



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102300854 B

(45) 授权公告日 2015. 01. 07

(21) 申请号 200980155786. 1

(22) 申请日 2009. 12. 01

(30) 优先权数据

2008-307581 2008. 12. 02 JP

2009-125256 2009. 05. 25 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2011. 08. 01

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2009/070447 2009. 12. 01

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/064722 EN 2010. 06. 10

(73) 专利权人 武田药品工业株式会社

地址 日本大阪府

(72) 发明人 冈庭正格 高木辉文 广瀬雅朗

(74) 专利代理机构 北京市嘉元知识产权代理事

务所(特殊普通合伙) 11484

代理人 陈静

(51) Int. Cl.

C07D 277/82(2006. 01)

C07D 417/12(2006. 01)

A61K 31/428(2006. 01)

A61K 31/496(2006. 01)

A61P 35/00(2006. 01)

(56) 对比文件

US 20060241301 A1, 2006. 10. 26, 权利要求
4, 说明书第6页第0083段、第19页化合物26、27.

CN 1721397 A, 2006. 01. 18, 说明书第62页
表4.

W0 0244156 A2, 2002. 06. 06, 权利要求
1-95, 实施例64-65、95、181-182.

CN 101260106 A, 2008. 09. 10, 全文.

CN 101220024 A, 2008. 07. 16, 说明书第1-3
页发明内容部分.

CN 101106990 A, 2008. 01. 16, 权利要求
1-9.

CN 1655779 A, 2005. 08. 17, 全文.

焦宇等. 抗肿瘤药物Raf激酶抑制剂的研究
进展.《海峡药学》. 2007, 第19卷(第8期), 1-5.

审查员 王伟

权利要求书1页 说明书105页

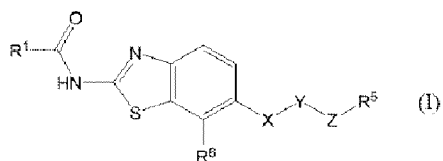
序列表2页

(54) 发明名称

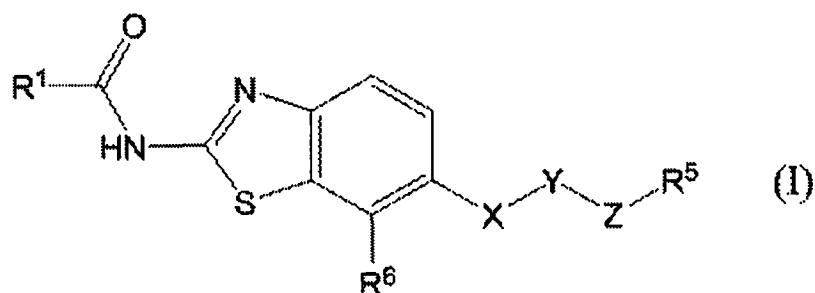
作为抗癌剂的苯并噻唑衍生物

(57) 摘要

本发明提供一种显示出强的Raf抑制活性的稠合杂环衍生物。式(I)代表的化合物或其盐, 其中每个符号如说明书所定义。



1. 下式代表的化合物或其盐，

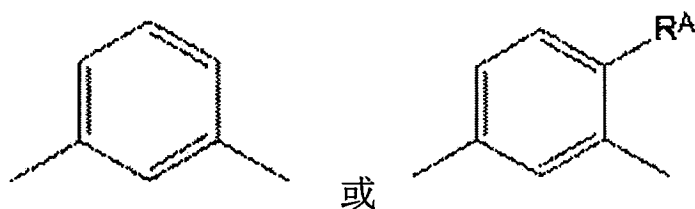


其中，

R¹ 是环丙基；

X 是 -O-；

Y 是



其中 R⁴ 是卤素原子；

Z 是 -NHCO-CH₂-；

R⁵ 是任选具有 1 个选自下列的取代基的苯基：

(a) 任选具有 1 至 3 个卤素原子的 C₁-₆ 烷基；

R⁶ 是氰基。

2. N-{7-氰基-6-[3-([3-(三氟甲基)苯基]乙酰基)氨基]苯氧基]-1,3-苯并噻唑-2-基}环丙烷甲酰胺,或其盐。

3. N-{7-氰基-6-[3-([3-(三氟甲基)苯基]乙酰基)氨基]苯氧基]-1,3-苯并噻唑-2-基}环丙烷甲酰胺。

4. N-{7-氰基-6-[4-氟-3-([3-(三氟甲基)苯基]乙酰基)氨基]苯氧基]-1,3-苯并噻唑-2-基}环丙烷甲酰胺,或其盐。

5. N-{7-氰基-6-[4-氟-3-([3-(三氟甲基)苯基]乙酰基)氨基]苯氧基]-1,3-苯并噻唑-2-基}环丙烷甲酰胺。

6. 包含权利要求 1-5 中任一项的化合物或其盐的药物。

7. 权利要求 1-5 中任一项的化合物或其盐用于制备 Raf 抑制剂的用途。

8. 权利要求 1-5 中任一项的化合物或其盐用于制备癌症的预防或治疗药物的用途。

作为抗癌剂的苯并噻唑衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及杂环化合物和其用途,具体地说,涉及具有强的 Raf 抑制活性并可用于预防或治疗癌症等的杂环化合物和其用途。

技术背景

[0002] 癌细胞的许多活性(例如生长、转移病变、侵入等等)是通过源于 RTK(受体酪氨酸激酶(EGFR, HER2 等等))的胞内信号转导所导致的,RTK 通过生长因子和突变的刺激而活化,并且其活化信号通过 RAS 蛋白传递至下游。对于通过 Ras、Ras/Raf/MEK/ERK 途径的胞内信号转导途径为大家所熟知,它们强烈地参与各种细胞功能的控制,例如细胞增殖、细胞活动性、转化、细胞凋亡(细胞死亡)抗性等等。

[0003] 为了阻断该途径,近年来,生长因子受体的抑制剂,例如,上皮生长因子受体(EGFR)抑制剂吉非替尼(gefitinib)(商品名:易瑞沙(Iressa))和埃洛替尼(商品名:特罗凯(Tarceva))和人上皮生长因子受体 II 型(HER2)抑制抗体曲妥珠单抗(商品名:贺赛汀),已经投入市场。据报道,它们在临床实施中可有效治疗一些癌类型,例如,肺癌、乳腺癌,等等。另外,已经证明,抵御血管内皮生长因子(VEGF)的抑制性抗体贝伐单抗(商品名:阿瓦斯汀(Avastin))可在瘤内新生血管内皮细胞中抑制 VEGFR 的活化,并且显示了抗癌活性。当在作为靶细胞的癌和血管内皮细胞中显示肿瘤生长抑制活性时,这些药物通过抑制受体酶活性和抑制受体活化,可以在下游抑制信号传导系统。

[0004] 另一方面,大家熟知 Ras/Raf/MEK/ERK 途径可以在癌中导致高度频繁的突变。据报道,Ras 基因在各种恶性肿瘤的密码子 12、13 或 61 处进行活化类型突变,例如,大约 90% 的全部胰腺癌,大约 35% 的非小细胞肺癌,大约 30% 的肝癌等等,并且有许多关于 Ras 突变和形成恶性肿瘤之间的关系的报道。

[0005] 关于 Raf 基因,已经报道了癌中的 B-Raf 的激酶区域的活化突变。众所周知,B-Raf 突变,尤其是 V600E,存在于各种肿瘤中,例如,大约 60% 的全部恶性黑色素瘤,大约 30% 的甲状腺癌,大约 15% 的结肠癌,等等。具体地说,与野生型 B-Raf 激酶相比较,B-Raf(V600E)激酶具有大约 13 倍 MEK 磷酸化活性,并且 B-Raf 的活性强烈地参与在 B-Raf 中具有突变的癌的生长。

[0006] 在这些癌中,抑制上游生长因子受体活性和 Ras,不能抑制 Raf 激酶下游的信号传导系统,其能够不断地被活化。在这种情况下,由于不能期望抑制下游信号(Raf/MEK/ERK 信号转导系统),所以也不能期望肿瘤生长抑制活性。例如,显示高度频繁的 B-Raf 突变的黑色素瘤具有高度转移性,并且 5 年存活率为大约 6%,目前不存在有希望的治疗药物。

[0007] 在 Ras/Raf/MEK/ERK 途径中,Raf 激酶是被突变活化的最下游分子。人们认为抑制 Raf 活性的化合物可有效作为由生长因子受体的突变或通过配体刺激而造成过度活化所引起的任何癌、或由 Ras 的活化类型突变所引起的癌的治疗药物。

[0008] Raf 是丝氨酸/苏氨酸激酶,并已知包括 A-Raf、B-Raf 和 c-Raf 三种异构型。Raf 是通过 Ras 活化的,并且将下游分子 MEK 磷酸化。活化的 MEK 将 ERK 进一步磷酸化,以便向

更远下游传输信号。三种异构型当中，B-Raf 激酶显示了将基础状态下的 MEK 磷酸化的极强活性，其大约是 A-Raf、c-Raf 激酶活性的 15 至 20 倍。此外，为了进行活化过程，c-Raf 需要在活化循环中将 338th 丝氨酸磷酸化，以便得到最大活性（对于 A-Raf 是一样的）。然而，已经知道，与 A-Raf 和 c-Raf 相比较，B-Raf 容易被活化，这是由于相应的序列总是被磷酸化。

[0009] 人们认为，抑制 B-Raf 激酶活性和突变体 B-Raf 激酶的化合物可以尤其在具有预后差的癌中抑制细胞增殖。相应地，因为生长因子受体酶活性抑制剂对这些癌症无效，这种化合物变成所述癌症的有效治疗药物。

[0010] 对于 Raf 抑制剂，已知的有：索拉非尼 (sorafenib) 相关的衍生物（专利文献 1-3，非专利文献 1），亚苄基衍生物（专利文献 4），咪唑衍生物（专利文献 5-8），吡啶基咪唑衍生物（专利文献 9-12），吡啶衍生物（专利文献 13-15），噻唑并吡啶衍生物（专利文献 16 和 17），等等。

[0011] 此外，对于癌症的治疗药物，苯并噻唑衍生物描述在专利文献 18-20 中。

[0012] [现有技术参考文献]

[0013] 专利文献 1 :W02000/42012

[0014] 专利文献 2 :W02000/41698

[0015] 专利文献 3 :W02002/62763

[0016] 专利文献 4 :W099/10325

[0017] 专利文献 5 :W02002/94808

[0018] 专利文献 6 :W02002/24680

[0019] 专利文献 7 :W02001/66540

[0020] 专利文献 8 :W02001/66539

[0021] 专利文献 9 :W02003/22838

[0022] 专利文献 10 :W02003/22837

[0023] 专利文献 11 :W02003/22836

[0024] 专利文献 12 :W02003/22833

[0025] 专利文献 13 :W02003/082272

[0026] 专利文献 14 :W02005/032548

[0027] 专利文献 15 :W02007/030377

[0028] 专利文献 16 :W02006/071035

[0029] 专利文献 17 :W02007/058482

[0030] 专利文献 18 :W02002/044156

[0031] 专利文献 19 :W02003/082272

[0032] 专利文献 20 :W02005/032548

[0033] [非专利文献]

[0034] 非专利文献 1 :Current Pharmaceutical Design, 2000, 8, 2269-2278

发明内容

[0035] 本发明要解决的问题

[0036] 期望在效果表达、药物动力学、溶解度、与其它药物产品相互作用、安全性（低毒）和稳定性方面优越的 Raf 抑制剂可以在治疗方面显示优良的效果。然而，目前，还没有发现充分满足上述要求的物质。因此，本发明的一个目的是提供在上述各方面优越的、并且充分满足药物产品要求的化合物。

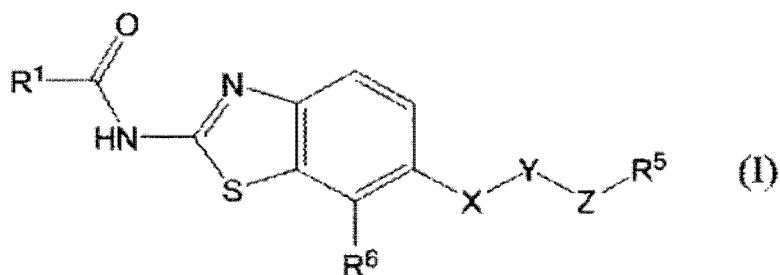
[0037] 解决问题的方法

[0038] 为了解决上述问题，本发明人进行了深入研究，并且发现，下式代表的化合物具有优良的 Raf 抑制活性，从而完成了本发明。

[0039] 相应地，本发明提供了下列内容。

[0040] [1] 下式代表的化合物或其盐（在本说明书中有时缩写为“化合物（I）”），

[0041]



[0042] 其中，

[0043] R^1 是任选具有取代基的 C_{1-6} 烷基，任选具有取代基的 C_{3-8} 环烷基，或任选具有取代基的杂环基团：

[0044] X 是 $-O-$ 或 $-NR^2-$ ，其中 R^2 是氢原子或 C_{1-6} 烷基；

[0045] Y 是

[0046]



[0047] 其中环 A 是任选进一步被取代的苯环；

[0048] Z 是下列代表的基团：

[0049] (1) $-NR^3CO-$ ，

[0050] (2) $-NR^3CO-W^1-$ ，

[0051] (3) $-NR^3CO-W^1-O-$ ，

[0052] (4) $-NR^3CO-W^1-O-W^2-$ ，

[0053] (5) $-NR^3CO-W^1-S-$ ，

[0054] (6) $-NR^3CO-W^1-NR^4-$ ，

[0055] (7) $-NR^3COO-$ ，

[0056] (8) $-NR^3CO-CO-$ ，

[0057] (9) $-NR^3CONR^4-$ ，

[0058] (10) $-NR^3CONR^4-W^1-$ ，

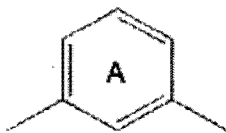
[0059] (11) $-NR^3CONR^4-W^1-O-$ ，或

- [0060] (12) $-\text{CONR}^3-$
- [0061] 其中 R^3 和 R^4 各自独立地是氢原子或 C_{1-6} 烷基,
- [0062] W^1 和 W^2 各自独立地是任选具有取代基的 C_{1-6} 亚烷基, 任选具有取代基的 C_{2-6} 亚烯基, 任选具有取代基的 C_{2-6} 亚炔基, 或任选具有取代基的 C_{3-6} 亚环烷基;
- [0063] R^5 是任选具有取代基的 5 或 6 元环基团; 和
- [0064] R^6 是
- [0065] (1) 卤素原子,
- [0066] (2) 氰基,
- [0067] (3) 硝基,
- [0068] (4) 羟基,
- [0069] (5) 羧基,
- [0070] (6) C_{1-6} 烷氧基 - 羰基,
- [0071] (7) 氨基,
- [0072] (8) 单 C_{1-6} 烷基氨基,
- [0073] (9) 二 C_{1-6} 烷基氨基, 或
- [0074] (10) 任选具有 1 至 3 个选自下列的取代基的 C_{1-6} 烷基:
- [0075] (i) 卤素原子,
- [0076] (ii) 氰基,
- [0077] (iii) 硝基,
- [0078] (iv) 羟基,
- [0079] (v) 羧基,
- [0080] (vi) C_{1-6} 烷氧基 - 羰基,
- [0081] (vii) 氨基,
- [0082] (viii) 单 C_{1-6} 烷基氨基, 和
- [0083] (ix) 二 C_{1-6} 烷基氨基。
- [0084] [2] 按照上述 [1] 的化合物或其盐, 其中,
- [0085] R^1 是
- [0086] (1) 任选具有取代基的 C_{1-6} 烷基,
- [0087] (2) 任选具有取代基的 C_{3-8} 环烷基, 或
- [0088] (3) 任选具有取代基的 3 至 8 元单环非芳香杂环基团,
- [0089] X 是 $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ 或 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$,
- [0090] Y 是
- [0091]



- [0092] 其中环 A 是任选具有 1 至 3 个选自下列的取代基的苯环:
- [0093] (1) C_{1-6} 烷基, 和

- [0094] (2) 卤素原子,
- [0095] Z 是
- [0096] (1) $-\text{NR}^3\text{CO}-$,
- [0097] (2) $-\text{NR}^3\text{CO}-\text{W}^1-$,
- [0098] (3) $-\text{NR}^3\text{CONR}^4-$, 或
- [0099] (4) $-\text{CONR}^3-$
- [0100] 其中每个符号如上述 [1] 所定义,
- [0101] R^5 是
- [0102] (1) 任选具有取代基的苯基, 或
- [0103] (2) 任选具有取代基的 5 或 6 元单环芳香杂环基团, 和
- [0104] R^6 是
- [0105] (1) 卤素原子,
- [0106] (2) 氰基,
- [0107] (3) 硝基,
- [0108] (4) 羧基,
- [0109] (5) C_{1-6} 烷氧基 - 羰基,
- [0110] (6) 氨基,
- [0111] (7) 二 C_{1-6} 烷基氨基, 或
- [0112] (8) 任选具有 1 至 3 个羟基的 C_{1-6} 烷基。
- [0113] [3] 按照上述 [1] 和 [2] 的任一项的化合物或其盐, 其中 R^1 是
- [0114] (1) 任选具有一个 3 至 8 元单环非芳香杂环基团的 C_{1-6} 烷基, 其中该杂环基团任选具有 1 至 3 个 C_{1-6} 烷基, 或
- [0115] (2) C_{3-8} 环烷基。
- [0116] [4] 按照上述 [1] 至 [3] 的任一项的化合物或其盐, 其中
- [0117] X 是 $-\text{O}-$ 。
- [0118] [5] 按照上述 [1] 至 [4] 的任一项的化合物或其盐, 其中
- [0119] Y 是
- [0120]



- [0121] 其中环 A 是任选具有 1 至 3 个选自下列的取代基的苯环:
- [0122] (1) C_{1-6} 烷基, 和
- [0123] (2) 卤素原子。
- [0124] [6] 按照上述 [1] 至 [5] 的任一项的化合物或其盐, 其中
- [0125] Z 是
- [0126] (1) $-\text{NHCO}-$,
- [0127] (2) $-\text{NHCO}-\text{W}^{1b}-$,
- [0128] 其中 W^{1b} 是 C_{1-6} 亚烷基,

- [0129] (3)-NHCONH-, 或
- [0130] (4)-CONH-。
- [0131] [7] 按照上述 [1] 至 [6] 的任一项的化合物或其盐, 其中
- [0132] R^5 是
- [0133] (1) 任选具有 1 至 3 个选自下列的取代基的苯基:
- [0134] (a) 卤素原子,
- [0135] (b) 任选具有 1 至 3 个选自下列的取代基的 C_{1-6} 烷基:
- [0136] (i) 卤素原子, 和
- [0137] (ii) 氰基,
- [0138] (c) 任选具有 1 至 3 个选自下列的取代基的 C_{1-6} 烷氧基:
- [0139] (i) 卤素原子, 和
- [0140] (ii) 氰基,
- [0141] (d) 任选具有 1 至 3 个氰基的 C_{3-8} 环烷基, 和
- [0142] (e) C_{2-6} 炔基, 或
- [0143] (2) 任选具有 1 至 3 个选自下列的取代基的 5 或 6 元单环芳香杂环基团:
- [0144] (a) 卤素原子,
- [0145] (b) 任选具有 1 至 3 个卤素原子的 C_{1-6} 烷基,
- [0146] (c) C_{3-8} 环烷基, 和
- [0147] (d) 苯基。
- [0148] [8] 按照上述 [1] 至 [7] 的任一项的化合物或其盐, 其中
- [0149] R^6 是氰基。
- [0150] [9] 2-氯-N-[3-({7-氰基-2-[(环丙基羰基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)苯基]-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酰胺, 或其盐。
- [0151] [10] 2-氯-N-[3-({7-氰基-2-[(环丙基羰基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)苯基]-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酰胺。
- [0152] [11] N-{7-氰基-6-[4-氟-3-({4-(三氟甲基)苯基}氨基甲酰基)氨基]苯氧基}-1,3-苯并噻唑-2-基}环丙烷甲酰胺, 或其盐。
- [0153] [12] N-{7-氰基-6-[4-氟-3-({4-(三氟甲基)苯基}氨基甲酰基)氨基]苯氧基}-1,3-苯并噻唑-2-基}环丙烷甲酰胺。
- [0154] [13] N-{7-氰基-6-[3-({3-(三氟甲基)苯基}乙酰基)氨基]苯氧基}-1,3-苯并噻唑-2-基}环丙烷甲酰胺, 或其盐。
- [0155] [14] N-{7-氰基-6-[3-({3-(三氟甲基)苯基}乙酰基)氨基]苯氧基}-1,3-苯并噻唑-2-基}环丙烷甲酰胺。
- [0156] [15] N-{7-氰基-6-[3-({6-(三氟甲基)吡啶-3-基}氨基甲酰基)氨基]苯氧基}-1,3-苯并噻唑-2-基}环丙烷甲酰胺, 或其盐。
- [0157] [16] N-{7-氰基-6-[3-({6-(三氟甲基)吡啶-3-基}氨基甲酰基)氨基]苯氧基}-1,3-苯并噻唑-2-基}环丙烷甲酰胺。
- [0158] [17] N-{7-氰基-6-[4-氟-3-({3-(三氟甲基)苯基}乙酰基)氨基]苯氧基}-1,3-苯并噻唑-2-基}环丙烷甲酰胺, 或其盐。

[0159] [18]N-{7- 氰基 -6-[4- 氟 -3-([3-(三氟甲基) 苯基] 乙酰基) 氨基) 苯氧基]-1,3- 苯并噻唑-2- 基} 环丙烷甲酰胺。

[0160] [19] 上述 [1] 的化合物的前体药物。

[0161] [20] 包含按照上述 [1] 至 [8] 的任一项的化合物或其盐或其前体药物的药物。

[0162] [21] 上述 [20] 的药物, 其是 Raf 抑制剂。

[0163] [22] 上述 [20] 的药物, 其是癌症的预防或治疗药物。

[0164] [23] 一种抑制 Raf 的方法, 该方法包括: 给予哺乳动物有效量的上述 [1] 至 [8] 的任一项的化合物或其盐或其前体药物。

[0165] [24] 一种预防或治疗癌症的方法, 该方法包括: 给予哺乳动物有效量的上述 [1] 至 [8] 的任一项的化合物或其盐或其前体药物。

[0166] [25] 上述 [1] 至 [8] 的任一项的化合物或其盐或其前体药物用于制备 Raf 抑制剂的用途。

[0167] [26] 上述 [1] 至 [8] 的任一项的化合物或其盐或其前体药物用于制备癌症的预防或治疗药物的用途。

[0168] 发明效果

[0169] 本发明的化合物具有强的 Raf 抑制活性 (尤其是 B-Raf 抑制活性), 并且可以提供用于临床上预防或治疗癌症的有用的药剂, 癌症生长抑制剂和癌症转移抑制剂。

[0170] (本发明的详细说明)

[0171] 在本说明书中, “卤素原子” 是氟原子, 氯原子, 溴原子或碘原子。

[0172] 在本说明书中, “C₁₋₆ 烷基 (基团)” 包括, 例如, 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 仲丁基, 叔丁基, 戊基, 异戊基, 新戊基, 1- 乙基丙基, 己基, 异己基, 1,1- 二甲基丁基, 2,2- 二甲基丁基, 3,3- 二甲基丁基, 2- 乙基丁基等等。

[0173] 在本说明书中, “C₂₋₆ 烯基 (基团)” 包括, 例如, 乙烯基, 1- 丙烯基, 2- 丙烯基, 2- 甲基-1- 丙烯基, 1- 丁烯基, 2- 丁烯基, 3- 丁烯基, 3- 甲基-2- 丁烯基, 1- 戊烯基, 2- 戊烯基, 3- 戊烯基, 4- 戊烯基, 4- 甲基-3- 戊烯基, 1- 己烯基, 3- 己烯基, 5- 己烯基等等。

[0174] 在本说明书中, “C₂₋₆ 炔基 (基团)” 包括, 例如, 乙炔基, 1- 丙炔基, 2- 丙炔基, 1- 丁炔基, 2- 丁炔基, 3- 丁炔基, 1- 戊炔基, 2- 戊炔基, 3- 戊炔基, 4- 戊炔基, 1,1- 二甲基丙-2- 炔-1- 基, 1- 己炔基, 2- 己炔基, 3- 己炔基, 4- 己炔基, 5- 己炔基等等。

[0175] 在本说明书中, “C₁₋₆ 烷氧基 (基团)” 包括, 例如, 甲氧基, 乙氧基, 丙氧基, 异丙氧基, 丁氧基, 异丁氧基, 仲丁氧基, 叔丁氧基, 戊氧基, 异戊氧基, 己氧基等等。

[0176] 在本说明书中, “C₁₋₆ 烷氧基-羰基 (基团)” 包括, 例如, 甲氧羰基, 乙氧羰基, 丙氧羰基, 异丙氧羰基, 丁氧羰基, 异丁氧羰基, 叔丁氧羰基等等。

[0177] 在本说明书中, “单 C₁₋₆ 烷基氨基 (基团)” 包括, 例如, 甲基氨基, 乙氨基, 丙氨基, 异丙氨基, 丁氨基, 异丁氨基, 叔丁氨基等等。

[0178] 在本说明书中, “二 C₁₋₆ 烷基氨基 (基团)” 包括, 例如, 二甲基氨基, 二乙氨基, 二丙氨基, 二异丙氨基, 二丁氨基, 二异丁氨基, 二叔丁氨基等等。

[0179] 在本说明书中, “C₃₋₈ 环烷基 (基团)” 包括, 例如, 环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 环庚基, 环辛基等等。

[0180] 在本说明书中, “C₃₋₈ 环烯基 (基团)” 包括, 例如, 环丙烯基 (例如, 2- 环丙

烯-1-基),环丁烯基(例如,2-环丁烯-1-基),环戊烯基(例如,2-环戊烯-1-基,3-环戊烯-1-基),环己烯基(例如,2-环己烯-1-基,3-环己烯-1-基)等等。

[0181] 在本说明书中,“C₆₋₁₀芳基(基团)”包括,例如,苯基,1-萘基,2-萘基等等。

[0182] 在本说明书中,“杂环基团”包括芳香杂环基团和非芳香杂环基团。

[0183] 在本说明书中,“芳香杂环基团”包括单环芳香杂环基团和稠合芳香杂环基团。

[0184] “单环芳香杂环基团”的实例包括:5至7元(优选,5或6元)单环芳香杂环基团,其除了含有碳原子以外,还含有1至4个选自氧原子、硫原子(任选氧化)和氮原子(任选氧化)的杂原子作为成环原子,例如呋喃基(例如,2-呋喃基,3-呋喃基),噻吩基(例如,2-噻吩基,3-噻吩基),吡啶基(例如,2-吡啶基,3-吡啶基,4-吡啶基),嘧啶基(例如,2-嘧啶基,4-嘧啶基,5-嘧啶基),哒嗪基(例如,3-哒嗪基,4-哒嗪基),吡嗪基(例如,2-吡嗪基),吡咯基(例如,1-吡咯基,2-吡咯基,3-吡咯基),咪唑基(例如,1-咪唑基,2-咪唑基,4-咪唑基,5-咪唑基),吡唑基(例如,1-吡唑基,3-吡唑基,4-吡唑基),噻唑基(例如,2-噻唑基,4-噻唑基,5-噻唑基),异噻唑基(例如,3-异噻唑基,4-异噻唑基,5-异噻唑基),噁唑基(例如,2-噁唑基,4-噁唑基,5-噁唑基),异噁唑基(例如,3-异噁唑基,4-异噁唑基,5-异噁唑基),噁二唑基(例如,1,2,4-噁二唑-5-基,1,3,4-噁二唑-2-基),噻二唑基(例如,1,3,4-噻二唑-2-基),三唑基(例如,1,2,4-三唑-1-基,1,2,4-三唑-3-基,1,2,3-三唑-1-基,1,2,3-三唑-2-基,1,2,3-三唑-4-基),四唑基(例如,四唑-1-基,四唑-5-基),三嗪基(例如,1,2,4-三嗪-1-基,1,2,4-三嗪-3-基)等等。

[0185] “稠合芳香杂环基团”的实例包括8至12元稠合芳香杂环基团,具体地说,其中上述5至7元单环芳香杂环基团和C₆₋₁₀芳基稠合的基团;其中上述5至7元单环芳香杂环基团稠合的基团,例如,喹啉基(例如,2-喹啉基,3-喹啉基,4-喹啉基,6-喹啉基),异喹啉基(例如,3-异喹啉基),喹唑啉基(例如,2-喹唑啉基,4-喹唑啉基),喹喔啉基(例如,2-喹喔啉基,6-喹喔啉基),苯并呋喃基(例如,2-苯并呋喃基,3-苯并呋喃基),苯并噻吩基(例如,2-苯并噻吩基,3-苯并噻吩基),苯并噁唑基(例如,2-苯并噁唑基),苯并异噁唑基(例如,7-苯并异噁唑基),苯并噻唑基(例如,2-苯并噻唑基),苯并咪唑基(例如,苯并咪唑-1-基,苯并咪唑-2-基,苯并咪唑-5-基),苯并三唑基(例如,1H-1,2,3-苯并三唑-5-基),吡啶基(例如,吡啶-1-基,吡啶-2-基,吡啶-3-基,吡啶-5-基),吡唑基(例如,1H-吡唑-3-基),吡咯并吡嗪基(例如,1H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-2-基,1H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-6-基),咪唑并吡啶基(例如,1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基,1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基,2H-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基),噻吩并吡啶基(例如,噻吩并[2,3-b]吡啶-3-基),咪唑并吡嗪基(例如,1H-咪唑并[4,5-b]吡嗪-2-基),吡唑并吡啶基(例如,1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基),吡唑并噻吩基(例如,2H-吡唑并[3,4-b]噻吩-2-基),吡唑并三嗪基(例如,吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪-3-基)等等。

[0186] 在本说明书中,“非芳香杂环基团”包括单环非芳香杂环基团和稠合的非芳香杂环基团。

[0187] “单环非芳香杂环基团”的实例包括3至8元(优选5或6元)单环非芳香杂环基团,其除了含有碳原子以外,还含有1至4个选自氧原子、硫原子(任选被氧化)和氮原子的杂原子作为成环原子,例如氮杂环丁烷基(例如,1-氮杂环丁烷基,2-氮杂环丁烷基),

吡咯烷基(例如,1-吡咯烷基,2-吡咯烷基),哌啶基(例如,哌啶子基,2-哌啶基,3-哌啶基,4-哌啶基),吗啉基(例如,吗啉代),硫吗啉基(例如,硫吗啉代),哌嗪基(例如,1-哌嗪基,2-哌嗪基,3-哌嗪基),噁唑烷基(例如,噁唑烷-2-基),噻唑烷基(例如,噻唑烷-2-基),二氢噻喃基(例如,二氢噻喃-3-基,二氢噻喃-4-基),咪唑烷基(例如,咪唑烷-2-基,咪唑烷-3-基),噁唑啉基(例如,噁唑啉-2-基),噻唑啉基(例如,噻唑啉-2-基),咪唑啉基(例如,咪唑啉-2-基,咪唑啉-3-基),二氧杂环戊烯基(例如,1,3-二氧杂环戊烯-4-基),二氧戊环基(例如,1,3-二氧戊环-4-基),二氢噁二唑基(例如,4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基),吡喃基(例如,2-吡喃基,4-吡喃基),四氢吡喃基(例如,2-四氢吡喃基,3-四氢吡喃基,4-四氢吡喃基),噻喃基(例如,4-噻喃基),四氢噻喃基(例如,2-四氢噻喃基,3-四氢噻喃基,4-四氢噻喃基),1-氧代四氢噻喃基(例如,1-氧代四氢噻喃-4-基),1,1-二氧代四氢噻喃基(例如,1,1-二氧代四氢噻喃-4-基),四氢呋喃基(例如,四氢呋喃-3-基,四氢呋喃-2-基),吡唑烷基(例如,吡唑烷-1-基,吡唑烷-3-基),吡唑啉基(例如,吡唑啉-1-基),四氢嘧啶基(例如,四氢嘧啶-1-基),二氢三唑基(例如,2,3-二氢-1H-1,2,3-三唑-1-基),四氢三唑基(例如,2,3,4,5-四氢-1H-1,2,3-三唑-1-基),氮杂环庚烷基(例如,1-氮杂环庚烷基,2-氮杂环庚烷基,3-氮杂环庚烷基,4-氮杂环庚烷基),二氢吡啶基(例如,二氢吡啶-1-基,二氢吡啶-2-基,二氢吡啶-3-基,二氢吡啶-4-基),四氢吡啶基(例如,四氢吡啶-1-基,四氢吡啶-2-基,四氢吡啶-3-基,四氢吡啶-4-基)等等。

[0188] “耦合的非芳香杂环基团”的实例包括:8至12元耦合非芳香杂环基团,具体地说,其中上述3至8元单环非芳香杂环基团与 C_{6-10} 芳基耦合的基团;其中上述3至8元单环非芳香杂环基团耦合的基团;其中上述3至8元单环非芳香杂环基团与上述5至7元单环芳香杂环基团耦合的基团;通过这些基团的部分饱和所得到的基团,例如二氢吲哚基(例如,2,3-二氢-1H-吲哚-1-基),二氢异吲哚基(例如,1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基),二氢苯并呋喃基(例如,2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基),四氢苯并呋喃基(例如,4,5,6,7-四氢-1-苯并呋喃-3-基),二氢苯并二噁英基(例如,2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基),二氢苯并二氧杂萘基(例如,3,4-二氢-2H-1,5-苯并二氧杂萘基),色烯基(例如,4H-色烯-2-基,2H-色烯-3-基),二氢色烯基(例如,3,4-二氢-2H-色烯-2-基),二氢喹啉基(例如,1,2-二氢喹啉-4-基),四氢喹啉基(例如,1,2,3,4-四氢喹啉-4-基),二氢异喹啉基(例如,1,2-二氢异喹啉-4-基),四氢异喹啉基(例如,1,2,3,4-四氢异喹啉-4-基),二氢酞嗪基(例如,1,4-二氢酞嗪-4-基)等等。

[0189] 在本说明书中,“ C_{1-6} 亚烷基”包括,例如, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH(C_2H_5)-$, $-CH(C_3H_7)-$, $-CH(CH(CH_3)_2)-$, $-(CH(CH_3))_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-C(CH_3)_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 等等。

[0190] 在本说明书中,“ C_{2-6} 亚烯基”包括,例如, $-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-CH=CH-$, $-CH=CH-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 等等。

[0191] 在本说明书中,“ C_{2-6} 亚炔基基团”包括,例如, $-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-$, $-C\equiv C-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-C\equiv C-$, $-C\equiv C-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-C\equiv C-$, $-C\equiv C-CH_2-CH_2-$, $-C\equiv C-C\equiv C-$, $-C\equiv C-CH_2-CH$

$_2\text{-CH}_2\text{-}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-}$ 等等。

[0192] 在本说明书中,“ C_{3-6} 亚环烷基”包括,例如,亚环丙基,亚环丁基(例如,1,2-亚环丁基,1,3-亚环丁基),亚环戊基(例如,1,2-亚环戊基,1,3-亚环戊基),亚环己基(例如,1,2-亚环己基,1,3-亚环己基,1,4-亚环己基)等等。

[0193] 下面解释式(I)中的各个取代基。

[0194] 在式(I)中, R^1 是任选具有取代基的 C_{1-6} 烷基,任选具有取代基的 C_{3-8} 环烷基,或任选具有取代基的杂环基团。

[0195] 对于 R^1 ,“任选具有取代基的 C_{1-6} 烷基”的“ C_{1-6} 烷基”在可取代的位置任选具有1至5个(优选1至3个)取代基。该取代基的例子包括选自下列取代基组A的取代基。当存在多个取代基时,相应的取代基可以相同或不同。

[0196] 取代基组A:

[0197] (1) 卤素原子;

[0198] (2) 氰基;

[0199] (3) 硝基;

[0200] (4) 羟基;

[0201] (5) 任选具有1至3个选自下列的取代基的 C_{3-8} 环烷基:

[0202] (a) 卤素原子,和

[0203] (b) 氰基;

[0204] (6) 任选具有1至3个选自下列的取代基的 C_{6-10} 芳基:

[0205] (a) 卤素原子,和

[0206] (b) 氰基;

[0207] (7) 任选具有1至4个选自下列的取代基的 C_{1-6} 烷氧基:

[0208] (a) 卤素原子,

[0209] (b) 氰基,

[0210] (c) 任选具有1至3个卤素原子的 C_{3-8} 环烷基,

[0211] (d) 任选具有1至3个卤素原子的 C_{3-8} 环烯基,和

[0212] (e) 任选具有1至3个卤素原子的 C_{6-10} 芳基;

[0213] (8) 任选具有1至3个卤素原子的 C_{2-6} 链烯氧基(例如,乙烯氧基,丙烯氧基,丁烯氧基,戊烯氧基,己烯氧基);

[0214] (9) 任选具有1至3个卤素原子的 C_{2-6} 炔基氧基(例如,乙炔氧基,丙炔氧基,丁炔氧基,戊炔氧基,己炔氧基);

[0215] (10) 任选具有1至3个卤素原子的 C_{3-8} 环烷基氧基(例如,环丙基氧基,环丁基氧基,环戊基氧基,环己基氧基);

[0216] (11) 任选具有1至3个卤素原子的 C_{3-8} 环烯基氧基(例如,环丙烯基氧基,环丁烯基氧基,环戊烯基氧基,环己烯基氧基);

[0217] (12) 任选具有1至3个卤素原子的 C_{6-10} 芳氧基(例如,苯氧基,1-萘氧基,2-萘氧基);

[0218] (13) C_{1-6} 烷基氨基磺酰基(例如,甲基氨基磺酰基,乙氨基磺酰基,丙氨基磺酰基);

- [0219] (14) 二 C_{1-6} 烷基氨基磺酰基 (例如, 二甲基氨基磺酰基, 二乙基氨基磺酰基, 二丙基氨基磺酰基);
- [0220] (15) 氨基甲酰基;
- [0221] (16) C_{1-6} 烷基氨基 - 羰基 (例如, 甲基氨基羰基, 乙基氨基羰基, 丙基氨基羰基);
- [0222] (17) 二 C_{1-6} 烷基氨基 - 羰基 (例如, 二甲基氨基羰基, 二乙基氨基羰基, 二丙基氨基羰基);
- [0223] (18) 甲酰基;
- [0224] (19) C_{1-6} 烷基 - 羰基 (例如, 乙酰基, 乙基羰基, 丙基羰基, 异丙基羰基);
- [0225] (20) C_{2-6} 烯基 - 羰基 (例如, 乙烯基羰基, 丙烯基羰基, 丁烯基羰基, 戊烯基羰基, 己烯基羰基);
- [0226] (21) C_{2-6} 炔基 - 羰基 (例如, 乙炔基羰基, 丙炔基羰基, 丁炔基羰基, 戊炔基羰基, 己炔基羰基);
- [0227] (22) C_{3-8} 环烷基 - 羰基 (例如, 环丙基羰基, 环丁基羰基, 环戊基羰基, 环己基羰基);
- [0228] (23) C_{3-8} 环烯基 - 羰基 (例如, 环丙烯基羰基, 环丁烯基羰基, 环戊烯基羰基, 环己烯基羰基);
- [0229] (24) C_{6-10} 芳基 - 羰基 (例如, 苯甲酰基, 1- 萘基羰基, 2- 萘基羰基);
- [0230] (25) C_{3-8} 环烷基 - C_{1-6} 烷基 - 羰基 (例如, 环丙基甲基羰基, 环丙基乙基羰基, 环丁基甲基羰基, 环戊基甲基羰基, 环己基甲基羰基, 环己基乙基羰基);
- [0231] (26) C_{3-8} 环烯基 - C_{1-6} 烷基 - 羰基 (例如, 环戊烯基甲基羰基, 环己烯基甲基羰基, 环己烯基乙基羰基, 环己烯基丙基羰基);
- [0232] (27) C_{6-10} 芳基 - C_{1-6} 烷基 - 羰基 (例如, 苄基羰基, 苄基乙基羰基);
- [0233] (28) 5 或 6 元单环芳香杂环基羰基 (例如, 呋喃基羰基, 噻吩基羰基, 吡咯基羰基, 噁唑基羰基, 异噁唑基羰基, 噻唑基羰基, 异噻唑基羰基, 咪唑基羰基, 吡啶基羰基, 吡唑基羰基);
- [0234] (29) 8 至 12 元稠合芳香杂环基羰基 (例如, 苯并呋喃基羰基, 异苯并呋喃基羰基, 苯并噻吩基羰基, 异苯并噻吩基羰基, 吲哚基羰基, 异吲哚基羰基, 吡啶基羰基, 苯并咪唑基羰基, 苯并噁唑基羰基);
- [0235] (30) 3 至 8 元单环非芳香杂环基羰基 (例如, 氧杂环丙烷基羰基, 氮杂环丁烷基羰基, 氧杂环丁烷基羰基, 硫杂环丁烷基羰基, 吡咯烷基羰基, 四氢呋喃基羰基, 硫杂环戊烷基羰基, 哌啶基羰基);
- [0236] (31) C_{1-6} 烷基磺酰基 (例如, 甲基磺酰基, 乙基磺酰基);
- [0237] (32) C_{2-6} 烯基磺酰基 (例如, 乙烯基磺酰基, 丙烯基磺酰基);
- [0238] (33) C_{2-6} 炔基磺酰基 (例如, 乙炔基磺酰基, 丙炔基磺酰基);
- [0239] (34) C_{3-8} 环烷基磺酰基 (例如, 环丙基磺酰基, 环丁基磺酰基);
- [0240] (35) C_{3-8} 环烯基磺酰基 (例如, 环丙烯基磺酰基, 环丁烯基磺酰基);
- [0241] (36) C_{6-10} 芳基磺酰基 (例如, 苯基磺酰基);
- [0242] (37) C_{3-8} 环烷基 - C_{1-6} 烷基磺酰基 (例如, 环丙基甲基磺酰基);
- [0243] (38) C_{3-8} 环烯基 - C_{1-6} 烷基磺酰基 (例如, 环戊烯基甲基磺酰基);

- [0244] (39) C_{6-10} 芳基 - C_{1-6} 烷基磺酰基 (例如, 苄基磺酰基);
- [0245] (40) 5 或 6 元单环芳香杂环基磺酰基 (例如, 呋喃基磺酰基, 噻吩基磺酰基, 吡啶基磺酰基);
- [0246] (41) 8 至 12 元稠合芳香杂环基磺酰基 (例如, 苯并呋喃基磺酰基, 异苯并呋喃基磺酰基);
- [0247] (42) 3 至 8 元单环非芳香杂环基磺酰基 (例如, 氧杂环丙烷基磺酰基, 氮杂环丁烷基磺酰基);
- [0248] (43) 氨基;
- [0249] (44) 单 C_{1-6} 烷基氨基;
- [0250] (45) 二 C_{1-6} 烷基氨基;
- [0251] (46) 任选具有 1 至 3 个卤素原子的单 (C_{1-6} 烷基 - 羰基) 氨基 (例如, 乙酰基氨基, 乙基羰基氨基, 丙基羰基氨基, 叔丁基羰基氨基);
- [0252] (47) 单 (C_{3-8} 环烷基 - 羰基) 氨基 (例如, 环丙基羰基氨基, 环丁基羰基氨基, 环戊基羰基氨基, 环己基羰基氨基);
- [0253] (48) 任选具有 1 至 3 个卤素原子的单 (C_{6-10} 芳基 - 羰基) 氨基 (例如, 苯甲酰基氨基);
- [0254] (49) 单 (5 或 6 元单环芳香杂环基羰基) 氨基 (例如, 呋喃基羰基氨基, 噻吩基羰基氨基, 吡咯基羰基氨基, 噁唑基羰基氨基, 异噁唑基羰基氨基, 噻唑基羰基氨基, 异噻唑基羰基氨基, 咪唑基羰基氨基, 吡啶基羰基氨基, 吡唑基羰基氨基);
- [0255] (50) 单 (8 至 12 元稠合芳香杂环基羰基) 氨基 (例如, 苯并呋喃基羰基氨基, 异苯并呋喃基羰基氨基, 苯并噻吩基羰基氨基, 异苯并噻吩基羰基氨基);
- [0256] (51) 单 (3 至 8 元单环非芳香杂环基 - 羰基) 氨基 (例如, 氧杂环丙烷基羰基氨基, 氮杂环丁烷基羰基氨基, 氧杂环丁烷基羰基氨基);
- [0257] (52) 硫羟基;
- [0258] (53) C_{1-6} 烷基硫基 (例如, 甲基硫基, 乙基硫基);
- [0259] (54) C_{2-6} 烯基硫基 (例如, 乙烯基硫基, 丙烯基硫基);
- [0260] (55) C_{2-6} 炔基硫基 (例如, 乙炔基硫基, 丙炔基硫基);
- [0261] (56) C_{3-8} 环烷基硫基 (例如, 环丙基硫基, 环丁基硫基);
- [0262] (57) C_{3-8} 环烯基硫基 (例如, 环丙烯基硫基, 环丁烯基硫基);
- [0263] (58) C_{6-10} 芳基硫基 (例如, 苯基硫基);
- [0264] (59) C_{3-8} 环烷基 - C_{1-6} 烷基硫基 (例如, 环丙基甲基硫基);
- [0265] (60) C_{3-8} 环烯基 - C_{1-6} 烷基硫基 (例如, 环戊烯基甲基硫基);
- [0266] (61) 5 或 6 元单环芳香杂环基团 (例如, 呋喃基, 噻吩基, 吡咯基, 噁唑基, 异噁唑基, 噻唑基, 异噻唑基, 咪唑基, 吡啶基, 吡唑基);
- [0267] (62) 8 至 12 元稠合芳香杂环基团 (例如, 苯并呋喃基, 异苯并呋喃基, 苯并噻吩基, 异苯并噻吩基, 吲哚基, 异吲哚基, 吡唑基, 苯并咪唑基, 苯并噁唑基);
- [0268] (63) 任选具有 1 至 3 个 C_{1-6} 烷基的 3 至 8 元单环非芳香性的杂环基团 (例如, 氧杂环丙烷基, 氮杂环丁烷基, 氧杂环丁烷基, 硫杂环丁烷基, 吡咯烷基, 四氢呋喃基, 硫杂环戊烷基, 哌啶基, 哌嗪基);

[0269] (64) 5 或 6 元单环芳香杂环基氧基（例如，呋喃基氧基，噻吩基氧基，吡咯基氧基，噁唑基氧基，异噁唑基氧基，噻唑基氧基，异噻唑基氧基，咪唑基氧基，吡啶基氧基，吡唑基氧基）；

[0270] (65) 8 至 12 元稠合芳香杂环基氧基（例如，苯并呋喃基氧基，异苯并呋喃基氧基，苯并噻吩基氧基，异苯并噻吩基氧基，吲哚基氧基，异吲哚基氧基，吡唑基氧基，苯并咪唑基氧基，苯并噁唑基氧基）；

[0271] (66) 3 至 8 元单环非芳香杂环基氧基（例如，氧杂环丙烷基氧基，氮杂环丁烷基氧基，氧杂环丁烷基氧基，硫杂环丁烷基氧基，吡咯烷基氧基，四氢呋喃基氧基，硫杂环戊烷基氧基，哌啶基氧基）；

[0272] (67) C_{1-6} 烷基亚磺酰基（例如，甲基亚磺酰基，乙基亚磺酰基）；

[0273] (68) C_{2-6} 链烯基亚磺酰基（例如，乙烯基亚磺酰基，丙烯基亚磺酰基）；

[0274] (69) C_{2-6} 炔基亚磺酰基（例如，乙炔基亚磺酰基，丙炔基亚磺酰基）；

[0275] (70) C_{3-8} 环烷基亚磺酰基（例如，环丙基亚磺酰基，环丁基亚磺酰基）；

[0276] (71) C_{3-8} 环烯基亚磺酰基（例如，环丙烯基亚磺酰基，环丁烯基亚磺酰基）；

[0277] (72) C_{6-10} 芳基亚磺酰基（例如，苯基亚磺酰基）；

[0278] (73) C_{3-8} 环烷基 - C_{1-6} 烷基亚磺酰基（例如，环丙基甲基亚磺酰基）；

[0279] (74) C_{3-8} 环烯基 - C_{1-6} 烷基亚磺酰基（例如，环戊烯基甲基亚磺酰基）；

[0280] (75) C_{1-6} 烷基氨基 - 硫代羰基（例如，甲基氨基硫代羰基，乙氨基硫代羰基，丙氨基硫代羰基）；

[0281] (76) 二 C_{1-6} 烷基氨基硫代羰基（例如，二甲基氨基硫代羰基，二乙基氨基硫代羰基，二丙基氨基硫代羰基）；

[0282] (77) 羧基；

[0283] (78) C_{1-6} 烷氧基 - 羰基；

[0284] (79) C_{2-6} 烯氧基 - 羰基（例如，乙烯基氧羰基，丙烯基氧羰基，丁烯基氧羰基，戊烯基氧羰基，己烯基氧羰基）；

[0285] (80) C_{2-6} 炔氧基 - 羰基（例如，乙炔基氧羰基，丙炔基氧羰基，丁炔基氧羰基，戊炔基氧羰基，己炔基氧羰基）；

[0286] (81) C_{3-8} 环烷基氧基 - 羰基（例如，环丙基氧羰基，环丁基氧羰基，环戊基氧羰基，环己基氧羰基）；

[0287] (82) C_{3-8} 环烯基氧基 - 羰基（例如，环丙烯基氧羰基，环丁烯基氧羰基，环戊烯基氧羰基，环己烯基氧羰基）；

[0288] (83) C_{6-10} 芳氧基 - 羰基（例如，苯基氧羰基，1-萘基氧羰基，2-萘基氧羰基）；

[0289] (84) C_{3-8} 环烷基 - C_{1-6} 烷氧基 - 羰基（例如，环丙基甲基氧羰基，环丙基乙基氧羰基，环丁基甲基氧羰基，环戊基甲基氧羰基，环己基甲基氧羰基，环己基乙基氧羰基）；

[0290] (85) C_{3-8} 环烯基 - C_{1-6} 烷氧基 - 羰基（例如，环戊烯基甲基氧羰基，环己烯基甲基氧羰基，环己烯基乙基氧羰基，环己烯基丙基氧羰基）；和

[0291] (86) C_{6-10} 芳基 - C_{1-6} 烷氧基 - 羰基（例如，苯基甲基氧羰基，苯乙基氧羰基）。

[0292] 对于 R^1 ，“任选具有取代基的 C_{3-8} 环烷基”的“ C_{3-8} 环烷基”在可取代的位置任选具有 1 至 5 个（优选 1 至 3 个）取代基。这种取代基的实例包括选自下列的取代基：

[0293] (1) 任选具有 1 至 3 个选自卤素原子和氰基的取代基的 C_{1-6} 烷基；

[0294] (2) 氧代, 和

[0295] (3) 上述取代基组 A。

[0296] 当存在多个取代基时, 相应的取代基可以相同或不同。

[0297] 对于 R^1 , “任选具有取代基的杂环基团”的“杂环基团”的实例包括: 芳香杂环基团 (例如, 5- 至 7- 元 (优选 5 或 6 元) 单环芳香杂环基团, 8 至 12 元稠合芳香杂环基团) 和非芳香杂环基团 (例如, 3 至 8 元 (优选 5 或 6 元) 单环非芳香杂环基团, 8 至 12 元稠合非芳香杂环基团)。

