[19]中华人民共和国专利局

[11] 公开号 CN 1106797A

[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94115325.8

[51]Int.Cl[6]

C07D201／08

[43]公开日 1995 年 8 月 16 日

[22]申请日 94.9.20

[30]优先权

[32]93.9.21 [33]US[31]124,915

[32]94.6.2 [33]GB[31]9411032.7

[71]申请人 西巴-盖尔基股份公司

地址 瑞士巴塞尔

[72]发明人 U·特林克斯

P·特拉克斯勒

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 谭明胜 姜建成

A61K 31／40

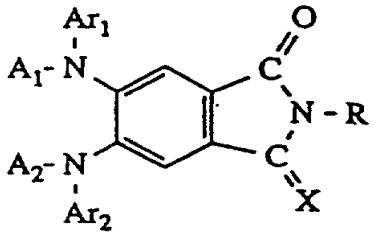
说明书页数: 附图页数:

[54]发明名称 取代的二氨基邻苯二甲酰亚胺及类似物的合成

[57]摘要

本发明涉及具有实用的药物特性的上式Ⅰ化合物的制备方法:

其中 Ar_1、Ar_2、A_1、A_2、R 和 X 如说明书中定义。

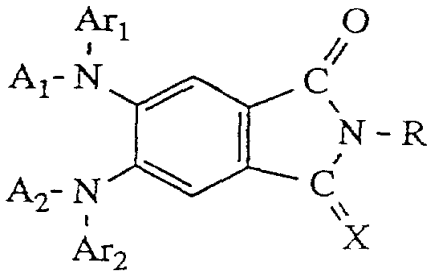


(Ⅰ)

(BJ)第 1456 号

权利要求书

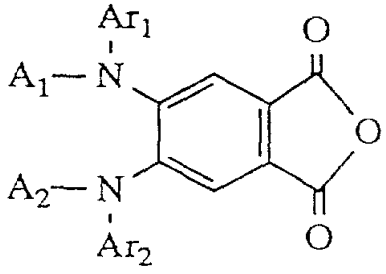
1．下列式Ⅰ化合物或其盐（当有成盐基团存在时）的制备方法



(I)

其中A_1和A_2各自分别为氢、低级烷基、低级链烯基、低级炔基、芳基、酰基、低级烷基磺酰基或芳基磺酰基，或者A_1和A_2一起形成未取代的或由低级烷基或羟基取代的低级亚烷基；Ar_1和Ar_2各自分别为芳基、杂芳基、或未取代的或取代的环烷基；基团－C(=X)－为－C(=O)－、－C(=S)－、$-CH_2-$或$-C(=CR_1R_2)-$，其中R_1和R_2各自分别为氢或低级烷基；和R为氢、低级烷基、芳基－低级烷基、芳基、氨基、羟基或低级烷氧基；条件是当A_1和A_2为氢，Ar_1和Ar_2为苯基以及基团－C(=X)－为－C(=O)－时，R不为苯基；

所述方法包括将下列式Ⅲ化合物与甲酰胺反应



(III)

其中Ａｒ和Ａ如式Ⅰ中定义；

并且，如果需要，可将所得式Ⅰ化合物转变成不同的式Ⅰ化合物，和／或将所得的盐转变成游离化合物或转变成不同的盐，和／或将所得游离的式Ⅰ化合物转变成盐和／或将所得式Ⅰ异构体化合物的混合物分离成单一的异构体。

２．根据权利要求１的式Ⅰ化合物或其盐(当有成盐基团存在时)的制备方法，其中A_1和A_2各自分别为氢、低级烷基、芳基、酰基、低级烷基磺酰基或芳基磺酰基；或其中A_1和A_2一起是未取代的低级亚烷基或被低级烷基或羟基取代的低级亚烷基；Ar_1和Ar_2各自分别为芳基、杂芳基或未取代的或取代的环烷基；基团－Ｃ(＝Ｘ)－为－Ｃ(＝Ｏ)－、－Ｃ(＝Ｓ)、$-CH_2$或$-C(=CR_1R_2)-$，其中R_1和R_2各自分别为氢或低级烷基；以及Ｒ为氢、低级烷基、芳基低级烷基、芳基、氨基、羟基或低级烷氧基；条件是当A_1和A_2为氢、Ar_1和Ar_2为苯基且基团－Ｃ(＝Ｘ)－为－Ｃ(＝Ｏ)－时，Ｒ不为苯基；

其特征在于使用相应的原料。

３．根据权利要求１的式Ⅰ化合物或其盐(当有成盐基团存在时)的制备方法，其中A_1和A_2各自分别为氢、低级烷基；低级链烯基；苯基或１－萘基或２－萘基，所述后三个基团可以是未被取代的或被低级烷基、低级烷氧基、羟基、卤素和／或三氟甲基所取代；低级链烷酰基，低级烷基磺酰基或苯基磺酰基，其中苯基可以是未被取代的或被低级烷基、低级烷氧基、羟基、卤素和／或三氟甲基所取代；或者其中A_1和A_2一起为C_1－C_4亚烷基；其中Ar_1和Ar_2各自分别为：苯基或萘基，它们分别可以是未被取代的或被一或多个下列取代

基所取代，所述取代基选自低级烷基、低级链烯基、低级炔基、低级亚烷基（与两个相邻的碳原子相连接）、C_3－C_8环烷基、苯基－低级烷基、苯基；被羟基、低级烷氧基、苯基－低级烷氧基、低级链烷酰氧基、卤素、氨基、低级烷基氨基、二－低级烷基氨基、巯基、低级烷硫基、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、羧基、低级烷氧羰基、氨基甲酰基、N－低级烷基氨基甲酰基、N，N－二－低级烷基氨基甲酰基和／或氰基取代的低级烷基；羟基、低级烷氧基、卤代－低级烷氧基、苯基低级烷氧基、苯氧基、低级链烯氧基、卤代－低级链烯　氧基，低级炔氧基、低级亚烷基二氧基（与两个相邻的碳原子连接），低级链烷酰氧基、苯基－低级链烷酰氧基、苯基羰氧基、巯基、低级烷硫基、苯基－低级烷硫基、苯硫基、低级烷基亚磺酰基、苯基－低级烷基亚磺酰基、苯基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、苯基烷基磺酰基、苯基磺酰基、卤素、硝基、氨基、低级烷基氨基、C_3－C_8环烷氨基、苯基－低级烷基氨基、苯基氨基、二－低级烷基氨基、N－低级烷基－N－苯基氨基、N－低级烷基－N－苯基－低级烷基氨基、低级亚烷基氨基，被－O－、－S－或－NR″（其中R″为氢、低级烷基或低级链烷酰基）间隔的低级亚烷基氨基、低级链烷酰氨基、苯基－低级链烷酰氨基、苯基羰基氨基、低级链烷酰基、苯基－低级链烷酰基、苯基羰基、羧基、低级烷氧羰基、氨基甲酰基、N－低级烷基氨基甲酰基、N，N－二－低级烷基氨基甲酰基、N－羟基氨基甲酰基、N－苯基氨基甲酰基、氰基、磺基、低级烷基磺酰基、氨基磺酰基、N－低级烷基氨基磺酰基、N，N－二－低级烷基氨基磺酰基和N－苯基氨基磺酰基（取代基中的苯基分别为未取代的或被低级烷基、低级烷氧基、羟基、卤素和／或三氟甲基所取代）；吡啶

基或嘧啶基，它们可以是未取代的或被低级烷基、羟基、低级烷氧基、卤素、氰基和／或三氟甲基所取代；或C_3－C_8环烷基；基团－C(=X)－为－C（＝O）－、－C（＝S）－、－CH_2－或－C(=CR_1R_2)－，其中R_1和R_2各自分别为氢或低级烷基；和R为氢、低级烷基、苯基－低级烷基、苯基、1－萘基或2－萘基，所述最后四个基团中的苯基或萘基可以是未被取代的或被低级烷基、低级烷氧基、羟基、卤素和／或三氟甲基所取代；或者R为氨基、羟基或低级烷氧基；条件是当A_1和A_2为氢、Ar_1和Ar_2为苯基以及基团－C（＝X）－为 －C（＝O）－时，R不为苯基；

其特征在于使用相应的原料。

4．根据权利要求1的式Ⅰ化合物或其药物上可接受的盐（当有成盐基团存在时）的制备方法，其中A_1和A_2各自分别为氢或甲基；或者其中A_1和A_2一起为－$(CH_2)_2$－或－$(CH_2)_3$－；Ar_1和Ar_2各自分别为苯基或萘基，它们分别可以是未被取代的或被一或多个下列取代基取代，所述取代基包括低级烷基、低级烷氧基、苯基－低级烷氧基、羟基、低级链烷酰氧基、硝基、氨基、低级烷基氨基、二－低级烷基氨基、低级链烷酰氨基、卤素、三氟甲基、羧基、低级烷氧羰基、氨基甲酰基、N－低级烷基氨基甲酰基、N，N－二－低级烷基氨基甲酰基、氰基、低级链烷酰基、苯甲酰基、低级烷基磺酰基和氨基磺酰基、N－低级烷基氨基磺酰基及N，N－二－低级烷基氨基磺酰基；环戊基；环己基；或吡啶基；基团－C(=X)－为－C(=O)－、－C(=S)－或－C（=CH_2）－；和R为氢或低级烷基；

其特征在于使用相应的原料。

5．根据权利要求1的式Ⅰ化合物或其盐(当有成盐基团存在时)

的制备方法，其中A_1和A_2为氢；Ar_1和Ar_2各自为未被取代的或被低级烷基、三氟甲基、苯基、羟基、低级烷氧基、苄氧基、氨基、二－低级烷基氨基、低级链烷酰氨基、卤素、羧基、低级烷氧羰基、氨基甲酰基、N，N－二－低级烷基氨基甲酰基或氰基取代的苯基；或环己基；基团－C(=X)－为－C(=O)－、－C(=S)－或－C(=CH_2)－和R为氢；

