



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104540831 B

(45)授权公告日 2017.11.07

(21)申请号 201380034461.4

(22)申请日 2013.06.27

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104540831 A

(43)申请公布日 2015.04.22

(30)优先权数据
12174669.7 2012.07.02 EP
61/664,936 2012.06.27 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2014.12.26

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2013/063537 2013.06.27

(87)PCT国际申请的公布数据
W02014/001464 EN 2014.01.03

(73)专利权人 4SC探索有限责任公司
地址 德国普兰爱格-马特因斯瑞德市

(72)发明人 约翰恩·莱班 米尔科·扎亚

(74)专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理
有限责任公司 11204

代理人 王达佐 安佳宁

(51)Int.Cl.
G07D 491/02(2006.01)
A61K 31/4188(2006.01)
A61K 35/00(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)

(56)对比文件
WO 2006130673 A1,2006.12.07,
CN 101528743 A,2009.09.09, (续)

审查员 张倩

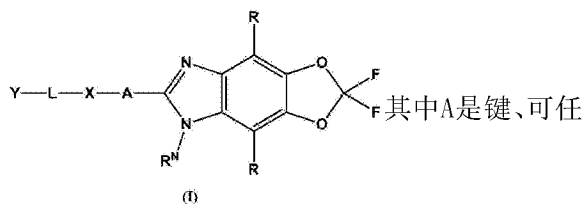
权利要求书32页 说明书92页 附图1页

(54)发明名称

用于治疗癌症、自身免疫性炎症和CNS紊乱的二氟二氧戊环-氨基-苯并咪唑激酶抑制剂

(57)摘要

本发明涉及具有通式(I)的化合物或其生理学上功能性的衍生物、溶剂化物或盐,



选地被一个或多个如本文所定义的R''取代的烷基或烷氧基、*-N(R'')CO-、*-CON(R'')-、*-N(R'')CON(R'')-、-S-、-SO-、*-N(R'')-、*-N(R'')CO-、*-CON(R'')-、-CO-、*-COO-、*-OOC-、*-SO₂N(R'')-、-SO₂-或*-N(R'')-SO₂-,其中R''是如本文所定义的并且*特指与X衔接的点;X是芳基、环烷基、芳烷基、杂环基或杂芳基,

其可以被一个或多个本文进一步描述的R^N取代;L是键或*-N(R^N)CO-、*-CON(R^N)-、*-N(R^N)-、*-C=N(R^N)-、*-N(R^N)-烷基-、*-烷基-N(R^N)-、*-N(R^N)CON(R^N)-、*-CO-、*-SO₂-、烷基-、*-烷基-O-烷基-、*-NCO-CH=CH-、*-CH=CH-CONH-、*-SO₂N(R^N)-、*-N(R^N)SO₂-、或杂环基,其中*特指与X衔接的点;Y是H、烷基、芳基、芳烷基、环烷基、杂环基或杂芳基,其可以被一个或多个本文进一步描述的R^Y取代;并且R和R^N是本文进一步描述的;以及它们作为药剂的用途、包括它们的药用组合物,治疗或预防需要给予它们的医学病症的方法,以及它们在生产用于治疗或预防医学病症的药剂中的用途,所述医学病症特别是自身免疫性炎症性疾病、CNS紊乱、睡眠障碍、或包括癌症的增殖性疾病。本发明还涉及用于制备所述化合物的具体方法。

CN 104540831 B

[接上页]

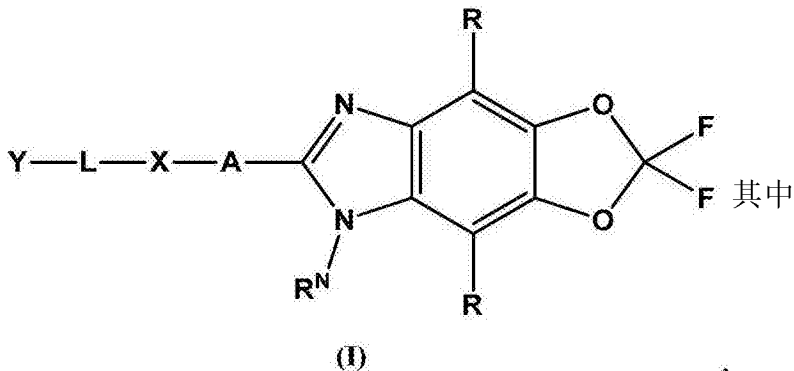
(56)对比文件

Joachim Bischof,等.2-Benzamido-N-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)thiazole-4-carboxamide derivatives as potent inhibitors of CK1 δ/ϵ .《Amino Acids》.2012,第43卷(第4期),第1577-1591页.

Bernhard Kohl,等.(H⁺,K⁺)-ATPase

Inhibiting 2-[(2-Pyridylmethyl)sulfinyl]benzimidazoles. 4.A Novel Series of Dimethoxypyridyl-Substituted Inhibitors with Enhanced Selectivity. The Selection of Pantoprazole as a Clinical Candidate.《Journal of Medicinal Chemistry》.1992,第35卷(第6期),第1049-1057页.

1. 具有通式 (I) 的化合物或其盐,



R为H;

R^N为H;

A独立地选自*-NHCO-、*-CONH-、*-SO₂NH-和*-NH-SO₂-,其中*特指与X附接的点;

X独立地选自下组,所述组由苯基、环烷基、芳烷基、杂环基以及杂芳基组成,其中所述基团X可以被独立地选自下组的一个或多个R^X取代,所述组由卤素、C₁₋₄-烷基、卤代甲基、卤代甲氧基、OH、甲氧基、硝基、-NH₂、-N(C₁₋₂-烷基)₂、-NH(C₁₋₂-烷基)、-NHCO(C₁₋₂-烷基)、-CONH₂、-CONH(C₁₋₂-烷基)、-CO(C₁₋₂-烷基)、-COO(C₁₋₂-烷基)、-COOH、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁₋₂-烷基)、-SO₂(C₁₋₂-烷基)、-NH-SO₂(C₁₋₂-烷基)和-CN组成;

L独立地是键或连接基团,所述连接基团选自下组,所述组由*-NHCO-、*-CONH-、*-NH-、*-NH-C₁₋₂-烷基-、*-C₁₋₂-烷基-NH-、*-NHCONH-、*-CO-、*-SO₂-、C₁₋₂-烷基、哌啶基、*-NHCO-CH=CH-、*-CH=CH-CONH-、*-SO₂NH-和*-NHSO₂-组成,其中*特指与X附接的点;并且

Y独立地选自下组,所述组由H、C₁₋₄-烷基、苯基、2,3-二氢苯并呋喃基、苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯基、2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英基、2-氧代-2,3-二氢苯并咪唑基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、杂环基以及杂芳基组成,其中所述基团Y可以任选地被独立地选自下组的一个或多个R^Y取代,所述组由卤素、C₁₋₄-烷基,卤代甲基,甲氧基,卤代甲氧基,硝基,-CONH₂,-CONH(C₁₋₂-烷基),-CO(C₁₋₂-烷基),-COO(C₁₋₂-烷基),-SO₂(C₁₋₂-烷基),C₁₋₂-烷基-杂环基其中所述杂环基为具有6个碳和杂原子的总数的单环杂环基且其中所述杂原子选自N、O或S,-CN和环丙基组成;

杂芳基表示芳香族的单环或双环的五元至十元的烃环系统,其中一个或多个碳原子被独立地选自O、N和S的杂原子替代;

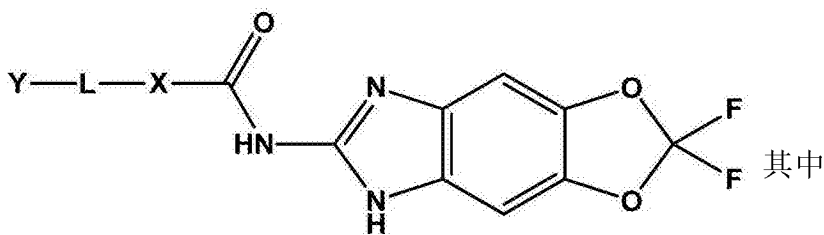
环烷基选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基;

杂环基表示非芳香族的单环的完全饱和或部分不饱和的含有5或6个碳和杂原子的总数的烃环系统,其中一个或多个碳原子被独立地选自N、O或S的杂原子替代;

烷氧基表示O-C₁₋₄-烷基;以及

芳烷基选自苄基和1-(萘-2-基)乙基。

2. 根据权利要求1所述的化合物,所述化合物是具有通式 (Ia) 的化合物或其盐,



(1a)

X独立地选自下组,所述组由苯基、环烷基、芳烷基、杂环基以及杂芳基组成,其中所述基团X可以被独立地选自下组的一个或多个 R^X 取代,所述组由卤素、 C_{1-4} -烷基、卤代甲基、卤代甲氧基、OH、甲氧基、硝基、 $-NH_2$ 、 $-N(C_{1-2}\text{-烷基})_2$ 、 $-NH(C_{1-2}\text{-烷基})$ 、 $-NHCOC_{1-2}\text{-烷基}$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_{1-2}\text{-烷基})$ 、 $-CO(C_{1-2}\text{-烷基})$ 、 $-COO(C_{1-2}\text{-烷基})$ 、 $-COOH$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_{1-2}\text{-烷基})$ 、 $-SO_2(C_{1-2}\text{-烷基})$ 、 $-NH-SO_2(C_{1-2}\text{-烷基})$ 和 $-CN$ 组成;

L独立地是键或连接基团,所述连接基团选自下组,所述组由 $^*-NHCOC_{1-2}\text{-烷基}$ 、 $^*-CONH-$ 、 $^*-NH-$ 、 $^*-NH-C_{1-2}\text{-烷基}$ 、 $^*-C_{1-2}\text{-烷基}-NH-$ 、 $^*-NHCONH-$ 、 $^*-CO-$ 、 $^*-SO_2-$ 、 $C_{1-2}\text{-烷基}$ 、哌啶基、 $^*-NHCOC_{1-2}\text{-烷基}-CH=CH-$ 、 $^*-CH=CH-CONH-$ 、 $^*-SO_2NH-$ 和 $^*-NHSO_2-$ 组成,其中*特指与X附接的点;并且

Y独立地选自下组,所述组由H、 C_{1-4} -烷基、苯基、2,3-二氢苯并咪唑基、苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯基、2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英基、2-氧代-2,3-二氢苯并咪唑基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、杂环基以及杂芳基组成,其中所述基团Y可以任选地被独立地选自下组的一个或多个 R^Y 取代,所述组由卤素、 C_{1-4} -烷基,卤代甲基,卤代甲氧基,环丙基,硝基, $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_{1-2}\text{-烷基})$ 、 $-CO(C_{1-2}\text{-烷基})$ 、 $-COO(C_{1-2}\text{-烷基})$ 、 $-SO_2(C_{1-2}\text{-烷基})$ 、 $C_{1-2}\text{-烷基}$ -杂环基其中所述杂环基为具有6个碳和杂原子的总数的单环杂环基且其中所述杂原子选自N、O或S,以及 $-CN$ 组成。

3. 根据权利要求1或2中所述的化合物或其盐,其中

X独立地选自下组,所述组由苯基、芳烷基、环烷基、杂环基以及杂芳基组成,其中所述基团X可以被独立地选自下组的一个或多个 R^X 取代,所述组由F、Cl、Br、I、 C_{1-4} -烷基、卤代甲基、卤代甲氧基、OH、甲氧基、硝基、 $-NH_2$ 、 $-N(C_{1-2}\text{-烷基})_2$ 、 $-NH(C_{1-2}\text{-烷基})$ 、 $-NHCOC_{1-2}\text{-烷基}$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_{1-2}\text{-烷基})$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_{1-2}\text{-烷基})$ 、 $-SO_2(C_{1-2}\text{-烷基})$ 、 $-NH-SO_2(C_{1-2}\text{-烷基})$ 、 $-COOH$ 、 $-COO-C_{1-2}\text{-烷基}$ 、和 $-CN$ 组成;

L独立地是键或连接基团,所述连接基团选自下组,所述组由 $^*-NHCOC_{1-2}\text{-烷基}$ 、 $^*-NH-$ 、 $^*-NHCH_2-$ 、哌啶基、 $^*-NHCONH-$ 、 $^*-NHCOC_{1-2}\text{-烷基}-CH=CH-$ 、 $^*-NHSO_2-$ 和 $^*-SO_2-$ 组成,其中*特指与X附接的点;并且

Y独立地选自下组,所述组由H、苯基、2,3-二氢苯并咪唑基、苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯基、2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英基、2-氧代-2,3-二氢苯并咪唑基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、杂环基以及杂芳基组成,其中所述基团Y可以任选地被独立地选自下组的一个或多个 R^Y 取代,所述组由F、Cl、Br、 C_{1-4} -烷基、卤代甲基、卤代甲氧基、 C_{1-2} -烷基-吗啉基和硝基组成。

4. 根据权利要求1所述的化合物或其盐,其中

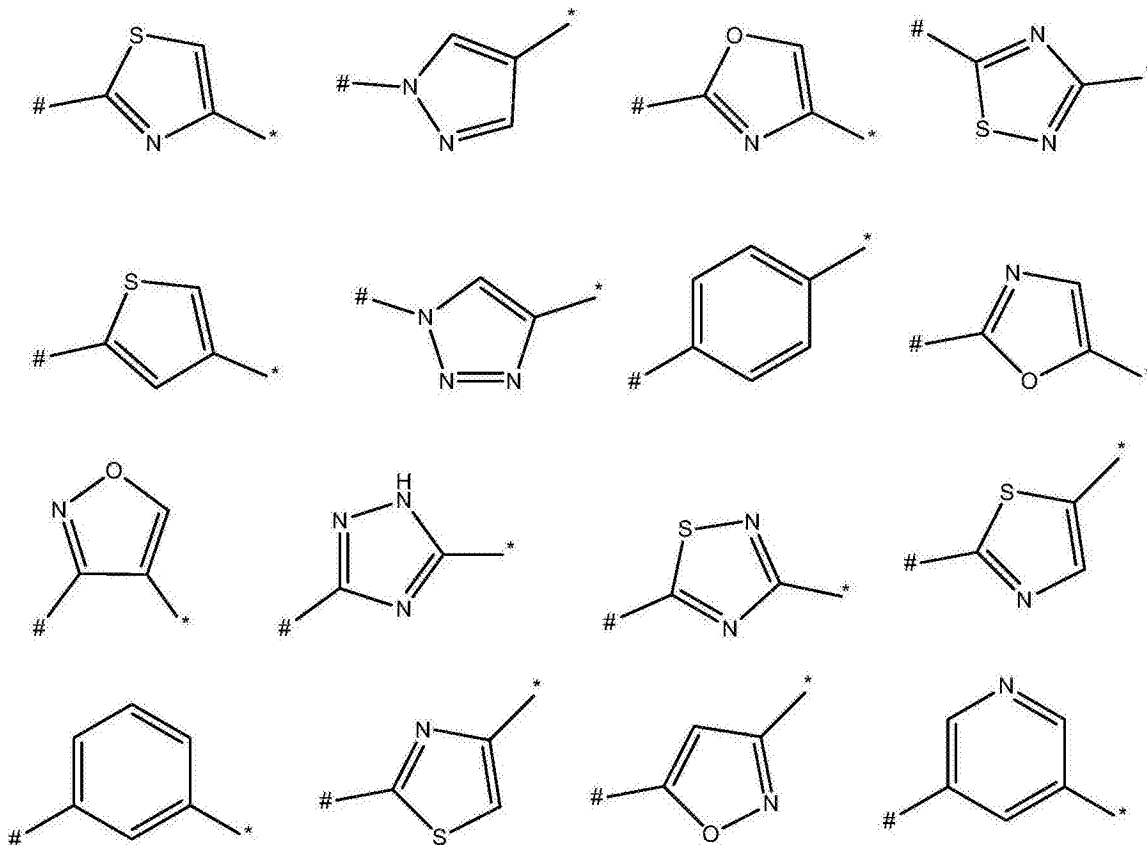
X独立地选自下组,所述组由1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基、1H-吡唑基、1H-吡咯基、苯基、苯并[b]噻吩基、环己基、咪唑基、异噻唑基、噻唑基、咪唑基、吡嗪基、吡啶基、喹啉基、1-(萘-2-基)乙基、噻唑基、苜基以及噻吩基组成,其

中所述基团X可以被独立地选自下组的一个或多个 R^X 取代,所述组由F、Cl、Br、甲基、叔丁基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、OH、乙酰基、甲基氨甲酰基、甲氧基、硝基、 $-NH_2$ 、 $-NEt_2$ 、 $-NMe_2$ 、 $-NHEt$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2Me$ 、 $-NH-SO_2Me$ 、 $-COOH$ 和 $-CN$ 组成;

L独立地是键或连接基团,所述连接基团选自下组,所述组由 $^*-NHCO-$ 、 $^*-NH-$ 、 $^*-NHCH_2-$ 、哌啶基、 $^*-NHCONH-$ 、 $^*-NHCO-CH=CH-$ 、 $-SO_2-$ 、以及 $^*-NHSO_2-$ 组成,其中*特指与X附接的点;并且

Y独立地选自下组,所述组由H、苯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英基、2,3-二氢苯并呋喃基、苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、2-氧代-2,3-二氢苯并咪唑基、吡咯烷基、四唑基、哌啶基、吡唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、吡咯基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、硫代吗啉基、以及吗啉基组成,其中所述基团Y可以被独立地选自下组的一个或两个 R^Y 取代,所述组由F、Cl、甲基、异丙基、叔丁基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲氧基、甲基氨甲酰基、环丙基、2-吗啉代乙基、以及硝基组成。

5. 根据权利要求1所述的化合物或其盐,其中X独立地选自下组,所述组由

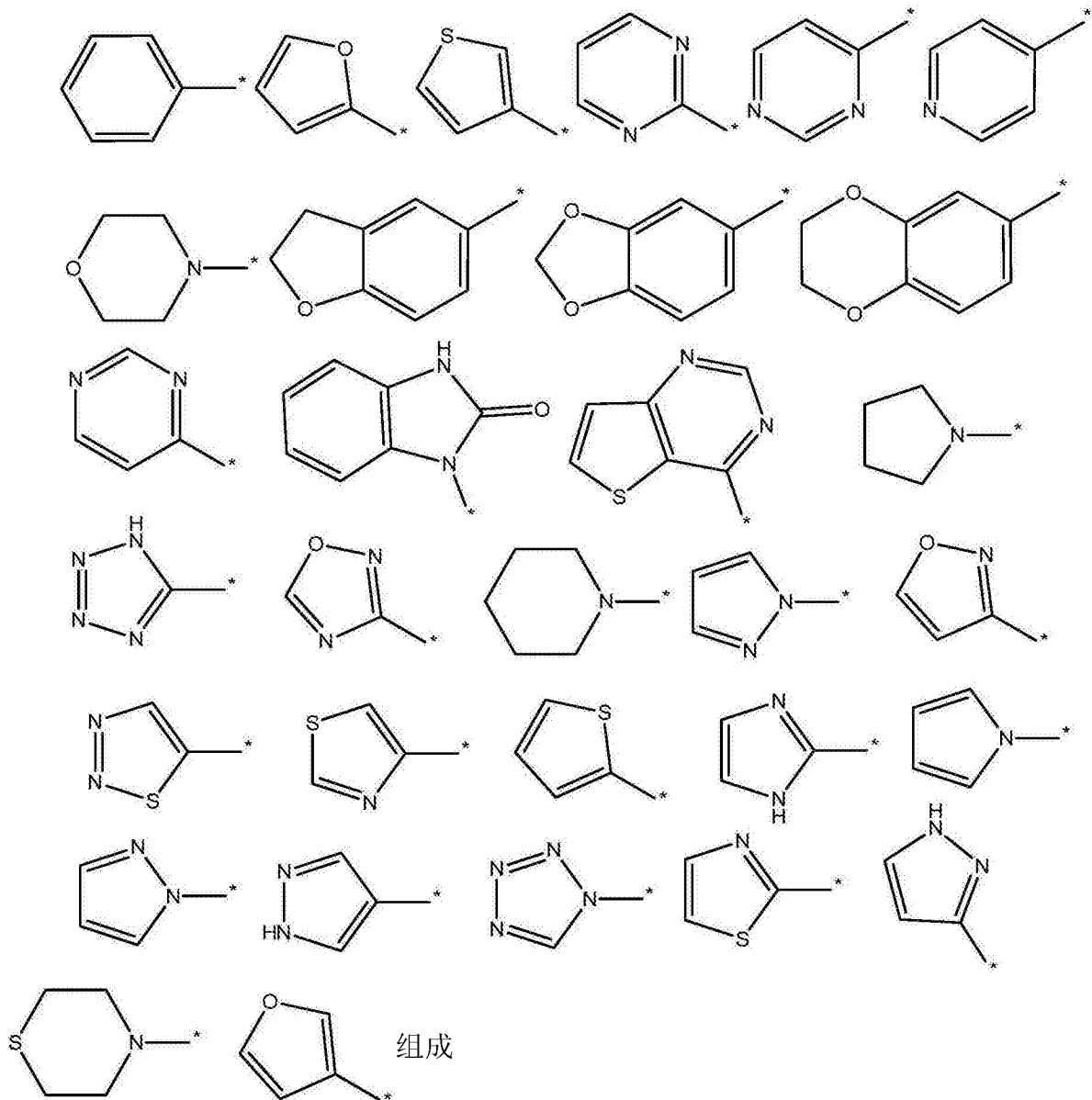


组成

其中*特指与中心部分附接的点,#特指与L附接的点并且其中基团X可以被一个或多个 R^X 取代;

L独立地是键或连接基团,所述连接基团选自下组,所述组由 $^*-NHCO-$ 、 $^*-NH-$ 、 $^*-NHCH_2-$ 、哌啶基、 $^*-NHCONH-$ 、 $^*-NHCO-CH=CH-$ 、 $-SO_2-$ 、以及 $^*-NHSO_2-$ 组成,其中*特指与X附接的点;

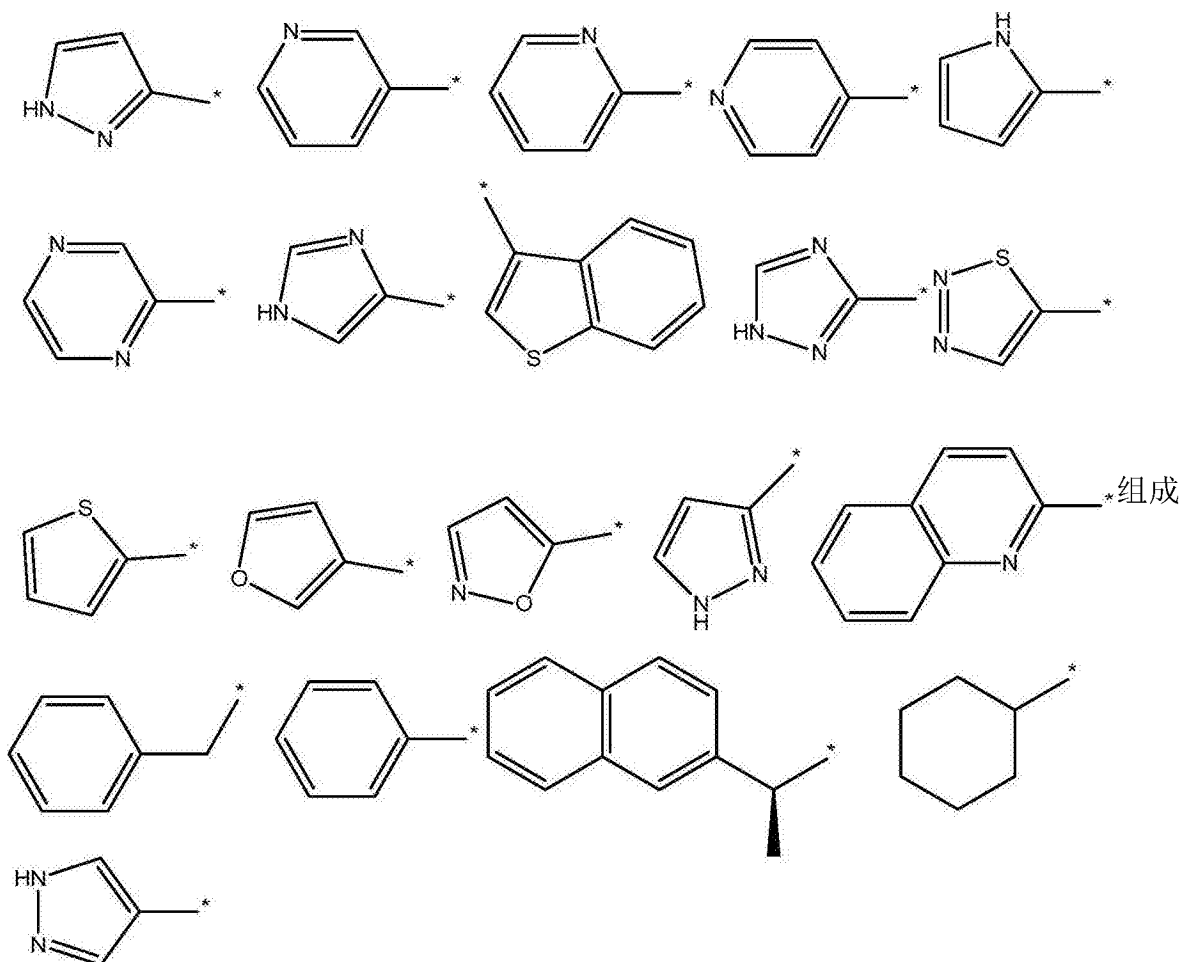
Y独立地是H或选自下组,所述组由



其中*特指与L附接的点并且其中基团Y可以被一个或多个R^Y取代；

或

其中X选自下组，所述组由

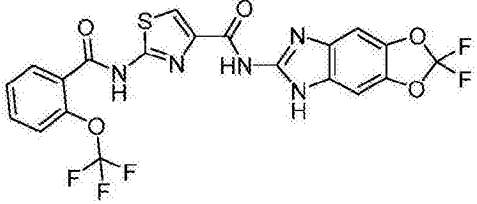
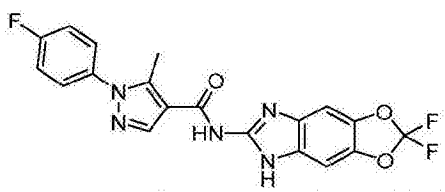
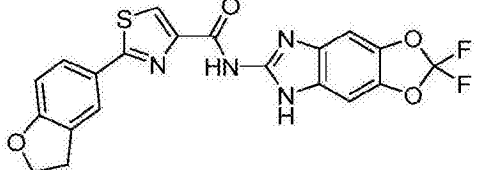
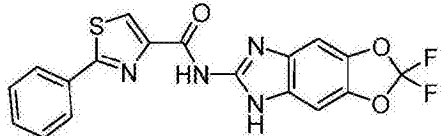
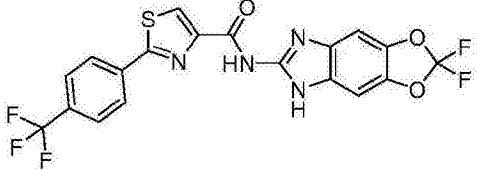
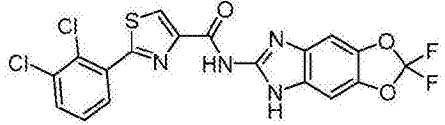
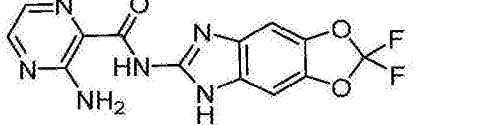
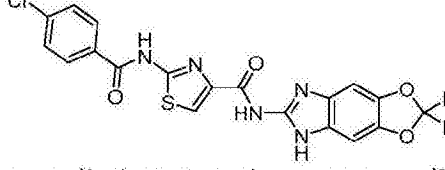
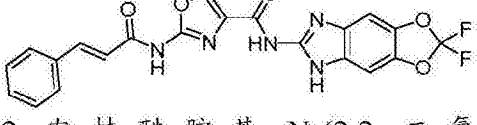
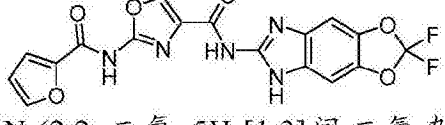


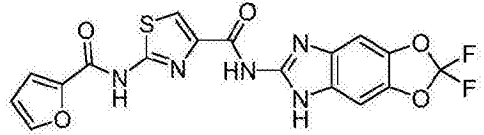
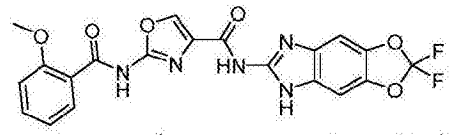
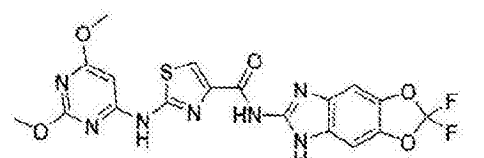
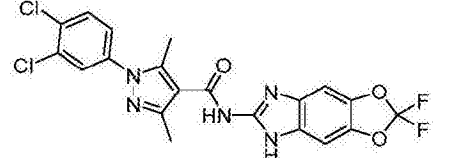
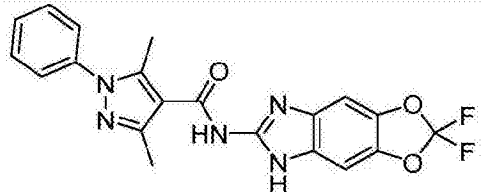
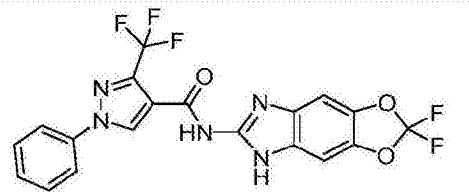
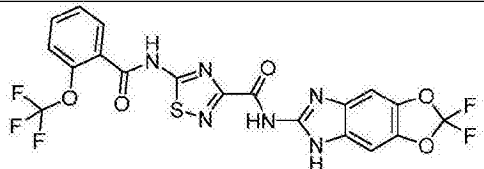
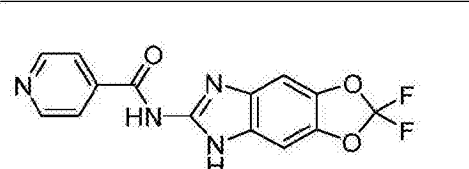
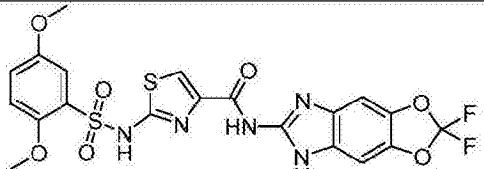
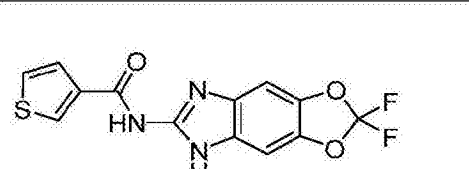
其中*特指与中心部分附接的点,其中L是键,Y是H,并且其中基团X可以被一个或多个R^X取代;

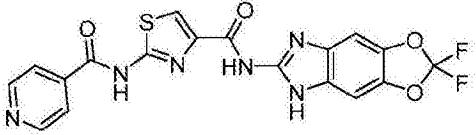
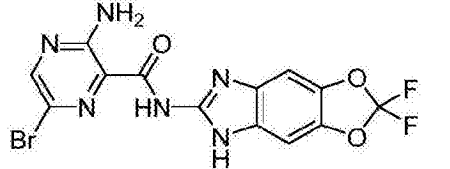
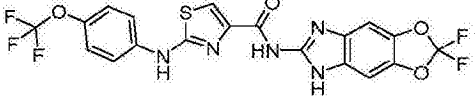
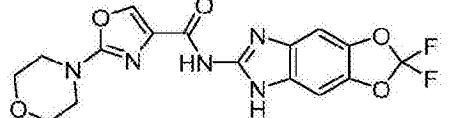
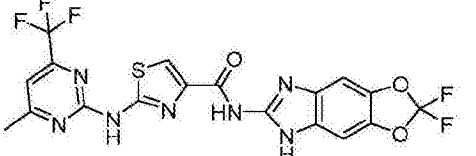
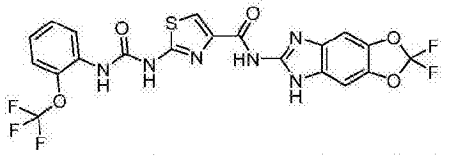
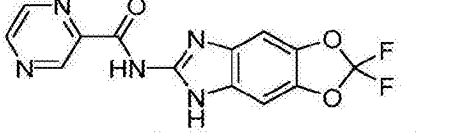
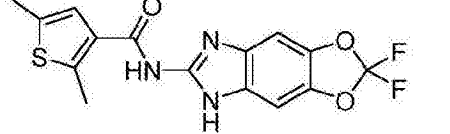
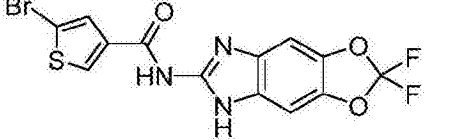
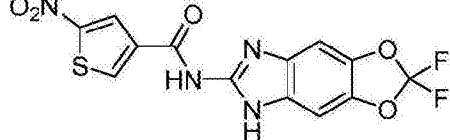
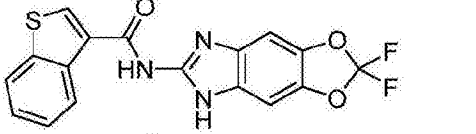
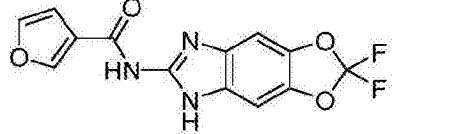
其中每个R^Y独立地选自下组,所述组由F、Cl、甲基、异丙基、叔丁基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲氧基、甲基氨甲酰基、环丙基、2-吗啉代乙基以及硝基组成;并且

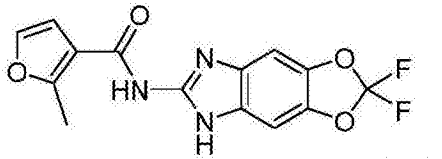

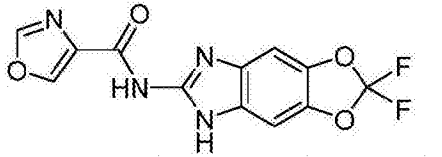
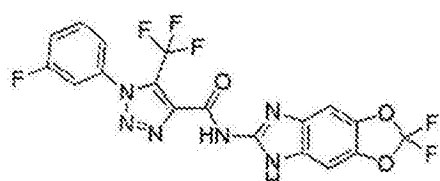
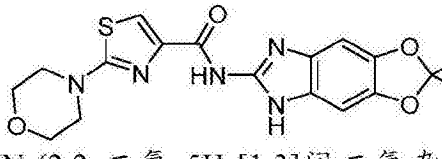
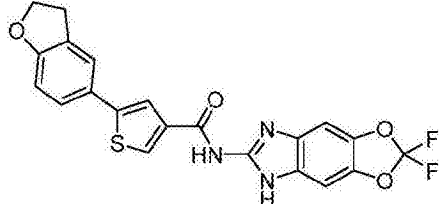

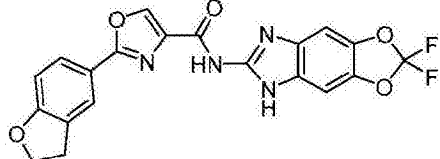

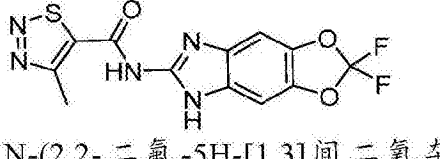
其中每个R^X独立地选自下组,所述组由F、Cl、Br、甲基、叔丁基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、OH、乙酰基、甲基氨甲酰基、甲氧基、硝基、-NH₂、-NEt₂、-NMe₂、-NHEt、-NHC(=O)CH₃、-CONH₂、-SO₂NH₂、-SO₂Me、-NH-SO₂Me、-COOH以及-CN组成。

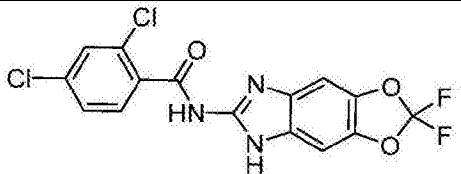
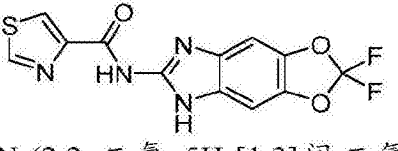
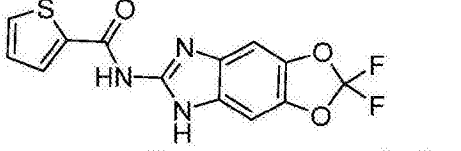
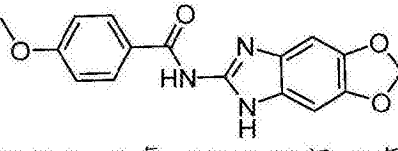
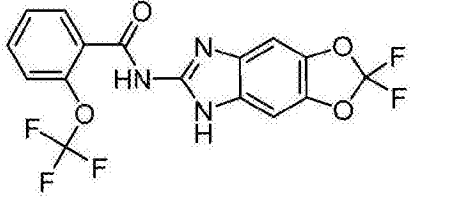
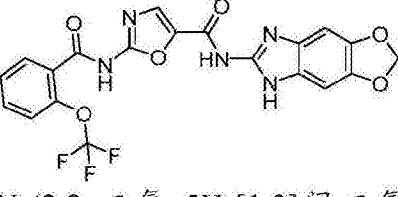
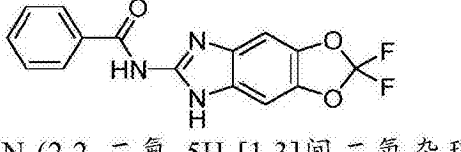
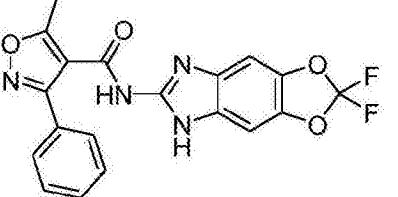
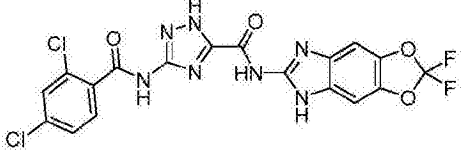
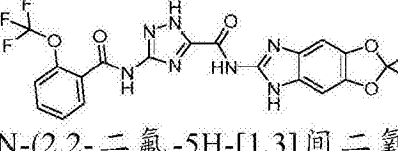
6. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物选自以下项中的一个:

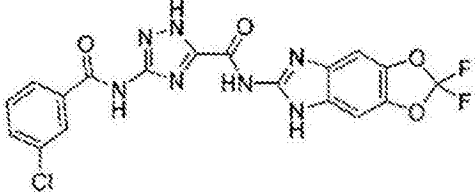
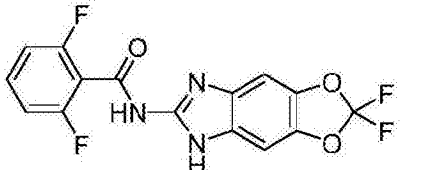
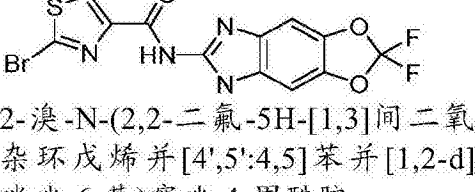

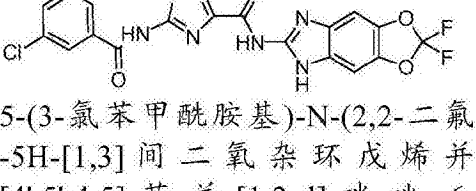



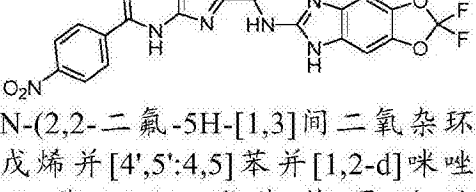
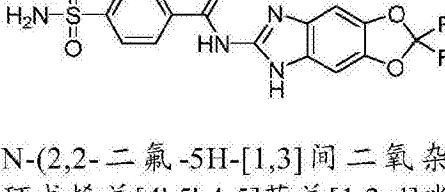


<p>1</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(2-(三氟甲氧基)苯基)噻唑-4-甲酰胺</p>	<p>2</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-1-(4-氟苯基)-5-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺</p>
<p>3</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)噻唑-4-甲酰胺</p>	<p>4</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-苯基噻唑-4-甲酰胺</p>
<p>5</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噻唑-4-甲酰胺</p>	<p>6</p>	 <p>2-(2,3-二氯苯基)-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)噻唑-4-甲酰胺</p>
<p>7</p>	 <p>3-氨基-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)吡嗪-2-甲酰胺</p>	<p>8</p>	 <p>2-(4-氯苯甲酰胺基)-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)噻唑-4-甲酰胺</p>
<p>9</p>	 <p>2-肉桂酰胺基-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)噻唑-4-甲酰胺</p>	<p>10</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(呋喃-2-甲酰胺基)噻唑-4-甲酰胺</p>

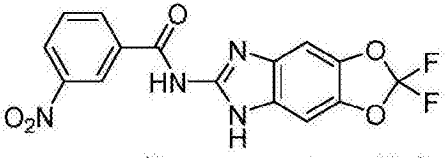
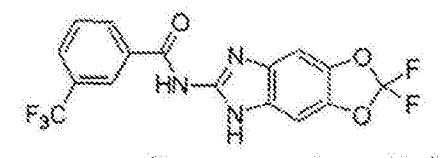
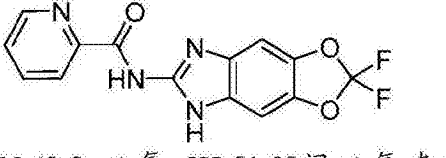
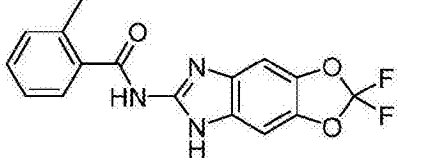
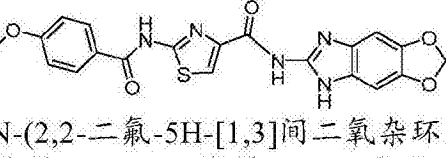
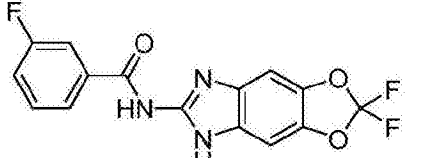
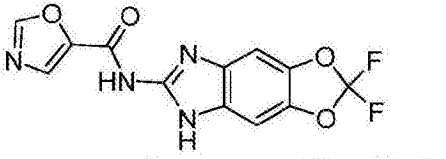
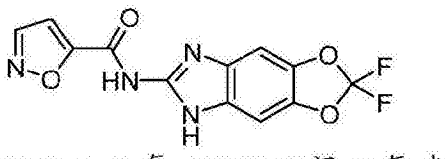
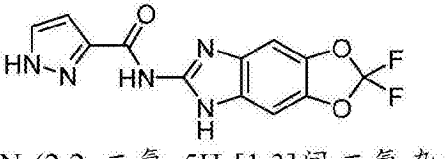
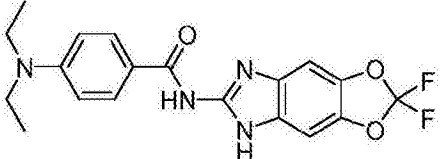
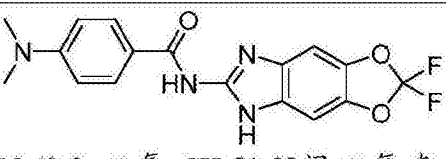
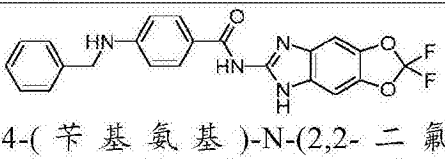
11	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(噻唑-2-甲酰胺基)噻唑-4-甲酰胺</p>	12	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(2-甲氧基苯甲酰胺基)噻唑-4-甲酰胺</p>
13	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-((2,6-二甲氧基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-4-甲酰胺</p>	14	 <p>1-(3,4-二氯苯基)-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺</p>
15	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-甲酰胺</p>	16	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-1-苯基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺</p>
17	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-5-(2-(三氟甲氧基)苯甲酰胺基)-1,2,4-噻二唑-3-甲酰胺</p>	18	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)异烟酰胺</p>
19	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(2,5-二甲氧基苯基磺酰胺基)噻唑-4-甲酰胺</p>	20	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)噻吩-3-甲酰胺</p>

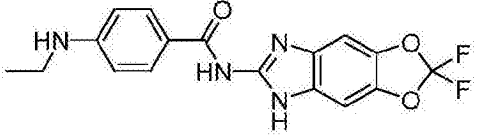
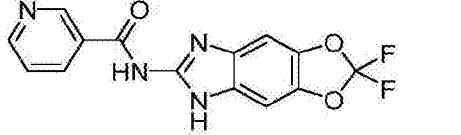
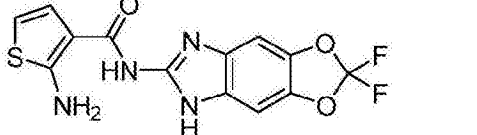
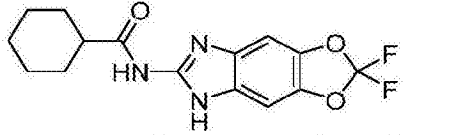
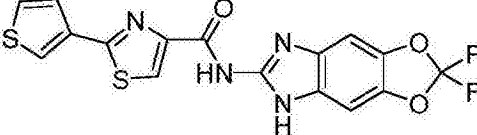
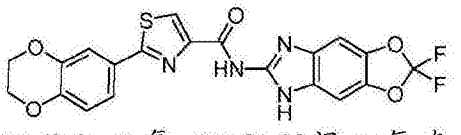
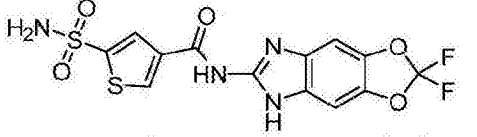
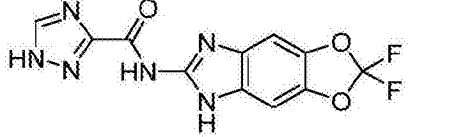
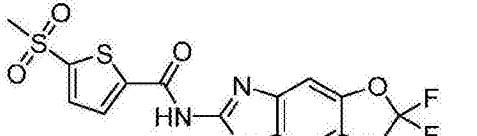
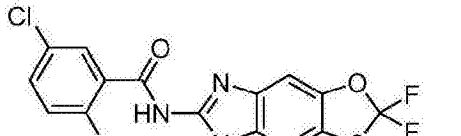
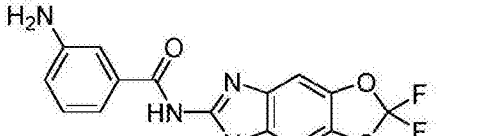
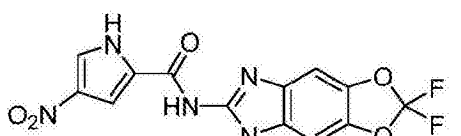
<p>21</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(吡啶-4-基)噻唑-4-甲酰胺</p>	<p>22</p>	 <p>3-氨基-6-溴-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)噻唑-2-甲酰胺</p>
<p>23</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-((4-(三氟甲氧基)苯基)氨基)噻唑-4-甲酰胺</p>	<p>24</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-吗啉代噻唑-4-甲酰胺</p>
<p>25</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-((4-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)噻唑-4-甲酰胺</p>	<p>26</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(3-(2-(三氟甲氧基)苯基)脲基)噻唑-4-甲酰胺</p>
<p>27</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)噻唑-2-甲酰胺</p>	<p>28</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2,5-二甲基噻吩-3-甲酰胺</p>
<p>29</p>	 <p>5-溴-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)噻吩-3-甲酰胺</p>	<p>30</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-5-硝基噻吩-3-甲酰胺</p>
<p>31</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)噻吩-2-甲酰胺</p>	<p>32</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)呋喃-2-甲酰胺</p>

