

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01811534.9

[51] Int. Cl.

A61K 31/422 (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/455 (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006年1月4日

[11] 授权公告号 CN 1234358C

[51] Int. Cl. (续)

A61K 31/5513 (2006.01)
C07D 277/82 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61P 23/00 (2006.01)
A61P 21/02 (2006.01)
A61P 3/08 (2006.01)

[22] 申请日 2001.6.8 [21] 申请号 01811534.9

[30] 优先权

[32] 2000.6.21 [33] EP [31] 00113219.0

[86] 国际申请 PCT/EP2001/006506 2001.6.8

[87] 国际公布 WO2001/097786 英 2001.12.27

[85] 进入国家阶段日期 2002.12.20

[71] 专利权人 弗·哈夫曼-拉罗切有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 A·阿兰因 A·弗洛尔

A·K·米勒 R·D·诺可罗司

C·里莫

审查员 张恺佳

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 隗永良

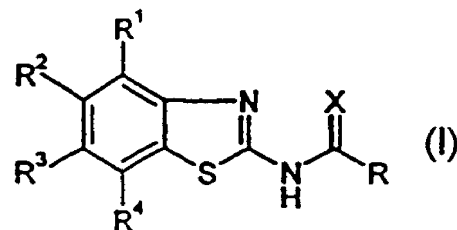
权利要求书 11 页 说明书 149 页

[54] 发明名称

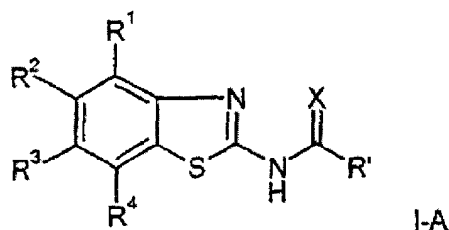
苯并噻唑衍生物

[57] 摘要

本发明涉及用于治疗与腺苷受体有关之疾病的通式(I)化合物及其可药用盐。



1、用于生产治疗与腺苷受体有关之疾病的药物的下式 IA 的新化合物及其可药用盐



5

其中

R^1 是氢、低级烷基、低级烷氧基、苄氧基、环烷氧基、卤素、羟基或三氟甲氧基;

R^2 、 R^3 彼此独立地是氢、卤素、低级烷基或低级烷氧基;

R^4 是氢、低级烷基、低级链烯基、卤素、 $-C(O)-$ 低级烷基、 $-C(O)-$ 卤代低级烷基、 $-CH(OH)-$ 卤代低级烷基、 $-C(O)O-$ 低级烷基、 $-NHC(O)-$ 低级烷基、 $-(CH_2)_n-OH$,

或者是苯基, 所述苯基选择性地通过连接基 $-(O)_m-(CH_2)_n-$ 与苯环相连并且是未取代的或被 $N(R^5)(R^6)$ 、卤素或硝基取代,

或者是 2,3-二氢-1H-咪唑基、氮杂环庚烷-1-基、[1,4]氧杂氮杂环庚烷-4-基, 或者是 5 或 6 元的芳香族或非芳香族杂环, 其可以通过连接基 $-(O)_m-(CH_2)_n-$ 或 $-N=C(CH_3)-$ 与苯环相连并且是未取代的或被一个或两个基团 R^7 所取代, 其中 R^7 如下所定义;

R^7 是

(a) 苯基, 其是未取代的或被卤代低级烷基、 $-C(O)H$ 或如下基团所取代

$-(CH_2)_n-C(O)-N(R^5)-(CH_2)_n-$ 低级烷氧基、

$-(CH_2)_nO-$ 卤代低级烷基、

$-(CH_2)_nO-(CH_2)_{n+1}-O-$ 低级烷基、

$-S(O)_2-N(R^5)-(CH_2)_n-O-$ 低级烷基、

$-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^5$ 、
 $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)-(\text{CH}_2)_0$ -低级烷基、
 $-(\text{CH}_2)_n\text{N}[(\text{CH}_2)_0$ -低级烷基] $_2$ 、
 $-(\text{CH}_2)_n\text{N}[\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3]_2$ 、
 $-(\text{CH}_2)_n\text{N}[\text{R}^5][\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3]$ 、
 $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)$ -低级链烯基、
 $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)-(\text{CH}_2)_0$ -环烷基、
 $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -低级烷基、
 $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ 、
 $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)-(\text{CH}_2)_0-\text{S}$ -低级烷基、
 $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、
 $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)-(\text{CH}_2)_0$ -苯基、
 $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)-(\text{CH}_2)_0\text{OH}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)-(\text{CH}_2)_0\text{CH}(\text{OH})-\text{CF}_3$ 、
 $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)-(\text{CH}_2)_0-\text{CF}_3$ 、
 $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)-(\text{CH}_2)_0-\text{O}-\text{CH}(\text{OH})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$ 、
 $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)-(\text{CH}_2)_0-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$ 、
 $-\text{N}(\text{R}^5)-\text{C}(\text{O})$ -吗啉、
 $-\text{N}(\text{R}^5)-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^5)$ -苯基，其被烷基取代，
 $-\text{S}(\text{O})_2$ -吗啉，

或者是苯基，其是未取代的或者被 $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_n$ -5至7元芳香族或非芳香族杂环所取代，并且其中的杂环还可以被羟基、 $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ 或低级烷基所取代，或者所述苯基被 $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)(\text{CH}_2)_0$ -5或6元芳香族或非芳香族杂环所取代，并且其中的杂环还可以被羟基、 $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ 或低级烷基所取代，

或者是

b) $-(\text{CH}_2)_n$ -5 或 6 元芳香族或非芳香族杂环, 条件是当 $n=0$ 时所述杂环不能是哌嗪基, 并且所述的环可以是未取代的或被 2-氧代-吡咯烷、哌啶基、苯基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、卤素、 CF_3 、 $=\text{O}$ 、低级烷基、环烷基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-}$ 低级烷基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O-}$ 低级烷基、 $-\text{CH}_2\text{-O-S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{-}$ 低级烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{-}(\text{CH}_2)_n\text{-}$ 低级烷氧基、 $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{R}^6)\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O-}$ 低级烷基、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{-C}(\text{O})\text{-N}(\text{R}^5)\text{-}(\text{CH}_2)_n\text{-O-}$ 低级烷基所取代; 或被四氢呋喃所取代, 所述四氢呋喃又被 4-Cl-苯基所取代; 或被哌嗪-1-基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉-1-氧代、吡咯烷-1-基或哌啶-1-基所取代, 或者是苯并哌啶-1-基或苯并噻吩-2-基,

或者是

c) $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{CH}_2)_{n+1}$ -苯基, 其是未取代的或被低级烷氧基取代, 或者是
 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{-}$ 苯基,

或者是

d) $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{CH}_2)_n$ -5 或 6 元芳香族或非芳香族杂环, 所述杂环是未取代的或被低级烷基、 $-(\text{CH}_2)_n$ -5 或 6 元芳香族或非芳香族杂环所取代,

或者是

e) 低级烷基-低级烷氧基、 $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、八氢-喹啉、3,4-二氢-1H-异喹啉、2,3-苯并-1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4,5]癸烷或 1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4,5]癸烷;

X 是 O;

R^5 、 R^6 彼此独立地是氢或低级烷基;

R^7 是低级烷基、低级烷氧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{-}$ 低级烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O-}$ 苄基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O-}$

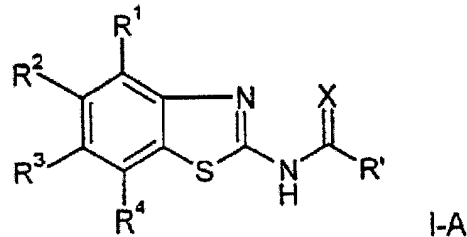
低级烷基、 $-(CH_2)_nNR^5R^6$ 、吡啶基，其是未取代的或被低级烷基取代，或是 $-CH_2N(R^5)-C(O)O-$ 低级烷基、 $-NH-C(苯基)_3$ 、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基，其是未取代的或被低级烷基取代；

n 是 0、1、2、3 或 4；

m 是 0 或 1；

o 是 0、1、2、3 或 4。

2、权利要求 1 所述的式 IA 的新化合物及其可药用盐



其中

R^1 是氢、低级烷基、低级烷氧基、卤素、羟基或三氟甲氧基；

R^2 、 R^3 彼此独立地是氢、卤素、低级烷基或低级烷氧基；

R^4 是氢、低级烷基、卤素、 $-C(O)OH-$ 、 $-C(O)O-$ 低级烷基、 $-NHC(O)-$ 低级烷基、 $-(CH_2)_n-OH$ ，或者是苯基，所述苯基选择性地通过连接基 $-(O)_m-(CH_2)_n-$ 与苯环相连并且是未取代的或被 $N(R^5)(R^6)$ 、卤素或硝基取代，

或者是 5 或 6 元的芳香族或非芳香族杂环，其通过连接基 $-(O)_m-(CH_2)_n-$ 与苯环相连并且是未取代的或被低级烷基、 $-C(O)O-$ 苄基或 $-NR^5R^6$ 所取代；

R' 是

(a) 苯基，其被 $-C(O)H$ 或如下基团所取代

$-(CH_2)_nOH$ 、

$-(CH_2)_nN(R^5)-(CH_2)_o-$ 低级烷氧基、

$-(CH_2)_nN(R^5)-$ 低级链烯基、

$-(CH_2)_nN(R^5)-(CH_2)_o-$ 环烷基、

$-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)-(\text{CH}_2)_0\text{-S-}$ 低级烷基、
 $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)-(\text{CH}_2)_0\text{-}$ 苯基、
 $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)-(\text{CH}_2)_0\text{OH}$ 、
 $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)-(\text{CH}_2)_0\text{-O-CH(OH)-C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$ 、
 $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)-(\text{CH}_2)_0\text{-O-C(O)-C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$ 、
 $-\text{S(O)}_2\text{-}$ 吗啉，

或者是苯基，其是未取代的或者被 $-(\text{CH}_2)_n\text{-}$ 5至7元芳香族或非芳香族杂环所取代，并且其中的杂环还可以被羟基、 $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ 或低级烷基所取代，或者所述苯基被 $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)(\text{CH}_2)_0\text{-}$ 5或6元芳香族或非芳香族杂环所取代，并且其中的杂环还可以被羟基、 $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ 或低级烷基所取代，

或者是

b) 5或6元芳香族或非芳香族杂环，但不包括哌嗪基，其中所述的芳香族杂环被哌嗪-1-基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉-1-氧代、吡咯烷-1-基或哌啶-1-基取代，或者是苯并哌啶-1-基或苯并噻吩-2-基，

或者是

c) $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{CH}_2)_{n+1}\text{-}$ 苯基，其是未取代的或被低级烷氧基取代，或是 $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C(O)-}$ 苯基，

或者是

d) $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{CH}_2)_n\text{-}$ 5或6元芳香族或非芳香族杂环，所述杂环是未取代的或被低级烷基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-}$ 5或6元芳香族或非芳香族杂环所取代，

或者是

e) 低级烷基-低级烷氧基、 $-N(R^5)(CH_2)_nN(R^5)(R^6)$ 或 $-(CH_2)_nOH$;

X 是 O;

R^5 、 R^6 彼此独立地是氢或低级烷基;

n 是 0、1、2、3 或 4;

m 是 0 或 1;

o 是 0、1、2、3 或 4。

3、权利要求 1 所述的式 IA 化合物, 其中 R^1 是甲氧基、X 是氧并且 R^2/R^3 是氢。

4、权利要求 3 所述的式 IA 化合物, 其中 R' 是未取代或取代的 5 或 6 元的芳香族杂环。

- 5、权利要求 4 所述的式 IA 化合物, 其中的化合物是
 N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-2-甲基-异烟酰胺,
 5-甲基-噻吩-2-甲酸(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-酰胺,
 5-甲基-咪喃-2-甲酸(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-酰胺,
 N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-异烟酰胺,
 5-甲基-噻吩-2-甲酸(4-甲氧基-7-吡啶-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺,
 5-甲基-噻吩-2-甲酸(4-甲氧基-7-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺,
 5-甲基-噻吩-2-甲酸[4-甲氧基-7-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯并噻唑-2-基]-酰胺,
 5-甲基-噻吩-2-甲酸[7-(3-氨基-苯基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基]-酰胺,
 N-(4-甲氧基-7-噻吩-2-基-苯并噻唑-2-基)-2-甲基-异烟酰胺,
 15 N-[4-甲氧基-7-(2-吡啶-2-基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基]-2-甲基-异烟酰胺,
 N-[4-甲氧基-7-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基]-2-甲基-异烟酰胺,
 N-{4-甲氧基-7-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-噻唑-4-基]-苯并噻唑-2-基}-2-甲基-异烟酰胺和
 20 N-[4-甲氧基-7-(5-甲基-噻吩-2-基)-苯并噻唑-2-基]-2-甲基-异烟酰胺。

6、权利要求 1 所述的式 IA 化合物, 其中 R' 是未取代或取代的 5 或 6 元非芳香族杂环。

- 7、权利要求6所述的式IA化合物，其中所述的化合物是
 吗啉-4-甲酸(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-酰胺，
 硫代吗啉-4-甲酸(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-酰胺，
 1-氧代-1H-硫代吗啉-4-甲酸(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-酰胺，
 5 吗啉-4-甲酸{4-甲氧基-7-[2-(6-甲基-吡啶-3-基)-噻唑-4-基]-苯并噻唑-2-基}-
 酰胺，
 吗啉-4-甲酸[4-甲氧基-7-(2-吡啶-2-基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基]-酰胺，
 吗啉-4-甲酸{4-甲氧基-7-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-噻唑-4-基]-苯并噻唑-2-基}-
 酰胺，
 10 吗啉-4-甲酸[4-甲氧基-7-(2-哌啶-1-基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基]-酰胺，
 吗啉-4-甲酸[4-甲氧基-7-(5-甲基-噻吩-2-基)-苯并噻唑-2-基]-酰胺，
 4-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-氨基甲酰基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯，
 1-乙酰基-哌啶-4-甲酸(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺，
 4-氧代-哌啶-1-甲酸(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺和
 15 1-氧代-1λ⁴-硫代吗啉-4-甲酸(4-甲氧基-7-哌啶-1-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺。

- 8、权利要求1所述的式IA化合物，其中R'是苯基，所述苯基是未取代的或被 -CH₂OH、-CH₂NHCH₂CH₂OCH₃、-CH₂NHCH₂CH₂OH、
 -CH₂NHCH₂- 吡啶基、-CH₂NH₂、-CH₂NHCH₂CH₂SCH₃、
 -CH₂N(CH₃)CH₂CH₂SCH₃、-CH₂N(CH₃)CH₂CH₂OCH₃、
 20 -CH₂N(CH₂CH₃)CH₂CH₂OCH₃、-CH₂NHCH₃、-CH₂SCH₂CH₂N(CH₃)₂、
 -CH₂OCH₃、-CH₂OCH₂CH₂OCH₃或-CH₂N(CH₃)C(O)OCH₃所取代。

- 9、权利要求8所述的式IA化合物，其中的化合物是
 4-羟基甲基-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺，
 4-[(2-甲氧基-乙基氨基)-甲基]-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰
 25 胺，
 4-[(2-羟基-乙基氨基)-甲基]-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺，
 N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-4-[(吡啶-4-基甲基)-氨基]-甲基}-苯甲
 酰胺，

- N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-4-[[吡啶-3-基甲基]-氨基]-甲基]-苯甲酰胺,
- 4-氨基甲基-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺,
- N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-4-[(2-甲硫基-乙基氨基)-甲基]-苯甲酰胺,
- 5 4-[[2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-甲基]-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺,
- N-[7-(2-氨基-噻唑-4-基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基]-4-氟-苯甲酰胺,
- 4-氟-N-{4-甲氧基-7-[2-(6-甲基-吡啶-3-基)-噻唑-4-基]-苯并噻唑-2-基}-苯甲酰胺,
- 10 4-[[2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-甲基]-N-{4-甲氧基-7-[2-(6-甲基-吡啶-3-基)-噻唑-4-基]-苯并噻唑-2-基}-苯甲酰胺,
- 4-[[2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-甲基]-N-(4-甲氧基-7-噻吩-2-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺,
- 15 4-[[2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-甲基]-N-[4-甲氧基-7-(2-吡啶-2-基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基]-苯甲酰胺,
- N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-三氟甲基-苯甲酰胺,
- N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺,
- 4-氟-3-[[乙基-(2-甲氧基-乙基)-氨基]-甲基]-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺,
- 20 N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-3-甲基氨基甲基-苯甲酰胺,
- 4-氟-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-3-甲基氨基甲基-苯甲酰胺,
- 4-氟-3-[[2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-甲基]-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺,
- 25 4-氟-3-[(2-甲氧基-乙基氨基)-甲基]-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺,
- 3-[(2-甲氧基-乙基氨基)-甲基]-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺,

- 3-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-甲基}-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺,
- 4-[(2-乙氧基-乙基氨基)-甲基]-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺,
- 5 N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-甲基氨基甲基-苯甲酰胺,
- 4-(2-二甲基氨基-乙硫基甲基)-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺,
- 4-[(2-乙氧基-乙基)-乙基-氨基]-甲基}-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺,
- 10 4-[(2-乙氧基-乙基)-甲基-氨基]-甲基}-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺,
- 4-(2-甲氧基-乙氧基甲基)-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺,
- 4-甲氧基甲基-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺,
- 15 N-(4-甲氧基-7-硫代吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺和
- [4-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-苄基]-甲基-氨基甲酸甲酯。

10、权利要求 1 所述的式 IA 化合物，其中 R' 是苯基，所述苯基被未取代的或取代的 $-(CR^5R^6)_n$ -5 至 7 元芳香族或非芳香族杂环所取代。

- 20 11、权利要求 10 所述的式 IA 化合物，其中的化合物是
- 4-咪唑-1-基甲基-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺，
- 4-(4-羟基-哌啶-1-基甲基)-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺，
- 4-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基甲基-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺，
- 25 4-(3(S)-二甲基氨基-吡咯烷-1-基甲基)-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺，
- N-{4-甲氧基-7-[2-(6-甲基-吡啶-3-基)-噻唑-4-基]-苯并噻唑-2-基}-4-吡咯烷-1-基-甲基-苯甲酰胺，

N-(4-甲氧基-7-噻吩-2-基-苯并噻唑-2-基)-4-吡咯烷-1-基-甲基-苯甲酰胺,
N-[4-甲氧基-7-(2-吡啶-2-基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基]-4-吡咯烷-1-基-甲基-苯甲酰胺,

4-氯-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-3-吡咯烷-1-基-甲基-苯甲酰胺,

N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-3-吡咯烷-1-基-甲基-苯甲酰胺,

N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-(2-甲基-咪唑-1-基-甲基)-苯甲酰胺和

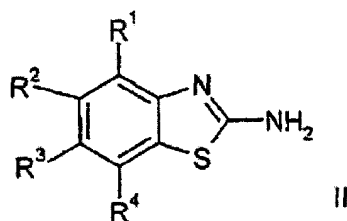
N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-(4-甲基-哌嗪-1-基-甲基)-苯甲酰胺。

12、权利要求 1 所述的式 IA 化合物，其中 R^4 是未取代的或取代的 5 至 7 元芳香族或非芳香族杂环。

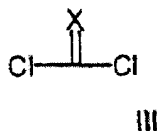
13、权利要求 12 所述的式 IA 化合物，其中 5 至 7 元芳香族或非芳香族杂环是吗啉或哌嗪。

14、制备权利要求 1 所定义的式 I-A 化合物的方法，该方法包括：

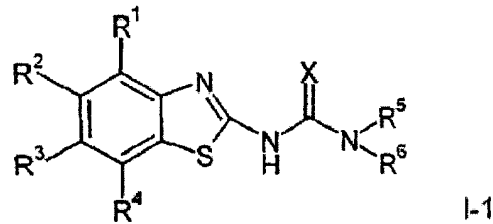
a) 将式 II 化合物



与式 III 化合物

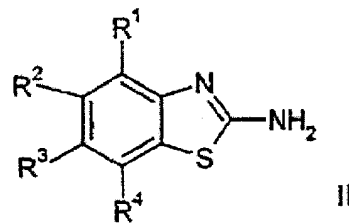


20 以及式 R^5R^6NH 的胺或适当的环胺反应，生成式 I-1 的化合物，



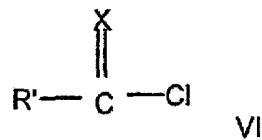
或者是生成其中的基团-NR⁵R⁶被环胺所代替的式 I-1 化合物，
其中 R¹-R⁶ 和 X 具有以上给出的含义，或者

b) 将式 II 化合物



5

与式 VI 化合物反应



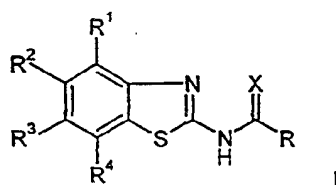
生成式 I-A 的化合物，其中 R¹-R⁴、R' 和 X 具有以上给出的含义，并且
如果需要，将得到的化合物转化成可药用酸加成盐。

10

15、权利要求 1 至 13 中的任何一项所述的化合物在生产用于治疗与腺苷受体有关之疾病的药物中的用途。

苯并噻唑衍生物

本发明涉及通式 I 的化合物及其可药用盐在生产用于治疗与腺苷受体有关之疾病的药物中的用途



其中

R^1 是氢、低级烷基、低级烷氧基、苄氧基、环烷氧基、卤素、羟基或三氟甲氧基;

R^2 、 R^3 彼此独立地是氢、卤素、低级烷基或低级烷氧基;

R^4 是氢、低级烷基、低级链烯基、卤素、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)$ -低级烷基、 $-C(O)$ -卤代低级烷基、 $-CH(OH)$ -卤代低级烷基、 $-C(O)O$ -低级烷基、 $-NHC(O)$ -低级烷基、 $-(CH_2)_n-OH$,

或者是苯基,所述苯基选择性地通过连接基 $-(O)_m-(CH_2)_n-$ 与苯环相连并且是未取代的或被 $N(R^5)(R^6)$ 、卤素、烷氧基或硝基取代,或者是2,3-二氢-1H-吡啶基、氮杂环庚烷-1-基、[1,4]氧杂氮杂环庚烷-4-基,或者是5或6元的芳香族或非芳香族杂环,其可通过连接基 $-(O)_m-(CH_2)_n-$ 或 $-N=C(CH_3)-$ 与苯环相连并且是未取代的或被一个或两个基团 R^7 所取代,其中 R^7 如下所定义;

R 是

(a) 苯基,其是未取代的或被低级烷基、卤代低级烷基、低级烷氧基、氰基、硝基、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OH$ 或如下基团所取代
 $-(CH_2)_n-C(O)-N(R^5)-(CH_2)_0-$ 低级烷氧基、

- $(\text{CH}_2)_n\text{O}$ -卤代低级烷基、
- $(\text{CH}_2)_n\text{O}-(\text{CH}_2)_{n+1}-\text{O}$ -低级烷基、
- $\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^5)-(\text{CH}_2)_n-\text{O}$ -低级烷基、
- $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^5$ 、
- $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)-(\text{CH}_2)_0$ -低级烷氧基、
- $(\text{CH}_2)_n\text{N}[(\text{CH}_2)_0$ -低级烷氧基]₂、
- $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ 、
- $(\text{CH}_2)_n\text{N}[\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3]_2$ 、
- $(\text{CH}_2)_n\text{N}[\text{R}^5][\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3]$ 、
- $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)-(\text{CH}_2)_0\text{NR}^5\text{R}^6$ 、
- $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)$ -低级链烯基、
- $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)-(\text{CH}_2)_0$ -环烷基、
- $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -低级烷基、
- $(\text{CH}_2)_n-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ 、
- $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)-(\text{CH}_2)_0-\text{S}$ -低级烷基、
- $\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ 、
- $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、
- $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)-(\text{CH}_2)_0$ -苯基、
- $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)-(\text{CH}_2)_0-\text{OH}$ 、
- $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)-(\text{CH}_2)_0\text{CH}(\text{OH})-\text{CF}_3$ 、
- $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)-(\text{CH}_2)_0-\text{CF}_3$ 、
- $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)-(\text{CH}_2)_0-\text{O}-\text{CH}(\text{OH})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$ 、
- $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)-(\text{CH}_2)_0-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$ 、
- $\text{N}(\text{R}^5)-\text{C}(\text{O})$ -吗啉、
- $\text{N}(\text{R}^5)-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^5)$ -苯基，其被烷氧基取代、
- $\text{S}(\text{O})_2$ -吗啉、

或者是苯基，其是未取代的或者被 $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_n$ -5至7元芳香族或非

芳香族杂环所取代，并且其中的杂环还可以被羟基、 $-N(R^5)(R^6)$ 、低级烷氧基或低级烷基所取代，或者

所述苯基被 $-(CH_2)_nN(R^5)(CH_2)_0-5$ 或6元芳香族或非芳香族杂环所取代，并且其中的杂环还可以被羟基、 $-N(R^5)(R^6)$ 或低级烷基所取代，

或者是

b) $-(CH_2)_n-5$ 或6元芳香族或非芳香族杂环，条件是当 $n=0$ 时所述杂环不能是哌嗪基，并且所述的环可以是未取代的或被2-氧代-吡咯烷、哌啶基、苯基、 $-(CH_2)_nOH$ 、卤素、 CF_3 、 $=O$ 、低级烷基、环烷基、 $-(CH_2)_n-O$ -低级烷基、 $-(CH_2)_nNH_2$ 、 $-(CH_2)_nCN$ 、 $-C(O)O$ -低级烷基、 $-CH_2-O-S(O)_2CH_3$ 、 $-C(O)$ -低级烷基、 $-C(O)-(CH_2)_n$ -低级烷氧基、 $-CH_2-N(R^6)C_6H_4F$ 、 $-CH_2-N(R^6)C(O)O$ -低级烷基、 $-N(R^6)-C(O)-N(R^5)-(CH_2)_n-O$ -低级烷基所取代；或被四氢呋喃所取代，所述四氢呋喃又被4-Cl-苯基所取代；或被哌嗪-1-基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉-1-氧代、吡咯烷-1-基或哌啶-1-基所取代，或者是苯并哌啶-1-基或苯并噻吩-2-基，

或者是

c) $-(CH_2)_{n+1}$ -苯基、
 $-N(R^5)(CH_2)_n$ -苯基，其是未取代的或被低级烷氧基取代、
 $-O(CH_2)_n$ -苯基或
 $-N(R^5)C(O)$ -苯基，

或者是

d) $-N(R^5)(CH_2)_n-5$ 或6元芳香族或非芳香族杂环，所述杂环是未取代的或被低级烷基、 $-(CH_2)_n-5$ 或6元芳香族或非芳香族杂环所取代，

或者是

e) $-(\text{CH}_2)_n\text{-N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ 、低级烷基、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n$ -低级烷氧基、 $-(\text{CH}_2)_n$ -低级烷氧基、低级烷氧基、环烷基、 $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{CH}_2)_n\text{O}$ -低级烷基、 $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -低级烷基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、 $-(\text{HC}=\text{CH})_n\text{C}(\text{O})\text{O}$ -低级烷基、八氢-喹啉、3,4-二氢-1H-异喹啉、2,3-苯并-1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4,5]癸烷或 1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4,5]癸烷;

X 是 O、S 或两个氢原子;

R^5 、 R^6 彼此独立地是氢或低级烷基;

R^7 是低级烷基、低级烷氧基、 $-\text{C}(\text{O})$ -低级烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -苄基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -低级烷基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^5\text{R}^6$ 、吡啶基, 其是未取代的或被低级烷基取代,

或是 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^5)\text{-C}(\text{O})\text{O}$ -低级烷基、 $-\text{NH-C}(\text{苯基})_3$ 、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基, 其是未取代的或被低级烷基取代;

n 是 0、1、2、3 或 4;

m 是 0 或 1;

o 是 0、1、2、3 或 4。

一小组本发明的式 I 化合物是已知的化合物, 它们记载于例如 EP 427963、US 5,099,021、EP 295656 或 DE 1953149 中。这些化合物具有抗生素活性, 或者可以用于降低血糖水平。此外, WO 00/18767 描述了 2-哌嗪基烷基氨基苯并唑系化合物, 该化合物对多巴胺亚型特异性配体具有亲和性, 因此可用于治疗与该受体有关的疾病。WO 00/18767 的化合物不包括在本发明的范围内。

我们出人意料地发现通式 I 的化合物是腺苷受体的配体。

腺苷通过与特定的细胞表面受体相互作用来调节多种生理学功能。在 1982 年首次提出了腺苷受体作为药物靶点的可能性。腺苷同时在结构学和

代谢方面与生物活性的核苷三磷酸腺苷(ATP)、二磷酸腺苷(ADP)、一磷酸腺苷(AMP)和环一磷酸腺苷(cAMP)有关;并且同时在结构学和代谢方面与生物化学甲基化试剂S-腺苷-L-甲硫氨酸(SAM)有关;其在结构上与辅酶NAD、FAD和辅酶A有关;并且在结构上与RNA有关。腺苷和这些相关的化合物一起对于调节细胞代谢的许多方面以及调节不同的中枢神经系统活性是非常重要的。

腺苷受体被分类成A₁、A_{2A}、A_{2B}和A₃受体,属于G蛋白偶联的受体家族。由腺苷引起的腺苷受体的激活可以引发信号传导机制。这些机制依赖于与G蛋白结合的受体。每一种腺苷受体亚型均特征性地通过腺苷酸环化酶效应物系统进行分类,该系统使用cAMP作为第二信使。A₁和A₃受体与G_i蛋白偶联,抑制腺苷酸环化酶,导致细胞cAMP水平的降低;而A_{2A}和A_{2B}受体与G_s蛋白偶联并激活腺苷酸环化酶,导致细胞cAMP水平的升高。已知A₁受体系统包括磷脂酶C的激活以及钾和钙离子通道的调节。A₃亚型除了与腺苷酸环化酶结合外,还可以刺激磷脂酶C从而激活钙离子通道。

从各种物种(犬、人类、大鼠、狗、鸡、牛、豚鼠)克隆了A₁受体(326-328个氨基酸),在哺乳动物物种之间具有90-95%的序列同一性。从犬、大鼠、人、豚鼠和小鼠克隆了A_{2A}受体(409-412个氨基酸)。从人和小鼠克隆了A_{2B}受体(332个氨基酸),人A_{2B}和人A₁及A_{2A}受体具有45%的同源性。从人、大鼠、狗、兔子和绵羊克隆了A₃受体(317-320个氨基酸)。

有人提出A₁和A_{2A}受体亚型在腺苷对能量供给的调节中起补充作用。腺苷是一种ATP的代谢产物,从细胞散播并局部地产生作用而激活腺苷受体,以降低需氧量(A₁)或增加氧供给(A_{2A}),从而恢复能量供给:组织内需求的平衡。两种亚型的作用都是增加组织可以获得的氧的量,并保护细胞防止由于短时间的氧失衡所引起的损伤。内源性腺苷的一个重要功能是防止在外伤例如组织缺氧、局部缺血、低血压和癫痫发作过程中的损伤。

此外,已知腺苷受体激动剂与表达大鼠 A_3 受体的肥大细胞结合时可以引起肌醇三磷酸和细胞内钙浓度的增加,这增强了抗原诱导的炎性介质的分泌。因此, A_3 受体在介导哮喘发作和其它过敏反应中起作用。

腺苷还是一种神经调质,它通过介导中枢抑制作用在调节作为生理学脑功能的许多方面的基础的分子机制中具有整体的重要性。在外伤例如组织缺氧、局部缺血和癫痫发作后会出现神经递质释放的增加。这些神经递质最终与神经变性和神经死亡有关,而神经变性和神经死亡会引起大脑损伤或个体的死亡。因此,模拟腺苷的中枢抑制作用的腺苷 A_1 激动剂可用作神经保护剂。有人提出腺苷是一种内源性的抗惊厥剂,可以抑制兴奋性神经元释放谷氨酸盐并抑制神经元的放电。因此,腺苷激动剂可用作抗癫痫剂。腺苷拮抗剂可以刺激 CNS 的活性,已证实其可以用作认知加强剂。选择性的 A_{2a} -拮抗剂在治疗各种形式的痴呆例如早老性痴呆中具有治疗潜力并且可用作神经保护剂。腺苷 A_{2a} -受体拮抗剂可以抑制中枢突触末梢释放多巴胺并刺激运动活性,从而改善帕金森氏病的症状。腺苷的中枢活性还与镇静、催眠状态、精神分裂症、焦虑、疼痛、呼吸、抑郁症和药物滥用所涉及的分子机制有关。因此,作用于腺苷受体的药物具有作为镇静剂、肌肉松弛剂、抗精神病药、抗焦虑药、止痛药、呼吸兴奋药的治疗潜力,可用于治疗 ADHD (注意力缺陷多动症)。

腺苷在心血管系统中的一个重要作用是作为心脏保护剂。内源性腺苷的水平会在局部缺血和组织缺氧时增加,并在外伤过程中和外伤后(预适应)保护心脏组织。因此,腺苷激动剂具有作为心脏保护剂的潜力。

腺苷可以调节肾功能的许多方面,包括肾素的释放、肾小球滤过率和肾脏血流。可以拮抗腺苷对肾脏的影响的化合物具有作为肾脏保护剂的潜力。此外,腺苷 A_3 和/或 A_{2B} 拮抗剂可以用于治疗哮喘和其它过敏反应,并可用于治疗糖尿病和肥胖。

许多文献记载了关于腺苷受体的现有知识,例如如下公开出版物:

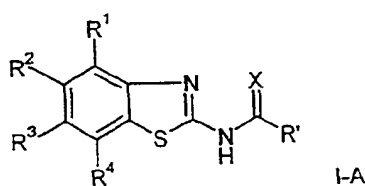
Bioorganic & Medicinal Chemistry, 6, (1998), 619-641,

Bioorganic & Medicinal Chemistry, 6, (1998), 707-719,

J. Med. Chem., (1998), 41, 2835-2845,
 J. Med. Chem., (1998), 41, 3186-3201,
 J. Med. Chem., (1998), 41, 2126-2133,
 J. Med. Chem., (1999), 42, 706-721,
 J. Med. Chem., (1996), 39, 1164-1171,
 Arch. Pharm. Med. Chem., 332, 39-41, (1999).