其特征在于使用相应的原料。

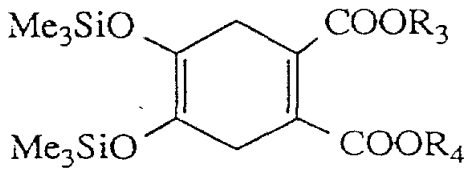
6．根据权利要求1的式I化合物或其药物上可接受盐的制备方法，其中A_1和A_2分别为氢；Ar_1和Ar_2各自分别为未被取代的苯基或被卤素（特别是被氟）取代的苯基；基团－C(=X)－为－C(=O)－；和R为氢；其特征在于使用相应的原料。

7．根据权利要求1的式I的4，5－二（苯胺基）邻苯二甲酰亚胺的制备方法，其特征在于使用相应的原料。

8．根据权利要求1的式I的4，5－二（4－氟苯胺基）邻苯二甲酰亚胺的制备方法，其特征在于使用相应的原料。

9．根据权利要求1－8中任一权利要求的制备方法，其特征在于反应在约100至约130℃下于无溶剂条件下进行。

10．根据权利要求1－9中任一权利要求的合成如任一权利要求所限定的式I化合物的方法，所述方法包括：在酸催化作用下将式V的环己二烯



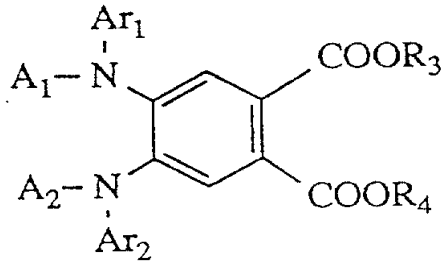
(V)

（其中Me为甲基而R_3和R_4各自分别为氢、芳基或低级烷基），与式Ⅵ的苯胺反应

AHN-Ar (VI)

（其中A特别是氢或低级烷基，而Ar的定义如权利要求1－9中任一权利要求对Ar_1和／或Ar_2的定义；

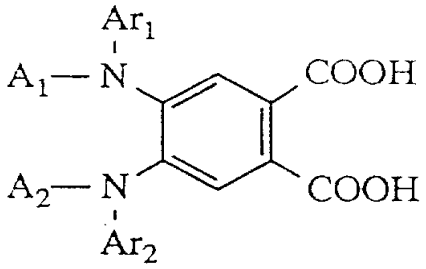
将所得式II化合物进行水解反应



(II)

其中Ar_1、Ar_2、A_1和A_2如式I中定义而R_3和R_4各自分别为氢、芳基或低级烷基；

将所得式Ⅶ化合物



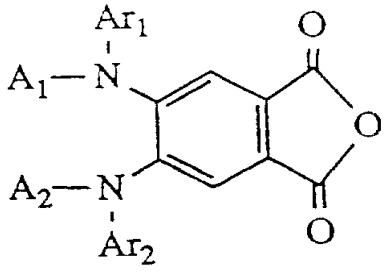
(VII)

（其中A_1、A_2、Ar_1和Ar_2、如式I化合物中定义），与式Ⅷ的酸酐反应

$(R_5CO)(R_5'CO)O$, (VIII)

其中 R_5 和 $R_{5'}$ 各自分别为氢或低级烷基，但不能都为氢；和

将所得式Ⅲ化合物与甲酰胺反应



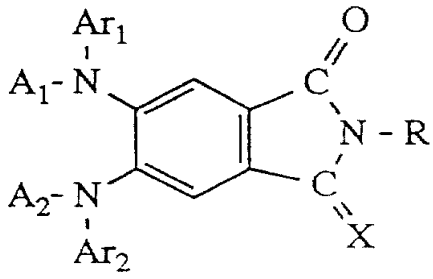
(III)

其中 Ar 和 A 如式 I 中定义；并且，如果需要，可将所得的式 I 化合物转变成不同的式 I 化合物，和／或将所得的盐转变成游离化合物或转变成不同的盐，和／或将所得的游离的式 I 化合物转变成其盐，和／或将所得的式 I 化合物的混合物分离成单一的异构体。

说　明　书

取代的二氨基邻苯二甲酰亚胺及类似物的合成

本发明涉及下列式Ⅰ化合物和其盐（当有成盐基团存在时）的制备方法：



(I)

其中A_1和A_2各自分别为氢、低级烷基、低级链烯基、低级炔基、芳基、酰基、低级烷基磺酰基或芳基磺酰基，或者A_1和A_2一起形成未取代的或由低级烷基或羟基取代的低级亚烷基；Ar_1和Ar_2各自分别为芳基、杂芳基、或未取代的或取代的环烷基；基团－C(=X)－为－C(=O)－、－C(=S)－、$-CH_2-$或$-C(=CR_1R_2)-$，其中R_1和R_2各自分别为氢或低级烷基；和R为氢、低级烷基、芳基－低级烷基、芳基、氨基、羟基或低级烷氧基；条件是当A_1和A_2为氢，Ar_1和Ar_2为苯基以及基团－C(=X)－为－C(=O)－时，R不为苯基。

在本申请文件中，上文和下文所用术语优选具有下列含义：

术语“低级”表示含有至多7个并且包括7个，优选至多4个并且包括4个，以及更优选含有1或2个碳原子的基团。

低级烷基优选为正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、新戊基、正已基或正庚基，优选为乙基并且特别是甲基。

低级链烯基具有2－7个，优选2－4个碳原子，例如烯丙基或烯基。

低级炔基具有2－7个，优选2－4个碳原子，例如丙炔－1－基或丙炔－2－基或2－丁炔－1－基。

被卤素取代的低级烷基例如三氟甲基。

芳基优选为苯基或萘基，如1－或2－萘基。苯基和萘基可以是未取代的或取代的，特别是如下所述的苯基。芳基优选为未取代的苯基或被一个或多个，特别是一至三个（例如一或两个）取代基取代的苯基，所述取代基选自：烃基如低级烷基、低级链烯基、低级炔基、低级亚烷基（与两个相邻的碳原子连接）、环烷基、苯基－低级烷基或苯基；取代的烃基，例如被羟基、低级烷氧基、苯基－低级烷氧基、低级链烷酰氧基、卤素、氨基、低级烷氨基、二－低级烷氨基、巯基、低级烷硫基、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、羧基、低级烷氧羰基、氨基甲酰基、N－低级烷基氨基甲酰基、N,N－二－低级烷基氨基甲酰基和／或被氰基取代的低级烷基；羟基；醚化羟基如低级烷氧基、卤代－低级烷氧基、苯基－低级烷氧基、苯氧基、低级链烯氧基、卤代－低级链烯氧基、低级链炔氧基或低级亚烷基二氧基（与两个相邻的碳原子键合）；酯化羟基如低级链烷酰氧基、苯基－低级链烷酰氧基或苯基羰氧基（≙苯甲酰氧基）；巯基；可任意地被氧化的醚化的巯基，如低级烷硫基、苯基－低级烷硫基、苯硫基、低级烷基亚磺酰基[－S（＝O）－低级烷基]、苯基－低级烷基亚磺酰基、

苯基亚磺酰基、低级烷基磺酰基[－S（O_2）－低级烷基]、苯基－低级烷基磺酰基或苯基磺酰基；卤素；硝基；氨基；一烃基氨基如低级烷氨基、环烷氨基、苯基－低级烷氨基或苯基氨基；二烃基氨基如二－低级烷基氨基、N－低级烷基－N－苯基氨基、N－低级烷基－N－苯基－低级烷基氨基、低级亚烷基氨基或被－O－、－S－或－NR″（其中R″为卤素、烷基或酰基）间隔的低级亚烷基氨基；酰氨基如低级链烷酰氨基、苯基－低级链烷酰氨基或苯基羰基氨基（即苯甲酰氨基）；酰基如低级链烷酰基、苯基－低级链烷酰基或苯基羰基（即苯甲酰基）；羧基；酯化羧基如低级烷氧羰基；酰氨化的羧基如氨基甲酰基、N－低级烷基氨基甲酰基、N,N－二－低级烷基氨基甲酰基、N－羟基氨基甲酰基或N－苯基氨基甲酰基；氰基；磺基（SO_3H）；酯化的磺基如低级烷氧基磺酰基；和酰氨化的磺基如氨基磺酰基（SO_2NH_2）、N－低级烷基氨基磺酰基、N,N－二－低级烷基氨基磺酰基或N－苯基氨基磺酰基；取代基中的苯基各自可以是未取代的或是被低级烷基、低级烷氧基、羟基、卤素和／或三氟甲基所取代。

R优选选自除芳基外的所有上述定义的基团。

杂芳基为具有芳族特性的杂环基并且最好是经环碳原子连接，特别是5－或6－元环，例如咪唑基、三唑基、吡啶基、嘧啶基或三嗪基，特别是吡啶基。这些基团可以是未被取代的或是被例如低级烷基、羟基、低级烷氧基、卤素、氰基和／或三氟甲基所取代。

吡啶基实例是2－、3－或4－吡啶基。

咪唑基实例是2－或4（5）－咪唑基。

三唑基实例是1，2，4－三唑－3－或－4－基或1，2，3－三

唑－4－基。

嘧啶基实例是2－、4－或5－嘧啶基。

三嗪基实例是1，3，5－三嗪－2－基。

由A_1和A_2一起形成的低级亚烷基为非支链的基团，特别是其中n为1－4，优选2或3的$(CH_2)_n$基团，最好它是未被取代的，但也可以被低级烷基或羟基所取代。

