

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07D 277/56 (2006.01)

C07D 417/06 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03818686.1

[45] 授权公告日 2008年4月16日

[11] 授权公告号 CN 100381429C

[22] 申请日 2003.7.31 [21] 申请号 03818686.1

[30] 优先权

[32] 2002.8.7 [33] EP [31] 02017677.2

[86] 国际申请 PCT/EP2003/008473 2003.7.31

[87] 国际公布 WO2004/014884 英 2004.2.19

[85] 进入国家阶段日期 2005.2.3

[73] 专利权人 霍夫曼-拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 沃尔夫冈·古帕 帕特里齐奥·马太

维尔纳·奈德哈特

马西亚斯·海因里希·内特科文

菲利普·普夫利格

[56] 参考文献

WO0164675A1 2001.9.7

WO9962892A1 1999.12.9

审查员 张春艳

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司

代理人 柳春琦

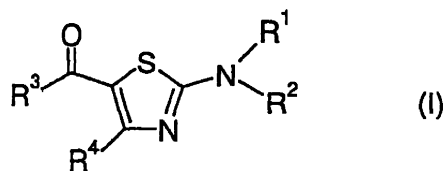
权利要求书 3 页 说明书 60 页

[54] 发明名称

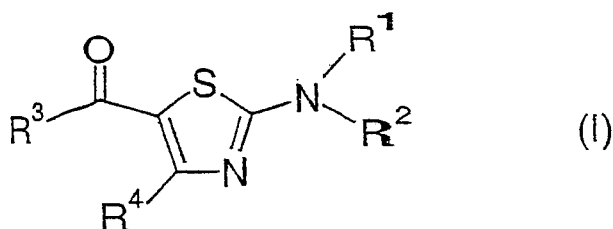
噻唑衍生物

[57] 摘要

可以以药物组合物的形式使用式(I)的化合物及其药用盐和酯,其中R¹至R⁴具有权利要求1中所给出的含义。



1. 式 I 的化合物，其药用盐和酯：



其中

R^1 是芳基或杂芳基，其中每个芳基或杂芳基的两个间位中的至少一个被 R^5 所取代；

R^2 是氢， C_1 - C_8 烷基或 C_3 - C_8 环烷基；

R^3 是 C_3 - C_8 环烷基，芳基或杂芳基，其中每个 C_3 - C_8 环烷基，芳基或杂芳基的两个邻位中的至少一个被 R^6 所取代；

R^4 是氢， C_1 - C_8 烷基或 C_3 - C_8 环烷基；

R^5 是氢，氰基，三氟甲基， C_1 - C_8 烷基- SO_2 -，氨基- SO_2 -，卤素， C_1 - C_8 烷氧基， C_1 - C_8 烷基羰基或氨基羰基；

R^6 是氢，卤素，氰基，硝基，三氟甲基， C_1 - C_8 烷基， C_1 - C_8 烷氧基，羟基或 C_1 - C_8 烷氧羰基；

其中“芳基”表示苯基或萘基，其任选被选自下列的取代基所取代：氰基，三氟甲基， C_1 - C_8 烷基- SO_2 -，氨基- SO_2 -，卤素， C_1 - C_8 烷氧基，羟基，氨基， C_3 - C_8 环烷基， C_1 - C_8 烷基羰基，氨基羰基，硝基， C_1 - C_8 烷基和 C_1 - C_8 烷氧羰基；

“杂芳基”表示包含一个或两个杂原子的芳族 5-至 10-元杂环，所述的杂原子选自氮、氧和硫，所述杂环上的一个或多个碳原子任选被一个或两个取代基所取代，所述的取代基独立地选自：氰基，三氟甲基， C_1 - C_8 烷基- SO_2 -，氨基- SO_2 -，卤素， C_1 - C_8 烷氧基， C_1 - C_8 烷基羰基，氨基羰基，硝基， C_1 - C_8 烷基和 C_1 - C_8 烷氧羰基；

前提条件是 R^5 和 R^6 之一不是氢。

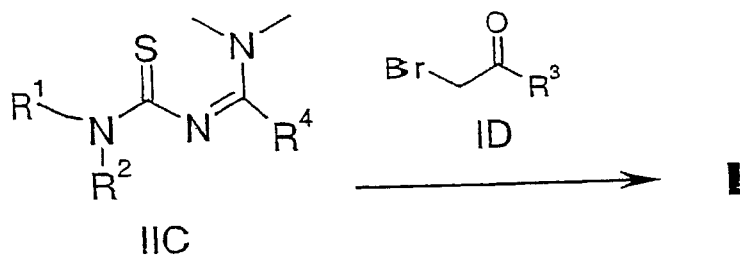
2. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R^4 是氢或甲基。

3. 根据权利要求1或2的化合物, 其中 R^2 是氢。
4. 根据权利要求1或2的化合物, 其中 R^3 是环己基, 萘基, 苯基, 吡啶基, 吡嗪基或噻吩基, 其中每个环己基, 萘基, 苯基, 吡啶基, 吡嗪基或噻吩基的两个邻位中的至少一个被 R^6 所取代。
5. 根据权利要求1或2的化合物, 其中 R^3 是苯基或吡啶基, 且每个苯基或吡啶基的两个邻位中的至少一个被 R^6 所取代。
6. 根据权利要求1或2的化合物, 其中 R^1 是苯基或吡啶基, 且每个苯基或吡啶基的两个间位中的至少一个被 R^5 所取代。
7. 根据权利要求1或2的化合物, 其中 R^1 是苯基或吡啶基, 且每个苯基或吡啶基的两个间位之一被氰基, 三氟甲基, C_1-C_8 烷基-SO₂-, 氨基-SO₂-, 卤素, C_1-C_8 烷氧基, C_1-C_8 烷基羰基或氨基羰基所取代。
8. 根据权利要求1或2的化合物, 其中 R^5 是氰基, 三氟甲基, C_1-C_8 烷基-SO₂-, 氨基-SO₂-, 卤素, C_1-C_8 烷氧基, C_1-C_8 烷基羰基或氨基羰基。
9. 根据权利要求8的化合物, 其中 R^5 是氰基, 三氟甲基, C_1-C_8 烷基-SO₂-, 氨基-SO₂-或 C_1-C_8 烷基羰基。
10. 根据权利要求9的化合物, 其中 R^5 是氰基, 三氟甲基, 甲基-SO₂-, NH₂-SO₂-或甲基羰基。
11. 根据权利要求1或2的化合物, 其中 R^6 是卤素, 氰基, 硝基, 三氟甲基, C_1-C_8 烷基, C_1-C_8 烷氧基, 羟基或 C_1-C_8 烷氧羰基。
12. 根据权利要求11的化合物, 其中 R^6 是卤素, 三氟甲基或 C_1-C_8 烷基。
13. 根据权利要求1或2的化合物, 其选自:
 - 3-[5-(2-氟-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈;
 - 3-[5-(2-氯-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈;
 - (2-氯-苯基)-[2-(3-三氟甲基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮;
 - 3-[5-(2-甲基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈;
 - 邻甲苯基-[2-(3-三氟甲基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮;
 - 1-{3-[5-(2-甲基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苯基}-乙酮;
 - 3-[5-(2-乙基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈;
 - 3-[5-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈;

- 3-[5-(3-甲基-吡啶-2-羰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈；
 [2-(3-甲磺酰基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-邻甲苯基-甲酮；
 (2-乙基-苯基)-[2-(3-甲磺酰基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮；
 4-[5-(2-乙基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-吡啶-2-腈；
 4-[5-(2-甲基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-吡啶-2-腈；
 3-[5-(2-乙基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苯磺酰胺；和
 3-[5-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苯磺酰胺。

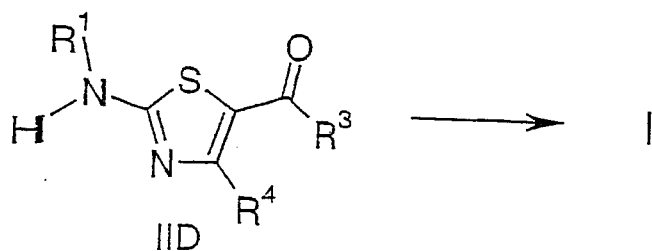
14. 一种制备根据权利要求 1 至 13 任何一项的化合物的方法，该方法包含下面的反应之一：

a) 为了得到式 I 的化合物，式 IIC 的化合物在式 ID 化合物的存在下的反应：



其中 R¹ 至 R⁴ 如权利要求 1 中所定义；

b) 为了得到式 I 的化合物，式 IID 的化合物在 R²-CHO 的存在下的反应：



其中 R¹、R³ 和 R⁴ 如权利要求 1 中所定义且 R² 表示 C₁-C₈ 烷基或 C₃-C₈ 环烷基。

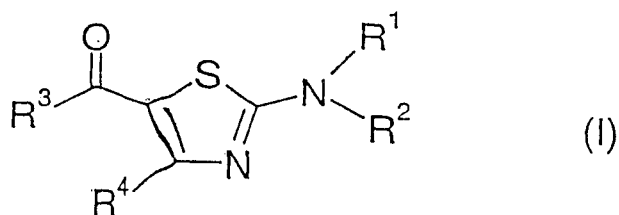
15. 一种包含根据权利要求 1 至 13 任何一项的化合物及治疗惰性的载体的药物组合物。

16. 根据权利要求 1 至 13 任何一项的化合物在制备用于预防或治疗关节炎，糖尿病，进食障碍和肥胖的药物中的应用。

噻唑衍生物

本发明涉及可以用作神经肽 Y(NPY)受体配体,特别是神经肽 Y(NPY)拮抗剂的新型噻唑衍生物。

本发明特别涉及下式的化合物:



及其药用盐和酯;

其中

R¹ 是芳基或杂芳基,其中每个芳基或杂芳基的两个间位中的至少一个被 R⁵ 所取代;

R² 是氢,烷基或环烷基;

R³ 是环烷基,芳基或杂芳基,其中每个环烷基,芳基或杂芳基的两个邻位中的至少一个被 R⁶ 所取代;

R⁴ 是氢,烷基或环烷基;

R⁵ 是氢,氰基,三氟甲基,烷基-SO₂-,氨基-SO₂-,卤素,烷氧基,烷基羰基或氨基羰基;

R⁶ 是氢,卤素,氰基,硝基,三氟甲基,烷基,烷氧基,羟基或烷氧羰基;及

前提条件是 R⁵ 和 R⁶ 之一不是氢。

式 I 的化合物及其药用盐是新的,且具有有价值的药理学性质。它们是神经肽配体,例如神经肽受体拮抗剂,具体而言,它们的选择性的神经肽 Y₅ 受体拮抗剂。

神经肽 Y 是广泛地分布在中枢和周围神经系统的 36 种氨基酸肽。这

些肽通过其各种受体亚型介导大量的生理效应。对动物的研究表明，神经肽 Y 是食物摄取的强烈刺激物，并且已经证明神经肽 Y Y5 受体的活性化导致进食过多和降低的生热作用。

因此，拮抗 Y5 受体亚型的神经肽 Y 的化合物代表并且接近于进食障碍如肥胖和进食过多的治疗。

目前的途径针对诱导体重损失或防止体重增加的医学干涉。这通过用食欲控制干涉来实现，食欲控制是由下丘脑：一个控制食物摄取的重要脑部区域来介导的。此中，已经证明神经肽 Y(NPY)在一些动物种类中是食物摄取的最强中枢介导剂之一。增加的 NPY 含量导致深度的食物摄取。已经描述了神经肽 Y(NPY)的各种受体在食欲控制和体重增加中起重要作用。干扰这些受体能够减少食欲和由此产生的体重增加。减少和长期维持体重还可以对共-相关的(con associated)危险因素、诸如关节炎、心血管疾病、糖尿病和肾衰竭产生有益的后果。

因而，可以将式 I 的化合物用于治疗或预防关节炎、心血管疾病、糖尿病和肾衰竭，特别是进食障碍和肥胖。

本发明的目的在于：式 I 的化合物及它们上面所述的盐和酯本身以及它们作为治疗活性物质的用途，制备所述化合物、中间体、药物组合物、含有所述化合物及它们的药用盐和酯的药物的方法，所述的化合物、酯和盐用于预防和/或治疗疾病、特别是在治疗或预防关节炎、心血管疾病、糖尿病、肾衰竭，尤其是进食障碍如进食过多，特别是肥胖中的应用，以及所述的化合物、酯和盐在制备用于治疗或预防关节炎、心血管疾病、糖尿病、肾衰竭，尤其是进食障碍和肥胖的药物中的应用。

在本说明书中，术语“烷基”单独或组合，表示含有 1 至 8 个碳原子的直链或支链烷基，优选含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基，且特别优选含有 1 至 4 个碳原子的直链或支链烷基。直链或支链 C₁-C₈ 烷基的实例是：甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、同分异构的戊基、同分异构的己基、同分异构的庚基和同分异构的辛基，优选甲基和乙基，最优选甲基。

