

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 00816369.3

[51] Int. Cl.

C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/50 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 3 月 12 日

[11] 授权公告号 CN 100374435C

[51] Int. Cl. (续)

C07D 491/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 333/00 (2006.01)
C07D 237/00 (2006.01)
C07D 307/00 (2006.01)
C07D 277/00 (2006.01)
C07D 235/00 (2006.01)

[22] 申请日 2000.9.26 [21] 申请号 00816369.3

[30] 优先权

[32] 1999. 9.28 [33] US [31] 09/407,600

[86] 国际申请 PCT/US2000/026500 2000.9.26

[87] 国际公布 WO2001/023375 英 2001.4.5

[85] 进入国家阶段日期 2002.5.28

[73] 专利权人 拜尔药品公司

地址 美国康涅狄格州

[72] 发明人 J·P·杜马斯 T·K·乔

H·C·E·克吕恩德 W·李

D·纳加拉斯纳姆 R·N·西布利

N·苏 S·J·博尔

J·A·迪克松

审查员 刘元霞

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王景朝 马崇德

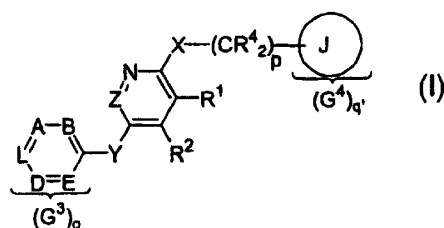
权利要求书 6 页 说明书 86 页

[54] 发明名称

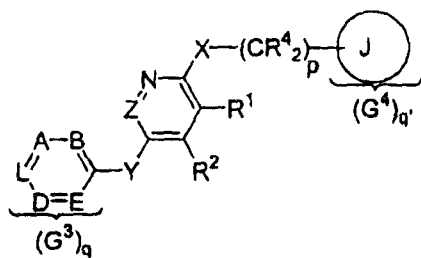
具有血管生成抑制活性的取代的吡嗪

[57] 摘要

具有血管生成抑制活性的通式(I)的取代的吡啶和吡嗪,其中含有A、B、D、E、和L的环是苯基或含氮杂环;基团X和Y可以是任意所定义的连接基团;R¹和R²可以是所定义的独立的取代基,或者可以一起是所定义的环桥基;环J可以是芳基、吡啶基、或环烷基;且G可以是任意所定义的取代基。本申请还公开了含有这些化合物的药物组合物,使用这些化合物治疗患有特征是异常血管生成或高渗透过程的病症的哺乳动物的方法。

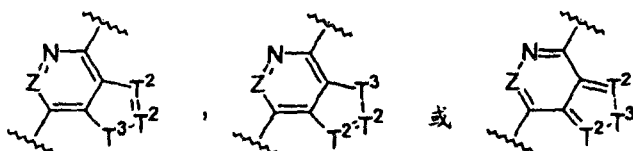


1. 具有如下所示通式的化合物或其可药用的盐



其中

R^1 和 R^2 一起形成含有两个 T^2 和一个 T^3 的桥基, 所述桥基与其所连接的环一起形成下列结构所示的二环



其中每个 T^2 独立地代表 CH 或 CG^1 ; 且

T^3 代表 O ;

其中

G^1 是独立地选自下列的取代基:

- 卤素;
- $(C_1 - C_5)$ 烷基;
- 卤素取代的 $(C_1 - C_5)$ 烷基;
- 羟基取代的 $(C_1 - C_5)$ 烷基;
- $-OR^6$;
- 卤代 $(C_1 - C_5)$ 烷氧基;
- $-COR^6$;
- $-CO_2R^6$;
- $-CON(R^6)_2$;
- $-CH_2OR^3$; 和
- $-OCON(R^6)_2$;

R^3 是 H 或 $(C_1 - C_5)$ 烷基;

R^6 独立地选自

- H; 和

- $(C_1 - C_5)$ 烷基;

R^4 是 H、卤素、或 $(C_1 - C_5)$ 烷基;

p 是 0;

X 是 NH;

Y 选自

- $-CH_2-O-$;

Z 是 N;

q 是 0、1 或 2;

G^3 是选自下列的单价或二价基团:

- $(C_1 - C_5)$ 烷基;

- $-CH_2OR^3$;

- $-CON(R^6)_2$;

- $-CON(R^6)-(C_1 - C_5)$ 烷基- $N(R^3)_2$;

- $-CON(R^6)$ -环丙基;

- $-CON(R^6)-(C_1 - C_5)$ 烷基-OH;

A 和 D 独立地代表 CH;

B 和 E 独立地代表 CH;

L 代表 N;

J 是苯基;

q' 代表环 J 上的取代基 G^4 的数目, 并且是 0、1、2、3 或 4; 和

G^4 是选自下列的单价或二价基团:

- $-N(R^6)_2$;

- $-NR^3COR^6$;

- 卤素;

- $(C_1 - C_5)$ 烷基;

- 卤素取代的 $(C_1 - C_5)$ 烷基;

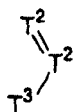
- $-OR^6$;

- 卤代 $(C_1 - C_5)$ 烷氧基; 以及

- 连接于并连接环 J 相邻位置的形成稠合环的二价桥基, 所述桥基具

有下列结构:

a)



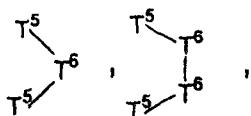
其中每个 T^2 独立地代表 N、CH、或 CG' ;

T^3 代表 S、O、 $C(R^4)_2$ 、或 NR^3 ; 其中

G' 代表 $(C_1 - C_5)$ 烷基; 并且

经由末端原子 T^2 和 T^3 与环 J 连接;

b)



其中每个 T^5 和 T^6 独立地代表 O、S、或 $C(R^4)_2$; 并且经由末端原子 T^5 与环 J 连接;

条件是:

i) 包含 T^5 和 T^6 原子的桥基团最多可含有两个杂原子 O 或 S; 和

ii) 在包含 T^5 和 T^6 原子的桥基团中, 当一个 T^5 和一个 T^6 是 O 原子, 或者两个 T^6 是 O 原子时, 所述 O 原子被至少一个碳原子分隔;

另外的条件是:

- 在 G^1 、 G^3 、和 G^4 中, 当两个基团 R^6 分别是烷基, 并且位于相同 N 原子上时, 它们可通过一个键、O、S、或 NR^3 连接以形成具有 5-7 个环原子的含氮杂环; 和

- 当任何烷基连接到 O、S、或 N 上, 并携带羟基取代基时, 则所述羟基取代基与烷基所连接的 O、S、或 N 被至少两个碳原子分隔开。

2. 包含权利要求 1 的化合物和可药用载体的药物组合物。

3. 选自下列的化合物:

N-(4-氯苯基)-7-(4-吡啶基甲氧基) 呋喃并 [2, 3-d] 咪唑-4-胺;

4- [({ 4- [(4-氯苯基) 氨基] 呋喃并 [2, 3-d] 咪唑-7-基 } 氧基) 甲基] -N-甲基-2-吡啶羧酰胺;

4- [({ 4- [(4-氯苯基) 氨基] 呋喃并 [2, 3-d] 咪唑-7-基 } 氧基) 甲基] -N-甲基-2-吡啶羧酰胺;

甲基]-2-吡啶羧酰胺;

4-[(4-[(4-甲氧基苯基)氨基]呋喃并[2,3-d]哒嗪-7-基)氧基)甲基]-N-甲基-2-吡啶羧酰胺;

N-(4-甲氧基苯基)-7-(4-吡啶基甲氧基)呋喃并[2,3-d]哒嗪-4-胺;

4-[(4-[(4-甲氧基苯基)氨基]呋喃并[2,3-d]哒嗪-7-基)氧基)甲基]-2-吡啶羧酰胺;