本发明的目的是式 I 化合物及其可药用盐在生产用于治疗与腺苷 A₂ 受体有关之疾病的药物中的用途、式 I-A 的新化合物本身、其生产方法、基于本发明化合物的药物及其生产方法，以及式 I 化合物在控制或预防基于腺苷系统调节作用的疾病例如老年性痴呆、帕金森氏病、神经保护、精神分裂症、焦虑、疼痛、呼吸不足、抑郁、哮喘、过敏反应、组织缺氧、局部缺血、癫痫发作和药物滥用中的用途。此外，本发明的化合物还可用作镇静剂、肌肉松弛剂、抗精神病药、抗癫痫药、抗惊厥药和心脏保护剂。根据本发明，首选的适应症是基于 A_{2A} 受体拮抗活性的那些，包括中枢神经系统障碍，例如治疗或预防某些抑郁症、神经保护和帕金森氏病以及 ADHD 和糖尿病。

本发明还涉及用于生产治疗与腺苷受体有关之疾病的药物的通式 I-A 的新化合物及其可药用盐



其中

- R¹ 是氢、低级烷基、低级烷氧基、苄氧基、环烷氧基、卤素、羟基或三氟甲氧基；
- R²、R³ 彼此独立地是氢、卤素、低级烷基或低级烷氧基；
- R⁴ 是氢、低级烷基、低级链烯基、卤素、-C(O)-低级烷基、-C(O)-卤代低级烷基、-CH(OH)-卤代低级烷基、-C(O)O-低级烷基、

-NHC(O)-低级烷基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$ ，
 或者是苯基，所述苯基选择性地通过连接基 $-(\text{O})_m\text{-(CH}_2)_n\text{-}$ 与苯环相连并且是未取代的或被 $\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ 、卤素或硝基取代，
 或者是2,3-二氢-1H-吡啶基、氮杂环庚烷-1-基、[1,4]氧杂氮杂环庚烷-4-基，或者是5或6元的芳香族或非芳香族杂环，其可通过连接基 $-(\text{O})_m\text{-(CH}_2)_n\text{-}$ 或 $\text{-N=C(CH}_3\text{)-}$ 与苯环相连并且是未取代的或被一个或两个基团 R^7 所取代，其中 R^7 如下所定义；

R' 是

(a) 苯基，其是未取代的或被卤代低级烷基、 -C(O)H 或如下基团所取代

$-(\text{CH}_2)_n\text{-C(O)-N}(\text{R}^5)\text{-(CH}_2)_n\text{-}$ 低级烷氧基、

$-(\text{CH}_2)_n\text{O-}$ 卤代低级烷基、

$-(\text{CH}_2)_n\text{O-(CH}_2)_{n+1}\text{-O-}$ 低级烷基、

$\text{-S(O)}_2\text{-N}(\text{R}^5)\text{-(CH}_2)_n\text{-O-}$ 低级烷基、

$-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^5$ 、

$-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)\text{-(CH}_2)_0\text{-}$ 低级烷氧基、

$-(\text{CH}_2)_n\text{N}[(\text{CH}_2)_0\text{-低级烷氧基}]_2$ 、

$-(\text{CH}_2)_n\text{N}[\text{S(O)}_2\text{CH}_3]_2$ 、

$-(\text{CH}_2)_n\text{N}[\text{R}^5][\text{S(O)}_2\text{CH}_3]$ 、

$-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)\text{-}$ 低级链烯基、

$-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)\text{-(CH}_2)_0\text{-}$ 环烷基、

$-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)\text{-C(O)O-}$ 低级烷基、

$-(\text{CH}_2)_n\text{-S-(CH}_2)_n\text{-N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ 、

$-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)\text{-(CH}_2)_0\text{-S-}$ 低级烷基、

$-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)\text{-S(O)}_2\text{CH}_3$ 、

$-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)\text{-(CH}_2)_0\text{-}$ 苯基、

$-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)\text{-(CH}_2)_0\text{OH}$ 、

$-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)\text{-(CH}_2)_0\text{CH(OH)-CF}_3$ 、

$-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)-(\text{CH}_2)_o-\text{CF}_3$ 、
 $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)-(\text{CH}_2)_o-\text{O}-\text{CH}(\text{OH})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$ 、
 $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)-(\text{CH}_2)_o-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OCH}_3)_2$ 、
 $-\text{N}(\text{R}^5)-\text{C}(\text{O})$ -吗啉、
 $-\text{N}(\text{R}^5)-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^5)$ -苯基，其被烷氧基取代，
 $-\text{S}(\text{O})_2$ -吗啉，

或者是苯基，其是未取代的或者被 $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_n$ -5至7元芳香族或非芳香族杂环所取代，并且其中的杂环还可以被羟基、 $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ 或低级烷基所取代，或者所述苯基被 $-(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^5)(\text{CH}_2)_o$ -5或6元芳香族或非芳香族杂环所取代，并且其中的杂环还可以被羟基、 $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ 或低级烷基所取代，
 或者是 $-\text{N}(\text{R}^5)$ -苯基，其是未取代的或被低级烷氧基所取代，

或者是

b) $-(\text{CH}_2)_n$ -5或6元芳香族或非芳香族杂环，条件是当 $n=0$ 时所述杂环不能是哌嗪基，并且所述的环可以是未取代的或被2-氧代-吡咯烷、哌啶基、苯基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 、卤素、 CF_3 、 $=\text{O}$ 、低级烷基、环烷基、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}$ -低级烷基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -低级烷基、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ -低级烷基、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n$ -低级烷氧基、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}_6\text{H}_4\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(\text{O})\text{O}$ -低级烷基、 $-\text{N}(\text{R}^6)-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^5)-(\text{CH}_2)_n-\text{O}$ -低级烷基所取代；或被四氢呋喃所取代，所述四氢呋喃又被4-Cl-苯基所取代；或被哌嗪-1-基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉-1-氧代、吡咯烷-1-基或哌啶-1-基所取代，或者是苯并哌啶-1-基或苯并噻吩-2-基，

或者是

c) $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{CH}_2)_{n+1}$ -苯基，其是未取代的或被低级烷氧基取代，

-O(CH₂)_n-苯基或
-N(R⁵)C(O)-苯基,

或者是

d) -N(R⁵)(CH₂)_n-5 或 6 元芳香族或非芳香族杂环, 所述杂环是未取代的或被低级烷基、-(CH₂)_n-5 或 6 元芳香族或非芳香族杂环所取代,

或者是

e) -O-(CH₂)_n- 低级烷氧基、-低级烷基-低级烷氧基、
-N(R⁵)(CH₂)_nN(R⁵)(R⁶)、-(CH₂)_nOH、-(HC=CH)_nC(O)O-低级烷基、
八氢-喹啉、3,4-二氢-1H-异喹啉、2,3-苯并-1,4-二氧杂-8-氮杂-螺
[4,5]癸烷或 1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4,5]癸烷;

X 是 O、S 或两个氢原子;

R⁵、R⁶ 彼此独立地是氢或低级烷基;

R⁷ 是低级烷基、低级烷氧基、-C(O)-低级烷基、-C(O)O-苄基、-C(O)O-
低级烷基、-(CH₂)_nNR⁵R⁶、吡啶基, 其是未取代的或被低级烷基取
代,

或是-CH₂N(R⁵)-C(O)O-低级烷基、-NH-C(苯基)₃、吡咯烷基、哌
啶基、吗啉基、哌嗪基, 其是未取代的或被低级烷基取代;

n 是 0、1、2、3 或 4;

m 是 0 或 1;

o 是 0、1、2、3 或 4.

本文中所用的术语“低级烷基”是指含有 1 至 6 个碳原子的饱和直链或支链烷基, 例如, 甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、2-丁基、叔丁基等。优选的低级烷基是含有 1-4 个碳原子的基团。

本文中所用的术语“低级链烯基”是指含有 2 至 6 个碳原子的不饱和直链或支链的烃基，例如，乙烯基、丙烯基、异丙烯基、正丁烯基、异丁烯基、2-丁烯基、叔丁烯基等。优选的低级链烯基是含有 2-4 个碳原子的基团。

术语“环烷基”是指含有 3-6 个碳原子的饱和碳环基团。

术语“卤素”是指氯、碘、氟和溴。

术语“低级烷氧基”是指其中的烷基如上所定义的通过氧原子连接的基团。

术语“5 或 6 元的芳香族或非芳香族杂环”是指如下基团：芳香族杂环基团是，例如吡咯-1-基、四唑基、咪唑-1 或 2-基、吡唑-1-基、吡啶-1、2、3 或 4-基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、异噻唑基、异噁唑基、噻唑基、噻吩基或呋喃基；非芳香族杂环基团是，例如吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉-1,1-二氧化或硫代吗啉-1-氧代。

术语“可药用酸加成盐”包括与无机和有机酸例如盐酸、硝酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、甲酸、富马酸、马来酸、乙酸、琥珀酸、酒石酸、甲磺酸、对甲苯磺酸等形成的盐。

优选的式 I 化合物是其中 R^1 是甲氧基，X 是氧， R^2/R^3 是氢的化合物。

对于上述用途，优选的式 I 化合物的例子是其中 R 是未取代或取代的 5 或 6 元芳香族杂环的化合物，例如如下化合物：

N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-2-甲基-异烟酰胺，

5-甲基-噻吩-2-甲酸(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-酰胺，

5-甲基-呋喃-2-甲酸(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-酰胺，

N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-异烟酰胺，

5-甲基-噻吩-2-甲酸(4-甲氧基-7-吡啶-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺，

5-甲基-噻吩-2-甲酸(4-甲氧基-7-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺，

5-甲基-噻吩-2-甲酸[4-甲氧基-7-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯并噻唑-2-基]-酰胺，

5-甲基-噻吩-2-甲酸[7-(3-氨基-苯基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基]-酰胺,
 N-(4-甲氧基-7-噻吩-2-基-苯并噻唑-2-基)-2-甲基-异烟酰胺,
 N-[4-甲氧基-7-(2-吡啶-2-基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基]-2-甲基-异烟酰胺,

N-[4-甲氧基-7-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基]-2-甲基-异烟酰胺,

N-{4-甲氧基-7-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-噻唑-4-基]-苯并噻唑-2-基}-2-甲基-异烟酰胺和

N-[4-甲氧基-7-(5-甲基-噻吩-2-基)-苯并噻唑-2-基]-2-甲基-异烟酰胺。

对于上述用途, 另外优选的式 I 化合物是其中 R 是未取代的或取代的 5 或 6 元非芳香族杂环的化合物, 例如如下化合物:

吗啉-4-甲酸(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-酰胺,

硫代吗啉-4-甲酸(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-酰胺,

1-氧代-1H-硫代吗啉-4-甲酸(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-酰胺,

吗啉-4-甲酸{4-甲氧基-7-[2-(6-甲基-吡啶-3-基)-噻唑-4-基]-苯并噻唑-2-基}-酰胺,

吗啉-4-甲酸[4-甲氧基-7-(2-吡啶-2-基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基]-酰胺,

吗啉-4-甲酸{4-甲氧基-7-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-噻唑-4-基]-苯并噻唑-2-基}-酰胺,

吗啉-4-甲酸[4-甲氧基-7-(2-哌啶-1-基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基]-酰胺,

吗啉-4-甲酸[4-甲氧基-7-(5-甲基-噻吩-2-基)-苯并噻唑-2-基]-酰胺,

4-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯,

1-乙酰基-哌啶-4-甲酸(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺,

4-氧代-哌啶-1-甲酸(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺和

1-氧代-1 λ^4 -硫代吗啉-4-甲酸(4-甲氧基-7-哌啶-1-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺。

还优选其中 R 是甲氧基的化合物, 例如如下化合物:

外消旋-[7-(2-溴-1-羟基-乙基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基]-氨基甲酸甲酯,
{4-甲氧基-7-[2-(6-甲基-吡啶-3-基)-噻唑-4-基]-苯并噻唑-2-基}-氨基甲
酸甲酯,

[4-甲氧基-7-(2-吡啶-2-基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基]-氨基甲酸甲酯,
[4-甲氧基-7-(2-哌啶-1-基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基]-氨基甲酸甲酯和
{4-甲氧基-7-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-噻唑-4-基]-苯并噻唑-2-基}-氨基甲
酸甲酯。

对于上述用途, 优选的式 I 化合物是如下化合物, 其中 R 是苯基, 所
述苯基是未取代的或被卤素、 CF_3 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、
 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ -吡啶基、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、
 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、
 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、
 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$
或 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 取代, 例如如下化合物:

4-羟基甲基-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺,
4-氟-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺,
2-(4-氟-苯甲酰基氨基)-4-甲氧基-苯并噻唑-7-甲酸甲酯,
4-[(2-甲氧基-乙基氨基)-甲基]-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯
甲酰胺,

4-[(2-羟基-乙基氨基)-甲基]-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲
酰胺,

N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-4-[(吡啶-4-基-甲基)-氨基]-甲基-
苯甲酰胺,

N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-4-[(吡啶-3-基-甲基)-氨基]-甲基-
苯甲酰胺,

4-氨基甲基-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺,

N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-4-[(2-甲硫基-乙基氨基)-甲基]-苯
甲酰胺,

4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-甲基}-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺,

N-[7-(2-氨基-噻唑-4-基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基]-4-氟-苯甲酰胺,

4-氟-N-{4-甲氧基-7-[2-(6-甲基-吡啶-3-基)-噻唑-4-基]-苯并噻唑-2-基}-苯甲酰胺,

4-氟-N-(4-甲氧基-7-噻吩-2-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺,

4-氟-N-{4-甲氧基-7-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-噻唑-4-基]-苯并噻唑-2-基}-苯甲酰胺,

4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-甲基}-N-{4-甲氧基-7-[2-(6-甲基-吡啶-3-基)-噻唑-4-基]-苯并噻唑-2-基}-苯甲酰胺,

4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-甲基}-N-(4-甲氧基-7-噻吩-2-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺,

4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-甲基}-N-[4-甲氧基-7-(2-吡啶-2-基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基]-苯甲酰胺,

N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-三氟甲基-苯甲酰胺,

4-氟-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺,

N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺,

4-氟-3-[[乙基-(2-甲氧基-乙基)-氨基]-甲基]-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺,

N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-3-甲基氨基甲基-苯甲酰胺,

4-氟-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-3-甲基氨基甲基-苯甲酰胺,

4-氟-3-[[2-(2-甲氧基-乙基)-氨基]-甲基]-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺,

4-氟-3-[(2-甲氧基-乙基氨基)-甲基]-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺,

3-[(2-甲氧基-乙基氨基)-甲基]-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺,

3-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-甲基}-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺,

4-[(2-乙氧基-乙基氨基)-甲基]-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺,

N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-甲基氨基甲基-苯甲酰胺,
4-(2-二甲基氨基-乙硫基甲基)-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺,

4-[(2-乙氧基-乙基)-乙基-氨基]-甲基}-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺,

4-[(2-乙氧基-乙基)-甲基-氨基]-甲基}-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺,

4-(2-乙氧基-甲基)-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-2-基)-苯甲酰胺,

4-甲氧基甲基-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺,

N-(4-甲氧基-7-硫代吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺和

[4-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-氨基甲酰基)-苄基]-甲基-氨基甲酸甲酯。

对于上述用途,进一步优选的式 I 化合物是如下化合物,其中 R 是苯基,所述苯基被未取代或取代的 $-(CH_2)_n$ -5 至 7 元芳香族或非芳香族杂环所取代,例如如下化合物:

4-咪唑-1-基-甲基-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺,

4-(4-羟基-哌啶-1-基-甲基)-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺,

4-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基-甲基-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺,

4-(3 (S)-二甲基氨基-吡咯烷-1-基-甲基)-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺,

N-{4-甲氧基-7-[2-(6-甲基-吡啶-3-基)-噻唑-4-基]-苯并噻唑-2-基}-4-吡咯烷-1-基-甲基-苯甲酰胺,

N-(4-甲氧基-7-噻吩-2-基-苯并噻唑-2-基)-4-吡咯烷-1-基-甲基-苯甲酰胺,

N-[4-甲氧基-7-(2-吡啶-2-基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基]-4-吡咯烷-1-基-甲基-苯甲酰胺,

4-氯-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-3-吡咯烷-1-基-甲基-苯甲酰胺,

N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-3-吡咯烷-1-基-甲基-苯甲酰胺,

N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-(2-甲基-咪唑-1-基-甲基)-苯甲酰胺和

N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-(4-甲基-哌嗪-1-基-甲基)-苯甲酰胺。

特别优选其中 R⁴ 是未取代的或取代的 5 至 7 元芳香族或非芳香族杂环例如吗啉或哌嗪的化合物。

优选的式 IA 化合物是其中 R¹ 是甲氧基、X 是氧、R²/R³ 是氢的化合物。

优选的式 IA 化合物的例子是其中 R¹ 是未取代的或取代的 5 或 6 元芳香族杂环的化合物, 例如如下化合物:

N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-2-甲基-异烟酰胺,

5-甲基-噻吩-2-甲酸(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-酰胺,

5-甲基-咪唑-2-甲酸(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-酰胺,

N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-异烟酰胺,

5-甲基-噻吩-2-甲酸(4-甲氧基-7-吡啶-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺,

5-甲基-噻吩-2-甲酸(4-甲氧基-7-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺,

5-甲基-噻吩-2-甲酸[4-甲氧基-7-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯并噻唑-2-基]-酰胺,

5-甲基-噻吩-2-甲酸[7-(3-氨基-苯基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基]-酰胺,

N-(4-甲氧基-7-噻吩-2-基-苯并噻唑-2-基)-2-甲基-异烟酰胺,

N-[4-甲氧基-7-(2-吡啶-2-基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基]-2-甲基-异烟酰胺,

N-[4-甲氧基-7-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基]-2-甲基-异烟酰胺,

N-{4-甲氧基-7-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-噻唑-4-基]-苯并噻唑-2-基}-2-甲基-异烟酰胺和

N-[4-甲氧基-7-(5-甲基-噻吩-2-基)-苯并噻唑-2-基]-2-甲基-异烟酰胺。

进一步优选的式 IA 化合物是其中 R 是未取代的或取代的 5 或 6 元非芳香族杂环的化合物, 例如如下化合物:

吗啉-4-甲酸(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-酰胺,

硫代吗啉-4-甲酸(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-酰胺,

1-氧代-1 λ^4 -硫代吗啉-4-甲酸(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-酰胺,

吗啉-4-甲酸{4-甲氧基-7-[2-(6-甲基-吡啶-3-基)-噻唑-4-基]-苯并噻唑-2-基}-酰胺,

吗啉-4-甲酸[4-甲氧基-7-(2-吡啶-2-基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基]-酰胺,

吗啉-4-甲酸{4-甲氧基-7-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-噻唑-4-基]-苯并噻唑-2-基}-酰胺,

吗啉-4-甲酸[4-甲氧基-7-(2-哌啶-1-基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基]-酰胺,

吗啉-4-甲酸[4-甲氧基-7-(5-甲基-噻吩-2-基)-苯并噻唑-2-基]-酰胺,

4-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-氨基甲酰基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯,

1-乙酰基-哌啶-4-甲酸(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺,

4-氧代-哌啶-1-甲酸(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺和

1-氧代-1 λ^4 -硫代吗啉-4-甲酸(4-甲氧基-7-哌啶-1-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺。

还优选其中 R 是甲氧基的化合物, 例如如下化合物:

外消旋-[7-(2-溴-1-羟基-乙基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基]-氨基甲酸甲酯,

{4-甲氧基-7-[2-(6-甲基-吡啶-3-基)-噻唑-4-基]-苯并噻唑-2-基}-氨基甲酸甲酯,

[4-甲氧基-7-(2-吡啶-2-基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基]-氨基甲酸甲酯,

[4-甲氧基-7-(2-哌啶-1-基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基]-氨基甲酸甲酯和

{4-甲氧基-7-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-噻唑-4-基]-苯并噻唑-2-基}-氨基甲酸甲酯。

优选的式 IA 化合物是如下化合物, 其中 R' 是苯基, 所述苯基是未取代的或被 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ - 吡啶基、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 取代, 例如如下化合物:

4-羟基甲基-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺,

4-[(2-甲氧基-乙基氨基)-甲基]-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺,

4-[(2-羟基-乙基氨基)-甲基]-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺,

N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-4-[(吡啶-4-基甲基)-氨基]-甲基-苯甲酰胺,

N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-4-[(吡啶-3-基甲基)-氨基]-甲基-苯甲酰胺,

4-氨基甲基-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺,

N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-4-[(2-甲硫基-乙基氨基)-甲基]-苯甲酰胺,

4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-甲基-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺,

N-[7-(2-氨基-噻唑-4-基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基]-4-氟-苯甲酰胺,

4-氟-N-{4-甲氧基-7-[2-(6-甲基-吡啶-3-基)-噻唑-4-基]-苯并噻唑-2-基}-
苯甲酰胺,

4-[[2-(甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-甲基]-N-{4-甲氧基-7-[2-(6-甲基-吡啶-
3-基)-噻唑-4-基]-苯并噻唑-2-基}-苯甲酰胺,

4-[[2-(甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-甲基]-N-(4-甲氧基-7-噻吩-2-基-苯并
噻唑-2-基)-苯甲酰胺,

4-[[2-(甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-甲基]-N-[4-甲氧基-7-(2-吡啶-2-基-噻
唑-4-基)-苯并噻唑-2-基]-苯甲酰胺,

N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-三氟甲基-苯甲酰胺,

N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺,

4-氟-3-[[乙基-(2-甲氧基-乙基)-氨基]-甲基]-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-
苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺,

N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-3-甲基氨基甲基-苯甲酰胺,

4-氟-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-3-甲基氨基甲基-苯甲酰
胺,

4-氟-3-[[2-(甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-甲基]-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-
苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺,

4-氟-3-[(2-甲氧基-乙基氨基)-甲基]-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑
-2-基)-苯甲酰胺,

3-[(2-甲氧基-乙基氨基)-甲基]-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-
基)-苯甲酰胺,

3-[[2-(甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-甲基]-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并
噻唑-2-基)-苯甲酰胺,

4-[(2-乙氧基-乙基氨基)-甲基]-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-
基)-苯甲酰胺,

N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-甲基氨基甲基-苯甲酰胺,

4-(2-二甲基氨基-乙硫基甲基)-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-
基)-苯甲酰胺,

4-[(2-乙氧基-乙基)-乙基-氨基]-甲基-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺,

4-[(2-乙氧基-乙基)-甲基-氨基]-甲基-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺,

4-(2-甲氧基-乙氧基甲基)-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺,

4-甲氧基甲基-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺,

N-(4-甲氧基-7-硫代吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺和

[4-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-氨基甲酰基)-苄基]-甲基-氨基甲酸甲酯。

更优选的式 IA 化合物是如下化合物, 其中 R' 是苯基, 所述苯基被未取代的或取代的-(CR⁵R⁶)_n-5 至 7 元芳香族或非芳香族杂环所取代, 例如如下化合物:

4-咪唑-1-基甲基-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺,

4-(4-羟基-哌啶-1-基-甲基)-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺,

4-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基-甲基-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺,

4-(3(S)-二甲基氨基-吡咯烷-1-基-甲基)-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺,

N-{4-甲氧基-7-[2-(6-甲基-吡啶-3-基)-噻唑-4-基]-苯并噻唑-2-基}-4-吡咯烷-1-基-甲基-苯甲酰胺,

N-(4-甲氧基-7-噻吩-2-基-苯并噻唑-2-基)-4-吡咯烷-1-基-甲基-苯甲酰胺,

N-[4-甲氧基-7-(2-吡啶-2-基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基]-4-吡咯烷-1-基-甲基-苯甲酰胺,

4-氟-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-3-吡咯烷-1-基-甲基-苯甲酰胺,

N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-3-吡咯烷-1-基-甲基-苯甲酰胺,

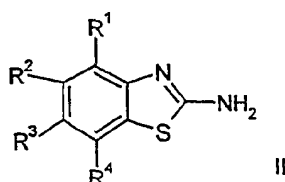
N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-(2-甲基-咪唑-1-基-甲基)-苯甲酰胺和

N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-(4-甲基-哌嗪-1-基-甲基)-苯甲酰胺。

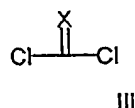
特别优选的式 IA 化合物是其中 R^4 是未取代的或取代的 5 至 7 元芳香族或非芳香族杂环例如吗啉或哌嗪的化合物。

本发明的式 I 和 I-A 化合物及其可药用盐可以通过本领域已知的方法制备, 例如, 通过下述方法制备, 所述方法包括

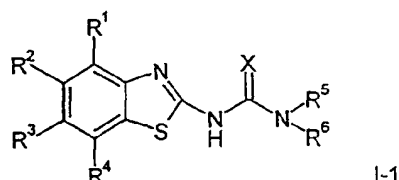
a) 将式 II 化合物



与式 III 化合物

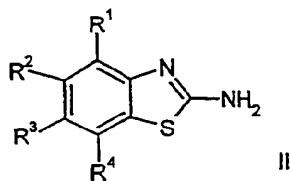


以及式 R^5R^6NH 的胺或适当的环胺反应, 生成式 I-1 的化合物,

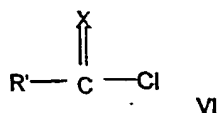


或者是生成其中的基团 $-NR^5R^6$ 被环胺所代替的式 I-1 化合物, 其中 R^1-R^6 和 X 具有以上给出的含义, 或者

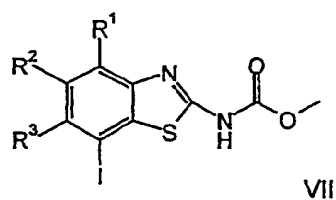
b) 将式 II 化合物



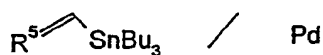
与式 VI 化合物反应



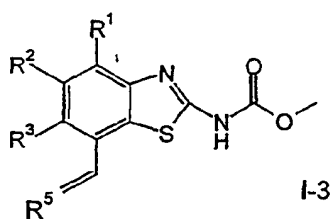
生成式 I-A 的化合物, 其中 R¹-R⁴、R'和 X 具有以上给出的含义, 或者
c) 将式 VII 化合物



与下式化合物反应

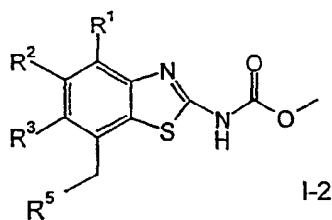


生成式 I-3 的化合物,



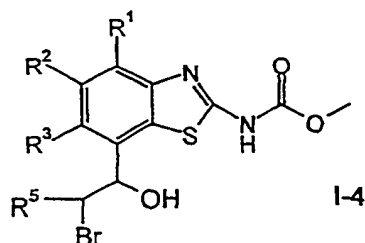
其中 R¹-R⁵ 具有以上给出的含义, 或者

d) 用 H₂/Pd/C 氢化式 I-3 的化合物得到式 I-2 的化合物



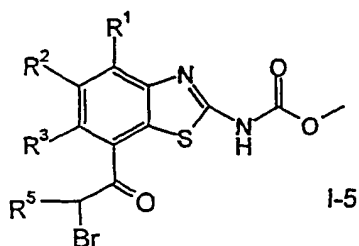
其中 R^1-R^5 具有以上给出的含义, 或者

e) 将式 I-3 的化合物与 N-溴琥珀酰亚胺/ H_2O 反应生成式 I-4 的化合物



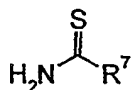
其中 R^1-R^5 具有以上给出的含义, 或者

f) 将式 I-4 的化合物氧化成式 I-5 的化合物

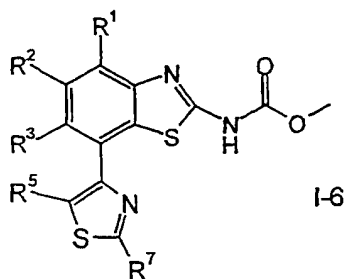


其中 R^1-R^5 具有以上给出的含义, 或者

g) 将式 I-5 的化合物与下式化合物反应

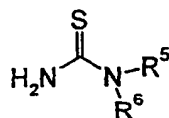


生成式 I-6 的化合物

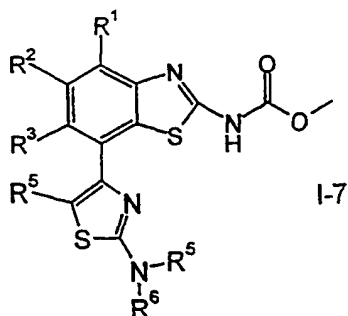


其中 R^1-R^5 和 R^7 具有以上给出的含义, 或者

h) 将式 I-5 的化合物与下式化合物反应

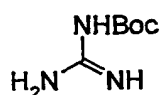


生成式 I-7 的化合物

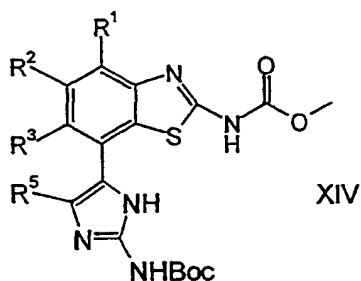


其中 R^1 - R^6 具有以上给出的含义, 或者

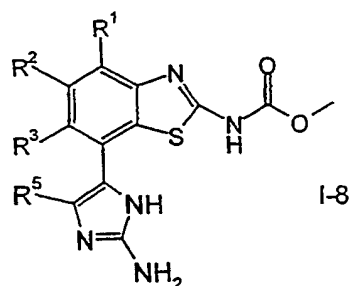
i) 将式 I-5 的化合物与下式化合物反应



生成式 XIV 的化合物,



然后裂解掉 Boc-基团得到式 I-8 的化合物,



其中 R^1 - R^5 具有以上给出的含义, 或者

j) 在以上给出的定义范围内改变一个或多个取代基 R^1 - R^6 , 并且,

如果需要，将得到的化合物转化成可药用酸加成盐。

所有上述反应步骤均可按照常规方式进行并在实施例中进行了更详细地描述。

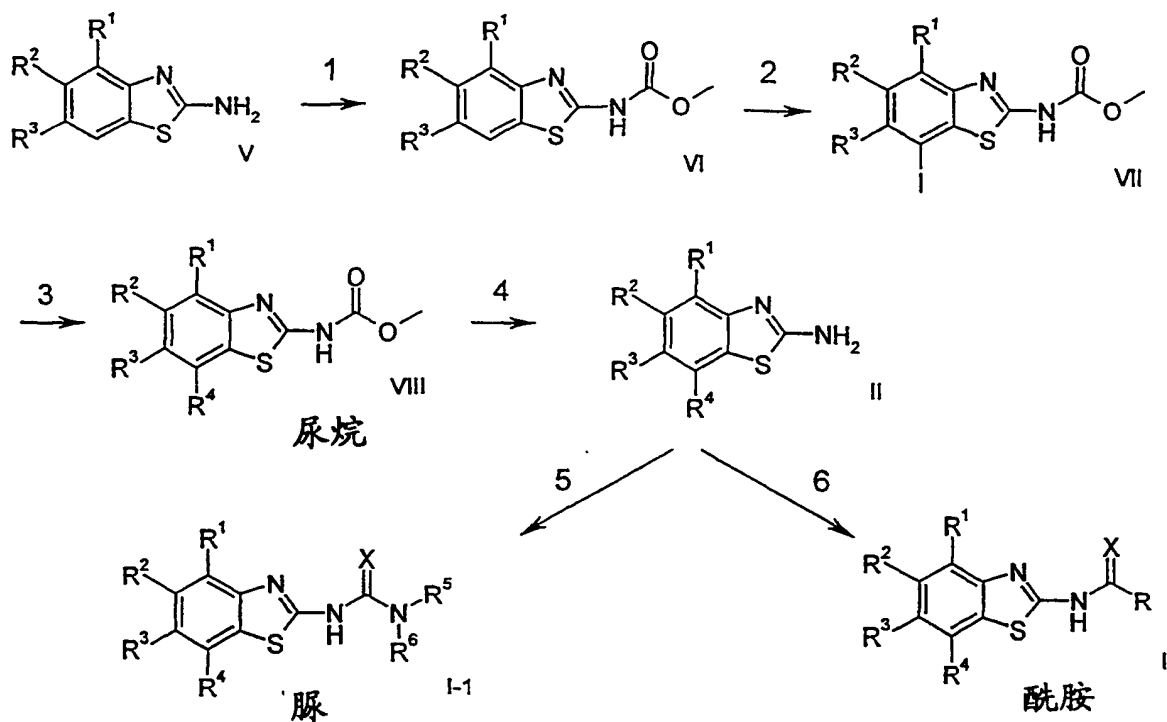
按照该方法的变化形式 a)，将式 II 的化合物(例如 2-氨基-7-苯基-4-甲氧基-苯并噻唑)的吡啶溶液溶于四氢呋喃，然后用光气在甲苯中处理。将反应混合物减压浓缩至一半的体积，然后加入适当的胺，例如，式 R^5R^6NH 的胺或环胺，例如吗啉或硫代吗啉。通过快速色谱分离所得到的产物。

