

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780012767.4

[43] 公开日 2009年4月29日

[11] 公开号 CN 101421272A

[22] 申请日 2007.4.2

[21] 申请号 200780012767.4

[30] 优先权

[32] 2006.4.4 [33] GB [31] 0606804.3

[86] 国际申请 PCT/EP2007/002952 2007.4.2

[87] 国际公布 WO2007/112998 英 2007.10.11

[85] 进入国家阶段日期 2008.10.9

[71] 申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 升谷敬一 A·沃佩尔 P·因巴赫

P·菲雷

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 隋晓平

权利要求书 15 页 说明书 60 页

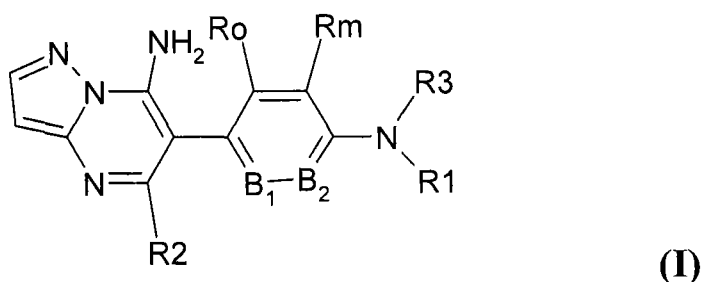
[54] 发明名称

作为激酶抑制剂的 3 - 未取代的 N - (芳基 - 或杂芳基) - 吡啶并 [1,5 - a] 嘧啶类化合物

[57] 摘要

本发明涉及 3 - 未取代的 N - (芳基 - 或杂芳基) - 吡啶并 [1,5 - a] 嘧啶化合物、它们作为激酶抑制剂的用途、含有所述化合物的新的药物制剂、所述化合物在诊断或治疗温血动物特别是人类中的用途、它们在治疗疾病中的用途、它们在生产用于治疗对激酶特别是 tie - 2 激酶的调节有响应的疾病的药物制剂中的用途、包括将所述化合物给药于温热动物特别是人类的治疗方法以及生产所述化合物的方法。

1. 式 I 化合物或其盐:



其中:

R1 为酰基;

R2 为氢、低级烷基、其中杂环基为未取代的或取代的并具有 3-14 个环原子的杂环基-低级烷基、羟基-低级烷基、酯化或醚化的羟基-低级烷基或未取代的或取代的氨基-低级烷基;

R3 为氢或未取代的或取代的低级烷基;

B₁ 为 N 或 CRo;

B₂ 为 N 或 CRm;

并且每一个 Ro 和 Rm 彼此独立选自氢、低级烷基、卤素和低级烷氧基;

前提是如果 R1 为三氟甲基苯基-氨基羰基, 则 R2 为低级烷基、杂环基-低级烷基、羟基-低级烷基、酯化或醚化的羟基-低级烷基或未取代的或取代的氨基-低级烷基(不为氢), 和/或 R3 为未取代的或取代的低级烷基(不为氢)。

2. 权利要求 1 的式 I 化合物或其(优选可药用)盐, 其中:

R1 为其中杂环基具有 3-14 个环原子的未取代的或取代的杂环基氨基羰基、未取代的或取代的 C₆-C₁₄-芳基氨基磺酰基、其中杂环基具有 3-14 个环原子的未取代的或取代的杂环基氨基磺酰基、未取代的或取代的低级-链烷磺酰基、未取代的或取代的 C₆-C₁₄-芳基磺酰基、其中杂环基具有 3-14 个环原子的未取代的或取代的杂环基磺酰基, 或者未取代的或取代的 C₆-C₁₄-芳基羰基;

R₂ 为氢、低级烷基、其中杂环基为未取代的或取代的并具有 3-14 个环原子的杂环基-低级烷基、羟基-低级烷基、酯化或醚化的羟基-低级烷基，或者未取代的或取代的氨基-低级烷基；

R₃ 为氢或未取代的或取代的低级烷基；

B₁ 为 N 或 CR₀；

B₂ 为 N 或 CR_m；

并且每一个 R₀ 和 R_m 彼此独立选自氢、低级烷基、卤素和低级烷氧基。

3. 权利要求 1 或 2 的式 I 化合物或其(优选可药用)盐，其中：

R₁ 为取代的 C₆-C₁₄-芳基氨基羰基，其中取代基选自 C₁-C₇-烷基；羟基-C₁-C₇-烷基；C₁-C₇-烷氧基-C₁-C₇-烷基；氨基-C₁-C₇-烷基；N-单-或 N,N-二-(C₁-C₇-烷基和/或单-C₁-C₇-烷氧基-C₁-C₇ 烷基和/或(单-或二-(C₁-C₇-烷基)-氨基-C₁-C₇-烷基)-氨基-C₁-C₇-烷基；低级烷氧基；氰基，并优选卤素，特别是氟、氯(最优选)或溴；羟基；C₁-C₇-烷氧基；苯基-C₁-C₇-烷氧基，其中苯基为未取代的或被 C₁-C₇-烷氧基和/或卤素取代；

其它基团 R₂、R₃、B₁、B₂、R₀ 和 R_m 如权利要求 1 或 2 中任一项所定义。

4. 权利要求 1 的式 I 化合物或其(优选可药用)盐，其中：

R₁ 为苯基氨基羰基，其中苯基为未取代的或被一或多个独立选自下列的基团取代：低级烷基、卤素(非常优选)，特别是氯；低级烷氧基和氰基；

吡唑基-氨基羰基或异噁唑基氨基羰基，其中吡唑基或异噁唑基为未取代的或被一或二个独立选自低级烷基和苯基的基团取代，所述基团为未取代的或被卤素、低级烷氧基、哌嗪子基-低级烷基、4-低级烷基哌嗪子基-低级烷基和吗啉代-低级烷基取代；

吡唑基-氨基磺酰基或异噁唑基氨基磺酰基，其中每一个吡唑基或异噁唑基为未取代的或被一或二个独立选自低级烷基和苯基的基团取代，所述基团为未取代的或被卤素、低级烷氧基、哌嗪子基-低级烷基、4-低级烷基哌嗪子基-低级烷基和吗啉代-低级烷基取代；

苯基-低级链烷磺酰基，其中苯基为未取代的(优选)或被一或多个例如

至多 3 个独立选自下列的基团取代：低级烷基、卤素(特别优选)、卤代-低级烷基、低级烷氧基和氰基；

苯基磺酰基，其中苯基为未取代的或被一或多个独立选自下列的基团取代：低级烷基、卤素(特别优选)、卤代-低级烷基、低级烷氧基和氰基；

R₂ 为氢；低级烷基，特别是甲基；哌嗪子基-低级烷基，特别是哌嗪子基甲基；4-低级烷基-哌嗪子基-低级烷基，特别是 4-甲基-哌嗪子基-甲基；羟基-低级烷基，特别是羟基甲基；低级烷氧基-低级烷基，特别是低级-烷氧基甲基；或苯基-低级烷氧基-低级烷基，特别是苄基氧基甲基；

R₃ 为氢(优选)或低级烷基；

B₁ 为 N 或 CR₀；

B₂ 为 CR_m；

并且每一个 R₀ 和 R_m 彼此独立选自氢；低级烷基，特别是甲基；卤素，特别是氟或氯；低级烷氧基，特别是甲氧基。

5. 权利要求 1 的式 I 化合物或其(优选可药用)盐，其中：

R₁ 为未取代的或取代的杂环基氨基羰基，其中杂环基具有 3 - 14 个环原子；

R₂ 为氢；低级烷基；杂环基-低级烷基，其中杂环基为未取代的或取代的并具有 3 - 14 个环原子；羟基-低级烷基，特别是羟基甲基；酰氧基-低级烷基，特别是低级烷酰基氧基甲基；未取代的或取代的低级烷氧基-低级烷基，特别是低级-烷氧基甲基；或苯基-低级烷氧基甲基；或未取代的或取代的氨基-低级烷基，特别是氨基甲基或 N-单-或 N,N-二-(低级烷基和/或苯基-低级烷基)-氨基-甲基；

R₃ 为氢或未取代的或取代的低级烷基；

B₁ 为 N 或 CR₀；

B₂ 为 N 或 CR_m；

每一个 R₀ 和 R_m 彼此独立选自氢、低级烷基、卤素和低级烷氧基。

6. 权利要求 1 的式 I 化合物或其(优选可药用)盐，所述化合物选自具有下列名称的化合物：

N-[4-(7-氨基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)-苯基]-2,3-二甲基-苯磺酰胺；

1-[4-(7-氨基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)-苯基]-3-[5-叔-丁基-2-(4-氟-苯基)-2H-吡唑 3-基]-脲;

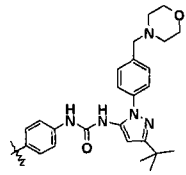
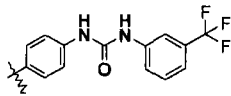
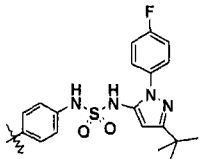
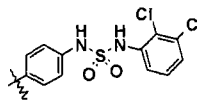
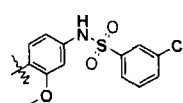
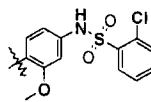
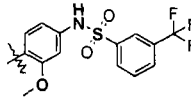
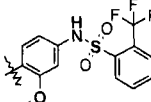
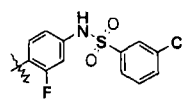
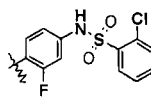
N-[氨基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基]-3-甲氧基-苯基]-2,3-二氯代-苯磺酰胺
和

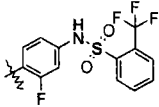
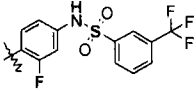
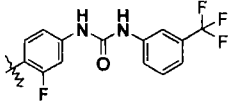
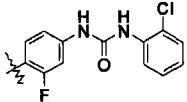
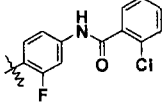
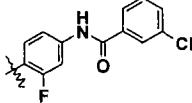
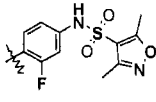
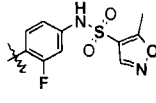
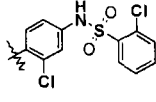
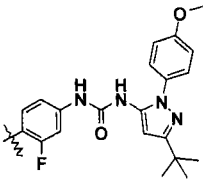
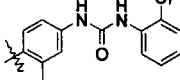
N-[4-(7-氨基-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)-苯基]-2,3-二氯代-苯磺酰胺。

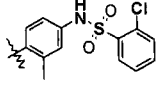
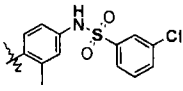
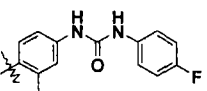
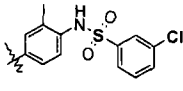
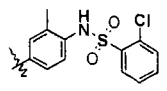
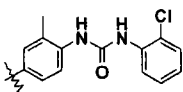
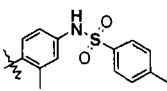
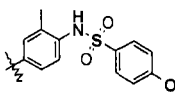
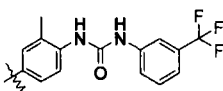
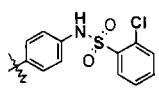
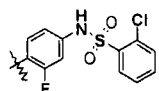
7. 权利要求 1 的式 I 化合物或其(优选可药用)盐, 选自下表中所代表的化合物:

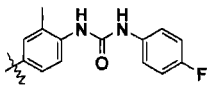
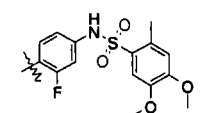
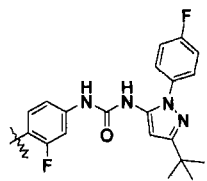
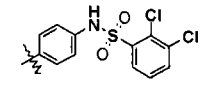
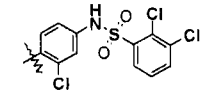
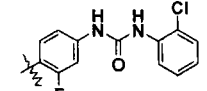
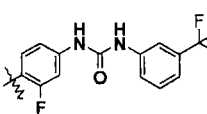
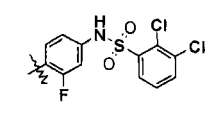
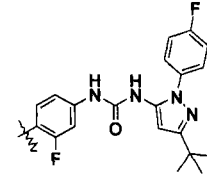
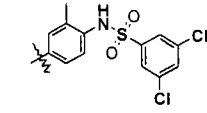


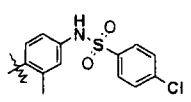
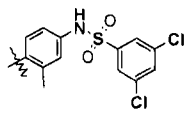
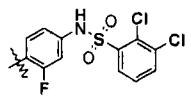
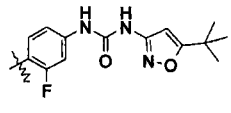
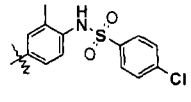
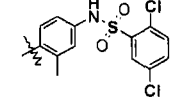
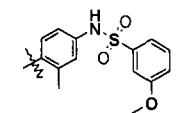
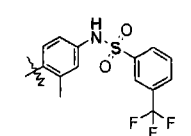
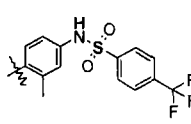
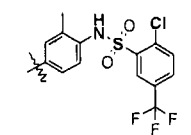
化合物	R2	Ar
5	H	
6	H	
7	H	
8	H	

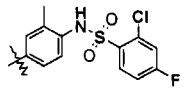
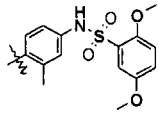
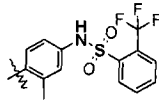
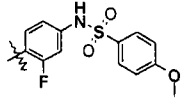
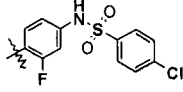
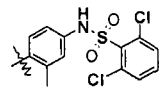
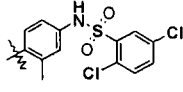
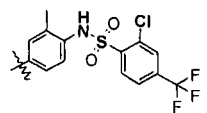
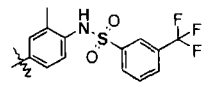
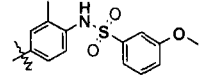
9	H	
10	H	
11	H	
12	H	
13	H	
14	H	
15	H	
16	H	
17	H	
18	H	

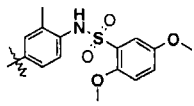
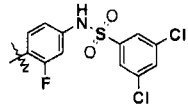
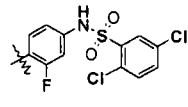
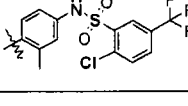
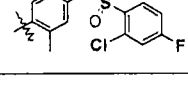
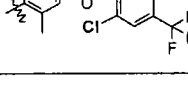
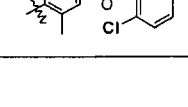
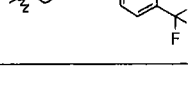
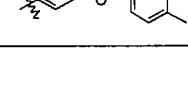
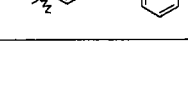
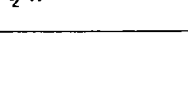
19	H	
20	H	
21	H	
22	H	
23	H	
24	H	
25	H	
26	H	
27	H	
28	H	
29	H	

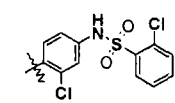
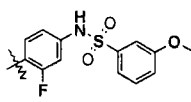
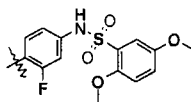
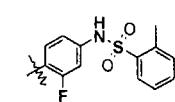
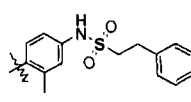
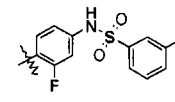
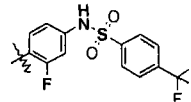
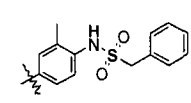
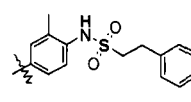
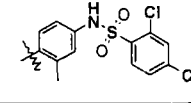
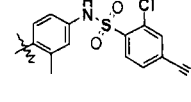
30	H	
31	H	
32	H	
33	H	
34	H	
35	H	
36	H	
37	H	
38	H	
39	Me	
40	Me	

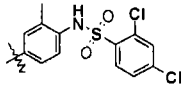
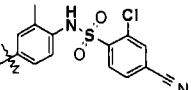
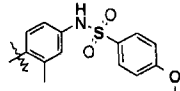
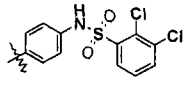
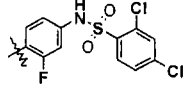
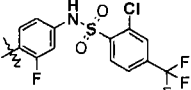
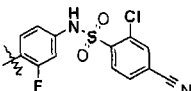
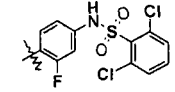
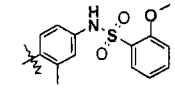
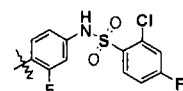
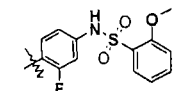
41	H	
42	H	
43	H	
44	Me	
45	H	
46	Me	
47	Me	
48	Me	
49	Me	
50	H	

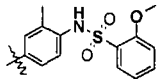
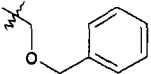
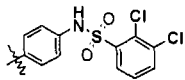
51	H	
52	H	
53	H	
54	Me	
55	H	
56	H	
57	H	
58	H	
59	H	
60	H	

61	H	
62	H	
63	H	
64	H	
65	H	
66	H	
67	H	
68	H	
69	H	
70	H	

71	H	
72	H	
73	H	
74	H	
75	H	
76	H	
77	H	
78	H	
79	H	
80	H	
81	H	

82	Me	
83	H	
84	H	
85	H	
86	H	
87	H	
88	H	
89	H	
90	H	
91	H	
92	H	

93	H	
94	H	
95	H	
96	H	
97	H	
98	H	
99	H	
100	H	
101	H	
102	H	
103	H	

104	H	
105		

8. 权利要求 1-7 中任一项的式 I 化合物或其可药用盐在生产用于治疗依赖于蛋白激酶特别是 Tie-2 激酶活性的疾病的药用组合物中的用途。

9. 权利要求 1-7 中任一项的式 I 化合物或其可药用盐在生产用于治疗依赖于蛋白激酶特别是 Tie-2 激酶活性的疾病中的用途。

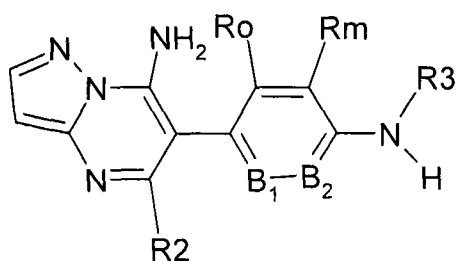
10. 药物制剂, 该药物制剂含有权利要求 1-7 中任一项的式 I 化合物或其可药用盐以及至少一种药学上可接受的载体。

11. 治疗依赖于激酶特别是 Tie-2 激酶活性的疾病的方法, 该方法包括给予需要此类治疗的温热动物特别是人类药学有效量的权利要求 1-7 中任一项的式 I 化合物或其可药用盐。

12. 权利要求 1-7 中任一项的式 I 化合物或其可药用盐, 用于诊断或治疗动物或人类特别是用于治疗激酶依赖性疾病, 优选依赖于 Tie-2 激酶的疾病。

13. 生产权利要求 1-7 中任一项的式 I 化合物或其可药用盐的过程或方法, 该过程或方法包括下列反应:

a)使式 II 化合物:



(II)

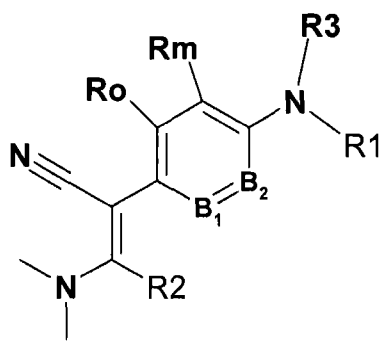
其中 R2、R3、B₁、B₂、Ro 和 Rm 如式 I 化合物所定义, 与式 III 的酸或其反应性衍生物反应:

R1-OH

(III)

其中 R1 如式 I 化合物所定义, 或者

b)使式 IV 的腈:



(IV)