4-[(4-[(4-甲氧基苯基)氨基]呋喃并[2,3-d]哒嗪-7-基)氧基)甲基]-N-甲基-2-吡啶羧酰胺;

4-[(4-[(3-氯苯基)氨基]呋喃并[2,3-d]哒嗪-7-基)氧基)甲基]-N-甲基-2-吡啶羧酰胺;

4-[(4-[(3-氯-4-氟苯基)氨基]呋喃并[2,3-d]哒嗪-7-基)氧基)甲基]-N-甲基-2-吡啶羧酰胺;

4-[(4-[(4-氟苯基)氨基]呋喃并[2,3-d]哒嗪-7-基)氧基)甲基]-N-甲基-2-吡啶羧酰胺;

4-[(4-[(4-溴苯基)氨基]呋喃并[2,3-d]哒嗪-7-基)氧基)甲基]-N-甲基-2-吡啶羧酰胺;

N-甲基-4-[(4-[(4-甲基苯基)氨基]呋喃并[2,3-d]哒嗪-7-基)氧基)甲基]-2-吡啶羧酰胺;

N-甲基-4-[(4-[(3-甲基苯基)氨基]呋喃并[2,3-d]哒嗪-7-基)氧基)甲基]-2-吡啶羧酰胺;

N-甲基-4-[(4-[(4-(三氟甲基)苯基)氨基]呋喃并[2,3-d]哒嗪-7-基)氧基)甲基]-2-吡啶羧酰胺;

N-甲基-4-[(4-[(4-(三氟甲氧基)苯基)氨基]呋喃并[2,3-d]哒嗪-7-基)氧基)甲基]-2-吡啶羧酰胺;

4-[(4-[(3-氯-4-甲氧基苯基)氨基]呋喃并[2,3-d]哒嗪-7-基)氧基)甲基]-N-甲基-2-吡啶羧酰胺;

4-[(4-[(4-乙酰基(甲基)氨基)苯基)氨基]呋喃并[2,3-d]哒嗪-7-基)氧基)甲基]-N-甲基-2-吡啶羧酰胺;

N-甲基-4-[(4-[(4-(4-吗啉基)苯基)氨基]呋喃并[2,3-d]哒嗪-7-基)氧基)甲基]-2-吡啶羧酰胺;

4-[(4-[(3,4-二氟苯基)氨基]呋喃并[2,3-d]哒嗪-7-基)氧基)甲基]-N-甲基-2-吡啶羧酰胺;

4-[(4-[(2,3-二氢-1H-茚-5-基氨基)呋喃并[2,3-d]哒嗪-7-基)氧基)甲基]-N-甲基-2-吡啶羧酰胺;

4-[(4-[(2-甲氧基苯基)氨基]呋喃并[2,3-d]哒嗪-7-基)氧基)甲基]-N-甲基-2-吡啶羧酰胺;

4-[(4-[(3-甲氧基苯基)氨基]呋喃并[2,3-d]哒嗪-7-基)氧基)甲基]-N-甲基-2-吡啶羧酰胺;

4-({[4-[(1,3-苯并二氧杂环戊烯基-5-基氨基)呋喃并[2,3-d]吡嗪-7-基]氧基}甲基)-N-甲基-2-吡啶羧酰胺;

4-[(4-[(3,4-二氯苯基)氨基]呋喃并[2,3-d]吡嗪-7-基]氧基)甲基]-N-甲基-2-吡啶羧酰胺;

4-[(4-[(3,5-二甲基苯基)氨基]呋喃并[2,3-d]吡嗪-7-基]氧基)甲基]-N-甲基-2-吡啶羧酰胺;

4-({[4-(1H-吡唑-5-基氨基)呋喃并[2,3-d]吡嗪-7-基]氧基}甲基)-N-甲基-2-吡啶羧酰胺;

N-(4-甲氧基苯基)-7-(4-吡啶基甲氧基)呋喃并[2,3-d]吡嗪-4-胺;

4-[(4-[(4-羟基苯基)氨基]呋喃并[2,3-d]吡嗪-7-基]氧基)甲基]-N-甲基-2-吡啶羧酰胺;

4-{[7-(4-吡啶基甲氧基)呋喃并[2,3-d]吡嗪-4-基]氨基}苯酚

4-{[(4-苯胺基呋喃并[2,3-d]吡嗪-7-基)氧基]甲基}-N-甲基-2-吡啶羧酰胺;

4-[(4-[(3-甲氧基-4-甲基苯基)氨基]呋喃并[2,3-d]吡嗪-7-基]氧基)甲基]-N-甲基-2-吡啶羧酰胺;

N-(4-氯苯基)-7-{[2-(4-吗啉基羰基)-4-吡啶基]甲氧基}呋喃并[2,3-d]吡嗪-4-胺;

N-甲基-4-[(4-[(2-甲基-1,3-苯并噻唑-5-基)氨基]呋喃并[2,3-d]吡嗪-7-基]氧基)甲基]-2-吡啶羧酰胺;

4-({[4-(1,3-苯并噻唑-6-基氨基)呋喃并[2,3-d]吡嗪-7-基]氧基}甲基)-N-甲基-2-吡啶羧酰胺三氟乙酸盐;

{4-[(4-[(4-氯苯基)氨基]呋喃并[2,3-d]吡嗪-7-基]氧基)甲基]-2-吡啶基}甲醇;

4-({[4-(2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基氨基)呋喃并[2,3-d]吡嗪-7-基]氧基}甲基)-N-甲基-2-吡啶羧酰胺;

4-[(4-[(4-氯苯基)氨基]呋喃并[2,3-d]吡嗪-7-基]氧基)甲基]-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-2-吡啶羧酰胺;

4-[(4-[(4-氯苯基)氨基]呋喃并[2,3-d]吡嗪-7-基]氧基)甲基]-N-环丙基-2-吡啶羧酰胺;

4-[(4-[(4-氯苯基)氨基]呋喃并[2,3-d]吡嗪-7-基]氧基)甲基]-N-(2-羟乙基)-2-吡啶羧酰胺;

4-[(4-[(4-氯苯基)氨基]呋喃并[2,3-d]吡嗪-7-基]氧基)甲基]-N-乙基-2-吡啶羧酰胺;

4-[(4-[(4-氯苯基)氨基]呋喃并[2,3-d]吡嗪-7-基]氧基)甲基]-N-甲基-2-吡啶羧酰胺 4-甲基苯磺酸盐;

4-[(4-[(4-氯苯基)氨基]呋喃并[2,3-d]吡嗪-7-基]氧基)甲基]-N-甲基-2-吡啶羧酰胺 4-氯苯磺酸盐;

4- [({ 4- [(4-氯苯基) 氨基] 呋喃并[2, 3-d] 哒嗪-7-基} 氧基) 甲基] -N-甲基-2-吡啶羧酰胺甲磺酸盐;

4- [({ 4- [(4-氯苯基) 氨基] 呋喃并[2, 3-d] 哒嗪-7-基} 氧基) 甲基] -N-甲基-2-吡啶羧酰胺乙磺酸盐;

4- [({ 4- [(4-氯苯基) 氨基] 呋喃并[2, 3-d] 哒嗪-7-基} 氧基) 甲基] -N-甲基-2-吡啶羧酰胺二盐酸盐;

4- [({ 4- [(4-氯苯基) 氨基] 呋喃并[2, 3-d] 哒嗪-7-基} 氧基) 甲基] -N-甲基-2-吡啶羧酰胺氢溴酸盐;

4- [({ 4- [(4-氯苯基) 氨基] 呋喃并[2, 3-d] 哒嗪-7-基} 氧基) 甲基] -N-甲基-2-吡啶羧酰胺硫酸盐;

