

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D275/03



[12] 发明专利说明书

C07D417/12 C07D487/08

C07C 33/46 C07C327/58

A61K 31/425

//(C07D487/08, 209 : 00,

209 : 00)

[21] ZL 专利号 99806837.3

[45] 授权公告日 2004 年 10 月 27 日

[11] 授权公告号 CN 1172918C

[22] 申请日 1999.5.3 [21] 申请号 99806837.3

[30] 优先权

[32] 1998. 6. 4 [33] US [31] 60/087,963

[86] 国际申请 PCT/IB1999/000797 1999.5.3

[87] 国际公布 WO1999/062890 英 1999.12.9

[85] 进入国家阶段日期 2000.11.30

[71] 专利权人 辉瑞产品公司

地址 美国康涅狄格

[72] 发明人 E·R·拉尔森 M·C·诺伊

T·G·简特

审查员 周胡斌

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

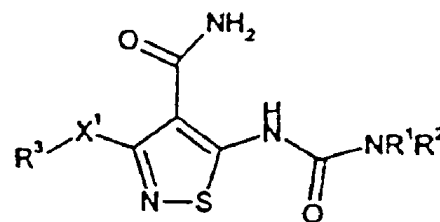
代理人 李华英

权利要求书 12 页 说明书 147 页

[54] 发明名称 用作抗癌剂的异噻唑衍生物

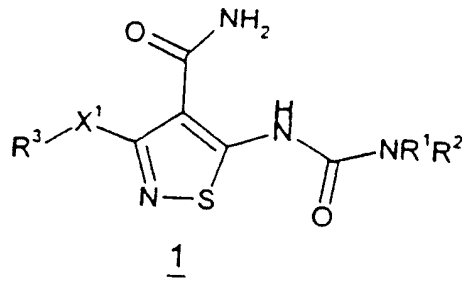
[57] 摘要

本发明涉及式(1)化合物及其可药用盐、前药和溶剂化物,其中 X¹、R¹、R²和 R³如文中所定义。本发明还涉及含有上述化合物的药物组合物以及通过施用上述化合物在哺乳动物中治疗过度增殖性疾病的方法。



ISSN 1008-4274

1. 下式化合物或其可药用盐、或溶剂化物,



其中:

X^1 是 O 或 S;

R^1 是 H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 链烯基、 C_2 - C_{10} 链炔基、 $-C(O)(C_1-C_{10}$ 烷基)、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 芳基)、 $-(CH_2)_t(4-10$ 元杂环)、 $-C(O)(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 芳基) 或 $-C(O)(CH_2)_t(5-10$ 元杂环), 其中 t 是 0 到 5 的整数; 所述烷基选择性地含有 1 或 2 个选自 O、S 和 $-N(R^6)-$ 的杂原子部分, 条件是, 两个 O 原子、两个 S 原子或 O 和 S 原子不直接相连; 所述的芳基和杂环 R^1 基团选择性地与 C_6-C_{10} 芳基、 C_5-C_8 饱和的环状基团或 5-10 元杂环基团稠合; 前述杂环部分中的 1 或 2 个碳原子选择性地被氧代 (=O) 部分所取代; 前述 R^1 基团的 $-(CH_2)_t-$ 部分选择性地含有碳-碳双键或叁键, 其中 t 是 2 到 5 的整数; 并且前述的 R^1 基团, 除 H 外, 选择性地被 1-3 个 R^4 基团所取代;

R^2 选自 R^1 的定义中所列的取代基、 $-SO_2(CH_2)_t(C_5-C_{10}$ 芳基)、 $-SO_2(CH_2)_t(5-10$ 元杂环) 和 $-OR^5$, t 是 0 到 5 的整数, 前述 R^2 基团的 $-(CH_2)_t-$ 部分选择性地含有碳-碳双键或叁键, 其中 t 是 2 到 5 的整数, 并且前述的 R^2 基团选择性地被 1-3 个 R^4 基团所取代;

或者 R^1 和 R^2 可以与它们所连接的氮合在一起形成 4-10 元饱和的单环或多元环或 5-10 元杂芳基环, 其中, 所述的饱和环和杂芳基环除了 R^1 和 R^2 所连接的氮之外, 还可以选择性地含有 1 或 2 个选自 O、S 和 $-N(R^6)-$ 的杂原子, 当 R^1 和 R^2 以所述杂芳基的方式结合时, 所述 $-N(R^6)-$ 可以选择性地是 =N- 或 -N=, 所述的饱和环可以选择性的通过含有 1 或 2 个碳-碳双键而是部分不饱和的, 所述饱和环及杂芳基环、包括所述

$-N(R^6)-$ 的 R^6 基团, 选择性地被1-3个 R^4 基团所取代;

R^3 是 H 、 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 链烯基、 C_2-C_{10} 链炔基、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 芳基) 或 $-(CH_2)_t(5-10$ 元杂环), 其中 t 是0到5的整数; 所述烷基选择性地含有1或2个选自 O 、 S 和 $-N(R^6)-$ 的杂原子部分, 条件是, 两个 O 原子、两个 S 原子或 O 和 S 原子不直接相连; 所述的芳基和杂环 R^3 基团选择性地与 C_6-C_{10} 芳基、 C_5-C_8 饱和的环状基团或5-10元杂环基团稠合; 前述杂环部分中的1或2个碳原子选择性地被氧代($=O$)部分所取代; 前述 R^3 基团的 $-(CH_2)_t-$ 部分选择性地含有碳-碳双键或叁键, 其中 t 是2到5的整数, 并且前述的 R^3 基团选择性地被1-5个 R^4 基团所取代;

各 R^4 彼此独立地选自 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 链烯基、 C_2-C_{10} 链炔基、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-OR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-NR^6C(O)OR^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-NR^6SO_2R^5$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NR^6C(O)R^5$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-S(O)_jR^7$, 其中 j 是0到2的整数、 $-SO_3H$ 、 $-NR^5(CR^6R^7)_tOR^6$ 、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 芳基)、 $-SO_2(CH_2)_t-(C_6-C_{10}$ 芳基)、 $S(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 芳基)、 $-O(CH_2)_t-(C_6-C_{10}$ 芳基)、 $-(CH_2)_t(5-10$ 元杂环) 和 $-(CR^6R^7)_mOR^6$, 其中 m 是1到5的整数, t 是0到5的整数; 所述烷基选择性地含有1或2个选自 O 、 S 和 $-N(R^6)-$ 的杂原子部分, 条件是, 两个 O 原子、两个 S 原子或 O 和 S 原子不直接相连; 所述的芳基和杂环 R^4 基团选择性地与 C_6-C_{10} 芳基、 C_5-C_8 饱和的环状基团或5-10元杂环基团稠合; 前述杂环部分中的1或2个碳原子选择性地被氧代($=O$)部分所取代; 前述 R^4 基团的烷基、芳基和杂环部分选择性地被1-3个取代基所取代, 所述取代基彼此独立地选自卤素、氰基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-NR^6SO_2R^5$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-NR^6C(O)R^5$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-(CR^6R^7)_mOR^6$, 其中 m 是1到5的整数、 $-OR^5$ 以及 R^5 的定义中所列的取代基;

各 R^5 彼此独立地选自 H 、 C_1-C_{10} 烷基、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 芳基) 和 $-(CH_2)_t(5-10$ 元杂环), 其中 t 是0到5的整数; 所述烷基选择性地含有1或2个选自 O 、 S 和 $-N(R^6)-$ 的杂原子部分, 条件是, 两个 O 原子、两个 S 原子或 O 和 S 原子不直接相连; 所述的芳基和杂环 R^5 基团选择性地与

C_6-C_{10} 芳基、 C_5-C_8 饱和的环状基团或5-10元杂环基团稠合；并且前述的 R^5 取代基，除H外，选择性地被1-3个彼此独立地选自卤素、氰基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-CO(O)R^6$ 、 $-NR^6C(O)R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^6R^7$ 、羟基、 C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 烷氧基的取代基所取代；

各 R^6 和 R^7 彼此独立地是H或 C_1-C_6 烷基；

条件是所述式1的化合物不是1-甲基-3-(4-氨基甲酰基-3-乙氧基-5-异噻唑基)脲、1,1-二甲基-3-(4-氨基甲酰基-3-乙氧基-5-异噻唑基)脲、1-甲基-3-(4-氨基甲酰基-3-丙氧基-5-异噻唑基)脲、1-甲基-3-(4-氨基甲酰基-3-(甲硫基)-5-异噻唑基)脲、1-甲基-3-(4-氨基甲酰基-3-(乙硫基)-5-异噻唑基)脲、1,1-二甲基-3-(4-氨基甲酰基-3-(乙硫基)-5-异噻唑基)脲、1-甲基-3-(4-氨基甲酰基-3-(丙硫基)-5-异噻唑基)脲、1,1-二甲基-3-(4-氨基甲酰基-3-(丙硫基)-5-异噻唑基)脲或1-甲基-3-(4-氨基甲酰基-3-(异丙硫基)-5-异噻唑基)脲。

2. 权利要求1的化合物，其中 R^2 是H并且 R^1 是选择性地被1或2个彼此独立地选自 $-NR^5R^6$ 、 $-NR^5(CR^6R^7)_tOR^6$ 和 $-(CH_2)_t(5-10元杂环)$ 的取代基取代的 C_1-C_{10} 烷基，其中t是0到5的整数。

3. 权利要求2的化合物，其中 R^1 选自丙基、丁基、戊基和己基，并且所述的 R^1 基团选择性地被二甲基氨基、羟基、吡咯烷基、吗啉代和乙基-(2-羟基-乙基)-氨基所取代。

4. 权利要求1的化合物，其中 R^2 是H并且 R^1 是 $-(CH_2)_t(5-10元杂环)$ ，其中t是0到5的整数；所述杂环基团选择性地与 C_6-C_{10} 芳基、 C_5-C_8 饱和的环状基团或5-10元杂环基团稠合；所述的 R^1 基团，包括所述 R^1 基团的选择性稠合的部分，选择性地被1或2个彼此独立地选自 C_1-C_4 烷基、羟基和羟基甲基的取代基所取代。

5. 权利要求4的化合物, 其中, 所述R¹基团的杂环部分选自吗啉代、吡咯烷基、咪唑基、哌嗪基、哌啶基和2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚-2-基, 所述R¹基团的t可以是2到5, 并且所述的R¹基团选择性地被羟基、羟基甲基和甲基所取代。

6. 权利要求1的化合物, 其中, R³是-(CH₂)_t(C₆-C₁₀芳基), 其中t是1到3的整数并且所述R³基团选择性地被1到4个R⁴基团所取代。

7. 权利要求6的化合物, 其中, R³是选择性地被1到4个彼此独立地选自卤素和C₁-C₄烷基的取代基所取代的苄基。

8. 权利要求7的化合物, 其中, R³是被1到4个彼此独立地选自甲基、氟、氯和溴的取代基所取代的苄基。

9. 权利要求1的化合物, 所述化合物选自:

3-(4-溴-2,6-二氟-苄氧基)-5-[3-(4-吡咯烷-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺的甲磺酸盐;

5-{3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-脲基}-3-{2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-(3-{4-[乙基-(2-羟基-乙基)-氨基]-丁基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-{4-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-丁基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(6-二甲基氨基-己基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(5-异丙基氨基-戊基)-脲基]-

异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2,6-二氟-苄氧基)-5-[3-(4-吡咯烷-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺的盐酸盐;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-[3-(4-吡咯烷-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-{3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-{3-[-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(4-吡咯烷-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-{4-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-丁基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-[3-(3-羟基-5-吡咯烷-1-基)-戊基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[4-(3,4-二羟基-吡咯烷-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-{3-[4-(3,4-二羟基-吡咯烷-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[4-(2-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-{3-[4-(2-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[4-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2,6-二氟-苄氧基)-5-[3-(4-吡咯烷-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(4-羟基-5-哌啶-1-基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[4-(3-羟基-5-吡啶-1-基)-戊基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-{3-[4-(2-羟基甲基-吡啶-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-{4-[乙基-(2-羟基-乙基)-氨基]-丁基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-[3-(5-羟基-6-吡啶-1-基)-己基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2,3,6-三氟-苄氧基)-5-{3-[3-(4-甲基-吡啶-1-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[3-(4-甲基-吡啶-1-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(3-羟基-5-吡咯烷-1-基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(4-吡咯烷-1-基-丁基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3-羟基-5-吡咯烷-1-基-戊基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-{3-[3-(5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,3,6-三氟-苄氧基)-5-{3-[3-(5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,3,6-三氟-苄氧基)-5-{3-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,3,6-三氟-苄氧基)-5-[3-(4-吡咯烷-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,3,6-三氟-苄氧基)-5-{3-[4-(2-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-{3-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-脲基}-3-(2,3,6-三氟

-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(4-二甲基氨基-丁基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3-二甲基氨基-丙基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3-羟基-5-异丙基氨基-戊基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3-异丙基氨基-丙基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-{3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丁基]-脲基}-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-{4-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-丁基}-脲基)-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(4-羟基-5-吡啶-1-基-戊基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-[3-(4-咪唑-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-{4-[乙基-(2-羟基-乙基)-氨基]-丁基}-脲基)-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,3,6-三氟-苄氧基)-5-{3-[4-(2-羟基甲基-吡啶-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,3,6-三氟-苄氧基)-5-[3-(3-羟基-5-吡咯烷-1-基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2,6-二氟-苄氧基)-5-{3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(4-二甲基氨基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(3-二甲基氨基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2,3,6-三氟-苄氧基)-5-[3-(4-吡咯烷-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2,3,6-三氟-苄氧基)-5-[3-(4-咪唑-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,3,6-二氟-苄氧基)-5-(3-{3-[乙基-(2-羟基-乙基)-氨基]-丙基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,3,6-三氟-苄氧基)-5-(3-{3-[乙基-(2-羟基-乙基)-氨基]-丙基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3-甲基氨基-丙基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3-氨基-丙基)-3-甲基-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(4-二乙氨基-丁基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(3-氯-2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(4-二甲基氨基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-{4-[二-(2-羟基-乙基)-氨基]-丁基}-脲基)-3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

以及所述化合物的可药用盐、和溶剂化物。

10. 用于治疗哺乳动物过度增殖性疾病的药物组合物, 所述组合物含有治疗有效量的权利要求1的化合物以及可药用载体。

11. 权利要求10的药物组合物, 其中, 所述的过度增殖性疾病是癌症, 所述癌症选自脑癌、肺癌、鳞状细胞癌、膀胱癌、胃癌、胰腺癌、乳腺癌、头部的癌症、颈部的癌症、肾癌、卵巢癌、前列腺癌、结肠直肠癌、食道癌、妇科癌症和甲状腺癌。

12. 权利要求10的药物组合物, 其中, 所述的疾病是非癌症性过度增殖疾病。

13. 权利要求12的药物组合物, 其中, 所述的疾病是皮肤或前列腺的良性增生。

14. 权利要求1的化合物用于制备治疗哺乳动物过度增殖性疾病的药物的用途。

15. 权利要求14的用途, 其中, 所述的药物用于治疗癌症, 所述癌症选自脑癌、鳞状细胞癌、膀胱癌、胃癌、胰腺癌、乳腺癌、头部的癌症、颈部的癌症、食道癌、前列腺癌、结肠直肠癌、肺癌、肾癌、卵巢癌、妇科癌症和甲状腺癌。

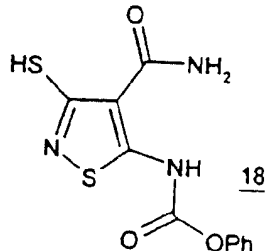
16. 权利要求14的用途, 其中, 所述的药物用于治疗非癌症性过度增殖疾病。

17. 权利要求16的用途, 其中, 所述的药物用于治疗皮肤或前列腺的良性增生。

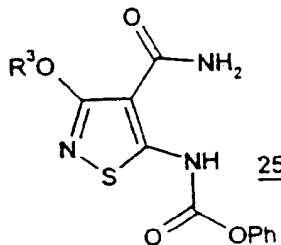
18. 权利要求1的化合物与下列抗肿瘤剂相联合用于制备治疗哺乳动物过度增殖性疾病的药物的用途, 其中所述抗肿瘤剂选自: 有丝分裂抑制剂、烷化剂、抗代谢物、嵌入抗生素、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物反应调节剂、抗激素、NK1

受体拮抗剂、5-HT₃受体拮抗剂、COX-2抑制剂、EGFR抑制剂和抗雄激素。

19. 化合物，所述化合物为：



20. 化合物，所述化合物为：



其中 R³ 是 H、C₁-C₁₀ 烷基、C₂-C₁₀ 链烯基、C₂-C₁₀ 链炔基、-(CH₂)_t(C₆-C₁₀ 芳基) 或 -(CH₂)_t(5-10 元杂环)，其中 t 是 0 到 5 的整数；所述烷基选择性地含有 1 或 2 个选自 O、S 和 -N(R⁶)- 的杂原子部分，条件是，两个 O 原子、两个 S 原子或 O 和 S 原子不直接相连；所述的芳基和杂环 R³ 基团选择性地与 C₆-C₁₀ 芳基、C₅-C₈ 饱和的环状基团或 5-10 元杂环基团稠合；前述杂环部分中的 1 或 2 个碳原子选择性地被氧代 (=O) 部分所取代；前述 R³ 基团的 -(CH₂)_t- 部分选择性地含有碳-碳双键或叁键，其中 t 是 2 到 5 的整数，并且前述的 R³ 基团选择性地被 1-5 个 R⁴ 基团所取代；

各 R⁴ 彼此独立地选自 C₁-C₁₀ 烷基、C₂-C₁₀ 链烯基、C₂-C₁₀ 链炔基、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、叠氮基、-OR⁵、-C(O)R⁵、-C(O)OR⁵、-NR⁶C(O)OR⁵、-OC(O)R⁵、-NR⁶SO₂R⁵、-SO₂NR⁵R⁶、-NR⁶C(O)R⁵、-C(O)NR⁵R⁶、-NR⁵R⁶、-S(O)_jR⁷，其中 j 是 0 到 2 的整数、-SO₃H、-NR⁵(CR⁶R⁷)_tOR⁶、-(CH₂)_t(C₆-C₁₀ 芳基)、-SO₂(CH₂)_t(C₆-C₁₀ 芳基)、S(CH₂)_t(C₆-C₁₀ 芳基)、-O(CH₂)_t(C₆-C₁₀ 芳基)、-(CH₂)_t(5-10 元杂环) 和 -(CR⁶R⁷)_mOR⁶，其中 m 是 1 到 5 的整数，t 是 0 到 5 的整数；所述烷基选择性

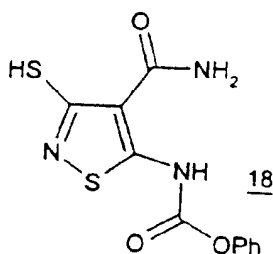
地含有1或2个选自O、S和-N(R⁶)-的杂原子部分，条件是，两个O原子、两个S原子或O和S原子不直接相连；所述的芳基和杂环R⁴基团选择性地与C₆-C₁₀芳基、C₅-C₈饱和的环状基团或5-10元杂环基团稠合；前述杂环部分中的1或2个碳原子选择性地被氧代(=O)部分所取代；前述R⁴基团的烷基、芳基和杂环部分选择性地被1-3个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自卤素、氰基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、叠氮基、-NR⁶SO₂R⁵、-SO₂NR⁵R⁶、-C(O)R⁵、-C(O)OR⁵、-OC(O)R⁵、-NR⁶C(O)R⁵、-C(O)NR⁵R⁶、-NR⁵R⁶、-(CR⁶R⁷)_mOR⁶，其中m是1到5的整数、-OR⁵以及R⁵的定义中所列的取代基；

各R⁵彼此独立地选自H、C₁-C₁₀烷基、-(CH₂)_t(C₆-C₁₀芳基)和-(CH₂)_t(5-10元杂环)，其中t是0到5的整数；所述烷基选择性地含有1或2个选自O、S和-N(R⁶)-的杂原子部分，条件是，两个O原子、两个S原子或O和S原子不直接相连；所述的芳基和杂环R⁵基团选择性地与C₆-C₁₀芳基、C₅-C₈饱和的环状基团或5-10元杂环基团稠合；并且前述的R⁵取代基，除H外，选择性地被1-3个彼此独立地选自卤素、氰基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、叠氮基、-C(O)R⁶、-C(O)OR⁶、-CO(O)R⁶、-NR⁶C(O)R⁷、-C(O)NR⁶R⁷、-NR⁶R⁷、羟基、C₁-C₆烷基和C₁-C₆烷氧基的取代基所取代；

各R⁶和R⁷彼此独立地是H或C₁-C₆烷基。

21. 权利要求1所述化合物的制备方法，该方法包括，

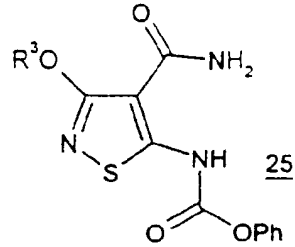
(a) 将式18的化合物



用式R³-X的化合物处理，其中X是卤素并且R³如权利要求1所定义，然后将形成的化合物用式R¹R²NH的化合物处理，其中R¹和R²如权

利要求1所定义；或者

(b) 将式25的化合物



其中 R³如权利要求1所定义，用式 R¹R²NH 的化合物处理，其中 R¹和 R²如权利要求1所定义。

用作抗癌剂的异噻唑衍生物

发明背景

本发明涉及可用于在哺乳动物中治疗过度增殖性疾病例如癌症的新的异噻唑衍生物。本发明还涉及使用所述化合物在哺乳动物、特别是人中治疗过度增殖性疾病的方法以及含有所述化合物的药物组合物。

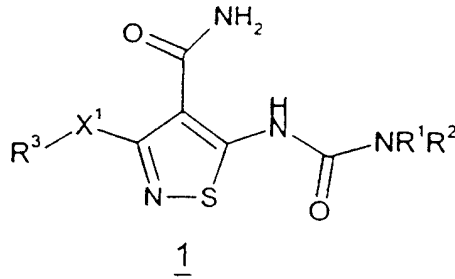
已知当细胞的一部分 DNA 转化成致癌基因(即,在激活后可以导致恶性肿瘤细胞形成的基因)时,该细胞就变成了癌细胞。许多致癌基因编码的蛋白是能够引起细胞转化的异常的酪氨酸激酶。或者,正常原癌基因酪氨酸激酶的过量表达也会引起增殖性疾病,有时导致恶性表型。已经证实,在多种人类癌症如脑癌、肺癌、鳞状细胞癌、膀胱癌、胃癌、乳腺癌、头和颈部癌症、食道癌、妇科癌症和甲状腺癌中,某些酪氨酸激酶可能会突变或过量表达。此外,酪氨酸激酶受体之配体的过量表达也会引起激活状态的受体的增加,导致肿瘤细胞或内皮细胞的增殖。因此,据信酪氨酸激酶受体的抑制剂如本发明的化合物可用作哺乳动物癌细胞生长的选择性抑制剂。

已知多肽生长因子,例如对人类含有插入结构域的激酶受体(KDR)或鼠胎儿肝脏激酶1(FLK-1)受体具有高亲和性的血管内皮生长因子(VEGF),与内皮细胞的增殖、尤其是血管发生和血管生成有关。参见PCT国际申请公开号WO 95/21613(1995年8月17日公开)。能够结合或调节KDR/FLK-1受体的物质,例如本发明的化合物,可以用于治疗与血管发生或血管生成有关的疾病,例如糖尿病、糖尿病性视网膜病、血管瘤、神经胶质瘤、黑瘤、卡波济氏肉瘤和卵巢癌、乳腺癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、结肠癌和表皮样瘤。

美国专利4,059,433和4,057,416(均转让给了FMC公司)提到了用作除草剂的异噻唑衍生物。

发明概述

本发明涉及式1的化合物及其可药用盐、前药和溶剂化物，



其中：

X^1 是O或S；

R^1 是H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 链烯基、 C_2 - C_{10} -链炔基、 $-C(O)(C_1-C_{10}$ 烷基)、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 芳基)、 $-(CH_2)_t(4-10$ 元杂环)、 $-C(O)(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 芳基)或 $-C(O)(CH_2)_t(5-10$ 元杂环)，其中 t 是0到5的整数；所述烷基选择性地含有1或2个选自O、S和 $-N(R^6)-$ 的杂原子部分，条件是，两个O原子、两个S原子或O和S原子不直接相连；所述的芳基和杂环 R^1 基团选择性地与 C_6-C_{10} 芳基、 C_5-C_8 饱和的环状基团或5-10元杂环基团稠合；前述杂环部分中的1或2个碳原子选择性地被氧代(=O)部分所取代；前述 R^1 基团的 $-(CH_2)_t-$ 部分选择性地含有碳-碳双键或叁键，其中 t 是2到5的整数；并且前述的 R^1 基团，除H外，选择性地被1-3个 R^4 基团所取代；

R^2 选自 R^1 的定义中所列的取代基、 $-SO_2(CH_2)_t(C_5-C_{10}$ 芳基)、 $-SO_2(CH_2)_t(5-10$ 元杂环)和 $-OR^5$ ， t 是0到5的整数，前述 R^2 基团的 $-(CH_2)_t-$ 部分选择性地含有碳-碳双键或叁键，其中 t 是2到5的整数，并且前述的 R^2 基团选择性地被1-3个 R^4 基团所取代；

或者 R^1 和 R^2 可以与它们所连接的氮合在一起形成4-10元饱和的单环或多元环或5-10元杂芳基环，其中，所述的饱和环和杂芳基环除了 R^1 和 R^2 所连接的氮之外，还可以选择性地含有1或2个选自O、S和 $-N(R^6)-$ 的杂原子，当 R^1 和 R^2 以所述杂芳基的方式结合时，所述 $-N(R^6)-$ 可以选择性地是 $=N-$ 或 $-N=$ ，所述的饱和环可以选择性的通过含有1或2个碳-碳双键而是部分不饱和的，所述饱和环及杂芳基环、包括所述 $-N(R^6)-$ 的 R^6 基团，选择性地被1-3个 R^4 基团所取代；

R^3 是H、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 链烯基、 C_2 - C_{10} 链炔基、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$ 芳基)或 $-(CH_2)_t(5-10元杂环)$ ，其中 t 是0到5的整数；所述烷基选择性地含有1或2个选自O、S和 $-N(R^6)-$ 的杂原子部分，条件是，两个O原子、两个S原子或O和S原子不直接相连；所述的芳基和杂环 R^3 基团选择性地与 C_6-C_{10} 芳基、 C_5-C_8 饱和的环状基团或5-10元杂环基团稠合；前述杂环部分中的1或2个碳原子选择性地被氧代(=O)部分所取代；前述 R^3 基团的 $-(CH_2)_t-$ 部分选择性地含有碳-碳双键或叁键，其中 t 是2到5的整数，并且前述的 R^3 基团选择性地被1-5个 R^4 基团所取代；

各 R^4 彼此独立地选自 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 链烯基、 C_2 - C_{10} 链炔基、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-OR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-NR^6C(O)OR^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-NR^6SO_2R^5$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-NR^6C(O)R^5$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-S(O)_jR^7$ ，其中 j 是0到2的整数、 $-SO_3H$ 、 $-NR^5(CR^6R^7)_tOR^6$ 、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}芳基)$ 、 $-SO_2(CH_2)_t-(C_6-C_{10}芳基)$ 、 $S(CH_2)_t(C_6-C_{10}芳基)$ 、 $-O(CH_2)_t-(C_6-C_{10}芳基)$ 、 $-(CH_2)_t(5-10元杂环)$ 和 $-(CR^6R^7)_mOR^6$ ，其中 m 是1到5的整数， t 是0到5的整数；所述烷基选择性地含有1或2个选自O、S和 $-N(R^6)-$ 的杂原子部分，条件是，两个O原子、两个S原子或O和S原子不直接相连；所述的芳基和杂环 R^4 基团选择性地与 C_6-C_{10} 芳基、 C_5-C_8 饱和的环状基团或5-10元杂环基团稠合；前述杂环部分中的1或2个碳原子选择性地被氧代(=O)部分所取代；前述 R^4 基团的烷基、芳基和杂环部分选择性地被1-3个取代基所取代，所述取代基彼此独立地选自卤素、氰基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、叠氮基、 $-NR^6SO_2R^5$ 、 $-SO_2NR^5R^6$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-NR^6C(O)R^5$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-(CR^6R^7)_mOR^6$ ，其中 m 是1到5的整数、 $-OR^5$ 以及 R^5 的定义中所列的取代基；

各 R^5 彼此独立地选自H、 C_1 - C_{10} 烷基、 $-(CH_2)_t(C_6-C_{10}芳基)$ 和 $-(CH_2)_t(5-10元杂环)$ ，其中 t 是0到5的整数；所述烷基选择性地含有1或2个选自O、S和 $-N(R^6)-$ 的杂原子部分，条件是，两个O原子、两个S原子或O和S原子不直接相连；所述的芳基和杂环 R^5 基团选择性地

与C₆-C₁₀芳基、C₅-C₈饱和的环状基团或5-10元杂环基团稠合；并且前述的R⁵取代基，除H外，选择性地被1-3个彼此独立地选自卤素、氟基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、叠氮基、-C(O)R⁶、-C(O)OR⁶、-CO(O)R⁶、-NR⁶C(O)R⁷、-C(O)NR⁶R⁷、-NR⁶R⁷、羟基、C₁-C₆烷基和C₁-C₆烷氧基的取代基所取代；

各R⁶和R⁷彼此独立地是H或C₁-C₆烷基；

条件是所述式1的化合物不是1-甲基-3-(4-氨基甲酰基-3-乙氧基-5-异噻唑基)脲、1,1-二甲基-3-(4-氨基甲酰基-3-乙氧基-5-异噻唑基)脲、1-甲基-3-(4-氨基甲酰基-3-丙氧基-5-异噻唑基)脲、1-甲基-3-(4-氨基甲酰基-3-(甲硫基)-5-异噻唑基)脲、1-甲基-3-(4-氨基甲酰基-3-(乙硫基)-5-异噻唑基)脲、1,1-二甲基-3-(4-氨基甲酰基-3-(乙硫基)-5-异噻唑基)脲、1-甲基-3-(4-氨基甲酰基-3-(丙硫基)-5-异噻唑基)脲、1,1-二甲基-3-(4-氨基甲酰基-3-(丙硫基)-5-异噻唑基)脲或1-甲基-3-(4-氨基甲酰基-3-(异丙硫基)-5-异噻唑基)脲。