与苯环的两个相邻碳原子连接的低级亚烷基优选为C_3－C_4亚烷基，例如1，3－亚丙基或1，4－亚丁基。

与两个相邻碳原子相连的低级亚烷基二氧基优选为C_1－C_2－亚烷基二氧基，例如亚甲基二氧基－或1，2－亚乙基二氧基。

低级亚烷基氨基优选为C_4－C_7－，特别是C_4－C_5－亚烷基氨基，例如哌啶子基。被－O－、－S－或－NR″－间隔的低级亚烷基氨基优选为其中环碳原子被相应的杂原子基团取代的C_4－C_7－，特别是C_4－C_5－亚烷基氨基，特别是吗啉代、硫代吗啉代、哌嗪基或4－低级烷基哌嗪基或4－低级链烷酰基哌嗪基。

酰基优选为低级链烷酰基、卤代－低级链烷酰基、芳基－低级链烷酰基或芳基羰基。酰基特别优选低级链烷酰基。

低级链烷酰基最好为甲酰基、乙酰基、丙酰基、正丁酰基、新戊酰基或戊酰基，特别是乙酰基。

芳基－低级烷基优选为苯基－低级烷基，特别是苄基。

环烷基优选为C_3－C_8－，特别是C_5－C_7－环烷基，这表明其分别含有3－8个或5－7个环碳原子，但此基团也可以被例如低级烷基或羟基取代。

卤素优选氟、氯和溴，但也可以是碘。

含有成盐基团的式Ⅰ化合物的盐最好是药学上可接受的无毒盐。例如，含有碱性基团的式Ⅰ化合物可以与例如无机酸如盐酸、硫酸或磷酸，或与适宜的有机羧酸或磺酸如乙酸、富马酸或甲磺酸，或与氨基酸如精氨酸或赖氨酸形成酸加成盐。含有酸性基团如羧基的式Ⅰ化合物可以形成例如金属盐或铵盐，如碱金属和碱土金属盐，例如钠、钾、镁或钙盐，也可以与氨或适宜的有机胺形成铵盐，所述适宜的有机胺是例如　低级烷基胺如三乙胺，羟基－低级烷基胺如2－羟乙胺、二（2－羟乙基）胺或三（2－羟乙基）胺，羧酸的碱性脂肪族酯如4－氨基苯甲酸2－二乙氨基乙酯，低级亚烷基胺如1－乙基哌啶，环烷胺如二环己胺，或苄基胺如N,N′－二苄基－1,2－亚乙基二胺、二苄基胺或苄基－β－苯乙基胺。含有酸性基团和碱性基团的式Ⅰ化合物也可以以内盐的形式存在，这也就是说可以以两性离子的形式存在。

式Ⅰ化合物的盐也包括式Ⅰ化合物的（A_1 和 A_2 是氢）与过渡金属离子例如铜、钴或锰的配合物。

在分离或纯化过程中，也有可能用到药学上不可接受的盐如苦味酸盐或高氯酸盐。但治疗中所用的只是药学上可接受的无毒盐，因此这些盐是优选的。

式Ⅰ化合物具有有价值的，特别是药理学上可接受的特性，更具体地讲，它们具有药理学上十分感兴趣的特异性抑制剂活性。特别是它们作为酪氨酸蛋白激酶抑制剂并具有有效的抑制作用例如对表皮生长因子（EGF）和c－erbB2激酶受体的酪氨酸激酶活性的有效抑制作用。这些受体－专一性的酶活性在许多哺乳动物细胞，包括人细胞，特别是表皮细胞、免疫系统细胞、以用中枢和外周神经系统细胞中的

信号传递方面起着关键性的作用。EGF 诱导的与受体有关的酪氨酸蛋白激酶（EGF－R－PTK）的活化作用对各种不同类型的细胞来讲是细胞分裂的先决条件，因而也是细胞数增殖的先决条件，因此加入EGF－受体－专一性的酪氨酸蛋白激酶抑制剂可以抑制这些细胞的繁殖。

EGF－受体－专一性的酪氨酸蛋白激酶（EGF－R－PTK）的抑制作用可以用例如C. House 等人，Europ. J. Biochem. 140, 363－367 (1984)的方法证明。在0.1－10 μM浓度内式I化合物可以优先抑制50%酶活性（IC_{50}），另外，例如也是在微摩尔范围内，它们还具有抑制EGF 依赖性细胞系例如表皮样鼠角质化细胞系的作用。为了测定此细胞生长抑制作用，可以用EGF刺激的表皮BALB／MK 角质化细胞的细胞增殖来测定（如Meyer, T. 等人，Int. J. Cancer 43, 851 (1989)所述方法），这些细胞对增殖中存在的EGF有很强的依赖性(Weissmann, B. E., Aaronson, S. A., Cell 32, 599 (1983))。为了进行此试验，可以将BALB／MK 细胞（10000／#）转移到96－#微滴板中并孵育过夜，以各种不同的浓度（以连续稀释的形式）加入试验底物（溶于DMSO）以使DMSO的最终浓度不大于1%。加入后，将此微滴板孵育三天，其间无试验底物的对照培养物能够经历至少三个细胞分裂周期。MK细胞的生长可用亚甲蓝染色法测定。IC_{50}值为与无抑制剂的对照培养物相比引起50%降低时所需试验底物的浓度。当将BALB／MK细胞移植到BALB／c nu／nu鼠(Bomholtgard, Denmark)中时，口服式I化合物，可以于体内抑制所引起的肿瘤的生长。

除了抑制EGF－R－PTK外，式I化合物还可抑制与由营养因子中介的信号传递有关的其它酪氨酸激酶（例如abl－激酶，src－激酶类的激酶和c－erbB2 激酶（HER－2）并且还可抑制丝氨酸／苏氨酸

激酶（例如蛋白激酶C），所有上述的激酶在哺乳动物（包括人）细胞的生长调节和转化中起重要作用。

c－erbB2酪氨酸激酶(HER－2)的抑制作用可以用例如C. House等人于Europ. J. Biochem. 140, 363 - 367 (1984)中所述用于EGF－R－PTK的相似方法证明。c－erbB2激酶可以被分离出，而其活性可按已知方法，例如T. Akiyama等人于Science 232, 1644 (1986)中所述方法测定。

因此，式I化合物还适于抑制由上述激酶和有关的酪氨酸激酶中介的过程。

这样，式I化合物可用于治疗例如良性或恶性肿瘤，它们能够使肿瘤消退并能抑制肿瘤转移瘤的形成以及小转移瘤的生长。它们还可以用于治疗表皮增生过快（牛皮癣），上表性肿瘤形成例如乳房癌以及白血病。另外，本发明化合物可用于治疗免疫系统疾病以及治疗与蛋白激酶有关的炎症。本发明化合物还可用于与蛋白激酶中介的信号传递有关的中枢或外周神经系统疾病。

式I化合物可以以它们自身以及与其它药物活性物质结合这两种方式使用，所述其它药物活性物质实例是：（a）多胺合成酶抑制剂；（b）蛋白激酶C抑制剂；（c）其它酪氨酸激酶抑制剂；（d）细胞激活素；（e）负生长调节剂，例如TGF－β或IFN－β；（f）芳香酶抑制剂；（g）抗雌激素剂或（h）细胞生长抑制剂。

本发明特别涉及式I化合物和其盐（当有成盐基团存在时）的制备方法，其中A_1和A_2各自分别为氢、低级烷基、芳基、酰基、低级烷基磺酰基或芳基磺酰基；或其中A_1和A_2一起是未取代的低级亚烷基或被低级烷基或羟基取代的低级亚烷基；Ar_1和Ar_2各自分别

为芳基、杂芳基或未取代的或取代的环烷基；基团－C（＝X）－为－C（＝O）－、－C（＝S）、－CH_2 或－C（＝CR_1R_2）－，其中R_1 和R_2 各自分别为氢或低级烷基；以及R为氢、低级烷基、芳基低级烷基、芳基、氨基、羟基或低级烷氧基；条件是当A_1 和A_2 为氢，Ar_1 和Ar_2 为苯基且基团－C（＝X）－为－C（＝O）－时，R不为苯基。

本发明优选涉及式Ⅰ化合物和其盐（当有成盐基团存在时）的制备方法，其中A_1 和A_2 各自分别为氢、低级烷基；低级链烯基；苯基或1－萘基或2－萘基，所述后三个基团可以是未被取代的或被低级烷基、低级烷氧基、羟基、卤素和／或三氟甲基所取代；低级链烷酰基，低级烷基磺酰基或苯基磺酰基，其中苯基可以是未被取代的或被低级烷基、低级烷氧基、羟基、卤素和／或三氟甲基所取代；或者其中A_1 和A_2 一起为C_1－C_4 亚烷基；其中Ar_1和Ar_2各自分别为：苯基或萘基，它们分别可以是未被取代的或被一或多个下列取代基所取代，所述取代基选自低级烷基、低级链烯基、低级炔基、低级亚烷基（与两个相邻的碳原子相连接）、C_3－C_8 环烷基、苯基－低级烷基、苯基；被羟基、低级烷氧基、苯基－低级烷氧基、低级链烷酰氧基、卤素、氨基、低级烷基氨基、二－低级烷基氨基、巯基、低级烷硫基、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、羧基、低级烷氧羰基、氨基甲酰基、N－低级烷基氨基甲酰基、N，N－二－低级烷基氨基甲酰基和／或氰基取代的低级烷基；羟基、低级烷氧基、卤代－低级烷氧基、苯基低级烷氧基、苯氧基、低级链烯氧基、卤代－低级链烯氧基，低级炔氧基、低级亚烷基二氧基（与两个相邻的碳原子连接），低级链烷酰氧基、苯基－低级链烷酰氧基、苯基羰氧基、巯基、低级