[0298] 对于 R^1 , “任选具有取代基的杂环基团”的“杂环基团”在可取代的位置任选具有 1 至 5 个 (优选 1 至 3 个) 取代基。

[0299] 当“杂环基团”是芳香杂环基团时, 这种取代基的实例包括选自下列的取代基:

[0300] (1) 任选具有 1 至 3 个选自卤素原子和氰基的取代基的 C_{1-6} 烷基; 和

[0301] (2) 上述取代基组 A。当存在多个取代基时, 相应的取代基可以相同或不同。

[0302] 当“杂环基团”是非芳香杂环基团时, 这种取代基的实例包括选自下列的取代基:

[0303] (1) 任选具有 1 至 3 个选自卤素原子和氰基的取代基的 C_{1-6} 烷基;

[0304] (2) 氧代, 和

[0305] (3) 上述取代基组 A。当存在多个取代基时, 相应的取代基可以相同或不同。

[0306] R^1 优选是

[0307] (1) 任选具有取代基的 C_{1-6} 烷基 (尤其是甲基),

[0308] (2) 任选具有取代基的 C_{3-8} 环烷基 (尤其是环丙基), 或

[0309] (3) 任选具有取代基的 3 至 8 元单环非芳香杂环基团 (尤其是哌嗪基),

[0310] 更优选,

[0311] (1) 任选具有取代基的 C_{1-6} 烷基 (尤其是甲基), 或

[0312] (2) 任选具有取代基的 C_{3-8} 环烷基 (尤其是环丙基),

[0313] 更加优选

[0314] (1) 任选具有一个 3 至 8 元 (优选 5 或 6 元) 单环非芳香杂环基团 (尤其是哌嗪基) 的 C_{1-6} 烷基 (尤其是甲基), 其中单环非芳香杂环基团任选具有 1 至 3 个 C_{1-6} 烷基 (尤其是甲基); 或

[0315] (2) C_{3-8} 环烷基 (尤其是环丙基)。

[0316] 在式 (I) 中, X 是 $-O-$ 或 $-NR^2-$, 其中 R^2 是氢原子或 C_{1-6} 烷基。

[0317] 当 X 是 $-NR^2-$ 时, 优选 R^2 是氢原子或甲基。

[0318] X 优选是 $-O-$, $-NH-$ 或 $-N(CH_3)-$, 更优选, $-O-$ 。

[0319] 在式 (I) 中, Y 是

[0320]



[0321] 其中环 A 是任选被进一步取代的苯环。

[0322] 对于环 A, “任选被进一步取代的苯环”的苯环, 除了 -X- 基团和 -Z- 基团以外, 在可取代的位置还任选进一步具有 1 至 4 个 (优选 1 至 3 个, 更优选 1 个) 取代基。这种取代基的实例包括选自下列的取代基:

[0323] (1) 任选具有 1 至 3 个选自卤素原子和氰基的取代基的 C_{1-6} 烷基; 和

[0324] (2) 上述取代基组 A。当存在多个取代基时, 相应的取代基可以相同或不同。

[0325] 环 A 优选是任选具有 1 至 3 个 (优选 1 或 2 个) 选自下列的取代基的苯环:

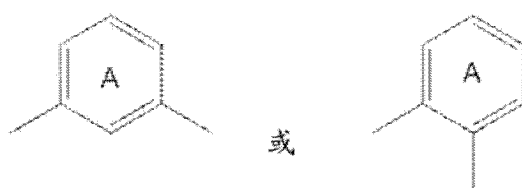
[0326] (1) C_{1-6} 烷基 (尤其是甲基), 和

[0327] (2) 卤素原子 (尤其是氟原子, 氯原子),

[0328] 更优选, 任选具有 1 至 3 个 (优选 1 或 2 个) 卤素原子 (尤其是氟原子, 氯原子) 的苯环。

[0329] Y 优选是

[0330]



[0331] 其中环 A 是任选具有 1 至 3 个 (优选 1 或 2 个) 选自下列的取代基的苯环:

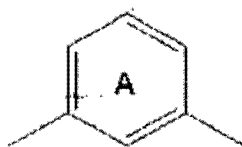
[0332] (1) C_{1-6} 烷基 (尤其是甲基), 和

[0333] (2) 卤素原子 (尤其是氟原子, 氯原子),

[0334] 优选, 任选具有 1 至 3 个 (优选 1 或 2 个) 卤素原子 (尤其是氟原子, 氯原子) 的苯环,

[0335] 更优选,

[0336]



[0337] 其中环 A 是任选具有 1 至 3 个 (优选 1 或 2 个) 选自下列的取代基的苯环:

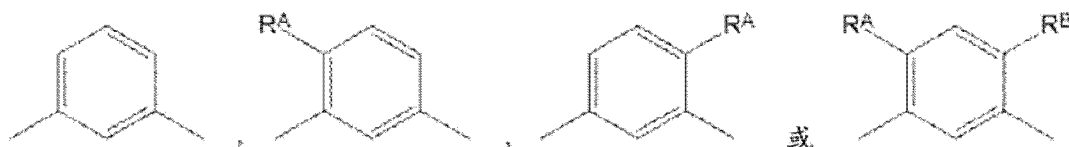
[0338] (1) C_{1-6} 烷基 (尤其是甲基), 和

[0339] (2) 卤素原子 (尤其是氟原子, 氯原子),

[0340] 更优选, 任选具有 1 至 3 个 (优选 1 或 2 个) 卤素原子 (尤其是氟原子, 氯原子) 的苯环,

[0341] 更优选,

[0342]



[0343] 其中 R^A 和 R^B 各自独立地是卤素原子 (尤其是氟原子, 氯原子)。

[0344] 在式 (I) 中, Z 是下列代表的基团:

[0345] (1) $-NR^3CO-$,

- [0346] (2) $-\text{NR}^3\text{CO}-\text{W}^1$,
[0347] (3) $-\text{NR}^3\text{CO}-\text{W}^1-\text{O}-$,
[0348] (4) $-\text{NR}^3\text{CO}-\text{W}^1-\text{O}-\text{W}^2-$,
[0349] (5) $-\text{NR}^3\text{CO}-\text{W}^1-\text{S}-$,
[0350] (6) $-\text{NR}^3\text{CO}-\text{W}^1-\text{NR}^4$,
[0351] (7) $-\text{NR}^3\text{COO}-$,
[0352] (8) $-\text{NR}^3\text{CO}-\text{CO}-$,
[0353] (9) $-\text{NR}^3\text{CONR}^4$,
[0354] (10) $-\text{NR}^3\text{CONR}^4-\text{W}^1$,
[0355] (11) $-\text{NR}^3\text{CONR}^4-\text{W}^1-\text{O}-$, 或
[0356] (12) $-\text{CONR}^3-$

[0357] 其中 R^3 和 R^4 各自独立地是氢原子或 C_{1-6} 烷基, W^1 和 W^2 各自独立地是任选具有取代基的 C_{1-6} 亚烷基, 任选具有取代基的 C_{2-6} 亚烯基, 任选具有取代基的 C_{2-6} 亚炔基或任选具有取代基的 C_{3-6} 亚环烷基。

[0358] 对于 W^1 或 W^2 , “任选具有取代基的 C_{1-6} 亚烷基”的“ C_{1-6} 亚烷基”在可取代的位置任选具有 1 至 5 个 (优选 1 至 3 个) 取代基。这种取代基的例子包括选自上述取代基组 A 的取代基。当存在多个取代基时, 相应的取代基可以相同或不同。

[0359] 对于 W^1 或 W^2 , “任选具有取代基的 C_{2-6} 亚烷基”的“ C_{2-6} 亚烷基”在可取代的位置任选具有 1 至 5 个 (优选 1 至 3 个) 取代基。这种取代基的例子包括选自上述取代基组 A 的取代基。当存在多个取代基时, 相应的取代基可以相同或不同。

[0360] 对于 W^1 或 W^2 , “任选具有取代基的 C_{2-6} 亚炔基”的“ C_{2-6} 亚炔基”在可取代的位置任选具有 1 至 5 个 (优选 1 至 3 个) 取代基。这种取代基的例子包括选自上述取代基组 A 的取代基。当存在多个取代基时, 相应的取代基可以相同或不同。

[0361] 对于 W^1 或 W^2 , “任选具有取代基的 C_{3-6} 亚环烷基”的“ C_{3-6} 亚环烷基”在可取代的位置任选具有 1 至 5 个 (优选 1 至 3 个) 取代基。这种取代基的实例包括选自下列的取代基:

- [0362] (1) 任选具有 1 至 3 个选自卤素原子和氰基的取代基的 C_{1-6} 烷基;
[0363] (2) 氧代, 和
[0364] (3) 上述取代基组 A。当存在多个取代基时, 相应的取代基可以相同或不同。
[0365] 在优选实施方案中, Z 是
[0366] (1) $-\text{NR}^3\text{CO}-$;
[0367] (2) $-\text{NR}^3\text{CO}-\text{W}^1-$;
[0368] (3) $-\text{NR}^3\text{CONR}^4-$; 或
[0369] (4) $-\text{CONR}^3-$

[0370] 其中每个符号如以上所定义。

[0371] 在更优选实施方案中, Z 是

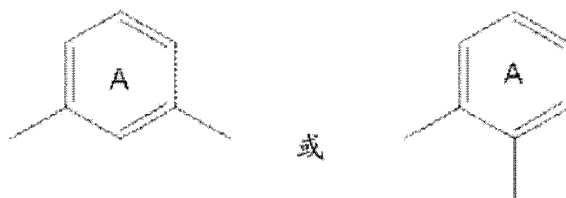
- [0372] (1) $-\text{NHCO}-$;
[0373] (2) $-\text{NHCO}-\text{W}^{1b}-$

[0374] 其中 W^{1b} 是 C_{1-6} 亚烷基 (尤其是 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2-$);

- [0375] (3) -NHCONH- ;或
- [0376] (4) -CONH-。
- [0377] 在更优选实施方案中, Z 是
- [0378] (1) -NHCO- ;
- [0379] (2) -NHCO-CH₂- ;
- [0380] (3) -NHCONH- ;或
- [0381] (4) -CONH-。
- [0382] 在进一步优选实施方案中, Z 是
- [0383] (1) -NHCO- ;
- [0384] (2) -NHCO-CH(CH₃)₂- ;
- [0385] (3) -NHCONH- ;或
- [0386] (4) -CONH-。
- [0387] 在式 (I) 中, R⁵ 是任选具有取代基的 5 或 6 元环基团。
- [0388] 对于 R⁵, “任选具有取代基的 5 或 6 元环基团”的“5 或 6 元环基团”的实例包括
- [0389] (1) 环戊基,
- [0390] (2) 环己基,
- [0391] (3) 环戊烯基 (例如, 2-环戊烯 -1- 基, 3-环戊烯 -1- 基),
- [0392] (4) 环己烯基 (例如, 2-环己烯 -1- 基, 3-环己烯 -1- 基),
- [0393] (5) 苯基,
- [0394] (6) 5 或 6 元单环芳香杂环基团 (例如, 呋喃基, 噻吩基, 吡啶基, 嘧啶基, 哒嗪基, 吡嗪基, 吡咯基, 咪唑基, 吡唑基, 噻唑基, 异噻唑基, 噁唑基, 异噁唑基, 噁二唑基, 噻二唑基, 三唑基, 四唑基, 三嗪基),
- [0395] (7) 5 或 6 元单环非芳香杂环基团 (例如, 吡咯烷基, 哌啶基, 吗啉基, 硫吗啉基, 哌嗪基, 噁唑烷基, 噻唑烷基, 二氢噻喃基, 咪唑烷基, 噁唑啉基, 噻唑啉基, 咪唑啉基, 二氧杂环戊烯基, 二氧戊环基, 二氢噁二唑基, 吡喃基, 四氢吡喃基, 噻喃基, 四氢噻喃基, 1-氧代四氢噻喃基, 1,1-二氧代四氢噻喃基, 四氢呋喃基, 吡唑烷基, 吡唑啉基, 四氢嘧啶基, 二氢三唑基, 四氢三唑基, 二氢吡啶基, 四氢吡啶基) 等等。
- [0396] 对于 R⁵, “任选具有取代基的 5 或 6 元环基团”的“5 或 6 元环基团”在可取代的位置任选具有 1 至 5 个 (优选 1 至 3 个) 取代基。
- [0397] 当“5 或 6 元环基团”是环戊烯基、环己烯基、苯基或 5 或 6 元单环芳香杂环基团时, 这种取代基的实例包括选自下列的取代基:
- [0398] (1) 任选具有 1 至 3 个选自卤素原子和氰基的取代基的 C₁₋₆ 烷基;
- [0399] (2) C₂₋₆ 炔基;和
- [0400] (3) 上述取代基组 A。当存在多个取代基时, 相应的取代基可以相同或不同。
- [0401] 当“5 或 6 元环基团”是环戊基、环己基或 5 或 6 元单环非芳香杂环基团时, 这种取代基的实例包括选自下列的取代基:
- [0402] (1) 任选具有 1 至 3 个选自卤素原子和氰基的取代基的 C₁₋₆ 烷基;
- [0403] (2) 氧代, 和
- [0404] (3) 上述取代基组 A。当存在多个取代基时, 相应的取代基可以相同或不同。

- [0405] R^5 优选是
- [0406] (1) 任选具有取代基的苯基, 或
- [0407] (2) 任选具有取代基的 5 或 6 元单环芳香杂环基团 (尤其是吡啶基, 吡啶基),
- [0408] 更优选,
- [0409] (1) 任选具有 1 至 3 个选自下列的取代基的苯基:
- [0410] (a) 卤素原子 (尤其是氯原子, 溴原子),
- [0411] (b) 任选具有 1 至 3 个选自下列的取代基的 C_{1-6} 烷基 (尤其是甲基, 异丙基, 叔丁基):
- [0412] (i) 卤素原子 (尤其是氟原子), 和
- [0413] (ii) 氰基,
- [0414] (c) 任选具有 1 至 3 个选自下列的取代基的 C_{1-6} 烷氧基 (尤其是甲氧基, 异丙氧基, 叔丁氧基):
- [0415] (i) 卤素原子 (尤其是氟原子), 和
- [0416] (ii) 氰基,
- [0417] (d) 任选具有 1 至 3 个氰基的 C_{3-8} 环烷基 (尤其是环丙基), 和
- [0418] (e) C_{2-6} 炔基 (尤其是 1,1-二甲基丙-2-炔-1-基); 或
- [0419] (2) 任选具有 1 至 3 个选自下列的取代基的 5 或 6 元单环芳香杂环基团 (尤其是吡啶基, 吡啶基):
- [0420] (a) 卤素原子 (尤其是溴原子),
- [0421] (b) 任选具有 1 至 3 个卤素原子 (尤其是氟原子) 是 C_{1-6} 烷基 (尤其是甲基, 叔丁基),
- [0422] (c) C_{3-8} 环烷基 (尤其是环丙基), 和
- [0423] (d) 苯基。
- [0424] 在式 (I) 中, R^6 是
- [0425] (1) 卤素原子,
- [0426] (2) 氰基,
- [0427] (3) 硝基,
- [0428] (4) 羟基,
- [0429] (5) 羧基,
- [0430] (6) C_{1-6} 烷氧基-羰基,
- [0431] (7) 氨基,
- [0432] (8) 单 C_{1-6} 烷基氨基,
- [0433] (9) 二 C_{1-6} 烷基氨基, 或
- [0434] (10) 任选具有 1 至 3 个选自下列的取代基的 C_{1-6} 烷基:
- [0435] (i) 卤素原子,
- [0436] (ii) 氰基,
- [0437] (iii) 硝基,
- [0438] (iv) 羟基,
- [0439] (v) 羧基,

- [0440] (vi) C_{1-6} 烷氧基 - 羰基,
- [0441] (vii) 氨基,
- [0442] (viii) 单 C_{1-6} 烷基氨基, 和
- [0443] (ix) 二 C_{1-6} 烷基氨基。
- [0444] R^6 优选是
- [0445] (1) 卤素原子 (尤其是氯原子),
- [0446] (2) 氰基,
- [0447] (3) 硝基,
- [0448] (4) 羧基,
- [0449] (5) C_{1-6} 烷氧基 - 羰基 (尤其是甲氧羰基),
- [0450] (6) 氨基,
- [0451] (7) 二 C_{1-6} 烷基氨基 (尤其是二甲基氨基), 或
- [0452] (8) 任选具有 1 至 3 个羟基的 C_{1-6} 烷基 (尤其是甲基)。
- [0453] R^6 更优选是氰基。
- [0454] 其中 R^6 是氰基的化合物具有高的 Raf 抑制活性。其中 R^6 是氰基的化合物在细胞系统中具有高的 Raf 下游信号 (MEK, ERK 等等) 磷酸化抑制活性。
- [0455] 在另一个实施方案中, 在式 (I) 中, R^6 是 C_{1-6} 烷氧基。
- [0456] 化合物 (I) 的具体优选例子包括下列化合物。
- [0457] 化合物 (A) :
- [0458] 式 (I) 的化合物或其盐, 其中
- [0459] R^1 是
- [0460] (1) 任选具有取代基的 C_{1-6} 烷基 (尤其是甲基),
- [0461] (2) 任选具有取代基的 C_{3-8} 环烷基 (尤其是环丙基), 或
- [0462] (3) 任选具有取代基的 3 至 8 元 (优选 5 或 6 元) 单环非芳香杂环基团 (尤其是哌嗪基) ;
- [0463] X 是 -O-, -NH- 或 -N(CH₃)- ;
- [0464] Y 是
- [0465]



- [0466] 其中环 A 是任选具有 1 至 3 个 (优选 1 或 2 个) 选自下列的取代基的苯环 :
- [0467] (1) C_{1-6} 烷基 (尤其是甲基), 和
- [0468] (2) 卤素原子 (尤其是氟原子, 氯原子),
- [0469] 优选, 任选具有 1 至 3 个 (优选 1 或 2 个) 卤素原子 (尤其是氟原子, 氯原子) 的苯环 ;
- [0470] Z 是
- [0471] (1) -NR³CO- ;

[0472] (2) $-\text{NR}^3\text{CO}-\text{W}^1-$;

[0473] (3) $-\text{NR}^3\text{CONR}^4-$;或

[0474] (4) $-\text{CONR}^3-$

[0475] 其中每个符号如以上所定义;

[0476] R^5 是

[0477] (1) 任选具有取代基的苯基,或

[0478] (2) 任选具有取代基的 5 或 6 元单环芳香杂环基团(尤其是吡唑基,吡啶基);

[0479] R^6 是

[0480] (1) 卤素原子(尤其是氯原子),

[0481] (2) 氰基,

[0482] (3) 硝基,

[0483] (4) 羧基,

[0484] (5) C_{1-6} 烷氧基-羰基(尤其是甲氧羰基),

[0485] (6) 氨基,

[0486] (7) 二 C_{1-6} 烷基氨基(尤其是二甲基氨基),或

[0487] (8) 任选具有 1 至 3 个羟基的 C_{1-6} 烷基(尤其是甲基)。

[0488] 化合物(B):

[0489] 式(I)的化合物或其盐,其中

[0490] R^1 是

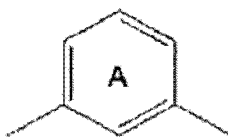
[0491] (1) 任选具有一个 3 至 8 元(优选 5 或 6 元)单环非芳香杂环基团(尤其是哌嗪基)的 C_{1-6} 烷基(尤其是甲基),其中单环非芳香杂环基团任选具有 1 至 3 个 C_{1-6} 烷基(尤其是甲基);或

[0492] (2) C_{3-8} 环烷基(尤其是环丙基);

[0493] X 是 $-\text{O}-$;

[0494] Y 是

[0495]



[0496] 其中环 A 是任选具有 1 至 3 个(优选 1 或 2 个)选自下列的取代基的苯环:

[0497] (1) C_{1-6} 烷基(尤其是甲基),和

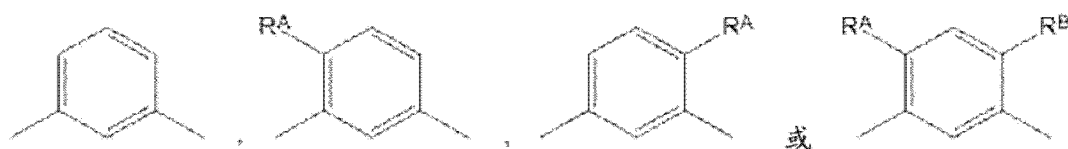
[0498] (2) 卤素原子(尤其是氟原子,氯原子),

[0499] 优选,任选具有 1 至 3 个(优选 1 或 2 个)卤素原子(尤其是氟原子,氯原子)的苯环,

[0500] 优选,

[0501] Y 是

[0502]



[0503] 其中 R^A 和 R^B 各自独立地是卤素原子（尤其是氟原子，氯原子）；

[0504] Z 是

[0505] (1) $-\text{NHCO}-$ ；

[0506] (2) $-\text{NHCO}-W^{1b}-$

[0507] 其中 W^{1b} 是 C_{1-6} 亚烷基（尤其是 $-\text{CH}_2-$ ， $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2-$ ）；

[0508] (3) $-\text{NHCONH}-$ ；或

[0509] (4) $-\text{CONH}-$ ；

[0510] R^5 是

[0511] (1) 任选具有 1 至 3 个选自下列的取代基的苯基：

[0512] (a) 卤素原子（尤其是氯原子，溴原子），

[0513] (b) 任选具有 1 至 3 个选自下列的取代基的 C_{1-6} 烷基（尤其是甲基，异丙基，叔丁基）；

[0514] (i) 卤素原子（尤其是氟原子），和

[0515] (ii) 氰基，

[0516] (c) 任选具有 1 至 3 个选自下列的取代基的 C_{1-6} 烷氧基（尤其是甲氧基，异丙氧基，叔丁氧基）；

[0517] (i) 卤素原子（尤其是氟原子），和

[0518] (ii) 氰基，

[0519] (d) 任选具有 1 至 3 个氰基的 C_{3-8} 环烷基（尤其是环丙基），和

[0520] (e) C_{2-6} 炔基（尤其是 1,1-二甲基丙-2-炔-1-基）；或

[0521] (2) 任选具有 1 至 3 个选自下列的取代基的 5 或 6 元单环芳香杂环基团（尤其是吡啶基，吡啶基）；

[0522] (a) 卤素原子（尤其是溴原子），

[0523] (b) 任选具有 1 至 3 个卤素原子（尤其是氟原子）的 C_{1-6} 烷基（尤其是甲基，叔丁基），

[0524] (c) C_{3-8} 环烷基（尤其是环丙基），和

[0525] (d) 苯基；

[0526] R^6 是

[0527] (1) 卤素原子（尤其是氯原子），

[0528] (2) 氰基，

[0529] (3) 硝基，

[0530] (4) 羧基，

[0531] (5) C_{1-6} 烷氧基-羰基（尤其是甲氧羰基），

[0532] (6) 氨基，

[0533] (7) 二 C_{1-6} 烷基氨基（尤其是二甲基氨基），或

[0534] (8) 任选具有 1 至 3 个羟基的 C_{1-6} 烷基（尤其是甲基）。

[0535] 化合物 (C) :

[0536] 式 (I) 的化合物或其盐, 其中

[0537] R^1 是

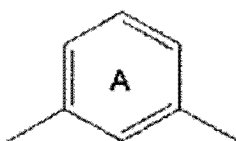
[0538] (1) 任选具有一个 3 至 8 元 (优选 5 或 6 元) 单环非芳香杂环基团 (尤其是哌嗪基) 的 C_{1-6} 烷基 (尤其是甲基), 其中单环非芳香杂环基团任选具有 1 至 3 个 C_{1-6} 烷基 (尤其是甲基); 或

[0539] (2) C_{3-8} 环烷基 (尤其是环丙基);

[0540] X 是 $-O-$;

[0541] Y 是

[0542]



[0543] 其中环 A 是任选具有 1 至 3 个 (优选 1 或 2 个) 选自下列的取代基的苯环:

[0544] (1) C_{1-6} 烷基 (尤其是甲基), 和

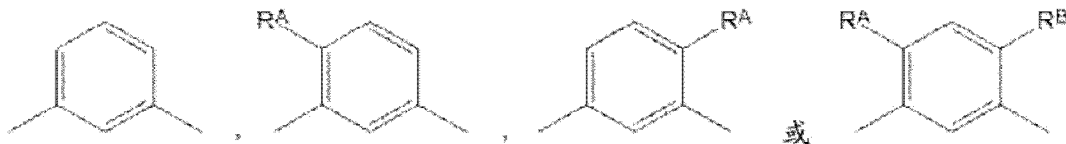
[0545] (2) 卤素原子 (尤其是氟原子, 氯原子),

[0546] 优选, 任选具有 1 至 3 个 (优选 1 或 2 个) 卤素原子 (尤其是氟原子, 氯原子) 的苯环,

[0547] 优选,

[0548] Y 是

[0549]



[0550] 其中 R^A 和 R^B 各自独立地是卤素原子 (尤其是氟原子, 氯原子);

[0551] Z 是

[0552] (1) $-NHCO-$;

[0553] (2) $-NHCO-CH_2-$;

[0554] (3) $-NHCONH-$; 或

[0555] (4) $-CONH-$;

[0556] R^5 是

[0557] (1) 任选具有 1 至 3 个选自下列的取代基的苯基:

[0558] (a) 卤素原子 (尤其是氯原子, 溴原子),

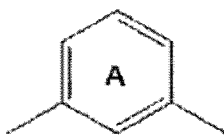
[0559] (b) 任选具有 1 至 3 个选自下列的取代基的 C_{1-6} 烷基 (尤其是甲基, 异丙基, 叔丁基):

[0560] (i) 卤素原子 (尤其是氟原子), 和

[0561] (ii) 氰基,

[0562] (c) 任选具有 1 至 3 个选自下列的取代基的 C_{1-6} 烷氧基 (尤其是甲氧基, 异丙氧基, 叔丁氧基):

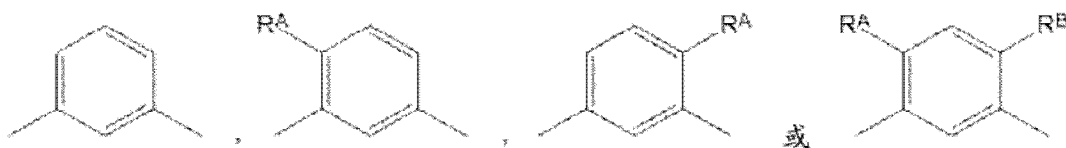
- [0563] (i) 卤素原子 (尤其是氟原子), 和
- [0564] (ii) 氰基,
- [0565] (d) 任选具有 1 至 3 个氰基的 C_{3-8} 环烷基 (尤其是环丙基), 和
- [0566] (e) C_{2-6} 炔基 (尤其是 1,1-二甲基丙-2-炔-1-基); 或
- [0567] (2) 任选具有 1 至 3 个选自下列的取代基的 5 或 6 元单环芳香杂环基团 (尤其是吡啶基, 吡啶基; 特别是吡啶基):
- [0568] (a) 卤素原子 (尤其是溴原子),
- [0569] (b) 任选具有 1 至 3 个卤素原子 (尤其是氟原子) 是 C_{1-6} 烷基 (尤其是甲基, 叔丁基),
- [0570] (c) C_{3-8} 环烷基 (尤其是环丙基), 和
- [0571] (d) 苯基;
- [0572] R^6 是
- [0573] (1) 卤素原子 (尤其是氯原子),
- [0574] (2) 氰基,
- [0575] (3) 硝基,
- [0576] (4) 羧基,
- [0577] (5) C_{1-6} 烷氧基-羰基 (尤其是甲氧羰基),
- [0578] (6) 氨基,
- [0579] (7) 二 C_{1-6} 烷基氨基 (尤其是二甲基氨基), 或
- [0580] (8) 任选具有 1 至 3 个羟基的 C_{1-6} 烷基 (尤其是甲基)。
- [0581] 化合物 (D):
- [0582] 式 (I) 的化合物或其盐, 其中
- [0583] R^1 是
- [0584] (1) 任选具有一个 3 至 8 元 (优选 5 或 6 元) 单环非芳香杂环基团 (尤其是哌嗪基) 的 C_{1-6} 烷基 (尤其是甲基), 其中单环非芳香杂环基团任选具有 1 至 3 个 C_{1-6} 烷基 (尤其是甲基); 或
- [0585] (2) C_{3-8} 环烷基 (尤其是环丙基);
- [0586] X 是 -O-;
- [0587] Y 是
- [0588]



- [0589] 其中环 A 是任选具有 1 至 3 个 (优选 1 或 2 个) 选自下列的取代基的苯环:
- [0590] (1) C_{1-6} 烷基 (尤其是甲基), 和
- [0591] (2) 卤素原子 (尤其是氟原子, 氯原子),
- [0592] 优选, 任选具有 1 至 3 个 (优选 1 或 2 个) 卤素原子 (尤其是氟原子, 氯原子) 的苯环,
- [0593] 优选,

[0594] Y 是

[0595]



[0596] 其中 R^A 和 R^B 各自独立地是卤素原子（尤其是氟原子，氯原子）；

[0597] Z 是

[0598] (1) $-\text{NHCO}-$ ；

[0599] (2) $-\text{NHCO}-\text{CH}_2-$ ；

[0600] (3) $-\text{NHCONH}-$ ；或

[0601] (4) $-\text{CONH}-$ ；

[0602] R^5 是

[0603] (1) 任选具有 1 至 3 个选自下列的取代基的苯基：

[0604] (a) 卤素原子（尤其是氯原子，溴原子），

[0605] (b) 任选具有 1 至 3 个选自下列的取代基的 C_{1-6} 烷基（尤其是甲基，异丙基，叔丁基）：

[0606] (i) 卤素原子（尤其是氟原子），和

[0607] (ii) 氰基，

[0608] (c) 任选具有 1 至 3 个选自下列的取代基的 C_{1-6} 烷氧基（尤其是甲氧基，异丙氧基，叔丁氧基）：

[0609] (i) 卤素原子（尤其是氟原子），和

[0610] (ii) 氰基，

[0611] (d) 任选具有 1 至 3 个氰基的 C_{3-8} 环烷基（尤其是环丙基），和

[0612] (e) C_{2-6} 炔基（尤其是 1,1-二甲基丙-2-炔-1-基）；或

[0613] (2) 任选具有 1 至 3 个选自下列的取代基的 5 或 6 元单环芳香杂环基团（尤其是吡啶基，吡啶基；特别是吡啶基）：

[0614] (a) 卤素原子（尤其是溴原子），

[0615] (b) 任选具有 1 至 3 个卤素原子（尤其是氟原子）是 C_{1-6} 烷基（尤其是甲基，叔丁基），

[0616] (c) C_{3-8} 环烷基（尤其是环丙基），和

[0617] (d) 苯基；

[0618] R^6 是氰基。

[0619] 化合物 (E)：

[0620] 2-氯-N-[3-({7-氰基-2-[(环丙基羰基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)苯基]-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酰胺（实施例 3），

[0621] N-{7-氰基-6-[4-氟-3-({4-(三氟甲基)苯基}氨基甲酰基)氨基]苯氧基}-1,3-苯并噻唑-2-基}环丙烷甲酰胺（实施例 32），

[0622] N-{7-氰基-6-[3-({3-(三氟甲基)苯基}乙酰基)氨基]苯氧基}-1,3-苯并噻唑-2-基}环丙烷甲酰胺（实施例 50），

[0623] N-{7- 氰基 -6-[3-({[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氨基甲酰基}氨基)苯氧基]-1,3- 苯并噻唑-2-基}环丙烷甲酰胺(实施例 51),

[0624] N-{7- 氰基 -6-[4- 氟 -3-({[3-(三氟甲基)苯基]乙酰基}氨基)苯氧基]-1,3- 苯并噻唑-2-基}环丙烷甲酰胺(实施例 53),

[0625] 或其盐。

[0626] 化合物 (F) :

[0627] 2- 氯 -N-[3-({7- 氰基 -2-[(环丙基羰基)氨基]-1,3- 苯并噻唑-6-基}氧基)苯基]-3-(1- 氰基 -1- 甲基乙基)苯甲酰胺(实施例 3),

[0628] N-{7- 氰基 -6-[4- 氟 -3-({[4-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯氧基]-1,3- 苯并噻唑-2-基}环丙烷甲酰胺(实施例 32),

[0629] N-{7- 氰基 -6-[3-({[3-(三氟甲基)苯基]乙酰基}氨基)苯氧基]-1,3- 苯并噻唑-2-基}环丙烷甲酰胺(实施例 50),

[0630] N-{7- 氰基 -6-[3-({[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氨基甲酰基}氨基)苯氧基]-1,3- 苯并噻唑-2-基}环丙烷甲酰胺(实施例 51),

[0631] N-{7- 氰基 -6-[4- 氟 -3-({[3-(三氟甲基)苯基]乙酰基}氨基)苯氧基]-1,3- 苯并噻唑-2-基}环丙烷甲酰胺(实施例 53)。

[0632] 当化合物 (I) 是盐时,这种盐的例子包括金属盐,铵盐,与有机碱成的盐,与无机酸成的盐,与有机酸成的盐,与碱性或酸性氨基酸成的盐,等等。金属盐的优选例子包括:碱金属盐,例如钠盐、钾盐等等;碱土金属盐,例如钙盐、镁盐、钡盐等等;铝盐,等等。与有机碱成的盐的优选例子包括与下列成的盐:三甲胺,三乙胺,吡啶,甲基吡啶,2,6- 二甲基吡啶,乙醇胺,二乙醇胺,三乙醇胺,环己胺,二环己基胺,N,N'- 二苄基乙二胺等等。与无机酸成的盐的优选例子包括与下列成的盐:盐酸,氢溴酸,硝酸,硫酸,磷酸等等。与有机酸成的盐的优选例子包括与下列有机酸成的盐:甲酸,乙酸,三氟乙酸,苯二甲酸,富马酸,草酸,酒石酸,马来酸,枸橼酸,琥珀酸,苹果酸,甲磺酸,苯磺酸,对甲苯磺酸等等。与碱性氨基酸成的盐的优选例子包括与下列成的盐:精氨酸,赖氨酸,鸟氨酸等等,与酸性氨基酸成的盐的优选例子包括与天冬氨酸、谷氨酸等等成的盐。

[0633] 这些当中,优选药学上可接受的盐。例如,当化合物具有酸性官能团时,可以列举无机盐,例如碱金属盐(例如钠盐,钾盐等等),碱土金属盐(例如钙盐,镁盐,钡盐等等)等等,铵盐等等;当化合物具有碱性官能团时,可以列举,例如,与无机酸成的盐,例如盐酸,氢溴酸,硝酸,硫酸,磷酸等等,或与有机酸成的盐,例如乙酸,苯二甲酸,富马酸,草酸,酒石酸,马来酸,枸橼酸,琥珀酸,甲磺酸,苯磺酸,对甲苯磺酸等等。

[0634] 下面描述化合物 (I) 的制备方法。

[0635] 在下面的反应中,用于起始原料的每一个化合物和合成中间体可以是盐。这种盐的实例包括化合物 (I) 的盐中所举例说明的那些盐。

[0636] 在下面的反应中,最终产物可以以反应混合物或粗品形式在下一个反应中使用。或者,可以利用本身已知的分离方法(例如,重结晶,蒸馏,色谱),从反应混合物中分离,并且用于下一个反应。

[0637] 在下面的反应中,除非另作说明,否则,烷基化反应、水解、胺化反应、酰胺化反应、酯化反应、醚化反应、氧化反应、还原反应、酰化反应、脲化反应、芳基偶合反应等等是

按照本身已知的方法进行的(例如,描述在下列中的方法:ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS, 第二版, ACADEMIC PRESS, INC., 1989; 描述在 Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc., 1989 中的方法), 等等。

[0638] 下面的反应中, 通过本身已知的组合化学反应, 所得到化合物的分子内官能团还可以转变为目标官能团。这种化学反应的实例包括烷基化反应, 水解反应, 胺化反应, 酰胺化反应, 酯化反应, 醚化反应, 氧化反应, 还原反应, 酰化反应, 脲化反应, 芳基偶合反应, 脱保护等等。

[0639] 下面的反应中, 当起始原料化合物或合成中间体具有氨基时, 可以将羧基、羟基、羰基或巯基(通常用于肽化学等等的保护基)以取代基形式引入到这些基团中, 并且根据需要, 在反应之后除去保护基, 可以得到目标化合物。

[0640] 氨基-保护基的实例包括甲酰基, C_{1-6} 烷基-羰基, C_{1-6} 烷氧基-羰基, 苯甲酰基, C_{7-10} 芳烷基-羰基(例如, 苄基羰基), C_{7-14} 芳烷氧基-羰基(例如, 苄氧羰基, 9-苄基甲氧羰基), 三苯甲基, 邻苯二甲酰基, N, N-二甲基氨基亚甲基, 取代的甲硅烷基(例如, 三甲硅烷基, 三乙基甲硅烷基, 二甲基苯基甲硅烷基, 叔丁基二甲基甲硅烷基, 叔丁基二乙基甲硅烷基), C_{2-6} 烯基(例如, 1-烯丙基)等等。这些基团可以任选具有 1 至 3 个选自卤素原子、 C_{1-6} 烷氧基和硝基的取代基。

[0641] 羧基-保护基的实例包括 C_{1-6} 烷基, C_{7-10} 芳烷基(例如, 苄基), 苯基, 三苯甲基, 取代的甲硅烷基(例如, 三甲硅烷基, 三乙基甲硅烷基, 二甲基苯基甲硅烷基, 叔丁基二甲基甲硅烷基, 叔丁基二乙基甲硅烷基), C_{2-6} 烯基(例如, 1-烯丙基)等等。这些基团可以任选具有 1 至 3 个选自卤素原子、 C_{1-6} 烷氧基和硝基的取代基。

[0642] 羟基-保护基的实例包括 C_{1-6} 烷基, 苯基, 三苯甲基, C_{7-10} 芳烷基(例如, 苄基), 甲酰基, C_{1-6} 烷基-羰基, 苯甲酰基, C_{7-10} 芳烷基-羰基(例如, 苄基羰基), 2-四氢吡喃基, 2-四氢呋喃基, 取代的甲硅烷基(例如, 三甲硅烷基, 三乙基甲硅烷基, 二甲基苯基甲硅烷基, 叔丁基二甲基甲硅烷基, 叔丁基二乙基甲硅烷基), C_{2-6} 烯基(例如, 1-烯丙基)等等。这些基团可以任选具有 1 至 3 个选自卤素原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和硝基的取代基。

[0643] 羰基保护基的例子包括: 环状缩醛(例如, 1,3-二噁烷), 非环状缩醛(例如, 二-(C_{1-6}) 烷基乙缩醛)等等。

[0644] 巯基-保护基的实例包括 C_{1-6} 烷基, 苯基, 三苯甲基, C_{7-10} 芳烷基(例如, 苄基), C_{1-6} 烷基-羰基, 苯甲酰基, C_{7-10} 芳烷基-羰基(例如, 苄基羰基), C_{1-6} 烷氧基-羰基, C_{6-14} 芳氧基-羰基(例如, 苯氧羰基), C_{7-14} 芳烷氧基-羰基(例如, 苄氧羰基, 9-苄基甲氧羰基), 2-四氢吡喃基, 单 C_{1-6} 烷基氨基-羰基(例如, 甲基氨基羰基, 乙基氨基羰基)等等。这些基团可以任选具有 1 至 3 个选自卤素原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和硝基的取代基。

[0645] 上述保护基可以按照本身已知的脱保护方法除去(例如, 在 Protective Groups in Organic Synthesis(John Wiley and Sons(1980))中描述的方法)。

[0646] 对下列反应中的缩写做以说明。

[0647] 作为溶剂的“卤代烃”的例子包括二氯甲烷, 氯仿, 四氯化碳, 1,2-二氯乙烷等等。

[0648] 作为溶剂的“芳香烃”的例子包括苯, 甲苯, 二甲苯等等。

[0649] 作为溶剂的“醇”的例子包括甲醇, 乙醇, 异丙醇, 叔丁醇, 苯酚等等。作为溶剂的“醚”的例子包括二乙醚, 四氢呋喃, 二噁烷等等。

[0650] 下面的反应中,碱是指无机碱或有机碱。这种碱的例子包括氢氧化钠,氢氧化钾,碳酸钠,碳酸钾,碳酸氢钠,碳酸氢钾,碳酸铯,三乙胺,N-乙基二异丙基胺,吡啶,N,N-二甲基氨基吡啶,甲醇钠,乙醇钠,叔丁醇钾,氢化钠,氨基钠,二氮杂双环十一烯 (DBU) 等等。

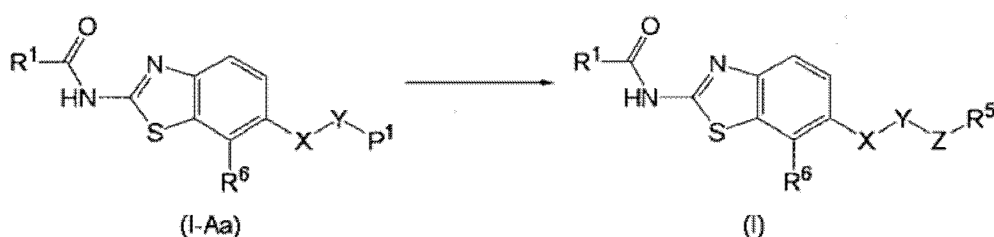
[0651] 下面的反应中,铵盐的例子包括盐酸吡啶,吡啶氢溴酸盐,吡啶对甲苯磺酸盐,喹啉盐酸盐,异喹啉盐酸盐,嘧啶盐酸盐,吡嗪盐酸盐,三嗪盐酸盐,盐酸三甲胺,盐酸三乙胺,N-乙基二异丙基胺盐酸盐等等。

[0652] 下面的反应中,钯复合物的例子包括乙酸钯,氯化钯,三(二亚苄基丙酮)二钯(0)等等。

[0653] 下面的反应中,膦配体的例子包括三苯基膦,2,2'-二(二苯基膦基)-1,1'-联萘(BINAP),二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦(X-phos)等等。

[0654] (制备方法 1)

[0655]



[0656] 其中 P^1 是可转变为 $-\text{Z-R}^5$ 的官能团,例如 $-\text{NHR}^3$ 等等,其它符号各自如以上所定义。

[0657] 在化合物(I)中,其中Z是选自下列基团的化合物:

[0658] (1) $-\text{C}^3\text{O}-$,

[0659] (2) $-\text{NR}^3\text{CO-W}^1-$,

[0660] (3) $-\text{NR}^3\text{CO-W}^1\text{-O}-$,

[0661] (4) $-\text{NR}^3\text{CO-W}^1\text{-O-W}^2-$,

[0662] (5) $-\text{NR}^3\text{CO-W}^1\text{-S}-$,

[0663] (6) $-\text{NR}^3\text{CO-W}^1\text{-NR}^4-$,

[0664] (7) $-\text{NR}^3\text{COO}-$,和

[0665] (8) $-\text{C}^3\text{O-CO}-$

[0666] 可以如下制备:例如,对其中 P^1 是 $-\text{NHR}^3$ 的化合物(I-Aa)进行转化反应,例如,本身已知的酰化等等。

[0667] 酰化反应可以如下进行:化合物(I-Aa)与相当于化合物(I)的 $-\text{Z-R}^5$ 部分的羧酸、酯或反应性衍生物(例如,酰基卤,酸酐,活性酯,咪唑酸化物(acid imidazolid)等等)进行反应。

[0668] 相对于1当量的化合物(I-Aa),所使用的羧酸、酯或反应性衍生物的量通常是1-10当量。

[0669] 根据需要,该反应可以在碱的存在下进行。

[0670] 相对于1当量的化合物(I-Aa),所使用的碱的量通常是1-10当量。

[0671] 另外,根据需要,该反应可以在缩合剂的存在下进行。这种缩合剂的例子包括碳二亚胺缩合试剂(例如,二环己基碳二亚胺,二异丙基碳二亚胺,1-乙基-3-二甲基氨基丙基碳二亚胺和其盐酸盐),磷酸缩合剂(例如,氰基磷酸二乙酯,叠氮磷酸二苯酯),N,

N' - 羰二咪唑, 2- 氯 -1, 3- 二甲基咪唑四氟硼酸盐, O-(7- 氮杂苯并三唑 -1- 基) -N, N, N', N' - 四甲基脲六氟磷酸盐等等。

[0672] 相对于 1 当量的化合物 (I-Aa), 所使用的缩合剂的量通常是 0.1-10 当量。

[0673] 对于该反应, 根据需要, 可以使用缩合促进剂 (例如, 1- 羟基 -7- 氮杂苯并三唑, 1- 羟基苯并三唑, N- 羟基琥珀酰亚胺, N- 羟基苯邻二甲酰亚胺)。

[0674] 相对于 1 当量的化合物 (I-Aa), 所使用的缩合促进剂的量通常是 0.1-10 当量。

[0675] 另外, 根据需要, 该反应可以在溶剂中进行。这种溶剂的例子包括卤代烃, 芳香烃, 醚, 乙腈, 乙酸乙酯, N, N- 二甲基甲酰胺, N, N- 二甲基乙酰胺, 1- 甲基 -2- 吡咯烷酮, 吡啶, 二甲亚砜, 六甲基磷酰胺等等。

[0676] 反应温度通常是 -30-120°C, 优选 0-100°C。

[0677] 反应时间通常是 0.1-30 小时。

[0678] 用作起始原料的化合物 (I-Aa) 可以利用下面列举的方法制备。

[0679] 相当于化合物 (I) 的 -Z-R⁵ 部分的羧酸、酯或反应性衍生物可以商购, 或可以利用本身已知的方法制备。

[0680] 在化合物 (I) 中, 其中 Z 是选自下列基团的化合物:

[0681] (1) -NR³CONR⁴,

[0682] (2) -NR³CONR⁴-W¹-, 和

[0683] (3) -NR³CONR⁴-W¹-O-

[0684] 可以如下制备: 例如, 对其中 P¹ 是 -NHR³ 的化合物 (I-Aa) 进行转化反应, 例如, 本身已知的脲化等等。

[0685] 该反应可以如下进行: 化合物 (I-Aa) 与相当于化合物 (I) 的 -Z-R⁵ 部分的反应性衍生物 (例如, 异氰酸酯, 氨基甲酰基氯, 氨基甲酸三氯乙基酯等等) 进行反应。

[0686] 相对于 1 当量的化合物 (I-Aa), 所使用的反应性衍生物的量通常是 1-10 当量。

[0687] 根据需要, 该反应可以在碱的存在下进行。

[0688] 相对于 1 当量的化合物 (I-Aa), 所使用的碱的量通常是 1-10 当量。

[0689] 另外, 根据需要, 该反应可以在溶剂中进行。这种溶剂的实例包括上述酰化反应中所举例说明的那些溶剂。

[0690] 反应温度通常是 -30-100°C。

[0691] 反应时间通常是 0.1-30 小时。

[0692] 用作起始原料的相当于化合物 (I) 的 -Z-R⁵ 部分的反应性衍生物可以商购, 或可以利用本身已知的方法制备。

[0693] 另外, 化合物 (I) 可以如下制备: 例如, 使用羰基化试剂, 例如三光气、羰基二咪唑等等, 将化合物 (I-Aa) (其中 P¹ 是 -NHR³) 转化为活性中间体 (例如氨基甲酰基氯, 氨基甲酰基咪唑酰胺等等), 并使该活性中间体与相当于化合物 (I) 的 -Z-R⁵ 部分的胺进行反应。

[0694] 相对于 1 当量的化合物 (I-Aa), 所使用的羰基化剂的量通常是 1-5 当量。

[0695] 相对于 1 当量的化合物 (I-Aa), 所使用的胺的量通常是 1-10 当量。

[0696] 根据需要, 该反应可以在碱的存在下进行。

[0697] 相对于 1 当量的化合物 (I-Aa), 所使用的碱的量通常是 1-10 当量。

[0698] 另外, 根据需要, 该反应可以在溶剂中进行。这种溶剂的实例包括上述酰化反应中

所举例说明的那些溶剂。

[0699] 反应温度通常是 $-30-100^{\circ}\text{C}$ 。

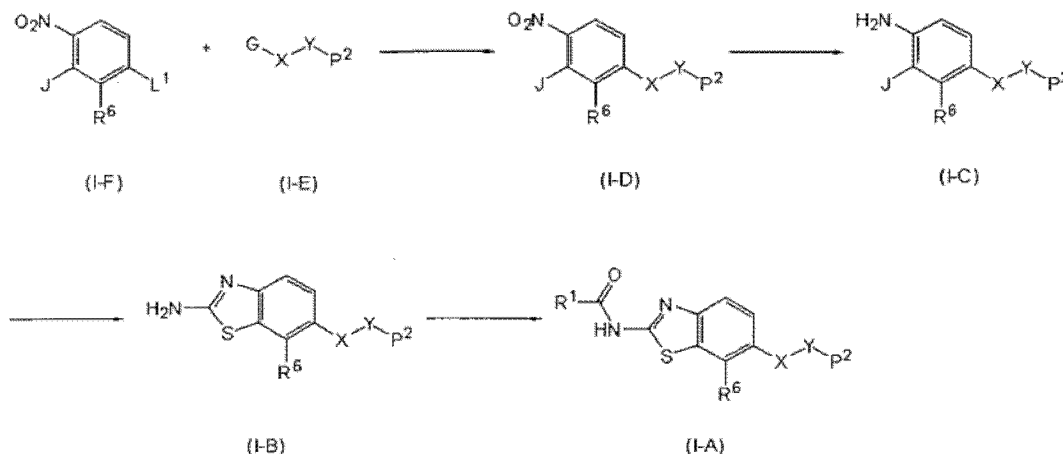
[0700] 反应时间通常是 0.1-30 小时。

[0701] 用作起始原料的相当于化合物 (I) 的 $-Z-R^5$ 部分的胺可以商购,或可以利用本身已知的方法制备。

[0702] 化合物 (I) 和化合物 (I-Aa) 可以按照用于制备下列化合物 (I-A) 的制备方法 A1、A2、B 或 C 来制备。

[0703] (制备方法 A1)

[0704]



[0705] 其中 L^1 是离去基团; G 是氢原子或金属原子 (例如, 碱金属, 例如锂, 钠, 钾, 铯等等; 碱土金属, 例如镁, 钙等等); P^2 是 $-Z-R^5$ 或 $-P^1$; J 是氢原子, $-\text{SR}^7$ 或 $-\text{SCN}$; R^7 是氢原子或巯基-保护基 (例如, 甲基, 苯基, 苄基, 叔丁基), 其它符号各自如以上所定义。

[0706] 离去基团 L^1 的例子包括

[0707] (1) 卤素原子 (例如, 氟, 氯, 溴, 碘);

[0708] (2) 下式代表的基团: $-\text{S}(\text{O})_k\text{R}^8$, 其中 k 是 0、1 或 2 的整数; R^8 是 C_{1-4} 烷基 (例如, 甲基, 乙基, 丙基, 叔丁基), C_{6-10} 芳基 (例如, 苄基, 苯基, 甲苯基) 等等; 或

[0709] (3) 式 $-\text{OR}^8$ 代表的基团, 其中 R^8 如以上所定义, 等等。

[0710] 化合物 (I-A) 可以如下制备: 使化合物 (I-B) 进行本身已知的官能团转化反应。

[0711] 例如, 使用式 R^1-COOH 代表的羧酸或其反应性衍生物 (例如, 酰基卤, 酸酐, 活性酯, 咪唑酸化物等等), 使化合物 (I-B) 进行本身已知的酰化反应, 并根据需要, 使得到的化合物进行本身已知的官能团转化反应, 由此可以制备化合物 (I-A)。