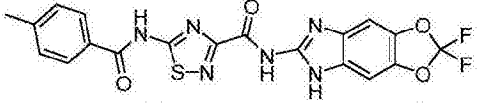
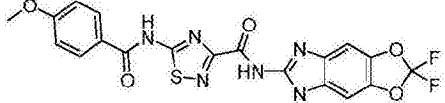
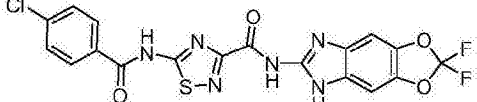
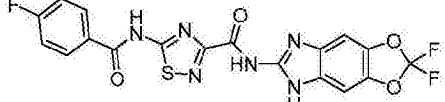
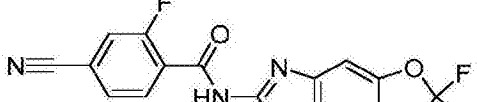
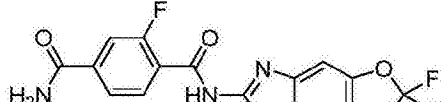
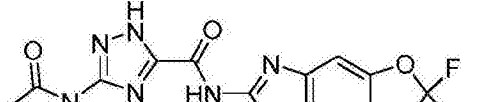
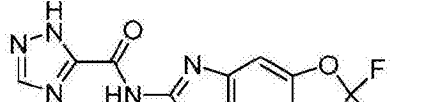
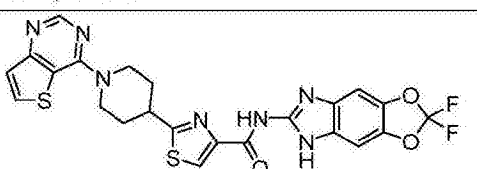
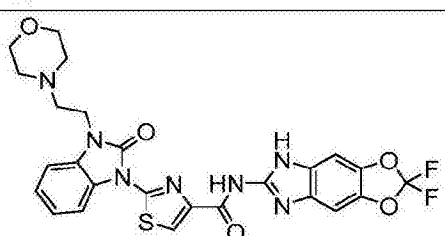
33	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-甲基咪喃-3-甲酰胺</p>	34	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2,5-二甲基咪喃-3-甲酰胺</p>
35	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)噁唑-4-甲酰胺</p>	36	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-1-(3-氟苯基)-5-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺</p>
37	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺</p>	38	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-5-(2,3-二氢苯并咪喃-5-基)噁吩-3-甲酰胺</p>
39	 <p>2-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)噁唑-4-甲酰胺</p>	40	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(2,3-二氢苯并咪喃-5-基)噁唑-4-甲酰胺</p>
41	 <p>3-氯-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)苯甲酰胺</p>	42	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-4-甲基-1,2,3-噁二唑-5-甲酰胺</p>

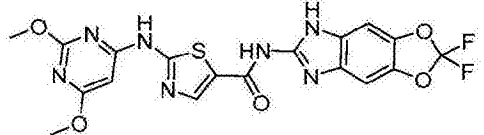
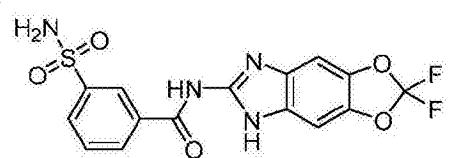
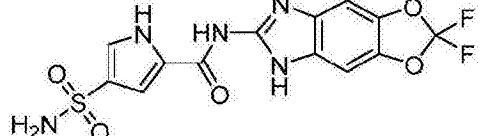
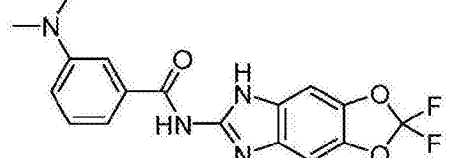
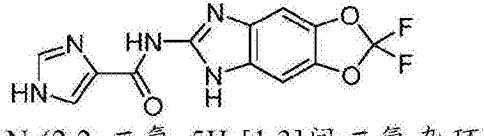
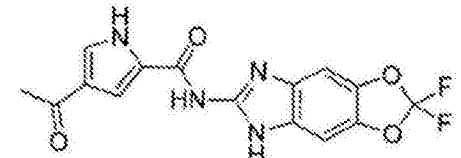
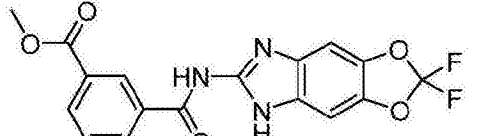

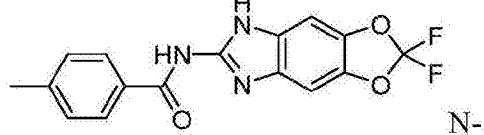
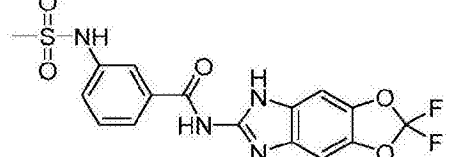
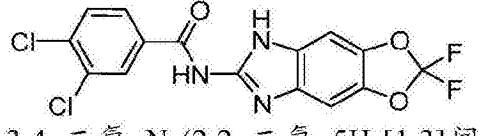
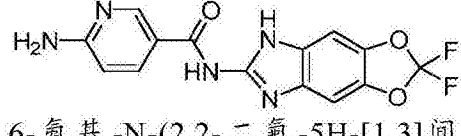
43	 <p>2,4-二氯-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)苯甲酰胺</p>	44	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)噻唑-4-甲酰胺</p>
45	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)噻吩-2-甲酰胺</p>	46	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-4-甲氧基苯甲酰胺</p>
47	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(三氟甲氧基)苯甲酰胺</p>	48	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(2-(三氟甲氧基)苯甲酰胺基)噻唑-5-甲酰胺</p>
49	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)苯甲酰胺</p>	50	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-5-甲基-3-苯基异噁唑-4-甲酰胺</p>
51	 <p>3-(2,4-二氯苯甲酰胺基)-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺</p>	52	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-(2-(三氟甲氧基)苯甲酰胺基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺</p>

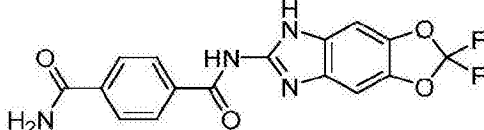
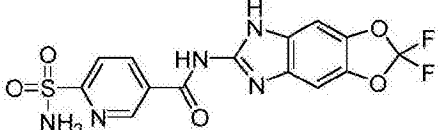
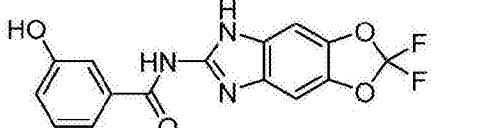
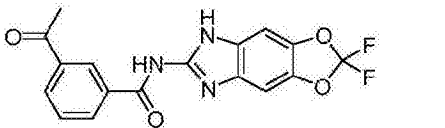
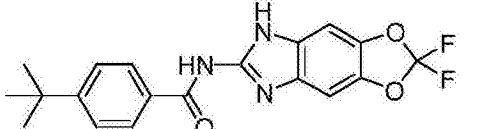
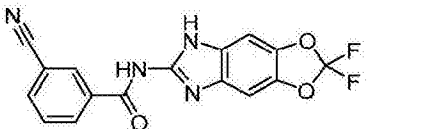
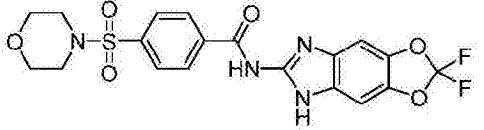
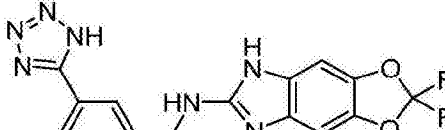
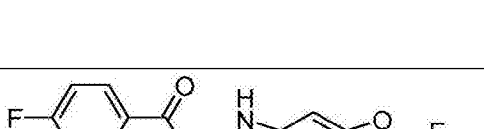
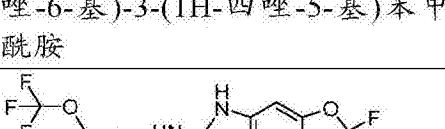
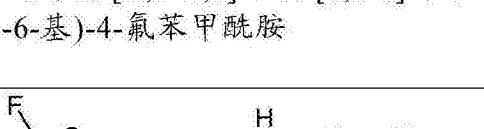
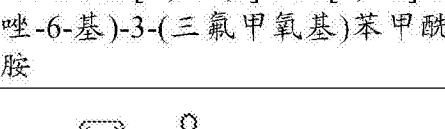
53	 <p>3-(3-氯苯甲酰胺基)-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺</p>	54	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2,6-二氟苯甲酰胺</p>
55	 <p>2-溴-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)噻唑-4-甲酰胺</p>	56	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-甲氧基苯甲酰胺</p>
57	 <p>5-(3-氯苯甲酰胺基)-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-1,2,4-噻二唑-3-甲酰胺</p>	58	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-4-硝基苯甲酰胺</p>
59	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)喹啉-2-甲酰胺</p>	60	 <p>4-氨基-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)苯甲酰胺</p>
61	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-(4-硝基苯甲酰胺基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺</p>	62	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-4-氨磺酰基苯甲酰胺</p>
63	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-5-硝基噻吩-2-甲酰胺</p>	64	 <p>3-氯-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)噻吩-2-甲酰胺</p>

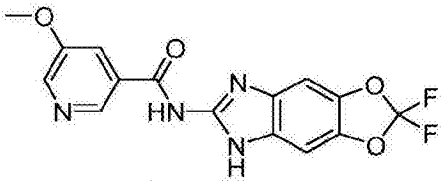
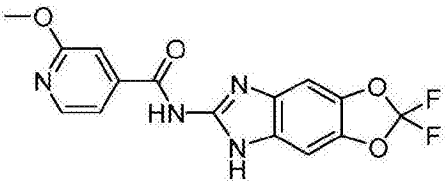
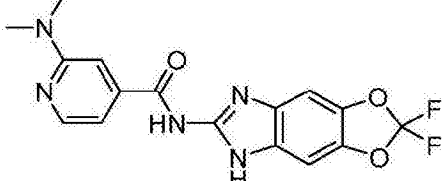
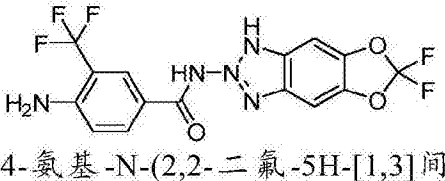
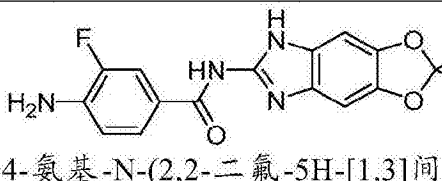
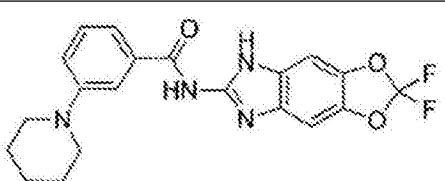
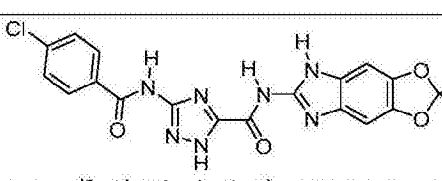
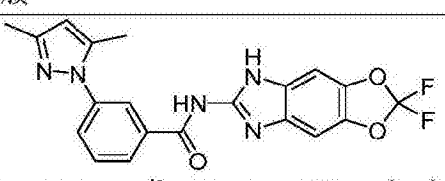
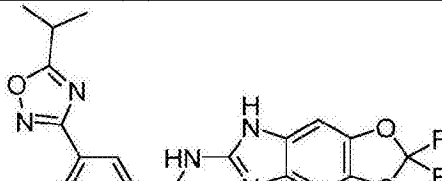
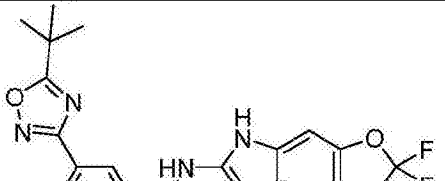
<p>65</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-硝基苯甲酰胺</p>	<p>66</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺</p>
<p>67</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)吡啶酰胺</p>	<p>68</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-甲基苯甲酰胺</p>
<p>69</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(4-甲氧基苯甲酰胺基)噻唑-4-甲酰胺</p>	<p>70</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-氟苯甲酰胺</p>
<p>71</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)噁唑-5-甲酰胺</p>	<p>72</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)异噁唑-5-甲酰胺</p>
<p>73</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺</p>	<p>74</p>	 <p>4-(二乙基氨基)-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)苯甲酰胺</p>
<p>75</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-4-(二甲基氨基)苯甲酰胺</p>	<p>76</p>	 <p>4-(苄基氨基)-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)苯甲酰胺</p>

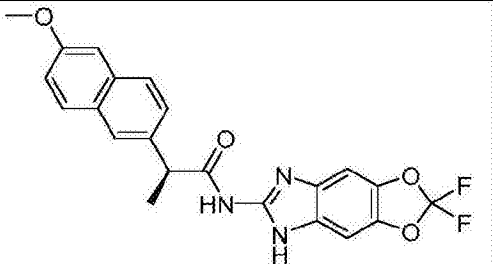
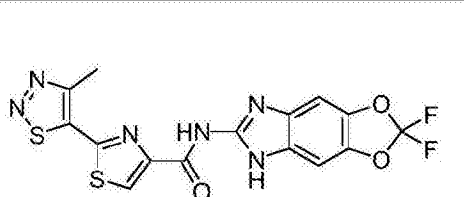
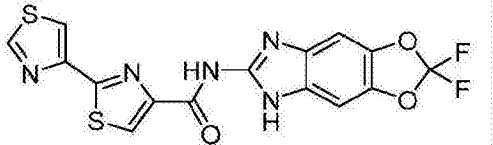
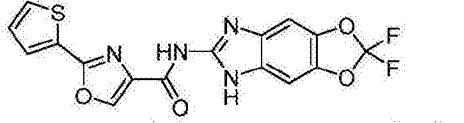
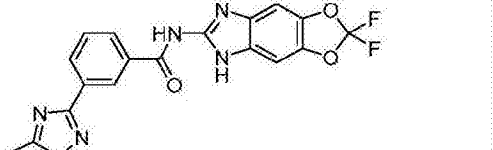
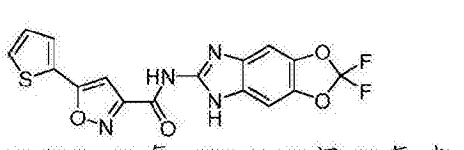
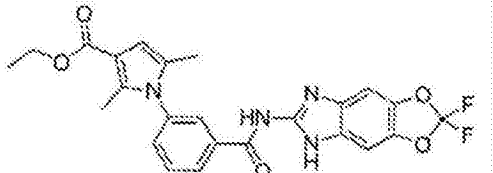
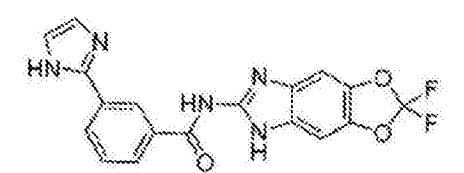
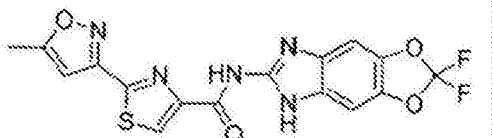
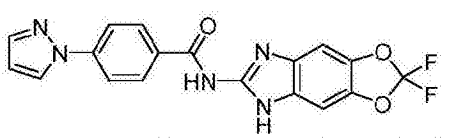
77	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-4-(乙基氨基)苯甲酰胺</p>	78	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)烟酰胺</p>
79	 <p>2-氨基-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)噻吩-3-甲酰胺</p>	80	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)环己烷甲酰胺</p>
81	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(噻吩-3-基)噻唑-4-甲酰胺</p>	82	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)噻唑-4-甲酰胺</p>
83	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-5-氨基磺酰基噻吩-3-甲酰胺</p>	84	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺</p>
85	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-5-(甲基磺酰基)噻吩-2-甲酰胺</p>	86	 <p>5-氯-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-羟基苯甲酰胺</p>
87	 <p>3-氨基-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并</p>	88	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪</p>

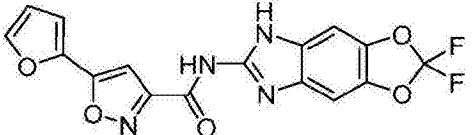
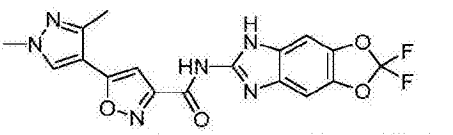
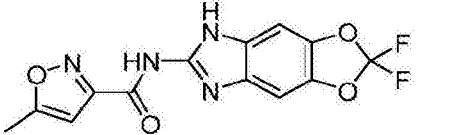
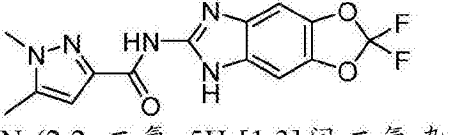
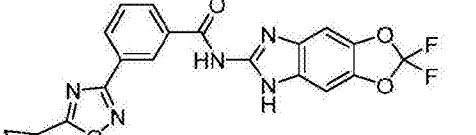


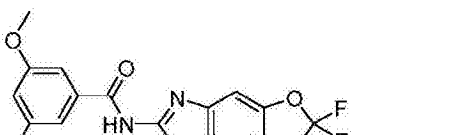
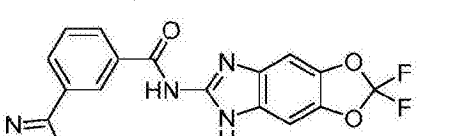
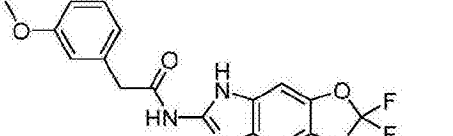
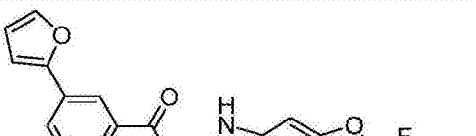
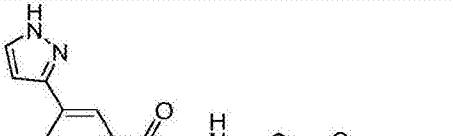
	[1,2-d]咪唑-6-基)苯甲酰胺		唑-6-基)-4-硝基-1H-吡咯-2-甲酰胺
89	 N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-5-(4-甲基苯甲酰胺基)-1,2,4-噻二唑-3-甲酰胺	90	 N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-5-(4-甲氧基苯甲酰胺基)-1,2,4-噻二唑-3-甲酰胺
91	 5-(4-氯苯甲酰胺基)-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-1,2,4-噻二唑-3-甲酰胺	92	 N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-5-(4-氟苯甲酰胺基)-1,2,4-噻二唑-3-甲酰胺
93	 4-氰基-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-氟苯甲酰胺	94	 N1-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-氟对苯二甲酰胺
95	 3-乙酰胺基-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺	96	 N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺
97	 N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(1-(噻吩并[3,2-d]咪唑-4-基)咪唑-4-基)噻唑-4-甲酰胺	98	 N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(3-(2-吗啉代乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)噻唑-4-甲酰胺

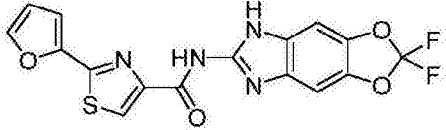
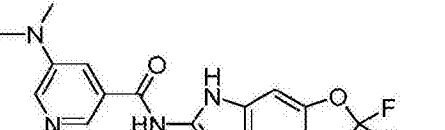
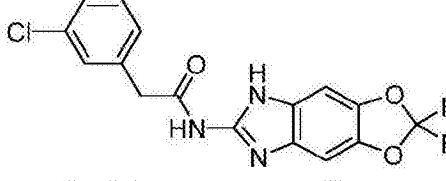
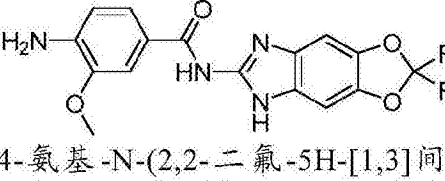
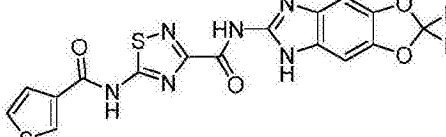
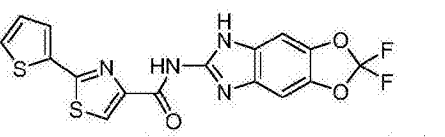
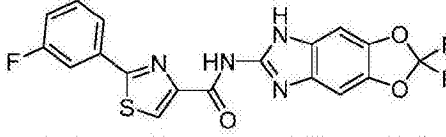
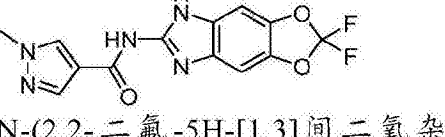
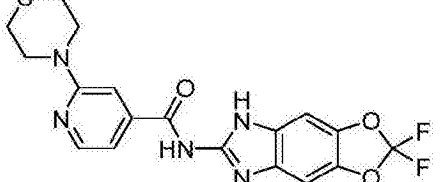
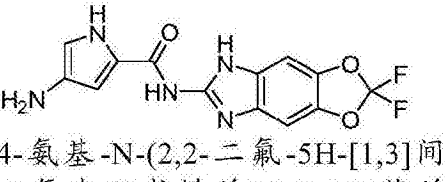
<p>99</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-((2,6-二甲氧基咪唑-4-基)氨基)噻唑-5-甲酰胺</p>	<p>100</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-氨基磺酰基苯甲酰胺</p>
<p>101</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-4-氨基磺酰基-1H-吡咯-2-甲酰胺</p>	<p>102</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-(二甲基氨基)苯甲酰胺</p>
<p>103</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-1H-咪唑-4-甲酰胺</p>	<p>104</p>	 <p>4-乙酰基-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-1H-吡咯-2-甲酰胺</p>
<p>105</p>	 <p>3-((2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)氨基)苯甲酸甲酯</p>	<p>106</p>	 <p>4-氯-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)苯甲酰胺</p>
<p>107</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-4-甲基苯甲酰胺</p>	<p>108</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-(甲基磺酰胺基)苯甲酰胺</p>
<p>109</p>	 <p>3,4-二氯-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)苯甲酰胺</p>	<p>110</p>	 <p>6-氨基-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)苯甲酰胺</p>

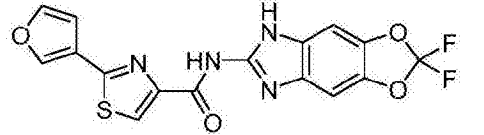
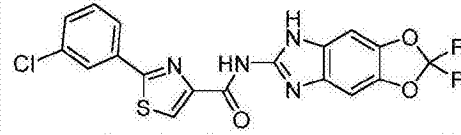
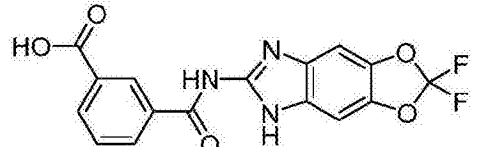
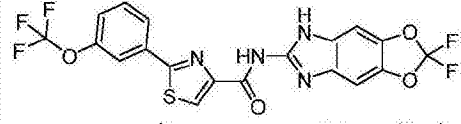
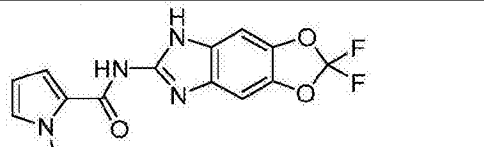
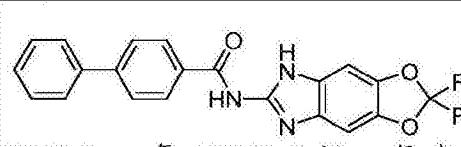
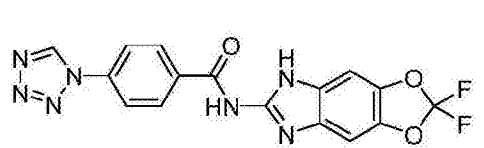
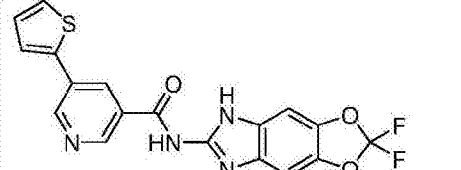
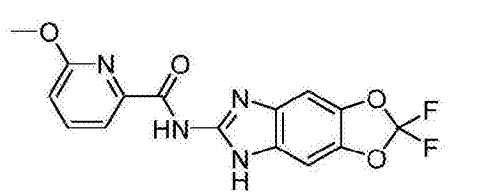
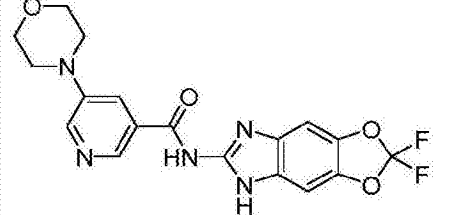
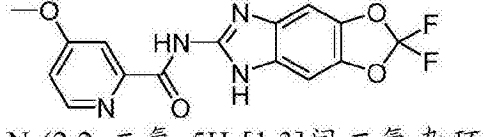
	二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)苯甲酰胺		[1,2-d]咪唑-6-基)烟酰胺
111	 N ¹ -(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)对苯二甲酰胺	112	 N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-6-氨基磺酰基烟酰胺
113	 N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-羟基苯甲酰胺	114	 3-乙酰基-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)苯甲酰胺
115	 4-(叔丁基)-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)苯甲酰胺	116	 3-氰基-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)苯甲酰胺
117	 N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-4-(吗啉代磺酰基)苯甲酰胺	118	 N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-(1H-四唑-5-基)苯甲酰胺
119	 N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-4-氟苯甲酰胺	120	 N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-(三氟甲氧基)苯甲酰胺
121	 N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-(二氟甲氧基)苯甲酰胺	122	 N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪

			唑-6-基)-3-(吡咯烷-1-基)苯甲酰胺
123		124	
	N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-5-甲氧基烟酰胺		N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-甲氧基异烟酰胺
125		126	
	N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(二甲基氨基)异烟酰胺		4-氨基-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺
127		128	
	4-氨基-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-氟苯甲酰胺		N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-(哌啶-1-基)苯甲酰胺
129		130	
	3-(4-氯苯甲酰胺基)-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺		N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-(3,5-二甲基-1H-吡啶-1-基)苯甲酰胺
131		132	
	N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-(5-异丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酰胺		3-(5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)苯甲酰胺

<p>133</p>  <p>(S)-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(6-甲氧基苯-2-基)丙酰胺</p>	<p>134</p>  <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基)噻唑-4-甲酰胺</p>
<p>135</p>  <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-[2,4'-双噻唑]-4-甲酰胺</p>	<p>136</p>  <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(噻吩-2-基)噻唑-4-甲酰胺</p>
<p>137</p>  <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-(5-甲基-1,2,4-噻二唑-3-基)苯甲酰胺</p>	<p>138</p>  <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-5-(噻吩-2-基)异噻唑-3-甲酰胺</p>
<p>139</p>  <p>1-(3-((2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)氨基)苯基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯</p>	<p>140</p>  <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-(1H-咪唑-2-基)苯甲酰胺</p>
<p>141</p>  <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(5-甲基异噻唑-3-基)噻唑-4-甲酰胺</p>	<p>142</p>  <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-4-(1H-吡唑-1-基)苯甲酰胺</p>

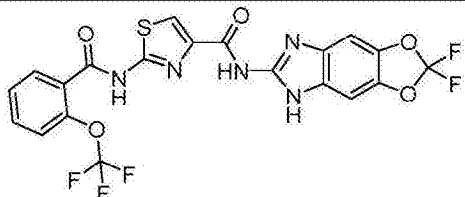
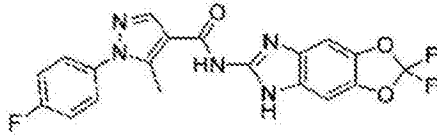
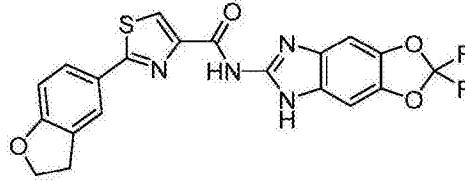
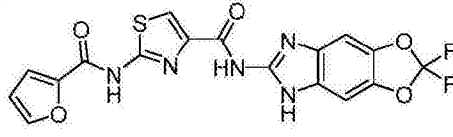
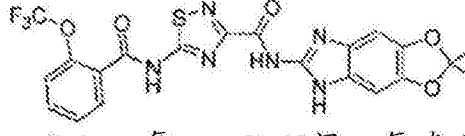
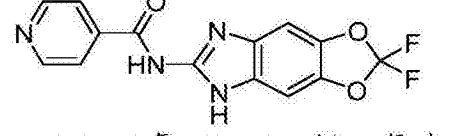
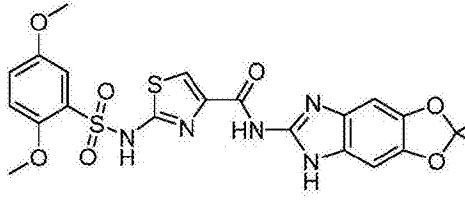
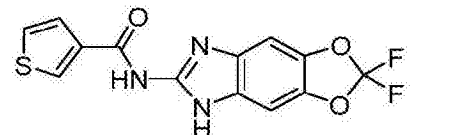
143	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-5-(呋喃-2-基)异噁唑-3-甲酰胺</p>	144	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-5-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)异噁唑-3-甲酰胺</p>
145	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-5-甲基异噁唑-3-甲酰胺</p>	146	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺</p>
147	 <p>3-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)苯甲酰胺</p>	148	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-(5-甲基-1H-四唑-1-基)苯甲酰胺</p>
149	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺</p>	1B	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3,5-二甲氧基苯甲酰胺</p>
2B	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-(噻唑-2-基)苯甲酰胺</p>	3B	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(3-甲氧基苯基)乙酰胺</p>
4B	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-5-(呋喃-2-基)异噁唑-3-甲酰胺</p>	5B	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-5-(1H-咪唑-4-基)异噁唑-3-甲酰胺</p>

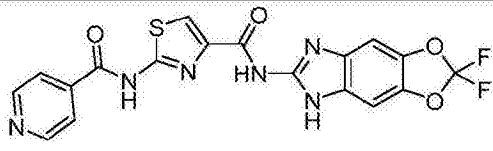
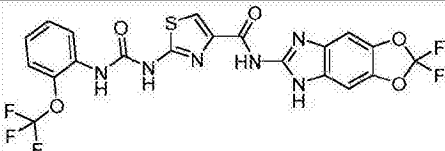
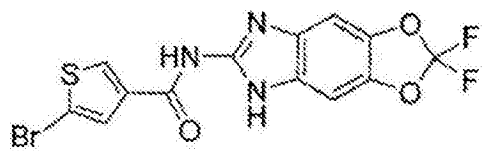
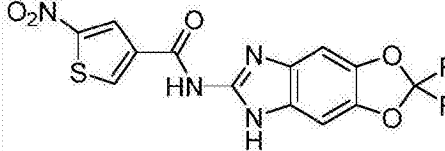
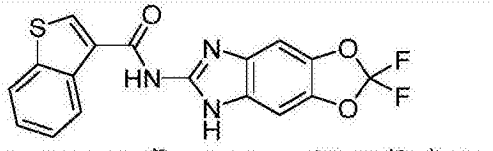
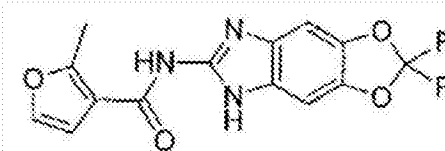
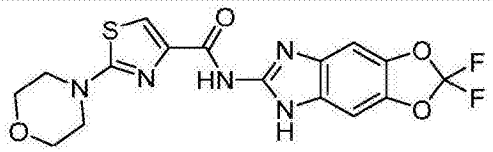
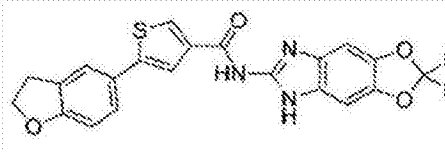
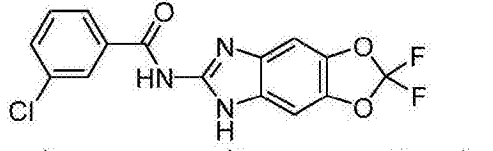
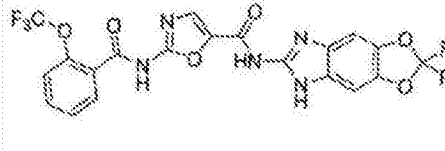
	N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-5-(呋喃-2-基)烟酰胺		N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-(1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺
6B	 N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(呋喃-2-基)噻唑-4-甲酰胺	7B	 N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-5-(二甲基氨基)烟酰胺
8B	 -(3-氯苯基)-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)乙酰胺	9B	 4-氨基-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-甲氧基苯甲酰胺
10B	 N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-5-(噻吩-3-甲酰胺基)-1,2,4-噻二唑-3-甲酰胺	11B	 N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(噻吩-2-基)噻唑-4-甲酰胺
12B	 N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(3-氟苯基)噻唑-4-甲酰胺	13B	 N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺
14B	 N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-硫代吗啉代异烟酰胺	15B	 4-氨基-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-1H-吡咯-2-甲酰胺

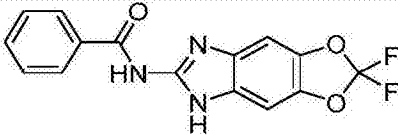
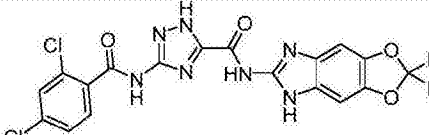
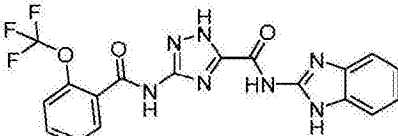
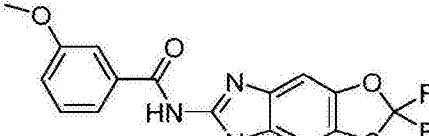
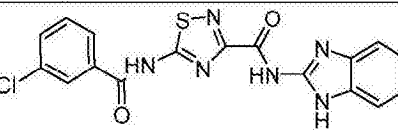
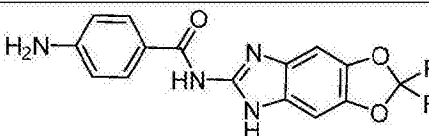
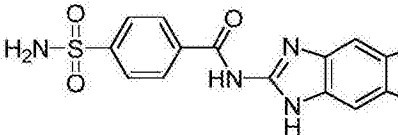
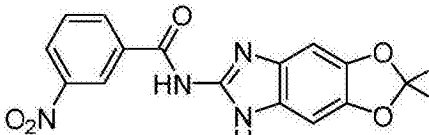
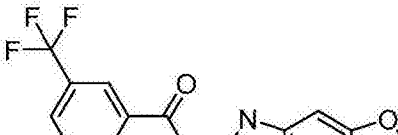
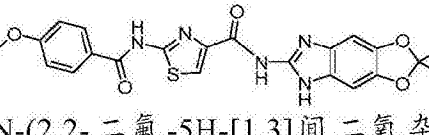
<p>16B</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(呋喃-3-基)噻唑-4-甲酰胺</p>	<p>17B</p>	 <p>2-(3-氯苯基)-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)噻唑-4-甲酰胺</p>
<p>18B</p>	 <p>3-((2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)氨基酰基)苯甲酸</p>	<p>19B</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(3-(三氟甲氧基)苯基)噻唑-4-甲酰胺</p>
<p>20B</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺</p>	<p>21B</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-[1,1'-双苯基]-4-甲酰胺</p>
<p>22B</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-4-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺</p>	<p>23B</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-5-(噻吩-2-基)烟酰胺</p>
<p>24B</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-6-甲氧基吡啶酰胺</p>	<p>25B</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-5-吗啉代烟酰胺</p>
<p>26B</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-4-甲氧基吡啶酰胺</p>		

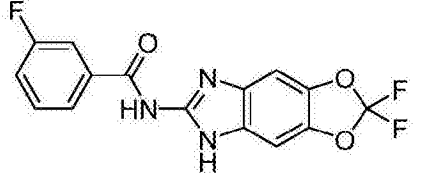
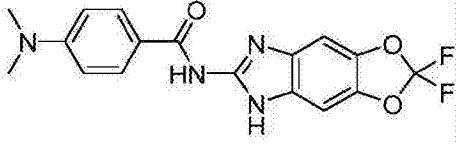
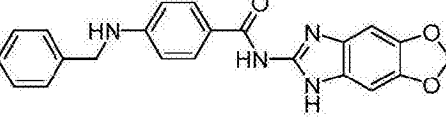
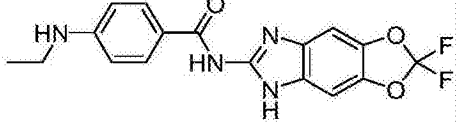
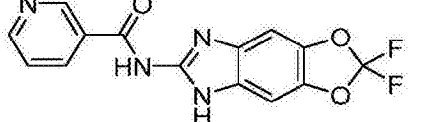
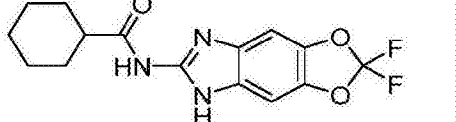
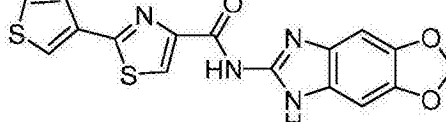
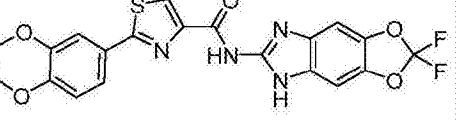
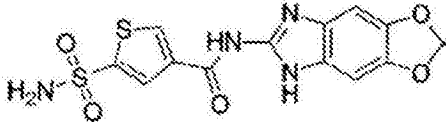
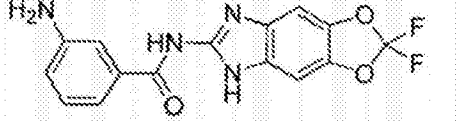
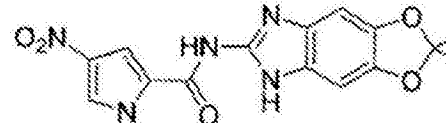
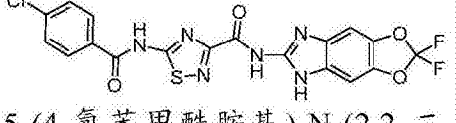
或其盐。

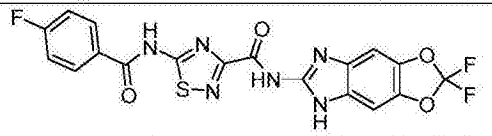
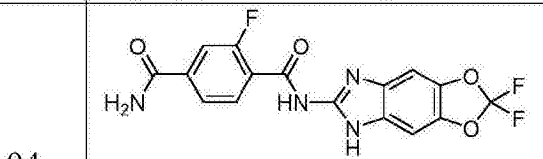
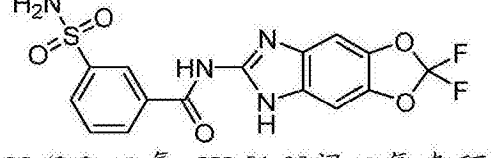
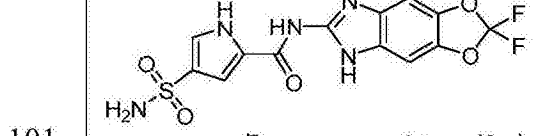
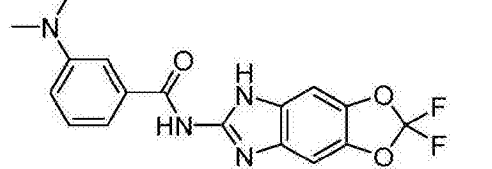
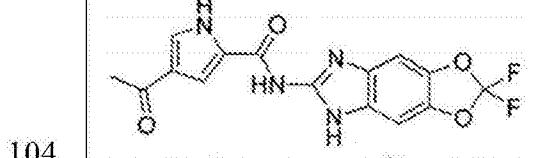
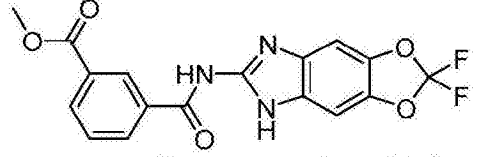
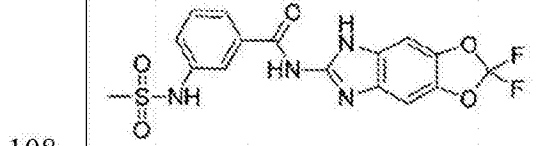
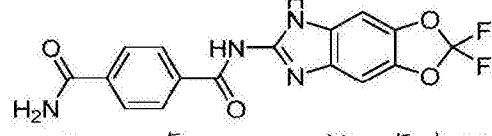
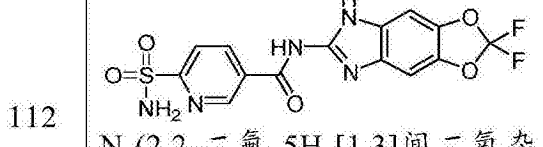
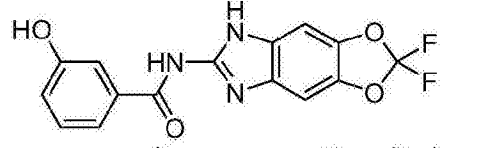
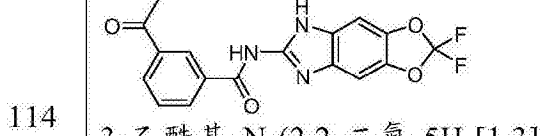
7. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物选自以下项中的一个:

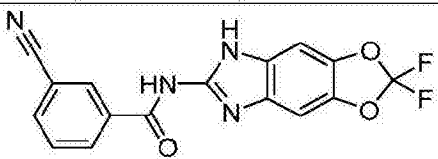
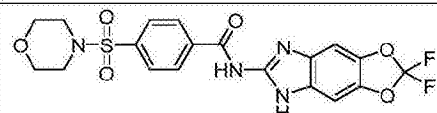
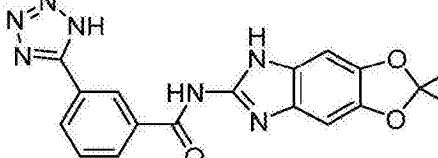
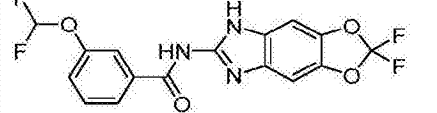
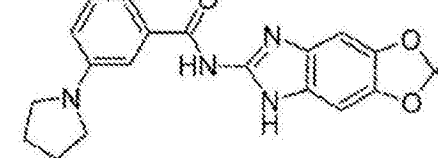
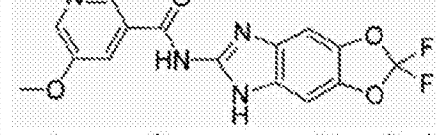

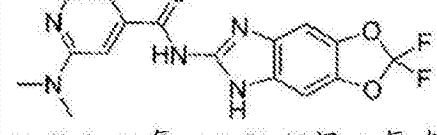
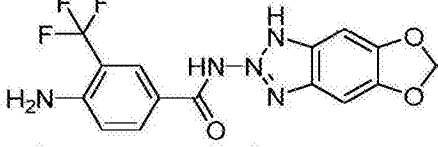
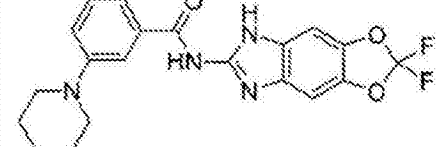
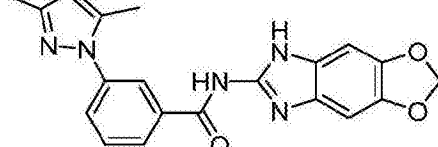
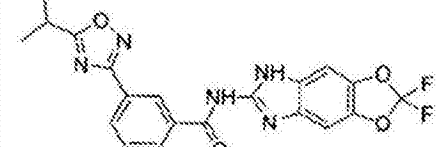
编号	结构		
1	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(2-(三氟甲氧基)苯甲酰胺基)噻唑-4-甲酰胺</p>	2	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-1-(4-氟苯基)-5-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺</p>
3	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)噻唑-4-甲酰胺</p>	11	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(呋喃-2-甲酰胺基)噻唑-4-甲酰胺</p>
17	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-5-(2-(三氟甲氧基)苯甲酰胺基)-1,2,4-噻二唑-3-甲酰胺</p>	18	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)异烟酰胺</p>
19	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(2,5-二甲氧基苯基磺酰胺基)噻唑-4-甲酰胺</p>	20	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)噻吩-3-甲酰胺</p>

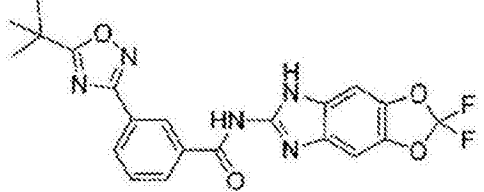
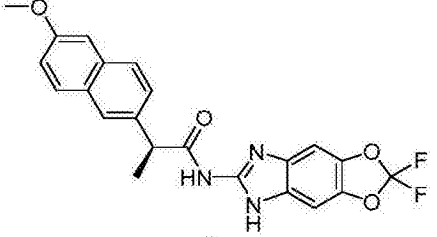
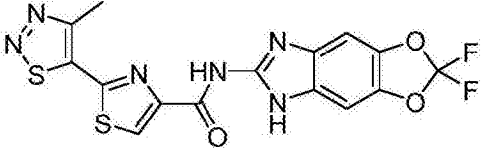
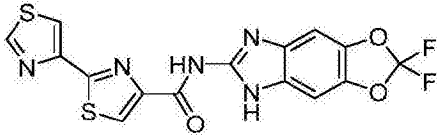
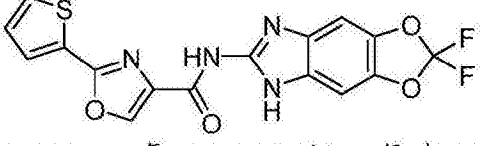
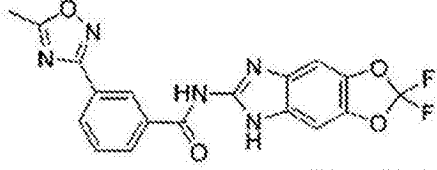
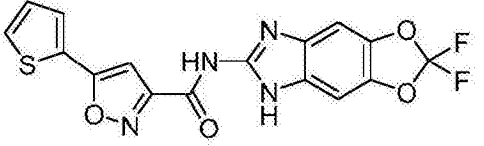
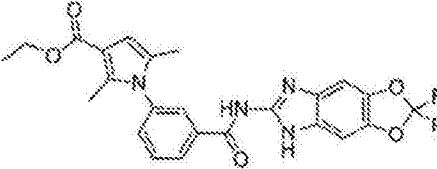
21	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(异烟酰胺基)噻唑-4-甲酰胺</p>	26	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(3-(2-(三氟甲氧基)苯基)脲基)噻唑-4-甲酰胺</p>
29	 <p>5-溴-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)噻吩-3-甲酰胺</p>	30	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-5-硝基噻吩-3-甲酰胺</p>
31	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)苯并[b]噻吩-3-甲酰胺</p>	33	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-甲基咪唑-3-甲酰胺</p>
37	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-吗啉代噻唑-4-甲酰胺</p>	38	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-5-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)噻吩-3-甲酰胺</p>
41	 <p>3-氯-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)苯甲酰胺</p>	48	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(2-(三氟甲氧基)苯甲酰胺基)噻唑-5-甲酰胺</p>