烷硫基、苯基－低级烷硫基、苯硫基、低级烷基亚磺酰基、苯基－低级烷基亚磺酰基、苯基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、苯基烷基磺酰基、苯基磺酰基、卤素、硝基、氨基、低级烷基氨基、C_3－C_8环烷氨基、苯基－低级烷基氨基、苯基氨基、二－低级烷基氨基、N－低级烷基－N－苯基氨基、N－低级烷基－N－苯基－低级烷基氨基、低级亚烷基氨基，被－O－、－S－或－NR″（其中R″为氢、低级烷基或低级链烷酰基）间隔的低级亚烷基氨基、低级链烷酰氨基、苯基－低级链烷酰氨基、苯基羰基氨基、低级链烷酰基、苯基－低级链烷酰基、苯基羰基、羧基、低级烷氧羰基、氨基甲酰基、N－低级烷基氨基甲酰基、N,N－二－低级烷基氨基甲酰基、N－羟基氨基甲酰基、N－苯基氨基甲酰基、氰基、磺基、低级烷基磺酰基、氨基磺酰基、N－低级烷基氨基磺酰基、N,N－二－低级烷基氨基磺酰基和N－苯基氨基磺酰基（取代基中的苯基分别为未取代的或被低级烷基、低级烷氧基、羟基、卤素和／或三氟甲基所取代）；吡啶基或嘧啶基，它们可以是未取代的或被低级烷基、羟基、低级烷氧基、卤素、氰基和／或三氟甲基所取代；或C_3－C_8环烷基；基团－C(=X)－为－C（=O）－、－C（=S）－、$-CH_2-$或－C(=CR_1R_2)－，其中R_1和R_2各自分别为氢或低级烷基；和R为氢、低级烷基、苯基－低级烷基、苯基、1－萘基或2－萘基，所述最后四个基团中的苯基或萘基可以是未被取代的或被低级烷基、低级烷氧基、羟基、卤素和／或三氟甲基所取代；或者R为氨基、羟基或低级烷氧基；条件是当A_1和A_2为氢、A_{r1}和A_{r2}为苯基以及基团－C（=X）－为－C（=O）－时，R不为苯基。

最后所述的那些式I化合物中，特别优选的是其中R为除苯基外

的如上所述定义和其它基团为如上述定义的那些化合物以及它们的盐（当成盐基团存在时）。

本发明更优选涉及式Ⅰ化合物和其盐（当有成盐基团存在时）的制备方法：其中A_1和A_2各自分别为氢、低级烷基；苯基或1－萘基或2－萘基，所述最后三个基团可以是未被取代的或被低级烷基、低级烷氧基、羟基、卤素和／或三氟甲基取代；低级链烷酰基、低级烷基磺酰基或苯基磺酰基，其中苯基可以是未被取代的或被低级烷基、低级烷氧基、羟基、卤素和／或三氟甲基取代；或者其中A_1和A_2一起为C_1－C_4亚烷基；其中Ar_1和Ar_2各自分别为：苯基或萘基，它们分别可以是未被取代的或被一或多个下列取代基所取代，所述取代基选自低级烷基、低级链烯基、低级炔基、低级亚烷基（与两个相邻的碳原子相连接）、C_3－C_8环烷基、苯基－低级烷基、苯基；被羟基、低级烷氧基、苯基－低级烷氧基、低级链烷酰氧基、卤素、氨基、低级烷基氨基、二－低级烷基氨基、巯基、低级烷硫基、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、羧基、低级烷氧羰基、氨基甲酰基、N－低级烷基氨基甲酰基、N，N－二－低级烷基氨基甲酰基和／或氰基取代的低级烷基；羟基、低级烷氧基、卤代－低级烷氧基、苯基低级烷氧基、苯氧基、低级链烯氧基、卤代－低级链烯　氧基，低级炔氧基、低级亚烷基二氧基（与两个相邻的碳原子连接），低级链烷酰氧基、苯基－低级链烷酰氧基、苯基羰氧基、巯基、低级烷硫基、苯基－低级烷硫基、苯硫基、低级烷基亚磺酰基、苯基－低级烷基亚磺酰基、苯基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、苯基烷基磺酰基、苯基磺酰基、卤素、硝基、氨基、低级烷基氨基、C_3－C_8环烷氨基、苯基－低级烷基氨基、苯基氨基、二－低级烷基氨基、N－低级烷基－

N－苯基氨基、N－低级烷基－N－苯基－低级烷基氨基、低级亚烷基氨基，被－O－、－S－或－NR″（其中R″为氢、低级烷基或低级链烷酰基）间隔的低级亚烷基氨基、低级链烷酰氨基、苯基－低级链烷酰氨基、苯基羰基氨基、低级链烷酰基、苯基－低级链烷酰基、苯基羰基、羧基、低级烷氧羰基、氨基甲酰基、N－低级烷基氨基甲酰基、N,N－二－低级烷基氨基甲酰基、N－羟基氨基甲酰基、N－苯基氨基甲酰基、氰基、磺基、低级烷基磺酰基、氨基磺酰基、N－低级烷基氨基磺酰基、N,N－二－低级烷基氨基磺酰基和N－苯基氨基磺酰基（取代基中的苯基分别为未取代的或被低级烷基、低级烷氧基、羟基、卤素和／或三氟甲基所取代）；吡啶基或嘧啶基，它们可以是未取代的或被低级烷基、羟基、低级烷氧基、卤素、氰基和／或三氟甲基所取代；或C_3－C_8环烷基；基团－C(=X)－为－C(=O)－、－C(=S)－、$-CH_2-$或－C(=CR_1R_2)－，其中R_1和R_2各自分别为氢或低级烷基；和R为氢、低级烷基、苯基－低级烷基、苯基、1－萘基或2－萘基，所述最后四个基团中的苯基或萘基可以是未被取代的或被低级烷基、低级烷氧基、羟基、卤素和／或三氟甲基所取代；或者R为氨基、羟基或低级烷氧基；条件是当A_1和A_2为氢、Ar_1和Ar_2为苯基以及基团－C(=X)－为－C(=O)－时，R不为苯基。

本发明更优选的是涉及其中A_1和A_2各自为氢或低级烷基，基团－C(=X)－为－C(=O)－、－C(=S)－、或－C(=CH_2)－和R为氢或低级烷基的前一段中所述式I化合物及其盐的制备方法。

本发明特别优选的是涉及式I化合物和其盐(当成盐基团存在时)的制备方法，其中A_1和A_2各自分别为氢；低级烷基；低级链烯基；

或低级链烷酰基；或者其中A_1和A_2一起为C_1-C_4亚烷基；其中Ar_1和Ar_2各自分别为苯基或萘基，它们各自是未被取代的或者被一或多个下列取代基取代，所述取代基是低级烷基、低级亚烷基（与两个相邻的碳原子相连）、羟基、苯氧基、卤素、硝基、氨基、低级烷基氨基、二－低级烷基氨基、低级链烷酰氨基、羧基、低级烷氧羰基、氨基甲酰基、N－低级烷基氨基甲酰基、N，N－二－低级烷基氨基甲酰基和氰基，或者低级烷氧基；吡啶基、嘧啶基；或C_3-C_8环烷基；基团－C（＝X）－为－C（＝O）－或－C（＝S）－；和R为氢、低级烷基、苯基－低级烷基、氨基或羟基。

本发明更特别优选的是涉及制备式Ⅰ化合物及其药物学上可接受盐的方法，其中A_1和A_2各自分别为氢或甲基；或者其中A_1和A_2一起为$-(CH_2)_2-$或$-(CH_2)_3-$；Ar_1和Ar_2各自分别为苯基或萘基，它们分别可以是未被取代的或被一或多个下列取代基取代，所述取代基包括低级烷基、低级烷氧基、苯基－低级烷氧基、羟基、低级链烷酰氧基、硝基、氨基、低级烷基氨基、二－低级烷基氨基、低级链烷酰氨基、卤素、三氟甲基、羧基、低级烷氧羰基、氨基甲酰基、N－低级烷基氨基甲酰基、N，N－二－低级烷基氨基甲酰基、氰基、低级链烷酰基、苯甲酰基、低级烷基磺酰基和氨基磺酰基、N－低级烷基氨基磺酰基及N，N－二－低级烷基氨基磺酰基；环戊基；环己基；或吡啶基；基团－C(=X)－为－C(=O)－、－C(=S)－或－C（$=CH_2$）－；和R为氢或低级烷基。

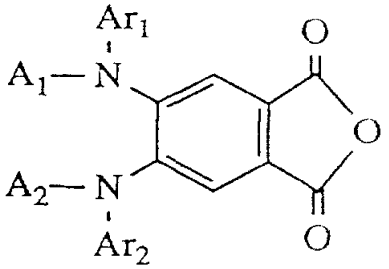
本发明最特别优选的是涉及式Ⅰ化合物及其药物上可接受盐的制备方法：其中A_1和A_2为氢；Ar_1和Ar_2各自为未被取代的或被低级烷基、三氟甲基、苯基、羟基、低级烷氧基、苄氧基、氨基、二－低

级烷基氨基、低级链烷酰氨基、卤素、羧基、低级烷氧羰基、氨基甲酰基、N，N－二－低级烷基氨基甲酰基或氰基取代的苯基；或环己基；基团－C(=X)－为－C(=O)－、－C(=S)－或－C(=CH_2)－和R为氢。

还优选的是式I化合物及其药物上可接受盐的制备方法，其中A_1和A_2分别为氢；Ar_1和Ar_2各自分别为未被取代的苯基或者被卤素、特别是氟取代的苯基；基团－C(=X)－为－C(=O)－和R为氢。

本发明更进一步优选的是涉及实施例中所述的具体化合物及其药物上可接受盐的制备方法。

本发明方法的特征在于将下列式III化合物与甲酰胺反应



(III)

其中Ar和A如式I中定义；

并且，如果需要，可将所得式I化合物转变成不同的式I化合物，和／或将所得的盐转变成游离化合物或转变成不同的盐，和／或将所得游离的式I化合物转变成盐和／或将所得式I异构体化合物的混合物分离成单一的异构体。