[0712] 可以用和上述制备方法 1 一样的方法来进行该酰化反应。

[0713] R^1-COOH 代表的羧酸和其反应性衍生物可以利用本身已知的方法来制备。

[0714] 可以由化合物 (I-C) 来制备化合物 (I-B)。

[0715] 例如, 使化合物 (I-C) (其中 J 是 $-\text{SR}^7$) 进行本身已知的脱保护反应使 J 转变为 $-\text{SH}$, 使其与溴化氰或 1,1-二-1H-咪唑-1-基甲亚胺反应, 由此可以制备化合物 (I-B)。

[0716] 相对于 1 当量的化合物 (I-C), 所使用的溴化氰或 1,1-二-1H-咪唑-1-基甲亚胺通常是 1-10 当量, 优选 1-5 当量。

[0717] 该反应优选在溶剂中进行。这种溶剂的例子包括卤代烃, 芳香烃, 醇, 醚, 丙酮, 乙腈, 乙酸乙酯, N,N -二甲基甲酰胺, N,N -二甲基乙酰胺, 1-甲基-2-吡咯烷酮, 二甲亚砜, 六

甲基磷酰胺,水或其混合溶剂等等。

[0718] 另外,该反应还可以在碱的存在下进行。

[0719] 相对于 1 当量的化合物 (I-C),所使用的碱的量通常是 0.1-10 当量,优选 0.1-2 当量。

[0720] 该反应可以在冷却下(通常大约 -78 至 20℃,优选大约 -10 至 10℃)、在室温下或在加热下(通常大约 40 至 200℃,优选大约 40 至 160℃)进行。

[0721] 反应时间通常是大约 1 至 30 小时,优选大约 1 至 20 小时,进一步优选大约 1 至 10 小时。

[0722] 另外,还可以通过化合物 (I-C) (其中 J 是 -SCN) 与酸在溶剂中反应,制备化合物 (I-B)。

[0723] 酸的例子包括盐酸,乙酸,硫酸等等。

[0724] 相对于 1 当量的化合物 (I-C),所使用的酸的量是 1-10 当量或在某些情况下为溶剂数量,优选 1-5 当量。

[0725] 对于溶剂,可以使用,例如,卤代烃,芳香烃,醇,醚,丙酮,乙腈,乙酸乙酯,N,N-二甲基甲酰胺,N,N-二甲基乙酰胺,1-甲基-2-吡咯烷酮,二甲亚砜,六甲基磷酰胺,水,乙酸或其混合溶剂等等。

[0726] 该反应可以在冷却下(通常大约 -78 至 20℃,优选大约 -10 至 10℃)、在室温下或在加热下(通常大约 40 至 200℃,优选大约 40 至 160℃)进行。

[0727] 反应时间通常是大约 1 至 30 小时,优选大约 1 至 20 小时,进一步优选大约 1 至 10 小时。

[0728] 另外,还可以通过化合物 (I-C) (其中 J 是氢原子) 与硫氰酸钾、硫氰酸钠或硫氰酸铵和溴反应,制备化合物 (I-B)。在这种情况下,R⁶ 优选是吸电子取代基,例如氰基,硝基,烷氧羰基等等。

[0729] 相对于 1 当量的化合物 (I-C),该反应中所使用的硫氰酸钾、硫氰酸钠或硫氰酸铵的量通常是 1-10 当量,优选 1-5 当量。

[0730] 相对于 1 当量的化合物 (I-C),所使用溴的量通常是 1-5 当量,优选 1-2 当量。

[0731] 该反应优选在溶剂中进行。对于这种溶剂,可以使用,例如,卤代烃,芳香烃,醇,醚,丙酮,乙腈,乙酸乙酯,N,N-二甲基甲酰胺,N,N-二甲基乙酰胺,1-甲基-2-吡咯烷酮,二甲亚砜,六甲基磷酰胺,水,乙酸或其混合溶剂等等。

[0732] 该反应可以在冷却下(通常大约 -78 至 20℃,优选大约 -10 至 10℃)、在室温下或在加热下(通常大约 40 至 200℃,优选大约 40 至 160℃)进行。

[0733] 反应时间通常是大约 1 至 30 小时,优选大约 1 至 20 小时,进一步优选大约 1 至 10 小时。

[0734] 另外,还可以通过化合物 (I-D) 进行本身已知的还原反应,制备化合物 (I-B)。

[0735] 例如,通过化合物 (I-D) (其中 J 是 -SCN) 进行还原反应,不通过化合物 (I-C) (其中 J 是 -SCN),可以直接制备化合物 (I-B)。

[0736] 此外,还可以在酸的存在下,通过化合物 (I-D) (其中 J 是 -SCN) 与还原铁进行反应,制备化合物 (I-B)。

[0737] 酸的例子包括盐酸,乙酸,硫酸等等。

[0738] 相对于 1 当量的化合物 (I-D), 所使用的酸的量是 1-20 当量或在某些情况下为溶剂数量, 优选 1-10 当量。

[0739] 相对于 1 当量的化合物 (I-D), 该反应中所使用的还原铁的量通常是 1-10 当量, 优选 1-5 当量。

[0740] 该反应优选在溶剂中进行。对于这种溶剂, 可以使用, 例如, 卤代烃, 芳香烃, 醇, 醚, 丙酮, 乙腈, 乙酸乙酯, N, N- 二甲基甲酰胺, N, N- 二甲基乙酰胺, 1- 甲基 -2- 吡咯烷酮, 二甲亚砜, 六甲基磷酰胺, 水, 乙酸或其混合溶剂等等。

[0741] 该反应可以在冷却下 (通常大约 -78 至 20°C, 优选大约 -10 至 10°C)、在室温下或在加热下 (通常大约 40 至 200°C, 优选大约 40 至 160°C) 进行。

[0742] 反应时间通常是大约 1 至 30 小时, 优选大约 1 至 20 小时, 进一步优选大约 1 至 10 小时。

[0743] 化合物 (I-D) 可以通过化合物 (I-E) 与化合物 (I-F) 的反应来制备。

[0744] 在化合物 (I-E) 中, G 主要是氢原子, 但可以是金属原子。

[0745] 相对于 1 当量的化合物 (I-F), 所使用的化合物 (I-E) 的量通常是 1-5 当量, 优选 1-2 当量。

[0746] 该反应优选在溶剂中进行。这种溶剂的例子包括卤代烃, 芳香烃, 醇, 醚, 丙酮, 乙腈, 乙酸乙酯, N, N- 二甲基甲酰胺, N, N- 二甲基乙酰胺, 1- 甲基 -2- 吡咯烷酮, 二甲亚砜, 六甲基磷酰胺, 水或其混合溶剂等等。

[0747] 另外, 碱或铵盐可以用于该反应。

[0748] 相对于 1 当量的化合物 (I-F), 所使用的碱或铵盐的量通常是 1-10 当量, 优选 1-2 当量。

[0749] 另外, 钯复合物或膦配体可以用作该反应的催化剂。

[0750] 相对于 1 当量的化合物 (I-F), 所使用的钯复合物的量通常是 0.05-10 当量, 优选 0.05-2 当量。

[0751] 相对于 1 当量的化合物 (I-F), 所使用的膦配体的量通常是 0.1-20 当量, 优选 0.1-4 当量。

[0752] 该反应可以在冷却下 (通常大约 -78 至 20°C, 优选大约 -10 至 10°C)、在室温下或在加热下 (通常大约 40 至 200°C, 优选大约 40 至 160°C) 进行。

[0753] 反应时间通常是大约 1 至 30 小时, 优选大约 1 至 20 小时, 进一步优选大约 1 至 10 小时。

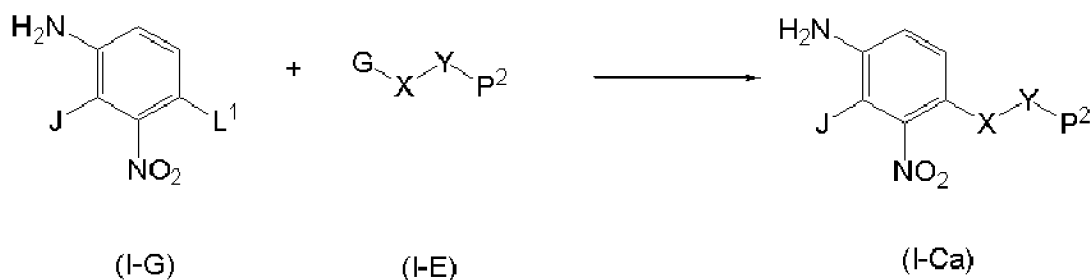
[0754] 另外, 该反应可以在微波照射下进行。

[0755] 用作该反应的起始原料的化合物 (I-E) 可以商购, 或可以利用本身已知的方法制备。

[0756] 另外, 化合物 (I-F) 可以商购, 或可以利用本身已知的方法制备。

[0757] (制备方法 A2)

[0758]



[0759] 其中每个符号如以上所定义。

[0760] 化合物 (I-Ca) 还可以通过化合物 (I-E) 与化合物 (I-G) 的反应来制备。

[0761] 相对于 1 当量的化合物 (I-G), 所使用的化合物 (I-E) 的量通常是 1-5 当量, 优选 1-2 当量。

[0762] 该反应优选在溶剂中进行。这种溶剂的例子包括卤代烃, 芳香烃, 醇, 醚, 丙酮, 乙腈, 乙酸乙酯, N,N-二甲基甲酰胺, N,N-二甲基乙酰胺, 1-甲基-2-吡咯烷酮, 二甲亚砜, 六甲基磷酰胺, 水或其混合溶剂等等。

[0763] 另外, 碱或铵盐可以用于该反应。

[0764] 相对于 1 当量的化合物 (I-G), 所使用的碱或铵盐的量通常是 1-10 当量, 优选 1-2 当量。

[0765] 另外, 钯复合物或膦配体可以用作该反应的催化剂。

[0766] 相对于 1 当量的化合物 (I-G), 所使用的钯复合物的量通常是 0.05-10 当量, 优选 0.05-2 当量。

[0767] 相对于 1 当量的化合物 (I-G), 所使用的膦配体的量通常是 0.1-20 当量, 优选 0.1-4 当量。

[0768] 该反应可以在冷却下 (通常大约 -78 至 20°C, 优选大约 -10 至 10°C)、在室温下或在加热下 (通常大约 40 至 200°C, 优选大约 40 至 160°C) 进行。

[0769] 反应时间通常是大约 1 至 30 小时, 优选大约 1 至 20 小时, 进一步优选大约 1 至 10 小时。

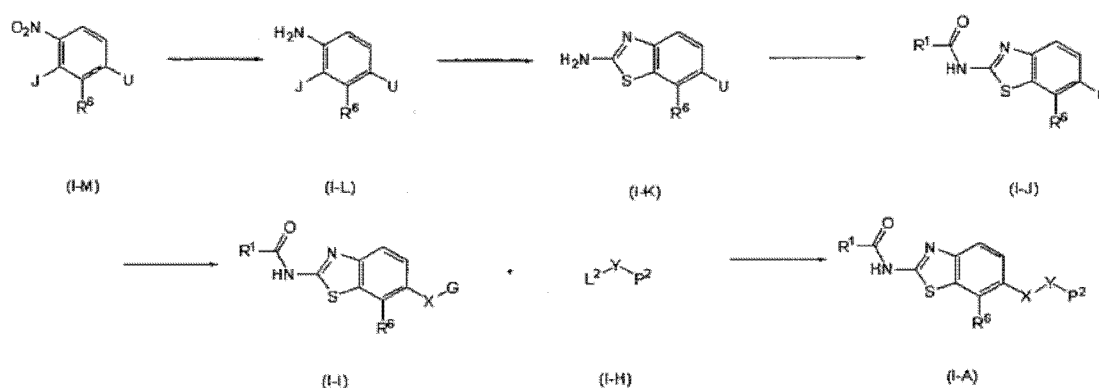
[0770] 另外, 该反应可以在微波照射下进行。

[0771] 用作该反应的起始原料的化合物 (I-E) 可以商购, 或可以利用本身已知的方法制备。

[0772] 另外, 化合物 (I-G) 可以商购, 或可以利用本身已知的方法制备。

[0773] (制备方法 B)

[0774]



[0775] 其中 L^2 是离去基团;U 是 $-X-G$ 或可转变为 $-X-G$ 的官能团(例如, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^9$ (R^9 是 C_{1-4} 烷基(例如,甲基,乙基,丙基,叔丁基), C_{6-10} 芳基(例如,苯基,甲苯基),或 C_{7-10} 芳烷基(例如,苄基));其它符号各自如以上所定义。

[0776] 通过化合物(I-I)与化合物(I-H)反应,可以制备化合物(I-A)。

[0777] 在化合物(I-H)中,对于离去基团 L^2 ,可以使用与上述离去基团 L^1 类似的离去基团。

[0778] 在化合物(I-I)中,G 主要是氢原子,但可以是金属原子。

[0779] 相对于 1 当量的化合物(I-H),所使用的化合物(I-I)的量通常是 1-5 当量,优选 1-2 当量。

[0780] 该反应优选在溶剂中进行。这种溶剂的例子包括卤代烃,芳香烃,醇,醚,丙酮,乙腈,乙酸乙酯,N,N-二甲基甲酰胺,N,N-二甲基乙酰胺,1-甲基-2-吡咯烷酮,二甲亚砜,六甲基磷酰胺,水或其混合溶剂等等。

[0781] 另外,碱或铵盐可以用于该反应。

[0782] 相对于 1 当量的化合物(I-H),所使用的碱或铵盐的量通常是 1-10 当量,优选 1-2 当量。

[0783] 另外,钯复合物或膦配体可以用作该反应的催化剂。

[0784] 相对于 1 当量的化合物(I-H),所使用的钯复合物的量通常是 0.05-10 当量,优选 0.05-2 当量。

[0785] 相对于 1 当量的化合物(I-H),所使用的膦配体的量通常是 0.1-20 当量,优选 0.1-4 当量。

[0786] 该反应可以在冷却下(通常大约 -78 至 20°C ,优选大约 -10 至 10°C)、在室温下或在加热下(通常大约 40 至 200°C ,优选大约 40 至 160°C)进行。

[0787] 反应时间通常是大约 1 至 30 小时,优选大约 1 至 20 小时,进一步优选大约 1 至 10 小时。

[0788] 另外,该反应可以在微波照射下进行。

[0789] 用作该反应的起始原料的化合物(I-H)可以商购,或可以利用本身已知的方法制备。

[0790] 通过对化合物(I-J)的 U 进行本身已知的官能团转化反应,可以制备化合物(I-I)。

[0791] 例如,化合物(I-I)(其中 $-X-G$ 是 $-\text{NH}_2$)可以利用本身已知的还原反应、由化合物(I-J)(其中 U 是 $-\text{NO}_2$)制备。此外,通过对该化合物进行本身已知的还原胺化反应、使用钯催化剂进行本身已知的偶合反应,等等,可以将甲基或氨基-保护基(例如苄基,叔丁基)引入到 $-X-G$ 代表的 $-\text{NH}_2$ 部分中。

[0792] 或者,对化合物(I-J)(其中 U 是 $-\text{OR}^9$)进行本身已知的脱保护,得到化合物(I-I),其中 $-X-G$ 是 $-\text{OH}$ 。

[0793] 用作起始原料的化合物(I-J)可以利用本身已知的方法制备。

[0794] 例如,化合物(I-J)可以如下制备:用和上述制备方法 A1 一样的方法,使化合物(I-K)和式 R^1-COOH 代表的羧酸或其反应性衍生物进行本身已知的酰化反应。

[0795] 用作起始原料的化合物(I-K)可以利用本身已知的方法制备。

[0796] 例如,可以由化合物(I-L)制备化合物(I-K)。

[0797] 例如,使化合物(I-L)(其中J是 $-\text{SR}^7$, R^7 如以上所定义)进行本身已知的脱保护反应,将J转化为 $-\text{SH}$,并使其与溴化氰或1,1-二-1H-咪唑-1-基甲亚胺反应,得到化合物(I-K)。

[0798] 相对于1当量的化合物(I-L),所使用的溴化氰或1,1-二-1H-咪唑-1-基甲亚胺通常是1-10当量,优选1-5当量。

[0799] 该反应优选在溶剂中进行。这种溶剂的例子包括卤代烃,芳香烃,醇,醚,丙酮,乙腈,乙酸乙酯,N,N-二甲基甲酰胺,N,N-二甲基乙酰胺,1-甲基-2-吡咯烷酮,二甲亚砜,六甲基磷酰胺,水或其混合溶剂等等。

[0800] 另外,该反应还可以在碱的存在下进行。

[0801] 相对于1当量的化合物(I-L),所使用的碱的量通常是0.1-10当量,优选0.1-2当量。

[0802] 该反应可以在冷却下(通常大约 -78 至 20°C ,优选大约 -10 至 10°C)、在室温下或在加热下(通常大约 40 至 200°C ,优选大约 40 至 160°C)进行。

[0803] 反应时间通常是大约1至30小时,优选大约1至20小时,进一步优选大约1至10小时。

[0804] 另外,还可以通过化合物(I-L)(其中J是 $-\text{SCN}$)与酸在溶剂中反应,制备化合物(I-K)。

[0805] 酸的例子包括盐酸,乙酸,硫酸等等。

[0806] 相对于1当量的化合物(I-L),所使用的酸的量是1-10当量或在某些情况下为溶剂数量,,优选1-5当量。

[0807] 对于溶剂,可以使用,例如,卤代烃,芳香烃,醇,醚,丙酮,乙腈,乙酸乙酯,N,N-二甲基甲酰胺,N,N-二甲基乙酰胺,1-甲基-2-吡咯烷酮,二甲亚砜,六甲基磷酰胺,水,乙酸或其混合溶剂等等。

[0808] 该反应可以在冷却下(通常大约 -78 至 20°C ,优选大约 -10 至 10°C)、在室温下或在加热下(通常大约 40 至 200°C ,优选大约 40 至 160°C)进行。

[0809] 反应时间通常是大约1至30小时,优选大约1至20小时,进一步优选大约1至10小时。

[0810] 另外,还可以通过化合物(I-L)(其中J是氢原子)与硫氰酸钾、硫氰酸钠或硫氰酸铵和溴反应,制备化合物(I-K)。在这种情况下,优选 R^6 是吸电子取代基,例如氰基,硝基, C_{1-6} 烷氧基-羰基等等。

[0811] 相对于1当量的化合物(I-L),该反应中所使用的硫氰酸钾、硫氰酸钠或硫氰酸铵的量通常是1-10当量,优选1-5当量。

[0812] 相对于1当量的化合物(I-L),所使用溴的量通常是1-5当量,优选1-2当量。

[0813] 该反应优选在溶剂中进行。对于这种溶剂,可以使用,例如,卤代烃,芳香烃,醇,醚,丙酮,乙腈,乙酸乙酯,N,N-二甲基甲酰胺,N,N-二甲基乙酰胺,1-甲基-2-吡咯烷酮,二甲亚砜,六甲基磷酰胺,水,乙酸或其混合溶剂等等。

[0814] 该反应可以在冷却下(通常大约 -78 至 20°C ,优选大约 -10 至 10°C)、在室温下或在加热下(通常大约 40 至 200°C ,优选大约 40 至 160°C)进行。

[0815] 反应时间通常是大约 1 至 30 小时,优选大约 1 至 20 小时,进一步优选大约 1 至 10 小时。

[0816] 用作起始原料的化合物 (I-L) 可以商购,或可以利用本身已知的方法制备。

[0817] 例如,使化合物 (I-M) 进行本身已知的还原反应,将硝基转化为氨基,可以制备化合物 (I-L)。

[0818] 或者,通过化合物 (I-M) (其中 J 是 -SCN) 进行还原反应,不通过化合物 (I-L) (其中 J 是 -SCN),可以直接制备化合物 (I-K)。

[0819] 另外,还可以在酸的存在下,通过化合物 (I-M) (其中 J 是 -SCN) 与还原铁进行反应,制备化合物 (I-K)。

[0820] 酸的例子包括盐酸,乙酸,硫酸等等。

[0821] 相对于 1 当量的化合物 (I-M),所使用的酸的量是 1-20 当量或在某些情况下为溶剂数量,优选 1-10 当量。

[0822] 相对于 1 当量的化合物 (I-M),该反应中所使用的还原铁的量是 1-10 当量,优选 1-5 当量。

[0823] 该反应优选在溶剂中进行。对于这种溶剂,可以使用,例如,卤代烃,芳香烃,醇,醚,丙酮,乙腈,乙酸乙酯,N,N-二甲基甲酰胺,N,N-二甲基乙酰胺,1-甲基-2-吡咯烷酮,二甲亚砜,六甲基磷酰胺,水,乙酸或其混合溶剂等等。

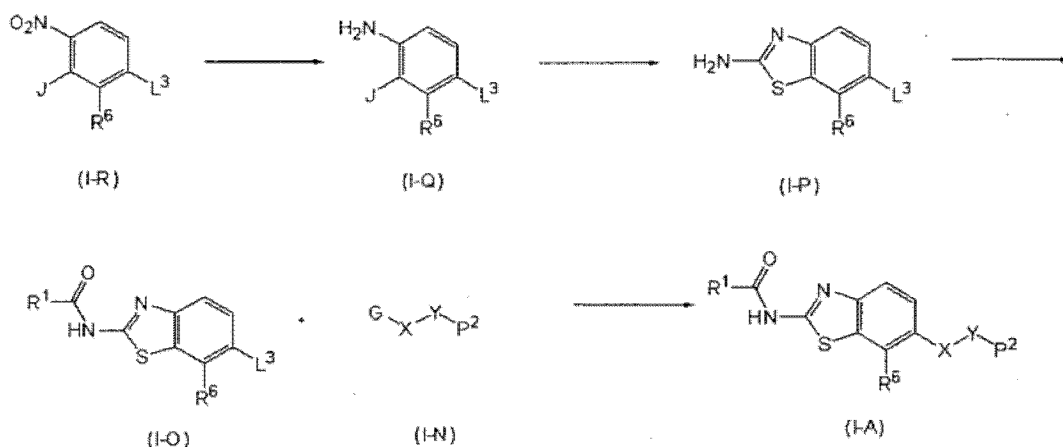
[0824] 该反应可以在冷却下(通常大约 -78 至 20°C,优选大约 -10 至 10°C)、在室温下或在加热下(通常大约 40 至 200°C,优选大约 40 至 160°C)进行。

[0825] 反应时间通常是大约 1 至 30 小时,优选大约 1 至 20 小时,进一步优选大约 1 至 10 小时。

[0826] 用作起始原料的化合物 (I-M) 可以商购,或可以利用本身已知的方法制备。

[0827] (制备方法 C)

[0828]



[0829] 其中 L³ 是离去基团;其它符号各自如以上所定义。

[0830] 化合物 (I-A) 可以通过化合物 (I-N) 与化合物 (I-O) 的反应来制备。

[0831] 在化合物 (I-N) 中,G 主要是氢原子,但可以是金属原子。

[0832] 在化合物 (I-O) 中,对于离去基团 L³,可以使用与上述离去基团 L¹ 类似的离去基团。

[0833] 相对于 1 当量的化合物 (I-O), 所使用的化合物 (I-N) 的量通常是 1-5 当量, 优选 1-2 当量。

[0834] 该反应优选在溶剂中进行。这种溶剂的例子包括卤代烃, 芳香烃, 醇, 醚, 丙酮, 乙腈, 乙酸乙酯, N,N- 二甲基甲酰胺, N,N- 二甲基乙酰胺, 1- 甲基 -2- 吡咯烷酮, 二甲亚砜, 六甲基磷酰胺, 水或其混合溶剂等等。

[0835] 另外, 碱或铵盐可以用于该反应。

[0836] 相对于 1 当量的化合物 (I-O), 所使用的碱或铵盐的量通常是 1-10 当量, 优选 1-2 当量。

[0837] 另外, 钯复合物或膦配体可以用作该反应的催化剂。

[0838] 相对于 1 当量的化合物 (I-O), 所使用的钯复合物的量通常是 0.05-10 当量, 优选 0.05-2 当量。

[0839] 相对于 1 当量的化合物 (I-O), 所使用的膦配体的量通常是 0.1-20 当量, 优选 0.1-4 当量。

[0840] 该反应可以在冷却下 (通常大约 -78 至 20°C, 优选大约 -10 至 10°C)、在室温下或在加热下 (通常大约 40 至 200°C, 优选大约 40 至 160°C) 进行。

[0841] 反应时间通常是大约 1 至 30 小时, 优选大约 1 至 20 小时, 进一步优选大约 1 至 10 小时。

[0842] 另外, 该反应可以在微波照射下进行。

[0843] 用作起始原料的化合物 (I-N) 可以商购, 或可以利用本身已知的方法制备。

[0844] 另外, 化合物 (I-O) 可以利用本身已知的方法制备。

[0845] 例如, 起始原料化合物 (I-O) 可以如下制备: 用和上述制备方法 A1 一样的方法, 使化合物 (I-P) 和式 $R^1\text{-COOH}$ 代表的羧酸或其反应性衍生物进行本身已知的酰化反应。

[0846] 用作起始原料的化合物 (I-P) 可以利用本身已知的方法制备。

[0847] 例如, 化合物 (I-P) 可以由化合物 (I-Q) 来制备。

[0848] 例如, 化合物 (I-P) 可以如下制备: 使化合物 (I-Q) (其中 J 是 $-\text{SR}^7$, R^7 如以上所定义) 进行本身已知的脱保护反应, 将 J 转化为 $-\text{SH}$, 而后使该化合物与溴化氰或 1, 1- 二 -1H- 咪唑 -1- 基甲亚胺反应。

[0849] 相对于 1 当量的化合物 (I-Q), 所使用的溴化氰或 1, 1- 二 -1H- 咪唑 -1- 基甲亚胺通常是 1-10 当量, 优选 1-5 当量。

[0850] 该反应优选在溶剂中进行。这种溶剂的例子包括卤代烃, 芳香烃, 醇, 醚, 丙酮, 乙腈, 乙酸乙酯, N,N- 二甲基甲酰胺, N,N- 二甲基乙酰胺, 1- 甲基 -2- 吡咯烷酮, 二甲亚砜, 六甲基磷酰胺, 水或其混合溶剂等等。

[0851] 另外, 该反应还可以在碱的存在下进行。

[0852] 相对于 1 当量的化合物 (I-Q), 所使用的碱的量通常是 0.1-10 当量, 优选 0.1-2 当量。

[0853] 该反应可以在冷却下 (通常大约 -78 至 20°C, 优选大约 -10 至 10°C)、在室温下或在加热下 (通常大约 40 至 200°C, 优选大约 40 至 160°C) 进行。

[0854] 反应时间通常是大约 1 至 30 小时, 优选大约 1 至 20 小时, 进一步优选大约 1 至 10 小时。

[0855] 另外,通过化合物 (I-Q) (其中 J 是 -SCN) 与酸在溶剂中反应,可以制备化合物 (I-P)。

[0856] 酸的例子包括盐酸,乙酸,硫酸等等。

[0857] 相对于 1 当量的化合物 (I-Q),所使用的酸的量是 1-10 当量或在某些情况下为溶剂数量,优选 1-5 当量。

[0858] 对于溶剂,可以使用,例如,卤代烃,芳香烃,醇,醚,丙酮,乙腈,乙酸乙酯, N, N- 二甲基甲酰胺, N, N- 二甲基乙酰胺, 1- 甲基 -2- 吡咯烷酮,二甲亚砜,六甲基磷酰胺,水,乙酸或其混合溶剂等等。

[0859] 该反应可以在冷却下 (通常大约 -78 至 20℃, 优选大约 -10 至 10℃)、在室温下或在加热下 (通常大约 40 至 200℃, 优选大约 40 至 160℃) 进行。

[0860] 反应时间通常是大约 1 至 30 小时,优选大约 1 至 20 小时,进一步优选大约 1 至 10 小时。

[0861] 另外,可以通过化合物 (I-Q) (其中 J 是氢原子) 与硫氰酸钾、硫氰酸钠或硫氰酸铵和溴反应,制备化合物 (I-P)。

[0862] 相对于 1 当量的化合物 (I-Q),该反应中所使用的硫氰酸钾、硫氰酸钠或硫氰酸铵的量通常是 1-10 当量,优选 1-5 当量。

[0863] 相对于 1 当量的化合物 (I-Q),所使用溴的量通常是 1-5 当量,优选 1-2 当量。

[0864] 该反应优选在溶剂中进行。对于这种溶剂,可以使用,例如,卤代烃,芳香烃,醇,醚,丙酮,乙腈,乙酸乙酯, N, N- 二甲基甲酰胺, N, N- 二甲基乙酰胺, 1- 甲基 -2- 吡咯烷酮,二甲亚砜,六甲基磷酰胺,水,乙酸或其混合溶剂等等。

[0865] 该反应可以在冷却下 (通常大约 -78 至 20℃, 优选大约 -10 至 10℃)、在室温下或在加热下 (通常大约 40 至 200℃, 优选大约 40 至 160℃) 进行。

[0866] 反应时间通常是大约 1 至 30 小时,优选大约 1 至 20 小时,进一步优选大约 1 至 10 小时。

[0867] 用作起始原料的化合物 (I-Q) 可以商购,或可以利用本身已知的方法制备。

[0868] 例如,可以使化合物 (I-R) 进行本身已知的还原反应,将硝基转化为氨基,制备化合物 (I-Q)。

[0869] 或者,还可以通过化合物 (I-R) (其中 J 是 -SCN) 进行还原反应,不通过化合物 (I-Q) (其中 J 是 -SCN),直接制备化合物 (I-P)。

[0870] 另外,还可以在酸的存在下,通过化合物 (I-R) (其中 J 是 -SCN) 与还原铁反应,制备化合物 (I-P)。

[0871] 酸的例子包括盐酸,乙酸,硫酸等等。

[0872] 相对于 1 当量的化合物 (I-R),所使用的酸的量是 1-20 当量或在某些情况下为溶剂数量,优选 1-10 当量。

[0873] 相对于 1 当量的化合物 (I-R),该反应中所使用的还原铁的量通常是 1-10 当量,优选 1-5 当量。

[0874] 该反应优选在溶剂中进行。对于这种溶剂,可以使用,例如,卤代烃,芳香烃,醇,醚,丙酮,乙腈,乙酸乙酯, N, N- 二甲基甲酰胺, N, N- 二甲基乙酰胺, 1- 甲基 -2- 吡咯烷酮,二甲亚砜,六甲基磷酰胺,水,乙酸或其混合溶剂等等。

[0875] 该反应可以在冷却下（通常大约 -78 至 20℃，优选大约 -10 至 10℃）、在室温下或在加热下（通常大约 40 至 200℃，优选大约 40 至 160℃）进行。

[0876] 反应时间通常是大约 1 至 30 小时，优选大约 1 至 20 小时，进一步优选大约 1 至 10 小时。

[0877] 用作起始原料的化合物 (I-R) 可以商购，或可以利用本身已知的方法制备。

[0878] 化合物 (I) 可以通过本身已知的方法分离和纯化，例如相转移，浓缩，溶剂提取，分馏，液体转化，结晶，重结晶，色谱等等。当以游离化合物形式获得化合物 (I) 时，可以利用本身已知的方法或与其类似的方法将其转变为目标盐。反之，当以盐形式得到化合物时，可以利用本身已知的方法或与其类似的方法将其转变为游离形式。

[0879] 化合物 (I) 可以以前体药物形式使用。式 (I) 化合物的前体药物是指：在活体中、在生理条件下由于酶、胃酸等等的反应而能够转变为化合物 (I) 的化合物，即，通过氧化、还原、水解反应等等（视酶而定）而能够转变为化合物 (I) 的化合物，通过水解反应（由于胃酸）而能够转变为化合物 (I) 的化合物，等等。

[0880] 化合物 (I) 的前体药物可以是

[0881] (1) 如下获得的化合物：使化合物 (I) 中的氨基酰化、烷基化或磷酸化（例如，使化合物 (I) 中的氨基乙酰化、丙氨酰化、戊氨基羰基化、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基) 甲氧羰基化、四氢呋喃基化、吡咯烷基甲基化、新戊酰氧基甲基化、叔丁基化、乙氧羰基化、叔丁氧羰基化、乙酰化或环丙基羰基化所获得的化合物）；

[0882] (2) 使化合物 (I) 中的羟基酰化、烷基化、磷酸化或硼酸化所获得的化合物（例如，使化合物 (I) 中的羟基乙酰化、棕榈酰化、丙酰化、新戊酰化、琥珀酰化、富马酰化、丙氨酰化或二甲基氨基甲基羰基化所获得的化合物）；

[0883] (3) 使化合物 (I) 中的羧基酯化或酰胺化所获得的化合物（例如，使化合物 (I) 中的羧基乙基酯化、苯基酯化、羧甲基酯化、二甲基氨基甲基酯化、新戊酰氧基甲基酯化、乙氧基羰基氧基乙基酯化、酞基酯化、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基) 甲基酯化、环己基氧基羰基乙基酯化或甲基酰胺化所获得的化合物），等等。这些化合物中的任何一个化合物可以利用本身已知的方法、由化合物 (I) 来制备。

[0884] 化合物 (I) 的前体药物也可以是在生理条件下能够转变为化合物 (I) 的化合物，例如，描述在下列中的那些：IYAKUHIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals), Vol. 7, Design of Molecules, p. 163-198, HIROKAWA SHOTEN (1990) 出版。

[0885] 当化合物 (I) 具有异构体（例如旋光异构体、立体异构体、位置异构体或旋转异构体等等）时，任何异构体和其混合物包括在化合物 (I) 的范围中。例如，当化合物 (I) 具有旋光异构体时，从消旋体中分离出来的旋光异构体也包括在化合物 (I) 的范围内。这种异构体可以利用本身已知的合成方法或分离方法（例如，浓缩，溶剂提取，柱色谱，重结晶等等）以单独的产物形式获得。

[0886] 化合物 (I) 可以是晶体，单一晶体和晶体混合物两者包括在化合物 (I) 的范围中。晶体可以按照本身已知的结晶方法、通过结晶来产生。

[0887] 化合物 (I) 可以是水合物、非水合物、溶剂化物或非溶剂化物，它们都包括在化合物 (I) 的范围内。

[0888] 用同位素（例如， ^3H ， ^{14}C ， ^{35}S ， ^{125}I 等等）标记的化合物也包括在化合物 (I) 中。

[0889] 此外,氘转化形式(其中¹H转变为²H(D))也包括在化合物(I)中。

[0890] 化合物(I)或其前体药物(在说明书中,有时缩写为“本发明的化合物”)具有Raf(尤其是B-Raf)抑制活性,并且可以提供用于预防或治疗癌症的临床上有用的药剂,癌症生长抑制剂,癌症转移抑制剂。另外,本发明的化合物可以用于预防或治疗哺乳动物的B-Raf依赖性疾病。

[0891] 本发明的化合物还具有对血管内皮生长因子受体(VEGFR;尤其是VEGFR2)抑制活性。

[0892] 本发明的化合物对Raf(尤其是B-Raf)显示了强的抑制活性。由于本发明的化合物在效能、药物动力学(吸收,分配,代谢,排泄等等)、溶解度(水溶性等等)、与其它药物产品相互作用、安全(急性毒性,慢性毒性,遗传毒性,生殖毒性,心脏中毒,致癌性等等)、稳定性(化学稳定性,对酶的稳定性,等等)等等方面还具有优越性,所以它作为药物有用。

[0893] 相应地,本发明的化合物用作哺乳动物(例如,小鼠,大鼠,仓鼠,兔子,猫,狗,牛,羊,猴子,人,等等)的Raf(尤其是,B-Raf)抑制剂有用。

[0894] 本发明的化合物用作药物,例如,下列疾病的预防或治疗剂:Raf相关的疾病(增殖疾病,免疫性疾病,炎性疾病,例如,癌症[例如,结肠直肠癌(例如,家族性结肠直肠癌,遗传性非息肉结肠直肠癌,胃肠基质肿瘤),肺癌(例如,非小细胞肺癌,小细胞肺癌,恶性间皮瘤),间皮瘤,胰腺癌(例如,胰管癌),胃癌(例如,乳头状腺癌,粘液腺癌,腺鳞癌),乳腺癌(例如,浸润性乳管癌,乳腺原位导管癌,炎症性乳腺癌),卵巢癌(例如,卵巢上皮癌,性腺外生殖细胞肿瘤,卵巢生殖细胞肿瘤,卵巢低度潜在肿瘤),前列腺癌(例如,激素依赖性前列腺癌,非激素依赖性前列腺癌),肝癌(例如,原发性肝癌,肝外的胆管癌),甲状腺癌(例如,髓质甲状腺癌),肾癌(例如,肾细胞恶性肿瘤,肾盂和输尿管移行性细胞癌),子宫癌,脑肿瘤(例如,松果体星形细胞瘤,纤维状细胞性星形细胞瘤,扩散性星形细胞瘤,多形性成胶质细胞瘤),黑素瘤,肉瘤,膀胱癌,包括多重骨髓瘤的血液癌症]),血管生成,糖尿病性视网膜病,类风湿性关节炎,银屑病,动脉粥样硬化,再狭窄,心力衰竭,卡波济氏肉瘤,COPD(慢性阻塞性肺病),囊性纤维化,疼痛,哮喘,子宫内膜异位,囊肾,肾炎,肝炎,皮炎,炎症,例如骨关节炎等等,高血压症等等;癌症生长抑制剂;癌症转移抑制剂;细胞凋亡促进剂等等。

[0895] 在这些当中,其对结肠直肠癌、肺癌、胰腺癌、胃癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、肝癌、甲状腺癌、肾癌、脑肿瘤、黑素瘤、膀胱癌和血癌是有效的。尤其是,本发明的化合物对于黑素瘤、甲状腺癌、肺癌、结肠直肠癌、卵巢癌、前列腺癌或肾癌是有效的。

[0896] 本发明的化合物可以按照原状口服或胃肠外给予,或与药理学可接受的载体混合给予。

[0897] 用于口服的本发明化合物的剂型是,例如,口服制剂,例如片剂(包括糖衣片剂,薄膜包衣片剂,舌下片剂,口腔含片,口腔快速累积片剂),丸剂,颗粒剂,粉剂,胶囊剂(包括软胶囊,微囊),糖浆剂,乳剂,混悬剂,膜剂(例如,口腔粘膜粘附薄膜)等等。

[0898] 肠胃外给药的剂型是,例如,注射剂、注射剂、滴剂、栓剂等等。另外,通过将该化合物与合适基质(例如,丁酸的聚合物,羟基乙酸的聚合物,丁酸-羟基乙酸的共聚物,丁酸聚合物和羟基乙酸聚合物的混合物,聚甘油脂肪酸酯等等)组合,可有效制备持续释放制剂。

[0899] 对于制备本发明化合物的上述剂型的方法,可以使用相关领域通常使用的已知的

制备方法（例如，在日本药典中描述的方法）。当制备上述剂型时，根据制备需要，可以适当地加入药学领域通常使用的适量的添加剂，例如赋形剂，粘合剂，崩解剂，润滑剂，甜味剂，表面活性剂，悬浮剂，乳化剂等等。

[0900] 当将本发明的化合物制备成片剂时，例如，可以通过加入赋形剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等等来制备，当制备丸剂或颗粒剂时，可以通过加入赋形剂、粘合剂、崩解剂等等来制备。当制备粉剂或胶囊剂时，可以通过加入赋形剂等等来制备，当制备糖浆剂时，可以通过加入甜味剂等等来制备，当制备乳剂或混悬剂时，可以通过加入悬浮剂、表面活性剂、乳化剂等等来制备。

[0901] 赋形剂的例子包括乳糖，蔗糖，葡萄糖，淀粉，蔗糖，微晶纤维素，粉末甘草，甘露糖醇，碳酸氢钠，磷酸钙，硫酸钙等等。

[0902] 粘合剂的例子包括：5-10wt% 淀粉液体糊剂，10-20wt% 阿拉伯胶溶液或凝胶溶液，1-5wt% 黄蓍胶溶液，羧甲基纤维素溶液，海藻酸钠溶液，甘油等等。

[0903] 崩解剂的例子包括淀粉，碳酸钙等等。

[0904] 润滑剂的例子包括硬脂酸镁，硬脂酸，硬脂酸钙，精制滑石粉等等。

[0905] 甜味剂的例子包括葡萄糖，果糖，转化糖，山梨糖醇，木糖醇，甘油，单糖浆等等。

[0906] 表面活性剂的例子包括十二烷基磺酸钠，聚山梨酸酯 80，脱水山梨糖醇单脂肪酸酯，聚氧乙烯 40 硬脂酸酯等等。

[0907] 悬浮剂的例子包括阿拉伯胶，海藻酸钠，羧甲基纤维素钠，甲基纤维素，膨润土等等。

[0908] 乳化剂的例子包括阿拉伯胶，黄蓍胶，凝胶，聚山梨酸酯 80 等等。

[0909] 此外，当在上述剂型中制备本发明的化合物时，根据需要，可以加入制剂领域典型使用的适量的着色剂，防腐剂，香料，矫正剂，稳定剂，增稠剂等等。

[0910] 对于注射剂，可以列举静脉注射以及皮下注射、皮内注射、肌肉注射、滴剂等等，对于持续释放制剂，可以列举离子电渗透皮药剂等等。

[0911] 这种注射剂是用本身已知的方法制备的，或通过将本发明的化合物在灭菌水或油状液体中溶解、悬浮或乳化来制备的。对于注射剂的含水液体，可以列举生理盐水，含有葡萄糖或其它助剂药物（例如，D- 山梨糖醇，D- 甘露糖醇，氯化钠等等）的等渗溶液等等，并且它们可以与合适增溶剂（例如醇（例如，乙醇），多元醇（例如，丙二醇，聚乙二醇），非离子型表面活性剂（例如，聚山梨酸酯 80，HCO-50）等等）组合使用。对于油状液体，可以列举芝麻油、大豆油等等，其可以与增溶剂例如苯甲酸苄酯、苯甲醇等等组合使用。另外，可以混合缓冲液（例如，磷酸盐缓冲液，乙酸钠缓冲液），无痛化剂（例如，苯扎氯铵，盐酸普鲁卡因等等），稳定剂（例如，人血清白蛋白，聚乙二醇等等），防腐剂（例如，苯甲醇，苯酚等等）等等。制备的注射剂通常填充在安瓿中。

[0912] 尽管本发明药物中的本发明化合物的含量可以根据药物制剂的形式而改变，但相对于整个制剂，通常为大约 0.01 至 100wt%，优选大约 2 至 85wt%，更优选大约 5 至 70wt%。

[0913] 尽管本发明药物中的添加剂的含量可以根据药物制剂的形式而改变，但相对于整个制剂，通常为大约 1 至 99.9wt%，优选大约 10 至 90wt%。

[0914] 本发明的化合物是稳定和低毒性的，并且可以安全地使用。尽管日剂量根据患者的病症和体重、化合物的种类、给药途径等等而改变，但例如在患者口服给药治疗癌症的情

况下,成年人(大约60kg体重)的日剂量大约为1至1000mg活性组分(本发明的化合物),优选大约3至300mg,更优选大约10至200mg,每天可以单次给药,或每天分为2或3份给药。

[0915] 当胃肠外给予本发明的化合物时,通常以液体形式(例如,注射剂)给予。尽管剂量根据给药患者、靶器官、症状、给药方法等等而改变,但以注射剂形式给药,相对于1kg体重,剂量是例如大约0.01mg至大约100mg,优选大约0.01至大约50mg,更优选大约0.01至大约20mg,优选静脉注射给药。

[0916] 本发明的化合物可以与其它药物同时使用。具体地说,本发明的化合物可以与药物例如激素治疗剂、化疗剂、免疫治疗剂、抑制细胞生长因子或细胞生长因子受体等等的作用的药物一起使用。在下文中,将可以与本发明的化合物组合使用的药物缩写为“并用药物”。

[0917] “激素治疗剂”的例子包括:磷雌酚,己烯雌酚(diethylstilbestrol),氯烯雌醚,醋酸甲羟孕酮,醋酸甲地孕酮,醋酸氯地孕酮,醋酸环丙孕酮,达那唑,烯丙雌醇,孕三烯酮(gestrinone),美帕曲星,雷洛昔芬,奥美昔芬(ormeloxifene),左美洛昔芬,抗雌激素类(例如,枸橼酸他莫昔芬,枸橼酸托瑞米芬),丸剂制剂,美雄烷,睾内酯(testrolactone),氨鲁米特,LH-RH激动剂(例如,醋酸性瑞林,布舍瑞林,亮丙瑞林),屈洛昔芬,环硫雄醇,炔雌醇磺酸酯,芳香酶抑制剂(例如,盐酸法罗唑啉,阿那曲唑,来曲唑(retrozole),依西美坦,伏氯唑,福美坦),抗雄激素(例如,氟他胺,比卡鲁胺(bicartamide),尼鲁米特), 5α -还原酶抑制剂(例如,非那雄胺,依立雄胺),肾上腺皮质激素药物(例如,地塞米松,泼尼松龙,倍他米松,曲安西龙),雄激素合成抑制剂(例如,阿比特龙),类视黄醇和阻止类视黄醇代谢的药物(例如,利阿唑),等等。

[0918] “化疗剂”的例子包括烷基化剂,代谢拮抗剂,抗癌剂抗生素,植物衍生的抗癌剂,等等。

[0919] “烷基化剂”的例子包括:氮芥,氮芥-N-氧化物盐酸盐,chlorambutyl,环磷酰胺,异环磷酰胺,硫替派,卡波醌,英丙舒凡(Improsulfan)甲苯磺酸盐,白消安,盐酸尼莫司汀,二溴甘露醇,美法仑,达卡巴嗪,雷莫司汀(Ranimustine),雌莫司汀磷酸钠,三亚胺嗪,卡莫司汀,罗莫司汀,链脲菌素,哌酰溴烷,依托格鲁,卡铂,顺铂,米帕,奈达铂,奥沙利铂,六甲蜜胺,氨莫司汀,二溴螺氯铵(dibrospidium hydrochloride),福莫司汀,松龙苯芥,噻嘧替派(Pumitepa),苯达莫司汀(ribomustin),替莫唑胺,曲奥舒凡(treosulphan),氯乙环磷酰胺,净司他丁斯酯,阿多来新,半胱胺亚硝脲(cystemustine),比折来新,其DDS制剂,等等。

[0920] “代谢拮抗剂”的例子包括:巯基嘌呤,6-巯基嘌呤核糖核苷,硫肌苷,甲氨喋呤,培美曲塞(Pemetrexed),依诺他滨,阿糖胞苷,阿糖胞苷十八烷基磷酸钠,盐酸环胞苷,5-FU药物(例如,氟尿嘧啶,替加氟,UFT,去氧氟尿苷,卡莫氟,gallocitabine,乙嘧替氟,卡培他滨),氨蝶呤(aminopterin),奈拉滨(nelzarabine),亚叶酸钙,tabloid,苷氨巯嘌呤(butocine),亚叶酸钙,左亚叶酸钙,克拉屈滨,乙嘧替氟,氟达拉滨,吉西他滨,羟基脲,喷司他丁,吡曲克辛,碘苷,丙脒脲,thiazophrine,氨莫司汀,苯达莫司汀,其DDS制剂,等等。

[0921] “抗癌剂抗生素”的例子包括:放线菌素-D,放线菌素-C,丝裂霉素-C,色霉素-A3,盐酸博来霉素,硫酸博来霉素,硫酸培洛霉素,盐酸柔红霉素,盐酸多柔比星,盐酸阿柔比

星, 盐酸吡柔比星, 盐酸表柔比星, 新制癌菌素, 光辉霉素, 肉瘤霉素, 嗜癌霉素, 米托坦, 盐酸佐柔比星, 盐酸米托蒽醌, 盐酸伊达比星, 其 DDS 制剂, 等等。

[0922] “植物-衍生的抗癌剂”的例子包括: 依托泊苷, 磷酸依托泊苷, 硫酸长春碱, 硫酸长春花新碱, 硫酸去乙酰长春酰胺, 替尼泊苷, 太平洋紫杉醇, 多西他赛, 长春瑞宾, 其 DDS 制剂, 等等。

[0923] “免疫治疗剂”的例子包括: 生物反应调节剂(例如, 溶链菌制剂(picibanil), 云芝多糖(krestin), 西佐喃, 蘑菇多糖, 乌苯美司, 干扰素, 白细胞介素, 巨噬细胞菌落-刺激因子, 粒细胞菌落-刺激因子, 红细胞生成素, 淋巴细胞毒素, BCG 卡介苗, 小棒状杆菌, 左旋四咪唑, 多糖 K, 丙考达唑(procodazole), 抗 CTLA4 抗体), 等等。

[0924] “抑制细胞生长因子或细胞生长因子受体的作用的药物”的“细胞生长因子”的例子包括可促进细胞增殖的任何物质, 其正常地是具有至多 20,000 分子量的肽, 其在低浓度下通过与受体结合能够显示它们的活性, 包括:

[0925] (1) EGF(表皮生长因子)或与 EGF 具有基本上相同活性的物质[例如, TGF α],

[0926] (2) 胰岛素或与胰岛素具有基本上相同活性的物质[例如, 胰岛素, IGF(胰岛素样生长因子)-1, IGF-2],

[0927] (3) FGF(成纤维细胞生长因子)或具有与 FGF 基本上相同活性的物质[例如, 酸性 FGF, 碱性 FGF, KGF(角质形成细胞生长因子), FGF-10], 和

[0928] (4) 其它细胞生长因子[例如, CSF(克隆刺激因子), EPO(红细胞生成素), IL-2(白细胞介素-2), NGF(神经生长因子), PDGF(血小板生长因子), TGF β (转化生长因子 β), HGF(肝细胞生长因子), VEGF(血管内皮生长因子), 神经生长因子(herregulin), 血管生成素, 等等]。

[0929] “细胞生长因子受体”的例子包括: 能够与上述细胞生长因子结合的任何受体, 包括 EGF 受体, 神经生长因子(herregulin)受体(例如, HER³), 胰岛素受体, IGF 受体-1, IGF 受体-2, FGF 受体-1 或 FGF 受体-2, VEGF 受体, 血管生成素受体(例如, Tie2), PDGF 受体, 等等。

[0930] 对于“抑制细胞生长因子或细胞生长因子受体的作用的药物”, 可以使用 EGF 抑制剂, TGF α 抑制剂, 神经生长因子(herregulin)抑制剂, 胰岛素抑制剂, IGF 抑制剂, FGF 抑制剂, KGF 抑制剂, CSF 抑制剂, EPO 抑制剂, IL-2 抑制剂, NGF 抑制剂, PDGF 抑制剂, TGF β 抑制剂, HGF 抑制剂, VEGF 抑制剂, 血管生成素抑制剂, EGF 受体抑制剂, HER2 抑制剂, HER4 抑制剂, 胰岛素受体抑制剂, IGF-1 受体抑制剂, IGF-2 受体抑制剂, FGF 受体-1 抑制剂, FGF 受体-2 抑制剂, FGF 受体-3 抑制剂, FGF 受体-4 抑制剂, VEGF 受体抑制剂, Tie-2 抑制剂, PDGF 受体抑制剂, Abl 抑制剂, Raf 抑制剂, FLT3 抑制剂, c-Kit 抑制剂, Src 抑制剂, PKC 抑制剂, Trk 抑制剂, Ret 抑制剂, mTOR 抑制剂, Aurora 抑制剂, PLK 抑制剂, MEK(MEK1/2) 抑制剂, MET 抑制剂, CDK 抑制剂, Akt 抑制剂, ERK 抑制剂等等。对于更具体的这种药剂, 使用抗 VEGF 抗体(例如, 贝伐单抗), 抗 HER2 抗体(例如, 曲妥珠单抗, 帕妥珠单抗(Pertuzumab)), 抗 EGFR 抗体(例如, 西妥昔单抗, 帕尼单抗(panitumumab), 马妥珠单抗(Matuzumab), 尼妥珠单抗(Nimotuzumab)), 抗 VEGFR 抗体, 伊马替尼, 埃洛替尼, 吉非替尼, 索拉非尼(sorafenib), 舒尼替尼(Sunitinib), 达沙替尼, 拉帕替尼(lapatinib), 瓦他拉尼(Vatalanib), 4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基-7-[3-(1-吡咯烷

