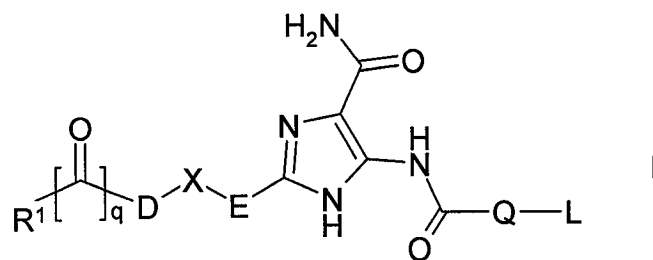


1. 式 I 化合物及其可药用的盐,



其中

R^1 表示 OH、OA、 NH_2 、NHA、 NA_2 、NHA r 、NAA r 、 Ar^3

或 Het,

其中

A 表示具有 1-10 个 C 原子的无支链或支链的烷基, 其中 1-7 个 H 原子可被 F 和 / 或 Cl 替换,

或

具有 3-7 个 C 原子的环烷基,

Ar 表示苯基, 其是未被取代的或被 Hal 单、二、三、四或五取代,

Het 表示哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、吗啉基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基或三唑基,

其各自是未被取代的或被 A 或 Ar^2 单或二取代;

Ar^3 表示被下列基团取代的苯基: $(CH_2)_nCONHHet^3$ 、 $CONROH$ 、 $NHCO(CH_2)_nHet^3$ 、 $CONH(CH_2)_nHet^3$ 、 $S(O)_2A$ 、Hal、 $COHet^3$ 、 $O(CH_2)_pCOHet^3$ 或 $CONHC(=NH)NH_2$;

Het³ 表示吡唑基、哌嗪基、噻唑基、吡啶基、苯并三唑基、吗啉基、咪唑基、苯并咪唑基、吡啶基、2,3-二氢苯并噁唑基或 1,3-二氢异吡啶基, 其各自是未被取代的或被 A、 CH_2COOH 和 / 或 CH_2Het^4 单、二或三取代,

Het⁴ 表示哌嗪基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、哒嗪基或吡嗪基,

Ar^2 表示未被取代的或被 Hal 单、二或三取代的苯基,

D 不存在或表示 S、Alk 或 OAlk,

其中

Alk 表示具有 1、2、3 或 4 个 C 原子的无支链或支链的亚烷基,

E 不存在或表示 Alk 或 OAlk,

其中

Alk 表示具有 1、2、3 或 4 个 C 原子的无支链或支链的亚烷基,

Q 表示 O、Alk、 OCH_2 或 $NH(CR_2)_n$,

其中

Alk 表示具有 1、2、3 或 4 个 C 原子的无支链或支链的亚烷基,

L 表示 A、 Ar^1 或 Het¹,

其中

Ar^1 表示苯基或萘基, 其各自是未被取代的或被 Hal、 NO_2 、A、CN、 $(CH_2)_nN(R^2)_2$ 、SA、 $(CH_2)_nCON(A)_2$ 和 / 或 OA 单、二或三取代,

Het¹ 表示呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、~~噁~~唑基、异~~噁~~唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、苯并-1,3-间二氧杂环戊烯基、2,7a-二氢苯并呋喃基、苯并[b]噻吩基或四唑基,其各自是未被取代的或被 A 和 / 或苯基单、二或三取代,

R² 表示 H 或 A,

A 表示甲基、乙基、丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、己基或三氟甲基,

X 表示 Alk、Ar- 二基或 Het- 二基,

其中

Alk 表示具有 1、2、3 或 4 个 C 原子的无支链或支链的亚烷基,

Ar 表示苯基,

Het 表示呋喃基、噻吩基或吡咯基,

R 表示 H 或具有 1、2、3、4、5 或 6 个 C 原子的无支链或支链的烷基,

n 表示 0、1、2、3、4、5 或 6,

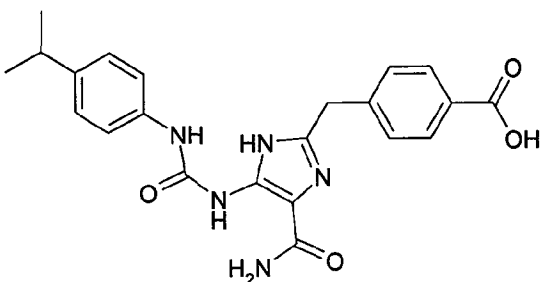
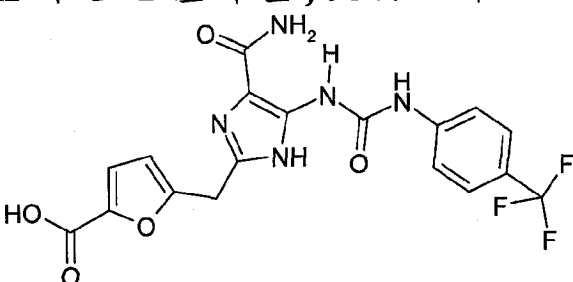
q 表示 0 或 1,

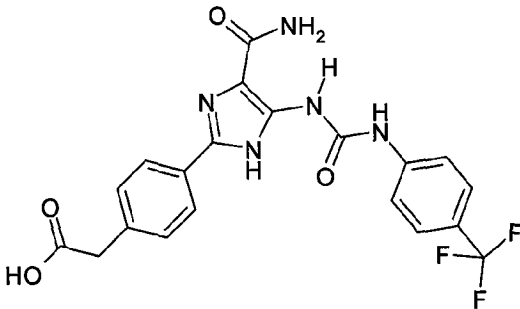
Hal 表示 F、Cl、Br 或 I,

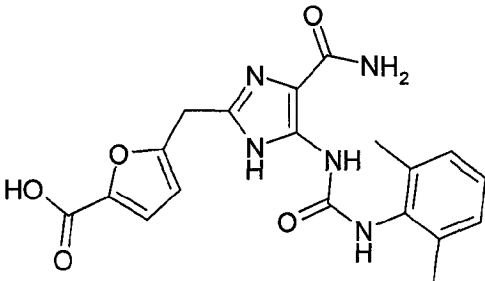
其中,当 q = 0 且 R¹ = NH₂、NHA、NA₂、NHAr 或 NAAr 时,则 D ≠ OAlk。

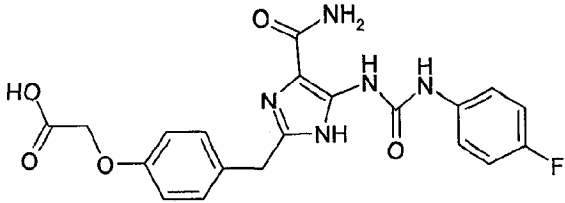
2. 选自下列的化合物

编号	命名和/或结构
"A1"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-异丙基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯氧基)乙酸

"A2"	4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-异丙基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯甲酸 
"A3"	4-{5-[3-(4-丁基苯基)脲基]-4-氨基甲酰基-1H-咪唑-2-基甲基}苯甲酸
"A4"	4-[4-氨基甲酰基-5-(3-己基脲基)-1H-咪唑-2-基甲基]苯甲酸
"A5"	4-[4-氨基甲酰基-5-(3-对甲苯基脲基)-1H-咪唑-2-基甲基]苯甲酸
"A6"	4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-氯苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯甲酸
"A7"	4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-乙基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯甲酸
"A8"	4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(3-氯-2-甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯甲酸
"A9"	4-{5-[3-(4-丁氧基苯基)脲基]-4-氨基甲酰基-1H-咪唑-2-基甲基}苯甲酸
"A10"	5-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}呋喃-2-甲酸 

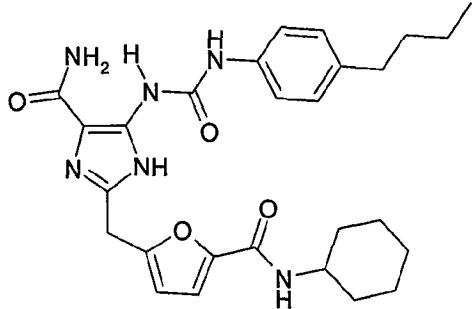
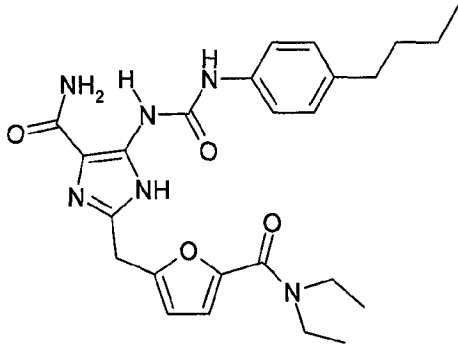
"A11"	5-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-乙基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}呋喃-2-甲酸
"A12"	5-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-异丙基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}呋喃-2-甲酸
"A13"	5-{4-氨基甲酰基-5-[3-(3-氯-2-甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}呋喃-2-甲酸
"A14"	5-{4-氨基甲酰基-5-[3-(2,4-二甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}呋喃-2-甲酸
"A15"	4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯甲酸
"A16"	4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(2,6-二甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯甲酸
"A17"	4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(2-氟-5-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯甲酸
"A18"	4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基}苯甲酸
"A19"	4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-乙基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基}苯甲酸
"A20"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基}苯基)乙酸
	
"A21"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(3-氯苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基}苯基)乙酸

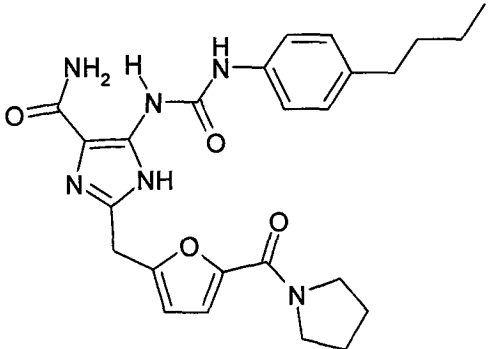
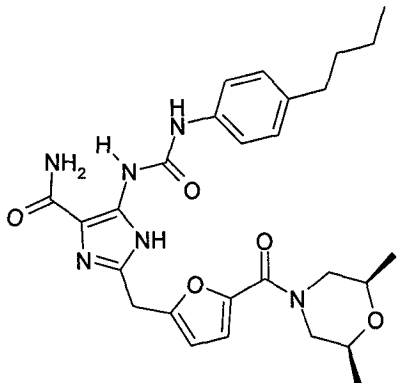
"A22"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-氯苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基}苯基)乙酸
"A23"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-异丙基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基}苯基)乙酸
"A24"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(2,4-二甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基}苯基)乙酸
"A25"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(3,5-二甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基}苯基)乙酸
"A26"	5-{4-氨基甲酰基-5-[3-(2,6-二甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}呋喃-2-甲酸 
"A27"	5-[4-氨基甲酰基-5-(3-苯乙基脲基)-1H-咪唑-2-基甲基]呋喃-2-甲酸
"A28"	5-{4-氨基甲酰基-5-[3-(2,6-二乙基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}呋喃-2-甲酸
"A29"	5-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-氯-3-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}呋喃-2-甲酸
"A30"	5-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-氯苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}呋喃-2-甲酸
"A31"	5-{4-氨基甲酰基-5-[3-(2,4,6-三甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}呋喃-2-甲酸
"A32"	5-{4-氨基甲酰基-5-[3-(2-乙基-6-甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}呋喃-2-甲酸

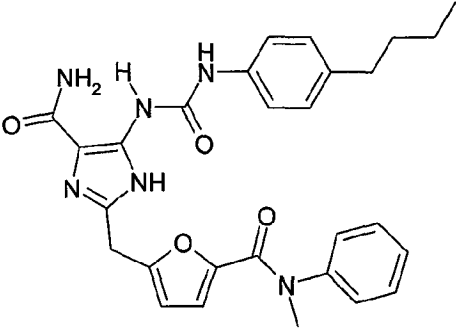
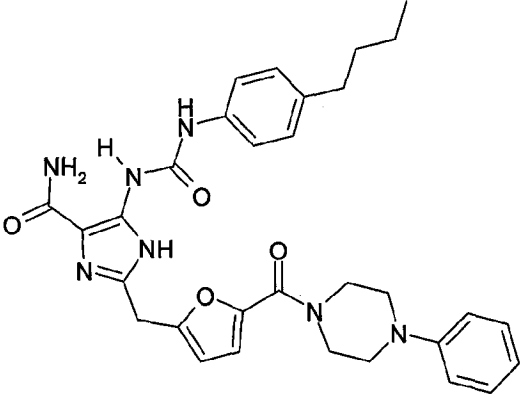
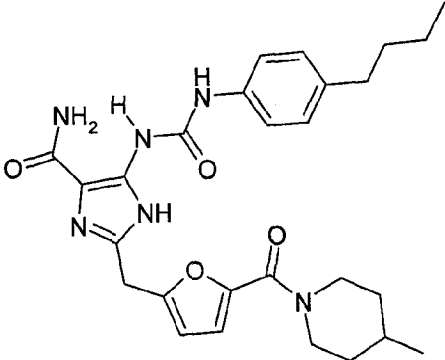
"A33"	5-[4-氨基甲酰基-5-(3-萘-2-基脲基)-1H-咪唑-2-基甲基]呋喃-2-甲酸
"A34"	5-{4-氨基甲酰基-5-[3-(2-氟-5-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}呋喃-2-甲酸
"A35"	5-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-氟-2-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}呋喃-2-甲酸
"A36"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-氟苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯氧基)乙酸 
"A37"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(3-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯氧基)乙酸
"A38"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯氧基)乙酸
"A39"	(4-{5-[3-(4-丁基苯基)脲基]-4-氨基甲酰基-1H-咪唑-2-基甲基}苯氧基)乙酸
"A40"	{4-[4-氨基甲酰基-5-(3-对甲苯基脲基)-1H-咪唑-2-基甲基}苯氧基}乙酸
"A41"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-氟苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯氧基)乙酸
"A42"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-乙基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯氧基)乙酸
"A43"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-戊基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯氧基)乙酸
"A44"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(2-氟-5-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯氧基)乙酸

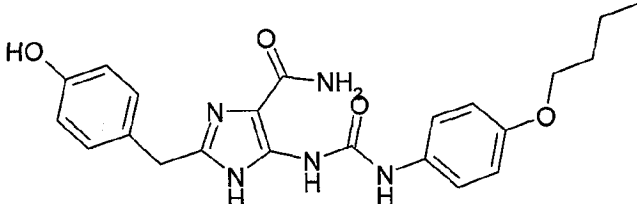
"A45"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-苯氧基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基}苯氧基)乙酸
"A46"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-氟苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基}苯氧基)乙酸
"A47"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(2-氟苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基}苯氧基)乙酸
"A48"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(2,6-二甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基}苯氧基)乙酸
"A49"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(3-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基}苯氧基)乙酸
"A50"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基}苯氧基)乙酸
"A51"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-异丙基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基}苯氧基)乙酸
"A52"	(4-{5-[3-(4-丁基苯基)脲基]-4-氨基甲酰基-1H-咪唑-2-基}苯氧基)乙酸
"A53"	{4-[4-氨基甲酰基-5-(3-对甲苯基脲基)-1H-咪唑-2-基]苯氧基}乙酸
"A54"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-乙基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基}苯氧基)乙酸
"A55"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(2-氟-5-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基}苯氧基)乙酸
"A56"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲氧基}苯基)乙酸
"A57"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-异丙基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲氧基}苯基)乙酸
"A58"	{4-[4-氨基甲酰基-5-(3-对甲苯基脲基)-1H-咪唑-2-基甲氧基]苯基}乙酸

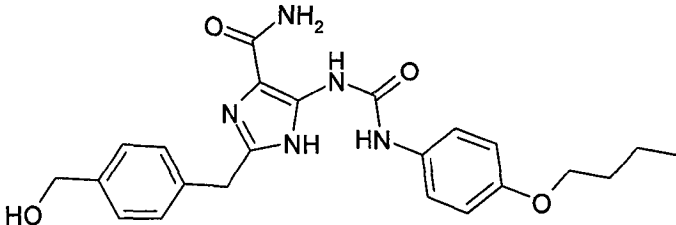
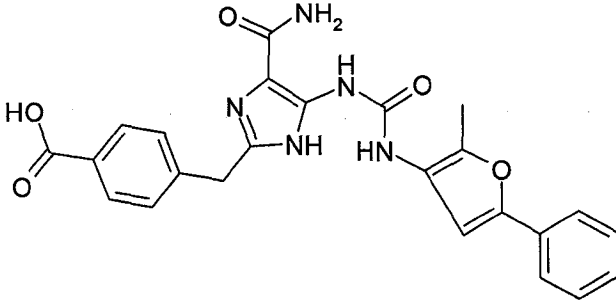
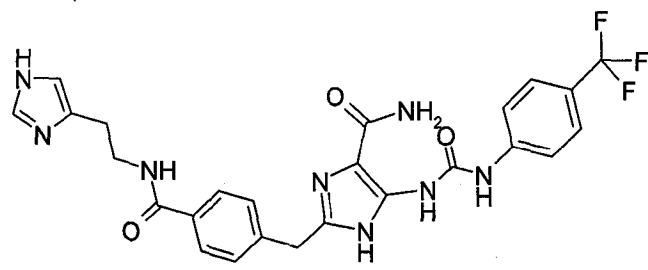
"A59"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-氯苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲氧基}苯基)乙酸
"A60"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(2,4-二甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲氧基}苯基)乙酸
"A61"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-乙基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲氧基}苯基)乙酸
"A62"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-氯-2-甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲氧基}苯基)乙酸
"A63"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(3,5-二甲氧基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲氧基}苯基)乙酸
"A64"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-氟-3-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲氧基}苯基)乙酸
"A65"	5-{4-氨基甲酰基-5-[3-(3-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}噻吩-2-甲酸
"A66"	5-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}噻吩-2-甲酸
"A67"	5-[4-氨基甲酰基-5-(3-邻甲苯基脲基)-1H-咪唑-2-基甲基]噻吩-2-甲酸
"A68"	5-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-异丙基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}噻吩-2-甲酸
"A69"	5-[4-氨基甲酰基-5-(3-对甲苯基脲基)-1H-咪唑-2-基甲基]噻吩-2-甲酸
"A70"	5-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-氯苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}噻吩-2-甲酸
"A71"	5-{4-氨基甲酰基-5-[3-(2,4-二甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}噻吩-2-甲酸
"A72"	5-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-乙基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}噻吩-2-甲酸

"A73"	5-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-氟-3-甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}噻吩-2-甲酸
"A74"	5-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-氟-2-甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}噻吩-2-甲酸
"A75"	5-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-氟-3-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}噻吩-2-甲酸
"A76"	2-[4-(4-吡啶-2-基甲基哌嗪-1-羧基)苄基]-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺
"A77"	5-[3-(4-丁基苯基)脲基]-2-(5-环己基氨基甲酰基呋喃-2-基甲基)-1H-咪唑-4-甲酰胺 
"A78"	5-[3-(4-丁基苯基)脲基]-2-(5-二乙基氨基甲酰基呋喃-2-基甲基)-1H-咪唑-4-甲酰胺 
"A79"	2-[5-(丁基甲基氨基甲酰基)呋喃-2-基甲基]-5-[3-(4-丁基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺

"A80"	5-[3-(4-丁基苯基)脲基]-2-(5-二丁基氨基甲酰基呋喃-2-基甲基)-1H-咪唑-4-甲酰胺
"A81"	5-[3-(4-丁基苯基)脲基]-2-[5-(吡咯烷-1-羰基)呋喃-2-基甲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺 
"A82"	5-[3-(4-丁基苯基)脲基]-2-[5-((5R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)呋喃-2-基甲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺 
"A83"	5-[3-(4-丁基苯基)脲基]-2-[5-(吗啉-4-羰基)呋喃-2-基甲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺

"A84"	5-[3-(4-丁基苯基)脲基]-2-[5-(甲基苯基氨基甲酰基)呋喃-2-基甲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺 
"A85"	5-[3-(4-丁基苯基)脲基]-2-[5-(4-甲基哌嗪-1-羰基)呋喃-2-基甲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺
"A86"	5-[3-(4-丁基苯基)脲基]-2-[5-(4-苯基哌嗪-1-羰基)呋喃-2-基甲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺 
"A87"	5-[3-(4-丁基苯基)脲基]-2-[5-(4-甲基哌啶-1-羰基)呋喃-2-基甲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺 

"A88"	5-[3-(4-丁基苯基)脲基]-2-[5-(哌啶-1-羰基)呋喃-2-基甲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺
"A89"	5-[3-(4-丁基苯基)脲基]-2-(5-环丙基氨基甲酰基呋喃-2-基甲基)-1H-咪唑-4-甲酰胺
"A90"	5-[3-(4-丁基苯基)脲基]-2-[5-(甲基丙基氨基甲酰基)呋喃-2-基甲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺
"A91"	5-[3-(4-丁基苯基)脲基]-2-{5-[4-(2-羟基乙基)哌啶-1-羰基]呋喃-2-基甲基}-1H-咪唑-4-甲酰胺
"A92"	4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(2-异丙基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯甲酸
"A93"	4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯甲酸
"A94"	5-[3-(4-丁基苯基)脲基]-2-[4-(吗啉-4-羰基)苄基]-1H-咪唑-4-甲酰胺
"A95"	5-[3-(4-丁氧基苯基)脲基]-2-(4-羟基苄基)-1H-咪唑-4-甲酰胺 
"A96"	2-(4-硝基苄基)-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺
"A97"	2-(4-氨基苄基)-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺
"A98"	4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯甲酸甲酯

"A99"	4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯甲酸甲酯
"A100"	5-[3-(4-丁氧基苯基)脲基]-2-(4-羟基苄基)-1H-咪唑-4-甲酰胺 
"A101"	4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(2-甲基-5-苯基呋喃-3-基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯甲酸 
"A102"	4-[4-氨基甲酰基-5-(3-噻吩-2-基脲基)-1H-咪唑-2-基甲基]苯甲酸
"A103"	2-{4-[2-(1H-咪唑-4-基)乙基氨基甲酰基]苄基}-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺 

"B1"	2-(4-乙酰基苄基)-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺
"B2"	2-[4-(3,5-二甲基吡唑-1-羰基)苄基]-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺
"B3"	5-[3-(4-丁基苯基)脲基]-2-(4-胍基羰基苄基)-1H-咪唑-4-甲酰胺
"B4"	5-[3-(4-异丙基苯基)脲基]-2-(4-甲氧基苄基)-1H-咪唑-4-甲酰胺
"B5"	2-(4-甲氧基苄基)-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺
"B6"	2-(4-甲氧基苄基)-5-[3-(3-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺
"B7"	3-{3-[5-氨基甲酰基-2-(4-甲氧基苄基)-3H-咪唑-4-基]脲基}苯甲酸酯
"B8"	2-苯并-1,3-间二氧杂环戊烯-5-基甲基-5-(3-苯并-1,3-间二氧杂环戊烯-5-基脲基)-1H-咪唑-4-甲酰胺
"B9"	5-(3-苯并-1,3-间二氧杂环戊烯-5-基脲基)-2-[4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苄基]-1H-咪唑-4-甲酰胺
"B10"	5-[3-(4-异丙基苯基)脲基]-2-{4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-氧代乙氧基]苄基}-1H-咪唑-4-甲酰胺
"B11"	{4-[5-(3-苯并-1,3-间二氧杂环戊烯-5-基脲基)-4-氨基甲酰基-1H-咪唑-2-基甲基]苯氧基}乙酸
"B12"	2-(4-甲磺酰基苄基)-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺

"B13"	5-[3-(4-丁基苯基)脲基]-2-(4-甲磺酰基苄基)-1H-咪唑-4-甲酰胺
"B14"	2-[4-(5-甲基噻唑-2-基氨基甲酰基)苄基]-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺
"B15"	2-[4-(吡啶-2-基氨基甲酰基)苄基]-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺
"B16"	[3-(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯甲酰基氨基)-5-甲基吡唑-1-基]乙酸
"B17"	2-(4-碘苄基)-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺
"B18"	5-[3-(4-丁氧基苯基)脲基]-2-(4-甲基硫烷基苄基)-1H-咪唑-4-甲酰胺
"B19"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(2,7a-二氢苯并呋喃-5-基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯氧基)乙酸
"B20"	{4-[5-(3-苯并[b]噻吩-5-基脲基)-4-氨基甲酰基-1H-咪唑-2-基甲基]苯氧基}乙酸
"B21"	5-[3-(2-氟-5-三氟甲基苯基)脲基]-2-(4-甲氧基苄基)-1H-咪唑-4-甲酰胺
"B22"	5-[3-(3-氯苯基)脲基]-2-(4-甲氧基苄基)-1H-咪唑-4-甲酰胺
"B23"	5-[3-(3-氯-4-甲氧基苯基)脲基]-2-(4-甲氧基苄基)-1H-咪唑-4-甲酰胺
"B24"	4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(3-氯-4-甲氧基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯甲酸

"B25"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(2,3-二甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯氧基)乙酸
"B26"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(3-氯苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯氧基)乙酸
"B27"	4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯甲酸苯并三唑-1-基酯
"B28"	2-[4-(4-吡啶-2-基甲基哌嗪-1-羰基)苄基]-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺
"B29"	2-[4-(吗啉-4-羰基)苄基]-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺
"B30"	2-{4-[(吡啶-2-基甲基)氨基甲酰基]苄基}-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺
"B31"	4-{5-[3-(4-叔丁基苯基)脲基]-4-氨基甲酰基-1H-咪唑-2-基甲基}苯甲酸
"B32"	4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(2-氟-5-甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯甲酸
"B33"	4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(3-氯-4-甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯甲酸
"B34"	2-[4-(2-吡啶-3-基乙酰基氨基)苄基]-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺
"B35"	2-[4-(2-1H-咪唑-4-基乙酰基氨基)苄基]-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺
"B36"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-异丙基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯氧基)乙酸乙酯

"B37"	2-[4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苄基]-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺
"B38"	2-[4-(1-吡啶-2-基甲基-1H-吡唑-3-基氨基甲酰基)苄基]-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺
"B39"	N-(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯基)异烟酰胺
"B40"	4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(3-异丙基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯甲酸
"B41"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(3-异丙基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯氧基)乙酸
"B42"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(5-异丙基-2-甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯氧基)乙酸
"B43"	4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(5-异丙基-2-甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯甲酸
"B44"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-异丙基-3-甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯氧基)乙酸
"B45"	4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-异丙基-3-甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯甲酸
"B46"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(3-二甲基氨基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯氧基)乙酸
"B47"	4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(3-二甲基氨基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯甲酸
"B48"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(3-甲基氨基甲酰基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯氧基)乙酸
"B49"	4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(3-甲基氨基甲酰基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯甲酸

"B50"	2-[4-(1H-咪唑-2-基氨基甲酰基)苄基]-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺
"B51"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(3,4-二氯苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯氧基)乙酸
"B52"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[2-(4-氯苯基)乙酰基氨基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯氧基)乙酸
"B53"	2-(4-羟基氨基甲酰基苄基)-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺
"B54"	2-[4-(羟甲基氨基甲酰基)苄基]-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺
"B55"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-硝基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯氧基)乙酸
"B56"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-氰基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯氧基)乙酸
"B57"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(2,4-二氯苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯氧基)乙酸
"B58"	4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基}丁酸
"B59"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-氨基甲酰基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯氧基)乙酸
"B60"	3-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基}丙酸
"B61"	{2-[3-(1H-苯并三唑-5-基氨基甲酰基)丙基]-5-氨基甲酰基-3H-咪唑-4-基}氨基甲酸甲酯

"B62"	2-[2-(1H-苯并三唑-5-基氨基甲酰基)乙基]-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺
"B63"	{2-[2-(1H-苯并三唑-5-基氨基甲酰基)乙基]-5-氨基甲酰基-3H-咪唑-4-基}氨基甲酸甲酯
"B64"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-三氟甲基硫烷基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯氧基)乙酸
"B65"	2-[3-(1H-苯并三唑-5-基氨基甲酰基)丙基]-5-[3-(4-氯苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酸
"B66"	5-[3-(4-氯苯基)脲基]-2-[3-(2-三氟甲基-1H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)丙基]-1H-咪唑-4-甲酸
"B67"	5-[3-(4-氯苯基)脲基]-2-[3-(1H-吡唑-5-基氨基甲酰基)丙基]-1H-咪唑-4-甲酸
"B68"	5-[3-(4-氯苯基)脲基]-2-[3-(2-氧代-2,3-二氢苯并噁唑-6-基氨基甲酰基)丙基]-1H-咪唑-4-甲酸
"B69"	2-{4-[(2-氧代-2,3-二氢苯并噁唑-6-基氨基甲酰基)甲氧基]苄基}-5-[3-(4-三氟甲基硫烷基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酸
"B70"	2-[3-(1H-苯并三唑-5-基氨基甲酰基)丙基]-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酸
"B71"	2-[3-(2-氧代-2,3-二氢苯并噁唑-6-基氨基甲酰基)丙基]-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酸

"B72"	2-[3-(1H- 吡 啶 -5- 基 氨 基 甲 酰 基) 丙基]-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酸
"B73"	2-[3-(2-三氟甲基-1H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)丙基]-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酸
"B74"	2-[2-(2-氧代-2,3-二氢苯并噁唑-6-基氨基甲酰基)乙基]-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酸
"B75"	4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-氯苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基}-2,2-二甲基丁酸
"B76"	2-(3-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-氯苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基}苯氧基)-2-甲基丙酸
"B77"	5-[3-(4-氯苯基)脲基]-2-(1,3-二氧代-1,3-二氢异吡啶-2-基甲基)-1H-咪唑-4-甲酰胺
"B78"	5-[3-(4-氯苯基)脲基]-2-(1,3-二氧代-1,3-二氢异吡啶-2-基甲基)-1H-咪唑-4-甲酰胺
"B79"	5-[3-(4-氯苯基)脲基]-2-[2-(2-氧代-2,3-二氢苯并噁唑-6-基氨基甲酰基)乙基]-1H-咪唑-4-甲酰胺
"B80"	2-[2-(1H-苯并三唑-5-基氨基甲酰基)乙基]-5-[3-(4-氯苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺
"B81"	[4-(5-苄氧基羰基氨基-4-氨基甲酰基-1H-咪唑-2-基甲基)苯氧基]乙酸或
"B82"	[4-(4-氨基甲酰基-5-{[5-(4-氯苯基)-2H-吡唑-3-羰基]氨基}-1H-咪唑-2-基甲基)苯氧基]乙酸

及其可药用的盐。

3. 药物,其包含至少一种如权利要求 1 至 2 中任何一项所述的化合物和 / 或其可药用

的盐,并任选地包含赋形剂和 / 或辅剂。

4. 权利要求 1 或 2 的化合物用于制备治疗和预防癌症疾病的药物的用途。

5. 权利要求 4 的用途,其中所述的癌症疾病与选自下述的肿瘤相关:鳞状上皮、膀胱、胃、肾、头和颈、食管、宫颈、甲状腺、肠、肝、脑、前列腺、泌尿生殖道、淋巴系统、喉和 / 或肺的肿瘤。

6. 权利要求 5 的用途,其中所述肿瘤源于单核细胞白血病、肺腺癌、胰腺癌、卵巢癌、成胶质细胞瘤和乳癌以及结肠癌。

7. 权利要求 5 的用途,其中所述肿瘤源于小细胞性肺癌。

8. 权利要求 6 的用途,其中待治疗的疾病是血液和免疫系统的肿瘤。

9. 权利要求 8 的用途,其中所述肿瘤源于急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴性白血病和 / 或慢性淋巴性白血病。

10. 权利要求 1 至 2 中任何一项的化合物和 / 或其可药用的盐用于制备治疗肿瘤的药物的用途,其中将治疗有效量的所述化合物与放射治疗和选自 1) 雌激素受体调节剂、2) 雄激素受体调节剂、3) 类维生素 A 受体调节剂、4) 细胞毒性剂、5) 抗增殖剂、6) 异戊二烯基-蛋白转移酶抑制剂、7) HMG-CoA 还原酶抑制剂、8) HIV 蛋白酶抑制剂、9) 逆转录酶抑制剂和 10) 其它血管生成抑制剂的化合物联合施用。

