

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D401/14

C07D401/12 C07D407/12

C07D409/14 A61K 31/47

A61K 31/44 A61P 29/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02809580.4

[43] 公开日 2004 年 8 月 4 日

[11] 公开号 CN 1518546A

[22] 申请日 2002.5.3 [21] 申请号 02809580.4

[30] 优先权

[32] 2001. 5. 8 [33] DE [31] 10123574.7

[32] 2001. 5. 15 [33] DE [31] 10125294.3

[32] 2001. 12. 21 [33] DE [31] 10164590.2

[86] 国际申请 PCT/EP2002/004924 2002.5.3

[87] 国际公布 WO2002/090352 德 2002. 11. 14

[85] 进入国家阶段日期 2003. 11. 7

[71] 申请人 舍林股份公司

地址 德国柏林

[72] 发明人 亚力山大·恩斯特

安德烈亚斯·胡特 马丁·克吕格尔

卡尔-海因茨·蒂尔奥赫

安德烈亚斯·门拉德 马丁·哈贝赖

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 过晓东

权利要求书 10 页 说明书 83 页

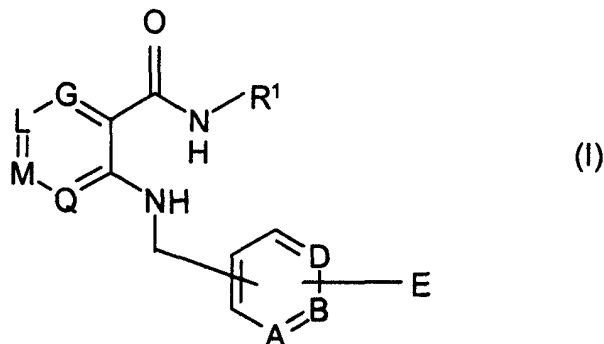
[54] 发明名称 作为 VEGFR - 2 和 VEGFR - 3 抑制剂的选择性邻氨基苯甲酰胺吡啶酰胺

[57] 摘要

本发明涉及作为 VEGFR - 2 和 VEGFR - 3 抑制剂的选择性邻氨基苯甲酰胺吡啶酰胺、其制备方法以及作为治疗由持续性血管生成引发的疾病的药物的应用。本发明的化合物可例如用于治疗牛皮癣、卡波济肉瘤、再狭窄如斯坦特固定膜诱发的再狭窄、子宫内膜异位、Crohns 病、Hodgkins 病、白血病、关节炎如类风湿关节炎、血管瘤、血管纤维瘤、眼病如糖尿病性视网膜病、新血管性青光眼、肾病如肾小球性肾炎、糖尿病性肾病、恶性肾硬化、栓塞性微血管病综合症、移植物排斥反应和肾小球病、纤维变性疾病如肝硬变、肾小球细胞增殖性疾病、动脉硬化和神经组织损伤，以及用于抑制球管治疗后、血管修复或者使血管敞开的机械装置如斯坦特固定膜后的血管再闭合，在老年斑和接触

性皮炎中作为免疫抑制剂，促进无疤痕伤口的愈合。本发明的化合物还可作为 VEGFR 激酶 3 的抑制剂用于淋巴管生成以及淋巴管系统的增生和发育不良病变中。

1、通式 I 的化合物及其异构体、对映异构体和盐：



其中：

A、B 和 D 相互独立地代表氮或碳原子，其中在环中包含至少一个氮原子，

E 代表任选在一个或多个位置处、相同或不同地被卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、或者基团 $-OR^5$ 、 $-SR^4$ 、 $-SOR^4$ 或 $-SO_2R^4$ 取代的芳基或杂芳基，或者代表基团 $-COOR^8$ 、 $-CONR^2R^3$ 、 $-SR^4$ 、 $-SOR^4$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-SCN$ 、 $-PO(OR^{12})(OR^{13})$ 、 $-CH=CH-COR^9$ 或者 $-C\equiv C-R^9$ ，

G 代表氮原子或者代表基团 $-C-X$ ，

L 代表氮原子或者代表基团 $-C-X$ ，

M 代表氮原子或者代表基团 $-C-X$ ，

Q 代表氮原子或者代表基团 $-C-X$ ，

其中环中最多有一个氮原子，

X 代表氢、卤素或者代表未经取代或者任选被一个或者多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或者 C_{1-6} 羧烷基，

R^1 代表任选在一个或多个位置处、相同或不同地被卤素、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、芳烷基氧基、 C_{1-6} 烷基和/或被基团 $-NR^2R^3$ 取代的支链或者直链 C_{1-12} 烷基或 C_{2-12} 烯基；或者代表任选在一个或多个位置处、

相同或不同地被卤素、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基和/或被基团 $-NR^2R^3$ 取代的 C_{3-10} 环烷基或 C_{3-10} 环烯基；或者代表任选在一个或多个位置处、相同或不同地被卤素、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、芳基- C_{1-6} 烷氧基、芳烷基氧基、 C_{1-6} 烷基、卤代- C_{1-6} 烷基和/或被基团 $=O$ 、 $-SO_2R^4$ 、 OR^5 、 $-R^5$ 或 $-PO(OR^{12})(OR^{13})$ 取代的芳基或杂芳基，

R^2 和 R^3 相互独立地代表氢或者代表任选在一个或多个位置处、相同或不同地被卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、苯基、羟基- C_{1-6} 烷基、卤代- C_{1-6} 烷基或被基团 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^5$ 、 C_{1-6} 烷基- OR^5 、 $-SR^4$ 、 $-SOR^4$ 或 $-SO_2R^4$ 取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基、芳基或杂芳基，或者

R^2 和 R^3 与氮原子一起形成 C_{3-8} 环，该环可任选地包含其他的氮、硫或氧原子，或者可包含基团 $-N(R^{10})$ ，而且可任选在一个或多个位置处、相同或不同地被卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、卤代- C_{1-6} 烷基、芳基或者被基团 $-OR^5$ 、 $-SR^4$ 、 $-SOR^4$ 或 $-SO_2R^4$ 取代，

R^4 代表羟基、 C_{1-6} 烷基、芳基、杂芳基或者代表基团 $-NR^2R^3$ ，

R^5 代表氢、 C_{1-12} 烷基、卤代- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或者卤代- C_{3-6} 环烷基，或者代表其中插入一个或者多个氧的 C_{1-12} 烷基，或者代表基团 $-(CH_2)_2NR^2R^3$ 、 $-CH_2CN$ 或 $-CH_2CF_3$ ，

R^6 和 R^7 相互独立地代表氢或 C_{1-6} 烷基，或者

R^6 和 R^7 一起形成5-7元环，该环可包含氧或硫原子或者基团 $-N(R^{10})$ ，

R^8 代表氢或者代表任选被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、苄基、芳基或杂芳基，

R^9 代表氢、 C_{1-6} 烷基、三 C_{1-6} 烷基甲硅烷基、芳基、杂芳基或者代表基团 $-COR^{11}$ ，

R^{10} 代表氢、 C_{1-6} 烷基或芳基，

R^{11} 代表氢、 C_{1-6} 烷基或者代表基团 $-NR^2R^3$ ，以及
 R^{12} 和 R^{13} 相互独立地代表氢或 C_{1-6} 烷基。

2、如权利要求 1 所述的通式 I 化合物及其异构体、对映异构体和盐，
 其中：

A、B 和 D 相互独立地代表氮或碳原子，其中在环中包含至少一个氮原子，

E 代表任选在一个或多个位置处、相同或不同地被卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、或者基团 $-OR^5$ 、 $-SR^4$ 、 $-SOR^4$ 或 $-SO_2R^4$ 取代的芳基或杂芳基，或者代表基团 $-COOR^8$ 、 $-CONR^2R^3$ 、 $-SR^4$ 、 $-SOR^4$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-SCN$ 、 $-PO(OR^{12})(OR^{13})$ 、 $-CH=CH-COR^9$ 或者 $-C\equiv C-R^9$ ，

G 代表氮原子或者代表基团 $-C-X$ ，

L 代表氮原子或者代表基团 $-C-X$ ，

M 代表氮原子或者代表基团 $-C-X$ ，

Q 代表氮原子或者代表基团 $-C-X$ ，

其中环中最多有一个氮原子，

X 代表氢、卤素或者代表未经取代或者任选被一个或者多个卤素取代的
 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或者 C_{1-6} 羧烷基，

R^1 代表任选在一个或多个位置处、相同或不同地被卤素、氰基、羟基、
 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、芳基- C_{1-6} 烷氧基、芳烷基氧基、 C_{1-6} 烷基、
 卤代- C_{1-6} 烷基或被基团 $=O$ 、 $-SO_2R^4$ 、 OR^5 、 $-R^5$ 或 $-PO(OR^{12})(OR^{13})$ 取代的芳基或杂芳基，

R^2 和 R^3 相互独立地代表氢或者代表任选在一个或多个位置处、相同或不
 同地被卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、苯基、羟基- C_{1-6} 烷基、卤代- C_{1-6}
 烷基或被基团 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^5$ 、 C_{1-6} 烷基- OR^5 、 $-SR^4$ 、 $-SOR^4$

或 $-\text{SO}_2\text{R}^4$ 取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基、芳基或杂芳基，或者

R^2 和 R^3 与氮原子一起形成 C_{3-8} 环，该环可任选地包含其他的氮、硫或氧原子，或者可包含基团 $-\text{N}(\text{R}^{10})$ ，而且可任选在一个或多个位置处、相同或不同地被卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、芳基或者被基团 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{SR}^4$ 、 $-\text{SOR}^4$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}^4$ 取代，

R^4 代表羟基、 C_{1-6} 烷基、芳基、杂芳基或者代表基团 $-\text{NR}^2\text{R}^3$ ，

R^5 代表氢、 C_{1-12} 烷基、卤代 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 C_{3-6} 环烷基或者卤代 $-\text{C}_{3-6}$ 环烷基，或者代表其中插入一个或者多个氧的 C_{1-12} 烷基，或者代表基团 $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 或 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ，

R^6 和 R^7 相互独立地代表氢或 C_{1-6} 烷基，或者

R^6 和 R^7 一起形成 5-7 元环，该环可包含氧或硫原子或者基团 $-\text{N}(\text{R}^{10})$ ，

R^8 代表氢或者代表任选被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、苄基、芳基或杂芳基，

R^9 代表氢、 C_{1-6} 烷基、三 C_{1-6} 烷基甲硅烷基、芳基、杂芳基或者代表基团 $-\text{COR}^{11}$ ，

R^{10} 代表氢、 C_{1-6} 烷基或芳基，

R^{11} 代表氢、 C_{1-6} 烷基或者代表基团 $-\text{NR}^2\text{R}^3$ ，以及

R^{12} 和 R^{13} 相互独立地代表氢或 C_{1-6} 烷基。

3、如权利要求 1 或 2 所述的通式 I 化合物及其异构体、对映异构体和盐，其中：

A、B 和 D 相互独立地代表氮或碳原子，其中在环中包含至少一个氮原子，

E 代表任选在一个或多个位置处、相同或不同地被卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、或者基团 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{SR}^4$ 、 $-\text{SOR}^4$

或 $-\text{SO}_2\text{R}^4$ 取代的芳基或杂芳基, 或者代表基团 $-\text{COOR}^8$ 、 $-\text{CONR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{SR}^4$ 、 $-\text{SOR}^4$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^4$ 、 $-\text{SCN}$ 、 $-\text{PO}(\text{OR}^{12})(\text{OR}^{13})$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COR}^9$ 或者 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^9$,

G 代表氮原子或者代表基团 $-\text{C}-\text{X}$,

L 代表氮原子或者代表基团 $-\text{C}-\text{X}$,

M 代表氮原子或者代表基团 $-\text{C}-\text{X}$,

Q 代表氮原子或者代表基团 $-\text{C}-\text{X}$,

其中环中最多有一个氮原子,

X 代表氢或卤素,

R^1 代表任选在一个或多个位置处、相同或不同地被卤素、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、芳烷基氧基、 C_{1-6} 烷基、卤代 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基或被基团 $-\text{SO}_2\text{R}^4$ 、 OR^5 、 $-\text{R}^5$ 或 $-\text{PO}(\text{OR}^{12})(\text{OR}^{13})$ 取代的芳基或杂芳基,

R^2 和 R^3 相互独立地代表氢或者代表任选在一个或多个位置处、相同或不同地被卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、苯基、羟基 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、卤代 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基或被基团 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 C_{1-6} 烷基 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{SR}^4$ 、 $-\text{SOR}^4$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}^4$ 取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基、芳基或杂芳基, 或者

R^2 和 R^3 与氮原子一起形成 C_{3-8} 环, 该环可任选地包含其他的氮、硫或氧原子, 或者可包含基团 $-\text{N}(\text{R}^{10})$, 而且可任选在一个或多个位置处、相同或不同地被卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、芳基或者被基团 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{SR}^4$ 、 $-\text{SOR}^4$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}^4$ 取代,

R^4 代表羟基或者代表基团 $-\text{NR}^2\text{R}^3$,

R^5 代表氢、 C_{1-12} 烷基或者代表其中插入一个或者多个氧的 C_{1-12} 烷基, 或者代表基团 $-(\text{CH}_2)_2\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 或 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$,

R^6 和 R^7 相互独立地代表氢或 C_{1-6} 烷基, 或者

R^6 和 R^7 一起形成 5-7 元环, 该环可包含氧或硫原子或者基团 $-\text{N}(\text{R}^{10})$,

R^8 代表氢或者代表任选被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、苄基、芳基或杂芳基，

R^9 代表氢、 C_{1-6} 烷基、三 C_{1-6} 烷基甲硅烷基、芳基、杂芳基或者代表基团 $-COR^{11}$ ，

R^{10} 代表氢、 C_{1-6} 烷基或芳基，

R^{11} 代表氢、 C_{1-6} 烷基或者代表基团 $-NR^2R^3$ ，以及

R^{12} 和 R^{13} 相互独立地代表氢或 C_{1-6} 烷基。

4、如权利要求 1-3 之一所述的通式 I 化合物及其异构体、对映异构体和盐，其中：

A、B 和 D 相互独立地代表氮或碳原子，其中在环中包含至少一个氮原子，

E 代表任选在一个或多个位置处、相同或不同地被卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、或者基团 $-OR^5$ 、 $-SR^4$ 、 $-SOR^4$ 或 $-SO_2R^4$ 取代的杂芳基，或者代表基团 $-COOR^8$ 、 $-CONR^2R^3$ 、 $-SR^4$ 、 $-SOR^4$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-SCN$ 、 $-PO(OR^{12})(OR^{13})$ 、 $-CH=CH-COR^9$ 或者 $-C\equiv C-R^9$ ，

G 代表基团 $-C-X$ ，

L 代表基团 $-C-X$ ，

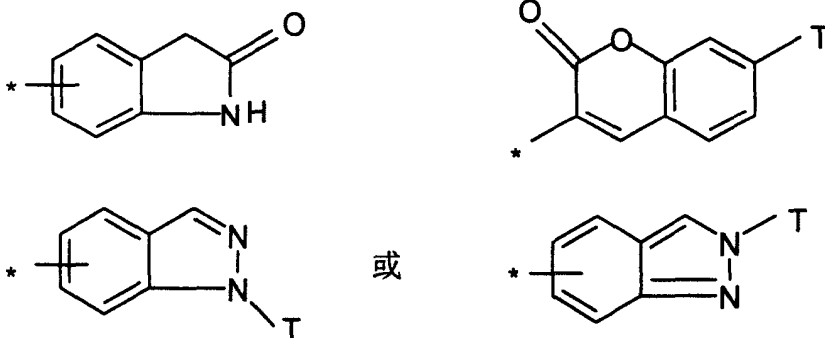
M 代表基团 $-C-X$ ，

Q 代表氮原子或者代表基团 $-C-X$ ，

X 代表氢或卤素，

R^1 代表任选在一个或多个位置处、相同或不同地被卤素、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、芳烷基氧基、 C_{1-6} 烷基、卤代 $-C_{1-6}$ 烷基或被基团 $-SO_2R^4$ 、 OR^5 、 $-R^5$ 或 $-PO(OR^{12})(OR^{13})$ 取代的苯基、噻吩基、呋喃基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、三嗪基、喹啉基、

异喹啉基，或者在以下基团上取代：



其中：T 代表氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基，

R^2 和 R^3 相互独立地代表氢或者代表任选在一个或多个位置处、相同或不同地被卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、苯基、羟基- C_{1-6} 烷基、卤代- C_{1-6} 烷基或被基团 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^5$ 、 C_{1-6} 烷基- OR^5 、 $-SR^4$ 、 $-SOR^4$ 或 $-SO_2R^4$ 取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基、芳基或杂芳基，或者

R^2 和 R^3 与氮原子一起形成 C_{3-8} 环，该环可任选地包含其他的氮、硫或氧原子，或者可包含基团 $-N(R^{10})$ ，而且可任选在一个或多个位置处、相同或不同地被卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、卤代- C_{1-6} 烷基、芳基或者被基团 $-OR^5$ 、 $-SR^4$ 、 $-SOR^4$ 或 $-SO_2R^4$ 取代，

R^4 代表羟基或者代表基团 $-NR^2R^3$ ，

R^5 代表氢、 C_{1-12} 烷基或者代表其中插入一个或者多个氧的 C_{1-12} 烷基，
或者代表基团 $-(CH_2)_2NR^2R^3$ 、 $-CH_2CN$ 或 $-CH_2CF_3$ ，

R^6 和 R^7 相互独立地代表氢或 C_{1-6} 烷基，或者

R^6 和 R^7 一起形成 5-7 元环，该环可包含氧或硫原子，

R^8 代表氢或者代表任选被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、苄基、芳基或杂芳基，

R^9 代表氢、 C_{1-6} 烷基或三 C_{1-6} 烷基甲硅烷基，以及

R^{12} 和 R^{13} 相互独立地代表氢或 C_{1-6} 烷基。

5、如权利要求 1-4 之一所述的通式 I 化合物及其异构体、对映异构体和盐，其中：

A、B 和 D 相互独立地代表氮或碳原子，其中在环中包含至少一个氮原子，

E 代表噻吩基或吡啶基，或者代表基团 $-\text{COOR}^8$ 、 $-\text{CONR}^2\text{R}^3$ 或者 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^9$ ，

G 代表基团 $-\text{C}-\text{X}$ ，

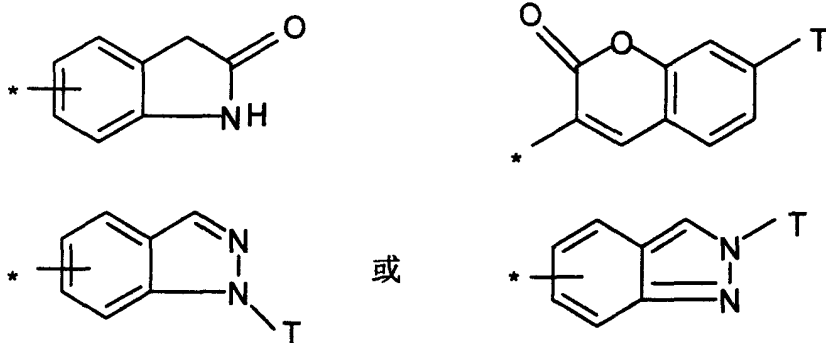
L 代表基团 $-\text{C}-\text{X}$ ，

M 代表基团 $-\text{C}-\text{X}$ ，

Q 代表氮原子或者代表基团 $-\text{C}-\text{X}$ ，

X 代表氢或卤素，

R^1 代表任选在一个或多个位置处、相同或不同地被卤素、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、芳烷基氧基、 C_{1-6} 烷基、卤代 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基或被基团 $-\text{SO}_2\text{R}^4$ 、 OR^5 、 $-\text{R}^5$ 或 $-\text{PO}(\text{OR}^{12})(\text{OR}^{13})$ 取代的苯基、噻吩基、呋喃基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、三嗪基、喹啉基、异喹啉基，或者在以下基团上取代：



其中：T 代表氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基，

R^2 和 R^3 相互独立地代表氢或代表任选在一个或多个位置处、相同或不同地被卤素、 C_{1-6} 烷基、苯基或被基团 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{OR}^5$ 或 C_{1-6} 烷基 $-\text{OR}^5$ 取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基或吡啶基，或者

R^2 和 R^3 与氮原子一起形成 C_{3-8} 环，该环可任选地包含其他的氮或氧原

子, 而且可任选在一个或多个位置处、相同或不同地被 C₁₋₆ 烷基取代,

R⁴ 代表羟基或者代表基团 -NR²R³,

R⁵、R⁶ 和 R⁷ 相互独立地代表氢或 C₁₋₆ 烷基, 或者

R⁶ 和 R⁷ 一起形成 5-7 元环, 该环可包含氧或硫原子,

R⁸ 代表氢、C₁₋₆ 烷基或苄基,

R⁹ 代表氢、C₁₋₆ 烷基或三 C₁₋₆ 烷基甲硅烷基, 以及

R¹² 和 R¹³ 相互独立地代表氢或 C₁₋₆ 烷基。

6、一种药物, 其包含至少一种如权利要求 1-5 之一所述的化合物。

7、如权利要求 6 所述的药物, 其是用于治疗牛皮癣、卡波济肉瘤、再狭窄如斯坦特固定膜诱发的再狭窄、子宫内膜异位、Crohns 病、Hodgkins 病、白血病、关节炎如类风湿关节炎、血管瘤、血管纤维瘤、眼病如糖尿病性视网膜病、新血管性青光眼、肾病如肾小球性肾炎、糖尿病性肾病、恶性肾硬化、栓塞性微血管病综合症、移植物排斥反应和肾小球病、纤维变性疾病如肝硬变、肾小球细胞增殖性疾病、动脉硬化和神经组织损伤, 以及用于抑制球管治疗后、血管修复或者使血管敞开的机械装置如斯坦特固定膜后的血管再闭合, 在老年斑和接触性皮炎中作为免疫抑制剂, 促进无疤痕伤口的愈合。