其中 R₁、R₂、R₃、B₁、B₂、R₀ 和 R_m 如式 I 化合物所定义，
与 3-氨基吡啶反应；

并且，如果需要，将式 I 化合物转化为不同的式 I 化合物，将可获得的盐形式的式 I 化合物转化为游离形式的化合物或不同的盐，将可得到的游离形式的式 I 化合物转化为其盐，和/或将可获得的式 I 化合物的异构体混合物分离为单一异构体。

作为激酶抑制剂的 3-未取代的
N-(芳基-或杂芳基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶类化合物

本发明涉及 3-未取代的 N-(芳基-或杂芳基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶化合物、它们作为激酶抑制剂的用途、含有所述化合物的新的药物制剂、用于诊断或治疗温血动物(特别是人类)中的所述化合物、所述化合物在治疗疾病中的用途或者在生产用于治疗对激酶(特别是 tie-2 激酶)的调节有响应的疾病的药物制剂中的用途、包括将所述化合物给药于温热动物(特别是人类)的治疗方法以及生产所述化合物的方法。

术语激酶包括受体型激酶和非受体型激酶,以及酪氨酸和丝氨酸/苏氨酸激酶。在受体型酪氨酸激酶中, Tie-2(也称为 TEK)在排列于血管腔的内皮细胞中表达。已有报道它与内皮细胞的迁移、生长、存活有关,也与血管生成中外周内皮细胞募集有关。

与控制血管生成开始阶段的 VEGFRs(血管内皮生长因子受体)不同,血管生成素(angiopoietin)(Tie-2 的配体)和 Tie-2 与导管稳定性和血管重塑有关。已有报道, Tie-2 能够被其配体之一(血管生成素-1)激活,该配体能够被第二种配体(血管生成素-2, 简称为 ang2)拮抗。当血管生成发生时,拮抗剂 ang2 被上调。因此,到目前为止,虽然没有直接的证据能够合理地推定 Tie-2 的抑制能够促进或抑制血管生成,但是这个观点在此期间已经被证实。

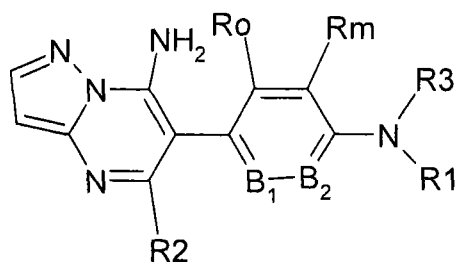
另一方面,考虑到与肿瘤及其它增生性疾病有关的多种可能机理,需要发现新的和可使用的激酶活性调节剂,这些激酶通常能够直接涉及这些疾病的起源。因此,与那些已经确立的用于治疗增生性疾病并能够影响肿瘤生长的化合物相比,特别是在采用 VEGFR 抑制剂没有作用的情况下,迫切需要能够调节其它激酶活性的新的化合物。

因此,本发明解决了一个问题,那就是提供新的化合物,它们具有更

好的药物性质，用于治疗增生性疾病，例如肿瘤疾病。

令人惊奇的是，有可能创造新的一类 3-取代的 N-(芳基-或杂芳基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶化合物，它们能够在依赖于血管生成的肿瘤模型中抑制肿瘤的生长。特别的是，在实验中已经发现这些化合物特别能够抑制 Tie-2 激酶，在体内足以抑制 VEGF 诱导的血管生成，例如，在皮下生长因子植入模型中，实验显示例如其与 VEGFR2 抑制剂在性质上不同。

本发明还涉及新的式 I 化合物或其盐：



(I)

其中：

R1 为酰基，

R2 为氢、低级烷基、杂环基-低级烷基(其中杂环基为未取代的或取代的并具有 3-14 个环原子)、羟基-低级烷基、酯化或醚化的羟基-低级烷基或未取代的或取代的氨基-低级烷基；

R3 为氢或未取代的或取代的低级烷基；

B₁ 为 N 或 CR₀；

B₂ 为 N 或 CR_m；

并且 R₀ 和 R_m 彼此独立选自氢、低级烷基、卤素和低级烷氧基；

前提是如果 R1 为(三氟甲基苯基)-氨基羰基，则 R2 为杂环基-低级烷基(其中杂环基为未取代的或取代的并具有 3-14 个环原子)、羟基-低级烷基、酯化或醚化的羟基-低级烷基或未取代的或取代的氨基-低级烷基(不为氢)和/或 R3 为未取代的或取代的低级烷基(不为氢)。

下面列出了用于描述本发明化合物及其用途和合成、原料和中间体等的各种术语的定义。通过替换本公开中所使用的一个、多个或所有的通用表达或符号并从而得到本发明的优选实施方案，因而，除非在特殊的情况下它们被限定在单个基团中或者作为较大基团的一部分，这些定义优选应用于整个本说明书的术语中。也就是说：一或多个更常用的表达可以彼此

独立被更特殊的定义所替代，从而产生本发明优选的实施方案。

术语“低级”或“C₁-C₇”代表具有至多并包括最多 7 个(特别是至多并包括最多 4 个)碳原子的基团，所述基团为支链(一或多个)或直链的并通过末端或非末端碳连接。低级或 C₁-C₇烷基为例如正戊基、正己基或正庚基，或者优选 C₁-C₄烷基，特别是甲基、乙基、正丙基、仲丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基。

卤代或卤素优选为氟、氯、溴或碘，最优选氟、氯或溴。

酰基优选为具有 1 - 22 个碳原子的有机碳酸或磺酸的基团(除去酸性氢后剩余的部分)，优选选自下列基团：未取代的或取代的 C₆-C₁₄-芳基氨基羰基(=C₆-C₁₄-芳基-NH-C(=O)-)；未取代的或取代的杂环基氨基羰基(=杂环基-N-C(=O)-)，其中杂环基具有 3 - 14 个环原子；未取代的或取代的 C₆-C₁₄-芳基氨基磺酰基(=芳基-NH-S(O)₂-)；未取代的或取代的杂环基氨基磺酰基(=杂环基-NH-S(O)₂)，其中杂环基具有 3 - 14 个环原子；未取代的或取代的低级-链烷磺酰基(=低级-链烷-S(O)₂-)；未取代的或取代的 C₆-C₁₄-芳基磺酰基(=芳基-S(O)₂-)；未取代的或取代的杂环基磺酰基(=杂环基-S(O)₂-)，其中杂环基具有 3 - 14 个环原子；和未取代的或取代的 C₆-C₁₄-芳基羰基(=芳基-C(=O)-)；

在未取代的或取代的 C₆-C₁₄-芳基氨基羰基中，未取代的或取代的 C₆-C₁₄-芳基优选如下所定义；更优选为选自苯基氨基羰基的基团，其中苯基为未取代的或被一或多个(特别是至多 2 个)独立选自下列基团的取代基取代：低级烷基，特别是甲基；卤素(最优选)，最优选氯；卤代-低级烷基，例如三氟甲基；低级烷氧基，例如甲氧基；和氰基。非常优选 3-三氟甲基-苯基氨基羰基，更优选 4-氟苯基氨基羰基，最优选(特别是 3-或 2-)氯代苯基氨基羰基。

在未取代的或取代的杂环基氨基羰基中，其中杂环基具有 3 - 14 个环原子，未取代的或取代的杂环基优选如下所定义；更优选为吡唑基-氨基羰基(特别是吡唑-5-基氨基羰基)或异噁唑基氨基羰基(特别是异噁唑-3-基氨基羰基)，其中每一个吡唑基或异噁唑基为未取代的或被 1 或 2 个独立选自下列基团的取代基取代：低级烷基，例如叔-丁基；苯基，它为未取代的或

被下列基团取代：卤素(特别是氟)，低级烷氧基(特别是甲氧基)，哌嗪子基-低级烷基(特别是哌嗪子基甲基)，4-低级烷基哌嗪子基-低级烷基(例如 4-甲基哌嗪子基-甲基)以及吗啉代-低级烷基(特别是吗啉代甲基)。非常优选 3-叔-丁基-1-(4-氟苯基)-吡唑-5-基氨基羰基、3-叔-丁基-1-(4-甲氧基苯基)-吡唑-5-基氨基羰基、3-叔-丁基-1-(4-(4-甲基-哌嗪子基甲基)-苯基)-吡唑-5-基氨基羰基、3-叔-丁基-1-(3-(4-甲基-哌嗪子基甲基)-苯基)-吡唑-5-基氨基羰基、3-叔-丁基-1-(4-(吗啉代甲基)-苯基)-吡唑-5-基氨基羰基或 5-叔-丁基-异噁唑-3-基氨基羰基。

在未取代的或取代的 C_6-C_{14} -芳基氨基磺酰基中，未取代的或取代的 C_6-C_{14} -芳基优选如下所述。非常优选 3-三氟甲基-苯基氨基磺酰基，更优选 4-氟苯基氨基磺酰基，最优选 3-或 2-氯代苯基氨基磺酰基。

在其中杂环基具有 3 - 14 个环原子的未取代的或取代的杂环基氨基磺酰基中，未取代的或取代的杂环基优选如下所定义；最优选吡唑基-氨基磺酰基(特别是吡唑-5-基氨基磺酰基)或异噁唑基氨基磺酰基(特别是异噁唑-3-基氨基磺酰基)，其中每一个吡唑基或异噁唑基为未取代的或被 1 或 2 个独立选自下列基团的取代基取代：低级烷基(例如叔-丁基)；以及苯基，它为未取代的或被下列基团取代：卤素(特别是氟)，低级烷氧基(特别是甲氧基)，哌嗪子基-低级烷基(特别是哌嗪子基甲基)，4-低级烷基哌嗪子基-低级烷基(例如 4-甲基哌嗪子基-甲基)以及吗啉代-低级烷基(特别是吗啉代甲基)。非常优选 3-叔-丁基-1-(4-氟苯基)-吡唑-5-基氨基磺酰基。

在未取代的或取代的低级-链烷磺酰基中，未取代的或取代的低级烷基优选如下所定义；更优选为苯基-低级链烷磺酰基，例如苯基甲基磺酰基或 2-苯基乙基磺酰基，其中每一个苯基为未取代的(优选)或被一或多个(例如至多 3 个)独立选自下列基团的取代基取代：低级烷基，例如甲基；卤素，例如氟或氯；卤代-低级烷基，例如三氟甲基；低级烷氧基，例如甲氧基；以及氰基。非常优选苯基甲基磺酰基或 2-苯基乙基磺酰基。

在未取代的或取代的 C_6-C_{14} -芳基磺酰基中，未取代的或取代的 C_6-C_{14} -芳基优选如下所定义；更优选苯基磺酰基，其中苯基为未取代的或被一或多个(例如至多 3 个，更优选至多 2 个)独立选自下列的基团取代：低级烷

基, 例如甲基; 卤素(优选), 例如氯(非常优选)或氟, 卤代-低级烷基, 例如三氟甲基; 低级烷氧基, 例如甲氧基; 以及氰基。非常优选 2,3-二甲基苯基磺酰基; 2-、3-或 4-甲基苯基磺酰基; 3-或 4-甲氧基苯基磺酰基; 2-甲基-4,5-二甲氧基苯基磺酰基; 2,5-二甲氧基苯基磺酰基; 2-、3-或 4-三氟甲基苯基磺酰基; 2-氯代-5-三氟甲基苯基磺酰基; 2-氯代-4-三氟甲基苯基磺酰基; 特别是 2-、3-或 4-氯代苯基磺酰基; 2,3-、2,4-、2,5-、3,5-或 2,6-二氯代苯基磺酰基; 2-氯代-4-氟基苯基磺酰基或 4-氟-2-氯代苯基磺酰基。

在其中杂环基具有 3-14 个环原子的未取代的或取代的杂环基磺酰基中, 未取代的或取代的杂环基优选如下所定义; 更优选为异噁唑基磺酰基, 其中异噁唑基为未取代的或被一或多个(例如至多 2 个)独立选自低级烷基的基团取代。非常优选 5-甲基-或 3,5-二甲基-异噁唑-4-基磺酰基。

在未取代的或取代的 C_6-C_{14} -芳基羰基中, 未取代的或取代的芳基优选如上文所定义; 更优选为被一或多个(例如至多 2 个)独立选自卤素(特别是氯)的基团取代的苯甲酰基。非常优选 2-或 3-氯代苯甲酰基。

在其中杂环基为未取代的或取代的并具有 3-14 个环原子的杂环基-低级烷基中, 未取代的或取代的杂环基优选如下所定义并与直链或支链低级烷基连接, 特别是连接于末端碳原子, 例如与甲基连接; 更优选为吡咯烷子基-、哌啶基-(例如哌啶子基)、哌嗪子基或低级-烷基-哌嗪子基(例如 4-低级烷基哌嗪子基)。

在(未取代的或取代的氨基)-低级烷氧基中, 氨基优选为未取代的或被如下所定义未取代的或取代的低级烷基 N-单-或 N,N-二-取代的, 低级烷氧基中的低级烷基为直链或支链的, 优选在末端碳原子上具有(未取代的或取代的氨基)的直链低级烷基; 更优选为 N-单-或 N,N-二-(低级烷基和/或苯基-低级烷基)氨基-低级烷氧基或氨基-低级烷氧基, 特别是 2-氨基-乙基或 3-氨基丙基。

未取代的或取代的低级烷基优选为(直链或支链)低级烷基, 它为未取代的或被一或多个(例如 1-3 个)独立选自下列基团的位于例如末端碳原子的取代基取代: 如下所述的未取代的或取代的 C_6-C_{14} -芳基(特别是苯基或萘基), 它们(每一个)如未取代的或取代的 C_6-C_{14} -芳基所述为未取代的或被

取代的；如下所述的具有 1-14 个碳原子的未取代的或取代的杂环基，它们如未取代的或取代的杂环基所述为未取代的或被取代的，特别是哌啶子基、吗啉代、硫代吗啉代、N-C₁-C₇-烷基-哌嗪子基、吡啶基(例如吡啶-2-基或吡啶-3-基)或 N-单-或 N,N-二-(C₁-C₇-烷基-取代的)或未取代的吡咯烷子基；如下所述的未取代的或取代的环烷基(特别是环丙基、环丁基、环戊基或环己基)，它们每一个均如未取代的或取代的环烷基所述为未取代的或被取代的；卤素，例如在三氟甲基中；羟基；卤代-C₁-C₇-烷氧基，例如三氟甲氧基；羟基-C₁-C₇-烷氧基；C₁-C₇-烷氧基-C₁-C₇-烷氧基；苯基-或萘基氧基；苯基-或萘基-C₁-C₇-烷基氧基；C₁-C₇-烷酰基氧基；苯甲酰基-或萘甲酰基氧基；C₁-C₇-烷硫基；卤代-C₁-C₇-烷硫基，例如三氟甲硫基；C₁-C₇-烷氧基-C₁-C₇-烷硫基；苯基-或萘基硫基；苯基-或萘基-C₁-C₇-烷硫基；C₁-C₇-烷酰基硫基；苯甲酰基-或萘甲酰基硫基；硝基；氨基；单-或二-(C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基-C₁-C₇-烷基和/或(单-或二-(C₁-C₇-烷基)-氨基)-C₁-C₇-烷基)-氨基；单-或二-(萘基-或苯基-C₁-C₇-烷基)-氨基；C₁-C₇-烷酰基氨基；苯甲酰基-或萘甲酰基氨基；C₁-C₇-烷基磺酰基氨基；苯基-或萘基磺酰基氨基，其中苯基或萘基为未取代的或被一或多个(特别是 1-3 个)C₁-C₇-烷基取代；苯基-或萘基-C₁-C₇-烷基磺酰基氨基；羧基；C₁-C₇-烷基-羰基；C₁-C₇-烷氧基-羰基；苯基-或萘基氧基羰基；苯基-或萘基-C₁-C₇-烷氧基羰基；氨基甲酰基；N-单-或 N,N-二-(C₁-C₇-烷基)-氨基羰基；N-单-或 N,N-二-(萘基-或苯基-C₁-C₇-烷基)-氨基羰基；氰基；C₁-C₇-亚链烯基或-亚链炔基；C₁-C₇-亚烷基二氧基；C₁-C₇-烷基磺酰基；苯基-或萘基磺酰基，其中苯基或萘基为未取代的或被一或多个(特别是 1-3 个)C₁-C₇-烷基取代；苯基-或萘基-C₁-C₇-烷基磺酰基；氨基磺酰基；以及 N-单或 N,N-二-(C₁-C₇-烷基、苯基、萘基、苯基-C₁-C₇-烷基或萘基-C₁-C₇-烷基)-氨基磺酰基。

未取代的或取代的 C₃-C₁₀-环烷基优选为环丙基、环丁基、环戊基或环己基，并且为取代的或(优选)未取代的，被一或多个如取代的低级烷基(不为未取代的或取代的环烷基)中所述的取代基取代。

未取代的或取代的 C₆-C₁₄-芳基优选为具有 6-14 个环碳原子的单-或多元环状(特别是单环、双环或三环)芳基基团，特别是苯基(非常优选)、萘

基(优选)、茛基、茛基、茛基(acenaphthylenyl)、亚苯基或菲基,所述芳基为未取代的或被一或多个(特别是1-3个)优选独立选自下列的基团所取代: C₁-C₇-烷基,例如甲基、乙基、正-丙基、异丙基、正-丁基、异丁基、仲-丁基或叔-丁基; C₂-C₇-亚链烯基; C₂-C₇-亚链炔基; 苯基-或萘基-C₁-C₇-烷基,例如苄基或萘基甲基; 卤代-C₁-C₇-烷基,例如三氟甲基; 羟基-C₁-C₇-烷基; C₁-C₇-烷氧基-C₁-C₇-烷基,例如3-甲氧基丙基或2-甲氧基乙基; C₁-C₇-烷氧基-C₁-C₇-烷氧基-C₁-C₇-烷基; 苯基氧基-或萘基氧基-C₁-C₇-烷基; 苯基-C₁-C₇-烷氧基-或萘基-C₁-C₇-烷氧基-C₁-C₇-烷基; 氨基-C₁-C₇-烷基,例如氨基甲基; N-单-或 N,N-二-(C₁-C₇-烷基和/或单-C₁-C₇-烷氧基-C₁-C₇-烷基和/或(单-或二-(C₁-C₇-烷基)-氨基-C₁-C₇-烷基)-氨基-C₁-C₇-烷基; C₁-C₇-烷氧基-C₁-C₇-烷基氨基-C₁-C₇-烷基; 单-或二-(萘基-或苯基-C₁-C₇-烷基)-氨基-C₁-C₇-烷基; C₁-C₇-烷酰基氨基-C₁-C₇-烷基; 羧基-C₁-C₇-烷基; 苯甲酰基-或萘甲酰基氨基-C₁-C₇-烷基; C₁-C₇-烷基磺酰基氨基-C₁-C₇-烷基; 苯基-或萘基磺酰基氨基-C₁-C₇-烷基,其中苯基或萘基为未取代的或被一或多个(特别是1-3个)C₁-C₇-烷基取代; 苯基-或萘基-C₁-C₇-烷基磺酰基氨基-C₁-C₇-烷基; 吡咯烷子基-C₁-C₇-烷基; 哌啶子基-C₁-C₇-烷基; 吗啉代-C₁-C₇-烷基; 硫代吗啉代-C₁-C₇-烷基; N-C₁-C₇-烷基-哌嗪子基-C₁-C₇-烷基; N-单-或 N,N-二-(C₁-C₇-烷基)-氨基-取代的或未取代的吡咯烷子基-C₁-C₇-烷基; 卤素(特别优选其作为构成R1部分的芳基的取代基),特别是氟、氯(特别优选)或溴; 羟基; C₁-C₇-烷氧基; 苯基-C₁-C₇-烷氧基,其中苯基为未取代的或被C₁-C₇-烷氧基和/或卤素取代; 卤代-C₁-C₇-烷氧基,例如三氟甲氧基; 羟基-C₁-C₇-烷氧基; C₁-C₇-烷氧基-C₁-C₇-烷氧基; 氨基-C₁-C₇-烷氧基; N-C₁-C₇-烷酰基氨基-C₁-C₇-烷氧基; N-未取代的-、N-单-或 N,N-二-(C₁-C₇-烷基)氨基甲酰基-C₁-C₇-烷氧基; 苯基-或萘基氧基; 苯基-或萘基-C₁-C₇-烷基氧基; C₁-C₇-烷酰基氧基; 苯甲酰基-或萘甲酰基氧基; C₁-C₇-烷硫基; 卤代-C₁-C₇-烷硫基,例如三氟甲硫基; C₁-C₇-烷氧基-C₁-C₇-烷硫基; 苯基-或萘基硫基; 苯基-或萘基-C₁-C₇-烷硫基; C₁-C₇-烷酰基硫基; 苯甲酰基-或萘甲酰基硫基; 硝基; 氨基; 单-或二-(C₁-C₇-烷基)-氨基; 单-或二-(萘基-或苯基-C₁-C₇-烷基)-氨基; C₁-C₇-烷酰基氨基; 苯甲酰基-或萘甲酰基氨基;

