

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02810003.4

[45] 授权公告日 2006 年 7 月 19 日

[11] 授权公告号 CN 1264844C

[22] 申请日 2002.5.13 [21] 申请号 02810003.4

[30] 优先权

[32] 2001.5.14 [33] GB [31] 0111764.7

[32] 2002.2.28 [33] GB [31] 0204752.0

[86] 国际申请 PCT/EP2002/005239 2002.5.13

[87] 国际公布 WO2002/092599 英 2002.11.21

[85] 进入国家阶段日期 2003.11.14

[71] 专利权人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 H-G·卡普拉罗 P·菲雷

C·加西亚-埃切夫-埃里亚

P·W·曼利

审查员 孙 燕

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 林柏楠

权利要求书 22 页 说明书 76 页

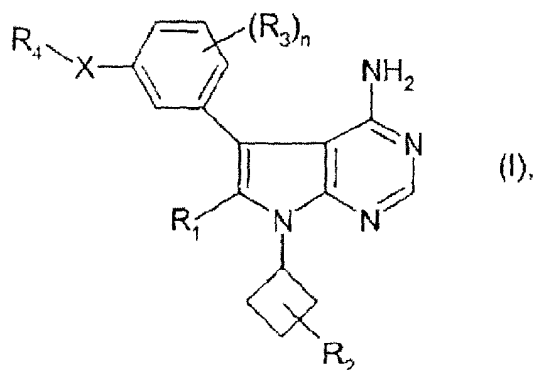
[54] 发明名称

4-氨基-5-苯基-7-环丁基-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物

[57] 摘要

本发明涉及新的 4-氨基-5-苯基-7-环丁基-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物；其制备方法；其在治疗人或动物的方法中的应用；其单独或与一种或多种其它药学活性化合物在治疗疾病中的用途，特别是增殖性疾病如肿瘤；治疗哺乳动物特别是人类的该类疾病的方法；以及所述化合物单独或与一种或多种其它药学活性化合物在制备用于尤其是治疗增殖性疾病如肿瘤的药物组合物(药物)中的用途。

1. 式 I 化合物或其盐,



其中 n 为 0 至 4,

R_1 为氢、未取代或取代的 C_{1-7} 烷基或卤素,

R_2 为被羟基取代的 C_{1-7} 烷基, 或者为被未取代、单取代或二取代的氨基或被杂环基取代的 C_{1-7} 烷基; 基团 $R_5-(C=Y)-Z$, 其中 R_5 为未取代或取代的 C_{1-7} 烷基、未取代、单取代或二取代的氨基、杂环基或游离或醚化的羟基, Y 为氧、硫或亚氨基, 且 Z 不存在或为 C_{1-7} 烷基或氨基- C_{1-7} 烷基; 或基团 R_6 -磺酰基氨基- C_{1-7} 烷基, 其中 R_6 为未取代或取代的 C_{1-7} 烷基、未取代、单取代或二取代的氨基或任选被 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷氧基或硝基取代的苯基, 条件是: 如果 n 为 0, R_1 为氢, R_4 为苄基且 X 为 $-O-$, 则 R_2 不为羧基、 C_{1-7} 烷氧基羰基或被羟基取代的 C_{1-7} 烷基,

R_3 为 C_{1-7} 烷基、被羟基、氨基或卤素取代的 C_{1-7} 烷基、羟基、氰基、 C_{1-7} 烷氧基、 C_{1-7} 链烷酰基、 C_{1-7} 链烷酰氧基、氨基、单或二- C_{1-7} 烷基氨基、 C_{1-7} 链烷酰基氨基、羧基、 C_{1-7} 烷氧基羰基或卤素, 其中如果 $n > 1$, 则 R_3 取代基可各自独立地选择,

R_4 为基团 $R_7-CR_8(R_9)-$, 其中 R_7 为环丁基、环戊基、环己基、苯基、呋喃基、吡咯基、噻吩基或吡啶基, 所述 R_7 取代基任选被选自 C_{1-7} 烷基和卤素的一个或多个基团取代, 且 R_8 和 R_9 各自独立地为氢、 C_{1-7} 烷基或卤素, 且

X 选自 $-O-$ 、 $-NH-$ 和 $-S-$,

其中所述氨基的取代基选自取代和未取代的 C_{1-7} 烷基,

所述烷基的取代基选自氨基、 $N-C_{1-7}$ 烷基氨基、 N,N -二- C_{1-7} 烷基氨基、 $N-C_{1-7}$ 链烷酰基氨基、 N,N -二- C_{1-7} 链烷酰基氨基、羟基、 C_{1-7} 烷氧基、 C_{1-7} 烷氧基- C_{1-7} 烷氧基、 C_{1-7} 链烷酰基、 C_{1-7} 链烷酰氧基、氰基、硝基、羧基、 C_{1-7} 烷氧基羰基、氨基甲酰基、脒基、胍基、脲基、巯基、 C_{1-7} 烷硫基、卤素或杂环基。

2. 权利要求 1 的式 I 化合物或其盐, 其中

n 为 0 至 4,

R_1 为氢、未取代或取代的 C_{1-7} 烷基或卤素,

10 R_2 为被羟基取代的 C_{1-7} 烷基, 或者为被未取代、单取代或二取代的氨基或被杂环基取代的 C_{1-7} 烷基; 基团 $R_5-(C=Y)-Z$, 其中 R_5 为未取代或取代的 C_{1-7} 烷基、未取代、单取代或二取代的氨基、杂环基或游离或醚化的羟基, Y 为氧、硫或亚氨基, 且 Z 不存在或为 C_{1-7} 烷基或氨基- C_{1-7} 烷基; 或
15 基团 R_6 -磺酰基氨基- C_{1-7} 烷基, 其中 R_6 为未取代或取代的 C_{1-7} 烷基、未取代、单取代或二取代的氨基或任选被 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷氧基或硝基取代的苯基, 条件是: 如果 n 为 0, R_1 为氢, R_4 为苄基且 X 为 $-O-$, 则 R_2 不为羧基, C_{1-7} 烷氧基羰基或被羟基取代的 C_{1-7} 烷基,

R_3 为 C_{1-7} 烷基或 C_{1-7} 烷氧基, 其中如果 $n > 1$, 则 R_3 取代基可各自独立地选择,

20 R_4 为基团 $R_7-CR_8(R_9)-$, 其中 R_7 为环丁基、环戊基、环己基、苯基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡啶基或被选自 C_{1-7} 烷基和卤素的一个或多个取代基取代的苯基, R_8 和 R_9 各自独立地为氢、 C_{1-7} 烷基或卤素, 且

X 选自 $-O-$ 、 $-NH-$ 和 $-S-$,

其中所述取代基与权利要求 1 中定义相同。

25 3. 权利要求 1 的式 I 化合物或其盐, 其中

n 为 0,

R_1 为氢、未取代或取代的 C_{1-7} 烷基或卤素,

R_2 为被未取代、单取代或二取代的氨基或被杂环基取代的 C_{1-7} 烷基; 基团 $R_5-(C=Y)-Z$, 其中 R_5 为未取代或取代的 C_{1-7} 烷基、未取代、单取代

或二取代的氨基、杂环基或如果 Z 存在时, R₅ 为游离或醚化的羟基, Y 为氧、硫或亚氨基, 且 Z 不存在或为 C₁₋₇ 烷基或氨基-C₁₋₇ 烷基; 或基团 R₆-磺酰基氨基-C₁₋₇ 烷基, 其中 R₆ 为未取代或取代的 C₁₋₇ 烷基、未取代、单取代或二取代的氨基或任选被 C₁₋₇ 烷基、C₁₋₇ 烷氧基或硝基取代的苯基,

5 R₄ 为苄基, 且

X 选自 -O-、-NH- 和 -S-,

其中所述取代基与权利要求 1 中定义相同。

4. 权利要求 3 的式 I 化合物或其盐, 其中

n 为 0,

10 R₁ 为氢、未取代或取代的 C₁₋₇ 烷基或卤素,

R₂ 为被取代的杂环基取代的 C₁₋₇ 烷基; 基团 R₅-(C=Y)-Z-, 其中 R₅ 为未取代或取代的 C₁₋₇ 烷基、未取代、单取代或二取代的氨基、杂环基或如 Z 存在时, R₅ 为游离或醚化的羟基, Y 为氧、硫或亚氨基, 且 Z 不存在或为 C₁₋₇ 烷基或氨基-C₁₋₇ 烷基, 条件是: 如果 R₅ 为 C₁₋₇ 烷基则 Z 不存在或为 C₁₋₇ 烷基, 且如果 R₅ 为单取代或二取代的氨基或杂环基则 Z 为 C₁₋₇ 烷基或氨基-C₁₋₇ 烷基; 或基团 R₆-磺酰基氨基-C₁₋₇ 烷基, 其中 R₆ 为未取代或取代的 C₁₋₇ 烷基、未取代、单取代或二取代的氨基或任选被 C₁₋₇ 烷基、C₁₋₇ 烷氧基或硝基取代的苯基,

R₄ 为苄基, 且

20 X 选自 -O-、-NH- 和 -S-,

其中所述取代基与权利要求 1 中定义相同。

5. 权利要求 3 的式 I 化合物或其盐, 其中

n 为 0,

R₁ 为氢、未取代或取代的 C₁₋₇ 烷基或卤素,

25 R₂ 为被氨基、N-C₁₋₇ 烷基氨基、N,N-二-C₁₋₇ 烷基氨基或被未取代的杂环基取代的 C₁₋₇ 烷基; 或基团 R₅-(C=Y)-Z-, 其中 R₅ 为 C₁₋₇ 烷基、单取代或二取代的氨基或杂环基, Y 为氧、硫或亚氨基, 且如果 R₅ 为 C₁₋₇ 烷基则 Z 为氨基 C₁₋₇ 烷基, 和如果 R₅ 为杂环基或单取代或二取代的氨基则 Z 不存在,

R₄ 为苄基, 且

X 选自 -O-、-NH-和-S-,

其中所述取代基与权利要求 1 中定义相同。

6. 权利要求 3 的式 I 化合物或其盐, 其中

n 为 0,

5 R_1 为氢、未取代或取代的 C_{1-7} 烷基或卤素,

R_2 为被未取代、单取代或二取代的氨基或被具有 4 至 8 个环原子和 1 至 3 个杂原子的杂环基取代的 C_{1-7} 烷基, 所述杂环基中至少一个杂原子为氮且杂环基与 C_{1-7} 烷基通过氮环原子键合; 基团 $R_5-(C=Y)-Z-$, 其中 R_5 为 C_{1-7} 烷基、未取代、单取代或二取代的氨基、具有 4 至 8 个环原子和 1 至 3 个杂原子的杂环基, 所述杂环基的至少一个杂原子为氮且杂环基通过氮环原子键合、被所述杂环基或被一个或多个各自独立地选自下述的基团取代的 C_{1-7} 烷基: 氨基、N- C_{1-7} 烷基氨基、N,N-二- C_{1-7} 烷基氨基、N- C_{1-7} 链烷酰基氨基、N,N-二- C_{1-7} 链烷酰基氨基、羟基、 C_{1-7} 烷氧基、 C_{1-7} 烷氧基- C_{1-7} 烷氧基、 C_{1-7} 级链烷酰基、 C_{1-7} 链烷酰氧基、氰基、硝基、羧基、 C_{1-7} 烷氧基羰基、氨基甲酰基、脒基、胍基、脲基、巯基、 C_{1-7} 烷硫基和卤素, 或如果 Z 存在时, R_5 为游离或醚化的羟基, Y 为氧、硫或亚氨基, 且 Z 不存在或为 C_{1-7} 烷基或氨基- C_{1-7} 烷基; 或基团 R_6 -磺酰基氨基- C_{1-7} 烷基, 其中 R_6 为未取代或取代的 C_{1-7} 烷基、未取代、单取代或二取代的氨基或任选被 C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷氧基或硝基取代的苯基,

20 R_4 为苄基, 且

X 选自 -O-、-NH-和-S-,

其中所述取代基与权利要求 1 中定义相同。

7. 权利要求 3 的式 I 化合物或其盐, 其中,

n 为 0,

25 R_1 为氢,

R_2 为氨基- C_{1-7} 烷基、N- C_{1-7} 烷基氨基- C_{1-7} 烷基、N,N-二- C_{1-7} 烷基氨基- C_{1-7} 烷基、吗啉基- C_{1-7} 烷基、哌啶基- C_{1-7} 烷基、吡咯烷基- C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷基-哌嗪基- C_{1-7} 烷基、金刚烷基-氨基- C_{1-7} 烷基、羟基-哌啶基- C_{1-7} 烷基、氮杂环庚烷基- C_{1-7} 烷基、二- C_{1-7} 烷基-吡咯烷基- C_{1-7} 烷基、氮杂环丁烷基

-C₁₋₇ 烷基、氨基羰基-哌啶基-C₁₋₇ 烷基、吡啶基-哌嗪基-C₁₋₇ 烷基、硫代吗啉基-C₁₋₇ 烷基、二-C₁₋₇ 烷基-吗啉基-C₁₋₇ 烷基、氨基羰基-吡咯烷基-C₁₋₇ 烷基、C₁₋₇ 烷氧基羰基-哌嗪基-C₁₋₇ 烷基或苯基-哌嗪基-C₁₋₇ 烷基；基团 R₅-(C=Y)-Z-，其中 R₅ 为 C₁₋₇ 烷基、氨基、N-C₁₋₇ 烷基氨基、N,N-二-C₁₋₇ 烷基氨基、N-(苯基-C₁₋₇ 烷基)-氨基、N-(C₁₋₇ 烷基-苯基-C₁₋₇ 烷基)-氨基、N-(C₁₋₇ 烷氧基-苯基-C₁₋₇ 烷基)-氨基、N-(吗啉基-C₁₋₇ 烷基)-氨基、N,N-二-C₁₋₇ 烷基氨基-C₁₋₇ 烷基氨基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、C₁₋₇ 烷基-哌嗪基、哌啶基-C₁₋₇ 烷基、吗啉基-C₁₋₇ 烷基、C₁₋₇ 烷基-哌嗪基-C₁₋₇ 烷基、C₁₋₇ 烷氧基、C₁₋₇ 烷氧基-C₁₋₇ 烷氧基、C₁₋₇ 烷氧基-C₁₋₇ 烷基、C₁₋₇ 烷氧基-C₁₋₇ 烷氧基-C₁₋₇ 烷基、N,N-二-C₁₋₇ 烷基氨基-C₁₋₇ 烷氧基、吗啉基-C₁₋₇ 烷氧基或 C₁₋₇ 烷基-哌嗪基-C₁₋₇ 烷氧基，Y 为氧或亚氨基，且 Z 不存在或为氨基-C₁₋₇ 烷基；或基团 R₆-磺酰基氨基-C₁₋₇ 烷基，其中 R₆ 为 C₁₋₇ 烷基、C₁₋₇ 烷基-苯基、C₁₋₇ 烷氧基-苯基、硝基苯基或 N,N-二-低级烷基氨基，

R₄ 为苄基，且

X 为-O-。

8. 权利要求 1 的式 I 化合物或其盐，其中

n 为 0，

R₁ 为氢、C₁₋₇ 烷基或卤素，

R₂ 为选自下述的基团：羟基-C₁₋₇ 烷基、羧基、C₁₋₇ 烷氧基羰基、氨基-C₁₋₇ 烷基、N-C₁₋₇ 烷基氨基-C₁₋₇ 烷基、(四氢吡喃基氨基)-C₁₋₇ 烷基、N,N-二-C₁₋₇ 烷基氨基-C₁₋₇ 烷基、N-C₁₋₇ 烷基氨基羰基、N,N-二 C₁₋₇ 烷基氨基羰基、胍基-C₁₋₇ 烷基、C₁₋₇ 烷基-磺酰基氨基-C₁₋₇ 烷基、C₁₋₇ 烷氧基-苯基-磺酰基氨基-C₁₋₇ 烷基、C₁₋₇ 烷基-苯基-磺酰基氨基-C₁₋₇ 烷基、硝基苯基-磺酰基氨基-C₁₋₇ 烷基、N,N-二-C₁₋₇ 烷基氨基-磺酰基氨基-C₁₋₇ 烷基、C₁₋₇ 烷氧基羰基氨基-C₁₋₇ 烷基、C₁₋₇ 烷氧基-C₁₋₇ 烷氧基羰基氨基-C₁₋₇ 烷基、胍基-C₁₋₇ 烷基、N-C₁₋₇ 烷基氨基-羰基氨基-C₁₋₇ 烷基、N,N-二-C₁₋₇ 烷基氨基羰基氨基-C₁₋₇ 烷基、N-(苯基-C₁₋₇ 烷基)-氨基-羰基氨基-C₁₋₇ 烷基、N-(C₁₋₇ 烷基-苯基-C₁₋₇ 烷基)-氨基-羰基氨基-C₁₋₇ 烷基、N-(C₁₋₇ 烷氧基-苯基-C₁₋₇ 烷基)-氨基-羰基氨基-C₁₋₇ 烷基、N-(吗啉基-C₁₋₇ 烷基)-氨基-羰基氨基-C₁₋₇ 烷基、N,N-

二- C_{1-7} 烷基氨基- C_{1-7} 烷基氨基-羰基氨基- C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷基羰基氨基- C_{1-7} 烷基、哌啶基- C_{1-7} 烷基羰基氨基- C_{1-7} 烷基、吗啉基- C_{1-7} 烷基羰基氨基- C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷基-哌嗪基- C_{1-7} 烷基羰基氨基- C_{1-7} 烷基、吗啉基- C_{1-7} 烷基、哌啶基- C_{1-7} 烷基、吡咯烷基- C_{1-7} 烷基、[(羟基- C_{1-7} 烷基)吡咯烷基]- C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷基-哌嗪基- C_{1-7} 烷基、金刚烷基-氨基- C_{1-7} 烷基、羟基-哌啶基- C_{1-7} 烷基、氮杂环庚烷基- C_{1-7} 烷基、二- C_{1-7} 烷基-吡咯烷基- C_{1-7} 烷基、氮杂环丁烷基- C_{1-7} 烷基、氨基羰基-哌啶基- C_{1-7} 烷基、吡啶基-哌嗪基- C_{1-7} 烷基、硫代吗啉基- C_{1-7} 烷基、二- C_{1-7} 烷基-吗啉基- C_{1-7} 烷基、氨基羰基-吡咯烷基- C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷氧基羰基-哌嗪基- C_{1-7} 烷基、苯基-哌嗪基- C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷氧基- C_{1-7} 烷基羰基氨基- C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷氧基- C_{1-7} 烷氧基- C_{1-7} 烷基羰基氨基- C_{1-7} 烷基、吡咯烷基-羰基氨基- C_{1-7} 烷基、哌啶基-羰基氨基- C_{1-7} 烷基、吗啉基-羰基氨基- C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷基-哌嗪基-羰基氨基- C_{1-7} 烷基、N,N-二- C_{1-7} 烷基氨基- C_{1-7} 烷氧基羰基氨基- C_{1-7} 烷基、吗啉基- C_{1-7} 烷氧基羰基氨基- C_{1-7} 烷基和 C_{1-7} 烷基-哌嗪基- C_{1-7} 烷氧基羰基氨基- C_{1-7} 烷基，条件是：如果 R_1 为氢，则 R_2 不为羟基- C_{1-7} 烷基，羧基或 C_{1-7} 烷氧基羰基，

R_4 为苄基，且

X 为-O-。

9. 权利要求 3 的式 I 化合物或其盐，其中

n 为 0，

R_1 为氢，

R_2 为选自下述的基团：氨基- C_{1-7} 烷基、N- C_{1-7} 烷基氨基- C_{1-7} 烷基、N,N-二- C_{1-7} 烷基氨基- C_{1-7} 烷基、N- C_{1-7} 烷基氨基羰基、N,N-二- C_{1-7} 烷基氨基羰基、胍基- C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷基-磺酰基氨基- C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷氧基-苯基-磺酰基氨基- C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷基-苯基-磺酰基氨基- C_{1-7} 烷基、硝基苯基-磺酰基氨基- C_{1-7} 烷基、N,N-二- C_{1-7} 烷基氨基-磺酰基氨基- C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷氧基羰基氨基- C_{1-7} 烷基、 C_{1-7} 烷氧基- C_{1-7} 烷氧基羰基氨基- C_{1-7} 烷基、脲基- C_{1-7} 烷基、N- C_{1-7} 烷基氨基-羰基氨基- C_{1-7} 烷基、N,N-二- C_{1-7} 烷基氨基羰基氨基- C_{1-7} 烷基、N-(苯基- C_{1-7} 烷基)-氨基-羰基氨基- C_{1-7} 烷基、N-(C_{1-7} 烷基-苯基- C_{1-7} 烷基)-氨基-羰基氨基- C_{1-7} 烷基、N-(C_{1-7} 烷氧基-苯基- C_{1-7} 烷基)-氨基-

羰基氨基-C₁₋₇烷基、N-(吗啉基-C₁₋₇烷基)-氨基-羰基氨基-C₁₋₇烷基、N,N-
 二-C₁₋₇烷基氨基-C₁₋₇烷基氨基-羰基氨基-C₁₋₇烷基、C₁₋₇烷基羰基氨基-C₁₋₇
 烷基、哌啶基-C₁₋₇烷基羰基氨基-C₁₋₇烷基、吗啉基-C₁₋₇烷基羰基氨基-C₁₋₇
 烷基、C₁₋₇烷基-哌嗪基-C₁₋₇烷基羰基氨基-C₁₋₇烷基、吗啉基-C₁₋₇烷基、哌
 啶基-C₁₋₇烷基、吡咯烷基-C₁₋₇烷基、C₁₋₇烷基-哌嗪基-C₁₋₇烷基、金刚烷基
 -氨基-C₁₋₇烷基、羟基-哌啶基-C₁₋₇烷基、氮杂环庚烷基-C₁₋₇烷基、二-C₁₋₇
 烷基-吡咯烷基-C₁₋₇烷基、氮杂环丁烷基-C₁₋₇烷基、氨基羰基-哌啶基-C₁₋₇
 烷基、吡啶基-哌嗪基-C₁₋₇烷基、硫代吗啉基-C₁₋₇烷基、二-C₁₋₇烷基-吗啉
 基-C₁₋₇烷基、氨基羰基-吡咯烷基-C₁₋₇烷基、C₁₋₇烷氧基羰基-哌嗪基-C₁₋₇
 烷基、苯基-哌嗪基-C₁₋₇烷基、C₁₋₇烷氧基-C₁₋₇烷基羰基氨基-C₁₋₇烷基、
 C₁₋₇烷氧基-C₁₋₇烷氧基-C₁₋₇烷基羰基氨基-C₁₋₇烷基、吡咯烷基-羰基氨基
 -C₁₋₇烷基、哌啶基-羰基氨基-C₁₋₇烷基、吗啉基-羰基氨基-C₁₋₇烷基、C₁₋₇
 烷基哌嗪基-羰基氨基-C₁₋₇烷基、N,N-二-C₁₋₇烷基氨基-C₁₋₇烷氧基羰基氨
 基-C₁₋₇烷基、吗啉基-C₁₋₇烷氧基羰基氨基-C₁₋₇烷基和 C₁₋₇烷基-哌嗪基-C₁₋₇
 烷氧基羰基氨基-C₁₋₇烷基,

R₄为苄基, 且

X为-O-。

10. 权利要求3的式I化合物, 其选自:

顺式-7-(3-氨基甲基-环丁基)-5-(3-苄氧基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶
 -4-基胺;

反式-7-(3-氨基甲基-环丁基)-5-(3-苄氧基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶
 -4-基胺;

顺式-3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁烷甲
 酸二甲基酰胺;

反式-3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁烷甲
 酸二甲基酰胺;

顺式-3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁烷甲
 酸甲基酰胺;

反式-3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁烷甲

酸甲基酰胺;

顺式-5-(3-苄氧基-苯基)-7-(3-二甲基氨基甲基-环丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺;

反式-5-(3-苄氧基-苯基)-7-(3-二甲基氨基甲基-环丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺;

顺式-5-(3-苄氧基-苯基)-7-(3-甲基氨基甲基-环丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺;

反式-5-(3-苄氧基-苯基)-7-(3-甲基氨基甲基-环丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺;

反式-N-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-胍;

顺式-N-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-胍;

反式-N-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-甲磺酰胺;

顺式-N-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-甲磺酰胺;

反式-N-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-4-甲氧基-苯磺酰胺;

反式-N-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-4-甲基-苯磺酰胺;

反式-N-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-4-硝基-苯磺酰胺;

丙烷-2-磺酸反式-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-酰胺;

乙磺酸反式-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-酰胺;

N-二甲基-氨磺酰反式-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-酰胺;

N-二甲基-氨磺酰顺式-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]环丁基甲基}-酰胺;

反式-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-氨基甲酸甲酯;

顺式-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-氨基甲酸甲酯;

反式-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-氨基甲酸 2-甲氧基-乙基酯;

10 顺式-3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-氨基甲酸 2-甲氧基-乙基酯;

反式-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-3-乙基-脲;

顺式-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-3-乙基-脲;

15 反式-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-3-丙基-脲;

顺式-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-3-丙基-脲;

20 反式-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-3-异丙基-脲;

顺式-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-3-异丙基-脲;

反式-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-3-丁基-脲;

25 顺式-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-3-丁基-脲;

反式-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-3-叔丁基-脲;

顺式-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基

甲基}-3-叔丁基-脲;

反式-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基
甲基}-3-苄基-脲;

反式-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基
5 甲基}-3-(3-甲基-苄基)-脲;

顺式-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基
甲基}-3-(3-甲基-苄基)-脲;

顺式-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基
甲基}-3-(4-甲氧基-苄基)-脲;

10 反式-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基
甲基}-3-(2-吗啉-4-基-乙基)-脲;

顺式-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基
甲基}-3-(2-吗啉-4-基-乙基)-脲;

反式-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基
15 甲基}-3-(2-二甲基氨基-乙基)-脲;

顺式-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基
甲基}-3-(2-二甲基氨基-乙基)-脲;

反式-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基
甲基}-3-(3-吗啉-4-基-丙基)-脲;

20 顺式-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基
甲基}-3-(3-吗啉-4-基-丙基)-脲;

反式-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基
甲基}-3-(3-二甲基氨基-丙基)-脲;

顺式-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基
25 甲基}-3-(3-二甲基氨基-丙基)-脲;

反式-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲
基}-脲;

顺式-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲
基}-脲;

反式-N-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-乙酰胺;

顺式-N-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-乙酰胺;

5 反式-N-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-异丁酰胺;

顺式-N-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-异丁酰胺;

10 反式-N-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-2,2-二甲基-丙酰胺;