8、如权利要求 6 所述的药物, 其是在淋巴管生成以及淋巴管系统的增生和发育不良病变中作为 VEGFR 激酶 3 的抑制剂应用。

9、具有合适配方和载体的如权利要求 1-5 之一所述的化合物以及如权利要求 6-8 所述的药物。

10、如权利要求 1—5 之一所述的通式 I 化合物作为酪氨酸激酶 KDR 和 FLT 抑制剂的应用。

11、如权利要求 1—5 之一所述的通式 I 化合物在肠道、非胃肠道和口服给药的药物制剂方面的应用。

12、如权利要求 1—5 之一所述的化合物在制备用于治疗以下疾病的药物中的应用：牛皮癣、卡波济肉瘤、再狭窄如斯坦特固定膜诱发的再狭窄、子宫内膜异位、Crohns 病、Hodgkins 病、白血病、关节炎如类风湿关节炎、血管瘤、血管纤维瘤、眼病如糖尿病性视网膜病、新血管性青光眼、肾病如肾小球性肾炎、糖尿病性肾病、恶性肾硬化、栓塞性微血管病综合症、移植物排斥反应和肾小球病、纤维变性疾病如肝硬变、肾小球细胞增殖性疾病、动脉硬化和神经组织损伤，以及用于抑制球管治疗后、血管修复或者使血管敞开的机械装置如斯坦特固定膜后的血管再闭合，在老年斑和接触性皮炎中作为免疫抑制剂，促进无疤痕伤口的愈合。

作为 VEGFR-2 和 VEGFR-3 抑制剂的 选择性邻氨基苯甲酰胺吡啶酰胺

技术领域

本发明涉及作为 VEGFR-2 和 VEGFR-3 抑制剂的选择性邻氨基苯甲酰胺吡啶酰胺、其制备方法以及作为治疗由持续性血管生成引发的疾病的药物的应用。

背景技术

持续性血管生成可以是各种疾病的诱因，例如牛皮癣，关节炎如类风湿关节炎，血管瘤，子宫内膜异位，血管纤维瘤，眼疾病如糖尿病视网膜膜病、新血管性青光眼，肾病如肾小球性肾炎、糖尿病性肾病、恶性肾坏死、栓塞性微血管病综合症、移植物排异反应和肾小球病，纤维变性疾病如肝硬化、肾小球膜细胞增殖性疾病和动脉硬化，或者可导致上述疾病的恶化。

持续性血管生成是由因子 VEGF 通过其受体诱发的。为使 VEGF 可发挥该作用，VEGF 必须结合至受体上，并诱发酪氨酸磷酸化。

直接或者间接抑制 VEGF 受体（VEGF=血管内皮生长因子）可诱引治疗此等疾病以及其他由 VEGF 诱发的病理性血管生成和血管渗透性病征如肿瘤血管生成。例如，已知肿瘤的生长可用可溶性受体以及抗 VEGF 的抗体来抑制。

WO 00/27819 公开了一种邻氨基苯甲酸酰胺，其可作为治疗以下疾病的药物：牛皮癣、关节炎如类风湿关节炎、血管瘤、血管纤维瘤、眼病如糖尿病性视网膜膜病、新血管性青光眼、肾病如肾小球性肾炎、糖尿

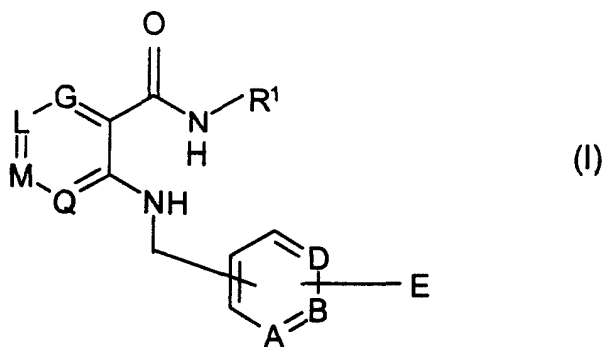
病性肾病、恶性肾硬化、栓塞性微血管病综合症、移植物排斥反应和肾小球病、纤维变性疾病如肝硬变、肾小球细胞增殖性疾病、动脉硬化以及神经组织损伤，以及用于抑制球管治疗后、血管修复或者使血管敞开的机械装置如斯坦特固定膜后的血管再闭合。

强烈的血管生成在子宫内膜异位中是子宫外的子宫内膜增殖的前提条件。因此，抑制血管生成可用于治疗这些可引起疼痛状态并经常导致不育的疾病。

这些已知化合物虽然对上述适应症普遍是有效的，但在起作用的同时通常伴随有毒性以及较差的药物相容性。因此，仍希望找到既有作用又无毒性的化合物，而且该化合物还具有更高的相容性。

发明内容

现已发现通式 I 的化合物及其异构体、对映异构体和盐能够避免上述缺陷：



其中：

A、B 和 D 相互独立地代表氮或碳原子，其中在环中包含至少一个氮原子，

E 代表任选在一个或多个位置处、相同或不同地被卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、或者被基团 $-OR^5$ 、 $-SR^4$ 、 $-SOR^4$ 或 $-SO_2R^4$ 取代的芳基或杂芳基，或者代表基团 $-COOR^8$ 、 $-CONR^2R^3$ 、 $-SR^4$ 、 $-SOR^4$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-SCN$ 、 $-PO(OR^{12})(OR^{13})$ 、

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{COR}^9$ 或者 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^9$,

G 代表氮原子或者代表基团 $-\text{C}-\text{X}$,

L 代表氮原子或者代表基团 $-\text{C}-\text{X}$,

M 代表氮原子或者代表基团 $-\text{C}-\text{X}$,

Q 代表氮原子或者代表基团 $-\text{C}-\text{X}$,

其中环中最多有一个氮原子,

X 代表氢、卤素或者代表未经取代或者任选被一个或者多个卤素取代的

C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或者 C_{1-6} 羧烷基,

R^1 代表任选在一个或多个位置处、相同或不同地被卤素、羟基、 C_{1-6} 烷

氧基、芳烷基氧基、 C_{1-6} 烷基和/或被基团 $-\text{NR}^2\text{R}^3$ 取代的支链或者

直链 C_{1-12} 烷基或 C_{2-12} 烯基; 或者代表任选在一个或多个位置处、

相同或不同地被卤素、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基和/或被基团 $-\text{NR}^2\text{R}^3$

取代的 C_{3-10} 环烷基或 C_{3-10} 环烯基; 或者代表任选在一个或多个位置处、

相同或不同地被卤素、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、芳基- C_{1-6} 烷氧基、芳烷基氧基、 C_{1-6} 烷基、卤代- C_{1-6}

烷基和/或被基团 $=\text{O}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^4$ 、 OR^5 、 $-\text{R}^5$ 或 $-\text{PO}(\text{OR}^{12})(\text{OR}^{13})$ 取

代的芳基或杂芳基,

R^2 和 R^3 相互独立地代表氢或者代表任选在一个或多个位置处、相同或不

同的被卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、苯基、羟基- C_{1-6} 烷基、卤代- C_{1-6}

烷基或被基团 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 C_{1-6} 烷基- OR^5 、 $-\text{SR}^4$ 、 $-\text{SOR}^4$

或 $-\text{SO}_2\text{R}^4$ 取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基、芳基或杂

芳基, 或者

R^2 和 R^3 与氮原子一起形成 C_{3-8} 环, 该环可任选地包含其他的氮、硫或

氧原子, 或者可包含基团 $-\text{N}(\text{R}^{10})$, 而且可任选在一个或多个位置处、

相同或不同地被卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、卤代- C_{1-6} 烷基、芳基或

者被基团 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{SR}^4$ 、 $-\text{SOR}^4$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}^4$ 取代,

R^4 代表羟基、 C_{1-6} 烷基、芳基、杂芳基或者代表基团 $-NR^2R^3$ ，
 R^5 代表氢、 C_{1-12} 烷基、卤代- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或者卤代- C_{3-6} 环烷基，或者代表 C_{1-12} 烷基，该烷基可插入一个或者多个氧，或者代表基团 $-(CH_2)_2NR^2R^3$ 、 $-CH_2CN$ 或 $-CH_2CF_3$ ，
 R^6 和 R^7 相互独立地代表氢或 C_{1-6} 烷基，或者
 R^6 和 R^7 一起形成 5-7 元环，该环可包含氧或硫原子或者基团 $-N(R^{10})$ ，
 R^8 代表氢或者代表任选被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、苄基、芳基或杂芳基，
 R^9 代表氢、 C_{1-6} 烷基、三 C_{1-6} 烷基甲硅烷基、芳基、杂芳基或者代表基团 $-COR^{11}$ ，
 R^{10} 代表氢、 C_{1-6} 烷基或芳基，
 R^{11} 代表氢、 C_{1-6} 烷基或者代表基团 $-NR^2R^3$ ，以及
 R^{12} 和 R^{13} 相互独立地代表氢或 C_{1-6} 烷基。

根据本发明的化合物可防止磷酸化，也就是说终止持续性血管生成，并由此抑制例如肿瘤的生长和繁殖，其特征特别是在于对细胞色素 P 450 的同工型（2C9 和 2C19）有较小的抑制作用。许多药物可被这些同工型分解。在抑制这些同工型时，所述药物的血浆浓度上升，导致不希望的副作用。

烷基定义为直链或者支链烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、戊基、异戊基或己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基。

烷氧基定义为直链或者支链烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、戊氧基、异戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、壬氧基、癸氧基、十一烷氧基、十二烷氧基。

环烷基定义为单环烷基环，如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、或者环庚基、环辛基、环壬基或者环癸基，但也包括二环或者三环，如

金刚烷基。

环烯基定义为环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基、环壬烯基或者环癸烯基，其中可键连至双键和单键上。

卤素定义为氟、氯、溴或碘。

烯基为直链或者支链的烯基，并包含 2—6 个、优选 2—4 个碳原子。例如，可以是以下基团：乙烯基、丙烯—1—基、丙烯—2—基、丁—1—烯—1—基、丁—1—烯—2—基、丁—2—烯—1—基、丁—2—烯—2—基、2—甲基—丙—2—烯—1—基、2—甲基—丙—1—烯—1—基、丁—1—烯—3—基、丁—3—烯—1—基、和烯丙基。

芳基具有 6—12 个碳原子，例如萘基、联苯基、以及特别优选的苯基。

杂芳基包括 3—16 个环原子，而且环中除了碳原子外还可包含一个或者多个相同或不同的杂原子，如氧、氮或硫原子，可以是单环、双环或者三环的，并且还可为苯并稠合的。

例如可以是：噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基等，以及它们的苯并衍生物，如苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、吲唑基、吲哚基、异吲哚基等；或者吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基等以及它们的苯并衍生物，如喹啉基、异喹啉基等；或者吡啶基、中氮茛基、嘌呤基等以及它们的苯并衍生物；或者噌啉基、2,3—二氮杂萘基、喹啉基、喹喔啉基、1,5—二氮杂萘基、蝶啶基、吡嗪基、吲哚基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、占吨基、oxepinyl 等。

芳基和杂芳基可在 1,2 或 3 个位置处以相同或者不同的方式被羟基、卤素、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基或者被一个或多个卤素取代的 C_{1-4} 烷基取代。

如果包括酸基，有机和无机碱的生理相容盐是合适的盐，例如易于

溶解的碱金属盐和碱土金属盐以及 N-甲基-葡糖胺、二甲基-葡糖胺、乙基-葡糖胺、赖氨酸、1,6-己二胺、乙醇胺、葡糖胺、肌氨酸、丝氨酸、三羟甲基-氨基-甲烷、氨基丙烷二醇、Sovak 碱、和 1-氨基-2,3,4-丁烷三醇。

如果包括碱基，有机和无机酸的生理相容盐是合适的，例如盐酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、酒石酸、富马酸等。

根据本发明的通式 I 化合物还包括可能的互变异构体，并包含 E-或 Z-异构体，或者，如果存在手性中心，还包括外消旋体以及对映异构体。

以下的通式 I 化合物及其异构体、对映异构体和盐是特别有效的，其中：

A、B 和 D 相互独立地代表氮或碳原子，其中在环中包含至少一个氮原子，

E 代表任选在一个或多个位置处、相同或不同地被卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、或者基团 -OR⁵、-SR⁴、-SOR⁴ 或 -SO₂R⁴ 取代的芳基或杂芳基，或者代表基团 -COOR⁸、-CONR²R³、-SR⁴、-SOR⁴、-SO₂R⁴、-SCN、-PO(OR¹²)(OR¹³)、-CH=CH-COR⁹ 或者 -C≡C-R⁹，

G 代表氮原子或者代表基团 -C-X，

L 代表氮原子或者代表基团 -C-X，

M 代表氮原子或者代表基团 -C-X，

Q 代表氮原子或者代表基团 -C-X，

其中环中最多有一个氮原子，

X 代表氢、卤素或者代表未经取代或者任选被一个或者多个卤素取代的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基或者 C₁₋₆ 羧烷基，

R¹ 代表任选在一个或多个位置处、相同或不同地被卤素、氰基、羟基、

C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、芳基- C_{1-6} 烷氧基、芳烷基氧基、 C_{1-6} 烷基、卤代- C_{1-6} 烷基或被基团 $=O$ 、 $-SO_2R^4$ 、 OR^5 、 $-R^5$ 或 $-PO(OR^{12})(OR^{13})$ 取代的芳基或杂芳基，

R^2 和 R^3 相互独立地代表氢或者代表任选在一个或多个位置处、相同或不同地被卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、苯基、羟基- C_{1-6} 烷基、卤代- C_{1-6} 烷基或被基团 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^5$ 、 C_{1-6} 烷基- OR^5 、 $-SR^4$ 、 $-SOR^4$ 或 $-SO_2R^4$ 取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基、芳基或杂芳基，或者

R^2 和 R^3 与氮原子一起形成 C_{3-8} 环，该环可任选地包含其他的氮、硫或氧原子，或者可包含基团 $-N(R^{10})$ ，而且可任选在一个或多个位置处、相同或不同地被卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、卤代- C_{1-6} 烷基、芳基或者被基团 $-OR^5$ 、 $-SR^4$ 、 $-SOR^4$ 或 $-SO_2R^4$ 取代，

R^4 代表羟基、 C_{1-6} 烷基、芳基、杂芳基或者代表基团 $-NR^2R^3$ ，

R^5 代表氢、 C_{1-12} 烷基、卤代- C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或者卤代- C_{3-6} 环烷基，或者代表 C_{1-12} 烷基，该烷基可插入一个或者多个氧，或者代表基团 $-(CH_2)_2NR^2R^3$ 、 $-CH_2CN$ 或 $-CH_2CF_3$ ，

R^6 和 R^7 相互独立地代表氢或 C_{1-6} 烷基，或者

R^6 和 R^7 一起形成 5-7 元环，该环可包含氧或硫原子或者基团 $-N(R^{10})$ ，

R^8 代表氢或者代表任选被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、苄基、芳基或杂芳基，

R^9 代表氢、 C_{1-6} 烷基、三 C_{1-6} 烷基甲硅烷基、芳基、杂芳基或者代表基团 $-COR^{11}$ ，

R^{10} 代表氢、 C_{1-6} 烷基或芳基，

R^{11} 代表氢、 C_{1-6} 烷基或者代表基团 $-NR^2R^3$ ，以及

R^{12} 和 R^{13} 相互独立地代表氢或 C_{1-6} 烷基。

以下的通式 I 化合物及其异构体、对映异构体和盐是特别有效的，

其中:

A、B 和 D 相互独立地代表氮或碳原子, 其中在环中包含至少一个氮原子,

E 代表任选在一个或多个位置处、相同或不同地被卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、或者基团 $-OR^5$ 、 $-SR^4$ 、 $-SOR^4$ 或 $-SO_2R^4$ 取代的芳基或杂芳基, 或者代表基团 $-COOR^8$ 、 $-CONR^2R^3$ 、 $-SR^4$ 、 $-SOR^4$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-SCN$ 、 $-PO(OR^{12})(OR^{13})$ 、 $-CH=CH-COR^9$ 或者 $-C\equiv C-R^9$,

G 代表氮原子或者代表基团 $-C-X$,

L 代表氮原子或者代表基团 $-C-X$,

M 代表氮原子或者代表基团 $-C-X$,

Q 代表氮原子或者代表基团 $-C-X$,

其中环中最多有一个氮原子,

X 代表氢或卤素,

R^1 代表任选在一个或多个位置处、相同或不同地被卤素、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、芳烷基氧基、 C_{1-6} 烷基、卤代 $-C_{1-6}$ 烷基或被基团 $-SO_2R^4$ 、 OR^5 、 $-R^5$ 或 $-PO(OR^{12})(OR^{13})$ 取代的芳基或杂芳基,

R^2 和 R^3 相互独立地代表氢或者代表任选在一个或多个位置处、相同或不同地被卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、苯基、羟基 $-C_{1-6}$ 烷基、卤代 $-C_{1-6}$ 烷基或被基团 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^5$ 、 C_{1-6} 烷基 $-OR^5$ 、 $-SR^4$ 、 $-SOR^4$ 或 $-SO_2R^4$ 取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基、芳基或杂芳基, 或者

R^2 和 R^3 与氮原子一起形成 C_{3-8} 环, 该环可任选地包含其他的氮、硫或氧原子, 或者可包含基团 $-N(R^{10})$, 而且可任选在一个或多个位置处、相同或不同地被卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、卤代 $-C_{1-6}$ 烷基、芳基或者被基团 $-OR^5$ 、 $-SR^4$ 、 $-SOR^4$ 或 $-SO_2R^4$ 取代,

R^4 代表羟基或者代表基团 $-NR^2R^3$,

R^5 代表氢、 C_{1-12} 烷基或者代表其中插入一个或者多个氧的 C_{1-12} 烷基,
或者代表基团 $-(CH_2)_2NR^2R^3$ 、 $-CH_2CN$ 或 $-CH_2CF_3$,

R^6 和 R^7 相互独立地代表氢或 C_{1-6} 烷基, 或者

R^6 和 R^7 一起形成 5-7 元环, 该环可包含氧或硫原子或者基团 $-N(R^{10})$,

R^8 代表氢或者代表任选被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、
苄基、芳基或杂芳基,

R^9 代表氢、 C_{1-6} 烷基、三 C_{1-6} 烷基甲硅烷基、芳基、杂芳基或者代表基
团 $-COR^{11}$,

R^{10} 代表氢、 C_{1-6} 烷基或芳基,

R^{11} 代表氢、 C_{1-6} 烷基或者代表基团 $-NR^2R^3$, 以及

R^{12} 和 R^{13} 相互独立地代表氢或 C_{1-6} 烷基。

以下的通式 I 化合物及其异构体、对映异构体和盐具有良好的性质,
其中:

A、B 和 D 相互独立地代表氮或碳原子, 其中在环中包含至少一个氮原
子,

E 代表任选在一个或多个位置处、相同或不同地被卤素、氰基、 C_{1-6} 烷
基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、或者基团 $-OR^5$ 、 $-SR^4$ 、 $-SOR^4$
或 $-SO_2R^4$ 取代的杂芳基, 或者代表基团 $-COOR^8$ 、 $-CONR^2R^3$ 、
 $-SR^4$ 、 $-SOR^4$ 、 $-SO_2R^4$ 、 $-SCN$ 、 $-PO(OR^{12})(OR^{13})$ 、 $-CH=CH$
 $-COR^9$ 或者 $-C\equiv C-R^9$,

G 代表基团 $-C-X$,

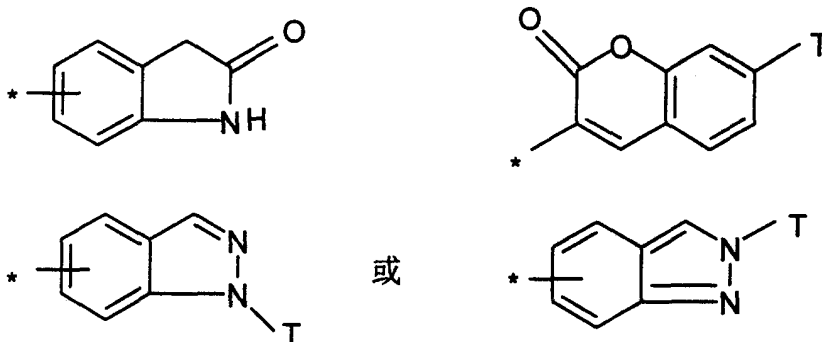
L 代表基团 $-C-X$,

M 代表基团 $-C-X$,

Q 代表氮原子或者代表基团 $-C-X$,

X 代表氢或卤素,

R^1 代表任选在一个或多个位置处、相同或不同的被卤素、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、芳烷基氧基、 C_{1-6} 烷基、卤代- C_{1-6} 烷基或被基团 $-SO_2R^4$ 、 OR^5 、 $-R^5$ 或 $-PO(OR^{12})(OR^{13})$ 取代的苯基、噻吩基、呋喃基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、三嗪基、喹啉基、或异喹啉基，或者在以下基团上取代：



其中：T 代表氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基，

R^2 和 R^3 相互独立地代表氢或者代表任选在一个或多个位置处、相同或不同地被卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、苯基、羟基- C_{1-6} 烷基、卤代- C_{1-6} 烷基或被基团 $-NR^6R^7$ 、 $-OR^5$ 、 C_{1-6} 烷基- OR^5 、 $-SR^4$ 、 $-SOR^4$ 或 $-SO_2R^4$ 取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基、芳基或杂芳基，或者

R^2 和 R^3 与氮原子一起形成 C_{3-8} 环，该环可任选地包含其他的氮、硫或氧原子，或者可包含基团 $-N(R^{10})$ ，而且可任选在一个或多个位置处、相同或不同地被卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、卤代- C_{1-6} 烷基、芳基或者被基团 $-OR^5$ 、 $-SR^4$ 、 $-SOR^4$ 或 $-SO_2R^4$ 取代，

R^4 代表羟基或者代表基团 $-NR^2R^3$ ，

R^5 代表氢、 C_{1-12} 烷基或者代表其中插入一个或者多个氧的 C_{1-12} 烷基，或者代表基团 $-(CH_2)_2NR^2R^3$ 、 $-CH_2CN$ 或 $-CH_2CF_3$ ，