C₁-C₇-烷基磺酰基氨基; 苯基-或萘基磺酰基氨基, 其中苯基或萘基为未取代的或被一或多个(特别是 1-3 个)C₁-C₇-烷基取代; 苯基-或萘基-C₁-C₇-烷基磺酰基氨基; C₁-C₇-烷酰基; C₁-C₇-烷氧基-C₁-C₇-烷酰基; 羧基; C₁-C₇-烷基-羧基; C₁-C₇-烷氧基-羧基; 苯基-或萘基氧基羧基; 苯基-或萘基-C₁-C₇-烷氧基羧基; 氨基甲酰基; N-单-或 N,N-二-(C₁-C₇-烷基和/或单-C₁-C₇-烷氧基-C₁-C₇-烷基和/或(单-或二-(C₁-C₇-烷基)-氨基-C₁-C₇-烷基)-氨基-羧基, 例如 N-单-或 N,N-二-(C₁-C₇-烷基)-氨基羧基; N-C₁-C₇-烷氧基-C₁-C₇-烷基氨基甲酰基; N-单-或 N,N-二-(萘基-或苯基-C₁-C₇-烷基)-氨基羧基; 吡咯烷酮基羧基; 哌啶酮基羧基; 吗啉代羧基; 硫代吗啉代羧基; N-C₁-C₇-烷基-哌啶酮基羧基; N-单-或 N,N-二-(C₁-C₇-烷基)-氨基-取代的或未取代的吡咯烷酮基-C₁-C₇-烷基; 氰基; C₁-C₇-亚链烯基或-亚链炔基; C₁-C₇-烷基磺酰基; 苯基-或萘基磺酰基, 其中苯基或萘基为未取代的或被一或多个(特别是 1-3 个)C₁-C₇-烷基取代; 苯基-或萘基-C₁-C₇-烷基磺酰基; 氨基磺酰基和 N-单或 N,N-二-(C₁-C₇-烷基、苯基-、萘基-、苯基-C₁-C₇-烷基-或萘基-C₁-C₇-烷基)-氨基磺酰基; 哌啶酮基; 吗啉代; 硫代吗啉代; N-C₁-C₇-烷基-哌啶酮基或 N-单-或 N,N-二-(C₁-C₇-烷基)-氨基-取代的或未取代的吡咯烷酮基。特别优选的芳基为苯基或萘基, 它们每一个为未取代的或被一或多个(特别是 1-3 个)独立选自下列基团的取代基取代: C₁-C₇-烷基、羟基-C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基-C₁-C₇-烷基、卤代-C₁-C₇-烷基、吡咯烷酮基-C₁-C₇-烷基、哌啶酮基-C₁-C₇-烷基、吗啉代-C₁-C₇-烷基、硫代吗啉代-C₁-C₇-烷基、N-C₁-C₇-烷基-哌啶酮基-C₁-C₇-烷基、N-单-或 N,N-二-(C₁-C₇-烷基)-氨基-取代的或未取代的吡咯烷酮基-C₁-C₇-烷基、卤素(特别是氟、氯或溴)、羟基、C₁-C₇-烷氧基、C₁-C₇-烷氧基-C₁-C₇-烷氧基、氨基-C₁-C₇-烷氧基、N-C₁-C₇-烷酰基氨基-C₁-C₇-烷氧基、氨基甲酰基-C₁-C₇-烷氧基、N-单-或 N,N-二-(C₁-C₇-烷基)-氨基甲酰基-C₁-C₇-烷氧基、氨基、C₁-C₇-烷酰基氨基、C₁-C₇-烷酰基、C₁-C₇-烷氧基-C₁-C₇-烷酰基、羧基、C₁-C₇-烷氧基羧基、氨基甲酰基、N-单-或 N,N-二-(C₁-C₇-烷基和/或 C₁-C₇-烷氧基-C₁-C₇-烷基)-氨基甲酰基、吡咯烷酮基羧基、哌啶酮基羧基、吗啉代羧基、硫代吗啉代羧基、N-C₁-C₇-烷基-哌啶酮基羧基、N-单-或 N,N-二-(C₁-C₇-烷基)-氨基-取代

的或未取代的吡咯烷子基-C₁-C₇-烷基、硝基、氰基、吡咯烷子基、哌啶子基、吗啉代、硫代吗啉代、N-C₁-C₇-烷基-哌嗪子基和 N-单-或 N,N-二-(C₁-C₇-烷基)-氨基-取代的或未取代的吡咯烷子基。

具有 3 - 14 个环原子的未取代的或取代的杂环基优选为杂环基团，它在结合的环中为不饱和的、饱和的或部分饱和的，并优选为单环，或者在本发明更宽的范围内，为多元环，例如为二-或三元环；具有 3 - 14 个环原子；其中在与式 I 分子剩余部分结合的环中，至少一或多个(优选 1 - 4 个，特别是 1 或 2 个)碳环原子被选自氮、氧和硫的杂原子代替，结合的环优选具有 4 - 12 个(特别是 5 - 7 个)环原子；杂环基为未取代的或被一或多个(特别是 1 - 3 个)独立选自如“取代的烷基”或“取代的芳基”项下所定义的取代基所取代；特别为选自下列基团的杂环基团：氧杂环丙基、氮杂环丙烯基、1,2-氧硫杂环戊基、咪唑基、噻吩基、呋喃基、四氢呋喃基、吡喃基、噻喃基、噻蒎基、异苯并呋喃基、苯并呋喃基、色烯基、2H-吡咯基、吡咯基、吡咯啉基、吡咯烷基(优选)(例如吡咯烷子基)、咪唑基、咪唑烷基、苯并咪唑基、吡唑基(优选)、吡嗪基、吡唑烷基、吡喃基(pyranyol)、噻唑基、异噻唑基、二噻唑基、噁唑基、异噁唑基(优选)(例如异噁唑-3-基)、(R₅)、吡啶基(优选)(例如吡啶-2-或-3-基)、吡嗪基、嘧啶基、哌啶基(优选)(例如哌啶子基或哌啶-4-基)、哌嗪基(优选)(例如哌嗪子基)、哒嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、中氮茛基、异吲哚基、3H-吲哚基、吲哚基、苯并咪唑基、cumaryl、吲唑基、三唑基、四唑基、嘌呤基、4H-喹啉基、异喹啉基、喹啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、八氢异喹啉基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、苯并噻吩基、二苯并噻吩基、2,3-二氮杂萘基、1,5-二氮杂萘基、喹喔啉基、喹唑啉基、喹唑啉基、噌啉基、蝶啶基、卟啉基、β-卟啉基、菲啶基、吡啶基、萘嵌间二氮杂苯基、邻二氮杂菲基、呋咱基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、色烯基、异苯并二氢呋喃基和苯并二氢呋喃基，这些基团中的每一个均为未取代的或被一或多个(例如 1 - 3 个)独立选自下列的基团取代：C₁-C₇-烷基(优选)，例如甲基、乙基、正-丙基、异丙基、正-丁基、异丁基、仲-丁基或叔-丁基；苯基(优选)或萘基(优选)，它们每一个为未取代的或被一或多个选自下列基团的取代基取代：卤素、低

级烷氧基、吡咯烷基-低级烷基(特别是-甲基)、哌啶基-低级烷基(特别是-甲基)、哌嗪子基-低级烷基(特别是-甲基)、N-低级烷基哌嗪子基-低级烷基(特别是-甲基)、吗啉代-低级烷基(特别是-甲基)和硫代吗啉代-低级烷基(特别是-甲基)、C₂-C₇-亚链烯基、C₂-C₇-亚链炔基、苯基-或萘基-C₁-C₇-烷基(例如苄基或萘基甲基)、卤代-C₁-C₇-烷基(例如三氟甲基)、羟基-C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基-C₁-C₇-烷基(例如3-甲氧基丙基或2-甲氧基乙基)、C₁-C₇-烷氧基-C₁-C₇-烷氧基-C₁-C₇-烷基、苯基氧基-或萘基氧基-C₁-C₇-烷基、苯基-C₁-C₇-烷氧基-或萘基-C₁-C₇-烷氧基-C₁-C₇-烷基、氨基-C₁-C₇-烷基(例如氨基甲基)、N-单-或N,N-二-(C₁-C₇-烷基、单-C₁-C₇-烷氧基-C₁-C₇-烷基和/或(单-或二-(C₁-C₇-烷基)-氨基-C₁-C₇-烷基)-氨基-C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基-C₁-C₇-烷基氨基-C₁-C₇-烷基、单-或二-(萘基-或苯基-C₁-C₇-烷基)-氨基-C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷酰基氨基-C₁-C₇-烷基、羧基-C₁-C₇-烷基、苯甲酰基-或萘甲酰基氨基-C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷基磺酰基氨基-C₁-C₇-烷基、苯基-或萘基磺酰基氨基-C₁-C₇-烷基(其中苯基或萘基为未取代的或被一或多个特别是1-3个C₁-C₇-烷基所取代)、苯基-或萘基-C₁-C₇-烷基磺酰基氨基-C₁-C₇-烷基、吡咯烷子基-C₁-C₇-烷基、哌啶子基-C₁-C₇-烷基、吗啉代-C₁-C₇-烷基、硫代吗啉代-C₁-C₇-烷基、N-C₁-C₇-烷基-哌嗪子基-C₁-C₇-烷基、N-单-或N,N-二-(C₁-C₇-烷基)-氨基-取代的或未取代的吡咯烷子基-C₁-C₇-烷基、卤素(特别是氟、氯或溴)、羟基、C₁-C₇-烷氧基、苯基-C₁-C₇-烷氧基(其中苯基为未取代的或被C₁-C₇-烷氧基和/或卤素所取代)、卤代-C₁-C₇-烷氧基(例如三氟甲氧基)、羟基-C₁-C₇-烷氧基、C₁-C₇-烷氧基-C₁-C₇-烷氧基、氨基-C₁-C₇-烷氧基、N-C₁-C₇-烷酰基氨基-C₁-C₇-烷氧基、N-未取代的-或N-单-或N,N-二-(C₁-C₇-烷基)氨基甲酰基-C₁-C₇-烷氧基、苯基-或萘基氧基、苯基-或萘基-C₁-C₇-烷基氧基、C₁-C₇-烷酰基氧基、苯甲酰基-或萘甲酰基氧基、C₁-C₇-烷硫基、卤代-C₁-C₇-烷硫基(例如三氟甲硫基)、C₁-C₇-烷氧基-C₁-C₇-烷硫基、苯基-或萘基硫基、苯基-或萘基-C₁-C₇-烷硫基、C₁-C₇-烷酰基硫基、苯甲酰基-或萘甲酰基硫基、硝基、氨基、单-或二-(C₁-C₇-烷基)-氨基(优选)、单-或二-(萘基-或苯基-C₁-C₇-烷基)-氨基、C₁-C₇-烷酰基氨基、苯甲酰基-或萘甲酰基氨基、C₁-C₇-烷基磺酰基氨基、苯基-或萘基磺酰基氨基

基(其中苯基或萘基为未取代的或被一或多个特别是 1-3 个 C₁-C₇-烷基所取代)、苯基-或萘基-C₁-C₇-烷基磺酰基氨基、C₁-C₇-烷酰基、C₁-C₇-烷氧基-C₁-C₇-烷酰基、羧基、C₁-C₇-烷基-羰基、C₁-C₇-烷氧基-羰基、苯基-或萘基氧基羰基、苯基-或萘基-C₁-C₇-烷氧基羰基、氨基甲酰基、N-单-或 N,N-二-(C₁-C₇-烷基和/或单-C₁-C₇-烷氧基-C₁-C₇ 烷基和/或(单-或二-(C₁-C₇-烷基)-氨基-C₁-C₇-烷基)-氨基-羰基(例如 N-单-或 N,N-二-(C₁-C₇-烷基)-氨基羰基)、N-C₁-C₇-烷氧基-C₁-C₇-烷基氨基甲酰基、N-单-或 N,N-二-(萘基-或苯基-C₁-C₇-烷基)-氨基羰基、吡咯烷子基羰基、哌啶子基羰基、吗啉代羰基、硫代吗啉代羰基、N-C₁-C₇-烷基-哌嗪子基羰基、N-单-或 N,N-二-(C₁-C₇-烷基)-氨基-取代的或未取代的吡咯烷子基-C₁-C₇-烷基、氰基、C₁-C₇-亚链烯基或-亚链炔基、C₁-C₇-烷基磺酰基(= 低级链烷磺酰基)(优选)、苯基-或萘基磺酰基(其中苯基或萘基为未取代的或被一或多个特别是 1-3 个 C₁-C₇-烷基所取代)、苯基-或萘基-C₁-C₇-烷基磺酰基、氨磺酰基和 N-单或 N,N-二-(C₁-C₇-烷基和苯基-、萘基-、苯基-C₁-C₇-烷基-或萘基-C₁-C₇-烷基)-氨基磺酰基。

在杂环基-低级烷基 R₂ 中, 其中杂环基为未取代的或取代的并具有 3-14 个环原子, 未取代的或取代的杂环基优选如上文所定义, -低级烷基优选为-甲基。更优选哌嗪子基-低级烷基, 特别是哌嗪子基甲基; 4-低级烷基-哌嗪子基-低级烷基, 特别是 4-甲基-哌嗪子基-甲基。

羟基-低级烷基优选为羟基-甲基。

在酯化的羟基-低级烷基中, 酯化的羟基优选为酰氧基, 其中酰基如上文所定义, 特别是如上述优选的定义, -低级烷基优选为-甲基。实例为低级烷酰基氧基甲基或苯甲酰基氧基甲基。

在醚化的羟基-低级烷基中, -低级烷基优选为-甲基, 醚化的羟基优选为:

-未取代的或取代的低级烷氧基(优选的取代基), 其中未取代的或取代的低级烷基如上文所定义; 更特别是低级烷氧基, 例如甲氧基; 羟基-低级烷氧基, 例如 2-羟基-乙氧基; 低级烷氧基-低级烷氧基, 例如 2-甲氧基乙

氧基；低级-烷氧基-低级-烷氧基-低级烷氧基，例如 2-(2-(甲氧基)-乙氧基)-乙氧基；苯基-或萘基氧基或苯基-或萘基-低级烷氧基；

-未取代的或取代的 C₃-C₁₀-环烷基氧基，其中未取代的或取代的 C₃-C₁₀-环烷基优选如上文所定义；

-未取代的或取代的 C₆-C₁₄-芳基氧基，其中未取代的或取代的 C₆-C₁₄-芳基优选如上文所定义；或

-未取代的或取代的杂环基氧基，其中杂环基具有 3-14 个环原子，其中具有 3-14 个环原子的未取代的或取代的杂环基优选如上文所定义。

在未取代的或取代的氨基-低级烷基中，-低级烷基优选为-甲基，未取代的或取代的氨基优选为 N-单-或 N,N-二-(未取代的或取代的烷基和/或酰基)氨基，其中优选存在不超过一个酰基，其中未取代的或取代的烷基优选如上文所定义(特别是如优选基团所定义)，更优选未取代的低级烷基，酰基也优选如上所定义(特别是如优选基团所定义)，优选低级烷酰基。更优选氨基甲基或 N-单-或 N,N-二-(低级烷基和/或苯基-低级烷基)-氨基甲基。

R₂ 优选为氢、低级烷基(特别是甲基)、羟基-低级烷基(特别是羟基甲基)、低级烷氧基-低级烷基(特别是低级-烷氧基甲基)或(苯基或萘基)-低级烷氧基-低级烷基(例如(苯基或萘基)-甲氧基甲基)。

R₃ 优选为氢、甲基、哌嗪子基甲基、4-甲基哌嗪子基甲基、2-氨基乙氧基或 3-氨基丙氧基。

B₁ 优选为 N 或 R_o，B₂ 优选为 CR_m。

优选 R_o 或 R_m 为氢，或者一个为氟、氯、甲基或甲氧基，另一个为氢。

R_o 和 R_m 低级烷基优选为甲基，卤素(特别优选)特别为氯(非常优选)或氟，低级烷氧基优选为甲氧基。

盐特别为式 I 化合物的可药用盐。当存在盐形成基团(例如碱性或酸性基团)时，可以形成盐，所述盐可以以至少部分解离的形式存在，例如在 pH 范围 4-10 的水溶液环境下可以解离，或者特别可以以固体形式分离。

此类盐可以由具有碱性氮原子的式 I 化合物优选与有机或无机酸形成，例如形成酸加成盐，特别是可药用盐。适当的无机酸为例如卤素酸(例如盐酸)、

硫酸或磷酸。适当的有机酸为例如羧酸、膦酸、磺酸或氨基磺酸，例如乙酸、丙酸、乳酸、富马酸、琥珀酸、柠檬酸、氨基酸(例如谷氨酸或天冬氨酸)、马来酸、羟基马来酸、甲基马来酸、苯甲酸、甲-或乙-磺酸、乙-1,2-二磺酸、苯磺酸、2-萘磺酸、1,5-萘-二磺酸、N-环己基氨基磺酸、N-甲基-或N-乙基-或正-丙基-氨基磺酸或其它有机质子酸(例如抗坏血酸)。

在负电荷基团存在下，例如在羧基或磺基存在下，也可以与碱形成盐，例如金属或铵盐，例如碱金属盐或碱土金属盐，例如钠、钾、镁或钙盐，或者与氨或适当的有机胺形成的铵盐，例如叔单胺类，例如三乙胺或三(2-羟基乙基)胺，或与杂环碱类形成的盐，例如N-乙基-哌啶或N,N'-二甲基哌嗪。

当碱性基团和酸性基团存在于相同的分子中时，式I化合物也可以形成内盐。

为了分离或纯化的目的，也可以采用药学上不可接受的盐，例如苦味酸盐或高氯酸盐。当用于治疗时，只能采用可药用盐或游离化合物(如果适当的话，可以包含在药物制剂中)，所以优选这些盐。

考虑到游离形式的化合物和其盐形式之间的紧密联系，包括那些可以用作中间体的盐(例如在化合物或其盐的纯化或鉴定中所使用的盐)，如果没有另外特别说明并且如果适当并方便的话，当上下文中提及“化合物”(也包括原料和“中间体”)时，特别是提及式I化合物时，可以理解为也是指该化合物的一或多种盐，或者是指游离化合物及其一或多种盐的混合物，它们也包括溶剂化物、代谢前体或例如式I化合物的酯或酰胺或任何一或多种这些化合物的盐。可以获得不同的结晶形式，它们也包括在内。

当使用化合物、盐、药物制剂、疾病、病症等的复数形式时，也是指单一形式的化合物、盐、药物制剂、疾病等，反之亦然。

在某些情况下，本发明化合物含有一或多个手性中心，或显示其它不对称性(产生对映异构体)，或者例如由于一个以上手性中心或一个以上不对称结构或由于形成Z/E(或顺-反)异构体(非对映异构体)的环或双键的存在，也可以存在一种以上的立体异构体形式。本发明包括两种或两种以上

的此类异构体的混合物，例如对映异构体特别是外消旋体的混合物，还包括优选的纯化的异构体，特别是纯化的对映异构体或对映体富集混合物。

式 I 化合物具有有价值的药理学性质，可以用于治疗激酶(特别是 Tie-2)依赖性疾病，例如作为药物治疗一或多种增生性疾病。

术语“治疗”(特别是酪氨酸蛋白激酶依赖性疾病或病症的治疗)是指预防或优选治疗(包括但不限于减轻、治愈、症状缓解、症状减轻、激酶调节和/或激酶抑制)所述疾病，特别是下面所述疾病。