反应变化形式 b)描述了制备式 I 化合物的方法，其中，将式 II 化合物与式 IV 化合物进行反应。反应以常规方式进行约 10 分钟。然后通过快速色谱分离所得到的化合物。

成盐按照本领域技术人员熟知的方法在室温下进行。与无机酸形成的盐以及与有机酸形成的盐均包括在内。所述盐的例子为盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐等。

实施例 1-187 和如下反应方案 1 和 2 详细描述了式 I 化合物的制备。原料是已知化合物或者可以按照本领域已知的方法制备。

方案 1



其中数字 1-6 具有如下含义:

1 MeO(CO)Cl, 碱

2 ICl

3 R⁴-B(OR⁵)₂ 或 R⁴-Sn(CH₃)₃, Pd-催化剂

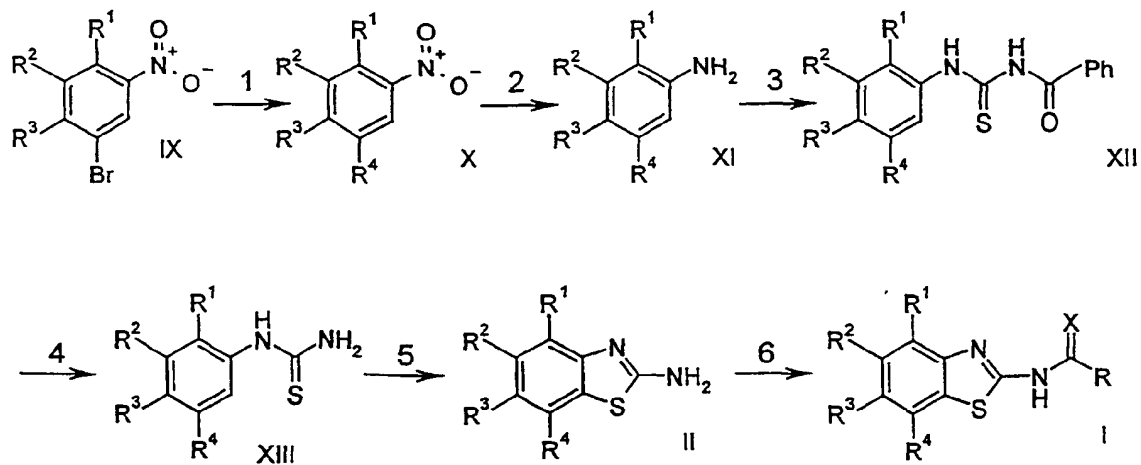
4 KOH

5 C(X)Cl₂, R⁵R⁶NH 或 R⁵NCX

6 RC(X)Cl, 碱

取代基的定义如上所述。

方案 2



其中数字 1-6 具有如下含义:

1 $R^4-B(OR^5)_2$ 或 $R^4-Sn(CH_3)_3$ 、Pd-催化剂

2 H_2 、Pd-C

3 $Ph(CO)NCS$

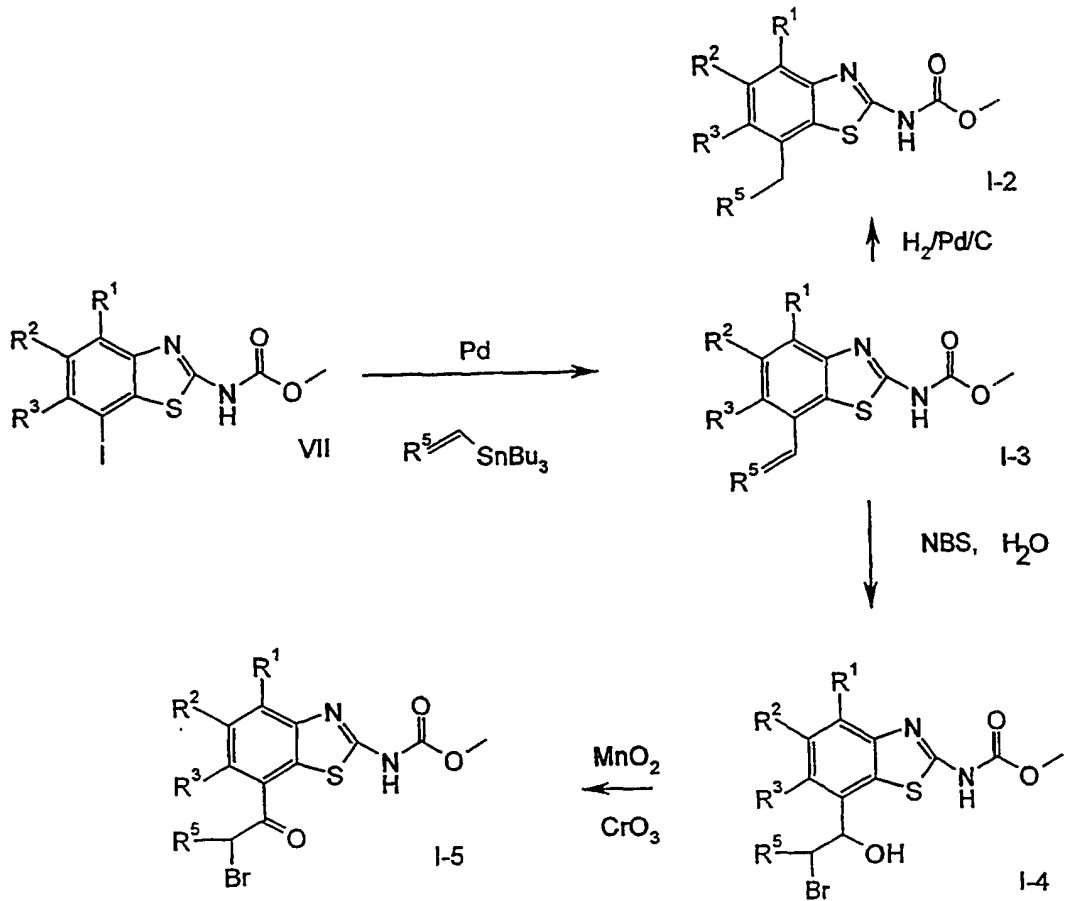
4 NaOMe

5 Br_2

6 $RC(X)Cl$ 、碱

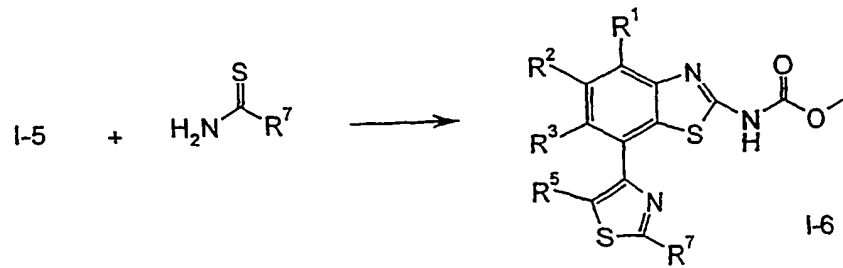
取代基 R^1-R^4 、 R^5 、X 和 R 具有以上给出的定义。

方案 3



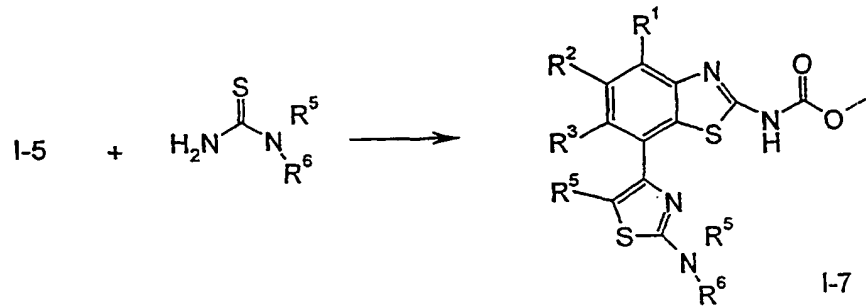
R¹ 至 R⁵ 具有以上给出的定义，NBS 是 N-溴琥珀酰亚胺。

方案 4



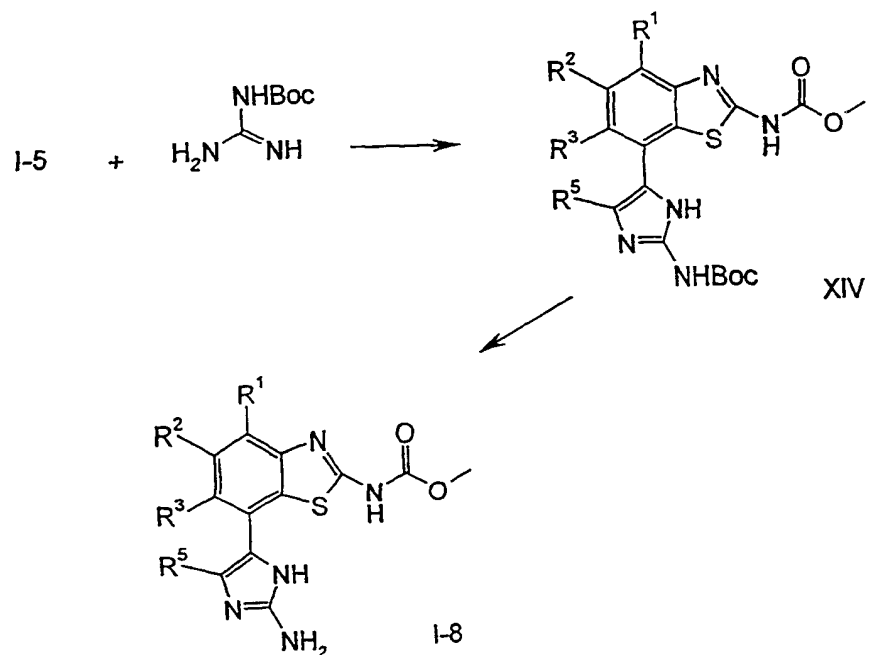
R^1 至 R^5 和 R^7 具有以上给出的定义。

方案 5



R^1 至 R^6 具有以上给出的定义。

方案 6



R^1 至 R^5 具有以上给出的定义。

方案 1 至 6 中所描述的反应按照常规方式进行。

式 I 和 I-A 的化合物及其可药用加成盐具有有价值的药理学特性。具体地讲，发现本发明的化合物是腺苷受体的配体并且对腺苷 A_{2A} 受体具有高亲和性。

按照下文中给出的试验对化合物进行研究。

人腺苷 A_{2A} 受体

用塞姆利基森林病毒表达系统将人腺苷 A_{2A} 受体在中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞中重组表达。收获细胞，通过离心洗涤两次，匀化并再次通过离心进行洗涤。将最后洗涤的膜沉积物悬浮在 Tris (50mM) 缓冲液中，所述缓冲液中含有 120mM NaCl、5mM KCl、2mM $CaCl_2$ 和 10mM $MgCl_2$ (pH 7.4) (缓冲液 A)。在 96 孔板中进行 [3H]-SCH-58261 (Dionisotti 等, 1997, Br J Pharmacol 121, 353; 1nM) 结合试验，试验在 2.5 μ g 膜蛋白、0.5mg Ysi-聚-L-赖氨酸 SPA 珠和 0.1 U 腺苷脱氨酶的存在下、在最终体积为 200 μ l 的缓冲液 A 中进行。用黄嘌呤胺同类物(XAC; 2 μ M)测定非特异性结合。将化合物在 10 μ M 至 0.3nM 的 10 种浓度下进行测定。所有试验均一式两份地进行并且重复至少两次。将试验平板在室温下保温 1 小时，然后离心并用 Packard Topcount 闪烁计数器测定结合的配体。用非线性曲线拟合程序计算 IC_{50} 值并用 Cheng-Prussoff 方程计算 K_i 值。

根据本发明，证实式 I 化合物对 A_{2A} 受体具有高亲和性。最优选的化合物对 hA_{2A} 的结合亲和性的 pK_i 值为 8.5 至 9.3。

该化合物的实例如下：

实施例序号	pK_i 值
3	8.8
10	9.0

17	9.3
23	8.9
36	9.1
59	9.0
61	8.9
62	9.1
91	8.8
92	8.9
96	8.8
100	9.3
107	8.8
108	8.9
121	9.0
125	9.0
157	8.9
159	8.9
201	8.6
221	8.7
238	8.7
240	8.5
253	8.6
258	8.9
271	8.6
275	8.7
277	8.7
278	8.5
279	8.8

280	8.7
282	8.6
283	9.0
286	8.8
287	8.5
289	8.9
290	8.6
292	8.8
298	8.7
301	8.5
304	8.5
308	9.1
309	8.5
314	8.5
315	8.6
317	8.6
326	8.5
327	8.5
342	8.5
369	9.2

式 I 化合物及式 I 化合物的可药用盐可用作药物，例如以药物制剂的形式用作药物。药物制剂可例如以片剂、包衣片、糖衣丸、硬和软明胶胶囊、溶液、乳液或者混悬液的形式经口服给药。但也可例如以栓剂的形式直肠给药，或者以注射液的形式胃肠外给药。

式 I 化合物可用药物惰性的、无机或有机载体加工以生产药物制剂。乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐等，可用作例如制备片剂、包衣片、糖衣丸和硬明胶胶囊的载体。用于软明胶胶囊的适宜载体是，

例如植物油、蜡、脂肪、半固体和液体多元醇等。根据活性物质的性质，在软明胶胶囊的情况下通常不需要载体。用于制备溶液和糖浆的适宜载体是，例如水、多元醇、甘油、植物油等。用于栓剂的适宜载体是，例如天然的或硬化的油、蜡、脂肪、半固体或者液体多元醇等。

此外，药物制剂还可包含防腐剂、增溶剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、芳香剂、用于改变渗透压的盐、缓冲剂、掩蔽剂或抗氧化剂。它们还可包含其它治疗学上有益的物质。

含有式 I 化合物或其可药用盐以及治疗惰性的载体的药物及其生产方法也是本发明的目的，所述生产方法包括，将一种或多种式 I 化合物和/或可药用酸加成盐以及，如果需要的话，一种或多种其它治疗学上有益的物质和一种或多种治疗惰性的载体一起制成盖仑给药形式。

根据本发明，式 I 化合物及其可药用盐可用于控制和预防基于腺苷受体拮抗活性的疾病，例如早老性痴呆、帕金森氏病、神经保护、精神分裂症、焦虑、疼痛、呼吸不足、抑郁、哮喘、过敏反应、组织缺氧、局部缺血、癫痫发作和药物滥用。此外，本发明的化合物还可用作镇静剂、肌肉松弛剂、抗精神病药、抗癫痫药、抗惊厥药和心脏保护剂以及用于生产相应的药物。

根据本发明，首选的适应症包括中枢神经系统障碍，例如治疗或预防某些抑郁症、神经保护和帕金森氏病。

剂量可在较宽的限度内变化，但是在每个具体病例中，当然应适合于个体的需求。在口服给药的情况下，对于成人的剂量可以在约 0.01mg 至约 1000mg/天通式 I 的化合物和相应量的其可药用盐之间变化。每日剂量可以以单剂量给药，或者以分开的剂量给药，此外，当需要时，剂量也可超过上限。

实施例 1

N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

向 2-氨基-4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑(100mg, 0.4mmol)的吡啶(2ml)溶液中加入苯甲酰氯(55mg, 0.4mmol)并将混合物在 20℃搅拌过夜。向该混合物中加入 2N HCl 至 pH 1(20ml), 然后将混合物用 EtOAc (20ml)萃取两次, 用饱和 NaHCO₃ 溶液洗涤, 用硫酸钠干燥并蒸除溶剂。然后将粗产物进行硅胶(Merck 230-400 目)色谱, 用 CH₂Cl₂/MeOH (98:2)洗脱, 合并产物级分并蒸除溶剂得到白色固体状标题化合物(97mg, 69%收率), MS: m/e=360 (M)⁺。

按照实施例 1 的一般方法制备实施例 2 至 49 的化合物。

实施例 2

呋喃-2-甲酸(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

使用呋喃-2-甲酰氯制得米色固体状标题化合物(41%收率), MS: m/e=251.3 (M+H)⁺。

实施例 3

5-甲基-噻吩-2-甲酸(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

使用 5-甲基-噻吩-甲酰氯制得米色固体状标题化合物(36%收率), MS: m/e=381.3 (M+H)⁺。

实施例 4

呋喃-2-甲酸(4,6-二氟-苯并噻唑-2-基)-酰胺

使用 2-氨基-4,6-二氟-苯并噻唑和呋喃-2-甲酰氯制得灰色固体状的标题化合物(81%收率), MS: m/e=280 (M)⁺。

实施例 5

5-甲基-噻吩-2-甲酸(4,6-二氟-苯并噻唑-2-基)-酰胺

使用 2-氨基-4,6-二氟-苯并噻唑和 5-甲基-噻吩-甲酰氯制得黄色固体状标题化合物(74%收率), MS: m/e=310 (M)⁺。

实施例 6

N-(4,6-二氟-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

使用 2-氨基-4,6-二氟-苯并噻唑和苯甲酰氯制得米色固体状标题化合物(82%收率), MS: $m/e=290 (M)^+$ 。

实施例 7

N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-乙酰胺

使用乙酰氯制得浅棕色固体状标题化合物(69%收率), MS: $m/e=299.2 (M+H)^+$ 。

实施例 8

4-氟基-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

使用 4-氟基-苯甲酰氯制得黄色固体状标题化合物(84%收率), MS: $m/e=385.1 (M)^+$ 。

实施例 9

5-甲基-噻吩-2-甲酸(4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

使用 2-氨基-4-甲氧基-苯并噻唑和 5-甲基-噻吩-2-甲酰氯在吡啶中制得米色固体状标题化合物(95%收率), MS: $m/e=304.1 (M)^+$ 。

实施例 10

5-甲基-咪喃-2-甲酸(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

使用 2-氨基-4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑和新制备的 5-甲基-咪喃-2-甲酰氯制得标题化合物的粗品, 将其进行硅胶(Merck 230-400 目)色谱, 用正己烷/EtOAc (4:1)洗脱得到浅黄色固体状纯净标题化合物(67%收率), MS: $m/e=364.0 (M)^+$ 。

实施例 11

咪喃-2-甲酸(4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

使用 2-氨基-4-甲氧基-苯并噻唑和咪喃-2-甲酰氯在吡啶中制得棕褐色固体状标题化合物(100%收率), MS: $m/e=274.1 (M)^+$ 。

实施例 12

N-(4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

使用 2-氨基-4-甲氧基-苯并噻唑和苯甲酰氯在吡啶中制得白色固体状标题化合物(72%收率), MS: $m/e=284.1 (M)^+$ 。

实施例 13

苯并[b]噻吩-2-甲酸苯并噻唑-2-基酰胺

使用 2-氨基-苯并噻唑和苯并[b]噻吩-2-甲酰氯在吡啶中制得浅黄色固体状标题化合物(86%收率), MS: $m/e=311.1 (M+H)^+$ 。

实施例 14

3-甲基-噻吩-2-甲酸苯并噻唑-2-基酰胺

使用 2-氨基-苯并噻唑和 3-甲基-噻吩-2-甲酰氯在吡啶中制得黄色固体状标题化合物(69%收率), MS: $m/e=275.1 (M+H)^+$ 。

实施例 15

5-甲基-噻吩-2-甲酸苯并噻唑-2-基酰胺

使用 2-氨基-苯并噻唑和 5-甲基-噻吩-2-甲酰氯在吡啶中制得黄色固体状标题化合物(87%收率), MS: $m/e=275.1 (M+H)^+$ 。

实施例 16

N-苯并噻唑-2-基-6-氯-烟酰胺

使用 2-氨基-苯并噻唑和 2-氯吡啶-5-甲酰氯在吡啶中制得白色固体状标题化合物(97%收率), MS: $m/e=290.1 (M+H)^+$ 。

实施例 17

4-羟基甲基-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

向 4-甲酰基-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺(194mg, 0.5mmol)的 THF (40ml)溶液中加入硼氢化钠(19mg, 0.5mmol)并将混合物室温搅拌 2 小时。加入水(30ml), 然后加入 1N HCl (4ml)并将混合物搅拌。然后将水相用 EtOAc (30ml)萃取两次, 将合并的有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。将粗品残余物悬浮在乙醚中并超声处理 10 分钟, 滤出固体沉淀, 用乙醚洗涤, 然后真空干燥(0.05mmHg, 50℃)得到浅黄色固体状标题化合物(150mg, 77%收率), MS: $m/e=390.0(M)^+$ 。

实施例 18

4-甲酰基-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

使用 4-甲酰基苯甲酸制得浅黄色固体状标题化合物(73%收率), MS: $m/e=388.1 (M+H)^+$ 。

实施例 19

2-甲氧基-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

向 2-氨基-4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑(200mg, 0.67mmol)的 THF (10ml)溶液中加入 DMAP (10mg, 0.08mmol)、三乙胺(163 μ l, 1.17mmol)和 2-甲氧基苯甲酰氯(136 μ l, 1mmol)的 THF (2ml)溶液。然后将混合物加热回流 2 小时, 冷却后, 将混合物在 1:1 AcOEt/THF (70ml)和 5% NaHCO₃ 溶液(40ml)之间进行分配。将有机相用饱和 NaCl 溶液(50ml)洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并减压蒸除溶剂。将残余物悬浮在乙醚(10ml)中, 过滤, 用乙醚洗涤, 然后真空干燥(0.05mmHg, 60℃)得到白色固体状标题化合物(260mg, 85%收率), MS: $m/e=390.0 (M)^+$ 。

实施例 20

N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-2-甲基-苯甲酰胺

使用 2-甲基-苯甲酰氯制得标题化合物的粗品, 将其进行硅胶(Merck 230-400 目)色谱, 用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (1:1)洗脱得到白色固体状的纯净标题化合物(88%收率), MS: $m/e=374.1$ (M)⁺。

实施例 21

N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-3-甲基-苯甲酰胺

使用 3-甲基-苯甲酰氯制得标题化合物的粗品, 将其进行硅胶(Merck 230-400 目)色谱, 用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (1:1)洗脱得到浅黄色固体状的纯净标题化合物(80%收率), MS: $m/e=374.0$ (M)⁺。

实施例 22

N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-4-甲基-苯甲酰胺

使用 4-甲基-苯甲酰氯制得标题化合物的粗品, 将其进行硅胶(Merck 230-400 目)色谱, 用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (1:1)洗脱得到白色固体状的纯净标题化合物(79%收率), MS: $m/e=374.1$ (M)⁺。

实施例 23

4-氟-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

使用 4-氟-苯甲酰氯制得标题化合物的粗品, 将其进行硅胶(Merck 230-400 目)色谱, 用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (1:1)洗脱得到白色固体状的纯净标题化合物(68%收率), MS: $m/e=378.0$ (M)⁺。

实施例 24

3-甲氧基-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

使用 3-甲氧基-苯甲酰氯制得标题化合物的粗品, 将其进行硅胶(Merck 230-400 目)色谱, 用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (1:1)洗脱得到浅黄色泡沫状的纯净标题化合物(75%收率), MS: $m/e=390.0$ (M)⁺。

实施例 25

4-甲氧基-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

使用 4-甲氧基-苯甲酰氯制得标题化合物的粗品, 将其进行硅胶(Merck 230-400 目)色谱, 用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (1:1)洗脱得到白色泡沫状的纯净标题化合物(79%收率), MS: $m/e=390.1$ (M)⁺。

实施例 26

N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-2-苯基-乙酰胺

使用苯乙酰氯制得标题化合物的粗品, 将其进行硅胶(Merck 230-400 目)色谱, 用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (1:1)洗脱得到白色固体状的纯净标题化合物(29%收率), MS: $m/e=374.1$ (M)⁺。

实施例 27

3-甲基-噻吩-2-甲酸(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

使用 3-甲基-噻吩-2-甲酰氯制得标题化合物的粗品, 将其进行硅胶(Merck 230-400 目)色谱, 用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (1:1)洗脱得到白色固体状的纯净标题化合物(64%收率), MS: $m/e=380.0$ (M)⁺。

实施例 28

2,5-二甲基-咪唑-3-甲酸(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

使用 2,5-二甲基-咪唑-3-甲酰氯制得标题化合物的粗品, 将其进行硅胶(Merck 230-400 目)色谱, 用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (1:1)洗脱得到白色固体状的纯净标题化合物(73%收率), MS: $m/e=378.1$ (M)⁺。

实施例 29

3-氟基-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

使用 3-氟基-苯甲酰氯制得标题化合物的粗品, 将其进行硅胶(Merck 230-400 目)色谱, 用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (1:1)洗脱得到白色固体状的纯净标题化合物(80%收率), MS: $m/e=385.0$ (M)⁺。

实施例 30

N-(4-甲氧基-7-苯氧基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

使用 4-甲氧基-7-苯氧基-苯并噻唑-2-基胺和苯甲酰氯制得标题化合物的粗品, 将其进行硅胶(Merck 230-400 目)色谱, 用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (1:1)洗脱得到白色固体状的纯净标题化合物(72%收率), MS: $m/e=376.1$ (M)⁺。

实施例 31

4-二甲基氨基-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

使用 4-二甲基氨基-苯甲酰氯的吡啶溶液制得标题化合物的粗品, 将其进行硅胶(Merck 230-400 目)色谱, 用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(2\text{N NH}_3 \text{ 的 MeOH 溶液})$ (19:1)洗脱得到米色固体状的纯净标题化合物(70%收率), MS: $m/e=403.0$ (M)⁺。

实施例 32

4-氟-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-N-甲基-苯甲酰胺

使用(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-甲基-胺和 4-氟-苯甲酰氯在吡啶中制得标题化合物的粗品, 将其进行硅胶(Merck 230-400 目)色谱, 用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (1:1)洗脱得到米色固体状的纯净标题化合物(88%收率), MS: $m/e=393.2$ (M+H)⁺。

实施例 33

2-(4-氟-苯甲酰基氨基)-4-甲氧基-苯并噻唑-7-甲酸甲酯

使用 2-氨基-4-甲氧基-苯并噻唑-7-甲酸甲酯和 4-氟-苯甲酰氯制得白色固体状标题化合物(91%收率), MS: $m/e=361.1 (M+H)^+$ 。

实施例 34

N-(7-叔丁基-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-4-氟-苯甲酰胺

使用 7-叔丁基-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基胺和 4-氟-苯甲酰氯制得白色固体状标题化合物(75%收率), MS: $m/e=258.1 (M+H)^+$ 。

实施例 35

N-(7-乙酰氨基-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-4-氟-苯甲酰胺

使用 7-乙酰氨基-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基胺和 4-氟-苯甲酰氯制得棕褐色固体状标题化合物(25%收率), MS: $m/e=359.1 (M+H)^+$ 。

实施例 36

N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-异烟酰胺

使用吡啶-4-甲酰氯盐酸盐在吡啶中制得标题化合物的粗品。冷却后从反应混合物中析出固体, 将其与乙醚(10ml)一起研磨, 然后收集在玻璃烧结物上并用乙醚(10ml)进一步洗涤。然后依次将滤饼用 10% Na_2CO_3 (20ml)、水(20ml)和乙醚(20ml)洗涤, 将得到的产物真空干燥(0.05mmHg, 60 $^\circ\text{C}$)得到黄色固体状的纯净标题化合物(188mg, 67%收率), MS: $m/e=361.0 (M)^+$ 。

实施例 37

4-氟-N-(4-甲氧基-7-苯氧基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

使用 4-甲氧基-7-苯氧基-苯并噻唑-2-基胺和 4-氟-苯甲酰氯制得标题化合物的粗品, 将其进行硅胶(Merck 230-400 目)色谱, 用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (1:1) 洗脱得到白色固体状的纯净标题化合物(75%收率), MS: $m/e=394.1 (M)^+$ 。

实施例 38

5-甲基-噻吩-2-甲酸(4-甲氧基-7-苯氧基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

使用 4-甲氧基-7-苯氧基-苯并噻唑-2-基胺和 5-甲基-噻吩-2-甲酰氯制得标题化合物粗品, 将其进行硅胶(Merck 230-400 目)色谱, 用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (1:1)洗脱得到浅黄色固体状的纯净标题化合物(76%收率), MS: $m/e=396.0$ (M)⁺。

实施例 39

4-氟-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基甲基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基甲基-苯并噻唑-2-基胺和 4-氟-苯甲酰氯在吡啶中制得黄色固体状标题化合物(44%收率), MS: $m/e=402.4$ (M+H)⁺。

实施例 40

5-甲基-噻吩-2-甲酸(4-甲氧基-7-吗啉-4-基甲基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基甲基-苯并噻唑-2-基胺和 5-甲基-噻吩-2-甲酰氯在吡啶中制得黄色固体状标题化合物(53%收率), MS: $m/e=404.4$ (M+H)⁺。

实施例 41

4-氟-N-[4-甲氧基-7-(1H-四唑-5-基)-苯并噻唑-2-基]-苯甲酰胺

使用 4-甲氧基-7-(1H-四唑-5-基)-苯并噻唑-2-基胺和 4-氟-苯甲酰氯在吡啶中制得棕褐色固体状标题化合物(70%收率), MS: $m/e=371.2$ (M+H)⁺。

实施例 42

N-苯并噻唑-2-基-苯甲酰胺

使用 2-氨基-苯并噻唑和苯甲酰氯在吡啶中制得白色固体状标题化合物(87%收率), MS: $m/e=255.1$ (M+H)⁺。

实施例 43

咪喃-2-甲酸苯并噻唑-2-基酰胺

使用 2-氨基-苯并噻唑和咪喃-2-甲酰氯在吡啶中制得白色固体状标题化合物(83%收率), MS: $m/e=244 (M)^+$ 。

实施例 44

2-氯-N-(4-甲基-2-苯并噻唑基)-烟酰胺

使用 4-甲基-苯并噻唑-2-基胺和 2-氯烟酰氯制得黄色固体状标题化合物(50%收率), MS: $m/e=304 (M+H)^+$ 。

实施例 45

2-氯-N-(4-甲氧基-2-苯并噻唑基)-烟酰胺

使用 4-甲氧基-苯并噻唑-2-基胺和 2-氯烟酰氯制得灰白色固体状标题化合物(50%收率), MS: $m/e=320 (M+H)^+$ 。

实施例 46

3-(4-甲氧基-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-丙烯酸乙酯

使用 4-甲氧基-苯并噻唑-2-基胺和 3-氯羰基-丙烯酸甲酯得到灰白色固体状标题化合物(50%收率), MS: $m/e=307 (M)^+$ 。

实施例 47

N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-草氨酸乙酯

标题化合物记载于如下专利文献中并按照其中所述的方法制备。N-(苯并噻唑-2-基)草氨酸衍生物。W. Winter, M. Thiel, A. Roesch 和 O. H. Wilhelms, 德国专利 DE 2656468, 1978。Mp. 138-142°C, MS: $m/e=357 (M+H)^+$ 。

实施例 48

4-二甲基氨基-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

使用吡啶-2-甲酰氯盐酸盐在吡啶中制得标题化合物的粗品。使用 Nucleosil N-保护的柱子(20mm × 50mm)将该化合物通过制备型反相 HPLC 进一步纯化, 用 MeCN/水(0.1%TFA)梯度洗脱。合并产物级分并蒸发, 然后将残余物在 EtOAc (30ml)和 10% Na₂CO₃ (30ml)之间进行分配, 将水相用 EtOAc (30ml)萃取一次。然后将合并的有机相用饱和 NaCl 洗涤, 干燥, 过滤并蒸发得到米色固体状的纯净标题化合物(110mg, 39%收率), MS: m/e=361.1 (M)⁺。

实施例 49

4-氟-N-(7-羟基甲基-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)苯甲酰胺

在氩气下于 5℃向 2-(4-氟-苯甲酰基氨基)-4-甲氧基-苯并噻唑-7-甲酸甲酯(1.1g, 3.05mmol)的 THF (250ml)溶液中加入 1N LiAlH₄ 的 THF 溶液(2ml, 2mmol), 将混合物在 5℃搅拌 1 小时, 然后在 1 小时内将其升温至 20℃。然后再滴加 3.5ml 1N LiAlH₄/THF, 将混合物在 20℃再搅拌 2 小时。然后小心地加入 5ml THF/水(4:1)溶液, 随后加入 4N NaOH (2ml)和水(2ml), 将混合物剧烈搅拌 15 分钟。然后在剧烈搅拌下加入过量的 Na₂SO₄ (50g), 然后将溶液过滤并蒸除溶剂得到白色固体状标题化合物(0.9g, 89%收率), MS: m/e=333.2 (M+H)⁺。