术语“环烷基”单独或组合，表示含有 3 至 8 个碳原子的环烷基环，且优选为含有 3 至 6 个碳原子的环烷基环。C₃-C₈ 环烷基的实例是：环丙基，

甲基-环丙基, 二甲基环丙基, 环丁基, 甲基-环丁基, 环戊基, 甲基-环戊基, 环己基, 甲基-环己基, 二甲基-环己基, 环庚基和环辛基, 优选环丙基。

术语“烷氧基”单独或组合, 表示式: 烷基-O-的基团, 其中术语“烷基”具有上面所给出的含义, 烷氧基如甲氧基, 乙氧基, 正丙氧基, 异丙氧基, 正丁氧基, 异丁氧基, 仲丁氧基和叔丁氧基, 2-羟基乙氧基, 2-甲氧基乙氧基, 优选甲氧基和乙氧基, 最优选甲氧基。

术语“芳基”单独或组合, 表示苯基或萘基, 优选苯基, 其任选携带有一个或多个取代基, 所述的取代基各自独立地选自: 卤素, 三氟甲基, 氨基, 烷基, 烷氧基, 烷基羰基, 氰基, 氨基甲酰基, 烷氧基氨基甲酰基, 亚甲二氧基, 羧基, 烷氧羰基, 氨基羰基, 烷基氨基羰基, 二烷基氨基羰基, 羟基, 硝基, 烷基-SO₂-, 氨基-SO₂-, 环烷基等。优选的是苯基或萘基, 特别优选的是被取代基任选所取代的苯基, 所述的取代基独立地选自: 氰基, 三氟甲基, 烷基-SO₂-, 氨基-SO₂-, 卤素, 烷氧基, 羟基, 氨基, 环烷基, 烷基羰基, 氨基羰基, 硝基, 烷基和烷氧羰基。

术语“芳烷基”单独或组合, 表示上面所定义的烷基或环烷基, 其中一个氢原子已经被上面所定义的芳基所取代。优选的是苄基、被羟基、烷氧基或卤素所取代的苄基, 卤素优选为氟。特别优选的是苄基。

术语“杂芳基”单独或组合, 表示包含一个或多个, 优选一个或两个, 特别优选一个杂原子的芳族 5-至 10-元杂环, 所述的杂原子选自氮、氧和硫, 其中优选氮。其上的一个或多个碳原子可以被下面基团所取代: 氰基, 三氟甲基, 烷基-SO₂-, 氨基-SO₂-, 卤素, 烷氧基, 羟基, 氨基, 环烷基, 烷基羰基, 氨基羰基, 硝基, 烷基和/或烷氧羰基。优选的杂芳环是吡啶基, 吡嗪基和噁吩基, 其任选被一个或多个, 优选一个或两个取代基所取代, 所述的取代基独立地选自: 氰基, 三氟甲基, 烷基-SO₂-, 氨基-SO₂-, 卤素, 烷氧基, 烷基羰基, 氨基羰基, 硝基, 烷基和烷氧羰基。

术语“氨基”单独或组合, 表示通过氮原子连接的伯、仲或叔氨基, 其中仲氨基携带有烷基或环烷基取代基, 且叔氨基携带有两个相同或不同的烷基或环烷基取代基, 或氮的两个取代基一起形成环, 氨基如-NH₂, 甲氨基, 乙氨基, 二甲基氨基, 二乙基氨基, 甲基-乙氨基, 吡咯烷-1-基或哌

啉子基等，优选氨基，二甲基氨基和二乙基氨基，特别优选伯氨基。

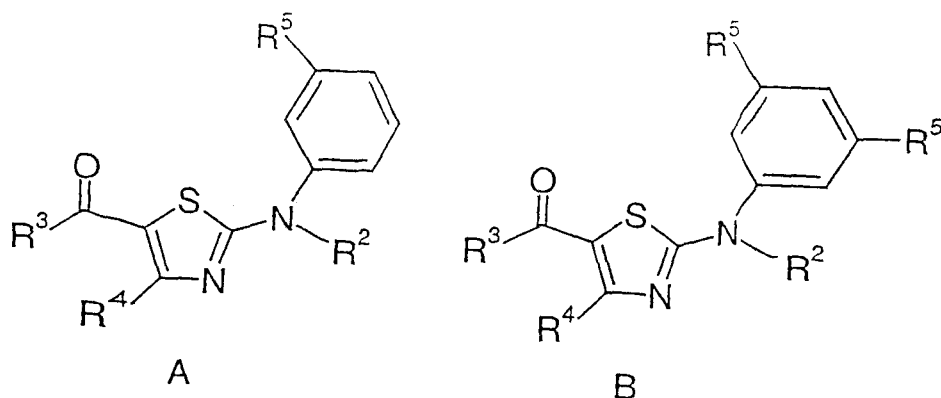
术语“卤素”表示氟、氯、溴或碘，优选氟、氯或溴。

术语“羰基”单独或组合，表示-C(O)-基。

术语“硝基”单独或组合，表示-NO₂基。

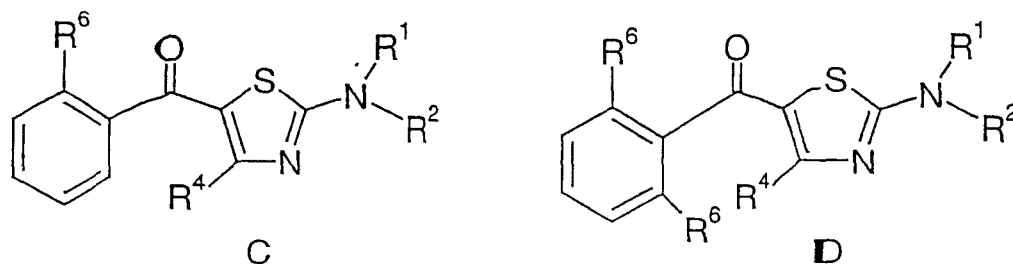
术语“氰基”单独或组合，表示-CN基。

在取代基 R¹ 的定义中所使用的术语“间位”是指，相对于与 NR²-连接的芳基或杂芳基环的原子而言，取代基 R⁵ 在间位与芳基或杂芳基环连接。例如，在 R¹ 的定义中芳基表示苯基的情况下，一个或多个取代基 R⁵ 根据下式与苯基环连接：



根据取代基 R¹ 的定义，芳基或杂芳基环被一个或两个 R⁵ 取代基所取代。在两个 R⁵ 取代基与芳基或杂芳基环连接的情况下，两个 R⁵ 取代基相同或不同。优选两个 R⁵ 取代基相同。两个 R⁵ 取代基独立地选自氢，氰基，三氟甲基，烷基-SO₂-，氨基-SO₂-，卤素，烷氧基，烷基羰基和氨基羰基。

在取代基 R³ 的定义中所使用的术语“邻位”是指，相对于与羰基连接的环烷基、芳基或杂芳基的原子而言，取代基 R⁶ 在邻位与环烷基、芳基或杂芳基相连。例如，在 R³ 的定义中芳基表示苯基的情况下，一个或多个取代基 R⁶ 根据下式与苯环连接：



根据取代基 R^3 的定义，环烷基、芳基或杂芳基环可以被一个或两个 R^6 取代基所取代。在两个 R^6 取代基与环烷基、芳基或杂芳基环连接的情况下，两个 R^5 取代基相同或不同。优选两个 R^6 取代基相同。

术语“药用盐”是指保留生物有效性和游离碱或游离酸的性质的那些盐，其不是生物学上或其它方面不合乎需要的。盐是由无机酸或有机酸形成的，无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等，优选盐酸，有机酸如乙酸，丙酸，羟基乙酸，丙酮酸，肉铁质酸，马来酸，丙二酸，琥珀酸，富马酸，酒石酸，柠檬酸，苯甲酸，肉桂酸，扁桃酸，甲磺酸，乙磺酸，对-甲苯磺酸，水杨酸，N-乙酰半胱氨酸等。此外，这些盐还可以由无机碱或有机碱与游离酸的加成来制备。衍生自无机碱的盐包括但不限于，钠、钾、锂、铵、钙、镁盐等。衍生自有机碱的盐包括但不限于，下列的盐：伯、仲和叔胺，取代的胺，包括自然发生的取代胺，环胺和碱性离子交换树脂，如异丙胺，三甲胺，二乙胺，三乙胺，三丙胺，乙醇胺，赖氨酸，精氨酸，N-乙基哌啶，哌啶，聚胺 (polymine) 树脂等。式I的化合物也可以以两性离子的形式存在。特别优选的式I化合物的药用盐是盐酸盐。

式I的化合物还可以被溶剂化、例如水合。可以在制备过程中进行这种溶剂化或这种溶剂化例如可以作为通式I起始的无水化合物的吸湿特性(水合作用)的结果发生。术语药用盐也包括生理上可以接受的溶剂合物。

术语“药用酯”是指可以衍生通式(I)化合物上的官能团而产生能够在体内转化回母体化合物的衍生物。这类化合物的实例包括生理上可接受的和代谢上不稳定的酯衍生物，诸如甲氧基甲酯类、甲硫基甲酯类和新戊酰

氧基甲酯类。另外，与代谢上不稳定的酯类相似的能够在体内产生通式(I)的母体化合物的通式(I)的化合物的任何生理上可接受的等价物均属于本发明的范围。

术语“脂酶抑制剂”指的是能够抑制脂酶、例如胃脂酶和胰腺脂酶作用的化合物。例如，描述在美国专利 US 4,598,089 中的奥利司他(Orlistat)和一制胰脂菌素(lipstatin)是脂酶的有效抑制剂。一制胰脂菌素是来源于微生物的天然产物，而奥利司他是一制胰脂菌素的氢化产物。其它脂酶抑制剂包括通常称作 panclitics 的一类化合物。Panclitics 是奥利司他的类似物(Mutoh 等, 1994)。术语“脂酶抑制剂”还指的是例如描述在国际专利申请 WO99/34786 (Geltex Pharmaceuticals Inc.) 中的聚合物结合的脂酶抑制剂。这些聚合物的特征在于，它们被抑制脂酶的一个或多个基团取代。术语“脂酶抑制剂”还包括这些化合物的药用盐。术语“脂酶抑制剂”优选指的是奥利司他。

奥利司他是用于控制或预防肥胖和高脂血症的已知化合物。参见 1986 年 7 月 1 日授权的美国专利 US 4,598,089，该文献还公开了奥利司他的制备方法，和美国专利 US 6,004,996，该文献公开了适宜的药物组合物。其它合适的药物组合物例如描述在国际专利申请 WO 00/09122 和 WO 00/09123 中。奥利司他的其它制备方法公开在欧洲专利申请公开号 185,359、189,577、443,449 和 524,495 中。

优选口服给药 60 至 720 mg/天的奥利司他，每天分 2 至 3 次剂量给药。优选对受试者给药 180 至 360 mg/天、最优选 360 mg/天的脂酶抑制剂，优选每天分 2 次剂量或特别是分 3 次剂量给药。受试者优选是肥胖或超重的人，即体重指数为 25 或 25 以上的人。一般来说，优选在摄取含有脂肪的膳食的约 1 或 2 小时内给药脂酶抑制剂。一般来说，就给药如上所述的脂酶抑制剂而言，优选的是对有肥胖的强家族史且体重指数为 25 或 25 以上的人给药治疗。

可以对人给药常用的口服组合物形式的奥利司他，诸如片剂、包衣片、硬和软明胶胶囊、乳剂或混悬剂。可以用于片剂、包衣片、糖衣丸和硬明胶胶囊的载体实例为：乳糖、其它糖类和糖醇类，如山梨糖醇、甘露糖醇、麦芽糖糊精或其它填充剂；表面活性剂，如十二烷基硫酸钠、Brij 96 或吐

温(Tween)80;崩解剂,如羟基乙酸淀粉钠、玉米淀粉或其衍生物;聚合物,如聚乙烯吡咯烷酮、交联聚乙烯吡咯烷酮;滑石;硬脂酸或其盐等。用于软明胶胶囊的适宜载体例如有植物油、蜡、脂肪、半固体和液体多元醇类等。此外,所述的药物制剂可以含有防腐剂、增溶剂、稳定剂、湿润剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、调味剂、用于改变渗透压的盐、缓冲剂、包衣剂和抗氧化剂。它们还可以含有其它治疗上有价值的物质。这些制剂可以有利的以单位剂型的形式存在且可以通过制药领域中公知的任意方法制备。优选分别按照实施例和美国专利 No. 6,004,996 中所示的制剂形式给药奥利司他。

式 I 的化合物可以含有几个不对称中心且可以以光学纯对映体、对映体混合物的形式存在,诸如:例如外消旋物、光学纯非对映异构体、非对映异构体混合物、非对映异构体外消旋物或非对映异构体外消旋物的混合物。

优选式 I 的化合物及其药用盐,特别是式 I 的化合物。

进一步优选的是式 I 的化合物,及其药用盐和酯,其中:

R^1 是芳基或杂芳基,其中每个芳基或杂芳基的两个间位中的至少一个被 R^5 所取代;

R^2 是氢,烷基或环烷基;

R^3 是环烷基,芳基或杂芳基,其中每个环烷基,芳基或杂芳基的两个邻位中的至少一个被 R^6 所取代;

R^4 是氢,烷基或环烷基;