温血动物(或患者)优选为哺乳动物，特别是人类。

如果没有另外说明并且如果适当或方便的话，当提及随后或上面的术语“用途”(作为动词或名词)(涉及式 I 化合物或其可药用盐的用途)时，它(如果本文中不同说明或建议不同)包括下列本发明实施方案中的任何一或多个，分别为(如果没有另外说明)：在治疗蛋白(特别是酪氨酸，更特别是 Tie-2)激酶依赖性疾病中的用途，在生产用于治疗蛋白激酶依赖性疾病的药用组合物中的用途，一或多种式 I 化合物在治疗蛋白激酶依赖性和/或增生性疾病中使用的方法，用于治疗所述蛋白激酶依赖性疾病的含有一或多种式 I 化合物的药物制剂，以及在治疗所述蛋白激酶依赖性疾病中的一或多种式 I 化合物。特别的是，式 I 化合物的“用途”中用于治疗的疾病且优选的治疗的疾病选自下文所述的(特别是酪氨酸)蛋白激酶依赖性(“依赖性”也是指“受支持的”，不仅是指“仅依赖于”)疾病，特别是下文中所述的增生性疾病，更特别的是依赖于 Tie-2 的这些或其它疾病的任何一或多种，例如异常高表达的、组成性激活的、正常和/或变异的 Tie-2 激酶。

作为 Tie-2 激酶抑制剂的式 I 化合物的(特别重要和优选的)的疗效可以证明如下：

Tie-2 受体自磷酸化

Tie-2 受体自磷酸化的抑制可以采用在细胞中进行的体外实验证实，例如采用转染的 COS 细胞(ATCC 编号：CRL-1651)，它能够永久性地表达人类 Tie-2(SwissProt AccNo Q02763)，于 37°C、5%CO₂ 环境下将其接种在 6 孔细胞培养板中的完全培养基中(含有 10%胎牛血清= FCS)，直到它们显示约 90%汇合。然后将实验化合物在培养介质(不含 FCS，含有 0.1%

的胎牛血清)中稀释, 加到细胞中。对照含有介质, 但不含实验化合物。于 37°C 培养 40 分钟后, 加入原钒酸盐, 使其终浓度为 10 mM。于 37°C 再培养 20 分钟后, 采用冰冷的 PBS(磷酸盐缓冲盐水)将细胞洗涤 2 次, 在每个孔中立即用 100 μ l 裂解缓冲液裂解。然后将裂解物离心以除去细胞核, 采用商用蛋白分析(BIORAD)测定上清液的蛋白浓度。然后, 裂解物可以立即使用, 或者, 如果需要, 于 -20°C 储存待用。

采用夹心 ELISA 方法测定 Tie-2 自磷酸化作用: 将 0.1ml 的 2 μ g/ml Tie-2 的单克隆抗体(例如抗-Tie2 克隆 AB33, Upstate, Cat Nr. 05-584 或类似的单克隆抗体)固定在黑色的 ELISA 板(OptiPlate™ HTRF-96, 得自 Packard)上。然后将板洗涤, 剩余的游离蛋白结合位点在磷酸盐缓冲盐中采用 3% TopBlock®(Juro, Cat. # TB232010)进行饱和, 所述缓冲盐含有 Tween 20®(聚氧乙烯(20)脱水山梨糖醇单月桂酸酯, ICI/Uniquema)(PBST)。然后将细胞裂解产物(每孔 100 μ g 蛋白)和与碱性磷酸酶(PY20:AP, 得自 Zymed)偶联的抗磷酸化酪氨酸抗体一起在这些板中于 4°C 培养过夜。将板再次洗涤后, 采用发光 AP 底物(CDP-Star, 已准备好可随时使用, 含有 Emerald II, Applied Biosystems)证明抗磷酸化酪氨酸抗体与捕获的磷酸化受体的结合。在 Packard Top Count Microplate 闪烁计数器中测定发光。阳性对照(采用钒酸盐刺激)的信号和阴性对照(没有刺激)的信号的区别与最大 Tie-2 磷酸化(=100%)是一致的。受试物质的活性以最大 Tie-2 磷酸化的抑制百分比计算, 其中诱导产生最大抑制的一半的物质的浓度定义为 IC₅₀(达到 50% 抑制的抑制剂量)。式 I 化合物此处显示的优选的 IC₅₀ 值的范围为 0.0005 - 5 μ M, 例如更优选在 0.001 - 1 μ M 之间。

例如, 特别优选那些实施例中所描述的某些显示有益性能的化合物, 例如实施例 4、9、48 或 49、5、8、16、17、18、19、27、39、30、52 或 53 化合物或其可药用盐。

KDR 自磷酸化

作为 KDR 蛋白酪氨酸激酶活性抑制剂的本发明化合物的活性可以如下测试: VEGF 诱导的受体自磷酸化的抑制可以在细胞(例如转染的 COS

细胞)中的体外实验证实,它能够永久性地表达人类 VEGF-R2 受体(KDR),将其接种在 6 孔细胞培养板中的完全培养基中(含有 10%胎牛血清= FCS),于 37°C、5%CO₂ 环境下培养直到它们显示约 80%汇合。然后将实验化合物在培养介质(不含 FCS,含有 0.1%的胎牛血清)中稀释,加到细胞中。对照含有介质,但不含实验化合物。于 37°C再培养 2 小时后,加入重组 VEGF;最终 VEGF 的浓度为 20ng/ml。于 37°C再培养 5 分钟后,采用冰冷的 PBS(磷酸盐缓冲盐水)将细胞洗涤 2 次,在每个孔中立即用 100 μl 裂解缓冲液裂解。然后将裂解物离心以除去细胞核,采用商用蛋白分析(BIORAD)测定上清液的蛋白浓度。然后,裂解物可以立即使用,或者,如果需要,于-20°C储存待用。该分析显示本发明化合物的抑制 IC₅₀ 值高于 Tie-2 分析中的值,即抑制作用较弱。其中 R5 为未取代的或取代的(芳基、杂环基或链烷)磺酰基的式 I 化合物特别对 Tie-2 具有选择性,而其它式 I 化合物也可以用作 KDR 和 Tie-2 的双重抑制剂。

采用本领域中已知的体外分析也可以发现对选自下列的一或多种激酶的良好选择性: CDK1、IGF-R、胰岛素受体激酶、Eph-B4、Raf(例如 b-和/或 c-Raf)、Flt-3、Her-1 和 FGF-R3。许多这些实验体系在本领域中是已知的,参见例如 WO 2005/070431。

结果显示式 I 化合物的有益的选择性模式,即对 Tie-2 激酶具有非常特异的抑制作用,其中选择性并不一定意味着只有 Tie-2 激酶被抑制到有益的和可药用的相关程度 - 而是也包括对其它激酶的抑制,例如 c-Abl、Bcr-Abl、c-Kit、c-Raf、Flt-1、Flt-3、KDR、Her-1、PDGFR-激酶、c-Src、RET-受体 激酶、FGF-R1、FGF-R2、FGF-R3、FGF-R4、Ephrin 受体激酶(例如 EphB2 激酶、EphB4 激酶和相关的 Eph 激酶)、酪蛋白激酶(CK-1、CK-2、G-CK)、Pak、ALK、ZAP70、Jak1、Jak2、Axl、Cdk1、cdk4、cdk5、Met、FAK、Pyk2、Syk、胰岛素受体激酶,或者(特别是组成性激活的)激酶的变异(活化激酶)(例如 Bcr-Abl、c-Kit、c-Raf、Flt-3、FGF-R3、PDGF-受体、RET 和 Met 激酶)也可以被抑制到能够支持与 Tie-2 抑制相关用途的程度。

作为肿瘤生长抑制剂的式 I 化合物的疗效也可以如下证明:

例如,为了测试式 I 化合物是否能够在体内抑制 VEGF 介导的血管生成,在小鼠生长因子植入模型中,可以测试对 VEGF 诱导的血管生成响应的作用:向多孔 Teflon 囊(chamber)(体积 0.5 mL)中填充有或无生长因子(2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 人类 VEGF)的含有肝素(20 单位/ml)的 0.8%w/v 琼脂,将其植入 C57/C6 小鼠的背侧皮下。在该囊植入的当天,将小鼠采用实验化合物治疗(例如 25、50 或 100 mg/kg,每天一次口服)或采用载体处理,然后继续治疗 4 天。在治疗的末期,将小鼠处死,移除囊。小心地剥离囊周围生长的血管化组织并称重,通过测定组织中血红蛋白的量评价血容量(Drabkins method; Sigma, Deisenhofen, 德国)。先前已经显示:这些生长因子能够诱导剂量依赖性的体重增加和囊周围生长(其组织学特征在于含有成纤维细胞和小血管)的组织中的血容量的增加,该响应能够被特异性抑制 VEGF 的抗体阻断(参见 Wood JM 等, *Cancer Res.* 60(8), 2178-2189,(2000); 和 Schlaeppli 等, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 125, 336-342,(1999))。

考虑到 Tie-2 拮抗剂的高表达,血管生成素-2 的表达在血管生成发生的位置上被上调,该结果确证了从前的惊人发现。另外,尽管 VEGF 已经在体内模型中用于刺激血管生成,选择性 Tie-2 抑制剂足以抑制血管生成。因此,本发明化合物可以用于支持抑制 VEGF 诱导的血管生成的治疗或者代替它们,特别是如果所述治疗不成功的话,所以,本发明化合物非常好地添加了抗肿瘤药物和治疗方法。

血管生成被认为是那些最大直径超过约 1-2 mm 的肿瘤生长的先决条件;达到该限度时,氧和营养物通过扩散供应到肿瘤细胞中。因此,不管其起源和原因为何,当其达到一定大小后,各种肿瘤都依赖于血管生成。三种主要机理在对抗肿瘤的血管生成抑制剂的活性中起到了重要作用:1)抑制血管(特别是毛细血管)生长为无血管静止肿瘤,由于在凋亡和增殖之间达到平衡,所以结果是没有净肿瘤生长;2)由于肿瘤缺乏血液进出,所以防止了肿瘤细胞的迁移;3)抑制内皮细胞增殖,通过内皮细胞对血管的正常排列生长作用,所以避免了对周围组织的旁分泌生长刺激作用。

在本发明优选的意义中,疾病或病症依赖于蛋白(优选酪氨酸)激酶活性,特别是 Tie-2 的活性,其中式 I 化合物可以用于一或多种增生性疾病(即

依赖于不当(包括高)增生性状态的疾病),例如一或多种白血病、增生、纤维化(特别是肺纤维化,也包括其它类型的纤维化,例如肾纤维化或肝硬化)、血管生成、银屑病、动脉粥样硬化和血管平滑肌增生,例如狭窄或血管成形术后的再狭窄。另外,式I化合物可以用于治疗血栓形成和/或硬皮病。

式 I 化合物优选用于治疗(包括预防)增生性疾病(特别是与(例如不当)Tie-2 活性有关的疾病),包括肿瘤或癌症疾病,特别是对抗优选为良性或特别是恶性的肿瘤或癌症疾病,更优选实体肿瘤,例如脑癌、肾癌、肝癌、肾上腺癌、膀胱癌、乳癌、胃癌(特别是胃肿瘤)、卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌、结肠癌、直肠癌、前列腺癌、胰腺癌、肺癌(例如小或大细胞肺癌)、阴道癌、甲状腺癌、肉瘤、成胶质细胞瘤、骨髓瘤(特别是多发性骨髓瘤)或胃肠道癌(特别是结肠癌或结直肠腺瘤)、皮肤癌(例如黑素瘤)、卡波氏肉瘤、头颈肿瘤(例如头颈鳞状癌),包括瘤形成,特别是上皮特征(例如在乳癌的情况下);表皮过度增生(不是癌),特别是银屑病;前列腺增生;恶性胸膜间皮瘤(pleural mesothelioma);淋巴瘤;或其它液体肿瘤,例如白血病。

式 I 化合物或其用途使其能够使得肿瘤消退,能够预防肿瘤转移的发生和防止转移(包括微转移)的生成。

由于其具有抑制 Tie-2 激酶的性能并从而能够调节血管生成, I 化合物特别适用于对抗与 Tie-2 激酶不当活性相关(特别是激酶过度表达)的疾病或病症。

式I化合物特别用于预防或治疗所述的疾病和其它由持续血管生成导致的疾病,例如再狭窄,例如由支架导致的再狭窄;克罗恩氏病;霍奇金氏病;恶性肾硬化;血栓形成微血管病综合征;(例如慢性的)移植排斥反应和肾小球病;系膜细胞增生性疾病;神经组织损伤;抑制气囊导管治疗(血管弥补术中使用)后血管再闭塞,或者在插入机械装置(用于保持血管扩张,例如支架)后作为免疫抑制剂;作为无疤痕创伤愈合辅助治疗;用于治疗老年斑和接触性皮炎;治疗眼睛新血管形成导致的疾病,特别是(例如局部缺血性)视网膜病,例如糖尿病性视网膜病;新血管性青光眼或(例如与年龄

相关的)黄斑变性; Von Hippel Lindau疾病; 成血管细胞瘤; (血红素)血管瘤; 系膜细胞增生性疾病, 例如慢性或急性肾病, 例如糖尿病性肾病, 肥胖, 恶性肝硬化, 血栓形成性微血管病综合征或移植排斥, 或者特别是炎性肾病, 例如血管球性肾炎, 特别是肾小球膜增生性血管球性肾炎, 溶血性-尿毒症综合征, 糖尿病性肾病, 高血压性肾硬化, 粉瘤, 动脉再狭窄, 自身免疫性和/或炎性疾病, 例如急性炎症、类风湿性关节炎、炎性肠病、类风湿性炎性疾病或其它慢性炎性疾病, 糖尿病, 子宫内膜移位, 慢性哮喘, 动脉或移植后动脉粥样硬化, 神经退行性疾病, 特别是肿瘤性疾病, 例如癌症(特别是实体瘤, 但也包括上述白血病), 骨髓发育异常综合征, AML(急性骨髓性白血病), AMM(病因不明的髓样化生), 间皮瘤, 神经胶质瘤和成胶质细胞瘤。

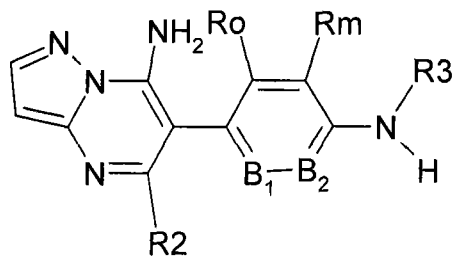
优选本发明涉及式 I 化合物或其可药用盐在治疗本文中所述实体瘤中的用途。

如果没有另外说明并且如果适当或方便的话, 当提及上面或随后的术语“用途”时, 它包括下列本发明实施方案中的任何一或多个, 分别为: 式 I 化合物在治疗(特别是酪氨酸)蛋白激酶依赖性疾病中的用途, 在生产用于治疗所述疾病的药用组合物中的用途, 式 I 化合物在治疗所述疾病中使用的方法, 用于治疗所述疾病的含有式 I 化合物的药物制剂, 以及在治疗所述疾病中使用的式 I 化合物。特别的是, 待治疗的疾病和式 I 化合物的优选的用途选自上文所述的(特别是酪氨酸)蛋白激酶依赖性(“依赖性”也是指“受支持的”, 不仅是指“仅依赖于”)疾病, 特别是相应的增生性疾病, 更特别的是依赖于 Tie-2 的疾病。

合成方法

式 I 化合物可以根据本领域中基本上已知用于制备其它化合物的方法制备, 因此, 对于新的式 I 化合物而言, 该方法为新的, 为类似的方法, 优选通过下列反应进行:

a)使式 II 化合物:



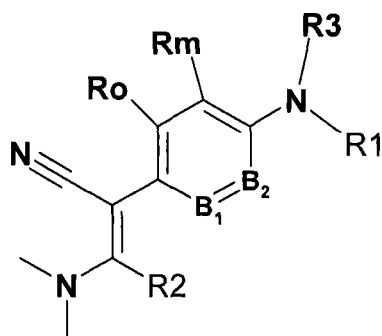
(II)

其中 R2、R3、B₁、B₂、Ro 和 Rm 如式 I 化合物所定义，
与式 III 的酸或其反应性衍生物反应：



其中 R1 如式 I 化合物所定义，或者

b)使式 IV 的腈：



(IV)

其中 R1、R2、R3、B₁、B₂、Ro 和 Rm 如式 I 化合物所定义，
与 3-氨基吡唑反应；

并且，如果需要，可以将式 I 化合物转化为不同的式 I 化合物，将可获得的式 I 化合物的盐转化为游离化合物或不同的盐，将可得到的游离式 I 化合物转化为其盐，和/或将可获得的式 I 化合物的异构体混合物分离为单一异构体。

形成酰胺键的 a)项下的反应可以在常规条件下进行，式 III 的酸或者如此使用，或者在位形成反应性衍生物，例如将式 II 和 III 化合物溶于适当的溶剂(所述溶剂例如 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、二氯甲烷、四氢呋喃或两种或更多种此类溶剂的混合物)中，和/或至少一种适当的碱(例如三乙胺、二异丙基乙基胺(DIEA)、N-甲基吗啉或吡啶)，与适当的偶合试剂一起在位形成优选的式 III 的碳酸的反应性衍生物，所述偶合试剂为例如二环己基碳二亚胺/1-羟基苯并三唑(DCC/HOBT)；O-(1,2-二氢-2-氧代-1-吡啶基)-N,N,N',N'-四甲基四氟硼酸脲

(TPTU); O-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基四氟硼酸脲(TBTU); 或 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC) (关于其它偶合试剂, 也可以参考例如 Klauser; Bodansky, Synthesis 1972, 453-463), 优选反应温度在约-20 至 50°C 之间, 特别是在约 0°C 至室温之间, 得到式 I 化合物。或者, 式 III 的酸以反应性衍生物的形式使用, 例如以酰卤的形式使用, 如酰氯; 以酸酐的形式使用; 以活性酯或酰胺的形式使用, 例如在未取代的或取代的杂环基氨基磺酰基 2-氧代-1,3-噁唑烷基(oxazolidino)衍生物的情况下, 或者, 如果引入的基团 R1 为取代的氨基羰基时, 特别为未取代的或取代的 C₆-C₁₄-芳基氨基羰基或未取代的或取代的杂环基氨基羰基, 采用相应的异氰酸酯前体, 或者, 在反应期间, 所述异氰氧基形成氨基羰基, 优选在碱和/或溶剂存在下进行, 于刚刚所述的优选的温度下进行。

b)项下的反应优选在有机酸(例如乙酸)和无机酸(例如盐酸)存在下进行, 反应在适当的溶剂(例如醇, 如乙醇)中于优选的升高的温度(例如自 50°C 至反应混合物的回流温度)下进行。

任选的反应和转化

根据前述方法任何之一或者重新引入保护基团后可以直接获得式 I 化合物或其保护的形式, 即使没有特别提及, 它们也包括其后作为转化用的原料, 根据已知的方法, 如果需要, 可以随后除去保护基团, 式 I 化合物或其保护的形式可以转化为不同的式 I 化合物。

在其中 R3 为氢并且其它基团如式 I 项下所定义的式 I 化合物中, 通过使其中 R3 为氢的式 I 化合物与烷化试剂反应可以引入基团 R3, 该基团为未取代的或取代的烷基, 所述烷化试剂例如式 V 化合物:

R3-G (V)

其中 R3 为未取代的或取代的烷基, G 为离去基团, 例如卤素(特别是氯、溴或碘)、芳基磺酰基氧基(例如甲苯磺酰基氧基)或链烷磺酰基氧基(例如甲磺酰基氧基), 该反应在常规反应条件下以及在适当的溶剂存在下进行。如果需要, 常规方法中烷基化之前(也就是在中间体阶段)和去保护之后, 在中央吡唑并[1,5-a]嘧啶环上的 7-氨基可以被保护。