基)丙氧基]喹唑啉(AZD-2171),来妥替尼(Lestaurtinib),帕唑帕尼(Pazopanib),卡奈替尼(Canertinib),坦度替尼(Tandutinib),3-(4-溴-2,6-二氟苄氧基)-5-[3-[4-(1-吡咯烷基)丁基]脲基]异噻唑-4-羧酰胺(CP-547632),阿西替尼(Axitinib),N-(3,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吡啶-6-基)-2-(吡啶-4-基甲基氨基)吡啶-3-羧酰胺(AMG-706),尼罗替尼(Nilotinib),6-[4-(4-乙基哌嗪-1-基甲基)苯基]-N-[1(R)-苯乙基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(AEE-788),凡德他尼(Vandetanib),坦西莫司(Temsirolimus),依维莫司,Enzastaurin,N-[4-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-6-(3-甲基-1H-吡唑-5-基氨基)嘧啶-2-基硫基]苯基]环丙烷甲酰胺(VX-680),磷酸2-[N-[3-[4-[5-[N-(3-氟苯基)氨基甲酰胺基甲基]-1H-吡唑-3-基氨基]喹唑啉-7-基氧基]丙基]-N-乙氨基]乙酯(AZD-1152),4-[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮杂卓-2-基氨基]苯甲酸(MLN-8054),N-[2-甲氧基-5-(E)-2-(2,4,6-三甲氧基苯基)乙烯基磺酰基甲基]苯基]甘氨酸钠盐(ON-1910Na),4-[8-环戊基-7(R)-乙基-5-甲基-6-氧代-5,6,7,8-四氢蝶啶-2-基氨基]-3-甲氧基-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺(BI-2536),5-(4-溴-2-氯苯基氨基)-4-氟-1-甲基-1H-苯并咪唑-6-羧酰胺2-羟乙基酯(AZD-6244),N-[2(R),3-二羟基丙氧基]-3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘代苯基氨基)苯甲酰胺(PD-0325901)等等。

[0931] 除了上述药物之外,还可以使用L-天冬酰胺酶,醋葡萄糖内酯,盐酸甲基苄肼,原卟啉-钴络合盐,汞血卟啉-钠,局部异构酶I抑制剂(例如,依立替康,托泊替康),局部异构酶II抑制剂(例如,索布佐生),分化诱导剂(例如,类视黄醇,维生素D),其它血管生成抑制剂(例如,humagillin,鲨鱼提取物,COX-2抑制剂), α -阻断剂(例如,盐酸坦洛新),双膦酸(例如,帕米膦酸盐,唑来膦酸盐),反应停,5-氮胞苷,地西他滨,硼替佐米(Bortezomib),抗癌抗体(例如,抗CD20抗体),毒素标记的抗体等等。

[0932] 通过本发明的化合物与并用药物的组合,可以达到下列优越效果,例如:

[0933] (1) 与单独给予本发明的化合物或并用药物相比较,可以降低剂量,

[0934] (2) 可以按照患者的病症(轻度病症,严重病症等等)来选择与本发明化合物组合的药物,

[0935] (3) 疗程可以更长,

[0936] (4) 可以设计持续治疗效果,

[0937] (5) 通过本发明化合物与并用药物的组合使用,可以得到协同效应,等等。

[0938] 在本说明书中,使用本发明的化合物和并用药物的组合称为“本发明的组合药物”。

[0939] 对于本发明的组合药物的使用,不限制本发明化合物和并用药物的给药时间,本发明化合物和并用药物可以同时给予患者,或可以在不同的时间给予患者。可以按照临床上设定的剂量来确定并用药物的剂量,并且可以根据给药对象、给药途径、疾病、联用药等等来适当地选择。

[0940] 组合使用的本发明化合物和并用药物的给药模式的例子包括下列方法:(1) 同时制备本发明的化合物和并用药物,得到单一制剂,然后给药。(2) 分别制备本发明的化合物和并用药物,得到两种制剂,通过相同的给药途径同时给药。(3) 分别制备本发明的化合物和并用药物,得到两种制剂,通过相同的给药途径在不同的时间给药。(4) 分别制备本发明

的化合物和并用药物,得到两种制剂,通过不同的给药途径同时给药。(5) 分别制备本发明的化合物和并用药物,得到两种制剂,在不同的时间通过不同的给药途径给药(例如,以本发明化合物和并用药物这种顺序给药,或以反顺序给药)。

[0941] 按照并用药物的临床剂量来适当地确定并用药物的剂量,并且根据给药患者、给药途径、靶向疾病、症状、组合物等等来适当地确定本发明的化合物和并用药物的比例。例如,当给药对象是人时,相对于1重量份的本发明的化合物,并用药物的用量可以是0.01至100重量份。

[0942] 本发明的组合药剂具有低毒性,并且例如,本发明的化合物和/或上述并用药物可以按照本身已知的方法与药理学可接受的载体混合,得到药物组合物,例如片剂(包括糖衣片剂,膜包衣片剂),粉剂,颗粒剂,胶囊剂(包括软胶囊),液剂,注射剂,栓剂,持续释放药剂等等,可以安全地口服或胃肠外给药(例如,局部,直肠,静脉,等等)。可以通过静脉内、肌内、皮下或组织内部给药方式给予注射剂,或直接给予至病变处。

[0943] 对于可以用于制备本发明组合药剂的制剂的药理学可接受的载体,可以列举与上述药理学可接受载体类似的那些载体,其可以用于制备本发明的药物。在必要时,可以使用制备本发明药物的上述添加剂,例如防腐剂,抗氧化剂,着色剂,甜味剂,吸附剂,湿润剂等等,还可以适量使用。

[0944] 可以根据给药对象、给药途径、疾病等等来适当地设定本发明化合物与并用药物在本发明的组合药剂中的配比。

[0945] 例如,本发明化合物在本发明的组合药剂中的含量可以根据剂型而改变,基于整个制剂,通常是从大约0.01至100%重量,优选大约0.1至50%重量,进一步优选大约0.5至20%重量。

[0946] 并用药物在本发明的组合药剂中的含量可以根据剂型而改变,基于整个制剂,通常是从大约0.01至90%重量,优选大约0.1至50%重量,进一步优选大约0.5至20%重量。

[0947] 添加剂在本发明的组合药剂中的含量可以根据剂型而改变,基于整个制剂,通常是从大约1至99.99%重量,优选大约10至90%重量。

[0948] 当分别制备本发明的化合物和并用药物时,可以采用相同的含量。

[0949] 可以利用本身已知的方法制备这些制剂,这些方法通常在制备方法中使用。

[0950] 例如,本发明的化合物和并用药物可以与下列一起制成含水注射剂:分散剂(例如,Tween 80(Atlas Powder, US生产),HCO 60(Nikko Chemicals生产),聚乙二醇,羧甲基纤维素,海藻酸钠,羟丙基甲基纤维素,糊精),稳定剂(例如,抗坏血酸,焦亚硫酸钠),表面活性剂(例如,聚山梨酸酯80,聚乙二醇),增溶剂(例如,甘油,乙醇),缓冲剂(例如,磷酸和其碱金属盐,柠檬酸和其碱金属盐),等渗剂(例如,氯化钠,氯化钾,甘露糖醇,山梨糖醇,葡萄糖),pH值调节剂(例如,盐酸,氢氧化钠),防腐剂(例如,对羟基苯甲酸乙酯,苯甲酸,对羟基苯甲酸甲酯,对羟基苯甲酸丙酯,苯甲醇),溶剂(例如,浓甘油,葡甲胺),增溶剂(例如,丙二醇,蔗糖),无痛化剂(例如,葡萄糖,苯甲醇),等等,或可以将其在植物油(例如橄榄油,芝麻油,棉籽油,玉米油等等)或增溶剂(例如丙二醇等等)中溶解、悬浮或乳化,制备成油性注射剂,由此得到注射剂。

[0951] 另外,可以将赋形剂(例如,乳糖,蔗糖,淀粉)、崩解剂(例如,淀粉,碳酸钙)、粘

合剂（例如，淀粉，阿拉伯胶，羧甲基纤维素，聚乙烯吡咯烷酮，羟丙基纤维素）、润滑剂（例如，滑石粉，硬脂酸镁，聚乙二醇 6000）等等加入到本发明的化合物或并用药物中，并且可以按照本身已知的方法，将该混合物压缩模塑，然后，如果需要的话，为了屏蔽味道、肠溶性能或耐久性的目的，利用本身已知的方法将该模制品包衣，得到口服制剂。

[0952] 对于包衣制剂，可以使用，例如，羟丙基甲基纤维素，乙基纤维素，羟甲基纤维素，羟丙基纤维素，聚氧乙二醇，Tween 80，Pluronic F68，邻苯二甲酸醋酸纤维素，羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯，羟甲基纤维素乙酸琥珀酸酯，Eudoragit（甲基丙烯酸·丙烯酸共聚物，Rohm，DE 生产），色素（例如，氧化铁红，二氧化钛）等等。口服制剂可以是任何快速释放制剂和持续释放制剂。

[0953] 此外，可以按照本身已知的方法，通过将本发明的化合物和并用药物与油状基质、水性基质或水基凝胶基质混合，制成油或水式固体、半固体或液体栓剂。

[0954] 对于油状基质，可以列举，例如，高级脂肪酸的甘油酯 [例如，可可脂，Witepsols (Dynamit Nobel, Germany 生产)]，中链脂肪酸的甘油酯 [例如，Miglyols (Dynamit Nobel, Germany 生产)]，或植物油（例如，芝麻油，大豆油，棉籽油），等等。

[0955] 此外，对于水性基质，可以列举，例如，聚乙二醇，丙二醇等等，对于水基凝胶基质，可以列举，例如，天然树胶，纤维素衍生物，乙烯基聚合物，丙烯酸聚合物等等。

[0956] 对于上述持续释放制剂，可以列举持续释放微囊等等。可以利用本身已知的方法制备持续释放微囊，例如，示于下列 [2] 中的方法。

[0957] 优选，将本发明的化合物模制为口服制剂，例如，固体制剂（例如，粉剂，颗粒剂，片剂，胶囊剂）等等，或模制为直肠给药制剂，例如栓剂等等。尤其是，优选口服制剂。

[0958] 可以根据药物的种类，将并用药物制成上述药物形式。

[0959] [下面具体地描述：[1] 本发明化合物或并用药物的注射剂和其制备，[2] 本发明化合物或并用药物的持续释放制剂或快速释放制剂和其制备，[3] 本发明化合物或并用药物的舌下片剂、口腔或口内快速累积药剂和其制备。

[0960] [1] 注射剂和其制备

[0961] 优选，通过将本发明的化合物或并用药物溶解到水中所制备的注射剂。这种注射剂可以包含苯甲酸盐和 / 或水杨酸盐。

[0962] 将本发明的化合物或并用药物和（如果需要的话）苯甲酸盐和 / 或水杨酸盐溶解到水中，得到注射剂。

[0963] 对于上述苯甲酸和水杨酸的盐，例如，可以列出碱金属例如钠、钾等等的盐，碱土金属例如钙、镁等等的盐，铵盐，葡甲胺盐，与有机碱例如氨丁三醇成的盐，等等。

[0964] 在注射剂中，本发明化合物或并用药物的浓度是 0.5 至 50w/v%，优选大约 3 至 20w/v%。苯甲酸盐和 / 或水杨酸盐的浓度是 0.5 至 50w/v%，优选大约 3 至 20w/v%。

[0965] 通常用于注射剂的添加剂，例如，稳定剂（例如，抗坏血酸，焦亚硫酸钠），表面活性剂（例如，聚山梨酸酯 80，聚乙二醇），增溶剂（例如，甘油，乙醇），缓冲剂（例如，磷酸和其碱金属盐，柠檬酸和其碱金属盐），等渗剂（例如，氯化钠，氯化钾），分散剂（例如，羟丙基甲基纤维素，糊精），pH 值调节剂（例如，盐酸，氢氧化钠），防腐剂（例如，对羟基苯甲酸乙酯，苯甲酸），溶剂（例如，浓甘油，葡甲胺），增溶剂（例如，丙二醇，蔗糖），安慰剂（例

如,葡萄糖,苯甲醇),等等,可以适当地混合到本发明的注射剂中。通常以注射剂通常使用的比例来混合这些添加剂。

[0966] 通过加入 pH 值调节剂,将注射剂的 pH 值控制至 pH2 至 12,优选 pH2.5 至 8.0 是优选的。

[0967] 如下得到注射剂:将本发明的化合物或并用药物和(如果需要的话)苯甲酸盐和/或水杨酸盐和(如有必要)上述添加剂溶解到水中。可以以任何顺序将其溶解,并且可以用和制备注射剂的常规方法一样的方法来恰当地溶解。

[0968] 可以优选将注射剂的水溶液加热,或者,例如,可以用和普通注射剂一样的方法,进行过滤灭菌、高压加热消毒等等,以便提供注射剂。

[0969] 在 100 至 121℃,将注射剂水溶液高压加热消毒 5 至 30 分钟是有利的。

[0970] 进一步的,还可以制备具有抗菌性质的制剂,使得它可以用作分开和多次给予的制剂。

[0971] [2] 持续释放制剂或快速释放制剂和其制备

[0972] 优选,如果需要的话,利用膜试剂,例如不溶于水的物质、可膨胀的聚合物等等,将含有本发明的化合物或并用药物的核包衣,得到持续释放制剂。例如,优选,每天给药一次的口服持续释放制剂。

[0973] 对于膜试剂所使用的不溶于水的物质,列出的有,例如,纤维素醚,例如乙基纤维素,丁基纤维素等等,纤维素酯,例如醋酸纤维素,丙酸纤维素等等,聚乙烯酯,例如聚醋酸乙烯酯,聚乙烯丁酸酯等等,丙烯酸/甲基丙烯酸共聚物,甲基丙烯酸甲酯共聚物,乙氧基乙基甲基丙烯酸酯/肉桂酰乙基甲基丙烯酸酯/氨基烷基甲基丙烯酸酯共聚物,聚丙烯酸,聚甲基丙烯酸,甲基丙烯酸烷基酰胺共聚物,聚(甲基丙烯酸甲酯),聚甲基丙烯酸酯,聚甲基丙烯酰胺,氨基烷基甲基丙烯酸酯共聚物,聚(甲基丙烯酸酐),甲基丙烯酸缩水甘油酯共聚物,尤其是,丙烯酸基聚合物,例如 Eudoragit (RohmPharma 生产),例如 Eudoragit RS-100, RL-100, RS-30D, RL-30D, RL-P0, RS-P0(丙烯酸乙酯/甲基丙烯酸甲酯/三甲基氯甲基丙烯酸酯/乙基铵),Eudoragit NE-30D(甲基丙烯酸甲酯/丙烯酸乙酯共聚物),等等,氢化油,例如氢化蓖麻油(例如,Lubri 蜡 (Freund Corporation 生产)等等),蜡,例如巴西棕榈蜡,脂肪酸甘油酯,石蜡等等,聚甘油脂肪酸酯,等等。

[0974] 可膨胀的聚合物,优选具有酸分离基团并且显示 pH 值依赖性溶胀的聚合物,优选具有酸分离基团、在酸性区域(例如在胃中)显现小的溶胀性、在中性区域(例如在小肠和大肠中)显现大的溶胀性的聚合物。

[0975] 对于具有酸分离基团并且显示 pH 值依赖性溶胀的这种聚合物,可以列出交联聚丙烯酸聚合物,例如,Carbomer 934P、940、941、974P、980、1342 等等,聚卡波菲,聚卡波菲钙(最后两个由 BF Goodrich 生产),Hiviswako 103、104、105、304(都由 Wako Pure Chemical Industries, Ltd. 生产),等等。

[0976] 用于持续释放制剂的膜试剂可以进一步含有亲水物质。

[0977] 对于亲水物质,可以列举,例如,含有硫酸酯基的多糖,例如支链淀粉,糊精,碱金属海藻酸盐等等,具有羟烷基或羧基烷基的多糖,例如羟丙基纤维素,羟丙基甲基纤维素,羧甲基纤维素钠等等,甲基纤维素,聚乙烯吡咯烷酮,聚乙烯醇,聚乙二醇等等。

[0978] 在持续释放制剂的膜试剂中,不溶于水的物质的含量大约为 30 至大约 90% (w/

w), 优选大约 35 至大约 80% (w/w), 进一步优选大约 40 至大约 75% (w/w), 可膨胀的聚合物的含量大约为 3 至大约 30% (w/w), 优选大约 3 至大约 15% (w/w)。膜试剂可以进一步含有亲水物质, 在这样的情况下, 膜试剂中亲水物质的含量大约为 50% (w/w) 或更低, 优选大约 5 至 40% (w/w), 进一步优选大约 5 至 35% (w/w)。这种% (w/w) 表示基于膜试剂组合物的%重量, 其可以通过从膜试剂溶液中除去溶剂(例如, 水, 低级醇, 例如甲醇, 乙醇等等)而得到。

[0979] 如下制备持续释放制剂: 按照下面的说明制备含有药物的核, 然后, 用膜试剂溶液(通过在溶剂中将不溶于水的物质、可膨胀的聚合物等等加热溶解或溶解或分散来制备)将得到的核包衣。

[0980] I. 制备含有药物的核

[0981] 对需要包覆膜试剂的含有药物的核形式(在下文有时简单地称为核)没有特别限制, 优选, 核形成颗粒形式, 例如微粒或细粒。

[0982] 当核由微粒或细粒组成时, 优选, 其平均粒度为大约 150 至大约 2000 μm , 进一步优选, 大约 500 至大约 1400 μm 。

[0983] 核的制备可以利用普通的制备方法来进行。例如, 将合适的赋形剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、稳定剂等等与药物混合, 并对该混合物进行湿式挤压制粒方法、流化床制粒方法等等, 以便制备核。

[0984] 在核中, 药物的含量为大约 0.5 至大约 95% (w/w), 优选大约 5.0 至大约 80% (w/w), 进一步优选大约 30 至大约 70% (w/w)。

[0985] 对于包含在核中的赋形剂, 可以使用, 例如, 糖, 例如蔗糖, 乳糖, 甘露糖醇, 葡萄糖等等, 淀粉, 结晶纤维素, 磷酸钙, 玉米淀粉等等。其中, 优选结晶纤维素、玉米淀粉。

[0986] 对于粘合剂, 可以使用, 例如, 聚乙烯醇, 羟丙基纤维素, 聚乙二醇, 聚乙烯吡咯烷酮, Pluronic F68, 阿拉伯树胶, 凝胶, 淀粉等等。对于崩解剂, 可以使用, 例如, 羧甲基纤维素钙 (ECG505), 交联羧甲基纤维素钠 (Ac-Di-Sol), 交联聚乙烯吡咯烷酮 (交聚维酮), 低取代的羟丙基纤维素 (L-HPC) 等等。其中, 优选羟丙基纤维素, 聚乙烯吡咯烷酮, 低取代的羟丙基纤维素。对于润滑剂和凝固抑制剂, 可以使用, 例如, 滑石粉, 硬脂酸镁和其无机盐, 对于润滑剂, 可以使用聚乙二醇等等。对于稳定剂, 可以使用酸, 例如酒石酸, 柠檬酸, 琥珀酸, 富马酸, 马来酸等等。

[0987] 对于快速释放制剂, 可以使用口服药剂和肠胃外药剂, 例如注射剂等等, 优选口服药剂。

[0988] 除了活性组分药物之外, 快速释放制剂通常还可以含有药学领域通常使用的载体、添加剂和赋形剂(在下文, 有时缩写为赋形剂)。对使用的赋形剂没有特别限制, 只要它是作为制剂赋形剂所通常使用的赋形剂即可。例如, 对于口服固体制剂的赋形剂, 可以列出乳糖, 淀粉, 玉米淀粉, 结晶纤维素 (Avicel PH101, Asahi Kasei Corporation 生产, 等等), 糖粉, 砂糖, 甘露糖醇, 轻质无水硅酸, 碳酸镁, 碳酸钙, L-半胱氨酸等等, 优选, 可以列出玉米淀粉和甘露糖醇等等。可以单独使用这些赋形剂, 或两种或多种赋形剂组合使用。赋形剂的含量是, 例如, 基于快速释放制剂的总量, 大约 4.5 至大约 99.4w/w%, 优选大约 20 至大约 98.5w/w%, 进一步优选大约 30 至大约 97w/w%。

[0989] 在快速释放制剂中, 可以在大约 0.5 至大约 95w/w% 的范围恰当地选择药物的含

量,优选大约 1 至大约 60w/w% (基于快速释放制剂的总量)。

[0990] 当快速释放制剂是口服固体制剂时,除了上述组分之外,它通常还含有崩解剂。对于这种崩解剂,可以使用,例如,羧甲基纤维素钙 (ECG-505,Gotoku Yakuhin 生产,交联羧甲基纤维素钠 (例如,Actisol,Asahi Kasei Corporation 生产),交联聚维酮 (例如,Kollidon CL,BASF 生产),低取代的羟丙基纤维素 (Shin-Etsu Chemical Co.,Ltd. 生产),羧甲基淀粉 (Matsutani Kagaku K.K. 生产),羧甲基淀粉钠 (Exprotab,Kimura Sangyo 生产),部分预胶凝淀粉 (PCS,Asahi Kasei Corporation 生产),等等,例如,可以使用通过与水接触吸水而使微粒崩解、导致溶胀或在组成核和赋形剂的有效成份之间形成通道的那些崩解剂。可以单独使用这些崩解剂,或两种或多种崩解剂组合使用。根据所使用药物的种类和混合量、释放性能的设计等等,恰当地选择所使用的崩解剂的量,例如,基于快速释放制剂的总量,其含量为大约 0.05 至大约 30w/w%,优选大约 0.5 至大约 15w/w%。

[0991] 当快速释放制剂是口服固体制剂时,除了上述组分之外,如果需要的话,它可以进一步含有固体制剂中的常规添加剂。对于这种添加剂,可以使用,例如,粘合剂 (例如,蔗糖,明胶,阿拉伯树胶粉末,甲基纤维素,羟丙基纤维素,羟丙基甲基纤维素,羧甲基纤维素,聚乙烯吡咯烷酮,支链淀粉,糊精等等),润滑剂 (例如,聚乙二醇,硬脂酸镁,滑石粉,轻质无水硅酸 (例如,Aerosil(Nippon Aerosil 生产)),表面活性剂 (例如,阴离子表面活性剂,例如烷基硫酸钠等等,非离子型表面活性剂,例如聚氧乙烯脂肪酸酯和聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯,聚氧乙烯蓖麻油衍生物等等),着色剂 (例如,柏油色素,焦糖,氧化铁红,二氧化钛,核黄素),如有必要,使用开胃剂 (例如,甜味剂,调味剂等等),吸附剂,防腐剂,湿润剂,抗静电剂,等等。进一步的,对于稳定剂,还可以加入有机酸,例如酒石酸,柠檬酸,琥珀酸,富马酸等等。

[0992] 对于上述粘合剂,优选使用羟丙基纤维素,聚乙二醇和聚乙烯吡咯烷酮等等。

[0993] 可以基于制备制剂的普通技术来制备快速释放制剂,将上述组分混合,如有必要,进一步搅拌该混合物,并将其模制。利用通常使用的方法,例如,混合、混炼等等,进行上述混合。具体地说,当快速释放制剂形成为例如颗粒时,可以如下制备:按照与上述制备持续释放制剂的核的方法相同的方法,使用立式制粒机、普遍捏合机 (Hata Tekkoshō 生产)、流化床制粒机 FD-5S (Powrex Corporation 生产) 等等将组分混合,而后,利用湿式挤压造粒方法、流化床造粒方法等等将混合物制粒。

[0994] 利用常规方法,可以分别将由此得到的快速释放制剂和持续释放制剂本身制成产品,或恰当地与制剂赋形剂等等一起制成产品,然后,可以以任何给药间隔同时给药或组合给药,或可以将它们本身制成一种口服制剂 (例如,颗粒剂,细粒剂,片剂,胶囊剂等等),或恰当地与制剂赋形剂等等一起制成一种口服制剂。还可以将它们制成颗粒剂或微粒剂,并填充在与口服制剂所使用的胶囊相同的胶囊中。

[0995] [3] 舌下片剂、口腔或口内快速崩解剂和其制备

[0996] 舌下片剂、口腔制剂或口内快速崩解剂可以是固体制剂,例如片剂等等,或可以是口腔粘膜片 (膜剂)。

[0997] 对于舌下、口腔或口内快速崩解剂,优选,含有本发明化合物或并用药物和赋形剂的制剂。它还可以含有助剂,例如润滑剂,等渗剂,亲水性载体,水可分散的聚合物,稳定剂等等。进一步的,为了容易吸收和增加体内使用效果,还可以含有 β -环糊精或 β -环糊精

衍生物（例如，羟丙基- β -环糊精等等），等等。

[0998] 对于上述赋形剂，可以列出乳糖，蔗糖，D-甘露糖醇，淀粉，结晶纤维素，轻质无水硅酸等等。对于润滑剂，可以列出硬脂酸镁，硬脂酸钙，滑石粉，胶态硅石等等，特别优选硬脂酸镁和胶态硅石。对于等渗剂，可以列出氯化钠，葡萄糖，果糖，甘露糖醇，山梨糖醇，乳糖，蔗糖，甘油，脲等等，特别优选甘露糖醇。对于亲水性的载体，可以列出可膨胀的亲水性的载体，例如结晶纤维素，乙基纤维素，交联聚乙烯吡咯烷酮，轻质无水硅酸，硅酸，磷酸氢钙，碳酸钙等等，特别优选结晶纤维素（例如，微晶纤维素等等）。对于水可分散的聚合物，可以列出树胶（例如，黄蓍树胶，阿拉伯胶，瓜尔胶），海藻酸盐（例如，海藻酸钠），纤维素衍生物（例如，甲基纤维素，羧甲基纤维素，羟甲基纤维素，羟丙基纤维素，羟丙基甲基纤维素），凝胶，水溶性的淀粉，聚丙烯酸（例如，卡波姆），聚甲基丙烯酸，聚乙烯醇，聚乙二醇，聚乙烯吡咯烷酮，聚卡波菲，抗坏血酸，棕榈酸酯盐等等，优选羟丙基甲基纤维素，聚丙烯酸，海藻酸盐，明胶，羧甲基纤维素，聚乙烯吡咯烷酮，聚乙二醇等等。特别优选羟丙基甲基纤维素。对于稳定剂，可以列出半胱氨酸，硫代山梨糖醇，酒石酸，柠檬酸，碳酸钠，抗坏血酸，甘氨酸，亚硫酸钠等等，特别优选柠檬酸和抗坏血酸。

[0999] 舌下、口腔或口内快速崩解剂可以如下制备：利用本身已知的方法，将本发明的化合物或并用药物与赋形剂混合。进一步的，如果需要的话，可以混合上述助剂，例如润滑剂，等渗剂，亲水性的载体，水可分散的聚合物，稳定剂，着色剂，甜味剂，防腐剂等等。通过将上述组分同时或以一定时间间隔混合，然后在压力下对该混合物进行片剂成型，得到舌下、口腔或口内快速崩解剂。为了得到合适硬度，如果需要的话，还可以在制片过程前后使用溶剂，例如水、醇等等，将原料湿润，和在模制后，将原料干燥，得到产品。

[1000] 在模制成粘膜膜片（膜剂）的情况下，将本发明的化合物或并用药物和上述水可分散的聚合物（优选，羟丙基纤维素，羟丙基甲基纤维素）、赋形剂等等溶解在溶剂中，例如水等等，并将得到的溶液进行流延，得到膜剂。进一步的，还可以加入添加剂，例如增塑剂，稳定剂，抗氧化剂，防腐剂，着色剂，缓冲剂，甜味剂等等。为了赋予膜剂合适的弹性，可以含有二醇类，例如聚乙二醇，丙二醇等等，或为了提高膜剂与口内粘膜内层的粘附力，还可以含有生物粘附剂聚合物（例如聚卡波菲，聚羧乙烯）。在流延过程中，将溶液倾倒在无粘附性的表面上，通过应用工具，例如医用刀片等等，使用蔓延到等厚度（优选，大约 10 至 1000 微米），然后，将溶液干燥，形成膜剂。有利的是，将由此形成的膜剂在室温下或在加热下干燥，并切成目标面积。

[1001] 对于优选的口内快速崩解剂，列出的有：由包含本发明化合物或并用药物和水溶性或水扩散性载体组成的网状体的固体快速散布剂量药剂，该载体对本发明的化合物或并用药物是惰性的。使溶剂从溶液组成的组合物中升华，得到这种网状体，其中所述溶液是通过将本发明的化合物或并用药物溶解在合适溶剂中来制备的。

[1002] 优选，除了本发明的化合物或并用药物之外，口内快速崩解剂的组合物还含有基质成型剂和第二组份。

[1003] 基质成型剂的例子包括：动物蛋白或植物蛋白，例如明胶，糊精，大豆，小麦和车前草种子蛋白等等；橡胶物质，例如阿拉伯树胶，瓜尔豆胶，琼脂，黄原胶等等；多糖；海藻酸；羧甲基纤维素；鹿角菜胶；葡聚糖；果胶；合成聚合物，例如聚乙烯吡咯烷酮等等；衍生自凝胶-阿拉伯树胶复合物的物质，等等。进一步的，还可以含有糖，例如甘露糖醇，右旋糖，乳

糖,半乳糖,海藻糖等等;环状糖,例如环糊精等等;无机盐,例如磷酸钠,氯化钠和硅酸铝等等;具有 2 至 12 个碳原子的氨基酸,例如甘氨酸, L- 丙氨酸, L- 天冬氨酸, L- 谷氨酸, L- 羟脯氨酸, L- 异亮氨酸, L- 亮氨酸, L- 苯丙氨酸等等。

[1004] 在凝固之前,可以将一或多种基质成型剂引进到溶液或悬浮液中。这种基质成型剂可以在有表面活性剂的时候存在,或也可以在排除表面活性剂的时候存在。在扩散条件下,除了形成基质之外,基质成型剂可以帮助本发明的化合物或并用药物保持在溶液或悬浮液中。

[1005] 组合物可以含有第二组分,例如防腐剂,抗氧化剂,表面活性剂,增稠剂,着色剂, pH 值控制剂,调味剂,甜味剂,食品味道掩蔽剂等等。对于合适的着色剂,列出的有:红色、黑色和黄色氧化铁,FD&C 染料,例如 FD&C 蓝 2,FD&C 红 40 等等 (Ellis and Everard 生产)。合适调味剂的例子包括薄荷,覆盆子,甘草,橙色,柠檬,葡萄柚,焦糖,香子兰,樱桃,葡萄香精和其组合物。合适 pH 值控制剂的例子包括柠檬酸,酒石酸,磷酸,盐酸和马来酸。合适甜味剂的例子包括天冬甜素,乙酰舒泛 K 和沙马汀等等。合适食品味道掩蔽剂的例子包括碳酸氢钠,离子交换树脂,包含环糊精的化合物,吸附剂物质和微胶凝化的阿扑吗啡。

[1006] 制剂含有本发明的化合物或并用药物,其含量通常为大约 0.1 至大约 50% 重量,优选大约 0.1 至大约 30% 重量,优选的是可以在大约 1 至大约 60 分钟的时间范围之内将 90% 或更多的本发明化合物或并用药物溶解(到水中)的制剂(例如上述舌下片剂、口腔片剂等等),优选大约 1 至大约 15 分钟,更优选大约 2 至大约 5 分钟,和放入口腔中之后在 1 至 60 秒范围内崩解的口内快速崩解制剂,优选 1 至 30 秒,进一步优选 1 至 10 秒。

[1007] 在整个制剂中,上述赋形剂的含量为大约 10 至大约 99% 重量,优选大约 30 至大约 90% 重量。在整个制剂中, β -环糊精或 β -环糊精衍生物的含量为 0 至大约 30% 重量。在整个制剂中,润滑剂的含量为大约 0.01 至大约 10% 重量,优选大约 1 至大约 5% 重量。在整个制剂中,等渗剂的含量为大约 0.1 至大约 90% 重量,优选大约 10 至大约 70% 重量。在整个制剂中,亲水性载体的含量为大约 0.1 至大约 50% 重量,优选大约 10 至大约 30% 重量。在整个制剂中,水可分散的聚合物的含量为大约 0.1 至大约 30% 重量,优选大约 10 至大约 25% 重量。在整个制剂中,稳定剂的含量为大约 0.1 至大约 10% 重量,优选大约 1 至 5% 重量。如有必要,上述制剂可以进一步含有添加剂,例如着色剂,甜味剂,防腐剂等等。

[1008] 根据本发明化合物的种类、年龄、体重、病症、药物形式、给药方法、给药时间等等,本发明的组合药剂的剂量可以不同,例如,对于一个癌症患者(成年人,体重大约 60kg),静脉内给予组合药剂,剂量为大约 0.01 至大约 1000mg/kg/天,优选大约 0.01 至大约 100mg/kg/天,更优选大约 0.1 至大约 100mg/kg/天,特别是大约 0.1 至大约 50mg/kg/天,尤其是大约 1.5 至大约 30mg/kg/天,就本发明的化合物或并用药物而言,每天给予一次或分开若干次。当然,由于上述剂量根据各种条件而改变,小于上述剂量的剂量有时是足够的,进一步的,有时必须给予超过该范围的剂量。

[1009] 可以将并用药物的量设定为任何值,除非有副作用的问题。就并用药物而言,日剂量根据症状的严重程度、给药患者的年龄、性别、体重、敏感性差别、给药时间、间隔、性质、药学和药物制剂的类型、有效成份的种类等等的不同而不同,但没有特别限制,在口服情况下,给药量通常为:每 1kg 哺乳动物,例如大约 0.001 至 2000mg,优选大约 0.01 至 500mg,进一步优选大约 0.1 至 100mg,通常每天分开给予 1 至 4 次。

[1010] 在给予本发明的组合药物过程中,可以在给予并用药物之后给予本发明的化合物,或可以在给予本发明的化合物之后给予并用药物,但它们可以同时给予。当以一定时间间隔给药时,该间隔根据所给予的有效成份、药物形式和给药方法的不同而不同,例如,当首先给予并用药物时,可以示例的方法是:在给予并用药物之后,在 1 分钟至 3 天的时间范围之内给予本发明的化合物,优选 10 分钟至 1 天,更优选 15 分钟至 1 小时。当首先给予本发明的化合物时,可以示范的方法是:在给予本发明的化合物之后,在 1 分钟至 1 天的时间范围之内给予并用药物,优选 10 分钟至 6 小时,更优选 15 分钟至 1 小时。

[1011] 在优选的给药方法中,例如,以大约 0.001 至 200mg/kg 的日剂量口服给予已经模制为口服制剂的并用药物,大约 15 分钟以后,以大约 0.005 至 100mg/kg 的日剂量口服给予已经模制为口服制剂的本发明的化合物。

[1012] 此外,本发明的化合物或本发明的组合药剂可以与非药物治疗法同时使用。确切地说,本发明的化合物或本发明的组合药剂可以与非药物治疗法组合,例如 (1) 手术, (2) 使用血管紧张素 II 等等的高血压患者的化疗, (3) 基因治疗, (4) 温热疗法, (5) 冷冻疗法, (6) 激光烧灼, (7) 放射治疗,等等。

[1013] 例如,在手术等等的前或后,或在两或三种联合治疗的前或后,通过使用本发明的化合物或本发明的组合药剂,可以得到效果,例如,防止出现抗性,延长无病存活率,抑制癌症转移或复发,延长寿命等等。

[1014] 另外,可以将本发明的化合物或本发明的组合药剂与支持疗法 [(i) 给予抗生素 (例如, β -内酰胺类型,例如头孢替安等等,大环内酯类型,例如克拉霉素等等),用于各种传染病的并发症, (ii) 给予高热量输液、氨基酸制剂或常规维生素制剂,用于改善营养失调, (iii) 给予吗啡,用于疼痛缓解, (iv) 给予改善副作用例如恶心、呕、厌食、腹泻、白细胞减少、血小板减少、血红蛋白浓度降低、脱发、肝病、肾病、DIC、发热等等的药物,和 (v) 给予抑制癌症等等的多耐药性的药物] 组合。

[1015] 优选,口服 (包括缓释制剂)、静脉内 (包括丸剂、输液和笼形包合物 (clathrates))、皮下和肌肉内 (包括丸剂、输液和缓释制剂)、透皮、瘤内或在进行上述治疗的前或后给予本发明的化合物或本发明的组合药剂。

[1016] 对于在手术等等之前给予本发明的化合物或本发明的组合药剂的时间,例如,可以在手术等等之前大约 30 分钟至 24 小时给予 1 次,或在手术等等之前大约 3 个月至 6 个月给予 1 至 3 个循环。用这种方法,可以容易地进行手术等等,这是因为,例如,在手术等等之前,通过给予本发明的化合物或本发明的组合药剂,癌症组织减少。

[1017] 对于在手术等等之后给予本发明的化合物或本发明的组合药剂的时间,例如,可以在手术等等之后几周至 3 个月、大约 30 分钟至 24 小时重复地给予。用这种方法,在手术等等之后,通过给予本发明的化合物或本发明的组合药剂,可以提高手术的效果,等等。

实施例

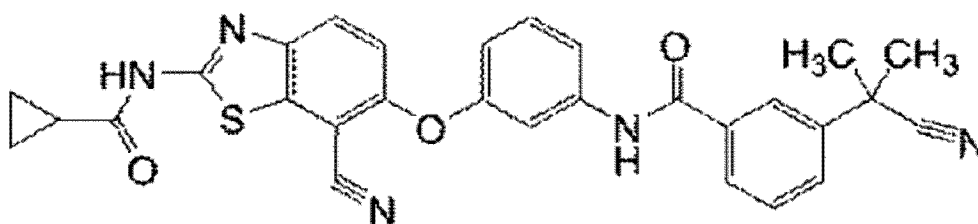
[1018] 在下文中,通过参照实施例、制剂例、实验例和试验例来更详细地解释本发明,其不限制本发明范围。

[1019] 实施例 1

[1020] N-[3-({7-氰基-2-[(环丙基羰基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)苯

基]-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酰胺的制备

[1021]



[1022] (i) 3-(1-氰基-1-甲基乙基)-N-(3-羟基苯基)苯甲酰胺的制备

[1023] 将 3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酸 (20.0g, 105mmol) 溶解在四氢呋喃 (105ml) 中, 并加入草酰氯 (10.8ml, 126mmol) 和 N, N-二甲基甲酰胺 (20 μ L)。将该反应混合物在室温下搅拌 1 小时, 减压蒸发溶剂, 得到 3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酰氯。向 3-氨基苯酚 (11.4g, 105mmol) 的四氢呋喃 (200ml) 溶液中加入碳酸氢钠 (26.5g, 315mmol) 的水 (315ml) 悬浮液, 并在室温下强力搅拌该混合物。逐滴加入上面制备的 3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酰氯的四氢呋喃 (105mL) 溶液, 并在室温下搅拌该混合物 16 小时。将乙酸乙酯 (300mL) 加入到该反应混合物中, 并分离水层。用饱和盐水 (300mL) 洗涤有机层, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。用二异丙醚和正己烷的混合溶剂 (1 : 1) 洗涤得到的固体, 得到标题化合物 (27.0g, 92%) 白色粉末。

[1024] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.75 (6H, s), 6.36-6.65 (1H, m), 7.04-7.20 (2H, m), 7.27-7.38 (1H, m), 7.59 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.66-7.80 (1H, m), 7.91 (1H, dt, J = 7.8, 1.2Hz), 8.01 (1H, t, J = 1.8Hz), 9.44 (1H, s), 10.18 (1H, s).

[1025] (ii) 3-(1-氰基-1-甲基乙基)-N-[3-(2-氰基-4-硝基苯氧基)苯基]苯甲酰胺的制备

[1026] 向 3-氰基-4-氟硝基苯 (1.76g, 10.5mmol) 和 3-(1-氰基-1-甲基乙基)-N-(3-羟基苯基)苯甲酰胺 (2.97g, 10.5mmol) 的 N, N-二甲基甲酰胺 (20mL) 溶液中加入碳酸钾 (2.17g, 15.7mmol), 并在 70°C 将该混合物搅拌 12 小时。将反应混合物冷却至室温, 滤出不溶性物质, 将水 (100mL) 加入到滤液中, 并用乙酸乙酯 (200mL) 提取该混合物。用饱和盐水 (100mL $\times$ 2) 洗涤有机层, 用无水硫酸钠干燥, 过滤不溶性物质。将得到的有机层用碱性硅胶柱色谱纯化 (洗脱液: 乙酸乙酯), 减压浓缩得到的溶液, 得到标题化合物 (4.21g, 94%) 黄色油状物。

[1027] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.75 (6H, s), 7.01-7.19 (2H, m), 7.55 (1H, t, J = 8.1Hz), 7.61 (1H, t, J = 7.8Hz), 7.68-7.80 (2H, m), 7.81 (1H, t, J = 2.1Hz), 7.89-7.99 (1H, m), 8.03 (1H, t, J = 1.7Hz), 8.48 (1H, dd, J = 9.4, 2.8Hz), 8.88 (1H, d, J = 2.8Hz), 10.56 (1H, s).

[1028] (iii) N-[3-(4-氨基-2-氰基苯氧基)苯基]-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酰胺的制备

[1029] 将 3-(1-氰基-1-甲基乙基)-N-[3-(2-氰基-4-硝基苯氧基)苯基]苯甲酰胺 (4.18g, 9.80mmol)、氯化钙 (3.43g, 29.4mmol) 和还原铁 (2.73g, 49.0mmol) 的乙醇 (70mL)/水 (7mL) 悬浮液搅拌, 同时在 80°C 加热 16 小时。将反应混合物冷却至室温, 并通过硅藻土垫滤出不溶性物质, 用乙醇洗涤。将滤液和洗液合并, 并减压浓缩该混合物。将得到的残余物

用乙酸乙酯 (200mL) 稀释,依次用 5%碳酸氢钠水溶液 (200mL×2) 和饱和盐水 (200mL×2) 洗涤,用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质,并减压浓缩滤液。将得到的残余物用碱性硅胶柱色谱纯化 (洗脱液:乙酸乙酯),减压浓缩得到的溶液,得到标题化合物 (3.18g,82%) 黄色油状物。

[1030] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300MHz) δ 1.74 (6H, s), 5.48–5.66 (2H, br s), 6.65–6.80 (1H, m), 6.86–7.05 (3H, m), 7.34 (1H, t, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.42 (1H, t, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.48–7.55 (1H, m), 7.58 (1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.69–7.81 (1H, m), 7.84–7.94 (1H, m), 8.00 (1H, t, $J = 1.7\text{Hz}$), 10.35 (1H, s).

[1031] (iv) N-{3-[(2-氨基-7-氰基-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]苯基}-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酰胺的制备

[1032] 将硫氰酸钾 (1.84g, 18.9mmol) 悬浮在乙酸 (20mL) 中,并在室温下搅拌该混合物 10 分钟。将 N-[3-(4-氨基-2-氰基苯氧基)苯基]-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酰胺 (1.5g, 3.78mmol) 加入到得到的溶液中,并在室温下进一步搅拌该混合物 10 分钟。用 15 分钟将溴 (635mg, 3.97mmol) 的乙酸 (10mL) 溶液逐滴加入到所得到的溶液中。逐滴加入完毕后,在室温下搅拌该混合物 4 小时。加入硫氰酸钾 (0.734g, 7.56mmol) 和溴 (241mg, 1.51mmol) 的乙酸 (5mL) 溶液,并进一步搅拌该混合物 1 小时。滤出不溶性物质,用乙酸洗涤。将滤液和洗液合并,并减压浓缩该混合物。将得到的残余物悬浮在乙酸乙酯 (200mL)/四氢呋喃 (20mL) 中,依次用 1N 氢氧化钠水溶液 (100mL)、5%碳酸氢钠水溶液 (200mL) 和饱和盐水 (200mL) 洗涤,用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质,用碱性硅胶柱色谱纯化滤液 (洗脱液:乙酸乙酯)。将得到的溶液减压浓缩,得到标题化合物 (1.38g, 81%) 黄色粉末。

[1033] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300MHz) δ 1.74 (6H, s), 6.81–6.91 (1H, m), 7.04 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.41 (1H, t, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.49–7.67 (4H, m), 7.69–7.80 (1H, m), 7.84–7.95 (3H, m), 8.00 (1H, t, $J = 1.7\text{Hz}$), 10.39 (1H, s).

[1034] (v) N-[3-[(7-氰基-2-[(环丙基羰基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]苯基]-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酰胺的制备

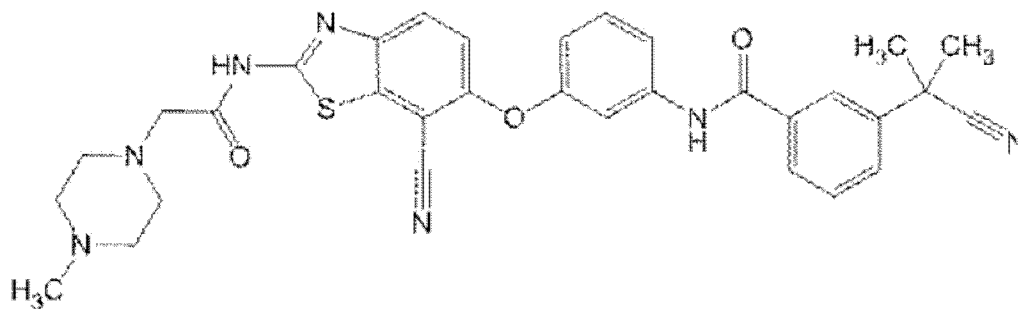
[1035] 向 N-{3-[(2-氨基-7-氰基-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]苯基}-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酰胺 (150mg, 0.33mmol) 的吡啶 (2mL) 溶液中加入环丙烷羰基氯 (59 μL , 0.66mmol),并在室温下搅拌该混合物 2 小时。将该反应混合物减压浓缩。将得到的残余物悬浮在乙酸乙酯 (50mL) 中,依次用 5%碳酸氢钠水溶液 (50mL) 和饱和盐水 (50mL) 洗涤,用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质,并减压浓缩滤液。将得到的残余物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯/正己烷 = 30/70 $\rightarrow$ 100/0),并将得到的溶液减压浓缩。用乙酸乙酯将残余物结晶,得到标题化合物 (119mg, 69%) 白色粉末。

[1036] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300MHz) δ 0.90–1.09 (4H, m), 1.74 (6H, s), 1.96–2.10 (1H, m), 6.93 (1H, dd, $J = 7.7, 2.1\text{Hz}$), 7.20 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.45 (1H, t, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.54–7.68 (3H, m), 7.70–7.81 (1H, m), 7.91 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 8.00 (1H, t, $J = 1.7\text{Hz}$), 8.05 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 10.43 (1H, s), 13.01 (1H, br s).

[1037] 实施例 2

[1038] 3-(1-氰基-1-甲基乙基)-N-{3-[(7-氰基-2-[(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]苯基}苯甲酰胺的制备

[1039]



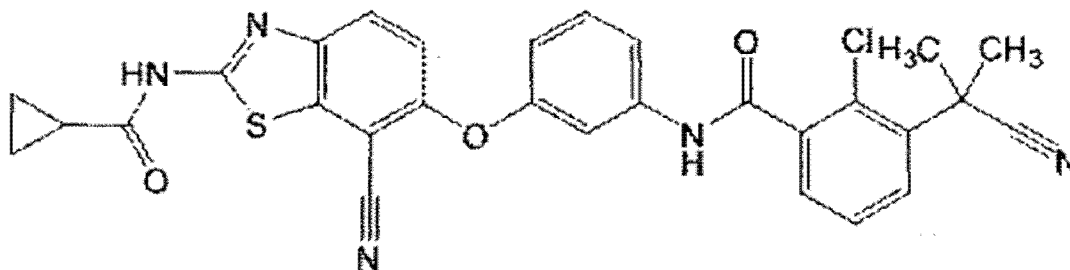
[1040] 向实施例 1(iv) 制备的 N-{3-[(2-氨基-7-氰基-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]苯基}-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酰胺 (150mg, 0.33mmol) 的 N,N-二甲基乙酰胺 (3mL) 溶液中加入氯乙酰氯 (58 μ L, 0.73mmol), 并在室温下搅拌该混合物 2 小时。将 5% 碳酸氢钠水溶液 (10mL) 加入到反应混合物中, 并用乙酸乙酯 (10mL) 提取该混合物。用饱和盐水 (10mL) 洗涤提取物, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 减压浓缩滤液, 并将得到的残余物溶解在四氢呋喃 (3mL) 中。将三乙胺 (136 μ L, 0.99mmol) 和 1-甲基哌嗪 (110 μ L, 0.99mmol) 加入到该混合物中, 并在 80 $^{\circ}$ C 搅拌该混合物 8 小时。将该反应混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯 (10mL) 稀释, 依次用水 (10mL) 和饱和盐水 (10mL) 洗涤, 并用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 减压浓缩滤液, 并将得到的残余物用碱性硅胶柱色谱纯化 (甲醇/乙酸乙酯 = 0/100 $\rightarrow$ 15/85)。减压浓缩得到的溶液。用乙酸乙酯/二异丙醚将残余物结晶, 得到标题化合物 (126mg, 64%) 白色粉末。

[1041] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.74 (6H, s), 2.17 (3H, s), 2.37 (4H, br s), 2.56 (6H, br s), 6.89-7.00 (1H, m), 7.20 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.45 (1H, t, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.54-7.68 (3H, m), 7.73-7.79 (1H, m), 7.91 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 8.00 (1H, t, $J = 1.7\text{Hz}$), 8.05 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 10.43 (1H, s).

[1042] 实施例 3

[1043] 2-氯-N-[3-[(7-氰基-2-[(环丙基羰基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]苯基]-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酰胺的制备

[1044]



[1045] (i) 2-(3-氨基苯氧基)-5-硝基苯甲腈的制备

[1046] 向 2-氟-5-硝基苯甲腈 (5.00g, 30.1mmol) 和 3-氨基苯酚 (3.28g, 30.1mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (30mL) 溶液中加入碳酸钾 (6.23g, 45.2mmol), 并在 60 $^{\circ}$ C 搅拌该混合物 2 小时。将反应混合物冷却至室温, 滤出不溶性物质, 用乙酸乙酯 (150mL) 洗涤。将滤液和洗液合并, 并减压浓缩该混合物。将得到的残余物用乙酸乙酯 (200mL) 稀释, 依次用 5% 碳酸氢钠水溶液 (100mL) 和饱和盐水 (100mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用碱性硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯/正己烷 =

20/80 → 70/30), 并将得到的溶液减压浓缩。用乙酸乙酯 / 正己烷将残余物结晶, 得到标题化合物 (5.09g, 66%) 黄色粉末。

[1047] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300MHz) δ 5.48 (2H, s), 6.31-6.37 (1H, m), 6.38 (1H, t, $J = 2.2\text{Hz}$), 6.51-6.58 (1H, m), 7.03 (1H, d, $J = 9.4\text{Hz}$), 7.11-7.20 (1H, m), 8.45 (1H, dd, $J = 9.4, 2.8\text{Hz}$), 8.82 (1H, d, $J = 2.8\text{Hz}$).