优选的化合物包括其中R²是H并且R¹是选择性地被1或2个彼此独立地选自-NR⁵R⁶、-NR⁵(CR⁶R⁷)_tOR⁶和-(CH₂)_t(5-10元杂环)的取代基取代的C₁-C₁₀烷基的式1化合物，其中t是0到5的整数。特别优选的R¹基团包括选择性地被二甲基氨基、羟基、吡咯烷基、吗啉代和乙基-(2-羟基-乙基)-氨基取代的丙基、丁基、戊基和己基。

其它优选的化合物包括其中R²是H并且R¹是-(CH₂)_t(5-10元杂环)的式1化合物，其中t是0到5的整数；所述杂环基团选择性地与C₆-C₁₀芳基、C₅-C₈饱和的环状基团或5-10元杂环基团稠合；所述的R¹基团，包括所述R¹基团的选择性稠合的部分，选择性地被1或2个彼此独立地选自C₁-C₄烷基、羟基和羟基甲基的取代基所取代。所述R¹基团的特别优选的杂环基团是吗啉代、吡咯烷基、咪唑基、哌嗪基、哌啶基和2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚-2-基，所述R¹基团的t可以是2到5，并且所述的杂环基团选择性地被羟基、羟基甲基和甲基所取代。

其它优选的化合物包括其中R³是-(CH₂)_t(C₆-C₁₀芳基)的式1化合

物，其中t是1到3的整数并且所述的R³基团选择性地被1到4个R⁴基团所取代。特别优选的R³基团包括选择性地被1到4个彼此独立地选自卤素和C₁-C₄烷基的取代基所取代的苄基。更优选的R³基团包括被1到4个彼此独立地选自甲基、氟、氯和溴的取代基所取代的苄基。

本发明的具体实施方案包括如下化合物：

5-{3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-脲基}-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-(3-{4-[乙基-(2-羟基-乙基)-氨基]-丁基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-4-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-丁基)-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(6-二甲基氨基-己基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(5-异丙基氨基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-[3-(4-吡咯烷-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-{3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-{3-[-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(4-吡咯烷-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-{4-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-丁基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-[3-(3-羟基-5-吡咯烷-1-基)-戊基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[4-(3,4-二羟基-吡咯烷-1-基)-丁基]脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-{3-[4-(3,4-二羟基-吡咯烷-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[4-(2-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-{3-[4-(2-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[4-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2,6-二氟-苄氧基)-5-[3-(4-吡咯烷-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2,6-二氟-苄氧基)-5-[3-(4-吡咯烷-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺的甲磺酸盐;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(4-羟基-5-吡啶-1-基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[4-(3-羟基-5-吡啶-1-基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺};

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-{3-[4-(2-羟基甲基-吡啶-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-{4-[乙基-(2-羟基-乙基)-氨基]-丁基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-[3-(5-羟基-6-吡啶-1-基)-己基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2,3,6-三氟-苄氧基)-5-{3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2,6-二氟-苄氧基)-5-[3-(4-吡咯烷-1-基-丁基)-脲

基]-异噻唑-4-甲酸酰胺的盐酸盐;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(3-羟基-5-吡咯烷-1-基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(4-吡咯烷-1-基-丁基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3-羟基-5-吡咯烷-1-基-戊基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-{3-[3-(5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,3,6-三氟-苄氧基)-5-{3-[3-(5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,3,6-三氟-苄氧基)-5-{3-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,3,6-三氟-苄氧基)-5-[3-(4-吡咯烷-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,3,6-三氟-苄氧基)-5-{3-[4-(2-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-{3-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-脲基}-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(4-二甲基氨基-丁基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3-二甲基氨基-丙基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3-羟基-5-异丙基氨基-戊基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3-异丙基氨基-丙基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-{3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丁基]-脲基}-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-{4-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-丁基}-脲基)-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(4-羟基-5-哌啶-1-基-戊基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-[3-(4-咪唑-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-{4-[乙基-(2-羟基-乙基)-氨基]-丁基}-脲基)-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-(2,3,6-三氟-苄氧基))-5-{3-[4-(2-羟基甲基-哌啶-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,3,6-三氟-苄氧基)-5-[3-(3-羟基-5-吡咯烷-1-基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2,6-二氟-苄氧基)-5-{3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(4-二甲基氨基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(3-二甲基氨基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2,3,6-三氟-苄氧基)-5-[3-(4-吡咯烷-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,3,6-三氟-苄氧基)-5-[3-(4-咪唑-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,3,6-二氟-苄氧基)-5-(3-{3-[乙基-(2-羟基-乙基)-氨基]-丙基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,3,6-三氟-苄氧基)-5-(3-{3-[乙基-(2-羟基-乙

基)-氨基]-丙基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3-甲基氨基-丙基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3-氨基-丙基)-3-甲基-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(4-二乙基氨基-丁基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(3-氯-2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(4-二甲基氨基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-{4-[二-(2-羟基-乙基)-氨基]-丁基}-脲基)-3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

以及上述化合物的可药用盐和水合物。

本发明还涉及用于在哺乳动物中治疗过度增殖性疾病的药物组合物,所述组合物含有治疗有效量的式1化合物或其可药用盐或水合物以及可药用的载体。在一个实施方案中,所述的药物组合物是用于治疗癌症,例如脑癌、肺癌、鳞状细胞癌、膀胱癌、胃癌、胰腺癌、乳腺癌、头部的癌症、颈部的癌症、肾癌、前列腺癌、结肠直肠癌、食道癌、妇科癌症(例如卵巢癌)或甲状腺癌。在另一个实施方案中,所述药物组合物用于治疗非癌症性过度增殖疾病如皮肤(例如牛皮癣)或前列腺(例如良性的前列腺增生(BPH))的良性增生。

本发明还涉及用于在哺乳动物中治疗胰腺炎或肾脏疾病(包括增殖性肾小球性肾炎和糖尿病诱导的肾病)的药物组合物,所述组合物含有治疗有效量的式1化合物或其可药用盐或水合物以及可药用的载体。

本发明还涉及用于在哺乳动物中防止胚细胞植入的药物组合物,所述组合物含有治疗有效量的式1化合物或其可药用盐或水合物以及可药用的载体。

本发明还涉及用于在哺乳动物中治疗与血管发生或血管生成有关之疾病的药物组合物，所述组合物含有治疗有效量的式1化合物或其可药用盐或水合物以及可药用的载体。在一个实施方案中，所述药物组合物用于治疗的疾病选自肿瘤血管生成、慢性炎性疾病如类风湿病性关节炎、动脉粥样硬化、皮肤疾病如牛皮癣、*excema* 和硬皮病、糖尿病、糖尿病性视网膜病、早产儿视网膜病、与衰老有关的斑点变性、血管瘤、神经胶质瘤、黑瘤、卡波济氏肉瘤和卵巢癌、乳腺癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、结肠癌和表皮样癌。

本发明还涉及在哺乳动物中治疗过度增殖性疾病的方法，该方法包括，向所述哺乳动物施用治疗有效量的式1化合物或其可药用盐或水合物。在一个实施方案中，所述方法涉及癌症，例如脑癌、鳞状细胞癌、膀胱癌、胃癌、胰腺癌、乳腺癌、头部的癌症、颈部的癌症、食道癌、前列腺癌、结肠直肠癌、肺癌、肾癌、妇科癌症(例如卵巢癌)或甲状腺癌的治疗。在另一个实施方案中，所述方法涉及非癌症性过度增殖性疾病如皮肤(例如牛皮癣)或前列腺(例如良性的前列腺增生(BPH))的良性增生的治疗。

本发明还涉及在哺乳动物中治疗过度增殖性疾病的方法，该方法包括，向所述哺乳动物联合施用治疗有效量的式1化合物或其可药用盐或水合物以及选自有丝分裂抑制剂、烷化剂、抗代谢物、嵌入抗生素、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物反应调节剂、抗激素和抗雄激素的抗肿瘤剂。

本发明还涉及在哺乳动物中治疗胰腺炎或肾脏疾病的方法，该方法包括，向所述哺乳动物施用治疗有效量的式1化合物或其可药用盐或水合物。

本发明还涉及在哺乳动物中防止胚细胞植入的方法，该方法包括，向所述哺乳动物施用治疗有效量的式1化合物或其可药用盐或水合物。

本发明还涉及在哺乳动物中治疗与血管发生或血管生成有关之疾病的方法，该方法包括，向所述哺乳动物施用治疗有效量的式1化

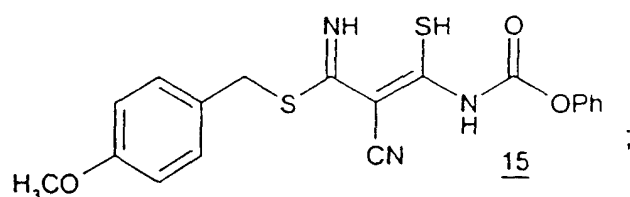
合物或其可药用盐或水合物。在一个实施方案中，所述方法用于治疗疾病选自肿瘤血管生成、慢性炎性疾病如类风湿性关节炎、动脉粥样硬化、皮肤疾病如牛皮癣、excema和硬皮病、糖尿病、糖尿病性视网膜病、早产儿视网膜病、斑点变性、血管瘤、神经胶质瘤、黑瘤、卡波济氏肉瘤和卵巢癌、乳腺癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、结肠癌和表皮样癌。

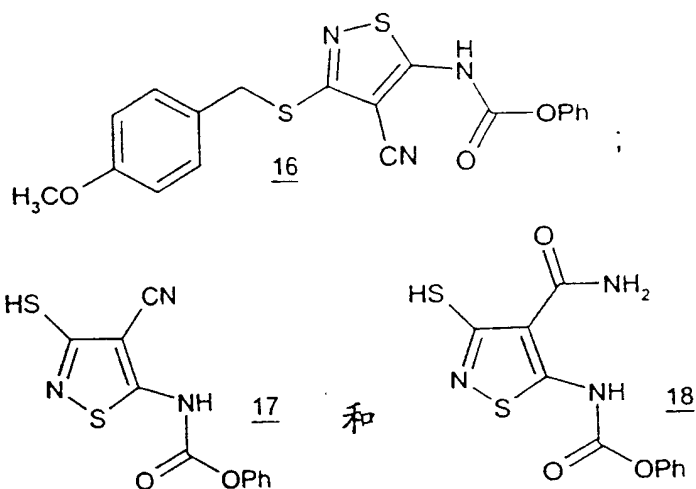
此外，本发明的化合物还可在哺乳动物中用作避孕剂。

可以按照本发明的方法用式1化合物以及所述化合物的可药用盐和水合物进行治疗的患者包括，例如，已被诊断为患有牛皮癣、BPH、肺癌、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头和颈部的癌症、皮肤或眼内黑瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌或肛门区癌症、胃癌、结肠癌、乳腺癌、妇科肿瘤（例如，子宫肉瘤、输卵管癌、子宫内膜癌、宫颈癌、阴道癌或外阴癌）、何杰金氏病、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌症（例如甲状腺癌、甲状旁腺癌或肾上腺癌）、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、儿童期实体瘤、淋巴细胞淋巴瘤、膀胱癌、肾或输尿管癌（例如肾细胞癌、肾盂癌）或中枢神经系统肿瘤（例如原发性CNS淋巴瘤、脊髓轴肿瘤、脑干神经胶质瘤或脑垂体腺瘤）的患者。

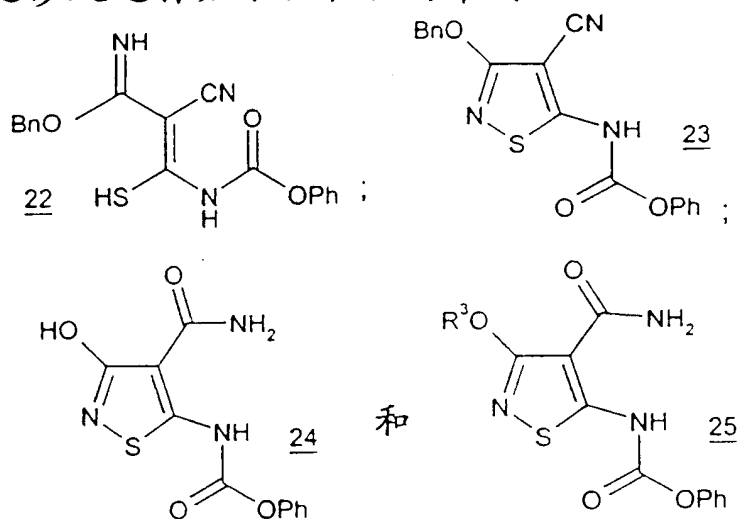
本发明还涉及选自(2,6-二氟-4-甲基-苯基)-甲醇、(2,3,6-三氟-4-甲基-苯基)-甲醇、(4-溴-2,6-二氟-苯基)-甲醇、(4-溴-2,3,6-三氟-苯基)-甲醇、(4-氯-2,6-二氟-苯基)-甲醇、(3-氯-2,6-二氟-苯基)-甲醇和(4-氯-2,3,6-三氟-苯基)-甲醇的中间体。

本发明还涉及选自如下化合物的中间体：





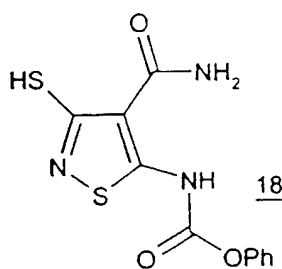
本发明还涉及选自如下化合物的中间体：



其中 R^3 如上所定义。

本发明还涉及式 1 化合物的制备方法，该方法包括，

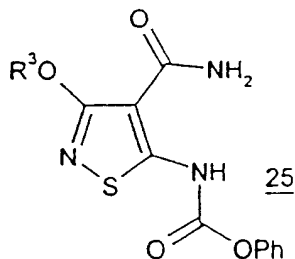
(a) 将式 18 的化合物



用式 R^3-X 的化合物处理，其中 X 是卤素并且 R^3 如上所定义，然后将形成的化合物用式 R^1R^2NH 的化合物处理，其中 R^1 和 R^2 如上所定

义；或者

(b) 将式25的化合物



其中 R^3 如上所定义，用式 R^1R^2NH 的化合物处理，其中 R^1 和 R^2 如上所定义。

若无另外说明，本文所用的术语“卤素”包括氟、氯、溴或碘。优选的卤素基团是氟、氯和溴。

若无另外说明，本文所用的术语“烷基”包括含有直链、环状或支链部分的饱和单价烃基。应当理解，对于环状部分，在所述烷基中需要至少3个碳原子。

若无另外说明，本文所用的术语“链烯基”包括含有至少一个碳-碳双键并且含有在以上“烷基”的定义中所描述的直链、环状或支链部分的单价烃基。

若无另外说明，本文所用的术语“链炔基”包括含有至少一个碳-碳叁键并且含有在以上“烷基”的定义中所描述的直链、环状或支链部分的单价烃基。

若无另外说明，本文所用的术语“烷氧基”是指 O-烷基团，其中的“烷基”如上所定义。

若无另外说明，本文所用的术语“芳基”包括通过除去一个氢从芳香烃衍生的有机基团，例如苯基或萘基。

若无另外说明，本文所用的术语“4-10元杂环”是指含有一个或多个选自 O、S 和 N 的杂原子的芳香性和非芳香性杂环基团，其中，各杂环基团在其环系中含有4-10个原子。非芳香性的杂环基团包括在其环系中仅含4个原子的基团，而芳香性的杂环基团在其环系中必需含有至少5个原子。4元杂环基团的例子是氮杂环丁烷基(从氮杂环

丁烷衍生的基团)。5元杂环基团的例子是噻唑基, 10元杂环基团的例子是喹啉基。非芳香性杂环基团的例子是吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、哌啶子基、吗啉代、硫代吗啉代、噻唞烷基、哌嗪基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、高哌啶基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、氧氮杂萘基、二氮杂萘基、硫氮杂萘基、1,2,3,6-四氢吡啶基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、二氢吡啶基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二唞烷基、1,3-二氧戊环基、吡唑啉基、二噻烷基、二硫杂环戊烷基、二氢吡喃基、二氢噻吩基; 二氢呋喃基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、3-氮杂二环[3.1.0]己基、3-氮杂二环[4.1.0]庚基、3H-吡啶基和喹啉基。芳香族杂环基团的例子是吡啶基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、唞唑基、异噻唑基、吡咯基、喹啉基、异喹啉基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噌啉基、吡啶基、中氮茛基、二氮杂萘基、吡嗪基、三嗪基、异吡啶基、蝶啶基、嘌呤基、唞二唑基、噻二唑基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并唞唑基、喹啉基、喹啉基、茶啶基和呋喃并吡啶基。从以上所列化合物衍生的上述基团可以在可能的情况下进行C-连接或N-连接。例如, 从吡咯衍生的基团可以是吡咯-1-基(N-连接的)或吡咯-3-基(C-连接的)。

若无另外说明, 本文所用的短语“可药用盐”是指式1化合物中可能存在的酸性或碱性基团的盐。碱性的式1化合物可以与多种无机和有机酸形成各种盐。可用于制备所述碱性的式1化合物的可药用酸加成盐的酸是可以形成无毒酸加成盐的酸, 所述无毒酸加成盐是含有可药用阴离子的盐, 例如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、glucaronate、糖二酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、

谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和扑酸盐[即1,1'-亚甲基-二-(2-羟基-3-萘甲酸盐)]。

酸性的式1化合物可以与各种可药用阳离子形成碱盐。所述盐的例子包括碱金属或碱土金属盐，特别是钠盐和钾盐。

某些式1化合物可能含有不对称中心，因此以不同的对映体形式存在。本发明涉及式1化合物的所有光学异构体和立体异构体及其混合物的用途。式1化合物还可能以互变异构体的形式存在。本发明还涉及所有这些互变异构体及其混合物的用途。

本发明的目的还包括同位素标记的化合物及其可药用盐，这些同位素标记的化合物与式1所述的化合物相同，只是一个或多个原子被原子质量或质量数与自然界中常见的原子质量或质量数不同的原子所代替了。可以掺入到本发明化合物中的同位素的例子包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素，例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。含有上述同位素和/或其它原子的其它同位素的本发明化合物、其前药以及所述化合物或所述前药的可药用盐均包括在本发明的范围内。某些同位素标记的本发明化合物，例如在其中掺入了放射性同位素如 ^3H 和 ^{14}C 的化合物，可用于药物和/或底物组织分布分析。特别优选氚(即 ^3H)和碳14(即 ^{14}C)同位素，因为它们易于制备和检测。此外，用较重的同位素如氘(即 ^2H)取代可以获得由于更大的代谢稳定性所产生的某些治疗益处，例如，体内半衰期的增加或所需剂量的减少，因此，在某些情况下可能是优选的。同位素标记的本发明式1化合物及其前药一般可以按照下述反应方案和/或实施例和制备例中公开的方法，通过用易得的同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂制得。

本发明还包括含有式1化合物的前药的药物组合物以及通过施用式1化合物的前药治疗细菌感染的方法。含有游离氨基、酰氨基、羟基或羧基的式1化合物可以被转变成前药。前药包括将氨基酸残基或两个或多个(例如、两个、三个或四个)氨基酸残基的多肽链通过酰胺键或酯键与式1化合物的游离氨基、羟基或羧基共价连接的化合

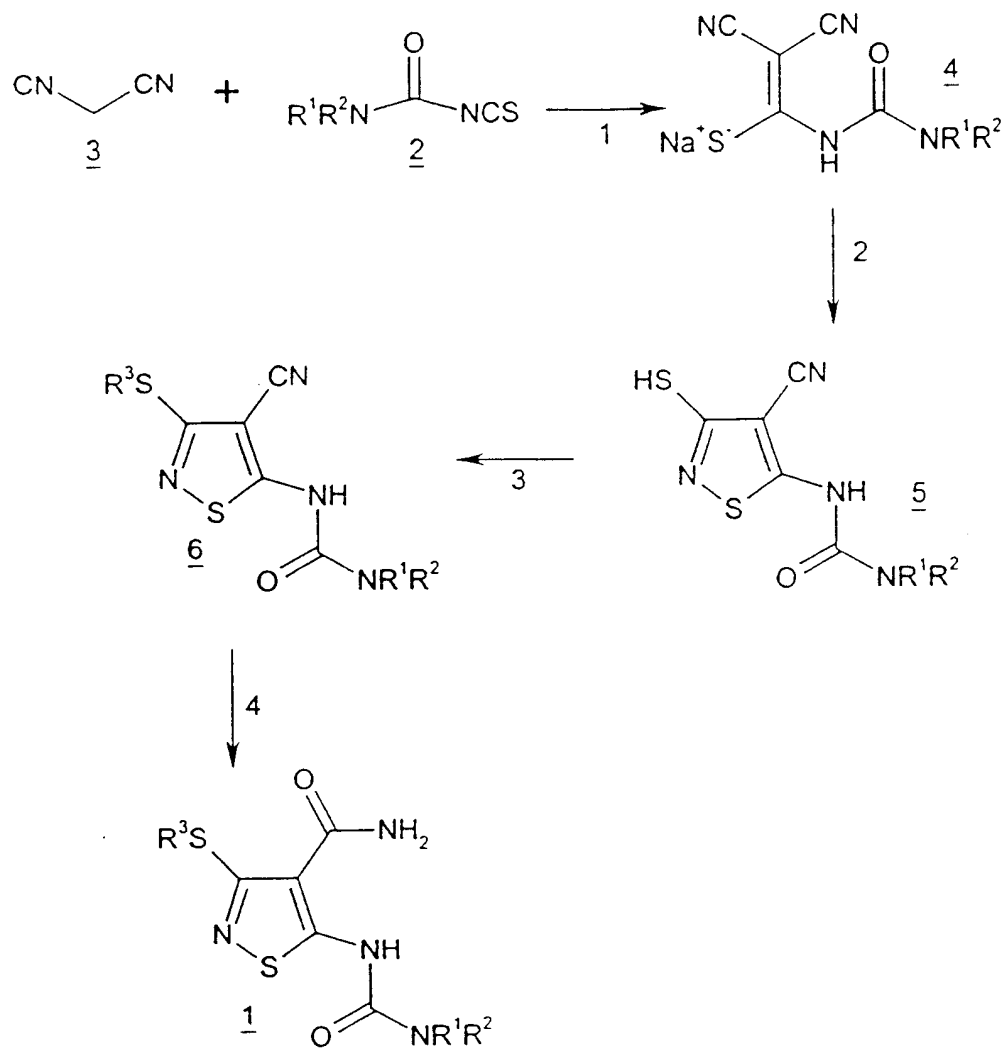
物。氨基酸残基包括但不仅限于常用三字母符号表示的20种天然氨基酸，以及4-羟基脯氨酸、羟基赖氨酸、锁链素、异锁链素、3-甲基组氨酸、正缬氨酸、 β -丙氨酸、 γ -氨基丁酸、瓜氨酸、高半胱氨酸、高丝氨酸、鸟氨酸和甲硫氨酸砒。

还包括其它类型的前药。例如，可以将游离的羧基衍生成酰胺或烷基酯。酰胺和酯部分可以掺入基团，所述基团包括但不仅限于醚、胺和羧酸功能基。游离羟基可以用(但不仅限于)半琥珀酸酯、磷酸酯、二甲基氨基乙酸酯和磷酰氧基甲氧羰基等基团衍生化，参见，D. Fleisher, R. Bong, B.H. Stewart, 《先进的药物传递综述》(Advanced Drug Delivery Reviews) (1996) 19, 115。还包括羟基和氨基的氨基甲酸酯前药，以及羟基的碳酸酯前药和硫酸酯。此外还包括以(酰氧基)甲基和(酰氧基乙基)醚的形式衍生的羟基，其中的酰基可以是烷基酯并且选择性地被包括但不仅限于醚、胺和羧酸功能基的基团所取代，或者其中的酰基是上述的氨基酸酯。该类型的前药记载于R. P. Robinson等, 《药物化学杂志》(J. Medicinal Chemistry) (1996) 39, 10。