实施例 50

4-二丙基氨磺酰基-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

向 4-二丙基氨磺酰基-苯甲酸(185mg, 0.65mmol)的甲苯悬浮液(10ml)中加入亚硫酸氯(600mg, 5mmol)并将混合物在 80℃加热 17 小时。冷却后蒸除溶剂, 将残余物加入到 THF (20ml)中, 然后加入 2-氨基-4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑(128mg, 0.5mmol)、三乙胺(105μl, 0.75mmol)和 DMAP (6mg, 0.05mmol), 将混合物室温搅拌 1 小时, 然后在 60℃搅拌 1 小时。冷却至

室温后, 加入 10% Na_2CO_3 水溶液(30ml)和 EtOAc (30ml)使反应混合物骤冷并剧烈搅拌。分离各相后, 将水相用 EtOAc (30ml)萃取, 将合并的有机相用 10% Na_2CO_3 水溶液洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。然后将残余物进行硅胶(Merck 230-400 目)色谱, 用环己烷/EtOAc (1:4)至 100%EtOAc 梯度洗脱。合并产物级分并蒸发后得到白色固体状标题化合物(240mg, 92%收率), MS: $m/e=524.2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

按照实施例 50 的一般方法制备实施例 51 至 53 的化合物。

实施例 51

4-二乙基氨磺酰基-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

使用 4-二乙基氨磺酰基-苯甲酸制得浅黄色固体状标题化合物(81%收率), MS: $m/e=496.2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

实施例 52

N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-4-(吗啉-4-磺酰基)-苯甲酰胺

使用 4-(吗啉-4-磺酰基)-苯甲酸制得白色无定形固体状标题化合物(32%收率), MS: $m/e=510.3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

实施例 53

4-乙基氨磺酰基-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

使用 4-乙基氨磺酰基-苯甲酸得到浅黄色无定形固体状标题化合物(20%收率), MS: $m/e=466.2$ ($\text{M}-\text{H}$)⁻。

实施例 54

5-甲基-噻吩-2-甲酸(7-碘-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

按照关于(4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸甲酯所描述的相同的方式, 使用一氯化碘(2.26ml, 44mmol)、乙酸钠(3.63g, 44mmol)和乙酸(200ml)

碘化 5-甲基-噻吩-2-甲酸(4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-酰胺(5.17g, 17mmol)得到灰白色固体状的产物(93%收率)。MS: $m/e=430 (M)^+$ 。

(7-芳基-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸酯、芳基-甲酸(7-芳基-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-酰胺和取代的(4-甲氧基-7-芳基-苯并噻唑-2-基)-脲:

一般方法 A: 将(7-碘-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸酯或芳基-甲酸(7-碘-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-酰胺或(4-甲氧基-7-碘-苯并噻唑-2-基)-脲(1份)、适当的硼酸(或其酯)(1.5当量)、乙酸钪(II)(0.05当量)、磷酸钾(2.5当量)和 2-联苯-二环己基膦(0.1当量)在甲苯(20份)中混合并在氩气中于 65℃加热 12 小时。将反应混合物蒸发至干, 将产物通过快速色谱分离(硅胶, 洗脱剂: 乙酸乙酯/环己烷 2:1)。

一般方法 B: 将(7-碘-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸酯或芳基-甲酸(7-碘-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-酰胺或(4-甲氧基-7-碘-苯并噻唑-2-基)-脲(1份)、适当的芳基三甲基甲锡烷(1.5当量)、三苯基膦(0.5当量)、三-(二亚苺基丙酮)-二钪(0)(0.8当量)和碘化亚铜(I)(0.8当量)在二甲基甲酰胺(25份)中混合并在 80℃加热 12 小时。将反应混合物蒸发至干, 将产物通过快速色谱分离(硅胶, 洗脱剂: 乙酸乙酯)。

按照一般方法制备实施例 55 至 62 的化合物。

实施例 55

5-甲基-噻吩-2-甲酸[7-(2-氯-苯基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基]-酰胺

使用 5-甲基-噻吩-2-甲酸(7-碘-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-酰胺(100mg, 0.23mmol)和 2-氯苯基硼酸(54mg, 0.35mmol), 按照一般方法 A 合成得到浅黄色固体状的 5-甲基-噻吩-2-甲酸[7-(2-氯-苯基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基]-酰胺(80%收率)。MS: $m/e=415 (M+H)^+$ 。

实施例 56

5-甲基-噻吩-2-甲酸[4-甲氧基-7-(3-硝基-苯基)-苯并噻唑-2-基]-酰胺

使用 5-甲基-噻吩-2-甲酸(7-碘-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-酰胺(155mg, 0.36mmol)和 3-硝基苯基硼酸(135mg, 0.81mmol), 按照一般方法 A 合成得到浅黄色结晶状的 5-甲基-噻吩-2-甲酸[7-(3-硝基-苯基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基]-酰胺(42%收率)。MS: $m/e=425 (M)^+$ 。

实施例 57

5-甲基-噻吩-2-甲酸[7-(3-二甲基氨基-苯基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基]-酰胺

使用 5-甲基-噻吩-2-甲酸(7-碘-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-酰胺(100mg, 0.23mmol)和 3-二甲基氨基苯基硼酸(58mg, 0.35mmol), 按照一般方法 A 合成得到浅黄色固体状的 5-甲基-噻吩-2-甲酸[7-(3-二甲基氨基-苯基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基]-酰胺(71%收率)。MS: $m/e=424 (M+H)^+$ 。

实施例 58

5-甲基-噻吩-2-甲酸(4-甲氧基-7-吡啶-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

使用 5-甲基-噻吩-2-甲酸(7-溴-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-酰胺(192mg, 0.50mmol)和 4-吡啶基硼酸(92mg, 0.75mmol), 按照一般方法 A 合成得到白色固体状的 5-甲基-噻吩-2-甲酸(4-甲氧基-7-吡啶-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺(6%收率)。MS: $m/e=381 (M)^+$ 。

实施例 59

5-甲基-噻吩-2-甲酸(4-甲氧基-7-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

使用 5-甲基-噻吩-2-甲酸(7-溴-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-酰胺(192mg, 0.50mmol)和 4-吡啶基硼酸(123mg, 1.0mmol), 按照一般方法 A 合成得到白色固体状的 5-甲基-噻吩-2-甲酸(4-甲氧基-7-吡啶-3-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺(8%收率)。MS: $m/e=381 (M)^+$ 。

实施例 60

5-甲基-噻吩-2-甲酸(4-甲氧基-7-吡啶-2-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

使用 5-甲基-噻吩-2-甲酸(7-碘-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-酰胺(100mg, 0.23mmol)和 2-三-正丁基甲锡烷(130mg, 0.35mmol), 按照一般方法 B 合成得到白色固体状的 5-甲基-噻吩-2-甲酸(4-甲氧基-7-吡啶-2-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺(23%收率)。MS: $m/e=382 (M+H)^+$ 。

实施例 61

5-甲基-噻吩-2-甲酸[4-甲氧基-7-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯并噻唑-2-基]-酰胺

使用 5-甲基-噻吩-2-甲酸(4-甲氧基-7-碘-苯并噻唑-2-基)-酰胺(260mg, 0.60mmol)和 2-甲基-4-三甲基甲锡烷基-吡啶(384mg, 0.90mmol), 按照一般方法 B 合成得到浅黄色固体状的 5-甲基-噻吩-2-甲酸[4-甲氧基-7-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯并噻唑-2-基]-酰胺(50%收率)。MS: $m/e=396 (M+H)^+$ 。

实施例 62

5-甲基-噻吩-2-甲酸[7-(3-氨基-苯基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基]-酰胺

使用 5-甲基-噻吩-2-甲酸(4-甲氧基-7-碘-苯并噻唑-2-基)-酰胺(300mg, 0.70mmol)和 3-三甲基甲锡烷基-苯基胺(291mg, 1.14mmol), 按照一般方法 B 合成得到浅褐色固体状的 5-甲基-噻吩-2-甲酸[7-(3-氨基-苯基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基]-酰胺(56%收率)。MS: $m/e=396 (M+H)^+$ 。

实施例 63

5-甲基-噻吩-2-甲酸(4-羟基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

向 5-甲基-噻吩-2-甲酸(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-酰胺(630mg, 1.7mmol)的溶液于 0℃下缓慢加入三溴化硼(16ml, 1.0M 的二氯甲烷溶液)。将反应液缓慢升温至室温并搅拌 72 小时。将混合物用乙酸乙酯稀释, 用水萃取两次, 用盐水萃取一次。用硫酸钠干燥, 然后真空蒸除溶剂。进

行快速色谱(硅胶, 洗脱剂:乙酸乙酯/己烷 1:1), 最后用四氢呋喃/己烷重结晶得到 118mg (19%)白色固体状产物。MS: $m/e=367 (M+H)^+$ 。

实施例 64

4-{4-甲氧基-2-[(5-甲基-噻吩-2-羰基)-氨基]-苯并噻唑-7-基}-哌嗪-1-甲酸苄酯

按照关于 5-甲基-噻吩-2-甲酸(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺的描述, 用 N-苄氧基羰基哌嗪和 4-溴-2-硝基苯甲醚作为原料合成白色固体状标题化合物(12%总收率), MS: $m/e=523 (M+H)^+$ 。

实施例 65

5-甲基-噻吩-2-甲酸[7-(3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基]-酰胺

按照关于 5-甲基-噻吩-2-甲酸(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺的描述, 用 3-(二甲基氨基)吡咯烷和 4-溴-2-硝基苯甲醚作为原料合成得到黄色固体状的标题化合物(10%总收率), MS: $m/e=417 (M+H)^+$ 。

实施例 66

5-甲基-噻吩-2-甲酸(5-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

将 2-氨基-5-甲氧基-7-苯基苯并噻唑(45mg, 0.18mmol)溶于二氯甲烷(2ml), 然后用三乙胺(0.073ml, 0.53mmol)和 5-甲基-噻吩-2-羰基氯(56mg, 0.35mmol)处理。6 小时后, 再次加入三乙胺(0.073ml, 0.53mmol)和 5-甲基-噻吩-2-羰基氯(56mg, 0.35mmol), 然后将混合物在室温继续搅拌 18 小时。加入 0.1M 氢氧化钠水溶液, 然后将混合物继续搅拌 16 小时。分离有机层, 干燥并蒸发至干。进行快速色谱(硅胶, 洗脱剂:乙酸乙酯/环己烷 1:1, 含 0.5% 25%的氨水)得到白色固体状产物(10mg, 5%)。MS: $m/e=380 (M)^+$ 。

实施例 67

5-甲基-噻吩-2-甲酸(4,5-二甲氧基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

将 2-氨基-4,5-二甲氧基苯并噻唑(1.1g, 5.3mmol)和 N,N-二甲基氨基吡啶(47mg, 0.37mmol)溶于吡啶(17ml)并缓慢加入 5-甲基-噻吩-2-羧基氯(1.5g, 9.0mmol)。室温下 48 小时后, 将溶液蒸发至干。经快速色谱(硅胶, 洗脱剂: 乙醚/环己烷 2:1)得到淡黄色固体状产物(618mg, 35%)。

实施例 68

5-甲基-噻吩-2-甲酸(4-氯-苯并噻唑-2-基)-酰胺

将 2-氨基-4-氯苯并噻唑(92mg, 0.50mmol)溶于二氯甲烷(10ml)并用吡啶(0.060ml, 0.75mmol)和 5-甲基-噻吩-2-羧基氯(97mg, 0.60mmol)处理。将反应混合物室温搅拌 18 小时, 然后蒸发至干。将残余物重新溶于乙酸乙酯和水, 分离各相, 将有机层用盐水萃取。用硫酸钠干燥, 然后真空蒸除溶剂。进行快速硅胶色谱(洗脱剂: 乙酸乙酯/环己烷 1:4)得到白色固体状产物(88mg, 57%)。MS: m/e=308 (M)⁺。

实施例 69

5-甲基-噻吩-2-甲酸(7-溴-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

将 2-氨基-7-溴-4-甲氧基苯并噻唑(2.33g, 9mmol)溶于二氯甲烷(100ml)并在 0℃用吡啶(2.2ml, 27mmol)和 5-甲基-噻吩-2-羧基氯(2.2g, 13.5mmol)处理。将反应混合物升温至室温并继续搅拌 18 小时, 然后用水(100ml)终止反应。分离各相后, 将水相用乙酸乙酯萃取两次。然后将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥并蒸发至干。进行快速硅胶色谱(洗脱剂: 乙酸乙酯/环己烷 1:1 至 4:1), 最后用乙酸乙酯重结晶得到灰白色固体状产物(34mg, 69%)。MS: m/e=384 (M)⁺。

实施例 70

5-甲基-噻吩-2-甲酸(4-氟-苯并噻唑-2-基)-酰胺

将2-氨基-4-氟苯并噻唑(84mg, 0.50mmol)溶于吡啶(3ml)并用4-二甲基氨基吡啶(1mg)和5-甲基-噻吩-2-羰基氯(161mg, 1.0mmol)处理。室温搅拌1小时后, 将反应混合物蒸发至干。进行快速硅胶色谱(洗脱剂: 乙醚/环己烷 1:1, 含0.5% 25%的氨水), 最后用乙酸乙酯重结晶得到灰白色固体状产物(34mg, 69%)。MS: $m/e=292(M)^+$ 。

实施例 71

5-甲基-噻吩-2-甲酸(4-三氟甲氧基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

将2-氨基-4-三氟甲氧基苯并噻唑(70mg, 0.30mmol)溶于吡啶(3ml)并用4-二甲基氨基吡啶(1mg)和5-甲基-噻吩-2-羰基氯(96mg, 0.60mmol)处理。室温搅拌4小时后, 将反应混合物蒸发至干。进行快速硅胶色谱(洗脱剂: 乙酸乙酯/环己烷 1:2)得到白色固体状产物(42mg, 39%收率)。MS: $m/e=358(M)^+$ 。

按照实施例 1 的一般方法制备实施例 72 至 75 的化合物。

实施例 72

5-甲基-噻吩-2-甲酸(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

使用5-甲基-噻吩-2-羰基氯和2-氨基-4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑制得黄色固体状标题化合物(97%收率)。MS: $m/e=390(M+H)^+$ 。

实施例 73

6-羟基-吡啶-2-甲酸(4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

使用2-氨基-4-甲氧基苯并噻唑(450mg, 2.5mmol)和6-羟基吡啶甲酰氯(1.5g, 10mmol)制得米色粉末状的标题化合物(5%收率)。MS: $m/e=301(M)^+$ 。

实施例 74

5-甲基-噻吩-2-甲酸(7-甲氧基-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

使用 5-甲基-噻吩-2-甲酰氯制得灰白色固体状的标题化合物(51%收率)。M.p.: 228-230℃。

按照实施例 1 的一般方法制备实施例 75 的化合物。

实施例 75

6-氯-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-烟酰胺

使用 6-氯-烟酰氯制得淡黄色无定形固体状的标题化合物(79%收率), MS: m/e=395.1 (M)⁺。

实施例 76

N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-6-吡咯烷-1-基-烟酰胺

向 6-氯-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-烟酰胺(297mg, 0.75mmol)的二氧六环(10ml)溶液中加入吡咯烷(266mg, 3.7mmol, 5 当量)并将混合物在 100℃搅拌 2 小时。冷却后, 蒸除溶剂并将残余物在室温下悬浮在甲醇(20ml)中, 然后滤出固体, 用甲醇洗涤, 最后真空干燥(0.05mmHg, 60℃)得到白色固体状标题化合物(230mg, 71%收率), MS: m/e=431.4 (M+H)⁺。

按照实施例 76 的一般方法制备实施例 77 至 80 的化合物。

实施例 77

3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-5'-甲酸(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

使用哌啶制得浅棕色固体状标题化合物(59%收率), MS: m/e=445.3 (M+H)⁺。

实施例 78

N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-6-吗啉-4-基-烟酰胺

使用吗啉得到白色固体状标题化合物(82%收率), MS: $m/e=447.2$ (M+H)⁺。

实施例 79

N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-烟酰胺

使用 N-甲基哌嗪制得浅棕色固体状标题化合物(52%收率), MS: $m/e=460.4$ (M+H)⁺。

实施例 80

N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-6-硫代吗啉-4-基-烟酰胺盐酸盐 (1:1)

使用硫代吗啉制得标题化合物的游离碱, 然后通过加入 5N HCl/EtOH 将其转化成盐酸盐, 得到白色固体状标题化合物(78%收率), MS: $m/e=463.1$ (M+H)⁺。

实施例 81

N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-6-(1-氧代-1H-硫代吗啉-4-基)-烟酰胺盐酸盐(1:1)

向 N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-6-硫代吗啉-4-基-烟酰胺盐酸盐(250mg, 0.54mmol)的氯仿(12ml)溶液中加入 3-苯基-2-(苯磺酰基)氧氮杂环丙烷(211mg, 0.81mmol)并将混合物室温搅拌 2 小时。蒸除溶剂后, 将残余物悬浮在 CH₂Cl₂ 中并超声处理, 然后滤出沉淀, 用 CH₂Cl₂ 洗涤, 接着用乙醚洗涤, 最后真空干燥(0.05mmHg, 60℃)得到浅黄色固体状标题化合物(240mg, 86%收率), MS: $m/e=479.2$ (M+H)⁺。

实施例 82

4-溴甲基-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

向 4-溴甲基-苯甲酸(5.45g, 25.3mmol)的甲苯(60ml)溶液中加入亚硫酰氯(18.25ml, 25.3mmol)并将混合物在 80℃搅拌 16 小时。然后真空蒸除甲苯和过量的亚硫酰氯并用 THF (100ml)代替。向该溶液中加入 2-氨基-4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑(5g, 19.5mmol)、三乙胺(4.1ml, 29.2mmol)和催化剂 DMAP (238mg, 2mmol), 然后将混合物在 65℃搅拌 4 小时。冷却后, 将反应混合物在 10% Na₂CO₃ 水溶液(200ml)和 EtOAc (100ml)之间进行分配, 将水相用 EtOAc/THF (1:1) (150ml)萃取, 然后将合并的有机相用饱和 NaCl 水溶液(100ml)洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 过滤并真空蒸发。然后将残余物进行硅胶(Merck 230-400 目)色谱, 用 CH₂Cl₂/EtOAc (100%CH₂Cl₂ 至 1:1)梯度洗脱, 合并产物级分并真空蒸发得到浅黄色固体状标题化合物(4.9g, 55%收率), MS: m/e=452.0 (M)⁺。

实施例 83

N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-4-吡咯烷-1-基甲基-苯甲酰胺盐酸盐(1:1)

向 4-甲酰基-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺(300mg, 0.77mmol)的 THF(60ml)溶液中加入吡咯烷(82mg, 1.16mmol)、乙酸(70mg, 1.16mmol)和 NaBH(OAc)₃ (246mg, 1.16mmol)。将该混合物室温搅拌 16 小时, 然后在搅拌中加入 5% NaHCO₃ (30ml), 将混合物用 EtOAc (50ml)萃取两次。将有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤, 干燥, 过滤并蒸发得到粗产物, 将该粗产物转化成其盐酸盐, 然后用 Nucleosil (Machery-Nagel) N-保护的柱子(20×50mm)进行反相制备型 HPLC 纯化并用 MeCN/水(0.1%TFA)梯度洗脱。合并产物级分并蒸发后得到白色固体状标题化合物(217mg, 59%收率), MS: m/e=444.4 (M+H)⁺。

按照实施例 83 的一般方法制备实施例 84 至 89 的化合物。

实施例 84

N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-4-哌啶-1-基甲基-苯甲酰胺盐酸盐

(1:1)

使用哌啶制得浅黄色固体状标题化合物(78%收率), MS: $m/e=458.4$
(M+H)⁺。

实施例 85

N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-4-吗啉-4-基甲基-苯甲酰胺盐酸盐

(1:1)

使用吗啉制得浅黄色固体状标题化合物(23%收率), MS: $m/e=460.5$
(M+H)⁺。

实施例 86

4-二乙基氨基甲基-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺盐酸盐(1:1)

使用二乙胺得到白色固体状标题化合物(39%收率), MS: $m/e=446.3$
(M+H)⁺。

实施例 87

N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-4-[(甲基-吡啶-3-基甲基-氨基)-甲基]-苯甲酰胺盐酸盐(1:2)

使用 3-(甲基氨基甲基)-吡啶得到浅黄色固体状标题化合物(15%收率), MS: $m/e=495.2$ (M+H)⁺。

实施例 88

N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯甲酰胺盐酸盐(1:2)

使用 N-甲基-哌嗪得到白色固体状标题化合物(21%收率), MS: $m/e=473.3 (M+H)^+$ 。

实施例 89

4-二甲基氨基甲基-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺盐酸盐(1:1)

使用二甲胺盐酸盐制得浅黄色固体状标题化合物(21%收率), MS: $m/e=418.3 (M+H)^+$ 。

实施例 90

4-乙基氨基甲基-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺盐酸盐(1:1)

向 4-溴甲基-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺(300mg, 0.66mmol)的 THF(2ml)溶液中加入乙胺(2N 的 THF 溶液) (3ml, 6.6mmol) 并将混合物在 20℃ 搅拌 18 小时。然后将反应混合物蒸发至干, 将残余物用过量的 5N HCl/EtOH (3ml) 处理, 然后蒸除乙醇, 将残余物溶于 DMSO, 然后用 C18 ODS-AQ 柱(20×50mm)进行制备型反相 HPLC 纯化, 用 MeCN/水(0.1%TFA)梯度洗脱。合并产物级分并蒸发得到浅黄色固体状标题化合物(238mg, 79%收率), MS: $m/e=418.3 (M+H)^+$ 。

按照实施例 90 的一般方法制备实施例 91 至 126 的化合物。

实施例 91

4-[(2-甲氧基-乙基氨基)-甲基]-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺盐酸盐(1:1)

使用 2-甲氧基乙胺的二氧六环溶液在 90℃ 制得浅黄色固体状标题化合物(66%收率), MS: $m/e=448.3 (M+H)^+$ 。

实施例 92

4-[(2-羟基-乙基氨基)-甲基]-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺盐酸盐(1:1)

使用乙醇胺的二氧六环溶液在 90℃ 制得浅黄色固体状标题化合物 (68%收率), MS: $m/e=434.4 (M+H)^+$ 。

实施例 93

4-(苄基氨基-甲基)-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺盐酸盐(1:1)

使用苄基胺的二氧六环溶液在 90℃ 制得白色固体状标题化合物 (50%收率), MS: $m/e=480.3 (M+H)^+$ 。

实施例 94

4-[(苄基-甲基-氨基)-甲基]-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺盐酸盐(1:1)

使用 N-甲基-苄基胺的二氧六环溶液在 90℃ 制得白色固体状标题化合物 (74%收率), MS: $m/e=494.3 (M+H)^+$ 。

实施例 95

4-[(3-咪唑-1-基-丙基氨基)-甲基]-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺盐酸盐(1:2)

使用 1-(3-氨基丙基)-咪唑的二氧六环溶液在 90℃ 制得浅黄色固体状的标题化合物 (58%收率), MS: $m/e=498.2 (M+H)^+$ 。

实施例 96

N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-4-[(吡啶-4-基甲基)-氨基]-甲基}-苯甲酰胺盐酸盐(1:2)

使用 4-(氨基甲基)-吡啶的二氧六环溶液在 90℃ 制得米色固体状标题化合物(33%收率), MS: $m/e=481.2 (M+H)^+$ 。

实施例 97

4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-甲基}-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺盐酸盐(1:1)

使用 N-(2-甲氧基乙基)-甲胺的二氧六环溶液在 90℃ 制得浅黄色固体状标题化合物(73%收率), MS: $m/e=462.3 (M+H)^+$ 。

实施例 98

4-(1,1-二氧代-4-硫代吗啉-4-基甲基)-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺盐酸盐(1:1)

向 N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-4-硫代吗啉-4-基甲基-苯甲酰胺(350mg, 0.73mmol)的 CH_2Cl_2 溶液(10ml)中加入 3-苯基-2-(苯磺酰基)氧氮杂环丙烷(288mg, 1.1mmol)并将混合物室温搅拌 2 小时。然后将反应混合物蒸发至干, 将残余物悬浮在乙醚中, 滤出固体, 用乙醚洗涤, 接着用丙酮洗涤。将该固体溶于甲醇(10ml)并用 5N HCl/MeOH 室温处理 1 小时, 滤出生成的沉淀, 用甲醇洗涤, 最后真空干燥(0.05mmHg, 60℃)得到白色固体状标题化合物(270mg, 68%收率), MS: $m/e=508.3 (M+H)^+$ 。

实施例 99

N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-4-硫代吗啉-4-基甲基-苯甲酰胺盐酸盐(1:1)

使用硫代吗啉的二氧六环溶液在 90℃ 制得黄色固体状标题化合物(68%收率), MS: $m/e=476.1 (M+H)^+$ 。

实施例 100

4-咪唑-1-基甲基-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺盐酸盐
(1:1)

使用咪唑的 DMF 溶液在 90℃ 制得浅黄色固体状标题化合物(92%收率), MS: $m/e=441.3 (M+H)^+$ 。

实施例 101

4-(2-羟基甲基-咪唑-1-基甲基)-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

使用 2-羟基甲基-咪唑的 DMF 溶液在 90℃ 制得浅黄色固体状标题化合物(16%收率), MS: $m/e=471.1 (M+H)^+$ 。

实施例 102

N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-4-(2-甲基咪唑-1-基甲基)-苯甲酰胺

使用 2-甲基-咪唑的 DMF 溶液在 90℃ 制得白色固体状标题化合物(79%收率), MS: $m/e=455.5 (M+H)^+$ 。

实施例 103

4-(4,5-二甲基-咪唑-1-基甲基)-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

使用 4,5-二甲基-咪唑的 DMF 溶液在 90℃ 制得浅黄色固体状标题化合物(67%收率), MS: $m/e=469.2 (M+H)^+$ 。

实施例 104

N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-4-哌嗪-1-基甲基-苯甲酰胺盐酸盐
(1:2)

使用 1-叔丁氧基羰基-哌嗪的二氧六环溶液在 90℃ 制得浅黄色固体状标题化合物(80%收率), MS: $m/e=459.5 (M+H)^+$ 。

实施例 105

4-烯丙基氨基甲基-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺盐酸盐(1:1)

使用烯丙基胺的二氧六环溶液在 90℃ 制得浅黄色固体状标题化合物(65%收率), MS: $m/e=430.5 (M+H)^+$ 。

实施例 106

N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-4-丙基氨基甲基-苯甲酰胺盐酸盐(1:1)

使用丙胺的二氧六环溶液在 90℃ 制得浅黄色固体状标题化合物(63%收率), MS: $m/e=432.4 (M+H)^+$ 。

实施例 107

N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-4-[(吡啶-3-基甲基)-氨基]-甲基-苯甲酰胺盐酸盐(1:2)

使用 3-(氨基甲基)-吡啶的 THF 溶液在 65℃ 制得浅黄色固体状标题化合物(28%收率), MS: $m/e=481.3 (M+H)^+$ 。

实施例 108

4-(4-羟基-哌啶-1-基甲基)-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺盐酸盐(1:1)

使用 4-羟基-哌啶的 THF 溶液在 65℃ 制得白色固体状标题化合物(61%收率), MS: $m/e=474.3 (M+H)^+$ 。

实施例 109

4-(3(S)-羟基-吡咯烷-1-基甲基)-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺盐酸盐(1:1)

使用(S)-3-羟基-吡咯烷的 THF 溶液在 65℃ 制得白色固体状标题化合物(74%收率), MS: m/e=460.3 (M+H)⁺。

实施例 110

4-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基甲基-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺盐酸盐(1:2)

使用叔丁基-1-高哌嗪羧酸盐的 THF 溶液在 65℃ 制得浅黄色固体状标题化合物(87%收率), MS: m/e=473.2 (M+H)⁺。

实施例 111

4-(3(R)-二甲基氨基-吡咯烷-1-基甲基)-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺盐酸盐(1:2)

使用(3R)-(+)-3-二甲基氨基-吡咯烷的 THF 溶液在 65℃ 制得浅棕色固体状标题化合物(51%收率), MS: m/e=487.3 (M+H)⁺。

实施例 112

N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-4-[(2-吗啉-4-基-乙基氨基)-甲基]-苯甲酰胺盐酸盐(1:2)

使用 4-(2-氨基乙基)-吗啉的 THF 溶液在 65℃ 制得浅黄色固体状标题化合物(44%收率), MS: m/e=503.3 (M+H)⁺。

实施例 113

N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-4-[(2-吡咯烷-1-基-乙基氨基)-甲基]-苯甲酰胺盐酸盐(1:2)

使用 N-(2-氨基乙基)-吡咯烷的 THF 溶液在 65℃ 制得浅黄色固体状标题化合物(37%收率), MS: $m/e=487.3 (M+H)^+$ 。

实施例 114

N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-4-[(2-哌啶-1-基-乙基氨基)-甲基]-苯甲酰胺盐酸盐(1:2)

使用 N-(2-氨基乙基)-哌啶的 THF 溶液在 65℃ 制得浅黄色固体状标题化合物(50%收率), MS: $m/e=501.3 (M+H)^+$ 。

实施例 115

4-环丁基氨基甲基-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺盐酸盐(1:1)

使用环丁基胺的 THF 溶液在 65℃ 制得白色固体状标题化合物(68%收率), MS: $m/e=444.3 (M+H)^+$ 。

实施例 116

4-环戊基氨基甲基-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺盐酸盐(1:1)

使用环戊基胺的 THF 溶液在 65℃ 制得浅棕色固体状标题化合物(46%收率), MS: $m/e=458.4 (M+H)^+$ 。

实施例 117

4-[(呋喃-2-基甲基)-氨基]-甲基-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺盐酸盐(1:1)

使用 2-(氨基甲基)-呋喃的 THF 溶液在 65℃ 制得米色固体状标题化合物(57%收率), MS: $m/e=470.2 (M+H)^+$ 。

实施例 118

N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-4-[(噻吩-2-基甲基)-氨基]-甲基}-
苯甲酰胺盐酸盐(1:1)

使用 2-(氨基甲基)-噻吩的 THF 溶液在 65℃ 制得浅黄色固体状标题化合物(60%收率), MS: m/e=486.3 (M+H)⁺。

实施例 119

4-二丙基氨基甲基-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺盐酸
盐(1:1)

使用二丙基胺的 THF 溶液在 65℃ 制得白色固体状标题化合物(64%收率), MS: m/e=474.3 (M+H)⁺。

实施例 120

N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-4-[[甲基-(2-吡啶-2-基-乙基)-氨
基]-甲基}-苯甲酰胺盐酸盐(1:2)

使用 2-[(2-(甲基氨基)乙基]-吡啶的 THF 溶液在 65℃ 制得米色固体状标题化合物(46%收率), MS: m/e=509.3 (M+H)⁺。

实施例 121

4-氨基甲基-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺盐酸盐(1:1)

使用氨(7N 的 MeOH 溶液)的 THF 溶液在 20℃ 制得(4 天后)白色固体状标题化合物(34%收率), MS: m/e=389.1 (M)⁺。

实施例 122

4-[(环丙基甲基-氨基)-甲基]-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲
酰胺盐酸盐(1:1)

使用氨基甲基-环丙烷的二氧六环溶液在 90℃ 制得浅黄色固体状标题化合物(69%收率), MS: m/e=444.3 (M+H)⁺。

实施例 123

N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-4-[(2-甲硫基-乙基氨基)-甲基]-苯甲酰胺盐酸盐(1:2)

使用 2-(甲硫基)-乙基胺的 THF 溶液在 65℃ 制得浅黄色固体状标题化合物(74%收率), MS: m/e=464.2 (M+H)⁺。

实施例 124

N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-4-噻唑烷-3-基甲基-苯甲酰胺盐酸盐(1:1)

使用噻唑烷的 THF 溶液在 65℃ 制得白色固体状标题化合物(48%收率), MS: m/e=462.2 (M+H)⁺。

实施例 125

4-(3(S)-二甲基氨基-吡咯烷-1-基甲基)-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺盐酸盐(1:2)

使用(3S)-(-)-3-(二甲基氨基)-吡咯烷的 THF 溶液在 65℃ 制得浅棕色固体状标题化合物(56%收率), MS: m/e=487.3 (M+H)⁺。

实施例 126

4-[(2-二甲基氨基-乙基氨基)-甲基]-N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺盐酸盐(1:2)

使用 2-(二甲基氨基)-乙基胺的 THF 溶液在 65℃ 制得浅黄色固体状标题化合物(32%收率), MS: m/e=461.3 (M+H)⁺。

4-(R¹R²-氨基)-N-(4-甲氧基-7-芳基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺的制备:

一般方法 C: 按照实施例 1 的一般方法, 用 4-(氯甲基)苯甲酰氯转化适当的 2-氨基-7-芳基-4-甲氧基-苯并噻唑。然后将产物用适当的胺(10 当量)