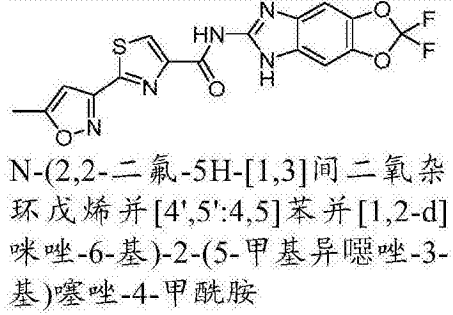
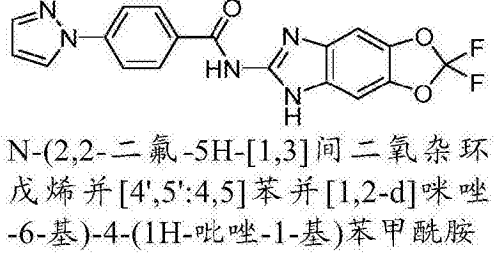
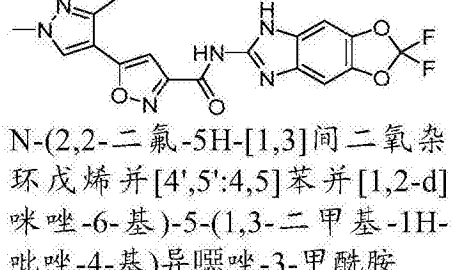
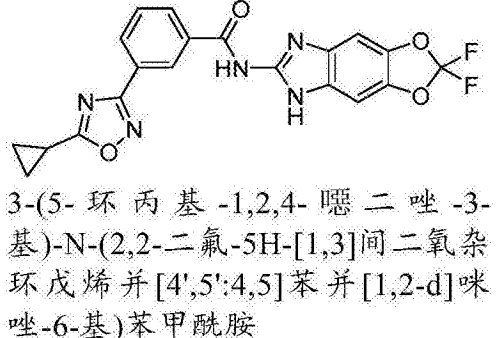
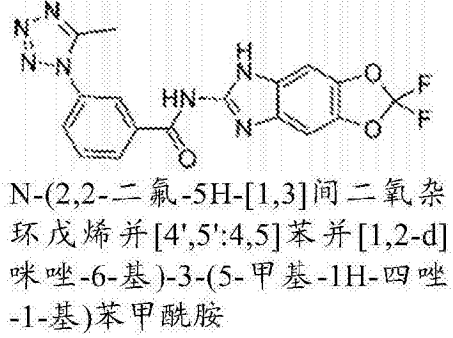
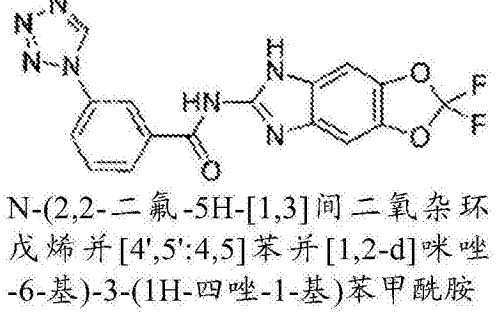
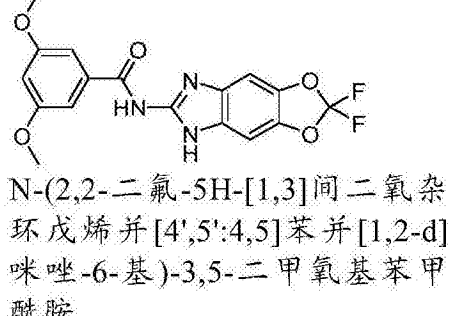
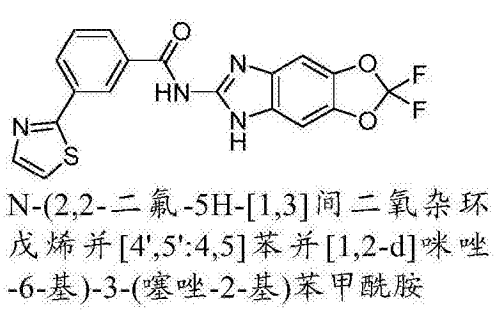
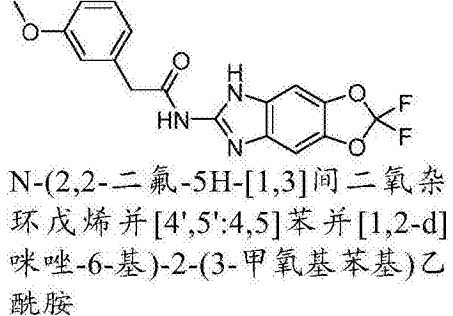
49	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)苯甲酰胺</p>	51	 <p>3-(2,4-二氯苯甲酰胺基)-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺</p>
52	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-(2-(三氟甲氧基)苯甲酰胺基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺</p>	56	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-甲氧基苯甲酰胺</p>
57	 <p>5-(3-氯苯甲酰胺基)-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-1,2,4-噻二唑-3-甲酰胺</p>	60	 <p>4-氨基-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)苯甲酰胺</p>
62	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-4-氨基磺酰基苯甲酰胺</p>	65	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-硝基苯甲酰胺</p>
66	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺</p>	69	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(4-甲氧基苯甲酰胺基)噻唑-4-甲酰胺</p>

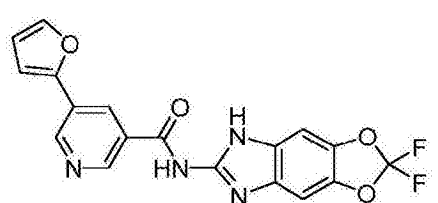
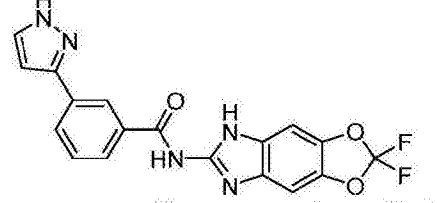

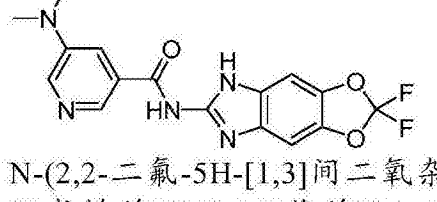
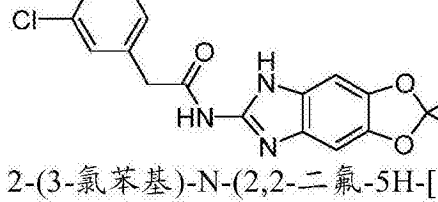

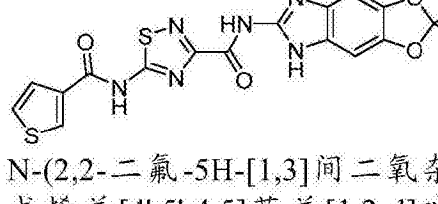


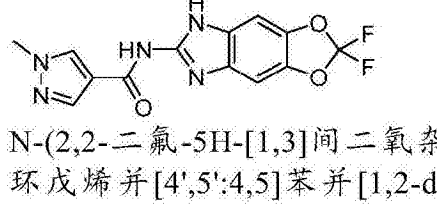
70	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-氟苯甲酰胺</p>	75	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-4-(二甲基氨基)苯甲酰胺</p>
76	 <p>4-(苄基氨基)-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)苯甲酰胺</p>	77	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-4-(乙基氨基)苯甲酰胺</p>
78	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)烟酰胺</p>	80	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)环己烷甲酰胺</p>
81	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(噻吩-3-基)噻唑-4-甲酰胺</p>	82	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)噻唑-4-甲酰胺</p>
83	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-5-氨磺酰基噻吩-3-甲酰胺</p>	87	 <p>3-氨基-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)苯甲酰胺</p>
88	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑</p>	91	 <p>5-(4-氯苯甲酰胺基)-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-</p>

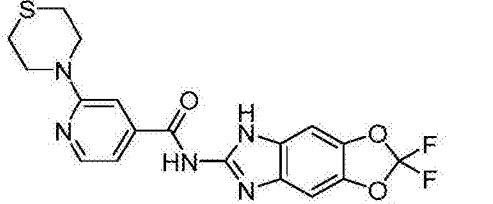
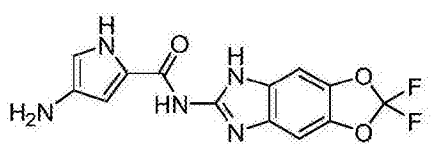
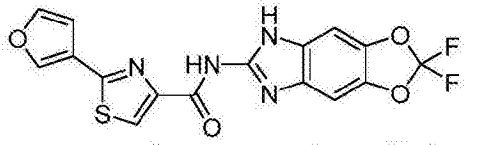
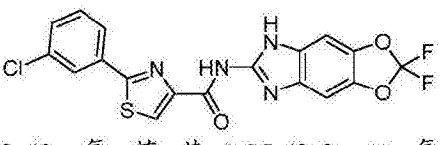
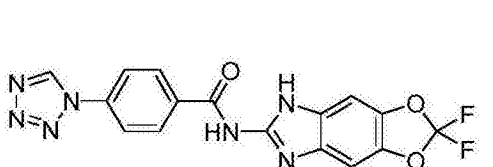
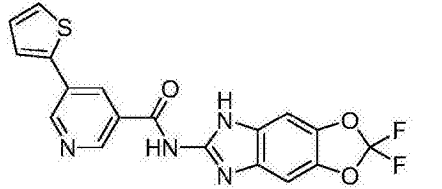
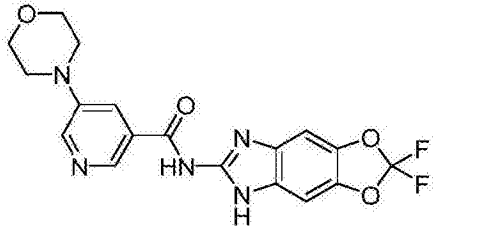
92	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-5-(4-氟苯甲酰胺基)-1,2,4-噻二唑-3-甲酰胺</p>	94	 <p>N1-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-氟对苯二甲酰胺</p>
100	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-氨基磺酰基苯甲酰胺</p>	101	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-4-氨基磺酰基-1H-吡咯-2-甲酰胺</p>
102	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-(二甲基氨基)苯甲酰胺</p>	104	 <p>4-乙酰基-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-1H-吡咯-2-甲酰胺</p>
105	 <p>3-((2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)氨基)苯甲酸甲酯</p>	108	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-(甲基磺酰胺基)苯甲酰胺</p>
111	 <p>N1-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)对苯二甲酰胺</p>	112	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-6-氨基吡啶烟酰胺</p>
113	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-羟基苯甲酰胺</p>	114	 <p>3-乙酰基-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)苯甲酰胺</p>

116	 <p>3-氰基-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)苯甲酰胺</p>	117	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-4-(吗啉代磺酰基)苯甲酰胺</p>
118	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-(1H-四唑-5-基)苯甲酰胺</p>	121	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-(二氟甲氧基)苯甲酰胺</p>
122	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-(吡咯烷-1-基)苯甲酰胺</p>	123	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-5-甲氧基烟酰胺</p>
124	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-甲氧基异烟酰胺</p>	125	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(二甲基氨基)异烟酰胺</p>
126	 <p>4-氨基-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺</p>	128	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-(哌啶-1-基)苯甲酰胺</p>
130		131	

	<p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯甲酰胺</p>		<p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-(5-异丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酰胺</p>
<p>132</p>	 <p>3-(5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)苯甲酰胺</p>	 <p>(S)-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(6-甲氧基苯-2-基)丙酰胺</p>	
<p>134</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基)噻唑-4-甲酰胺</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-[2,4'-双噻唑]-4-甲酰胺</p>	
<p>136</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(噻吩-2-基)噻唑-4-甲酰胺</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酰胺</p>	
<p>138</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-5-(噻吩-2-基)异噁唑-3-甲酰胺</p>	 <p>1-(3-((2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)氨基)苯基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯</p>	

<p>140</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-(1H-咪唑-2-基)苯甲酰胺</p>	<p>141</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(5-甲基异噁唑-3-基)噻唑-4-甲酰胺</p>
<p>142</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-4-(1H-吡唑-1-基)苯甲酰胺</p>	<p>144</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-5-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)异噁唑-3-甲酰胺</p>
<p>147</p>	 <p>3-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)苯甲酰胺</p>	<p>148</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-(5-甲基-1H-四唑-1-基)苯甲酰胺</p>
<p>149</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺</p>	<p>1B</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3,5-二甲氧基苯甲酰胺</p>
<p>2B</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-(噻唑-2-基)苯甲酰胺</p>	<p>3B</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(3-甲氧基苯基)乙酰胺</p>

4B	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-5-(呋喃-2-基)烟酰胺</p>	5B	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-(1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺</p>
6B	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(呋喃-2-基)噻唑-4-甲酰胺</p>	7B	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-5-(二甲基氨基)烟酰胺</p>
8B	 <p>2-(3-氯苯基)-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)乙酰胺</p>	9B	 <p>4-氨基-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-甲氧基苯甲酰胺</p>
10B	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-5-(噻吩-3-甲酰胺基)-1,2,4-噻二唑-3-甲酰胺</p>	11B	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(噻吩-2-基)噻唑-4-甲酰胺</p>
12B	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(3-氟苯基)噻唑-4-甲酰胺</p>	13B	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺</p>

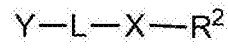
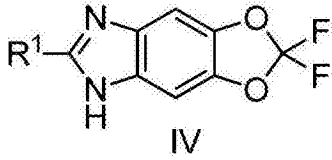
14B	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-硫代吗啉代异烟酰胺</p>	15B	 <p>4-氨基-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-1H-吡咯-2-甲酰胺</p>
16B	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(呋喃-3-基)噻唑-4-甲酰胺</p>	17B	 <p>2-(3-氯苯基)-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)噻唑-4-甲酰胺</p>
22B	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-4-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺</p>	23B	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-5-(噻吩-2-基)烟酰胺</p>
25B	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-5-吗啉代烟酰胺</p>		

或其盐。

8. 药用组合物, 所述药用组合物包括根据权利要求1至7中任一项所述的化合物或其盐, 以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

9. 根据权利要求1至7中任一项所述的化合物或其盐在生产用于治疗或预防医学病症的药剂中的用途, 所述医学病症选自下组, 所述组由自身免疫炎性疾病、CNS紊乱、睡眠障碍以及包括癌症的增生性疾病组成。

10. 用于制备根据权利要求1至5中任一项所述的化合物的方法, 所述方法包括将具有以下化学式IV的化合物与具有以下化学式II的化合物进行偶联的步骤;



II ,

其中Y、L和X是如权利要求1、2、3、4或5中所定义的,并且
其中R¹是NH₂并且R²是COOH或COOC1,或者其中R²是NH₂并且R¹是COOH或COOC1。

用于治疗癌症、自身免疫性炎症和CNS紊乱的二氟二氧戊环-氨基-苯并咪唑激酶抑制剂

[0001] 发明背景

[0002] 酪蛋白激酶1 (CK1) 是高度相关的组成性活性的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族 (Christenson (克里斯滕松) E, De Maggio AJ 和 Hockstra MF. (1997). *Recent Results Cancer Res.* (《癌症研究最新结果》) 143, 263-274.; Gross (格罗斯) SD 和 Anderson (安德森) RA. (1998). *Cell Signal* (《细胞信号》) 10, 699-711)。

[0003] CK1 在真核生物中普遍表达。哺乳动物家族成员包括至少7种哺乳动物的CK1同工型 (α 、 β 、 γ 1、 γ 2、 γ 3、 δ 和 ϵ) 和它们的不同剪接变体。(Fish KJ, Cegielska A, Getman ME, Landes GM 和 Virshup DM. (1995). *J. Biol. Chem.* (《生物化学杂志》) 270, 14875-14883.; Graves PR, Haas DW, Hagedorn CH, De Paoli-Roach AA 和 Roach PJ. (1993). *J. Biol. Chem.* (《生物化学杂志》) 268, 6394-6401.; Rowles J, Slaughter C, Moomaw C, Hsu J 和 Cobb MH. (1991). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (《美国科学院院报》) 88, 9548-9552.; Zhai L, Graves PR, Robinson LC, Italiano M, Culbertson MR, Rowles J, Cobb MH, De Paoli-Roach AA 和 Roach PJ. (1995). *J. Biol. Chem.* (《生物化学杂志》) 270, 12717-12724)。

[0004] 这些同工型在它们的蛋白激酶结构域之间具有高度相似性。例如CK1 δ 和CK1 ϵ 在这个区域是98%相同的 (Fish KJ, Cegielska A, Getman ME, Landes GM 和 Virshup DM. (1995). *J. Biol. Chem.* (《生物化学杂志》) 270, 14875-14883.; Graves PR, Haas DW, Hagedorn CH, De Paoli-Roach AA 和 Roach PJ. (1993). *J. Biol. Chem.* (《生物化学杂志》) 268, 6394-6401), 但是在C端非催化结构域的存在、长度和一级结构方面显示相当大的变化 (Christenson E, De Maggio AJ 和 Hockstra MF. (1997). *Recent Results Cancer Res.* (《癌症研究最新结果》) 143, 263-274)。这些可变的C端结构域负责不同同工型的底物特异性 (Cegielska (思吉尔斯卡) A, Gietzen KF, Rivers (里弗斯) A 和 Virshup DM. (1998). *J. Biol. Chem.* (《生物化学杂志》) 273, 1357-1364.; Graves (格拉夫) PR 和 Roach (罗奇) PJ. (1995). *J. Bio. Chem.* (《生物化学杂志》) 270, 21689-21694.) 并且涉及调节与其它蛋白、和/或亚细胞结构的相互作用。

[0005] 自身磷酸化, (Cegielska (思吉尔斯卡) A, Gietzen KF, Rivers (里弗斯) A 和 Virshup DM. (1998). *J. Biol. Chem.* (《生物化学杂志》) 273, 1357-1364; 并且就CK1 δ 来说可能二聚化, Longenecker (朗格内克) KL, Roach (罗奇) PJ 和 Hurley (赫尔利) TD. (1998). *Acta Crystallogr. D. Biol. Crystallogr.* (《结晶学报, D辑, 生物结晶学》) 54, 473-475), 是另外的机制, 所述机制调节CK1活性、特异性、以及亚细胞定位。已知的CK1家族的底物的列表仍然在增加, 到目前为止包括细胞骨架蛋白, 诸如血影蛋白、肌钙蛋白、肌球蛋白和tau蛋白 (Simkowski KW 和 Tao M. (1980). *J. Biol. Chem.* (《生物化学杂志》) 255, 6456-6461; Singh TJ, Akatsuka A, Blake KR 和 Huang KP. (1983). *Arch. Biochem. Biophys.* (《生物化学和生理学卷宗》) 220, 615-622.; Singh (辛格) TJ, Grunke-Iqbal (格鲁克-伊克巴尔) I 和 Iqbal (伊克巴尔) K. (1995). *J. Neurochem.* (《神经化学杂志》) 64, 1420-1423; 及诸如RNA聚合酶I和II的转录组分、SV40T抗原及CREM Dahmus ME. (1981). *J. Biol. Chem.* (《生物化学杂志》) 256,

11239-11243.; de Groot (德格鲁特) RP, den Hertog J, Vandenhee (范登海德) de JR, Grois J 和 Sassone-Corsi P. (1993). *EMBO J* (《欧洲分子生物学学会杂志》), 12, 3903-3911.; Grässer FA, Scheidtmann KH, Tuazon (图阿松) PT, Traugh JA 和 Walter (沃尔特) G. (1988). *Virology* (《病毒学》) 165, 13-22)。

[0006] CK1同工型可以以许多方式影响肿瘤的发育。它们通过定向位点磷酸化作用调整 p53 和 Mdm2 功能的能力、它们在中心体和纺锤体调节中的功能、在 Wnt 信号转导中 CK1 同工型的相反作用以及它们参与阻碍细胞凋亡证明 CK1 家族成员在多个层面上对于增生性疾病的潜在作用。不同的同工型似乎在特定肿瘤类型的发育和进展中起重要作用。因此, 靶向 CK1 用于药物开发的兴趣在近 5 年内已有增加。酪蛋白激酶 I (CKI) 家族在不同信号转导途径中的作用与癌症发育有关联 (Uwe Knippschild 等人, *Onkologie* (《肿瘤学》) 2005; 28: 508-514)。关于与酪蛋白激酶 I (CKI) 家族有联系的特定疾病的进一步信息已经公开于: Uwe Knippschild 等人, *Cellular Signalling* (《细胞信号转导》) 17 (2005) 675-689。

[0007] Wnt 和 Hedgehog 途径涉及调节干细胞同一性和许多肿瘤类型的起始和维持。这些途径的调节异常在癌症干细胞维持中起重要作用。酪蛋白激酶 I ϵ 和 I δ 是 Wnt 和 Hh 途径中的主要正调控因子。因此, 酪蛋白激酶 I ϵ 和 I δ 的选择性抑制抑制了癌症干细胞的增殖和自我更新。

[0008] 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶的酪蛋白激酶 I 家族的多个成员能对 Wnt 和 Hedgehog 途径的单独调节元件有正面或负面的影响。对这些作用进行了综述, 包括关于酪蛋白激酶 I (CKI) 磷酸化和 LRP6 的激活、Ci 的 CKI 磷酸化及 Ci-Slimb/ β -TrCP 结合的调控的最近结果 (“CKI, 不止一个: 在 Wnt 和 Hedgehog 信号转导中酪蛋白激酶 I 家族成员 (CKI, There’s more than one: casein kinase I family members in Wnt and Hedgehog signaling)” Price (普赖斯) MA, *Genes&Dev.* (《基因和发育》) 2006. 20: 399-410)。Wnt 和 Hh 信号转导途径两者在许多发育模式形成事件中都是重要的。

[0009] 阿尔茨海默病是与年龄相关的疾病, 其特征在某种程度上为微管相关蛋白质 tau 的丝状凝集体形成的细胞内病变的出现。异常的 tau 蛋白磷酸化伴随 tau 蛋白聚集并且被认为是这种疾病中的上游病理事件。在阿尔茨海默病中 tau 蛋白过度磷酸化中牵涉的酶类包括酪蛋白激酶 I 家族的成员。(Kannanayakal, TJ 等人 *Nuerosci Lett.* (《神经科学通讯》) 2008; 432 (2) : 141-5.)

[0010] 昼夜节律时钟将我们睡眠和活动的日循环与外界环境相联系。所述时钟的失调牵涉许多人类疾病, 包括抑郁症、季节性情感障碍和代谢失调。酪蛋白激酶 I ϵ (CKI ϵ) 和酪蛋白激酶 I δ (CKI δ) 是丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶, 其是彼此密切相关并且作为关键的时钟调节子。通过在 CKI δ 和 CKI ϵ 中的突变显著改变昼夜节律周期证实这点。因此, CK1 的抑制剂在治疗昼夜节律紊乱中具有效用。(Walton (沃尔顿), K.M. 等人 *JPET* (药理学与实验治疗学杂志) 330: 430-439, 2009.)

[0011] 若干出版物描述了酪蛋白激酶抑制剂: Wager Travis 等人 *Abstracts of Papers* (《论文摘要》), 238th ACS National Meeting (第 238 届美国化学会会议), 华盛顿, 哥伦比亚特区, 美国, 8 月 16-20, 2009; Oumata Nassima 等人 *Journal of Medicinal Chemistry* (《药物化学杂志》) 第 51 卷第 17 期刊第 5229 至 5242 页 2008 年杂志; Mashhoon N. 等人 *J Biol Chem* (《生物化学杂志》) 200; 275 (26) : 20052-60; Pfeifer C. 等人 *J Med Chem.* (《生物化学杂

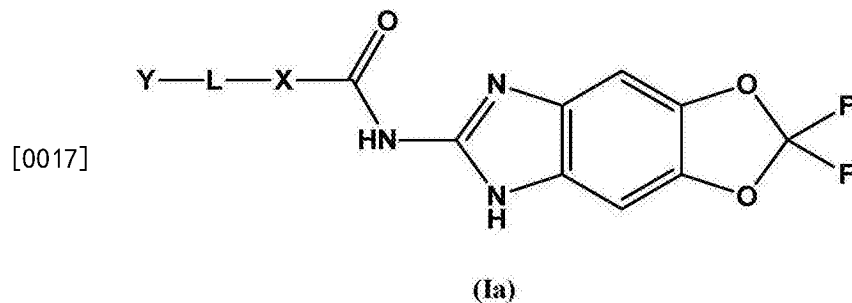
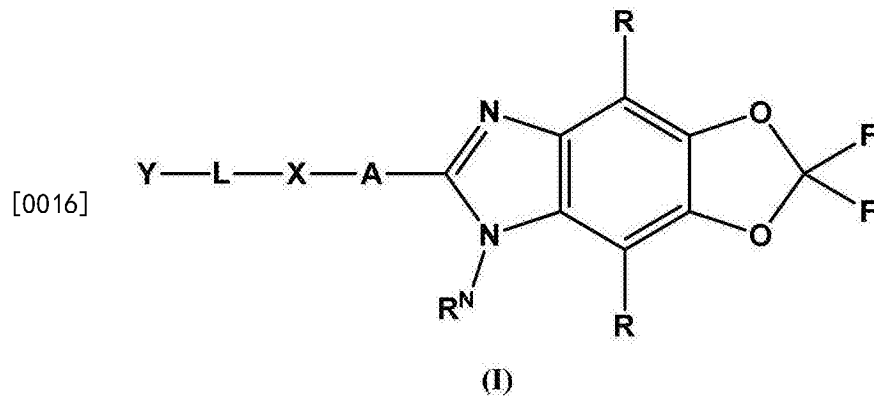
志》)2009 Dec 10;52(23):7618-30。

[0012] 此外,公开了若干关于CK1 δ 和/或 ϵ 抑制剂的专利申请:US 2010/0179154 A1;US 2004/0110808 A1;US 2008/0027124 A1;US 2009/0099237 A1。

[0013] 若干专利和专利申请描述了某些特异的具有药理活性的酰基-氨基-苯并咪唑:EP 1 388 341 A1和US 2004/0110808 A1;US 7,132,438 B2;WO 2007/064932 A2;DE 27 54 930 A1;US 2003/0144286。

[0014] 发明简述

[0015] 在一个方面中,本发明提供具有化学式(I)的化合物,和在另外的实施方案中具有化学式(Ia)的化合物,以及它们对应的生理学上功能性的衍生物或盐,其中基团A、X、L、和Y本文下面进一步详细描述。



[0018] 在另一个方面中,本发明提供如本文下面进一步详细描述的用于制备具有化学式(I)或(Ia)的化合物、其生理学上功能性的衍生物或盐的方法。

[0019] 在另一个方面中,本发明提供如在下面进一步详细描述的用于治疗或预防某些医学病症的方法,所述方法包括向对其有需要的受试者给予具有化学式(I)或(Ia)的化合物、其生理学上功能性的衍生物或盐。

[0020] 在另一个方面中,本发明提供如本文下面进一步详细描述的具有化学式(I)或(Ia)的化合物、其生理学上功能性的衍生物或盐在生产用于治疗或预防某些医学病症的药剂中的用途。

[0021] 在另一个方面中,本发明提供如本文下面进一步详细描述的具有化学式(I)或(Ia)、其生理学上功能性的衍生物或盐,用于在治疗或预防某些医学病症中使用。

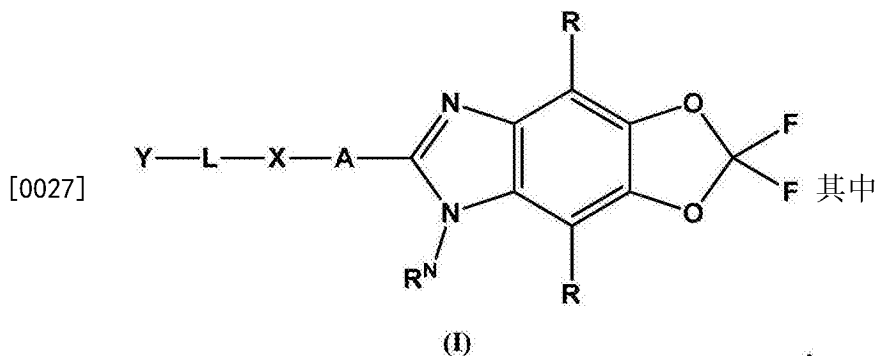
[0022] 在另一个方面中,本发明提供药用组合物,这些药用组合物包括具有化学式(I)或(Ia)的化合物的、其生理学上功能性的衍生物或盐以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0023] 附图简要说明

[0024] 图1显示与DMSO作为对照相比较,实施例1的化合物(标记为“A”的柱)对胰腺癌细胞系PANC1的菌落的非贴壁依赖性生长的抑制。a) 实施例1的化合物降低了PANC1菌落的非贴壁依赖性生长。b) 实施例1的化合物在PANC1大菌落的抑制作用中是特别有效的,这些PANC1大菌落代表a)的菌落的亚群。

[0025] 发明详细说明

[0026] 本文所描述的是具有通式(I)的化合物或其生理学上功能性的衍生物、溶剂化物或盐,



[0028] R独立地选自下组,所述组包括H、卤素、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、OH、烷氧基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、-S-R''、-SO-R''、硝基、-NH₂、-N(R'')₂、-NH(R'')、-NHCO(R'')、-CONH₂、-CONH(R'')、-CO(R'')、-COH、-COO(R'')、-COOH、-SO₂NH₂、-SO₂NH(R'')、-SO₂(R'')、-NH-SO₂(R'')、以及-CNCOOR''',其中在所述基团R是烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基、芳基、杂芳基、环烷基、或杂环基的情况下,所述基团R可以被一个或多个取代基R'取代,所述取代基R'独立地选自下组,所述组包括H、卤素、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、OH、烷氧基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、-S-烷基、-S-卤代烷基、硝基、-NH₂、-N(烷基)₂、-NH(烷基)、-NHCO(烷基)、-CONH₂、-CONH(烷基)、-CO(烷基)、-COH、-COO(烷基)、-COOH、-SO₂NH₂、-SO₂NH(烷基)、-SO₂(烷基)、-NH-SO₂(烷基)、以及-CN,并且其中R'''独立地选自下组,所述组包括H、烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基、环烷基和杂环基;

[0029] R^N独立地选自下组,所述组包括H、烷基、卤代烷基、OH、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、-SO-R''、-NH₂、-N(R'')₂、-NH(R'')、-NHCO(R'')、-CONH₂、-CONH(R'')、-CO(R'')、-COH、-COO(R'')、-COOH、-SO₂NH₂、-SO₂NH(R'')、-SO₂(R'')、以及-NH-SO₂(R'') ,其中在所述基团R^N是烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基、环烷基、或杂环基的情况下,所述基团R^N可以被一个或多个如以上所定义的取代基R'''取代,并且其中R'''是如以上所定义;

[0030] A独立地选自下组,所述组包括键、可任选地被一个或多个如以上所定义的取代基R'取代的烷基、可任选地被一个或多个如以上所定义的取代基R'取代的烷氧基、*-N(R'')CO-、*-CON(R'')-、*-N(R'')CON(R'')-、-S-、-SO-、*-N(R'')-、*-N(R'')CO-、*-CON(R'')-、-CO-、*-COO-、*-OOC-、*-SO₂N(R'')-、-SO₂、以及*-N(R'')-SO₂- ,其中R'''是如以上所定义并且其中*特指与X附接的点;

[0031] X独立地选自下组,所述组包括芳基、环烷基、芳烷基、杂环基以及杂芳基,其中所述基团X可以被一个或多个R^X取代,所述R^X独立地选自下组,所述组包括卤素、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、OH、烷氧基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、-S-(R'')、硝基、-NH₂、-N(R'')₂、-NH(R'')、-NHCO(R'')、-CONH₂、-CONH(R'')、-CO(R'')、-COH、-COO(R'')、-COOH、-

SO₂NH₂、-SO₂NH(R^{'''})、-SO₂(R^{'''})、-NH-SO₂(R^{'''})、环烷基、以及-CN,并且其中R^{'''}是如以上所定义;

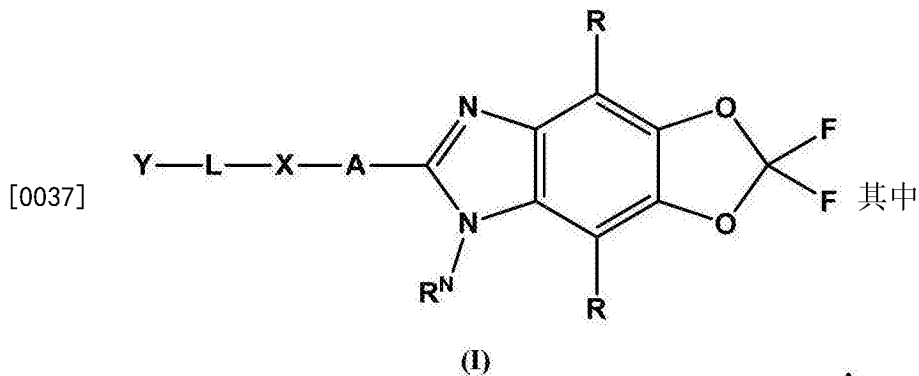
[0032] L独立地是键或一个连接基团,所述连接基团选自下组,所述组包括*-N(R^N)CO-、*-CON(R^N)-、*-N(R^N)-、*-C=N(R^N)-、*-N(R^N)-烷基-、*-烷基-N(R^N)-、*-N(R^N)CON(R^N)-、*-CO-、*-SO₂-、烷基-、*-烷基-O-烷基-、*-NCO-CH=CH-、*-CH=CH-CONH-、*-SO₂N(R^N)-、*-N(R^N)SO₂-、以及杂环基,其中*特指与X附接的点;并且其中R^N是如以上所定义;

[0033] 并且其中

[0034] Y独立地选自下组,所述组包括H、烷基、芳基、芳烷基、环烷基、杂环基以及杂芳基,其中所述基团Y可以任选地被一个或多个R^Y取代,所述R^Y独立地选自下组,所述组包括卤素、烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、OH、烷氧基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、-S-(R^{'''})、硝基、-NH₂、-N(R^{'''})₂、-NH(R^{'''})、-NHCO(R^{'''})、-CONH₂、-CONH(R^{'''})、-CO(R^{'''})、-COH、-COO(R^{'''})、-COOH、-SO₂NH₂、-SO₂NH(R^{'''})、-SO₂(R^{'''})、-NH-SO₂(R^{'''})、环烷基、以及-CN,并且其中R^{'''}是如以上所定义。

[0035] 本发明的实施方案在下文中列举:

[0036] 1. 具有通式(I)的化合物或其生理学上功能性的衍生物、溶剂化物或盐,



[0038] R独立地选自下组,所述组包括H、卤素、C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-卤代烷基、C₁₋₆-卤代烷氧基、OH、C₁₋₆-烷氧基、-S-R^{'''}、-SO-R^{'''}、硝基、-N(R^{'''})₂、-NH(R^{'''})、-NHCO(R^{'''})、-CONH₂、-CONH(R^{'''})、-CO(R^{'''})、-COH、-COO(R^{'''})、-COOH、-SO₂NH₂、-SO₂NH(R^{'''})、-SO₂(R^{'''})、以及-NH-SO₂(R^{'''}),

[0039] 其中在所述基团R是C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-卤代烷基、C₁₋₆-卤代烷氧基、或C₁₋₆-烷氧基的情况下,所述基团R可以被独立地选自下组的一个或多个取代基R^{'''}取代,所述组包括H、卤素、OH、硝基、-NH₂、-N(C₁₋₆-烷基)₂、-NH(C₁₋₆-烷基)、-NHCO(C₁₋₆-烷基)、-CONH₂、-CONH(C₁₋₆-烷基)、-CO(C₁₋₆-烷基)、-COH、-COO(C₁₋₆-烷基)、-COOH、以及-CN,

[0040] 并且其中R^{'''}独立地选自下组,所述组包括H、C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-卤代烷基、芳基、杂芳基、环烷基以及杂环基;

[0041] R^N独立地选自下组,所述组包括H、烷基、卤代烷基、OH、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、-S-R^{'''}、-NH₂、-N(R^{'''})₂、-NH(R^{'''})、-NHCO(R^{'''})、-CONH₂、-CONH(R^{'''})、-CO(R^{'''})、-COH、-COO(R^{'''})、-COOH、-SO₂NH₂、-SO₂NH(R^{'''})、-SO₂(R^{'''})、以及-NH-SO₂(R^{'''}),其中R^{'''}是如以上所定义,

[0042] 其中在所述基团R^N是烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基、环烷基、或杂环基的情况下,所述基团R^N可以被一个或多个如以上所定义的取代基R^{'''}取代;

[0043] A独立地选自 $^*N(R^a)CO-$ 、 $^*CON(R^a)-$ 、 $^*SO_2N(R^a)-$ 、以及 $^*N(R^a)SO_2-$ ，

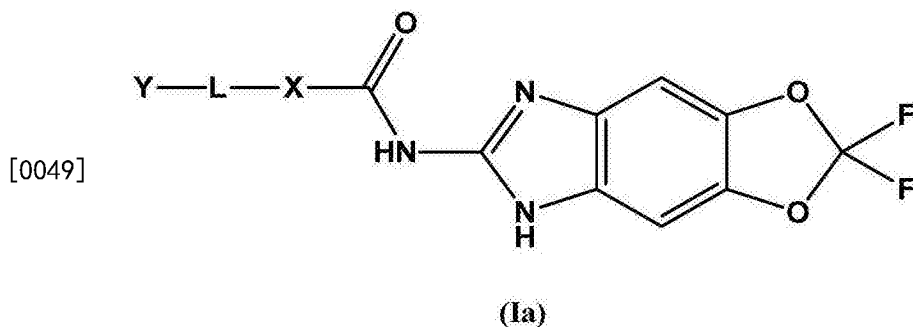
[0044] 其中 R^a 选自H和 C_{1-4} -烷基，

[0045] 并且其中*特指与X附接的点；X独立地选自下组，所述组包括芳基、环烷基、芳烷基、杂环基以及杂芳基，其中所述基团X可以被独立地选自下组的一个或多个 R^X 取代，所述组包括卤素、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -卤代烷基、 C_{1-6} -卤代烷氧基、OH、 C_{1-6} -烷氧基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、 $-S-C_{1-6}$ -烷基、 $-S-C_{1-6}$ -卤代烷基、硝基、 $-NH_2$ 、 $-N(C_{1-6}-烷基)_2$ 、 $-NH(C_{1-6}-烷基)$ 、 $-NHC(O)(C_{1-6}-烷基)$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_{1-6}-烷基)$ 、 $-CO(C_{1-6}-烷基)$ 、 $-COH$ 、 $-COO(C_{1-6}-烷基)$ 、 $-COOH$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_{1-6}-烷基)$ 、 $-SO_2(C_{1-6}-烷基)$ 、 $-NH-SO_2(C_{1-6}-烷基)$ 、 C_{3-6} -环烷基、以及 $-CN$ ；

[0046] L独立地是键或连接基团，所述连接基团选自下组，所述组包括 $^*NHC(O)-$ 、 $^*CONH-$ 、 $^*NH-$ 、 $^*N(C_{1-4}-烷基)-$ 、 $^*C=N(C_{1-4}-烷基)-$ 、 $^*NH-C_{1-4}-烷基-$ 、 $^*C_{1-4}-烷基-NH-$ 、 $^*NHCONH-$ 、 $^*CO-$ 、 $^*SO_2-$ 、 C_{1-4} -烷基、 $^*C_{1-2}-烷基-O-C_{1-2}-烷基-$ 、 $^*NHC(O)-CH=CH-$ 、 $^*CH=CH-CONH-$ 、 $^*SO_2NH-$ 、 $^*NHSO_2-$ 、以及吡啶基，其中*特指与X连接的点；并且

[0047] Y独立地选自下组，所述组包括H、烷基、芳基、芳烷基、环烷基、杂环基以及杂芳基，其中所述基团Y可以任选地被独立地选自下组的一个或多个 R^Y 取代，所述组包括卤素、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -卤代烷基、 C_{1-6} -卤代烷氧基、OH、 C_{1-6} -烷氧基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、 $-S-C_{1-6}$ -烷基、 $-S-C_{1-6}$ -卤代烷基、硝基、 $-NH_2$ 、 $-N(C_{1-6}-烷基)_2$ 、 $-NH(C_{1-6}-烷基)$ 、 $-NHC(O)(C_{1-6}-烷基)$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_{1-6}-烷基)$ 、 $-CO(C_{1-6}-烷基)$ 、 $-COH$ 、 $-COO(C_{1-6}-烷基)$ 、 $-COOH$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_{1-6}-烷基)$ 、 $-SO_2(C_{1-6}-烷基)$ 、 $-NH-SO_2(C_{1-6}-烷基)$ 、 C_{1-6} -烷基-杂环基、环烷基以及 $-CN$ 。

[0048] 2. 根据本发明、特别是根据以上第1项所述的化合物，所述化合物是具有通式(Ia)的化合物或其生理学上功能性的衍生物、溶剂化物或盐，



[0050] 其中

[0051] X独立地选自下组，所述组包括芳基、环烷基、芳烷基、杂环基以及杂芳基，其中所述基团X可以被独立地选自下组的一个或多个 R^X 取代，所述组包括卤素、 C_{1-6} -烷基、 C_{1-6} -卤代烷基、 C_{1-6} -卤代烷氧基、OH、 C_{1-6} -烷氧基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、 $-S-C_{1-6}$ -烷基、 $-S-C_{1-6}$ -卤代烷基、硝基、 $-NH_2$ 、 $-N(C_{1-6}-烷基)_2$ 、 $-NH(C_{1-6}-烷基)$ 、 $-NHC(O)(C_{1-6}-烷基)$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_{1-6}-烷基)$ 、 $-CO(C_{1-6}-烷基)$ 、 $-COH$ 、 $-COO(C_{1-6}-烷基)$ 、 $-COOH$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_{1-6}-烷基)$ 、 $-SO_2(C_{1-6}-烷基)$ 、 $-NH-SO_2(C_{1-6}-烷基)$ 、 C_{3-6} -环烷基、以及 $-CN$ ；

[0052] L独立地是键或连接基团，所述连接基团选自下组，所述组包括 $^*NHC(O)-$ 、 $^*CONH-$ 、 $^*NH-$ 、 $^*N(C_{1-4}-烷基)-$ 、 $^*C=N(C_{1-4}-烷基)-$ 、 $^*NH-C_{1-4}-烷基-$ 、 $^*C_{1-4}-烷基-NH-$ 、 $^*NHCONH-$ 、 $^*CO-$ 、 $^*SO_2-$ 、 C_{1-4} -烷基、 $^*C_{1-2}-烷基-O-C_{1-2}-烷基-$ 、 $^*NHC(O)-CH=CH-$ 、 $^*CH=CH-$

CONH-、*-SO₂NH-、*-NHSO₂-、以及吡啶基,其中*特指与X附接的点;并且

[0053] Y独立地选自下组,所述组包括H、烷基、芳基、芳烷基、环烷基、杂环基以及杂芳基,其中所述基团Y可以任选地被独立地选自下组的一个或多个R^Y取代,所述组包括卤素、C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-卤代烷基、C₁₋₆-卤代烷氧基、OH、C₁₋₆-烷氧基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、-S-C₁₋₆-烷基、-S-C₁₋₆-卤代烷基、硝基、-NH₂、-N(C₁₋₆-烷基)₂、-NH(C₁₋₆-烷基)、-NHCO(C₁₋₆-烷基)、-CONH₂、-CONH(C₁₋₆-烷基)、-CO(C₁₋₆-烷基)、-COH、-COO(C₁₋₆-烷基)、-COOH、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁₋₆-烷基)、-SO₂(C₁₋₆-烷基)、-NH-SO₂(C₁₋₆-烷基)、C₁₋₆-烷基-杂环基、环烷基以及-CN。

[0054] 3. 根据本发明、特别是根据以上第1或2项所述的化合物,或其生理学上功能性的衍生物、溶剂化物或盐,其中

[0055] X独立地选自下组,所述组包括芳基、环烷基、杂环基以及杂芳基,其中所述基团X可以被独立地选自下组的一个或多个R^X取代,所述组包括F、Cl、Br、I、C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-卤代烷基、C₁₋₆-卤代烷氧基、OH、C₁₋₆-烷氧基、硝基、-NH₂、-N(C₁₋₆-烷基)₂、-NH(C₁₋₆-烷基)、-NHCO(C₁₋₆-烷基)、-CONH₂、-CONH(C₁₋₆-烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁₋₆-烷基)、-SO₂(C₁₋₆-烷基)、C₃₋₆-环烷基、-NH-SO₂(C₁₋₆-烷基)、-COO-C₁₋₆-烷基、以及-CN;

[0056] L独立地是键或连接基团,所述连接基团选自下组,所述组包括*-NHCO-、*-NH-、*-NHCH₂-、*-NHCONH-、*-NHCO-CH=CH-、*-NHSO₂-、*-SO₂-、以及吡啶基,其中*特指与X附接的点;并且

[0057] Y独立地选自下组,所述组包括H、芳基、环烷基、杂环基以及杂芳基,其中所述基团Y可以任选地被独立地选自下组的一个或多个R^Y取代,所述组包括F、Cl、Br、C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-卤代烷基、C₁₋₆-卤代烷氧基、C₁₋₆-烷氧基、C₁₋₆-烷基-吗啉基、以及硝基。

[0058] 4. 根据本发明、特别是根据以上第1至3项中任一项所述的化合物,或其生理学上功能性的衍生物、溶剂化物或盐,其中

[0059] X独立地选自下组,所述组包括芳基、芳烷基、环烷基、杂环基以及杂芳基,其中所述基团X可以被独立地选自下组的一个或多个R^X取代,所述组包括F、Cl、Br、I、C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-卤代烷基、C₁₋₆-卤代烷氧基、OH、C₁₋₆-烷氧基、硝基、-NH₂、-N(C₁₋₆-烷基)₂、-NH(C₁₋₆-烷基)、-NHCO(C₁₋₆-烷基)、-CONH₂、-CONH(C₁₋₆-烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁₋₆-烷基)、-SO₂(C₁₋₆-烷基)、C₃₋₆-环烷基、-NH-SO₂(C₁₋₆-烷基)、-COO-C₁₋₆-烷基、-COOH、以及-CN;

[0060] L独立地是键或连接基团,所述连接基团选自下组,所述组包括*-NHCO-、*-NH-、*-NHCH₂-、*-NHCONH-、*-NHCO-CH=CH-、*-NHSO₂-、*-SO₂-、以及吡啶基,其中*特指与X附接的点;并且

[0061] Y独立地选自下组,所述组包括H、芳基、环烷基、杂环基以及杂芳基,其中所述基团Y可以任选地被独立地选自下组的一个或多个R^Y取代,所述组包括F、Cl、Br、C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-卤代烷基、C₁₋₆-卤代烷氧基、C₁₋₆-烷氧基、C₁₋₆-烷基-吗啉基、以及硝基。

[0062] 5. 根据本发明、特别是根据以上第1至4项中任一项所述的化合物,或其生理学上功能性的衍生物、溶剂化物或盐,其中

[0063] X独立地选自下组,所述组包括1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基、1H-吡唑基、1H-吡咯基、苯基、苯并[b]噁吩基、环己基、呋喃基、异噁唑基、噁唑基、咪唑基、1H-吡唑基、吡嗪基、吡啶基、喹啉基、1-(萘-2-基)乙基、噻唑基以及

噻吩基,其中所述基团X可以被独立地选自下组的一个或多个 R^X 取代,所述组包括F、Cl、Br、甲基、叔丁基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、OH、乙酰基、甲基氨甲酰基、甲氧基、硝基、 $-NH_2$ 、 $-NEt_2$ 、 $-NMe_2$ 、 $-NHEt$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2Me$ 、 $-NH-SO_2Me$ 、以及-CN;

[0064] L独立地是键或连接基团,所述连接基团选自下组,所述组包括 $*-NHCO-$ 、 $*-NH-$ 、 $*-NHCH_2-$ 、 $*-NHCONH-$ 、 $*-NHCO-CH=CH-$ 、 $*-吡啶基-$ 、 $-SO_2-$ 、以及 $*-NHSO_2-$,其中*特指与X附接的点;并且

[0065] Y独立地选自下组,所述组包括H、苯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英基、2,3-二氢苯并呋喃基、苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、2-氧代-2,3-二氢苯并咪唑基、吡咯烷基、四唑基、哌啶基、吡唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,3-噻二唑基、吡咯基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、以及吗啉基,其中所述基团Y可以被独立地选自下组的一个或两个 R^Y 取代,所述组包括F、Cl、甲基、异丙基、叔丁基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲氧基、甲基氨甲酰基、环丙基、2-吗啉代乙基、以及硝基。

