[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
C07D 513/04 (2006.01)
A61K 31/429 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780021166.X

[43] 公开日 2009 年 6 月 24 日

[11] 公开号 CN 101466717A

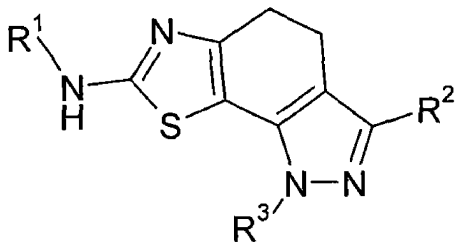
[22] 申请日 2007.3.27
[21] 申请号 200780021166.X
[30] 优先权
[32] 2006.4.6 [33] EP [31] 06112297.4
[86] 国际申请 PCT/EP2007/052916 2007.3.27
[87] 国际公布 WO2007/115933 德 2007.10.18
[85] 进入国家阶段日期 2008.12.8
[71] 申请人 贝林格尔.英格海姆国际有限公司
地址 德国英格海姆
[72] 发明人 马赛厄斯·格劳尔特 尤多·梅尔
马赛厄斯·霍夫曼 斯蒂芬·朔伊勒
安妮·T·乔尔根森
亚历山大·波奇
特里克西·布兰德尔
克里斯托夫·霍恩科
斯蒂芬·布雷特费尔德
克劳斯·厄尔布 迈克尔·皮珀
英戈·普拉格斯特
[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
代理人 张平元
权利要求书 17 页 说明书 138 页

[54] 发明名称

噻唑基 - 二氢 - 吲唑

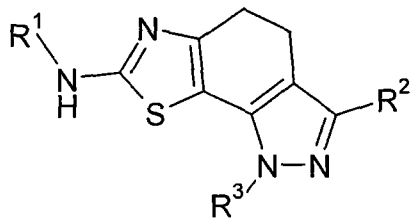
[57] 摘要

本发明涉及新的通式(I)的噻唑基 - 二氢 - 吲唑，其中基团 R^1、R^2 及 R^3 各自如权利要求与说明书中所定义，它们的互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体及其混合物，以及任选地为其药理学上可接受的酸加成盐、溶剂合物以及水合物的形式，以及制备这些噻唑基 - 二氢 - 吲唑的方法，及其作为药物的用途。



(I)

1. 通式(I)化合物



(I)

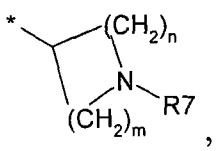
其中

R^1 表示氢、CO-CH_3、CO-CH_2-R^4、CO-CHMe-R^4、CO-OR^4、CO-SR^4、CO-NH_2、CO-NHR^4;

R^2 表示选自下列的基团：C_{3-6}-环烷基、C_{1-4}-烷基-C_{3-6}-环烷基、C_{2-4}-烯基-C_{3-6}-环烷基、C_{2-4}-炔基-C_{3-6}-环烷基、C_{5-6}-环烯基、C_{1-6} 烷基-C_{5-6}-环烯基、C_{2-4}-烯基-C_{5-6}-环烯基、C_{2-4}-炔基-C_{5-6}-环烯基、C_{5-6}-环炔基、C_{1-6}-烷基-C_{5-6}-环炔基、C_{2-4}-烯基-C_{5-6}-环炔基和 C_{2-4}-炔基-C_{5-6}-环炔基，其任选被一或两个基团 CH_3、F、OCH_3、OH 或 NH_2 所取代;

R^3 表示选自下列的基团：C_6-C_{14}-芳基、C_{1-6}-烷基-C_6-C_{14}-芳基、C_{2-6}-烯基-C_6-C_{14}-芳基、C_{2-6} 炔基-C_6-C_{14}-芳基、C_5-C_{10}-杂芳基、C_{1-12}-烷基-C_5-C_{10}-杂芳基、C_{3-12}-烯基-C_5-C_{10}-杂芳基、C_{3-12}-炔基-C_5-C_{10}-杂芳基、C_{3-6}-环烷基、C_{1-6}-烷基-C_{3-6}-环烷基、C_{2-4}-烯基-C_{3-6}-环烷基、C_{2-4}-炔基-C_{3-6}-环烷基、C_{5-6}-环烯基、C_{1-6}-烷基-C_{5-6}-环烯基、C_{2-4}-烯基-C_{5-6}-环烯基、C_{2-4}-炔基-C_{5-6}-环烯基、C_{5-6}-环炔基、C_{1-6}-烷基-C_{5-6}-环炔基、C_{2-4}-烯基-C_{5-6}-环炔基-和 C_{2-4}-炔基-C_{5-6}-环炔基，其任选被基团 R^5 以及至多三个基团 R^6 所取代;

或表示任选被取代的下式基团



,

其中

n、m 彼此独立地表示 1 或 2;

R^4 表示任选被取代的选自下列的基团：C_{1-4}-烷基、C_{2-10}-烯基、C_{2-10}-炔基、C_{3-6}-环烷基-C_{1-4}-烷基、C_{3-6}-环烷基-C_{3-10}-烯基、C_{3-6}-环烷基-C_{3-10}-炔基、C_6-C_{14}-芳基、C_6-C_{14}-芳基-C_{1-4}-烷基、C_5-C_{10}-杂芳基、C_5-C_{10}-杂芳基-C_{1-4}-烷基-和卤代烷基;

R^5 表示 $CONR^8R^9$、NR^8COR^9、NR^8R^9、OR^9、-C_{1-4}-烷基-$CONR^8R^9$;

R^6 其可相同或不同，表示 F、Cl、Br、OH、CN、CF_3、CHF_2，或表示任选被取代的选自下列的基团：-O-C_{1-3}-烷基、-O-C_{3-4}-烯基、-O-C_{3-4}-炔基、C_{1-3}-烷基、C_{2-6}-烯基与 C_{2-3}-炔基、C_{3-6}-环烷基-C_{1-4}-烷基、C_{3-6}-环烷基-C_{2-4}-烯基、C_{3-6}-环烷基-C_{2-4}-炔基、C_{5-6}-环烯基-C_{1-4}-烷基、C_{5-6}-环烯基-C_{3-10}-烯基、C_{5-6}-环烯基-C_{2-4}-炔基、C_6-C_{14}-芳基-C_{1-4}-烷基、C_6-C_{14}-芳基-C_{2-4}-烯基-、C_6-C_{14}-芳基-C_{2-4}-炔基、C_5-C_{10}-杂芳基-C_{1-4}-烷基、C_5-C_{10}-杂芳基-C_{2-4}-烯基-和 C_5-C_{10}-杂芳基-C_{2-4}-炔基;

R^7 表示氢、COR^9、$CONR^8R^9$，或

选自下列的基团：C_{1-10}-烷基、C_{3-10}-烯基、C_{3-10}-炔基、C_{3-6}-环烷基-C_{1-4}-烷基、C_{3-6}-环烷基-C_{3-10}-烯基、C_{3-6}-环烷基-C_{3-10}-炔基、C_{5-6}-环烯基-C_{1-4}-烷基、C_{5-6}-环烯基-C_{3-10}-烯基、C_{5-6}-环烯基-C_{3-10}-炔基、C_6-C_{14}-芳基、C_{1-10}-烷基-C_6-C_{14}-芳基、C_{2-10}-烯基-C_6-C_{14}-芳基、C_{2-10}-炔基-C_6-C_{14}-芳基、C_5-C_{10}-杂芳基、C_{1-12}-烷基-C_5-C_{10}-杂芳基、C_{3-12}-烯基-C_5-C_{10}-杂芳基-和 C_{3-12}-炔基-C_5-C_{10}-杂芳基，其任选被基团 R^{14} 和被基团 R^{13} 取代;

R^8 表示氢，或

任选被取代的选自下列的基团：C_{1-10}-烷基、C_{3-10}-烯基、C_{3-10}-炔基、C_{3-6}-环烷基-C_{1-4}-烷基、C_{3-6}-环烷基-C_{3-10}-烯基、C_{3-6}-环烷基-C_{3-10}-炔基、C_{5-6}-环烯基-C_{1-4}-烷基、C_{5-6}-环烯基-C_{3-10}-烯基、C_{5-6}-环烯基-C_{3-10}-炔基、C_6-C_{14}-芳基-C_{1-4}-烷基、C_6-C_{14}-芳基-C_{3-10}-烯基-与 C_6-C_{14}-芳基-C_{3-10}-炔基、C_5-C_{10}-杂芳基、C_5-C_{10}-杂芳基-C_{1-4}-烷基、C_5-C_{10}-杂芳基-C_{1-4}-烯基、C_5-C_{10}-杂芳基-C_{1-4}-炔基、C_{1-4}-烷基-O-C_{2-4}-烷基、C_{1-4}-烷基-O-C_{4-6}-烯基-和 C_{1-4}-烷基-O-C_{4-6}-炔基-;

R^9 表示氢，或

任选被取代的选自下列的基团：C_{1-12}-烷基、C_{3-12}-烯基、C_{3-12}-炔基、C_{3-6}-环烷基-C_{1-12}-烷基、C_{3-6}-环烷基-C_{3-12}-烯基、C_{3-6}-环烷基-C_{3-12}-炔基、C_{5-6}-环烯基-C_{1-4}-烷基、C_{5-6}-环烯基-C_{3-10}-烯基、C_{5-6}-环烯基-C_{3-10}-炔基、C_6-C_{14}-芳基-C_{1-12}-烷基、C_6-C_{14}-芳基-C_{3-12}-烯基、C_6-C_{14}-芳基-C_{3-12}-炔基、C_6-C_{14}-芳基、C_{1-12}-烷基-C_6-C_{14}-芳基、C_{2-12}-烯基-C_6-C_{14}-芳基、C_{2-12}-炔基-C_6-C_{14}-芳基、C_5-C_{10}-杂芳基、C_5-C_{10}-杂芳基-C_{1-12}-烷基、C_5-C_{10}-杂芳基-C_{3-12}-烯基、C_5-C_{10}-杂芳基-C_{3-12}-炔基、C_{3-8}-环烷基、C_{5-8}-环烯基、$NR^{11}R^{12}$-C_{3-8}-环烷基、$NR^{11}R^{12}$-C_{5-8}-环烯基-和 $NR^{11}R^{12}$-C_{5-8}-环炔基，或

表示任选被取代的 C_{3-8}-杂环烷基-$(CH_2)_q$基团，在该 3-至 8-元杂环基团中含有至少一个 NR^{10}基团，

或

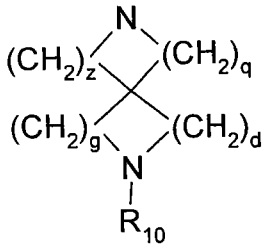
R^8与 R^9一起形成饱和或不饱和的 4-至 7-元烷基桥，其任选含有 O 原子或 $S(O)_p$基团，

其中 p、q 彼此独立地表示 0、1 或 2;

或

NR^8R^9表示 5-至 6-元杂环基团，其任选含有另外的 N 原子且任选被选自 R^{10}、$NR^{11}R^{12}$和 $NR^{11}R^{12}C_{1-4}$-烷基中的基团所取代，或

表示下式基团



其中

z、q、g、d 彼此独立地表示 1、2 或 3;

R^{10} 表示氢，或

任选被取代的选自下列的基团：C_{1-10}-烷基、C_{3-10}-烯基、C_{3-10}-炔基、C_{3-7}-环烷基-C_{1-10}-烷基、C_{3-7}-环烷基-C_{3-10}-烯基、C_{3-7}-环烷基-C_{3-10}-炔基、C_{3-7}-环烷基、C_{1-6}-烷基-C_{3-7}-环烷基、C_{2-4}-烯基-C_{3-7}-环烷基、C_{2-4}-炔基-C_{3-7}-环烷基、四氢吡喃基和$(NR^4)_2CH$-C_{1-10}-烷基，

R^{11}、R^{12}可相同或不同，表示氢，或

任选被取代的选自下列的基团：C_{1-10}-烷基、C_{3-10}-烯基、C_{3-10}-炔基、C_{3-6}-环烷基-C_{1-4}-烷基-和C_{3-6}-环烷基，

或

R^{11}与R^{12}一起形成任选含有杂原子的4-至7-元烷基链；

R^{13} 表示F、Cl、Br、OH、CN、CF_3、CHF_2或C_{1-4}-烷基-O-，

R^{14} 表示$NR^{11}R^{12}$，或任选被取代的C_{3-8}-杂环烷基-$(CH_2)_q$基团，在该3-至8-元杂环基团中含有至少一个NR^{10}基团，或

R^{13}与R^{14}一起形成饱和或不饱和的4-至7-元烷基桥，其任选含有O原子或$S(O)_p$基团，

任选地呈其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体及其混合物的形式，以及任选地为其药理学上可接受的酸加成盐、溶剂合物以及水合物的形式。

2. 根据权利要求1所述的化合物，其中

R^1与R^3至R^{14}可具有所指定的含义，且

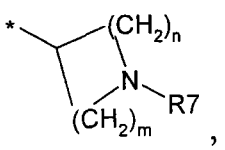
R^2 表示任选被一或两个选自CH_3、F、OCH_3、OH或NH_2中的基团取代的选自下列的基团：C_{3-6}-环烷基、C_{1-6}-烷基-C_{3-6}-环烷基-和C_{2-4}-烯基-C_{3-6}-环烷基。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物，其中

R^1、R^2与R^4至R^{14}可具有所指定的含义，且

R^3 表示选自下列的基团：苯基和C_{5-6}-环烷基，其任选被基团R^5以及至多三个基团R^6所取代，

或表示任选被取代的下式基团



，

其中

n、m彼此独立地表示1或2。

4. 根据权利要求1-3中之一项所述的化合物，其中

R^1至R^7与R^{10}至R^{14}可具有所指定的含义，且

R^8 表示氢，或

任选被取代的选自下列的基团：C_{1-10}-烷基、C_{3-10}-烯基、C_{3-10}-炔基和C_{1-4}-烷基-O-C_{2-4}-烷基；

R^9 表示氢，或

任选被取代的选自下列的基团：C_{1-12}-烷基、C_{3-12}-烯基、C_{3-12}-炔基、C_{3-6}-环烷基-C_{1-12}-烷基、C_6-C_{14}-芳基、C_{1-12}-烷基-C_6-C_{14}-芳基、C_{2-12}-烯基-C_6-C_{14}-芳基、C_{2-12}-炔基-C_6-C_{14}-芳基、C_5-C_{10}-杂芳基、C_5-C_{10}-杂芳基-C_{1-12}-烷基、C_5-C_{10}-杂芳基-C_{3-12}-烯基、C_5-C_{10}-杂芳基-C_{3-12}-炔基、C_{3-8}-环烷基、C_{5-8}-环烯基和 $NR^{11}R^{12}$-C_{3-8}-环烷基，

或

表示任选被取代的 C_{3-8}-杂环烷基-$(CH_2)_q$-，在该 3-至 8-元杂环基团中含有至少一个 NR^{10} 基团，

或

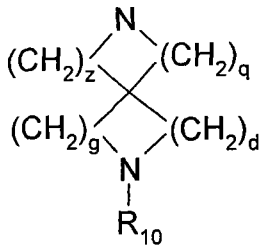
R^8 与 R^9 一起形成饱和或不饱和的 4-至 7-元烷基桥，其任选含有 O 原子或 $S(O)_p$ 基团，

其中 p、q 彼此独立地表示 0、1 或 2，

或

NR^8R^9 表示 5-至 6-元杂环基团，其任选含有另外的 N 原子且任选被选自 R^{10}、$NR^{11}R^{12}$ 和 $NR^{11}R^{12}C_{1-4}$-烷基中的基团所取代，或

表示下式基团



，

其中

z、q、g、d 彼此独立地表示 1、2 或 3；

5. 根据权利要求 1-4 中之一项所述的化合物，其中

R^1 至 R^7 与 R^{10} 至 R^{14} 可具有所指定的含义，且

R^8 表示氢，或

任选被取代的选自下列的基团：C_{1-10}-烷基、C_{3-10}-烯基、C_{3-10} 炔基和 C_{1-4}-

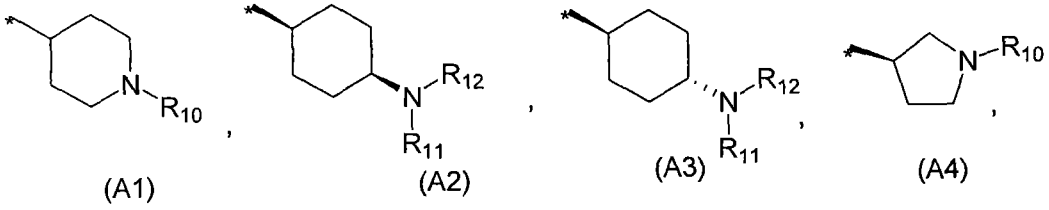
烷基-O-C_{1-4}-烷基，

R^9 表示氢，或

任选被取代的选自下列的基团：C_{1-12}-烷基、C_{3-12}-烯基、C_{3-12}-炔基、C_{3-6}-环烷基-C_{1-12}-烷基、C_6-C_{14}-芳基、C_{1-12}-烷基-C_6-C_{14}-芳基、C_{2-12}-烯基-C_6-C_{14}-芳基、C_{2-12}-炔基-C_6-C_{14}-芳基、C_5-C_{10}-杂芳基、C_5-C_{10}-杂芳基-C_{1-12}-烷基、C_5-C_{10}-杂芳基-C_{3-12}-烯基、C_5-C_{10}-杂芳基-C_{3-12}-炔基、C_{3-8}-环烷基、C_{5-8}-环烯基和 $NR^{11}R^{12}$-C_{3-8}-环烷基，

或

表示任选被取代的选自通式(A1)至(A12)中的基团，

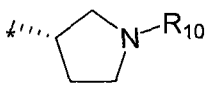


(A1)

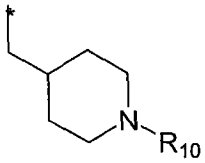
(A2)

(A3)

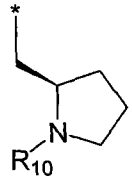
(A4)



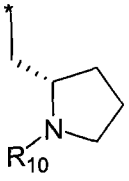
(A5)



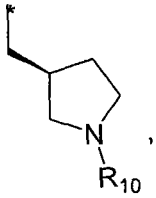
(A6)



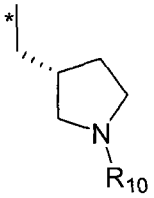
(A7)



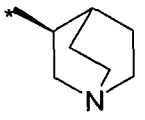
(A8)



(A9)

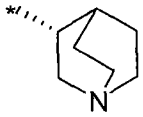


(A10)



(A11)

和



(A12)

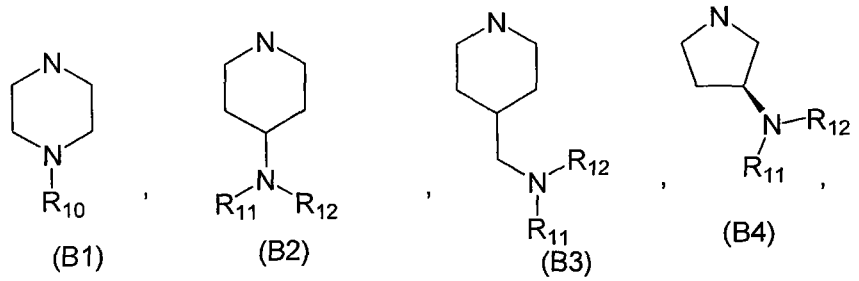
或

R^8 与 R^9 一起形成饱和或不饱和的 4-至 7-元烷基桥，其任选含有 O 原子或 $S(O)_p$ 基团，

其中 p、q 彼此独立地表示 0、1 或 2；

或

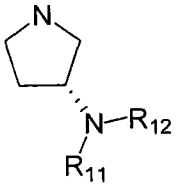
NR^8R^9 表示任选被取代的选自通式(B1)至(B8)中的基团，

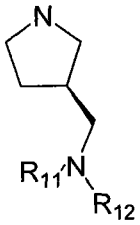

(B1)

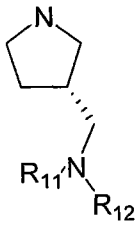
(B2)

(B3)

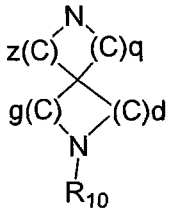
(B4)


(B5)


(B6)


(B7)

和


(B8)

其中

z、q、g、d 彼此独立地表示 1、2 或 3。

6. 根据权利要求 1-5 中之一项所述的化合物，其中

R^1 至 R^8 与 R^{10} 至 R^{12} 可具有所指定的含义，且

R^7 表示 COR^9 或 $CONR^8R^9$。

7. 根据权利要求 1-6 中之一项所述的化合物，其中

R^1 至 R^5 与 R^7 至 R^{14} 可具有所指定的含义，且

R^6 可相同或不同，表示 F、Cl、CF_3，或任选被取代的基团-O-C_{1-3}-烷基或 C_{1-3}-烷基。

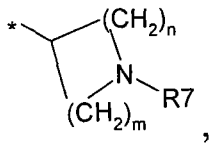
8. 根据权利要求 1-7 中之一项所述的化合物，其中

R^4 至 R^6 与 R^{10} 至 R^{12} 可具有所指定的含义，且

R^1 表示 CO-CH_3、CO-CH_2-R^4;

R^2 表示环丙基，其任选被一或两个选自 CH_3、F、OCH_3、OH 或 NH_2 中的基团所取代;

R^3 表示任选被取代的下式基团



其中

n、m 彼此独立地表示 1 或 2;

R^7 表示氢、COR^9 或 $CONR^8R^9$,

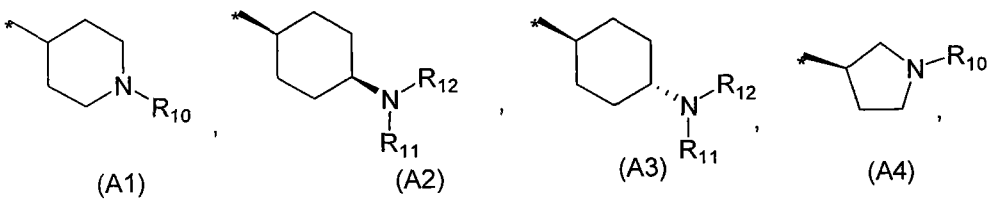
R^8 表示氢或 C_{1-10}-烷基,

R^9 表示氢,或

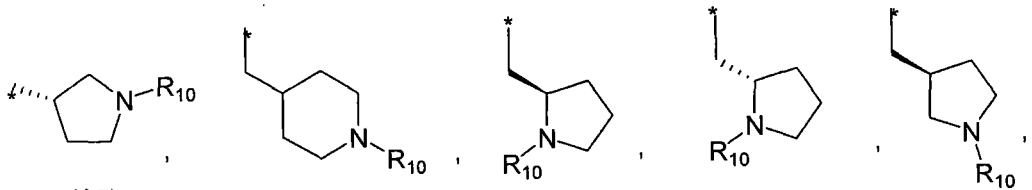
任选被取代的选自下列的基团:C_{3-8}-环烷基和 $NR^{11}R^{12}$-C_{3-8} 环烷基,

或

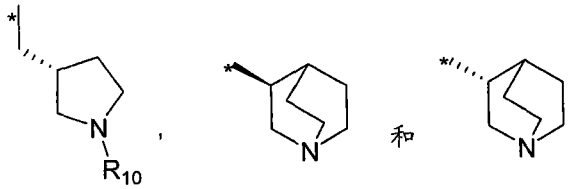
表示任选被取代的选自通式(A1)至(A12)中的基团,



(A1) (A2) (A3) (A4)



(A5) (A6) (A7) (A8) (A9)



(A10) (A11) (A12)

或

NR^8R^9 表示 5-至 6-元杂环基团,其含有 1 至 3 个 N-原子,任选被选自 R^{10}、$NR^{11}R^{12}$ 和 $NR^{11}R^{12}C_{1-4}$-烷基中的基团所取代。

9. 根据权利要求 1-7 所述的化合物,其中

R^4 至 R^6 与 R^{10} 至 R^{12} 可具有所指定的含义,且

R^1 表示 $CO\text{-}CH_3$、$CO\text{-}CH_2\text{-}R^4$,

R^2 表示 C_{3-6}-环烷基,其任选被一或两个选自 CH_3、F、OCH_3、OH 或 NH_2 中的基团所取代;

R^3 表示选自下列的基团:苯基和 C_{5-6}-环烷基,其任选被一个 R^5 与至多三个 R^6 所取代,

R^5 表示 NR^8R^9、$CONR^8R^9$、NR^8COR^9 或-C_{1-4}-烷基-$CONR^8R^9$,

R^6 可相同或不同，表示 F、Cl、Br、CF_3，或任选被取代的选自下列的基团：-O-C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷基、C_{3-6}-环烷基-C_{1-4}-烷基-和 C_6-C_{14}-芳基-C_{1-4}-烷基，

R^8 表示氢，或

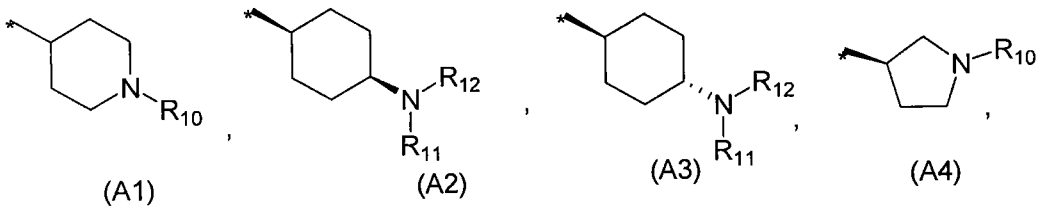
任选被取代的 C_{1-10}-烷基，

R^9 表示氢，或

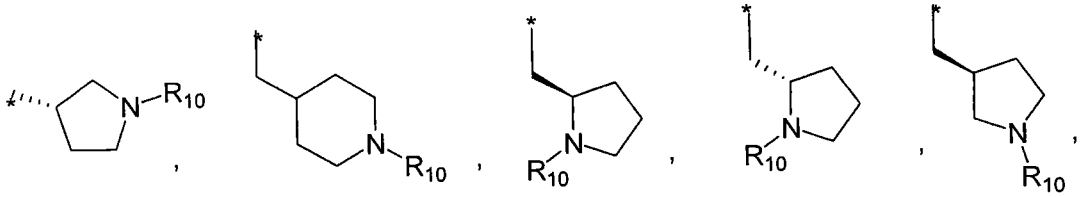
任选被取代的选自下列的基团：C_{1-12}-烷基、C_{3-6}-环烷基-C_{1-12}-烷基、C_6-C_{14}-芳基、C_{1-12}-烷基-C_6-C_{14}-芳基、C_5-C_{10}-杂芳基、C_5-C_{10}-杂芳基-C_{1-12}-烷基、C_{3-8}-环烷基、C_{5-8}-环烯基和 $NR^{11}R^{12}$-C_{3-8}-环烷基，

或

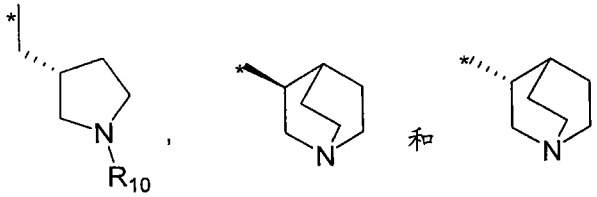
表示任选被取代的选自通式(A1)至(A12)中的基团，



(A1) (A2) (A3) (A4)



(A5) (A6) (A7) (A8) (A9)

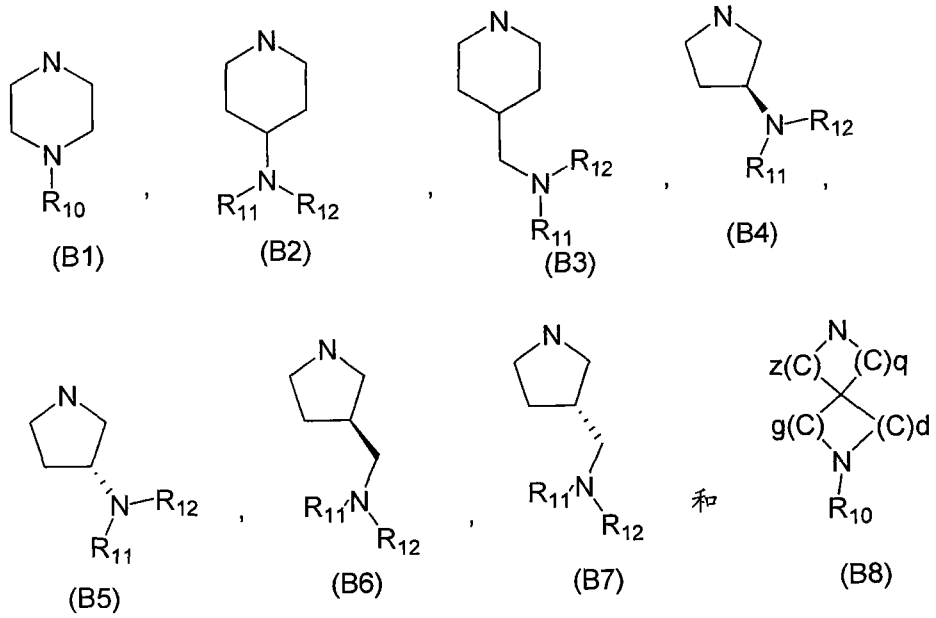


(A10) (A11) (A12)

R^8 与 R^9 一起形成饱和或不饱和的 4-至 7-元烷基桥，其任选含有 O 原子或 $S(O)_p$ 基团，

其中 p、q 彼此独立地表示 0、1 或 2；

NR^8R^9 表示任选被取代的选自通式(B1)至(B8)中的基团，



其中

z、q、g、d 彼此独立地表示 1、2 或 3，

R^{10} 表示氢，或

任选被取代的选自下列的基团：C_{1-10}-烷基、C_{3-7}-环烷基-C_{1-10}-烷基、C_{3-7}-环烷基、C_{1-6}-烷基-C_{3-7}-环烷基、四氢吡喃基和$(NR^4)_2CH$-C_{1-10}-烷基。

10. 根据权利要求 1-9 中之一项所述的化合物，其用作药物。

11. 根据权利要求 1-9 中之一项所述的化合物在制备用于治疗在其病理学中涉及 PI3-激酶活性的疾病的药物中的用途，其中治疗有效量的式(I)化合物可提供治疗益处。

12. 根据权利要求 11 所述的用途，其特征在于其为气道的炎性与过敏性疾病。

13. 根据权利要求 11 或 12 所述的用途，其特征在于所述疾病选自慢性支气管炎、急性支气管炎、因细菌或病毒感染或真菌或蠕虫所引起的支气管炎、过敏性支气管炎、毒性支气管炎、慢性阻塞性支气管炎(COPD)、哮喘(内因性或过敏性)、儿科哮喘、支气管扩张、变应性肺泡炎、过敏性或非过敏性鼻炎、慢性鼻窦炎、囊性纤维化或粘液粘稠病、α1-抗胰蛋白酶缺乏、咳嗽、肺气肿、间质性肺病、肺泡炎、反应过度性气道、鼻息肉、肺水肿，各种原因的肺炎，例如辐射所引起的或因呼吸造成的肺炎，或传染性肺炎，胶原性疾病，例如红斑狼疮、全身性硬皮病、结节病和伯克病。

14. 根据权利要求 11 所述的用途，其特征在于其涉及皮肤的炎性与过敏性疾病。

15. 根据权利要求 11 或 14 所述的用途，其特征在于其涉及选自下列的疾病：牛皮癣、接触性皮炎、特应性皮炎、斑秃(环状毛发脱落)、多形渗出性红斑(Stevens-Johnson 综合征)、疱疹样皮炎、硬皮病、白癜风、皮疹(荨麻疹)、红斑狼疮、毛囊与表皮脓皮病、内源与外源性痤疮、酒渣鼻及其他炎性与过敏性或增生性皮肤病。

16. 根据权利要求 11 所述的用途，其特征在于其涉及眼睛的炎症。

17. 根据权利要求 11 或 16 所述的用途，其特征在于其涉及选自下列的疾病：不同种类的结膜发炎(结膜炎)，例如因真菌或细菌感染所引起的结膜炎、变应性结膜炎、刺激性结膜炎、因药物所引起的结膜炎、角膜炎和葡萄膜炎。

18. 根据权利要求 11 所述的用途，其特征在于其涉及鼻粘膜疾病。

19. 根据权利要求 11 或 18 所述的用途，其特征在于其涉及选自过敏性鼻炎、过敏性鼻窦炎和鼻息肉。

20. 根据权利要求 11 所述的用途，其特征在于其涉及涉及自身免疫反应的炎性或过敏性症状。

21. 根据权利要求 11 或 20 所述的用途，其特征在于其涉及选自下列的疾病：节段性回肠炎、溃疡性结肠炎、系统性红斑狼疮、慢性肝炎、多发性硬化、类风湿性关节炎、银屑病关节炎、骨关节炎、类风湿性脊椎炎。

22. 根据权利要求 11 所述的用途，其特征在于其涉及肾脏发炎。

23. 根据权利要求 11 或 22 所述的用途，其特征在于其涉及选自下列的疾病：肾小球肾炎、间质性肾炎和特发性肾病综合征。

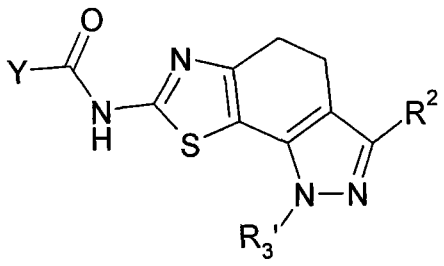
24. 药物制剂，其包含根据权利要求 1-9 中之一项所述的式(I)化合物。

25. 根据权利要求 24 所述的包含根据权利要求 1-9 中之一项所述的式(I)化合物的药物制剂，其适于吸入给药。

26. 根据权利要求 24 所述的包含根据权利要求 1-9 中之一项所述的式(I)化合物的药物制剂，其适于口服给药。

27. 药物组合，其除了含有一项或多项根据权利要求 1-9 中之一项所述的式(I)化合物以外，含有一种或多种化合物作为其他活性物质，其选自 β 模拟剂、抗胆碱能剂、皮质类固醇、PDE4-抑制剂、LTD4-拮抗剂、EGFR-抑制剂、多巴胺激动剂、H1-抗组胺药、PAF-拮抗剂及 PI3-激酶抑制剂，或其双重或三重组合。

28. 一种制备通式(I)化合物的方法，



(VI)

其中

基团 R^2 可具有所指定的含义，

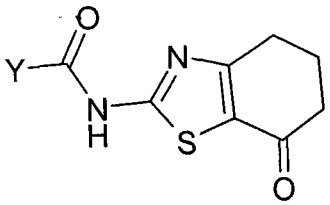
R_3'表示任选被取代的基团，所述基团选自下列的基团：4-PhCOOMe、4-$PhNO_2$、4-哌啶基、顺式/反式-4-烷氧羰基环己基和 4-甲氧羰基-甲基-苯基，

且

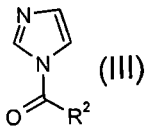
Y = C_1-C_4-烷基或-S-C_1-C_4-烷基，

其特征在于

(a) 式(II)化合物与式(III)化合物反应



(II)



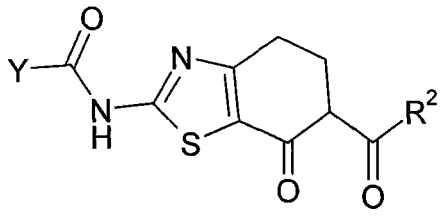
(III)

，

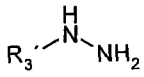
其中 R^2 可具有所指定的含义，

和

(b) 将步骤(a)所形成的式(IV)化合物与式(V)化合物反应，并环化，得到式(VI)化合物，



(IV)

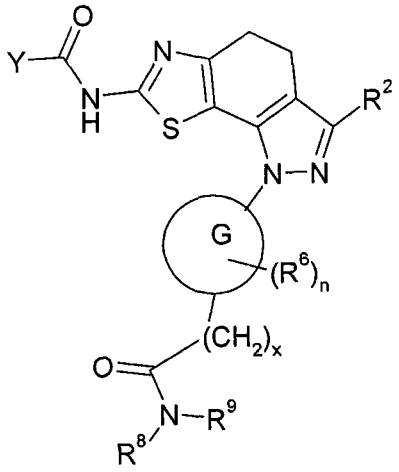


(V)

其中

R_3'可具有所指定的含义。

29. 一种制备通式(Ib)化合物的方法



(Ib)

其中

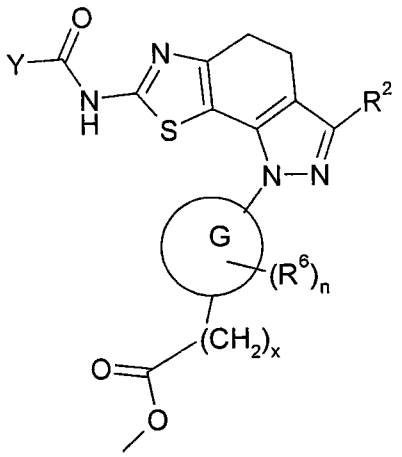
R^2、R^6、R^8和R^9可具有所指定的含义，

G表示苯基或环己基，且

X表示0或1，

其特征在于

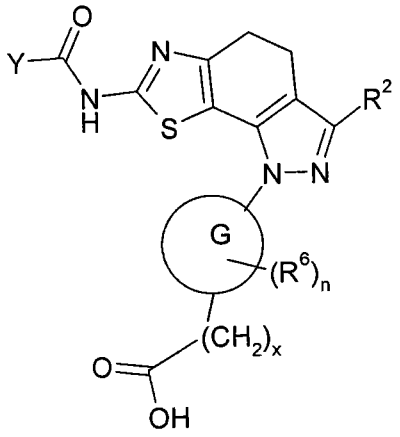
(a) 式(VIa)化合物与碱金属氢氧化物反应，形成式(VII)化合物



(VIa)

