[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580034662.X

[51] Int. Cl.
C07D 217/02 (2006.01)
C07D 239/74 (2006.01)
C07D 277/62 (2006.01)
C07D 237/30 (2006.01)
C07D 239/84 (2006.01)
A61K 31/472 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 9 月 19 日

[11] 公开号 CN 101039914A

[51] Int. Cl. (续)
A61K 31/428 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
[22] 申请日 2005.8.10
[21] 申请号 200580034662.X
[30] 优先权
[32] 2004.8.11 [33] GB [31] 0417905.7
[86] 国际申请 PCT/EP2005/008695 2005.8.10
[87] 国际公布 WO2006/015859 英 2006.2.16
[85] 进入国家阶段日期 2007.4.11
[71] 申请人 诺瓦提斯公司
地址 瑞士巴塞尔
[72] 发明人 G·卡拉瓦蒂 P·菲雷
P·因巴赫 G·马蒂尼-巴伦
L·B·佩雷斯 T·圣

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
代理人 黄革生 安佩东

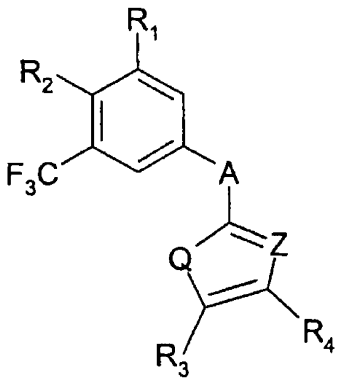
权利要求书 6 页 说明书 70 页

[54] 发明名称

作为激酶抑制剂的三氟甲基取代的苯甲酰胺化合物

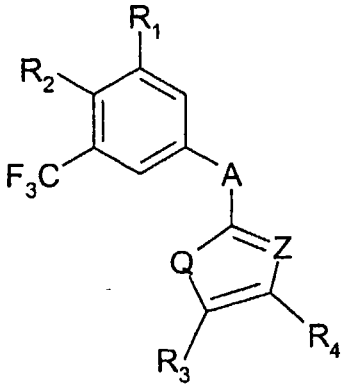
[57] 摘要

本发明涉及式(I)的三氟甲基取代的苯甲酰胺化合物、包含这些化合物的药物、其作为药物，特别是作为蛋白激酶抑制剂的应用或用于制备药物，尤其是蛋白激酶抑制剂的应用和/或用于治疗由蛋白激酶活性介导的病症或疾病状态和/或增殖性疾病的应用、包括施用所述化合物的治疗方法，尤其是治疗和预防性处置方法、用于制备所述化合物的方法和用于其合成的新型中间体以及部分步骤。



(I)

1. 式 I 的化合物或当存在一个或多个成盐基团时该化合物的盐，



(I)

其中

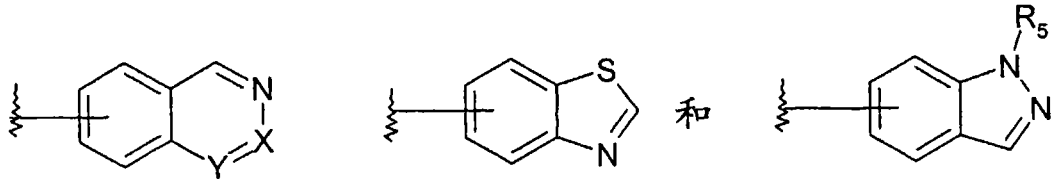
R_1 是氢或-N(R_6R_7)，其中 R_6 和 R_7 各自是烷基或者 R_6 和 R_7 和其与之结合的氮一起形成一种 5-至 7-元杂环，其中另外的环原子选自碳和 0、1 或 2 个选自氮、氧和硫的杂原子并且该环未被取代或者，如果存在另外的氮环原子的话，在该氮上未被取代或者被烷基取代；

R_2 是氢或-CH_2-N(R_6R_7)，其中 R_6 和 R_7 各自是烷基或者 R_6 和 R_7 和其与之结合的氮一起形成一种 5-至 7-元杂环，其中另外的环原子选自碳和 0、1 或 2 个选自氮、氧和硫的杂原子并且该环未被取代或者，如果存在另外的氮环原子的话，在该氮上未被取代或者被烷基取代；

条件是 R_1 和 R_2 中至少一个是氢；

R_3 是卤素或 C_1-C_7-烷基；

R_4 是选自下列的二环杂环基



和

其中

X 是 CH、N 或 C-NH_2；

Y 是 CH 或 N；

条件是 X 和 Y 不能同时都是 N；且

R_5是氢、C_1-C_7-烷基或未被取代或被取代的苯基;

A 是其-NH-被结合到式 I 中包含 Q 和 Z 的环上的-C(=O)-NH-或者其-C(=O)-被结合到式 I 中包含 Q 和 Z 的环上的-NH-C(=O)-;

Z 是 CH 或 N; 且

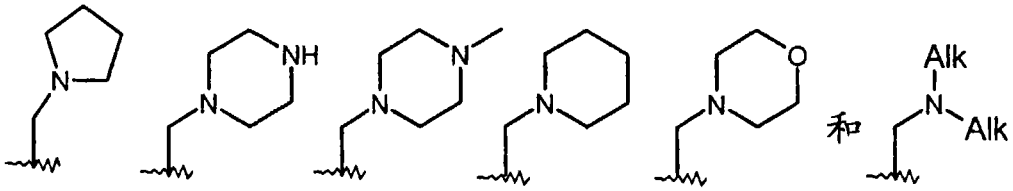
Q 是-S-或-CH=CH-。

2. 如权利要求 1 所述的式 I 的化合物或其盐，优选其可药用的盐，其中 Q 是-CH=CH-并且 R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、A 和 Z 的定义如权利要求 1 所述。

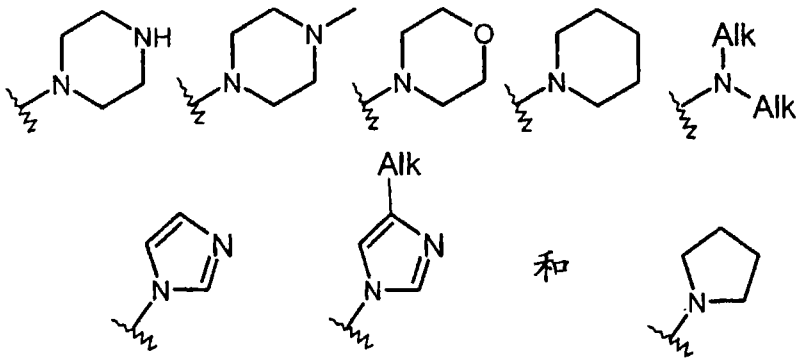
3. 如权利要求 1 所述的式 I 的化合物或其盐，优选其可药用的盐，其中 A 是其-NH-被结合到式 I 中包含 Q 和 Z 的环上的-C(=O)-NH-并且 R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、Q 和 Z 的定义如权利要求 1 所述。

4. 如权利要求 1 所述的式 I 的化合物或其盐，优选其可药用的盐，其中 R_1和 R_2中的一个是氢并且另一个是氢或选自下面的部分:

对于 R_2而言，选自:



对于 R_1而言，选自:



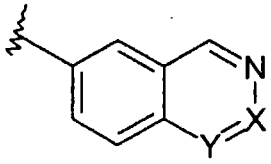
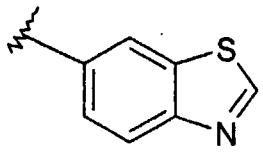
其中“Alk”是烷基，优选地是低级烷基，更优选地是甲基或乙基; 且 R_3、R_4、R_5、A、Q 和 Z 的定义如权利要求 1 所述。

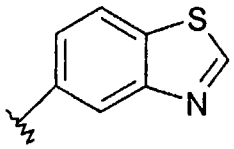
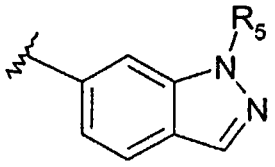
5. 如权利要求 1 所述的式 I 的化合物或当存在一个或多个成盐基团时该化合物的盐，优选其可药用的盐，其中

R_1和R_2各自是氢;

R_3是C_1-C_7-烷基，尤其是甲基;

R_4是选自下列的二环杂环基


和


其中

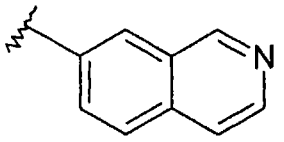
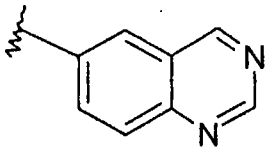
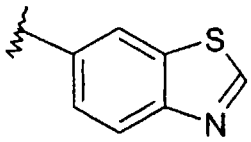
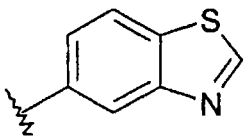
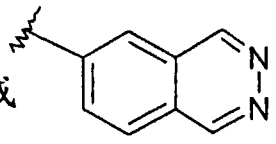
X是CH、N或C-NH_2;

Y是CH或N;

条件是X和Y不能同时都是N;

R_5是氢、C_1-C_7-烷基或苯基;

(其中R_4优选地是





或


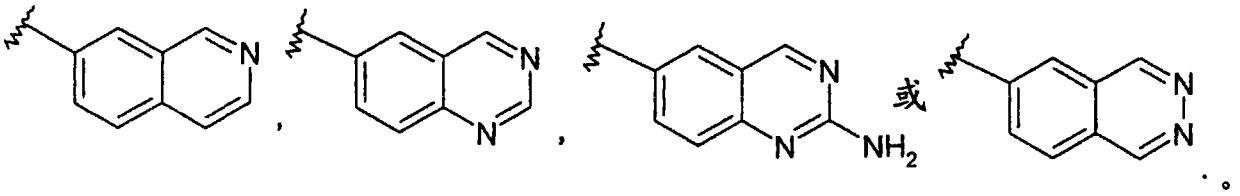
)

A 是-C(=O)-NH- (其-NH-被结合到式 I 中包含 Q 和 Z 的环上)或-NH-C(=O)- (其-C(=O)-被结合到式I中包含Q和Z的环上);

Z是CH; 且

Q是-CH=CH-。

6. 如权利要求1所述的式I的化合物，其中R_4是



7. 如权利要求 1 所述的式 I 的化合物，其选自

N-(3-异喹啉-7-基-4-甲基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺，

N-(4-甲基-3-喹唑啉-6-基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺，

3-异喹啉-7-基-4-甲基-N-(3-三氟甲基-苯基)-苯甲酰胺，

4-甲基-3-喹唑啉-6-基-N-(3-三氟甲基-苯基)-苯甲酰胺，

N-(3-苯并噻唑-6-基-4-甲基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺，

3-苯并噻唑-6-基-4-甲基-N-(3-三氟甲基-苯基)-苯甲酰胺，

N-(4-甲基-3-酞嗪-6-基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺，

4-甲基-3-酞嗪-6-基-N-(3-三氟甲基-苯基)-苯甲酰胺，

N-(3-苯并噻唑-5-基-4-甲基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺，

3-苯并噻唑-5-基-4-甲基-N-(3-三氟甲基苯基)苯甲酰胺，

N-(3-异喹啉-7-基-4-甲基-苯基)-4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺，

3-异喹啉-7-基-4-甲基-N-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-苯甲酰胺，

4-甲基-N-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯甲酰胺，

4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-N-(4-甲基-3-喹唑啉-6-基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺，

4-甲基-N-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-3-喹唑啉-6-基-苯甲酰胺，

N-(4-甲基-3-酞嗪-6-基-苯基)-4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺，

4-甲基-N-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-3-酞嗪-6-基-苯甲酰胺，

N-(4-甲基-3-酞嗪-6-基-苯基)-4-哌啶-1-基甲基-3-三氟甲基-苯甲酰胺，

4-二甲基氨基甲基-N-(3-异喹啉-7-基-4-甲基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺，

4-二甲基氨基甲基-N-(4-甲基-3-酞嗪-6-基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺，

N-(4-甲基-3-酞嗪-6-基-苯基)-4-吗啉-4-基甲基-3-三氟甲基-苯甲酰胺，

N-(3-异喹啉-7-基-4-甲基-苯基)-4-吗啉-4-基甲基-3-三氟甲基-苯甲酰胺，

4-甲基-3-酞嗪-6-基-N-(4-哌啶-1-基甲基-3-三氟甲基-苯基)-苯甲酰胺，

4-甲基-N-(4-吗啉-4-基甲基-3-三氟甲基-苯基)-3-酞嗪-6-基-苯甲酰胺，

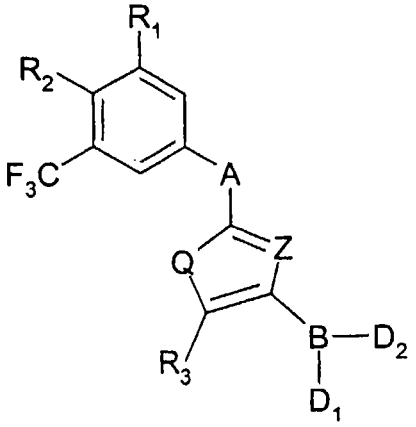
N-(4-二甲基氨基甲基-3-三氟甲基-苯基)-4-甲基-3-酞嗪-6-基-苯甲酰胺，

4-甲基-3-酞嗪-6-基-N-(4-吡咯烷-1-基甲基-3-三氟甲基-苯基)-苯甲酰胺，和

N-(3-(2-氨基喹唑啉-6-基)-4-甲基-苯基)-4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺，

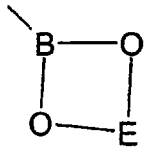
或当存在成盐基团时上述化合物的可药用的盐。

8. 一种制备如权利要求 1 至 7 中任意一项所述的式 I 化合物或其盐的方法，其包括将式 II 的硼酸衍生物



(II)

其中 D_1 和 D_2 是羟基或被取代的羟基，或者与结合的硼原子和两个结合的氧原子一起形成式 IIA 的环，



(IIA)

其中 E 是亚烷基、被取代的亚烷基、未被取代或被取代的亚环烷基、未被取代或被取代的亚二环烷基或未被取代或被取代的亚三环烷基，

与式 III 的偶联伴侣进行反应，

$$R_4\text{-}L \qquad \text{(III)}$$

其中 R_4 的定义如权利要求 1 所述并且 L 是一种离去基团；

并且如果需要的话，将式 I 的化合物转化成另一种不同的式 I 的化合物、将所得的式 I 化合物的盐转化成游离化合物或另一种不同的盐、和/或将所得的游离的式 I 的化合物转化成其盐。

9. 一种包含如权利要求 1 至 7 中任意一项所述的式 I 的化合物或其可药用的盐以及可药用载体的药物组合物。

10. 用于对动物，尤其是哺乳动物，或人体进行诊断和/或治疗性处置的如权利要求 1 至 7 中任意一项所述的式 I 的化合物或其可药用的盐。

11. 如权利要求 1 至 7 中任意一项所述的式 I 的化合物或其可药用的盐在治疗一种或多种依赖于一种或多种蛋白激酶，尤其是一种或多种蛋白酪氨酸激酶，尤其是选自 c-abl、KDR、c-Src、c-raf、b-raf、Tie/Tek 和 KDR 激酶的激酶或其突变变型的疾病或病症或生产用于治疗所述疾病或病症的药物制剂中的应用。

12. 如权利要求 1 至 7 中任意一项所述的式 I 的化合物或其可药用的盐在治疗增殖性疾病或生产用于治疗增殖性疾病的药物组合物中的应用。

13. 一种治疗对激酶的抑制有响应的疾病和/或增殖性疾病的方法；其包括给予因所述疾病之一而需要该类治疗的温血动物，例如人施用预防或尤其是治疗有效量的如权利要求 1 至 7 中任意一项所述的式 I 的化合物或其可药用的盐。

14. 一种包含治疗有效量的如权利要求 1 至 7 中任意一项所述的式 I 的化合物或其可药的盐和第二种药物或其可药用的盐的组合。

作为激酶抑制剂的三氟甲基取代的苯甲酰胺化合物

发明概述

本发明涉及三氟甲基取代的苯甲酰胺化合物、包含这些化合物的药物、其作为或用于制备药物的应用，特别是作为蛋白激酶如 c-abl、Flt-3、KDR、c-Src、c-kit, FGFR-1、c-Raf、b-Raf、cdk-1、Ins-R、Tek、KDR 和/或 RET 激酶和/或其突变形式的抑制剂的应用、和/或用于治疗由蛋白激酶活性介导的情况、病症或疾病状态和/或增殖性疾病的应用、包括施用所述化合物的治疗方法，尤其是治疗和预防性处置方法、用于制备所述化合物的方法和用于其合成的新型中间体以及部分步骤。

背景技术

已经对某些用作治疗例如类风湿性关节炎的 P38 激酶抑制剂的稠合杂芳基衍生物进行了描述，见 WO 2004/010995。所述申请的焦点在于环丙基取代的衍生物。

由于存在许多蛋白激酶和许多增殖性疾病以及与蛋白激酶有关的其它疾病，所以一直需要提供可用作蛋白激酶抑制剂并且因此可用于治疗这些与 PTK (蛋白酪氨酸激酶)有关的疾病的新类型的化合物。所需要的是在药学上有利的新类型的 PTK 抑制化合物。

现在令人吃惊地发现，用(进一步被取代或未被取代的)三氟甲基苯基部分代替环丙基部分的化合物至少对一种或多种下述激酶，尤其是那些优选提及的激酶有活性，优选地具有选择性活性。因此，该残基可用作设计有效的激酶抑制剂的基础。此外，其还表现出有利的药用性质。

本发明的一般描述

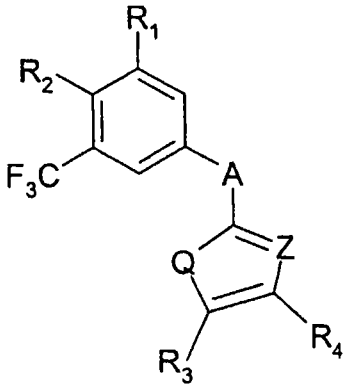
现在已经令人吃惊地发现所述的新类型的三氟甲基取代的苯甲酰胺化

合物，尤其是下面所述的化合物对特定类型或特定种类或特定组的激酶表现出抑制作用，尤其是对 c-Abl、Bcr-Abl、c-Kit、c-Raf、Flt-1、Flt-3、PDGFR-激酶、c-Src、FGF-R1、FGF-R2、FGF-R3、FGF-R4、酪蛋白激酶(CK-1、CK-2、G-CK)、Pak、ALK、ZAP70、Jak1、Jak2、AxI、Cdk1、cdk4、cdk5、Met、FAK、Pyk2、Syk、胰岛素受体激酶、Tie-2 或激酶的组成活化突变(活化激酶)如 Bcr-Abl、c-Kit、c-Raf、Flt-3、FGF-R3、PDGF-受体和/或 Met 的组成活化突变中的一种或多种表现出抑制作用。其尤其优选地对 c-abl、c-kit、FGFR (例如 FGFR-1)、Ins-R、Tek、HER-1，更优选地对 c-Src、Tie/Tek、KDR 激酶、c-Abl、c-Raf、b-Raf、RET-受体激酶或 Ephrin 受体激酶表现出抑制作用；或者对这些激酶中任何一种或多种的突变形式(例如 Bcr-Abl、RET/MEN2A、RET/MEN2B、RET/PTC1-9 或 b-raf (V599E))表现出抑制作用。

由于这些活性，所述的化合物可用于治疗尤其是与该类激酶(尤其是上述那些激酶并且最优选地是那些优选提及的激酶)的异常或过度活性有关的疾病。

发明详述

本发明特别是涉及式 I 的三氟甲基取代的苯甲酰胺化合物或当存在一个或多个成盐基团时该化合物的盐(优选可药用的盐)，



(I)

其中

R_1 是氢或-$N(R_6R_7)$，其中 R_6 和 R_7 各自是烷基或者 R_6 和 R_7 和其与之结合的氮一起形成一种 5-至 7-元杂环，其中另外的环原子选自碳和 0、1

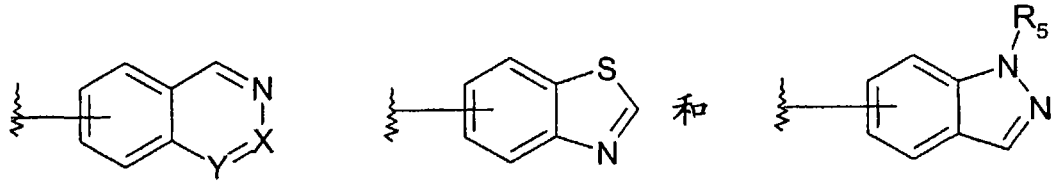
或 2 个选自氮、氧和硫的杂原子并且该环未被取代或者，如果存在另外的氮环原子的话，则在该氮上未被取代或者被烷基取代；

R_2 是氢或-CH_2-N(R_6R_7)，其中 R_6 和 R_7 各自是烷基或者 R_6 和 R_7 和其与之结合的氮一起形成一种 5-至 7-元杂环，其中另外的环原子选自碳和 0、1 或 2 个选自氮、氧和硫的杂原子并且该环未被取代或者，如果存在另外的氮环原子的话，则在该氮上未被取代或者被烷基取代；

条件是 R_1 和 R_2 中至少一个是氢；

R_3 是卤素或 C_1-C_7-烷基；

R_4 是选自下列的二环杂环基



其中

X 是 CH、N 或 C-NH_2；

Y 是 CH 或 N；

条件是 X 和 Y 不能同时都是 N；

R_5 是氢、C_1-C_7-烷基或未被取代或被取代的苯基；

A 是-C(=O)-NH- (其-NH-被结合到式 I 中包含 Q 和 Z 的环上)或者-NH-C(=O)- (其-C(=O)-被结合到式 I 中包含 Q 和 Z 的环上)；