R^5 是氰基,三氟甲基,烷基-SO₂-,氨基-SO₂-,卤素,烷氧基,烷基羰基或氨基羰基;

R^6 是卤素,氰基,硝基,三氟甲基,烷基,烷氧基,羟基或烷氧羰基。

进一步优选的是式 I 的化合物,其中 R^1 是芳基或杂芳基,且其中每个芳基或杂芳基的两个间位中的至少一个被 R^5 所取代,其中 R^5 如上所定义。

还优选的是式 I 的化合物,其中 R^3 是环烷基,芳基或杂芳基,且每个环烷基,芳基或杂芳基的两个邻位的至少一个被 R^6 所取代,其中 R^6 如上所定义。

还优选的是式 I 的化合物,其中 R^4 是氢或甲基。特别优选的是式 I 的

那些化合物，其中 R^4 是氢。

其它优选的式 I 化合物是其中 R^2 是氢的那些化合物。

进一步优选的式 I 化合物是那些化合物，其中 R^3 是环己基，萘基，苯基，吡啶基，吡嗪基或噻吩基，其中每个环己基，萘基，苯基，吡啶基，吡嗪基或噻吩基的两个邻位中的至少一个被 R^6 所取代，其中 R^6 如上所定义。

本发明另一个优选的实施方案是式 I 的化合物，其中 R^3 是苯基或吡啶基，且每个苯基或吡啶基的两个邻位中的至少一个被 R^6 所取代，其中 R^6 如上所定义。

还优选的是式 I 的化合物，其中 R^3 是苯基或吡啶基，且每个苯基或吡啶基的两个间位中的至少一个被 R^5 所取代，其中 R^5 如上所定义。

本发明另一个优选的实施方案是式 I 的化合物，其中 R^1 是苯基或吡啶基，且每个苯基或吡啶基的两个间位之一被氰基，三氟甲基，烷基-SO₂-，氨基-SO₂-，卤素，烷氧基，烷基羰基或氨基羰基所取代。

还优选的是式 I 的化合物，其中 R^5 是氰基，三氟甲基，烷基-SO₂-，氨基-SO₂-，卤素，烷氧基，烷基羰基或氨基羰基。

本发明另一个优选的方面是式 I 的化合物，其中 R^5 是氰基，三氟甲基，烷基-SO₂-，氨基-SO₂-或烷基羰基。

进一步优选的是式 I 的化合物，其中 R^5 是氰基，三氟甲基，甲基-SO₂-，NH₂-SO₂-或甲基羰基。

还优选的是式 I 的化合物，其中 R^6 是卤素，氰基，硝基，三氟甲基，烷基，烷氧基，羟基或烷氧羰基。

进一步优选的是式 I 的化合物，其中 R^6 是卤素，三氟甲基或烷基。

优选的式(I)化合物的实例是：

1. 3-[5-(萘-2-羰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈；
2. 3-(5-苯甲酰基-噻唑-2-基氨基)-苄腈；
3. 3-[5-(4-甲基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈；
4. [2-(3-甲磺酰基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-苯基-甲酮；
5. [2-(3-甲氧基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-苯基-甲酮；
6. 苯基-[2-(3-三氟甲基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮；

7. 3-[5-(3-甲氧基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈;
8. 3-[5-(4-氟-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈;
9. 3-[5-(4-氯-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈;
10. [2-(3,5-二氯-苯基氨基)-噻唑-5-基]-(2-氟-苯基)-甲酮;
11. (2-氯-苯基)-[2-(3,5-二氯-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮;
12. 3-[5-(4-溴-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈;
13. 3-[5-(3-氯-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈;
14. 3-[5-(2-氟-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈;
15. 3-[5-(3-氟-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈;
16. 3-[5-(2-甲氧基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈;
17. 3-[5-(3-三氟甲基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈;
18. 3-[5-(2-氯-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈;
19. 3-[5-(3-溴-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈;
20. [2-(4-氯-苯基氨基)-噻唑-5-基]-(2-氟-苯基)-甲酮;
21. (2-氯-苯基)-[2-(4-氯-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮;
22. 对甲苯基-[2-(3-三氟甲基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮;
23. (4-氟-苯基)-[2-(3-三氟甲基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮;
24. (3-甲氧基-苯基)-[2-(3-三氟甲基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮;
25. (3-氯-苯基)-[2-(3-三氟甲基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮;
26. (2-氟-苯基)-[2-(3-三氟甲基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮;
27. (3-氟-苯基)-[2-(3-三氟甲基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮;
28. (2-甲氧基-苯基)-[2-(3-三氟甲基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮;
29. (2-氯-苯基)-[2-(3-三氟甲基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮;
30. (3-溴-苯基)-[2-(3-三氟甲基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮;
31. [2-(吡啶-4-基氨基)-噻唑-5-基]-邻甲苯基-甲酮;
32. (2,4-二氯-苯基)-[2-(吡啶-4-基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮;
33. (2,4-二甲基-苯基)-[2-(吡啶-4-基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮;
34. (2-硝基-苯基)-[2-(吡啶-4-基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮;
35. 3-[5-(吡啶-2-羰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈;
36. 3-[5-(吡啶-3-羰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈;

37. 3-[5-(吡啶-4-羰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈;
38. 3-[5-(2-甲基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈;
39. 3-(5-环己烷羰基-噻唑-2-基氨基)-苄腈;
40. 3-[5-(2,4-二氯-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈;
41. 3-[5-(2,4-二甲基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈;
42. 3-[5-(2-硝基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈;
43. (2-氟-苯基)-[2-(3-甲氧基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮;
44. [2-(3-甲氧基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-邻甲苯基-甲酮;
45. (2,4-二甲基-苯基)-[2-(3-甲氧基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮;
46. [2-(3-甲氧基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-(2-硝基-苯基)-甲酮;
47. 吡啶-4-基-[2-(3-三氟甲基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮;
48. 邻甲苯基-[2-(3-三氟甲基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮;
49. 环己基-[2-(3-三氟甲基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮;
50. (2,4-二氯-苯基)-[2-(3-三氟甲基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮;
51. (2,4-二甲基-苯基)-[2-(3-三氟甲基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮;
52. (2-硝基-苯基)-[2-(3-三氟甲基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮;
53. (2-氟-苯基)-[2-(3-氟-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮;
54. [2-(3-氟-苯基氨基)-噻唑-5-基]-邻甲苯基-甲酮;
55. (2-氯-苯基)-[2-(3-氟-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮;
56. [2-(3-溴-苯基氨基)-噻唑-5-基]-苯基-甲酮;
57. [2-(3-溴-苯基氨基)-噻唑-5-基]-邻甲苯基-甲酮;
58. [2-(3-溴-苯基氨基)-噻唑-5-基]-(2-氯-苯基)-甲酮;
59. [2-(3-溴-苯基氨基)-噻唑-5-基]-(2,4-二甲基-苯基)-甲酮;
60. 1-{3-[5-(2-氟-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苯基}-乙酮;
61. 1-{3-[5-(2-甲基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苯基}-乙酮;
62. 1-{3-[5-(2-氯-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苯基}-乙酮;
63. 1-{3-[5-(2,4-二甲基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苯基}-乙酮;
64. (2-氟-苯基)-[2-(吡啶-3-基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮;
65. [2-(吡啶-3-基氨基)-噻唑-5-基]-邻甲苯基-甲酮;
66. (2-氯-苯基)-[2-(吡啶-3-基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮;

67. 3-[5-(3-甲基-吡嗪-2-羰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈;
68. 3-[5-(3-乙基-吡嗪-2-羰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈;
69. 3-[5-(3-甲基-噁吩-2-羰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈;
70. 3-[5-(2-乙基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈;
71. 3-[5-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈;
72. 3-[5-(3-甲基-吡啶-2-羰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈;
73. 3-[5-(2-甲基-吡啶-3-羰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈;
74. 3-[5-(2,5-二甲基-噁吩-3-羰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈;
75. (3-甲基-噁吩-2-基)-[2-(3-三氟甲基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮;
76. (2-乙基-苯基)-[2-(3-三氟甲基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮;
77. (2-三氟甲基-苯基)-[2-(3-三氟甲基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮;
78. (3-甲基-吡啶-2-基)-[2-(3-三氟甲基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮;
79. (2,5-二甲基-噁吩-3-基)-[2-(3-三氟甲基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮;
80. 邻甲苯基-(2-间甲苯基氨基-噻唑-5-基)-甲酮;
81. (2-乙基-苯基)-(2-间甲苯基氨基-噻唑-5-基)-甲酮;
82. (2-间甲苯基氨基-噻唑-5-基)-(2-三氟甲基-苯基)-甲酮;
83. (2-氟-苯基)-(2-间甲苯基氨基-噻唑-5-基)-甲酮;
84. (2-氯-苯基)-(2-间甲苯基氨基-噻唑-5-基)-甲酮;
85. (2-甲氧基-苯基)-(2-间甲苯基氨基-噻唑-5-基)-甲酮;
86. (2,5-二甲基-噁吩-3-基)-(2-间甲苯基氨基-噻唑-5-基)-甲酮;
87. [2-(3-甲磺酰基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-邻甲苯基-甲酮;
88. (2-乙基-苯基)-[2-(3-甲磺酰基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮;
89. [2-(3-甲磺酰基-苯基氨基)-噻唑-5-基)-(2-三氟甲基-苯基)-甲酮;
90. (2-氯-苯基)-[2-(3-甲磺酰基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮;
91. [2-(3-甲磺酰基-苯基氨基)-噻唑-5-基)-(4-甲基-吡啶-3-基)-甲酮;
92. (2,5-二甲基-噁吩-3-基)-[2-(3-甲磺酰基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮;
93. 4-[5-(2-乙基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-吡啶-2-腈;
94. 4-[5-(3-甲基-吡啶-2-羰基)-噻唑-2-基氨基]-吡啶-2-腈;

95. 4-[5-(2-甲基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-吡啶-2-腈;
96. 4-[5-(2-氯-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-吡啶-2-腈;
97. 4-[5-(2-氟-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-吡啶-2-腈;
98. 3-[5-(2-甲基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苯磺酰胺;
99. 3-[5-(2-乙基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苯磺酰胺;
100. 3-[5-(4-羟基-2-甲基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苯磺酰胺;
101. 3-[5-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苯磺酰胺;
102. 3-[5-(2-氟-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苯磺酰胺;
103. 3-[5-(2-氯-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苯磺酰胺;
104. 3-[5-(2-甲氧基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苯磺酰胺;
105. 3-[5-(3-氟-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苯磺酰胺;
106. 3-[5-(3-氯-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苯磺酰胺;
107. 3-[5-(4-甲基-吡啶-3-羰基)-噻唑-2-基氨基]-苯磺酰胺;
108. 3-[5-(3-甲基-吡啶-2-羰基)-噻唑-2-基氨基]-苯磺酰胺;
109. 3-[5-(3-乙基-吡啶-2-羰基)-噻唑-2-基氨基]-苯磺酰胺;
110. 3-[5-(3-甲基-噻吩-2-羰基)-噻唑-2-基氨基]-苯磺酰胺;
111. 3-[4-甲基-5-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈; 和
112. 苯基-(2-间甲苯基氨基-噻唑-5-基)-甲酮。

特别优选的式(I)化合物的实例是:

- 3-[5-(2-氟-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈;
3-[5-(2-氯-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈;
(2-氯-苯基)-[2-(3-三氟甲基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮;
3-[5-(2-甲基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈;
邻甲苯基-[2-(3-三氟甲基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮;
1-{3-[5-(2-甲基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苯基}-乙酮;
3-[5-(2-乙基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈;
3-[5-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈;
3-[5-(3-甲基-吡啶-2-羰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈;
[2-(3-甲磺酰基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-邻甲苯基-甲酮;
(2-乙基-苯基)-[2-(3-甲磺酰基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮;

- 4-[5-(2-乙基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-吡啶-2-腈;
- 4-[5-(2-甲基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-吡啶-2-腈;
- 3-[5-(2-乙基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苯磺酰胺; 和
- 3-[5-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苯磺酰胺。

式 I 化合物的制备方法是本发明的一个目的。

可以以依次或集中的合成路线来进行本发明式 I 化合物的制备。本发明的合成示于下面的路线中。本领域的技术人员知道对于进行反应及纯化得到的产物所需要的技能。在下面的方法描述中所使用的取代基和符号具有上面所给出的含义，除非另有相反的指示。

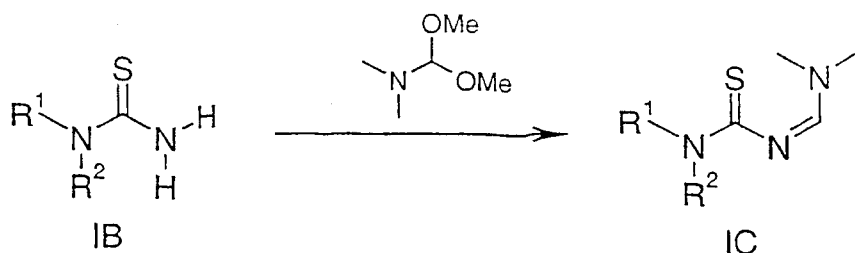
通式 IA 的化合物($R^4 = H$)可以根据下面的路线 1 制备:

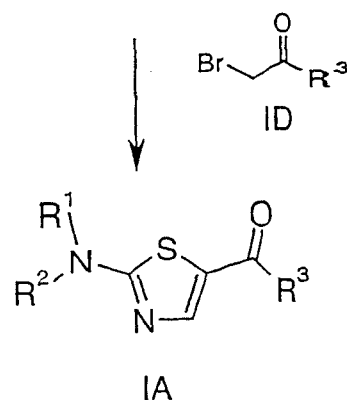
a) 商购或通过文献中所述的各种程序可以得到的硫脲 IB, 在溶剂存在或不存在下, 方便地与 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛反应。对于所采用的溶剂的性质没有特别限制, 前提条件是对于所涉及的反应或试剂没有不利的影响并且可以至少在某种程度上溶解所述的试剂。适宜的溶剂实例包括: DMF 和二噁烷等。反应可以在宽范围的温度进行, 并且精确的反应温度对于本发明不是关键的。本发明人发现通过从环境温度加热至回流可方便地进行反应。反应所需要的时间也可以广泛地变化, 其取决于许多因素, 值得注意的是反应温度和试剂的性质。但是, 从 0.5 小时至数天的期限通常将可以得到二甲基氨基亚甲基-硫脲基衍生物 IC。对于在文献中所述的进行这种反应的条件, 参见例如: *Heterocycles* 11,313-318; 1978。

b) 二甲基氨基亚甲基-硫脲基衍生物 IC 可以通过以下转变为噻唑衍生物 IA($R^4 = H$): 在溶剂如乙醇等中, 在碱存在或不存在下, IA 与 α -溴酮 ID(已知的化合物或由已知的方法制备的化合物。根据需要, 指出所采用的 α -溴酮的来源)反应。对于所采用的溶剂的性质没有特别限制, 前提条件是对于所涉及的反应或试剂没有不利的影响并且可以至少在某种程度上溶解所述的试剂。适宜的溶剂实例包括: 二氯甲烷, 氯仿, 或二噁烷, 甲醇, 乙醇等。对于此阶段所使用的碱的性质没有特别限制, 并且此处可以同样地采用在此种反应类型中所通常使用的任何碱。这些碱的实例包括三乙胺和二异丙基乙胺等。反应可以在宽范围的温度进行, 并且精确的反应温度对于本发明不是关键的。本发明人发现通过从环境温度加热至回流可

方便地进行反应。反应所需要的时间也可以广泛地变化，其取决于许多因素，值得注意的是反应温度和试剂的性质。但是，从 0.5 小时至数天的期限通常将可以得到噻唑衍生物 IA。对于在文献中所述的进行这种反应的条件，参见例如：J. Heterocycl. Chem., 16 (7), 1377-83; 1979。得到的式 IA ($R^4=H, R^2=H$) 化合物是本发明的一种化合物，并且可以是所需要的产物；备选地，它可以进行连续反应，例如通过在文献中广泛描述的方法除去保护基，得到所需要的噻唑衍生物 IA。但是，所得到的式 IA 的化合物是本发明的一种化合物，并且可以是所需要的产物；备选地，它可以进行连续反应。通过以下可以进行式 IA 中 $R^2=$ 烷基或环烷基的引入(在 $R^2=H$ 的情况下)：在溶剂中，在还原性条件下，IA 与相应的醛的还原性胺化。对于所采用的溶剂的性质没有特别限制，前提条件是对于所涉及的反应或试剂没有不利的影响并且可以至少在某种程度上溶解所述的试剂。适宜的溶剂实例包括：二氯甲烷，氯仿，二噁烷，THF 等。对于此阶段所使用的还原剂的性质没有特别限制，并且此处可以同样地采用在此种反应类型中所通常使用的任何还原剂。这些还原剂的实例包括 $NaBH_4$, $NaCNBH_3$ 等。反应可以在宽范围的温度进行，并且精确的反应温度对于本发明不是关键的。本发明人发现通过从环境温度加热至回流可方便地进行反应。反应所需要的时间也可以广泛地变化，其取决于许多因素，值得注意的是反应温度和试剂的性质。但是，从 0.5 小时至数天的期限通常将可以得到所需的噻唑衍生物 IA ($R^2=$ 烷基或环烷基)。对于在文献中所述的进行还原性胺化反应的条件，参见例如：Reductive amination in: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999。所得到的式 IA ($R^2=$ 烷基或环烷基) 的化合物是本发明的一种化合物，并且可以是所需要的产物；备选地，它可以进行连续反应，例如通过在文献中广泛描述的方法除去保护基，得到所需要的噻唑衍生物 IA。

路线 1



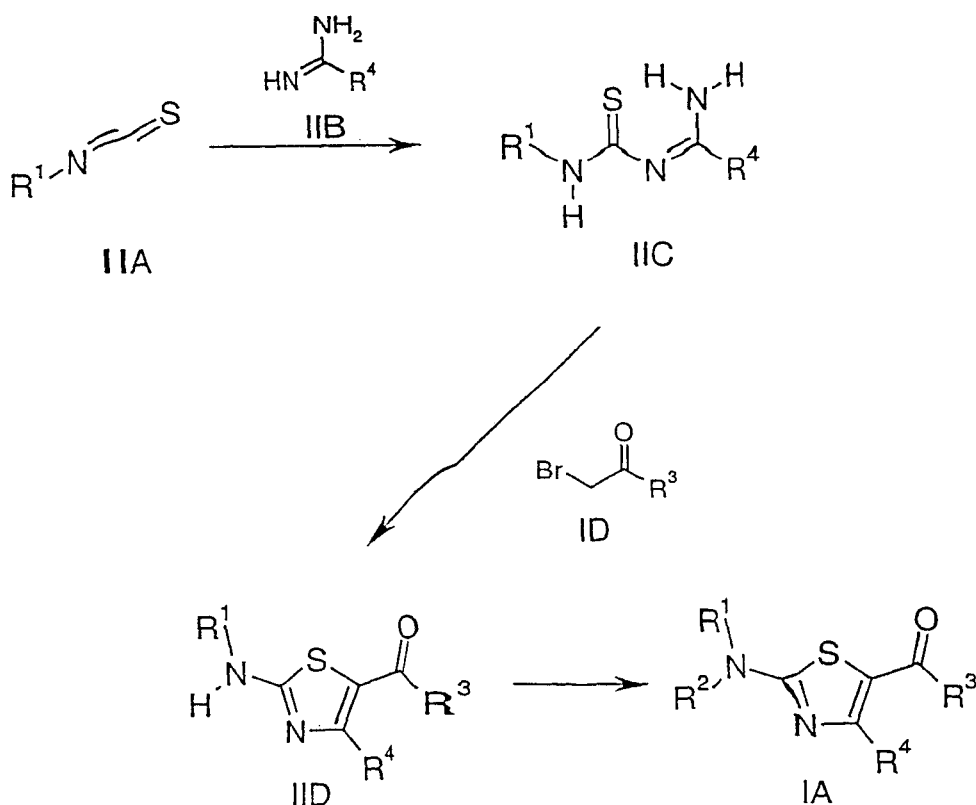


通式 IA(R^4 =烷基或环烷基)的化合物可以根据路线 2 制备如下:

a) 硫代异氰酸酯 IIA 可以商购或可以由适宜的原料, 根据本领域已知的方法制备。可以根据文献中描述的方法, 将 IIA 中的硫代异氰酸酯部分同类物加工为 IIC 中的硫脲基部分同类物。例如, 在溶剂如 THF 等和碱如 NaOH 等中, 通式 IIA 的化合物与通式 IIB 的脘或它们的盐(R^4 =烷基或环烷基): 已知的化合物或由已知的方法制备的化合物缩合。对于所采用的溶剂的性质没有特别限制, 前提条件是对于所涉及的反应或试剂没有不利的影响并且可以至少在某种程度上溶解所述的试剂。适宜的溶剂实例包括: 二氯甲烷, 氯仿, 二噁烷, THF 等。对于此阶段所使用的碱的性质没有特别限制, 并且此处可以同样地采用在此种反应类型中所通常使用的任何碱。这些碱的实例包括 NaOH 水溶液, KOH 水溶液, NEt_3 等。反应可以在宽范围的温度进行, 并且精确的反应温度对于本发明不是关键的。本发明人发现通过从 $0^\circ C$ 加热至溶剂的回流温度可方便地进行反应。反应所需要的时间也可以广泛地变化, 其取决于许多因素, 值得注意的是反应温度和试剂的性质。但是, 从 0.5 小时至数天的期限通常将可以得到硫脲基衍生物 IIC。对于在文献中所述的进行这种反应的条件, 参见例如: C. R. Seances Acad. Sci., Ser. 2, 294(19), 1183-6; 1982。二甲基氨基亚甲基-硫脲基衍生物 IIC 可以通过以下转变为噻唑衍生物 IID (R^4 =烷基, 环烷基): 在溶剂如乙醇等中, 在碱存在或不存在下, IIC 与 α -溴酮 ID(已知的化合物或由已知的方法制备的化合物。根据需要, 指出所采用的 α -溴酮的来源) 反应。对于所采用的溶剂的性质没有特别限制, 前提条件是对于所涉及的反应或试剂没有不利的影响并且可以至少在某种程度上溶解所述的试剂。适宜的溶剂实例包括: 二氯甲烷, 氯仿, DMF, 二噁烷, 甲醇, 乙醇等。对于此

阶段所使用的碱的性质没有特别限制，并且此处可以同样地采用在此种反应类型中所通常使用的任何碱。这些碱的实例包括三乙胺和二异丙基乙胺等。反应可以在宽范围的温度进行，并且精确的反应温度对于本发明不是关键的。本发明人发现通过从环境温度加热至回流可方便地进行反应。反应所需要的时间也可以广泛地变化，其取决于许多因素，值得注意的是反应温度和试剂的性质。但是，从 0.5 小时至数天的期限通常将可以得到噻唑衍生物 IID。对于在文献中所述的进行这种反应的条件，参见例如：Org. Chem., 65 (21), 7244-7247; 2000。得到的式 IID 化合物(R^4 =烷基或环烷基, $R^2=H$)是本发明的一种化合物，并且可以是所需要的产物；备选地，它可以进行连续反应，例如通过在文献中广泛描述的方法除去保护基，得到所需要的噻唑衍生物 IA(R^4 =烷基或环烷基, $R^2=H$)。但是，所得到的式 IID 的化合物是本发明的一种化合物，并且可以是所需要的产物；备选地，它可以进行连续反应。通过以下可以进行式 R^2 =烷基或环烷基的引入：在溶剂中，在还原性条件下，IID 与相应的醛的还原性胺化。对于所采用的溶剂的性质没有特别限制，前提条件是对于所涉及的反应或试剂没有不利的影响并且可以至少在某种程度上溶解所述的试剂。适宜的溶剂实例包括：二氯甲烷，氯仿，二噁烷，THF 等。对于此阶段所使用的还原剂的性质没有特别限制，并且此处可以同样地采用在此种反应类型中所通常使用的任何还原剂。这些还原剂的实例包括 $NaBH_4$ ， $NaCNBH_3$ 等。反应可以在宽范围的温度进行，并且精确的反应温度对于本发明不是关键的。本发明人发现通过从环境温度加热至回流可方便地进行反应。反应所需要的时间也可以广泛地变化，其取决于许多因素，值得注意的是反应温度和试剂的性质。但是，从 0.5 小时至数天的期限通常将可以得到噻唑衍生物 IA(R^4 =烷基或环烷基, R^2 =烷基或环烷基)。对于在文献中所述的进行还原性胺化反应的条件，参见例如：Reductive amination in: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition, Richard C.Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999。所得到的式 IA(R^4 =烷基或环烷基, R^2 =烷基或环烷基)的化合物是本发明的一种化合物，并且可以是所需要的产物；备选地，它可以进行连续反应，例如通过在文献中广泛描述的方法除去保护基，得到所需要的噻唑衍生物 IA(R^4 =烷基或环烷基, R^2 =烷基或环烷基)。

路线 2

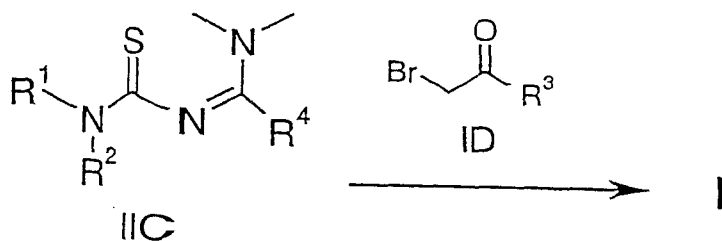


可以用无机酸或用有机酸处理式 I 的化合物，将这种化合物转变为药用盐，无机酸如盐酸或氢溴酸的氢卤酸，硫酸，硝酸，磷酸等，有机酸如乙酸，柠檬酸，马来酸，富马酸，酒石酸，甲烷磺酸或对甲苯磺酸。也可以由式 I 的化合物，通过用生理上相容的碱处理，来制备相应的羧酸盐。