在实施例 中, 适当的反应条件可以参考不同的式 I 化合物的类似转化

中所使用的条件。

具有至少一个盐形成基团的式 I 化合物的盐可以根据众所周知的方法制备。例如，通过采用金属化合物处理化合物可以形成具有酸性基团的式 I 化合物的盐，例如适当的有机羧酸的碱金属盐，例如 2-乙基己酸的钠盐；采用有机碱金属或碱土金属化合物处理，例如相应的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐，例如氢氧化钠或氢氧化钾、碳酸钠或钾或者碳酸氢钠或钾；采用相应的钙化合物处理或采用氨或适当的有机胺处理，优选采用化学计量的或仅稍微过量的盐形成试剂。式 I 化合物的酸加成盐可以根据常规方法获得，例如采用酸或适当的阴离子交换试剂处理化合物。例如，通过采用例如弱碱将盐(例如酸加成盐)中和至等电点，或者采用离子交换剂处理，可以形成含有酸性和碱性盐形成基团(例如游离羧基和游离氨基)的式 I 化合物的内盐。

式 I 化合物的盐可以根据常规方法转化为游离化合物；金属和铵盐可以例如通过采用适当的酸处理而转化，酸加成盐可以例如通过采用适当的碱性试剂处理而转化。在这两种情况下，均可以采用适当的离子交换剂。

立体异构体混合物(例如非对映异构体混合物)可以根据众所周知的方法通过适当的分离技术分离为其对应的异构体。非对映异构体混合物可以例如通过分步结晶、色谱、溶剂分配和相似的方法分离为其单一非对映异构体。该分离可以在原料化合物之一的阶段进行，或者对式 I 化合物自身进行。对映体可以通过非对映异构体盐的形成进行分离，例如通过与对映体纯的手性酸形成盐进行，或者通过色谱的方法(例如 HPLC 方法)采用色谱底物与手性配体进行。

中间体和终产物可以根据标准方法处理和/或纯化，例如采用色谱方法、分配方法、(重)结晶方法等。

原料

式 I 化合物(例如式 II、III 和 IV 化合物)原料(包括中间体)可以例如根据本领域中已知的方法制备，根据实例中和下面标题“实施例”部分描述的方法制备，或者采用实例和下面标题“实施例”部分所述方法的类似方法制备，和/或它们是已知的或可以直接获自商业。

如果没有另外直接说明或者上下文另外说明,在随后原料和中间体及其合成的描述中,R1、R2、R3、B₁、B₂、R₀和R_m的定义如相应的原料所述,或者如本文式 I 化合物所述,或者特别是如各个原料或中间体的实施例所述。如果没有特别说明,保护基团可以在适当的步骤引入和除去以防止官能团在相应的反应步骤中发生不需要的反应,采用保护基团、引入和除去它们的方法如上下文中所述,例如在下面“General Process Conditions(通用反应条件)”中提及的参考文献。本领域技术人员可以容易地确定是否使用或需要保护基团以及使用哪一类保护基团。

式 II 化合物可以例如根据其中 R3 为氢的式 II 项下 INT5 的“实施例”部分中通用流程-2 中所述的方法或类似的方法制备。其中 R3 为未取代的或取代的低级烷基的相应的式 II 化合物可以例如采用式 V 化合物制备,反应条件与“任选反应和转化”项下所述类似。

式 IV 化合物可以例如根据式 IV 项下 INT3-1、INT3-2、INT3-3 和 INT3-4 化合物的“实施例”部分中通用流程-1 中所述的方法或类似的方法制备。其中 R3 为未取代的或取代的低级烷基的相应的式 IV 化合物可以例如采用式 V 化合物制备,反应条件与“任选反应和转化”项下所述类似。

其它原料(例如式 III 或 V 化合物)在本领域中为已知的,可以获自商业和/或可以根据标准方法制备,例如采用实施例的方法或类似的方法制备。

通用反应条件

下列条件通常可以应用于上下文中所述的所有的的方法,但是优选上下文中所述的特定反应条件。

在上下文中所述的所有反应中,如果适当或需要的话,即使没有特别说明,也可以采用保护基团保护官能团,使其不会参与特定的反应,它们可以在适当的或需要的阶段引入和/或除去。所以尽可能采用包括保护基团的反应,所有没有特别述及的保护和/或去保护的反应在本说明书中均有描述。

在本公开的范围內,除非在文中另外说明,只有不是特定目标式 I 终产物的组成部分的易于除去的基团才称为“保护基团”。被此类保护基团保护的官能团、保护基团自身以及除去它们的适当的反应在例如标准参考著

作中均有描述:例如 J. F. W. McOmie, “有机化学中的保护基团(Protective Groups in Organic Chemistry)”, Plenum 出版社, 伦敦和纽约 1973, 于 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts; “有机合成中的保护基团(Protective Groups in Organic Synthesis)”, 第三版, Wiley, 纽约 1999; “肽(The Peptides)”, 第 3 卷(编辑: E. Gross 和 J. Meienhofer), 学术出版社, 伦敦和纽约 1981; “Methoden der organischen Chemie” (有机化学方法), Houben Weyl, 第四版, 第 15/I 卷, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974; H.-D. Jakubke 和 H. Jeschkeit, “Aminosäuren, Peptide, Proteine” (氨基酸、肽、蛋白质), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, 和 Basel 1982,; Jochen Lehmann, “Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate” (碳水化合物化学: 单糖类和衍生物), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. 保护基团的特征在于它们易于除去(即, 无需发生不需要的二级反应), 例如通过溶剂分解、还原、光解或者在生理学条件下(例如通过酶的裂解)除去。

所有的上述方法步骤均可以在众所周知的反应条件下进行, 优选那些特别提及的反应条件, 在无溶剂或稀释剂存在下, 或者通常在有溶剂或稀释剂存在下, 优选那些对所使用的反应物为惰性并且可以溶解它们的溶剂或稀释剂; 在无或有催化剂、缩合剂或中和剂存在下, 例如离子交换剂, 例如阳离子交换剂, 如 H^+ 形式的交换剂; 根据反应和/或反应物的性质, 于降低、正常或升高的温度下, 例如温度范围为约 $-100^{\circ}C$ 至约 $190^{\circ}C$ 之间, 优选约 $-80^{\circ}C$ 至约 $150^{\circ}C$ 之间, 例如于 -80 至 $-60^{\circ}C$ 之间, 于室温下, 于 -20 至 $40^{\circ}C$ 之间, 或于回流温度下; 在大气压下或者在密闭容器中, 如果适当, 在压力下; 和/或在惰性环境中, 例如在氩气或氮气环境中。

除非在方法的说明中另外指定, 否则溶剂可以选自适用于任何特定反应的那些溶剂, 包括那些特别说明的溶剂, 或者, 例如水; 酯类, 例如低级烷基-低级链烷酸酯, 如乙酸乙酯; 醚类, 例如脂肪族醚类, 如乙醚; 或环醚类, 例如四氢呋喃或二氧六环; 液体芳族烃类, 例如苯或甲苯; 醇类, 例如甲醇、乙醇或 1-或 2-丙醇; 腈类, 例如乙腈; 卤代烃类, 例如二氯甲烷或氯仿; 酰胺类, 例如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺; 碱类, 例如杂环

氮碱类，如吡啶或 N-甲基吡咯烷-2-酮；羧酸酐类，例如低级链烷酸酐类，如乙酸酐；环状、直链或支链烃类，例如环己烷、己烷或异戊烷，或这些溶剂的混合物，例如水溶液。

中间体和终产物可以根据标准方法处理和/或纯化，例如采用色谱方法、分配方法、(重)结晶方法、蒸馏方法(常压或减压)、蒸气蒸馏方法等。

本发明也涉及下列类型的方法：其中在该方法任何步骤中作为中间体的可获得的化合物可以用作原料并进行剩余的步骤，或者在反应条件下形成原料，或者以衍生物的形式使用，例如以保护的形式或以盐的形式，或者根据本发明方法可获得的化合物可以在反应条件下产生并进一步在位处理加工。在本发明方法中，优选采用那些能够获得所述优选式 I 化合物的原料。特别优选那些与实施例中所描述相同或类似的反应条件。本发明也涉及新的原料。

本发明优选的实施方案：

在下列优选的实施方案中以及在更通用范围的前面和下面实施方案中，任一或多个或所有的通用表述可以被上下文中所述的相应的更特殊的定义所替代，因此可以得到更优选的本发明的实施方案。

在一个优选的实施方案中，本发明涉及式 I 化合物或其(优选可药用)盐，其中：

R1 为未取代的或取代的杂环基氨基羰基，其中杂环基具有 3-14 个环原子；未取代的或取代的 C₆-C₁₄-芳基氨基磺酰基；未取代的或取代的杂环基氨基磺酰基，其中杂环基具有 3-14 个环原子；未取代的或取代的低级链烷磺酰基；未取代的或取代的 C₆-C₁₄-芳基磺酰基；未取代的或取代的杂环基磺酰基，其中杂环基具有 3-14 个环原子；或未取代的或取代的 C₆-C₁₄-芳基羰基；

R2 为氢、低级烷基、其中杂环基为未取代的或取代的并具有 3-14 个环原子的杂环基-低级烷基、羟基-低级烷基、酯化或醚化的羟基-低级烷基或者未取代的或取代的氨基-低级烷基；

R3 为氢或未取代的或取代的低级烷基；

B₁ 为 N 或 CR₀；

B₂ 为 N 或 CR_m;

并且每一个 R₀ 和 R_m 均彼此独立选自氢、低级烷基、卤素和低级烷氧基。

在另一个特殊实施方案中, 本发明涉及式 I 化合物或其(优选可药用)盐, 其中 R₁ 为取代的 C₆-C₁₄-芳基氨基羰基, 其中取代基选自 C₁-C₇-烷基、羟基-C₁-C₇-烷基、C₁-C₇-烷氧基-C₁-C₇-烷基、氨基-C₁-C₇-烷基、N-单-或 N,N-二-(C₁-C₇-烷基和/或单-C₁-C₇-烷氧基-C₁-C₇-烷基和/或(单-或二-(C₁-C₇-烷基)-氨基-C₁-C₇-烷基)-氨基-C₁-C₇-烷基、低级烷氧基、氰基, 优选卤素(特别是氟、氯(最优选)或溴)、羟基、C₁-C₇-烷氧基、苯基-C₁-C₇-烷氧基, 其中苯基为未取代的或被 C₁-C₇-烷氧基和/或卤素取代。

本发明另一个优选的实施方案涉及式 I 化合物或其盐, 其中:

R₁ 为未取代的或取代的杂环基氨基羰基, 其中杂环基具有 3-14 个环原子;

R₂ 为氢、低级烷基、其中杂环基为未取代的或取代的并具有 3-14 个环原子的杂环基-低级烷基、羟基-低级烷基、酯化或醚化的羟基-低级烷基或者未取代的或取代的氨基-低级烷基;

R₃ 为氢或未取代的或取代的低级烷基;

B₁ 为 N 或 CR₀;

B₂ 为 N 或 CR_m;

并且每一个 R₀ 和 R_m 彼此独立选自氢、低级烷基、卤素和低级烷氧基。

本发明更优选的实施方案涉及式 I 化合物或其(优选可药用)盐, 其中:

R₁ 为苯基氨基羰基, 其中苯基为未取代的或被一或多个独立选自低级烷基、卤素(非常优选)(特别是氯)、低级烷氧基和氰基的基团所取代; 吡唑基-氨基羰基或异噁唑基氨基羰基, 其中吡唑基或异噁唑基为未取代的或被 1 或 2 个独立选自低级烷基和苯基的基团所取代, 所述基团为未取代的或被下列基团取代: 卤素、低级烷氧基、哌嗪子基-低级烷基、4-低级烷基哌嗪子基-低级烷基和吗啉代-低级烷基; 吡唑基-氨基磺酰基或异噁唑基氨基磺酰基, 其中吡唑基或异噁唑基为未取代的或被 1 或 2 个独立选自低级

烷基和苯基的基团所取代,所述基团为未取代的或被下列基团取代:卤素、低级烷氧基、哌嗪子基-低级烷基、4-低级烷基哌嗪子基-低级烷基和吗啉代-低级烷基;苯基-低级链烷磺酰基,其中苯基为未取代的(优选)或被一或多个(例如至多3个)独立选自下列的基团取代:低级烷基、卤素(特别优选)、卤代-低级烷基、低级烷氧基和氰基;苯基磺酰基,其中苯基为未取代的或被一或多个独立选自下列的基团取代:低级烷基、卤素(优选)、卤代-低级烷基、低级烷氧基和氰基;

R₂为氢、低级烷基(特别是甲基)、哌嗪子基-低级烷基(特别是哌嗪子基甲基)、4-低级烷基-哌嗪子基-低级烷基(特别是4-甲基-哌嗪子基-甲基)、低级烷氧基-低级烷基(特别是低级-烷氧基甲基)或苯基-低级烷氧基-低级烷基(特别是苄基氧基甲基);

R₃为氢(优选)或低级烷基;

B₁为N或CR₀;

B₂为CR_m;

并且每一个R₀和R_m彼此独立选自氢、低级烷基(特别是甲基)、卤素(特别是氟或氯)和低级烷氧基(特别是甲氧基)。

最优选的式I化合物或其(优选可药用)盐如本文中下面实施例或如上面定义的其用途中所举例说明。

药用组合物

本发明也涉及含有(优选新的)式I化合物的药用组合物,涉及它们在治疗(在本发明较广义的范围内也包括预防)中的用途或治疗依赖于不当蛋白(特别是Tie-2)激酶活性的疾病或病症的方法,特别是上述优选的病症或疾病,还涉及用于所述用途的化合物,涉及药物制剂及其制备,特别是用于所述用途的药物制剂及其制备。更通常地讲,药物制剂在式I化合物的情况下是可用的。

药理学可接受的本发明化合物可以用于制备例如药用组合物,该药用组合物含有有效量的作为活性成分的式I化合物或其可药用盐以及一或多种无机或有机的、固体或液体的药学上可接受的载体(载体物质)。

本发明也涉及药用组合物,该组合物可以给药于温血动物,特别是人

类(或给予衍生自温血动物特别是人类的细胞或细胞系,例如淋巴细胞),用于治疗(在本发明较广义的范围内,它也包括预防)对蛋白(特别是 Tie-2)激酶活性的抑制有响应的疾病,该组合物包括一定量的式 I 化合物或其可药用盐以及至少一种药学上可接受的载体,优选其能够有效地进行所述抑制。

本发明药用组合物是那些适用于肠道(例如鼻腔、直肠或口服)或胃肠外(例如肌肉或静脉内)给药于温血动物(特别是人类)的组合物,它可以单独含有有效量的药理学活性成分,或者还包括大量的药学上可接受的载体。活性成分的剂量取决于温血动物的种类、体重、年龄和个体情况、个体药物动力学数据、待治疗的疾病和给药的模式。

本发明也涉及治疗对依赖于不当蛋白(特别是 Tie-2)激酶活性的疾病的抑制有响应的疾病的方法;它包括给予需要此类治疗的尤其是温血动物例如人类(患有所述疾病之一)预防或特别是治疗有效量的式 I 化合物或其可药用盐。

给药于温血动物例如体重约 70 kg 的人类的式 I 化合物或其可药用盐的剂量优选为约 3 mg 至约 10 g,更优选为约 10 mg 至约 1.5 g,最优选约 100mg 至约 1000 mg /人/日,优选分为 1-3 个单剂量,它们可以例如为相同的剂量大小。通常,儿童剂量为成人剂量的一半。

药用组合物含有约 1%至约 95%(优选约 20%至约 90%)的活性成分。本发明药用组合物可以为例如单位剂型,例如安瓿、小瓶、栓剂、锭剂、片剂或胶囊。

本发明药用组合物可以根据众所周知的方法制备,例如通过常规溶解、冷冻干燥、混合、制粒或制膏工艺制备。

优选采用活性成分的溶液以及混悬液,特别是等渗水溶液或混悬液,在冷冻干燥组合物的情况下,可以单独含有活性成分,或者还包含载体,例如甘露醇,在使用前配制此类溶液或混悬液。药用组合物可以是无菌的,和/或可以含有赋形剂,例如防腐剂、稳定剂、润湿剂和/或乳化剂、增溶剂、用于调节渗透压的盐和/或缓冲剂,可以根据众所周知的方法制备,例如通过常规溶解或冷冻干燥方法制备。所述溶液或混悬液可以含增稠物质,例

如羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素、葡聚糖、聚乙烯吡咯烷酮或明胶。

油中的悬浮液含有作为油性成分的用于注射的植物、合成或半合成油类。可以提及的此类特殊液体脂肪酸酯为含有作为酸性成分的长链脂肪酸，它具有 8-22 个(特别是 12-22 个)碳原子，例如月桂酸、十三烷酸、肉豆蔻酸、十五烷酸、棕榈酸、十七烷酸、硬脂酸、花生酸、山萮酸或相应的不饱和的酸，例如油酸、反油酸、芥酸、巴惟酸(brassic acid)或亚油酸，如果需要可以加入抗氧化剂，例如维生素 E、 β -胡萝卜素或 3,5-二叔丁基-4-羟基甲苯。这些脂肪酸酯中的醇成分最多包括 6 个碳原子，可以为单-或多-羟基，例如单-、二-或三-羟基醇，例如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇或戊醇或其异构体，特别是乙二醇和丙三醇。因此，脂肪酸酯的实例包括：油酸乙酯、豆蔻酸异丙基酯、棕榈酸异丙基酯、“Labrafil M 2375”(聚氧乙烯三油酸甘油酯, Gattefossé, 巴黎)、“Miglyol 812”(链长为 C8-C12 的饱和脂肪酸甘油三酸酯, Hüls AG, 德国), 特别是植物油, 例如棉籽油、杏仁油、橄榄油、蓖麻油、芝麻油、豆油和花生油。

注射或输液组合物可以根据常规方法在无菌条件下制备；同样也可以将组合物置于安瓿或小瓶中并将容器密封。

用于口服给药的药用组合物可以通过将活性成分与固体载体结合而获得，如果需要，将获得的混合物制粒并处理混合物，如果需要或必须，在加入适当的赋形剂后，制成片剂、锭剂片芯或胶囊。也可以将其与塑性载体结合，使得活性成分以可测定的量扩散或释放。

适当的载体特别为填充剂，例如，糖类(例如乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇)，纤维素制品和/或磷酸钙盐(例如磷酸三钙或磷酸氢钙)；粘合剂，例如淀粉浆(例如采用玉米、小麦、大米或马铃薯淀粉制成)、明胶、黄芪胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮；和/或，如果需要，崩解剂，例如上述淀粉类和/或羧甲基淀粉、交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂、藻酸或其盐(例如藻酸钠)。赋形剂还特别包括助流剂和润滑剂，例如硅酸、滑石粉、硬脂酸或其盐(例如硬脂酸镁或钙和/或聚乙二醇)。锭剂片芯可以采用适当的任选的肠衣包材处理，其中可以使用浓缩的糖溶液，它可以含有阿拉伯胶、滑石粉、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇和/

或二氧化钛，或者采用适当的有机溶剂中的包衣溶液，或者采用肠包衣制品，适当的纤维素制品的溶液，例如乙基纤维素邻苯二甲酸酯或羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯。胶囊为由明胶制成的干-填充胶囊和由明胶和增塑剂(例如甘油或山梨醇)制成的软密封胶囊。干-填充胶囊可以含有颗粒形式的活性成分，还包含例如填充剂(例如乳糖)、粘合剂(例如淀粉类)和/或助流剂(例如滑石粉或硬脂酸镁)，如果需要，还可以含有稳定剂。在软胶囊中，优选将活性成分溶于或悬浮于适当的油性赋形剂中，例如脂肪油类、石蜡油类或液体聚乙二醇类，也可以加入稳定剂和/或抗菌剂。染料或色素可以加至片剂或锭剂包材或胶囊帽中，例如用于鉴别或者用于指示活性成分的不同剂量。