4- [({ 4- [(4-氯苯基) 氨基] 呋喃并[2, 3-d] 哒嗪-7-基} 氧基) 甲基] -N-甲基-2-吡啶羧酰胺硝酸盐;

4- [({ 4- [(4-氯苯基) 氨基] 呋喃并[2, 3-d] 哒嗪-7-基} 氧基) 甲基] -N-甲基-2-吡啶羧酰胺 2-羟乙烷磺酸盐;

4- [({ 4- [(4-氯苯基) 氨基] 呋喃并[2, 3-d] 哒嗪-7-基} 氧基) 甲基] -N-甲基-2-吡啶羧酰胺苯磺酸盐。

具有血管生成抑制活性的取代的吡嗪

发明领域

本申请涉及小分子杂环药物,更具体来说,涉及具有血管生成抑制活性的取代的吡啶和吡嗪。

发明背景

血管发生涉及由内皮细胞前体或成血管细胞重新形成血管。胚胎中的第一个血管结构是通过血管发生形成的。血管生成涉及从现存的血管发展毛细血管,并且是器官例如脑和肾形成血管的主要机制。虽然血管发生局限于胚胎发育,但是血管生成可在成人中发生,例如在妊娠、女性周期、或伤口愈合期间发生。

在胚胎发育和某些血管生成依赖性疾病中,血管生成和血管发生的主要调质是血管内皮生长因子(VEGF;还称为血管渗透因子,VPF)。VEGF代表一族由可变RNA剪接产生、并以同源二聚体形式存在的促细胞分裂原同种型。VEGF KDR受体对于血管内皮细胞有高度特异性(关于综述参见:Farrara等人. *Endocr. Rev.* 1992, 13, 18; Neufeld等人. *FASEB J.* 1999, 13, 9)。

VEGF表达是由低氧(Shweiki等人. *Nature* 1992, 359, 843)以及多种不同的细胞因子和生长因子例如白介素-1、白介素-6、表皮生长因子和转化生长因子- α 与- β 诱导的。

迄今为止,已有报道,VEGF和VEGF族成员能结合三种跨膜受体酪氨酸激酶中的一种或多种(Mustonen等人. *J. Cell. Biol.*, 1995, 129, 895)、VEGF受体-1(还称为flt-1(fms-样酪氨酸激酶-1)); VEGFR-2(还称为含有激酶插入结构域的受体(KDR),称为胎肝激酶-1(flk-1)的KDR的鼠类似物);和VEGFR-3(还称为flt-4)。据表明KDR和flt-1具有不同的信号传导特征(Waltenberger等人. *J. Biol. Chem.* 1994, 269, 26988; Park等人. *Oncogene* 1995, 10, 135)。因此,在完整细胞中KDR经受强的配体依赖性酪氨酸磷酸化,而flt-1表现出弱的反应。因此,对于诱导完全范围的VEGF-介导的生物反应来说,与KDR结合是必须的。

在体内,VEGF在血管发生中起着关键作用,并诱导血管生成和血

管渗透。失控的 VEGF 表达将导致特征是异常血管生成和/或高渗透过程的多种疾病。因此,控制 VEGF-介导的信号传导级联将提供有用的控制异常血管生成和/或高渗透过程的方法。

血管生成被认为是超过约 1-2 mm 的肿瘤生长的绝对必备条件。在小于该限度的肿瘤中,氧和营养物可通过扩散供给细胞。然而,当达到一定尺寸时,每个肿瘤为了继续生长都要依赖血管生成。在低氧区域内的肿瘤发生细胞通过刺激 VEGF 生成而起反应,这引发静息内皮细胞的激活来刺激新的血管形成(Shweiki 等人. *Proc. Nat'l. Acad. Sci.*, 1995, 92, 768)。此外,在没有任何血管生成的肿瘤区域中的 VEGF 生成可通过 ras 信号传导途径来进行(Grugel 等人. *J. Biol. Chem.*, 1995, 270, 25915; Rak 等人. *Cancer Res.* 1995, 55, 4575)。原位杂交实验已证实了在多种人肿瘤中 VEGF mRNA 被严重地上调,这些肿瘤包括肺癌(Mattern 等人. *Br. J. Cancer* 1996, 73, 931)、甲状腺癌(Viglietto 等人. *Oncogene* 1995, 11, 1569)、乳腺癌(Brown 等人. *Human Pathol.* 1995, 26, 86)、胃肠道癌(Brown 等人. *Cancer Res.* 1993, 53, 4727; Suzuki 等人. *Cancer Res.* 1996, 56, 3004)、肾和膀胱癌(Brown 等人. *Am. J. Pathol.* 1993, 1431, 1255)、卵巢癌(Olson 等人. *Cancer Res.* 1994, 54, 1255)、和子宫颈癌(Guidi 等人. *J. Nat'l Cancer Inst.* 1995, 87, 12137),以及血管肉瘤(Hashimoto 等人. *Lab. Invest.* 1995, 73, 859)和几种颅内肿瘤(Plate 等人. *Nature* 1992, 359, 845; Phillips 等人. *Int. J. Oncol.* 1993, 2, 913; Berkman 等人. *J. Clin. Invest.*, 1993, 91, 153)。据表明,中和 KDR 的单克隆抗体能有效地阻断肿瘤血管生成(Kim 等人. *Nature* 1993, 362, 841; Rockwell 等人. *Mol. Cell. Differ.* 1995, 3, 315)。

过度表达 VEGF,例如在极度低氧条件下过度表达 VEGF 可导致眼睛内血管生成,导致血管过度增殖,最终导致失明。已经在多种视网膜病中观察到了一系列这样的事件,包括糖尿病性视网膜病、缺血性视网膜-静脉堵塞、早熟性视网膜病(Aiello 等人. *New Engl. J. Med.* 1994, 331, 1480; Peer 等人. *Lab. Invest.* 1995, 72, 638)、和老年黄斑变性(AMD; 参见 Lopez 等人. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1996, 37, 855)。

在类风湿性关节炎(RA)中,血管翳的生长可通过产生血管生成因子来介导。在RA患者的滑液中,免疫反应性VEGF的水平很高,而在患有其它形式的伴有退化性关节病的关节炎的患者的滑液中,VEGF水平很低(Koch等人. J. Immunol. 1994, 152, 4149)。据表明,在大鼠胶原关节炎模型中,血管生成抑制剂AGM-170能预防关节的新血管形成(Peacock等人. J. Exper. Med. 1992, 175, 1135)。

在患牛皮癣的皮肤,以及与表皮下水疱形成有关的大疱性疾病例如大疱性类天疱疮、多形性红斑、疱疹样皮炎中也发现了VEGF表达增加(Brown等人. J. Invest. Dermatol. 1995, 104, 744)。

因为抑制KDR信号传导将导致抑制VEGF-介导的血管生成和渗透性,KDR抑制剂可用于治疗特征是异常血管生成和/或高渗透过程的疾病,包括上述疾病。

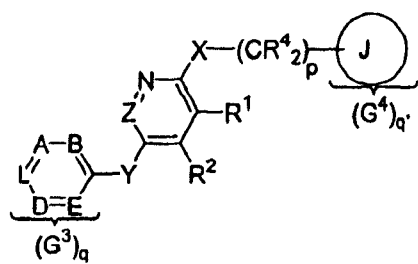
在结构上类似于本申请化合物的酞嗪和其它稠合哒嗪的实例公开在下列专利或专利申请中:WO 9835958 (Novartis)、US 5849741、US 3753988、US 3478028和JP 03106875。涉及酞嗪的其它文献有El-Feky, S.A., Bayoumy, B.E.,和Abd El-Sami, Z.K., Egypt. J. Chem. (1991), Volume Data 1990, 33(2), 189-197; Duhault, J., Gonnard, P.,和Fenard, S., Bull. Soc. Chim. Biol., (1967), 49 (2), 177-190;和Holava, H.M.和Jr, Partyka, R.A., J. Med. Chem., (1969), 12, 555-556。本发明化合物与在上述各篇文献中描述的化合物不同,并且只有Novartis出版物描述了用作血管生成抑制剂的这样的化合物。