顺式-N-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-2,2-二甲基-丙酰胺;

反式-N-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-2-哌啶-1-基-乙酰胺;

15 顺式-N-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-2-哌啶-1-基-乙酰胺;

反式-N-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-2-吗啉-4-基-乙酰胺;

20 顺式-N-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-2-吗啉-4-基-乙酰胺;

反式-N-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙酰胺;

顺式-N-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙酰胺;

25 反式-5-(3-苄氧基-苯基)-7-(3-吗啉-4-基甲基-环丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺;

反式-5-(3-苄氧基-苯基)-7-(3-哌啶-1-基甲基-环丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺;

反式-5-(3-苄氧基-苯基)-7-(3-吡咯烷-1-基甲基-环丁基)-7H-吡咯并

[2,3-d]嘧啶-4-基胺;

反式-5-(3-苄氧基-苯基)-7-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环丁基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺;

5 反式-7-[3-(金刚烷-1-基氨基甲基)-环丁基]-5-(3-苄氧基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺;

反式-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-哌啶-4-醇;

反式-7-(3-氮杂环庚烷-1-基甲基-环丁基)-5-(3-苄氧基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺;

10 反式-5-(3-苄氧基-苯基)-7-[3-(2,5-二甲基-吡咯烷-1-基甲基)-环丁基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺;

反式-7-(3-氮杂环丁烷-1-基甲基-环丁基)-5-(3-苄氧基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺;

15 反式-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-哌啶-3-甲酰胺;

反式-5-(3-苄氧基-苯基)-7-[3-(4-吡啶-2-基-哌嗪-1-基甲基)-环丁基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺;

反式-5-(3-苄氧基-苯基)-7-(3-硫代吗啉-4-基甲基-环丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺;

20 反式-5-(3-苄氧基-苯基)-7-[3-(2,6-二甲基-吗啉-4-基甲基)-环丁基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺;

反式-(S)-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-吡咯烷-2-甲酰胺;

25 顺式-7-(3-氮杂环庚烷-1-基甲基-环丁基)-5-(3-苄氧基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺;

顺式-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-哌啶-4-醇;

顺式-4-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-哌嗪-1-甲酸乙酯;

顺式-5-(3-苄氧基-苯基)-7-[3-(4-苯基-哌嗪-1-基甲基)-环丁基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺;

顺式-5-(3-苄氧基-苯基)-7-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环丁基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺;

5 顺式-5-(3-苄氧基-苯基)-7-(3-硫代吗啉-4-基甲基-环丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺;

顺式-5-(3-苄氧基-苯基)-7-[3-(2,6-二甲基-吗啉-4-基甲基)-环丁基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺;

10 顺式-(R)-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-吡咯烷-2-甲酰胺;

顺式-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-哌啶-3-甲酰胺;

反式-N-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-2-乙氧基-乙酰胺;

15 反式-N-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙酰胺;

反式-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-3-甲基-脲;

20 顺式-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-3-甲基-脲;

反式-吡咯烷-1-甲酸{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-酰胺;

反式-哌啶-1-甲酸{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-酰胺;

25 反式-吗啉-4-甲酸{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-酰胺;

反式-3-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-1,1-二甲基-脲;

反式-4-甲基-哌嗪-1-甲酸{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]

嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-酰胺;

反式-3-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-1,1-二乙基-脲;

5 反式-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-氨基甲酸 2-二乙基氨基-乙基酯;

反式-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-氨基甲酸 2-吗啉-4-基-乙基酯;

反式-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-氨基甲酸 2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙基酯;

10 反式-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-氨基甲酸 2-二甲基氨基-乙基酯;

反式-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-氨基甲酸乙酯;

15 反式-4-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-哌嗪-1-甲酸乙酯;

顺式-5-(3-苄氧基-苯基)-7-(3-吡咯烷-1-基甲基-环丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺;

顺式-7-(3-氮杂环丁烷-1-基甲基-环丁基)-5-(3-苄氧基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺;

20 和其可药用的盐。

11. 权利要求 1 的式 I 化合物, 其选自:

反式-3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-溴代-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁烷甲酸甲酯;

25 反式-3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁烷甲酸甲酯;

反式-3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基}-甲醇;

顺式-3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-溴代-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁烷甲酸甲酯;

顺式-3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁烷甲酸甲酯;

顺式-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基}-甲醇;

5 顺式-3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁烷甲酸甲酯;

反式-3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁烷甲酸甲酯;

10 顺式-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基}-甲醇;

反式-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基}-甲醇;

和其可药用盐。

12. 权利要求 3 的式 I 化合物, 其选自:

15 反式-5-(3-苄氧基-苯基)-6-甲基-7-(3-吡咯烷-1-基甲基-环丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺;

反式-5-(3-苄氧基-苯基)-6-甲基-7-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环丁基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺;

20 反式-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-哌啶-4-醇;

反式-7-(3-氮杂环丁烷-1-基甲基-环丁基)-5-(3-苄氧基-苯基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺;

反式-5-(3-苄氧基-苯基)-6-甲基-7-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环丁基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺;

25 反式-((R)-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-吡咯烷-2-基)-甲醇;

顺式-5-(3-苄氧基-苯基)-6-甲基-7-(3-吡咯烷-1-基甲基-环丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺;

顺式-5-(3-苄氧基-苯基)-6-甲基-7-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环丁

基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺;

顺式-7-(3-氮杂环丁烷-1-基甲基-环丁基)-5-(3-苄氧基-苯基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺;

顺式-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-
5 环丁基甲基}-哌啶-4-醇;

顺式-((R)-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-
基]-环丁基甲基}-吡咯烷-2-基)-甲醇;

顺式-5-(3-苄氧基-苯基)-6-乙基-7-(3-吡咯烷-1-基甲基-环丁基)-7H-吡
咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺;

顺式-5-(3-苄氧基-苯基)-6-乙基-7-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环丁
10 基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺;

顺式-7-(3-氮杂环丁烷-1-基甲基-环丁基)-6-乙基-5-{3-[(Z)-2-亚乙-(E)-
基-己-3,5-二烯基氧基]-苯基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺;

顺式-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-
15 环丁基甲基}-哌啶-4-醇;

顺式-((R)-1-3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-
基]-环丁基甲基)-吡咯烷-2-基)-甲醇;

顺式-5-(3-苄氧基-苯基)-6-乙基-7-{3-[(四氢-吡喃-4-基氨基)-甲基]-环丁
基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺;

20 和其可药用盐。

13. 一种药物组合物, 其包含权利要求 1 至 12 的任一项的式 I 化合物
或其可药用盐, 以及至少一种可药用载体。

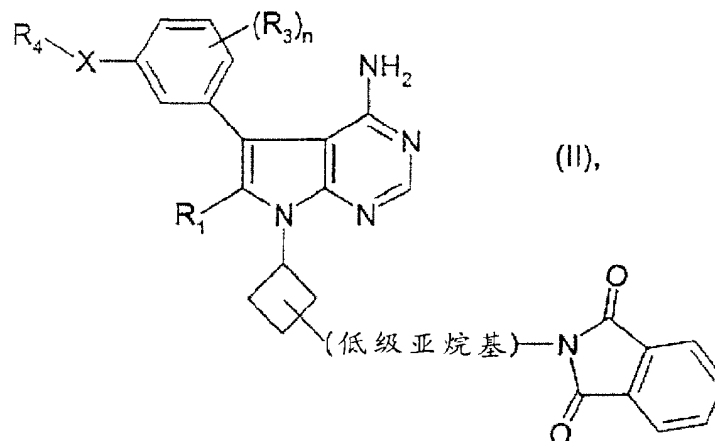
14. 权利要求 1 至 12 的任一项的式 I 化合物或其可药用盐在制备用于
25 治疗对抑制 IGF-IR-依赖型细胞增殖有响应的疾病的药物组合物中的用
途。

15. 权利要求 1 至 12 的任一项的式 I 化合物或其可药用盐在制备用于
治疗对抑制 IGF-IR-酪氨酸激酶有响应的疾病的药物组合物中的用途。

16. 一种权利要求 1 的式 I 化合物或其盐的制备方法, 其特征在于:

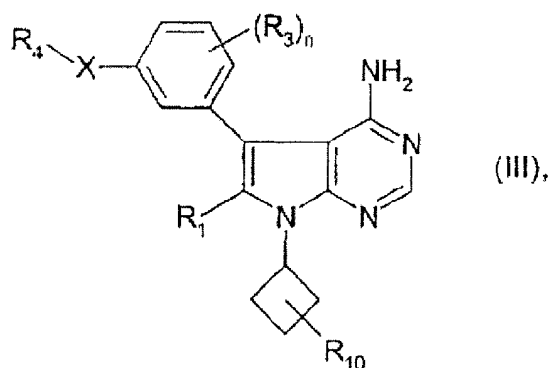
a) 为制备其中 R_2 为被氨基取代的 C_{1-7} 烷基的式 I 化合物, 使式 II 的

化合物与肼反应，



其中 n 、 R_1 、 R_3 、 R_4 和 X 具有权利要求 1 的式 I 化合物中所定义的含义；

- b) 为制备其中 R_2 为基团 $R_5-(C=Y)-Z-$ ，其中 R_5 为未取代、单取代或二取代的氨基， Y 为氧且 Z 不存在或为 C_{1-7} 烷基的式 I 化合物，使式 III 的化合物



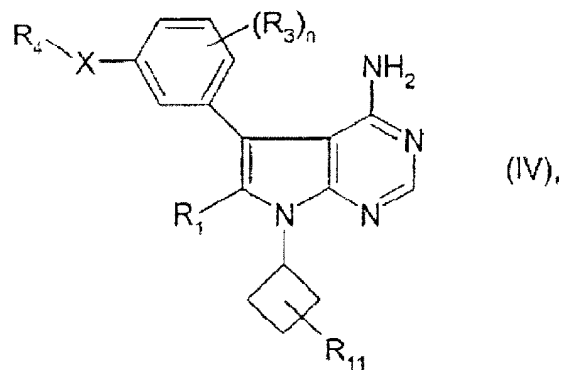
其中 R_{10} 为基团 $HO-(C=O)-Z-$ ，其中 Z 不存在或为 C_{1-7} 烷基，且 n 、 R_1 、 R_3 、 R_4 和 X 具有权利要求 1 的式 I 化合物中所定义的含义，

- 10 与其中 R_5 为未取代、单取代或二取代的氨基的式 R_5-H 的化合物反应，其中所述氨基的取代基与权利要求 1 中定义相同；

- c) 为制备其中 R_2 为被单取代或二取代的氨基取代的 C_{1-7} 烷基的式 I 化合物，使其中 R_2 为基团 $R_5-(C=Y)-Z-$ ，其中 R_5 为单取代或二取代的氨基， Y 为氧且 Z 不存在或为 C_{1-7} 烷基的式 I 化合物与氢化铝锂反应，其中所述氨基取代基与权利要求 1 中定义相同；
- 15

- d) 为制备其中 R_2 为被单取代或二取代的氨基或被杂环基取代的 C_{1-7}

烷基,其中所述氨基取代基与权利要求1中定义相同,所述杂环基包含至少一个氮环原子从而使杂环基与 C₁₋₇ 烷基经氮环原子键合的式 I 化合物,使式 IV 的化合物



5 其中 R₁₁ 为被 4-甲基苯基磺酰基氧基取代的 C₁₋₇ 烷基, n、R₁、R₃、R₄ 和 X 具有权利要求1的式 I 化合物中所定义的含义,

与式 R₁₇-H 的化合物反应, 其中 R₁₇ 为单取代或二取代的氨基或杂环基,其中所述氨基取代基与权利要求1中定义相同,所述杂环基包含至少一个氮环原子,其中杂环基经氮环原子连接至 R₁₇-H 的氢原子上;

10 e) 为制备其中 R₂ 为基团 R₆-磺酰基氨基-C₁₋₇ 烷基, 其中 R₆ 具有权利要求1的式 I 化合物中所定义的含义的式 I 化合物, 使其中 R₂ 为氨基-C₁₋₇ 烷基的权利要求1的式 I 化合物与 R₆-磺酰卤反应;

f) 为制备其中 R₂ 为基团 R₅-(C=Y)-Z-, 其中 R₅ 为游离或醚化的羟基, Y 为氧且 Z 为氨基-C₁₋₇ 烷基的式 I 化合物, 使其中 R₂ 为氨基-C₁₋₇ 烷基的权
15 利要求1的式 I 化合物, 与其中 R₅ 为游离或醚化的羟基的式 R₅-(C=O)-卤素的化合物反应;

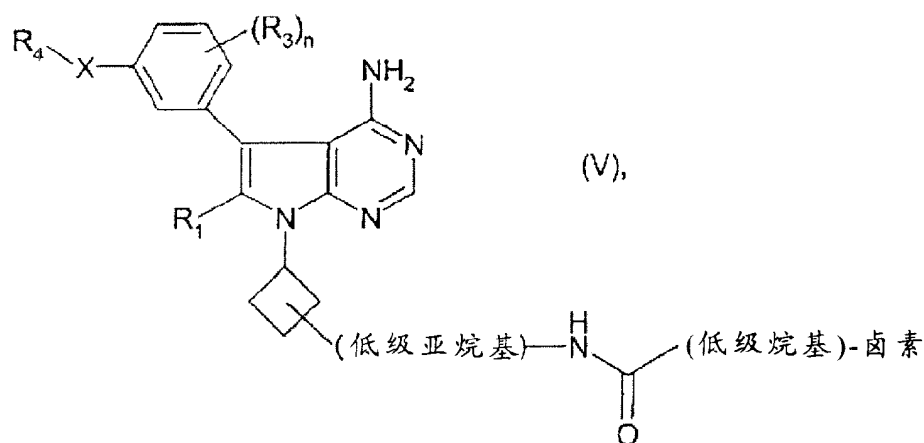
g) 为制备其中 R₂ 为基团 R₅-(C=Y)-Z-, 其中 R₅ 为未取代或单取代的氨基, Y 为氧或硫且 Z 为氨基-C₁₋₇ 烷基的式 I 化合物, 其中所述氨基取代基与权利要求1中定义相同,使其中 R₂ 为氨基-C₁₋₇ 烷基的权利要求1的式
20 I 化合物与式 R₁₂-N=C=Y 的化合物反应, 其中 Y 为氧或硫, 基团 R₁₂-NH-对应于未取代或单取代的氨基 R₅, 其中所述氨基取代基与权利要求1中定义相同;

h) 为制备其中 R₂ 为基团 N-(C=Y)-Z-, 其中 R₅ 为未取代、单取代或二

取代的氨基或杂环基,其中所述氨基取代基与权利要求1中定义相同,所述杂环基包含至少一个氮环原子从而使杂环基通过氮环原子键合,Y为氧且Z为氨基- C_{1-7} 烷基的式I化合物,使其中 R_2 为基团 $R_5-(C=Y)-Z-$,其中 R_5 为咪唑-1-基,Y为氧且Z为氨基- C_{1-7} 烷基的权利要求1的式I化合物与式 R_5-H 的化合物反应,其中 R_5 为未取代、单取代或二取代的氨基或含有至少一个氮环原子的杂环基,其中所述氨基取代基与权利要求1中定义相同;

i) 为制备其中 R_2 为基团 $R_5-(C=Y)-Z-$,其中 R_5 为未取代或取代的 C_{1-7} 烷基,Y为氧且Z为氨基- C_{1-7} 烷基的式I化合物,使其中 R_2 为氨基- C_{1-7} 烷基的权利要求1的式I化合物与式 $R_5-(C=O)-$ 卤素的化合物反应,其中 R_5 为未取代或取代的 C_{1-7} 烷基,其中所述取代基与权利要求1中定义相同;

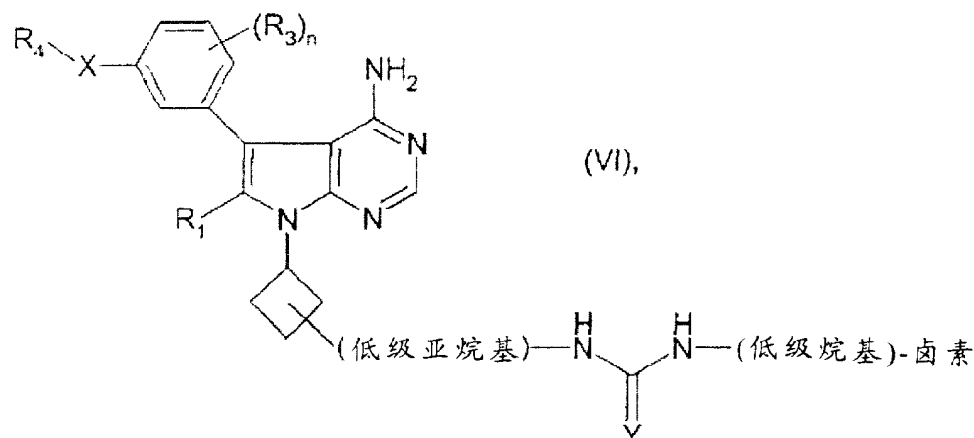
j) 为制备其中 R_2 为基团 $R_5-(C=Y)-Z-$,其中 R_5 为被杂环基取代的 C_{1-7} 烷基,所述杂环基含有至少一个氮环原子从而使杂环基与 C_{1-7} 烷基经氮环原子的键合,Y为氧且Z为氨基- C_{1-7} 烷基的式I化合物,使式V的化合物



其中 n 、 R_1 、 R_3 、 R_4 和 X 具有权利要求1的式I化合物中所定义的含义,与式 $R_{18}-H$ 的化合物反应,其中 R_{18} 为含有至少一个氮环原子的杂环基,其中杂环基经氮环原子连接至 $R_{18}-H$ 的氢原子上;

k) 为制备其中 R_2 为基团 $R_5-(C=Y)-Z-$,其中 R_5 为 C_{1-7} 烷基氨基,其中 C_{1-7} 烷基部分被未取代、单取代或二取代的氨基或被杂环基取代,其中所述氨基取代基与权利要求1中定义相同,杂环基含有至少一个氮环原子从而使杂环基与 C_{1-7} 烷基部分通过氮环原子键合,Y为氧或硫且Z为氨基- C_{1-7}

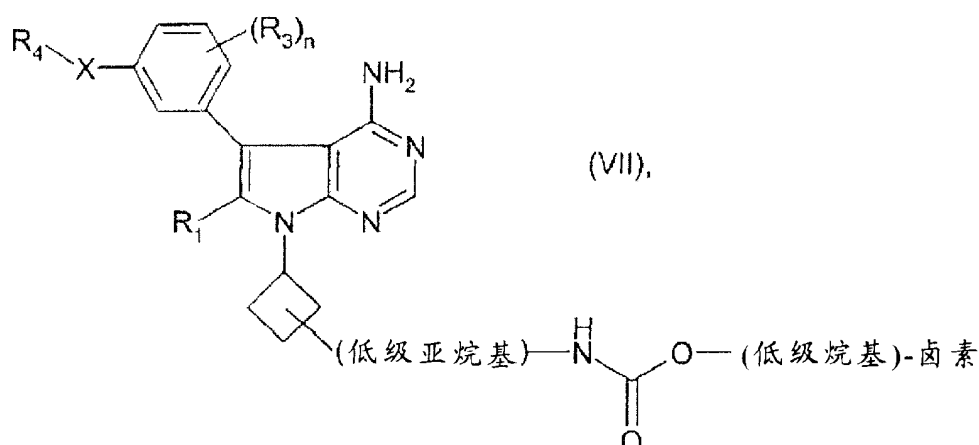
烷基的式 I 化合物, 使式 VI 的化合物



其中 Y 为氧或硫且 n、R₁、R₃、R₄ 和 X 具有与权利要求 1 的式 I 化合物中所定义的含义,

- 5 与式 R₁₃-H 的化合物反应, 其中 R₁₃ 为未取代、单取代或二取代的氨基或杂环基, 其中所述氨基取代基与权利要求 1 中定义相同, 所述杂环基含有至少一个氮环原子, 其中杂环基经氮环原子连接至 R₁₃-H 的氢原子上;

- 10 I) 为制备其中 R₂ 为基团 R₅-(C=Y)-Z-, 其中 R₅ 为被未取代、单取代或二取代的氨基或被杂环基取代的 C₁₋₇ 烷氧基, 其中所述氨基取代基与权利要求 1 中定义相同, 所述杂环基含有至少一个氮环原子从而使杂环基与 C₁₋₇ 烷氧基的 C₁₋₇ 烷基部分通过氮环原子键合, Y 为氧且 Z 为氨基-C₁₋₇ 烷基的式 I 化合物, 使式 VII 的化合物



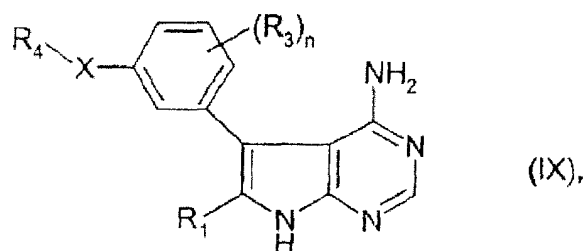
- 15 其中 n、R₁、R₃、R₄ 和 X 具有权利要求 1 的式 I 化合物中所定义的含义, 与式 R₁₄-H 的化合物反应, 其中 R₁₄ 为未取代、单取代或二取代的氨基或杂

环基, 其中所述氨基取代基与权利要求 1 中定义相同, 所述杂环基含有至少一个氮环原子, 其中杂环基经氮环原子连接至 $R_{14}-H$ 的氢原子上;

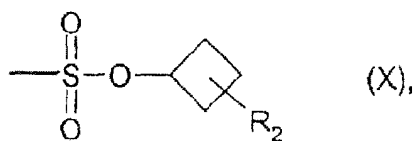
m) 为制备其中 R_1 为卤素的式 I 化合物, 使其中 R_1 为氢的权利要求 1 的式 I 化合物与 N-卤代琥珀酰亚胺反应;

5 n) 为制备其中 R_1 为 C_{1-7} 烷基的式 I 化合物, 使其中 R_1 为卤素的权利要求 1 的式 I 化合物与四(C_{1-7} 烷基)锡反应;

o) 为制备式 I 化合物, 使式 IX 的化合物,



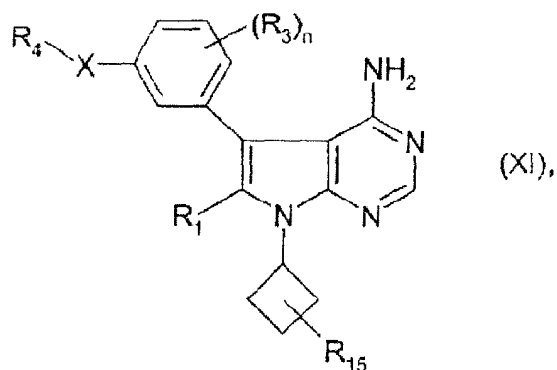
其中 n 、 R_1 、 R_3 、 R_4 和 X 具有权利要求 1 的式 I 化合物中所定义的含义,
10 与式 X 的化合物反应,



其中 R_2 具有权利要求 1 的式 I 化合物中所定义的含义;

p) 为制备其中 R_2 为被羟基取代的 C_{1-7} 烷基, 其中羟基连接至伯碳原子上的式 I 化合物, 使其中 R_2 为基团 $R_5-(C=Y)-Z-$, 其中 R_5 为醚化羟基, Y 为氧且 Z 不存在或为 C_1-C_6 烷基的权利要求 1 的式 I 化合物与氢化铝锂反
15 应; 或

q) 为制备其中 R_2 为被羟基取代的 C_{1-7} 烷基, 其中羟基连接至仲或叔碳原子上的式 I 化合物, 使式 XI 的化合物



其中 R_{15} 为基团 $R_{16}-(C=O)-Q-$ ，其中 R_{16} 为氢或 C_1-C_5 烷基且 Q 不存在或为 C_1-C_5 烷基，

与式 C_1-C_6 烷基-Mg-卤化物的格氏试剂反应；

- 5 其中在必要时使存在于方法 a) 至 q) 的起始化合物中且不参与反应的官能团以被保护的形式存在，并将存在的保护基团除去；其中所述的起始化合物也可以以盐形式存在，条件是：存在成盐基团且盐形式的反应是可行的；

- 10 并且，如果需要的话，可将所获得的式 I 化合物转化成另一种式 I 化合物，将式 I 的游离化合物转化成盐，将所获得的式 I 化合物的盐转化成游离化合物或另一种盐，和/或将式 I 化合物的异构体混合物分离成单一的异构体。

4-氨基-5-苯基-7-环丁基-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物

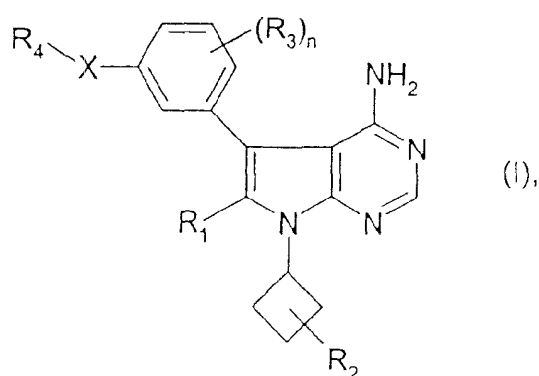
本发明涉及新的 4-氨基-5-苯基-7-环丁基-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物；其制备方法；其在治疗人或动物的方法中的应用；其单独或与一种或多种其它药物活性化合物的组合在用于治疗疾病、特别是增殖性疾病如肿瘤中的用途；在哺乳动物特别是人类中治疗这种疾病的方法；以及这种化合物单独或与一种或多种其它药物活性化合物的组合在制备特别用于治疗增殖性疾病如肿瘤的药物组合物(药物)中的用途。

于 1998 年 9 月 24 日公布的 WO 9841525 公开了作为蛋白质酪氨酸激酶抑制剂的具有治疗活性的取代的 4-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶化合物。

令人惊奇地是：已发现如下描述的式 I 化合物是对胰岛素样生长因子 I 受体(IGF-IR)的酪氨酸激酶活性的有效的抑制剂，并可抑制 IGF-IR-依赖型细胞增殖。在 4-氨基-5-苯基-7-环丁基-吡咯并[2,3-d]嘧啶的苯环 3-位存在取代基(优选苄氧基取代基)以及存在如下定义的取代基 R₂ 对于本发明化合物作为 IGF-IR 酪氨酸激酶抑制剂的功效和/或特异性以及它们抑制 IGF-IR 依赖型细胞增殖的潜力和/或选择性是至关重要的。