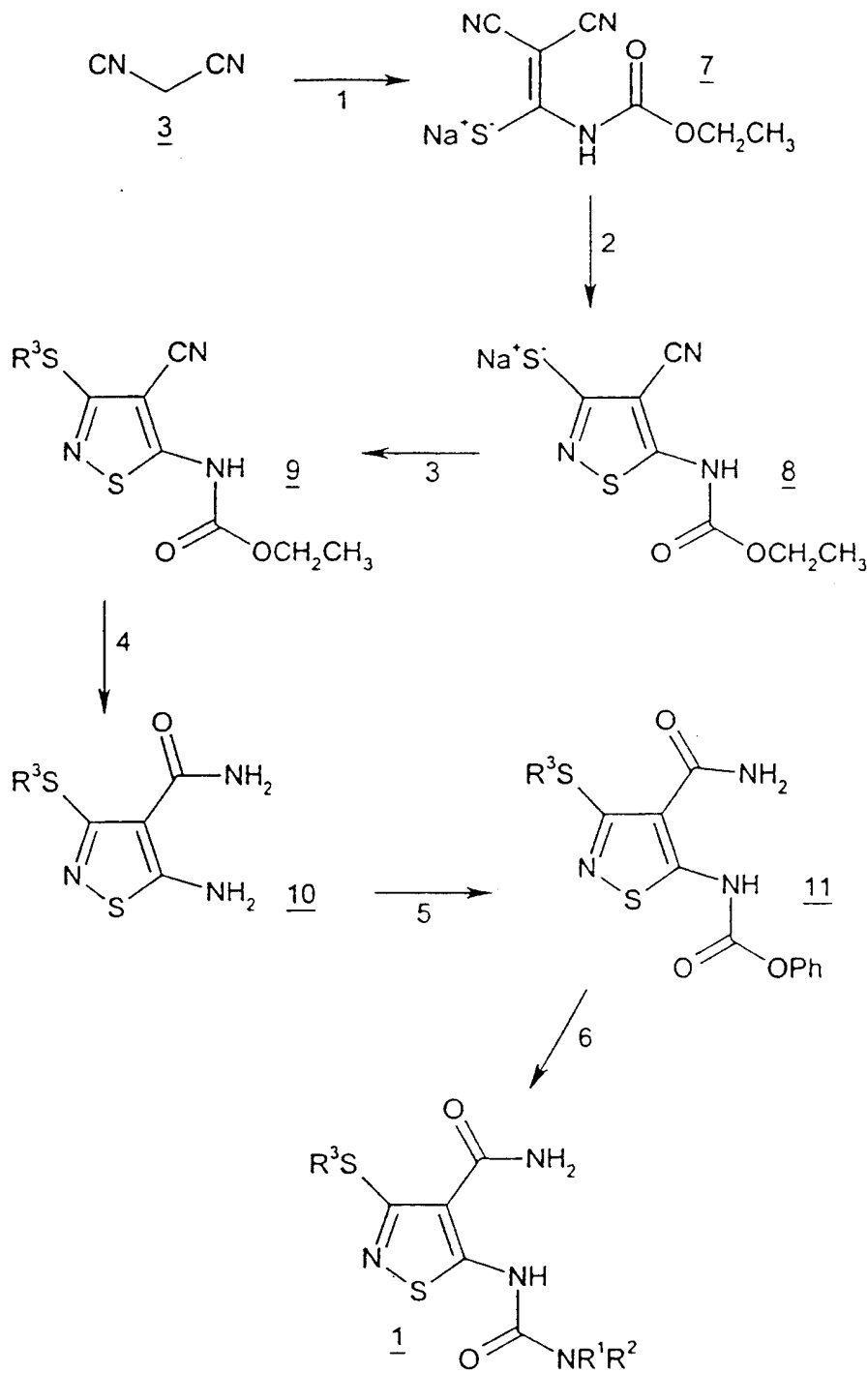
发明详述

式1化合物及其可药用盐和溶剂化物可以按照如下所述进行制备若无另外说明， R^1 、 R^2 和 R^3 如上所定义。

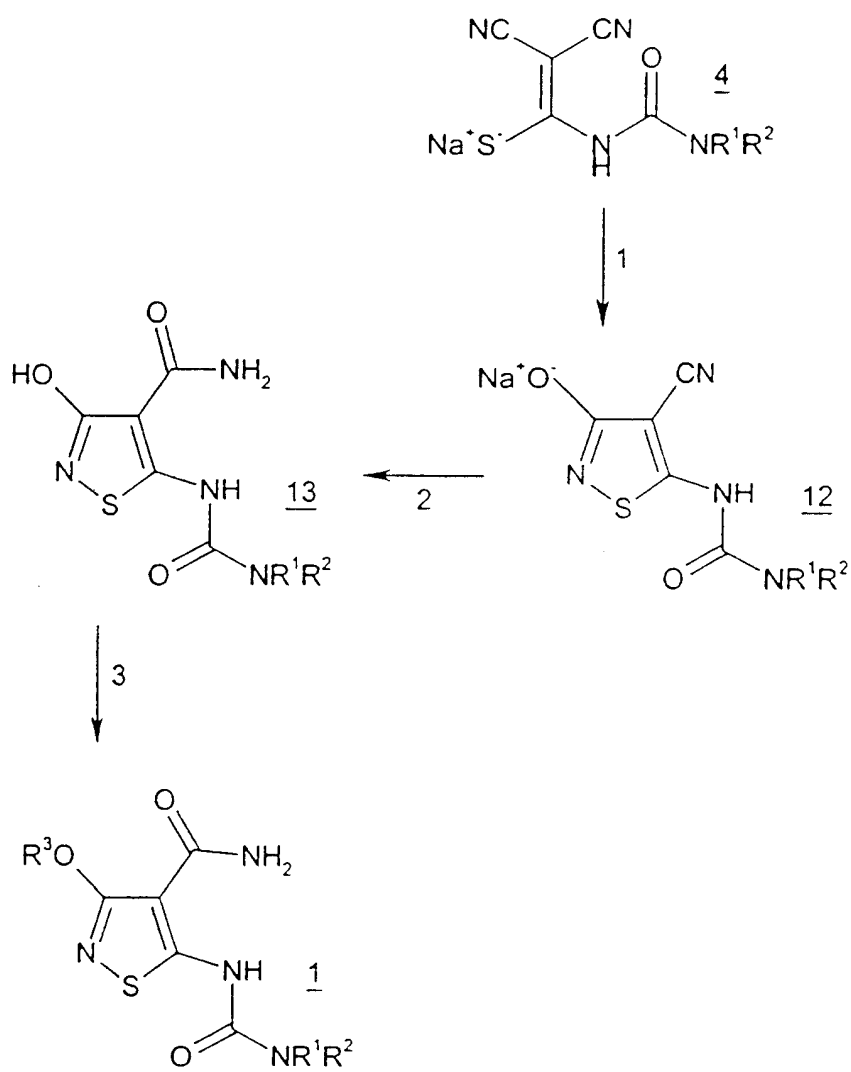
反应方案1



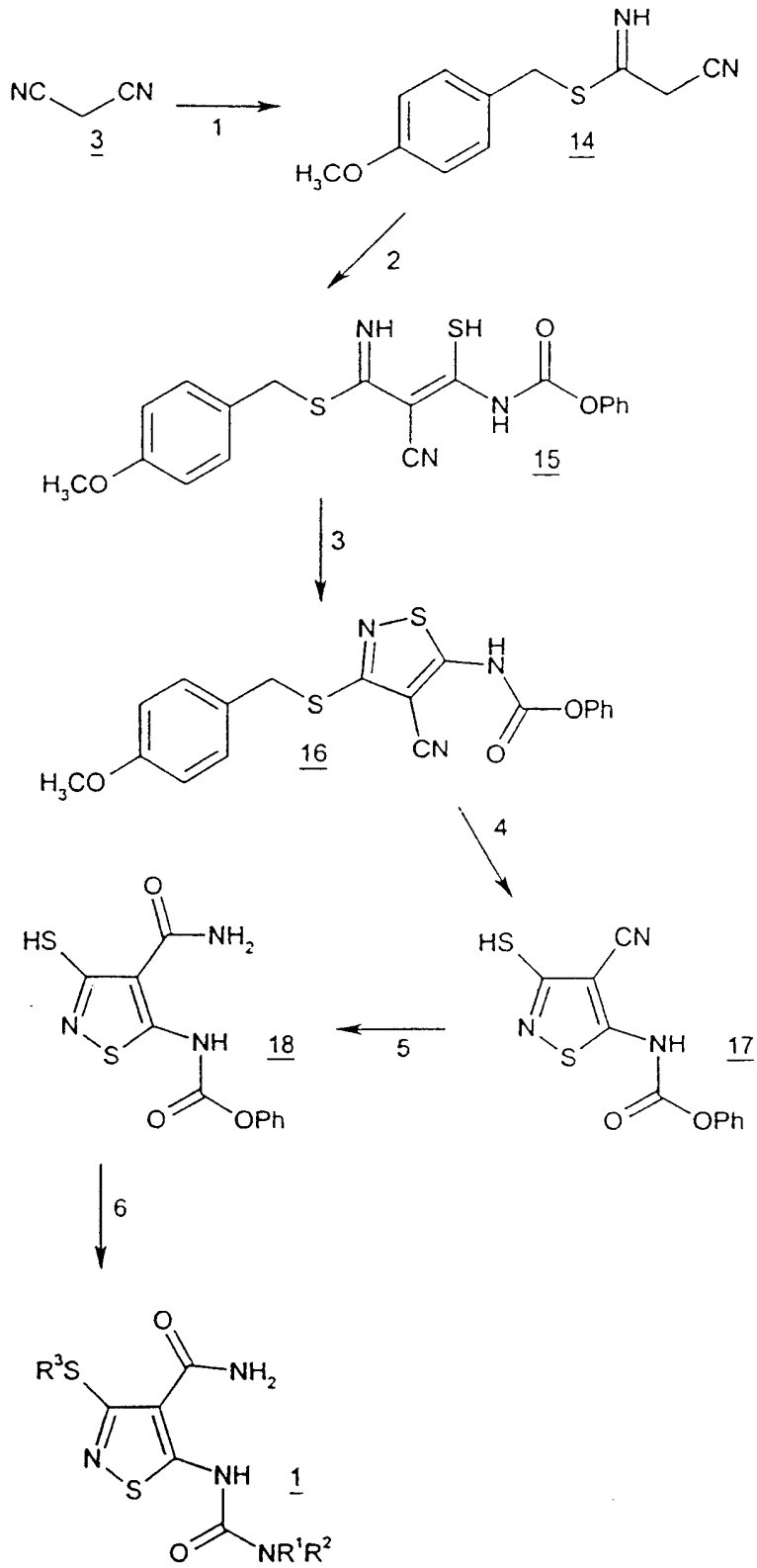
反应方案2



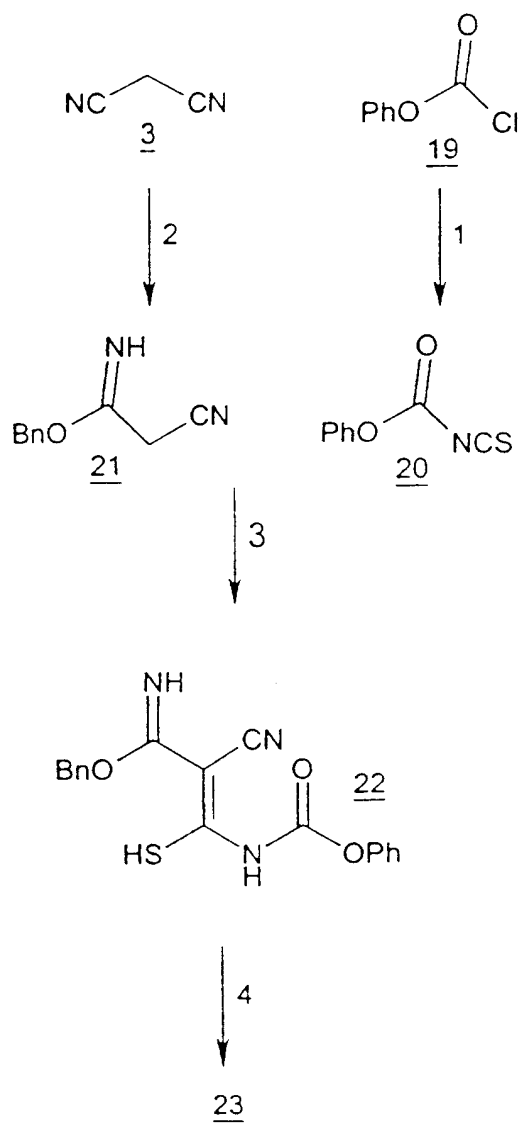
反应方案3

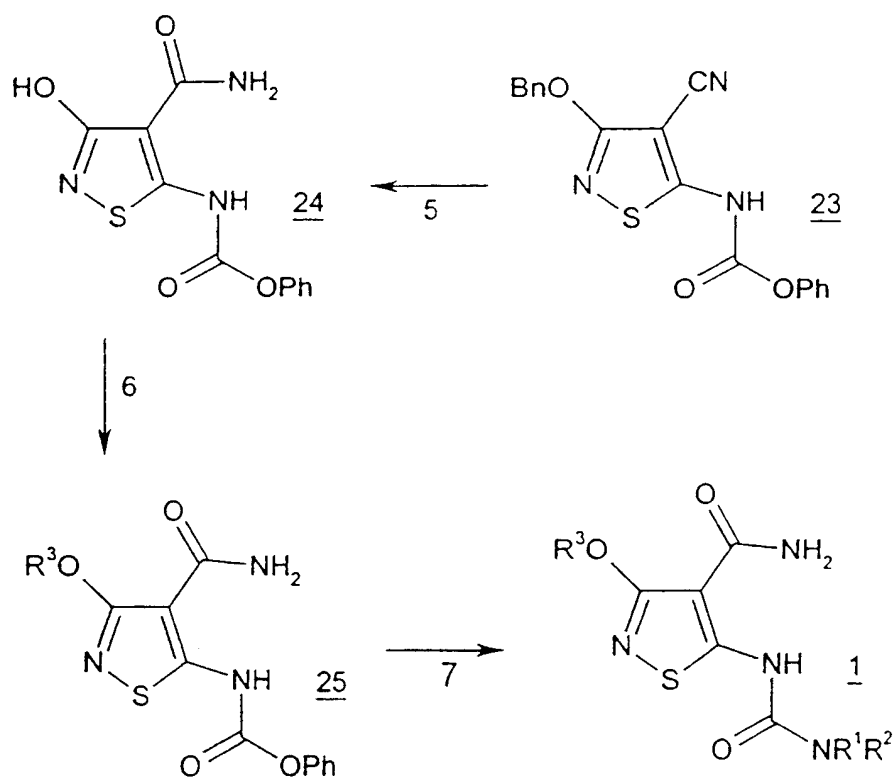


反应方案4



反应方案5



反应方案5 (序)

本发明的化合物可以方便地按照以上所列的反应方案中所描述的方法以及本领域技术人员熟知的一般合成方法制得。反应方案1描述了丙二腈与异氰酸酯的缩合、用硫氧化、用含有 R^3 的化合物烷基化以及将腈水合得到最终的化合物。在反应方案1的步骤1中，式4化合物可以通过将式3化合物和式2化合物 (R^1 和 R^2 不是 H，其余的如上所定义) 用适宜的强碱 (如醇盐碱、优选乙醇钠)，在质子溶剂 (例如醇、优选乙醇) 中，在 -20°C 至 50°C 、优选 0°C 至 25°C 的温度下处理约 12 至 24 小时制得。在反应方案1的步骤2中，式5化合物可以通过将式4化合物用硫 (约 1 当量至过量) 在极性溶剂 (例如醇溶剂、优选甲醇) 中，在 25°C 至 80°C 、优选 65°C 的温度下处理约 12 至 48 小时、优选约 24 小时制得。在反应方案1的步骤3中，式6的化合物可以通过将式5化合物用约 1 至 5 当量、优选略超过 1 当量的含有 R^3 的亲电试剂 (例如卤化物、优选这些化合物的氯化物、溴化物或碘化物) 和碱 (例如叔胺碱、优选二异丙基乙基胺)，在极性溶剂 (优选四氢呋喃 (THF) 或 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)) 中，在 0°C 至 80°C 、优选约 25°C 的温度下处理约 12 至 48 小时、优选约 24 小时制得。在反应方案1的步骤4中，式1化合物 (其中 X^1 是 S) 可以通过将式6化合物在强酸性条件 (例如浓硫酸) 下，在 25°C 至 100°C 、优选约 25°C 的温度下处理约 1 至 12 小时、优选约 1.5 小时，或者在碱性条件 (例如氢氧化钠水溶液 (10%)) 下，在 25°C 至 120°C 、优选约 100°C 的温度下处理约 6 至 24 小时制得。

反应方案2描述了制备其中 X^1 是 S 的式1化合物的另一种方法。在反应方案2的步骤1中，式7化合物可以通过将式3化合物与烷氧羰基异硫氰酸酯 (例如乙氧羰基异硫氰酸酯) 在强碱 (如醇盐碱、优选乙醇钠) 的存在下，在极性溶剂 (例如醇溶剂、优选乙醇) 中，在约 0°C 至 30°C 的温度下缩合 12 至 24 小时。在反应方案2的步骤2中，式8化合物可以通过将式7化合物用约 1 当量的硫在醇溶剂 (例如甲醇) 中，在约 50°C 至 80°C 、优选约 65°C 的温度下处理 24 至 48 小时将式7化合物氧化环化制得。在反应方案2的步骤3中，式9化合物可以

通过将式8化合物用含有 R^3 的亲电试剂（例如卤化物、优选这些化合物的氯化物、溴化物或碘化物）在极性溶剂（例如 THF）中，在 25℃ 至 40℃ 的温度下处理约 12 至 24 小时制得。在反应方案 2 的步骤 4 中，式 10 化合物可以通过将式 9 化合物用适宜的强酸（如浓硫酸）在 80℃ 至 120℃ 的温度下水解约 6 至 18 小时制得。在反应方案 2 的步骤 5 中，式 11 化合物（其中 Ph 是苯基）可以通过将式 10 化合物用氯甲酸芳基酯或氯甲酸烷基酯（如氯甲酸苯酯）和强碱（例如吡啶），在非质子溶剂、优选 THF 或二氯甲烷中，在 25℃ 至 40℃ 的温度下处理 12 至 24 小时制得。在反应方案 2 的步骤 6 中，式 1 化合物（其中 X^1 是 S）可以通过将式 11 化合物用过量的（约 1.1 至 6 当量）式 R^1R^2NH 的伯胺或仲胺在极性非质子溶剂（例如 THF 或 THF/DMF 混合物）中，在 23℃ 至 60℃ 的温度下处理 6 至 24 小时制得。

反应方案 3 描述了制备其中 X^1 是 O 的式 1 化合物的方法。式 4 的原料化合物可以按照以上反应方案 1 中的描述制备。在反应方案 3 的步骤 1 中，将式 4 的盐在含水惰性溶剂或者优选水本身中的溶液用氧化剂、优选过氧化氢处理。将混合物在足以完成溶解和环化的温度下保持足够的时间，优选回流约 15 分钟，然后冷却得到式 12 化合物。在反应方案 3 的步骤 2 中，将式 12 化合物加入到酸溶液、优选浓硫酸中，然后加入足够完成水合作用的水、优选约 10 当量，然后在 -20℃ 至 100℃、优选室温的温度下搅拌足以完成水合作用的时间、优选搅拌过夜。然后将混合物用水处理，或者，优选用水处理得到式 13 化合物。在反应方案 3 的步骤 3 中，将式 13 化合物用碱、优选叔丁醇钾，在惰性溶剂、优选 DMF 中，在 -78℃ 至 100℃、优选室温的温度下处理。向该混合物中加入含 R^3 的亲电试剂，例如含 R^3 的烷基卤化物或磺酸酯、优选这些化合物的碘化物或溴化物。将该混合物搅拌至经 TLC 分析时证实反应结束得到式 1 化合物（其中 X^1 是 O）。

反应方案 4 描述了制备其中 X^1 是 S 的式 1 化合物的另一种方法。在反应方案 4 的步骤 1 中，按照 M. Yokoyama 和 K. Sato, 《合成》(Synthesis), 813(1988) 中描述的合成方法进行合成。按照该方

法，将式3化合物用烷基硫醇（例如4-甲氧基苄基硫醇）和适宜的强碱（例如氢氧化钠），在极性溶剂（例如醇/水混合物、优选1:1乙醇/水）中，在-10℃至30℃、优选0℃的温度下处理2至6小时、优选约3小时得到式14化合物。在反应方案4的步骤2中，式15化合物（其中Ph是苯基）可以通过将式14化合物用烷氧羰基异硫氰酸酯（例如苯氧羰基异硫氰酸酯）在非质子溶剂（如乙酸乙酯）中，在约0℃下处理约12至36小时制得。在反应方案4的步骤3中，式16化合物可以通过将式15化合物用氧化剂（例如溴或碘、优选碘），和弱碱（例如吡啶）在极性溶剂（例如乙腈）中于约0℃下处理约1小时制得。在反应方案4的步骤4中，式17化合物可以通过将式16化合物用约1当量的乙酸汞在酸、优选三氟乙酸(TFA)的存在下，用过量的茴香醚、优选10当量，在0℃至室温的温度下处理10至24小时使4-甲氧基苄基脱保护制得。在反应方案4的步骤5中，式18化合物可以通过将式17化合物用适宜的强酸（例如浓硫酸），在15℃至80℃、优选室温的温度下水合12至24小时、优选18小时制得。在反应方案4的步骤6中，式1化合物可以通过将式18化合物用含有R³的亲电试剂（例如卤化物、优选这些化合物的氯化物、溴化物或碘化物）和适宜的强碱（例如二异丙基乙基胺）在极性溶剂（优选DMF）中，在0℃至50℃、优选25℃的温度下处理12至24小时制得。然后将得到的化合物用式R¹R²NH的伯胺或仲胺（约1.1至6当量）在THF/DMF混合物中，在25℃至65℃的温度下处理18至36小时。

反应方案5描述了制备其中X¹是O的式1化合物的另一种方法。在反应方案5的步骤1中，将硫氰酸盐（优选硫氰酸钾）在惰性溶剂（优选乙酸乙酯）中的混合物在惰性气氛下搅拌（优选剧烈搅拌）过夜使盐粉碎。然后将该混合物用式19的氯甲酸芳基酯（Ph是苯基）处理并将形成的混合物在-40℃至室温、优选约5℃的温度下搅拌足以使反应完成的时间、优选约8小时。滤除固体副产物并使产物保持冷却、优选不超过室温。将产物重新溶于适宜的惰性溶剂（优选乙醚）中，然后再次滤除不溶的副产物。浓缩后，将产物再次溶于适宜的

惰性溶剂、优选己烷中，然后再次除去不溶的副产物。由此分离得到式20的化合物。在反应方案5的步骤2中，将酸性溶液（优选氯化氢的乙醚溶液）用式3化合物处理。溶解后，将溶液冷却、优选冷却至10℃，然后用醇（优选苄醇）处理。搅拌后，将混合物在指定的温度、优选约5℃下保持足以使反应完全的时间（通常约4天）得到式21化合物。在反应方案5的步骤3中，将-40℃至室温、优选0℃的式21化合物在适宜的惰性溶剂（优选乙腈）中的溶液用式20化合物在适宜的惰性溶剂（优选乙腈）中的溶液处理。将反应液保持在0℃至室温、优选室温下完成反应。然后将混合物在适于增加产物固化的温度、优选约5℃下保持足以获得最大收率的时间、优选约2天。然后分离出式22化合物（Bn是苄基）。在反应方案5的步骤4中，将式22化合物在-40℃至40℃、优选0℃下加入到适宜的惰性溶剂（优选乙腈）中，然后用碱（优选吡啶）和氧化剂（优选溴或碘在适宜的惰性溶剂、优选乙腈中的溶液）处理。然后将混合物在足以完成反应的温度、优选0℃下搅拌约1小时，然后再在室温下搅拌1小时。然后将混合物在足以增加固化的温度、优选5℃下保持足够长的时间、优选过夜。然后分离出式23化合物。在反应方案5的步骤5中，用酸（优选浓硫酸）处理完成式23化合物的水合和脱保护。如果式23化合物含有足够量的来自上一步骤的水，则无需再加入水。如果式23化合物是干燥的，则需要另外加入水，优选约10当量。将反应在-20℃至100℃、优选室温下进行足够使反应进行完全的时间，通常以完全溶解为标志，优选约3小时。反应结束后，补加硫酸以达到完全转化。然后将混合物用水，或者，优选用冰处理。然后分离出式24化合物。在反应方案5的步骤6中，将式24化合物与三价磷（优选三苯磷）和含R³的醇混合，然后用偶氮二羧酸酯衍生物（优选偶氮二羧酸二异丙酯）处理并连续搅拌至少1分钟。然后分离出式25化合物。在反应方案5的步骤7中，将式25化合物在适宜的惰性溶剂（优选THF）中的混合物用所需的式R¹R²NH的胺处理并在足以进行反应的温度、通常为0℃至100℃、优选50℃至70℃的温度下保持1至48小时、优选过

夜。然后分离出式1化合物（其中 X' 为 O）。

本发明的化合物可以含有不对称碳原子。这些非对映体混合物可以根据它们的物理化学差异通过本领域技术人员已知的方法（例如色谱或分级结晶）分离成单独的非对映体。对映体可以通过将对映体混合物与适宜的光学活性化合物（例如醇）反应转变成非对映体混合物、分离非对映体然后将各非对映体转变（例如水解）成相应的纯净对映体进行分离。所有这些异构体，包括非对映体混合物和纯净的对映体均是本发明的一部分。

碱性的式1化合物可以与多种无机和有机酸形成各种不同的盐。虽然对于动物的给药这些盐必需是可药用的，但在实践中通常需要首先以不可药用盐的形式从反应混合物中分离出式1化合物，然后通过用碱性试剂处理将该不可药用盐转变成游离碱化合物，然后再将游离碱转变成可药用酸加成盐。本发明碱性化合物的酸加成盐很容易通过将碱性化合物用基本等量的选定无机酸或有机酸在含水溶媒中或在适宜的有机溶剂（如甲醇或乙醇）中处理制得。在小心地蒸除溶剂后，很容易得到所需的固体盐。所需的酸加成盐还可以通过向游离碱在有机溶剂中的溶液中加入适宜的无机酸或有机酸而沉淀出来。

酸性的式1化合物可以与各种可药用阳离子形成碱盐。所述盐的例子包括碱金属或碱土金属盐，特别是钠盐和钾盐。这些盐均通过常规的方法制得。用于制备本发明的可药用碱盐的化学碱是那些可以与酸性的式1化合物形成无毒碱盐的碱。所述无毒碱盐包括从所述可药用阳离子如钠、钾、钙和镁等衍生的盐。这些盐很容易通过将相应的酸性化合物用含有所需可药用阳离子的含水溶液处理然后将形成的溶液蒸发（优选减压蒸发）至干制得。或者，所述的盐还可以通过将酸性化合物的低级链烷醇溶液与所需的碱金属醇盐混合然后将形成的溶液按照与以上相同的方式蒸发至干制得。无论是哪一种情况，均优选使用化学计量量的试剂以确保反应完全并且所需终产物的收率最大。

本发明还包括与式1化合物相同但其中的一个或多个氢或碳被其同位素代替了的化合物。这些化合物可在代谢药物动力学和结合试验中用作研究和诊断工具。在研究中的具体应用包括放射性配体结合试验、放射自显影法研究和体内结合研究。放射标记形式的式1化合物包括其氘和 C^{14} 同位素。

式1化合物抑制 KDR/VEGF 受体的体外活性可以通过如下方法测定。

本发明化合物抑制酪氨酸激酶活性的能力可以用重组的酶在测定化合物抑制外源性底物聚 GluTyr (PGT, SigmaTM, 4:1) 的磷酸化作用之能力的试验中测定。用杆状病毒表达系统在 Sf9 昆虫细胞中以谷胱甘肽 S-转移酶 (GST)-融合蛋白的形式表达人 KDR/VEGF 受体的激酶结构域 (氨基酸 805-1350)。用谷胱甘肽琼脂糖亲和柱从这些细胞的溶解产物中纯化蛋白质。酶分析在用 PGT 底物涂覆的 96 孔板 (0.625 μ g PGT/孔) 上进行。将试验化合物在二甲亚砜 (DMSO) 中稀释, 然后加入到 PGT 板中使 DMSO 在分析中的最终浓度为 1.6% (v/v)。将重组的酶在磷酸化缓冲液 (50mM HEPES, pH 7.3, 125mM NaCl, 24mM $MgCl_2$) 中稀释。加入 ATP (最终浓度为 10 μ M) 引发反应。室温下保温振荡 30 分钟后, 吸出反应液, 然后将平板用洗涤缓冲液 (含 0.1% Tween-20 的 PBS) 洗涤。通过与 HRP-结合的 (HRP 为辣根过氧化物酶) PY-54 抗体 (Transduction Labs) 一起保温, 用 TMB 过氧化物酶显色 (TMB 为 3, 3', 5, 5'-四甲基联苯胺) 然后在 BioRadTM Microplate 读数器上于 450nm 对反应定量, 来定量磷酸化的 PGT 的量。通过吸收值的减少来测定试验化合物对激酶活性的抑制作用, 将抑制信号 50% 所需的化合物浓度报道为试验化合物的 IC_{50} 。

为了测定化合物抑制 KDR 酪氨酸激酶对存在于细胞中的全长蛋白之活性的能力, 可以使用用人 KDR 转染的猪主动脉内皮 (PAE) 细胞 (Waltenberger 等, 生物化学杂志 (J. Biol. Chem.) 269:26988, 1994)。将细胞铺板并在含 10% FBS (胎牛血清) 的相同培养基 (Ham's F12) 中粘附在 96 孔板上。然后洗涤细胞, 用不含血清的含有

0.1% (v/v) 牛血清白蛋白 (BSA) 的培养基补充, 然后保温24小时。在临给药化合物之前, 将细胞用不含血清的培养基 (无 BSA) 补充。将溶于 DMSO 的试验化合物在培养基中稀释 (DMSO 的最终浓度为 0.5% (v/v))。在2小时的保温结束时, 向培养基中加入 VEGF₁₆₅ (50ng/ml 终浓度) 然后保温8分钟。洗涤细胞并在 HNTG 缓冲液 (20mM Hepes, pH 7.5, 150mM NaCl, 0.2% Triton™ X-100, 10% 甘油, 0.2mM PMSF (苯甲基磺酰氟), 1μg/ml 胃蛋白酶抑制剂, 1μg/ml 亮抑蛋白酶肽, 1μg/ml 抑蛋白酶肽 (aprotinin), 2mM 焦磷酸钠, 2mM 原钒酸钠) 中溶解。用 ELISA 分析测定 KDR 的磷酸化程度。将96孔板用山羊抗兔抗体以1μg/孔进行涂覆。从板上洗掉未结合的抗体并在加入抗 flk-1 C-20 抗体 (0.5μg/板, Santa Cruz) 之前用 Superblock 缓冲液 (Pierce) 阻断剩余的位点。在加入细胞溶解产物之前洗掉所有未结合的抗体。将溶解产物和 flk-1 抗体一起保温2小时后, 按照以上描述用 HRP-结合的 PY-54 抗体和 TMB 显色对 KDR 结合的磷酸酪氨酸进行定量。将化合物相对于 VEGF-刺激的对照抑制 VEGF-刺激的自身磷酸化反应达50%的能力报道为试验化合物的 IC₅₀ 值。

化合物在人内皮细胞中抑制有丝分裂发生的能力通过其抑制³H-胸腺嘧啶核甙掺入 HUVE 细胞 (人脐静脉内皮细胞, Clonetics™) 的能力来测定。在文献中对该试验有详细地描述 (Waltenberger J 等, 《生物化学杂志》 (J. Biol. Chem.) 269: 26988, 1994; Cao Y 等, 《生物化学杂志》 (J. Biol. Chem.) 271: 3154, 1996)。简单地说, 将10⁴个细胞置于胶原涂层的24孔板中使其粘附。将细胞用不含血清的培养基补充, 24小时后, 用各种浓度的化合物 (在 DMSO 中制备, DMSO 在试验中的最终浓度为0.2% v/v) 和2-30ng/ml VEGF₁₆₅ 处理。在用化合物处理的24小时的最后3小时内, 将细胞用³H 胸腺嘧啶核甙 (NEN, 1μCi/孔) 脉冲处理。然后, 除去培养基, 将细胞用冰冷的 Hank's 平衡盐溶液粗洗, 然后用冰冷的三氯乙酸 (10% v/v) 洗涤两次。加入0.2mL 0.1N NaOH 使细胞溶解, 然后将溶解产物转移到闪

烁瓶中。将各孔用0.2mL 0.1N HCl 洗涤，然后将该洗涤液转移至瓶中。通过闪烁计数测定³H胸腺嘧啶核甙的掺入程度。将化合物相对于对照(仅用DMSO载体处理的VEGF)抑制掺入达50%的能力报道为试验化合物的IC₅₀。

式1化合物的体内活性可以通过试验化合物相对于对照抑制肿瘤生长的量来测定。各种化合物的肿瘤生长抑制作用可以按照 Corbett T. H. 等, “在用于化疗试验的小鼠中, 可转移结肠癌发展中的肿瘤诱导关系, 对致癌物结构的说明”, 《癌症研究》(Cancer Res.), 35, 2434-2439(1975)和 Corbett, T. H. 等, “用于实验疗法的小鼠结肠肿瘤模型”, 《癌症化疗报道》(Cancer Chemother. Rep.) (第2部分), 5, 169-186(1975)中描述的方法, 经过稍微改变进行测定。通过皮下注射 1×10^6 对数期的培养肿瘤细胞在0.1-0.2mL PBS 中的悬浮液在胁腹诱导肿瘤。在经过足够长的时间使肿瘤能够触摸到(直径5-6 mm)后, 将实验动物(无胸腺小鼠)通过腹膜内(ip)或口服(po)给药途径每日一次或两次用活性化合物(通过溶解在适宜的稀释剂例如水或5% Gelucire™ 44/14 rn PBS 中配制)处理, 连续进行5-10天。为了测定抗肿瘤效果, 用游标卡尺测量肿瘤两个直径的毫米数, 并用下式: 肿瘤重量 = (长度 × [宽度]²)/2 计算肿瘤的体积(mm³), 参见 Geran, R. I. 等, “筛选化学物质和天然产物对抗动物肿瘤和其它生物学系统的方法” 第3版, 《癌症化疗报道》(Cancer Chemother. Rep.), 3, 1-104(1972)。胁腹部位的肿瘤移植为各种化疗剂提供了可重现的剂量/响应效果, 测量的方法(肿瘤直径)是评估肿瘤生长速率的可信方法。

本发明化合物(以下称为“活性化合物”)的给药可以通过能够将化合物传递到作用位点的任何方法来进行。这些方法包括口服途径、十二指肠内途径、胃肠外注射(包括静脉内、皮下、肌肉内、血管内或输注)、局部和直肠给药。

活性化合物的给药量取决于所治疗的对象、疾病或病症的严重性、给药速率和处方医师的判断。但是, 有效剂量在约0.001至约100

mg/kg 体重/天的范围内, 优选约1至约35mg/kg/天, 可以单次给药或分成多次给药。对于体重70kg的人, 总计为约0.05至约7g/天, 优选约0.2至约2.5g/天。在某些情况下, 低于上述范围下限的剂量水平可能更合适, 而在另一些情况下, 则可以采用更大的剂量而不会引起任何有害的副作用, 但必需将所述的大剂量先分成多个小剂量然后在一整天内给药。