R^6 和 R^7 相互独立地代表氢或 C_{1-6} 烷基，或者

R^6 和 R^7 一起形成 5-7 元环，该环可包含氧或硫原子，

R^8 代表氢或者代表任选被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、

苄基、芳基或杂芳基，

R^9 代表氢、 C_{1-6} 烷基或三 C_{1-6} 烷基甲硅烷基，以及

R^{12} 和 R^{13} 相互独立地代表氢或 C_{1-6} 烷基。

以下的通式 I 化合物及其异构体、对映异构体和盐具有优异的性质，其中：

A、B 和 D 相互独立地代表氮或碳原子，其中在环中包含至少一个氮原子，

E 代表噻吩基或吡啶基，或者代表基团 $-COOR^8$ 、 $-CONR^2R^3$ 或者 $-C \equiv C-R^9$ ，

G 代表基团 $-C-X$ ，

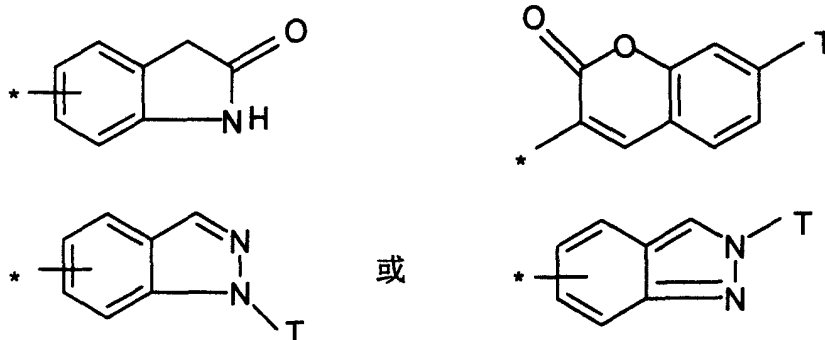
L 代表基团 $-C-X$ ，

M 代表基团 $-C-X$ ，

Q 代表氮原子或者代表基团 $-C-X$ ，

X 代表氢或卤素，

R^1 代表任选在一个或多个位置处、相同或不同地被卤素、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、芳烷基氧基、 C_{1-6} 烷基、卤代 $-C_{1-6}$ 烷基或被基团 $-SO_2R^4$ 、 OR^5 、 $-R^5$ 或 $-PO(OR^{12})(OR^{13})$ 取代的苯基、噻吩基、呋喃基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、三嗪基、或喹啉基、异喹啉基，或者在以下基团上取代：



其中：T 代表氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基，

R^2 和 R^3 相互独立地代表氢或代表任选在一个或多个位置处、相同或不同

地被卤素、C₁₋₆烷基、苯基或被基团-NR⁶R⁷、-OR⁵或C₁₋₆烷基-OR⁵取代的C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、苯基或吡啶基，或者R²和R³与氮原子一起形成C₃₋₈环，该环可任选地包含其他的氮或氧原子，而且可任选在一个或多个位置处、相同或不同地被C₁₋₆烷基取代，

R⁴代表羟基或者代表基团-NR²R³，

R⁵、R⁶和R⁷相互独立地代表氢或C₁₋₆烷基，或者

R⁶和R⁷一起形成5-7元环，该环可包含氧或硫原子，

R⁸代表氢、C₁₋₆烷基或苄基，

R⁹代表氢、C₁₋₆烷基或三C₁₋₆烷基甲硅烷基，以及

R¹²和R¹³相互独立地代表氢或C₁₋₆烷基。

根据本发明的化合物及其生理相容的盐可防止磷酸化，也就是说终止持续性血管生成，并由此抑制例如肿瘤的生长和繁殖，其特征特别是在于对细胞色素P 450 (2C9和2C19)的同工型有较小的抑制作用。因此，用本发明化合物的治疗可没有风险地实施，无需顾忌被这些同工型分解的共同给药的药物。

式I的化合物及其生理相容的盐可基于它们相对于VEGF受体的磷酸化作用的抑制活性用作药物。根据它们的作用模式，根据本发明的化合物适合用于治疗由持续性血管生成导致的疾病。

因为式I的化合物已确定为酪氨酸激酶VEGFR-1和VEGFR-2的抑制剂，所以它们特别适合治疗那些由VEGF受体导致的持续血管生成或者血管渗透性增加而引发或促进的疾病。

本发明还涉及根据本发明的化合物作为酪氨酸激酶VEGFR-1和VEGFR-2(或KDR和FLT)的抑制剂的应用。

本发明还包括用于治疗肿瘤的药物及其应用。

根据本发明的化合物可单独或者配制成药剂的形式使用，来治疗牛

皮癣、卡波济肉瘤、再狭窄如斯坦特固定膜诱发的再狭窄、子宫内膜异位、Crohns病、Hodgkins病、白血病、关节炎如类风湿关节炎、血管瘤、血管纤维瘤、眼病如糖尿病性视网膜病、新血管性青光眼、肾病如肾小球性肾炎、糖尿病性肾病、恶性肾硬化、栓塞性微血管病综合症、移植物排斥反应和肾小球病、纤维变性疾病如肝硬变、肾小球细胞增殖性疾病、动脉硬化和神经组织损伤，以及用于抑制球管治疗后、血管修复或者使血管敞开的机械装置如斯坦特固定膜后的血管再闭合，在老年斑和接触性皮炎中作为免疫抑制剂，促进无疤痕伤口的愈合。

在治疗神经组织损伤时，用本发明的化合物可防止损伤部位处的快速疤痕形成，也就是说防止疤痕在轴突相互重新连接在一起之前形成。因此有利于重新构建神经连接。

用本发明的化合物还可抑制患者中腹水的形成。也可抑制 VEGF 诱导的浮肿。

淋巴管生成在淋巴性转移瘤中起到非常重要的作用（Karpanen, T.等人, *Cancer Res.* 2001 Mar 1, 61 (5): 1786-90; Veikkola T.等人, *EMBO J.* 2001, Mar 15, 20 (6): 1223-31）。

根据本发明的化合物作为 VEGFR 激酶 3 抑制剂表现出非常优异的作用，并因此还适合作为淋巴管生成的抑制剂。在用本发明的化合物治疗时，不仅可以降低转移瘤的血管重量，而且还可减少转移瘤的数量。根据本发明的化合物对于与淋巴血管生成过多有关并由此属于淋巴管增生和淋巴管发育不良综合症的疾病是有效的。与此有关的药物、制剂和应用也是本发明的保护主体。

本发明还涉及通式 I 的化合物在制备用于治疗以下疾病的药物中的应用：牛皮癣、卡波济肉瘤、再狭窄如斯坦特固定膜诱发的再狭窄、子宫内膜异位、Crohns病、Hodgkins病、白血病、关节炎如类风湿关节炎、血管瘤、血管纤维瘤、眼病如糖尿病性视网膜病、新血管性青光眼、肾

病如肾小球性肾炎、糖尿病性肾病、恶性肾硬化、栓塞性微血管病综合症、移植物排斥反应和肾小球病、纤维变性疾病如肝硬变、肾小球细胞增殖性疾病、动脉硬化和神经组织损伤，以及用于抑制球管治疗后、血管修复或者使血管敞开的机械装置如斯坦特固定膜后的血管再闭合，在老年斑和接触性皮炎中作为免疫抑制剂，促进无疤痕伤口的愈合。

用本发明的化合物还可抑制患者中腹水的形成。也可抑制 VEGF 诱导的浮肿。

为以药物的形式使用通式 I 的化合物，可将其配制成药物制剂，其除活性成分外为进行肠道或非胃肠道给药还包括合适的无机或有机惰性药物载体，如水、明胶、阿拉伯胶、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、滑石、植物油、聚亚烷基二醇等。药物制剂可为固体形式，例如片剂、包衣片、栓剂、胶囊剂，或者为液体形式，例如溶液剂、混悬剂或乳剂。另外，它们可任选包括辅剂，如防腐剂、稳定剂、湿润剂或乳化剂、用于改变渗透压的盐或缓冲剂。

在非胃肠道使用时，特别是以注射溶液或混悬液使用时，在多羟基乙氧基化蓖麻油中的活性化合物水溶液是特别合适的。

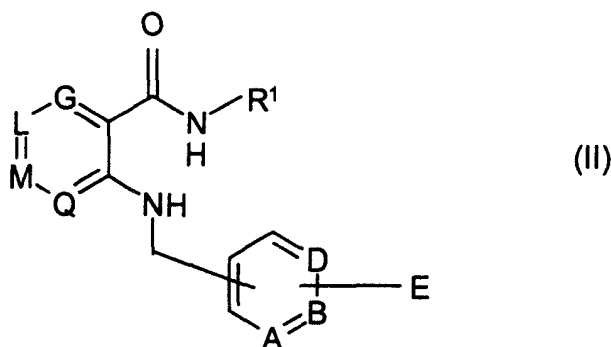
作为载体系统，也可使用表面活性辅剂，如胆酸的盐或者动物或植物磷脂、它们的混合物以及脂质体或其组成。

在口服使用时，片剂、包衣片或胶囊是特别合适的，其中含有滑石和/或烃载体或粘合剂如乳糖、玉米或马铃薯淀粉。该应用也可以液体形式来进行，例如汁液，其中任选添加甜味剂或调味剂。

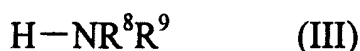
活性成分的剂量可根据给药方法、患者的年龄和体重、待治疗疾病的类型和严重程度、以及类似的因素而变化。日剂量为 0.5—1000 mg，优选为 50—200 mg，其中该剂量可以单剂量一次性给药，或者分成 2 个或更多个日剂量给药。

上述制剂和剂型也包括在本发明的范围中。

根据本发明的化合物可根据已知方法来制备。例如，为制备通式 I 的化合物，可使通式 II 的化合物在合适的溶剂以及合适的有机碱中与通式 III 的化合物按照文献中已知的方法进行反应：

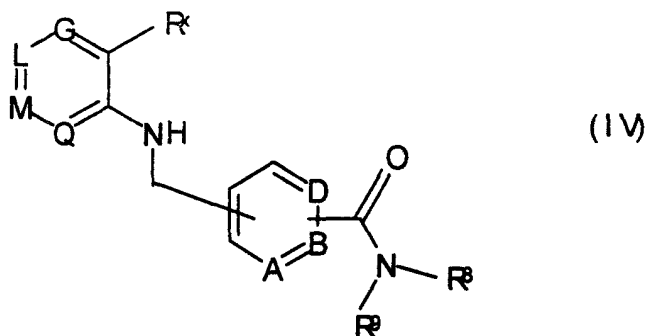


其中 A、B、D、G、L、M、Q、W 和 R¹ 与通式 I 中的定义相同，而 E 代表羧酸-COOH，



其中 R⁸ 和 R⁹ 与通式 I 中的定义相同，

或者，如果 E 是腈基，腈可被皂化为酰胺，或者通式 IV 的化合物转化为相应的酰胺：



其中 A、B、D、G、L、M、Q、W、R⁸ 和 R⁹ 与通式 I 中的定义相同，R^x 代表酯或酸基。

根据本领域已知的方法进行酰胺的形成。

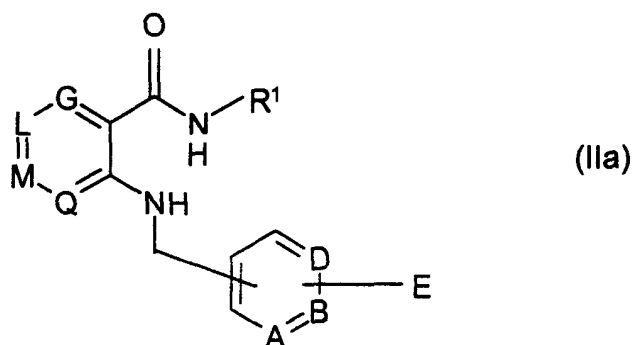
对于酰胺的形成，起始物可由相应的酯制备。根据 J. Org. Chem. 1995, 8414 使酯与三甲基铝和相应的胺在溶剂如甲苯中反应，温度为 0°C—溶剂的沸点。如果分子包含两个酯基，则将它们都转化为相同的酰胺。替

代三甲基铝，还可以使用六甲基二硅氮化钠。

但是对于酰胺的形成，也可使用肽化学中已知的所有方法。例如，相应的酸在非质子极性溶剂如二甲基甲酰胺中于经活化的酸衍生物上反应，该经活化的酸衍生物可例如用羟基苯并三唑和碳化二亚胺如二异丙基碳化二亚胺或者用预先形成的试剂如 HATU (Chem. Comm. 1994, 201) 或者 BTU 得到，温度为 0°C—溶剂的沸点，优选为 80°C。对于酰胺的形成，该方法也可通过使用混合酸酐、咪唑或叠氮化物来进行。

脘可按照文献中已知的方法皂化为酰胺。在非质子极性溶剂如二甲基亚砜中优选于室温下，根据 Synthesis, 1989, 949 中的方法，与碳酸钾和过氧化氢的反应是非常有效的。

另外，根据本发明的通式 I 化合物还可如下制造：通式 IIa 的化合物



其中 A、B、D、G、L、M、Q、W 和 R¹ 与通式 I 中的定义相同，而 E 代表卤素或者 O—磺酸基，卤素例如是氯、溴或碘，而 O—磺酸基例如是 O—三氟甲烷磺酸基或者 O—甲基磺酸基，

a、与合适的经取代的端烯烃在 Heck 反应中（参见：Palladium Reagents in Organic Syntheses, Academic Press 1985, New York, 第 179 及其随后的页）或者与乙烯基硼酸或者乙烯基硼酸酯在 Suzuki 反应中（参见：Tetrahedron Lett. 1983, 39, 第 3271 及其随后的页）或者与乙烯基锡在 Stille 反应中（参见：Pure & Appl. Chem. 1985, 57, 1771）进行反应，或者

b、与任选取代的端炔烃例如根据 Stephens-Castro 的方法（参见：J. Org.

- Chem. 1963, 28, 第 3313 及其随后的页) 或者根据 Sonogashira 的方法用钯催化 (参见: *Comprehensive Organic Synthesis: Carbon-Carbon σ -Bond Formation*, Pergamon Press 1991, Oxford UK, 第 3 卷第 551 及其随后的页) 进行偶联, 或者
- c、与芳基硼酸和杂芳基硼酸或者它们的酯在 Suzuki 反应中 (参见: *Acc. Chem. Res.* 1991, 63, 第 419 及其随后的页, 或者 *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 第 4020 及其随后的页), 或者与芳基锡和杂芳基锡在 Stille 反应中 (参见: *Angew. Chem.* 1986, 98, 第 504 及其随后的页, 或者 *Angew. Chem. Int. Ed.* 1999, 38, 第 2411 及其随后的页), 或者与芳基-和杂芳基-Grignard 化合物或者类似的锌有机衍生物在 Negishi 反应中 (参见: *Metal-catalyzed Cross-coupling Reaction*, Diederich/Stang 编辑, Wiley-VCH 1998, New York, 第 1 章, 或者 *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 第 2719 及其随后的页) 进行偶联, 或者
- d、在 1–20 bar 的一氧化碳气氛下, 在二甲基甲酰胺中, 在有相应的醇存在下, 在钯催化的羰基化反应中转化为相应的羧酸酯 (参见: *Palladium Reagents in Organic Syntheses*, Academic Press 1985, New York, 第 352 及其随后的页, 或者 *Synth. Comm.* 1997, 27, 第 515 及其随后的页), 或者
- e、在 1–20 bar 的一氧化碳气氛下, 在二甲基甲酰胺-水的混合物中, 在钯催化的羰基化反应中转化为相应的羧酸 (参见: *J. Org. Chem.* 1981, 46, 第 4614 及其随后的页)。通过羧酸酯的皂化, 可同样得到羧酸, 或者
- f、在 1–20 bar 的一氧化碳气氛下, 在二甲基甲酰胺中, 在有胺存在下, 在钯催化的羰基化反应中制备相应的羧酸酰胺 (参见: *Palladium Reagents in Organic Syntheses*, Academic Press 1985, New York, 第 352 及其随后的页, 或者 *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 第 3383 及其随后的

页)。羧酸酰胺的制备也可由羧酸酯实施,证明 Weinreb 的方法是特别有效的(参见: *Tetrahedron Lett.* 1977, 17, 第 4171 及其随后的页,或者 *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 第 8414 及其随后的页)。羧酸酰胺还可通过 e) 中制得的羧酸来合成,在此可基本上使用肽化学中的所有已知方法(参见: *Synthesis* 1972, 453-63, 或者 *Comprehensive Organic Transformations*, Wiley-VCH 1989, New York, 972-6)。例如,相应的羧酸在非质子极性溶剂如二甲基甲酰胺中,经由例如通过添加羰基二咪唑而产生的活化羧酸衍生物,在 0—120°C、优选室温的温度下,与胺反应,例如 HATU (*Chem. Comm.* 1994, 201), 或者

g、在碱如氢化钾或叔丁醇钾或者过渡金属如 Kupferspaenen、氯化铜或溴化铜或二氯化钼存在下,在非质子性溶剂如二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砷或者二甲苯中,在 20—200°C 的温度下,直接与硫代烯烃、硫代亚芳基和硫代亚杂芳基反应,转化为相应的硫化物。该反应在微孔装置中进行是有利的(参见: *Tetrahedron* 1983, 39, 第 4153 及其随后的页)。制备 2-硫基取代的吡啶基衍生物可容易地如下进行:用五硫化磷(参见: *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1953, 第 1001 及其随后的页)或者 Lawesson 试剂(参见: *Tetrahedron* 1984, 40, 第 2047 及其随后的页)对 2-吡啶酮衍生物进行亚硫酰化,然后用烷基卤化物、优选用烷基碘化物(参见: *J. Org. Chem.* 1999, 64, 7935-9)或者用烷基磺酸酯、优选三氟甲基磺酸烷基酯进行烷基化。

h、用常规的氧化剂如过氧化氢、高碘酸钠、叔丁氧基次氯酸盐、亚氯酸钠、间氯过苯甲酸、三氟过乙酸、二甲基二环氧乙烷(dimethyldioxirane)、硝酸铈铵或硝酸(参见: *Oxidation in Organic Chemistry*, ACS Washington 1990, 第 252—63 页),在溶剂如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、四氢呋喃、乙腈、二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亚砷、二甲氧基乙烷、二甘醇二甲醚、tetraglym 或水中,

在 20℃至溶剂沸点之间的温度下，对硫化物进行氧化，可得到相应的亚砷。如此得到的亚砷可进一步氧化为砷，这例如可通过诸如过氧化氢、高锰酸钾、过硼酸钠或过硫酸氢钾的氧化剂（参见：Tetrahedron Lett. 1981, 22, 第 1287 及其随后的页）在溶剂如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、四氢呋喃、乙腈、二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砷或水中于 20℃至溶剂沸点的温度下来实现。用过量的上述氧化剂处理硫化物可直接形成砷（参见：The chemistry of sulphones and sulfoxides, in Patai, Wiley 1988, New York, 第 165—231 页）。

- i、通过氧化在 g)中得到的硫醇，可制备氯磺酸，已证明在盐酸水溶液（参见：J. Org. Chem. 1999, 64, 5896-903）或者四氯化碳（参见：J. Med. Chem. 2000, 43, 843-58）中用氯或者在硫酸中用次氯酸钠（参见：Tetrahedron Asymm. 1997, 8, 3559-62）是特别有效的。
- j、在极性非质子溶剂如乙腈、二甲基甲酰胺、N, N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砷、二甘醇二甲醚、tetraglym、N-甲基吡咯烷酮中，与硫氰酸铜和硫氰酸钾的混合物反应，由此可制得相应的硫氰酸酯。由该化合物起始，通过用次氯酸盐进行氧化，可制得相应的磺酰氯。
- k、在 i)中形成的氯磺酸在溶剂如二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、四氢呋喃、乙酸乙酯、乙腈、二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、N, N-二甲基乙酰胺、二甲氧基乙烷或水中与胺在 0℃至溶剂沸点的温度下反应，由此可制得相应的磺酰胺（参见：Tetrahedron 2000, 56, 8253-62）。
- l、在水或者强碱水溶液中在 5—100℃之间的温度下对在 i)中形成的氯磺酸进行水解，由此可得到相应的磺酸。
- m、在非质子性溶剂如二甲基甲酰胺、N-甲基吡咯烷酮、N, N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砷或甲苯中，在碱如三乙胺或二异丙基乙基胺存在下，于 0℃至溶剂沸点、优选在 80℃的温度下，通过用 O, O-二烷基亚磷酸酯的钨催化反应，可制得相应的磷酸酯（参见：Bull. Chem.