[0066] 6. 根据本发明、特别是根据以上第1至5项中任一项所述的化合物,或其生理学上功能性的衍生物、溶剂化物或盐,其中

[0067] X独立地选自下组,所述组包括1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基、1H-吡唑基、1H-吡咯基、苯基、苯并[b]噻吩基、环己基、呋喃基、异噁唑基、噁唑基、咪唑基、1H-吡唑基、吡嗪基、吡啶基、喹啉基、1-(萘-2-基)乙基、噻唑基、苜基以及噻吩基,其中所述基团X可以被独立地选自下组的一个或多个 R^X 取代,所述组包括F、Cl、Br、甲基、叔丁基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、OH、乙酰基、甲基氨甲酰基、甲氧基、硝基、 $-NH_2$ 、 $-NEt_2$ 、 $-NMe_2$ 、 $-NHEt$ 、 $-NHCOCH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2Me$ 、 $-NH-SO_2Me$ 、 $-COOH$ 、以及-CN;

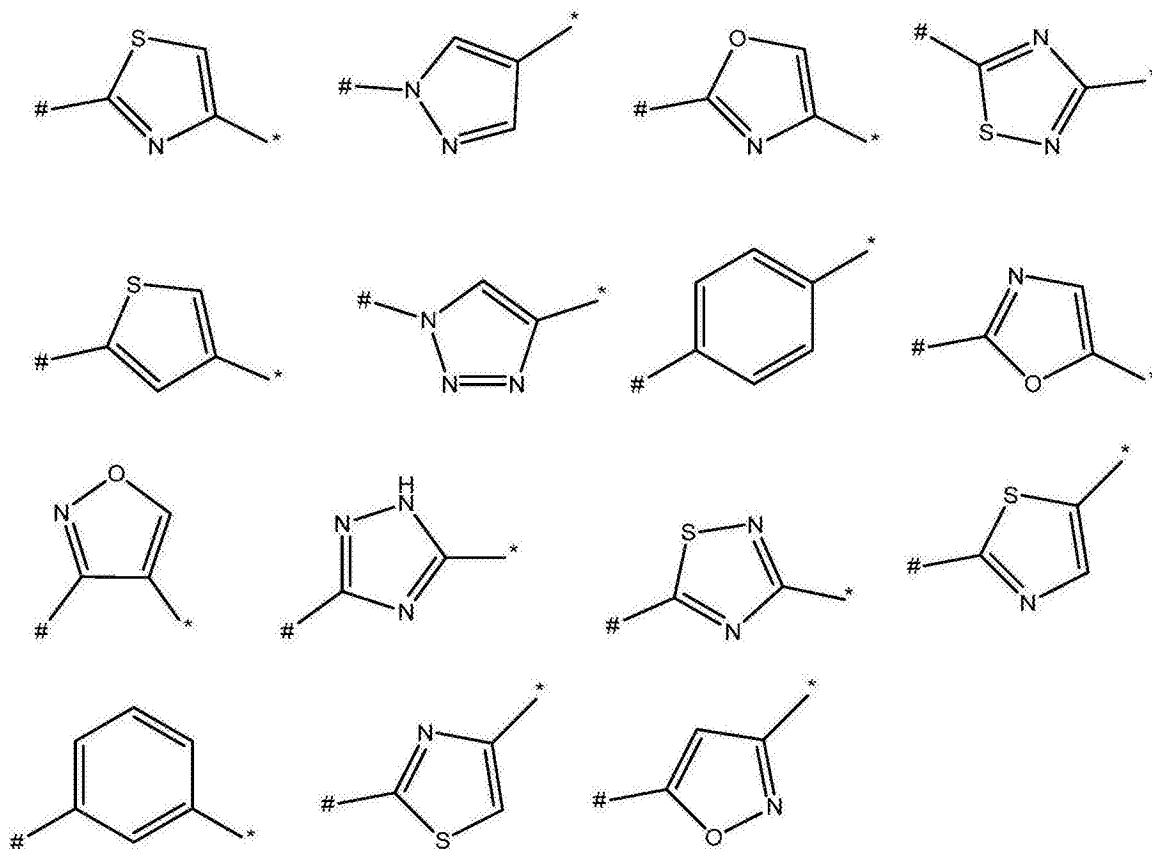
[0068] L独立地是键或连接基团,所述连接基团选自下组,所述组包括 $*-NHCO-$ 、 $*-NH-$ 、 $*-NHCH_2-$ 、 $*-NHCONH-$ 、 $*-NHCO-CH=CH-$ 、 $*-吡啶基-$ 、 $-SO_2-$ 、以及 $*-NHSO_2-$,其中*特指与X附接的点;并且

[0069] Y独立地选自下组,所述组包括H、苯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英基、2,3-二氢苯并呋喃基、苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、2-氧代-2,3-二氢苯并咪唑基、吡咯烷基、四唑基、哌啶基、吡唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,3-噻二唑基、吡咯基、咪唑基、异噁唑基、噻唑基、硫代吗啉基、以及吗啉基,其中所述基团Y可以被独立地选自下组的一个或两个 R^Y 取代,所述组包括F、Cl、甲基、异丙基、叔丁基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲氧基、甲基氨甲酰基、环丙基、2-吗啉代乙基、以及硝基。

[0070] 7. 根据本发明、特别是根据以上第1至6项中任一项所述的化合物,或其生理学上功能性的衍生物、溶剂化物或盐,其中

[0071] X独立地选自下组,所述组包括

[0072]

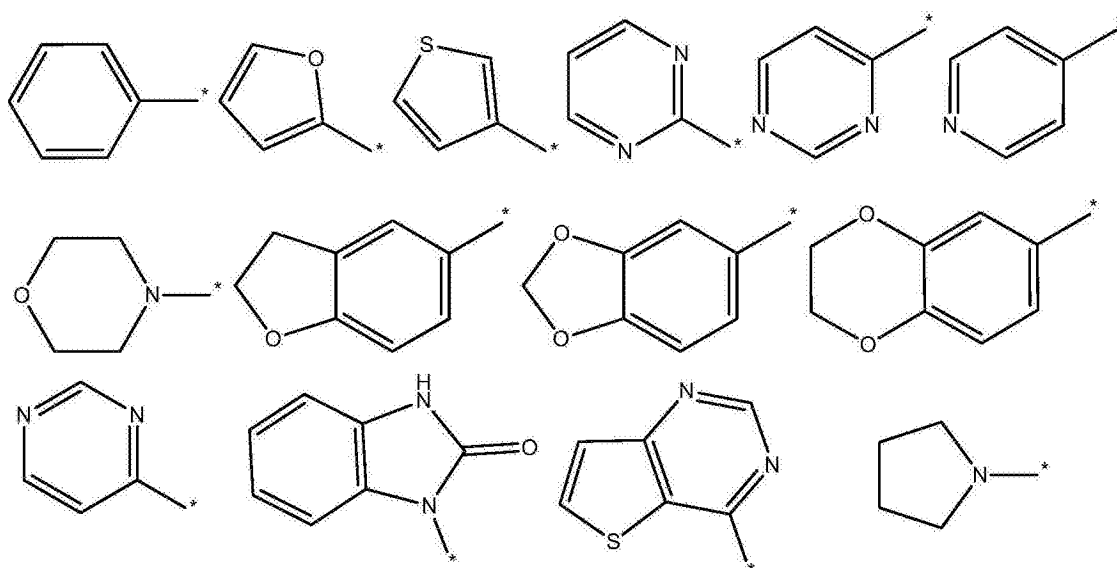


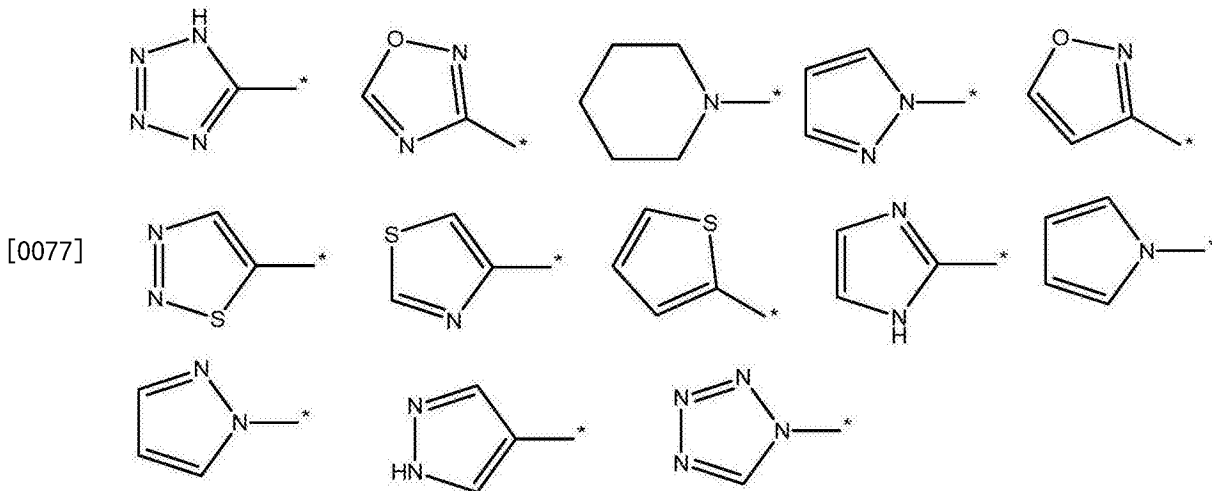
[0073] 其中*特指与中心部分附接的点,#特指与L附接的点并且其中基团X可以被一个或多个 R^X 取代;

[0074] L独立地是键或连接基团,所述连接基团选自下组,所述组包括*-NHCO-、*-NH-、*-NHCH₂-、*-NHCONH-、*-NHCO-CH=CH-、*-吡啶基-、-SO₂-、以及*-NHSO₂-,其中*特指与X附接的点;

[0075] Y独立地是H或选自下组,所述组包括

[0076]



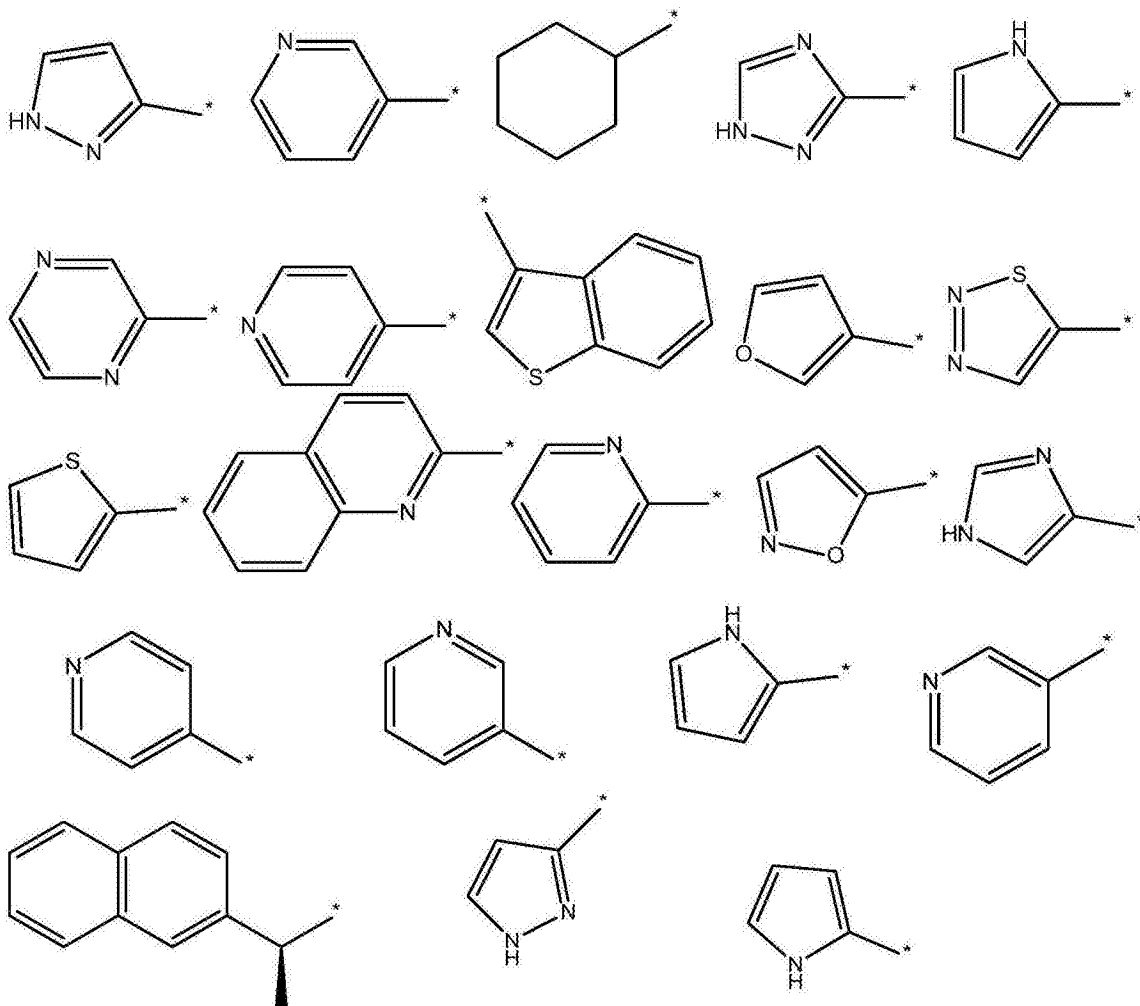


[0078] 其中*特指与L附接的点并且其中基团Y可以被一个或多个R^Y取代;

[0079] 或

[0080] 其中X选自下组,所述组包括

[0081]



[0082] 其中*特指与中心部分附接的点,其中L是键,Y是H,并且其中基团X可以被一个或多个R^X取代;

[0083] 其中每个R^Y独立地选自下组,所述组包括F、Cl、甲基、异丙基、叔丁基、三氟甲基、

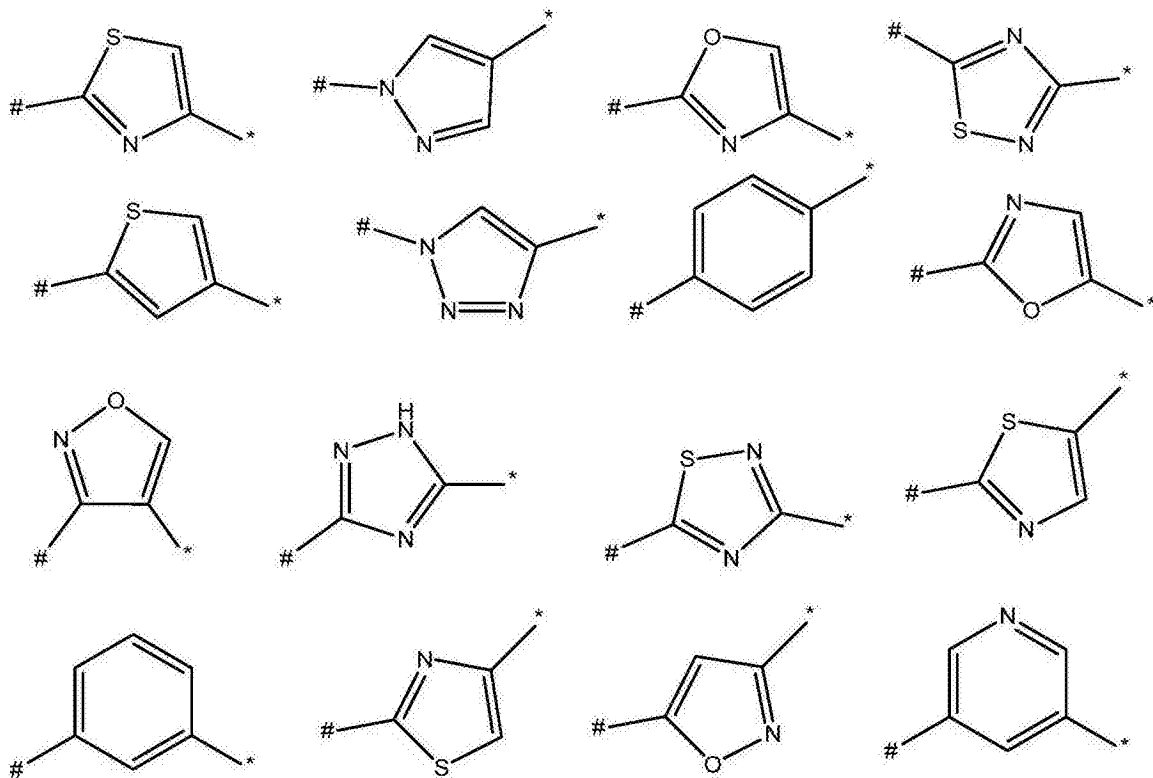
三氟甲氧基、甲氧基、甲基氨甲酰基、环丙基、2-吗啉代乙基、以及硝基；并且

[0084] 其中每个R^x独立地选自下组，所述组包括F、Cl、Br、甲基、叔丁基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、OH、乙酰基、甲基氨甲酰基、甲氧基、硝基、-NH₂、-NEt₂、-NMe₂、-NHEt、-NHC(=O)CH₃、-CONH₂、-SO₂NH₂、-SO₂Me、-NH-SO₂Me、以及-CN。

[0085] 8. 根据本发明、特别是根据以上第1至7项中任一项所述的化合物，或其生理学上功能性的衍生物、溶剂化物或盐，其中

[0086] X独立地选自下组，所述组包括

[0087]

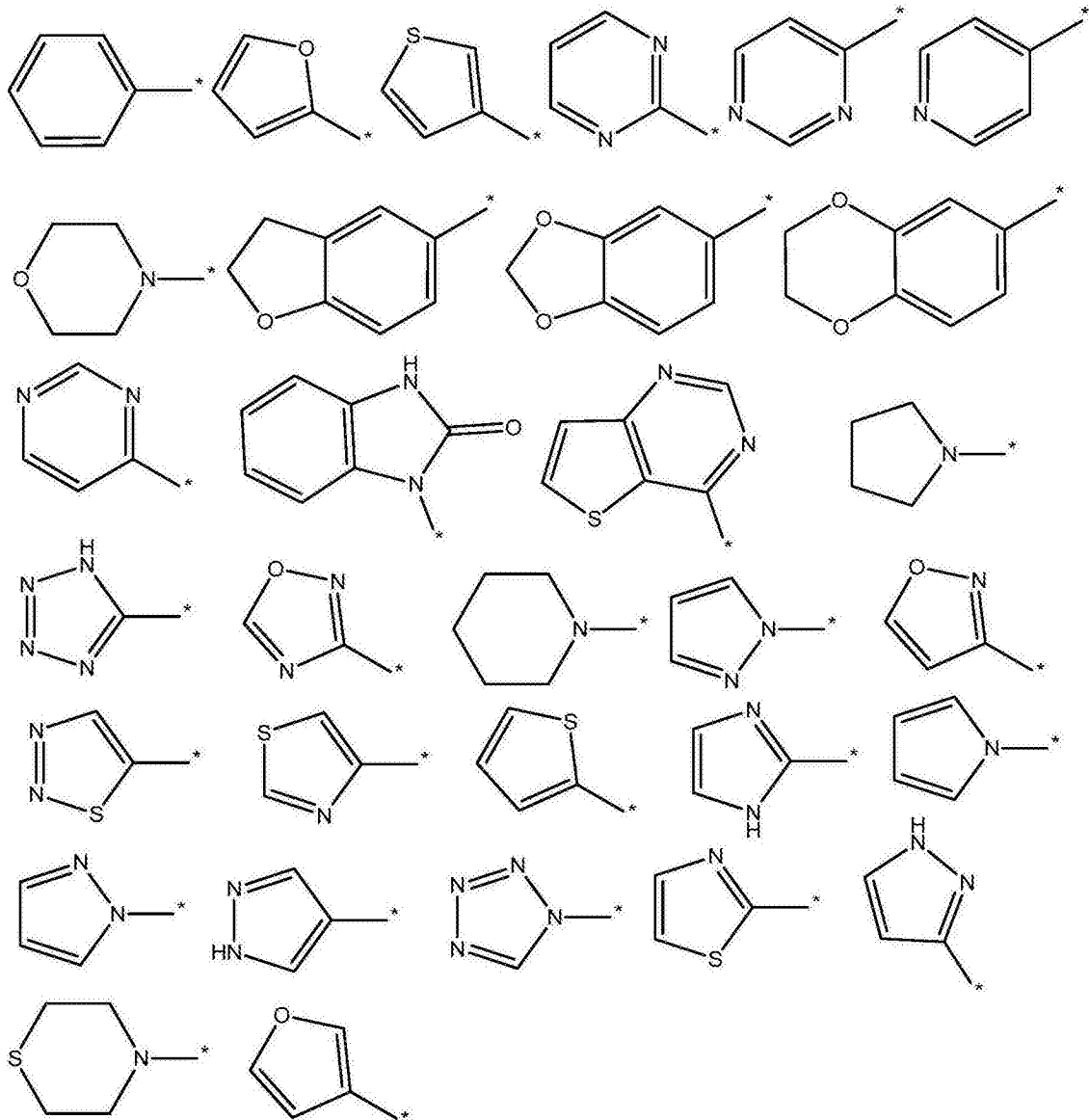


[0088] 其中*特指与中心部分附接的点，#特指与L附接的点并且其中基团X可以被一个或多个R^x取代；

[0089] L独立地是键或连接基团，所述连接基团选自下组，所述组包括*-NHCO-、*-NH-、*-NHCH₂-、*-NHCONH-、*-NHCO-CH=CH-、*-吡啶基-、-SO₂-、以及*-NHSO₂-，其中*特指与X附接的点；

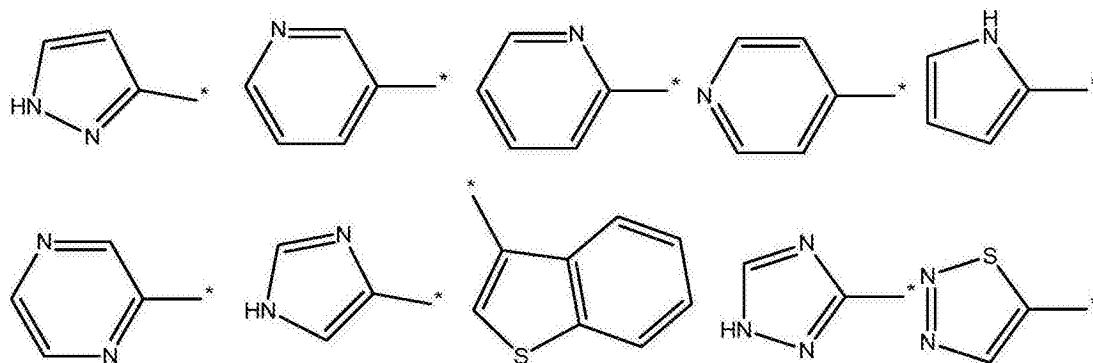
[0090] Y独立地是H或选自下组，所述组包括

[0091]

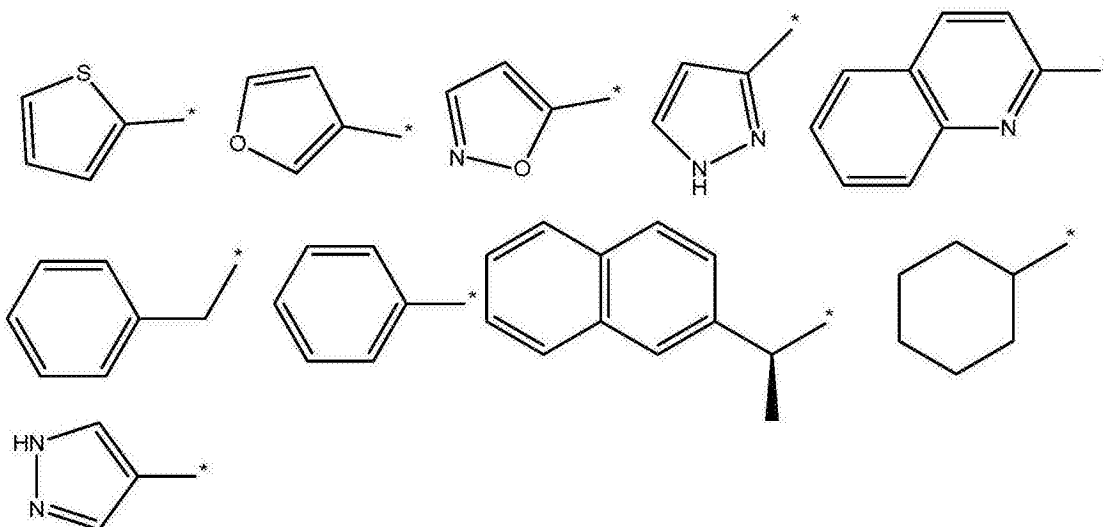
[0092] 其中*特指与L附接的点并且其中基团Y可以被一个或多个R^Y取代;

[0093] 或

[0094] 其中X选自下组,所述组包括



[0095]



[0096] 其中*特指与中心部分附接的点,其中L是键,Y是H,并且其中基团X可以被一个或多个 R^X 取代;

[0097] 其中每个 R^Y 独立地选自下组,所述组包括F、Cl、甲基、异丙基、叔丁基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲氧基、甲基氨甲酰基、环丙基、2-吗啉代乙基、以及硝基;并且

[0098] 其中每个 R^X 独立地选自下组,所述组包括F、Cl、Br、甲基、叔丁基、三氟甲基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、OH、乙酰基、甲基氨甲酰基、甲氧基、硝基、 $-NH_2$ 、 $-NEt_2$ 、 $-NMe_2$ 、 $-NHEt$ 、 $-NHC(=O)CH_3$ 、 $-CONH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2Me$ 、 $-NH-SO_2Me$ 、 $-COOH$ 以及 $-CN$ 。

[0099] 在本发明的某些实施方案中,Y是可任选地被一个或多个如本文所定义的 R^Y 取代的苯基基团,更特别是被一个或多个如本文所定义的 R^Y 取代的苯基基团,其中这些取代基 R^Y 中的至少一个是位于苯基基团间位,其中苯基基团的邻位是H,并且其中所述邻位和间位分别是相对于与L附接的点,或在其中L是键的情况下),相对于与X附接的点。

[0100] 在本发明的某些实施方案中, R^X 在每次出现中独立地选自下组,所述组包括烷基、烷基磺酰基、卤素、卤代烷基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、苄基氨基、硝基、烷氧基、卤代烷氧基以及氰基,更特别地选自下组,所述组包括甲基、甲基磺酰基、氟、氯、溴、三氟甲基、羟基、氨基、二甲基氨基、乙基氨基、二乙基氨基、苄基氨基、硝基、甲氧基、三氟甲氧基以及氰基。

[0101] 在本发明的某些实施方案中,L独立地是键或选自下组,所述组包括 $^*-NHC(=O)-$ 、 $^*-NHSO_2-$ 、 $^*-SO_2-$ 、 $^*-CONH-$ 、 $^*-NH-$ 、 $-NHCONH-$ 、以及 $^*-SO_2NH-$ 、特别是 $^*-NHC(=O)-$ 、 $^*-NH-$ 、 $^*-$

NHCONH-、以及*-NHSO₂-，其中*特指与X附接的点。更特别地，L独立地是*-NHCO，其中*特指与X附接的点。

[0102] 在本发明的某些实施方案中，R^Y在每次出现中独立地选自下组，所述组包括烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基以及硝基，更特别地下组，所述组包括甲基、氯、氟、甲氧基、三氟甲氧基以及硝基。

[0103] 本发明的具体化合物是那些对癌细胞生长抑制具有1μM或更低（更特别是100nM或更低）的IC₅₀。所述IC₅₀是如下面在示例性部分所描述的来特别确定（下面的“9.对一组癌细胞株系的增殖抑制的确定；增殖测定”），并且本文上下文中具体的癌细胞类型是本文所描述的那些。

[0104] 此外，本发明的具体化合物是那些对CK1δ和/或ε抑制具有1μM或更低（甚至更特别是200nM或更低）的IC₅₀。所述IC₅₀是如下面在示例性部分所描述的来特别确定（下面的“8.抑制能力的测定；激酶测定”-在表1和2中示出的数据）。

[0105] 9.根据本发明、特别根据以上第1至8项中的任一项所述的化合物，其中所述化合物选自在实施例部分中所列举的化合物1至149中的一个，或其生理学上功能性的衍生物、溶剂化物或盐。

[0106] 10.根据本发明、特别是根据以上第1至9项中的任一项所述的化合物，其中所述化合物选自在实施例部分中所列举的化合物1至149或1B至26B中的一个，或其生理学上功能性的衍生物、溶剂化物或盐。

[0107] 11.根据本发明、特别是根据以上第1至10项中的任一项所述的化合物，其中所述化合物选自在实施例部分中所列举的以下化合物中的一个：1、2、3、11、17、18、19、20、21、26、29、30、31、33、37、38、41、、48、49、51、52、56、57、60、62、65、66、69、70、75、76、77、78、80、81、82、83、87、88、91、92、94、100、101、102、104、105、108、111、112、113、114、116、117、118、121、122、123、124、125、126、128、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、144、147、148、及149，

[0108] 或其生理学上功能性的衍生物、溶剂化物或盐。

[0109] 12.根据本发明、特别是根据以上第1至11项中的任一项所述的化合物，其中所述化合物选自在实施例部分中所列举的以下化合物中的一个：1、2、3、11、17、18、19、20、21、26、29、30、31、33、37、38、41、、48、49、51、52、56、57、60、62、65、66、69、70、75、76、77、78、80、81、82、83、87、88、91、92、94、100、101、102、104、105、108、111、112、113、114、116、117、118、121、122、123、124、125、126、128、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、144、147、148、和149、1B、2B、3B、4B、5B、6B、7B、8B、9B、10B、11B、12B、13B、14B、15B、16B、17B、22B、23B、及25B，

[0110] 或其生理学上功能性的衍生物、溶剂化物或盐。

[0111] 13.根据本发明、特别是根据以上第1至12项中任一项所述的化合物或其生理学上功能性的衍生物、溶剂化物或盐用于作为药剂使用。

[0112] 14.根据本发明、特别是根据以上第1至12项中任一项所述的化合物或其生理学上功能性的衍生物、溶剂化物或盐用于在治疗或预防医学病症中使用，所述医学病症选自下组，所述组包括自身免疫炎症性疾病（更特别地选自下组，所述组包括炎症性肠病、多发性硬化症、类风湿关节炎、自身免疫性眼色素层炎）、CNS紊乱（特别地选自下组，所述组包括阿尔

茨海默病、帕金森氏病、唐氏综合征)、睡眠障碍(特别是与昼夜节律时钟机制有关的睡眠障碍)、以及包括癌症的增生性疾病。

[0113] 15. 药用组合物, 所述药用组合物包括根据本发明、特别是根据以上第1至12项中任一项所述的化合物或其生理学上功能性的衍生物、溶剂化物或盐以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

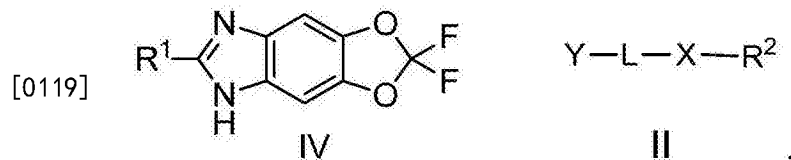
[0114] 此外, 本发明涉及治疗或预防本文特指的医学病症的方法, 所述方法包括向对其有需要的受试者给予有效量的根据本发明的化合物或其生理学上功能性的衍生物、溶剂化物或盐。

[0115] 此外, 本发明涉及根据本发明的化合物或其生理学上功能性的衍生物、溶剂化物或盐在治疗或预防本文特指的医学病症中的用途。

[0116] 16. 治疗或预防医学病症的方法, 所述医学病症选自下组, 所述组包括自身免疫炎性疾病、CNS紊乱、睡眠障碍、以及包括癌症的增生性疾病, 所述方法包括向对其有需要的受试者给予有效量的根据本发明、特别是根据以上第1至12项中任一项所述的化合物或其生理学上功能性的衍生物、溶剂化物或盐。

[0117] 17. 根据本发明、特别是根据以上第1至12项中任一项所述的化合物或其生理学上功能性的衍生物、溶剂化物或盐在生产用于治疗或预防医学病症的药剂中的用途, 所述医学病症选自下组, 所述组包括自身免疫炎性疾病、CNS紊乱、睡眠障碍、以及包括癌症的增生性疾病。

[0118] 18. 用于制备根据本发明、特别是根据以上第1至12项中任一项所述的化合物的方法, 其中A是-CONH-或-NHCO-, 所述方法包括将具有以下化学式IV的化合物与具有以下化学式II的化合物进行偶联的步骤:



[0120] 其中Y、L和X是如以上所定义的, 并且

[0121] 其中R¹是NH₂并且R²是COOH或COOCl, 或者其中R²是NH₂并且R¹是COOH或COOCl, 特别地R¹是NH₂并且R²是COOH或COOCl。

[0122] 根据本发明的这些化合物与酪蛋白激酶δ和/或ε相互作用, 表明它们在预防和/或治疗医学病症中的可应用性, 其中酪蛋白激酶δ和/或ε的功能起作用。

[0123] 特别地, 根据本发明的化合物的二氟亚甲基二氧基基团出乎意料地显示两种与酪蛋白激酶δ的谷氨酰基52和酪氨酸56的侧链残基的分子间相互作用。此类另外的结合相互作用(除了中心部分的苯并咪唑杂环的氢键网络之外)从现有技术中是未知的, 但是有助于根据本发明的化合物的有利抑制性活性。

[0124] 这点出人意料的发现显示: 在其苯环上包含二氟亚甲基二氧残基的酰基氨基-苯并咪唑衍生物与酪蛋白激酶δ具有特异的相互作用。

[0125] 以下这些定义意在进一步定义在本发明的上下文中所使用的某些术语。如果本文所用的具体术语没有被确切地定义, 所述术语应该被认为是无定限的。更确切地说, 此类术语应根据如由本发明所涉及的技术领域中(特别是有机化学、药物科学和医学领域中)熟练

的业内人士通常理解的它们的含义进行解释。

[0126] 如本文所用,烷基基团应理解为包含链烷基、烯基、炔基,其中链烷基意为完全饱和和炔链,烯基意为炔链,所述炔链包括至少一个碳-碳双键,炔基意为炔链,所述炔链包括至少一个碳-碳三键(包含炔链,所述炔链包括一个或多个碳-碳双键和至少一个碳-碳三键)。在本发明的上下文中,链烷基基团(如果未另行说明)特别表示直链的或支链的C₁-C₆-链烷基,特别是直链的或支链的C₁-C₅-链烷基;烯基基团(如果未另行说明)特别表示直链的或支链的C₂-C₆-烯基;炔基基团(如果未另行说明)特别表示直链的或支链的C₂-C₆-炔基基团。在具体实施方案中,烷基基团选自下组,所述组包括-CH₃、-C₂H₅、-CH=CH₂、-C≡CH、-C₃H₇、-CH(CH₃)₂、-CH₂-CH=CH₂、-C(CH₃)=CH₂、-CH=CH-CH₃、-C≡C-CH₃、-CH₂-C≡CH、-C₄H₉、-CH₂-CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)-C₂H₅、-C(CH₃)₃、-C₅H₁₁、-C₆H₁₃、-C(R')₃、-C₂(R')₅、-CH₂-C(R')₃、-C₃(R')₇、-C₂H₄-C(R')₃、-C₂H₄-CH=CH₂、-CH=CH-C₂H₅、-CH=C(CH₃)₂、-CH₂-CH=CH-CH₃、

[0127] -CH=CH-CH=CH₂、-C₂H₄-C≡CH、-C≡C-C₂H₅、-CH₂-C≡C-CH₃、-C≡C-CH=CH₂、

[0128] -CH=CH-C≡CH、-C≡C-C≡CH、-C₂H₄-CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)-C₃H₇、-CH₂-CH(CH₃)-C₂H₅、-CH(CH₃)-CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₂-C₂H₅、-CH₂-C(CH₃)₃、-C₃H₆-CH=CH₂、

[0129] -CH=CH-C₃H₇、-C₂H₄-CH=CH-CH₃、-CH₂-CH=CH-C₂H₅、-CH₂-CH=CH-CH=CH₂、

[0130] -CH=CH-CH=CH-CH₃、-CH=CH-CH₂-CH=CH₂、-C(CH₃)=CH-CH=CH₂、

[0131] -CH=C(CH₃)-CH=CH₂、-CH=CH-C(CH₃)=CH₂、-CH₂-CH=C(CH₃)₂、C(CH₃)=C(CH₃)₂、-C₃H₆-C≡CH、-C≡C-C₃H₇、-C₂H₄-C≡C-CH₃、-CH₂-C≡C-C₂H₅、-CH₂-C≡C-CH=CH₂、-CH₂-CH=CH-C≡CH、-CH₂-C≡C-C≡CH、-C≡C-CH=CH-CH₃、-CH=CH-C≡C-CH₃、

[0132] -C≡C-C≡C-CH₃、-C≡C-CH₂-CH=CH₂、-CH=CH-CH₂-C≡CH、-C≡C-CH₂-C≡CH、

[0133] -C(CH₃)=CH-CH=CH₂、-CH=C(CH₃)-CH=CH₂、-CH=CH-C(CH₃)=CH₂、-C(CH₃)=CH-C≡CH、-CH=C(CH₃)-C≡CH、-C≡C-C(CH₃)=CH₂、-C₃H₆-CH(CH₃)₂、-C₂H₄-CH(CH₃)-C₂H₅、-CH(CH₃)-C₄H₉、-CH₂-CH(CH₃)-C₃H₇、-CH(CH₃)-CH₂-CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)-CH(CH₃)-C₂H₅、-CH₂-CH(CH₃)-CH(CH₃)₂、-CH₂-C(CH₃)₂-C₂H₅、-C(CH₃)₂-C₃H₇、-C(CH₃)₂-CH(CH₃)₂、-C₂H₄-C(CH₃)₃、-CH(CH₃)-C(CH₃)₃、-C₄H₈-CH=CH₂、-CH=CH-C₄H₉、-C₃H₆-CH=CH-CH₃、-CH₂-CH=CH-C₃H₇、-C₂H₄-CH=CH-C₂H₅、-CH₂-C(CH₃)=C(CH₃)₂、-C₂H₄-CH=C(CH₃)₂、-C₄H₈-C≡CH、-C≡C-C₄H₉、-C₃H₆-C≡C-CH₃、-CH₂-C≡C-C₃H₇、以及-C₂H₄-C≡C-C₂H₅。如以上所定义的烷基、链烷基、烯基和炔基基团(包含如其实例和具体实施方案列举的基团)可任选地被一个或多个取代基R'取代。

[0134] 如本文所用,芳基基团表示芳香族的单-或多环的烃环系统,其可以任选地被稠合到一个或多个环烷基或杂环基环,并且其中在芳基基团中环原子的总数是六至十四,特别是六至十。所述芳基基团与中心部分附接的点可以位于单-或多环的烃环系统上或可任选地稠合的环烷基或杂环基环上。芳基基团的实例是苯基、萘基、茛基、蒽基、苊基、1,2-二氢萘基、1,2,3,4-四氢萘基、2,3-二氢茛基、1,5-二氢-s-引达省基(1,5-dihydro-s-indacenyl)、1,6-二氢-as-引达省基(1,6-dihydro-as-indacenyl)、1H-环戊[a]萘基和1H-环戊[b]萘基、非那烯基(phenalenyl)、菲基(phenanthrenyl)、蒽基、1,6-二氢非那烯基、1,6a-二氢非那烯基、1,2,3,4-四氢蒽基、1,2,3,4-四氢菲基、2,3-二氢-1H-环戊[a]萘基、2,3-二氢-1H-环戊[b]萘基、2,3-二氢-1H-非那烯基、2,3-二氢苯并[b]噻吩基-1,1-二氧化物、1,2,3,4-四氢异喹啉基、1,2,3,4-四氢羟基喹啉、2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英基、2,3-二氢苯并[b]噻吩基、2,3-二氢苯并咪唑基、2-氧代-2,3-二氢苯并咪唑基、苯并[d][1,3]

间二氧杂环戊烯基、色满基、吡啶基以及吡啶基。在具体实施方案中,芳基基团是苯基、2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英基、2,3-二氢苯并呋喃基、2-氧代-2,3-二氢苯并咪唑基或苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯基,更特别是苯基。如以上所定义的芳基基团(包含如其实例和具体实施方案列举的基团)可任选地被一个或多个取代基R'取代。

[0135] 如本文所用,杂芳基基团表示芳香族的单-或多环的烃环系统,其中一个或多个碳原子被杂原子替代,这些杂原子独立地选自下组,所述组包括O、N和S,其中所述芳香族的单-或多环的烃环系统可任选地被稠合到一个或多个环烷基或杂环基环,并且其中杂芳基基团的环原子的总数是五至十四,特别是五至十,更特别是五或六。所述杂芳基基团与中心部分附接的点可以位于单-或多环的烃环系统上或可任选地稠合的环烷基或杂环基环上。杂芳基基团的实例是噻二唑、噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基、异噻唑-3-基、异噻唑-4-基、异噻唑-5-基、噁唑-2-基、噁唑-4-基、噁唑-5-基、异噁唑-3-基、异噁唑-4-基、异噁唑-5-基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,2,5-噁二唑-3-基、苯并噁唑-2-基、苯并噁唑-4-基、苯并噁唑-5-基、苯并异噁唑-3-基、苯并异噁唑-4-基、苯并异噁唑-5-基、1,2,5-噁二唑-4-基、1,3,4-噁二唑-2-基、1,2,4-噻二唑-3-基、1,2,4-噻二唑-5-基、1,3,4-噻二唑-2-基、异噻唑-3-基、异噻唑-4-基、异噻唑-5-基、苯并异噻唑-3-基、苯并异噻唑-4-基、苯并异噻唑-5-基、1,2,5-噻二唑-3-基、1-咪唑基、2-咪唑基、1,2,5-噻二唑-4-基、4-咪唑基、苯并咪唑-4-基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-吡喃基、3-吡喃基、4-吡喃基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡啶-5-基、吡啶-6-基、3-哒嗪基、4-哒嗪基、2-吡嗪基、1-吡唑基、3-吡唑基、4-吡唑基、1,2,3-三唑-4-基、1,2,3-三唑-5-基、1,2,4-三唑-3-基、1,2,4-三唑-5-基、1H-四唑-2-基、1H-四唑-3-基、四唑基、吡啶基、吩嗪基、咪唑基、吩恶嗪基、吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基、7-吡啶基、1-异吡啶基、3-异吡啶基、4-异吡啶基、5-异吡啶基、6-异吡啶基、7-异吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基、7-吡啶基、苯并[b]呋喃基、苯并呋喃基(benzofurazane)、苯并硫呋喃基(benzothiofurazane)、苯并三唑-1-基、苯并三唑-4-基、苯并三唑-5-基、苯并三唑-6-基、苯并三唑-7-基、苯并三嗪、苯并[b]噻吩基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹唑啉基、喹噁唑啉基(quinoxazolinylyl)、喹啉、喹啉基、四氢喹啉基、异喹啉基、或四氢异喹啉基、嘌呤、酞嗪、蝶啶、噻四氮杂茛(thiatetraazaindene)、噻三氮杂茛(thiatriazaindene)、异噻唑并吡嗪、6-嘧啶基、2,4-二甲氧基-6-嘧啶基、苯并咪唑-2-基、1H-苯并咪唑基、苯并咪唑-4-基、苯并咪唑-5-基、苯并咪唑-6-基、苯并咪唑-7-基、四唑、四氢-噻吩并[3,4-d]咪唑-2-酮、吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪、异噻唑并嘧啶、吡唑并三嗪、吡唑并嘧啶、咪唑并哒嗪、咪唑并嘧啶、咪唑并吡啶、咪唑并三嗪、三唑并三嗪、三唑并吡啶、三唑并吡嗪、三唑并嘧啶、或三唑并哒嗪。如以上所定义的杂芳基基团(包含如其实例和具体实施方案列举的基团)可任选地被一个或多个取代基R'取代。

[0136] 如本文所用,环烷基基团表示非芳香族的、单-或多环的完全饱和的或部分不饱和的烃环系统。所述环烷基特别是单-或二环的,更特别是单环的。所述环烷基特别是完全饱和的。所述环烷基特别包括3至10个碳原子,更特别是5至7个碳原子。甚至更特别地,所述环烷基选自下组,所述组包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、1-降冰片基、2-降冰片基、7-降冰片基、1-金刚烷基、以及2-金刚烷基,还甚至更特别地所述环烷基是环己基或环

丙基。如以上所定义的环烷基基团(包含如其实例和具体实施方案列举的基团)可任选地被一个或多个取代基R'取代。

[0137] 如本文所用,杂环基基团表示非芳香族的单-或多环的完全饱和的或部分不饱和的烃环系统,其中一个或多个碳原子被杂原子替代,所述杂原子独立地选自N、O或S。所述杂环基特别是单-或二环的,更特别是单环的。所述杂环基特别是完全饱和的。所述杂环基特别包括5至10个碳和杂原子的总数,更特别是5至7个碳和杂原子的总数,甚至更特别是6个碳原子和杂原子的总数。甚至更特别地所述杂环基选自下组,所述组包括吗啉基、哌啶基、二噁烷基、哌嗪基、硫代吗啉基、哌啶基、吡咯烷基、四氢呋喃基、异噁唑啉、硫代吗啉基、四氢硫代呋喃基和四氢吡喃基,更特别地选自下组,所述组包括吗啉基、哌啶基、二噁烷基、哌嗪基、硫代吗啉基、哌啶基和吡咯烷基。如以上所定义的杂环基基团(包含如其实例和具体实施方案列举的基团)可任选地被一个或多个取代基R'取代。

[0138] 如本文所用,卤素(halo或halogen)基团表示氟、氯、溴或碘;特别是氯或氟。

[0139] 如本文所用,卤代烷基基团表示烷基基团,其中烃链上一个或多个、特别是至少一半、更特别是所有氢原子被卤素原子替代。卤代烷基基团特别地选自下组,所述组包括 $-C(R^{10})_3$ 、 $-CH_2-C(R^{10})_3$ 、 $-C(R^{10})_2-CH_3$ 、 $-C(R^{10})_2-C(R^{10})_3$ 、 $-C(R^{10})_2-CH(R^{10})_2$ 、 $-CH_2-CH(R^{10})_2$ 、 $-CH(R^{10})-C(R^{10})_3$ 、 $-CH(R^{10})-CH_3$ 、以及 $-C_2H_4-C(R^{10})_3$,更特别是 $-C(R^{10})_3$,其中 R^{10} , R^{10} 代表卤素,特别是F。更特别地,卤代烷基是 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、或 CF_2Cl 。

[0140] 如本文所用,烷氧基基团表示O-烷基基团,所述烷基基团如以上所定义。所述烷氧基基团特别选自下组,所述组包括甲氧基、乙氧基和丙氧基,更特别是甲氧基。

[0141] 如本文所用,烷硫基基团表示-S-烷基基团,所述烷基基团如以上所定义,特别是甲硫基。

[0142] 如本文所用,卤代烷氧基基团表示O-卤代烷基基团,卤代烷基基团如以上所定义的被定义。所述卤代烷氧基基团特别地选自下组,所述组包括 $-OC(R^{10})_3$ 、 $-OCR^{10}(R^{10'})_2$ 、 $-OCH_2-C(R^{10})_3$ 和 $-OC_2H_4-C(R^{10})_3$,其中 R^{10} , $R^{10'}$ 代表F、Cl、Br或I,特别是F。

[0143] 烷基氨基基团是NH-烷基或N-二烷基基团,所述烷基基团如以上所定义,特别是单-或二甲基氨基、单-或二乙基氨基或异丙基氨基,更特别是二甲基氨基。

[0144] 芳基烷基或芳烷基基团表示如以上所定义的直链的或支链的 C_1 - C_6 -烷基,其被至少一个如本文所定义的芳基基团取代。示例性的芳基烷基基团包括苯乙烯基、苄基、苯基乙基、1-(萘-2-基)乙基,所述芳基烷基基团特别是苯乙烯基或1-(萘-2-基)乙基,其中苯乙烯基特别可任选地在它的如以上所定义的苯基部分被芳基基团取代。在其他具体的实施方案中,所述芳基烷基基团是苄基、苯乙烯基或1-(萘-2-基)乙基。

