤，在硅胶 (230-400M) 进行色谱纯化，用乙酸乙酯 : 己烷 (60 : 40) 洗脱，得到白色固体的标题化合物 (0.046g, 38%)。熔点 235℃。

[0436] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) : δ 1.31 (t, J = 7.20Hz, 3H), 4.25-4.30 (m, 2H), 7.45-7.48 (m, 1H), 7.53-7.56 (m, 1H), 8.02 (t, J = 7.60Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.39 (s, 1H, J = 8.0Hz), 8.56 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.63 (d, J = 4.80Hz, 1H), 8.84 (m, 1H), 9.13 (s, 1H) 和 11.97 (br s, 1H)。MS : 377.16 (M+H)⁺。

[0437] 定性 HPLC 纯度 (Xbridge C18, 250×4.6mm, 260nm) :96.88% (Rt = 14.77 分钟)。

[0438] 方案 16

[0439]



[0440] 步骤 -1 : 1-乙基-3-[7-(5-甲基-吡啶-2-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-脲 [实施例 175]

[0441] 向 1-(7-溴-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基)-3-乙基-脲 (0.25g, 0.66mmol) 的无水 DMF (5.0mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (0.28g, 1.99mmol), 将所得溶液用氮气吹扫 15 分钟。将与二氯甲烷 (0.054g, 0.066mmol) 复合的 [1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁] 二氯化钿 (II) 加入反应混合物中, 再用氮气吹扫 15 分钟, 然后加入溴化 5-甲基-2-吡啶基锌 (3.32mL, 1.66mmol)。将得到的反应混合物在 100°C 下搅拌 15 小时, 然后真空去除 DMF。加水, 用 EtOAc (3×20mL) 萃取。将合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩。残留物通过制备型 HPLC 进行纯化, 得到灰白色固体的所需产物 (0.011g, 4%)。

[0442] 1H -NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) : δ 1.13 (t, $J = 6.80Hz$, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 6.93 (br s, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.27-8.31 (m, 2H), 8.41 (d, $J = 8.40Hz$, 1H), 8.61-8.65 (m, 2H), 9.11 (br s, 1H) 和 10.71 (br s, 1H)。MS : 390.19 (M+H)⁺。熔点 231.0°C

[0443] 定性 HPLC 纯度 (Xbridge C18, 250×4.6mm, 265nm) :98.58 (Rt = 14.41 分钟)。

[0444] 类似地制备以下化合物 :

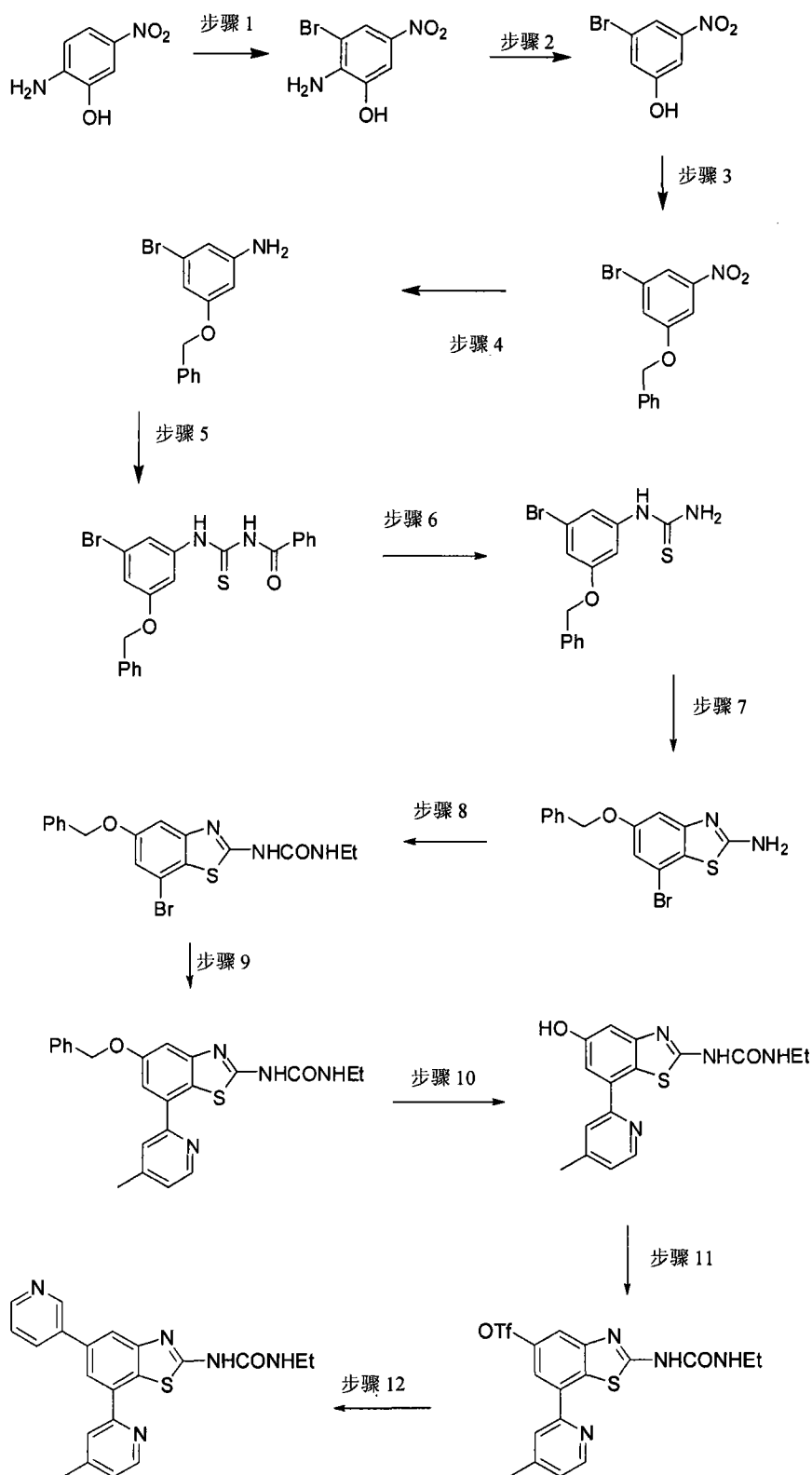
[0445]

