[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
A61K 31/519
C07D487/04 A61P 35/00
//(C07D487/04,235：00,
209：00)

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02815351.0

[43] 公开日 2004 年 10 月 20 日

[11] 公开号 CN 1538847A

[22] 申请日 2002.8.6 [21] 申请号 02815351.0
[30] 优先权
[32] 2001. 8. 7 [33] GB [31] 0119249.1
[86] 国际申请 PCT/EP2002/008780 2002.8.6
[87] 国际公布 WO2003/013541 英 2003.2.20
[85] 进入国家阶段日期 2004.2.5
[71] 申请人 诺瓦提斯公司
地址 瑞士巴塞尔
[72] 发明人 G·博尔德 H-G·卡普拉罗
G·卡拉瓦蒂 P·特拉克斯勒

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
代理人 黄革生 隗永良

权利要求书 18 页 说明书 64 页

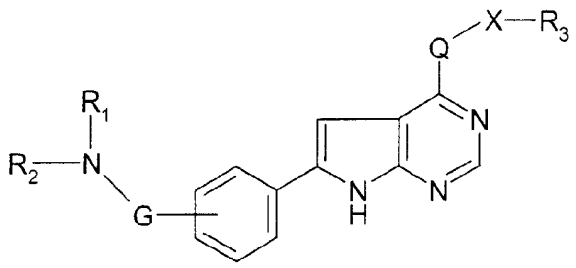
[54] 发明名称 4-氨基-6-苯基-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物

[57] 摘要

本发明涉及式 I 的 7H-吡咯并[2，3-d]嘧啶衍生物(式 I 中的符号和取代基如说明书中定义)、它们的制备方法、含有此类衍生物的药用组合物及此类衍生物单独或与一种或多种其它药学活性化合物联合在制备用于治疗特别是增生性疾病(如肿瘤)的药物组合物中的用途。

ISSN1008-4274

1. 式 I 化合物或其盐



(I),

其中

R_1 和 R_2 分别彼此独立，为氢、未取代或取代的烷基或环烷基、通过一个环碳原子连接的杂环基团，或者为式 R_4-Y-(C=Z)-的基团，其中 R_4 为未取代的、一或二取代的氨基或杂环基团，Y 或者不存在或者为低级烷基，且 Z 为氧、硫或亚氨基，前提是 R_1 和 R_2 不全为氢；或者 R_1 和 R_2 与它们所连接的氮原子一起形成杂环基团；

R_3 为杂环基团，或者为未取代或取代的芳族基团；

G 为 C_1-C_7-亚烷基、-C(=O)-或 C_1-C_6-亚烷基-C(=O)-，其中羰基基团与 NR_1R_2 部分相连；

Q 为-NH-或-O-，前提是：如果 G 为-C(=O)-或 C_1-C_6-亚烷基-C(=O)-，则 Q 为-O-；且

X 或者不存在或者为 C_1-C_7-亚烷基，前提是：如果 X 不存在，则杂环基团 R3 通过一个环碳原子连接。

2. 权利要求 1 的式 I 化合物或其盐，其中：

R_1 和 R_2 分别彼此独立，为氢、未取代或取代的烷基或环烷基、通过一个环碳原子连接的杂环基团，或者为式 R_4-Y-(C=Z)-的基团，其中 R_4 为未取代的、一或二取代的氨基或杂环基团，Y 或者不存在或者为低级烷基，且 Z 为氧、硫或亚氨基，前提是 R_1 和 R_2 不全为氢；

或者 R_1 和 R_2 与它们所连接的氮原子一起形成杂环基团；

R_3 为杂环基团，或者为未取代或取代的芳族基团；

G 为 C_1-C_7-亚烷基;

Q 为-NH-或-O-; 且

X 或者不存在或者为 C_1-C_7-亚烷基，前提是: 如果 X 不存在，则杂环基团 R_3 通过一个环碳原子连接。

3. 权利要求 1 的式 I 化合物或其盐，其中:

R_1 和 R_2 分别彼此独立，为氢、未取代或取代的烷基或环烷基、通过一个环碳原子连接的杂环基团，或者为式 R_4-Y-(C=Z)-的基团，其中 R_4 为未取代的、一或二取代的氨基或杂环基团，Y 或者不存在或者为低级烷基，且 Z 为氧、硫或亚氨基，前提是 R_1 和 R_2 不全为氢;

或者 R_1 和 R_2 与它们所连接的氮原子一起形成杂环基团;

R_3 为杂环基团，或者为未取代或取代的芳族基团;

G 为 C_1-C_7-亚烷基;

Q 为-NH-; 且

X 或者不存在或者为 C_1-C_7-亚烷基，前提是: 如果 X 不存在，则杂环基团 R_3 通过一个环碳原子连接。

4. 权利要求 3 的式 I 化合物或其盐，其中:

R_1 和 R_2 分别彼此独立，为氢、未取代或取代的低级烷基或 C_3-C_6 环烷基、通过一个环碳原子连接且含有多至 20 个碳原子的杂环基团，或者为式 R_4-Y-(C=Z)-的基团，其中 R_4 为未取代的、一或二取代的氨基或含有至多 20 个碳原子的杂环基团，Y 或者不存在或者为低级烷基，且 Z 为氧，前提是 R_1 和 R_2 不全为氢;

或者 R_1 和 R_2 与它们所连接的氮原子一起形成含有多至 20 个碳原子的杂环基团;

R_3 为含有多至 20 个碳原子的杂环基团或未取代或取代的含有多至 20 个碳原子的芳族基团;

G 为 C_1-C_3-亚烷基;

Q 为-NH-; 且

X 或者不存在或者为 C_1-C_3-亚烷基，前提是: 如果 X 不存在，则杂环基团 R_3 通过一个环碳原子连接。

5. 权利要求 1 的式 I 化合物或其盐，其中：

R_1 和 R_2 分别彼此独立，为氢、低级烷基、羟基-低级烷基、N,N-二-低级烷基氨基-低级烷基、吗啉基-低级烷基、四氢吡喃基，或者为式 R_4-Y-(C=Z)-的基团，其中 R_4 为二-低级烷基氨基、吡咯烷基、哌啶基、低级烷基-哌嗪基、吗啉基或吡啶基，Y 或者不存在或者为低级烷基，且 Z 为氧，前提是 R_1 和 R_2 不全为氢；

或者 R_1 和 R_2 与它们所连接的氮原子一起形成选自下列的基团：吡咯烷基、哌啶基、低级烷基-哌嗪基、二-低级烷基-哌嗪基和吗啉基；

R_3 为苯基、苯并间二氧杂环戊烯基、被羟基或低级烷氧基取代的吡啶基、被卤素和低级烷基取代的吲哚基或被一个或多个独立地选自下列的基团取代的苯基：低级烷基、羟基、低级烷氧基、卤素和苄氧基；

G 为-CH_2-或-C(=O)-；

Q 为-NH-或-O-，前提是：如果 G 为-C(=O)-，则 Q 为-O-；且

X 或者不存在，或者为-CH_2-或-$CH(CH_3)$-，前提是：如果 X 不存在，则取代的吡啶基或吲哚基 R_3 通过一个环碳原子连接。

6. 权利要求 3 的式 I 化合物或其盐，其中：

R_1 和 R_2 分别彼此独立，为氢、低级烷基、羟基-低级烷基，或者为式 R_4-Y-(C=Z)-的基团，其中 R_4 为二-低级烷基氨基、吡咯烷基、哌啶基、低级烷基-哌嗪基、吗啉基或吡啶基，Y 或者不存在或者为低级烷基，且 Z 为氧，前提是 R_1 和 R_2 不全为氢；

或者 R_1 和 R_2 与它们所连接的氮原子一起形成选自下列的基团：吡咯烷基、哌啶基、低级烷基-哌嗪基、二-低级烷基-哌嗪基和吗啉基；

R_3 为苯基、苯并间二氧杂环戊烯基、被羟基或低级烷氧基取代的吡啶基或被一个或多个独立地选自下列的基团取代的苯基：低级烷基、羟基、低级烷氧基、卤素和苄氧基；

G 为-CH_2-；

Q 为-NH-；且

X 或者不存在，或者为-CH_2-或-$CH(CH_3)$-，前提是：如果 X 不存在，则取代的吡啶基 R_3 通过一个环碳原子连接。

7. 权利要求1的式I化合物，选自下列化合物及其药学上可接受的盐：

(3-氯-4-氟-苯基)-(6-{4-[(四氢-吡喃-4-基氨基)-甲基]-苯基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺；

(3-氯-4-氟-苯基)-(6-{4-[(2-吗啉-4-基-乙基氨基)-甲基]-苯基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺；

N-{4-[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-N',N'-二乙基-乙烷-1,2-二胺；

(3-氯-4-氟-苯基)-{6-[4-(异丙基氨基-甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺；

(6-{4-[(2-吗啉-4-基-乙基氨基)-甲基]-苯基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-((R)-1-苯基-乙基)-胺；

((R)-1-苯基-乙基)-(6-{4-[(四氢-吡喃-4-基氨基)-甲基]-苯基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺；

N,N-二乙基-N'-{4-[4-((R)-1-苯基-乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-乙烷-1,2-二胺；

{6-[4-(叔丁基氨基-甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-((R)-1-苯基-乙基)-胺；

{6-[4-(异丙基氨基-甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-((R)-1-苯基-乙基)-胺；

[6-(4-乙基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-((R)-1-苯基-乙基)-胺；

[6-(4-甲基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-((R)-1-苯基-乙基)-胺；

(3-甲氧基-苄基)-[6-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺；

(3-甲氧基-苄基)-{6-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺；

{6-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-(3-甲氧基-苄基)-胺；

(3-甲基-苄基)-[6-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺;

(3-甲基-苄基)-[6-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺;

[6-(4-二甲基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-(3-甲基-苄基)-胺;

[6-(4-二乙基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-(3-甲基-苄基)-胺;

(3-甲基-苄基)-[6-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺;

(3-甲基-苄基)-{6-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺;

{6-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-(3-甲基-苄基)-胺;

苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-{6-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺;

(6-甲氧基-吡啶-3-基)-{6-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺;

5-{6-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基}-1H-吡啶-2-酮;

(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-{6-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺;

(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-{6-[4-(吗啉-4-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺;

(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-{6-[4-(二甲基氨基-甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺;

(2-甲氧基-吡啶-4-基甲基)-{6-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺;

(2-甲氧基-吡啶-4-基甲基)-{6-[4-(吗啉-4-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并

[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺;

(2-甲氧基-吡啶-4-基甲基)-{6-[4-(二甲基氨基-甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺;

(2-甲氧基-吡啶-4-基甲基)-{6-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺;

5-({6-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基}-甲基)-1H-吡啶-2-酮;

5-({6-[(4-(二甲基氨基-甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基}-甲基)-1H-吡啶-2-酮;

5-({6-[4-(4-吗啉-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基}-甲基)-1H-吡啶-2-酮;

4-({6-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基}-甲基)-1H-吡啶-2-酮;

4-({6-[4-(4-吗啉-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基}-甲基)-1H-吡啶-2-酮;

4-({6-[(4-(二甲基氨基-甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基}-甲基)-1H-吡啶-2-酮;

4-({6-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基}-甲基)-1H-吡啶-2-酮;

(2-甲氧基-吡啶-4-基)-[6-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺;

(2-甲氧基-吡啶-4-基)-{6-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺;

(2-甲氧基-吡啶-4-基)-{6-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺;

4-{6-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基}-1H-吡啶-2-酮。

8. 权利要求1的式I化合物,选自下列化合物及其药学上可接受的盐:

(4-乙基-哌嗪-1-基)-{4-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吲哚-5-基氧基)-7H-吡咯并

[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯基}-甲酮;

(4-甲基-哌嗪-1-基)-{4-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吲哚-5-基氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯基}-甲酮;

{4-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吲哚-5-基氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯基}-吗啉-4-基-甲酮;

4-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吲哚-5-基氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺。

9. 权利要求1的式I化合物,选自下列化合物及其药学上可接受的盐:

6-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-4-(4-氟-2-甲基-1H-吲哚-5-基氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶;

6-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-4-(4-氟-2-甲基-1H-吲哚-5-基氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶;

4-(4-氟-2-甲基-1H-吲哚-5-基氧基)-6-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶;

{4-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吲哚-5-基氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-二甲基-胺。

10. 权利要求3的式I化合物,选自下列化合物及其药学上可接受的盐:

(3-氯-4-氟-苯基)-[6-(4-二甲基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺;

(3-氯-4-氟-苯基)-[6-(4-二乙基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺;

(3-氯-4-氟-苯基)-{6-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺;

(3-氯-4-氟-苯基)-[6-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺;

(3-氯-4-氟-苯基)-{6-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺;

(3-氯-4-氟-苯基)-[6-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-

基]-胺;

(3-氯-4-氟-苯基)-[6-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺;

(3-氯-4-氟-苯基)-{6-[4-(3,5-二甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺;

{6-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-((R)-1-苯基-乙基)-胺;

[6-(4-二乙基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-((R)-1-苯基-乙基)-胺;

{6-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-((R)-1-苯基-乙基)-胺;

((R)-1-苯基-乙基)-[6-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺;

[6-(4-二甲基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-((R)-1-苯基-乙基)-胺;

((R)-1-苯基-乙基)-[6-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺;

[6-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-((R)-1-苯基-乙基)-胺;

{6-[4-(3,5-二甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-((R)-1-苯基-乙基)-胺;

(4-苄氧基-苯基)-[6-(4-二甲基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺;

(4-苄氧基-苯基)-{6-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺;

(4-苄氧基-苯基)-[6-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺;

(4-苄氧基-苯基)-[6-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺;

(4-苄氧基-苯基)-[6-(4-二乙基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺;

(4-苄氧基-苯基)-{6-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺;

(4-苄氧基-苯基)-[6-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺;

(4-苄氧基-苯基)-{6-[4-(3,5-二甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺;

[6-(3-二甲基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-((R)-1-苯基-乙基)-胺;

[6-(3-二乙基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-((R)-1-苯基-乙基)-胺;

{6-[3-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-((R)-1-苯基-乙基)-胺;

((R)-1-苯基-乙基)-[6-(3-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺;

{6-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-((R)-1-苯基-乙基)-胺;

((R)-1-苯基-乙基)-[6-(3-哌啶-1-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺;

[6-(3-吗啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-((R)-1-苯基-乙基)-胺;

{6-[3-(3,5-二甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-((R)-1-苯基-乙基)-胺;

(3-氯-4-氟-苯基)-[6-(3-二甲基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺;

(3-氯-4-氟-苯基)-[6-(3-二乙基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺;

(3-氯-4-氟-苯基)-{6-[3-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]

嘧啶-4-基}-胺;

(3-氯-4-氟-苯基)-[6-(3-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺;

(3-氯-4-氟-苯基)-{6-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺;

(3-氯-4-氟-苯基)-[6-(3-哌啶-1-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺;

(3-氯-4-氟-苯基)-[6-(3-吗啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺;

N-{4-[4-((R)-1-苯基-乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-2-哌啶-1-基-乙酰胺;

N-{4-[4-((R)-1-苯基-乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-2-吡咯烷-1-基-乙酰胺;

2-吗啉-4-基-N-{4-[4-((R)-1-苯基-乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-乙酰胺;

2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-N-{4-[4-((R)-1-苯基-乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-乙酰胺;

2-二甲基氨基-N-{4-[4-((R)-1-苯基-乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-乙酰胺;

2-(4-乙基-哌嗪-1-基)-N-{4-[4-((R)-1-苯基-乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-乙酰胺;

N-{4-[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-2-二甲基氨基-乙酰胺;

N-{4-[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-2-(4-乙基-哌嗪-1-基)-乙酰胺;

N-{4-[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-2-吗啉-4-基-乙酰胺;

N-{4-[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-2-哌啶-1-基-乙酰胺;

N-{4-[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙酰胺;

N-{4-[4-(4-苄氧基-苯基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-2-二甲基氨基-乙酰胺;

N-{4-[4-(4-苄氧基-苯基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙酰胺;

N-{4-[4-(4-苄氧基-苯基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-2-哌啶-1-基-乙酰胺;

N-{4-[4-((R)-1-苯基-乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-3-哌啶-1-基-丙酰胺;

3-二乙基氨基-N-{4-[4-((R)-1-苯基-乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-丙酰胺;

4-二甲基氨基-N-{4-[4-((R)-1-苯基-乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-丁酰胺;

吡啶-2-甲酸 4-[4-((R)-1-苯基-乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基酰胺;

N-{4-[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-3-二乙基氨基-丙酰胺;

吡啶-2-甲酸 4-[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基酰胺;

N-{4-[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-4-二甲基氨基-丁酰胺;

N-{4-[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-3-哌啶-1-基-丙酰胺;

2-二甲基氨基-N-{3-[4-((R)-1-苯基-乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-乙酰胺;

2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-N-{3-[4-((R)-1-苯基-乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-乙酰胺;

N-{3-[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-2-二

甲基氨基-乙酰胺;

N-{3-[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙酰胺;

N-{3-[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-2-哌啶-1-基-乙酰胺;

2-甲基-5-{6-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基}-苯酚;

5-[6-(3-二甲基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-苯酚;

2-甲氧基-5-{6-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基}-苯酚;

5-[6-(3-二甲基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲氧基-苯酚;

5-[6-(4-二甲基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-苯酚;

2-甲基-5-{6-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基}-苯酚;

5-[6-(4-二甲基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲氧基-苯酚;

2-甲氧基-5-{6-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基}-苯酚;

2-甲氧基-5-[6-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基]-苯酚;

[(R)-1-(4-氯-苯基)-乙基]-[6-(4-二甲基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺;

[(R)-1-(4-氯-苯基)-乙基]-{6-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺;

[(R)-1-(4-氯-苯基)-乙基]-[6-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺;

(3-氯-苯基)-[6-(4-二甲基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺盐酸盐;

(3-氯-苯基)-{6-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺二盐酸盐;

(3-氯-苯基)-[6-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺盐酸盐;

2-((2-羟基-乙基)-{4-[4-((R)-1-苯基-乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-氨基)-乙醇;

(3-氯-苄基)-{6-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺;

(3-氯-苄基)-[6-(4-二甲基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺;

(3-氯-苄基)-[6-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺;

(3-氯-苄基)-[6-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺;

(3-氯-苄基)-[6-(4-二乙基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺;

(3-氯-苄基)-[6-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺;

(3-氯-苄基)-{6-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺;

(2-氯-苄基)-[6-(4-二甲基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺;

(2-氯-苄基)-{6-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺;

(2-氯-苄基)-[6-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺;

(2-氯-苄基)-[6-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-

胺;

(2-氯-苄基)-{6-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺;

(2-氯-苄基)-[6-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺;

(2-氯-苄基)-[6-(4-二乙基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺;

(2,5-二氯-苄基)-{6-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺;

(2,5-二氯-苄基)-[6-(4-二甲基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺;

(2,5-二氯-苄基)-[6-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺;

(2,5-二氯-苄基)-[6-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺;

(2,5-二氯-苄基)-[6-(4-二乙基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺;

(2,5-二氯-苄基)-{6-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺;

(2,5-二氯-苄基)-[6-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺;

[6-(4-二甲基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-(3-甲氧基-苄基)-胺;

[6-(4-二乙基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-(3-甲氧基-苄基)-胺;

(3-甲氧基-苄基)-[6-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺;

(3-甲氧基-苄基)-[6-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺;

苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-{6-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺;

苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-[6-(4-二甲基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺;

苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-[6-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺;

(6-甲氧基-吡啶-3-基)-[6-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺;

(6-甲氧基-吡啶-3-基)-{6-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺;

(6-甲氧基-吡啶-3-基)-{6-[4-(二甲基氨基-甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺;

(2-甲氧基-吡啶-4-基)-{6-[4-(二甲基氨基-甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺;

5-[6-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基]-1H-吡啶-2-酮;

5-[6-(4-二甲基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基]-1H-吡啶-2-酮;

5-{6-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基}-1H-吡啶-2-酮;