其中

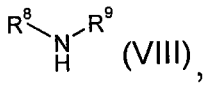
R^2、R^6及Y可具有所指定的含义，



(VII)

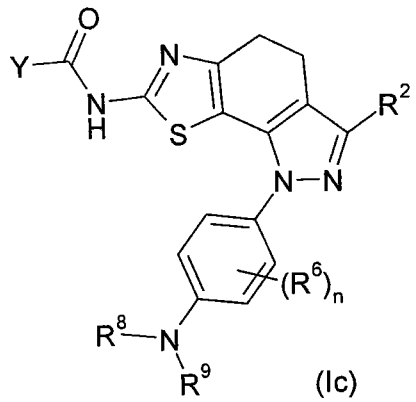
和

(b) 将步骤(a)所形成的式(VII)化合物与式(VIII)化合物反应，形成式(Ib)化合物，

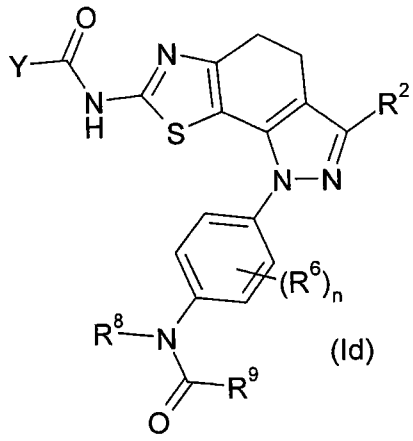


其中R^8与R^9可具有所指定的含义。

30. 一种制备通式(Ic)或(Id)化合物的方法



(Ic)



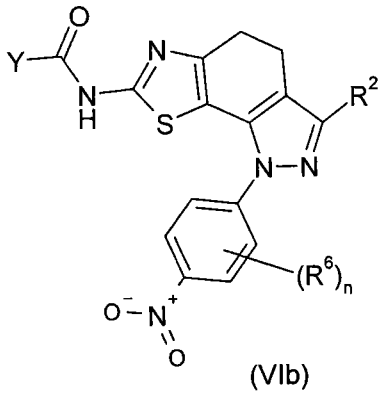
(Id)

其中

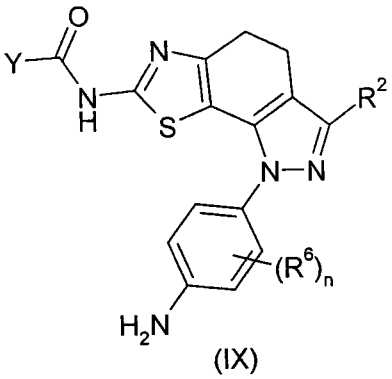
R^2、R^6、R^8、R^9和 Y 可具有所指定的含义，

其特征在于

(a) 将式(VIb)化合物还原，形成式(IX)化合物



(VIb)

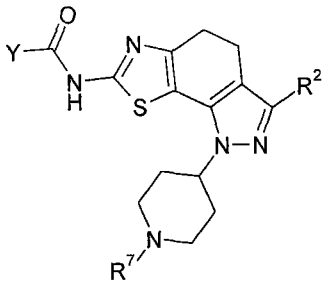


(IX)

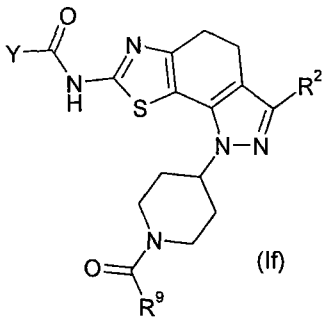
和

将步骤(a)所形成的式(IX)化合物通过还原胺化反应，形成式(Ic)或(Id)化合物。

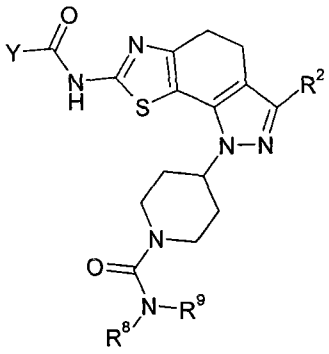
31. 一种制备通式(Ie)、(If)或(Ig)化合物的方法



(Ie)



(If)



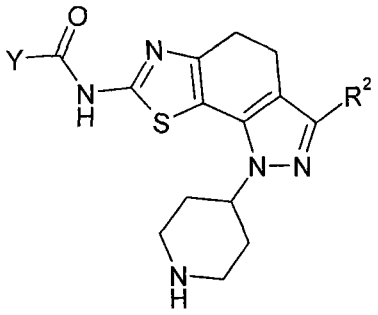
(Ig)

其中

R^2、R^7、R^8、R^9和Y可具有所指定的含义，

其特征在于

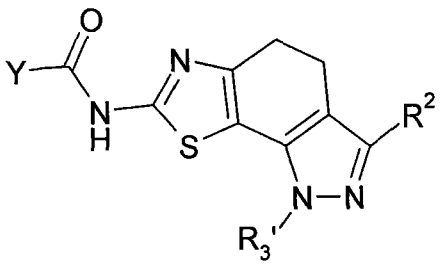
式(VIc)化合物通过还原胺化反应，形成式(Ie)、(If)或(Ig)化合物



(VIc)

。

32. 通式(VI)化合物

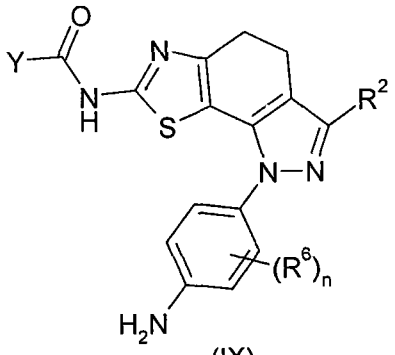


(VI)，

其中R^2、R_3'和Y可具有所指定的含义，

任选地呈其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体及其混合物的形式，以及任选地为其药理学上可接受的酸加成盐的形式。

33. 通式(IX)化合物

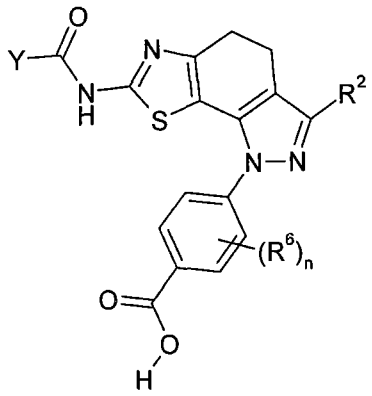


(IX)

其中 R^2、R^6和 Y 可具有所指定的含义，

任选地呈其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体及其混合物的形式，以及任选地为其药理学上可接受的酸加成盐的形式。

34. 通式(VII)化合物



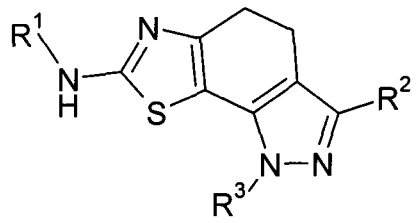
(VII)

其中 R^2、R^6和 Y 可具有所指定的含义，

任选地呈其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体及其混合物的形式，以及任选地为其药理学上可接受的酸加成盐的形式。

噻唑基-二氢-吲唑

本发明涉及新的通式(I)的噻唑基-二氢-吲唑



(I)

其中基团 R^1、R^2 和 R^3 各自具有权利要求与说明书中所给的含义，其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体及其混合物，以及任选地为其药理学上可接受的酸加成盐、溶剂合物以及水合物的形式，以及制备这些噻唑基-二氢-吲唑(thiazolyl-dihydro-indazole)的方法，及其作为药物的用途。

发明背景

磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3-激酶)为脂质激酶的亚族，该脂质激酶催化磷酸根基团向至磷酸肌醇的肌醇环的 3'-位置转移。

它们参与许多细胞过程，如细胞生长与分化过程、细胞骨骼改变的控制以及胞内转运过程的调节(Vanhaesebroeck 等人，Annu Rev Biochem. 2001; 70: 535-602)。

在许多肿瘤中，例如乳腺癌、卵巢癌或胰腺癌，在肿瘤类型中，例如结肠、乳房或肺脏的癌瘤，但特别是在自身免疫疾病中，例如节段性回肠炎或类风湿性关节炎，或在心血管系统中，例如在心脏肥大的发生上，PI3-激酶可参与其中(Oudit 等人，Circulation. 2003 年 10 月 28 日; 108(17): 2147-52)。PI3-激酶调节剂可代表一种具有相对较少副作用的消炎治疗的可能方法 (Ward 和 Finan, Curr Opin Pharmacol. 2003 年 8 月; 3(4): 426-34)。

用于治疗炎性疾病的 PI3-激酶抑制剂是文献上已知的。因此，WO 03/072557 公开了 5-苯基噻唑衍生物，WO 04/029055 公开了增环的唑嘧啶

类，以及 WO 04/007491 公开了唑烷酮-乙烯基连结的苯衍生物。此外，两份专利说明书 WO 04/052373 和 WO 04/056820 公开了苯并噁嗪与苯并噁嗪-3-酮衍生物。

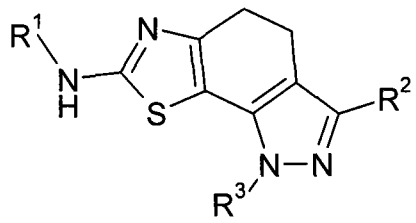
本发明的目的是提供新化合物，由于其作为 PI3-激酶调节剂的药物活性，故其可于治疗上用于治疗炎性或过敏性疾病。这些疾病的实例包括炎性与过敏性呼吸道疾病、炎性与过敏性皮肤病、炎性眼睛疾病、鼻粘膜疾病、涉及自身免疫反应的炎性或过敏性疾病或肾脏发炎。

发明详述

令人吃惊的是，现已发现上述问题通过式(I)化合物来解决，其中基团 R^1 至 R^3 各自具有本文中所给的含义。

具体地，已经发现式(I)化合物用作 PI3-激酶的抑制剂，特别是作为 PI3-激酶 γ 的抑制剂。因此，根据本发明的化合物可用于例如治疗呼吸道疾病。

因此，本发明涉及通式(I)化合物



(I)

其中

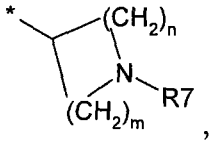
R^1 表示氢、$CO\text{-}CH_3$、$CO\text{-}CH_2\text{-}R^4$、$CO\text{-}CHMe\text{-}R^4$、$CO\text{-}OR^4$、$CO\text{-}SR^4$、$CO\text{-}NH_2$ 或 $CO\text{-}NHR^4$;

R^2 表示选自下列的基团：$C_{3\text{-}6}$-环烷基、$C_{1\text{-}4}$-烷基-$C_{3\text{-}6}$-环烷基、$C_{2\text{-}4}$-烯基-$C_{3\text{-}6}$-环烷基、$C_{2\text{-}4}$-炔基-$C_{3\text{-}6}$-环烷基、$C_{5\text{-}6}$-环烯基、$C_{1\text{-}6}$ 烷基-$C_{5\text{-}6}$-环烯基、$C_{2\text{-}4}$-烯基-$C_{5\text{-}6}$-环烯基、$C_{2\text{-}4}$-炔基-$C_{5\text{-}6}$-环烯基、$C_{5\text{-}6}$-环炔基、$C_{1\text{-}6}$-烷基-$C_{5\text{-}6}$-环炔基、$C_{2\text{-}4}$-烯基-$C_{5\text{-}6}$-环炔基和 $C_{2\text{-}4}$-炔基-$C_{5\text{-}6}$-环炔基，其任选被一或两个 CH_3、F、OCH_3、OH 或 NH_2 基团所取代;

R^3 表示选自下列的基团：$C_6\text{-}C_{14}$-芳基、$C_{1\text{-}6}$-烷基-$C_6\text{-}C_{14}$-芳基、$C_{2\text{-}6}$-烯基-$C_6\text{-}C_{14}$-芳基、$C_{2\text{-}6}$ 炔基-$C_6\text{-}C_{14}$-芳基、$C_5\text{-}C_{10}$-杂芳基、$C_{1\text{-}12}$-烷基-$C_5\text{-}C_{10}$-杂芳基、$C_{3\text{-}12}$-烯基-$C_5\text{-}C_{10}$-杂芳基、$C_{3\text{-}12}$-炔基-$C_5\text{-}C_{10}$-杂芳基、$C_{3\text{-}6}$-环烷

基、C_{1-6}-烷基-C_{3-6}-环烷基、C_{2-4}-烯基-C_{3-6}-环烷基、C_{2-4}-炔基-C_{3-6}-环烷基、C_{5-6}-环烯基、C_{1-6}-烷基-C_{5-6}-环烯基、C_{2-4}-烯基-C_{5-6}-环烯基、C_{2-4}-炔基-C_{5-6}-环烯基、C_{5-6}-环炔基、C_{1-6}-烷基-C_{5-6}-环炔基、C_{2-4}-烯基-C_{5-6}-环炔基-和 C_{2-4}-炔基-C_{5-6}-环炔基，其任选被基团 R^5 以及至多三个基团 R^6 所取代;

或任选被取代的下式基团



,

其中

n、m 彼此独立地表示 1 或 2;

R^4 表示任选被取代的选自下列的基团: C_{1-4}-烷基、C_{2-10}-烯基、C_{2-10}-炔基、C_{3-6}-环烷基-C_{1-4}-烷基、C_{3-6}-环烷基-C_{3-10}-烯基、C_{3-6}-环烷基-C_{3-10}-炔基、C_6-C_{14}-芳基、C_6-C_{14}-芳基-C_{1-4}-烷基、C_5-C_{10}-杂芳基、C_5-C_{10}-杂芳基-C_{1-4}-烷基-和卤代烷基;

R^5 表示 $CONR^8R^9$、NR^8COR^9、NR^8R^9、OR^9 及-C_{1-4}-烷基-$CONR^8R^9$;

R^6 可相同或不同，表示 F、Cl、Br、OH、CN、CF_3、CHF_2，或任选被取代的选自下列的基团: O-C_{1-3}-烷基、O-C_{3-4}-烯基、O-C_{3-4}-炔基、C_{1-3}-烷基、C_{2-6}-烯基与 C_{2-3}-炔基、C_{3-6}-环烷基-C_{1-4}-烷基、C_{3-6}-环烷基-C_{2-4}-烯基、C_{3-6}-环烷基-C_{2-4}-炔基、C_{5-6}-环烯基-C_{1-4}-烷基、C_{5-6}-环烯基-C_{3-10}-烯基、C_{5-6}-环烯基-C_{2-4}-炔基、C_6-C_{14}-芳基-C_{1-4}-烷基、C_6-C_{14}-芳基-C_{2-4}-烯基、C_6-C_{14}-芳基-C_{2-4}-炔基、C_5-C_{10}-杂芳基-C_{1-4}-烷基、C_5-C_{10}-杂芳基-C_{2-4}-烯基-和 C_5-C_{10}-杂芳基-C_{2-4}-炔基,

R^7 表示氢、COR^9、$CONR^8R^9$，或

选自下列的基团: C_{1-10}-烷基、C_{3-10}-烯基、C_{3-10}-炔基、C_{3-6}-环烷基-C_{1-4}-烷基、C_{3-6}-环烷基-C_{3-10}-烯基、C_{3-6}-环烷基-C_{3-10}-炔基、C_{5-6}-环烯基-C_{1-4}-烷基、C_{5-6}-环烯基-C_{3-10}-烯基、C_{5-6}-环烯基-C_{3-10}-炔基、C_6-C_{14}-芳基、C_{1-10}-烷基-C_6-C_{14}-芳基、C_{2-10}-烯基-C_6-C_{14}-芳基-、C_{2-10}-炔基-C_6-C_{14}-芳基、C_5-C_{10}-杂芳基、C_{1-12}-烷基-C_5-C_{10}-杂芳基、C_{3-12}-烯基-C_5-C_{10}-杂芳基-和 C_{3-12}-炔基-C_5-C_{10}-杂芳基，其任选被基团 R^{14} 和被基团 R^{13} 取代;

R^8 表示氢，或

任选被取代的选自下列的基团：C_{1-10}-烷基、C_{3-10}-烯基、C_{3-10}-炔基、C_{3-6}-环烷基-C_{1-4}-烷基、C_{3-6}-环烷基-C_{3-10}-烯基、C_{3-6}-环烷基-C_{3-10}-炔基、C_{5-6}-环烯基-C_{1-4}-烷基、C_{5-6}-环烯基-C_{3-10}-烯基、C_{5-6}-环烯基-C_{3-10}-炔基、C_6-C_{14}-芳基-C_{1-4}-烷基、C_6-C_{14}-芳基-C_{3-10}-烯基-与 C_6-C_{14}-芳基-C_{3-10}-炔基、C_5-C_{10}-杂芳基、C_5-C_{10}-杂芳基-C_{1-4}-烷基、C_5-C_{10}-杂芳基-C_{1-4}-烯基、C_5-C_{10}-杂芳基-C_{1-4}-炔基、C_{1-4}-烷基-O-C_{2-4}-烷基、C_{1-4}-烷基-O-C_{4-6}-烯基-和 C_{1-4}-烷基-O-C_{4-6}-炔基-；

R^9 表示氢，或

任选被取代的选自下列的基团：C_{1-12}-烷基、C_{3-12}-烯基、C_{3-12}-炔基、C_{3-6}-环烷基-C_{1-12}-烷基、C_{3-6}-环烷基-C_{3-12}-烯基、C_{3-6}-环烷基-C_{3-12}-炔基、C_{5-6}-环烯基-C_{1-4}-烷基、C_{5-6}-环烯基-C_{3-10}-烯基、C_{5-6}-环烯基-C_{3-10}-炔基、C_6-C_{14}-芳基-C_{1-12}-烷基、C_6-C_{14}-芳基-C_{3-12}-烯基、C_6-C_{14}-芳基-C_{3-12}-炔基、C_6-C_{14}-芳基、C_{1-12}-烷基-C_6-C_{14}-芳基、C_{2-12}-烯基-C_6-C_{14}-芳基、C_{2-12}-炔基-C_6-C_{14}-芳基、C_5-C_{10}-杂芳基、C_5-C_{10}-杂芳基-C_{1-12}-烷基、C_5-C_{10}-杂芳基-C_{3-12}-烯基、C_5-C_{10}-杂芳基-C_{3-12}-炔基、C_{3-8}-环烷基、C_{5-8}-环烯基、$NR^{11}R^{12}$-C_{3-8}-环烷基、$NR^{11}R^{12}$-C_{5-8}-环烯基-和 $NR^{11}R^{12}$-C_{5-8}-环炔基，或

表示任选被取代的 C_{3-8}-杂环烷基-$(CH_2)_q$基团，在该 3-至 8-元杂环基团中含有至少一个 NR^{10}基团，

或

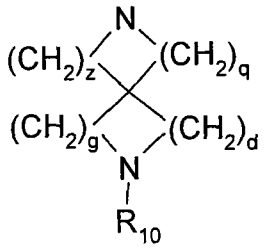
R^8与 R^9一起形成饱和或不饱和的 4-至 7-元烷基桥，其任选含有 O 原子或 $S(O)_p$基团，

其中 p、q 彼此独立地表示 0、1 或 2；

或

NR^8R^9表示 5-至 6-元杂环基团，其任选含有另外的 N 原子且任选被选自 R^{10}、$NR^{11}R^{12}$和 $NR^{11}R^{12}C_{1-4}$-烷基中的基团所取代，或

表示下式基团



，

其中

z、q、g、d彼此独立地表示1、2或3;

R^{10} 表示氢，或

任选被取代的选自下列的基团：C_{1-10}-烷基、C_{3-10}-烯基、C_{3-10}-炔基、C_{3-7}-环烷基-C_{1-10}-烷基、C_{3-7}-环烷基-C_{3-10}-烯基、C_{3-7}-环烷基-C_{3-10}-炔基、C_{3-7}-环烷基、C_{1-6}-烷基-C_{3-7}-环烷基、C_{2-4}-烯基-C_{3-7}-环烷基、C_{2-4}-炔基-C_{3-7}-环烷基、四氢吡喃基和$(NR^4)_2CH$-C_{1-10}-烷基，

R^{11}、R^{12}可相同或不同，表示氢，或

任选被取代的选自下列的基团：C_{1-10}-烷基、C_{3-10}-烯基、C_{3-10}-炔基、C_{3-6}-环烷基-C_{1-4}-烷基-和C_{3-6}-环烷基，

或

R^{11}与R^{12}一起形成4-至7-元烷基链，其任选含有杂原子;

R^{13} 表示F、Cl、Br、OH、CN、CF_3、CHF_2或C_{1-4}-烷基-O，

R^{14} 表示$NR^{11}R^{12}$，或任选被取代的C_{3-8}-杂环烷基-$(CH_2)_q$基团，在该3-至8-元杂环基团中含有至少一个NR^{10}基团，或

R^{13}与R^{14}一起形成饱和或不饱和的4-至7-元烷基桥，其任选含有O原子或$S(O)_p$基团，

任选地呈其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体及其混合物的形式，以及任选地为其药理学上可接受的酸加成盐、溶剂合物以及水合物的形式。

优选的为式(I)化合物，其中

R^1与R^3至R^{14}可具有所指定的含义，且

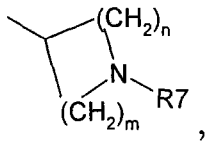
R^2 表示选自下列的基团：C_{3-6}-环烷基、C_{1-6}-烷基-C_{3-6}-环烷基-和C_{2-4}-烯基-C_{3-6}-环烷基，其任选被一或两个选自CH_3、F、OCH_3、OH或NH_2中的基团所取代。

也优选地为式(I)化合物，其中

R^1、R^2及R^4至R^{14}可具有所指定的含义，且

R^3 表示选自下列的基团：苯基和C_{5-6}-环烷基，其任选被基团R^5以及至多三个基团R^6所取代，

或任选被取代的下式基团



其中

n、m 彼此独立地表示 1 或 2。

也优选地为式(I)化合物，其中

R^1 至 R^7 与 R^{10} 至 R^{14} 可具有所指定的含义，且

R^8 表示氢，或

任选被取代的选自下列的基团：C_{1-10}-烷基、C_{3-10}-烯基、C_{3-10}-炔基和 C_{1-4}-烷基-O-C_{2-4}-烷基，

R^9 表示氢，或

任选被取代的选自下列的基团：C_{1-12}-烷基、C_{3-12}-烯基、C_{3-12}-炔基、C_{3-6}-环烷基-C_{1-12}-烷基、C_6-C_{14}-芳基、C_{1-12}-烷基-C_6-C_{14}-芳基、C_{2-12}-烯基-C_6-C_{14}-芳基、C_{2-12}-炔基-C_6-C_{14}-芳基、C_5-C_{10}-杂芳基、C_5-C_{10}-杂芳基-C_{1-12}-烷基、杂芳基-C_{3-12}-烯基、杂芳基-C_{3-12}-炔基、C_{3-8}-环烷基、C_{5-8}-环烯基和 $NR^{11}R^{12}$-C_{3-8}-环烷基，

或

表示任选被取代的 C_{3-8}-杂环烷基-$(CH_2)_q$-，在该 3-至 8-元杂环基团中含有至少一个 NR^{10} 基团，

或

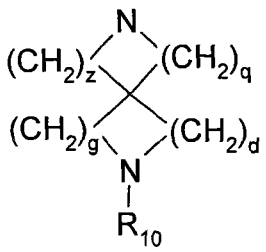
R^8 与 R^9 一起形成饱和或不饱和的 4-至 7-元烷基桥，其任选含有 O 原子或 $S(O)_p$ 基团，

其中 p、q 彼此独立地表示 0、1 或 2，

或

NR^8R^9 表示 5-至 6-元杂环基团，其任选含有另外的 N 原子且任选被选自 R^{10}、$NR^{11}R^{12}$ 和 $NR^{11}R^{12}C_{1-4}$-烷基中的基团所取代，或

表示下式基团



其中

z、q、g、d彼此独立地表示1、2或3;

也优选地为式(I)化合物，其中

R^1至R^7与R^{10}至R^{14}可具有所指定的含义，且

R^8 表示氢，或

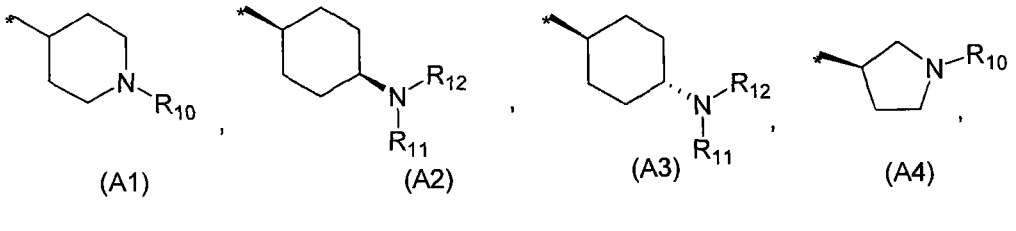
任选被取代的选自下列的基团: C_{1-10}-烷基、C_{3-10}-烯基、C_{3-10}炔基和C_{1-4}-烷基-O-C_{1-4}-烷基，

R^9 表示氢，或

任选被取代的选自下列的基团: C_{1-12}-烷基、C_{3-12}-烯基、C_{3-12}-炔基、C_{3-6}-环烷基-C_{1-12}-烷基、C_6-C_{14}-芳基、C_{1-12}-烷基-C_6-C_{14}-芳基、C_{2-12}-烯基-C_6-C_{14}-芳基、C_{2-12}-炔基-C_6-C_{14}-芳基、C_5-C_{10}-杂芳基、C_5-C_{10}-杂芳基-C_{1-12}-烷基、C_5-C_{10}-杂芳基-C_{3-12}-烯基、C_5-C_{10}-杂芳基-C_{3-12}-炔基、C_{3-8}-环烷基、C_{5-8}-环烯基和$NR^{11}R^{12}$-C_{3-8}-环烷基，

或

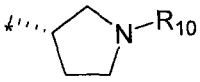
表示任选被取代的选自通式(A1)至(A12)中的基团，

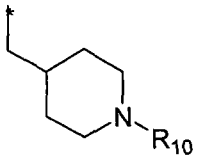

(A1)

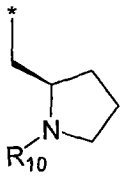
(A2)

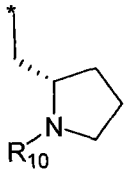
(A3)

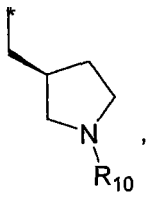
(A4)

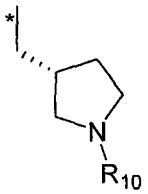

(A5)

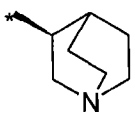

(A6)


(A7)

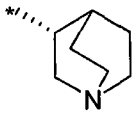

(A8)


(A9)


(A10)


(A11)

和


(A12)

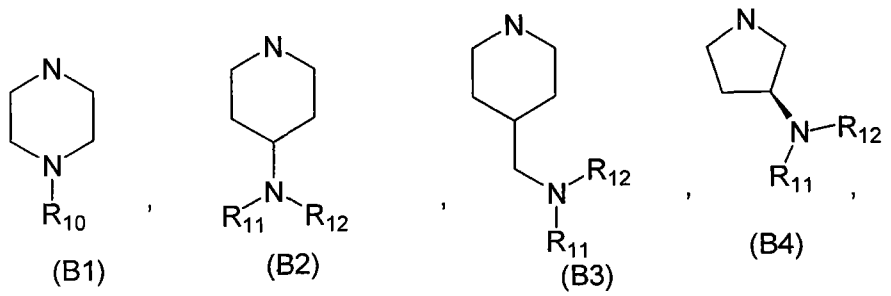
R^8与R^9一起形成饱和或不饱和的4-至7-元烷基桥，其任选含有O原子或

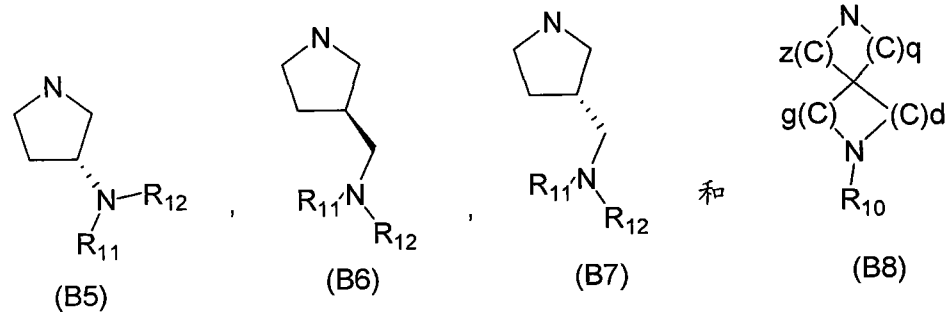
$S(O)_p$基团，

其中 p、q 彼此独立地表示 0、1 或 2;

或

NR^8R^9为任选被取代的选自通式(B1)至(B8)中的基团，





其中

z、q、g、d 彼此独立地表示 1、2 或 3。

也优选地为式(I)化合物，其中

R^1至R^8与R^{10}至R^{12}可具有所指定的含义，且

R^7 表示COR^9或$CONR^8R^9$。

也优选地为式(I)化合物，其中

R^1至R^5与R^7至R^{14}可具有所指定的含义，且

R^6 可相同或不同，表示 F、Cl、CF_3，或任选被取代的基团 O-C_{1-3}-烷基或C_{1-3}-烷基。

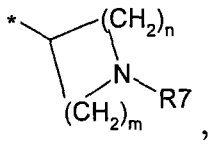
也优选地为式(I)化合物，其中

R^4至R^6与R^{10}至R^{12}可具有所指定的含义，且

R^1 表示 CO-CH_3、CO-CH_2-R^4，

R^2 表示环丙基，其任选被一或两个选自 CH_3、F、OCH_3、OH 或 NH_2 中的基团所取代，

R^3 表示任选被取代的下式基团



其中

n、m 彼此独立地表示 1 或 2，

R^7 表示氢、COR^9 或 $CONR^8R^9$，

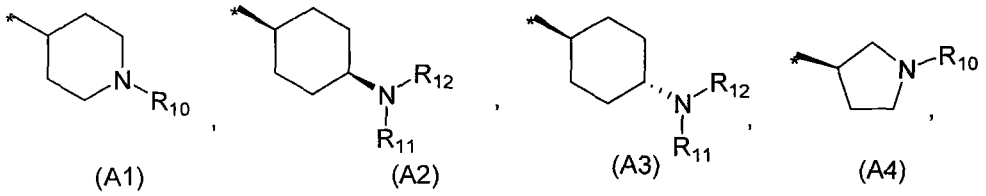
R^8 表示氢或 C_{1-10}-烷基，

R^9 表示氢，或

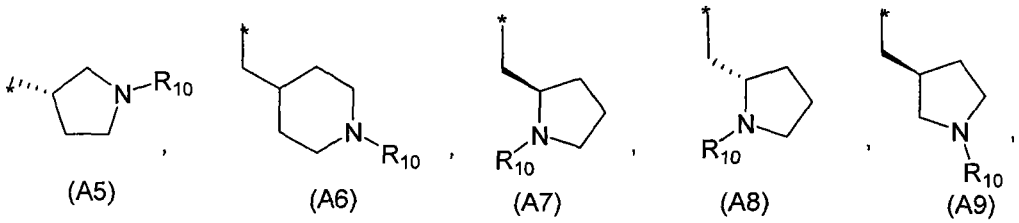
任选被取代的选自下列的基团：C_{3-8}-环烷基与 $NR^{11}R^{12}$-C_{3-8} 环烷基，

或

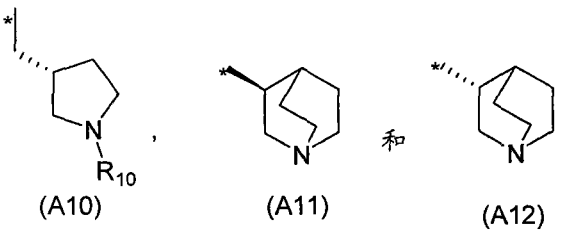
表示任选被取代的选自通式(A1)至(A12)中的基团，



(A1) (A2) (A3) (A4)



(A5) (A6) (A7) (A8) (A9)



(A10) (A11) 和 (A12)

或

NR^8R^9 表示含有 1 至 3 个 N-原子的 5-至 6-元杂环基团，其任选被选自 R^{10}、$NR^{11}R^{12}$ 和 $NR^{11}R^{12}C_{1-4}$-烷基中的基团所取代。

特别优选地为式(I)化合物，其中

R^4 至 R^6 与 R^{10} 至 R^{12} 可具有所指定的含义，且

R^1 表示 $CO\text{-}CH_3$、$CO\text{-}CH_2\text{-}R^4$;

R^2 表示 C_{3-6}-环烷基，其任选被一或两个选自 CH_3、F、OCH_3、OH 或 NH_2 中的基团所取代；

R^3 表示选自下列的基团：苯基和 C_{5-6}-环烷基，其任选被 R^5 与至多三个 R^6 所取代，

R^5 表示 NR^8R^9、$CONR^8R^9$、NR^8COR^9 或-C_{1-4}-烷基-$CONR^8R^9$，

R^6 可相同或不同，表示 F、Cl、Br、CF_3，或任选被取代的选自下列的基团：O-C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷基、C_{3-6}-环烷基-C_{1-4}-烷基和 C_6-C_{14}-芳基-C_{1-4}-烷基，

R^8 表示氢，或

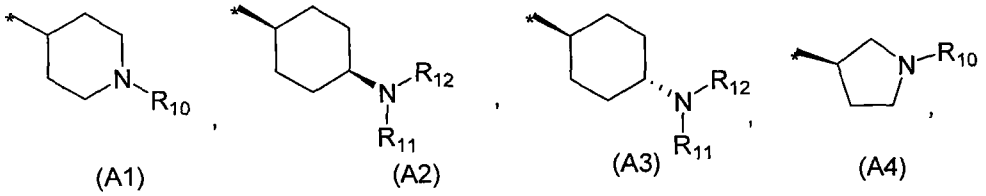
任选被取代的 C_{1-10}-烷基，

R^9 表示氢，或

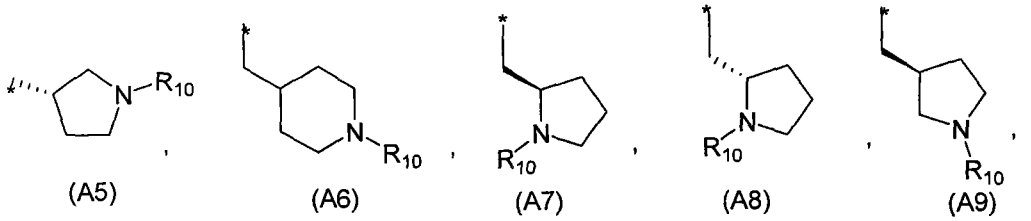
任选被取代的选自下列的基团：C_{1-12}-烷基、C_{3-6}-环烷基-C_{1-12}-烷基、C_6-C_{14}-芳基、C_{1-12}-烷基-C_6-C_{14}-芳基、C_5-C_{10}-杂芳基、C_5-C_{10}-杂芳基-C_{1-12}-烷基、C_{3-8}-环烷基、C_{5-8}-环烯基和 $NR^{11}R^{12}$-C_{3-8}-环烷基，

或

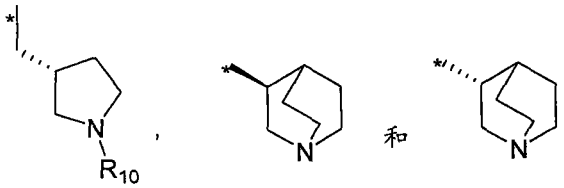
表示任选被取代的选自通式(A1)至(A12)中的基团，



(A1) (A2) (A3) (A4)



(A5) (A6) (A7) (A8) (A9)



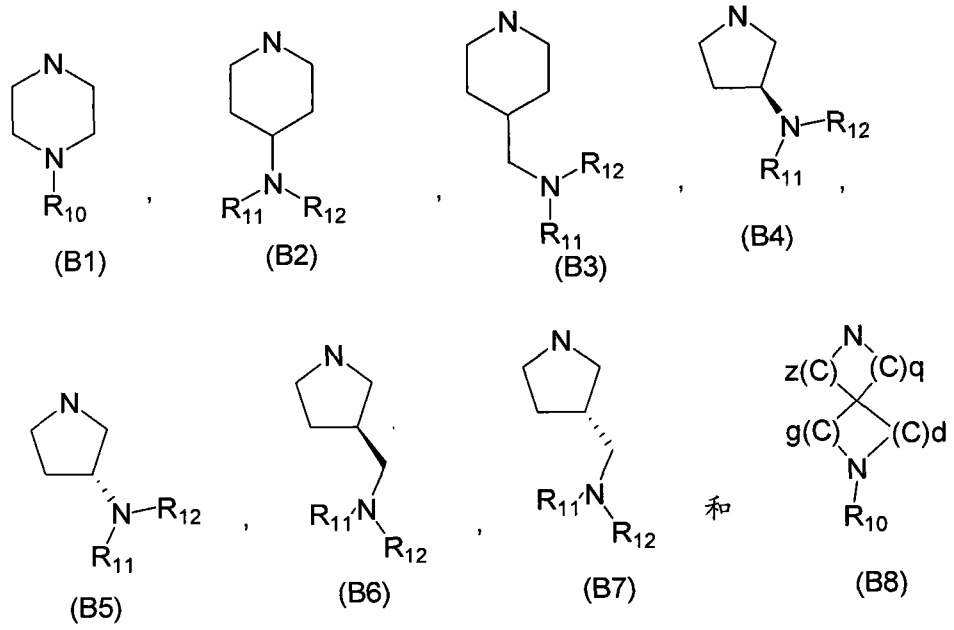
(A10) (A11) (A12)

R^8 与 R^9 一起形成饱和或不饱和的 4-至 7-元烷基桥，其任选含有 O 原子或

$S(O)_p$基团，

其中 p、q 彼此独立地表示 0、1 或 2;