[1048] (ii) N-[3-(2-氰基-4-硝基苯氧基)苯基]-2,2,2-三氟乙酰胺的制备

[1049] 向 2-(3-氨基苯氧基)-5-硝基苯甲腈 (2.50g, 9.79mmol) 的四氢呋喃 (25mL) 溶液中加入三氟乙酸酐 (1.62mL, 11.6mmol), 并在室温下搅拌该混合物 14 小时。将反应混合物用乙酸乙酯 (200mL) 稀释, 依次用水 (100mL)、5% 碳酸氢钠水溶液 (100mL × 2) 和饱和盐水 (100mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 减压浓缩滤液, 得到标题化合物 (3.17g, 92%) 黄色油状物。

[1050] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300MHz) δ 7.09 (1H, d, $J = 9.3\text{Hz}$), 7.17-7.22 (1H, m), 7.54-7.63 (1H, m), 7.63-7.72 (2H, m), 8.42-8.49 (1H, m), 8.89 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$), 11.46 (1H, br s).

[1051] (iii) N-[3-(4-氨基-2-氰基苯氧基)苯基]-2,2,2-三氟乙酰胺的制备

[1052] 向 N-[3-(2-氰基-4-硝基苯氧基)苯基]-2,2,2-三氟乙酰胺 (2.81g, 8.01mmol) 的 1-甲基吡咯烷-2-酮 (20mL) / 甲醇 (80mL) 溶液中加入 10% 钨-碳 (300mg), 并在氢气氛围下 (1atm)、在室温下搅拌该混合物 6 小时。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用乙酸乙酯 (200mL) 稀释, 依次用水 (100mL × 2) 和饱和盐水 (100mL × 2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用碱性硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯 / 正己烷 = 50/50 → 80/20), 减压浓缩含有目标产物的级分, 得到标题化合物 (2.48g, 97%) 浅黄色油状物。

[1053] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300MHz) δ 5.55 (2H, s), 6.81 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.88-6.94 (2H, m), 6.96-7.03 (1H, m), 7.22 (1H, t, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.32-7.42 (1H, m), 7.41-7.50 (1H, m), 11.28 (1H, br s).

[1054] (iv) N-{3-[(2-氨基-7-氰基-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]苯基}-2,2,2-三氟乙酰胺的制备

[1055] 将硫氰酸钾 (2.89g, 29.8mmol) 悬浮在乙酸 (20mL) 中, 并在室温下搅拌该混合物 10 分钟。将 N-[3-(4-氨基-2-氰基苯氧基)苯基]-2,2,2-三氟乙酰胺 (2.4g, 7.47mmol) 加入到所得到的溶液中, 并在室温下进一步搅拌该混合物 10 分钟。将溴 (1.31g, 8.21mmol) 的乙酸 (10mL) 溶液慢慢地逐滴加入到所得到的溶液中。逐滴加入完毕后, 在室温下搅拌该混合物 12 小时。滤出得到的黄色不溶性物质, 用乙酸洗涤。将滤液和洗液合并, 并减压浓缩该混合物。将得到的残余物悬浮在乙酸乙酯 (200mL) / 四氢呋喃 (40mL) 中, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液 (240mL × 2) 和饱和盐水 (240mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。使得到的残余物形成浆料, 用二异丙醚洗涤, 得到标题化合物 (1.68g, 59%) 黄色粉末。

[1056] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300MHz) δ 6.89-7.00 (1H, m), 7.06 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.35 (1H, t, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.44 (1H, t, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.51-7.59 (1H, m), 7.63 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.92 (2H, s), 11.30 (1H, s).

[1057] (v) N-(7-氰基-6-{3-[(三氟乙酰基)氨基]苯氧基}-1,3-苯并噻唑-2-基)环丙烷甲酰胺的制备

[1058] 向 N-{3-[(2-氨基-7-氰基-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]苯基}-2,2,2-三氟乙酰胺 (1.5g, 3.96mmol) 的吡啶 (4mL) 溶液中加入环丙烷羰基氯 (467 μ L, 5.15mmol), 并在室温下搅拌该混合物 2 小时。减压浓缩该反应混合物。将得到的残余物用乙酸乙酯 (200mL) 稀释, 依次用 5% 碳酸氢钠水溶液 (200mL) 和饱和盐水 (200mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯/正己烷 = 30/70 $\rightarrow$ 60/40), 并将得到的溶液减压浓缩。用乙酸乙酯将残余物重结晶, 得到标题化合物 (1.26g, 63%) 无色粉末。

[1059] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 0.80-1.13 (4H, m), 1.92-2.11 (1H, m), 6.93-7.15 (1H, m), 7.22 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.35-7.73 (3H, m), 8.06 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 11.0-12.1 (1H, br s), 12.2-13.4 (1H, br s).

[1060] (vi) N-[6-(3-氨基苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]环丙烷甲酰胺的制备

[1061] 将 N-(7-氰基-6-{3-[(三氟乙酰基)氨基]苯氧基}-1,3-苯并噻唑-2-基)环丙烷甲酰胺 (1.06g, 2.37mmol) 溶解在四氢呋喃 (25mL)/甲醇 (25mL)/水 (25mL) 的混合溶剂中, 加入氢氧化锂一水合物 (1.05g, 25.7mmol), 并在室温下搅拌该混合物 18 小时。用 1N 盐酸中和该反应混合物, 并减压浓缩。将得到的残余物重复地用水洗涤, 得到标题化合物 (0.79g, 95%) 白色粉末。

[1062] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 0.90-1.14 (4H, m), 1.96-2.11 (1H, m), 5.33 (2H, s), 6.18-6.30 (2H, m), 6.37-6.49 (1H, m), 6.98-7.07 (1H, m), 7.10 (1H, d, $J = 9.1\text{Hz}$), 8.00 (1H, d, $J = 9.1\text{Hz}$), 12.96 (1H, br s).

[1063] (vii) 2-氯-N-[3-({7-氰基-2-[(环丙基羰基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)苯基]-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酰胺的制备

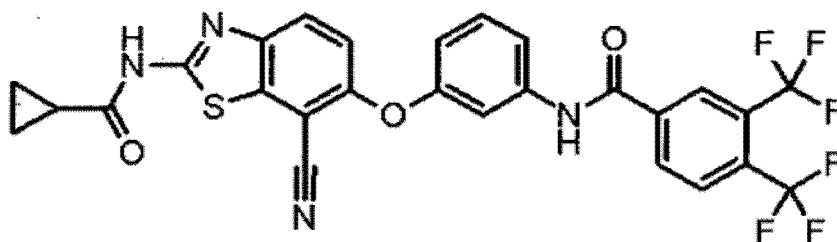
[1064] 向 2-氯-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酸 (76mg, 0.339mmol) 的四氢呋喃 (2mL) 溶液中加入草酰氯 (36 μ L, 0.420mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (20 μ L), 并在室温下搅拌该混合物 1 小时。减压浓缩该反应混合物, 并将残余物溶解在 N,N-二甲基乙酰胺 (2mL) 中。将 N-[6-(3-氨基苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]环丙烷甲酰胺 (100mg, 0.29mmol) 加入到该溶液中, 并在室温下搅拌该混合物 3 小时。将反应混合物用乙酸乙酯 (15mL) 稀释, 依次用 5% 碳酸氢钠水溶液 (10mL) 和饱和盐水 (10mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯/正己烷 = 30/70 $\rightarrow$ 80/20), 并将得到的溶液减压浓缩。用乙酸乙酯将残余物重结晶, 得到标题化合物 (129mg, 81%) 白色粉末。

[1065] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 0.95-1.05 (4H, m), 1.84 (6H, s), 1.94-2.08 (1H, m), 6.82-6.96 (1H, m), 7.21 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.43 (1H, t, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.48-7.62 (4H, m), 7.66 (1H, dd, $J = 7.7, 1.9\text{Hz}$), 8.05 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 10.72 (1H, s), 13.00 (1H, br s).

[1066] 实施例 4

[1067] N-[3-({7-氰基-2-[(环丙基羰基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)苯基]-3,4-二(三氟甲基)苯甲酰胺的制备

[1068]



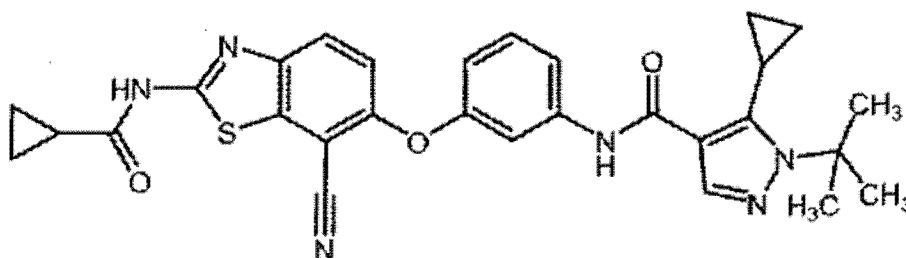
[1069] 将实施例 3(vi) 制备的 N-[6-(3-氨基苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基] 环丙烷甲酰胺 (100mg, 0.285mmol)、3,4-二(三氟甲基)苯甲酸 (88mg, 0.340mmol)、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐 (129mg, 0.340mmol) 和吡啶 (3mL) 的混合物在 60℃ 搅拌 12 小时。将该反应混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯 (15mL) 稀释, 依次用 5% 碳酸氢钠水溶液 (10mL) 和饱和盐水 (10mL) 洗涤, 并用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯/正己烷 = 30/70 → 80/20), 并将得到的溶液减压浓缩。用乙酸乙酯/正己烷将残余物结晶, 得到标题化合物 (119mg, 71%) 白色粉末。

[1070] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 0.87-1.12 (4H, m), 1.97-2.12 (1H, m), 6.82-7.11 (1H, m), 7.22 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.48 (1H, t, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.59 (1H, t, $J = 2.2\text{Hz}$), 7.62-7.70 (1H, m), 8.06 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 8.24 (1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 8.43 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 8.49 (1H, s), 10.76 (1H, s), 13.00 (1H, s)。

[1071] 实施例 5

[1072] 1-叔丁基-N-[3-({7-氰基-2-[(环丙基羰基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)苯基]-5-环丙基-1H-吡唑-4-羧酰胺的制备

[1073]



[1074] 向 1-叔丁基-5-环丙基-1H-吡唑-4-羧酸 (71mg, 0.342mmol) 的四氢呋喃 (2mL) 溶液中加入草酰氯 (36 μL , 0.420mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (20 μL), 并在室温下搅拌该混合物 1 小时。减压浓缩该反应混合物, 并将残余物溶解在 N,N-二甲基乙酰胺 (2mL) 中。将实施例 3(vi) 制备的 N-[6-(3-氨基苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基] 环丙烷甲酰胺 (100mg, 0.29mmol) 加入到该溶液中, 并在室温下搅拌该混合物 12 小时。将反应混合物用乙酸乙酯 (15mL) 稀释, 依次用 5% 碳酸氢钠水溶液 (7mL) 和饱和盐水 (7mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯/正己烷 = 50/50 → 100/0), 并将得到的溶液减压浓缩。用乙酸乙酯/正己烷将残余物重结晶, 得到标题化合物 (111mg, 72%) 白色粉末。

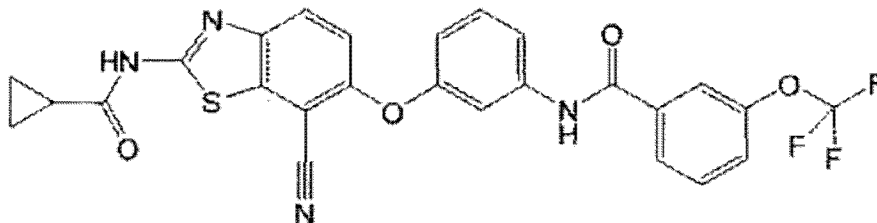
[1075] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 0.60-0.78 (2H, m), 0.94-1.09 (6H, m), 1.68 (9H, s), 1.93-2.14 (2H, m), 6.76-6.90 (1H, m), 7.18 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.38 (1H, t, $J = 8.4\text{Hz}$),

7.49-7.57 (2H, m), 7.59 (1H, s), 8.04 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 10.03 (1H, s), 12.99 (1H, s).

[1076] 实施例 6

[1077] N-[3-({7-氰基-2-[(环丙基羰基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)苯基]-3-(三氟甲氧基)苯甲酰胺的制备

[1078]



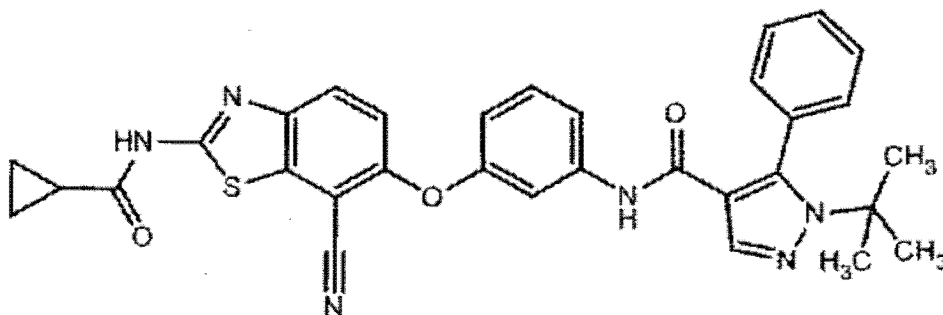
[1079] 向 3-(三氟甲氧基)苯甲酸 (70mg, 0.339mmol) 的四氢呋喃 (2mL) 溶液中加入草酰氯 (36 μL , 0.420mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (20 μL), 并在室温下搅拌该混合物 1 小时。减压浓缩该反应混合物, 并将残余物溶解在 N,N-二甲基乙酰胺 (2mL) 中。将实施例 3(vi) 制备的 N-[6-(3-氨基苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]环丙烷甲酰胺 (100mg, 0.29mmol) 加入到该溶液中, 并在室温下搅拌该混合物 12 小时。将该反应混合物用乙酸乙酯 (15mL) 稀释, 依次用 5% 碳酸氢钠水溶液 (5mL) 和饱和盐水 (5mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯/正己烷 = 30/70 $\rightarrow$ 80/20), 并将得到的溶液减压浓缩。用乙酸乙酯将残余物重结晶, 得到标题化合物 (90mg, 59%) 白色粉末。

[1080] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 0.92-1.05 (4H, m), 1.96-2.12 (1H, m), 6.82-7.01 (1H, m), 7.21 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.45 (1H, t, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.56-7.74 (4H, m), 7.88 (1H, s), 7.98 (1H, dt, $J = 7.6, 1.3\text{Hz}$), 8.06 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 10.48 (1H, s), 13.00 (1H, s).

[1081] 实施例 7

[1082] 1-叔丁基-N-[3-({7-氰基-2-[(环丙基羰基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)苯基]-5-苯基-1H-吡唑-4-羧酰胺的制备

[1083]



[1084] 向 1-叔丁基-5-苯基-1H-吡唑-4-羧酸 (67mg, 0.274mmol) 的四氢呋喃 (2mL) 溶液中加入草酰氯 (29 μL , 0.338mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (20 μL), 并在室温下搅拌该混合物 1 小时。减压浓缩该反应混合物, 并将残余物溶解在 N,N-二甲基乙酰胺 (2mL) 中。将实施例 3(vi) 制备的 N-[6-(3-氨基苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]环丙烷甲酰胺 (80mg, 0.228mmol) 加入到该溶液中, 并在室温下搅拌该混合物 12 小时。将反应混合物用乙酸乙酯 (25mL) 稀释, 依次用 5% 碳酸氢钠水溶液 (15mL) 和饱和盐水 (15mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用硅胶柱色谱纯化

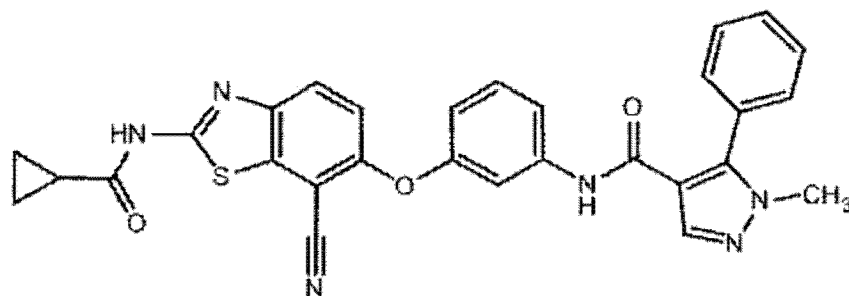
(乙酸乙酯/正己烷 = 40/60 → 100/0), 并将得到的溶液减压浓缩。用乙酸乙酯/正己烷将残余物结晶, 得到标题化合物 (73mg, 55%) 白色粉末。

[1085] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 0.95-1.03 (4H, m), 1.36 (9H, s), 1.94-2.07 (1H, m), 6.74-6.83 (1H, m), 7.08 (1H, d, $J = 9.1\text{Hz}$), 7.31 (1H, t, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.34-7.48 (7H, m), 8.00 (1H, d, $J = 9.1\text{Hz}$), 8.04 (1H, s), 9.61 (1H, s), 12.99 (1H, brs).

[1086] 实施例 8

[1087] N-[3-({7-氰基-2-[(环丙基羰基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)苯基]-1-甲基-5-苯基-1H-吡唑-4-羧酰胺的制备

[1088]



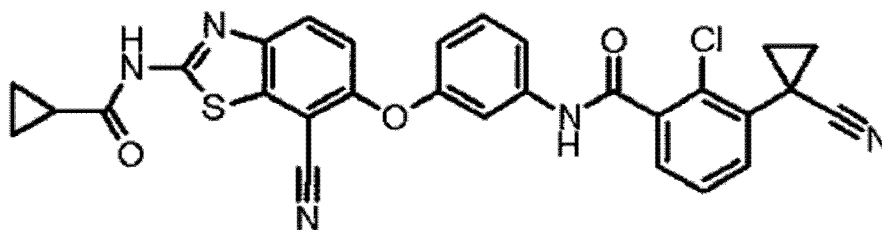
[1089] 向 1-甲基-5-苯基-1H-吡唑-4-羧酸 (55mg, 0.271mmol) 的四氢呋喃 (10mL) 溶液中加入草酰氯 (58 μL , 0.676mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (20 μL), 并在室温下搅拌该混合物 1 小时。减压浓缩该反应混合物, 并将残余物溶解在 N,N-二甲基乙酰胺 (2mL) 中。将实施例 3(vi) 制备的 N-[6-(3-氨基苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]环丙烷甲酰胺 (80mg, 0.228mmol) 加入到该溶液中, 并在室温下搅拌该混合物 12 小时。将反应混合物用乙酸乙酯 (25mL) 稀释, 依次用 5% 碳酸氢钠水溶液 (15mL) 和饱和盐水 (15mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯/正己烷 = 40/60 → 100/0), 并将得到的溶液减压浓缩。用乙酸乙酯/正己烷将残余物重结晶, 得到标题化合物 (82mg, 67%) 白色粉末。

[1090] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 0.92-1.05 (4H, m), 1.88-2.12 (1H, m), 3.68 (3H, s), 6.73-6.88 (1H, m), 7.11 (1H, d, $J = 9.1\text{Hz}$), 7.35 (1H, t, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.41-7.57 (7H, m), 8.01 (1H, d, $J = 9.1\text{Hz}$), 8.12 (1H, s), 9.87 (1H, s), 12.99 (1H, s).

[1091] 实施例 9

[1092] 2-氯-3-(1-氰基环丙基)-N-[3-({7-氰基-2-[(环丙基羰基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)苯基]苯甲酰胺的制备

[1093]



[1094] 向 2-氯-3-(1-氰基环丙基)苯甲酸 (75mg, 0.339mmol) 的四氢呋喃 (2mL) 溶液中加入草酰氯 (36 μL , 0.420mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (20 μL), 并在室温下搅拌该混合物 1 小时。减压浓缩该反应混合物, 并将残余物溶解在 N,N-二甲基乙酰胺 (2mL) 中。将实

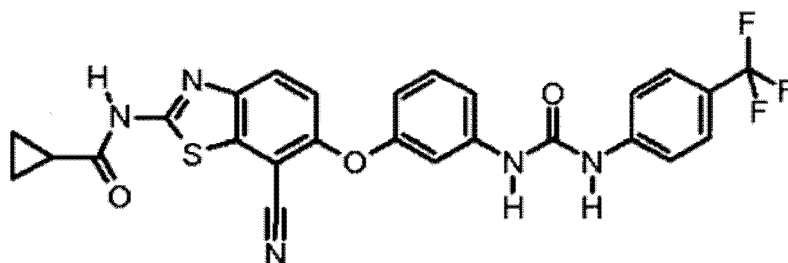
实施例 3(vi) 制备的 N-[6-(3-氨基苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基] 环丙烷甲酰胺 (100mg, 0.29mmol) 加入到该溶液中, 并在室温下搅拌该混合物 30 分钟。将该反应混合物用乙酸乙酯 (50mL) 稀释, 依次用 5% 碳酸氢钠水溶液 (25mL) 和饱和盐水 (25mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用碱性硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯 / 正己烷 = 70/30 → 100/0), 并将得到的溶液减压浓缩。用乙酸乙酯 / 正己烷将残余物重结晶, 得到标题化合物 (113mg, 72%) 白色粉末。

[1095] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 0.93-1.08 (4H, m), 1.38-1.49 (2H, m), 1.76-1.85 (2H, m), 1.95-2.10 (1H, m), 6.86-6.98 (1H, m), 7.21 (1H, d, $J = 9.1\text{Hz}$), 7.37-7.52 (2H, m), 7.52-7.58 (2H, m), 7.58-7.63 (1H, m), 7.65 (1H, dd, $J = 7.7, 1.7\text{Hz}$), 8.05 (1H, d, $J = 9.1\text{Hz}$), 10.72 (1H, s), 13.01 (1H, br s).

[1096] 实施例 10

[1097] N-{7-氰基-6-[3-({4-(三氟甲基)苯基}氨基甲酰基)氨基]苯氧基]-1,3-苯并噻唑-2-基} 环丙烷甲酰胺的制备

[1098]



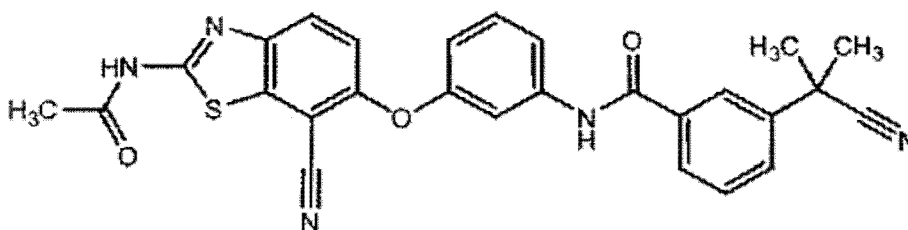
[1099] 将实施例 3(vi) 制备的 N-[6-(3-氨基苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基] 环丙烷甲酰胺 (120mg, 0.342mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (2mL) 中, 加入 1-异氰基 (isocyanato)-4-(三氟甲基) 苯 (63mg, 0.445mmol), 并在室温下搅拌该混合物 12 小时。将该反应混合物用乙酸乙酯 (10mL) 稀释, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液 (5mL) 和饱和盐水 (5mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。用碱性硅胶柱色谱纯化得到的残余物 (甲醇 / 乙酸乙酯 = 0/100 → 5/95)。将得到的溶液减压浓缩, 得到标题化合物 (173mg, 94%) 白色粉末。

[1100] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 0.93-1.08 (4H, m), 1.99-2.07 (1H, m), 6.74-6.85 (1H, m), 7.17 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.20-7.28 (1H, m), 7.32-7.45 (2H, m), 7.62 (4H, s), 8.05 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 9.01 (1H, s), 9.13 (1H, s), 13.00 (1H, s).

[1101] 实施例 11

[1102] N-(3-{[2-(乙酰氨基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-6-基]氧基}苯基)-3-(1-氰基-1-甲基乙基) 苯甲酰胺的制备

[1103]



[1104] 向实施例 1(iv) 制备的 N-{3-[2-氨基-7-氰基-1,3-苯并噻唑-6-基]氧基}

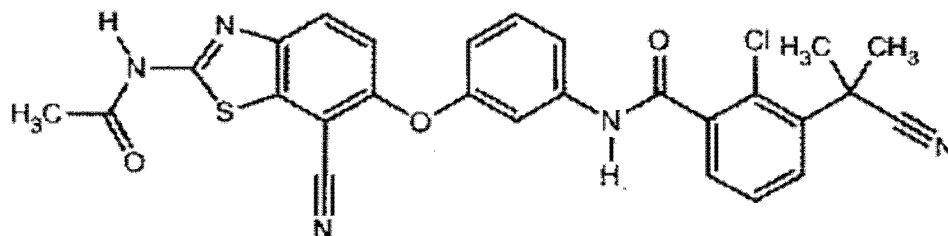
苯基}-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酰胺(200mg, 0.44mmol)的吡啶(2mL)溶液中加入乙酰氯(41 μ L, 0.57mmol),并在室温下搅拌该混合物2小时。减压浓缩该反应混合物。将残余物悬浮在乙酸乙酯(20mL)中,依次用5%碳酸氢钠水溶液(20mL)和饱和盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质,并减压浓缩滤液。将得到的残余物用硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/正己烷=50/50 $\rightarrow$ 100/0),并将得到的溶液减压浓缩。用乙酸乙酯将残余物结晶,得到标题化合物(127mg, 58%)白色粉末。

[1105] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.74(6H, s), 2.25(3H, s), 6.88-7.00(1H, m), 7.20(1H, d, J = 9.0Hz), 7.45(1H, t, J = 8.1Hz), 7.54-7.69(3H, m), 7.71-7.79(1H, m), 7.91(1H, d, J = 8.1Hz), 8.00(1H, t, J = 1.6Hz), 8.06(1H, d, J = 9.0Hz), 10.43(1H, s), 12.71(1H, s).

[1106] 实施例 12

[1107] N-(3-{[2-(乙酰氨基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-6-基]氧基}苯基)-2-氯-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酰胺的制备

[1108]



[1109] (i) N-(3-{[2-(乙酰氨基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-6-基]氧基}苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺的制备

[1110] 向实施例 3(iv) 制备的 N-{3-[2-(氨基-7-氰基-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]苯基}-2,2,2-三氟乙酰胺(8.0g, 21.1mmol)的四氢呋喃(100mL)溶液中加入吡啶(20mL, 250mmol)和乙酰氯(1.8mL, 25.3mmol),并在室温下搅拌该混合物2小时。滤出不溶性物质,并用乙酸乙酯(500mL)稀释滤液。将得到的溶液用5%碳酸氢钠水溶液(300mL)和饱和盐水(300mL)依次洗涤,用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质,减压浓缩滤液,得到标题化合物(6.43g, 72%)白色粉末。

[1111] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 2.25(3H, s), 6.97-7.09(1H, m), 7.22(1H, d, J = 9.0Hz), 7.44(1H, t, J = 2.1Hz), 7.49(1H, t, J = 8.1Hz), 7.54-7.63(1H, m), 8.07(1H, d, J = 9.0Hz), 11.38(1H, br s), 12.73(1H, br s).

[1112] (ii) N-[6-(3-氨基苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]乙酰胺的制备

[1113] 将 N-(3-{[2-(乙酰氨基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-6-基]氧基}苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺(6.8g, 16.2mmol)溶解在四氢呋喃(75mL)/甲醇(25mL)/水(25mL)的混合溶剂中,加入氢氧化锂一水合物(1.99g, 48.5mmol),并在室温下搅拌该混合物20小时。将反应混合物用乙酸乙酯(600mL)和四氢呋喃(200mL)稀释,依次用5%碳酸氢钠水溶液(300mL)和饱和盐水(300mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质,并减压浓缩滤液。将得到的残余物悬浮在 N,N-二甲基甲酰胺/乙酸乙酯(1:1)中,过滤收集不溶性物质,得到标题化合物(2.00g, 38%)白色粉末。

[1114] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 2.24(3H, s), 5.33(2H, s), 6.20-6.30(2H, m), 6.38-6.45(1H, m), 7.01-7.15(2H, m), 8.01(1H, d, J = 8.9Hz), 12.67(1H, s).

[1115] (iii) N-(3-{[2-(乙酰氨基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-6-基]氧基}苯基)-2-氯-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酰胺的制备

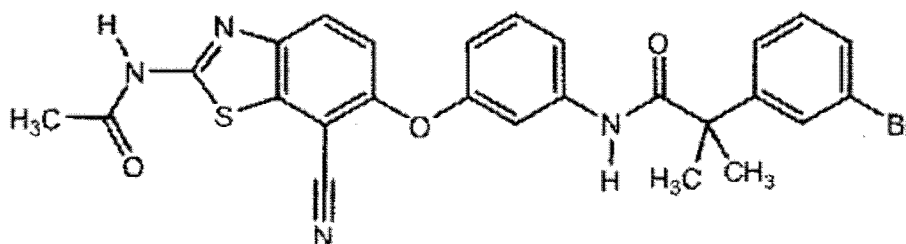
[1116] 向 2-氯-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酸 (165mg, 0.74mmol) 的四氢呋喃 (2mL) 溶液中加入草酰氯 (79 μ L, 0.93mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (10 μ L), 并在室温下搅拌该混合物 1 小时。减压浓缩该反应混合物, 并将残余物溶解在 N,N-二甲基乙酰胺 (1.2mL) 中。将 N-[6-(3-氨基苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]乙酰胺 (200mg, 0.62mmol) 加入到该溶液中, 并在室温下搅拌该混合物 1 小时。将反应混合物用乙酸乙酯 (12mL) 稀释, 依次用 5% 碳酸氢钠水溶液 (10mL) 和饱和盐水 (10mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯/正己烷 = 30/70 $\rightarrow$ 80/20), 并将得到的溶液减压浓缩。用乙醇将残余物重结晶, 得到标题化合物 (264mg, 81%) 白色粉末。

[1117] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.84 (6H, s), 2.25 (3H, s), 6.86-6.96 (1H, m), 7.22 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.43 (1H, t, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.48-7.62 (4H, m), 7.63-7.71 (1H, m), 8.06 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 10.73 (1H, s), 12.71 (1H, s).

[1118] 实施例 13

[1119] N-(3-{[2-(乙酰氨基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-6-基]氧基}苯基)-2-(3-溴苯基)-2-甲基丙酰胺的制备

[1120]



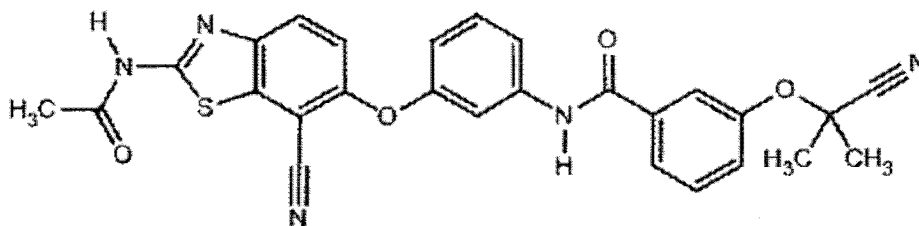
[1121] 向 2-(3-溴苯基)-2-甲基丙酸 (89mg, 0.361mmol) 的四氢呋喃 (1mL) 溶液中加入草酰氯 (40 μ L, 0.466mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (10 μ L), 并在室温下搅拌该混合物 1 小时。减压浓缩该反应混合物, 并将残余物溶解在 N,N-二甲基乙酰胺 (1mL) 中。将实施例 12(ii) 制备的 N-[6-(3-氨基苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]乙酰胺 (100mg, 0.308mmol) 加入到该溶液中, 并在室温下搅拌该混合物 1 小时。将反应混合物用乙酸乙酯 (12mL) 稀释, 依次用 5% 碳酸氢钠水溶液 (6mL) 和饱和盐水 (6mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯/正己烷 = 30/70 $\rightarrow$ 80/20), 并将得到的溶液减压浓缩。用乙醇将残余物重结晶, 得到标题化合物 (136mg, 81%) 白色粉末。

[1122] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.53 (6H, s), 2.25 (3H, s), 6.72-6.93 (1H, m), 7.14 (1H, d, $J = 9.1\text{Hz}$), 7.22-7.41 (3H, m), 7.48 (4H, dt, $J = 11.8, 1.8\text{Hz}$), 8.03 (1H, d, $J = 9.1\text{Hz}$), 9.29 (1H, s), 12.70 (1H, s).

[1123] 实施例 14

[1124] N-(3-{[2-(乙酰氨基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-6-基]氧基}苯基)-3-(1-氰基-1-甲基乙氧基)苯甲酰胺的制备

[1125]



[1126] (i) 3-(1-氰基-1-甲氧基)苯甲酸甲酯的制备

[1127] 向 3-羟基苯甲酸甲酯 (5.00g, 32.9mmol) 的丙酮 (60mL) 溶液中加入溴乙腈 (2.63mL, 39.4mmol) 和碳酸钾 (6.81g, 49.3mmol), 并在 60℃ 搅拌该混合物 4 小时。向该反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液 (100mL), 并用乙酸乙酯 (100mL, 30mL) 提取该混合物。用饱和盐水 (10mL) 洗涤合并的有机层, 用无水硫酸镁干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用碱性硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯 / 正己烷 = 10/90 → 20/80), 将含有目标产物的级分减压浓缩, 得到标题化合物 (5.43g, 86%) 无色油状物。

[1128] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 3.87 (3H, s), 5.27 (2H, s), 7.37 (1H, ddd, $J = 7.8, 2.6, 1.3\text{Hz}$), 7.54 (1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.59 (1H, dd, $J = 2.6, 1.3\text{Hz}$), 7.68 (1H, dt, $J = 7.8, 1.3\text{Hz}$).

[1129] (ii) 3-(1-氰基-1-甲基乙氧基)苯甲酸甲酯的制备

[1130] 向 3-(1-氰基-1-甲氧基)苯甲酸甲酯 (6.00g, 31.4mmol) 的四氢呋喃 (200mL) 溶液中加入甲基碘 (15.6mL, 251mmol), 并在 -78℃ 用 1.5 小时逐滴加入六甲基二硅胺化锂 (lithium hexamethyl disilazide) 的 1.1M 四氢呋喃溶液 (62.8mL, 69.0mmol)。逐滴加入完毕后, 在 -78℃ 下搅拌该混合物 2 小时。将该反应混合物倒入乙酸乙酯 (150mL) 和饱和氯化铵水溶液 (150mL) 的混合物中, 分离有机层和水层。用乙酸乙酯 (50mL) 提取水层。用饱和盐水 (50mL) 洗涤合并的有机层, 用无水硫酸镁干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯 / 正己烷 = 0/100 → 10/90), 将含有目标产物的级分减压浓缩, 得到标题化合物 (2.07g, 30%) 黄色油状物。

[1131] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.71 (6H, s), 3.86 (3H, s), 7.46 (1H, ddd, $J = 7.8, 2.4, 1.2\text{Hz}$), 7.56 (1H, dt, $J = 0.3, 7.8\text{Hz}$), 7.69-7.72 (1H, m), 7.79 (1H, ddd, $J = 7.8, 2.4, 1.2\text{Hz}$).

[1132] (iii) 3-(1-氰基-1-甲基乙氧基)苯甲酸的制备

[1133] 向 3-(1-氰基-1-甲基乙氧基)苯甲酸甲酯 (2.07g, 9.44mmol) 的甲醇 (12mL) / 四氢呋喃 (4mL) 溶液中加入 2N 氢氧化钠水溶液 (9.44mL, 18.9mmol), 并在室温下搅拌该混合物 30 分钟。用 6N 盐酸 (5mL) 中和该反应混合物, 加入 1N 盐酸 (50mL), 并用乙酸乙酯 (50mL, 20mL) 提取该混合物。用饱和盐水 (10mL) 洗涤合并的有机层, 用无水硫酸镁干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯 / 正己烷 = 10/90 → 50/50), 并将含有目标产物的级分减压浓缩。用乙酸乙酯和正己烷将得到的残余物重结晶, 得到标题化合物 (1.01g, 51%) 无色晶体。

[1134] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.72 (6H, s), 7.42 (1H, ddd, $J = 7.9, 2.5, 1.2\text{Hz}$), 7.54 (1H, t, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.70-7.73 (1H, m), 7.78 (1H, dt, $J = 7.9, 1.2\text{Hz}$), 13.18 (1H, br s).

[1135] (iv) N-(3-{[2-(乙酰氨基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-6-基]氧基}苯基)-3-(1-氰基-1-甲基乙氧基)苯甲酰胺的制备

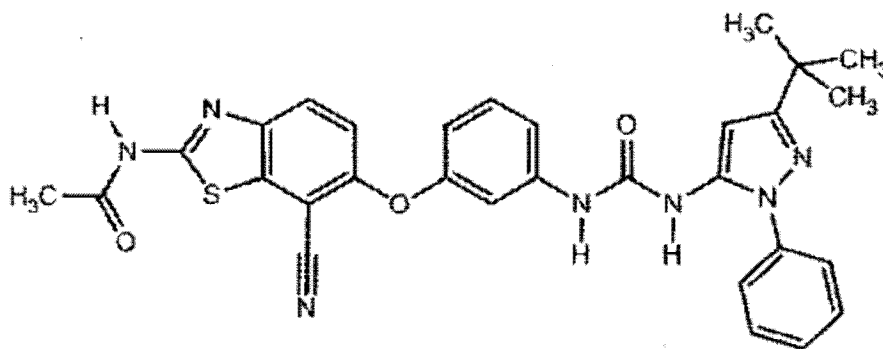
[1136] 将实施例 12(ii) 制备的 N-[6-(3-氨基苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基] 乙酰胺 (150mg, 0.462mmol)、3-(1-氰基-1-甲基乙氧基) 苯甲酸 (114mg, 0.555mmol)、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐 (211mg, 0.554mmol) 和吡啶 (2mL)/N,N-二甲基乙酰胺 (1.2mL) 的混合物在室温下搅拌 6 小时。将该反应混合物用乙酸乙酯 (10mL) 稀释, 依次用 5% 碳酸氢钠水溶液 (5mL) 和饱和盐水 (5mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将残余物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯/正己烷 = 30/70 → 80/20), 并将得到的溶液减压浓缩。用乙醇将残余物重结晶, 得到标题化合物 (162mg, 69%) 白色粉末。

[1137] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.73 (6H, s), 2.25 (3H, s), 6.87-6.98 (1H, m), 7.20 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.36-7.50 (2H, m), 7.56 (1H, t, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.62 (1H, t, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.63-7.71 (2H, m), 7.73-7.81 (1H, m), 8.06 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 10.40 (1H, s), 12.71 (1H, s).

[1138] 实施例 15

[1139] N-[6-(3-{[(3-叔丁基-1-苯基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酰基]氨基}苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基] 乙酰胺的制备

[1140]



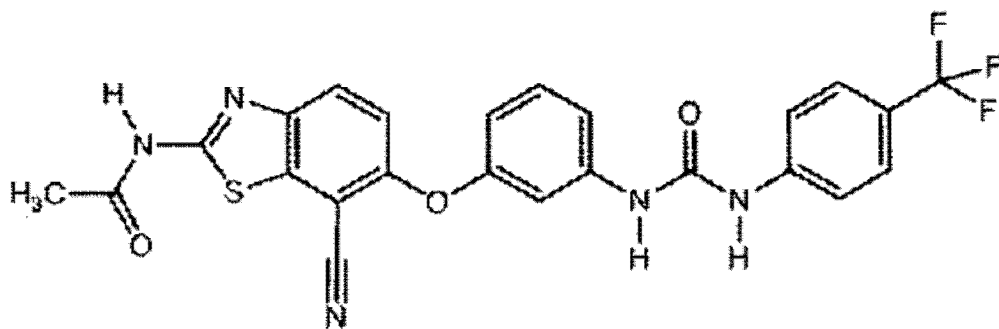
[1141] 向实施例 12(ii) 制备的 N-[6-(3-氨基苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基] 乙酰胺 (150mg, 0.462mmol) 的二甲亚砜 (2mL) 溶液中加入 (3-叔丁基-1-苯基-1H-吡唑-5-基) 氨基甲酸 2,2,2-三氯乙酯 (190mg, 0.485mmol) 和三乙胺 (70 μL , 0.508mmol), 并在 60°C 搅拌该混合物 2 小时。将该反应混合物用乙酸乙酯 (50mL) 稀释, 依次用水 (50mL) 和饱和盐水 (50mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将残余物用碱性硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯/正己烷 = 70/30 → 100/0), 并将得到的溶液减压浓缩。用乙酸乙酯/二乙醚将残余物结晶, 得到标题化合物 (155mg, 59%) 白色粉末。

[1142] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.26 (9H, s), 2.25 (3H, s), 6.34 (1H, s), 6.76 (1H, dd, $J = 7.2, 1.8\text{Hz}$), 7.08-7.18 (2H, m), 7.27-7.58 (7H, m), 8.02 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 8.42 (1H, s), 9.21 (1H, s), 12.69 (1H, s).

[1143] 实施例 16

[1144] N-{7-氰基-6-[3-({[4-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-2-基} 乙酰胺的制备

[1145]



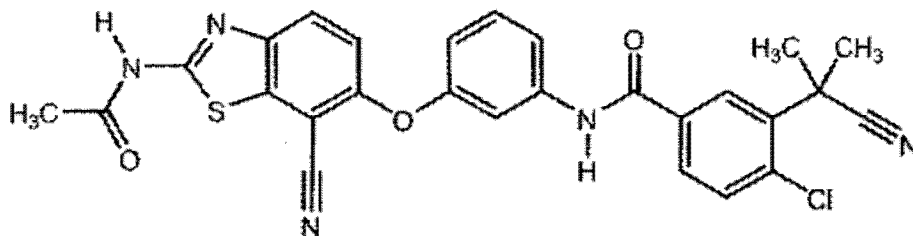
[1146] 将实施例 12(ii) 制备的 N-[6-(3-氨基苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]乙酰胺 (150mg, 0.462mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (2mL) 中, 加入 1-异氰酰-4-(三氟甲基)苯 (86 μ L, 0.60mmol), 并在室温下搅拌该混合物 2 小时。将反应混合物用乙酸乙酯 (20mL) 稀释, 依次用 5% 碳酸氢钠水溶液 (10mL) 和饱和盐水 (10mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯/正己烷 = 40/60 $\rightarrow$ 100/0), 并将得到的溶液减压浓缩。用 2-丁酮/正己烷将残余物结晶, 得到标题化合物 (165mg, 70%) 白色粉末。

[1147] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 2.25 (3H, s), 6.75-6.81 (1H, m), 7.17 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.20-7.28 (1H, m), 7.33-7.42 (2H, m), 7.56-7.69 (4H, m), 8.04 (1H, d, J = 8.9Hz), 9.01 (1H, s), 9.13 (1H, s), 12.70 (1H, s).

[1148] 实施例 17

[1149] N-(3-{[2-(乙酰氨基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-6-基]氧基}苯基)-4-氯-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酰胺的制备

[1150]



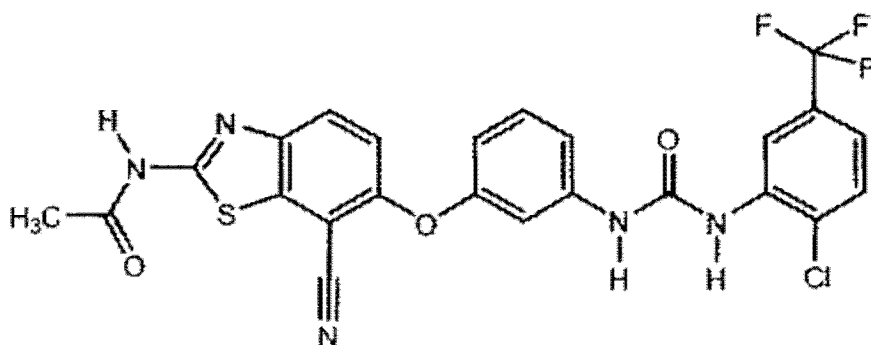
[1151] 向 4-氯-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酸 (83mg, 0.370mmol) 的四氢呋喃 (2mL) 溶液中加入草酰氯 (40 μ L, 0.462mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (5 μ L), 并在室温下搅拌该混合物 1 小时。减压浓缩该反应混合物, 并将残余物溶解在 N,N-二甲基乙酰胺 (2mL) 中。将实施例 12(ii) 制备的 N-[6-(3-氨基苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]乙酰胺 (100mg, 0.308mmol) 加入到该溶液中, 并在室温下搅拌该混合物 10 小时。将该反应混合物用乙酸乙酯 (10mL) 稀释, 依次用 5% 碳酸氢钠水溶液 (5mL) 和饱和盐水 (5mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。用乙酸乙酯将得到的残余物结晶, 得到标题化合物 (108mg, 66%) 白色粉末。

[1152] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.86 (6H, s), 2.25 (3H, s), 6.89-7.00 (1H, m), 7.20 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.45 (1H, t, J = 8.4Hz), 7.55-7.66 (2H, m), 7.73 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.90-8.02 (2H, m), 8.06 (1H, d, J = 9.0Hz), 10.50 (1H, s), 12.71 (1H, s).

[1153] 实施例 18

[1154] N-{6-[3-({[2-氯-5-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯氧基]-7-氰

基-1,3-苯并噻唑-2-基}乙酰胺的制备
[1155]



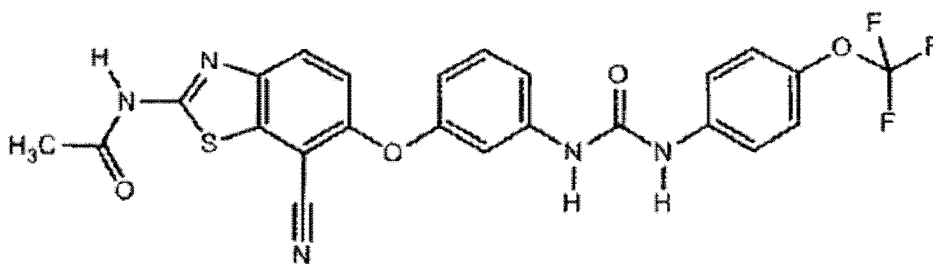
[1156] 将实施例 12(ii) 制备的 N-[6-(3-氨基苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]乙酰胺 (150mg, 0.462mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (2mL) 中, 加入 1-氯-2-异氰酰-4-(三氟甲基)苯 (90 μ L, 0.60mmol), 并在室温下搅拌该混合物 12 小时。将该反应混合物用乙酸乙酯 (10mL) 稀释, 依次用 5% 碳酸氢钠水溶液 (5mL) 和饱和盐水 (5mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯/正己烷 = 40/60 $\rightarrow$ 100/0), 并将得到的溶液减压浓缩。用乙醇将残余物结晶, 得到标题化合物 (186mg, 74%) 白色粉末。

[1157] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 2.25 (3H, s), 6.74-6.87 (1H, m), 7.16 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.20-7.29 (1H, m), 7.34-7.46 (3H, m), 7.72 (1H, d, J = 7.9Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.9Hz), 8.57 (1H, d, J = 2.1Hz), 8.62 (1H, s), 9.74 (1H, s), 12.70 (1H, s).

[1158] 实施例 19

[1159] N-{7-氰基-6-[3-({[4-(三氟甲氧基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-2-基}乙酰胺的制备

[1160]



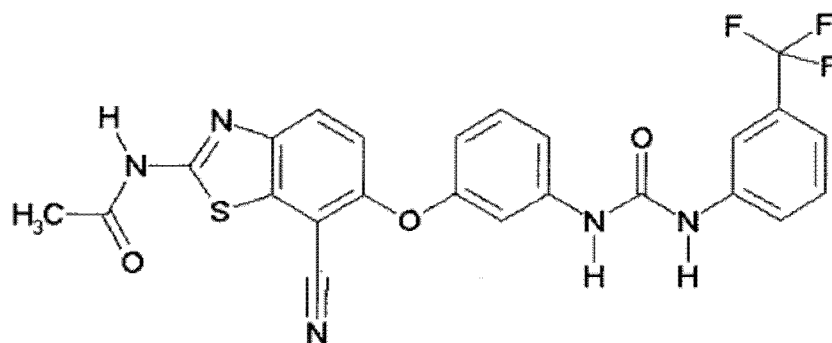
[1161] 将实施例 12(ii) 制备的 N-[6-(3-氨基苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]乙酰胺 (150mg, 0.462mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (2mL) 中, 加入 1-异氰酰-4-(三氟甲氧基)苯 (91 μ L, 0.60mmol), 并在室温下搅拌该混合物 12 小时。将该反应混合物用乙酸乙酯 (10mL) 稀释, 依次用 5% 碳酸氢钠水溶液 (5mL) 和饱和盐水 (5mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将残余物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯/正己烷 = 80/20 $\rightarrow$ 100/0), 并将得到的溶液减压浓缩。用二异丙醚将残余物结晶, 得到标题化合物 (147mg, 60%) 白色粉末。

[1162] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 2.25 (3H, s), 6.70-6.83 (1H, m), 7.10-7.24 (2H, m), 7.27 (2H, d, J = 8.5Hz), 7.31-7.42 (2H, m), 7.46-7.58 (2H, m), 8.04 (1H, d, J = 9.1Hz), 8.92 (1H, s), 8.93 (1H, s), 12.70 (1H, s).

[1163] 实施例 20

[1164] N-{7-氰基-6-[3-({[3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-2-基}乙酰胺的制备

[1165]



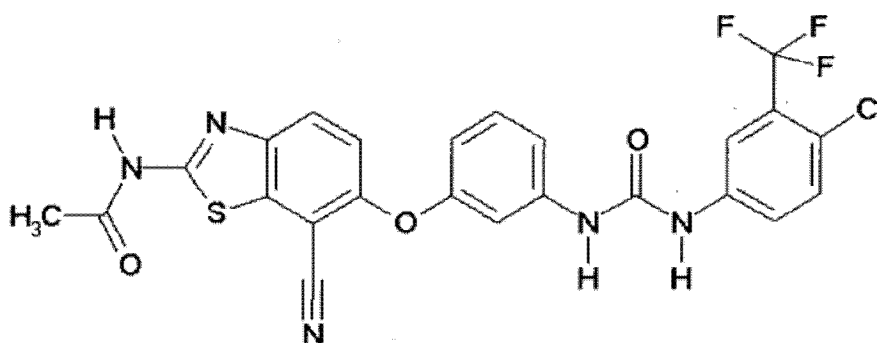
[1166] 将实施例 12(ii) 制备的 N-[6-(3-氨基苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]乙酰胺 (120mg, 0.369mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (2mL) 中, 加入 1-异氰酰-3-(三氟甲基)苯 (66 μ L, 0.48mmol), 并在室温下搅拌该混合物 12 小时。将该反应混合物用乙酸乙酯 (10mL) 稀释, 依次用 5% 碳酸氢钠水溶液 (5mL) 和饱和盐水 (5mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将残余物用碱性硅胶柱色谱纯化 (甲醇/乙酸乙酯 = 0/100 $\rightarrow$ 5/95), 并将得到的溶液减压浓缩。用甲醇将残余物结晶, 得到标题化合物 (106mg, 56%) 白色粉末。

[1167] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 2.25 (3H, s), 6.74-6.80 (1H, m), 7.15 (1H, d, J = 9.1Hz), 7.19-7.27 (1H, m), 7.28-7.44 (3H, m), 7.45-7.64 (2H, m), 7.96 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 9.1Hz), 9.00 (1H, s), 9.07 (1H, s), 12.69 (1H, s).