4-[6-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基]-1H-吡啶-2-酮;

4-[6-(4-二甲基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基]-1H-吡啶-2-酮;

4-{6-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基}-1H-吡啶-2-酮。

11. 用于治疗人或动物体疾病的权利要求 1-10 中任一项的式 I 化合物或其药学上可接受的盐。

12. 药物组合物，该药物组合物含有权利要求 1-10 中任一项的式 I 化

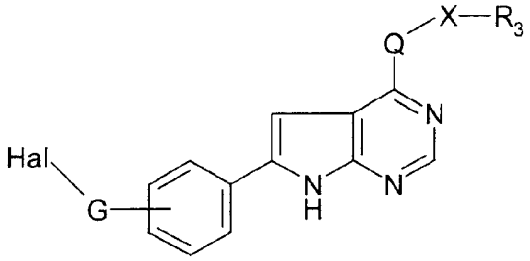
合物或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的载体。

13. 权利要求 1-10 中任一项的式 I 化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗疾病的药物组合物中的用途。

14. 权利要求 1-10 中任一项的式 I 化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗响应于蛋白质酪氨酸激酶抑制的疾病的药物组合物中的用途。

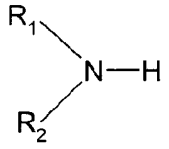
15. 制备权利要求 1 的式 I 化合物或其盐的方法，其特征在于:

a) 为制备式 I 化合物，其中 G 为 C_1-C_7-亚烷基，R_1 和 R_2 分别彼此独立为氢、未取代的或取代的烷基或环烷基、或通过一个环碳原子相连的杂环基团，前提是 R_1 和 R_2 不全为氢，或者其中 R_1 和 R_2 与它们连接的氮原子一起形成杂环基团，使式 II 化合物:



(II),

其中 Hal 为卤素，G 为 C_1-C_7-亚烷基且 R_3、Q 和 X 如权利要求 1 的式 I 化合物的定义，与式 III 化合物反应:

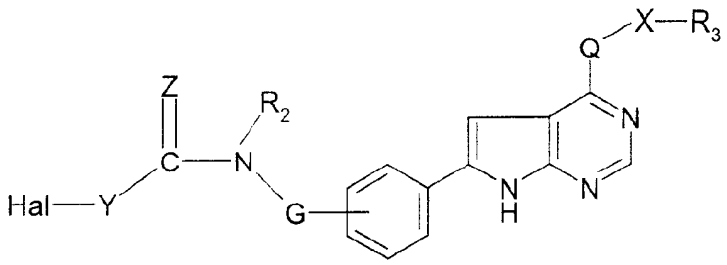


(III),

其中 R_1 和 R_2 分别彼此独立为氢、未取代的或取代的烷基或环烷基、通过一个环碳原子连接的杂环基团，前提是 R_1 和 R_2 不全为氢，或者其中 R_1 和 R_2 与它们连接的氮原子一起形成杂环基团;

b) 为制备式 I 化合物，其中 G 为 C_1-C_7-亚烷基，R_1 为式 R_4-Y-(C=Z)-的基团，其中 R_4 为未取代的、一-或二取代的氨基或杂环基团，Y 或者不存在或者为低级烷基，且 Z 为氧或硫，

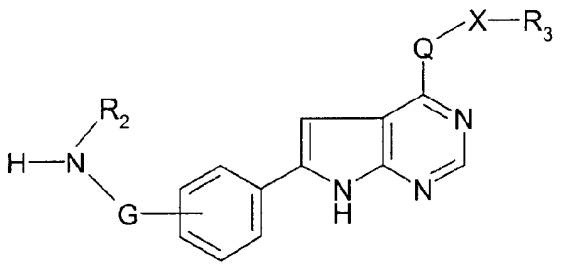
(i) 使式 IV 化合物:



(IV),

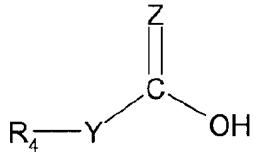
其中 Hal 为卤素，G 为 C_1-C_7-亚烷基，Z 为氧且其余的取代基和符号如权利要求 1 的式 I 化合物的定义，与式 R_4-H 的化合物反应，其中 R_4 为未取代的、一-或二取代的氨基，或者为含有至少一个环氮原子的杂环基团，其中所述杂环基团通过一个环氮原子与 R_4-H 中的氢原子连接，或

(ii) 使式 V 化合物:



(V),

其中 G 为 C_1-C_7-亚烷基且其余的取代基和符号如权利要求 1 的式 I 化合物的定义，与式 VI 化合物反应:

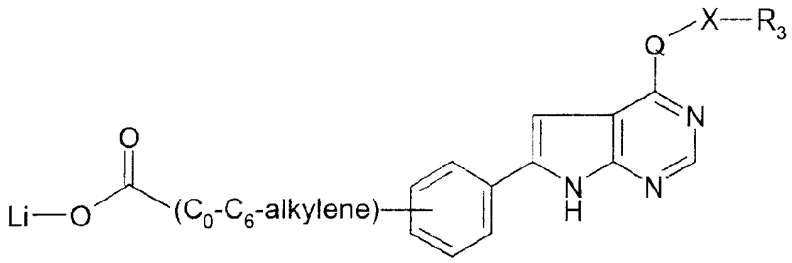


(VI),

其中 R_4 和 Y 如权利要求 1 中式 I 化合物的定义，且 Z 为氧，

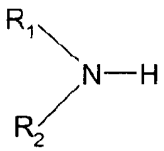
由方法 b)(i)或(ii)得到的式 I 化合物任选被转化为各自的化合物，其中 Z 为硫;

c) 为制备式 I 化合物，其中 G 为-C(=O)-或 C_1-C_6-亚烷基-C(=O)-，其中羰基基团与 NR_1R_2 部分连接，使式 XI 化合物:



(XI),

其中的取代基和符号如式 I 化合物定义，alkylene 为亚烷基，与式 XII 化合物反应：



(XII),

其中 R_1 和 R_2 如式 I 化合物定义；或

d) 为制备式 I 化合物，其中 G 为 C_1-C_7-亚烷基，使式 I 化合物与还原剂反应，在式 I 中，G 为-C(=O)-或 C_1-C_6-亚烷基-C(=O)-，其中羰基基团与 NR_1R_2 部分连接，得到其中 G 为 C_1-C_7-亚烷基的相应的化合物；

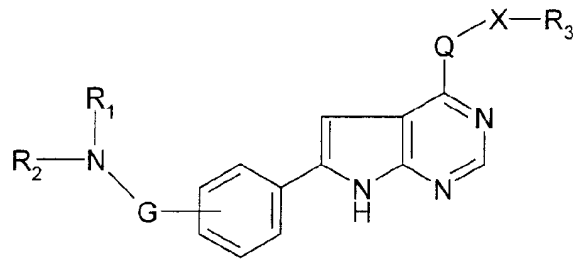
如果需要，在方法 a)-d)中的起始化合物中存在的不参与反应的官能团以保护形式存在，并且裂除存在的保护基团，由此，所述起始化合物也可以以盐的形式存在，前提是存在形成盐的基团并且以盐形式进行反应是可能的；

并且，如果需要，也可以将这样得到的式 I 化合物转化为另一种式 I 化合物、将游离的式 I 化合物转化为盐、将得到的式 I 化合物的盐转化为游离化合物或者转化为另一种盐，和/或将式 I 化合物的异构体混合物分离为单一的异构体。

4-氨基-6-苯基-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物

本发明涉及 7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物及其制备方法、包含这些衍生物的药物组合物及其这些衍生物(单独或与一种或多种其它药物活性化合物联合)在制备用于治疗疾病(特别是增生性疾病，如肿瘤)的药物组合物中的用途的用途。

本发明涉及式 I 的 7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶衍生物或它们的盐:



(I),

其中:

R_1 和 R_2 分别彼此独立，为氢、未取代或取代的烷基或环烷基、通过一个环碳原子连接的杂环基团，或者为式 R_4-Y-(C=Z)-的基团，其中 R_4 为未取代的、一或二取代的氨基或杂环基团，Y 或者不存在或者为低级烷基，且 Z 为氧、硫或亚氨基，前提是 R_1 和 R_2 不全为氢；或者

R_1 和 R_2 与它们所连接的氮原子一起形成杂环基团;

R_3 为杂环基团，或者为未取代或取代的芳族基团;

G 为 C_1-C_7-亚烷基、-C(=O)-或 C_1-C_6-亚烷基-C(=O)-，其中羰基基团与 NR_1R_2 部分相连;

Q 为-NH-或-O-，前提是：如果 G 为-C(=O)-或 C_1-C_6-亚烷基-C(=O)-，则 Q 为-O-；且

X 或者不存在或者为 C_1-C_7-亚烷基，前提是：如果 X 不存在，则杂环基团 R_3 通过一个环碳原子连接。

除特别指明外，在本申请上下文中使用的常用术语优选具有下文中公

开的含义:

在文中使用的化合物、盐等的复数形式，也包括单个的化合物、盐等。

当文中提到的式 I 化合物可以形成互变异构体时，它也可以包括这些式 I 化合物的互变异构体。具体而言，如包含 2-羟基-吡啶基基团(参见如下文实施例 115-120 的基团 R_3)的式 I 化合物存在互变异构现象。在该类化合物中，2-羟基-吡啶基基团也可以以吡啶-2(1H)-酮基的形式存在。

任选存在的式 I 化合物的不对称碳原子可以以(R)、(S)或(R,S)构型存在，优选以(R)或(S)构型存在。位于双键或环上的取代基可以以顺式-(= Z-)或反式(= E-)的形式存在。因此，该类化合物可以以异构体的混合物形式存在，或者优选以纯异构体的形式存在。

优选的烷基包含多至 20 个碳原子，并且最优选为低级烷基。

前缀“低级”意指多至并最多包括 7 个碳原子、特别是多至并最多包括 4 个碳原子的基团，该类基团可以为直链的或具有一个或多个分支的支链的。

低级烷基为，如甲基、乙基、n-丙基、异丙基、n-丁基、异丁基、仲-丁基、叔-丁基、n-戊基、异戊基、新戊基、n-己基或 n-庚基。

烷基 R_1 和 R_2 分别独立，优选为甲基、乙基、异丙基或叔丁基，特别是甲基或乙基。

低级烷基 Y 优选为甲基、乙基或丙基。

低级烷氧基为如乙氧基或甲氧基，特别是甲氧基。

取代的烷基优选为上文所述的低级烷基，其中存在一个或多个、优选一个取代基，如氨基、N-低级烷氨基、N,N-二-低级烷氨基、N-低级烷酰基氨基、N,N-二-低级烷酰基氨基、羟基、低级烷氧基、低级烷酰基、低级烷酰基氧基、氰基、硝基、羧基、低级烷氧基羰基、氨基甲酰基、N-低级烷基-氨基甲酰基、N,N-二-低级烷基-氨基甲酰基、脒基、胍基、脲基、巯基、低基烷硫基、卤素或杂环基团。

取代的烷基 R_1 和 R_2 分别独立，优选为羟基-低级烷基、N,N-二-低级烷基氨基-低级烷基或吗啉基-低级烷基。

优选的未取代或取代的环烷基 R_1 或 R_2 包含 3-20 个碳原子，特别是未

取代或取代的 C_3-C_6 环烷基，其中所述取代基选自例如未取代或取代的低级烷基、氨基、N-低级烷基氨基、N,N-二-低级烷基氨基、N-低级烷酰基氨基、N,N-二-低级烷酰基氨基、羟基、低级烷氧基、低级烷酰基、低级烷酰基氧基、氰基、硝基、羧基、低级烷氧基羰基、氨基甲酰基、N-低级烷基-氨基甲酰基、N,N-二-低级烷基-氨基甲酰基、脒基、胍基、脲基、巯基、低级烷硫基、卤素或杂环基团。

一或二取代的氨基为被一个或两个彼此独立地选自如未取代或取代的低级烷基取代的氨基。

二取代的氨基 R_4 优选为 N,N-二-低级烷基氨基，特别是 N,N-二甲基氨基或 N,N-二乙基氨基。

杂环基团包含多至 20 个碳原子，并优选为具有 4-8 个环原子及 1-3 个杂原子的饱和或不饱和的单环基团(其中所述杂原子优选选自氮、氧和硫)，或者为二-或三-环基团，其中，例如，一个或二个碳环基团(如苯基团) 与所述单环基团稠合。如果一个杂环基团含有稠合的碳环基团，则所述杂环基团也可以与式 I 的分子其余部分通过稠合的碳环基团的环原子连接。该杂环基团(如果存在，也包括稠合的碳环基团)任选被一个或多个、优选一个或两个基团取代，该类取代基团为例如未取代或取代的低级烷基、氨基、N-低级烷基氨基、N,N-二-低级烷基氨基、N-低级烷酰基氨基、N,N-二-低级烷酰基氨基、羟基、低级烷氧基、低级烷酰基、低级烷酰基氧基、氰基、硝基、羧基、低级烷氧基羰基、氨基甲酰基、N-低级烷基-氨基甲酰基、N,N-二-低级烷基-氨基甲酰基、脒基、胍基、脲基、巯基、低级烷硫基或卤素。

最优选的杂环基团为吡咯烷基、哌啶基、低级烷基-哌嗪基、二-低级烷基-哌嗪基、吗啉基、四氢吡喃基、吡啶基、被羟基或低级烷氧基取代的吡啶基或苯并间二氧杂环戊烯基，特别是吡咯烷基、哌啶基、低级烷基-哌嗪基、二-低级烷基-哌嗪基或吗啉基。

杂环基团 R_1 或 R_2 如上文杂环基团的定义，前提是：该杂环基团通过一个环碳原子与式 I 分子的其余部分连接。优选杂环基团 R_1 或 R_2 为低级烷基-哌嗪基，特别优选四氢吡喃基。如果两个基团 R_1 和 R_2 中的一个代表

杂环基团，则另一个优选为氢。

杂环基团 R_3 如上文杂环基团的定义，前提是：如果 X 不存在，则该杂环基团通过一个环碳原子与 Q 连接。优选杂环基团 R_3 为苯并间二氧杂环戊烯基、被羟基或低级烷氧基取代的吡啶基，特别优选被卤素和低级烷基取代的吲哚基。如果 R_3 为被羟基取代的吡啶基，则该羟基基团优选与环氮原子相邻的环碳原子连接。

杂环基团 R_4 如上文杂环基团的定义，优选为吡咯烷基、哌啶基、低级烷基-哌嗪基、吗啉基或吡啶基。

如果 R_1 和 R_2 与它们所连接的氮原子一起形成一个杂环基团，则该杂环基团如上文杂环基团的定义，并且优选代表吡咯烷基、哌啶基、低级烷基-哌嗪基、二-低级烷基-哌嗪基或吗啉基。

未取代或取代的芳族基团 R_3 具有多至 20 个碳原子，并且为未取代或取代的，例如在每一情况下分别为未取代或取代的苯基。

优选的未取代的芳族基团 R_3 为苯基。取代的芳族基团 R_3 优选为被一个或多个取代基取代的苯基，该取代基彼此独立，选自下列基团：未取代或取代的低级烷基、氨基、N-低级烷基氨基、N,N-二-低级烷基氨基、N-低级烷酰基氨基、N,N-二-低级烷酰基氨基、羟基、低级烷氧基、低级烷酰基、低级烷酰基氧基、氰基、硝基、羧基、低级烷氧基羰基、氨基甲酰基、N-低级烷基-氨基甲酰基、N,N-二-低级烷基-氨基甲酰基、脒基、胍基、脲基、巯基、低级烷硫基和卤素。最优选的取代的芳族基团 R_3 为被一个或多个彼此独立地选自下列的基团取代的苯基：低级烷基、氨基、羟基、低级烷氧基、卤素和苄氧基。

卤素主要指氟、氯、溴或碘，特别是氟、氯或溴。

C_1-C_7-亚烷基可以为直链或支链，特别是 C_1-C_3-亚烷基。

C_1-C_7-亚烷基 G 优选为 C_1-C_3-亚烷基，最优选亚甲基 ($-CH_2-$)。

如果 G 不为 C_1-C_7-亚烷基，则优选代表-C(=O)-。

C_1-C_7-亚烷基 X 优选为 C_1-C_3-亚烷基，最优选亚甲基($-CH_2-$)或乙-1,1-二基($-CH(CH_3)-$)。

Q 优选为-NH-。

Z优选为氧或硫，最优选氧。

优选盐是药学上可接受的式I化合物的盐。

可以得到此类盐，例如，作为酸加成盐，优选与有机或无机酸，自式I化合物与碱性氮原子形成，特别是药学上可接受的盐。

在存在带负电荷的基团如羧基或磺基时，也可以与碱形成盐，如金属或铵盐 ，例如碱金属或碱土金属盐，或与氨或适当的有机胺(如叔单胺)形成铵盐。

在同一分子中同时存在碱基团和酸基团的情况下，式I化合物也可以形成内盐。

为了进行分离或纯化，也可以采用药学上不能接受的盐，例如苦味酸盐或高氯酸盐。如果只有药学上可接受的盐或游离化合物(如果在药物组合物中出现该种情况)可以达到治疗效果，那么则优选该种盐或游离化合物。

由于新化合物的游离形式与它们的盐(包括那些可以用作中间体的盐)的形式之间存在紧密的联系(例如在纯化或鉴别新的化合物中)，所以在本申请的上下文中，所述的游离化合物也指其相应的适当和有用的盐。

式I化合物具有有价值的药理学上有用的性质。特别是它们显示出药理学上重要的特定的抑制活性。它们作为蛋白质酪氨酸激酶抑制剂和/或(另外)作为丝氨酸/苏氨酸蛋白质激酶抑制剂特别有效；例如，它们显示出对表皮生长因子受体(EGF-R)的酪氨酸激酶和 ErbB-2 激酶活性的强大的抑制性。这两种蛋白质酪氨酸激酶受体，与它们的家族成员 ErbB-3 和 ErbB-4 一起，在大量哺乳动物细胞(包括人类细胞)、特别是在上皮细胞、免疫系统细胞和中枢及周围神经系统细胞的信号传导中起着至关重要的作用。例如，在各种细胞类型中，EGF-诱导的受体关联的蛋白质酪氨酸激酶的活化作用是细胞分裂的先决条件，因此引起了细胞数量的增加。最重要的，在大部分的人类肿瘤中，均观察到了 EGF-R(HER-1)和/或 ErbB-2(HER-2)的过度表达。例如，EGF-R 被发现在下列疾病中过度表达：非小细胞肺癌、鳞状细胞癌(头和颈)、胸、胃、卵巢、结肠和前列腺癌和神经胶质瘤。而 ErbB-2 则被发现在下列疾病中过度表达：鳞状细胞癌(头和颈)、胸、胃和卵巢癌和神经胶质瘤。

除了抑制 EGF-R 酪氨酸激酶活性，式 I 化合物也可不同程度地抑制各种其他由营养因子(特别是血管内皮生长因子(VEGF)受体家族(如 KDR, Flt-1, Flt-3))介导的参与信号传导的蛋白质酪氨酸激酶以及 abl 激酶，特别是 v-abl，Src 家族的激酶，特别是 c-Src、Lck 和 Fyn，EGF 受体家族的其他成员如 ErbB-3(HER-3)和 ErbB-4 (HER-4)、CSF-1、Kit、FGF 受体和细胞周期蛋白依赖性激酶 CDK1 和 CDK2，所有这些激酶都在哺乳动物细胞(包括人类细胞)的生长调节和转化中起作用。

EGF-R 酪氨酸激酶的活性抑制可以采用已知方法进行测定，例如采用 EGF-受体[EGF-R ICD; 参见，例如，E. McGlynn 等，Europ. J. Biochem. 207, 265-275 (1992)]重组细胞内域。与没有抑制剂的对照组相比，式 I 化合物可抑制酶活性达 50%(IC_{50})，例如在浓度为 0.0005 至 0.5μM、特别是 0.001 至 0.1μM 时。