例如，式 I 化合物可提供出人意的尤其是疾病的新治疗手段，在所述疾病的治疗以及预防中，对 IGF-IR 酪氨酸激酶和/或 IGF-IR-依赖型细胞增殖进行抑制可显示出有益的效果。这种疾病包括增殖性疾病如肿瘤，例如乳房、肾、前列腺、结肠直肠、甲状腺、卵巢、胰腺、神经元、肺、子宫和胃肠道肿瘤以及骨肉瘤和黑素瘤。

本发明涉及式 I 化合物或其盐，



其中 n 为 0 至 4,

R_1 为氢、未取代或取代的低级烷基或卤素,

R_2 为被羟基、未取代、单取代或二取代的氨基或被杂环基取代的低级烷基; 基团 $R_5-(C=Y)-Z-$, 其中 R_5 为未取代或取代的低级烷基、未取代、单取代或二取代的氨基、杂环基或游离或醚化的羟基, Y 为氧、硫或亚氨基, 且 Z 不存在或为低级烷基或氨基-低级烷基; 或基团 R_6 -磺酰基氨基-低级烷基, 其中 R_6 为未取代或取代的低级烷基、未取代、单取代或二取代的氨基或优选被低级烷基、低级烷氧基或硝基取代的苯基, 条件是: 如果 n 为 0, R_1 为氢, R_4 为苄基和 X 为 $-O-$, 则 R_2 不为羧基、低级烷氧基羰基或被羟基取代的低级烷基,

R_3 为低级烷基、被羟基、氨基或卤素取代的低级烷基、羟基、氰基、低级烷氧基、低级链烷酰基、低级链烷酰氧基、氨基、单或二-低级烷基氨基、低级链烷酰基氨基、羧基、低级烷氧基羰基或卤素, 其中如果 $n > 1$, 则可各自独立地选择 R_3 取代基,

R_4 为基团 $R_7-CR_8(R_9)-$, 其中 R_7 为环丁基、环戊基、环己基、苯基、呋喃基、吡咯基、噻吩基或吡啶基, 所述的 R_7 取代基任选被选自低级烷基和卤素的一个或多个取代基取代; R_8 和 R_9 各自独立地为氢、低级烷基或卤素, 且

X 选自 $-O-$ 、 $-NH-$ 和 $-S-$ 。

除非另外指明，上文和下文中所使用的通用术语在本发明的范围内优选具有下述含义：

在提及式 I 化合物时，意味着也包括式 I 化合物的互变异构体和 N-氧化物。

复数形式用于化合物、盐等则意味着也包括单一的化合物、盐等。

可能存在的式 I 化合物的不对称碳原子可以以(R)、(S)或(R, S)构型、优选以(R)或(S)构型存在。在双键或环上的取代基可以以顺式-(= Z-)或反式(= E-)形式存在。因此，化合物可以以异构体的混合物或纯异构体、优选以光学纯的非对映异构体存在。

前缀“低级”是指具有至多并包括最多 7 个碳原子的基团，特别是至多并包括最多 4 个碳原子的基团，所述基团可为直链基团或为具有一个或多个分支的支链基团。

低级烷基为例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基或正庚基。

低级亚烷基为例如亚甲基(-CH₂-)、亚乙基(-CH₂-CH₂-)、亚丙基(-CH₂-CH₂-CH₂-)或四亚甲基(-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-)。

C₁-C₆ 烷基或 C₁-C₅ 烷基为分别具有 1 至 6 或 1 至 5 个碳原子的直链或具有一个或多个分支的支链烷基，包括甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基等。

当 R₂ 为被未取代、单取代或二取代的氨基或被杂环基取代的低级烷基时，低级烷基优选为甲基。

低级烷基 R₅ 优选为甲基、异丙基或叔丁基。

氨基-低级烷基 Z 优选为氨基甲基。

在 R₆-磺酰基氨基-低级烷基中，低级烷基优选为甲基。

低级烷基 R₆ 优选为甲基、乙基或异丙基。

取代的低级烷基为如上所定义的具有一个或多个、优选一个取代基的低级烷基，所述取代基如氨基、N-低级烷基氨基、N,N-二-低级烷基氨基、N-低级链烷酰基氨基、N,N-二-低级链烷酰基氨基、羟基、低级烷氧基、低

级烷基氧基-低级烷基氧基、低级链烷酰基、低级链烷酰氧基、氰基、硝基、羧基、低级烷基氧基羧基、氨基甲酰基、脒基、胍基、脲基、巯基、低级烷基硫基、卤素或杂环基。

取代的低级烷基 R_5 优选为被低级烷基氧基、低级烷基氧基-低级烷基氧基或最优选被杂环基取代的低级烷基。

卤素主要是指氟、氯、溴或碘，特别是氟、氯或溴。

单取代或二取代的氨基为被一个或两个取代基取代的氨基，取代基各自独立地选自例如未取代或取代的低级烷基；苯基或苯基-低级烷基，其中的苯基任选被例如下述基团取代：未取代或取代的低级烷基、氨基、N-低级烷基氨基、N,N-二-低级烷基氨基、N-低级链烷酰基氨基、N,N-二-低级链烷酰基氨基、羟基、低级烷基氧基、低级烷基氧基-低级烷基氧基、低级链烷酰基、低级链烷酰氧基、氰基、硝基、羧基、低级烷基氧基羧基、氨基甲酰基、脒基、胍基、脲基、巯基、低级烷基硫基或卤素；金刚烷基；和杂环基。

当 R_2 为被单取代或二取代的氨基取代的低级烷基时，单取代或二取代的氨基分别优选表示 N-低级烷基氨基或 N,N-二-低级烷基氨基。

单取代或二取代的氨基 R_5 分别优选为 N-低级烷基氨基或 N,N-二-低级烷基氨基，其中的低级烷基部分任选被下述基团取代：苯基、低级烷基苯基、低级烷基氧基-苯基、吗啉基或 N,N-二-低级烷基氨基。

单取代或二取代的氨基 R_6 优选为 N,N-二-低级烷基氨基。

杂环基含有至多 20 个碳原子，并优选为具有 4 至 8 个环原子和 1 至 3 个选自氮、氧和硫的杂原子的饱和或不饱和单环基团，或者是双环或三环基团，其中，例如一个或两个苯环基团与上述单环基团稠合。在上述所有基团中，优选的杂环基团含有至少一个氮环原子，从而使杂环基与式 I 分子基团的键合通过氮环原子进行。杂环基任选被一个或多个、优选一个或两个基团取代，所述基团如，例如未取代或取代的低级烷基、氨基、N-低级烷基氨基、N,N-二-低级烷基氨基、N-低级链烷酰基氨基、N,N-二-低级链烷酰基氨基、羟基、低级烷基氧基、低级烷基氧基-低级烷基氧基、低级链烷酰基、低级链烷酰氧基、氰基、硝基、羧基、低级烷基氧基羧基、氨基甲酰基、脒基、胍基、脲基、巯基、低级烷基硫基或卤素；金刚烷基；和杂环基。

基、胍基、脲基、巯基、低级烷巯基、卤素、苯基或吡啶基。

最优选的杂环基为氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、氮杂环庚烷基、哌嗪基、四氢吡喃基、吗啉基或硫代吗啉基，其中所述基团任选被一个或多个、优选一个或两个各自独立地选自下述基团的基团取代：低级烷基、羟基-低级烷基、游离或醚化的羟基、低级烷氧基羰基、氨基甲酰基、苯基和吡啶基，并且杂环基通过氮环原子与式 I 分子的基团键合。

当 R_2 为被杂环基取代的低级烷基时，杂环基优选表示氮杂环丁烷基、吡咯烷基、二-低级烷基-吡咯烷基、氨基羰基-吡咯烷基、哌啶基、羟基-哌啶基、氨基羰基-哌啶基、氮杂环庚烷基、低级烷基-哌嗪基、低级烷氧基羰基-哌嗪基、苯基-哌嗪基、吡啶基-哌嗪基、吗啉基、二-低级烷基吗啉基或硫代吗啉基。

当 R_5 为被杂环基取代的低级烷基时，杂环基优选表示哌啶基、低级烷基-哌嗪基或吗啉基。

杂环基 R_5 优选为吡咯烷基、哌啶基、低级烷基-哌嗪基或吗啉基。

醚化的羟基例如烷氧基，特别是低级烷氧基。低级烷氧基的低级烷基部分任选被一个或多个、优选一个基团取代；所述基团如例如氨基、N-低级烷基氨基、N,N-二-低级烷基氨基、N-低级链烷酰基氨基、N,N-二-低级链烷酰基氨基、羟基、低级烷氧基、低级烷氧基-低级烷氧基、低级链烷酰基、低级链烷酰基氧基、氰基、硝基、羧基、低级烷氧基羰基、氨基甲酰基、脒基、胍基、脲基、巯基、低级烷巯基、卤素或杂环基。

醚化的羟基 R_5 优选为低级烷氧基，其中低级烷基部分任选被低级烷氧基、N,N-二-低级烷基氨基、低级烷基-哌嗪基或吗啉基取代。

n 优选为 0。

R_1 优选表示氢、低级烷基或卤素，最优选表示氢或低级烷基。

R_4 优选为苄基。

X 优选为 -O-。

Y 优选为氧。

所述盐特别地为式 I 化合物(或其 N-氧化物)的可药用盐。

这种盐是例如由具有碱性氮原子的式 I 化合物(或其 N-氧化物)优选与有机酸或无机酸形成的酸加成盐,特别是可药用盐。

在带负电的基团如羧基或磺基存在时,也可以使用碱来形成盐,如金属盐或铵盐,如碱金属或碱土金属盐,或者是与氨或适宜的有机胺如一元叔胺形成的铵盐。

在同一分子中存在碱性基团和酸性基团时,式 I 化合物(或其 N-氧化物)也可形成内盐。

为进行分离或纯化,也可采用不可药用的盐,例如苦味酸盐或高氯酸盐。只有可药用盐或游离化合物(有时为药物组合物形式)可达到治疗效果,因而它们是优选的。

鉴于例如在新化合物的纯化或鉴定中新化合物的游离形式与其盐形式(包括那些可用作中间体的盐)的紧密关系,本文中在涉及游离化合物时均应视情况理解为同时也涉及相应的盐。

式 I 化合物具有如本文所述的有价值的药理学性质。

本发明化合物作为 IGF-IR 酪氨酸激酶活性抑制剂的功效可采用细胞“截留 ELISA”来证明。在该实验中,测定了本发明化合物对抗由胰岛素样生长因子 I(IGF-I)诱导的 IGF-IR 的自磷酸化的活性。该实验按照下述方法进行:

本实验采用了按 Kato 等人在 J. Biol. Chem. 268, 2655-61, 1993 中所述方法制备的、用人 IGF-IR cDNA(完全人 IGF-IR cDNA: GenBank Acc. No. NM_000875)转染的 NIH-3T3 小鼠成纤维细胞。将过量表达人 IGF-IR 的细胞在含有 10%胎牛血清(FCS)的 Dulbecco 必需培养基(DMEM)中进行培养。为进行该实验,于第一天将细胞接种于含有常规生长培养基的 96-孔板(Costar #3595)上,浓度为 5,000 细胞/孔,在标准 CO₂ 细胞培养器中于 37 °C 下培养 2 天。在第 3 天,细胞的密度没有超过 70-80 %。第 3 天时,弃去培养基,再将细胞在必需培养基(DMEM, 含有 0.56% FCS)中培养 24 小时。加入式 I 化合物[来自 10 mM 二甲亚砜(DMSO)储液],使其最终浓度为 0.01、0.03、0.1、0.3、1、3 和 10 μ M 以测定 IC₅₀ 值。将细胞在式 I 化合物

存在下培养 90 分钟。此后, 用 50 μ l IGF- I (孔中 IGF-I 最终浓度=10 ng/ml; IGF-I 得自 Sigma; 产品代码: I 3769)刺激细胞并在 37℃ 下培养 10 分钟。

弃去培养基, 将细胞用 PBS/O (=不含 CaCl_2 的磷酸盐缓冲的盐水)洗涤两次并在冰上用 50 μ l/孔的 RIPA-缓冲液[50 mM Tris $\cdot$ HCl, pH=7.2, 120 mM NaCl, 1 mM EDTA, 6 mM EGTA, 1% NP-40, 20 mM NaF, 1 mM 苯甲脒, 15 mM 焦磷酸钠, 1 mM 苯基甲基磺酰氟(PMSF)和 0.5 mM Na_3VO_4]使细胞溶解 15 分钟, 并采用 96-孔板振荡器(=细胞提取器)振荡 10 分钟。

在 4℃ 下, 在 Packard HTRF-96 黑色板上过夜涂敷 50 μ l 浓度为 5 μ g/ml 的 IGF-IR 单克隆抗体(mAB) (Santa Cruz; Cat. No.: SC-462)。将板用 0.05% (v/v) Tween-20 的磷酸盐缓冲盐水(PBS)溶液洗涤两次, 用超纯水 (nanapure)洗涤一次。在室温(RT)下用 3%牛血清白蛋白(BSA)的 TBS-T 缓冲液(20 mM Tris $\cdot$ HCl, pH=7.6, 137 mM NaCl, 0.05 % Tween 20)溶液封闭 2 小时。封闭后, 再用超纯水将板洗涤一次。

将细胞提取物(40 μ l/孔)用吸管移至预涂敷的 Packard 板上, 同时加以 40 μ l 与碱性磷酸酶(AP)结合的抗磷酸酪氨酸小鼠 mAB PY-20(在 RIPA 缓冲液中稀释至 1: 1000; 抗体得自 Transduction Labs; Cat. No.: P11120)。

在 4℃ 下将提取物和第二抗体培养 2 小时后, 弃去提取物, 并将板用 0.05% (v/v) Tween-20 的 PBS 溶液洗涤两次, 再用超纯水洗涤一次。

然后加入 90 μ l/孔的 AP 底物(CDP-Star; 得自 Tropix; Cat. No.: MS100RY), 再将板在暗处及 RT 下培养 45 分钟, 随后于 Packard 顶部计数微板闪烁计数器(Top Count Microplate Scintillation Counter)中测量 AP 活性。采用 GraphPad InStat 程序(GraphPad 软件, 美国)、通过线性回归分析计算式 I 化合物的 IC_{50} 值。得到的 IC_{50} 值为 5 nM 至 1 μ M, 特别是 5 nM 至 300 nM。

在裸鼠异体移植模型中的体内活性: 将雌性 BALB/c 裸鼠(8-12 周龄, Novartis Animal Farm, Sisseln, 瑞士)保持在任意饮水和进食的无菌条件下。通过皮下注射肿瘤细胞而使小鼠产生肿瘤(人上皮细胞系 A-431; 美国典型菌种收藏所(ATCC), Rockville, MD, 美国, 目录号 ATCC CRL 1555;

细胞系来自 85 岁的妇女;表皮样瘤细胞系)。在处理开始前,使形成的肿瘤经过至少三次连续移植术。在用 Forene®(Abbott, 瑞士)使动物麻醉的情况下,采用 13-号套管针将肿瘤片段(约 25 mg)经皮下植入动物的左侧腹部。一旦肿瘤的平均体积达到 100 mm^3 , 立即开始用实验化合物进行治疗。每周二次至三次及最后一次治疗后 24 小时,通过测量两个垂直轴的长度来测量肿瘤的生长。按照已公布的方法(见 Evans 等人, Brit. J. Cancer 45, 466-8, 1982) 计算肿瘤体积。抗肿瘤功效被确定为治疗动物肿瘤体积的平均增加除以未治疗动物(对照动物)肿瘤体积的平均增加,再乘以 100,表示为 T/C%。肿瘤消退率(以%表示)是以最小平均肿瘤体积与治疗开始时的平均肿瘤体积相比的形式报告的。实验化合物每天经管饲法施用。

作为细胞系 A-431 的备选细胞系,也可以相同的方式使用其它细胞系,所述细胞系例如:

-MCF-7 乳腺癌细胞系(ATCC No. HTB 22; 也参见 J. Natl. Cancer Inst. (Bethesda) 51, 1409-16, 1973); 和

- DU145 前列腺癌细胞系 DU 145 (ATCC No. HTB 81; 也参见 Cancer Res. 37, 4049-58, 1978)。

根据这些研究,本发明的式 I 化合物显示出尤其是针对对抑制 IGF-IR 酪氨酸激酶有响应的增殖性疾病的治疗功效。

一般而言,本发明也涉及式 I 化合物用于抑制 IGF-IR 酪氨酸激酶的运用。

除了抑制 IGF-IR 酪氨酸激酶外,式 I 化合物还可抑制受体酪氨酸激酶 Flt-3 的酪氨酸激酶活性。因此,式 I 化合物也可用于治疗对 Flt-3 酪氨酸激酶的抑制有响应的增殖性疾病,特别是肿瘤疾病。这种肿瘤疾病包括,例如白血病和脊髓发育不良综合征。Flt-3 基因的异常表达在成人和儿童白血病,包括急性髓细胞白血病(AML)、AML 伴三代血统(trilineage)脊髓发育不良(AML/TMDS)、急性淋巴细胞性白血病(ALL)和脊髓发育不良综合征(MDS)中均已得到证实。因此,式 I 化合物适合于治疗这些疾病,特别是治疗 AML,因为已在约 35%的 AML 患者中发现 Flt-3 受体的突变被活化,并

且预后不良。

使用 Flt-3 细胞质激酶域、由酪氨酸激酶抑制实验可表明式 I 化合物的 Flt-3 抑制活性。该实验按照如下方法进行：

采用杆状病毒供体载体 pFbacG01 (GIBCO)产生重组杆状病毒，该病毒可表达人 Flt-3 胞质内激酶域的氨基酸区域，即氨基酸 563-993。Flt-3 的细胞质域的编码序列通过得自人 c-DNA 库的 PCR(Clontech)放大。通过用 BamH1 和 Hind III 进行消化使放大的 DNA 片段和 pFbacG01 载体相容，以适于连接。这些 DNA 片段的连接生成了杆状病毒供体质粒 Flt-3(1.1)。病毒的产生、蛋白质在 Sf9 细胞中的表达和 GST-稠合蛋白质的纯化按照下述方法进行：

病毒的产生：含有 Flt-3 激酶域的转移载体(pFbacG01-Flt-3)被转染至 DH10Bac 细胞系(GIBCO)，并将细胞固定于选择性的琼脂板上。未在病毒基因组(由细菌负载)中插入融合序列的菌落是蓝色的。挑选出纯白色菌落，并且通过标准质粒纯化方法从细菌中分离出病毒 DNA(杆粒)。然后，用 Cellfectin 试剂将 Sf9 或 Sf21 细胞(美国典型菌种收藏所)转染于盛有病毒 DNA 的 25 cm² 的烧瓶中。

Sf9 细胞中小规模蛋白表达的测量：由转染过的细胞培养基中收集含有病毒的培养基，并用于感染以增加其滴度。由两轮感染后获得的含病毒的培养基用于大规模蛋白质表达。在进行大规模蛋白质表达时，将 5×10⁷ 细胞/板接种于 100 cm² 圆形组织培养板上并用 1 ml 含病毒的培养基(约 5 MOIs)感染。3 天后，从板上刮下细胞并在 500 rpm 下离心 5 分钟。将得自 10 至 20 个 100 cm² 板上的细胞粒重新悬浮于 50 ml 冰冷的溶解缓冲液(25 mM Tris·HCl, pH 7.5, 2 mM EDTA, 1% NP-40, 1 mM DTT, 1 mM PMSF)中。将细胞在冰上搅拌 15 分钟，然后在 5000 rpms 下离心 20 分钟。

GST-标记蛋白质的纯化：将离心后的细胞溶解产物加载于 2 mL 谷胱甘肽-琼脂糖凝胶柱(Pharmacia)上，并用 10 ml 25 mM 的 Tris·HCl, pH 7.5, 2 mM EDTA, 1 mM DTT, 200 mM NaCl 洗涤三次。然后，用 25 mM Tris·HCl, pH 7.5, 10 mM 还原的谷胱甘肽, 100 mM NaCl, 1 mM DTT, 10

%甘油, 将 GST-标记的蛋白质洗脱 10 次(每次 1 mL), 并将其贮存于-70℃下。

酶活性测定: 采用纯化 GST-Flt-3 的酪氨酸蛋白激酶实验在最终体积 30 μ l 下进行, 包含 200 至 1800 ng 的酶蛋白质(取决于比活度)、20 mM Tris·HCl, pH 7.6、3 mM $MnCl_2$ 、3 mM $MgCl_2$ 、1 mM DTT、10 μ M Na_3VO_4 、3 μ g/mL 的聚(Glu, Tyr) 4:1、1 % DMSO、8.0 μ M ATP 和 0.1 μ Ci $[\gamma^{33}P]$ ATP。在抑制剂存在或不存在下对活性进行测定, 即测量来自 $[\gamma^{33}P]$ ATP 的 ^{33}P 在聚(Glu, Tyr)底物中的引入情况。该实验(30 μ L)在 96-孔板上于室温下于下述条件下进行 20 分钟, 并通过加入 20 μ l 125 mM 的 EDTA 使反应终止。随后, 将 40 μ L 反应混合物转移至 Immobilon-PVDF 膜(Millipore, Bedford, MA, 美国)上, 所述膜预先用甲醇浸泡 5 分钟、用水漂洗、然后再用 0.5 % H_3PO_4 浸泡 5 分钟, 并安装于含分离式真空源的真空歧管上。在定位所有样品后, 连接真空, 并用 200 μ L 0.5 % H_3PO_4 漂洗每一个孔。取出膜, 再用 1.0 % H_3PO_4 于摇动器上洗涤四次, 用乙醇洗涤一次。在室温下将膜干燥、将其安装于 Packard Top Count 96-孔框中, 并加入 10 μ L/孔的 Microscint TM (Packard)后对膜进行计数。通过线性回归分析每种化合物在四种浓度(通常 0.01、0.1、1 和 10 μ M)下的百分抑制率(每种浓度测定 2 次)计算 IC_{50} 值。一个单位的蛋白质激酶活性被定义为 37℃下每 mg 蛋白每分钟将 1 nmol 的 $^{33}PATP$ 从 $[\gamma^{33}P]$ ATP 转移至底物蛋白质。

除了上述疾病外, 式 I 化合物还可用于治疗肥胖症, 并且也适用于治疗局部缺血性视网膜病如, 例如糖尿病性视网膜病和早熟性视网膜病(ROP)。通过使用本领域公知的体外或体内实验, 可显示式 I 化合物在这些疾病中的功效。

式 I 化合物也可用于预防或治疗移植物血管疾病, 例如同种异体移植或异种移植血管病变, 例如在移植器官、组织或细胞中, 例如在心脏、肺、联合心肺、肝、肾或胰腺移植(例如胰岛细胞)中的例如移植物血管动脉硬化症或慢性移植物排斥; 或者用于预防或治疗例如由导管插入操作或血管刮除操作如经皮腔内血管成形术、激光治疗或其它可破坏血管内膜或内皮

的完整性的侵入性操作导致的静脉移植物狭窄、血管损伤后的再狭窄和/或血管闭塞。

对于以下提及的多组优选的式 I 化合物,可合理地采用以上提及的一般取代基定义,例如用更具体的定义或者更优选表征的定义代替更一般性的定义。

优选以下式 I 化合物或其盐,其中

n 为 0 至 4,

R_1 为氢、未取代或取代的低级烷基或卤素,

R_2 为被羟基、未取代、单取代或二取代的氨基或被杂环基取代的低级烷基;基团 $R_5-(C=Y)-Z-$, 其中 R_5 为未取代或取代的低级烷基、未取代、单取代或二取代的氨基、杂环基或游离或醚化的羟基, Y 为氧、硫或亚氨基,且 Z 不存在或为低级烷基或氨基-低级烷基;或是基团 R_6 -磺酰基氨基-低级烷基,其中 R_6 为未取代或取代的低级烷基、未取代、单取代或二取代的氨基或任选被低级烷基、低级烷氧基或硝基取代的苯基,条件是:如果 n 为 0, R_1 为氢, R_4 为苄基且 X 为 $-O-$, 则 R_2 不为羧基、低级烷氧基羰基或被羟基取代的低级烷基,

R_3 为低级烷基或低级烷氧基,其中如果 $n > 1$, 则 R_3 取代基可彼此独立地选择,

R_4 为基团 $R_7-CR_8(R_9)-$, 其中 R_7 为环丁基、环戊基、环己基、苯基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡啶基或任选被选自低级烷基和卤素的一个或多个取代基取代的苯基, R_8 和 R_9 各自独立地为氢、低级烷基或卤素,且 X 选自 $-O-$ 、 $-NH-$ 和 $-S-$ 。

更优选以下的式 I 化合物或其盐,其中,

n 为 0,

R_1 为氢、未取代或取代的低级烷基或卤素,

R_2 为被未取代、单取代或二取代的氨基或被杂环基取代的低级烷基;

基团 $R_5-(C=Y)-Z-$, 其中 R_5 为未取代或取代的低级烷基、未取代、单取代或二取代的氨基、杂环基或如果 Z 存在时也可以为游离或醚化的羟基, Y 为氧、硫或亚氨基, Z 不存在或为低级烷基或氨基-低级烷基; 或是基团 R_6 -磺酰基氨基-低级烷基, 其中 R_6 为未取代或取代的低级烷基、未取代、单取代或二取代的氨基或任选被低级烷基、低级烷氧基或硝基取代的苯基,

R_4 为苄基, 且

X 选自 $-O-$ 、 $-NH-$ 和 $-S-$ 。

更优选的还有以下的式 I 化合物或其盐, 其中

n 为 0,

R_1 为氢、未取代或取代的低级烷基或卤素,

R_2 为被取代的杂环基取代的低级烷基; 基团 $R_5-(C=Y)-Z-$, 其中 R_5 为未取代或取代的低级烷基、未取代、单取代或二取代的氨基、杂环基或如 Z 存在时也可以为游离或醚化的羟基, Y 为氧、硫或亚氨基, Z 不存在或为低级烷基或氨基-低级烷基, 条件是: 如果 R_5 为低级烷基则 Z 不存在或为低级烷基, 且如果 R_5 为单取代或二取代的氨基或杂环基, 则 Z 为低级烷基或氨基-低级烷基; 或基团 R_6 -磺酰基氨基-低级烷基, 其中 R_6 为未取代或取代的低级烷基、未取代、单取代或二取代的氨基或任选被低级烷基、低级烷氧基或硝基取代的苯基,

R_4 为苄基, 且

X 选自 $-O-$ 、 $-NH-$ 和 $-S-$ 。

特别优选以下的式 I 化合物或其盐, 其中

n 为 0,

R_1 为氢、未取代或取代的低级烷基或卤素,

R_2 为被氨基、 N -低级烷基氨基、 N,N -二-低级烷基氨基或被未取代杂环基取代的低级烷基; 或基团 $R_5-(C=Y)-Z-$, 其中 R_5 为低级烷基、单取代或二取代的氨基或杂环基, Y 为氧、硫或亚氨基, 并且如果 R_5 为低级烷基