[1168] 实施例 21

[1169] N-{6-[3-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯氧基]-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基}乙酰胺的制备

[1170]



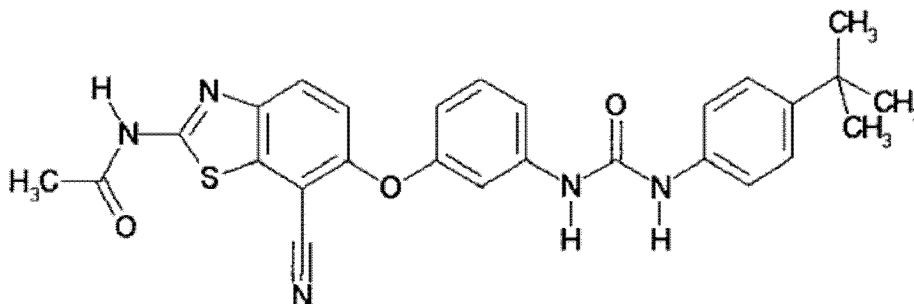
[1171] 将实施例 12(ii) 制备的 N-[6-(3-氨基苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]乙酰胺 (120mg, 0.369mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (2mL) 中, 加入 1-氯-4-异氰酰-2-(三氟甲基)苯 (106mg, 0.48mmol), 并在室温下搅拌该混合物 12 小时。将该反应混合物用乙酸乙酯 (10mL) 稀释, 依次用 5% 碳酸氢钠水溶液 (5mL) 和饱和盐水 (5mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用碱性硅胶柱色谱纯化 (甲醇/乙酸乙酯 = 0/100 $\rightarrow$ 5/95), 并将得到的溶液减压浓缩。用丙酮/正己烷将残余物重结晶, 得到标题化合物 (114mg, 57%) 白色粉末。

[1172] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300MHz) δ 2.25 (3H, s), 6.73-6.84 (1H, m), 7.15 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.22-7.28 (1H, m), 7.32-7.42 (2H, m), 7.54-7.70 (2H, m), 7.96-8.10 (2H, m), 9.05 (1H, s), 9.19 (1H, s), 12.70 (1H, s).

[1173] 实施例 22

[1174] N-[6-(3-[(4-叔丁基苯基)氨基甲酰基]氨基)苯氧基]-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]乙酰胺的制备

[1175]



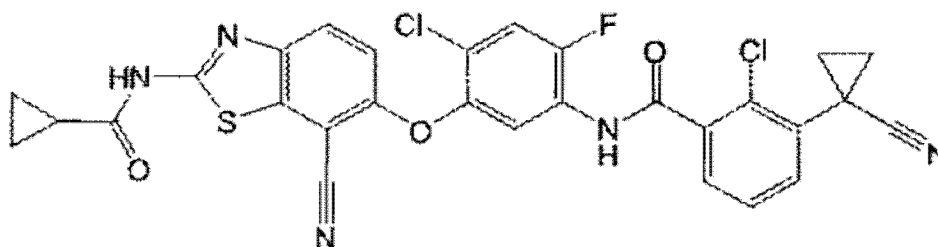
[1176] 将实施例 12(ii) 制备的 N-[6-(3-氨基苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]乙酰胺 (120mg, 0.369mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (1.5mL) 中, 加入 1-异氰酰-4-(叔丁基) 苯 (85 μL , 0.48mmol), 并在室温下搅拌该混合物 12 小时。将该反应混合物用乙酸乙酯 (10mL) 稀释, 依次用 5% 碳酸氢钠水溶液 (5mL) 和饱和盐水 (5mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用碱性硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯 / 正己烷 = 60/40 $\rightarrow$ 100/0), 并将得到的溶液减压浓缩。用丙酮 / 正己烷将残余物重结晶, 得到标题化合物 (73mg, 40%) 白色粉末。

[1177] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 1.25 (9H, s), 2.25 (3H, s), 6.72-6.75 (1H, m), 7.10-7.22 (2H, m), 7.24-7.44 (6H, m), 8.03 (1H, d, $J = 9.1\text{Hz}$), 8.59 (1H, s), 8.81 (1H, s), 12.69 (1H, s).

[1178] 实施例 23

[1179] 2-氯-N-[4-氯-5-({7-氰基-2-[(环丙基羰基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)-2-氟苯基]-3-(1-氰基环丙基)苯甲酰胺的制备

[1180]



[1181] (i) 2-(5-氨基-2-氯-4-氟苯氧基)-5-硝基苯甲腈的制备

[1182] 向 3-氰基-4-氟硝基苯 (7.0g, 42.1mmol) 和 5-氨基-2-氯-4-氟苯酚 (6.8g, 42.1mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (200mL) 溶液中加入碳酸钾 (8.71g, 63.1mmol), 并在室温下搅拌该混合物 1 小时。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将水 (200mL) 加入到残余物中, 并用乙酸乙酯 (270mL) / 四氢呋喃 (30mL) 提取该混合物。用饱和盐水 (200mL $\times$ 2) 洗涤有机层, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 用碱性硅胶柱色谱纯化滤液 (洗脱液: 乙酸

乙酯)。将得到的溶液减压浓缩,得到标题化合物(13.1g,定量)黄色粉末。

[1183] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 5.75(2H, s), 6.79(1H, d, J = 8.1Hz), 6.96(1H, d, J = 9.3Hz), 7.46(1H, d, J = 11.0Hz), 8.43(1H, dd, J = 9.3, 2.8Hz), 8.87(1H, d, J = 2.8Hz).

[1184] (ii) N-[4-氯-5-(2-氰基-4-硝基苯氧基)-2-氟苯基]-2,2,2-三氟乙酰胺的制备

[1185] 向 2-(5-氨基-2-氯-4-氟苯氧基)-5-硝基苯甲腈(10g, 32.5mmol)的四氢呋喃(20mL)溶液中加入三氟乙酸酐(5.87mL, 42.2mmol),并在室温下搅拌该混合物2小时。减压浓缩反应混合物,用乙酸乙酯(300mL)稀释残余物,依次用5%碳酸氢钠水溶液(200mL $\times$ 3)和饱和盐水(200mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质,用碱性硅胶柱色谱纯化滤液(洗脱液:乙酸乙酯)。减压浓缩得到的溶液,得到标题化合物(12.6g, 96%)黄色油状物。

[1186] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 7.03(1H, d, J = 9.3Hz), 7.86(1H, d, J = 7.0Hz), 7.99(1H, d, J = 9.8Hz), 8.46(1H, dd, J = 9.3, 2.8Hz), 8.91(1H, d, J = 2.8Hz), 11.61(1H, s).

[1187] (iii) N-[5-(4-氨基-2-氰基苯氧基)-4-氯-2-氟苯基]-2,2,2-三氟乙酰胺的制备

[1188] 向 N-[4-氯-5-(2-氰基-4-硝基苯氧基)-2-氟苯基]-2,2,2-三氟乙酰胺(16.0g, 39.6mmol)的乙酸(850mL)/四氢呋喃(500mL)溶液中加入还原铁(11.1g, 198mmol),并在60℃搅拌该混合物2小时。将反应混合物冷却至室温,通过硅藻土垫滤出不溶性物质,用乙酸洗涤。将滤液和洗液合并,并减压浓缩该混合物。将得到的残余物用乙酸乙酯(900mL)/四氢呋喃(100mL)稀释,依次用饱和碳酸氢钠水溶液(500mL)和饱和盐水(500mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质,并减压浓缩滤液。将得到的残余物用硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/正己烷=10/90 $\rightarrow$ 50/50),将得到的溶液减压浓缩,得到标题化合物(12.2g, 82%)白色粉末。

[1189] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 5.56(2H, s), 6.86-6.96(3H, m), 7.13(1H, d, J = 6.8Hz), 7.79(1H, d, J = 9.8Hz), 11.33(1H, s).

[1190] (iv) N-{5-[2-氨基-7-氰基-1,3-苯并噻唑-6-基]氧基}-4-氯-2-氟苯基}-2,2,2-三氟乙酰胺的制备

[1191] 向 N-[5-(4-氨基-2-氰基苯氧基)-4-氯-2-氟苯基]-2,2,2-三氟乙酰胺(1.0g, 2.68mmol)的乙酸(20mL)溶液中加入硫氰酸钾(1.3g, 13.4mmol),并在室温下搅拌该混合物10分钟。将溴(513mg, 3.21mmol)的乙酸(10mL)溶液慢慢地逐滴加入到所得到的溶液中。逐滴加入完毕后,在室温下搅拌该混合物12小时。滤出得到的黄色不溶性物质,用乙酸洗涤。将滤液和洗液合并,并减压浓缩该混合物。将得到的残余物悬浮在乙酸乙酯(150mL)中,依次用5%碳酸氢钠水溶液(150mL $\times$ 2)和饱和盐水(150mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质,并减压浓缩滤液。将得到的残余物用硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/正己烷=30/70 $\rightarrow$ 80/20),并将得到的溶液减压浓缩。用乙酸乙酯/正己烷将残余物重结晶,得到标题化合物(0.71g, 60%)白色粉末。

[1192] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 6.88(1H, d, J = 8.9Hz), 7.44(1H, d, J = 6.8Hz), 7.59(1H, d, J = 8.9Hz), 7.85(1H, d, J = 9.8Hz), 7.92(2H, s), 11.41(1H, s).

[1193] (v) N-(6-{2-氯-4-氟-5-[(三氟乙酰基)氨基]苯氧基}-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基)环丙烷甲酰胺的制备

[1194] 向 N-{5-[(2-氨基-7-氰基-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]-4-氯-2-氟苯基}-2,2,2-三氟乙酰胺 (0.7g, 1.63mmol) 的吡啶 (3mL) 溶液中加入环丙烷羰基氯 (191 μ L, 2.11mmol), 并在室温下搅拌该混合物 2 小时。减压浓缩该反应混合物。将得到的残余物用乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 依次用 5% 碳酸氢钠水溶液 (100mL) 和饱和盐水 (100mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯 / 正己烷 = 20/80 $\rightarrow$ 80/20), 并将得到的溶液减压浓缩。用乙酸乙酯将残余物重结晶, 得到标题化合物 (348mg, 43%) 白色粉末。

[1195] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 0.91-1.09 (4H, m), 1.95-2.12 (1H, m), 7.04 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.58 (1H, d, J = 6.8Hz), 7.89 (1H, d, J = 9.8Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.9Hz), 11.47 (1H, br s), 13.02 (1H, s).

[1196] (vi) N-[6-(5-氨基-2-氯-4-氟苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]环丙烷甲酰胺的制备

[1197] 向硼氢化钠 (266mg, 7.02mmol) 的乙醇 (10mL) 溶液中逐滴加入甲醇 (1mL), 并将 N-(6-{2-氯-4-氟-5-[(三氟乙酰基)氨基]苯氧基}-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基)环丙烷甲酰胺 (350mg, 0.70mmol) 加入到该悬浮液中。在 60°C 搅拌该反应混合物 1 小时, 减压浓缩。将得到的残余物用乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 依次用 5% 碳酸氢钠水溶液 (50mL) 和饱和盐水 (50mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用制备性薄层色谱纯化 (乙酸乙酯 / 正己烷 = 50/50), 并将含有目标产物的区域刮去, 用 10% 四氢呋喃 / 乙酸乙酯洗脱。用碱性硅胶柱色谱纯化得到的溶液 (洗脱液: 乙酸乙酯)。减压浓缩得到的溶液, 得到标题化合物 (180mg, 64%) 白色粉末。

[1198] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 0.91-1.08 (4H, m), 1.93-2.12 (1H, m), 5.59 (2H, s), 6.62 (1H, d, J = 8.3Hz), 6.95 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.38 (1H, d, J = 11.0Hz), 7.98 (1H, d, J = 9.0Hz), 12.98 (1H, br s).

[1199] (vii) 2-氯-N-[4-氯-5-({7-氰基-2-[(环丙基羰基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)-2-氟苯基]-3-(1-氰基环丙基)苯甲酰胺的制备

[1200] 向 2-氯-3-(1-氰基环丙基)苯甲酸 (75mg, 0.339mmol) 的四氢呋喃 (2mL) 溶液中加入草酰氯 (36 μ L, 0.427mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (20 μ L), 并在室温下搅拌该混合物 2 小时。减压浓缩该反应混合物, 并将残余物溶解在 N,N-二甲基乙酰胺 (2mL) 中。将 N-[6-(5-氨基-2-氯-4-氟苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]环丙烷甲酰胺 (100mg, 0.248mmol) 加入到该溶液中, 并在室温下搅拌该混合物 15 分钟。将该反应混合物用乙酸乙酯 (50mL) 稀释, 依次用 5% 碳酸氢钠水溶液 (25mL) 和饱和盐水 (25mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯 / 正己烷 = 50/50 $\rightarrow$ 100/0), 并将得到的溶液减压浓缩。用二乙醚将残余物结晶, 得到标题化合物 (85mg, 57%) 白色粉末。

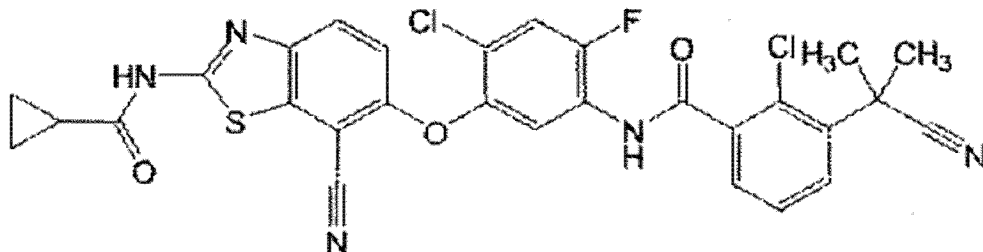
[1201] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 0.92-1.03 (4H, m), 1.39-1.52 (2H, m), 1.70-1.86 (2H, m), 1.93-2.10 (1H, m), 7.03 (1H, d, J = 9.1Hz), 7.46 (1H, t, J = 7.6Hz), 7.54-7.61 (1H, m), 7.65 (1H, dd, J = 7.6, 1.6Hz), 7.85 (1H, d, J = 10.2Hz), 7.91-8.05 (2H, m), 10.74 (1H, s),

13.00 (1H, br s).

[1202] 实施例 24

[1203] 2-氯-N-[4-氯-5-({7-氰基-2-[(环丙基羰基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)-2-氟苯基]-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酰胺的制备

[1204]



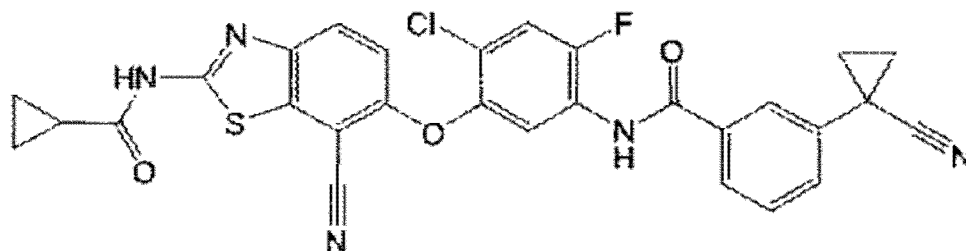
[1205] 向 2-氯-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酸 (74mg, 0.330mmol) 的四氢呋喃 (1mL) 溶液中加入草酰氯 (35 μ L, 0.408mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (5 μ L), 并在室温下搅拌该混合物 1 小时。减压浓缩该反应混合物, 并将残余物溶解在 N,N-二甲基乙酰胺 (2mL) 中。将实施例 23(vi) 制备的 N-[6-(5-氨基-2-氯-4-氟苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基] 环丙烷甲酰胺 (90mg, 0.223mmol) 加入到该溶液中, 并在室温下搅拌该混合物 1 小时。将反应混合物用乙酸乙酯 (15mL) 稀释, 依次用 5% 碳酸氢钠水溶液 (7mL) 和饱和盐水 (7mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯 / 正己烷 = 20/80 $\rightarrow$ 80/20), 将得到的溶液减压浓缩, 得到标题化合物 (120mg, 88%) 白色粉末。

[1206] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 0.92-1.09 (4H, m), 1.83 (6H, s), 1.95-2.10 (1H, m), 7.04 (1H, d, J = 9.1Hz), 7.45-7.61 (2H, m), 7.65 (1H, dd, J = 7.7, 1.9Hz), 7.84 (1H, d, J = 10.0Hz), 7.95-8.07 (2H, m), 10.77 (1H, s), 13.00 (1H, s).

[1207] 实施例 25

[1208] N-[4-氯-5-({7-氰基-2-[(环丙基羰基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)-2-氟苯基]-3-(1-氰基环丙基)苯甲酰胺的制备

[1209]



[1210] 向 3-(1-氰基环丙基)苯甲酸 (74mg, 0.330mmol) 的四氢呋喃 (1mL) 溶液中加入草酰氯 (35 μ L, 0.408mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (5 μ L), 并在室温下搅拌该混合物 1 小时。减压浓缩该反应混合物, 并将残余物溶解在 N,N-二甲基乙酰胺 (2mL) 中。将实施例 23(vi) 制备的 N-[6-(5-氨基-2-氯-4-氟苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基] 环丙烷甲酰胺 (90mg, 0.223mmol) 加入到该溶液中, 并在室温下搅拌该混合物 1 小时。将反应混合物用乙酸乙酯 (15mL) 稀释, 依次用 5% 碳酸氢钠水溶液 (7mL) 和饱和盐水 (7mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用硅胶柱色谱纯化

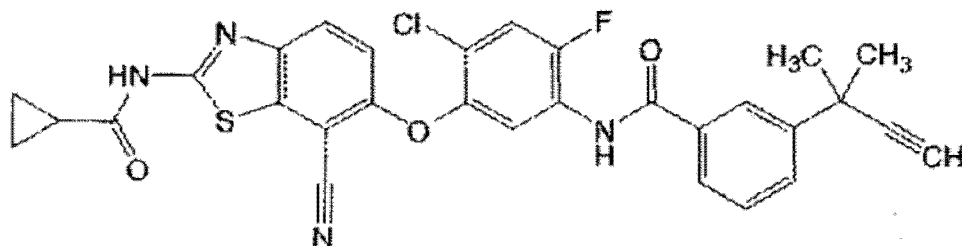
(乙酸乙酯/正己烷 = 20/80 → 80/20), 并将得到的溶液减压浓缩。用乙酸乙酯将残余物结晶, 得到标题化合物 (105mg, 83%) 白色粉末。

[1211] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300MHz) δ 0.90–1.07 (4H, m), 1.54–1.64 (2H, m), 1.76–1.86 (2H, m), 1.93–2.09 (1H, m), 7.04 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.48–7.62 (2H, m), 7.67 (1H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 7.80–7.91 (3H, m), 8.02 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 10.37 (1H, s), 13.00 (1H, br s).

[1212] 实施例 26

[1213] N-[4-氯-5-({7-氰基-2-[(环丙基羰基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)-2-氟苯基]-3-(1,1-二甲基丙-2-炔-1-基)苯甲酰胺的制备

[1214]



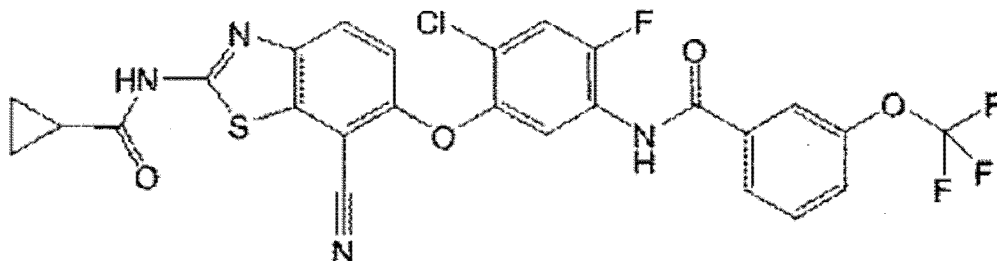
[1215] 向 3-(1,1-二甲基丙-2-炔-1-基)苯甲酸 (62mg, 0.330mmol) 的四氢呋喃 (1mL) 溶液中加入草酰氯 (35 μL , 0.408mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (5 μL), 并在室温下搅拌该混合物 1 小时。减压浓缩该反应混合物, 并将残余物溶解在 N,N-二甲基乙酰胺 (1mL) 中。将实施例 23(vi) 制备的 N-[6-(5-氨基-2-氯-4-氟苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]环丙烷甲酰胺 (90mg, 0.223mmol) 加入到该溶液中, 并在室温下搅拌该混合物 1 小时。将反应混合物用乙酸乙酯 (15mL) 稀释, 依次用 5% 碳酸氢钠水溶液 (7mL) 和饱和盐水 (7mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯/正己烷 = 20/80 → 80/20), 并将得到的溶液减压浓缩。用乙酸乙酯将残余物结晶, 得到标题化合物 (72mg, 56%) 白色粉末。

[1216] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300MHz) δ 0.91–1.08 (4H, m), 1.57 (6H, s), 1.94–2.09 (1H, m), 3.31 (1H, s), 7.05 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.40–7.55 (1H, m), 7.63–7.73 (1H, m), 7.74–7.91 (3H, m), 8.04 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 8.08 (1H, t, $J = 1.7\text{Hz}$), 10.33 (1H, s), 13.00 (1H, s).

[1217] 实施例 27

[1218] N-[4-氯-5-({7-氰基-2-[(环丙基羰基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)-2-氟苯基]-3-(三氟甲氧基)苯甲酰胺的制备

[1219]



[1220] 向 3-(三氟甲氧基)苯甲酸 (68mg, 0.330mmol) 的四氢呋喃 (1mL) 溶液中加入草酰氯 (35 μL , 0.408mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (5 μL), 并在室温下搅拌该混合物 1 小时。减压浓缩该反应混合物, 并将残余物溶解在 N,N-二甲基乙酰胺 (1mL) 中。将实施例 23(vi)

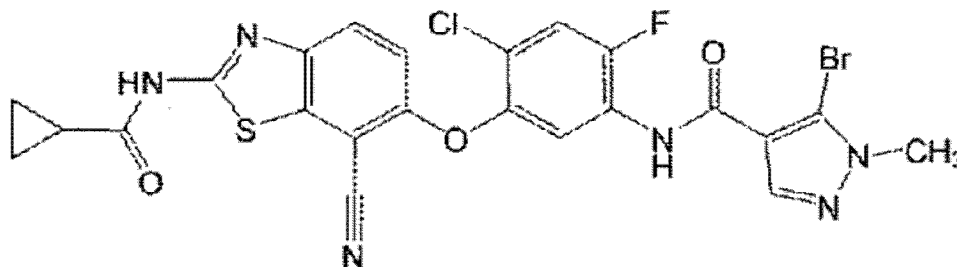
制备的 N-[6-(5-氨基-2-氯-4-氟苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]环丙烷甲酰胺 (90mg, 0.223mmol) 加入到该溶液中,并在室温下搅拌该混合物 1 小时。将反应混合物用乙酸乙酯 (15mL) 稀释,依次用 5%碳酸氢钠水溶液 (7mL) 和饱和盐水 (7mL) 洗涤,用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质,并减压浓缩滤液。将得到的残余物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯 / 正己烷 = 10/90 → 60/40),并将得到的溶液减压浓缩。用乙酸乙酯 / 正己烷将残余物重结晶,得到标题化合物 (85mg, 65%) 白色粉末。

[1221] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 0.92-1.05 (4H, m), 1.95-2.11 (1H, m), 7.05 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.56-7.75 (3H, m), 7.80-7.91 (2H, m), 7.98 (1H, dt, J = 7.4, 1.5Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.9Hz), 10.48 (1H, br s), 13.00 (1H, br s).

[1222] 实施例 28

[1223] 5-溴-N-[4-氯-5-({7-氰基-2-[(环丙基羰基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)-2-氟苯基]-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酰胺的制备

[1224]



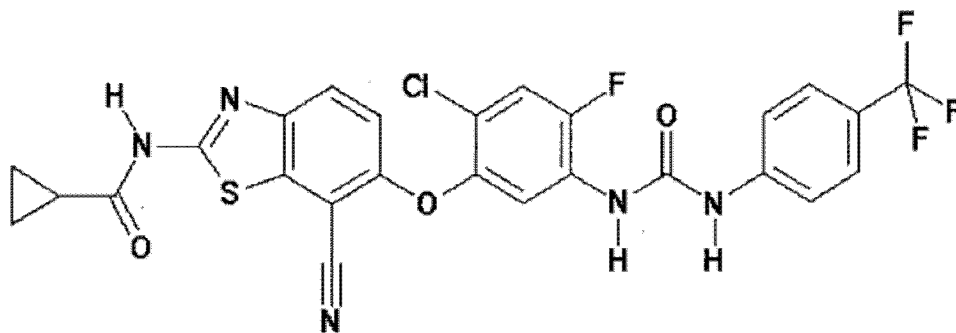
[1225] 向 5-溴-1-甲基-1H-吡唑-4-羧酸 (68mg, 0.331mmol) 的四氢呋喃 (1mL) 溶液中加入草酰氯 (35 μ L, 0.408mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (5 μ L),并在室温下搅拌该混合物 1 小时。减压浓缩该反应混合物,并将残余物溶解在 N,N-二甲基乙酰胺 (1mL) 中。将实施例 23(vi) 制备的 N-[6-(5-氨基-2-氯-4-氟苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]环丙烷甲酰胺 (90mg, 0.223mmol) 加入到该溶液中,并在室温下搅拌该混合物 1 小时。将反应混合物用乙酸乙酯 (15mL) 稀释,依次用 5%碳酸氢钠水溶液 (7mL) 和饱和盐水 (7mL) 洗涤,用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质,并减压浓缩滤液。将得到的残余物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯 / 正己烷 = 60/40 → 100/0),并将得到的溶液减压浓缩。用乙酸乙酯将残余物结晶,得到标题化合物 (34mg, 26%) 白色粉末。

[1226] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 0.88-1.14 (4H, m), 1.95-2.10 (1H, m), 3.86 (3H, s), 7.02 (1H, d, J = 9.1Hz), 7.72 (1H, d, J = 7.2Hz), 7.82 (1H, d, J = 10.0Hz), 8.01 (1H, d, J = 9.1Hz), 8.17 (1H, s), 9.92 (1H, s), 12.99 (1H, s).

[1227] 实施例 29

[1228] N-{6-[2-氯-4-氟-5-({[4-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)苯氧基]-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基}环丙烷甲酰胺的制备

[1229]



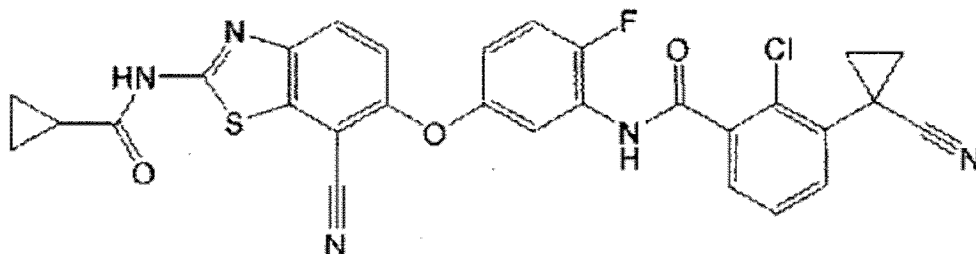
[1230] 将实施例 23(vi) 制备的 N-[6-(5-氨基-2-氯-4-氟苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]环丙烷甲酰胺 (150mg, 0.372mmol) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (1.5mL) 中, 加入 1-异氰酰-4-(三氟甲基)苯 (69 μ L, 0.484mmol), 并在室温下搅拌该混合物 12 小时。将该反应混合物用乙酸乙酯 (10mL) 稀释, 依次用 5% 碳酸氢钠水溶液 (5mL) 和饱和盐水 (5mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用碱性硅胶柱色谱纯化 (甲醇/乙酸乙酯 = 0/100 $\rightarrow$ 5/95), 并将得到的溶液减压浓缩。用丙酮/正己烷将残余物重结晶, 得到标题化合物 (115mg, 52%) 白色粉末。

[1231] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 0.91-1.12 (4H, m), 1.95-2.06 (1H, m), 7.02 (1H, d, $J = 9.1\text{Hz}$), 7.55-7.68 (4H, m), 7.78 (1H, d, $J = 10.8\text{Hz}$), 8.01 (1H, d, $J = 9.1\text{Hz}$), 8.14 (1H, d, $J = 7.4\text{Hz}$), 8.97 (1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$), 9.50 (1H, s), 13.00 (1H, s).

[1232] 实施例 30

[1233] 2-氯-3-(1-氰基环丙基)-N-[5-({7-氰基-2-[(环丙基羰基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)-2-氟苯基]苯甲酰胺的制备

[1234]



[1235] (i) 2-(3-氨基-4-氟苯氧基)-5-硝基苯甲腈的制备

[1236] 向 3-氰基-4-氟硝基苯 (9.36g, 56.3mmol) 和 3-氨基-4-氟苯酚 (7.16g, 56.3mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (150mL) 溶液中加入碳酸钾 (11.7g, 84.5mmol), 并在室温下搅拌该混合物 4 小时。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将 5% 碳酸氢钠水溶液 (300mL) 加入到残余物中, 并用乙酸乙酯 (270mL)/四氢呋喃 (30mL) 提取该混合物。用乙酸乙酯 (270mL)/四氢呋喃 (30mL) 提取水层, 并用饱和盐水 (300mL) 洗涤合并的有机层, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 用碱性硅胶柱色谱纯化滤液 (洗脱液: 乙酸乙酯)。将得到的溶液减压浓缩, 得到标题化合物 (15.6g, 定量) 米色粉末。

[1237] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300MHz) δ 5.55 (2H, s), 6.33-6.46 (1H, m), 6.60 (1H, dd, $J = 7.6, 3.0\text{Hz}$), 7.02 (1H, d, $J = 9.4\text{Hz}$), 7.13 (1H, dd, $J = 11.1, 8.7\text{Hz}$), 8.44 (1H, dd, $J = 9.4, 2.7\text{Hz}$), 8.83 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$).

[1238] (ii) N-[5-(2-氰基-4-硝基苯氧基)-2-氟苯基]-2,2,2-三氟乙酰胺的制备

[1239] 向 2-(3-氨基-4-氟苯氧基)-5-硝基苯甲腈 (10g, 36.6mmol) 的四氢呋喃 (100mL)

溶液中加入三氟乙酸酐 (9.99mL, 47.6mmol), 并在室温下搅拌该混合物 1 小时。减压浓缩反应混合物, 用乙酸乙酯 (450mL) / 四氢呋喃 (50mL) 稀释残余物, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液 (500mL×2) 和饱和盐水 (500mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 用硅胶柱色谱纯化滤液 (洗脱液: 乙酸乙酯)。减压浓缩得到的溶液, 得到标题化合物 (12.6g, 93%) 白色粉末。

[1240] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 7.06 (1H, d, $J = 9.4\text{Hz}$), 7.35-7.45 (1H, m), 7.51-7.63 (2H, m), 8.47 (1H, dd, $J = 9.4, 2.8\text{Hz}$), 8.88 (1H, d, $J = 2.8\text{Hz}$), 11.51 (1H, s).

[1241] (iii) N-[5-(4-氨基-2-氰基苯氧基)-2-氟苯基]-2,2,2-三氟乙酰胺的制备

[1242] 向 N-[5-(2-氰基-4-硝基苯氧基)-2-氟苯基]-2,2,2-三氟乙酰胺 (6.00g, 16.3mmol) 的甲醇 (160mL) 溶液中加入 10% 钨-碳 (600mg), 并在氢气氛围下 (1atm)、在室温下搅拌该混合物 2 小时。滤出不溶性物质, 减压浓缩滤液, 得到标题化合物 (5.44g, 99%) 灰色油状物。

[1243] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 5.53 (2H, s), 6.84-7.00 (4H, m), 7.09 (1H, dd, $J = 6.2, 3.2\text{Hz}$), 7.33 (1H, t, $J = 9.5\text{Hz}$), 11.20 (1H, br s).

[1244] (iv) N-{5-[(2-氨基-7-氰基-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]-2-氟苯基}-2,2,2-三氟乙酰胺的制备

[1245] 将硫氰酸钾 (7.72g, 79.4mmol) 悬浮在乙酸 (30mL) 中, 并在室温下搅拌该悬浮液 10 分钟。将 N-[5-(4-氨基-2-氰基苯氧基)-2-氟苯基]-2,2,2-三氟乙酰胺 (5.4g, 15.9mmol) 的乙酸 (200mL) 溶液加入到所得到的溶液中, 并在室温下进一步搅拌该混合物 10 分钟。将溴 (5.05g, 31.5mmol) 的乙酸 (30mL) 溶液慢慢地逐滴加入到所得到的溶液中。逐滴加入完毕后, 在室温下搅拌该混合物 12 小时。滤出得到的黄色不溶性物质, 用乙酸洗涤。将滤液和洗液合并, 并减压浓缩该混合物。将得到的残余物悬浮在乙酸乙酯 (500mL) 中, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液 (250mL×2) 和饱和盐水 (250mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 用硅胶柱色谱纯化滤液 (洗脱液: 乙酸乙酯)。减压浓缩得到的溶液, 得到标题化合物 (5.36g, 85%) 浅黄色粉末。

[1246] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 7.00 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.10-7.19 (1H, m), 7.26 (1H, dd, $J = 6.1, 3.1\text{Hz}$), 7.42 (1H, t, $J = 9.5\text{Hz}$), 7.62 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.91 (2H, s), 11.34 (1H, s).

[1247] (v) N-(7-氰基-6-{4-氟-3-[(三氟乙酰基)氨基]苯氧基}-1,3-苯并噻唑-2-基)环丙烷甲酰胺的制备

[1248] 向 N-{5-[(2-氨基-7-氰基-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]-2-氟苯基}-2,2,2-三氟乙酰胺 (1.0g, 2.52mmol) 的四氢呋喃 (10mL) 溶液中加入吡啶 (1.0mL, 12.5mmol) 和环丙烷羰基氯 (395 μL , 4.35mmol), 并在室温下搅拌该混合物 10 小时。加入吡啶 (4.0mL, 50mmol) 和环丙烷羰基氯 (100 μL , 1.10mmol), 并在室温下进一步搅拌该混合物 1 小时。将反应混合物用乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 依次用 1N 盐酸 (20mL×2)、5% 碳酸氢钠水溶液 (100mL) 和饱和盐水 (100mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯 / 正己烷 = 30/70 $\rightarrow$ 80/20), 并将得到的溶液减压浓缩。用乙酸乙酯 / 正己烷将残余物结晶, 得到标题化合物 (410mg, 38%) 白色粉末。

[1249] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300MHz) δ 0.95–1.05 (4H, m), 1.97–2.09 (1H, m), 7.16 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.19–7.28 (1H, m), 7.36 (1H, dd, $J = 6.2, 3.0\text{Hz}$), 7.46 (1H, t, $J = 9.5\text{Hz}$), 8.05 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 11.36 (1H, s), 12.99 (1H, s).

[1250] (vi) N-[6-(3-氨基-4-氟苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]环丙烷甲酰胺的制备

[1251] 向硼氢化钠 (586mg, 15.5mmol) 的乙醇 (7mL) 溶液中逐滴加入甲醇 (3mL)。向该悬浮液中加入 N-(7-氰基-6-{4-氟-3-[(三氟乙酰基)氨基]苯氧基}-1,3-苯并噻唑-2-基)环丙烷甲酰胺 (360mg, 0.775mmol)。在 60℃ 搅拌该反应混合物 1 小时, 冷却至室温, 并减压浓缩。将得到的残余物用乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 依次用 5% 碳酸氢钠水溶液 (100mL) 和饱和盐水 (100mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用碱性硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯 / 正己烷 = 80/20 $\rightarrow$ 100/0), 并将得到的溶液减压浓缩。用乙酸乙酯 / 正己烷将残余物重结晶, 得到标题化合物 (194mg, 68%) 白色粉末。

[1252] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300MHz) δ 0.89–1.07 (4H, m), 1.95–2.08 (1H, m), 5.40 (2H, s), 6.16–6.35 (1H, m), 6.49 (1H, dd, $J = 7.6, 3.0\text{Hz}$), 6.96–7.11 (2H, m), 8.00 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 12.94 (1H, br s).

[1253] (vii) 2-氯-3-(1-氰基环丙基)-N-[5-({7-氰基-2-[(环丙基羰基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)-2-氟苯基]苯甲酰胺的制备

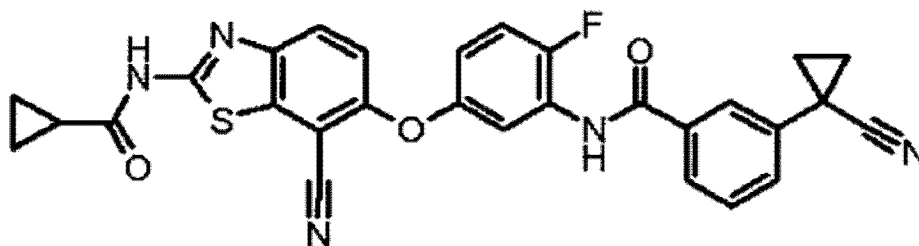
[1254] 向 2-氯-3-(1-氰基环丙基)苯甲酸 (60mg, 0.272mmol) 的四氢呋喃 (1.5mL) 溶液中加入草酰氯 (29 μL , 0.340mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (15 μL), 并在室温下搅拌该混合物 1 小时。减压浓缩该反应混合物, 并将残余物溶解在 N,N-二甲基乙酰胺 (2mL) 中。将 N-[6-(3-氨基-4-氟苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]环丙烷甲酰胺 (84mg, 0.227mmol) 加入到该溶液中, 并在室温下搅拌该混合物 30 分钟。将该反应混合物用乙酸乙酯 (50mL) 稀释, 依次用 5% 碳酸氢钠水溶液 (25mL) 和饱和盐水 (25mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯 / 正己烷 = 30/70 $\rightarrow$ 80/20), 并将得到的溶液减压浓缩。用乙酸乙酯 / 正己烷将残余物重结晶, 得到标题化合物 (92mg, 59%) 白色粉末。

[1255] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300MHz) δ 0.90–1.10 (4H, m), 1.39–1.49 (2H, m), 1.75–1.86 (2H, m), 1.96–2.09 (1H, m), 6.99–7.12 (1H, m), 7.16 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.34–7.52 (2H, m), 7.54–7.69 (2H, m), 7.81 (1H, dd, $J = 6.2, 3.0\text{Hz}$), 8.04 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 10.62 (1H, s), 12.99 (1H, s).

[1256] 实施例 31

[1257] 3-(1-氰基环丙基)-N-[5-({7-氰基-2-[(环丙基羰基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)-2-氟苯基]苯甲酰胺的制备

[1258]



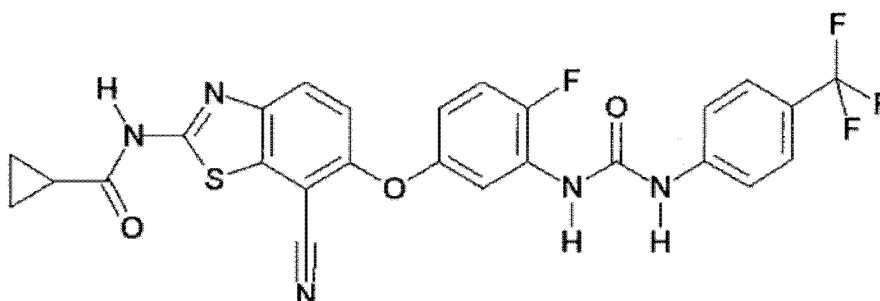
[1259] 向 3-(1-氰基环丙基)苯甲酸 (51mg, 0.272mmol) 的四氢呋喃 (1.5mL) 溶液中加入草酰氯 (29 μ L, 0.340mmol) 和 N, N-二甲基甲酰胺 (15 μ L), 并在室温下搅拌该混合物 1 小时。减压浓缩该反应混合物, 并将残余物溶解在 N, N-二甲基乙酰胺 (2mL) 中。将实施例 30(vi) 制备的 N-[6-(3-氨基-4-氟苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]环丙烷甲酰胺 (84mg, 0.227mmol) 加入到该溶液中, 并在室温下搅拌该混合物 30 分钟。将该反应混合物用乙酸乙酯 (50mL) 稀释, 依次用 5% 碳酸氢钠水溶液 (25mL) 和饱和盐水 (25mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯 / 正己烷 = 40/60 $\rightarrow$ 100/0), 并将得到的溶液减压浓缩。用乙酸乙酯 / 正己烷将残余物重结晶, 得到标题化合物 (105mg, 86%) 白色粉末。

[1260] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 0.94-1.06 (4H, m), 1.56-1.65 (2H, m), 1.77-1.84 (2H, m), 1.97-2.10 (1H, m), 7.06-7.21 (2H, m), 7.35-7.63 (4H, m), 7.80-7.92 (2H, m), 8.04 (1H, d, $J = 9.1\text{Hz}$), 10.29 (1H, s), 12.98 (1H, s).

[1261] 实施例 32

[1262] N-{7-氰基-6-[4-氟-3-({4-(三氟甲基)苯基}氨基甲酰基)氨基]苯氧基]-1,3-苯并噻唑-2-基}环丙烷甲酰胺的制备

[1263]



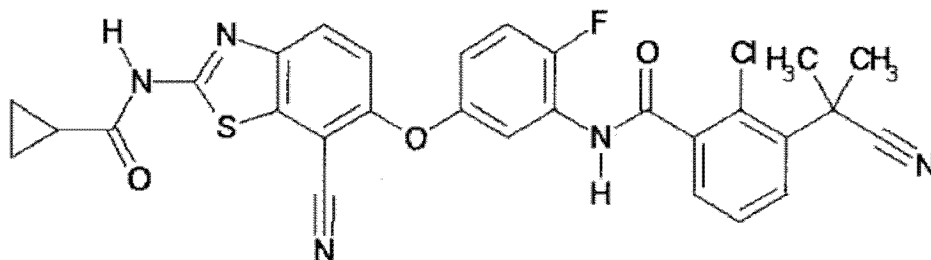
[1264] 将实施例 30(vi) 制备的 N-[6-(3-氨基-4-氟苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]环丙烷甲酰胺 (150mg, 0.402mmol) 溶解在 N, N-二甲基甲酰胺 (2mL) 中, 加入 1-异氰酰-4-(三氟甲基)苯 (75 μ L, 0.522mmol), 并在室温下搅拌该混合物 12 小时。将该反应混合物用乙酸乙酯 (10mL) 稀释, 依次用 5% 碳酸氢钠水溶液 (5mL) 和饱和盐水 (5mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用碱性硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯 / 正己烷 = 60/40 $\rightarrow$ 100/0), 并将得到的溶液减压浓缩。用丙酮 / 正己烷将残余物重结晶, 得到标题化合物 (115mg, 51%) 白色粉末。

[1265] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 0.84-1.22 (4H, m), 1.86-2.07 (1H, m), 6.68-6.92 (1H, m), 7.13 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.36 (1H, dd, $J = 11.0, 9.1\text{Hz}$), 7.55-7.73 (4H, m), 7.91-8.13 (2H, m), 8.87 (1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$), 9.51 (1H, s), 12.99 (1H, s).

[1266] 实施例 33

[1267] 2-氯-N-[5-({7-氰基-2-[(环丙基羰基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)-2-氟苯基]-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酰胺的制备

[1268]



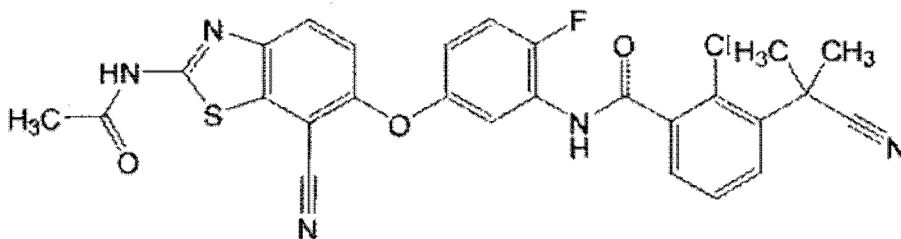
[1269] 向 2-氯-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酸 (108mg, 0.482mmol) 的四氢呋喃 (1.5mL) 溶液中加入草酰氯 (52 μ L, 0.601mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (10 μ L), 并在室温下搅拌该混合物 1 小时。减压浓缩该反应混合物, 并将残余物溶解在 N,N-二甲基乙酰胺 (1.5mL) 中。将实施例 30(vi) 制备的 N-[6-(3-氨基-4-氟苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基] 环丙烷甲酰胺 (150mg, 0.407mmol) 加入到该溶液中, 并在室温下搅拌该混合物 10 分钟。将该反应混合物用乙酸乙酯 (10mL) 稀释, 依次用 5% 碳酸氢钠水溶液 (5mL) 和饱和盐水 (5mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用碱性硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯/正己烷 = 50/50 $\rightarrow$ 100/0), 并将得到的溶液减压浓缩。用乙酸乙酯/正己烷将残余物重结晶, 得到标题化合物 (116mg, 50%) 白色粉末。

[1270] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 0.90-1.10 (4H, m), 1.84 (6H, s), 1.93-2.12 (1H, m), 7.07 (1H, dt, $J = 8.8, 3.5\text{Hz}$), 7.16 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.41 (1H, dd, $J = 10.1, 9.2\text{Hz}$), 7.46-7.72 (3H, m), 7.81 (1H, dd, $J = 6.2, 3.0\text{Hz}$), 8.04 (1H, d), 10.65 (1H, s), 12.99 (1H, s).

[1271] 实施例 34

[1272] N-(5-{[2-(乙酰氨基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-6-基]氧基}-2-氟苯基)-2,2-氯-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酰胺的制备

[1273]



[1274] (i) N-(5-{[2-(乙酰氨基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-6-基]氧基}-2-氟苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺的制备

[1275] 向实施例 30(iv) 制备的 N-{5-[(2-氨基-7-氰基-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]-2-氟苯基}-2,2,2-三氟乙酰胺 (1.5g, 3.78mmol) 的四氢呋喃 (20mL) 溶液中加入吡啶 (20mL) 和乙酰氯 (403 μ L, 5.67mmol), 并在室温下搅拌该混合物 2 小时。将反应混合物用乙酸乙酯 (300mL) 稀释, 依次用 5% 碳酸氢钠水溶液 (150mL) 和饱和盐水 (150mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用碱性硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯/正己烷 = 30/70 $\rightarrow$ 100/0), 将得到的溶液减压浓缩, 得到标题化合物 (740mg, 45%) 白色粉末。

[1276] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300MHz) δ 2.25 (3H, s), 7.15 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.19–7.27 (1H, m), 7.33–7.39 (1H, m), 7.41–7.51 (1H, m), 8.05 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 11.38 (1H, s), 12.71 (1H, s).

[1277] (ii) N-[6-(3-氨基-4-氟苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]乙酰胺的制备

[1278] 向硼氢化钠 (3.0g, 79.4mmol) 的乙醇 (30mL) 溶液中逐滴加入甲醇 (6mL)。向该悬浮液中加入 N-(5-{[2-(乙酰氨基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-6-基]氧基}-2-氟苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺 (700mg, 1.60mmol)。在室温下搅拌该反应混合物 20 分钟, 并减压浓缩。将得到的残余物用乙酸乙酯 (150mL) 稀释, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液 (100mL) 和饱和盐水 (100mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯 / 正己烷 = 50/50 $\rightarrow$ 100/0)。将得到的溶液减压浓缩, 得到标题化合物 (260mg, 48%) 白色粉末。

[1279] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300MHz) δ 2.24 (3H, s), 5.40 (2H, s), 6.27 (1H, dt, $J = 8.7, 3.3\text{Hz}$), 6.49 (1H, dd, $J = 7.6, 3.0\text{Hz}$), 6.98–7.16 (2H, m), 8.00 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 12.67 (1H, s).

[1280] (iii) N-(5-{[2-(乙酰氨基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-6-基]氧基}-2-氟苯基)-2-氯-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酰胺的制备

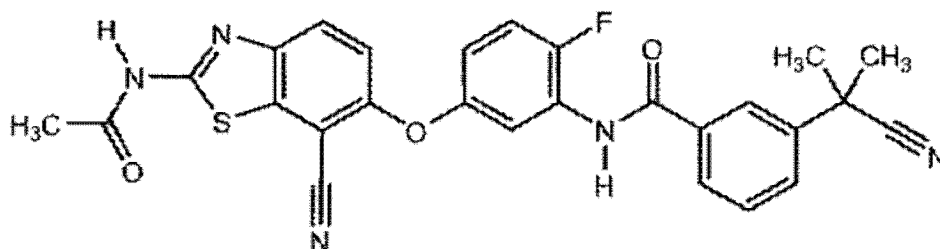
[1281] 向 2-氯-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酸 (156mg, 0.697mmol) 的四氢呋喃 (2mL) 溶液中加入草酰氯 (75 μL , 0.875mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (20 μL), 并在室温下搅拌该混合物 1 小时。减压浓缩该反应混合物, 并将残余物溶解在 N,N-二甲基乙酰胺 (2mL) 中。将 N-[6-(3-氨基-4-氟苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]乙酰胺 (200mg, 0.584mmol) 加入到该溶液中, 并在室温下搅拌该混合物 8 小时。将反应混合物用乙酸乙酯 (20mL) 稀释, 依次用 5% 碳酸氢钠水溶液 (20mL) 和饱和盐水 (20mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物依次用碱性硅胶柱色谱 (乙酸乙酯 / 正己烷 = 40/60 $\rightarrow$ 100/0) 和硅胶柱色谱 (乙酸乙酯 / 正己烷 = 70/30 $\rightarrow$ 100/0) 纯化, 并将得到的溶液减压浓缩。用乙酸乙酯将残余物重结晶, 得到标题化合物 (164mg, 51%) 白色粉末。

[1282] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300MHz) δ 1.84 (6H, s), 2.24 (3H, s), 7.07 (1H, dt, $J = 8.8, 3.4\text{Hz}$), 7.16 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.35–7.46 (1H, m), 7.47–7.61 (2H, m), 7.66 (1H, dd, $J = 7.7, 1.7\text{Hz}$), 7.81 (1H, dd, $J = 6.3, 3.1\text{Hz}$), 8.04 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 10.65 (1H, s), 12.69 (1H, s).

[1283] 实施例 35

[1284] N-(5-{[2-(乙酰氨基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-6-基]氧基}-2-氟苯基)-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酰胺的制备

[1285]



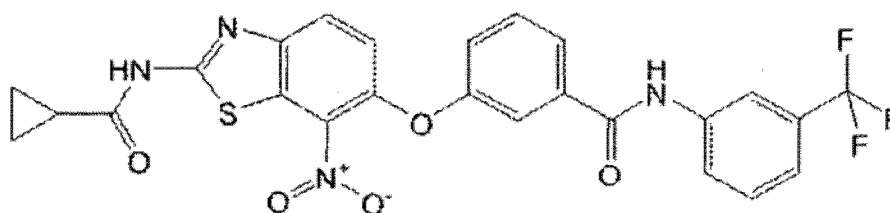
[1286] 向 3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酸 (66mg, 0.350mmol) 的四氢呋喃 (1mL) 溶液中加入草酰氯 (37 μ L, 0.438mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (10 μ L), 并在室温下搅拌该混合物 1 小时。减压浓缩该反应混合物, 并将残余物溶解在 N,N-二甲基乙酰胺 (1mL) 中。将实施例 34(ii) 制备的 N-[6-(3-氨基-4-氟苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]乙酰胺 (100mg, 0.292mmol) 加入到该溶液中, 并在室温下搅拌该混合物 1 小时。将反应混合物用乙酸乙酯 (25mL) 稀释, 依次用 5% 碳酸氢钠水溶液 (50mL) 和饱和盐水 (50mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物依次用碱性硅胶柱色谱 (乙酸乙酯/正己烷 = 60/40 $\rightarrow$ 100/0) 和硅胶柱色谱 (乙酸乙酯/正己烷 = 60/40 $\rightarrow$ 100/0) 纯化, 并将得到的溶液减压浓缩。用乙酸乙酯/正己烷将残余物结晶, 得到标题化合物 (43mg, 28%) 白色粉末。

[1287] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.74 (6H, s), 2.25 (3H, s), 7.05-7.21 (2H, m), 7.42 (1H, dd, J = 10.0, 9.1Hz), 7.50 (1H, dd, J = 6.2, 3.0Hz), 7.59 (1H, t, J = 7.7Hz), 7.71-7.81 (1H, m), 7.88-7.96 (1H, m), 8.00-8.09 (2H, m), 10.31 (1H, s), 12.69 (1H, s).