Z 是 CH 或 N；且

Q 是-S-或-CH=CH-。

本发明还涉及一种治疗激酶依赖性疾病和/或增殖性疾病的方法，其包括给温血动物，尤其是人施用式 I 的化合物，并且还涉及式 I 化合物的应用，尤其是用于治疗激酶依赖性疾病或病症的应用。本发明还涉及包含式 I 化合物的药物制剂，尤其是用于治疗激酶依赖性疾病或病症的药物制剂、制备式 I 化合物的方法、以及用于其制备的新型起始材料和中间体。本发明还涉及式 I 化合物在制备用于治疗激酶依赖性疾病的药物制剂中的应用。

除非特别说明，否则在本公开物的上下文中，所用的一般术语或符号具有下面的含义:

在使用与一个键垂直的波浪线的各情况中，该波浪线表示该给定部分与相应分子的剩余部分相结合的键。

术语“低级”或“C_1-C_7-”定义了一种具有高至并包括最多 7 个，尤其是高至并包括最多 4 个碳原子的部分，所述的部分是支链或直链的。例如，低级或 C_1-C_7-烷基是正-戊基、正-己基或正-庚基或者优选地是 C_1-C_4-烷基，尤其是甲基、乙基、正-丙基、仲-丙基、正-丁基、异丁基、仲-丁基、叔-丁基。

未被取代或被取代的苯基是未取代的或者被一个或多个，优选一个或两个取代基所取代，其中所述的取代基独立地选自任何一个或多个下面的官能团：卤素、低级烷基、被取代的低级烷基，如卤代低级烷基例如三氟甲基、低级链烯基、低级炔基、低级烷酰基、低级烷氧基、羟基、被醚化的或被酯化的羟基、氨基、单-或二取代的氨基，如单-或二-低级烷基氨基、氨基低级烷氧基；低级烷酰基氨基；脒基、硝基、氰基、氰基-低级烷基、羧基、被酯化的羧基，尤其是低级烷氧基羰基，例如甲氧基羰基、正-丙氧基羰基或异-丙氧基羰基、低级烷酰基、苯甲酰基、氨基甲酰基、N-单-或 N,N-二取代的氨基甲酰基，如 N-单-或 N,N-二-低级烷基氨基甲酰基或 N-单-或 N,N-二-(羟基-低级烷基)-氨基甲酰基、脒基、胍基、脲基、巯基、磺基、低级烷硫基、磺酰氨基、苯磺酰氨基、砜基(sulfono)、苯基、苯基-低级烷基，如苄基、苯氧基、苯基-低级烷氧基，如苄氧基、苯硫基、苯基-低级烷硫基、低级烷基-苯硫基、低级烷基亚磺酰基、苯基亚磺酰基、苯基-低级烷基亚磺酰基、烷基苯基亚磺酰基、低级链烷磺酰基、苯基磺酰基、苯基-低级烷基磺酰基、烷基苯基磺酰基、卤素-低级烷基巯基、卤素-低级烷基磺酰基，如三氟甲磺酰基、二羟硼基(-$B(OH)_2$)、结合在环的相邻 C-原子上的低级亚烷基二氧基，如亚甲二氧基、膦酰基(-$P(=O)(OH)_2$)、羟基-低级烷氧基磷酰基或二-低级烷氧基磷酰基、或-NR_aR_b，其中 R_a 和 R_b 可以相同或不同并且独立地是 H；低级烷基(例如甲基、乙基或丙基)；或者

R_a和R_b与N原子一起形成一种包含1-4个氮、氧或硫原子的3-至8-元杂环(例如哌嗪基、低级烷基-哌嗪基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶-1-基、吗啉基、咪唑啉基)。

烷基优选地具有1至12个碳原子或者尤其是具有最多7个碳原子,优选具有1至5并包括5个碳原子,并且是直链或支链的;优选地是上面所定义的低级烷基。

卤代或卤素优选地是氟、氯、溴或碘,最优选地是氟、氯或溴。

盐尤其是式I化合物可药用的盐。在存在成盐基团如碱性或酸性基团的情况中可以形成盐,其中所述的盐可以以至少部分解离的形式存在,例如存在于pH为4至10的水溶液中,或者尤其是可以以固体形式被分离出来。

所述的盐可以是例如酸加成盐形式,优选具有碱性氮原子的式I的化合物与有机酸或无机酸形成的盐,尤其是可药用的盐。适宜的无机酸有例如氢卤酸,如盐酸、硫酸、或磷酸。适宜的有机酸有例如羧酸、膦酸、磺酸或氨基磺酸,例如乙酸、丙酸、乳酸、富马酸、琥珀酸、柠檬酸、氨基酸,如谷氨酸或天门冬氨酸、马来酸、羟基马来酸、甲基马来酸、苯甲酸、甲磺酸或乙磺酸、乙烷-1,2-二磺酸、苯磺酸、2-萘磺酸、1,5-萘-二磺酸、N-环己基氨基磺酸、N-甲基-、N-乙基-或N-丙基-氨基磺酸、或其他有机质子酸,如抗坏血酸。

在存在荷负电基团,如羧基或磺基的情况下,其还可以与碱形成盐,例如金属或铵盐,如碱金属盐或碱土金属盐,例如钠、钾、镁或钙盐,或者与氨或适宜的有机胺形成的铵盐,所述的适宜的有机胺如一元叔胺,例如三乙胺或三(2-羟基乙基)胺、或者杂环碱例如N-乙基-哌啶或N,N'-二甲基哌嗪。

当在同一分子中存在碱性基团和酸性基团时,式I的化合物还可以形成内盐。

对于分离或纯化目的而言,还可以使用不可药用的盐,例如苦味酸盐或高氯酸盐。对于治疗应用而言,仅使用可药用的盐或游离化合物(在适用

的情况中被包含在药物制剂中)，并且因此，优选可药用的盐和游离化合物。

由于游离形式的化合物与其盐形式的化合物(包括那些可用作中间体的盐，例如所述化合物或其盐的纯化或鉴定中的中间体)之间的紧密联系，在上下文中涉及“化合物”，尤其是式 I 化合物的任何情况中，在适宜和方便的情况下并且如果没有特别提及的话，都应被理解为还涉及其一种或多种盐或游离化合物以及其一种或多种盐的混合物。

在化合物、盐、药物制剂、疾病、病症等使用复数形式的情况中，也涉及单数的化合物、盐、药物制剂、疾病等，并且反之亦然。

式 I 的化合物具有有价值的药理学性质并且可用于治疗激酶依赖性疾病，例如，可用作治疗一种或多种增殖性疾病的药物。

术语“治疗”或“疗法”(尤其是酪氨酸蛋白激酶依赖性疾病或病症的“治疗”或“疗法”)指的是所述疾病，尤其是下述疾病的预防性或优选治疗性(非限制性地包括减轻、治愈、缓解症状、减少症状、激酶调节和/或激酶抑制性)处置。

在后面或上面提及术语“应用”(作为动词或名词)(涉及式 I 化合物或其可药用盐的应用)的情况中，如果适宜和方便并且没有另外说明的话，(如果在上下文中没有作出不同的表述，则)其分别包括本发明下面实施方案中的任何一种或多种(如果没有另外说明的话):用于治疗蛋白激酶(尤其是酪氨酸蛋白激酶)依赖性疾病的应用、用于制备治疗蛋白激酶依赖性疾病的药物组合物的应用、用一种或多种式 I 的化合物来治疗蛋白激酶依赖性和/或增殖性疾病的应用方法、用于治疗蛋白激酶依赖性疾病的包含一种或多种式 I 化合物的药物制剂、和用于治疗蛋白激酶依赖性疾病的一种或多种式 I 的化合物。被治疗并因此对于式 I 化合物的应用而言是优选的疾病选自下述蛋白激酶(尤其是酪氨酸蛋白激酶)依赖性(“依赖性”不仅指“唯一性依赖”，而且还指“基于”)疾病，尤其是下述增殖性疾病，更尤其是依赖于 c-Abl、Bcr-Abl、c-Kit、c-Raf、Flt-1、Flt-3、PDGFR-激酶、c-Src、FGF-R1、FGF-R2、FGF-R3、FGF-R4、酪蛋白激酶(CK-1、CK-2、G-CK)、Pak、ALK、ZAP70、Jak1、Jak2、AxI、Cdk1、cdk4、cdk5、Met、FAK、Pyk2、

Syk、胰岛素受体激酶、Tie-2 或激酶的组成活化突变(活化激酶)，如 Bcr-Abl、c-Kit、c-Raf、b-Raf、Flt-3、FGF-R3、PDGF-受体和/或 Met 的组成活化突变(在下文被称为“所述的激酶”)并且更尤其是依赖于 c-Raf、b-Raf、c-src、c-Abl、Tie/Tek 并且最尤其是依赖于 KDR、RET-受体激酶、和/或 Ephrin 受体激酶、或任何一种或多种这些激酶的突变型中的一种或多种的这些和其他疾病中的任何一种和多种，因此，式 I 的化合物可用于治疗激酶依赖性疾病，尤其是一种或多种依赖于上述和下述激酶的疾病，其中(尤其是在异常高度表达、被组成活化和/或突变激酶的情况中)，所述激酶依赖性疾病或疾病依赖于所述激酶途径的活性或者两种或多种所述激酶的任何组合。

在提及激酶依赖性疾病或病症的情况中，其优选地指的是 c-Abl、c-kit、FGFR (例如 FGFR-1)、c-Raf、b-Raf、c-Src、Tie/Tek、c-abl 并且最优选地是 KDR、RET-受体激酶和/或 Ephrin 受体激酶中任何一种或多种的受体激酶依赖性疾病或病症或在上和/或下文所述激酶更广泛的意义上而言，还指依赖于这些激酶中任何一种或多种的突变形式的疾病或病症。

式 I 的化合物具有有价值的药理学性质并且可用于治疗蛋白激酶依赖性疾病，例如，可用作用于治疗增殖性疾病的药物。

在下面典型的试验系统实例的描述中，下面的缩写具有下面的含义：DMSO =二甲基亚砜；DTT = 二硫苏糖醇；EDTA = 乙二胺四乙酸；MOI =感染复数；PMSF = 对-甲苯磺酰氟；Tris = 三(羟基甲基)氨基甲烷。如果没有另外说明，则“抑制剂”是指进行试验的式 I 的化合物。

可以如下那样证明本发明化合物作为 KDR 蛋白-酪氨酸激酶活性抑制剂的效力：可以用细胞，例如被转染的 CHO 细胞来证明对 VEGF-诱导的受体自磷酸化作用的抑制，所述的细胞永久性表达人 VEGF-R2 受体(KDR)，将其接种在位于 6 孔细胞培养板中的完全培养基(含有 10％胎牛血清= FCS)中并将其在 37℃下在 5％ CO_2 下培养至其表现出 80％的融合率。然后，将进行试验的化合物用培养基(不含 FCS，含有 0.1％牛血清白蛋白)稀释并将其加入到所述的细胞中。对照包含不含试验化合物的培养基。在

将其在 37℃下培养 2 小时后，向其中加入重组的 VEGF；最终的 VEGF 浓度为 20 ng/ml。在将其在 37℃下再培养 5 分钟后，将这些细胞用冰冷的 PBS (磷酸盐-缓冲的盐水)洗涤两次并立即在每孔中用 100μl 溶胞缓冲液对其进行溶解。然后，将该溶解产物离心以除去细胞核并用商业蛋白测定(BIORAD)对上清液中的蛋白浓度进行测定。然后，将该溶解产物立即使用，或者，如果需要的话，将其储存在-20℃下。用这种方案，可以发现式 I 的化合物抑制 KDR 的 IC_{50} 值范围为 0.005-20μM，优选地为 0.005 至 20μM，更优选地为 0.005 至 0.5 μM。

可以如下所述测量 RET 的抑制：用杆状病毒供体载体 pFB-GSTX3 来产生表达人 RET-Men2A (其相当于 RET 的野生型激酶结构域(wtRET))和 RET-Men2B (其与 wtRET 的不同之处在于活化环 M918T 中的活化突变)的胞质内激酶结构域的氨基酸结构域 658-1072 (Swiss prot No. Q9BTB0)的重组杆状病毒(D. S. Acton 等人, Oncogene 19, 3121(2000))。通过由质粒 pBABEpuro RET-Men2A 和 pBABEpuro RET-Men2B 进行 PCR 来扩增 wtRET 和 RET-Men2B 的胞质结构域的编码序列。通过用 Sall 和 Kpnl 消化来制备可与连接相容的扩增的 DNA 片段和 pFB-GSTX3 载体。这些 DNA 片段的连接分别产生了杆状病毒供体质粒 pFB-GX3-RET-Men2A 和 pFB-GX3-RET-Men2B。

病毒的产生：将包含激酶结构域的转移载体转染到 DH10Bac 细胞系(GIBCO)中并将其涂覆到选择性琼脂平板上。不含插入到病毒基因组(细菌所携带的)中的融合序列的菌落是蓝色的。收集单个的白色菌落并用标准质粒纯化操作从所述的细菌中分离出病毒 DNA (杆粒)。然后，将 Sf9 细胞或 Sf21 (美国典型培养物保藏中心(American Type Culture Collection))细胞在具有所述病毒 DNA 的 25 cm^2 烧瓶中用 Cellfectin 试剂转染。

Sf9 细胞中小规模蛋白表达的测定：由被转染的细胞培养物收集包含病毒的培养基并且用其来进行感染以增加其滴度。用转染两轮后获得的包含病毒的培养基来进行大规模蛋白表达。对于大规模蛋白表达而言，用 5 x 10^7 个细胞/板的数量对 100 cm^2 的圆形组织培养板进行接种并用 1 ml 包含

病毒的培养基(约 5 MOIs)来对其进行感染。在 3 天后，将这些细胞从所述的板上剥离下来并将其在 500 rpm 下离心 5 分钟。将得自 10-20 个 100 cm^2 板的细胞沉淀重新悬浮于 50 ml 冰冷的溶胞缓冲液(25 mM tris-HCl, pH 7.5, 2 mM EDTA, 1％ NP-40, 1 mM DTT, 1 mM PMSF)中。将这些细胞在冰上搅拌 15 分钟，然后将其在 5,000 rpms 下离心 20 分钟。

GST-标记的蛋白的纯化: 将离心的细胞溶解产物置于 2 mL 谷胱甘肽-琼脂糖柱(Pharmacia)上并将其用 10 mL 25 mM tris-HCl, pH 7.5、2 mM EDTA、1 mM DTT、200 mM NaCl 洗涤 3 次。然后将 GST-标记的蛋白用 25 mM Tris-HCl，pH 7.5、10 mM 还原型谷胱甘肽、100 mM NaCl、1 mM DTT、10%甘油洗脱 10 次，每次 1 mL，并于-70℃存放。

酶活性的测量: 以 30μl 的终体积(包含 15 ng GST-wtRET 或 GST-RET-Men2B 蛋白、20 mM tris-HCl, pH 7.5、1 mM MnCl、10 mM $MgCl_2$、1 mM DTT、3 μg/mL 聚(Glu.Tyr) 4:1、1％ DMSO、2.0 μM ATP (γ-[^{33}P]-ATP 0.1 μCi))来进行使用纯化的 GST-wtRET 或 GST-RET-Men2B 蛋白的酪氨酸蛋白激酶试验。在有或无抑制剂的存在下，通过测定自[γ^{33}P]ATP 掺入进聚(Glu,Tyr) 4:1 中的 ^{33}P 分析活性。将所述的试验在 96-孔板中在环境温度下在下述条件下进行 15 分钟，然后通过加入 20 μl 125 mM EDTA 来终止该试验。随后，将 40μl 该反应混合物转移到之前用甲醇浸泡了 5 分钟、用水洗涤、然后用 0.5％ H_3PO_4 浸泡 5 分钟并被安装在断开真空源的真空歧管上的 Immobilon-PVDF 膜(微孔)上。在点上所有的样品后，连接真空并用 200μl 0.5％ H_3PO_4 对各孔进行清洗。取下这些膜并将其在振荡器上用 1.0％ H_3PO_4 洗涤 4 次，用乙醇洗涤一次。将其在室温下干燥，安装在 Packard TopCount 96-孔框架上并加入 10 μl/孔 Microscint TM (Packard)后对这些膜进行计数。通过对 4 种不同浓度(通常为 0.01、0.1、1 和 10 μM)下一式两份的各化合物的抑制百分比进行线性回归分析来计算 IC_{50} 值。蛋白激酶活性的一个单位定义为于 37℃时每分钟每 mg 蛋白自[γ^{33}P]ATP 向底物蛋白转移 1 nmole 的 ^{33}P。

IC_{50} 计算:

输入：3 x 4 μl 在 Immobilon 膜上被终止的试验，未洗涤。

背景(3 个孔)：用 H_2O 代替酶进行试验。

阳性对照(4 个孔):用 3％DMSO 代替化合物。

浴对照(1 个孔)：无反应混合物。

IC_{50} 值是通过对 4 种浓度(通常为从 10 μM 开始的 3-或 10-倍稀释系列)下各化合物的抑制百分比进行对数回归分析来进行计算的。在各实验中，用参照化合物的实际抑制以参考抑制剂的平均值为基础来将 IC_{50} 值归一化:

归一化的 IC_{50} = 测量的 IC_{50} 平均参考 IC_{50}/测量的参考 IC_{50}

实例： 在实验中的参考抑制剂为 0.4 μM，平均为 0.3 μM;

在试验中的试验化合物为 1.0 μM，归一化:0.3/0.4 = 0.75 μM。

例如，用星形孢菌素或合成的星形孢菌素衍生物作为参考化合物。用这种方案，发现式 I 的化合物在对 RET 的抑制中表现出 0.001-10 μM，优选地为 0.01-1 μM 的 IC_{50} 值。

式 I 的化合物还抑制了其他酪氨酸蛋白激酶如尤其是 c-Src 激酶、c-Kit 和/或 FGFR；这些激酶都参与包括人细胞在内的动物，尤其是哺乳动物细胞的生长调节和转化。在 Andrejauskas-Buchdunger 等人, Cancer Res. 52, 5353-8 (1992)中描述了一种适宜的试验。用这种试验系统，式 I 的化合物在对 c-Src 的抑制中表现出 0.005 至 100 μM，通常为 0.01 至 5 μM 的 IC_{50} 值。式 I 的化合物在对 c-kit 的抑制中也表现出 0.01 至 5 μM，通常为 0.005 至 5 μM 的 IC_{50} 值。

可以如下那样测定对 Tek 的抑制作用：这些激酶的表达、纯化和试验方法是已知的。Fabbro 等人, Pharmacol. Ther. 82(2-3) 293-301 (1999)。简单地说，用 EcoRV 和 EcoRI 将得自 pAcG1 载体(Pharmingen)的谷胱甘肽 S-转移酶(GST)基因切除下来并将其插入到产生具有衍生自 pAcG1 融合载体(FBG0)的 N-末端克隆位点的 5530 bp 载体的 Fast-Bac 杆状病毒载体(GIBCO)的克隆部位中。其 C-末端克隆部位可以是所用 N-末端克隆部位

下游的任何克隆部位(得自 Fast-Bac 载体)。N-末端 GST-融合的(pAcG1, Pharmingen) KDR 或 Tek 激酶结构域得自 ProQinase, Freiburg, 德国。通过 EcoRI 切除和连接到 EcoRI 消化的 FBG1 中而将 Tek 重新克隆到 FBG 1 载体中(FBG1-Tek)。通过 PCR 分别从人子宫和人骨髓 cDNA 库(Clontech)扩增 c-Kit (aa 544-976)和 c-Fms (aa 538-972)的整个胞质结构域的编码序列。通过将其以 BamHI-EcoRI 插入物的形式克隆到 FBG 1 中而将该扩增的 DNA 片段融合到 GST 中，从而得到 FBG 1-c-Kit 和 FBG 1-c-Fms。通过 EcoRI 切除和连接到 EcoRI 消化的 FBG0 (FBG-Tie2/Tek)中而将 Tek 重新克隆到 FBG0 转移载体中。FGFR-1 和 c-met 激酶结构域得自由人 A431 细胞进行的 PCR。N-末端引物包含一种悬垂的 EcoRI 部位，而 C-末端引物包含一种有助于向转移载体内克隆的 Xhol 部位。在将 PCR 片段和 FBG0 都消化后，将裂解产物用凝胶进行纯化并将其连接到一起从而形成激酶构建体(FBG-Met, FBG-FGFR-1)。

根据 GIBCO 所提供的方案来制备用于所述激酶的病毒。简单地说，将包含激酶结构域的转移载体转染到 DH10Bac 细胞系(GIBCO)中，将其涂覆到包含推荐浓度的 Blue-Gal、IPTG、卡那霉素、四环素和庆大霉素的琼脂板上。不含插入到病毒基因组(细菌所携带的)中的融合序列的菌落是蓝色的。通常收集单个的白色菌落并用标准的质粒微型制备操作(plasmid mini prep procedure)从细菌中分离出病毒 DNA (杆粒)。然后，将 Sf9 细胞或 High Five 细胞(GIBCO)在具有所述病毒 DNA 的 25 cm^2 烧瓶中用 Cellfectin 试剂和 Bac-to-Bac 试剂盒(GIBCO)所提供的方案进行转染。由被转染的细胞培养物收集包含病毒的培养基并用其来进行感染以增加其滴度。用感染两轮后获得的包含病毒的培养基来进行大规模蛋白表达。对于大规模蛋白表达而言，用 5 x 10^7 个细胞/板的数量对 100 cm^2 的圆形组织培养板进行接种并用 1 ml 包含病毒的培养基(约 5 MOIs)来对其进行感染。在 3 天后，将细胞从板上剥离下来并将其在 500 rpm 下离心 5 分钟。将得自 10-20 个 100 cm^2 板的细胞沉淀重新悬浮于 50 ml 冰冷的溶胞缓冲液(25 mM Tris-HCl, pH 7.5, 2 mM EDTA, 1 % NP-40, 1 mM DTT, 1 mM PMSF)中。