与其它方法相比，本发明方法的显著特点在于：

a）具有十分良好且惊人的高产率；

b）具有良好的生态学特性，例如溶剂（特别是当不用溶剂时）以及

原料的相态（不需气态原料，如氨）；和

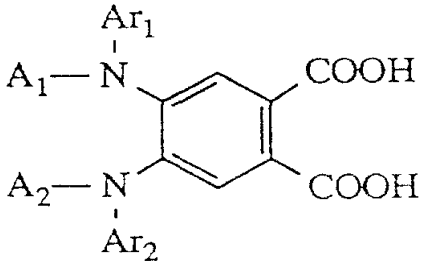
c）适宜的设备消耗。

下面将对本方法做更详细的描述，除非另有说明，符号Ar_1、Ar_2、A_1、A_2、X、R、R_3和R_4分别如式I中定义。

式Ⅲ化合物与甲酰胺（$CHO-NH_2$，式Ⅳ）的反应不同于本来就已公知的脂肪酸酐与例如氨或伯胺在相对较高的温度下，例如在2－乙氧基乙醇、四氢呋喃（在后一溶剂中，优选与溶剂的蒸发同时进行）中或与六甲基二硅氮烷和甲醇于室温下氨解［Davis, Peter D.和 Bit, Rino A., Tetrahedon Lett. 31, 5201 - 5204 (1990)］。

当用甲酰胺代替氨时，反应优选是在约100至约130℃无溶剂下进行，任意地且优选地是，随后在例如约30至约80℃下加入水（也可用于结晶目的），然后冷至约0至约20℃。

式Ⅲ原料化合物可通过例如将下列式Ⅶ化合物



(VII)

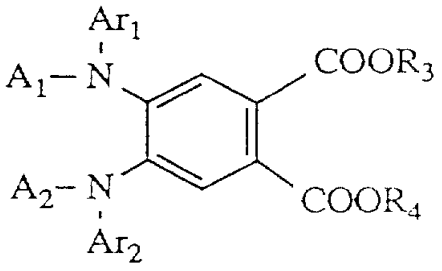
与下列式Ⅷ的酸酐反应制备，

$$(R_5CO)(R_5'CO)O, \qquad \text{(VIII)}$$

其中R_5和R_5'各自分别为氢或低级烷基，但不能都为氢。

式Ⅶ化合物，例如，可以在如酸性或碱性介质（如在水存在下，于醇优选甲醇或乙醇中的碱金属氢氧化物，优选氢氧化锂或氢氧化钠）

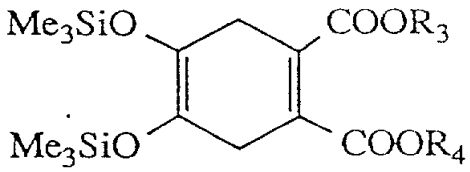
中水解相应的式II化合物获得，



(II)

其中Ar_1、Ar_2、A_1和A_2如式I中定义而R_3和R_4各自分别为氢、芳基或低级烷基。

式II原料化合物，例如，可以在酸催化下通过将式V的环己二烯



(V)

（其中Me为甲基），与式VI的苯胺反应制备，

AHN-Ar (VI)

其中A优选为氢或低级烷基。[参见Matlin, Stephen A. 和Barron, Kenneth, J. Chem. Res. Synop. 8, 246 - 247 (1990)]。

式V化合物的制备，例如可通过Diels - Alder反应进行，并且在所述文献中已有相似的描述。

对于制备其中A_1和A_2和/或Ar_1和Ar_2不同的式II不对称化合物，例如，可以将式V化合物例如分步骤地与两个不同的式VI化合物反应并经色谱分离法分离出所需的式II化合物。

另外，例如可将其中$A_1 = A_2 = H$的式II化合物以1：1的比

率与低级烷基引入剂如碘甲烷反应，生成其中A_1＝低级烷基而A_2＝H的式II不对称化合物。如果低级烷基引入剂使用过量，例如10：1，则会得到其中A_1＝A_2＝低级烷基的式II对称化合物。

用本身公知的方法可将式I化合物转变成不同的式I化合物。

例如，可以将其中基团－C（＝X）－为－C（＝O）－、的式I化合物与适宜的试剂反应得到其中基团－C(=X)－为－C(=S)－、$-CH_2-$或－C（＝CR_1R_2）－的不同的式I化合物。将－C(=O)－转变成－C（＝S）－的适宜试剂例如Lawesson 试剂，即2，4－二（4－甲氧基苯基）－2，4－二硫代－1，3，2，4－二硫杂磷杂环戊烷，反应可以在例如卤代烃如二氯甲烷或在甲苯中，在例如30℃至回流温度下，特别是在回流温度或100℃下进行。将－C(=O)－转变成$-CH_2-$的适宜体系是例如$LiAlH_4$／四氢呋喃、锌汞齐／HCl／乙醇或于醇溶液（如乙醇）中的阮内镍／H_2。将－C（＝O）－转变成－C（＝CR_1R_2）－的反应，例如，可通过与强碱如LDA（二异丙基氨化锂）反应，然后再与式HCR_1R_2MgHal(Hal＝卤素，例如碘)的格氏试剂反应进行。

另外，例如，其中R为氢的式I化合物可通过烷基化作用，例如用适宜的碱如氢化钠或叔丁醇钾处理后，用低级烷基或芳基－低级烷基卤化物烷基化，可将其转变成其中R为低级烷基或芳基－低级烷基的式I化合物。

此外，例如，其中A_1和／或A_2为氢的式I化合物可通过与适宜的试剂反应将其转变成其中A_1和／或A_2为低级烷基、芳基、酰基、低级烷基磺酰基或芳基磺酰基的式I化合物。

引入A_1和／或A_2为低级烷基的适宜方法是：例如用碱LDA 处

理并随后与二－低级烷基醚或低级烷基卤化物反应。在此条件下，分子中存在的基团－N（R）－＝－NH－只会被轻微烷基化或根本不会被烷基化。

对于引入A_1和／或A_2为酰基、低级烷基磺酰基或芳基磺酰基的反应，例如，可以将原料化合物再次先与 LDA，然后再与酰化剂（如乙酰氯）或与可引入低级烷基磺酰基或芳基磺酰基的试剂（如甲磺酰氯或对甲苯磺酰氯）反应。

例如，在50－150℃，优选60－140℃温度下，于惰性极性溶剂中，如N,N－二－低级烷基－低级链烷酸酰胺例如二甲基甲酰胺，随后用或不用催化剂，[如过渡金属卤化物例如氯化铁(Ⅲ)]的水溶液，通过与过渡金属氰盐，特别是CuCN反应，可以将其中A_{r1}和／或A_{r2}为卤素（优选溴）取代的芳基（特别是苯基或萘基）的式Ⅰ化合物转变成其中芳基A_{r1}和／或A_{r2}中存在的一个或所有卤原子均被氰基取代了的相应衍生物（参见Rosenmund等人， Ber. 52, 1749 (1916)；Braun等人，Ann. 488, 111 (1931)）。

在式Ⅰ化合物中，用可引入一或多个硝基的反应，例如在向芳族化合物中引入硝基的常规条件下，如在0－100℃，优选10－40 ℃温度下，于惰性溶剂（如有机酸酐例如乙酸酐）中用浓或100%硝酸，可将未取代的或取代的芳基（优选未取代的苯基或萘基）的A_{r1}和／或A_{r2}分别硝化。如果硝化结果生成其中硝基个数或其位置不同的几种不同产物，则可以用常规方法，例如用柱色谱法将它们分离开。

例如，在常规氢化条件下，如在适于选择性还原硝基的氢化催化剂如阮内镍存在下，于惰性溶剂中，如环状或非环醚例如四氢呋喃中，在常压或升至至多5 bar压力下，可将基团A_{r1}和／或A_{r2}中的硝基取

代基还原成氨基。

含有醚化羟基，例如A_{r1}和／或A_{r2}中以低级烷氧基作取代基的式Ⅰ化合物可通过醚裂开转变成相应的羟基取代的式Ⅰ化合物。此醚裂开反应可在本身公知的条件下，例如在氢卤酸如氢溴酸或氢碘酸存在下，在或不在有溶剂如羧酸例如低级链烷酸如乙酸存在下，于20℃至反应混合物的回流温度下进行，或者优选在温和条件下，于惰性溶剂如卤代烃如二氯甲烷或氯仿中，在－80－0℃，优选－50－20℃之间的温度下用硼卤化物如三溴化硼进行。

按具有成盐特性的本发明方法所得的游离式Ⅰ化合物可以用本身公知的方法转变成它们的盐，例如，碱性化合物可通过用酸或其适宜的衍生物处理将其转变成它们的盐，而酸性化合物可通过例如用碱或其适宜的衍生物处理转变成它们的盐。

式Ⅰ异构体混合物可用本身公知的方法分离成单一的异构体，例如通过与旋光纯的成盐试剂形成盐，然后例如通过分级结晶法分离如此获得的非对映异构体混合物。

上述反应可在本身公知的反应条件下进行，例如不用或者通常是用溶剂或稀释剂优选的溶剂或稀释剂是对所用的试剂呈惰性的那些溶剂或稀释剂；不在或者在催化剂、缩合剂或中和剂存在下，以及根据反应和／或反应物的性质，在低温、常温或升温下，例如在约－80℃至约200℃，优选约－20℃至约150℃温度范围内（如所用溶剂的溶点下），在常压或密闭容器中，必要时在加压下，和／或在惰性气氛（例如在氮气氛）中，和／或在抗氧化剂（如抗坏血酸）存在下进行反应。

由于游离形式和成盐形式的式Ⅰ化合物之间关系十分密切，因此

当本发明化合物中含有成盐基团时，本文中任何一处的游离化合物或它们的盐均应被理解为还分别包括其相应的盐或游离化合物，上述成盐基团包括例如碱性基团如氨基或亚氨基以及含不多于一个未饱和碳原子的基团（如中心苯环碳原子上的基团－NA_1 A_{r1}和／或－NA_2 A_{r2}，其中A_{r1}和A_1和／或A_{r2}和A_2不经未饱和碳原子连接）；和／或酸性基团如羧基或磺基（SO_3H）。