咪唑衍生物

[0001] 发明背景

[0002] 本发明的目的是发现具有有价值的性质的新化合物,尤其是可用于制备药物的那些化合物。

[0003] 本发明涉及化合物和化合物用于治疗伴随溶血磷脂酸水平升高的疾病的用途,此外还涉及包含这些化合物的药物组合物。

[0004] 具体而言,本发明涉及式 I 化合物,其优选抑制一种或多种调控和/或调节溶血磷脂酸(或缩写为 LPA)水平的酶;包含这些化合物的组合物;以及应用它们用于治疗疾病和疾患的方法,所述疾病和疾患诸如血管生成、癌症、肿瘤形成、生长和增殖、动脉硬化、眼部疾病、脉络膜新生血管和糖尿病性视网膜病、炎症性疾病、关节炎、神经变性、再狭窄、伤口愈合或移植排斥。本发明的化合物特别适于治疗或预防癌症疾病。

[0005] 自分泌运动因子 (autotaxin, ATX) 是对腹水和血浆中溶血磷脂酸水平的升高负有责任的酶 (Xu 等, 1995, *Clinical Cancer Research* 第 1 卷, 第 1223 页, 和 Xu 等, 1995, *Biochem. J.* 第 309 卷, 第 933 页)。ATX 将溶血磷脂胆碱 (LPC) 转化为溶血磷脂酸 (Tokumura 等, 2002, *J. Biol. Chem.*, 第 277 卷, 第 39436 页, 和 Umezū-Gozo 等 2002, *J. Biol. Chem.*, 第 158 卷, 第 227 页)。LPA 是细胞间脂类介质,其影响多种生物和生化过程,例如,平滑肌收缩、血小板聚集和细胞凋亡 (Tigyi 等, 2003 *Prog. Lipid Res.* 第 42 卷, 第 498 页, 和 Mills 等 2003 *Nat. Rev. Cancer* 第 3 卷, 第 582 页, 和 Lynch 等 2001 *Prost. Lipid Med.* 第 64 卷, 第 33 页)。此外,还可在来自早期和晚期卵巢癌患者的血浆和腹水中发现浓度升高的 LPA。LPA 在肿瘤细胞增殖和其对相邻组织的侵入(其可导致转移)中起作用 (Xu 等, 1995, *Clinical Cancer Research* 第 1 卷, 第 1223 页, 和 Xu 等, 1995, *Biochem. J.* 第 309 卷, 第 933 页)。这些生物学和病理生物学过程由 LPA 活化 G 蛋白偶联受体而开启 (Contos 等 2000, *Mol. Pharm.* 第 58 卷, 第 1188 页)。

[0006] 由于这一原因,对于治疗肿瘤患者而言降低 LPA 水平是合乎需要的。这可通过抑制参与 LPA 生物合成的酶而实现,所述酶例如是自分泌运动因子 (ATX, Sano 等, 2002, *J. Biol. Chem.* 第 277 卷, 第 21197 页和 Aoki 等, 2003, *J. Biol. Chem.* 第 277 卷, 第 48737 页)。自分泌运动因子属于核苷酸焦磷酸酶和磷酸二酯酶家族 (Goding 等, 1998, *Immunol. Rev.* 第 161 卷, 第 11 页), 并且是抗肿瘤治疗中的一个重要起点 (Mills 等, 2003 *Nat. Rev. Cancer* 第 3 卷, 第 582 页, 和 Goto 等, 2004 *J. Cell. Biochem.* 第 92 卷, 第 1115 页), 因为它在肿瘤中以升高的程度表达并且引起肿瘤细胞增殖及侵入相邻组织,其可导致转移灶的形成 (Nam 等, 2000, *Oncogene*, 第 19 卷, 第 241 页)。此外,自分泌运动因子与其它血管生成因子一起导致血管生成期间的血管形成 (Nam 等, 2001, *Cancer Res.* 第 61 卷, 第 6938 页)。血管生成是肿瘤生长中的重要过程,其保证了肿瘤的营养供应。由于这一原因,抑制血管生成是癌症和肿瘤治疗中的重要起点,其可使得在某种程度上饿死肿瘤 (Folkman, 2007, *Nature Reviews Drug Discovery* 第 6 卷, 第 273-286 页)。

[0007] 出人意料地,发现本发明的化合物引起对核苷酸焦磷酸酶和磷酸二酯酶家族尤其是自分泌运动因子的特异性抑制。本发明的化合物优选展示出有利的生物学活性,其可通

过例如在本文中描述的测试很容易地检测。在这一类型的测试中,本发明的化合物优选具有并引起抑制作用,其通常用合适范围、优选在微摩尔范围且更优选在纳摩尔范围内的 IC50 值记录。

[0008] 一般而言,可用式 I 的化合物治疗实体瘤和非实体瘤,例如,单核细胞性白血病、脑癌、泌尿生殖道癌、淋巴系统癌、胃癌、喉癌、卵巢癌和肺癌,包括肺腺癌和小细胞肺癌。其它的实例包括前列腺癌、胰腺癌和乳腺癌。

[0009] 如本文所讨论的那样,本发明化合物的作用适于各种疾病。因此,本发明的化合物可用于预防和 / 或治疗受一种或多种核苷酸焦磷酸酶和 / 或磷酸二酯酶 (尤其是自分泌运动因子) 的抑制影响的疾病。

[0010] 因此,本发明涉及:作为治疗和 / 或预防所述疾病的药物和 / 或药物活性成分的本发明的化合物;和本发明的化合物在制备治疗和 / 或预防所述疾病的药物中的用途;且还涉及治疗所述疾病的方法,其包括将一种或多种本发明的化合物施用给需要此类施用的患者。

[0011] 可以看到,本发明的化合物在异种移植肿瘤模型中具有有益作用。

[0012] 宿主或患者可属于任何哺乳动物物种,例如灵长类物种,尤其是人;啮齿类动物,包括小鼠、大鼠和仓鼠;兔;马、牛、狗、猫等等。在实验研究中动物模型是令人感兴趣的,其中它们提供了治疗人类疾病的模型。

[0013] 可通过体外测试确定某一细胞对使用本发明的化合物的治疗的敏感性。一般地,将细胞培养物与不同浓度的本发明的化合物混合一段时间,所述时间足以使得该活性剂诱导细胞死亡,或抑制细胞迁移,或阻断促进血管生成的物质的细胞分泌,通常为约 1 小时至 1 周。对于体外测试,可使用培养的来自活体检查样品的细胞。然后计数处理后剩余的有生命力的细胞。

[0014] 剂量根据所使用的具体化合物、具体疾病和患者状态等而不同。一般地,治疗剂量足以显著地减少靶组织中不期望的细胞群,同时维持患者的生存力。通常使治疗持续直到发生可观的减少,例如细胞负荷减少至少约 50%,并且可以使治疗持续直到在体内基本上检测不到不期望的细胞。

现有技术

[0015] 在 Peng 等, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (17, 2007, 第 1634-1640 页) 中描述了能够抑制自分泌运动因子的化合物。在该文中描述的化合物是脂质类似物,其与本发明的化合物不具有任何相同的结构特征。

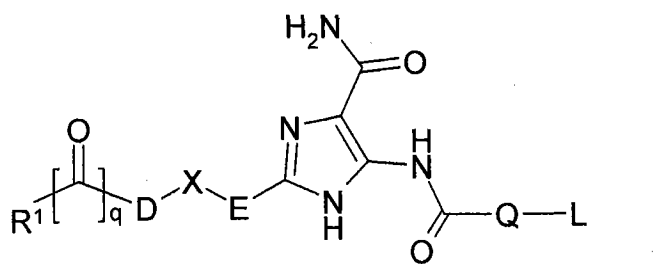
[0016] 在 FR 2889190 中描述了其它咪唑甲酰胺类。

发明内容

[0017] 本发明涉及式 I 化合物和其可药用的互变异构体、盐和立体异构体,

[0018] 包括其所有比例的混合物

[0019]



[0020] 其中

[0021] R^1 表示 OH、OA、 $N(R^2)_2$ 、 Ar^3 或 $(CR_2)_nHet$ ，

[0022] D 不存在或表示 Alk、OAlk、O、S 或 NR^2 ，

[0023] E 不存在或表示 Alk、OAlk、O、S 或 NR^2 ，

[0024] Q 表示 Alk、 OCH_2 、 $NR(CR_2)_n$ 或 O，

[0025] Alk 表示具有 1、2、3 或 4 个 C 原子的无支链或支链的亚烷基，其中 1-5 个 H 原子可被 F 和 / 或 Cl 替换，

[0026] L 表示 A、 Ar^1 或 Het^1 ，

[0027] X 表示 Alk、 Ar -二基或 Het -二基，

[0028] R^2 表示 H、A、 $(CR_2)_nAr$ 或 $(CR_2)_nHet$ ，

[0029] Ar^1 表示苯基、茛满基、萘基或联苯基，其各自是未被取代的，或被下列基团单、二、三、四或五取代： Hal 、 NO_2 、CN、A、 $(CH_2)_nAr$ 、 $(CH_2)_nCOOA$ 、 $(CH_2)_nCOOAr$ 、 $(CH_2)_mCOOHet$ 、 $(CH_2)_nCON(R^2)_2$ 、 $(CH_2)_nCOR^2$ 、 $(CH_2)_nN(R^2)_2$ 、 $(CH_2)_nSO_mA$ 、 $(CH_2)_nSO_mAr$ 、 $(CH_2)_nSO_mHet$ 、 $(CH_2)_nC(R^3)_2(CH_2)_nN(R^2)_2$ 、 $(CH_2)_nNR^2SO_mR^2$ 、 $(CH_2)_nSO_mNRR^2$ 、 $(CH_2)_nNR^2SO_mNRR^2$ 、 $(CH_2)_nOR^2$ 、 $O(CH_2)_pHet$ 、 $NRCOR^2$ 、 $NRSO_mR^2$ 、 $(CH_2)_nSO_mN(R^2)_2$ 、 $O(CH_2)_pNR_2$ 、 $O(CH_2)_nCR_2(CH_2)_nN(R^2)_2$ 、 $NR(CH_2)_nCR_2(CH_2)_nN(R^2)_2$ 、 $O(CH_2)_pNR^2SO_mA$ 、 $O(CH_2)_pNR^2SO_mAr$ 、 $O(CH_2)_pNR^2SO_mNRR^2$ 、 $O(CH_2)_pSO_mA$ 、 $O(CH_2)_pSO_mAr$ 和 / 或 $O(CH_2)_nSO_mNRR^2$ ；

[0030] A^3 表示被下列基团取代的苯基： COA 、 OCR_2COOH 、 $(CH_2)_nCR_2COOH$ 、 $(CH_2)_nHet^3$ 、 $O(CH_2)_pCONHHet^3$ 、 $(CH_2)_nCONHHet^3$ 、 $CONROH$ 、 $NHCO(CH_2)_nHet^3$ 、 $COOHet^3$ 、 $(CH_2)_nCOOH$ 、 $(CH_2)_nCOOA$ 、 $CONH(CH_2)_nHet^3$ 、 $S(O)_m$ 、 Hal 、 $COHet^3$ 、 $O(CH_2)_pCOHet^3$ 、 $O(CH_2)_pCOOH$ 、 $O(CH_2)_pCOOA$ 、OA 或 $CONHC(=NH)NH_2$ ；

[0031] R^3 表示具有 1-6 个 C 原子的无支链或支链的烷基；

[0032] Het^1 表示含有 1 至 4 个 N、O 和 / 或 S 原子的单、二或三环饱和、不饱和或芳香的杂环，其可以是未被取代的或被下列基团单、二或三取代： Hal 、 NO_2 、CN、A、 $(CH_2)_nAr$ 、 $(CH_2)_nCOOA$ 、 $(CH_2)_nCOOAr$ 、 $(CH_2)_mCOOHet$ 、 $(CH_2)_nCON(R^2)_2$ 、 $(CH_2)_nCOR^2$ 、 $(CH_2)_nN(R^2)_2$ 、 $(CH_2)_nSO_mA$ 、 $(CH_2)_nSO_mAr$ 、 $(CH_2)_nSO_mHet$ 、 $(CH_2)_nC(R^3)_2(CH_2)_nN(R^2)_2$ 、 $(CH_2)_nNR^2SO_mR^2$ 、 $(CH_2)_nSO_mNRR^2$ 、 $(CH_2)_nNR^2SO_mNRR^2$ 、 $(CH_2)_nOR^2$ 、 $O(CH_2)_nHet$ 、 $NRCOR^2$ 、 $NRSO_mR^2$ 、 $(CH_2)_nSO_mN(R^2)_2$ 、 $O(CH_2)_pNR_2$ 、 $O(CH_2)_nCR_2(CH_2)_nN(R^2)_2$ 、 $NR(CH_2)_nCR_2(CH_2)_nN(R^2)_2$ 、 $O(CH_2)_pNR^2SO_mA$ 、 $O(CH_2)_pNR^2SO_mAr$ 、 $O(CH_2)_pNR^2SO_mNRR^2$ 、 $O(CH_2)_pSO_mA$ 、 $O(CH_2)_pSO_mAr$ 、 $O(CH_2)_nSO_mNRR^2$ 、 $=O$ (羰基氧)、 $=NR$ 和 / 或 $=S$ ；

[0033] R 表示 H 或具有 1、2、3、4、5 或 6 个 C 原子的无支链或支链的烷基；

[0034] Ar 表示苯基、茛满基、萘基或联苯基，其各自是未被取代的，或被下列基团单、二、三、四或五取代： Hal 、A、 $(CR_2)_nOR$ 、 $O(CR_2)_nAr^2$ 、 $(CR_2)_nNR_2$ 、SR、 NO_2 、CN、COOR、CONR₂、NRCOA、NRSO₂A、SO₂NR₂、S(O)_mA、CO-Het、 $(CR_2)_nHet$ 、 $O(CR_2)_nNR_2$ 、 $O(CR_2)_nHet$ 、NHCOA、NHCONR₂、NHCOO $(CR_2)_nNR_2$ 、

$\text{NHCOO}(\text{CR}_2)_n\text{Het}$ 、 $\text{CR} = \text{CRAr}^2$ 、 SO_2Het 、 $\text{NHCONH}(\text{CR}_2)_n\text{NR}_2$ 、 $\text{NHCONH}(\text{CR}_2)_n\text{Het}$ 、 $\text{OCONH}(\text{CR}_2)_n\text{NR}_2$ 、 $\text{CONH}(\text{CR}_2)_n\text{Het}$ 、 $\text{CONR}(\text{CR}_2)_n\text{NR}_2$ 、 $\text{CONR}(\text{CR}_2)_n\text{Het}$ 和 / 或 COA ，

[0035] Het 表示具有 1 至 4 个 N、0 和 / 或 S 原子的单、二或三环饱和、不饱和或芳香的杂环，其可以是未被取代的或被下列基团单、二或三取代： Hal 、 A 、 Ar^2 、 $\text{O}(\text{CR}_2)_n\text{Ar}^2$ 、 $(\text{CR}_2)_n\text{OR}$ 、 $(\text{CR}_2)_n\text{NR}_2$ 、 SR 、 NO_2 、 CN 、 COOR 、 CONR_2 、 NRCOA 、 NRSO_2A 、 SO_2NR_2 、 $\text{S}(\text{O})_q\text{A}$ 、 CO-Het^2 、 $(\text{CR}_2)_n\text{Het}^2$ 、 $\text{O}(\text{CR}_2)_n\text{NR}_2$ 、 $\text{O}(\text{CR}_2)_n\text{Het}^2$ 、 NHCOOA 、 NHCONR_2 、 $\text{NHCoo}(\text{CR}_2)_n\text{NR}_2$ 、 $\text{NHCoo}(\text{CR}_2)_n\text{Het}^2$ 、 $\text{NHCONH}(\text{CR}_2)_n\text{NR}_2$ 、 $\text{NHCONH}(\text{CR}_2)_n\text{Het}^2$ 、 $\text{OCONH}(\text{CR}_2)_n\text{NR}_2$ 、 $\text{OCONH}(\text{CR}_2)_n\text{Het}^2$ 、 CO-Het^2 、 CHO 、 COA 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{NH}$ 、 $=\text{NA}$ 和 / 或 $=\text{O}$ （羰基氧）； Het^2 表示含有 1 至 4 个 N、0 和 / 或 S 原子的单环饱和、不饱和或芳香的杂环，其可被 A 、 OA 、 OH 、 Hal 和 / 或 $=\text{O}$ （羰基氧）单或二取代；

[0036] Het^3 表示未被取代的或被 A 、 CH_2COOH 、 CH_2Het^4 和 / 或 $=\text{O}$ 单、二或三取代的吡唑基；

[0037] Het^4 表示具有 1 至 4 个 N、0 和 / 或 S 原子的单环芳香杂环；

[0038] Ar^2 表示未被取代的或被 Hal 、 CN 、 A 和 / 或 $(\text{CR}_2)_n\text{OR}$ 单、二、三、四或五取代的苯基；

[0039] A 表示具有 1-10 个 C 原子的无支链或支链的烷基，其中 1-7 个 H 原子可被 OR 、 CN 、 NR_2 、 F 和 / 或 Cl 替换，和 / 或其中一个或两个非相邻 CH_2 基团可被 O 、 NH 、 S 、 SO 、 SO_2 和 / 或 $\text{CH}=\text{CH}$ 基团替换；

[0040] 或

[0041] 具有 3-7 个 C 原子的环烷基；

[0042] m 表示 0、1 或 2，

[0043] n 表示 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8，

[0044] p 表示 1、2、3、4、5 或 6，

[0045] q 表示 0 或 1，

[0046] Hal 表示 F 、 Cl 、 Br 或 I 。

[0047] 本发明还涉及这些化合物的光学活性形式（立体异构体）、对映异构体、外消旋物、非对映异构体以及水合物和溶剂化物。术语化合物的溶剂化物意指惰性溶剂分子加合到该化合物上，其由于它们的相互吸引力而形成。溶剂化物例如是单或二水合物或醇化物。

[0048] 式 I 化合物还指溶剂化物和衍生物。

[0049] 可药用的衍生物指例如本发明的化合物的盐，并且还指所谓的前药化合物。

[0050] 前药衍生物指已被例如烷基或酰基、糖类或寡肽修饰并且在生物体内快速裂解生成有效的本发明的化合物的式 I 化合物。

[0051] 这些化合物还包括本发明的化合物的生物可降解的聚合物衍生物，例如在 *Int. J. Pharm.* 115, 61-67 (1995) 中所述。

[0052] 术语“有效量”表示在组织、系统、动物或人体内引起例如研究者或医师所寻求或希望的生物学或医学响应的药物或药学活性成分的量。

[0053] 此外，术语“治疗有效量”表示（与没有接受该量的相应个体相比）具有以下结果的量：改善治疗、痊愈、预防或消除疾病、综合征、情况、疾患、病症或副作用或者减缓疾病、疾患或病症的进程。

[0054] 术语“治疗有效量”还包括有效增强正常生理学功能的量。

[0055] 本发明还涉及式 I 化合物的混合物的用途，所述混合物例如两种非对映异构体的

混合物,例如其比例为 1 : 1、1 : 2、1 : 3、1 : 4、1 : 5、1 : 10、1 : 100 或 1 : 1000。

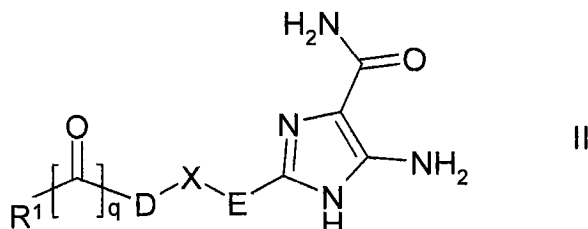
[0056] 这些混合物特别优选是立体异构化合物的混合物。

[0057] 本发明涉及式 I 化合物及其盐,并且涉及制备根据本专利权利要求的式 I 化合物及其可药用的盐和立体异构体的方法,其特征在于

[0058] a) 为了制备其中 Q 表示 $\text{NH}(\text{CR}_2)_n$ 的式 I 化合物,

[0059] 使式 II 化合物

[0060]



[0061] 其中 R^1 、 q 、 D 、 E 和 X 具有权利要求 1 中所示的含义

[0062] 与式 III 化合物反应

[0063] $\text{O} = \text{C} = \text{N} - (\text{CR}_2)_n\text{L}$ III

[0064] 其中, R^2 、 n 和 L 具有权利要求 1 中所示的含义,

[0065] 或

[0066] b) 通过下述将基团 R^1 转化为另一基团 R^1 :

[0067] i) 使羧酸衍生物与胺衍生物反应以得到酰胺,

[0068] ii) 水解酯,

[0069] 和 / 或将式 I 的碱或酸转化为它的一种盐。

[0070] A 表示烷基,并且优选为无支链(线性)或支链的,并且具有 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个 C 原子。烷基优选指甲基,此外还指乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基,此外还表示戊基;1-、2- 或 3- 甲基丁基;1,1-、1,2- 或 2,2- 二甲基丙基;1- 乙基丙基;己基;1-、2-、3- 或 4- 甲基戊基;1,1-、1,2-、1,3-、2,2-、2,3- 或 3,3- 二甲基丁基;1- 或 2- 乙基丁基;1- 乙基-1- 甲基丙基;1- 乙基-2- 甲基丙基;1,1,2- 或 1,2,2- 三甲基丙基,此外优选例如三氟甲基。

[0071] 烷基极特别优选表示具有 1、2、3、4、5 或 6 个 C 原子的烷基,优选为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、三氟甲基、五氟乙基或 1,1,1- 三氟乙基。烷基还指环烷基。

[0072] 环烷基优选表示环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。

[0073] Alk 优选表示具有 1、2、3 或 4 个 C 原子的无支链或支链的亚烷基,特别优选为亚甲基、亚乙基、亚丙基或亚丁基。

[0074] R^1 优选表示 OH、OA、 NH_2 、NHA、 NA_2 、NHA r 、NAA r 或 Het,

[0075] 其中

[0076] Ar 表示苯基、萘基或联苯基,其各自是未被取代的或被 Hal、A 和 / 或 $(\text{CR}_2)_n\text{OR}$ 单、二、三、四或五取代,

[0077] Het 表示哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、吗啉基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、四唑基、噁二唑基、噻二

唑基、哒嗪基或吡嗪基,其各自是未被取代的或被 A、Ar²、(CR₂)_nHet² 和 / 或 (CR₂)_nOR 单或二取代,

[0078] A 表示具有 1-10 个 C 原子的无支链或支链的烷基,其中 1-7 个 H 原子可被 F 和 / 或 Cl 替换,

[0079] 或

[0080] 具有 3-7 个 C 原子的环烷基,

[0081] R 表示 H 或具有 1、2、3、4、5 或 6 个 C 原子的无支链或支链的烷基;

[0082] Ar² 表示未被取代的或被 Hal、CN、A 和 / 或 (CR₂)_nOR 单、二、三、四或五取代的苯基;

[0083] Het² 表示哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、吗啉基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、四唑基、噁二唑基、噻二唑基、哒嗪基或吡嗪基,其各自是未被取代的或被 A、OA、OH、Hal 和 / 或 = O(羰基氧)单或二取代的;

[0084] n 表示 0、1、2、3 或 4。

[0085] R¹ 极特别优选地表示 OH。

[0086] R³ 优选地表示甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基或己基;特别优选甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基。

[0087] D 优选表示 Alk、OA1k 或不存在;特别优选为亚甲基、亚乙基、OCH₂、OCH₂CH₂ 或不存在。

[0088] E 优选表示 Alk、OA1k 或不存在;特别优选为亚甲基、亚乙基、OCH₂、OCH₂CH₂ 或不存在。

[0089] X 优选表示 Alk、Ar- 二基或 Het- 二基,

[0090] 其中

[0091] Alk 表示亚甲基、亚乙基、亚丙基或亚丁基,

[0092] Ar 表示苯基、萘基或联苯基,其各自是未被取代的或被 Hal、A 和 / 或 (CR₂)_nOR 单、二、三、四或五取代,

[0093] Het 表示哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、吗啉基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、四唑基、噁二唑基、噻二唑基、哒嗪基苯并-1,3-间二氧杂环戊烯基或吡嗪基,其各自是未被取代的或被 A、Ar²、(CR₂)_nHet² 和 / 或 (CR₂)_nOR 单或二取代,

[0094] A 表示具有 1-6 个 C 原子的无支链或支链的烷基,其中 1-7 个 H 原子可被 F 和 / 或 Cl 替换,

[0095] 或

[0096] 具有 3-7 个 C 的环烷基,

[0097] R 表示 H 或具有 1、2、3、4、5 或 6 个 C 原子的无支链或支链的烷基,

[0098] Ar² 表示未被取代的或被 Hal、CN、A 和 / 或 (CR₂)_nOR 单、二、三、四或五取代的苯基,

[0099] Het² 表示哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、吗啉基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、四唑基、噁二唑基、噻二唑基、哒嗪基苯并-1,3-间二氧杂环戊烯基、2,7a-二氢-苯并呋喃基、苯并[b]噻吩基或吡嗪基,其各自是未被取代的或被 A、OA、OH、Hal 和 / 或 = O(羰基氧)单或二取代,

[0100] Het³ 表示吡唑基、苯并-1,3-间二氧杂环戊烯基、哌嗪基、噻唑基、吡啶基、苯并三唑基、吗啉基、咪唑基、苯并咪唑基、吲唑基、2,3-二氢苯并噁唑基或1,3-二氢异吲哚基,其各自是未被取代的或被 A、CH₂COOH、CH₂Het⁴ 和 / 或 = 0 单、二或三取代,

[0101] Het⁴ 表示吡唑基、苯并-1,3-间二氧杂环戊烯基、哌嗪基、噻唑基、吡啶基、苯并三唑基、吗啉基、咪唑基、苯并咪唑基、吲唑基、2,3-二氢苯并噁唑基或1,3-二氢异吲哚基,其各自是未被取代的或被 A、CH₂COOH、CH₂Het⁴ 和 / 或 = 0 单、二或三取代,

[0102] n 表示 0、1、2、3 或 4。

[0103] X 极特别优选表示 1,4-亚苯基、2,5-呋喃二基或 2,5-噻吩二基。

[0104] Q 优选表示 Alk 或 NR(CR₂)_n, 特别优选为 NH、CH₂、CH₂CH₂、N(CH₃)CH₂、NHCH₂ 或 NHCH₂CH₂。

[0105] L 优选表示 A、Ar¹ 或 Het¹, 其中

[0106] Ar¹ 表示苯基、萘基或联苯基,其各自是未被取代的或被 Hal、A 和 / 或 (CH₂)_nOR² 单、二、三、四或五取代,

[0107] Het¹ 表示具有 1 至 4 个 N、O 和 / 或 S 原子的单或二环、不饱和的芳香杂环,其可以是未被取代的或被 A 和 / 或 (CH₂)_nAr 单、二或三取代,

[0108] R² 表示 H、A 或苯基,

[0109] Ar 表示苯基,

[0110] n 表示 0、1 或 2。

[0111] L 特别优选表示 A、Ar¹ 或 Het¹, 其中

[0112] Ar¹ 表示苯基、萘基或联苯基,其各自是未被取代的或被 Hal、A、和 / 或 (CH₂)_nOR² 单、二、三、四或五取代,

[0113] Het¹ 表示呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、苯并-1,3-间二氧杂环戊烯基、2,7a-二氢苯并呋喃基、苯并[b]噻吩基或四唑基,其各自是未被取代的或被 A 和 / 或 (CH₂)_nAr 单、二或三取代,

[0114] R² 表示 H、A 或苯基,

[0115] Ar 表示苯基,

[0116] n 表示 0、1 或 2。

[0117] L 极特别优选表示苯基、萘基或联苯基,其各自是未被取代的或被 Hal、A、OA 和 / 或苯氧基单、二、三、四或五取代,

[0118] 或

[0119] 呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基或四唑基,其各自是未被取代的或被 A 和 / 或苯基单、二或三取代,

[0120] Ar¹ 优选表示苯基;邻-、间-或对-甲基苯基;邻-、间-或对-乙基苯基;邻-、间-或对-丙基苯基;邻-、间-或对-异丙基苯基;邻-、间-或对-叔丁基苯基;邻-、间-或对-羟基苯基;邻-、间-或对-甲氧基苯基;邻-、间-或对-硝基苯基;邻-、间-或对-氨基苯基;邻-、间-或对-(N-甲基氨基)苯基;邻-、间-或对-(N-甲基氨基羰基)苯基;邻-、间-或对-乙酰氨基苯基;邻-、间-或对-甲氧基苯基;邻-、间-或对-乙氧基苯基;邻-、间-或对-乙氧基羰基苯基;邻-、间-或对-(N,N-二甲基氨基)苯基;邻-、间-或对-(N,N-二甲基氨基羰基)苯基;邻-、间-或对-(N-乙基氨基)苯基;邻-、间-或

对-(N,N-二乙基氨基)苯基;邻-、间-或对-氟苯基;邻-、间-或对-溴苯基;邻-、间-或对-氯苯基;邻-、间-或对-(甲基磺酰氨基)苯基;邻-、间-或对-(甲基磺酰基)苯基;更优选为2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或3,5-二氟苯基;2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或3,5-二氯苯基;2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或3,5-二溴苯基;2,4-或2,5-二硝基苯基;2,5-或3,4-二甲氧基苯基;3-硝基-4-氯苯基;3-氨基-4-氯-、2-氨基-3-氯-、2-氨基-4-氯-、2-氨基-5-氯-或2-氨基-6-氯苯基;2-硝基-4-N,N-二甲基氨基-或3-硝基-4-N,N-二甲基氨基-苯基;2,3-二氨基苯基;2,3,4-、2,3,5-、2,3,6-、2,4,6-或3,4,5-三氯苯基;2,4,6-三甲氧基苯基;2-羟基-3,5-二氯苯基;对-碘苯基;3,6-二氯-4-氨基苯基;4-氟-3-氯苯基;2-氟-4-溴苯基;2,5-二氟-4-溴苯基;3-溴-6-甲氧基苯基;3-氯-6-甲氧基苯基;3-氯-4-乙酰氨基苯基;3-氟-4-甲氧基苯基;3-氨基-6-甲基苯基;3-氯-4-乙酰氨基苯基;2,5-二甲基-4-氯苯基;萘基;或联苯基。

[0121] Ar^1 此外还优选表示苯基、茛满基、萘基或联苯基,其各自是未被取代的或被 Hal 、 NO_2 、 CN 、 A 、 $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{COOA}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{COOAr}$ 、 $(\text{CH}_2)_m\text{COOHet}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{CON}(\text{R}^2)_2$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{COR}^2$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_m\text{A}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_m\text{Ar}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_m\text{Het}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{R}^3)_2(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^2\text{SO}_m\text{R}^2$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_m\text{NRR}^2$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^2\text{SO}_m\text{NRR}^2$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^2$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{Het}$ 、 NRCOR^2 、 NRSO_mR^2 、 $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_m\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{NR}_2$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CR}_2(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $\text{NR}(\text{CH}_2)_n\text{CR}_2(\text{CH}^2)_n\text{N}(\text{R}^2)_2$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{NR}^2\text{SO}_m\text{A}$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{NR}^2\text{SO}_m\text{Ar}$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{NR}^2\text{SO}_m\text{NRR}^2$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{SO}_m\text{A}$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{SO}_m\text{Ar}$ 和 / 或 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{SO}_m\text{NRR}^2$ 单、二、三、四或五取代,

[0122] 其中

[0123] n 表示 0、1、2、3 或 4,

[0124] m 表示 0、1 或 2,

[0125] p 表示 1、2、3 或 4,

[0126] A 表示具有 1-6 个 C 原子的无支链或支链的烷基,其中 1-7 个 H 原子可被 F 和 / 或 Cl 替换,

[0127] 或

[0128] 具有 3-7 个 C 原子的环烷基,

[0129] R 表示 H、甲基或乙基,

[0130] R^2 表示 H、A 或苯基。

[0131] Ar^1 极特别优选表示苯基、萘基或联苯基,其各自是未被取代的或被 Hal 、 A 、和 / 或 $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^2$ 单、二、三、四或五取代,其中