在 100℃ 转化 24 小时。然后将反应混合物溶于乙酸乙酯,用水和盐水萃取,干燥并真空蒸发。进行快速色谱(硅胶,洗脱剂:含有 1.2 至 2.4% 甲醇的二氯甲烷)得到产物,收率约为 50%。

实施例 127

4-氯甲基-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

将 2-氨基-4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑(1.0g, 3.8mmol)、4-(氯甲基)苯甲酰氯(810mg, 4.2mmol)和吡啶(0.36ml, 4.5mmol)在二氯甲烷(20ml)中反应 18 小时。用水(25ml)终止反应并用碳酸钠使 pH 达到 8.0。将混合物用二氯甲烷萃取,然后将合并的有机层干燥并蒸发至干。进行快速色谱(硅胶,洗脱剂:含 2.5% 甲醇的二氯甲烷)得到白色结晶状产物(54%收率)。MS: $m/e=418 (M+H)^+$ 。

按照一般方法制备实施例 128 至 132 的化合物。

实施例 128

4-(4-羟基-哌啶-1-基-甲基)-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

按照一般方法 C,用 4-羟基哌啶(200mg, 2.0mmol)转化 4-氯甲基-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺(84mg, 0.20mmol)得到白色固体状产物(73%收率)。MS: $m/e=483 (M+H)^+$ 。

实施例 129

4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-甲基-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

按照一般方法 C,用 N-(2-甲氧基乙基)-甲胺(178mg, 2.0mmol)转化 4-氯甲基-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺(84mg, 0.20mmol)得到白色固体状产物(55%收率)。MS: $m/e=471 (M+H)^+$ 。

实施例 130

4-[(2-羟基-乙基)-甲基-氨基]-甲基-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

将 3,4-二甲氧基-苯甲酸 2-[[4-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-苄基]-甲基-氨基]-乙酯(63mg, 0.10mmol)在氢氧化钠水溶液(1M, 0.5ml)和乙醇(2ml)中于 100℃加热 30 分钟。将混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用饱和碳酸氢钠水溶液萃取, 干燥并蒸发至干。进行快速色谱(硅胶, 洗脱剂: 含 5% 甲醇的二氯甲烷)得到白色结晶状产物(48%收率)。MS: m/e=457 (M+H)⁺。

实施例 131

3,4-二甲氧基-苯甲酸 2-[[4-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-苄基]-甲基-氨基]-乙酯

按照一般方法 C, 用 3,4-二甲氧基苯甲酸 2-甲基氨基-乙酯氯水合物(96mg, 0.4mmol)和 N-乙基二异丙基胺(0.14ml, 0.80mmol)转化 4-氯甲基-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺(84mg, 0.20mmol)得到浅黄色固体状产物(57%收率)。MS: m/e=621 (M+H)⁺。

实施例 132

N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-哌嗪-1-基甲基-苯甲酰胺

按照一般方法 C, 用 1-BOC-哌嗪(372mg, 1.9mmol)转化 4-氯甲基-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺(84mg, 0.20mmol), 然后直接将氨基甲酸酯在三氟乙酸(1ml)中裂解, 随后用饱和碳酸钠水溶液处理得到无色结晶状产物(72%收率)。MS: m/e=468 (M+H)⁺。

实施例 133

N-(7-苄氧基-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-4-氯甲基-苯甲酰胺

按照实施例 1 的一般方法制得浅黄色固体状标题化合物(70%收率)。
MS (EI): $m/e=438 (M)^+$ 。

实施例 134

N-(7-苄氧基-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-4-(3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基甲基)-苯甲酰胺盐酸盐

按照一般方法 C 制得浅棕色固体状标题化合物(86%收率)。M.p.: 195 °C(分解)。

3-(7-芳基-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-1-R³-1-R⁴-脲的制备:

一般方法 D: 将适当的 2-氨基-7-芳基-4-甲氧基-苯并噻唑(1 份)和吡啶(1.2 当量)溶于 40 份四氢呋喃并用光气(20%的甲苯溶液, 1 当量)在室温下处理。60 分钟后, 将反应混合物减压浓缩至一半的体积, 然后加入适当的胺(1.25 当量)和吡啶(1.1 当量)。在室温下 15 分钟后, 将反应混合物蒸发至干。将产物通过快速色谱(硅胶, 洗脱剂: 含 2.5% 甲醇的二氯甲烷)分离。

按照一般方法制备实施例 135 至 137 的化合物。

实施例 135

硫代吗啉-4-甲酸(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

用光气(20%的甲苯溶液, 0.2ml)和硫代吗啉(0.045ml, 0.47mmol)按照一般方法 D 转化 2-氨基-4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑(100mg, 0.377mg)得到白色固体状产物(73%收率)。MS: $m/e=395 (M+H)^+$ 。

实施例 136

吗啉-4-甲酸(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

用光气(20%的甲苯溶液, 0.2ml)和吗啉(0.041ml, 0.47mmol)按照一般方法 D 转化 2-氨基-4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑(100mg, 0.377mg)得到白色固体状产物(25%收率)。MS: $m/e=379 (M+H)^+$ 。

实施例 137

3-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-1-甲基-1-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-脲

用光气(20%的甲苯溶液, 0.2ml)和甲基-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-胺(0.064ml, 0.47mmol)按照一般方法 D 转化 2-氨基-4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑(100mg, 0.377mg)得到白色固体状产物(25%收率)。MS: $m/e=429 (M+H)^+$ 。

实施例 138

1-咪喃-2-基-甲基-3-(4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-脲

向(4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸叔丁酯(80mg, 0.29mmol)的二氧六环溶液(2ml)中加入糠胺(55mg, 0.57mmol)并将混合物在 100℃加热 20 小时。然后将反应混合物蒸发至干, 将残余物用乙醚/正己烷重结晶得到米色固体状标题化合物(80mg, 92%收率), MS: $m/e=303 (M)^+$ 。

按照实施例 138 的一般方法制备实施例 139 至 163 的化合物。

实施例 139

1-咪喃-2-基-甲基-3-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-脲

使用(4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸叔丁酯和糠胺制得米色固体状标题化合物(66%收率), MS: $m/e=380.3 (M+H)^+$ 。

实施例 140

1-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-3-噻吩-2-基-甲基-脲

使用(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸叔丁酯和噻吩-2-甲胺制得米色固体状标题化合物(62%收率), MS: $m/e=396.3 (M+H)^+$ 。

实施例 141

1-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-3-吡啶-2-基-甲基-脲

使用(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸叔丁酯和 2-(氨基甲基)-吡啶制得米色固体状标题化合物(18%收率), 然后用反相制备型 HPLC, C18 ODS-AQ 纯化, 用 MeCN/水梯度洗脱, MS: $m/e=391.2 (M+H)^+$ 。

实施例 142

1-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-3-吡啶-3-基甲基-脲

使用(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸叔丁酯和 3-(氨基甲基)-吡啶制得米色固体状标题化合物(18%收率), 然后用反相制备型 HPLC, C18 ODS-AQ 纯化, 用水/乙腈梯度洗脱, MS: $m/e=391.2 (M+H)^+$ 。

实施例 143

1-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-3-吡啶-4-基甲基-脲

使用(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸叔丁酯和 4-(氨基甲基)-吡啶制得米色固体状标题化合物(52%收率), MS: $m/e=391.2 (M+H)^+$ 。

实施例 144

3-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-1-甲基-1-吡啶-3-基-甲基-脲

使用(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸叔丁酯和 3-(甲基氨基甲基)-吡啶制得米色固体状标题化合物(23%收率), MS: $m/e=405.4 (M+H)^+$ 。

实施例 145

1-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-3-苯乙基-脲

使用(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸叔丁酯和苯乙基胺制得米色固体状标题化合物(77%收率), MS: $m/e=404.5 (M+H)^+$ 。

实施例 146

1-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-3-(3-苯基-丙基)-脲

使用(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸叔丁酯和 3-苯基-丙基胺制得米色固体状标题化合物(71%收率), MS: $m/e=417.5 (M+H)^+$ 。

实施例 147

1-(4-甲氧基-苄基)-3-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-脲

使用(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸叔丁酯和 4-甲氧基-苄基胺制得米色固体状标题化合物(60%收率), MS: $m/e=420.3 (M+H)^+$ 。

实施例 148

3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

使用(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸叔丁酯和 1,2,3,4-四氢异喹啉制得米色固体状标题化合物(31%收率), 然后用反相制备型 HPLC, C18 ODS-AQ 纯化, 用水/乙腈梯度洗脱, MS: $m/e=416.3 (M+H)^+$ 。

实施例 149

1-(2-二甲基氨基-乙基)-3-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-脲

使用(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸叔丁酯和 2-二甲基氨基-乙基胺制得米色固体状标题化合物(67%收率), MS: $m/e=371.3 (M+H)^+$ 。

实施例 150

1-(2-羟基-乙基)-3-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-脲

使用(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸叔丁酯和乙醇胺制得米色固体状标题化合物(35%收率), MS: $m/e=344.3 (M+H)^+$ 。

实施例 151

1-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-3-(2-哌啶-1-基-乙基)-脲

使用(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸叔丁酯和 1-(2-氨基乙基)-哌啶制得米色固体状标题化合物(67%收率), MS: $m/e=411.4 (M+H)^+$ 。

实施例 152

1-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-3-(2-吗啉-4-基-乙基)-脲

使用(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸叔丁酯和 4-(2-氨基乙基)-吗啉制得米色固体状标题化合物(29%收率), MS: $m/e=413.4 (M+H)^+$ 。

实施例 153

1-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-3-(2-吡啶-2-基-乙基)-脲

使用(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸叔丁酯和 2-(2-氨基乙基)-吡啶制得米色固体状标题化合物(88%收率), MS: $m/e=405.4 (M+H)^+$ 。

实施例 154

1-(3-咪唑-1-基-丙基)-3-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-脲盐酸盐 (1:1)

使用(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸叔丁酯和 N-(3-氨基丙基)-咪唑制得游离碱, 将其用 5N HCl/EtOH 处理, 然后用甲醇/乙醚结晶得到米色固体状标题化合物(72%收率), MS: $m/e=408.3 (M+H)^+$ 。

实施例 155

1-乙基-3-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-1-吡啶-4-基-甲基-脲盐酸盐(1:1)

使用(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸叔丁酯和 4-(N-乙基氨基甲基)-吡啶制得游离碱, 将其用 5N HCl/EtOH 处理, 然后用乙腈结晶得到白色固体状标题化合物(64%收率), MS: $m/e=419.3 (M+H)^+$ 。

实施例 156

1-(2-咪唑-1-基-乙基)-3-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-脲盐酸盐
(1:1)

使用(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸叔丁酯和 N-(2-氨基乙基)-咪唑制得游离碱, 将其用 5N HCl/EtOH 处理, 然后用乙腈结晶得到浅棕色固体状标题化合物(65%收率), MS: $m/e=393.0 (M)^+$ 。

实施例 157

吗啉-4-甲酸(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

使用(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸叔丁酯和吗啉制得白色固体状标题化合物, 然后用乙醚/正己烷结晶(67%收率), MS: $m/e=370.3 (M+H)^+$ 。

实施例 158

硫代吗啉-4-甲酸(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

使用(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸叔丁酯和硫代吗啉制得白色固体状标题化合物, 然后用乙醚/正己烷结晶(88%收率), MS: $m/e=386.2 (M+H)^+$ 。

实施例 159

1-氧代-114-硫代吗啉-4-甲酸(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

向硫代吗啉-4-甲酸(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-酰胺(240mg, 0.62mmol)的 CH_2Cl_2 (10ml)溶液中加入 3-苯基-2-(苯磺酰基)氧氮杂环丙烷(244mg, 0.92mmol)并将混合物室温搅拌 2 小时。将溶剂减少至约 2ml, 加入乙醚(10ml)并将混合物超声处理 15 分钟。滤出固体沉淀, 然后真空干燥(0.05mmHg, 60 °C)得到浅黄色固体状标题化合物(90%收率), MS: $m/e=402.9 (M+H)^+$ 。

实施例 160

1-[2-(1,1-二氧代-1H-硫代吗啉-4-基)-乙基]-3-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-脲盐酸盐(1:1)

使用(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸叔丁酯和 2-(1,1-二氧代-硫代吗啉-4-基)-乙基胺制得游离碱, 通过用 5N HCl/EtOH 处理将其转化成盐酸盐, 然后真空干燥(0.05mmHg, 60℃)得到米色固体状标题化合物(87%收率), MS: m/e=461.2 (M+H)⁺。

实施例 161

3-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-1-甲基-1-(6-甲基-吡啶-3-基-甲基)-脲盐酸盐(1:2)

使用(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸叔丁酯和甲基-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-胺制得游离碱, 通过用 5N HCl/EtOH 处理将其转化成盐酸盐, 然后用乙腈重结晶, 真空干燥(0.05mmHg, 60℃)得到白色固体状标题化合物(61%收率), MS: m/e=448.9 (M+H)⁺。

实施例 162

3-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-1-甲基-1-吡啶-2-基-甲基-脲盐酸盐(1:2)

使用(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸叔丁酯和甲基-吡啶-2-基-甲基-胺制得游离碱, 通过用 5N HCl/EtOH 处理将其转化成盐酸盐, 然后用 EtOH/乙醚重结晶, 真空干燥(0.05mmHg, 60℃)得到白色固体状标题化合物(70%收率), MS: m/e=494.4 (M+H)⁺。

实施例 163

3-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-1-甲基-1-吡啶-4-基-甲基-脲盐酸盐(1:2)

使用(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸叔丁酯和甲基-吡啶-4-基甲基-胺制得游离碱, 通过用 5N HCl/EtOH 处理将其转化成盐酸盐, 然后用 EtOH/乙醚重结晶, 真空干燥(0.05mmHg, 60℃)得到白色固体状标题化合物(65%收率), MS: m/e=480.3 (M+H)⁺。

实施例 164

3-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-1-甲基-1-(1-氧基-吡啶-3-基-甲基)-脲

向冰冷的 3-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-1-甲基-1-吡啶-3-基-甲基-脲(405mg, 1mmol)的 CH₂Cl₂ 溶液中加入 3-氯-过苯甲酸(MCPBA) (295mg, 1.2mmol)并将混合物在 0℃搅拌 1 小时, 然后室温搅拌 1 小时。此后, 将浅红色反应混合物用 5% NaHCO₃ 溶液(50ml)充分洗涤, 将水相用 CH₂Cl₂ (2×30ml)萃取, 将合并的萃取液用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发得到紫色固体。然后将该固体进行硅胶(Merck 230-400 目)色谱, 用 CH₂Cl₂/(2N NH₃/MeOH) (97:3 至 9:1)梯度洗脱得到浅褐色固体状标题化合物(260mg, 62%收率), MS: m/e=421.3 (M+H)⁺。

实施例 165

1-苄基-3-(4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-脲

向搅拌中的 2-氨基-4-甲氧基-苯并噻唑(180mg, 1mmol)的 THF (5ml)溶液中加入异氰酸苄酯(166mg, 1.25mmol)并将混合物在 60℃加热 3 小时。蒸除溶剂后, 加入乙醚(5ml), 然后将悬浮液超声处理 10 分钟并加入正己烷(5ml)。将该悬浮液过滤, 然后进一步用乙醚/正己烷(1:1)洗涤, 真空干燥后得到白色固体状标题化合物(220mg, 70%收率), MS: m/e=313 (M)⁺。

按照实施例 165 的一般方法制备实施例 166 的化合物。

实施例 166

1-苄基-3-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-脲

使用 2-氨基-4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑制得白色无定形固体状标题化合物(92%收率), MS: $m/e=389 (M)^+$ 。

实施例 167

1-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-3-吡啶-3-基-硫脲

向搅拌中的 2-氨基-4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑(80mg, 0.3mmol)的二氧六环(3ml)溶液中加入吡啶-3-异硫氰酸酯(64mg, 0.47mmol)并将混合物在 100℃加热 69 小时。冷却至室温后, 将生成的黄色悬浮液过滤, 用乙醚(5ml)洗涤, 然后真空干燥(0.05mmHg, 50℃)得到浅黄色固体状标题化合物(98mg, 80%收率), MS: $m/e=393.1 (M+H)^+$ 。

实施例 168

1-苯甲酰基-3-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-硫脲

向 2-氨基-4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑(1.52g, 6mmol)的二氧六环(60ml)悬浮液中加入苯甲酰基异硫氰酸酯(1.45g, 8.9mmol)并将混合物在 100℃加热 2 小时, 在此时间内悬浮体溶解。冷却后, 除去溶剂并将固体悬浮在热乙腈(100ml)中, 然后趁热过滤(50℃)。将收集的固体用乙腈(20ml)洗涤, 然后真空干燥(0.05mmHg, 60℃)得到浅黄色无定形固体状标题化合物(1.38g, 55%收率), MS: $m/e=419.0 (M)^+$ 。

实施例 169

(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-硫脲

向 1-苯甲酰基-3-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-硫脲(1.3g, 3.1mmol)的甲醇(20ml)/THF (40ml)溶液中加入 NaOMe (250mg, 4.6mmol)并将混合物室温搅拌 72 小时。蒸除溶剂后, 在搅拌下加入水(100ml), 接着加入乙酸(1ml)析出固体沉淀。将固体收集在玻璃烧结物上, 用水(100ml)洗涤, 然

后用 EtOAc (30ml)洗涤, 最后用环己烷(30ml)洗涤。干燥后得到白色固体状标题化合物(850mg, 87%收率), MS: $m/e=316.2 (M+H)^+$ 。

实施例 170

(4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-脲

将 2-氨基-4-甲氧基-苯并噻唑(330mg, 1.83mmol)和脲(1.1g, 1.83mmol)的混合物在 170℃加热 1 小时, 有氨气放出。冷却至室温后, 加入水(10ml)并将混合物剧烈搅拌。然后滤出固体, 用水(10ml)洗涤, 接着用乙醇(10ml)洗涤, 然后在 60℃真空(0.05mmHg)干燥。得到灰白色固体状的标题产物(300mg, 73%收率), MS: $m/e=223 (M)^+$ 。

按照实施例 170 的一般方法制备实施例 171 至 173 的化合物。

实施例 171

(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-脲

使用 2-氨基-4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑制得白色固体状标题化合物(58%收率), MS: $m/e=299 (M)^+$ 。该化合物的制备记载于如下专利文献中; N-(苯并噻唑-2-基)草氨酸衍生物。W. Winter, M. Thiel, A. Roesch 和 O. H. Wilhelms, 德国专利 DE 2656468, 1978。

实施例 172

(4,6-二氟-苯并噻唑-2-基)-脲

使用 2-氨基-4,6-二氟-苯并噻唑制得浅黄色固体状标题化合物(42%收率), MS: $m/e=229 (M)^+$ 。

实施例 173

(7-异丙基-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-脲

标题化合物记载于如下专利文献中并按照其中所述的方法制备; N-(苯并噻唑-2-基)草氨酸衍生物。W. Winter, M. Thiel, A. Roesch 和 O. H. Wilhelms, 德国专利 DE 2656468, 1978。

实施例 174

(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-吡啶-3-基甲基-胺

向 2-氯-4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑(150mg, 0.54mmol)的二氧六环(5ml)溶液中加入 3-(氨基甲基)-吡啶(176mg, 1.6mmol)并将该混合物在 100℃ 搅拌 18 小时。然后蒸除溶剂, 将混合物加入甲醇(8ml)中并超声处理 10 分钟以析出产物沉淀, 将产物用甲醇(5ml)洗涤, 然后真空干燥(0.05mmHg, 60℃)得到白色固体状标题化合物(58mg, 31%收率), MS: $m/e=348.3 (M+H)^+$ 。

按照实施例 174 的一般方法制备实施例 175 至 184 的化合物。

实施例 175

(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-吡啶-4-基甲基-胺

使用 4-(氨基甲基)-吡啶得到浅黄色固体状标题化合物(17%收率), MS: $m/e=343.3 (M+H)^+$ 。

实施例 176

(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-吡啶-2-基甲基-胺

使用 2-(氨基甲基)-吡啶得到白色固体状标题化合物(32%收率), MS: $m/e=343.3 (M+H)^+$ 。

实施例 177

苄基-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-胺

使用苄基胺得到白色固体状标题化合物(54%收率), MS: $m/e=347.3 (M+H)^+$ 。

实施例 178

(2-甲氧基-乙基)-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-胺

使用 2-甲氧基-乙基胺得到白色固体状标题化合物(56%收率), MS: $m/e=315.3 (M+H)^+$.

实施例 179

环丙基甲基-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-胺

使用氨基甲基-环丙烷得到白色固体状标题化合物(68%收率), MS: $m/e=311.2 (M+H)^+$.

实施例 180

(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-(2-吡啶-2-基-乙基)-胺盐酸盐(1:2)

使用 3-(2-氨基乙基)-吡啶得到粗产物, 将该粗产物用过量 5N HCl/EtOH (2.5 当量)转化成其盐酸盐, 然后用 C18 ODS-AQ 柱进行反相制备型 HPLC 纯化, 用水(0.1%TFA)/乙腈梯度洗脱。合并产物级分并蒸除溶剂得到白色泡沫状标题化合物(59%收率), MS: $m/e=362.2 (M+H)^+$.

实施例 181

N-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-N',N'-二甲基-乙烷-1,2-二胺盐酸盐(1:2)

使用 2-(二甲基氨基)-乙基胺得到粗产物, 将该粗产物用过量 5N HCl/EtOH (2.5 当量)转化成其盐酸盐, 然后用 C18 ODS-AQ 柱进行反相制备型 HPLC 纯化, 用水(0.1%TFA)/乙腈梯度洗脱。合并产物级分并蒸除溶剂得到白色泡沫状标题化合物(80%收率), MS: $m/e=328.3 (M+H)^+$.

实施例 182

(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-(2-吗啉-4-基-乙基)-胺盐酸盐(1:2)

使用 4-(2-氨基乙基)吗啉得到粗产物，将该粗产物用过量 5N HCl/EtOH (2.5 当量)转化成其盐酸盐，然后用 C18 ODS-AQ 柱进行反相制备型 HPLC 纯化，用水(0.1%TFA)/乙腈梯度洗脱。合并产物级分后，蒸除溶剂得到白色泡沫状标题化合物(67%收率)，MS: m/e=370.3 (M+H)⁺。

实施例 183

(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-(2-哌啶-1-基-乙基)-胺盐酸盐(1:2)

使用 1-(2-氨基乙基)-哌啶得到粗产物，将该粗产物用过量的 5N HCl/EtOH (2.5 当量)转化成其盐酸盐，然后用 C18 ODS-AQ 柱进行反相制备型 HPLC 纯化，用水(0.1%TFA)/乙腈梯度洗脱。合并产物级分并蒸除溶剂得到白色泡沫状标题化合物(57%收率)，MS: m/e=368.2 (M+H)⁺。

实施例 184

2-(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基氨基)-乙醇盐酸盐(1:1)

使用乙醇胺得到粗产物，将该粗产物用过量 5N HCl/EtOH (2.5 当量)转化成其盐酸盐，然后用 C18 ODS-AQ 柱进行反相制备型 HPLC 纯化，用水(0.1%TFA)/乙腈梯度洗脱。合并产物级分并蒸除溶剂得到白色泡沫状标题化合物(60%收率)，MS: m/e=300.4 (M+H)⁺。

实施例 185

[4-甲氧基-7-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯并噻唑-2-基]-氨基甲酸甲酯

使用(7-碘-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸甲酯和 2-甲基-4-三甲基甲锡烷基-吡啶，按照一般方法 B 合成得到灰白色固体状标题化合物(20%收率)。MS: m/e=329 (M)⁺。

实施例 186

(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸甲酯

采用与形成(4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸甲酯相同的方法形成氨基甲酸酯, 得到灰白色固体状产物(58%收率)。MS: $m/e=324 (M+H)^+$ 。

实施例 187

(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸苄酯

在 90℃ 向搅拌中的 2-氨基-4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑(512mg, 2mmol) 的吡啶溶液中在 6 小时内分三次加入氯甲酸苄酯(3.3ml, 23.4mmol)。然后将反应混合物蒸发至干并在 CH_2Cl_2 (50ml) 和饱和 NaCl 水溶液(50ml) 之间进行分配, 分离水相并用 CH_2Cl_2 (2×50ml) 进一步萃取, 将合并的有机相干燥, 过滤并蒸发。然后将粗品残余物进行硅胶(Merck 230-400 目) 色谱纯化, 用 $CH_2Cl_2/EtOAc$ (4:1) 洗脱得到白色泡沫状标题化合物(620mg, 79% 收率), MS: $m/e=391.2 (M+H)^+$ 。

实施例 188

(4-甲氧基-7-乙烯基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸甲酯

a) (7-碘-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸甲酯

将(4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸甲酯(31.0g, 130mmol) 和乙酸钠(32.3g, 394mmol) 溶于 400ml 冰醋酸并在 0℃ 下缓慢加入一氯化碘(13.5ml, 264mmol)。然后将反应混合物缓慢升温至室温并搅拌 15 小时。加入水(1.3 升)后, 滤出形成的沉淀并用水洗涤。然后将滤饼溶于最少量的四氢呋喃(约 150ml), 用 1M 硫代硫酸钠水溶液脱色。加入水(约 2.0 升)以析出产物沉淀, 滤出沉淀并在 60℃ 干燥 12 小时。得到 42.3g (89%) 白色固体。MS: $m/e=364 (M)^+$ 。

b) (4-甲氧基-7-乙烯基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸甲酯

将(7-碘-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸酯(1 份)、乙烯基三丁基甲锡烷(1.0 当量)和四(三苯基膦)-钯(0)(0.1 当量)在含有 2M Na_2CO_3 (4.0 当量) 的二氧六环(25 份)中混合并加热回流 24 小时。将反应混合物蒸发, 用盐水

洗涤并用 MgSO_4 干燥。蒸发至干后, 将产物通过快速色谱(硅胶, 洗脱剂: 乙酸乙酯/己烷)分离得到白色固体状产物(60%)。F.p.: 138-139 °C。

实施例 189

4-氟-N-(4-甲氧基-7-乙烯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

a) 4-甲氧基-7-乙烯基-苯并噻唑-2-基胺

将(4-甲氧基-7-乙烯基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸甲酯溶于乙二醇/2N KOH (2:1)并在 100 °C 搅拌 3 小时。然后加入水并将混合物用 CH_2Cl_2 萃取, 将有机相用盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥。蒸发后, 将残余物用 CH_2Cl_2 结晶得到白色晶体(64%); F.p.: 155-159 °C。

b) 4-氟-N-(4-甲氧基-7-乙烯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

按照实施例 1 的一般方法, 从 4-甲氧基-7-乙烯基-苯并噻唑-2-基胺和 4-氟-苯甲酰氯得到白色固体状标题化合物(85%); F.p.: 198-199 °C。

实施例 190

(4-甲氧基-7-丙基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸甲酯

按照一般方法 188b), 从(7-碘-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸甲酯和三丁基-丙基-甲锡烷制得黄色固体状标题化合物(75%); F.p.: 153-156 °C。

实施例 191

N-(7-乙基-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-4-氟-苯甲酰胺

将 100mg 4-氟-N-(4-甲氧基-7-乙烯基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺 (0.3mmol)溶于甲醇(100ml)并加入 Pd/C (4mg)。将反应混合物氢化 2 小时。过滤并蒸除溶剂后, 将粗产物进行柱色谱(硅胶, 洗脱剂: MeOH/ CH_2Cl_2 1:9)。得到白色结晶状标题化合物(79%); F.p.: 165-167 °C。

实施例 192

(7-乙酰基-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸甲酯

按照实施例 188b)所述的方法,从(7-碘-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸甲酯(1 当量)和(1-乙氧基-乙烯基)-三丁基甲锡烷(1 当量)制得白色固体状标题化合物(34%); F.p.: 238-240 °C。

实施例 193

外消旋-[7-(1-羟基-乙基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基]-氨基甲酸甲酯

将 0.05g (7-乙酰基-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸甲酯(0.00018 mol)溶于乙醇(30ml)并加入 0.028g NaBH₄ (0.00072mol)。将反应混合物在 40 °C 搅拌 24 小时后,用水稀释,用 CH₂Cl₂ 萃取,将有机相用盐水洗涤,用 MgSO₄ 干燥。用 CH₂Cl₂/MeOH 97:3 进行硅胶色谱得到白色固体状标题化合物(38%); F.p.: 179 °C(分解)。

实施例 194 (中间体)

外消旋-[7-(2-溴-1-羟基-乙基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基]-氨基甲酸甲酯

将 1.5g (4-甲氧基-7-乙烯基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸甲酯(0.0057mol)溶于 THF (60ml)并用 H₂O(6ml)和 1.0g NBS (0.006mol)室温处理 15 分钟。然后除去溶剂,将残余物加入 H₂O (30ml)中并用乙酸乙酯(50ml)萃取四次。将合并的有机相用盐水洗涤,用 MgSO₄ 干燥。蒸发后,将粗产物进行柱色谱分离(硅胶,乙酸乙酯)得到白色固体状标题化合物(78%), F.p.: 150-155 °C。

实施例 195 (中间体)

[7-(2-溴-1-羟基-丙基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基]-氨基甲酸甲酯

按照上述实施例所描述的方法,从(4-甲氧基-7-丙烯基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸甲酯得到泡沫状标题化合物,该化合物不经进一步纯化和特征分析直接用于下一步骤。

实施例 196 (中间体)

(7-溴乙酰基-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸甲酯

将 1.6g 外消旋-[7-(2-溴-1-羟基-乙基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基]-氨基甲酸甲酯(0.0044mol)溶于 CHCl_3 (100ml)并用 3.8g MnO_2 (0.044mol)在 70℃处理 3 小时。将热的反应混合物过滤并浓缩。将粗产物用 Et_2O 结晶得到米色固体状标题化合物(73%); F.p.: 250-260℃(分解)。

实施例 197 (中间体)

[7-(2-溴-丙酰基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基]-氨基甲酸甲酯

将 5.0g [7-(2-溴-1-羟基-丙基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基]-氨基甲酸甲酯(0.0133mol)悬浮在水(30ml)中, 然后加入溶于乙酸的(30ml)的 2.0g CrO_3 (0.02mol)。将反应混合物在 70℃加热 2 小时, 然后蒸发至干。将残余物加入饱和 NaHCO_3 (200ml)溶液中, 用乙酸乙酯萃取四次(每次 200ml), 将合并的有机相用 MgSO_4 干燥。得到橙色结晶状标题化合物(74%); F.p.: 199-201℃。

实施例 198

(4-甲氧基-7-噻吩-2-基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸甲酯

按照关于(4-甲氧基-7-乙烯基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸甲酯(实施例 188b)所描述的方法, 从(7-碘-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸甲酯和 2-三丁基甲锡烷基-噻吩制得黄色固体状标题化合物(41%); 160-165℃。

实施例 199

[4-甲氧基-7-(5-甲基-噻吩-2-基)-苯并噻唑-2-基]-氨基甲酸甲酯

按照关于(4-甲氧基-7-乙烯基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸甲酯(实施例 188b)所描述的方法, 从(7-碘-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸甲酯和 2-三丁基甲锡烷基-5-甲基噻吩制得黄色固体状标题化合物(40%); 267-274℃(分解)。

实施例 200

[4-甲氧基-7-(2-甲基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基]-氨基甲酸甲酯

将 1.3g (7-溴乙酰基-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸甲酯 (0.0036mol)和 0.27g 硫代乙酰胺(0.0036mol)溶于二氧六环(30ml)并在 70℃ 搅拌 4 小时。蒸除一半溶剂后,加入水(40ml),用饱和 NaHCO₃ 溶液将 pH 调节至 7。分离析出的固体沉淀,然后进行硅胶柱色谱,用乙酸乙酯作为洗脱剂。分离得到灰白色固体状标题产物(27%); F.p.: 186-188℃。

实施例 201

{4-甲氧基-7-[2-(6-甲基-吡啶-3-基)-噻唑-4-基]-苯并噻唑-2-基}-氨基甲酸甲酯

按照上述方法从(7-溴乙酰基-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸甲酯和 2-甲基吡啶-5-硫代甲酰胺制得黄色固体状标题化合物(73%); F.p.: 240-242℃。

实施例 202

[4-甲氧基-7-(2-吡啶-2-基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基]-氨基甲酸甲酯

按照上述方法从(7-溴乙酰基-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸甲酯和吡啶-2-硫代甲酰胺制得深红色固体状标题化合物(63%); F.p.: 207℃。

实施例 203

{7-[2-(叔丁氧基羰基氨基-甲基)-噻唑-4-基]-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基}-氨基甲酸甲酯

按照上述方法从(7-溴乙酰基-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸甲酯和硫代氨基甲酰基甲基-氨基甲酸叔丁酯制得白色固体状标题化合物(26%) MS (ISP): m/e=451 (M+H)⁺。

实施例 204

[7-(2-氨基甲基-噻唑-4-基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基]-氨基甲酸甲酯盐
酸盐(1:1)

将 0.075g {7-[2-(叔丁氧基羰基氨基-甲基)-噻唑-4-基]-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基}-氨基甲酸甲酯(0.00017mol)在 2ml 2.5M HCl/MeOH 中搅拌 4 小时。冷却至室温后形成沉淀，滤出沉淀，用己烷洗涤，然后干燥。得到白色固体状标题化合物(70%)，F.p.: 220-230℃。