将这些细胞在冰上搅拌 15 分钟，然后将其在 5000 rpms 下离心 20 分钟。将上清液置于 2 mL 谷胱甘肽-琼脂糖柱上并用 10 mL 25 mM tris-HCl, pH 7.5、2 mM EDTA、1 mM DTT、200 mM NaCl 洗涤 3 次。然后将 GST-标记的蛋白用 25 mM Tris-HCl，pH 7.5、10 mM 还原型谷胱甘肽、100 mM NaCl、1 mM DTT、10%甘油洗脱 10 次，每次 1 mL，并于-70℃存放。

试验(30μl)包含 200-1800ng 酶蛋白(取决于其比活度)、20 mM Tris-HCl, pH 7.6、3 mM $MnCl_2$、3 mM $MgCl_2$、1 mM DTT、10 μM Na_3VO_4、3 μg/ml 聚(Glu,Tyr)4:1、8 μM ATP (γ-[^{33}P]-ATP 0.1 μCi)。将这些反应在环境温度下培养 20 分钟，然后通过加入 25 μl 0.25 M EDTA (pH 7.0)来终止反应。用多道分液器将 40μl 的等分试样点样到被安装在与低真空源相连的微孔微量滴定滤器复式接头上的 Immobilon P 膜上。在消除液体后，将该膜转移到 4 个包含 0.5％ H_3PO_4 并且其中一个含有 EtOH 的洗涤浴序列上(各自振摇培养 10 分钟)，干燥，将其安放到加有 Hewlett Packard TopCount 复式接头的 10 μl Microscint®上并对其进行计数。用线性回归分析进行计算，对于 Tek 抑制而言，式 I 化合物的 IC_{50} 值为约 0.01-100 μM，优选地为 0.1 至 10 μM。

可以如下那样测定 c-Raf-1 的抑制：通过用 GST-c-Raf-1 重组杆状病毒与活性 c-Raf-1 激酶产生所需的 v-Src 和 v-Ras 重组杆状病毒一起对 Sf21 细胞进行三联转染来制备重组 c-Raf-1 蛋白(Williams 等人, PNAS 1992; 89: 2922-2926)。需要用活性 Ras (v-Ras)来将 c-Raf-1 募集到细胞膜，并需要 v-Src 来将 c-Raf-1 磷酸化以将其充分激活(Williams 等人, PNAS 1992; 89: 2922-2926)。将这些细胞以 2.5 x 10^7 个细胞/150 mm 平皿的数量进行接种并使其在室温(RT)下在 150mm 平皿中放置 1 小时。抽吸培养基(包含 10％ FBS 的 SF900II)和重组杆状病毒；分别以 3.0、2.5 和 2.5 的 MOI 以 4-5 mL 的总体积向其中加入 GST-C-Raf-1、v-Ras 和 v-Src。将这些细胞在 RT 下培养 1 小时，然后向其中加入 15 mL 培养基。将被感染了的细胞在 27℃下培养 48-72 小时。剥离被感染的 Sf21 细胞并将其收集到一根 50 mL 的管中，将其在 4℃下，在 1100 g 下在 Sorvall 离心机中离心 10 分钟。将细胞沉淀

用冰冷的 PBS 洗涤一次并用 0.6 mL 溶胞缓冲液/2.5 x 10^7 个细胞将其溶解。在偶而抽吸的情况下，在冰上放置 10 分钟后，细胞被完全溶解。将细胞溶解产物在 4℃下在 14,500 g 下在具有 SS-34 转子的 Sorvall 离心机上离心 10 分钟并将上清液转移到一根新的试管中并将其储存在-80℃下。用 100μl 在冰冷的 PBS 中进行了平衡的填充的谷胱甘肽-琼脂糖 4B 小珠/2.5 x 10^7 个细胞由这些细胞溶解物中纯化出 c-Raf-1。使 GST-c-Raf-1 在 4℃下在摇摆的情况下与该小珠结合 1 小时。将与小珠结合了的 GST-c-Raf-1 转引到一根柱中。将该柱用溶胞缓冲液洗涤一次并用冰冷的 Tris 缓冲的盐水洗涤两次。向其中加入冰冷的洗脱缓冲液并停止柱流以使得游离谷胱甘肽破坏 GST-c-Raf-1 与谷胱甘肽琼脂糖小珠之间的相互作用。将级分(1 mL)收集到预冷却的试管中。各管包含 10％甘油(终浓度)以在冷冻-溶解循环中维持激酶活性。将进行了纯化的 GST-c-Raf-1 激酶蛋白级分储存在-80℃下。

用 IκB 作为 c-Raf-1 激酶的底物。IκB 在细菌中被表达为 His-标记的蛋白(由 Dr. Eder; ABM, Novartis, Basel 克隆和友情提供)。使包含 IκB 质粒的 BL21 LysS 细菌在 LB 培养基中生长至 0.6 的 OD_{600}，然后用 IPTG(终浓度为 1 Mm)在 37℃下诱导 3 小时以使其表达 kb，然后通过声处理(在声处理缓冲液[50 mM Tris pH 8.0, 1 mM DTT, 1 mM EDTA]中，microtip 限定设置处理 3 次，每次 1 分钟)将细菌溶解并在 10,000 下离心 15 分钟。将上清液与硫酸铵混合，获得 30％的终浓度。将该混合物在 4℃下摇动 15 分钟，然后将其在 10,000 g 下旋转 15 分钟。将沉积物重新悬浮于包含 10mM BSA 的结合缓冲液(Novagen)中。将该溶液应用到 Ni-琼脂糖(Novagen)上并根据 Novagen 手册对其进行洗涤。用洗脱缓冲液(0.4 M 咪唑, 0.2 M NaCl, 8 mM Tris pH 7.9)将 IκB 从该柱上洗脱下来。将包含蛋白的级分在 50 mM Tris pH 8, 1 mM DTT 中进行透析。

通过测量由[γ^{33}P]ATP 混入到 IκB 中的 ^{33}P 来对存在或不存在抑制剂时 c-Raf-1、b-Raf 和 b-Raf (V599E)蛋白激酶的活性进行试验。该试验在 96-孔板中在环境温度下进行 60 分钟。其包含(总体积为 30μl): c-raf-1、b-Raf 或 b-Raf (V599E)激酶(400-600 ng)、25 mM Tris-HCl, pH 7.5、5 mM

$MgCl_2$、5 mM $MnCl_2$、10 μM Na_3VO_4、1 mM DTT 和 0.3 μCi/试验 [γ^{33}P]-ATP (10 μM ATP)，在存在 1％ DMSO 的情况下使用 600 ng IκB。通过加入 10 μl 250 mM EDTA 来终止反应并将 30 μl 反应混合物转移到之前用甲醇浸泡了 5 分钟、用水洗涤、然后用 0.5％ H_3PO_4 浸泡 5 分钟并被安装在断开真空源的真空岐管上的 Immobilon-PVDF 膜(微孔, Bedford, MA, USA)上。在将所有的样品都点样后，连接真空并将各孔用 200μl 0.5% H_3PO_4 进行清洗。取下这些膜并将其在振荡器上用 0.5％ H_3PO_4 洗涤 4 次，用乙醇洗涤 1 次。将其在室温下干燥，安装在 Packard TopCount 96-孔框架上并加入 10 μl/孔 Microscint TM (Packard)后，对这些膜进行计数。式 I 化合物可以在 0.01-50μM，优选 0.01 至 10μM 的范围内表现出对 c-Raf-1、b-Raf 或 b-Raf(V599E)的抑制作用。

可以如下那样证明本发明化合物作为 c-Abl 蛋白-酪氨酸激酶活性抑制剂的效力:

在 96 孔板中，如 Geissler 等人在 Cancer Res. 1992; 52:4492-4498 中所述的滤器结合试验那样进行体外酶试验，对所述的方法进行下面的修改。将 c-Abl 的 His-标记的激酶结构域进行克隆并在 Bhat 等人在 J.Biol.Chem. 1997, 272:16170-16175 中所述的杆状病毒/Sf9 系统中进行表达。用在 Cobalt 金属螯合柱、然后在阴离子柱上进行的两步操作来对 37 kD 的蛋白(c-Abl 激酶)进行纯化，收率为 1-2 mg/L Sf9 细胞(Bhat 等人，所引用的参考资料)。在用考马斯蓝染色后，通过 SDS-PAGE 判断该 c-Abl 激酶的纯度>90％。该试验包含(总体积为 30 μl): c-Abl 激酶(50 ng)、20 mM Tris HCl, pH 7.5、10 mM $MgCl_2$、10 μM Na_3VO_4、1 mM DTT 和 0.06 μCi/试验[γ^{33}P]-ATP (5μM ATP)，采用在 1% DMSO 存在下的 30 μg/mL 的聚-Ala,Glu,Lys,Tyr-6:2:5:1 (Poly-AEKY, Sigma P1152)。通过加入 10 μl 250 mM EDTA 来终止反应并将 30μl 反应混合物转移到之前用甲醇浸泡了 5 分钟、用水洗涤、然后用 0.5％ H_3PO_4 浸泡 5 分钟并被安装在断开真空源的真空岐管上的 Immobilon-PVDF 膜(微孔, Bedford, MA, USA)上。在将所有的样品都点样后，连接真空并将各孔用 200μl 0.5% H_3PO_4 进行清洗。取

下这些膜并将其在振荡器上用 0.5% H_3PO_4 洗涤 4 次，用乙醇洗涤 1 次。将其在室温下干燥，安装在 Packard TopCount 96-孔框架上并加入 10 μl/孔 Microscint TM (Packard)后，对这些膜进行计数。用这种试验系统，对于 c-Abl 抑制而言，式 I 的化合物表现出 0.002 至 100 μM，通常为 0.002 至 5 μM 的 IC_{50} 值。

还有一些证明式 I 化合物在体内的抗肿瘤活性的实验。

例如，为了测试式 I 的化合物，例如下面所给出的实施例 1 的化合物是否能在体内抑制 VEGF-介导的血管生成，测试了其在生长因子移植物小鼠模型中对 VEGF 诱导的血管生成响应的影响：将一个填充有 0.8% w/v 包含肝素(20 单位/ml)并具有或不具有生长因子(2 μg/ml 人 VEGF)的琼脂的多孔聚四氟乙烯室(体积为 0.5 ml)皮下植入到 C57/C6 小鼠的背侧胁腹。在植入所述室后的当天开始并在其后 4 天继续用试验化合物(例如 25、50 或 100 mg/kg p.o.，每天一次)或载体对小鼠进行处理。在所述的处理结束时，将小鼠杀死，取出所述的室。小心地取下在该室周围生长的血管化组织并对其进行称重，通过测量该组织的血红蛋白含量来对其血含量进行评估(Drabkins 法；Sigma, Deisenhofen, 德国)。之前已经证实这些生长因子以剂量依赖性方式诱导了所述室周围生长的组织(组织学特征为包含成纤维细胞和小血管)的重量和血含量的增加并且特异性中和 VEGF 的抗体阻断了这种响应(见 Wood JM 等人 F Cancer Res. 60(8), 2178-2189,(2000)；和 Schlaeppi 等人, J. Cacner Res. Clin. Oncol. 125. 336-342,(1999))。在式 I 化合物的情况中，用这种模型可以表现出抑制作用。

在本发明的广义上来讲，可以使用式 I 化合物的激酶依赖性疾病可以是增殖性疾病，包括过度增殖情况，如白血病、增生、纤维化(尤其是肺纤维化，但是也可以是其他类型的纤维化，如肾纤维化)、血管生成、牛皮癣、动脉粥样硬化和血管平滑肌增生，如血管成形术后的狭窄或再狭窄。此外，还可以用式 I 的化合物来治疗血栓形成、牛皮癣、硬皮病和纤维化。

式 I 的化合物优选地可用于治疗(包括预防)增殖性病症，所述的增殖性病症选自肿瘤或癌性疾病，尤其是优选地用于对抗良性或尤其是恶性肿瘤

或癌性疾病，更优选脑、肾、肝、肾上腺、膀胱、乳房、胃(尤其是胃部肿瘤)、卵巢、结肠、直肠、前列腺、胰腺、肺、阴道、甲状腺的癌、肉瘤、成胶质细胞瘤、多发性骨髓瘤或胃肠癌，尤其是结肠癌或结肠直肠腺瘤、或颈部和头部的肿瘤、表皮过度增生，尤其是牛皮癣、前列腺增生、瘤形成，尤其是上皮特性的瘤形成，优选乳癌、或白血病。可以用式 I 的化合物来使肿瘤消退和阻止肿瘤转移瘤形成以及转移瘤(微小转移)的生长。此外，其还可用于表皮过度增生(例如牛皮癣)、前列腺增生，并且还可用于治疗瘤形成，尤其是表皮特性的瘤形成，例如乳癌。式 I 的化合物还可用于治疗涉及一些或者尤其是单个酪氨酸蛋白激酶的免疫系统疾病；此外，式 I 的化合物还可用于治疗涉及至少一种酪氨酸蛋白激酶(尤其是选自上面具体提及的激酶的激酶)的信号传递的中枢或外周神经系统疾病。

在慢性髓细胞性白血病(CML)中，造血干细胞(HSC)中相互平衡的染色体易位产生了 BCR-ABL 杂合基因。后者编码致癌的 Bcr-Abl 融合蛋白。鉴于 ABL 编码紧密受控的蛋白酪氨酸激酶(其在细胞增殖、粘着以及细胞凋亡的调节中发挥重要作用)，BCR-ABL 融合基因编码组成活化的激酶形式(其转化 HSC 从而产生一种表现出失控的克隆样增生、骨髓基质的粘附能力降低和对诱变刺激的细胞凋亡响应降低的表型)，这使其能够渐进地累积更多的恶性转化。形成的粒细胞不能形成成熟的淋巴细胞并被释放到循环中，从而导致成熟细胞不足和感染敏感性增加。已经描述了 Bcr-Abl 的 ATP-竞争性抑制剂可阻止所述激酶激活促有丝分裂和抗细胞凋亡途径(例如 P-3 激酶和 STAT5)，从而导致 BCR-ABL 表型细胞的死亡并因此提供了对抗 CML 的有效疗法。因此，本发明用作 Bcr-Abl 抑制剂的吡唑并[1,5a]嘧啶-7-基胺衍生物，尤其是式 I 的化合物尤其适用于治疗与 Bcr-Abl 过度表达有关的疾病，尤其是白血病，如白血病，例如 CML 或 ALL。

式 I 的化合物能减缓肿瘤生长或引起肿瘤消退和防止肿瘤转移瘤形成以及微小转移的生长。其尤其可用于表皮过度增生(牛皮癣)的情况，用于治疗实体癌例如(例如非小细胞)肺癌、鳞状癌(头和颈)、乳癌、胃癌、卵巢癌、结肠癌和前列腺癌以及神经胶质瘤和用于治疗白血病，如尤其是急性

髓细胞性白血病(AML)和慢性髓细胞性白血病(CML)。此外，式 I 的化合物还可用于治疗涉及一些或者尤其是单个的蛋白酪氨酸激酶和/或(此外还涉及)丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶的免疫系统病症；式 I 的化合物还可用于治疗其中涉及一些或者尤其是单个的蛋白酪氨酸激酶和/或(此外还涉及)丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶的信号传递的中枢或外周神经系统病症。

血管生成被看作是生长超出了约 1-2mm 的最大直径的肿瘤所必需的先决条件；高至这种限度时，必需通过扩散来为该肿瘤的肿瘤细胞提供氧和营养物。因此，不管其起源和起因是什么，在达到某一尺度后，每一种肿瘤的生长都依赖于血管生成。在血管生成抑制剂的抗肿瘤活性中起重要作用的机理主要有三种：1)抑制血管、尤其是毛细血管生长到无血管的静止肿瘤内，从而由于达到了细胞凋亡和增殖间的平衡而没有肿瘤净生长；2)由于没有流向肿瘤和由肿瘤流出的血液而阻止了肿瘤细胞的迁移；和 3)抑制了内皮细胞增殖，从而避免了正常内衬在该血管内的内皮细胞对周围阻止所发挥的旁分泌生长-刺激作用。

就其抑制 KDR 并因此调控血管生成的能力而言，式 I 的化合物尤其适用于治疗与 VEGF 受体酪氨酸激酶过度表达有关的疾病。在这些疾病中，尤其重要的是(例如局部缺血性)视网膜病，(例如与年龄有关的)黄斑变性、牛皮癣、肥胖、成血管细胞瘤、血管瘤、炎性疾病，如类风湿样或风湿样炎性疾病，尤其是关节炎，如类风湿性关节炎、或其他慢性炎性疾病，如慢性哮喘、动脉或移植术后的动脉粥样硬化、子宫内膜异位，并且尤其是瘤形成性疾病，例如所谓的实体瘤(尤其是胃肠道、胰腺、乳房、胃、宫颈、膀胱、肾、前列腺、卵巢、子宫内膜、肺、脑的癌症、黑素瘤、卡波济氏肉瘤、头和颈的鳞状上皮细胞癌、恶性胸膜间皮瘤、淋巴瘤或多发性骨髓瘤)以及其他的液体性肿瘤(例如白血病)。

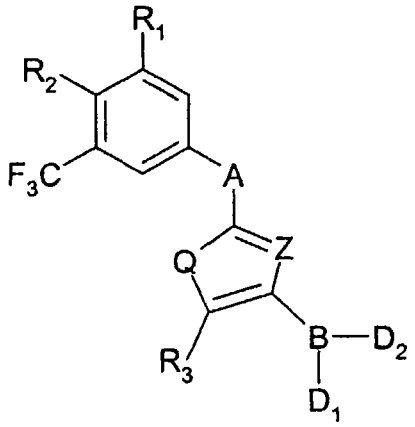
本发明还可用于预防或治疗由持续性血管生成所引起的疾病，如再狭窄，例如，支架诱导的再狭窄；克罗恩氏病；何杰金氏病；眼部疾病，如糖尿病性视网膜病和新生血管性青光眼；肾脏疾病，如肾小球肾炎；糖尿病肾病；炎性肠病；恶性肾硬化；血栓形成性微血管病综合征；(例如慢性)

移植排斥和肾小球病；纤维变性性疾病，如肝硬化；肾小球膜细胞-增殖性疾病；神经组织损伤；和用于抑制球囊导管治疗后血管的再闭合、用于在血管修复中或在插入保持血管开放的机械装置例如支架后作为免疫抑制剂、作为帮助无疤痕伤口愈合的助剂、和用于治疗老年斑和接触性皮炎。

式 I 的化合物或其可药用的盐优选地用于治疗这里所述的实体瘤和/或液体性肿瘤，例如这里所述的白血病。

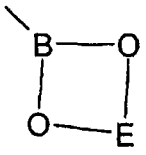
制造方法

式 I 的化合物是用与现有技术中原理上已知的用于合成其他化合物的方法相似的方法来进行制备的，优选的方法是将式 II 的硼酸衍生物



(II)

其中 D_1 和 D_2 是羟基或被取代的羟基，或者和结合的硼原子和两个结合的氧原子一起形成式 IIA 的环，



(IIA)

其中 E 是亚烷基、被取代的亚烷基、未被取代或被取代的亚环烷基、未被取代或被取代的亚二环烷基或未被取代或被取代的亚三环烷基，

与式 III 的偶联伴侣进行反应，

$$R_4\text{-}L \qquad \text{(III)}$$

其中 R_4 的定义如上下文关于式 I 化合物的定义并且 L 是一种离去基团；并且如果需要的话，将式 I 的化合物转化成一种不同的式 I 的化合物、将

所得的式 I 化合物的盐转化成游离化合物或一种不同的盐、和/或将所得的游离的式 I 化合物转化成其盐。

该反应优选地是在常规条件，例如用于 Suzuki-Miyaura 交叉偶联(见例如 Miyaura 等人, Chem. Rev. 95, 2457(1995))的条件下，在存在适宜的(优选无水的)溶剂，例如醚，如乙二醇二甲醚或二恶烷、烃，如己烷或甲苯、或醇，如乙醇、或其任何两种或多种混合物的情况下，在存在催化剂，尤其是贵金属络合物催化剂，例如铱、铑或优选钯催化剂，如四(三苯基膦)-钯($Pd(PPh_3)_4$) (其也可以在原位被形成，例如由钯盐，如乙酸钯和络合配体，如三苯基膦在原位形成)的情况下，优选地在存在碱，例如金属的酸加成盐，如无机酸的碱金属盐，例如磷酸盐或碳酸盐或羧酸的盐(例如钠或钾盐)，例如低级链烷酸盐(例如钠或钾盐)，如乙酸盐的情况下，优选地在升高的温度，例如 25℃至回流温度，例如 75 至 90℃的温度下进行的。该反应优选地是在惰性气体，例如氮气或氩气下进行的。

如果 D_1 和 D_2 各自是被取代的羟基，则该被取代的羟基优选地是烷氧基，尤其是低级烷氧基、芳氧基，尤其是具有上面所定义的未被取代或被取代的苯基的苯氧基、或其中的环烷基优选地是 C_3-C_8-环烷基，如环戊基或环己基的环烷氧基。