则 Z 为氨基低级烷基, 如果 R₅ 为杂环基或单取代或二取代的氨基则 Z 不存在,

R₄ 为苄基, 且

X 选自 -O-、-NH- 和 -S-。

特别优选的还有以下的式 I 化合物或其盐, 其中

n 为 0,

R₁ 为氢、未取代或取代的低级烷基或卤素,

R₂ 为被未取代、单取代或二取代的氨基或被具有 4 至 8 个环原子和 1 至 3 个杂原子的杂环基取代的低级烷基, 所述杂环基中至少一个杂原子为氮并且杂环基与低级烷基通过氮环原子进行键合; 基团 R₅-(C=Y)-Z-, 其中 R₅ 为低级烷基、未取代、单取代或二取代的氨基、具有 4 至 8 个环原子和 1 至 3 个杂原子的杂环基, 所述杂环基中至少一个杂原子为氮并且杂环基通过氮环原子进行键合、被所述的杂环基或被一个或多个各自独立地选自下述基团取代的低级烷基, 所述基团为氨基、N-低级烷基氨基、N,N-二-低级烷基氨基、N-低级链烷酰基氨基、N,N-二-低级链烷酰基氨基、羟基、低级烷氧基、低级烷氧基-低级烷氧基、低级链烷酰基、低级链烷酰氧基、氰基、硝基、羧基、低级烷氧基羰基、氨基甲酰基、脒基、胍基、脲基、巯基、低级烷硫基和卤素, 或如 Z 存在时 R₅ 也可以为游离或醚化的羟基, Y 为氧、硫或亚氨基, Z 不存在或为低级烷基或氨基-低级烷基; 或基团 R₆-磺酰基氨基-低级烷基, 其中 R₆ 为未取代或取代的低级烷基、未取代、单取代或二取代的氨基或任选被低级烷基、低级烷氧基或硝基取代的苯基,

R₄ 为苄基, 且

X 选自 -O-、-NH- 和 -S-。

非常特别地优选以下式 I 化合物或其盐, 其中:

n 为 0,

R_1 为氢,

R_2 为氨基-低级烷基、N-低级烷基氨基-低级烷基、N,N-二-低级烷基氨基-低级烷基、吗啉基-低级烷基、哌啶基-低级烷基、吡咯烷基-低级烷基、低级烷基-哌嗪基-低级烷基、金刚烷基-氨基-低级烷基、羟基-哌啶基-低级烷基、氮杂环庚烷基-低级烷基、二-低级烷基-吡咯烷基-低级烷基、氮杂环丁烷基-低级烷基、氨基羰基-哌啶基-低级烷基、吡啶基-哌嗪基-低级烷基、硫代吗啉基-低级烷基、二-低级烷基-吗啉基-低级烷基、氨基羰基-吡咯烷基(pyrroldinyl)-低级烷基、低级烷氧基羰基-哌嗪基-低级烷基或苯基-哌嗪基-低级烷基; 基团 $R_5-(C=Y)-Z-$, 其中 R_5 为低级烷基、氨基、N-低级烷基氨基、N,N-二-低级烷基氨基、N-(苯基-低级烷基)-氨基、N-(低级烷基-苯基-低级烷基)-氨基、N-(低级烷氧基-苯基-低级烷基)-氨基、N-(吗啉基-低级烷基)-氨基、N,N-二-低级烷基氨基-低级烷基氨基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、低级烷基-哌嗪基、哌啶基-低级烷基、吗啉基-低级烷基、低级烷基-哌嗪基-低级烷基、低级烷氧基、低级烷氧基-低级烷氧基、低级烷氧基-低级烷基、低级烷氧基-低级烷氧基-低级烷基、N,N-二-低级烷基氨基-低级烷氧基、吗啉基-低级烷氧基或低级烷基-哌嗪基-低级烷氧基, Y 为氧或亚氨基, Z 不存在或为氨基-低级烷基; 或基团 R_6 -磺酰基氨基-低级烷基, 其中 R_6 为低级烷基、低级烷基-苯基、低级烷氧基-苯基、硝基苯基或 N,N-二-低级烷基氨基,

R_4 为苄基, 且

X 为-O-。

非常特别优选的还有以下式 I 化合物或其盐, 其中

n 为 0,

R_1 为氢、低级烷基或卤素,

R_2 为选自下述的基团: 羟基-低级烷基、羧基、低级烷氧基羰基、氨基-低级烷基、N-低级烷基氨基-低级烷基、(四氢吡喃基氨基)-低级烷基、N,N-二-低级烷基氨基-低级烷基、N-低级烷基氨基羰基、N,N-二低级烷基氨基

羰基、胍基-低级烷基、低级烷基-磺酰基氨基-低级烷基、低级烷氧基-苯基-磺酰基氨基-低级烷基、低级烷基-苯基-磺酰基氨基-低级烷基、硝基苯基-磺酰基氨基-低级烷基、N,N-二-低级烷基氨基-磺酰基氨基-低级烷基、低级烷氧基羰基氨基-低级烷基、低级烷氧基-低级烷氧基羰基氨基-低级烷基、脲基-低级烷基、N-低级烷基氨基-羰基氨基-低级烷基、N,N-二-低级烷基氨基羰基氨基-低级烷基、N-(苯基-低级烷基)-氨基-羰基氨基-低级烷基、N-(低级烷基-苯基-低级烷基)-氨基-羰基氨基-低级烷基、N-(低级烷氧基-苯基-低级烷基)-氨基-羰基氨基-低级烷基、N-(吗啉基-低级烷基)-氨基-羰基氨基-低级烷基、N,N-二-低级烷基氨基-低级烷基氨基-羰基氨基-低级烷基、低级烷基羰基氨基-低级烷基、哌啶基-低级烷基羰基氨基-低级烷基、吗啉基-低级烷基羰基氨基-低级烷基、低级烷基-哌嗪基-低级烷基羰基氨基-低级烷基、吗啉基-低级烷基、哌啶基-低级烷基、吡咯烷基-低级烷基、[(羟基-低级烷基)吡咯烷基]-低级烷基、低级烷基-哌嗪基-低级烷基、金刚烷基-氨基-低级烷基、羟基-哌啶基-低级烷基、氮杂环庚烷基-低级烷基、二-低级烷基-吡咯烷基-低级烷基、氮杂环丁烷基-低级烷基、氨基羰基-哌啶基-低级烷基、吡啶基-哌嗪基-低级烷基、硫代吗啉基-低级烷基、二-低级烷基-吗啉基-低级烷基、氨基羰基-吡咯烷基-低级烷基、低级烷氧基羰基-哌嗪基-低级烷基、苯基-哌嗪基-低级烷基、低级烷氧基-低级烷基羰基氨基-低级烷基、低级烷氧基-低级烷氧基-低级烷基羰基氨基-低级烷基、吡咯烷基-羰基氨基-低级烷基、哌啶基-羰基氨基-低级烷基、吗啉基-羰基氨基-低级烷基、低级烷基-哌嗪基-羰基氨基-低级烷基、N,N-二-低级烷基氨基-低级烷氧基羰基氨基-低级烷基、吗啉基-低级烷氧基羰基氨基-低级烷基和低级烷基-哌嗪基-低级烷氧基羰基氨基-低级烷基，条件是：如果 R_1 为氢，则 R_2 不为羟基-低级烷基、羧基或低级烷氧基羰基，

R_1 为苄基，且

X 为 -O-。

最优选以下的式 I 化合物或其盐，其中：

n 为 0,

R₁ 为氢,

R₂ 为选自下述的基团: 氨基-低级烷基、N-低级烷基氨基-低级烷基、N,N-二-低级烷基氨基-低级烷基、N-低级烷基氨基羰基、N,N-二-低级烷基氨基羰基、胍基-低级烷基、低级烷基-磺酰基氨基-低级烷基、低级烷氧基-苯基-磺酰基氨基-低级烷基、低级烷基-苯基-磺酰基氨基-低级烷基、硝基苯基-磺酰基氨基-低级烷基、N,N-二-低级烷基氨基-磺酰基氨基-低级烷基、低级烷氧基羰基氨基-低级烷基、低级烷氧基-低级烷氧基羰基氨基-低级烷基、脲基-低级烷基、N-低级烷基氨基-羰基氨基-低级烷基、N,N-二-低级烷基氨基羰基氨基-低级烷基、N-(苯基-低级烷基)-氨基-羰基氨基-低级烷基、N-(低级烷基-苯基-低级烷基)-氨基-羰基氨基-低级烷基、N-(低级烷氧基-苯基-低级烷基)-氨基-羰基氨基-低级烷基、N-(吗啉基-低级烷基)-氨基-羰基氨基-低级烷基、N,N-二-低级烷基氨基-低级烷基氨基-羰基氨基-低级烷基、低级烷基羰基氨基-低级烷基、哌啶基-低级烷基羰基氨基-低级烷基、吗啉基-低级烷基羰基氨基-低级烷基、低级烷基-哌嗪基-低级烷基羰基氨基-低级烷基、吗啉基-低级烷基、哌啶基-低级烷基、吡咯烷基-低级烷基、低级烷基-哌嗪基-低级烷基、金刚烷基-氨基-低级烷基、羟基-哌啶基-低级烷基、氮杂环庚烷基-低级烷基、二-低级烷基-吡咯烷基-低级烷基、氮杂环丁烷基-低级烷基、氨基羰基-哌啶基-低级烷基、吡啶基-哌嗪基-低级烷基、硫代吗啉基-低级烷基、二-低级烷基-吗啉基-低级烷基、氨基羰基-吡咯烷基-低级烷基、低级烷氧基羰基-哌嗪基-低级烷基、苯基-哌嗪基-低级烷基、低级烷氧基-低级烷基羰基氨基-低级烷基、低级烷氧基-低级烷氧基-低级烷基羰基氨基-低级烷基、吡咯烷基-羰基氨基-低级烷基、哌啶基-羰基氨基-低级烷基、吗啉基-羰基氨基-低级烷基、低级烷基哌嗪基-羰基氨基-低级烷基、N,N-二-低级烷基氨基-低级烷氧基羰基氨基-低级烷基、吗啉基-低级烷氧基羰基氨基-低级烷基和低级烷基-哌嗪基-低级烷氧基羰基氨基-低级烷基,

R₄ 为苄基, 且

X 为-O-。

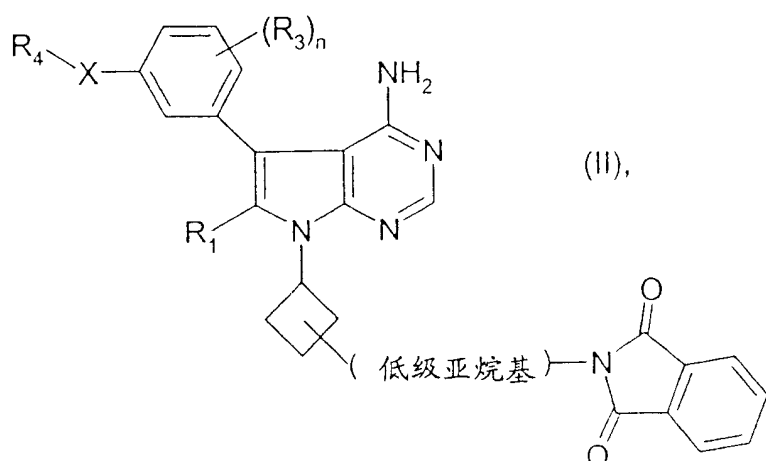
特别优选的还有其中 R_2 在环丁烷环的 3-位上的式 I 化合物。

非常优选的有下述实施例中提及的式 I 化合物或其盐，特别是其可药用盐。

特别优选的化合物还包括所有在上述“截留 ELISA”实验中获得的 IC_{50} 值低于 300 nM、最优选 IC_{50} 值低于 100 nM 的化合物。

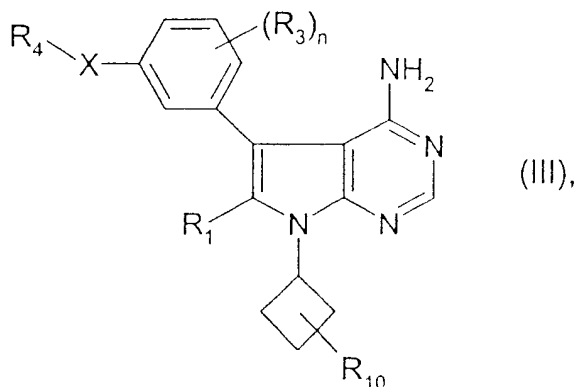
虽然此前未描述制备式 I 化合物的方法，但式 I 化合物或其盐可按照本身已知的方法制备(参见 WO 97/28161)，具体制备方法是：

a) 为制备其中 R_2 为被氨基取代的低级烷基的式 I 化合物，使式 II 的化合物与肼反应，



其中 n 、 R_1 、 R_3 、 R_4 和 X 具有式 I 化合物中所定义的含义；

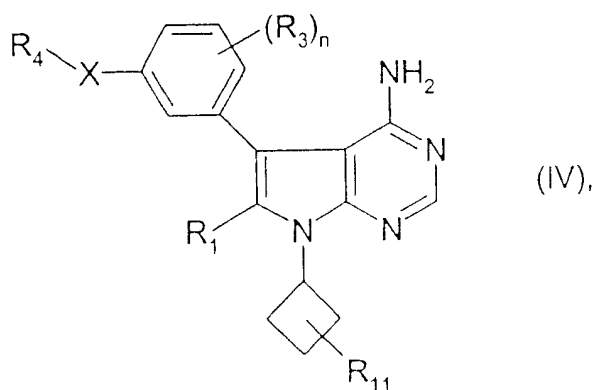
b) 为制备其中 R_2 为基团 $R_5-(C=Y)-Z-$ ，其中 R_5 为未取代、单取代或二取代的氨基， Y 为氧并且 Z 不存在或为低级烷基的式 I 化合物，使式 III 化合物与其中 R_5 为未取代、单取代或二取代的氨基的式 R_5-H 的化合物反应，



其中, R_{10} 为基团 $\text{HO}-(\text{C}=\text{O})-\text{Z}-$, 其中 Z 不存在或为低级烷基, 并且 n 、 R_1 、 R_3 、 R_4 和 X 具有式 I 化合物中所定义的含义;

c) 为制备其中 R_2 为被单取代或二取代的氨基取代的低级烷基的式 I 化合物, 使其中 R_2 为基团 $R_5-(\text{C}=\text{Y})-\text{Z}-$, 其中 R_5 为单取代或二取代的氨基, Y 为氧且 Z 不存在或为低级烷基的式 I 化合物与氯化铝锂反应;

d) 为制备其中 R_2 为被单取代或二取代的氨基或被杂环基取代的低级烷基, 所述杂环基包含至少一个氮环原子从而使杂环基经氮环原子与低级烷基键合的式 I 化合物, 使式 IV 的化合物



其中 R_{11} 为被 4-甲基苯基磺酰基氧基取代的低级烷基且 n 、 R_1 、 R_3 、 R_4 和 X 具有式 I 化合物中所定义的含义,

与式 $R_{17}-\text{H}$ 的化合物反应, 其中 R_{17} 为单取代或二取代的氨基或含有至少一个氮环原子的杂环基, 其中杂环基经氮环原子连接至 $R_{17}-\text{H}$ 的氢原子上;

e) 为制备式 I 化合物, 其中 R_2 为基团 R_6 -磺酰基氨基-低级烷基, 其中 R_6 具有如以上式 I 化合物中所定义的含义, 使其中 R_2 为氨基-低级烷基的式 I 化合物与 R_6 -磺酰卤反应;

f) 为制备其中 R_2 为基团 $R_5-(\text{C}=\text{Y})-\text{Z}-$, 其中 R_5 为游离或醚化的羟基, Y 为氧并且 Z 为氨基-低级烷基的式 I 化合物, 使其中 R_2 为氨基-低级烷基的式 I 化合物与其中 R_5 为游离或醚化的羟基的式 $R_5-(\text{C}=\text{O})$ -卤素的化合物反应;

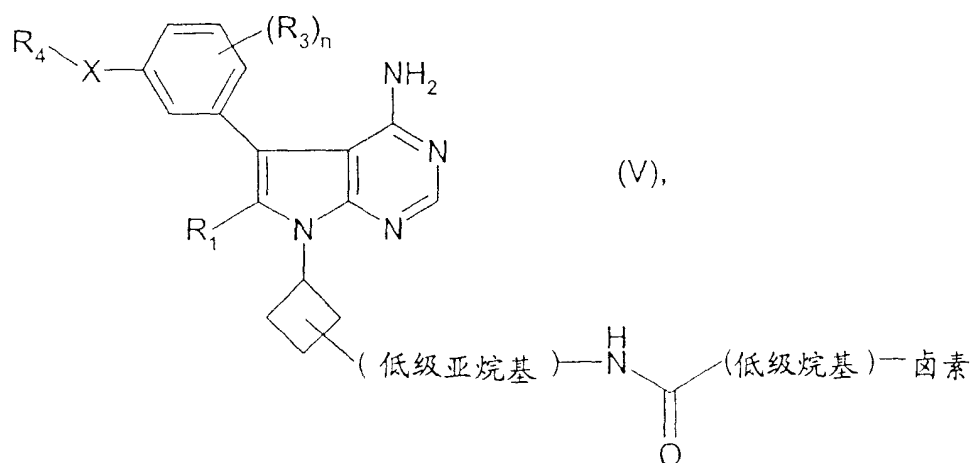
g) 为制备其中 R_2 为基团 $R_5-(\text{C}=\text{Y})-\text{Z}-$, 其中 R_5 为未取代或单取代的

氨基, Y 为氧或硫且 Z 为氨基-低级烷基的式 I 化合物, 使其中 R_2 为氨基-低级烷基的式 I 化合物与式 $R_{12}-N=C=Y$ 的化合物反应, 其中 Y 为氧或硫, 基团 $R_{12}-NH$ -对应于未取代或单取代的氨基 R_5 ;

h) 为制备其中 R_2 为基团 $R_5-(C=Y)-Z-$, 其中, R_5 为未取代、单取代或二取代的氨基或杂环基, 所述杂环基含有至少一个氮环原子从而使杂环基通过氮环原子键合, Y 为氧且 Z 为氨基-低级烷基的式 I 化合物, 使其中 R_2 为基团 $R_5-(C=Y)-Z-$, 其中 R_5 为咪唑-1-基, Y 为氧且 Z 为氨基-低级烷基的式 I 化合物与式 R_5-H 的化合物反应, 其中 R_5 为未取代、单取代或二取代的氨基或含有至少一个氮环原子的杂环基;

i) 为制备其中 R_2 为基团 $R_5-(C=Y)-Z-$, 其中 R_5 为未取代或取代的低级烷基, Y 为氧且 Z 为氨基-低级烷基的式 I 化合物, 使其中 R_2 为氨基-低级烷基的式 I 化合物与其中 R_5 为未取代或取代的低级烷基的式 $R_5-(C=O)$ -卤素的化合物反应;

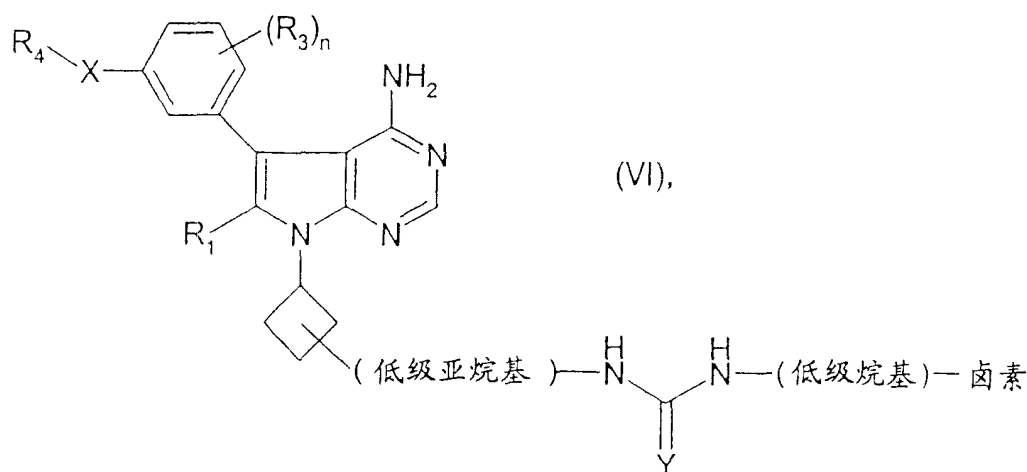
j) 为制备其中 R_2 为基团 $R_5-(C=Y)-Z-$, 其中 R_5 为被杂环基取代的低级烷基, 所述杂环基含有至少一个氮环原子从而使杂环基经氮环原子与低级烷基键合, Y 为氧且 Z 为氨基-低级烷基的式 I 化合物, 使式 V 的化合物



其中, n 、 R_1 、 R_3 、 R_4 和 X 具有式 I 化合物所定义的含义, 与式 $R_{18}-H$ 的化合物反应, 其中 R_{18} 为含有至少一个氮环原子的杂环基, 其中杂环基经氮环原子连接至 $R_{18}-H$ 的氢原子上;

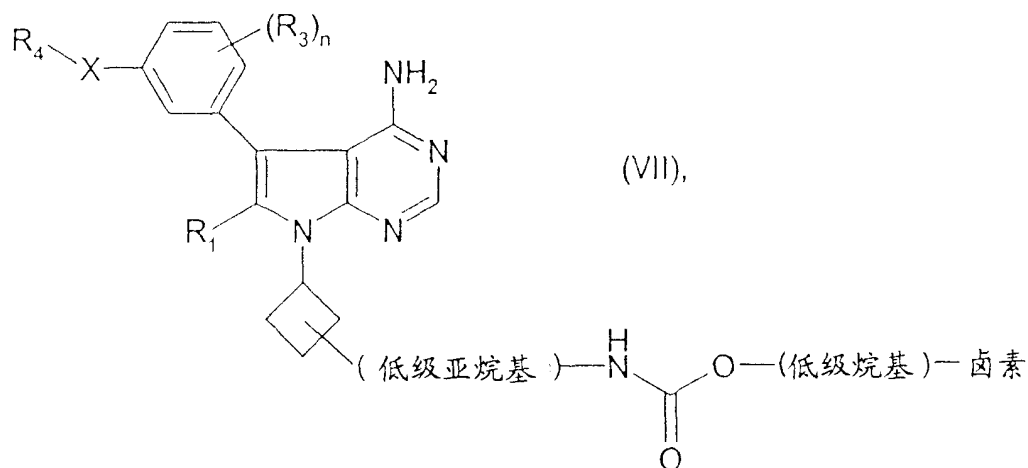
k) 为制备其中 R_2 为基团 $R_5-(C=Y)-Z-$, 其中 R_5 为低级烷基氨基, 其中

低级烷基部分被未取代、单取代或二取代的氨基或被杂环基取代,所述杂环基含有至少一个氮环原子从而使杂环基通过氮环原子与低级烷基部分键合,Y为氧或硫且Z为氨基-低级烷基的式I化合物,使式VI的化合物



其中Y为氧或硫且n、R₁、R₃、R₄和X具有式I化合物中所定义的含义,与式R₁₃-H的化合物反应,其中R₁₃为未取代、单取代或二取代的氨基或含有至少一个氮环原子的杂环基,其中杂环基经氮环原子连接至R₁₃-H的氢原子上;

1) 为制备其中R₂为基团R₅-(C=Y)-Z-,其中R₅为被未取代、单取代或二取代的氨基或被杂环基取代的低级烷氧基,所述杂环基含有至少一个氮环原子从而使杂环基通过氮环原子与低级烷氧基的低级烷基部分键合,Y为氧且Z为氨基-低级烷基的式I化合物,使式VII的化合物

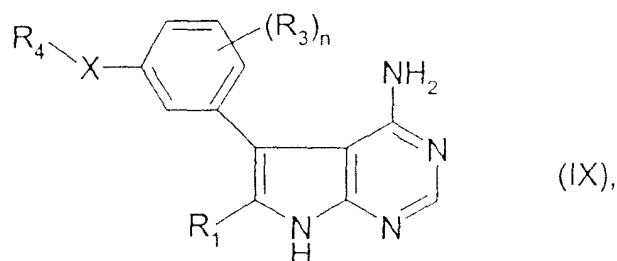


其中 n 、 R_1 、 R_3 、 R_4 和 X 具有式 I 化合物中所定义的含义，
与式 $R_{14}-H$ 的化合物反应，其中 R_{14} 为未取代、单取代或二取代的氨基或含有至少一个氮环原子的杂环基，其中杂环基经氮环原子连接至 $R_{14}-H$ 的氢原子上；

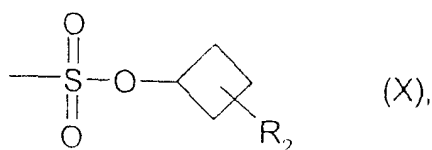
m) 为制备其中 R_1 为卤素的式 I 化合物，使其中 R_1 为氢的式 I 化合物与 N-卤代琥珀酰亚胺反应；

n) 为制备其中 R_1 为低级烷基的式 I 化合物，使其中 R_1 为卤素的式 I 化合物与四(低级烷基)锡反应；

o) 为制备式 I 化合物，使式 IX 的化合物



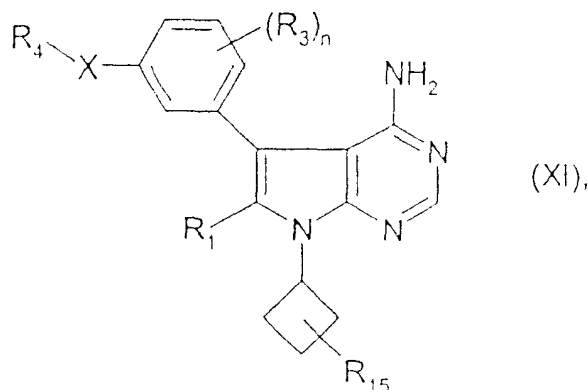
其中 n 、 R_1 、 R_3 、 R_4 和 X 具有式 I 化合物中所定义的含义，
与式 X 的化合物反应，