可以例如通过以下将式 I 的化合物转变为药用酯或酰胺：用羧酸如乙酸，用缩合剂如苯并三唑-1-基氧代三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐(BOP)或 N,N-二环己基碳二亚胺(DCCI)处理在分子中的适宜氨基或羟基，以生成羧酸酯或羧酸酰胺。

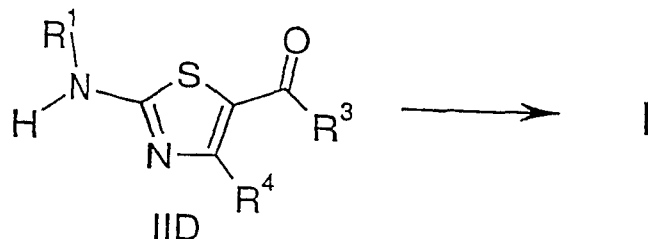
一种制备式 I 化合物的优选方法包含下面的反应之一：

a)为了得到式 I 的化合物，式 IIC 的化合物在式 ID 化合物的存在下的反应：



其中 R^1 至 R^4 如上所定义；

b) 为了得到式 I 的化合物，式 IID 的化合物在 R^2 -CHO 的存在下的反应：



其中 R^1 、 R^3 和 R^4 如上所定义且 R^2 表示烷基或环烷基。优选的是上面所述的反应在还原条件下，特别是在还原剂如 NaBH_4 或 NaCNBH_3 的存在下进行。

优选的中间体是：

- 1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-甲磺酰基-苯基)-硫脲；
- 1-(2-氰基-吡啶-4-基)-3-二甲基氨基亚甲基-硫脲；
- 1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-氰基-苯基)-硫脲；
- 1-二甲基氨基亚甲基-3-吡啶-3-基-硫脲；
- 1-二甲基氨基亚甲基-3-吡啶-4-基-硫脲；
- 1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-溴-苯基)-硫脲；
- 1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-乙酰基-苯基)-硫脲；
- 1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-乙酰基-苯基)-硫脲； 和
- 3-硫脲基-苯磺酰胺。

用作药物活性物质的上面所述的式 I 化合物是本发明的再一个目的。

此外，本发明的一个目的是用于制备预防或治疗由与 NPY 受体有关的紊乱所引起的疾病的药物中，特别是在制备用于治疗 and 预防关节炎、心血管疾病、糖尿病、肾衰竭，尤其是进食障碍和肥胖的药物中的上面所述的化合物。

同样，本发明的一个目的是含有上面所述的式 I 化合物及治疗惰性载体的药物组合物。

本发明的一个目的是上面所述的化合物在制备药物中的应用，特别是在制备用于治疗 and 预防关节炎、心血管疾病、糖尿病、肾衰竭，尤其是进

食障碍和肥胖的药物中的应用。

本发明的再一个目的包含根据所述的方法之一制备的化合物。

本发明的再一个目的是一种预防和治疗关节炎、心血管疾病、糖尿病、肾衰竭，尤其是进食障碍和肥胖的方法，其中给药有效量的上面所述的化合物。

根据本发明的再一个方面，提供一种在需要治疗肥胖的患者中的治疗肥胖的方法，该方法包含对该患者给药治疗有效量的式 I 的化合物和治疗有效量的脂酶抑制剂，特别优选的是其中所述脂酶抑制剂是奥利司他。而且，本发明的主题是所述的方法，其中给药是同时、分开或依次。

本发明的再一个目的是式 I 的化合物在制备用于预防和治疗患者肥胖的药物中的应用，所述的患者也正在接受脂酶抑制剂的治疗，特别优选的是其中所述脂酶抑制剂是奥利司他。

此外，本发明的一个目的是用于制备用于治疗 and 预防酒精中毒的药物的上面所述的化合物。

本发明的再一个目的是一种用于治疗 and 预防酒精中毒的方法。

试验步骤

小鼠 NPY5 受体 cDNA 的克隆：

使用基于公开的序列设计的特异性引物和 Pfu DNA-聚合酶(Stratagene) 由小鼠大脑 cDNA 扩增编码小鼠 NPY5(mNPY5)受体的全长 cDNA。使用 Eco RI 和 XhoI 限制位点将扩增产物亚克隆入哺乳动物表达载体 pcDNA3。对阳性克隆测序并选择编码公开序列的一个克隆用于产生稳定的细胞克隆。

稳定转染：

使用 lipofectamine 试剂、用 10 μ g mNPY5 DNA 转染人胚肾 293(HEK293)细胞。转染后 2 天，启动遗传霉素选择(1 mg/ml)并分离几种稳定的克隆。将一种克隆进一步用于药理学表征。

放射性配体竞争结合：

通过在低渗三羟甲基氨基甲烷(Tris)缓冲液(5 mM, pH 7.4, 1 mM MgCl₂)中的三次冷冻/融化循环, 破碎表达重组小鼠 NPY5-受体(mNPY5)的人胚肾 293 细胞(HEK293)、匀化并以 72,000 x g 离心 15 分钟。用含有 25 mM MgCl₂ 和 250 mM 蔗糖、0.1 mM 苯甲基磺酰氟和 0.1 mM 1,10-菲咯啉(phenanthroline)的 pH 7.4 的 75 mM 三羟甲基氨基甲烷缓冲液将沉淀洗涤两次、重新悬浮于相同的缓冲液中并以等分部分储存在-80℃。按照 Lowry 的方法、使用牛血清清蛋白(BSA)作为标准品测定蛋白质。

在 250 μl 25 mM Hepes 缓冲液 (pH 7.4, 2.5 mM CaCl₂、1 mM MgCl₂、1 %牛血清清蛋白和 0.01 % NaN₃, 含有 5 μg 蛋白质、100 pM [¹²⁵I]标记的肽 YY (PYY)以及含有逐步增加量的未标记的测试化合物的 10 μL DMSO]中进行放射性配体竞争结合试验。在 22℃ 下温育 1 小时后, 通过用玻璃纤维滤膜过滤分离结合与游离的配体。在有 1 μM 未标记的 PYY 存在的情况下评价非特异性结合。将特异性结合定义为总结合与非特异性结合之差。将 IC₅₀ 值定义为置换 50%的 [¹²⁵I]标记的神经肽 Y 结合的拮抗剂浓度。通过对结合数据进行 logit/log 转化后的线性回归分析测定该值。

使用本发明有代表性的化合物作为测试化合物进行的上述试验获得的结果如下表中所示:

化合物	NPY5-R(小鼠) IC ₅₀ (nM)
(2-氯-苯基)-[2-(3-三氟甲基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮 (实施例 29)	8
3-[5-(4-氟-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈 (实施例 8)	66
1-{3-[5-(2-甲基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苯基}-乙酮 (实施例 61)	86

如上所述的化合物具有低于 1000 nM 的 IC₅₀ 值；优选的化合物具有低于 100 nM 的 IC₅₀ 值、特别是低于 10 nM 的 IC₅₀ 值。最优选的化合物具有低于 2 nM 的 IC₅₀ 值。通过使用上述试验获得了这些结果。

式 I 的化合物及其药物上可用的盐和酯类可以用作药物(例如药物制剂形式)。可以经体内给予药物制剂，诸如通过口服(例如以片剂、包衣片、糖衣丸、硬和软明胶胶囊、溶液、乳剂或混悬剂形式)、鼻部(例如以鼻部喷雾剂形式)或直肠(例如以栓剂形式)。然而，还可以通过非肠道给药，诸如肌肉或静脉内(例如以注射液形式)。

可以用药物惰性的无机或有机佐剂加工式 I 的化合物及其药用盐和酯类以便生产片剂、包衣片、糖衣丸和硬明胶胶囊。例如，可以将乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸及其盐用作这类片剂、糖衣丸和硬明胶胶囊的佐剂。

用于软明胶胶囊的适宜佐剂例如为植物油、蜡、脂肪、半固体物质和液体多元醇类等。

用于生产溶液和糖浆剂的适宜佐剂例如为水、多元醇类、蔗糖、转化糖、葡萄糖等。

用于注射液的适宜佐剂例如为水、醇类、多元醇类、甘油、植物油等。

用于栓剂的适宜佐剂例如为天然或硬化油、蜡、脂肪、半固体或液体

多元醇类等。

此外，所述的药物制剂可以含有防腐剂、增溶剂、增加粘度的物质、稳定剂、湿润剂、乳化剂、增甜剂、着色剂、调味剂、用于改变渗透压的盐、缓冲剂、掩蔽剂或抗氧化剂。它们还可以含有其它治疗上有价值的物质。

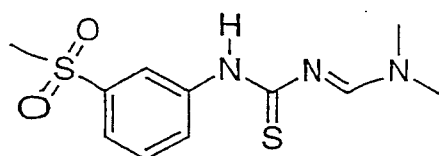
根据本发明，式 I 的化合物及它们的药用盐可以用于预防和治疗关节炎、心血管疾病、糖尿病、肾衰竭且特别是进食障碍和肥胖。剂量可以在宽限内改变且当然应适合于每种特定情况中的个体需求。一般来说，就口服给药而言，约 0.1 mg 至 20 mg/kg 体重、优选约 0.5 mg 至 4 mg/kg 体重(例如约 300 mg/人)的每日剂量应是适合的，优选将其分成 1 至 3 个例如可以由相同用量组成的单个剂量。不过，显然在当证实需要时可以超过上述给出的上限。

以下，本发明通过实施例来举例说明，所述的实施例没有限制性的特性。

实施例

实施例 A

1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-甲磺酰基-苯基)-硫脲



向在 75 ml THF 中的 7.47 g (36 mmol) 3-甲磺酰基盐酸苯胺和 6.15 ml 二异丙基乙胺的溶液中，滴加 5.87 g (36 mmol) 苯甲酰基异硫氰酸酯，并且于室温搅拌 1 小时。在减压下除去挥发物，并且剩余物用二乙基醚处理。过滤出沉淀物，干燥且溶解于 100 ml THF 和 130 ml 的甲醇中。加入在 45 ml 水中的 18 g(130 mmol)的碳酸钾，并且于室温搅拌混合物 24 小时。浓缩反应混合物并且用水稀释。过滤出沉淀物，用二乙基醚/乙醇洗涤，且干燥。将粗制的固体溶解于 50 ml 二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛中，并且加热至 90°C 3 小时。过滤出沉淀物，用 THF 洗涤，且干燥，得到 9.3 g(90%)

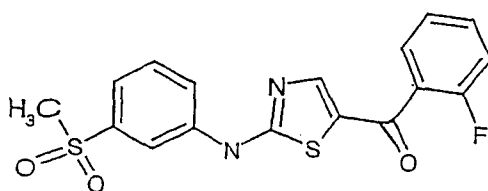
的标题化合物，为白色固体。

1-H-NMR (250MHz-DMSO-d₆): $\delta = 10.75$ (s, br, 1H, NH), 8.78 (s, 1H, H-2), 8.57 (s, br, 1H, H-4), 7.72 (s, br, 1H, H-6), 7.53 (m, 2H, H-5/N=CH), 3.23 (s, 3H, CH₃), 3.17 (s, 3H, OCH₃), 3.09 (s, 3H, OCH₃)。

MS (m/e): 286.2 (M+H, 100%)

实施例 B

(2-氟-苯基)-[2-(3-甲磺酰基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮



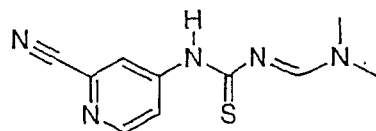
向在 0.33 ml DMF 中的 37 mg (0.13 mmol) 1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-甲磺酰基-苯基)-硫脲的溶液中，加入 28 mg (0.13 mmol) 2-氟苯甲酰甲基溴，并且于室温搅拌混合物 16 小时。加入 17 mg (0.13 mmol) 二异丙基乙胺，并且使混合物进行用乙腈/水梯度洗脱的反相制备 HPLC 分离，在产物馏份蒸发后，得到 38.5 mg (79%) 标题化合物。

1-H-NMR (500MHz-DMSO): $\delta = 8.31$ (s, br, 1H, H-2), 7.88 (s, br, 1H, H-4), 7.78 (s, br, 1H, H-6), 7.63 (m, 4H, H-5/H-3'/H-6'), 噻唑-H), 7.37 (m, 2H, H-4'/H-5'), 3.37 (s, 3H, CH₃)。

MS (m/e): 377.4 (M+H, 100%)

实施例 C

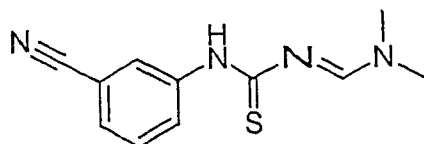
1-(2-氰基-吡啶-4-基)-3-二甲基氨基亚甲基-硫脲



标题化合物, MS (m/e): 234.2 (M+H, 100%) 是根据实施例 1 中的程序，由 2-氰基-吡啶-4-基-胺来合成的。

实施例 D

1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-氰基-苯基)-硫脲



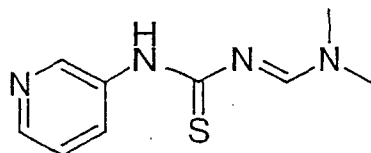
将 3 g (16.9 mmol) 1-(3-氰基苯基)-2-硫脲和 20 ml N,N-二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛的混合物加热至 100°C 1 小时。将挥发物蒸发之后，将沉淀物悬浮在 DCM 中，过滤且干燥，得到 3.56 g(91 %)的标题化合物。