Soc. Jpn. 1982, 55, 第 909 及其随后的页)。

- n、在非质子性溶剂如乙醚、四氢呋喃或二噁烷中，例如用正丁基锂、仲丁基锂、叔丁基锂、甲基锂、二异丙基酰胺锂或者乙基溴化镁在-100℃至 0℃、优选在-78℃的温度下在四氢呋喃中进行金属化，然后与异氰酸盐反应，可制得相应的羧酸酰胺。
- o、通过类似于 n)中描述的反应以及用氯甲酸酯捕集金属化的中间产物，可制得相应的羧酸酯。
- p、通过类似于 n)中描述的反应以及用二甲基甲酰胺、甲酸乙酯或者 N-甲酰基吗啉捕集金属化的中间产物，可制得相应的醛。
- q、通过类似于 n)中描述的反应以及用烷基卤化物或者烷基磺酸酯、优选烷基碘化物或者三氟甲基磺酸烷基酯捕集金属化的中间产物，可制得相应的吡啶基烷基衍生物。
- r、在催化量的钯、镍或铑金属或者这些金属的盐存在下，例如在活性炭上的钯，在极性质子性溶剂或者溶剂混合物如甲醇-冰乙酸中，用氢进行还原，可将 a)中制得的吡啶基烯烃以及 b)中制得的吡啶基炔烃转化为相应的吡啶基烷烃。

这些方法步骤的顺序在所有情况下都是可以互换的。

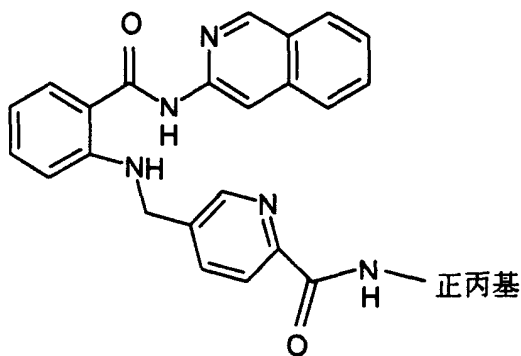
具体实施方式

本发明化合物的制备

以下实施例将说明本发明化合物的制备，但绝非是将本发明的的范围限制在这些实施例中。

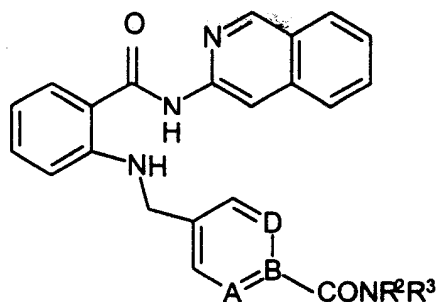
实施例 1

5-{{2-（异喹啉-3-基氨甲酰基）-苯基氨基}-甲基}-吡啶-2-甲酸丙酰胺

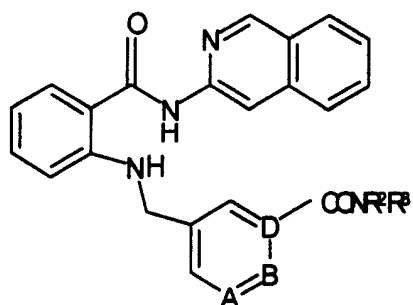


于氩气和无湿气的条件下，向 2.5 ml 的二甲基甲酰胺中引入 50 mg (0.13 mmol) 的 5-{{2-（异喹啉-3-基氨甲酰基）-苯基氨基}-甲基}-吡啶-2-甲酸和 42 mg (0.26 mmol) 的羰基二咪唑，然后在室温下搅拌 30 分钟。接着向反应混合物中添加 15 mg (0.26 mmol) 的正丙胺，并在室温下再搅拌 12 小时。用水稀释至约 30 ml，然后每次用 20 ml 的乙酸乙酯萃取。合并的有机相干燥，过滤，然后蒸发浓缩，残留物在快速柱色谱（5 g Isolute flash 二氧化硅，Separtis 公司）上用 100% 己烷至 50% 己烷和 50% 乙酸乙酯作为洗脱剂进行梯度色谱纯制。得到 45 mg (理论值的 79%) 的 5-{{2-（异喹啉-3-基氨甲酰基）-苯基氨基}-甲基}-吡啶-2-甲酸丙酰胺，其分子峰在 MS $m/e=439$ 处。

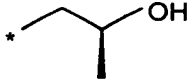
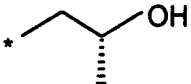
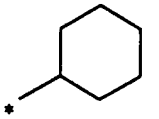
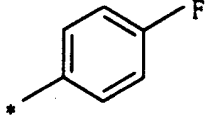
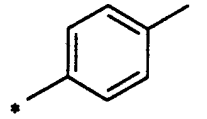
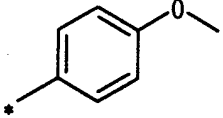
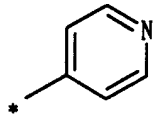
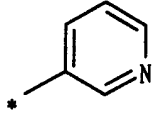
按照类似的方法制备以下实施例的化合物:

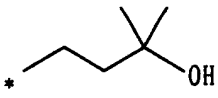
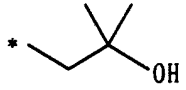
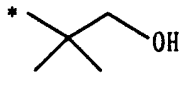
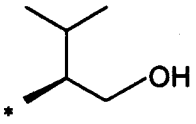
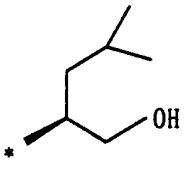
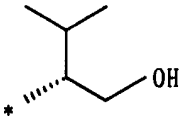
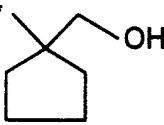
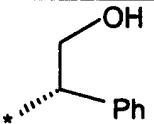
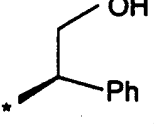
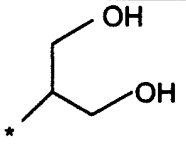


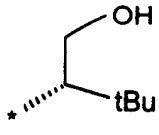
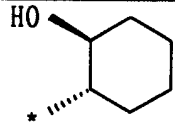
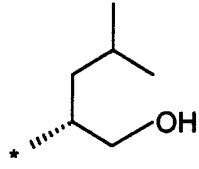
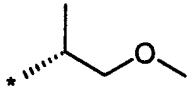
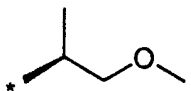
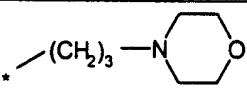
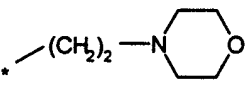
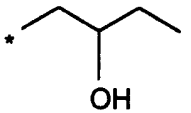
实施例	A	B	D	R ²	R ³	MW	熔点[°C] / MS 分子峰(m/e)
1.1	C	C	N	-CH ₃	-CH ₃	425.49	
1.2	C	C	N	-CH(CH ₃) ₂	H	439.52	树脂/439
1.3	C	C	N		H	437.50	树脂/437
1.4	C	C	N	-CH ₂ CF ₃	H		
1.5	C	C	N	-(CH ₂) ₂ -OH	H	441.49	树脂/441
1.6	C	C	N	-(CH ₂) ₃ -OH	H	455.52	树脂/455
1.7	C	C	N	-(CH ₂) ₄ -OH	H	469.54	树脂/469
1.8	C	C	N		H	455.52	155
1.9	C	C	N		H	455.52	树脂/455
1.10	C	C	N		H	455.52	109
1.11	C	C	N		H	455.52	82
1.12	C	C	N		H	483.87	树脂/483
1.13	C	C	N	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	H	468	/468
1.14	C	C	N	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	H	482.59	/469

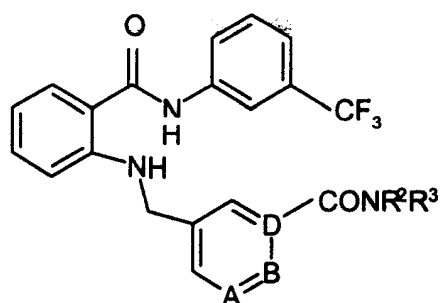


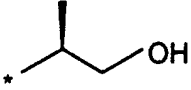
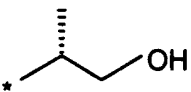
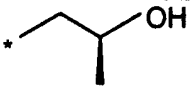
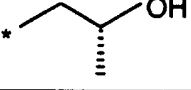
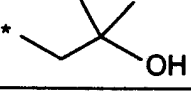

实施例	A	B	D	R ²	R ³	MW	熔点[°C] / MS 分子峰(m/e)
1.15	C	N	C	-CH ₃	-CH ₃	425.49	106
1.16	C	N	C	-CH ₃	H	411.46	180
1.17	C	N	C	-C ₂ H ₅	H	425.49	165
1.18	C	N	C		H	437.50	172
1.19	C	N	C	-(CH ₂) ₂ -OH	H	441.49	136
1.20	C	N	C		H	474.52	207
1.21	C	N	C		H	465.55	94
1.22	C	N	C		H	473.53	187
1.23	C	N	C	-C ₃ H ₇	H	439.52	96
1.24	C	N	C	-CH(CH ₃) ₂	H	439.52	174
1.25	C	N	C		H	455.52	103
1.26	C	N	C		H	455.52	110

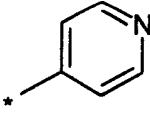
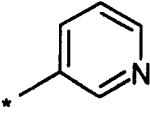
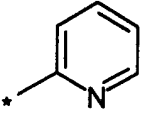
实施例	A	B	D	R ²	R ³	MW	熔点[°C]/MS 分子峰(m/e)
1.27	C	N	C		H	455.52	105
1.28	C	N	C		H	455.52	100
1.29	C	N	C		H	479.58	110
1.30	C	N	C		H	491.52	204
1.31	C	N	C		H	487.56	151
1.32	C	N	C	-(CH ₂) ₃ -OH	H	455.52	65
1.33	C	N	C	-(CH ₂) ₅ -OH	H	483.57	70
1.34	C	N	C	-(CH ₂) ₄ -OH	H	469.54	70
1.35	C	N	C	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	H	455.52	98
1.36	C	N	C	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	H	482.59	95
1.37	C	N	C		H	503.56	190
1.38	C	N	C		H	474.52	190
1.39	C	N	C		H	474.52	105

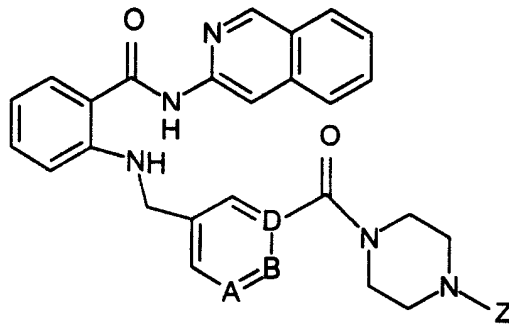
实施例	A	B	D	R ²	R ³	MW	熔点[°C] / MS 分子峰(m/e)
1.40	C	N	C		H	483.57	75
1.41	C	N	C		H	469.54	50
1.42	C	N	C		H	469.54	170
1.43	C	N	C	$-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	H	455.52	67
1.44	C	N	C		H	483.57	86
1.45	C	N	C		H	497.6	86
1.46	C	N	C		H	483.57	66
1.47	C	N	C		H	495.58	148
1.48	C	N	C		H	517.58	78
1.49	C	N	C		H	517.58	91
1.50	C	N	C		H	471.51	85

实施例	A	B	D	R ²	R ³	MW	熔点[°C] / MS 分子峰(m/e)
1.51	C	N	C		H	497.59	98
1.52	C	N	C	CH ₂ CF ₃	H	479.46	96
1.53	C	N	C		H	495.58	127
1.54	C	N	C		H	497.59	96
1.55	C	N	C		H	469.54	78
1.56	C	N	C		H	469.54	78
1.57	C	N	C		H	510.59	
1.58	C	N	C		H	524.62	
1.59	C	N	C		H	469.54	

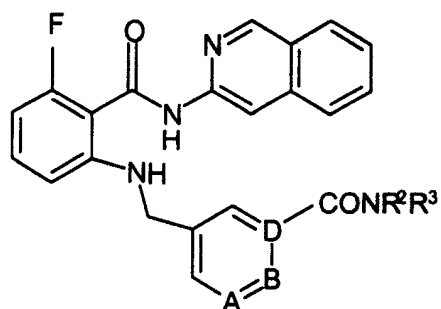


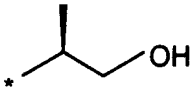
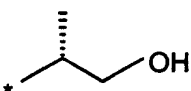
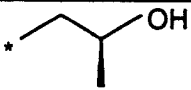
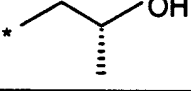
实施例	A	B	D	R ²	R ³	MW	熔点[°C] / MS 分子峰(m/e)
1.60	C	C	N	-CH(CH ₂ OH) ₂	H	488.46	97
1.61	C	C	N	-(CH ₂) ₃ OH	H	500.52	125
1.62	C	C	N	-(CH ₂) ₂ -OMe	H	472.46	67
1.63	C	C	N	-(CH ₂) ₅ OH	H	500.50	92
1.64	C	C	N	-(CH ₂) ₄ OH	H	486.49	73
1.65	C	C	N		H	472.46	82
1.66	C	C	N		H	472.46	73
1.67	C	C	N		H	472.46	87
1.68	C	C	N		H	472.46	93
1.69	C	C	N		H	486.49	67
1.70	C	C	N		H	500.52	67
1.71	C	C	N	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	H	485.51	82
1.72	C	C	N	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	H	499.53	74

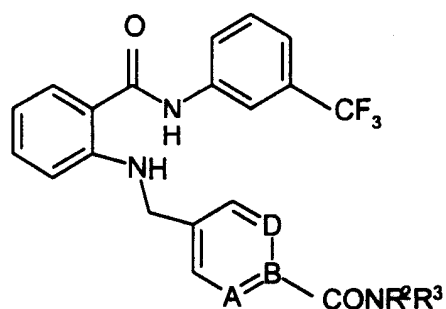
实施例	A	B	D	R ²	R ³	MW	熔点[°C]/MS 分子峰(m/e)
1.73	C	C	N		H	491.47	142
1.74	C	C	N		H	491.47	104
1.75	C	C	N		H	491.47	73



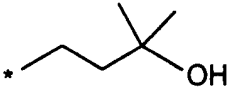

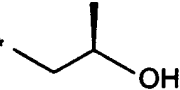
实施例	A	B	D	Z	MW	熔点[°C]/MS分 子峰(m/e)
1.76	C	N	C	-CH ₃	480.57	99

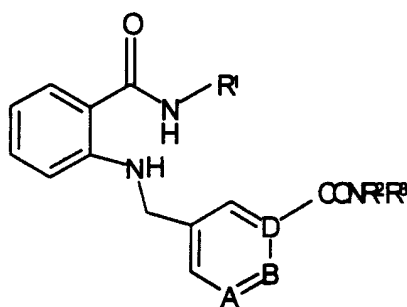


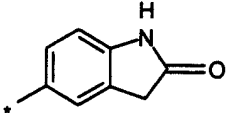
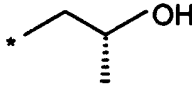
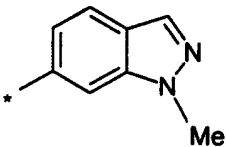
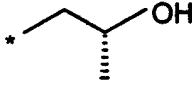
实施例	A	B	D	R ²	R ³	MW	熔点[°C] / MS 分子峰(m/e)
1.77	C	N	C		H	473.50	
1.78	C	N	C		H	473.50	
1.79	C	N	C		H	473.50	
1.80	C	N	C		H	473.50	
1.81	C	N	C	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	H	486.54	

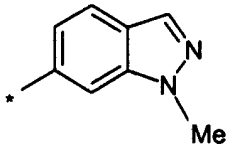
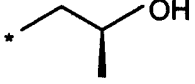
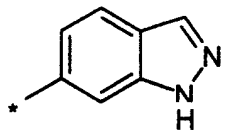
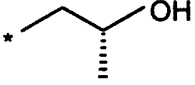
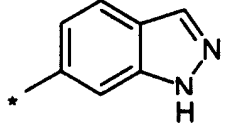

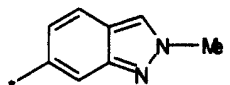
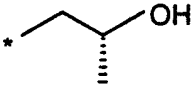
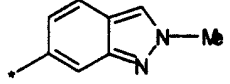
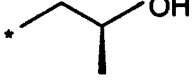
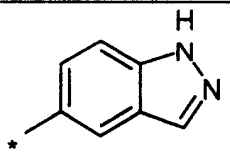
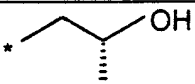
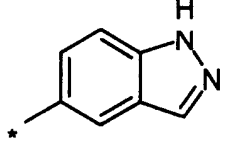
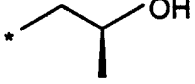


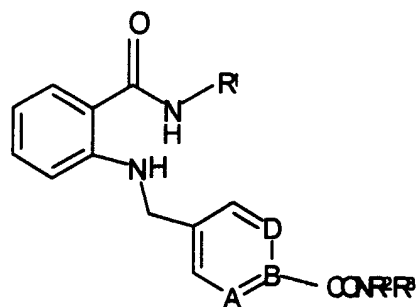
实施例	A	B	D	R ²	R ³	MW	熔点[°C] / MS 分子峰(m/e)
1.82	C	C	N	-(CH ₂) ₃ OH	H	500.52	80
1.83	C	C	N	*	H	472.46	50
1.84	C	C	N	*	H	472.46	83
1.85	C	C	N	*	H	472.46	129
1.86	C	C	N	*	H	491.47	150
1.87	C	C	N	*	H	491.47	148
1.88	C	C	N	-(CH ₂) ₅ OH	H	500.52	101
1.89	C	C	N	-CH(CH ₂ OH) ₂	H	488.46	144
1.90	C	C	N	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	H	499.53	117
1.91	C	C	N	-(CH ₂) ₂ -OMe	H	472.46	54
1.92	C	C	N	*	H	491.47	121
1.93	C	C	N	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	H	485.51	139

实施例	A	B	D	R ²	R ³	MW	熔点[°C] / MS 分子峰(m/e)
1.94	C	C	N		H	500.52	70
1.95	C	C	N		H	486.49	88
1.96	C	C	N		H	472.46	76
1.97	C	C	N	-(CH ₂) ₄ OH	H	488.52	

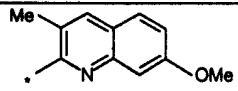
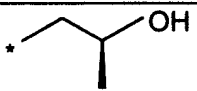
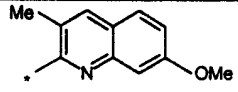
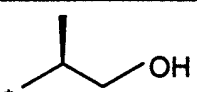
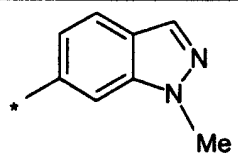

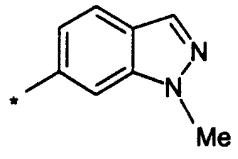
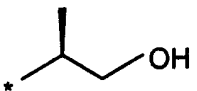
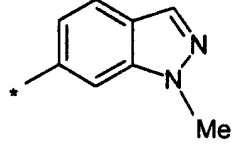
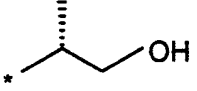
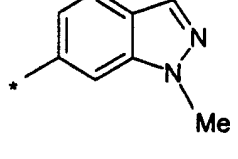
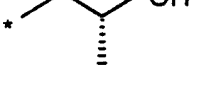
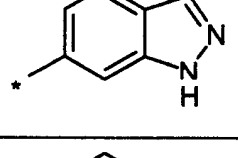

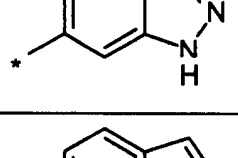

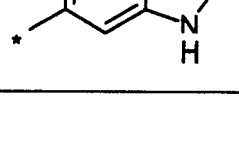



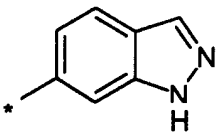
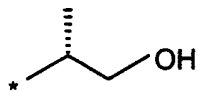
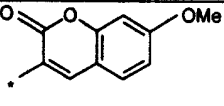
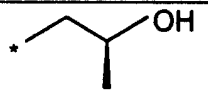
实施 例	A	B	D	R ¹	R ²	R ³	MW	熔点[°C] / MS 分子 峰(m/e)
1.98	C	N	C			H	459.50	
1.99	C	N	C			H	458.51	

实施 例	A	B	D	R ¹	R ²	R ³	MW	熔点[°C]/ MS 分子 峰(m/e)
1.100	C	N	C			H	458.51	
1.101	C	N	C			H	444.49	
1.102	C	N	C			H	444.49	
1.103	C	N	C				458.51	
1.104	C	N	C				458.51	
1.105	C	N	C				444.49	
1.106	C	N	C				444.49	



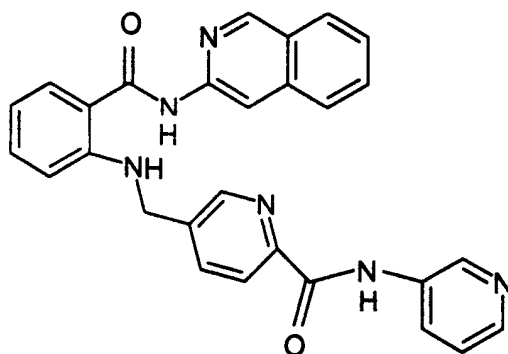
实施 例	A	B	D	R ¹	R ²	R ³	MW	熔点[°C]/ MS 分子 峰(m/e)
1.107	C	N	C			H	459.50	160.7
1.108	C	N	C			H	459.50	123.8
1.109	C	N	C			H	459.50	123
1.110	C	N	C			H	459.50	
1.111	C	N	C			H	502.52	199.2
1.112	C	N	C			H	502.52	180.4
1.113	C	N	C			H	502.52	
1.114	C	N	C			H	499.56	

实施 例	A	B	D	R ¹	R ²	R ³	MW	熔点[°C] / MS 分子 峰(m/e)
1.115	C	N	C			H	499.56	174
1.116	C	N	C			H	499.56	173.8
1.117	C	N	C			H	458.51	
1.118	C	N	C			H	458.51	
1.119	C	N	C			H	458.51	
1.120	C	N	C			H	458.51	
1.121	C	N	C			H	444.49	
1.122	C	N	C			H	444.49	
1.123	C	N	C			H	444.49	

实施 例	A	B	D	R ¹	R ²	R ³	MW	熔点[°C]/ MS 分子 峰(m/e)
1.124	C	N	C			H	444.49	
1.125	C	N	C			H	502.52	

实施例 2.0

制备 5-[[2-(异喹啉-3-基氨甲酰基)-苯基氨基]-甲基]-吡啶-2-甲酸吡啶-3-基酰胺

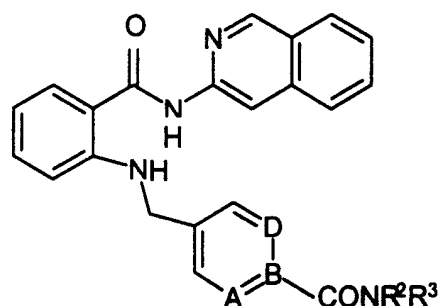


在氩气中将 120 mg (0.3 mmol) 的 5-[[2-(异喹啉-3-基氨甲酰基)-苯基氨基]-甲基]-吡啶-2-甲酸溶解在 5 ml 无水二甲基甲酰胺中, 与 56 mg (0.6 mmol) 的 3-氨基吡啶、76 mg (0.75 mmol) 的 N-甲基吗啉和 136 mg (0.36 mmol) 的 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1, 1, 3, 3-四甲基六氟磷酸尿 (HATU) 混合, 然后在室温下搅拌 48 小时。真空蒸发浓缩, 残留物在快速色谱柱 (5 g Isolute flash 二氧化硅, Separtis 公司) 上用二氯甲烷: 乙醇=100: 0 至 95: 5 作为梯度洗脱剂进行色谱纯制。得到 5-[[2-(异喹啉-3-基氨甲酰基)-苯基氨基]-甲基]-吡啶-2-甲酸吡啶-3-基酰胺。

基]-甲基}-吡啶-2-甲酸吡啶-3-基酰胺。

MS (m/e 474)