除了抑制 EGF-R 酪氨酸激酶活性外，式 I 化合物还可以抑制该受体家族的其他成员，如 ErbB-2。抑制活性(IC_{50})约为 0.001 至 0.5μM。ErbB-2 酪氨酸激酶(HER-2)的抑制测定可以采用例如类似于 EGF-R 蛋白质酪氨酸激酶的方法进行[参见 C. House 等，Europ. J. Biochem. 140, 363-367 (1984)]。可以分离 ErbB-2 激酶，并且它的活性可以采用已知的方法进行测定，例如用 T. Akiyama 等，Science 232, 1644 (1986)中所述的测定方法进行。

出人意料的是，式 I 化合物特别的也在抑制 VEGF 受体家族酪氨酸激酶活性中十分有效。因此，本发明化合物是 EGF-和 VEGF-受体家族成员的十分有效的双重抑制剂。对于 KDR 和 Flt-1 以及生长因子-诱导的 HUVECS 增生的抑制作用，可参见 J. Wood 等，Cancer Res. 60，2178-2189 (2000)。式 I 化合物抑制如 KDR 酪氨酸激酶活性的 IC_{50} 约为 1nM 至约 1μM，特别是约 5nM 至约 0.5μM。

式 I 化合物对 EGF 诱导的 EGF-R 的磷酸化作用可以在人类 A431 上皮癌细胞系中通过 U. Trinks 等在 J. Med. Chem. 37:7，1015-1027(1994)中描述的 ELISA 方式测定。在该试验(EGF-R ELISA)中，式 I 化合物呈现出的 IC_{50} 约为 0.001-1μM。

式 I 化合物可以有效抑制 EGF-R 过度表达的 NCI-H596 非小细胞肺癌细胞的生长[参见如 W. Lei 等，Anticancer Res. 19(1A)，221-228 (1999)]，IC_{50} 约为 0.01 至 1μM。在相同的活性范围，式 I 化合物也有效抑制 ErbB-2 过度表达的 BT474 人类乳腺癌细胞的生长。采用 T. Meyer 等在 Int. J. Cancer 43, 851 (1989)中描述的试验方法。简单地说，式 I 化合物的抑制活性是通过下述方法测定的：将 NCI-H596 细胞(10 000 个细胞/微量测定板孔)转移至 96 孔的微量测定板上。加入系列浓度(系列稀释)的所述试验化合物[溶于二甲基亚砜(DMSO)]，使 DMSO 的终浓度不高于 1%(v/v)。加入后，将该板培养 3 天，在此期间没有加入测试化合物的对照组可以经历至少 3 个细胞分裂循环。NCI-H596 细胞的生长可以采用亚甲基蓝染色测定：培养后，将该细胞用戊二醛固定，用水洗涤并用 0.05%亚甲基蓝染色。洗涤后，染色物用 3%HCl 洗脱，采用 Titertek Multiskan(Titertek，Huntsville，AL，USA)，于 665nm 处，测定微量测定板的每孔的光密度(OD)。IC_{50} 值采用计算机辅助系统运用下列公式进行计算确定：

$$IC_{50} = [(OD_{测试} - OD_{起始})/(OD_{对照} - OD_{起始})] \times 100。$$

在这些试验中，IC_{50} 值以可使细胞数量比没有使用抑制剂的对照组低 50%的测试化合物的浓度表示。呈现抑制活性的式 I 化合物的 IC_{50} 约为 0.01 至 1μM。

式 I 化合物在体内也呈现出对肿瘤细胞生长的抑制性，例如，通过下述试验可知：该试验基于对人类鳞状肺癌细胞系 NCI-H596 [ATCC HTB 178；美国典型培养物保藏中心, Rockville, Maryland, USA；见 Santon, J.B., 等, Cancer Research 46, 4701-4705 (1986)和 Ozawa, S., 等, Int. J. Cancer 40, 706-710 (1987)]的生长的抑制作用，该细胞系被植入雌性 BALB/c 裸鼠(Bomholtgard, Denmark)。该癌显示了与 EGF-R 表达程度相关的生长。通过细胞的皮下(s.c.)注射[每 100μl 的磷酸盐缓冲液(PBS)或培养液中最少 $2x10^6$ 个细胞]在载体小鼠(4-8 只小鼠)中形成肿瘤细胞。在小鼠左侧腹尾部和头部的中间部位进行皮下注射。在治疗之前，最少进行 3 次连续植入使形成的肿瘤序列传代。在此期间，肿瘤生长率趋于稳定。肿瘤传代不多于 12 次。为治疗试验，采用 Forene® (Abbott, Schwitzerland)麻醉，用 13 号

套管针皮下注射大约 25mg 肿瘤部分至该动物的左侧腹。每周监测肿瘤的生长和体重两次。所有治疗于肿瘤达到体积 100 至 250mm^3 时开始。肿瘤体积采用下列已知公式进行计算: 长度 x 直径^2 x π/6[见 Evans, B.D.,等, Brit. J. Cancer 45, 466-8(1982)]。抗肿瘤活性以 T/C%(治疗组动物肿瘤体积增加平均值被对照组动物肿瘤体积增加平均值除、然后乘以 100 %)表示。申请人发现，在活性成分的剂量为 3 至 100mg/kg 时，肿瘤生长的抑制明显（例如 T/C%值为小于 50）。

该式 I 化合物可以抑制其他由营养因子介导参与信号传导的蛋白质酪氨酸激酶(例如 abl 激酶，特别是例如 v-abl 激酶(例如 IC_{50} 为 0.01 至 5μM))、src 激酶家族的激酶(例如，特别是 c-src 激酶(例如 IC_{50} 为 0.1 至 10μM))和丝氨酸/苏氨酸激酶(例如蛋白质激酶 C)，所有这些激酶均参与了哺乳动物（包括人类细胞）的生长调节和转化。

上文所述 v-abl 酪氨酸激酶的抑制采用 N. Lydon 等，Oncogene Research 5, 161-173 (1990)和 J. F. Geissler 等，Cancer Research 52, 4492-4498(1992)的方法测定。在这些方法中，[Val^5]- 血管紧张肽 II 和[γ-^{32}P]-ATP 用作底物。

所述抑制 EGF-R 或其它蛋白质酪氨酸激酶的酪氨酸激酶活性的式 I 化合物可用于，例如，治疗良性或恶性肿瘤。式 I 化合物为如可以同时抑制不受控制的 EGF-R 和/或 ErbB-2 的活性来抑制肿瘤生长，也可以抑制 VEGF 引发的实体肿瘤的血管分布(vascularisation)。该种联合活性可以提高抗肿瘤效果(也参见 WO 02/41882)。另外，采用双重抑制剂可以减少药物－药物交互作用的风险并与联合治疗相比还可减少总投药量。式 I 化合物可以减缓肿瘤生长或使肿瘤衰退并阻止肿瘤转移的形成和微小转移的生成。它们可以用于治疗特别是表皮过度增生(银屑病)、上皮性质的瘤形成，如乳腺癌和白血病。另外，式 I 化合物可以用于治疗其中几个或特别是单个蛋白质酪氨酸激酶和/或(进一步)丝氨酸/苏氨酸蛋白质激酶参与的免疫系统紊乱；式 I 化合物也可以用于治疗其中由几个或特别是单个蛋白质酪氨酸激酶和/或(进一步)丝氨酸/苏氨酸蛋白质激酶参与信号传导的中枢或周围神经系统的紊乱。

总体来说，本发明也涉及式 I 化合物抑制所述蛋白质激酶的用途，特别是它们对 EGF-和 VEGF-受体家族成员的双重抑制的用途。

本发明化合物可以单独给药，也可以与其它药理活性化合物联合给药，例如与多胺合成酶抑制剂、蛋白质激酶 C 抑制剂、其它酪氨酸激酶抑制剂、细胞因子、负生长调节剂例如 TGF-β或 IFN-β、芳香酶抑制剂、抗雌激素和/或抑制细胞生长的药物联合给药。

上下文中提到的优选式 I 化合物的基团及上下文中提到的常用定义中的取代基的定义可以被合理使用，例如，用更具体的定义、特别是优选的定义来代替更常用的定义。

优选的式 I 化合物或其盐定义如下，其中：

R_1 和 R_2 分别彼此独立，为氢、未取代的或取代的烷基或环烷基、通过一个环碳原子连接的杂环基团，或者为式 R_4-Y-(C=Z)-的基团，其中 R_4 为未取代的、一-或二取代的氨基或杂环基团，Y 或者不存在或者为低级烷基且 Z 为氧、硫或亚氨基，前提是 R_1 和 R_2 不全为氢；或者

R_1 和 R_2 与它们连接的氮原子一起形成杂环基团；

R_3 为杂环基团，或者为未取代的或取代的芳族基团；

G 为 C_1-C_7-亚烷基；

Q 为-NH-或-O-；且

X 或者不存在或者为 C_1-C_7-亚烷基，前提是：如果 X 不存在，则杂环基团 R_3 通过一个环碳原子连接。

进一步优选的式 I 化合物或其盐定义如下，其中：

R_1 和 R_2 分别彼此独立，为氢、未取代的或取代的烷基或环烷基、通过一个环碳原子连接的杂环基团，或者为式 R_4-Y-(C=Z)-的基团，其中 R_4 为未取代的、一-或二取代的氨基或杂环基团，Y 或者不存在或者为低级烷基且 Z 为氧、硫或亚氨基，前提是 R_1 和 R_2 不全为氢；或者

R_1 和 R_2 与它们连接的氮原子一起形成杂环基团；

R_3 为杂环基团，或者为未取代的或取代的芳族基团；

G 为 C_1-C_7-亚烷基；

Q 为-NH-；且

X 或者不存在或者为 C_1-C_7-亚烷基，前提是：如果 X 不存在，则杂环基团 R_3 通过一个环碳原子连接。

特别优选的式 I 化合物或其盐定义如下，其中：

R_1 和 R_2 分别彼此独立，为氢、未取代的或取代的低级烷基或 C_3-C_6 环烷基、通过一个环碳原子连接的且含有多至 20 个碳原子的杂环基团，或者为式 R_4-Y-(C=Z)-的基团，其中 R_4 为未取代的、一-或二取代的氨基或含有多至 20 个碳原子的杂环基团，Y 或者不存在或者为低级烷基且 Z 为氧，前提是 R_1 和 R_2 不全为氢；或者

R_1 和 R_2 与它们连接的氮原子一起形成含有多至 20 个碳原子的杂环基团；

R_3 为含有多至 20 个碳原子的杂环基团，或者为未取代的或取代的含有多至 20 个碳原子的芳族基团；

G 为 C_1-C_3-亚烷基；

Q 为-NH-；且

X 或者不存在或者为 C_1-C_3-亚烷基，前提是：如果 X 不存在，则杂环基团 R_3 通过一个环碳原子连接。

进一步特别优选的式 I 化合物或其盐如下，其中：

R_1 和 R_2 分别彼此独立，为氢、低级烷基、羟基-低级烷基、N,N-二-低级烷基氨基-低级烷基、吗啉基-低级烷基、四氢吡喃基，或者为式 R_4-Y-(C=Z)-基团，其中 R_4 为二-低级烷基氨基、吡咯烷基、哌啶基、低级烷基-哌嗪基、吗啉基或吡啶基，Y 或者不存在或者为低级烷基且 Z 为氧，前提是 R_1 和 R_2 不全为氢；或

R_1 和 R_2 与它们连接的氮原子一起形成选自下列的基团：吡咯烷基、哌啶基、低级烷基-哌嗪基、二-低级烷基-哌嗪基和吗啉基；

R_3 为苯基、苯并间二氧杂环戊烯基、被羟基或低级烷氧基取代的吡啶基、被卤素和低级烷基取代的吲哚基或被一个或多个互相独立地选自下列的基团取代的苯基：低级烷基、羟基、低级烷氧基、卤素和苄氧基；

G 为-CH_2-或-C(=O)-；

Q 为-NH-或-O-，前提是：如果 G 为-C(=O)-，则 Q 为-O-；且

X 或者不存在或者为-CH_2-或-$CH(CH_3)$-，前提是：如果 X 不存在，则取代的吡啶基或吲哚基 R_3 通过一个环碳原子连接。

另外，进一步特别优选的式 I 化合物或其盐定义如下，其中：

R_1 和 R_2 分别彼此独立，为氢、低级烷基、羟基-低级烷基，或者为式 R_4-Y-(C=Z)-的基团，其中 R_4 为二-低级烷基氨基、吡咯烷基、哌啶基、低级烷基-哌嗪基、吗啉基或吡啶基，Y 或者不存在或者为低级烷基且 Z 为氧，前提是 R_1 和 R_2 不全为氢；或者

R_1 和 R_2 与它们连接的氮原子一起形成选自下列的基团：吡咯烷基、哌啶基、低级烷基-哌嗪基、二-低级烷基-哌嗪基和吗啉基；

R_3 为苯基、苯并间二氧杂环戊烯基、被羟基或低级烷氧基取代的吡啶基或被一个或多个互相独立地选自下列的基团取代的苯基：低级烷基、羟基、低级烷氧基、卤素和苄氧基；

G 为-CH_2-；

Q 为-NH-；且

X 或者不存在或者为-CH_2-或-$CH(CH_3)$-，前提是：如果 X 不存在，则取代的吡啶基 R_3 通过一个环碳原子连接。

也特别优选的式 I 化合物定义如下，其中 C_1-C_7-亚烷基 G 在 3 或 4 位与苯基相连，最优选在 4 位。

进一步十分特别优选的式 I 化合物或其盐，特别是药学上可接受的盐将在下文实施例中提到。

还特别优选的式 I 化合物或其盐定义如下，其中依上文所述酪氨酸激酶抑制测定方法，所述化合物或其盐可以抑制 HER-1、HER-2 和 KDR，其 IC_{50} 值小于 300nM，最优选小于 100nM。

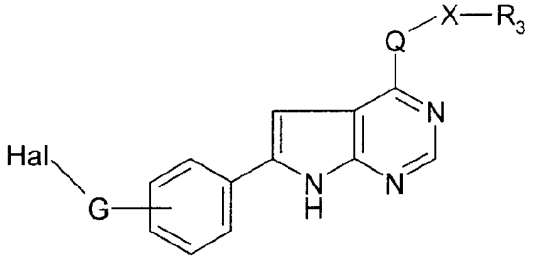
进一步十分优选的式 I 化合物定义如下，其中抑制至少一个 EGF 受体家族成员和至少一个 VEGF 受体家族成员的酪氨酸激酶活性(EGF-和 VEGF-受体家族成员双重抑制作用)的 IC_{50} 值在 0.5nM 至 0.5μM 范围内，特别是在 1nM 至 300nM 范围内，基于上文所述的酪氨酸激酶测定。

另外，进一步特别优选的式 I 化合物定义如下，其中 G 为 C_1-C_7-亚烷基，因为此类化合物的胺基团能够产生这些化合物的药学上可接受的盐，

并且通常引起溶解度增加及物理化学性质的改善。

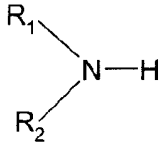
尽管之前没有提及式 I 化合物的制备，但是式 I 化合物或它们的盐可依据常规方法制备(也参见 EP682027、WO 97/02266、WO 97/27199 和 WO 98/07726)，但特别是下列方法：

a) 为制备式 I 化合物，其中 G 为 C_1-C_7-亚烷基且其中 R_1 和 R_2 分别彼此独立为氢、未取代的或取代的烷基或环烷基、或通过一个环碳原子相连的杂环基团，前提是 R_1 和 R_2 不全为氢，或者其中 R_1 和 R_2 与它们连接的氮原子一起形成杂环基团，使式 II 化合物：



(II),

其中 Hal 为卤素，G 为 C_1-C_7-亚烷基且 R_3、Q 和 X 如式 I 化合物定义，与式 III 化合物反应：

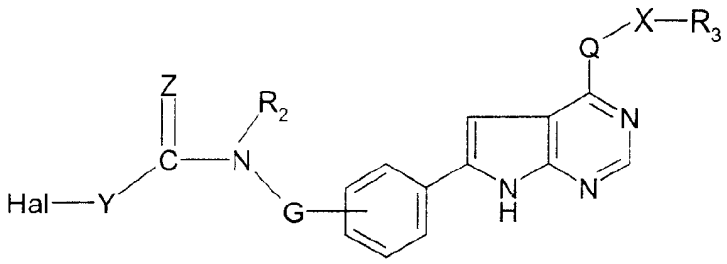


(III),

R_1 和 R_2 分别彼此独立为氢、未取代的或取代的烷基或环烷基、通过一个环碳原子连接的杂环基团，前提是 R_1 和 R_2 不全为氢，或者其中 R_1 和 R_2 与它们连接的氮原子一起形成杂环基团；

b) 为制备式 I 化合物，其中 G 为 C_1-C_7-亚烷基且其中 R_1 为式 R_4-Y-(C=Z)-的化合物，其中 R_4 为未取代的、一-或二取代的氨基或杂环基团，Y 或者不存在或者为低级烷基，且 Z 为氧或硫，

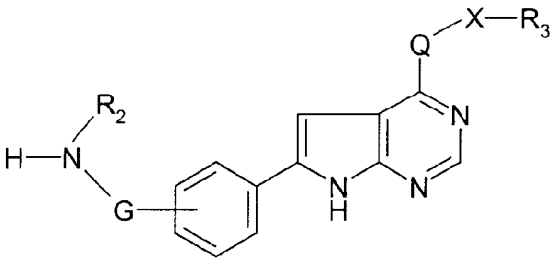
(i) 使式 IV 化合物：



(IV),

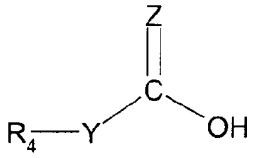
其中 Hal 为卤素，G 为 C_1-C_7-亚烷基，Z 为氧且其余的取代基和符号如权利要求 1 的式 I 化合物的定义，与式 R_4-H 化合物反应，其中 R_4 为未取代的、一-或二取代的氨基或含有至少一个环氮原子的杂环基团，其中所述杂环基团通过一个环氮原子与 R_4-H 中的氢原子连接，或者

(ii) 使式 V 化合物：



(V),

其中 G 为 C_1-C_7-亚烷基且其余的取代基和符号如式 I 化合物的定义，与式 VI 化合物反应：

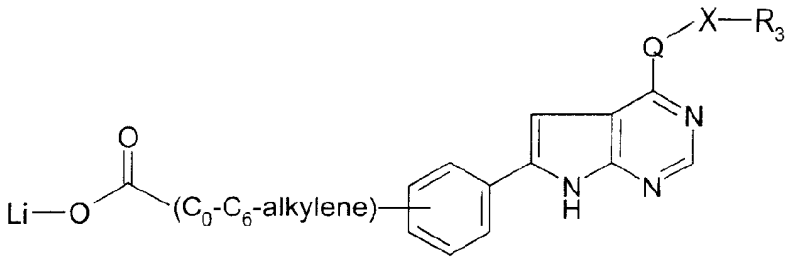


(VI),

其中 R_4 和 Y 如式 I 定义，且 Z 为氧，

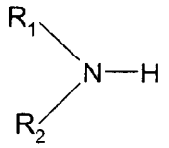
由此自方法 b)(i)或(ii)得来的式 I 化合物任选被转化为各自的化合物，其中 Z 为硫；

c) 为制备式 I 化合物，其中 G 为-C(=O)-或 C_1-C_6-亚烷基-C(=O)-(其中羰基基团与 NR_1R_2 部分连接)，使式 XI 化合物：



(XI),

其中的取代基和符号如式 I 化合物定义，alkylene 表示亚烷基，与式 XII 化合物反应：



(XII),

其中 R_1 和 R_2 如式 I 化合物定义；或

d) 为制备式 I 化合物，其中 G 为 C_1-C_7-亚烷基，使式 I 化合物，其中 G 为-C(=O)-或 C_1-C_6-亚烷基-C(=O)-(其中羰基基团与 NR_1R_2 部分连接)，与还原剂反应，得到相应的化合物，其中 G 为 C_1-C_7-亚烷基；