NR^8R^9表示任选被取代的选自通式(B1)至(B8)中的基团，



其中

z、q、g、d 彼此独立地表示 1、2 或 3，

R^{10} 表示氢，或

任选被取代的选自下列的基团：C_{1-10}-烷基、C_{3-7}-环烷基-C_{1-10}-烷基、C_{3-7}-环烷基、C_{1-6}-烷基-C_{3-7}-环烷基、四氢吡喃基和$(NR^4)_2CH$-C_{1-10}-烷基。

在另一方面，本发明涉及式(I)化合物，其用作药物。

本发明还涉及式(I)化合物在制备药物中的用途，该药物用于治疗在其病理学中涉及(implicated) PI3-激酶活性的疾病，其中式(I)化合物的治疗上有效剂量可赋予治疗益处。

本发明还涉及式(I)化合物在制备药物中的用途，该药物用于治疗气道的炎性与过敏性疾病。

本发明还涉及式(I)化合物在制备药物中的用途，该药物用于治疗选自下列的疾病：慢性支气管炎、因细菌或病毒感染或真菌或蠕虫(helminths)所造成的支气管炎、过敏性支气管炎、毒性支气管炎、慢性阻塞性支气管炎(COPD)、哮喘(内因性或过敏性)、儿科哮喘、支气管扩张、变应性肺泡炎、过敏性或非过敏性鼻炎、慢性鼻窦炎、囊性纤维化或粘液粘稠病

(mucoviscidosis)、α1-抗胰蛋白酶缺乏、咳嗽、肺气肿、间质性肺病、肺泡炎、反应过度性气道(hyperreactive airways)、鼻息肉、肺水肿，各种原因的肺炎，例如辐射所引起的或因呼吸或感染所造成的肺炎，胶原性疾病(collagenoses)，例如红斑狼疮、全身性硬皮病、结节病和伯克病。

本发明还涉及式(I)化合物在制备药物中的用途，该药物用于治疗皮肤的炎性与过敏性疾病。

本发明还涉及式(I)化合物在制备药物中的用途，该药物用于治疗选自下列的疾病：牛皮癣、接触性皮炎、特应性皮炎、斑秃(环状毛发脱落)、多形渗出性红斑(erythema exsudativum multiforme) (Stevens-Johnson 综合征)、疱疹样皮炎、硬皮病、白癜风、皮疹(荨麻疹)、红斑狼疮、毛囊与表皮脓皮病(dollicular and surface pyodermy)、内源与外源性痤疮(endogenous and exogenous acne)、酒渣鼻及其他炎性与过敏性或增生皮肤疾病。

本发明还涉及式(I)化合物在制备用于治疗眼睛的炎症的药物中的用途。

本发明还涉及式(I)化合物在制备药物中的用途，该药物用于治疗选自下列的疾病：不同种类的结膜的结膜炎，例如因真菌或细菌感染所造成的结膜炎、过敏性结膜炎、刺激性结膜炎、因药物所引起的结膜炎、角膜炎和葡萄膜炎。

本发明还涉及式(I)化合物在制备用于治疗鼻粘膜疾病的药物中的用途。

本发明还涉及式(I)化合物在制备药物中的用途，该药物用于治疗选自下列的疾病：过敏性鼻炎(allergic rhinitis)、过敏性鼻窦炎(allergic sinustitis)和鼻息肉。

本发明还涉及式(I)化合物在制备药物中的用途，该药物用于治疗涉及自身免疫反应的炎性或过敏性病症。

本发明还涉及式(I)化合物在制备药物中的用途，该药物用于治疗选自下列的疾病：节段性回肠炎(Crohn's disease)、溃疡性结肠炎、系统性红斑狼疮、慢性肝炎、多发性硬化、类风湿性关节炎、银屑病关节炎、骨关节炎、类风湿性脊椎炎。

本发明还涉及式(I)化合物在制备用于治疗肾脏发炎的药物中的用途。

本发明还涉及式(I)化合物在制备药物中的用途，该药物用于治疗选自

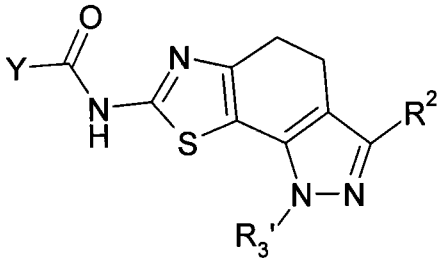
下列的疾病：肾小球肾炎、间质性肾炎和特发性肾病综合征。

根据本发明特别重要的是含有式(I)化合物的药物制剂。

优选地为含有式(I)化合物的适于吸入给药的药物制剂。

也优选地为含有式(I)化合物的适于口服给药的药物制剂。

本发明还涉及通式(VI)化合物



(VI),

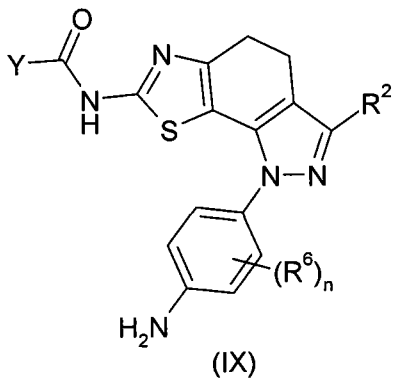
其中 R^2 与 Y 可具有所指定的含义，

且

R_3'表示任选被取代的选自下列的基团：4-PhCOOMe、4-$PhNO_2$ 和 4-哌啶基、顺式/反式-4-烷氧羰基环己基、4-甲氧羰基-甲基-苯基，

任选地呈其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体及其混合物的形式，以及任选地为其药理学上可接受的酸加成盐的形式。

本发明还涉及通式(IX)化合物

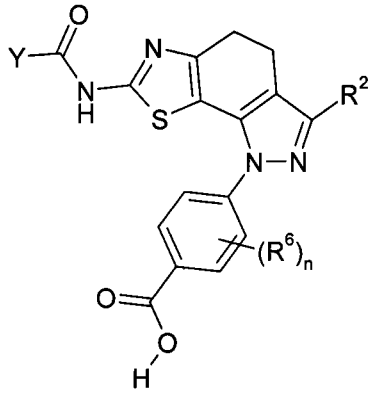


(IX)

其中 R^2、R^6 及 Y 可具有所指定的含义，

任选地呈其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体及其混合物的形式，以及任选地为其药理学上可接受的酸加成盐的形式。

本发明还涉及通式(VII)化合物



(VII)

其中 R^2、R^6及 Y 可具有所指定的含义，

任选地呈其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体及其混合物的形式，以及任选地为其药理学上可接受的酸加成盐的形式。

所使用的术语与定义

所谓烷基以及作为其他基团一部分的烷基是指支链和直链烷基，且其具有 1 至 10 个碳原子，优选地为 1-6 个，特别优选地为 1-4 个碳原子，是指例如：甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基和癸基。除非另有说明，否则上文术语丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基和癸基，包括所有可能的异构形式。例如，术语丙基包括两种异构基团，正丙基与异丙基、术语丁基包括正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基、术语戊基包括异戊基、新戊基等。

于上文所提及的烷基中，除非另有指明，否则一或多个氢原子可被其他基团置换。例如，这些烷基可被卤原子氟、氯、溴或碘取代。优选取代基氟或氯。烷基的所有氢原子也可能被置换。

除非另有说明，否则所谓烷基桥是指支链和直链双连接(double-bonded)烷基，且其具有 4 至 7 个碳原子，例如亚正丁基、异亚丁基、亚仲丁基及亚叔丁基、亚戊基、亚异戊基、亚新戊基等桥基。特别优选的为亚正丁基或亚正戊基桥基。于上文所提及的烷基桥中，1 至 2 个 C 原子任选被一或多个选自氧或硫中的杂原子置换。

烯基(包括作为其他基团的一部分的烯基)的实例为支链和直链烯基，且其具有 2 至 10 个碳原子，优选地为 2-6 个碳原子，特别优选地为 2-3 个碳原子，条件是其具有至少一个双键。实例包括：乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基等。除非另有说明，否则上文的术语丙烯基、丁烯基等包括所有可能的异构形式。例如，术语丁烯包括正丁烯基、1-甲基丙烯基、2-甲基丙烯基、1,1-二甲基乙烯基、1,2-二甲基乙烯基等。

于上文所提及的烯基中，除非另有说明，否则一或多个氢原子任选被其他基团置换。例如，这些烯基可被卤原子氟、氯、溴或碘取代。优选取代基氟与氯。烯基的所有氢原子任选被置换。

炔基(包括作为其他基团的一部分的炔基)的实例为支链和直链炔基，且其具有 2 至 10 个碳原子，条件是其具有至少一个叁键，例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等，优选地为乙炔基或丙炔基。

优选地为具有 2 至 4 个碳原子的炔基。实例包括：乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基或己炔基。除非另有说明，否则定义丙炔基、丁炔基、戊炔基及己炔基包括所讨论基团的所有可能异构形式。因此，例如丙炔基包括 1-丙炔基与 2-丙炔基，丁炔基包括 1-、2-及 3-丁炔基、1-甲基-1-丙炔基、1-甲基-2-丙炔基等。

于上文所提及的炔基中，除非另有说明，否则一或多个氢原子任选被其他基团取代。例如，这些炔基可被卤原子氟、氯、溴或碘取代。优选取代基氟与氯。炔基的所有氢原子任选被置换。

所谓环烷基(包括作为其他基团的一部分的环烷基)是指具有 3-8 个碳原子的饱和环烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基，优选地为环丙基、环戊基或环己基，同时各上文所述的环烷基任选带有一或多个取代基，或可被稠合至苯环。此外，环烷基可形成除了单环体系以外的双环、桥环或螺环体系。

所谓环烯基(包括作为其他基团的一部分的环烯基)是指具有 5 至 8，优选地为 5 或 6 个碳原子的环状烃基，且其含有一或两个双键。其实例包括：环戊烯基、环戊二烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、环辛烯基或环辛二烯基。此外，环烯基可形成除了单环体系以外的双环、桥环或螺环体系。

所谓环炔基(包括作为其他基团的一部分的环炔基)是指具有 5 至 8，优

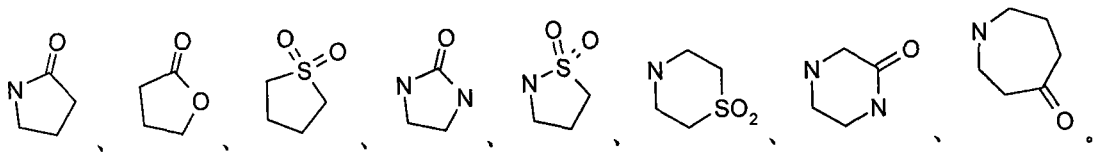
选地为 5 或 6 个碳原子的环状烃基，且其含有一或两个叁键。其实例包括：环戊炔基、环戊二炔基、环己炔基、环己二炔基、环庚炔基、环庚二炔基、环辛炔基或环辛二炔基。此外，环炔基可形成除了单环体系以外的双环、桥环或螺环体系。

所谓卤代烷基(包括作为其他基团的一部分的卤代烷基)是指具有 1 至 6 个碳原子的支链和直链烷基，且其中一或多个氢原子被选自氟、氯或溴中的卤原子置换，优选地为氟与氯。所谓术语“C_{1-4}-卤代烷基”是指具有 1 至 4 个碳原子的相应支链和直链烷基，且其中一或多个氢原子如上述被置换。优选 C_{1-4}-卤代烷基。其实例包括：CH_2F、CHF_2、CF_3。

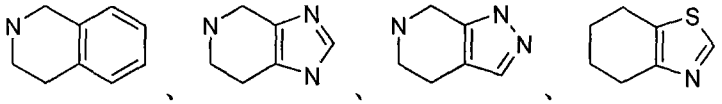
术语芳基表示芳香环体系，且其具有 6 至 14 个碳原子，优选地为 6 或 10 个碳原子，例如苯基或萘基，优选地为苯基，除非另有说明，否则其可具有例如一或多个取代基。

所谓杂环烷基，除非在定义中另有说明，否则是指 5-、6-或 7-元饱和或不饱和的单-或双环杂环，其中至多四个 C 原子可被一或多个选自氧、氮或硫中的杂原子置换，例如四氢呋喃、四氢呋喃酮、γ-丁内酯、α-吡喃、γ-吡喃、二氧戊环、四氢吡喃、二噁烷、二氢噻吩、硫戊环(thiolan)、二硫戊环(dithiolan)、吡咯啉、吡咯烷、吡唑啉、吡唑烷、咪唑啉、咪唑烷、四唑、哌啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、哌嗪、三嗪、四嗪、吗啉、硫代吗啉、二氮杂环庚烷、噁嗪、四氢-噁嗪基、异噻唑、吡唑烷，优选地为吡唑基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或四氢-噁嗪基，其中杂环基团任选被取代。此环可经由碳原子，或若可取则经由氮原子，连结至分子。

除非另有指出，否则杂环可具有酮基。其实例包括

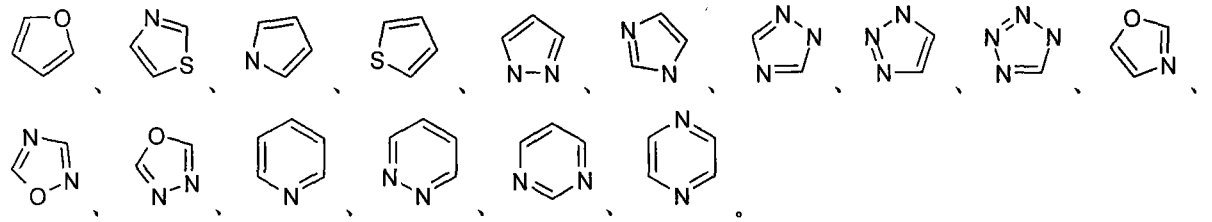


5-10-元双环杂环的实例包括吡咯并吡咯(pyrrolizine)、吲哚、吲嗪、异吲哚、吲唑、嘌呤、喹啉、异喹啉、苯并咪唑、苯并呋喃、苯并吡喃、苯并噻唑、苯并噻唑、苯并异噻唑、吡啶并嘧啶、喋啶、嘧啶并嘧啶、



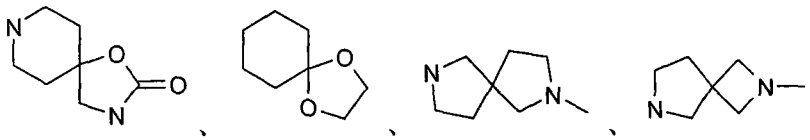
杂芳基的实例包括 5-10-元单-或双环杂芳基环，其中至多三个 C 原子可被一或多个选自氧、氮或硫中的杂原子置换，同时这些可含有许多共轭双键，从而形成芳香体系。上文所述的各杂环也任选被稠合至苯环。优选地为苯并咪唑。除非另有说明，否则杂芳基环可例如带有一或多个取代基。

此环可经过碳原子，或若存在时则经过氮原子，连结至分子。下文是为五-或六-元杂环芳香基团的实例:



5-10-元双环杂芳基环的实例包括吡咯并吡咯、吲哚、吲嗪、异吲哚、吲唑、嘌呤、喹啉、异喹啉、苯并咪唑、苯并呋喃、苯并吡喃、苯并噻唑、苯并异噻唑、吡啶并嘧啶、喋啶、嘧啶并嘧啶。

所谓术语杂环螺环(“螺环”)是指 5-10 员螺环，其任选含有一、二或三个选自氧、硫及氮中的杂原子，同时此环可经由碳原子，或若存在时则经由氮原子，连接至分子。除非另有说明，否则螺环可具酮基。实例包括:



除非另有说明，否则所谓术语“任选被取代”，在本发明范围内是指上文所提及的基团，任选地被低级分子(lower-molecular)基团取代。认为化学上有意义的低级分子基团的实例为包含 1-200 个原子的基团。此种基团优选对化合物的药理学功效不具有负面作用。

例如，这些基团可包括:

· 直链或支链碳链，任选被杂原子插入，任选被杂原子、环或其他常用官能团取代。

· 由碳原子和任选杂原子组成的芳香或非芳香环体系，其可进一步被官能团取代。

· 由碳原子和任选杂原子组成的许多芳香或非芳香环体系，其可通过一或多个碳链连结，任选被杂原子插入，任选被杂原子或其他常用官能团取代。

术语卤素通常表示氟、氯、溴或碘。

根据本发明的化合物可以个别光学异构体、个别对映异构体的混合物、非对映异构体或外消旋体的形式，以互变异构体的形式，以及以游离碱，或与药理学上可接受酸形成相应酸加成盐-例如与氢卤酸(例如氢氯酸或氢溴酸)或有机酸(例如草酸、富马酸、二甘醇酸或甲磺酸)形成的酸加成盐形式存在。

其中在取代基的结构式的一侧使用连字号“-”的时候，应理解此连字号为相对于分子的其余部分的连结点。取代基替换相应的基团 R2、R6 等。若没有连字号应用于取代基的结构式的一侧，则与分子的其余部分的连结点可以很清楚地从结构式本身的信息判断出来。

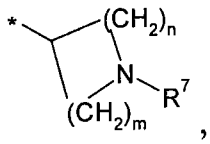
取代基 R^1 可表示选自下列的基团：氢、$CO-CH_3$、$CO-CH_2-R^4$、$CO-CHMe-R^4$、$CO-OR^4$、$CO-SR^4$、$CO-NH_2$ 和 $CO-NHR^4$，优选地为 $CO-CH_3$ 与 $CO-CH_2-R^4$。取代基 R^1 特别优选的是 $CO-CH_3$。

取代基 R^2 可表示选自下列的基团：C_{3-6}-环烷基、C_{1-4}-烷基-C_{3-6}-环烷基、C_{2-4}-烯基-C_{3-6}-环烷基、C_{2-4}-炔基-C_{3-6}-环烷基、C_{3-6}-环烯基、C_{1-6}-烷基-C_{3-6}-环烯基、C_{2-4}-烯基-C_{5-6}-环烯基、C_{2-4}-炔基-C_{5-6}-环烯基、C_{5-6}-环炔基、C_{1-6}-烷基-C_{5-6}-环炔基、C_{2-4}-烯基-C_{5-6}-环炔基和 C_{2-4}-炔基-C_{5-6}-环炔基；优选地为 C_{3-6}-环烷基、C_{1-6} 烷基-C_{3-6}-环烷基-和 C_{2-4}-烯基-C_{3-6}-环烷基-；特别优选地为 C_{3-6}-环烷基，特别优选地为环丙基，其任选被一或两个选自 CH_3、F、OCH_3、OH 或 NH_2 中的基团取代。

取代基 R^3 可表示选自下列的基团：C_6-C_{14}-芳基、C_{1-6}-烷基-C_6-C_{14}-芳基、C_{2-6}-烯基-C_6-C_{14}-芳基、C_{2-6} 炔基-C_6-C_{14}-芳基、C_5-C_{10}-杂芳基、C_{1-12}-烷基-C_5-C_{10}-杂芳基、C_{3-12}-烯基-C_5-C_{10}-杂芳基、C_{3-12}-炔基-C_5-C_{10}-杂芳基、C_{3-6}-环烷基、C_{1-6}-烷基-C_{3-6}-环烷基、C_{2-4}-烯基-C_{3-6}-环烷基、C_{2-4}-炔基-C_{3-6}-环烷基、C_{5-6}-环烯基、C_{1-6}-烷基-C_{5-6}-环烯基、C_{2-4}-烯基-C_{5-6}-环烯基、C_{2-4}-炔基-C_{5-6}-环烯基、C_{5-6}-环炔基、C_{1-6}-烷基-C_{5-6}-环炔基、C_{2-4}-烯基-C_{5-6}-环炔基-和 C_{2-4}-

炔基-C_{5-6}-环炔基，优选地为 C_6-C_{14}-芳基与 C_{3-6}-环烷基，优选地为苯基与 C_5-C_6-环烷基，特别优选地为苯基，其任选被一个基团 R^5 以及至多三个基团 R^6 所取代；

R^3 可优选表示任选被取代的下式基团



，

其中 n、m 彼此独立地表示 1 或 2。

取代基 R^4 可表示任选被取代的选自下列的基团：C_{1-4}-烷基、C_{2-10}-烯基、C_{2-10}-炔基、C_{3-6}-环烷基-C_{1-4}-烷基、C_{3-6}-环烷基-C_{3-10}-烯基、C_{3-6}-环烷基-C_{3-10}-炔基、C_6-C_{14}-芳基、C_6-C_{14}-芳基-C_{1-4}-烷基、C_5-C_{10}-杂芳基、C_5-C_{10}-杂芳基-C_{1-4}-烷基-和卤代烷基，优选地为 C_1-C_3-烷基、C_6-C_{14}-芳基-C_{1-4}-烷基-和卤代烷基，特别优选地为甲基、乙基、正丙基、异-丙基、环-丙基(c-propyl)、苯基、-CH_2-环丙基、-CH_2-苯基和 CF_3。

取代基 R^5 可表示选自下列的基团：$CONR^8R^9$、NR^8COR^9、NR^8R^9、OR^9 和-C_{1-4}-烷基-$CONR^8R^9$；优选地为 $CONR^8R^9$、NR^8COR^9、NR^8R^9、OR^9 和 -CH_2-$CONR^8R^9$。

取代基 R^6，可相同或不同，可表示选自下列的基团：F、Cl、Br、OH、CN、CF_3、CHF_2，或任选被取代的选自下列的基团：O-C_{1-3}-烷基、O-C_{3-4}-烯基、O-C_{3-4}-炔基、C_{1-3}-烷基、C_{2-6}-烯基与 C_{2-3}-炔基、C_{3-6}-环烷基-C_{1-4}-烷基、C_{3-6}-环烷基-C_{2-4}-烯基、C_{3-6}-环烷基-C_{2-4}-炔基、C_{3-6}-环烯基-C_{1-4}-烷基、C_{3-6}-环烯基-C_3-C_{10}-烯基、C_{3-6}-环烯基-C_{2-4}-炔基、C_6-C_{14}-芳基-C_{1-4}-烷基、C_6-C_{14}-芳基-C_{2-4}-烯基、C_6-C_{14}-芳基-C_{2-4}-炔基、C_5-C_{10}-杂芳基-C_{1-4}-烷基、C_5-C_{10}-杂芳基-C_{2-4}-烯基-和 C_5-C_{10}-杂芳基-C_{2-4}-炔基，

优选地为 F、Cl、Br、C_{1-3}-烷基、OH、CN、-O-C_{1-3}-烷基、C_{2-3}-烯基、C_{2-3}-炔基、CF_3 和 CHF_2，特别优选地为 F、Cl、Br 和 CF_3，或任选被取代的选自下列的基团：O-C_{1-3}-烷基、C_{1-3}-烷基、C_{3-6}-环烷基-C_{1-4}-烷基-和 C_6-C_{14}-芳基-C_{1-4}-烷基，优选地为 F、Cl、CF_3，或任选被取代的基团 O-C_{1-3}-烷基或 C_{1-3}-烷基。

取代基 R^7 可表示选自氢、COR^9 和 $CONR^8R^9$ 中的基团，或选自下列的

基团：C_{1-10}-烷基、C_{3-10}-烯基、C_{3-10}-炔基、C_{3-6}-环烷基-C_{1-4}-烷基、C_{3-6}-环烷基-C_{3-10}-烯基、C_{3-6}-环烷基-C_{3-10}-炔基、C_{3-6}-环烯基-C_{1-4}-烷基、C_{3-6}-环烯基-C_{3-10}-烯基、C_{3-6}-环烯基-C_{3-10}-炔基、C_6-C_{14}-芳基、C_{1-10}-烷基-C_6-C_{14}-芳基、C_{2-10}-烯基-C_6-C_{14}-芳基、C_{2-10}-炔基-C_6-C_{14}-芳基、C_5-C_{10}-杂芳基、C_{1-12}-烷基-C_5-C_{10}-杂芳基、C_{3-12}-烯基-C_5-C_{10}-杂芳基-和 C_{3-12}-炔基-C_5-C_{10}-杂芳基，其任选被基团 R^{14} 且被基团 R^{13} 取代。R^7，可相同或不同，优选可表示氢、COR^9 或 $CONR^8R^9$，特别优选地为 COR^9 和 $CONR^8R^9$。

取代基 R^8 可表示氢或任选被取代的选自下列的基团：C_{1-10}-烷基、C_{3-10}-烯基、C_{3-10}-炔基、C_{3-6}-环烷基-C_{1-4}-烷基、C_{3-6}-环烷基-C_{3-10}-烯基、C_{3-6}-环烷基-C_{3-10}-炔基、C_{3-6}-环烯基-C_{1-4}-烷基、C_{3-6}-环烯基-C_{3-10}-烯基、C_{3-6}-环烯基-C_{3-10}-炔基、C_6-C_{14}-芳基-C_{1-4}-烷基、C_6-C_{14}-芳基-C_{3-10}-烯基-与 C_6-C_{14}-芳基-C_{3-10}-炔基、C_5-C_{10}-杂芳基、C_5-C_{10}-杂芳基-C_{1-4}-烷基、C_5-C_{10}-杂芳基-C_{1-4}-烯基、C_5-C_{10}-杂芳基-C_{1-4}-炔基、C_{1-4}-烷基-O-C_{2-4}-烷基、C_{1-4}-烷基-O-C_{4-6}-烯基-和 C_{1-4}-烷基-O-C_{4-6}-炔基-。

R^8 优选可表示氢，或

任选被取代的选自下列的基团：C_{1-10}-烷基、C_{3-10}-烯基、C_{3-10}-炔基和 C_{1-4}-烷基-O-C_{2-4}-烷基，特别优选地为氢或 C_{1-10}-烷基。

取代基 R^9 可表示选自氢或任选被取代的选自下列的基团：C_{1-12}-烷基、C_{3-12}-烯基、C_{3-12}-炔基、C_{3-6}-环烷基-C_{1-12}-烷基、C_{3-6}-环烷基-C_{3-12}-烯基、C_{3-6}-环烷基-C_{3-12}-炔基、C_{3-6}-环烯基-C_{1-4}-烷基、C_{3-6}-环烯基-C_{3-10}-烯基、C_{3-6}-环烯基-C_{3-10}-炔基、C_6-C_{14}-芳基-C_{1-12}-烷基、C_6-C_{14}-芳基-C_{3-12}-烯基、C_6-C_{14}-芳基-C_{3-12}-炔基、C_6-C_{14}-芳基、C_{1-12}-烷基-C_6-C_{14}-芳基、C_{2-12}-烯基-C_6-C_{14}-芳基、C_{2-12}-炔基-C_6-C_{14}-芳基、C_5-C_{10}-杂芳基、C_5-C_{10}-杂芳基-C_{1-12}-烷基、C_5-C_{10}-杂芳基-C_{3-12}-烯基、C_5-C_{10}-杂芳基-C_{3-12}-炔基、C_{3-8}-环烷基、C_{5-8}-环烯基、$NR^{11}R^{12}$-C_{3-8}-环烷基、$NR^{11}R^{12}$-C_{4-8}-环烯基-和 $NR^{11}R^{12}$-C_{5-8}-环炔基，或任选被取代的 C_{3-8}-杂环烷基-$(CH_2)_q$ 基团，在该 3-至 8-元杂环基团中含有至少一个 NR^{10} 基团。

R^9 优选可表示氢或

任选被取代的选自下列的基团：C_{1-12}-烷基、C_{3-12}-烯基、C_{3-12}-炔基、C_{3-6}-环烷基-C_{1-12}-烷基、C_6-C_{14}-芳基、C_{1-12}-烷基-C_6-C_{14}-芳基、C_{2-12}-烯基-C_6-C_{14}-芳基、C_{2-12}-炔基-C_6-C_{14}-芳基、C_5-C_{10}-杂芳基、C_5-C_{10}-杂芳基-C_{1-12}-烷基、

C_5-C_{10}-杂芳基-C_{3-12}-烯基、C_5-C_{10}-杂芳基-C_{3-12}-炔基、C_{3-8}-环烷基、C_{3-8}-环烯基和 $NR^{11}R^{12}$-C_{3-8}-环烷基，

或

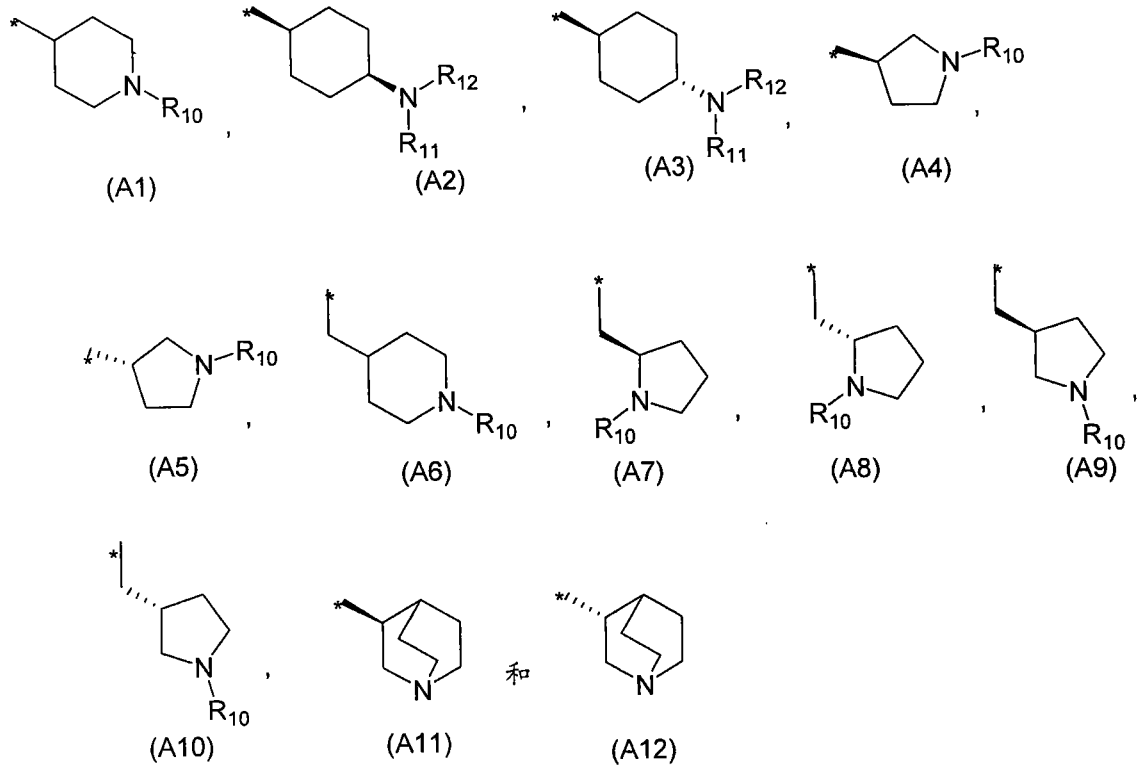
任选被取代的 C_{3-8}-杂环烷基-$(CH_2)_q$-，在该 3-至 8-元杂环基团中含有至少一个 NR^{10} 基团。

R^9 优选可表示氢或

任选被取代的选自下列的基团：C_{1-12}-烷基、C_{3-12}-烯基、C_{3-12}-炔基、C_{3-6}-环烷基-C_{1-12}-烷基、C_6-C_{14}-芳基、C_{1-12}-烷基-C_6-C_{14}-芳基、C_{2-12}-烯基-C_6-C_{14}-芳基、C_{2-12}-炔基-C_6-C_{14}-芳基、C_5-C_{10}-杂芳基、C_5-C_{10}-杂芳基-C_{1-12}-烷基、C_5-C_{10}-杂芳基-C_{3-12}-烯基、C_5-C_{10}-杂芳基-C_{3-12}-炔基、C_{3-8}-环烷基、C_{3-8}-环烯基和 $NR^{11}R^{12}$-C_{3-8}-环烷基，特别优选地为 C_{1-12}-烷基、C_{3-12}-烯基、C_{3-12}-炔基、C_{3-6}-环烷基-C_{1-12}-烷基、C_6-C_{14}-芳基、C_{1-12}-烷基-C_6-C_{14}-芳基、C_{2-12}-烯基-C_6-C_{14}-芳基、C_{2-12}-炔基-C_6-C_{14}-芳基、C_{3-8}-环烷基、C_{3-8}-环烯基和 $NR^{11}R^{12}$-C_{3-8}-环烷基，

或

表示任选被取代的选自通式(A1)至(A12)中的基团，



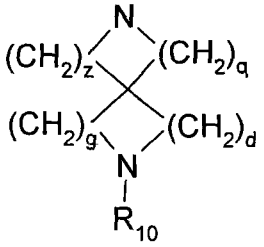
取代基 R^8 与 R^9 可一起形成饱和或不饱和的 4-至 7-元烷基桥，其任选含有 O 原子或 $S(O)_p$ 基团，

其中 p、q 彼此独立地表示 0、1 或 2，

或

NR^8R^9 表示 5-至 6-元杂环基团，其任选含有另外的 N 原子且任选被选自 R^{10}、$NR^{11}R^{12}$ 和 $NR^{11}R^{12}C_{1-4}$-烷基中的基团取代，或

表示以下基团



，

其中

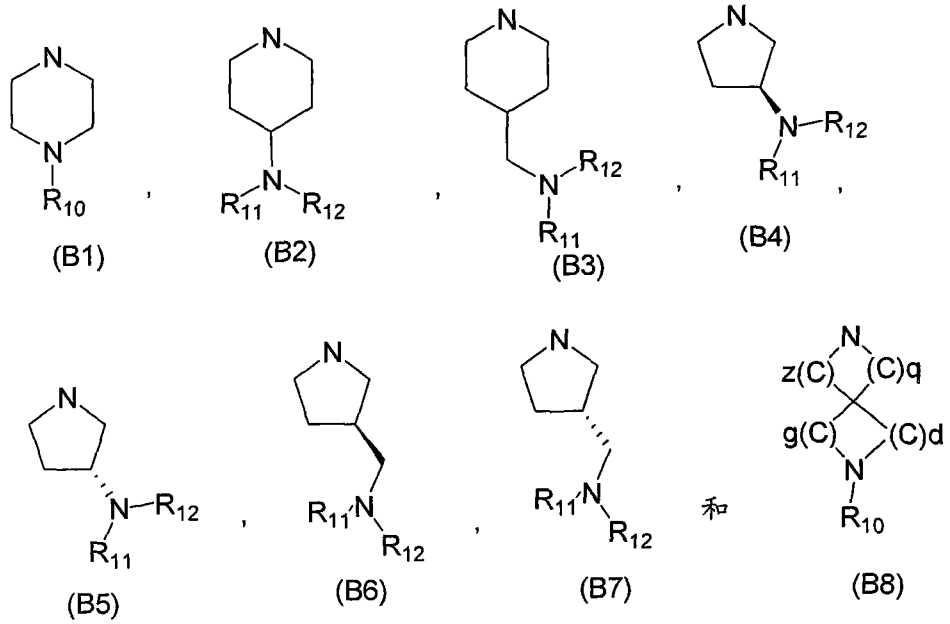
z、q、g、d 彼此独立地表示 1、2 或 3。

优选地 R^8 与 R^9 一起形成饱和或不饱和的 4-至 7-元烷基桥，其任选含有 O 原子或 $S(O)_p$ 基团，

其中 p、q 彼此独立地表示 0、1 或 2;

或

NR^8R^9 表示任选被取代的选自通式(B1)至(B8)中的基团，



其中

z、q、g、d彼此独立地表示1、2或3。

取代基R^{10}可表示选自氢或

任选被取代的选自下列的基团：C_{1-10}-烷基、C_{3-10}-烯基、C_{3-10}-炔基、C_{3-7}-环烷基-C_{1-10}-烷基、C_{3-7}-环烷基-C_{3-10}-烯基、C_{3-7}-环烷基-C_{3-10}-炔基、C_{3-7}-环烷基、C_{1-6}-烷基-C_{3-7}-环烷基、C_{2-4}-烯基-C_{3-7}-环烷基、C_{2-4}-炔基-C_{3-7}-环烷基、四氢吡喃基和$(NR^4)_2CH$-C_{1-10}-烷基。

优选地R^{10}可表示氢或

任选被取代的选自下列的基团：C_{1-10}-烷基、C_{3-7}-环烷基-C_{1-10}-烷基、C_{3-7}-环烷基、C_{1-6}-烷基-C_{3-7}-环烷基、四氢吡喃基和$(NR^4)_2CH$-C_{1-10}-烷基。

取代基R^{11}、R^{12}，可相同或不同，可表示氢或

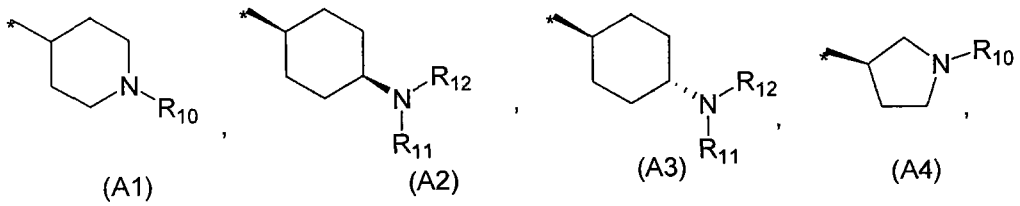
任选被取代的选自下列的基团：C_{1-10}-烷基、C_{3-10}-烯基和 C_{3-10}-炔基、C_{3-6}-环烷基-C_{1-4}-烷基-和 C_{3-6}-环烷基，优选地为 C_{1-10}-烷基、C_{3-10}-烯基、C_{5-6}-环烷基-C_{1-4}-烷基-和 C_{5-6}-环烷基，或

R^{11}与R^{12}一起形成4-至7-元，优选地为5-至6-元烷基链，其任选地含有杂原子。

取代基R^{13}可表示F、Cl、Br、OH、CN、CF_3、CHF_2或C_{1-4}-烷基-O。

取代基R^{14}可表示$NR^{11}R^{12}$或任选被取代的C_{3-8}-杂环烷基-$(CH_2)_q$基团，在该3-至8-元杂环基团中含有至少一个NR^{10}基团，