[0132] n 表示 0、1、2、3 或 4,

[0133] A 表示具有 1-6 个 C 原子的无支链或支链的烷基,其中 1-7 个 H 原子可被 F 和 / 或 Cl 替换,

[0134] 或

[0135] 具有 3-7 个 C 原子的环烷基,

[0136] R 表示 H、甲基或乙基,

[0137] R^2 表示 H、A 或苯基。

[0138] Ar 优选表示苯基;邻-、间-或对-甲苯基;邻-、间-或对-乙基苯基;邻-、间-或对-丙基苯基;邻-、间-或对-异丙基苯基;邻-、间-或对-叔丁基苯基;邻-、间-或对-羟

基苯基；邻-、间-或对-甲氧基苯基；邻-、间-或对-硝基苯基；邻-、间-或对-氨基苯基；邻-、间-或对-(N-甲基氨基)苯基；邻-、间-或对-(N-甲基氨基羰基)苯基；邻-、间-或对-乙酰氨基苯基；邻-、间-或对-甲氧基苯基；邻-、间-或对-乙氧基苯基；邻-、间-或对-乙氧基羰基苯基；邻-、间-或对-(N,N-二甲基氨基)苯基；邻-、间-或对-(N,N-二乙基氨基)苯基；邻-、间-或对-氟苯基；邻-、间-或对-溴苯基；邻-、间-或对-氯苯基；邻-、间-或对-(甲基磺酰氨基)苯基；邻-、间-或对-(甲基磺酰基)苯基，更优选为2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或3,5-二氟苯基；2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或3,5-二氯苯基；2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或3,5-二溴苯基；2,4-或2,5-二硝基苯基；2,5-或3,4-二甲氧基苯基；3-硝基-4-氯苯基；3-氨基-4-氯-、2-氨基-3-氯-、2-氨基-4-氯-、2-氨基-5-氯-或2-氨基-6-氯苯基；2-硝基-4-N,N-二甲基氨基-或3-硝基-4-N,N-二甲基氨基-苯基；2,3-二氨基苯基；2,3,4-、2,3,5-、2,3,6-、2,4,6-或3,4,5-三氯苯基；2,4,6-三甲氧基苯基；2-羟基-3,5-二氯苯基；对-碘苯基；3,6-二氯-4-氨基苯基；4-氟-3-氯苯基；2-氟-4-溴苯基；2,5-二氟-4-溴苯基；3-溴-6-甲氧基苯基；3-氯-6-甲氧基苯基；3-氯-4-乙酰氨基苯基；3-氟-4-甲氧基苯基；3-氨基-6-甲基苯基；3-氯-4-乙酰氨基苯基；2,5-二甲基-4-氯苯基；萘基；或联苯基。

[0139] Ar 此外优选表示苯基、萘基或联苯基取代的苯基、茚满基、萘基或联苯基，其各自是未被取代的或被 Hal、A 和 / 或 (CR₂)_nOR 单、二、三、四或五取代；

[0140] Ar² 优选地表示苯基；邻-、间-或对-甲苯基；邻-、间-或对-乙基苯基；邻-、间-或对-丙基苯基；邻-、间-或对-异丙基苯基；邻-、间-或对-叔丁基苯基；邻-、间-或对-羟基苯基；邻-、间-或对-甲氧基苯基；邻-、间-或对-甲氧基苯基；邻-、间-或对-乙氧基苯基；邻-、间-或对-氟苯基；邻-、间-或对-溴苯基；邻-、间-或对-氯苯基；更优选为2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或3,5-二氟苯基；2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或3,5-二氯苯基；2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或3,5-二溴苯基；2,5-或3,4-二甲氧基苯基；2,3,4-、2,3,5-、2,3,6-、2,4,6-或3,4,5-三氯苯基；2,4,6-三甲氧基苯基；2-羟基-3,5-二氯苯基；对-碘苯基；4-氟-3-氯苯基；2-氟-4-溴苯基；2,5-二氟-4-溴苯基；3-溴-6-甲氧基苯基；3-氯-6-甲氧基苯基；3-氟-4-甲氧基苯基；2,5-二甲基-4-氯苯基。

[0141] 不考虑进一步取代，Het¹ 表示例如2-或3-呋喃基；2-或3-噻吩基；1-、2-或3-吡咯基；1-、2,4-或5-咪唑基；1-、3-、4-或5-吡唑基；2-、4-或5-噁唑基；3-、4-或5-异噁唑基；2-、4-或5-噻唑基；3-、4-或5-异噻唑基；2-、3-或4-吡啶基；2-、4-、5-或6-嘧啶基；此外优选为1,2,3-三唑-1-、-4-或-5-基；1,2,4-三唑-1-、-3-或-5-基；1-或-5-四唑基；1,2,3-噁二唑-4-或-5-基；1,2,4-噁二唑-3-或-5-基；1,3,4-噻二唑-2-或-5-基；1,2,4-噻二唑-3-或-5-基；1,2,3-噻二唑-4-或-5-基；3-或-4-哒嗪基；吡嗪基；1-、2-、3-、4-、5-、6-或7-吡啶基；4-或-5-异吡啶基；吡啶基；1-、2-、4-或-5-苯并咪唑基；1-、3-、4-、5-、6-或-7-苯并吡唑基；2-、4-、5-、6-或-7-苯并噁唑基；3-、4-、5-、6-或-7-苯并异噁唑基；2-、4-、5-、6-或-7-苯并噻唑基；2-、4-、5-、6-或-7-苯并异噻唑基；4-、5-、6-或-7-苯并-2,1,3-噁二唑基；2-、3-、4-、5-、6-、7-或-8-喹啉基；1-、3-、4-、5-、6-、7-或-8-异喹啉基；3-、4-、5-、6-、7-或-8-噌啉基；2-、4-、5-、6-、7-或-8-喹唑啉基；5-或-6-喹喔啉基；2-、3-、5-、6-、7-或-8-2H-苯并-1,4-噁嗪基；进一步优选1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基；

1,4- 苯并二噁烷 -6- 基 ;2,1,3- 苯并噻二唑 -4-、-5- 基 ;2,1,3- 苯并噁二唑 -5- 基或二苯并呋喃基。

[0142] 杂环基还可以是部分或完全氢化的。

[0143] 不考虑进一步取代, Het 因此还可以表示, 例如 2,3- 二氢 -2-、-3-、-4- 或 -5- 呋喃基 ;2,5- 二氢 -2-、-3-、-4- 或 5- 呋喃基 ;四氢 -2- 或 -3- 呋喃基 ;1,3- 二氧戊环 -4- 基 ;四氢 -2- 或 -3- 噻吩基 ;2,3- 二氢 -1-、-2-、-3-、-4- 或 -5- 吡咯基 ;2,5- 二氢 -1-、-2-、-3-、-4- 或 -5- 吡咯基 ;1-、2- 或 3- 吡咯烷基 ;四氢 -1-、-2- 或 -4- 咪唑基 ;2,3- 二氢 -1-、-2-、-3-、-4- 或 -5- 吡唑基 ;四氢 -1-、-3- 或 -4- 吡唑基 ;1,4- 二氢 -1-、-2-、-3- 或 -4- 吡啶基 ;1,2,3,4- 四氢 -1-、-2-、-3-、-4-、-5- 或 -6- 吡啶基 ;1-、2-、3- 或 4- 哌啶基 ;2-、3- 或 4- 吗啉基 ;四氢 -2-、-3- 或 -4- 吡喃基 ;1,4- 二噁烷基 ;1,3- 二噁烷 -2-、-4- 或 -5- 基 ;六氢 -1-、-3- 或 -4- 哒嗪基 ;六氢 -1-、-2-、-4- 或 -5- 嘧啶基 ;1-、2- 或 3- 哌嗪基 ;1,2,3,4- 四氢 -1-、-2-、-3-、-4-、-5-、-6-、-7- 或 -8- 喹啉基 ;1,2,3,4- 四氢 -1-、-2-、-3-、-4-、-5-、-6-、-7- 或 -8- 异喹啉基 ;2-、3-、5-、6-、7- 或 8-3,4- 二氢 -2H- 苯并 -1,4- 噁嗪基 ;进一步优选 2,3- 亚甲二氧基苯基 ;3,4- 亚甲二氧基苯基 ;2,3- 亚乙二氧基苯基 ;3,4- 亚乙二氧基苯基 ;3,4- (二氟亚甲二氧基) 苯基 ;2,3- 二氢苯并呋喃 -5- 或 6- 基 ;2,3- (2- 氧代亚甲二氧基) 苯基或 3,4- 二氢 -2H-1,5- 苯并二噁庚英 -6- 或 -7- 基 ;此外优选 2,3- 二氢苯并呋喃基 ;2,3- 二氢 -2- 氧代呋喃基 ;3,4- 二氢 -2- 氧代 -1H- 喹唑啉基 ;2,3- 二氢苯并噁唑基 ;2- 氧代 -2,3- 二氢苯并噁唑基 ;2,3- 二氢苯并咪唑基 ;1,3- 二氢吡啶 ;2- 氧代 -1,3- 二氢吡啶或 2- 氧代 -2,3- 二氢苯并咪唑基。

[0144] Het¹ 此外优选表示具有 1 至 4 个 N、O 和 / 或 S 原子的单环芳香杂环,

[0145] 其可以是未取代的或被 A 和 / 或 (CH₂)_nAr 单、二或三取代。

[0146] Het¹ 特别优选表示呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、苯并 -1,3- 间二氧杂环戊烯基、2,7a- 二氢苯并呋喃基、苯并 [b] 噻吩基或四唑基, 其各自是未取代的或被 A 和 / 或 (CH₂)_nAr 单、二或三取代。

[0147] 不考虑进一步取代, Het 表示, 例如 2- 或 3- 呋喃基 ;2- 或 3- 噻吩基 ;1-、2- 或 3- 吡咯基 ;1-、2、4- 或 5- 咪唑基 ;1-、3-、4- 或 5- 吡唑基 ;2-、4- 或 5- 噁唑基 ;3-、4- 或 5- 异噁唑基 ;2-、4- 或 5- 噻唑基 ;3-、4- 或 5- 异噻唑基 ;2-、3- 或 4- 吡啶基 ;2-、4-、5- 或 6- 嘧啶基 ;此外优选 1,2,3- 三唑 -1-、-4- 或 -5- 基 ;1,2,4- 三唑 -1-、-3- 或 5- 基 ;1- 或 5- 四唑基 ;1,2,3- 噁二唑 -4- 或 -5- 基 ;1,2,4- 噁二唑 -3- 或 -5- 基 ;1,3,4- 噻二唑 -2- 或 -5- 基 ;1,2,4- 噻二唑 -3- 或 -5- 基 ;1,2,3- 噻二唑 -4- 或 -5- 基 ;3- 或 4- 哒嗪基 ;吡嗪基 ;1-、2-、3-、4-、5-、6- 或 7- 吡啶基 ;4- 或 5- 异吡啶基 ;吡啶基 ;1-、2-、4- 或 5- 苯并咪唑基 ;1-、3-、4-、5-、6- 或 7- 苯并吡唑基 ;2-、4-、5-、6- 或 7- 苯并噁唑基 ;3-、4-、5-、6- 或 7- 苯并异噁唑基 ;2-、4-、5-、6- 或 7- 苯并噻唑基 ;2-、4-、5-、6- 或 7- 苯并异噻唑基 ;4-、5-、6- 或 7- 苯并 -2,1,3- 噁二唑基 ;2-、3-、4-、5-、6-、7- 或 8- 喹啉基 ;1-、3-、4-、5-、6-、7- 或 8- 异喹啉基 ;3-、4-、5-、6-、7- 或 8- 噌啉基 ;2-、4-、5-、6-、7- 或 8- 喹唑啉基 ;5- 或 6- 喹喔啉基 ;2-、3-、5-、6-、7- 或 8-2H- 苯并 -1,4- 噁嗪基 ;进一步优选 1,3- 苯并间二氧杂环戊烯 -5- 基 ;1,4- 苯并二噁烷 -6- 基 ;2,1,3- 苯并噻二唑 -4- -5- 基 ;2,1,3- 苯并噁二唑 -5- 基或二苯并呋喃基。

[0148] 所述杂环基还可以是部分或完全氢化的。

[0149] 不考虑进一步取代, Het 因此还可表示例如 2,3-二氢-2-、-3-、-4-或-5-呋喃基;2,5-二氢-2-、-3-、-4-或-5-呋喃基;四氢-2-或-3-呋喃基;1,3-二氧戊环-4-基;四氢-2-或-3-噻吩基;2,3-二氢-1-、-2-、-3-、-4-或-5-吡咯基;2,5-二氢-1-、-2-、-3-、-4-或-5-吡咯基;1-、2-或3-吡咯烷基;四氢-1-、-2-或-4-咪唑基;2,3-二氢-1-、-2-、-3-、-4-或-5-吡唑基;四氢-1-、-3-或-4-吡唑基;1,4-二氢-1-、-2-、-3-或-4-吡啶基;1,2,3,4-四氢-1-、-2-、-3-、-4-、-5-或-6-吡啶基;1-、2-、3-或4-哌啶基;2-、3-或4-吗啉基;四氢-2-、-3-或-4-吡喃基;1,4-二噁烷基;1,3-二噁烷-2-、-4-或-5-基;六氢-1-、-3-或-4-哒嗪基;六氢-1-、-2-、-4-或-5-嘧啶基;1-、2-或3-哌嗪基;1,2,3,4-四氢-1-、-2-、-3-、-4-、-5-、-6-、-7-或-8-喹啉基;1,2,3,4-四氢-1-、-2-、-3-、-4-、-5-、-6-、-7-或-8-异喹啉基;2-、3-、5-、6-、7-或8-3,4-二氢-2H-苯并-1,4-噁嗪基;进一步优选2,3-亚甲二氧基苯基;3,4-亚甲二氧基苯基;2,3-亚乙二氧基苯基;3,4-亚乙二氧基苯基;3,4-(二氟亚甲二氧基)苯基;2,3-二氢苯并呋喃-5-或6-基;2,3-(2-氧代亚甲二氧基)苯基或还表示3,4-二氢-2H-1,5-苯并二噁庚英-6-或-7-基;此外还优选2,3-二氢苯并呋喃基;2,3-二氢-2-氧代呋喃基;3,4-二氢-2-氧代-1H-喹唑啉基;2,3-二氢苯并噁唑基;2-氧代-2,3-二氢苯并噁唑基;2,3-二氢苯并咪唑基;1,3-二氢吡啶基;2-氧代-1,3-二氢吡啶基或2-氧代-2,3-二氢苯并咪唑基。

[0150] Het 此外优选表示具有1至4个N、O和/或S原子的单或二环饱和的、不饱和的或芳香的杂环,其可以是未被取代的或被A、Ar²、(CR₂)_nHet²和/或(CR₂)_nOR单、二或三取代。

[0151] Het 极特别优选地表示哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、吗啉基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、四唑基、噁二唑基、噻二唑基、哒嗪基或吡嗪基,其各自是未被取代的或被A、Ar²、(CR₂)_nHet²和/或(CR₂)_nOR单或二取代。

[0152] Het² 优选表示例如哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、吗啉基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、四唑基、噁二唑基、噻二唑基、哒嗪基或吡嗪基;其各自是未被取代的或被A、OA、OH、Hal和/或=O(羰基氧)单或二取代。

[0153] Hal 优选表示F、Cl或Br,但还表示I,特别优选F或Cl。

[0154] 所述指数具有以下优选含义

[0155] m 代表1、2、3或4;

[0156] n 代表0、1、2、3、4、5或6;

[0157] p 代表1、2、3或4。

[0158] 在本发明中,所有出现超过一次的基团(例如R)可以是相同或不同的,即,是彼此独立的。

[0159] 式I化合物可具有一个或多个手性中心,并且因此可以以多种立体异构形式存在。式I包含所有的这些形式。

[0160] 因此,本发明特别涉及其中至少所述基团之一具有上述优选含义之一的式I化合物。

[0161] 化合物的一些优选的组可以通过以下子式Ia至Ip表示,其与式I一致并且其中没有更详细指出的基团具有式I中所述的含义,但是其中

- [0162] 在 Ia 中 D 不存在或表示 Alk 或 OAlk ;
- [0163] 在 Ib 中 E 不存在或表示 Alk 或 OAlk ;
- [0164] 在 Ic 中 Q 表示 O、Alk 或 $\text{NR}(\text{CR}_2)_n$;
- [0165] 在 Id 中 Alk 表示具有 1、2、3 或 4 个 C 原子的无支链或支链的亚烷基 ;
- [0166] 在 Ie 中 Ar^1 表示苯基、萘基或联苯基,其各自是未被取代的或被 Hal、 NO_2 、A、 $(\text{CH}_2)_n\text{COOA}$ 和 / 或 $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^2$ 单、二、三、四或五取代 ;
- [0167] 在 If 中 Het^1 表示具有 1 至 4 个 N、O 和 / 或 S 原子的单或二环不饱和的芳香杂环,其可以是未被取代的或被 A 和 / 或 $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$ 单、二或三取代 ;
- [0168] 在 Ig 中 Ar 表示苯基、萘基或联苯基,其各自是未被取代的或被 Hal、A 和 / 或 $(\text{CR}_2)_n\text{OR}$ 单、二、三、四或五取代 ;
- [0169] 在 Ih 中 R 表示 H、甲基或乙基 ;
- [0170] 在 Ii 中 R 表示 H ;
- [0171] 在 Ij 中 Het 表示具有 1 至 4 个 N、O 和 / 或 S 原子的单环饱和的、不饱和的或芳香的杂环,其可以是未被取代的或被 A、 Ar^2 、 $(\text{CR}_2)_n\text{Het}^2$ 和 / 或 $(\text{CR}_2)_n\text{OR}$ 单、二或三取代 ;
- [0172] 在 Ik 中 Het^1 表示呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、苯并-1,3- 间二氧杂环戊烯基、2,7a- 二氢苯并呋喃基、苯并 [b] 噻吩基或四唑基,其各自是未被取代的或被 A 和 / 或 $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$ 单、二或三取代 ;
- [0173] 在 Il 中 Het 表示哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、吗啉基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、四唑基、噁二唑基、噻二唑基、哒嗪基、苯并-1,3- 间二氧杂环戊烯基或吡嗪基,其各自是未被取代的或被 A、 Ar^2 、 $(\text{CR}_2)_n\text{Het}^2$ 和 / 或 $(\text{CR}_2)_n\text{OR}$ 单或二取代 ;
- [0174] 在 Im 中 Het^3 表示吡唑基、苯并-1,3- 间二氧杂环戊烯基、哌嗪基、噻唑基、吡啶基、苯并三唑基、吗啉基、咪唑基、苯并咪唑基、吲唑基、2,3- 二氢苯并噁唑基或 1,3- 二氢异吲哚基,其各自是未被取代的或被 A、 CH_2COOH 、 CH_2Het^4 和 / 或 = O 单、二或三取代 ;
- [0175] 在 In 中 Het^4 表示哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、吗啉基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、四唑基、噁二唑基、噻二唑基、哒嗪基或吡嗪基,其各自是未被取代的或被 A、OA、OH、Hal 和 / 或 = O (羰基氧) 单或二取代 ;
- [0176] 在 Io 中 A 表示具有 1-10 个 C 原子的无支链或支链的烷基,其中 1-7 个 H 可被 F 和 / 或 Cl 替换 ;
- [0177] 或具有 3-7 个 C 原子的环烷基 ;
- [0178] 在 Ip 中 Ar^1 表示苯基、萘基或联苯基,其各自是未被取代的或被 Hal、 NO_2 、A、 $(\text{CH}_2)_n\text{COOA}$ 、OAr 和 / 或 OA 单、二、三、四或五取代 ;
- [0179] 在 Iq 中 R^1 表示 OH、 Ar^3 、OA、 NH_2 、NHA、 NA_2 、NHAr、NAAr 或 Het ;
- [0180] R^1 表示 OH、OA、 NH_2 、NHA、 NA_2 、NHAr、NA、Ar、 Ar^3 或 Het ,
- [0181] D 不存在或表示 Alk 或 OAlk ,
- [0182] E 不存在或表示 Alk 或 OAlk ,
- [0183] Q 表示 O、Alk、 OCH_2 或 $\text{NR}(\text{CR}_2)_n$,

- [0184] Alk 表示具有 1、2、3 或 4 个 C 原子的无支链或支链的亚烷基，
- [0185] L 表示 A、Ar¹ 或 Het¹，
- [0186] X 表示 Alk、Ar- 二基或 Het- 二基，
- [0187] R² 表示 H、A、Ar³(CR₂)_nAr 或 (CR₂)_nHet，
- [0188] Ar¹ 表示苯基、萘基或联苯基，其各自是未被取代的或被 Hal、NO₂、A、(CH₂)_nCOOA、CN、(CH₂)_nN(R²)₂、(CH₂)_nSO_mA、(CH₂)_nCON(R²)₂ 和 / 或 (CH₂)_nOR² 单、二、三、四或五取代，
- [0189] Het¹ 表示具有 1 至 4 个 N、O 和 / 或 S 原子的单或二环不饱和的、芳香杂环，其可以是未被取代的或被 A 和 / 或 (CH₂)_nAr 单、二或三取代，
- [0190] R 表示 H 或具有 1、2、3、4、5 或 6 个 C 原子的无支链或支链的烷基，
- [0191] Ar 表示苯基、萘基或联苯基，其各自是未被取代的或被 Hal、A 和 / 或 (CR₂)_nOR 单、二、三、四或五取代，
- [0192] Ar² 表示苯基，其是未被取代的或被 Hal、CN、A 和 / 或 (CR₂)_nOR 单、二、三、四或五取代，
- [0193] Ar³ 表示被 COA、OCR₂COOH、(CH₂)_nCR₂COOH、(CH₂)_nHet³、O(CH₂)_pCONHHet³、(CH₂)_nCONHHet³、CONROH、NHCO(CH₂)_nHet³、COOHet³、(CH₂)_nCOOH、(CH₂)_nCOOA、CONH(CH₂)_nHet³、S(O)_mA、Hal、COHet³、O(CH₂)_pCOHet³、O(CH₂)_pCOOH、O(CH₂)_pCOOA、OA 或 CONHC(=NH)NH₂ 取代的苯基，
- [0194] Het 表示具有 1 至 4 个 N、O 和 / 或 S 原子的单或二环饱和的、不饱和的或芳香的杂环，其可以是未被取代的或被 A、Ar²、(CR₂)_nHet² 和 / 或 (CR₂)_nOR 单、二或三取代，
- [0195] Het² 表示具有 1 至 4 个 N、O 和 / 或 S 原子的单环饱和的、不饱和的或芳香的杂环，其可被 A、OA、OH、Hal 和 / 或 = O(羰基氧) 单或二取代，
- [0196] A 表示具有 1-10 个 C 原子的无支链或支链的烷基，其中 1-7 个 H 原子可被 F 和 / 或 Cl 替换，
- [0197] 或
- [0198] 具有 3-7 个 C 原子的环烷基，
- [0199] n 表示 0、1、2、3、4、5 或 6，
- [0200] q 表示 0 或 1，
- [0201] Hal 表示 F、Cl、Br 或 I，
- [0202] 其中，当 q = 0 且 R¹ = NH₂、NHA、NA₂、NHAr 或 NAAr 时，则 D ≠ OA1k。
- [0203] 在 Ir 中 R¹ 表示 OH、OA、NH₂、NHA、NA₂、NHAr、NAAr、Ar³ 或 Het，
- [0204] D 不存在或表示 Alk 或 OA1k，
- [0205] E 不存在或表示 Alk 或 OA1k，
- [0206] Q 表示 O、Alk、OCH₂ 或 NH(CR₂)_n，
- [0207] Alk 表示具有 1、2、3 或 4 个 C 原子的无支链或支链的亚烷基，
- [0208] L 表示 A、Ar¹ 或 Het¹，
- [0209] X 表示 Alk、Ar- 二基或 Het- 二基，
- [0210] R² 表示 H、A、(CR₂)_nAr 或 (CR₂)_nHet，
- [0211] Ar¹ 表示苯基、萘基或联苯基，其各自是未被取代的或被 Hal、NO₂、A、(CH₂)_nCOOA、CN、(CH₂)_nN(R²)₂、(CH₂)_nSO_mA、(CH₂)_nCON(R²)₂ 和 / 或 (CH₂)_nOR² 单、二、三、四或五取代，

[0212] Het¹ 表示呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、苯并-1,3-间二氧杂环戊烯基、2,7a-二氢-苯并呋喃基、苯并[b]噻吩基或四唑基,其各自是未被取代的或被 A 和 / 或 (CH₂)_nAr 单、二或三取代,

[0213] R 表示 H 或具有 1、2、3、4、5 或 6 个 C 原子的无支链或支链的烷基,

[0214] Ar 表示苯基、萘基或联苯基,其各自是未被取代的或被 Hal、A 和 / 或 (CR₂)_nOR 单、二、三、四或五取代,

[0215] Het 表示哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、吗啉基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、四唑基、噁二唑基、噻二唑基、哒嗪基、苯并-1,3-间二氧杂环戊烯基或吡嗪基,其各自是未被取代的或被 A、Ar²、(CR₂)_nHet² 和 / 或 (CR₂)_nOR 单或二取代,

[0216] Ar² 表示未被取代的或被 Hal、CN、A 和 / 或 (CR₂)_nOR 单、二、三、四或五取代的苯基,

[0217] Het² 表示哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、吗啉基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、四唑基、噁二唑基、噻二唑基、哒嗪基或吡嗪基,其各自是未被取代的或被 A、OA、OH、Hal 和 / 或 = O(羰基氧)单或二取代,

[0218] Het³ 表示吡唑基、苯并-1,3-间二氧杂环戊烯基、哌嗪基、噻唑基、吡啶基、苯并三唑基、吗啉基、咪唑基、苯并咪唑基、吡唑基、2,3-二氢苯并噁唑基或 1,3-二氢异吲哚基,其各自是未被取代的或被 A、CH₂COOH、CH₂Het⁴ 和 / 或 = O 单、二或三取代,

[0219] Het⁴ 表示哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、吗啉基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、三唑基、四唑基、噁二唑基、噻二唑基、哒嗪基或吡嗪基,其各自是未被取代的或被 A、OA、OH、Hal 和 / 或 = O(羰基氧)单或二取代,

[0220] A 表示具有 1-10 个 C 原子的无支链或支链的烷基,其中 1-7 个 H 原子可被 F 和 / 或 Cl 替换,

[0221] 或

[0222] 具有 3-7 个 C 原子的环烷基,

[0223] n 表示 0、1、2、3、4、5 或 6,

[0224] q 表示 0 或 1,

[0225] Hal 表示 F、Cl、Br 或 I,

[0226] 其中,当 q = 0 且 R¹ = NH₂、NHA、NA₂、NHAr 或 NAAr 时,则 D ≠ OA1k,

[0227] 以及其可药用的互变异构体、盐和立体异构体,包括其所有比例的混合物。

[0228] 此外,式 I 化合物以及用于制备它们的起始原料可以采用如文献中所述的本身已知的方法(例如在标准专著中所述的方法,如 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie[有机化学方法], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart),在已知并且适于所述反应的反应条件下进行制备。也可以采用此处并未更详细说明的本身已知的变通方法进行制备。

[0229] 如果需要的话,起始原料也可以原位形成,从而可以不将其从反应混合物中分离出来,而是立即将其进一步转化成式 I 的化合物。

[0230] 可优选通过使式 II 化合物与式 III 化合物反应获得式 I 化合物。

[0231] 根据所用条件,其反应时间为数分钟至 14 天,反应温度为约 -30° 至 140°,通常

为 -10° 至 90° ，特别是约 0° 至约 70° 。

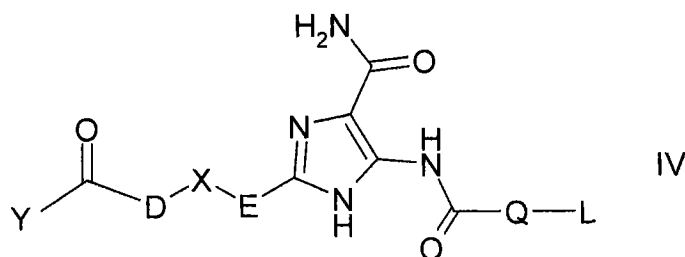
[0232] 适宜的情性溶剂的示例是烃类，如己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯；氯代烃类，例如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、氯仿或二氯甲烷；醇，例如甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇或叔丁醇；醚，例如乙醚、异丙醚、四氢呋喃（THF）或二噁烷；乙二醇醚，例如乙二醇单甲醚或乙二醇单乙醚、乙二醇二甲醚（二甘醇二甲醚）；酮，例如丙酮或丁酮；酰胺，例如乙酰胺、二甲基乙酰胺或二甲基甲酰胺（DMF）；腈，例如乙腈；亚砜，例如二甲亚砜（DMSO）；二硫化碳；羧酸，例如甲酸或乙酸；硝基化合物，例如硝基甲烷或硝基苯；酯，例如乙酸乙酯，或所述溶剂的混合物。

[0233] 特别优选的是吡啶、乙腈、二氯甲烷和 / 或 DMF。

[0234] 式 II 和 III 的起始化合物通常是已知的。然而，如果它们是新的，则可通过本身已知的方法制备它们。起始原料通常还可商购得到。

[0235] 此外，可以优选通过将式 I 化合物中的基团 R^1 转化为另一基团，例如使式 IV 的羧酸衍生物与胺衍生物反应得到酰胺，而获得式 I 化合物，

[0236]



[0237] 其中 D、X、E、Q 和 L 具有权利要求 1 中所述含义，且 Y 优选表示 OH、Cl、Br、I 或者游离的或反应性修饰的 OH 基团。

[0238] Y 优选为 OH 或活性酯、咪唑负离子（imidazolide）或具有 1-6 个 C 原子的烷基磺酰基氧基（优选甲基磺酰基氧基或三氟甲基磺酰基氧基）或具有 6-10 个 C 原子的芳基磺酰基氧基（优选苯基磺酰基氧基或对甲苯基磺酰基氧基）。

[0239] 该反应优选在脱水剂的存在下进行，所述脱水剂例如碳二亚胺，例如 N,N'-二环己基碳二亚胺（“DCCI”）、1,1'-羰基二咪唑或 N-3-二甲基氨基丙基-N'-乙基碳二亚胺（“DAPECI”），还有丙烷膦酸酐（参见 Angew. Chem. 92, 129 (1980)）、叠氮化磷酸二苯酯或 2-乙氧基-N-乙氧基羰基-1,2-二氢喹啉。

[0240] 该反应通常在酸结合剂的存在下进行，所述酸结合剂优选为有机碱，例如 DIPEA、三乙胺、二甲苯胺、吡啶或喹啉。

[0241] 添加碱金属或碱土金属氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐或者碱金属或碱土金属（优选钾、钠、钙或铯）的其它弱酸盐也可能是有利的。

[0242] 根据所用条件，反应时间为数分钟至 14 天，反应温度为约 -30° 至 140° ，通常为 -10° 至 90° ，特别是约 0° 至约 70° 。

[0243] 适宜的情性溶剂的示例是烃类，如己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯；氯代烃类，例如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯化碳、氯仿或二氯甲烷；醇，例如甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇或叔丁醇；醚，例如乙醚、异丙醚、四氢呋喃（THF）或二噁烷；乙二醇醚，例如乙二醇单甲醚或乙二醇单乙醚、乙二醇二甲醚（二甘醇二甲醚）；酮，例如丙酮或丁酮；酰胺，例如乙酰胺、二甲基乙酰胺或二甲基甲酰胺（DMF）；腈，例如乙腈；亚砜，例如二甲亚砜