式 I 化合物也可以与其它抗增生药物一起使用。此类抗增生药物包括但不限于芳香酶抑制剂；抗雌激素药物；拓扑异构酶 I 抑制剂；拓扑异构酶 II 抑制剂；微管活性药物；烷化剂；组蛋白脱乙酰酶抑制剂；诱导细胞分化过程的化合物；环氧酶抑制剂；MMP 抑制剂；mTOR 抑制剂；抗肿瘤抗代谢药物；铂化合物；靶向/降低蛋白或脂类激酶活性的化合物和其它抗血管生成化合物；靶向、降低或抑制蛋白或脂类磷酸酶活性的化合物；促性激素释放素激动剂；抗雄激素药物；甲硫氨酰氨肽酶抑制剂；双膦酸酯；生物学响应调节剂；抗增生抗体；肝素酶抑制剂；Ras 致癌基因同种型抑制剂；端粒酶抑制剂；蛋白酶体抑制剂；治疗血液恶性肿瘤的药物；靶向、降低或抑制 Flt-3 活性的化合物；Hsp90 抑制剂；和替莫唑胺 (TEMODAL®)。

本文中所使用的术语“芳香酶抑制剂”指抑制雌激素生成的化合物，即分别抑制底物雄烯二酮和睾酮转化为雌酮和雌二醇。该术语包括但不限于类固醇类，特别是阿他美坦、依西美坦和福美坦，并且特别是非-类固醇类，特别是氨鲁米特、罗谷亚胺(roglethimide)、吡多米特(pyridoglutethimide)、曲洛司坦、睾内酯、酮康唑(ketokonazole)、伏氟唑、法偈唑、阿那曲唑和来曲唑。依西美坦可以例如以市场上出售的商标为 AROMASIN 的形式施用。福美坦可以例如以市场上出售的商标为 LENTARON 的形式施用。法偈唑可以例如以市场上出售的商标为 AFEMA 的形式施用。阿那曲唑可以例如以市场上出

售的商标为 ARIMIDEX 的形式施用。来曲唑可以例如以市场上出售的商标为 FEMARA 或 FEMAR 的形式施用。氟鲁米特可以例如以市场上出售的商标为 ORIMETEN 的形式施用。包含为芳香酶抑制剂的化疗剂的本发明的组合产品特别适用于治疗激素受体阳性肿瘤，例如乳腺肿瘤。

本文中所使用的术语“抗雌激素药”指在雌激素受体水平上拮抗雌激素作用的化合物。该术语包括但不限于他莫西芬、氟维司群、雷洛西芬和雷洛西芬盐酸盐。他莫西芬可以例如以市场上出售的商标为 NOLVADEX 的形式施用。雷洛西芬盐酸盐可以例如以市场上出售的商标为 EVISTA 的形式施用。氟维司群可以如 US 4,659,516 中所公开的方法进行制备或者它可以例如以市场上出售的商标为 FASLODEX 的形式施用。包含为抗雌激素药的化疗剂的本发明的组合产品特别适用于治疗雌激素受体阳性肿瘤，例如乳腺肿瘤。

本文中所用术语“抗雄激素药物”指任何能够抑制雄性激素生物学作用的物质，包括但不限于比卡鲁胺(CASODEX)，它可以例如根据 US 4,636,505 中公开的方法制备。

本文中所用术语“促性激素释放素激动剂”包括但不限于阿巴瑞克、戈舍瑞林和戈舍瑞林乙酸盐。戈舍瑞林公开于 US 4,100,274 并可以例如以市场上出售的商标为 ZOLADEX 的形式施用。阿巴瑞克可以根据例如 US 5,843,901 所公开的方法进行制备。

本文中所用术语“拓扑异构酶 I 抑制剂”包括但不限于拓扑替康、吉马替康(gimatecan)、伊立替康、喜树碱及其类似物、9-硝基喜树碱和大分子喜树碱共轭物 PNU-166148(WO 99/17804 中的化合物 A1)。伊立替康可以例如以市场上出售的商标为 CAMPTOSAR 的形式施用。拓扑替康可以例如以市场上出售的商标为 Hycamtin 的形式施用。

本文中所用术语“拓扑异构酶 II 抑制剂”包括但不限于蒽环类药物(例如多柔比星(包括脂质体制剂，例如 CAELYX)、柔红霉素、表柔比星、伊达比星和奈莫柔比星)、蒽醌类(米托蒽醌和洛索蒽醌)和鬼臼毒素(podophillotoxines)(依托泊苷和替尼泊苷)。依托泊苷可以例如以市场上出售的商标为 ETOPOPHOS 的形式施用。替尼泊苷可以例如以市场上出售

的商标为 VM 26-BRISTOL 的形式施用。多柔比星可以例如以市场上出售的商标为 ADRIPLASTIN 或 ADRIAMYCIN 的形式施用。表柔比星可以例如以市场上出售的商标为 FARMORUBICIN 的形式施用。伊达比星可以例如以市场上出售的商标为 ZAVEDOS 的形式施用。米托蒽醌可以例如以市场上出售的商标为 NOVANTRON 的形式施用。

术语“微管活性药物”指微管稳定剂、微管去稳定剂和微管聚合抑制剂，包括但不限于紫杉烷类(例如紫杉醇和多烯紫杉醇)、长春碱类(例如长春碱特别是硫酸长春碱、长春新碱特别是硫酸长春新碱和长春瑞滨)、discodermolides、秋水仙碱和埃博霉素(epothilones)及其衍生物(例如埃博霉素 B 或其衍生物)。紫杉醇可以例如以市场上出售的商标为 TAXOL 的形式施用。多烯紫杉醇可以例如以市场上出售的商标为 TAXOTERE 的形式施用。硫酸长春碱可以例如以市场上出售的商标为 VINBLASTIN R.P 的形式施用。硫酸长春新碱可以例如以市场上出售的商标为 FARMISTIN 的形式施用。Discodermolide 可以根据例如 US 5,010,099 中公开的方法获得。也包括公开于 WO98/10121、US 6,194,181、WO 98/25929、WO 98/08849、WO 99/43653、WO 98/22461 和 WO 00/31247 中的埃博霉素衍生物。特别优选埃博霉素 A 和/或 B。

本文所用术语“烷化剂”包括但不限于环磷酰胺、异环磷酰胺、美法仑或亚硝基脲(BCNU 或 Gliadel)。环磷酰胺可以例如以市场上出售的商标为 CYCLOSTIN 的形式施用。异环磷酰胺可以例如以市场上出售的商标为 HOLOXAN 的形式施用。

术语“组蛋白脱乙酰酶抑制剂”或“HDAC 抑制剂”指能够抑制组蛋白脱乙酰酶并具有抗增生活性的化合物。它包括公开于 WO 02/22577 中的化合物，特别是 N-羟基-3-[4-[[[2-(羟基乙基)[2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺、N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺及其药学上可接受的盐。它另外特别包括辛二酰苯胺异羟肟酸(SAHA)。

术语“抗肿瘤抗代谢药”包括但不限于 5-氟尿嘧啶(5-FU)、卡培他滨、吉西他滨、DNA 去甲基化剂(例如 5-氮杂胞苷和地西他滨)、甲氧蝶呤和依达曲

沙。卡培他滨可以例如以市场上出售的商标为 XELODA 的形式施用。吉西他滨可以例如以市场上出售的商标为 GEMZAR 的形式施用。也包括单克隆抗体曲妥珠单抗(trastuzumab)，它可以例如以市场上出售的商标为 HERCEPTIN 的形式施用。

本文所用术语“铂类化合物”包括但不限于卡铂、顺铂、顺铂和奥沙利铂。卡铂可以例如以市场上出售的商标为 CARBOPLAT 的形式施用。奥沙利铂可以例如以市场上出售的商标为 ELOXATIN 的形式施用。

本文所用术语“靶向/降低蛋白或脂类激酶活性的化合物和其它抗血管生成的化合物”包括但不限于蛋白酪氨酸激酶和/或丝氨酸和/或苏氨酸激酶抑制剂或脂类激酶抑制剂，例如：

a) 靶向、降低或抑制血小板衍生的生长因子-受体(PDGFR)的活性的化合物，例如能够靶向、降低或抑制 PDGFR 活性的化合物，特别是能够抑制 PDGF 受体的化合物，例如 N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物，例如伊马替尼、SU101、SU6668 和 GFB-111；

b) 靶向、降低或抑制成纤维细胞生长因子-受体(FGF-Rs)活性的化合物；

c) 靶向、降低或抑制胰岛素样生长因子受体 1(IGF-1R)活性的化合物，例如能够靶向、降低或抑制 IGF-1R 活性的化合物，特别是能够抑制 IGF-1R 受体的化合物，例如 WO 02/092599 中公开的那些化合物；

d) 靶向、降低或抑制 Trk 受体酪氨酸激酶家族活性的化合物；

e) 靶向、降低或抑制 Ax1 受体酪氨酸激酶家族活性的化合物；

f) 靶向、降低或抑制 c-Met 受体活性的化合物；

g) 靶向、降低或抑制 c-Kit 受体酪氨酸激酶-(PDGFR 家族成员)活性的化合物，例如靶向、降低或抑制 c-Kit 受体酪氨酸激酶家族活性的化合物，特别是那些能够抑制 c-Kit 受体的化合物，例如伊马替尼；

h) 靶向、降低或抑制 c-Abl 家族成员及其基因融合产物(例如 BCR-Abl 激酶)活性的化合物，例如靶向、降低或抑制 c-Abl 家族成员及其基因融合产物活性的化合物，例如 N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物，例如伊马替尼；PD180970；AG957；NSC 680410；或得自 ParkeDavis 的 PD173955；

i) 靶向、降低或抑制下列激酶活性的化合物: 蛋白激酶 C(PKC)和丝氨酸/苏氨酸激酶 Raf 家族成员、MEK、SRC、JAK、FAK、PDK 和 Ras/MAPK 家族成员或 PI(3)激酶家族成员, 或 PI(3)-激酶相关的激酶家族成员, 和/或细胞周期蛋白依赖性激酶激酶家族(CDK)成员, 特别是公开于 US 5,093,330 中的星形孢菌素衍生物, 例如米喹妥林, 其它化合物的实例包括例如 UCN-01、沙芬戈、BAY43-9006、苔藓抑素 1、哌立福辛、伊莫福新、RO 318220 和 RO 320432、GO 6976、Isis 3521、LY333531/LY379196、例如 WO 00/09495 中公开的异喹啉(isochinoline)化合物、FTIs、PD184352 或 QAN697(P13K 抑制剂);

j) 靶向、降低或抑制蛋白-酪氨酸激酶活性的化合物, 例如甲磺酸伊马替尼(GLIVEC/GLEEVEC)或 tyrphostin。tyrphostin 优选为低分子量($M_r < 1500$)化合物或其可药用盐, 特别是选自该化合物的亚苄基丙二腈类或 S-芳基苄基丙二腈或双基质喹啉类的化合物, 更优选任何选自下列的化合物: Tyrphostin A23/RG-50810、AG 99、Tyrphostin AG 213、Tyrphostin AG 1748、Tyrphostin AG 490、Tyrphostin B44、Tyrphostin B44(+)对映异构体、Tyrphostin AG 555、AG 494、Tyrphostin 556、AG957 和 adaphostin(4-[(2,5-二羟基苯基)甲基]氨基)-苯甲酸金刚烷基酯, NSC 680410, adaphostin);

k) 靶向、降低或抑制受体酪氨酸激酶表皮生长因子家族(作为同源或异源二聚体的 EGF-R、ErbB2、ErbB3、ErbB4)活性的化合物, 例如靶向、降低或抑制表皮生长因子受体家族活性的化合物, 特别是能够抑制 EGF 受体酪氨酸激酶家族成员(例如 EGF 受体、ErbB2、ErbB3 和 ErbB4)或者能够与 EGF 或 EGF 相关配体结合的化合物、蛋白或抗体, 特别是那些公开于 WO 97/02266(例如实施例 39 化合物)或者公开于 EP 0 564 409、WO 99/03854、EP 0520722、EP 0 566 226、EP 0 787 722、EP 0 837 063、US 5,747,498、WO 98/10767、WO 97/30034、WO 97/49688、WO 97/38983 以及特别是 WO 96/30347(例如称为 CP 358774 的化合物)、WO 96/33980(例如化合物 ZD 1839)和 WO 95/03283(例如化合物 ZM105180)中的常规和特殊的化合物、蛋白或单克隆抗体, 例如曲妥珠单抗(HerpetinR)、西妥昔单

抗、吉非替尼(Iressa)、OSI-774、CI-1033、EKB-569、GW-2016、E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3 或 E7.6.3 以及公开于 WO 03/013541 中的 7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物，和

i) 靶向、降低或抑制血管内皮生长因子受体(VEGFR)活性的化合物，例如 PTK-787 或阿瓦斯丁。

其它抗血管生成的化合物包括具有其它活性机制的化合物，例如与蛋白或脂类激酶抑制无关的化合物，例如沙立度胺(THALOMID)和 TNP-470 或 RAD001。

靶向、降低或抑制蛋白或脂类磷酸酶活性的化合物，例如磷酸酶 1、磷酸酶 2A、PTEN 或 CDC25 的抑制剂，例如岗田酸(okadaic acid)或其衍生物。

诱导细胞分化过程的化合物为例如视黄酸、 α -、 γ -或 δ -生育酚或 α -、 γ -或 δ -生育三烯酚(tocotrienol)。

本文所用术语“环氧合酶抑制剂”包括但不限于例如 Cox-2 抑制剂，5-烷基取代的 2-芳基氨基苯基乙酸及衍生物，例如塞来考昔(CELEBREX)、罗非考昔(VIOXX)、艾托考昔、伐地考昔或 5-烷基-2-芳基氨基苯基乙酸(例如 5-甲基-2-(2'-氯-6'-氟苯胺基)苯乙酸，鲁米考昔(lumiracoxib))。

术语“mTOR 抑制剂”指能够抑制哺乳动物雷帕霉素靶点(mTOR)并具有抗增殖活性的化合物，例如西罗莫司(Rapamune[®])、依维莫司(Certican[™])、CCI-779 和 ABT578。

本文所用术语“双膦酸盐”包括但不限于 etridonic acid、氯膦酸、替鲁膦酸、帕米膦酸、阿仑膦酸、伊班膦酸、利塞膦酸和唑来膦酸。“Etridonic acid”可以例如以市场上出售的商标为 DIDRONEL 的形式施用。“氯膦酸”可以例如以市场上出售的商标为 BONEFOS 的形式施用。“替鲁膦酸”可以例如以市场上出售的商标为 SKELID 的形式施用。“帕米膦酸”可以例如以市场上出售的商标为 AREDIA[™]的形式施用。“阿仑膦酸”可以例如以市场上出售的商标为 FOSAMAX 的形式施用。“伊班膦酸”可以例如以市场上出售的商标为 BONDRANAT 的形式施用。“利塞膦酸”可以例如以市场上出售的商标为 ACTONEL 的形式施用。“唑来膦酸”可以例如以市场上出售的商标为

ZOMETA 的形式施用。

本文所用术语“肝素酶抑制剂”是指能够靶向、降低或抑制硫酸肝素降解的化合物。该术语包括但不限于 PI-88。

本文所用术语“生物响应调节剂”是指淋巴因子或干扰素类，例如干扰素 γ 。

本文所用术语“Ras 致癌基因同种型抑制剂”(例如 H-Ras、K-Ras 或 N-Ras)是指靶向、降低或抑制 Ras 致癌基因活性的化合物，例如“法尼基转移酶抑制剂”，如 L-744832、DK8G557 或 R115777(Zarnestra)。

本文所用术语“端粒酶抑制剂”是指靶向、降低或抑制端粒酶活性的化合物。靶向、降低或抑制端粒酶活性的化合物特别是抑制端粒酶受体的化合物，例如 telomestatin。

本文所用术语“甲硫氨酰氨肽酶抑制剂”是指靶向、降低或抑制甲硫氨酰氨肽酶活性的化合物。靶向、降低或抑制甲硫氨酰氨肽酶活性的化合物为例如 bengamide 或其衍生物。

本文所用术语“蛋白酶体抑制剂”是指靶向、降低或抑制蛋白酶体活性的化合物。靶向、降低或抑制蛋白酶体活性的化合物包括例如 PS-341 和 MLN 341。

本文所用术语“基质金属蛋白酶抑制剂”(或“MMP 抑制剂”)包括但不限于胶原拟肽(peptidomimetic)和非拟肽抑制剂，四环素衍生物，例如异羟肟酸拟肽抑制剂巴马司他及其口服生物等效类似物马立马司他(BB-2516)、普淋司他(AG3340)、metastat(NSC 683551)BMS-279251、BAY 12-9566、TAA211、MMI270B 或 AAJ996。

本文所用术语“用于治疗血液恶性病的药物”包括但不限于 FMS 样酪氨酸激酶抑制剂，例如靶向、降低或抑制 Flt-3 活性的化合物；干扰素，1- β -D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶(ara-c)和 bisulfan；和 ALK 抑制剂，例如靶向、降低或抑制间变型淋巴瘤激酶的化合物。

术语“靶向、降低或抑制 Flt-3 活性的化合物”特别是抑制 Flt-3 的化合物、蛋白或抗体，例如 PKC412、米哚妥林、星形孢菌素衍生物、SU11248 和 MLN518。

本文所用术语“HSP90 抑制剂”包括但不限于靶向、降低或抑制 HSP90 的内源性 ATP 酶活性的化合物，还有能够通过泛素蛋白酶体通路而降解、靶向、降低或抑制 HSP90client 蛋白的化合物。靶向、降低或抑制 HSP90 的内源性 ATP 酶活性的化合物特别是抑制 HSP90 ATP 酶活性的化合物、蛋白或抗体，例如 17-烯丙基氨基-17-去甲氧基格尔德霉素(17AAG)、格尔德霉素衍生物、其它格尔德霉素相关的化合物、根赤壳素和 HDAC 抑制剂。

本文所用术语“抗增生性抗体”包括但不限于曲妥珠单抗(Herceptin™)、曲妥珠单抗-DM1、埃罗替尼(Tarceva™)、贝伐单抗(Avastin™)、利妥昔单抗(Rituxan®)、PRO64553(抗-CD40)和 2C4 抗体。抗体是指例如由具有需要的生物学活性的至少 2 种抗体和抗体片段形成的完整的单克隆抗体、多克隆抗体、多特异性抗体。

对于急性髓性白血病(AML)的治疗而言，式 I 化合物可以与标准白血病治疗联合应用，特别是联合应用治疗 AML。特别是，式 I 化合物可以与例如法尼基转移酶抑制剂和/或其它用于治疗 AML 的药物联合应用，所述其它药物为例如柔红霉素、阿霉素、Ara-C、VP-16、替尼泊苷、米托蒽醌、伊达比星、卡铂和 PKC412。

通过编号码、通用名或商品名识别的活性成分的结构可以得自“The Merck Index”的现行版本的标准目录，或者可以得自数据库，例如国际专利(如 IMS World Publications)。

可以与式 I 化合物联合应用的上述化合物可以根据本领域中所述的方法制备和给药，例如根据上面引用的文献中的方法。

式 I 化合物也可以与已知的治疗方法联合应用，例如与激素联合给药或特别是与放疗联合应用。

式 I 化合物特别可以用作辐射敏化剂，特别是用于治疗对放疗敏感性较差的肿瘤。

“联合应用”是指在一个剂量单位形式中的固定组合产品或者是指用于联合应用的药盒，其中式 I 化合物和联合的另一药物可以在同一时间独立给药或者在某一时间间隔内分别给药，该联合应用特别使得联合的药物具有合作(例如协同)作用，或采用任何组合的给药方案。

实施例

下列实施例用于说明本发明，但不限定其范围：

缩写

Ac	乙酰基
aq.	含水的
Boc	叔-丁氧基羰基
Brine	饱和的氯化钠溶液
Celite	Celite Corp.的商标，基于 kieselguhr 的过滤助剂
conc.	浓缩的
DCM	二氯甲烷
DEAD	偶氮二甲酸二乙酯
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
DMT-MM	4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啉鎓氯

化物

EDC	1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐
ES-MS	电喷雾质谱
Et	乙基
EtOAc	乙酸乙酯
h	小时(s)
HOAt	1-羟基-7-氮杂苯并三唑
HPLC	高效液相色谱
HyFlo	硅藻土助滤剂
IPr	异丙基
LAH	氢化锂铝
Me	甲基
min	分钟
mL	毫升
MS	质谱

NaOMe	甲醇钠
NMR	核磁共振
Ph	苯基
RT	室温
TBTU	O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基铵四氟硼酸盐
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TMS	三甲基甲硅烷基
WSCD	= EDC
合成	

采用硅胶(Merck; 40-63 μ m)进行快速色谱。对于薄层色谱而言,采用预制硅胶板(Merck 60 F254; Merck KgaA, Darmstadt, Germany)。¹NMR测定在 Varian Gemini 400 或 Varian Gemini 300 光谱仪上采用四甲基硅烷作为内标进行。化学位移(δ)以自四甲基硅烷向低场迁移的 ppm 表达。电喷雾质谱采用 Fisons Instruments VG Platform II 获得。采用获自商业的溶剂和化学品用于合成。

HPLC 条件 A:

柱: Nucleosil 100-3 C18, 70 \times 4.0 mm.