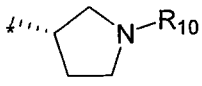
优选地为任选被取代的选自通式(A1)至(A12)中的基团，

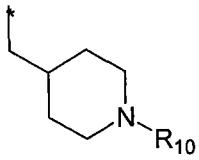

(A1)

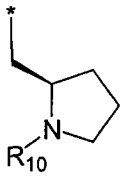
(A2)

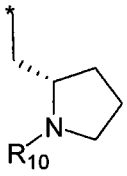
(A3)

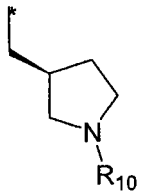
(A4)

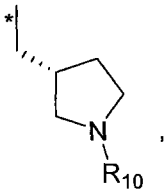

(A5)

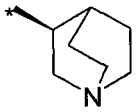

(A6)


(A7)

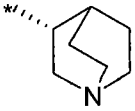

(A8)


(A9)


(A10)


(A11)

和

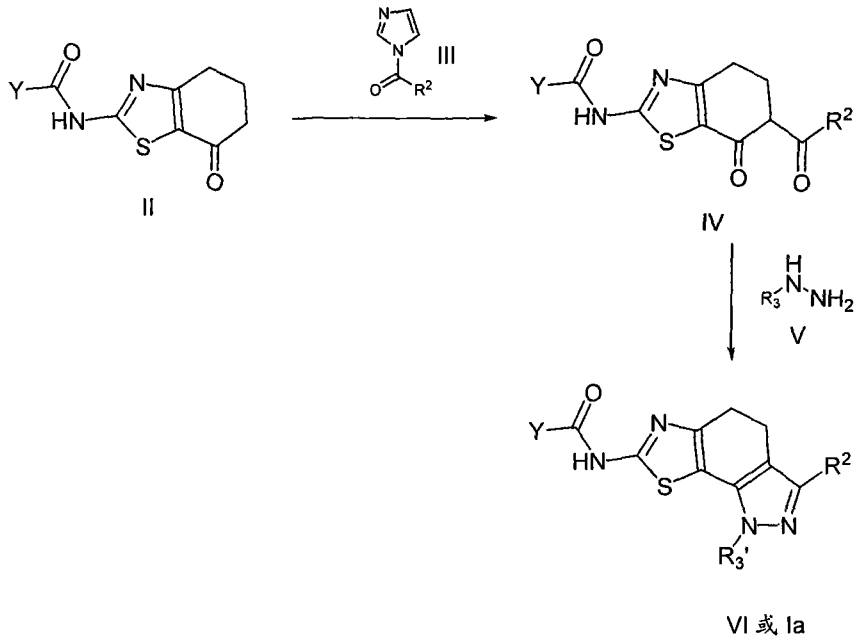

(A12)

取代基 R^{13} 与 R^{14} 可一起形成饱和或不饱和的 4-至 7-元烷基桥，优选地为 5 至 6 员烷基桥，其任选含有 O 原子或 $S(O)_p$ 基团，其中 p 表示 0、1 或 2；优选地为 0 或 2。

制备方法

通式(I)化合物可根据下列合成流程图(图 1-4)制备，其中通式(I)的取代基各自具有上文所提及的含义。这些方法是为了用来说明本发明，而不是将其限制于该内容。

图 1:



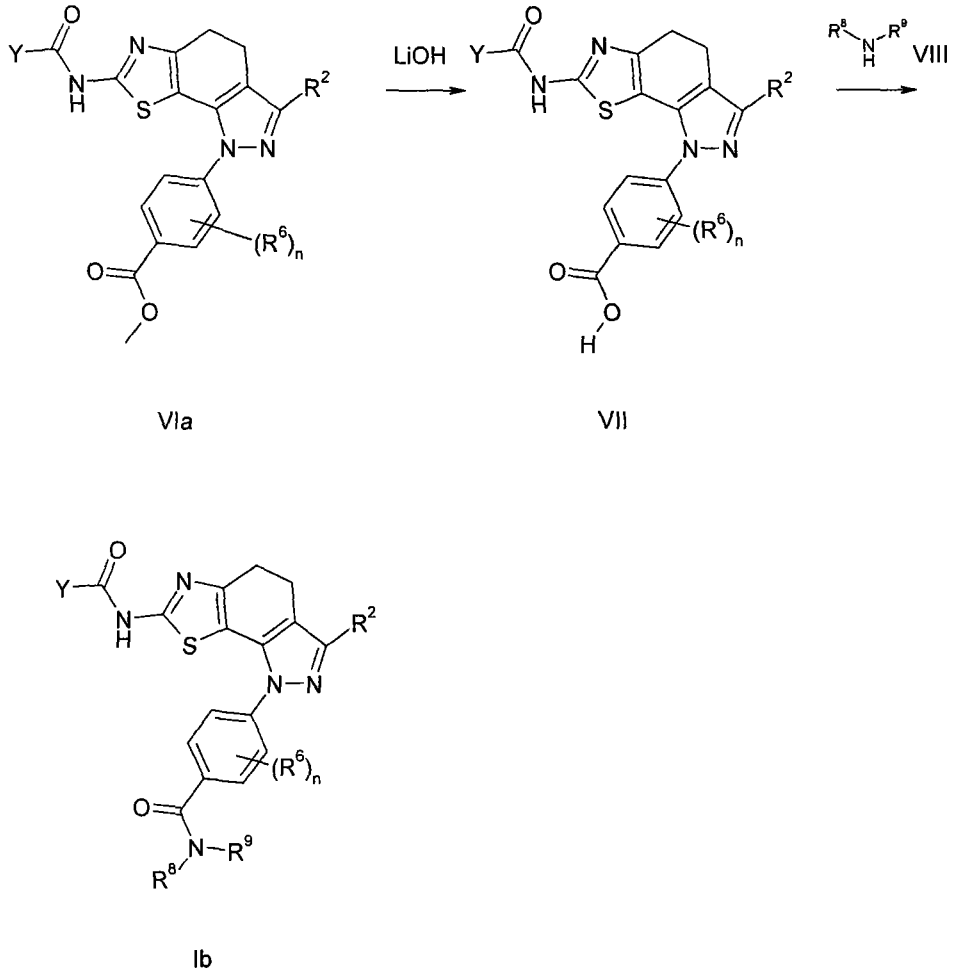
基团 R^2 可具有上文所给的含义。

R_3'可表示任选被取代的选自下列的基团：4-PhCOOMe、4-$PhNO_2$ 和 4-哌啶基、顺式/反式-4-烷氧羰基环己基和 4-甲氧羰基-甲基-苯基。

Y 可表示 C_1-C_4-烷基或-S-C_1-C_4-烷基，优选地为甲基或乙基。

根据图 1，式 II 化合物与式 III 化合物反应得到式 IV 化合物。然后，式 IV 化合物与式 V 化合物反应，并环化，形成式 VI 或 Ia 化合物。

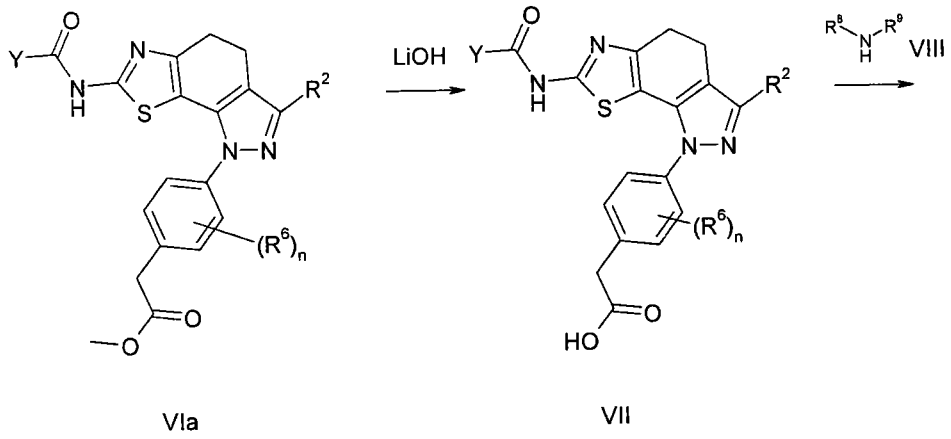
图 2a:

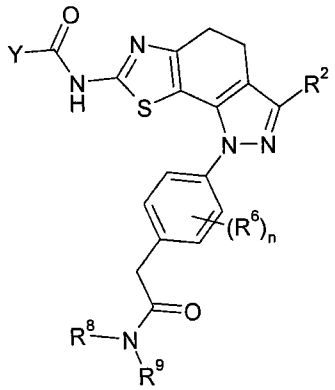


基团 R^2、R^6、R^8 及 R^9 均可具有上文所予的含义。

根据图 2a，式 VIa 化合物与碱金属氢氧化物，优选 LiOH 反应，获得式 VII 化合物。然后，式 VII 化合物与式 VIII 化合物反应，获得式 Ib 化合物。

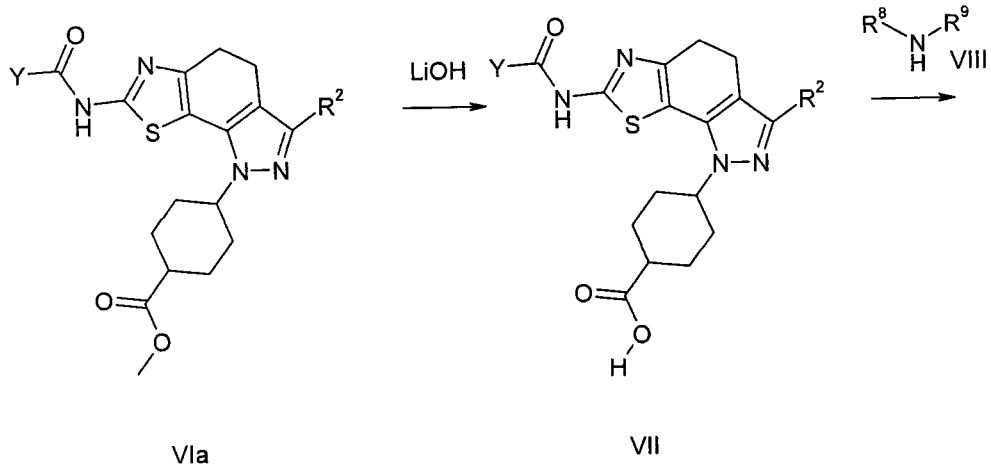
图 2b:



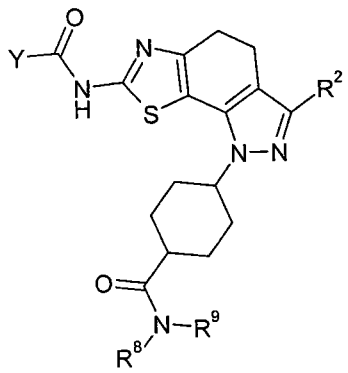


Ib

图 2c:

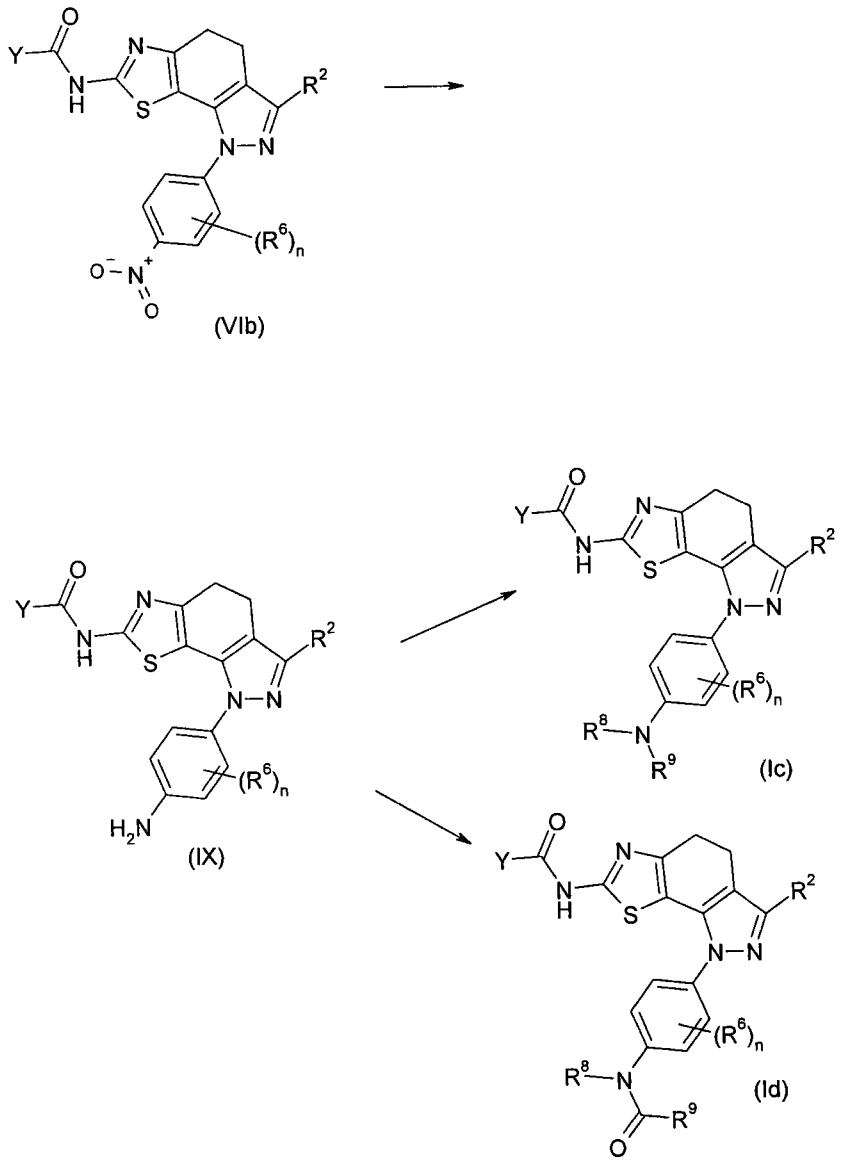


VIa VII



Ib

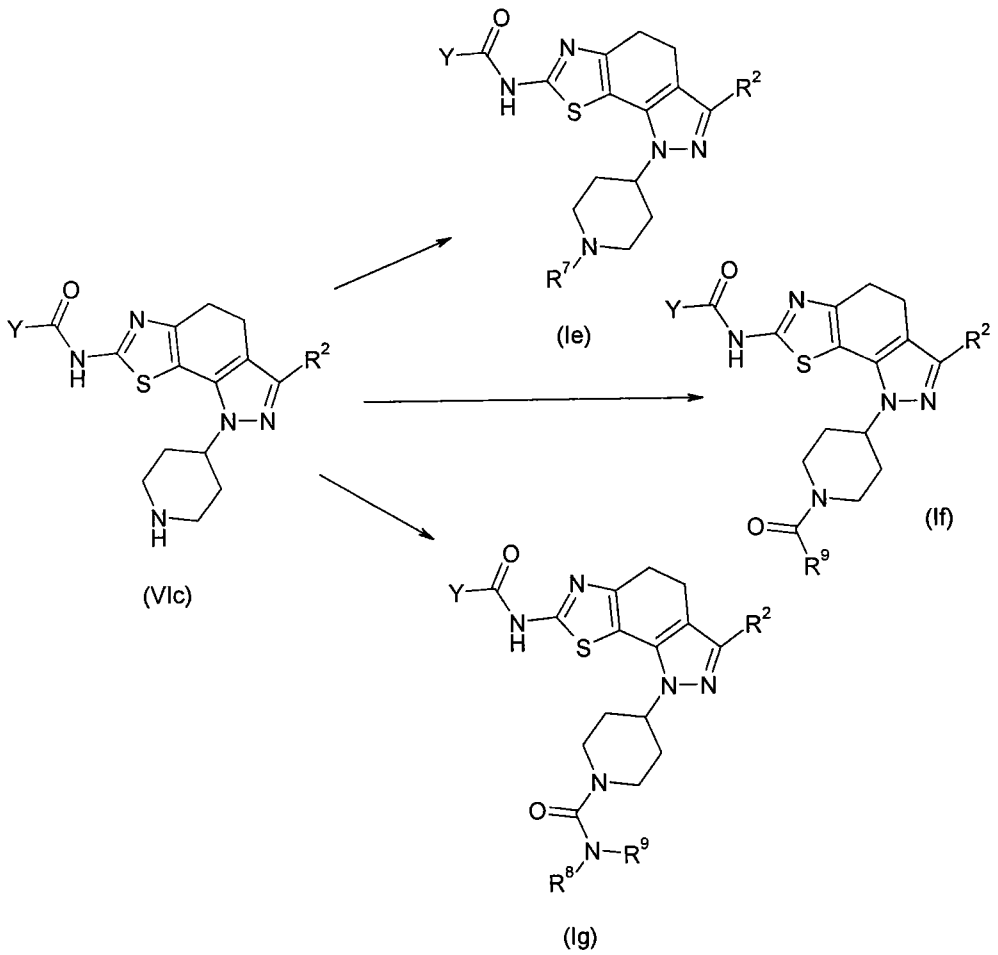
图 3:



基团 R^2、R^6、R^8 及 R^9 各自可具有上文所给的含义。

根据图 3，式 VIb 化合物用 H_2/PdC 在硝基处还原，获得式 IX 化合物。然后，式 IX 化合物与式 VIII 化合物反应，获得式 Ic 或 Id 化合物。

图 4:



基团 R^2、R^6、R^8 及 R^9 可具有上文所给的含义。

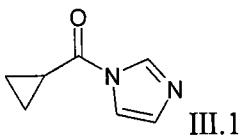
根据图 4，式 VIc 化合物反应，获得式 Ie、If 或 Ig 化合物。

新的通式(I)化合物可以以类似下述实施例的方式制备。下述实施例是用来说明本发明，而不是对其进行限制。

试剂的合成:

1) 式 III 化合物

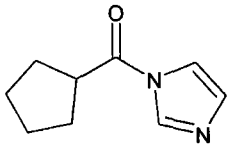
1.1) 咪唑-1-基-环丙基-甲酮(III.1)



III.1

在室温下，将 75 克(0.46 摩尔) CDI 与 30.0 克(0.35 摩尔)环丙烷羧酸搅拌 20 小时。然后，将反应混合物用 200 毫升氯化钠溶液洗涤两次，干燥有机相，并在真空下除去溶剂。产量：45.5 克(96%)。

1.2) 环戊基-咪唑-1-基-甲酮(III.2)

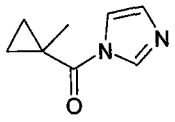


III.2

将 17.70 克(155.07 毫摩尔)环戊烷羧酸置于 350 毫升二氯甲烷中，分批添加 30.00 克(181.00 毫摩尔) CDI。将反应混合物在环境温度下搅拌 3 小时，然后冷却至 0℃，并添加一些冰。将混合物搅拌 0.1 小时，接着以半饱和氯化钠溶液萃取。将有机相干燥，并蒸发至干。产量：25.00 克(98%)。

下列化合物是以类似方式制备:

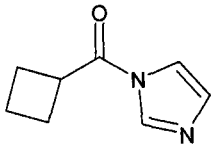
1.3) 咪唑-1-基-(1-甲基-环丙基)-甲酮(III.3)



III.3

使用 10.50 克(0.105 摩尔) 1-甲基环丙基羧酸与 22.00 克(0.136 摩尔) CDI。产量：16.10 克(94%)。

1.4) 环丁基-咪唑-1-基-甲酮(III.4)

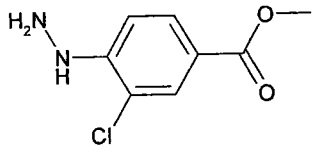


III.4

使用 20.00 克(200 毫摩尔)环丁烷羧酸与 37.00 克(224 毫摩尔) CDI。产量：29.10 克(97%)。

2) 式 V 化合物

2.1) 3-氯-4-肼基苯甲酸甲酯(V.1)

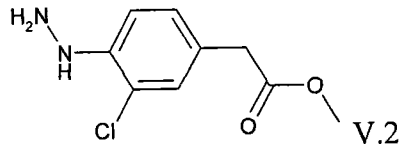


V.1

将 31.99 克(0.172 摩尔) 4-氨基-3-氯苯甲酸甲酯悬浮于 160 毫升浓盐酸中，并冷却至-10℃。在-5℃下，滴加 11.98 克(0.174 摩尔)亚硝酸钠与 160 毫升水的溶液。将于 140 毫升盐酸中的 170.98 克(0.759 摩尔)氯化锡(II)滴加至所形成的溶液中。形成浓的沉淀物。使反应混合物冷冻过夜。解冻后，用 10 摩尔浓度氢氧化钠溶液使此悬浮液呈碱性。添加二氯甲烷后，产物溶解，并与有机相一起分离出。后者用水洗涤，干燥，并蒸发至干。残余物通过层析纯化。产量：18.3 克(53%)。

下列化合物是以类似方式制备：

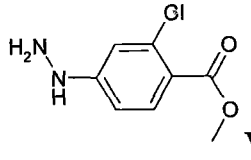
2.2) (3-氯-4-肼基苯基)-乙酸甲酯(V.2)



V.2

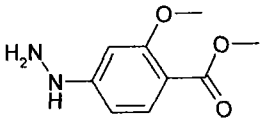
使用于 30 毫升盐酸中的 5.00 克(25 毫摩尔) (4-氨基-3-氯苯基)-乙酸甲酯、80 毫升浓盐酸、1.90 克(28 毫摩尔)亚硝酸钠及 22.60 克(100 毫摩尔)氯化锡(II)-二水合物。产量：2.33 克(43%)。

2.3) 2-氯-4-肼基苯甲酸甲酯(V.3)


V.3

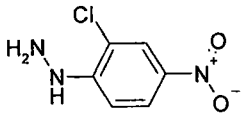
使用于250毫升浓盐酸中的49.08克(0.221摩尔)4-氨基-2-氯-苯甲酸甲酯盐酸盐、250毫升浓盐酸、18.23克(0.264摩尔)亚硝酸钠及199.12克(0.883摩尔)氯化锡(II)-二水合物。自异丙醇结晶后的产量：24.7克(56%)。

2.4) 4-肼基-2-甲氧基-苯甲酸甲酯(V.4)


V.4

将25.00克(0.138摩尔) 4-氨基-2-甲氧基苯甲酸甲酯悬浮于124毫升浓盐酸中，并冷却至2℃。缓慢滴加11.42克(0.166摩尔)亚硝酸钠在124毫升水中的溶液，然后，将混合物在冰浴冷却下搅拌1小时。配置60.45克(0.318摩尔)焦亚硫酸钠在248毫升水中的溶液(用氢氧化钠调节至pH 6.5)，并缓慢滴加已冷却的重氮溶液。pH值保持在6.3与6.5之间。将反应混合物在搅拌下回流4小时，接着添加至260毫升浓盐酸中，并在环境温度下放置16小时。然后，使溶液呈碱性，并用四氢呋喃与乙酸乙酯萃取。将有机相干燥，并蒸发至干。残余物自异丙醇结晶，于是沉淀出其盐酸盐。产量：9.72克(30%)。

2.5) 2-氯-4-硝基-苯基-肼盐酸盐(V.5)

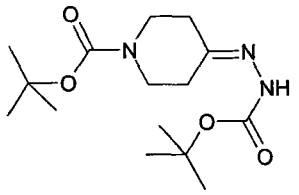

V.5

将25.00克(0.140摩尔)2-氯-4-硝基-氟苯与7.00克(0.140摩尔)肼水合物置于45毫升1-甲基-2-吡咯烷酮中，并将混合物在65℃下搅拌3.5小时。冷却后，将反应混合物与水混合，将所形成的沉淀物抽滤。将该用水润湿的

结晶自异丙醇重结晶，以其盐酸盐沉淀出来。产量：11.4 克(36%)。

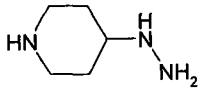
2.6)

2.6.1) 4-(叔丁氧羰基-亚肼基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯



将 10.00 克(50.19 摩尔) BOC-哌啶酮与 6.63 克(50.19 摩尔) BOC-肼和 20 克分子筛在 250 毫升正-己烷中一起在搅拌下回流 4 小时。然后将混合物蒸干，残余物在乙腈中搅拌 2 小时，通过硅藻土抽滤，并蒸干。产量：8.00 克(51%)。

2.6.2) 哌啶-4-基-肼(V.6)

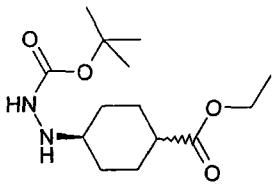


V.6

在环境温度下，将 8.00 克(25.53 毫摩尔) 4-(叔丁氧羰基-亚肼基)-哌啶-1-羧酸叔丁酯在 26.00 毫升(26 毫摩尔)硼烷-四氢呋喃络合物(1 摩尔浓度)中搅拌 24 小时，然后与 4 摩尔浓度盐酸的二噁烷溶液混合，在环境温度下搅拌 24 小时。使反应混合物在真空中浓缩，结晶，并抽滤。将粗产物与水混合，用氯化钠饱和，且用四氢呋喃萃取。蒸干水相，将残余物用四氢呋喃研制，过滤，并蒸干。沉淀出其盐酸盐。产量：4.30 克(90%)。

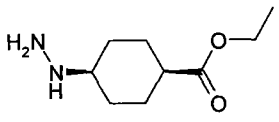
2.7)

2.7.1) 顺式/反式-4-(N'-叔丁氧羰基-肼基)-环己烷羧酸乙酯



将 10.50 克(61.69 毫摩尔) 4-氧代-环己基羧酸乙酯置于 200 毫升己烷中，添加 8.15 克(61.69 毫摩尔)肼基甲酸叔丁酯。使混合物在搅拌下回流 4 小时，冷却至环境温度，且与 70 毫升(70 毫摩尔)硼烷-四氢呋喃络合物(1 摩尔浓度)混合。将反应混合物在环境温度下搅拌 16 小时。然后添加 5 毫升水，并将混合物蒸干。将残余物与乙酸乙酯混合，并添加硫酸镁。将此悬浮液抽滤，滤液蒸发至干。残余物在 2.5 升硅胶柱上通过层析分离(环己烷/乙酸乙酯)。产量：6.97 克(40%)顺式-化合物与 7.32 克(42%)反式-化合物。

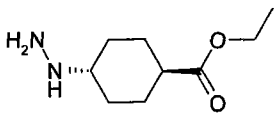
2.7.2) 顺式-4-肼基环己烷羧酸乙酯(V.7)



V.7

将 6.90 克(24.10 毫摩尔)顺式-4-(N'-叔丁氧羰基-肼基)-环己烷羧酸乙酯溶于 75 毫升二噁烷中，添加 50 毫升盐酸的二噁烷溶液(4 摩尔浓度)。将反应混合物在 40℃下搅拌 16 小时。冷却后，添加乙醚，将沉淀物抽滤，用乙醚洗涤，并干燥。产量：5.06 克(94%)。

2.8) 反式-4-肼基环己烷羧酸乙酯(V.8)

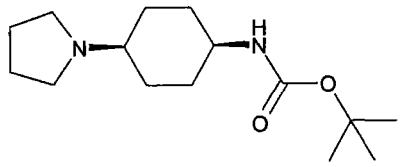


V.8

使用 7.30 克(25.49 毫摩尔)反式-4-(N'-叔丁氧羰基-肼基)-环己烷羧酸乙酯。产量：5.60 克(99%)。

3) 式 VIII 化合物

3.1) 顺式-(4-吡咯烷-1-基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯

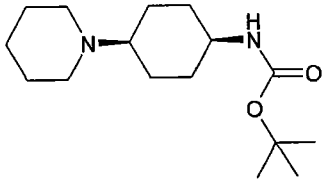


将 10.00 克(0.0467 摩尔)顺式-4-氨基环己烷氨基甲酸叔丁酯、12.10 克(0.0560 摩尔) 1,4-二溴代丁烷及 25.00 克(0.250 摩尔)碳酸氢钾置于 400 毫升二甲基甲酰胺中，然后在环境温度下搅拌 24 小时。然后蒸干混合物，用乙醚与水萃取残余物。将有机相干燥，并蒸发至干。使仍然不纯的产物以盐沉淀，自乙腈结晶，并再次释出。产量: 6.0 克(48%)。

下列化合物是以类似方式制备:

3.2)

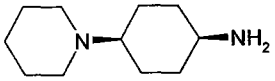
3.2.1) 顺式-(4-哌啶-1-基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯



使用于 450 毫升二甲基甲酰胺中的 10.00 克(47 毫摩尔)顺式-4-氨基环己烷氨基甲酸叔丁酯、7.63 毫升(56 毫摩尔) 1,5-二溴戊烷及 23.36 克(233.31 毫摩尔)碳酸氢钾。产量: 14.23 克(100%)。

下列化合物是以类似方式制备:

3.2.2) 顺式-4-哌啶-1-基-环己胺二盐酸盐

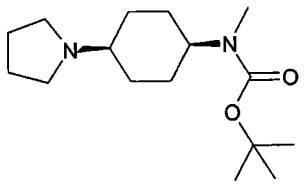


使用 7.12 克(25 摩尔)顺式-4-哌啶-1-基-环己基-氨基甲酸叔丁酯与

201.54 毫升(202 毫摩尔)1 摩尔浓度的盐酸醚溶液。产量：8.44 克(100%)。

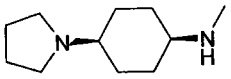
3.3)

3.3.1) 甲基-(顺式-4-吡咯烷-1-基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯



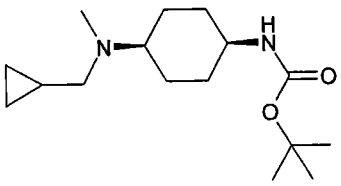
将4.00克(0.0149摩尔)(顺式-4-吡咯烷-1-基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯置于 40 毫升二甲基甲酰胺中，并添加 0.660 克(0.0165 摩尔)氢化钠(60%，于油中)。在已停止起泡后，添加 2.32 克(0.0163 摩尔)碘甲烷，并将混合物在环境温度下搅拌。用水洗涤反应混合物，并用乙酸乙酯萃取，将有机相干燥，并蒸发至干。残余物作为草酸盐沉淀出来。产量：1.58 克(38%)。

3.3.2) 甲基-(顺式-4-吡咯烷-1-基-环己基)-胺



将 1.70 克(6 毫摩尔)甲基-(顺式-4-吡咯烷-1-基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯与 20 毫升三氟乙酸置于 100 毫升二氯甲烷中，然后在环境温度下搅拌 4 小时。接着，将反应混合物蒸干，残余物作为盐沉淀出来。产量：1.45 克(94%)。

3.4) 顺式-(4-环丙基甲基-甲基氨基-环己-1-基)-氨基甲酸叔丁酯

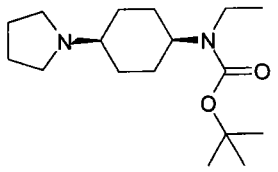


在环境温度下，将 10 克(46.6 毫摩尔)顺式-4-氨基环己烷氨基甲酸叔丁

酯与 3.5 毫升(46.6 毫摩尔)环丙基甲醛在 500 毫升二噁烷中搅拌 3 小时。然后添加 20.8 克(93.3 毫摩尔)三乙酰氧基硼氢化钠，并继续搅拌过夜，添加 200 毫升 5%碳酸钾溶液，并将混合物搅拌 1 小时。分离各相，并用二氯甲烷萃取水相。合并有机相，并用水萃取一次，接着干燥，并蒸干。将粗产物施加至硅胶上，并在硅胶柱上分离。合并合适的级分，蒸干，且在 500 毫升二氯乙烷中与 3.8 毫升 37%的甲醛水溶液混合，并在环境温度下搅拌 3 小时。然后，添加 10 克(48 毫摩尔)三乙酰氧基硼氢化钠，并将混合物搅拌过夜。第二天，该混合物用 5%碳酸钾溶液萃取，分离各相，并将有机相用饱和氯化钠溶液萃取。将有机相干燥，并蒸干。产量：6.49 克(40.3%)。

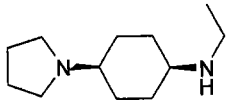
3.5)

3.5.1) 乙基-(顺式-4-吡咯烷-1-基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯



该碱是从 5.00 克(0.0139 摩尔) (顺式-4-吡咯烷-1-基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯草酸盐中释出的。将 0.600 克(0.0150 毫摩尔)氢化钠(60%，于油中)置于 15 毫升二甲基乙酰胺中，并加热至 40℃。滴加该游离碱于 15 毫升二甲基乙酰胺中的 25%溶液。然后，将混合物加热至 55-60℃，并滴加其余溶液。将反应混合物在此温度下搅拌 1 小时，并在环境温度下搅拌 1 小时。冷却至-10℃后，添加 1.20 毫升(0.0148 摩尔)碘乙烷，接着，将混合物在环境温度下搅拌 16 小时，将反应混合物与水混合，并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相干燥，并蒸发至干。残余物通过层析纯化。产量：0.170 克(4%)。

3.5.2) 乙基-(顺式-4-吡咯烷-1-基-环己基)-胺二盐酸盐



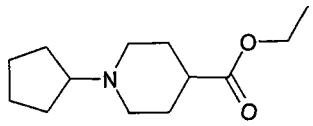
将 170 毫克(0.573 毫摩尔)乙基-(顺式-4-吡咯烷-1-基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯溶于 5 毫升的盐酸的甲醇溶液(1.25 摩尔浓度)中，并在环境温度下搅拌 16 小时。在真空中蒸掉甲醇，将残余物与丙酮混合。将形成的沉淀抽滤，洗涤，并干燥。产量：100 毫克(65%)。

4.)