(DMSO) ;二硫化碳 ;羧酸,例如甲酸或乙酸 ;硝基化合物,例如硝基甲烷或硝基苯 ;酯,例如乙酸乙酯,或所述溶剂的混合物。

[0244] 特别优选的是乙腈、二氯甲烷和 / 或 DMF。

[0245] 所述本发明的化合物可以以它们的最终非盐形式应用。另一方面,本发明也包括可药用盐形式的这些化合物的应用,所述盐可以通过本领域已知的方法衍生自各种有机和无机酸和碱。大部分式 I 化合物的可药用盐形式可以通过常规方法制备。如果式 I 化合物包含羧基基团,它的适当的盐之一可以通过使该化合物与适当的碱反应得到相应的碱加成盐来形成。所述的碱例如是碱金属氢氧化物,包括氢氧化钾、氢氧化钠和氢氧化锂 ;碱土金属氢氧化物,例如氢氧化钡和氢氧化钙 ;碱金属醇盐,例如乙醇钾和丙醇钠 ;以及各种有机碱,如哌啶、二乙醇胺和 N- 甲基葡糖胺。也包括式 I 化合物的铝盐。在某些式 I 化合物的情况下,可以通过用可药用的有机和无机酸处理这些化合物而形成酸加成盐,所述酸例如氢卤酸,例如盐酸、氢溴酸或氢碘酸 ;其它无机酸和它们相应的盐,例如硫酸盐、硝酸盐或磷酸盐等 ;以及烷基 - 和单芳基磺酸盐,如乙磺酸盐、甲苯磺酸盐和苯磺酸盐 ;以及其它有机酸及其相应的盐,如乙酸盐、三氟乙酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、抗坏血酸盐等。因此,式 I 化合物的可药用的酸加成盐包括下列 :乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、精氨酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸氢盐、溴化物、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、辛酸盐、氯化物、氯苯甲酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、磷酸二氢盐、二硝基苯甲酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、半乳糖酸盐 (得自半乳糖二酸)、半乳糖醛酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、甘油磷酸盐、半琥珀酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、马尿酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2- 羟基乙磺酸盐、碘化物、羟乙基磺酸盐、异丁酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、偏磷酸盐、甲磺酸盐、甲基苯甲酸盐、磷酸一氢盐、2- 萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、油酸盐、扑酸盐 (palmoate)、果胶酸盐、过硫酸盐、苯基乙酸盐、3- 苯基丙酸盐、磷酸盐、膦酸盐、邻苯二甲酸盐,但这并不用于限制本发明。

[0246] 另外,本发明的化合物的碱盐包括铝、铵、钙、铜、铁 (III)、铁 (II)、锂、镁、锰 (III)、锰 (II)、钾、钠和锌盐,但这并不用于限制本发明。在上文所述的盐中,优选为铵盐 ;碱金属钠和钾的盐,以及碱土金属钙和镁的盐。衍生自可药用的有机无毒碱的式 I 化合物的盐包括伯胺、仲胺和叔胺的盐,取代的胺的盐,也包括天然存在的取代的胺、环胺和碱性的离子交换树脂的盐,例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、氯普鲁卡因、胆碱、N, N' - 二苄基乙二胺 (苄星)、二环己基胺、二乙醇胺、二乙胺、2- 二乙基氨基乙醇、2- 二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N- 乙基吗啉、N- 乙基哌啶、葡萄糖胺、氨基葡萄糖、组氨酸、哈胺 (hydrabamine)、异丙基胺、利多卡因、赖氨酸、葡甲胺、N- 甲基 -D- 葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙醇胺、三乙胺、三甲胺、三丙胺和三 (羟甲基) 甲胺 (氨基丁三醇) 的盐,但这并不用于限制本发明。

[0247] 可以用例如下述的物质将包含碱性的含氮基团的本发明化合物季铵化 : (C₁-C₄) 烷基卤化物,例如甲基、乙基、异丙基和叔丁基氯化物、溴化物和碘化物 ;二 (C₁-C₄) 烷基硫酸酯,例如二甲基、二乙基和二戊基硫酸酯 ; (C₁₀-C₁₈) 烷基卤化物,例如癸基、十二烷基、月桂基、肉豆蔻基和十八烷基氯化物、溴化物和碘化物 ;以及芳基 (C₁-C₄) 烷基卤化物,例如苯甲基氯化物和苯乙基溴化物。水溶性和油溶性的本发明的化合物可使用此类盐制备。

[0248] 优选的上文所述的药用盐包括乙酸盐、三氟乙酸盐、苯磺酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、半琥珀酸盐、马尿酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、羟乙基磺酸盐、扁桃酸盐、葡甲胺、硝酸盐、油酸盐、膦酸盐、新戊酸盐、磷酸钠、硬脂酸盐、硫酸盐、磺基水杨酸盐、酒石酸盐、硫代苹果酸盐、甲苯磺酸盐和氨基丁三醇,但本发明并不限于此。

[0249] 碱性式 I 化合物的酸加成盐可以以常规方式、通过将游离碱形式与足量的所需酸接触从而形成盐来进行制备。游离碱可以以常规方式、通过使该盐形式与碱接触并将游离碱分离而再生。游离碱形式就某些物理性质(例如在极性溶剂中的溶解度)而言在某些方面不同于它们相应的盐形式;然而,就本发明的目的而言,盐与它们各自的游离碱形式是相当的。

[0250] 如前文所述,式 I 化合物的可药用的碱加成盐由金属或胺例如碱金属和碱土金属或有机胺形成。优选的金属为钠、钾、镁和钙。优选的有机胺为 N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、N-甲基-D-葡糖胺和普鲁卡因。

[0251] 本发明的酸性化合物的碱加成盐可以以常规方式、通过将游离酸形式与足量的所需碱接触从而形成盐来进行制备。游离酸可以以常规方式、通过使该盐形式与酸接触并将游离酸分离而再生。游离酸形式就某些物理性质(例如在极性溶剂中的溶解度)而言在某些方面不同于它们相应的盐形式;然而,就本发明的目的而言,盐与它们各自的游离酸形式是相当的。

[0252] 如果本发明的化合物包含一个以上能形成此类可药用的盐的基团,则本发明也包括多盐。典型的多盐形式包括例如二酒石酸盐、二乙酸盐、二富马酸盐、二葡甲胺、二磷酸盐、二钠盐和三盐酸盐,但本发明并不限于此。

[0253] 如上文所述,可知本文中的术语“可药用的盐”是指包括一种盐形式的式 I 化合物的活性成分,特别是如果这种盐形式使得活性成分的药代动力学性质与之前使用的活性成分的游离形式或活性成分的任何其它盐形式相比有所改善时。活性成分的可药用的盐形式还可以为该活性成分首次提供之前没有的所需药代动力学性质,并且甚至可以对该活性成分的药效学在其体内治疗效果方面产生积极的作用。

[0254] 另外,本发明涉及包含至少一种式 I 化合物和/或其可药用的和立体异构体(包括以所有比例的混合物)以及任选的赋形剂和/或辅剂的药物。

[0255] 药物制剂可以以剂量单位的形式施用,每个剂量单位包含预定量的活性成分。此类剂量单位可以包含例如 0.5mg-1g、优选 1mg-700mg、特别优选 5mg-100mg 的本发明化合物,这取决于所治疗的疾病、施用方法和患者的年龄、体重和疾病,或者药物制剂可以以剂量单位的形式施用,该剂量单位每剂量单位包含预定量的活性成分。优选的剂量单位制剂为包含上文所述日剂量或分份剂量或其相应比例的活性成分的那些制剂。另外,此类药物制剂可以应用药学领域所熟知的方法来制备。

[0256] 药物制剂可适于通过任何所需的适当方法施用,例如通过口服(包括口腔或舌下)、直肠、鼻、局部(包括口腔、舌下或经皮)、阴道或非胃肠(包括皮下、肌内、静脉内或皮内)方法施用。此类制剂可以应用药学领域已知的所有方法通过例如将活性成分与赋形剂或辅剂混合来制备。

[0257] 适用于口服施用的药物制剂可以以分开的独立单位形式施用,例如胶囊剂或片剂;散剂或颗粒剂;在水或非水液体中的溶液剂或混悬剂;可食用的泡沫剂或泡沫食物;或

者水包油液体乳剂或油包水液体乳剂。

[0258] 因此,例如,在以片剂或胶囊剂形式口服施用的情况下,可以将活性成分与口服、无毒并且可药用的惰性赋形剂如乙醇、甘油、水等混合。散剂可以通过将化合物粉碎成适当大小的细粉末并将其与以类似方法粉碎的药物赋形剂混合来制备,所述赋形剂例如是可食用的碳水化合物,例如淀粉或甘露醇。也可以存在矫味剂、防腐剂、分散剂和染料等。

[0259] 胶囊剂可通过制备如上所述的粉末混合物并且将其填入成形的明胶壳中来制备。可以在填充操作前向该粉末混合物中加入助流剂和润滑剂,例如高分散硅酸、滑石粉、硬脂酸镁、硬脂酸钙或固体形式的聚乙二醇。同样可以加入崩解剂或增溶剂,例如琼脂、碳酸钙或碳酸钠,以便在服用胶囊剂后提高药物的利用度。

[0260] 另外,如果需要或必须,也可以向混合物中掺入适当的粘合剂、润滑剂和崩解剂以及染料。适当的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖例如葡萄糖或B-乳糖、用玉米制备的甜味剂、天然的和合成的橡胶例如阿拉伯胶、黄蓍胶或海藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等。这些剂型中所用的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。片剂通过例如制备粉末混合物、制粒或干法压制混合物、加入润滑剂和崩解剂并压制全部混合物以得到片剂来制备。粉末混合物通过如上文所述将以适当方式粉碎的化合物与稀释剂或基质混合,并任选地与粘合剂(例如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶或聚乙烯吡咯烷酮)、溶解阻滞剂(例如石蜡)、吸收促进剂(例如季盐)和/或吸附剂(例如膨润土、高岭土或磷酸二钙)混合来制备。粉末混合物可以通过用粘合剂(例如糖浆、淀粉糊、阿拉伯胶浆或纤维素或聚合物材料的溶液)将其润湿并且挤压过筛来制粒。作为制粒的替代方案,粉末混合物可以通过压片机操作,压制成形状不一的团块,将该团块弄碎后形成颗粒。颗粒可以通过加入硬脂酸、硬脂酸盐、滑石粉或矿物油来润滑,以避免其粘附于片剂冲模。然后压制已润滑的混合物以得到片剂。本发明的化合物也可以与自由流动的惰性赋形剂混合,然后不经制粒或干法压制步骤直接压制得到片剂。可以存在由紫胶密封层、糖或聚合物材料层和蜡抛光层组成的透明或不透明的保护层。可以向这些包衣剂中加入染料以便区分不同的剂量单位。

[0261] 口服的液体例如溶液剂、糖浆剂和酏剂可以以剂量单位形式制备,以使给定的量中包含预定量的化合物。糖浆剂可通过将化合物溶于含有合适矫味剂的水溶液中来制备,而酏剂可以应用无毒醇介质制备。混悬剂可以通过将化合物分散于无毒介质中来制备。也可以加入增溶剂和乳化剂(例如乙氧基化的异十八烷醇和聚氧乙烯山梨醇醚)、防腐剂、矫味添加剂(例如薄荷油或天然的甜味剂或糖精)或者其它的人工甜味剂等。

[0262] 如果需要,可以将口服施用的剂量单位制剂封装到微囊中。也可以以延长或延缓释放的方式制备该制剂,例如通过包衣或将微粒材料包埋于聚合物、蜡等中。

[0263] 式I化合物及其盐、溶剂化物以及有生理学功能的衍生物也可以以脂质体传递系统的形式,例如小单层脂质体、大单层脂质体和多层脂质体形式施用。脂质体可以由各种磷脂例如胆固醇、硬脂胺或磷脂酰胆碱形成。

[0264] 式I化合物及其盐、溶剂化物和有生理学功能的衍生物也可以用与该化合物分子偶联的单克隆抗体作为个体载体来传递。该化合物也可以与作为靶向药物载体的可溶性聚合物偶联。此类聚合物可包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酰氨基苯酚、聚羟乙基天冬氨酰氨基苯酚或聚氧乙烯聚赖氨酸,其可以被棕榈酰基取代。另外,该

化合物还可以与一类适合获得药物控释的可生物降解的聚合物偶联,该聚合物是例如聚乳酸、聚- ϵ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二羟基吡喃类、聚氰基丙烯酸酯和水凝胶的交联或两亲嵌段共聚物。

[0265] 适于经皮施用的药物制剂可以以用于长时间紧密接触接受者皮肤的独立硬膏剂的形式施用。因此,例如活性成分可以从硬膏剂通过如 *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318(1986) 中所述的离子电渗疗法递送。

[0266] 适于局部施用的药用化合物可以配制为软膏剂、乳膏剂、混悬剂、洗剂、散剂、溶液剂、糊剂、凝胶剂、喷雾剂、气雾剂或油剂。

[0267] 对于眼或其它外部组织例如口腔和皮肤的治疗而言,制剂优选作为局部软膏剂或乳膏剂的形式来应用。在制剂为软膏剂的情况下,活性成分可以与石蜡或易与水混溶的膏基共同应用。或者,活性成分可以用水包油型乳膏基或油包水型乳膏基配制成乳膏剂。

[0268] 适于局部应用于眼部的药物制剂包括滴眼剂,其中活性成分溶于或混悬于合适载体中,特别是水性溶剂中。

[0269] 适于局部应用于口腔的药物制剂包括锭剂、软锭剂和漱口剂。

[0270] 适于直肠施用的药物制剂可以以栓剂或灌肠剂的形式施用。

[0271] 其中的载体物质为固体的适于鼻腔施用的药物制剂包括具有例如 20-500 微米范围内的粒径的粗粉剂,其以鼻吸的方式施用,即通过鼻道从接近鼻腔的装有粉末的容器内快速吸入。用液体作为载体物质的适于以鼻喷雾剂或滴鼻剂的形式施用的制剂包括活性成分的水或油溶液。

[0272] 适于吸入施用的药物制剂包括细颗粒的粉末或喷雾,其可以通过多种类型的具有气雾剂、喷雾器或吹入器的加压分散器来产生。

[0273] 适于阴道施用的药物制剂可以以阴道栓剂、阴道塞、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、泡沫剂或喷雾制剂施用。

[0274] 适于胃肠外施用的药物制剂包括含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和溶质的水性和非水无菌注射液,通过所述溶质使该制剂与待治疗的患者的血液等张;以及水性和非水无菌混悬液,其可以包含助悬介质和增稠剂。这些制剂可以在单剂量或多剂量容器例如密封的安瓿和小瓶中施用,并以冷冻干燥(冻干)状态存贮,从而仅需在临用之前加入无菌液体载体,例如注射用水。依照处方制备的注射溶液和混悬液可以由无菌粉末、颗粒和片剂制备。

[0275] 不言而喻,除了上文所特别指出的组分外,对于特定类型的制剂而言,制剂中还可以包含本领域常用的其它物质;因此,例如适于口服施用的制剂可以包含矫味剂。

[0276] 式 I 化合物的治疗有效量取决于多种因素,包括例如动物的年龄和体重、需要治疗的具体病症及其严重性、制剂的性质以及施用方法,并且最终由主治医师或兽医确定。然而,本发明的化合物用于治疗肿瘤生长(例如结肠或乳腺癌)的有效量通常为每日 0.1-100mg/kg 接受者(哺乳动物)体重,特别是每日 1-10mg/kg 体重。因此,对于体重为 70kg 的成年哺乳动物而言,每日的实际量通常为 70-700mg,其中该量可以以单剂量形式每日施用,或者通常以一系列的部分剂量形式(例如每天给药 2、3、4、5 或 6 次)每日施用,以使总的日剂量不变。其盐或溶剂化物或有生理学功能的衍生物的有效量可作为本发明化合物本身的有效量的分数来确定。可以推断适于治疗上述其它病症的类似剂量。

[0277] 本发明还涉及包含至少一种式 I 化合物和 / 或其可药用的和立体异构体 (包括其所有比例的混合物) 以及至少一种其它药物活性成分的药物。

[0278] 本发明还涉及套盒 (药盒), 其由单独包装的 (a) 和 (b) 所组成 :

[0279] (a) 有效量的式 I 化合物和 / 或其可药用的和立体异构体 (包括其所有比例的混合物), 和

[0280] (b) 有效量的其它药物活性成分。

[0281] 所述套盒包含适当的容器, 例如盒、单独的瓶、袋或安瓿。该套盒可以包含例如单独的安瓿, 各安瓿分别包含有效量的式 I 化合物和 / 或其可药用的和立体异构体 (包括其所有比例的混合物), 和有效量的溶解或冻干形式的其它药物活性成分。

[0282] 优选将表 1 的药物与式 I 化合物联合, 但并不排除其它药物。也可以将式 I 化合物与表 1 中药物的组合与式 VI 的化合物联用。

[0283]

表 1.		
烷化剂	环磷酰胺 白消安 异环磷酰胺 美法仑 六甲蜜胺 塞替派 苯丁酸氮芥 达卡巴嗪 卡莫司汀	洛莫司汀 丙卡巴肼 六甲蜜胺 雌莫司汀磷酸盐 氮芥 链佐星 替莫唑胺 司莫司汀
铂类药	顺铂 奥沙利铂 螺铂 羧基邻苯二甲酸铂 四铂 奥马铂(Ormiplatin) 异丙铂	卡铂 ZD-0473 (AnorMED) 洛铂(Aetema) 沙铂(Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo)

[0284]

	AP-5280 (Access)	
抗代谢类药	氮胞苷 吉西他滨 卡培他滨 5-氟尿嘧啶 氟尿苷 2-氯脱氧腺苷 6-巯基嘌呤 6-硫鸟嘌呤 阿糖胞苷 2-氟脱氧胞苷 甲氨蝶呤 依达曲塞(Idatrexate)	拓优得 三甲曲沙 脱氧考福霉素 氟达拉滨 喷司他丁 雷替曲塞 羟基脲 地西他滨(SuperGen) 克罗拉滨(Bioenvision) 伊罗夫文(MGI Pharrna) DMDC(Hoffmann-La Roche) 乙炔基胞苷(Taiho)
拓扑异构酶抑制剂	安吡啶 表柔比星 依托泊苷 替尼泊苷或米托蒽醌 伊立替康(CPT-11) 7-乙基-10-羟基喜树碱 托泊替康 地拉佐生 (Dexrazoxanet, J-107088 (Merck & Co) TopoTarget) Pixantrone (Novuspharrna) 若贝霉素类似物 (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharrna)	卢比替康(SuperGen) 甲磺酸依沙替康(Daiichi) Quinamed (ChemGenex) 吉马替康(Sigma- Tau) 二氟替康(Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) 依沙芦星(Spectrum) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)

[0285]

抗肿瘤抗 生素	更生霉素(放线菌素 D) 多柔比星(阿霉素) 脱氧柔比星(Deoxyrubicin) 戊柔比星 柔红霉素(道诺霉素) 表柔比星 Therarubicin 伊达比星 柔红霉素苯胺(Rubidazone) 普卡霉素(Plicamycin) 泊非霉素 氟基吗啉代多柔比星 米托蒽醌(Novantrone)	氨茶非特 Azonafide 蒽吡唑(Anthrapyrazole) Oxantrazole 洛索蒽醌(Losoxantrone) 硫酸博来霉素(Blenoxan) 博来霉素酸 博来霉素 A 博来霉素 B 丝裂霉素 C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
抗有丝分 裂药	紫杉醇 多烯紫杉醇 秋水仙碱 长春碱 长春新碱 长春瑞滨 长春地辛 多拉司他汀 10 (NCI) 根霉素(Fujisawa) 米伏布林(Warner-Lambert) 西马多丁(BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis)	SB408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN5109 (Bayer) A105972 (Abbott) A204197 (Abbott) LU223651 (BASF) D24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) 考布他汀 A4 (BMS) Isohomohalichondrin-B

[0286]

	埃博霉素 B (Novartis)	(PharmaMar)
	T 900607 (Tularik)	ZD 6126 (AstraZeneca)
	T 138067 (Tularik)	PEG-紫杉醇(Enzon)
	念珠藻环肽 52 (Eli Lilly)	AZ10992 (Asahi)
	长春氟宁(Fabre)	!DN-5109 (Indena)
	Auristatin PE (Teikoku	AVLB (Prescient
	hormone)	NeuroPharma)
	BMS 247550 (BMS)	氮杂埃博霉素 B (BMS)
	BMS 184476 (BMS)	BNP-7787 (BioNumerik)
	BMS 188797 (BMS)	CA-4- 前 体 药 物
	Taxoprexin (Protarga)	(OXiGENE)
		多拉司他汀 10 (NrH)
		CA-4 (OXiGENE)
芳香酶抑制剂	氨鲁米特	依西美坦
	来曲唑	阿他美坦 (BioMedicines)
	阿那曲唑	YM-511 (Yamanouchi)
	福美坦	
胸苷酸合酶抑制剂	培美曲塞(Eli Lilly)	诺拉曲塞(Eximias)
	ZD-9331(BTG)	CoFactor TM (BioKeys)

[0287]

DNA 拮抗剂	曲贝替定(PharmaMar) 马 磷 酰 胺 (Baxter 葡 磷 酰 胺 (Baxter International) International) 阿 帕 喹 酮 (Apaziquone) 白 蛋 白 +32P (Isotope (Spectrum Solutions) Pharmaceuticals) Thymectacin (NewBiotics) O6-苄基鸟嘌呤(Paligent) 依 度 曲 肽 (Edotreotid)(Novartis)
法尼基转移酶抑制剂	阿 戈 拉 滨 (Arglabin) 替 吡 法 尼 (Tipifarnib) (NuOncology Labs) (Johnson & Johnson) 埃 那 法 尼 (lonafarnib) 紫 苏 子 醇 (DOR (Schering-Plough) BioPharma) BAY-43-9006 (Bayer)
泵抑制剂	CBT-1 (CBA Pharma) Zosuquidar 三盐酸盐(Eli 他 利 喹 达 (Tariquidar) Lilly) (Xenova) 比 立 考 达 二 柠 檬 酸 盐 MS-209 (Schering AG) (Vertex)
组蛋白乙酰转移酶抑制剂	他地那兰(Pfizer) 新戊酰氧基甲基丁酸酯 SAHA (Aton Pharma) (Titan) MS-275 (Schering AG) 缩酚酸肽(Fujisawa)
金属蛋白酶抑制剂 核糖核苷 还原酶抑	新 伐 司 他 (Aeterna CMT-3 (CollaGenex) Laboratories) BMS-275291 (Celltech) 马立马司他(British Biotech) 替 扎 他 滨 (Tezacitabine) 麦芽酚镓(Titan) (Aventis)

[0288]

制剂	Triapin (Vion)	Didox (Molecules for Health)
TNF- α 激动剂/拮抗剂	维鲁利秦(Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
内皮素-A受体拮抗剂	阿曲生坦(Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
视黄酸受体激动剂	芬维A胺(Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	阿利维A酸(Ligand)
免疫调节剂	干扰素 肿瘤噬菌体 (Oncophage)(Antigenics) GMK (Progenics) 腺癌疫苗(Biomira) CTP-37(AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Synchrovax 疫苗 (CTL Immuno) 黑素瘤疫苗(CTL Immuno) p21-RAS 疫苗(GemVax)	Dexosome 治疗(Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154(Tragen) 癌症疫苗(Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25(Biomira) MGV (Progenics) !3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
激素和抗	雌激素	泼尼松

[0289]

激素药物	甾合雌激素 乙炔雌二醇 氯烯雌醚 Idenestrol 羟孕酮己酸酯 甲羟孕酮 睾酮 丙酸睾酮 氟甲睾酮 甲基睾酮 己烯雌酚 甲地孕酮 他莫昔芬 托瑞米芬(Toremofin) 地塞米松	甲泼尼龙 泼尼松龙 氯鲁米特 亮丙瑞林 戈舍瑞林 Leuporelin 比卡鲁胺 氟他胺 奥曲肽 尼鲁米特 米托坦 P-04 (Novogen) 2- 甲 氧 基 雌 二 醇 (EntreMed) 阿佐昔芬(Eli Lilly)
光动力学 药物	他拉泊芬(Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) 莫特沙芬-钆 (Pharmacyclics)	Pd-细菌脱镁叶绿甲酯酸 (Yeda) 镱- Texaphyrin (Pharmacyclics) 金丝桃素
酪氨酸激 酶抑制剂	伊马替尼(Novartis) 来氟米特(Sugen/Pharmacia) ZDI839(AstraZeneca) 埃罗替尼(Oncogene Science) Canertjnib (Pfizer) 角鲨胺(Genaera)	Kahalide F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Phenoxodiol O

[0290]

	SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	曲妥单抗(Genentech) C225(ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
多种药物	SR-27897(CCK-A 抑制剂, BCX-1777 (PNP 抑制剂, Sanofi-Synthelabo) BioCryst) 托拉地新(环 AMP 激动剂, 豹蛙酶(Ranpirnase)(核糖 Ribapharm) 核酸酶刺激物, Alfacell) Alvocidib (CDK 抑制剂, 加柔比星(RNA 合成抑制剂 Aventis) 剂, Dong-A) CV-247 (COX-2 抑制剂, Ivy 替拉扎明(还原剂, SRI Medical) International) P54 (COX-2 抑制剂, N-乙酰半胱氨酸(还原剂, Phytopharm) Zambon) CapCell™ (CYP450 刺激物, R-氟比洛芬(NF-κB 抑制剂 Bavarian Nordic) 剂, Encore) GCS-IOO (gal3 拮抗剂, 3CPA (NF-κB 抑制剂, GlycoGenesys) Active Biotech) G17DT 免疫原(胃泌素抑制剂, 西奥骨化醇(维生素 D 受体 Apton) 激动剂, Leo) 乙法昔罗 (Efaproxiral)(充氧 131-I-TM-601 (DNA 拮抗器, Allos Therapeutics) 剂, TransMolecular)	

[0291]

PI-88(类肝素酶(heparanase) 依氟鸟氨酸(ODC 抑制剂, 抑制剂, Progen)	ILEX Oncology)
替米利芬(组胺拮抗剂, YM 米诺膦酸(破骨细胞抑制 BioSciences)	剂, Yamanouchi)
组胺(组胺 H2 受体激动剂, Indisulam (p53 刺激物, Maxim)	Eisai)
噻唑呋林(IMPDPH 抑制剂, Aplidin (PPT 抑制剂, Ribapharm)	PharmaMar)
西仑吉肽(整联蛋白拮抗剂, 利妥昔单抗(CD20 抗体, Merck KGaA)	Genentech)
SR-31747(IL-1 拮抗剂, 吉妥珠单抗(CD33 抗体, Sanofi-Synthelabo)	Wyeth Ayerst)
CCI-779 (mTOR 激酶抑制剂, PG2 (造血促进剂, Wyeth)	Pharmagenesis)
依昔舒林(PDE-V 抑制剂, Cell Immunol TM (三氯生漱口 Pathways)	剂, Endo)
CP-461 (PDE-V 抑制剂, Cell 三乙酰尿苷(尿苷前体药 Pathways)	物, Wellstat)
AG-2037 (GART 抑制剂, SN-4071(肉瘤活性剂, Pfizer)	Signature BioScience)
WX-UK1 (纤溶酶原激活物抑 TransMID-107 TM (免疫毒 制剂, Willex)	素, KS Biomedix)
PBI-1402 (PMN 刺激物, PCK-3145 (凋亡促进剂, ProMetic LifeSciences)	Procyon)
硼替佐米(蛋白酶体抑制剂, Doranidazole (凋亡促进 Millennium)	剂, Pola)
SRL-172 (T-细胞刺激物, SR CHS-828 (细胞毒药物, Pharma)	Leo)

[0292]

	TLK-286 (谷胱甘肽-S 转移酶 反式视黄酸(分化剂, NIH) 抑制剂, Telik) MX6 (凋亡促进剂, PT-100 (生长因子激动剂, MAXIA) Point Therapeutics) Apomine (凋亡促进剂, 米哚妥林 (PKC 抑制剂, ILEX Oncology) Novartis) Urocidin (凋亡促进剂, 苔藓抑素-1 (PKC 刺激物, Bioniche) GPC Biotech) Ro-31-7453 (凋亡促进剂, CDA-II (凋亡促进剂, Everlife) La Roche) SDX-101 (凋亡促进剂, Brostallicin (凋亡促进剂, Salmedix) Pharmacia) Ceflatonin (凋亡促进剂, ChemGenex)	
烷化剂	环磷酰胺 白消安 异环磷酰胺 美法仑 六甲蜜胺 塞替派 苯丁酸氮芥 达卡巴嗪 卡莫司汀	洛莫司汀 丙卡巴肼 六甲蜜胺 雌莫司汀磷酸盐 氮芥 链佐星 替莫唑胺 司莫司汀
铂类药	顺铂 奥沙利铂 螺铂 羧基邻苯二甲酸铂	卡铂 ZD-0473 (AnorMED) 洛铂(Aetema) 沙铂(Johnson Matthey)

[0293]

	四铂 奥马铂(Ormiplatin) 异丙铂	BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
抗代谢类药	氮胞苷 吉西他滨 卡培他滨 5-氟尿嘧啶 氟尿苷 2-氟脱氧腺苷 6-巯基嘌呤 6-巯鸟嘌呤 阿糖胞苷 2-氟脱氧胞苷 甲氨蝶呤 依达曲塞(Idatrexate)	拓优得 三甲曲沙 脱氧考福霉素 氟达拉滨 喷司他丁 雷替曲塞 羟基脲 地西他滨(SuperGen) 克罗拉滨(Bioenvision) 伊罗夫文(MGI Pharma) DMDC(Hoffmann-La Roche) 乙炔基胞苷(Taiho)
拓扑异构酶抑制剂	安吡啶 表柔比星 依托泊苷 替尼泊苷或 米托蒽醌 伊立替康(CPT-11) 7-乙基-10-羟基喜树碱 托泊替康 地拉佐生 (Dexrazoxanet, BNP-1350 (BioNumerik)	卢比替康(SuperGen) 甲磺酸依沙替康(Daiichi) Quinamed (ChemGenex) 吉马替康(Sigma- Tau) 二氟替康(Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) 依沙芦星(Spectrum) J-107088 (Merck & Co) 地拉佐生 (Dexrazoxanet, BNP-1350 (BioNumerik)

[0294]

	TopoTarget) Pixantrone (Novuspharrna) 若贝霉素类似物 (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharrna)	CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
抗肿瘤抗 生素	更生霉素(放线菌素 D) 多柔比星(阿霉素) 脱氧柔比星(Deoxyrubicin) 戊柔比星 柔红霉素(道诺霉素) 表柔比星 Therarubicin 伊达比星 柔红霉素苯胺(Rubidazone) 普卡霉素(Plicamycinp) 泊非霉素 氟基吗啉代多柔比星 米托蒽醌(Novantrone)	氨茶非特 Azonafide 蒽吡唑(Anthrapyrazole) Oxantrazole 洛索蒽醌(Losoxantrone) 硫酸博来霉素(Blenoxan) 博来霉素酸 博来霉素 A 博来霉素 B 丝裂霉素 C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
抗有丝分 裂药	紫杉醇 多烯紫杉醇 秋水仙碱 长春碱 长春新碱 长春瑞滨 长春地辛 多拉司他汀 10 (NCI) 根霉素(Fujisawa)	SB408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN5109 (Bayer) A105972 (Abbott) A204197 (Abbott) LU223651 (BASF)

[0295]

	米伏布林(Warner-Lambert) 西马多丁(BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) 埃博霉素 B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) 念珠藻环肽 52 (Eli Lilly) 长春氟宁(Fabre) Auristatin PE (Teikoku hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexin (Protarga)	D24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) 考布他汀 A4 (BMS) Isohomohalichondrin-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-紫杉醇(Enzon) AZ10992 (Asahi) !DN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) 氮杂埃博霉素 B (BMS) BNP-7787 (BioNumerik) CA-4- 前 体 药 物 (OXiGENE) 多拉司他汀 10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
芳香酶抑制剂	氨鲁米特 来曲唑 阿那曲唑 福美坦	依西美坦 阿他美坦 (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
胸苷酸合酶抑制剂	培美曲塞(Eli Lilly) ZD-9331(BTG)	诺拉曲塞(Eximias) CoFactor TM (BioKeys)
DNA 拮抗剂	曲贝替定(PharmaMar) 葡 磷 酰 胺 (Baxter International)	马 磷 酰 胺 (Baxter International)

[0296]