如上所述,抑制血管生成的化合物在多种不同病症的治疗中有应用价值,并因此是可取的。这样的物质是本发明主题。

发明概述

在其最广的方面,本发明涉及三组化合物、或其可药用盐或前药,其中每组化合物与其它组化合物在范围上有重叠。在每组化合物中,化合物的通式是相同的,但是应当注意,在每组中构成一般结构的几个基团的定义多少有些不同。因此,确定的各组化合物彼此不同,但是在其范围上有重叠。

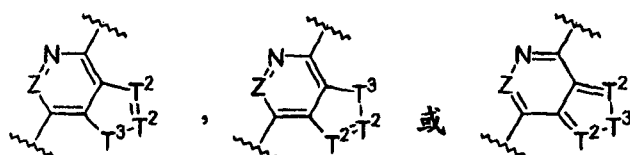
第一组化合物具有如下所示的通式



(I)

其中

R^1 和 R^2 一起形成含有两个 T^2 和一个 T^3 的桥基, 所述桥基与其所连接的环一起形成下列结构所示的二环



其中每个 T^2 独立地代表 N、CH、或 CG^1 ;

T^3 代表 S、O、 CR^4G^1 、 $C(R^4)_2$ 、或 NR^3 。

在上述结构中, G^1 是独立地选自下列的取代基: $-N(R^6)_2$; $-NR^3COR^6$; 卤素; 烷基; 环烷基; 低级链烯基; 低级环烯基; 卤素取代的烷基; 氨基取代的烷基; N-低级烷基氨基取代的烷基; N,N-二低级烷基氨基取代的烷基; N-低级链烷酰基氨基取代的烷基; 羟基取代的烷基; 氰基取代的烷基; 羧基取代的烷基; 低级烷氧基羰基取代的烷基; 苯基低级烷氧基羰基取代的烷基; 卤素取代的烷基氨基; 氨基取代的烷基氨基; N-低级烷基氨基取代的烷基氨基; N,N-二低级烷基氨基取代的烷基氨基; N-低级链烷酰基氨基取代的烷基氨基; 羟基取代的烷基氨基; 氰基取代的烷基氨基; 羧基取代的烷基氨基; 低级烷氧基羰基取代的烷基氨基; 苯基低级烷氧基羰基取代的烷基氨基; $-OR^6$; $-SR^6$; $-S(O)R^6$; $-S(O)_2R^6$; 卤代低级烷氧基; 卤代低级烷硫基; 卤代低级烷基磺酰基; $-OCOR^6$; $-COR^6$; $-CO_2R^6$; $-CON(R^6)_2$; $-CH_2OR^3$; $-NO_2$; $-CN$; 脒基; 胍基; 磺基; $-B(OH)_2$; 任选取代的芳基; 任选取代的杂芳基; 任选取代的饱和杂环基; 任选取代的饱和杂环基烷基; 任选取代的部分不饱和杂环基; 任选取代的部分不饱和杂环基烷基; $-OCO_2R^3$; 任选取代的杂芳基烷基; 任选取代的杂芳氧基; $-S(O)_p$ (任选取代的杂芳基);

任选取代的杂芳基烷氧基; $-S(O)_p$ (任选取代的杂芳基烷基); $-CHO$; $-OCON(R^6)_2$; $-NR^3CO_2R^6$; 和 $-NR^3CON(R^6)_2$.

基团 R^1 是 H 或低级烷基. R^6 独立地选自 H; 烷基; 环烷基; 任选取代的芳基; 任选取代的芳基低级烷基; 低级烷基 $-N(R^3)_2$; 和低级烷基 $-OH$.

在通式 (I) 中, R^4 是 H、卤素、或低级烷基. 下标 p 是 0、1、或 2; 且 X 选自 O、S、和 NR^3 .

连接基团 Y 选自低级亚烷基; $-CH_2-O-$; $-CH_2-S-$; $-CH_2-NH-$; $-O-$; $-S-$; $-NH-$; $-O-CH_2-$; $-S(O)-$; $-S(O)_2-$; $-SCH_2-$; $-S(O)CH_2-$; $-S(O)_2CH_2-$; $-CH_2S(O)-$; $-CH_2S(O)_2-$; $-(CR^4)_n-S(O)_p-(5\text{-元杂芳基})-(CR^4)_s-$; 和 $-(CR^4)_n-C(G^2)(R^4)-(CR^4)_s-$. 在后两个连接基团 Y 中, n 和 s 分别独立地为 0 或 1-2 的整数. 取代基 G^2 选自 $-CN$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-CON(R^6)_2$ 、和 $-CH_2N(R^6)_2$.

Z 代表 CR^4 或 N .

对于含有 A、B、D、E、和 L 的环, 环上可能的取代基 G^3 的数目由下标 q 指示, q 是 0、1 或 2.

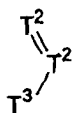
取代基 G^3 是选自下列的单价或二价基团: 低级烷基; $-NR^3COR^6$; 羧基取代的烷基; 低级烷氧基羰基取代的烷基; $-OR^6$; $-SR^6$; $-S(O)R^6$; $-S(O)_2R^6$; $-OCOR^6$; $-COR^6$; $-CO_2R^6$; $-CH_2OR^3$; $-CON(R^6)_2$; $-S(O)_2N(R^6)_2$; $-NO_2$; $-CN$; 任选取代的芳基; 任选取代的杂芳基; 任选取代的饱和杂环基; 任选取代的部分不饱和杂环基; 任选取代的杂芳基烷基; 任选取代的杂芳氧基; $-S(O)_p$ (任选取代的杂芳基); 任选取代的杂芳基烷氧基; $-S(O)_p$ (任选取代的杂芳基烷基); $-OCON(R^6)_2$; $-NR^3CO_2R^6$; $-NR^3CON(R^6)_2$; 和结构 $T^2=T^2-T^3$ 二价桥基. 在该二价桥基中, 每个 T^2 独立地代表 N、CH、或 $CG^{3'}$; 且 T^3 代表 S、O、 $CR^4G^{3'}$ 、 $C(R^4)_2$ 、或 NR^3 . $G^{3'}$ 代表任意上述定义的单价 G^3 ; 且桥基的末端 T^2 与 L 连接, T^3 与 D 连接, 由此形成 5-元稠合环.

在通式 (I) 中左侧所示的环中, A 和 D 独立地代表 N 或 CH; B 和 E 独立地代表 N 或 CH; 且 L 代表 N 或 CH; 条件是: a) 在含有 A、B、D、E、和 L 的环中, N 原子的总数目是 0、1、2 或 3; b) 当 L 代表 CH, 且 $q=0$ 或任何 G^3 是单价取代基时, A 和 D 当中至少有一个是 N 原子; 和 c) 当 L 代表 CH, 且 G^3 是结构 $T^2=T^2-T^3$ 二价桥基时, 则 A、B、D 和 E 也是 CH.