其中 R_2 具有式 I 化合物中所定义的含义；

p) 为制备其中 R_2 为被羟基取代的低级烷基，其中羟基连接至伯碳原子上的式 I 化合物，使其中 R_2 为基团 $R_5-(C=Y)-Z-$ ，其中 R_5 为醚化羟基， Y 为氧且 Z 不存在或为 C_1-C_6 烷基的式 I 化合物与氢化铝锂反应；

q) 为制备其中 R_2 为被羟基取代的低级烷基，其中羟基连接至仲或叔碳原子上的式 I 化合物，使式 XI 的化合物



其中 R_{15} 为基团 $R_{16}-(C=O)-Q-$, 其中 R_{16} 为氢或 C_1-C_5 烷基且 Q 不存在或为 C_1-C_5 烷基,

与式 C_1-C_6 烷基-Mg-卤化物的格氏试剂反应;

其中在必要时使存在于方法 a) 至 q) 的起始化合物中且不参与反应的官能团以被保护的形式存在, 并将存在的保护基团除去; 其中所述的起始化合物也可以以盐形式存在, 条件是: 存在成盐基团且盐形式的反应是可行的;

并且, 如果需要的话, 可将所获得的式 I 化合物转化成另一种式 I 化合物, 将式 I 的游离化合物转化成盐, 将所获得的式 I 化合物的盐转化成游离化合物或另一种盐, 和/或将式 I 化合物的异构体混合物分离成单一的异构体。

不同方法描述:

有关方法 a):

式 II 化合物和如胍一水合物形式的胍之间的反应优选在适宜的惰性溶剂, 特别是醇, 例如低级醇如乙醇中、在惰性气体, 例如氩气环境下、优选在室温(RT)下进行。使用过量的胍, 优选使用与式 II 化合物相比约 15 当量的胍。

有关方法 b):

式 III 化合物和其中 R_5 为未取代、单取代或二取代的氨基的式 R_5-H 化合物之间的反应优选在 O-(1,2-二氢-2-氧代-1-吡啶基)-1,1,3,3-四甲基四氟硼酸脲盐和二异丙基乙胺存在下、在适宜的惰性溶剂如例如 N,N-二甲基甲酰胺中、优选在 RT 下进行。

有关方法 c):

式 I 化合物(其中 R_2 为基团 $R_5-(C=Y)-Z-$, 其中 R_5 为单取代或二取代的氨基, Y 为氧且 Z 不存在或为低级烷基)和氢化铝锂之间的反应优选在适宜的惰性溶剂如例如无水四氢呋喃(THF)中、优选在 0°C 至 RT 的温度下、最优选缓慢地将反应混合物在约 14 小时内从 0°C 升温至 RT 的条件下进行。

有关方法 d):

式 IV 化合物和式 $R_{17}-H$ 化合物之间的反应优选在 RT 下进行。如果在反应温度下式 $R_{17}-H$ 化合物为液体形式, 且式 IV 化合物可溶于其中, 则无需另加溶剂。

有关方法 e):

其中 R_2 为氨基-低级烷基的式 I 化合物与 R_6 -磺酰卤(其中 R_6 如上述对式 I 所定义)优选在三乙胺存在下、在适宜的惰性溶剂如例如二氯甲烷中、在惰性环境如氩气环境下、优选在约 0°C 下进行。在 R_6 -磺酰卤中, 卤化物优选为氯化物。

有关方法 f):

其中 R_2 为氨基-低级烷基的式 I 化合物和式 $R_5-(C=O)$ -卤素化合物(其中 R_5 为游离或醚化的羟基且卤素优选为氯)之间的反应优选在三乙胺存在下、在适宜的惰性溶剂如例如二氯甲烷中、优选在 RT 下进行。

有关方法 g):

其中 R_2 为氨基-低级烷基的式 I 化合物和式 $R_{12}-N=C=Y$ 的化合物之间的反应优选在适宜的惰性溶剂如例如乙腈中、优选在 RT 下进行。

有关方法 h):

式 I 化合物(其中的 R_2 为基团 $R_5-(C=Y)-Z-$, 其中 R_5 为咪唑-1-基, Y 为氧且 Z 为氨基-低级烷基)和式 R_5-H 化合物(其中 R_5 为未取代、单取代或二取代的氨基, 或含有至少一个氮环原子的杂环基)之间的反应优选在三乙胺存在下、在适宜的惰性溶剂如例如乙腈中、并且在惰性气氛氮气环境下、优选在 RT 下进行。

有关方法 i):

其中 R_2 为氨基-低级烷基的式 I 化合物和式 $R_5-(C=O)-$ 卤素化合物(其中 R_5 为未取代或取代的低级烷基且卤素优选为氯)之间的反应优选在适宜的惰性溶剂如例如 N,N-二甲基甲酰胺中、优选在 RT 下进行。

有关方法 j):

式 V 化合物和式 $R_{18}-H$ 化合物之间的反应优选在适宜的惰性溶剂, 特别是醇, 例如低级醇如乙醇中、优选在所使用溶剂的回流温度下进行。式 V 化合物中, 卤素优选为氯。

有关方法 k):

式 VI 化合物和式 R_3-H 化合物之间的反应优选在适宜的惰性溶剂, 特别是醇, 例如低级醇如乙醇中、优选在所使用溶剂的回流温度下进行。式 VI 化合物中, 卤素优选为氯或溴。

有关方法 l):

式 VII 化合物和式 $R_{14}-H$ 化合物之间的反应优选在适宜的惰性溶剂如例如乙腈中、优选在所使用溶剂的回流温度下进行。式 VII 化合物中，卤素优选为溴。

有关方法 m):

其中 R_1 为氢的式 I 化合物和 N-卤代琥珀酰亚胺之间的反应优选在适宜的惰性溶剂如例如 N,N-二甲基甲酰胺中、并且在惰性气氛如氩气氛下、优选在 RT 下于暗处进行。N-卤代琥珀酰亚胺优选为 N-溴代琥珀酰亚胺。

有关方法 n):

其中 R_1 为卤素的式 I 化合物和四(低级烷基)锡之间的反应优选在四三苯基磷钨存在下、在适宜的惰性溶剂如例如 N,N-二甲基甲酰胺中、并且在惰性气氛如氩气氛下、优选在高温下如在约 100°C 下进行。

有关方法 o):

式 IX 化合物和式 X 化合物之间的反应优选在适宜的碱如碳酸钾存在下、和在 18-冠-6-醚存在下、在适宜的惰性溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺中、优选在高温如约 80°C 下进行。

有关方法 p):

式 I 化合物(其中 R_2 为基团 $R_5-(C=Y)-Z-$ ，其中 R_5 为醚化羟基，Y 为氧且 Z 不存在或为 C_1-C_6 烷基)和氢化铝锂之间的反应优选在适宜的惰性溶剂如例如在 THF 中、优选在约 0°C 下进行。

有关方法 q):

式 XI 化合物和式 C_1-C_6 烷基-Mg-卤化物的格氏试剂之间的反应在现有技术中公知的条件，例如在 RT 下和采用乙醚作为溶剂的条件下进行。

其它加工步骤

在其它加工步骤中,如所希望进行的,不应参与反应的原料化合物的官能团可以以未保护的形式存在或可以例如被一个或多个保护基保护。此后,按照公知方法之一将保护基团全部或部分除去。

保护基以及引入和除去保护基的方式例如在下述文献中述及:“Protective Groups in Organic Chemistry”, Plenum Press, 伦敦, 纽约 1973, 和“Methoden der organischen Chemie”, Houben-Weyl, 第4版, 15/1, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1974 以及 Theodora W. Greene, “Protective Groups in Organic Synthesis”, John Wiley & Sons, 纽约, 1981。保护基的特征在于: 它们例如通过溶剂解、还原、光解或在生理条件下易于除去, 即不会发生不想要的副反应。

然而, 式 I 的终产物也可包含那些在用于制备式 I 的其它终产物的原料中也可用作保护基的取代基。因此, 除非另有说明, 在本发明范围内, 只有那些不构成特需式 I 终产物成分的易于除去的基团才被称为“保护基”。

式 I 化合物可转化成相应的 N-氧化物。该反应采用适宜的氧化剂, 优选过氧化物如间氯过苯甲酸、在适宜的溶剂如卤代烃, 通常为氯仿或二氯甲烷中, 或在低级链烷羧酸, 通常为乙酸中、优选在 0°C 至反应混合物沸腾温度之间的温度, 特别是在约 RT 下进行。

一般工艺条件

所有在此所述的工艺步骤均可在公知反应条件下进行, 优选在那些特别提及的条件下进行, 在溶剂或稀释剂不存在或通常是它们存在下进行, 优选这些溶剂或稀释剂对所采用的试剂是惰性的并能够溶解它们; 反应在催化剂、缩合剂或中和剂, 例如离子交换剂, 通常是例如 H⁺型的阳离子交换剂存在或不存在下进行, 这取决于在低温、常温或高温下, 例如在-100°C 至约 190°C, 优选在约-80°C 至约 150°C, 例如在-80 至-60°C、RT、-20 至 40°C 或在所采用溶剂的沸点下、在大气压下或在密封容器中, 必要时在压力下和/或在惰性气氛如氩或氮气气氛下反应的类型和/或试剂。

本发明还涉及以下加工过程的实施方案：由在任何阶段作为中间体获得的化合物开始加工过程并实施缺少的步骤，或者在任何阶段停止反应，或者在反应条件下形成原料，或者采用反应性衍生物或盐形式的原料，或者制备借助于本发明的方法在这些加工条件下可获得的化合物，并进一步就地加工所述化合物。在优选的实施方案中，使用那些可产生上述优选化合物的原料开始反应。

在优选的实施方案中，式 I 化合物（或其 N-氧化物）是按照实施例定义的加工方法和加工步骤制备的。

式 I 化合物（或其 N-氧化物），包括它们的盐，也可以以水合物的形式获得，或者它们的结晶可包含例如用于结晶的溶剂（以溶剂化物存在）。

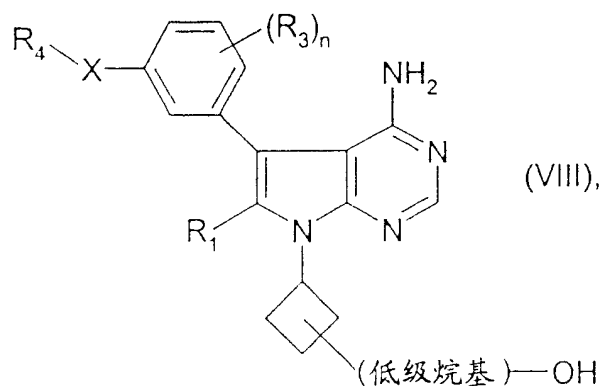
原料

新的原料和/或中间体以及其制备方法同样也是本发明的主题。在优选的实施方案中，使用了这种原料并对反应条件进行选择以便能够获得优选的化合物。

在上述方法 a) 至 q) 中所使用的原料是已知的，能够按照已知的方法制备（也参见 WO 97/28161）或市售可得；特别地，它们可采用实施例所述的方法制备。

在制备原料时，必要时应对不参与反应的已存在的官能团应进行保护。优选的保护基、它们的引入和除去方法如上所述或在实施例中描述。对于各种原料和中间体而言，其盐也可用于反应中，只要存在成盐基团且可能用盐进行反应。只要合理且是可行的，在本文中使用的术语“原料”也包括它们的盐。

式 II 化合物例如可通过使式 VIII 化合物



其中 n 、 R_1 、 R_3 、 R_4 和 X 具有式 I 化合物中所定义的含义，与邻苯二甲酰亚胺反应，该反应在三苯基膦和重氮二羧酸二乙酯存在下、在惰性溶剂例如无水四氢呋喃中、并且在惰性气氛如氩气氛下、优选在 RT 下进行。

式 VIII 化合物可按照加工方法 p) 或 q) 获得。

式 I 化合物（其中 R_2 为基团 $R_5-(C=Y)-Z-$ ，其中 R_5 为单取代或二取代的氨基， Y 为氧且 Z 不存在或为低级烷基）可按照加工方法 b) 获得。

式 IV 化合物可例如通过使式 VIII 化合物与对甲苯磺酰卤，优选对甲苯磺酰氯、在惰性溶剂例如吡啶、优选在 -20°C 下反应获得。

式 I 化合物（其中 R_2 为氨基-低级烷基）可按照加工方法 a) 获得。

式 I 化合物（其中 R_2 为基团 $R_5-(C=Y)-Z-$ ，其中 R_5 为咪唑-1-基， Y 为氧且 Z 为氨基-低级烷基）可例如通过使式 I 化合物（其中 R_2 为氨基-低级烷基）与 1,1-羰基二咪唑在三乙胺存在下、在惰性溶剂例如乙腈中、并且在惰性气氛如氩气氛下、优选在 RT 下进行反应而获得。

式 V 化合物可例如通过使式 I 化合物（其中 R_2 为氨基-低级烷基）与卤素-低级烷基碳酰卤，优选氯-低级烷基碳酰氯，在三乙胺存在下、在惰性溶剂例如乙腈中、优选在 RT 下进行反应而制得。

式 VI 化合物可例如通过使式 I 化合物（其中 R_2 为氨基-低级烷基）与式卤素-低级烷基 $N=C=Y$ 化合物（其中 Y 为氧或硫，卤素优选氯和溴）在惰性溶剂例如乙腈中、优选在 RT 下进行反应而获得。

式 VII 化合物可例如通过使式 I 化合物（其中 R_2 为氨基-低级烷基）

与卤代甲酸卤代-低级烷基酯, 优选氯代甲酸溴代低级烷基酯, 在三乙胺存在下、在惰性溶剂例如二氯甲烷中、优选在 RT 下进行反应而制得。

其余的原料是已知的, 能够按照已知方法制备或者市售可得; 或特别地, 它们可采用在实施例中所述的方法制备。

药物组合物、方法、用途和联合应用

本发明也涉及包含式 I 化合物、或其可药用盐作为活性成分的药物组合物, 该药物组合物特别地可用于治疗以上所提及的疾病。

本发明也涉及可在体内转化成式 I 化合物本身的式 I 化合物的前药。因此, 只要提及式 I 化合物就均应被适宜和方便地视为也包括相应的式 I 化合物的前药。

特别优选的是用于肠内(如经鼻、经口、经直肠或特别是口服)施用和胃肠外(如静脉内、肌肉内或皮下)施用于温血动物, 特别是人类的组合物。组合物可仅包含活性成分, 或优选还包含可药用载体。活性成分的剂量取决于所治疗的疾病以及人种、年龄、重量和个体条件, 个体的药理学数据以及施用方式。

本发明还涉及式 I 化合物或其可药用盐本身或其药物组合物形式在预防或特别是治疗人或动物的方法中的用途; 涉及其制备方法(特别是用于治疗肿瘤的组合物形式的制备方法); 以及涉及治疗上述疾病、主要是肿瘤疾病、特别是那些以上提及的疾病的方法。

本发明还涉及式 I 化合物或其可药用盐用于制备药物组合物的方法和用途, 所述组合物包含式 I 化合物或其可药用盐作为活性组分(活性成分)。

必要时, 所述药物组合物还可包含其它活性组分如其它化疗药物, 和/或可与公知的治疗方法例如施用激素药物或放疗进行联合治疗。

优选适合施用于温血动物, 特别是患有对抑制 IGF-IR 酪氨酸激酶有响应或对抑制 IGF-IR 依赖型细胞增殖有响应的疾病特别是肿瘤性疾病的人或商业上有用的哺乳动物的药物组合物, 其包含抑制 IGF-IR 酪氨酸激酶或抑制 IGF-IR-依赖型细胞增殖有效量的式 I 化合物或其可药用盐, 以及

至少一种可药用载体。

同样,优选用于对温血动物,特别是需要进行治疗,特别是患有这种疾病的人或商业上有用的哺乳动物的肿瘤性或其它增殖性疾病进行预防或特别是治疗的药物组合物,其包含对所述疾病具有预防或治疗活性量的式 I 化合物或其可药用盐等作为活性成分。

药物组合物包含约 1%至约 95%的活性成分,优选实施方案中的单剂量给药形式包含约 20%至约 90%的活性成分,而优选实施方案中的非单剂量型的形式包含约 5%至约 20%的活性成分。单位剂量形式为例如包衣和未包衣片剂、安瓿剂、小瓶剂、栓剂或胶囊。胶囊的实例包含约 0.05 g 至约 1.0 g 的活性物质。

本发明的药物组合物以本身公知的方法、例如通过常规的混合、制粒、包衣、溶解或冷冻干燥步骤而制得。

本发明还涉及治疗上述其中一种病理状况的步骤或方法,所述病理状况特别是对抑制 IGF-IP 酪氨酸激酶或 IGF-IR-依赖型细胞增殖有响应的疾病,特别是相应的肿瘤性疾病。式 I 化合物或其可药用盐可以就此或以药物组合物形式预防性或治疗性地、优选以对所述疾病有效量施用于需要这种治疗的温血动物,例如人类,特别地使用化合物的药物组合物形式。对于体重约 70 kg 的个体,所施用的日剂量为约 0.1 g 至约 5 g、优选约 0.5 g 至约 2 g 的本发明化合物。

本发明具体地涉及式 I 化合物或其可药用盐,特别是被称为优选的式 I 化合物或其可药用盐自身,或它们与至少一种可药用载体组成的药物组合物的形式用于治疗 and 预防一种或多种上述疾病的用途,所述疾病优选与抑制 IGF-IR 酪氨酸激酶有关或抑制 IFG-IR-依赖型细胞增殖有关,特别是肿瘤性疾病,特别地如果所述疾病与抑制 IGF-IR 酪氨酸激酶有关或抑制 IFG-IR-依赖性细胞有关。

本发明也涉及式 I 化合物或其可药用盐,特别是被称为优选的化合物或其可药用盐在制备用于治疗 and 预防上述一种或多种疾病,特别是肿瘤性疾病,尤其是对抑制 IGF-IR 酪氨酸激酶有响应或对抑制 IFG-IR-依赖型细

胞增殖有响应的疾病的药物组合物中的用途。

式 I 化合物也可有利地用于与其它抗增殖剂联合使用。这种抗增殖剂包括但不限于芳香化酶抑制剂、抗雌激素化合物、拓扑异构酶 I 抑制剂、拓扑异构酶 II 抑制剂、微管活性剂、烷化剂、组蛋白去乙酰酶抑制剂、法呢基转移酶抑制剂、COX-2 抑制剂、MMP 抑制剂、mTOR 抑制剂、抗肿瘤抗代谢药物、铂化合物、降低蛋白激酶活性的化合物以及抗血管生成化合物、促性腺激素释放因子激动剂、抗雄激素化合物、大麻酰胺 (bengamides)、双膦酸类药物和曲妥珠 (重组 DNA 人单克隆抗体)。

这里所使用的术语“芳香化酶抑制剂”是指那些可抑制雌激素产生的化合物,即可抑制分别将底物雄甾二酮和睾酮转化成雌酮和雌二醇的化合物。该术语包括但不限于甾类化合物,特别是依西美坦和福美坦 (formestane),尤其是非甾类化合物,特别是氨鲁米特、伏罗唑、法草唑、阿那曲唑,更特别的是来曲唑。依西美坦可以例如以其市售形式,例如以商标为 AROMASIN™的形式施用。福美坦可以例如以其市售形式,例如以商标为 LENTARON™的形式施用。法草唑可以例如以其市售形式,例如以商标为 AFEMA™的形式施用。阿那曲唑可以例如以其市售形式,例如以商标为 ARIMIDEX™的形式施用。来曲唑可以例如以其市售形式,例如以商标为 FEMARA™或 FEMAR™的形式施用。氨鲁米特可以例如以其市售形式,例如以商标 ORIMETEN™的形式施用。

本发明的包含抗肿瘤剂芳香酶抑制剂的组合尤其可用于治疗激素受体阳性的乳腺肿瘤。

这里使用的术语“抗雌激素化合物”涉及可在雌激素受体水平对抗雌激素作用的化合物。该术语包括但不限于他莫昔芬、氟维司群 (fulvestrant)、拉洛昔芬 (raloxifene) 和拉洛昔芬盐酸盐。他莫昔芬可以例如以其市售形式,例如以商标为 NOLVADEX™的形式施用。拉洛昔芬盐酸盐可以例如以其市售形式,例如以商标为 EVISTA™的形式施用。氟维司群可按照如 US 4,659,516 所述方法配制,或者其可以例如以其市售形式,例如以商标为 FASLODEX™的形式施用。

这里使用的术语“拓扑异构酶 I 抑制剂”包括但不限于拓扑替康 (topotecan)、伊立替康(irinotecan)、9-硝基喜树碱和大分子喜树碱衍合物 PNU-166148 (WO99/17804 中的化合物 A1)。伊立替康可以例如以其市售形式, 例如以商标为 CAMPTOSAR™的形式施用。拓扑替康可以例如以其市售形式, 例如以商标为 HYCAMTIN™的形式施用。

这里使用的术语“拓扑异构酶 II 抑制剂”包括但不限于 anthracyclines 多柔比星 (包括脂质体制剂, 如 CAELYX™)、表柔比星、依达比星和蒽莫柔比星、anthraquinone 米托蒽醌和洛索蒽醌 (losoxantrone) 以及鬼臼毒素依托泊苷和替尼泊苷。依托泊苷可以例如以其市售形式, 例如以商标为 ETOPOPHOS™的形式施用。替尼泊苷可以例如以其市售形式, 例如以商标为 VM 26-BRISTOL™的形式施用。多柔比星可以例如以其市售形式, 例如以商标为 ADRIBLASTIN™的形式施用。表柔比星可以例如以其市售形式, 例如以商标为 FARMORUBICIN™的形式施用。依达比星可以例如以其市售形式, 例如以商标为 ZAVEDOS™的形式施用。米托蒽醌可以例如以其市售形式, 例如以商标为 NOVANTRON™的形式施用。

这里使用的术语“微管活性剂”涉及微管稳定和微管去稳定剂, 包括但不限于紫杉烷类的紫杉醇和多西他赛 (docetaxel); 长春花属生物碱, 例如长春碱, 特别是硫酸长春碱, 长春新碱特别是硫酸长春新碱以及长春瑞滨 (vinorelbine)、discodermolide 和 epothilones, 如 epothilone B 和 D。多西他赛可以例如以其市售形式, 例如以商标为 TAXOTERE™的形式施用。硫酸长春碱可以例如以其市售形式, 例如以商标为 VINBLASTIN R. P.™的形式施用。硫酸长春新碱可以例如以其市售形式, 例如以商标为 FARMISTIN™的形式施用。Discodermolide 可例如按照 US 5,010,099 所述方法获得。

这里使用的术语“烷化剂”包括但不限于环磷酰胺、异环磷酰胺和美法仑。环磷酰胺可以例如以其市售形式, 例如以商标为 CYCLOSTIN™的形式施用。异环磷酰胺可以例如以其市售形式, 例如以商标为 HOLOXAN™的形式施用。

术语“组蛋白脱乙酰酶抑制剂”涉及可抑制组蛋白脱乙酰酶并具有抗增殖活性的化合物。

术语“法呢基转移酶抑制剂”涉及可抑制法呢基转移酶并具有抗增殖活性的化合物。

术语“COX-2 抑制剂”涉及可抑制环加氧酶 2 型酶 (COX-2) 并具有抗增生活性的化合物, 如塞内昔布 (celecoxib, Celebrex[®]) 和 rofecoxib (Vioxx[®])。

术语“MMP 抑制剂”涉及可抑制基质金属蛋白酶 (MMP) 并具有抗增殖活性的化合物。

术语“mTOR 抑制剂”涉及可抑制纳巴霉素哺乳动物靶 (mTOR) 并具有抗增殖活性的化合物, 如西罗莫司 (sirolimus, Rapamune[®])、everolimus (Certican[™])、CCI-779 和 ABT578。

术语“抗肿瘤抗代谢物”包括但不限于 5-氟尿嘧啶、5-氟尿嘧啶、呋氟啶、卡培他滨 (capecitabine)、克拉曲滨 (cladripline)、阿糖胞苷、磷酸氟达拉滨、fluorouridine、吉西他滨 (gemcitabine)、6-巯基嘌呤、羟基脲、甲氧蝶呤、依达曲沙 (edatrexate) 和这些化合物的盐, 进而包括 ZD 1694 (RALTITREXED[™]), LY231514 (ALIMTA[™]), LY264618 (LOMOTREXOL[™]) 和 OGT719。

这里使用的术语“铂化合物”包括但不限于卡铂、顺铂和奥沙利铂 (oxaliplatin)。卡铂可以例如以其市售形式, 例如以商标为 CARBOPLAT[™] 的形式施用。奥沙利铂可以例如以其市售形式, 例如以商标为 ELOXATIN[™] 的形式施用。

这里使用的术语“降低蛋白质激酶活性的化合物及其它抗血管生成的化合物”包括但不限于可降低例如血管内皮生长因子 (VEGF)、表皮生长因子 (EGF) 和 c-Src 活性的化合物和具有与降低蛋白质激酶活性不同的作用机理的抗血管生成化合物。

可降低 VEGF 活性的化合物具体地为可抑制 VEGF 受体, 特别是 VEGF 受体的酪氨酸激酶活性的化合物以及与 VEGF 结合的化合物, 尤其

是那些概括或具体地公开于 WO 98/35958 (描述了式 I 化合物)、WO 00/09495、WO 00/27820、WO 00/59509、WO 98/11223、WO 00/27819、WO 01/55114、WO 01/58899 和 EP 0 769 947 中的化合物、蛋白质和单克隆抗体;公开于下述文献中的那些化合物: M. Prewett 等人, Cancer Research 59 (1999) 5209-5218; F. Yuan 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93 卷, 14765-14770 页, 1996 年 12 月; Z. Zhu 等人, Cancer Res. 58, 1998, 3209-3214 和 J. Mordenti 等人, Toxicologic Pathology, 27(1), 14-21 页, 1999; 公开于 WO 00/37502 和 WO 94/10202 中的化合物; 由 M. S. O'Reilly 等人在 Cell 79, 1994, 315-328 中所述的 Angiostatin™; 以及由 M. S. O'Reilly 等人在 Cell 88, 1997, 277-285 中所述的 Endostatin™;

可降低 EGF 活性的化合物具体地为可抑制 EGF 受体, 特别是 EGF 受体的酪氨酸激酶活性的化合物以及与 EGF 结合的化合物, 尤其是那些概括和具体地公开于下述文献中的化合物: WO 97/02266 (描述了式 IV 化合物)、EP 0564409、WO 99/03854、EP 0520722、EP 0566226、EP 0787722、EP 0837063、WO 98/10767、WO 97/30034、WO 97/49688、WO 97/38983 以及特别是 WO 96/33980;

可降低 c-Src 活性的化合物包括但不限于如下定义的可抑制 c-Src 蛋白质酪氨酸激酶活性的化合物以及 SH₂ 相互作用抑制剂, 如公开于 WO 97/07131 和 WO 97/08193 中的化合物;