并且，如果需要，方法 a)-d)的起始化合物中存在的不参与此反应的官能团可以以保护形式存在，并且裂除存在的保护基团，同时，所述起始化合物也可以以盐的形式存在，只要存在形成盐的基团，并且可以以盐形式参加反应即可；

并且，如果需要，这样得到的式 I 化合物也可以转化为另一式 I 化合物，将游离的式 I 化合物转化为盐，将得到的盐形式的式 I 化合物转化为游离的化合物或另一种盐，和/或将式 I 的异构体的混合物分离为单一的异构体。

变通方法的说明：

关于方法 a)：

式 II 化合物与式 III 化合物的反应优选在适当的惰性溶剂中进行，特别是在 N,N-二甲基甲酰胺中、在碱如碳酸钾存在下、于室温(RT)至 100°C 进行。另外，式 II 和式 III 化合物的反应也可在适当的溶剂中进行，例如低级醇(如乙醇)、在例如适当的催化剂(如 NaI)、优选于使用的溶剂的回流温度下进行。在式 II 化合物中，Hal 优选为氯。

关于方法 b)：

(i) 式 IV 化合物和式 R_4-H 化合物的反应优选在适当的溶剂(特别是醇如低级醇(如 n-丁醇))、于高温下(优选在接近所需溶剂的沸点下)进行。在式 IV 化合物中，Hal 优选为氯。

(ii) 式 V 和式 VI 化合物的反应优选在 O-(1,2-二氢-2-氧-1-吡啶基)-N,N,N',N'-四甲基脲-四氟硼酸盐(TPTU)和 N,N-二异丙基乙基胺存在下，或在(苯并三唑-1-基氧基)-三-(二甲基氨基)-膦-六氟硼酸盐(BOP)和 N-甲基吗啉存在下、于适当的惰性溶剂(如 N,N-二甲基甲酰胺)、优选在 RT 下进行。

自方法 b)(i)或(ii)得到的式 I 化合物可以被转化为各自的式 I 化合物，其中 Z 为硫，例如，通过采用适当的硫化合物(如 Lawesson's 试剂(2,4-双-(4-甲氧基苯基)2,4-二硫代-1,2,3,4-二噻-phosphetan))，在卤化的碳水合物(如二氯甲烷)中或非质子溶剂(如甲苯或二甲苯)中、于约 30°C 至回流温度下反应。

关于方法 c):

式 XI 化合物与式 XII 化合物的反应优选在下述条件下进行，于适当的惰性溶剂(如 N,N-二甲基甲酰胺)和惰性气体(如氩或氮气氛)下、在氰基膦酸二乙酯(diethyl-cyanphosphonate)中、优选于约 0°C 下进行。

关于方法 d):

在方法 d)中，采用的还原剂优选为氢化铝锂或氢化二异丁基铝。该反应优选分别在实施例 79 或 141 中所述的条件下进行。

另外的方法步骤

在根据需要进行的另外的方法步骤中，起始化合物中存在的不应该参加反应的官能团可以以未保护的形式存在或被例如一个或多个保护基团保护。随后，根据已知方法，完全或部分除去该保护基团。

保护基团以及导入和除去的方法在例如"Protective Groups in Organic Chemistry"(Plenum Press，伦敦，纽约 1973)、"Methoden der organischen Chemie"(Houben-Weyl，第 4 版，15/1 卷，Georg-Thieme-Verlag，Stuttgart 1974 和 Theodora W. Greene) 和 "Protective Groups in Organic Synthesis"(John Wiley & Sons，纽约 1981)中有所描述。保护基团的特征

是它们可以通过例如溶剂解、还原、光解或者在生理条件下被容易地除去，即没有不需要的副反应发生。

然而，式I的终产物也可包含在制备其它式I的终产物的起始原料中可用作保护基团的取代基。因而，在本文范围内，只有那些不是特定的所需式I的终产物的构成部分的可除去的基团才被称为"保护基团"，除非本文中特别指出。

通用方法条件

此处所有的方法步骤可以以已知的反应条件进行，优选在特别指出的条件下、不存在溶剂或稀释剂或通常在存在溶剂或稀释剂(优选对所用的反应物惰性的并且可溶解反应物的那些)、存在或不存在催化剂、缩合剂或中和剂(例如离子交换剂、通常为阳离子交换剂，例如H^+形式)下进行，这取决于反应的类型和/或还原反应物是在降低、正常还是升高的温度下进行，例如-100°C至约190°C，优选自约-80°C至约150°C(例如-80至-60°C)、室温、-20至40°C、0至100°C或所用溶剂的沸点下、在大气压下或密封的容器中(如果需要压力)，和/或在惰性气体中(例如氩气或氮气)下进行反应。

本发明也涉及这些方法的具体实施方案，其中一个实施方案由作为中间体的任一状态的可获得的化合物为原料，并进行所需的步骤，或于任一阶段中断，或在反应条件下形成起始原料，或以反应性衍生物或盐的形式采用所述起始原始原料，或者根据本发明的方法，于这些方法的条件下，产生可获得的化合物并进一步就地处理所述化合物。在优选的实施方案中，一个实施方案为由这些起始原料开始，制备上文所述优选化合物。

在优选的实施方案中，根据实施例中的方法及方法步骤制备式I化合物。

式I化合物，包括它们的盐，也可以以水合物的形式获得，或它们的晶体中可以包括例如用于结晶的溶剂（以溶剂化物形式存在）。

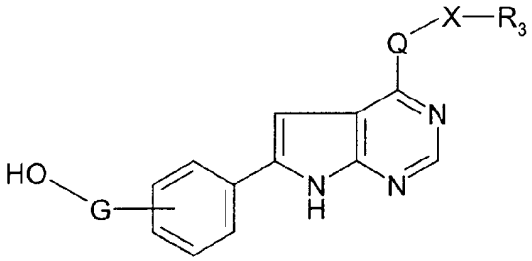
起始原料

新的起始原料和/或中间体以及它们的制备方法同样也是本发明的主题。在优选的实施方案中，采用这样的起始原料并选择反应条件使获得优选的化合物成为可能。

在上文所述的方法 a)至 b)中使用的起始原料是已知的，可以根据已知方法制备(也参见 EP 682027, WO 97/02266, WO 97/27199 和 WO 98/07726)，或自商业获得；特别是，它们可以采用实施例中所述的方法制备。

在制备起始原料的过程中，如果需要，可以对存在的不参与反应的官能团进行保护。优选的保护基团、它们的导入和脱除方法如上文或实施例中所述。它们的盐也可以替代各自的起始原料和过渡产物用于该反应中，前提是存在形成盐的基团，并且与盐的反应也是可能的。在上下文中使用的术语起始原料，通常包括它们的盐，只要是合理的并且可能的。

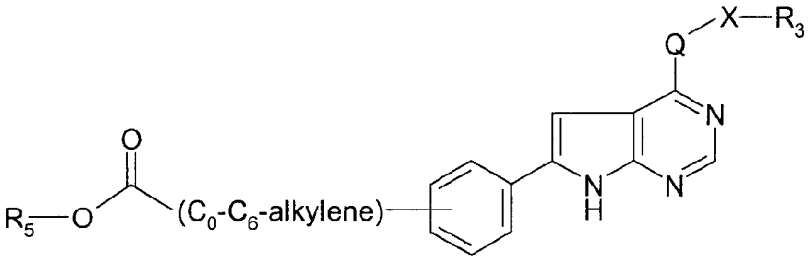
例如使式 VII 化合物:



(VII),

其中 G 为 C_1-C_7-亚烷基且 R_3、Q 和 X 如式 I 化合物定义，与如亚硫酰卤(优选亚硫酰氯)反应制备式 II 化合物，该反应条件为在吡啶存在或不存在下、于惰性溶剂 (如甲苯)或 1:1 的乙腈和二噁烷的混合物中、优选在–10 至 0°C 或室温下进行。

如可以通过使式 VIII 化合物:

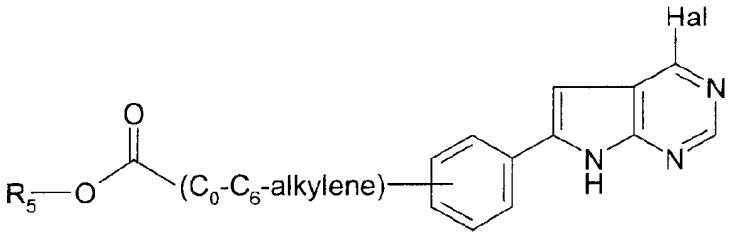


(VIII),

其中 R_5 为低级烷基，特别是甲基或乙基，alkylene 为亚烷基，且 R_3、Q 和 X 如式 I 化合物中定义，与氢化铝锂在惰性溶剂，特别是醚(例如环状醚如四氢呋喃)，优选在所用溶剂的回流温度下反应制备式 VII 化合物。另外，也可以优选在室温下、在惰性溶剂(例如四氢呋喃或 1:1 的二氯甲烷和

二噁烷)中，通过使式 VIII 化合物与二异丁基-氢化铝反应制备式 VII 化合物。

可以例如通过使式 IX 化合物：



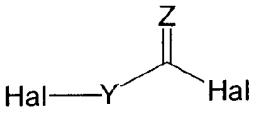
(IX),

其中 Hal 为卤素，优选氯，alkylene 为亚烷基，且 R_5 如上文式 VIII 化合物定义，与式 H_2N-X-R_3 化合物(其中 R_3 和 X 如式 I 化合物的定义)反应来制备式 VIII 化合物(其中 Q 为-NH-)，(i)在适当的溶剂如醇，特别是低级醇(如 n-丁醇)中，优选在所用溶剂的沸点，或者(ii)在催化条件下，例如依据下文实施例 133 的步骤 133.1 中的 Buchwald 反应条件下进行该反应。

可以通过例如使式 IX 化合物(该化合物优选在吡咯并嘧啶部分是 N-保护的)与式 HO-X-R_3 化合物(其中 R_3 和 X 如式 I 化合物的定义)反应制备式 VIII 化合物(其中 Q 为-O-)，该反应在适当的惰性溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺和碱如碳酸钾存在下、于高温(优选在约 100 °C)进行。

另外，式 IX 化合物的羧酸酯可以首先还原为相应的醇(如以上文中制备式 VII 化合物的条件进行)，随后可以与式 H_2N-X-R_3 化合物反应(如以上文中制备式 VIII 化合物的条件进行，其中 Q 为-NH-)，也可以与式 HO-X-R_3 化合物反应(如以上文中制备式 VIII 化合物的反应条件进行，其中 Q 为-O-)。

可以例如通过使式 V 化合物与式 X 化合物反应制备式 IV 化合物，式 X 如下：



(X),

其中 Hal 为卤素，优选氯，Y 如上文中式 I 定义，且 Z 为氧，该反应在三乙胺存在下、于惰性溶剂如四氢呋喃中、优选在室温下进行。

可以例如使式 VIII 化合物与 LiOH 反应制备式 XI 化合物，该反应优选

在二噁烷和水的混合物中、于高温下、优选在下文中实施例 141 的步骤 141.4 中的条件下进行。

其余的起始原料是已知的，可以根据已知的方法制备或可以通过商业取得；或特别的，可以采用实施例中所述方法制备。

药物组合物、方法和用途

本发明也涉及含有式 I 化合物或它们药学上可接受的盐作为活性成分的药物组合物，它们可用于治疗特别是前述疾病。温血动物特别是人的特别优选的给药形式为将该组合物肠内给药(例如鼻、口、直肠或特别是口服给药)以及胃肠外给药(例如静脉内、肌肉内或皮下给药)。该组合物含有单独的活性成分，或者优选还含有药学上可接受的载体。该活性成分的剂量取决于所治疗的疾病和种属、年龄、体重和个体状况、个体药物代谢动力学数据和给药方式。

本发明也涉及式 I 化合物的前药，该前药在体内转化为式 I 化合物。文中涉及的任何式 I 化合物均被理解为同时也指适当的和有利的式 I 化合物的相应的前药。

本发明也涉及式 I 化合物或它们药学上可接受的盐本身或含有它们的药物组合物，用于预防或特别是治疗人类或动物体的方法以及它们的制备方法(特别是以组合物形式治疗肿瘤)和治疗增生性疾病、主要是肿瘤疾病(特别是上文中提到的那些)的方法。

本发明也涉及式 I 化合物或它们药学上可接受的盐的制备方法以及它们在制备含有式 I 化合物或它们药学上可接受的盐作为活性成分的的药用组合物中的用途。

如果需要，所述药用组合物也可以含有另外的活性成分，例如细胞抑制剂和/或可以用于与已知的治疗方法联合应用，例如给予激素或进行放疗。

优选的药用组合物为这样的药物组合物，即该组合物适合给予温血动物（特别是人类或有商业用途的哺乳动物），这些动物患有应答蛋白质酪氨酸激酶抑制剂（特别是 EGF-和 VEGF-受体家族成员的双重抑制）的疾病（特别是肿瘤疾病），所述药物组合物含有有效量的用于抑制蛋白质酪

氨酸激酶、特别是 EGF-和 VEGF-受体家族成员的双重抑制的式 I 化合物或它们药学上可接受的盐和至少一种药学上可接受的载体。

同样还优选用于预防或特别是治疗需要此治疗的（特别是受此类疾病困扰的）温血动物（特别是人类或有商业用途的哺乳动物）肿瘤和其他增生性疾病的药用组合物，该药用组合物包含预防或特别是治疗所述疾病有效量的式 I 化合物或优选它们药学上可接受的盐作为活性成分。

该药用组合物含有约 1%至约 95%活性成分，在优选实施方案中，单一剂量给药形式包含约 20%至约 90%活性成分，在优选实施方案中，非单一剂量形式包含约 5%至约 20%活性成分。单位剂量的形式为，例如，包衣和无包衣片剂、安瓿、小瓶、栓剂或胶囊。示例为含有约 0.05g 至约 1.0g 活性物质的胶囊。

本发明的药物组合物可以以已知的方法制备，例如采用常规混合、粒化、包衣、溶解或冻干方法。

本发明也涉及治疗一种上文中所述的病理症状、特别是应答蛋白质酪氨酸激酶抑制剂的疾病、特别是 EGF-和 VEGF-受体家族成员的双重抑制的疾病、更特别是相应的肿瘤疾病的方法。式 I 化合物或它们药学上可接受的盐可以其本身给药或以药用组合物的形式给予需要此治疗的温血动物，例如人类，其量为用于预防或治疗、优选治疗所述疾病的有效量，该化合物特别优选以药物组合物的形式使用。在约 70kg 体重的个体中，给药剂量为约 0.1g 至约 5g（优选自约 0.5g 至约 2g）的本发明的化合物。

本发明特别也涉及式 I 化合物或它们药学上可接受的盐本身的用途，特别是优选的式 I 化合物或它们药学上可接受的盐本身的用途，及含有至少一种药学上可接受的载体的药物组合物形式的用途，用于治疗和预防一种或多种上文所述疾病，优选应答蛋白质酪氨酸激酶抑制剂的疾病(特别是 EGF-和 VEGF-受体家族成员双重抑制的疾病)，尤其是肿瘤疾病（特别是应答蛋白质酪氨酸激酶抑制剂的疾病，尤其是 EGF-和 VEGF-受体家族成员双重抑制的疾病）。

本发明特别也涉及式 I 化合物或它们药学上可接受的盐的用途，特别是所述优选的式 I 化合物或它们药学上可接受的盐的用途，用于制备药物组

合物，所述药物组合物用于治疗和预防一种或多种上文所述疾病，特别是肿瘤疾病（特别是应答蛋白质酪氨酸激酶抑制剂的疾病，尤其是 EGF-和 VEGF-受体家族成员双重抑制的疾病）。

式 I 化合物也可以优选与其他抗增生药物联合使用。所述抗增生药物包括(但不限于)芳香酶抑制剂、抗雌激素、拓扑异构酶 I 抑制剂、拓扑异构酶 II 抑制剂、微管活性剂、烷化剂、组蛋白脱乙酰酶抑制剂、法尼基转移酶抑制剂、COX-2 抑制剂、MMP 抑制剂、mTOR 抑制剂、抗肿瘤抗代谢物、铂化合物、降低蛋白质激酶活性的化合物，以及抗-血管源化合物、戈那瑞林激动剂、抗-雄激素、bengamides、双膦酸酯、抗增生抗体和替莫唑胺(TEMODAL®)。

此处使用的术语“芳香酶抑制剂”意指抑制雌激素产生(即底物雄烯二酮和睾丸甾酮分别转化为雌激素酮和雌二醇)的化合物。该术语包括(但不限于)类固醇(特别是依西美坦和福美司坦)，特别是非类固醇(特别是氨基苯乙哌啶酮、伏氯唑、法屈唑、阿那曲唑以及更特别是来曲唑)。依西美坦可以例如通过商业形式取得，如商标 AROMASIN™。福美司坦可以例如通过商业形式取得，如商标 LENTARON™。法屈唑可以例如通过商业形式取得，如商标 AFEMA™。阿那曲唑可以例如通过商业形式取得，如商标 ARIMIDEX™。来曲唑可以例如通过商业形式取得，如商标 FEMARA™或 FEMAR™。氨基苯乙哌啶酮可以例如通过商业形式取得，如商标 ORIMETEN™。

包括抗肿瘤药物的本发明的联合特别是可用于治疗激素受体阳性的乳腺肿瘤，其中所述抗肿瘤药物为芳香酶抑制剂。

此处使用的术语“抗雌激素”意指在雌激素受体水平上拮抗雌激素的作用的化合物。该术语包括(但不限于)他莫昔芬、氟维司群、雷诺昔酚和雷诺昔酚盐酸盐。他莫昔芬可以例如通过商业形式取得，如商标 NOLVADEX™。雷诺昔酚盐酸盐可以例如通过商业形式取得，如商标 EVISTA™。氟维司群可以以 US 4,659,516 中公开的方式配制或可以例如通过商业形式取得，如商标 FASLODEX™。

此处使用的术语“拓扑异构酶 I 抑制剂”包括(但不限于)拓扑替康、依立

替康、9-硝基喜树碱和大分子喜树碱共轭物 PNU-166148 (WO 99/17804 中的化合物 A1)。依立替康可以例如通过商业形式取得，如商标 CAMPTOSAR™。拓扑替康可以例如通过商业形式取得，如商标 HYCAMTIN™。

此处使用的术语“拓扑异构酶 II 抑制剂”包括(但不限于)antracyclines 阿霉素(包括脂质体制剂，如 CAELYX™)、表柔比星、伊达比星和奈莫柔比星，蒽醌类米托蒽醌和洛索蒽醌以及鬼臼毒素类依托泊甙和替尼泊甙。依托泊甙可以例如通过商业形式取得，如商标 ETOPOPHOS™。替尼泊甙可以例如通过商业形式取得，如商标 VM 26-BRISTOL™。阿霉素可以例如通过商业形式取得，如商标 ADRIBLASTIN™。表柔比星可以例如通过商业形式取得，如商标 FARMORUBICIN™。伊达比星可以例如通过商业形式取得，如商标 ZAVEDOS™。米托蒽醌可以例如通过商业形式取得，如商标 NOVANTRON™。

术语“微管活性剂”涉及微管稳定和微管失稳剂，包括(但不限于)紫杉烷类紫杉酚和泰索帝、长春花碱(如长春碱，特别是硫酸长春碱)、长春新碱(特别是硫酸长春新碱)和长春瑞宾、discodermolide 和埃博霉素(例如埃博霉素 B 和 D)。泰索帝可以例如通过商业形式取得，如商标 TAXOTERE™。硫酸长春碱可以例如通过商业形式取得，如商标 VINBLASTIN R.P.™。硫酸长春新碱可以例如通过商业形式取得，如商标 FARMISTIN™。Discodermolide 可以以 US 5,010,099 中公开的方式获得。