本发明化合物，包括它们的盐，还可以以其水合物的形式获得，或者它们的结晶可以含有例如结晶的溶剂，即溶剂化物。

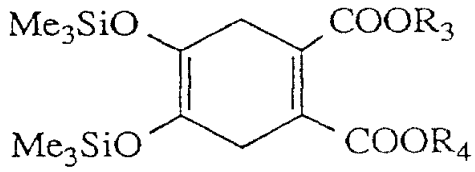
本发明方法中，优选使用能制得本文最初所述的具有特殊价值的化合物的原料。

本发明还涉及其中将本发明方法中任何一步中所得的中间体化合物用作原料并进行本发明方法的余下步骤的方法，或者其中原料是在反应条件下形成或原料是以衍生物形式如其盐的形式使用的方法。

一种优选的本发明方法的变换方法是由式Ⅶ化合物开始，即将其与式Ⅷ化合物反应，生成式Ⅲ化合物，然后再将其与甲酰胺反应生成式Ⅰ化合物，在每一反应中化合物及反应步骤均如上文所述或者特别是如实施例中所述。一种更优选的本发明方法的变换方法是由式Ⅱ化合物开始，即将其与式Ⅶ化合物反应，然后再与式Ⅷ化合物反应，生成式Ⅲ化合物，将其与甲酰胺反应生成式Ⅰ化合物，在每一反应中化合物及反应步骤均如上文所述或者特别是如实施例中所述。一种更进一步优选的本发明方法的变换方法是由式Ⅴ化合物开始，即将其与式Ⅵ化合物反应生成式Ⅱ化合物，然后将其与式Ⅶ化合物反应，再与式Ⅷ化合物反应生成式Ⅲ化合物，然后将其与甲酰胺反应生成式Ⅰ化合物，在每一反应中化合物及反应步骤均如上文所述或者特别是如实施例中

所述。

特别优选的是合成如上定义的式 I 化合物的方法，所述方法包括：在酸催化作用下将式 V 环己二烯



(V)

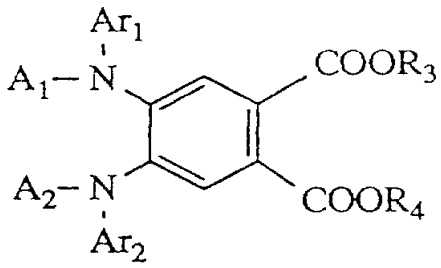
（其中 Me 为甲基而 R_3 和 R_4 各自分别为氢、芳基或低级烷基），与式 VI 苯胺反应



(VI)

（其中 A 特别是氢或低级烷基而 Ar 如式 I 中 A_{r1} 和／或 A_{r2}）；

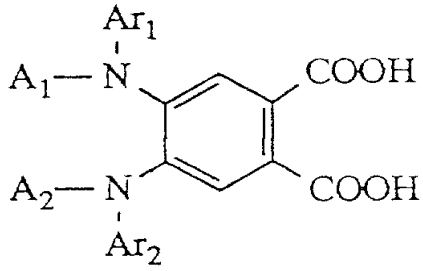
将得到的式 II 化合物进行水解反应



(II)

（其中 A_{r1}、A_{r2}、A_1 和 A_2 如式 I 中定义而 R_3 和 R_4 各自分别为氢、芳基或低级烷基）；

将所得的式 VII 化合物

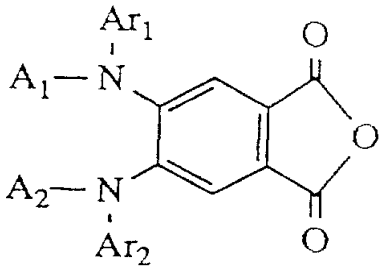


(VII)

（其中A_1、A_2、Ar_1和Ar_2如式Ⅰ化合物中定义），与式Ⅷ的酸酐反应

$$(R_5CO)(R_5'CO)O, \qquad \text{(VIII)}$$

（其中R_5和R_5'各自分别为氢或低级烷基，但不能同时为氢）；和将所得式Ⅲ化合物



(III)

（其中Ar和A如式Ⅰ中定义），与甲酰胺反应；

并且，如果需要，将所得式Ⅰ化合物转变成不同的式Ⅰ化合物，和／或将所得的盐转变成游离化合物或转变成不同的盐，和／或将所得游离的式Ⅰ化合物转变成盐，和／或将所得式Ⅰ异构体化合物的混合物分离成单一的异构体。

药物组合物可包括作为活性成分的一种式Ⅰ化合物，特别优选的是适于肠内，特别是口服的组合物以及适于非肠道施用的药物组合物。药物组合物可只包括活性成分本身，而优选的是包括活性成分以及药

物上可接受的载体，活性成分的剂量取决于所治疗的疾病以及动物种类、其年龄、体重和个体条件，而且还取决于用药方式。

优选的组合物是适于给患有与抑制蛋白激酶有关的疾病如牛皮癣或肿瘤的温血动物（特别是人）施用的药物组合物，它包含抑制蛋白激酶有效量的式Ⅰ化合物或式Ⅰ化合物的盐（当有成盐基团存在时）以及至少一种药物上可接受的载体。

药物组合物包含约5%至约95%的活性成分。单一剂量的剂型优选包含约20%至90%的活性成分，而非单一剂量的剂型优选包含约5%至约20%的活性成分。单位剂型如糖衣丸、片剂或胶囊包含约0.05g至约1.0g的活性成分。

药物组合物可用本身公知的方法制备，例如用常规的混合、制粒、制成糖膏、溶解或冷冻干燥的方法制备。例如口服药物组合物可以通过下述方法获得，即将活性成分与一种或多种固体载体混合，任意地将所得混合物制粒，并且，如果需要，加工成混合物或粒剂，如果适宜，可加入其它赋形剂，制成片剂或糖丸核。

适宜的载体优选的是填充剂如糖例如乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇、纤维素制品和／或磷酸钙，例如磷酸三钙或磷酸氢钙，还有粘合剂如淀粉，例如玉米、小麦、稻米或马铃薯淀粉，甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和／或聚乙烯吡咯烷酮，和／或，如果需要，还有崩解剂如上述淀粉，及羧甲基淀粉，交联聚乙烯吡咯烷酮，藻酸或其盐如藻酸钠。其它赋形剂优选的是流体和润滑剂如硅酸、滑石、硬脂酸或其盐如硬脂酸镁或硬脂酸钙，和／或聚乙二醇或其衍生物。

糖衣核可用适宜的、可选择的肠溶包衣包覆后提供，特别是采用

可含有阿拉伯胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇和／或二氧化钛的浓糖溶液，或于适宜的有机溶剂或溶剂混合物中的包衣溶液。在制备肠溶衣产品时，可使用适宜的纤维素制品如乙酰基纤维素邻苯二甲酸盐或羟丙基纤维素邻苯二甲酸盐溶液。例如为了识别效用或指示不同的活性成分剂量，可以向片剂或糖丸包衣中加入着色剂或色素。

口服药物组合物还包括由明胶构成的干填充胶囊，以及由明胶和成形剂如甘油或山梨醇构成的软密封胶囊。干填充胶囊可含有与例如填充剂如玉米淀粉，粘合剂和／或润滑剂如滑石或硬脂酸镁以及任选稳定剂混合的粒状活性成分。软胶囊中，活性成分优选是溶于或悬浮于适宜的液态赋形剂中，此赋形剂如脂肪油、石蜡油、液态聚乙二醇或乙二醇或丙二醇脂肪酸酯，其中还可加入稳定剂和去污剂如聚乙烯氧－脱水山梨糖醇脂肪酸酯类去污剂。

其它口服剂型还可是例如用常规方法制备的糖浆。该糖浆含有以例如悬浮液形式的活性成分，其浓度约为5%-20%，优选10%；或者当以5或10ml量施用时以相似的浓度提供适宜的单一剂量。较适宜地是例如可在如牛奶中振摇配制的粉状或液状浓缩物。此浓缩物还可以以单一剂量包装。

适于直肠施用的药物组合物例如由活性成分与栓剂基质混合制成的栓剂，适宜的栓剂基质是例如天然或合成的甘油三酯、烯烃、聚乙二醇或长链烷醇。

对于非肠道施用的药物组合物，特别优选的是可水溶的（例如水溶性盐形式的）活性成分的适宜水溶液，或者是含有可提高粘度的物质（例如羧甲基纤维素钠、山梨醇和／或葡聚糖），如果需要，还可含有稳定剂的含水注射用悬浮液。任意地与赋形剂混合的活性成分还

可制成冻干剂形式并可以在非肠道施用前通过加入适宜的溶剂制成溶液。

例如，非肠道施用的溶液也可以用作灌输液。

式Ⅰ化合物可以在治疗上文所述疾病，特别是与抑制蛋白激酶有关的疾病的方法中使用。式Ⅰ化合物可以以治疗所述疾病有效量预防性或治疗性地施用给需要此种治疗的温血动物（例如人），此化合物优选是以药物组合物的形式施用。对于体重为70kg的个体来说，施用日剂量为约0.1g至5g，优选约0.5g至约2g的式Ⅰ化合物。

下列实施例说明本发明；所用温度为摄氏温度。下文所述缩写为：DMF＝N,N－二甲基甲酰胺；己烷＝己烷异构体混合物；min＝分；m.P.＝熔点； FAB＝快原子轰击质谱；［M^+ ＋H］＝FAB－MS所得分子加质子峰；RT＝室温。