[0446]

Prolysis 编号	名称	NMR/MS/HPLC 数据
实施例 176	1-乙基-3-[7-(4-甲基-吡啶-2-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-脲	¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆) : δ 1.13(t, J = 7.20Hz, 3H), 2.46(s, 3H), 3.21(m, 2H), 6.89(br s, 1H), 7.29(d, J = 5.20Hz, 1H), 7.53(m, 1H), 8.03(s, 1H), 8.30-8.32(m, 2H), 8.38(s, 1H), 8.61(m, 1H), 8.66(d, J = 4.80Hz, 1H), 9.13(s, 1H) 和 10.64(br s, 1H)。MS : 390.21(M+H) ⁺ 。 HPLC : (DHSC-18(250×4.6mm, 262 nm) : 90.42% (Rt = 19.01 分钟)。

实施例 177	1- 乙基 -3-[7-(6- 甲基 - 吡啶 -2- 基)-5- 吡啶 -3- 基 - 苯并噻唑 -2- 基]- 脲	¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆) : δ 1. 13(t, J = 7. 20Hz, 3H), 2. 66(s, 3H), 3. 30(m, 2H), 6. 88(br s, 1H), 7. 32(d, J = 7. 60Hz, 1H), 7. 54(m, 2H), 7. 88(t, J = 7. 60Hz, 1H), 8. 02(s, 1H), 8. 29-8. 31(m, 2), 8. 61(m, 1H), 9. 11(s, 1H), 10. 58(br s, 1H)。MS :390. 29(M+H) ⁺ 。 HPLC : (Xbridge C18, 250×4. 6mm, 262nm) :85. 29% (Rt = 14. 31 分钟)。
---------	---	---

[0447] 实施例 178
[0448] 方案 18
[0449]



[0450] 步骤 1. 2-氨基-3-溴-5-硝基-苯酚

[0451] 向冰冷的 2-氨基-5-硝基苯酚 (40.0g, 259.52mmol) 的 DCM (1.0L) 溶液中, 逐滴加入溴 (13.38mL, 259.52mmol)。室温下将得到的反应混合物搅拌 45 分钟。反应完成后 (TLC

监测),加水,用 EtOAc (3×1.0L) 萃取。合并的有机相在无水 Na₂SO₄ 上干燥并减压浓缩。粗品 (55.0g, 92%) 无需进一步纯化即可用于下一步骤。

[0452] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 6.06 (s, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.85 (s, 1H) 和 10.68 (s, 1H)。

[0453] 步骤 2 : 3- 溴 -5- 硝基 - 苯酚

[0454] 向冰冷的 2- 氨基 -3- 溴 -5- 硝基 - 苯酚 (6.50g, 27.89mmol) 的 EtOH (150.0mL) 溶液中分批加入浓 H₂SO₄ (9.40mL, 177.13mmol)。然后将该反应混合物加热至 50℃, 再分批加入 NaNO₂ (6.19g, 89.82mmol)。将所得溶液在 80℃ 下回流 2 小时。然后用水稀释反应混合物, 用 EtOAc (3×150.0mL) 萃取。将合并的有机相在无水 Na₂SO₄ 上干燥并减压浓缩。粗品在硅胶 (100-200M, 10% EtOAc- 己烷) 上进行纯化, 得到所需产物 (5.0g, 82%)。

[0455] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 7.37 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.77 (s, 1H) 和 10.91 (s, 1H)。