[0145] R'独立地选自下组,所述组包括卤素、 C_1 - C_6 -烷基、 C_1 - C_6 -卤代烷基、 C_1 - C_6 -卤代烷氧基、OH、 C_1 - C_6 -烷氧基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、 $-S-C_1$ - C_6 -烷基、 $-S-C_1$ - C_6 -卤代烷基、硝基、 $-NH_2$ 、 $-N(C_1-C_6-烷基)_2$ 、 $-NH(C_1-C_6-烷基)$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_6-烷基)$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1-C_6-烷基)$ 、 $-CO(C_1-C_6-烷基)$ 、 $-COH$ 、 $-COO(C_1-C_6-烷基)$ 、 $-COOH$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH(C_1-C_6-烷基)$ 、 $-SO_2(C_1-C_6-烷基)$ 、以及 $-CN$,特别地选自下组,所述组包括F、Cl、 C_1 - C_3 -烷基、 C_1 - C_3 -卤代烷基、 C_1 - C_3 -卤代烷氧基、OH、 C_1 - C_3 -烷氧基、苯基、吡啶基、吡咯基、噁吩基、呋喃基、环戊基、环己基、哌啶基、哌嗪基、四氢呋喃基、吗啉基、 $-S-C_1$ - C_3 -烷基、 $-S-C_1$ - C_3 -卤代烷基、硝基、 $-NH_2$ 、 $-N(C_1-C_3-烷基)_2$ 、 $-NH(C_1-C_3-烷基)$ 、 $-NHC(O)(C_1-C_3-烷基)$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONH(C_1-C_3-烷基)$ 、 $-CO(C_1-C_3-烷基)$ 、 $-COH$ 、 $-COO(C_1-C_3-烷基)$ 、

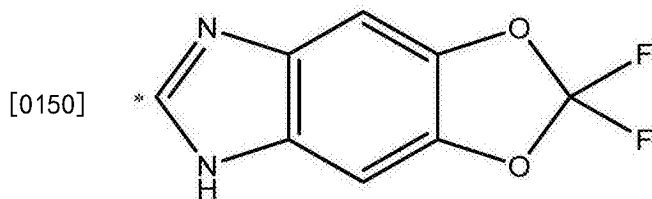
基)、-COOH、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁₋₃-烷基)、-SO₂(C₁₋₃-烷基)、以及-CN,更特别地选自下组,所述组包括F、Cl、甲基、乙基、异丙基、三氟甲基、三氟甲氧基、OH、甲氧基、甲基硫烷基、三氟甲基硫烷基、硝基、-NH₂、二甲基氨基、二乙基氨基、二异丙基氨基、甲基氨基、乙基氨基、异丙基氨基、-NHC(=O)-甲基、-CONH₂、-CONH-甲基、-CONH-乙基、-CO-甲基、-CO-乙基、-COO-甲基、-COO-乙基、-COOH、-SO₂NH₂、-SO₂NH-甲基、-SO₂-甲基、-SO₂NH-乙基、-SO₂-乙基、以及-CN,甚至更特别地选自下组,所述组包括F、Cl、甲基、乙基、异丙基、三氟甲基、三氟甲氧基、OH、甲氧基、硝基、-NH₂、二甲基氨基、二乙基氨基、甲基氨基、乙基氨基、-CONH₂、-COO-甲基、-COO-乙基、-COOH、以及-CN,还甚至更特别地选自下组,所述组包括F、Cl、甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、OH、甲氧基、硝基、-NH₂、以及-CN,最特别地选自下组,所述组包括F、Cl、甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、OH、以及甲氧基。特别地,R' 未被另外的基团取代。

[0146] 其中,从分子稳定性和/或化合价规则的角度来看,如本文所定义(例如在“杂芳基”和“杂环”的上下文中)的氮杂原子,可以包含N-氧化物。

[0147] 其中从生理条件下的分子稳定性和/或化合价规则来看,如本文所定义的硫原子的定义,例如在“杂芳基”和“杂环”中可以分别包含氧化硫和/或二氧化硫。

[0148] 如本文所使用的术语“用...取代”(“substituted with”)或“被...取代”(“substituted by”)意指与化学基团或实体的碳原子或杂原子连接一个或多个氢原子分别被一取代基基团交换;例如取代的芳基包括4-羟基苯基,其中在所述苯基基团的4-位置中H-原子被羟基基团交换。所述一个或多个被替代的氢原子可以被附接至碳原子或杂原子上,并且可以在特定的化学式中(诸如例如在-NH-基团中)明确示出,或可以不被明确示出,但是内在地存在,诸如例如在典型的“链”标记中,所述“链”标记常见被用来象征烃。本领域普通技术人员会容易理解到尤其以下这类取代基或取代基模式被排除:其导致经由本领域已知的合成方法的不稳定的和/或不可及的化合物。

[0149] 如本文所用,术语“中心部分”意指在以下图解表示法中示出的分子的N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)部分。

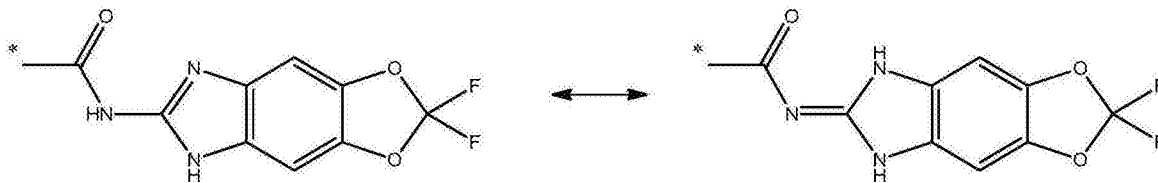


[0151] 除非另外说明,对根据本发明的化合物的提及包含如本文所定义的其药学上可接受的衍生物、溶剂化物或盐,连同所述药学上可接受的衍生物的盐、盐的溶剂化物以及药学上可接受的衍生物,以及可任选地药学上可接受的衍生物的盐的溶剂化物。

[0152] 如本文所用,术语根据本发明的化合物的“药学上可接受的衍生物”是例如所述化合物的前体药物,其中以下基团的至少一个被衍生为在下文中所限定的:羧酸基团被衍生成为酯,羟基基团被衍生成为酯,羧酸被衍生成为酰胺,胺被衍生成为酰胺,羟基基团被衍生成为磷酸酯。

[0153] 如本文所定义,在对根据本发明的化合物的提及中所用的术语“互变异构体”,特别地包括相对于取代的苯并咪唑基团典型形成的互变异构体。作为说明,显示了示例性的取代的苯并咪唑部分的两种互变异构形式,如在根据本发明的化合物中存在的:

[0154]



[0155] 根据本发明的化合物应被理解为包括其所有互变异构形式,即使不在此所描述的化学式(包括化学式(I)和(Ia))中明确示出。通过这个说明,无论何时化学式(通用类或另外的)披露了具有1H-苯并咪唑部分的化合物(在1位置未被取代),如在以上示例性的说明的在左侧所示出的,所述化学式应被理解为还暗示地涉及其中苯并咪唑部分被互变异构化以形成如在以上示例性说明的右侧所示出的结构的化合物。

[0156] 如本文所定义的具有化学式(I)和(Ia)的化合物应被理解为包括(在可适用的情况下)所有所述化合物的立体异构体,除非另外说明。如本文所用的术语“立体异构体”指具有至少一个立体中心的化合物,其可以如通过根据国际纯粹与应用化学联合会(IUPAC)规则所定义的是R-或S-构型的,并且包括如通过本领域普通技术人员通常理解的对映异构体和非对映异构体。必须理解到在具有超过一个立体中心的化合物中,每个个体的立体中心可以彼此独立地是R-或S-构型的。如本文所用的术语“立体异构体”还指本文所描述的化合物与旋光的酸或碱的盐。

[0157] 在本发明中,根据本发明的化合物的盐特别是根据本发明的化合物的药学上可接受的盐。药学上可接受的盐是此类盐,其通常被本领域普通技术人员认为是适应于医疗应用,例如因为它们对可以用所述盐进行治疗的受试者没有害,或其引起在对应的治疗之内是容许的副作用。通常,所述药学上可接受的盐是此类盐,其由法规机构认为是可接受的,例如美国食品与药品管理署(FDA)、欧洲医药管理局(EMA)、或日本厚生劳动省药品与医疗器械管理局(PMDA)。然而,本发明原则上还包括根据本发明的化合物的盐,其如此不是药学上可接受的,例如如在生产根据本发明的化合物或其生理学上功能衍生物中的中间体,或如在生产根据本发明的化合物的药理学上可接受的盐或其生理学上功能性的衍生物中的中间体。

[0158] 在每种情况下,本领域普通技术人员可以容易决定是否根据本发明的某化合物或其药学上可接受的衍生物可以形成盐,即是否所述根据本发明的化合物或其药学上可接受的衍生物具有基团,所述基团可携带电荷,诸如氨基基团、羧酸基团,等等。

[0159] 本发明的化合物的示例性的盐是酸加成盐或与碱基的盐,特别是药理学上可容忍的、通常在药学中使用的无机的和有机的酸和碱,其或者是水不溶性,或者特别是水溶性酸加成盐。与碱基的盐也可以-取决于本发明的化合物的取代基-是适用的。

[0160] 本发明还包括药理学上不能容忍的盐,其可以作为例如如在工业规模上、在制备根据本发明的化合物期间的过程产品而获得,并且(如果需要的话)其可以通过本领域普通技术人员已知的方法转化为药理学上可容忍的盐。

[0161] 根据专家的知识,例如当以结晶形式分离时,本发明的化合物以及它们的盐可以包含变化量的溶剂。因此,本发明的化合物的溶剂化物和特别是水合物以及本发明的化合物的盐和/或生理学上功能性的衍生物的溶剂化物和特别是水合物包括在本发明的范围之内。更特别地,本发明包括根据本发明的这些化合物、盐和/或生理学上功能性的衍生物的

水合物,这些水合物相对于它们的化学计量包括一个、两个或一半水分子。

[0162] 如本文所用,除非另外说明,术语“室温”(“room temperature”、“rt”或“r.t.”)涉及大约25°C的温度。

[0163] 如本文所用,术语“稳定的”特指化合物,当所述化合物被储存在从大约-80°C至大约+40°C(特别是从大约-80°C至+25°C)温度下、在缺乏光、湿度或其他化学反应条件下持续至少一周(特别是至少一个月,更特别是至少六个月,甚至更特别至少一年),所述化合物中的化学结构式不会改变,和/或化合物,所述化合物在IUPAC标准条件下和在缺乏光、湿度或其他化学反应条件下维持其结构整体性足够长时间,以对治疗的或预防的给予患者是有用的,即至少一周。本发明特别不包括如以上所描述的不稳定的化合物。特别地,在IUPAC标准条件下、在不到一天的时期之内自发分解的此类化合物被认为是不稳定的化合物。本领域普通技术人员基于在他的专业领域中他的常识将容易地识别哪种化合物和哪种取代模式导致稳定的化合物。

[0164] 如本文所用,术语“治疗”包含完全或部分治愈疾病、预防疾病、缓解疾病或阻止给定疾病的进展。

[0165] 如本文所用,术语“药剂”包含如本文所描述的具有化学式(I)的化合物、其药理学上可接受的盐或生理学上功能性的衍生物,将其以纯的形式向受试者给予,以及包括至少一种根据本发明的化合物、其药理学上可接受的盐或生理学上功能性的衍生物的组合物,所述组合物适合于向受试者给予。

[0166] 根据本发明的这些化合物和它们药理学上可接受的盐和生理学上功能性的衍生物自身可以作为治疗剂、作为彼此混合物或特别地以药物制剂或组合物形式给予至动物,特别地至哺乳动物,并且特别地至人类,这些药物制剂或组合物形式允许肠内(例如口服)或非消化道给药并且包括治疗有效量的至少一种根据本发明的化合物、或其盐或生理学上功能性的衍生物作为有效成分,另外例如一种或多种选自下组的组分,所述组包括传统佐剂、药学上无害的赋形剂、载体、缓冲剂、稀释剂、和/或其他传统药理学的助剂。

[0167] 这些药用组合物、医学上的用途和根据本发明的治疗方法可以包括多于一种根据本发明的化合物。

[0168] 包括根据本发明的化合物的药用组合物、或药学上可接受的盐或生理学上功能性的衍生物可以任选地包括一种或多种另外的有治疗活性的物质,其不是根据发明的具有化学式(I)的化合物。如本文所用,术语“有治疗活性的物质”特指物质,其一经给予可以在受试者中诱导医疗效果所述医疗效果可以包含针对本发明的具有化学式(I)的化合物本文所描述的医疗效果,但是在与根据本发明的化合物共同给予的有治疗活性的物质的情况下,还可以包含其他的医疗物质,诸如例如但不限于伊立替康、奥沙利铂、卡培他滨、5-氟尿嘧啶、西妥昔单抗(爱必妥)、帕尼单抗(维克替比)、贝伐单抗(阿瓦斯丁)、长春新碱、长春花碱、长春瑞滨、长春地辛、紫杉酚、安吡啶、表鬼臼毒吡喃葡萄糖苷、表鬼臼毒吡喃葡萄糖苷磷酸酯、表鬼臼毒噻吩糖苷、放线菌素、葱环类抗肿瘤抗生素、阿霉素、戊柔比星、脱甲氧柔红霉素、表柔比星、博来霉素、普卡霉素、丝裂霉素、氮芥、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、异环磷酰胺和其他激酶抑制剂。

[0169] 术语“药学上可接受的”对本领域普通技术人员是熟知的并且特别地意指对应的实体对将所述实体或包括所述实体的组合物被给予至的受试者不是有害的,其中所述实体

是稳定的并且其中所述实体与对应的药用组合物的其它成分是化学上相容的(即非反应性的)。

[0170] 根据本发明的药剂和药用组合物,包括至少一种根据本发明的化合物或其药理学上可接受的盐或生理学上功能性的衍生物,包括适合于口服、直肠、支气管、鼻、局部、口腔、舌下、阴道或非肠道(包含经皮、皮下、肌肉、肺内、血管内、颅内、腹膜内、静脉内、动脉内、脑内、眼内注射或输注)给予的那些,或处于适合于通过吸入或吹入法(包含粉剂和液体气雾剂)给予、或通过控释(例如持续释放、pH-控释、延迟释放、重复作用释放、延长释放、缓释)系统给予的那些。控释系统的适合实例包含包括本发明的化合物的固体疏水聚合体的半透性基质,其中基质可以是处于成型物品形式,例如薄膜或微胶囊或胶体载药载体(例如聚合物纳米颗粒),或控释固体剂型(例如片芯片剂或多层片剂)。

[0171] 包括根据本发明的化合物的药剂或药用组合物的生产和它们的应用可以根据执业医师已知的方法执行。

[0172] 在制备包括根据本发明的化合物、其药理学上可接受的盐或生理学上功能性的衍生物的药用组合物或药剂中所使用的药学上可接受的载体可以是固体或液体。包括根据本发明的化合物、其药理学上可接受的盐或生理学上功能性的衍生物的固体形式药用组合物包括粉剂、片剂、丸剂、胶囊、扁囊剂(sachets)、栓剂、以及可分散的颗粒。固体载体可以包括一种或多种组分,这些组分也可以作为稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、助悬剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂、或囊封材料。

[0173] 在粉剂中,所述载体是精细分散的固体,所述载体与所述精细分散的活性组分处于混合物中。在片剂中,所述活性组分被与处于适合的比例的具有必需的结合能力的载体混合并且被压实为所希望的形状和尺寸。压片混合物可以进行成粒、过筛并压制或直接压制。适合的载体是碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄芪胶、甲基纤维素、羧基甲基纤维素钠、熔点低的蜡、可可脂、等。术语“制剂”旨在包括所述活性化合物与作为提供胶囊的载体的囊封材料的配制品,其中所述活性组分(具有或不具有载体)被载体包围,因此所述活性组分与所述载体相关。同样的,包括扁囊剂和锭剂。可以将片剂、粉剂、胶囊剂、丸剂、扁囊剂、以及锭剂用作适于口服给药的固体形式。

[0174] 为了制备栓剂,首先将熔点低的蜡(例如脂肪酸甘油酯或可可脂的混合物)熔化,并且如通过搅拌将所述活性组分均匀地分散在其中。然后将所述熔化的均匀混合物倾倒入便捷调节大小的模型中,允许冷却,并且由此凝固。适合阴道施用的组合物可以作为阴道栓剂、卫生棉条、乳膏剂、凝胶、糊剂、泡沫或喷雾剂存在,其除了活性成分还包含例如本领域已知适当的载体。液体制剂包括溶液、悬浮液、以及乳液,例如水或水-丙二醇溶液。例如,非消化道注射液体制剂可以被配制为处于聚乙二醇水溶液中的溶液。

[0175] 根据本发明的化合物可以被配制为用于非消化道给药(例如,通过注射,例如弹丸注射或连续输注)并且能以单位剂量形式存在于安瓿、预填充的注射器、小体积的输注中或在具有添加的防腐剂的多剂量容器中。组合物可以采取此种形式,如在油性或水性媒介物中的悬浮液、溶液、或乳液,并且可以包含配制剂,诸如助悬剂、稳定剂和/或分散剂。可替代地,活性成分可以粉末形式存在,粉末通过无菌固体的无菌分离或通过从溶液中冷冻干燥而获得,用于在使用之前与合适的媒介物(例如无菌、无热原的水)重构。

[0176] 适于口服给药的水溶液可以通过将活性组分溶解于水中并且按照希望的情况添

加例如适合的着色剂、调味剂、稳定剂以及增稠剂来制备。适于口服使用的水性悬浮液可以通过用粘性材料(例如天然的或合成的胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、或其他熟知的助悬剂)将精细分散的活性组分分散于水中来制造。

[0177] 还包括固体形式制剂,这些固体形式制剂在给药之前不久旨在被转化为用于口服给药的液体形式制剂。此类液体形式包括溶液、悬浮液、以及乳液。除了所述活性组分之外,这些制剂还可以包含例如着色剂、调味剂、稳定剂、缓冲剂、人工和天然甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂、以及类似物。

[0178] 在本发明的实施方案中,将药剂局部应用,例如以透皮治疗系统(例如贴剂)或局部配制品(例如脂质体、乳膏剂、软膏剂、洗剂、凝胶剂、分散体、悬浮液、喷雾、溶液、发泡剂、粉剂)的形式。这样可以适合于降低可能的副作用,并且在适当的情况下,限制对那些受影响的区域必须的治疗。

[0179] 特别地,所述药剂可以包括载体物质或赋形剂,包括但不限于亲脂相(如例如凡士林、石蜡油、甘油三酸酯、蜡状物、聚烷基硅氧烷)、油类(橄榄油、花生油、蓖麻油、甘油三酸酯油)、乳化剂(如例如卵磷脂、磷脂酰甘油、烷基醇、月桂基硫酸钠、聚山梨酯、胆固醇、山梨糖醇脂肪酸酯、聚氧化乙烯脂肪酸甘油酯和-脂、泊洛沙姆)、防腐剂(例如苯扎氯铵、三氯叔丁醇、对羟基苯甲酸酯或邻乙汞硫基苯酸钠)、调味剂、缓冲物质(例如乙酸盐、柠檬酸、硼酸、磷酸、塔崔克酸(tatric acid)、氨丁三醇或三乙醇胺)、溶剂(例如聚乙二醇、丙三醇、乙醇、异丙醇或丙二醇)或增溶剂、用于实现持久效果的药剂、用于调节渗透压的盐、用于贴剂的载体材料(例如聚丙烯、乙烯-乙酸乙烯酯-共聚物、聚丙烯酸酯、硅)或抗氧化剂(例如、抗坏血酸盐、生育酚、丁基羟基茴香醚、没食子酸酯或丁基羟基甲苯)。

[0180] 软膏剂和乳膏剂可以例如用水基或油基同时添加适合的增稠和/或稠化剂来配制。洗剂可以用水基或油基来配制并且通常还将包括一种或多种乳化剂、稳定剂、分散剂、助悬剂、增稠剂、或着色剂。

[0181] 适于在口腔中局部给药的组合物包括锭剂,其包括在调味基底中的活性剂,所述调味基底通常为蔗糖和阿拉伯胶或西黄蓍胶;软锭剂,其包括在惰性基底中的活性成分,所述惰性基底例如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶;以及漱口剂,其包括在适合的液体载体中的活性成分。

[0182] 溶液或悬浮液可以通过常规手段直接应用至鼻腔,例如用滴管、移液管或喷雾剂。这些组合物能以单一或多剂型被提供。在滴管或移液管的后一种情况下,这可以通过患者给予适当的、预定体积的溶液或悬浮液来实现。在喷雾剂的情况下,这可以通过例如借助计量雾化喷涂泵来实现。

[0183] 对呼吸道的给予还可以通过气雾剂配制品来实现,在所述气雾剂配制品中活性成分在具有适合的推进剂(诸如含氯氟烃(CFC),例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳、或其他适合的气体)的加压包装中来提供。所述气雾剂还可以便利地包含诸如卵磷脂的表面活性剂。药物的剂量可以通过计量阀的提供来控制。

[0184] 可替代地,药剂能以干燥粉的形式来提供,例如所述化合物在适合的粉末基底(诸如乳糖、淀粉、淀粉衍生物(诸如羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮(PVP))中的粉末混合。便利地,所述粉末载体将在鼻腔中形成凝胶。所述粉末组合物能以单位剂量形式存在,例如以例如明胶的胶囊剂或药筒,或泡罩包装,从中可以将粉末通过吸入器给予。

[0185] 在用于向呼吸道给予的组合物(包括鼻内组合物)中,所述化合物将通常具有小的颗粒尺寸,例如大约5微米或更小。可以通过本领域已知的手段获得这样的颗粒尺寸,例如通过微粒化。

[0186] 当希望时,可以采用适应于给出持续释放的活性成分的组合物。

[0187] 这些药物制剂特别是处于单位剂型。在这样的形式中,所述制剂被再分为包含适当数量的活性组分的单位剂量。所述单位剂型可以是包装制剂,所述包装包含不连续数量的制剂,例如小瓶或安瓿中的包装的片剂、胶囊、以及粉剂。单位剂型本身还可以是胶囊、片剂、扁囊剂、或锭剂,或者它可以是处于包装形式的适当数量的这些中的任何。用于口服给药的片剂或胶囊和用于静脉给药和连续输注的液体是特别的组合物。

[0188] 关于用于配制和给药的技术的另外细节可见于第21版的Remington's Pharmaceutical Sciences(《雷明顿药物科学》)(麦克出版公司(Maack Publishing Co.)伊斯顿,宾夕法尼亚)。

[0189] 本发明的化合物可以在与放射治疗组合中、或在与放射治疗和其他已知用于治疗本文披露的医学病症的活性化合物的组合中使用,由此注意到有利的相加或放大效应。

[0190] 为了制备药物制剂,可以使用药学上惰性的无机或有机赋形剂。为了制备丸剂、片剂、包衣片剂和硬明胶胶囊,例如可以使用乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐等。用于软明胶胶囊和栓剂的赋形剂是例如脂肪、蜡状物、半固体的和液体的多元醇、天然的或硬化的油等。用于生产溶液和糖浆剂的适合的赋形剂是例如水、蔗糖、转化糖、葡萄糖、多元醇等。用于生产注射溶液的适合的赋形剂是例如水、醇、丙三醇、多元醇或植物油。

[0191] 所述剂量可以在宽限度之内变化并且适合于每个个体病例的个体病症。对于上述用途,适当的剂量将根据给药方式、待被治疗的具体病症和所希望的效果而不同。一般来说,然而,以大约1至100mg/kg、特别是1至50mg/kg动物体重的剂量率来实现满意效果。对于较大哺乳动物(例如人类)的适合剂量率是大约10mg至3g/天,便利地给予一次、以一天2至4次的分次剂量、或以持续释放形式。

[0192] 本发明的化合物适合于治疗炎症疾病和过度增生性疾病,诸如良性和恶性形式的瘤,包括癌症。

[0193] 在本发明的上下文中癌症的示例性类型是肝癌、肾上腺皮质癌、AIDS-相关的癌症(包括AIDS-相关的淋巴瘤)、肛门癌、基底细胞癌、胆管癌、骨癌、脑肿瘤(包括脑干胶质瘤、小脑星形细胞瘤、脑星形细胞瘤)、恶性胶质瘤、室管膜瘤、成神经管细胞瘤、幕上原始神经外胚层肿瘤、视通路和下丘脑神经胶质瘤、乳腺癌、支气管腺瘤/良性肿瘤、伯基特淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、胃肠癌、原发灶不明癌、中枢神经系统淋巴瘤、宫颈癌、慢性骨髓增殖性疾病、结肠癌、结肠直肠癌、皮肤T细胞淋巴瘤、子宫内膜癌、室管膜瘤、食道癌、颅外的生殖细胞肿瘤、性腺外生殖细胞瘤、生殖细胞肿瘤、眼球癌症(包括眼内黑色素瘤和成视网膜细胞瘤)、胆癌、胃肠道类癌肿瘤、妊娠滋养细胞肿瘤、胶质瘤、儿童脑干神经胶质瘤、头颈癌、血液癌症、成人和儿童(主要)肝细胞癌、下咽癌、胰岛细胞或胰腺癌、肾癌、喉癌、急性成淋巴细胞性白血病、成人和儿童急性髓系白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓细胞性白血病、毛细胞白血病、嘴唇和口腔癌症、肝癌、肺癌(包括非小细胞性肺癌和小细胞肺癌)、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、原发性中枢神经系统淋巴瘤、沃尔丹斯特伦巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、

梅克尔细胞癌 (merkel cell carcinoma)、间皮瘤、具有隐原发位点的转移性鳞状颈部癌、多发性内分泌肿瘤综合症、多发性骨髓瘤/浆细胞肿瘤、蕈样肉芽肿、骨髓增生异常综合征、骨髓增生异常骨髓增生性疾病、多发性骨髓瘤、慢性骨髓增殖性疾病、鼻腔及副鼻窦癌、鼻咽癌、成神经细胞瘤、口腔癌、口咽癌、骨肉瘤/骨恶性纤维组织细胞瘤、卵巢癌、卵巢上皮癌、卵巢低潜在恶性肿瘤、胰腺癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、嗜铬细胞瘤、松果体母细胞瘤和幕上原始神经外胚层肿瘤、垂体瘤、浆细胞瘤/多发性骨髓瘤、胸膜肺母细胞瘤、前列腺癌、直肠癌、肾盂和输尿管癌、移行细胞癌、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、尤因氏肉瘤 (Ewing's sarcoma)、卡波济氏肉瘤 (Kaposi's sarcoma)、软组织肉瘤、子宫肉瘤、塞扎里综合征 (sezary syndrome)、皮肤癌 (包括黑素瘤和非黑瘤皮肤癌)、小肠癌、鳞状细胞癌、胃癌、幕上原始神经外胚层肿瘤、睾丸癌、胸腺瘤、胸腺瘤和胸腺癌、甲状腺癌、细胞肿瘤、妊娠、子宫内膜子宫癌、子宫肉瘤、阴道肿瘤、外阴肿瘤、沃尔丹斯特伦巨球蛋白血症 (Waldenstrom's macroglobulinemia)、维尔姆斯瘤 (Wilms' tumor)。

[0194] 在本发明的更具体实施方案中,本发明的化合物可以在治疗以下癌症类型中使用:前列腺、膀胱、肾(即肾脏的)、肌肉、卵巢、皮肤、肺、胰脏、乳房、宫颈、结肠、肝脏、结缔组织、胎盘、骨骼、脑、子宫、唾液腺、或睾丸。

[0195] 在本发明的具体实施方案中,在所述癌症中,hedgehog信号转导途径是激活的。

[0196] 在本发明的具体实施方案中,在所述癌症的细胞中,hedgehog信号转导途径是激活的。

[0197] 在本发明中,患者(其中在所述癌症或在所述癌症细胞中,Hedgehog信号转导途径是激活的)简言之被称为“Hedgehog依赖性患者”,并且患者(其中在所述癌症或在所述癌症的细胞中,hedgehog信号转导途径是未激活的)简言之被称为“Hedgehog非依赖性患者”。在本发明中,例如如果所述患者正在遭受的癌症在已知的科学文献中被描述为与异常的Hedgehog信号转导活动相关,则患者可以被归类为Hedgehog依赖性患者。在本发明中,患者也可以通过程序被分级为Wnt依赖性患者和Wnt非依赖性患者,所述程序包括以下项步骤

[0198] 1) 提供来自所述患者的样品,其中所述样品包括来自所述患者的癌细胞,

[0199] 2) 可任选地将所述样品经受处理步骤,

[0200] 3) 添加标记抗体,所述标记抗体特异地与结合到至少一种在hedgehog信号转导途径中起作用的蛋白,

[0201] 或

[0202] 添加第一抗体,其特异地结合到至少一种在hedgehog信号转导途径中起作用的蛋白,并且随后添加第二抗体,其特异地结合到所述第一抗体,并且其中所述第二抗体是标记抗体,

[0203] 4) 在步骤3)之后,洗涤所述样品,

[0204] 5) 在步骤4)之后,确定所述标记抗体是否在所述样品中是可检出的,

[0205] 6) 如果在步骤5)中所述标记部分是可检出的,把所述患者分类为Hedgehog依赖性患者,并且如果在步骤5)中所述标记部分是不可检出的,把所述患者分类为Hedgehog非依赖性患者。

[0206] 在本发明中所使用的抗体是典型地单克隆抗体。

[0207] 在所述标记抗体中的标记可以选自在生物化学、细胞生物学、免疫化学等领域中

对于选自下组的标记典型地用作抗体标记的任何标记,所述组包括荧光标记、染料、FRET标记、放射性标记部分、或酶的活性部分。所述酶活性部分可以处理反应,所述反应反过来导致可检出的物质的释放,例如染料。

[0208] 在以上将患者分级为Hedgehog依赖性患者和Hedgehog非依赖性患者的方法中,所述处理步骤是例如在具体实施方案中选自下组,所述组包括保存、包埋、切割和染色。保存可以通过低温贮藏或通过例如甲醛或乙醇固定来进行。将肿瘤材料包埋准备将它用于切割。染色可以用直接或间接的方法进行。对于另外的信息和实例见DOI:10.1354/vp.42-4-405 J.A.Ramos-Vara, Technical Aspects of Immunohistochemistry (免疫组织化学的技术方面), (2005) 42:405 Vet Pathol (兽医病理学)。

[0209] 在本发明的上下文中,表述“所述标记抗体是不可检出的”意指通过用于检测所述标记的现有技术水平测量方法,关于所述标记没有信号是可检出的,和/或所述信号涉及通过所述测量方法产生的背景噪声是不显著的。

[0210] 在以上将患者分级为Hedgehog依赖性患者和Hedgehog非依赖性患者的方法中,洗涤步骤4)是以去除自步骤3)中未结合的和/或未特异结合的抗体。在具体实施方案中,所述洗涤步骤包括用缓冲液(例如PBS缓冲液)并且可任选地血清蛋白(例如BSA)进行洗涤。洗涤步骤4)必要时可以进行重复以获得适合的信噪比,例如2次或更多次、3次或更多次、4次或更多次。

[0211] 在以上将患者分级为Hedgehog依赖性癌症患者和Hedgehog非依赖性癌症患者的某些实施方案中,通过抗体非特异性结合的背景信号通过同种型对照被排除。这个对照当对单克隆原发性抗体类有效时可以被利用。将如以上被处理的比较样品用抗体稀释液进行孵育,补充有与上述抗体相同的同种型(例如IgG₁、IgG_{2A}、IgG_{2B}、IgM)和浓度的非免疫球蛋白。然后将所述样品用标记抗体和检测试剂进行孵育。这些步骤将帮助确保似乎特定的染色并非归因于免疫球蛋白分子与样品的非特异相互作用。这个方法的实例和另外描述可以发现于“Tissue Microarrays-Methods in Molecular Biology (组织芯片-分子生物学方法) 第664卷,2010,pp 113-126, Immunohistochemical Analysis of Tissue Microarrays (免疫组织化学分析的组织微阵列); Ronald Simon (罗纳德·西蒙), Martina Mirlacher和Guido Sauter”。

[0212] 在本发明的上下文中,G蛋白偶联受体Smoothened可互换地缩写为“Smoothened”和“Smo”。

[0213] 在本发明的上下文中,所述表达“hedgehog信号转导途径的激活”特别指的是Hedgehog信号转导途径初始靶基因表达的激活,包括GLI、HHIP、Ptch,更特别是经由Hedgehog途径GLI表达的激活。典型地,GLI表达是经由hedgehog至Smo/Ptch (Smoothened/Patched)复合体的结合而引发的并且随即经由通过Smo的信号转导而GLI表达。

[0214] 在本发明的上下文中,所述至少一种在hedgehog信号转导途径中起作用的蛋白可以例如选自下组,所述组包括Patched、GLI、Smoothened、HHIP、Hedgehog和SUFU。

[0215] 在本发明的上下文中,术语“GLI”指的是GLI蛋白家族的成员,诸如在具体实施方案中的GLI1、GLI2、GLI3,并且除非另外说明,特别指GLI1。

[0216] 一般来说,并且除非另外说明,在某些实施方案中如本文所定义的蛋白、基因和/或基因表达产物还包含所述蛋白、基因和基因表达产物的变体,诸如其同工型、同系物和突

变体,这些变体与如本文所定义的蛋白、基因和/或基因表达产物共享至少95%序列同源性,更特别是至少97%序列同源性,甚至更特别是至少99%序列同源性,并且在某些实施方案中在蛋白和/或基因表达产物的情况下,具有与如本文所定义的蛋白和/或基因表达在本质上相同的酶活性,其中然而所述变体的酶活性可以与如本文所定义的蛋白和/或基因表达产物相差(即是高于或低于)达到两个数量级,特别是达到一个数量级,更特别是达到2倍。

[0217] 如本文所用,术语“hedgehog信号转导途径”意指细胞信号转导途径,其包括与被认为是hedgehog蛋白的家族蛋白的相互作用,诸如例如俗称“音猬因子”(“sonic hedgehog”)的蛋白(UniProtKB/Swiss-Prot:Q15465)、“印度刺猬因子”(“indian hedgehog”) (UniProtKB/Swiss-Prot:Q14623)和“沙漠刺猬”(“desert hedgehog”) (UniProtKB/Swiss-Prot:043323) (Ingham和McMahon,2001)。

[0218] 如本文所用,术语“样品”原则上包括来自天然来源的样品,诸如自哺乳动物可得到的样品、和人工的样品,所述人工的样品是通过混合几种成分可得到的,其中所述成分可以或可以不来源于天然来源,并且可以例如包括选自下组的成分,所述组包括合成的和/或天然的蛋白、多肽、寡核苷酸或多核苷酸等。在某些实施方案中,样品是来自天然来源,这些天然来源包含体液和/或组织样品,诸如自哺乳动物可得到的体液和/或组织组织样品。所述来自天然来源的样品在从其来源(例如哺乳动物)获得之后,可以有或没有进一步加工而用于本发明中。此类加工可以例如包括分离、分馏、稀释、分散、机械处理(诸如超声处理、或研磨)、浓缩、去除所述样品的某些成分、或添加诸如盐、缓冲液、洗涤剂等的化合物。

[0219] 如本文所用,术语“体液”(“bodily fluid”)或“体液”(“body fluid”)特指发源于患者身体的液体或液体部分,包括从患者身体排泄的或分泌的液体,包括但不限于血液(包括周围血液)、血清、血浆、尿、间隙液体、溶液、前房液和玻璃状液、胆汁、母乳、脑脊髓液、内淋巴、外淋巴、精液、胃液、胃粘液、腹膜液、胸膜液、唾液、汗、眼泪和阴道分泌物,特别是周围血液、血清、血浆和尿。所述体液本身可以包括或可以不包括患病的和/或未患病的细胞。

[0220] 如本文所用,术语“组织样品”特指发源于患者身体的非液体材料或固体。组织样品包含但不限于以下项的样品:骨材料、骨髓、皮肤、毛囊、粘膜、脑、软骨、肌肉、肺、肾、胃、肠、膀胱和肝脏。所述组织样品本身可以包括或可以不包括患病的细胞,并且可以例如是取自患者身体的患病区域(诸如肿瘤的活组织检查)的样品。在某些实施方案中,所述组织样品选自皮肤、毛囊或口腔粘膜。

[0221] 在本发明的实施方案中,通过本医学领域普通技术人员众所周知的任何方法和/或手段从患者中获得所述样品,例如在某些实施方案中通过静脉穿刺取得血液样品。

[0222] 如本文所用,术语“周围血液”特指自远离心脏的循环中获得的血液,即在系统循环中的血液,如例如自肢端区域的血液。

[0223] 如本文所用,术语“全血”特指未改性的血液,其包括细胞和流体,如从所述的供体(诸如患者)中获得的。

[0224] 如本文所用,术语“小分子”可以理解为在本药理学领域中常用的并且意指低分子量的有机化合物,所述有机化合物不是多聚体,并且其通常具有大约800道尔顿或更低的、特别是700道尔顿或更低的、更特别是600道尔顿或更低的、甚至更特别是500道尔顿或更低的分子量。从功能观点出发,小分子具有分子量,所述分子量允许所述分子迅速地跨细胞膜

扩散和/或到达哺乳动物细胞的内部。

[0225] 在本发明的具体实施方案中,在所述癌症中,Wnt信号转导途径是激活的。

[0226] 在本发明的具体实施方案中,在所述癌症细胞中,Wnt信号转导途径是激活的。

[0227] 多种癌症类型与Wnt信号转导途径活性有关联。如由Anastas和Moon所综述的(Nature Reviews Cancer(自然癌症综述),2013,一月,第11至26页),血液学瘤和实体瘤(包括急性髓细胞性白血病(AML)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、乳腺癌、肾上腺皮质癌、结肠直肠癌、食道癌、胃癌、成胶质细胞瘤、肺癌、前列腺癌、黑色素瘤、HCC、肉瘤、卵巢癌、胰腺癌)展示异常的Wnt信号转导途径。

[0228] 在本发明中,患者(其中在所述癌症或在所述癌症细胞中,Wnt信号转导途径是激活的)简言之被称为“Wnt依赖性患者”,并且患者(其中在所述癌症或在所述癌症的细胞中,所述Wnt信号转导途径是未激活的)简言之被称为“Wnt非依赖性患者”。在本发明中,例如如果所述患者正在遭受癌症(诸如例如以上由Anastas和Moon所描述的癌症类型)在已知的科学文献中被描述为与异常的Wnt信号通路活动相关的,患者可以被归类为Wnt依赖性患者。在本发明中,患者也可以通过程序被分级为Wnt依赖性患者和Wnt非依赖性患者,所述程序包括以下项步骤

[0229] 1) 提供来自所述患者的样品,其中所述样品包括来自所述患者的癌细胞,

[0230] 2) 可任选地将所述样品经受处理步骤,

[0231] 3) 添加标记抗体,所述标记抗体特异地结合到至少一种在Wnt信号转导途径中起作用的蛋白,

[0232] 或

[0233] 添加第一抗体,其特异地结合到至少一种在Wnt信号转导途径中起作用的蛋白,并且随后添加第二抗体,其特异地结合到所述第一抗体,并且其中所述第二抗体是标记抗体,

[0234] 4) 在步骤3)之后,洗涤所述样品,

[0235] 5) 在步骤4)之后,确定所述标记抗体是否在所述样品中是可检出的,

[0236] 6) 如果在步骤5)中所述标记部分是可检出的,把所述患者分类为Wnt依赖性患者,并且如果在步骤5)中所述标记部分是不可检出的,把所述患者分类为Wnt非依赖性患者。

[0237] 可以进一步通过以下项通过确定将所述患者分级为Wnt依赖性患者和Wnt非依赖性患者:提供包括所述患者的癌症细胞的样品、在生长培养基中培养所述癌症细胞并且比较所述癌症细胞的生长是否能被通过已知的Wnt抑制剂所抑制,所述比较是相对于所述癌症细胞的对照组,所述对照组未经所述Wnt抑制剂处理。

[0238] 在所述标记抗体中的标记可以选自在生物化学、细胞生物学、免疫化学等领域中对于选自下组的标记典型地用作抗体标记的任何标记,所述组包括荧光标记、染料、FRET标记、放射性标记部分、或酶的活性部分。所述酶活性部分可以处理反应,所述反应反过来导致可检出的物质的释放,例如染料。

[0239] 在以上将患者分级为Wnt依赖性患者和Wnt非依赖性患者的方法中,所述处理步骤是例如在具体实施方案中选自下组,所述组包括保存、包埋、切割和染色。保存可以通过低温贮藏或通过例如甲醛或乙醇固定来进行。将肿瘤材料包埋准备将它用于切割。染色可以用直接或间接的方法进行。对于另外的信息和实例见DOI:10.1354/vp.42-4-405 J.A.Ramos-Vara,Technical Aspects of Immunohistochemistry(免疫组织化学的技术方

面), (2005) 42:405 Vet Pathol (兽医病理学)。

[0240] 在以上将患者分级为Wnt依赖性患者和Wnt非依赖性患者的方法中, 洗涤步骤4) 是以去除自步骤3) 中未结合的和/或未特异结合的抗体。在具体实施方案中, 所述洗涤步骤包括用缓冲液(例如PBS缓冲液) 并且可任选地血清蛋白(例如BSA) 进行洗涤。洗涤步骤4) 必要时可以进行重复以获得适合的信噪比, 例如2次或更多次、3次或更多次、4次或更多次。

[0241] 在以上将患者分级为Wnt依赖性癌症患者和Wnt非依赖性癌症患者的某些实施方案中, 通过抗体非特异性结合的背景信号通过同种型对照被排除。这个对照当对单克隆原发性抗体类有效时可以被利用。将如以上被处理的比较样品用抗体稀释液进行孵育, 补充有与上述抗体相同的同种型(例如IgG₁、IgG_{2A}、IgG_{2B}、IgM) 和浓度的非免疫球蛋白。然后将所述样品用标记抗体和检测试剂进行孵育。这些步骤将帮助确保似乎特定的染色并非归因于免疫球蛋白分子与样品的非特异相互作用。这个方法的实例和另外描述可以发现于“Tissue Microarrays-Methods in Molecular Biology (组织芯片-分子生物学方法) 第664卷, 2010, pp 113-126, Immunohistochemical Analysis of Tissue Microarrays (免疫组织化学分析的组织微阵列); Ronald Simon (罗纳德·西蒙), Martina Mirlacher和Guido Sauter”。

[0242] 在本发明的上下文中, 所述表述“Wnt信号转导途径的激活”特别指的是Wnt信号转导途径的初始靶基因表达的激活, 例如选自下组, 所述组包括c-myc、周期蛋白D (Cyclin D)、TCF1、LEF1、PPAR δ 、c-jun、fra-1、MMP7、Axin2、ITF-2、CD44、BMP4、生存素 (Survivin)、VEGF、FGF18、FGF9、FGF20、Jagged、DKK1、LGR5、SOX2、SOX9、以及OCT4。

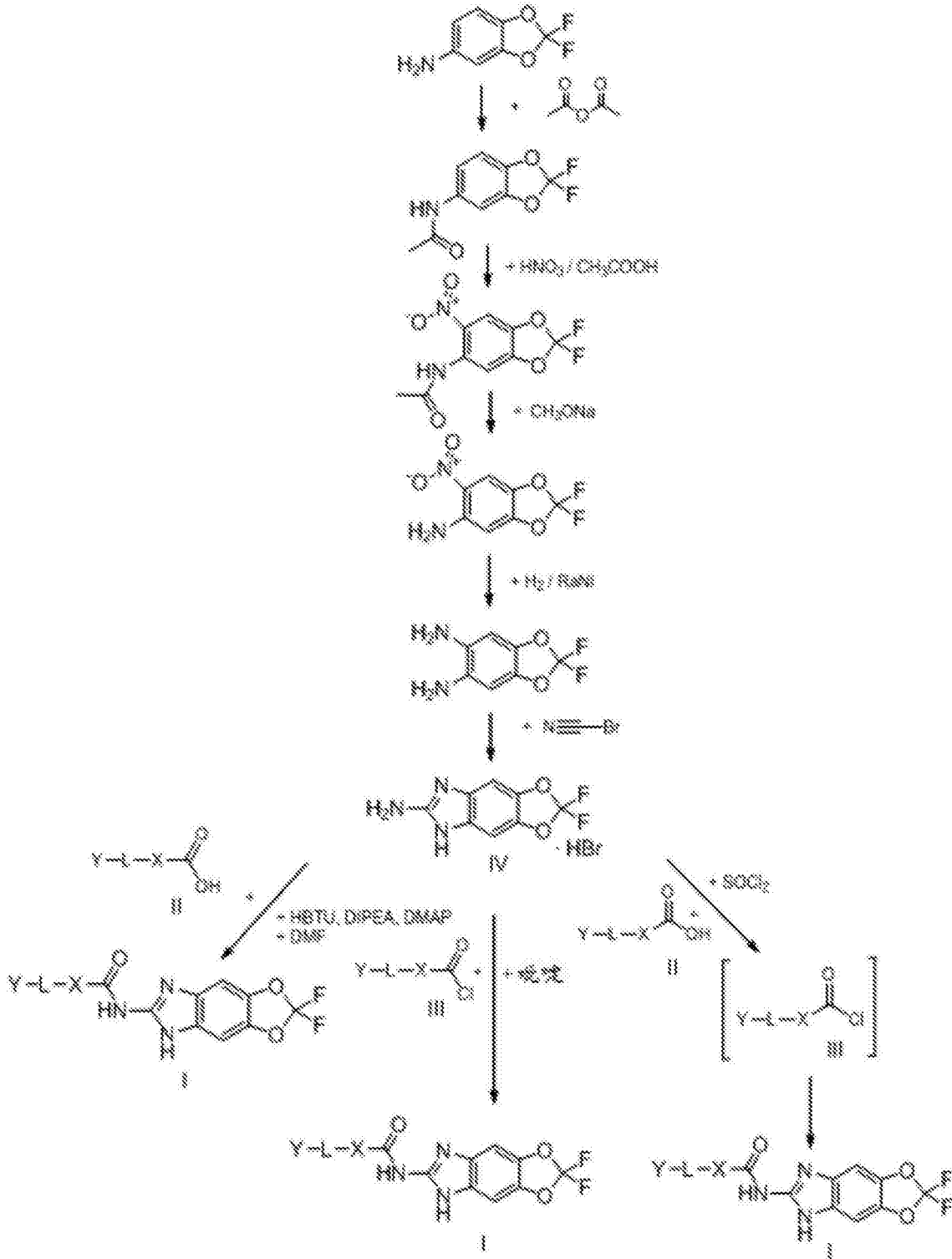
[0243] 在本发明的上下文中, 所述至少一种在Wnt信号转导途径中起作用的蛋白可以例如选自下组, 所述组包括卷曲受体 (Frizzled receptor) (特别是FZD4、5、6、7、ROR1、ROR2)、Wnt配体(特别是WNT1、2、3A、5A、7A)、Wnt抑制因子(特别是WIF1)、分泌的卷曲相关蛋白(特别是SFRP3、4)、核 β -连环蛋白、以及TCF/LEF家族成员(特别是LEF1、TCF7L2)。

[0244] 如本文所用, 术语“Wnt信号转导途径”意指细胞信号转导途径, 其包括与已知是Wnt蛋白 (UniProtKB/Swiss-Prot: 例如P56704、000755、Q9GZT5、000744、Q93098、P41221、Q93097、014905、014904、Q9UBV4、096014、Q9H1J7、P56706、Q9Y6F9、Q9H1J5、P56705、P56703、P09544、或P04628) 家族的蛋白的相互作用。

[0245] 通用合成方法

[0246] 在下文中用于本发明的这些化合物的合成程序的描述, 其是针对具有化学式 (Ia) 的酰胺进行示例, 基团X、L和Y (当存在时) 具有如以上定义的含义。