实施例1：4,5－二（苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

于氩气氛下将21.9g（66.3mmol）4,5－二（苯胺基）邻苯二甲酸酐的60ml甲酰胺悬浮液于125－130°下加热5小时，反应混合物冷至70°并缓慢加入250ml水。将混合物冷至0℃30分钟，滤出红色结晶，用水洗涤并干燥。于DMF／水中重结晶，得到橙色晶体状标题化合物，m.p.205－207℃，FAB－MS：330［M^+ ＋H］。

a）4,5－二（苯胺基）邻苯二甲酸酐

将稳定的氩气流通过23.4g（67.18mmol）4,5－二（苯胺基）邻苯二甲酸的250ml甲苯悬浮液中，剧烈搅拌下将反应混合物热至60－65°90分钟。反应混合物冷至10°30分钟，滤出黄至橙色结晶并用甲苯／己烷洗涤，得到黄色结晶状标题化合物，FAB－MS：

331［M^+ ＋H］。

b）4，5－二（苯胺基）邻苯二甲酸

将稳定的氩气流通过26.35g（70.0mmol）4，5－二(苯胺基)邻苯二甲酸二甲酯的230ml甲醇悬浮液，并加入11.78g(280mmol，2eq)氢氧化锂－水合物的116ml水溶液。将反应混合物回流加热2.5小时，冷至室温并用400ml水稀释，蒸发除去甲醇，所得溶液冷至0°并加入70ml 4N盐酸。于0° 15分钟后，滤出灰色结晶，用水洗涤，通过蒸馏脱除甲苯令其于200ml甲苯中再悬浮两次，得到灰色结晶状标题化合物，FAB－MS：349［M^+ ＋H］。

c）4，5－二（苯胺基）邻苯二甲酸二甲酯

回流下将5.6g（15mmol）4，5－二（三甲基甲硅烷氧基）环己－1，4－二烯－1，2－二羧酸二甲酯和5.5ml（60mmol）苯胺的60ml冰醋酸的溶液沸腾加热4小时，将反应混合物冷却，蒸除溶剂并将深褐色残余物溶于二氯甲烷，溶液于吸滤器中用20ml 1N HCl、50ml饱和$NaHCO_3$ 洗涤并用20ml水洗涤两次，硫酸钠干燥并蒸发浓缩。粗产物于乙醇中重结晶，得到黄色结晶状标题化合物，m. P. 178°，FAB－MS：377［M^+ ＋H］。

d）4，5－二（三甲基甲硅烷氧基）环己－1，4－二烯－1，2－二羧酸二甲酯

氩气氛下将7.1g（50mmol）乙炔二羧酸二甲酯的30ml甲苯溶液滴加到12.5g（50mmol）2，3－二（三甲基甲硅烷氧基）－1，3－丁二烯（95%）中，然后回流加热19小时。将反应混合物冷却，蒸除溶剂，残余物于高真空（0.1mbar，124－127°）下蒸馏，得到黄色高粘性油状标题化合物，^1H－NMR（$CDCl_3$）：δ＝0.18（s，

18H），3.09（s，4H），3.78（s，6H）。

实施例2：4，5－二（4－氟苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

氩气氛下，将1000mg（2.73mmol）4，5－二（4－氟苯胺基）邻苯二甲酸酐的5ml甲酰胺悬浮液于125－130°加热5小时。反应混合物冷至60°，缓慢加入20ml水，此混合物冷至0°30分钟，滤出红色结晶，用水洗涤并干燥。于二氯甲烷中重结晶，得到橙色结晶状标题化合物，m．p．244－246℃，FAB－MS：366［M^+ ＋H］。

a）4，5－二（4－氟苯胺基）邻苯二甲酸酐

将稳定的氩气流通过4.49g（11.68mmol）4，5－二（4－氟苯胺基）邻苯二甲酸的75ml甲苯悬浮液并加入3.32ml（35.12mmol，3eq）乙酸酐。剧烈搅拌下将反应混合物热至60－65°90分钟。反应混合物冷至10°15分钟，滤出黄橙色结晶并用甲苯／己烷洗涤，得到黄橙色结晶状标题化合物，FAB－MS：367［M^+ ＋H］。

b）4，5－二（4－氟苯胺基）邻苯二甲酸

将稳定的氩气流通过5.0g（12.12mmol）4，5－二（4－氟苯胺基）邻苯二甲酸二甲酯的40ml甲醇悬浮液，并加入2.04g(48.6mmol，2eq）氢氧化锂－水合物的20ml 水溶液。将反应混合物回流加热1小时，冷至室温并用50ml水稀释，蒸除甲醇，将所得溶液冷至0°并加入12ml 4N盐酸，随后加入100ml水。于0°15分钟后，滤出灰色结晶，用水洗涤并通过蒸馏脱除甲苯令其于100ml甲苯中再悬浮两次，得到灰色结晶状标题化合物，FAB－MS：385［M^+ ＋H］。

c）4，5－二（4－氟苯胺基）邻苯二甲酸二甲酯

将2.4g（6mmol）4，5－二（三甲基甲硅烷氧基）环已－1，4

－二烯－1，2－二羧酸二甲酯（实施例1a）和2.3ml（24mmol）4－氟苯胺的60ml冰醋酸溶液回流加热2小时，冷却反应混合物，蒸除溶剂并将深褐色残余物溶于二氯甲烷，溶液于吸滤器中用20ml 1N HCl、50ml饱和$NaHCO_3$洗涤并用20ml水洗涤两次，硫酸钠干燥并蒸发浓缩。蒸发后残余物用乙酸乙酯／己烷2：1进行硅胶色谱，将产物组分蒸发浓缩并于乙酸乙酯／己烷中重结晶，得到黄色结晶状标题化合物，^1H－NMR（$CDCl_3$）：δ＝7.40（s，2H），7.10－6.80（m，8H），5.70（br，s，2H），3.83(s，6H)。

用如上所述相似方法或所述转变方法，可制得下列式I化合物：

A）4，5－二（4－苄氧基－苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

B）4，5－二（环己氨基）邻苯二甲酰亚胺

C）4，5－二（4－甲氧基苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

D）4，5－二（2－碘苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

E）4，5－二（2－氯基苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

将581mg（1mmol）4，5－二（2－碘苯胺基）邻苯二甲酰亚胺和197mg（2.2mmol）氯化铜（I）的DMF溶液于130－140℃搅拌6小时，深褐色溶液变成暗黄色悬浮液。将反应混合物冷至80℃并用8ml乙酸乙酯稀释，再次冷至60－70℃后，滴加467mg（2.88mmol）氯化铁（III）的1.6ml水和300μl浓盐酸溶液并将混合物搅拌30分钟。向反应混合物中加入2ml水和Hyflo Super Cel®（硅藻土，Fluka，Buchs，Switzerland），然后滤过Hyflo Super Cel®并分相。水相用乙酸乙酯萃取一次，合并的有机相用水洗涤两次，饱和碳酸氢钠溶液洗涤一次并再用水洗涤两次，用硫酸镁干燥并蒸发浓缩，将所得油状褐色析晶混合物用乙酸乙酯／己烷2：3进行硅胶色谱。将含

产物组分蒸发浓缩并于沸腾的二氯甲烷中结晶，得到浅黄色结晶状标题化合物：FAB－MS：380［M^+ ＋H］，m. p. 279－280℃。

所得第二产物为黄色结晶状5－苯胺基－4－（2－氰基苯胺基）邻苯二甲酰亚胺：FAB－MS：355［M^+ ＋H］，m. p. 115－117℃。

F）4，5－二（2－硝基苯胺基）邻苯二甲酰亚胺，4－（4－硝基苯胺基）－5－（2，4－二硝基苯胺基）邻苯二甲酰亚胺和4，5－二（4－硝基苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

在低于20℃温度下，将990mg（3mmol）4，5－二（苯胺基）邻苯二甲酰亚胺加到12mmol乙酸酐和24mmol冰醋酸及7.5mmol硝酸（100%）的混合物中，搅拌20分钟后，将反应混合物倾入冰中并用乙酸乙酯萃取。有机相用饱和$NaHCO_3$溶液和水各洗涤一次，用硫酸钠干燥并过滤。于硅胶上用二氯甲烷／乙酸乙酯1：1－3：1梯度液进行两次色谱分离，得到下列非晶形化合物：粉红－黑色粉末状4，5－二（2－硝基苯胺基）邻苯二甲酰亚胺：m. p. 87－90 ℃；粉红－黑色粉末状4－（4－硝基苯胺基）－5－（2，4－二硝基苯胺基）邻苯二甲酰亚胺：m. p. 176－178℃，

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 9.25 (br s, 2H), 8.85 (d, J=2.5, 1H), 8.16 (dxd, J_1=8, J_2=2.5, 1H), 8.13 (d, j=9, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.17 (d, J=9, 2H), 6.96 (d, J=9.5, 1H);

红色光亮粉末状4，5－二（4－硝基苯胺基）邻苯二甲酰亚胺：m. p.＞250℃，从～105℃开始分解，^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 9.22 (br s, 2H), 8.12 (d, J=9.1, 4H), 7.71 (s, 2H), 7.13 (d, J=9.1, 4H); ^{13}C-NMR (DMSO-d_6): 168.9 s, 149.8 s, 139.6 s, 138.2 s, 128.2 s, 125.9 d, 116.2 d, 115.6 d.