1-H-NMR(400MHz-DMSO-d₆): δ = 10.6 (s, br, 1H, NH), 8.76 (s, 1H, CH), 8.10(d, br, 2H, Ar-H), 7.48 (s, br, 2H, Ar-H), 3.23 (s, 3H, CH₃), 3.08 (s, 3H, CH₃)。

MS (m/e): 233.1 (M+H, 100%)

实施例 E

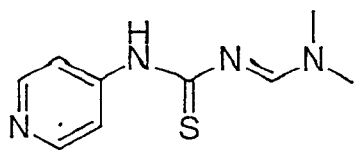
1-二甲基氨基亚甲基-3-吡啶-3-基-硫脲



标题化合物, MS (m/e): 209.2 (M+H, 100%)是根据实施例 4 中的程序, 由吡啶-3-基-硫脲和二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛来合成的。

实施例 F

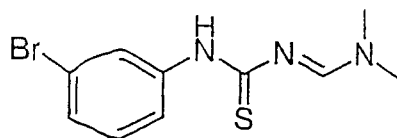
1-二甲基氨基亚甲基-3-吡啶-4-基-硫脲



标题化合物, MS (m/e): 209.2 (M+H, 100%)是根据实施例 4 中的程序, 由吡啶-4-基-硫脲和二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛来合成的。

实施例 G

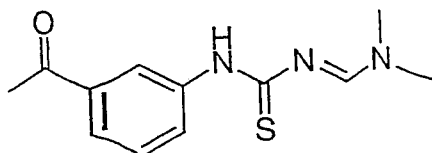
1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-溴-苯基)-硫脲



标题化合物, MS (m/e): 286.2 (M+H, 100%)是根据实施例 4 中的程序, 由 3-溴苯基-硫脲和二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛来合成的。

实施例 H

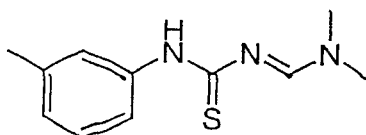
1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-乙酰基-苯基)-硫脲



标题化合物, MS (m/e): 250.3 (M+H, 100%)是根据实施例 4 中的程序, 由 3-乙酰基苯基-硫脲和二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛来合成的。

实施例 I

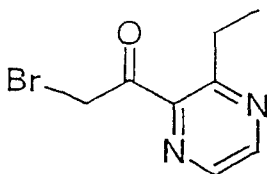
1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-乙酰基-苯基)-硫脲



标题化合物, MS (m/e): 222.3 (M+H, 100%)是根据实施例 4 中的程序, 由 3-甲基苯基-硫脲和二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛来合成的。

实施例 J

2-溴-1-(3-乙基-吡嗪-2-基)-乙酮二氢溴化物

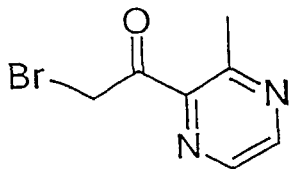


向在 21 ml HBr (33%)和 7 ml 甲醇中的 6g (40mmol) 1-(3-乙基-吡嗪-2-基)-乙酮溶液中, 加入 2ml (40 mmol)溴, 并且将混合物加热至 60°C 3 小时。在减压下除去挥发物后, 用二乙基醚和乙酸乙酯洗涤剩余物。得到 6.4 g (41%)的标题化合物, 为灰色固体。

MS (m/e): 229.1 (M+H,100%)。

实施例 K

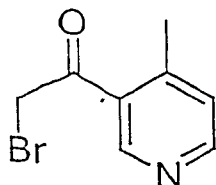
2-溴-1-(3-甲基-吡嗪-2-基)-乙酮二氢溴化物



标题化合物是根据实施例 4, 由 1-(3-甲基-吡嗪-2-基)-乙酮和 HBr/溴来合成的, 收率为 55%, 为灰色固体。MS (m/e): 215.0 (M+H, 100%)。

实施例 L

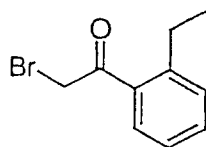
2-溴-1-(4-甲基-吡啶-3-基)-乙酮氢溴化物



标题化合物是根据实施例 4，由 1-(4-甲基-吡啶-3-基)-乙酮和 HBr/溴来合成的，收率为 85%，为灰色固体。MS (m/e):214.0 (M+H, 100%)。

实施例 M

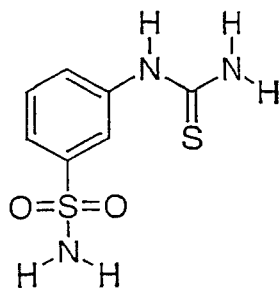
2-溴-1-(2-乙基-苯基)-乙酮



向在 -75°C 的 120 ml THF 中的 15.2 g(88 mmol)二溴甲烷的溶液中，加入 44 ml (88 mmol)在 THF 中的 2M LDA 溶液，随后加入在 80 ml THF 中的 6.57 g (40 mmol)乙基-苯甲酸甲酯。加入 37.5 ml 在正己烷中的 1.6 M 正丁基锂溶液，且 30 分钟后，用 35 ml HCl (37%)在 -65°C 以下小心处理混合物。用水和 NaHCO_3 水溶液洗涤混合物，并且用 MgSO_4 干燥有机相，过滤且在减压下浓缩。将剩余物通过用乙酸乙酯/己烷 1:9 洗脱两次的快速硅胶柱色谱纯化，提供 3.8 g (41%)的标题化合物，为黄色油状物。MS (m/e): 227.1 (M+H, 100%)。

实施例 N

3-硫脒基-苯磺酰胺



用 6.45 ml (48 mmol)苯甲酰基异硫氰酸酯处理在 100 ml THF 和 8.2 ml

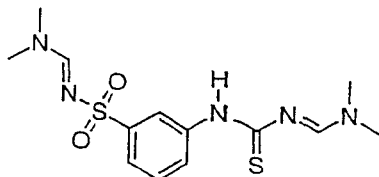
(48 mmol) N,N-二异丙基乙胺中的 10 g (48 mmol) 3-氨基-苯磺酰胺盐酸盐的溶液，且于室温进行搅拌。在蒸发至干燥后，将剩余物悬浮在二乙基醚中。过滤出沉淀物，干燥且悬浮在 130ml 甲醇和 100ml THF 中。加入在 45 ml 水中的 K_2CO_3 (130 mmol)，并且于室温搅拌 60 小时。将混合物蒸发至干燥，且用水处理剩余物，并且用乙酸乙酯处理。用 $MgSO_4$ 干燥合并的有机层，过滤且蒸发至干燥。在将剩余物悬浮在二乙基醚中、过滤且干燥后，得到 8.4 g (76%) 的标题化合物，为白色固体。

1-H-NMR (300MHz-DMSO-d₆): δ = 10.0 (s, br, 2H, NH₂), 7.94 (d, J = 1.7 Hz, 1H, H-2), 7.71 (dd, J = 7.7 Hz, J = 1.7 Hz, 1H, H-4), 7.56 (m, 2H, H-5/H-6), 7.36 (s, br, 2H, NH₂)。

MS (m/e): 233.1 (M+H, 100%)

实施例 O

N-二甲基氨基亚甲基-3-(3-二甲基氨基亚甲基-硫脒基)-苯磺酰胺



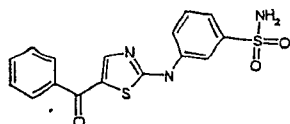
将 2.3g (9.9 mmol) 3-硫脒基-苯磺酰胺和 17 ml N,N-二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛的混合物加热至 90°C 2 小时。过滤沉淀物，用 DCM/二乙基醚洗涤且干燥，得到 2.8 g(82%) 的标题化合物。

1-H-NMR(300MHz-DMSO-d₆): δ = 10.7 (s, br, 2H, NH₂), 8.77 (s, 1H, CH), 8.37 (s, br, 1H, CH), 8.17 (s, br, 1H, H-2), 7.58 (m, 1H, H-4), 7.40 (m, 2H, H-5/H-6)。

MS (m/e): 340.2 (M+H, 100%)

实施例 P

3-(5-苯甲酰基-噻唑-2-基氨基)-苯磺酰胺



于室温，将在 0.8 ml DMF 中的 44 mg (0.13 mmol)N-二甲基氨基亚甲基-3-(3-二甲基氨基亚甲基-硫脒基)-苯磺酰胺和 26 mg (0.13 mmol)苯甲酰甲基溴的混合物搅拌 16 小时。加入 0.12 ml 的 HCl(37%)，并且于 100°C 搅拌混合物 69 小时。在加入 0.12 ml N,N-二异丙基乙胺后，使混合物进行用乙腈/水梯度洗脱的反相制备 HPLC 分离。在产物馏份蒸发后，得到 6 mg (13%)的标题化合物。

1-H-NMR (500MHz-DMSO): δ = 11.25 (s, br, 1H, NH), 8.25 (s, 1H, H-2), 7.90 (s, 1H, 噻唑 H), 7.85 (m, 3H, Ph), 7.60 (m, 5H, Ph), 7.40 (s, br, 2H, NH₂)。

MS (m/e): 358 (M-H, 100%)

实施例 Q (表中的实施例 111)

3-[4-甲基-5-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈

向在 0°C 的 5 ml 1N NaOH 中的 801 mg (5 mmol) 3-氰基苯基硫异氰酸酯的混合物中，加入在 10 ml THF 中的 473 mg 盐酸乙脒，并且于 0°C 搅拌 16 小时。用乙酸乙酯萃取混合物，并且用 MgSO₄ 干燥合并的有机层，并且蒸发至干燥。将剩余物通过用乙酸乙酯/环己烷 1:2 洗脱的快速硅胶柱色谱纯化，得到 510 mg (47%)的 1-(1-氨基-亚乙基)-3-(3-氰基-苯基)-硫脒。(MS (m/e): 219.2(M+H, 100%)。于室温，搅拌在 1 ml 乙醇中的 50 mg (0.23 mmol) 1-(1-氨基-亚乙基)-3-(3-氰基-苯基)-硫脒，92 mg (0.345 mmol) 2-溴-1-(2-三氟甲基-苯基)-乙酮和 48 μ l 三乙胺的混合物 16 小时。用甲醇稀释剩余物，并且直接进行用乙腈/水梯度洗脱的反相制备 HPLC 分离。在产物馏份蒸发后，得到 10.4 mg (12%)的标题化合物。(MS (m/e): 386.2 (M-H, 100%)。

根据实施例 B，由 1-二甲基氨基亚甲基-硫脒和 α -溴酮，合成更多的氨

基噻唑衍生物。得到的结果包含在下面的清单中，包括实施例 1 至实施例 97 和实施例 112。

根据实施例 P，由 1-二甲基氨基亚甲基-硫脲和 α -溴酮，合成更多的氨基噻唑衍生物。得到的结果包含在下面的清单中，包括实施例 98 至实施例 110。

序号	合成自	MW	名称	实测的质量
1	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-氰基-苯基)-硫脲和 2-溴-1-萘-2-基-乙酮(商购)	355.4	3-[5-(萘-2-羰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈	354.2 M-H
2	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-氰基-苯基)-硫脲和苯甲酰甲基溴(商购)	305.4	3-(5-苯甲酰基-噻唑-2-基氨基)-苄腈	304.1 M-H
3	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-氰基-苯基)-硫脲和 2-溴-1-对甲苯基-乙酮(商购)	319.4	3-[5-(4-甲基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈	318.2 M-H
4	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-甲磺酰基-苯基)-硫脲和苯甲酰甲基溴(商购)	358.4	[2-(3-甲磺酰基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-苯基-甲酮	357.1 M-H

序号	合成自	MW	名称	实测的质量
5	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-甲氧基-苯基)-硫脲(US4532348)和苯甲酰甲基溴(商购)	310.4	[2-(3-甲氧基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-苯基-甲酮	309.1 M-H
6	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-三氟甲基-苯基)-硫脲(商购)和苯甲酰甲基溴(商购)	348.3	苯基-[2-(3-三氟甲基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮	349.3 M+H
7	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-氰基-苯基)-硫脲和 2-溴-1-(3-甲氧基-苯基)-乙酮(商购)	335.4	3-[5-(3-甲氧基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈	334.2 M-H
8	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-氰基-苯基)-硫脲和 2-溴-1-(4-氟-苯基)-乙酮(商购)	323.4	3-[5-(4-氟-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈	322.2 M-H