[0456] 步骤 3 : 3- 苄氧基 -5- 溴 - 硝基苯

[0457] 向冰冷的 3- 溴 -5- 硝基 - 苯酚 (21.0g, 96.33mmol) 的丙酮 (420.0mL) 溶液中加入 K₂CO₃ (40.0g, 289.41mmol), 再加入苄基溴 (17.20mL, 144.40mmol)。室温下将得到的反应混合物搅拌 2 小时。然后用水稀释反应混合物, 用 EtOAc (3×250.0mL) 萃取。将合并的有机相在无水 Na₂SO₄ 上干燥, 并减压浓缩。粗品在硅胶 (100-200M, 5% EtOAc- 己烷) 上纯化, 得到所需产物 (27.0g, 91%)。

[0458] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 5.13 (s, 2H), 7.35-7.45 (m, 6H), 7.75 (s, 1H) 和 7.98 (s, 1H)。

[0459] 步骤 4 : 3- 苄氧基 -5- 溴 - 苯基胺

[0460] 向 3- 苄氧基 -5- 溴 - 硝基苯 (27.0g, 87.60mmol) 的 THF (800.0mL) 溶液中加入 SnCl₂·2H₂O (99.0g, 438.30mmol), 并将得到的反应混合物在 65℃ 下加热回流 2 小时。然后将反应物料冷却至 0-5℃, 用饱和 NaHCO₃ 溶液碱化到 pH 8, 然后用 EtOAc (3×1.0L) 萃取。将合并的有机相在无水 Na₂SO₄ 上干燥并减压浓缩。所得残留物 (23.60g, 95%) 无需进一步纯化即可用于下一步骤。

[0461] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 3.70 (br s, 2H), 5.03 (s, 2H), 6.25 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.65 (s, 1H) 和 7.33-7.52 (m, 5H)。MS : 278.04 (M+H)⁺。

[0462] 步骤 5 : 1- 苯甲酰基 -3- (3- 苄氧基 -5- 溴 - 苯基) - 硫脲

[0463] 向 3- 苄氧基 -5- 溴 - 苯基胺 (23.50g, 84.40mmol) 的丙酮 (550.0mL) 溶液中加入苯甲酰异硫氰酸酯 (18.50mL, 93.13mmol), 并在室温下将该反应混合物搅拌 30 分钟。反应完成后 (TLC 监测), 蒸发溶剂, 所得残留物用己烷洗涤, 得到所需产物 (33.0g, 89%)。

[0464] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 5.05 (s, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.38-7.50 (m, 6H), 7.52-7.55 (m, 3H), 7.57-7.67 (m, 1H), 7.90 (d, J = 7.60Hz, 2H), 9.05 (br s, 1H) 和 12.67 (br s, 1H)。

[0465] 步骤 6 : (3- 苄氧基 -5- 溴 - 苯基) - 硫脲

[0466] 向冰冷的 1- 苯甲酰基 -3- (3- 苄氧基 -5- 溴 - 苯基) - 硫脲 (33.0g, 74.70mmol) 的 THF (500.0mL) 溶液中加入 NaOH (15.0g, 375.0mmol) 的 H₂O (180.0mL) 溶液。将得到的反应混合物在 65℃ 下搅拌 15 小时。然后将反应物料冷却至室温, 加水, 用 EtOAc (3×1.0L) 萃

取。将合并的有机相用水洗涤,在无水 Na_2SO_4 上干燥,减压浓缩,得到所需化合物 (23.50g, 94%), 无需进一步纯化即可用于下一步骤。

[0467] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 5.10 (s, 2H), 6.97 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.32-7.44 (m, 7H) 和 9.78 (br s, 1H)。MS : 337.04 (M+H)⁺。

[0468] 步骤 7 : 5- 苄氧基 -7- 溴 - 苯并噻唑 -2- 基胺

[0469] 将 (3- 苄氧基 -5- 溴 - 苯基) - 硫脲 (2.0g, 5.93mmol) 的 CHCl_3 (80.0mL) 溶液冷却至 -60°C 后, 逐滴加入溴 (0.30mL, 5.93mmol) 的 CHCl_3 (20.0mL) 溶液。室温下将得到的反应混合物搅拌 15 分钟, 然后在 70°C 下回流 1 小时。然后冷却反应物料并用 25% 氨水溶液碱化至 pH 8-9, 再用 EtOAc (3×150.0mL) 萃取。将合并的有机相在无水 Na_2SO_4 上干燥并减压浓缩。粗品残留物在硅胶 (60-120M, 40% EtOAc- 己烷) 上进行纯化, 得到所需化合物 (1.35g, 68%)。

[0470] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ 5.12 (s, 2H), 6.93 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 6.98d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.45 (m, 5H) 和 7.70 (br s, 2H)。MS : 335.0 (M+H)⁺。