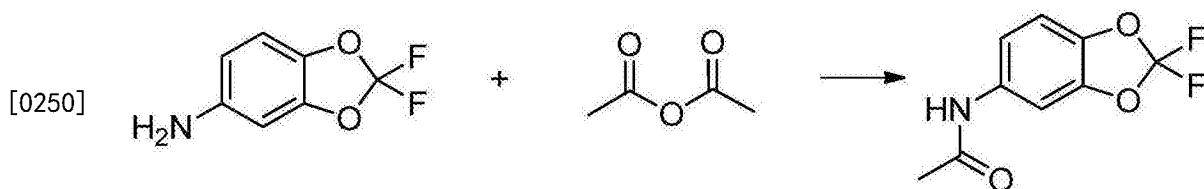
[0247]



实施例

[0248] 1. 前体的合成

[0249] 1. 1N-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基) 乙酰胺的合成

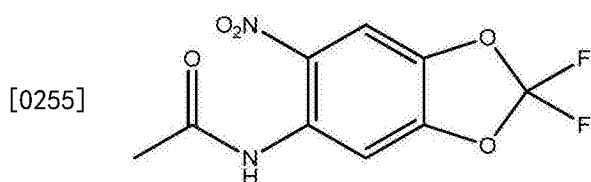


[0251] 将5-氨基-2,2-二氟-1,3-苯并间二氧杂环戊烯(26.0g,150.186mmol)在干甲苯(410ml)和乙酸酐(16.2ml,1.15eq.)中的溶液在100℃下搅拌2h。

[0252] 随后,将溶剂在减压下除去。将粗产物溶解在100ml甲醇中以去除微量的乙酸酐。随后将溶剂进行蒸发。将获得的粗产物从甲苯中再结晶。将获得的产物过滤出并且在高真空下干燥以获得淡灰色的一米色晶体(30.5g,92.5%产率,98%纯度)。

[0253] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 +CCl $_4$): 2.04 (3H, s, CH $_3$), 7.20-7.23 (1H, dd, CH-芳香族), 7.30-7.33 (1H, s, CH-芳香族), 7.74-7.75 (1H, d, CH-芳香族), 10.12 (1H, s, NH)。

[0254] 1.2 N-(2,2-二氟-6-硝基苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)乙酰胺的合成

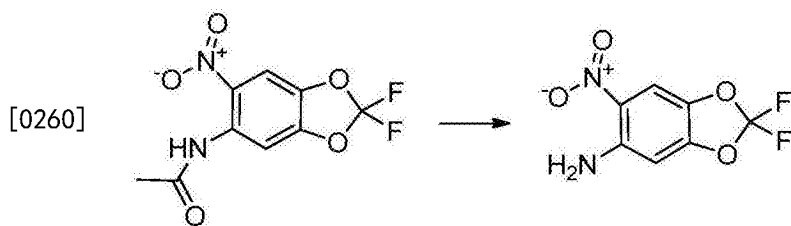


[0256] 将N-(2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)乙酰胺(11.39g,52.938mmol)溶解在冰醋酸(50.4ml)中。向产生的混合物中逐滴添加发烟硝酸(6.1ml,3.35eq.)在冰醋酸(20.2ml,0.28eq.)中的混合物。在添加之后,将反应混合物在室温下搅拌22h。将反应混合物在60℃搅拌过夜。

[0257] 随后,将反应混合物倒入冰水混合物中。将产生的沉淀通过抽吸过滤过滤出。然后将粗产物通过硅胶快速柱柱层析(洗脱液DCM:MeOH 95:5)进行纯化。将所述产物进行分离并且在真空中进行浓缩以获得黄色固体(6.7g,49%产率,100%纯度)。

[0258] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 +CCl $_4$): 2.09 (3H, s, CH $_3$), 7.76 (1H, s, CH-芳香族), 8.15 (1H, s, CH-芳香族), 10.33 (1H, s, NH)。

[0259] 1.3 2,2-二氟-6-硝基苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-胺的合成



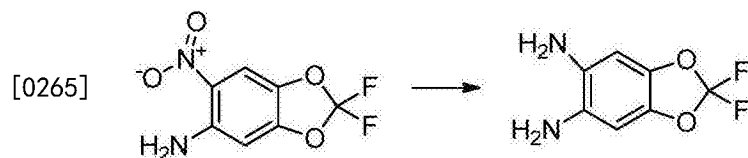
[0261] 将N-(2,2-二氟-6-硝基苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)乙酰胺(6.76g,25.985mmol)溶解在甲醇(676ml)中。将反应混合物冷却至0℃。然后添加甲醇钠(大约25%在甲醇中)(30.3ml,5eq.)并且将产生的混合物在0℃下进行搅拌20min及随后在5℃下持续25min。然后通过添加冰醋酸(37.2ml,25eq.)将所述反应中断。

[0262] 将溶剂在减压下去除,此时液体油状的残余物形成。将最后的微量溶剂与剩余的冰醋酸一起通过与甲苯双重共蒸发而去除。当添加甲苯时,白色的固体沉淀,将白色的固体通过抽吸过滤过滤出。将滤液在真空中进行浓缩并且在减压下干燥。将粗产物通过硅胶快速柱柱层析法(洗脱液DCM:MeOH 95:5)进行纯化。将如在相同的洗脱液条件下通过薄层层

析观察到的第一个斑点进行分离并且将包含产物的级分进行收集,在真空中浓缩并且干燥以获得橙色粉末。

[0263] ^1H NMR (DMSO- d_6 ;CCl $_4$):6.95 (1H,s,CH-芳香族),7.79 (2H,s,NH $_2$),7.95 (1H,s,CH-芳香族)。

[0264] 1.4 2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5,6-二胺的合成

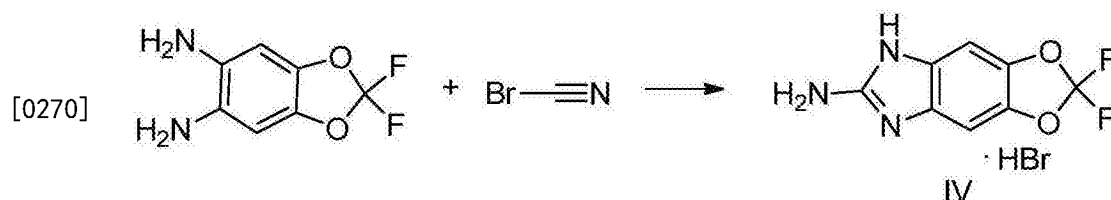


[0266] 将2,2-二氟-6-硝基苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-胺(770mg,3.53mmol)在氩气氛下溶解在干甲醇(100ml)中并且使用雷尼镍作为催化剂在室温下氢化持续1h。

[0267] 将反应混合物经CELLITE®进行过滤并且用甲醇进行洗涤。将溶剂进行蒸发并在真空中进行浓缩。紫色固体沉淀并且在减压下进行干燥。将粗的灰白色产物(530mg,53%产率)通过硅胶快速柱层析(洗脱液DCM:MeOH 95:5)进行纯化。将选择的级分组合并且在真空中进行浓缩。使用在乙醇中的1.25M氯化氢溶液和过量乙酸乙酯将所述粗产物沉淀为盐酸盐。将产生的悬浮液搅拌过夜。随后,将固体过滤出。然后将获得的2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5,6-二胺盐酸盐溶解在水中并且用乙酸乙酯进行萃取。将水层碱化至pH 8-10并且用乙酸乙酯进行萃取。然后将有机层经硫酸镁进行干燥,在真空中进行浓缩并且进行干燥以获得褐色固体(98%纯度)。

[0268] ^1H NMR (DMSO- d_6 +CCl $_4$):4.52 (4H,s,2x NH $_2$),6.52 (2H,s,CH-芳香族)。

[0269] 1.5 2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-胺氢溴化物(II)的合成



[0271] 向5,6-二氨基-2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯(4.91g,0.0261mol)在干甲醇(98ml)中的溶液里添加溴化氰(3.23g,1.3eq.)。将所述反应混合物在室温下搅拌过夜。

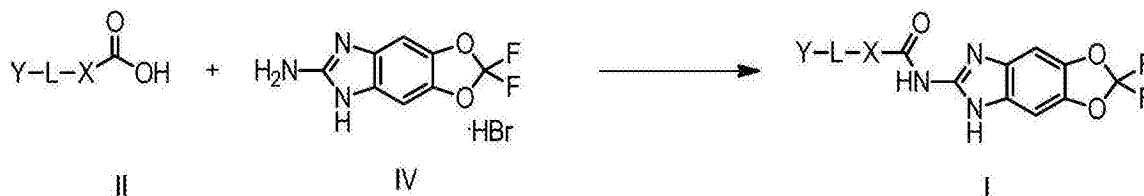
[0272] 随后将所述反应混合物在真空中进行浓缩。然后将残余物用二氯甲烷进行洗涤并且将沉淀过滤出并且进行干燥以获得褐色固体(6.72g,88%产率,98%纯度)。

[0273] ^1H NMR (DMSO- d_6 +CCl $_4$):7.47 (2H,s,2x CH-芳香族),8.46 (2H,s,NH $_2$),12.58 (1H,s,NH)。

[0274] 2.最终化合物(I)的合成

[0275] 2.1通用程序1

[0276]



[0277] 向II (1-2eq.) 在干DMF、二噁烷或二氯甲烷 (特别是干DMF (二甲基甲酰胺)) (3-10ml) 中的溶液里添加IV (1mmol)。还向所述反应混合物添加HBTU (2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸酯) (1-1.4eq.)、DIPEA (N,N-二异丙基乙基胺) (1-5eq.) 或三乙胺 (5eq.)，特别是DIPEA，并且可任选DMAP (4-二甲氨基吡啶) (0.1eq.)。所述反应温度通常是在从室温至85℃范围内，特别是室温。通常允许所述反应处理过夜 (如本文所使用的其特指大约在12和24h之间的持续时间，取决于反应速度)。

[0278] 在反应完成之后，所述反应溶液经受一个或多个包括以下项的后处理：

[0279] A) 用有机溶剂进行萃取：将从反应获得的残余物溶解在有机溶剂 (诸如乙酸乙酯或二氯甲烷) 中并且用水性5%NaHCO₃、水性5%柠檬酸及水进行洗涤至少一次。将有机层经硫酸镁进行干燥并且在真空中进行浓缩。

[0280] B) 层析：将从反应获得的粗产物通过硅胶快速柱层析、通过制备型TLC (薄层层析) 或的制备型HPLC (高压液相层析) 用限定的洗脱液比例进行纯化。在反应完成之后，将粗产物用过硅胶快速柱层析法 (CHCl₃/EtOH=80:1+1滴HOAc) 进行纯化。

[0281] C) 重结晶：将粗产物从乙醇 (具有活性炭) 中进行结晶。

[0282] D) 沉淀：在反应完成之后，将反应混合物用水、己烷或水性Na₂CO₃-溶液进行稀释和/或倒入冰水中并且将形成的沉淀过滤出。

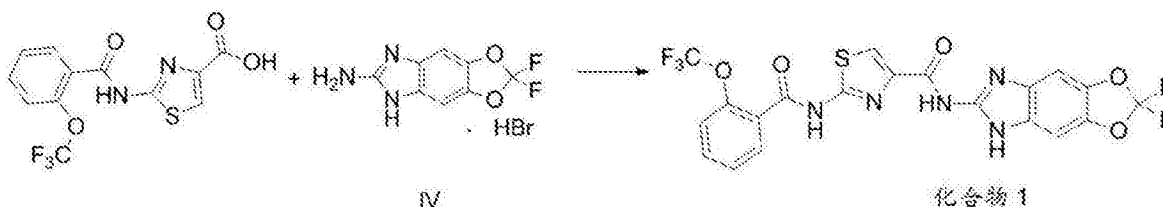
[0283] E) 洗涤：将获得的固体 (例如通过过滤获得) 用水、水性HCl或Na₂CO₃-溶液和/或有机溶剂进行洗涤。

[0284] F) 悬浮，随后通过过滤：将粗产物悬浮在Et₂O (二乙醚) 中，过滤出并且进行干燥。

[0285] G) 中和并且回收：在反应完成之后，将溶剂在真空中进行蒸发，添加水并且形成沉淀。将水性3%氨溶液、或可替代地碳酸氢钠溶液添加至悬浮液直至pH=8。在搅拌30min之后，将沉淀过滤出或将溶解的产物进行萃取。

[0286] 2.2 N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(2-(三氟甲氧基)苯甲酰胺基)噻唑-4-甲酰胺 (1) 的合成

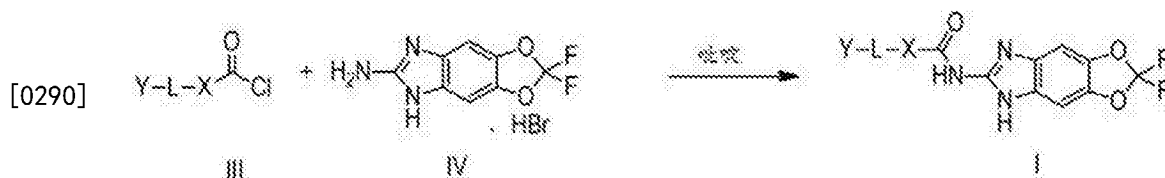
[0287]



[0288] 将2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-胺 (3.28mmol) 和2-(2-(三氟甲氧基)苯甲酰胺基)噻唑-4-甲酸 (3.28mmol) 溶解在干二甲基甲酰胺中，添加2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸酯 (HBTU) (3.28mmol) 和N,N-二异丙基乙基胺 (DIPEA) (6.55mmol) 并且将所述反应混合物在85℃下搅拌16h。然后

将所述反应混合物在真空中进行浓缩。将残余物溶解在EtOAc中并且用水性5%碳酸氢钠溶液、水性5%柠檬酸溶液和水进行洗涤两次。将有机层经硫酸镁进行干燥并且在真空中进行浓缩。将产物通过硅胶快速层析法用石油醚/乙酸乙酯进行纯化。¹H NMR (DMSO-d₆;CCl₄) :7, 48 (2H, s, CH-芳香族), 7, 54-7, 59 (2H, m, CH-芳香族), 7, 70-7, 76 (1H, m, CH-芳香族), 7, 80-7, 83 (1H, dd, CH-芳香族), 8, 35 (1H, s, CH-噻唑), 11, 14 (1H, s, NH), 12, 49 (1H, s, NH), 13, 12 (1H, s, NH)。

[0289] 2.3通用程序2

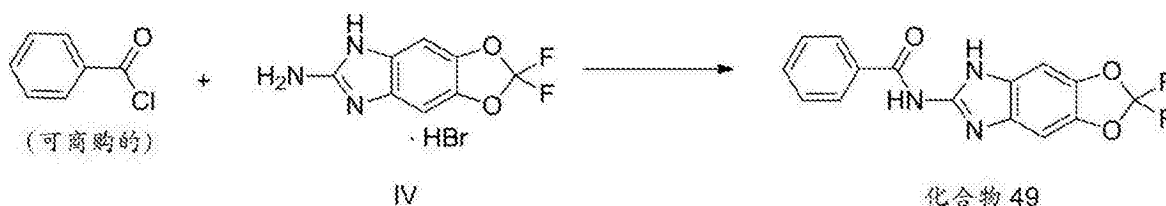


[0291] 向IV (1eq.) 在干吡啶 (1-3ml) 中的悬浮液里添加II (1-1.5eq.)。将产生的混合物在室温下搅拌过夜。

[0292] 在反应完成之后,将反应溶液(必要时)经受后处理(诸如以上所定义的后处理)。

[0293] 2.4 N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)苯酰胺(49)的合成

[0294]



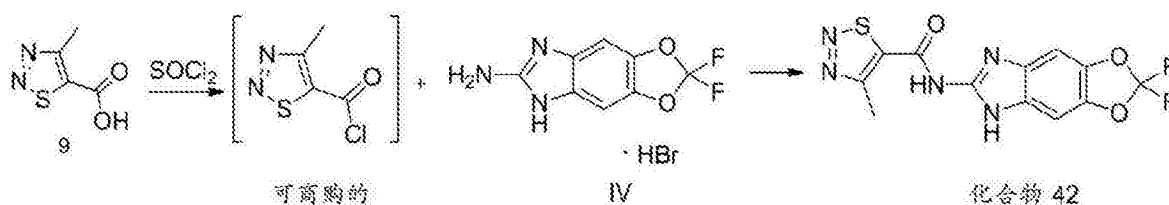
[0295] 向IV (0.25g, 0.85mmol) 在干吡啶 (3ml) 中的悬浮液里添加苯甲酰氯 (0.179g, 1.5eq.)。将产生的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水 (20ml) 进行稀释并且将形成的沉淀过滤出,用水进行洗涤并且从乙醇中进行重结晶以获得纯产物 (0.1g, 37%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆+CCl₄) :7.32 (2H, s, CH-芳香族), 7.44-7.54 (2H, m, CH-芳香族), 7.54-7.64 (1H, m, CH-芳香族), 8.13 (2H, d, CH-芳香族), 12.29 (2H, s, NH)。

[0296] 2.5通用程序3

[0297] 将I (1-1.5eq.) 在SOCl₂ (3-5ml) 中进行回流2h。将过量的SOCl₂在真空进行蒸发并且向产生的残余物中添加吡啶 (3ml)。然后将混合物搅拌10min., 添加IV (1mmol) 并且将产生的混合物在室温下搅拌过夜。在反应完成之后,将反应溶液经受(必要时)后处理(诸如以上所定义的后处理)。

[0298] 2.6 N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰胺(42)的合成

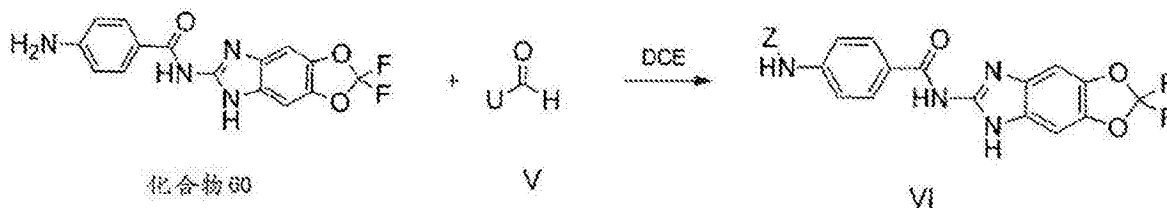
[0299]



[0300] 将4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酸(0.105g,1.43eq.)在SOCl₂(4ml)中进行回流2h。将过量SOCl₂在真空中进行蒸发并且向产生的残余物中添加吡啶(3ml)。将获得的混合物搅拌10min,添加2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]-苯并[1,2-d]咪唑-6-胺氢溴化物(0.15g,0.51mmol)并且继续搅拌过夜。然后添加水(25ml)并且将产生的悬浮液搅拌1h。将获得的沉淀过滤,用水进行洗涤,干燥并且从乙醇(具有活性炭)中进行重结晶以获得纯的固体(90mg,52%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO+CCl₄):2.96(3H,s,CH₃),7.33(2H,s,CH-苯并咪唑),12.78(2H,s,NH)。

[0301] 2.7通用程序4

[0302]

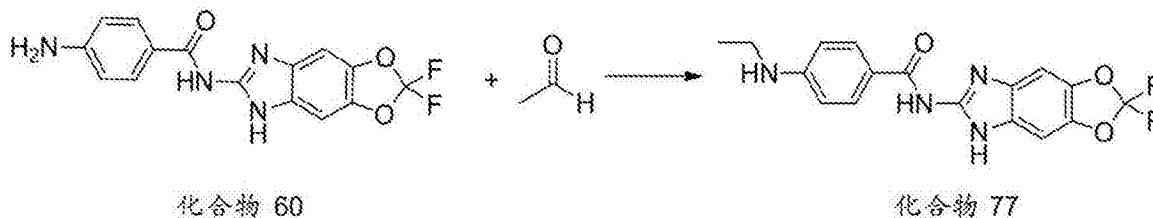


[0303] Z可以是如以上所定义的烷基、二烷基或芳烷基;U可以是如以上所定义的烷基、芳基或氢

[0304] 向化合物65(1mmol)在DCE(1,2-二氯乙烯)(15ml)中的悬浮液里添加V(1-1.5eq.)并且将混合物搅拌1h。然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(2eq.)和乙酸(0.5-2ml)并且将反应混合物搅拌2天。在反应完成之后,将反应溶液经受(必要时)后处理(诸如以上所定义的后处理)。

[0305] 2.8N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-4-(乙基氨基)苯甲酰胺(77)的合成

[0306]

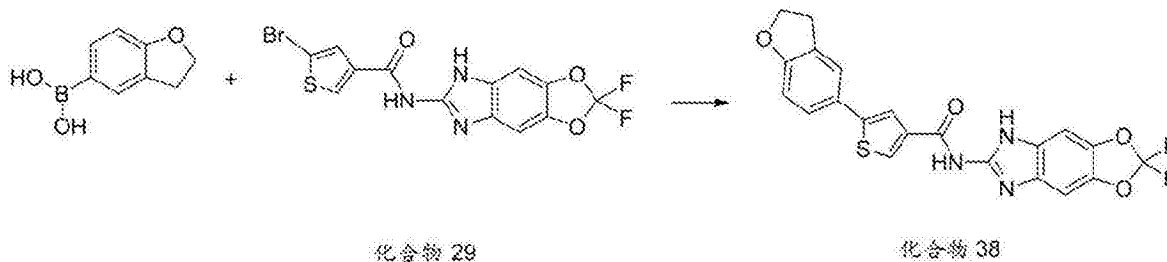


[0307] 向化合物65(0.07g,0.21mmol)在DCE(15ml)中的悬浮液里添加乙醛(0.013ml,1.1eq.)并且将混合物搅拌1h。然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(0.089g,2eq.)和乙酸(0.3ml)并且将反应混合物搅拌2天。然后将混合物用水性10%碳酸氢钠溶液进行中和并且用二氯甲烷进行萃取。将合并的有机萃取物经MgSO₄进行干燥、过滤并且在真空中进行浓缩。将残余物通过硅胶快速柱层析法(CHCl₃/EtOH=80:1+1滴HOAc)进行纯化以获得纯产物(20.3mg,39%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):1.24(3H,t,CH₃),3.16(2H,q,CH₂),6.29(1H,s,NH),6.57(2H,d,CH-芳香族),7.32(2H,s,CH-苯并咪唑),7.93(2H,d,CH-芳香族),11.48(1H,s,NH),12.40(1H,s,NH)

[0308] 3.用于最终化合物合成的替代程序

[0309] 3.1 N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-5-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)噻吩-3-甲酰胺(38)的合成

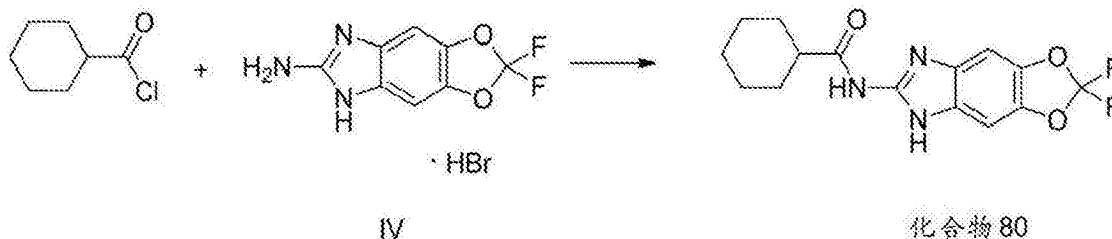
[0310]



[0311] 将化合物29 (0.1g, 0.2486mmol) 和 (2,3-二氢苯并呋喃-5-基) 硼酸 (0.612g, 1.5eq) 悬浮在DME (1,2-二甲氧基乙烷) 中。添加四(三苯基膦)合钯(0) (0.03g, 0.2eq) 和2M Na₂CO₃水溶液 (0.5ml, 4eq.)。将反应混合物在100℃下搅拌20h, 随后溶解在乙酸乙酯中并且用水洗涤两次。将有机层在真空中进行浓缩, 将残余物溶解在甲醇中并且通过制备型HPLC进行纯化以获得纯产物 (4mg, 4% 产率)。

[0312] 3.2 N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基) 环己烷甲酰胺 (80) 的合成

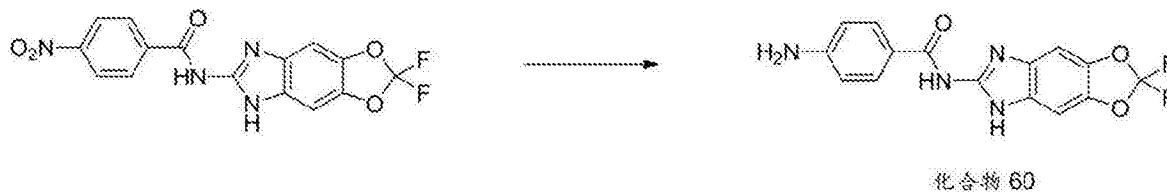
[0313]



[0314] 在2天期间, 将IV (0.06g, 0.2mmol) 在DIPEA (0.1ml, 0.57eq.) 存在下与环己烷甲酰氯 (32μl, 1.1eq.) 在氯仿中进行回流。随后, 将溶剂进行蒸发并且将残余物通过硅胶快速柱层析法 (洗脱液: 乙酸乙酯) 进行纯化以获得纯产物 (0.04g, 61% 产率)。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 1.26-1.35 (5H, m, CH₂), 1.38-1.42 (1H, m, CH₂), 1.51-1.86 (4H, m, CH₂), 3.07-3.45 (1H, m, CH), 7.18 (1H, s, CH-芳香族), 7.31 (1H, s, CH-芳香族), 11.36 (1H, s, NH), 12.11 (1H, s, NH)。

[0315] 3.3 4-氨基-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基) 苯甲酰胺 (60) 的合成

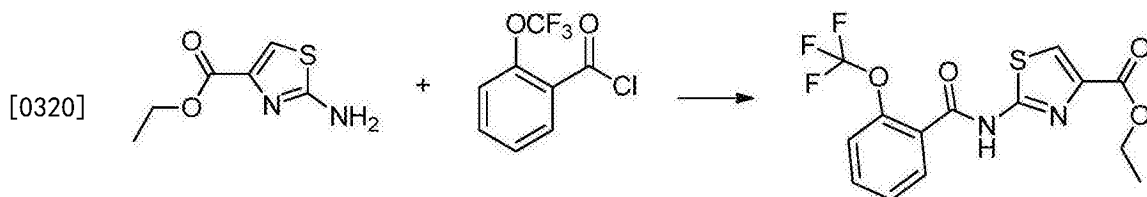
[0316]



[0317] 将N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-4-硝基苯甲酰胺 (0.32g, 0.88mmol) 悬浮在乙醇 (20ml) 中, 向所述悬浮液里添加水合肼 (0.3ml) 和Pd/C (0.16g) 并且将混合物在1.5h期间进行回流。然后将催化剂过滤出; 将溶液在真空中进行蒸发直至干燥。将残余物用水进行洗涤以获得纯产物 (0.23g, 79% 产率)。NMR ¹H (400MHz, DMSO-d₆): 5.68 (2H, s, CH-芳香族), 6.68 (2H, d, CH-芳香族), 7.24 (2H, s, NH₂), 7.86 (2H, d, CH-芳香族), 11.37 (1H, s, NH), 12.31 (1H, s, NH)。

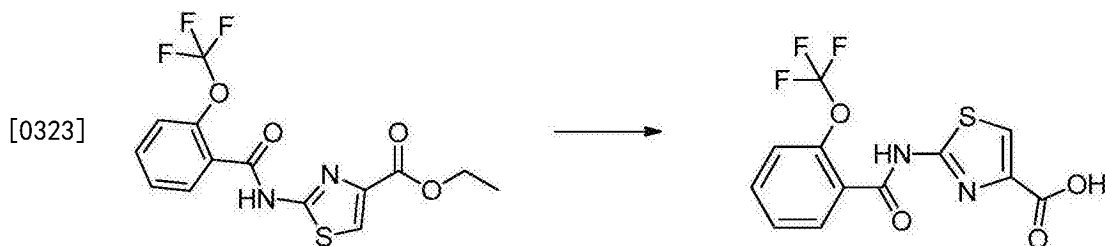
[0318] 4. 中间体的合成

[0319] 4.1 2-(2-(三氟甲氧基)苯甲酰胺基)噻唑-4-甲酸乙酯的合成



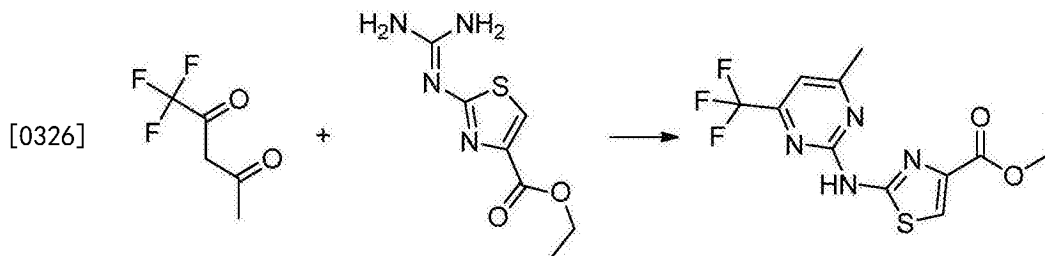
[0321] 向2-氨基噻唑-4-甲酸乙酯(12g,70mmol,1eq.)在干THF(300ml)中的溶液里添加DIPEA(250ml,209mmol,3eq.)。然后在0℃下逐滴添加2-(三氟甲氧基)-苯甲酰氯(19g,84mmol,1.2eq.)在THF(50ml)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌24h。然后添加水(50ml)并且在减压下将THF去除。将获得的残余物用DCM(二氯甲烷)进行萃取。将有机层经MgSO₄进行干燥、过滤并且在减压下进行浓缩。将残余物用过硅胶快速柱层析法(PE/EtOAc 80:20)进行纯化。获得呈白色固体状的产物(12g,33mmol,48%产率)。¹H NMR(DMSO-d₆): 1.28-1.33(3H,t,CH₃), 4.26-4.33(2H,q,CH₂), 7.51-7.57(2H,m,CH-芳香族), 7.68-7.74(1H,m,CH-芳香族), 7.78-7.81(1H,dd,CH-芳香族), 8.14(1H,s,CH-噻唑), 13.11(1H,s,NH)。

[0322] 4.2 2-(2-(三氟甲氧基)苯甲酰胺基)噻唑-4-甲酸的合成



[0324] 将2-(2-(三氟甲氧基)苯甲酰胺基)噻唑-4-甲酸乙酯(10g,28mmol,1eq.)溶解在THF(20ml)中并且在室温下添加2M NaOH水溶液(110ml)。将反应混合物在室温下搅拌24h。然后在减压下将THF去除。使用15%水性HCl将残余的水相进行酸化至pH=1-2。将沉淀通过过滤进行收集,用水进行洗涤并且进行干燥。获得呈白色固体状的产物(10.4g,31mmol,产率>90%)。¹H NMR(DMSO-d₆): 7.51-7.57(2H,m,CH-芳香族), 7.68-7.74(1H,m,CH-芳香族), 7.78-7.81(1H,dd,CH-芳香族), 8.06(1H,s,CH-噻唑), 13.01(1H,s,NH)。

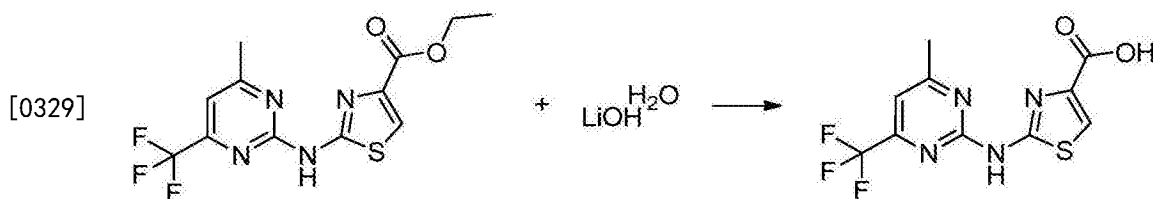
[0325] 4.3 2-((4-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)噻唑-4-甲酸乙酯的合成



[0327] 将2-(二氨基亚甲基氨基)噻唑-4-甲酸乙酯(2g,9.3mmol,1eq.)溶解在EtOH(200ml)中并且添加1,1,1-三氟戊烷-2,4-二酮(1.2ml,9.3mmol,1eq.)。将反应混合物在回流下搅拌3.5h。然后将EtOH在减压下部分地去除直至沉淀形成。将沉淀通过过滤进行收集,用EtOH进行洗涤并且进行干燥。获得呈浅黄色固体状的产物(2.2g,6.6mmol,71%产率)。¹H NMR(DMSO-d₆): 1.28-1.33(3H,t,CH₃), 2.58(3H,s,CH₃), 4.25-4.32(2H,q,CH₂), 7.45(1H,s,

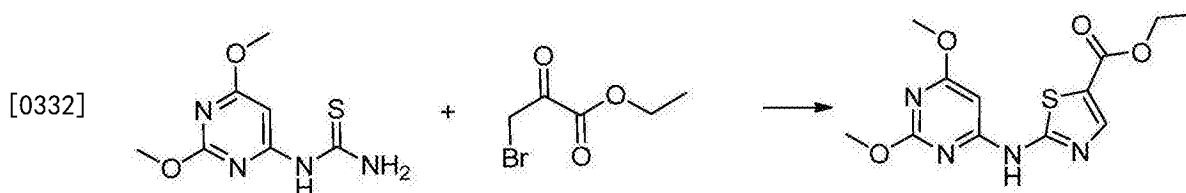
CH-噻唑), 8.04 (1H, s, CH-噻唑), 12.39 (1H, s, NH)。

[0328] 4.4 2-((4-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)噻唑-4-甲酸的合成



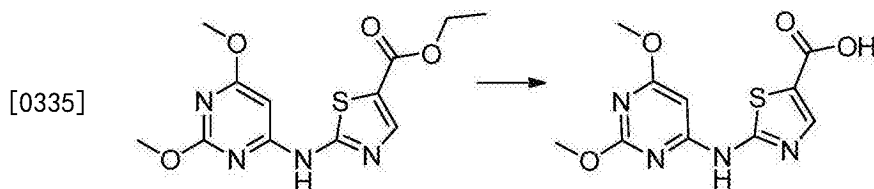
[0330] 将2-(4-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-2-基氨基)噻唑-4-甲酸乙酯(2.18g, 6.56mmol, 1eq.)和LiOH(550mg, 13.1mmol, 2eq.)溶解在MeOH和水(52ml:18ml)的混合物中。将反应混合物在室温下搅拌2h。然后使用水性10% HCl溶液将反应混合物进行酸化至pH=2。然后将MeOH在减压下去除。将形成的沉淀通过过滤进行收集以得到呈浅黄色固体状的产物(2g, 6.5mmol, 99%产率)。¹H NMR(DMSO-d₆): 2.64(3H, s, CH₃), 7.50(1H, s, CH-嘧啶), 8.03(1H, s, CH-噻唑), 12.39(1H, s, NH)。

[0331] 4.5 2-((2,6-二甲氧基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酸乙酯的合成



[0333] 将1-(2,6-二甲氧基嘧啶-4-基)硫脲(6.133g, 28.626mmol)悬浮在干DMF中。将溴代丙酮酸化物(6.699g, 34.351mmol)溶解在干DMF中并且逐滴添加至所述混合物里。将悬浮液清除并且在室温下搅拌2h。将混合物在真空中进行浓缩以获得呈浅黄色固体状的产物(12.9g, 产率:>100%)。LC/MS[M+H]⁺: 310.96

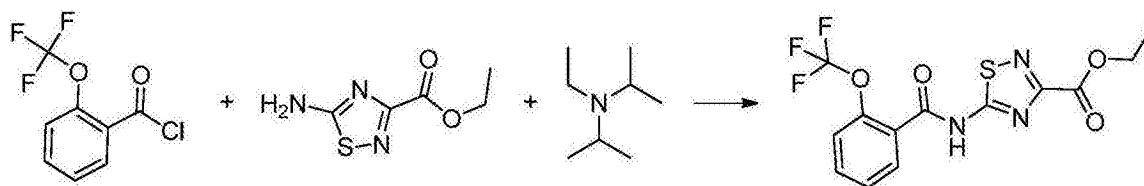
[0334] 4.6 2-((2,6-二甲氧基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酸的合成



[0336] 将2-((2,6-二甲氧基嘧啶-4-基)氨基)噻唑-5-甲酸乙酯(9.0g, 29mmol)悬浮在EtOH(100ml)中并且添加2N NaOH(50ml)并且将混合物在室温下搅拌4h。沉淀形成。进一步添加2N NaOH(40ml)并且将反应混合物在室温下搅拌16h。将混合物在真空中进行浓缩。添加HCl(2N)后,形成沉淀,将所述沉淀过滤出并且用水进行洗涤。将所述沉淀在真空中进行干燥以获得11.58g(89%产率)的纯产物。LC/MS[M+H]⁺: 284, 36

[0337] 4.7 5-(2-(三氟甲氧基)苯甲酰胺基)-1,2,4-噻二唑-3-甲酸乙酯的合成

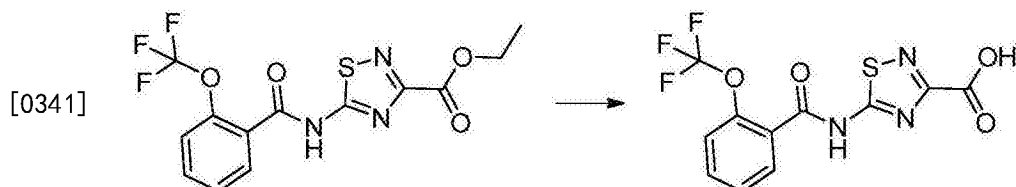
[0338]



[0339] 将2-(三氟甲氧基)苯甲酰氯(1.1g, 6.5mmol, 1eq.)溶解在THF(130ml)中并且添加

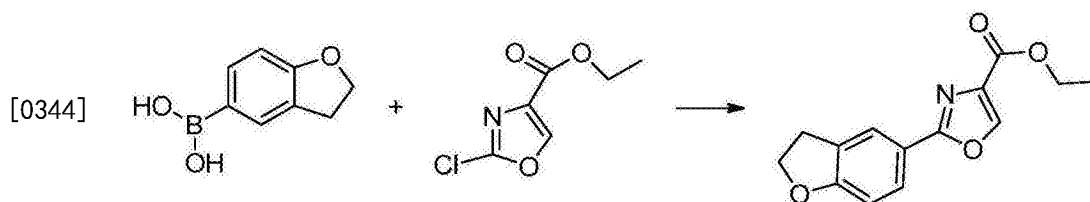
2-(三氟甲氧基)苯甲酰氯(1.5g,6.5mmol,1eq.)和DIPEA(1.1ml,6.5mmol,1eq.)。将反应混合物在室温下搅拌18h。随后,将所有挥发物在减压下去除。将获得的残余物用冰水进行研磨。将形成的沉淀通过过滤进行收集并且进行干燥。将粗产物通过硅胶快速柱层析法(DCM/MeOH 95:5)进行纯化。获得呈浅黄色固体状的产物(1.05g,2.9mmol,45%产率)并且按照这样进一步使用。LC/MS[M+H]⁺:361.86;¹H NMR(DMSO-d₆):1.31-1.36(3H,t,CH₃),4.34-4.41(2H,q,CH₂),7.56-7.58(2H,m,CH-芳香族),7.75-7.81(1H,m,CH-芳香族),7.88-7.92(1H,dd,CH-芳香族),13.97(1H,s,NH)。

[0340] 4.8 5-(2-(三氟甲氧基)苯甲酰胺基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酸的合成



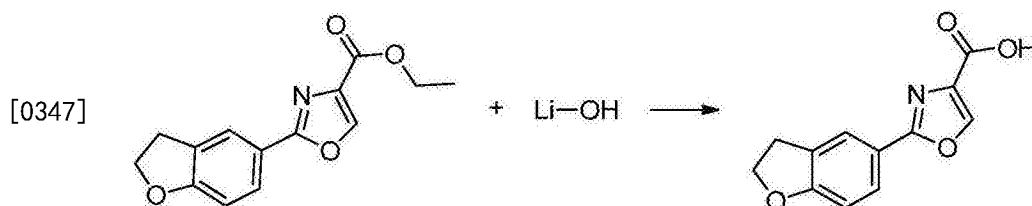
[0342] 将5-(2-(三氟甲氧基)苯甲酰胺基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酸乙酯(1g,2.9mmol,1eq.)和LiOH(244mg,5.8mmol,2eq.)溶解在EtOH和H₂O(3:1)(40ml)的混合物中并且将反应混合物在室温下搅拌2h。然后将所述混合物使用水性10%HCl溶液进行酸化至pH=5。然后将所述反应混合物在真空中进行浓缩。在用冰浴进行冷却之后,沉淀形成,将所述沉淀过滤出,用水进行洗涤并且在真空中进行干燥。获得呈白色固体状的产物(638mg,1.9mmol,66%产率)。LC/MS[M+H]⁺:333.87

[0343] 4.9 2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)噁唑-4-甲酸乙酯的合成



[0345] 将2-氯-噁唑-4-甲酸乙酯(1.5g,8.5mmol,1eq.)和2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基硼酸(2.1g,12.8mmol,1.5eq.)悬浮在DME(170ml)中。添加四(三苯基膦)合钯(0)(987mg,0.85mmol,0.1eq.)和2M碳酸钠水溶液(17.1ml,34.2mmol,4eq.)。将反应混合物在90℃搅拌6h。然后将DME在减压下去除。将获得的残余物溶解在EtOAc中并且用水进行洗涤三次。将有机层经MgSO₄进行干燥,过滤并且在真空中进行浓缩。将获得的粗产物通过硅胶快速柱层析法(PE/EtOAc 9:1至8:2)进行纯化。将包含产物的级分进行收集并且在真空中进行浓缩。获得呈黄色油的产物(472mg,纯度:大约50%)。LC/MS[M+H]⁺:259.10

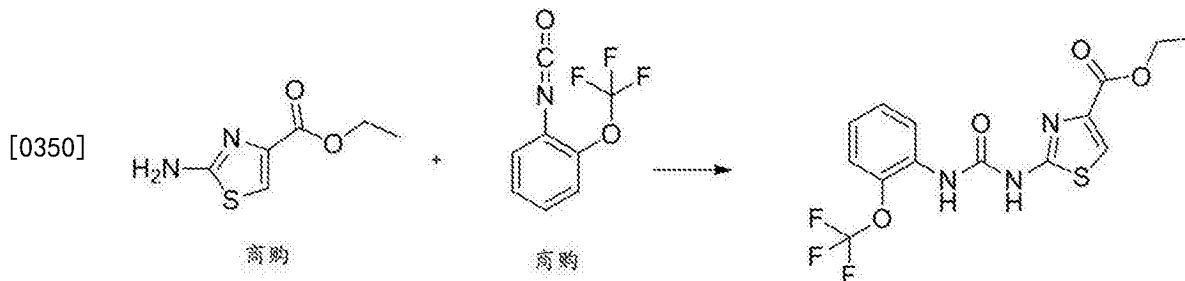
[0346] 4.10 2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)噁唑-4-甲酸的合成



[0348] 在室温下,向2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)噁唑-4-甲酸乙酯(472mg,1.8mmol,1eq.)在THF和H₂O(2:1;15ml)的混合物中的溶液里添加LiOH(402mg,9.6mmol,5eq.)。将反应混合物在室温下搅拌18h。然后将反应混合物在真空中进行浓缩并且在水(50ml)和Et₂O

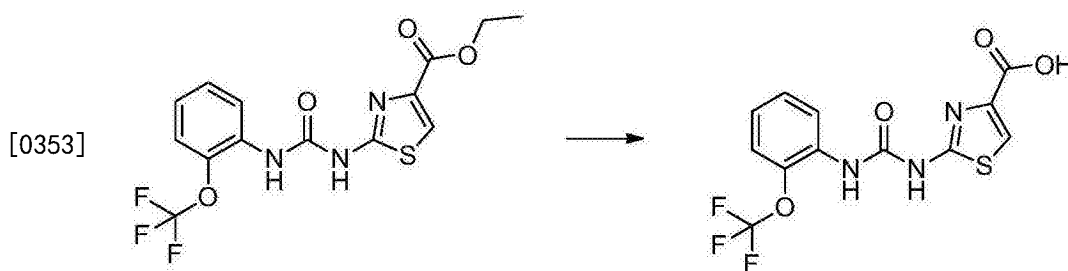
(50ml) 之间进行分配。用水性1M HCl溶液将水层进行酸化至pH=2-3。将产生的水层用EtOAc进行萃取两次。将从用EtOAc萃取中获得的有机层经MgSO₄进行干燥,过滤并且在真空中进行浓缩。获得呈褐色结晶固体的产物(168mg,0.7mmol,40%产率)。LC/MS[M+H]⁺:231.87

[0349] 4.11 2-(3-(2-(三氟甲氧基)苯基)脲基)噻唑-4-甲酸乙酯的合成



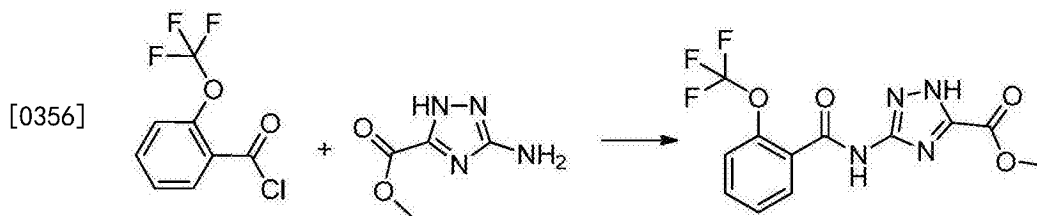
[0351] 向2-氨基噻唑-4-甲酸乙酯(1g,5.8mmol,1eq.)在干DCM(20ml)中的溶液里添加1-异氰酸基-2-(三氟甲氧基)苯(1.2g,5.8mmol,1eq.)在干DCM(10ml)中的混合物。将反应混合物在室温下搅拌3h。将形成的沉淀通过过滤进行收集,用DCM进行洗涤并且进行干燥。获得呈白色固体状的产物(1.9g,5mmol,86%产率)。LC/MS[M+H]⁺:376.12

[0352] 4.12 2-(3-(2-(三氟甲氧基)苯基)脲基)噻唑-4-甲酸的合成



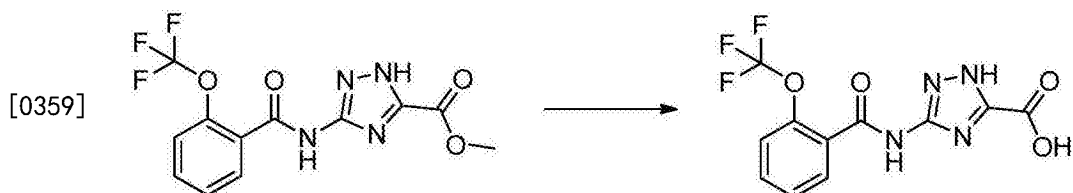
[0354] 在0℃下,向2-(3-(2-(三氟甲氧基)苯基)脲基)噻唑-4-甲酸乙酯(1.5g,4.11mmol,1eq.)在干二噁烷(10ml)中的溶液里逐滴添加2M NaOH水溶液(2.3ml,4.5mmol,1.1eq.)。将反应混合物在室温下搅拌8h。在水性2M HCl溶液(2.3ml)添加之后,固体沉淀。将所述固体通过过滤进行收集,用水进行洗涤并且进行干燥。获得呈白色固体状的产物(1.4g,3.9mmol,95%产率)。LC/MS[M+H]⁺:348.06

[0355] 4.13 3-(2-(三氟甲氧基)苯甲酰胺基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯的合成



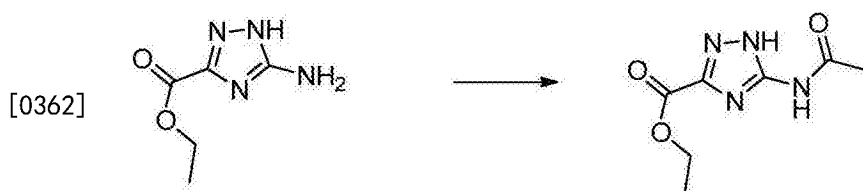
[0357] 向3-氨基-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯(0.22g,1.4mmol)在吡啶(3ml)中的悬浮液里逐滴添加2-(三氟甲氧基)苯甲酰氯(0.26ml,1.2eq.)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后将混合物用水(20ml)进行稀释并且搅拌30min。形成无色油。将水/吡啶溶液倾析并且用己烷将残油进行处理以获得0.167g的无色沉淀,所述无色沉淀不经进一步表征而使用于随后的合成步骤中。