序号	合成自	MW	名称	实测的质量
9	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-氰基-苯基)-硫脲和 2-溴-1-(4-氯-苯基)-乙酮(商购)	339.8	3-[5-(4-氯-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈	338.1 M-H
10	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3,5-二氯-苯基)-硫脲(商购)和 2-溴-1-(2-氟-苯基)-乙酮(商购)	367.2	[2-(3,5-二氯-苯基氨基)-噻唑-5-基]-(2-氟-苯基)-甲酮	365.0 M-H
11	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3,5-二氯-苯基)-硫脲(商购)和 2-溴-1-(2-氯-苯基)-乙酮(商购)	383.7	(2-氯-苯基)-[2-(3,5-二氯-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮	383.1 M-H
12	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-氰基-苯基)-硫脲和 2-溴-1-(4-溴-苯基)-乙酮(商购)	384.3	3-[5-(4-溴-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈	384.1 M-H

序号	合成自	MW	名称	实测的质量
13	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-氰基-苯基)-硫脲和 2-溴-1-(3-氯-苯基)-乙酮(商购)	339.8	3-[5-(3-氯-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈	338.1 M-H
14	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-氰基-苯基)-硫脲和 2-溴-1-(2-氟-苯基)-乙酮(商购)	323.4	3-[5-(2-氟-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈	322.2 M-H
15	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-氰基-苯基)-硫脲和 2-溴-1-(3-氟-苯基)-乙酮(商购)	323.4	3-[5-(3-氟-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈	322.3 M-H
16	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-氰基-苯基)-硫脲和 2-溴-1-(2-甲氧基-苯基)-乙酮(商购)	335.4	3-[5-(2-甲氧基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈	334.2 M-H

序号	合成自	MW	名称	实测的质量
17	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-氰基-苯基)-硫脲和 2-溴-1-(3-三氟甲基-苯基)-乙酮(WO0144201)	373.4	3-[5-(3-三氟甲基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈	372.2 M-H
18	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-氰基-苯基)-硫脲和 2-溴-1-(2-氯-苯基)-乙酮(商购)	339.8	3-[5-(2-氯-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈	338.0 M-H
19	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-氰基-苯基)-硫脲和 2-溴-1-(3-溴-苯基)-乙酮(商购)	384.3	3-[5-(3-溴-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈	384.1 M-H
20	1-二甲基氨基亚甲基-3-(4-氯-苯基)-硫脲(商购)和 2-溴-1-(2-氟-苯基)-乙酮(商购)	332.8	[2-(4-氯-苯基氨基)-噻唑-5-基]-(2-氟-苯基)-甲酮	332.2 M+H

序号	合成自	MW	名称	实测的质量
21	1-二甲基氨基亚甲基-3-(4-氯-苯基)-硫脲(商购)和 2-溴-1-(4-氯-苯基)-乙酮(商购)	349.2	(2-氯-苯基)-[2-(4-氯-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮	349.2 M+H
22	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-三氟甲基-苯基)-硫脲(商购)和 2-溴-1-(4-甲基-苯基)-乙酮(商购)	362.4	对甲苯基-[2-(3-三氟甲基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮	363.0 M+H
23	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-三氟甲基-苯基)-硫脲(商购)和 2-溴-1-(4-氟-苯基)-乙酮(商购)	366.3	(4-氟-苯基)-[2-(3-三氟甲基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮	367.1 M+H

序号	合成自	MW	名称	实测的质量
24	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-三氟甲基-苯基)-硫脲(商购)和 2-溴-1-(3-甲氧基-苯基)-乙酮(商购)	378.4	(3-甲氧基-苯基)-[2-(3-三氟甲基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮	379.2 M+H
25	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-三氟甲基-苯基)-硫脲(商购)和 2-溴-1-(3-氯-苯基)-乙酮(商购)	382.8	(3-氯-苯基)-[2-(3-三氟甲基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮	383.2 M+H
26	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-三氟甲基-苯基)-硫脲(商购)和 2-溴-1-(2-氟-苯基)-乙酮(商购)	366.3	(2-氟-苯基)-[2-(3-三氟甲基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮	367.1 M+H
27	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-三氟甲基-苯基)-硫脲(商购)和 2-溴-1-(3-氟-苯基)-乙酮(商购)	366.3	(3-氟-苯基)-[2-(3-三氟甲基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮	367.1 M+H

序号	合成自	MW	名称	实测的质量
28	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-三氟甲基-苯基)-硫脲(商购)和 2-溴-1-(2-甲氧基-苯基)-乙酮(商购)	378.4	(2-甲氧基-苯基)-[2-(3-三氟甲基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮	379.2 M+H
29	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-三氟甲基-苯基)-硫脲(商购)和 2-溴-1-(2-氯-苯基)-乙酮(商购)	382.8	(2-氯-苯基)-[2-(3-三氟甲基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮	383.1 M+H
30	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-三氟甲基-苯基)-硫脲(商购)和 2-溴-1-(3-溴-苯基)-乙酮(商购)	427.2	(3-溴-苯基)-[2-(3-三氟甲基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮	427.2 M+H

序号	合成自	MW	名称	实测的质量
31	1-二甲基氨基亚甲基-3-吡啶-4-基-硫脲和 2-溴-1-(2-甲基-苯基)-乙酮(WO9907666)	295.4	[2-(吡啶-4-基氨基)-噻唑-5-基]-邻甲苯基-甲酮	296.2 M+H
32	1-二甲基氨基亚甲基-3-吡啶-4-基-硫脲和 2-溴-1-(2,4-二氯-苯基)-乙酮(商购)	350.2	(2,4-二氯-苯基)-[2-(吡啶-4-基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮	350.2 M+H
33	1-二甲基氨基亚甲基-3-吡啶-4-基-硫脲和 2-溴-1-(2,4-二甲基-苯基)-乙酮(商购)	309.4	(2,4-二甲基-苯基)-[2-(吡啶-4-基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮	310.2 M+H
34	1-二甲基氨基亚甲基-3-吡啶-4-基-硫脲和 2-溴-1-(2-硝基-苯基)-乙酮(商购)	326.3	(2-硝基-苯基)-[2-(吡啶-4-基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮	327.2 M+H
35	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-氰基-苯基)-硫脲和 2-溴-1-吡啶-2-基-乙酮(商购)	306.3	3-[5-(吡啶-2-羰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈	307.2 M+H

序号	合成自	MW	名称	实测的质量
36	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-氰基-苯基)-硫脲和 2-溴-1-吡啶-3-基-乙酮(商购)	306.3	3-[5-(吡啶-3-羰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈	307.2 M+H
37	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-氰基-苯基)-硫脲和 2-溴-1-吡啶-4-基-乙酮(商购)	306.3	3-[5-(吡啶-4-羰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈	307.2 M+H
38	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-氰基-苯基)-硫脲和 2-溴-1-(2-甲基-苯基)-乙酮(WO9907666)	319.4	3-[5-(2-甲基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈	320.3 M+H
39	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-氰基-苯基)-硫脲和 2-溴-1-(环己基)-乙酮(WO9940088)	311.4	3-(5-环己烷羰基-噻唑-2-基氨基)-苄腈	312.2 M+H
40	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-氰基-苯基)-硫脲和 2-溴-1-(2,4-二氯-苯基)-乙酮(商购)	374.3	3-[5-(2,4-二氯-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈	374.2 M+H

序号	合成自	MW	名称	实测的质量
41	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-氰基-苯基)-硫脲和 2-溴-1-(2,4-二甲基-苯基)-乙酮(商购)	333.4	3-[5-(2,4-二甲基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈	334.2 M+H
42	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-氰基-苯基)-硫脲和 2-溴-1-(2-硝基-苯基)-乙酮(商购)	350.4	3-[5-(2-硝基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈	351.3 M+H
43	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-甲氧基-苯基)-硫脲(US4532348)和 2-溴-1-(2-氟-苯基)-乙酮(商购)	328.4	(2-氟-苯基)-[2-(3-甲氧基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮	327.2 M-H
44	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-甲氧基-苯基)-硫脲(US4532348)和 2-溴-1-(2-甲基-苯基)-乙酮(WO9907666)	324.4	[2-(3-甲氧基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-邻甲苯基-甲酮	323.3 M-H

序号	合成自	MW	名称	实测的质量
45	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-甲氧基-苯基)-硫脲(US4532348)和 2-溴-1-(2,4-二甲基-苯基)-乙酮(商购)	338.4	(2,4-二甲基-苯基)-[2-(3-甲氧基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮	337.1 M-H
46	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-甲氧基-苯基)-硫脲(US4532348)和 2-溴-1-(2-硝基-苯基)-乙酮(商购)	355.4	[2-(3-甲氧基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-(2-硝基-苯基)-甲酮	354.1 M-H
47	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-三氟甲基-苯基)-硫脲(商购)和 2-溴-1-吡啶-4-基-乙酮(商购)	349.3	吡啶-4-基-[2-(3-三氟甲基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮	348.2 M-H
48	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-三氟甲基-苯基)-硫脲(商购)和 2-溴-1-(2-甲基-苯基)-乙酮(商购)	362.4	邻甲基-苯基-[2-(3-三氟甲基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮	361.1 M-H

序号	合成自	MW	名称	实测的质量
49	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-三氟甲基-苯基)-硫脲(商购)和 2-溴-1-(环己基)-乙酮(WO9940088)	354.4	环己基-[2-(3-三氟甲基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮	353.2 M-H
50	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-三氟甲基-苯基)-硫脲(商购)和 2-溴-1-(2,4-二氯-苯基)-乙酮(商购)	417.2	(2,4-二氯-苯基)-[2-(3-三氟甲基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮	417.2 M-H
51	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-三氟甲基-苯基)-硫脲(商购)和 2-溴-1-(2,4-二甲基-苯基)-乙酮(商购)	376.4	(2,4-二甲基-苯基)-[2-(3-三氟甲基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮	375.3 M-H

序号	合成自	MW	名称	实测的质量
52	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-三氟甲基-苯基)-硫脲(商购)和 2-溴-1-(2-硝基-苯基)-乙酮(商购)	393.3	(2-硝基-苯基)-[2-(3-三氟甲基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮	392.1 M+H
53	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-氟-苯基)-硫脲(商购)和 2-溴-1-(2-氟-苯基)-乙酮(商购)	316.3	(2-氟-苯基)-[2-(3-氟-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮	317.2 M+H
54	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-氟-苯基)-硫脲(商购)和 2-溴-1-(2-甲基-苯基)-乙酮(WO9907666)	312.4	[2-(3-氟-苯基氨基)-噻唑-5-基]-邻甲苯基-甲酮	313.2 M+H
55	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-氟-苯基)-硫脲(商购)和 2-溴-1-(2-氯-苯基)-乙酮(商购)	332.8	(2-氯-苯基)-[2-(3-氟-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮	333.2 M+H

序号	合成自	MW	名称	实测的质量
56	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-溴-苯基)-硫脲和苯甲酰甲基溴(商购)	359.2	[2-(3-溴-苯基氨基)-噻唑-5-基]-苯基-甲酮	361.1 M+H
57	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-溴-苯基)-硫脲和 2-溴-1-(2-甲基-苯基)-乙酮(WO9907666)	373.3	[2-(3-溴-苯基氨基)-噻唑-5-基]-邻甲苯基-甲酮	373.0 M+H
58	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-溴-苯基)-硫脲和 2-溴-1-(2-氯-苯基)-乙酮(商购)	393.7	[2-(3-溴-苯基氨基)-噻唑-5-基]-(2-氯-苯基)-甲酮	393.4 M+H
59	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-溴-苯基)-硫脲和 2-溴-1-(2,4-二甲基-苯基)-乙酮(商购)	387.3	[2-(3-溴-苯基氨基)-噻唑-5-基]-(2,4-二甲基-苯基)-甲酮	387.2 M+H

序号	合成自	MW	名称	实测的质量
60	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-乙酰基-苯基)-硫脲和 2-溴-1-(2-氟-苯基)-乙酮(商购)	340.4	1-{3-[5-(2-氟-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苯基}-乙酮	341.2 M+H
61	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-乙酰基-苯基)-硫脲和 2-溴-1-(2-甲基-苯基)-乙酮(WO9907666)	336.4	1-{3-[5-(2-甲基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苯基}-乙酮	337.2 M+H
62	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-乙酰基-苯基)-硫脲和 2-溴-1-(2-氟-苯基)-乙酮(商购)	356.8	1-{3-[5-(2-氟-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苯基}-乙酮	357.2 M+H
63	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-乙酰基-苯基)-硫脲和 2-溴-1-(2,4-二甲基-苯基)-乙酮(商购)	350.4	1-{3-[5-(2,4-二甲基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苯基}-乙酮	351.3 M+H

序号	合成自	MW	名称	实测的质量
64	1-二甲基氨基亚甲基-3-吡啶-3-基-硫脲和 2-溴-1-(2-氟-苯基)-乙酮(商购)	299.3	(2-氟-苯基)-[2-(吡啶-3-基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮	300.4 M+H
65	1-二甲基氨基亚甲基-3-吡啶-3-基-硫脲和 2-溴-1-(2-甲基-苯基)-乙酮(WO9907666)	295.4	[2-(吡啶-3-基氨基)-噻唑-5-基]-邻甲苯基-甲酮	296.3 M+H
66	1-二甲基氨基亚甲基-3-吡啶-3-基-硫脲和 2-溴-1-(2-氯-苯基)-乙酮(商购)	315.8	(2-氯-苯基)-[2-(吡啶-3-基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮	316.2 M+H
67	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-氰基-苯基)-硫脲和 2-溴-1-(3-甲基-吡嗪-2-基)-乙酮二氢溴化物	321.4	3-[5-(3-甲基-吡嗪-2-羰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈	320.2 M-H
68	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-氰基-苯基)-硫脲和 2-溴-1-(3-甲基-吡嗪-2-基)-乙酮二氢溴化物	335.4	3-[5-(3-乙基-吡嗪-2-羰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈	334.2 M-H