[0471] 步骤 8 : 1-(5- 苄氧基 -7- 溴 - 苯并噻唑 -2- 基) -3- 乙基 - 脲

[0472] 向 5- 苄氧基 -7- 溴 - 苯并噻唑 -2- 基胺 (1.35g, 4.02mmol) 的二噁烷 (50.0mL) 溶液中加入异氰酸乙酯 (1.90mL, 24.22mmol), 并将得到的反应混合物加热至 80°C 持续 15 小时。然后蒸发溶剂并将残留物在水中 85°C 下搅拌 5-6 小时。然后过滤溶液, 所得固体用热水和己烷洗涤, 得到灰白色固体的所需产物 (1.50g, 92%)。熔点 294.2°C 。

[0473] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ 1.08 (t, $J = 7.20\text{Hz}$, 3H), 3.21 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.71 (br s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.26-7.47 (m, 5H) 和 10.83 (br s, 1H)。MS : 406.0 (M+H)⁺。

[0474] 步骤 9 : 1-[5- 苄氧基 -7-(4- 甲基 - 吡啶 -2- 基) - 苯并噻唑 -2- 基] -3- 乙基 - 脲

[0475] 将 1-[5- 苄氧基 -7- 溴 - 苯并噻唑 -2- 基] -3- 乙基 - 脲 (406mg, 1.0mmol)、双联 (新戊基) 二醇硼酸酯 (452mg, 2.0mmol) 和乙酸钾 (294mg, 3.0mmol) 的二甲亚砜 (7mL) 的混合液用氮气吹扫 5 分钟。加入双 (二苯基膦基) 二茂铁氯化钯 (II) 络合物 (82mg, 0.1mmol), 密封反应混合物并在 80°C 下加热 16 小时。

[0476] 将反应混合物冷却至环境温度。加入 2- 溴 -4- 甲基吡啶 (258mg, 1.5mmol), 再加入碳酸铯水溶液 (3.7M, 0.405mL, 1.5mmol)。将该反应混合物用氮气吹扫 5 分钟, 用四 (三苯基膦) 钯 (0) (115mg, 0.1mmol) 处理, 密封, 并在 80°C 下加热 8 小时。将反应混合物冷却至环境温度, 用乙酸乙酯 (150mL) 稀释, 用水 (3×20mL)、再用盐水 (25mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4)。真空去除溶剂, 残留物通过快速硅胶色谱纯化, 用 1 : 1 乙酸乙酯 : 石油醚洗脱, 得到灰白色固体 1-[5- 苄氧基 -7-(4- 甲基 - 吡啶 -2- 基) - 苯并噻唑 -2- 基] -3- 乙基 - 脲 (290mg, 69%)。

[0477] LC-MS m/z 419 [M+H]⁺ $R_t = 4.11$ 分钟

[0478] 步骤 10 : 1- 乙基 -3-[5- 羟基 -7-(4- 甲基 - 吡啶 -2- 基) - 苯并噻唑 -2- 基] - 脲

[0479] 将搅拌的 1-[5- 苄氧基 -7-(4- 甲基 - 吡啶 -2- 基) - 苯并噻唑 -2- 基] -3- 乙基 - 脲 (100mg, 0.239mmol) 的无水二氯甲烷 (2mL) 溶液用甲磺酸 (0.25mL) 进行处理, 并在环境温度保持 2 小时。然后蒸发去除二氯甲烷, 残留物用水 (3mL) 处理。所得混合物用乙酸乙酯 (3×20mL) 萃取, 水相部分用碳酸氢钠碱化。所得混合物用乙酸乙酯 (3×30mL) 萃

取,干燥 (MgSO_4),真空去除溶剂,得到粗品灰白色固体 1-乙基-3-[5-羟基-7-(4-甲基-吡啶-2-基)-苯并噻唑-2-基]-脲 (38mg, 46%),无需进一步纯化即可使用。

[0480] LC-MS m/z 329 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $R_t = 2.86$ 分钟

[0481] 步骤 11:三氟-甲磺酸 2-(3-乙基-脲基)-7-(4-甲基-吡啶-2-基)-苯并噻唑-5-基酯

[0482] 将搅拌的粗品 1-乙基-3-[5-羟基-7-(4-甲基-吡啶-2-基)-苯并噻唑-2-基]-脲 (38mg, 0.116mmol) 在无水二氯甲烷 (3ml) 中的悬浮液用无水吡啶 (31mg, 0.394mmol) 处理。将所得溶液在冰浴中冷却,用三氟甲磺酸酐 (111mg, 0.394mmol) 处理。在环境温度下搅拌 2 小时后,将溶液用二氯甲烷 (75ml) 稀释,用水洗涤 ($4 \times 25\text{ml}$),干燥 (MgSO_4),去除溶剂,得到粗品三氟-甲磺酸 2-(3-乙基-脲基)-7-(4-甲基-吡啶-2-基)-苯并噻唑-5-基酯 (44mg, 100%),无需进一步纯化即可使用。