J 是选自芳基；吡啶基；和环烷基的环。下标 q' 代表环 J 上的取代基 G^4 的数目，并且是 0、1、2、3、4、或 5。

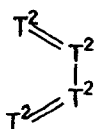
环 J 上的可能的取代基 G^4 是选自下列的单价或二价基团：- $N(R^6)_2$ ；- NR^3COR^6 ；卤素；烷基；环烷基；低级链烯基；低级环烯基；卤素取代的烷基；氨基取代的烷基；N-低级烷基氨基取代的烷基；N,N-二低级烷基氨基取代的烷基；N-低级链烷酰基氨基取代的烷基；羟基取代的烷基；氰基取代的烷基；羧基取代的烷基；低级烷氧基羰基取代的烷基；苯基低级烷氧基羰基取代的烷基；卤素取代的烷基氨基；氨基取代的烷基氨基；N-低级烷基氨基取代的烷基氨基；N,N-二低级烷基氨基取代的烷基氨基；N-低级链烷酰基氨基取代的烷基氨基；羟基取代的烷基氨基；氰基取代的烷基氨基；羧基取代的烷基氨基；低级烷氧基羰基取代的烷基氨基；苯基低级烷氧基羰基取代的烷基氨基；- OR^6 ；- SR^6 ；- $S(O)R^6$ ；- $S(O)_2R^6$ ；卤代低级烷氧基；卤代低级烷硫基；卤代低级烷基磺酰基；- $OCOR^6$ ；- COR^6 ；- CO_2R^6 ；- $CON(R^6)_2$ ；- CH_2OR^3 ；- NO_2 ；- CN ；脒基；胍基；磺基；- $B(OH)_2$ ；任选取代的芳基；任选取代的杂芳基；任选取代的饱和杂环基；任选取代的部分不饱和杂环基；- OCO_2R^3 ；任选取代的杂芳基烷基；任选取代的杂芳氧基；- $S(O)_2$ （任选取代的杂芳基）；任选取代的杂芳基烷氧基；- $S(O)_2$ （任选取代的杂芳基烷基）；- CHO ；- $OCON(R^6)_2$ ；- $NR^3CO_2R^6$ ；- $NR^3CON(R^6)_2$ ；和连接于并连接环 J 相邻位置的形成稠合环的二价桥基，所述桥基具有下列结构：

a)



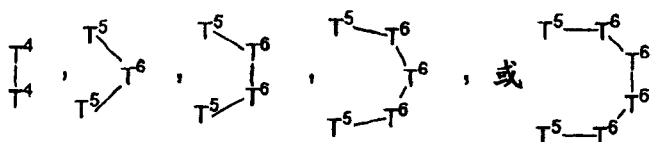
其中每个 T^2 独立地代表 N、CH、或 $CG^{4'}$ ； T^3 代表 S、O、 $CR^4G^{4'}$ 、 $C(R^4)_2$ 、或 NR^3 ； $G^{4'}$ 代表任意上述定义的单价 G^4 ；并且是经由末端原子 T^2 和 T^3 与环 J 连接；

b)



其中每个 T^2 独立地代表 N、CH、或 $CG^{4'}$; $G^{4'}$ 代表任意上述定义的单价 G^4 ; 条件是最多有两个桥原子 T^2 可以是 N; 并且是经由末端原子 T^2 与环 J 连接; 和

c)



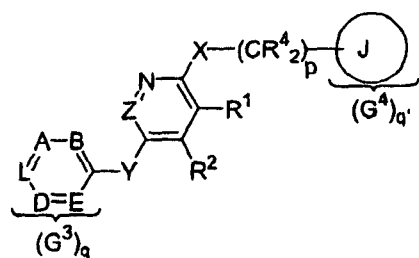
其中每个 T^4 、 T^5 、和 T^6 独立地代表 O、S、 $CR^4G^{4'}$ 、 $C(R^4)_2$ 、或 NR^3 ; $G^{4'}$ 代表任意上述定义的单价 G^4 ; 并且是经由末端原子 T^4 或 T^5 与环 J 连接; 条件是:

- i) 当一个 T^4 是 O、S、或 NR^3 时, 另一个 T^4 是 $CR^4G^{4'}$ 或 $C(R^4)_2$;
- ii) 包含 T^5 和 T^6 原子的桥基团最多可含有两个杂原子 O、S、或 N; 和
- iii) 在包含 T^5 和 T^6 原子的桥基团中, 当一个 T^5 和一个 T^6 是 O 原子, 或者两个 T^6 是 O 原子时, 所述 O 原子被至少一个碳原子分隔。

当 G^4 是位于环 J 上与连接基团 $-(CR^4)_p-$ 相邻的烷基, 且 X 是 NR^3 , 其中 R^3 是烷基取代基时, 则 G^4 和 X 上的烷基取代基 R^3 可以连接形成结构 $-(CH_2)_{p'}-$ 桥基, 其中 p' 是 2、3、或 4, 条件是 p 和 p' 之和是 2、3、或 4, 从而形成 5、6、或 7 元含氮环。

另外的条件是: 1) 在 G^1 、 G^2 、 G^3 、和 G^4 中, 当两个基团 R^3 或 R^6 分别是烷基, 并且位于相同 N 原子上时, 它们可通过一个键、O、S、或 NR^3 连接以形成具有 5-7 个环原子的含氮杂环; 和 2) 当芳基、杂芳基、或杂环基环任选被取代时, 该环可携带最高达 5 个独立地选自下列的取代基: 氨基、一低级烷基取代的氨基、二低级烷基取代的氨基、低级链烷酰基氨基、卤素、低级烷基、卤代低级烷基、羟基、低级烷氧基、低级烷硫基、卤代低级烷氧基、卤代低级烷硫基、低级链烷酰氧基、 $-CO_2R^3$ 、 $-CHO$ 、 $-CH_2OR^3$ 、 $-OCO_2R^3$ 、 $-CON(R^6)_2$ 、 $-OCON(R^6)_2$ 、 $-NR^3CON(R^6)_2$ 、硝基、胥基、胍基、巯基、磺基、和氰基; 和 3) 当任何烷基连接到 O、S、或 N 上, 并携带羟基取代基时, 则所述羟基取代基与烷基所连接的 O、S、或 N 被至少两个碳原子分隔开。

第二组化合物具有如下所示的通式



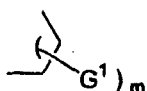
(I)

其中

R^1 和 R^2 :

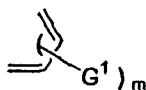
i) 独立地代表 H 或低级烷基;

ii) 一起形成下述结构所示的桥基



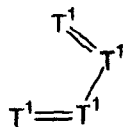
其中连接是经由末端碳原子实现的;

iii) 一起形成下述结构所示的桥基



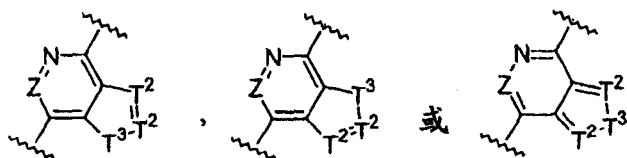
其中连接是经由末端碳原子实现的;

iv) 一起形成下述结构所示的桥基



其中一个或两个环单元 T^1 是 N, 并且其它环单元是 CH 或 CG^1 , 且连接是经由末端原子实现的; 或

v) 一起形成含有两个 T^2 和一个 T^3 的桥基, 所述桥基与其所连接的环一起形成下列结构所示的二环



其中每个 T^2 独立地代表 N、CH、或 CG^1 ;