此处使用的术语“烷化剂”包括(但不限于)环磷酰胺、异环磷酰胺和美法仑。环磷酰胺可以例如通过商业形式取得，如商标 CYCLOSTIN™。异环磷酰胺可以例如通过商业形式取得，如商标 HOLOXAN™。

术语“组蛋白脱乙酰酶抑制剂”涉及抑制组蛋白脱乙酰酶并具有抗增生活性的化合物。

术语“法尼基转移酶抑制剂”涉及抑制法尼基转移酶并具有抗增生活性的化合物。

术语“COX-2 抑制剂”涉及抑制 2 型环加氧酶酶(COX-2)并具有抗增生活性的化合物，例如塞内昔布(Celebrex®)、罗非昔布 (Vioxx®)和

lumiracoxib (COX189)的化合物。

术语“MMP 抑制剂”涉及抑制基质金属蛋白酶(MMP)并具有抗增生活性的化合物。

术语“mTOR 抑制剂”涉及抑制雷帕霉素的哺乳动物靶(mTOR)并具有抗增生活性的化合物，例如西罗莫司(Rapamune®)、依维莫司 (Certican™)、CCI-779 和 ABT578。

术语“抗肿瘤抗代谢物”包括(但不限于)5-氟尿嘧啶、替加氟、卡培他滨、克拉屈滨、阿糖胞苷、磷酸氟达拉滨、氟尿苷、吉西他滨、6-巯基嘌呤、羟基脲、甲氨蝶呤、依达曲沙及此类化合物的盐，及 ZD1694 (RALTITREXED^{TM}) 、 LY231514 (ALIMTA^{TM}) 、 LY264618 (LOMOTREXOL^{TM})和 OGT719。

此处使用的术语“铂化合物”包括(但不限于)卡铂、顺式铂和奥沙利铂。卡铂可以例如通过商业形式取得，如商标 CARBOPLAT™。奥沙利铂可以例如通过商业形式取得，如商标 ELOXATIN™。

此处使用的术语“降低蛋白质激酶活性的化合物以及抗血管源化合物”包括(但不限于)降低例如血管内皮生长因子(VEGF)、表皮生长因子(EGF)、c-Src、蛋白质激酶 C、血小板衍生的生长因子(PDGF)、Bcr-Abl 酪氨酸激酶、c-kit、Flt-3 和胰岛素样生长因子 I 受体(IGF-IR)和细胞周期蛋白依赖性激酶(CDKs)的活性的化合物，以及除降低蛋白质激酶活性外还具有另外的作用机制的抗血管源化合物。

降低 VEGF 活性的化合物为特别是抑制 VEGF 受体(特别是 VEGF 受体酪氨酸激酶活性)的化合物和与 VEGF 结合的化合物，并且特别是这样的化合物：于 WO 98/35958(描述了式 I 化合物)、WO 00/09495、WO 00/27820、WO 00/59509、WO 98/11223、WO 00/27819、WO 01/55114、WO 01/58899 和 EP 0769947 中作了一般的和特别的公开的化合物、蛋白质和单克隆抗体；M. Prewett 等在 Cancer Research 59 (1999) 5209-5218、F. Yuan 等在 Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 93，pp. 14765-14770，1996 年 12 月、Z. Zhu 等在 Cancer Res. 58，1998，3209-3214 和 J. Mordenti 等在 Toxicologic Pathology，vol. 27，no. 1，pp 14-21，1999 中所描述的化合物；

于 WO 00/37502 和 WO 94/10202 中公开的化合物；Angiostatin™，M. S. O'Reilly 等在 Cell 79, 1994, 315-328 中描述的化合物；和 Endostatin™，M. S. O'Reilly 等在 Cell 88, 1997, 277-285 中描述的化合物；

降低 EGF 活性的化合物为特别是抑制 EGF 受体(特别是 EGF 受体酪氨酸激酶活性)的化合物和与 EGF 结合的化合物，并且特别是这样的化合物：公开于 WO 97/02266(描述了式 IV 化合物)、EP 0564409、WO 99/03854、EP 0520722、EP 0566226、EP 0787722、EP 0837063、WO 98/10767、WO 97/30034、WO 97/49688、WO 97/38983 和特别是 WO 96/33980 的一般的和特别的化合物；

降低 c-Src 活性的化合物包括(但不限于)下文定义的抑制 c-Src 蛋白质酪氨酸激酶活性的化合物和如在 WO 97/07131 和 WO 97/08193 中公开的与 SH2 相互作用的抑制剂；

抑制 c-Src 蛋白质酪氨酸激酶活性的化合物包括(但不限于)属于吡咯并嘧啶类结构的化合物，特别是吡咯并[2,3-d]嘧啶、嘌呤、吡唑嘧啶(特别是吡唑[3,4-d]嘧啶)、吡唑并嘧啶(特别是吡唑并[3,4-d]嘧啶)和吡啶并嘧啶(特别是吡啶并[2,3-d]嘧啶)。优选的，该术语指于 WO 96/10028、WO 97/28161、WO 97/32879 和 WO 97/49706 中公开的化合物；

降低蛋白质激酶 C 活性的化合物为特别是于 EP 0296110(其药物制剂描述于 WO 00/48571)中公开的 staurosporine 衍生物，该类化合物为蛋白质激酶 C 抑制剂；

降低蛋白质激酶活性的并可以与本发明的化合物联合给药的另外的优选的化合物为伊马替尼(Gleevec® / Glivec®)、PKC412、Iressa™ (ZD1839)、PKI166、PTK787、ZD6474、GW2016、CHIR-200131、CEP-7055 / CEP-5214、CP-547632 和 KRN-633；

除了降低蛋白质激酶活性外，还具有另外的作用机制的抗-血管源化合物包括(但不限于)例如萨利多胺(THALOMID)、塞内昔布 (Celebrex)、SU5416 和 ZD6126。

此处使用的术语"戈那瑞林激动剂"包括(但不限于)阿巴瑞克、戈那瑞林和戈那瑞林乙酸盐。戈那瑞林公开于 US 4,100,274 并且可以例如通过商业

形式取得，如商标 ZOLADEX™。

阿巴瑞克可以以公开于 US 5,843,901 中的方式配制。

此处使用的术语“抗-雄激素”包括(但不限于)比卡鲁胺 (CASODEX™)，该化合物可以以 US 4,636,505 中公开的方法配制。

术语“bengamide”指 bengamides 及它们的具有抗增生性质的衍生物。

此处使用的术语“双膦酸酯”包括(但不限于)etridonic 酸、氯屈磷酸、替鲁罗酸、帕米膦酸、阿仑膦酸、伊班膦酸、利塞膦酸和唑来膦酸。“Etridonic 酸”可以例如通过商业形式取得，如商标 DIDRONEL™。“氯屈磷酸”可以例如通过商业形式取得，如商标 BONEFOS™。“替鲁罗酸”可以例如通过商业形式取得，如商标 SKELID™。“帕米膦酸”可以例如通过商业形式取得，如商标 AREDIA™。“阿仑膦酸”可以例如通过商业形式取得，如商标 FOSAMAX™。“伊班膦酸”可以例如通过商业形式取得，如商标 BONDRANAT™。“利塞膦酸”可以例如通过商业形式，取得如商标 ACTONEL™。“唑来膦酸”可以例如通过商业形式取得，如商标 ZOMETA™。

此处使用的术语“抗增生抗体”包括(但不限于)曲妥珠单抗 (Herceptin™)、曲妥珠单抗-DM1、erlotinib(Tarceva™)、贝伐单抗(Avastin™)、利妥昔单抗(Rituxan®)、PRO64553(抗-CD40)和 2C4 抗体。

为治疗 AML，式 I 化合物可以与标准白血病治疗的方法联合，特别是与用于 AML 治疗的方法联合。特别是，式 I 化合物可以与例如法尼基转移酶抑制剂和/或其它用于治疗 AML 的药物(例如柔红霉素、阿霉素、Ara-C、VP-16、替尼泊甙、米托蒽醌、伊达比星、卡铂和 PKC412)联合给药。

活性药物的结构通过编码、种类或商品名来识别，这可以从标准目录“The Merck Index”的现行版本或从资料库例如 Patents International(如 IMS World Publications)中查到。

上文提到的可以与式 I 化合物联合给药的化合物，可以以本技术领域如上文提到的方法制备和给药。

实施例:

下述实施例是用于说明本发明，而不是用于限制其范围。

温度以摄氏度表示。除非特别指明，反应于室温下进行。

R_f 值指每一物质移动的距离与洗脱液前沿移动的距离的比率，该值是通过采用薄层层析、用给出的溶剂进行展开在硅胶薄层板(Merck, Darmstadt, 德国)上 测定的。

如果没有指明，分析性 HPLC 的条件如下：

柱：(250x4.6mm)装有反向层析物质 C18-Nucleosi (5μm 平均尺寸，填充有用十八基硅烷共价衍生的硅胶 , Macherey & Nagel, Düren, 德国)。于 215 nm 处进行 UV 吸收检测。保留时间(t_R)以分钟表示。流速: 1 ml/min。

梯度： 20% → 100% a)在b)中的溶液14分钟+5分钟100% a)。a): 乙腈+0.05%TFA; b):水+0.05%TFA。

使用的短语和缩写具有下述定义：

conc.: 浓的

DMF: N,N-二甲基甲酰胺

Elem. anal: 元素分析

Et: 乙基

EtOAc: 乙酸乙酯

MS-ES: 质谱分析(电子喷雾)

h: 小时

Me: 甲基

MeOH : 甲醇

min: 分钟

m.p. : 熔点

RT: 室温

TFA: 三氟乙酸

THF: 四氢呋喃(经 Na/二苯甲酮蒸馏)

TLC: 薄层层析

t_R: 保留时间

实施例 1：(3-氯-4-氟-苯基)-[6-(4-二甲基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺

将 200mg (0.5mmol)粗品(3-氯-4-氟-苯基)-[6-(4-氯甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺的 15ml 无水乙醇的混合物用 0.8ml (5mmol)的 33%的二甲基胺的乙醇溶液(Fluka，Buchs，瑞士)处理，随后于回流下加热 1h。冷却几近澄清的溶液并蒸发溶剂。残留物溶于二氯甲烷和乙醇(95:5)的混合物，用水洗涤，经硫酸钠干燥并蒸发溶剂。将粗品物质先用二氯甲烷/乙醇 95:5 加 1%浓氨水，随后用二氯甲烷/乙醇 9:1 加 1%浓氨水快速层析纯化得到目标化合物；熔点 274-276°C；MS-ES$^+$: $(M+H)^+ = 396$。

步骤 1.1：4-[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯甲酸乙酯

将 3.6g (12mmol)4-(4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)-苯甲酸乙酯(WO 97/02266)悬浮于 80ml 的 n-丁醇，并用 3.5g (24mmol)3-氯-4-氟-苯胺处理。搅拌下，将该混合物加热至 145°C。30 分钟后，得到澄清棕色溶液，2 小时后转化为浓悬浮液。总共 3 小时后，在冰浴上冷却该反应混合物，过滤收集产物；m.p. > 300 °C；R_f(二氯甲烷/乙醇 95:5 加 1%浓氨水)=0.29；HPLC t_R =11.66min。

步骤 1.2：{4-[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯基}-甲醇

于室温下，将 570mg (15mmol)氢化铝锂悬浮于 150ml 无水 THF。加入 4-[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯甲酸乙酯(1.23g，3mmol)，并将得到的混合物加热至回流 1h。在冰浴上将混合物冷却并顺次用水(0.57ml)、15%氢氧化钠溶液(0.57ml)和水(1.71ml)处理。过滤除去固体铝复合物(Hyflo Super Cel®；Fluka, Buchs, 瑞士)，经硫酸钠干燥滤液并蒸发溶剂。残留物悬浮于水，过滤并干燥得到目标化合物；m.p.> 300°C；HPLC t_R = 9.14min。

步骤 1.3：(3-氯-4-氟-苯基)-[6-(4-氯甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺

将 184mg (0.5mmol)的{4-[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯基}-甲醇悬浮于 15ml 甲苯中。加入吡啶(44μl，0.55mmol)和亚硫酰氯(40μl，0.55mmol)，并于室温下，将该混合物搅拌 16h。随后再加入一份相同量的吡啶和亚硫酰氯，并将该混合物再搅拌 1 小时。蒸发溶剂，残留物悬浮于含有少量的碳酸氢钠(pH~8)的水中。过滤后，产物用水和乙醚彻底洗涤，干燥得到粗品目标化合物； m.p. > 300 °C； R_f (二氯甲烷/乙醇 95:5 加 1%浓氨水) = 0.42； HPLC t_R = 11.33 min。

实施例 2 – 8d:

下列实施例采用与实施例 1 类似的方法由(3-氯-4-氟-苯基)-[6-(4-氯甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺合成:

实施例号	名称	m.p. [°C]	MS-ES$^+$: $(M+H)^+$	TLC R_f	HPLC t_R [min]
2	(3-氯-4-氟-苯基)-[6-(4-二乙基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺	285-287	424	0.32[a]	8.54
3	(3-氯-4-氟-苯基)-{6-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺	266-268	465	0.42[b]	7.7
4	(3-氯-4-氟-苯基)-[6-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺	268-270	422	0.45[b]	8.4
5	(3-氯-4-氟-苯基)-{6-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺	264-266	451	0.33[b]	7.5
6	(3-氯-4-氟-苯基)-[6-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺	267-269	436	0.40[b]	8.66
7	(3-氯-4-氟-苯基)-[6-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺	298-300	438	0.21[a]	8.07
8	(3-氯-4-氟-苯基)-{6-[4-(3,5-二甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯	261-263	465	0.35[b]	7.53

	甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺				
8a	(3-氯-4-氟-苯基)-(6-{4-[(四氢-吡喃-4-基氨基)-甲基]-苯基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺	288-290	452	0.43[c]	7.68
8b	(3-氯-4-氟-苯基)-(6-{4-[(2-吗啉-4-基-乙基氨基)-甲基]-苯基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺	224-226	481	0.3[d]	7.22
8c	N-{4-[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-N',N'-二乙基-乙烷-1,2-二胺	229-231	467	0.18[d]	7.41
8d	(3-氯-4-氟-苯基)-{6-[4-(异丙基氨基-甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺	282-284	410	0.72[d]	8.14

[a] 二氯甲烷/乙醇 95:5 + 1%浓氨水

[b] 二氯甲烷/乙醇 9:1 + 1%浓氨水

[c] 二氯甲烷/乙醇 9:1 + 2%浓氨水

[d] 二氯甲烷/乙醇 7:3 + 1%浓氨水

实施例 9: {6-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-((R)-1-苯基-乙基)-胺

将 10.8g (30mmol)的[6-(4-氯甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-((R)-1-苯基-乙基)-胺在450ml的DMF中的混合物用6.8ml (63 mmol)N-甲基哌嗪和20.7g (150mmol)无水碳酸钾处理，并将该混合物加热至65°C 1小时。将该反应混合物冷却并过滤除去无机盐(Hyflo Super Cel®; Fluka, Buchs, 瑞士)。减压蒸发DMF，残留物先用二氯甲烷/乙醇9:1，随后用二氯甲烷/乙醇9:1加1%浓氨水经快速层析纯化。自THF(20ml)和己烷(80 ml)结晶纯净部分得到目标化合物; m.p. 248-250°C; MS-ES$^+$: $(M+H)^+ = 427$。

步骤 9.1: 4-[4-((R)-1-苯基-乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯

甲酸乙酯

将 1.8g (6mmol)4-(4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)-苯甲酸乙酯(WO 97/02266)悬浮于 40ml 的 n-丁醇中，并用 1.5ml (12mmol)的(R)-苯乙胺处理。于搅拌下，将混合物加热至 145°C。3 小时后，得到澄清棕色溶液，并将其再用一份(R)-苯乙胺(0.75ml, 6mmol)处理。再搅拌 2 小时后，将反应混合物在冰浴上冷却，过滤目标化合物并用冷的 n-丁醇和乙醚处理； m.p. 288-290°C； MS-ES$^+$: $(M+H)^+$=387。

步骤 9.2: {4-[4-((R)-1-苯基-乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯基}-甲醇

于室温下，将 570mg (15mmol)氢化铝锂悬浮于 150ml 无水 THF 。加入 1.23g (3mmol)4-[4-((R)-1-苯基-乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯甲酸乙酯，并将该混合物加热至回流 1 小时。在冰浴上冷却该混合物并顺次用水(0.57ml)、15%氢氧化钠溶液(0.57ml)和水(1.71ml)处理。过滤除去固体铝复合物(Hyflo Super Cel®； Fluka, Buchs, 瑞士),经硫酸钠蒸发干燥滤液。将残留物悬浮于水，过滤并干燥得到目标化合物； m.p. > 300 °C; R_f (二氯甲烷/乙醇 9:1 加 1%浓氨水)=0.43； HPLC t_R = 8.71 min。

步骤 9.3: [6-(4-氯甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-((R)-1-苯基-乙基)-胺

将亚硫酰氯(25.7ml, 0.328mol)在 180ml 的甲苯中的溶液冷却至–10°C。在 1 小时内，将固体{4-[4-((R)-1-苯基-乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯基}-甲醇(11.3g, 0.0328mol)分 8 份加入。使温度缓慢升至 0°C，并将混合物搅拌 2 小时。过滤固体反应混合物并用甲苯和乙醚洗涤该固体。将粗品产物悬浮于水并用饱和的碳酸氢钠溶液处理至该混合物呈碱性。将混合物充分搅拌约 10 分钟并过滤。用水彻底洗涤该固体并减压干燥得到目标化合物； m.p. > 320 °C； R_f (二氯甲烷/乙醇 9:1) = 0.46; HPLC t_R = 10.63 min; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 363。

实施例 10 – 16g:

下列实施例采用与实施例 9 类似的方法由[6-(4-氯甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-((R)-1-苯基-乙基)-胺合成:

实施例号	名称	m.p. [°C]	MS-ES$^+$: $(M+H)^+$	TLC R_f	HPLC t_R [min]
10	[6-(4-二乙基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-((R)-1-苯基-乙基)-胺	246-248	400	0.5[a]	7.96
11	{6-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-((R)-1-苯基-乙基)-胺	245-247	441	0.38[a]	7.14
12	((R)-1-苯基-乙基)-[6-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺	254-256	398	0.5[a]	7.91
13	[6-(4-二甲基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-((R)-1-苯基-乙基)-胺	241-243	427	0.39[a]	6.35
14	((R)-1-苯基-乙基)-[6-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺	246-248	412	0.53[a]	8.1
15	[6-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-((R)-1-苯基-乙基)-胺	263-265	414	0.6[a]	7.5
16	{6-[4-(3,5-二甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-((R)-1-苯基-乙基)-胺	208-210	441	0.3[a]	7.16
16a	(6-{4-[(2-吗啉-4-基-乙基氨基)-甲基]-苯基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-((R)-1-苯基-乙基)-胺	222-224	457	0.46[b]	6.66
16b	((R)-1-苯基-乙基)-(6-{4-[(四氢-吡喃-4-基氨基)-甲基]-苯基}-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胺	253-255	428	0.42[c]	7.18
16c	N,N-二乙基-N'-{4-[4-((R)-1-苯基-乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-乙烷-1,2-二胺	145-150	443	0.55[b]	6.73

16d	{6-[4-(叔丁基氨基-甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-((R)-1-苯基-乙基)-胺	> 300	400	0.53[c]	7.68
16e	{6-[4-(异丙基氨基-甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-((R)-1-苯基-乙基)-胺	266-268	386	0.5[c]	7.66
16f	[6-(4-乙基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-((R)-1-苯基-乙基)-胺	236-238	372	0.33[c]	7.41
16g	[6-(4-甲基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-((R)-1-苯基-乙基)-胺	234-236	358	0.1[c]	7.27

[a] 二氯甲烷/乙醇 9:1 + 1%浓氨水

[b] 二氯甲烷/乙醇 7:3 + 2%浓氨水

[c] 二氯甲烷/乙醇 9:1 + 2%浓氨水

实施例 17: (4-苄氧基-苯基)-[6-(4-二甲基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺