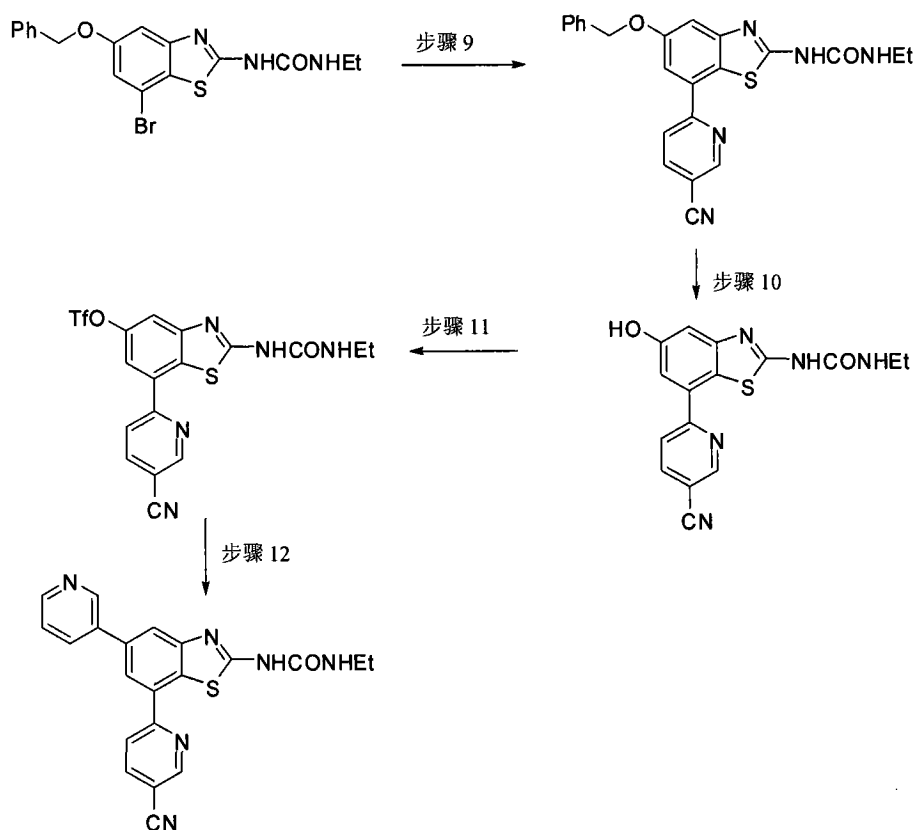
[0483] 步骤 12:1-乙基-3-[7-(4-甲基-吡啶-2-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-脲 [实施例 176]

[0484] 将搅拌的粗品三氟-甲磺酸 2-(3-乙基-脲基)-7-(4-甲基-吡啶-2-基)-苯并噻唑-5-基酯 (44mg, 0.096mmol)、3-吡啶硼酸 (13mg, 0.106mmol)、三碱化磷酸钾粉末 (25mg, 0.115mmol)、无水 1,4-二噁烷 (0.7ml) 和无水甲醇 (1.2ml) 的混合液用氮气吹扫 15 分钟。加入 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁氯化钨(II)络合物 (12mg, 0.0144mmol) 并在氮气环境下将混合物 80°C 下搅拌 16 小时。冷却至环境温度后,使混合物通过硅藻土过滤,用甲醇洗涤。将滤液真空蒸发,得到粗品 1-乙基-3-[7-(4-甲基-吡啶-2-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-脲。

[0485] LC-MS m/z 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $R_t = 2.63$ 分钟

[0486] 方案 18b

[0487]



[0488] 步骤 1-8 如方案 18 所述。

[0489] 步骤 9 : 1-[5-苄氧基-7-(5-氰基-吡啶-2-基)-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲

[0490] 将 1-[5-苄氧基-7-溴-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲 (406mg, 1.0mmol)、双联(新戊基)二醇硼酸酯 (452mg, 2.0mmol) 和乙酸钾 (294mg, 3.0mmol) 在二甲亚砜 (7ml) 中的混合液用氮气吹扫 5 分钟。加入双(二苯基膦基)二茂铁氯化钯 (II) 络合物 (82mg, 0.1mmol), 密封反应混合物, 并在 80℃ 下加热 16 小时。

[0491] 将反应混合物冷却至环境温度。加入 2-氯-4-氰基吡啶 (208mg, 1.5mmol), 再加入碳酸铯水溶液 (3.7M, 0.405ml, 1.5mmol)。将该反应混合物用氮气吹扫 5 分钟, 用四(三苯基膦)钯 (0) (115mg, 0.1mmol) 处理, 密封, 并在 80℃ 下加热 8 小时。将反应混合物冷却至环境温度, 用乙酸乙酯 (150ml) 稀释, 用水 (3×20ml)、再用盐水 (25ml) 洗涤, 并干燥 (MgSO₄)。真空去除溶剂, 残留物通过快速硅胶色谱进行纯化, 用 1 : 1 乙酸乙酯 : 石油醚洗脱, 得到淡黄色固体 1-[5-苄氧基-7-(5-氰基-吡啶-2-基)-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲 (140mg, 32%)。