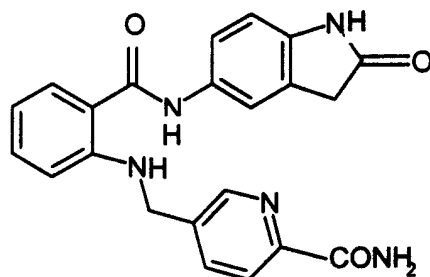
按照类似的方法制备以下化合物:



实施例	A	B	D	R ²	R ³	MW	熔点[°C]/MS 分子峰(m/e)
2.1	C	C	N		H	474.52	474 (m/e)
2.2	C	C	N		H	474.52	474 (m/e)

实施例 3.0

制备 5-[[2-(2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-5-基氨基甲酰基)-苯基氨基]-甲基]-吡啶-2-甲酸酰胺



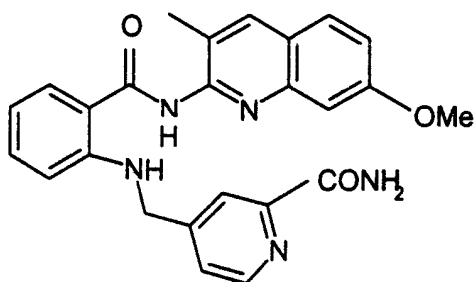
使 36 mg (0.09 mmol) 的 2-[(6-氨基-吡啶-3-基甲基)-氨基]-N-(2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-5-基)-苯甲酰胺在 1 ml

二甲基亚砜中与 30 mg (0.22 mmol) 的碳酸钾和 0.05 ml (0.42 mmol) 的过氧化氢 (30%) 混合, 然后在室温下搅拌 3.5 小时。用水稀释, 然后用乙酸乙酯萃取。有机相进行洗涤、干燥、过滤和蒸发浓缩。残留物用温热的甲醇进行搅拌。得到 5 mg (理论值的 11%) 的 5-[[2-(2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基氨基)-苯基氨基]-甲基]-吡啶-2-甲酸酰胺。

按照类似的方法制备以下化合物。

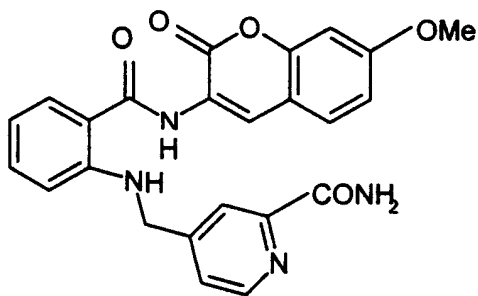
实施例 3.1

4-[[2-(7-甲氧基-3-甲基-喹啉-2-基氨基)-苯基氨基]-甲基]-吡啶-2-甲酸酰胺



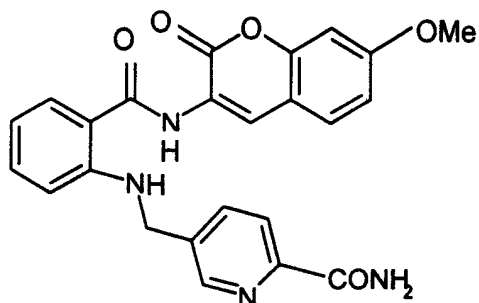
实施例 3.2

4-[[2-(7-甲氧基-2-氧代-2H-色烯-3-基氨基)-苯基氨基]-甲基]-吡啶-2-甲酸酰胺



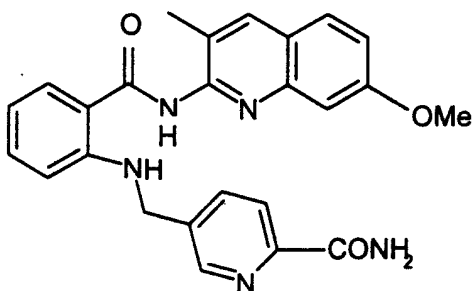
实施例 3.3

5-[[2-(7-甲氧基-2-氧代-2H-色烯-3-基氨基甲酰基)-苯基氨基]-甲基]-吡啶-2-甲酸酰胺



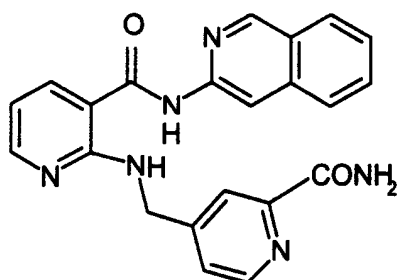
实施例 3.4

5-[[2-(7-甲氧基-3-甲基-喹啉-2-基氨基甲酰基)-苯基氨基]-甲基]-吡啶-2-甲酸酰胺



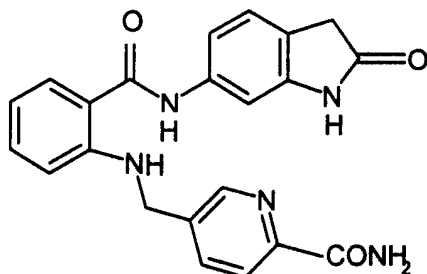
实施例 3.5

4-[[2-(异喹啉-3-基氨基甲酰基)-6-氮杂苯基氨基]-甲基]-吡啶-2-甲酸酰胺



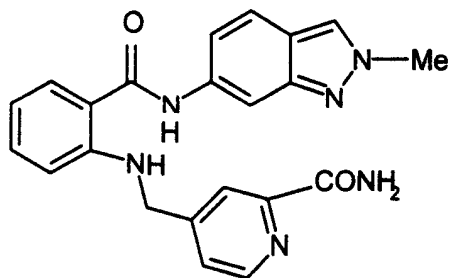
实施例 3.6

5-[[2-(2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-6-基氨基)-苯基氨基]-甲基]-吡啶-2-甲酸酰胺



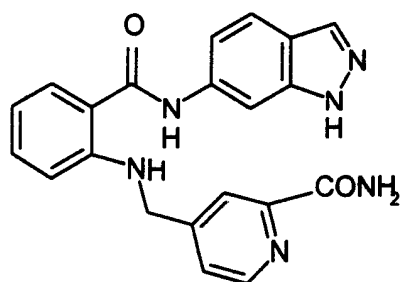
实施例 3.7

4-[[2-(2-甲基-2H-吡唑-6-基氨基)-苯基氨基]-甲基]-吡啶-2-甲酸酰胺



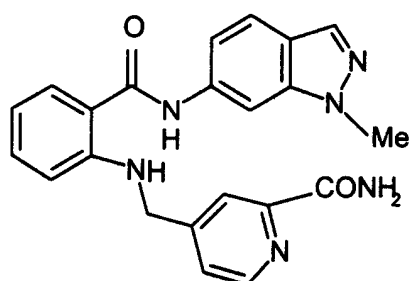
实施例 3.8

4-[[2-(1H-吡唑-6-基氨基)-苯基氨基]-甲基]-吡啶-2-甲酸酰胺



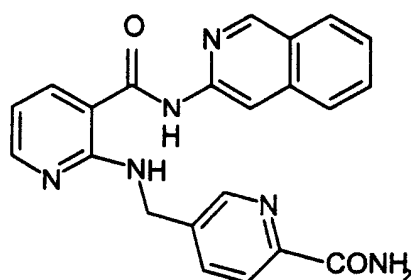
实施例 3.9

4-{{2-(1-甲基-1H-吡唑-6-基氨甲酰基)-苯基氨基}-甲基}-吡啶-2-甲酸酰胺



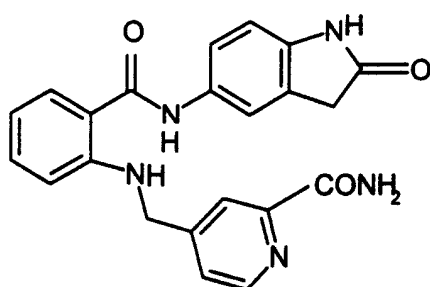
实施例 3.10

5-{{2-(异喹啉-3-基氨甲酰基)-6-氮杂苯基氨基}-甲基}-吡啶-2-甲酸酰胺



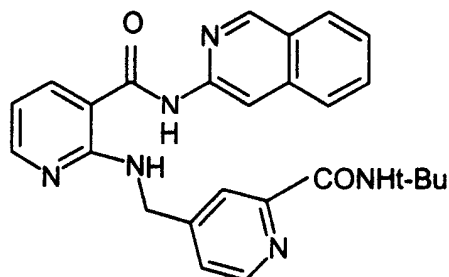
实施例 3.11

4-{{2-(2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-5-基氨甲酰基)-苯基氨基}-甲基}-吡啶-2-甲酸酰胺



实施例 4.0

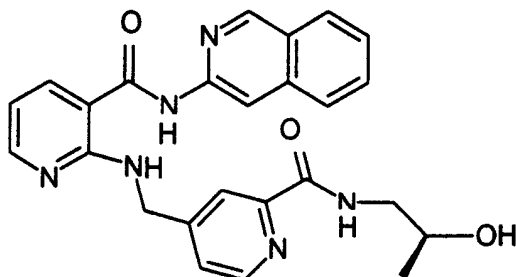
制备 N-叔丁基- (4-{{2- (异喹啉-3-基氨甲酰基) -6-氮杂苯基氨基}-甲基}-吡啶-2-甲酸酰胺)



在保护气体和无湿气的条件下，在 5 ml 甲苯中使 72 mg (0.5 mmol) 的 3-氨基异喹啉与 0.25 ml 的三甲基铝 (0.5 mmol, 2 M 的甲苯溶液) 混合，然后在室温下搅拌 30 分钟。向其中加入 120 mg (0.45 mmol) 的 2-[(2-叔丁基氨甲酰基-吡啶-4-基甲基)-氨基]-烟酸甲酯，然后在 120°C 下加热 2 小时。冷却后，与 30 ml 的稀碳酸氢钠溶液混合，每次用 30 ml 的乙酸乙酯萃取 3 次。合并的有机相用水洗涤，干燥，过滤，并蒸发浓缩。残留物在硅胶上用二氯甲烷：乙醇=95：5 作为洗脱剂进行色谱纯制。在硅胶上用己烷：乙酸乙酯=1：1 作为洗脱剂进行第 2 次色谱纯制后，得到 70 mg (理论值的 30%) 的 N-叔丁基- (4-{{2- (异喹啉-3-基氨甲酰基) -6-氮杂苯基氨基}-甲基}-吡啶-2-甲酸酰胺)，熔点为 201°C。

实施例 5.0

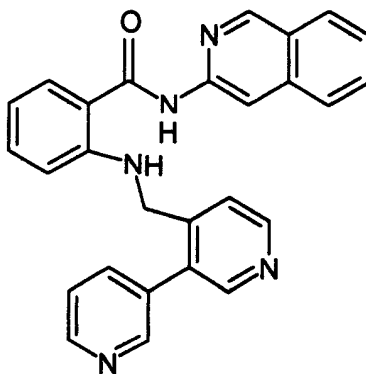
制备 4-[[2-(异喹啉-3-基氨甲酰基)-6-氮杂苯基氨基]-甲基]-吡啶-2-甲酸(2-羟基-丙基)-酰胺



283 mg (1 mmol) 的 2-氯-N-异喹啉-3-基烟酰胺在 5 ml 吡啶中与约 1.66 mmol 的 4-氨基甲基-吡啶-2-甲酸(2-羟基-丙基)-酰胺混合, 然后在 100°C 下加热 2 小时。浓缩后, 在水中分配, 然后每次用 30 ml 的乙酸乙酯进行提取 3 次。合并的有机相用水洗涤, 干燥, 过滤, 并蒸发浓缩。残留物在硅胶上用二氯甲烷: 丙酮=1: 1 作为洗脱剂进行色谱纯制。得到 40 mg (理论值的 9%) 树脂状的 4-[[2-(异喹啉-3-基氨甲酰基)-6-氮杂苯基氨基]-甲基]-吡啶-2-甲酸(2-羟基-丙基)-酰胺。

实施例 6.0

制备 N-(异喹啉-3-基)-2-[3-(吡啶-3-基)-吡啶-4-基-甲基氨基]-苯甲酸酰胺



使 94 mg (0.22 mmol) 的 N-(异喹啉-3-基)-2-[3-溴吡啶-4-基-甲基氨基]-苯甲酸酰胺在 3.7 ml 的甲苯中顺序地与 0.73 ml 的乙醇、0.36 ml 的 2 M 碳酸钠溶液、6 mg 的四(三苯基膦)钯(0)和 32 mg 的吡啶-3-硼酸混合, 然后在 120°C 的浴温下加热 6.5 小时。接着用水稀释至 25 ml, 每次用 25 ml 乙酸乙酯萃取 3 次。合并的有机相干燥, 过滤, 然后蒸发浓缩。残留物在硅胶上用二氯甲烷: 乙醇=10: 1 作为洗脱剂进行色谱纯制。得到 45 mg (理论值的 47%) 的 N-(异喹啉-3-基)-2-[3-(吡啶-3-基)-吡啶-4-基-甲基氨基]-苯甲酸酰胺。

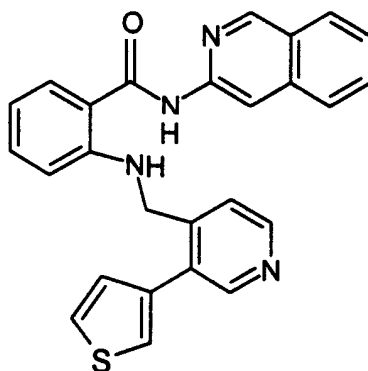
¹H-NMR (d₆-DMSO): 10.68 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.64 (d, J=3.8, 1H), 8.57 (d, J=5.1, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.11-7.94 (m, 4H), 7.85 (d, J=7.6, 1H), 7.74 (t, J=7.3, 1H), 7.59-7.47 (m, 3H), 7.23 (t, J=7.5, 1H), 6.63 (t, J=7.5, 1H), 6.39 (d, J=8.3, 1H), 4.45 (d, J=5.0, 2H)

MS (CI-NH₃): 432 (80%, [M+H]⁺)

实施例 6.1

制备 N-(异喹啉-3-基)-2-[3-(噻吩-3-基)-吡啶-4-基-甲基氨基]-苯甲酸酰胺

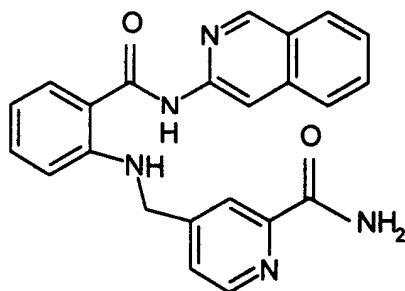
使按照类似的方法制备 N-(异喹啉-3-基)-2-[3-(噻吩-3-基)-吡啶-4-基-甲基氨基]-苯甲酸酰胺:



MS (CI-NH₃): 437 (100%, [M+H]⁺)

实施例 6.2

制备 N-(异喹啉-3-基)-2-[2-氨基羰基-吡啶-4-基-甲基氨基]-苯甲酸酰胺



使 130 mg (0.34 mmol) 的 N-(异喹啉-3-基)-2-[2-氨基吡啶-4-基-甲基氨基]-苯甲酸酰胺在 2.5 ml 的二甲基亚砜中与 126 mg 的碳酸钾和 0.25 ml 的过氧化氢(30%)混合,然后在室温下搅拌 1 小时。接着与水混合,并抽滤出沉淀产物。残留物在二氯甲烷/乙醇的混合物中搅拌,然后抽滤。得到 96 mg (理论值的 71%) 的 N-(异喹啉-3-基)-2-[2-氨基羰基-吡啶-4-基-甲基氨基]-苯甲酸酰胺,熔点为 200°C。

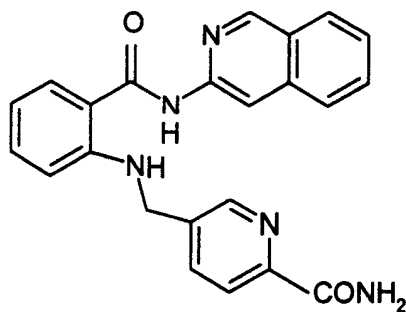
¹H-NMR (d₆-DMSO): 10.73 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.56 (d, J=4.7, 1H), 8.25 (br s, 1H), 8.10-8.04 (m, 3H), 7.95 (d, J=8.0, 1H), 7.88 (d, J=6.9, 1H), 7.74 (t, J=7.4, 1H), 7.63-7.57 (m, 3H), 7.25 (t, J=7.0, 1H), 6.64 (t, J=7.5, 1H), 6.54 (d, J=8.4, 1H), 4.62 (br d, J=5.5, 2H)

MS (EI): 397 (38%, [M+H]⁺)

实施例 6.3

制备 N-(异喹啉-3-基)-2-[(2-氨基羰基吡啶-5-基)-甲基氨基]-苯甲酸酰胺

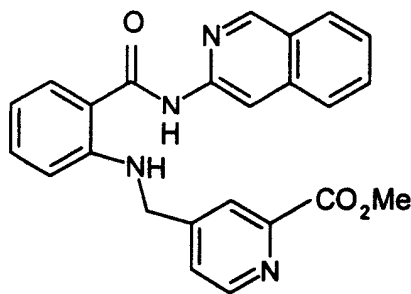
使按照类似的方法制备 N-(异喹啉-3-基)-2-[(2-氨基羰基吡啶-5-基)-甲基氨基]-苯甲酸酰胺:



MS (ESI): 398 (78%, $[M+H]^+$)

实施例 6.4

制备 N-(异喹啉-3-基)-2-[(2-甲氧基羰基吡啶-4-基)-甲基氨基]-苯甲酸酰胺



使 20 mg 的 N-(异喹啉-3-基)-2-[2-溴吡啶-4-基-甲基氨基]-苯甲酸酰胺 (0.05 mmol)、1.6 mg (0.003 mmol) 的双(二苯基膦)二茂铁 (DPPF)、0.35 mg (0.0015 mmol) 乙酸钯 (II)、14 μ l (0.1 mmol) 的三乙胺悬浮在由 1 ml 甲醇和 1 ml 二甲基甲酰胺组成的混合物中, 然后在 CO 气氛 (3 bar) 和 50°C 下于高压釜中搅拌 5 小时。反应混合物用过滤膜进行过滤, 蒸发浓缩, 然后在硅胶上用己烷: 乙酸乙酯=3:7 作为洗脱剂进行色谱纯制。得到 12 mg (理论值的 58%) 的 N-(异

喹啉-3-基)-2-[(2-甲氧基羰基吡啶-4-基)-甲基氨基]-苯甲酸酰胺。

¹H-NMR (CDCl₃): 9.12 (br.s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.61 (d, J=5.1, 1H), 8.36 (br. s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.87 (d, J=8.5, 1H), 7.81 (d, J=8.5, 1H), 7.71 (d, J=7.7, 1H), 7.64 (t, J=7.8, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 1H), 6.68 (t, J=7.8, 1H), 6.42 (d, J=8.0, 1H), 4.50 (br. s, 2H), 3.93 (s, 3H)

MS (ESI): 413 (100%, [M+H]⁺)

实施例 6.5

制备 N-(异喹啉-3-基)-2-[(2-苄氧基羰基吡啶-4-基)-甲基氨基]-苯甲酸酰胺

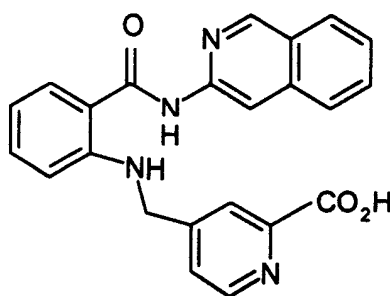
按照类似的方法制备 N-(异喹啉-3-基)-2-[(2-苄氧基羰基吡啶-4-基)-甲基氨基]-苯甲酸酰胺。

¹H-NMR (CDCl₃): 9.00 (s, 1H), 8.76 (br. s, 1H), 8.68 (d, J=5.0, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.39 (t, J=6.1, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.91 (d, J=7.9, 1H), 7.85 (d, J=8.0, 1H), 7.69-7.62 (m, 2H), 7.53-7.46 (m, 4H), 7.38-7.25 (m, 4H), 6.73 (t, J=7.2, 1H), 6.48 (d, J=7.8, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.56 (d, J=6.0, 2H)

MS (CI-NH₃): 489 (85%, [M+H]⁺)

实施例 6.6

制备 N-(异喹啉-3-基)-2-[(2-羟基羰基吡啶-4-基)-甲基氨基]-苯甲酸酰胺



a、使 20 mg 的 N-(异喹啉-3-基)-2-[2-甲氧基羰基吡啶-4-基-甲基氨基]-苯甲酸酰胺 (0.05 mmol) 与由 1 ml 四氢呋喃和 1 ml 甲醇组成的混合物以及 10.2 mg (0.25 mmol) 氢氧化锂在水中混合, 然后在 22°C 下搅拌 4 小时。反应混合物在过滤膜上进行过滤, 蒸发浓缩, 然后在硅胶上用甲苯: 乙酸: 水 10: 10: 1 作为洗脱剂进行色谱纯制。得到 14 mg (理论值的 69%) 的 N-(异喹啉-3-基)-2-[(2-羟基羰基吡啶-4-基)-甲基氨基]-苯甲酸酰胺。

b、使 433 mg 的 N-(异喹啉-3-基)-2-[2-溴吡啶-4-基-甲基氨基]-苯甲酸酰胺 (1 mmol)、50 mg (0.09 mmol) 的双(二苯基膦)二茂铁 (DPPF)、10 mg (0.045 mmol) 乙酸钡 (II)、280 μ l (2 mmol) 的三乙胺悬浮在由 5 ml 水和 10 ml 二甲基甲酰胺组成的混合物中, 然后在 CO 气氛 (3 bar) 和 50°C 下于高压釜中搅拌 5 小时。反应混合物用过滤膜进行过滤, 蒸发浓缩, 溶解在二氯甲烷中, 与活性炭混合, 加热, 过滤, 接着蒸发浓缩。得到的固体由二氯甲烷中重结晶。得到 283 mg (理论值的 71%) 的 N-(异喹啉-3-基)-2-[(2-羟基羰基吡啶-4-基)-甲基氨基]-苯甲酸酰胺。

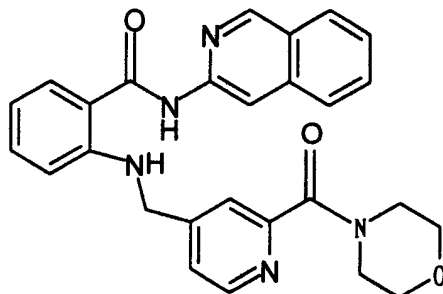
$^1\text{H-NMR}$ (d₆-DMSO): 10.73 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.63 (d, J=4.9, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.22 (br. t, J=6.0, 1H), 8.10 (d, J=8.0, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 (d, J=8.1, 1H), 7.87 (d, J=6.8, 1H), 7.74 (t, J=7.5, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.25 (t, J=7.0, 1H), 6.65 (t, J=7.6, 1H), 6.54 (d, J=8.4, 1H), 4.62 (br. d, J=5.5, 2H)。没有观察到质子或者被遮蔽。

MS (CI-NH₃): 399 (75%, [M+H]⁺)

熔点: 185°C

实施例 6.7

制备 N-(异喹啉-3-基)-2-[(2-吗啉代羰基吡啶-4-基)-甲基氨基]-苯甲酸酰胺



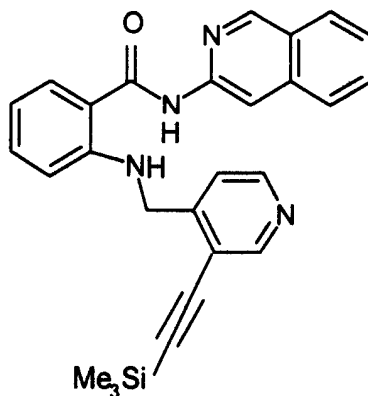
使 40 mg (0.1 mmol) 的 N-(异喹啉-3-基)-2-[(2-羟基羰基吡啶-4-基)-甲基氨基]-苯甲酸酰胺和 9 μ l (0.1 mmol) 吗啉在 1 ml 二甲基甲酰胺中的混合物分批地与 34 mg (0.2 mmol) 的羰基二咪唑混合。在 22°C 下搅拌 4 小时后，蒸发浓缩，残留物溶解在 5 ml 的二氯甲烷中，用 1 M 的碳酸钾水溶液 (2 ml) 洗涤，干燥 (硫酸镁)，过滤，然后蒸发浓缩。无色树脂 (38 mg, 理论值的 81%)。

¹H-NMR (CDCl₃): 9.02 (s, 1H), 8.71 (br. s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (d, J=5.1, 1H), 8.36 (t, J=6.0, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.93-7.82 (m, 2H), 7.69-7.64 (m, 2H), 7.50 (t, J=7.8, 1H), 7.39 (d, J=6.1, 1H), 7.28-7.20 (m, 1H), 6.73 (t, J=7.8, 1H), 6.52 (d, J=8.1, 1H), 4.55 (d, J=6.0, 2H), 3.79-3.62 (m, 8H).