可制备下述化合物以供式(VIc)化合物的反应，从而获得式(If)化合物：

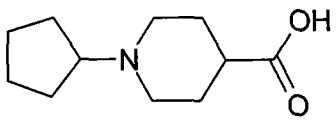
4.1)

4.1.1) 1-环戊基-哌啶-4-羧酸乙酯



将 22.90 克(145.67 毫摩尔)哌啶-4-羧酸乙酯与 13.48 克环-戊酮置于 400 毫升四氢呋喃中，添加 0.750 克对-甲苯磺酸与 12.50 毫升(218.50 毫摩尔)冰乙酸。将反应混合物在环境温度下搅拌 0.5 小时，然后分批添加 42.25 克(189.36 毫摩尔)乙酰氧基硼氢化钠。将混合物在环境温度下搅拌 16 小时，接着蒸干。残余物用二氯甲烷与碳酸钠溶液萃取。将有机相干燥，并蒸发至干。将水相调节至 pH 8，并用氯仿萃取。将有机相干燥，并蒸发至干。将两种物质合并。产量：39.70 克(100%)。

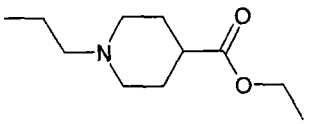
4.1.2) 1-环戊基-哌啶-4-羧酸盐酸盐



将 30.00 克(133.140 毫摩尔) 1-环戊基-哌啶-4-羧酸乙酯与 150 毫升浓盐酸置于 150 毫升水中，然后于 100℃下搅拌 16 小时。使反应混合物在真空中浓缩，在此期间形成沉淀。将其抽滤，并干燥。产量：12.1 克(39%)。

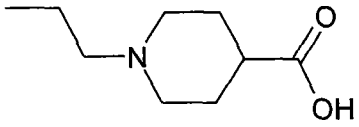
4.2)

4.2.1) 1-丙基-哌啶-4-羧酸乙酯



将 10.19 克(64.82 毫摩尔)哌啶-4-羧酸乙酯与 4.80 毫升(66.45 毫摩尔)丙醛置于 150 毫升乙醇中，添加 6.55 毫升(64.84 毫摩尔)硼烷-吡啶络合物。将反应混合物在环境温度下搅拌 4 小时，然后蒸干。残余物用二氯甲烷与水萃取，将有机相干燥，并蒸发至干。残余物通过层析纯化。产量：1.90 克(15%)。

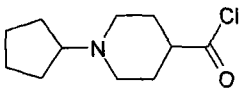
4.2.2) 1-丙基-哌啶-4-羧酸



在环境温度下，将 1.90 克(9.53 毫摩尔) 1-丙基-哌啶-4-羧酸乙酯与 30.00 毫升(30 毫摩尔) 1 摩尔浓度的氢氧化钠溶液在 10 毫升甲醇中搅拌 2 小时。然后，将溶液用 1 摩尔浓度的盐酸调节至 pH 6，并蒸干。将残余物溶于甲醇中，通过硅胶过滤。蒸干滤液，与甲醇一起搅拌。产量：1.70 克(100%)。

可制备下述化合物以供式(IX)化合物的反应，从而获得式(Id)化合物：

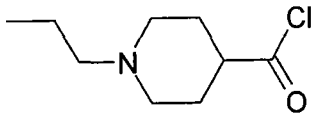
4.3) 1-环戊基-哌啶-4-碳酰氯



将 65 毫克(0.278 毫摩尔) 1-环戊基-哌啶-4-羧酸盐酸盐与 100 微升(1.38 毫摩尔)亚硫酰二氯置于 8 毫升甲苯与 50 微升二甲基甲酰胺中，回流 3 小时，并搅拌。然后蒸干混合物，与甲苯合并，并再次蒸干。直接进一步反应。

下列化合物是以类似方式制备：

4.4) 1-丙基-哌啶-4-碳酰氯

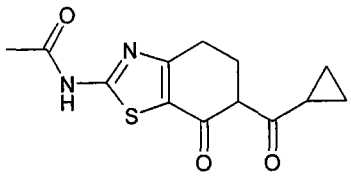


使用 240 毫克(1.40 毫摩尔) 1-丙基-哌啶-4-羧酸与 2 毫升(27.57 毫摩尔)亚硫酰二氯。产量：270 毫克(85%)。

中间体化合物的合成

5) 式 IV 化合物

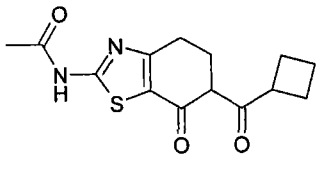
5.1) N-(6-环丙基羰基-7-氧代-4,5,6,7-四氢苯并噻唑-2-基)-乙酰胺(IV.1)



IV.1

将 34.0 克(0.16 摩尔) N-(7-氧代-4,5,6,7-四氢苯并噻唑-2-基)-乙酰胺置于 3.5 升 THF 中，冷却至-30℃，并在最高-20℃下，滴加 500 毫升 1 摩尔浓度的 LHMDS 溶液。添加结束后，将混合物在-30℃至-20℃下搅拌 4 小时。然后在最高-20℃下，滴加溶于 50 毫升 THF 中的 45.0 克(0.33 摩尔)咪唑-1-基-环丙基-甲酮。将混合物放置过夜以升温至室温，然后通入 HCl 气体，直到达到 pH 3 为止。将形成的黄色悬浮液添加至 1500 毫升磷酸盐缓冲液中，分离出有机相，并将水相用乙酸乙酯萃取一次。有机相用 $MgSO_4$ 干燥，并在真空中蒸干。油状残余物结晶过夜，且添加一些乙腈后，将产物抽气过液，并干燥，产量：33.2 克(74%)。

5.2) N-(6-环丁烷羰基-7-氧代-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑-2-基)-乙酰胺(IV.2)

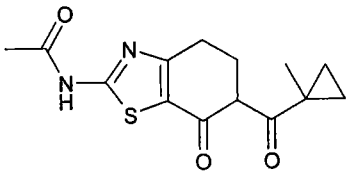


IV.2

将 20.00 克(93.22 毫摩尔) N-(7-氧代-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑-2-基)-乙酰胺置于 400 毫升四氢呋喃中，并冷却至-70℃。缓慢添加 280 毫升(280 毫摩尔)锂-双-(三甲基甲硅烷基)-胺(LHMDS)，然后在-60 至-70℃下搅拌 3 小时。滴加于 100 毫升四氢呋喃中的 18.00 克(120 毫摩尔)环丁基-咪唑-1-基-甲酮，在 16 小时内，使反应混合物升温至环境温度。接着在冷却下使用 4 摩尔浓度的盐酸二噁烷溶液将其酸化，添加磷酸盐缓冲液，将混合物用碳酸钠溶液调节至 pH 6.5。添加乙酸乙酯与氯化钠溶液后，萃取混合物。将有机相干燥，并蒸发至干。13.30 克(66%)。

下列化合物是以类似方式制备:

5.3) N-[6-(1-甲基-环丙烷羰基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑-2-基]-乙酰胺(IV.3)

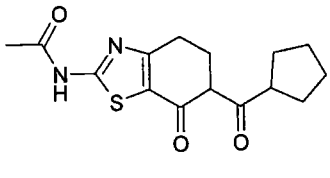


IV.3

使用 12.00 克(57.07 毫摩尔) N-(7-氧代-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑-2-基)-乙酰胺、172 毫升(172 毫摩尔) LHMDS 及 16.10 克(98.63 毫摩尔)咪唑-1-基-(1-甲基-环丙基)-甲酮。产量: 24.70 克(100%)。

HPLC: 方法 B，RT=1.59 分钟，MH+=293

5.4) N-(6-环戊烷羰基-7-氧代-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑-2-基)-乙酰胺(IV.4)

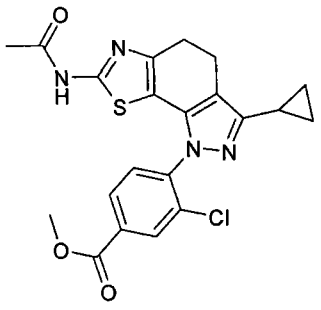


IV.4

使用 20.00 克(93.22 毫摩尔) N-(7-氧代-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑-2-基)-乙酰胺、280.00 毫升(280.00 毫摩尔) LHMDS 及 25.00 克(152.25 毫摩尔)环戊基-咪唑-1-基-甲酮。产量: 21.56 克(53%)。

6) 式 VIa 化合物

6.1) 4-(7-乙酰基氨基-3-环丙基-4,5-二氢-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-1-基)-3-氯-苯甲酸甲酯(VIa.1)

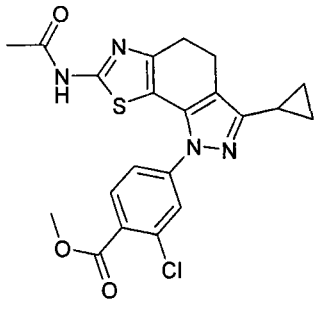


VIa.1

将 2.00 克(0.00719 摩尔) N-(6-环丙基羰基-7-氧代-4,5,6,7-四氢苯并噻唑-2-基)-乙酰胺置于 50 毫升冰乙酸中，添加 1.75 克(0.00872 摩尔) 3-氯-4-肼基苯甲酸甲酯。将反应混合物在环境温度下搅拌 90 小时。然后在真空下将冰乙酸蒸干，残余物用 5%碳酸钾溶液与乙酸乙酯萃取。将合并的有机相干燥，蒸发至干，接着自乙腈中结晶。异构体的混合物通过层析分离。产量: 1.61 克(51%)。

下列化合物是以类似方式制备:

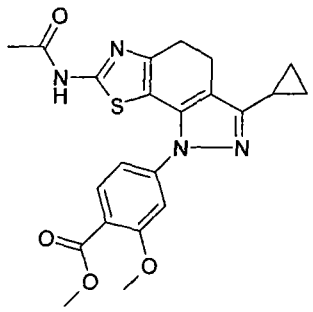
6.2) 4-(7-乙酰基氨基-3-环丙基-4,5-二氢-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-1-基)-2-氯-苯甲酸甲酯(VIa.2)



VIa.2

使用 1.50 克(0.539 摩尔) N-[1-(2-氯苯基)-3-环丙基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基]-乙酰胺、30 毫升冰乙酸及 1 毫升浓盐酸与 1.20 克(0.598 毫摩尔)2-氯-4-肼基苯甲酸甲酯。产量: 1.22 克(51%)。

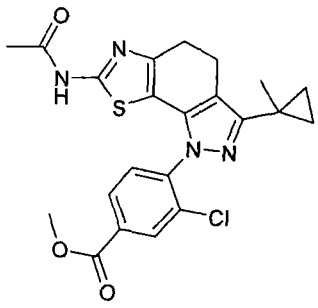
6.3) 4-(7-乙酰基氨基-3-环丙基-4,5-二氢-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-1-基)-2-甲氧基-苯甲酸甲酯(VIa.3)



VIa.3

使用 4.00 克(0.0144 摩尔) N-(6-环丙基羰基-7-氧代-4,5,6,7-四氢苯并噻唑-2-基)-乙酰胺、3.40 克(0.0146 摩尔) 4-肼基-2-甲氧基-苯甲酸甲酯。产量: 4.70 克(75%)。

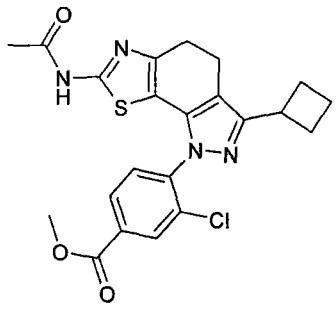
6.4) 4-[7-乙酰基氨基-3-(1-甲基-环丙基)-4,5-二氢-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-1-基]-3-氯-苯甲酸甲酯(VIa.4)



VIa.4

使用 8.70 克(20.83 毫摩尔) N-[6-(1-甲基-环丙烷羰基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑-2-基]-乙酰胺、7.00 克(34.89 毫摩尔) 3-氯-4-肼基苯甲酸甲酯及 100 毫升冰乙酸。产量: 1.50 克(16%), HPLC-MS: 方法 A, RT=3.22 分钟, MH+=457/459。

6.5) 4-[7-乙酰基氨基-3-环丁基-4,5-二氢-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-1-基]-3-氯-苯甲酸甲酯(VIa.5)

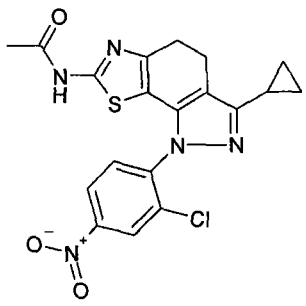


VIa.5

使用 13.30 克(30 毫摩尔) N-(6-环丁烷羰基-7-氧代-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑-2-基)-乙酰胺、9.13 克(45 毫摩尔) 3-氯-4-肼基苯甲酸甲酯及 150 毫升冰乙酸。产量: 7.00 克(51%), HPLC-MS: 方法 B, RT=2.15 分钟, MH+=457。

7) 式 VIb 化合物

7.1) N-[1-(2-氯-4-硝基-苯基)-3-环丙基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基]-乙酰胺(VIb.1)

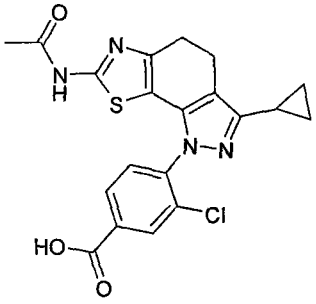


VIb.1

使用 9.00 克(0.0323 摩尔) N-(6-环丙基羰基-7-氧代-4,5,6,7-四氢苯并噻唑-2-基)-乙酰胺、7.24 克(0.0323 摩尔) (2-氯-4-硝基-苯基)-肼盐酸盐及 100 毫升冰乙酸。产量: 10.24 克(74%)。HPLC-MS: RT=3.09 分钟, MH+=429/431。

8) 式 VII 化合物

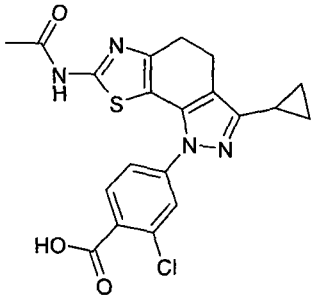
8.1) 4-(7-乙酰基氨基-3-环丙基-4,5-二氢-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-1-基)-3-氯-苯甲酸



将 1.60 克(0.00361 摩尔) 4-(7-乙酰基氨基-3-环丙基-4,5-二氢-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-1-基)-3-氯-苯甲酸甲酯置于 40 毫升四氢呋喃中，添加 0.500 克(0.0209 摩尔)氢氧化锂在 5 毫升水中的溶液。将反应混合物在环境温度下搅拌 16 小时，然后用冰乙酸酸化。在真空下蒸干溶剂，将残余物与水混合。将所沉淀的结晶抽滤，并用水洗涤。产量: 1.51 克(98%)。

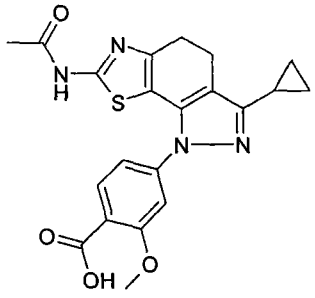
下列化合物是以类似方式制备:

8.2) 4-(7-乙酰基氨基-3-环丙基-4,5-二氢-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-1-基)-2-氯-苯甲酸



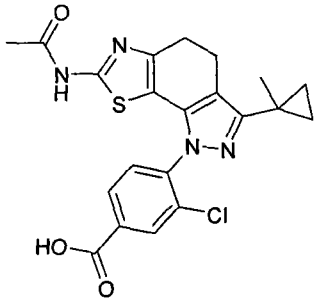
使用 1.20 克(0.00271 摩尔) 4-(7-乙酰基氨基-3-环丙基-4,5-二氢-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-1-基)-2-氯-苯甲酸甲酯与 0.500 克(0.0209 摩尔)氢氧化锂。产量: 1.12 克(96%)。

8.3) 4-(7-乙酰基氨基-3-环丙基-4,5-二氢-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-1-基)-2-甲氧基-苯甲酸



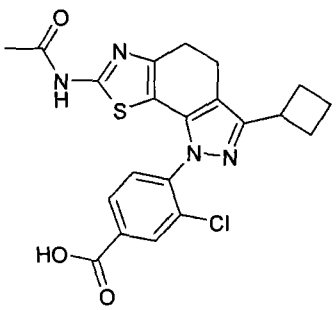
使用 4.70 克(0.0108 摩尔) 4-(7-乙酰基氨基-3-环丙基-4,5-二氢-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-1-基)-2-甲氧基-苯甲酸甲酯。产量: 4.38 克(96%)。

8.4) 4-[7-乙酰基氨基-3-(1-甲基-环丙基)-4,5-二氢-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-1-基]-3-氯-苯甲酸



使用于 15 毫升二噁烷中的 1.50 克(3.28 毫摩尔) 4-[7-乙酰基氨基-3-(1-甲基-环丙基)-4,5-二氢-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-1-基]-3-氯-苯甲酸甲酯与于 1 毫升水中的 0.245 克(10.23 毫摩尔)氢氧化锂。产量: 1.45 克(100%), HPLC-MS: 方法 B, RT=1.93 分钟, MH+=443/45。

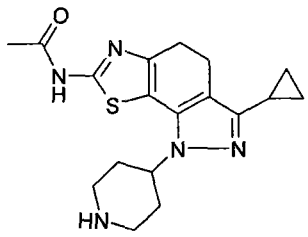
8.5) 4-(7-乙酰基氨基-3-环丁基-4,5-二氢-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-1-基)-3-氯-苯甲酸



使用于 100 毫升二噁烷中的 6.70 克(15 摩尔) 4-(7-乙酰基氨基-3-环丁基-4,5-二氢-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-1-基)-3-氯-苯甲酸甲酯与于 10 毫升水中的 1.20 克(49.10 毫摩尔)氢氧化锂。产量: 5.80 克(89%), HPLC-MS: 方法 A, RT=3.0 分钟, MH+=443。

9) 式 IVc 化合物

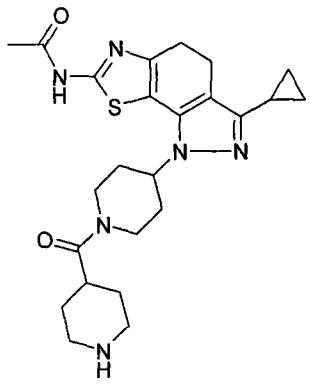
9.1) N-(3-环丙基-1-哌啶-4-基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)-乙酰胺(VIc.1)



VIc.1

在 50℃下, 将 6.12 克(21.99 毫摩尔) N-(6-环丙烷羰基-7-氧代-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑-2-基)-乙酰胺与 4.30 克(22.86 毫摩尔)哌啶-4-基-肼在 50 毫升冰乙酸中搅拌 48 小时。然后蒸干混合物, 残余物自乙腈中结晶。产量: 3.00 克(38%)。

9.2) N-{3-环丙基-1-[1-(哌啶-4-羰基)-哌啶-4-基]-4,5-二氢-1H-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基}-乙酰胺(VIc.2)



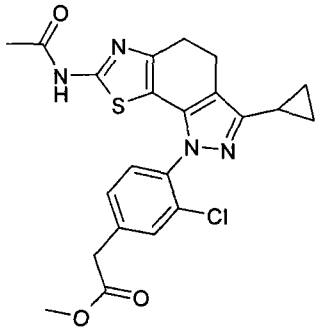
VIc.2

在环境温度下, 将 1.00 克(1.76 毫摩尔) 4-[4-(7-乙酰基氨基-3-环丙基

-4,5-二氢-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-1-基)-哌啶-1-羰基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯与 20 毫升三氟乙酸在 200 毫升二氯甲烷中搅拌 24 小时。将反应混合物蒸干，用氢氧化钠溶液将残余物调节为碱性。将沉淀抽滤，并干燥。产量：0.800 克(97%)。

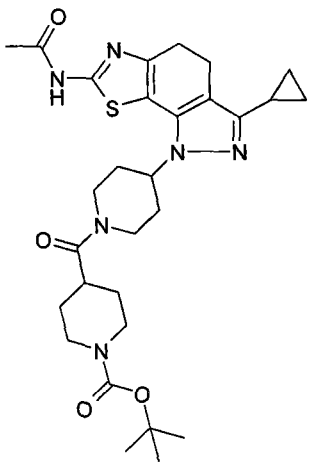
10) 其他中间体化合物的合成

10.1) [4-(7-乙酰基氨基-3-环丙基-4,5-二氢-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-1-基)-3-氯苯基]-乙酸甲酯



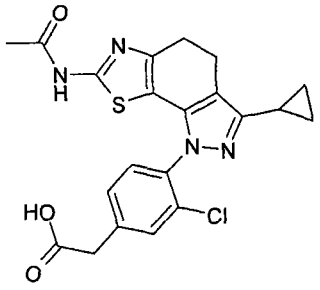
使用 2.70 克(10 毫摩尔) N-(6-环丙烷羰基-7-氧代-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑-2-基)-乙酰胺、2.29 克(11 毫摩尔) (3-氯-4-肼基-苯基)-乙酸甲酯及 36 毫升冰乙酸。产量：2.71 克(61%)。

10.2) 4-[4-(7-乙酰基氨基-3-环丙基-4,5-二氢-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-1-基)-哌啶-1-羰基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯



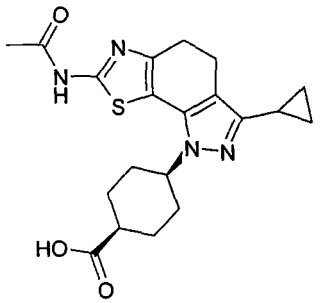
在环境温度下，将 1.00 克(2.80 毫摩尔) N-(3-环丙基-1-哌啶-4-基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)-乙酰胺、0.700 克(3.05 毫摩尔)哌啶-1,4-二羧酸单-叔丁酯、0.980 克(3.05 毫摩尔) O-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(TBTU)及 3 毫升三乙胺在 100 毫升二氯甲烷中搅拌 24 小时。然后用 10%碳酸氢钾萃取混合物，将有机相干燥，并蒸发至干。使残余物自乙酸乙酯中结晶。产量: 1.00 克(65%)。

10.3) [4-(7-乙酰基氨基-3-环丙基-4,5-二氢-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-1-基)-3-氯苯基]-乙酸



使用于 95 毫升四氢呋喃中的 2.70 克(6 毫摩尔) [4-(7-乙酰基氨基-3-环丙基-4,5-二氢-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-1-基)-3-氯-苯基]-乙酸甲酯与于 10 毫升水中的 0.764 克(31.91 毫摩尔)氢氧化锂。产量: 2.11 克(61%)。

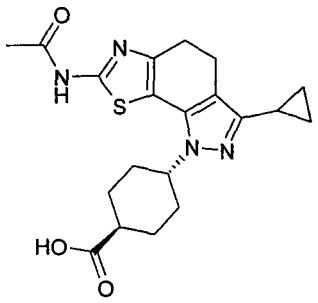
10.4) 顺式-4-(7-乙酰基氨基-3-环丙基-4,5-二氢-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-1-基)-环己烷羧酸



使用于 10 毫升四氢呋喃中的 300 毫克(0.700 毫摩尔) 顺式-4-(7-乙酰基氨基-3-环丙基-4,5-二氢-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-1-基)-环己烷羧酸

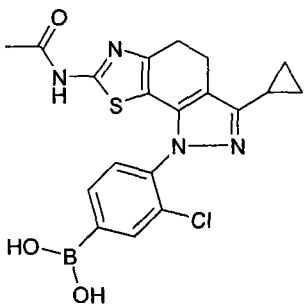
乙酯与于 2 毫升水中的 150 毫克(6.26 毫摩尔)氢氧化锂。产量: 262 毫克(94%)。

10.5) 反式-4-(7-乙酰基氨基-3-环丙基-4,5-二氢-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-1-基)-环己烷羧酸



使用于30毫升四氢呋喃中的500毫克(1.17毫摩尔) 反式-4-(7-乙酰基氨基-3-环丙基-4,5-二氢-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-1-基)-环己烷羧酸乙酯与于 10 毫升水中的 250 毫克(10.44 毫摩尔)氢氧化锂。产量: 457 毫克(98%)。

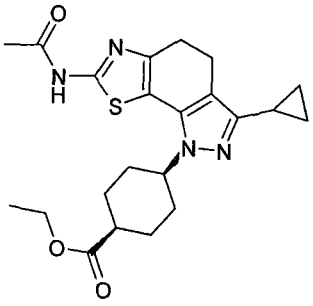
10.6) 4-(7-乙酰基氨基-3-环丙基-4,5-二氢-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-1-基)-3-氯-苯基-硼酸



在氮气和绝对无水条件下，将 500 毫克(0.979 毫摩尔) N-[1-(2-氯-4-碘-苯基)-3-环丙基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基]-乙酰胺溶于 3 毫升四氢呋喃中，添加 41.49 毫克(1.00 毫摩尔)氯化锂。将该混合物冷却至-30℃，添加 0.489 毫升(0.979 毫摩尔)异丙基氯化镁的四氢呋喃溶液(1 摩尔浓度)与 0.326 毫升(0.979 毫摩尔)甲基氯化镁的四氢呋喃(3 摩尔浓

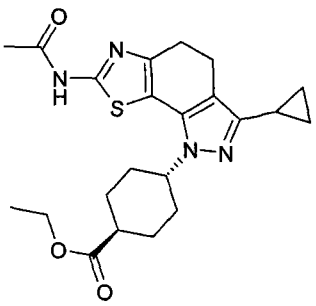
度)。将反应混合物在-10℃下搅拌 1.5 小时。然后在-20℃下，滴加 0.51 毫升(4.89 毫摩尔)硼酸三甲酯。将混合物在环境温度下搅拌 16 小时，接着与 2.5 毫升盐酸(2 摩尔浓度)混合。将水添加至所形成的溶液中，在真空下蒸干四氢呋喃。将所形成的沉淀物抽滤，并通过层析纯化。使产物自乙酸乙酯/石油醚中结晶。产量：192.6 毫克(46%)。

10.7) 顺式-4-(7-乙酰基氨基-3-环丙基-4,5-二氢-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-1-基)-环己烷羧酸乙酯



将 3.00 克(10.78 毫摩尔) N-(6-环丙烷羰基-7-氧代-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑-2-基)-乙酰胺置于 100 毫升冰乙酸中，添加 2.70 克(12.12 毫摩尔)顺式-4-肼基-环己烷羧酸乙酯，并将该混合物在 80℃下搅拌 72 小时。然后，将其蒸干，残余物用乙酸乙酯与半浓氨水萃取。将有机相干燥，并蒸发至干。残余物通过层析纯化(RP-HPLC)。产量：0.317 克(7%)，HPLC-MS：方法 A，RT=3.06 分钟，MH+=429。

10.8) 反式-4-(7-乙酰基氨基-3-环丙基-4,5-二氢-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-1-基)-环己烷羧酸乙酯



在65℃下，将1.95克(7.01毫摩尔) N-(6-环丙烷羰基-7-氧代-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑-2-基)-乙酰胺与1.60克(7.18毫摩尔)反式-4-肼基-环己烷羧酸乙酯在100毫升乙醇中搅拌144小时。然后，将反应混合物蒸干，将残余物与乙酸乙酯混合。将不溶性物质抽滤，将滤液首先用水，接着用5%碳酸钾溶液萃取。将有机相干燥，并蒸发至干。残余物通过层析纯化。产量：365毫克(12%)。

式(I)化合物的合成

使用下述HPLC-MS方法来表征式(I)化合物：

Waters ZMD，Alliance 2690/2695 HPLC，Waters 2700自动进样器，Waters 996/2996二极管阵列检测器(波长范围210-400纳米)。

固定相(柱温：恒温25℃)：

方法A：柱XTerra®，MS C_{18} 2.5微米；4.6毫米×30毫米。

方法B：柱Merck Chromolith™ SpeedROD RP-18e，4.6毫米×50毫米。

方法C：Waters ZQ2000，Gilson 215自动进样器，HP 1100 HPLC+二极管阵列检测器(波长范围210-500纳米)；柱XTerra®，MS C_{18} 3.5微米；4.6毫米×50毫米。

流动相：

L1：含有0.10%TFA的水；L2：含有0.10%TFA的乙腈

流速：

方法A：1.00毫升/分钟

方法B：2.00毫升/分钟

方法C：1.00毫升/分钟

时间(分钟)	%A	%B
0.0	95	5
0.1	95	5
3.1	2	98
4.5	2	98
5.0	95	5

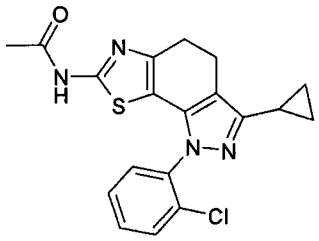
在表A至G中，应当明白取代基的结构式中所使用的符号X_2、X_6等是

与该分子其余部分的连结点。取代基置换其相应的基团 R^2、R^6 等。

实施例

实施例 1:

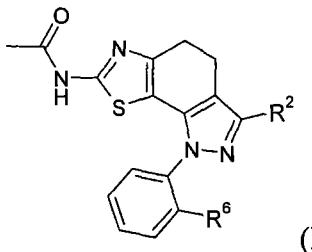
N-[1-(2-氯-苯基)-3-环丙基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基]-乙酰胺



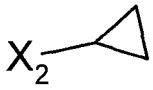
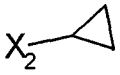
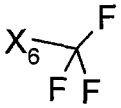
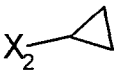
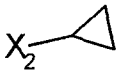
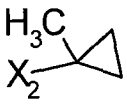
将 100 毫克(0.359 毫摩尔) N-(6-环丙烷羰基-7-氧代-4,5,6,7-四氢-苯并噻唑-2-基)-乙酰胺置于 5 毫升冰乙酸中，添加 75 毫克(0.419 毫摩尔)邻-氯苯基肼-盐酸盐，然后，将混合物在环境温度下搅拌 90 小时。接着，将反应混合物与水混合，并结晶。将所沉淀的结晶抽滤，并自乙腈中重结晶。产量: 86 毫克(62%)。HPLC-MS: 方法 C，RT=3.91 分钟，MH+=385。

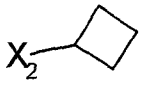
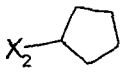
下列化合物是以类似方式制备:

表 A



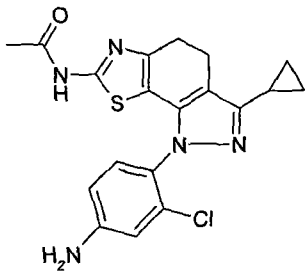
(IA)

实施例 A	R^2	R^6	方法	RT[分钟]	M+H
1		H	C	3.88	351
2			A	3.05	419
3			C	3.85	365
4			C	3.91	429
5			A	3.05	399/01

实施例 A	R^2	R^6	方法	RT[分钟]	M+H
6			A	3.18	399
7			A	3.24	412

实施例 2:

N-[1-(4-氨基-2-氯-苯基)-3-环丙基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基]-乙酰胺



将溶于 150 毫升冰乙酸中的 10.24 克(0.0238 摩尔) N-[1-(2-氯-4-硝基-苯基)-3-环丙基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基]-乙酰胺置于 70℃下。添加 12.00 克(0.215 摩尔)铁粉。将反应混合物在 95℃下搅拌 1.5 小时，然后经硅藻土抽滤，并用冰乙酸洗涤。用水稀释滤液。将所形成的沉淀抽滤，用水洗涤，并干燥。使产物通过层析纯化。产量：6.07 克(64%)，HPLC-MS：方法 A，RT=2.54 分钟，MH+=399。

下列化合物是以类似方法制备:

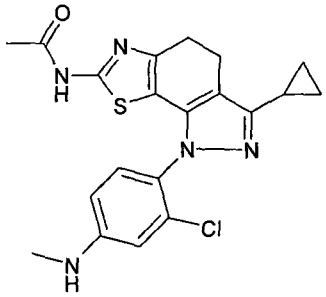
实施例 3:

N-[1-(4-氨基-3-氯-苯基)-3-环丙基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基]-乙酰胺

使用3.92克(9.1毫摩尔)N-[1-(3-氯-4-硝基-苯基)-3-环丙基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基]-乙酰胺与4.50克(80.5毫摩尔)铁粉。产量：3.6克(100%)，HPLC-MS：方法A，RT=3.99分钟，MH+=399。

实施例4:

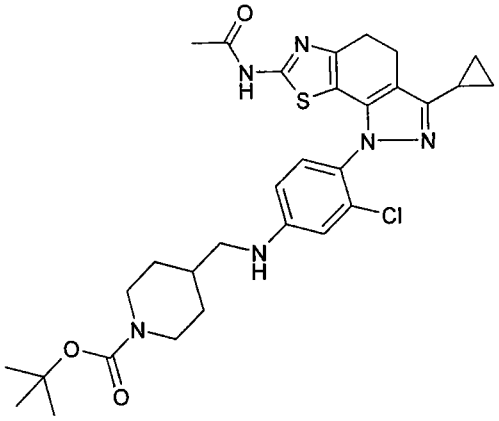
N-[1-(2-氯-4-甲基氨基-苯基)-3-环丙基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基]-乙酰胺



在60℃下，将600毫克(1.50毫摩尔)N-[1-(4-氨基-2-氯-苯基)-3-环丙基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基]-乙酰胺、50毫克(1.67毫摩尔)多聚甲醛、700毫克(3毫摩尔)乙酰氧基硼氢化钠及130毫克(2毫摩尔)乙酸钠在10毫升四氢呋喃中搅拌72小时。由于没有反应完全，再添加5毫克的多聚甲醛、200毫克乙酰氧基硼氢化钠及40毫克乙酸钠，并将混合物在60℃下搅拌16小时。然后添加稀碳酸氢钠溶液，并分离各相。用水洗涤有机相，干燥，并蒸发至干。残余物通过层析纯化。产量:160毫克(26%)，HPLC-MS：方法A，RT=2.73分钟，MH+=414/16。

实施例5:

4-{[4-(7-乙酰基氨基-3-环丙基-4,5-二氢-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-1-基)-3-氯-苯基氨基]-甲基}-哌啶-1-羧酸叔丁酯

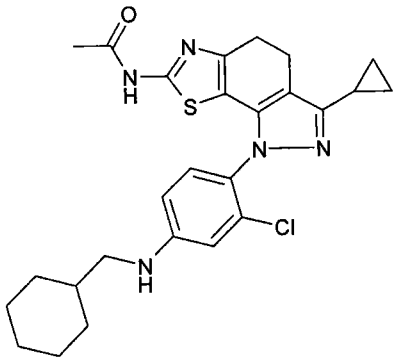


将 500 毫克(1.25 毫摩尔) N-[1-(4-氨基-2-氯-苯基)-3-环丙基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基]-乙酰胺、319.90 毫克(1.50 毫摩尔) 1-Boc-4-哌啶甲醛、380.50 毫克(1.75 毫摩尔)三乙酰氧基硼氢化钠及 71.50 微升(1.25 毫摩尔)冰乙酸置于 8 毫升二氯乙烷中，并在环境温度好氮气下搅拌 16 小时。然后将反应混合物与 5%碳酸钾溶液混合，分离出有机相。用二氯甲烷萃取水相。将合并的有机相干燥，并蒸发至干。将残余物通过层析纯化，合并适当的级分，蒸发至干，且自乙酸乙酯/石油醚中沉淀。产量: 281.6 毫克(38%)。

下列化合物是以类似方式制备:

实施例 6:

4-{[4-(7-乙酰基氨基-3-环丙基-4,5-二氢-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-1-基)-3-氯苯基氨基]-甲基}-环己烷

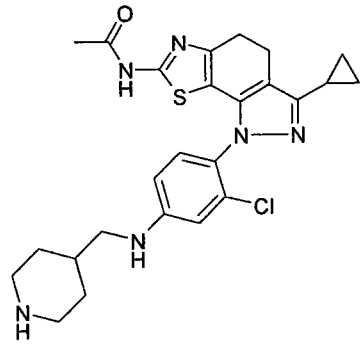


使用 150 毫克(0.375 毫摩尔) N-[1-(4-氨基-2-氯-苯基)-3-环丙基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基]-乙酰胺、50 微升(0.42 毫摩尔)环

己基甲醛及 117 毫克(0.525 毫摩尔)三乙酰氧基硼氢化钠。产量：93.3 毫克(50%)；HPLC-MS：方法 C，RT=3.20 分钟，MH+=565。

实施例 7:

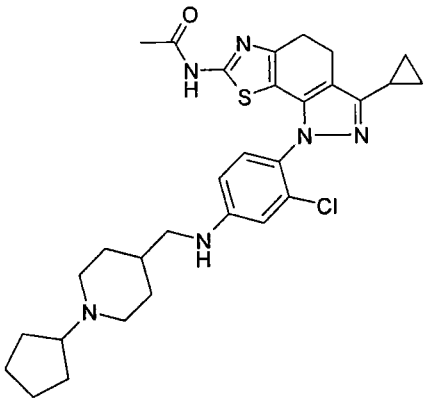
N-(1-{2-氯-4-[(哌啶-4-基甲基)-氨基]-苯基}-3-环丙基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)-乙酰胺盐酸盐



将 281 毫克(0.471 毫摩尔) 4-{[4-(7-乙酰基氨基-3-环丙基-4,5-二氢-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-1-基)-3-氯-苯基氨基]-甲基}-哌啶-1-羧酸叔丁酯与 72.50 微升(0.941 毫摩尔)三氟乙酸置于 20 毫升二氯甲烷中，然后，将混合物在环境温度下搅拌 16 小时。添加少量磷酸盐缓冲液后，将溶液在真空下蒸干。将残余物与水混合，并使其呈碱性。将水相用氯化钠饱和，并用四氢呋喃萃取。将合并的有机相干燥，并蒸发至干。沉淀出其盐酸盐。产量：236 毫克(94%)。HPLC-MS：方法 C，RT=3.18 分钟，MH+=497。

实施例 8:

N-(1-{2-氯-4-[(1-环戊基-哌啶-4-基甲基)-氨基]-苯基}-3-环丙基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)-乙酰胺三氟乙酸盐

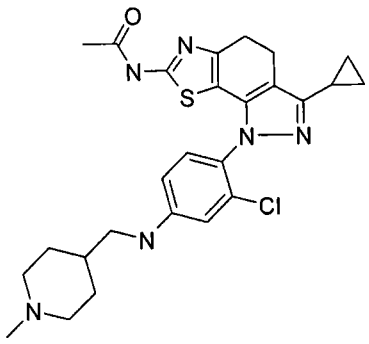


在环境温度下，将 128 毫克(0.240 毫摩尔) N-(1-{2-氯-4-[(哌啶-4-基甲基)-氨基]-苯基}-3-环丙基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)-乙酰胺盐酸盐、25.49 微升(0.288 毫摩尔)环戊酮、74.93 毫克(0.336 毫摩尔)三乙酰氧基硼氢化钠及 13.72 微升(0.240 毫摩尔)冰乙酸在 6 毫升二氯乙烷中搅拌 48 小时。将反应混合物与 5%碳酸钾溶液混合，并分离液相。水相用二氯甲烷萃取，将合并的有机相干燥，并蒸发至干。残余物溶于乙腈、水及三氟乙酸中，并通过层析纯化。产量: 40.10 毫克(25%)。HPLC-MS: 方法 C，RT=3.39 分钟，MH+=565。

下列化合物是以类似方式制备:

实施例 9:

N-(1-{2-氯-4-[(1-甲基-哌啶-4-基甲基)-氨基]-苯基}-3-环丙基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)-乙酰胺三氟乙酸盐

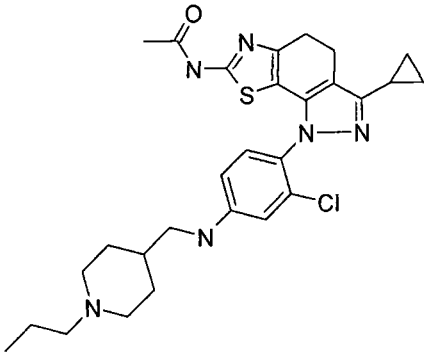


使用 150 毫克(0.240 毫摩尔) N-(1-{2-氯-4-[(哌啶-4-基甲基)-氨基]-苯基}-3-环丙基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)-乙酰胺盐酸盐、47.5 微升(0.6 毫摩尔)甲醛(37%)及 141.4 毫克(0.64 毫摩尔)三乙酰氧

基硼氢化钠。产量：204 毫克(92%)；HPLC-MS：方法 C，RT=3.22 分钟，MH+=511。

实施例 10:

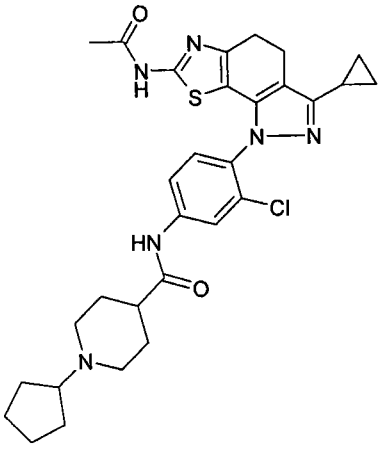
N-(1-{2-氯-4-[(1-丙基-哌啶-4-基甲基)-氨基]-苯基}-3-环丙基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)-乙酰胺三氟乙酸盐



使用 150 毫克(0.240 毫摩尔) N-(1-{2-氯-4-[(哌啶-4-基甲基)-氨基]-苯基}-3-环丙基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)-乙酰胺盐酸盐、26 微升(0.36 毫摩尔)丙醛及 134.7 毫克(0.6 毫摩尔)三乙酰氧基硼氢化钠。产量：103 毫克(44%)；HPLC-MS：方法 C，RT=3.32 分钟，MH+=539。

实施例 11:

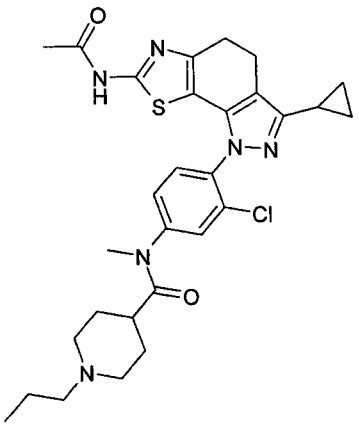
1-环戊基-哌啶-4-羧酸[4-(7-乙酰基氨基-3-环丙基-4,5-二氢-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-1-基)-3-氯苯基]-酰胺