[0492] LC-MS m/z 430 [M+H]⁺ Rt = 3.92 分钟

[0493] 步骤 10 : 1-[7-(5-氰基-吡啶-2-基)-5-羟基-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲

[0494] 将搅拌的 1-[5-苄氧基-7-(5-氰基-吡啶-2-基)-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲 (110mg, 0.26mmol) 的无水二氯甲烷 (3ml) 溶液用甲磺酸 (1ml) 进行处理, 并在环境温度下保持 2 小时。有机层用乙酸乙酯稀释, 然后用水 (3×30ml) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 真空去除溶剂, 得到粗品灰白色固体 1-[7-(5-氰基-吡啶-2-基)-5-羟基-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲 (80mg, 90%), 无需进一步纯化即可使用。

[0495] LC-MS m/z 340 [M+H]⁺ Rt = 2.96 分钟

[0496] 步骤 11 : 三氟-甲磺酸 7-(5-氰基-吡啶-2-基)-2-(3-乙基-脲基)-苯并噻

唑-5-基酯

[0497] 将搅拌的粗品 1-[7-(5-氰基-吡啶-2-基)-5-羟基-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲 (80mg, 0.23mmol) 在无水二甲基甲酰胺 (3ml) 中的悬浮液用 N-苯基双(三氟甲磺酰亚胺) (99mg, 0.276mmol) 和无水三乙胺 (32 μ l, 0.23mmol) 进行处理。环境温度下搅拌 2 小时后, 溶液用乙酸乙酯 (100ml) 稀释, 用水洗涤 (3 $\times$ 30ml), 干燥 (MgSO₄), 去除溶剂, 得到粗品三氟-甲磺酸 7-(5-氰基-吡啶-2-基)-2-(3-乙基-脲基)-苯并噻唑-5-基酯 (108mg, 100%), 无需进一步纯化即可使用。

[0498] 步骤 12: 1-[7-(5-氰基-吡啶-2-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲 [实施例 107]

[0499] 将搅拌的粗品三氟-甲磺酸 7-(5-氰基-吡啶-2-基)-2-(3-乙基-脲基)-苯并噻唑-5-基酯 (108mg, 0.23mmol)、3-吡啶硼酸 (56mg, 0.46mmol)、碳酸铯水溶液 (0.155ml, 0.57mmol, 3.7M)、二甲基甲酰胺 (2.4ml) 和水 (0.4ml) 的混合物用氮气吹扫 15 分钟, 用四(三苯基膦)钯 (0) (27mg, 0.023mmol) 处理, 密封, 并在 80℃ 下加热 8 小时。冷却至环境温度后, 使混合物通过硅藻土过滤, 用甲醇洗涤。真空蒸发滤液, 得到褐色固体粗品 1-[7-(5-氰基-吡啶-2-基)-5-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基]-3-乙基-脲。

[0500] LC-MS m/z 401 [M+H]⁺ Rt = 2.61 分钟

[0501] 上述合成过程中采用的分析方法

[0502] 典型的分析和制备方法如下所述:

[0503] 标准酸性 LC-MS 条件 (3cm_ 模式_ 甲酸)

[0504] 分析 HPLC 设定

[0505] 溶剂: -含 0.1% (V/V) 甲酸的乙腈 (远 UV 级)

[0506] 含 0.1% 甲酸的水 (通过 Elga UHQ 装置的高纯度)