可将活性化合物单独用于治疗, 或与一种或多种其它的抗肿瘤物质合用, 所述抗肿瘤物质选自, 例如有丝分裂抑制剂, 例如长春碱; 烷化剂, 例如顺铂、卡铂和环磷酰胺; 抗代谢物, 例如5-氟尿嘧啶、阿糖胞苷和羟基脲, 或者, 例如欧洲专利申请号239362中公开的优选的抗代谢物之一, 例如N-(5-[N-(3,4-二氢-2-甲基-4-氧代喹啉-6-基甲基)-N-甲基氨基]-2-噻吩甲酰基)-L-谷氨酸; 生长因子抑制剂; 细胞周期抑制剂; 嵌入抗生素, 例如阿霉素和博莱霉素; 酶, 例如干扰素; 抗激素, 例如抗雌激素如Nolvadex™(他莫昔芬), 或抗雄激素, 例如Casodex™(4'-氟基-3-(4-氟苯基磺酰基)-2-羟基-2-甲基-3'-(三氟甲基)丙酰苯胺)。这种联合治疗可以通过同时、顺序或分别给药治疗用的各种成分来实现。

药物组合物可以是, 例如, 适于口服给药的形式, 例如片剂、胶囊、丸剂、散剂、缓释制剂、溶液剂、混悬剂; 适于胃肠外注射的形式, 例如无菌溶液、混悬液或乳液; 适于局部给药的形式, 例如软膏或霜剂; 适于直肠给药的形式如栓剂。药物组合物可以是适于单次给药精确剂量的单位剂量形式。药物组合物可以含有常规的药物载体或赋形剂以及作为活性成分的本发明化合物。此外, 还可含有其它药物、载体、辅剂等。

胃肠外给药形式的例子包括活性化合物在无菌含水溶液、例如含水丙二醇或葡萄糖溶液中的溶液或混悬液。如需要, 所述剂量形式还可以进行适宜地缓冲。

适宜的药物载体包括惰性稀释剂或填料、水和各种有机溶剂。如需要, 药物组合物可以含有其它成分, 例如矫味剂、粘合剂、赋

形剂等。因此，对于口服给药，含有各种赋形剂如柠檬酸的片剂还可以含有各种崩解剂如淀粉、藻酸和某些复合硅酸盐以及粘合剂如蔗糖、明胶和阿拉伯胶。此外，润滑剂如硬脂酸镁、十二烷基硫酸钠和滑石也经常用于片剂的制备。同样类型的固体组合物还可以用于软和硬明胶胶囊。因此，优选的材料包括乳糖和高分子量聚乙二醇。当需要用含水混悬液或酞剂进行口服给药时，可将其中的活性化合物与各种甜味剂或矫味剂、着色剂或染料以及稀释剂（如水、乙醇、丙二醇、甘油或其混合物）混合，如需要，还可加入乳化剂或助悬剂。

制备含有特定量活性化合物的各种药物组合物的方法是本领域技术人员已知的或者对其是显而易见的。例如，参见《Remington's 药物科学》(Remington's Pharmaceutical Sciences), Mack 出版公司, Easter, Pa., 第15版(1975)。

以下实施例和制备例用来进一步举例说明和解释本发明的化合物以及所述化合物的制备方法。应当理解，以下实施例和制备例并不以任何方式限定本发明的范围。

制备例1

二甲基氨基甲酰基异硫氰酸酯

向装有机械搅拌器的3L三颈烧瓶中加入二甲基氨基甲酰氯(250mL, 2.70mol)的无水乙腈(1.5L)溶液然后加热至回流。然后在1小时内分批加入硫氰酸钾(270g, 2.8mol, 预先于160℃下高真空干燥3小时)，加料时要小心，因为在每次加料开始时反应液会剧烈地沸腾。加料结束后，将混合物继续加热回流1小时。移走加热套并将混合物继续在室温下搅拌2.5小时，然后在冰箱中放置过夜。将混合物过滤除去不想要的固体物质并将滤液浓缩。向得到的油中加入乙醚(1L)并弃除固体和粘稠的物质。将滤液再次浓缩得到淡橙色的油状的所需物质(204g, 1.57mol, 58%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 2.90(s, 3H), 2.98(s, 3H)ppm。

2, 2-二氰基-1-(3, 3-二甲基-脲基)-乙硫醇钠

向1M 乙醇钠的乙醇溶液(通过将110mL 无水乙醇用2.5g (0.11 摩尔)钠处理制得)中于0℃下加入丙二腈(7.2g, 0.11摩尔)。加入二甲基氨基甲酰基异硫氰酸酯(14.3g, 0.110摩尔), 然后将形成的混合物升温至室温过夜。将混合物真空浓缩。将残余物用己烷处理然后真空浓缩成固体。将残余物用己烷研制, 过滤收集然后真空干燥得到20g (83%) 无色固体状2, 2-二氰基-1-(3, 3-二甲基-脲基)-乙硫醇钠: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (s, 1H), 2.78 (s, 6H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, DMSO-d_6) δ : 189.9, 154.3, 121.4, 118.7, 57.9, 36.5 ppm.

3-(4-氰基-3-巯基-异噻唑-5-基)-1, 1-二甲基-脲

将2, 2-二氰基-1-(3, 3-二甲基-脲基)-乙硫醇钠(5.0g, 23mmol)、硫(0.734g, 23mmol)和46mL 甲醇的混合物回流搅拌24小时。将混合物过滤, 将滤液真空浓缩。将残余物用水稀释并将形成的混合物用乙酸乙酯萃取两次。将水层用1M 盐酸(水溶液)酸化并用乙酸乙酯萃取。将有机层用硫酸钠干燥, 过滤然后浓缩。收集固体残余物并真空干燥得到2.0g (40%) 黄色固体状3-(4-氰基-3-巯基-异噻唑-5-基)-1, 1-二甲基-脲: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 2.97 (s, 6H) ppm; MS (APCI, m/z): 227 [M-H]⁻.

烷基化3-(4-氰基-3-巯基-异噻唑-5-基)-1, 1-二甲基-脲的一般方法

向3-(4-氰基-3-巯基-异噻唑-5-基)-1, 1-二甲基-脲(0.20 g, 0.88mmol)、适宜的烷基氯化物、烷基溴化物或烷基碘化物(0.90mmol)和 THF 或 DMF 的混合物中加入二异丙基乙胺(0.116g, 0.90mmol)。将形成的混合物室温搅拌24小时。将混合物在1M 盐酸水溶液和乙酸乙酯之间进行分配。除去有机层, 将水层用乙酸乙酯

萃取3次。将合并的有机层用硫酸钠干燥，过滤然后真空浓缩。将残余物用小的硅胶垫过滤，用乙酸乙酯-己烷(1 : 1)洗脱得到烷基化的产物。

3-(4-氰基-3-己基硫基-异噻唑-5-基)-1,1-二甲基-脲

按照上述的一般方法，用碘己烷(0.19g, 0.90mmol)作为烷基碘化物得到0.14g(51%)无色固体状3-(4-氰基-3-己基硫基-异噻唑-5-基)-1,1-二甲基-脲：¹H NMR(400MHz, 丙酮-d₆) δ 9.82(bs, 1H), 3.20(t, 2H, J=7.2Hz), 3.11(s, 6H), 1.71(p, 2H, J=7.2Hz), 1.43(m, 2H), 1.31(m, 4H), 0.88(t, 3H, J=6.0Hz)ppm; MS(APCI, m/z): 313[M+H]⁺。

实施例1

5-(3,3-二甲基-脲基)-3-己基硫基-异噻唑-4-甲酸酰胺

将3-(4-氰基-3-己基硫基-异噻唑-5-基)-1,1-二甲基-脲(0.09g, 0.29mmol)和浓硫酸(0.18mL)的混合物室温搅拌1.5小时。将混合物用冰水稀释，用乙酸乙酯萃取3次。将合并的有机层用硫酸钠干燥，过滤然后真空浓缩得到0.076g(78%)无色固体状5-(3,3-二甲基-脲基)-3-己基硫基-异噻唑-4-甲酸酰胺：¹H NMR(300MHz, 丙酮-d₆) δ 7.08(bs, 2H), 3.20(t, 2H, J=7.2Hz), 3.02(s, 6H), 1.63(p, 2H, J=7.2Hz), 1.35(m, 2H), 1.23(m, 4H), 0.78(t, 3H, J=6.9Hz)ppm; MS(APCI, m/z): 331[M+H]⁺。

制备例2

2,2-二氰基-1-乙氧羰基氨基-乙硫醇钠

将金属钠(1.01g, 44mmol)在室温下溶于40mL乙醇。将形成的溶液在冰浴中冷却，然后加入丙二腈(2.91g, 44mmol)。移走冰浴，将混合物室温搅拌30分钟。冷却至0℃后，加入乙氧羰基异硫氰酸酯(5.77g, 44mmol)，然后将混合物升温至室温过夜。将混合物真空

浓缩，残余物在反复用己烷稀释和真空浓缩后固化。收集形成的黄色固体并真空干燥，得到10.74g(100%)浅黄色固体状2,2-二氟基-1-乙氧基羰基氨基-乙硫醇钠， ^1H NMR光谱证实其中含有0.5摩尔当量的乙醇。 ^1H NMR(300MHz, DMSO-d_6) δ 4.36(t, 0.5 H, $J=5.0\text{Hz}$ (EtOH)), 4.03(q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 3.43(dq, 1H $J=5.0, 6.7\text{Hz}$ (EtOH)), 1.26(t, 3H, $J=7.3\text{Hz}$), 1.06(t, 1.5H, $J=7.0\text{Hz}$ (EtOH)) ppm; MS(APCI, m/z): 197[M-Na] $^-$.

4-氟基-5-乙氧基羰基氨基-异噻唑-3-硫醇钠

将2,2-二氟基-1-乙氧基羰基氨基-乙硫醇钠(3.3g, 15mmol)、硫(0.48g, 15mmol)和甲醇(30mL)的混合物回流24小时。将混合物过滤然后真空浓缩，将胶状残余物用10:1乙醚-乙酸乙酯研制两次得到2.6g(69%)黄色固体状4-氟基-5-乙氧基羰基氨基-异噻唑-3-硫醇钠。 ^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ 3.99(q, 2 H, $J=6.8\text{Hz}$), 1.16(t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$) ppm; MS(APCI, m/z): 228[M-Na] $^-$.

(4-氟基-3-戊基硫基-异噻唑-5-基)-氨基甲酸乙酯

将4-氟基-5-乙氧基羰基氨基-异噻唑-3-硫醇钠(5.0g, 20mmol)、1-碘戊烷(4.0g, 20mmol)和四氢呋喃(20mL)的混合物室温搅拌16小时。真空浓缩后，将残余物在乙酸乙酯和盐水之间进行分配。将水层用乙酸乙酯萃取3次，将合并的有机层用硫酸钠干燥，过滤然后真空浓缩。将残余物用硅胶垫过滤，用1:1乙酸乙酯-己烷洗脱。将滤液浓缩并将残余物用冷的含水甲醇重结晶得到2.5g(42%)无色固体状(4-氟基-3-戊基硫基-异噻唑-5-基)-氨基甲酸乙酯。浓缩母液并通过径向色谱(4mm板, 4:1己烷-乙酸乙酯)纯化又得到0.5g(8.4%)。 ^1H NMR(400MHz, 丙酮- d_6) δ 11.1(bs, 1H), 4.32(q, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 3.21(t, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 1.73(p, 2H, $J=6.8\text{Hz}$), 1.44-1.28(m, 7H), 0.90(t, 3H, $J=7.6\text{Hz}$) ppm; MS(APCI, m/z): 312[M+Na] $^+$.

5-氨基-3-戊基硫基-异噻唑-4-甲酸酰胺

将(4-氨基-3-戊基硫基-异噻唑-5-基)-氨基甲酸乙酯(2.7g, 9.0mmol)和浓硫酸(5mL)的混合物于100℃加热6小时。冷却至室温后,将混合物用冰水稀释,用乙酸乙酯萃取3次,将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤然后真空浓缩,得到2.2g(100%)黄色油状5-氨基-3-戊基硫基-异噻唑-4-甲酸酰胺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 3.26(t, 2H, J=7.2Hz), 1.71(m, 2H), 1.43-1.19(m, 4H), 0.88(t, 3H, J=6.8Hz)ppm.

(4-氨基甲酰基-3-戊基硫基-异噻唑-5-基)-氨基甲酸苯酯

向5-氨基-3-戊基硫基-异噻唑-4-甲酸酰胺(2.2g, 9.0mmol)的36mL四氢呋喃溶液中加入吡啶(0.90g, 11mmol)和氯甲酸苯酯(1.7g, 11mmol)。搅拌3小时后,补加吡啶(0.15g, 1.9mmol)和氯甲酸苯酯(0.29g, 1.9mmol),然后将混合物室温搅拌过夜。将混合物真空浓缩,用水稀释并用二氯甲烷(2次)和乙酸乙酯(1次)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤然后真空浓缩。将残余物用乙醚-己烷研制12小时,收集形成的固体然后真空干燥,得到2.6g(79%)无色固体状(4-氨基甲酰基-3-戊基硫基-异噻唑-5-基)-氨基甲酸苯酯。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.41(t, 2H, J=7.3Hz), 7.29-7.20(m, 3H), 3.31(t, 2H, J=7.3Hz), 1.72(m, 2H), 1.50-1.30(m, 4H), 0.90(t, 3H, J=7.1Hz)ppm; MS(APCI, m/z): 366[M+H]⁺.

实施例2

3-戊基硫基-5-[3-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺

向(4-氨基甲酰基-3-戊基硫基-异噻唑-5-基)-氨基甲酸苯酯(0.10g, 0.27mmol)和1mL四氢呋喃的混合物中加入N-3-氨基丙基

吡咯烷(0.175g, 1.4mmol)。室温搅拌72小时后,将混合物倒入1M NaOH中,用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤然后浓缩。将残余物通过径向色谱纯化(2mm板,3%乙醇-二氯甲烷 \leftrightarrow 含有0.5% NH₄OH的30%乙醇-二氯甲烷),然后浓缩并将残余物用乙醚-己烷研制得到0.076g(78%)无色固体状3-戊基硫基-5-[3-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.57(bs, 1H), 7.06(bs, 2H), 3.35(m, 2H), 3.26(m, 2H), 2.53(t, 2H, J=6.8Hz), 2.47(m, 4H), 1.73(m, 8H), 1.4-1.2(m, 4H), 0.88(t, 3H, J=7.2Hz)ppm; MS(APCI, m/z): 400[M+H]⁺。

制备例3

3-(4-氰基-3-羟基-异噻唑-5-基)-1,1-二甲基-脲(钠盐)

将3-(2,2-二氰基-1-硫基-乙烯基)-1,1-二甲基-脲(钠盐)(30g, 137mmol)的水(300mL)溶液在室温下用过氧化氢(14mL 10M的溶液)处理。反应液温度升高并因形成固体而变稠,于是补加水(100mL)。将混合物加热回流15分钟,完全溶解后冷却至室温。室温下1小时后,将混合物浓缩至恒重(35g,由于含水而>100%)并立即用于下一步骤。

5-(3,3-二甲基-脲基)-3-羟基-异噻唑-4-甲酸酰胺

将上一步骤得到的固体(35g)加入浓硫酸(150mL)中,然后加入水(5mL)并室温搅拌过夜。将混合物用冰(500g)处理并搅拌2小时。将混合物过滤并使空气通过滤饼过夜。将固体用研钵和研棒压碎并放置在高真空下直至恒重(21.7g, 94.2mmol, 两步的收率为69%)。

实施例3

5-(3,3-二甲基-脲基)-3-庚氧基-异噻唑-4-甲酸酰胺

将5-(3,3-二甲基-脲基)-3-羟基-异噻唑-4-甲酸酰胺

(200mg, 0.87mmol)的DMF(5mL)悬浮液用KOtBu(107mg, 0.96mmol)在室温下处理使其完全溶解。然后加入1-碘庚烷(1mL)并将反应液室温搅拌至原料完全消失(TLC检测, 用己烷/乙酸乙酯/甲醇/乙酸(48/48/2/2)作为洗脱剂)。然后将反应混合物通过在高真空下旋转蒸发进行浓缩, 将残余物溶于乙酸乙酯和甲醇, 然后通过径向色谱(2mm板)纯化, 用与TLC相同的洗脱剂洗脱得到两种成分。经鉴定, 极性较强的物质为N-烷基化的加合物(102 mg, 0.311mmol, 36%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 0.86(t, J=6.7Hz, 3H), 1.25-1.31(m, 8H), 1.64-1.70(m, 2H), 3.07(s, 6H), 3.68(t, J=7.2Hz, 2H), 5.40(s, 1H), 8.86(s, 1H), 12.1(s, 1H)ppm; ¹³C NMR(101MHz, CDCl₃) δ 13.94, 22.45, 26.48, 28.74, 29.52, 31.52, 36.11, 42.54, 166.99 ppm; MS(APCI, m/z): 329[M+H]⁺。极性较弱的物质为O-烷基化的加合物(134 mg, 0.408mmol, 48%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 0.88(t, J=6.8Hz, 3H), 1.24-1.50(m, 8H), 1.75-1.88(m, 2H), 3.07(s, 6H), 4.43(t, J=6.7Hz, 2H), 5.42(s, 1H), 7.25(s, 1H, 似乎与CDCl₃峰重叠了), 11.6(s, 1H)ppm; ¹³C NMR(101MHz, CDCl₃) δ 13.94, 22.45, 25.86, 28.83, 31.60, 36.11, 68.69, 97.69, 154.15, 162.27, 166.20, 169.45 ppm; MS(APCI, m/z): 329[M+H]⁺。

制备例4

2-氰基-硫代亚氨基乙酸4-甲氧基-苄酯

于0℃下向氢氧化钠(13g, 0.32mol)的750mL 1:1乙醇-水溶液中加入4-甲氧基苄基硫醇(50g, 0.324mol)和丙二腈(21g, 0.324mol)。0℃搅拌3小时后, 将混合物用500mL饱和氯化铵水溶液稀释, 用4L水稀释然后过滤。将固体用乙醚洗涤, 将滤液用等体积的己烷稀释然后过滤。将合并的固体真空干燥, 得到43g(60%)无色固体状2-氰基-硫代亚氨基乙酸4-甲氧基-苄酯。¹H NMR-(400MHz: CDCl₃) δ 7.22(d, 2H, J=7.6Hz), 6.84(d, 2H, J=8.8Hz), 4.74(bs,

1H), 3.98 (s, 2H), 3.78 (s, 3H) ppm; MS (APCI, m/z): 221 [M+H]⁺.

2-氰基-3-巯基-3-苯氧羰基氨基-硫代亚氨基丙烯酸4-甲氧基-苄酯

于0℃下向2-氰基-硫代亚氨基乙酸4-甲氧基-苄酯(42g, 0.19mol)的191mL乙酸乙酯溶液中加入苯氧羰基异硫氰酸酯(34g, 0.19mol),然后将混合物于0℃搅拌24小时。将混合物用乙醚稀释然后过滤。将固体用乙醚洗涤,收集并真空干燥得到56g(73%)黄色固体状2-氰基-3-巯基-3-苯氧羰基氨基-硫代亚氨基丙烯酸4-甲氧基-苄酯。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 12.81 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.28-6.99 (m, 7H), 6.69 (d, 2H, J=8.8Hz), 4.17 (s, 2H), 3.64 (s, 3H) ppm; MS (APCI, m/z): 400 [M+H]⁺.

[4-氰基-3-(4-甲氧基-苄基巯基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苄酯

于0℃下向2-氰基-3-巯基-3-苯氧羰基氨基-硫代亚氨基丙烯酸4-甲氧基-苄酯(11g, 28mmol)和乙酸乙酯(250mL)的混合物中加入吡啶(4.4g, 55mmol)。在1小时内滴加碘(7.0g, 28mmol)的350mL乙酸乙酯溶液。将形成的悬浮液搅拌1小时,用200mL 1M HCl处理然后过滤得到7.0g(64%)无色固体状[4-氰基-3-(4-甲氧基-苄基巯基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苄酯。将滤液用1L乙酸乙酯萃取,将有机相用碳酸氢钠水溶液洗涤,用硫酸钠干燥,过滤然后浓缩,又得到2.8g(26%) [4-氰基-3-(4-甲氧基-苄基巯基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苄酯。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 11.95 (s, 1H), 7.35 (t, 2H, J=8.4Hz), 7.20 (m, 3H), 7.13 (d, 2H, J=8.0Hz), 6.78 (t, 2H, J=8.6Hz), 4.34 (s, 2H), 3.73 (s, 3H) ppm; MS (APCI, m/z): 398 [M+H]⁺.

(4-氰基-3-巯基-异噻唑-5-基)-氨基甲酸苄酯

于0℃下向[4-氰基-3-(4-甲氧基-苄基巯基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苄酯(1.0g, 2.5mmol)、三氟乙酸(26 mL)和茴香醚(2.7g,

25mmol)的混合物中加入乙酸汞(0.80g, 2.5mmol)。将混合物升温至室温过夜。真空浓缩后,将混合物用100mL水和100mL乙酸乙酯稀释。缓慢通入硫化氢直至汞盐沉淀完全。将混合物用盐水稀释,用3 x 200mL乙酸乙酯萃取,将合并的有机层用硅藻土过滤,用硫酸钠干燥,过滤然后真空浓缩,得到0.70g(100%)无色固体状(4-氰基-3-巯基-异噻唑-5-基)-氨基甲酸苯酯。¹H NMR(400MHz, 丙酮-d₆) δ 7.47(t, 2H, J=7.6Hz), 7.35-7.30(m, 3H)ppm; MS(APCI, m/z): 276[M-H]⁻。

(4-氨基甲酰基-3-巯基-异噻唑-5-基)-氨基甲酸苯酯

将(4-氰基-3-巯基-异噻唑-5-基)-氨基甲酸苯酯(0.70g, 2.5mmol)、2,6-二-叔丁基-4-甲基苯酚(BHT)(一粒结晶)和浓硫酸(3mL)的混合物室温搅拌18小时。将混合物用冰水稀释,用乙酸乙酯萃取3次,将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤然后真空浓缩。将残余物于0℃下溶于10mL乙醇并用0.096g(2.5mmol)NaBH₄处理。搅拌30分钟后,将混合物用1M HCl酸化,用乙酸乙酯萃取,用硫酸钠干燥,过滤然后真空浓缩,得到0.60g(81%)黄色固体状(4-氨基甲酰基-3-巯基-异噻唑-5-基)-氨基甲酸苯酯。¹H NMR(400MHz, 丙酮-d₆) δ 13.0(s, 1H), 11.0-10.9(bs, 1H), 10.3(s, 1H), 7.47(t, 2H, J=6.8Hz), 7.37-7.30(m, 4H)ppm; MS(APCI, m/z): 296[M+H]⁺。

实施例4

5-[3-(3-氯-4-氟-苄基)-脲基]-3-(4-甲基-苄基巯基)-异噻唑-4-甲酸酰胺

向(4-氨基甲酰基-3-巯基-异噻唑-5-基)-氨基甲酸苯酯(0.075g, 0.25mmol)的0.5mL DMF混合物中加入4-甲基苄基氯化物(0.036g, 0.25mmol),然后加入N,N-二异丙基乙胺(0.033g, 0.25mmol)。室温搅拌18小时后,加入四氢呋喃(1mL),然后加入3-氯-4-氟苄胺(0.081g, 0.51mmol)。于45℃搅拌24小时后,将混合

物用1M HCl 稀释，用乙酸乙酯萃取3次，将合并的有机层用硫酸钠干燥，过滤然后真空浓缩。将残余物通过硅胶径向色谱进行纯化，用乙酸乙酯-己烷洗脱，得到26 mg 无色固体状5-[3-(3-氯-4-氟-苄基)-脲基]-3-(4-甲基-苄基硫基)-异噻唑-4-甲酸酰胺。HPLC 保留时间：4.9分钟。¹H NMR(400MHz, 丙酮-d₆) δ 7.95(bs, 1H), 7.54(dd, 1H, J=2, 7.2Hz), 7.39(m, 1H), 7.31-7.25(m, 3H), 7.11(d, 2H, J=8.0Hz), 7.01(bs, 2H), 4.48(m, 4H), 2.28(s, 3H)ppm; MS(APCI, m/z): 465[M+H]⁺.

制备例5

2-氟基-亚氨基乙酸苄酯

向 HCl 的乙醚溶液(4.00L, 1M, 4.00mol)中加入温热的(液化的)丙二腈(252mL, 4.00mol)。溶解后，将溶液冷却至10℃。然后加入苄醇(414mL, 4.00mol)并将混合物于10℃搅拌0.5小时。将反应瓶置于冰箱中并于5℃放置4天。将得到的固体冷过滤，用冷的乙醚(1.5L)洗涤然后真空(40mm Hg)干燥1小时得到545g(2.59mol, 65%)白色固体状 Pinner 加合物。该盐酸盐的中和按照如下方式进行。制备碳酸钾(359g, 2.59mol)的水(700mL)溶液并冷却至5℃。将该溶液与乙醚(2L)和 THF(500mL)一起加入到分液漏斗中。将整个分液漏斗置于冰浴中直至萃取液的温度达到5℃。然后向分液漏斗中加入 Pinner 加合物(545g, 2.59mol)并将漏斗剧烈振摇5分钟。在滤除悬浮的颗粒后弃除水层并收集有机层。将有机层再次置于分液漏斗中，与盐水一起振摇然后静置，以完全除去盐水层。将有机层在旋转蒸发器上浓缩并将该不稳定的产物(327g, 1.88mmol, 73%)立即用于下一步骤。

苯氧羰基异硫氰酸酯

将 KSCN(80g, 823mmol, 取自最新、以前未开封过的瓶子)的乙酸乙酯(2L, 干燥的)悬浮液在氮气氛下剧烈搅拌过夜以使 KSCN 变成

粉末。然后在1小时内向该细的悬浮液中滴加氯甲酸苯酯(100mL, 800mmol)。将反应液室温搅拌过夜然后于5℃搅拌8小时。滤除所生成的KCl并通过旋转蒸发除去溶剂,注意不要使产物的温度超过室温。将产物重新溶于乙醚(2L),滤除形成沉淀,将产物的乙醚溶液再次减压浓缩,注意不要使产物的温度超过室温。将产物重新溶于己烷(2L),滤除形成的沉淀并将产物的己烷溶液再次减压浓缩,注意不要使产物的温度超过室温。如此制得的产物(101g, 564mmol, 68%)具有很高的纯度,可以在-5℃存放数天,或在室温下存放数小时,但一般都立即使用,就象本实施例一样。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.10-7.21(m, 2H), 7.21-7.31(m, 1H), 7.31-7.45(m, 2H)ppm; ¹³C NMR(101MHz, CDCl₃) δ 120.75, 126.77, 129.65, 150.46 ppm; IR(纯的) 1190, 1232, 1491, 1590, 1751, 1960cm⁻¹。

2-氰基-3-巯基-3-苯氧羰基氨基-亚氨基丙烯酸苄酯

向搅拌中的0℃的2-氰基-亚氨基乙酸苄酯(327g, 1.88mol)的乙腈(1L)溶液中加入0℃的苯氧羰基异硫氰酸酯(353g, 1.97mol)的乙腈(1L)溶液。将反应液升温至室温并搅拌过夜。然后将混合物置于冰箱中并于5℃下放置48小时。滤除固体产物,挤压,用20℃的乙腈(3 x 200mL)洗涤。然后使空气通过该相对稳定的固体,随后在高真空下进一步干燥得到黄色固体(282g, 798mmol, 42%)。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 5.39(s, 2H), 7.11-7.19(m, 2H), 7.20-7.24(m, 1H), 7.36-7.46(m, 7H), 10.23(bs, 1H), 10.67(s, 1H), 12.19(bs, 1H)ppm; MS(APCI, m/z): 354[M+H]⁺。

(3-苄氧基-4-氰基-异噻唑-5-基)-氨基甲酸苯酯

向0℃下的加合物,2-氰基-3-巯基-3-苯氧羰基氨基亚氨基丙烯酸苄酯(282g, 798mmol)的乙腈(2L)悬浮液中加入吡啶(129mL, 1.60mol)。然后在15分钟内加入溴(41.1mL, 798mmol)的乙腈(200mL)溶液。将反应液继续于0℃下搅拌1小时,然后室温搅拌2小时。将混

合物置于冰箱中并保持在5℃下过夜。滤出固体产物，用0℃的乙醚(1L)洗涤，在同一漏斗中通过使空气通过固体4小时进行干燥。将固体加入水(1 L)中，剧烈搅拌1小时，过滤然后在同一漏斗中通过使空气通过固体过夜进行干燥，得到白色固体(320g，纯净产物，含有少量水)，将其直接用于下一步骤。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 5.35(s, 2H), 7.25-7.45(m, 10H), 13.20(bs, 1H) ppm; MS(APCI, m/z): 350[M-H]⁻。

4-(氨基甲酰基-3-羟基-异噻唑-5-基)-氨基甲酸苯酯

将湿的固体，(3-苄氧基-4-氨基-异噻唑-5-基)-氨基甲酸苯酯(320g)在1.5小时内缓慢加入浓硫酸(650mL)中。补加浓硫酸(100mL)并将混合物继续搅拌3小时。缓慢加入冰(2000g)将粘稠的溶液稀释，然后剧烈搅拌2小时。将悬浮液分装在8个置于离心机中的容器内，以3000rpm于21℃旋转45分钟部分除去酸。弃除水层，加入纯净的水，将沉积物重新悬浮并重复上述方法。经过7次稀释/离心/再稀释循环后，水层的pH增加至~4，收集固体并使空气通过漏斗中的滤饼2天进行干燥。将已经较干的固体压碎，再次置于漏斗中并再次使空气通过固体1天。重复该过程直至固体干燥，得到黄褐色固体(234g，两步的收率为105%，存在少量杂质，但不会干扰随后的步骤)。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 7.00(bs, 1H), 7.27-7.31(m, 3H), 7.40-7.45(m, 2H), 7.89(s, 1H), 8.08(s, 1H), 11.92(s, 1H); MS(APCI, m/z): 184[M-(H和PhOH)]⁻。

[4-氨基甲酰基-3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯

向(4-氨基甲酰基-3-羟基-异噻唑-5-基)氨基甲酸苯酯(1.77g, 6.23mmol)、三苯膦(1.99g, 7.59mmol), o, o'-二氟-对甲基苄醇(1.00g, 6.32mmol)的THF(21mL)悬浮液中以比滴加稍快的速度加入偶氮二羧酸二异丙酯(DIAD, 1.49mL, 7.59mmol)。反应

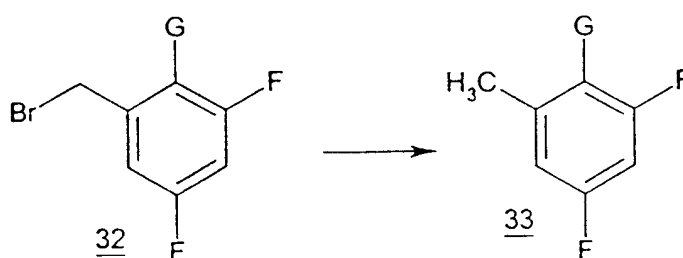
混合物升温并变为澄清。搅拌15分钟后，通过旋转蒸发除去大部分 THF，将粗品混合物在硅胶上进行纯化，用氯仿/丙酮/乙酸 (98.5/0.75/0.75) 洗脱得到白色固体 (802 mg, 1.91mmol, 30%)。

实施例5

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[3-(4-甲基-咪唑-1-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺

向[4-氨基甲酰基-3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯 (125 mg, 0.298mmol) 的 THF (1mL) 悬浮液中加入 1-(3-氨基丙基)-4-甲基咪唑 (70mg, 0.45mmol)。将混合物于 50℃ 振摇过夜，冷却至室温，直接上到径向色谱上然后用氯仿/甲醇/浓氢氧化铵 (50/5/1) 洗脱得到白色固体 (121mg, 0.251mmol, 84%)。
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.72 (t, J=5.81Hz, 2H), 2.20-2.85 (m, 10H), 2.28 (s, 3H, 与 2.20-2.85 的多重峰重叠), 2.35 (s, 3H, 与 2.20-2.85 的多重峰重叠), 3.39 (t, J=5.4Hz, 2H), 5.51 (s, 2H), 5.74 (bs, 1H), 6.74 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.58 (bs, 1H), 11.01 (bs, 1H) ppm; MS (APCI, m/z): 483 [M+H]⁺。

代表性氟甲苯衍生物的合成



1,3-二氟-5-甲基-苯 (G=H)

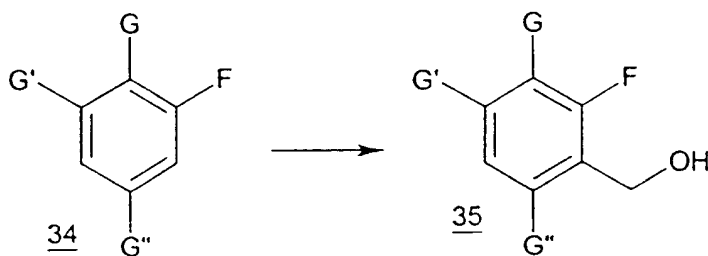
将 1-溴甲基-3,5-二氟-苯 (75g, 0.362mol)、Pd/C (5%, 5g) 和 乙酸钠 (208g, 2.54mol) 在乙醚 (300mL) 中的混合物在 Parr 摇荡器中用氢气 (50psi) 处理 2 天。将混合物用硅藻土过滤，将有机溶液用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤 3 次。将水层用乙醚洗涤并将合并的有机层干燥 (硫酸镁)，过滤，用冷水浴蒸发进行部分浓缩。得到与乙醚的

混合物形式的挥发性产物,根据 $^1\text{H NMR}$ 积分计算比例($\sim 3:2$, 乙醚:产物, g:g)以确定产物的实际收率(45.5g, 0.355mol, 98%),以便在随后的反应中确定试剂的比例。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.25(s, 3H), 6.51-6.56(m, 1H), 6.58-6.60(m, 2H)ppm.