序号	合成自	MW	名称	实测的质量
69	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-氰基-苯基)-硫脲和 2-溴-1-(3-甲基-噻吩-2-基)-乙酮 (EO432040)	325.4	3-[5-(3-甲基-噻吩-2-羰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈	324.2 M-H
70	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-氰基-苯基)-硫脲和 2-溴-1-(2-乙基-苯基)-乙酮	333.4	3-[5-(2-乙基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈	333.2 M-H
71	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-氰基-苯基)-硫脲和 2-溴-1-(2-三氟甲基-苯基)-乙酮 (EO432040)	373.4	3-[5-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈	372.2 M-H
72	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-氰基-苯基)-硫脲和 2-溴-1-(3-甲基-吡啶-2-基)-乙酮 (WO9935130)	320.4	3-[5-(3-甲基-吡啶-2-羰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈	319.1 M-H

序号	合成自	MW	名称	实测的质量
73	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-氰基-苯基)-硫脲和 2-溴-1-(2-甲基-吡啶-3-基)-乙酮 (J. Heterocycl. Chem. 1978, 15, 217)	320.4	3-[5-(2-甲基-吡啶-3-羰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈	319.2 M-H
74	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-氰基-苯基)-硫脲和 2-溴-1-(2,5-二甲基-噻吩-3-基)-乙酮 (WO9921845)	339.4	3-[5-(2,5-二甲基-噻吩-3-羰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈	338.1 M-H
75	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-三氟甲基-苯基)-硫脲(商购)和 2-溴-1-(3-甲基-噻吩-2-基)-乙酮 (EO432040)	368.4	(3-甲基-噻吩-2-基)-[2-(3-三氟甲基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮	367.1 M-H
76	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-三氟甲基-苯基)-硫脲(商购)和 2-溴-1-(2-乙基-苯基)-乙酮	376.4	(2-乙基-苯基)-[2-(3-三氟甲基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮	375.3 M-H

序号	合成自	MW	名称	实测的质量
77	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-三氟甲基-苯基)-硫脲(商购)和 2-溴-1-(2-三氟甲基-苯基)-乙酮(EP432040)	416.3	(2-三氟甲基-苯基)-[2-(3-三氟甲基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮	415.2 M-H
78	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-三氟甲基-苯基)-硫脲(商购)和 2-溴-1-(3-甲基-吡啶-2-基)-乙酮(WO9935150)	363.4	(3-甲基-吡啶-2-基)-[2-(3-三氟甲基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮	362.1 M-H
79	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-三氟甲基-苯基)-硫脲(商购)和 2-溴-1-(2,5-二甲基-噻吩-3-基)-乙酮(WO9921845)	382.4	(2,5-二甲基-噻吩-3-基)-[2-(3-三氟甲基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮	381.2 M-H
80	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-甲基-苯基)-硫脲和 2-溴-1-(2-甲基-苯基)-乙酮(WO9907666)	308.4	邻甲苯基-(2-间甲苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮	307.2 M-H

序号	合成自	MW	名称	实测的质量
81	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-甲基-苯基)-硫脲和 2-溴-1-(2-乙基-苯基)-乙酮	322.4	(2-乙基-苯基)-(2-间甲苯基氨基-噻唑-5-基)-甲酮	321.2 M-H
82	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-甲基-苯基)-硫脲和 2-溴-1-(2-三氟甲基-苯基)-乙酮 (EP432040)	362.4	(2-间甲苯基氨基-噻唑-5-基)-(2-三氟甲基-苯基)-甲酮	361.0 M-H
83	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-甲基-苯基)-硫脲和 2-溴-1-(2-氟-苯基)-乙酮(商购)	312.4	(2-氟-苯基)-(2-间甲苯基氨基-噻唑-5-基)-甲酮	311.1 M-H
84	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-甲基-苯基)-硫脲和 2-溴-1-(2-氯-苯基)-乙酮(商购)	328.8	(2-氯-苯基)-(2-间甲苯基氨基-噻唑-5-基)-甲酮	327.1 M-H

序号	合成自	MW	名称	实测的质量
85	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-甲基-苯基)-硫脲和 2-溴-1-(2-甲氧基-苯基)-乙酮(商购)	324.4	(2-甲氧基-苯基)-(2-间甲苯基氨基-噻唑-5-基)-甲酮	323.2 M-H
86	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-甲基-苯基)-硫脲和 2-溴-1-(2,5-二甲基-噻吩-3-基)-乙酮(WO9921845)	328.5	(2,5-二甲基-噻吩-3-基)-(2-间甲苯基氨基-噻唑-5-基)-甲酮	327.2 M-H
87	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-甲磺酰基-苯基)-硫脲和 2-溴-1-(2-甲基-苯基)-乙酮(WO9907666)	372.5	[2-(3-甲磺酰基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-邻甲苯基-甲酮	371.1 M-H
88	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-甲磺酰基-苯基)-硫脲和 2-溴-1-(2-乙基-苯基)-乙酮	386.5	(2-乙基-苯基)-[2-(3-甲磺酰基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮	385.1 M-H

序号	合成自	MW	名称	实测的质量
89	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-甲磺酰基-苯基)-硫脲和 2-溴-1-(2-三氟甲基-苯基)-乙酮(EP432040)	426.4	[2-(3-甲磺酰基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-(2-三氟甲基-苯基)-甲酮	425.2 M-H
90	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-甲磺酰基-苯基)-硫脲和 2-溴-1-(2-氯-苯基)-乙酮(商购)	392.9	(2-氯-苯基)-[2-(3-甲磺酰基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮	391.0 M-H
91	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-甲磺酰基-苯基)-硫脲和 2-溴-1-(4-甲基-吡啶-3-基)-乙酮	373.5	[2-(3-甲磺酰基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-(4-甲基-吡啶-3-基)-甲酮	372.1 M-H
92	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-甲磺酰基-苯基)-硫脲和 2-溴-1-(2,5-二甲基-噻吩-3-基)-乙酮(WO9921845)	392.5	(2,5-二甲基-噻吩-3-基)-[2-(3-甲磺酰基-苯基氨基)-噻唑-5-基]-甲酮	391.0 M-H

序号	合成自	MW	名称	实测的质量
93	1-(2-氰基-吡啶-4-基)-3-二甲基氨基亚甲基-硫脲和 2-溴-1-(2-乙基-苯基)-乙酮	334.4	4-[5-(2-乙基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-吡啶-2-腈	333.1 M-H
94	1-(2-氰基-吡啶-4-基)-3-二甲基氨基亚甲基-硫脲和 2-溴-1-(3-甲基-吡啶-2-基)-乙酮 (WO9935130)	321.4	4-[5-(3-甲基-吡啶-2-羰基)-噻唑-2-基氨基]-吡啶-2-腈	320.2 M-H
95	1-(2-氰基-吡啶-4-基)-3-二甲基氨基亚甲基-硫脲和 2-溴-1-(2-甲基-苯基)-乙酮 (WO9907666)	320.4	4-[5-(2-甲基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-吡啶-2-腈	319.1 M-H
96	1-(2-氰基-吡啶-4-基)-3-二甲基氨基亚甲基-硫脲和 2-溴-1-(2-氯-苯基)-乙酮(商购)	340.8	4-[5-(2-氯-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-吡啶-2-腈	339.0 M-H

序号	合成自	MW	名称	实测的质量
97	1-(2-氰基-吡啶-4-基)-3-二甲基氨基亚甲基-硫脲和 2-溴-1-(2-氟-苯基)-乙酮(商购)	324.3	4-[5-(2-氟-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-吡啶-2-腈	323.3 M-H
98	N-二甲基氨基亚甲基-3-(3-二甲基氨基亚甲基-硫脲基)-苯磺酰胺和 2-溴-1-(2-甲基-苯基)-乙酮(WO9907666)	373.5	3-[5-(2-甲基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苯磺酰胺	372.1 M-H
99	N-二甲基氨基亚甲基-3-(3-二甲基氨基亚甲基-硫脲基)-苯磺酰胺和 2-溴-1-(2-乙基-苯基)-乙酮	387.5	3-[5-(2-乙基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苯磺酰胺	386.1 M-H

序号	合成自	MW	名称	实测的质量
100	N-二甲基氨基亚甲基-3-(3-二甲基氨基亚甲基-硫脒基)-苯磺酰胺和 2-溴-1-(4-羟基-2-甲基-苯基)-乙酮(EP1104760)	389.5	3-[5-(4-羟基-2-甲基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苯磺酰胺	388.1 M-H
101	N-二甲基氨基亚甲基-3-(3-二甲基氨基亚甲基-硫脒基)-苯磺酰胺和 2-溴-1-(2-三氟甲基-苯基)-乙酮(EP432040)	427.4	3-[5-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苯磺酰胺	427.4 M-H
102	N-二甲基氨基亚甲基-3-(3-二甲基氨基亚甲基-硫脒基)-苯磺酰胺和 2-溴-1-(2-氟-苯基)-乙酮(商购)	377.4	3-[5-(2-氟-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苯磺酰胺	376.2 M-H

序号	合成自	MW	名称	实测的质量
103	N-二甲基氨基亚甲基-3-(3-二甲基氨基亚甲基-硫脒基)-苯磺酰胺和 2-溴-1-(2-氯-苯基)-乙酮(商购)	393.9	3-[5-(2-氯-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苯磺酰胺	392.0 M-H
104	N-二甲基氨基亚甲基-3-(3-二甲基氨基亚甲基-硫脒基)-苯磺酰胺和 2-溴-1-(2-甲氧基-苯基)-乙酮(商购)	389.5	3-[5-(2-甲氧基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苯磺酰胺	388.1 M-H
105	N-二甲基氨基亚甲基-3-(3-二甲基氨基亚甲基-硫脒基)-苯磺酰胺和 2-溴-1-(3-氟-苯基)-乙酮(商购)	377.4	3-[5-(3-氟-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苯磺酰胺	376.2 M-H

序号	合成自	MW	名称	实测的质量
106	N-二甲基氨基亚甲基-3-(3-二甲基氨基亚甲基-硫脒基)-苯磺酰胺和 2-溴-1-(3-氯-苯基)-乙酮(商购)	393.9	3-[5-(3-氯-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苯磺酰胺	392.0 M-H
107	N-二甲基氨基亚甲基-3-(3-二甲基氨基亚甲基-硫脒基)-苯磺酰胺和 2-溴-1-(4-甲基-吡啶-3-基)-乙酮	374.4	3-[5-(4-甲基-吡啶-3-羰基)-噻唑-2-基氨基]-苯磺酰胺	373.1 M-H
108	N-二甲基氨基亚甲基-3-(3-二甲基氨基亚甲基-硫脒基)-苯磺酰胺和 2-溴-1-(3-甲基-吡啶-2-基)-乙酮	374.4	3-[5-(3-甲基-吡啶-2-羰基)-噻唑-2-基氨基]-苯磺酰胺	373.1 M-H

序号	合成自	MW	名称	实测的质量
109	N-二甲基氨基亚甲基-3-(3-二甲基氨基亚甲基-硫脒基)-苯磺酰胺和 2-溴-1-(3-乙基-吡嗪-2-基)-乙酮二氢溴化物	389.5	3-[5-(3-乙基-吡嗪-2-羰基)-噻唑-2-基氨基]-苯磺酰胺	387.8 M-H
110	N-二甲基氨基亚甲基-3-(3-二甲基氨基亚甲基-硫脒基)-苯磺酰胺和 2-溴-1-(3-甲基-噻吩-2-基)-乙酮(EO432040)	379.5	3-[5-(3-甲基-噻吩-2-羰基)-噻唑-2-基氨基]-苯磺酰胺	378.1 M-H
111	(参见实施例 Q)		3-[4-甲基-5-(2-三氟甲基-苯甲酰基)-噻唑-2-基氨基]-苄腈	
112	1-二甲基氨基亚甲基-3-(3-甲基-苯基)-硫脒和苯甲酰甲基溴化物(商购)		苯基-(2-间甲苯基氨基-噻唑-5-基)-甲酮	293.2 M-H

实施例 A

为了制备下面组成的片剂，可以以已知的方式，将式 I 化合物本身用作活性成分：

	每片
活性成分	200 mg
微晶纤维素	155 mg
玉米淀粉	25 mg
滑石	25 mg
羟丙基甲基纤维素	20 mg
	425 mg

实施例 B

为了制备下面组成的胶囊，可以以已知的方式，将式 I 化合物本身用作活性成分：

	每片
活性成分	100.0 mg
玉米淀粉	20.0 mg
乳糖	95.0 mg
滑石	4.5 mg
硬脂酸镁	0.5 mg
	220.0 mg