	International) 白 蛋 白 +32P (Isotope (Spectrum Solutions) Thymectacin (NewBiotics) 依 度 曲 肽 (Edotreotid)(Novartis)	阿 帕 喹 酮 (Apaziquone) Pharmaceuticals) O6-苄基鸟嘌呤(Paligent)
法 尼 基 转 移 酶 抑 制 剂	阿戈拉滨(NuOncology Labs) 埃那法尼(Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	替 吡 法 尼 (Tipifarnib) (Johnson & Johnson) 紫 苏 子 醇 (DOR BioPharma)
泵抑制剂	CBT-1 (CBA Pharma) 他利喹达(Xenova) MS-209 (Schering AG)	Zosuquidar 三盐酸盐(Eli Lilly) 比立考达二柠檬酸盐 (Vertex)
组 蛋 白 乙 酰 转 移 酶 抑 制 剂	他地那兰(Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	新戊酰氧基甲基丁酸酯 (Titan) 缩酚酸肽(Fujisawa)
金属蛋白 酶抑制剂 核糖核苷 还原酶抑 制剂	新 伐 司 他 (Aeterna Laboratories) 马立马司他(British Biotech) 麦芽酚镓(Titan) Triapin (Vion)	CMT-3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) 替扎他滨(Aventis) Didox (Molecules for Health)
TNF- α 激	维鲁利秦(Lorus Therapeutics)	Revimid (Celgene)

[0297]

动剂/拮抗剂	CDC-394 (Celgene)	
内皮素-A受体拮抗剂	阿曲生坦(Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
视黄酸受体激动剂	芬维A胺(Johnson & Johnson) 阿利维A酸(Ligand) LGD-1550 (Ligand)	
免疫调节剂	干扰素 肿瘤噬菌体(Antigenics) GMK (Progenics) 腺癌疫苗(Biomira) CTP-37(AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Synchrovax 疫苗 (CTL Immuno) 黑素瘤疫苗(CTL Immuno) p21-RAS 疫苗(GemVax)	Dexosome 治疗(Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154(Tragen) 癌症疫苗(Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25(Biomira) MGV (Progenics) !3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
激素和抗激素药物	雌激素 甾合雌激素 乙炔雌二醇 氯烯雌醚 Idenestrol 羟孕酮己酸酯	泼尼松 甲泼尼龙 泼尼松龙 氨鲁米特 亮丙瑞林 戈舍瑞林

[0298]

	甲羟孕酮 睾酮 丙酸睾酮 氟甲睾酮 甲基睾酮 己烯雌酚 甲地孕酮 他莫昔芬 托瑞米芬(Toremofin) 地塞米松	Leuporelin 比卡鲁胺 氟他胺 奥曲肽 尼鲁米特 米托坦 P-04 (Novogen) 2- 甲 氧 基 雌 二 醇 (EntreMed) 阿佐昔芬(Eli Lilly)
光动力学 药物	他拉泊芬(Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) 莫特沙芬-钆 (Pharmacyclics)	Pd-细菌脱镁叶绿甲酯酸 (Yeda) 镱-Texaphyrin (Pharmacyclics) 金丝桃素
酪氨酸激 酶抑制剂	伊马替尼(Novartis) 来氟米特(Sugen/Pharmacia) ZDI839(AstraZeneca) 埃罗替尼(Oncogene Science) Canertjnib (Pfizer) 角鲨胺(Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis)	Kahalide F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Phenoxodiol O 曲妥单抗(Genentech) C225(ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech)

[0299]

	PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
多种药物	SR-27897(CCK-A 抑制剂, BCX-1777 (PNP 抑制剂, Sanofi-Synthelabo) BioCryst) 托拉地新(环 AMP 激动剂, 豹蛙酶 (核糖核酸酶刺激物, Alfacell) Alvocidib (CDK 抑制剂, 加柔比星(RNA 合成抑制剂, Aventis) Dong-A) CV-247 (COX-2 抑制剂, Ivy 替拉扎明(还原剂, SRI Medical) International) P54 (COX-2 抑制剂, N-乙酰半胱氨酸(还原剂, Phytopharm) Zambon) CapCell™ (CYP450 刺激物, R-氟比洛芬(NF-κB 抑制剂, Bavarian Nordic) Encore) GCS-IOO (gal3 拮抗剂, 3CPA (NF-κB 抑制剂, GlycoGenesys) Active Biotech) G17DT 免疫原(胃泌素抑制剂, 西奥骨化醇(维生素 D 受体激动剂, Leo) 乙法昔罗 (Efaproxiral)(充氧 131-I-TM-601 (DNA 拮抗剂, Allos Therapeutics) TransMolecular) PI-88(类肝素酶 (heparanase) 依氟鸟氨酸(ODC 抑制剂, Progen) ILEX Oncology) 替米利芬(组胺拮抗剂, YM 米诺膦酸(破骨细胞抑制剂, BioSciences) Yamanouchi) 组胺(组胺 H2 受体激动剂, Indisulam (p53 刺激物,	

[0300]

Maxim)	Eisai)
噻唑呋林(IMPDP 抑制剂, Aplidin (PPT 抑制剂, Ribapharm)	PharmaMar)
西仑吉肽(整联蛋白拮抗剂, 利妥昔单抗(CD20 抗体, Merck KGaA)	Genentech)
SR-31747(IL-1 拮抗剂, 吉妥珠单抗(CD33 抗体, Sanofi-Synthelabo)	Wyeth Ayerst)
CCI-779 (mTOR 激酶抑制剂, PG2 (造血促进剂, Wyeth)	Pharmagenesis)
依昔舒林(PDE-V 抑制剂, Cell Immunol™ (三氯生漱口剂, Endo)	Pathways)
CP-461 (PDE-V 抑制剂, Cell 三乙酰尿苷(尿苷前体药物, Wellstat)	Pathways)
AG-2037 (GART 抑制剂, SN-4071(肉瘤活性剂, Pfizer)	Signature BioScience)
WX-UK1 (纤溶酶原激活物抑制剂, Wilex)	TransMID-107™ (免疫毒素, KS Biomedix)
PBI-1402 (PMN 刺激物, PCK-3145 (凋亡促进剂, ProMetic LifeSciences)	Procyon)
硼替佐米(蛋白酶体抑制剂, Doranidazole (凋亡促进剂, Millennium)	剂, Pola)
SRL-172 (T-细胞刺激物, SR CHS-828 (细胞毒药物, Pharma)	Leo)
TLK-286 (谷胱甘肽-S 转移酶抑制剂, Telik)	反式视黄酸(分化剂, NIH)
PT-100 (生长因子激动剂, MAXIA)	MX6 (凋亡促进剂, Point Therapeutics)
米哌妥林(PKC 抑制剂, ILEX Oncology)	Apomine (凋亡促进剂, ILEX Oncology)

[0301]

	Novartis)	Urocidin (凋亡促进剂,
	苔藓抑素-1 (PKC 刺激物, Bioniche)	
	GPC Biotech)	Ro-31-7453 (凋亡促进剂,
	CDA-II (凋亡促进剂, Everlife) La Roche)	
	SDX-101 (凋亡促进剂, Brostallicin (凋亡促进剂,	
	Salmedix)	Pharmacia)
	Ceflatonin (凋亡促进剂,	
	ChemGenex)	

[0302] 式 I 化合物优选与已知的抗癌剂联合。

[0303] 这些已知的抗癌剂包括下面的物质: 雌激素受体调节剂、雄激素受体调节剂、类维生素 A 受体调节剂、细胞毒性剂、抗增殖剂、异戊二烯基 - 蛋白转移酶抑制剂、HMG-CoA 还原酶抑制剂、HIV 蛋白酶抑制剂、逆转录酶抑制剂和其它血管生成抑制剂。本发明的化合物特别适于与放射治疗同时使用。现有技术已经描述了 VEGF 抑制与放射治疗的协同作用 (见 W000/61186)。

[0304] “雌激素受体调节剂”指的是可以干扰或抑制雌激素与受体结合的化合物, 而不管其机理如何。雌激素受体调节剂的实例包括但不限于他莫昔芬、雷洛昔芬、艾多昔芬、LY353381、LY117081、托瑞米芬、氟维司群、4-[7-(2,2-二甲基-1-氧代丙氧基-4-甲基-2-[4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基]-2H-1-苯并吡喃-3-基]-苯基-2,2-二甲基丙酸酯、4,4'-二羟基二苯甲酮-2,4-二硝基苯基脲和 SH646。

[0305] “雄激素受体调节剂”指的是可以干扰或抑制雄激素与受体结合的化合物, 而不管其机理。雄激素受体调节剂的实例包括非那雄胺和其它 5 α -还原酶抑制剂、尼鲁米特、氟他胺、比卡鲁胺、利阿唑和醋酸阿比特龙。

[0306] “类维生素 A 受体调节剂”指的是可以干扰或抑制类维生素 A 与受体结合的化合物, 而不管其机理。该类类维生素 A 受体调节剂的实例包括贝沙罗汀、维甲酸、13-顺式-视黄酸、9-顺式-视黄酸、 α -二氟甲基鸟氨酸、ILX23-7553、反式-N-(4'-羟基苯基)视黄酰胺和 N-4-羧基苯基视黄酰胺。

[0307] “细胞毒性剂”指的是主要通过直接作用于细胞功能或抑制或干扰细胞有丝分裂而造成细胞死亡的化合物, 包括烷化剂、肿瘤坏死因子、嵌入剂、微管抑制剂和拓扑异构酶抑制剂。

[0308] 细胞毒性剂的实例包括但不限于替拉扎明、Sertenef、恶病质素、异环磷酰胺、他索纳敏、氯尼达明、卡铂、六甲密胺、泊尼莫司汀、二溴卫矛醇、雷莫司汀、福莫司汀、奈达铂、奥沙利铂、替莫唑胺、庚铂、雌莫司汀、英丙舒凡甲苯磺酸盐、曲磷胺、尼莫司汀、二溴螺氯铵、嘌嘧替派、洛铂、沙铂、甲基丝裂霉素、顺铂、伊罗夫文、右异环磷酰胺、顺式-胺二氯(2-甲基-吡啶)铂、苄基鸟嘌呤、葡磷酰胺、GPX100、(反式, 反式, 反式)-双- μ -(己

烷-1,6-二胺)mu-[二胺铂(II)]双[二胺(氯)铂(II)]四氯化物、二氮杂环丙基(diarizidinyI)精胺、三氧化二砷、1-(11-十二烷基氨基-10-羟基十一烷基)-3,7-二甲基黄嘌呤、佐柔比星、伊达比星、柔红霉素、比生群、米托蒽醌、吡柔比星、吡蔡非特、戊柔比星、氨柔比星、抗癌酮(antineoplastone)、3'-脱氨基-3'-吗啉代-13-脱氧代-10-羟基洋红霉素、annamycin、加柔比星、依利奈法德、MEN10755和4-脱甲氧基-3-脱氨基-3-氮丙啶基-4-甲基磺酰基柔红霉素(见WO 00/50032)。

[0309] 微管抑制剂的实例包括紫杉醇、硫酸长春地辛、3',4'-二脱氢-4'-脱氧-8'-去甲长春花碱、多西紫杉醇、根霉素、多拉司他汀、米伏布林羟乙基磺酸盐、auristatin、西马多丁、RPR109881、BMS184476、长春氟宁、自念珠藻环肽、2,3,4,5,6-五氟-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)苯磺酰胺、脱水长春碱、N,N-二甲基-L-缬氨酰基-L-缬氨酰基-N-甲基-L-缬氨酰基-L-脯氨酰基-L-脯氨酸-叔丁酰胺、TDX258和BMS188797。

[0310] 拓扑异构酶抑制剂的一些实例有托泊替康、hycaptamine、伊立替康、卢比替康、6-乙氧基丙酰基-3',4'-O-外亚苄基-教酒菌素、9-甲氧基-N,N-二甲基-5-硝基吡唑并[3,4,5-k1]吡啶-2-(6H)丙胺、1-氨基-9-乙基-5-氟-2,3-二氢-9-羟基-4-甲基-1H,12H-苯并[de]吡喃并[3',4':b,7]-吡啶并[1,2b]喹啉-10,13(9H,15H)二酮、勒托替康、7-[2-(N-异丙基氨基)乙基]-(20S)喜树碱、BNP1350、BNP1100、BN80915、BN80942、磷酸依托泊苷、替尼泊苷、索布佐生、2'-二甲基氨基-2'-脱氧依托泊苷、GL331、N-[2-(二甲基氨基)乙基]-9-羟基-5,6-二甲基-6H-吡啶并[4,3-b]吡唑-1-甲酰胺、asulacrine、(5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(二甲基氨基)乙基]-N-甲基氨基]乙基]-5-[4-羟基-3,5-二甲氧基苯基]-5,5a,6,8,8a,9-六氢呋喃并(3',4':6,7)萘并(2,3-d)-1,3-间二氧杂环戊烯-6-酮、2,3-(亚甲二氧基)-5-甲基-7-羟基-8-甲氧基苯并[c]菲啶鎓、6,9-双[(2-氨基乙基)氨基]苯并[g]异喹啉-5,10-二酮、5-(3-氨基丙基氨基)-7,10-二羟基-2-(2-羟基乙基氨基甲基)-6H-吡啶并[4,5,1-de]吡啶-6-酮、N-[1-[2(二乙基氨基)乙基氨基]-7-甲氧基-9-氧代-9H-噻吨-4-基甲基]甲酰胺、N-(2-(二甲基氨基)乙基)吡啶-4-甲酰胺、6-[2-(二甲基氨基)乙基]氨基]-3-羟基-7H-茛并[2,1-c]喹啉-7-酮和地美司钠。

[0311] “抗增殖剂”包括反义RNA和DNA寡核苷酸例如G3139、ODN698、RVASKRAS、GEM231和INX3001,以及抗代谢物例如依诺他滨、卡莫氟、替加氟、喷司他丁、去氧氟尿苷、曲美沙特、氟达拉滨、卡培他滨、加洛他滨、阿糖胞苷十八烷基磷酸钠(cytarabine ocfosfate)、fosteabine钠水合物、雷替曲塞、paltitrexid、乙嘧替氟、噻唑呋林(tiazofurin)、地西他滨、诺拉曲塞、培美曲塞、nelzarabine、2'-脱氧-2'-亚甲基胞苷、2'-氟亚甲基-2'-脱氧胞苷、N-[5-(2,3-二氢-苯并呋喃基)磺酰基]-N'-(3,4-二氯苯基)脲、N6-[4-脱氧-4-[N2-[2(E),4(E)-十四碳二烯酰基]甘氨酰基氨基]-L-甘油-B-L-甘露-吡喃庚糖基]腺嘌呤、aplidine、海鞘素(ecteinascidin)、曲沙他滨、4-[2-氨基-4-氧代-4,6,7,8-四氢-3H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噻嗪-6-基-(S)-乙基]-2,5-噻吩酰基-L-谷氨酸、氨基蝶呤、5-氟尿嘧啶、阿拉诺新、11-乙酰基-8-(氨基甲酰氧基甲基)-4-甲酰基-6-甲氧基-14-氧杂-1,11-二氮杂四环(7.4.1.0.0)-十四碳-2,4,6-三烯-9-基乙酸酯、苦马豆碱、洛美曲索、右雷佐生、蛋氨酸酶、2'-氰基-2'-脱氧-N4-棕榈酰基-1-B-D-呋喃阿糖基胞嘧啶和3-氨基吡啶-2-醛缩氨基硫脲。“抗增殖剂”还包括除“血管生成抑制剂”下列出

的那些物质外的生长因子的单克隆抗体,例如曲妥珠单抗,和肿瘤抑制基因,例如 p53,其可以通过重组的病毒介导的基因转移来进行递送(例如见 US 专利 6,069,134)。

[0312] 特别优选本发明的化合物来治疗和预防肿瘤疾病。

[0313] 所述肿瘤优选选自鳞状上皮、膀胱、胃、肾、头和颈、食管、宫颈、甲状腺、小肠、肝、脑、前列腺、泌尿生殖道、淋巴系统、胃、喉和 / 或肺的肿瘤。

[0314] 所述肿瘤还优选选自肺腺癌、小细胞肺癌、胰腺癌、卵巢癌、成胶质细胞瘤、结肠癌和乳腺癌。

[0315] 还优选用来治疗血液和免疫系统的肿瘤,优选用来治疗选自急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴性白血病和 / 或慢性淋巴性白血病的肿瘤。

[0316] 另一方面,本发明包括通过与抗增殖剂联合施用式 (I) 化合物来治疗患有肿瘤例如癌的患者。合适的抗增殖剂包括表 1 中提供的那些。

[0317] 上下文中所有的温度都是以℃为单位给出的。在下面的实施例中,“常规后处理”是指:如果需要的话,加入水,如果需要的话,根据终产物的组成将 pH 调至 2 至 10,用乙酸乙酯或二氯甲烷对混合物进行萃取,进行相分离,将有机相用硫酸钠干燥并进行蒸发,以及用硅胶色谱和 / 或通过结晶对产物进行纯化。应用所提及的洗脱剂通过 HPLC 确定 R_t 值。

[0318] 质谱 (MS): EI (电子撞击离子化) M^+

[0319] FAB (快原子轰击) $(M+H)^+$

[0320] ESI (电喷雾离子化) $(M+H)^+$

[0321] APCI-MS (大气压化学离子化 - 质谱) $(M+H)^+$

[0322] LC/MS 方法:

[0323] 溶剂 A: 水 +0.1% TFA

[0324] 溶剂 B: 乙腈 +0.1% TFA

[0325] 流速: 2.4ml/min

[0326] 梯度: 0.0min 4% 的 B

[0327] 2.6min 100% 的 B

[0328] 柱: **Chromolith**[®] Speed ROD RP-18e 50-4,6mm

[0329] HPLC 方法:

[0330] 溶剂 A: 水 +0.1% TFA

[0331] 溶剂 B: 乙腈 +0.08% TFA

[0332] 流速: 1.5ml/min

[0333] 梯度: 0.0-0.5min 100% 的 A

[0334] 0.5-3.5min auf 100% 的 B

[0335] 3.5-4.5min 100% 的 B

[0336] 4.5-4.6min auf 100% 的 A

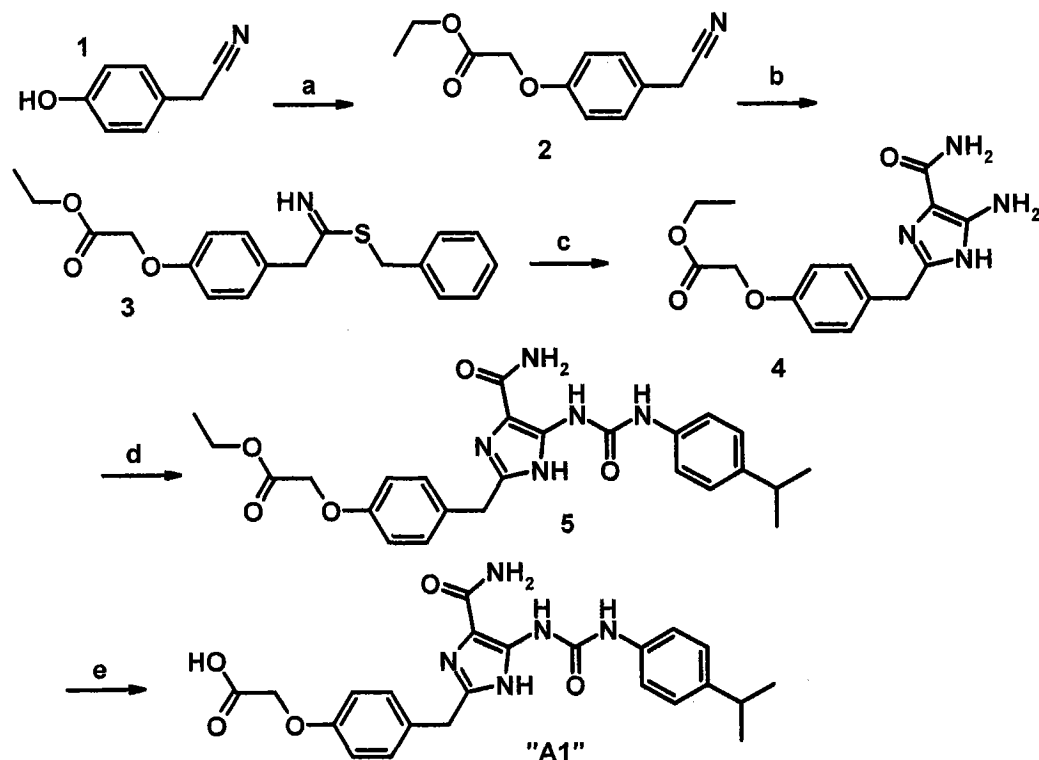
[0337] 4.6-5.0min 1000% 的 A

[0338] 柱: Si- **ROD**[®] UM9423/100,3mm

[0339] 实施例 1

[0340] 类似于如下流程图所示,合成 (4-{4-氨基甲酰-5-[3-(4-异丙基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯氧基)乙酸 ("A1")

[0341]



[0342] a. 首先将化合物 1 (13g, 97.6mmol) 引入到乙腈 (150ml) 中, 然后在 RT 下加入碳酸钾 (16.2g, 117mmol)、碘化钠 (1.5g, 9.8mmol) 和溴乙酸乙酯 (11.9ml, 107.4mmol)。将该棕色的悬浮液在回流下煮沸 6h, 然后在 RT 下继续搅拌 18h。形成具有无色沉淀的淡黄色溶液。将水加入到该反应混合物中, 在此期间沉淀溶解, 并且用 DCM 萃取水相两次。用水将合并的有机相洗涤两次, 在硫酸镁上干燥并蒸干。干燥得到的沉淀, 得到 21.2g (96.7mmol, 99%) 化合物 2, 不用进一步纯化即将其用于反应。

[0343] b. 首先将化合物 2 (3.7g, 17mmol) 和 2ml 苄硫醇 (17mmol) 引入到 50ml 无水乙醚中, 并冷却至 10°C。小心地使氯化氢气体在这一温度下通过该溶液, 历经 30 分钟。使该物质升温至 RT, 持续搅拌 16h。然后过滤得到的沉淀并用乙醚洗涤, 得到 5.8g (3.5mmol, 21%) 期望的产物 3, 其为无色固体。

[0344] c. 在微波容器中, 将化合物 3 (1g, 2.6mmol)、2-氨基乙酰胺 (261mg, 2.6mmol) 和碳酸氢钠 (221mg, 2.6mmol) 在 20ml 无水 THF 中混合, 然后密封该容器, 并在微波中、100°C 下加热 10min。形成无色固体, 使其沉降。小心地移除上清溶液, 将沉淀悬浮在新制的无水 THF 中, 使其再次沉降, 并移除上清溶液。将该操作再重复一次。首先在空气中干燥该沉淀, 然后在真空中干燥, 得到 702mg (1.8mmol, 69%) 化合物 4, 其为无色固体。

[0345] d. 将化合物 4 (200mg, 0.6mmol) 溶解于吡啶 (5ml) 中。然后加入 129 μ l (0.8mmol) 对-异丙基异氰酸酯, 并在 RT 下将该反应混合物搅拌 16h。在旋转蒸发仪中蒸发该混合物, 并且在制备 HPLC 的帮助下从棕色残留物得到纯化的化合物 5, 其为棕色固体 (41mg, 0.07mmol, 12%)。

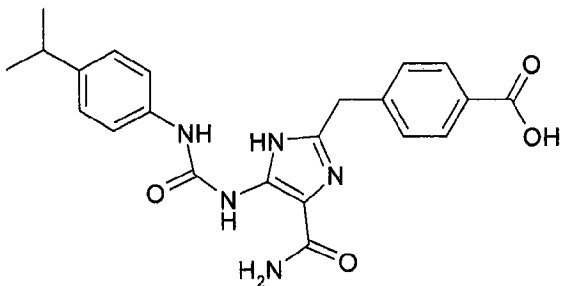
[0346] e. 将化合物 5 (150mg, 0.3mmol) 溶解于在微波容器中的 4ml 二噁烷中, 并且加入 0.6ml 1N NaOH。将该混合物在微波中、100°C 下加热 10min。使混合物冷却至 RT, 并用盐酸酸化, 将粗产物在水和乙酸乙酯之间分配。用乙酸乙酯萃取水相两次, 然后用饱和的氯化钠

溶液洗涤合并的有机相,用硫酸镁干燥并蒸发。在制备 HPLC 上进一步纯化得到的粗产物,得到产物“A1”(6mg,4%),其为无色固体;

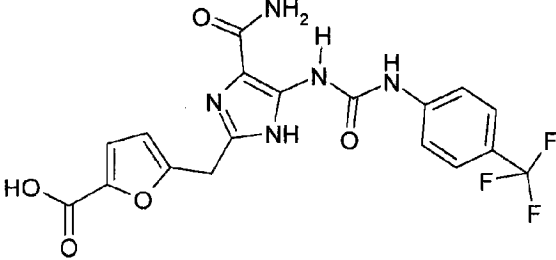
[0347] $[M+H]^+$ 452.19 ;Rt HPLC 2.61[min]。

[0348] 可类似地获得以下化合物:

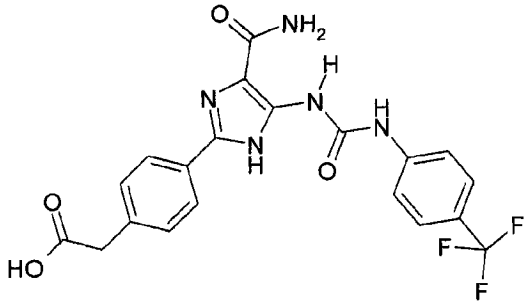
[0349]

化合物 编号	命名和/或结构	ESI [M+H] ⁺	HPLC (保留 时间 /min) 方法
"A2"	4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-异丙基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯甲酸 	422.18	2.61
"A3"	4-{5-[3-(4-丁基苯基)脲基]-4-氨基甲酰基-1H-咪唑-2-基甲基}苯甲酸	436.19	2.73
¹ H-NMR (MeOD): δ [ppm] = 0.95 (m, 3H), 1.36 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 4.16 (2, 2H), 7.12 (bd, J = 7 Hz, 2H), 7.35 (bd, J = 7 Hz, 2H), 7.41 (bd, J = 7Hz, 2 H), 8.01 (bd, J = 7Hz, 2H)			
"A4"	4-[4-氨基甲酰基-5-(3-己基脲基)-1H-咪唑-2-基甲基]苯甲酸	388.19	2.47
"A5"	4-[4-氨基甲酰基-5-(3-对甲苯基脲基)-1H-咪唑-2-基甲基]苯甲酸	394.14	2.41
"A6"	4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-氯苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯甲酸	414.09	2.49
"A7"	4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-乙基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯甲酸	408.16	2.53

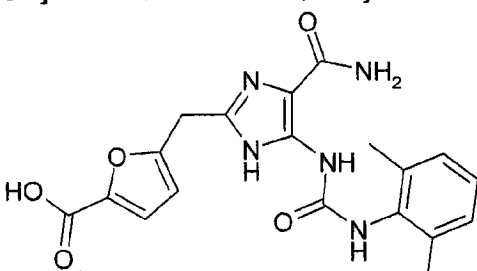
[0350]

"A8"	4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(3-氯-2-甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯甲酸	428.1	2.65
"A9"	4-{5-[3-(4-丁氧基苯基)脲基]-4-氨基甲酰基-1H-咪唑-2-基甲基}苯甲酸	452.19	2.65
"A10"	5-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}呋喃-2-甲酸 	438.09	2.57
"A11"	5-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-乙基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}呋喃-2-甲酸	398.14	2.51
"A12"	5-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-异丙基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}呋喃-2-甲酸	412.15	2.6
"A13"	5-{4-氨基甲酰基-5-[3-(3-氯-2-甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}呋喃-2-甲酸	418.08	2.48
"A14"	5-{4-氨基甲酰基-5-[3-(2,4-二甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}呋喃-2-甲酸	398.14	2.41
"A15"	4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯甲酸	448.12	2.61
¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ [ppm] = 4.10 (bs, 2H), 7.07 (bm, 2H), 7.36 (bs, 2H), 7.64 (bs, 4H), 7.88 (bm, 2H), 9.06 (bs, 1H), 9.69 (bs, 1H), 11.45 (bs, 1H), 12.38 (bs, 1H)			
"A16"	4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(2,6-二甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯甲酸	408.16	2.33
"A17"	4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(2-氟-5-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯甲酸	466.11	2.62

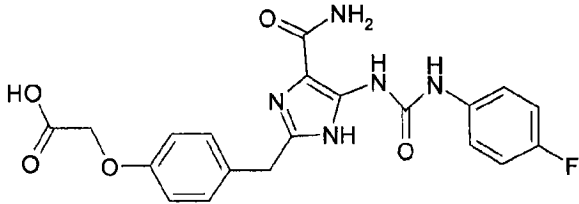
[0351]

"A18"	4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基}苯甲酸	434.1	2.75
¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ [ppm] = 7.12 - 7.60 (bm, 2H), 7.61 - 7.89 (bm, 4H), 7.92 - 8.27 (bm, 4H), 9.00 & 9.73 (bs & bs, 1H), 10.44 & 11.03 (bs & bs, 1H), 12.63 (bs, 1H), 13.02 (bs, 1H)			
"A19"	4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-乙基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基}苯甲酸	394.14	2.69
"A20"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基}苯基)乙酸	448.12	2.71
			
"A21"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(3-氯苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基}苯基)乙酸	414.09	2.62
"A22"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-氯苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基}苯基)乙酸	414.09	2.61
¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3.44 (s, 2H), 7.08 (bs, 1H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 9.11 (bs, 1H), 9.11 (s, 1 H), 11.42 (s, 1H)			
"A23"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-异丙基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基}苯基)乙酸	422.18	2.72
"A24"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(2,4-二甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基}苯基)乙酸	408.16	2.57
"A25"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(3,5-二甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基}苯基)乙酸	408.16	2.65

[0352]

"A26"	5-{4-氨基甲酰基-5-[3-(2,6-二甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}呋喃-2-甲酸 	398.14	2.27
"A27"	5-[4-氨基甲酰基-5-(3-苯乙基脲基)-1H-咪唑-2-基甲基]呋喃-2-甲酸	398.14	2.31
"A28"	5-{4-氨基甲酰基-5-[3-(2,6-二乙基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}呋喃-2-甲酸	426.17	2.45
"A29"	5-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-氯-3-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}呋喃-2-甲酸	472.06	2.66
"A30"	5-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-氯苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}呋喃-2-甲酸	404.07	2.46
"A31"	5-{4-氨基甲酰基-5-[3-(2,4,6-三甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}呋喃-2-甲酸	412.15	2.27
"A32"	5-{4-氨基甲酰基-5-[3-(2-乙基-6-甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}呋喃-2-甲酸	412.15	2.37
"A33"	5-[4-氨基甲酰基-5-(3-萘-2-基脲基)-1H-咪唑-2-基甲基]呋喃-2-甲酸	420.12	2.52
"A34"	5-{4-氨基甲酰基-5-[3-(2-氟-5-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}呋喃-2-甲酸	456.09	2.57
"A35"	5-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-氯-2-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}呋喃-2-甲酸	472.06	2.61

[0353]

"A36"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-氟苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯氧基)乙酸 		
"A37"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(3-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯氧基)乙酸	478.13	2.56
"A38"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯氧基)乙酸	478.13	2.57
"A39"	(4-{5-[3-(4-丁基苯基)脲基]-4-氨基甲酰基-1H-咪唑-2-基甲基}苯氧基)乙酸	466.2	2.71
"A40"	{4-[4-氨基甲酰基-5-(3-对甲苯基脲基)-1H-咪唑-2-基甲基}苯氧基}乙酸	424.15	2.39
"A41"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-氯苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯氧基)乙酸	444.1	2.47
"A42"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-乙基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯氧基)乙酸	438.17	2.51
"A43"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-戊基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯氧基)乙酸	480.22	2.8
"A44"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(2-氟-5-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯氧基)乙酸	496.12	2.59
"A45"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-苯氧基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯氧基)乙酸	502.16	2.63
"A46"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-氟苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基}苯氧基)乙酸	414.11	2.47

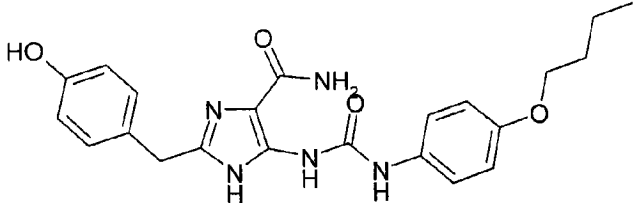
[0354]