1, 2, 5-三氟-3-甲基-苯 (G=F)

标题化合物按照与以上3, 5-二氟甲苯类似的方法从1-溴甲基-2, 3, 5-三氟-苯制得。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ ppm; MS (APCI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$.

用于转变成 R^3 的代表性苄醇的合成



(2, 6-二氟-4-甲基苯基)-甲醇 (G=H, G'=Me, G''=F)

将1, 3-二氟-5-甲基-苯(45.5g, 0.355mol, 与少量体积的乙醚混合)的干燥 THF(1.77L)溶液在氮气氛下冷却至 -78°C 然后滴加正丁基锂(142mL 2.5M 的己烷溶液, 0.355mol)。将溶液继续搅拌25分钟, 然后用 DMF(27.5mL; 0.355mol)处理。继续搅拌45分钟后, 将溶液用乙酸(40.6mL, 0.71mol)处理并将烧瓶从 -78°C 的冷却浴中移走。将混合物室温搅拌2小时, 然后依次用水(300mL)和 MeOH(300mL)处理。然后分批加入 NaBH_4 (26.8g, 0.71mol)并搅拌1小时。将烧瓶在冰浴中冷却并将混合物用6N HCl 处理直至 $\text{pH}\sim 5$ 。将混合物通过旋转蒸发进行浓缩以除去 THF 和 MeOH, 然后将产物用乙醚萃取并用少量体积的水洗涤数次, 然后用盐水洗涤一次。将乙醚层干燥(硫酸镁), 过滤, 浓缩得到油(45g, 0.285mol, 80%), 该油在冷藏后固化。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.75(t, $J=6.5\text{Hz}$, 1H),

2.32 (s, 3H), 4.72 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 6.69 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H) ppm.

(2, 3, 6-三氟-4-甲基-苯基)-甲醇 ($G=F$, $G'=Me$, $G''=F$)

标题化合物按照与以上(2, 6-二氟-4-甲基-苯基)-甲醇类似的方法从1, 2, 5-三氟-3-甲基-苯制得。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.87 (bs, 1H), 2.28 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 3H), 4.74 (s, 2H), 6.68-6.72 (m, 1H) ppm.

(4-溴-2, 6-二氟-苯基)-甲醇 ($G=H$, $G'=Br$, $G''=F$)

标题化合物按照与以上(2, 6-二氟-4-甲基-苯基)-甲醇类似的方法从1-溴-3, 5-二氟-苯制得, 所不同的是, 用二异丙基氨基锂(LDA)代替正丁基锂并且脱质子的时间延长至45分钟。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.91 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 4.71 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 7.06-7.12 (m, 2H) ppm.

(4-溴-2, 3, 6-三氟-苯基)-甲醇 ($G=F$, $G'=Br$, $G''=F$)

标题化合物按照与以上(2, 6-二氟-4-甲基-苯基)-甲醇类似的方法从1-溴-2, 3, 5-三氟-苯制得, 所不同的是, 用二异丙基氨基锂(LDA)代替正丁基锂并且脱质子的时间延长至45分钟。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.89 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 4.75 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 7.11-7.15 (m, 1H) ppm.

(3-氯-2, 6-二氟-苯基)-甲醇 ($G=Cl$, $G'=H$, $G''=F$)

标题化合物按照与以上(2, 6-二氟-4-甲基-苯基)-甲醇类似的方法从1-氯-2, 4-二氟-苯制得。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 1.90 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 4.78 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 6.87 (近似于 dt, $J=1.8, 8.9\text{Hz}$, 1H), 7.32 (近似于 dt, $J=5.8, 2.8\text{Hz}$, 1H) ppm.

(2-氟-4, 6-二甲基-苯基)-甲醇 ($G=H$, $G'=Me$, $G''=Me$)

将N,N,N',N'-四甲基乙二胺(13.4mL, 88.6mmol)的THF(115mL)溶液冷却至-78℃并用仲丁基锂(68.2mL 1.3M的环己烷溶液, 88.6mmol)处理。将形成的黄色溶液于-78℃搅拌20分钟, 然后用1-氟-3,5-二甲基-苯(10.0g, 80.5mmol)的THF(56mL)溶液处理。将混合物于-78℃搅拌1小时, 然后用DMF(6.86mL, 88.6mmol)的THF(26mL)溶液处理。将红棕色的混合物继续搅拌1小时, 然后用HOAc(10mL)和水(200mL)处理。将混合物升温至室温, 用乙醚(500mL)萃取并将水层再次用乙醚(2 x 300mL)萃取。将合并的有机萃取液依次用0.2M HCl(2 x 200mL)、水(500mL)和盐水(300mL)洗涤, 将有机层干燥(硫酸镁)然后浓缩得到澄清油状的醛(11.9g, 78.2mmol, 97%)。然后将醛溶于THF(100mL)、MeOH(100mL)和水(100mL), 然后分批用NaBH₄(2.96g, 78.2mmol)处理。将混合物室温搅拌1小时然后减压浓缩除去THF和MeOH。将剩余的水层用乙醚萃取(600mL和200mL)并将合并的有机层依次用0.1M HCl(300mL)、水(300mL)和盐水(300mL)洗涤, 将有机层干燥(硫酸镁)然后浓缩得到油(10.8g, 70.4mmol, 90%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 2.28(s, 3H), 2.38(s, 3H), 4.70(s, 2H), 6.71(d, J=10.6Hz, 1H), 6.79(s, 1H) ppm。

(2-氟-4-甲基-苯基)-甲醇(G=H, G'=Me, G''=H)

将4-溴-3-氟甲苯(12.2g, 64.7mmol)的THF(170mL)溶液冷却至-78℃并滴加正丁基锂(25.9mL 2.5M的己烷溶液, 65mmol)。搅拌1小时后, 将溶液用N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(5.5mL, 71mmol)处理并继续搅拌30分钟, 然后加入乙酸(12mL)。将烧瓶从冷却浴中移走并使其升温至室温。然后加入水并将产物用乙醚萃取。将有机层依次用稀HCl和盐水洗涤, 然后干燥(硫酸镁)并浓缩。重复该过程(使用11.8g 4-溴-3-氟甲苯)并将合并的物质进行如下还原反应: 将醛(17.6g, 127mmol)溶于THF(165mL)、MeOH(165mL)和水(165mL)。然后在数分钟内分批加入NaBH₄(5.3g, 140mmol)(沸腾, 放热)并继

续搅拌2小时。将反应液用大量乙醚稀释并用稀 HCl 处理终止反应。分液，将有机层干燥(硫酸镁)然后浓缩得到油状产物 (17.0g, 121mmol, 95%), $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 2.33 (s, 3H), 4.69 (s, 2H), 6.86 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H) ppm.

(4-氯-2,5-二氟-苯基)-甲醇

向4-氯-2,5-二氟-苯甲酸 (15g, 78mmol)、四氢呋喃 (THF) (75mL) 和硼酸三甲酯 (26mL, 230mmol) 的混合物中加入硼烷-二甲硫醚配合物 (86mL, 86mmol, 10M 的 DMS 溶液), 将混合物室温搅拌18小时。补加硼烷-二甲硫醚配合物 (2.47mL, 24.7mmol) 使反应进行完全。将混合物倒入1M 氢氧化钠水溶液中, 用乙醚萃取3次, 将合并的有机层用无水硫酸镁干燥, 过滤然后真空浓缩。将固体残余物用乙醚-己烷研制得到14g 无色固体状 (4-氯-2,5-二氟-苯基)-甲醇。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.26 (dd, 1H, $J=6, 8.8\text{Hz}$), 7.11 (dd, 1H, $J=6, 9.2\text{Hz}$), 4.71 (d, 2H, $J=6.0\text{Hz}$), 1.80 (t, 1H, $J=6.0\text{Hz}$) ppm.

叔丁基-(2,3-二氟-苄氧基)-二甲基-硅烷

向 (2,3-二氟-苯基)-甲醇 (5.0g, 35mmol)、咪唑 (4.9g, 72mmol) 和 DMF (40mL) 的溶液中加入叔丁基二甲基氯硅烷 (5.4g, 36mmol)。室温搅拌24小时后, 将混合物在400mL 乙醚和100mL 水之间进行分配。将有机层用水洗涤两次, 用硫酸镁干燥, 过滤然后真空浓缩, 得到6.8 g 无色油状叔丁基-(2,3-二氟-苄氧基)-二甲基-硅烷。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.22 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.12 (s, 6H) ppm.

叔丁基-(2,3-二氟-4-甲基-苄氧基)-二甲基-硅烷

-78 $^{\circ}\text{C}$ 下, 向 TMEDA (3.9mL, 3.0g, 26mmol) 的 THF (33mL) 溶液中加入仲丁基锂 (20mL, 1.3M 的己烷溶液, 26mmol)。搅拌20分钟后,

滴加叔丁基-(2,3-二氟-苄氧基)-二甲基-硅烷(6.0g, 23mmol)的17mL THF 溶液。搅拌1小时后,将溶液于-20℃滴加到碘甲烷(8mL)的THF(40mL)溶液中。搅拌18小时后,用饱和氯化铵水溶液终止反应,用乙醚萃取3次,将合并的有机层用硫酸镁干燥,过滤然后真空浓缩得到6.6g 浅黄色油状叔丁基-(2,3-二氟-4-甲基-苄氧基)-二甲基-硅烷。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.07(近似于 t, 1H, J=7.2Hz), 6.89(近似于 t, 1H, J=7.3Hz), 4.74(s, 2H), 2.26(d, 3H, J=1.9Hz), 0.87(s, 9H), 0.07(s, 6H) ppm.

(2,3-二氟-4-甲基-苄基)-甲醇

向叔丁基-(2,3-二氟-4-甲基-苄氧基)-二甲基-硅烷(6.5g, 24mmol)的THF(24mL)溶液中加入四丁基氟化铵(24mL 1M的THF溶液, 24mmol)。室温搅拌1小时后,将混合物倒入水中,用1M盐酸酸化,用乙酸乙酯萃取3次,将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤然后真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱纯化(10:1至2:1己烷-乙酸乙酯),得到浅黄色油状(2,3-二氟-4-甲基-苄基)-甲醇。

1-溴-2,5-二氟-4-甲基-苯

将2,5-二氟甲苯(25g, 0.20mol)和铁粉(11g, 0.2mol)的混合物冷却至-5℃。滴加溴,保持反应液的内温不超过0℃。搅拌3小时后,将混合物用乙醚稀释,过滤并用硫代硫酸钠水溶液洗涤。将水层用乙醚萃取,将合并的有机层用硫酸镁干燥,过滤然后真空浓缩。常压蒸馏得到34 g 无色油状1-溴-2,5-二氟-4-甲基-苯(b. p. 180℃)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.20(dd, 1H, J=6.0, 8.5Hz), 6.93(m, 1H), 2.23(s, 3H) ppm.

(2,5-二氟-4-甲基-苄基)-甲醇

将1-溴-2,5-二氟-4-甲基-苯(3.3g, 16mmol)和乙醚(75mL)的混合物冷却至-78℃,然后滴加正丁基锂的己烷溶液(5.4mL, 2.5M,

13.5mmol)。搅拌1小时后，加入二甲基甲酰胺(1.1mL, 14mmol)，然后将混合物搅拌1小时。将混合物用1M HCl和水处理，升温至室温并用乙醚萃取3次。将合并的有机层用硫酸镁干燥，过滤然后真空浓缩。将残余物用四氢呋喃(50mL)稀释，将混合物用硼氢化钠(0.5g, 13.5 mmol)和乙醇(2mL)处理。搅拌30分钟后，小心地将混合物用0.5M 盐酸稀释，用乙酸乙酯萃取3次，将合并的有机层用硫酸钠干燥，过滤然后真空浓缩。将残余物用己烷重结晶得到1.24 g(54%)无色固体状(2,5-二氟-4-甲基-苯基)-甲醇。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.05(dd, 1H, J=6.0, 9.2Hz), 6.84(dd, 1H, J=6.4, 10Hz), 4.68(d, 2H, J=6.0Hz), 2.23(s, 3H), 1.76(t, 1H, J=6.0Hz) ppm.

(5-氯-2-氟-4-甲基-苯基)-甲醇

(5-氯-2-氟-4-甲基-苯基)-甲醇按照与(2,5-二氟-4-甲基-苯基)-甲醇类似的方式用2-氯-5-氟甲苯作为原料制得。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.38(d, 1H, J=6.8Hz), 6.92(d, 1H, J=10Hz), 4.69(s, 2H), 2.34(s, 3H) ppm.

4-氯-2,6-二氟-苯甲醛

于-78℃下向3,5-二氟-1-氯苯(5.0g, 34mmol)的四氢呋喃(70mL)溶液中加入正丁基锂的己烷溶液(12.1mL, 2.5M, 30mmol)。搅拌1小时后，加入二甲基甲酰胺(5.2mL, 67mmol)，然后将混合物搅拌1.5小时。将混合物升温至室温，用乙醚稀释然后倒入150mL 0.5M 盐酸中。将水相用乙醚萃取3次，将合并的有机层用硫酸镁干燥，过滤然后真空浓缩，得到5.72 g(96%)无色固体状4-氯-2,6-二氟-苯甲醛。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 10.27(s, 1H), 7.04(d, 2H, J=7.9Hz) ppm.

(4-氯-2,6-二氟-苯基)-甲醇

于0℃下向4-氯-2,6-二氟-苯甲醛(5.7g, 32mmol)、四氢吡喃(150mL)和乙醇(20mL)的混合物中加入硼氢化钠(1.2g, 32mmol)。将混合物搅拌30分钟,升温至室温,补加硼氢化钠(0.40g, 11mmol)使完全进行完全(TLC)。将混合物真空浓缩,用乙醚稀释并小心地用1M盐酸处理。将水相用乙醚萃取3次,将合并的有机层用硫酸镁干燥,过滤然后浓缩。将残余物用戊烷研制得到4.8g(83%)无色固体状(4-氯-2,6-二氟-苯基)-甲醇。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.04(d, 2H, J=7.1Hz), 4.73(s, 2H)ppm。

制备异噻唑苯基氨基甲酸酯的一般方法:

[4-氨基甲酰基-3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯

向(4-氨基甲酰基-3-羟基-异噻唑-5-基)-氨基甲酸苯酯(2.1g, 7.6mmol)、(2,5-二氟-4-甲基-苯基)-甲醇(1.2g, 7.6mmol)、三苯膦(2.1g, 8.0mmol)和四氢吡喃(19mL)的混合物中加入偶氮二羧酸二乙酯(1.3mL, 8.0mmol)。室温搅拌16小时后,补加(2,5-二氟-4-甲基-苯基)-甲醇(0.24g, 1.5mmol)、三苯膦(0.42g, 1.6mmol)和偶氮二羧酸二乙酯(0.30mL, 1.8mmol),然后将混合物搅拌1小时。真空浓缩后,将混合物通过硅胶色谱纯化,用丙酮-乙酸-二氯甲烷(0.5%, 0.5%, 99%)洗脱,用乙醚-己烷研制后得到1.1g(35%)无色固体状[4-氨基甲酰基-3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯。HPLC保留时间:4.8分钟。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.40(t, 2H, J=8.0Hz), 7.27(t, 1H, J=7.2Hz), 7.20(d, 2H, J=8.4Hz), 7.17(dd, 1H, J=6.0, 9.2Hz), 7.00(dd, 1H, J=6.4, 10Hz), 5.49(s, 2H), 2.24(s, 3H)ppm。

[4-氨基甲酰基-3-(2,3-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯

按照实施例3的描述,用(2,3-二氟-4-甲基-苯基)-甲醇制备标

题化合物得到1.7g (57%) 无色固体状[4-氨基甲酰基-3-(2,3-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯。HPLC保留时间: 4.8分钟。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 11.38(s, 1H), 7.40(t, 2H, J=8.0Hz), 7.26(t, 1H, J=7.2Hz), 7.20(d, 1H, J=8.4Hz), 7.14(b, 1H), 7.11(t, 1H, J=7.6Hz), 6.94(t, 1H, J=7.2Hz), 5.6(b, 1H), 5.52(s, 2H), 2.31(d, 3H, J=1.7Hz) ppm.

[4-氨基甲酰基-3-(2,5-二氟-4-氯-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯

按照实施例3的描述, 用(2,5-二氟-4-氯-苄基)-甲醇制备标题化合物得到0.86g (26%) 无色固体状[4-氨基甲酰基-3-(2,5-二氟-4-氯-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯。HPLC保留时间: 4.8分钟。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.73(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.77(m, 2H), 7.51(m, 2H), 7.36(m, 3H), 7.23(s, 1H), 5.51(s, 2H) ppm.

[4-氨基甲酰基-3-(2,6-二氟-4-氯-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯

按照实施例3的描述, 用(2,6-二氟-4-氯-苄基)-甲醇制备标题化合物得到0.86g (26%) 无色固体状[4-氨基甲酰基-3-(2,6-二氟-4-氯-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯。HPLC保留时间: 4.5分钟。¹H NMR(400MHz, CDCl₃, CD₃OD) δ 7.31(t, 2H, J=8.0Hz), 7.18(t, 1H, J=7.6Hz), 7.10(d, 2H, J=7.6Hz), 6.92(d, 2H, J=7.2Hz), 5.45(s, 2H) ppm.

制备异噻唑脲的一般方法

实施例6

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(4-吡咯烷-1-基丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺

将[4-氨基甲酰基-3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯(0.34g, 0.81mmol)、4-吡咯烷基丁胺(0.12g, 0.81mmol)和四氢呋喃(2.8mL)的混合物于45-50℃振摇24小时。将混合物浓缩并通过径向色谱纯化(4mm板, CH₃OH-CHCl₃-NH₄OH (10:89:1)至(15:84:1)), 得到0.31g无色固体状标题化合物。将该物质于-10℃溶于约10mL 4:1甲醇-氯仿并用甲磺酸溶液(0.043mL在0.5mL CH₃OH中的溶液)处理。搅拌5分钟后, 将混合物真空浓缩, 将残余物用甲醇-乙醚研制, 得到0.35 g无色固体状标题化合物(82%)。HPLC保留时间: 3.3分钟。¹H NMR(400MHz, D₂O) δ 6.74(dd, 1H, J=6.0, 9.6Hz), 6.63(dd, 1H, J=6.4, 10.4Hz), 4.61(s, 2H), 3.44(m, 2H), 3.05-2.98(m, 4H), 2.98-2.81(m, 2H), 2.62(s, 3H), 1.95-1.93(m, 4H), 1.83-1.80(m, 2H), 1.6-1.5(m, 2H), 1.4-1.3(m, 2H) ppm; MS(APCI, m/z): 468[M+H]⁺。

实施例7

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(4-羟基-5-哌啶-1-基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺

标题化合物按照与实施例6类似的方法从[4-氨基甲酰基-3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯和5-氨基-1-哌啶-1-基-戊-2-醇制得。HPLC保留时间: 3.3分钟。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.18(dd, 1H, J=6.0, 9.2Hz), 7.05(dd, 1H, J=6.0, 10Hz), 5.47(s, 2H), 3.80(m, 1H), 3.23(t, 2H, J=6.4Hz), 2.7-2.4(m, 7H), 2.25(s, 3H), 1.8-1.4(m, nH) ppm; MS(APCI, m/z): 512[M+H]⁺。

实施例8

(R)-3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-[4-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-丁基]-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺

标题化合物按照与实施例6类似的方法从[4-氨基甲酰基-3-

(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯和(R)-1-(4-氨基-丁基)-吡咯烷-3-醇制得。HPLC保留时间:3.2分钟。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.19(dd, 1H, J=6.0, 9.2Hz), 7.04(dd, 1H, J=6.0, 10Hz), 5.45(s, 2H), 4.34(m, 1H), 3.23(m, 2H), 2.86(dd, 1H, J=6.0, 10.4Hz), 2.78(m, 1H), 2.65-2.54(m, 4H), 2.25(s, 3H), 2.14(m, 1H), 1.73(m, 1H), 1.56(m, 4H) ppm; MS(APCI, m/z): 484[M+H]⁺。

实施例9

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(6-二甲基氨基-己基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺

标题化合物按照与实施例6类似的方法从[4-氨基甲酰基-3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯和N1,N1-二甲基-己烷-1,6-二胺制得。HPLC保留时间:3.4分钟。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.18(dd, 1H, J=6.0, 9.2Hz), 7.03(dd, 1H, J=6.4, 10Hz), 5.45(s, 2H), 3.19(t, 2H, J=7.2Hz), 2.28(m, 2H), 2.24(s, 3H), 2.22(s, 6H), 1.55-1.45(m, 4H), 1.35-1.33(m, 4H) ppm; MS(APCI, m/z): 470[M+H]⁻。

实施例10

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[4-(2-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺

标题化合物按照与实施例6类似的方法从[4-氨基甲酰基-3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯和(S)-[1-(4-氨基-丁基)-吡咯烷-2-基]-甲醇制得。HPLC保留时间:3.2分钟。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.18(dd, 1H, J=6.0, 9.2Hz), 7.04(dd, 1H, J=6, 4, 10Hz), 5.45(s, 2H), 3.62-3.56(m, 2H), 3.29-3.23(m, 2H), 3.02(m, 1H), 2.78(m, 1H), 2.83(m, 1H), 2.51(m, 2H), 2.24(d, 3H, J=1.6Hz), 2.02(m, 1H), 1.88-1.56(m,

7H) ppm; MS (APCI, m/z): 498 [M+H]⁺.

实施例11

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[4-(3-羟基-哌啶-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺

标题化合物按照与实施例6类似的方法从[4-氨基甲酰基-3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯和1-(4-氨基-丁基)-哌啶-3-醇制得。HPLC 保留时间: 3.3分钟。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.18(dd, 1H, J=6.8, 9.6Hz), 7.04(dd, 1H, J=5.6, 10Hz), 5.45(s, 2H), 3.64(m, 1H), 3.24-3.22(m, 2H), 2.90(m, 1H), 2.73(m, 1H), 2.37(m, 2H), 2.25(d, 3H, J=1.6Hz), 1.99-1.87(m, 3H), 1.74(m, 1H), 1.74-1.53(m, 6H) ppm; MS (APCI, m/z): 498 [M+H]⁺.

实施例12

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(5-异丙基氨基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺

标题化合物按照与实施例6类似的方法从[4-氨基甲酰基-3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯和N1-异丙基-戊烷-1,5-二胺制得。HPLC 保留时间: 3.4分钟。¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ 7.20(dd, 1H, J=5.7, 9.0Hz), 7.06(dd, 1H, J=6.3, 10Hz), 5.47(s, 2H), 3.23(t, 2H, J=6.6Hz), 2.93(s, 1H, J=6.3Hz), 2.70(m, 2H), 2.27(d, 3H, J=1.8Hz), 1.7-1.5(m, 4H), 1.5-1.3(m, 2H), 1.11(d, 6H, J=6.6Hz) ppm; MS (APCI, m/z): 470 [M+H]⁺.

实施例13

3-(2,3-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[4-(3,4-二羟基-吡咯烷-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺

标题化合物按照与实施例6类似的方法从[4-氨基甲酰基-3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯和1-(4-氨基-丁基)-吡咯烷-3,4-二醇制得。HPLC保留时间:3.1分钟。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.17(t, 1H, J=7.6Hz), 7.03(t, 1H, J=7.3Hz), 5.49(s, 2H), 4.01(s, 2H), 3.21(s, 2H), 2.93(m, 2H), 2.48(m, 4H), 2.29(s, 3H), 1.54(bs, 4H)ppm; MS(APCI, m/z): 500[M+H]⁻。

实施例14

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-[3-(3-羟基-5-吡咯烷-1-基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺-甲磺酸盐

标题化合物按照与实施例6类似的方法从[4-氨基甲酰基-3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯和1-氨基-5-吡咯烷-1-基-戊-3-醇制得。HPLC保留时间:3.1分钟。¹H NMR(400MHz, D₂O) δ 6.81(d, 2H, J=7.2Hz), 5.17(s, 2H), 3.61(bm, 1H), 3.47(bm, 2H), 3.2-3.0(m, 4H), 2.89(m, 2H), 2.62(s, 3H), 1.94(m, 2H), 1.85-1.2(m, 6H)ppm; MS(APCI, m/z): 518[M+H]⁺。

实施例15

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-[3-(3-羟基-5-吡咯烷-1-基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺-甲磺酸盐

标题化合物按照与实施例6类似的方法从[4-氨基甲酰基-3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯和1-氨基-5-吡咯烷-1-基-戊-3-醇制得。HPLC保留时间:3.3分钟。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.17(d, 2H, J=6.4Hz), 5.51(s, 2H), 3.64(bm, 1H), 3.24(t, 2H, J=6.0Hz), 2.92(m, 1H), 2.72(m, 1H), 2.39(m, 2H), 1.98(m, 1H), 1.87(m, 2H), 1.75(m, 1H), 1.54(m, 4H), 1.22(m, 2H)ppm; MS(APCI, m/z): 517[M+H]⁺。

实施例16

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-[3-(3-羟基-5-吡咯烷-1-基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺-甲磺酸盐

标题化合物按照与实施例6类似的方法从[4-氨基甲酰基-3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯和1-氨基-5-吡咯烷-1-基-戊-3-醇制得。HPLC保留时间: 3.3分钟。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.17(d, 2H, J=6.4Hz), 5.51(s, 2H), 3.64(bm, 1H), 3.24(t, 2H, J=6.0Hz), 2.92(m, 1H), 2.72(m, 1H), 2.39(m, 2H), 1.98(m, 1H), 1.87(m, 2H), 1.75(m, 1H), 1.54(m, 4H), 1.22(m, 2H)ppm; MS(APCI, m/z): 517[M+H]⁺。

实施例17

5-(3-{4-[二-(2-羟基-乙基)-氨基]-丁基}-脲基)-3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺

标题化合物按照与实施例6类似的方法从[4-氨基甲酰基-3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯和2-[(4-氨基-丁基)-(2-羟基-乙基)-氨基]-乙醇制得。HPLC保留时间: 3.1分钟。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.20(dd, 1H, J=6.0, 9.2Hz), 7.04(dd, 1H, J=6.8, 9.6Hz), 5.45(s, 2H), 3.63(t, 4H, J=5.6Hz), 3.28(m), 2.74(m, 4H), 2.68(m, 2H), 2.25(d, 3H, J=2.0Hz), 1.56(m, 4H)ppm; MS(APCI, m/z): 502[M+H]⁺。

实施例18

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[4-(3,4-二羟基-吡咯烷-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺

标题化合物按照与实施例8类似的方法从[4-氨基甲酰基-3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯和1-(4-氨基-丁基)-吡咯烷-3,4-二醇制得。HPLC保留时间: 分钟。¹H

NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.20 (dd, 1H, J=6.0, 9.2Hz), 7.04 (dd, 1H, J=6.8, 9.6Hz), 5.45 (s, 2H), 3.63 (t, 4H, J=5.6Hz), 3.28 (m), 2.74 (m, 4H), 2.68 (m, 2H), 2.25 (d, 3H, J=2.0Hz), 1.56 (m, 4H) ppm.