流速: 1.0 ml/min

流动相: A)TFA/水(0.1/100, v/v), B)TFA/乙腈(0.1/100,v/v)

梯度洗脱:自 20%B 至 100%B 线性梯度洗脱 7min

检测: UV, 215nm

HPLC 条件 B:

柱: Speed ROD RP18e, 50 \times 4.6 mm.

流速: 2.0 ml/min

流动相: A)TFA/水(0.1/100, v/v), B)TFA/乙腈(0.1/100,v/v)

梯度洗脱:线性梯度洗脱,自 0%B 至 100%B 2 min,然后 100%B 2 min

检测: UV, 于 215nm

HPLC 条件 C:

柱: YMC-pack ODS-AQ, 50 × 4.6 mm.

流速: 2.5 ml/min

流动相: A)TFA/水(0.1/100, v/v), B)TFA/乙腈(0.1/100,v/v)

梯度洗脱: 线性梯度洗脱, 自 10%B 至 80%B 6 min, 然后 80%B 2 min

检测: UV, 于 215nm

HPLC 条件 D:

柱: YMC-pack ODS-AQ, 50 × 4.6 mm.

流速: 3.0 ml/min

流动相: A)TFA/水(0.1/100, v/v), B)TFA/乙腈(0.1/100,v/v)

梯度洗脱: 线性梯度洗脱, 自 10%B 至 80%B 5 min, 然后 80%B 1.5 min

检测: UV, 于 215nm

HPLC 条件 E:

柱: Nucleosil 100-3 C18HD(125 × 4mm).

流速: 1.0 ml/min

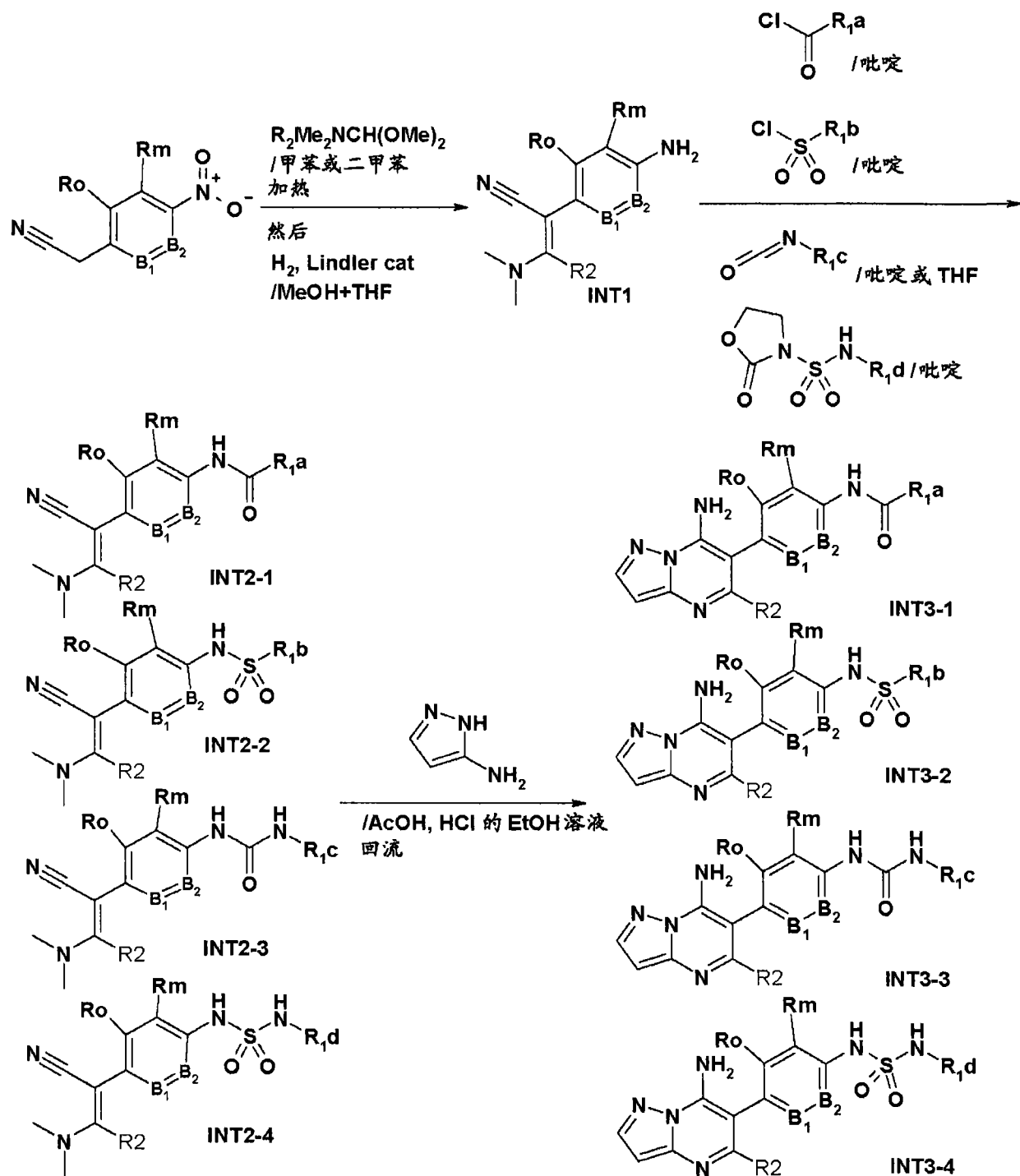
流动相: A)TFA/水(0.1/100, v/v), B)TFA/乙腈(0.1/100,v/v)

梯度洗脱: 线性梯度洗脱, 自 2%B 至 100%B 7 min, 然后 100%B 1 min

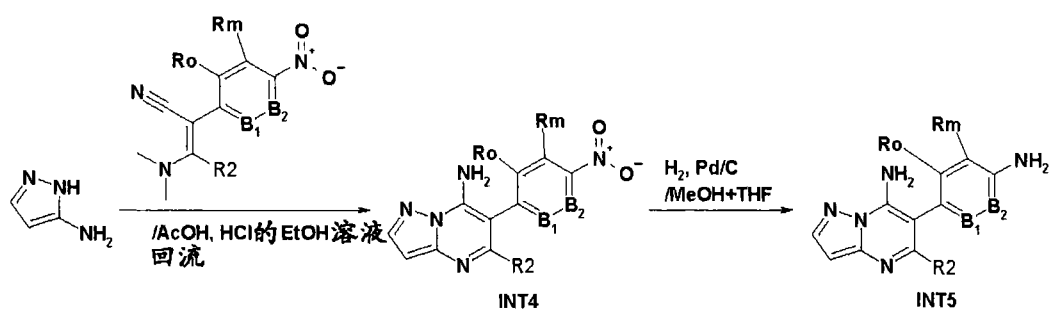
检测: UV, 于 215nm

HPLC条件A、B、C、D和E可以根据实施例中给出的 T_{Ret} 值的下标前缀而加以区别。例如 ${}_B t_{Ret} = \dots$ Min中的B表示HPLC的条件-B。

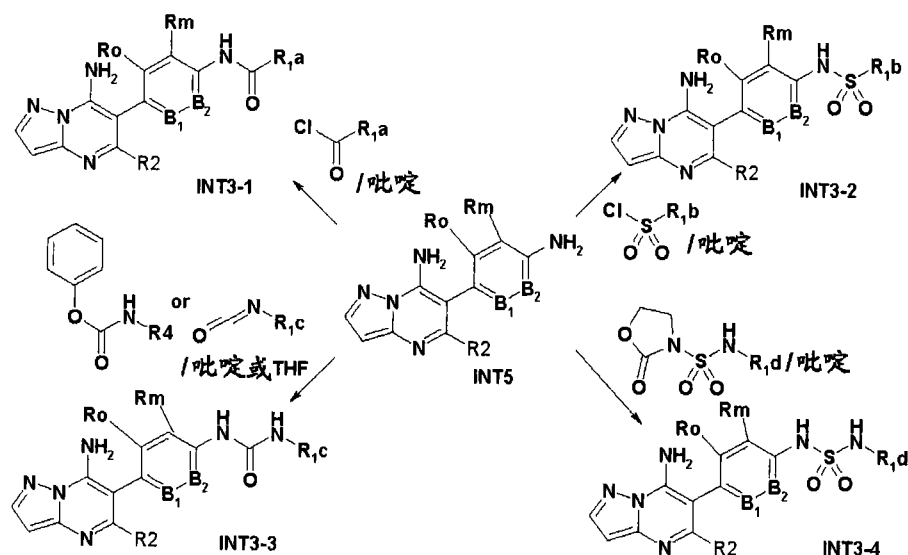
通用流程-1:



通用流程-2:

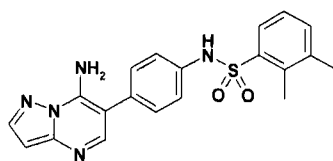


通用流程-3:



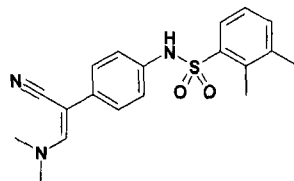
在流程 1 - 3 中, $\text{R}_{1,a}\text{-C(=O)-}$ 、 $\text{R}_{1,b}\text{-S(O)}_2\text{-}$ 、 $\text{R}_{1,c}\text{-NH-C(=O)-}$ 和 $\text{R}_{1,d}\text{-NH-S(O)}_2\text{-}$ 均为式 I 中 R1 的定义项下的相应的基团, 即 $\text{R}_{1,a}$ 、 $\text{R}_{1,b}$ 、 $\text{R}_{1,c}$ 和 $\text{R}_{1,d}$ 为能够与结合的基团一起形成酰基基团 R1 的基团。其它基团如式 I 所定义, 优选如实施例中所定义。

实施例 1 N-[4-(7-氨基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)-苯基]-2,3-二甲基-苯磺酰胺



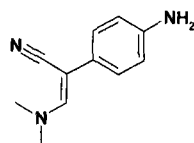
将 3-氨基吡唑(190 mg, 2.28 mmol)和 N-[4-((Z)-1-氨基-2-二甲基氨基-乙烯基)-苯基]-2,3-二甲基-苯磺酰胺(200 mg, 0.56 mmol)的 AcOH(3 mL)混合物和 1.25M HCl(3 ml)的 EtOH 溶液回流 15 小时。将得到的混合物真空浓缩, 产物通过过滤分离, 采用 CH_3CN 洗涤, 减压干燥得到目标化合物, 为无色结晶; ES-MS: $\text{M}+\text{H} = 394.0$; HPLC: $\text{A}t_{\text{Ret}} = 3.32 \text{ min}$ 。

中间体 1.1 N-[4-((Z)-1-氰基-2-二甲基氨基-乙烯基)-苯基]-2,3-二甲基-苯磺酰胺



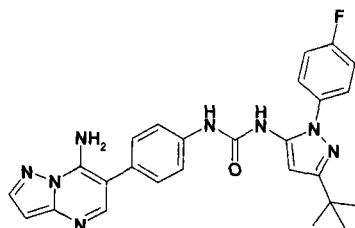
将(Z)-2-(4-氨基-苯基)-3-二甲基氨基-丙烯腈(1.15 g, 6.14 mmol)和 2,3-二甲基苯磺酰氯(1.5 g, 7.33 mmol)(参见, WO 2003055478)在吡啶(12 mL)中的混合物于室温下搅拌 3 小时。将得到的混合物倒入冰和水的混合物中,产物通过过滤分离并用水洗涤,减压干燥得到目标化合物,为黄色粉末; ES-MS: M+H = 356.1; HPLC: $A_{tRet} = 4.48$ min.

中间体 1.2(Z)-2-(4-氨基-苯基)-3-二甲基氨基-丙烯腈



将(Z)-3-二甲基氨基-2-(4-硝基-苯基)-丙烯腈(2.0 g, 5.5 mmol)(参见, Bulletin des Societes Chimiques Belges(1994), 103(12), 697-703.)和 5%Pd/C(0.1 g)在 EtOH(200 mL)和 THF(100 mL)中的混合物在氢气环境下(1bar)振摇。24 h 后,反应混合物通过 Celite 过滤,采用 THF 小心洗涤。真空浓缩得到目标化合物,为棕色结晶; ES-MS: M+H = 188.0; HPLC: $A_{tRet} = 1.50$ min.

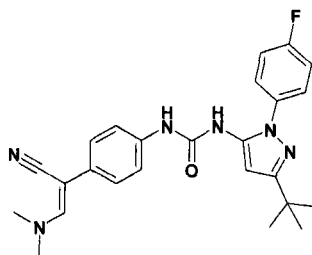
实施例 2 1-[4-(7-氨基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)-苯基]-3-[5-叔-丁基-2-(4-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-脲



将 1-[5-叔-丁基-2-(4-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-((Z)-1-氰基-2-二甲基氨基-乙烯基)-苯基]脲(240 mg, 0.54 mmol)和 3-氨基吡唑(44 mg, 0.54

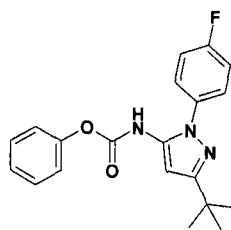
mmol)溶于 HCl/EtOH(1.25 M 溶液; 6 ml), 于 90°C 搅拌 1h。将反应混合物浓缩, 固体残留物用 H₂O 和 EtOAc 洗涤, 干燥得到目标化合物, 为黄色粉末。ES-MS: M+H = 328.0; Mp 176-178°C。

中间体 2.1 1-[5-叔-丁基-2-(4-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基]-3-[4-((Z)-1-氰基-2-二甲基氨基-乙烯基)-苯基]脲



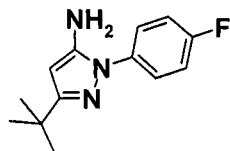
将(Z)-2-(4-氨基-苯基)-3-二甲基氨基-丙烯腈(中间体 1.2; 161 mg, 0.86 mmol)于室温下溶于 THF(4 ml), 加入[5-叔-丁基-2-(4-氟-苯基)-2-H-吡唑-3-基]氨基甲酸苯基酯(步骤 2.2.)的 THF(1ml)溶液。将反应混合物于室温下搅拌 2 h, 然后减压浓缩。剩余的粗品产物经快速色谱纯化(combi-flash, 40 g 柱, CH₂Cl₂/MeOH, 0-5 % MeOH 梯度洗脱)得到目标化合物, 为黄色固体。ES-MS: M+H = 447.15; HPLC: $t_{Ret} = 2.36$ min。

中间体 2.2 [5-叔-丁基-2-(4-氟-苯基)-2-H-吡唑-3-基]氨基甲酸苯基酯



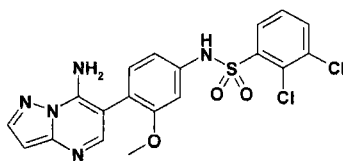
将 5-叔-丁基-2-(4-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基胺(200mg, 0.86 mmol)溶于 THF(5 ml), 于 0°C 采用氯代甲酸苯基酯(107μl, 0.86 mmol)和吡啶(69μl, 0.86 mmol)处理。将反应混合物于 0°C 搅拌 20 min。然后采用 EtOAc 稀释, 随后采用 H₂O 和盐水顺序洗涤, 干燥并真空浓缩得到目标化合物, 为黄色油状物, 它无需进一步纯化可以直接用于下一步骤。

中间体 2.3 5-叔-丁基-2-(4-氟-苯基)-2H-吡唑-3-基胺



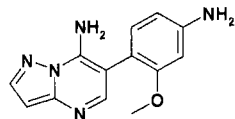
根据公开的文献方法制备目标化合物(参见 J. Med. Chem. 2002, 45, 2994-3008.)。于室温下,将 4.17 g(32.3 mMol)新戊酰乙腈加至 4.20 g(32.3 mMol)4-氟-苯基胍的 150 mL 甲苯溶液中,将得到的黄色溶液加热并于回流下保持 12 h。完成后,将反应混合物浓缩,得到的粗品产物经快速色谱纯化(SiO_2 , 100% CH_2Cl_2),得到目标化合物,为黄色固体。MS: $[\text{M}+1]^+$ 234.3; $^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)$ 7.59(d, 2H), 7.10(d, 2H), 5.58(s, 1H), 3.62(brs, 2H, NH_2), 1.32(s, 9H)。

实施例 3 N-[氨基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基]-3-甲氧基-苯基]-2,3-二氯代-苯磺酰胺



将 6-(4-氨基-2-甲氧基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺(100 mg, 0.39 mmol)溶于吡啶(4mL),于室温下加入 2,3-二氯代苯磺酰氯(144 mg, 0.58 mmol)。将反应物于室温下搅拌 45 min,然后减压浓缩。将残留的粗品产物经快速色谱纯化(combi-flash, 40g 柱, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 梯度洗脱 1-8% MeOH)得到目标化合物,为黄色固体。ES-MS: $\text{M}+\text{H} = 466.92$; HPLC: $\text{B}^t\text{Ret} = 1.93$ min, $\text{Mp} 258-259^\circ\text{C}$ 。

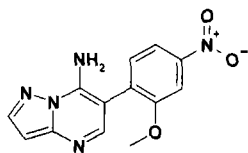
中间体 3.1 6-(4-氨基-2-甲氧基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺



将 6-(2-甲氧基-4-硝基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺(2.45 g, 8.6 mmol)溶于 $\text{THF}/\text{MeOH}(2:1, 60 \text{ mL})$,于大气压、室温下采用 Raney-Nickel(0.7 g)氢化 14 h。完成后,将反应混合物通过硅藻土垫过滤,浓缩并经快速色谱纯化(combi-flash, 40 g 柱, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 梯度洗脱

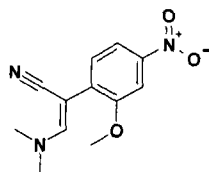
0-10 %MeOH), 得到目标化合物, 为黄色固体。ES-MS: $M+H = 256.15$;
HPLC: $t_{Ret} = 1.36 \text{ min}$ 。

中间体 3.2 6-(2-甲氧基-4-硝基-苯基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基胺



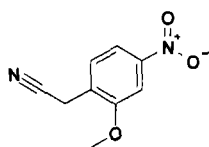
将(Z)-3-二甲基氨基-2-(2-甲氧基-4-硝基-苯基)-丙烯腈(2.7 g, 11 mmol)溶于 EtOH(25 mL)。加入 3-氨基吡唑(907 mg, 11 mmol), 随后加入 HCl(1.25 M 的 EtOH 溶液, 25 mL)。然后将反应混合物加热至 90°C 并搅拌 2 h。将其再次冷却, 减压除去 EtOH。将残留物溶于 EtOAc, 盐水洗涤, 干燥, 浓缩并高真空干燥得到粗品目标化合物, 为黄色油状物, 它无需进一步纯化可以直接用于下一步骤。 $M+H = 286.17$; HPLC: $t_{Ret} = 1.64 \text{ min}$ 。

中间体 3.3(Z)-3-二甲基氨基-2-(2-甲氧基-4-硝基-苯基)-丙烯腈



将(2-甲氧基-4-硝基-苯基)-乙腈(2.1 g, 11 mmol)溶于甲苯(25 mL), 于室温下加入 N,N -二甲基甲酰胺二甲基缩醛(2.9 mL, 22 mmol)。然后将反应物加热至 120°C 并搅拌 2.5 h。随后将其冷却, 减压除去所有的挥发物。将剩余的粗品产物高真空干燥得到目标化合物, 为黄色油状物。ES-MS: $M+H = 248.18$; HPLC: $t_{Ret} = 2.17 \text{ min}$ 。