[1288] 实施例 36

[1289] 3-({2-[(环丙基羰基)氨基]-7-硝基-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺的制备

[1290]



[1291] (i) 3-(4-氨基-2-硝基苯氧基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺的制备

[1292] 向 4-氟-3-硝基苯胺 (1.0g, 6.40mmol) 和 3-羟基-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺 (1.80g, 6.40mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (15mL) 溶液中加入碳酸钾 (1.32g, 9.60mmol), 并在 100 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌该混合物 14 小时。将反应混合物冷却至室温, 滤出不溶性物质, 用乙酸乙酯 (150mL) 洗涤。将滤液和洗液合并, 并减压浓缩该混合物。将得到的残余物用乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 依次用 5% 碳酸氢钠水溶液 (100mL) 和饱和盐水 (100mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用碱性硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯/正己烷 = 30/70 $\rightarrow$ 100/0), 并将得到的溶液减压浓缩。用乙酸乙酯/正己烷将残余物结晶, 得到标题化合物 (1.70g, 64%) 红色-橙色粉末。

[1293] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 5.76 (2H, s), 6.94 (1H, dd, J = 9.0, 2.7Hz), 7.05-7.15 (2H, m), 7.22 (1H, d, J = 2.7Hz), 7.40-7.55 (3H, m), 7.60 (1H, t, J = 7.9Hz), 7.63-7.77 (1H, m), 8.03 (1H, d, J = 8.5Hz), 8.23 (1H, s), 10.57 (1H, s).

[1294] (ii) 3-[(2-氨基-7-硝基-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺的制备

[1295] 向硫氰酸钾 (740mg, 7.64mmol) 的乙酸 (22mL) 溶液中加入 3-(4-氨基-2-硝基苯氧基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺 (800mg, 1.91mmol), 并在室温下搅拌该混合物 10 分钟。将溴 (320mg, 2.00mmol) 的乙酸 (12mL) 溶液慢慢地逐滴加入到所得到的溶液中, 并在室温下搅拌该混合物 6 小时。滤出得到的黄色不溶性物质, 用乙酸洗涤。将滤液和

洗液合并,并减压浓缩该混合物。将得到的残余物悬浮在乙酸乙酯(100mL)中,依次用饱和碳酸氢钠水溶液(100mL×2)和饱和盐水(100mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质,并减压浓缩滤液。将得到的残余物用碱性硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/正己烷=30/70→100/0),将得到的溶液减压浓缩,得到标题化合物(290mg,32%)红色-橙色粉末。

[1296] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 7.17-7.27 (2H, m), 7.41-7.49 (1H, m), 7.50-7.65 (3H, m), 7.67-7.81 (2H, m), 7.90 (2H, br. s.), 8.02 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 8.23 (1H, s), 10.58 (1H, s).

[1297] (iii) 3-({2-[(环丙基羰基)氨基]-7-硝基-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺的制备

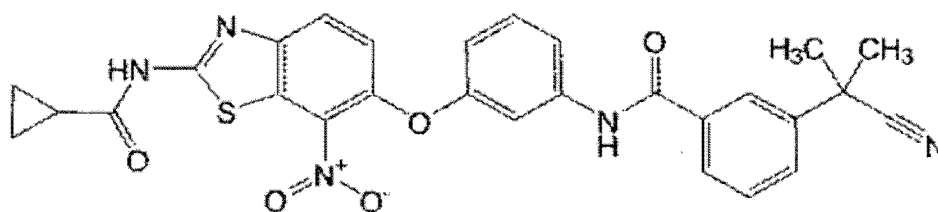
[1298] 向 3-[(2-氨基-7-硝基-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]苯甲酰胺(200mg, 0.421mmol)的吡啶(4mL)溶液中加入环丙烷羰基氯(76 μL , 0.842mmol),并在室温下搅拌该混合物 8 小时。减压浓缩该反应混合物。将得到的残余物用乙酸乙酯(50mL)稀释,依次用 5%碳酸氢钠水溶液(50mL)和饱和盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质,并减压浓缩滤液。将得到的残余物用碱性硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/正己烷=40/60→100/0),并将得到的溶液减压浓缩。用乙酸乙酯/正己烷将残余物重结晶,得到标题化合物(97mg,42%)浅黄色粉末。

[1299] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 0.95-1.05 (4H, m), 2.00-2.09 (1H, m), 7.29-7.35 (1H, m), 7.38 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.46 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.56-7.63 (2H, m), 7.64-7.69 (1H, m), 7.81 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 8.02 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.15 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 8.22 (1H, br s), 10.58 (1H, s), 12.91 (1H, br s).

[1300] 实施例 37

[1301] 3-(1-氰基-1-甲基乙基)-N-[3-({2-[(环丙基羰基)氨基]-7-硝基-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)苯基]苯甲酰胺的制备

[1302]



[1303] (i) N-[3-(4-氨基-2-硝基苯氧基)苯基]-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酰胺的制备

[1304] 向实施例 1(i) 制备的 3-(1-氰基-1-甲基乙基)-N-(3-羟基苯基)苯甲酰胺(20g, 71.3mmol)和 4-氟-3-硝基苯胺(10.9g, 69.9mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(150mL)溶液中加入碳酸铯(33.8g, 104mmol),并在 80℃ 搅拌该混合物 16 小时。将反应混合物冷却至室温,并滤出不溶性物质,用乙酸乙酯洗涤。将滤液和洗液合并,并减压浓缩该混合物。将得到的残余物用乙酸乙酯(300mL)稀释,依次用水(300mL)和饱和盐水(150mL×2)洗涤,用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质,并减压浓缩滤液。将得到的残余物用碱性硅胶柱色谱纯化(洗脱液:乙酸乙酯),并将得到的溶液减压浓缩。用乙酸乙酯/正己烷将残余物结晶,得到标题化合物(23.8g,82%)红色-橙色粉末。

[1305] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.74 (6H, s), 5.71 (2H, s), 6.61-6.74 (1H, m), 6.93 (1H,

dd, $J = 8.7, 2.7\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.20 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 7.31 (1H, t, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.39 (1H, t, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.45-7.52 (1H, m), 7.58 (1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.68-7.79 (1H, m), 7.90 (1H, dt, $J = 7.8, 1.5\text{Hz}$), 7.99 (1H, t, $J = 1.8\text{Hz}$), 10.33 (1H, s).

[1306] (ii) N-{3-[(2-氨基-7-硝基-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]苯基}-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酰胺的制备

[1307] 向硫氰酸钾 (18.6g, 192mmol) 的乙酸 (1.0 升) 溶液中加入 N-[3-(4-氨基-2-硝基苯氧基)苯基]-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酰胺 (20g, 48mmol), 并在 50℃ 搅拌该混合物 10 分钟。将得到的溶液冷却至室温, 慢慢地逐滴加入溴 (8.05g, 50.4mmol) 的乙酸 (200mL) 溶液, 并在室温下搅拌该混合物 16 小时。然后, 加入硫氰酸钾 (9.3g, 96mmol) 和溴 (4.02g, 25.2mmol) 的乙酸 (100mL) 溶液, 并在室温下进一步搅拌该混合物 4 小时。滤出得到的黄色不溶性物质, 用乙酸洗涤。将滤液和洗液合并, 并减压浓缩该混合物。将得到的残余物悬浮于乙酸乙酯 (600mL) 中, 加入水 (300mL), 并用 8N 氢氧化钠水溶液中和该混合物。将有机层依次用 5% 碳酸氢钠水溶液 (300mL) 和饱和盐水 (300mL × 2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 用碱性硅胶柱色谱纯化滤液 (洗脱液: 乙酸乙酯)。将得到的溶液减压浓缩, 得到标题化合物 (7.8g, 34%) 黄色粉末。

[1308] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.73 (6H, s), 6.71-6.88 (1H, m), 7.21 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.36 (1H, t, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.44 (1H, t, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.51-7.63 (2H, m), 7.67-7.78 (2H, m), 7.83-7.93 (3H, m), 7.98 (1H, t, $J = 1.7\text{Hz}$), 10.34 (1H, s).

[1309] (iii) 3-(1-氰基-1-甲基乙基)-N-[3-[(2-[(环丙基羰基)氨基]-7-硝基-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]苯基]苯甲酰胺的制备

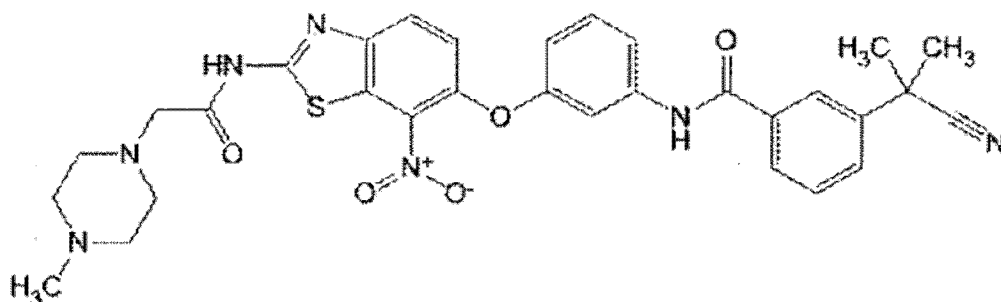
[1310] 在 4℃, 向 N-{3-[(2-氨基-7-硝基-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]苯基}-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酰胺 (3.0g, 6.33mmol) 的吡啶 (30mL) 溶液中加入环丙烷羰基氯 (1.15mL, 12.7mmol), 并在室温下搅拌该混合物 4 小时。减压浓缩该反应混合物。将得到的残余物用乙酸乙酯 (300mL) / 四氢呋喃 (30mL) 稀释, 依次用 5% 碳酸氢钠水溶液 (200mL) 和饱和盐水 (200mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用碱性硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯 / 正己烷 = 30/70 → 100/0), 并将得到的溶液减压浓缩。用乙酸乙酯 / 正己烷将残余物重结晶, 得到标题化合物 (2.71g, 79%) 黄色粉末。

[1311] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 0.95-1.05 (4H, m), 1.73 (6H, s), 1.98-2.09 (1H, m), 6.81-6.92 (1H, m), 7.33-7.47 (2H, m), 7.49-7.65 (3H, m), 7.71-7.78 (1H, m), 7.90 (1H, dt, $J = 7.8, 1.2\text{Hz}$), 7.99 (1H, t, $J = 1.7\text{Hz}$), 8.15 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 10.38 (1H, s), 12.90 (1H, br s).

[1312] 实施例 38

[1313] 3-(1-氰基-1-甲基乙基)-N-[3-[(2-[(4-甲基哌嗪-1-基)乙酰基]氨基)-7-硝基-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]苯基]苯甲酰胺的制备

[1314]



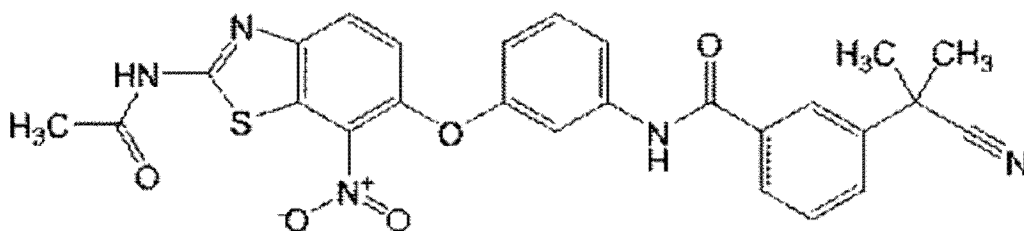
[1315] 向实施例 37(ii) 制备的 N-[3-[(2-氨基-7-硝基-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]苯基]-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酰胺 (150mg, 0.32mmol) 的二甲基乙酰胺 (2mL) 溶液中加入氯乙酰氯 (55 μ L, 0.70mmol), 并在室温下搅拌该混合物 2 小时。将反应混合物用乙酸乙酯 (25mL) 稀释, 依次用 5% 碳酸氢钠水溶液 (25mL) 和饱和盐水 (25mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 减压浓缩滤液, 并将得到的残余物溶解在四氢呋喃 (3mL) 中。将三乙胺 (130 μ L, 0.95mmol) 和 1-甲基哌嗪 (105 μ L, 0.95mmol) 加入到该混合物中, 并在 60°C 搅拌该混合物 4 小时。将该反应混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯 (25mL) 稀释, 依次用水 (25mL) 和饱和盐水 (25mL) 洗涤, 并用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 减压浓缩滤液, 并将得到的残余物用碱性硅胶柱色谱纯化 (甲醇/乙酸乙酯 = 0/100 $\rightarrow$ 15/85), 将得到的溶液减压浓缩。用乙酸乙酯/二异丙醚将残余物结晶, 得到标题化合物 (162mg, 84%) 黄色粉末。

[1316] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.73 (6H, s), 2.17 (3H, s), 2.36 (4H, br s), 2.45-2.63 (6H, m), 6.81-6.90 (1H, m), 7.32-7.45 (2H, m), 7.51-7.64 (3H, m), 7.70-7.77 (1H, m), 7.85-7.93 (1H, m), 7.99 (1H, t, $J = 1.7\text{Hz}$), 8.14 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 10.38 (1H, s).

[1317] 实施例 39

[1318] N-(3-[[2-(乙酰氨基)-7-硝基-1,3-苯并噻唑-6-基]氧基]苯基)-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酰胺的制备

[1319]



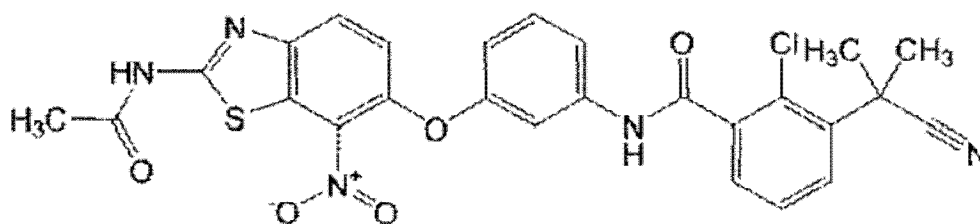
[1320] 向实施例 37(ii) 制备的 N-[3-[(2-氨基-7-硝基-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]苯基]-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酰胺 (200mg, 0.42mmol) 的吡啶 (2mL) 溶液中加入乙酰氯 (39 μ L, 0.548mmol), 并在室温下搅拌该混合物 2 小时。减压浓缩反应混合物, 将残余物悬浮在乙酸乙酯 (20mL) 中, 依次用 5% 碳酸氢钠水溶液 (20mL) 和饱和盐水 (20mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯/正己烷 = 50/50 $\rightarrow$ 100/0), 并将得到的溶液减压浓缩。用乙酸乙酯/正己烷/二乙醚将残余物结晶, 得到标题化合物 (112mg, 52%) 黄色粉末。

[1321] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.73 (6H, s), 2.25 (3H, s), 6.81-6.90 (1H, m), 7.31-7.45 (2H, m), 7.52-7.61 (3H, m), 7.71-7.78 (1H, m), 7.83-7.93 (1H, m), 7.99 (1H, t, $J = 1.7\text{Hz}$), 8.15 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 10.39 (1H, s), 12.61 (1H, s).

[1322] 实施例 40

[1323] N-[3-{[2-(乙酰氨基)-7-硝基-1,3-苯并噻唑-6-基]氧基}苯基)-2-氯-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酰胺的制备

[1324]



[1325] (i) 2,2,2-三氟-N-(3-羟基苯基)乙酰胺的制备

[1326] 向 3-氨基苯酚 (25g, 229mmol) 的四氢呋喃 (500mL) 溶液中加入三氟乙酸酐 (41mL, 295mmol), 并在室温下搅拌该混合物 6 小时。将反应混合物用乙酸乙酯 (500mL) 稀释, 依次用水 (500mL×2)、5% 碳酸氢钠水溶液 (500mL×2) 和饱和盐水 (500mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。用乙酸乙酯/正己烷将残余物结晶, 得到标题化合物 (45.5g, 97%) 白色粉末。

[1327] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 6.56–6.67 (1H, m), 7.02–7.11 (1H, m), 7.13–7.25 (2H, m), 9.63 (1H, s), 11.10 (1H, s).

[1328] (ii) N-[3-(4-氨基-2-硝基苯氧基)苯基]-2,2,2-三氟乙酰胺的制备

[1329] 向 2,2,2-三氟-N-(3-羟基苯基)乙酰胺 (5.0g, 24.4mmol) 和 4-氟-3-硝基苯胺 (3.8g, 24.4mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (100mL) 溶液中加入碳酸铯 (8.0g, 24.5mmol), 并在 120℃ 搅拌该混合物 16 小时。将该反应混合物冷却至室温, 滤出不溶性物质, 用乙酸乙酯 (250mL) 稀释滤液, 依次用水 (250mL) 和饱和盐水 (250mL×2) 洗涤, 并用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯/正己烷 = 30/70 → 70/30), 将得到的溶液减压浓缩, 得到标题化合物 (3.03g, 36%) 黄色粉末。

[1330] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 5.75 (2H, s), 6.77 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 6.93 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.02–7.11 (1H, m), 7.20 (2H, br s), 7.35 (1H, t, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.40–7.50 (1H, m), 11.24 (1H, s).

[1331] (iii) N-[3-{[2-(氨基-7-硝基-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]苯基}-2,2,2-三氟乙酰胺的制备

[1332] 将硫氰酸钾 (4.3g, 44.2mmol) 悬浮在乙酸 (40mL) 中, 并在室温下搅拌该混合物 10 分钟。将 N-[3-(4-氨基-2-硝基苯氧基)苯基]-2,2,2-三氟乙酰胺 (3.02g, 8.85mmol) 加入到所得到的溶液中, 并在室温下进一步搅拌该混合物 10 分钟。将溴 (1.98g, 12.4mmol) 的乙酸 (10mL) 溶液慢慢地逐滴加入到所得到的溶液中, 并在室温下搅拌该混合物 16 小时。滤出得到的黄色不溶性物质, 用乙酸洗涤。将滤液和洗液合并, 并减压浓缩该混合物。将得到的残余物悬浮在乙酸乙酯 (400mL) 中, 并用饱和碳酸氢钠水溶液 (400mL) 洗涤。用乙酸乙酯 (200mL) 提取水层, 并用饱和盐水 (400mL) 洗涤合并的有机层, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用碱性硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯/正己烷 = 40/60 → 100/0), 并将得到的溶液减压浓缩。用乙酸乙酯/正己烷将残余物结晶, 得

到标题化合物 (1.29g, 37%) 黄色粉末。

[1333] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 6.83–6.94 (1H, m), 7.17–7.29 (2H, m), 7.39 (1H, t, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.45–7.52 (1H, m), 7.72 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.90 (2H, s), 11.24 (1H, br s).

[1334] (iv) N-(3-{[2-(乙酰氨基)-7-硝基-1,3-苯并噻唑-6-基]氧基}苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺的制备

[1335] 向 N-{3-[(2-氨基-7-硝基-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]苯基}-2,2,2-三氟乙酰胺 (1.2g, 3.0mmol) 的四氢呋喃 (20mL) 溶液中加入吡啶 (2.4mL, 30mmol) 和乙酰氯 (340 μL , 4.8mmol), 并在室温下搅拌该混合物 8 小时。将反应混合物用乙酸乙酯 (200mL) 稀释, 依次用水 (100mL)、5% 碳酸氢钠水溶液 (100mL) 和饱和盐水 (100mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用碱性硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯 / 正己烷 = 50/50 $\rightarrow$ 100/0), 将得到的溶液减压浓缩, 得到标题化合物黄色粉末。其不用进一步纯化就可以直接用于下一个反应。

[1336] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 2.26 (3H, s), 6.92–6.98 (1H, m), 7.30–7.49 (3H, m), 7.50–7.64 (1H, m), 8.16 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 11.32 (1H, br s), 12.62 (1H, br s).

[1337] (v) N-[6-(3-氨基苯氧基)-7-硝基-1,3-苯并噻唑-2-基]乙酰胺的制备

[1338] 将实施例 40 (iv) 制备的 N-(3-{[2-(乙酰氨基)-7-硝基-1,3-苯并噻唑-6-基]氧基}苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺 (化学计量数量: 3.0mmol) 溶解在四氢呋喃 (13.5mL) / 甲醇 (4.5mL) 的混合溶剂中, 加入 2N 氢氧化钠水溶液 (4.5mL, 9.0mmol), 并在室温下搅拌该混合物 16 小时。将反应混合物用乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 用水 (100mL) 洗涤。用乙酸乙酯 (100mL) 提取水层。用饱和盐水 (100mL) 洗涤合并的有机层, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯 / 正己烷 = 50/50 $\rightarrow$ 100/0), 将得到的溶液减压浓缩, 得到标题化合物 (0.46g, 45% (2 步的产率)) 淡褐色粉末。

[1339] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 2.25 (3H, s), 5.28 (2H, s), 6.14–6.24 (2H, m), 6.33–6.41 (1H, m), 7.02 (1H, t, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.26 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 8.10 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 12.56 (1H, s).

[1340] (vi) N-(3-{[2-(乙酰氨基)-7-硝基-1,3-苯并噻唑-6-基]氧基}苯基)-2-氯-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酰胺的制备

[1341] 向 2-氯-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酸 (360mg, 1.60mmol) 的四氢呋喃 (2mL) 溶液中加入草酰氯 (172 μL , 2.00mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (10 μL), 并在室温下搅拌该混合物 1 小时。减压浓缩该反应混合物, 并将残余物溶解在 N,N-二甲基乙酰胺 (2.5mL) 中。将 N-[6-(3-氨基苯氧基)-7-硝基-1,3-苯并噻唑-2-基]乙酰胺 (460mg, 1.34mmol) 加入到该溶液中, 并在室温下搅拌该混合物 12 小时。将反应混合物用乙酸乙酯 (50mL) 稀释, 依次用 5% 碳酸氢钠水溶液 (50mL) 和饱和盐水 (50mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物依次用硅胶柱色谱 (乙酸乙酯 / 正己烷 = 50/50 $\rightarrow$ 100/0) 和碱性硅胶柱色谱 (乙酸乙酯 / 正己烷 = 70/30 $\rightarrow$ 100/0) 纯化, 并将得到的溶液减压浓缩。用 2-丁酮 / 正己烷将残余物结晶, 得到标题化合物 (300mg, 41%) 白色粉末。

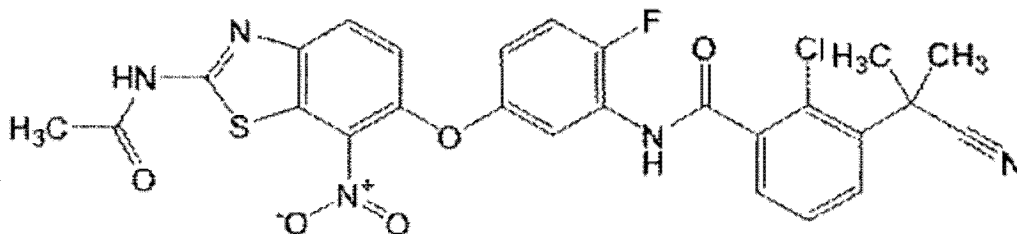
[1342] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.83 (6H, s), 2.25 (3H, s), 6.83 (1H, dd, $J = 7.5$,

2.4Hz), 7.32-7.42(2H, m), 7.47(1H, t, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.48-7.61(3H, m), 7.65(1H, dd, $J = 7.5, 1.8\text{Hz}$), 8.14(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 10.67(1H, s), 12.61(1H, s).

[1343] 实施例 41

[1344] N-(5-[2-(乙酰氨基)-7-硝基-1,3-苯并噻唑-6-基]氧基)-2-氟苯基)-2-氯-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酰胺的制备

[1345]



[1346] (i) 2-氯-3-(1-氰基-1-甲基乙基)-N-(2-氟-5-羟基苯基)苯甲酰胺的制备

[1347] 将 2-氯-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酸 (3.0g, 13.4mmol) 溶解在四氢呋喃 (67mL) 中, 并加入草酰氯 (1.35mL, 15.8mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (20 μL)。将该反应混合物在室温下搅拌 1 小时, 减压蒸发溶剂, 得到 2-氯-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酰氯。向 3-氨基-4-氟苯酚 (1.62g, 12.8mmol) 的四氢呋喃 (20mL) 溶液中加入碳酸氢钠 (3.22g, 38.3mmol) 的水 (40mL) 悬浮液, 并在室温下强力搅拌该混合物。在 0 $^{\circ}\text{C}$, 向该混合物中逐滴加入上面制备的 2-氯-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酰氯的四氢呋喃 (20mL) 溶液, 并在室温下搅拌该混合物 2 小时。向该反应混合物中加入乙酸乙酯 (100mL), 并分离水层。用饱和盐水 (150mL) 洗涤有机层, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 用碱性硅胶柱色谱纯化滤液 (洗脱液: 乙酸乙酯)。将得到的溶液减压浓缩, 用乙酸乙酯/正己烷将得到的残余物结晶, 得到标题化合物 (4.13g, 97%) 白色粉末。

[1348] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.84 (6H, s), 6.52-6.64 (1H, m), 7.06 (1H, dd, $J = 10.5, 9.0\text{Hz}$), 7.38 (1H, dd, $J = 6.6, 3.0\text{Hz}$), 7.46-7.59 (2H, m), 7.65 (1H, dd, $J = 7.5, 2.2\text{Hz}$), 9.46 (1H, s), 10.33 (1H, s).

[1349] (ii) N-[5-(4-氨基-2-硝基苯氧基)-2-氟苯基]-2-氯-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酰胺的制备

[1350] 向 2-氯-3-(1-氰基-1-甲基乙基)-N-(2-氟-5-羟基苯基)苯甲酰胺 (2.0g, 6.01mmol) 和 4-氟-3-硝基苯胺 (940mg, 6.02mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (12mL) 溶液中加入碳酸铯 (2.94g, 9.02mmol), 并在 80 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌该混合物 16 小时。将反应混合物冷却至室温, 并滤出不溶性物质, 用乙酸乙酯洗涤。将滤液和洗液合并, 并减压浓缩该混合物。将得到的残余物用乙酸乙酯 (120mL) 稀释, 并用饱和碳酸氢钠水溶液 (120mL) 洗涤。用乙酸乙酯 (120mL) 提取水层。用饱和盐水 (120mL $\times$ 2) 洗涤合并的有机层, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用碱性硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯/正己烷 = 20/80 $\rightarrow$ 100/0), 将得到的溶液减压浓缩, 得到标题化合物 (1.66g, 59%) 黄色粉末。

[1351] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.84 (6H, s), 5.71 (2H, s), 6.72 (1H, dt, $J = 9.0, 3.6\text{Hz}$), 6.92 (1H, dd, $J = 9.0, 2.7\text{Hz}$), 7.01-7.11 (1H, m), 7.19 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 7.21-7.32 (1H, m), 7.44-7.60 (3H, m), 7.65 (1H, dd, $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$), 10.51 (1H, s).

[1352] (iii) N-{5-[2-氨基-7-硝基-1,3-苯并噻唑-6-基]氧基}-2-氟苯基)-2-氯-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酰胺的制备

基}-2-氯-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酰胺的制备

[1353] 将硫氰酸钾 (1.63g, 16.8mmol) 悬浮在乙酸 (40mL) 中, 并在室温下搅拌该悬浮液 10 分钟。将 N-[5-(4-氨基-2-硝基苯氧基)-2-氟苯基]-2-氯-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酰胺 (1.57g, 3.36mmol) 加入到所得到的溶液中, 并在室温下进一步搅拌该混合物 10 分钟。将溴 (966mg, 6.05mmol) 的乙酸 (10mL) 溶液慢慢地逐滴加入到所得到的溶液中, 并在室温下搅拌该混合物 2 小时。加入溴 (400mg, 2.50mmol) 的乙酸 (5mL) 溶液, 并在室温下进一步搅拌该混合物 6 小时。滤出得到的黄色不溶性物质, 用乙酸洗涤。将滤液和洗液合并, 并减压浓缩该混合物。将得到的残余物悬浮在乙酸乙酯 (400mL)/四氢呋喃 (200mL) 中, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液 (500mL) 和饱和盐水 (500mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用碱性硅胶柱色谱纯化 (洗脱液: 乙酸乙酯), 并将得到的溶液减压浓缩。将得到的残余物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯/正己烷=50/50 → 100/0), 将得到的溶液减压浓缩, 得到标题化合物 (458mg, 26%) 黄色粉末。

[1354] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.84 (6H, s), 6.79-6.89 (1H, m), 7.19 (1H, d, J = 8.7Hz), 7.26-7.35 (1H, m), 7.45-7.61 (2H, m), 7.62-7.74 (3H, m), 7.87 (2H, s), 10.56 (1H, s).

[1355] (iv) N-(5-{[2-(乙酰氨基)-7-硝基-1,3-苯并噻唑-6-基]氧基}-2-氟苯基)-2-氯-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酰胺的制备

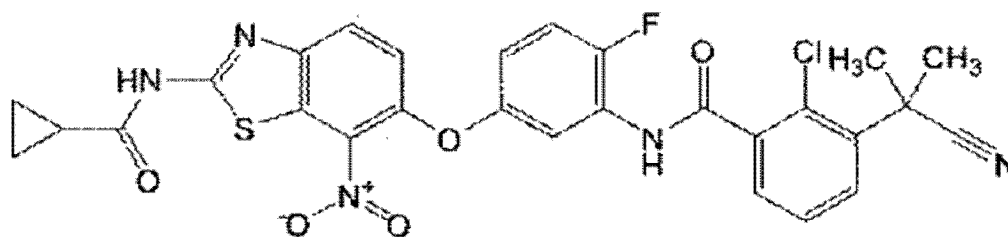
[1356] 向 N-{5-[(2-氨基-7-硝基-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]-2-氟苯基}-2-氯-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酰胺 (199mg, 0.38mmol) 的吡啶 (2mL) 溶液中加入乙酰氯 (41 μ L, 0.57mmol), 并在室温下搅拌该混合物 2 小时。减压浓缩反应混合物, 用乙酸乙酯 (50mL) 稀释残余物, 依次用 5% 碳酸氢钠水溶液 (50mL) 和饱和盐水 (50mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用碱性硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯/正己烷=60/40 → 100/0), 将得到的溶液减压浓缩, 得到标题化合物 (125mg, 58%) 白色粉末。

[1357] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.84 (6H, s), 2.25 (3H, s), 6.93-7.00 (1H, m), 7.28-7.43 (2H, m), 7.44-7.61 (2H, m), 7.65 (1H, dd, J = 7.7, 1.7Hz), 7.75 (1H, dd, J = 6.3, 3.0Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.7Hz), 10.61 (1H, s), 12.60 (1H, br s).

[1358] 实施例 42

[1359] 2-氯-3-(1-氰基-1-甲基乙基)-N-[5-({2-[(环丙基羰基)氨基]-7-硝基-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)-2-氟苯基]苯甲酰胺的制备

[1360]



[1361] 向实施例 41(iii) 制备的 N-[5-[(2-氨基-7-硝基-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]-2-氟苯基]-2-氯-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酰胺 (150mg, 0.285mmol) 的四氢呋喃 (8mL) 溶液中加入吡啶 (160 μ L, 2.0mmol) 和环丙烷羰基氯 (39 μ L, 0.428mmol),

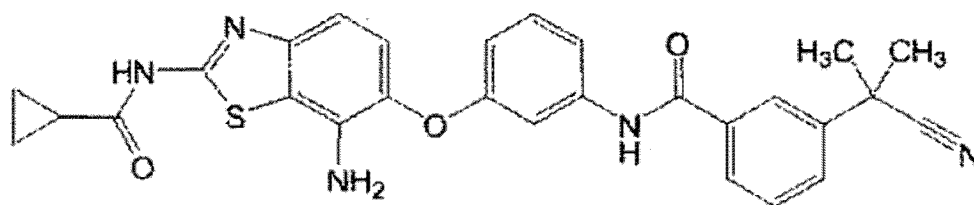
并在室温下搅拌该混合物 1 小时。加入吡啶 (160 μ L, 2.0 mmol) 和环丙烷羰基氯 (10 μ L, 0.11 mmol), 并在室温下搅拌该混合物 6 小时。将反应混合物用乙酸乙酯 (50 mL) 稀释, 依次用 5% 碳酸氢钠水溶液 (50 mL) 和饱和盐水 (50 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用碱性硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯 / 正己烷 = 60/40 $\rightarrow$ 100/0), 并将得到的溶液减压浓缩。用乙酸乙酯 / 二乙醚将残余物结晶, 得到标题化合物 (54 mg, 32%) 黄色粉末。

[1362] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0.96–1.05 (4H, m), 1.84 (6H, s), 1.99–2.08 (1H, m), 6.90–7.04 (1H, m), 7.30–7.41 (2H, m), 7.47–7.59 (2H, m), 7.65 (1H, dd, J = 7.6, 1.8 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 6.2, 3.0 Hz), 8.14 (1H, d, J = 8.9 Hz), 10.61 (1H, s), 12.90 (1H, s).

[1363] 实施例 43

[1364] N-[3-({7-氨基-2-[(环丙基羰基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)苯基]-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酰胺的制备

[1365]



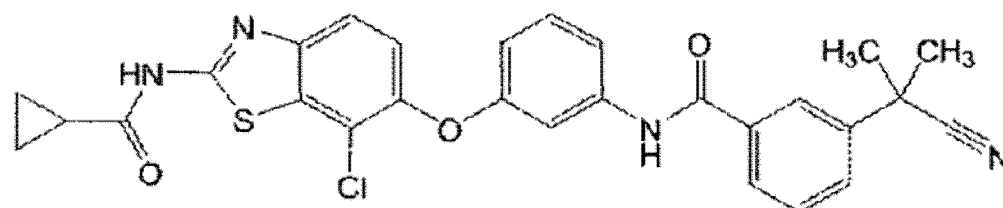
[1366] 向实施例 37(iii) 制备的 3-(1-氰基-1-甲基乙基)-N-[3-({2-[(环丙基羰基)氨基]-7-硝基-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)苯基]苯甲酰胺 (2.5 g, 4.62 mmol) 的 1-甲基吡咯烷-2-酮 (20 mL) / 甲醇 (50 mL) 溶液中加入 10% 钨-碳 (250 mg), 并在氢气氛围下 (3 atm)、在室温下搅拌该混合物 24 小时。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到残余物用乙酸乙酯 (200 mL) 稀释, 依次用水 (200 mL)、5% 碳酸氢钠水溶液 (200 mL) 和饱和盐水 (200 mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用碱性硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯 / 正己烷 = 30/70 $\rightarrow$ 100/0), 将得到的溶液减压浓缩, 得到标题化合物 (870 mg, 37%) 浅黄色粉末。

[1367] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 0.84–1.03 (4H, m), 1.73 (6H, s), 1.88–2.04 (1H, m), 5.28 (2H, br s), 6.72 (1H, dd, J = 8.1, 2.8 Hz), 6.93–7.09 (2H, m), 7.30 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.36 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.46–7.53 (1H, m), 7.53–7.60 (1H, m), 7.67–7.78 (1H, m), 7.88 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.97 (1H, t, J = 1.8 Hz), 10.30 (1H, s), 12.51 (1H, br s).

[1368] 实施例 44

[1369] N-[3-({7-氯-2-[(环丙基羰基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)苯基]-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酰胺的制备

[1370]



[1371] 向实施例 43 制备的 N-[3-({7-氨基-2-[(环丙基羰基)氨基]-1,3-苯并噻

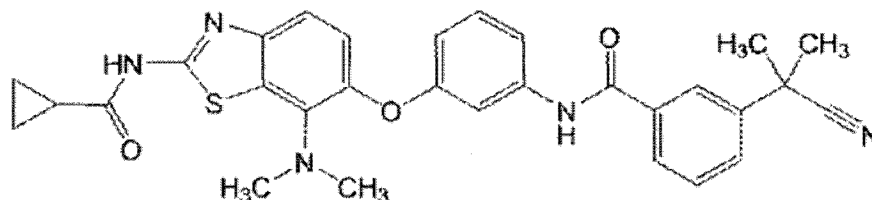
唑-6-基}氧基)苯基]-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酰胺(200mg, 0.391mmol)、氯化亚铜(I)(77mg, 0.782mmol)和氯化铜(II)(157mg, 1.173mmol)的乙腈(10mL)悬浮液中加入亚硝酸异戊酯(157 μ L, 1.173mmol),并在室温下搅拌该混合物14小时。将反应混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释,依次用5%碳酸氢钠水溶液(50mL $\times$ 2)、水(50mL $\times$ 2)和饱和盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质,并减压浓缩滤液。将得到的残余物用碱性硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/正己烷=30/70 $\rightarrow$ 100/0),并将得到的溶液减压浓缩。用乙酸乙酯/二异丙醚将残余物结晶,得到标题化合物(64mg, 31%)白色粉末。

[1372] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 0.91-1.02(4H, m), 1.73(6H, s), 1.95-2.08(1H, m), 6.71-6.82(1H, m), 7.31(1H, d, J = 8.9Hz), 7.36(1H, t, J = 8.2Hz), 7.42(1H, t, J = 2.1Hz), 7.52-7.63(2H, m), 7.69-7.80(2H, m), 7.84-7.92(1H, m), 7.98(1H, t, J = 1.7Hz), 10.34(1H, s), 12.87(1H, br s).

[1373] 实施例 45

[1374] 3-(1-氰基-1-甲基乙基)-N-[3-({2-[(环丙基羰基)氨基]-7-(二甲基氨基)-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)苯基]苯甲酰胺的制备

[1375]



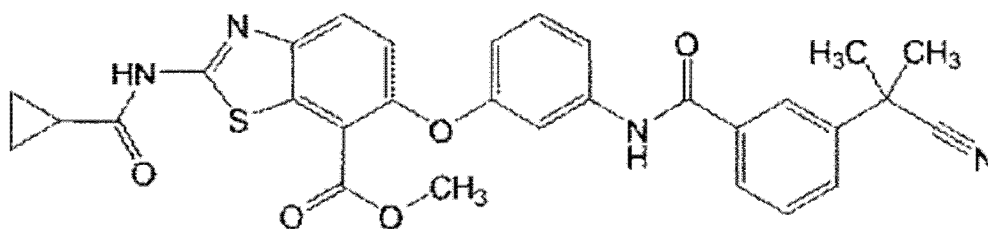
[1376] 向实施例 43 制备的 N-[3-({7-氨基-2-[(环丙基羰基)氨基]-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)苯基]-3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯甲酰胺(100mg, 0.195mmol)的乙酸(2mL)溶液中加入多聚甲醛(para-formaldehyde)(36mg, 1.19mmol)和氰基硼氢化钠(45mg, 0.644mmol),并在室温下搅拌该混合物12小时。将反应混合物用乙酸乙酯(10mL)稀释,依次用饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)和饱和盐水(10mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质,并减压浓缩滤液。将得到的残余物用碱性硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/正己烷=20/80 $\rightarrow$ 80/20),并将得到的溶液减压浓缩。用乙酸乙酯/正己烷将残余物结晶,得到标题化合物(72mg, 68%)白色粉末。

[1377] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 0.88-1.04(4H, m), 1.73(6H, s), 1.90-2.06(1H, m), 2.81(6H, s), 6.71(1H, dd, J = 8.2, 1.6Hz), 7.06(1H, d, J = 8.7Hz), 7.32(1H, t, J = 8.2Hz), 7.40(1H, t, J = 2.1Hz), 7.44-7.53(2H, m), 7.56(1H, t, J = 7.8Hz), 7.68-7.77(1H, m), 7.88(1H, d, J = 7.7Hz), 7.97(1H, t, J = 1.7Hz), 10.31(1H, s), 12.60(1H, br s).

[1378] 实施例 46

[1379] 6-[3-({[3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯基]羰基}氨基)苯氧基]-2-[(环丙基羰基)氨基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸甲酯的制备

[1380]



[1381] (i) 2-[3-({[3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯基]羰基}氨基)苯氧基]-5-硝基苯甲酸甲酯的制备

[1382] 向实施例 1(i) 制备的 3-(1-氰基-1-甲基乙基)-N-(3-羟基苯基)苯甲酰胺 (5.0g, 17.8mmol) 和 2-氟-5-硝基苯甲酸甲酯 (3.55g, 17.8mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (50mL) 溶液中加入碳酸钾 (3.68g, 26.7mmol), 并在室温下搅拌该混合物 16 小时。滤出不溶性物质, 并用乙酸乙酯 (200mL) 洗涤。将滤液和洗液合并, 依次用 5% 碳酸氢钠水溶液 (200mL) 和饱和盐水 (200mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用碱性硅胶柱色谱纯化 (洗脱液: 乙酸乙酯), 减压浓缩得到的溶液, 得到标题化合物 (8.45g, 98%) 白色粉末。

[1383] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.75 (6H, s), 3.88 (3H, s), 6.90-6.99 (1H, m), 7.14 (1H, d, $J = 9.3\text{Hz}$), 7.43-7.53 (1H, m), 7.55-7.64 (1H, m), 7.64-7.71 (2H, m), 7.72-7.81 (1H, m), 7.88-7.95 (1H, m), 8.02 (1H, t, $J = 1.7\text{Hz}$), 8.41 (1H, dd, $J = 9.3, 3.0\text{Hz}$), 8.64 (1H, d, $J = 3.0\text{Hz}$), 10.49 (1H, s).

[1384] (ii) 5-氨基-2-[3-({[3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯基]羰基}氨基)苯氧基]苯甲酸甲酯的制备

[1385] 向 2-[3-({[3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯基]羰基}氨基)苯氧基]-5-硝基苯甲酸甲酯 (4.00g, 8.70mmol) 的 1-甲基吡咯烷-2-酮 (20mL)/ 甲醇 (40mL)/ 四氢呋喃 (10mL) 溶液中加入 10% 钯-碳 (400mg), 并在氢气氛围下 (1atm)、在室温下搅拌该混合物 14 小时。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用乙酸乙酯 (200mL) 稀释, 依次用水 (100mL $\times$ 2) 和饱和盐水 (100mL $\times$ 2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用碱性硅胶柱色谱纯化 (洗脱液: 乙酸乙酯), 减压浓缩得到的溶液, 得到标题化合物 (3.42g, 92%) 浅黄色油状物。

[1386] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 1.74 (6H, s), 2.69 (3H, s), 5.33 (2H, s), 6.44-6.63 (1H, m), 6.71-6.96 (2H, m), 7.07 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$), 7.19-7.32 (2H, m), 7.39-7.44 (1H, m), 7.57 (1H, t, $J = 7.7\text{Hz}$), 7.68-7.80 (1H, m), 7.83-7.94 (1H, m), 7.98 (1H, t, $J = 1.7\text{Hz}$), 10.28 (1H, s).

[1387] (iii) 2-氨基-6-[3-({[3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯基]羰基}氨基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸甲酯的制备

[1388] 将硫氰酸钾 (1.02g, 10.5mmol) 悬浮在乙酸 (10mL) 中, 并在室温下搅拌该混合物 10 分钟。将 5-氨基-2-[3-({[3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯基]羰基}氨基)苯氧基]苯甲酸甲酯 (1.13g, 2.62mmol) 的乙酸 (10mL) 溶液加入到所得到的溶液中, 并在室温下进一步搅拌该混合物 10 分钟。将溴 (460mg, 2.88mmol) 的乙酸 (5mL) 溶液慢慢地逐滴加入到所得到的溶液中, 并在室温下搅拌该混合物 3 小时。滤出得到的黄色不溶性物质, 用乙酸洗涤。将滤液和洗液合并, 并减压浓缩该混合物。将得到的残余物悬浮在乙酸乙酯 (200mL)

中,依次用饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)和饱和盐水(100mL×2)洗涤,用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质,并减压浓缩滤液。将得到的残余物用碱性硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯/正己烷=40/60→100/0),将得到的溶液减压浓缩,得到标题化合物(1.15g,90%)白色粉末。

[1389] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300MHz) δ 1.73 (6H, s), 3.74 (3H, s), 6.65-6.73 (1H, m), 7.06 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.25-7.38 (2H, m), 7.44-7.63 (5H, m), 7.67-7.77 (1H, m), 7.82-7.91 (1H, m), 7.97 (1H, t, $J = 1.7\text{Hz}$), 10.29 (1H, s).

[1390] (iv) 6-[3-([3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯基]羰基)氨基)苯氧基]-2-[(环丙基羰基)氨基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸甲酯的制备

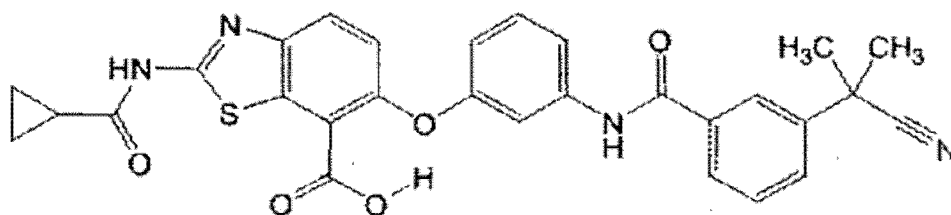
[1391] 向 2-氨基-6-[3-([3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯基]羰基)氨基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸甲酯(0.92g, 1.88mmol)的吡啶(5mL)溶液中加入环丙烷羰基氯(371 μL , 4.1mmol),并在室温下搅拌该混合物2小时。减压浓缩该反应混合物。将得到的残余物用乙酸乙酯(100mL)稀释,依次用水(100mL)和饱和盐水(100mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质,并减压浓缩滤液。将得到的残余物悬浮在甲醇(10mL)中,加入碳酸钠(250mg),并在室温下搅拌该混合物4小时。将反应混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释,依次用水(100mL)和饱和盐水(100mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质,并减压浓缩滤液。将得到的残余物依次用碱性硅胶柱色谱(乙酸乙酯/正己烷=40/60→100/0)和硅胶柱色谱(乙酸乙酯/正己烷=40/60→60/40)纯化,并将得到的溶液减压浓缩。用乙酸乙酯/正己烷将残余物结晶,得到标题化合物(706mg, 68%)浅黄色粉末。

[1392] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300MHz) δ 0.98 (4H, d, $J = 4.2\text{Hz}$), 1.73 (6H, s), 1.96-2.08 (1H, m), 3.81 (3H, s), 6.72-6.79 (1H, m), 7.25 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.31-7.42 (2H, m), 7.49-7.63 (2H, m), 7.69-7.77 (1H, m), 7.88 (1H, dt, $J = 7.7, 1.3\text{Hz}$), 7.97 (1H, t, $J = 1.7\text{Hz}$), 8.01 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 10.31 (1H, s), 12.69 (1H, br s).

[1393] 实施例 47

[1394] 6-[3-([3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯基]羰基)氨基)苯氧基]-2-[(环丙基羰基)氨基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸的制备

[1395]



[1396] 将实施例 46(iv) 制备的 6-[3-([3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯基]羰基)氨基)苯氧基]-2-[(环丙基羰基)氨基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸甲酯(570mg, 1.02mmol)溶解在四氢呋喃(6mL)/甲醇(2mL)/水(2mL)的混合溶剂中,加入氢氧化锂一水合物(150mg, 3.66mmol),并在室温下搅拌该混合物12小时。用1N盐酸中和该反应混合物,用乙酸乙酯(100mL)/四氢呋喃(100mL)稀释,用水(100mL)洗涤。减压浓缩有机层。将得到的残余物用硅胶柱色谱纯化(甲醇/乙酸乙酯=0/100→10/90),并将得到的溶液减压浓缩。用乙酸乙酯/正己烷将残余物结晶,得到标题化合物(300mg, 54%)白色粉末。

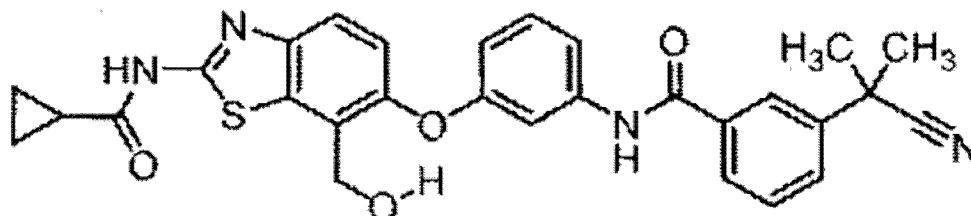
[1397] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300MHz) δ 0.90-1.01 (4H, m), 1.72 (6H, s), 1.94-2.09 (1H, m),

6.70 (1H, dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.27–7.36 (2H, m), 7.47–7.61 (2H, m), 7.68–7.77 (1H, m), 7.87 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.92–7.99 (2H, m), 10.30 (1H, s), 12.61 (1H, s), 13.55 (1H, br s).

[1398] 实施例 48

[1399] 3-(1-氰基-1-甲基乙基)-N-[3-({2-[(环丙基羰基)氨基]-7-(羟甲基)-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基)苯基]苯甲酰胺的制备

[1400]



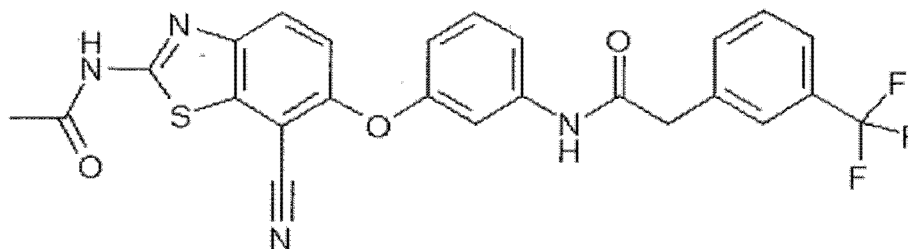
[1401] 在 4℃, 向实施例 46(iv) 制备的 6-[3-({[3-(1-氰基-1-甲基乙基)苯基]羰基}氨基)苯氧基]-2-[(环丙基羰基)氨基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸甲酯 (200mg, 0.369mmol) 的四氢呋喃 (8mL) 溶液中加入三乙胺 (101 μ L, 0.738mmol) 和氯甲酸异丁酯 (96 μ L, 0.738mmol), 并在 4℃ 搅拌该混合物 30 分钟。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物溶解在四氢呋喃 (2mL) 中, 加入硼氢化钠 (42mg, 1.10mmol) 和甲醇 (2mL), 并在室温下搅拌该混合物 2 小时。减压浓缩该反应混合物。将得到的残余物用乙酸乙酯 (20mL) 稀释, 依次用 1N 盐酸 (5mL)、5% 碳酸氢钠水溶液 (10mL) 和饱和盐水 (5mL) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯/正己烷 = 20/80 $\rightarrow$ 60/40), 将得到的溶液减压浓缩, 得到标题化合物 (108mg, 55%) 浅黄色粉末。

[1402] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 0.90–1.00 (4H, m), 1.73 (6H, s), 1.93–2.07 (1H, m), 4.74 (2H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.65 (1H, t, $J = 5.3$ Hz), 6.66–6.77 (1H, m), 7.09 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.33 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.37 (1H, t, $J = 2.2$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J = 8.3, 0.9$ Hz), 7.57 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.69–7.79 (1H, m), 7.83–7.92 (1H, m), 7.97 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 10.33 (1H, s), 12.51 (1H, br s).