MS (EI): 467 (15%, [M+H]⁺)

实施例 6.8

制备 N-(异喹啉-3-基)-2-[(3-三甲基甲硅烷基乙炔基吡啶-4-基)-甲基氨基]-苯甲酸酰胺



使 108 mg (0.25 mmol) 的 N-(异喹啉-3-基)-2-[(3-溴吡啶-4-基)-甲基氨基]-苯甲酸酰胺在 1 ml 二甲基甲酰胺中与 1 ml 三乙胺、5 mg (0.026 mmol) 碘化亚铜、9 mg (0.008 mmol) 四(三苯基膦)钯和 0.07 ml 三甲基甲硅烷基乙炔混合, 然后在氩气以及无湿气的条件下在 70°C 的浴温下温热 3.5 小时。与 40 ml 的水混合, 然后每次用 25 ml 乙酸乙酯萃取 3 次。乙酸乙酯相用水洗涤, 干燥, 过滤, 然后蒸发浓缩。残留物在硅胶上用乙酸乙酯: 己烷=1: 1 作为洗脱剂进行色谱纯制。得到 38 mg (理论值的 33.6%) 的 N-(异喹啉-3-基)-2-[(3-三甲基甲硅烷基乙炔基吡啶-4-基)-甲基氨基]-苯甲酸酰胺, 其为无定形固体。

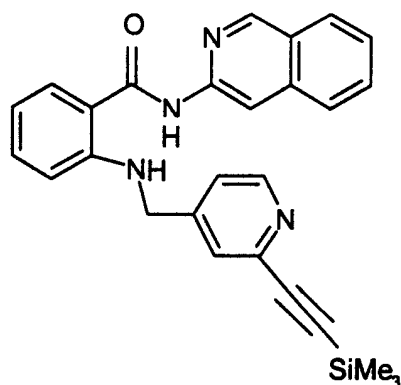
¹H-NMR (d₆-DMSO): 10.71 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.49 (d, J=4.9, 1H), 8.21 (br. t, J=6.1, 1H), 8.09 (d, J=8.2, 1H), 7.92 (d, J=8.0, 1H), 7.88 (d, J=7.9, 1H), 7.74 (t, J=8.0, 1H), 7.57 (t, J=7.7, 1H), 7.40 (d, J=5.1, 1H), 7.28 (t, J=7.5, 1H), 6.65 (t, J=7.7, 1H), 6.54 (d, J=8.1, 1H), 4.58 (d, J=6.0, 2H), 0.27 (s, 3H)

MS (EI): 4507 (105%, [M]⁺)

实施例 6.9

制备 N-(异喹啉-3-基)-2-[(2-三甲基甲硅烷基乙炔基吡啶-4-基)-甲基氨基]-苯甲酸酰胺

按照与实施例 9 类似的方法制备 N-(异喹啉-3-基)-2-[(2-三甲基甲硅烷基乙炔基吡啶-4-基)-甲基氨基]-苯甲酸酰胺。



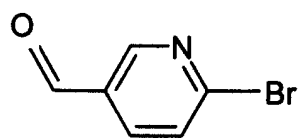
制备起始化合物和中间化合物

如果没有描述中间化合物的制备，则其是已知的或者可类似于已知化合物或者根据在此描述的方法进行制备。

实施例 A

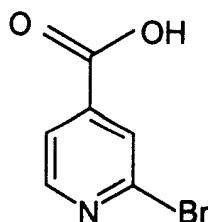
方法步骤 1

A-1) 制备 2-溴吡啶-5-甲醛



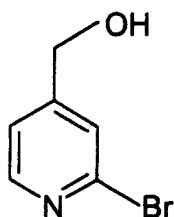
2-溴吡啶-5-甲醛是根据 F. J. Romero-Salguerra, THL 40, 859 (1999)中的方法制备的。

A-2) 制备 2-溴异烟酸



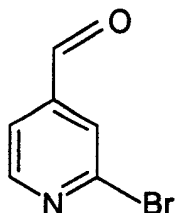
将 160 g (0.93 mol) 的 2-溴-4-甲基-吡啶滴加至 152 g (0.96 mol) 高锰酸钾在 4 L 水中的溶液内。回流搅拌 1 小时, 再添加 152 g (0.96 mol) 的高锰酸钾。再回流搅拌 2 小时后, 在 Celite 上抽滤, 用水洗涤。水相用二氯甲烷萃取 3 次。水相进行半蒸发浓缩, 然后用浓盐酸调节至 pH 为 2。抽滤沉淀出的固体, 然后在 70°C 下真空干燥。得到 56.5 g (理论值的 28%) 的 2-溴异烟酸, 其为白色固体产物。

A-3) 制备 2-溴-4-羟甲基-吡啶



向 56.5 g (280 mmol) 2-溴-异烟酸在 1.2 L 四氢呋喃 (THF) 中的溶液内添加 30.2 ml (295 mmol) 三乙胺。然后冷却至 -10°C, 并逐滴地与 38.2 ml (295 mmol) 氯甲酸异丁酯混合。在 -10°C 下搅拌 1 小时后, 冷却至 -70°C, 然后逐滴地与 590 ml (590 mmol) 的氢化铝锂 (LiAlH₄) 溶液 (1 M 的 THF 溶液) 混合。在 -70°C 下搅拌 1 小时后, 使温度达到 -40°C。添加 600 ml 的 50% 乙酸。室温下搅拌过夜。抽滤出未溶解的部分, 然后蒸发浓缩滤液。残留物在硅胶上用己烷和己烷/乙酸乙酯 1: 1 纯制。得到 28.0 g (理论值的 55%) 的 2-溴-4-羟甲基-吡啶, 其为白色粘稠油。

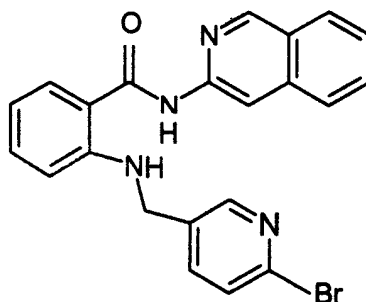
A-4) 制备 2-溴-4-甲酰基-吡啶



在 6 小时的时间内向 28.0 g (148.9 mmol) 2-溴-4-羟甲基-吡啶在 500 ml 二氯甲烷中的溶液内计量加入 149 g (1714 mmol) 的软锰矿。之后在室温下搅拌 48 小时。在 Celite 上抽滤，然后蒸发浓缩。得到 16.4 g (理论值的 60%) 白色粘稠油状的 2-溴-4-甲酰基-吡啶。

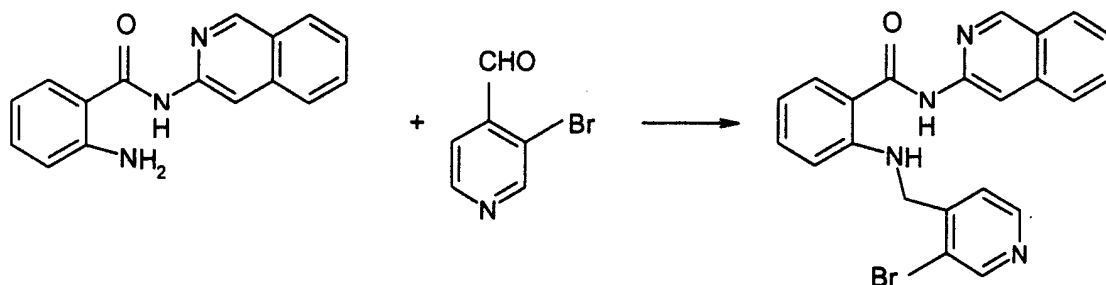
方法步骤 2

A-5) 制备 2-[(6-溴-吡啶-3-基甲基)-氨基]-N-异喹啉-3-基-苯甲酰胺



3.46 g (13.17 mmol) 的 2-氨基-N-异喹啉-3-基苯甲酰胺放入 50 ml 甲醇中，与 1.5 ml 的冰乙酸和 2.45 g (13.17 mmol) 的 2-溴吡啶-5-甲醛混合，然后在氩气和无湿气的条件下于室温搅拌 24 小时。之后与 828 mg (13.17 mmol) 的氰基硼氢化钠混合，并再搅拌 24 小时。真空浓缩后，残留物在稀碳酸氢钠溶液中分配，然后抽滤。所得的残留物在少量的乙酸乙酯中搅拌，然后再次抽滤。如此得到的残留物在硅胶上用己烷：乙酸乙酯=1：1 作为洗脱剂进行色谱纯制。得到 3.27 g (理论值的 57%) 的 2-[(6-溴-吡啶-3-基甲基)-氨基]-N-异喹啉-3-基-苯甲酰胺。

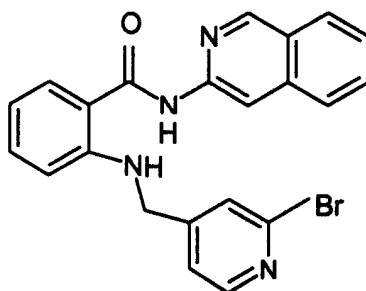
A-6) N-(异喹啉-3-基)-2-[(3-溴吡啶-4-基)-甲基氨基]-苯甲酰胺



使 263 mg (1 mmol) N-(异喹啉-3-基)-2-氨基苯甲酰胺在 6 ml 的 MeOH 中顺序地与 0.06 ml 冰乙酸、298 mg (1.6 mmol) 的 3-溴-吡啶-4-甲醛 (根据 Tetrahedron 2000, 3437 制备) 混合, 在室温下搅拌 24 小时。添加 100 mg (1.6 mmol) 的氰基硼氢化钠, 并再搅拌 24 小时。然后与 50 ml 的稀碳酸氢钠溶液混合, 抽滤出沉淀的产物。残留物在硅胶上用二氯甲烷: 乙醇=95: 5 作为洗脱剂进行色谱纯制。得到树脂状的 N-(异喹啉-3-基)-2-[(3-溴吡啶-4-基)-甲基氨基]-苯甲酰胺。所用的 3-溴-吡啶-4-甲醛可根据 Chem. Pharm. Bull. 1970, 38, 2446 制备。

按照类似的方法制备以下化合物。

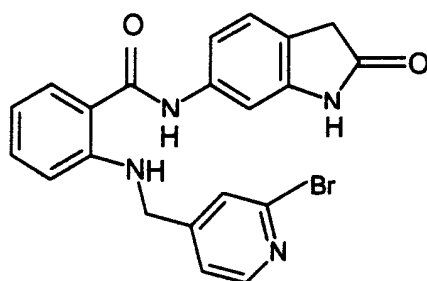
A-7) 2-[(2-溴-吡啶-4-基甲基)-氨基]-N-异喹啉-3-基-苯甲酰胺



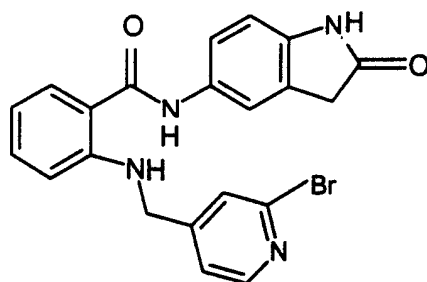
¹H-NMR (CDCl₃): 9.00 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.35 (t, J=5.7, 1H), 8.30 (d, J=5.1, 1H), 7.92 (d, J=8.1, 1H), 7.86 (d, J=8.5, 1H), 7.70-7.65 (m, 2H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 2H), 6.75 (t, J=7.8, 1H), 6.48 (d, J=8.5, 1H), 4.48 (d, J=5.9, 2H)

MS (CI, NH₃): 435 (100%), 43 (100%)

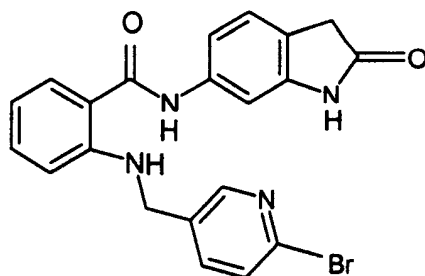
A-8) 2-[(2-溴-吡啶-4-基甲基)-氨基]-N-(2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-6-基)-苯甲酰胺



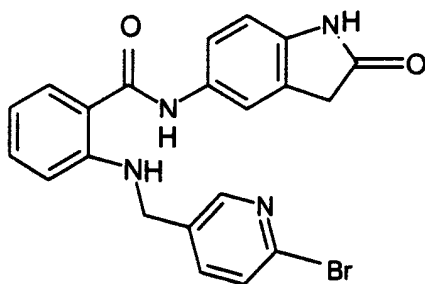
A-9) 2-[(2-溴-吡啶-4-基甲基)-氨基]-N-(2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-5-基)-苯甲酰胺



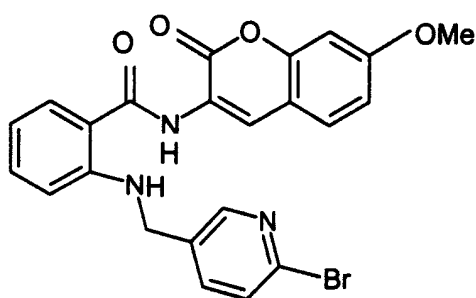
A-10) 2-[(6-溴-吡啶-3-基甲基)-氨基]-N-(2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-6-基)-苯甲酰胺



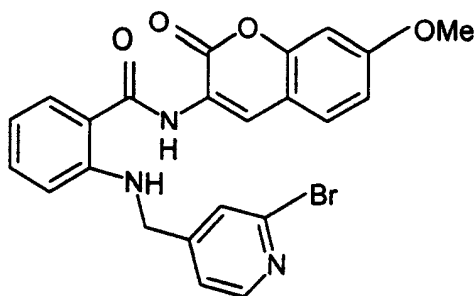
A-11) 2-[(6-溴-吡啶-3-基甲基)-氨基]-N-(2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基)-苯甲酰胺



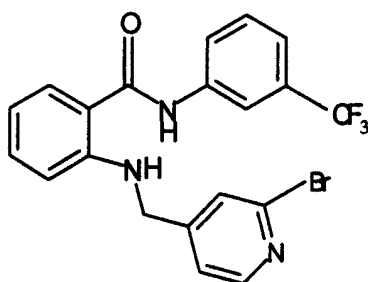
A-12) 2-[(6-溴-吡啶-3-基甲基)-氨基]-N-(7-甲氧基-2-氧代-2H-色烯-3-基)-苯甲酰胺



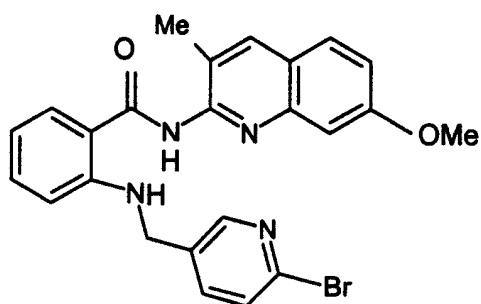
A-13) 2-[(2-溴-吡啶-4-基甲基)-氨基]-N-(7-甲氧基-2-氧代-2H-色烯-3-基)-苯甲酰胺



A-14a) 2-[(2-溴-吡啶-4-基甲基)-氨基]-N-(3-三氟甲基-苯基)-苯甲酰胺

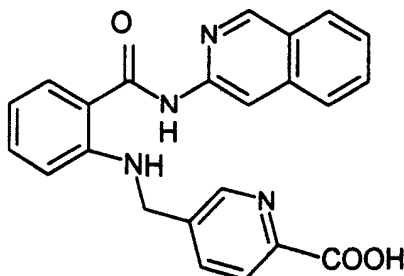


A-14b) 2-[(6-溴-吡啶-3-基甲基)-氨基]-N-(7-甲氧基-3-甲基喹啉-2-基)-苯甲酰胺



方法步骤 3

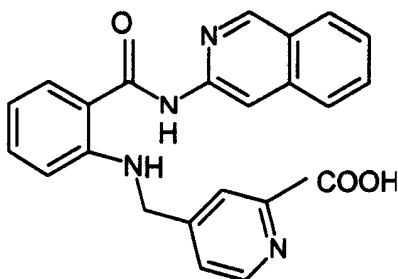
A-15) 制备 5-{{2- (异喹啉-3-基氨甲酰基) -苯基氨基}-甲基}-吡啶-2-甲酸



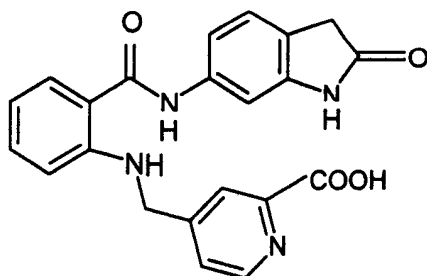
使 3.27 g (7.55 mmol) 的 2-[(6-溴-吡啶-3-基甲基)-氨基]-N-异喹啉-3-基-苯甲酰胺在 75 ml 二甲基甲酰胺中与 2.2 ml 的三乙胺、36 ml 水、362 mg (0.65 mmol) 双(二苯基膦基)二茂铁和 75 mg (0.33 mmol) 乙酸钯(II) 混合, 然后在一氧化碳气氛下于高压釜中在 3 Bar 的压力和 50°C 的温度下振动 3 小时。冷却后, 在硅藻土上抽滤, 并蒸发浓缩。残留物在水中分配, 用冰乙酸调节 pH 为 5-6, 抽滤, 滤饼用己烷洗涤。得到 3.35 g 的 5-{{2- (异喹啉-3-基氨甲酰基)-苯基氨基}-甲基}-吡啶-2-甲酸, 其未经纯制即用于以后的反应中。

按照类似的方法制备以下化合物。

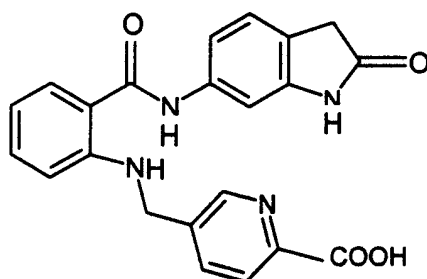
A-16) 4-{{2- (异喹啉-3-基氨甲酰基) -苯基氨基}-甲基}-吡啶-2-甲酸



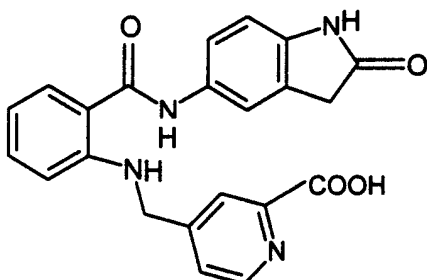
A-17) 4-[[2-(2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-6-基氨基甲酰基)-
-苯基氨基]-甲基]-吡啶-2-甲酸



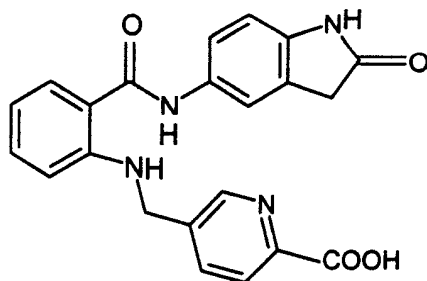
A-18) 5-[[2-(2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-6-基氨基甲酰基)-
-苯基氨基]-甲基]-吡啶-2-甲酸



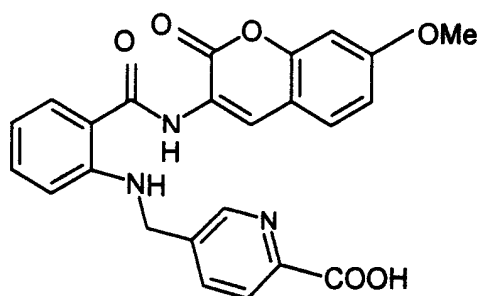
A-19) 4-[[2-(2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基氨基甲酰基)-
-苯基氨基]-甲基]-吡啶-2-甲酸