[0358] 4.14 3-(2-(三氟甲氧基)苯甲酰胺基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸的合成



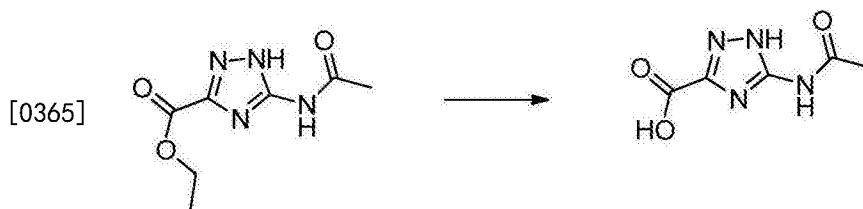
[0360] 将3-(2-(三氟甲氧基)苯甲酰胺基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯(0.16g)在乙醇、水和氢氧化钾(15ml/15ml/0.15g)的混合物中的溶液进行回流15min。随后将乙醇去除。将产生的溶液用水进行稀释并且用HCl进行中和直至pH=3。将无色沉淀过滤出并且用水进行洗涤以获得0.117g的纯产物。¹H(400MHz, DMSO-d₆): 7.41(1H, d, CH-芳香族), 7.49(1H, t, CH-芳香族), 7.65(1H, t, CH-芳香族), 7.73(1H, d, CH-芳香族), 12.29(1H, s, NH), 12.98(1H, s, OH), 14.03(1H, s, NH)。

[0361] 4.15 5-乙酰胺基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸乙酯的合成



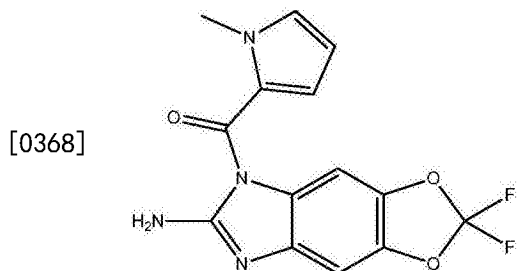
[0363] 将5-氨基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸乙酯在乙酸酐中的悬浮液进行回流30min。将过量乙酸酐蒸发。将水添加至残余物并且将所述混合物搅拌过夜。将无色产物过滤出,用水进行洗涤并且进行干燥以获得0.134g(53%产率)的产物。¹H-NMR(40MHz, DMSO-d₆): 1.35(3H, t, OCH₂CH₃), 2.12(3H, s, COCH₃), 4.3(2H, q, OCH₂CH₃), 11.71(1H, s, NHCO), 13.74(1H, s, NH-三唑)。

[0364] 4.16 5-乙酰胺基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸的合成



[0366] 将5-乙酰胺基-1H-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯(0.13g, 0.66mmol)在NaOH/H₂O(0.079g/5ml)中的溶液搅拌6h。然后将所述溶液用浓HCl进行酸化至pH=2并且将无色沉淀过滤出并且进行干燥以给出纯产物(0.076g, 69%产率)。¹H-NMR(40MHz, DMSO-d₆): 2.12(3H, s, COCH₃), 11.65(1H, s, NHCO), 13.67(1H, s, NH-三唑)。

[0367] 4.17 (6-氨基-2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-5-基)(1-甲基-1H-吡咯-2-基)甲酮的合成

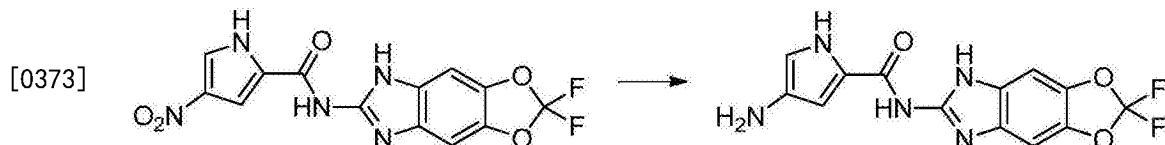


[0369] 通过如以上所描述的前面提及的通用合成方案1、D和C合成所述化合物。

[0370] 类似于前面提及的合成方案将其他羧酸衍生物合成,前面提及的合成方案可以理解为示例性合成方案。

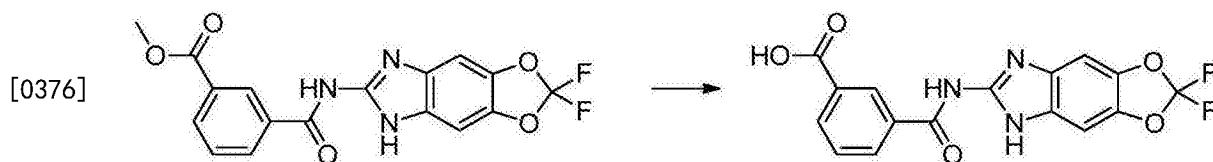
[0371] 5.用于最终化合物合成的替代方法

[0372] 5.1 4-氨基-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-1H-吡咯-2-甲酰胺(15B)的合成



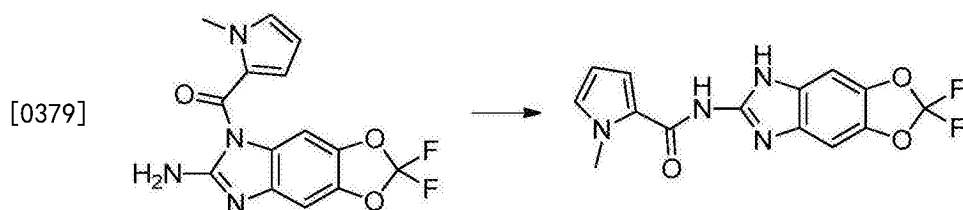
[0374] 将N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-4-硝基-1H-吡咯-2-甲酰胺(XX)(110.0mg,0.313mmol)溶解在10ml甲醇中并且添加钯碳(10%/C,53.33mg,0.501mmol)。然后将反应烧瓶用氢气清洗并且将所述反应混合物在氢气氛围下搅拌2h。将反应混合物经硅藻土过滤并且在真空中进行浓缩。将粗固体用水进行洗涤并且进行干燥。获得呈褐色固体状的产物(28mg,0.09mmol,28%产率)。

[0375] 5.2 3-((2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)氨甲酰基)苯甲酸(18B)的合成



[0377] 在室温下,向2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)噁唑-4-甲酸乙酯(32mg,0.085mmol)在6ml THF/H₂O(1:1)中的溶液里添加氢氧化锂一水合物(56%LiOH,25mg,0.597mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物在真空中进行浓缩并且将水层用水性1mol/l盐酸溶液进行酸化至pH 2-3。将产生的固体过滤出并且进行干燥。获得呈亮褐色固体状的产物(14mg,0.04mmol,46%产率)。

[0378] 5.3 N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺(20B)的合成



[0380] 将(6-氨基-2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-5-基)(1-甲基-1H-吡咯-2-基)甲酮(37,82mg,0.118mmol)在3ml二甲苯和1ml DMF中的悬浮液进行回流4h。将所述反应混合物冻干。将粗产物通过制备型薄层层析(DCM:MeOH 9:1)(PLC硅胶60F₂₅₄,1mm)进行纯化。将最高的点进行分离并且通过第二个具有如上所描述的相同条件的制备型薄层层析进行纯化。获得呈米色固体状的产物(6mg,0.02mmol,16%产率)。

[0381] 6.合成产物的分析

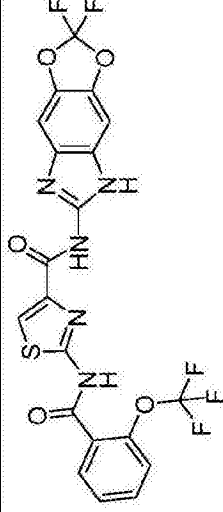
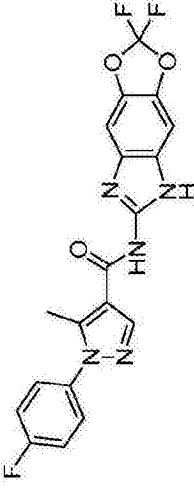
[0382] 分析的LC/ESI-MS参数:沃特斯(Waters)2700自动进样器。1x沃特斯1525多溶剂递

送系统5 μ L样品腕环。柱,菲罗门(Phenomenex)Onyx™ Monolythic C18 50,2mm,具有不锈钢2 μ m预过滤器。洗脱液A,H₂O+0.1%HC00H;洗脱液B,MeCN。梯度,在3.80min内5%B至100%B,然后等度持续0.20min,然后在0.07min之内回到5%B,然后等度持续0.23min;流量,0.6mL/min和1.2mL/min。具有电喷射源的沃特斯Micromass ZQ单四极杆质谱仪。MS方法,MS4_15min PM-80-800-35V;正/负离子模式扫描,在1s内m/z 80-800或80-900;毛细管电压,3.50kV;锥孔电压,35V;倍增器电压,650V;探针和去溶剂化气体温度分别是120℃和300℃。沃特斯2487双 λ 吸光度检测器设置到254nm。软件:沃特斯Masslynx V4.0。

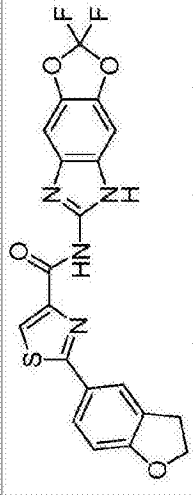
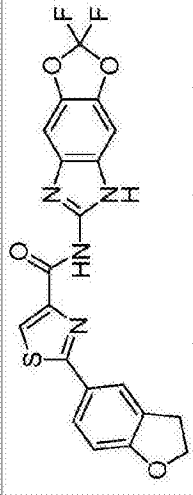
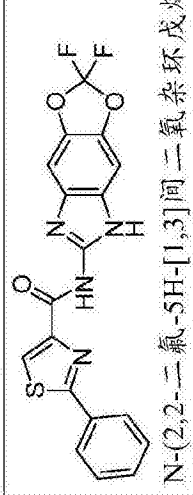
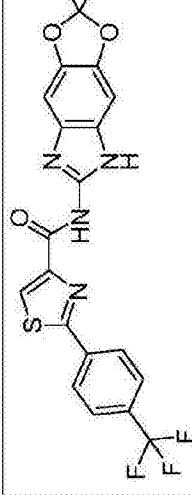
[0383]

7. 本发明的示例性化合物

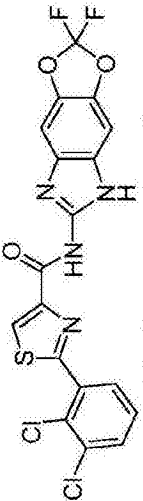
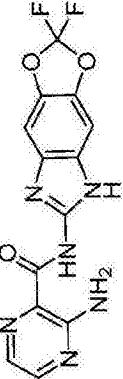
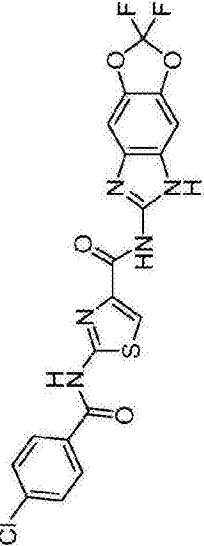
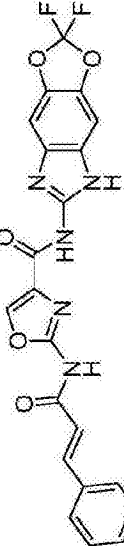
表 1: 示例性化合物。在这些列中符号“CK1 δ 测定”和“CK1 ϵ 测定”具有以下含义: +++: $IC_{50} < 200$ nM, ++: IC_{50} 200-1000 nM, +: $IC_{50} > 1$ μ M, 各自根据如本文以下所描述的激酶测定而确定。在列中符号“HH 测定”具有以下含义: +++: $IC_{50} > 500$ -1000 nM, ++: IC_{50} 1-15 μ M, 各自根据如本文以下所述的 Hedgehog 报告子测定而确定。在列中符号“Wnt 测定”具有以下含义: +++: $IC_{50} < 5$ μ M, ++: IC_{50} 5-20 μ M, 各自根据如本文下面所描述的 Wnt 报告子测定而确定。在列中显示“通用程序/后处理”指如以上所描述的方案。

编号	结构	CK1 δ 测定	CK1 ϵ 测定	HH 测定	Wnt 测定	[M+H] ⁺	通用程序/后处理
1	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(2-(三氟甲氧基)苯基)噁唑-4-甲酰胺</p>	+++	+++	+	+++	527.85	1 A, B
2		+++	++	+		415.89	1 A, B

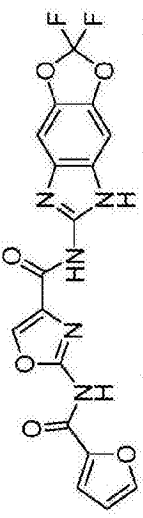
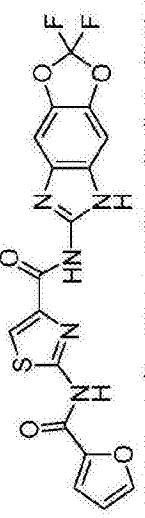
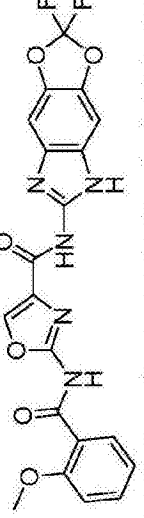
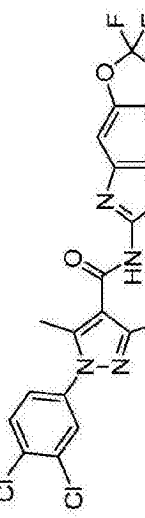
[0384]

	<p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-1-(4-氟苯基)-5-甲基-1H-吡唑-4-甲酰胺</p> 	+++	++	+++		442.88	1 A, F
3	<p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)噻唑-4-甲酰胺</p> 	+++	++			401.05	1 E
4	<p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-苯基噻唑-4-甲酰胺</p> 	++	+			469.00	1 A, F
5	<p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(4-(三氟甲基)苯基)噻唑-4-甲酰胺</p> 	+					

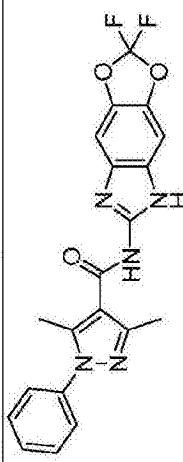
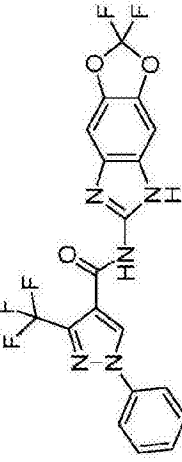
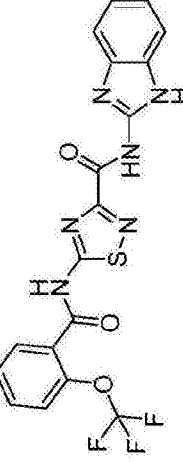
[0385]

6	 <p>2-(2,3-二氯苯基)-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)噻唑-4-甲酰胺</p>	+	+			468.76	1 A, F
7	 <p>3-氨基-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)吡嗪-2-甲酰胺</p>	+	+	+		334.74	1 A, F
8	 <p>2-(4-氯苯甲酰胺基)-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)噻唑-4-甲酰胺</p>	++	++			477.89	1 A
9	 <p>2-肉桂酰氨基-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)噻唑-4-甲酰胺</p>	+	+			454.02	1 A, F

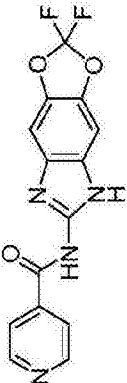
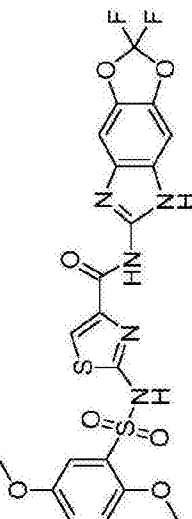
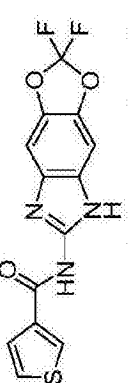
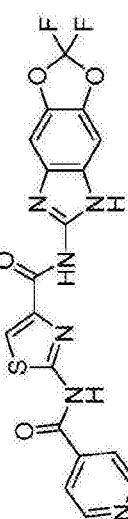
[0386]

10	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(呋喃-2-甲酰胺基)噻唑-4-甲酰胺</p>	++	+			417.88	1 F
11	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(呋喃-2-甲酰胺基)噻唑-4-甲酰胺</p>	+++	+++			434.03	1 A, F
12	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(2-甲氧基苯甲酰胺基)噻唑-4-甲酰胺</p>	++	+			457.94	1 A, F
14	 <p>1-(3,4-二氯苯基)-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3,5-二甲</p>	+	+			479.80	1 A, B

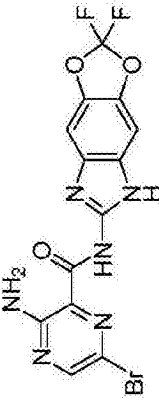
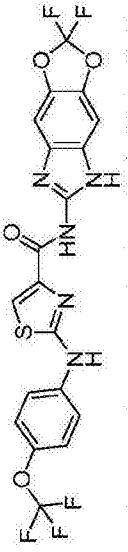
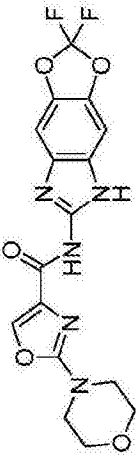
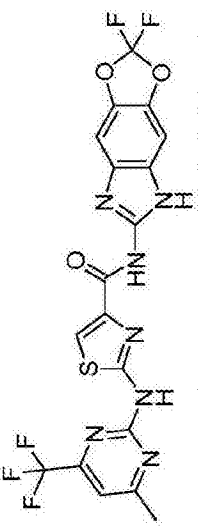
[0387]

<p>15</p>	<p>基-1H-吡唑-4-甲酰胺</p>  <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3,5-二甲基-1-苯基-1H-吡唑-4-甲酰胺</p>	<p>+</p>	<p>+</p>			<p>411.8</p>	<p>1 A, F</p>
<p>16</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-1-苯基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-甲酰胺</p>	<p>++</p>	<p>++</p>			<p>451.88</p>	<p>1 A, B</p>
<p>17</p>	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-5-(2-(三氟甲氧基)苯基)-1,2,4-噁二唑-3-甲酰胺</p>	<p>+++</p>	<p>+++</p>			<p>528.91</p>	<p>1 A, B</p>

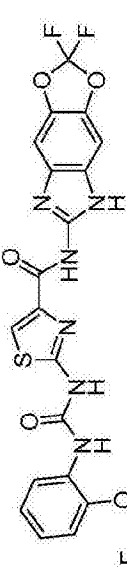
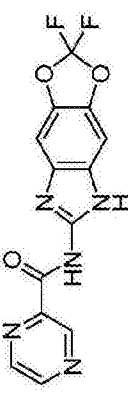
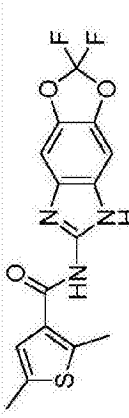
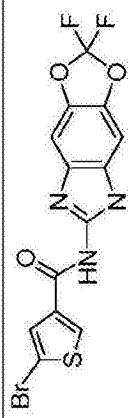
[0388]

18	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)异烟酰胺</p>	+++	++			320.11	1 A, B
19	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(2,5-二甲氧基苯基磺酰胺基)噻唑-4-甲酰胺</p>	+++	+++			539.8	1 A, B
20	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)噻吩-3-甲酰胺</p>	+++	++			323.95	2 D, E
21	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(异烟酰胺基)噻唑-4-甲酰胺</p>	+++	+++			444.83	1 D, A, B

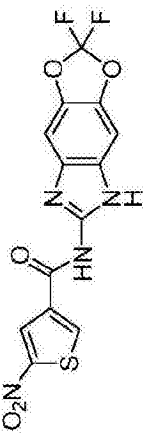
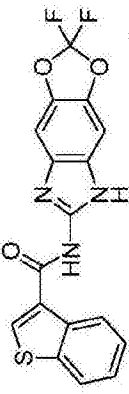
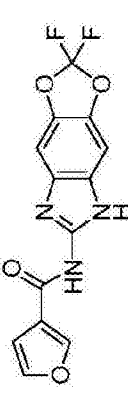
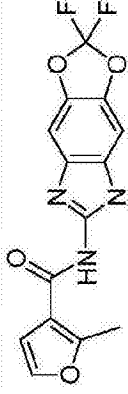
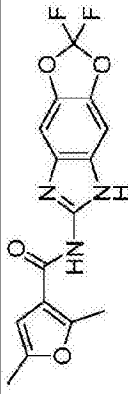
[0389]

22	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-溴-3-氨基苯胺</p>	++	+			414.73	1 D, B
23	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-((4-(三氟甲基)苯基)氨基)噻唑-4-甲酰胺</p>	+	+			499.86	1 D, B
24	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-吗啉代噻唑-4-甲酰胺</p>	++	++			393.70	1 A, D
25	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-((4-甲基-6-(三氟甲基)氨基)噻唑-4-甲酰胺</p>	+	+			499.84	1 F

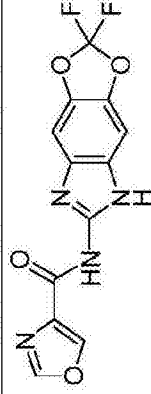
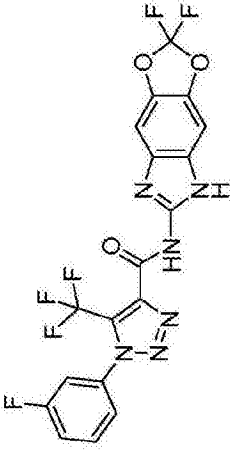
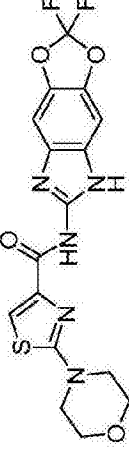
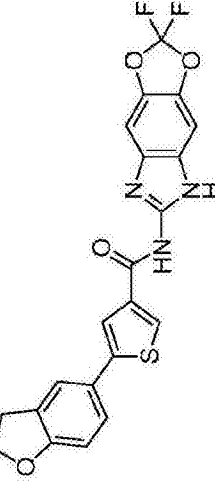
[0390]

26	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(3-(2-(三氟甲氧基)苯基)噻唑-4-甲酰胺)</p>	+++	+++			542.97	1 A, B
27	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)吡嗪-2-甲酰胺</p>	+	+	+		319.71	1 A
28	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2,5-二甲基噻吩-3-甲酰胺</p>	++	++			351.81	1 A, B
29	 <p>5-溴-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)噻吩-3-甲酰胺</p>	+++	+++			403.64	1 A, E

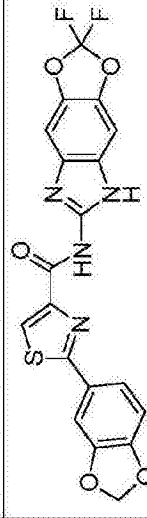
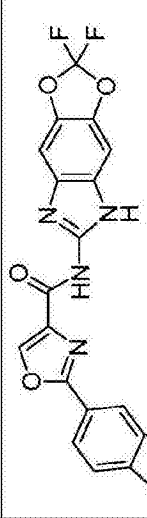
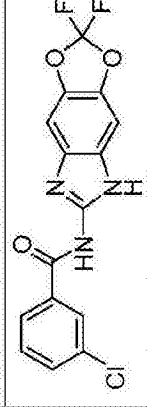
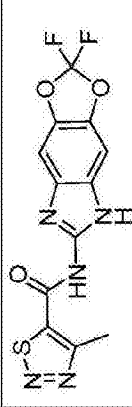
[0391]

30	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-5-硝基噻吩-3-甲酰胺</p>	+++	+++				368.74	1 A, B
31	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)苯并[b]噻吩-3-甲酰胺</p>	+++	++				373.90	1 A, F
32	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)呋喃-3-甲酰胺</p>	++	+++				307.95	1 D, B
33	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-甲基咪喃-3-甲酰胺</p>	+++	++				321.85	1 A, B
34	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-甲基咪喃-3-甲酰胺</p>	+	+				335.86	1 A, B

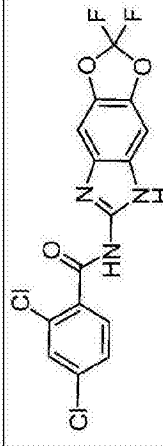
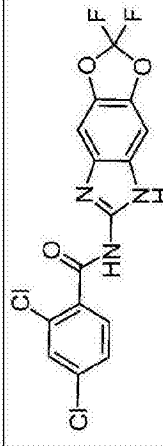
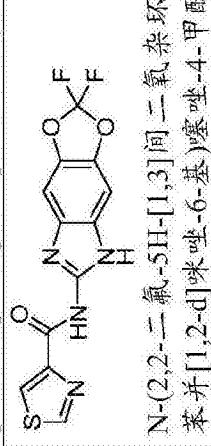
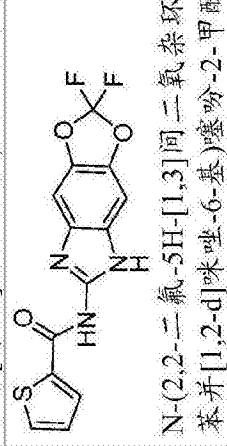
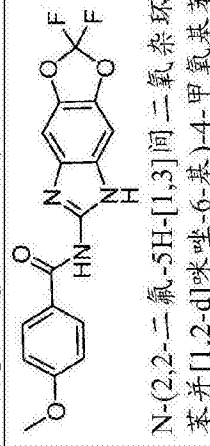
[0392]

35	<p>苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2,5-二甲基咪喃-3-甲酰胺</p>  <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)噁唑-4-甲酰胺</p>	++	+			308.90	I A, B
36	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-1-(3-氟苯基)-5-(三氟甲基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺</p>	++	+			470.78	I A, F
37	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-吗啉代噁唑-4-甲酰胺</p>	+++	++			410.40	I A, E
38		+++	++			441.77	见可替代的程序的描述

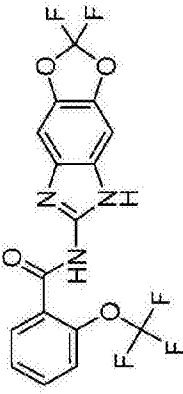
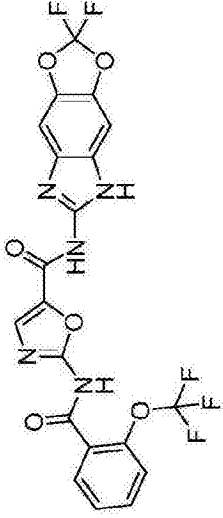
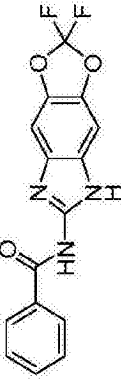
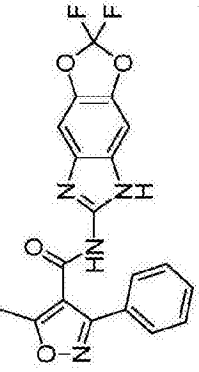
[0393]

39	<p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-5-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)噻吩-3-甲酰胺</p> 	+	++			444.80	1 A, E
40	<p>2-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)噻唑-4-甲酰胺</p> 	+	+			426.84	1 A, F
41	<p>3-氯-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)苯甲酰胺</p> 	+++	+++			351.8	2 D, E, C
42	<p>3-氟-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)苯甲酰胺</p> 	+	+			339.81	3 D, E, C

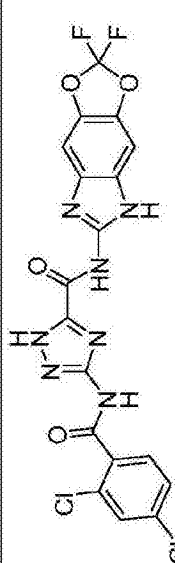
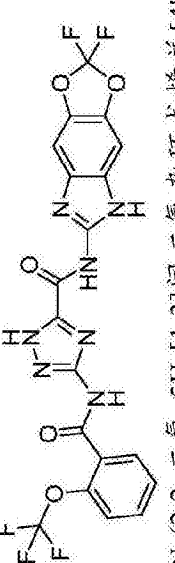
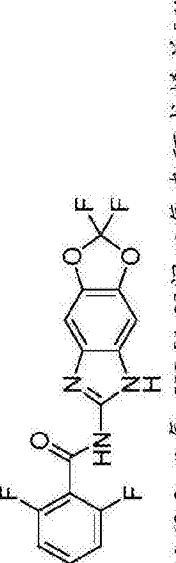
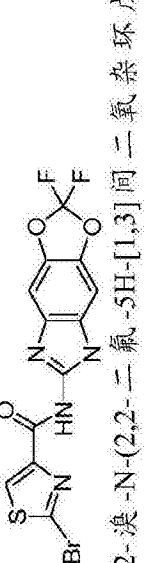
[0394]

	<p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-甲酰胺</p> 	++	++			385.7	2 D, E, C
43	<p>2,4-二氟-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)苯甲酰胺</p> 	++	++			324.8	3 D, E, C
44	<p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)噻吩-4-甲酰胺</p> 	++	++			323.8	2 D, E, C
45	<p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)噻吩-2-甲酰胺</p> 	++	++			347.8	2 D, E, C
46	<p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-4-甲氧基苯甲酰胺</p> 	++	++				

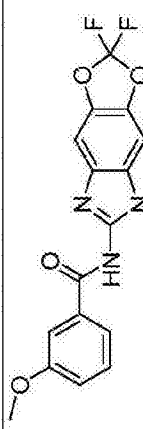
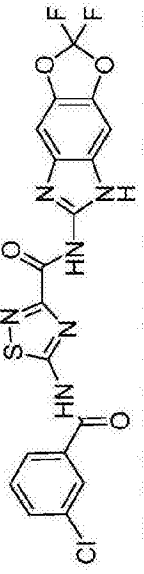
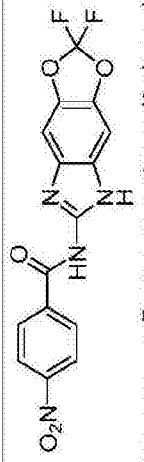
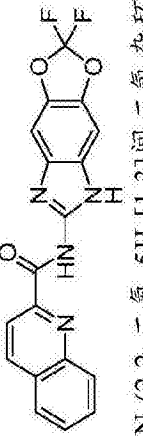
[0395]

47	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(三氟甲氧基)苯甲酰胺</p>	++	+				401.7	2 D, E, C
48	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(2-(三氟甲氧基)苯甲酰胺基)噁唑-5-甲酰胺</p>	+++	++				511.7	1 D, E, B, C
49	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)苯甲酰胺</p>	+++	+++				317.9	2 D, E, C
50	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]</p>	+					398.8	3 D, G, B

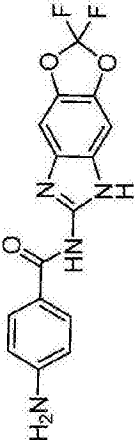
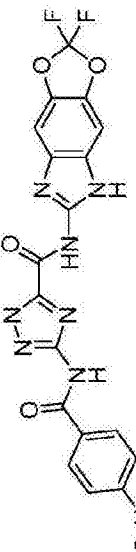
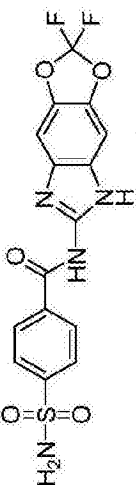
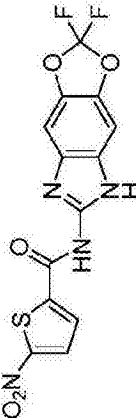
[0396]

51	<p>苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-5-甲基-3-苯基异噁唑-4-甲酰胺</p>  <p>3-(2,4-二氟苯甲酰胺基)-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺</p>	+++	++			496.02	1 D, E, C
52	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-(2-(三氟甲氧基)苯甲酰胺基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺</p>	+++	++			512.31	1 D, E, c
54	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2,6-二氟苯甲酰胺</p>	++	+			353.8	2 D, E, C
55	 <p>2-溴-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并</p>	++	++			402.40	1

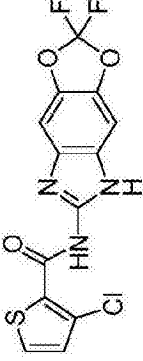
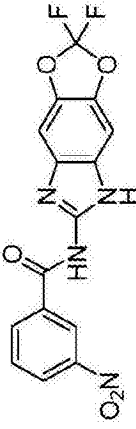
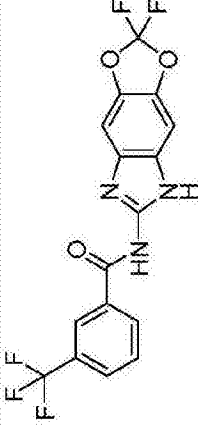
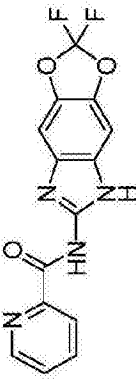
[0397]

56	<p>[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)噻唑-4-甲酰胺</p>  <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-甲氧基苯甲酰胺</p>	+++	+++	+++	+++	+++	347.8	2 D
57	 <p>5-(3-氯苯甲酰胺基)-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-1,2,4-噻唑-3-甲酰胺</p>	+++	+++	+++	+++	+++	478.7	1 D, E
58	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-4-硝基苯甲酰胺</p>	++					363.21	1 D, E, C
59	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)噻吩-2-甲酰胺</p>	+					369.24	1 D, E, C

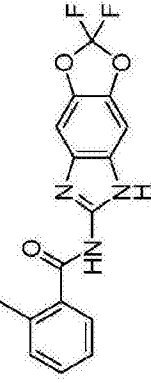
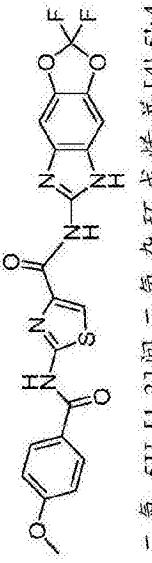
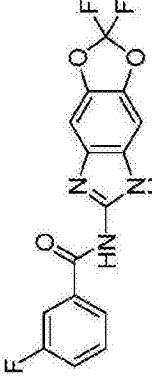
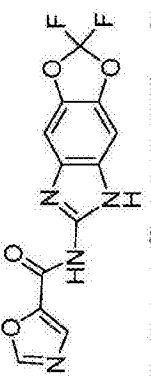
[0398]

60	 <p>4-氨基-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)苯甲酰胺</p>	+++				332.9	见可替代的程序的描述
61	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-(4-硝基苯甲酰胺基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺</p>	+	+			487.14	1 D, E
62	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-4-磺酰基苯甲酰胺</p>	+++				396.61	1 D, F, B
63	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-5-硝基噻吩-2-甲酰胺</p>	++				368.73	1 A, B

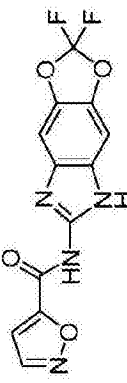
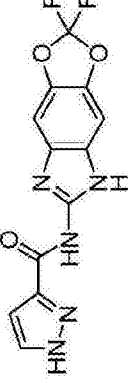
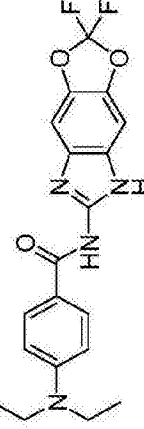
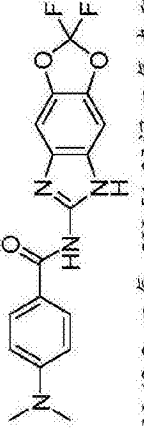
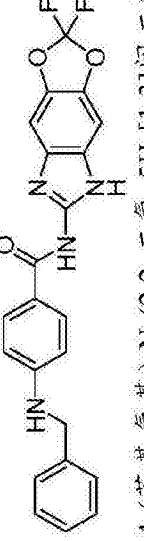
[0399]

64	 <p>3-氯-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)噻吩-2-甲酰胺</p>	+						357.72	1 A, B
65	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-硝基苯甲酰胺</p>	+++						362.78	1 A, E
66	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺</p>	+++						386.45	2 D, B, F
67	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)吡啶酰胺</p>	+						318.43	2 D

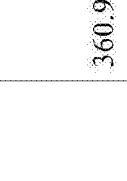
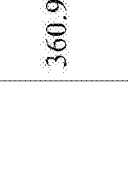
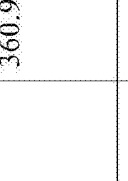
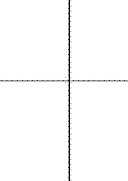
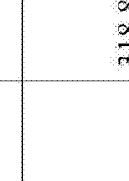
[0400]

68	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-甲基苯甲酰胺</p>	++	+			331.85	1 D, B
69	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(4-甲氧基苯甲酰基)噻唑-4-甲酰胺</p>	+++	++			473.76	1 D, B
70	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-氟苯甲酰胺</p>	+++				336.22	2 D, C
71	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)噻唑-5-甲酰胺</p>	++				308.93	1 D, E

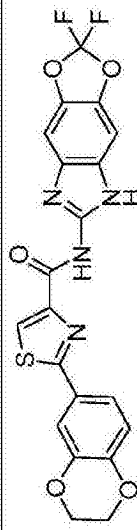
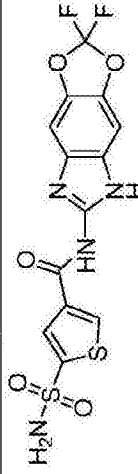
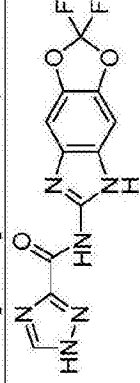
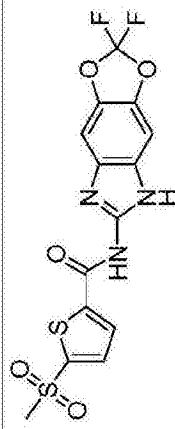
[0401]

72	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)异噁唑-5-甲酰胺</p>	++					308.82	1 D, B
73	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺</p>	+					307.82	1 D, C
74	 <p>4-(二乙基氨基)-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)苯甲酰胺</p>	++					388.9	4 G, C
75	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-4-(二甲基氨基)苯甲酰胺</p>	+++					360.9	4 G, C
76	 <p>4-(哌基氨基)-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊</p>	+++					422.8	4 G, C

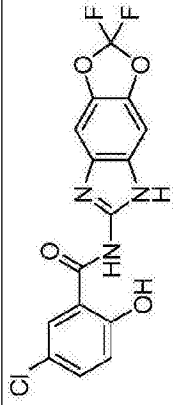
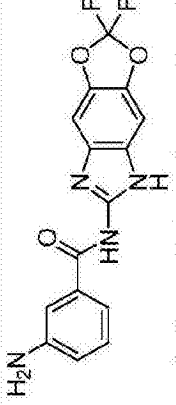
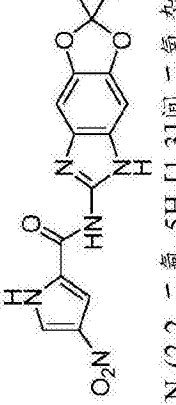
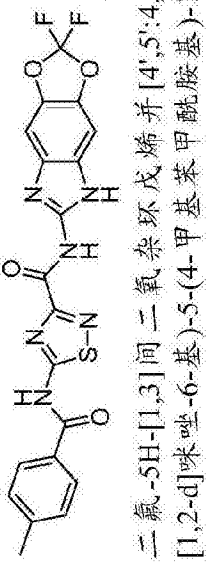
[0402]

	烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)苯甲酰胺	+++					4 G, C
77	 N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-4-(乙氧基)苯甲酰胺	+++				360.9	
78	 N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)烟酰胺	+++				318.8	1 D, E
79	 2-氨基-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)噻吩-3-甲酰胺	++	++			338.81	见可替代的程 序的描述
80	 N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)环己烷甲酰胺	+++				323.9	见可替代的程 序的描述
81	 N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)噻吩-3-甲酰胺	+++				406.7	1 E

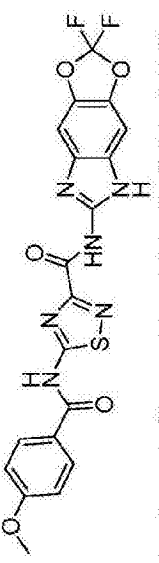
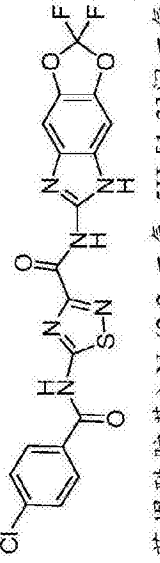
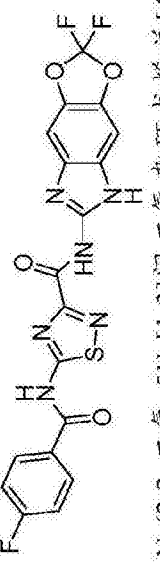
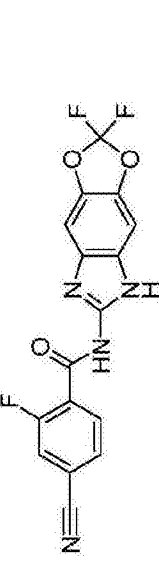
[0403]

82	<p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(噻吩-3-基)噻唑-4-甲酰胺</p>  <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噻英-6-基)噻唑-4-甲酰胺</p>	+++				459.2	1 D, E, B
83	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-5-氨基磺酰基噻吩-3-甲酰胺</p>	+++	+++			402.77	1 D, B
84	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-1H-1,2,4-三唑-3-甲酰胺</p>	+	+			308.89	1 A, E
85	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-5-(甲基磺酰基)噻吩-2-甲酰胺</p>	++	++			401.76	1 D, B

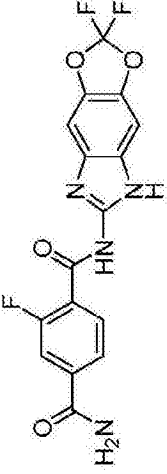
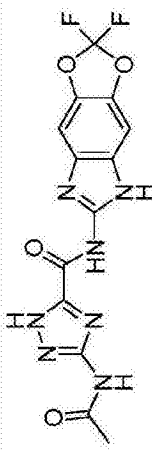
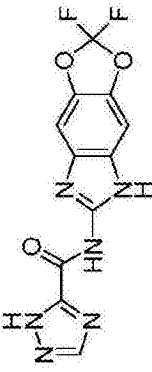
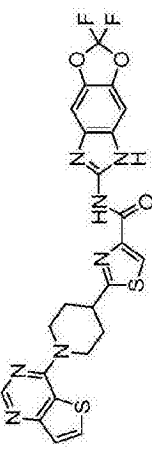
[0404]

86	<p>酰胺</p>  <p>5-氯-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-羟基苯甲酰胺</p>	+	+				367.74	1 A, B
87	 <p>3-氨基-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)苯甲酰胺</p>	+++	++				332.88	1 A, D
88	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-4-硝基-1H-吡咯-2-甲酰胺</p>	+++	+++				351.78	1 D, B
89	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-5-(4-甲基苯甲酰胺基)-1,2,4-噻二唑-3-甲酰胺</p>	++	++				458.8	1 D, E

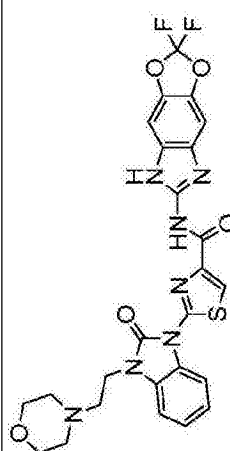
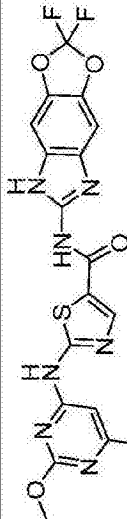
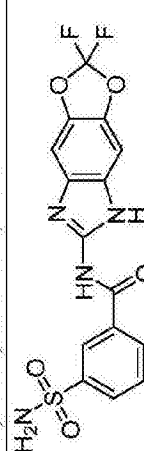
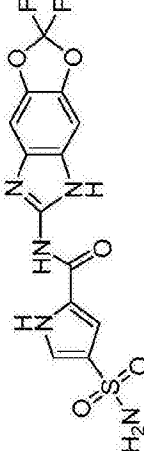
[0405]

90	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-5-(4-甲氧基苯甲酰胺基)-1,2,4-噻二唑-3-甲酰胺</p>	+	+			474.7	1 D, E
91	 <p>5-(4-氯苯甲酰胺基)-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-1,2,4-噻二唑-3-甲酰胺</p>	+++	+++			478.7	1 D, E
92	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-5-(4-氟苯甲酰胺基)-1,2,4-噻二唑-3-甲酰胺</p>	+++	+++			462.8	1 D, E
93	 <p>4-氟基-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-氟苯甲酰胺</p>	+				360.8	1 D, G, E

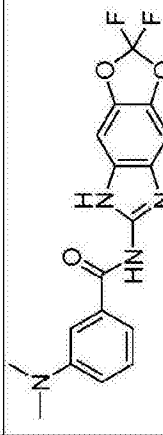
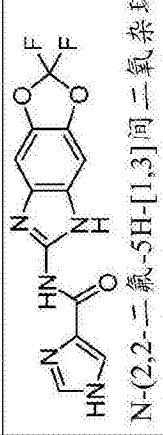
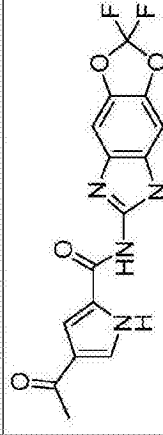
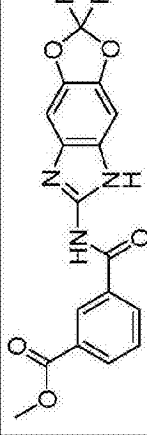
[0406]

94	 <p>N1-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-氟对苯二甲酰胺</p>	+++				378.8	1 D, G, E
95	 <p>3-乙酰氨基-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺</p>	+	+			365.8	1 E
96	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺</p>	+	+			308.9	1 E
97	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(1-(噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)吡啶-4-基)噻唑-4-甲</p>	++	++			541.92	1 A, F

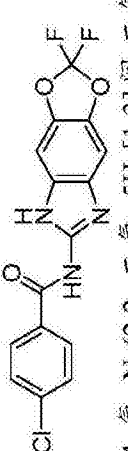
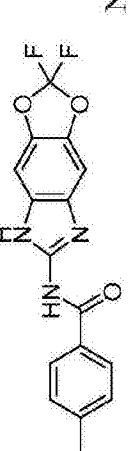
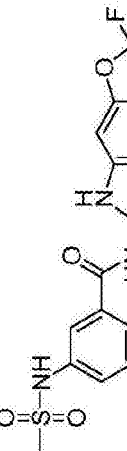
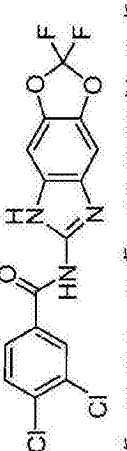
[0407]

98	<p>酰胺</p>  <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(3-(2-吗啉代乙基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)噻唑-4-甲酰胺</p>	++	+	570.27	1 A, B
99	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-((2,6-二甲氧基噻唑-4-基)氧基)噻唑-5-甲酰胺</p>	+	+	477.84	1 A, B
100	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-氨基磺酰基苯甲酰胺</p>	+++		397.13	1 A, B, F
101	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-氨基磺酰基苯甲酰胺</p>	+++		385.75	1 A, B