T^3 代表 S、O、 CR^4G^1 、 $C(R^4)_2$ 、或 NR^3 。

在上述桥结构中, 下标 m 是 0 或 1-4 的整数; 这意味着所形成的稠合环可任选携带最高达 4 个取代基 G^1 。

G^1 是独立地选自下列的取代基: $-N(R^6)_2$; $-NR^3COR^6$; 卤素; 烷基; 环烷基; 低级链烯基; 低级环烯基; 卤素取代的烷基; 氨基取代的烷基; N-低级烷基氨基取代的烷基; N,N-二低级烷基氨基取代的烷基; N-低级链烷酰基氨基取代的烷基; 羟基取代的烷基; 氰基取代的烷基; 羧基取代的烷基; 低级烷氧基羰基取代的烷基; 苯基低级烷氧基羰基取代的烷基; 卤素取代的烷基氨基; 氨基取代的烷基氨基; N-低级烷基氨基取代的烷基氨基; N,N-二低级烷基氨基取代的烷基氨基; N-低级链烷酰基氨基取代的烷基氨基; 羟基取代的烷基氨基; 氰基取代的烷基氨基; 羧基取代的烷基氨基; 低级烷氧基羰基取代的烷基氨基; 苯基低级烷氧基羰基取代的烷基氨基; $-OR^6$; $-SR^6$; $-S(O)R^6$; $-S(O)_2R^6$; 卤代低级烷氧基; 卤代低级烷硫基; 卤代低级烷基磺酰基; $-OCOR^6$; $-COR^6$; $-CO_2R^6$; $-CON(R^6)_2$; $-CH_2OR^3$; $-NO_2$; $-CN$; 脒基; 胍基; 磺基; $-B(OH)_2$; 任选取代的芳基; 任选取代的杂芳基; 任选取代的饱和杂环基; 任选取代的饱和杂环基烷基; 任选取代的部分不饱和杂环基; 任选取代的部分不饱和杂环基烷基; $-OCO_2R^3$; 任选取代的杂芳基烷基; 任选取代的杂芳氧基; $-S(O)_p$ (任选取代的杂芳基); 任选取代的杂芳基烷基; $-S(O)_p$ (任选取代的杂芳基烷基); $-CHO$; $-OCON(R^6)_2$; $-NR^3CO_2R^6$; 和 $-NR^3CON(R^6)_2$ 。

基团 R^3 是 H 或低级烷基。 R^6 独立地选自 H; 烷基; 环烷基; 任选取代的芳基; 任选取代的芳基低级烷基; 低级烷基 $-N(R^3)_2$; 和低级烷基 $-OH$ 。

在通式 (I) 中, R^4 是 H、卤素、或低级烷基; 下标 p 是 0、1、或 2; 且 X 选自 O、S、和 NR^3 。

连接基团 Y 选自低级亚烷基; $-CH_2-O-$; $-CH_2-S-$; $-CH_2-NH-$; $-O-$;

$-S-$; $-NH-$; $-O-CH_2-$; $-S(O)-$; $-S(O)_2-$; $-SCH_2-$; $-S(O)CH_2-$; $-S(O)_2CH_2-$; $-CH_2S(O)-$; $-CH_2S(O)_2-$; $-(CR^4)_n-S(O)_p-(5\text{-元杂芳基})-(CR^4)_s-$; 和 $-(CR^4)_n-C(G^2)(R^4)-(CR^4)_s-$ 。在后两个连接基团 Y 中, n 和 s 分别独立地为 0 或 1-2 的整数。 G^2 选自 $-CN$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-CON(R^6)_2$ 、和 $-CH_2N(R^6)_2$ 。

Z 代表 N 或 CR^4 。

对于含有 A、B、D、E、和 L 的环, 环上可能的取代基 G^3 的数目由下标 q 指示, q 是 1 或 2。

取代基 G^3 是选自下列的单价或二价基团: 低级烷基; $-NR^3COR^6$; 羧基取代的烷基; 低级烷氧基羰基取代的烷基; $-OR^6$; $-SR^6$; $-S(O)R^6$; $-S(O)_2R^6$; $-OCOR^6$; $-COR^6$; $-CO_2R^6$; $-CH_2OR^3$; $-CON(R^6)_2$; $-S(O)_2N(R^6)_2$; $-NO_2$; $-CN$; 任选取代的芳基; 任选取代的杂芳基; 任选取代的饱和杂环基; 任选取代的部分不饱和杂环基; 任选取代的杂芳基烷基; 任选取代的杂芳氧基; $-S(O)_p$ (任选取代的杂芳基); 任选取代的杂芳基烷氧基; $-S(O)_p$ (任选取代的杂芳基烷基); $-OCON(R^6)_2$; $-NR^3CO_2R^6$; $-NR^3CON(R^6)_2$; 和结构 $T^2=T^2-T^3$ 二价桥基。在该二价桥基中, 每个 T^2 独立地代表 N、CH、或 $CG^{3'}$; 且 T^3 代表 S、O、 $CR^4G^{3'}$ 、 $C(R^4)_2$ 、或 NR^3 。 $G^{3'}$ 代表任意上述定义的单价 G^3 ; 且桥基的末端 T^2 与 L 连接, T^3 与 D 连接, 由此形成 5-元稠合环。

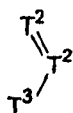
在通式(I)中左侧所示的环中, A 和 D 独立地代表 CH; B 和 E 独立地代表 CH; 且 L 是 CH; 条件是: 形成的苯环携带所述结构 $T^2=T^2-T^3$ 二价桥基作为 G^3 取代基。

J 是选自芳基; 吡啶基; 和环烷基的环。下标 q' 代表环 J 上的取代基 G^4 的数目, 并且是 0、1、2、3、4、或 5。

G^4 是选自下列的单价或二价基团: $-N(R^6)_2$; $-NR^3COR^6$; 卤素; 烷基; 环烷基; 低级链烯基; 低级环烯基; 卤素取代的烷基; 氨基取代的烷基; N-低级烷基氨基取代的烷基; N,N-二低级烷基氨基取代的烷基; N-低级链烷酰基氨基取代的烷基; 羟基取代的烷基; 氰基取代的烷基; 羧基取代的烷基; 低级烷氧基羰基取代的烷基; 苯基低级烷氧基羰基取代的烷基; 卤素取代的烷基氨基; 氨基取代的烷基氨基; N-低级烷基氨基取代的烷基氨基; N,N-二低级烷基氨基取代的烷基氨基; N-低级链烷酰基氨基取代的烷基氨基; 羟基取代的烷基氨基; 氰基取代的烷基氨基; 羧基取代的烷基氨基; 低级烷氧基羰基取代的烷基氨基;

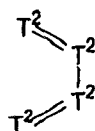
苯基低级烷氧基羰基取代的烷基氨基; $-\text{OR}^6$; $-\text{SR}^6$; $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$; 卤代低级烷氧基; 卤代低级烷硫基; 卤代低级烷基磺酰基; $-\text{OCOR}^6$; $-\text{COR}^6$; $-\text{CO}_2\text{R}^6$; $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$; $-\text{CH}_2\text{OR}^3$; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; 脞基; 胍基; 磺基; $-\text{B}(\text{OH})_2$; 任选取代的芳基; 任选取代的杂芳基; 任选取代的饱和杂环基; 任选取代的部分不饱和杂环基; $-\text{OCO}_2\text{R}^3$; 任选取代的杂芳基烷基; 任选取代的杂芳氧基; $-\text{S}(\text{O})_p$ (任选取代的杂芳基); 任选取代的杂芳基烷基; $-\text{S}(\text{O})_p$ (任选取代的杂芳基烷基); $-\text{CHO}$; $-\text{OCON}(\text{R}^6)_2$; $-\text{NR}^3\text{CO}_2\text{R}^6$; $-\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^6)_2$; 和连接于并连接环 J 相邻位置的形成稠合环的二价桥基, 所述桥基具有下列结构:

a)



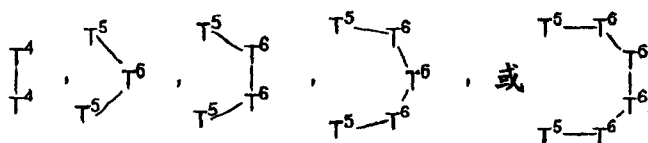
其中每个 T^2 独立地代表 N、CH、或 $\text{CG}^{4'}$; T^3 代表 S、O、 $\text{CR}^4\text{G}^{4'}$ 、 $\text{C}(\text{R}^4)_2$ 、或 NR^3 ; $\text{G}^{4'}$ 代表任意上述定义的单价 G^4 ; 并且是经由末端原子 T^2 和 T^3 与环 J 连接;

b)