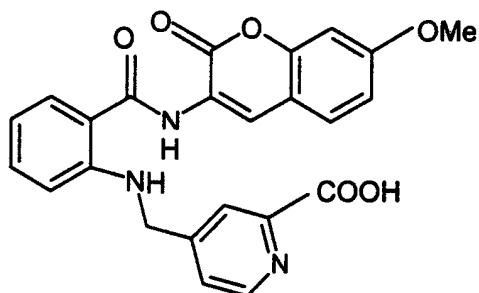
A-20) 5-[[2-(2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-5-基氨甲酰基)-
-苯基氨基]-甲基]-吡啶-2-甲酸



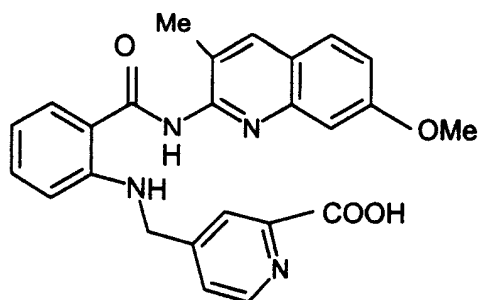
A-21) 5-[[2-(7-甲氧基-2-氧代-2H-色烯-3-基氨甲酰基)-
-苯基氨基]-甲基]-吡啶-2-甲酸



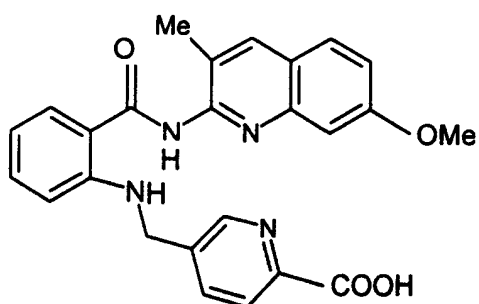
A-22) 4-[[2-(7-甲氧基-2-氧代-2H-色烯-3-基氨甲酰基)-
-苯基氨基]-甲基]-吡啶-2-甲酸



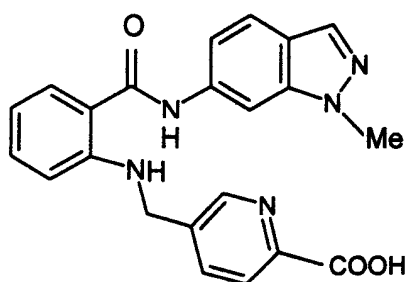
A-23) 4-[[2-(7-甲氧基-3-甲基-喹啉-2-基氨甲酰基)-苯基氨基]-甲基]-吡啶-2-甲酸



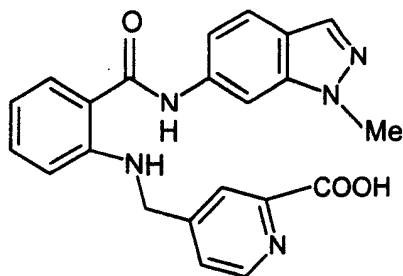
A-24) 5-[[2-(7-甲氧基-3-甲基-喹啉-2-基氨甲酰基)-苯基氨基]-甲基]-吡啶-2-甲酸



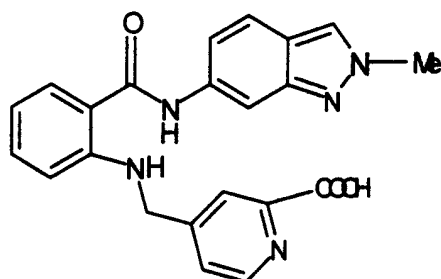
A-25) 5-[[2-(1-甲基-1H-咪唑-6-基氨甲酰基)-苯基氨基]-甲基]-吡啶-2-甲酸



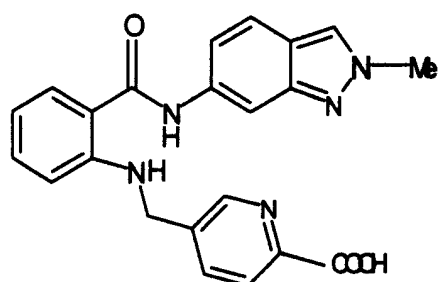
A-26) 4-{{2-(1-甲基-1H-吡唑-6-基氨甲酰基)-苯基氨基}-甲基}-吡啶-2-甲酸



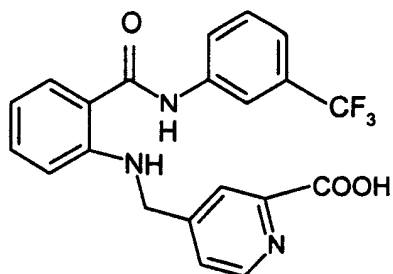
A-27) 4-{{2-(2-甲基-1H-吡唑-6-基氨甲酰基)-苯基氨基}-甲基}-吡啶-2-甲酸



A-28) 5-{{2-(2-甲基-1H-吡唑-6-基氨甲酰基)-苯基氨基}-甲基}-吡啶-2-甲酸

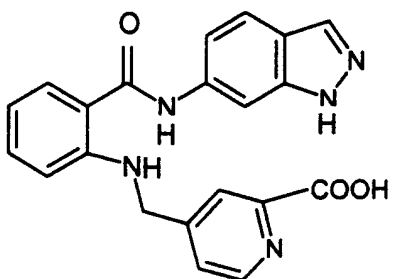


A-29) 4-{{2-(3-三氟甲基-苯基氨甲酰基)-苯基氨基}-甲基}-吡啶-2-甲酸

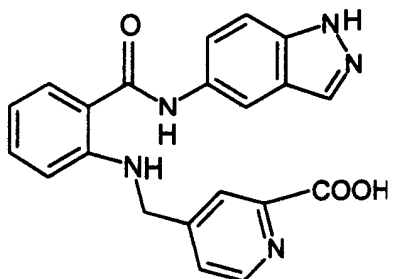


熔点: 151°C

A-30) 4-{{2-(1H-吡啶-6-基氨甲酰基)-苯基氨基}-甲基}-吡啶-2-甲酸



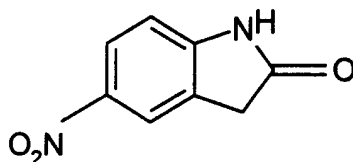
A-31) 4-{{2-(1H-吡啶-5-基氨甲酰基)-苯基氨基}-甲基}-吡啶-2-甲酸



实施例 B

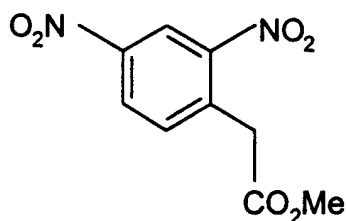
方法步骤 1

B-1) 制备 5-硝基-1,3-二氢-吲哚-2-酮



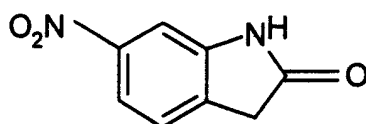
5-硝基-1,3-二氢-吲哚-2-酮是根据 R. T. Courts, J. Org. Chem. 48, 3747 (1970)制备的。

B-2) 制备二硝基苯基乙酸甲酯



将 22.6 g (100 mmol) 的 2,4-二硝基苯基乙酸溶解在由 200 ml 甲醇和 830 ml 甲苯组成的混合物中, 在室温下与 83 ml 的三甲基甲硅烷基重氮甲烷 (2 M 甲苯溶液, 166 mmol) 混合, 然后在室温下搅拌 3 小时。蒸发至干并在 70°C 下真空干燥后, 得到 24 g (理论值的 100%) 的 2,4-二硝基苯基乙酸甲酯。

B-3) 制备 6-硝基-1,3-二氢-吲哚-2-酮

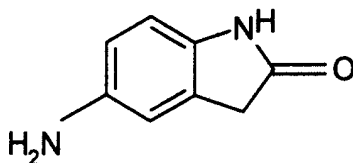


在室温下, 20 g (83 mmol) 的 2,4-二硝基苯基乙酸甲酯在 400 ml 冰乙酸中用 2.1 g 钯/炭 (10%) 在 20 bar 的氢压下氢化 1.5 小时。过滤出催化剂后, 蒸发浓缩, 并在氢氧化钾固体上真空干燥。残留物在硅胶上

用二氯甲烷：乙醇=97.5：2.5 至 90：10 进行梯度色谱纯制。由乙酸乙酯中重结晶后，得到 4 g（理论值的 30）的 6-硝基-1,3-二氢-吲哚-2-酮，熔点为 206°C。

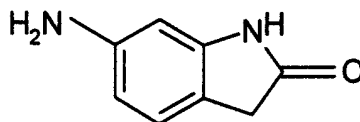
方法步骤 2

B-4) 制备 5-氨基-1,3-二氢-吲哚-2-酮



于室温和正常压力下，356 mg 的 5-硝基-1,3-二氢-吲哚-2-酮在 30 ml 四氢呋喃：乙醇=1：1 中用 400 mg 的钨/碳（10%）氢化 1 小时。在硅藻土上抽滤催化剂并蒸发浓缩后，得到 320 mg（理论值的 100%）的 5-氨基-1,3-二氢-吲哚-2-酮。

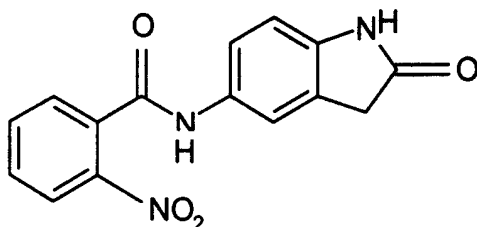
B-5) 制备 6-氨基-1,3-二氢-吲哚-2-酮



按照类似的方法由相应的硝基化合物制备 6-氨基-1,3-二氢-吲哚-2-酮。

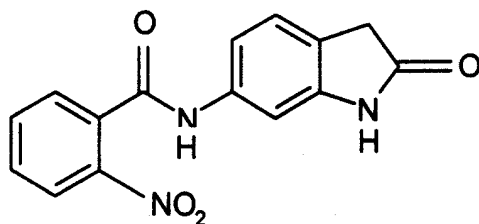
方法步骤 3

B-6) 制备 2-硝基-N-(2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-5-基)-苯甲酰胺



在 1 ml 二甲基乙酰胺中溶解 320 mg 的 5-氨基-1,3-二氢-吲哚-2-酮, 然后逐滴地与 371 mg (2 mmol) 的 2-硝基苯甲酰氯混合, 其中释放出少量的热。在室温下搅拌过夜后, 真空蒸发浓缩, 残留物在乙酸乙酯和水中分配。抽滤出不溶性的固体, 得到 130 mg (理论值的 21.9%) 的 2-硝基-N-(2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-5-基)-苯甲酰胺。振摇后, 洗涤有机相, 过滤, 蒸发浓缩, 得到 400 mg (理论值的 67%) 的 2-硝基-N-(2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-5-基)-苯甲酰胺, 熔点为 265°C。

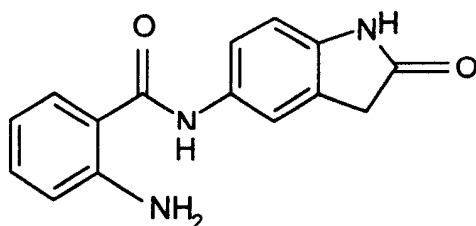
B-7) 制备 2-硝基-N-(2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-6-基)-苯甲酰胺



按照类似于 1) 的方法制备 2-硝基-N-(2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-6-基)-苯甲酰胺, 熔点 >300°C。

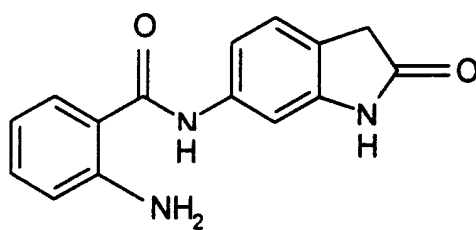
方法步骤 4

B-8) 制备 2-氨基-N-(吲哚-2-酮-5-基)苯甲酸酰胺



按照类似于方法步骤 2 的方法制备 2-氨基-N-(吲哚-2-酮-5-基)苯甲酸酰胺, 熔点为 219°C。

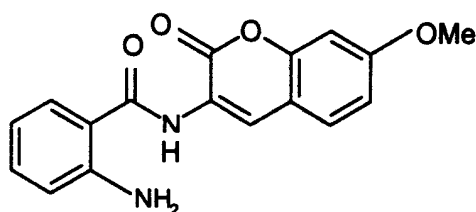
B-9) 制备 2-氨基-N-(吲哚-2-酮-6-基)苯甲酸酰胺



按照类似于方法步骤 2 的方法制备 2-氨基-N-(吲哚-2-酮-6-基)苯甲酸酰胺, 熔点为 230°C。

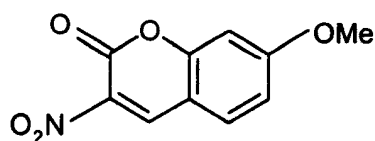
实施例 C

C-1) 制备 2-氨基-N-(7-甲氧基-2-氧代-2H-色烯-3-基)苯甲酸酰胺



方法步骤 1

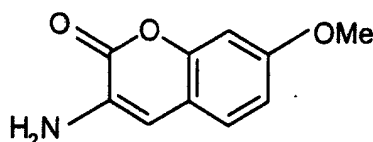
C-2) 制备 3-硝基-7-甲氧基-色烯-2-酮



13 g (85.4 mmol) 的 2-羟基-4-甲氧基苯甲醛在 300 ml 甲苯中与 9.8 g (102.5 mmol) 的丙胺盐酸盐和 11.5 ml (102.5 mmol) 的硝基乙酸乙酯在水浴中加热 15 小时。再添加 3 ml 的硝基乙酸乙酯，并在水浴中继续加热 5 小时。冷却后，用冰乙酸吸收，然后与水一起振摇。冰乙酸相干燥，过滤，然后蒸发浓缩。残留物在硅胶上用二氯甲烷作为洗脱剂进行色谱纯制。得到 6.14 g (理论值的 33%) 的 3-硝基-7-甲氧基-色烯-2-酮。

方法步骤 2

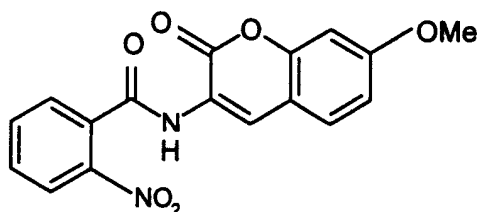
C-3) 制备 3-氨基-7-甲氧基-色烯-2-酮



按照类似于实施例 B 之方法步骤 2 的方法，由 3-硝基-7-甲氧基-色烯-2-酮在乙醇中制备 3-氨基-7-甲氧基-色烯-2-酮。

方法步骤 3

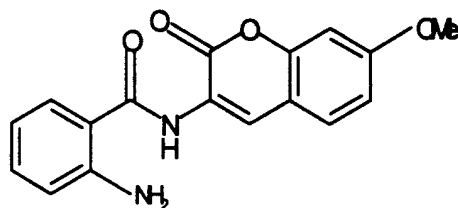
C-4) 制备 2-硝基-N-(7-甲氧基苯并吡喃-2-酮-3-基)苯甲酰胺



按照类似于实施例 B 之方法步骤 3 的方法, 由 2-硝基苯甲酰氯和 3-氨基-7-甲氧基-色烯-2-酮制备 2-硝基-N-(7-甲氧基-2-氧代-2H-色烯-3-基)-苯甲酰胺, 即、2-硝基-N-(7-甲氧基苯并吡喃-2-酮-3-基) 苯甲酸酰胺。

方法步骤 4

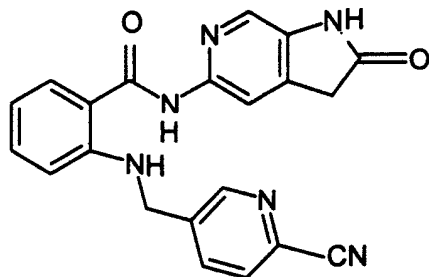
C-5) 制备 2-氨基-N-(7-甲氧基-2-氧代-2H-色烯-3-基) 苯甲酰胺



按照类似于实施例 B 之方法步骤 2 的方法, 由 2-硝基-N-(7-甲氧基-2-氧代-2H-色烯-3-基)-苯甲酰胺在乙醇: 四氢呋喃=5: 2 中制备 2-氨基-N-(7-甲氧基-2-氧代-2H-色烯-3-基) 苯甲酰胺

实施例 D

D-1) 制备 2-[(6-氰基-吡啶-3-基甲基)-氨基]-N-(2-氧代-2, 3-二氢-1H-吲哚-5-基)-苯甲酰胺

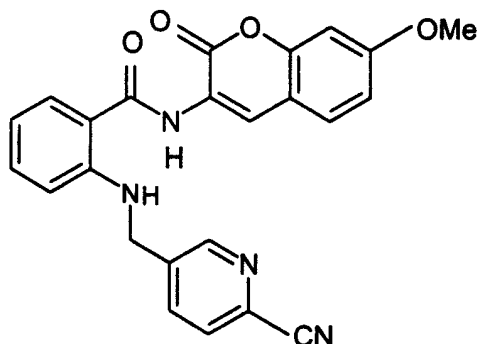


219 mg (0.5 mmol) 的 2-[(6-溴-吡啶-3-基甲基)-氨基]-N-(2-氧代-2, 3-二氢-1H-吲哚-5-基)-苯甲酰胺在 7 ml 二

甲基乙酰胺中与 59 mg (0.5 mmol) 的氰化锌 (II)、12 mg (0.013 mmol) 的三(二亚苄基丙酮)-二钨、10 mg (0.018 mmol) 的双(二苯基膦基)二茂铁和 4 mg (0.06 mmol) 的锌粉混合, 然后在氩气和无湿气的条件下于 150°C 的浴温搅拌 7.5 小时。冷却后, 用水稀释, 与乙酸乙酯一起振摇, 然后干燥有机相, 过滤, 并蒸发浓缩。残留物在硅胶上用二氯甲烷: 乙醇=97.5: 2.5 至 90: 10 作为洗脱剂进行梯度色谱纯制。得到 65 mg (理论值的 30%) 的 2-[(6-氰基-吡啶-3-基甲基)-氨基]-N-(2-氧代-2, 3-二氢-1H-吲哚-5-基)-苯甲酰胺。

按照类似的方法制备以下化合物。

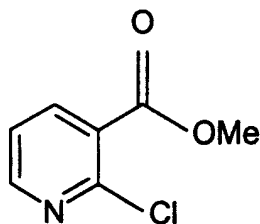
D-2) 2-[(6-氰基-吡啶-3-基甲基)-氨基]-N-(7-甲氧基-2-氧代-2H-色烯-3-基)-苯甲酰胺



实施例 E

方法步骤 1

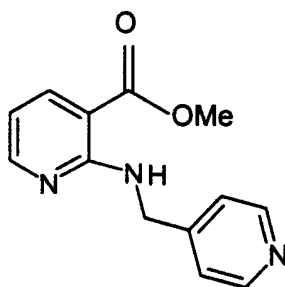
E-1) 制备 2-氯-烟酸甲酯



将 5.6 g 的 2-氯-烟酸溶解在 280 ml 甲苯和 80 ml 甲醇中，与 37.4 ml (74.8 mmol) 的三甲基甲硅烷基重氮甲烷 (2 M 己烷溶液) 混合，然后在室温下搅拌 3 小时。浓缩反应混合物后，得到 7 g (理论值的 100%) 的 2-氯-烟酸甲酯。

方法步骤 2

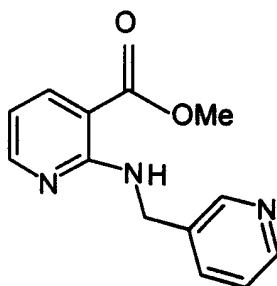
E-2) 制备 2-[(吡啶-4-基-甲基)-氨基]-烟酸甲酯



4.0 g (23.3 mmol) 的 2-氯-烟酸甲酯在 100°C 的浴温下与 2.52 g (23.3 mmol) 的 4-氨基甲基吡啶一起加热 1.5 小时。冷却后，用 100 ml 的稀碳酸氢钠溶液稀释，每次用 50 ml 的乙酸乙酯振摇 3 次。合并的有机相进行洗涤、干燥、过滤以及蒸发浓缩。残留物在硅胶上用二氯甲烷:乙醇=10:1 作为洗脱剂进行色谱纯制。得到 1.36 g (理论值的 24%) 的 2-[(吡啶-4-基-甲基)-氨基]-烟酸甲酯。

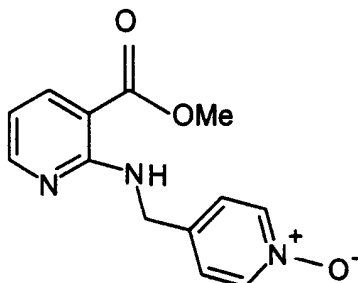
按照类似的方法制备以下化合物。

E-3) 制备 2-[(吡啶-3-基-甲基)-氨基]-烟酸甲酯



方法步骤 3

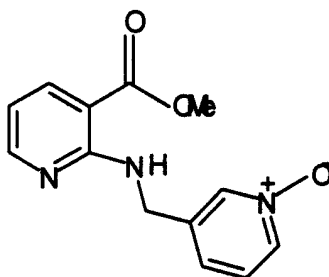
E-4) 制备 2-[(1-氧基-吡啶-4-基-甲基)-氨基]-烟酸甲酯



2.09 g (8.59 mmol) 的 2-[(吡啶-4-基-甲基)-氨基]-烟酸甲酯在 150 ml 二氯甲烷中与 2.21 g (9.88 mmol) 的间氯过苯甲酸混合，然后在室温下搅拌 24 小时。与 50 ml 的稀碳酸氢钠溶液混合，振摇，取出有机相，然后每次用 50 ml 二氯甲烷萃取 3 次。合并的有机相进行洗涤、干燥、过滤和蒸发浓缩。得到 2.7 g (理论值的 100%) 油状的 2-[(1-氧基-吡啶-4-基-甲基)-氨基]-烟酸甲酯。