实施例 205

[7-(2-二甲基氨基甲基-噻唑-4-基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基]-氨基甲酸
甲酯

按照关于[4-甲氧基-7-(2-甲基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基]-氨基甲酸甲酯所描述的方法，从(7-溴乙酰基-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸甲酯和二甲基氨基-硫代乙酰胺制得灰白色固体状标题化合物(11%)；F.p.: 185-189℃(分解)。

实施例 206

[7-(2,5-二甲基-噻唑-4-基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基]-氨基甲酸甲酯

按照上述方法从[7-(2-溴-丙酰基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基]-氨基甲酸甲酯和硫代乙酰胺制得灰白色固体状标题化合物(42%)；F.p.: 180-181℃(分解)。

实施例 207

{4-甲氧基-7-[2-(三苯甲基-氨基)-噻唑-4-基]-苯并噻唑-2-基}-氨基甲酸
甲酯

按照上述方法从[7-(2-溴-乙酰基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基]-氨基甲酸甲酯和三苯甲基-硫脲制得灰白色固体状标题化合物(53%)；F.p.: 135-140℃。

实施例 208

[7-(2-氨基-噻唑-4-基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基]-氨基甲酸甲酯

将 0.070g {4-甲氧基-7-[2-(三苯甲基-氨基)-噻唑-4-基]-苯并噻唑-2-基}-氨基甲酸甲酯(0.00012mol)在 2ml 2.5M HCl/MeOH 中加热回流 4 小时。冷却至室温后,滴加饱和 NaHCO₃ 将 pH 调节至 7。滤出形成的沉淀,用乙酸乙酯洗涤然后干燥。得到白色固体状标题化合物(23%), F.p.: 293-296℃ (分解)。

实施例 209

[7-(2-二甲基氨基-噻唑-4-基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基]-氨基甲酸甲酯

按照上述方法从[7-(2-溴-乙酰基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基]-氨基甲酸甲酯、N,N-二甲基-硫脲和三乙胺制得灰白色固体状标题化合物(86%); F.p.: 185-195℃。

实施例 210

[4-甲氧基-7-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基]-氨基甲酸甲酯

按照上述实施例所描述的方法,从[7-(2-溴-乙酰基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基]-氨基甲酸甲酯和 1-吡咯烷-硫代甲酰胺制得灰白色固体状标题化合物(16%); F.p.: 199℃。

实施例 211

[4-甲氧基-7-(2-哌啶-1-基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基]-氨基甲酸甲酯

按照上述方法从[7-(2-溴-乙酰基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基]-氨基甲酸甲酯和 1-哌啶-硫代甲酰胺制得灰白色固体状标题化合物(71%); F.p.: 209-211℃。

实施例 212

[4-甲氧基-7-(2-吗啉-4-基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基]-氨基甲酸甲酯

按照上述方法从[7-(2-溴-乙酰基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基]-氨基甲酸甲酯和 1-吗啉-硫代甲酰胺制得黄色固体状标题化合物(41%); MS (ISP): $m/e=407 (M+H)^+$ 。

实施例 213

{4-甲氧基-7-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-噻唑-4-基]-苯并噻唑-2-基}-氨基甲酸甲酯

按照上述方法从[7-(2-溴-乙酰基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基]-氨基甲酸甲酯和 4-甲基-1-哌嗪硫代甲酰胺制得褐色固体状标题化合物(41%); F.p.: 143°C。

实施例 214

[7-(2-叔丁氧基羰基氨基-1H-咪唑-4-基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基]-氨基甲酸甲酯

将 0.25g (7-溴乙酰基-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸甲酯(0.0007mol)和 0.33g 叔丁氧基羰基胍(0.0021mol)在乙腈(3ml)中加热回流 3 小时。蒸除溶剂后,将残余物与水(10ml)一起研磨并过滤。蒸除滤液,将残余物进行柱色谱(硅胶,乙酸乙酯/己烷 1:1)得到白色固体状标题化合物(17%); F.p.: 255-265°C。

实施例 215

[7-(2-氨基-1H-咪唑-4-基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基]-氨基甲酸甲酯

将 0.04g [7-(2-叔丁氧基羰基氨基-1H-咪唑-4-基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基]-氨基甲酸甲酯(0.0001mol)在 HCl/MeOH (2.5M, 2ml)中加热至 60°C。蒸除溶剂后,将残余物溶于水(5ml)并用饱和 NaHCO₃ 将 pH 调节至 8。蒸除水,将残余物在乙酸乙酯中研磨以形成沉淀。分离沉淀并干燥得到灰色固体状标题化合物(16%); F.p.: 225-235°C。

按照关于 4-甲氧基-7-乙烯基-苯并噻唑-2-基-胺(实施例 189a)所描述的一般方法从相应的氨基甲酸甲酯制备如下化合物:

4-甲氧基-7-(2-吗啉-4-基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基-胺

得到白色固体(73%); F.p.: 289-292 °C。

4-甲氧基-7-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-噻唑-4-基]-苯并噻唑-2-基-胺

得到浅黄色固体(81%); F.p.: 176 °C(分解)。

4-甲氧基-7-[2-(6-甲基-吡啶-3-基)-噻唑-4-基]-苯并噻唑-2-基-胺

得到灰白色固体(94%); MS (ISP): m/e=355 (M+H)⁺。

7-(2-氨基-噻唑-4-基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基-胺

得到白色固体 (56%); MS (ISP): m/e=279 (M+H)⁺。

7-(2-二甲基氨基-噻唑-4-基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基-胺

得到米色固体(62%); F.p.: 225-238 °C。

4-甲氧基-7-噻吩-2-基-苯并噻唑-2-基-胺

得到浅褐色固体(85%); F.p.: 215-219 °C。

4-甲氧基-7-(2-吡啶-2-基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基-胺

得到浅黄色固体(67%); F.p.: 302 °C(分解)。

4-甲氧基-7-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基-胺

得到浅褐色固体(99%); F.p.: 270 °C(分解)。

4-甲氧基-7-(2-哌啶-1-基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基-胺

得到浅褐色固体(75%); MS (ISP): m/e=347 (M+H)⁺。

4-甲氧基-7-(2-甲基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基-胺

得到灰白色固体(81%); F.p.: 262-265 °C。

4-甲氧基-7-(5-甲基-噻吩-2-基)-苯并噻唑-2-基-胺

得到灰白色固体(81%); F.p.: 195-205 °C(分解)。

7-(2,5-二甲基-噻唑-4-基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基-胺

得到黄色固体(5%); F.p.: 201-203 °C。

按照实施例 1 的一般方法从相应的苯并噻唑-2-基-胺和 4-氟-苯甲酰氯制得如下实施例的化合物:

实施例 216

4-氟-N-[4-甲氧基-7-(2-吗啉-4-基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基]-苯甲酰胺
得到灰白色固体(53%); F.p.: 225-227°C。

实施例 217

N-[7-(2-氨基-噻唑-4-基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基]-4-氟-苯甲酰胺
得到白色固体(85%); F.p.: 262-264°C。

实施例 218

4-氟-N-{4-甲氧基-7-[2-(6-甲基-吡啶-3-基)-噻唑-4-基]-苯并噻唑-2-基}-
苯甲酰胺
得到灰白色固体(79%); MS (ISP): m/e=477 (M+H)⁺。

实施例 219

N-[7-(2-二甲基氨基-噻唑-4-基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基]-4-氟-苯甲酰
胺
得到浅黄色固体(29%); F.p.: 218-220°C。

实施例 220

4-氟-N-(4-甲氧基-7-噻吩-2-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺
得到浅黄色固体(72%); F.p.: 242-250°C。

实施例 221

4-氟-N-{4-甲氧基-7-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-噻唑-4-基]-苯并噻唑-2-基}-
苯甲酰胺

得到灰白色固体(66%); F.p.: 138 °C(分解)。

实施例 222

4-氟-N-[4-甲氧基-7-(2-吡啶-2-基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基]-苯甲酰胺
得到灰白色固体(92%); F.p.: 150 °C(分解)。

实施例 223

4-氟-N-[4-甲氧基-7-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基]-苯甲酰胺
得到灰白色固体(82%); MS (ISP): m/e=455 (M+H)⁺。

实施例 224

4-氟-N-[4-甲氧基-7-(2-甲基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基]-苯甲酰胺
得到白色固体(36%); F.p.: 217-219 °C。

实施例 225

4-氟-N-[4-甲氧基-7-(5-甲基-噻吩-2-基)-苯并噻唑-2-基]-苯甲酰胺
得到灰白色固体(70%); F.p.: 192-196 °C(分解)。

实施例 226

N-[7-(2,5-二甲基-噻唑-4-基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基]-4-氟-苯甲酰胺
得到灰白色固体(42%); F.p.: 205-206 °C(分解)。

实施例 227

4-氟甲基-N-[4-甲氧基-7-(2-吗啉-4-基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基]-苯甲酰胺

将 0.165g 4-甲氧基-7-(2-吗啉-4-基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基胺(0.00047mol)溶于二氧六环(5ml)并与 0.1ml 三乙胺(0.0007mol)、0.006g

DMAP (0.000047mol)和 0.116g 4-(氯甲基)苯甲酰氯(0.00062mol)的二氧六环(1ml)溶液混合。将反应混合物在 70℃搅拌 6 小时。冷却至室温后,加入水(10ml)和饱和 NaHCO₃ (10ml)。形成沉淀。滤出沉淀,用水洗涤并干燥。将该粗产物进行柱色谱(硅胶, CH₂Cl₂/MeOH 19:1)。得到浅黄色固体状标题化合物(65%); F.p.: 166-168℃。

按照上述方法从相应的 7-取代的 4-甲氧基-苯并噻唑-2-基-胺制备如下实施例的化合物:

实施例 228

4-氯甲基-N-{4-甲氧基-7-[2-(6-甲基-吡啶-3-基)-噻唑-4-基]-苯并噻唑-2-基}-苯甲酰胺

得到灰白色固体(68%); F.p.: 230-250℃。

实施例 229

4-氯甲基-N-{4-甲氧基-7-[2-(三苯甲基-氨基)-噻唑-4-基]-苯并噻唑-2-基}-苯甲酰胺

得到白色固体(42%); F.p.: 163℃(分解)。

实施例 230

4-氯甲基-N-[7-(2-二甲基氨基-噻唑-4-基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基]-苯甲酰胺

得到浅黄色固体(36%); F.p.: 183-186℃。

实施例 231

4-氯甲基-N-(4-甲氧基-7-噻吩-2-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

得到浅黄色固体(60%); F.p.: 183-209℃(分解)。

实施例 232

4-氯甲基-N-[4-甲氧基-7-(2-吡啶-2-基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基]-苯甲酰胺

得到浅棕色固体(79%); F.p.: 195-201°C。

实施例 233

4-氯甲基-N-[4-甲氧基-7-(2-甲基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基]-苯甲酰胺

得到白色固体(72%); F.p.: 140-145°C。

实施例 234

4-氯甲基-N-[4-甲氧基-7-(5-甲基-噻吩-2-基)-苯并噻唑-2-基]-苯甲酰胺

得到黄色固体(93%); F.p.: 130-146°C。

实施例 235

4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-甲基-N-[4-甲氧基-7-(2-吗啉-4-基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基]-苯甲酰胺

将 0.035g N-(2-甲氧基乙基)-甲胺(0.00039mol)和 0.064g (4-氯甲基-N-[4-甲氧基-7-(2-吗啉-4-基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基]-苯甲酰胺(0.00013mol)溶于 THF (2ml)并加热回流 4 小时。冷却至室温并蒸除溶剂后,将残余物与水(7ml)一起研磨。滤出形成的沉淀,用水洗涤并干燥得到灰白色固体状标题产物(79%); F.p.: 100-110°C。

按照上述方法从 N-(2-甲氧基乙基)甲胺和相应的 7-取代的 4-氯甲基-N-[4-甲氧基-苯并噻唑-2-基]-苯甲酰胺制备如下实施例的化合物:

实施例 236

4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-甲基-N-[4-甲氧基-7-[2-(三苯甲基-氨基)-噻唑-4-基]-苯并噻唑-2-基]-苯甲酰胺

得到白色固体(79%); F.p.: 119-128℃。

实施例 237

N-[7-(2-氨基-噻唑-4-基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基]-4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-甲基}-苯甲酰胺

将 0.1g 4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-甲基}-N-{4-甲氧基-7-[2-(三苯甲基-氨基)-噻唑-4-基]-苯并噻唑-2-基}-苯甲酰胺(0.00014mol)在回流下用浓 HCl (0.03ml)在 MeOH (1ml)中处理 1 小时。蒸除溶剂后,将残余物加入水(10ml)中,用饱和 NaHCO₃ (10ml)处理,用乙酸乙酯萃取四次。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物进行柱色谱(硅胶,乙酸乙酯, CH₂Cl₂/MeOH 19:1 和 9:1)。得到白色固体状标题化合物(53%); F.p.: 199-206℃。

实施例 238

4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-甲基}-N-{4-甲氧基-7-[2-(6-甲基-吡啶-3-基)-噻唑-4-基]-苯并噻唑-2-基}-苯甲酰胺

得到浅黄色泡沫(69%); MS (ISP): m/e=560 (M+H)⁺。

实施例 239

N-[7-(2-二甲基氨基-噻唑-4-基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基]-4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-甲基}-苯甲酰胺

得到浅黄色固体(47%); F.p.: 85-95℃。

实施例 240

4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-甲基}-N-(4-甲氧基-7-噻吩-2-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

得到浅米色固体(44%); F.p.: 58-78℃。

实施例 241

4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-甲基-N-[4-甲氧基-7-(2-吡啶-2-基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基]-苯甲酰胺

得到浅黄色固体(54%); MS (ISP): $m/e=546 (M+H)^+$ 。

实施例 242

4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-甲基-N-[4-甲氧基-7-(2-甲基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基]-苯甲酰胺

得到白色固体(36%); F.p.: 140-145°C。

实施例 243

4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-甲基-N-[4-甲氧基-7-(5-甲基-噻吩-2-基)-苯并噻唑-2-基]-苯甲酰胺

得到浅米色固体(73%); F.p.: 83-90°C。

实施例 244

N-[4-甲氧基-7-(2-吗啉-4-基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基]-4-吡咯烷-1-基-甲基-苯甲酰胺

将 0.032g 吡咯烷(0.00045 mol)和 0.075g (4-氯甲基-N-[4-甲氧基-7-(2-吗啉-4-基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基]-苯甲酰胺(0.00015mol)溶于 THF (2ml)并加热回流 1 小时。冷却至室温并蒸除溶剂后,将残余物与水(7ml)一起研磨。滤出形成的沉淀,用水洗涤并干燥得到灰白色固体状标题产物(87%); F.p.: 120-130°C。

按照上述方法从吡咯烷和相应的 7-取代的 4-氯甲基-N-[4-甲氧基-苯并噻唑-2-基]-苯甲酰胺制备如下实施例的化合物:

实施例 245

N-{4-甲氧基-7-[2-(6-甲基-吡啶-3-基)-噻唑-4-基]-苯并噻唑-2-基}-4-吡咯烷-1-基-甲基-苯甲酰胺

得到浅棕色固体(58%); F.p.: 230-231℃。

实施例 246

N-{4-甲氧基-7-[2-(三苯甲基-氨基)-噻唑-4-基]-苯并噻唑-2-基}-4-吡咯烷-1-基-甲基-苯甲酰胺

得到浅黄色固体(89%); F.p.: 122-135℃。

实施例 247

N-[7-(2-氨基-噻唑-4-基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基]-4-吡咯烷-1-基-甲基-苯甲酰胺盐酸盐(1:1)

将 0.055g N-{4-甲氧基-7-[2-(三苯甲基-氨基)-噻唑-4-基]-苯并噻唑-2-基}-4-吡咯烷-1-基-甲基-苯甲酰胺(0.000078mol)溶于 MeOH (0.5ml)和浓 HCl (0.015ml)。回流 1 小时后, 蒸除溶剂, 将残余物用乙酸乙酯处理, 过滤并分离。将该物质在 EtOH 中研磨, 用 Et₂O 洗涤形成的结晶。干燥后得到白色固体状标题化合物(62%); F.p.: 228-240℃。

实施例 248

N-[7-(2-二甲基氨基-噻唑-4-基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基]-4-吡咯烷-1-基-甲基-苯甲酰胺

得到浅黄色固体(75%); F.p.: 120-136℃。

实施例 249

N-(4-甲氧基-7-噻吩-2-基-苯并噻唑-2-基)-4-吡咯烷-1-基-甲基-苯甲酰胺

得到浅米色固体(47%); F.p.: 174-190℃(分解)。

实施例 250

N-[4-甲氧基-7-(2-吡啶-2-基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基]-4-吡咯烷-1-基-甲基-苯甲酰胺

得到浅黄色泡沫(48%); MS (ISP): $m/e=528 (M+H)^+$ 。

实施例 251

N-[4-甲氧基-7-(5-甲基-噻吩-2-基)-苯并噻唑-2-基]-4-吡咯烷-1-基-甲基-苯甲酰胺

得到浅米色固体(67%); F.p.: 140-149°C(分解)。

实施例 252

N-[4-甲氧基-7-(2-甲基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基]-4-吡咯烷-1-基-甲基-苯甲酰胺

得到浅黄色固体(44%); F.p.: 123-134°C。

实施例 253

N-(4-甲氧基-7-噻吩-2-基-苯并噻唑-2-基)-2-甲基-异烟酰胺

将 0.21g 4-甲氧基-7-噻吩-2-基-苯并噻唑-2-基-胺(0.0008mol)与 0.27ml 三乙胺(0.002mol)、0.01g DMAP 和 0.20g 异烟酰氯(0.001mol)一起在二氧六环(10ml)中加热回流 20 小时。冷却至室温后,加入水(20ml)和饱和 NaHCO₃ (15ml)。滤出形成的沉淀,用水洗涤并干燥。将该粗产物进行柱色谱(硅胶,乙酸乙酯)得到黄色固体状标题化合物(58%); F.p.: 203-211°C(分解)。

按照上述方法,从异烟酰氯和相应的 7-取代的 4-甲氧基-苯并噻唑-2-基-胺制备如下实施例的化合物:

实施例 254

N-[4-甲氧基-7-(2-吡啶-2-基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基]-2-甲基-异烟酰胺

得到浅黄色固体(38%); MS (ISP): $m/e=460 (M+H)^+$ 。

实施例 255

N-[4-甲氧基-7-(2-吡咯烷-1-基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基]-2-甲基-异烟酰胺

得到黄色固体(9%); F.p.: 195-215°C。

实施例 256

N-[4-甲氧基-7-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-噻唑-4-基]-苯并噻唑-2-基]-2-甲基-异烟酰胺

得到黄色泡沫(4%); MS (ISP): $m/e=481 (M+H)^+$ 。

实施例 257

N-[4-甲氧基-7-(5-甲基-噻吩-2-基)-苯并噻唑-2-基]-2-甲基-异烟酰胺

得到浅橙色泡沫(65%); MS (ISP): $m/e=396 (M+H)^+$ 。

实施例 258

吗啉-4-甲酸[4-甲氧基-7-[2-(6-甲基-吡啶-3-基)-噻唑-4-基]-苯并噻唑-2-基]-酰胺

将 0.1g 4-甲氧基-7-[2-(6-甲基-吡啶-3-基)-噻唑-4-基]-苯并噻唑-2-基胺 (0.00028mol) 溶于二氧六环(2ml) 并用 0.047ml 三乙胺(0.00034mol) 和 0.164ml 光气(20%的甲苯溶液) (0.00031mol) 处理。室温搅拌 2 小时后, 加入 0.122ml 吗啉(0.0014mol), 将整个混合物室温搅拌 16 小时。加入水(5ml) 后形成沉淀, 滤出沉淀, 用水洗涤并干燥。将该粗产物与热 MeOH 一起研磨, 冷却至室温后进行过滤。蒸发滤液, 将残余物进行柱色谱(硅胶,

$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}+1\%\text{NH}_4\text{OH}$)。得到浅黄色固体状标题化合物(7%); MS (ISP): $m/e=468 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

实施例 259

吗啉-4-甲酸[4-甲氧基-7-(2-吡啶-2-基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基]-酰胺

将 0.1g 4-甲氧基-7-[2-吡啶-2-基]-噻唑-4-基]-苯并噻唑-2-基-胺(0.00029mol)溶于 THF (5ml)并用 0.063ml 乙基二异丙基胺(0.00037mol)、DMAP (1mg)和 0.029mg 三光气(0.0001mol)处理。加热回流 30 分钟后,加入 0.0322ml 吗啉(0.00037mol)和 0.062ml 乙基二异丙基胺,然后将整个混合物在回流下搅拌 16 小时。冷却至室温后,加入水(10ml),然后将反应混合物用乙酸乙酯(4 × 15ml)萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并蒸发。将残余物进行柱色谱(硅胶,乙酸乙酯)。得到浅黄色固体状标题化合物(7%); F.p.: 152-178°C(分解)。

实施例 260

吗啉-4-甲酸[4-甲氧基-7-(2-甲基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基]-酰胺

将 0.07g 7-(2-氨基-噻唑-4-基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基-胺(0.00025mol)悬浮在二氧六环(4ml)中并用 0.028g NaH (60%的油悬浮液) (0.0006mol)室温处理 1 小时。然后加入 0.11ml 三乙胺(0.00076mol)和 0.07ml 吗啉-4-羰基氯(0.0006mol),将反应混合物室温搅拌 3 小时。然后加入水(15ml),将反应混合物用乙酸乙酯(4 × 20ml)萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并蒸发。将残余物进行柱色谱(硅胶,乙酸乙酯)。得到浅黄色固体状标题化合物(61%); F.p.: 223-226°C(分解)。

按照上述方法从吗啉-4-羰基氯和相应的 7-取代的 4-甲氧基-苯并噻唑-2-基胺制备如下实施例的化合物:

实施例 261

吗啉-4-甲酸[4-甲氧基-7-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-噻唑-4-基]-苯并噻唑-2-基]-酰胺

得到米色固体(40%); F.p.: 150-170℃。

实施例 262

吗啉-4-甲酸[4-甲氧基-7-(2-哌啶-1-基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基]-酰胺

得到浅黄色固体(25%); F.p.: 227-234℃。

实施例 263

吗啉-4-甲酸(4-甲氧基-7-噻吩-2-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

得到浅米色固体(37%); F.p.: 175-182℃(分解)。

实施例 264

吗啉-4-甲酸[4-甲氧基-7-(5-甲基-噻吩-2-基)-苯并噻唑-2-基]-酰胺

得到浅米色固体(59%); F.p.: 173-180℃(分解)。

实施例 265

4-羟基-哌啶-1-甲酸[4-甲氧基-7-(2-甲基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基]-酰胺

向 0.070g 4-甲氧基-7-(2-甲基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基胺(0.00025mol) 的 THF 悬浮液(4ml)中于室温下加入 0.054ml N-乙基-二异丙基胺(0.00031mol)和 0.001g DMAP。加入 0.025g 三光气(0.000085mol)并将整个混合物在 70℃加热 1 小时。然后再加入 0.054ml N-乙基-二异丙基胺(0.00031mol)和 0.031g 4-羟基-哌啶(0.00031mol), 将反应混合物在 70℃搅拌 1.5 小时。冷却至室温即形成沉淀, 滤出沉淀并用 THF 洗涤。蒸发滤液并将残余物进行柱色谱(硅胶, CH₂Cl₂/MeOH 9:1)。得到白色固体状标题产物(11%); F.p.: 145-150℃。

按照上述方法从 4-甲氧基-7-(5-甲基-噻吩-2-基)-苯并噻唑-2-基-胺制备如下实施例的化合物:

实施例 266

4-羟基-哌啶-1-甲酸[4-甲氧基-7-(5-甲基-噻吩-2-基)-苯并噻唑-2-基]-酰胺

得到黄色固体(10%); F.p.: 197-204°C(分解)。

按照上述方法从 N-甲基-哌嗪和 4-甲氧基-7-(2-甲基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基胺制备如下实施例的化合物:

实施例 267

4-甲基-哌嗪-1-甲酸[4-甲氧基-7-(2-甲基-噻唑-4-基)-苯并噻唑-2-基]-酰胺

得到白色固体(8%); F.p.: 179-181°C。

实施例 268

{2-[4-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-苯基]-乙基}-甲基-氨基甲酸叔丁酯

使用[2-(4-氯羰基-苯基)-乙基]-甲基-氨基甲酸叔丁酯, 用实施例 1 的一般方法制得白色固体状标题化合物(16%), MS: m/e=527 (M+H)⁺。

实施例 269

N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)-苯甲酰胺

使用 4-(1,1,2,2-四氟-乙氧基)-苯甲酰氯, 用实施例 1 的一般方法制得浅黄色固体状的标题化合物(35%), MS: m/e=486 (M+H)⁺。

实施例 270

4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基磺酰基]-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

使用(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基磺酰氯,用实施例1的一般方法制得红色固体状的标题化合物(44%), MS: $m/e=521 (M+H)^+$ 。

实施例 271

N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-三氟甲基-苯甲酰胺

使用 4-(三氟甲基)-苯甲酰氯,用实施例1的一般方法制得白色固体状的标题化合物(58%), MS: $m/e=438 (M+H)^+$ 。

实施例 272

N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-3-三氟甲氧基-苯甲酰胺

使用 3-(三氟甲氧基)-苯甲酰氯,用实施例1的一般方法制得浅黄色固体状的标题化合物(84%), MS: $m/e=454 (M+H)^+$ 。

实施例 273

N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-三氟甲氧基-苯甲酰胺

使用 4-(三氟甲氧基)-苯甲酰氯,用实施例1的一般方法制得黄色固体状的标题化合物(77%), MS: $m/e=453 (M)^+$ 。

实施例 274

4-乙基-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

使用 4-乙基-苯甲酰氯,用实施例1的一般方法制得白色固体状的标题化合物(21%), MS: $m/e=397 (M+H)^+$ 。

实施例 275

4-氟-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

使用 4-氟-苯甲酰氯, 用实施例 1 的一般方法制得白色固体状的标题化合物(64%), MS: $m/e=388 (M+H)^+$ 。

实施例 276

N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-2-甲基-异烟酰胺

使用 2-甲基-异烟酰氯, 用实施例 1 的一般方法制得白色固体状的标题化合物(72%), MS: $m/e=385 (M+H)^+$ 。

实施例 277

N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

使用苯甲酰氯, 用实施例 1 的一般方法制得白色固体状的标题化合物(85%), MS: $m/e=370 (M+H)^+$ 。

按照实施例 126 中的一般方法 C 的描述制备如下化合物:

实施例 278

4-氯-3-[[乙基-(2-甲氧基-乙基)-氨基]-甲基]-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

使用 4-氯-3-氯甲基-苯甲酰氯和乙基-(2-甲氧基-乙基)-胺, 使用一般方法 C 制得灰白色固体状的标题化合物(69%), MS: $m/e=519 (M+H)^+$ 。

实施例 279

N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-3-甲基氨基甲基-苯甲酰胺

使用 3-氯甲基-苯甲酰氯和甲胺, 使用一般方法 C 制得白色固体状的标题化合物(44%), MS: $m/e=413 (M+H)^+$ 。

实施例 280

4-氯-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-3-甲基氨基甲基-苯甲酰胺

使用 4-氯-3-氯甲基-苯甲酰氯和甲胺, 使用一般方法 C 制得浅黄色固体状的标题化合物(69%), MS: $m/e=447 (M+H)^+$ 。

实施例 281

4-氯-3-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-甲基-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

使用 4-氯-3-氯甲基-苯甲酰氯和(2-甲氧基-乙基)-甲基-胺, 使用一般方法 C 制得灰白色固体状的标题化合物(54%), MS: $m/e=505 (M+H)^+$ 。

实施例 282

4-氯-3-[(2-甲氧基-乙基氨基)-甲基]-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

使用 4-氯-3-氯甲基-苯甲酰氯和 2-甲氧基-乙基胺, 使用一般方法 C 制得灰白色固体状的标题化合物(69%), MS: $m/e=491 (M+H)^+$ 。

实施例 283

4-氯-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-3-吡咯烷-1-基甲基-苯甲酰胺

使用 4-氯-3-氯甲基-苯甲酰氯和吡咯烷, 使用一般方法 C 制得浅黄色固体状的标题化合物(72%), MS: $m/e=487 (M+H)^+$ 。

实施例 284

1-[4-(4-苄氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-苄基]-氯化吡啶鎓

使用 4-苄氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基胺、4-氯甲基-苯甲酰氯和吡啶，使用一般方法 C 制得白色固体状的标题化合物(80%)，MS: $m/e=538$ (M)⁺。

实施例 285

3-氟-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-吡咯烷-1-基甲基-苯甲酰胺

使用 4-氯甲基-3-氟-苯甲酰氯和吡咯烷，使用一般方法 C 制得黄色固体状的标题化合物(25%)，MS: $m/e=471$ (M+H)⁺。

实施例 286

3-[(2-甲氧基-乙基氨基)-甲基]-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

使用 3-氯甲基-苯甲酰氯和 2-甲氧基-乙基胺，使用一般方法 C 制得浅黄色固体状的标题化合物(68%)，MS: $m/e=457$ (M+H)⁺。

实施例 287

3-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-甲基-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

使用 3-氯甲基-苯甲酰氯和(2-甲氧基-乙基)-甲基-胺，使用一般方法 C 制得黄色固体状的标题化合物(75%)，MS: $m/e=471$ (M+H)⁺。

实施例 288

1-[4-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-苄基]-氯化吡啶鎓

使用 4-氯甲基-苯甲酰氯和吡啶，使用一般方法 C 制得白色固体状的标题化合物(33%)，MS: $m/e=462$ (M)⁺。

实施例 289

N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-3-吡咯烷-1-基甲基-苯甲酰胺

使用 3-氯甲基-苯甲酰氯和吡咯烷, 使用一般方法 C 制得浅黄色固体状的标题化合物(65%), MS: $m/e=454 (M+H)^+$ 。

实施例 290

4-[(2-乙氧基-乙基氨基)-甲基]-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

使用 4-氯甲基-苯甲酰氯和 2-乙氧基-乙基胺, 使用一般方法 C 制得白色固体状的标题化合物(18%), MS: $m/e=471 (M+H)^+$ 。

实施例 291

[R]-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-(3-甲氧基-吡咯烷-1-基-甲基)-苯甲酰胺

使用 4-氯甲基-苯甲酰氯和[R]-3-甲氧基-吡咯烷, 使用一般方法 C 制得浅黄色固体状的标题化合物(18%), MS: $m/e=483 (M+H)^+$ 。

实施例 292

N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-甲基氨基甲基-苯甲酰胺

使用 4-氯甲基-苯甲酰氯和甲胺, 使用一般方法 C 制得浅黄色固体状的标题化合物(63%), MS: $m/e=413 (M+H)^+$ 。

实施例 293

[S]-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-(3-甲氧基-吡咯烷-1-基-甲基)-苯甲酰胺

使用 4-氯甲基-苯甲酰氯和[S]-3-甲氧基-吡咯烷, 使用一般方法 C 制得浅棕色固体状的标题化合物(13%), MS: $m/e=483 (M+H)^+$ 。

实施例 294

4-氮杂环丁烷-1-基甲基-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

使用 4-氯甲基-苯甲酰氯和氮杂环丁烷, 使用一般方法 C 制得浅黄色固体状的标题化合物(33%), MS: $m/e=439 (M+H)^+$ 。

实施例 295

4-[1-(2-甲氧基-乙基氨基)-乙基]-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

使用 4-(1-氯-乙基)-苯甲酰氯和 2-甲氧基-乙基胺, 使用一般方法 C 制得黄色固体状的标题化合物(52%), MS: $m/e=471 (M+H)^+$ 。

实施例 296

4-{1-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-乙基}-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

使用 4-(1-氯-乙基)-苯甲酰氯和(2-甲氧基-乙基)-甲基-胺, 使用一般方法 C 制得黄色固体状的标题化合物(91%), MS: $m/e=485 (M+H)^+$ 。

实施例 297

N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-(1-吡咯烷-1-基-乙基)-苯甲酰胺

使用 4-(1-氯-乙基)-苯甲酰氯和吡咯烷, 使用一般方法 C 制得黄色固体状的标题化合物(68%), MS: $m/e=467 (M+H)^+$ 。

实施例 298

4-(2-二甲基氨基-乙硫基甲基)-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

使用 4-氯甲基-苯甲酰氯和 2-二甲基氨基-乙硫醇，使用一般方法 C 制得黄色固体状的标题化合物(52%)，MS: $m/e=487 (M+H)^+$ 。

实施例 299

(外消旋)N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-[[甲基-(4,4,4-三氟-3-羟基-丁基)-氨基]-甲基]-苯甲酰胺

使用 4-氯甲基-苯甲酰氯和(外消旋)-1,1,1-三氟-4-甲基氨基-丁-2-醇，使用一般方法 C 制得白色固体状的标题化合物(89%)，MS: $m/e=539 (M+H)^+$ 。

实施例 300

4-[[乙基-(2-甲氧基-乙基)-氨基]-甲基]-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

使用 4-氯甲基-苯甲酰氯和(2-甲氧基-乙基)-乙基-胺，使用一般方法 C 制得浅棕色固体状的标题化合物(62%)，MS: $m/e=485 (M+H)^+$ 。