实施例19

5-[3-(4-叔丁基氨基-3-羟基-丁基)-脲基]-3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺

标题化合物按照与实施例6类似的方法从[4-氨基甲酰基-3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯和4-氨基-1-叔丁基氨基-丁-2-醇制得。HPLC 保留时间: 3.3分钟。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.18 (dd, 1H, J=6.8, 9.6Hz), 7.04 (dd, 1H, J=6.4, 10Hz), 5.45 (s, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.34 (t, 2H, J=7.6Hz), 2.58 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.69-1.60 (m, 2H), 1.12 (s, 9H) ppm; MS (APCI, m/z): 486 [M+H]⁻.

实施例20

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-{3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺-盐酸盐

标题化合物按照与实施例6类似的方法从[4-氨基甲酰基-3-(2,6-二氟-4-氯-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯和3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙胺制得。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 6.86 (bm, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.4-2.6 (bm, 8H), 3.10 (b, 2H), 2.63 (b, 5H), 1.67 (m, 2H) ppm; MS (APCI, m/z): 503 [M+H]⁺.

实施例21

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-[3-(3-羟基-5-异丙基氨基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺

标题化合物按照与实施例6类似的方法从[4-氨基甲酰基-3-

(2,6-二氟-4-氯-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯和1-氨基-5-异丙基氨基-戊-3-醇制得。HPLC保留时间：3.2分钟。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.17(d, 1H, J =7.6Hz), 5.52(s, 2H), 3.69(m, 1H), 3.34(t, 2H, J=6.4Hz), 2.80(s, 1H, J=6.0Hz), 2.73(m, 2H), 1.68-1.58(m, 4H), 1.06(d, 6H, J=6.0Hz)ppm; MS(APCI, m/z): 506[M+H]⁺。

实施例22

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-[3-(3-羟基-5-异丙基氨基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺

标题化合物按照与实施例6类似的方法从[4-氨基甲酰基-3-(2,6-二氟-4-氯-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯和1-氨基-5-异丙基氨基-戊-3-醇制得。HPLC保留时间：3.2分钟。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.17(d, 1H, J =7.6Hz), 5.52(s, 2H), 3.69(m, 1H), 3.34(t, 2H, J=6.4Hz), 2.80(s, 1H, J=6.0Hz), 2.73(m, 2H), 1.68-1.58(m, 4H), 1.06(d, 6H, J=6.0Hz)ppm; MS(APCI, m/z): 506[M+H]⁺。

实施例23

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-{6-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-己基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺

标题化合物按照与实施例6类似的方法从[4-氨基甲酰基-3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯和2-[4-(6-氨基-己基)-哌嗪-1-基]-乙醇制得。HPLC保留时间：3.0分钟。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.17(d, 1H, J =6.4, 9.6Hz), 7.01(m, 1H), 5.44(s, 2H), 3.64(t, 2H, J=5.6Hz), 3.18(t, 2H, J=6.8Hz), 2.7-2.4(bm, 8H), 2.50(t, 2H, J=6.0Hz), 2.33(m, 2H), 2.23(s, 3H), 1.50(m, 4H), 1.35(m, 4H)ppm; MS(APCI, m/z): 555[M+H]⁺。

实施例243-(4-氟-2,5-二氟-苄氧基)-5-[3-(6-二甲基氨基-己基)-脲基]-
异噻唑-4-甲酸酰胺

标题化合物按照与实施例6类似的方法从[4-氨基甲酰基-3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯和2-[4-(6-氨基-己基)-哌嗪-1-基]-乙醇制得。HPLC保留时间: 3.0分钟。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.17(d, 1H, J=6.4, 9.6Hz), 7.01(m, 1H), 5.44(s, 2H), 3.64(t, 2H, J=5.6Hz), 3.18(t, 2H, J=6.8Hz), 2.7-2.4(bm, 8H), 2.50(t, 2H, J=6.0Hz), 2.33(m, 2H), 2.23(s, 3H), 1.50(m, 4H), 1.35(m, 4H)ppm; MS(APCI, m/z): 555[M+H]⁺。

实施例255-{3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-脲基}-3-(2,3,6-三氟-4-甲
基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺

标题化合物按照与实施例1类似的方法从[4-氨基甲酰基-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯和3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙胺制得。MS(APCI, m/z): 501[M+H]⁺。

实施例263-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-
脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺

标题化合物按照与实施例1类似的方法从[4-氨基甲酰基-3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯和3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙胺制得。MS(APCI, m/z): 465[M+H]⁺。

实施例273-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(5-异丙基氨基-戊基)-脲基]-异
噻唑-4-甲酸酰胺

标题化合物按照与实施例1类似的方法从[4-氨基甲酰基-3-(2-

氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯和 N-异丙基-戊烷-1,5-二胺制得。MS (APCI, m/z): 452[M+H]⁺。

实施例28

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(4-吡咯烷-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺

标题化合物按照与实施例1类似的方法从[4-氨基甲酰基-3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯和4-吡咯烷-1-基-丁胺制得。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.63 (br. s, 4H), 1.83 (br. s, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.46-2.52 (m, 6H), 3.28 (s, 2H), 5.40 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 6.74 (d, J=8.3Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.94 (br. s, 1H), 10.83 (br. s, 1H) ppm; MS (APCI, m/z): 468[M+H]⁺。

实施例29

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-{4-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-丁基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺

标题化合物按照与实施例1类似的方法从[4-氨基甲酰基-3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯和2-[4-(4-氨基-丁基)-哌嗪-1-基]-乙醇制得。MS (APCI, m/z): 527[M+H]⁺。

实施例30

3-(4-溴-2,6-二氟-苄氧基)-5-[3-(4-吡咯烷-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺

标题化合物按照与实施例1类似的方法从[3-(4-溴-2,6-二氟-苄氧基)-4-氨基甲酰基-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯和4-吡咯烷-1-基-丁胺制得。MS (APCI, m/z): 532和534[M+H]⁺。

实施例31

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(4-羟基-5-哌啶-1-基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺

标题化合物按照与实施例1类似的方法从[4-氨基甲酰基-3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯和5-氨基-1-哌啶-1-基-戊-2-醇制得。MS (APCI, m/z): 512[M+H]⁺。

实施例32

3-(4-溴-2,3,6-三氟-苄氧基)-5-{3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺

标题化合物按照与实施例1类似的方法从[3-(4-溴-2,3,6-三氟-苄氧基)-4-氨基甲酰基-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯和3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙胺制得。MS (APCI, m/z): 565和567[M+H]⁺。

实施例33

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺

标题化合物按照与实施例1类似的方法从[4-氨基甲酰基-3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯和3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙胺制得。MS (APCI, m/z): 483[M+H]⁺。

实施例34

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(3-羟基-5-吡咯烷-1-基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺

标题化合物按照与实施例1类似的方法从[4-氨基甲酰基-3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯和1-氨基-5-吡咯烷-1-基-戊-3-醇制得。MS (APCI, m/z): 498[M+H]⁺。

实施例35

5-[3-(4-吡咯烷-1-基-丁基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺

标题化合物按照与实施例1类似的方法从[4-氨基甲酰基-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯和4-吡咯烷-1-基-丁胺制得。MS (APCI, m/z): 486[M+H]⁺。

实施例36

5-[3-(3-羟基-5-吡咯烷-1-基-戊基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺

标题化合物按照与实施例1类似的方法从[4-氨基甲酰基-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯和1-氨基-5-吡咯烷-1-基-戊-3-醇制得。MS (APCI, m/z): 516[M+H]⁺。

实施例37

5-{3-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-脲基}-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺

标题化合物按照与实施例1类似的方法从[4-氨基甲酰基-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯和2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙胺制得。MS (APCI, m/z): 472[M+H]⁺。

实施例38

5-[3-(4-二甲基氨基-丁基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺

标题化合物按照与实施例1类似的方法从[4-氨基甲酰基-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯和N,N-二甲基-丁烷-1,4-二胺制得。MS (APCI, m/z): 460[M+H]⁺。

实施例39

5-[3-(3-二甲基氨基-丙基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)

基)-异噻唑-4-甲酸酰胺

标题化合物按照与实施例1类似的方法从[4-氨基甲酰基-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯和N,N-二甲基-丙烷-1,3-二胺制得。MS (APCI, m/z): 446[M+H]⁺。

实施例40

5-[3-(3-羟基-5-异丙基氨基-戊基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺

标题化合物按照与实施例1类似的方法从[4-氨基甲酰基-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯和1-氨基-5-异丙基氨基-戊-3-醇制得。MS (APCI, m/z): 504[M+H]⁺。

实施例41

5-[3-(3-异丙基氨基-丙基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺

标题化合物按照与实施例1类似的方法从[4-氨基甲酰基-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯和N-异丙基-丙烷-1,3-二胺制得。MS (APCI, m/z): 460[M+H]⁺。

实施例42

5-{3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丁基]-脲基}-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺

标题化合物按照与实施例1类似的方法从[4-氨基甲酰基-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯和4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丁胺制得。MS (APCI, m/z): 515[M+H]⁺。

实施例43

5-(3-{4-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-丁基}-脲基)-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺

标题化合物按照与实施例1类似的方法从[4-氨基甲酰基-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯和2-[4-(4-氨基-丁基)-哌嗪-1-基]-乙醇制得。MS (APCI, m/z): 545[M+H]⁺。

实施例44

5-[3-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺

标题化合物按照与实施例1类似的方法从[4-氨基甲酰基-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯和3-吡咯烷-1-基-丙胺制得。MS (APCI, m/z): 472[M+H]⁺。

实施例45

5-[3-(4-羟基-5-哌啶-1-基-戊基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺

标题化合物按照与实施例1类似的方法从[4-氨基甲酰基-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯和5-氨基-1-哌啶-1-基-戊-2-醇制得。MS (APCI, m/z): 530[M+H]⁺。

实施例46

5-(3-{4-[乙基-(2-羟基-乙基)-氨基]丁基}-脲基)-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺

标题化合物按照与实施例1类似的方法从[4-氨基甲酰基-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯和2-[(4-氨基-丁基)-乙基-氨基]-乙醇制得。MS (APCI, m/z): 504[M+H]⁺。

实施例47

3-(4-溴-2,6-二氟-苄氧基)-5-{3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙

基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺

标题化合物按照与实施例1类似的方法从[3-(4-溴-2,6-二氟-苄氧基)-4-氨基甲酰基-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯和3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙胺制得。MS (APCI, m/z): 547和549[M+H]⁺。

实施例48

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺

标题化合物按照与实施例1类似的方法从[4-氨基甲酰基-3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯和2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙胺制得。MS (APCI, m/z): 454[M+H]⁺。

实施例49

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(4-二甲基氨基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺

标题化合物按照与实施例1类似的方法从[4-氨基甲酰基-3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯和N,N-二甲基-丁烷-1,4-二胺制得。MS (APCI, m/z): 442[M+H]⁺。

实施例50

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(3-二甲基氨基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺

标题化合物按照与实施例1类似的方法从[4-氨基甲酰基-3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯和N,N-二甲基-丙烷-1,3-二胺制得。MS (APCI, m/z): 428[M+H]⁺。

实施例51

3-(4-溴-2,3,6-三氟-苄氧基)-5-[3-(4-吡咯烷-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺

标题化合物按照与实施例1类似的方法从[3-(4-溴-2,3,6-三氟-苄氧基)-4-氨基甲酰基-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯和4-吡咯烷-1-基-丁胺制得。MS (APCI, m/z): 550和552[M+H]⁺。

实施例52

5-[3-(3-甲基氨基-丙基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺

标题化合物按照与实施例1类似的方法从[4-氨基甲酰基-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯和N-甲基-丙烷-1,3-二胺制得。MS (APCI, m/z): 432[M+H]⁺。

实施例53

5-[3-(3-氨基-丙基)-3-甲基-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺

标题化合物按照与实施例1类似的方法从[4-氨基甲酰基-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯和N-甲基-丙烷-1,3-二胺制得。MS (APCI, m/z): 432[M+H]⁺。

实施例54

5-[3-(4-二乙基氨基-丁基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺

标题化合物按照与实施例1类似的方法从[4-氨基甲酰基-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯和N,N-二乙基-丁烷-1,4-二胺制得。MS (APCI, m/z): 488[M+H]⁺。

实施例55

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺

标题化合物按照与实施例1类似的方法从[4-氨基甲酰基-3-

(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯和3-吡咯烷-1-基-丙胺制得。MS (APCI, m/z): 454 [M+H]⁺。

实施例56

3-(3-氯-2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(4-二甲基氨基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺

标题化合物按照与实施例1类似的方法从[4-氨基甲酰基-3-(3-氯-2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯和N,N-二乙基-丁烷-1,4-二胺制得。MS (APCI, m/z): 476 [M+H]⁺。

实施例57

5-(3-{4-[二-(2-羟基-乙基)-氨基]-丁基}-脲基)-3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺

标题化合物按照与实施例1类似的方法从[4-氨基甲酰基-3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-氨基甲酸苯酯和2-[(4-氨基-丁基)-(2-羟基-乙基)-氨基]-乙醇制得。MS (APCI, m/z): 502 [M+H]⁺。

以下具体化合物采用以上描述的一般合成方法并参照反应方案1-5以及以上制备例和实施例中描述的具体合成方法制得。

- (3-叔丁基-异噻唑-5-基)-(6,7-二甲氧基-喹啉-4-基)-胺;
- 3-乙基硫基-5-(3-己基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 5-(3-苄基-脲基)-3-乙基硫基-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 3-乙基硫基-5-(3-乙基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 3-乙基硫基-5-[(吡咯烷-1-羰基)-氨基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 5-(3-丁基-脲基)-3-乙基硫基-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 5-(3,3-二甲基-脲基)-3-丙基硫基-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 5-(3-甲基-脲基)-3-丙基硫基-异噻唑-4-甲酸酰胺;

- 5-(3-丁基-脲基)-3-丙基硫基-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 5-(3-甲基-脲基)-3-戊基硫基-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 5-(3,3-二甲基-脲基)-3-戊基硫基-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 5-(3,3-二甲基-脲基)-3-异丙基硫基-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 3-戊基硫基-5-脲基-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 3-苄基硫基-5-(3,3-二甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 5-(3,3-二甲基-脲基)-3-丙氧基-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- (3-丁氧基-4-氨基甲酰基-异噻唑-5-基)-氨基甲酸乙酯;
- 5-(3,3-二甲基-脲基)-3-苄乙基硫基-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 5-(3,3-二甲基-脲基)-3-己基硫基-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 3-(4-氯-丁基硫基)-5-(3,3-二甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 3-丁氧基-5-(3,3-二甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 3-丁基硫基-5-(3,3-二甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 3-环己基硫基-5-(3-甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 5-(3,3-二甲基-脲基)-3-(3-甲基-丁基硫基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 5-(3,3-二甲基-脲基)-3-戊氧基-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 5-(3,3-二甲基-脲基)-3-丙-2-炔基硫基-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 5-(3,3-二甲基-脲基)-3-庚基硫基-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 5-(3,3-二甲基-脲基)-3-异丁基硫基-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 5-(3-甲基-脲基)-3-苯基硫基-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 5-(3,3-二甲基-脲基)-3-(3-羟基-丁基硫基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 5-氨基-3-丙氧基-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 3-丙氧基-5-(3-丙基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 5-(3-丁基-脲基)-3-丙氧基-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 5-(3-乙基-脲基)-3-丙氧基-异噻唑-4-甲酸酰胺;

- 5-(3-戊基-脲基)-3-丙氧基-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 5-(3-己基-脲基)-3-丙氧基-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 5-[(氮杂环丁烷-1-羰基)-氨基]-3-丙氧基-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 吡啶-1-甲酸(4-氨基甲酰基-3-丙氧基-异噻唑-5-基)-酰胺;
- 5-(3-苄乙基-脲基)-3-丙氧基-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 3-丙氧基-5-[(吡咯烷-1-羰基)-氨基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 5-(3,3-二甲基-脲基)-3-甲基硫基-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 3-环戊基硫基-5-(3,3-二甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 5-(3-苄基-脲基)-3-丙氧基-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 5-(3,3-二甲基-脲基)-3-(萘-1-基甲基硫基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 3-[4-氨基甲酰基-5-(3,3-二甲基-脲基)-异噻唑-3-基硫基]-丙酸;
- 3-丙氧基-5-脲基-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 3-丙氧基-5-(3-吡啶-3-基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 5-(3,3-二甲基-脲基)-3-(4-甲基-苄基硫基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 5-(3,3-二甲基-脲基)-3-(4-甲氧基-苄基硫基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 5-(3,3-二甲基-脲基)-3-(4-甲基-戊基硫基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 5-(3-丁基-脲基)-3-戊基硫基-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 5-乙酰基氨基-3-戊基硫基-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 5-苯甲酰基氨基-3-戊基硫基-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 3-癸基氧基-5-(3,3-二甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 吗啉-4-甲酸(4-氨基甲酰基-3-戊基硫基-异噻唑-5-基)-酰胺;
- 5-[3-(2-羟基-乙基)-脲基]-3-戊基硫基-异噻唑-4-甲酸酰胺;

胺；

5-[(3-羟基-氮杂环丁烷-1-羰基)-氨基]-3-戊基硫基-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-[3-(3-羟基-丙基)-脲基]-3-戊基硫基-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-戊基硫基-5-(3-丙基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-(3,3-二甲基-脲基)-3-己氧基-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-(3,3-二甲基-脲基)-3-庚氧基-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-(3-异丁基-脲基)-3-戊基硫基-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-(3-咪喃-2-基甲基-脲基)-3-戊基硫基-异噻唑-4-甲酸酰胺；

胺；

5-(3,3-二甲基-脲基)-3-辛基氧基-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-(3,3-二甲基-脲基)-3-(3-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-烯丙氧基-5-(3,3-二甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-(3,3-二甲基-脲基)-3-壬基氧基-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-(3,3-二甲基-脲基)-3-(萘-2-基甲基硫基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-(3,3-二甲基-脲基)-3-(3-甲基-丁-2-烯基氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-(3,3-二甲基-脲基)-3-(3-苄基-烯丙氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-(3,3-二甲基-脲基)-3-戊-2-烯基氧基-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-(3,3-二甲基-脲基)-3-(2-甲基-烯丙氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-苄氧基-5-(3,3-二甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-(3,3-二甲基-脲基)-3-苄基乙氧基-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2-环己基-乙氧基)-5-(3,3-二甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸

酰胺；

5-(3-乙基-脲基)-3-戊基硫基-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-[3-(3-二甲基氨基-丙基)-脲基]-3-戊基硫基-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-(3,3-二甲基-脲基)-3-(2-氟-3-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-(3,3-二甲基-脲基)-3-(3-甲氧基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-戊基硫基-5-(3-噻吩-2-基甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-[3-(3-甲基-丁基)-脲基]-3-戊基硫基-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-[3-(4-羟基-丁基)-脲基]-3-戊基硫基-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-[3-(3-甲氧基-丙基)-脲基]-3-戊基硫基-异噻唑-4-甲酸酰胺；

4-羟基-吡啶-1-甲酸(4-氨基甲酰基-3-戊基硫基-异噻唑-5-基)-酰胺；

5-(3,3-二甲基-脲基)-3-(3-三氟甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-(3,3-二甲基-脲基)-3-(4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-(3,3-二甲基-脲基)-3-(萘-2-基甲氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-庚氧基-5-(3-甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(3,5-二甲基-苄氧基)-5-(3,3-二甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-(3,3-二甲基-脲基)-3-(2-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

[3-(4-氨基甲酰基-3-戊基硫基-异噻唑-5-基)-脲基]-乙酸甲酯;

5-[3-(5-甲基-咪唑-2-基甲基)-脲基]-3-戊基硫基-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(2-羟基-丙基)-脲基]-3-戊基硫基-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[(2,5-二氢-吡咯-1-羰基)-氨基]-3-戊基硫基-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-{3-[2-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-脲基}-3-戊基硫基-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-戊基硫基-5-[3-(四氢-咪唑-2-基甲基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(2-氨基-乙基)-脲基]-3-戊基硫基-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-环丙基甲基-脲基)-3-戊基硫基-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-烯丙基-脲基)-3-戊基硫基-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(2-二甲基氨基-乙基)-脲基]-3-戊基硫基-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-己基硫基-5-(3-异丁基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-己基硫基-5-(3-丙基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3,3-二甲基-脲基)-3-(3-氟-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(3,5-二氟-苄氧基)-5-(3,3-二甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-丁基-脲基)-3-庚氧基-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(3-氯-苄氧基)-5-(3,3-二甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3,3-二甲基-脲基)-3-(3-碘-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3,3-二甲基-脲基)-3-(3-苯氧基-丙氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3,3-二甲基-脲基)-3-(4-苯氧基-丁氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3,3-二甲基-脲基)-3-(3-间-甲苯基-丙氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(5-氟基-戊氧基)-5-(3,3-二甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3,3-二甲基-脲基)-3-甲氧基-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(5-氯-戊氧基)-5-(3,3-二甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氟基-丁氧基)-5-(3,3-二甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-咪喃-2-基甲基-脲基)-3-己基硫基-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-丁基-脲基)-3-己基硫基-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-己基硫基-5-[3-(3-羟基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-戊基硫基-5-(3-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-己基硫基-5-[3-(2-羟基-乙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-苄基硫基-5-(3-甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-{3-[2-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-乙基]-脲基}-3-戊基硫基-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-苄基硫基-5-(3-丁基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

苯甲酸 2-[4-氨基甲酰基-5-(3,3-二甲基-脲基)-异噻唑-3-基氧基]-乙酯;

5-(3,3-二甲基-脲基)-3-(2-苯氧基-乙氧基)-异噻唑-4-甲酸

酰胺；

3-(3-苄氧基-丙氧基)-5-(3,3-二甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸

酰胺；

5-(3,3-二甲基-脲基)-3-(3,3-二苯基-丙氧基)-异噻唑-甲酸

酰胺；

3-(6-氯-己氧基)-5-(3,3-二甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰

胺；

5-(3,3-二甲基-脲基)-3-(2-乙氧基-乙氧基)-异噻唑-4-甲酸

酰胺；

5-(3,3-二甲基-脲基)-3-(4-乙烯基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸

酰胺；

3-环己基甲氧基-5-(3,3-二甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-(3,3-二甲基-脲基)-3-(4-苯基-丁氧基)-异噻唑-4-甲酸酰

胺；

5-(3,3-二甲基-脲基)-3-[3-(3-甲氧基-苯基)-丙氧基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,5-二甲基-苄氧基)-5-(3,3-二甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-己基硫基-5-{3-[2-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-己基硫基-5-[3-(4-羟基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-己基硫基-5-[3-(2-羟基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-苄基硫基-5-[3-(2-羟基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-苄基硫基-5-(3-苄基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-苄基硫基-5-(3-咪喃-2-基甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

- 3-苜基硫基-5-(3-异丁基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 3-己基硫基-5-(3-戊基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 3-己基硫基-5-(3-甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 3-己基硫基-5-[3-(3-甲基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 5-(3-乙基-脲基)-3-己基硫基-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 5-[3-(2-吗啉-4-基-乙基)-脲基]-3-戊基硫基-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 5-[3-(2,3-二羟基-丙基)-脲基]-3-庚氧基-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 3-庚氧基-5-[3-(2-羟基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 3-庚氧基-5-[3-(2-羟基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 3-庚氧基-5-[3-(5-羟基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 3-庚氧基-5-[3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 3-庚氧基-5-[3-(2-羟基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 3-庚氧基-5-[3-(3-羟基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 3-庚氧基-5-[3-(2-羟基-乙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 3-庚氧基-5-[3-(4-羟基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 5-(3,3-二甲基-脲基)-3-(5-甲基-己氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 5-(3,3-二甲基-脲基)-3-(萘-1-基甲氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 5-(3,3-二甲基-脲基)-3-(3-苜基-丙氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 5-(3,3-二甲基-脲基)-3-(4-甲基-戊氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;
- 3-(3-溴-苜氧基)-5-(3,3-二甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(3,4-二甲基-苄氧基)-5-(3,3-二甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,4-二甲基-苄氧基)-5-(3,3-二甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(3,5-二-三氟甲基-苄氧基)-5-(3,3-二甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-苄基硫基)-5-[3-(3-羟基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-苄基硫基-5-[3-(3-羟基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-苄基硫基)-5-(3-咪喃-2-基甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-苄基硫基)-5-[3-(2-羟基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-己基硫基-5-[3-(2-吗啉-4-基-乙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-苄基硫基)-5-(3-异丁基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-苄基-脲基)-3-(4-氯-苄基硫基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-苄基硫基)-5-(3-甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-丁基-脲基)-3-(4-氯-苄基硫基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(2-二甲基氨基-乙基)-脲基]-3-己基硫基-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-己基硫基-5-[3-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3-二甲基氨基-丙基)-脲基]-3-己基硫基-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-己基硫基-5-{3-[3-(2-氧代-吡咯烷-1-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-苄基硫基)-5-[3-(2,3-二羟基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-苄基硫基)-5-[3-(5-羟基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-苄基硫基)-5-[3-(4-羟基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-苄基硫基)-5-[3-(2-羟基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(2,3-二羟基-丙基)-脲基]-3-己基硫基-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-己基硫基-5-[3-(2-羟基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-苄基硫基-5-[3-(2,3-二羟基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-己基硫基-5-[3-(5-羟基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-苄基硫基-5-[3-(2-羟基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-苄基硫基)-5-[3-(2-羟基-乙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-苄基硫基)-5-(3,3-二甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-苄基硫基-5-[3-(5-羟基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

1-(4-氰基-3-戊基硫基-异噻唑-5-基)-3-甲基-脲;

5-(3,3-二甲基-脲基)-3-(2,4,6-三甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3,3-二甲基-脲基)-3-(2-三氟甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3,3-二甲基-脲基)-3-(4-三氟甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,4-二甲基-苄基硫基)-5-(3,3-二甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3,3-二甲基-脲基)-3-(2-氟-苄基硫基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3,3-二甲基-脲基)-3-(3-甲基-苄基-硫基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3,3-二甲基-脲基)-3-(2-氟-3-甲基-苄基硫基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-苄氧基)-5-(3,3-二甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氯-苄基硫基)-5-(3,3-二甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

1-甲基-3-[3-戊基硫基-4-(1H-四唑-5-基)-异噻唑-5-基]-脲;

5-(3,3-二甲基-脲基)-3-(4-氟-苄基硫基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(3-氯-苄基硫基)-5-(3,3-二甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二甲基-苄基硫基)-5-(3,3-二甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(1-溴-萘-2-基甲基硫基)-5-(3,3-二甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(3,4-二甲基-苄基硫基)-5-(3,3-二甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(联苯基-4-基甲氧基)-5-(3,3-二甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3,3-二甲基-脲基)-3-(2-氟-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺

胺；

3-(2-氯-苄氧基)-5-(3,3-二甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

胺；

5-(3,3-二甲基-脲基)-3-(4-异丙基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-(3,3-二甲基-脲基)-3-(2,3,4,5,6-五甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(4-氯-苄基硫基)-5-[3-(2-二甲基氨基-乙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(4-氯-苄基硫基)-5-[3-(3-二甲基氨基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(4-氯-苄基硫基)-5-[3-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(4-氯-苄基硫基)-5-{3-[2-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(4-氯-苄基硫基)-5-{3-[2-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-乙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(4-氯-苄基硫基)-5-[3-(2-吗啉-4-基-乙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(4-氯-苄基硫基)-5-{3-[3-(2-氧代-吡咯烷-1-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-丁-2-烯基氧基-5-(3,3-二甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-(3,3-二甲基-脲基)-3-(4-甲氧基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,4-二氟-苄氧基)-5-(3,3-二甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-(3-仲丁基-脲基)-3-(4-氯-苄基硫基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(4-氯-苄基硫基)-5-[3-(2,2-二甲基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-苄基硫基)-5-[3-(1-乙基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-苄基硫基)-5-(3-环丙基甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-苄基硫基)-5-[3-(1-甲基-1-苄基-乙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-苄基硫基)-5-[3-(3,4-二氟-苄基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2-氟-苄氧基)-5-(3,3-二甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-叔丁基-苄氧基)-5-(3,3-二甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-异丁基-脲基)-3-(4-甲基-苄基硫基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-丁基-脲基)-3-(4-甲基-苄基硫基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3-羟基-丙基)-脲基]-3-(4-甲基-苄基硫基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

(4-氨基甲酰基-3-硫基-异噻唑-5-基)-氨基甲酸苯酯;

5-(3-丁基-脲基)-3-(3,4-二氯-苄基硫基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(3,4-二氯-苄基硫基)-5-(3-异丁基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(3,4-二氯-苄基硫基)-5-[3-(3-羟基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

4-[4-氨基甲酰基-5-(3-异丁基-脲基)-异噻唑-3-基硫基甲基]-苯甲酸甲酯;

4-[5-(3-丁基-脲基)-4-氨基甲酰基-异噻唑-3-基硫基甲基]-
苯甲酸甲酯;

4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(3-羟基-丙基)-脲基]-异噻唑-3-基
硫基甲基}-苯甲酸甲酯;

3-(3,3-二苯基-丙基硫基)-5-[3-(3-羟基-丙基)-脲基]-异噻
唑-4-甲酸酰胺;