将 220mg (0.5mmol)粗品(4-苄氧基-苯基)-[6-(4-氯甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺的 15ml 无水乙醇用 0.8ml (5mmol)的 33%的二甲基胺的乙醇溶液(Fluka, Buchs, 瑞士)处理，随后于回流下加热 1 小时。冷却得到的溶液并蒸发溶剂。残留物溶于二氯甲烷和乙醇(95:5)的混合物，用水洗涤，硫酸钠干燥，并蒸发溶剂。然后将该固体物质悬浮于乙醚，搅拌 5 分钟并过滤。将粗品物质用二氯甲烷/乙醇 9:1 加 1%浓氨水经快速层析纯化得到目标化合物； m.p. 272-274°C； MS-ES$^+$: $(M+H)^+ = 450$。

步骤 17.1 (4-苄氧基-苯基)-[6-(4-氯甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺

该物质用类似于步骤 1.1 至 1.3 的方法制备; m.p. > 300°C； HPLC t_R = 12.19 min； MS-ES$^+$: $(M+H)^+ = 441$。

实施例 18 – 24:

下列实施例采用与实施例 17 的类似方法由(4-苄氧基-苯基)-[6-(4-氯甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺合成:

实施例号	名称	m.p. [°C]	MS-ES$^+$: $(M+H)^+$	TLC R_f	HPLC t_R [min]
18	(4-苄氧基-苯基)-{6-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺	256-258	505	0.28[a]	8.37
19	(4-苄氧基-苯基)-[6-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺	256-258	490	0.5[b]	9.4
20	(4-苄氧基-苯基)-[6-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺	272-274	492	0.25[b]	9.03
21	(4-苄氧基-苯基)-[6-(4-二乙基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺	271-273	478	0.15[a]	9.30
22	(4-苄氧基-苯基)-{6-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺	256-258	519	0.6[b]	8.37
23	(4-苄氧基-苯基)-[6-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺	265-267	476	0.44[b]	9.23
24	(4-苄氧基-苯基)-{6-[4-(3,5-二甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺	269-271	519	0.3[b]	8.32

[a] 二氯甲烷/乙醇 95:5 + 1%浓氨水

[b] 二氯甲烷/乙醇 9:1 + 1%浓氨水

实施例 25: [6-(3-二甲基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-((R)-1-苯基-乙基)-胺

将 240mg (0.5mmol)粗品[6-(3-氯甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-((R)-1-苯基-乙基)-胺的 15ml 乙醇混合物用 0.8ml (5mmol)33%的二甲基胺的乙醇溶液(Fluka, Buchs, 瑞士)处理，并于回流下加热 1 小时。冷却澄清的溶液并蒸发溶剂。将残留物用二氯甲烷/乙醇 95:5 和二氯甲烷/乙醇

9:1 加 1%浓氨水快速层析纯化得到目标化合物; m.p. 108-110°C; MS-ES$^+$: $(M+H)^+ = 372$。

步骤 25.1: {3-[4-((R)-1-苯基-乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯基}-甲醇

该物质采用步骤 9.1 至 9.2 的类似方法制备; m.p. 217-219°C; MS-ES$^+$: $(M+H)^+ = 345$。

步骤 25.2: [6-(3-氯甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-((R)-1-苯基-乙基)-胺

于 0°C, 将 688mg (2mmol){3-[4-((R)-1-苯基-乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯基}-甲醇和 578mg (2.2mmol)三苯膦的 60ml 二氯甲烷的混合物用 293mg (2.2mmol)N-氯琥珀酰亚胺处理。于 0°C, 搅拌 1 小时后, 所有物质均溶于溶液。蒸发溶剂, 将目标化合物用二氯甲烷/乙醇 95:5 经快速层析纯化(目标化合物中含有少量的三苯膦氧化物);

R_f (二氯甲烷/乙醇 95:5) = 0.35; MS-ES$^+$: $(M+H)^+ = 363$。

实施例 26 – 32:

下列实施例采用与实施例 25 的类似方法由[6-(3-氯甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-((R)-1-苯基-乙基)-胺合成:

实施例号	名称	m.p. [°C]	MS-ES$^+$: $(M+H)^+$	TLC R_f	HPLC t_R [min]
26	[6-(3-二乙基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-((R)-1-苯基-乙基)-胺	110-113	400	0.6[a]	8.15
27	{6-[3-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-((R)-1-苯基-乙基)-胺	128-130	441	0.34[b]	7.3
28	((R)-1-苯基-乙基)-[6-(3-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺	90-92	398	0.50[b]	7.97
29	{6-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-((R)-1-苯基-乙基)-胺	112-115	427	0.27[b]	7.25

30	((R)-1-苯基-乙基)-[6-(3-哌啶-1-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺	108-110	412	0.6[b]	8.19
31	[6-(3-吗啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-((R)-1-苯基-乙基)-胺	242-243	414	0.28[a]	7.8
32	{6-[3-(3,5-二甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-((R)-1-苯基-乙基)-胺	128-130	441	0.3[b]	7.18

[a] 二氯甲烷/乙醇 95:5 + 1%浓氨水

[b] 二氯甲烷/乙醇 9:1 + 1%浓氨水

实施例 33: (3-氯-4-氟-苯基)-[6-(3-二甲基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺

目标化合物采用与实施例1类似的方法由(3-氯-4-氟-苯基)-[6-(3-氯甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺合成; m.p. 218-220°C; MS-ES$^+$: $(M+H)^+ = 396$。

步骤 33.1: (3-氯-4-氟-苯基)-[6-(3-氯甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺

目标化合物采用步骤 1.1 至 1.3 类似的方法制备; R_f (二氯甲烷/乙醇 95:5 加 1%浓氨水) = 0.45; MS-ES$^+$: $(M+H)^+ = 387$。

实施例 34 – 39:

下列实施例采用与实施例 33 的类似方法由(3-氯-4-氟-苯基)-[6-(3-氯甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺合成:

实施例号	名称	m.p. [°C]	MS-ES$^+$: $(M+H)^+$	TLC R_f	HPLC t_R [min]
34	(3-氯-4-氟-苯基)-[6-(3-二乙基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺	210-212	424	0.32[a]	8.76
35	(3-氯-4-氟-苯基)-{6-[3-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺	238-240	465	0.4[b]	7.7

36	(3-氯-4-氟-苯基)-[6-(3-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺	238-240	422	0.45[b]	8.44
37	(3-氯-4-氟-苯基)-{6-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺	221-223	451	0.33[b]	7.6
38	(3-氯-4-氟-苯基)-[6-(3-哌啶-1-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺	233-235	436	0.45[b]	8.75
39	(3-氯-4-氟-苯基)-[6-(3-吗啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺	290-292	438	0.21[a]	8.15

[a] 二氯甲烷/乙醇 95:5 + 1%浓氨水

[b] 二氯甲烷/乙醇 9:1 + 1%浓氨水

实施例 40: N-{4-[4-((R)-1-苯基-乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-2-哌啶-1-基-乙酰胺

将 80mg (0.19mmol)的 2-氯-N-{4-[4-((R)-1-苯基-乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-乙酰胺的 1.5ml n-丁醇的混合物用 47μl (0.48mmol)哌啶处理，然后加热至 100°C 2 小时。冷却澄清溶液并蒸发溶剂。将残留物用增加浓度的甲醇的乙酸乙酯/甲醇（开始于 100:2.5，结束于 10:1）混合物快速层析纯化。得到为无色粉末的目标化合物；m.p. 194-196°C；$MS\text{-}ES^+$: $(M+H)^+ = 469$。

步骤 40.1: 2-氨基-5-(4-氰基-苯基)-1H-吡咯-3-甲酸乙酯

于 0-5°C，将 42.53g (0.255mol)的亚氨基氨基甲酰基(carbamimidoyl)-乙酸乙酯盐酸盐的 70ml 无水乙醇混合物用 95.3ml 的 21%乙氧化钠在乙醇中的溶液(0.255mol)处理，并于 0 至 5°C 搅拌 5 分钟。然后于 0-5°C，20 分钟内，分份加入 4-溴乙酰基-苄腈(28.6 g, 0.128 mol)。并于此温度下继续搅拌 5 分钟，随后除去冰浴，于室温下，将黄色悬浮液搅拌过夜。滤出固体，用乙醇和乙醚洗涤，并再悬浮于 450ml 乙腈。于回流下，将该混合物加热 5 分钟，并趁热过滤，然后在冰浴上冷却。抽吸收集目标化合物并干燥。快速层析(二氯甲烷/乙酸乙酯混合物)母液又得到目标化合物，为黄色

固体； m.p. 228-229°C； MS-ES$^+$: $(M+H)^+ = 254$。

步骤 40.2: 4-(4-羟基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)-苄腈

于 150°C，将 36.6g (0.143mol)2-氨基-5-(4-氰基-苯基)-1H-吡咯-3-甲酸乙酯、140ml DMF、305 ml 甲酰胺和 14.6ml 85%甲酸的混合物加热 16 小时。得到的黄色悬浮液冷却至 10°C 并过滤。用甲醇(120ml)和乙醚(150ml)洗涤并干燥。得到的目标化合物为淡黄色晶体； m.p. > 410°C； MS-ES$^+$: $(M+H)^+ = 254$。

步骤 40.3: 4-(4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)-苄腈

将 4-(4-羟基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)-苄腈(2.36g, 0.01mol)悬浮于 40ml 乙腈和 4.99ml (0.02mol)4N 盐酸的二噁烷溶液中。加入 3.66ml (0.04mol)三氯氧化磷后，将该混合物于回流下加热 3 天。滤出固体并蒸发母液。于 60°C，将残留物和固体溶于 30ml 的 DMF，加入 25ml 浓碳酸氢钠溶液和 25ml 水，冷却得到的悬浮液，过滤并用水洗涤固体。于 100°C，将目标化合物减压干燥 6 小时； m.p. 296-297 °C； HPLC $t_R = 11.59$ min。

步骤 40.4: 4-[4-((R)-1-苯基-乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄腈

于回流下，将 1.27g (5mmol) 4-(4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)-苄腈、1.4ml (10mol)三乙胺和 0.955ml (7.5mmol)R(+)-1-苯基-乙基胺的 25ml 二噁烷混合物加热 24 小时。加入第二份 R(+)-1-苯基-乙基胺(0.32ml, 2.5mmol)并继续加热 24h。加入第三份 R(+)-1-苯基-乙基胺 (0.32ml, 2.5mmol) 后，再用 24 小时将反应混合物冷却至 10°C，并将目标化合物滤出并用二噁烷洗涤。浓缩溶液后，自母液中又得到产物； m.p. 333-336 °C； MS-ES$^+$: $(M+H)^+ = 340$。

步骤 40.5: [6-(4-氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-((R)-1-苯基-乙基)-胺

在大气压下，经阮内镍(0.1g)催化将 0.206g (0.6mmol)4-[4-((R)-1-苯基-乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄腈在 5%氨的甲醇(20ml)和 THF(4ml)的混合物中氢化 6 小时，随后过滤并蒸发溶剂得到目标化合物； m.p. 253-256°C； MS-ES$^+$: $(M+H)^+ = 344$。

步骤 40.6: 2-氯-N-{4-[4-((R)-1-苯基-乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-乙酰胺

于室温下，将 0.21g (0.6mmol)[6-(4-氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-((R)-1-苯基-乙基)-胺和 94μl(0.67mmol)三乙胺在 5ml 无水 THF 中的混合物通过滴加氯代乙酰氯(51μl, 0.64mmol)的 0.5ml 无水 THF 溶液进行处理。搅拌 30 分钟后，过滤除去少量不溶物并蒸发滤液。将残留物用乙酸乙酯/甲醇 100:2 至 100:4 作为洗脱剂快速层析纯化。得到为淡棕色固体的目标化合物; HPLC t_R = 9.36min; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 420。

实施例 41 – 45:

下列实施例采用与实施例 40 类似的方法由 2-氯-N-{4-[4-((R)-1-苯基-乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-乙酰胺合成:

实施例号	名称	m.p. [°C]	MS-ES$^+$: $(M+H)^+$	TLC R_f	HPLC t_R [min]
41	N-{4-[4-((R)-1-苯基-乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-2-吡咯烷-1-基-乙酰胺	196-198	455	0.25[a]	7.92
42	2-吗啉-4-基-N-{4-[4-((R)-1-苯基-乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-乙酰胺	199-202	471	0.28[a]	7.78
43	2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-N-{4-[4-((R)-1-苯基-乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-乙酰胺	150-152	484	0.29[b]	7.45
44	2-二甲基氨基-N-{4-[4-((R)-1-苯基-乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-乙酰胺	263-266	429	0.21[a]	7.64
45	2-(4-乙基-哌嗪-1-基)-N-{4-[4-((R)-1-苯基-乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	121-124	498	0.26[b]	7.66

	-6-基]-苄基}-乙酰胺				

[a] 二氯甲烷/甲醇 9:1

[b] 二氯甲烷/甲醇/浓氨水 90:10:1

实施例 46: N-{4-[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-2-二甲基氨基-乙酰胺

将 2-氯-N-{4-[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-乙酰胺(100mg, 0.225mmol)在 2ml 的 n-丁醇和 0.12ml (0.67mmol) 5.6N 二甲胺的乙醇(Fluka, Buchs, 瑞士)搅拌并加热至 100°C 6 小时。冷却混合物，过滤并将固体再悬浮于 3ml 的热乙醇中。冷却后，过滤收集目标化合物，用乙醇洗涤并干燥; m.p. 278-282; R_f (乙酸乙酯/甲醇 8:2) = 0.14; HPLC t_R = 8.04 min; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 453。

步骤 46.1: 2-氯-N-{4-[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-乙酰胺

该化合物采用与制备 2-氯-N-{4-[4-((R)-1-苯基-乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-乙酰胺(步骤 40.4 至 40.6)类似的方法合成; m.p. 320-325° C; R_f (二氯甲烷/甲醇/浓氨水 90:10:1) = 0.39; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 444。

实施例 47 – 50:

下列实施例采用与实施例 46 类似的方法由 2-氯-N-{4-[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-乙酰胺合成:

实施例号	名称	m.p. [°C]	MS-ES$^+$: $(M+H)^+$	TLC R_f	HPLC t_R [min]
47	N-{4-[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-2-(4-乙基-哌嗪-1-基)-乙酰胺	245-247	522	0.53[a]	8.04
48	N-{4-[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-2-吗啉-4-基-乙酰胺	272-275	495	0.48[b]	8.19
49	N-{4-[4-(3-氯-4-氟-苯基氨	229-232	495	0.48[a]	8.52

	基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-2-哌啶-1-基-乙酰胺				
50	N-{4-[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙酰胺	246-249	508	0.61[a]	7.93

[a] 二氯甲烷/甲醇/浓氨水 40:10:1

[b] 乙酸乙酯/甲醇 8:2

实施例 51: N-{4-[4-(4-苄氧基-苯基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-2-二甲基氨基-乙酰胺

将 N-{4-[4-(4-苄氧基-苯基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-2-氯-乙酰胺(0.2g, 0.4mmol)在 3ml 的 n-丁醇和 0.215ml (1.2mmol)5.6N 二甲胺的乙醇(Fluka, Buchs, 瑞士)搅拌并加热至 100°C 6 小时。加入另一份二甲胺溶液(0.3ml, 1.68 mmol)后，将该混合物再加热 6 小时。然后将该混合物冷却、过滤并将固体再悬浮于 3ml 温热的二氯甲烷/甲醇 2:1 中。冷却后，过滤收集目标化合物，并进一步用二氯甲烷/甲醇 100:2.5 至 10:1 梯度洗脱经快速层析纯化； m.p. 233-235； MS-ES$^+$: $(M+H)^+ = 507$。

步骤 51.1: N-{4-[4-(4-苄氧基-苯基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-2-氯-乙酰胺

该化合物采用与制备 2-氯-N-{4-[4-((R)-1-苯基-乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-乙酰胺(步骤 40.4 至 40.6)的类似方法合成； R_f (二氯甲烷/甲醇/浓氨水 90:10:1) = 0.40； MS-ES$^+$: $(M+H)^+ = 498$。

实施例 52 –53:

下列实施例采用与实施例 51 的类似方法由 N-{4-[4-(4-苄氧基-苯基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-2-氯-乙酰胺合成:

实施例号	名称	m.p. [°C]	MS-ES$^+$: $(M+H)^+$	TLC R_f	HPLC t_R [min]
52	N-{4-[4-(4-苄氧基-苯基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙酰胺	232-234	562	0.18[a]	8.69

53	N-{4-[4-(4-苄氧基-苯基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-2-哌啶-1-基-乙酰胺	246-248	547	0.42[b]	9.31

[a] 二氯甲烷/甲醇/浓氨水 90:10:1

[b] 二氯甲烷 /甲醇 85:15

实施例 54: N-{4-[4-((R)-1-苯基-乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-3-哌啶-1-基-丙酰胺

于室温下，在氮气中，5 分钟内，将 0.0865g (0.55mmol) 3-哌啶-1-基-丙酸和 0.117ml (0.68 mmol) N,N-二异丙基乙基胺在 DMF (5ml)中的混合物用 0.163g (0.55mmol) O-(1,2-二氢-2-氧-1-吡啶基)-N,N,N',N'-四甲基脲-四氟硼酸盐(TPTU, Fluka, Buchs, 瑞士)在 2mlDMF 中的溶液处理。搅拌 5 分钟后，于室温下，将得到的溶液缓慢加入(1.5h) 0.172g (0.5mmol) [6-(4-氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-((R)-1-苯基-乙基)-胺(步骤 40.5)在 3ml DMF 的溶液中。将 DMF 减压蒸发后，将该反应混合物存放过夜。将残留物先用二氯甲烷/甲醇 100:2.5 至 10:1 然后用二氯甲烷/甲醇/浓氨水 90:10:0.5 至 40:10:1 的混合物快速层析纯化。得到目标化合物，为淡黄色固体； m.p. 140 °C； MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 483。

得到该反应的另一产物 N-{4-[4-((R)-1-苯基-乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-丙烯酰胺； m.p. 249-250°C； MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 398。

实施例 55 – 57:

下列实施例采用与实施例 54 类似的方法由[6-(4-氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-((R)-1-苯基-乙基)-胺(步骤 40.5)制备:

实施例号	名称	m.p. [°C]	MS-ES$^+$: $(M+H)^+$	TLC R_f	HPLC t_R [min]
55	3-二乙基氨基-N-{4-[4-((R)-1-苯基-乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-丙酰胺	175-177	471	0.19[a]	8.11
56	4-二甲基氨基-N-{4-[4-((R)-1-苯基-乙基氨基)-7H-吡咯并	195-203	457	0.04[a]	7.76

	[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-丁酰胺				
57	吡啶-2-甲酸 4-[4-((R)-1-苯基-乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基酰胺	221-223	449	0.51[a]	10.16

[a] 二氯甲烷/甲醇/浓氨水 90:10:1

实施例 58: N-{4-[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-3-二乙基氨基-丙酰胺

该目标化合物采用与实施例 54 类似的方法由[6-(4-氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-(3-氯-4-氟-苯基)-胺制备。在该实施例中，羧酸的活化采用(苯并三唑-1-基氧基)-三-(二甲基氨基)-膦-六氟磷酸盐(BOP, Fluka, Buchs, 瑞士)和 N-甲基吗啉进行; m.p. 229-232; HPLC t_R = 8.52 min; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 495。

步骤 58.1: [6-(4-氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-(3-氯-4-氟-苯基)-胺

该目标化合物采用与步骤 40.4 至 40.5 的类似方法合成; m.p. 350-351; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 368。

实施例 59 – 61:

下列实施例采用与实施例 58 的类似方法由[6-(4-氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-(3-氯-4-氟-苯基)-胺(步骤 58.1)合成:

实施例号	名称	m.p. [°C]	MS-ES$^+$: $(M+H)^+$	TLC R_f	HPLC t_R [min]
59	吡啶-2-甲酸 4-[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基酰胺	340-342	473	-	10.62
60	N-{4-[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-4-二甲基氨基-丁酰胺	272-273	481	0.31[a]	8.15
61	N-{4-[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-	230-235	507	0.76[a]	8.66