"A47"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(2-氯苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基}苯氧基)乙酸	430.08	2.58
"A48"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(2,6-二甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基}苯氧基)乙酸	424.15	2.41
"A49"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(3-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基}苯氧基)乙酸	464.11	2.66
"A50"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基}苯氧基)乙酸	464.11	2.68
"A51"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-异丙基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基}苯氧基)乙酸	438.17	2.7
"A52"	(4-{5-[3-(4-丁基苯基)脲基]-4-氨基甲酰基-1H-咪唑-2-基}苯氧基)乙酸	452.19	2.82
"A53"	{4-[4-氨基甲酰基-5-(3-对甲苯基脲基)-1H-咪唑-2-基]苯氧基}乙酸	410.14	2.53
"A54"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-乙基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基}苯氧基)乙酸	424.15	2.65
"A55"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(2-氟-5-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基}苯氧基)乙酸	482.1	2.6
"A56"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲氧基}苯基)乙酸	478.13	2.6
"A57"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-异丙基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲氧基}苯基)乙酸	452.19	2.73
"A58"	{4-[4-氨基甲酰基-5-(3-对甲苯基脲基)-1H-咪唑-2-基甲氧基]苯基}乙酸	424.15	2.55
"A59"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-氯苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲氧基}苯基)乙酸	444.1	2.63

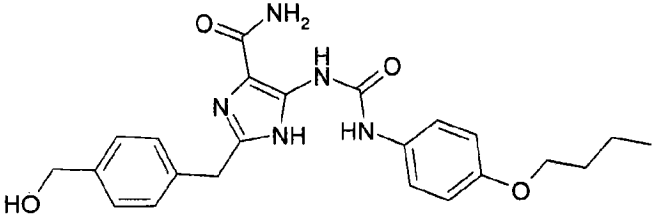
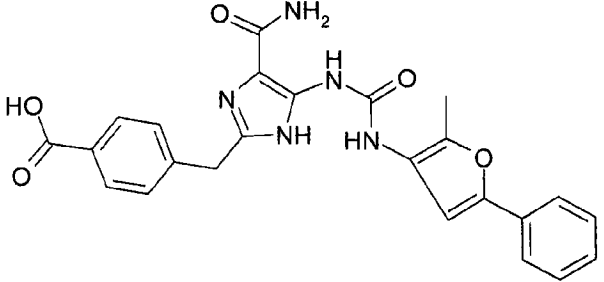
[0355]

"A60"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(2,4-二甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲氧基}苯基)乙酸	438.17	2.57
"A61"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-乙基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲氧基}苯基)乙酸	438.17	2.65
"A62"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-氯-2-甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲氧基}苯基)乙酸	458.12	2.66
"A63"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(3,5-二甲氧基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲氧基}苯基)乙酸	470.16	2.53
"A64"	(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-氟-3-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲氧基}苯基)乙酸	496.12	2.73
"A65"	5-{4-氨基甲酰基-5-[3-(3-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}噻吩-2-甲酸	454.07	2.61
"A66"	5-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}噻吩-2-甲酸	454.07	2.61
"A67"	5-[4-氨基甲酰基-5-(3-邻甲苯基脲基)-1H-咪唑-2-基甲基]噻吩-2-甲酸	400.1	2.38
"A68"	5-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-异丙基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}噻吩-2-甲酸	428.13	2.63
"A69"	5-[4-氨基甲酰基-5-(3-对甲苯基脲基)-1H-咪唑-2-基甲基]噻吩-2-甲酸	400.1	2.43
"A70"	5-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-氯苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}噻吩-2-甲酸	420.05	2.53
"A71"	5-{4-氨基甲酰基-5-[3-(2,4-二甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}噻吩-2-甲酸	414.12	2.48
"A72"	5-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-乙基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}噻吩-2-甲酸	414.12	2.54

[0356]

"A73"	5-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-氟-3-甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}噻吩-2-甲酸	418.09	2.49
"A74"	5-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-氯-2-甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}噻吩-2-甲酸	434.06	2.49
"A75"	5-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-氟-3-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}噻吩-2-甲酸	472.06	2.64
"A92"	4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(2-异丙基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯甲酸	422.18	2.51
"A93"	4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯甲酸	464.11	2.61
"A95"	5-[3-(4-丁氧基苯基)脲基]-2-(4-羟基苄基)-1H-咪唑-4-甲酰胺 	424.19	2.6
"A96"	2-(4-硝基苄基)-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺	449.11	2.81
¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ [ppm] = 4.16 (bs, 2H), 7.06 (bs, 1H), 7.15 (bs, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.66 (bm, 4H), 8.18 (bm, 2H), 9.72 (bs, 1H), 10.42 (bs, 1H), 12.47 (bs, 1H)			
"A97"	通过 Fe 粉/NH ₄ Cl 还原, 得自"A96": 2-(4-氨基苄基)-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺	419.14	2.39
"A98"	4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯甲酸甲酯	462.13	2.76
"A99"	4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-三氟甲氧基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯甲酸甲酯	478.13	2.77

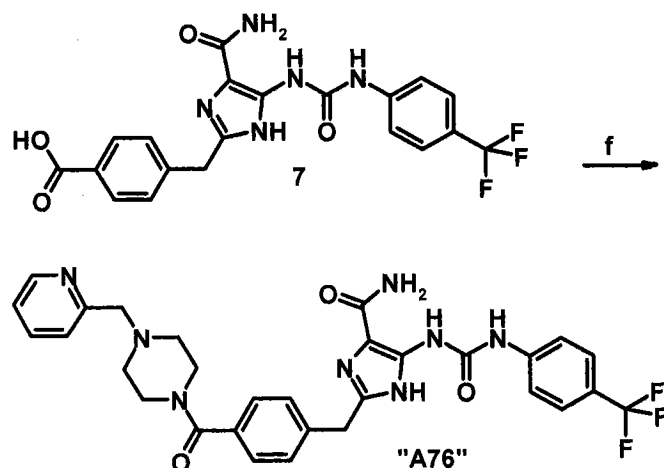
[0357]

"A100"	采用 DIBALH 还原, 从 4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-丁氧基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯甲酸甲酯得到: 5-[3-(4-丁氧基苯基)脲基]-2-(4-羟基甲基苄基)-1H-咪唑-4-甲酰胺 	438.21	2.61
"A101"	4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(2-甲基-5-苯基呋喃-3-基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯甲酸 	460.15	2.61
"A102"	4-[4-氨基甲酰基-5-(3-噻吩-2-基脲基)-1H-咪唑-2-基甲基]苯甲酸	386.08	2.27

[0358] 实施例 2

[0359] 类似于下述流程图所示, 合成 2-[4-(4-吡啶-2-基甲基哌嗪-1-羰基)苄基]-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺 ("A76")

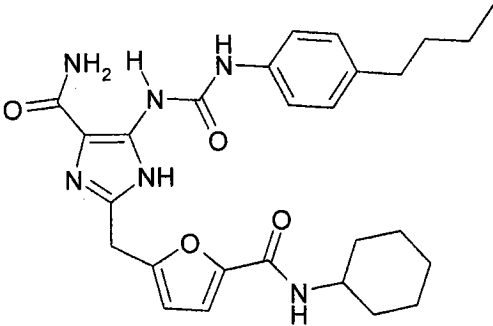
[0360]



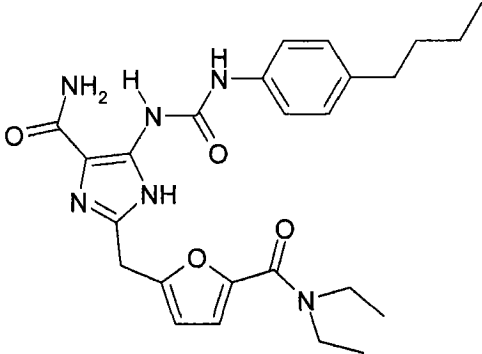
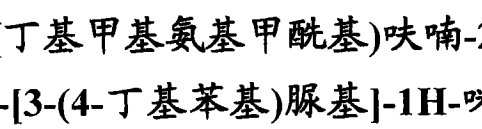
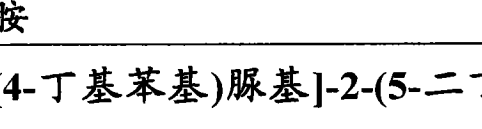
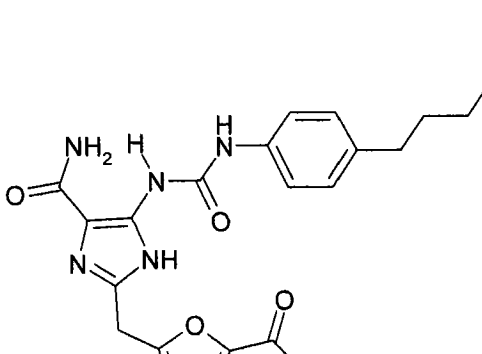
[0361] f. 将化合物 7 (100mg, 0.2mmol) 溶解于 10ml DMF 和 0.1ml DIPEA 中。然后加入 EDCI (64mg, 0.3mmol) 和 HOBt (60.4mg, 0.4mmol), 并随后加入 1-(2-吡啶基甲基)哌嗪 (44mg, 0.2mmol)。在 RT 下将该反应批次搅拌 16h。然后在真空中移除所有挥发性的成分, 通过制备 HPLC 从残留物中分离得到期望的产物“A76”, 为黄色固体 (57mg, 39%)。

[0362] 类似地获得以下化合物

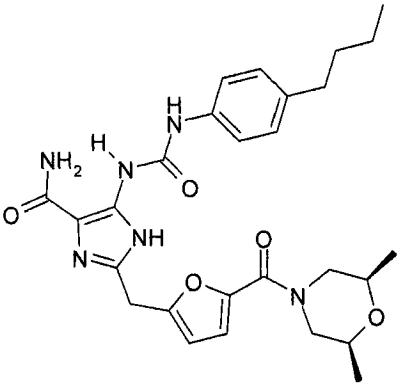
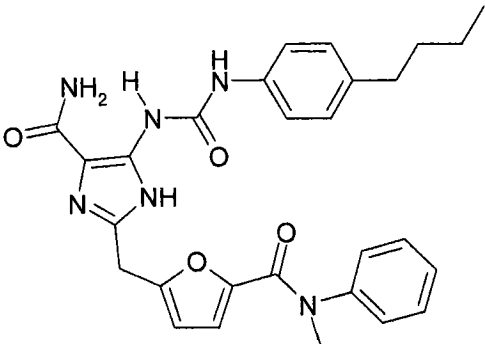
[0363]

化合物 编号	命名和/或结构	ESI [M+H] ⁺	HPLC (保留 时间 /min) 方法
"A77"	5-[3-(4-丁基苯基)脲基]-2-(5-环己基氨基甲酰基呋喃-2-基甲基)-1H-咪唑-4-甲酰胺 	507.26	3.01

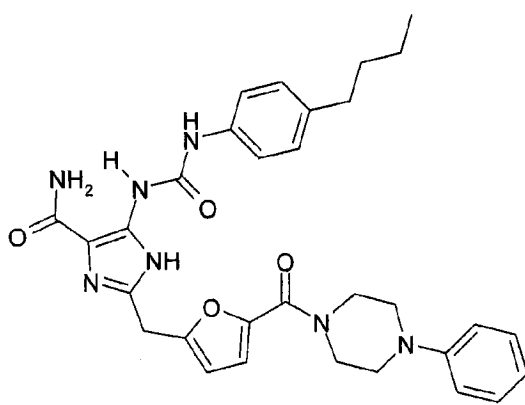
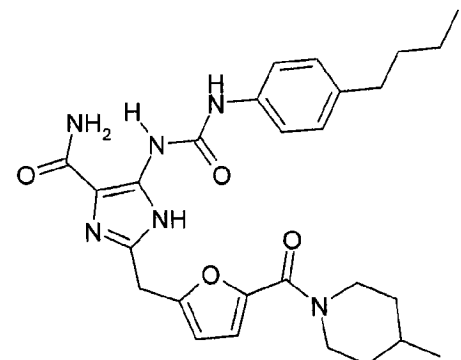
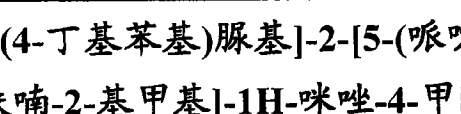
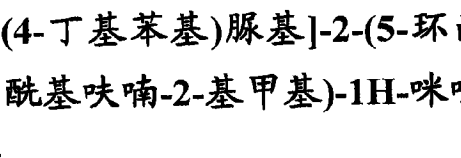
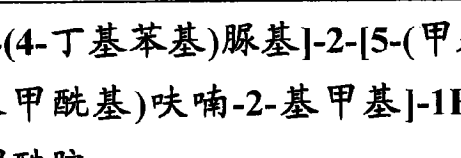
[0364]

"A78"	5-[3-(4-丁基苯基)脲基]-2-(5-二乙基氨基甲酰基呋喃-2-基甲基)-1H-咪唑-4-甲酰胺 	481.25	2.9
"A79"	2-[5-(丁基甲基氨基甲酰基)呋喃-2-基甲基]-5-[3-(4-丁基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺 	495.26	2.99
"A80"	5-[3-(4-丁基苯基)脲基]-2-(5-二丁基氨基甲酰基呋喃-2-基甲基)-1H-咪唑-4-甲酰胺 	537.31	3.23
"A81"	5-[3-(4-丁基苯基)脲基]-2-[5-(吡咯烷-1-羰基)呋喃-2-基甲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺 	479.23	2.85

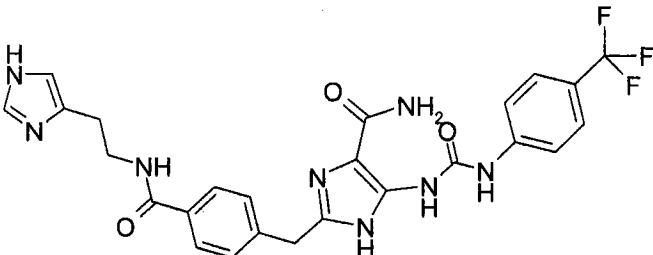
[0365]

"A82"	5-[3-(4- 丁 基 苯 基) 脲基]-2-[5-((5R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-羧基)呋喃-2-基甲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺	523.26	2.88
			
"A83"	5-[3-(4-丁基苯基)脲基]-2-[5-(吗啉-4-羧基)呋喃-2-基甲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺	495.23	2.78
"A84"	5-[3-(4-丁基苯基)脲基]-2-[5-(甲基苯基氨基甲酰基)呋喃-2-基甲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺	515.23	2.98
			
"A85"	5-[3-(4-丁基苯基)脲基]-2-[5-(4-甲基哌嗪-1-羧基)呋喃-2-基甲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺	508.26	2.58

[0366]

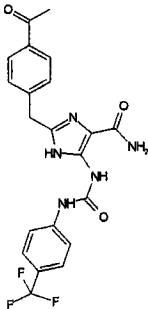
"A86"	5-[3-(4-丁基苯基)脲基]-2-[5-(4-苯基哌啶-1-羰基)呋喃-2-基甲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺 	570.28	2.91
"A87"	5-[3-(4-丁基苯基)脲基]-2-[5-(4-甲基哌啶-1-羰基)呋喃-2-基甲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺 	507.26	3.02
"A88"	5-[3-(4-丁基苯基)脲基]-2-[5-(哌啶-1-羰基)呋喃-2-基甲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺 	493.25	2.94
"A89"	5-[3-(4-丁基苯基)脲基]-2-(5-环丙基氨基甲酰基呋喃-2-基甲基)-1H-咪唑-4-甲酰胺 	465.22	2.79
"A90"	5-[3-(4-丁基苯基)脲基]-2-[5-(甲基丙基氨基甲酰基)呋喃-2-基甲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺 	481.25	2.91

[0367]

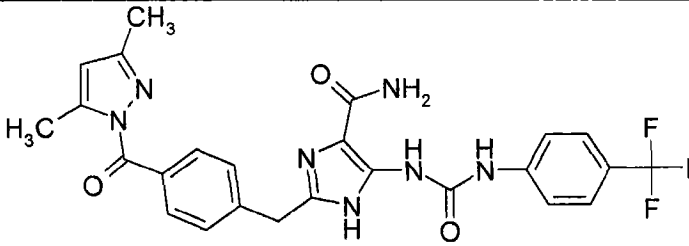
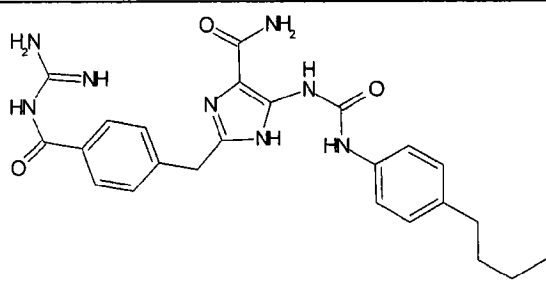
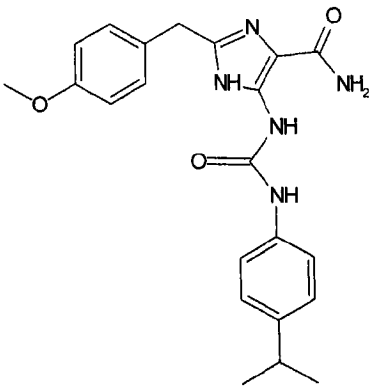
"A91"	5-[3-(4-丁基苯基)脲基]-2-{5-[4-(2-羟基乙基)哌啶-1-羰基]咪唑-2-基甲基}-1H-咪唑-4-甲酰胺	537.27	2.73
"A94"	5-[3-(4-丁基苯基)脲基]-2-[4-(吗啉-4-羰基)苄基]-1H-咪唑-4-甲酰胺	505.25	2.75
"A103"	2-{4-[2-(1H-咪唑-4-基)乙基氨基甲酰基]苄基}-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺 	541.18	

[0368] 可通过本领域技术人员公知的方法制备以下化合物。优选通过来自上述化合物的实施例 1 和 2 的合成方法制备它们。

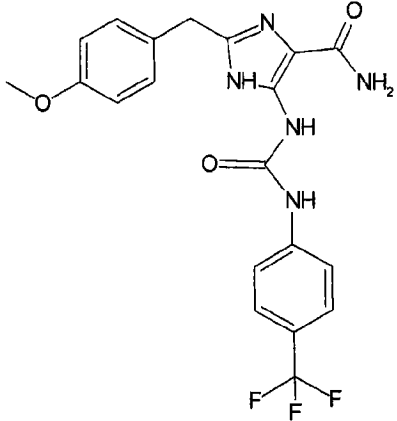
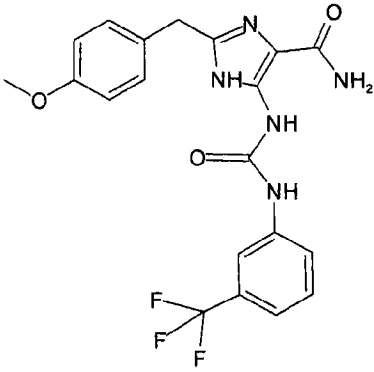
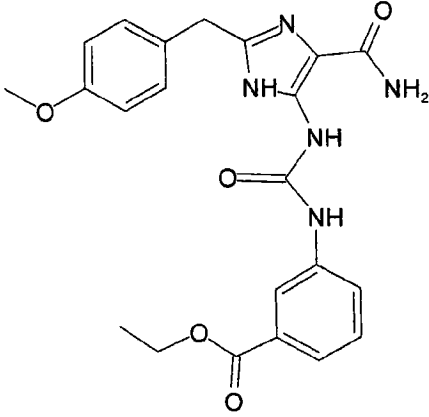
[0369]

化合物 编号	命名和/或结构	ESI [M+ H] ⁺	HPLC (保留 时间 /min) 方法
"B1"	 2-(4-乙酰基苄基)-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺	446	

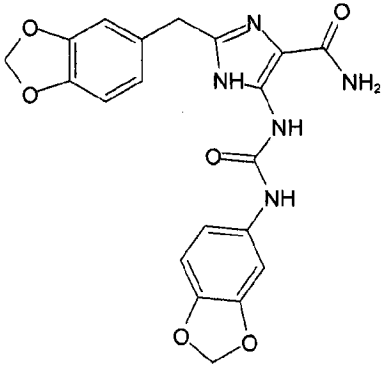
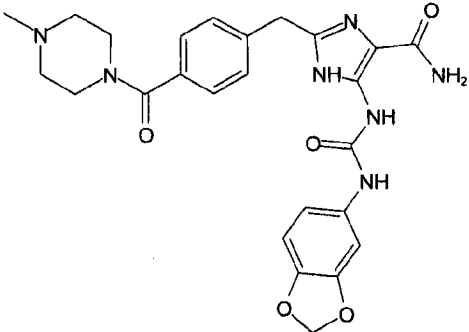
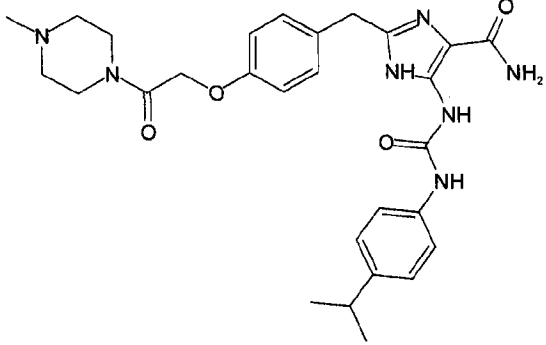
[0370]

"B2"	 2-[4-(3,5-二甲基吡唑-1-羰基)苄基]-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺	526	
"B3"	 5-[3-(4-丁基苯基)脲基]-2-(4-胍基羰基苄基)-1H-咪唑-4-甲酰胺	478	
"B4"	 5-[3-(4-异丙基苯基)脲基]-2-(4-甲氧基苄基)-1H-咪唑-4-甲酰胺	408	2.76

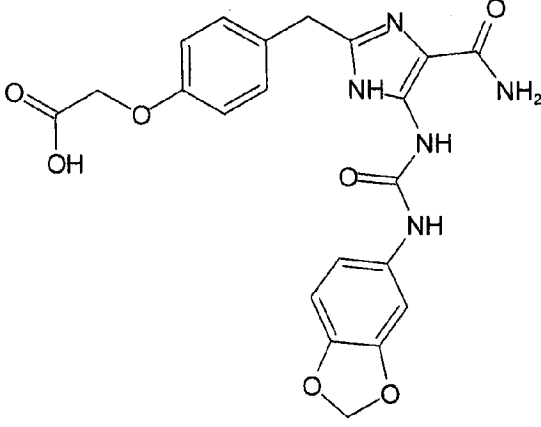
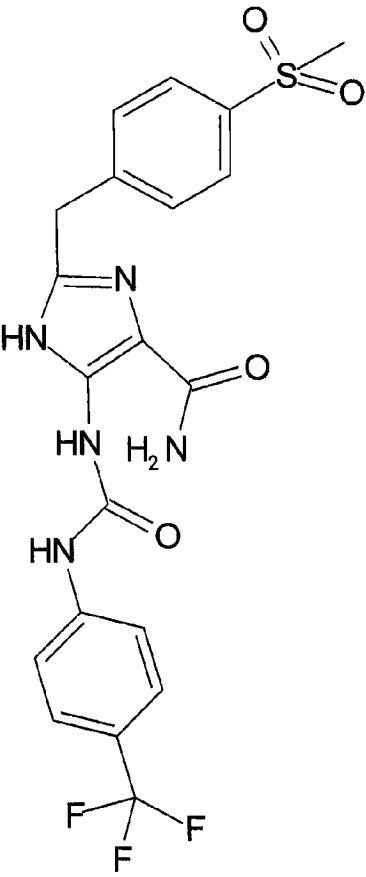
[0371]

"B5"	 2-(4-甲氧基苄基)-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺	434	2.73
"B6"	 2-(4-甲氧基苄基)-5-[3-(3-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺	434	2.72
"B7"	 3-{3-[5-氨基甲酰基-2-(4-甲氧基苄基)-3H-咪唑-4-基]脲基}苯甲酸酯	438	2.65

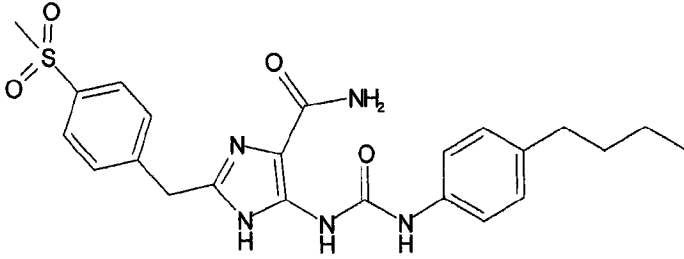
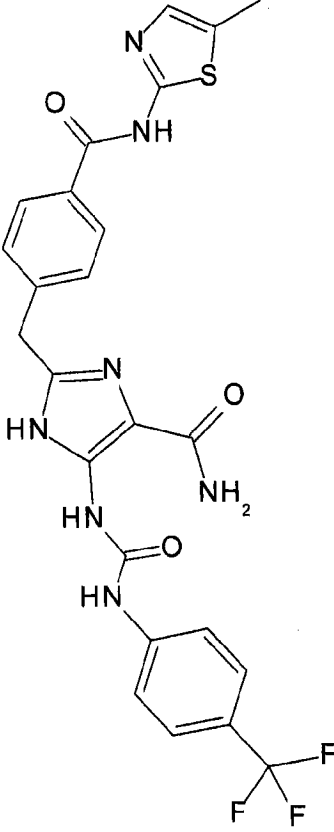
[0372]

"B8"	 2-(3-苯并-1,3-间二氧杂环戊烯-5-基甲基-5-(3-苯并-1,3-间二氧杂环戊烯-5-基脲基)-1H-咪唑-4-甲酰胺	424	2.43
"B9"	 5-(3-苯并-1,3-间二氧杂环戊烯-5-基脲基)-2-[4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苄基]-1H-咪唑-4-甲酰胺	507	2.10
"B10"	 5-[3-(4-异丙基苯基)脲基]-2-[4-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-氧代乙氧基]苄基]-1H-咪唑-4-甲酰胺	535	2.44

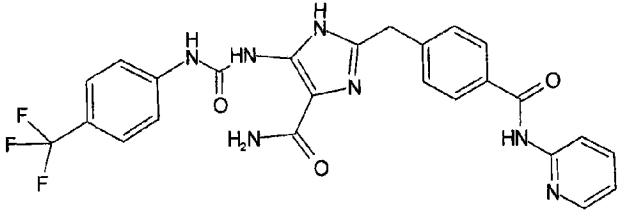
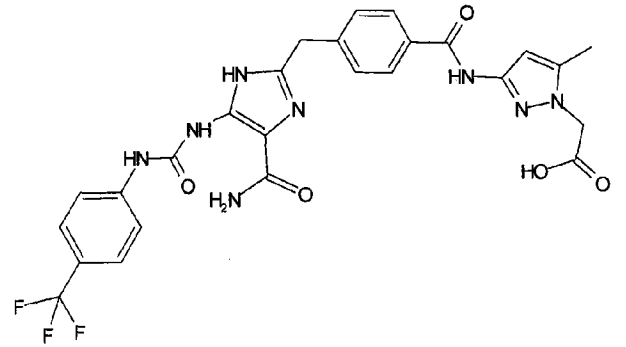
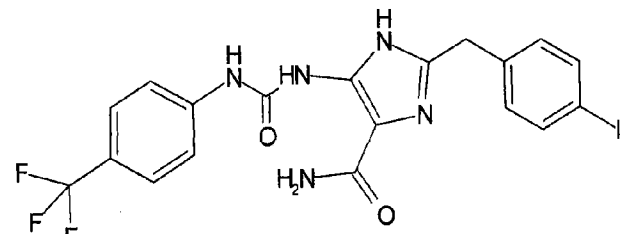
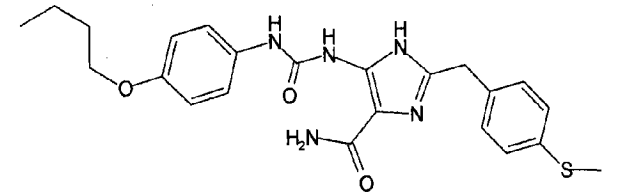
[0373]

"B11"	 {4-[5-(3-苯并-1,3-间二氧杂环戊烯-5-基脲基)-4-氨基甲基-1H-咪唑-2-基甲基]苯氧基}乙酸	454	2.29
"B12"	 2-(4-甲磺酰基苄基)-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺	482	

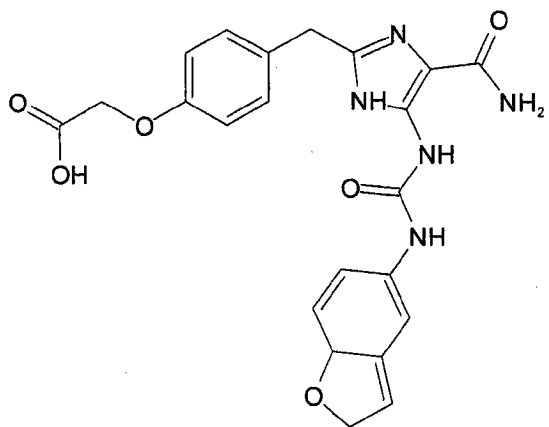
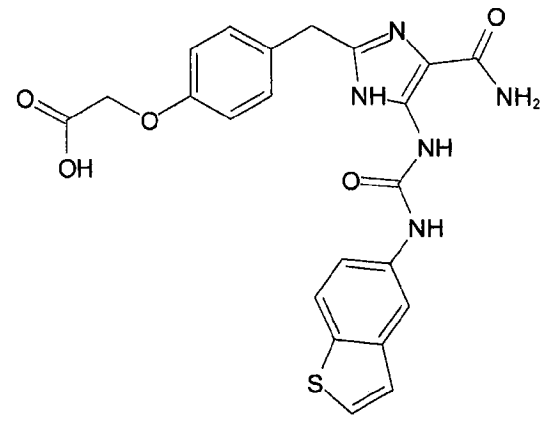
[0374]

"B13"	 5-[3-(4-丁基苯基)脲基]-2-(4-甲磺酰基苄基)-1H-咪唑-4-甲酰胺	471	
"B14"	 2-[4-(5-甲基噻唑-2-基氨基甲酰基)苄基]-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺	545	

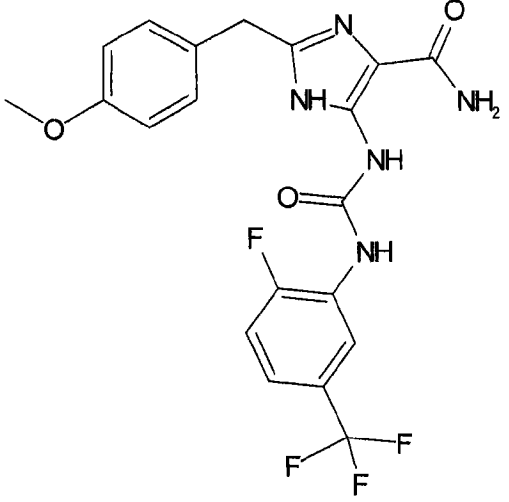
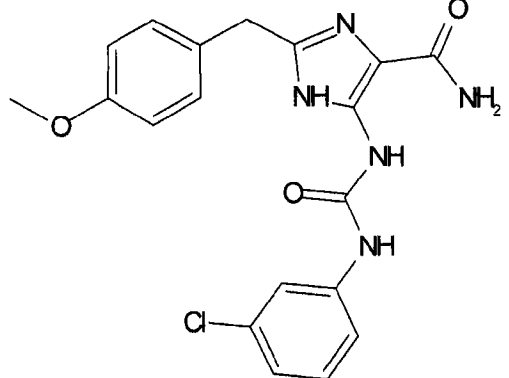
[0375]