3-(3,3-二苯基-丙基硫基)-5-(3-异丁基-脲基)-异噻唑-4-甲
酸酰胺;

5-(3-丁基-脲基)-3-(3,3-二苯基-丙基硫基)-异噻唑-4-甲酸
酰胺;

5-[3-(2-二甲基氨基-乙基)-脲基]-3-(3,3-二苯基-丙基硫
基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-己基硫基-5-[3-(2-甲氧基-乙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰
胺;

3-己基硫基-5-[3-(2-吡啶-2-基-乙基)-脲基]-异噻唑-4-甲
酸酰胺;

3-己基硫基-5-[3-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-脲基]-异噻唑-4-
甲酸酰胺;

5-(3,3-二甲基-脲基)-3-(2-甲氧基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸
酰胺;

3-(2,3-二氯-苄氧基)-5-(3,3-二甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸
酰胺;

3-苄基硫基-5-[3-(2-二甲基氨基-乙基)-脲基]-异噻唑-4-甲
酸酰胺;

5-[3-(2-二甲基氨基-乙基)-脲基]-3-(4-甲基-苄基硫基)-异
噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(2-二甲基氨基-乙基)-脲基]-3-(4-甲氧基-苄基硫基)-
异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(2-二甲基氨基-乙基)-脲基]-3-(3-甲氧基-苄基硫基)-

异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-[3-(2-二甲基氨基-乙基)-脲基]-3-(2-甲基-苄基硫基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-[3-(2-二甲基氨基-乙基)-脲基]-3-(2-甲氧基-苄基硫基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-{4-氨基甲酰基-5-[3-(2-二甲基氨基-乙基)-脲基]-异噻唑-3-基硫基甲基}-苯甲酸甲酯；

3-苄基硫基-5-[3-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(4-甲基-苄基硫基)-5-[3-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(4-甲氧基-苄基硫基)-5-[3-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(3-甲氧基-苄基硫基)-5-[3-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(3-甲氧基-苄基硫基)-5-[3-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-3-基硫基甲基}-苯甲酸甲酯；

3-(2-氯-苄基硫基)-5-[3-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2-氟-苄基硫基)-5-[3-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-(3-异丁基-脲基)-3-(2-甲基-苄基硫基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-(3-异丁基-脲基)-3-(3-甲氧基-苄基硫基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-(3-异丁基-脲基)-3-(4-甲氧基-苄基硫基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-(3-异丁基-脲基)-3-(3-甲基-苄基硫基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-苄基硫基)-5-(3-异丁基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氟-苄基硫基)-5-(3-异丁基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-3-甲基-苄基硫基)-5-(3-异丁基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,4-二氟-苄基硫基)-5-(3-异丁基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(5-氟-噻吩-2-基甲基硫基)-5-(3-异丁基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基硫基)-5-(3-异丁基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-环丙基甲基-脲基)-3-(3,4-二甲基-苄基硫基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(3,4-二甲基-苄基硫基)-5-(3-异丁基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2-氟-苄基硫基)-5-(3-异丁基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,4-二甲基-苄基硫基)-5-(3-异丁基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(3,4-二甲基-苄基硫基)-5-[3-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2-氟-苄基硫基)-5-[3-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-环丙基甲基-脲基)-3-(4-甲基-苄基硫基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(3,4-二甲基-苄基硫基)-5-[3-(2-吗啉-4-基-乙基)-脲

基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(2,2-二甲基-丙基)-脲基]-3-(4-甲基-苄基硫基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-环丙基甲基-脲基)-3-(3,4-二氯-苄基硫基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-环丙基甲基-脲基)-3-(3-甲氧基-苄基硫基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2-氟-苄基硫基)-5-[3-(3,4-二氟-苄基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3,4-二氟-苄基)-脲基]-3-(3,3-二苯基-丙基硫基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3,4-二氟-苄基)-脲基]-3-(4-甲氧基-苄基硫基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3,4-二氟-苄基)-脲基]-3-(3,4-二甲基-苄基硫基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(3-甲基-苄基硫基)-5-[3-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(2-二甲基氨基-乙基)-脲基]-3-(3-甲基-苄基硫基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(2-二甲基氨基-乙基)-脲基]-3-(3,4-二甲基-苄基硫基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2-氟-苄基硫基)-5-[3-(3-羟基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-{4-氨基甲酰基-5-[3-(3,4-二氟-苄基)-脲基]-异噻唑-3-基硫基甲基}-苯甲酸甲酯;

3-{4-氨基甲酰基-5-[3-(3-羟基-丙基)-脲基]-异噻唑-3-基硫基甲基}-苯甲酸甲酯;

5-[3-(3,4-二氟-苄基)-脲基]-3-苯乙基硫基-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3,4-二氟-苄基)-脲基]-3-(4-甲基-苄基硫基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3,4-二氟-苄基)-脲基]-3-(2,4-二甲基-苄基硫基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-叔丁基-苄基硫基)-5-(3,3-二甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-甲基-苄基硫基)-5-[3-(2-苯基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(1,2-二甲基-丙基)-脲基]-3-(4-甲基-苄基硫基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3,5-二氟-苄基)-脲基]-3-(4-甲基-苄基硫基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-{3-[1-(4-氟-苯基)-乙基]-脲基}-3-(4-甲基-苄基硫基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3-氟-苄基)-脲基]-3-(4-甲基-苄基硫基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(4-氟-2-三氟甲基-苄基)-脲基]-3-(4-甲基-苄基硫基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3-氯-4-氟-苄基)-脲基]-3-(4-甲基-苄基硫基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2-氟-苄氧基)-5-(3-异丁基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2-氟-苄氧基)-5-(3-丁基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2-氟-苄氧基)-5-[3-(2,2-二甲基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2-氟-苄氧基)-5-(3-咪喃-2-基甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-烯丙基-脲基)-3-(4-溴-2-氟-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸

酰胺；

3-(4-溴-2-氟-苄氧基)-5-(3-环丁基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(4-溴-2-氟-苄氧基)-5-[3-(3,3-二甲基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(4-溴-2-氟-苄氧基)-5-(3-环丙基甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(4-溴-2-氟-苄氧基)-5-[3-(3-苯基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-[3-(2-异丙基氨基-乙基)-脲基]-3-(4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-(3-环己基甲基-脲基)-3-(4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-(3-异丁基-脲基)-3-(4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-{3-(3-二甲基氨基-丙基)-脲基}-3-(4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(5-氯-噻吩-2-基甲基硫基)-5-[3-(3,4-二氟-苄基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(5-氯-噻吩-2-基甲基硫基)-5-(3-环丙基甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(5-氯-噻吩-2-基甲基硫基)-5-[3-(2-吗啉-4-基-乙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(5-氯-噻吩-2-基甲基硫基)-5-[3-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-[3-(3,4-二氟-苄基)-脲基]-3-(5-甲基-噻吩-2-基甲基硫基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(5-氯-噻吩-2-基甲氧基)-5-(3-环丙基甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-(3-异丁基-脲基)-3-(5-甲基-噻吩-2-基甲基硫基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(5-氯-噻吩-2-基甲氧基)-5-[3-(3,4-二氯-苄基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-环丙基甲基-脲基)-3-(5-甲基-噻吩-2-基甲基硫基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(5-甲基-噻吩-2-基甲基硫基)-5-[3-(2-吗啉-4-基-乙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(5-甲基-噻吩-2-基甲基硫基)-5-[3-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-苄氧基)-5-[3-(3-羟基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2-氟-苄氧基)-5-[3-(3,4-二氯-苄基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2-氟-苄氧基)-5-[3-(2-二甲基氨基-乙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2-氟-苄氧基)-5-[3-(3-二甲基氨基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2-氟-苄氧基)-5-(3-咪唑-2-基甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2-氟-苄氧基)-5-[3-(2-吗啉-4-基-乙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,3-二氯-苄氧基)-5-[3-(2-吗啉-4-基-乙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,3-二氯-苄氧基)-5-[3-(3-吗啉-4-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,3-二氯-苄氧基)-5-[3-(3-羟基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,3-二氯-苄氧基)-5-[3-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-脲基]-

异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,3-二氯-苄氧基)-5-[3-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-脲基]-
异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,3-二氯-苄氧基)-5-{3-[2-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-脲
基}-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,3-二氯-苄氧基)-5-[3-(1-乙基-吡咯烷-2-基甲基)-脲
基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,3-二氯-苄氧基)-5-[3-(2-异丙基氨基-乙基)-脲基]-异
噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,3-二氯-苄氧基)-5-[3-(3-二乙基氨基-2-羟基-丙基)-
脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(4-氯-2-氟-苄氧基)-5-[3-(3-吗啉-4-基-丙基)-脲基]-异
噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(4-氯-2-氟-苄氧基)-5-[3-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-脲基]-
异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(4-氯-2-氟-苄氧基)-5-[3-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-脲基]-
异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(4-氯-2-氟-苄氧基)-5-[3-(3-咪唑-1-基-丙基)-脲基]-异
噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(4-氯-2-氟-苄氧基)-5-[3-(3-羟基-丙基)-脲基]-异噻唑-
4-甲酸酰胺；

3-(4-氯-2-氟-苄氧基)-5-[3-(3,4-二氟-苄基)-脲基]-异噻
唑-4-甲酸酰胺；

3-(4-氯-2-氟-苄氧基)-5-[3-(2-羟基-丙基)-脲基]-异噻唑-
4-甲酸酰胺；

5-(3-环丙基甲基-脲基)-3-(2,3-二氯-苄氧基)-异噻唑-4-甲
酸酰胺；

3-(4-溴-2-氟-苄氧基)-5-[3-(3-异丙基氨基丙基)-脲基]-异
噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(4-溴-2-氟-苄氧基)-5-[3-(2-仲丁基氨基-乙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2-氟-苄氧基)-5-[3-(2-羟基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2-氟-苄氧基)-5-[3-(2-羟基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,3-二氟-苄氧基)-5-[3-(2-吗啉-4-基-乙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,3-二氟-苄氧基)-5-[3-(3-吗啉-4-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,3-二氟-苄氧基)-5-(3-异丁基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,3-二氟-苄氧基)-5-[3-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,3-二氟-苄氧基)-5-[3-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-3-甲基-苄氧基)-5-[3-(2-吗啉-4-基-乙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-3-甲基-苄氧基)-5-(3-异丁基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-苄氧基)-5-[3-(2-羟基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-苄氧基)-5-[3-(2-羟基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(2-二甲基氨基-丙基)-脲基]-3-(2-氟-3-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-3-甲基-苄氧基)-5-[3-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-3-甲基-苄氧基)-5-[3-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,3-二氯-苄氧基)-5-[3-(2-二甲基氨基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-3-甲基-苄氧基)-5-[3-(3-吗啉-4-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2-氟-苄氧基)-5-[3-(5-甲基-咪唑-2-基-甲基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(3-氟-2,4-二甲基-苄氧基)-5-(3-异丁基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2-氟-苄氧基)-5-[3-(3-羟基-2-甲基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2-氟-苄氧基)-5-[3-(2-甲基-3-吗啉-4-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,3-二氯-苄氧基)-5-[3-(3-羟基-2-甲基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,3-二氯-苄氧基)-5-[3-(2-甲基-3-吗啉-4-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(3-氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(3-羟基-2-甲基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(3-氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(2-甲基-3-吗啉-4-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(3,4-二氯-苄氧基)-5-[3-(3-羟基-2-甲基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(3,4-二氯-苄氧基)-5-[3-(2-甲基-3-吗啉-4-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,3-二氯-苄氧基)-5-[3-(3-咪唑-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,3-二氯-苄氧基)-5-[3-(3-咪唑-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(3-氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(3-咪唑-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-苄氧基)-5-[3-(2-吗啉-4-基-乙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-苄氧基)-5-[3-(3-吗啉-4-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-苄氧基)-5-[3-(3-咪唑-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-苄氧基)-5-[3-(3-羟基-2-甲基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-苄氧基)-5-[3-(2-吗啉-4-基-乙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-苄氧基)-5-[3-(3-咪唑-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-苄氧基)-5-[3-(2-甲基-3-吗啉-4-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2-氟-苄氧基)-5-[3-(2-异丙基氨基-乙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(3-氟-2,4-二甲基-苄氧基)-5-[3-(2-异丙基氨基-乙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(3-氟-2,4-二甲基-苄氧基)-5-[3-(3-异丙基氨基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(2-仲丁基氨基-乙基)-脲基]-3-(3-氟-2,4-二甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(3-氟-2,4-二甲基-苄氧基)-5-[3-(2-羟基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(3-氟-2,4-二甲基-苄氧基)-5-[3-(2-羟基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(2-仲丁基氨基-乙基)-脲基]-3-(2-氟-4-甲基-苄氧

基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(3-异丙基氨基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(2-异丙基氨基-乙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(2-羟基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(3-咪唑-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,4-二甲基-苄氧基)-5-[3-(3-咪唑-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3-咪唑-1-基-丙基)-脲基]-3-(4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-苄氧基)-5-[3-(3-咪唑-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(2-羟基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3,3-二甲基-丁基)-脲基]-3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-环丙基甲基-脲基)-3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(2,2-二甲基-丙基)-脲基]-3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(3-氟-2,4-二甲基-苄氧基)-5-[3-(3-咪唑-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4,6-二甲基-苄氧基)-5-[3-(3-咪唑-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氟-2-氟-苄氧基)-5-{3-[2-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,3-二氯-苄氧基)-5-[3-(3-咪唑-1-基-2-甲基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,3-二氯-苄氧基)-5-[3-(2-甲基-3-吡咯烷-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2-氟-苄氧基)-5-[3-(2-羟基-3-吗啉-4-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2-氟-苄氧基)-5-[3-(3-咪唑-1-基-2-甲基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,3-二氯-苄氧基)-5-[3-(2-甲基-3-哌啶-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,3-二氯-苄氧基)-5-[3-(2-羟基-3-吗啉-4-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(5-氯-噻吩-2-基甲氧基)-5-[3-(3-吗啉-4-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(5-氯-噻吩-2-基甲氧基)-5-[3-(3-咪唑-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(5-氯-噻吩-2-基甲氧基)-5-(3-呋喃-2-基甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(5-氯-噻吩-2-基甲氧基)-5-[3-(3-羟基-2-甲基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2-氟-苄氧基)-5-[3-(3-咪唑-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(3-吗啉-4-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,4-二甲基-苄氧基)-5-[3-(3-吗啉-4-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-甲基-苄氧基)-5-[3-(3-吗啉-4-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-苄氧基)-5-[3-(3-吗啉-4-基-丙基)-脲基]-异噻唑-

4-甲酸酰胺；

3-(2,3-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(3-咪唑-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,3-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(3-吗啉-4-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,3-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(2-羟基-3-吗啉-4-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,3-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(3-咪唑-1-基-2-甲基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,3-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(2-甲基-3-吗啉-4-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,3-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(3-羟基-2-甲基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,3-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(2-羟基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,3-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-咪唑-2-基-甲基-脲基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,3-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[3-(2,6-二甲基-吗啉-4-基)-2-甲基-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,3-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[2-(3H-咪唑-4-基)-乙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,3-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(3-羟基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(4-氯-2-氟-苄氧基)-5-[3-(3-异丙基氨基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,3-二氟-苄氧基)-5-[3-(2-羟基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(5-氯-噻吩-2-基-甲氧基)-5-[3-(2-羟基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(3-苯基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-环丁基-脲基)-3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(2,3-二氟-苄基)-脲基]-3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-异丁基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-烯丙基-脲基)-3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2-氟-苄氧基)-5-[3-(3-吗啉-4-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(3-氟-2,4-二甲基-苄氧基)-5-[3-(3-吗啉-4-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4,6-二甲基-苄氧基)-5-[3-(3-吗啉-4-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4,6-二甲基-苄氧基)-5-[3-(2-甲基-3-吗啉-4-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-{3-[3-(2,6-二甲基-吗啉-4-基)-2-甲基-丙基]-脲基}-3-(2-氟-4,6-二甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4,6-二甲基-苄氧基)-5-[3-(2-羟基-3-吗啉-4-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4,6-二甲基-苄氧基)-5-[3-(3-咪唑-1-基-2-甲基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4,6-二甲基-苄氧基)-5-{3-[2-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4,6-二甲基-苄氧基)-5-[3-(3-异丙基氨基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4,6-二甲基-苄氧基)-5-[3-(3-羟基-丙基)-脲基]-

异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(4-溴-2-氟-苄氧基)-5-[3-(4-吗啉-4-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(4-氯-2-氟-苄氧基)-5-[3-(4-吗啉-4-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(4-氯-2-氟-苄氧基)-5-(3-吗啉-2-基甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,3-二氯-苄氧基)-5-(3-吗啉-2-基甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

2-氨基甲基-吗啉-4-甲酸[4-氨基甲酰基-3-(2,3-二氯-苄氧基)-异噻唑-5-基]-酰胺；

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(2-吗啉-4-基-乙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(2-甲基-3-吗啉-4-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-{3-[3-(2,6-二甲基-吗啉-4-基)-2-甲基-丙基]-脲基}-3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(2-羟基-3-吗啉-4-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(4-吗啉-4-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,4-二甲基-苄氧基)-5-[3-(2-羟基-3-吗啉-4-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,4-二甲基-苄氧基)-5-[3-(2-甲基-3-吗啉-4-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,4-二甲基-苄氧基)-5-[3-(2-吗啉-4-基-乙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,4-二甲基-苄氧基)-5-[3-(4-吗啉-4-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(4-溴-2-氟-苄氧基)-5-[3-(2-甲基-烯丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2-氟-苄氧基)-5-[3-(3-环己基氨基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2-氟-苄氧基)-5-[3-(4-二甲基氨基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2-氟-苄氧基)-5-[3-(3-二甲基氨基-2,2-二甲基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(3-咪唑-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(3-吗啉-4-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(2-羟基-3-吗啉-4-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(3-咪唑-1-基-2-甲基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(3-羟基-2-甲基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(2-羟基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-咪唑-2-基-甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[2-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(3-羟基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(3-异丙基氨基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-{3-[二-(2-羟基-乙基)-氨基]-丙基}-脲基)-3-(4-溴-

2-氟-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2-氟-苄氧基)-5-[3-(3-二乙基氨基-2-羟基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2-氟-苄氧基)-5-[3-(3-羟基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2-氟-苄氧基)-5-[3-(2-羟基-3,3-二甲基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2-氟-苄氧基)-5-[3-(2,3-二羟基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2-氟-苄氧基)-5-[3-(3-羟基-2-甲基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,3-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(4-吗啉-4-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,3-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,3-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[3-(2-氧代-吡咯烷-1-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,3-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(2-羟基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-环丙基甲基-脲基)-3-(2,3-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,3-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(2-甲基-3-吗啉-4-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,4-二甲基-苄氧基)-5-{3-[3-(2,6-二甲基-吗啉-4-基)-2-甲基-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3-环己基氨基-丙基)-脲基]-3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[2-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(2-甲基-烯丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2-氟-苄氧基)-5-[3-(3-咪唑-1-基-2-甲基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2-氟-苄氧基)-5-{3-[3-(2,6-二甲基-吗啉-4-基)-2-甲基-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-烯丙基-脲基)-3-(2-氟-4,6-二甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2-氟-苄氧基)-5-{3-[3-(2-甲基-哌啶-1-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2-氟-苄氧基)-5-[3-(2-甲基-3-哌啶-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2-氟-苄氧基)-5-[3-(2-甲基-3-吡咯烷-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2-氟-苄氧基)-5-[3-(4-吡咯烷-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2-氟-苄氧基)-5-[3-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2-氟-苄氧基)-5-{3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(4-吗啉-4-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,3-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(2-吗啉-4-基-乙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,3-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[2-(1-甲基-1H-吡咯-2-

基)-乙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,3-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(2,3-二羟基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,3-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-异丁基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-烯丙基-脲基)-3-(2,3-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-环己基甲基-脲基)-3-(2,3-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,3-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(2-哌啶-1-基-乙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,3-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(2-甲基-3-哌啶-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[3-(2,6-二甲基-吗啉-4-基)-2-甲基-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(5-氯-噻吩-2-基甲氧基)-5-[3-(3-异丙基氨基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[2-(3-甲基-3H-咪唑-4-基)-乙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(2-甲基-3-吡咯烷-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(1-苄基-吡咯烷-3-基)-脲基]-3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(1-乙基-吡咯烷-2-基甲基)-脲基]-3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(3-羟基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3-二甲基氨基-2,2-二甲基-丙基)-脲基]-3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(2-甲基-3-哌啶-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(4-吡咯烷-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(3-吡咯烷-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(3-甲基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,3-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-吗啉-2-基甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

2-氨基甲基-吗啉-4-甲酸[4-氨基甲酰基-3-(2,3-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-酰胺;

3-(2,3-二氟-苄氧基)-5-[3-(3-异丙基氨基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,3-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(3-异丙基氨基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3-环己基氨基-丙基)-脲基]-3-(2,3-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,3-二氟-4-碘-苄氧基)-5-[3-(3-咪唑-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(3-咪唑-1-基-2-甲基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-咪唑-2-基甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-{3-[二-(2-羟基-乙基)-氨基]-丙基}-脲基)-3-(2-氟-

4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3-二甲基氨基-2-羟基-丙基)-脲基]-3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2-氟-苄氧基)-5-{3-[3-(2-氧代-吡咯烷-1-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2-氟-苄氧基)-5-[3-(2-羟基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2-氟-苄氧基)-5-(3-甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(2-二甲基氨基-乙基)-脲基]-3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3-二甲基氨基-丙基)-脲基]-3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2-氟-苄氧基)-5-(3-乙基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2-氟-苄氧基)-5-(3-丙基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(3-羟基-2-甲基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(2-羟基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[2-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-乙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-乙基-2,3-二氟-苄氧基)-5-[3-(3-咪唑-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-乙基-2,3-二氟-苄氧基)-5-[3-(3-羟基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-乙基-2,3-二氟-苄氧基)-5-[3-(3-羟基-2-甲基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-乙基-2,3-二氟-苄氧基)-5-[3-(3-吗啉-4-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-乙基-2,3-二氟-苄氧基)-5-[3-(4-吗啉-4-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-乙基-2,3-二氟-苄氧基)-5-[3-(3-咪唑-1-基-2-甲基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-乙基-2,3-二氟-苄氧基)-5-{3-[2-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-乙基-2,3-二氟-苄氧基)-5-{3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-乙基-2,3-二氟-苄氧基)-5-(3-咪喃-2-基甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-乙基-2,3-二氟-苄氧基)-5-[3-(3-异丙基氨基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-{3-[3-(2,6-二甲基-吗啉-4-基)-2-甲基-丙基]-脲基}-3-(4-乙基-2,3-二氟-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-乙基-2,3-二氟-苄氧基)-5-[3-(2-羟基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(4-二甲基氨基-丁基)-脲基]-3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2-氟-苄氧基)-5-[3-(3-二丁基氨基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2-氟-苄氧基)-5-[3-(3-二乙基氨基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2-氟-苄氧基)-5-[3-(6-二甲基氨基-己基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[3-(2-甲基-哌啶-1-基)-丙

基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-[3-(3-二丁基氨基-丙基)-脲基]-3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-异丁基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-(3-环丙基甲基-脲基)-3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[2-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)-乙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-[3-(3-环己基氨基-丙基)-脲基]-3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(4-吡咯烷-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(2,3-二羟基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-吗啉-2-基甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

2-氨基甲基-吗啉-4-甲酸[4-氨基甲酰基-3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-酰胺；

5-(3-烯丙基-脲基)-3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(四氢-呋喃-2-基甲基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-[3-(3-环己基氨基-丙基)-脲基]-3-(4-乙基-2,3-二氟-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(4-乙基-2,3-二氟-苄氧基)-5-(3-异丁基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-环丙基甲基-脲基)-3-(4-乙基-2,3-二氟-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-乙基-2,3-二氟-苄氧基)-5-[3-(4-吡咯烷-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-烯丙基-脲基)-3-(4-乙基-2,3-二氟-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3-二乙基氨基-丙基)-脲基]-3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(6-二甲基氨基-己基)-脲基]-3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(3-咪唑-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(2-吗啉-4-基-乙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲氧基-苄氧基)-5-[3-(3-咪唑-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲氧基-苄氧基)-5-[3-(2-吗啉-4-基-乙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲氧基-苄氧基)-5-[3-(3-吗啉-4-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲氧基-苄氧基)-5-[3-(4-吗啉-4-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-{3-[二-(2-羟基-乙基)-氨基]-丙基}-脲基)-3-(2-氟-4-甲氧基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲氧基-苄氧基)-5-{3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3-二甲基氨基-丙基)-脲基]-3-(2-氟-4-甲氧基-苄氧基)

基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(4-二甲基氨基-丁基)-脲基]-3-(2-氟-4-甲氧基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲氧基-苄氧基)-5-[3-(3-异丙基氨基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3-环己基氨基-丙基)-脲基]-3-(2-氟-4-甲氧基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-乙基-2,5-二氟-苄氧基)-5-[3-(3-咪唑-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲氧基-苄氧基)-5-[3-(3-羟基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-乙基-2,5-二氟-苄氧基)-5-[3-(4-吗啉-4-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-乙基-2,5-二氟-苄氧基)-5-[3-(3-咪唑-1-基-2-甲基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-乙基-2,5-二氟-苄氧基)-5-[3-(3-羟基-2-甲基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-乙基-2,5-二氟-苄氧基)-5-[3-(3-吗啉-4-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-乙基-2,5-二氟-苄氧基)-5-[3-(2-羟基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-乙基-2,5-二氟-苄氧基)-5-(3-呋喃-2-基甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-乙基-2,5-二氟-苄氧基)-5-{3-[2-(3H-咪唑-4-基)-乙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-乙基-2,5-二氟-苄氧基)-5-[3-(3-羟基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-乙基-2,5-二氟-苄氧基)-5-[3-(4-吡咯烷-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-乙基-2,5-二氟-苄氧基)-5-(3-异丁基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(2,3-二羟基-丙基)-脲基]-3-(4-乙基-2,3-二氟-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-吗啉-2-基甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

2-氨基甲基-吗啉-4-甲酸[4-氨基甲酰基-3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-酰胺;

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-{3-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-丙基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[3-(2-氧代-吡咯烷-1-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3-二乙基氨基-2-羟基-丙基)-脲基]-3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(2-吗啉-4-基-乙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-{3-[二-(2-羟基-乙基)-氨基]-丙基}-脲基)-3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,5-二氟-苄氧基)-5-[3-(3-咪唑-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,5-二氟-苄氧基)-5-{3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,5-二氟-苄氧基)-5-[3-(2-吗啉-4-基-乙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,5-二氟-苄氧基)-5-[3-(4-吗啉-4-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,5-二氟-苄氧基)-5-[3-(4-吡咯烷-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,5-二氟-苄氧基)-5-(3-环丙基甲基-脲基)-异噻唑

-4-甲酸酰胺；

3-(4-氯-2,5-二氟-苄氧基)-5-[3-(3-羟基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-[3-(6-二甲基氨基-己基)-脲基]-3-(2-氟-4,6-二甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-[3-(4-二甲基氨基-丁基)-脲基]-3-(2-氟-4,6-二甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2-氟-4,6-二甲基-苄氧基)-5-(3-{3-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-丙基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-[3-(3-叔丁基氨基-丙基)-脲基]-3-(2-氟-4,6-二甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-[3-(6-二甲基氨基-己基)-脲基]-3-(2,4,6-三氟-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(4-乙基-2,5-二氟-苄氧基)-5-[3-(3-异丙基氨基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-[3-(3-环己基氨基-丙基)-脲基]-3-(4-乙基-2,5-二氟-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2-氯-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(4-吗啉-4-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2-氯-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(6-二甲基氨基-己基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2-氯-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(3-咪唑-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2-氯-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(2-吗啉-4-基-乙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2-氯-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-[3-(3-咪唑-1-基-丙基)-脲基]-3-(2,4,6-三氟-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-[3-(4-二甲基氨基-丁基)-脲基]-3-(2,4,6-三氟-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(4-叔丁基氨基-3-羟基-丁基)-脲基]-3-(2-氟-4,6-二甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-{4-[4-(:

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-{4-[4-(3-羟基-丙基)-哌嗪-1-基]-丁基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-{3-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-丙基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3-叔丁基氨基-丙基)-脲基]-3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(6-二甲基氨基-己基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,4-二氟-苄氧基)-5-[3-(3-咪唑-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,4-二氟-苄氧基)-5-{3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,4-二氟-苄氧基)-5-[3-(3-异丙基氨基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,4-二氟-苄氧基)-5-[3-(4-吡咯烷-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-三氟甲基-苄氧基)-5-[3-(2-吗啉-4-基-乙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,4-二氟-苄氧基)-5-[3-(6-二甲基氨基-己基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,4-二氟-苄氧基)-5-[3-(3-羟基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氯-苄氧基)-5-[3-(3-咪唑-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氯-苄氧基)-5-[3-(3-异丙基氨基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氯-苄氧基)-5-[3-(4-吡咯烷-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氯-苄氧基)-5-{3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氯-苄氧基)-5-[3-(6-二甲基氨基-己基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氯-苄氧基)-5-[3-(3-羟基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氯-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(5-异丙基氨基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-{3-[二-(2-羟基-乙基)-氨基]-丙基}-脲基)-3-(4-氯-2,5-二氟-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,5-二氟-苄氧基)-5-{3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,5-二氟-苄氧基)-5-(3-{3-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-丙基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-{3-[4-(4-苄基-哌嗪-1-基)-丁基]-脲基}-3-(4-氯-2,5-二氟-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,5-二氟-苄氧基)-5-[3-(6-二甲基氨基-己基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,5-二氟-苄氧基)-5-[3-(3-异丙基氨基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(2-氮杂环庚烷(azepan)-1-基-乙基)-脲基]-3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(1-氮杂-4-二环[2.2.2]辛-4-基甲基)-脲基]-3-(2,5-