可抑制 c-Src 蛋白质酪氨酸激酶活性的化合物包括但不限于属于下述结构类型的化合物: 吡咯并嘧啶, 特别是吡咯并[2,3-d]嘧啶、嘌呤、吡唑并嘧啶, 特别是吡唑并[3,4-d]嘧啶, 吡唑并嘧啶, 特别是吡唑并[3,4-d]嘧啶, 以及吡啶并嘧啶, 特别是吡啶并[2,3-d]嘧啶。优选地, 该术语涉及公开于 WO 96/10028、WO 97/28161、WO 97/32879 和 WO 97/49706 中的那些化合物;

具有与降低蛋白质激酶活性不同的作用机理的抗血管生成化合物包括但不限于例如沙立度胺 (THALOMID)、SU5416 和塞内昔布 (Celebrex)。

这里使用的术语“促性腺激素释放因子激动剂”包括但不限于 abarelix,

性瑞林和醋酸性瑞林。性瑞林公开于 US 4,100,274 中，其可以例如以其市售形式，例如以商标为 ZOLADEX™ 的形式施用。

Abarelix 可以按照 US 5,843,901 中所述的方法配制。

这里使用的术语“抗雄激素化合物”包括但不限于比卡鲁胺 (bicalutamide, CASODEX™)，其可如按照 US 4,636,505 中所述方法配制。

术语“大麻酰胺”涉及那些具有抗增殖性质的大麻酰胺和其衍生物，包括但不限于在 WO 00/29382 中概括和具体地公开的化合物，优选为在 WO 00/29382 的实施例 1 中公开的化合物。

本文中术语“双膦酸”包括但不限于 etridonic 酸、氯甲双磷酸、替鲁膦酸、帕米膦酸、阿仑膦酸、依班膦酸 (ibandronic acid)、利塞膦酸和唑仑膦酸。“Etridonic 酸”可以例如以其市售形式，例如以商标为 DIDRONEL™ 的形式施用。“氯甲双磷酸”可以例如以其市售形式，例如以商标为 BONEFOS™ 的形式施用。“替鲁膦酸”可以例如以其市售形式，例如以商标为 SKELID™ 的形式施用。“帕米膦酸”可以例如以其市售形式，例如以商标为 AREDIAT™ 的形式施用。“阿仑膦酸”可以例如以其市售形式，例如以商标为 FOSAMAX™ 的形式施用。“依班膦酸”可以例如以其市售形式，例如以商标为 BONDRANAT™ 的形式施用。“利塞膦酸”可以例如以其市售形式，例如以商标为 ACTONEL™ 的形式施用。“唑仑膦酸”可以例如以其市售形式，例如以商标为 ZOMETAT™ 的形式施用。

“曲妥珠”可以例如以其市售形式，例如以商标为 HERCEPTIN™ 的形式施用。

为治疗 AML，可将式 I 化合物与标准白血病疗法联合使用，特别是与用于治疗 AML 的疗法联合使用。具体地讲，式 I 化合物可以与例如法呢基转移酶抑制剂和/或其它用于治疗 AML 的药物如柔红霉素、阿霉素、Ara-C、VP-16、替尼泊苷、米托蒽醌、依达比星和卡铂联合施用。

由现行版“默克索引”的标准目录或由数据库例如“国际专利数据库”（例如 IMS World Publications）可取得由代码号、属或商品名识别的活

化剂的结构。

上述可与式 I 化合物联合使用的化合物可如按照现有技术如上述引用的文献所述的方法进行制备和施用。

实施例:

下述实施例用于说明本发明, 但并非对本发明的保护范围进行限制。

温度采用摄氏度测量。除非另有说明, 反应在 RT 下进行。

HPLC 分析条件:

梯度 1: 14 分钟内 MeCN/0.1% TFA 和 H₂O/0.1% TFA 线性梯度由 1:4 至 1:0, 并保持 1:0 达 5 分钟, 在 215 nm 下检测, 流速 1.0 ml/min。分析柱: Nucleosil C18-柱 (250 x 4.6 mm, 5 μm, 100 Å)。

梯度 2: 7 分钟内 MeCN/0.09% TFA 和 H₂O/0.1 % TFA 线性梯度由 1:49 至 1:0, 并保持 1:0 达 3 分钟, 在 215 nm 下检测, 流速 2.0 ml/min。分析柱: Nucleosil C18-柱 (250 x 4.6 mm, 5 μm, 100 Å)。

短梯度: 5 分钟内 MeCN/0.1 % TFA 和 H₂O/0.1% TFA 线性梯度由 1:4 至 1:0, 并保持 1:0 达 1 分钟, 在 215 nm 下检测, 流速 1.0 ml/min。分析柱: Nucleosil C18-柱 (70 x 4 mm, 3 μm, 100 Å)。

25 分钟梯度: 25 分钟内 MeCN/0.1 % TFA 和 H₂O/0.1% TFA 1:1 等度洗脱, 在 215 nm 下检测, 流速 1.0 ml/min。分析柱: Nucleosil C18-柱 (250 x 4.6 mm, 5 μm, 100 Å)。

所使用的简写形式和缩写具有下述定义:

aqu.	水性的
ES-MS	电子喷射-质谱
h	小时
Me	甲基
mp	熔点

RT	室温
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃（在 Na/二苯酮上蒸馏）
t _R	停留时间
v	体积

实施例 1:

在 RT 下和在氩气环境下, 向 3.84 g (7.25 mmol) 顺式-2-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-异吲哚-1,3-二酮的 100 ml 无水乙醇溶液中滴加 3.75 g (3.64 ml; 74.96 mmol) 的胍一水合物。2 小时后, 大部分的原料仍没有溶解, 再向其中加入 1.6 ml 胍一水合物 (总量: 14.8 当量)。反应在 20 小时后完成。滤出无色沉淀, 用乙醇洗涤。将滤液蒸发至干并将粗品通过硅胶柱色谱 (二氯甲烷: 甲醇: 浓氨水 = 90:10:1) 纯化, 获得顺式-7-(3-氨基甲基-环丁基)-5-(3-苄氧基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺。HPLC 分析: t_R = 7.47 分钟 (梯度 1); ES-MS: m/e₀ = 400; ¹H-NMR(CDCl₃): 8.31/s (1H); 7.3-7.5/m (6H); 7.12/s (1H); 7.05-7.08/2 峰(2H); 6.99/m (1H); 5.17/m (1H); 5.14/s (2H); 5.04/宽峰(2H); 2.87/d (2H); 2.75-2.65/m (2H); 2.2-2.1/m (2H); 1.55/宽峰(2H)。

步骤 1.1:

在氩气环境下, 向 3.5 g (8.74 mmol) 如 WO 97/28161 的实施例 47 (b) 中制备的顺式-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基}-甲醇的 70 ml 无水 THF 溶液中加入 2.75 g (10.5 mmol) 的三苯膦和 1.54 g (10.5 mmol) 的邻苯二甲酰亚胺; 向其中滴加 1.9 g (1.71 ml; 10.5 mmol) 的偶氮二羧酸二乙酯 (96%)。在 RT 下搅拌 16 小时后, 将溶液浓缩至干并将粗品化合物通过快速色谱法 (乙酸乙酯) 进行纯化, 得到顺式-2-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-异吲哚-1,3-二酮。HPLC 分析: t_R = 11.96 分钟 (梯度 1); ES-MS: m/e₀ = 529.9。

实施例 2:

在 RT 下和在氩气环境下, 向 4.15 g (7.83 mmol) 反式-2-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-异吲哚-1,3-二酮的 100 ml 无水乙醇溶液中滴加 5.87 g (5.7 ml; 117.5 mmol) 的胼一水合物。20 分钟后, 所有原料均溶解, 在 RT 下搅拌 20 小时后反应完成。滤出无色沉淀, 用乙醇洗涤。将滤液蒸发至干并将粗品化合物通过硅胶色谱法 (二氯甲烷: 甲醇: 氢氧化铵水溶液=90:10:1) 进行纯化, 得到反式-7-(3-氨基甲基-环丁基)-5-(3-苄氧基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺。HPLC 分析: t_R = 7.50 分钟(梯度 1); ES-MS: m/e_0 = 400; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 8.30/s (1H); 7.3-7.5/m (6H); 7.20/s (1H); 7.05-7.15/2 峰(2H); 6.99/m (1H); 5.41/m (1H); 5.14/s (2H); 5.04/宽峰(2H); 2.98/d (2H); 2.54-2.69/m (2H); 2.35-2.54/m (3H); 1.73/宽峰(2H)。

步骤 2.1:

在氩气环境下, 向 5 g (12.48 mmol) 如 WO 97/28161 的实施例 47 (b) 中制备的反式-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基}-甲醇的 100 ml 无水 THF 溶液中加入 4.91 g (18.72 mmol) 的三苯膦和 2.75 g (18.7 mmol) 的邻苯二甲酰亚胺; 向其中滴加 3.36 g (3.02 ml; 18.7 mmol) 的偶氮二羧酸二乙酯 (96%)。在 RT 下, 将反应混合物搅拌 27 小时。将反应混合物浓缩至干并将粗品化合物通过快速色谱法 (乙酸乙酯) 进行纯化, 得到反式-2-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-异吲哚-1,3-二酮。HPLC 分析: t_R = 12.12 分钟(梯度 1); ES-MS: m/e_0 = 529.9。

实施例 3:

向 45 mg (0.11 mmol) 的顺式-3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁烷甲酸的 2 ml N,N-二甲基甲酰胺溶液中加入 36 mg (0.12 mmol) 的 O-(1,2-二氢-2-氧代-1-吡啶基)-1,1,3,3-四甲基四氟硼酸铵

盐和 39 μl (0.23 mmol) 的二异丙基乙基胺。向其中加入 40 μl 5.6 M 的二甲基胺溶液。在 RT 下搅拌溶液 15 分钟后, 在水和乙酸乙酯间进行分配。将有机层用硫酸镁干燥并真空浓缩, 得到顺式-3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁烷甲酸二甲基酰胺。HPLC 分析: $t_R = 6.81$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 442.0$ 。

步骤 3.1:

按照 WO 97/28161 的实施例 47(a)中所述的方法制备顺式/反式-3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁烷甲酸甲酯混合物。通过硅胶色谱法(叔丁基-甲基-醚:乙酸乙酯= 1:1)从顺式/反式混合物中分离出顺式-3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]环丁烷甲酸甲酯。HPLC 分析: $t_R = 10.59$ 分钟(梯度 1); ES-MS $m/e_0 = 429$ 。

步骤 3.2:

将 0.1 g (0.23 mmol) 顺式-3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁烷甲酸甲酯溶解于 1.8 ml THF/1 M LiOH (1: 1, v/v) 中。在 RT 下搅拌 15 分钟后, 用 2N HCl 将溶液的 pH 值调节至 pH = 6, 通过对悬浮液进行过滤获得顺式-3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]环丁烷甲酸。HPLC 分析: $t_R = 6.61$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 415.0$ 。

实施例 4:

按照实施例 3 所述方法、采用反式-3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]环丁烷甲酸甲酯 [HPLC 分析: $t_R = 10.71$ 分钟(梯度 1); ES-MS $m/e_0 = 429$] 作为原料制得反式-3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]环丁烷甲酸二甲基酰胺, 所述原料是通过硅胶色谱法(叔丁基-甲基-醚:乙酸乙酯=1:1)从顺式/反式混合物(WO 97/28161 的实施例 47(a))中分离得到。HPLC 分析: $t_R = 6.90$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 =$

442.0。

实施例 5:

按照实施例 3 所述方法、使用 8.03M 的甲胺/乙醇溶液制得顺式-3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁烷甲酸甲基酰胺。HPLC 分析: t_R = 6.55 分钟(梯度 2); ES-MS: m/e_0 = 428.1。

实施例 6:

按照实施例 3 所述方法、采用反式-3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁烷甲酸作为原料并使用 8.03 M 甲基胺的乙醇溶液制得反式-3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁烷甲酸甲基酰胺。HPLC 分析: t_R = 6.60 分钟(梯度 2); ES-MS: m/e_0 = 428.1。

实施例 7:

在 0℃ 下, 将 42 mg (0.095 mmol) 顺式-3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁烷甲酸二甲基酰胺的 2 ml 无水 THF 溶液滴加至悬浮于 2 ml 无水 THF 中的 10 mg 氢化铝锂中。将反应混合物缓慢地过夜升温至 RT。将反应混合物冷却至 0℃, 然后依次加入水和 15% NaOH 溶液。将溶液在水和乙酸乙酯间进行分配。用硫酸镁干燥有机层, 真空浓缩并通过中压液相色谱法进行纯化, 得到顺式-5-(3-苄氧基-苯基)-7-(3-二甲基氨基甲基-环丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺。HPLC 分析: t_R = 5.98 分钟(梯度 2); ES-MS: m/e_0 = 428.1。

实施例 8:

按照实施例 7 所述方法、采用反式-3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁烷甲酸二甲基酰胺作为原料制得反式-5-(3-苄氧基-苯基)-7-(3-二甲基氨基甲基-环丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺。HPLC 分析: t_R = 6.00 分钟(梯度 2); ES-MS: m/e_0 = 428.1。

实施例 9:

按照实施例 7 所述方法、采用顺式-3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁烷甲酸甲基酰胺作为原料制得顺式-5-(3-苄氧基-苯基)-7-(3-甲基氨基甲基-环丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺。HPLC 分析: $t_R = 5.96$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 414.1$ 。

实施例 10:

按照实施例 7 所述方法、采用反式-3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁烷甲酸甲基酰胺作为原料制得反式-5-(3-苄氧基-苯基)-7-(3-甲基氨基甲基-环丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺。HPLC 分析: $t_R = 5.95$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 414.1$ 。

实施例 11:

向 110 mg (0.275 mmol) 反式-7-(3-氨基甲基-环丁基)-5-(3-苄氧基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺的 5 ml 乙腈溶液中加入 72 mg (0.230 mmol) N,N'-双叔丁氧基羰基-1-脒基吡唑 (Advanced ChemTech Europe, Machelen, 比利时)。在 RT 下 16 小时后, 将混合物用 50 ml 乙酸乙酯稀释, 并用水洗涤。将水层弃去并将有机层用硫酸镁干燥, 蒸发至干。将残余物溶解于 5 ml 甲酸中, 并将溶液在 RT 下搅拌 1 小时。通过中压液相色谱法对粗水合物进行纯化, 得到反式-N-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-脒。HPLC 分析: $t_R = 6.12$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 442.0$ 。

实施例 12:

按照实施例 11 所述方法、采用顺式-7-(3-氨基甲基-环丁基)-5-(3-苄氧基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺制得顺式-N-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-脒。HPLC 分析: $t_R = 6.07$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 442.0$ 。

实施例 13:

在 0℃ 和氩气环境下, 向 50 mg (0.125 mmol) 反式-7-(3-氨基甲基-环丁基)-5-(3-苄氧基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺的 2 ml 无水二氯甲烷溶液中加入 10 μ l (0.131 mmol) 甲磺酰氯和 44 μ l (0.313 mmol) 的三乙胺。20 小时后, 使反应混合物在水和二氯甲烷间分配。将粗产物用硅胶柱色谱纯化(乙酸乙酯:甲醇=9:1), 得到反式-N-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-甲磺酰胺。HPLC 分析: t_R = 9.66 分钟(梯度 1); ES-MS: m/e_0 =478.0。

实施例 14:

按照实施例 13 所述方法、采用顺式-7-(3-氨基甲基-环丁基)-5-(3-苄氧基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺制得顺式-N-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]环丁基甲基}-甲磺酰胺。HPLC 分析: t_R = 6.84 分钟(梯度 2); ES-MS: m/e_0 =478.0。

实施例 15:

按照实施例 13 所述方法、采用对甲氧基苯基磺酰氯制得反式-N-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-4-甲氧基-苯磺酰胺。HPLC 分析: t_R = 11.1 分钟(梯度 1); ES-MS: m/e_0 = 569.9。

实施例 16:

按照实施例 13 所述方法、采用对甲苯磺酰氯制得反式-N-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-4-甲基-苯磺酰胺。HPLC 分析: t_R = 11.44 分钟(梯度 1); ES-MS: m/e_0 = 554。

实施例 17:

按照实施例 13 所述方法、采用对硝基苯磺酰氯制得反式-N-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-4-硝基-苯磺酰

胺。HPLC 分析: $t_R = 11.25$ 分钟(梯度 1); ES-MS: $m/e_0 = 584.9$ 。

实施例 18:

按照实施例 13 所述方法、采用 2-丙烷磺酰氯制得丙烷-2-磺酸反式- $\{3-[4\text{-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并}[2,3\text{-d}]\text{嘧啶-7-基}]\text{-环丁基甲基}\}$ -酰胺。HPLC 分析: $t_R = 11.14$ 分钟(梯度 1); ES-MS: $m/e_0 = 505.9$ 。

实施例 19:

按照实施例 13 所述方法、采用乙烷磺酰氯制备乙烷磺酸反式- $\{3-[4\text{-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并}[2,3\text{d}]\text{嘧啶-7-基}]\text{-环丁基甲基}\}$ -酰胺。HPLC 分析: $t_R = 10.77$ 分钟(梯度 1); ES-MS: $m/e_0 = 492.0$ 。

实施例 20:

按照实施例 13 所述方法、采用二甲基氨磺酰氯 (Fluka, Buchs, 瑞士) 制备 N-二甲基-磺酰胺反式- $\{3-[4\text{-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并}[2,3\text{d}]\text{嘧啶-7-基}]\text{-环丁基甲基}\}$ -酰胺。HPLC 分析: $t_R = 7.18$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 506.9$ 。

实施例 21:

按照实施例 13 所述方法、采用顺式-7-(3-氨基甲基-环丁基)-5-(3-苄氧基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺和二甲基氨磺酰氯 (Fluka, Buchs, 瑞士) 制备 N-二甲基-磺酰胺顺式- $\{3-[4\text{-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并}[2,3\text{-d}]\text{嘧啶-7-基}]\text{-环丁基甲基}\}$ -酰胺。HPLC 分析: $t_R = 7.15$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 506.9$ 。

实施例 22:

在 RT 下, 向 50 mg (0.125 mmol) 的反式-7-(3-氨基甲基-环丁基)-5-(3-苄氧基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺的 2 ml 无水二氯甲烷溶液中加

入 12 μl (0.150 mmol) 的氯代甲酸甲酯 (Fluka, Buchs, 瑞士) 和 21 μl (0.150 mmol) 的三乙胺。在 RT 下搅拌 2 小时后, 是反应混合物在水和乙酸乙酯间进行分配。将有机层用硫酸镁干燥并真空浓缩, 得到反式-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-氨基甲酸甲酯。HPLC 分析: $t_R = 7.08$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 458.0$ 。

实施例 23:

按照实施例 22 所述方法、采用顺式-7-(3-氨基甲基-环丁基)-5-(3-苄氧基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺制备顺式-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-氨基甲酸甲基酯。HPLC 分析: $t_R = 7.03$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 458.0$ 。

实施例 24:

按照实施例 22 所述方法、采用氯代甲酸 2-甲氧基乙酯 (TCI America, Portland, OR, 美国) 制备反式-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]环丁基甲基}-氨基甲酸 2-甲氧基-乙基酯。HPLC 分析: $t_R = 7.04$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 502.0$ 。

实施例 25:

按照实施例 22 所述方法、采用顺式-7-(3-氨基甲基-环丁基)-5-(3-苄氧基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺和氯代甲酸 2-甲氧基乙酯 (TCI America, Portland, OR, 美国) 制备顺式-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-氨基甲酸 2-甲氧基-乙基酯。HPLC 分析: $t_R = 7.02$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 502.0$ 。

实施例 26:

在 RT 下, 向 50 mg (0.125 mmol) 的反式-7-(3-氨基甲基-环丁基)-5-(3-苄氧基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺的 4 ml 无水乙腈溶液中加入 16

μl (0.2 mmol) 的异氰酸乙酯 (Fluka, Buchs, 瑞士)。在 RT 下搅拌 16 小时后, 使反应混合物在水和乙酸乙酯间进行分配。将有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干, 得到反式-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-3-乙基-脲。HPLC 分析: $t_R = 6.77$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 471.1$ 。

实施例 27:

按照实施例 26 所述方法、采用顺式-7-(3-氨基甲基-环丁基)-5-(3-苄氧基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺制备顺式-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]环丁基甲基}-3-乙基-脲。HPLC 分析: $t_R = 6.71$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 471.0$ 。

实施例 28:

按照实施例 26 所述方法、采用异氰酸正丙酯 (Fluka, Buchs, 瑞士) 制备反式-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]环丁基甲基}-3-丙基-脲。HPLC 分析: $t_R = 6.39$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 485.0$ 。

实施例 29:

按照实施例 26 所述方法、采用顺式-7-(3-氨基甲基-环丁基)-5-(3-苄氧基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺和异氰酸正丙酯 (Fluka, Buchs, 瑞士) 制备顺式-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-3-丙基-脲。HPLC 分析: $t_R = 6.33$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 484.9$ 。

实施例 30:

按照实施例 26 所述方法、采用异氰酸 2-丙酯 (Fluka, Buchs, 瑞士) 制备反式-1-3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]环丁基甲基}-3-异丙基-脲。HPLC 分析: $t_R = 6.28$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 485.0$ 。

实施例 31:

按照实施例 26 所述方法、采用顺式-7-(3-氨基甲基-环丁基)-5-(3-苄氧基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺和异氰酸 2-丙酯 (Fluka, Buchs, 瑞士) 制备顺式-1-3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-3-异丙基-脲。HPLC 分析: $t_R = 6.37$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 484.9$ 。

实施例 32:

按照实施例 26 所述方法、采用异氰酸正丁酯 (Fluka, Buchs, 瑞士) 制备反式-1-3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-3-丁基-脲。HPLC 分析: $t_R = 6.53$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 499.0$ 。

实施例 33:

按照实施例 26 所述方法、采用顺式-7-(3-氨基甲基-环丁基)-5-(3-苄氧基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺和异氰酸正丁酯 (Fluka, Buchs, 瑞士) 制备顺式-1-3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-3-丁基-脲。HPLC 分析: $t_R = 6.54$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 499.0$ 。

实施例 34:

按照实施例 26 所述方法、采用异氰酸叔丁酯 (Fluka, Buchs, 瑞士) 制备反式-1-3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-3-叔丁基-脲。HPLC 分析: $t_R = 6.60$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 499.0$ 。

实施例 35:

按照实施例 26 所述方法、采用顺式-7-(3-氨基甲基-环丁基)-5-(3-苄氧基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺和异氰酸叔丁酯 (Fluka, Buchs, 瑞士) 制备顺式-1-3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁

基甲基}-3-叔丁基-脲。HPLC 分析: $t_R = 6.61$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 499.0$ 。

实施例 36:

按照实施例 26 所述方法、采用异氰酸苄酯 (Fluka, Buchs, 瑞士) 制备反式-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-3-苄基-脲。HPLC 分析: $t_R = 6.88$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 532.9$ 。

实施例 37:

按照实施例 26 所述方法、采用异氰酸 3-甲基苄酯 (Aldrich, Buchs, 瑞士) 制备反式-1-3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-3-(3-甲基-苄基)-脲。HPLC 分析: $t_R = 7.50$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 546.9$ 。

实施例 38:

按照实施例 26 所述方法、采用顺式-7-(3-氨基甲基-环丁基)-5-(3-苄氧基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺和异氰酸 3-甲基苄酯 (Aldrich, Buchs, 瑞士) 制备顺式-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-3-(3-甲基-苄基)-脲。HPLC 分析: $t_R = 7.45$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 546.9$ 。

实施例 39:

按照实施例 26 所述方法、采用顺式-7-(3-氨基甲基-环丁基)-5-(3-苄氧基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺和异氰酸 4-甲氧基苄酯 (Aldrich, Buchs, 瑞士) 制备顺式-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-3-(4-甲氧基-苄基)-脲。HPLC 分析: $t_R = 7.21$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 562.9$ 。

实施例 40:

向 41 mg (0.075 mmol) 的反式- $\{3-[4\text{-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}\}$ -3-(2-溴-乙基)-脲 (如实施例 26 所述方法、采用异氰酸 2-溴乙酯 (Aldrich, Buchs, 瑞士) 制备) 的 5 ml 乙醇溶液中加入 33 μl (0.375 mmol) 的吗啉。混合物回流 3 小时并将粗产物混合物通过中压液相色谱法纯化, 得到反式- $\{3-[4\text{-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}\}$ -3-(2-吗啉-4-基-乙基)-脲。HPLC 分析: $t_R = 6.12$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 555.9$ 。

实施例 41:

按照实施例 40 所述方法、采用顺式-7-(3-氨基甲基-环丁基)-5-(3-苄氧基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺作为原料制备顺式- $\{3-[4\text{-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}\}$ -3-(2-吗啉-4-基-乙基)-脲。HPLC 分析: $t_R = 6.04$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 555.9$ 。

实施例 42:

按照实施例 40 所述方法、采用二甲基胺(5.6 M 乙醇溶液; Fluka, Buchs, 瑞士) 制备反式- $\{3-[4\text{-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}\}$ -3-(2-二甲基氨基-乙基)-脲。HPLC 分析: $t_R = 6.08$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 514.0$ 。

实施例 43:

按照实施例 40 所述方法、采用顺式-7-(3-氨基甲基-环丁基)-5-(3-苄氧基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺作为原料和二甲基胺(5.6 M 乙醇溶液; Fluka, Buchs, 瑞士)制备顺式- $\{3-[4\text{-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}\}$ -3-(2-二甲基氨基-乙基)-脲。HPLC 分析: $t_R = 5.98$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 514.0$ 。

实施例 44:

按照实施例 40 所述方法、采用异氰酸 3-氯丙酯 (Aldrich, Buchs, 瑞士) 制备反式-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-3-(3-吗啉-4-基-丙基)-脲。HPLC 分析: $t_R = 6.12$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 569.9$ 。

实施例 45:

按照实施例 40 所述方法、采用顺式-7-(3-氨基甲基-环丁基)-5-(3-苄氧基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺和异氰酸 3-氯丙酯制备顺式-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-3-(3-吗啉-4-基-丙基)-脲。HPLC 分析: $t_R = 5.93$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 570.0$ 。

实施例 46:

按照实施例 40 所述方法、采用异氰酸 3-氯丙酯和二甲基胺制备反式-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-3-(3-二甲基氨基-丙基)-脲。HPLC 分析: $t_R = 6.09$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 528.0$ 。

实施例 47:

按照实施例 40 所述方法、采用顺式-7-(3-氨基甲基-环丁基)-5-(3-苄氧基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺、异氰酸 3-氯丙酯和二甲基胺制备顺式-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-3-(3-二甲基氨基-丙基)-脲。HPLC 分析: $t_R = 5.95$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 528.0$ 。

实施例 48:

向 50 mg (0.125 mmol) 的反式-7-(3-氨基甲基-环丁基)-5-(3-苄氧基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺的 5 ml 甲醇溶液中加入 45 mg (0.561

mmol) 的氰酸钾 (Aldrich, Buchs, 瑞士)。将混合物回流一周。浓缩至干后, 将残余物用快速色谱法纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 9:1), 得到反式-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-脲。HPLC 分析: $t_R = 6.43$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 443.0$ 。

实施例 49:

按照实施例 48 所述方法、采用顺式-7-(3-氨基甲基-环丁基)-5-(3-苄氧基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺制备顺式-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-脲。HPLC 分析: $t_R = 6.37$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 442.9$ 。

实施例 50:

向 50 mg (0.125 mmol) 的反式-7-(3-氨基甲基-环丁基)-5-(3-苄氧基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺的 2 ml 无水 N,N-二甲基甲酰胺溶液中加入 13 μ l (0.138 mmol) 的乙酸酐 (Fluka, Buchs, 瑞士)。在 RT 下搅拌 1 小时后, 使反应混合物在水和乙酸乙酯间进行分配。将有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干, 得到反式-N-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-乙酰胺。HPLC 分析: $t_R = 6.65$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 442.0$ 。

实施例 51:

按照实施例 50 所述方法、采用顺式-7-(3-氨基甲基-环丁基)-5-(3-苄氧基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺制备顺式-N-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-乙酰胺。HPLC 分析: $t_R = 6.59$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 442.0$ 。

实施例 52:

按照实施例 50 所述方法、采用异丁酰氯 (Fluka, Buchs, 瑞士) 制备

反式-N-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-异丁酰胺。HPLC 分析: $t_R = 7.00$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 470.0$ 。

实施例 53:

按照实施例 50 所述方法、采用顺式-7-(3-氨基甲基-环丁基)-5-(3-苄氧基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺和异丁酰氯 (Fluka, Buchs, 瑞士) 制备顺式-N-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-异丁酰胺。HPLC 分析: $t_R = 6.95$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 470.0$ 。

实施例 54:

按照实施例 50 所述方法、采用新戊酰氯 (Fluka, Buchs, 瑞士) 制备反式-N-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-2,2-二甲基-丙酰胺。HPLC 分析: $t_R = 7.30$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 484.0$ 。

实施例 55:

按照实施例 50 所述方法、采用顺式-7-(3-氨基甲基-环丁基)-5-(3-苄氧基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺和新戊酰氯 (Fluka, Buchs, 瑞士) 制备顺式-N-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-2,2-二甲基-丙酰胺。HPLC 分析: $t_R = 7.25$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 484.0$ 。

实施例 56:

将 48 mg (0.1 mmol) 的反式-N-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-2-氯-乙酰胺和 25 μ l (0.3 mmol) 哌啶的 5 ml 乙醇溶液回流 2 小时。在对粗品混合物进行中压液相色谱纯化后, 得到反式-N-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-2-哌啶-1-基-乙酰胺。HPLC 分析: $t_R = 6.17$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 =$

525.0。

步骤 56.1:

向 210 mg (0.53 mmol) 的反式-7-(3-氨基甲基-环丁基)-5-(3-苄氧基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺在 10 ml 乙腈中的悬浮液中加入 49 μ l (0.61 mmol) 的氯代乙酰氯 (Fluka, Buchs, 瑞士) 和 85 μ l (0.61 mmol) 的三乙胺。将溶液在 RT 下搅拌 5 小时。在对粗品混合物进行中压液相色谱纯化后, 得到反式-N-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-2-氯-乙酰胺。分析 HPLC: t_R =6.94 分钟(梯度 2); ES-MS: m/e_0 = 476.0。

实施例 57:

按照实施例 56 所述方法、采用顺式-7-(3-氨基甲基-环丁基)-5-(3-苄氧基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺作为原料制备顺式-N-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-2-哌啶-1-基-乙酰胺。HPLC 分析: t_R =6.14 分钟(梯度 2); ES-MS: m/e_0 = 525.0。

实施例 58:

按照实施例 56 所述方法、采用吗啉制备反式-N-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-2-吗啉-4-基-乙酰胺。HPLC 分析: t_R = 6.03 分钟(梯度 2); ES-MS: m/e_0 = 526.9。

实施例 59:

按照实施例 56 所述方法、采用顺式-7-(3-氨基甲基-环丁基)-5-(3-苄氧基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺作为原料并采用吗啉制备顺式-N-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-2-吗啉-4-基-乙酰胺。HPLC 分析: t_R =5.98 分钟(梯度 2); ES-MS: m/e_0 = 527.0。

实施例 60:

按照实施例 56 所述方法、采用 1-甲基-哌嗪制备反式-N-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙酰胺。HPLC 分析: $t_R=5.87$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 539.9$ 。

实施例 61:

按照实施例 56 所述方法、采用顺式-7-(3-氨基甲基-环丁基)-5-(3-苄氧基-苯基)-7H-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基胺作为原料并采用 1-甲基-哌嗪, 制备顺式-N-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙酰胺。HPLC 分析: $t_R = 5.83$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 539.9$ 。

实施例 62:

将 50 mg (0.09 mmol) 的反式-甲苯-4-磺酸 3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基酯的 1 ml 吗啉 (Fluka, Buchs, 瑞士) 溶液在 RT 下搅拌 72 小时。将溶剂蒸发至干并将残余物用快速色谱法纯化 (乙酸乙酯: 甲醇: 氢氧化铵水溶液=95:5:1), 得到反式-5-(3-苄氧基-苯基)-7-(3-吗啉-4-基甲基-环丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺。HPLC 分析: $t_R = 9.29$ 分钟(梯度 1); ES-MS: $m/e_0 = 470.0$ 。

步骤 62.1:

将 200 mg(0.49 mmol)的如 WO 97/28161 的实施例 47 (b)所述方法制备的反式-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3d]嘧啶-7-基]-环丁基}-甲醇溶解于 2 ml 吡啶中, 将溶液冷却至-20℃。再向该溶液中加入 153 mg(0.8 mmol)的对甲苯磺酰氯, 将反应混合物在冷冻器中于-20℃下过夜放置。然后, 加入 10 ml 的冰冷的水并将混合物用冷却下的二氯甲烷萃取。弃去水层并将有机相用冷水/2N H₂SO₄ 和水洗涤。将有机层用硫酸镁干燥并蒸发至干, 得到反式-甲苯-4-磺酸 3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧

啉-7-基]-环丁基甲酯,其可不经纯化用于下一步反应。HPLC 分析: $t_R = 13.09$ 分钟(梯度 1); ES-MS: $m/e_0 = 554.9$ 。

实施例 63:

按照实施例 62 所述方法、采用哌啶(Fluka, Buchs, 瑞士)制备反式-5-(3-苄氧基-苯基)-7-(3-哌啶-1-基甲基-环丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺。HPLC 分析: $t_R = 9.93$ 分钟(梯度 1); ES-MS: $m/e_0 = 468.0$ 。

实施例 64:

按照实施例 62 所述方法、采用吡咯烷(Fluka, Buchs, 瑞士)制备反式-5-(3-苄氧基-苯基)-7-(3-吡咯烷-1-基甲基-环丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺。HPLC 分析: $t_R = 9.59$ 分钟(梯度 1); ES-MS: $m/e_0 = 454.0$ 。

实施例 65:

按照实施例 62 所述方法、采用 1-甲基哌嗪(Fluka, Buchs, 瑞士)制备反式-5-(3-苄氧基-苯基)-7-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环丁基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺。HPLC 分析: $t_R = 5.68$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 483.3$ 。

实施例 66:

将 50 mg(0.09 mmol)的反式-甲苯-4-磺酸 3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基酯和 34 mg(0.225 mmol)的金刚烷-1-基胺(Fluka, Buchs, 瑞士)在 1 ml N,N-二甲基甲酰胺中于 RT 下搅拌 18 小时,在 60℃下搅拌 24 小时。再加入金刚烷-1-基胺(34 mg)并继续在 120℃下搅拌 24 小时。蒸发溶剂至干,将残余物用快速色谱法纯化(乙酸乙酯:甲醇:氢氧化铵水溶液=95:5:1),得到反式-7-[3-(金刚烷-1-基氨基甲基)-环丁基]-5-(3-苄氧基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺。HPLC 分析: $t_R = 11.14$ 分钟(梯度 1); ES-MS: $m/e_0 = 533.9$ 。

实施例 67:

按照实施例 62 所述方法、采用 4-羟基哌啶(Fluka, Buchs, 瑞士)制备反式-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-哌啶-4-醇。HPLC 分析: t_R =8.52 分钟(梯度 1); ES-MS: m/e_0 =484.2。

实施例 68:

按照实施例 62 所述方法、采用六亚甲基亚胺(Fluka, Buchs, 瑞士)制备反式-7-(3-氮杂环庚烷-1-基甲基-环丁基)-5-(3-苄氧基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺。HPLC 分析: t_R = 9.49 分钟(梯度 1); ES-MS: m/e_0 = 482.3。

实施例 69:

按照实施例 62 所述方法、采用 2,5-二甲基吡咯烷(顺式/反式)(Brunswig Chemie, Basel, 瑞士)制备反式-5-(3-苄氧基-苯基)-7-[3-(2,5-二甲基-吡咯烷-1-基甲基)-环丁基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺。HPLC 分析: t_R = 9.38 分钟(梯度 1); ES-MS: m/e_0 =482.2。

实施例 70:

按照实施例 62 所述方法、采用三亚甲基亚胺(Fluka, Buchs, 瑞士)制备反式-7-(3-氮杂环丁烷-1-基甲基-环丁基)-5-(3-苄氧基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺。HPLC 分析: t_R = 8.89 分钟(梯度 1); ES-MS: m/e_0 = 440.2。

实施例 71:

按照实施例 62 所述方法、采用 R,S-哌啶甲酰胺(Aldrich, Buchs, 瑞士)制备反式-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]环丁基甲基}-哌啶-3-甲酰胺。HPLC 分析: t_R = 8.52 分钟(梯度 1); ES-MS: m/e_0 = 511.0。

实施例 72:

按照实施例 62 所述方法、采用 1-(2-吡啶基)-哌嗪(Aldrich, Buchs, 瑞士)制备反式-5-(3-苄氧基-苯基)-7-[3-(4-吡啶-2-基-哌嗪-1-基甲基)-环丁基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺。HPLC 分析: $t_R=8.15$ 分钟(梯度 1); ES-MS: $m/e_0 = 546.2$ 。

实施例 73:

按照实施例 62 所述方法、采用硫代吗啉(Fluka, Buchs, 瑞士)制备反式-5-(3-苄氧基-苯基)-7-(3-硫代吗啉-4-基甲基-环丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺。HPLC 分析: $t_R=9.26$ 分钟(梯度 1); ES-MS: $m/e_0=486.2$ 。

实施例 74:

按照实施例 62 所述方法、采用顺/反式-2,6-二甲基吗啉(Fluka, Buchs, 瑞士)制备反式-5-(3-苄氧基-苯基)-7-[3-(2,6-二甲基-吗啉-4-基甲基)-环丁基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺。HPLC 分析: $t_R = 9.39$ 分钟(梯度 1); ES-MS: $m/e_0 = 498.2$ 。

实施例 75:

按照实施例 62 所述方法、采用 L-脯氨酸酰胺(Aldrich, Buchs, 瑞士)制备反式-(S)-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]环丁基甲基}-吡咯烷-2-甲酰胺。HPLC 分析: $t_R = 8.56$ 分钟(梯度 1); ES-MS: $m/e_0 = 497.2$ 。

实施例 76:

按照实施例 62 所述方法、采用如 WO 97/28161 的实施例 47(b)所述方法制备的顺式-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基}-甲醇作为原料并采用六亚甲基亚胺(Fluka, Buchs, 瑞士)制备顺式-7-(3-氮杂环庚烷-1-基甲基-环丁基)-5-(3-苄氧基-苯基)-7H-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-

基胺。HPLC 分析: $t_R = 9.51$ 分钟(梯度 1); ES-MS: $m/e_0 = 482.2$ 。

实施例 77:

按照实施例 76 所述方法、采用 4-羟基哌啶(Fluka, Buchs, 瑞士)制备顺式-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-哌啶-4-醇。HPLC 分析: $t_R = 8.36$ 分钟(梯度 1); ES-MS: $m/e_0 = 484.2$ 。

实施例 78:

按照实施例 76 所述方法、采用 1-乙氧基羰基哌啶(Fluka, Buchs, 瑞士)制备顺式-4-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-哌啶-1-甲酸乙基酯。HPLC 分析: $t_R = 9.23$ 分钟(梯度 1); ES-MS: $m/e_0 = 541.2$ 。

实施例 79:

按照实施例 76 所述方法、采用 1-苯基哌啶(Fluka, Buchs, 瑞士)制备顺式-5-(3-苄氧基-苯基)-7-[3-(4-苯基-哌啶-1-基甲基)-环丁基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺。HPLC 分析: $t_R = 10.24$ 分钟(梯度 1); ES-MS: $m/e_0 = 545.1$ 。

实施例 80:

按照实施例 76 所述方法、采用 1-甲基哌啶(Fluka, Buchs, 瑞士)制备顺式-5-(3-苄氧基-苯基)-7-[3-(4-甲基-哌啶-1-基甲基)-环丁基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺。HPLC 分析: $t_R = 7.87$ 分钟(梯度 1); ES-MS: $m/e_0 = 483.2$ 。

实施例 81:

按照实施例 76 所述方法、采用硫代吗啉(Fluka, Buchs, 瑞士)制备顺式-5-(3-苄氧基-苯基)-7-(3-硫代吗啉-4-基甲基-环丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

-4-基胺。HPLC 分析: $t_R = 9.08$ 分钟(梯度 1); ES-MS: $m/e_o = 486.1$ 。

实施例 82:

按照实施例 76 所述方法、采用顺/反-2,6-二甲基吗啉(Fluka, Buchs, 瑞士)制备顺式-5-(3-苄氧基-苯基)-7-[3-(2,6-二甲基-吗啉-4-基甲基)-环丁基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺。HPLC 分析: $t_R = 9.27$ 分钟(梯度 1); ES-MS: $m/e_o = 498.2$ 。

实施例 83:

按照实施例 76 所述方法、采用 L-脯氨酸酰胺(Aldrich, Buchs, 瑞士)制备顺式-(R)-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-吡咯烷-2-甲酰胺。HPLC 分析: $t_R = 8.53$ 分钟(梯度 1); ES-MS: $m/e_o = 497.1$ 。

实施例 84:

按照实施例 76 所述方法、采用 L,D-哌啶甲酰胺(Aldrich, Buchs, 瑞士)制备顺式-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-哌啶-3-甲酰胺。HPLC 分析: $t_R = 8.46$ 分钟(梯度 1); ES-MS: $m/e_o = 511.2$ 。

实施例 85:

按照现有技术中公知的方法(M.Bodanszky in Principles of Peptide Synthesis, Akad.-Verlag, 1984)、采用反式-7-(3-氨基甲基环丁基)-5-(3-苄氧基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺和乙氧基-乙酸(Fluka, Buchs, 瑞士)作为原料, 制备反式-N-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-2-乙氧基-乙酰胺。HPLC 分析: $t_R = 7.07$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_o = 486.2$ 。

实施例 86:

按照现有技术中公知的方法(M.Bodanszky in Principles of Peptide Synthesis, Akad.-Verlag, 1984)、采用反式-7-(3-氨基甲基-环丁基)-5-(3-苄氧基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺和 2-(2-甲氧基乙氧基)-乙酸(Fluka, Buchs, 瑞士)作为原料, 制备反式-N-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙酰胺。HPLC 分析: $t_R = 6.91$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 516.2$ 。

实施例 87:

按照实施例 26 所述方法、采用异氰酸甲酯(ChemService Inc., West Chester, PA, 美国) 作为原料制备反式-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-3-甲基-脲。HPLC 分析: $t_R = 6.55$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 457.0$ 。

实施例 88:

按照实施例 26 所述方法、采用顺式-7-(3-氨基甲基-环丁基)-5-(3-苄氧基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺和异氰酸甲酯(ChemService Inc., West Chester, PA, 美国) 作为原料制备顺式-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-3-甲基-脲。HPLC 分析: $t_R = 6.49$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 456.9$ 。

实施例 89:

在氩气环境下, 向 0.2 g(0.5 mmol)的反式-7-(3-氨基甲基-环丁基)-5-(3-苄氧基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺在 5 ml 乙腈中的悬浮液中加入 108 mg(0.65 mmol)的 1,1-羰基二咪唑(Fluka, Buchs, 瑞士)和 628 μ l (4.5 mmol)的三乙胺。将反应混合物在 RT 下搅拌 15 分钟, 再加入 414 μ l (5.0 mmol)的吡咯烷(Fluka, Buchs, 瑞士)。在 RT 下搅拌 2.5 小时后, 将反应混合物浓缩并将粗品化合物用反相中压色谱法纯化, 得到反式-吡咯烷-1-甲

酸{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-酰胺。HPLC 分析: $t_R = 7.02$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 497.2$ 。

实施例 90:

按照实施例 89 所述方法、采用哌啶(Fluka, Buchs, 瑞士)制备反式-哌啶-1-甲酸{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-酰胺。HPLC 分析: $t_R = 7.30$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 511.2$ 。

实施例 91:

按照实施例 89 所述方法、采用吗啉(Fluka, Buchs, 瑞士)制备反式-吗啉-4-甲酸{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-酰胺。HPLC 分析: $t_R = 6.72$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 513.2$ 。

实施例 92:

按照实施例 89 所述方法、采用二甲胺(Fluka, Buchs, 瑞士)制备反式-3-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-1,1-二甲基-脲。HPLC 分析: $t_R = 6.82$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 471.3$ 。

实施例 93:

按照实施例 89 所述方法、采用 1-甲基哌嗪(Fluka, Buchs, 瑞士)制备反式-4-甲基-哌嗪-1-甲酸{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-酰胺。HPLC 分析: $t_R = 6.01$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 526.2$ 。

实施例 94:

按照实施例 89 所述方法、采用二乙胺(Fluka, Buchs, 瑞士)制备反式-3-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-1,1-二乙基-脲。HPLC 分析: $t_R = 7.22$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 499.2$ 。

实施例 95:

向 0.2 g(0.5 mmol)的反式-7-(3-氨基甲基-环丁基)-5-(3-苄氧基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺的 5 ml 二氯甲烷溶液中加入 55.4 μ l (0.5 mmol)的氯代甲酸 2-溴乙酯(Fluka, Buchs, 瑞士)和 70 μ l (0.5 mmol)的三乙胺。在 RT 下搅拌 2 小时后,将溶液浓缩至干。将粗产物溶解于 5 ml 乙腈中并向其中加入 260 μ l (2.5 mmol)的二乙胺(Fluka, Buchs, 瑞士)。将反应混合物回流 16 小时,浓缩后,将粗品化合物用中压液相色谱法纯化,得到反式-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-氨基甲酸 2-二乙氨基-乙基酯。HPLC 分析: t_R = 6.27 分钟(梯度 2); ES-MS: m/e_0 = 543.3。

实施例 96:

按照实施例 95 所述方法、采用吗啉(Fluka, Buchs, 瑞士)制备反式-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-氨基甲酸 2-吗啉-4-基-乙基酯。HPLC 分析: t_R = 6.18 分钟(梯度 2); ES-MS: m/e_0 = 557.2。

实施例 97:

按照实施例 95 所述方法、采用 1-甲基哌嗪(Fluka, Buchs, 瑞士)制备反式-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-氨基甲酸 2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙基酯。HPLC 分析: t_R = 5.88 分钟(梯度 2); ES-MS: m/e_0 = 570.2。

实施例 98:

按照实施例 95 所述方法、采用二甲基胺(Fluka, Buchs, 瑞士)制备反式-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-氨基甲酸 2-二甲基氨基-乙酯。HPLC 分析: t_R = 6.14 分钟(梯度 2); ES-MS: m/e_0 = 515.2。

实施例 99:

按照实施例 22 所述方法、采用氯代甲酸乙酯(Fluka, Buchs, 瑞士)制备反式- $\{3-[4\text{-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并}[2,3\text{-d}]\text{嘧啶-7-基}]\text{-环丁基甲基}\}$ -氨基甲酸乙酯。HPLC 分析: $t_R = 7.32$ 分钟(梯度 2); ES-MS: $m/e_0 = 472.2$ 。

实施例 100:

按照实施例 62 所述方法、采用 1-乙氧基羰基哌嗪(Fluka, Buchs, 瑞士)制备反式- $4-\{3-[4\text{-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并}[2,3\text{-d}]\text{嘧啶-7-基}]\text{-环丁基甲基}\}$ -哌嗪-1-甲酸乙酯。HPLC 分析: $t_R = 9.25$ 分钟(梯度 1); ES-MS: $m/e_0 = 541.2$ 。

实施例 101:

按照实施例 76 所述方法、采用吡咯烷(Fluka, Buchs, 瑞士)制备顺式- $5-(3\text{-苄氧基-苯基})\text{-7-(3-(吡咯烷-1-基甲基-环丁基)-7H-吡咯并}[2,3\text{-d}]\text{嘧啶-4-基胺}$ 。HPLC 分析: $t_R = 9.01$ 分钟(梯度 1); ES-MS: $m/e_0 = 454.2$ 。

实施例 102:

按照实施例 76 所述方法、采用三亚甲基亚胺(Fluka, Buchs, 瑞士)制备顺式- $7-(3\text{-氮杂环丁烷-1-基甲基-环丁基})\text{-5-(3-苄氧基-苯基)-7H-吡咯并}[2,3\text{d}]\text{嘧啶-4-基胺}$ 。HPLC 分析: $t_R = 8.80$ 分钟(梯度 1); ES-MS: $m/e_0 = 440.2$ 。

实施例 103: 反式- $3-[4\text{-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-溴-吡咯并}[2,3\text{-d}]\text{嘧啶-7-基}]\text{-环丁烷甲酸甲酯}$

向 11g(25.67 mmol)的反式- $3-[4\text{-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并}[2,3\text{-d}]\text{嘧啶-7-基}]\text{-环丁烷甲酸甲基酯}$ (见实施例 4) 在 275 ml 无水 N,N-二甲基甲酰胺中的溶液中按小批量加入 5.18 g(28.24 mmol) N-溴代琥珀酰亚胺。将溶液在暗处并于氩气环境下在 RT 下搅拌 17 小时。此后,使溶剂蒸发,将残余物用硅胶柱色谱发纯化(溶剂: 己烷-乙酸乙酯 3:1)。用乙腈进行结晶进行

进一步纯化。HPLC 分析: $t_R = 3.61$ 分钟(短梯度); ES-MS: $m/e_0 = 506.9$ 和 508.9 ; mp: $124-125^\circ\text{C}$; NMR (DMSO- d_6): $8.18/s$ (1H), $7.25-7.5/\text{若干 } m$ (6H), $7.09/'d''$ (1 H); $7.04/s$ (1H); $6.98/'d''$ (1H); $5.38/m$ (1H); $5.13/s$ (2H); $3.69/s$ (3H); $3.50/m$ (2H); $3.29/m$ (1H); $2.62/m$ (2H)。

实施例 104: 反式-3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁烷甲酸甲酯

在密封管中、在氩气环境下, 将 $4.68\text{ g}(9.02\text{ mmol})$ 实施例 103 的反式-3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-溴代-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁烷甲酸甲酯、 $2.08\text{ g}(1.8\text{ mmol})$ 四三苯基膦钯和 $5.3\text{ ml}(38.05\text{ mmol})$ 四甲基锡 (Fluka, Buchs, 瑞士) 在 20 ml 无水 N,N-二甲基甲酰胺中于 $100-105^\circ\text{C}$ 浴温度下加热 30 小时。将反应混合物在 hyflo (Hyflo Super Ce®, Fluka, Buchs, 瑞士) 上过滤, 将残余物用 N,N-二甲基甲酰胺充分洗涤。将黑色的滤液在 60°C 下蒸发至干, 将残余物溶解于热乙酸乙酯中并用硅胶色谱法处理(己烷-乙酸乙酯 25:75)。得到标题化合物为黄色结晶。HPLC 分析: $t_R = 3.54$ 分钟(短梯度); ES-MS: $m/e_0 = 443$; NMR (DMSO- d_6): $8.08/s$ (1H), $7.25-7.5/\text{若干 } m$ (6H), $6.99/'d''$ (1 H); $6.90/s$ (1H); $6.85/'d''$ (1H); $5.09/s$ (2H); $5.06/m$ (1H); $3.64/s$ (3H); $3.2-3.5/2xm$ (3H); $2.59/m$ (2H); $2.18/s$ (3H)。

实施例 105: 反式-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基}-甲醇

在 45 分钟内, 将 $2.94\text{ g}(6.64\text{ mmol})$ 实施例 104 的反式-3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-7-基]-环丁烷甲酸甲基酯的 35 ml 无水 THF 溶液加入冰冷的 $0.281\text{ g}(7.17\text{ mmol})$ 氢化铝锂的 30 ml 无水 THF 溶液中。将反应混合物在 0°C 下搅拌 20 小时。缓慢向混合物中加入水(0.914 ml , 20 分钟内; $T \leq 4^\circ\text{C}$), 再加入 $0.11\text{ ml } 4\text{N NaOH}$ 。滤出沉淀, 将过滤器上的残余物用乙酸乙酯和水洗涤。将滤液用乙酸乙酯萃取。将有机相用硫酸钠干燥后, 蒸出溶剂, 对残余物进行色谱纯化(溶剂: 乙酸乙酯-甲醇 95:5)。

得到泡沫状的标题化合物。HPLC 分析: $t_R = 3.06$ 分钟(短梯度); ES-MS: $m/e_0=415$; NMR (DMSO- d_6): 8.10/s(1H), 7.25-7.5/若干 m (6H), 7.25/"d"(1H); 6.95/s (1H); 6.90/"d" (1 H); 5.5-6.0/b (NH₂); 5.13/s (2H); 5.04/m (1H); 4.69/t (OH); 3.57/t (2H); 3.15-3.25/m (2H); 2.4-2.5/m (1H); 2.23/s (3H); 2.15-2.25/m (2H)。