如果(如优选的那样)D_1 和 D_2 和结合的硼原子和氧原子一起形成上面所示的式 IIA 的环，则 E 优选携带与位于两个不同碳原子(其在空间上是相邻或相近的碳原子，例如位于邻位(“1,2-”)或“1,3”-位(彼此相对而言))上的硼原子结合的两个氧原子。

亚烷基优选地是直链的 C_2-C_{12}-，优选 C_2-C_7 亚烷基部分，例如亚乙基、或亚丙基，在广义上而言，还包括如上所述那样通过两个不同碳原子进行连接，优选地在邻位或者“1,3-”位上连接的亚丁基、亚戊基或亚己基。被取代的亚烷基(其是优选的)优选地是未被取代或者被一个或多个，尤其是高至四个取代基取代的上面所定义的直链的低级亚烷基部分，其中所述的取代基优选独立地选自低级烷基，如甲基或乙基，例如在 1-甲基亚乙基、1,2-二甲基亚乙基，(优选)2,2-二甲基亚丙基(亚新戊基)或者(尤其优选的

是)1,1,2,2-四甲基亚乙基中，或者在本发明的广义上而言，所述的取代基还可以是羟基，例如在 2-羟基-亚丙基的情况中，或者是羟基-低级烷基，如羟基甲基，例如在 1-羟基甲基-亚乙基中的情况中。

未被取代或被取代的亚环烷基优选地是如上面关于 W 所述的那样通过两个不同的碳原子被连接，优选地在邻位或者“1,3”-位上被连接的 C_3-C_{12}-，更优选地是 C_3-C_8-亚环烷基，如亚环己基或亚环戊基。未被取代或被取代的亚二环烷基优选地是如上面关于 E 所述的那样通过两个不同的碳被连接，优选在邻位或“1,3”-位上进行连接的 C_5-C_{12}-亚二环烷基。一个实例是亚蒎烷基(2,3-(2,6,6-三甲基-二环[3.1.1]庚烷)。未被取代或被取代的亚三环烷基优选地是如上面关于 E 所述的那样通过两个不同的碳被连接，优选在邻位或“1,3”-位上进行连接的 C_8-C_{12}-亚三环烷基。

未被取代或被取代的亚环烷基、未被取代或被取代的亚二环烷基或未被取代或被取代的亚三环烷基可以未被取代或者被一个或多个，尤其是高至三个取代基所取代，所述的取代基独立地选自低级烷基，如甲基或乙基、羟基、羟基-低级烷基，如甲氧基、或通过氧原子连接的单-或寡糖(“寡糖”优选地包含高至 5 个糖基部分)。

式 III 化合物中的离去基团优选地是卤素，尤其是碘、溴(优选的)或氯、或全氟烷基磺酰氧基(例如-O-SO_2-(C_fF_{2f+1})，其中 f＝1、2 或 4)。

原则上，式 I 化合物的制备还可以使用用离去基团 L 代替上面所给出的式 IIA 的基团的式 II 的化合物和携带代替离去基团 L 的上面所给出的式 IIA 的基团的式 III 的化合物作为反应伴侣。其反应条件与用于上面所给出的式 II 和式 III 化合物的反应条件相似。

任选的反应和转化

可以将式 I 的化合物转化成一种不同的式 I 化合物。例如，可以通过皂化将低级烷氧基羰基取代基转化成羧基，可以将硝基取代基氢化成氨基。

可以用本身已知的方式来制备具有至少一个成盐基团的式 I 化合物的盐。例如，可以通过用金属化合物，例如适宜有机羧酸的碱金属盐，例如

2-乙基己酸的钠盐、有机碱金属或碱土金属化合物，如相应的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐，如氢氧化钠或氢氧化钾、碳酸钠或碳酸钾或碳酸氢钠或碳酸氢钾、相应的钙化合物或氨或适宜的有机胺对所述的化合物进行处理来形成具有酸性基团的式 I 化合物的盐，优选地使用化学计量量或仅少量过量的成盐剂。可以用常规方式获得式 I 化合物的酸加成盐，例如可以通过用酸或适宜的阴离子交换试剂对所述的化合物进行处理来获得。可以形成包含酸性和碱性成盐基团，例如游离羧基和游离氨基的式 I 化合物的内盐，例如可以通过用弱碱将盐如酸加成盐中和至等电点或者通过用离子交换器进行处理来形成所述的内盐。

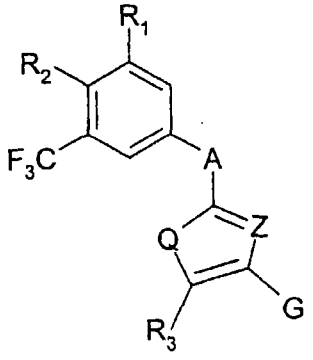
可以以常规方式将式 I 化合物的盐转化成游离化合物；例如可以通过用适宜的酸进行处理来对金属和铵盐进行转化，并且例如可以通过用适宜的碱性试剂进行处理来对酸加成盐进行转化。在两种情况中，都可以使用适宜的离子交换树脂。

可以根据标准方法对中间体和终产物进行后处理和/或纯化，例如其可以用色谱法、分布法、(重)结晶等来进行。

起始材料

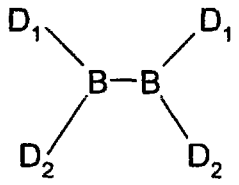
起始材料可以例如优选地如下那样来进行制备:

式 II 的硼酸衍生物优选地是通过将式 IV 的化合物与式 VA 或 VB 的二硼化合物进行反应来进行制备的，



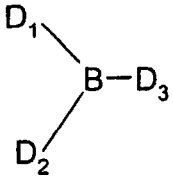
(IV)

其中 R_1、R_2、R_3、A、Q 和 Z 的定义如上面式 I 的化合物所述并且 G 是离去基团，尤其是上面式 III 化合物中的离去基团 L 所定义的基团



(VA)

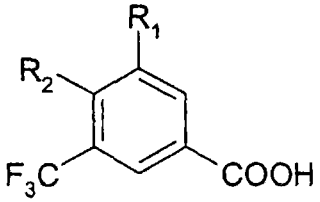
或



(VB)

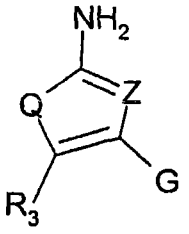
其中 D_1 和 D_2 如上面式 II 的化合物所述并且 D_3 是上面式 II 下所定义的被取代的羟基，该反应是在常规反应条件下进行的，即，在存在适宜的(优选无水的)溶剂例如醚，如乙二醇二甲醚、四氢呋喃或二恶烷、烃，例如己烷、或醇，如乙醇、或其任何两种或多种的混合物的情况下，在存在贵金属络合物催化剂，如铱、铑或优选钯络合物催化剂，例如优选 1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯($Pd(dppf)Cl_2$)的情况下，并且优选地在存在碱，例如金属的酸加成盐，如无机酸的碱金属盐，例如碳酸盐或羧酸的盐(例如钠或钾盐)，例如低级链烷酸盐(例如钠或钾盐)，如乙酸盐的情况下，在优选的温度例如 20℃至回流温度，例如 75℃至该反应混合物的回流温度下进行的。该反应优选地是在惰性气体如氮气或氩气下进行的。或者，可以首先将式 IV 的化合物锂化，例如用正-丁基锂锂化，然后，将所得的锂化产物与式 VB 的化合物在常规反应条件下进行反应。

其中 R_1、R_2、R_3、Q 和 Z 的定义如上下文关于式 I 的化合物所述，G 是离去基团并且 A 是-C(=O)-NH- (其-NH-被结合到式 I 中包含 Q 和 Z 的环上)的式 IV 的起始材料优选地是通过将式 VI 的羧酸的反应性衍生物与式 VII 的氨基碱进行反应来制备的，



(VI)

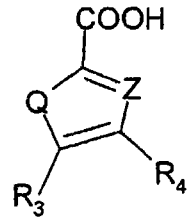
其中 R_1 和 R_2 的定义如式 I 的化合物所述，



(VII)

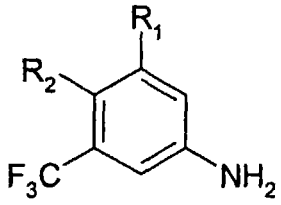
其中 Q、Z 和 R_3 的定义如式 I 的化合物所述并且 G 是上面式 IV 下所定义的离去基团，该反应是在适宜的溶剂，例如腈，如乙腈中，优选地在 0 至 50℃，例如 20 至 40℃的温度下，优选地在存在碱，例如叔氮碱，如三-低级烷基胺例如三乙胺的情况下进行的。在原位将该活性衍生物转化成反应性衍生物，例如通过将式 IV 和 V 的化合物溶解于适宜的溶剂，例如 N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、二氯甲烷、或两种或多种该类溶剂的混合物中，并通过加入适宜的碱，例如三乙胺、二异丙基-乙基胺(DIEA)或 N-甲基吗啉和在原位形成优选的式 III 的羧酸的反应性衍生物的适宜偶联剂，例如二环己基碳二亚胺/1-羟基苯并三唑(DCC/HOBT); O-(1,2-二氢-2-氧代-1-吡啶基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(TPTU)； O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(TBTU)； 或 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC)来进行转化。对于其他可用的偶联剂的综述而言，可参见例如 Klauser; Bodansky, Synthesis 1972, 453-463。优选将该反应混合物在约-20 至 50℃，尤其是 0℃至室温下进行搅拌，从而得到式 IV 的化合物。或者，式 VI 的羧酸是以反应性衍生物，例如羧酸卤化物，如氯化物的形式或者以与羧酸，例如 C_1-C_7-链烷酸的酸酐形式、活性酯形式、或者碱金属盐，例如钠、锂或钾盐的形式进行应用的。在两种情况中，该反应优选地都是在惰性气体，例如氮气或氩气下进行的。

其中 R_1、R_2、R_3、Q 和 Z 的定义如上下文关于式 I 化合物所述，G 是离去基团并且 A 是-NH-C(=O)- (其-C(=O)-被结合到式 I 中包含 Q 和 Z 的环上)的式 IV 的起始材料可以由式 VIII 的羧酸的反应性衍生物(在原位形成的或者直接存在的，见上面使用式 VI 的羧酸的反应性衍生物的类似反应条件)



(VIII)

其中 R_3、Q 和 Z 的定义如式 I 的化合物所述并且 G 是 IV 下所定义的离去基团，通过与式 IX 的氨基化合物反应来进行合成，



(IX)

其中 R_1 和 R_2 的定义如式 I 的化合物所述，其中所用的反应条件与这里将式 VI 和 VII 的化合物进行反应时所述的反应条件相似。

其中 L 是全氟链烷烃磺酰氧基离去基团的式 III 的化合物例如可以通过将其中存在代替 L 的羟基的相应化合物与相应的全氟链烷烃磺酸酐进行反应，例如在适宜的溶剂，如卤代烃例如二氯甲烷中，在存在碱(优选叔氮碱)，如三-低级烷基胺，例如三乙胺的情况下，在-10℃至 50℃，例如 0℃至 25℃的优选温度下进行反应来进行制备。其中 L 是卤素的式 III 的化合物例如可以通过将其中存在代替 L 的氢的相应的前体化合物与卤化剂，例如 N-溴琥珀酰亚胺在浓硫酸/三氟乙酸中在 0 至 40℃，例如室温下进行反应来进行制备。

其他起始材料，例如式 V、VI、VII、VIII 和 IX 的起始材料是已知的，可以用与现有技术中已知方法相似的方法获得和/或可以通过商业途径获得，尤其是可以用实施例中所给出的方法或者与之相似的方法来获得。

一般处理条件

下面的叙述通常适用于上下文所述的所有方法，同时优选上下文特定提及的反应条件：

在上下文所提及的任何反应中，在适宜或需要的情况中，即使没有特定提及，也可以用保护基团对不需要参与给定反应的官能团进行保护，并

且可以在适宜或所需的阶段将其引入和/或除去。因此，在本说明书中没有特定提及保护和/或去保护的反应中，在需要时也包括使用保护基团的反应。

在本文的范围中，除非特别说明，否则仅不是所需特定式 I 终产物的组成部分的容易除去的基团被称为“保护基团”。在例如标准参考著作，如 J. F. W. McOmie, “有机化学中的保护基团(Protective Groups in Organic Chemistry)”, Plenum Press, 伦敦和纽约 1973、T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, “有机合成中的保护基团(Protective Groups in Organic Synthesis)”, 第三版, Wiley, 纽约 1999、“肽类(The Peptides)”; 第 3 卷(主编: E. Gross 和 J. Meienhofer), Academic Press, 伦敦和纽约 1981、“Methoden der organischen Chemie”(有机化学方法), Houben Weyl, 第 4 版, 第 15/1 卷, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974、H.-D. Jakubke 和 H. Jesch-keit, “Aminosäuren, Peptide, Proteine”(氨基酸、肽、蛋白质), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, 和 Basel 1982、以及 Jochen Lehmann, “Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate”(碳水化合物化学: 单糖和衍生物), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974 中对用该类保护基团对官能团进行的保护、该保护基团本身、以及适用于除去其的反应进行了描述。保护基团的特性在于其可以容易地被除去(即不会发生不希望的副反应), 例如可以通过溶剂分解、还原、光解被除去或者可以在生理条件下被除去(例如通过酶裂解被除去)。

所有上述处理步骤都可以在本身已知的反应条件下进行，优选地在上面具体提及的条件下，在不存在或通常在存在溶剂或稀释剂，优选对所用试剂为惰性并且可溶解所用试剂的溶剂或稀释剂的情况下，在不存在或存在催化剂、缩合剂或中和剂例如离子交换剂如阳离子交换剂例如 H^+型交换剂的情况下进行，根据所述反应和/或反应物的性质，其是在降低、正常或升高的温度，例如约-100℃至约 190℃，优选约-80℃至约 150℃，例如-80 至-60℃、室温、-20 至 40℃或在回流温度下进行的，该反应是在大气压下

或在密封容器中进行的，在适宜的情况中是在加压下进行的，和/或在惰性气氛，例如氩气或氮气气氛下进行。

除非在方法的描述中特别说明，否则可以由其中选择出适用于任何特定反应的溶剂的那些溶剂包括具体提及了的溶剂或者，例如，水、酯类，如低级烷基-低级链烷酸酯，例如乙酸乙酯、醚类，如脂族醚类，例如乙醚、或环醚类，例如四氢呋喃或二恶烷、液态芳族烃类，如苯或甲苯、醇类，如甲醇、乙醇或 1-或 2-丙醇、腈类，如乙腈、卤化烃类，例如二氯甲烷或氯仿、酰胺类，如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺、碱类，如杂环氮碱，例如吡啶或 N-甲基吡咯烷-2-酮、羧酸酐，如低级链烷酸酐，例如乙酸酐、环状、直链或支链烃类，如环己烷、己烷或异戊烷、或这些溶剂的混合物，例如水溶液。在后处理，例如通过色谱法或分配进行的后处理中也可以使用该类溶剂混合物。

所述的化合物(该术语在各种情况中包括游离化合物和/或存在成盐基团时的该化合物的盐)也可以以水合物的形式获得，或者其晶体例如可以包含形成溶剂化物的结晶用溶剂。可能存在不同的晶形。

本发明还涉及其中用在所述方法中的任何阶段以中间体形式获得的化合物作为起始材料并进行其余的处理步骤、或者其中在所述反应条件下形成起始材料或者起始材料以其衍生物形式例如被保护形式或者盐形式被使用、或者在所述处理条件下制得用本发明方法获得的化合物并在原位对其进行进一步处理的这些形式的方法。在本发明的方法中，优选使用产生优选的式 I 化合物的那些起始材料。特别优选与实施例中所述的反应条件相同或相似的反应条件。

本发明的优选实施方案

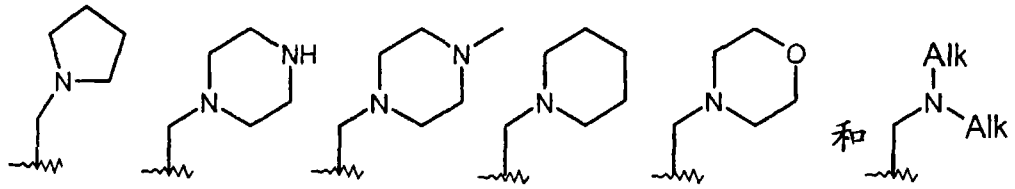
在下面优选的实施方案中，可以用上面和下面所提供的更特定的相应定义来代替任何一个或多个一般性表述，从而获得本发明更优选的实施方案。

本发明的一个优选实施方案涉及其中 Q 是-CH=CH-且 R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、A 和 Z 的定义如式 I 的化合物所述的式 I 的化合物或其盐(优选可药用的盐)；或其应用。

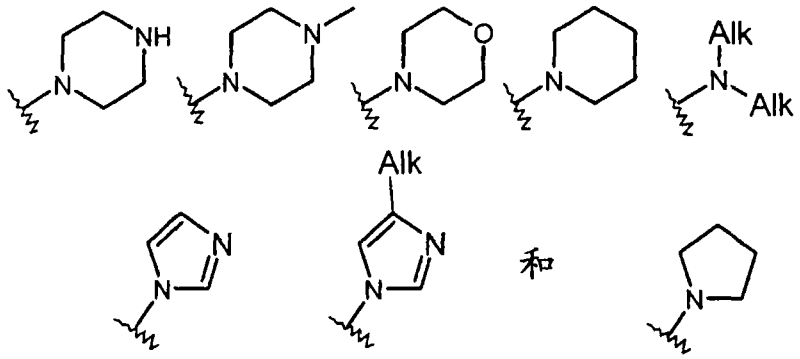
本发明另一个优选的实施方案涉及其中 A 是-C(=O)-NH- (其-NH-被结合到式 I 中包含 Q 和 Z 的环上)且 R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、Q 和 Z 的定义如式 I 的化合物所述的式 I 的化合物、或其盐(优选可药用的盐)；或其应用。

另一个优选的实施方案涉及其中 R_1 和 R_2 中的一个是氢并且另一个是氢或选自下面的部分

对于 R_2 而言，选自：



对于 R_1 而言，选自：



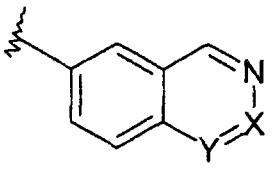
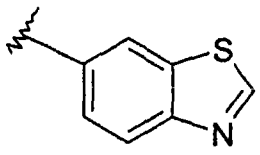
其中“Alk”是烷基，优选地是低级烷基，更优选地是甲基或乙基；且 R_3、R_4、R_5、A、Q 和 Z 的定义如上下文关于式 I 化合物所述的式 I 的化合物、或其盐(优选可药用的盐)。

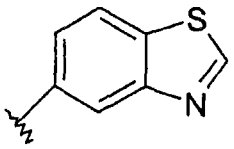
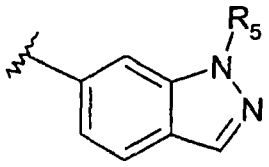
本发明更优选地涉及如下的式 I 化合物，其中

R_1 和 R_2 各自是氢；

R_3 是 C_1-C_7-烷基，尤其是甲基；

R_4 是选自下列的二环杂环基，


和


其中

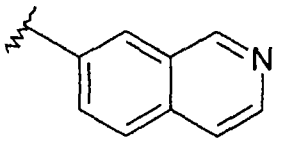
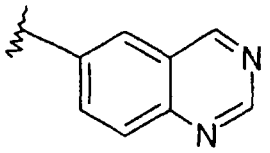
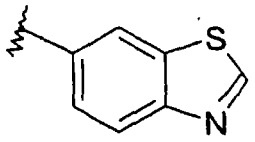
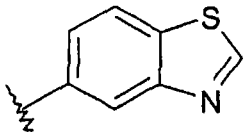
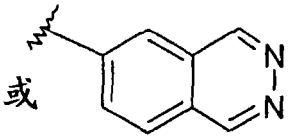
X 是 CH、N 或 C-NH_2;

Y 是 CH 或 N;

条件是 X 和 Y 不能同时都是 N;

R_5 是氢、C_1-C_7-烷基或苯基;

(其中 R_4 优选地是





或


)

A 是-C(=O)-NH- (其-NH-被结合到式 I 中包含 Q 和 Z 的环上)或者-NH-C(=O)- (其-C(=O)-被结合到式 I 中包含 Q 和 Z 的环上);

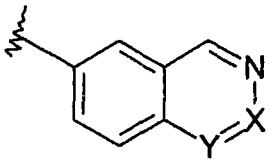
Z 是 CH; 且

Q 是-CH=CH-;

或其中存在一个或多个成盐基团情况中的其盐(优选可药用的盐)。

本发明另一个优选的实施方案涉及如下的式 I 化合物，其中

R_4 是

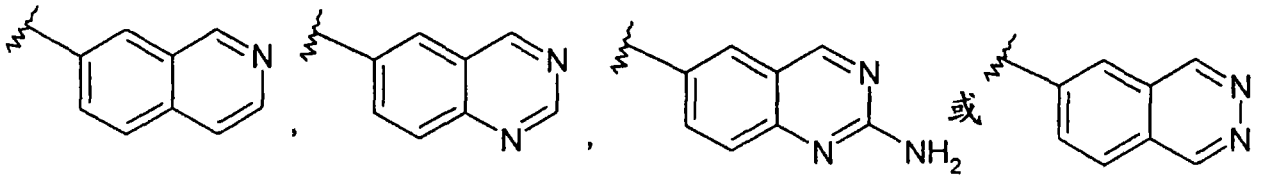


其中

X 是 CH、N 或 C-NH_2;