实施例 301

4-[[2-乙氧基-乙基)-乙基-氨基]-甲基]-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

使用 4-氯甲基-苯甲酰氯和(2-乙氧基-乙基)-乙基-胺，使用一般方法 C 制得浅棕色固体状的标题化合物(66%)，MS: $m/e=499 (M+H)^+$ 。

实施例 302

3-氟-4-[[2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-甲基]-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

使用 3-氟-4-氯甲基-苯甲酰氯和(2-甲氧基-乙基)-甲基-胺，使用一般方法 C 制得浅棕色固体状的标题化合物(52%)，MS: $m/e=489 (M+H)^+$ 。

实施例 303

4-[[二-(2-乙氧基-乙基)-氨基]-甲基]-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

使用 4-氯甲基-苯甲酰氯和二-(2-乙氧基-乙基)-胺, 使用一般方法 C 制得浅棕色固体状的标题化合物(49%), MS: $m/e=543 (M+H)^+$ 。

实施例 304

4-[[2-(2-乙氧基-乙基)-甲基-氨基]-甲基]-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

使用 4-氯甲基-苯甲酰氯和(2-乙氧基-乙基)-甲基-胺, 使用一般方法 C 制得白色固体状的标题化合物(78%), MS: $m/e=485 (M+H)^+$ 。

实施例 305

N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-(4-甲氧基-哌啶-1-基-甲基)-苯甲酰胺

使用 4-氯甲基-苯甲酰氯和 4-甲氧基-哌啶, 使用一般方法 C 制得白色固体状的标题化合物(33%), MS: $m/e=497 (M+H)^+$ 。

实施例 306

4-二乙基氨基甲基-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

使用 4-氯甲基-苯甲酰氯和二乙胺, 使用一般方法 C 制得浅黄色固体状的标题化合物(64%), MS: $m/e=456 (M+H)^+$ 。

实施例 307

4-[(2-甲氧基-乙基氨基)-甲基]-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

使用 4-氯甲基-苯甲酰氯和 2-甲氧基-乙基胺, 使用一般方法 C 制得白色固体状的标题化合物(64%), MS: $m/e=457 (M+H)^+$ 。

实施例 308

N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-(2-甲基-咪唑-1-基-甲基)-苯甲酰胺

使用 4-氯甲基-苯甲酰氯和 2-甲基-1H-咪唑, 使用一般方法 C 制得白色固体状的标题化合物(87%), MS: m/e=464 (M+H)⁺。

实施例 309

N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-(4-甲基-哌嗪-1-基-甲基-苯甲酰胺

使用 4-氯甲基-苯甲酰氯和 1-甲基-哌嗪, 使用一般方法 C 制得白色固体状的标题化合物(78%), MS: m/e=482 (M+H)⁺。

实施例 310

N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-吡咯烷-1-基-甲基-苯甲酰胺

使用 4-氯甲基-苯甲酰氯和吡咯烷, 使用一般方法 C 制得白色固体状的标题化合物(81%), MS: m/e=454 (M+H)⁺。

实施例 311

N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-吗啉-4-基-甲基-苯甲酰胺

使用 4-氯甲基-苯甲酰氯和吗啉, 使用一般方法 C 制得白色固体状的标题化合物(83%), MS: m/e=469 (M+H)⁺。

实施例 312

N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-甲基-苯甲酰胺

使用 N-(4-苄氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-氯甲基-苯甲酰胺和 (2-甲氧基-乙基)-甲基-胺, 使用一般方法 C 制得白色固体状的标题化合物 (69%), MS: m/e=547 (M+H)⁺。

实施例 313

N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-[[甲基-(3,3,3-三氟-丙基)-氨基]-甲基]-苯甲酰胺盐酸盐

将 N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-甲基氨基甲基-苯甲酰胺 (100mg, 0.24mmol)、三乙胺(35mg, 0.34mmol)、碘化钾(0.4mg, 0.02mmol) 和 3,3,3-三氟-丙基胺(48mg, 0.27mmol)溶于乙醇(1ml)和二氧六环(0.5ml)。将反应容器密封并在 90℃加热 18 小时。按照一般方法 C 中的描述进行后处理和纯化得到浅褐色固体状标题化合物(28%), MS: m/e=509 (M+H)⁺。

实施例 314

4-(2-甲氧基-乙氧基甲基)-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

将 4-氯甲基-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺 (200mg, 0.48mmol)和氢氧化钠(42mg 55%的矿物油悬浮液, 0.96mmol)溶于 2-甲氧基-乙醇(3.8ml, 48mmol)并室温搅拌 18 小时。按照一般方法 C 中的描述进行后处理和纯化得到白色固体状标题化合物(70%), MS: m/e=458 (M+H)⁺。

实施例 315

4-甲氧基甲基-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

将 4-氯甲基-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺 (200mg, 0.48mmol)悬浮在 THF (5ml)中, 然后在 0℃加入甲醇钠(0.27ml 5.4M 的 MeOH 溶液, 1.4mmol)。将混合物室温搅拌 18 小时。按照一般方

法 C 中的描述进行后处理和纯化得到浅黄色固体状标题化合物(41%), MS: $m/e=414 (M+H)^+$ 。

实施例 316

N-[4-甲氧基-7-(1-氧代-1 λ^4 -硫代吗啉-4-基)-苯并噻唑-2-基]-苯甲酰胺

向 N-(4-甲氧基-7-硫代吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺(80mg, 0.21mmol)的[1,4]二氧六环(3ml)溶液中加入高碘酸钠(89mg, 0.42mmol)并将混合物室温搅拌 20 小时。向该混合物中加入水(10ml)和二氯甲烷(10ml), 分离各相, 将水层用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机萃取液用硫酸钠干燥并蒸除溶剂。用热 THF 重结晶得到白色固体状标题化合物(21%), MS: $m/e=402 (M+H)^+$ 。

实施例 317

N-(4-甲氧基-7-硫代吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

使用 3-(2-甲氧基-5-硫代吗啉-4-基-苯基)-硫脲(按照关于 1-苯甲酰基-3-(2-甲氧基-5-吗啉-4-基-苯基)-硫脲的描述从 4-溴-1-甲氧基-2-硝基-苯和硫代吗啉合成), 按照实施例 403 的一般方法合成得到白色固体状标题化合物(15%), MS: $m/e=386 (M+H)^+$ 。

实施例 318

5-甲基-噻吩-2-甲酸(4-甲氧基-7-哌嗪-1-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

向 4-{4-甲氧基-2-[(5-甲基-噻吩-2-羧基)-氨基]-苯并噻唑-7-基}-哌嗪-1-甲酸苄酯(300mg, 0.57mmol)的二氯甲烷(5ml)溶液中加入醚合三氟化硼(0.72ml, 5.7mmol)和乙硫醇(1.2ml, 17mmol)并将混合物搅拌 36 小时。蒸除挥发性成分, 将残余物与甲苯共馏两次。将残余物溶于二氯甲烷(25ml), 用 1N 碳酸钠水溶液萃取并将有机相用硫酸钠干燥。蒸除溶剂并进行快速色谱(硅胶, 洗脱剂: $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ 水溶液 100:10:1) 得到浅黄色固体状标题化合物(58%), MS: $m/e=389 (M+H)^+$ 。

实施例 319

5-甲基-噻吩-2-甲酸[7-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基]-酰胺

将 5-甲基-噻吩-2-甲酸(4-甲氧基-7-哌嗪-1-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺(100mg, 0.26mmol)悬浮在 DMF(2ml)中并用乙酰氯(22 μ l, 0.30mmol)和吡啶(27 μ l, 0.34mmol)处理, 然后将混合物室温搅拌 5 小时。按照一般方法 C 中的描述进行后处理和纯化得到白色固体状产物(55%), MS: m/e=431 (M+H)⁺。

实施例 320

4-{4-甲氧基-2-[(5-甲基-噻吩-2-羧基)-氨基]-苯并噻唑-7-基}-哌嗪-1-甲酸甲酯

使用氯甲酸甲酯, 按照实施例 319 中的描述合成得到白色固体状标题化合物(26%), MS: m/e=447 (M+H)⁺。

实施例 321

5-甲基-噻吩-2-甲酸[4-甲氧基-7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯并噻唑-2-基]-酰胺

向 5-甲基-噻吩-2-甲酸(4-甲氧基-7-哌嗪-1-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺(100mg, 0.26mmol)的甲醇(8ml)溶液中加入甲酸(100 μ l, 2.6mmol)和甲醛(23 μ l, 0.31mmol)并将混合物回流 18 小时。按照关于 5-甲基-噻吩-2-甲酸(4-甲氧基-7-哌嗪-1-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺的描述进行后处理和纯化得到浅黄色粉末状产物(34%), MS: m/e=403 (M+H)⁺。

实施例 322

5-甲基-噻吩-2-甲酸[7-(2,3-二氢-1H-吲哚-6-基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基]-酰胺

使用实施例 54 的一般方法 B, 从 5-甲基-噻吩-2-甲酸(7-碘-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-酰胺(100mg, 0.23mmol)和 6-碘-2,3-二氢-1H-吡啶制得浅褐色结晶状标题化合物(26%), MS: $m/e=422 (M+H)^+$ 。

中间体

4-(4-苄氧基-3-硝基-苯基)-吗啉

使用吗啉和 1-苄氧基-4-溴-2-硝基-苯(从 4-溴-2-硝基-苯甲醚和苄基溴制备), 用实施例"4-(4-甲氧基-3-硝基-苯基)-吗啉"的一般方法制得黄色固体状标题化合物(58%), MS: $m/e=315 (M+H)^+$ 。

中间体

2-氨基-4-吗啉-4-基-苯酚

使用钨碳(500mg, 10%)在二氯甲烷(500ml)和乙醇(500ml)中催化氢化 4-(4-苄氧基-3-硝基-苯基)-吗啉(5g, 16mmol)得到灰色固体状标题化合物(96%), MS: $m/e=194(M)^+$ 。

实施例 323

N-(4-羟基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

使用 2-氨基-4-吗啉-4-基-苯酚, 按照关于 N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺的描述制得浅褐色固体状标题化合物(14%总收率), MS: $m/e=356 (M+H)^+$ 。

实施例 324

5-甲基-噻吩-2-甲酸[7-(3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基]-酰胺

使用 5-甲基-噻吩-2-羧基氯和 7-(3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基-胺, 用实施例 1 的一般方法制得黄色固体状的标题化合物(90%), MS: $m/e=417 (M+H)^+$ 。

中间体

7-(3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基-胺

使用[5-(3-二甲基氨基-吡咯烷-1-基)-2-甲氧基-苯基]-硫脲(按照关于(2-甲氧基-5-吗啉-4-基-苯基)-硫脲的描述从4-溴-1-甲氧基-2-硝基-苯和二甲基-吡咯烷-3-基-胺合成), 用实施例403的一般方法合成白色固体状标题化合物(25%), MS: $m/e=293 (M+H)^+$ 。

实施例 325

四氢-吡喃-4-甲酸(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

向 2-氨基-4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑(100mg, 0.4mmol)的四氢吡喃(2ml)溶液中依次加入 N-乙基-二异丙基胺(194 μ l, 1.1mmol)和四氢吡喃-4-羧基氯(77mg, 0.52mmol, 溶于 0.5ml 四氢吡喃)并将混合物回流 3 小时。然后将混合物冷却至 0 $^{\circ}$ C, 加入甲醇(0.4ml)并将混合物缓慢升温至 20 $^{\circ}$ C。然后将混合物蒸发至干, 加入二氯甲烷(3ml)并用饱和碳酸钠水溶液萃取。将水相用二氯甲烷反萃取两次(每次 3ml), 将合并的有机相用硫酸钠干燥并蒸除溶剂。然后将粗产物进行 SiO₂ 色谱, 用 CH₂Cl₂/MeOH 98:2 洗脱, 合并产物级分并蒸除溶剂得到米色粉末状标题化合物(142mg, 76%收率), MS: $m/e=378 (M+H)^+$ 。

按照实施例 325 的一般方法制得如下实施例的化合物。

实施例 326

4-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯

使用 2-氨基-4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑和 4-氯羧基-哌啶-1-甲酸叔丁酯得到白色固体状标题化合物(3%), MS: $m/e=477 (M+H)^+$ 。

实施例 327

1-乙酰基-哌啶-4-甲酸(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

使用 2-氨基-4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑和 1-乙酰基-哌啶-4-羧基氯得到白色固体状标题化合物(22%), MS: $m/e=419 (M+H)^+$ 。

实施例 328

哌啶-4-甲酸(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

将 4-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯(95mg, 0.2mmol)溶于三氟乙酸(0.8ml)。室温下 1 小时后, 将混合物蒸发至干。按照关于四氢-吡喃-4-甲酸(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺的描述进行纯化得到白色固体状标题化合物(77%), MS: $m/e=377 (M+H)^+$ 。

一般方法 E(脲): 将适当取代的 2-氨基-苯并噻唑(1 份, 通常是 500mg)溶于 CH_2Cl_2 (100 份)并用吡啶(3 份)和氯甲酸苯酯(1.25 份)处理。室温搅拌 30 分钟后, 加入适当的胺(5 当量)然后将混合物回流 2 小时。回流 18 小时后, 将混合物蒸发至干, 溶于 CH_2Cl_2 并用碳酸钠水溶液萃取。将水相用 CH_2Cl_2 反萃取, 然后将合并的有机层用硫酸钠干燥并蒸发至干。通过快速色谱(硅胶, 洗脱剂: 含 2.5% 甲醇的二氯甲烷)分离产物。

按照一般方法 E 制得实施例 329 至 367 和实施例 370 的化合物。

实施例 329

4-[(4-氟-苯基氨基)-甲基]-哌啶-1-甲酸(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基胺和 4-[(4-氟-苯基氨基)-甲基]-哌啶得到灰白色固体状标题化合物(25%)。MS: $m/e=522 (M+H)^+$ 。

实施例 330

4-羟基甲基-4-苯基-哌啶-1-甲酸(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基胺和 4-羟基甲基-4-苯基-哌啶得到浅黄色固体状标题化合物(50%)。MS: $m/e=483 (M+H)^+$ 。

实施例 331

[1-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-氨基甲酰基)-哌啶-4-基甲基]-氨基甲酸甲酯

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺和哌啶-4-基甲基-氨基甲酸甲酯得到白色固体状标题化合物(81%)。MS: $m/e=464 (M+H)^+$ 。

实施例 332

4-乙基-哌啶-1-甲酸(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基胺和 4-乙基-哌啶得到白色固体状标题化合物(26%)。MS: $m/e=406 (M+H)^+$ 。

实施例 333

4-(2-氧代-吡咯烷-1-基甲基)-哌啶-1-甲酸(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺和 4-(2-氧代-吡咯烷-1-基甲基)-哌啶得到白色固体状标题化合物(29%)。MS: $m/e=474 (M+H)^+$ 。

实施例 334

4-(2-甲氧基-乙基)-哌嗪-1-甲酸(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺和 4-(2-甲氧基-乙基)-哌嗪得到灰白色固体状标题化合物(79%)。MS: $m/e=437 (M+H)^+$ 。

实施例 335

4-氰基甲基-哌啶-1-甲酸(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺和 4-氰基甲基-哌啶得到白色固体状标题化合物(46%)。MS: $m/e=416 (M+H)^+$ 。

实施例 336

1-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-氨基甲酰基)-哌啶-4-基甲基]-氨基甲酸叔丁酯

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺和哌啶-4-基甲基-氨基甲酸叔丁酯得到白色固体状标题化合物(11%)。MS: $m/e=506 (M+H)^+$ 。

实施例 337

4-[2-(4-氯-苯基)-四氢-呋喃-2-基]-哌啶-1-甲酸(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺和 4-[2-(4-氯-苯基)-四氢呋喃-2-基]-哌啶得到白色固体状标题化合物(43%)。MS: $m/e=557 (M+H)^+$ 。

实施例 338

4-(2-羟基-乙基)-哌啶-1-甲酸(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺和 4-(2-羟基-乙基)-哌啶得到白色固体状标题化合物(64%)。MS: $m/e=421 (M+H)^+$ 。

实施例 339

1-(2-甲氧基-乙基)-3-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-1-甲基-脲

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺和(2-甲氧基-乙基)-甲基-胺得到白色固体状标题化合物(65%)。MS: $m/e=381 (M+H)^+$ 。

实施例 340

4-甲氧基乙酰基-哌嗪-1-甲酸(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺和 4-甲氧基乙酰基-哌嗪得到米色固体状标题化合物(84%)。MS: $m/e=450 (M+H)^+$ 。

实施例 341

4-甲基-哌啶-1-甲酸(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺和 4-甲基-哌啶得到白色固体状标题化合物(47%)。MS: $m/e=391 (M+H)^+$ 。

实施例 342

4-氧代-哌啶-1-甲酸(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺和哌啶-4-酮得到白色固体状标题化合物(38%)。MS: $m/e=391 (M+H)^+$ 。

实施例 343

4-环丙基-4-羟基-哌啶-1-甲酸(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺和 4-环丙基-4-羟基-哌啶得到白色固体状标题化合物(27%)。MS: $m/e=434 (M+H)^+$ 。

实施例 344

1,1-二氧代-1 λ^6 -硫代吗啉-4-甲酸(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺和硫代吗啉 1,1-二氧化物得到白色固体状标题化合物(50%)。MS: $m/e=427 (M+H)^+$ 。

实施例 345

4-羟基甲基-哌啶-1-甲酸(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基胺和 4-羟基甲基-哌啶得到白色固体状标题化合物(31%)。MS: $m/e=407 (M+H)^+$ 。

实施例 346

八氢-喹啉-1-甲酸(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺和八氢-喹啉得到白色固体状标题化合物(79%)。MS: $m/e=432 (M+H)^+$ 。

实施例 347

2,3-苯并-1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4,5]癸烷-8-甲酸(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺和 2,3-苯并-1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4,5]癸烷得到白色固体状标题化合物(63%)。MS: $m/e=483 (M+H)^+$ 。

实施例 348

4-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-氨基甲酰基)-哌嗪-1-甲酸甲酯

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺和哌嗪-1-甲酸甲酯得到白色固体状标题化合物(90%)。MS: $m/e=436 (M+H)^+$ 。

实施例 349

八氢-异喹啉-2-甲酸(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺和八氢-异喹啉得到白色固体状标题化合物(53%)。MS: $m/e=432 (M+H)^+$ 。

实施例 350

3-甲基-哌啶-1-甲酸(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺和 3-甲基-哌啶得到白色固体状标题化合物(50%)。MS: $m/e=391 (M+H)^+$ 。

实施例 351

3-羟基甲基-哌啶-1-甲酸(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺和 3-羟基甲基-哌啶得到白色固体状标题化合物(69%)。MS: $m/e=436 (M+H)^+$ 。

实施例 352

3,4-苯并-1-氧杂-8-氮杂-螺[4,5]癸烷-8-甲酸(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺和 3,4-苯并-1-氧杂-8-氮杂-螺[4,5]癸烷得到浅黄色固体状标题化合物(67%)。MS: $m/e=481 (M+H)^+$ 。

实施例 353

4-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-氨基甲酰基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺和哌嗪-1-甲酸叔丁酯得到浅黄色固体状标题化合物(66%)。MS: $m/e=478 (M+H)^+$ 。

实施例 354

4-羟基-4-苯基-哌啶-1-甲酸(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺和 4-羟基-4-苯基-哌啶得到浅黄色固体状标题化合物(36%)。MS: $m/e=469 (M+H)^+$ 。

实施例 355

4-甲基-哌嗪-1-甲酸(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺和 4-甲基-哌嗪得到米色固体状标题化合物(20%)。MS: $m/e=392 (M+H)^+$ 。

实施例 356

4-三氟甲基-哌啶-1-甲酸(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺和 4-三氟甲基-哌啶得到白色固体状标题化合物(16%)。MS: $m/e=445 (M+H)^+$ 。

实施例 357

[1,4']联哌啶-1'-甲酸(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺和[1,4']联哌啶得到白色固体状标题化合物(35%)。MS: $m/e=461 (M+H)^+$ 。

实施例 358

3-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-1-(4-甲氧基-苯基)-1-甲基-脲

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺和(4-甲氧基-苯基)-甲基-胺得到浅黄色固体状标题化合物(40%)。MS: $m/e=430 (M+H)^+$ 。

实施例 359

1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4,5]癸烷-8-甲酸(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺和 1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4,5]癸烷得到米色固体状标题化合物(28%)。MS: $m/e=435 (M+H)^+$ 。

实施例 360

3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺和 1,2,3,4-四氢异喹啉得到橙色固体状标题化合物(63%)。MS: $m/e=425 (M+H)^+$ 。

实施例 361

3-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-1-甲基-1-苯基-脲

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺和甲基-苯基-胺得到白色固体状标题化合物(19%)。MS: $m/e=399 (M+H)^+$ 。

实施例 362

4-羟基-哌啶-1-甲酸(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺和哌啶-4-醇得到黄色固体状标题化合物(50%)。MS: $m/e=393 (M+H)^+$ 。

实施例 363

4-甲氧基-哌啶-1-甲酸(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺和 4-甲氧基-哌啶得到黄色固体状标题化合物(33%)。MS: $m/e=407 (M+H)^+$ 。

实施例 364

1-氧代-1 λ^4 -硫代吗啉-4-甲酸(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺和硫代吗啉 1-氧化物得到白色固体状标题化合物(87%)。MS: $m/e=411 (M+H)^+$ 。

实施例 365

甲磺酸 1-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-哌啶-4-基-甲酯

将 4-羟基甲基-哌啶-1-甲酸(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺(300mg, 0.43mmol)和 N-乙基二异丙基胺(95 μ l, 0.56mmol)溶于 CH₂Cl₂ (10ml), 加入甲磺酰氯(36 μ l, 0.47mmol)并将混合物室温搅拌 3 天。按照一般方法 E 中的描述进行纯化得到白色固体状产物(34%)。MS: m/e=466 (M+H)⁺。

实施例 366

哌嗪-1-甲酸(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

按照制备哌啶-4-甲酸(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺的一般方法, 从 4-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-氨基甲酰基)-哌嗪-1-甲酸叔丁酯制得淡黄色固体状标题化合物(99%)。MS: m/e=378 (M+H)⁺。

实施例 367

4-氨基甲基-哌啶-1-甲酸(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

按照关于哌啶-4-甲酸(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺的一般方法, 从[1-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-氨基甲酰基)-哌啶-4-基甲基]-氨基甲酸叔丁酯制得白色固体状标题化合物(50%)。MS: m/e=(M+H)⁺。

实施例 368

(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸 2-甲氧基-乙酯

将 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺(300mg, 1.1mmol)和 N-乙基二异丙基胺(0.56ml, 3.4mmol)溶于四氢呋喃(11ml), 在 5 分钟内加入 2-甲氧基乙基氯甲酸酯(0.19ml, 1.4mmol)。然后将混合物在 70℃加热 3 小时。将混合物冷却至室温, 加入水并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机相用硫

酸钠干燥并蒸发至干。得到灰白色固体状标题化合物(52%)。MS: $m/e=368$ (M+H)⁺。

实施例 369

1-[4-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基氨基甲酰基)-苄基]-甲基-氨基甲酸甲酯

将 N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-甲基氨基甲基-苯甲酰胺 (100mg, 0.24mmol)、吡啶(29 μ l, 0.36mmol)和氯甲酸甲酯(24 μ l, 0.32mmol)溶于二氯甲烷(5ml)并室温搅拌 18 小时。按照一般方法 C 中的描述进行后处理和纯化得到浅黄色固体状标题化合物(66%)，MS: $m/e=471$ (M+H)⁺。

实施例 370

1-氧代-1 λ^4 -硫代吗啉-4-甲酸(4-甲氧基-7-哌啶-1-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺盐酸盐

使用 4-甲氧基-7-哌啶-1-基-苯并噻唑-2-基胺和硫代吗啉 1-氧化物，按照一般方法 E 得到白色固体状标题化合物(80%)。MS: $m/e=409$ (M+H)⁺。

实施例 371

N-(4-乙氧基-7-哌啶-1-基-苯并噻唑-2-基)-4-氟-苯甲酰胺

按照关于 4-氟-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺(实施例 275)的描述，用 4-溴-1-乙氧基-2-硝基-苯和哌啶作为原料制得黄色固体状标题化合物(10%总收率)，MS: $m/e=400$ (M+H)⁺。

实施例 372

4-氟-N-(4-异丙氧基-7-哌啶-1-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

按照关于 4-氟-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺(实施例 275)的描述，用 4-溴-1-异丙氧基-2-硝基-苯和哌啶作为原料制得浅棕色固体状标题化合物(10%总收率)，MS: $m/e=414$ (M+H)⁺。

实施例 373

4-氟-N-(4-甲氧基-7-吡咯烷-1-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

按照关于 4-氟-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺(实施例 275)的描述, 用 4-溴-1-甲氧基-2-硝基-苯和吡咯烷作为原料制得浅棕色固体状标题化合物(约 10%总收率), MS: $m/e=372 (M+H)^+$ 。

实施例 374

4-氟-N-(4-甲氧基-7-[1,4]氧杂氮杂环庚烷-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

按照关于 4-氟-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺(实施例 275)的描述, 用 4-溴-1-甲氧基-2-硝基-苯和[1,4]氧杂氮杂环庚烷作为原料制得浅黄色固体状标题化合物(约 10%总收率), MS: $m/e=402 (M+H)^+$ 。

实施例 375

吗啉-4-甲酸[4-甲氧基-7-(4-甲氧基-哌啶-1-基)-苯并噻唑-2-基]-酰胺

按照关于吗啉-4-甲酸(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺(实施例 136)的描述, 用 4-溴-1-甲氧基-2-硝基-苯和 4-甲氧基-哌啶作为原料制得浅黄色固体状标题化合物(约 10%总收率), MS: $m/e=407 (M+H)^+$ 。

实施例 376

N-(7-氮杂环庚烷-1-基-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-4-硝基-苯甲酰胺

按照关于 4-氟-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺(实施例 275)的描述, 使用 4-溴-1-甲氧基-2-硝基-苯、氮杂环庚烷和 4-硝基-苯甲酰氯制得浅黄色固体状标题化合物(约 10%总收率), MS: $m/e=427 (M+H)^+$ 。

实施例 377

吗啉-4-甲酸(4-甲氧基-7-噻吩-3-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

按照关于吗啉-4-甲酸(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-酰胺(实施例157)的描述,用4-溴-1-甲氧基-2-硝基-苯和三甲基-噻吩-3-基-甲锡烷作为原料制得浅黄色固体标题化合物(约10%总收率),MS: $m/e=376$ (M+H)⁺。

实施例 378

4-氟-N-[4-甲氧基-7-(2-甲基-咪唑-1-基)-苯并噻唑-2-基]-苯甲酰胺

将 N-(7-乙酰氨基-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-4-氟-苯甲酰胺(100mg, 0.28mmol)和 Lawessons 试剂(135mg, 0.33mmol)溶于 THF (10ml)并室温搅拌 18 小时。蒸除溶剂并进行快速色谱(硅胶,洗脱剂: CH₂Cl₂/2N 氨水的 MeOH 溶液 99:1 至 19:1)得到黄色固体,将该固体溶于丙酮(10ml)并用碘甲烷(19.8mg, 1.4mmol)处理。室温下 3 小时后,蒸除溶剂并溶于乙醇(10ml),然后加入氨基乙醛二甲缩醛(15mg, 1.4mmol)并将混合物室温搅拌 18 小时。蒸除溶剂并将残余物在乙醇(10ml)和浓硫酸(1ml)中回流 24 小时。将混合物用水(50ml)稀释,用碳酸钠将 pH 调节至 8。将该混合物用二氯甲烷萃取三次。将合并的有机萃取液用硫酸钠干燥并蒸除溶剂。进行快速色谱(硅胶,洗脱剂: CH₂Cl₂/2N 氨水的 MeOH 溶液 96:4 至 9:1)得到褐色固体状标题化合物,MS: $m/e=383$ (M+H)⁺。

实施例 379

2-氟-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-6-甲基-异烟酰胺

向搅拌中的 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺(13.3g, 50.1mmol)的 THF (700ml)悬浮液中加入 N-乙基二异丙基胺(21.3ml, 125mmol)。然后将混合物冷却至 5℃,在 2 小时内滴加 2-氟-6-甲基-异烟酰氟(10.5g, 55.1mmol)的二氯甲烷溶液(350ml)。然后将反应混合物在 20℃搅拌过夜。向该混合物中加入甲醇(40ml)并继续搅拌 10 分钟。然后将混合物真空浓缩,将残余物在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液之间进行分配。然后将有机相用硫酸钠干燥并蒸除溶剂。然后将粗产物进行硅胶(Merck 230-400 目)色谱,用 CH₂Cl₂/MeOH (98:2)洗脱,合并产物级分并蒸除溶剂得到棕色固体状标

题化合物 (16.0g, 76% 收率), MS: $m/e=421$ ($M\{^{37}\text{Cl}\}+\text{H}^+$), 419 ($M\{^{35}\text{Cl}\}+\text{H}^+$).

按照一般方法 E 制得实施例 380 和 381 的化合物。

实施例 380

(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-脲

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺和氨得到白色固体状标题化合物(20%), MS: $m/e=309$ ($M+\text{H}$)⁺.

实施例 381

(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸苯酯

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺而不加入胺得到白色泡沫状标题化合物(75%), MS: $m/e=386$ ($M+\text{H}$)⁺.

按照实施例 379 的一般方法制备如下化合物。

实施例 382

2-氯-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-异烟酰胺

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺和 2-氯-异烟酰氯得到褐色固体状标题化合物 (59%), MS: $m/e=407$ ($M\{^{37}\text{Cl}\}+\text{H}^+$), 405 ($M\{^{35}\text{Cl}\}+\text{H}^+$).