将 100 毫克(0.250 毫摩尔) N-[1-(4-氨基-2-氯-苯基)-3-环丙基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)-乙酰胺、96 微升(0.300 毫摩尔)TBTU 及 100 微升(0.721 毫摩尔)三乙胺置于 5 毫升二氯甲烷中，并将混合物在环境温度下搅拌 0.5 小时。添加 70.10 毫克(0.278 毫摩尔) 1-环戊基-哌啶-4-碳酰氯，接着，将混合物在环境温度下搅拌 16 小时。然后，将反应混合物用二氯甲烷稀释，并用 5%碳酸钾溶液萃取。使用相分离柱分离各相，将水相用二氯甲烷再萃取一次。将合并的有机相干燥，并蒸发至干。残余物通过层析纯化。合并相应的级分，并蒸干。产物自乙酸乙酯/石油醚中结晶，接着再次通过层析纯化(HPLC)，并冻干。产量：48.20 毫克(28%)；HPLC-MS：方法 A，RT=2.53 分钟，MH+=579。

实施例 12:

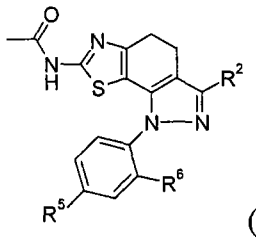
1-丙基-哌啶-4-羧酸[4-(7-乙酰基氨基-3-环丙基-4,5-二氢-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-1-基)-3-氯-苯基]-甲基-酰胺



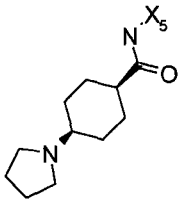
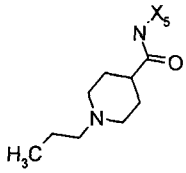
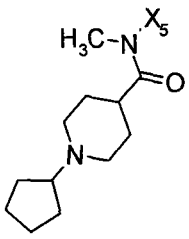
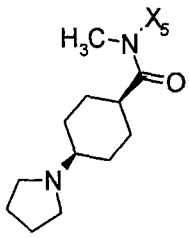
在环境温度下，将 50 毫克(0.121 毫摩尔) N-[1-(2-氯-4-甲基氨基-苯基)-3-环丙基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基]-乙酰胺与 60 毫克(0.265 毫摩尔) 1-丙基-哌啶-4-碳酰氯在 1.50 毫升吡啶中搅拌 16 小时。然后，将反应混合物用二氯甲烷与稀释碳酸钾溶液萃取。将有机相用 Extrelut 蒸干，接着通过层析纯化。合并相应的级分，并蒸干。残余物自乙酸乙酯/正-庚烷中结晶。产量：25 毫克(36%)；HPLC-MS：方法 A，RT=2.51 分钟，MH+=567/69。

下列化合物是以类似方式制备:

表 B

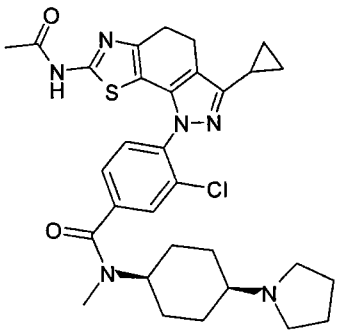


(IB)

实施例 B	R^2	R^6	R^5	方法	RT [分钟]	$[M+H]^+$
1				A	2.50	579
2				A	2.43	553/55
3				A	2.59	593/95
4				A	2.45	593/95

实施例 13:

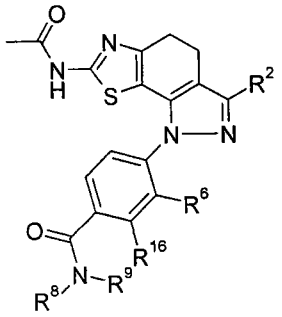
4-(7-乙酰基氨基-3-环丙基-4,5-二氢-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-1-基)-3-氯-N-甲基-N-(顺式-4-吡咯烷-1-基-环己基)-苯甲酰胺



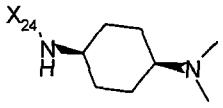
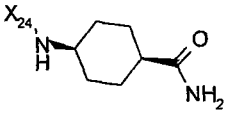
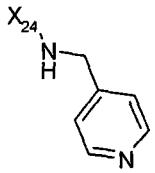
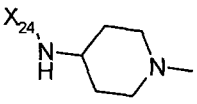
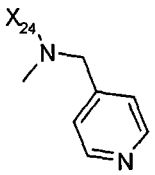
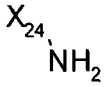
将 80 毫克(0.187 毫摩尔) 4-(7-乙酰基氨基-3-环丙基-4,5-二氢-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-1-基)-3-氯-苯甲酸置于 5 毫升二氯甲烷中，添加 70 毫克(0.218 毫摩尔) O-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐与 0.15 毫升(1.08 毫摩尔)三乙胺。将混合物在环境温度下搅拌 15 分钟，然后添加 50 毫克(0.196 毫摩尔)甲基-(顺式-4-吡咯烷-1-基-环己基)-胺。将反应混合物在环境温度下搅拌 16 小时，接着用二氯甲烷稀释，并用 5%碳酸钾溶液萃取。使用相分离柱分离出有机相，并蒸发至干。残余物自乙酸乙酯中结晶。产量: 70 毫克(63%); HPLC-MS: 方法 A，RT=2.49 分钟，MH+=593/5。

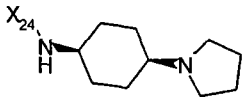
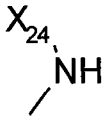
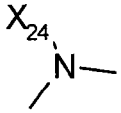
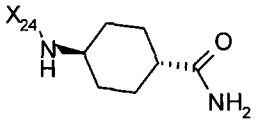
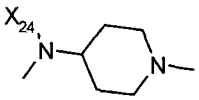
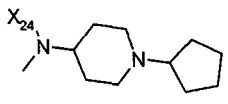
下列化合物是以类似方式制备:

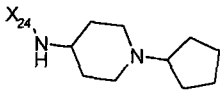
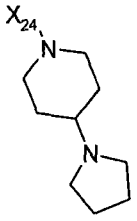
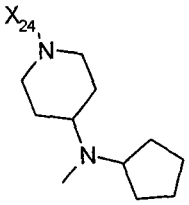
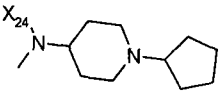
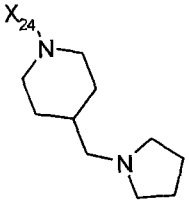
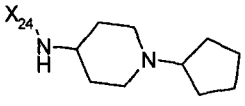
表 C

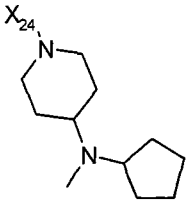
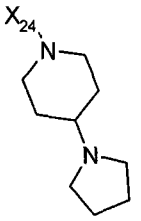
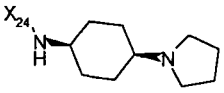
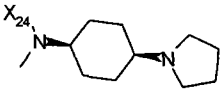
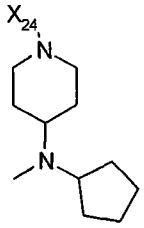
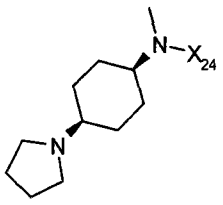


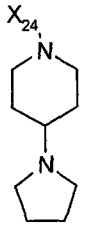
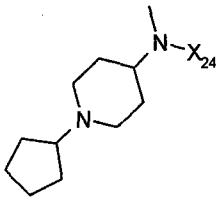
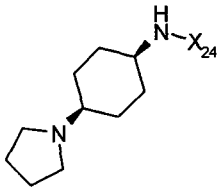
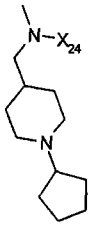
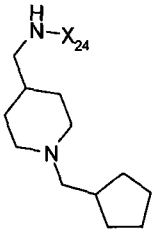
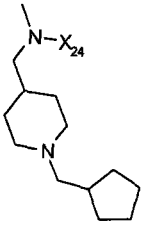
(IC)

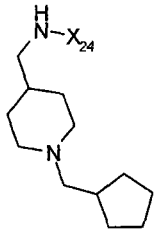
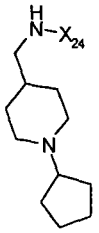
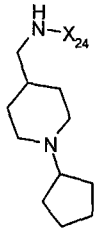
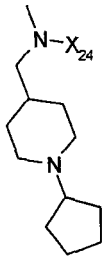
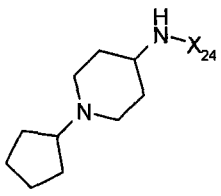
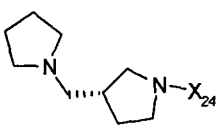
实施例 C	R^2	R^6	R^{16}	NR^8R^9 (=R^{24})	方法	RT [分钟]	M+H
1			H		C	3.23	553
2			H		C	3.5	553
3			H		C	3.18	519
4			H		C	3.17	525
5			H		C	3.18	533
6			H		C	3.46	428

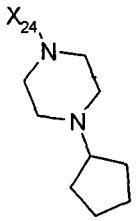
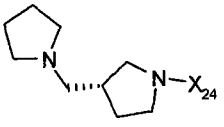
实施例 C	R^2	R^6	R^{16}	NR^8R^9 (=R^{24})	方法	RT [分钟]	M+H
7			H		C	3.26	579
8			H		C	3.19	565
9			H		C	3.32	593
10			H		C	3.48	553
11			H		C	3.17	539
12			H		C	3.34	593

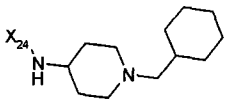
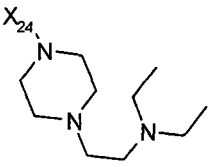
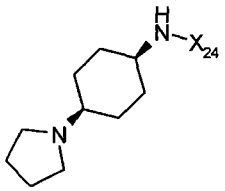
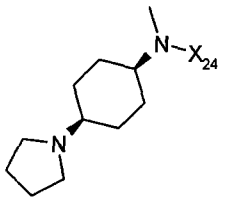
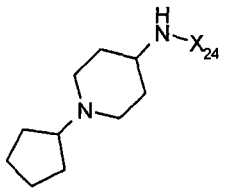
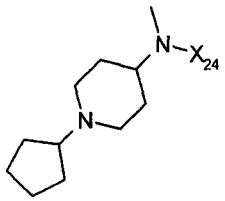
实施例 C	R^2	R^6	R^{16}	NR^8R^9 (=R^{24})	方法	RT [分钟]	M+H
13			H				
14			H		C	3.19	565
15			H		C	3.32	593
16		H			C	3.39	593
17		H			C	3.28	579
18		H			C	3.35	579

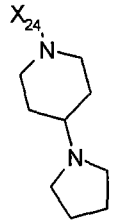
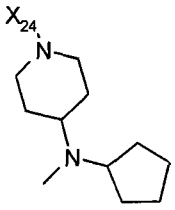
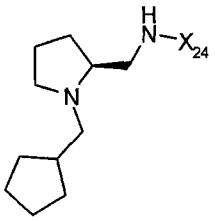
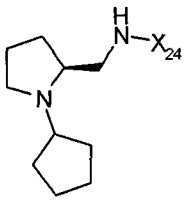
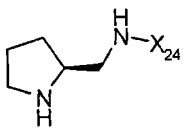
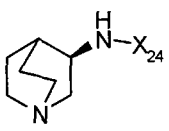
实施例 C	R^2	R^6	R^{16}	NR^8R^9 (=R^{24})	方法	RT [分钟]	M+H
19		H			C	3.36	593
20		H			C	3.24	565
21		H			C	3.28	579
22		H			C	3.33	593
23		H			A	2.45	589
24		H			A	2.42	589

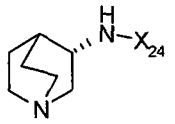
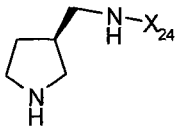
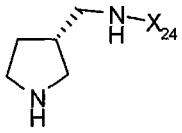
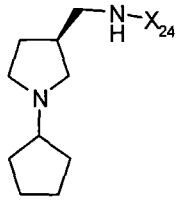
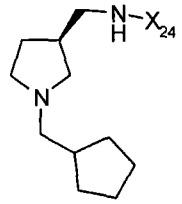
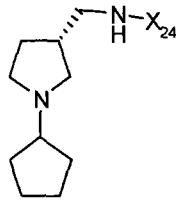
实施例 C	R^2	R^6	R^{16}	NR^8R^9 (=R^{24})	方法	RT [分钟]	M+H
25		H			A	2.35	561
26		H			A	2.46	589
27		H			A	2.46	575
28		H			C	3.44	607
29					C	3.44	607
30		H			C	3.54	621

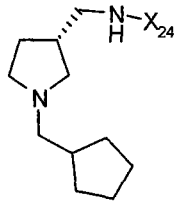
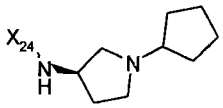
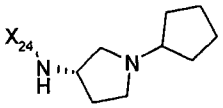
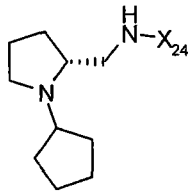
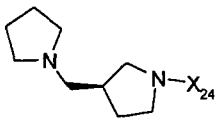
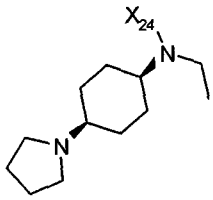
实施例 C	R^2	R^6	R^{16}	NR^8R^9 (=R^{24})	方法	RT [分钟]	M+H
31		H			C	3.47	607
32					C	3.34	593
33		H			C	3.37	593
34					C	3.37	607
35		H			C	3.31	575
36		H			C	3.25	565

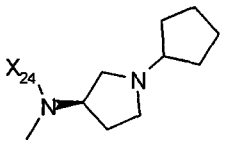
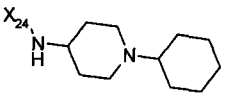
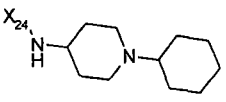
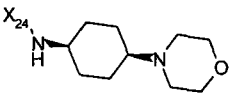
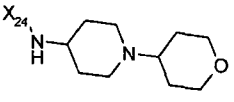
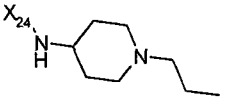
实施例 C	R^2	R^6	R^{16}	NR^8R^9 (=R^{24})	方法	RT [分钟]	M+H
37		H			C	3.22	595
38		H			C	3.45	593
39		H			C	3.29	553
40		H			C	3.35	565
41		H			C	3.48	607
42			H		C	3.2	565

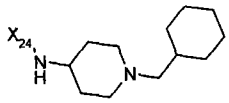
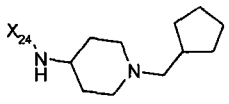
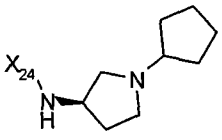
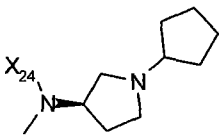
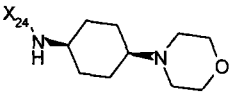
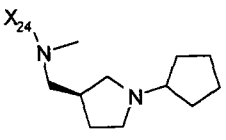
实施例 C	R^2	R^6	R^{16}	NR^8R^9 (=R^{24})	方法	RT [分钟]	M+H
43		H			C	3.52	607
44		H			C	3.12	596
45		H			A	2.46	559
46		H			A	2.46	573
47		H			A	2.51	559
48		H			A	2.52	573

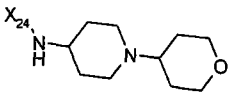
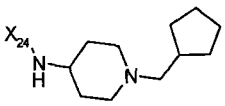
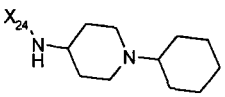
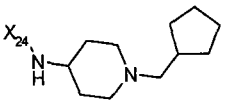
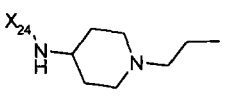
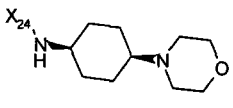
实施例 C	R^2	R^6	R^{16}	NR^8R^9 (=R^{24})	方法	RT [分钟]	M+H
49		H			A	2.3	545
50		H			A	2.45	573
51		H			C	3.6	593
52		H			C	3.47	579
53		H			C	3.21	511
54		H			A	2.47	537

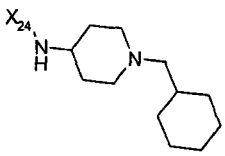
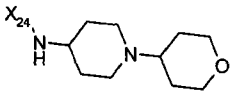
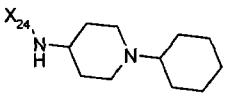
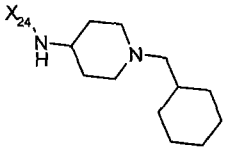
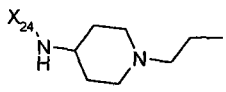
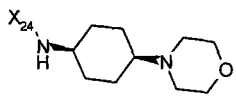
实施例 C	R^2	R^6	R^{16}	NR^8R^9 (=R^{24})	方法	RT [分钟]	M+H
55		H			A	2.47	537
56		H			C	3.16	511
57		H			C	3.17	511
58		H			C	3.37	579
59		H			C	3.47	593
60		H			C	3.37	579

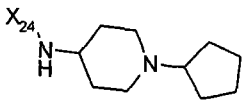
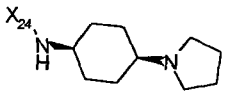
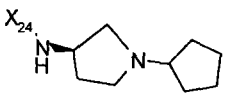
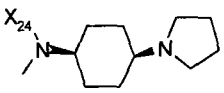
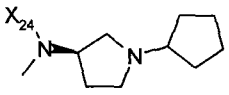
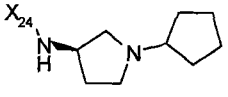
实施例 C	R^2	R^6	R^{16}	NR^8R^9 (=R^{24})	方法	RT [分钟]	M+H
61		H			C	3.47	593
62		H			C	3.37	565
63		H			C	3.36	565
64		H			C	3.46	579
65		H			C	3.26	565
66		H			A	2.56	607

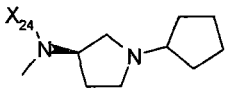
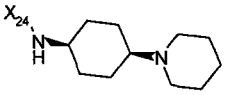
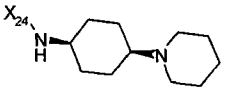
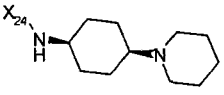
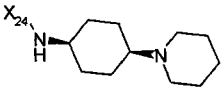
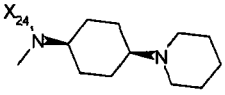
实施例 C	R^2	R^6	R^{16}	NR^8R^9 (=R^{24})	方法	RT [分钟]	M+H
67		H			C	3.43	579
68		H			C	3.36	573
69		H			C	3.42	593
70		H			C	3.24	595
71		H			C	3.17	575
72		H			C	3.23	533

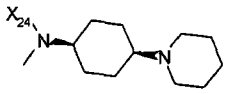
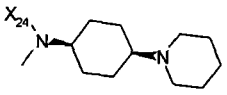
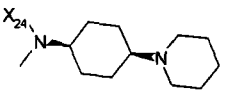
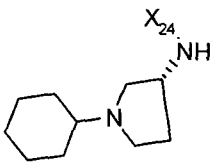
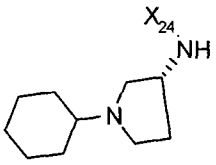
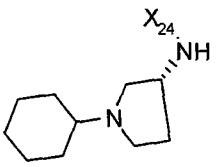
实施例 C	R^2	R^6	R^{16}	NR^8R^9 (=R^{24})	方法	RT [分钟]	M+H
73		H			C	3.46	587
74		H			C	3.39	573
75		H			C	3.32	545
76		H			C	3.35	559
77		H			C	3.18	575
78		H			C	3.43	593

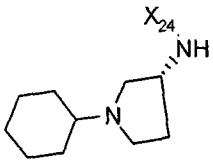
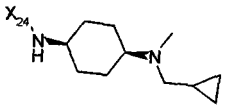
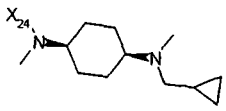
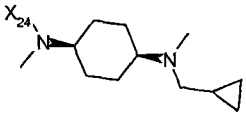
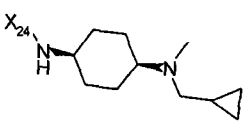
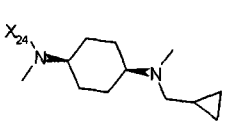
实施例 C	R^2	R^6	R^{16}	NR^8R^9 (=R^{24})	方法	RT [分钟]	M+H
79			H		C	3.21	595
80			H		A	2.55	573
81			H		C	3.38	593
82			H		C	3.43	593
83			H		C	3.27	553
84			H		C	3.22	595

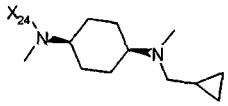
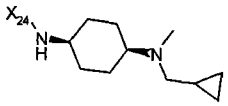
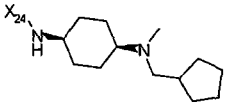
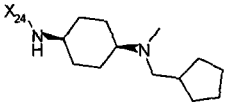
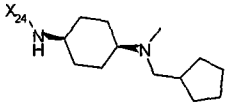
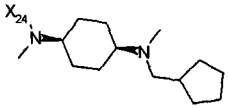
实施例 C	R^2	R^6	R^{16}	NR^8R^9 (=R^{24})	方法	RT [分钟]	M+H
85			H		C	3.5	607
86			H		C	3.17	575
87			H		C	3.34	573
88			H		C	3.45	587
89			H		A	2.42	532
90			H		C	3.19	575

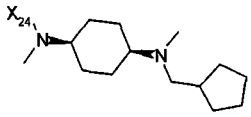
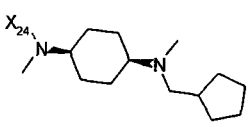
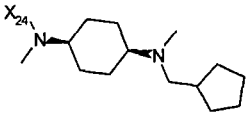
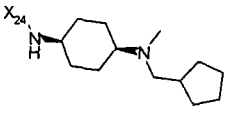
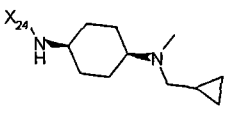
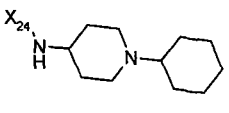
实施例 C	R^2	R^6	R^{16}	NR^8R^9 (=R^{24})	方法	RT [分钟]	M+H
91			H		A	2.48	558
92			H		A	2.4	558
93			H		C	3.32	545
94			H		C	3.24	573
95			H		C	3.32	559
96			H		A	2.60	565

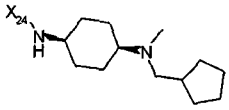
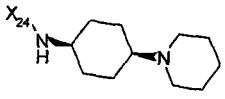
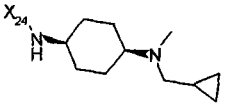
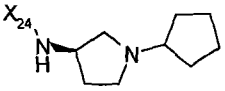
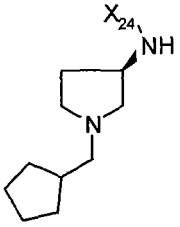
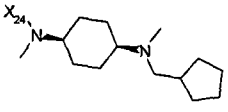
实施例 C	R^2	R^6	R^{16}	NR^8R^9 (=R^{24})	方法	RT [分钟]	M+H
97			H		A	2.58	579
98			H		A	2.57	593
99		H			A	2.54	593
100		H			A	2.49	572
101			H		A	2.48	572
102			H		A	2.55	607

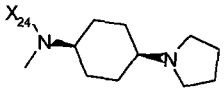
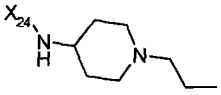
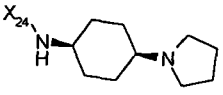
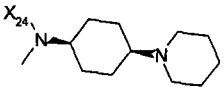
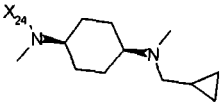
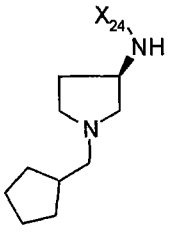
实施例 C	R^2	R^6	R^{16}	NR^8R^9 (=R^{24})	方法	RT [分钟]	M+H
103		H			A	2.57	607
104		H			A	2.49	586
105			H		A	2.48	586
106			H		C	3.4	579
107		H			C	3.45	579
108		H			C	3.4	559

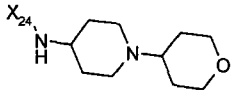
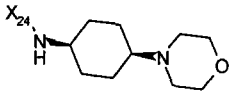
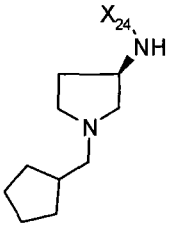
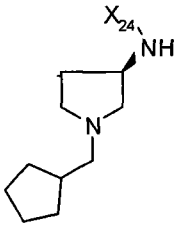
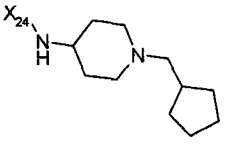
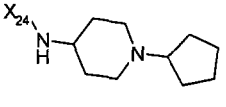
实施例 C	R^2	R^6	R^{16}	NR^8R^9 (=R^{24})	方法	RT [分钟]	M+H
109			H				
110			H		C	3.35	593
111			H		A	2.56	607
112		H			C	3.41	607
113		H			C	3.35	593
114		H			C	3.32	587

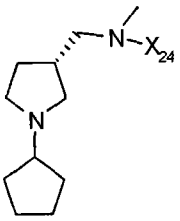
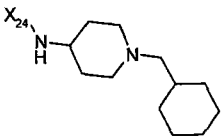
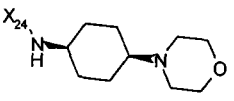
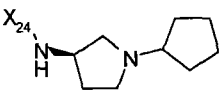
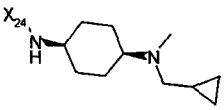
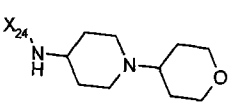
实施例 C	R^2	R^6	R^{16}	NR^8R^9 (=R^{24})	方法	RT [分钟]	M+H
115			H		C	3.32	587
116			H		C	3.3	573
117		H			C	3.52	621
118		H			C	3.46	601
119			H		C	3.46	601
120			H		C	3.49	635

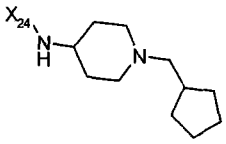
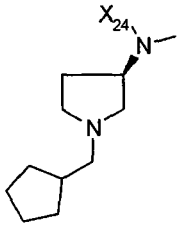
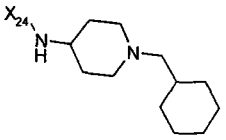
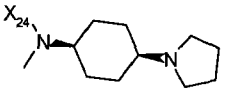
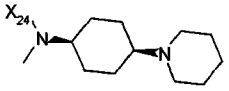
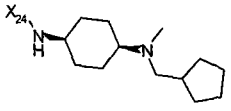
实施例 C	R^2	R^6	R^{16}	NR^8R^9 (=R^{24})	方法	RT [分钟]	M+H
121		H			C	3.56	635
122		H			C	3.46	615
123			H		C	3.45	615
124			H		A	2.73	621
125		H			C	3.31	573
126			H		A	2.54	576

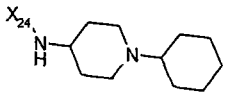
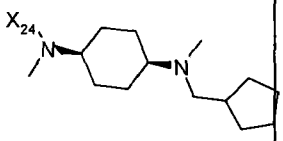
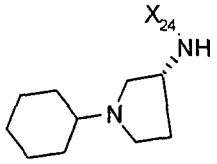
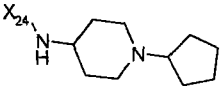
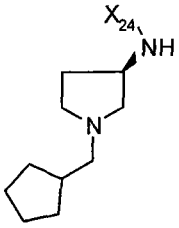
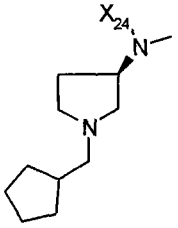
实施例 C	R^2	R^6	R^{16}	NR^8R^9 (=R^{24})	方法	RT [分钟]	M+H
127			H		A	2.7	604
128			H		A	2.53	576
129			H		A	2.5	576
130			H		A	2.51	248
131		H			C	3.45	559
132			H		A	2.66	618

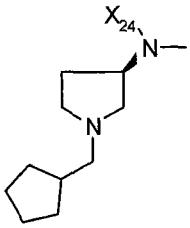
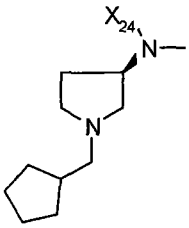
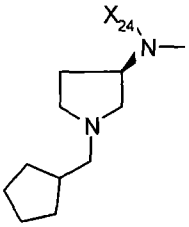
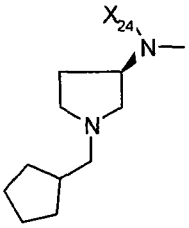
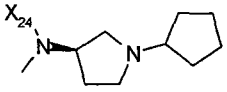
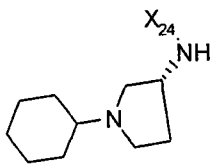
实施例 C	R^2	R^6	R^{16}	NR^8R^9 (=R^{24})	方法	RT [分钟]	M+H
133			H		A	2.44	576
134			H		A	2.48	536
135			H		A	2.48	563
136			H		A	2.53	590
137			H		A	2.55	590
138		H			A	2.72	579

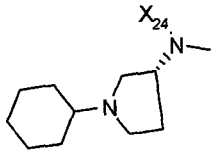
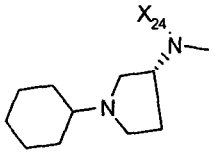
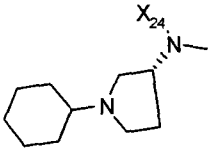
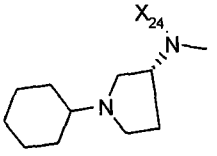
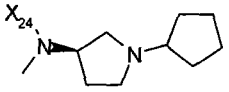
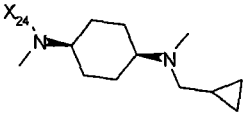
实施例 C	R^2	R^6	R^{16}	NR^8R^9 (=R^{24})	方法	RT [分钟]	M+H
139			H		A	2.44	578
140			H		A	2.42	578
141			H		A	2.66	579
142			H		C	3.44	559
143			H		A	2.56	576
144			H		A	2.48	563

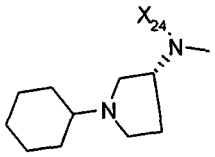
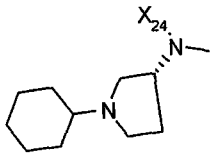
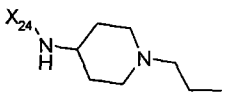
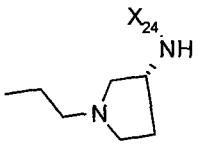
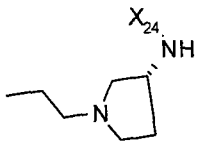
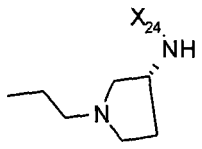
实施例 C	R^2	R^6	R^{16}	NR^8R^9 (=R^{24})	方法	RT [分钟]	M+H
145		H			A	2.56	593
146			H		A	2.7	590
147		H			A	2.49	579
148		H			A	2.59	548
149		H			A	2.59	576
150		H			A	2.49	579

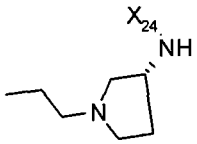
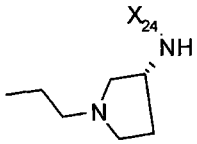
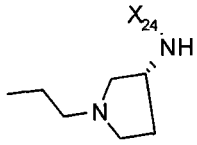
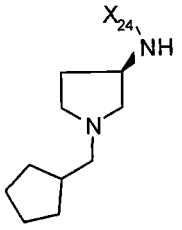
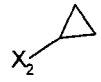
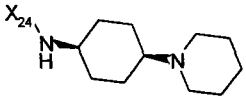
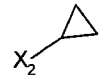
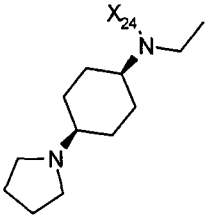
实施例 C	R^2	R^6	R^{16}	NR^8R^9 (=R^{24})	方法	RT [分钟]	M+H
151		H			A	2.64	577
152		H			A	2.76	593
153		H			A	2.72	591
154		H			A	2.55	576
155		H			A	2.55	591
156		H			A	2.69	604

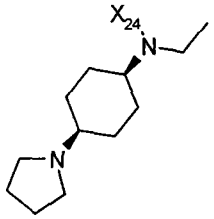
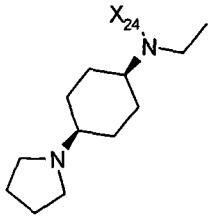
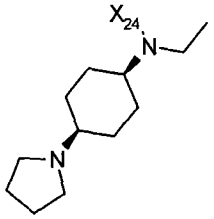
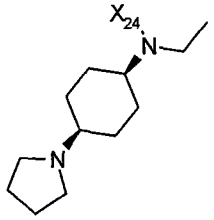
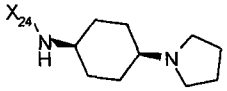
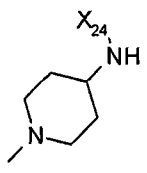
实施例 C	R^2	R^6	R^{16}	NR^8R^9 (=R^{24})	方法	RT [分钟]	M+H
157		H			A	2.62	576
158		H			A	2.75	618
159		H			A	2.62	562
160		H			A	2.55	562
161		H			A	2.68	562
162			H		A	2.72	593

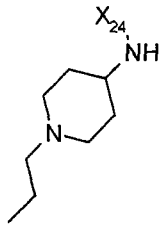
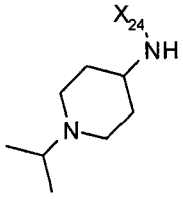
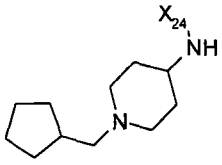
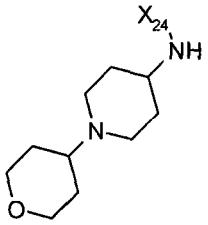
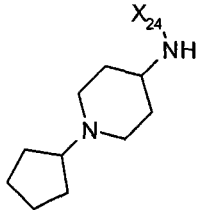
实施例 C	R^2	R^6	R^{16}	NR^8R^9 (=R^{24})	方法	RT [分钟]	M+H
163		H			A	2.66	572
164			H		A	2.63	573
165			H		C	3.46	577
166		H			C	3.53	577
167			H		A	2.46	562
168			H		A	2.56	562

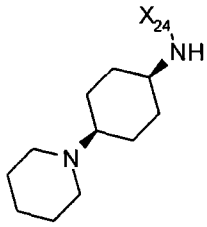
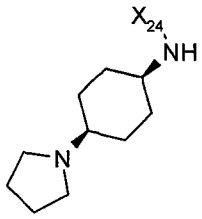
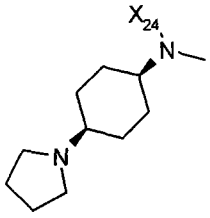
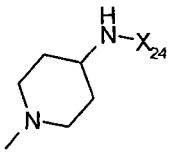
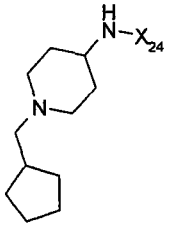
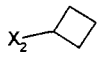
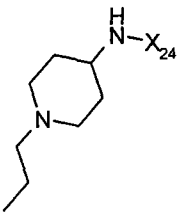
实施例 C	R^2	R^6	R^{16}	NR^8R^9 (=R^{24})	方法	RT [分钟]	M+H
169		H			A	2.68	593
170		H			A	2.62	572
171			H		A	2.59	572
172		H			A	2.63	576
173		H			A	2.56	562
174		H			A	2.59	590

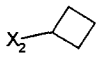
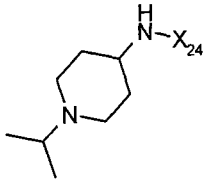
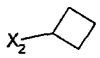
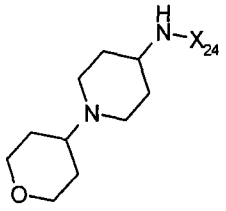
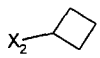
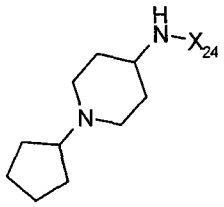
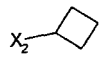
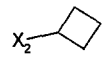
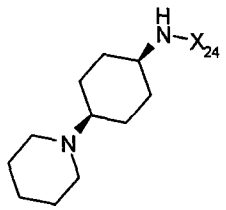
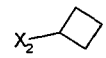
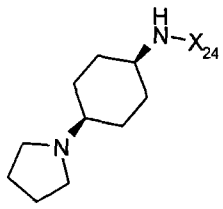
实施例 C	R^2	R^6	R^{16}	NR^8R^9 (=R^{24})	方法	RT [分钟]	M+H
175			H		A	2.68	593
176			H		A	2.61	576
177		H			A	2.49	537
178		H			A	2.38	539
179		H			A	2.38	518
180			H		A	2.48	518

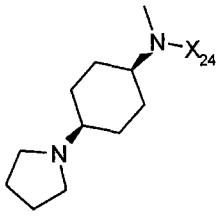
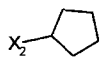
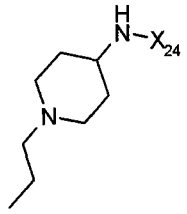
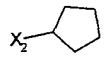
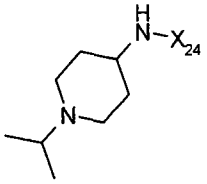
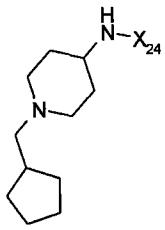
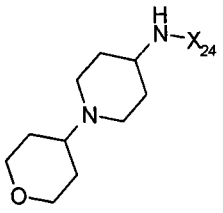
实施例 C	R^2	R^6	R^{16}	NR^8R^9 (=R^{24})	方法	RT [分钟]	M+H
181		H			A	2.48	522
182			H		A	2.45	522
183			H		A	2.48	539
184			H		A	2.63	562
185		H			A	2.49	576
186			H		A	2.47	587