Y 是 CH 或 N。

本发明另一个优选的实施方案涉及其中 R_4 是



的式 I 的化合物。

本发明一个优选的实施方案涉及式 I 的化合物或其可药用盐的应用(如上面所定义)；其中 Q 是 S 且 R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、A 和 Z 的定义如上下文关于式 I 化合物所述。

还优选其中 A 是 NH-C(=O) (其-C(=O)-被结合到式 I 中包含 Q 和 Z 的环上)且 R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、Q 和 Z 的定义如上下文关于式 I 化合物所述的式 I 化合物或其可药用盐的应用(如上面所定义)。

十分优选治疗激酶依赖性和/或增殖性疾病的方法，该方法包括给需要该类治疗的动物，尤其是人施用式 I 的化合物，其中被治疗的疾病是增殖性疾病，优选地是良性或尤其是恶性肿瘤，更优选地是脑、肾、肝、肾上腺、膀胱、乳房、胃(尤其是胃部肿瘤)、卵巢、结肠、直肠、前列腺、胰腺、肺、阴道、甲状腺的癌、肉瘤、成胶质细胞瘤、多发性骨髓瘤或胃肠癌，尤其是结肠癌或结肠直肠腺瘤、或者头部和颈部的肿瘤、表皮过度增生，尤其是牛皮癣、前列腺增生、瘤形成，尤其是上皮特性的瘤形成，优选乳癌、或白血病。对于动脉粥样硬化、血栓形成、牛皮癣、硬皮病和纤维化的治疗而言，式 I 的化合物也是有价值的。可以用式 I 的化合物治疗的其他疾病或病症有动脉粥样硬化斑块破裂、慢性呼吸系统疾病(例如

COPD、哮喘)、肾小球肾炎、神经变性性疾病(例如阿耳茨海默氏病、帕金森氏病)和糖尿病并发症。

最优选的是如下面‘实施例’下所例举的式I的化合物或其盐(优选可药用的盐)、或如上所定义的其应用。

药物组合物

本发明还涉及包含式I化合物的药物组合物、其在治疗性(在本发明的广义上还包括预防性)处置中的应用或治疗激酶依赖性疾病，尤其是上述优选的疾病的方法、用于所述应用的化合物和药物制剂以及其制备，尤其是所述的应用。

本发明还涉及可以在体内转化成该类式I化合物的式I化合物的前体药物。因此，在任何时候涉及式I的化合物时均应被理解为在适宜和方便时还指相应的式I化合物的前体药物。

本发明的药理学可接受的化合物例如可存在于或用于制备包含有效量的作为活性成分的式I化合物或其可药用盐和一种或多种无机或有机、固体或液体形式的可药用载体(载体物质)的药物组合物中。

本发明还涉及适于给药于温血动物，尤其是人(或者得自温血动物，尤其是人的细胞或细胞系，例如淋巴细胞)用来治疗(在本发明的广义上讲还包括预防)对激酶活性的抑制有响应的疾病的药物组合物，其包含对于所述抑制而言是有效量的式I化合物或其可药用的盐和至少一种可药用的载体。

本发明的药物组合物是用于经肠如鼻、直肠或口服给药、或胃肠外如肌内或静脉内给药于温血动物(尤其是人)的药物组合物，其仅包含有效剂量的药理学活性成分或者还包含显著量的可药用的载体。活性成分的剂量取决于温血动物的种类、体重、年龄和个体情况、个体的药动学数据、被治疗的疾病和给药方式。

本发明还涉及一种治疗对激酶的抑制有响应的疾病和/或增殖性疾病的方法；其包括给予因所述疾病之一而需要该类治疗的温血动物，例如人

施用(对抗所述疾病)预防或尤其是治疗有效量的本发明的式 I 化合物。给药于温血动物，例如体重约 70 kg 的人的式 I 化合物或其可药用盐的剂量优选地为约 3 mg 至约 10 g，更优选地为约 10 mg 至约 1.5 g，最优选地为约 100 mg 至约 1000 mg/人/天，其优选地被分成 1-3 个单剂量，所述的单剂量例如可以大小相同。儿童所接受的剂量通常为成人剂量的一半。

所述的药物组合物包含约 1％至约 95％，优选约 20％至约 90％的活性成分。本发明的药物组合物例如可以为单位剂量形式，例如可以为安瓿剂、小瓶、栓剂、糖锭剂、片剂或胶囊的形式。

本发明的药物组合物可以用本身已知的方式来进行制备，例如可以通过常规的溶解、冷冻干燥、混合、制粒或成型方法来进行制备。

优选地使用活性成分的溶液，并且还可以使用其混悬液，并且尤其是等渗的水性溶液或混悬液，例如在仅包含活性成分或者包含活性成分和载体如甘露醇的冷冻干燥组合物的情况中，可以在使用前制备该类溶液或混悬液。所述的药物组合物可以被灭菌和/或可以包含赋形剂，例如防腐剂、稳定剂、润湿剂和/或乳化剂、增溶剂、用于调节渗透压的盐和/或缓冲剂，并且可以用本身已知的方式来进行制备，例如可以通过常规的溶解或冷冻干燥方法来进行制备。所述的溶液或混悬液可以包含增加粘度的物质，如羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素、葡聚糖、聚乙烯吡咯烷酮或明胶。

位于油中的混悬液包含作为油性组分的常用于注射目的的植物油、合成或半合成油类。可提及的尤其是包含具有 8-22 个，尤其是 12-22 个碳原子的作为酸性组分的长链脂肪酸，例如月桂酸、十三烷酸、肉豆蔻酸、十五烷酸、棕榈酸、十七烷酸、硬脂酸、花生酸、二十二烷酸或相应的不饱和酸例如油酸、反油酸、芥酸、brasidic acid 或亚油酸的液体脂肪酸酯，如果需要的话，其还含有有抗氧剂，例如维生素 E、β-胡萝卜素或 3,5-二-叔丁基-4-羟基甲苯。这些脂肪酸酯的醇组分具有最多 6 个碳原子并且是单-或多-羟基例如单-、二-或三-羟基醇，例如甲醇、乙醇、丙醇、丁醇或戊醇或其异构体，但是尤其是二醇和甘油。因此，可提及的脂肪酸酯的实例如下：油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、“Labrafil M 2375”(聚

三油酸乙二醇酯, Gattefossé, Paris)、“Miglyol 812”(具有 C8 至 C12 的链长度的饱和脂肪酸的甘油三酯, Hüls AG, 德国)，但是尤其是植物油，如棉籽油、杏仁油、橄榄油、蓖麻油、芝麻油、豆油和花生油。

所述的注射或输液组合物是以常规方式在无菌条件下进行制备的；也同样在无菌条件下将该组合物引入到安瓿或小瓶中并将该容器密封。

用于口服给药的药物组合物可以通过将活性成分与固体载体混合到一起，如果需要的话，将所得的混合物制粒并且如果需要或必需的话，在加入适宜的赋形剂后将该混合物加工成片剂、糖锭剂核或胶囊来获得。还可以将其混入到可以使得活性成分以所确定的数量扩散或释放的塑性载体中。

适宜的载体通常有填充剂，如糖类，例如乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇、纤维素制剂和/或磷酸钙类，例如磷酸三钙或磷酸氢钙、和粘合剂，如淀粉糊，例如使用玉米、小麦、水稻或马铃薯淀粉的淀粉糊、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮、和/或如果需要的话，崩解剂，如上述淀粉类物质、和/或羧甲基淀粉、交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂、藻酸或其盐，如藻酸钠。赋形剂尤其是流动调节剂和润滑剂，例如硅酸、滑石粉、硬脂酸或其盐，如硬脂酸镁或硬脂酸钙、和/或聚乙二醇。为糖锭剂核提供适宜的包衣，任选地为其提供肠包衣，所用的特别是可包含阿拉伯胶、滑石粉、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇和/或二氧化钛的浓的糖溶液，或者位于适宜有机溶剂中的包衣溶液，或者用于制备肠包衣的制剂、适宜纤维素制剂如邻苯二甲酸乙基纤维素或邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素的溶液。胶囊有由明胶制得的干填充的胶囊和由明胶和增塑剂如甘油或山梨醇制得的密封的软胶囊。所述的干填充的胶囊可以包含颗粒形式的活性成分，所述的颗粒形式的活性成分例如可以含有填充剂如乳糖、粘合剂如淀粉类物质和/或助流剂如滑石粉或硬脂酸镁，并且如果需要的话还可以含有稳定剂。在软胶囊的情况中，优选地将所述的活性成分溶解或混悬于适宜的油性赋形剂，如脂肪油、石蜡油或液体聚乙二醇中，还可以向其中加入稳定剂和/或抗菌剂。可以向片剂或糖锭剂包衣

或胶囊壳中加入染料或颜料，例如为了识别目的或表明活性成分的不同剂量而加入染料或颜料。

组合

还可有利地将式 I 的化合物与其它抗增殖剂联合使用。该类抗增殖剂非限制性地包括芳香酶抑制剂；抗雌激素药；拓扑异构酶 I 抑制剂；拓扑异构酶 II 抑制剂；微管活化剂；烷化剂；组蛋白脱乙酰基酶抑制剂；诱导细胞分化过程的化合物；环氧合酶抑制剂；MMP 抑制剂；mTOR 抑制剂；抗肿瘤抗代谢物；铂化合物；靶向/降低蛋白或脂类激酶活性的化合物和其它抗血管生成化合物；靶向、降低或抑制蛋白或脂类磷酸酶活性的化合物；促性激素释放素激动剂；抗雄激素药；蛋氨酸氨基肽酶抑制剂；双膦酸类；生物学响应调节剂；抗增殖抗体；类肝素酶抑制剂；Ras 致癌基因同种型抑制剂；端粒酶抑制剂；蛋白酶体抑制剂；用于治疗血液恶性病的药物；靶向、降低或抑制 Flt-3 活性的化合物；Hsp90 抑制剂；和替莫唑胺(TEMODAL®)。

本文中所用的术语“芳香酶抑制剂”涉及抑制雌激素生成的化合物，即，分别抑制底物雄甾烯二酮和睾酮向雌酮和雌二醇的转化的化合物。该术语非限制性地包括甾族化合物，尤其是阿他美坦、依西美坦和福美坦，并且特别是非甾族化合物，尤其是氨鲁米特、罗谷亚胺(roglethimide)、吡鲁米特、曲洛司坦、睾内酯、酮康唑(ketokonazole)、伏氯唑、法倔唑、阿那曲唑和来曲唑。依西美坦例如可以以其市售形式，例如以商标 AROMASIN 进行市售的形式给药。福美坦例如可以以其市售形式，例如以商标 LENTARON 进行市售的形式给药。法倔唑例如可以以其市售形式，例如以商标 AFEMA 进行市售的形式给药。阿那曲唑例如可以以其市售形式，例如以商标 ARIMIDEX 进行市售的形式给药。来曲唑例如可以以其市售形式，例如以商标 FEMARA 或 FEMAR 进行市售的形式给药。氨鲁米特例如可以以其市售形式，例如以商标 ORIMETEN 进行市售的形式给

药。包含芳香酶抑制剂形式的化疗剂的本发明的组合特别适用于治疗激素受体阳性的肿瘤，例如乳腺肿瘤。

本文所用的术语“抗雌激素药”涉及在雌激素受体水平上拮抗雌激素作用的化合物。该术语非限制性地包括他莫昔芬、氟维司群、雷洛昔芬和盐酸雷洛昔芬。他莫昔芬例如可以以其市售形式，例如以商标 NOLVADEX 进行市售的形式给药。盐酸雷洛昔芬例如可以以其市售形式，例如以商标 EVISTA 进行市售的形式给药。氟维司群可以如 US 4,659,516 中所公开的那样进行配制或者其例如可以以其市售形式，例如以商标 FASLODEX 进行市售的形式给药。包含抗雌激素药形式的化疗剂的本发明的组合特别适用于治疗雌激素受体阳性的肿瘤，例如乳腺肿瘤。

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

本文所用的术语“促性激素释放素激动剂”非限制性地包括阿巴瑞克、戈舍瑞林和乙酸戈舍瑞林。戈舍瑞林在 US 4,100,274 中进行了公开并且例如可以以其市售形式，例如以商标 ZOLADEX 进行市售的形式给药。阿巴瑞克例如可以如 US 5,843,901 中所公开的那样来进行配制。

本文所用的术语“拓扑异构酶 I 抑制剂”非限制性地包括托泊替康、gimatecan、依立替康、喜树碱以及其类似物、9-硝基喜树碱和大分子喜树碱轭合物 PNU-166148 (WO99/17804 中的化合物 A1)。依立替康例如可以以其市售形式，例如以商标 CAMPTOSAR 进行市售的形式给药。托泊替康例如可以以其市售形式，例如以商标 HYCAMTIN 进行市售的形式给药。

本文所用的术语“拓扑异构酶 II 抑制剂”非限制性地包括蒽环类药物如阿霉素(包括脂质体制剂，例如 CAELYX)、柔红霉素、表柔比星、伊达比星和奈莫柔比星、蒽醌类物质米托蒽醌和洛索蒽醌、以及鬼臼毒素(podophillotoxines)依托泊苷和替尼泊苷。依托泊苷例如可以以其市售形式，例如以商标 ETOPOPHOS 进行市售的形式给药。替尼泊苷例如可以以其市售形式，例如以商标 VM 26-BRISTOL 进行市售的形式给药。阿霉

素例如可以以其市售形式，例如以商标 ADRIBLASTIN 或 ADRIAMYCIN 进行市售的形式给药。表柔比星例如可以以其市售形式，例如以商标 FARMORUBICIN 进行市售的形式给药。伊达比星例如可以以其市售形式，例如以商标 ZAVEDOS 进行市售的形式给药。米托蒽醌例如可以以其市售形式，例如以商标 NOVANTRON 进行市售的形式给药。

术语“微管活化剂”涉及微管稳定剂、微管去稳定剂和微管聚合抑制剂，非限制性地包括紫杉烷类，例如紫杉醇和多西紫杉醇、长春碱类，例如长春碱，尤其是硫酸长春碱、长春新碱，尤其是硫酸长春新碱，和长春瑞滨、海绵内酯类(discodermolides)、秋水仙碱和埃坡霉素以及其衍生物，例如埃坡霉素 B 或其衍生物。紫杉醇例如可以以其市售形式，例如 TAXOL 进行市售的形式给药。多西紫杉醇例如可以以其市售形式，例如以商标 TAXOTERE 进行市售的形式给药。硫酸长春碱例如可以以其市售形式，例如以商标 VINBLASTIN R.P.进行市售的形式给药。硫酸长春新碱例如可以以其市售形式，例如以商标 FARMISTIN 进行市售的形式给药。海绵内酯例如可以如 US 5,010,099 中所公开的那样来获得。还包括在 WO 98/10121、US 6,194,181、WO 98/25929、WO 98/08849、WO 99/43653、WO 98/22461 和 WO 00/31247 中所公开的埃坡霉素衍生物。尤其优选的是埃坡霉素 A 和/或 B。

本文所用的术语“烷化剂”非限制性地包括环磷酰胺、异环磷酰胺、美法仑或亚硝基脲(BCNU 或 Gliadel)。环磷酰胺例如可以以其市售形式，例如以商标 CYCLOSTIN 进行市售的形式给药。异环磷酰胺例如可以以其市售形式，例如以商标 HOLOXAN 进行市售的形式给药。

术语“组蛋白脱乙酰基酶抑制剂”或“HDAC 抑制剂”涉及抑制组蛋白脱乙酰基酶并具有抗增殖活性的化合物。其包括在 WO 02/22577 中所公开的化合物，尤其是 N-羟基-3-[4-[[(2-羟基乙基)[2-(1H-吲哚-3-基)乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺、N-羟基-3-[4-[[[2-(2-甲基-1H-吲哚-3-基)-乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺以及其可药用的盐。其尤其是还包括辛二酰苯胺异羟肟酸(SAHA)。

术语“抗肿瘤抗代谢物”非限制性地包括 5-氟尿嘧啶(5-FU)；卡培他滨；吉西他滨；DNA 去甲基化剂，如 5-氮杂胞苷和地西他滨；甲氨蝶呤；依达曲沙；和叶酸拮抗剂如培美曲塞。卡培他滨例如可以以其市售形式，例如以商标 XELODA 进行市售的形式给药。吉西他滨例如可以以其市售形式，例如以商标 GEMZAR 进行市售的形式给药。还包括单克隆抗体曲妥单抗，其例如可以以其市售形式，例如以商标 HERCEPTIN 进行市售的形式给药。

本文所用的术语“铂化合物”非限制性地包括卡铂、顺铂和奥沙利铂。卡铂例如可以以其市售形式，例如以商标 CARBOPLAT 进行市售的形式给药。奥沙利铂例如可以以其市售形式，例如以商标 ELOXATIN 进行市售的形式给药。

本文所用的术语“靶向/降低蛋白或脂类激酶活性的化合物和其它抗血管生成的化合物”非限制性地包括：蛋白酪氨酸激酶和/或丝氨酸和/或苏氨酸激酶抑制剂或脂类激酶抑制剂，例如：

a)靶向、降低或抑制血小板衍生的生长因子受体(PDGFR)活性的化合物，如靶向、降低或抑制 PDGFR 活性的化合物，尤其是抑制 PDGF 受体的化合物，例如 N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物，例如伊马替尼(imatinib)、SU101、SU6668 和 GFB-111；

b)靶向、降低或抑制成纤维细胞生长因子受体(FGFR)活性的化合物；

c)靶向、降低或抑制胰岛素样生长因子 I 受体(IGF-IR)活性的化合物，尤其是抑制 IGF-IR 的化合物，如在 WO 02/092599 中所公开的化合物；

d)靶向、降低或抑制 Trk 受体酪氨酸激酶家族活性的化合物；

e)靶向、降低或抑制 Axl 受体酪氨酸激酶家族活性的化合物；

f)靶向、降低或抑制 c-Met 受体活性的化合物；

g)靶向、降低或抑制 c-Kit 受体酪氨酸激酶-(PDGFR 家族的一部分)活性的化合物，如靶向、降低或抑制 c-Kit 受体酪氨酸激酶家族活性的化合物，尤其是抑制 c-Kit 受体的化合物，例如伊马替尼；

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

i)靶向、降低或抑制蛋白激酶 C (PKC)成员和丝氨酸/苏氨酸激酶的 Raf 家族、MEK、SRC、JAK、FAK、PDK 和 Ras/MAPK 家族成员、或 PI(3)激酶家族、或 PI(3)-激酶相关性激酶家族、和/或细胞周期蛋白依赖性激酶家族(CDK)成员的活性的化合物，并且尤其是在 US 5,093,330 中所公开的星形孢菌素衍生物，例如米哚妥林；其它化合物的实例包括例如 UCN-01、沙芬戈、BAY 43-9006、苔藓抑素 1、哌立福辛；依莫福新；RO 318220 和 RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; 异喹啉(isochinoline)化合物如在 WO 00/09495 中所公开的化合物；FTI；PD184352 或 QAN697 (一种 P13K 抑制剂)；

j)靶向、降低或抑制蛋白酪氨酸激酶活性的化合物，如甲磺酸伊马替尼(GLIVEC/GLEEVEC)或酪氨酸磷酸化抑制剂(tyrphostin)。酪氨酸磷酸化抑制剂优选地是一种低分子量(Mr < 1500)化合物或其可药用的盐，尤其是选自亚苄基丙二腈类或 S-芳基苯丙二腈类或双底物(bisubstrate)喹啉类化合物，更尤其是任何选自 Tyrphostin A23/RG-50810; AG 99; Tyrphostin AG 213；Tyrphostin AG 1748；Tyrphostin AG 490；Tyrphostin B44；Tyrphostin B44(+)对映异构体；Tyrphostin AG 555；AG 494；Tyrphostin AG 556、AG957 和 adaphostin (4-{[(2,5-二羟基苯基)甲基]氨基}-苯甲酸金刚烷酯；NSC 680410, adaphostin)的化合物；和

k)靶向、降低或抑制受体酪氨酸激酶的表皮生长因子家族(均-或杂二聚体形式的 EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4)活性的化合物，如靶向、降低或抑制表皮生长因子受体家族活性的化合物尤其是抑制 EGF 受体酪氨酸激酶家族成员，例如 EGF 受体、ErbB2、ErbB3 和 ErbB4 或者和 EGF 或与 EGF 有关的配体结合的化合物、蛋白或抗体，并且特别是在 WO 97/02266 中一般和具体公开的化合物、蛋白或单克隆抗体，例如实施例 39

的化合物，或者是在 EP 0 564 409、WO 99/03854、EP 0520722、EP 0 566 226、EP 0 787 722、EP 0 837 063、US 5,747,498、WO 98/10767、WO 97/30034、WO 97/49688、WO 97/38983 并且尤其是在 WO 96/30347 (例如被称为 CP 358774 的化合物)、WO 96/33980 (例如化合物 ZD 1839)和 WO 95/03283 (例如化合物 ZM105180)中所公开的化合物、蛋白或单克隆抗体；例如曲妥单抗(HerpetinR)、西妥昔单抗、Iressa、erlotinib (Tarceva(TM))、CI-1033、EKB-569、GW-2016、E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3 或 E7.6.3，和在 WO 03/013541 中公开的 7H-吡咯并-[2,3-d]嘧啶衍生物。

其他抗血管生成的化合物包括具有另外的活性机制(例如与蛋白或脂类激酶的抑制无关)的化合物，例如沙利度胺(THALOMID)和 TNP-470。

靶向、降低或抑制蛋白或脂类磷酸酶活性的化合物有例如磷酸酶 1、磷酸酶 2A、PTEN 或 CDC25 抑制剂，例如冈田酸或其衍生物。

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

本文所用的术语“环氧合酶抑制剂”非限制性地包括例如 Cox-2 抑制剂、5-烷基取代的 2-芳基氨基苯基乙酸及其衍生物，如塞来考昔(CELEBREX)、罗非考昔(VIOXX)、艾托考昔、伐地考昔或 5-烷基-2-芳基氨基苯基乙酸，例如 5-甲基-2-(2'-氯-6'-氟苯胺基)苯乙酸、鲁米考昔(lumiracoxib))。