	基]-苄基}-3-哌啶-1-基-丙酰胺				

[a] 二氯甲烷/甲醇/浓氨水 40:10:1

实施例 62: 2-二甲基氨基-N-{3-[4-((R)-1-苯基-乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-乙酰胺

将 210mg (0.5mmol)2-氯-N-{3-[4-((R)-1-苯基-乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-乙酰胺在 3ml 无水二噁烷中的溶液用 268µl (1.5mmol)的 5.6 N 二甲胺的乙醇(Fluka, Buchs, 瑞士)溶液处理，并加热至 100°C 6 小时。冷却澄清的黄色溶液并蒸发溶剂。残留物经快速层析纯化，洗脱剂：甲醇浓度逐渐增加的二氯甲烷/甲醇混合物（开始 100:2.5，结束 100:5），然后转化为二氯甲烷/甲醇/浓氨水（开始 100:5:0.25，结束 100:10:0.5）。得到目标化合物，为无色泡沫；R_f (二氯甲烷/甲醇/浓氨水 90:10:1) = 0.41；MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 429。

步骤 62.1: 2-氯-N-{3-[4-((R)-1-苯基-乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-乙酰胺

该目标化合物采用与步骤 40.1 至 40.6 的类似方法合成；m.p. 300-310 (分解)；R_f (二氯甲烷/甲醇/浓氨水 90:10:1) = 0.54；MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 420。

实施例 63: 2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-N-{3-[4-((R)-1-苯基-乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-乙酰胺

采用与实施例 62 的类似方法，得到目标化合物，为棕色树脂；R_f (二氯甲烷/甲醇/浓氨水 90:10:1) = 0.20; HPLC t_R = 7.77 min; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 484。

实施例 64: N-{3-[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-2-二甲基氨基-乙酰胺

将 2-氯-N-{3-[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-乙酰胺(120mg, 0.222mmol)的 2ml 二噁烷和 0.145ml (0.81mmol) 5.6 N 二甲胺的乙醇(Fluka, Buchs, 瑞士)搅拌并加热至 100°C 4.5 小时。冷却该混合物并蒸发溶剂。将残留物与 THF(5ml)、二氯甲烷(3ml)、甲醇(2ml)和饱和的碳酸氢钠(2ml)一起摇晃。分离两澄清层，有机层用 1g 硅胶处理。

蒸发含有硅胶的溶液，将固体置于含有 33g 硅胶的快速层析柱顶部。将该柱洗脱，洗脱剂：二氯甲烷/甲醇混合物，其中甲醇浓度逐渐增加（开始 100:2.5，结束 100:5），然后转化为二氯甲烷/甲醇/浓氨水（开始 100:5:0.25，结束 100:10:0.5）。得到目标化合物，为无色晶体；m.p. 272-273°C; MS-ES$^+$: $(M+H)^+ = 453$。

步骤 64.1: 2-氯-N-{3-[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-乙酰胺

该目标化合物采用与步骤 40.1 至 40.6 的类似方法合成；R_f (二氯甲烷/甲醇/浓氨水 90:10:1) = 0.47; HPLC t_R = 9.98 min; MS-ES$^+$: $(M+H)^+ = 444$。

实施例 65 – 66:

下列实施例采用与实施例 64 的类似方法由 2-氯-N-{3-[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-乙酰胺(步骤 64.1)合成:

实施例号	名称	m.p. [°C]	MS-ES$^-$: $(M+H)^+$	TLC[a] R_f	HPLC t_R [min]
65	N-{3-[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-乙酰胺	214-214	508	0.21	8.08
66	N-{3-[4-(3-氯-4-氟-苯基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-2-哌啶-1-基-乙酰胺	252-254	493	0.53	8.65

[a] 二氯甲烷/甲醇/浓氨水 90:10:1

实施例 67 – 78:

下列实施例采用与实施例 1 的类似方法合成。然而，需要采用改良的方案制备中间体：于室温下，通过用二异丁基-氢化铝在 1:1 的二氯甲烷和二噁烷中的混合物还原制备 4-羟基甲基衍生物(实施例 67-72 和 76-78)取代了用氢化铝锂的 THF 溶液还原乙基-酯(如步骤 1.2 所述)。为制备实施例 73-75 的中间体，于室温下，采用二异丁基-氢化铝的 THF 溶液还原 4-(4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)-苯甲酸乙酯，得到[4-(4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]

嘧啶-6-基)-苯基]-甲醇(参见步骤 108.3)。如步骤 1.1 所述， 用 2-甲氧基-5-氨基-苯酚取代了氯，得到 5-[6-(4-羟基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲氧基-苯酚。

实施例号	名称	m.p. [°C]	MS-ES$^+$: $(M+H)^+$	TLC R_f	HPLC[a] t_R [min]
67	2-甲基-5-{6-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基}-苯酚	256-258	429	0.14[b]	6.8
68	5-[6-(3-二甲基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-苯酚	258-260	374	0.21[b]	7.2
69	2-甲氧基-5-{6-[3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基}-苯酚	251-252	445	0.16[b]	6.1
70	5-[6-(3-二甲基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲氧基-苯酚	250-251	390	0.17[b]	6.8
71	5-[6-(4-二甲基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲基-苯酚		374	0.31[b]	7.2
72	2-甲基-5-{6-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基}-苯酚	>300	429		6.9
73	5-[6-(4-二甲基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基]-2-甲氧基-苯酚				
74	2-甲氧基-5-{6-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基}-苯酚		445	0.19[d]	6.3
75	2-甲氧基-5-[6-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基]-苯酚				
76	[(R)-1-(4-氟-苯基)-乙基]-[6-(4-二甲基氨基甲基-苯基)-7H-吡	273-274	406	0.32[b]	9.1

	咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺				
77	[(R)-1-(4-氯-苯基)-乙基]-{6-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺	232-233	461	0.31[b]	8.6
78	[(R)-1-(4-氯-苯基)-乙基]-[6-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺		448	0.16[c]	9.2

[a] HPLC:

柱: (250x4.6mm)装有反向层析物质 C18-Nucleosil(5μm 平均尺寸，填充有用十八基硅烷共价衍生的硅胶, Macherey & Nagel, Düren, 德国)。于 215 nm 处进行 UV 吸收检测。保留时间(t_R)以分钟表示。流速: 1 ml/min。

梯度: 20% → 100% a)在 b)中的溶液 13min+5min 100% a)。a):乙腈+0.05%TFA; b):水+ 0.05%TFA。

[b] 二氯甲烷/乙醇 4:1 + 数滴浓氨水

[c] EtOAc/乙醇 9:1

[d] THF/甲醇 9:1 + 数滴浓氨水

实施例 79: (3-氯-苯基)-[6-(4-二甲基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺盐酸盐

在氮气下，将氢化铝锂(72mg, 1.9mmol)悬浮于无水 THF(12ml)中。加入固体 4-[4-(3-氯-苯基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺(描述于 WO 97/02266, 140mg, 0.37mmol)并将该混合物加热至 60°C 1 小时。于 0°C，顺次加入水(0.072ml)、15%氢氧化钠(0.072ml)和水(0.21ml)水解该反应混合物。过滤除去沉淀，在旋转式蒸发仪上浓缩滤液。将黄色晶体残留物悬浮于甲醇，过滤，悬浮于甲苯，过滤，再悬浮于甲醇并过滤得到游离碱目标化合物[R_f (二氯甲烷/甲醇 9:1 加 1 滴浓氨水) = 0.36]。将其悬浮于甲醇(2ml)，并用 1N 盐酸(0.2ml)处理。充分搅拌该悬浮液并过滤。将晶体在甲醇/水 9:1 中研磨，并再次过滤得到目标化合物; m.p. 280-283°C; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 378。

实施例 80 – 81:

下列实施例采用与实施例 79 类似的方法自相应的酰胺(WO 97/02266)合成:

实施例号	名称	m.p. [°C]	MS-ES$^+$: $(M+H)^+$	TLC[a] R_f	HPLC t_R [min]
80	(3-氯-苯基)-{6-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺二盐酸盐	227-229	433	0.35	6.74
81	(3-氯-苯基)-[6-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺盐酸盐	278-280	420	0.49	7.25

[a] 游离碱，采用二氯甲烷/甲醇 9:1 加 1 滴浓氨水

实施例 82: 2-((2-羟基-乙基)-{4-[4-((R)-1-苯基-乙基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-氨基)-乙醇

将[6-(4-氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-((R)-1-苯基-乙基)-胺(步骤 40.5, 0.5g, 1.46mmol)溶于 THF(7.5ml)和水(0.75ml)并冷却至 –10°C。然后，向该溶液中通入环氧乙烷约 40 分钟(环氧乙烷吸收量约 5 至 6g)。密封烧瓶，并于 0°C，将混合物搅拌 30 分钟，随后于 50°C 搅拌 16 小时。冷却澄清的黄色溶液，蒸发溶剂。残留物经 34g 硅胶快速层析纯化。将该柱洗脱，洗脱剂：甲醇浓度逐渐增加（开始 100:1.25，结束 100:2.5）的二氯甲烷/甲醇混合物，然后转化为二氯甲烷/甲醇/浓氨水（开始 100:2.5:0.125，结束 100:10:0.5）。合并含有目标化合物的部分并在旋转式蒸发仪上浓缩。残留物溶于少量的二氯甲烷，并过滤收集得到的固体; m.p. 194-197°C; R_f (二氯甲烷/甲醇/浓氨水 90:10:1) = 0.21; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 432。

实施例 83: (3-氯-苄基)-{6-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺

将(3-氯-苄基)-[6-(4-氯甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺(150mg, 0.35mmol)悬浮于 5ml 二噁烷，并用 N-乙基-哌嗪处理。将该混合

物加热至 90°C 7 小时。蒸发溶剂并将残留物经 34g 硅胶快速层析纯化。将该柱洗脱，洗脱剂：甲醇浓度逐渐增加（开始 100:1.25，结束 100:5）的二氯甲烷/甲醇混合物，然后转化为二氯甲烷/甲醇/浓氨水（开始 100:5:0.25，结束 100:10:0.5）。合并含有目标化合物的部分并在旋转式蒸发仪上浓缩得到目标化合物；m.p. 241-243°C； MS-ES$^+$: $(M+H)^+ = 461$。

步骤 83.1: 4-[4-(3-氯-苄基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯甲酸乙酯

该化合物采用与实施例 1 步骤 1.1 的类似方法由 4-(4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)-苯甲酸乙酯(WO 97/02266)和 3-氯-苄基胺合成；m.p. 305-306°C； MS-ES$^+$: $(M+H)^+ = 407$。

步骤 83.2: {4-[4-(3-氯-苄基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯基}-甲醇

于室温下，将 2.236g (0.059mol)氢化铝锂悬浮于 600ml 无水 THF。用 5 分钟，分份加入 4-[4-(3-氯-苄基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯甲酸乙酯(4.8g, 0.0118mol)，得到的混合物加热至 60°C 1 小时。将该混合物在冰浴上冷却至约 10°C，并顺次用 THF/水 1:1(2.24ml)、15%氢氧化钠溶液(4.48ml)和水(6.72ml)处理。过滤除去固体铝复合物(Hyflo Super Cel®; Fluka, Buchs, 瑞士)，并用 THF 彻底洗涤。浓缩滤液至约 50ml，用水/乙醇 9:1(50ml)处理得到的悬浮液。搅拌 10 分钟后，过滤收集晶体并减压干燥得到目标化合物； m.p. 296-298°C； MS-ES$^+$: $(M+H)^+ = 365$。

步骤 83.3: (3-氯-苄基)-[6-(4-氯甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺

将 0.79ml (10mmol)亚硫酰氯在 5.5ml 甲苯中的溶液冷却至–10°C。加入固体{4-[4-(3-氯-苄基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯基}-甲醇，并于 0°C 搅拌该悬浮液 2 小时，并于室温下搅拌 17 小时。滤出固体，用甲苯洗涤并悬浮于水(3ml)。将该混合物用饱和的碳酸氢钠溶液(3ml)处理并搅拌 10 分钟。过滤收集晶体，用水、少量乙醇和乙醚洗涤，干燥得到目标化合物; m.p. 分解 ~300°C; R_f (二氯甲烷/甲醇/浓氨水 90:10:1) = 0.61; MS-ES$^+$: $(M+H)^+ = 383$。

实施例 84 – 107j:

下列实施例采用与实施例 83 的类似方法合成:

实施例号	名称	m.p. [°C]	MS-ES$^+$: $(M+H)^+$	TLC R_f	HPLC t_R [min]
84	(3-氟-苄基)-[6-(4-二甲基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺	219-222	393	-	7.46
85	(3-氟-苄基)-[6-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺	234-235	432	0.44[a]	7.95
86	(3-氟-苄基)-[6-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺	253-254.5	434	-	7.55
87	(3-氟-苄基)-[6-(4-二乙基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺	231-233	420	0.35[a]	7.86
88	(3-氟-苄基)-[6-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺	222-225	418	0.32[a]	7.77
89	(3-氟-苄基)-{6-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺	235-237	447	0.34[a]	6.99
90	(2-氟-苄基)-[6-(4-二甲基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺	256-258	392	0.30[a]	7.65
91	(2-氟-苄基)-{6-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺	255-256	461	0.23[a]	7.37
92	(2-氟-苄基)-[6-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺	262-264	432	0.54[a]	7.77
93	(2-氟-苄基)-[6-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺	276-279	434	0.42	7.39
94	(2-氟-苄基)-{6-[4-(4-甲基-哌嗪	267-269	447	0.37[a]	6.80

	-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺				
95	(2-氟-苄基)-[6-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺	264-265	418	0.33[a]	7.59
96	(2-氟-苄基)-[6-(4-二乙基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺	257-258	420	0.42[a]	7.69
97	(2,5-二氟-苄基)-{6-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺	249-251	495	0.30[a]	7.44
98	(2,5-二氟-苄基)-[6-(4-二甲基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺	254-257	426	0.30[a]	7.91
99	(2,5-二氟-苄基)-[6-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺	272-274	468	0.42[b]	7.97
100	(2,5-二氟-苄基)-[6-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺	258-260	466	-	8.44
101	(2,5-二氟-苄基)-[6-(4-二乙基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺	255-257	454	0.50[c]	8.26
102	(2,5-二氟-苄基)-{6-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺	244-246	481	0.37[c]	7.43
103	(2,5-二氟-苄基)-[6-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺	266-268	452	0.48[a]	8.20
104	[6-(4-二甲基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-(3-甲氧基-苄基)-胺	227-229	388	0.40[d]	6.91
105	[6-(4-二乙基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-(3-甲氧基-苄基)-胺	230-232	416	0.57[d]	7.36

106	(3-甲氧基-苄基)-[6-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺	220-222	414	0.50[d]	7.29
107	(3-甲氧基-苄基)-[6-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺	227-229	428	0.30[e]	7.48
107a	(3-甲氧基-苄基)-[6-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺	263-265	430	0.42[f]	7.02
107b	(3-甲氧基-苄基)-{6-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺	225-227	443	0.12[f]	6.43
107c	{6-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-(3-甲氧基-苄基)-胺	231-233	457	0.45[f]	6.66
107d	(3-甲基-苄基)-[6-(4-哌啶-1-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺	246-248	412	0.46[f]	7.88
107e	(3-甲基-苄基)-[6-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺	259-261	414	0.37[f]	7.74
107f	[6-(4-二甲基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-(3-甲基-苄基)-胺	230-232	372	0.58[d]	7.23
107g	[6-(4-二乙基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-(3-甲基-苄基)-胺	241-243	400	0.6[d]	7.71
107h	(3-甲基-苄基)-[6-(4-吡咯烷-1-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺	241-243	398	0.5[d]	7.63
107i	(3-甲基-苄基)-{6-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺	244-246	427	0.5[d]	6.87
107j	{6-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-	250-252	441	0.4[d]	6.9

	基}-(3-甲基-苄基)-胺				

[a] 二氯甲烷/甲醇/浓氨水 90:10:1

[b] 二氯甲烷/乙醇/浓氨水 92:8:1

[c] 二氯甲烷/乙醇/浓氨水 93:7:1

[d] 二氯甲烷/乙醇/浓氨水 90:10:1

[e] 二氯甲烷/甲醇 80:20

[f] 二氯甲烷/甲醇 80:20

实施例 108: 苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-{6-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺

在氮气氛下，于 65°C，将 200mg (0.53mmol)苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-[6-(4-氯甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺、0.59ml (5.3mmol) 1-甲基-哌嗪和少量 NaI 的 15ml 乙醇的混合物搅拌 4 小时，并于 80°C 搅拌 2 小时。减压浓缩橙色溶液，将残留物用乙酸乙酯和 $NaHCO_3$ 溶液溶解。分离水层并用乙酸乙酯萃取两次。用水和盐水洗涤有机层，干燥($MgSO_4$)并部分浓缩。然后可滤出晶体目标化合物; MS-ES$^+$: $(M+H)^+ = 443$; HPLC (条件见实施例 67 – 78) $t_R = 7.1$ min。

步骤 108.1: [4-(4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)-苯基]-甲醇

于 10°C，N_2-气氛下，向 30.0g (100mmol) 4-(4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)-苯甲酸乙酯(WO 97/02266)在 450ml 无水 THF 的悬浮液中，滴加入 500ml 二异丁基-氢化铝(1M 在 THF 中)。将得到的澄清溶液搅拌 1 小时，并用 2.1l 的无水 THF 稀释。随后加入 98ml 的乙酸乙酯，15 分钟后加入 45ml 水，1 小时后加入 22.5ml 的 4 N 氢氧化钠。搅拌 1 小时，加入 200g Na_2SO_4 并继续搅拌 1 小时。将该混合物经硅胶土过滤(Fluka, Buchs, 瑞士)，残留物用 THF 洗涤并丢弃。浓缩滤液至体积≈0.1l，加入 0.3l 的二氯甲烷并过滤得到目标化合物; $C_{13}H_{10}ClN_3O$ 分析: 计算值 C 60.13%、H 3.88%、N 16.18%、Cl 13.65%; 实测值 C 60.23%、H 4.03%、N 16.51%、Cl 13.28%。

步骤 108.2: {4-[4-(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯基}-甲醇

于 115°C，N_2-气氛下，将 1.5g (5.8mmol) [4-(4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧

啶-6-基)-苯基]-甲醇和 1.58g (11.5mmol) 3,4-亚甲二氧基-苯胺的 30ml n-丁醇的混合物搅拌 16 小时。冷却至室温后，滤出目标化合物并用 n-丁醇洗涤; MS-ES$^+$: $(M+H)^+ = 361$; HPLC (条件见实施例 67 – 78) $t_R = 8.7$ min。

步骤 108.3: 苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-[6-(4-氯甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺

在 N_2-气氛下，向 1.83g {4-[4-(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯基}-甲醇的 56ml 的二噁烷/乙腈 1:1 的悬浮液中加入 3.1ml 亚硫酰氯。搅拌 16 小时后，用乙酸乙酯和 $NaHCO_3$ 溶液稀释悬浮液。分离水层并用乙酸乙酯提取两次。有机层用水和盐水洗涤，干燥 ($MgSO_4$)并浓缩得到目标化合物; MS-ES$^+$: $(M+H)^+ = 379$; HPLC (条件见实施例 67 – 78) $t_R = 11.4$ min。

实施例 108a - 114:

下列实施例采用与实施例 108 类似的方法合成:

实施例号	名称	m.p. [°C]	MS-ES$^+$: $(M+H)^+$	TLC R_f	HPLC[a] t_R [min]
108a	苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-{6-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺		457	0.32[c]	7.3
109	苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-[6-(4-二甲基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺		388	0.08[b]	7.6
110	苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-[6-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺		430	0.16[b]	7.7
111	(6-甲氧基-吡啶-3-基)-[6-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺	263-264	417	0.78[c]	7.2
112	(6-甲氧基-吡啶-3-基)-{6-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯	241-242	430	0.07[b]	6.9