"B15"	 2-[4-(吡啶-2-基氨基甲酰基)苄基]-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺	524	
"B16"	 [3-(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯甲酰基氨基)-5-甲基吡唑-1-基]乙酸	586	2.62
"B17"	 2-(4-碘苄基)-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺	530	
"B18"	 5-[3-(4-丁氧基苯基)脲基]-2-(4-甲基硫烷基苄基)-1H-咪唑-4-甲酰胺	455	

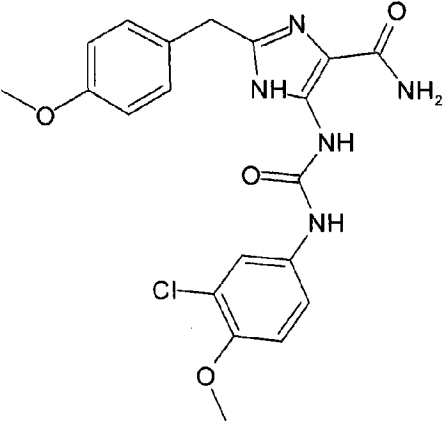
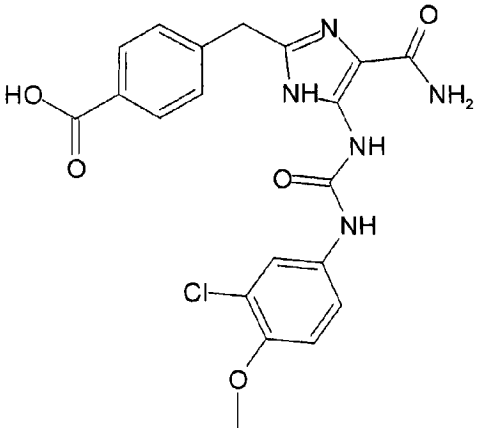
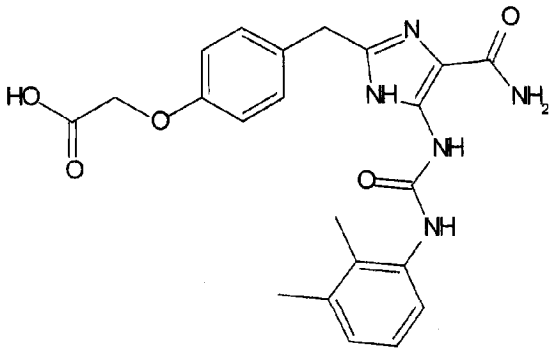
[0376]

"B19"	 (4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(2,7a-二氢苯并呋喃-5-基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯氧基)乙酸	452	2.24
"B20"	 {4-[5-(3-苯并[b]噻吩-5-基脲基)-4-氨基甲酰基-1H-咪唑-2-基甲基]苯氧基}乙酸	466	2.46

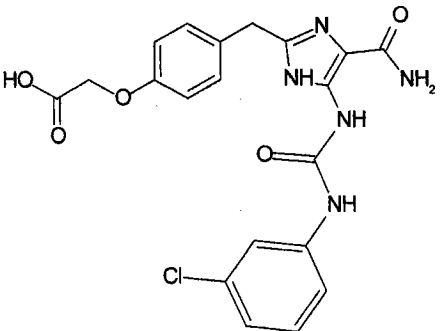
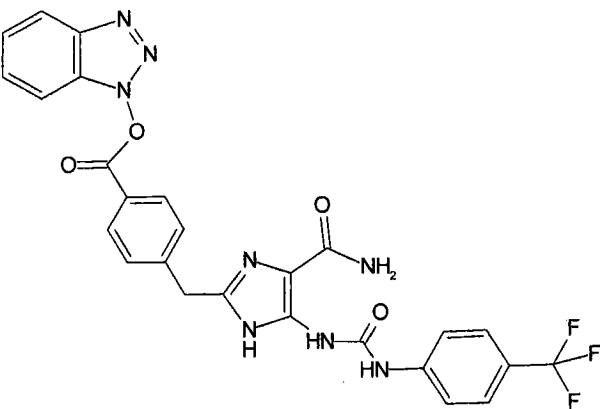
[0377]

"B21"	 5-[3-(2-氟-5-三氟甲基苯基)脲基]-2-(4-甲氧基苄基)-1H-咪唑-4-甲酰胺	452	2.76
"B22"	 5-[3-(3-氯苯基)脲基]-2-(4-甲氧基苄基)-1H-咪唑-4-甲酰胺	401	2.64

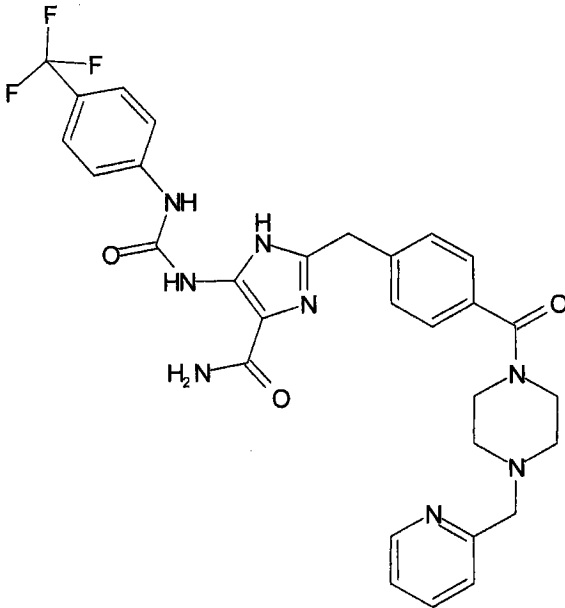
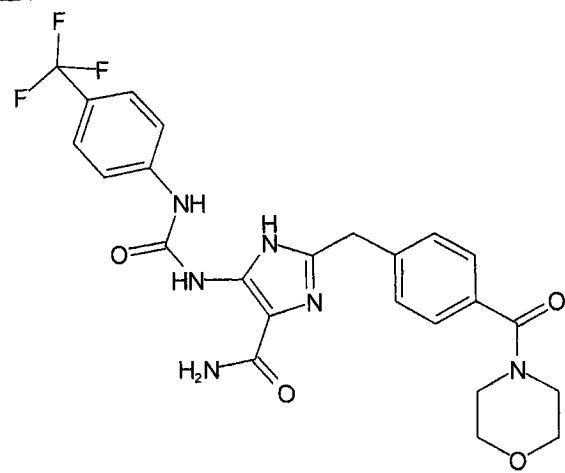
[0378]

"B23"	 5-[3-(3-氯-4-甲氧基苯基)脲基]-2-(4-甲氧基苄基)-1H-咪唑-4-甲酰胺	431	2.56
"B24"	 4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(3-氯-4-甲氧基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯甲酸	445	2.43
"B25"	 (4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(2,3-二甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯氧基)乙酸	438	2.39

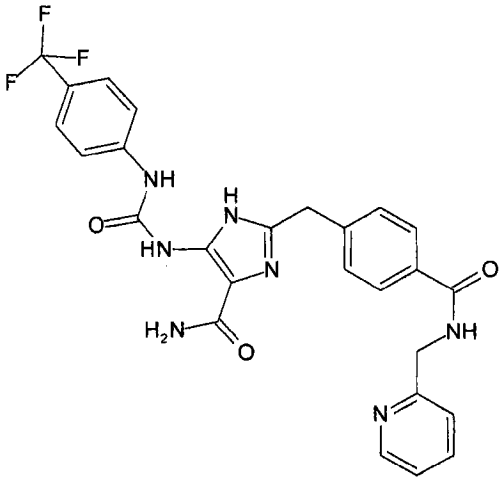
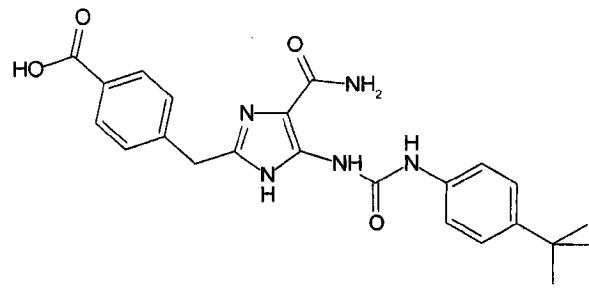
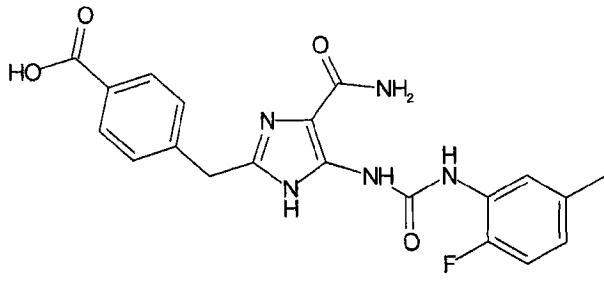
[0379]

"B26"	 (4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(3-氯苯基)咪唑基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯氧基)乙酸	445	2.46
"B27"	 4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-三氟甲基苯基)咪唑基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯甲酸苯并三唑-1-基酯	565	

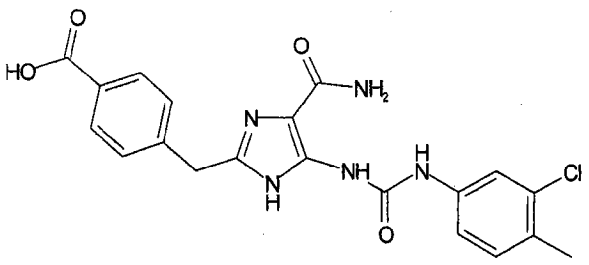
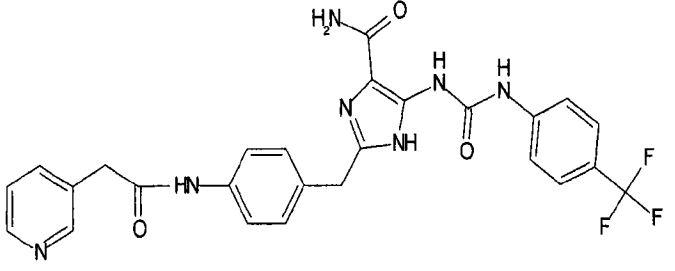
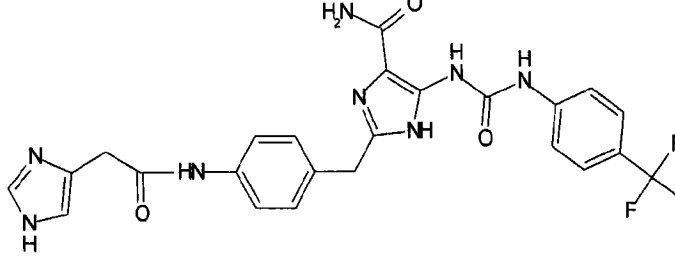
[0380]

"B28"	 2-[4-(4-吡啶-2-基甲基哌嗪-1-羰基)苄基]-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺	608	2.45
"B29"	 2-[4-(吗啉-4-羰基)苄基]-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺	517	2.55

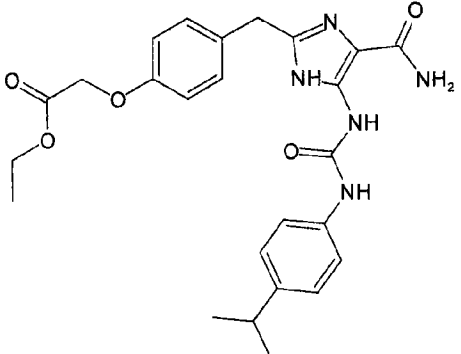
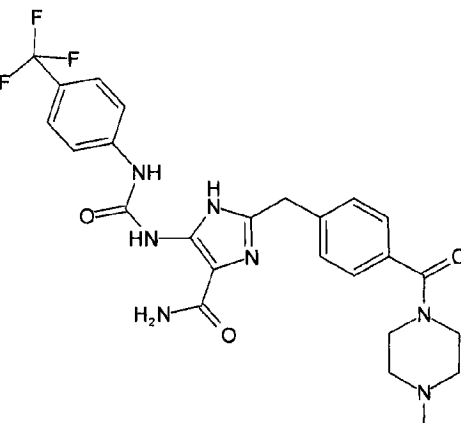
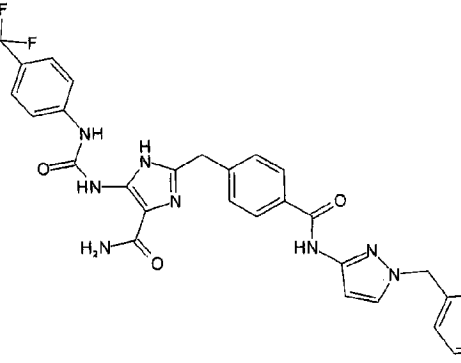
[0381]

"B30"	 2-{4-[(吡啶-2-基甲基)氨基甲酰基]苄基}-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺	538	2.45
"B31"	 4-{5-[3-(4-叔丁基苯基)脲基]-4-氨基甲酰基-1H-咪唑-2-基甲基}苯甲酸	436	2.61
"B32"	 4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(2-氟-5-甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯甲酸	412	2.47

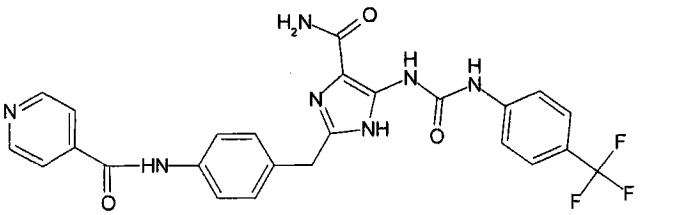
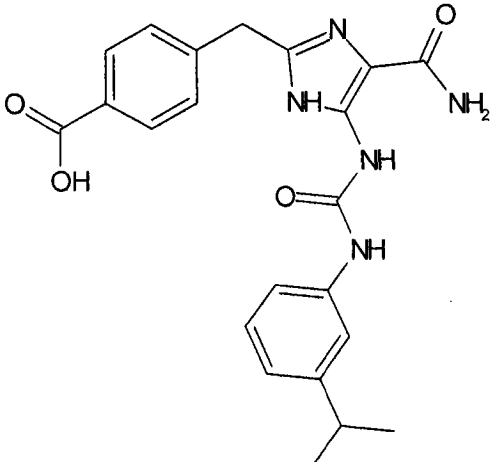
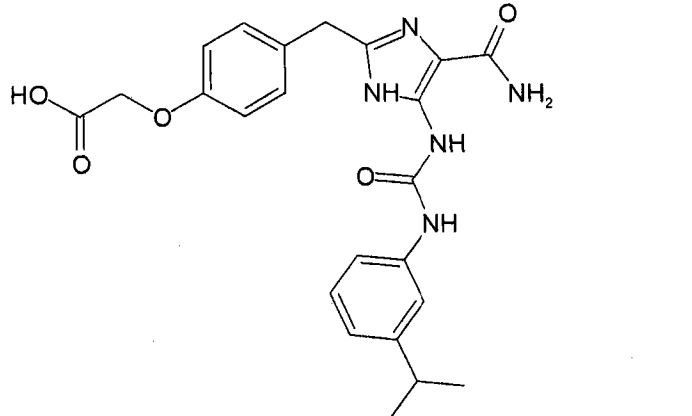
[0382]

"B33"	 4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(3-氯-4-甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯甲酸	429	2.57
"B34"	 2-[4-(2-吡啶-3-基乙酰氨基)苄基]-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺	538	2.51
"B35"	 2-[4-(2-1H-咪唑-4-基乙酰氨基)苄基]-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺	527	2.49

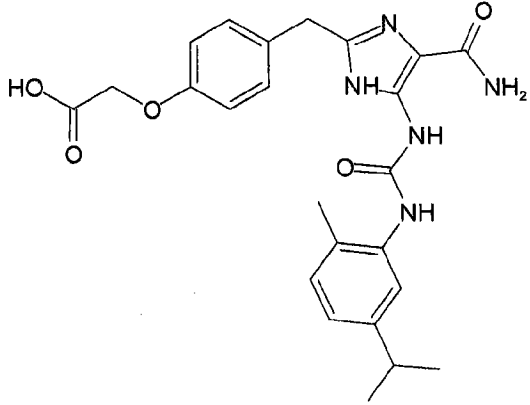
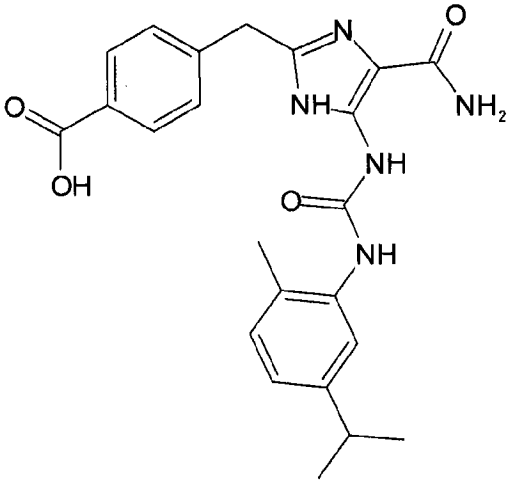
[0383]

"B36"	 (4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-异丙基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯氧基)乙酸乙酯	481	2.81
"B37"	 2-[4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)苄基]-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺	531	2.40
"B38"	 2-[4-(1-吡啶-2-基甲基-1H-吡唑-3-基氨基甲酰基)苄基]-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺	605	2.51

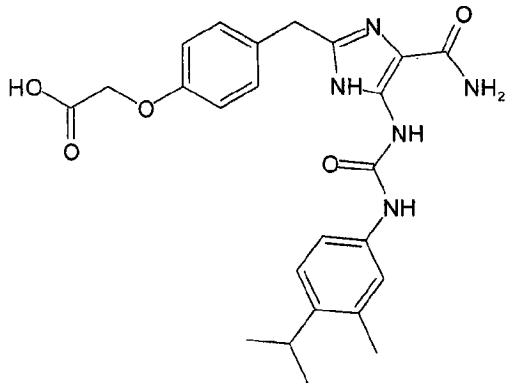
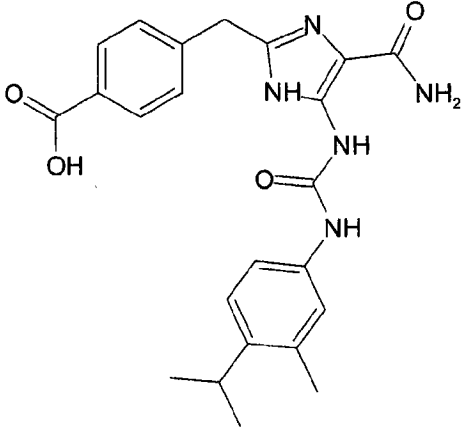
[0384]

"B39"	 N-(4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯基)异烟酰胺	524	2.45
"B40"	 4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(3-异丙基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯甲酸	422	2.59
"B41"	 (4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(3-异丙基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯氧基)乙酸	452	2.59

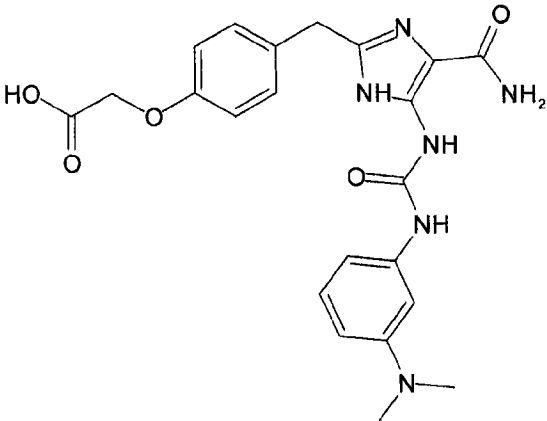
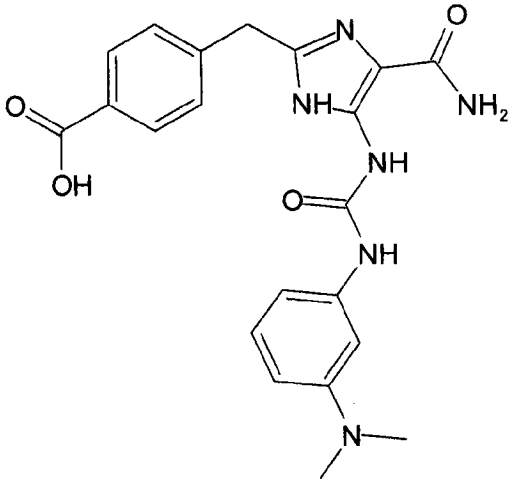
[0385]

"B42"	 (4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(5-异丙基-2-甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯氧基)乙酸	467	2.61
"B43"	 4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(5-异丙基-2-甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯甲酸	436	2.61

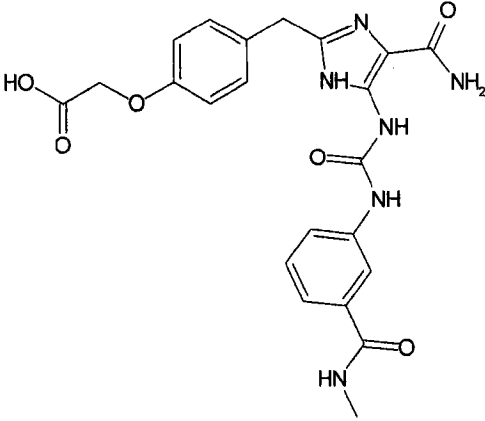
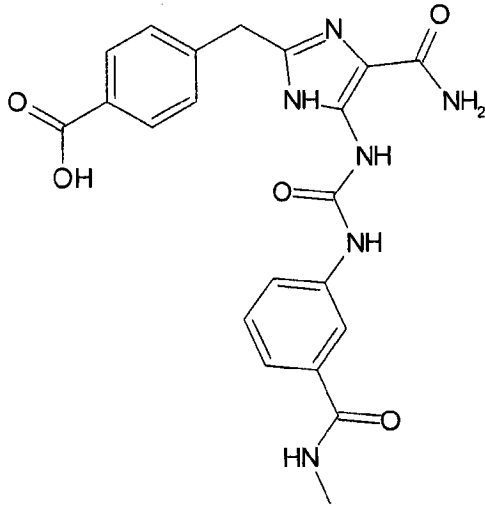
[0386]

"B44"	 (4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-异丙基-3-甲基苯基)脬基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯氧基)乙酸	467	2.61
"B45"	 4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-异丙基-3-甲基苯基)脬基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯甲酸	436	2.65

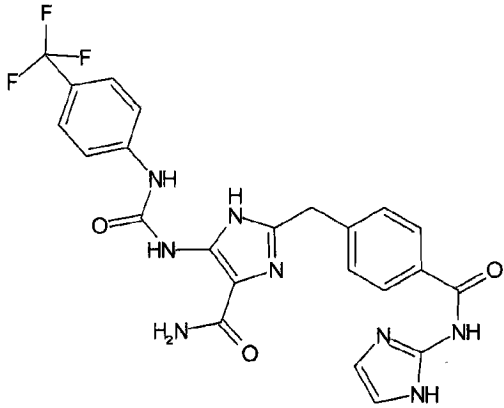
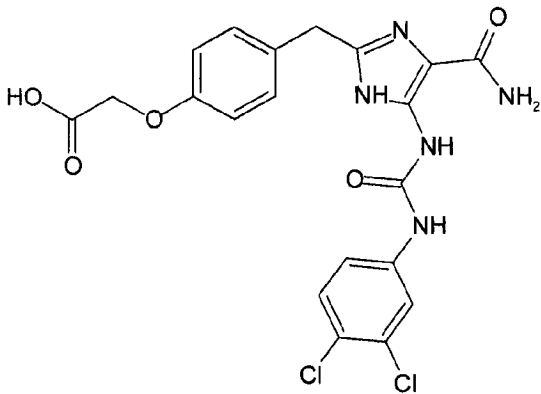
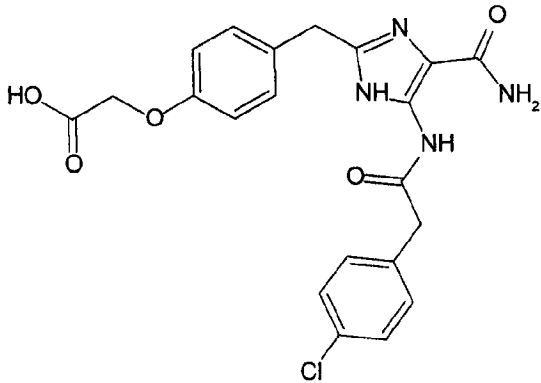
[0387]

"B46"	 (4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(3-二甲基氨基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯氧基)乙酸	453	1.98
"B47"	 4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(3-二甲基氨基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯甲酸	423	1.99

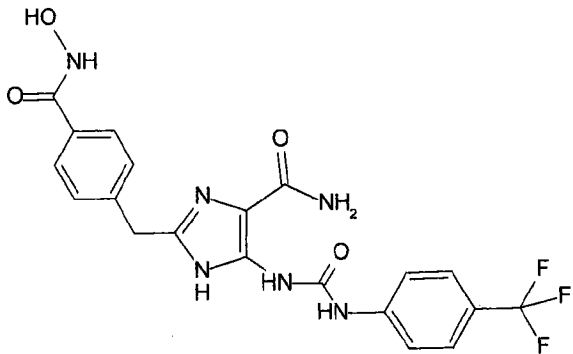
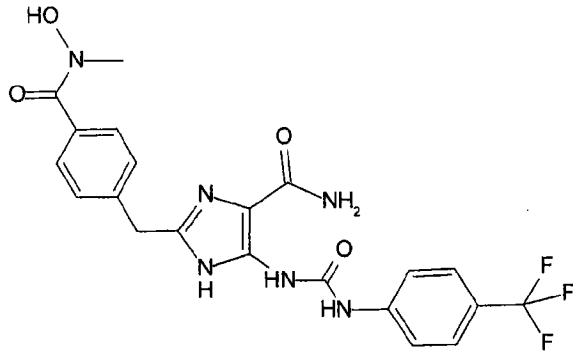
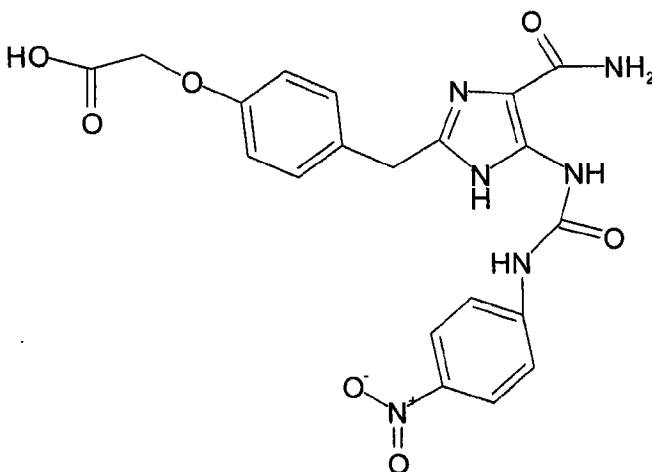
[0388]

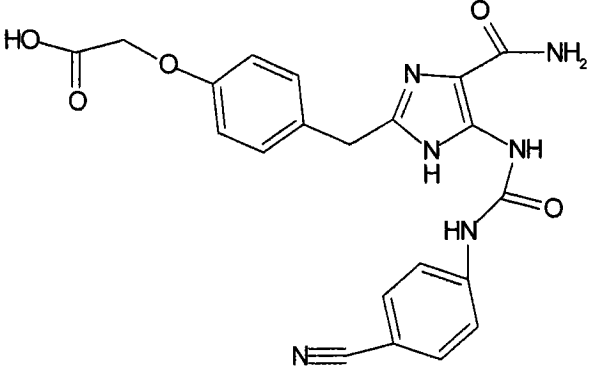
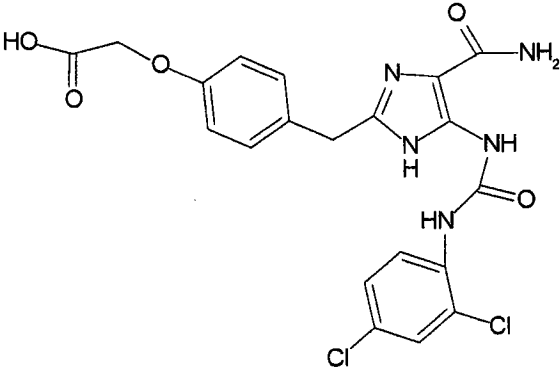
"B48"	 (4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(3-甲基氨基甲酰基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯氧基)乙酸	467	2.09
"B49"	 4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(3-甲基氨基甲酰基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯甲酸	437	2.09

[0389]

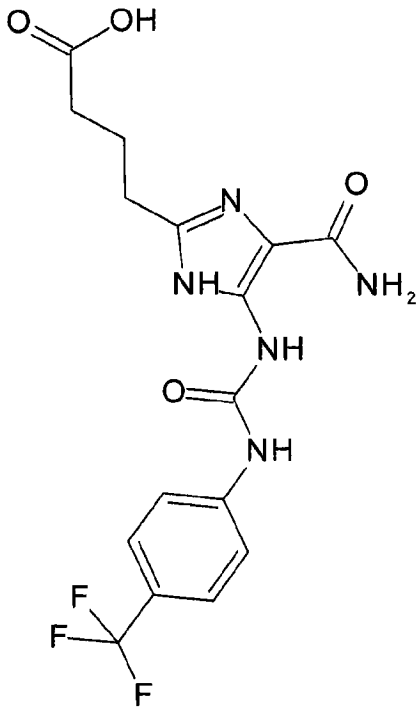
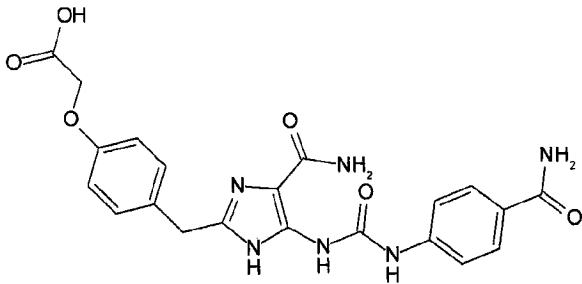
"B50"	 2-[4-(1H-咪唑-2-基氨基甲酰基)苄基]-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺	513	2.49
"B51"	 (4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(3,4-二氯苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯氧基)乙酸	479	2.59
"B52"	 (4-{4-氨基甲酰基-5-[2-(4-氯苯基)乙酰基氨基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯氧基)乙酸	444	2.39

[0390]

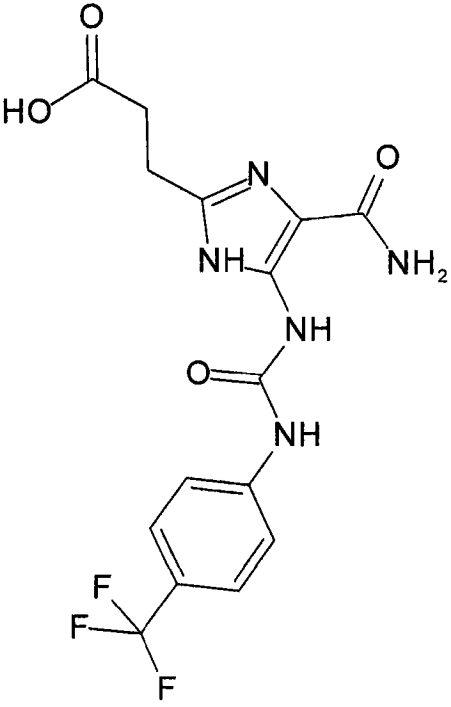
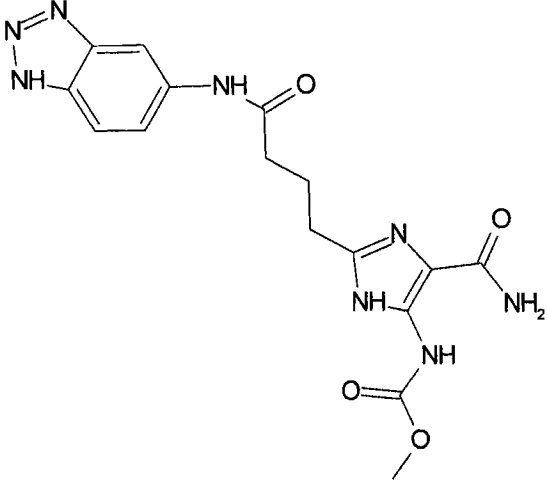
"B53"	 2-(4-羟基氨基甲酰基苄基)-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脬基]-1H-咪唑-4-甲酰胺	463	2.42
"B54"	 2-[4-(羟甲基氨基甲酰基)苄基]-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脬基]-1H-咪唑-4-甲酰胺	477	2.48
"B55"	 (4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-硝基苯基)脬基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯氧基)乙酸	455	2.65