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

本文所用的术语“双膦酸类”非限制性地包括依替膦酸(etridonic)、氯膦酸、替鲁膦酸、帕米膦酸、阿仑膦酸、伊班膦酸、利塞膦酸和唑来膦酸。“依替膦酸(Etridonic acid)”例如可以以其市售形式，例如以商标 DIDRONEL 进行市售的形式给药。“氯膦酸”例如可以以其市售形式，例如以商标 BONEFOS 进行市售的形式给药。“替鲁膦酸”例如可以以其

市售形式，例如以商标 SKELID 进行市售的形式给药。“帕米膦酸”例如可以以其市售形式，例如以商标 AREDIA™ 进行市售的形式给药。“阿仑膦酸”例如可以以其市售形式，例如以商标 FOSAMAX 进行市售的形式给药。“伊班膦酸”例如可以以其市售形式，例如以商标 BONDRANAT 进行市售的形式给药。“利塞膦酸”例如可以以其市售形式，例如以商标 ACTONEL 进行市售的形式给药。“唑来膦酸”例如可以以其市售形式，例如以商标 ZOMETA 进行市售的形式给药。

本文所用的术语“类肝素酶抑制剂”指的是靶向、降低或抑制硫酸肝素降解的化合物。该术语非限制性地包括 PI-88。

本文所用的术语“生物学响应调节剂”指的是淋巴因子或干扰素类物质，例如干扰素 γ。

本文所用的术语“Ras 致癌基因同种型抑制剂”，例如 H-Ras、K-Ras、或 N-Ras 指的是靶向、降低或抑制 Ras 的致癌活性的化合物例如“法尼基转移酶抑制剂”例如 L-744832、DK8G557 或 R115777 (Zarnestra)。

本文所用的术语“端粒酶抑制剂”指的是靶向、降低或抑制端粒酶活性的化合物。靶向、降低或抑制端粒酶活性的化合物尤其是抑制端粒酶受体的化合物，例如 telomestatin。

本文所用的术语“蛋氨酸氨基肽酶抑制剂”指的是靶向、降低或抑制蛋氨酸氨基肽酶活性的化合物。靶向、降低或抑制蛋氨酸氨基肽酶活性的化合物例如是 bengamide 或其衍生物。

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

本文所用的术语“基质金属蛋白酶抑制剂”或(“MMP 抑制剂”)非限制性地包括胶原拟肽(peptidomimetic)和非拟肽(nonpeptidomimetic)抑制剂、四环素衍生物，例如异羟肟酸拟肽抑制剂巴马司他以及其可口服利用的类似物马立马司他(BB-2516)、普啉司他(AG3340)、metastat (NSC 683551) BMS-279251、BAY 12-9566、TAA211、MMI270B 或 AAJ996。

本文所用的术语“用于治疗血液恶性病的药物”非限制性地包括 FMS-样酪氨酸激酶抑制剂例如靶向、降低或抑制 Flt-3 活性的化合物；干扰素、1-b-D-阿拉伯呋喃糖基胞嘧啶(ara-c)和 bisulfan；以及 ALK 抑制剂例如靶向、降低或抑制间变性淋巴瘤酶的化合物。

术语“靶向、降低或抑制 Flt-3 活性的化合物”尤其是抑制 Flt-3 的化合物、蛋白或抗体，例如 PKC412、米哚妥林、星形孢菌素衍生物、SU 11248 和 MLN518。

本文所用的术语“HSP90 抑制剂”非限制性地包括靶向、降低或抑制 HSP90 的固有 ATP 酶活性的化合物；以及通过泛素蛋白酶体途径降解、靶向、降低或抑制 HSP90 client 蛋白的化合物。靶向、降低或抑制 HSP90 的固有 ATP 酶活性的化合物尤其是抑制 HSP90 的 ATP 酶活性的化合物、蛋白或抗体例如 17-烯丙基氨基,17-去甲氧基格尔德霉素(17AAG)、格尔德霉素衍生物；其他格尔德霉素相关性化合物；根赤壳菌素和 HDAC 抑制剂。

本文所用的术语“抗增殖抗体”非限制性地包括曲妥单抗(Herceptin™)、曲妥单抗-DM1、贝伐单抗(Avastin™)、利妥昔单抗(Rituxan®)、PRO64553 (抗-CD40)和 2C4 抗体。抗体指的是例如完整的单克隆抗体、多克隆抗体、由至少 2 个完整的抗体形成的多特异性抗体、和抗体片段(只要其表现出所需的生物学活性即可)。

对于急性髓性白血病(AML)的治疗而言，可以将式 I 化合物与标准的白血病疗法联合使用，尤其是与用于治疗 AML 的治疗联用。式 I 的化合物特别是可以与例如法尼基转移酶抑制剂和/或用于治疗 AML 的其它药物如柔红霉素、多柔比星、Ara-C、VP-16、替尼泊苷、米托蒽醌、伊达比星、碳铂和 PKC412 联合给药。

用代码、属名或商品名确定的活性剂的结构可以得自标准纲要“默克索引(The Merck Index)”的现行版本或数据库，例如 Patents International (例如 IMS World Publications)。

可以与式 I 化合物联用的上述化合物可以根据本领域中所描述的方法如上面所列举的文献中所述的方法来进行制备和给药。

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

式 I 的化合物特别是可以用作放射致敏剂，尤其是可用于治疗对放疗的敏感性差的肿瘤。

“组合”是指在一个剂量单位形式中的固定组合，或者其中式 I 的化合物和联合伴侣可以在同一时间独立给药或者在一定的时间间隔(尤其是使得所述的组合伴侣表现出协同例如增效作用)内分别给药的用于联合给药的各部分的试剂盒、或者其任何组合。

实施例

用下面的实施例来对本发明进行非限制性说明:

溶剂的比例，例如洗脱剂或溶剂混合物中的溶剂比例是以体积/体积(v/v)或体积百分比的形式给出的。温度是以℃为单位进行测量的。除非特别说明，否则该反应是在室温下进行的。表示各物质移动的距离与洗脱剂前沿移动的距离之间的比例的 R_f 值是用各自指定的溶剂系统通过薄层色谱法在硅胶薄层板(Merck, Darmstadt, 德国)上测得的。

当提及 HPLC 分析时，HPLC 条件如下:

柱: (70 x 4.0 mm) HPLC 柱 CC 70/4 Nucleosil 100-3 C18 (3μM 的平均粒度，使用用十八烷基硅烷共价衍生的硅胶, Macherey & Nagel, Düren, 德国)。用 215nm 下的 UV 吸收进行检测。保留时间(t_R)是以分钟为单位给出的。流速:1 ml/min。

梯度: 20％ → 100％位于 b)中的 a)，5 min + 1 min 100％ a)。a): 乙腈 + 0.1％ TFA; b): 水 + 0.1％ TFA。

其它 HPLC 条件:

HPLC (GRAD3):

柱: 用反相材料 C18-Nucleosil 填充的(250 x 4.6 mm) (5μM 的平均粒度，使用用十八烷基硅烷共价衍生的硅胶, Macherey & Nagel, Düren, 德国)。用 215nm 下的 UV 吸收进行检测。保留时间(t_R)是以分钟为单位给出

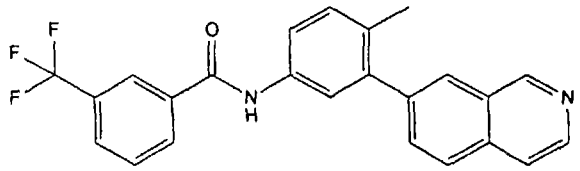
的。流速:1 ml/min。

梯度: 5% → 40%位于 b)中的 a)，7.5 min + 7 min 40% a)。a): 乙腈 + 0.1% TFA; b): 水 + 0.1% TFA。

所用的缩写具有下面的定义:

cone.	浓的
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
MS-ES	质谱(电子喷射)
h	小时
Me	甲基
min	分钟
mL	毫升(s)
m.p.	熔点
RT	室温
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃(用 Na/二苯甲酮蒸馏的)
TLC	薄层色谱
t_R	保留时间

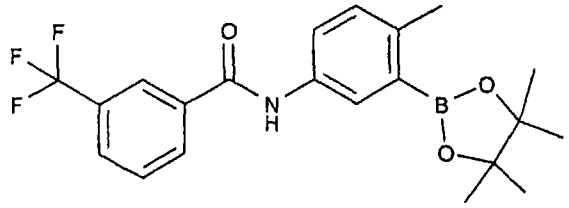
实施例 1:N-(3-异喹啉-7-基-4-甲基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺



向 N-[4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺(1.74 g, 4.3 mmol)和三氟-甲磺酸异喹啉-7-基酯(1.081 g, 3.9 mmol)在 28 mL 无水二恶烷中的溶液中加入 1.23 g (5.79 mmol)磷酸钾并通过用氮气流缓慢地向该混悬液中鼓泡15分钟来将该溶液脱气。在加入 0.232 g (0.33 mmol)四-(三苯基膦)钯后，将该混合物加热 10 h 至 90℃。再次向其中加入相同数量的催化剂和磷酸钾，然后将该混合物在

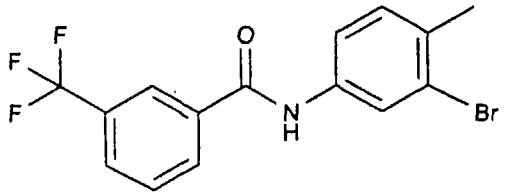
90℃下搅拌 17 h。将该反应混合物冷却，用 Hyflo Super Cel®(Fluka, Buchs, 瑞士)过滤并将残余物用二恶烷进行洗涤。将所合并的二恶烷溶液蒸发并将褐色的残余物用使用 120g 硅胶柱色谱的在 Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.)装置上进行的色谱法进行纯化。使用叔-丁基-甲基醚/己烷 1 :1 至 4:1 的梯度。将纯的级分合并、蒸发，得到粉红色泡沫形式的标题化合物; R_f (叔-丁基-甲基醚)= 0.32; HPLC t_R = 3.24 min; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 407。

步骤 1.1: N-[4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺



向 5.0 g (14 mmol) N-(3-溴-4-甲基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺和 3.42g (34.5 mmol)乙酸钾在 50 mL THF 中的混合物中用氮气鼓泡约 20 分钟。在加入 4.06 mg (16 mmol)二-(频那醇基(pinacolato))-二硼后，向其中加入 6mol% 1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(700 mg, 0.8 mmol)并将所得的混合物在回流下加热 18 h。然后，将该反应混合物冷却至 RT 并用乙酸乙酯进行稀释。在将该混合物用浓氯化钠溶液进行洗涤后，将乙酸乙酯相用硫酸钠进行干燥并对其进行蒸发。将该粗品用快速柱色谱进行纯化，用二氯甲烷作为溶剂。得到无色固体形式的标题化合物; m.p. 148-152℃; R_f (二氯甲烷)= 0.36; HPLC t_R = 4.82 min; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 406。

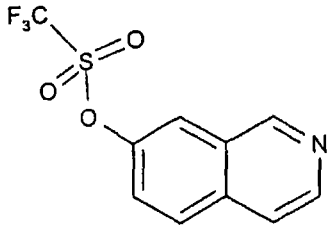
步骤 1.2: N-(3-溴-4-甲基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺



在室温下，通过滴加 12.2 mL (78 mmol)三乙胺，然后滴加 7.8 g (42.9

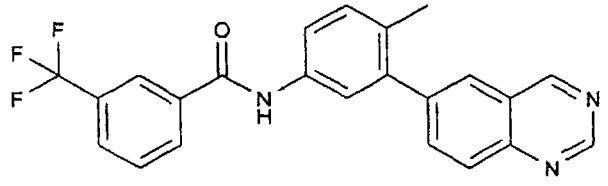
mmol) 3-溴-4-甲基-苯胺来对 5.8 mL (39 mmol) 3-三氟甲基-苯甲酰氯在80mL 乙腈中的溶液进行处理。在缓慢加入 3-三氟甲基-苯胺期间，其温度升至约 30℃。将该混合物在室温下搅拌 10 h，然后将其冷却至 0℃。向其中加入水(100 mL)并将所得的沉淀滤出，用水洗涤并对其进行干燥。将该固体混悬于己烷中并将其搅拌几分钟，再次对其进行过滤和干燥，得到无色固体形式的标题化合物; m.p. 153-155℃; HPLC t_R = 4.54 min。

步骤 1.3: 三氟-甲磺酸异喹啉-7-基酯



将 5.8 g (0.04 mol) 7-羟基喹啉和 6.68 ml (0.048 mol)三乙胺在 100 mL 二氯甲烷中的溶液在冰浴上进行冷却并通过在 30 分钟内滴加 7.26 mL (0.044 mol)三氟磺酸酐来对其进行处理。在完全加入后，除去冷却浴并将该深色的混悬液在 RT 下搅拌 1.5 h。将该反应混合物倾倒到 100 mL 冰水中并将该二相混合物用 Hyflo Super Cel® (以硅藻土为基础的助滤剂; 得自 Fluka, Buchs, 瑞士)进行过滤。将有机层分离出来并用 50 mL 10％柠檬酸、50 mL 盐水对其进行洗涤，用硫酸钠进行干燥并将其蒸发，得到一种褐色树脂状物质。将其用快速柱色谱进行纯化，用二氯甲烷/乙酸乙酯 100:2.5 至 100:5 进行洗脱。将纯的级分合并、蒸发，得到一种橙色的油状物。HPLC t_R = 2.35 min; R_f (叔-丁基-甲基醚)= 0.38; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 278。

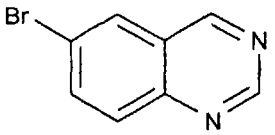
实施例 2: N-(4-甲基-3-喹唑啉-6-基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺



将 N-[4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯

基]-3-三-氟甲基-苯甲酰胺(0.456 g, 1.125 mmol)和 6-溴-喹唑啉(0.157 g, 0.75 mmol)在 3 mL 甲苯和 0.375 mL 乙醇中的混合物用 0.75 mL 2M 的碳酸钠溶液进行处理并通过向该混合物中用氮气鼓泡 5 分钟来将所得的混合物脱气。在加入乙酸钯(0.0075 g, 0.034 mmol)和三苯基膦(0.0293 g, 0.117 mmol)后，将该混合物在 90℃下搅拌 2 h。再次向其中加入相同数量的乙酸钯和三苯基膦并将该混合物在 90℃下搅拌 6 h。将该反应混合物冷却并将其加入到 10 mL 乙酸乙酯和 4 mL 水中。将该二相混合物用 Hyflo Super Cel® (Fluka, Buchs, 瑞士)过滤，将有机层分离出来，用硫酸钠进行干燥并将其蒸发，得到一种褐色的树脂状物质。将该粗品用使用位于 Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.)装置上的 40g 硅胶柱的色谱法进行纯化。使用二氯甲烷/甲醇 100:1 至 100:15 的梯度。将富集的级分用使用 40g 硅胶柱的相同系统再次用色谱法进行纯化，用叔-丁基-甲基醚作为溶剂。将纯的级分合并、蒸发，得到黄褐色泡沫形式的标题化合物; R_f(二氯甲烷/乙醇 9:1)= 0.56; HPLC t_R = 3.23 min; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 408。

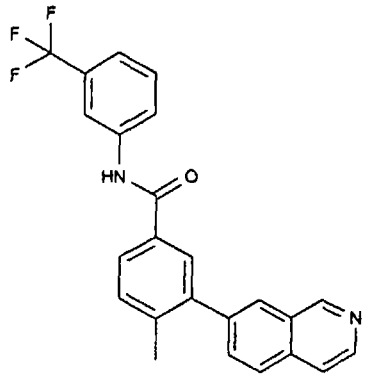
步骤 2.1: 6-溴-喹唑啉



将三氟乙酸(10 mL)放置在一个配有温度计和机械搅拌器的反应容器中。在 20℃下，向其中加入喹唑啉(2.6 g, 0.020 mol)，然后向其中加入 3.4 mL 96％硫酸。然后，分 5 份向其中加入 N-溴琥珀酰亚胺(4.8 g, 0.027 mol)，加入的间隔为 30 分钟。在完全加入后，将该黄色的混合物在 RT 下搅拌 17 h。在旋转蒸发器(rotavap)上除去三氟乙酸并将残余物倾倒到 20g 碎冰上。通过加入 30％氢氧化钠溶液将该混合物的 pH 调至约 8-9。将所得的混悬液用 40mL 乙酸乙酯稀释并对其进行过滤。将有机层分离出来并将水相用 20mL 乙酸乙酯进行萃取。将所合并的乙酸乙酯萃取物用硫酸钠进行干燥并对其进行蒸发。将残余物用快速柱色谱进行处理，用乙酸乙酯/己烷 1 :3

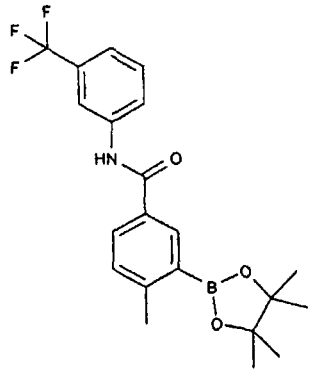
至 1 :2 进行洗脱，得到无色晶体形式的标题化合物，m.p. 155-156℃；HPLC t_R = 1.29 min; R_f(乙酸乙酯/己烷 3:2)= 0.36; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 210.9。

实施例 3: 3-异喹啉-7-基-4-甲基-N-(3-三氟甲基-苯基)-苯甲酰胺



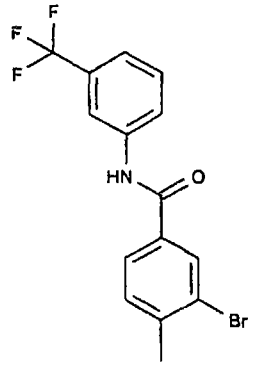
用 4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-N-(3-三氟甲基-苯基)-苯甲酰胺作为起始材料，使用与实施例 1 中所述操作相同的操作，只是不需要第二次加入催化剂。得到无色固体形式的标题化合物；m.p. 189-191℃；HPLC t_R = 3.30 min; R_f (乙酸乙酯/二氯甲烷 1:4)= 0.21; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 407。

步骤 3.1: 4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-N-(3-三氟甲基-苯基)-苯甲酰胺



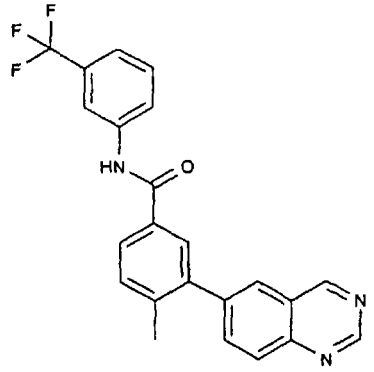
使用与实施例 1，步骤 1.1 所述操作相同的操作，只是用 3-溴-4-甲基-N-(3-三氟甲基-苯基)-苯甲酰胺作为原料。反应时间为 8h。得到黄褐色固体形式的标题化合物；m.p. 157-159℃；R_f (二氯甲烷)= 0.36; HPLC t_R = 4.93 min; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 406。

步骤 3.2: 3-溴-4-甲基-N-(3-三氟甲基-苯基)-苯甲酰胺



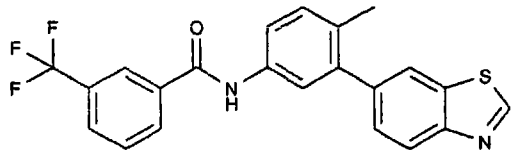
在 RT 下，通过滴加 12.6 g (120 mmol)三乙胺，然后滴加 8.3 mL (66mmol) 3-三氟甲基-苯胺来对 14 g (60 mmol) 3-溴-4-甲基-苯甲酰氯在 120 mL 乙腈中的溶液进行处理。在缓慢加入 3-三氟甲基-苯胺期间，其温度升至约 35℃。将该混合物在室温下搅拌 5 h，然后用乙酸乙酯进行稀释。将所得的混合物依次用饱和碳酸氢钠溶液、1N 盐酸和盐水进行洗涤，然后用硫酸钠进行干燥。将溶剂蒸发，得到一种褐色的油状物，将其用乙醚/石油醚结晶，得到无色固体形式的标题化合物; m.p. 157-158℃; HPLC t_R = 4.63 min; R_f(二氯甲烷) = 0.75。

实施例 4: 4-甲基-3-喹唑啉-6-基-N-(3-三氟甲基-苯基)-苯甲酰胺



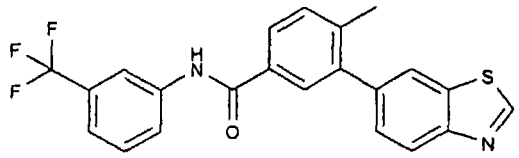
使用实施例 3.1 的标题化合物作为起始材料，使用与实施例 2 所述操作相同的操作，只是不需要第二次加入催化剂。得到无色泡沫形式的标题化合物; HPLC t_R = 3.31 min; R_f(叔-丁基-甲基醚)= 0.21 ; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 408。