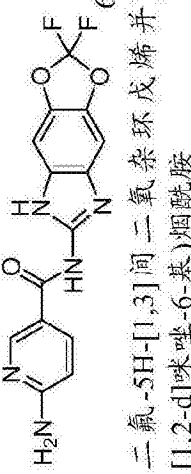
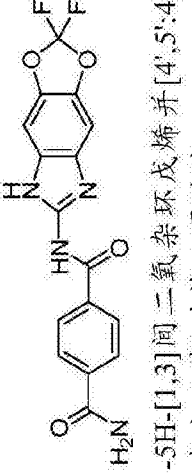
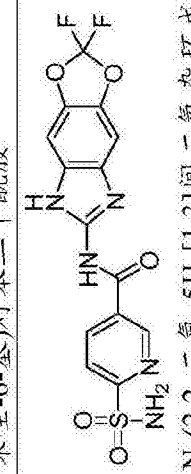
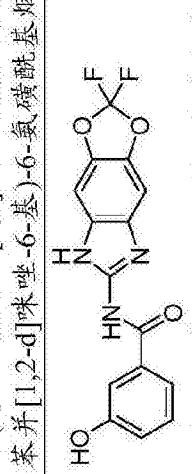
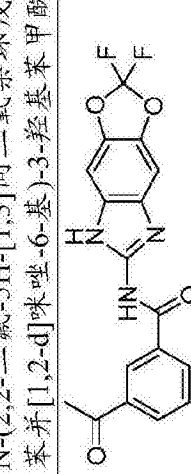
[0408]

102	<p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-4-氟磺酰基-1H-吡咯-2-甲酰胺</p> 	+++	+++	++		360.91	1 D, B
103	<p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-(二甲基氨基)苯甲酰胺</p> 	++				307.87	1 A, B
104	<p>4-乙酰基-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-1H-咪唑 e-4-甲酰胺</p> 	+++	+++			348.87	1 D, B
105	<p>3-((2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-1H-咪唑 e-4-甲酰胺)</p> 	+++	+++			375.73	1 D, B

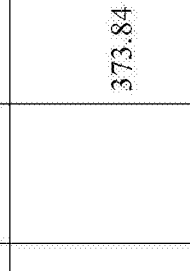
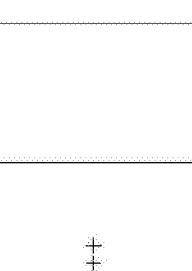
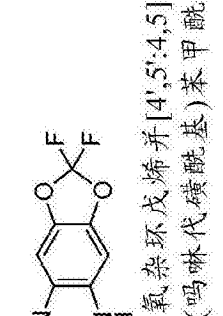
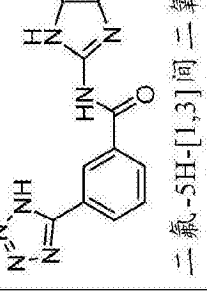
[0409]

106	<p>苯并[1,2-d]咪唑-6-基)氮(甲酰基)苯甲酸甲酯</p>  <p>4-氯-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)苯甲酰胺</p>	+				351.78	1 D, E
107	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-4-甲基苯甲酰胺</p>	+				331.84	2 A, B
108	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-(甲基磺酰基)苯甲酰胺</p>	+++				410.74	1 D, B
109	 <p>3,4-二氯-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)苯甲酰胺</p>	++				385.72	2 A, B

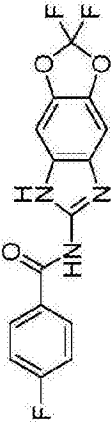
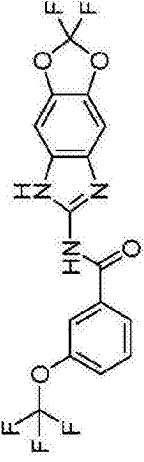
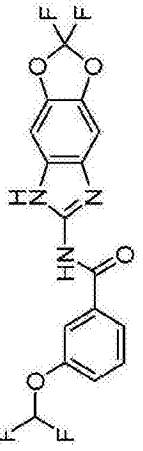
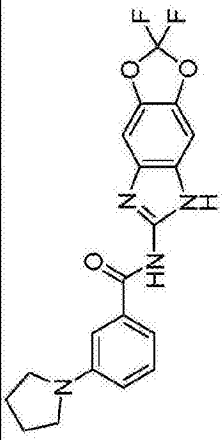
[0410]

110	 <p>二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)烟酰胺 6-氨基-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)烟酰胺</p>	++					333.85	1 A, B
111	 <p>二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)对苯二甲酰胺 NI-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)对苯二甲酰胺</p>	+++			+++		360.85	1 A, F
112	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-6-氨基噻基烟酰胺</p>	+++					397.77	1 A, F
113	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-羟基苯甲酰胺</p>	++					333.85	1 A, B
114	 <p>3-乙酰基-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)对苯二甲酰胺</p>	++					359.82	1 D, F

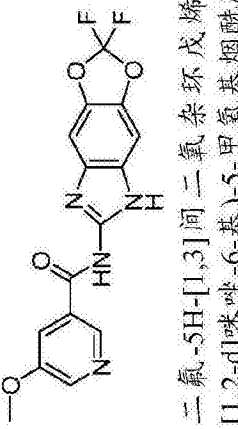
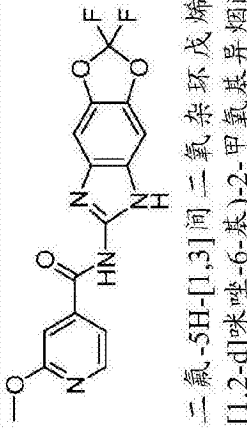
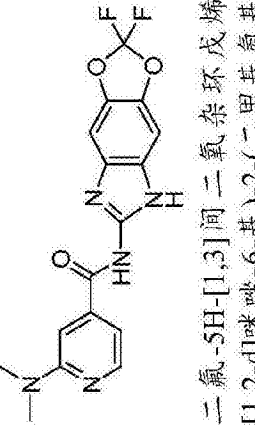
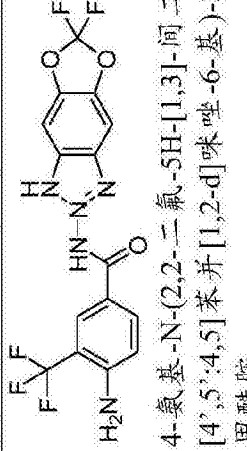
[0411]

115	<p>[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)苯甲酰胺</p>  <p>4-(叔丁基)-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)苯甲酰胺</p>	++				373.84	1 D, F
116	 <p>3-氰基-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)苯甲酰胺</p>	+++				342.85	1 D, E
117	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-4-(吗啉代磺酰基)苯甲酰胺</p>	+++	+++			467.03	1 D, E
118	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-(1H-四唑-5-基)苯甲酰胺</p>	+++	+++			385.79	1 D, A, E

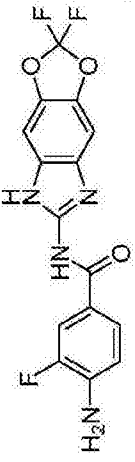
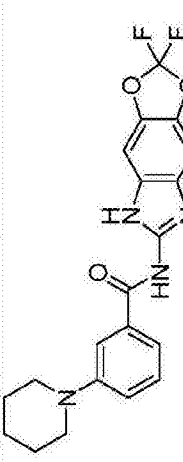
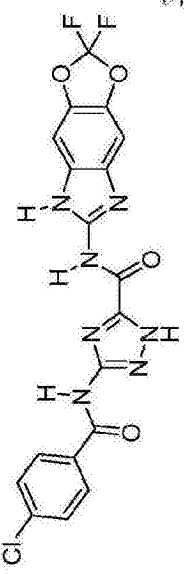
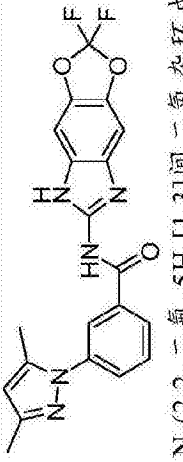
[0412]

119	 <p>二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-4-氟苯甲酰胺</p>	++					335.86	1 D, F
120	 <p>二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-(三氟甲氧基)苯甲酰胺</p>	++					401.73	2 A, B
121	 <p>二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-(二氟甲氧基)苯甲酰胺</p>	+++					384.98	1 D, B
122	 <p>二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-(吡咯烷-1-基)苯甲酰胺</p>	+++			+++		386.89	1 D, B

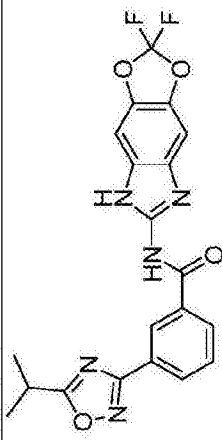
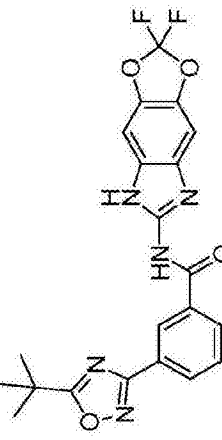
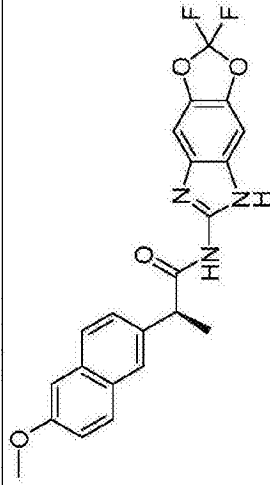
[0413]

123	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-5-甲氧基烟酰胺</p>	+++	+++			348.76	I D, E
124	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-甲氧基异烟酰胺</p>	+++	+++			348.85	I D, E
125	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(二甲基氨基)异烟酰胺</p>	+++	+			361.89	I D
126	 <p>4-氟基-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-(三氟甲基)甲酰胺</p>	+++				400.79	I A, B

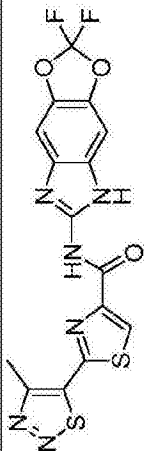
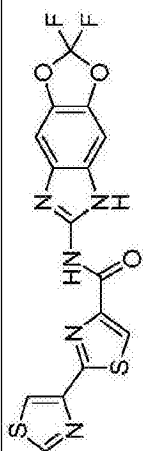


[0414]

127	 <p>4-氨基-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-氟苯甲酰胺</p>	++				350.78	1 A, B
128	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-(哌啶-1-基)苯甲酰胺</p>	+++				400.81	1 D, E
129	 <p>3-(4-氟苯甲酰胺基)-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲酰胺</p>	++	+			462.74	1 D, E
130	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-</p>	+++	+++	+++		412.36	1 D, B

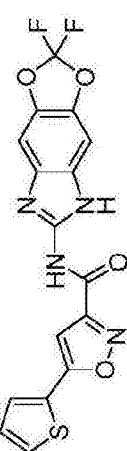
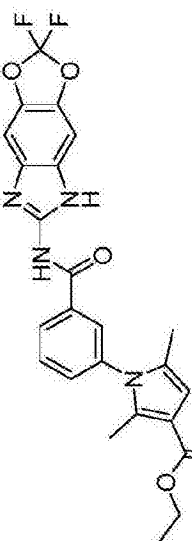
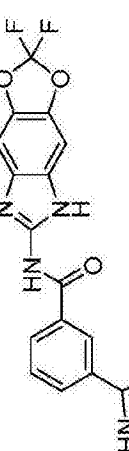
[0415]

131	<p>基)苯甲酰胺</p>  <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-(5-叔丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯甲酰胺</p>	+++					428.35	1 D, B
132	 <p>3-(5-(叔丁基)-1,2,4-噁二唑-3-基)-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)苯甲酰胺</p>	+++					442.39	1 D, B
133	 <p>(S)-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并</p>	+++	+++				426.12	2 D, C

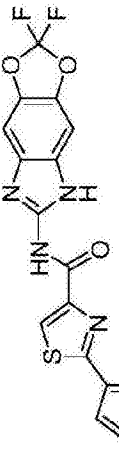
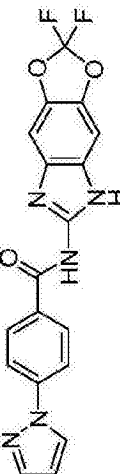
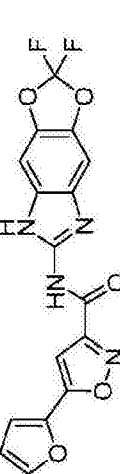
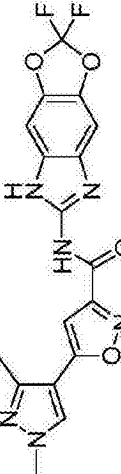
[0416]

<p>134</p> <p>[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(6-甲氧基萘-2-基)丙酰胺</p>  <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(4-甲基-1,2,3-噻二唑-5-基)噻唑-4-甲酰胺</p>	<p>+++</p> <p>+++</p> <p>+++</p>	<p>423.01</p>	<p>1 E</p>
<p>135</p> <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-[2,4'-双噻唑]-4-甲酰胺</p>  <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(噻吩-2-基)噻唑-4-甲酰胺</p>	<p>+++</p> <p>+++</p> <p>++</p>	<p>408.00</p>	<p>1 D, E, C</p>
<p>136</p> <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(噻吩-2-基)噻唑-4-甲酰胺</p>  <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)噻唑-4-甲酰胺</p>	<p>+++</p> <p>+++</p> <p>++</p>	<p>391.02</p>	<p>1 D, E, C</p>
<p>137</p> <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)噻唑-4-甲酰胺</p> 	<p>+++</p> <p>+++</p> <p>++</p>	<p>400.1</p>	<p>1 D, E, C</p>

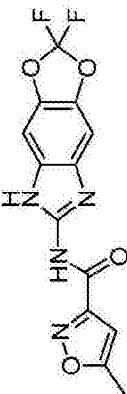
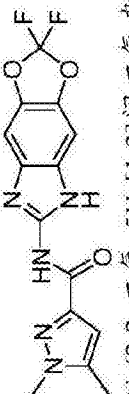
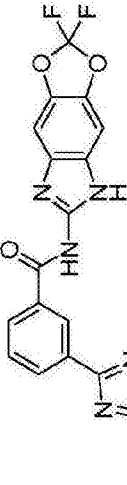
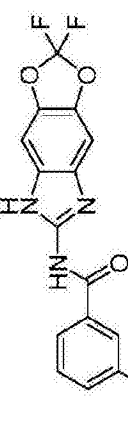
[0417]

138	<p>基)苯甲酰胺</p>  <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-5-(噻吩-2-基)异噁唑-3-甲酰胺</p>	+++	+++	+++	++	391.02	I D, E, C
139	 <p>1-(3-((2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)氯甲酰基)苯基)-2,5-二甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯</p>	+++				483.14	I D, E, B
140	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-(1H-咪唑-2-基)苯甲酰胺</p>	+++	+++	++	+++	384.10	I D, E, C

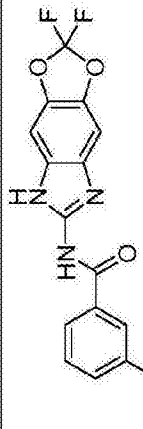
[0418]

141	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-2-(5-甲基异噁唑-3-基)噻唑-4-甲酰胺</p>	+++	+++			406.03	1 D, E, C
142	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-4-(1H-吡唑-1-基)苯甲酰胺</p>	+++	+			384.1	1 D, E, C
143	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-5-(咪唑-2-基)异噁唑-3-甲酰胺</p>	++	++			375.05	1 D, E, C
144	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-5-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)异噁唑-3-甲酰胺</p>	+++	+			403.09	1 D, E, C

[0419]

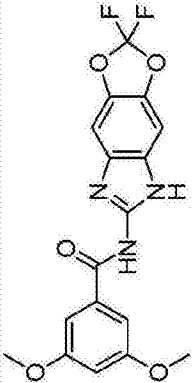
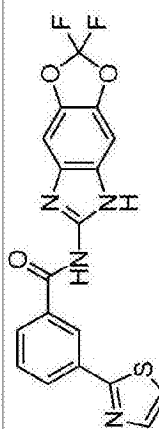
145	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-5-甲基异噁唑-3-甲酰胺</p>	+				323.06	1 D, E, C
146	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-1,5-二甲基-1H-吡啶-3-甲酰胺</p>	+				336.09	1 D, E, B
147	 <p>3-(5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基)-N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)苯甲酰胺</p>	+++	+++	++		426.10	1 D, C
148	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并</p>	+++	+++		+++	400.09	1 D, C

[0420]

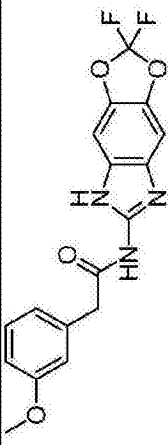
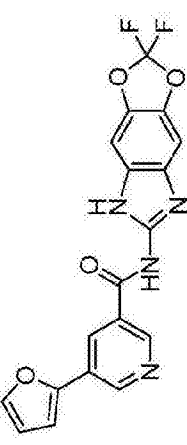
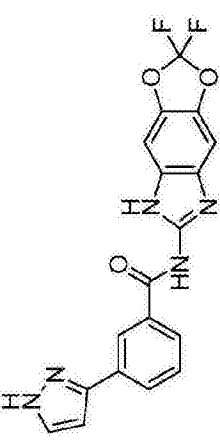
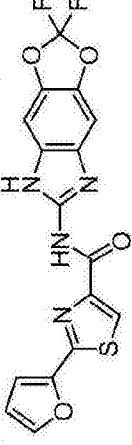
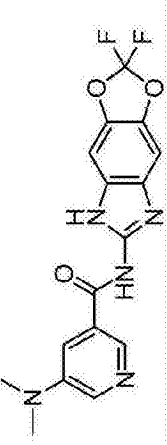
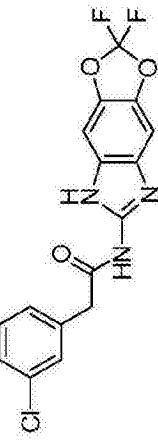
	[1,2-d]咪唑-6-基)-3-(5-甲基-1H-四唑-1-基)苯甲酰胺								
149	 <p>N-(2,2-二氟-5H-[1,3]间二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]咪唑-6-基)-3-(1H-四唑-1-基)苯甲酰胺</p>	+++	+++	+	++	386.08	1 D, C		

8.本发明的另外示例性化合物

表 2: 另外示例性化合物。在这些列中符号具有如在以上表 1 中相同的含义。

编号	结构	CKI δ 测定	CKI ϵ 测定	HH 测定	WNT 测定	[M+H] ⁺	通用程序/后处理
1B		+++	+++		+++	378.0	1 D, E
2B		+++			+++	401.0	1 D, E

[0421]

3B		+++	+++	++	362.0	1 D, E
4B		+++	+++		385.1	1 D, E
5B		+++	+++	+	384.0	1 D, E, B, F
6B		+++	+++	++	391.02	1 E
7B		+++	+++	+	404.0	1 D, E
8B		+++	+++		366.0	1 D, E, B

[0422]

9B		+++	+++	+++	363.0	3 A, B
10B		+++			451.00	1 D, E
11B		+++	+		407.00	1 E
12B		+++			419.03	1 E
13B		+++			322.07	1 D, E
14B		+++			420.1	1 D, E, B

[0423]

15B		+++	++			321.9	见实施例 5.1
16B		+++	+	+		390.8	1 E, B
17B		+++	++			435.01	1 E, B
18B		++	++			361.9	见实施例 5.2
19B		++				485.03	1 E
20B		++	+			321.0	见实施例 5.3
21B		++				394.0	1 D, E

[0424]

22B		+++					386.07	1 D, C
23B		+++					401.0	1 D, E
24B		++					349.0	1 D, E 或 F
25B		+++					404.0	1 D, E, F
26B		+					349.0	1 D, E, F

[0425] 9. 对于本发明的示例性化合物的NMR数据:

[0426] 4: NMR ¹H (400MHz, CDCl₃): 7.12 (1H, s, CH-苯并咪唑), 7.24 (1H, s, CH-苯并咪唑),

7.47 (3H,m,CH-芳香族), 7.90 (2H,m,CH-芳香族), 8.29 (1H,s,CH-噻唑), 10.62 (1H,s,NH), 11.23 (1H,s,NH)

[0427] 17: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 +CCl $_4$): 7.50 (2H,s,CH-苯并咪唑), 7.57-7.63 (2H,m,CH-芳香族), 7.74-7.80 (1H,m,CH-芳香族), 7.91-7.94 (1H,dd,CH-芳香族), 12.36 (2H,s,NH)。

[0428] 44: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 +CCl $_4$): 7.33 (2H,s,CH-苯并咪唑), 8.64 (1H,d,CH-噻唑), 9.20 (1H,d,CH-噻唑), 11.08 (1H,s,NH), 12.40 (1H,s,NH)。

[0429] 50: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 2.67 (3H,s,CH $_3$), 7.31 (2H,s,CH-苯并咪唑), 7.39-7.54 (3H,m,CH-芳香族), 7.61-7.74 (2H,m,CH-芳香族), 12.26 (2H,s,NH)。

[0430] 51: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 7.39 (2H,s,CH-芳香族), 7.49 (1H,d,CH-芳香族), 7.61 (1H,s,CH-芳香族), 7.67 (1H,d,CH-芳香族), 11.21 (1H,s,NH), 12.48 (2H,s,NH), 14.65 (1H,s,NH)。

[0431] 52: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 7.39 (2H,s,CH-芳香族), 7.42 (1H,d,CH-芳香族), 7.51 (1H,t,CH-芳香族), 7.67 (1H,t,CH-芳香族), 7.77 (1H,d,CH-芳香族), 11.15 (1H,s,NH), 12.43 (2H,s,NH), 14.64 (1H,s,NH)。

[0432] 53: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 7.39 (2H,s,CH-芳香族), 7.54 (1H,t,CH-芳香族), 7.63 (1H,d,CH-芳香族), 8.07 (1H,d,CH-芳香族), 8.15 (1H,s,CH-芳香族), 11.30 (1H,s,NH), 12.48 (2H,s,2x NH), 14.51 (1H,s,NH)。

[0433] 54: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 7.13 (2H,t,CH-芳香族), 7.33 (2H,s,CH-芳香族), 7.52-7.59 (1H,m,CH-芳香族), 12.40 (2H,s,NH)。

[0434] 55: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 +CCl $_4$): 7.32 (2H,s,CH-苯并咪唑), 8.61 (1H,s,CH-噻唑), 11.0-12.5 (2H,s,2x NH)。

[0435] 56: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 3.89 (3H,s,CH $_3$), 7.13 (2H,d,CH-芳香族), 7.34 (2H,s,CH-芳香族), 7.41 (1H,t,CH-芳香族), 7.71 (2H,s,CH-芳香族), 12.13 (1H,s,NH), 12.37 (1H,s,NH)。

[0436] 58: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 7.35 (2H,s,CH-芳香族), 8.32 (2H,d,CH-芳香族), 8.37 (2H,d,CH-芳香族), 12.51 (2H,s,2x NH)。

[0437] 59: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 7.39 (2H,s,CH-芳香族), 7.74 (1H,t,CH-芳香族), 7.89 (1H,t,CH-芳香族), 8.08 (1H,d,CH-芳香族), 8.27 (1H,d,CH-芳香族), 8.32 (1H,d,CH-芳香族), 8.61 (2H,d,CH-芳香族), 11.32 (1H,s,NH), 12.53 (1H,s,NH)。

[0438] 61: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 7.42 (2H,s,CH-芳香族), 8.34 (2H,d,CH-芳香族), 8.39 (2H,d,CH-芳香族), 11.41 (1H,s,NH), 12.51 (2H,s,NH), 14.28 (1H,s,NH)。

[0439] 74: ^1H NMR (400MHz, CDCl $_3$): 1.16 (6H,t,2*CH $_3$), 3.39 (4H,q,2x CH $_2$), 6.44 (1H,s,CH-芳香族), 6.57 (2H,d,CH-芳香族), 7.07 (1H,s,CH-芳香族), 7.92 (2H,d,CH-芳香族), 11.78 (1H,s,NH), 12.72 (1H,s,NH)。

[0440] 75: ^1H NMR (400MHz, CDCl $_3$): 3.03 (6H,s,2x CH $_3$), 6.50 (1H,s,CH-芳香族), 6.60 (2H,d,CH-芳香族), 7.09 (1H,s,CH-芳香族), 7.91 (2H,d,CH-芳香族), 11.71 (1H,s,NH), 12.32 (1H,s,NH)。

[0441] 76: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): 4.36 (2H,d,CH $_2$), 6.59 (2H,d,CH-芳香族), 6.94 (1H,

t,CH-芳香族),7.19-7.35(6H,m,CH-芳香族),7.89(2H,d,CH-芳香族),11.40(1H,s,NH),12.31(1H,s,NH)。

[0442] 78:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):7.33(2H,s,CH-芳香族),7.47-7.51(1H,m,CH-芳香族),8.45(1H,dt,CH-芳香族),8.72(1H,d,CH-芳香族),9.23(1H,d,CH-芳香族),12.40(1H,s,NH)。

[0443] 81:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆+CCl₄):7.32(2H,s,CH-苯并咪唑),7.62(1H,m,CH-噻吩),7.75(1H,m,CH-噻吩),8.27(1H,m,CH-噻吩),8.49(1H,s,CH-噻唑),11.29(1H,s,NH),12.42(1H,s,NH)。

[0444] 89:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):2.44(3H,s,CH₃),7.39(2H,dd,CH-arom),7.42(2H,s,CH-芳香族),8.10(2H,dd,CH-芳香族),11.56-11.92(1H,s,NH),12.32-12.64(1H,s,NH),13.70-14.94(1H,s,NH)。

[0445] 90:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):3.89(3H,s,CH₃),7.06(2H,dd,CH-芳香族),7.36(2H,s,CH-芳香族),8.20(2H,dd,CH-芳香族),11.21-12.90(2H,s,NH),13.37-13.94(1H,s,NH)。

[0446] 91:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):7.36(2H,s,CH-苯并咪唑),7.58(2H,dd,CH-芳香族),8.22(2H,dd,CH-芳香族),11.40-12.95(3H,s,NH)。

[0447] 92:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):7.32(2H,d,CH-芳香族),7.36(2H,s,CH-芳香族),8.30(2H,dd,CH-芳香族),11.22-12.80(2H,s,NH),13.17-14.49(1H,s,NH)。

[0448] 95:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):2.16(3H,s,CH₃),7.42(2H,s,CH-芳香族),11.23(1H,s,NH),11.79(1H,s,NH),12.49(1H,s,NH),14.05(1H,s,NH)。

[0449] 96:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):7.41(2H,s,CH-芳香族),8.64(1H,s,CH-三唑),12.80-13.20(3H,s,3x NH)。

[0450] 10.抑制能力的测定;酪蛋白激酶测定:

[0451] 以20μM的浓度在新鲜配制的基础反应缓冲液(Base Reaction Buffer)(20mM Hepes(pH 7.5)、10mM MgCl₂、1mM EGTA、0.02%Brij35、0.02mg/ml BSA、0.1mM Na₃VO₄、2mM DTT、1%DMSO)中制备底物CK1tide(肽HAAIGDDDDAYSITS-NH₂)。将所述重组蛋白酪蛋白激酶1δ(CSKN1D)以5nM的浓度添加至底物溶液里并且轻轻混合。向所述反应混合物添加本发明的化合物在DMSO中的稀释系列,随后在20min之后,添加ATP和³³P-ATP的混合物(比活性0.01 μCi/μl最终的)至10μM的终浓度。将反应在25℃进行120min,随后将反应点样在P81离子交换滤纸上。通过将滤纸在0.75%磷酸中洗涤而将未结合的磷酸盐去除。在将源自对照反应(包含钝化酶)的背景减去之后,将激酶活性数据表示为与媒介物(DMSO)反应相比的测试样品中剩余激酶活性百分比。使用程序Prism[®](Graph Pad软件)获得IC₅₀值和曲线拟合。

[0452] 将以上测定还用于确定本发明的化合物对酪蛋白激酶1ε的抑制能力,其中代替CSKN1D,以30nM的浓度向底物溶液里添加重组蛋白酪蛋白激酶1ε(CSKN1E)并且轻轻混合。

[0453] 以上表1和表2提供了对CK1δ和ε激酶测定中化合物结果的综述。

[0454] 11.对一组癌症细胞系增殖抑制的确定;增殖测定

[0455] 对于本发明的化合物(在下文中:“一种或多种测试化合物”)对细胞生长的抑制能力的确定,将癌症细胞接种到微孔板中,用不同浓度的测试化合物进行处理或不进行处理,并且在72h之后,将蛋白含量确定为细胞数目的等价物。

[0456] 将测试化合物溶解在100%DMSO中并且制备在细胞培养基中的预先稀释物,在培养基中的最终浓度为0.1%DMSO。用于稀释测试化合物、连续培养的细胞系并且在测定期间使用的细胞培养基是细胞系特异培养基(如通过细胞系供方所建议的)并且对于以上所提及的所有三个应用是相同的。在接种的癌症细胞24小时的预先生长期之后,将包含媒介的测试化合物或包含0.1%DMSO的培养基(作为对照)添加至细胞。允许这些细胞在37°C下生长持续72小时。另外,所有实验包含几个具有经处理过的细胞的板用于在24小时恢复期之后立即测定。这些板包含关于细胞数目的信息,所述细胞数目在处理之前、在时间点为零时存在,并且用于计算细胞毒性和/或生长抑制剂效应。

[0457] 在处理之后,将细胞通过添加10%TCA(三氯乙酸)进行沉淀。在固定之前,将媒介吸入。在4°C下孵育一小时之后,将板用400 μ l的去离子水洗涤两次。然后将细胞用100 μ l的0.08%wt/v SRB(里沙明玫瑰红)进行染色。允许将这些板静置至少30min并且用1%乙酸洗涤六次以去除未结合的染色剂。将这些板在室温下静置干燥并且将结合的SRB用100 μ l的10mM Tris碱进行溶解。在一台Victor 2酶标仪(珀金埃尔默,德国)上、在560nm下进行光密度的测量。

[0458] 表达抗癌剂效果的常规方法是在测试剂存在下测量细胞生存力和存活为%处理/对照 \times 100。所述生存力和剂量之间的关系被称为剂量反应曲线。那些剂量反应曲线通过使用由德国慕尼黑Oncolead GmbH&Co.KG研发的算法来确定,这些算法可以与商业应用相比,例如XLfit™(英国吉尔福德ID Business Solutions Ltd.)算法“205”。将给定的以抑制细胞生长的测试化合物的效能指定为IC₅₀值(对于抑制50%细胞生长所需要的药物浓度)。

[0459] 如以上所描述的、用以下细胞系进行测定的实施例56的化合物的IC₅₀在所有情况下是1 μ M或更低:22RV1(前列腺)、5637(膀胱)、7860(肾)、A204(肌肉)、A2780(卵巢)、A375(皮肤)、A431(皮肤)、A549(肺)、A673(肌肉)、ACHN(肾)、ASPC1(胰腺)、BT20(乳房)、BXP3(胰腺)、C33A(子宫颈)、CAKI1(肾)、CALU6(肺)、CASKI(子宫颈)、CLS439(膀胱)、COLO205(结肠)、DLD1(结肠)、DU145(前列腺)、EFO21(卵巢)、EJ28(膀胱)、HCT116(结肠)、HCT15(结肠)、HEK293(肾)、HELA(子宫颈)、HEPG2(肝)、HS729(肌肉)、HS578T(乳房)、HT1080(结缔组织)、HT29(结肠)、IMR90(肺)、IGROV1(卵巢)、J82(膀胱)、JAR(胎盘)、JEG3(胎盘)、JIMT1(乳房)、LOVO(结肠)、MCF7(乳房)、MDAMB435(皮肤)、MDAMB436(乳房)、MDAMB468(乳房)、MG63(骨)、MHES1(骨)、MIAPACA2(胰腺)、MT3(乳房)、NCIH292(肺)、NCIH358M(肺)、NCIH460(肺)、NCIH82(肺)、OVCAR3(卵巢)、OVCAR4(卵巢)、PANC1(胰腺)、PANC1005(胰腺)、PC3(前列腺)、PLCPRF5(肝)、RD(肌肉)、RDES(骨)、SAOS2(骨)、SF268(脑)、SF295(脑)、SKBR3(乳房)、SKHEP1(肝)、SKLMS1(子宫)、SKMEL28(皮肤)、SKMEL5(皮肤)、SKNAS(脑)、SKNSH(脑)、SNB75(脑)、SW620(结肠)、T24(膀胱)、TE671(肌肉)、U2OS(骨)、U87MG(脑)、UMUC3(膀胱)、SKOV3(卵巢),在下文中情况下100nM或更低:A2780(卵巢)、A375(皮肤)、A673(肌肉)、BXP3(胰腺)、CALU6(肺)、EJ28(膀胱)、HCT116(结肠)、HCT15(结肠)、JAR(胎盘)、LOVO(结肠)、MCF7(乳房)、MDAMB435(皮肤)、MG63(骨)、MHES1(骨)、NCIH358M(肺)、PC3(前列腺)、SF295(脑)、SKMEL5(皮肤)、SKNAS(脑)。

[0460] 12. 非贴壁依赖的生长抑制,软琼脂菌落形成

[0461] 为了分析非贴壁依赖的生长,根据标准方案将细胞接种在12孔板中,在0.5%底部选择琼脂®(英杰公司)上的0.4%选择琼脂®(selectagar®)中。将8000个PANC1细胞接

种在400 μ l选择琼脂中并且在400 μ l最终体积的生长培养基中,将根据本发明的化合物或DMSO(作为对照)添加至顶层琼脂。将培养物在37 $^{\circ}$ C下、在5%CO₂的湿润气氛中生长21天。每周两次添加新鲜生长培养基防备干燥。使用菌落计数软件(Microtech Niton)将在软琼脂培养物中的菌落生长量化。

[0462] 根据培养物的添加皿展示癌症细胞菌落的生长,其中一些菌落发展为大菌落,这些大菌落具有比所有癌症细胞菌落(在所述孔中)的中数直径大近于 ≥ 4 倍的直径。将通过本发明的化合物对全部的菌落形成(包括大菌落形成)和单独地大菌落形成的抑制作用进行测定,结果在图1中示出。这个细胞系的大菌落是稀有的却是高度促克隆形成的、是具有高活性的Hedgehog信号传导途径的肿瘤起始细胞。那些大菌落在体外的抑制可以被解释为在荷瘤患者中涉及癌症干细胞抑制(Eberl等人,EMBO Mol Med(欧洲分子生物学学会期刊),2011,4,218-233)。

[0463] 生长培养基母液(已灭菌的,贮藏在4 $^{\circ}$ C):2x DMEM,GIBCO粉末:26.76g DMEM粉末(GIBCO,具有4.5g/l葡萄糖)、7.4g NaHCO₃、220mg丙酮酸钠(Sigma,11.0mg/ml溶液);溶解在水中,用2M HEPES调节pH至7.2;最终体积1公升。2x DMEM,PAA粉末:27g DMEM粉末(PAA Art.No.G0006,3010,具有4.5g/l葡萄糖,具有丙酮酸钠)、7.4g NaHCO₃;溶解在水中,用1N HCl调节pH至6.8-7.5;最终体积1公升。

[0464] 在使用之前,添加50ml FBS和5ml PenStrep(100x原料)至200ml等分试样中;将这种2x培养基贮藏在4 $^{\circ}$ C最多6至8周。

[0465] 2x母液的1%(底部)和0.8%(顶部)选择琼脂:在100ml水中分别是1g或0.8g选择琼脂(Invitrogen Art.No.30391-023)(=分别是1%或0.8%最终的)。在4 $^{\circ}$ C贮藏直至所需。

[0466] 底部琼脂(=0.5%琼脂终浓度):将贮藏的“1%选择琼脂”在微波炉中熔化;在水浴中冷却至42 $^{\circ}$ C;加温2x DMEM至37 $^{\circ}$ C;将选择琼脂和2x DMEM溶液1:1混合(避免气泡);在每个孔中铺板800 μ l Agar/DMEM混合物;允许冷却并且完全变硬(室温)可以在使用前被贮藏在4 $^{\circ}$ C达到2周。

[0467] 顶部琼脂(=0.4%琼脂终浓度,包含细胞):将贮藏的“0.8%选择琼脂”在微波炉中熔化;在水浴中冷却至40 $^{\circ}$ C;加温2x DMEM至37 $^{\circ}$ C;让底部琼脂铺板加温至室温(或在37 $^{\circ}$ C保温箱中加温);将选择琼脂和2x DMEM溶液1:1混合(避免气泡);把Agar/DMEM混合物等分于15ml管中并且贮藏在40 $^{\circ}$ C;使细胞胰蛋白酶化并且测定细胞数;将每个孔8000个细胞添加至Agar/DMEM混合物中;再次通过轻轻颠倒管混合并且铺板出来;允许冷却并且在无菌操作台中使顶部琼脂变硬(~ 30 min;室温);用移液器吸取400 μ l培养基(包含可任选地化学物质)至顶部琼脂上以预防干燥;适当地替换上清(例如每周2x)。

[0468] 13. Wnt报告子测定

[0469] 所述Wnt报告子测定在稳定转染的人类HEK293细胞中进行。通过Wnt3a蛋白的给予来诱导Wnt信号转导并且通过 β -内酰胺酶介导CCF4-AM的切割及随后地荧光检测来读出。

[0470] Cellensor LEF/TCF-bla FreeStyle 293F细胞(invitrogen#K1677)包含被稳定地整合到FreeStyle 293F细胞中的 β -内酰胺酶报告子基因,其在 β -连环蛋白/LEF/TCF结合元件控制下。这种细胞系可以被用来检测当通过小鼠Wnt3a或LiCl刺激时,Wnt/ β -catenin信号转导途径的拮抗物。用LiveBLazer FRET-B/G加载试剂盒(LiveBLazer FRET-B/G

Loading Kit) (invitrogen#K1095) 与CCF4-AM作为底物检测 β -内酰胺酶是可能的。

[0471] 培养基:DMEM培养基+10%透析的FBS (PAN 2102-P290310), +1%NEAA (PAA M11-003), +1%P/S(青霉素/链霉素, PAA P11-010)+25mM HEPES (PAA S11-001), +5 μ g/ml杀稻瘟素 (PAA P05-017)。

[0472] 测定培养基Opti-MEM (Gibco 11058-021)+0,5%透析的FBS (PAN 2102-P290310), +1%NEAA (PAA M11-003), +1%P/S (PAA P11-010), +10mM HEPES (PAA S11-001), +1mM Na-丙酮酸盐 (PAA S11-003)。

[0473] 将细胞 (CellSensor LEF/TCF-bla FreeStyle 293F, 英杰公司K1677) 用培养基进行分裂以在测定开始时达到80%到90%的融合。

[0474] 在测定开始时, 将细胞从培养物中收获并且以 0.66×10^6 细胞/ml的密度再悬浮在测定培养基中。随后, 在聚-D-赖氨酸96孔板 (BD#354640, 垂直行被标记1到12, 水平道被标记A到H) 的每个孔中用移液器吸取60 μ l细胞悬液。

[0475]

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	120 μ l 培养基											
B	60 μ l											
C	细胞 + 60 μ l	60 μ l 细胞	60 μ l 细胞	60 μ l 细胞	60 μ l 细胞	60 μ l 细胞	60 μ l 细胞	60 μ l 细胞	60 μ l 细胞	60 μ l 细胞	60 μ l 细胞	60 μ l 培 养 基
D	培养基											
E	60 μ l											
F	细胞 + 60 μ l	60 μ l 细胞	60 μ l 细胞	60 μ l 细胞	60 μ l 细胞	60 μ l 细胞	60 μ l 细胞	60 μ l 细胞	60 μ l 细胞	60 μ l 细胞	60 μ l 细胞	60 μ l 细胞
G	培养基											
H	120 μ l 培养基											

[0476] 随后将这些板在37 $^{\circ}$ C下孵育至少2h。

[0477] 为了用Wnt3a进行刺激, 用LiCl过夜预刺激Wnt信号传导途径是必要的。随后, 将8M水性LiCl溶液在测定培养基中1:200进行稀释, 并且将30 μ l的所述稀释的LiCl溶液置于适当的孔中 (见以下移液吸取方案)。然后将这些板在37 $^{\circ}$ C下孵育过夜。

[0478] 随后, 化合物和对照如下进行制备: 将mWnt3a (R&D 1324-WN, 在PBS+0.1%BSA中溶解至40 μ g/ml) 在测定培养基 (=400ng/ml) 中进行1:100稀释。将化合物 (Cpd) 在DMSO中稀释到10mM的浓度以在测定培养基中制备稀释系列 (终浓度30 μ M、10 μ M、3 μ M、1 μ M、0.3 μ M、0.1 μ M、0.03 μ M和0.01 μ M), 将其用移液管吸取到适当的孔中 (见以下移液吸取方案)。对于每个化合物的每个稀释, 进行3次重复测试。最终DMSO浓度是0.3%。

[0479] 将LiCl和mWnt3a刺激的细胞用作高对照 (HC), 将未刺激的细胞用作低对照, 将空白从无细胞培养基加mWnt3a进行制备, 并且将功能对照用已知的Wnt抑制剂 (例如PKF118-310) 进行制备, 终浓度是如以上。

[0480] 移液吸取方案:

[0481]

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	120 μl 培养基						120 μl 培养基					
B	60											
C	μl	60 μl	60 μl	60 μl	60 μl	60 μl	60 μl	60 μl	60 μl	60 μl	60 μl	60 μl
D	细胞	细胞	细胞	细胞	细胞	细胞	细胞	细胞	细胞	细胞	细胞	细胞
E	+	+ 30	+ 30	+ 30	+ 30	+ 30	+ 30	+ 30	+ 30	+ 30		+ 30
F	μl 培	μl 培	μl 培	μl 培	μl 培	μl 培	μl 培	μl 培	μl 培	μl 培	30μl	μl 培
G	60	培养基	培养基	培养基	培养基	培养基	培养基	培养基	培养基	培养基	培养基	培养基
H	μl	+ 30	+ 30	+ 30	+ 30	+ 30	+ 30	+ 30	+ 30	+ 30	基	+ 30
I	μl 培	μl 化	μl 化	μl 化	μl 化	μl 化	μl 化	μl 化	μl 化	μl 化	30 μl	μl 空
J	培养基	合物	合物	合物	合物	合物	合物	合物	合物	合物	HC	白
K	60										60 μl	
L	μl	60 μl	60 μl	60 μl	60 μl	60 μl	60 μl	60 μl	60 μl	60 μl	细胞	60 μl
M	细胞	细胞	细胞	细胞	细胞	细胞	细胞	细胞	细胞	细胞	+ 30	细胞
N	+	+ 30	+ 30	+ 30	+ 30	+ 30	+ 30	+ 30	+ 30	+ 30	μl 培	+ 30
O	μl 培	μl 培	μl 培	μl 培	μl 培	μl 培	μl 培	μl 培	μl 培	μl 培	培养基	μl 培
P	60	培养基	培养基	培养基	培养基	培养基	培养基	培养基	培养基	培养基	+ 30	培养基
Q	μl	+ 30	+ 30	+ 30	+ 30	+ 30	+ 30	+ 30	+ 30	+ 30	μl	+ 30
R	μl 培	μl 化	μl 化	μl 化	μl 化	μl 化	μl 化	μl 化	μl 化	μl 化	PKF1	μl LC
S	培养基	合物	合物	合物	合物	合物	合物	合物	合物	合物	18-31	
T											0	
U	120 μl 培养基						120 μl 培养基					

[0482] 随后,将孔在37°C进行孵育5h。

[0483] 在t=23小时,将FRET试剂混合物(Loading Kit和CCF4-AM,生命技术公司(Life Technologies) #K1096)进行制备;每个板:138μl溶液B、13.8μl FRET-试剂和2300μl溶液C。将24μl FRET试剂混合物置于每个孔中,随后将板在黑暗中进行孵育至少2h(孵育过夜是可能的)。随后,将板在BMG FluorStar®酶标仪中以460和520nm的发射波长以及405nm的激发波长进行测量。

[0484] 为了确定化合物的潜在细胞毒性,将板离心并且通过倾倒这些板将上清液丢弃。

随后,将100 μ l Opti-MEM和50 μ l ViaLight (Lonza#LT07-321) 裂解缓冲液添加至每个孔中,随后在室温(25 $^{\circ}$ C)下孵育10min。随后,将100 μ l ViaLight试剂添加至每个孔中,随后在室温(25 $^{\circ}$ C)下、在黑暗中孵育2min。任选地,将200 μ l的获得的悬浮液转移到白色96孔板。用Tecan Ultra酶标仪测量发光。

[0485] 13.Hedgehog报告子测定

[0486] 为了研究测试化合物抑制Hedgehog信号转导途径的效能,进行Gli-报告子测定。

[0487] “Gli报告子-NIH3T3细胞系”包含稳定地整合到鼠NIH3T3细胞(细胞购自Amsbio公司)中的萤火虫荧光素酶基因,其在Gli应答元件的控制下。所述荧光素酶表达与hedgehog信号转导途径的激活相关。这个细胞系是验证它对用鼠音猬因子(Sonic Hedgehog)刺激和对用Hedgehog信号转导途径抑制剂处理的响应。多重复合的生存力测定被用来把对途径活性的抑制与细胞毒性区别出来。

[0488] 生长培养基:DMEM、10%小牛血清、1%青霉素/链霉素500 μ g/ml遗传霉素(G418储备50mg/ml)。

[0489] 测定培养基:Opti-MEM[®]减少血清培养基(Reduced Serum Medium)、0,5%小牛血清、1%非必需氨基酸、1mM Na-丙酮酸盐、10mM HEPES、1%青霉素/链霉素。

[0490] 将每个孔25,000细胞接种到白色96孔板在100 μ l生长培养基中并且在37 $^{\circ}$ C和5%CO₂下孵育过夜。在去除上清液之后,将测试化合物和对照(已知的GLI抑制剂,例如GANT-61)以不同的浓度以45 μ l最终体积进行添加并且在37 $^{\circ}$ C和5%CO₂下孵育1h。为了刺激Hedgehog途径,将5 μ l的10 μ g/ml浓缩的鼠音猬因子(SHH)添加至细胞。将1 μ g/ml终浓度的mSHH和0.1%DMSO到达每个孔。在37 $^{\circ}$ C孵育24h之后,研究细胞的生存力和报告子活性。

[0491] 生存力:为了确定经处理的细胞的生存力,使用来自普洛麦格(Promega)的CellTiter-Fluor试剂盒。实质上,仅活细胞的蛋白酶能够切割所述细胞透过性底物Gly-Phe-AFCoumarin(GF-AFC)。通过这个切割,荧光的AFC被释放并且可以在荧光读取仪中被检测。为了这个测定,将10 μ l的GF-AFC底物(CellTiter-Fluor,普洛麦格#G6082)在2ml来自CellTiter-Fluor试剂盒的测定缓冲液中进行稀释,并且每个孔添加10 μ l的这种稀释液到细胞并且在37 $^{\circ}$ C进行孵育30min。将荧光用在380-400nm的激发和在505nm的发射进行测量。

[0492] 报告子活性:将所述萤火虫荧光素酶报告子活性用来自普洛麦格(Promega)的ONE-Glo[™]荧光素酶测定体系进行检测。为了这个测定,将50 μ l ONE-Glo荧光素酶试剂(普洛麦格#E6120,包含细胞裂解缓冲液和荧光素)添加至每个孔并且在室温进行孵育5min。将发光在酶标仪中进行检测并且作为报告子活性的程度。

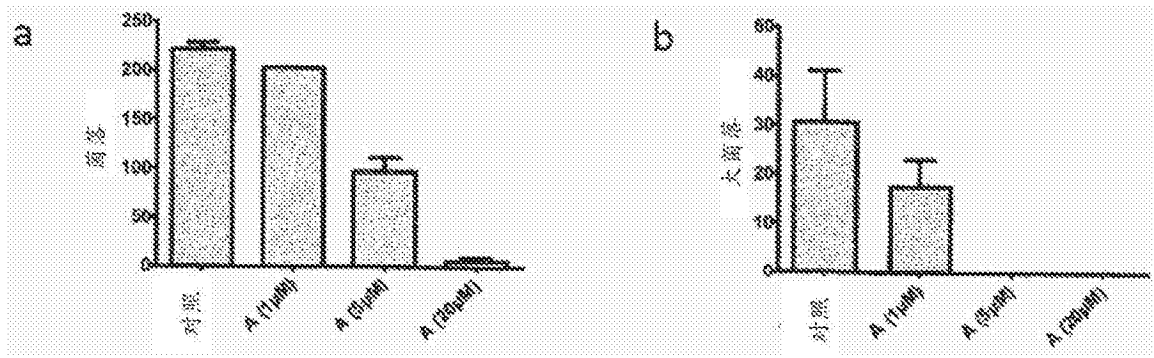


图1