G）4，5－二（4－氨基苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

在常压和室温下，用10%阮内镍催化剂将38mg（0.09mmol）4，5－二（4－硝基苯胺基）邻苯二甲酰亚胺的15ml THF溶液氢化3小时，滤除催化剂并将反应混合物蒸发浓缩，得到浅黄色粉末状标题化合物：m. p. 154－157℃，FAB－MS：360（M^+ ＋H）。

H）（a）4，5－二（4－碘苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

（b）4，5－二（3－碘苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

（c）4，5－二（2，6－二溴苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

（d）4，5－二（3－甲氧基苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

（e）4，5－二（2－甲氧基苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

（f）4，5－二（4－三氟甲基苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

（g）4－氯基苯胺基－5－三氟甲基苯胺基－邻苯二甲酰亚胺

（h）4，5－二（4－联苯基氨基）邻苯二甲酰亚胺

（i）4，5－二（4－氯基苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

（j）4，5－二（3－氯基苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

（k）4，5－二（4－吡啶氨基）邻苯二甲酰亚胺

（l）4，5－二（3－吡啶氨基）邻苯二甲酰亚胺

（m）4，5－二（2－吡啶氨基）邻苯二甲酰亚胺

（n）4，5－二（2－嘧啶氨基）邻苯二甲酰亚胺

（o）4，5－二（3－嘧啶氨基）邻苯二甲酰亚胺

（p）4，5－二（4－嘧啶氨基）邻苯二甲酰亚胺

（q）4，5－二（2－三嗪氨基）邻苯二甲酰亚胺

（r）4，5－二（3－氟苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

（s）4，5－二（2－氟苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

（t）4，5－二（五氟苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

（u）4，5－二（4－羟基苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

（v）4，5－二（3－羟基苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

（w）4，5－二（2－羟基苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

（x）4，5－二（4－乙基苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

（y）4，5－二（3－乙基苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

（z）4，5－二（2－乙基苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

（aa）4，5－二（3－甲基苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

（ab）4，5－二（2－甲基苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

（ac）4，5－二（3－三氟甲基苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

（ad）4，5－二（2－三氟甲基苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

（ae）4，5－二［4－（N，N－二甲氨基）苯胺基］邻苯二甲酰亚胺

（af）4，5－二［4－（N－乙酰氨基）苯胺基］邻苯二甲酰亚胺

（ag）4，5－二（3－联苯氨基）邻苯二甲酰亚胺

（ah）4，5－二（2－联苯氨基）邻苯二甲酰亚胺

（ai）4，5－二（1－萘氨基）邻苯二甲酰亚胺

（aj）4，5－二（2－萘氨基）邻苯二甲酰亚胺

（ak）4，5－二（5－1，2，3，4－四氢化萘基氨基）邻苯二甲酰亚胺

（al）4，5－二（4－羧基苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

（am）4，5－二（3－羧基苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

（an）4，5－二（2－羧基苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

（ao）4，5－二（4－甲氧羰基－苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

（ap）4，5－二（3－甲氧羰基－苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

（aq）4，5－二（2－甲氧羰基－苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

（ar）4，5－二（4－乙氧羰基－苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

（as）4，5－二（3－乙氧羰基－苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

（at）4，5－二（2－乙氧羰基－苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

（au）4，5－二（4－异丙氧羰基－苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

（av）4，5－二（4－叔丁氧羰基－苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

（aw）4，5－二（4－氨基甲酰基－苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

（ax）4，5－二（4－N，N－二甲基氨基甲酰基－苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

（ay）4，5－二（4－羟基－3－甲基苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

（ba）4，5－二（2－羟基－5－甲基苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

I）4，5－二（N－甲基－N－苯基氨基）邻苯二甲酰亚胺

J）4－（N－甲基－N－苯基氨基）－5－苯胺基－邻苯二甲酰亚胺

K）4，5－二（苯胺基）硫代邻苯二甲酰亚胺［即5，6－二（苯胺基）异氮杂茚－1－酮－3－硫酮］

将138mg（0.36mmol）Laweson 试剂［即2，4－二（4－甲氧基苯基）－2，4－二硫代－1，3，2，4－二硫杂磷杂环戊烷］加到100mg（0.3mmol）4，5－二（苯胺基）邻苯二甲酰亚胺(实施例1）的15ml二氯甲烷溶液中并将混合物回流加热4小时。反应混合物蒸发浓缩并用己烷／乙酸乙酯2：1直接进行硅胶色谱。将含产物的组分蒸发浓缩，得到黄色结晶状标题化合物，FAB－MS：346[M^+ ＋H]。

L）4，5－二（苯胺基）－N^4，N^5－丙烷－1，3－二基邻苯二甲酰亚胺 4－（N－烯丙基－N－苯基）氨基－5－氨基邻苯二甲酰亚胺和 4，5－二（苯胺基）－N^4，N^5－丙烷－1，3－二基－N－甲基邻苯二甲酰亚胺

M）4，5－二（N－烯丙基－N－苯基氨基）邻苯二甲酰亚胺

（a）4－（N－乙酰基－N－苯基）氨基－5－苯胺基－邻苯二甲酰亚胺

（b）4，5－二（苯胺基）－N－苄基－邻苯二甲酰亚胺

N）4－苯胺基－5－（4－羟基－苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

于室温向359.4mg（1 mmol）4－苯胺基－5－（4－甲氧基苯胺基）邻苯二甲酰亚胺的 5 ml氯仿溶液中滴加186μl（2 mmol）三溴化硼溶液。反应混合物于室温搅拌过夜并用 5 ml水骤冷，反应混合物热至室温并分相。有机相用水洗涤两次，用硫酸钠干燥并蒸发浓缩（加入维生素C－钠盐）。避光及冰－水冷却（两层套）下，将蒸发后的残余物用乙酸乙酯／己烷 1 ：1 进行硅胶柱色谱，将含产物的组分合并并蒸发浓缩，得到黄色结晶状标题化合物，FAB－MS：346 [M^+ ＋H]。

O）4－苯胺基－5－（2，4－二甲氧基苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

P）4－苯胺基－5－（2，4－二羟基苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

于室温向100mg（0.26mmol）4－苯胺基－5－（2，4－二甲氧基苯胺基）邻苯二甲酰亚胺的 8 ml氯仿溶液中滴加120μl(1.24mmol)三溴化硼溶液，将反应混合物于室温搅拌 5 小时，然后用 5 ml水骤冷并分相。水相用乙酸乙酯萃取三次，将有机相合并并用水洗涤两次，

用硫酸镁干燥并蒸发浓缩。避光及冰－水冷却（两层套）下将蒸发后残余物用乙酸乙酯／己烷2：1进行硅胶柱（每克硅胶用0.1g抗坏血酸钠预包覆）色谱，将含产物组分合并并蒸发浓缩，于乙酸乙酯／二氯甲烷／己烷中重结晶，得到黄色结晶状标题化合物，m. p. 155℃（分解），FAB－MS：362［M^+ ＋H］。

Q）4，5－二（2，4－二甲氧基苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

R）4－苯胺基－5－（3，4－二甲氧基苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

S）4－苯胺基－5－（3，4－二羟基苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

于室温向219mg（0.56mmol）4－苯胺基－5－（3，4－二甲氧基苯胺基）邻苯二甲酰亚胺的5ml二氯甲烷溶液中，滴加270μl（2.8mmol）三溴化硼的3ml 二氯甲烷溶液，将反应混合物于室温搅拌5小时，用5ml水骤冷并分相。水相用乙酸乙酯萃取三次。将有机相合并并用水洗涤两次，用硫酸镁干燥并蒸发浓缩。避光及冰－水冷却（两层套）下将蒸发后残余物用乙酸乙酯2：1进行硅胶柱（每克硅胶用0.1g抗坏血酸钠预包覆）色谱，将含产物组分合并并蒸发浓缩，于乙酸乙酯／二氯甲烷／己烷中重结晶，得到橙色结晶状标题化合物，FAB－MS：362［M^+ ＋H］。

T）4－苯胺基－5－（3，4，5－三甲氧基苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

U）4－苯胺基－5－（3，4，5－三羟基苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

于室温向78mg（0.18mmol）4－苯胺基－5－（3，4，5－三甲氧基苯胺基）邻苯二甲酰亚胺（实施例27）的4ml二氯甲烷溶液中

滴加314μl（3.24mmol）三溴化硼溶液，将反应混合物于室温搅拌4小时，然后冷至0℃，用5ml水骤冷并分相。水相用乙酸乙酯萃取三次。将有机相合并并用水洗涤两次，用硫酸镁干燥并蒸发浓缩。避光及冰－水冷却（两层套）下将蒸发后残余物用乙酸乙酯／二氯甲烷4：1进行硅胶柱（每克硅胶用0.4g抗坏血酸钠预包覆）色谱，将含产物组分合并并蒸发浓缩，得到暗红色结晶状标题化合物，m. p. 152 ℃（分解）FAB－MS：378［M^+ ＋H］。

V）4，5－二（3，4－二甲氧基苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

W）4，5－二（3，4－二羟基苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

X）4，5－二（2，4－二羟基苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

Y）4，5－二（3，5－二甲氧基苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

Z）4，5－二（3，5－二羟基苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

AA）4，5－二（4－甲基苯胺基）邻苯二甲酰亚胺

AB）4，5－二苯胺基－异二氢氮杂茚酮

在催化剂阮内镍（3g）存在下将4，5－二苯胺基一硫代邻苯二甲酰亚胺（0.145g：实施例34）的乙醇（30ml）溶液水合4小时，除去催化剂（硅藻土），将滤液蒸发，并将残余的黄色残余物于乙醚／乙醇中结晶，得到浅黄色结晶状标题化合物，m. p. 225℃。$C_{20}H_{17}N_3O$：分子量计算值315，实测值315（FD－MS）。

AC）4，5－二苯胺基一硫代邻苯二甲酰亚胺

将4，5－二苯胺基邻苯二甲酰亚胺(0.46g,1.4mmol；实施例1）

的甲苯（700ml）溶液与2，4－二－（4－甲氧基苯基）－2，4－二硫代－1，3，2，4－二硫杂磷杂环戊烷（Laweson试剂，7g，17.3mmol）一起于1小时内加热至100℃。蒸发后，反应混合物用乙酸乙酯／己烷1：1洗脱于硅胶上纯化，洗脱呈无色、绿色和紫色带后，分离出纯橙色物，即为标题化合物，$C_{20}H_{15}N_3OS$：分子量计算值345，实测值345（FD－MS）。另外，由黄色色带回收得部分二苯胺基邻苯二甲酰亚胺（原料）。