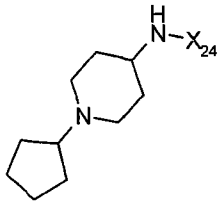
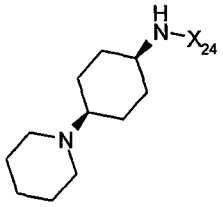
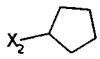
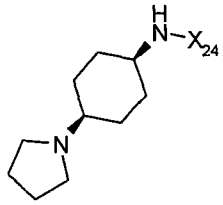
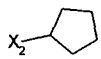
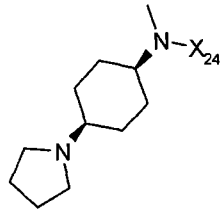
实施例 C	R^2	R^6	R^{16}	NR^8R^9 (=R^{24})	方法	RT [分钟]	M+H
187		H			B	1.75	586
188		H			B	1.77	590
189			H		B	1.74	590
190			H		A	2.5	607
191		H			A	2.49	562
192			H		A	2.47	539

实施例 C	R^2	R^6	R^{16}	NR^8R^9 (=R^{24})	方法	RT [分钟]	M+H
193			H		A	2.51	567
194			H		A	2.48	567
195			H		A	2.65	607
196			H		A	2.45	609
197			H		A	2.56	593
198			H		A	2.74	456

实施例 C	R^2	R^6	R^{16}	NR^8R^9 (=R^{24})	方法	RT [分钟]	M+H
199			H		A	2.54	607
200			H		A	2.5	593
201			H		A	2.51	607
202			H		B	1.72	539
203			H		A	2.67	607
204			H		A	2.25	567

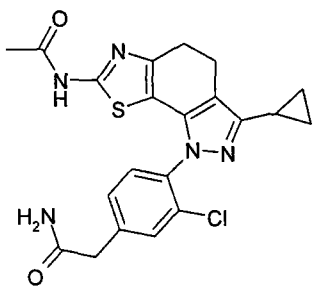
实施例 C	R^2	R^6	R^{16}	NR^8R^9 (=R^{24})	方法	RT [分钟]	M+H
205			H		A	2.51	567
206			H		A	2.48	609
207			H		A	2.57	593
208			H		A	2.77	456
209			H		A	2.58	607
210			H		A	2.53	593

实施例 C	R^2	R^6	R^{16}	NR^8R^9 (=R^{24})	方法	RT [分钟]	M+H
211			H		A	2.53	607
212			H		A	2.65	581
213			H		A	2.67	581
214			H		A	2.76	621
215			H		A	2.57	623
216			H		A	2.96	470

实施例 C	R^2	R^6	R^{16}	NR^8R^9 (=R^{24})	方法	RT [分钟]	M+H
217			H		A	2.68	607
218			H		A	2.77	621
219			H		A	2.68	607
220			H		A	2.69	621

实施例 14:

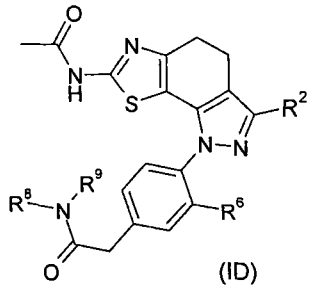
2-[4-(7-乙酰基氨基-3-环丙基-4,5-二氢-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-1-基)-3-氯苯基]-乙酰胺



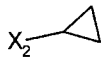
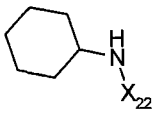
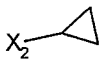
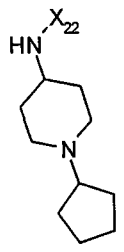
在环境温度下，将50毫克(0.113毫摩尔)[4-(7-乙酰基氨基-3-环丙基-4,5-二氢-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-1-基)-3-氯-苯基]-乙酸、55.80毫克(0.147毫摩尔)HATU及95.45微升(0.700毫摩尔)三乙胺在4毫升二氯甲烷中搅拌0.5小时，然后添加225.78微升(0.452毫摩尔)的2摩尔浓度的氨的乙醇溶液。将反应混合物在环境温度下搅拌16小时。接着混合物用5%碳酸钾溶液与二氯甲烷萃取，将有机相干燥，并蒸发至干。残余物通过层析纯化。产物自乙酸乙酯/石油醚中结晶。产量：16.60毫克(33%)；HPLC-MS：方法A，RT=2.57分钟，MH+=441。

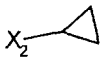
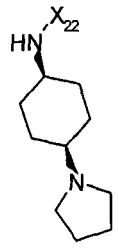
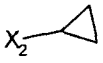
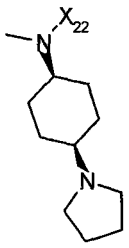
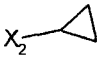
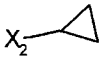
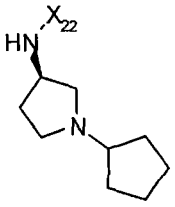
下列化合物是以类似方式制备：

表D



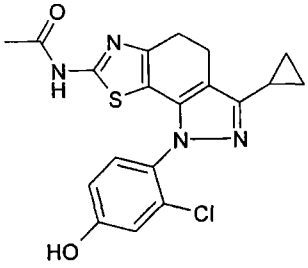
(ID)

实施例 **D**	R^2	R^6	NR^8R^9 (=R^{22})	方法	RT [分钟]	M+H
1				A	3.14	524
2				A	2.48	593

实施例 D	R^2	R^6	NR^8R^9 (=R^{22})	方法	RT [分钟]	M+H
3				A	2.41	593
4				A	2.44	607
5				A	2.64	455
6				A	2.50	579

实施例 15:

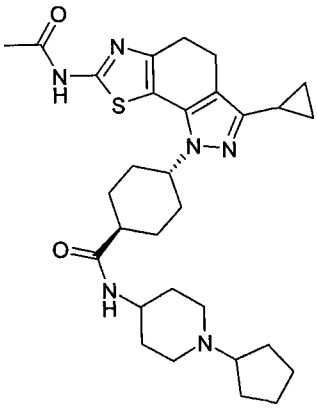
N-[1-(2-氯-4-羟基-苯基)-3-环丙基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基]-乙酰胺



在环境温度下，将 192 毫克(0.448 毫摩尔) 4-(7-乙酰基氨基-3-环丙基-4,5-二氢-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-1-基)-3-氯-苯基-硼酸与 38.51 微升(0.448 毫摩尔)过氧化氢(35%)在 4 毫升水中搅拌 16 小时。然后，将产物抽滤，用水洗涤，并干燥。产量：134.7 毫克(75%)；HPLC-MS：方法 C，RT=3.58 分钟，MH+=401。

实施例 16:

反式-4-(7-乙酰基氨基-3-环丙基-4,5-二氢-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-1-基)-环己烷羧酸(1-环戊基-哌啶-4-基)-酰胺



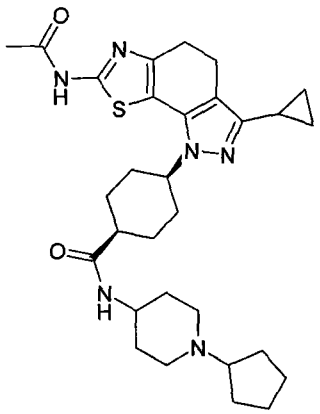
将 50 毫克(0.125 毫摩尔) 反式-4-(7-乙酰基氨基-3-环丙基-4,5-二氢-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-1-基)-环己烷羧酸置于 3 毫升二甲基甲酰胺中，添加 60 毫克(0.158 毫摩尔)HATU 与 100 微升(0.588 毫摩尔)二异丙基乙胺。将反应混合物在环境温度下搅拌 0.25 小时，然后添加 35 毫克(0.145 毫摩尔) 4-氨基-1-环戊基-哌啶二盐酸盐。将混合物在环境温度下搅拌 1 小时。将悬浮液抽滤，沉淀用二甲基甲酰胺与水洗涤，并干燥。

产量：56 毫克(81%)。HPLC-MS：方法 A，RT=2.40 分钟，MH+=551。

下列化合物是以类似方式制备:

实施例 17:

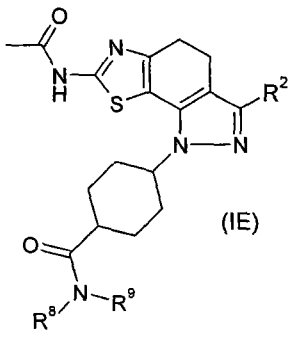
顺式-4-(7-乙酰基氨基-3-环丙基-4,5-二氢-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-1-基)-环己烷羧酸(1-环戊基-哌啶-4-基)-酰胺

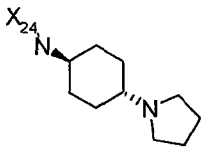
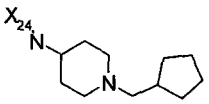
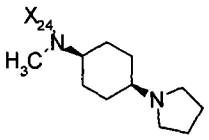
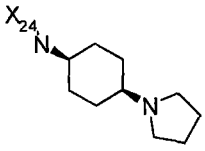
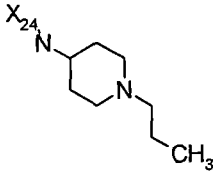


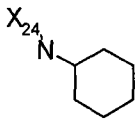
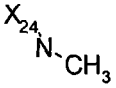
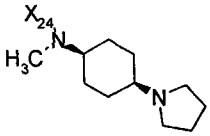
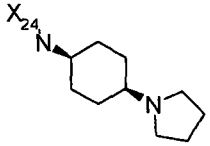
将 50 毫克(0.125 毫摩尔)顺式-4-(7-乙酰基氨基-3-环丙基-4,5-二氢-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-1-基)-环己烷羧酸置于 3 毫升二甲基甲酰胺中，添加 60 毫克(0.158 毫摩尔) O-(7-氮苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HATU)与 100 微升(0.588 毫摩尔)二异丙基乙胺。将反应混合物在环境温度下搅拌 0.25 小时，然后添加 35 毫克(0.145 毫摩尔) 4-氨基-1-环戊基-哌啶二盐酸盐。将混合物在环境温度下搅拌 16 小时。溶液用二氯甲烷与 5%碳酸钾溶液萃取。使用相分离柱分离出有机相，并蒸发至干。残余物通过层析纯化(半制备型 RP HPLC)。合并相应的级分，并冻干。74 毫克(89%)。NMR: LG 102885. HPLC-MS: 方法 A，RT=2.32 分钟，MH+=551。

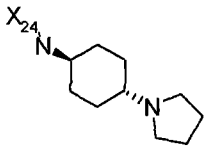
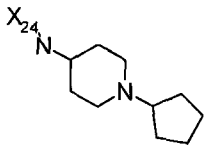
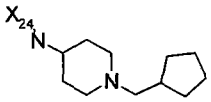
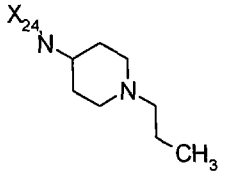
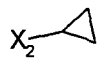
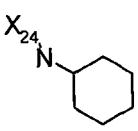
下列化合物是以类似方式制备:

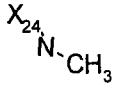
表 E



实施例 E	立体化学	R^2	NR^8R^9 (= R^{24})	方法	RT [分钟]	M+H
1	反式			A	2.26	551
2	反式			A	2.40	565
3	反式			A	2.32	565
4	反式			A	2.27	551
5	反式			A	2.26	525

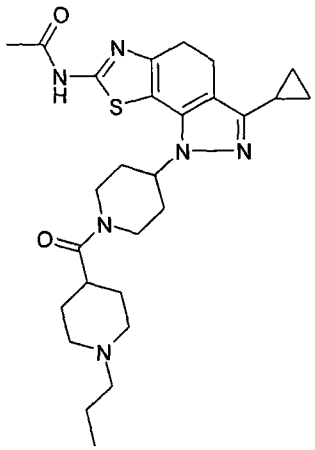
实施例 E	立体化学	R^2	NR^8R^9 (= R^{24})	方法	RT [分钟]	M+H
6	反式			A	2.92	482
7	反式			A	2.36	414
8	反式			A	2.28	400
9	顺式			A	2.41	565
10	顺式			A	2.35	551

实施例 E	立体化学	R^2	NR^8R^9 (= R^{24})	方法	RT [分钟]	M+H
11	顺式			A	2.35	551
12	顺式			A	2.40	551
13	顺式			A	2.48	565
14	顺式			A	2.34	525
15	顺式			A	2.96	482

实施例 E	立体化学	R^2	NR^8R^9 (= R^{24})	方法	RT [分钟]	M+H
16	顺式			A	2.41	414
17	顺式			A	2.35	400

实施例 18:

N-{3-环丙基-1-[1-(1-丙基-哌啶-4-羰基)-哌啶-4-基]-4,5-二氢-1H-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基}-乙酰胺

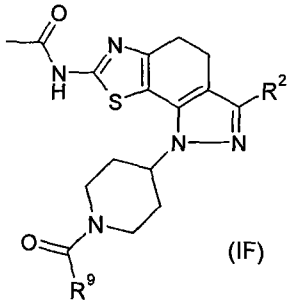


在环境温度下，将 100 毫克(0.213 毫摩尔) N-{3-环丙基-1-[1-(哌啶-4-羰基)-哌啶-4-基]-4,5-二氢-1H-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基}-乙酰胺、20 毫克(0.344 毫摩尔)丙醛及 37 毫克(0.451 毫摩尔)乙酸钠在 10 毫升二氯甲烷/乙腈中搅拌 24 小时。然后蒸干混合物，将残余物与 10 毫升 5%碳酸钾溶液一起搅拌，抽滤，并用水洗涤。沉淀通过层析纯化(HPLC)。

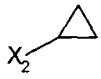
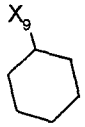
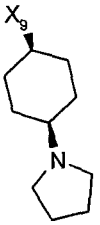
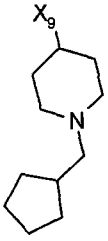
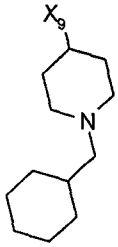
产量: 43 毫克(39%)。HPLC-MS: 方法 A, RT=2.34 分钟, MH+=511/569。

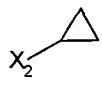
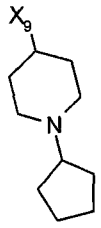
下列化合物是以类似方式制备:

表 F



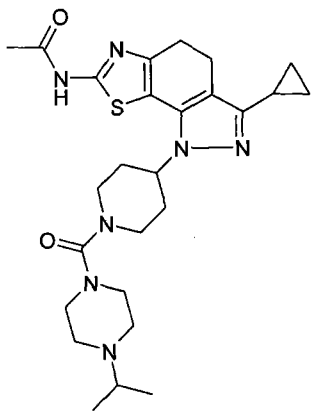
(IF)

实施例 F	R^2	R^9	方法	RT [分钟]	M+H
1			C	4.09	468
2			A	2.31	537
3			A	2.51	551
4			A	2.60	565

实施例 F	R^2	R^9	方法	RT [分钟]	M+H
5			A	2.33	537

实施例 19:

N-{3-环丙基-1-[1-(4-异丙基-哌嗪-1-羰基)-哌啶-4-基]-4,5-二氢-1H-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基}-乙酰胺

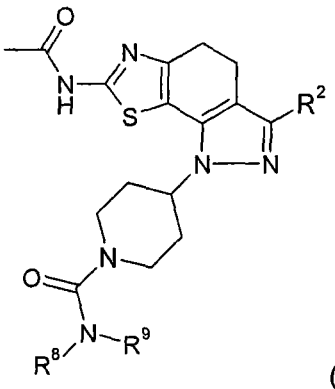


将 100 毫克(0.254 毫摩尔) N-(3-环丙基-1-哌啶-4-基-4,5-二氢-1H-吡唑并[3',4':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基}-乙酰胺、25 毫克(0.084 毫摩尔)三光气及 78 微升(0.563 毫摩尔)三乙胺置于 20 毫升二氯甲烷/四氢呋喃中，并在搅拌下回流 1 小时。然后，将混合物与 33 毫克(0.257 毫摩尔)异丙基-哌嗪混合，并在环境温度下搅拌 24 小时。接着将其蒸干，将残余物与 10 毫升 5%碳酸氢钾溶液一起搅拌，并抽滤。沉淀通过层析纯化(HPLC)。

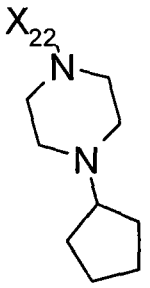
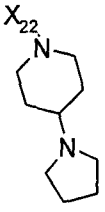
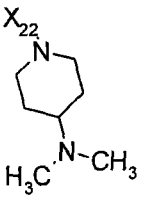
产量：20 毫克(15%)。HPLC-MS：方法 A，RT=2.30 分钟，MH+=512。

下列化合物是以类似方式制备:

表 G



(IG)

实施例 G	R^2	NR^8R^9 (=R^{22})	方法	RT [分钟]	M+H
1			A	1.59	538
2			A	2.41	526
3			A	2.35	538
4			A	2.28	512

生物学测试

实施例中例举的式(I)化合物的特征为对 PI3-激酶的亲和力，即在本试验中其 IC_{50} 值小于 600 纳摩尔/升。

为了测定化合物对 PI3Kγ 的抑制活性，使用体外激酶测试。来自 Sf9 细胞(Spodoptera frugiperda 9)的 $G\beta_1\gamma_2$-His 与 p101-GST/p101γ 的表达与纯化已被公开(Maier 等人，J. Biol. Chem. 1999 (274) 29311-29317)。或者，使用下述方法来测定活性:

将 10 微升待测化合物置于 96 孔 PVDF 滤板(0.45μM)中，并用含有 1-3 纳克 PI3Kγ 与 20-60 纳克 $G\beta_1\gamma_2$-His 的 30 微升脂质囊泡(lipid vesicles)(PIP_2(0.7 微克/孔)、磷脂酰乙醇胺(0.7 微克/孔)、磷脂酰丝氨酸(7.5 微克/孔)、鞘磷脂(0.7 微克/孔)和磷脂酰胆碱(3.2 微克/孔))培养 20 分钟。反应通过添加 10 微升反应缓冲液(40mM Hepes，pH 7.5, 100mM NaCl, 1mM EGTA, 1mM β-甘油磷酸酯，1mM DTT，7mM $MgCl_2$ 和 0.1% BSA; 1μM ATP 和 0.2μCi [γ-^{33}P]-ATP)开始，并在环境温度下培养 120 分钟。反应溶液通过施加真空来抽滤，并用 200 微升 PBS 洗涤。当将板在 50℃下干燥后，添加 50 微升闪烁液体后，使用 Top-Count 测量装置测定板中残留的放射活性。

适应症范围

现已发现式(I)化合物的特征为在治疗领域上的多种应用可能。由于其作为 PI3-激酶调节剂的药物活性，应特别指出的是优选使用根据本发明式(I)化合物的应用。

通常而言，这些疾病是其中病理学涉及 PI3-激酶的疾病，特别是炎性疾病和变应性疾病。应该特别指出的是炎性与变应性呼吸道疾病、胃肠道的炎性疾病、运动神经器官的炎性疾病、炎性与变应性皮肤病、炎性眼病、鼻粘膜疾病、涉及自身免疫反应的炎性或变应性疾病或肾炎。此治疗可为征状性、适应性、治愈性或预防性。

值得特别指出的呼吸道疾病为慢性和/或阻塞呼吸道疾病。根据本发明式 1 化合物，由于其药理学性质，故可导致降低下列病症:

· 组织损伤

· 气道的炎症

· 支气管反应过度

· 由于发炎所造成肺部变形的过程

· 疾病的恶化(进展)。

根据本发明的化合物特别优选用于制备药物，该药物用于治疗慢性支气管炎、急性支气管炎、因细菌或病毒感染或真菌或蠕虫所造成的支气管炎、过敏性支气管炎、毒性支气管炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、哮喘(内因性或过敏性)、儿科哮喘、支气管扩张、变应性肺泡炎、过敏性或非过敏性鼻炎、慢性鼻窦炎、囊性纤维化或粘液粘稠病、α1-抗胰蛋白酶缺乏、咳嗽、肺气肿、间质性肺病，例如肺纤维变性、石绵沉着病与硅土沉着病及肺泡炎；反应过度性气道、鼻息肉、肺水肿，例如毒性肺水肿与 ARDS/IRDS，不同起源的肺炎，例如辐射所引起的或因呼吸造成的肺炎，或传染性肺炎，胶原性疾病，例如红斑狼疮、全身性硬皮病、结节病或伯克病。

式(I)化合物也适合用于治疗皮肤疾病，例如牛皮癣、接触性皮炎、特应性皮炎、斑秃(环状毛发脱落)、多形渗出性红斑(Stevens-Johnson 综合征)、疱疹样皮炎、硬皮病、白癜风、皮疹(荨麻疹)、红斑狼疮、毛囊与表面脓皮病、内源与外源性痤疮、酒渣鼻及其他炎性与过敏性或增生皮肤病。

此外，式(I)化合物适于治疗涉及自身免疫反应的炎性或过敏性疾病，例如炎性肠疾病，例如节段性回肠炎或溃疡性结肠炎；关节炎类型的疾病，例如风湿性或银屑病关节炎、骨关节炎、类风湿性脊椎炎及其他关节炎症状或多发性硬化。

下列一般的发炎或过敏性疾病也可被指出，其可以含有式(I)化合物的药剂治疗：

· 眼睛的炎症，例如不同种类的结膜的结膜炎，例如因被真菌或细菌感染所造成者、过敏性结膜炎、刺激性结膜炎、药物所引起的结膜炎、角膜炎、葡萄膜炎

· 鼻粘膜疾病，例如过敏性鼻炎/窦炎或鼻息肉

· 炎性或过敏性症状，例如系统性红斑狼疮、慢性肝炎、肾脏发炎，例如肾小球肾炎、间质性肾炎或特发性肾病综合征。

可以含有式(I)化合物的药物，以其药理学活性为基础治疗的其他疾病，包括毒性或败血性休克综合征、动脉粥样硬化、中耳感染(中耳炎)、心脏肥大、心脏机能不全、中风、缺血性再灌注损伤，或神经变性疾病，例如帕

金森氏症或阿尔兹海默氏病。

组合

式(I)化合物可独自使用或与式(I)的其他活性物质组合使用。若需要则式(I)化合物也可与 W 组合使用，其中 W 表示具药理学活性的物质，且(例如)是选自 β 模拟剂、抗胆碱能剂、皮质类固醇、PDE4-抑制剂、LTD4-拮抗剂、EGFR-抑制剂、多巴胺激动剂、H1-抗组胺药、PAF-拮抗剂及 PI3-激酶抑制剂，优选地为 PI3-γ 激酶抑制剂。此外，W 的双重或三重组合可与式(I)化合物并用。W 的组合可为例如:

- W 表示 β 模拟剂、与选自抗胆碱能剂、皮质类固醇、PDE4-抑制剂、EGFR-抑制剂及 LTD4-拮抗剂中的活性物质组合，

- W 表示抗胆碱能剂、与选自 β 模拟剂、皮质类固醇、PDE4-抑制剂、EGFR-抑制剂及 LTD4-拮抗剂中的活性物质组合，

- W 表示皮质类固醇、与选自 PDE4-抑制剂、EGFR-抑制剂及 LTD4-拮抗剂中的活性物质组合，

- W 表示 PDE4-抑制剂，与选自 EGFR-抑制剂与 LTD4-拮抗剂中的活性物质组合，

- W 表示 EGFR-抑制剂，与 LTD4-拮抗剂组合。

作为 β 模拟剂使用的化合物优选是选自：沙丁胺醇、阿弗莫特罗、班布特罗、比托特罗、溴沙特罗、卡布特罗、克仑特罗、非诺特罗、福莫特罗、海索那林、异丁特罗、异他林、异丙肾上腺素、左沙丁胺醇、马布特罗、美卢君、异丙喘宁(metaproterenol)、奥西那林、吡布特罗、丙卡特罗、瑞普特罗、利米特罗、利托君、沙甲胺醇、沙美特罗、索特诺(soterenol)、沙风特罗(sulphonterol)、特布他林、噻拉米特、托鲁特罗(tolubuterol)、净特罗、CHF-1035、HOKU-81、KUL-1248 及

- 3-(4-{6-[2-羟基-2-(4-羟基-3-羟基甲基-苯基)-乙基氨基]-己氧基}-丁基)-苄基-磺酰胺;

- 5-[2-(5,6-二乙基-茚满-2-基氨基)-1-羟基-乙基]-8-羟基-1H-喹啉-2-酮;

- 4-羟基-7-[2-{[2-{[3-(2-苯基乙氧基)丙基]磺酰基}乙基]-氨基}乙基]-2(3H)-苯并噻唑酮;

- 1-(2-氟-4-羟基苯基)-2-[4-(1-苯并咪唑基)-2-甲基-2-丁基氨基]乙醇;

- 1-[3-(4-甲氧基苄基-氨基)-4-羟基苯基]-2-[4-(1-苯并咪唑基)-2-甲基-2-丁基氨基]乙醇;

- 1-[2H-5-羟基-3-氧代-4H-1,4-苯并噁嗪-8-基]-2-[3-(4-N,N-二甲基氨基苯基)-2-甲基-2-丙基氨基]乙醇;

- 1-[2H-5-羟基-3-氧代-4H-1,4-苯并噁嗪-8-基]-2-[3-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-2-丙基氨基]乙醇;

- 1-[2H-5-羟基-3-氧代-4H-1,4-苯并噁嗪-8-基]-2-[3-(4-正丁基氧基苯基)-2-甲基-2-丙基氨基]乙醇;

- 1-[2H-5-羟基-3-氧代-4H-1,4-苯并噁嗪-8-基]-2-{4-[3-(4-甲氧基苯基)-1,2,4-三唑-3-基]-2-甲基-2-丁基氨基}乙醇;

- 5-羟基-8-(1-羟基-2-异丙基氨基丁基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3-(4H)-酮;

- 1-(4-氨基-3-氯-5-三氟甲基苯基)-2-叔丁基氨基)乙醇;

- 6-羟基-8-{1-羟基-2-[2-(4-甲氧基-苯基)-1,1-二甲基-乙基氨基]-乙基}-4H-苯并[1,4]噁嗪-酮;

- 6-羟基-8-{1-羟基-2-[2-(4-苯氧基-乙酸乙酯)-1,1-二甲基-乙基氨基]-乙基}-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮;

- 6-羟基-8-{1-羟基-2-[2-(4-苯氧基-乙酸)-1,1-二甲基-乙基氨基]-乙基}-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮;

- 8-{2-[1,1-二甲基-2-(2,4,6-三甲基苯基)-乙基氨基]-1-羟基-乙基}-6-羟基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮;

- 6-羟基-8-{1-羟基-2-[2-(4-甲氧基-苯基)-1,1-二甲基-乙基氨基]-乙基}-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮;

- 6-羟基-8-{1-羟基-2-[2-(4-异丙基-苯基)-1,1-二甲基-乙基氨基]-乙基}-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮;

- 8-{2-[2-(4-乙基-苯基)-1,1-二甲基-乙基氨基]-1-羟基-乙基}-6-羟基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮;

- 8-{2-[2-(4-乙氧基-苯基)-1,1-二甲基-乙基氨基]-1-羟基-乙基}-6-羟基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮;

- 4-(4-{2-[2-羟基-2-(6-羟基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪-8-基)-乙基氨基]-2-甲基-丙基}-苯氧基)-丁酸;

- 8-{2-[2-(3,4-二氟-苯基)-1,1-二甲基-乙基氨基]-1-羟基-乙基}-6-羟基

-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮;

- 1-(4-乙氧基-羰基氨基-3-氰基-5-氟苯基)-2-(叔丁基氨基)乙醇;

任选地呈其外消旋体、对映异构体、非对映异构体形式，及任选地呈其药理学上可接受的酸加成盐、溶剂合物或水合物形式。根据本发明，β模拟剂的酸加成盐优选是选自其盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、磷酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、马来酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、草酸盐、琥珀酸盐、苯甲酸和对甲苯磺酸盐。

所使用的抗胆碱能剂优选地为选自噻托铵盐，优选地为噻托溴铵，氧托铵盐，优选地为氧托溴铵，氟托铵盐，优选地为氟托溴铵，异丙托铵盐，优选地为异丙托溴铵，格隆铵盐，优选地为格隆溴铵，曲司铵盐，优选地为曲司氯铵，托特罗定(tolterodine)中的化合物。于上文所提及的盐中，阳离子为药理学活性的成份。作为阴离子，上述所提及的盐优选可含有氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、磷酸根、甲磺酸根、硝酸根、马来酸根、乙酸根、柠檬酸根、富马酸根、酒石酸根、草酸根、琥珀酸根、苯甲酸根或对-甲苯磺酸根，而氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、甲磺酸根或对-甲苯磺酸根是优选作为抗衡离子。在所有这些盐中，氯化物、溴化物、碘化物及甲磺酸盐为特别优选。

其他所指定的化合物为:

- 2,2-二苯基丙酸托品醇(tropenol)酯甲基溴化物

- 2,2-二苯基丙酸莨菪品(scopine)酯甲基溴化物

- 2-氟-2,2-二苯基乙酸莨菪品酯甲基溴化物

- 2-氟-2,2-二苯基乙酸托品醇酯甲基溴化物

- 3,3',4,4'-四氟二苯乙醇酸托品醇酯甲基溴化物

- 3,3',4,4'-四氟二苯乙醇酸莨菪品酯甲基溴化物

- 4,4'-二氟二苯基乙醇酸托品醇酯甲基溴化物

- 4,4'-二氟二苯基乙醇酸莨菪品酯甲基溴化物

- 3,3'-二氟二苯基乙醇酸托品醇酯甲基溴化物

- 3,3'-二氟二苯基乙醇酸莨菪品酯甲基溴化物

- 9-羟基-芴-9-羧酸托品醇酯甲基溴化物

- 9-氟-芴-9-羧酸托品醇酯甲基溴化物

- 9-羟基-芴-9-羧酸莨菪品酯甲基溴化物

- 9-氟-芴-9-羧酸莨菪品酯甲基溴化物

- 9-甲基-芴-9-羧酸托品醇酯甲基溴化物

- 9-甲基-芴-9-羧酸莨菪品酯甲基溴化物

- 三苯乙醇酸环丙基托品酯甲基溴化物

- 2,2-二苯基丙酸环丙基托品酯甲基溴化物

- 9-羟基-呫吨-9-羧酸环丙基托品酯甲基溴化物

- 9-甲基-芴-9-羧酸环丙基托品酯甲基溴化物

- 9-甲基-呫吨-9-羧酸环丙基托品酯甲基溴化物

- 9-羟基-芴-9-羧酸环丙基托品酯甲基溴化物

- 4,4'-二氟二苯乙醇酸甲酯环丙基托品酯甲基溴化物

- 9-羟基-呫吨-9-羧酸托品醇酯甲基溴化物

- 9-羟基-呫吨-9-羧酸莨菪品酯甲基溴化物

- 9-甲基-呫吨-9-羧酸托品醇酯甲基溴化物

- 9-甲基-呫吨-9-羧酸莨菪品酯甲基溴化物

- 9-乙基-呫吨-9-羧酸托品醇酯甲基溴化物

- 9-二氟甲基-呫吨-9-羧酸托品醇酯甲基溴化物

- 9-羟基甲基-呫吨-9-羧酸莨菪品酯甲基溴化物。

作为皮质类固醇，优选是使用以下化合物，选自泼尼松龙、泼尼松、丙酸布替可特(butixocort propionate)、氟尼缩松、倍氯米松、曲安西龙、布地奈德、氟替卡松、莫米松、环索奈德、罗氟奈德、地塞米松、β-美塞松、地弗杂可(deflazacort)、RPR-106541、NS-126、ST-26及

- (S)-6,9-二氟-17-[(2-呋喃基羰基)氧基]-11-羟基-16-甲基-3-氧代-雄甾-1,4-二烯-17-硫代羰酸氟甲酯，

- (S)-6,9-二氟-11-羟基-16-甲基-3-氧代-17-丙酰氧基-雄甾-1,4-二烯-17-硫代羰酸(2-氧代-四氢-呋喃-3S-基)酯，

- 本泼尼醇-二氯乙酸盐

任选地呈其外消旋体、对映异构体或非对映异构体形式，及任选地呈其盐与衍生物，其溶剂合物和/或水合物形式。任何对类固醇的指称是包括指称任何其可存在的盐或衍生物、水合物或溶剂合物。类固醇的可能盐与衍生物的实施例可为：碱金属盐，例如钠或钾盐，磺酸基苯甲酸盐、磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、丙酸盐、磷酸二氢盐、棕榈酸盐、三甲基乙酸盐或糠

酸盐。

可使用的PDE4-抑制剂优选地为以下化合物，选自恩丙茶碱、茶碱、罗氟司特、阿弗洛(西洛司特)、托非米拉斯特(tofimilast)、扑马吩林(pumafentrin)、利里米拉特(lirimilast)、阿罗茶碱(arofyllin)、阿替佐姆(atizoram)、D-4418、Bay-198004、BY343、CP-325，366、D-4396(Sch-351591)、AWD-12-281(GW-842470)、NCS-613、CDP-840、D-4418、PD-168787、T-440、T-2585、V-11294A、C1-1018、CDC-801、CDC-3052、D-22888、YM-58997、Z-15370及

- N-(3,5-二氯-1-氧代-吡啶-4-基)-4-二氟甲氧基-3-环丙基甲氧基苯甲酰胺

- (-)对-[(4aR*,10bS*)-9-乙氧基-1,2,3,4,4a,10b-六氢-8-甲氧基-2-甲基苯并[s][1,6]萘啶-6-基]-N,N-二异丙基苯甲酰胺

- (R)-(+)-1-(4-溴苄基)-4-[(3-环戊基氧基)-4-甲氧基苯基]-2-吡咯烷酮

- 3-(环戊基氧基-4-甲氧苯基)-1-(4-N'-[N-2-氰基-S-甲基-异硫脲基]苄基)-2-吡咯烷酮

- 顺[4-氰基-4-(3-环戊基氧基-4-甲氧苯基)环己烷-1-羧酸]

- 2-甲氧羰基-4-氰基-4-(3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧基苯基)环己烷-1-酮

- 顺[4-氰基-4-(3-环丙基甲氧基-4-二氟甲氧苯基)环己烷-1-醇]

- (R)-(+)-[4-(3-环戊基氧基-4-甲氧苯基)吡咯烷-2-亚基]乙酸乙酯

- (S)-(-)-[4-(3-环戊基氧基-4-甲氧苯基)吡咯烷-2-亚基]乙酸乙酯

- 9-环戊基-5,6-二氢-7-乙基-3-(2-噻吩基)-9H-吡唑并[3,4-c]-1,2,4-三唑并[4,3-a]吡啶

- 9-环戊基-5,6-二氢-7-乙基-3-(叔丁基)-9H-吡唑并[3,4-c]-1,2,4-三唑并[4,3-a]吡啶

任选地呈其外消旋体、对映异构体或非对映异构体形式，且任选地呈其药理学可接受的酸加成盐、其溶剂合物和/或水合物形式。根据本发明，β模拟剂的酸加成盐优选是选自其盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、磷酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、马来酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、草酸盐、琥珀酸盐、苯甲酸盐及对-甲苯磺酸盐。

所使用的LTD4-拮抗剂优选地为以下化合物，选自孟鲁司特、普仑司特、

扎鲁司特、MCC-847(ZD-3523)、MN-001、MEN-91507(LM-1507)、VUF-5078、VUF-K-8707、L-733321 及

- 1-(((R)-(3-(2-(6,7-二氟-2-喹啉基)乙烯基)苯基)-3-(2-(2-羟基-2-丙基)苯基)硫基)甲基环丙烷-乙酸

- 1-(((R)-3(3-(2-(2,3-二氯噻吩并[3,2-b]吡啶-5-基)-(E)-乙烯基)苯基)-3-(2-(1-羟基-1-甲基乙基)苯基)丙基)硫基)甲基)环丙烷乙酸

- [2-[[2-(4-叔丁基-2-噻唑基)-5-苯并呋喃基]氧基甲基]苯基]乙酸

任选呈其外消旋体、对映异构体或非对映异构体形式，且任选地呈其药理学上可接受的酸加成盐、溶剂合物和/或水合物形式。根据本发明，β 模拟剂的酸加成盐优选是选自其盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、磷酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、马来酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、草酸盐、琥珀酸盐、苯甲酸盐及-对-甲苯磺酸盐。所谓 LTD-4 拮抗剂任选能够形成的盐或衍生物，是指例如：碱金属盐，例如钠或钾盐，碱土金属盐、磺酸基苯甲酸盐、磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、丙酸盐、磷酸二氢盐、棕榈酸盐、三甲基乙酸盐或糠酸盐。

可使用的 EGFR-抑制剂优选地为以下化合物，选自西妥昔单抗、曲妥单抗、ABX-EGF、Mab ICR-62 及

- 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(N,N-二乙基氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(N,N-二甲基氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基]-喹唑啉

- 4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-6-{[4-(吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环戊基氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{[4-((R)-6-甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{[4-((R)-6-甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-[(S)-(四氢呋喃-3-基)氧基]-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{[4-((R)-2-甲氧基甲基-6-氧代-吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-[2-((S)-6-甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-乙氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[N-(2-甲氧基-乙基)-N-甲基-氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(N,N-二甲基氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环戊基甲氧基-喹唑啉

- 4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-6-{[4-(N,N-双-(2-甲氧基-乙基)-氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

- 4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-6-({4-[N-(2-甲氧基-乙基)-N-乙基-氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

- 4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-6-({4-[N-(2-甲氧基-乙基)-N-甲基-氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