实施例 5: N-(3-苯并噻唑-6-基-4-甲基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺



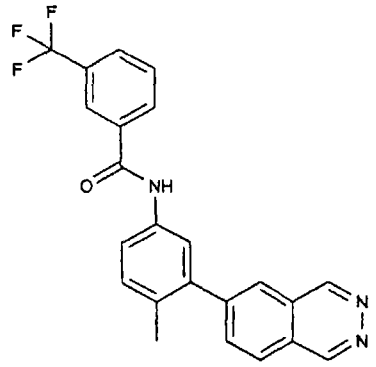
用 6-溴-苯并噻唑作为起始材料，使用与实施例 2 所述操作相同的操作，只是不需要第二次加入催化剂。反应时间为 2 h，用快速柱色谱进行纯化。得到无色固体形式的标题化合物; m.p. 94-96℃; HPLC t_R = 4.58 min; R_f (二氯甲烷/乙醇 98:2)= 0.3; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 413。

实施例 6: 3-苯并噻唑-6-基-4-甲基-N-(3-三氟甲基-苯基)-苯甲酰胺



用 6-溴-苯并噻唑和实施例 3.1 的标题化合物作为起始材料，使用与实施例 2 所述操作相同的操作，只是不需要第二次加入催化剂。反应时间为 3 h。得到无色固体形式的标题化合物; m.p. 102-104℃; HPLC t_R = 4.66 min; R_f (二氯甲烷/乙醇 98:2)= 0.3; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 413。

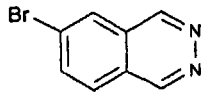
实施例 7: N-(4-甲基-3-酞嗪-6-基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺



使用与实施例 2 所述操作相同的操作，只是不需要第二次加入催化剂。反应时间为 3 h。得到无色固体形式的标题化合物; m.p. 205-206℃; HPLC t_R = 3.34 min; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 408。

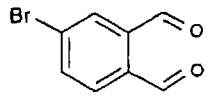
起始材料的制备如下:

步骤 7.1: 6-溴-酞嗪



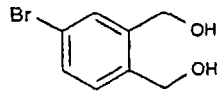
在 0℃和氮气下，在 40 分钟内将 1.0 g (4.7 mmol) 4-溴-苯-1,2-二醛在 4 mL 乙醇和 4 mL 二氯甲烷中的溶液滴加到水合肼(0.684 mL, 14.1 mmol)在 4.7 mL 乙醇中的溶液中。将所得的混悬液在 0℃下搅拌 1 h，然后蒸发掉溶剂。将该晶状物质与 20 mL 甲苯一起进行搅拌并再次蒸发掉溶剂。用二氯甲烷重复这种操作。在结束时，将产物在 60℃下真空干燥 8 h，得到无色晶体形式的标题化合物: m.p. 140-143℃, HPLC t_R = 1.49 min; ME-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 210.9。

步骤 7.2: 4-溴-苯-1,2-二醛



标题化合物是通过将(4-溴-2-羟基甲基-苯基)-甲醇按照 O. Farooq, Synthesis 10, 1035-1037 (1994)的方法进行 Swem 氧化来合成的，为浅黄色晶体: m.p. 97-100℃, MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 210.9 + 212.9。

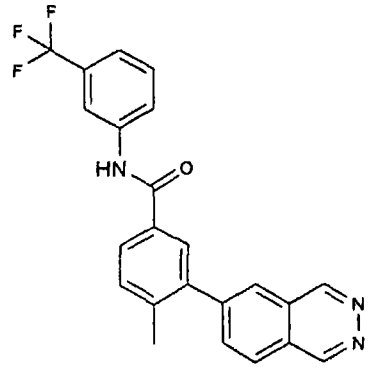
步骤 7.3: 3-(4-溴-2-羟基甲基-苯基)甲醇



在 0℃下，向 3 g (12.2 mmol) 4-溴-邻苯二甲酸在 24 mL 1,2-二甲氧基乙烷中的溶液中分 10 份加入 1.394 g (36.8 mmol)硼氢化钠。在将其搅拌 15 min 后，在 10 min 内向其中加入 4.61 mL (36.5 mmol)三氟化硼合乙醚在 8mL 1,2-二甲氧基乙烷中的溶液。在将其在 0℃下搅拌 10 min 后，使该混合物加温至室温并将其继续搅拌 2h。然后，将该反应混合物缓慢加入到 40g 碎冰上并将该水性混合物与乙酸乙酯一起进行蒸发。将所合并的乙酸乙酯萃取物用水和盐水进行洗涤，用硫酸钠干燥并对其进行蒸发。将残余的黄

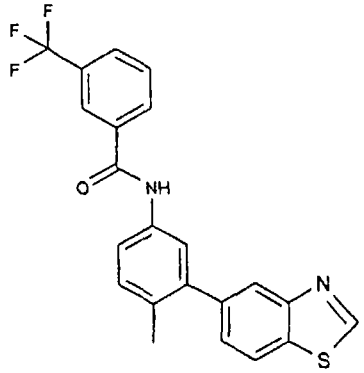
色油状物(粗品)用使用位于 Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.)色谱装置上的 120g 硅胶柱的色谱法进行纯化。使用二氯甲烷/乙酸乙酯 0→50% 乙酸乙酯的梯度。得到油状物形式的标题化合物，其在静置时结晶：m.p. 79-81℃, HPLC t_R = 1.94 min, MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 214 + 216。

实施例 8: 4-甲基-3-酞嗪-6-基-N-(3-三氟甲基-苯基)-苯甲酰胺



使用与实施例 7 所述操作相同的操作。标题化合物：m.p. 270-272℃; HPLC t_R = 3.43 min; R_f(二氯甲烷/乙醇)= 0.32; MS-ES$^+$$(M+H)^+$ = 408。

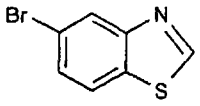
实施例 9: N-(3-苯并噻唑-5-基-4-甲基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺



使用与实施例 2 所述操作相同的操作，用 5-溴-苯并噻唑作为原料。反应时间共计 4 h。得到无色固体形式的标题化合物。M. p. 90-93℃, HPLC t_R = 4.54 min; R_f(二氯甲烷(乙醇)= 0.30; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 413。

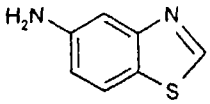
所述起始材料的制备如下：

步骤 9.1: 5-溴-苯并噻唑



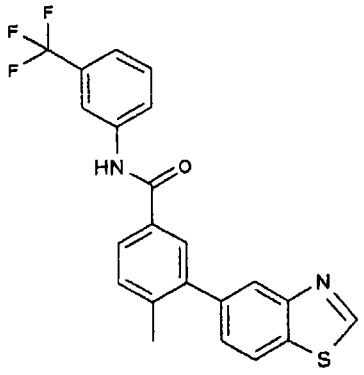
在0℃下，通过缓慢加入1.19 g (0,0195 mmol)亚硝酸钠的11 mL水溶液而对位于18 mL 35％氢溴酸溶液中的4-氨基-苯并噻唑(3.0 g, 0.02 mol)进行重氮化。在将其在0℃下搅拌1 h后，在0℃下将该褐色的溶液滴加到3.3 g (0.023 mol) CuBr在45 mL 35％氢溴酸溶液中的深色溶液中。将该反应混合物在0℃下搅拌0.5 h，在RT下搅拌2 h，然后在90℃下搅拌2h。将该混合物冷却至室温并将其倾倒到20g碎冰上。向该混合物中加入浓氨水以使其为碱性，然后将其用乙酸乙酯进行萃取。将有机层合并，用盐水进行洗涤，用硫酸钠干燥并对其进行蒸发。将残余物用硅胶快速柱色谱进行纯化，用二氯甲烷/石油醚作为洗脱剂。得到固体形式的标题化合物：m.p. 104-106℃, HPLC t_R = 3.44 min; R_f(二氯甲烷/石油醚)= 0.30。

步骤9.2: 5-氨基-苯并噻唑



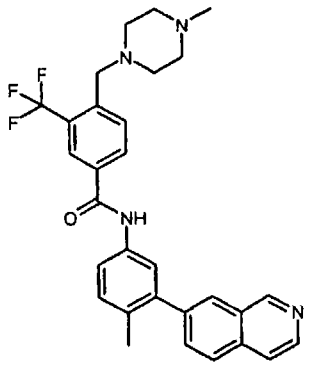
将溶解于160 mL甲醇和160 mL THF中的进行了纯化的5-硝基-苯并噻唑(7.2 g, 0.04 mol, 见 WO 98/23612, 实施例7A)在存在1.6 g Pd/C (10％; Engelhard 4505)的情况下进行氢化。将催化剂滤出，将滤液浓缩并将残余的油状物用硅胶快速柱色谱进行纯化，用二氯甲醇/甲醇97:3作为洗脱剂。得到无色固体形式的标题化合物：m.p. 76-78℃, HPLC t_R = 0.76 min; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 151 ; R_f(二氯甲烷/甲醇 97:3)= 0.76。

实施例10: 3-苯并噻唑-5-基-4-甲基-N-(3-三氟甲基苯基)苯甲酰胺



使用与实施例 9 所述操作相同的操作。标题化合物：m.p. 200-202℃，HPLC t_R = 4.62 min; R_f(二氯甲烷/乙醇 98:2)= 0.30; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 413。

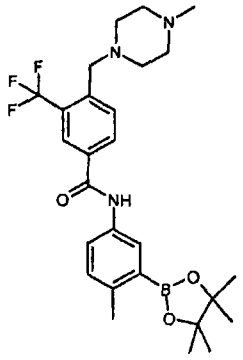
实施例 11: N-(3-异喹啉-7-基-4-甲基-苯基)-4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺



将 0.162 g (0.584 mmol)三氟-甲磺酸异喹啉-7-基酯(步骤 1.3)和 0.362 g (0.4897 mmol) 4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-N-[4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺在 4.2mL 二恶烷中的溶液用 0.184 g (0.867 mmol)磷酸钾进行处理。缓慢向所得的混悬液中通入 15 分钟氮气流，将该混合物用 0.035 g (0.03 mmol)四(三苯基膦)钯进行处理，然后将其在 90℃下搅拌 4 h。再向其中加入 0.035 g (0.03 mmol)所述的催化剂并将其在 90℃下继续搅拌 15 h。将该混合物冷却，过滤并将滤液浓缩。将残余物用使用位于 Combi-Flash Companion^{TM}(Isco Inc.)装置上的 40g 硅胶柱的色谱法进行纯化。使用二氯甲烷/甲醇(0 →15% 甲醇)的梯度。将纯的级分合并、蒸发，得到黄褐色泡沫形式的标题化合物; R_f(二氯甲烷/

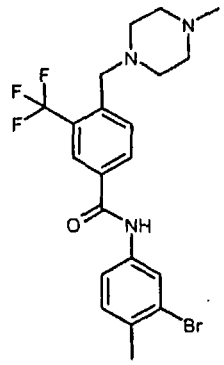
甲醇 9:1)= 0.23; HPLC t_R = 2.47 min; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 519。

步骤 11.1: 4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-N-[4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺



标题化合物是按照与步骤1.1所述操作相同的操作并用N-(3-溴-4-甲基-苯基)-4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺作为起始材料来进行合成的。得到黄褐色泡沫形式的标题化合物; R_f (二氯甲烷/甲醇/浓氨水 350:50:1)= 0.88; HPLC t_R = 3.70 min; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 518。

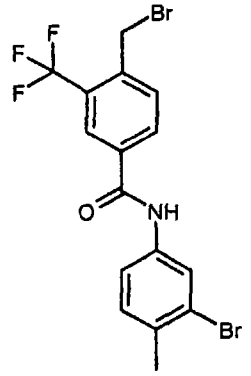
步骤 11.2: N-(3-溴-4-甲基-苯基)-4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺



将 4.51 g (0.01 mol) 4-溴甲基-N-(3-溴-4-甲基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺在 50mL 丙酮中的溶液冷却至 10℃并用 2.76 g (0.02 mol)碳酸钾和 1.33mL (0.012 mol) 1-甲基哌嗪对其进行处理。将该混合物在室温下搅拌 4 小时，过滤并将滤液蒸发。将残余物溶解于二氯甲烷(50 mL)中并用水、饱和碳酸氢钠溶液和水对其进行洗涤，用硫酸钠进行干燥。将溶剂蒸发，得到黄褐色泡沫形式的标题化合物纯品: R_f (乙酸乙酯/甲醇 8:2)= 0.16;

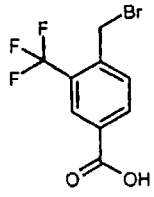
HPLC t_R = 3.39 min; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 470, 472。

步骤 11.3: 4-溴甲基-N-(3-溴-4-甲基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺



将在 120 mL THF 中包含 13.95 g (0.0493 mol) 4-溴甲基-3-三氟甲基-苯甲酸、9.17 g (0.0493 mol) 3-溴-4-甲基苯胺和 7.56 g (0.0493 mol) 1-羟基-苯并三唑的溶液冷却至 0℃并通过在 0℃下在 20 分钟内向其中滴加 11.18 g (0.052 mol) N,N-二环己基碳二亚胺在 40 mL THF 中的溶液来对其进行处理。在 45 分钟后，除去冷却浴并将该混合物在室温下再搅拌一小时。将所得的混悬液过滤并将二环己基-脲用少量 THF 进行洗涤。将滤液蒸发至干。将残余物用硅胶快速柱色谱进行纯化，首先用 2.5: 100，然后用 15: 100 的乙酸乙酯/己烷 15:100 作为洗脱剂。将纯的级分合并、蒸发，得到晶状的标题化合物: m.p. 153-154℃; R_f(乙酸乙酯/己烷 1 :1)= 0.63; HPLC t_R = 4.72 min; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 450, 452。

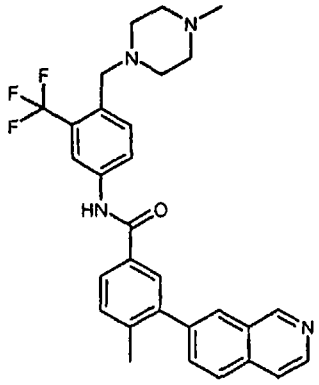
步骤 11.4: 4-溴甲基-3-三氟甲基-苯甲酸



将在 500 mL 四氯甲烷中包含 16.33 g (0.08 mol) 4-甲基-3-(三氟甲基)-苯甲酸、17.08 g (0.096 mol) N-溴琥珀酰亚胺和 0.96 g (0.003 mol)过氧化二苯甲酰的混悬液在回流下加热并用 125 W 灯照射 1.5 h。将该混合物冷却至 10℃，过滤并将滤液浓缩至约 50 mL。将固体滤出，用少量冷四氯甲烷洗

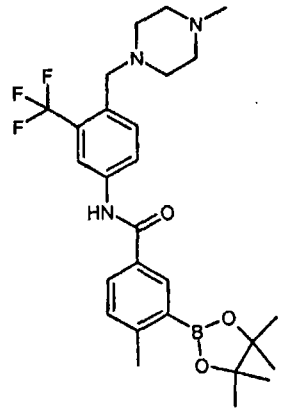
涤并对其进行干燥。标题化合物在不进行进一步纯化的情况下使用：**mp. 136-140℃; HPLC t_R = 3.40 min**。

实施例 12: 3-异喹啉-7-基-4-甲基-N-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-苯甲酰胺



标题化合物是按照与实施例 11 所述操作相同的操作并用 4-甲基-N-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯甲酰胺作为起始材料来进行合成的。得到黄褐色泡沫形式的标题化合物; R_f (二氯甲烷/甲醇 9:1)= 0.10; HPLC t_R = 2.34 min; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 519。

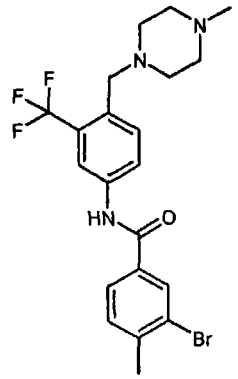
步骤 12.1: 4-甲基-N-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯甲酰胺



标题化合物是按照与步骤 11.1 所述操作相同的操作并用 3-溴-4-甲基-N-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-苯甲酰胺作为起始材料来

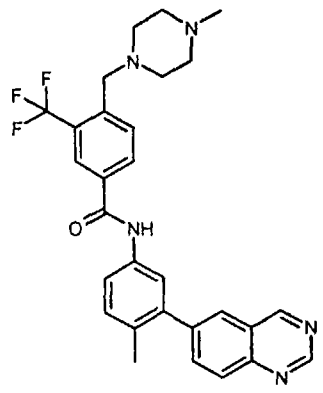
进行合成的。得到黄褐色泡沫形式的标题化合物; R_f(二氯甲烷/乙醇 9:1)= 0.1 ; HPLC t_R = 3.57 min; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 518。

步骤 12.2: 3-溴-4-甲基-N-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-苯甲酰胺



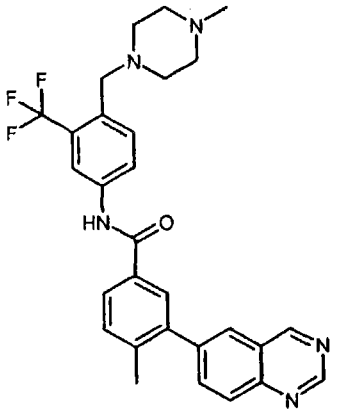
在 10℃下，向 6.1 g (0.025 mol) 3-溴-4-甲基苯甲酰氯在 50 mL 乙腈中的溶液中加入 7 mL (0.05 mol)三乙胺，然后向其中滴加 4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基胺在 50 mL 乙腈中的溶液(放热反应)。将该褐色混悬液在室温下搅拌 5 h，然后使之静置过夜。向其中加入乙酸乙酯并将该溶液用饱和碳酸氢钠溶液和盐水进行洗涤，用硫酸钠进行干燥并对其进行蒸发。用硅胶快速柱色谱进行纯化，用包含 1％浓氨水的二氯甲烷/乙醇 93:7 进行洗脱，得到标题产物纯品: R_f(含1％浓氨水的二氯甲烷/乙醇 93:7) = 0.4; HPLC t_R = 3.14 min; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 470, 472。

实施例 13: 4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-N-(4-甲基-3-喹唑啉-6-基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺



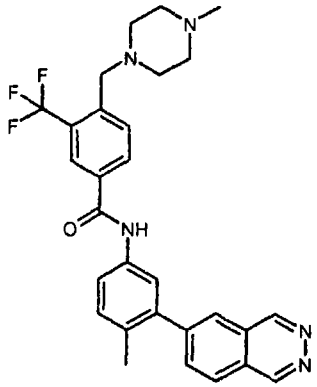
向包含 0.3 g (0.406 mmol) 4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-N-[4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺、0.084 g (0.402 mmol) 6-溴-喹唑啉、1.6 mL 甲苯、0.2 mL 乙醇和 0.4mL 2M 碳酸钠溶液的混合物中通入 10 分钟氮气。然后，将该混合物在氮气下用 4 mg (0.0178 mmol)乙酸钯和 15.6 mg (0.0595 mmol)三苯基膦进行处理并将其在 90℃下加热 4 h。将该深色的混合物用 5 mL 乙酸乙酯进行处理并分离出有机相。向该有机溶液中加入 1.6 g 硅胶，然后除去溶剂。将涂覆在硅胶上的粗品用使用位于 Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.)装置上的 40g 硅胶柱的色谱法进行纯化。使用二氯甲烷/乙醇(0→25% 乙醇)的梯度。将纯的级分合并、蒸发，得到黄褐色泡沫形式的标题化合物; R_f(二氯甲烷/乙醇 9:1)= 0.07; HPLC t_R = 2.48 min; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 520。

实施例 14: 4-甲基-N-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-3-喹唑啉-6-基-苯甲酰胺



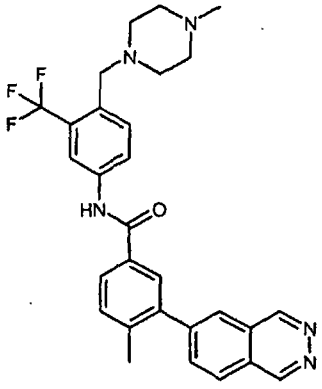
标题化合物是按照与实施例 13 所述操作相同的操作并用 4-甲基-N-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯甲酰胺和 6-溴-喹唑啉作为起始材料来进行合成的。得到黄褐色泡沫形式的标题化合物; R_f (二氯甲烷/甲醇 9:1)= 0.18; HPLC t_R = 2.36 min; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 520。

实施例 15: N-(4-甲基-3-酞嗪-6-基-苯基)-4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺



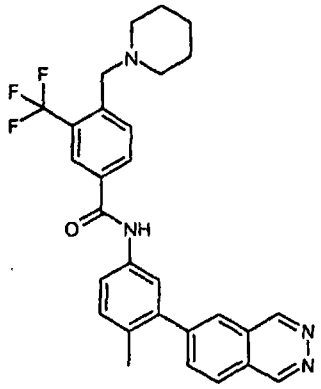
标题化合物是按照与实施例 13 所述操作相同的操作并用 4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-N-[4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺和 6-溴酞嗪作为起始材料来进行合成的。得到无色晶体形式的标题化合物; m.p. 204-208℃; HPLC t_R = 2.53 min; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 520。

实施例 16: 4-甲基-N-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-3-酞嗪-6-基-苯甲酰胺



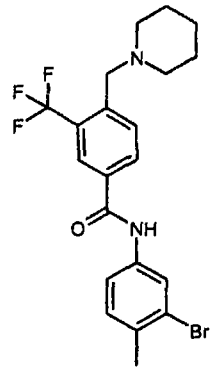
标题化合物是按照与实施例 13 所述操作相同的操作并用 4-甲基-N-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯基]-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯甲酰胺和 6-溴-酞嗪作为起始材料来进行合成的。得到黄褐色泡沫形式的标题化合物; R_f (二氯甲烷/甲醇 9:1)= 0.18; HPLC t_R = 2.38 min; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 520。