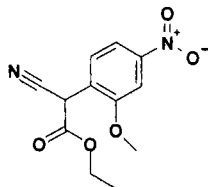
中间体 3.4.(2-甲氧基-4-硝基-苯基)-乙腈



将氰基-(2-甲氧基-4-硝基-苯基)-乙酸乙酯(5.8 g, 22 mmol)溶于 EtOH(80 mL), 于室温下采用 6N HCl 水溶液处理。然后将反应混合物加热至 100°C 并搅拌 2 h。随后将其冷却至室温, 减压除去 EtOH。加入 EtOAc, 水层用 EtOAc 重复萃取。合并的有机萃取液用盐水洗涤, 干燥并浓缩。将

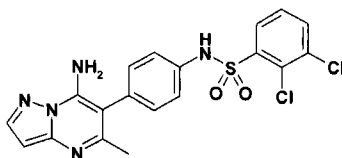
粗品产物经快速色谱纯化(combi-flash, 120 g 柱, CH₂Cl₂)得到目标化合物, 为黄色油状物。ES-MS: M+H = 193.19; HPLC: $t_{\text{Ret}} = 2.05$ min。

中间体 3.5. 氰基-(2-甲氧基-4-硝基-苯基)-乙酸乙酯



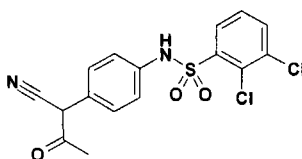
将 2-氯代-5-硝基茴香醚(5.0 g, 26.6 mmol)和氰基乙酸乙酯(4.8 mL, 45 mmol)溶于 DMF(60 mL)。于室温下加入固体 K₂CO₃(无水, 6.26 g, 45 mmol), 然后将反应混合物温热至 120℃并搅拌 4 h。将其再次冷却, 减压除去 DMF。将残留物溶于 EtOAc 和冰-水, 采用 H₂SO₄小心地中和。分离有机层, 盐水洗涤, 干燥并浓缩。得到粗品目标化合物, 它无需进一步纯化可以直接用于下一步骤。ES-MS: M+H = 265.20; HPLC: $t_{\text{Ret}} = 2.18$ min。

实施例 4: N-[4-(7-氨基-5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-6-基)-苯基]-2,3-二氯代-苯磺酰胺



将 3-氨基吡唑(39 mg, 0.47 mmol)和 2,3-二氯代-N-[4-(1-氰基-2-氧代-丙基)-苯基]-苯磺酰胺(150 mg, 0.39 mmol)的 AcOH(2 mL)混合物和 1.25M HCl(2 mL)的 EtOH 溶液回流 11.5 小时。将得到的混合物真空浓缩, 产物通过过滤分离并采用 CH₃CN 洗涤, 减压干燥得到上述结构的化合物, 为无色结晶; ES-MS: M+H = 449.9; HPLC: $t_{\text{Ret}} = 3.55$ min。

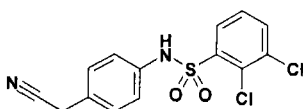
中间体 4.1 2,3-二氯代-N-[4-(1-氰基-2-氧代-丙基)-苯基]-苯磺酰胺



将 2,3-二氯代-N-(4-氰基甲基-苯基)-苯磺酰胺(200 mg, 0.59 mmol)和甲醇钠(236 mg, 1.77 mmol)在乙酸丁酯(1.2 mL, 27.2 mmol)中的混合物于 80°C 搅拌 1 h。将残留物溶于 EtOAc, 合并的有机萃取液用盐水洗涤, 干燥并浓缩。粗品产物经快速色谱纯化得到目标化合物, 为黄色油状物。

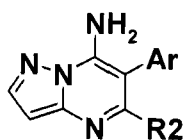
ES-MS: M+H = 382.9; HPLC: $A_{tRet} = 4.24$ min.

中间体 4.2 2,3-二氯代-N-(4-氰基甲基-苯基)-苯磺酰胺

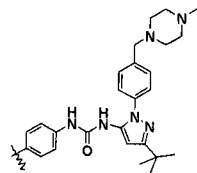
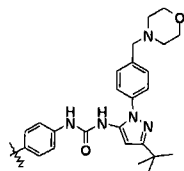
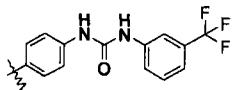
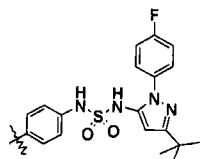
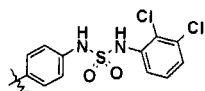
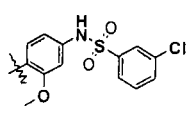
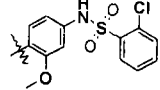
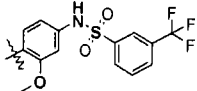


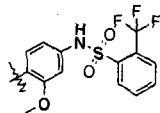
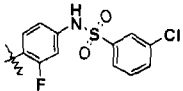
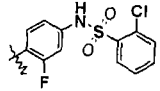
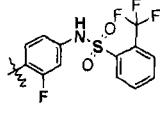
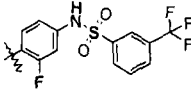
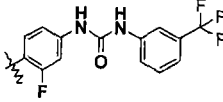
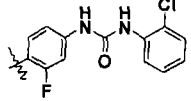
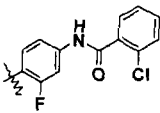
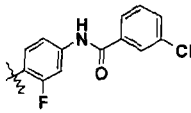
将(4-氨基-苯基)-乙腈(3.0 g, 22.7 mmol)和 2,3-二氯代苯磺酰氯(6.7 g, 27.2 mmol)的吡啶(114 mL)溶液于室温下搅拌 30 min。将得到的混合物倒入冰和水的混合物中, 产物通过过滤分离并用水洗涤, 减压干燥得到目标化合物, 为黄色粉末; ES-MS: M+H = 340.9; HPLC: $A_{tRet} = 4.33$ min.

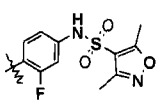
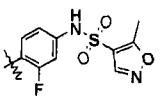
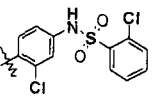
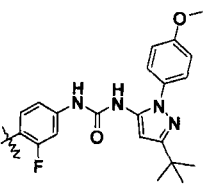
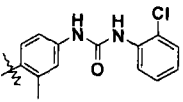
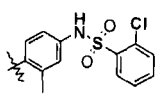
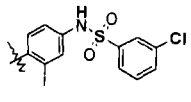
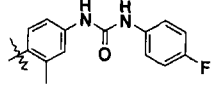
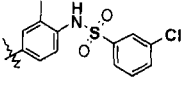
表

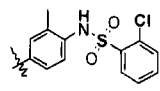
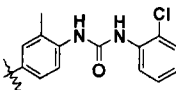
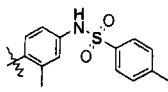
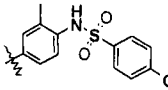
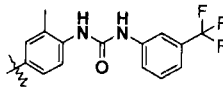
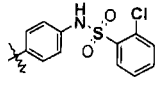
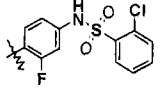
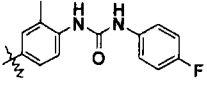
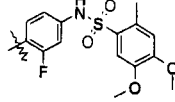


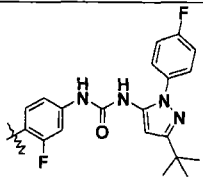
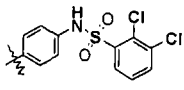
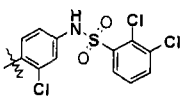
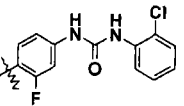
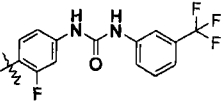
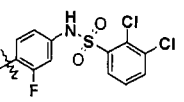
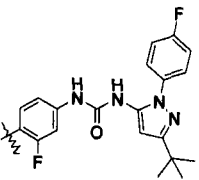
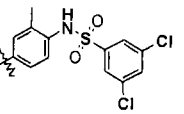
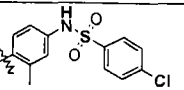
实施例	R2	Ar	分析数据 MS/HPLC/m.p
5	H		M+H = 497.2 182-183 °C
6	H		M+H = 579.8 140-142 °C
7	H		M+H = 392.5 201-202 °C

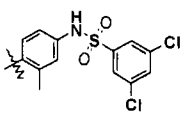
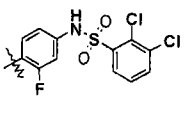
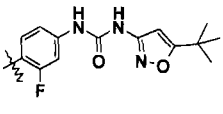
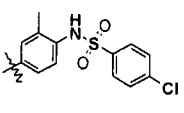
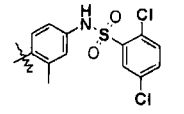
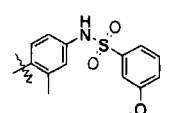
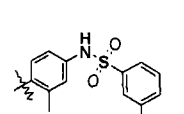
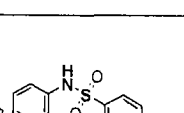
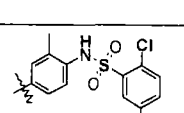
8	H		M+H = 579.8 154-156°C
9	H		M+H = 566.1 244-245°C
10	H		M+H = 413.1 $d_{\text{Ret}} =$ 5.31 min
11	H		M+H = 521.0 $A_{\text{Ret}} =$ 3.70 min
12	H		M+H = 450.9 $A_{\text{Ret}} =$ 3.41 min
13	H		M+H = 431.9 127-129°C
14	H		M+H = 431.9 149-150°C
15	H		M+H = 464.9 122-123°C

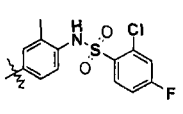
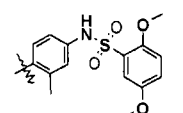
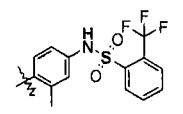
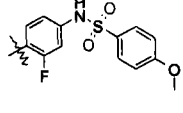
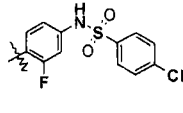
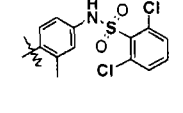
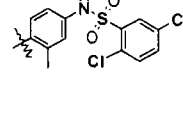
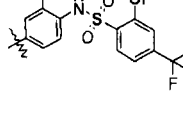
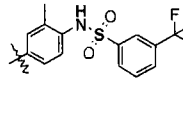
16	H		M+H = 465.0 151-152°C
17	H		M+H = 418.9 274-276°C
18	H		M+H = 419.0 260°C(分解)
19	H		M+H = 452.9 233-234°C
20	H		M+H = 452.9 294-295°C
21	H		M+H = 432.0 146-148°C
22	H		M+H = 397.0 223-224°C
23	H		M+H = 383.0 135-136°C
24	H		M+H = 383.0 302-303°C

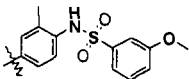
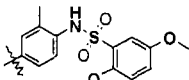
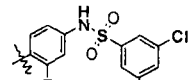
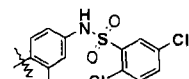
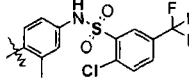
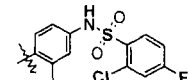
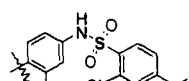
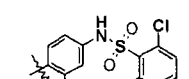
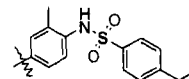
25	H		M+H = 403.8 269-270 °C
26	H		M+ = 388.8 210-211 °C
27	H		M+H = 435.9 258-260 °C
28	H		M+ = 514.8 149-150 °C
29	H		M+H = 393.0 AtRet= 3.53 min
30	H		M+H = 314.0 AtRet= 3.19 min
31	H		M+H = 414.0 AtRet= 3.42 min
32	H		M+H = 377.1 AtRet= 3.29 min
33	H		M+ = 414.0 AtRet= 3.43 min

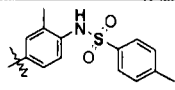
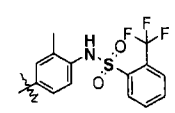
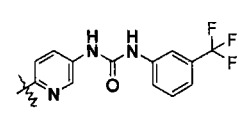
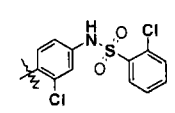
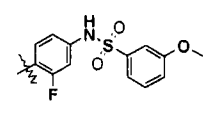
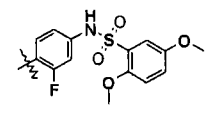
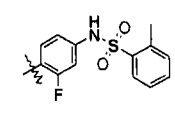
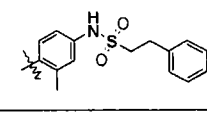
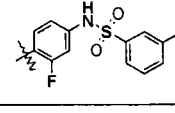
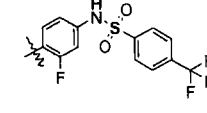
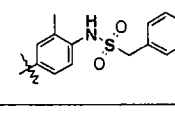
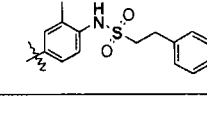
34	H		M+ = 414.0 AtRet = 3.25 min
35	H		M+ = 393.0 AtRet = 3.49 min
36	H		M+H = 394.1 CtRet = 4.77 min
37	H		M+H = 410.1 CtRet = 4.61 min
38	H		DtRet = 5.27 min 319-323°C
39	Me		M+H = 414.0 AtRet = 3.20 min
40	Me		M+H = 432.0 AtRet = 3.30 min
41	H		M+H = 377.1 AtRet = 3.28 min
42	H		M+H = 458.83 244-245°C

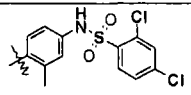
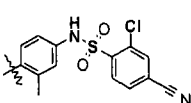
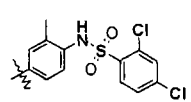
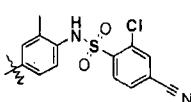
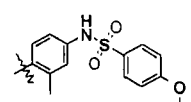
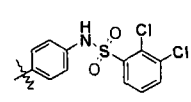
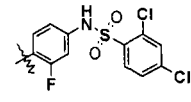
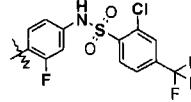
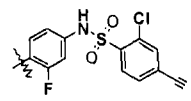
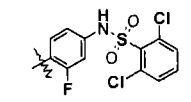
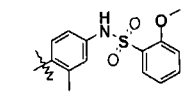
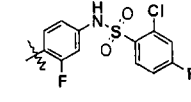
43	H		M+H = 503.67 211-212 °C
44	Me		M+H = 449.9 AtRet = 3.55 min
45	H		M+H = 469.80 °C
46	Me		M+H = 411.83 160-161 °C
47	Me		M+H = 445.80 154-156 °C
48	Me		M+H = 468.70 254-255 °C
49	Me		M+ = 516.86 164-165 °C
50	H		M+ = 448.0 CtRet = 4.00 min
51	H		M+H = 414.0 CtRet = 4.74 min

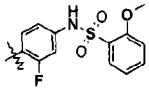
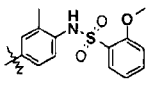
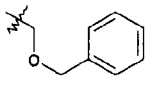
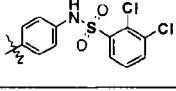
52	H		M+H = 449.2 c_{tRet} = 4.26 min
53	H		M+H = 453.0 248-250 °C
54	Me		M+H = 424.89 156-157 °C
55	H		M+H = 414.0 c_{tRet} = 4.06 min
56	H		M+ = 448.2 c_{tRet} = 4.42 min
57	H		M+H = 410.1 c_{tRet} = 3.52 min
58	H		M+H = 448.1 c_{tRet} = 3.64 min
59	H		M+H = 448.1 c_{tRet} = 3.65 min
60	H		M+H = 482.0 c_{tRet} = 4.47 min

61	H		M+H = 432.0 $ct_{Ret} =$ 3.93 min
62	H		M+H = 440.1 $ct_{Ret} =$ 3.39 min
63	H		M+H = 448.0 $ct_{Ret} =$ 3.28 min
64	H		M+H = 414.1 $ct_{Ret} =$ 3.57 min
65	H		M+H = 418.0 $ct_{Ret} =$ 3.43 min
66	H		M+ = 448.0 $ct_{Ret} =$ 3.40 min
67	H		M+ = 448.0 $ct_{Ret} =$ 4.86 min
68	H		M+ = 482.0 $ct_{Ret} =$ 3.91 min
69	H		M+H = 448.0 $ct_{Ret} =$ 3.64 min

70	H		M+H = 410.1 c_tRet = 3.15 min
71	H		M+H = 440.0 c_tRet = 3.13 min
72	H		M+ = 452.0 c_tRet = 4.44 min
73	H		M+ = 452.0 c_tRet = 3.48 min
74	H		M+H = 482.1 c_tRet = 3.82min
75	H		M+H = 432.1 c_tRet = 3.66min
76	H		M+ = 482.0 c_tRet = 5.11min
77	H		M+ = 448.0 c_tRet = 3.35min
78	H		M+H = 448.0 c_tRet = 4.93min

79	H		M+H= 394.1 ct _{Ret} = 3.34min
80	H		M+= 448.0 ct _{Ret} = 3.65min
81	H		dt _{Ret} = 5.29 min >360°C (分解)
82	Me		M+H= 449.2 137-139°C
83	H		M+H= 414.1 ct _{Ret} = 3.21min
84	H		M+H= 444.1 ct _{Ret} = 3.17 min
85	H		M+H= 398.1 ct _{Ret} = 3.81 min
86	H		M+H= 408.1 ct _{Ret} = 8.38 min
87	H		M+H= 398.1 ct _{Ret} = 3.33 min
88	H		M-H = 450.3 ct _{Ret} = 4.28 min
89	H		M+H= 394.0 ct _{Ret} = 2.39 min
90	H		M+H= 408.1 ct _{Ret} = 2.65 min

91	H		M+= 448.0 CtRet = 3.00 min
92	H		M+= 439.0 CtRet = 2.68 min
93	H		M+= 448.0 CtRet = 3.45 min
94	H		M+= 439.0 CtRet = 2.51 min
95	H		M+H= 410.1 CtRet = 3.74 min
96	H		M+H= 435.3 298-299°C
97	H		M+ = 452.0 CtRet = 3.64 min
98	H		M+ = 486.1 CtRet = 3.21 min
99	H		M+H = 443.0 CtRet = 2.40 min
100	H		M+ = 452.0 CtRet = 2.59 min
101	H		M+H= 410.1 CtRet = 2.89 min
102	H		M+H= 436.1 CtRet = 3.32 min

103	H		M+H= 414.1 c ^t _{Ret} = 2.27 min
104	H		M+H= 410.1 c ^t _{Ret} = 2.23 min
105			M-H= 554.8 A ^t _{Ret} = 4.26 min

实施例 106: 软胶囊

5000 粒软明胶胶囊, 每一粒均含有作为活性成分的 0.05g 如上面实施例任何之一中所述的任何一种式 I 化合物, 制备如下:

组成

活性成分 250 g

Lauroglycol 2 升

制备方法: 将粉碎的活性成分悬浮于 Lauroglykol*(月桂酸丙二醇酯, Gattefossé S.A., Saint Priest, 法国), 在润湿的粉碎机中研磨, 得到大小约为 1-3 μm 的粒子。然后采用胶囊填充机将 0.419 g 部分的混合物填充到软明胶胶囊中。

实施例107: 含有式I化合物的片剂

根据下列标准方法, 采用下列组成, 制备含有 100 mg 作为活性成分的实施例 1-132 中的任何一种式 I 化合物的片剂:

组成

活性成分 100 mg

结晶乳糖 240 mg

Avicel 80 mg

PVPPXL 20 mg

Aerosil 2 mg

硬脂酸镁 5 mg

447 mg

生产方法：将活性成分与载体物质一起混合，通过压片机压制而成 (Korsch EKO, Stempeldurchmesser 10 mm).

Avicel®为微晶纤维素(FMC, Philadelphia, USA)。PVPPXL为交联聚乙烯吡咯烷酮(BASF, 德国)。Aerosil®为二氧化硅(Degussa, 德国)。