	基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺				
113	(6-甲氧基-吡啶-3-基)-{6-[4-(二甲基氨基-甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺		375	0.49[c]	7.0
114	(6-甲氧基-吡啶-3-基)-{6-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺		444	0.41[c]	6.8

[a] HPLC: 条件见实施例 67 – 78

[b] 二氯甲烷/甲醇/浓氨水 90:10:1

[c] THF/甲醇/浓氨水 90:10:1

实施例 115: 5-[6-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基]-1H-吡啶-2-酮

于氮气氛下，向在安瓿中的 84mg (0.20mmol)的(6-甲氧基-吡啶-3-基)-[6-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺和 10ml 氯仿中加入 0.1ml (0.73mmol) Me_3SiI。于 70°C 搅拌 6 小时后，于室温下，向该悬浮液中加入稀 $NaHCO_3$ 溶液和 EtOAc。搅拌、过滤并用水洗涤得到目标化合物; TLC (THF/甲醇/浓氨水 90:10:1) R_f=0.23; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 403; HPLC(条件见实施例 67 – 78) t_R= 4.7 min。

实施例 116 - 118:

下列实施例采用与实施例 115 类似的方法合成(经 SiO_2 层析纯化或反相中压液体层析后: Nucleosil C_{18}, CH_3CN/H_2O+TFA):

实施例号	名称	MS-ES$^+$: $(M+H)^+$	TLC R_f	HPLC[a] t_R [min]
116	5-[6-(4-二甲基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基]-1H-吡啶-2-酮	361	0.09[d]	9.2[b]
117	5-{6-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基}-1H-吡啶-2-酮	416		9.0[c]
118	5-{6-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基甲	430		9.1[c]

	基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基}-1H-吡啶-2-酮			

[a] HPLC: 溶剂体系: a): 乙腈 + 0.05% TFA; b):水+ 0.05% TFA。

[b] 梯度: 20% → 100% a)在 b)中的溶液 13 min + 5 min 100% a)。

[c] 梯度: 5% → 40% a)在 b)中的溶液 9 min + 7 min 40% a)。

[d] THF/甲醇/浓氨水 90:10:1

实施例 119: (6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-{6-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺

将(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-(4-氯甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺(400mg, 1.05mMol)、1.34ml N-乙基-哌嗪和少量 NaI 的混合物在 30ml 沸腾的乙醇中搅拌 2.5 小时。蒸发溶剂，并将残留物再次溶于 EtOAc 和稀 $NaHCO_3$ 溶液中。分离的水层用 EtOAc 再提取并将有机层用水和盐水洗涤，干燥(Na_2SO_4)并于真空中部分浓缩。目标化合物结晶并滤出; MS-ES$^+$: $(M+H)^+ = 458$; C、H 和 N 的元素分析发现误差在计算值的 0.5%内。

步骤 119.1: 4-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯甲酸乙酯

将 5.0g (16.6mMol) 4-(4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)-苯甲酸乙酯(WO 97/02266)和 2.52g (18mMol) 6-甲氧基-吡啶-3-基甲基胺(CAS: 262295-96-5; 在含有 NH_3 的甲醇中的阮内镍存在下，氢化 6-甲氧基-烟碱-腈制备)在 3.5ml (25mMol)的 Et_3N 和 100ml n-丁醇中的混合物加热 8 小时至 140°C。然后加入 0.69g 的 6-甲氧基-吡啶-3-基甲基胺和 1.2ml 的 Et_3N。继续加热 6 小时和过滤热的悬浮液并将残留物用 n-丁醇和己烷洗涤，得到目标化合物; m.p. 305 °C; C、H 和 N 的元素分析在计算值的 0.5%内。

步骤 119.2: {4-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯基}-甲醇

将 5.0g (12mMol)的 4-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯甲酸乙酯在 200ml 的 THF 中的溶液冷却至–10°C。然

后滴入80ml的1N二-异丁基-氢化铝在THF中的溶液。于室温下，搅拌3小时，加入200ml THF和100ml的EtOAc，随后加入10ml的10%的NH_4Cl在水中的溶液。剧烈搅拌30分钟后，加入20g的Na_2SO_4，然后将该混合物经硅藻土过滤。浓缩滤液，在甲醇中搅拌并过滤，得到目标化合物；MS-ES$^+$: $(M+H)^+ = 362$。

步骤 119.3: (6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[6-(4-氯甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺

于室温下，将 3.28g (9.1mMol)的{4-[4-(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯基}-甲醇在40ml的乙腈、40ml的二噁烷和 4ml 的 $SOCl_2$ 中的悬浮液搅拌 1 小时。将该混合物溶于 EtOAc 和 $NaHCO_3$ 溶液，分离水层并用 EtOAc 提取。有机层用 $NaHCO_3$-溶液、水和盐水洗涤，干燥(Na_2SO_4)并部分浓缩。滤出结晶的目标化合物；C、H和N的元素分析在计算值的0.4%内。

实施例 120 - 125:

下列实施例以类似的方法合成:

实施例号	名称	m.p. [°C]	MS-ES$^+$: $(M+H)^+$	HPLC [a] t_R [min]	元素分析 [b]
120	(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-{6-[4-(吗啉-4-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺		431	7.2	CHN
121	(6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-{6-[4-(二甲基氨基-甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺		389	7.1	CHN
122	(2-甲氧基-吡啶-4-基甲基)-{6-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺 [c]	210-212	458	6.6	
123	(2-甲氧基-吡啶-4-基甲基)-{6-[4-(吗啉-4-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-		431	7.0	

	基}-胺 [c]				
124	(2-甲氧基-吡啶-4-基甲基)-{6-[4-(二甲基氨基-甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺 [c]	210-211	389	6.8	CHN
125	(2-甲氧基-吡啶-4-基甲基)-{6-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺 [c]	211-212	444	6.3	CHN

[a] HPLC: 溶剂体系: a): 乙腈 + 0.05% TFA; b):水+ 0.05% TFA: 梯度: 20% → 100% a)在 b)中的溶液 13 min + 5 min 100% a)。

[b] 实测值在计算值的 0.4%内

[c] 采用 2-甲氧基-吡啶-4-基甲基胺[制备参见 J. Med. Chem. 36 (1993), 2362]

实施例 126 - 132:

上述化合物的甲基醚以类似于实施例 115 的方法裂解得到下列化合物:

实施例号	名称	m.p. [°C]	MS-ES$^+$: $(M+H)^+$	HPLC [a] t_R [min]	元素分析 [d]
126	5-({6-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基}-甲基)-1H-吡啶-2-酮		444	9.4 [b]	
127	5-({6-[(4-(二甲基氨基-甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基}-甲基)-1H-吡啶-2-酮		375	9.6 [b]	CHN
128	5-({6-[4-(4-吗啉-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基}-甲基)-1H-吡啶-2-酮		417	9.7 [b]	CHN
129	4-({6-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基}-甲基)-1H-吡啶-2-酮	291-292	444	9.4 [b]	
130	4-({6-[4-(4-吗啉-基甲基)-苯		417	5.7 [c]	CHN

	基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基}-甲基)-1H-吡啶-2-酮				
131	4-({6-[(4-(二甲基氨基-甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基}-甲基)-1H-吡啶-2-酮	330-332	375	5.6 [c]	CHN
132	4-({6-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基}-甲基)-1H-吡啶-2-酮			5.0 [c]	CHN

[a] HPLC: 溶剂体系: a):乙腈+0.05%TFA; b):水+0.05%TFA。

[b] 梯度: 5%→40% a)在 b)中的溶液 9 分钟+7 分钟 40%a)。

[c] 梯度: 20%→100% a)在 b)中的溶液 13 分钟+5 分钟 100%a)。

[d] 实测值在计算值的 0.4%内

实施例 133: (2-甲氧基-吡啶-4-基)-[6-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺

将 330mg (0.90mMol) (2-甲氧基-吡啶-4-基)-[6-(4-氯甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺、0.81ml 吗啉和少量 NaI 在 20ml 沸腾的乙醇中搅拌 2 小时。冷却至室温，形成澄清的溶液，结晶出目标化合物并滤出; TLC (CH_2Cl_2/甲醇 9:1) $R_f = 0.33$; MS-ES$^+$: $(M+H)^+ = 417$。

步骤 133.1: {4-[4-(2-甲氧基-吡啶-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯基}-甲醇

在氮气氛下，向在 90ml 脱气的 DMF 中的 4.16g (16mMol) [4-(4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)-苯基]-甲醇(见步骤 108.3)和 1.99g (16mMol) 2-甲氧基-吡啶-4-基胺[见 Rec. Trav. Chim. (1955) 74, 1160; 在甲醇/THF 中的阮内镍存在下，氢化 2-甲氧基-4-硝基-吡啶-1-氧化物制备]中顺次加入 996mg R(+)-BINAP [R(+)-2,2'-双-(二苯基膦基)-1,1'-联萘); 1.6m Mol]、414mg $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$[三(二苯亚甲基丙酮)二钯(0)氯仿复合物; 0.40mMol]和 3.08g (32mMol)叔丁化钠。于 70°C，搅拌红色溶液过夜，然后倾至 0.5l 的 EtOAc 和 1l 的缓冲液(7.8g $NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$、5g $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$ 在 1l 水中)中。搅拌 1 小时，滤出目标化合物并用水和 EtOAc

洗涤；HPLC(条件见实施例 67–78) t_R=8.2 min；MS-ES$^+$: $(M+H)^+$ = 348。

步骤 133.2: (2-甲氧基-吡啶-4-基)-[6-(4-氯甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基]-胺

于 0°C，制备 1.23g (3.5mMol) {4-[4-(2-甲氧基-吡啶-4-基氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯基}-甲醇在 18ml 乙腈、18ml 二噁烷和 1.5ml $SOCl_2$ 中的悬浮液并于室温下搅拌 4.5 小时。用 0.2l 的 EtOAc 和 0.1l 的饱和 $NaHCO_3$ 溶液稀释该混合物，搅拌并滤出目标化合物；MS-ES$^+$: $(M+H)^+$=366。提取滤液得到更多产品。

实施例 134 - 140:

下列实施例采用与实施例 133 类似的方法通过制备相应的甲氧基吡啶、然后如实施例 115 所述进行脱甲基化得到相应的吡啶酮来合成:

实施例号	名称	MS-ES$^+$: $(M+H)^+$	HPLC [a] t_R [min]	元素分析 [b]	TLC R_f
134	4-[6-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基]-1H-吡啶-2-酮	403	7.3		0.24 [c]
135	(2-甲氧基-吡啶-4-基)-{6-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺	430	7.2		0.35 [c]
136	4-{6-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基}-1H-吡啶-2-酮	416	7.0		0.08 [c]
137	(2-甲氧基-吡啶-4-基)-{6-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基}-胺	444	7.7		0.48 [d]
138	4-{6-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基}-1H-吡啶-2-酮	430	7.2		0.10 [c]
139	[6-(4-二甲基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-	375	7.2	CHN	0.47 [d]

	基]-(2-甲氧基-吡啶-4-基)-胺				
140	4-[6-(4-二甲基氨基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基]-1H-吡啶-2-酮	361	7.2		0.08 [c]

[a] HPLC: 溶剂体系: a):乙腈+0.05%TFA; b):水+ 0.05%TFA。梯度: 20%→100% a)在 b)中的溶液 13 分钟+5 分钟 100%a)。

[b] 实测值在计算值的 0.4 %内

[c] $CH_2Cl_2/MeOH/NH_3$ 浓的 80:20:1

[d] THF/MeOH/NH_3 浓的 90:10:0.3

实施例 141: 6-[4-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-4-(4-氟-2-甲基-1H-吲哚-5-基氧)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

于-15°C，氮气氛下，向 130mg (0.26mMol) (4-乙基-哌嗪-1-基)-{4-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吲哚-5-基氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯基}-甲酮在 13ml THF 中的溶液中加入 1.56 ml 二异丁基-氢化铝(1M 在 THF 中)。3 小时后，向溶液中加入 4ml EtOAc，随后加入 0.2ml 饱和的 NH_4Cl 水溶液。加入固体 Na_2SO_4 后，经硅藻土过滤反应混合物。与 3g SiO_2 一起浓缩滤液。将产生的粉末置于层析柱上(SiO_2)并先用 EtOAc/甲醇 4:1 再用 EtOAc/甲醇/NEt_3 80:20:1 洗脱，得到目标化合物; HPLC(条件见实施例 67–78)t_R=10.5min; MS-ES$^+$:$(M+H)^+$=485。

步骤 141.1: 4-[4-氯-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯甲酸乙酯

于 80°C，将 3.0g (10mMol) 4-(4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基)-苯甲酸乙酯(WO 97/02266)、2.4g (17mMol) K_2CO_3、0.32g (1mMol)四丁基溴化铵和 2.0ml (15 mMol) 4-甲氧基-苄基氯在 25ml 的 2-丁酮中的悬浮液搅拌 18 小时。然后过滤悬浮液，残留物用 2-丁酮洗涤并丢弃。用 EtOAc 和水稀释滤液，分离水层并用 EtOAc 提取 2 次。有机层用水和盐水洗涤，干燥(Na_2SO_4)并加入 13g 的 SiO_2 后浓缩。得到的粉末置于层析柱上(SiO_2)并用己烷/EtOAc 2:1 洗脱。首先洗出 4-[4-氯-7-(4-甲氧基-苄基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯甲酸乙酯[TLC (己烷/EtOAc 2:1) R_f = 0.40; MS-ES$^+$: $(M+H)^+$

= 422]，随后是目标化合物；TLC(己烷/EtOAc 2:1) R_f=0.23；MS-ES$^+$:$(M+H)^+$=422。

步骤 141.2: 4-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吲哚-5-基氧基)-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯甲酸乙酯

于 95°C，将 3.96g (9.4mMol) 4-[4-氯-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯甲酸乙酯、2.14g (13mMol) 4-氟-5-羟基-2-甲基-1H-吲哚(制备参见 WO00/47212; Ex.237)和 2.44 (17.7mMol) K_2CO_3 的 90ml DMF 的混合物加热 9 小时。真空浓缩反应混合物，残留物溶于 EtOAc 和水，分离水层并用 EtOAc 提取 2 次。用水和盐水洗涤有机层，干燥(Na_2SO_4)并浓缩。柱层析(SiO_2，EtOAc/己烷 1:1)得到目标化合物；TLC(EtOAc/己烷 1:1) R_f=0.24；MS-ES$^+$: $(M+H)^+$=551。

步骤 141.3: 4-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吲哚-5-基氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯甲酸乙酯

在 0.2g Pd/C (10%；“Engelhard 5125”)存在下，将 0.50g (0.91mMol) 4-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吲哚-5-基氧基)-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯甲酸乙酯在 150ml THF 和 15ml 1,3-二甲基-2-咪唑烷酮中的溶液氢化，过滤并浓缩得到粗产品。在 THF/水中搅拌、过滤并用水洗涤得到目标化合物；MS-ES$^+$:$(M+H)^+$=431；C、H、N 和 F 元素分析在计算值的 0.4%内。

步骤 141.4: 4-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吲哚-5-基氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯甲酸锂盐

于 120°C，将 2.87g (6.7mMol) 4-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吲哚-5-基氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯甲酸乙酯和 520mg (12mMol) $LiOH\cdot H_2O$ 在 240ml 二噁烷和 5ml 水中的悬浮液搅拌 24 小时。固体首先溶解，随后形成新的沉淀。于室温下过滤并用二噁烷和乙醚洗涤得到目标化合物；HPLC(条件见实施例 67–78)t_R=13.5min；MS-ES$^+$:$(M+H)^+$=403。

步骤 141.5: (4-乙基-哌嗪-1-基)-{4-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吲哚-5-基氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯基}-甲酮

于 0°C，氮气氛下，向 340mg (0.83mMol) 4-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吲哚-5-

基氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯甲酸锂盐在 5ml DMF 中的溶液中加入 0.38ml (3mMol) N-乙基哌嗪和 0.31ml (95%; 2mMol)氰基膦酸二乙酯。60 分钟后，用 EtOAc 稀释并用饱和的 $NaHCO_3$-溶液、水和盐水洗涤。水层用 EtOAc 再提取 2 次，干燥有机层(Na_2SO_4)，加入 SiO_2 后浓缩。得到的粉末置于层析柱上(SiO_2)，并将目标化合物用 EtOAc/甲醇/NH_3 浓的 80:20:1 洗脱；HPLC(条件见实施例 67–78)t_R=10.4min；MS-ES$^+$:$(M+H)^+$=499。

实施例 142–144:

下列实施例以类似于实施例 141 的方法合成:

实施例号	名称	MS-MS$^+$: $(M+H)^+$	HPLC [a] t_R [min]	元素分析 [b]	m.p. [°C]	TLC R_f
142	6-[4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基]-4-(4-氟-2-甲基-1H-吲哚-5-基氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	471	12.8	CHNF		
143	4-(4-氟-2-甲基-1H-吲哚-5-基氧基)-6-(4-吗啉-4-基甲基-苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶	458	10.7		280-282	0.19 [c]
144	{4-[4-(4-氟-2-甲基-1H-吲哚-5-基氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-基]-苄基}-二甲基-胺	416	10.7			0.21 [d]

[a] HPLC: 溶剂体系: a): 乙腈+0.05%TFA; b):水+0.05%TFA。梯度: 20% →100% a)在 b)中的溶液 13 分钟+5 分钟 100% a)。

[b] 实测值在计算值的 0.4%内

[c] EtOAc/MeOH 19:1

[d] EtOAc/MeOH/NEt_3 80:20:1

实施例 145: 干填充胶囊

以如下方式制备 5000 个胶囊，每个含有 0.25g 作为活性成分的在前述实施例中提到的式 I 的化合物之一:

组成

活性成分	1250 g
滑石	180 g
小麦淀粉	120 g
硬脂酸镁	80 g
乳糖	20 g

制备方法：将所述活性物质研磨成粉并过 0.6mm 网眼的筛子。用胶囊填充器将 0.33g 该混合物填充入各明胶胶囊中。

实施例 146：软胶囊

以如下方式制备 5000 个软明胶胶囊，每个含有 0.05g 作为活性成分的在前述实施例中提到的式 I 的化合物之一：

组成

活性成分	250 g
PEG 400	1 升
Tween 80	1 升

制备方法：将所述活性物质研磨成粉并悬浮于 PEG400(M_r 为约 380 至约 420 的聚乙二醇, Fluka, 瑞士)和 Tween®80 (聚氧乙烯山梨糖醇酐单月桂酸脂, Atlas Chem. Ind. Inc., USA, 由 Fluka, 瑞士提供)中，并将其置于湿润的研磨器中研磨为约 1 至 3μm 粒径大小。然后用胶囊填充器将 0.43g 该混合物填充入各软明胶胶囊中。

实施例 147：EGF-R(HER-1)、ErbB-2(HER-2)和 VEGF 受体(KDR)的酪氨酸激酶活性的抑制

抑制试验以上文所述方法进行。一些式 I 化合物的 IC_{50} 值如下所示：

化合物 实施例号	HER-1 IC_{50} [μM]	HER-2 IC_{50} [μM]	KDR IC_{50} [μM]
3	0.0031	0.008	0.0107
4	0.0031	0.0072	0.0093
5	0.0031	0.0067	0.006
6	0.007	0.005	0.0127

7	0.004	0.011	0.058
8a	0.0024	0.0094	0.017
10	0.004	0.009	0.0293
11	0.0043	0.005	0.0497
12	0.0047	0.005	0.1387
13	0.006	0.005	0.088
14	0.0063	0.0085	0.0927
15	0.005	0.0065	0.0493
16a	0.0012	0.016	0.061
18	0.0165	0.0315	0.0245
43	0.005	0.0115	0.0515
48	0.0057	0.0075	0.058
52	0.0157	0.014	0.125
86	0.0055	0.016	0.105
94	0.0018	0.016	0.042
107f	0.0025	0.045	0.019
116	0.039	0.0155	0.0155