其中每个 T^2 独立地代表 N、CH、或 $\text{CG}^{4'}$; $\text{G}^{4'}$ 代表任意上述定义的单价 G^4 ; 条件是最多有两个桥原子 T^2 可以是 N; 并且是经由末端原子 T^2 与环 J 连接; 和

c)



其中每个 T^4 、 T^5 、和 T^6 独立地代表 O、S、 $\text{CR}^4\text{G}^{4'}$ 、 $\text{C}(\text{R}^4)_2$ 、或 NR^3 ; $\text{G}^{4'}$ 代表任意上述定义的单价 G^4 ; 并且是经由末端原子 T^4 或 T^5 与环 J 连接;

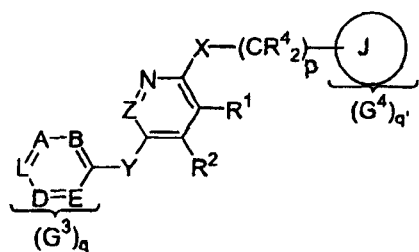
条件是:

- i) 当一个 T^4 是 O、S、或 NR^3 时, 另一个 T^4 是 $CR^4G^{4'}$ 或 $C(R^4)_2$;
- ii) 包含 T^5 和 T^6 原子的桥基团可含有最多两个杂原子 O、S、或 N; 和
- iii) 在包含 T^5 和 T^6 原子的桥基团中, 当一个 T^5 和一个 T^6 是 O 原子, 或者两个 T^6 是 O 原子时, 所述 O 原子被至少一个碳原子分隔。

当 G^4 是位于环 J 上与连接基团 $-(CR^4)_p-$ 相邻的烷基, 且 X 是 NR^3 , 其中 R^3 是烷基取代基时, 则 G^4 和 X 上的烷基取代基 R^3 可以连接形成结构 $-(CH_2)_{p'}-$ 桥基, 其中 p' 是 2、3、或 4, 条件是 p 和 p' 之和是 2、3、或 4, 从而形成 5、6、或 7 元含氮环。

另外的条件是: 1) 在 G^1 、 G^2 、 G^3 、和 G^4 中, 当两个基团 R^3 或 R^6 分别是烷基, 并且位于相同 N 原子上时, 它们可通过一个键、O、S、或 NR^3 连接以形成具有 5-7 个环原子的含氮杂环; 和 2) 当芳基、杂芳基、或杂环基环任选被取代时, 该环可携带最高达 5 个独立地选自下列的取代基: 氨基、一低级烷基取代的氨基、二低级烷基取代的氨基、低级链烷酰基氨基、卤素、低级烷基、卤代低级烷基、羟基、低级烷氧基、低级烷硫基、卤代低级烷氧基、卤代低级烷硫基、低级链烷酰氧基、 $-CO_2R^3$ 、 $-CHO$ 、 $-CH_2OR^3$ 、 $-OCO_2R^3$ 、 $-CON(R^6)_2$ 、 $-OCON(R^6)_2$ 、 $-NR^3CON(R^6)_2$ 、硝基、脒基、胍基、巯基、磺基、和氰基; 和 3) 当任何烷基连接到 O、S、或 N 上, 并携带羟基取代基时, 则所述羟基取代基与烷基所连接的 O、S、或 N 被至少两个碳原子分隔开。

第三组化合物具有如下所示的通式

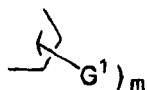


(I)

其中

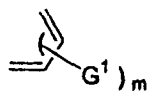
R^1 和 R^2 :

- i) 独立地代表 H 或低级烷基;
- ii) 一起形成下述结构所示的桥基



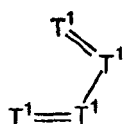
其中连接是经由末端碳原子实现的；

iii) 一起形成下述结构所示的桥基



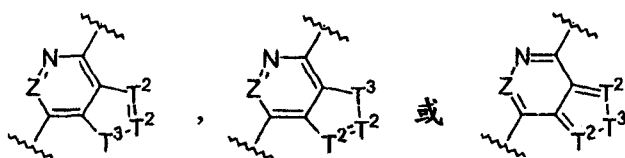
其中连接是经由末端碳原子实现的；

iv) 一起形成下述结构所示的桥基



其中一个或两个环单元 T^1 是 N，并且其它环单元是 CH 或 CG^1 ，且连接是经由末端原子实现的；或

v) 一起形成含有两个 T^2 和一个 T^3 的桥基，所述桥基与其所连接的环一起形成下列结构所示的二环



其中每个 T^2 独立地代表 N、CH、或 CG^1 ；

T^3 代表 S、O、 CR^4G^1 、 $C(R^4)_2$ 、或 NR^3 。

在上述桥结构中，下标 m 是 0 或 1-4 的整数；这意味着所形成的稠合环可任选携带最高达 4 个取代基 G^1 。

G^1 是独立地选自下列的取代基： $-N(R^6)_2$ ； $-NR^3COR^6$ ；卤素；烷基；环烷基；低级链烯基；低级环烯基；卤素取代的烷基；氨基取代的烷基；N-低级烷基氨基取代的烷基；N,N-二低级烷基氨基取代的烷基；N-低级链烷酰基氨基取代的烷基；羟基取代的烷基；氰基取代的烷基；羧基取代的烷基；低级烷氧基羰基取代的烷基；苯基低级烷氧基羰基取代的烷基；卤素取代的烷基氨基；氨基取代的烷基氨基；N-低级烷

基氨基取代的烷基氨基; N, N-二低级烷基氨基取代的烷基氨基; N-低级链烷酰基氨基取代的烷基氨基; 羟基取代的烷基氨基; 氰基取代的烷基氨基; 羧基取代的烷基氨基; 低级烷氧基羰基取代的烷基氨基; 苯基低级烷氧基羰基取代的烷基氨基; $-OR^6$; $-SR^6$; $-S(O)R^6$; $-S(O)_2R^6$; 卤代低级烷氧基; 卤代低级烷硫基; 卤代低级烷基磺酰基; $-OCOR^6$; $-COR^6$; $-CO_2R^6$; $-CON(R^6)_2$; $-CH_2OR^3$; $-NO_2$; $-CN$; 胂基; 胍基; 磺基; $-B(OH)_2$; 任选取代的芳基; 任选取代的杂芳基; 任选取代的饱和杂环基; 任选取代的饱和杂环基烷基; 任选取代的部分不饱和杂环基; 任选取代的部分不饱和杂环基烷基; $-OCO_2R^3$; 任选取代的杂芳基烷基; 任选取代的杂芳氧基; $-S(O)_p$ (任选取代的杂芳基); 任选取代的杂芳基烷氧基; $-S(O)_p$ (任选取代的杂芳基烷基); $-CHO$; $-OCON(R^6)_2$; $-NR^3CO_2R^6$; 和 $-NR^3CON(R^6)_2$ 。

基团 R^3 是 H 或低级烷基。 R^6 独立地选自 H; 烷基; 环烷基; 任选取代的芳基; 任选取代的芳基低级烷基; 低级烷基 $-N(R^3)_2$; 和低级烷基 $-OH$ 。