- 4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-6-({4-[N-(四氢吡喃-4-基)-N-甲基-氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环丙基甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(N,N-二甲基氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-((R)-四氢呋喃-3-基氧基)-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(N,N-二甲基氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-((S)-四氢呋喃-3-基氧基)-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-[N-(2-甲氧基-乙基)-N-甲基-氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-环戊基氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(N-环丙基-N-甲基-氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-环戊基氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(N,N-二甲基氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-[(R)-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(N,N-二甲基氨基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-[(S)-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-喹唑啉

- 4-[(3-乙炔基-苯基)氨基]-6,7-双-(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-7-[3-(吗啉-4-基)-丙基氧基]-6-[(乙烯基羰基)氨基]-喹唑啉

- 4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-6-(4-羟基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶;

- 3-氰基-4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(N,N-二甲基氨基)-1-氧代-2-丁

烯-1-基]氨基}-7-乙氧基-喹啉;

- 4-{[3-氯-4-(3-氟-苄基氧基)-苯基]氨基}-6-(5-{[(2-甲磺酸基-乙基)氨基]甲基}-呋喃-2-基)喹唑啉

- 4-[(R)-(1-苯基-乙基)氨基]-6-{[4-((R)-6-甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-{[4-(吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-7-[(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]-6-({4-[N,N-双-(2-甲氧基-乙基)-氨基]-1-氧代-2-丁烯-1-基}氨基)-7-[(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-喹唑啉

- 4-[(3-乙炔基-苯基)氨基]-6-{[4-(5,5-二甲基-2-氧代-吗啉-4-基)-1-氧代-2-丁烯-1-基]氨基}-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-[2-(2,2-二甲基-6-氧代-吗啉-4-基)-乙氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-[2-(2,2-二甲基-6-氧代-吗啉-4-基)-乙氧基]-7-[(R)-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-7-[2-(2,2-二甲基-6-氧代-吗啉-4-基)-乙氧基]-6-[(S)-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{2-[4-(2-氧代-吗啉-4-基)-哌啶-1-基]-乙氧基}-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-[1-(叔丁基氧基羰基)-哌啶-4-基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-(反-4-氨基-环己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-(反-4-甲磺酸基氨基-环己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-(四氢吡喃-3-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{1-[(吗啉-4-基)羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{1-[(甲氧基甲基)羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-(哌啶-3-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-[1-(2-乙酰基氨基-乙基)-哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-(四氢吡喃-4-基氧基)-7-乙氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-((S)-四氢呋喃-3-基氧基)-7-羟基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-(四氢吡喃-4-基氧基)-7-(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{反-4-[(二甲基氨基)磺酰基氨基]-环己烷-1-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{反-4-[(吗啉-4-基)羰基氨基]-环己烷-1-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{反-4-[(吗啉-4-基)磺酰基氨基]-环己烷-1-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-(四氢吡喃-4-基氧基)-7-(2-乙酰基氨基-乙氧基)-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-(四氢吡喃-4-基氧基)-7-(2-甲磺酸基氨基-乙氧基)-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{1-[(哌啶-1-基)羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-(1-氨基羰基甲基-哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-(顺-4-{N-[(四氢吡喃-4-基)羰基]-N-甲基-氨基}-环己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-(顺-4-{N-[(吗啉-4-基)羰基]-N-甲基-氨基}-环己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-(顺-4-{N-[(吗啉-4-基)磺酰基]-N-甲基-氨基}-环己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-(反-4-乙磺酰基氨基-环己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-(1-甲磺酸基-哌啶-4-基氧基)-7-乙氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-(1-甲磺酸基-哌啶-4-基氧基)-7-(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-[1-(2-甲氧基-乙酰基)-哌啶-4-基氧基]-7-(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-(顺-4-乙酰基氨基-环己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-乙炔基-苯基)氨基]-6-[1-(叔丁基氧基羰基)-哌啶-4-基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-乙炔基-苯基)氨基]-6-(四氢吡喃-4-基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-(顺-4-{N-[(哌啶-1-基)羰基]-N-甲基-氨基}-环己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-(顺-4-{N-[(4-甲基-哌嗪-1-基)羰基]-N-甲基-氨基}-环己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{顺-4-[(吗啉-4-基)羰基氨基]-环己-1-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{1-[2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{1-[(吗啉-4-基)羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉

- 4-[(3-乙炔基-苯基)氨基]-6-(1-乙酰基-哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-乙炔基-苯基)氨基]-6-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-乙炔基-苯基)氨基]-6-(1-甲磺酸基-哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-7-(2-甲氧基-乙氧基)-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-(1-异丙基氧基羰基-哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-(顺-4-甲基氨基-环己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{顺-4-[N-(2-甲氧基-乙酰基)-N-甲基-氨基]-

环己-1-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-乙炔基-苯基)氨基]-6-(哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-乙炔基-苯基)氨基]-6-[1-(2-甲氧基-乙酰基)-哌啶-4-基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-乙炔基-苯基)氨基]-6-{1-[(吗啉-4-基)羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{1-[(顺-2,6-二甲基-吗啉-4-基)羰基]-哌啶-4-基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{1-[(2-甲基-吗啉-4-基)羰基]-哌啶-4-基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{1-[(S,S)-(2-氧杂-5-氮杂-双环[2.2.1]庚-5-基)羰基]-哌啶-4-基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{1-[(N-甲基-N-2-甲氧基乙基-氨基)羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-(1-乙基-哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{1-[(2-甲氧基乙基)羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-{1-[(3-甲氧基丙基-氨基)羰基]-哌啶-4-基氧基}-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-[顺-4-(N-甲磺酸基-N-甲基-氨基)-环己烷-1-基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-[顺-4-(N-乙酰基-N-甲基-氨基)-环己烷-1-基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-(反-4-甲基氨基-环己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-[反-4-(N-甲磺酸基-N-甲基-氨基)-环己烷-1-基氧基]-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-(反-4-二甲基氨基-环己-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-(反-4-{N-[(吗啉-4-基)羰基]-N-甲基-氨基}-环己烷-1-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-[2-(2,2-二甲基-6-氧代-吗啉-4-基)-乙氧基]-7-[(S)-(四氢呋喃-2-基)甲氧基]-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-(1-甲磺酸基-哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

- 4-[(3-氯-4-氟-苯基)氨基]-6-(1-氰基-哌啶-4-基氧基)-7-甲氧基-喹唑啉

任选地呈其外消旋体、对映异构体、非对映异构体的形式，及任选地呈其药理学上可接受的酸加成盐、溶剂合物或水合物形式。根据本发明，β模拟剂的酸加成盐优选是选自其盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、磷酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、马来酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、草酸盐、琥珀酸盐、苯甲酸盐及对-甲苯磺酸盐。

所使用的多巴胺激动剂优选地为以下化合物，选自溴隐亭、卡麦角林、α-二氢麦角卡里碱、利苏来得(lisuride)、培高利特、普拉克索、罗克吲哚、罗匹尼罗、他利克索、特麦角脲和维欧简(viozan)，任选地呈其外消旋体、对映异构体、非对映异构体形式，及任选地呈其药理学上可接受的酸加成盐、溶剂合物或水合物的形式。根据本发明，β模拟剂的酸加成盐优选是选自其盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、磷酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、马来酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、草酸盐、琥珀酸盐、苯甲酸盐及-对-甲苯磺酸盐。

可使用的H1-抗组胺药优选地为以下化合物，选自依匹斯汀、西替利嗪、氮䓬斯汀、非索非那定、左卡巴斯汀、氯雷他定、咪唑斯汀、酮替芬、依美斯汀、二甲茚定、氯马斯汀、巴米品、色氯吩胺(cexchlorpheniramine)、非尼拉敏、苯吡拉明、氯苯沙明、乘晕宁、苯海拉明、异丙嗪、依巴斯汀、地斯若拉提定(desloratidine)及美克洛嗪，任选地呈其外消旋体、对映异构体、非对映异构体形式，且任选地呈其药理学上可接受的酸加成盐、溶剂合物或水合物形式。根据本发明，β模拟剂的酸加成盐优选是选自其盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、磷酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、马来酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、草酸盐、琥珀酸盐、苯甲酸盐及对-甲苯磺酸盐。

所使用的PAF-拮抗剂优选地为以下化合物，选自

- 4-(2-氯苯基)-9-甲基-2-[3-(4-吗啉基)-3-丙酮-1-基]-6H-噻吩并-[3,2-f]-[1,2,4]三唑并[4,3-][1,4]二氮杂䓬

- 6-(2-氯苯基)-8,9-二氢-1-甲基-8-[(4-吗啉基)羰基]-4H,7H-环-戊-[4,5]噻吩并-[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-][1,4]二氮杂䓬

任选地呈其外消旋体、对映异构体、非对映异构体形式，且任选地呈其药理学上可接受的酸加成盐、溶剂合物或水合物形式。根据本发明，β模拟剂的酸加成盐优选是选自其盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、磷酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、马来酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、草酸盐、琥珀酸盐、苯甲酸盐及对-甲苯磺酸盐。

所使用的 PI3-激酶-δ-抑制剂优选地为选自以下中的化合物：IC87114、2-(6-氨基嘌呤-9-基甲基)-3-(2-氯苯基)-6,7-二甲氧基-3H-喹唑啉-4-酮；2-(6-氨基嘌呤-o-基甲基)-6-溴-3-(2-氯苯基)-3H-喹唑啉-4-酮；2-(6-氨基嘌呤-o-基甲基)-3-(2-氯苯基)-7-氟-3H-喹唑啉-4-酮；2-(6-氨基嘌呤-9-基甲基)-6-氯-3-(2-氯苯基)-3H-喹唑啉-4-酮；2-(6-氨基嘌呤-9-基甲基)-3-(2-氯苯基)-5-氟-3H-喹唑啉-4-酮；2-(6-氨基嘌呤-o-基甲基)-5-氯-3-(2-氯苯基)-3H-喹唑啉-4-酮；2-(6-氨基嘌呤-9-基甲基)-3-(2-氯苯基)-5-甲基-3H-喹唑啉-4-酮；2-(6-氨基嘌呤-9-基甲基)-8-氯-3-(2-氯苯基)-3H-喹唑啉-4-酮；2-(6-氨基嘌呤-9-基甲基)-3-联苯-2-基-5-氯-3H-喹唑啉-4-酮；5-氯-2-(9H-嘌呤-6-基硫基甲基)-3-邻-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；5-氯-3-(2-氟苯基)-2-(9H-嘌呤-6-基硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；2-(6-氨基嘌呤-9-基甲基)-5-氯-3-(2-氟苯基)-3H-喹唑啉-4-酮；3-联苯-2-基-5-氯-2-(9H-嘌呤-6-基硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；5-氯-3-(2-甲氧基苯基)-2-(9H-嘌呤-6-基-硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；3-(2-氯苯基)-5-氟-2-(9H-嘌呤-6-基-硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；3-(2-氯苯基)-6,7-二甲氧基-2-(9H-嘌呤-6-基-硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；6-溴-3-(2-氯苯基)-2-(9H-嘌呤-6-基-硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；3-(2-氯苯基)-8-三氟甲基-2-(9H-嘌呤-6-基-硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；3-(2-氯苯基)-2-(9H-嘌呤-6-基-硫基甲基)-3H-苯并[g]喹唑啉-4-酮；6-氯-3-(2-氯苯基)-2-(9H-嘌呤-6-基-硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；8-氯-3-(2-氯苯基)-2-(9H-嘌呤-6-基-硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；3-(2-氯苯基)-7-氟-2-(9H-嘌呤-6-基-硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；3-(2-氯苯基)-7-硝基-2-(9H-嘌呤-6-基-硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；3-(2-氯苯基)-6-羟基-2-(9H-嘌呤-6-基-硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；5-氯-3-(2-氯苯基)-2-(9H-嘌呤-6-基-硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；3-(2-氯苯基)-5-甲基-2-(9H-嘌呤-6-基-硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；3-(2-氯苯基)-6,7-二氟-2-(9H-嘌呤-6-基-硫基甲

基)-3H-喹唑啉-4-酮；3-(2-氯苯基)-6-氟-2-(9H-嘌呤-6-基-硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；2-(6-氨基嘌呤-9-基甲基)-3-(2-异丙基苯基)-5-甲基-3H-喹唑啉-4-酮；2-(6-氨基嘌呤-9-基甲基)-5-甲基-3-邻-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；3-(2-氟苯基)-5-甲基-2-(9H-嘌呤-6-基-硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；2-(6-氨基嘌呤-9-基甲基)-3-氯-邻-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；2-(6-氨基嘌呤-9-基甲基)-5-氯-3-(2-甲氧基-苯基)-3H-喹唑啉-4-酮；2-(2-氨基-9H-嘌呤-6-基硫基甲基)-3-环丙基-5-甲基-3H-喹唑啉-4-酮；3-环丙基甲基-5-甲基-2-(9H-嘌呤-6-基硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；2-(6-氨基嘌呤-9-基甲基)-3-环丙基甲基-5-甲基-3H-喹唑啉-4-酮；2-(2-氨基-9H-嘌呤-6-基硫基甲基)-3-环丙基甲基-5-甲基-3H-喹唑啉-4-酮；5-甲基-3-苯乙基-2-(9H-嘌呤-6-基硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；2-(2-氨基-9H-嘌呤-6-基硫基甲基)-5-甲基-3-苯乙基-3H-喹唑啉-4-酮；3-环戊基-5-甲基-2-(9H-嘌呤-6-基硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；2-(6-氨基嘌呤-9-基甲基)-3-环戊基-5-甲基-3H-喹唑啉-4-酮；3-(2-氯吡啶-3-基)-5-甲基-2-(9H-嘌呤-6-基硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；2-(6-氨基嘌呤-9-基甲基)-3-(2-氯吡啶-3-基)-5-甲基-3H-喹唑啉-4-酮；3-甲基-4-[5-甲基-4-氧代-2-(9H-嘌呤-6-基硫基甲基)-4H-喹唑啉-3-基]-苯甲酸；3-环丙基-5-甲基-2-(9H-嘌呤-6-基硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；2-(6-氨基嘌呤-9-基甲基)-3-环丙基-5-甲基-3H-喹唑啉-4-酮；5-甲基-3-(4-硝基苄基)-2-(9H-嘌呤-6-基硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；3-环己基-5-甲基-2-(9H-嘌呤-6-基硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；2-(6-氨基嘌呤-9-基甲基)-3-环己基-5-甲基-3H-喹唑啉-4-酮；2-(2-氨基-9H-嘌呤-6-基硫基甲基)-3-环-己基-5-甲基-3H-喹唑啉-4-酮；5-甲基-3-(E-2-苯基环丙基)-2-(9H-嘌呤-6-基硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；3-(3-氯苯基)-5-氟-2-[(9H-嘌呤-6-基氨基)甲基]-3H-喹唑啉-4-酮；2-[(2-氨基-9H-嘌呤-6-基氨基)甲基]-3-(2-氯苯基)-5-氟-3H-喹唑啉-4-酮；5-甲基-2-[(9H-嘌呤-6-基氨基)甲基]-3-邻-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；2-[(2-氨基-9H-嘌呤-6-基氨基)甲基]-5-甲基-3-邻-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；2-[(2-氟-9H-嘌呤-6-基氨基)甲基]-5-甲基-3-邻-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；(2-氯苯基)-二甲基氨基-(9H-嘌呤-6-基硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；5-(2-苄氧基乙氧基)-3-(2-氯苯基)-2-(9H-嘌呤-6-基硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；甲基 6-氨基嘌呤-9-羧酸 3-(2-氯苯基)-5-氟-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-2-基酯；N-[3-(2-氯苯基)-5-氟-4-氧代-3,4-二氢-喹唑啉-2-基甲基]-2-(9H-嘌呤-6-基硫基)-乙酰胺；2-[1-(2-氟-9H-嘌呤-6-基氨基)乙基]-5-甲基-3-邻-甲苯基-3H-喹

唑啉-4-酮；5-甲基-2-[1-(9H-嘌呤-6-基氨基)乙基]-3-邻-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；2-(6-二甲氨基嘌呤-9-基甲基-5-甲基-3-邻-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；5-甲基-2-(2-甲基-6-氧代-1,6-二氢-嘌呤-7-基甲基)-3-邻-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；5-甲基-2-(2-甲基-6-氧代-1,6-二氢-嘌呤-9-基甲基)-3-邻-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；2-(氨基-二甲氨基嘌呤-9-基甲基)-5-甲基-3-邻-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；2-(2-氨基-9H-嘌呤-6-基硫基甲基)-5-甲基-3-邻-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；2-(4-氨基-1,3,5-三嗪-2-基硫基甲基)-5-甲基-3-邻-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；5-甲基-2-(7-甲基-7H-嘌呤-6-基硫基甲基)-3-邻-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；5-甲基-2-(2-氧代-1,2-二氢-嘧啶-4-基硫基甲基)-3-邻-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；5-甲基-2-嘌呤-7-基甲基-3-邻-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；5-甲基-2-嘌呤-9-基甲基-3-邻-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；5-甲基-2-(9-甲基-9H-嘌呤-6-基硫基甲基)-3-邻-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；2-(2,6-二氨基-嘧啶-4-基硫基甲基)-5-甲基-3-邻-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；5-甲基-2-(5-甲基-[1,2,4]-三唑并[1.5-a]-嘧啶-7-基硫基甲基-)-3-邻-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；5-甲基-2-(2-甲基硫基-9H-嘌呤-6-基硫基甲基)-3-邻-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；2-(2-羟基-9H-嘌呤-6-基硫基甲基)-5-甲基-3-邻-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；5-甲基-2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫基甲基)-3-邻-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；5-甲基-3-邻-甲苯基-2-(H-[1,2,4]三唑-3-基硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；2-(2-氨基-6-氯-嘌呤-9-基甲基)-5-甲基-3-邻-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；2-(6-氨基嘌呤-7-基甲基)-5-甲基-3-邻-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；2-(7-氨基-1,2,3-三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基-基甲基)-5-甲基-3-邻-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；2-(7-氨基-1,2,3-三唑并[4,5-d]嘧啶-3-基-甲基)-5-甲基-3-邻-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；2-(6-氨基-9H-嘌呤-2-基硫基甲基)-5-甲基-3-邻-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；2-(2-氨基-6-乙氨基-嘧啶-4-基硫基甲基)-5-甲基-3-邻-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；2-(3-氨基-5-甲基硫基-1,2,4-三唑-1-基甲基)-5-甲基-3-邻-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；2-(5-氨基-3-甲基硫基-1,2,4-三唑-1-基甲基)-5-甲基-3-邻-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；5-甲基-2-(6-甲基氨基-嘌呤-9-基甲基)-3-邻-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；2-(6-苄氨基嘌呤-9-基甲基)-5-甲基-3-邻-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；2-(2,6-二氨基-嘌呤-9-基甲基-)-5-甲基-3-邻-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；5-甲基-2-(9H-嘌呤-6-基硫基甲基)-3-邻-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；3-异丁基-5-甲基-2-(9H-嘌呤-6-基硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；N-{2-[5-甲基-4-氧代-2-(9H-嘌呤-6-基硫基甲基)-4H-喹唑啉-3-基]-苯基}-乙

酰胺；5-甲基-3-(E-2-甲基-环己基)-2-(9H-嘌呤-6-基硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；2-[5-甲基-4-氧代-2-(9H-嘌呤-6-基硫基甲基)-4H-喹唑啉-3-基]-苯甲酸；3-{2-[(2-二甲氨基乙基)甲氨基]苯基}-5-甲基-2-(9H-嘌呤-6-基硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；3-(2-氯苯基)-5-甲氧基-2-(9H-嘌呤-6-基硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；3-(2-氯苯基)-5-(2-吗啉-4-基-乙氨基)-2-(9H-嘌呤-6-基硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；3-苄基-5-甲氧基-2-(9H-嘌呤-6-基硫基甲基)-3H-喹唑啉-4-酮；2-(6-氨基嘌呤-9-基甲基)-3-(2-苄氧基苯基)-5-甲基-3H-喹唑啉-4-酮；2-(6-氨基嘌呤-9-基甲基)-3-(2-羟基苯基)-5-甲基-3H-喹唑啉-4-酮；2-(1-(2-氨基-9H-嘌呤-6-基氨基)乙基)-5-甲基-3-邻-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；5-甲基-2-[1-(9H-嘌呤-6-基氨基)丙基]-3-邻-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；2-(1-(2-氟-9H-嘌呤-6-基氨基)丙基)-5-甲基-3-邻-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；2-(1-(2-氨基-9H-嘌呤-6-基氨基)丙基)-5-甲基-3-邻-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；2-(2-苄氧基-1-(9H-嘌呤-6-基氨基)乙基)-5-甲基-3-邻-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；2-(6-氨基嘌呤-9-基甲基)-5-甲基-3-{2-(2-(1-甲基吡咯烷-2-基)-乙氧基)-苯基}-3H-喹唑啉-4-酮；2-(6-氨基嘌呤-9-基甲基)-3-(2-(3-二甲氨基-丙氧基)-苯基)-5-甲基-3H-喹唑啉-4-酮；2-(6-氨基嘌呤-9-基甲基)-5-甲基-3-(2-丙-2-炔基氧基苯基)-3H-喹唑啉-4-酮；2-{2-[1-(6-氨基嘌呤-9-基甲基)-5-甲基-4-氧代-4H-喹唑啉-3-基]-苯氧基}-乙酰胺；5-氯-3-(3,5-二氟-苯基)-2-[1-(9H-嘌呤-6-基氨基)-丙基]-3H-喹唑啉-4-酮；3-苯基-2-[1-(9H-嘌呤-6-基氨基)-丙基]-3H-喹唑啉-4-酮；5-氟-3-苯基-2-[1-(9H-嘌呤-6-基氨基)-丙基]-3H-喹唑啉-4-酮；3-(2,6-二氟-苯基)-5-甲基-2-[1-(9H-嘌呤-6-基氨基)-丙基]-3H-喹唑啉-4-酮；6-氟-3-苯基)-2-[1-(9H-嘌呤-6-基氨基)-乙基]-3H-喹唑啉-4-酮；3-(3,5-二氟-苯基)-5-甲基-2-[1-(9H-嘌呤-6-基氨基)-乙基]-3H-喹唑啉-4-酮；5-氟-3-苯基-2-[1-(9H-嘌呤-6-基氨基)-乙基]-3H-喹唑啉-4-酮；3-(2,3-二氟-苯基)-5-甲基-2-[1-(9H-嘌呤-6-基氨基)-乙基]-3H-喹唑啉-4-酮；5-甲基-3-苯基-2-[1-(9H-嘌呤-6-基氨基)-乙基]-3H-喹唑啉-4-酮；3-(3-氯苯基)-5-甲基-2-[1-(9H-嘌呤-6-基氨基)-乙基]-3H-喹唑啉-4-酮；5-甲基-3-苯基-2-[(9H-嘌呤-6-基氨基)-甲基]-3H-喹唑啉-4-酮；2-[(2-氨基-9H-嘌呤-6-基氨基)-甲基]-3-(3,5-二氟-苯基)-5-甲基-3H-喹唑啉-4-酮；3-{2-[(2-二乙氨基-乙基)-甲基-氨基]-苯基}-5-甲基-2-[(9H-嘌呤-6-基氨基)-甲基]-3H-喹唑啉-4-酮；5-氯-3-(2-氟苯基)-2-[(9H-嘌呤-6-基氨基)-甲基]-3H-喹唑啉-4-酮；5-氯-2-[(9H-嘌呤-6-基氨基)-甲基]-3-邻-甲苯基-3H-喹唑啉-4-酮；

5-氯-3-(2-氯苯基)-2-[(9H-嘌呤-6-基氨基)-甲基]-3H-喹唑啉-4-酮；6-氟-3-(3-氟苯基)-2-[1-(9H-嘌呤-6-基氨基)-乙基]-3H-喹唑啉-4-酮；2-[1-(2-氨基-9H-嘌呤-6-基氨基)-乙基]-5-氯-3-(3-氟苯基)-3H-喹唑啉-4-酮；及其药学上可接受的盐与溶剂合物。

制剂

根据本发明的化合物可通过口服、透皮、吸入、肠胃外或舌下途径给药。根据本发明的化合物在常规制剂中作为活性成份存在，常规制剂例如在基本上包含惰性药物载体与有效剂量的活性物质的组合物中，例如片剂、包衣片剂、胶囊、锭剂、粉剂、溶液、悬浮液、乳剂、糖浆、栓剂、透皮体系等。根据本发明化合物的有效剂量，对于口服给药而言，在 0.1 与 5000 之间，优选在 1 与 500 之间，更优选在 5-300 毫克/剂之间，而对于静脉内、皮下或肌内给药，在 0.001 与 50 之间，优选在 0.1 与 10 毫克/剂之间。可吸入制剂的实施例包括可吸入粉末、含推进剂的计量的剂量的气雾剂或不含推进剂的可吸入溶液。在本发明的范围内，术语不含推进剂的可吸入溶液也包括浓缩液或无菌立即可用的可吸入溶液。对于通过吸入使用，优选使用粉剂、醇性或水性溶液。对于吸入而言，根据本发明，含有 0.01 至 1.0，优选地为 0.1 至 0.5%活性物质的溶液是合适的。也可使用根据本发明的化合物，作为供输液的溶液，优选在生理盐水或营养盐水溶液中。

根据本发明的化合物可独自使用或与根据本发明的其他活性物质组合使用，任选地也组合其他具药理学活性的物质。合适的制剂包括例如片剂、胶囊、栓剂、溶液、糖浆、乳剂或可分散粉剂。相应的片剂可通过例如将活性物质与已知赋形剂混合而获得，该赋形剂例如惰性稀释剂如碳酸钙、磷酸钙或乳糖，崩解剂如玉米淀粉或褐藻酸，粘合剂如淀粉或明胶，润滑剂如硬脂酸镁或滑石，和/或用于延迟释出的作用剂，例如羧甲基纤维素、纤维素乙酸酞酸酯或聚乙酸乙烯酯。片剂也可包含数层。

包衣片剂可因此通过以常用于片剂包衣的物质涂覆类似片剂所制成的核芯而制成，该物质例如可力酮或虫胶、阿拉伯胶、滑石、二氧化钛或糖。为达到延迟释出或防止不相容性，核芯也可包含许多层。同样地，片剂包衣可包含数层，以达到延迟释出，可使用上文关于片剂所提及的赋形剂。

含有根据本发明活性物质或其组合的糖浆，可另外含有增甜剂，例如

糖精、环己氨基磺酸盐、甘油或糖，以及矫味增强剂，例如矫味剂，例如香草醛或橘子提取物。其也可含有悬浮助剂或增稠剂，例如羧甲基纤维素钠，润湿剂，例如脂肪醇类与环氧乙烷的缩合产物，或防腐剂，例如对-羟基苯甲酸酯类。

注射用溶液是以常规方式制备，例如通过添加防腐剂，例如对-羟基苯甲酸酯，或稳定剂，例如乙二胺四乙酸的碱金属盐，且被转移至注射小瓶或安瓿瓶中。

含有一或多种活性物质或活性物质组合的胶囊可通过例如将活性物质与惰性载体例如乳糖或山梨醇混合，并将其填充至明胶胶囊中而制成。

合适的栓剂可通过例如与为此目的所提供的载体混合物而制成，例如中性脂肪类或聚乙二醇或其衍生物。

根据本发明使用的可吸入粉剂可含有根据本发明的活性物质，无论是独自或与合适的生理学上可接受的赋形剂混合。

若根据本发明的活性物质是与生理学上可接受的赋形剂混合而存在，则下述生理学上可接受的赋形剂可用以制备根据本发明的可吸入粉剂：单糖(例如葡萄糖或阿拉伯糖)、二糖(例如乳糖、蔗糖、麦芽糖)、寡糖与多糖(例如右旋糖酐)、多元醇(例如山梨醇、甘露醇、木糖醇)、盐(例如氯化钠、碳酸钙)，或这些赋形剂的混合物。优选的情况是，使用单-或二糖，同时优选使用乳糖或葡萄糖，特别的，但并非排外地，呈其水合物形式。对本发明的目的而言，乳糖为特别优选的赋形剂，而乳糖单水合物为最特别优选的。

在根据本发明可吸入粉剂的范围内，赋形剂是具有最高平均粒子大小为至多 250 微米，优选是在 10 与 150 微米之间，最佳是在 15 与 80 微米之间。在一些情况中，似乎可适当地添加具有平均粒子大小为 1 至 9 微米的较细赋形剂部分至上文所述的赋形剂中。这些较微细赋形剂也选自前文所列的可能赋形剂。最后，为了制备根据本发明的可吸入粉剂，将根据本发明的微粉化活性物质，优选具有平均粒子大小为 0.5 至 10 微米，更佳为 1 至 5 微米，添加至赋形剂混合物中。

通过研磨与微粉化，以及最后将各成份一起混合以制造根据本发明可吸入粉剂的方法，在现有技术中是已知的。

根据本发明的可吸入粉剂可使用得知于现有技术的的吸入器给药。

根据本发明含有推进剂气体的吸入气溶胶可含有已溶于推进剂气体中

或呈分散形式的根据本发明活性物质。可用于制备吸入气溶胶的推进剂气体得自于现有技术。合适的推进剂气体选自烃类，例如正-丙烷、正丁烷或异丁烷，与卤代烃类，例如甲烷、乙烷、丙烷、丁烷、环丙烷或环丁烷的氟化衍生物。上文所提及的推进剂气体可独自或以互混物使用。特别优选的推进剂气体为卤代烷烃衍生物，选自 TG134a 与 TG227，及其混合物。

含推进剂驱动的吸入气溶胶也可含有其他成份，例如助溶剂、稳定剂、表面活性剂、抗氧化剂、润滑剂及 pH 值调节剂。所有这些成份均是在本领域中已知的。

上文所指出根据本发明的含推进剂驱动的吸入气雾剂，可使用本领域中已知的吸入器给药(MDI=计量的剂量吸入器)。

另外，根据本发明的活性物质可以以不含推进剂的可吸入溶液与悬浮液形式给药。所使用的溶剂可为水性或醇性，优选地为含乙醇溶液。溶剂可独自为水，或水与乙醇的混合物。与水相比，乙醇的相对比例并不受限，但最高优选是高达 70 体积百分比，更特别是高达 60 体积百分比，而最佳为高达 30 体积百分比。体积的其余部分是由水构成。含有根据本发明活性物质的溶液或悬浮液，使用合适的酸调节至 pH 值 2 至 7，优选地为 2 至 5。pH 可使用选自无机或有机酸的酸来调节。特别合适的无机酸的实施例包括盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸和/或磷酸。特别合适的有机酸的实施例包括抗坏血酸、柠檬酸、苹果酸、酒石酸、马来酸、琥珀酸、富马酸、乙酸、甲酸和/或丙酸等。优选无机酸为盐酸与硫酸。也可使用已与活性物质之一形成酸加成盐的酸。对于有机酸，抗坏血酸、富马酸及柠檬酸为优选。若需要，可使用上述酸的混合物，特别是在酸具有其酸化性质以外的其他性质的情况中，例如作为矫味剂、抗氧化剂或络合剂，例如柠檬酸或抗坏血酸。根据本发明，特别优选的是使用盐酸来调节 pH。

可在这些制剂中任选地省略添加作为稳定剂或络合剂的乙二胺四乙酸(EDTA)或其已知盐(乙二胺四乙酸钠)之一。其他具体实施例可含有此化合物或这些化合物。在优选的实施方案中，用乙二胺四乙酸钠为基础的含量低于 100 毫克/100 毫升，优选低于 50 毫克/100 毫升，更优选低于 20 毫克/100 毫升。一般而言，优选其中乙二胺四乙酸钠的含量为 0 至 10 毫克/100 毫升的可吸入溶液。

可将助溶剂和/或其他赋形剂添加至不含推进剂的可吸入溶液中。优选

助溶剂为含有羟基或其他极性基团，例如醇-特别是异丙醇，二醇-特别是丙二醇、聚乙二醇、聚丙二醇、二醇醚，甘油、聚氧乙烯醇及聚氧乙烯脂肪酸酯。就此而言，赋形剂与添加剂术语表示任何药理学上可接受的物质，其并非活性物质，但其可与一种或多种活性物质一起调配于药理学上合适的溶剂中，以改良活性物质制剂的定性性质。这些物质优选不具有药理学作用，或关于所要的疗法，没有少许或至少没有不想要的药理学作用。赋形剂与添加剂包括例如表面活性剂，例如大豆卵磷脂、油酸，山梨醇酯，例如聚山梨醇酯，聚乙烯基吡咯烷酮，其他稳定剂、络合剂、抗氧化剂和/或防腐剂，其保证或延长最后完成的药物制剂的存放期，矫味剂、维生素和/或其他本领域中已知的添加剂。添加剂也包括药理学上可接受的盐，例如氯化钠，作为等渗剂。

优选的赋形剂包括抗氧化剂，例如抗坏血酸，条件是其尚未被使用以调节 pH 值，维生素 A、维生素 E、生育酚，及存在于人类身体中的类似维生素与维生素原。

防腐剂可用以保护制剂免于被病原污染。合适的防腐剂为本领域已知的，特别是鲸蜡基吡锭鎓氯化物、苯扎氯铵或苯甲酸或苯甲酸盐，例如苯甲酸钠，以本领域中已知的浓度。上文所述的防腐剂优选是以至多 50 毫克/100 毫升的浓度存在，更优选在 5 与 20 毫克/100 毫升之间。

优选的制剂，除了含有溶剂水与根据本发明的活性物质以外，仅含有苯扎氯铵与乙二胺四乙酸钠。在另一优选的实施方案中，没有乙二胺四乙酸钠存在。

治疗上有效的日剂量为，每一成人在 1 与 2000 毫克之间，优选地为 10-500 毫克。

下述实施例是用来说明本发明而不是对其进行范围:

药物制剂的实施例

A) 片剂	每片
活性物质	100 毫克
乳糖	140 毫克
玉米淀粉	240 毫克
聚乙烯基吡咯烷酮	15 毫克
硬脂酸镁	5 毫克
	500 毫克

将微细研磨过的活性化合物、乳糖以及部分玉米淀粉相互混合。将混合物过筛，然后用聚乙烯基吡咯烷酮于水中的溶液湿润，捏合，趁潮湿造粒，并干燥。将此颗粒、其余的玉米淀粉以及硬脂酸镁过筛，并混合在一起。将混合物压制，形成合适形状与大小的片剂。

B) 片剂	每片
活性物质	80 毫克
玉米淀粉	190 毫克
乳糖	55 毫克
微晶纤维素	35 毫克
聚乙烯基吡咯烷酮	15 毫克
羧甲基淀粉钠	23 毫克
硬脂酸镁	2 毫克
	400 毫克

将微细研磨过的活性化合物、部分玉米淀粉、乳糖、微晶纤维素以及聚乙烯基吡咯烷酮相互混合，将混合物过筛，并与其余的玉米淀粉和水一起加工以形成颗粒，使其干燥并过筛。添加羧甲基淀粉钠与硬脂酸镁，并混合，将混合物压制，形成合适大小的片剂。

C) 包衣片剂	每包衣片
活性物质	5 毫克
玉米淀粉	41.5 毫克
乳糖	30 毫克
聚乙烯基吡咯烷酮	3 毫克
硬脂酸镁	0.5 毫克
	80 毫克

将活性物质、玉米淀粉、乳糖及聚乙烯基吡咯烷酮充分混合，并用水湿润。将潮湿团块挤压经过 1 毫米网目大小的筛网，在约 45℃下干燥，然后将颗粒通过相同筛网。在硬脂酸镁已被混合于其中之后，将直径为 6 毫米的凸片剂核芯在制片机中压制。将经如此制成的片剂核芯以已知方式，使用基本上包含糖与滑石的涂覆物包衣。最终制成的包衣片剂用蜡抛光。

D) 胶囊	每胶囊
活性物质	50 毫克
玉米淀粉	268.5 毫克
硬脂酸镁	1.5 毫克
	320 毫克

将物质与玉米淀粉混合，并用水湿润。将潮湿团块过筛，并干燥。将无水颗粒过筛，并与硬脂酸镁混合。将最终制成的混合物装填至 1 号硬明胶胶囊中。

E) 安瓿溶液	
活性物质	50 毫克
氯化钠	50 毫克
注射用水	5 毫升

将活性物质溶于水中，在其自身 pH 下，或任选地在 pH 5.5 至 6.5 下，

添加氯化钠，使其成为等渗溶液。将所获得的溶液过滤除去热原，并将滤液在无菌条件下转移至安瓿瓶中，然后将其杀菌并通过熔封。这些安瓿瓶含有 5 毫克、25 毫克和 50 毫克活性物质。

F) 栓剂

活性物质	50 毫克
固体脂肪	1650 毫克
	1700 毫克

将固体脂肪熔融。在 40℃下，将磨碎的活性物质均匀地分散。将其冷却至 38℃，并倒入稍微经冷却的栓剂模具中。

G) 口服悬浮液

活性物质	50 毫克
羟乙基纤维素	50 毫克
山梨酸	5 毫克
山梨醇(70%)	600 毫克
甘油	200 毫克
调味剂	15 毫克
加水至	5 毫升

将蒸馏水加热至 70℃。在搅拌下，将羟乙基纤维素溶解于其中。在添加山梨醇溶液与甘油之后，将混合物冷却至环境温度。在环境温度下，添加山梨酸、调味剂和物质。为了从悬浮液中排除空气，将其在搅拌下抽真空。

H) 计量的剂量气雾剂(悬浮液)

活性物质	0.3 重量%
三油酸山梨醇酯	0.6 重量%
HFA134A:HFA227 2:1	99.1 重量%

将悬浮液转移至具有计量阀的常规气雾剂容器中。优选每次喷雾递送

50 微升悬浮液。若需要，活性物质也可以较高剂量作为计量。

I) 计量的剂量气雾剂(溶液)

活性物质	0.3 重量%
无水乙醇	20 重量%
HCl 水溶液 0.01 摩尔/升	2.0 重量%
HFA134A	77.7 重量%

溶液是以常规方式通过将单个成份混合在一起而制成。

J). 可吸入粉末

活性物质	80 微克
乳糖单水合物	加至 10 毫克

供吸入的粉末是以常规方式通过将单个成份混合在一起而制成。