[0507] 柱: -Phenomenex Luna 5 μ C 18(2), 30 $\times$ 4.6mm。

[0508] 流速: -2ml/分钟

[0509] 梯度: -A: 水 / 甲酸 B: MeCN / 甲酸

[0510] 时间 A% B%

[0511] 0.00 80 20

[0512] 2.50 0.00 100

[0513] 3.50 0.00 100

[0514] 3.60 80 20

[0515] 4.50 80 20

[0516] HP 或 Waters DAD 的 UV 检测

[0517] 开始波长 (nm) 210 终止波长 (nm) 400 波长间隔 (nm) 4.0

[0518] 其他波长追踪来自 DAD 数据。

[0519] MS 检测: 微质量平台或 ZQ, 两者都是单一四极 LC-MS 装置。

[0520] 分流器向质谱仪输送约 300 μ l/分钟

[0521] MS 数据 (m/z) 扫描范围

[0522] 开始 (m/z) 100

[0523] 结束 (m/z) 650 或需要时 1000

- [0524] 带有 +ve/-ve 开关
- [0525] 离子化是电喷雾或 APCI, 取决于化合物类型 (ZQ 具有 ESCI 选项, 可以在一次运行过程中同时给出 ESI 和 APCI 数据)。
- [0526] 典型 ESI 电压和温度是:
- [0527] 来源 120-150C 3.5KV 毛细管 25V 圆锥
- [0528] 典型 APCI 电压和温度是:
- [0529] 来源 140-160C 17uA 电晕 25V 圆锥 去溶剂化 (平台 (Platform)) 350C
- [0530] HPLC 纯化条件
- [0531] Trilution 标准条件 -(分析样品的保留时间 0-2 分钟, 酸性)
- [0532] 制备型 HPLC 设定 1
- [0533] 溶剂:- 含 0.1% 甲酸的乙腈 (远 UV 级)
- [0534] 含 0.1% 甲酸的水
- [0535] 柱:-Waters Sunfire C18, 100×19mm (加保护性预柱 (Plus guardcartridge))
- [0536] 流速:-10ml/ 分钟
- [0537] 梯度: -A:水 / 甲酸 B:MeCN/ 甲酸
- | [0538] | 时间 | A% | B% |
|--------|------|----|-----|
| [0539] | 0.00 | 95 | 5 |
| [0540] | 10 | 80 | 20 |
| [0541] | 22 | 0 | 100 |
| [0542] | 25 | 0 | 100 |
| [0543] | 26 | 95 | 5 |
| [0544] | 33 | 95 | 5 |
- [0545] 通常注入 100-600ul (10-50mg/ml)
- [0546] 通过 Gilson 双波长检测器进行 UV 检测
- [0547] 由 LC-MS DAD 结果选择收集和“观察”波长。
- [0548] Trilution 标准条件 -(分析样品的保留时间 2-3 分钟, 酸性)
- [0549] 制备型 HPLC 设定 2
- [0550] 溶剂:- 含 0.1% 甲酸的乙腈 (远 UV 级)
- [0551] 含 0.1% 甲酸的水
- [0552] 柱:-Waters Sunfire C18, 100×19mm (加保护性预柱)
- [0553] 流速:-10ml/ 分钟
- [0554] 梯度: -A:水 / 甲酸 B:MeCN/ 甲酸
- | [0555] | 时间 | A% | B% |
|--------|------|----|-----|
| [0556] | 0.00 | 95 | 5 |
| [0557] | 6 | 90 | 10 |
| [0558] | 18 | 0 | 100 |
| [0559] | 23 | 0 | 100 |
| [0560] | 23.5 | 95 | 5 |
| [0561] | 30 | 95 | 5 |

[0562] 通常注入用相容性溶剂配制的 100-600ul (10-50mg/ml)

[0563] 通过 Gilson 双波长检测器进行 UV 检测

[0564] 从 LC-MS DAD 结果选择收集和“观察”波长。

[0565] NMR

[0566] 在 400MHz NMR 机器上记录 ¹H NMR 波谱。

[0567] 表 1 :本文所述实施例的结构

[0568]

实施例	结构	实施例	结构	实施例	结构
1		61		121	
2		62		122	
3		63		123	
4		64		124	
5		65		125	
6		66		126	
7		67		127	
8		68		128	
9		69		129	
10		70		130	

[0569]

11		71		131	
12		72		132	
13		73		133	
14		74		134	
15		75		135	
16		76		136	
17		77		137	
18		78		138	
19		79		139	
20		80		140	

[0570]

21		81		141	
22		82		142	
23		83		143	
24		84		144	
25		85		145	
26		86		146	
27		87		147	
28		88		148	
29		89		149	
30		90		150	

[0571]

30		90		150	
31		91		151	
32		92		152	
33		93		153	
34		94		154	
35		95		155	
36		96		156	
37		97		157	
38		98		158	
39		99		159	
40		100		160	

[0572]

41		101		161	
42		102		162	
43		103		163	
44		104		164	
45		105		165	
46		106		166	
47		107		167	
48		108		168	
49		109		169	
50		110		170	

[0573]

51		111		171	无实施例 171
52		112		172	
53		113		173	
54		114		174	
55		115		175	
56		116		176	
57		117		177	
58		118		178	无实施例 178
59		119		179	
60		120			

[0574] 生物学数据

[0575] 最小抑制浓度 (MIC) 试验

[0576] 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, 需氧菌的抗微生物易感性测试方法

(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。采用显微滴度组织培养掺入技术来通过免疫荧光染色显色测定抗沙眼衣原体和肺炎嗜衣原体的 MIC。

[0577] 发现本发明的化合物在上述 MIC 试验中具有抗微生物活性。

[0578] 回旋酶 ATP 酶试验

[0579] 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。

[0580] ATP 酶试验在含 4.8 μ g/ml 回旋酶 (大肠杆菌的 A_2B_2 复合物)、0.08 μ 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 μ l 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。

[0581] 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。

[0582] 所有实施例都能抑制细菌生长。表 2 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”表示 MIC 为 2-16 μ g/ml。活性“B”表示 MIC 为 0.25-1 μ g/ml。活性“A”表示 MIC < 0.25 μ g/ml。