[1403] 实施例 49

[1404] N-(3-{{2-(乙酰氨基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-6-基}氧基}苯基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙酰胺的制备

[1405]



[1406] 将实施例 12(ii) 制备的 N-[6-(3-氨基苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]乙酰胺 (141mg, 0.436mmol)、[3-(三氟甲基)苯基]乙酸 (176mg, 0.872mmol)、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐 (331mg, 0.872mmol) 和吡啶 (3mL)

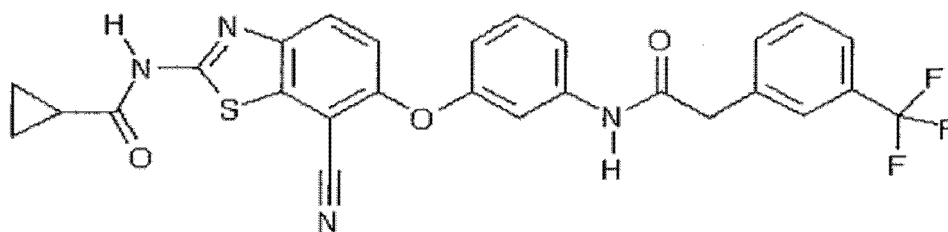
的混合物在 85℃ 搅拌 12 小时。将该反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯 (5mL) 稀释,依次用饱和氯化铵水溶液 (5mL)、饱和碳酸氢钠水溶液 (5mL) 和饱和盐水 (5mL) 洗涤,并用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质,并减压浓缩滤液。将残余物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯 / 正己烷 = 40/60 → 100/0), 并将得到的溶液减压浓缩。将残余物用乙酸乙酯 / 正庚烷 (1/1) 重结晶,得到标题化合物 (154mg, 69%) 白色粉末。

[1407] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 2.25 (3H, s), 3.77 (2H, s), 6.76-6.92 (1H, m), 7.15 (1H, d, $J = 9.1\text{Hz}$), 7.31-7.42 (2H, m), 7.43-7.49 (1H, m), 7.50-7.65 (3H, m), 7.67 (1H, s), 8.03 (1H, d, $J = 9.1\text{Hz}$), 10.38 (1H, s), 12.70 (1H, s).

[1408] 实施例 50

[1409] N-{7-氰基-6-[3-({[3-(三氟甲基)苯基]乙酰基}氨基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-2-基}环丙烷甲酰胺的制备

[1410]



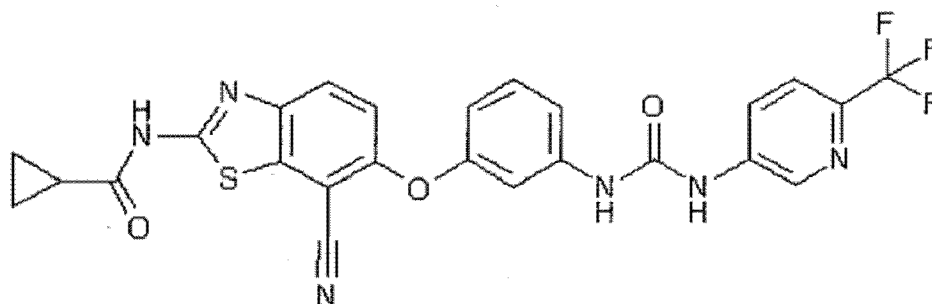
[1411] 将实施例 3(vi) 制备的 N-[6-(3-氨基苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基]环丙烷甲酰胺 (100mg, 0.285mmol)、[3-(三氟甲基)苯基]乙酸 (138mg, 0.684mmol)、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N, N, N', N'-四甲基脒六氟磷酸盐 (260mg, 0.684mmol) 和吡啶 (2mL) 的混合物在 85℃ 搅拌 4 小时。将该反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯 (5mL) 稀释,依次用饱和氯化铵水溶液 (5mL)、饱和碳酸氢钠水溶液 (5mL) 和饱和盐水 (5mL) 洗涤,并用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质,并减压浓缩滤液。将得到的残余物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯 / 正己烷 = 30/70 → 100/0), 并将得到的溶液减压浓缩。将残余物用乙酸乙酯 / 正庚烷 (1/2) 重结晶,得到标题化合物 (87mg, 57%) 白色粉末。

[1412] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 0.91-1.11 (4H, m), 1.93-2.11 (1H, m), 3.77 (2H, s), 6.79-6.91 (1H, m), 7.15 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.31-7.43 (2H, m), 7.43-7.48 (1H, m), 7.50-7.65 (3H, m), 7.67 (1H, s), 8.02 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 10.38 (1H, s), 12.99 (1H, s).

[1413] 实施例 51

[1414] N-{7-氰基-6-[3-({[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]氨基甲酰基}氨基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-2-基}环丙烷甲酰胺的制备

[1415]



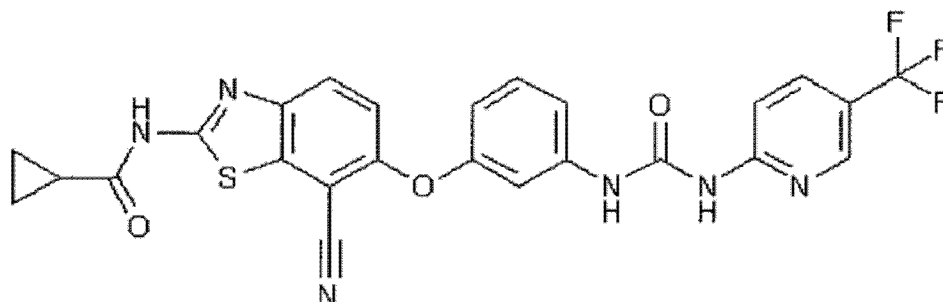
[1416] 在 4℃, 向二(三氟甲基)碳酸酯 (59.3mg, 0.200mmol) 的四氢呋喃 (2mL) 溶液中加入实施例 3(vi) 制备的 N-[6-(3-氨基苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基] 环丙烷甲酰胺 (200mg, 0.571mmol) 和三乙胺 (158 μ L, 1.14mmol), 并在相同的温度下搅拌该混合物 30 分钟。将 6-(三氟甲基)吡啶-3-胺 (185mg, 1.14mmol) 加入到该反应混合物中, 并在 50℃ 搅拌该混合物 2 小时。将该反应混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯 (10mL) 稀释, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液 (5mL) 和饱和盐水 (5mL) 洗涤, 并用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用碱性硅胶柱色谱纯化 (甲醇 / 乙酸乙酯 = 0/100 $\rightarrow$ 10/90), 并将得到的溶液减压浓缩。将残余物用乙酸乙酯 / 正庚烷 (1/1) 重结晶, 得到标题化合物 (79mg, 26%) 白色粉末。

[1417] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 0.92-1.09 (4H, m), 1.95-2.10 (1H, m), 6.75-6.86 (1H, m), 7.17 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.22-7.29 (1H, m), 7.33-7.45 (2H, m), 7.81 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 8.04 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 8.18 (1H, dd, $J = 8.6, 2.2\text{Hz}$), 8.71 (1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$), 9.17 (1H, s), 9.35 (1H, s), 13.00 (1H, br s).

[1418] 实施例 52

[1419] N-{7-氰基-6-[3-({[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氨基甲酰基}氨基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-2-基} 环丙烷甲酰胺的制备

[1420]



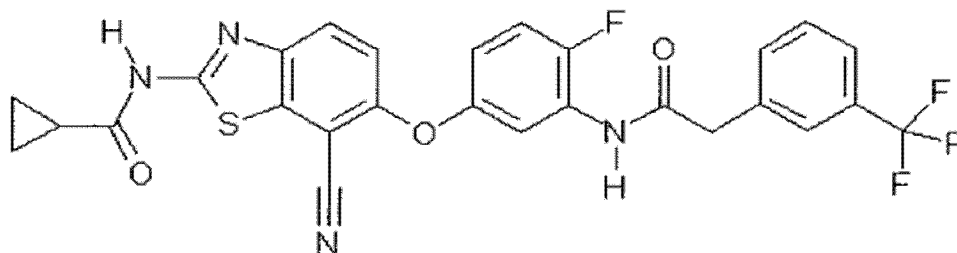
[1421] 在 4℃, 向二(三氟甲基)碳酸酯 (59.3mg, 0.200mmol) 的四氢呋喃 (2mL) 溶液中加入实施例 3(vi) 制备的 N-[6-(3-氨基苯氧基)-7-氰基-1,3-苯并噻唑-2-基] 环丙烷甲酰胺 (200mg, 0.571mmol) 和三乙胺 (158 μ L, 1.14mmol), 并在相同的温度下搅拌该混合物 30 分钟。将 5-(三氟甲基)吡啶-2-胺 (185mg, 1.14mmol) 加入到该反应混合物中, 并在 50℃ 搅拌该混合物 2 小时。将该反应混合物冷却至室温, 用乙酸乙酯 (10mL) 稀释, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液 (5mL) 和饱和盐水 (5mL) 洗涤, 并用无水硫酸钠干燥。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用碱性硅胶柱色谱纯化 (甲醇 / 乙酸乙酯 = 0/100 $\rightarrow$ 10/90), 并将得到的溶液减压浓缩。将残余物用乙酸乙酯 / 正庚烷 (1/1) 重结晶, 得到标题化合物 (113mg, 37%) 白色粉末。

[1422] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 0.92-1.09 (4H, m), 1.98-2.14 (1H, m), 6.77-6.89 (1H, m), 7.16 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.26-7.33 (1H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.49 (1H, t, $J = 2.2\text{Hz}$), 7.80 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 8.04 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 8.11 (1H, dd, $J = 8.9, 2.4\text{Hz}$), 8.54-8.71 (1H, m), 9.82 (1H, s), 10.16 (1H, s), 12.99 (1H, br s).

[1423] 实施例 53

[1424] N-{7-氰基-6-[4-氟-3-({[3-(三氟甲基)苯基]乙酰基}氨基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-2-基} 环丙烷甲酰胺的制备

[1425]



[1426] (i) N-(2-氟-5-羟基苯基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙酰胺的制备

[1427] 将 [3-(三氟甲基)苯基] 乙酸 (4.1g, 20.1mmol) 溶解在四氢呋喃 (20mL) 中, 加入草酰氯 (2.1mL, 24.5mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (5 μ L)。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时, 减压蒸发溶剂, 得到 [3-(三氟甲基)苯基] 乙酰胺。向 3-氨基-4-氟苯酚 (2.43g, 19.1mmol) 的四氢呋喃 (20mL) 溶液中加入碳酸氢钠 (2.41g, 28.6mmol) 的水 (30mL) 悬浮液, 并在室温下强力搅拌该混合物。将上面制备的 [3-(三氟甲基)苯基] 乙酰胺的四氢呋喃 (10mL) 溶液逐滴加入到该混合物中, 并在室温下搅拌该混合物 30 分钟。将乙酸乙酯 (100mL) 加入到该反应混合物中, 分离水层。用饱和盐水 (100mL) 洗涤有机层, 用无水硫酸镁干燥。滤出不溶性物质, 将得到的溶液用硅胶色谱纯化 (洗脱液: 乙酸乙酯), 并将得到的溶液减压浓缩, 得到标题化合物 (5.84g, 98%) 淡褐色固体。

[1428] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 3.85 (2H, s), 6.46 (1H, dt, $J = 8.6, 3.6\text{Hz}$), 7.02 (1H, dd, $J = 11.0, 8.9\text{Hz}$), 7.40 (1H, dd, $J = 6.6, 3.0\text{Hz}$), 7.46-7.69 (3H, m), 7.71 (1H, s), 9.35 (1H, s), 9.89 (1H, s).

[1429] (ii) N-[5-(2-氰基-4-硝基苯氧基)-2-氟苯基]-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙酰胺的制备

[1430] 向 3-氰基-4-氟硝基苯 (0.530g, 3.19mmol) 和 N-(2-氟-5-羟基苯基)-2-[3-(三氟甲基)苯基] 乙酰胺 (1.00g, 3.19mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (5mL) 溶液中加入碳酸钾 (0.530g, 3.83mmol), 并在室温下搅拌该混合物 4 小时。将反应混合物用乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 依次用水 (100mL) 和饱和盐水 (100mL) 洗涤, 用无水硫酸镁干燥。滤出不溶性物质。将得到的有机层用碱性硅胶柱色谱纯化 (洗脱液: 50% 乙酸乙酯 / 正己烷), 减压浓缩得到的溶液, 得到标题化合物 (1.38g, 94%) 黄色油状物。

[1431] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 3.91 (2H, s), 7.01 (1H, d, $J = 9.3\text{Hz}$), 7.08-7.16 (1H, m), 7.48 (1H, dd, $J = 10.7, 9.0\text{Hz}$), 7.52-7.66 (3H, m), 7.70 (1H, s), 7.98 (1H, dd, $J = 6.6, 3.0\text{Hz}$), 8.39-8.44 (1H, m), 8.84 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 10.31 (1H, s).

[1432] (iii) N-[5-(4-氨基-2-氰基苯氧基)-2-氟苯基]-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙酰胺的制备

[1433] 向 N-[5-(2-氰基-4-硝基苯氧基)-2-氟苯基]-2-[3-(三氟甲基)苯基] 乙酰胺 (1.36g, 2.96mmol) 的乙醇 (25mL) / 四氢呋喃 (10mL) 溶液中加入 10% 钯-碳 (160mg), 并在氢气氛围下 (1atm)、在室温下搅拌该混合物 5 小时。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用碱性硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯 / 正己烷 = 30/70 $\rightarrow$ 100/0), 将含有目标产物的级分减压浓缩, 得到标题化合物 (1.17g, 92%) 米色无定形形式。

[1434] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 3.87 (2H, s), 5.48 (2H, s), 6.72 (1H, dt, $J = 8.8, 3.5\text{Hz}$), 6.80-7.01 (3H, m), 7.26 (1H, dd, $J = 10.6, 9.1\text{Hz}$), 7.49-7.65 (4H, m), 7.68 (1H, s),

10.10 (1H, s).

[1435] (iv) N-{5-[(2-氨基-7-氰基-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]-2-氟苯基}-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙酰胺的制备

[1436] 向 N-[5-(4-氨基-2-氰基苯氧基)-2-氟苯基]-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙酰胺 (1.15g, 2.68mmol) 的乙酸 (40mL) 溶液中加入硫氰酸钾 (1.22g, 12.6mmol), 并在室温下搅拌该混合物 10 分钟。用 10 分钟将溴 (652mg, 4.08mmol) 的乙酸 (6.5mL) 溶液逐滴加入到所得到的溶液中。逐滴加入完毕后, 在室温下搅拌该混合物 12 小时。用乙酸 (50mL) 稀释该反应混合物, 滤出不溶性物质, 用乙酸洗涤, 将滤液和洗液合并, 并减压浓缩该混合物。将得到的残余物悬浮在乙酸乙酯 (120mL) / 四氢呋喃 (12mL) 中, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液 (120mL) 和饱和盐水 (120mL) 洗涤该悬浮液, 用无水硫酸镁干燥。滤出不溶性物质, 将滤液用碱性硅胶柱色谱纯化 (洗脱液: 乙酸乙酯), 并将得到的溶液减压浓缩, 得到标题化合物 (1.13g, 87%) 米色粉末。

[1437] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 3.87 (2H, s), 6.76-7.01 (2H, m), 7.33 (1H, dd, $J = 10.6, 9.1\text{Hz}$), 7.44-7.66 (4H, m), 7.68 (1H, s), 7.75 (1H, dd, $J = 6.4, 3.0\text{Hz}$), 7.87 (2H, s), 10.17 (1H, s).

[1438] (v) N-{7-氰基-6-[4-氟-3-({[3-(三氟甲基)苯基]乙酰基}氨基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-2-基}环丙烷甲酰胺的制备

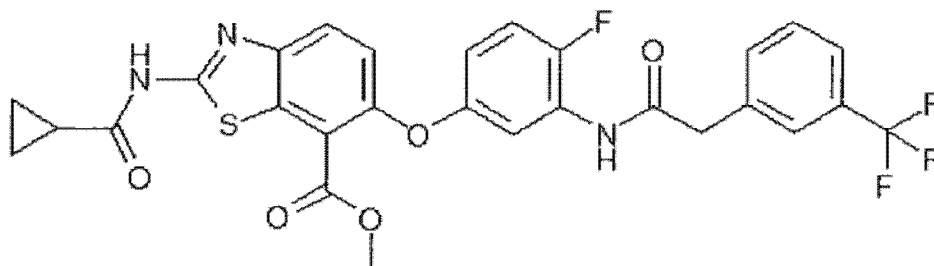
[1439] 向 N-{5-[(2-氨基-7-氰基-1,3-苯并噻唑-6-基)氧基]-2-氟苯基}-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙酰胺 (980mg, 2.01mmol) 的 N,N-二甲基乙酰胺 (8mL) 溶液中加入吡啶 (242 μL , 3.02mmol) 和环丙烷羰基氯 (255 μL , 2.81mmol), 并在室温下搅拌该混合物 2 小时。将环丙烷羰基氯 (255 μL , 2.81mmol) 加入到该反应混合物中, 并在室温下进一步搅拌该混合物 2 小时。将水 (20mL) 加入到该反应混合物中, 并用乙酸乙酯 (20mL) 提取该混合物。依次用饱和碳酸氢钠水溶液 (20mL) 和饱和盐水 (20mL) 洗涤有机层, 用无水硫酸镁干燥。滤出不溶性物质, 用碱性硅胶柱色谱纯化滤液 (洗脱液: 乙酸乙酯), 并将得到的溶液减压浓缩。用乙醇 / 水 (1/1) 将淡棕色油状残余物结晶, 得到标题化合物 (1.06g, 95%) 白色粉末。

[1440] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 0.89-1.05 (4H, m), 1.97-2.13 (1H, m), 3.88 (2H, s), 6.97 (1H, dt, $J = 8.7, 3.6\text{Hz}$), 7.08 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.37 (1H, dd, $J = 10.6, 9.1\text{Hz}$), 7.49-7.64 (3H, m), 7.68 (1H, s), 7.83 (1H, dd, $J = 6.4, 3.0\text{Hz}$), 7.99 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 10.21 (1H, s), 12.97 (1H, s).

[1441] 实施例 54

[1442] 2-[(环丙基羰基)氨基]-6-[4-氟-3-({[3-(三氟甲基)苯基]乙酰基}氨基)苯氧基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸甲酯的制备

[1443]



[1444] (i) 2-[4-氟-3-([3-(三氟甲基)苯基]乙酰基)氨基]苯氧基]-5-硝基苯甲酸甲酯的制备

[1445] 向 2-氟-5-硝基苯甲酸甲酯 (1.65g, 8.29mmol) 和实施例 53(i) 制备的 N-(2-氟-5-羟基苯基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙酰胺 (2.60g, 8.30mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (17mL) 溶液中加入碳酸钾 (1.72g, 12.5mmol), 并在室温下搅拌该混合物 12 小时。将反应混合物用乙酸乙酯 (90mL) 稀释, 依次用水 (2x90mL) 和饱和盐水 (90mL) 洗涤, 用无水硫酸镁干燥。滤出不溶性物质。将得到的有机层用碱性硅胶柱色谱纯化 (洗脱液: 乙酸乙酯), 减压浓缩得到的溶液, 得到标题化合物 (3.78g, 93%) 棕色油状物。

[1446] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 3.85 (3H, s), 3.89 (2H, s), 6.97 (1H, dt, $J = 8.6, 3.6\text{Hz}$), 7.04 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.41 (1H, dd, $J = 10.5, 9.0\text{Hz}$), 7.49-7.66 (3H, m), 7.69 (1H, s), 7.84 (1H, dd, $J = 6.6, 5.7\text{Hz}$), 8.35 (1H, dd, $J = 9.0, 3.0\text{Hz}$), 8.60 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 10.25 (1H, s).

[1447] (ii) 5-氨基-2-[4-氟-3-([3-(三氟甲基)苯基]乙酰基)氨基]苯氧基]苯甲酸甲酯的制备

[1448] 向 2-[4-氟-3-([3-(三氟甲基)苯基]乙酰基)氨基]苯氧基]-5-硝基苯甲酸甲酯 (3.75g, 7.62mmol) 的甲醇 (40mL)/四氢呋喃 (8mL) 溶液中加入 10% 钯-碳 (400mg), 并在氢气氛围下 (1atm)、在室温下搅拌该混合物 6 小时。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用碱性硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯/正己烷 = 30/70 $\rightarrow$ 80/20), 减压浓缩含有目标产物的级分, 得到标题化合物 (3.09g, 87%) 黄色油状物。

[1449] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 300MHz) δ 3.63 (3H, s), 3.84 (2H, s), 5.31 (2H, s), 6.53 (1H, dt, $J = 8.9, 3.5\text{Hz}$), 6.70-6.85 (2H, m), 7.04 (1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$), 7.16 (1H, dd, $J = 10.6, 9.1\text{Hz}$), 7.44 (1H, dd, $J = 6.4, 3.0\text{Hz}$), 7.51-7.65 (3H, m), 7.68 (1H, s), 9.99 (1H, s).

[1450] (iii) 2-氨基-6-[4-氟-3-([3-(三氟甲基)苯基]乙酰基)氨基]苯氧基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸甲酯的制备

[1451] 向 5-氨基-2-[4-氟-3-([3-(三氟甲基)苯基]乙酰基)氨基]苯氧基]苯甲酸甲酯 (3.00g, 6.09mmol) 的乙酸 (70mL) 溶液中加入硫氰酸钾 (2.37g, 24.4mmol), 并在室温下搅拌该混合物 10 分钟。用 20 分钟将溴 (1.27mg, 7.92mmol) 的乙酸 (35mL) 溶液逐滴加入到所得到的溶液中。逐滴加入完毕后, 在室温下搅拌该混合物 36 小时。滤出不溶性物质, 并用乙酸乙酯 (200mL) 洗涤。将滤液和洗液合并, 并减压浓缩该混合物。将得到的残余物悬浮在乙酸乙酯 (100mL) 中, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液 (2x100mL) 和饱和盐水 (100mL) 洗涤该悬浮液, 用无水硫酸镁干燥。滤出不溶性物质, 用碱性硅胶柱色谱纯化滤液 (洗脱液: 乙酸乙酯), 并将得到的溶液减压浓缩。将得到的残余物用乙酸乙酯/正己烷 (1:1) 重结晶, 得到标题化合物 (2.78g, 88%) 白色粉末。

[1452] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300MHz) δ 3.72 (3H, s), 3.84 (2H, s), 6.63 (1H, dt, $J = 8.8$, 3.5Hz), 6.99 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.21 (1H, dd, $J = 10.6$, 9.1Hz), 7.49-7.63 (7H, m), 7.67 (1H, s), 10.05 (1H, s).

[1453] (iv) 2-[(环丙基羰基)氨基]-6-[4-氟-3-([3-(三氟甲基)苯基]乙酰基)氨基]苯氧基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸甲酯的制备

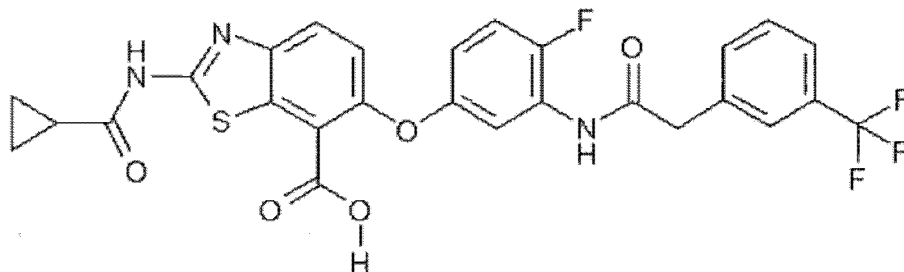
[1454] 向 2-氨基-6-[4-氟-3-([3-(三氟甲基)苯基]乙酰基)氨基]苯氧基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸甲酯 (2.50mg, 4.81mmol) 的四氢呋喃 (20mL) 溶液中加入吡啶 (770 μL , 9.62mmol) 和环丙烷羰基氯 (790 μL , 8.66mmol), 并在室温下搅拌该混合物 12 小时。将该反应混合物用乙酸乙酯 (80mL) 稀释, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液 (50mL) 和饱和盐水 (50mL) 洗涤, 并用无水硫酸镁干燥有机层。滤出不溶性物质, 并减压浓缩滤液。将得到的残余物用硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯/正己烷 = 40/60 $\rightarrow$ 80/20), 并将含有目标产物的级分减压浓缩。将得到的浅黄色残余物用乙酸乙酯/正己烷 (3/2) 重结晶, 得到标题化合物 (2.25g, 80%) 白色粉末。

[1455] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300MHz) δ 0.91-1.04 (4H, m), 1.93-2.10 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.85 (2H, s), 6.71 (1H, dt, $J = 8.8$, 3.5Hz), 7.17 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.25 (1H, dd, $J = 10.6$, 9.1Hz), 7.49-7.65 (4H, m), 7.67 (1H, s), 7.96 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 10.09 (1H, s), 12.67 (1H, s).

[1456] 实施例 55

[1457] 2-[(环丙基羰基)氨基]-6-[4-氟-3-([3-(三氟甲基)苯基]乙酰基)氨基]苯氧基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸的制备

[1458]



[1459] 向实施例 54(iv) 制备的 2-[(环丙基羰基)氨基]-6-[4-氟-3-([3-(三氟甲基)苯基]乙酰基)氨基]苯氧基]-1,3-苯并噻唑-7-羧酸甲酯 (1.50g, 2.68mmol) 的四氢呋喃 (24mL)/甲醇 (8mL) 溶液中加入氢氧化锂一水合物 (1.05g, 25.7mmol) 的水 (8mL) 溶液, 并在室温下搅拌该混合物 18 小时。用 1N 盐酸中和该反应混合物, 并减压蒸发有机溶剂。过滤收集得到的残余物, 重复用水洗涤, 得到标题化合物 (1.27g, 83%) 白色粉末。

[1460] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300MHz) δ 0.77-1.13 (4H, m), 1.93-2.11 (1H, m), 3.84 (2H, s), 6.67 (1H, dt, $J = 8.9$, 3.6Hz), 7.14 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.23 (1H, dd, $J = 10.6$, 9.1Hz), 7.48-7.64 (4H, m), 7.66 (1H, s), 7.92 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 10.07 (1H, s), 12.61 (1H, s), 13.54 (1H, br s).

[1461] 制剂例 1

[1462] 含有本发明化合物作为活性组分的药物可以例如按照下列配方来制备。

[1463] 1. 胶囊剂

[1464] (1) 实施例 1 的化合物 :40mg

[1465] (2) 乳糖 :70mg

[1466] (3) 结晶纤维素 :9mg

[1467] (4) 硬脂酸镁 :1mg

[1468] 1 个胶囊剂 :120mg

[1469] 将 (1)、(2)、(3) 和 (4) 的 1/2 混合并造粒。加入其余的 (4), 并将全部数量密封在胶囊中。

[1470] 2. 片剂

[1471] (1) 实施例 1 的化合物 :40mg

[1472] (2) 乳糖 :58mg

[1473] (3) 玉米淀粉 :18mg

[1474] (4) 结晶纤维素 :3.5mg

[1475] (5) 硬脂酸镁 :0.5mg

[1476] 1 个片剂 :120mg

[1477] 将 (1)、(2)、(3)、(4) 的 2/3 和 (5) 的 1/2 混合并造粒。将余下的 (4) 和 (5) 加入到颗粒剂中, 并将混合物压缩, 形成片剂。

[1478] 制剂例 2

[1479] 将实施例 1 得到的化合物 (50mg) 溶解在日本药局方 (Japanese Pharmacopoeia) 的注射剂用的蒸馏水 (50mL) 中, 并加入日本药局方 (Japanese Pharmacopoeia) 的注射剂用的蒸馏水, 使得总量为 100mL。将此溶液无菌过滤。将该溶液 (1mL) 无菌填充在注射剂用的管形瓶中, 密封并冷冻干燥。

[1480] 实验例 1

[1481] 人 BRAF 基因的克隆和重组杆状病毒的制备

[1482] 使用人睾丸 cDNA 库 (Clontech) 作为模板, 利用 PCR 来克隆人 BRAF 基因。通过将编码 Flag 肽的碱基序列和限制酶的识别序列添加到编码 BRAF 激酶区域的区域中, 从而使蛋白含有 N-末端 Flag, 由 BRAF 基因的碱基序列 (Genbank 登记号 :NM_004333) 信息制备 PCR 所使用的引物。引物碱基序列如下所示。

[1483] BRAF-U :

[1484] 5'-AAAGAATTCACCATGGACTACAAGGACGACGATGACAAGACCCCCCTGCCTCATTACCTGGCT-3'
' (SEQ ID NO :1)

[1485] 和

[1486] BRAF-L :

[1487] 5'-AAAAGTCGACTCAGTGGACAGGAAACGCACCATAT-3' (SEQ IDNO :2)

[1488] 使用 Pyrobest (Takara Shuzo Co., Ltd) 进行 PCR 反应。对所获得的 PCR 产物进行琼脂糖凝胶 (1%) 电泳, 从凝胶中回收通过 PCR 扩增的 DNA 片段, 而后用限制酶 EcoRI 和 SalI 消化。使限制酶处理的 DNA 在琼脂糖凝胶 (1%) 上进行电泳, 并回收得到的 DNA 片段。将回收的 DNA 片段与质粒 pFASTBAC1 (Invitrogen) (已用限制酶 EcoRI 和 SalI 消化) 连接, 得到表达质粒 pFB-BRAF, 并确定嵌入片段的碱基序列。另外, 使用快速变换位点定向诱变试剂盒 (Quick change Site Directed Mutagenesis kit) (Stratagene), 将突变引入

到 V600E 中。使用的引物的碱基序列示于下面。

[1489] V600E-U :

[1490] 5' -GGTCTAGCTACAGAGAAATCTCGATGGAG-3' (SEQ ID NO :3)

[1491] 和

[1492] V600E-L :

[1493] 5' -CTCCATCGAGATTTCTCTGTAGCTAGACC-3' (SEQ ID NO :4)

[1494] 将得到的质粒测序,以便确定突变引入到 V600E 中。用限制酶 EcoRI 和 SalI 消化 DNA,使限制酶处理的 DNA 在琼脂糖凝胶 (1%) 上进行电泳,并回收得到的 DNA 片段。将回收的 DNA 片段与质粒 pFASTBAC1 (Invitrogen) (已用限制酶 EcoRI 和 SalI 消化) 连接,得到表达质粒 pFB-V600E。

[1495] 使用 BAC-T0-BAC 杆状病毒表达系统 (Invitrogen),制备重组杆状病毒的病毒储备液 BAC-V600E。

[1496] 实验例 2

[1497] BRAF (V600E) 蛋白的制备

[1498] 以 1×10^6 个细胞 /mL 的密度将 SF-21 细胞 (Invitrogen) 播种到含有 10% 胎牛血清 (Trace)、50mg/L 庆大霉素 (Invitrogen) 和 0.1% Pluronic F-68 (Invitrogen) 的 Sf-900II SFM 介质 (1 升, Invitrogen) 中,在 27°C,使用 2 升体积的锥形瓶进行振荡培养 (100rpm)。培养 24 小时之后,将 13.4mL 重组体杆状病毒 BAC-V600E 加入到该混合物中,并将该混合物进一步培养 3 天。在 2,000rpm 下将培养基离心 5 分钟,得到病毒感染的细胞。用磷酸盐缓冲盐水 (Invitrogen) 洗涤感染的细胞,在相同的条件下离心,并在 -80°C 保存该细胞。将低温保存的细胞在冰中解冻,悬浮在补充有完全蛋白酶抑制剂 (Boehringer) 的缓冲液 A (50mM Tris 缓冲液 (30mL, pH7.4), 含有 20% 甘油, 0.15M NaCl) 中,并用 Polytron 均化器 (Kinematica) 破裂 3 次 (20,000rpm, 30 秒)。通过在 40,000rpm 下离心 30 分钟,将破裂的介质澄清,并用 0.45 μ m 过滤器进行过滤。使滤液通过填充有 Anti-FLAG M2 亲和性凝胶 (4mL, Sigma) 的柱,流速大约为 0.5mL/min。用缓冲液 A 洗涤该柱,并用含有 100 μ g/mL FLAG 肽 (Sigma) 的缓冲液 A 洗脱。使用缓冲液 A 平衡的 NAP25 柱 (Amersham Bioscience) 来交换该浓度的缓冲液,并在 -80°C 冷冻保存该级分。

[1499] 实验例 3

[1500] 人 GSTP1 基因的克隆和 pGP1p 表达质粒的制备

[1501] 使用 PCR-ready cDNA 人通用库 (Clontech) 作为模板,利用 PCR 来克隆人 GSTP1 基因。用于 PCR 的引物是

[1502] GSTP1UNHE :

[1503] 5' -ATATGCTAGCACCATGCCGCCCTACACCGTG-3' (SEQ ID NO :5)

[1504] 和

[1505] GSTP1LHIN :

[1506] 5' -TATAAAGCTTCTGTTTCCCGTTGCCATTGATG-3' (SEQ ID NO :6)

[1507] 使用 Pyrobest (Takara Shuzo Co., Ltd) 进行 PCR 反应。对所获得的 PCR 产物进行琼脂糖凝胶 (1%) 电泳,从凝胶中回收通过 PCR 扩增的 DNA 片段,而后用限制酶 NheI 和 HindIII 消化。使限制酶处理的 DNA 在琼脂糖凝胶 (1%) 上进行电泳,并回收得到的 DNA

片段。

[1508] 通过合成 DNA 片段的退火,制备编码 PreScission 蛋白酶识别位点的 DNA 片段,

[1509] PPINSU:

[1510] 5'-AGCTTGGAGGTGGACTGGAAGTTCTGTTCCAGGGGCCCCTGG-3' (SEQ ID NO:7)

[1511] 和

[1512] PPINSL:

[1513] 5'-GATCCCAGGGGCCCCTGGAACAGAACTTCCAGTCCACCTCCA-3' (SEQ ID NO:8)

[1514] 将编码 hGSTP1 和 PreScission 蛋白酶识别位点的 DNA 片段与限制酶 *Nhe*I 和 *Bam*HI 消化的质粒 pcDNA3.1 连接,得到表达载体 pGP1p。

[1515] 实验例 4

[1516] 人 MEK1 (K96R) 基因的克隆和 GSTP1-MEK1 (K96R) 表达质粒的制备

[1517] 使用人肺 cDNA 库 (Clontech) 作为模板,利用 PCR 来克隆人 MEK1 基因。由 MEK1 基因的碱基序列 (Genbank 登记号:NM_002755) 信息来制备 PCR 所使用的引物。引物碱基序列如下所示。

[1518] MEK1-U:

[1519] 5'-AAAAGTCGACATGCCCAAGAAGAAGCCGACGCCCATCC-3' (SEQ ID NO:9)

[1520] 和

[1521] MEK1-L:

[1522] 5'-TTTTGCGGCCGCAGGGGACTCGCTCTTTGTTGCTTCC-3' (SEQ ID NO:10)

[1523] 使用 Pyrobest (Takara Shuzo Co., Ltd) 进行 PCR 反应。对所获得的 PCR 产物进行琼脂糖凝胶 (1%) 电泳,从凝胶中回收通过 PCR 扩增的 DNA 片段,而后用限制酶 *Sal*I 和 *Not*I 消化。使限制酶处理的 DNA 在琼脂糖凝胶 (1%) 上进行电泳,并回收得到的 DNA 片段。将回收的 DNA 片段与质粒 pGEX6p-3 (GE healthcare) (已用限制酶 *Sal*I 和 *Not*I 消化) 连接,得到表达质粒 pGEX6p-MEK1,并确定嵌入片段的碱基序列。另外,使用快速变换位点定向诱变试剂盒 (Stratagene) 将突变引入到 K96R 中,得到表达质粒 pGEX6p-MEK1 (K96R)。

[1524] 用限制酶 *Bam*HI 和 *Not*I 消化 pGEX6p-MEK1 (K96R)。使限制酶处理的 DNA 在琼脂糖凝胶 (1%) 上进行电泳,并回收编码 MEK1 (K96R) 的 DNA 片段。将回收的 DNA 片段与质粒 pGP1p (已用限制酶 *Bam*HI 和 *Not*I 消化) 连接,得到表达质粒 pGP1p-MEK1 (K96R)。

[1525] 实验例 5

[1526] GSTP1-MEK1 (K96R) 的制备

[1527] 用 FreeStyle 293 表达系统 (Invitrogen),进行 GSTP1 标记的 MEK1 (K96R) 的表达。将 FreeStyle 293-F 细胞播种到 1140ml FreeStyle 293 表达介质中 (1.1×10^6 个细胞/ml)。用 43ml Opti-MEM I 介质将 1730 μ L 293fectin 稀释,并与 1300 μ g 表达质粒 pGP1p-MEK1 (K96R) (用 43ml Opti-MEM I 介质稀释) 混合,在室温下静置 20 分钟,而后加入到 FreeStyle 293-F 细胞中。在 8% CO₂ 气体条件下、在 125rpm 下、在 37°C 振荡培养 3 天之后,将细胞回收,向其中加入 80ml 悬浮缓冲液 (50mmol/L HEPES (pH8), 100mmol/L NaCl, 1mmol/L EDTA, 1mmol/L 原钒酸钠, 10% (v/v) 甘油, 完全蛋白酶抑制剂 (Roche)) 之后,用 Polytron 均化器 (Kinematica) (20,000rpm, 20 秒) 破裂两次。将破裂的溶液在 500g 下离心 10 分钟,在 100,000g 下将上清液进一步离心 60 分钟,并将上清液加载到谷胱甘肽琼脂

糖凝胶 4B (GE Healthcare, 2cm x 5cm, 15.7mL) 柱上。用 50mmol/L HEPES (pH7.5)、0.1mol/L NaCl、1mmol/L DTT、1mM EDTA、10% (v/v) 甘油洗涤该柱, 用 0.1mol/L Tris-HCl、1mmol/L DTT、10% (v/v) 甘油、10mmol/L 谷胱甘肽洗脱。用 Vivaspın 20-10K (GE Healthcare) 将洗脱液浓缩至 5mL, 并加载到 HiLoad 26/60Superdex 200pg 柱 (GEHealthcare) (用 50mmol/L HEPES (pH7.5)、0.1mol/L NaCl、1mmol/L DTT、10% (v/v) 甘油平衡) 上。用 Vivaspın 20-10K 浓缩含有 GSTP1-MEK1 (K96R) 的级分。利用 BCA 蛋白试验试剂盒 (Pierce) 来测定蛋白浓度。

[1528] 试验例 1

[1529] 测定 BRAF (V600E) 激酶抑制活性

[1530] 将溶解在二甲亚砜 (DMSO) 中的试验化合物 (2.5 μ L) 加入到 37.5 μ L 含有 30ng BRAF (V600E) 酶和 250ng 重组蛋白 GSTP1-MEK1 (K96R) (使用 FreeStyle 293 表达系统 (Invitrogen) 制备) 的反应溶液 (25mM HEPES (pH7.5), 10mM 乙酸镁, 1mM 二硫苏糖醇) 中, 并在室温下培养该混合物 10 分钟。将 10 μ L 的 ATP 溶液 (2.5 μ M ATP, 0.1 μ Ci [γ - 32 P] ATP) 加入到所得到的混合物中, 并在室温下使该混合物反应 20 分钟。通过向该反应溶液中加入 50 μ L 冰冷却的 20% 三氯乙酸 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) 来猝灭反应。使该反应溶液在 4 $^{\circ}$ C 静置 30 分钟, 并使用细胞收集器 (PerkinElmer), 将酸沉淀的级分转入 GF/C 滤板 (Millipore Corporation) 中。将该板在 45 $^{\circ}$ C 干燥 60 分钟, 并向其中加入 40 μ L 的 MicroScinti 0 (PerkinElmer)。使用 TopCount (PerkinElmer) 测定放射性。利用下式计算试验化合物的激酶抑制率 (%) :

[1531] 抑制率 (%) = (1 - (试验化合物的计数 - 空白) $\div$ (对照 - 空白)) $\times$ 100

[1532] 没有加入化合物的反应溶液的计数用作“对照”, 没有化合物和酶的溶液的计数用作“空白”。

[1533] 得到的结果示于表 1 中。结果显示, 本发明的化合物强烈地抑制 BRAF (V600E) 激酶的活性。

[1534] [表 1]

[1535]

实施例编号	1.0 μ M 时的抑制率 (%)
1	101
11	101
13	98
21	100
51	100
52	98

[1536] 试验例 2

[1537] 结肠癌细胞 HT-29 胞内 MEK 磷酸化体外抑制活性

[1538] 将 500 μ L 人结肠癌细胞 HT-29(购买于 American Type Culture Collection(ATCC)) 的细胞悬液涂覆在 48 孔板 (100,000 个细胞 / 孔) 中,在 5% CO₂ 的存在下,在 37℃,将细胞培养过夜,用试验化合物 (250 μ L/孔) (在 3 倍稀释系列中稀释) 处理该细胞,并培养 2 小时。2 小时之后,将含有试验化合物的培养基除去,并用 SDS 样品缓冲液 (100 μ L/孔) 将细胞溶解,在 95℃ 加热 5 分钟。而后,将用 SDS 样品缓冲液溶解的细胞施加于 SDS-PAGE 上,并利用 Western 印迹方法,将蛋白转移到 Sequi-Blot™ PVDF 膜 (Bio-Rad) 上。用 Block-Ace 溶液 (Snow Brand Milk Products Co., Ltd) (在磷酸盐缓冲盐水 (MP Biochemicals) 中溶解至 5% W/V) 封闭 PDVF 膜,并与抗磷酸化的 MEK1/2 (Ser217/221) (Cell signaling#9121) (用含有 0.4% Block-Ace 的磷酸盐缓冲盐水稀释 1000 倍) 反应过夜。用含有 0.1% Tween 20 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) 的磷酸盐缓冲盐水洗涤该膜,在室温下与 HRP 标记的兔子 IgG 多克隆抗体 (Cell signaling#7074) (用含有 0.4% Block-Ace 的磷酸盐缓冲盐水稀释 1000 倍) 反应 1 小时。用和上面一样的方法洗涤该膜,并利用荧光图像分析器 LAS-1000 (FUJIFILM Corporation),测定用抗体标记的磷酸化 MEK1/2 蛋白的化学荧光 (由 ECL-plus 检测试剂 (Amersham bioscience) 所引起)。采用不含试验化合物的对照组的荧光作为 100%,计算抑制残余荧光至对照组的 50% 所必需的化合物的浓度 (IC₅₀ 值)。结果示于表 2 中。另外,通过下式计算化合物浓度为 0.5 μ M 时的试验化合物的 MEK1/2 蛋白磷酸化抑制率 (%)。结果示于表 2-B 中。

[1539] 抑制率 (%) = (1 - (试验化合物的荧光 - 空白) ÷ (对照组的荧光 - 空白)) × 100

[1540] 由此结果可知,本发明的化合物强烈地抑制 MEK 磷酸化。

[1541] [表 2]

[1542]

实施例编号	IC ₅₀ (nM)
3	< 300
22	< 300
32	< 300
49	< 300
53	< 300
54	< 300

[1543] [表 2-B]

	实施例编号	0.5 μ M 时的抑制率(%)
	3	86
	22	83
[1544]	32	83
	49	63
	53	79
	54	100

[1545] 试验例 3

[1546] 体外抑制结肠癌细胞 HT-29 生长的活性

[1547] 将 100 μ L 人结肠癌细胞 HT-29 (购买于 ATCC) 的细胞悬液 (3,000 个细胞 / 孔) 涂覆在 96 孔板中,并在 5% CO₂ 的存在下、在 37℃ 培养细胞。第二天,加入 100 μ L 含有各试验化合物的培养基 (稀释 2 倍),并将细胞培养 3 天。除去含有试验化合物的培养基,并用磷酸盐缓冲盐水 (MP Biochemicals) 洗涤细胞。加入 50% 三氯乙酸溶液,达到 10% (v/v) 的最后浓度,并将该混合物在 4℃ 放置过夜,由此将细胞固定到板上。然后,以 50 μ L / 孔加入染料 SRB 0.4% (w/v) 溶液 (溶解在 1% 乙酸中),由此固定细胞蛋白并染色 (Skehan 等人, Journal Of National Cancer Institute, vol. 82, pp. 1107-1112, 1990)。用 1% 乙酸溶液 (200 μ L / 孔) 洗涤细胞 3 次,并加入 100 μ L 提取物 (10mM Tris 缓冲液),以便提取染料。测定吸收波长为 550nm 的吸光度,并测定细胞数量作为蛋白数量。采用不含试验化合物溶液的对照组的蛋白数量作为 100%,测定每个试验组的剩余蛋白数量的比例,计算抑制残余细胞数量达到对照的 50% 所必需的化合物浓度 (IC₅₀ 值)。结果示于表 3 中。另外,利用下式计算化合物浓度为 10 μ M 时的试验化合物的细胞增殖抑制率 (%)。结果示于表 3-B 中。

[1548] 抑制率 (%) = (1 - (试验化合物的吸光度 - 空白) ÷ (对照组的吸光度 - 空白)) × 100

[1549] 由此结果可知,本发明的化合物强烈地抑制结肠癌细胞的增殖。

[1550] [表 3]

	实施例编号	IC ₅₀ (nM)
	37	<500
[1551]	43	<500
	44	<500
	50	<500

[1552] [表 3-B]

	实施例编号	10 μ M 时的抑制率(%)
[1553]	37	93
	43	100

	44	93
[1554]	50	91

[1555] 实验例 4

[1556] 在携带恶性黑色素瘤细胞 A-375 癌症的大鼠中的瘤体内磷酸化的 ERK 抑制活性

[1557] 通过皮下注射将人恶性黑色素瘤细胞 A-375 (购买于 ATCC) 移植到 5 周龄的裸鼠 (F344/N Jcl-rnu/rnu 雌性 (CLEA Japan, Inc.)) 中 (1.0×10^7 个细胞)。移植 2-5 周之后, 将溶解在 5% DMSO、10% Cremophor、20% PEG-400 和 65% 蒸馏水中的试验化合物口服给予具有移入肿瘤的大鼠, 肿瘤体积为 $200-800\text{mm}^3$, 剂量为 25mg/kg 体重。给予试验化合物 4 小时之后, 在乙醚麻醉下收集肿瘤, 并将肿瘤在 RIPA 缓冲液 (1% NP-40, 0.5% 脱氧胆酸钠, 1% SDS, 97.5% DPBS (GIBCO), 含有蛋白酶抑制剂混合物 Set 3 (calbiochem) 和磷酸酶抑制剂混合物 2 (Sigma)) 中均化。使用 BCA 蛋白试验试剂盒 (Thermo) 定量肿瘤溶胞产物中的蛋白, 并将肿瘤溶胞产物中的蛋白数量调节至 $1.25 \mu\text{g}/\mu\text{L}$ 。将 $2 \times \text{SDS}$ 样品缓冲液加入到上述蛋白溶液中, 并在 95°C 将该混合物处理 5 分钟。

[1558] 而后, 进行 SDS-PAGE, 并通过 Western 印迹方法, 将蛋白转移到 Sequi-Blot™ PVDF 膜 (Bio-Rad) 上。用 5% (w/v) Block-Ace 溶液 (在磷酸盐缓冲盐水中溶解) 封闭该膜, 并与抗磷酸化的 ERK1/2 (Thr202/Tyr204) (Cell Signaling#9101) (用含有 0.4% (w/v) Block-Ace 的磷酸盐缓冲盐水稀释 1000 倍) 反应过夜。用含有 0.1% Tween 20 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) 的磷酸盐缓冲盐水洗涤该膜, 在室温下与 HRP 标记的兔子 IgG 多克隆抗体 (Cell signaling#7074) (用含有 0.4% Block-Ace 的磷酸盐缓冲盐水稀释 1000 倍) 反应 1 小时。用和上面一样的方法洗涤该膜, 使用 ECL-plus 检测试剂 (Amersham Biosciences), 将抗体标记的磷酸化 ERK1/2 蛋白在化学上转变成荧光, 并利用荧光图像分析器 LAS-1000 (Fuji Film) 测定。利用下式计算试验化合物的磷酸化 ERK1/2 蛋白抑制率 (%)。结果示于表 4 中。

[1559] 抑制率 (%) = $(1 - (\text{试验化合物的荧光} - \text{空白}) \div (\text{对照组的荧光} - \text{空白})) \times 100$

[1560] 由此结果可知, 本发明的化合物强烈地抑制 ERK 体内磷酸化。

[1561] [表 4]

	实施例编号	抑制率 (%)
[1562]	3	71
[1563]	50	76
	53	88

[1564] [工业实用性]

[1565] 本发明的化合物对 Raf 显示了优良的抑制活性。因此, 可以提供临床上与 Raf 相关的疾病 (例如癌症等等) 的有用的预防或治疗剂。此外, 由于本发明的化合物在效能表达、药物动力学、溶解度、与其它药学产品的相互作用、安全和稳定性方面还具有优越性, 因此作为药物。

[1566] 本申请基于日本专利申请 2008-307581 和 2009-125256, 本文引入其全部内容作为参考。

[0001]

序列表

<110> 武田药品工业株式会社(Takeda Pharmaceutical Company Limited)

<120> 作为抗癌剂的苯并噻唑衍生物

<130> 091469

<150> JP 2008-307581

<151> 2008-12-02

<150> JP 2009-125256

<151> 2009-05-25

<160> 10

<170> PatentIn version 3.4

<210> 1

<211> 64

<212> DNA

<213> 人工的

<220>

<223> 用于克隆人 BRAF 基因的引物

<400> 1
aaagaattca ccaaggacta caaggacgac gatgacaaga cccccctgc ccaattacct 60
ggct 64

<210> 2

<211> 35

<212> DNA

<213> 人工的

<220>

<223> 用于克隆人 BRAF 基因的引物

<400> 2
aaaagtcgac tcagtggaca ggaaacgcac catat 35

<210> 3

<211> 29

<212> DNA

<213> 人工的

<220>

<223> 用于克隆人 BRAF 基因的引物

<400> 3
ggtctagcta cagagaaatc tcgatggag 29

<210> 4

<211> 29

<212> DNA

<213> 人工的

<220>

<223> 用于克隆人 BRAF 基因的引物

<400> 4
ctccatcgag atttctctgt agctagacc 29

<210> 5

<211> 31

<212> DNA

<213> 人工的

[0002]

<220>	
<223> 用于克隆人 GSTP1 基因的引物	
<400> 5	
atatgctagc accatgccgc cctacaccgt g	31
<210> 6	
<211> 32	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 用于克隆人 GSTP1 基因的引物	
<400> 6	
tataaagctt ctgtttcccg ttgccattga tg	32
<210> 7	
<211> 42	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 用于 PreScission 蛋白酶识别位点的合成 DNA	
<400> 7	
agcttggagg tggactggaa gtctgttcc aggggccct gg	42
<210> 8	
<211> 42	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 用于 PreScission 蛋白酶识别位点的合成 DNA	
<400> 8	
gatccccagg gcccctggaa cagaacttcc agtccacctc ca	42
<210> 9	
<211> 38	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 用于克隆人 MEK1 (K96R) 基因的引物	
<400> 9	
aaaagtcgac atgccaaga agaagccgac gcccatcc	38
<210> 10	
<211> 37	
<212> DNA	
<213> 人工的	
<220>	
<223> 用于克隆人 MEK1 (K96R) 基因的引物	
<400> 10	
ttttgcggcc gcaggggact cgctctttgt tgcttcc	37