实施例 383

2-碘-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-6-甲基-异烟酰胺

向搅拌中的 2-氯-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-6-甲基-异烟酰胺(1.00g, 2.39mmol)的乙基甲基酮(10ml)和二氧六环(20ml)溶液中加入碘化钠(2.0g, 13.3mmol)和氢碘酸(0.95ml, 7.2mmol, 57%水溶液)。然后将

混合物在 100℃加热 96 小时。然后将混合物真空浓缩，将残余物重新悬浮在二氯甲烷中，按顺序用饱和碳酸氢钠溶液、0.1M 硫代硫酸钠溶液和饱和盐水洗涤。然后将有机相用硫酸钠干燥并蒸除溶剂。然后将粗产物进行硅胶(Merck 230-400 目)色谱，用 CH₂Cl₂/MeOH (99:1，然后是 98:2)洗脱，合并产物级分并蒸除溶剂得到棕色固体状标题化合物(80mg, 7%收率)，MS: m/e =511 (M+H)⁺。

按照一般方法 E 制备实施例 384 和 385 的化合物。

实施例 384

1-苄基-3-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-1-甲基-脲

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺和 N-苄基甲胺制得灰白色固体状标题化合物(94%)，MS: m/e =413 (M+H)⁺。

实施例 385

3-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-1-甲基-1-苯乙基-脲

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺和 N-甲基-2-苯基乙基胺制得灰白色固体状标题化合物(53%)，MS: m/e 427 (M+H)⁺。

按照实施例 379 的一般方法制备实施例 386 至 391 的化合物。

实施例 386

N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-2-苯基-乙酰胺

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺和苯乙酰氯制得浅黄色固体状标题化合物(37%)，MS: m/e=384 (M+H)⁺。

实施例 387

N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-丙酰胺

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺和丙酰氯制得浅黄色固体状标题化合物(5%), MS: $m/e=322 (M+H)^+$ 。

实施例 388

2-甲氧基-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-乙酰胺

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺和甲氧基乙酰氯制得浅黄色固体状标题化合物(37%), MS: $m/e=338 (M+H)^+$ 。

实施例 389

戊酸(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-酰胺

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺和戊酰氯制得浅黄色固体状标题化合物(48%), MS: $m/e=350 (M+H)^+$ 。

实施例 390

N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-异丁酰胺

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺和异丁酰氯制得浅黄色固体状标题化合物(8%), MS: $m/e=336 (M+H)^+$ 。

实施例 391

N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-3-苯基-丙酰胺

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺和 3-苯基丙酰氯制得浅黄色固体状标题化合物(3%), MS: $m/e=398 (M+H)^+$ 。

按照一般方法 E 制备实施例 392 至 396 的化合物。

实施例 392

1-苄基-3-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-脲

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺和苄基胺制得灰白色固体状标题化合物(99%), MS: $m/e=399 (M+H)^+$ 。

实施例 393

1-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-3-苯乙基-脲

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺和 2-苯基乙基胺制得灰白色固体状标题化合物(87%), MS: $m/e=413 (M+H)^+$ 。

实施例 394

1-(2-甲氧基-乙基)-3-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-脲

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺和 2-甲氧基乙基胺制得灰白色固体状标题化合物(80%), MS: $m/e=367 (M+H)^+$ 。

实施例 395

1-(2-二甲基氨基-乙基)-3-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-1-甲基-脲

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺和 N,N,N'-三甲基乙二胺制得灰白色固体状标题化合物(61%), MS: $m/e=394 (M+H)^+$ 。

实施例 396

1-(2-二甲基氨基-乙基)-3-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-脲

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺和 2-二甲基氨基-乙基胺制得灰白色固体状标题化合物(79%), MS: $m/e=380 (M+H)^+$ 。

按照实施例 379 的一般方法制备实施例 397 的化合物。

实施例 397

4-二甲基氨基-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-丁酰胺

使用 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺和 4-二甲基氨基-丁酰氯制得浅黄色固体状标题化合物(10%)，MS: $m/e=379$ (M+H)⁺。

实施例 1 至 187 的中间体的制备

实施例 398

(7-碘-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸甲酯

将(4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸甲酯(31.0g, 130mmol)和乙酸钠(32.3g, 394mmol)溶于 400ml 冰醋酸并在 0℃下缓慢加入一氯化碘(13.5ml, 264mmol)。然后将反应混合物缓慢升温至室温并搅拌 15 小时。加入水(1.3 升)，然后滤出形成的沉淀并用水洗涤。然后将滤饼溶于最少量的四氢呋喃(约 150ml)并用 1M 硫代硫酸钠水溶液脱色。加入水(约 2.0 升)以析出产物沉淀，滤出沉淀并在 60℃干燥 12 小时。得到 42.3g (89%)白色固体。MS: $m/e=364$ (M)⁺。

实施例 399

(4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸甲酯

将 2-氨基-4-甲氧基苯并噻唑(23.6g, 131mmol)和吡啶(12.6ml, 157mmol)的二氯甲烷(230ml)溶液在 0℃下用氯甲酸甲酯(10.6ml, 137mmol)缓慢处理。10 分钟后，再次加入氯甲酸甲酯(1.0ml, 13mmol)和吡啶(1.0ml, 12mmol)。10 分钟后，将混合物倒入 200ml 1M 盐酸水溶液中，分离有机层，用二氯甲烷(250ml)稀释并用盐水(50ml)洗涤。将有机相干燥并真空蒸除溶剂。得到 31.0g (99.4%)白色固体。MS: $m/e=238$ (M+H)⁺。

实施例 400

(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸叔丁酯

向 2-氨基-4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑(1.0g, 3.9mmol)的 THF (50ml)悬浮液中加入二(叔丁氧羰基)酐(BOC)₂O 和 DMAP (47mg, 0.04mmol)并将混

合物室温搅拌 1 小时, 然后在 60℃ 搅拌 3 小时。冷却后蒸除溶剂, 将残余物进行 SiO₂ 色谱(Merck 230-400 目), 用环己烷/EtOAc (10% 至 50% EtOAc) 梯度洗脱, 合并产物级分并蒸除溶剂得到白色泡沫状标题化合物(1.1g, 79% 收率), MS: m/e=356 (M)⁺。

实施例 401

(4-甲氧基-苯并噻唑-2-基)-氨基甲酸叔丁酯

使用 2-氨基-4-甲氧基-苯并噻唑得到白色固体状标题化合物(60% 收率), MS: m/e=281.2 (M+H)⁺。

实施例 402

2-氨基-4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑

按照专利文献“N-(苯并噻唑-2-基)草氨酸衍生物”, W. Winter, M. Thiel, A. Roesch 和 O. H. Wilhelms, 德国专利, DE 2656468, 1978, 使用 3-氨基-4-甲氧基-联苯制得白色固体状标题化合物, MS: m/e=256(M)⁺, mp. 207-208℃。

实施例 403

4-甲氧基-7-苯氧基-苯并噻唑-2-基-胺

向 2-甲氧基-5-苯氧基-苯基)-硫脲(8.25g, 30mmol)的 CHCl₃ (70ml) 悬浮液中在 10 分钟内滴加溴(4.8g, 30mmol)的 CHCl₃ (10ml) 溶液。将混合物加热回流 3 小时, 然后冷却至室温, 蒸除溶剂并将残余物用 MeOH/乙醚(1:4) 结晶。然后将滤饼用饱和 NaHSO₃ 水溶液/水(1:1) (100ml)、水(200ml)、1N NaOH (60ml)、水(100ml)以及最后的乙醚(100ml)进一步洗涤。将所得到的固体物质真空干燥(0.05mmHg, 60℃)得到白色固体状标题化合物(6.7g, 82% 收率), MS: m/e=272.1 (M)⁺。

按照实施例 403 的一般方法制备实施例 404 至 409 的化合物。

实施例 404

2-氨基-4-甲氧基-苯并噻唑-7-甲酸甲酯

使用 4-甲氧基-3-硫脲基-苯甲酸甲酯得到白色固体状标题化合物(55%收率), MS: $m/e=239.2 (M+H)^+$ 。

实施例 405

7-溴-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基-胺

使用(5-溴-2-甲氧基-苯基)-硫脲得到白色固体状标题化合物(46%收率), MS: $m/e=258 (M)^+$ 。

实施例 406

7-叔丁基-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基-胺

使用(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-硫脲得到白色固体状标题化合物(79%收率), MS: $m/e=238.1 (M)^+$ 。

实施例 407

7-乙酰氨基-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基-胺

使用(5-乙酰氨基-2-甲氧基-苯基)-硫脲得到紫色固体状标题化合物(49%收率), MS: $m/e=238.2 (M+H)^+$

实施例 408

4-甲氧基-7-(1H-四唑-5-基)-苯并噻唑-2-基-胺

使用 2-甲氧基-5-(1H-四唑-5-基)-苯基]-硫脲得到棕褐色固体状标题化合物(54%收率), MS: $m/e=248.2 (M)^+$

实施例 409

(4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基)-甲基-胺

使用(4-甲氧基-联苯-3-基)-硫脲得到白色固体状标题化合物(71%收率), MS: $m/e=270.1 (M)^+$ 。

实施例 410

5-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基-胺

将(5-甲氧基-联苯-3-基)-硫脲(109mg, 0.42mmol)的氯仿(2ml)溶液用溴(22 μ l)处理并将混合物在 61 $^{\circ}$ C 加热 5 小时。真空除去挥发性成分, 然后通过快速色谱(硅胶, 洗脱剂: 乙酸乙酯/环己烷 2:1 至 5:1)分离得到米色固体状产物(93mg, 86%)。通过转移-NOE 测量检测环化的区域化学。MS: $m/e=256 (M)^+$ 。

实施例 411

2-氨基-4,5-二甲氧基苯并噻唑

按照与 5-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基-胺所述相同的方式, 用 2,3-二甲氧基苯胺(1.0g, 6.5mmol)作为原料分三步合成 2-氨基-4,5-二甲氧基苯并噻唑(72%总收率)。MS: $m/e=210 (M)^+$ 。

实施例 412

6-溴-4-三氟甲氧基-苯并噻唑-2-基-胺

将(4-溴-2-三氟甲氧基)苯胺(768mg, 3mmol)和硫氰酸钾(875mg, 9mmol)溶于乙酸(5ml)并在 0 $^{\circ}$ C 下缓慢加入溴(0.19ml, 3.6mmol)。搅拌 1 小时后, 加入乙酸(2ml)并将混合物在 100 $^{\circ}$ C 加热 3 小时。冷却至室温后, 加入氢氧化钠水溶液(10M, 25ml)并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层用盐水洗涤并干燥, 然后真空蒸除溶剂。进行快速色谱(硅胶, 洗脱剂: 乙酸乙酯/环己烷 1:4), 最后用乙酸乙酯/环己烷重结晶得到白色固体状产物(170 mg, 18%)。MS: $m/e=315 (M+H)^+$ 。

实施例 413

4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺

将(2-甲氧基-5-吗啉-4-基-苯基)-硫脲(5.0g, 19mmol)的氯仿(130ml)溶液用溴(960 μ l)处理并将混合物回流 18 小时。真空除去挥发性成分后, 用 THF 重结晶得到产物(2.8g, 57%)。MS: m/e=266 (M)⁺。

实施例 414

7-苄氧基-4-甲氧基-苯并噻唑-2-基-胺

按照与 5-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑-2-基-胺相同的描述, 用(5-苄氧基-2-甲氧基-苯基)-硫脲作为原料合成得到米色固体状产物(82%收率)。Mp: 165 °C(分解)。

实施例 415

4-三氟甲氧基-苯并噻唑-2-基-胺

将 6-溴-4-三氟甲氧基-苯并噻唑-2-基胺(157mg, 0.50mmol)、三乙胺(0.21ml, 1.5mmol)和钨碳(10%, 15mg)悬浮在乙醇(12ml)中并在常压下氢化 96 小时。滤出催化剂并将溶液蒸发至干。将残余物溶于乙酸乙酯, 用水洗涤三次, 干燥并真空蒸除溶剂。得到棕色固体状产物(85mg, 73%)。MS: m/e=235 (M+H)⁺。

实施例 416

2-氨基-4-甲氧基-苯并噻唑-7-甲醛

使用(5-甲酰基-2-甲氧基-苯基)-硫脲, 按照关于 4-甲氧基-7-苄氧基-苯并噻唑-2-基-胺的描述合成得到米色固体状标题化合物(70%收率), MS: m/e=208.0 (M)⁺。

实施例 417

4-甲氧基-7-吗啉-4-基甲基-苯并噻唑-2-基-胺

向 2-氨基-4-甲氧基-苯并噻唑-7-甲醛(440mg, 2.1mmol)的 THF (100ml) 悬浮液中加入吗啉(276mg, 3.2mmol)、乙酸(190mg, 3.2mmol), 然后加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (672mg, 3.2mmol)。将该混合物在 20℃ 剧烈搅拌 48 小时, 然后加入水(50ml)和 5% NaHCO_3 溶液(50ml)并将混合物剧烈搅拌。将有机层和水层分离, 然后将水相用 EtOAc (50ml)萃取, 将合并的有机相用饱和 NaCl 溶液(100ml)洗涤, 然后用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。将固体残余物悬浮在乙醚(20ml)中并过滤, 然后用乙醚(10ml)洗涤滤饼, 真空干燥(0.05mmHg, 50℃)得到黄色固体状标题化合物(430mg, 73%收率), MS: $m/e=280.2 (\text{M})^+$ 。

实施例 418

2-氨基-4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑

向 2-氨基-4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑(5.1g, 20mmol)的乙二醇悬浮液(75ml)中加入胍一水合物(4g, 80mmol)和二盐酸胍(4.2g, 40mmol)并将该悬浮液在 140℃ 加热 18 小时。冷却至室温后, 过滤悬浮液, 然后将滤饼用水(200ml)洗涤, 随后用乙醚(100ml)洗涤, 真空干燥(0.05mmHg, 70℃)得到白色固体状的 2-胍基-4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑(5.2g, 96%收率)。然后将 2-胍基-4-甲氧基-7-苯基-苯并噻唑(4.5g, 16.6mmol)在 20 分钟内分批加入到搅拌中的亚硫酸氨(12ml, 165mmol)中, 然后将混合物在 50℃ 加热 2 小时以完成反应。然后将反应混合物冷却并倒入冰/水(300ml)中并在 0-10℃ 搅拌 20 分钟。然后将整个混合物过滤, 将滤饼用水(100ml)洗涤。然后将滤饼溶于 CH_2Cl_2 (250ml)并用饱和 NaCl 溶液洗涤。将有机相用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发得到红色油状物, 将该红色油状物进行硅胶(Merck 230-400 目)色谱, 用 CH_2Cl_2 洗脱。合并产物级分并蒸发得到棕色固体状标题化合物(4.24g, 93%收率), MS: $m/e=275.0(\text{M})^+$ 。

文献: Synth. Commun., 1992, 2769-80。

实施例 419

4-(吗啉-4-磺酰基)-苯甲酸

向 4-(氯磺酰基)-苯甲酸(0.5g, 2.2mmol)的 THF (20ml)溶液中在 5 分钟内滴加吗啉(0.434ml, 5mmol)并将混合物室温搅拌 1 小时。然后加入水(50ml)并将混合物搅拌, 将各相分离并将有机相用 EtOAc (2 × 50ml)萃取。将合并的有机相用饱和 NaCl 水溶液洗涤, 干燥, 过滤并蒸发。将残余物进行硅胶(Merck 230-400 目)色谱, 用 CHCl₃/(丙酮+10%HCO₂H) (9:1)洗脱, 合并产物级分, 蒸发并真空干燥(0.05mmHg, 50℃)得到米色固体状标题化合物(270mg, 20%收率), MS: m/e=271 (M)⁺。

按照实施例 419 的一般方法制备实施例 420 至 422 的化合物。

实施例 420

4-二丙基氨磺酰基-苯甲酸

使用二丙基胺得到米色固体状标题化合物, MS: m/e=285 (M)⁺。

实施例 421

4-乙基氨磺酰基-苯甲酸

使用乙基胺得到白色固体状标题化合物(85%收率), MS: m/e=228.1 (M-H)⁻。

实施例 422

4-二乙基氨磺酰基-苯甲酸

使用二乙胺得到白色固体状标题化合物(44%收率), MS: m/e=257 (M)⁺。

实施例 423

2-(1,1-二氧化-硫代吗啉-4-基)-乙基胺

按照如下专利文献制备标题化合物: W. R. Baker, S. A. Boyd, A. K. L Fung, H. H. Stein, J. F. Denissen, C. W. Hutchins 和 S. H. Rosenberg, WO 9203429 (1992)。

实施例 424

甲基-(6-甲基-吡啶-3-基甲基)-胺

在冷却下, 向 LiAlH_4 的 THF (120ml) 悬浮液中在 10°C 下于 45 分钟内滴加 6-甲基烟酸甲酯(12g, 79mmol) 的 THF (80ml) 溶液。在 20°C 搅拌 1.5 小时后, 向该反应液中于 0°C 下在 30 分钟内加入 THF/水(4:1) 的混合物 (60ml), 然后向反应混合物中直接加入 Na_2SO_4 (50g), 将该反应混合物剧烈搅拌, 过滤并真空蒸除 THF。将残余物进行硅胶(Merck 230-400 目) 色谱, 用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (97:3 至 9:1) 梯度洗脱得到无色油状物(7.5g, 77% 收率)。将该物质溶于 CHCl_3 (100ml) 并滴加亚硫酸氯(17.2ml, 237mmol), 然后在 5°C 至 20°C 搅拌 16 小时。然后真空蒸除溶剂, 将残余物在 CH_2Cl_2 (100ml) 和 5% NaHCO_3 水溶液(100ml) 之间进行分配, 将水相用 CH_2Cl_2 (2×50ml) 进一步萃取, 将合并的萃取液用饱和 NaCl 水溶液(1×50ml) 洗涤, 然后干燥并真空蒸除溶剂。将得到的红色油状物溶于 EtOH (80ml) 并冷却至 0°C , 然后在 1 小时内滴加 33% 的甲胺/EtOH (50ml), 然后将混合物在 20°C 搅拌 3 小时。蒸除所有溶剂后, 将残余物在 CH_2Cl_2 和水(各 100ml) 之间进行分配, 将水相用 CH_2Cl_2 (2×100ml) 进一步萃取, 干燥(Na_2SO_4), 过滤并真空蒸除溶剂。然后用 Vigreux 柱将褐色油状残余物高真空蒸馏(0.1mmHg, $68-70^\circ\text{C}$) 得到浅黄色液体状标题化合物(6.03g, 75% 收率), MS: $m/e=136.1(\text{M})^+$ 。

文献: J. Med. Chem., 1996, 5053-63。

按照实施例 424 的一般方法制备实施例 425 至 426 的化合物。

实施例 425

甲基-吡啶-2-基-甲基-胺

使用 2-氯甲基-吡啶盐酸盐和 33%甲胺/EtOH 得到无色液体状标题化合物(0.1mmHg, 47-48℃) (20%收率), MS: m/e=93.1 (M-NHCH₃).

实施例 426

甲基-吡啶-4-基甲基-胺

使用 4-氯甲基-吡啶盐酸盐和 33%甲胺/EtOH 得到无色液体状标题化合物(0.1mmHg, 60-62℃) (79%收率), MS: m/e=122.1 (M)⁺.

实施例 188 至 208 的中间体的制备

实施例 427

(2-甲氧基-5-苯氧基-苯基)-硫脲

向 2-甲氧基-5-苯氧基-苯胺(9.9g, 46mmol)的丙酮(60ml)溶液中加入苯甲酰基异硫氰酸酯(9g, 55mmol)并将混合物加热回流(56℃) 4 小时。冷却至室温后, 蒸除溶剂, 将橙色油状残余物在超声处理下用乙醚(20ml)析出沉淀, 然后将固体在滤纸上用乙醚/正己烷(1:3) (50ml)洗涤。将所得到的固体进一步真空干燥(0.05mmHg, 50℃)得到米色固体状苯甲酰化的硫脲(17.2g, 99%收率)。然后向苯甲酰化的硫脲(14.5g, 38mmol)的甲醇(70ml)悬浮液中加入新制备的甲醇钠(14.5g, 38mmol), 将该混合物室温搅拌 1 小时, 然后加入水(210ml)并收集析出的固体, 然后在滤纸上用水(100ml)洗涤, 随后用乙醚(100ml)洗涤, 然后真空干燥(0.05mmHg, 50℃)得到白色固体状标题化合物(8.5g, 81%收率), MS: m/e=274.1 (M)⁺.

按照实施例 427 的一般方法制备实施例 428 至 433 的化合物。

实施例 428

(5-叔丁基-2-甲氧基-苯基)-硫脲

使用 4-叔丁基-2-甲氧基-苯胺得到白色固体状标题化合物(79%收率), MS: $m/e=238.1 (M)^+$.

实施例 429

(5-乙酰氨基-2-甲氧基-苯基)-硫脲

使用 3-氨基-4-甲氧基乙酰苯胺得到灰色固体状标题化合物(69%收率), MS: $m/e=240.3 (M+H)^+$.

实施例 430

4-甲氧基-3-硫脲基-苯甲酸甲酯

使用 3-氨基-4-甲氧基-苯甲酸甲酯得到棕褐色固体状标题化合物(78%收率), MS: $m/e=240.0 (M)^+$.

实施例 431

(5-溴-2-甲氧基-苯基)-硫脲

使用 5-溴-2-甲氧基-苯胺得到白色固体状标题化合物(88%收率), MS: $m/e=260 (M)^+$.

实施例 432

[2-甲氧基-5-(1H-四唑-5-基)-苯基]-硫脲

使用 2-甲氧基-5-(1H-四唑-5-基)-苯胺得到棕褐色固体状标题化合物(92%收率), MS: $m/e=250.1 (M)^+$.

实施例 433

1-(4-甲氧基-联苯-3-基)-3-甲基-硫脲

使用 4-甲氧基-联苯-3-基胺和 N-甲基-异硫氰酸酯直接得到白色固体状标题化合物(96%收率), MS: $m/e=273.2 (M+H)^+$ 。

实施例 434

(5-甲氧基-联苯-3-基)-硫脲

将 1-苯甲酰基-3-(5-甲氧基-联苯-3-基)-硫脲(183mg, 0.51mmol)的甲醇(5ml)溶液用甲醇钠(5.4M 的甲醇溶液, 0.14ml)处理, 滤出形成的沉淀。用甲醇洗涤得到灰白色粉末状产物(115mg, 88%)。MS: $m/e=258 (M)^+$ 。

实施例 435

1-苯甲酰基-3-(5-甲氧基-联苯-3-基)-硫脲

将 5-甲氧基-联苯-3-基胺(129mg, 0.65mmol)溶于丙酮(5ml)并缓慢加入苯甲酰基异硫氰酸酯(0.096ml, 0.71mmol)的丙酮(2ml)溶液。室温搅拌 18 小时后, 真空蒸除溶剂并将残余物用己烷结晶。得到无色结晶状产物(203mg, 86%)。Mp 149°C。

实施例 436

(2-甲氧基-5-吗啉-4-基-苯基)-硫脲

将悬浮在甲醇(260ml)中的 1-苯甲酰基-3-(2-甲氧基-5-吗啉-4-基-苯基)-硫脲(8.0g, 21mmol)用 6ml 甲醇钠(5.4M 的甲醇溶液)处理, 然后将混合物搅拌直到形成白色沉淀。将混合物真空浓缩, 通过过滤分离出结晶, 然后用甲醇和己烷洗涤(5.0g, 86%)。MS: $m/e=268 (M)^+$ 。

实施例 437

1-苯甲酰基-3-(2-甲氧基-5-吗啉-4-基-苯基)-硫脲

向 2-甲氧基-5-吗啉-4-基-苯基胺(4.6g, 22mmol)的丙酮(140ml)溶液中加入苯甲酰基异硫氰酸酯(3.4ml, 25mmol)的丙酮(80ml)溶液并将反应混合物继续室温搅拌 30 分钟。真空除去挥发性成分, 然后通过快速色谱(硅胶,

洗脱剂：乙酸乙酯/正己烷 1:4，然后是 1:2)分离得到黄色固体状产物(8.0g, 97%)。MS: m/e=272 (M)⁺。

实施例 438

(5-苄氧基-2-甲氧基-苯基)-硫脲

按照实施例 427 中的描述使用 5-苄氧基-2-甲氧基-苯胺合成产物(80%总收率)。得到白色晶体。M.p. 130 °C(分解)。

实施例 439

(5-甲酰基-2-甲氧基-苯基)-硫脲

向 2-(4-甲氧基-3-硝基-苯基)-[1,3]二氧杂环戊烷(13g, 57.7mmol)的 MeOH (400ml)溶液中加入 Adams 催化剂-Pt(O₂) (700mg)并将混合物在氢气气氛下于 20 °C 剧烈搅拌，直至吸收 4l 的氢气。然后滤出催化剂，蒸除甲醇并用丙酮(150ml)代替。然后在 15 分钟内室温滴加苯甲酰基异硫氰酸酯(8.5ml, 63.5mmol)，然后将混合物加热回流 1.5 小时。冷却后蒸除溶剂，将残余物进行硅胶(Merck 230-400 目)色谱，用 CH₂Cl₂ 洗脱得到黄色油状物(10g)。将该油状物加入到 MeOH (150ml)中，然后加入甲醇钠(3.7g, 69mmol)并将该混合物在 20 °C 搅拌 1 小时。然后蒸除溶剂，将残余物溶于 THF (200ml)，加入 2N HCl (100ml)并将混合物搅拌 30 分钟。然后加入 EtOAc (200ml)，分离水相并用 EtOAc/THF (1:1) (200ml)萃取。将合并的有机相用饱和 NaCl 水溶液(2×200ml)洗涤，干燥，过滤并蒸除溶剂。将固体残余物悬浮在乙醚(100ml)中，滤出固体，用乙醚(50ml)洗涤，真空干燥(0.05mmHg, 50 °C)得到黄色固体状标题化合物(4.7g, 39%收率)。MS: m/e=210.1 (M)⁺。

实施例 440

2-(4-甲氧基-3-硝基-苯基)-[1,3]二氧杂环戊烷

向 4-甲氧基-3-硝基-苯甲醛(11.2g, 61.8mmol)的甲苯(300ml)溶液中加入乙二醇(5.2ml, 92.7mmol)和 Amberlyst A15 树脂酸催化剂(0.6g)。将该混

合物在 Dean-Stark 装置内在回流下剧烈搅拌 16 小时。冷却后滤出 Amberlyst 树脂, 将滤液用饱和 NaCl 水溶液(3×50ml)洗涤, 然后用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发得到橙色油状标题化合物(14g, 100%收率), MS: $m/e=224.1 (M-H)^-$ 。

实施例 441

2-甲氧基-5-(1H-四唑-5-基)-苯胺

向 4-甲氧基-3-硝基-苄腈(2.5g, 1.4mmol)的甲苯(20ml)溶液中加入叠氮化钠(1.3g, 1.8mmol)和三乙胺盐酸盐(1.5g, 1.8mmol)并将该混合物在 100℃ 搅拌 48 小时。加入水(200ml)并将混合物搅拌, 将水相用水(2×30ml)进一步洗涤。然后将有机相调节 pH 为 2, 滤出固体沉淀并进一步用水(100ml)洗涤, 然后真空干燥(0.05mmHg, 60℃)得到粗品四唑。然后将该物质立即溶于 MeOH (80ml), 加入 Pd/C(10%) (250mg)并将混合物在 1 大气压氢气压力下于 20℃ 搅拌约 1 小时, 直到吸收了理论量的氢气(约 880ml)。然后滤出催化剂, 蒸除溶剂得到白色固体状标题化合物(2.2g, 82%收率), MS: $m/e=191.1 (M)^+$ 。

文献: Synthesis 1998, 910 页。

实施例 442

1-碘-3-甲氧基-5-硝基-苯

将 1-碘-3,5-二硝基苯(1.8g, 6.1mmol)溶于甲醇(12ml)并用甲醇钠的甲醇溶液(5.4M, 1.2ml)处理。然后将混合物在 65℃ 搅拌 52 小时。冷却至室温后, 加入水(50ml)并将混合物用乙酸乙酯(50ml)萃取三次。将合并的有机层用盐水(100ml)萃取, 干燥并蒸发至干。进行快速色谱(硅胶, 洗脱剂: 乙酸乙酯/环己烷 1:1)得到浅黄色固体状产物(1.7g, 99%)。MS: $m/e=279 (M)^+$ 。

实施例 443

5-甲氧基-联苯-3-基-胺

将 3-甲氧基-5-硝基-联苯(176mg, 0.77mmol)在乙醇(5ml)中用钨碳(10%, 17mg)常压氢化 2 小时。滤出催化剂并真空蒸除溶剂。进行快速色谱(硅胶, 洗脱剂: 乙酸乙酯/环己烷 1:1)得到褐色油状产物(139mg, 91%)。MS: $m/e=199 (M)^+$ 。

实施例 444

2-甲氧基-5-吗啉-4-基-苯基胺

将 4-(4-甲氧基-3-硝基-苯基)-吗啉(6g)在二氯甲烷(100ml)和甲醇(600ml)中用钨碳(10%, 600mg)氢化 12 小时。滤出催化剂并真空蒸发溶液。通过快速色谱(硅胶, 洗脱剂: 乙酸乙酯/正己烷 1:1)纯化得到灰白色固体状产物(4.6g, 88%)。MS: $m/e=209 (M+H)^+$ 。

实施例 445

4-(4-甲氧基-3-硝基-苯基)-吗啉

将 4-溴-2-硝基苯甲醚(8.5g, 36mmol)、吗啉(3.8ml, 44mmol)、磷酸钾(11g, 51mmol)、2-联苯-二环己基膦(960mg, 2.7mmol)和乙酸钨(II) (411mg, 1.8mmol)溶于二甲氧基乙烷(80ml)并在 80℃ 搅拌 96 小时。然后将混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯(50ml)稀释并通过硅藻土过滤。进行快速硅胶色谱(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 99:1)得到红色固体状产物(6.0g, 69%)。MS: $m/e=238 (M)^+$ 。

实施例 446

3-甲氧基-5-硝基-联苯

将 1-碘-3-甲氧基-5-硝基-苯(279mg, 1mmol)、苯基硼酸(146mg, 1.2mmol)、碳酸钾(2M, 1.0ml)和四(三苯基膦)钨(0)溶于乙醇(0.5ml)和甲苯(10ml)并将混合物在 90℃ 加热 24 小时。真空除去挥发性成分并将残余物与

甲苯共馏两次。进行快速色谱(硅胶, 洗脱剂: 二氯甲烷/环己烷 1:2)得到浅褐色固体状产物(185mg, 81%)。MS: $m/e=229 (M)^+$ 。

实施例 447

5-溴-2-甲氧基-苯胺

将 4-溴-2-硝基-苯甲醚(7.7g, 33.1mmol)、三乙胺(4.6ml, 33.1mmol)和阮内镍催化剂(4g)的乙醇(300ml)溶液在氢气气氛中于 20℃ 剧烈搅拌 1 小时。吸收了理论量的氢气(2.5 升)后, 滤出催化剂并蒸除溶剂得到浅黄色固体状标题化合物(7g, 104%收率), MS: $m/e=201 (M)^+$ 。

制备苜基胺的中间体

实施例 448

4-氯甲基-N-(4-羟基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

将 N-(4-苜氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-氯甲基-苯甲酰胺(1.0g, 2.0mmol)溶于 CH_2Cl_2 (10ml)并在 -78℃ 用四丁基碘化铵(0.95g, 2.6mmol)和三氯化硼的 CH_2Cl_2 溶液(1M, 7.4ml)处理。接着升温至 0℃ 并再搅拌 2 小时, 然后加入冰(2g)、水(10ml)和甲醇(2ml)并进行相分离。将水相用 $CH_2Cl_2/MeOH$ 萃取两次, 将合并的有机层用硫酸钠干燥并蒸发至干。用 $CH_2Cl_2/MeOH$ 重结晶得到灰白色固体状标题化合物(18%)。MS: $m/e=403 ([M-H])$ 。

实施例 449

4-(1-溴-乙基-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

按照实施例 1 的一般方法制得黄色固体状标题化合物(63%)。MS: $m/e=478 (M+H)^+$ 。

实施例 450

3-氯甲基-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

按照实施例 1 的一般方法制得浅黄色固体状标题化合物(59%)。MS: $m/e=418 (M+H)^+$ 。

实施例 451

4-氯甲基-3-氟-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

按照实施例 1 的一般方法制得浅棕色固体状标题化合物(99%)。MS: $m/e=436 (M+H)^+$ 。

实施例 452

4-氯-3-氯甲基-N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-苯甲酰胺

按照实施例 1 的一般方法得到纯度仅为 75%的标题化合物(68%)，该化合物不经进一步纯化即可用于随后的步骤。MS: $m/e=452 (M+H)^+$ 。

实施例 453

4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氯磺酰基]-苯甲酸

将 4-氯-磺酰基-苯甲酸(100mg, 0.45mmol)溶于(2-甲氧基-乙基)-甲基-胺(1.0g, 11.2mmol)并在 50℃加热 18 小时。真空除去挥发性成分并进行快速色谱(硅胶, 洗脱剂: $CH_2Cl_2/MeOH/H_2O/AcOH$ 90:10:1:1)得到白色固体状产物(65%)。MS: $m/e=272 ([M-H])^-$ 。

用于制备 2-OBn 苄基胺的中间体

实施例 454

4-苄氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺

使用(2-苄氧基-5-吗啉-4-基-苄基)-硫脲, 按照实施例 403 的一般方法得到灰白色固体状标题化合物(69%)。MS: $m/e=342 (M+H)^+$ 。

实施例 455

N-(4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基)-4-氯甲基-苯甲酰胺

按照实施例 1 的一般方法得到浅黄色固体状标题化合物(81%)。MS: $m/e=494 (M+H)^+$ 。

用于制备 7-位改变了的苄基胺的中间体

实施例 456

4-甲氧基-7-硫代吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺

使用(2-甲氧基-5-硫代吗啉-4-基-苯基)-硫脲,按照实施例 403 的一般方法得到浅褐色固体状标题化合物(31%)。MS: $m/e=282 (M+H)^+$ 。

实施例 457

[4-甲氧基-7-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯并噻唑-2-基]-氨基甲酸甲酯

使用一般方法 B, 从 4-甲氧基-7-吗啉-4-基-苯并噻唑-2-基-胺和 2-甲基-4-三甲基甲锡烷基-吡啶制得白色固体状标题化合物(8%)。MS: $m/e=329 (M)^+$ 。

实施例 458

4-甲氧基-7-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯并噻唑-2-基-胺

将[4-甲氧基-7-(2-甲基-吡啶-4-基)-苯并噻唑-2-基]-氨基甲酸甲酯(100mg, 0.24mmol)溶于乙二醇(3.0ml)并用氢氧化钾(528mg, 1.1mmol)处理,然后在 100℃加热 6.5 小时。将反应混合物冷却至室温,用水稀释,用 1N HCl 中和并用乙酸乙酯萃取四次。合并有机层并用水和饱和 NaCl 水溶液洗涤。然后将有机相干燥并真空蒸除溶剂。得到浅褐色固体状产物(83%)。MS: $m/e=272 (M+H)^+$ 。

实施例 A
片剂(湿法制粒)

<u>项目</u>	<u>成分</u>	<u>mg/片</u>			
		5mg	25mg	100mg	500mg
1.	式 I 化合物	5	25	100	500
2.	无水乳糖 DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4.	微晶纤维素	30	30	30	150
5.	硬脂酸镁	1	1	1	1
	总量	167	167	167	831

生产方法

1. 将第 1、2、3 和 4 项的成分混合并用纯净水制粒。
2. 将颗粒于 50℃ 进行干燥。
3. 将颗粒通过适宜的制粉装置。
4. 加入第 5 项的成分并混合 3 分钟；在适宜的压片机上压片。

实施例 B

胶囊剂

<u>项目</u>	<u>成分</u>	<u>mg/粒胶囊</u>			
		5mg	25mg	100mg	500mg
1.	式 I 化合物	5	25	100	500
2.	含水乳糖	159	123	148	---
3.	玉米淀粉	25	35	40	70
4.	滑石	10	15	10	25
5.	硬脂酸镁	1	2	2	5
	总量	200	200	300	600

生产方法

1. 将第 1、2 和 3 项的成分在适宜的搅拌器中混合 30 分钟。
2. 加入第 4 和第 5 项的成分并混合 3 分钟。
3. 填充到适宜的胶囊内。