[0583] 表 2: 抗粪肠球菌的 MIC

[0584]

实施例	活性	实施例	活性	实施例	活性	实施例	活性
1	C	46	C	91	A	136	A
2	C	47	B	92	A	137	B
3	B	48	B	93	B	138	A
4	B	49	B	94	C	139	A
5	C	50	B	95	A	140	B
6	B	51	A	96	A	141	C
7	B	52	B	97	B	142	A
8	C	53	A	98	B	143	B

9	B	54	B	99	A	144	B
10	A	55	B	100	A	145	C
11	B	56	B	101	A	146	C
12	C	57	B	102	B	147	C
13	B	58	A	103	A	148	B
14	B	59	A	104	A	149	C
15	B	60	B	105	B	150	C
16	C	61	B	106	B	151	B
17	B	62	B	107	A	152	C
18	C	63	B	108	B	153	C
19	B	64	C	109	C	154	A
20	B	65	B	110	A	155	C
21	C	66	B	111	A	156	B
22	B	67	B	112	A	157	B
23	C	68	B	113	A	158	B
24	B	69	A	114	A	159	B
25	B	70	A	115	A	160	C
26	B	71	A	116	A	161	A
27	A	72	B	117	A	162	C
28	B	73	C	118	A	163	A
29	B	74	C	119	A	164	C
30	B	75	B	120	B	165	B
31	B	76	B	121	A	166	B
32	C	77	B	122	A	167	A

33	A	78	B	123	A	168	B
34	A	79	B	124	A	169	B
35	A	80	B	125	A	170	B
36	A	81	C	126	A	无 171	
37	B	82	B	127	A	172	C
38	B	83	B	128	B	173	C
39	B	84	B	129	B	174	A
40	B	85	B	130	A	175	A
41	A	86	B	131	A	176	A
42	B	87	B	132	C	177	A
43	B	88	A	133	A	无 178	
44	C	89	A	134	A	179	A
45	B	90	B	135	B		

[0585] 还检测了一些实施例化合物针对其他菌种的活性。例如,表 3 显示了实施例 163 抗各个菌种的 MIC。活性“C”表示 MIC 为 2-16 μ g/ml。活性“B”表示 MIC 为 0.25-1 μ g/ml。活性“A”表示 MIC < 0.25 μ g/ml。

[0586] 表 3 :抗各种细菌的 MIC

[0587]

菌种	隔离群 ID	活性
脆弱拟杆菌	ATCC 25285	C
沙眼衣原体	T71214	B
肺炎嗜衣原体	IOL207	A
艰难梭状芽胞杆菌	NQS 84	B
产气荚膜梭状芽胞杆菌	IV306001	B
粪肠球菌 (VRE)	ATCC 51299	A
屎肠球菌 (VRE)	ATCC 700221	A

屎肠球菌 (VSE)	ATCC 19434	B
大肠杆菌	N43	C
流感嗜血杆菌	ATCC 49247	C
幽门螺旋杆菌	DJF 11	A
乳酸乳球菌	ATCC 11454	A
嗜肺性军团病杆菌	LP NCTC 11192	B
单核细胞增多性李司忒氏菌	ATCC 19115	A
粘膜炎莫拉菌	ATCC 25240	A
人型支原体	MH NCTC 10111	B
人型支原体	MH 10	B
肺炎支原体	MP 9	B
肺炎支原体	MP NCTC 10119	B
淋病奈瑟菌	NG ATCC 49226	B
短小棒状杆菌	ATCC 11821	A
金黄色葡萄球菌	ATCC 29213	B
金黄色葡萄球菌	VRS1	A
金黄色葡萄球菌	VRS2	A
金黄色葡萄球菌	VRS3	A
表皮葡萄球菌	ATCC 12228	A
溶血性葡萄球菌	ATCC 29970	A
变形链球菌	ATCC 35668	A
肺炎链球菌	ATCC 700671	A
肺炎链球菌	SP 051430	A
肺炎链球菌 (FQR)	SP 26054	A

肺炎链球菌 (FQR)	SP 25058	A
肺炎链球菌 (MacR)	SP 051431	A
酿脓链球菌	ATCC 51339	B

[0588] 还测试了一些实施例化合物在小鼠金黄色葡萄球菌败血症感染模型中的活性。例如,表 4 显示了腹膜内接种致死量的金黄色葡萄球菌后 1 小时或 1 和 6 小时,用一个或两个剂量的各个实施例 4、91 和 163 的化合物进行腹膜内治疗感染小鼠在第 7 天的存活率。

[0589] 表 4 :小鼠存活率

[0590]

实施例	剂量	百分存活率
运载体对照	n/a	0
实施例 4	2×100mg/kg	100
实施例 163	2×30mg/kg	100
实施例 91	2×30mg/kg	100
实施例 163	1×30mg/kg	100
实施例 163	1×10mg/kg	60