二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(4-叔丁基氨基-3-羟基-丁基)-脲基]-3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(4-羟基-1-甲基-吡咯烷-2-基甲基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,5-二氟-苄氧基)-5-[3-(3-二乙基氨基-2-羟基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,5-二氟-苄氧基)-5-[3-(5-异丙基氨基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,5-二氟-苄氧基)-5-(3-{4-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-丁基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,5-二氟-苄氧基)-5-[3-(3-羟基-2-甲基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

2-氨基甲基-吗啉-4-甲酸[4-氨基甲酰基-3-(4-氯-2,5-二氟-苄氧基)-异噻唑-5-基]-酰胺;

3-(4-氯-2,5-二氟-苄氧基)-5-(3-吗啉-2-基甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,5-二氟-苄氧基)-5-{3-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,5-二氟-苄氧基)-5-(3-{4-[4-(3-羟基-丙基)-哌嗪-1-基]-丁基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(5-异丙基氨基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(3-氟-2,4-二甲基-苄氧基)-5-[3-(2-吗啉-4-基-乙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-{4-[二-(2-羟基-乙基)-氨基]-丁基}-脲基)-3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(5-吗啉-4-基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-戊基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-{5-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-戊基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-庚基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-己基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-{6-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-己基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-{7-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-庚基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-{4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丁基}-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(6-二甲基氨基-己基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(4-吡咯烷-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[4-(5-甲基-2,5-二氟杂-二环[2.2.1]庚-2-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(八氢-吡啶并[1.2-a]吡嗪-7-基甲基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-庚基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-己基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-{7-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-庚基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-{6-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-

1-基]-己基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-{5-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-戊基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-戊基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,5-二氟-苄氧基)-5-{3-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-戊基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,5-二氟-苄氧基)-5-(3-{5-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-戊基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺:

3-(4-氯-2,5-二氟-苄氧基)-5-{3-[7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-庚基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,5-二氟-苄氧基)-5-(3-{7-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-庚基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,5-二氟-苄氧基)-5-{3-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-己基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,5-二氟-苄氧基)-5-{3-[6-(4-丙基-哌嗪-1-基)-己基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-{5-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-戊基}-脲基)-3-(4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-{6-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-己基}-脲基)-3-(4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,4-二甲基-苄氧基)-5-{3-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-戊基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,4-二甲基-苄氧基)-5-{3-[7-(4-甲基-哌嗪-1-基)-庚基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,4-二甲基-苄氧基)-5-{3-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-己基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,4-二甲基-苄氧基)-5-(3-{7-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-庚基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-{4-[二-(2-羟基-乙基)-氨基]-丁基}-脲基)-3-(4-氯-2,5-二氟-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,5-二氟-苄氧基)-5-[3-(5-吗啉-4-基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

7-{3-[4-氨基甲酰基-3-(4-氯-2,5-二氟-苄氧基)-异噻唑-5-基]-脲基甲基}-八氢-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-甲酸叔丁酯;

3-(4-氯-2,5-二氟-苄氧基)-5-{3-[4-(5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(4-叔丁基氨基-3-羟基-丁基)-脲基]-3-(4-氯-2,5-二氟-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,5-二氟-苄氧基)-5-[3-(八氢-吡啶并[1,2-a]吡嗪-7-基甲基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(5-异丙基氨基-戊基)-脲基]-3-(2,4,5-三氟-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(6-二甲基氨基-己基)-脲基]-3-(2,4,5-三氟-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(4-吡咯烷-1-基-丁基)-脲基]-3-(2,4,5-三氟-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-{6-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-己基}-脲基)-3-(2,4,5-三氟-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-{7-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-庚基}-脲基)-3-(2,4,5-三氟-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(2-吗啉-4-基-乙基)-脲基]-3-(2,4,5-三氟-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-[3-(4-吡咯烷-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-{3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-{3-[二-(2-羟基-乙基)-氨基]-丙基}-脲基)-3-(4-氯-

2,6-二氟-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-{3-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-(3-{4-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-丁基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-[3-(6-二甲基氨基-己基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-(3-{4-[4-(3-羟基-丙基)-哌嗪-1-基]-丁基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-(3-{5-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-戊基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-(3-{6-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-己基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-[3-(5-异丙基氨基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-{3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-{3-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-戊基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(4-叔丁基氨基-3-羟基-丁基)-脲基]-3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[4-(5-甲基-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚-2-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-{4-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-丁基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(3-异丙基氨基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(4-吡咯烷-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-{4-[4-(3-羟基-丙基)-哌嗪-1-基]-丁基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(3-异丙基氨基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(6-二甲基氨基-己基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(6-二甲基氨基-己基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(5-异丙基氨基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-{3-[二-(2-羟基-乙基)-氨基]-丙基}-脲基)-3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(4-叔丁基氨基-3-羟基-丁基)-脲基]-3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(4-吡咯烷-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-{4-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-丁基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-{5-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-戊基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-{6-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-己基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

4-{3-[4-氨基甲酰基-3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-5-基]-脲基}-丁酸;

5-(3-{3-[二-(2-羟基-乙基)-氨基]-丙基}-脲基)-3-(2-氟-5-氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-5-氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(5-异丙基氨基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(6-二甲基氨基-己基)-

脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(5-异丙基氨基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-(3-{3-[二-(2-羟基-乙基)-氨基]-丙基}-脲基)-3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-[3-(4-叔丁基氨基-3-羟基-丁基)-脲基]-3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(4-吡咯烷-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-{4-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-丁基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-{5-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-戊基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-{6-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-己基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-[3-(3-叔丁基氨基-丙基)-脲基]-3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[3-羟基-5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-戊基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2-氯-5-氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(4-吡咯烷-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2-氯-5-氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(4-氯-2,5-二氟-苄氧基)-5-{3-[3-羟基-5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-戊基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(3-羟基-5-吡咯烷-1-基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(4-氯-2,5-二氟-苄氧基)-5-[3-(3-羟基-5-吡咯烷-1-基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-[3-(3-羟基-5-吡咯烷-1-基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氯-5-氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(6-二甲基氨基-己基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氯-5-氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-{4-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-丁基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-{3-[3-羟基-5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-戊基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(5-氯-2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(4-吡咯烷-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(5-氯-2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-{3-[二-(2-羟基-乙基)-氨基]-丙基}-脲基)-3-(5-氯-2-氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-{4-叔丁基氨基-3-羟基-丁基}-脲基]-3-(2-氟-4,6-二甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(5-氯-2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(6-二甲基氨基-己基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(5-氯-2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(5-异丙基氨基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(6-二甲基氨基-己基)-脲基]-3-(2,4,6-三氟-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(5-氯-2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-{4-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]丁基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(5-氯-2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(5-氯-2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-{4-[4-(3-羟基-丙基)-哌嗪-1-基]-丁基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-[3-(2-吗啉-4-基-乙基)-脲

基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(4-叔丁基氨基-3-羟基-丁基)-脲基]-3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-{3-[4-(5-甲基-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚-2-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-[3-(3-羟基-5-异丙基氨基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,5-二氟-苄氧基)-5-[3-(3-羟基-5-异丙基氨基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(5-氯-2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-{5-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-戊基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(5-氯-2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-{6-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-己基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

7-{3-[4-氨基甲酰基-3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-异噻唑-5-基]-脲基甲基}-八氢-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-甲酸叔丁酯;

3-(4-氯-2,5-二氟-苄氧基)-5-[3-(3-羟基-5-异丙基氨基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-[3-(八氢-吡啶并[1,2-a]吡嗪-7-基甲基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-(3-{3-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-丙基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-{4-[二-(2-羟基-乙基)-氨基]-丁基}-脲基)-3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-(3-{3-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-丙基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-{3-[二-(2-羟基-乙基)-氨基]-丙基}-脲基)-3-(2,3-二氯-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,3-二氯-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(6-二甲基氨基-己基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,3-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(4-吡咯烷-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,3-二氟-4-甲基苄氧基)-5-(3-{4-[4-(3-羟基-丙基)-哌嗪-1-基]-丁基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-{4-[二-(2-羟基-乙基)-氨基]-丁基}-脲基)-3-(2,3-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,3-二氟-4-甲基苄氧基)-5-(3-{5-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-戊基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,3-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-{6-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-己基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基苄氧基)-5-(3-{5-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-戊基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-{6-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-己基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-{4-[二-(2-羟基-乙基)-氨基]-丁基}-脲基)-3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氟-2,5-二氟-苄氧基)-5-{3-[4-(5-甲基-2,5-二氟杂二环[2.2.1]庚-2-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,4-二甲基-苄氧基)-5-[3-(5-异丙基氨基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-乙基-苄氧基)-5-(3-{5-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-戊基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-乙基-苄氧基)-5-(3-{6-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-己基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(6-二甲基氨基-己基)-脲基]-3-(4-乙基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-乙基-苄氧基)-5-[3-(5-异丙基氨基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-{5-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-

1-基]-戊基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-{6-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-己基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(6-二甲氨基-己基)-脲基]-3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(5-异丙基氨基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-庚氧基-5-(3-{5-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-戊基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-庚氧基-5-(3-{6-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-己基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[4-(3,4-二羟基-吡咯烷-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氟-2,6-二氟-苄氧基)-5-{3-[4-(3,4-二羟基-吡咯烷-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(4-吡咯烷-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氟-2,6-二氟-苄氧基)-5-[3-(4-吡咯烷-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(5-异丙基氨基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(5-异丙基氨基-戊基)-脲基]-3-(2,4,6-三氟-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-{3-[二-(2-羟基-乙基)-氨基]-丙基}-脲基)-3-(2,4,6-三氟-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(4-叔丁基氨基-3-羟基-丁基)-脲基]-3-(2,4,6-三氟-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(4-吡咯烷-1-基-丁基)-脲基]-3-(2,4,6-三氟-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-{4-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-丁基}-脲基)-3-(2,4,6-三氟-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-{5-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-戊基}-脲基)-3-(2,4,6-三氟-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-{6-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-己基}-脲基)-3-(2,4,6-三氟-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2-氟-苄氧基)-5-[3-(5-异丙基氨基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2-氟-苄氧基)-5-[3-(4-叔丁基氨基-3-羟基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2-氟-苄氧基)-5-(3-{4-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-丁基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2-氟-苄氧基)-5-(3-{5-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-戊基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4,6-二甲基-苄氧基)-5-[3-(5-异丙基氨基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-{3-[二-(2-羟基-乙基)-氨基]-丙基}-脲基)-3-(2-氟-4,6-二甲基苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4,6-二甲基-苄氧基)-5-[3-(4-吡咯烷-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4,6-二甲基-苄氧基)-5-(3-{4-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-丁基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4,6-二甲基-苄氧基)-5-(3-{5-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-戊基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4,6-二甲基-苄氧基)-5-(3-{6-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-己基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-[1-(4-氯-2,6-二氟-苯基)-乙氧基]-5-[3-(4-吡咯烷-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-[1-(4-氯-2,6-二氟-苯基)-乙氧基]-5-(3-{5-[4-(2-羟基-

乙基)-哌嗪-1-基]-戊基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(6-二甲基氨基-己基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(5-异丙基氨基-戊基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-{6-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-己基}-脲基)-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(4-叔丁基氨基-3-羟基-丁基)-脲基]-3-[1-(4-氯-2,6-二氟-苯基)-乙氧基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-{5-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-戊基}-脲基)-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-[1-(4-氯-2,6-二氟-苯基)-乙氧基]-5-[3-(5-异丙基氨基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(4-叔丁基氨基-3-羟基-丁基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-[3-(3-羟基-5-吡咯烷-1-基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[4-(2-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-{5-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-戊基}-脲基)-3-(4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-{6-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-己基}-脲基)-3-(4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(6-二甲基氨基-己基)-脲基]-3-(4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(6-二甲基氨基-己基)-脲基]-3-庚氧基-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-庚氧基-5-[3-(5-异丙基氨基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-{3-[4-(2-羟基甲基-吡咯烷-

1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(5-氯-2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[4-(2-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[4-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(6-二甲基氨基-己基)-脲基]-3-(2,3,5,6-四氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-{6-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-己基}-脲基)-3-(2,3,5,6-四氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,5-二氟-苄氧基)-5-{3-[4-(2-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(4-吡咯烷-1-基-丁基)-脲基]-3-(2,3,5,6-四氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,5-二氟-苄氧基)-5-{3-[4-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,5-二氟-苄氧基)-5-{3-[4-(3,4-二羟基-吡咯烷-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(4-叔丁基氨基-3-羟基-丁基)-脲基]-3-(2,3,5,6-四氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-{3-[4-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(5-异丙基氨基-戊基)-脲基]-3-(2,3,5,6-四氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,5-二氟-苄氧基)-5-{3-[2-(八氢-吡啶并[1,2-a]吡嗪-7-基)-乙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-己基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(4-哌啶-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-[3-(4-哌啶-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,3-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(4-哌啶-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,5-二氟-苄氧基)-5-[3-(4-哌啶-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2,6-二氟-苄氧基)-5-[3-(6-二甲基氨基-己基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2,6-二氟-苄氧基)-5-[3-(5-异丙基氨基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2,6-二氟-苄氧基)-5-(3-{6-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-己基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2,6-二氟-苄氧基)-5-(3-{5-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-戊基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2,6-二氟-苄氧基)-5-[3-(4-叔丁基氨基-3-羟基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2,6-二氟-苄氧基)-5-[3-(4-吡咯烷-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-(3-{4-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-丁基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(4-羟基-5-哌啶-1-基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(4-羟基-5-哌啶-1-基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(4-羟基-5-异丁基氨基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(4-叔丁基氨基-3-羟基-丁基)-脲基]-3-(2-氟-4-甲基-

苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,3-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[4-(3,4-二羟基-吡咯烷-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-{3-[4-(3,4-二羟基-吡咯烷-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,5-二氟-苄氧基)-5-{3-[4-(3,4-二羟基-吡咯烷-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[4-(3,4-二羟基-吡咯烷-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-{3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(4-羟基-5-吗啉-4-基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(5-羟基-6-吗啉-4-基-己基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-[3-(5-羟基-6-吗啉-4-基-己基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(4-羟基-5-哌啶-1-基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-[3-(4-羟基-5-哌啶-1-基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,3-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(4-羟基-5-哌啶-1-基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[4-(3-羟基-哌啶-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-{3-[4-(3-羟基-哌啶-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,3-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[4-(3-羟基-哌啶-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-苄氧基)-5-{3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-苄氧基)-5-[3-(6-二甲基氨基-己基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(5-羟基-6-吗啉-4-基-己基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(4-羟基-5-吗啉-4-基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(5-羟基-6-吗啉-4-基-己基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(5-羟基-6-异丁基氨基-己基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(5-羟基-6-哌啶-1-基-己基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(6-羟基-7-哌啶-4-基-庚基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(4-羟基-5-吗啉-4-基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(7-二甲基氨基-6-羟基-庚基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(6-羟基-7-哌啶-1-基-庚基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氟-2,6-二氟-苄氧基)-5-{3-[4-(2-甲氧基甲基-吡咯烷-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氟-2,6-二氟-苄氧基)-5-{3-[4-(2-羟基甲基-哌啶-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-{4-[乙基-(2-羟基-乙基)-氨基]-丁基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氟-2,6-二氟-苄氧基)-5-(3-{4-[乙基-(2-羟基-乙基)-

氨基]-丁基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,3-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-{4-[乙基-(2-羟基-乙基)-氨基]-丁基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[4-(2-甲氧基甲基-吡咯烷-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[4-(2-羟基甲基-哌啶-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(6-二甲基氨基-己基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-{3-[3-{4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-脲基}-3-(2,3,6-三氟-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,3-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(5-羟基-6-哌啶-1-基-己基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2-氟-苄氧基)-5-[3-(5-羟基-6-哌啶-1-基-己基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-乙基-2,3-二氟-苄氧基)-5-[3-(5-羟基-6-哌啶-1-基-己基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-[3-(5-羟基-6-哌啶-1-基-己基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2-氟-苄氧基)-5-[3-(5-羟基-6-吗啉-4-基-己基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2-氟-苄氧基)-5-[3-(6-羟基-7-吗啉-4-基-庚基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-[3-(6-羟基-7-吗啉-4-基-庚基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(6-羟基-7-吗啉-4-基-庚基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(5-羟基-6-哌啶-1-基-己基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(6-羟基-7-吡啶-1-基-庚基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(7-二甲基氨基-6-羟基-庚基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-[3-(6-羟基-7-吡啶-1-基-庚基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-[3-(7-二甲基氨基-6-羟基-庚基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(5-羟基-6-异丁基氨基-己基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-[3-(5-羟基-6-异丁基氨基-己基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2,3,6-三氟-苄氧基)-5-{3-[3-(4-甲基-吡嗪-1-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-溴-2,3,6-三氟-苄氧基)-5-[3-(6-二甲基氨基-己基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2-氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[3-(4-甲基-吡嗪-1-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[4-(2-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(3-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-[3-(6-二甲基氨基-己基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(3-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-{3-[3-(4-甲基-吡嗪-1-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[3-(4-甲基-吡嗪-1-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(4-吡咯烷-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(3-羟基-5-吡咯烷-1-基

-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(4-羟基-5-吡啶-1-基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-[3-(4-吡啶-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(3-羟基-5-吡咯烷-1-基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[4-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(4-吡咯烷-1-基-丁基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-{3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-脲基}-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3-羟基-5-吡咯烷-1-基-戊基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,5-二氟-苄氧基)-5-{3-[4-(2-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,5-二氟-苄氧基)-5-(3-{4-[乙基-(2-羟基-乙基)-氨基]-丁基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,5-二氟-苄氧基)-5-[3-(4-羟基-5-吡啶-1-基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,5-二氟-苄氧基)-5-{3-[4-(3-羟基-吡啶-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-[3-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-{3-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-{3-[4-(2-羟基甲基-哌啶-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[3-(5-甲基-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚-2-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-{3-[3-(5-甲基-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚-2-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,5-二氟-苄氧基)-5-{3-[4-(2-羟基甲基-哌啶-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-[3-乙基-3-(4-吡咯烷-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-乙基-3-(4-吡咯烷-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,3,6-三氟-苄氧基)-5-{3-[3-(5-甲基-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚-2-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,3,6-三氟-苄氧基)-5-{3-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,3,6-三氟-苄氧基)-5-[3-(4-吡咯烷-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,3,6-三氟-苄氧基)-5-{3-[4-(2-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,3,6-三氟-苄氧基)-5-{3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,3,6-三氟-苄氧基)-5-(3-{4-[乙基-(2-羟基-乙基)-氨基]-丁基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-{3-乙基-3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-乙基-3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-[3-乙基-3-(4-哌啶-1-基-丁

基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-乙基-3-(4-哌啶-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-甲基-脲基)-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-乙基-脲基)-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-环丙基甲基-脲基)-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-环丁基-脲基)-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-烯丙基-脲基)-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-异丁基-脲基)-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3-羟基-丙基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-{3-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-脲基}-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(2-二甲基氨基-乙基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(4-二甲基氨基-丁基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(7-二甲基氨基-6-羟基-庚基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-{3-[4-(5-甲基-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚-2-基)-丁基]-脲基}-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3-二甲基氨基-丙基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3-羟基-5-异丙基氨基-戊基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3-异丙基氨基-丙基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-{3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-脲基}-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-{3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丁基]-脲基}-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-{3-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-戊基]-脲基}-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-{3-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-己基]-脲基}-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-{3-[3-羟基-5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-戊基]-脲基}-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-{4-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-丁基}-脲基)-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-{4-[4-(3-羟基-丙基)-哌嗪-1-基]-丁基}-脲基)-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3-羟基-5-吡咯烷-1-基-戊基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-[3-甲基-3-(4-哌啶-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-甲基-3-(4-哌啶-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(4-吡咯烷-1-基-丁基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(4-羟基-5-哌啶-1-基-戊基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-

甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(5-羟基-6-吡啶-1-基-己基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(5-羟基-7-吡啶-1-基-庚基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[3-(4-甲基-吡嗪-1-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[3-(4-甲基-吡嗪-1-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(4-羟基-5-吗啉-4-基-戊基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(5-羟基-6-吗啉-4-基-己基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(5-羟基-7-吗啉-4-基-庚基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(2-吗啉-4-基-乙基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(4-吗啉-4-基-丁基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-{3-[二-(2-羟基-乙基)-氨基]-丙基}-脲基)-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-{4-[二-(2-羟基-乙基)-氨基]-丙基}-脲基)-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-{4-[乙基-(2-羟基-乙基)-氨基]-丁基}-脲基)-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3-叔丁基氨基-丙基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-[3-(4-咪唑-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,3,6-三氟-苄氧基)-5-{3-[4-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(4-咪唑-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-{3-[4-(2-甲氧基甲基-吡咯烷-1-基)-丁基]-脲基}-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-{3-甲基-3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-{3-[4-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-丁基]-脲基}-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-甲基-3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-{3-[4-(3,4-二羟基-吡咯烷-1-基)-丁基]-脲基}-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-{3-[4-(2-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-丁基]-脲基}-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-{3-[4-(3-羟基-哌啶-1-基)-丁基]-脲基}-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-{3-[4-(2-羟基甲基-哌啶-1-基)-丁基]-脲基}-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3-环己基氨基-丙基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-{4-[二-(2-羟基-丙基)-氨基]-丁基}-脲基)-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-{3-[3-(5-甲基-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚-2-基)-丙基]-脲基}-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3-咪唑-1-基-丙基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,3,6-三氟-苄氧基)-5-{3-[4-(2-羟基甲基-哌啶-

1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,3,6-三氟-苄氧基)-5-[3-(3-羟基-5-吡咯烷-1-基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,3,6-三氟-苄氧基)-5-{3-[4-(3-羟基-哌啶-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,3,6-三氟-苄氧基)-5-[3-(4-羟基-5-哌啶-1-基戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-环丙基甲基-脲基)-3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-环丁基-脲基)-3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(3-羟基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-烯丙基-脲基)-3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-异丁基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(2-二甲基氨基-乙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(4-二甲基氨基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(7-二甲基氨基-6-羟基-庚基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[4-(5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(3-二甲基氨基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(3-羟基-5-异丙基氨基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(3-异丙基氨基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-戊基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-己基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[3-羟基-5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-戊基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-{4-[4-(3-羟基-丙基)-哌嗪-1-基]-丁基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,3,6-三氟-苄氧基)-5-{3-[4-(3,4-二羟基-吡咯烷-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-{3-[4-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-丁基]-脲基}-3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-{3-[4-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-丁基]-脲基}-3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[4-(3-羟基-哌啶-1-基)-丁基]-3-甲基-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-(3-{4-[乙基-(2-羟基-乙基)-氨基]-丁基}-3-甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-5-脲基-异噻唑-4-甲酸酰

胺；

3-(4-溴-2,6-二氟-苄氧基)-5-{3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(4-溴-2,3,6-三氟-苄氧基)-5-[3-(4-吡咯烷-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-{4-[乙基-(2-羟基-乙基)-氨基]-丁基}-3-甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(3-羟基-5-吡咯烷-1-基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(4-羟基-5-哌啶-1-基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(5-羟基-6-哌啶-1-基-己基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(6-羟基-7-哌啶-1-基-庚基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(4-羟基-5-吗啉-4-基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(5-羟基-6-吗啉-4-基-己基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(6-羟基-7-吗啉-4-基-庚基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(4-吗啉-4-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-(3-{4-[二-(2-羟基-乙基)-氨基]-丁基}-脲基)-3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-{4-[乙基-(2-羟基-乙基)-氨基]-丁基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

5-[3-(3-叔丁基氨基-丙基)-脲基]-3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺；

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[4-(2-甲氧基甲基-吡咯烷-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[4-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[4-(3,4-二羟基-吡咯烷-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[4-(2-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(4-咪唑-1-基-丁基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,3,6-三氟-苄氧基)-5-{3-[4-(3,4-二羟基-吡咯烷-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,3,6-三氟-苄氧基)-5-[3-(4-咪唑-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,3,6-三氟-苄氧基)-5-{3-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-戊基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,3,6-三氟-苄氧基)-5-{3-[3-羟基-5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-戊基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,3,6-三氟-苄氧基)-5-(3-{4-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-丁基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,3,6-三氟-苄氧基)-5-{3-[4-(5-甲基-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚-2-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[4-(3-羟基-哌啶-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[4-(2-羟基甲基-哌啶-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3-环己基氨基-丙基)-脲基]-3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[3-(5-甲基-2,5-二氮杂

-二环[2.2.1]庚-2-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-脲基-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-乙基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-[3-(3-环丙基氨基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3-环丙基氨基-丙基)-脲基]-3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-(3-{3-[乙基-(2-羟基-乙基)-氨基]-丙基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-{3-[乙基-(2-羟基-乙基)-氨基]-丙基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,3,6-三氟-苄氧基)-5-(3-{3-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-丙基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,3,6-三氟-苄氧基)-5-[3-(3-羟基-5-异丙基氨基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-[3-(3-咪唑-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,3,6-三氟-苄氧基)-5-(3-{3-[乙基-(2-羟基-乙基)-氨基]-丙基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-{3-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-脲基}-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(4-二甲基氨基-丁基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3-二甲基氨基-丙基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3-羟基-5-异丙基氨基-戊基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3-异丙基氨基-丙基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-

苜氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-{3-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丁基]-脲基}-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苜氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-{4-[4-(2-羟基-乙基)-哌嗪-1-基]-丁基}-脲基)-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苜氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-{4-[4-(3-羟基-丙基)-哌嗪-1-基]-丁基}-脲基)-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苜氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3-吡咯烷-1-基-丙基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苜氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(4-羟基-5-哌啶-1-基-戊基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苜氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-乙基-脲基)-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苜氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-甲基-脲基)-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苜氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-{4-[二-(2-羟基-丙基)-氨基]-丁基}-脲基)-3-(2,6-二氟-4-甲基-苜氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-{3-[3-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-丙基]-脲基}-3-(2,5-二氟-4-甲基-苜氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-{3-[3-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-丙基]-脲基}-3-(4-氯-2,3,6-三氟-苜氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(1,3-二氟-萘-2-基甲氧基)-5-(3-{4-[乙基-(2-羟基-乙基)-氨基]-丁基}-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-{3-[3-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-丙基]-脲基}-3-(4-氯-2,6-二氟-苜氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-{3-[4-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-丁基]-脲基}-3-(4-氯-2,3,6-三氟-苜氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,3,6-三氟-苜氧基)-5-[3-(3-咪唑-1-基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(2-氨基-乙基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(4-氨基-丁基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(5-氨基-戊基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(6-氨基-己基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(7-氨基-庚基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(1,3-二氟-萘-2-基甲氧基)-5-{3-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(1,3-二氟-萘-2-基甲氧基)-5-{3-[4-(2-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(1,3-二氟-萘-2-基甲氧基)-5-{3-[3-(5-甲基-2,5-二氮杂-二环[2.2.1]庚-2-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(1,3-二氟-萘-2-基甲氧基)-5-[3-(4-吡咯烷-1-基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(1,3-二氟-萘-2-基甲氧基)-5-{3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-{4-[乙基-(2-羟基-乙基)-氨基]-丁基}-脲基)-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-{3-[4-(3-羟基-哌啶-1-基)-丁基]-脲基}-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3-叔丁基氨基-丙基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-{3-[4-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-丁基]-脲基}-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-{3-[4-(3,4-二羟基-吡咯烷-1-基)-丁基]-脲基}-3-

(2, 3, 6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-{3-[4-(2-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-丁基]-脲基}-3-

(2, 3, 6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-{3-[4-(2-羟基甲基-哌啶-1-基)-丁基]-脲基}-3-(2, 3, 6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2, 6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-(3-甲基-脲基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2, 6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2, 6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(2-二甲基氨基-乙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2, 6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(4-二甲基氨基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2, 6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[4-(5-甲基-2, 5-二氟杂-二环[2.2.1]庚-2-基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-(3-{4-[二-(2-羟基-乙基)-氨基]-丁基}-脲基)-(2, 3, 6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-{3-[3-(5-甲基-2, 5-二氟杂-二环[2.2.1]庚-2-基)-丙基]-脲基}-(2, 3, 6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2, 6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(3-二甲基氨基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2, 6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(3-羟基-5-异丙基氨基-戊基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3-环己基氨基-丙基)-脲基]-3-(2, 3, 6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2, 6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(3-异丙基氨基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3-氨基-丙基)-脲基]-3-(2, 3, 6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-{3-[2-(2-氨基-乙氧基)-乙基]-脲基}-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(4-吡咯烷-1-基-丁基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-{3-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基)-丙基]-脲基}-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(4-氨基-丁基)-脲基]-3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(7-氨基-庚基)-脲基]-3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(5-氨基-戊基)-脲基]-3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(4-氨基-丁基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3-氮杂环庚烷-1-基-丙基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3-二乙基氨基-丙基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3-甲基氨基-丙基)-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-{3-[3-(2-甲基-哌啶-1-基)-丙基]-脲基}-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[4-(吡啶-2-基氨基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[3-(吡啶-2-基氨基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(6-氨基-己基)-脲基]-3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-{3-[4-(吡啶-2-基氨基)-丁

基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,3,6-三氟-苄氧基)-5-{3-[4-(吡啶-2-基氨基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,3,6-三氟-苄氧基)-5-{3-[3-(吡啶-2-基氨基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-{3-[3-(吡啶-2-基氨基)-丙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-[3-(4-环丙基氨基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3-氨基-丙基)-3-甲基-脲基]-3-(2,3,6-三氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(3-氯-2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(3-氯-2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(3-二甲基氨基-丙基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(3-氯-2,6-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-[3-(4-二甲基氨基-丁基)-脲基]-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(2-氨基-乙基)-脲基]-3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(2-氨基-乙基)-脲基]-3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(7-氨基-庚基)-脲基]-3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

5-[3-(3-氨基-丙基)-脲基]-3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(2,5-二氟-4-甲基-苄氧基)-5-{3-[4-(吡啶-4-基氨基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,6-二氟-苄氧基)-5-{3-[4-(吡啶-4-基氨基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺;

3-(4-氯-2,3,6-三氟-苄氧基)-5-{3-[4-(吡啶-4-基氨基)-丁基]-脲基}-异噻唑-4-甲酸酰胺。