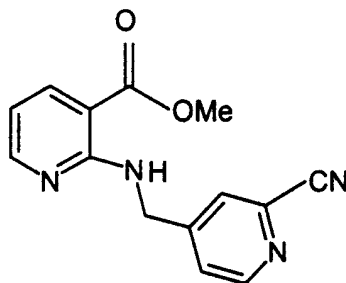
按照类似的方法制备以下化合物。

E-5) 制备 2-[(1-氧基-吡啶-3-基-甲基)-氨基]-烟酸甲酯



方法步骤 4

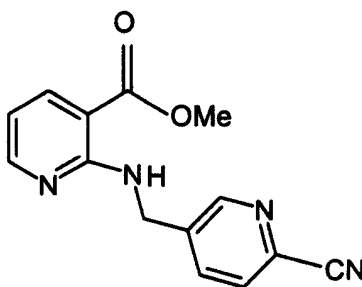
E-6) 制备 2-[(2-氰基-吡啶-4-基-甲基)-氨基]-烟酸甲酯



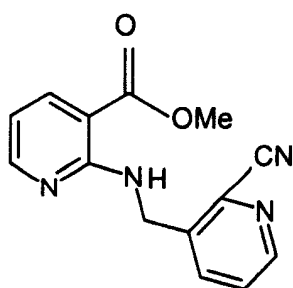
2.7 g (10.4 mmol) 的 2-[(1-氧基-吡啶-4-基-甲基)-氨基]-烟酸甲酯在 52 ml 二甲基甲酰胺中于压力容器中与 3.15 g (31.2 mmol) 的三乙胺和 9.19 g (62.4 mmol) 的三甲基甲硅烷基氰化物在 110°C 的浴温下一起加热 8 小时。真空蒸发浓缩后，残留物在 100 ml 的稀碳酸氢钠溶液中分配，每次用 100 ml 乙酸乙酯萃取 3 次。合并的有机相进行洗涤、干燥、过滤和蒸发浓缩。残留物在快速柱色谱柱 (5 g Isolute flash 二氧化硅, Separtis 公司) 上用二氯甲烷: 乙醇=100: 0 至 95: 5 作为洗脱剂进行梯度色谱纯制。得到 1.31 g (理论值的 47%) 的 2-[(2-氰基-吡啶-4-基-甲基)-氨基]-烟酸甲酯。

按照类似的方法制备以下化合物。

E-7) 制备 2-[(6-氰基吡啶-3-基-甲基)-氨基]-烟酸甲酯

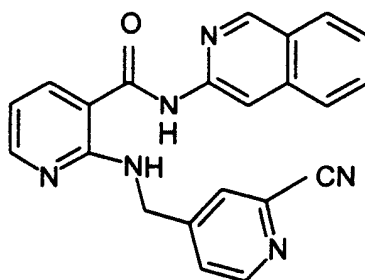


在制备过程中，同时产生少量的 2-[(2-氰基吡啶-3-基-甲基)-氨基]-烟酸甲酯。



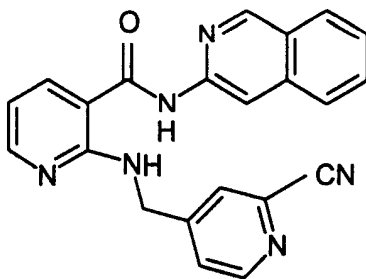
方法步骤 5

E-8) 制备 2-[(2-氰基-吡啶-4-基-甲基)-氨基]-N-异喹啉-3-基-烟酸酰胺



在 10 ml 的甲苯中于氩气以及无湿气的条件下在 4°C 搅拌 277 mg (1.92 mmol) 的 3-氨基异喹啉和 0.86 ml 三甲基铝 (2 M 甲苯溶液) 30 分钟。添加 468 mg (1.74 mmol) 的 2-[(2-氰基-吡啶-4-基-甲基)-氨基]-烟酸甲酯, 然后加热回流 2 小时。与 30 ml 的稀碳酸氢钠溶液混合, 然后每次与 30 ml 的乙酸乙酯振摇 3 次。合并的有机相进行洗涤、干燥、过滤和蒸发浓缩。残留物在快速柱色谱柱 (20 g Isolute flash 二氧化硅, Separtis 公司) 上用二氯甲烷: 乙醇=100: 0 至 95: 5 作为洗脱剂进行梯度色谱纯制。得到 400 mg (理论值的 60%) 的 2-[(2-氰基-吡啶-4-基-甲基)-氨基]-N-异喹啉-3-基-烟酸酰胺。

E-9) 制备 N-(异喹啉-3-基)-2-[2-氰基吡啶-4-基-甲基氨基]-苯甲酸酰胺

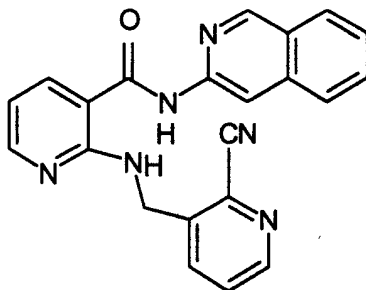


920 mg (2.5 mmol) 的 N-(异喹啉-3-基)-2-(4-吡啶基甲基)-氨基苯甲酸酰胺-N-氧化物在玻璃压力容器中顺序地与 20 ml 的二甲基甲酰胺、760 mg (7.5 mmol) 的三乙胺和 1.24 g (12.5 mmol) 的三甲基甲硅烷基氰化物混合, 然后在 110°C 的浴温下加热 10 小时。用水稀释至约 200 ml, 每次用 50 ml 乙酸乙酯振摇 3 次。合并的有机相用 50 ml 水洗涤, 然后干燥, 过滤并蒸发浓缩。残留物首先在硅胶上用乙酸乙酯: 己烷=1: 1 作为洗脱剂进行色谱纯制, 然后在硅胶上再用二氯甲烷: 乙醇=100: 2 作为洗脱剂进行色谱纯制。得到 132 mg (理论值的 14%) 树脂状的 N-(异喹啉-3-基)-2-[(2-氰基-吡啶-4-基-甲基)-氨基]-苯甲酸酰胺。

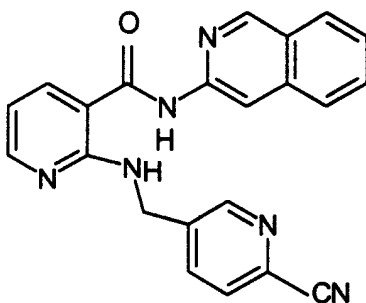
如果没有描述中间化合物的制备, 则其是已知的或者可类似于已知化合物或者根据在此描述的方法进行制备。

按照类似的方法制备以下化合物。

E-10) 2-[(2-氰基-吡啶-3-基-甲基)-氨基]-N-异喹啉-3-基-烟酸酰胺



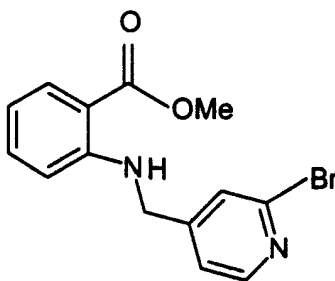
E-11) 2-[(6-氰基-吡啶-3-基-甲基)-氨基]-N-异喹啉-3-基-烟酸酰胺



实施例 F

方法步骤 1

F-1) 制备 2-[(2-溴-吡啶-4-基-甲基)-氨基]-苯甲酸甲酯

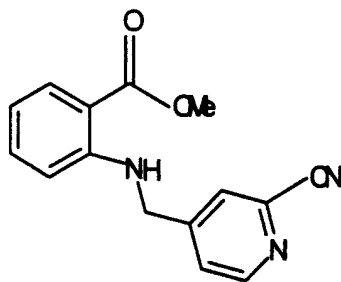


6.04 g (40 mmol) 的邻氨基苯甲酸甲酯在 600 ml 的甲醇中与 3.2 ml 的乙酸和 7.4 g (40 mmol) 的 2-溴吡啶-4-甲醛混合, 然后在 40°C 下搅拌过夜。引入 3.8 g (60 mmol) 的氰基硼氢化钠, 并在 40°C 下搅拌过

夜。再添加 3.8 g (60 mmol) 的氰基硼氢化钠，并在 40℃ 下搅拌一个周末。与水混合，然后蒸发浓缩。含水相用乙酸乙酯萃取，合并的有机相干燥，过滤并蒸发浓缩。粗产物在硅胶上用己烷和己烷/乙酸乙酯 1: 3 和己烷/乙酸乙酯 1: 1 作为洗脱剂进行梯度色谱纯制。得到 10.0 g (理论值的 78%) 无色油状的 2-[(2-溴-吡啶-4-基-甲基)-氨基]-苯甲酸甲酯。

方法步骤 2

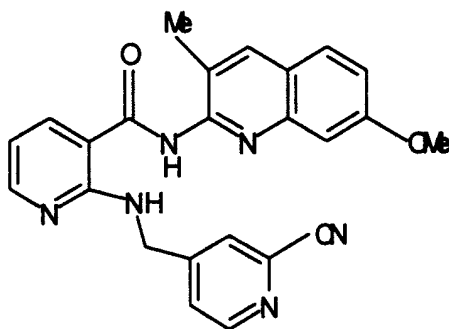
F-2) 制备 2-[(2-氰基-吡啶-4-基-甲基)-氨基]-苯甲酸甲酯



1.28 g (4.0 mmol) 的 2-[(2-溴-吡啶-4-基-甲基)-氨基]-苯甲酸甲酯在 140 ml 的二甲基乙酰胺中与 0.532 g (4.56 mmol) 氰化锌 (II)、0.072 g (0.08 mmol) 三(二亚苄基丙酮)-二钯、0.088 g (0.16 mmol) 双(二苯基膦基)-二茂铁和 0.029 g (0.46 mmol) 锌粉混合。在 150℃ 下搅拌 6 小时。冷却后，反应混合物放置在水中。用乙酸乙酯萃取 3 次，合并的有机相在硫酸钠上干燥，然后蒸发浓缩。反应产物在硅胶上用己烷: 乙酸乙酯=100: 0 至 50: 50 作为洗脱剂进行梯度色谱纯制。得到 0.887 g (理论值的 83%) 的 2-[(2-氰基-吡啶-4-基-甲基)-氨基]-苯甲酸甲酯，其为黄色固体。

方法步骤3

F-3) 制备 2-[(2-氰基-吡啶-4-基-甲基)-氨基]-N-(7-甲氧基-3-甲基-喹啉-2-基)-苯甲酰胺

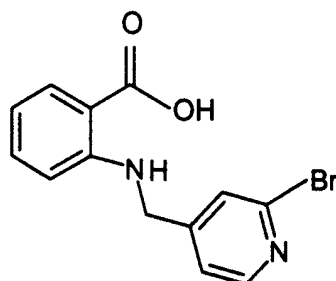


在 0℃下，将 0.25 ml 的三甲基铝（2 M 甲苯溶液）滴加至 0.094 g（0.5 mmol）的 7-甲氧基-3-甲基-喹啉-2-基胺在 4 ml 甲苯中的溶液内。在 0℃下搅拌 10 分钟后，滴加 0.133 g（0.5 mmol）的 2-[(2-氰基-吡啶-4-基-甲基)-氨基]-苯甲酸甲酯在 2 ml 甲苯中的溶液。加热回流 2 小时，并在室温下搅拌过夜。抽滤出沉淀物，并悬浮在饱和碳酸氢钠溶液中。添加亚乙基二胺四乙酸。用乙酸乙酯振摇，在硫酸钠上干燥，然后蒸发浓缩。在硅胶上用己烷：丙酮=100：0 至 50：50 作为洗脱剂进行梯度柱色谱纯制，得到 0.113 g（理论值的 54%）黄色泡沫状的 2-[(2-氰基-吡啶-4-基-甲基)-氨基]-N-(7-甲氧基-3-甲基-喹啉-2-基)-苯甲酰胺。

实施例 G

方法步骤 1

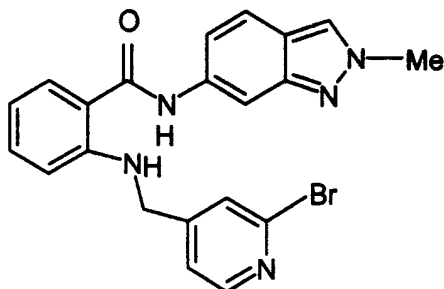
G-1) 制备 2-[(2-溴-吡啶-4-基-甲基)-氨基]-苯甲酸



将 10.0 g (31.2 mmol) 2-[(2-溴-吡啶-4-基-甲基)-氨基]-苯甲酸甲酯溶解在 290 ml 的乙醇中，然后与 31.2 ml 的 2 M 氢氧化钠溶液混合。在室温下搅拌过夜，除去乙醇，含水相用乙酸乙酯振摇。含水相用浓盐酸进行酸化。抽滤并干燥所形成的沉淀物。得到 5.93 g (62%) 的 2-[(2-溴-吡啶-4-基-甲基)-氨基]-苯甲酸，其为白色固体。

方法步骤 2

G-2) 制备 2-[(2-溴-吡啶-4-基-甲基)-氨基]-N-(2-甲基-2H-吡啶-6-基)-苯甲酰胺

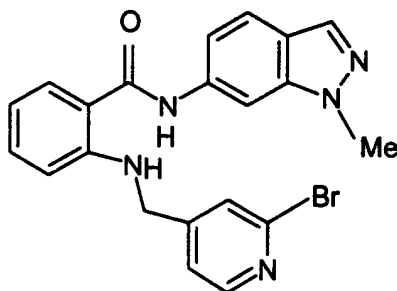


0.500 g (1.6 mmol) 的 2-[(2-溴-吡啶-4-基-甲基)-氨基]-苯甲酸、0.471 g (3.2 mmol) 的 2-甲基-2H-吡啶-6-基胺、0.4 ml (3.68 mmol) N-甲基吗啉和 0.729 g (1.92 mmol) 的 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1, 1, 3, 3-四甲基六氟磷酸尿 (HATU) 在 25 ml

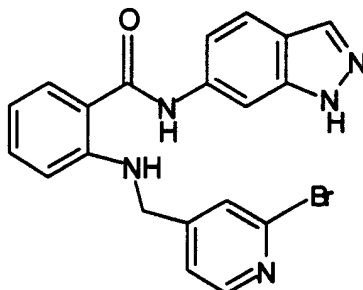
二甲基甲酰胺中与室温下搅拌 16 小时。用油泵真空抽出二甲基甲酰胺。残留物溶解在饱和的碳酸氢钠溶液中。用乙酸乙酯萃取 3 次，合并的有机相干燥，过滤并蒸发浓缩。残留物在硅胶上用己烷：丙酮=100：0 至 50：50 作为洗脱剂进行梯度色谱纯制。得到 0.669 g（理论值的 96%）米色泡沫状的 2-[(2-溴-吡啶-4-基-甲基)-氨基]-N-(2-甲基-2H-吡唑-6-基)-苯甲酰胺。

按照类似的方法制备以下化合物。

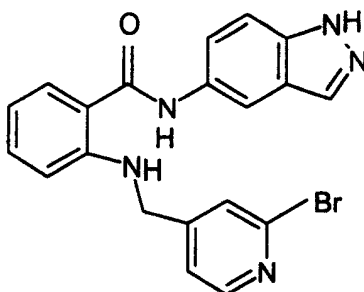
G-3) 2-[(2-溴-吡啶-4-基-甲基)-氨基]-N-(1-甲基-2H-吡唑-6-基)-苯甲酰胺



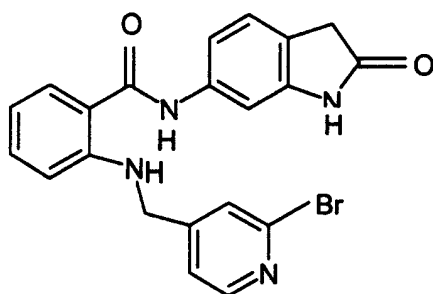
G-4) 2-[(2-溴-吡啶-4-基-甲基)-氨基]-N-(1H-吡唑-6-基)-苯甲酰胺



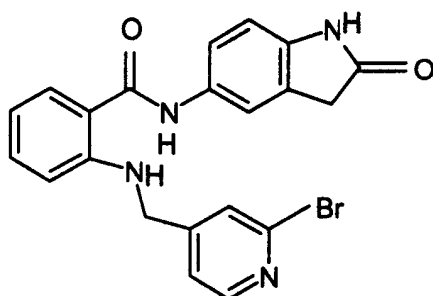
G-5) 2-[(2-溴-吡啶-4-基-甲基)-氨基]-N-(1H-吡唑-5-基)-苯甲酰胺



G-6) 2-[(2-溴-吡啶-4-基-甲基)-氨基]-N-(2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-6-基)-苯甲酰胺



G-7) 2-[(2-溴-吡啶-4-基-甲基)-氨基]-N-(2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基)-苯甲酰胺



H-1) 4-(叔丁氧基羰基氨基-甲基)-吡啶-2-甲酸

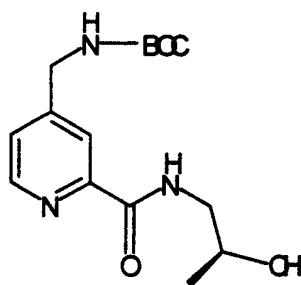
4-(叔丁氧基羰基氨基-甲基)-吡啶-2-甲酸按照 Chem Eur. J 2, 2000, 216 的方法由 (2-氰基-吡啶-4-基-甲基)-氨基甲酸-叔丁

基酯制得。

H-2) 旋光性的[2-(2-羟基-丙基氨甲酰基)-吡啶-4-基甲基]-氨基甲酸叔丁基酯

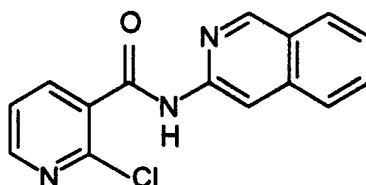
旋光性的[2-(2-羟基-丙基氨甲酰基)-吡啶-4-基甲基]-氨基甲酸叔丁基酯按照实施例 2.0 中给出的方法由 4-(叔丁氧基羰基氨基-甲基)-吡啶-2-甲酸和 S-(+)-1-氨基-2-丙醇制得, 产率为 91%。

H-3) 旋光性的 4-氨基甲基-吡啶-2-甲酸(2-羟基-丙基)-酰胺



480 mg (1.7 mmol) 的[2-(2-羟基-丙基氨甲酰基)-吡啶-4-基甲基]-氨基甲酸叔丁基酯在 30 ml 乙醇中与 17 ml 的 1 N 盐酸混合, 然后在氮气流下于 110°C 的浴温中加热 3 小时。真空蒸发浓缩反应物并干燥, 然后未经进一步的纯制用于实施例 5.0 中。

H-4) 2-氯-N-异喹啉-3-基-烟酰胺



2.9 g (20 mmol) 的 3-氨基异喹啉悬浮在 45 ml 的四氢呋喃中, 然后逐滴地与 3.5 g (20 mmol) 2-氯-烟酰氯在 45 ml 四氢呋喃中的溶液

混合。在室温下搅拌过夜后，抽滤产物，残留物用四氢呋喃洗涤。残留物倾倒在水中，然后再抽滤并干燥。得到 3.14 g（理论值的 55%）的 2-氯-N-异喹啉-3-基-烟酰胺。

以下应用实施例说明根据本发明的化合物的生理作用和用途，但并不是对本发明范围的限制。

实验所用的溶液

原料液

原料液 A: 3 mmol 的 ATP，在水中，pH 7.0（约 70°C）

原料液 B: g-33P-ATP 1 mCi/100 μ l

原料液 C: 聚-(Glu4Tyr) 10 mg/ml，在水中

用于稀释的溶液

底物溶剂: 10 mM 的 DTT, 10 mM 的氯化锰, 100 mM 的氯化镁

酶溶液: 120 mM 的 tris/HCl, pH 7.5, 10 μ M 的氧化钒钠

应用实施例 1

在本发明化合物存在时对 KDR 激酶活性和 FLT-1 激酶活性的抑制作用

在向下尖的微量滴定板（无蛋白结合）中添加 10 μ l 的底物化合物（10 μ l 体积的 ATP 原料液 A + 25 μ Ci 的 g-33p-ATP（约 2.5 μ l 的原料液 B）+ 30 μ l 的聚-(Glu4Tyr)原料液 C + 1.21 ml 的底物溶剂）、10 μ l 的抑制剂溶液（相当于稀释液的物质，DMSO 在底物溶剂中 3%，作为对照）、以及 10 μ l 的酶溶液（11.25 μ g 的酶原料液（KDR 或 FLT-1 激酶）在 4°C 下稀释于 1.25 ml 的酶溶液中）。彻底混合，并在室温下温育 10 分钟。然后添加 10 μ l 的终止溶液（250 mmol 的 EDTA, pH 7.0），混合，并将 10

μ l 的溶液转移至 P81 磷酸纤维素过滤器上。在 0.1 M 磷酸中洗涤几次。干燥滤纸，用 Meltilex 涂敷，并在 microbeta 计数器中测量。

由抑制剂浓度测定 IC50 值，其必须是在除去空白读数（EDTA 终止反应）后将磷酸掺入抑制在未被抑制的掺入的 50%。激酶抑制作用 IC50（ μ mol）的结果见以下表所示。

实施例号	VEGFR II (KDR) [nM]
1.32	40

应用实施例 2

细胞色素 P450 的抑制作用

细胞色素 P450 的抑制作用是根据 Crespi 等人的论文 (Anal. Biochem., 248, 188-190 (1997)) 通过使用昆虫细胞实验、人细胞色素 P450 同工酶 (1A2、2C9、2C19、3A4) 来进行的。结果示于以下表中。

细胞色素 P450 同工酶的抑制 (IC50, μ mol)

细胞色素 P450 同工酶	1A2	2C9	2C19	3A4
WO 00/27819 的实施例 2.54	5.2	0.2	0.05	3.6
实施例 1.32	30	2.9	4.9	25

由以上结果可以明显看出，与已知化合物相比，根据本发明的化合物具有优异的性质，即、根据本发明的化合物比已知化合物基本上更小地抑制脱毒性的 P450 体系，导致更小的与其他活性物质的交换作用。