"B56"	 (4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-氰基苯基)咪唑-2-基甲基}苯氧基)乙酸	435	2.04
"B57"	 (4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(2,4-二氯苯基)咪唑-2-基甲基}苯氧基)乙酸	479	3.02

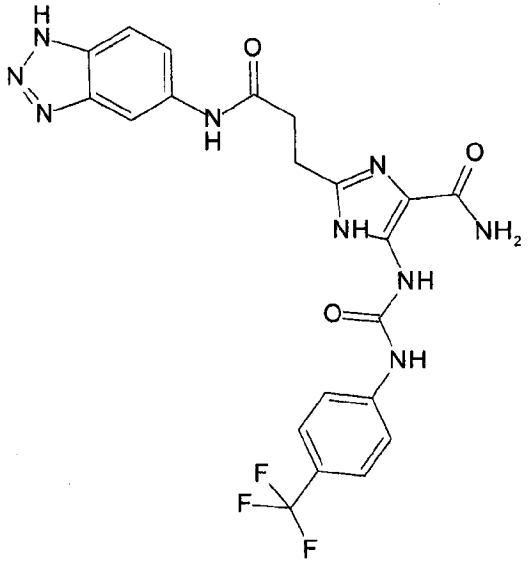
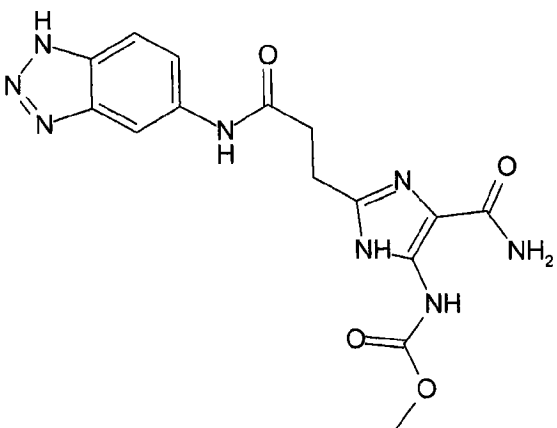
[0392]

"B58"	 4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脬基]-1H-咪唑-2-基}丁酸	400	2.35
"B59"	 (4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-氨基甲酰基苯基)脬基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯氧基)乙酸	453	2.17

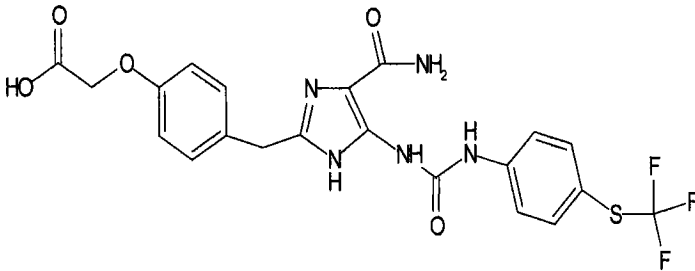
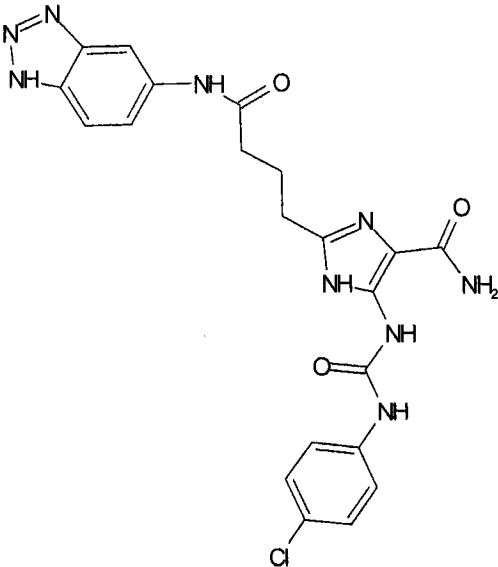
[0393]

"B60"	 3-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基}丙酸	386	2.68
"B61"	 {2-[3-(1H-苯并三唑-5-基氨基甲酰基)丙基]-5-氨基甲酰基-3H-咪唑-4-基}氨基甲酸酯	387	2.16

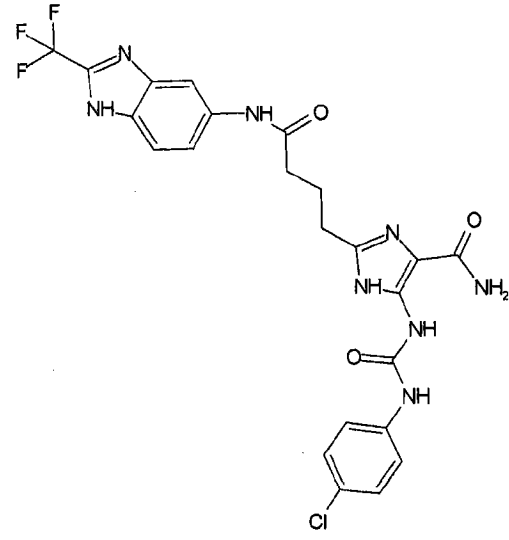
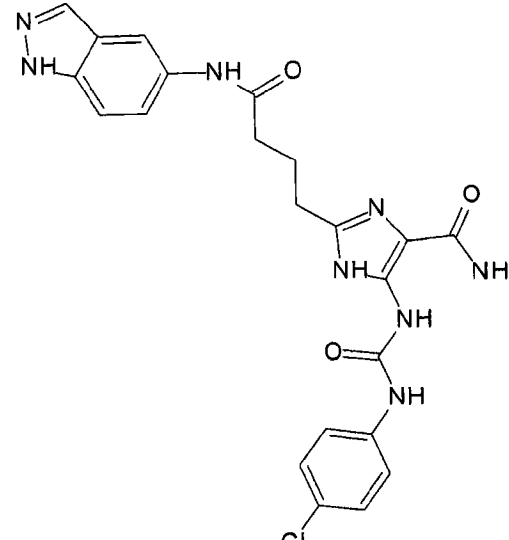
[0394]

"B62"	 2-[2-(1H-苯并三唑-5-基氨基甲酰基)乙基]-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酰胺	502	2.70
"B63"	 {2-[2-(1H-苯并三唑-5-基氨基甲酰基)乙基]-5-氨基甲酰基-3H-咪唑-4-基}氨基甲酸甲酯	373	2.19

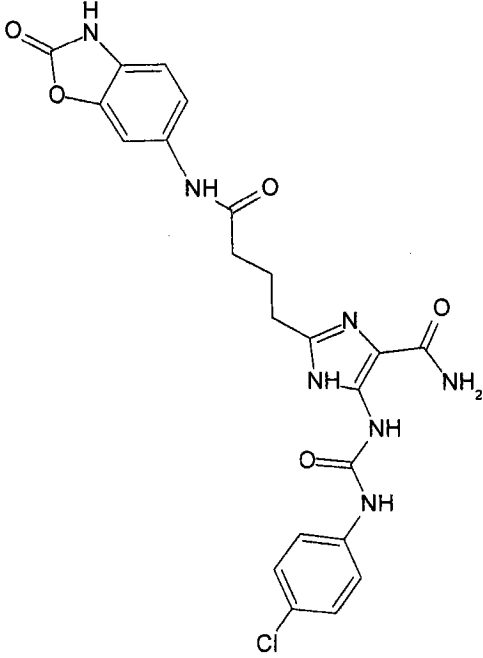
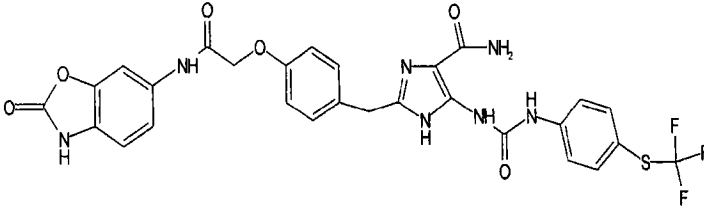
[0395]

"B64"	 (4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-三氟甲基硫烷基苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基甲基}苯氧基)乙酸	510	3.06
"B65"	 2-[3-(1H-苯并三唑-5-基氨基甲酰基)丙基]-5-[3-(4-氯苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酸	483	2.53

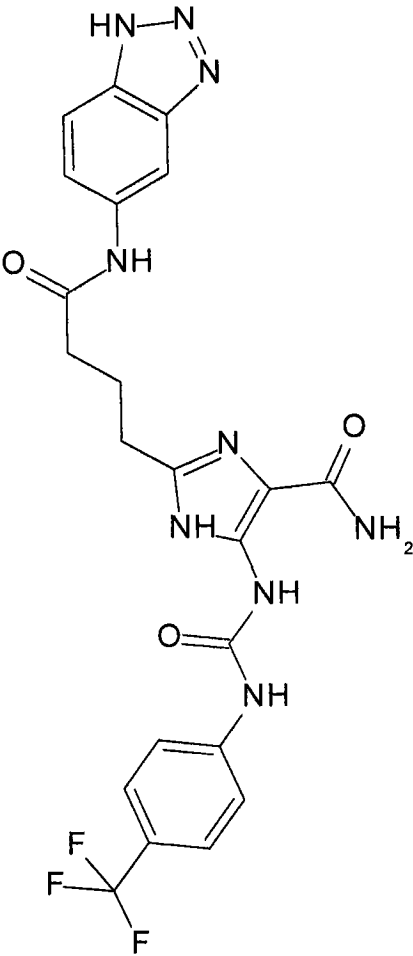
[0396]

"B66"	 5-[3-(4-氯苯基)脲基]-2-[3-(2-三氟甲基-1H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)丙基]-1H-咪唑-4-甲酸	550	2.71
"B67"	 5-[3-(4-氯苯基)脲基]-2-[3-(1H-1,2,4-三唑-5-基氨基甲酰基)丙基]-1H-咪唑-4-甲酸	482	2.55

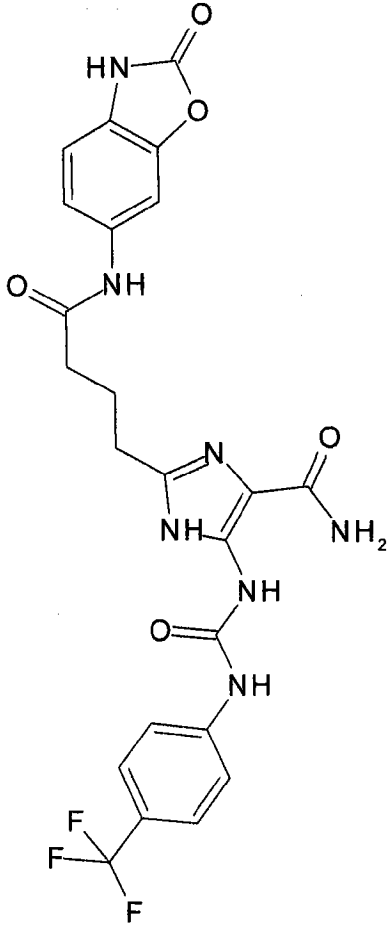
[0397]

"B68"	 5-[3-(4-氯苯基)脲基]-2-[3-(2-氧代-2,3-二氢苯并噁唑-6-基氨基甲酰基)丙基]-1H-咪唑-4-甲酸	499	2.57
"B69"	 2-{4-[2-氧代-2,3-二氢苯并噁唑-6-基氨基甲酰基]甲氧基}苄基}-5-[3-(4-三氟甲基硫烷基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酸	643	3.08

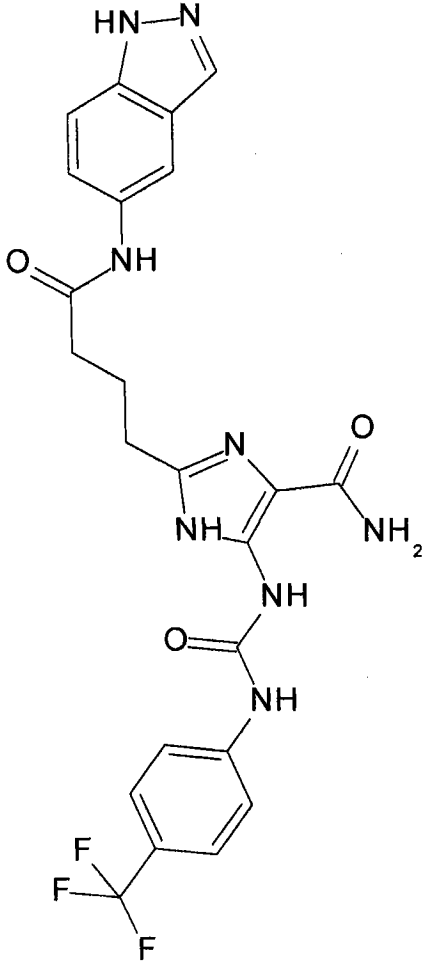
[0398]

"B70"	 2-[3-(1H-苯并三唑-5-基氨基甲酰基)丙基]-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酸	516	2.70
-------	--	-----	------

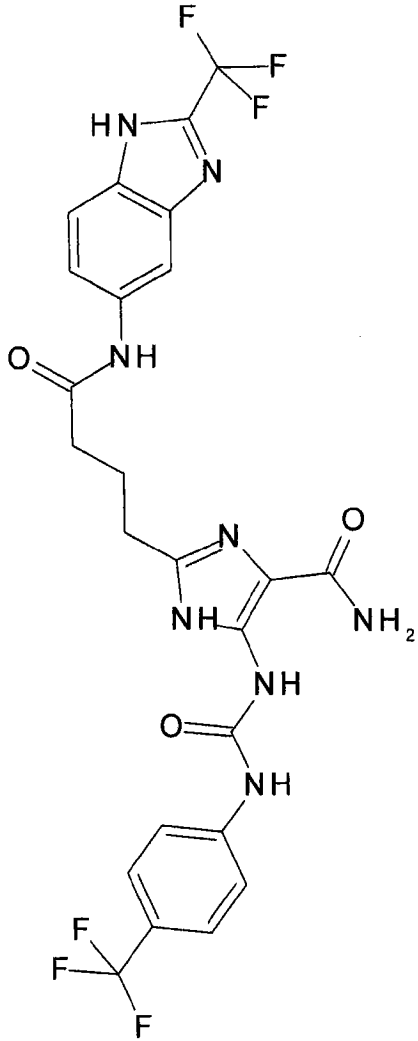
[0399]

"B71"	 2-[3-(2-氧代-2,3-二氢苯并噁唑-6-基氨基甲酰基)丙基]-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酸	532	2.72
-------	--	-----	------

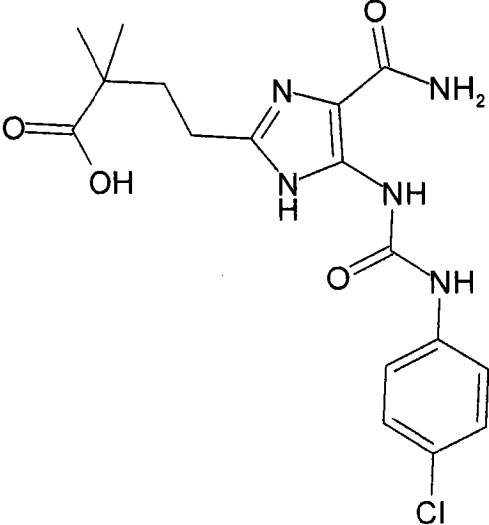
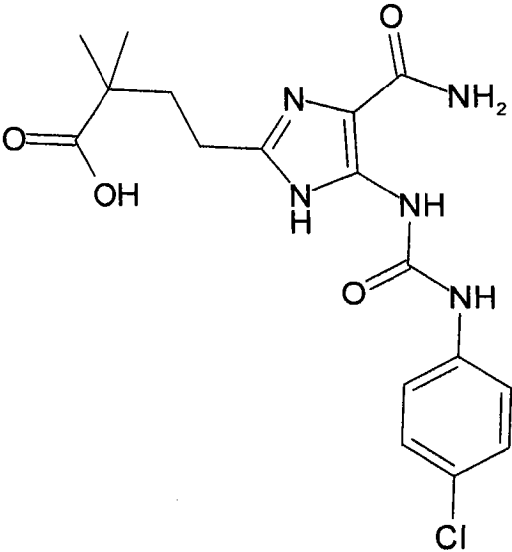
[0400]

"B72"	 2-[3-(1H- 吡唑 -5- 基氨基 甲酰基) 丙基]-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酸	515	2.72
-------	---	-----	------

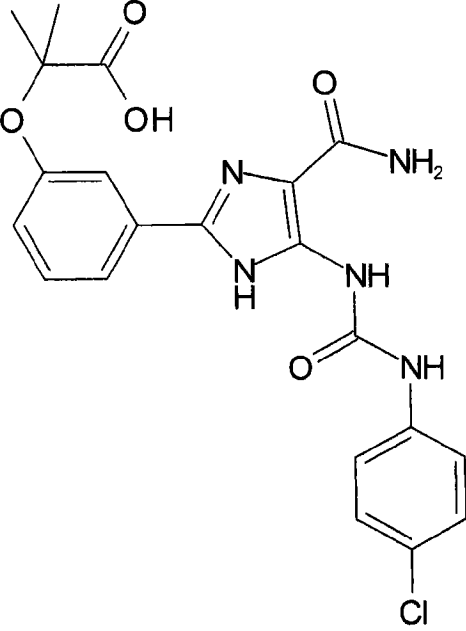
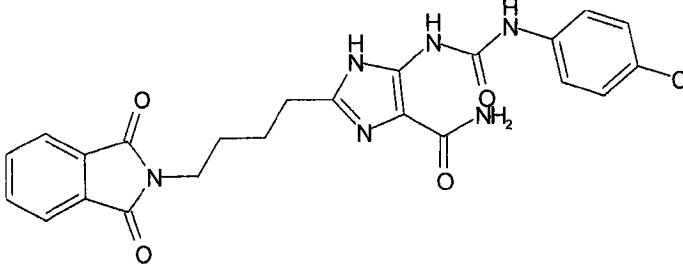
[0401]

"B73"	 2-[3-(2-三氟甲基-1H-苯并咪唑-5-基氨基甲酰基)丙基]-5-[3-(4-三氟甲基苯基)脲基]-1H-咪唑-4-甲酸	583	2.87
-------	---	-----	------

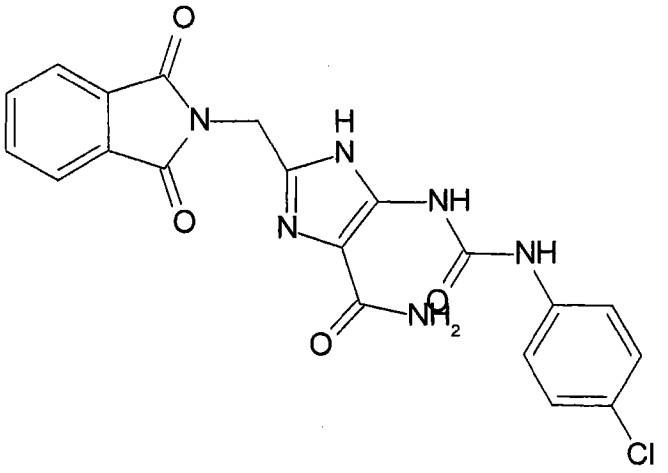
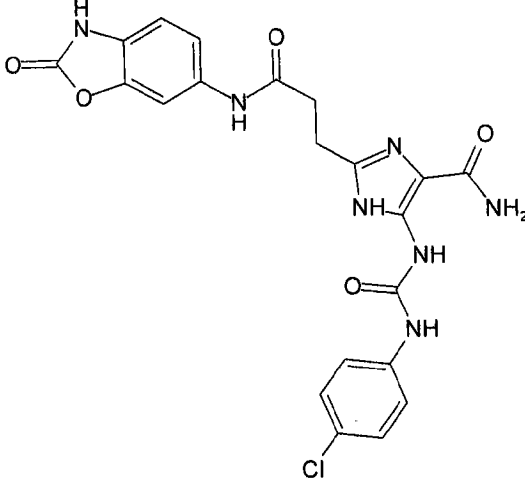
[0402]

"B74"	 2-[2-(2-氧代-2,3-二氢苯并噁唑-6-基氨基 基甲酰基)乙基]-5-[3-(4-三氟甲基苯基) 脲基]-1H-咪唑-4-甲酸	518	2.74
"B75"	 4-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-氯苯基)脲 基]-1H-咪唑-2-基}-2,2-二甲基丁酸	395	2.75

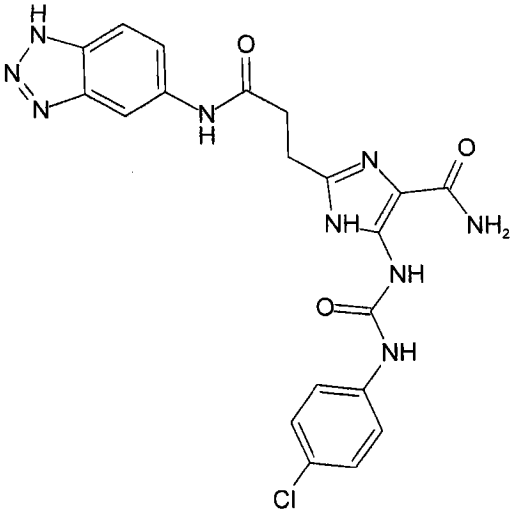
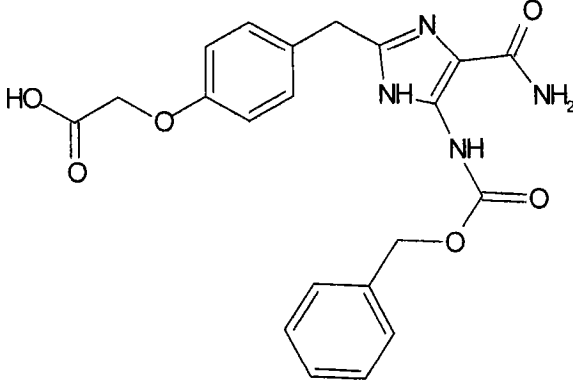
[0403]

"B76"	 2-(3-{4-氨基甲酰基-5-[3-(4-氯苯基)脲基]-1H-咪唑-2-基}苯氧基)-2-甲基丙酸	459	3.17
"B77"	 5-[3-(4-氯苯基)脲基]-2-(1,3-二氧代-1,3-二氢异吲哚-2-基甲基)-1H-咪唑-4-甲酰胺	482	3.04

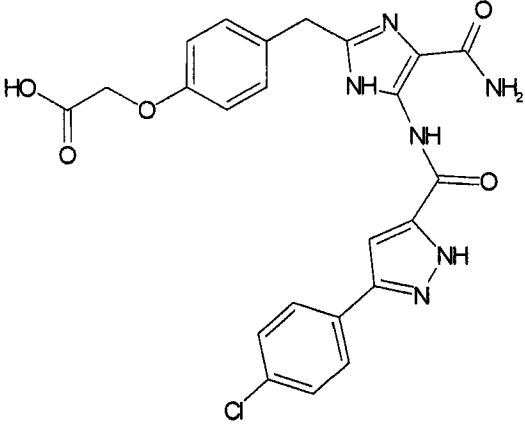
[0404]

"B78"	 5-[3-(4-氯苯基)脲基]-2-(1,3-二氧代-1,3-二氢异吲哚-2-基甲基)-1H-咪唑-4-甲酰胺	440	3.08
"B79"	 5-[3-(4-氯苯基)脲基]-2-[2-(2-氧代-2,3-二氢苯并呋喃-6-基氨基甲酰基)乙基]-1H-咪唑-4-甲酰胺	485	2.60

[0405]

"B80"	 2-[2-(1H-苯并三唑-5-基氨基甲酰基)乙基]-5-[3-(4-氯苯基)脬基]-1H-咪唑-4-甲酰胺	469	2.58
"B81"	 [4-(5-苄氧基羰基氨基-4-氨基甲酰基-1H-咪唑-2-基甲基)苯氧基]乙酸	425	2.59

[0406]

"B82"	 [4-(4-氨基甲酰基-5-{[5-(4-氯苯基)-2H-吡唑-3-羰基]氨基}-1H-咪唑-2-基甲基)苯氧基]乙酸	496	2.85
--------------	--	------------	-------------

[0407] 药理学数据

[0408] 自分泌运动因子抑制（酶测试）

[0409] 表 1

[0410]

化合物 编号	IC50
" A2 "	A
" A6 "	A
" A7 "	A
" A8 "	A
" A9 "	A
" A10 "	A
" A11 "	A
" A12 "	A
" A15 "	A

" A27 "	A
" A30 "	A
" A31 "	A
" A38 "	A
" A1 "	A
" A39 "	A
" A40 "	A
" A41 "	A
" A42 "	A
" A43 "	A
" A49 "	A
" A50 "	A
" A51 "	A
" A54 "	A
" A55 "	A
" A56 "	A
" A57 "	A
" A60 "	A
" A61 "	A
" A62 "	A
" A66 "	A
" A68 "	A
" A71 "	A
" A72 "	A

" A74 "	A
" A84 "	A
" A85 "	A
" A91 "	A
" A93 "	A
" A94 "	A
" A97 "	A
" A102 "	A
" A3 "	B
" A4 "	B
" A5 "	B
" A13 "	B
" A14 "	B
" A16 "	B
" A17 "	B
" A18 "	B
" A19 "	B
" A20 "	B
" A21 "	B
" A22 "	B
" A23 "	B
" A24 "	B
" A25 "	B
" A26 "	B

" A28 "	B
" A28 "	B
" A29 "	B
" A32 "	B
" A33 "	B
" A36 "	B
" A37 "	B
" A44 "	B
" A45 "	B
" A46 "	B
" A47 "	B
" A48 "	B
" A52 "	B
" A53 "	B
" A58 "	B
" A59 "	B
" A63 "	B
" A64 "	B
" A65 "	B
" A67 "	B
" A69 "	B
" A73 "	B
" A75 "	B
" A77 "	B

" A78 "	B
" A79 "	B
" A80 "	B
" A81 "	B
" A82 "	B
" A83 "	B
" A86 "	B
" A87 "	B
" A88 "	B
" A89 "	B
" A90 "	B
" A92 "	B
" A95 "	B
" A96 "	B
" A98 "	B
" A99 "	B
" A100 "	B
" A101 "	B
" A103 "	B
" B75 "	B
" B77 "	B
" B78 "	B
" B79 "	B
" B80 "	B

" B82 "	B
---------	---

[0411]

[0412]

[0413]

[0414]

[0415] IC₅₀ :1 μ M-10 μ M = A

[0416] > 10 μ M = B

[0417] 实施例 A :自分泌运动因子测试 (酶测试)

[0418] 测试描述

[0419] 应用 Amplex Red 试剂间接地测量自分泌运动因子活性。在此测量作为形成的 H₂O₂ 的荧光指示剂的 Amplex Red。具体而言,自分泌运动因子将底物溶血磷脂胆碱 (LPC) 转化为磷酸胆碱和溶血磷脂酸 (LPA)。这一反应之后,使磷酸胆碱与碱性磷酸酶反应以产生无机磷酸和胆碱。在接下来的步骤中,通过胆碱氧化酶氧化胆碱以产生甜菜碱,并形成 H₂O₂。在过氧化物酶 (辣根过氧化物酶) 的存在下, H₂O₂ 与 Amplex Red 试剂以 1 : 1 化学计量反应,并且形成高荧光的试卤灵。以反应依赖性动力学模式测量该荧光,以将来自与本反应无关的可能存在的其它荧光物质的荧光信号校正出去。

[0420] 测试方法

[0421] 将 1.5 μ l 标准溶液或溶解于 20mM Hepes (pH 7.2, 具有最多 7.7% 的 DMSO) 中的各浓度的测试物质 (具有名字为 A(n) 的物质) 与 10 μ l (16ng) 高度纯化的重组自分泌运动因子一起在 384 孔黑色微量滴定板中在 22°C 温育 30 分钟。然后通过添加 5 μ l L-α-溶血磷脂胆碱 (LPC) 而启动该反应,其中 LPC 的终浓度是 75 μ M。在 37°C 将该混合物温育 90 分钟。温育后,加入 Amplex Red 试剂、过氧化物酶 (辣根过氧化物酶) 和胆碱氧化酶,并且立即在 485nm 的激发下用 "Tecan Ultra multimode" 读数器在 612nm 测量荧光。通过检测形成的 H₂O₂ 间接计算自分泌运动因子的活性。

[0422] 材料

[0423] 微量滴定板 :PS 微量板, 384 孔, 小体积, 黑色 Corning, , Cat#3677

[0424] 蛋白质 : 重组自分泌运动因子 (Baculovirale Hi5 表达)

[0425] 底物 : L-α-溶血磷脂胆碱 (鸡蛋);Avanti Polar Lipids#

[0426] 830071P

[0427] 标准品 : C14LPA, Avanti Polar Lipids, Cat#857120P

[0428] 检测试剂 : Amplex Red 试剂, Invitrogen#A12222, 溶于 1.923ml

[0429] DMSO ;过氧化物酶 VI-A 型 (辣根过氧化物酶), 来自

[0430] Sigma#P6782, 溶于 7.45ml 测试缓冲液中 ;胆碱氧化

[0431] 酶, Sigma#C5896, 溶于 2.47ml 测试缓冲液中。

[0432] 检测试剂混合物 :Amplex Red 试剂在测试缓冲液中的 1 : 100 稀释液

[0433] 测试缓冲液 :200mM Tris HCl, Merck, Cat#1.08219, pH 7.9, 0.1%

[0434] BSA, 无脂质, Roche Cat#775835

[0435] 下面的实施例涉及药物 :

[0436] 实施例 B :注射小瓶剂

[0437] 用 2N 盐酸将 100g 式 I 的活性成分和 5g 磷酸氢二钠在 3L 双蒸水中的溶液调至 pH 6.5, 无菌过滤, 将其转移到注射小瓶中, 在无菌条件下冷冻干燥并在无菌条件下对其进行密封。每个注射小瓶包含 5mg 活性成分。

[0438] 实施例 C : 栓剂

[0439] 将 20g 式 I 的活性成分与 100g 大豆卵磷脂和 1400g 可可豆脂的混合物熔化, 倾倒入模具中并使其冷却。每个栓剂包含 20mg 活性成分。

[0440] 实施例 D : 溶液剂

[0441] 由 1g 式 I 的活性成分、9.38g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、28.48g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 和 0.1g 苯扎氯铵在 940ml 双蒸水中制备溶液。将 pH 调至 6.8, 将该溶液制备至 1L 并将其辐射灭菌。该溶液可以以滴眼液的形式使用。

[0442] 实施例 E : 软膏剂

[0443] 在无菌条件下将 500mg 式 I 的活性成分与 99.5g 凡士林混合。

[0444] 实施例 F : 片剂

[0445] 将 1kg 式 I 的活性成分、4kg 乳糖、1.2kg 土豆淀粉、0.2kg 滑石粉和 0.1kg 硬脂酸镁的混合物按照常规方法压制, 获得片剂, 以此方式使每一片剂包含 10mg 活性成分。

[0446] 实施例 G : 糖锭剂 (Dragee)

[0447] 按照类似于实施例 E 的方法压制片剂并随后按照常规方法用蔗糖、土豆淀粉、滑石粉、黄蓍胶和染料的包衣材料进行包衣。

[0448] 实施例 H : 胶囊剂

[0449] 将 2kg 式 I 的活性成分按照常规方法装入硬明胶胶囊中, 以此方式使每粒胶囊包含 20mg 活性成分。

[0450] 实施例 I : 安瓿剂

[0451] 将 1kg 式 I 的活性成分在 60L 双蒸水中的溶液进行无菌过滤, 转移至安瓿中, 在无菌条件下冷冻干燥并在无菌条件下密封。每一安瓿包含 10mg 活性成分。