实施例 17: N-(4-甲基-3-酞嗪-6-基-苯基)-4-哌啶-1-基甲基-3-三氟甲基-苯甲酰胺



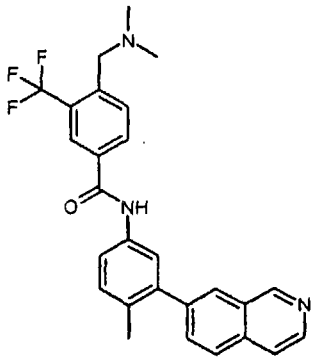
向 0.295 g (0.648 mmol) N-(3-溴-4-甲基-苯基)-4-哌啶-1-基甲基-3-三氟甲基-苯甲酰胺、0.191 g (1.94 mmol)乙酸钾和 0.198 g (0.778 mmol)二-(频那醇基)-二硼在 3.12 mL DMF 中的混合物中用氮气鼓泡 10 分钟。在加入 0.032g (0.0391 mmol) 1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯后，将该混合物加热至 80℃加热 6 h。不对所形成的 N-[4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯基]-4-哌啶-1-基甲基-3-三氟甲基-苯甲酰胺中间体进行分离。在氮气下，向该冷却了的深色混悬液中加入 6-溴酞嗪(0.1355 g, 0.648 mmol)、碳酸铯(0.316 g, 0.97 mmol)和 0.0225 mg (0.0195 mmol)四(三苯基膦)钯。将该深色的混合物加热至 80℃加热 15 h，将其冷却至室温并对其进行过滤。将该固体用 DMF 进行洗涤并将所合并的滤液减压蒸发。将残余物在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠溶液之间进行分配并将有机相用盐水洗涤，用硫酸钠进行干燥并对其进行蒸发。将该粗品用位于 Combi-Flash Companion^{TM} (Isco Inc.)装置上的 40g 硅胶柱进行纯化。使用乙酸乙酯/甲醇(0→ 10％甲醇)的梯度。将纯的级分合并、蒸发，得到黄褐色晶体形式的标题化合物; m.p. 175-177℃; R_f(乙酸乙酯/甲醇 9:1)= 0.39; HPLC t_R = 2.50 min; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 505。

步骤 17.1: N-(3-溴-4-甲基-苯基)-4-哌啶-1-基甲基-3-三氟甲基-苯甲酰胺



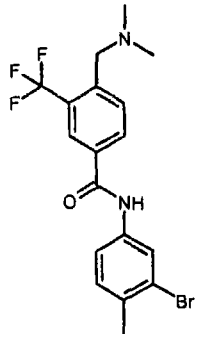
标题化合物是按照与实施例11.2中所述方法相同的方法并用哌啶作为试剂来进行合成的。黄褐色泡沫: R_f(乙酸乙酯)= 0.71 ; HPLC t_R = 3.51 min; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 455, 457。

实施例 18: 4-二甲基氨基甲基-N-(3-异喹啉-7-基-4-甲基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺



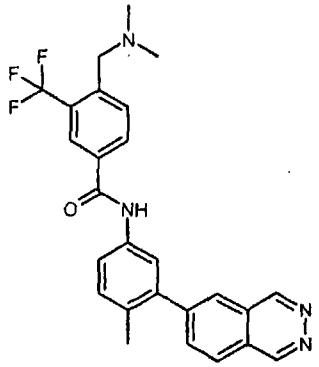
标题化合物是按照与实施例17所述操作相同的操作并用N-(3-溴-4-甲基-苯基)-4-二甲基氨基甲基-3-三氟甲基-苯甲酰胺作为起始材料来进行合成的，无色树脂: R_f(乙酸乙酯/甲醇 9:1)= 0.40; HPLC t_R = 2.30 min; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 464。

步骤 18.1: N-(3-溴-4-甲基-苯基)-4-二甲基氨基甲基-3-三氟甲基-苯甲酰胺



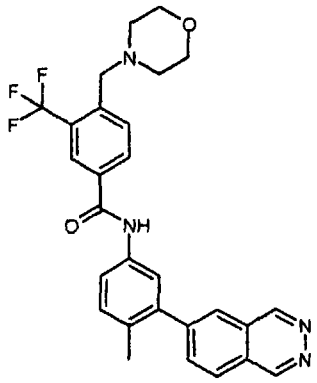
标题化合物是按照与步骤 11.2 所述操作相同的操作并用盐酸二甲胺作为试剂来进行合成的。淡黄色晶体：m.p. 169-172℃；R_f (乙酸乙酯/甲醇 9:1)= 0.48; HPLC t_R = 4.83 min; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 372, 374。

实施例 19：4-二甲基氨基甲基-N-(4-甲基-3-酞嗪-6-基-苯基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺



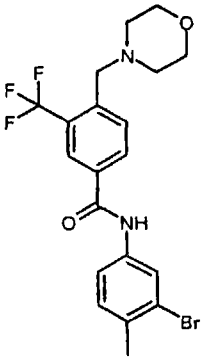
标题化合物是按照与实施例 17 所述操作相同的操作并用 N-(3-溴-4-甲基-苯基)-4-二甲基氨基甲基-3-三氟甲基-苯甲酰胺和 6-溴酞嗪作为起始材料来进行合成的。黄褐色晶体：m.p. 240-241℃；R_f (乙酸乙酯/甲醇 9:1)= 0.20; HPLC t_R = 2.24 min; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 465。

实施例 20：N-(4-甲基-3-酞嗪-6-基-苯基)-4-吗啉-4-基甲基-3-三氟甲基-苯甲酰胺



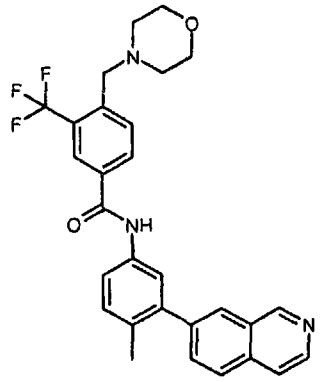
标题化合物是按照与实施例 17 所述操作相同的操作并用 N-(3-溴-4-甲基-苯基)-4-吗啉-4-基甲基-3-三氟甲基-苯甲酰胺和 6-溴酞嗪作为起始材料来进行合成的。黄褐色晶体: m.p. 236-238℃; R_f(乙酸乙酯/甲醇 92.5:7.5)= 0.26; HPLC t_R = 2.30 min; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 507。

步骤 20.1: (3-溴-4-甲基-苯基)-4-吗啉-4-基甲基-3-三氟甲基-苯甲酰胺



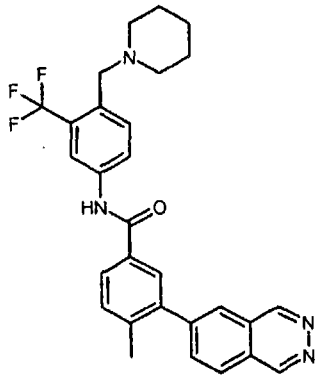
标题化合物是按照与步骤 11.2 所述操作相同的操作并用吗啉作为试剂来进行合成的。无色晶体: m.p. 160-162℃; R_f(乙酸乙酯/己烷 1 :1)= 0.40; HPLC t_R = 3.27 min; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 457, 459。

实施例 21: N-(3-异喹啉-7-基-4-甲基-苯基)-4-吗啉-4-基甲基-3-三氟甲基-苯甲酰胺



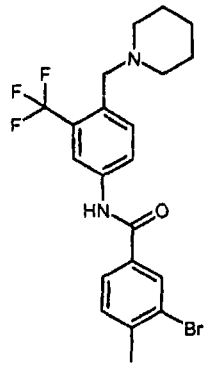
标题化合物是按照与实施例 17 所述操作相同的操作并用 N-(3-溴-4-甲基-苯基)-4-吗啉-4-基甲基-3-三氟甲基-苯甲酰胺和三氟-甲磺酸异喹啉-7-基酯作为起始材料来进行合成的。无色树脂: R_f(乙酸乙酯)= 0.20; HPLC t_R = 2.29 min; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 506。

实施例 22: 4-甲基-3-酞嗪-6-基-N-(4-哌啶-1-基甲基-3-三氟甲基-苯基)-苯甲酰胺



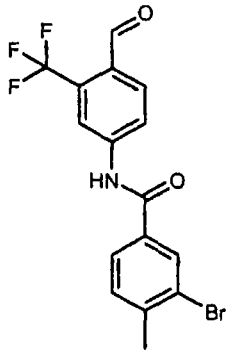
标题化合物是按照与实施例 17 所述操作相同的操作并用 3-溴-4-甲基-N-(4-哌啶-1-基甲基-3-三氟甲基-苯基)-苯甲酰胺和 6-溴酞嗪作为起始材料来进行合成的。黄褐色晶体: m.p. 247-249℃; HPLC t_R = 2.52 min; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 505。

步骤 22.1: 3-溴-4-甲基-N-(4-哌啶-1-基甲基-3-三氟甲基-苯基)-苯甲酰胺



将 0.5 g (1.295 mmol) 3-溴-N-(4-甲酰基-3-三氟甲基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺在 5 ml 乙酸乙酯中的溶液用 0.64ml (6.48 mmol)哌啶和 0.0325 mg (0.13 mmol)吡啶甲苯磺酸盐在氮气下进行处理。将该混合物加热至 60℃并在 45 分钟内分成小份向其中加入三乙酰氧基硼氢化钠。将其在 60℃下继续搅拌 10 分钟，其后，使该浓稠的混悬液在室温下静置过夜。在 10℃下，通过滴加 2 mL 水来对该混合物进行水解。将两层分离开并将乙酸乙酯相用水和盐水进行洗涤，用硫酸钠进行干燥并对其进行蒸发。将该粗品用使用位于 Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.)装置上的 40g 硅胶柱进行纯化。使用乙酸乙酯/己烷(5→ 30％ 乙酸乙酯)的梯度。将纯的级分合并、蒸发，得到淡黄色晶体形式的标题化合物；m.p. 151-153℃；R_f (乙酸乙酯)= 0.52; HPLC t_R = 3.56 min; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 455, 457。

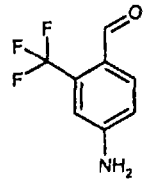
步骤 22.2: 3-溴-N-(4-甲酰基-3-三氟甲基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺



将 4-氨基-2-三氟甲基-苯甲醛(褐色油状物, ~ 3g, ~ 0.016 mol)溶解于 15mL 二氯甲烷中并在室温下用三乙胺(2.465 mL, 0.0177mol)对其进行处理。然后，向该深色溶液中缓慢加入 3.8 g (0.016 mol) 3-溴-4-甲基苯甲酰氯在 15mL 二氯甲烷中的溶液。在完全加入后，使该混合物在室温下静置过

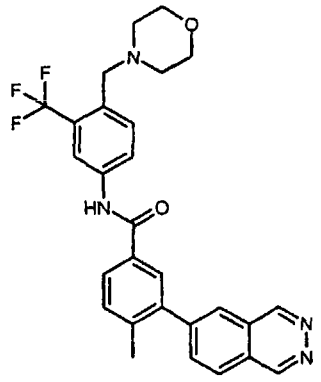
夜。蒸发掉二氯甲烷并将残余物用使用位于 Combi-Flash Companion™ (Isco Inc.)装置上的 120 g 硅胶柱的色谱法进行纯化。使用乙酸乙酯/己烷(0→25％乙酸乙酯)的梯度。将纯的级分合并、蒸发，得到淡黄色晶体形式的标题化合物; m.p. 193.5-195℃; R_f (乙酸乙酯/己烷 1 :3)= 0.34; HPLC t_R = 4.75 min; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 386, 384

步骤 22.3: 4-氨基-2-三氟甲基-苯甲醛



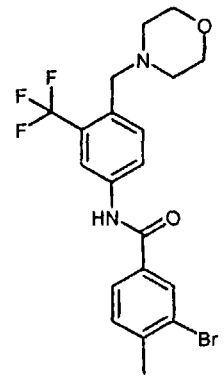
通过在室温下在氮气下滴加 26.85 mL (0.0403 mol) 1.5M 二异丁基氢化铝在甲苯中的溶液来对 3g (0.0161 mol) 4-氨基-2-三氟甲基-苄腈在 9 mL 无水 THF 中的溶液进行处理。在加入期间，通过适宜的冷却将其温度维持在最高 28℃。在完全加入后，使该褐色溶液在室温下静置过夜。然后，将其滴加到 4.4 mL 甲醇和 39 mL 饱和(~3M)酒石酸钠钾溶液的混合物中。在水解期间，将其温度保持在低于 40℃。在搅拌 15 分钟后，向其中加入乙酸乙酯并对两层进行分离。将乙酸乙酯相用水和盐水进行洗涤，用硫酸钠进行干燥并对其进行蒸发。所得的褐色泡沫由所述醛的低聚形式(形成亚胺)组成，将其重新溶解于 10 mL 乙酸乙酯中并将其与 10 mL 1N HCl 一起搅拌 10 分钟。向其中加入氢氧化钠(1N, 8.5 mL)并将其再继续搅拌 5 分钟(在结束时，该溶液的 pH 为~9)。分离出乙酸乙酯相，用盐水洗涤，用硫酸钠进行干燥并将其蒸发，得到褐色油状物形式的 4-氨基-2-三氟甲基-苯甲醛粗品，将其立即用于下一步。

实施例 23: 4-甲基-N-(4-吗啉-4-基甲基-3-三氟甲基-苯基)-3-酞嗪-6-基-苯甲酰胺



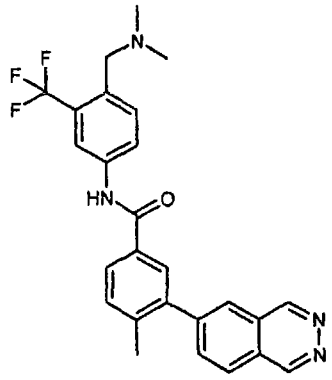
标题化合物是按照与实施例 17 所述操作相同的操作并用 3-溴-4-甲基-N-(4-吗啉-4-基甲基-3-三氟甲基-苯基)-苯甲酰胺和 6-溴酞嗪作为起始材料来进行合成的。黄褐色晶体: m.p. 284-287℃; R_f(乙酸乙酯/乙醇 95:5)= 0.16; HPLC t_R = 2.25 min; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 507。

步骤 23.1: 3-溴-4-甲基-N-(4-吗啉-4-基甲基-3-三氟甲基-苯基)-苯甲酰胺



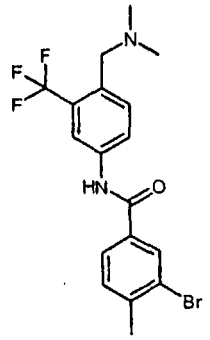
标题化合物是按照与步骤 22.1 所述操作相同的操作并用 3-溴-N-(4-甲酰基-3-三氟甲基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺和吗啉作为起始材料来进行合成的。淡黄色晶体: m.p. 147-151℃; HPLC t_R = 3.31 min; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 457, 459。

实施例 24: N-(4-二甲基氨基甲基-3-三氟甲基-苯基)-4-甲基-3-酞嗪-6-基-苯甲酰胺



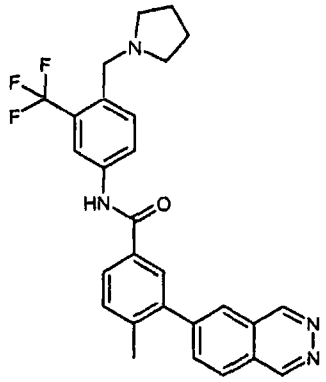
标题化合物是按照与实施例 17 所述操作相同的操作并用 3-溴-N-(4-二甲基氨基甲基-3-三氟甲基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺和 6-溴酞嗪作为起始材料来进行合成的。无色晶体：m.p. 251-254℃；R_f (二氯甲烷/甲醇/浓氨水 90:10:1)= 0.45; HPLC t_R = 2.22 min; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 465。

步骤 24.1: 3-溴-N-(4-二甲基氨基甲基-3-三氟甲基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺



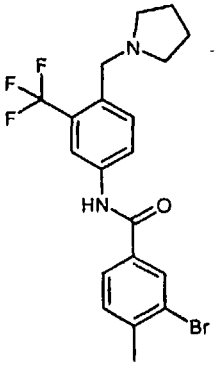
标题化合物是按照与步骤 22.1 所述操作相同的操作并用 3-溴-N-(4-甲酰基-3-三氟甲基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺和盐酸二甲胺以及三乙胺作为起始材料来进行合成的。无色晶体：m.p. 156-157℃; HPLC t_R = 3.24 min; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 415, 417。

实施例 25: 4-甲基-3-酞嗪-6-基-N-(4-吡咯烷-1-基甲基-3-三氟甲基-苯基)-苯甲酰胺



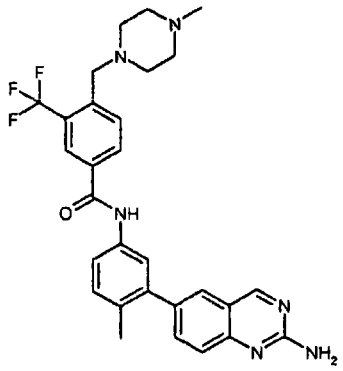
标题化合物是按照与实施例 17 所述操作相同的操作并用 3-溴-4-甲基-N-(4-吡咯烷-1-基甲基-3-三氟甲基-苯基)-苯甲酰胺和 6-溴酞嗪作为起始材料来进行合成的。无色晶体: m.p. 246-250℃; R_f (二氯甲烷/甲醇/浓氨水 90:10:1)= 0.39; HPLC t_R = 2.42 min; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 491。

步骤 25.1: 3-溴-4-甲基-N-(4-吡咯烷-1-基甲基-3-三氟甲基-苯基)-苯甲酰胺



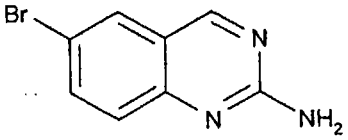
标题化合物是按照与步骤 22.1 所述操作相同的操作并用 3-溴-N-(4-甲酰基-3-三氟甲基-苯基)-4-甲基-苯甲酰胺和吡咯烷作为起始材料来进行合成的。无色晶体: m.p. 168-170℃; HPLC t_R = 3.43 min; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 441, 443。

实施例 26: N-(3-(2-氨基噻唑啉-6-基)-4-甲基-苯基)-4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-3-三氟甲基-苯甲酰胺



在一个50 mL的密封管中，将0.400 g (1.70 mmol) 2-氨基-6-溴-喹唑啉、0.420 g (0.804 mmol) 4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-N-[4-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯基]-3-三氟甲基-苯甲酰胺(步骤 11.1)和0.160 g (0.226 mmol)氯化二(三苯基膦)钯(II)加入到 2 mL 1M 碳酸氢钠水溶液、5 mL 甲苯和 1 mL EtOH 中。在用氮气鼓泡 5 分钟后，将反应混合物密封并将其在 90℃下加热 3 小时。在冷却后，将混合物真空浓缩并将所得的残余物用使用配有 Waters xTerra 柱(50 x 100 mm)的 Varian Prostar 系统的反相 HPLC 进行纯化，用 0.1％位于水中的 NH_3/0.1％位于乙腈中的 NH_3 (0→ 100％)的溶剂梯度进行洗脱。将纯的级分合并、蒸发，得到 0.10g (0.185 mmol)淡黄色固体形式的标题化合物; HPLC t_R (水/乙腈)= 8.4 min; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 535。

步骤 26.1: 2-氨基-6-溴-喹唑啉



在一个 250 mL 的反应试管中，将 9.30 g (45.4 mmol) 5-溴-2-氟苯甲醛和 12.40 g (68.1 mmol)碳酸胍溶解于 130 mL N,N-二甲基乙酰胺中。在用氮气向该溶液鼓泡 1 小时后，将该管密封并将其在 140℃下加热 3 h。在冷却后，将该反应用 50 mL 饱和 $NaHCO_3$ 溶液和 300 mL 水进行稀释并将其搅拌 0.5 小时。收集所得的沉淀，首先用 50 mL 水，然后用 50 mL 乙醚对其进行洗涤，将其晾干，得到 4.0 g (17.7 mmol)标题化合物: HPLC t_R = 5.6 min; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 225。

实施例 27: 软胶囊

按照如下描述制备5000枚各自包含0.05 g如前面任意一个实施例所提及的式 I 化合物作为活性成分的软明胶胶囊:

组成:

活性成分	250 g
Lauroglycol	2 升

制备方法: 将粉碎了的活性成分混悬于 Lauroglykol® (丙二醇月桂酸酯, Gattefossé S.A., Saint Priest, 法国)中并将其在湿法粉碎机中进行研磨, 从而产生约 1 至 3 μm 的粒度。然后, 用胶囊填装机将每份 0.419 g 的该混合物引入到软明胶胶囊中。

实施例 28: 包含式 I 化合物的片剂

按照标准操作制备具有下列组成的片剂,这些片剂包含 100 mg 实施例 1 至 10 的式 I 化合物中的任何一种作为活性成分:

组成

活性成分	100 mg
结晶乳糖	240 mg
Avicel	80 mg
PVPPXL	20 mg
Aerosil	2 mg
硬脂酸镁	5mg
	447 mg

制造: 将活性成分与载体物质混合到一起并用压片机(Korsch EKO, Stempeldurchmesser 10 mm)对其进行压制。

Avicel®是微晶纤维素(FMC, Philadelphia, USA)。PVPPXL 是交联聚乙烯-聚吡咯烷酮(BASF, 德国)。Aerosil®是二氧化硅(Degussa, 德国)。