实施例 106: 反式-甲苯-4-磺酸 3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基酯

将 2.57 g(6.17 mmol) 实施例 105 的反式-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-7-基]-环丁基}-甲醇溶解于 50 ml 无水吡啶中。将溶液冷却至约-25℃, 并分 4 次加入 2.04 g(10.5 mmol)对甲苯磺酰氯。在-20℃下搅拌 3 小时和在 0-5℃下搅拌 24 小时后, 再加入对甲苯磺酰氯(0.36 g; 1.85 mmol), 继续搅拌 19 小时。将反应混合物倒入冰水中并用二氯甲烷萃取。将有机相用水和盐水洗涤。在蒸出有机溶剂后, 将残余物用硅胶过滤纯化(乙酸乙酯-己烷 3:1)。在 RT 和高真空下干燥化合物 18 小时。HPLC 分析: $t_R = 4.12$ 分钟(短梯度); ES-MS: $m/e_0 = 569.2$; NMR (DMSO- d_6): 8.09/s (1 H), 7.84/d (2H); 7.25-7.6/若干 m (8H), 7.06/"d" (1 H); 6.93/s (1H); 6.88/"d"(1H); 5.5-6.0/b (NH₂); 5.13/s (2H); 5.00/m (1H); 4.26/d (2H); 3.15-3.35/m (2H); 2.69/m (1H); 2.42/s (3H); 2.17/s (3H); 2.42/s (3H); 2.05-2.20/m (2H)。

实施例 107: 反式-5-(3-苄氧基-苯基)-6-甲基-7-(3-吡咯烷-1-基甲基-环丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺

在 RT 下, 将 0.335 g(0.589 mmol) 实施例 106 的反式-甲苯-4-磺酸 3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲酯在 3.6 ml 吡咯烷中搅拌 3.5 小时(薄层色谱和 HPLC 控制)。通过旋转蒸发器将多余的试剂蒸出, 对残余物进行色谱纯化(溶剂: 乙酸乙酯-甲醇-氨水(33%) 95:5:1)。将化合物用乙醚结晶。HPLC 分析: $t_R = 9.09$ 分钟(梯度 1); mp:

136-140℃; ES-MS: $m/e_0 = 468.3$; NMR (DMSO- d_6 ; 非所有报告的信号): 8.10/s (1H), 7.25-7.5/若干 m (6H), 7.02/"d" (1 H); 6.94/s (1H); 6.89/"d" (1 H); 5.5-6.0/b (NH₂); 5.13/s (2H); 5.06/m (1H); 2.22/s (3H)。

实施例 108: 反式-5-(3-苄氧基-苯基)-6-甲基-7-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环丁基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺

以与实施例 107 类似的方法、由 0.35 g(0.615 mmol)反式-甲苯-4-磺酸 3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基酯和 3.5 ml (31.2 mmol)1-甲基哌嗪得到标题化合物 (RT; 反应时间 24 小时)。HPLC 分析: $t_R = 2.32$ 分钟(短梯度); ES-MS: $m/e_0=497.3$; NMR (DMSO- d_6 ; 非所有报告的信号): 8.09/s (1H), 7.25-7.5/若干 m (6H), 7.01/"d" (1 H); 6.94/s (1H); 6.89/"d" (1 H); 5.5-6.0/b (NH₂); 5.13/s (2H); 5.07/m (1H); 2.22/s (3H); 2.13/s (3H)。

实施例 109: 反式-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-哌啶-4-醇

以与实施例 107 类似的方法、由 0.35 g(0.615 mmol)反式-甲苯-4-磺酸 3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基酯和总量 0.44 g(4.3 mmol)的 4-羟基哌啶在 3.5 ml 的无水 N,N-二甲基乙酰胺中反应(RT; 144 小时; 46 小时后, 加入 64 mg 试剂至完成反应), 得到标题化合物。HPLC 分析: $t_R = 2.54$ 分钟(短梯度); ES-MS: $m/e_0 = 498.3$; NMR (DMSO d_6 ; 非所有报告的信号): 8.09/s (1 H), 7.25-7.5/若干 m (6H), 7.01/"d" (1 H); 6.94/s (1 H); 6.89/"d"(1H); 5.5-6.0/b (NH₂); 5.13/s (2H); 5.06/m (1H); 4.51/d (OH); 2.22/s (3H)。

实施例 110: 反式-7-(3-氮杂环丁烷-1-基甲基-环丁基)-5-(3-苄氧基-苯基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺

以与实施例 107 类似的方法、由 0.35 g(0.65 mmol)反式-甲苯-4-磺酸

3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基酯和 0.215 ml (3.08 mmol)三亚甲基亚胺(Fluka, Buchs, 瑞士)在 3.5 ml N,N-二甲基乙酰胺中反应(RT; 反应时间 120 小时), 得到标题化合物。HPLC 分析: $t_R = 8.97$ 分钟(梯度 1); ES-MS: $m/e_0 = 454.3$; NMR (DMSO- d_6): 8.09/s(1H), 7.25-7.5/若干 m (6H), 7.01/"d"(1 H); 6.93/s (1H); 6.89/"d"(1H); 5.5-6.0/b (NH₂); 5.13/s (2H); 5.02/m (1H); ca.3.3/m (1H); 3.2/m (2H); 3.10/t (2H); 2.54/d (2H); 2.30/m (1H); 2.21/s (3H); 2.11/m (2H); 1.94/m (2H)。

实施例 111: 反式-5-(3-苄氧基-苯基)-6-甲基-7-{3-[(四氢-吡喃-4-基氨基)-甲基]-环丁基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺

以与实施例 107 类似的方法、由 0.35 g(0.62 mmol)反式-甲苯-4-磺酸 3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基酯和 0.446 mg(4.42 mmol) 四氢吡喃-4-基胺(由四氢吡喃-4-酮肟通过氢化反应获得)在 3.5 ml N,N-二甲基乙酰胺中反应(RT; 反应时间 310 小时), 得到标题化合物。HPLC 分析: $t_R = 8.99$ 分钟(梯度 1); ES-MS: $m/e_0 = 498.3$; NMR (DMSO- d_6 ; 非所有报告的信号): 8.09/s (1 H), 7.25-7.5/若干 m (6H), 7.02/"d" (1 H); 6.94/s (1H); 6.89/"d"(1H); 5.5-6.0/b (NH₂); 5.13/s (2H); 5.06/m (1H); 3.82/m (2H); 2.75/d (2H); 2.23/s (3H)。

实施例 112: 反式-(R)-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-吡咯烷-2-基)-甲醇

以与实施例 107 类似的方法、由 0.35 g(0.62 mmol)反式-甲苯-4-磺酸 3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基酯和 0.307 ml (3.08 mmol)D-脯氨酸(Fluka, Buchs, 瑞士)在 3.5 ml N,N-二甲基乙酰胺中反应(RT; 反应时间 114 小时), 得到标题化合物。HPLC 分析: $t_R = 8.95$ 分钟(梯度 1); ES-MS: $m/e_0 = 498.3$; NMR (DMSO- d_6 ; 非所有报告的信号): 8.10/s (1H), 7.25-7.5/若干 m (6H), 7.02/"d" (1H); 6.94/s (1H); 6.92/"d"(1H); 5.5-6.0/b (NH₂); 5.13/s (2H); 5.06/m (1H); 4.37/bs (OH);

2.23/s (3H)。

实施例 113: 顺式-3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-溴代-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁烷甲酸甲酯

以与实施例 103 类似的方法、由 12.9 g(30.11 mmol)顺式-3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁烷甲酸甲基酯(见上述步骤 3.1)和 6.07 g(33.12 mmol)N-溴代琥珀酰亚胺在 250 ml 无水 N,N-二甲基甲酰胺中反应。处理后,将粗产物通过硅胶柱色谱法纯化(溶剂:己烷-乙酸乙酯 1:1),得到标题化合物。HPLC 分析: t_R = 11.85 分钟(梯度 1); ES-MS: m/e_0 = 506.9 和 509.9; NMR (DMSO- d_6): 8.14/s (1H), 7.3-7.5/若干 m (6H), 7.09/"d"(1 H); 7.05/s (1H); 6.98/"d"(1H); 5.5-6.5/b(NH₂); 5.13/s(2H); 5.11/m (1H); 3.66/s (3H); 3.35-3.5/m (2H); 3.08/m (1H); 2.58-2.7/m (2H)。

实施例 114: 顺式-3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁烷甲酸甲酯

以与实施例 104 类似的方法、由 6.6 g(12.6 mmol) 实施例 113 的顺式-3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-溴代-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁烷-甲酸甲酯、0.364 g(0.315 mmol)四三苯基钨以及 4.39 ml (31.52 mmol)四甲基锡(Fluka, Buchs, 瑞士)在 20 ml 无水 N,N-二甲基甲酰胺中反应(T=100-110℃, 密封管; 反应时间=25 小时), 得到标题化合物。HPLC 分析: t_R = 11.67 分钟(梯度 1); ES-MS: m/e_0 =443.2; NMR (DMSO- d_6 ; 非所有报告的信号): 8.07/s (1H), 7.25-7.5/若干 m (6H), 7.03/"d"(1H); 6.95/s (1H); 6.90/"d"(1H); 5.5-6.0/b (NH₂); 5.14/s (2H); 4.90/m (1H); 3.65/s (3H); 2.25/s (3H)。

实施例 115: 顺式-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基}-甲醇

以与实施例 105 类似的方法, 由 2.06 g 实施例 114 的顺式-3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁烷甲酸甲酯和

0.216 mmol 氯化铝锂在 20 ml 无水 THF 中反应($T=0-5^{\circ}\text{C}$; 反应时间 49 小时), 对产物进行快速色谱纯化(溶剂: 乙酸乙酯), 得到标题化合物。HPLC 分析: $t_{\text{R}} = 3.13$ 分钟(短梯度); ES-MS: $m/e_0=415.4$; NMR (DMSO-d₆): 8.07/s (1H), 7.25-7.5/若干 m (6H), 7.02/"d" (1 H); 6.94/s (1H); 6.89/"d" (1 H); 5.5-6.0/b(NH₂); 5.13/s (2H); 4.84/m (1H); 4.62/t (OH); 3.53/t (2H); 2.8-2.9/m (2H); 2.35-2.45/m (2H); 2.24/s (3H); 2.2/m (1H)。

实施例 116: 顺式-5-(3-苄氧基-苯基)-6-甲基-7-(3-吡咯烷-1-基甲基-环丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺

在 1 小时内, 向冷却至约 -25°C 的 0.2 g(0.48 mmol) 实施例 115 的顺式-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基}-甲醇的 2 ml 无水吡啶溶液中分三次加入 0.159 g(0.96 mmol) 对甲苯磺酰氯。在 -20°C 下持续搅拌 1 小时, 并在 0°C 下搅拌过夜。在氩气环境下, 向反应混合物中加入 2 ml 吡咯烷($T=0-5^{\circ}\text{C}$), 继续搅拌 3 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和水间进行分配。在用硫酸钠干燥后, 蒸出溶剂, 并对残余物进行快速色谱纯化(溶剂: 乙酸乙酯-甲醇-氨水(33%): 95:5:1)。HPLC 分析: $t_{\text{R}}=9.28$ 分钟(梯度 1); ES-MS: m/e_0 468.2; NMR (DMSO-d₆): 8.08/s (1H), 7.25-7.5/若干 m (6H), 7.02/"d"(1H); 6.94/s (1H); 6.89/"d" (1 H); 5.4-5.9/b (NH₂); 5.13/s (2H); 4.77/m (1H); 2.8-2.9/m (2H); 2.60/d (2H); 2.35-约 2.5/m (6H); 2.23/s (3H); 约 2.15-2.25/m (1H); 1.6-1.7/m (4H)。

实施例 117: 顺式-5-(3-苄氧基-苯基)-6-甲基-7-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环丁基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺

以与实施例 116 类似的方法在单次反应中得到标题化合物, 由 0.35g(0.84 mmol) 顺式-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基}-甲醇和 0.328 g(1.69 mmol) 对甲苯磺酰氯在 3.5 ml 无水吡啶中反应, 再采用 3.5 ml (31.2 mmol) 1-甲基哌嗪, 制得标题化合物。HPLC 分析: $t_{\text{R}} = 8.14$ 分钟(梯度 1); ES-MS: $m/e_0 = 497.3$; NMR (DMSO-d₆;

非所有报告数据): 8.08/s (1 H), 7.25-7.45/若干 m (6H), 7.02/"d" (1H); 6.94/s (1H); 6.89/"d"(1H); 5.4-6.0/b (NH₂); 5.13/s (2H); 4.77/m (1H); 2.22/s (3H); 2.12/s (3H)。

实施例 118: 顺式-7-(3-氮杂环丁烷-1-基甲基-环丁基)-5-(3-苄氧基-苯基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺

以与实施例 116 类似的方法, 由 0.35 g(0.84 mmol)顺式-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基}-甲醇和 0.328 g(1.69 mmol)对甲苯磺酰氯在 3.5 ml 无水吡啶中反应, 再采用 0.442 ml (6.33 mmol)三亚甲基亚胺(Fluka, Buchs, 瑞士), 得到标题化合物。HPLC 分析: t_R = 9.22 分钟(梯度 1); ES-MS: m/e_0 =454.3; NMR (DMSO-d₆): 8.08/s (1 H), 7.25-7.5/若干 m (6H), 7.02/"d"(1H); 6.93/s (1H); 6.89/"d"(1H); 5.4-6.0/b (NH₂); 5.13/s (2H); 4.76/m (1H); 3.11/"t" (4H); 2.75-2.90/m (2H); 2.54/d (2H); 2.35-2.45/m (2H); 2.22/s (3H); 2.03/m (1H); 1.9-2.0/m (2H)。

实施例 119: 顺式-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7 基]-环丁基甲基}-哌啶-4-醇

以与实施例 116 类似的方法, 由 0.35 g(0.84 mmol)顺式-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基}-甲醇和 0.328 g(1.69 mmol)对甲苯磺酰氯在 3.5 ml 无水吡啶中反应, 再采用 0.87 g(8.44 mmol)4-羟基哌啶(Fluka, Buchs, 瑞士), 得到标题化合物。HPLC 分析: t_R = 8.76 分钟(梯度 1); ES-MS: m/e_0 =498.2; NMR (DMSO-d₆; 非所有报告的信号): 8.07/s (1H), 7.25-7.5/若干 m (6H), 7.01/"d"(1H); 6.94/s (1H); 6.89/"d"(1H); 5.13/s (2H); 4.76/m (1 H); 4.51/d (OH); 2.22/s (3H)。

实施例 120: 顺式-((R)-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-吡咯烷-2-基)-甲醇

以与实施例 116 类似的方法, 由 0.35 g(0.84 mmol) 顺式-{3-[4-氨基

-5-(3-苄氧基-苯基)-6-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基}-甲醇和 0.328 g(1.69 mmol)对甲苯磺酰氯在 3.5 ml 无水吡啶中反应,再采用 0.631 ml (6.33 mmol)D-脯氨酸(Fluka, Buchs, 瑞士),得到标题化合物。HPLC 分析: t_R = 9.08 分钟(梯度 1); ES-MS: m/e_0 = 498.2; NMR (DMSO- d_6 ; 非所有报告的信号): 8.07/s (1H), 7.25-7.5/若干 m (6H), 7.02/"d"(1H); 6.94/s(1H); 6.89/"d"(1H); 5.4-6.0/b (NH₂); 5.13/s (2H); 4.78/m (1H); 4.34/b (OH); 2.22/s (3H)。

实施例 121: 5-(3-苄氧基-苯基)-6-溴代-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺

在约 10℃下,向 20 g(63.2 mmol)5-(3-苄氧基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺(见 WO 97/28161)的 1L 无水 N,N-二甲基甲酰胺溶液中加入 12.4 g(69.5 mmol) N 溴代琥珀酰亚胺。在约 10℃下继续搅拌 30 分钟并在 RT 下搅拌过夜。滤出所形成的沉淀,并用 N,N-二甲基甲酰胺和己烷充分洗涤。在 30-35℃下真空干燥 24 小时后,标题化合物不经纯化直接用于下一步骤。由母液经硅胶色谱法可获得其它产物。HPLC 分析: t_R = 10.07 分钟(梯度 1); ES-MS: m/e_0 = 394.9 和 396.9; NMR (DMSO- d_6): 12.55/s (NH); 8.06/s (1H), 7.25-7.5/若干 m (6H), 7.07/"d"(1H); 7.03/s (1H); 6.98/"d"(1H); 5.5-6.0/b (NH₂); 5.12/s (2H)。

实施例 122: 5-(3-苄氧基-苯基)-6-乙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺

在密封管中、在氩气环境、90℃下,将 12.53 g(31.7 mmol) 5-(3-苄氧基-苯基)-6-溴代-7H-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基胺、32 ml (158.5 mmol)四乙基锡(Aldrich)和 7.32 g(6.34 mmol)四三苯基磷钨加热 66 小时(反应通过 HPLC 和 MS 控制)。此后,在 hyflo 上过滤反应悬浮液,通过旋转蒸发器在高真空及 50-60℃下蒸出溶剂。使残余物在乙酸乙酯和水间分配。将有机相用硫酸钠干燥并蒸发。将残余物用硅胶柱色谱法纯化(乙酸乙酯-甲醇 95:5)。用丙酮进行结晶。HPLC 分析: t_R = 10.43 分钟(梯度 1); ES-MS: m/e_0 = 345.1; NMR (DMSO- d_6): 11.65/s (NH); 8.03/s (1H), 7.25-7.5/m 和 6.85-7.1/m (9H),

5.5-6.0/b (NH₂); 5.14/s (2H); 2.54/q (2H); 1.14/s (3H)。

实施例 123: 顺式和反式-3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁烷甲酸甲酯

将 1.26 g(2.74 mmol)5-(3-苄氧基-苯基)-6-乙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺、1.53 g(10.9 mmol)的粉末状碳酸钾和 2.92 g(10.9 mmol)18-冠-6-醚的混合物在 12 ml 无水 N,N-二甲基甲酰胺中于 80℃ 下搅拌 15 分钟。在 15 分钟内, 向其中滴加溶解于 9 ml 无水 N,N-二甲基甲酰胺中的 1.7 g(8.2 mmol)3-甲磺酰氧基-环丁烷甲酸甲酯。在 80℃ 下搅拌 42 小时后, 将反应混合物在 hyflo 上过滤并蒸出溶剂。将残余物在水和乙酸乙酯间分配。将有机层用硫酸钠干燥并真空浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化和分离(己烷-乙酸乙酯 1:2)。顺式与反式异构体的比例为约 70: 30 (HPLC, 25 分钟等度洗脱)。

顺式: HPLC 分析: t_R =12.27 分钟(梯度 1); ES-MS: m/e_0 =457.0; NMR (DMSO-d₆): 8.12/s (1H), 7.3-7.5/若干 m (6H), 7.07/"d"(1H); 6.96/s (1H); 6.91/"d" (1 H); 5.5-6.1/b (NH₂); 5.15/s (2H); 4.81/m (1H); 3.67/s (3H); 3.49/q (2H); 3.03/m (1H); 2.62/m (4H); 1.08/t (3H)。

反式: HPLC 分析: t_R = 12.65 分钟(梯度 1); ES-MS: m/e_0 =457.0; NMR (DMSO-d₆): 8.37/s (1H); 7.3-7.5/若干 m (6H), 7.11/"d"(1H); 6.97/s (1H); 6.93/"d" (1 H); 5.15/s (2H); 5.11/m (1H); 3.70/s (3H); 3.3-3.5/m (3H); 2.72/m (2H); 2.62/q (2H); 1.06/t (3H); NH₂ 未发现。

实施例 124: 顺式-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基}-甲醇

以与实施例 105 类似的方法, 用 THF 中的 69 mg(1.73 mmol)氢化铝锂将 0.73 g(1.56 mmol) 实施例 123 的顺式-3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁烷甲酸甲基酯还原。反应时间: 0-5℃ 下 18 小时。HPLC 分析: t_R =11.15 分钟(梯度 1); ES-MS: m/e_0 =429.1; NMR

(DMSO-d₆): 8.10/s (1H); 7.3-7.5/若干 m (6H), 7.04/"d"(1H); 6.93/s (1H); 6.90/"d"(1H); 5.4-6.0/b (NH₂); 5.15/s (2H); 4.75/m (1H); 4.63/"t" (OH); 3.60/t (2H); 3.03q (2H); 2.61/q (2H); 2.14/q (2H); 2.24/m (1 H); 1.07/t (3H)。

实施例 125: 反式-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基}-甲醇

以与实施例 105 类似的方法, 用 THF 中的 46 mg(1.18 mmol)氯化铝锂将 0.49 g(1.09 mmol) 实施例 123 的反式-3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁烷甲酸甲酯还原。反应时间: 0-5℃下 17 小时。HPLC 分析: t_R =10.91 分钟(梯度 1); ES-MS: m/e_0 =429.1; NMR (DMSO-d₆): 8.13/s (1 H); 7.3-7.6/若干 m (6H), 7.06/"d"(1H); 6.95/s (1H); 6.90/"d"(1H); 5.4-6.0/b (NH₂); 5.15/s (2H); 4.93/m (1H); 4.68/"t" (OH); 3.60/m (2H); 约 3.3-3.4/m (2H); 2.95/q (2H); 2.20/m (2H); 2.24/m (1 H); 1.05/t (3H)。

实施例 126: 顺式-5-(3-苄氧基-苯基)-6-乙基-7-(3-吡咯烷-1-基甲基-环丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺

以与实施例 116 类似的方法在单次反应中得到标题化合物, 由 0.2 g(0.46 mmol) 实施例 124 的顺式-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7 基]-环丁基}-甲醇和 0.18 g(0.92 mmol)对甲苯磺酰氯在 2 ml 无水吡啶中反应, 再采用 2 ml 吡咯烷, 制得标题化合物。反应通过 TLC 控制。HPLC 分析: t_R =9.61 分钟(梯度 1); ES-MS: m/e_0 =482.0; NMR (DMSO-d₆; 非所有报告的信号): 8.12/s (1H); 6.9-7.5/若干 m (6H), 7.05/"d"(1H); 6.95/s (1H); 6.92/"d"(1H); 5.4-6.0/b(NH₂); 5.15/s(2H); 4.72/m (1); 2.62/q (2H); 1.06/t (3H)。

实施例 127: 顺式-5-(3-苄氧基-苯基)-6-乙基-7-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-环丁基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺

以与实施例 116 类似的方法, 由实施例 124 的顺式-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基}-甲醇、对甲苯磺酰氯和 N-甲基哌嗪反应, 得到标题化合物。HPLC-MS 分析: $t_R = 1.40$ 分钟(梯度 1); ES-MS: $m/e_0 = 511.45$ 。

实施例 128: 顺式-7-(3-氮杂环丁烷-1-基甲基-环丁基)-6-乙基-5-{3-[(Z)-2-亚乙-(E)-基-己-3,5-二烯氧基]-苯基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺

以与实施例 116 类似的方法, 由实施例 124 的顺式-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基}-甲醇、对甲苯磺酰氯和三亚甲基亚胺(Fluka, Buchs, 瑞士)反应, 得到标题化合物。HPLC-MS 分析: $t_R = 1.51$ 分钟; ES-MS: $m/e_0 = 468.45$ 。

实施例 129: 顺式-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-哌啶-4-醇

以与实施例 116 类似的方法, 由实施例 124 的顺式-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基}-甲醇、对甲苯磺酰氯和 4-羟基哌啶(Fluka, Buchs, 瑞士)反应, 得到标题化合物。HPLC-MS 分析: $t_R = 1.49$ 分钟; ES-MS: $m/e_0 = 512.48$ 。

实施例 130: 顺式-((R)-1-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基甲基}-吡咯烷-2-基)-甲醇

以与实施例 116 类似的方法, 由实施例 124 的顺式-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基}-甲醇、对甲苯磺酰氯和 D-脯氨酸(Fluka, Buchs, 瑞士)反应, 得到标题化合物。HPLC-MS 分析: $t_R = 1.48$ 分钟; ES-MS: $m/e_0 = 512.48$ 。

实施例 131: 顺式-5-(3-苄氧基-苯基)-6-乙基-7-{3-[(四氢-吡喃-4-基氨基)-甲基]-环丁基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基胺

以与实施例 116 类似的方法, 由实施例 124 的顺式-{3-[4-氨基-5-(3-苄氧基-苯基)-6-乙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-环丁基}-甲醇、对甲苯磺酰氯和四氢吡喃-4-基胺(见实施例 111)反应, 得到标题化合物。HPLC-MS 分析: t_R = 1.50 分钟; ES-MS: m/e_0 = 512.49。

实施例 132: 采用细胞“Capture ELISA”实验对由 IGF-I 诱导的 IGF-IR 自磷酸化作用的活性进行测试

细胞“Capture ELISA”实验如上述进行。本发明某些化合物的 IC_{50} 值如下:

实施例的化合物	$IC_{50}(\mu M)$
1	0.062
2	0.03
9	0.042
10	0.07
14	0.03
22	0.08
23	0.031
24	0.095
26	0.055
27	0.05
28	0.05
31	0.03
49	0.04
50	0.011
51	0.03
57	0.018
70	0.05

75	0.05
77	0.05
81	0.08
83	0.052
88	0.057
90	0.09
95	0.08
96	0.05
98	0.04
102	0.06
109	0.15
110	0.14
112	0.09
116	0.15
117	0.13

实施例 133: 片剂

以常规方式制备了包含 50 mg 活性成分（例如实施例 1-131 所述式 I 化合物之一）并具有下述组成的片剂：

组成：

活性成分	50 mg
小麦淀粉	150 mg
乳糖	125 mg
胶态硅酸	12.5 mg
滑石粉	22.5 mg
硬脂酸镁	2.5 mg
总重	362.5 mg

制备:

将活性成分与一部分小麦淀粉、乳糖和胶态硅酸混合,将混合物过筛。在水浴条件下将另一部分小麦淀粉制成糊状物,采用五倍量的水,将粉末状混合物与糊状物一起捏制,直至获得轻微成形的团块。

将成形的团块压制通过筛孔约 3 mm 的筛子,并干燥,施加压力将得到的干颗粒再次过筛。然后将剩余的小麦淀粉、滑石粉和硬脂酸镁混入混合物中,将混合物压制成重 145 mg 且具有断裂凹痕的片剂。

实施例 134: 软胶囊

以常规方式制备 5000 粒明胶软胶囊,每粒胶囊包含 50 mg 活性成分,例如实施例 1-131 所述的式 I 化合物之一:

组成:

活性成分	250 g
Lauroglykol(丙二醇月桂酸酯)	2L

制备:

将粉碎后的活性成分悬浮于 Lauroglykol[®](Gattefossé S.A., Saint Priest,法国)中并在湿法粉碎机中研磨至颗粒尺寸约为 1 至 3 μm。然后,采用胶囊填充机将每份 0.419 g 的混合物分装于软明胶胶囊中。