在通式(I)中, R^4 是 H、卤素、或低级烷基; 下标 p 是 0、1、或 2; 且 X 选自 O、S、和 NR^3 。

连接基团 Y 选自低级亚烷基; $-CH_2-O-$; $-CH_2-S-$; $-CH_2-NH-$; $-O-$; $-S-$; $-NH-$; $-O-CH_2-$; $-S(O)-$; $-S(O)_2-$; $-SCH_2-$; $-S(O)CH_2-$; $-S(O)_2CH_2-$; $-CH_2S(O)-$; $-CH_2S(O)_2-$; $-(CR^4)_n-S(O)_p-(5\text{-元杂芳基})-(CR^4)_s-$; 和 $-(CR^4)_n-C(G^2)(R^4)-(CR^4)_s-$ 。在后两个连接基团 Y 中, n 和 s 分别独立地为 0 或 1-2 的整数。 G^2 选自 $-CN$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-CON(R^6)_2$ 、和 $-CH_2N(R^6)_2$ 。

Z 代表 CR^4 。

对于含有 A、B、D、E、和 L 的环, 环上可能的取代基 G^3 的数目由下标 q 指示, q 是 1 或 2。

取代基 G^3 是选自下列的单价或二价基团: $-NR^3COR^6$; 羧基取代的烷基; 低级烷氧基羰基取代的烷基; $-OR^6$; $-SR^6$; $-S(O)R^6$; $-S(O)_2R^6$; $-OCOR^6$; $-COR^6$; $-CO_2R^6$; $-CH_2OR^3$; $-CON(R^6)_2$; $-S(O)_2N(R^6)_2$; $-NO_2$; $-CN$; 任选取代的芳基; 任选取代的杂芳基; 任选取代的饱和杂环基; 任选取代的部分不饱和杂环基; 任选取代的杂芳基烷基; 任选取代的杂芳氧基; $-S(O)_p$ (任选取代的杂芳基); 任选取代的杂芳基烷氧基; $-S(O)_p$ (任选取代的杂芳基烷基); $-OCON(R^6)_2$; $-NR^3CO_2R^6$; 和

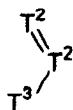
$\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^6)_2$; 和结构 $\text{T}^2=\text{T}^2-\text{T}^3$ 二价桥基。在该二价桥基中, 每个 T^2 独立地代表 N、CH、或 $\text{CG}^{3'}$; 且 T^3 代表 S、O、 $\text{CR}^4\text{G}^{3'}$ 、 $\text{C}(\text{R}^4)_2$ 、或 NR^3 。 $\text{G}^{3'}$ 代表任意上述定义的单价 G^3 ; 且桥基的末端 T^2 与 L 连接, T^3 与 D 连接, 由此形成 5-元稠合环。

在通式 (I) 中左侧所示的环中, A 和 D 独立地代表 N 或 CH; B 和 E 独立地代表 N 或 CH; 且 L 代表 N 或 CH; 条件是: a) 在含有 A、B、D、E、和 L 的环中, N 原子的总数目是 0、1、2 或 3; b) 当 L 代表 CH, 且任何 G^3 是单价取代基时, A 和 D 当中至少有一个是 N 原子; 和 c) 当 L 代表 CH, 且 G^3 是结构 $\text{T}^2=\text{T}^2-\text{T}^3$ 二价桥基时, 则 A、B、D 和 E 也是 CH。

J 是选自芳基; 吡啶基; 和环烷基的环。下标 q' 代表环 J 上的取代基 G^4 的数目, 并且是 0、1、2、3、4、或 5。

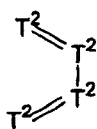
G^4 是选自下列的单价或二价基团: $-\text{N}(\text{R}^6)_2$; $-\text{NR}^3\text{COR}^6$; 卤素; 烷基; 环烷基; 低级链烯基; 低级环烯基; 卤素取代的烷基; 氨基取代的烷基; N-低级烷基氨基取代的烷基; N,N-二低级烷基氨基取代的烷基; N-低级链烷酰基氨基取代的烷基; 羟基取代的烷基; 氰基取代的烷基; 羧基取代的烷基; 低级烷氧基羰基取代的烷基; 苯基低级烷氧基羰基取代的烷基; 卤素取代的烷基氨基; 氨基取代的烷基氨基; N-低级烷基氨基取代的烷基氨基; N,N-二低级烷基氨基取代的烷基氨基; N-低级链烷酰基氨基取代的烷基氨基; 羟基取代的烷基氨基; 氰基取代的烷基氨基; 羧基取代的烷基氨基; 低级烷氧基羰基取代的烷基氨基; 苯基低级烷氧基羰基取代的烷基氨基; $-\text{OR}^6$; $-\text{SR}^6$; $-\text{S}(\text{O})\text{R}^6$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$; 卤代低级烷氧基; 卤代低级烷硫基; 卤代低级烷基磺酰基; $-\text{OCOR}^6$; $-\text{COR}^6$; $-\text{CO}_2\text{R}^6$; $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$; $-\text{CH}_2\text{OR}^3$; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; 脒基; 胍基; 磺基; $-\text{B}(\text{OH})_2$; 任选取代的芳基; 任选取代的杂芳基; 任选取代的饱和杂环基; 任选取代的部分不饱和杂环基; $-\text{OCO}_2\text{R}^3$; 任选取代的杂芳基烷基; 任选取代的杂芳氧基; $-\text{S}(\text{O})_2$ (任选取代的杂芳基); 任选取代的杂芳基烷氧基; $-\text{S}(\text{O})_2$ (任选取代的杂芳基烷基); $-\text{CHO}$; $-\text{OCON}(\text{R}^6)_2$; $-\text{NR}^3\text{CO}_2\text{R}^6$; $-\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^6)_2$; 和连接于并连接环 J 相邻位置的形成稠合环的二价桥基, 所述桥基具有下列结构:

a)



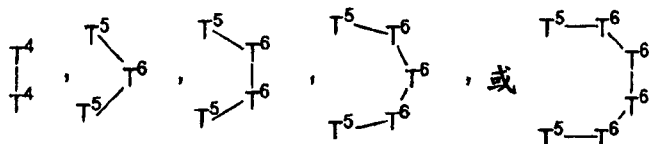
其中每个 T^2 独立地代表 N、CH、或 $CG^{4'}$ ； T^3 代表 S、O、 $CR^4G^{4'}$ 、 $C(R^4)_2$ 、或 NR^3 ； $G^{4'}$ 代表任意上述定义的单价 G^4 ；并且是经由末端原子 T^2 和 T^3 与环 J 连接；

b)



其中每个 T^2 独立地代表 N、CH、或 $CG^{4'}$ ； $G^{4'}$ 代表任意上述定义的单价 G^4 ；条件是最多有两个桥原子 T^2 可以是 N；并且是经由末端原子 T^2 与环 J 连接；和

c)



其中每个 T^4 、 T^5 、和 T^6 独立地代表 O、S、 $CR^4G^{4'}$ 、 $C(R^4)_2$ 、或 NR^3 ； $G^{4'}$ 代表任意上述定义的单价 G^4 ；并且是经由末端原子 T^4 或 T^5 与环 J 连接；条件是：

- i) 当一个 T^4 是 O、S、或 NR^3 时，另一个 T^4 是 $CR^4G^{4'}$ 或 $C(R^4)_2$ ；
- ii) 包含 T^5 和 T^6 原子的桥基团可含有最多两个杂原子 O、S、或 N；和
- iii) 在包含 T^5 和 T^6 原子的桥基团中，当一个 T^5 和一个 T^6 是 O 原子，或者两个 T^6 是 O 原子时，所述 O 原子被至少一个碳原子分隔；

当 G^4 是位于环 J 上与连接基团 $-(CR^4)_p-$ 相邻的烷基，且 X 是 NR^3 ，其中 R^3 是烷基取代基时，则 G^4 和 X 上的烷基取代基 R^3 可以连接形成结构 $-(CH_2)_{p'}-$ 桥基，其中 p' 是 2、3、或 4，条件是 p 和 p' 之和是 2、3、或 4，从而形成 5、6、或 7 元含氮环。

另外的条件是：1) 在 G^1 、 G^2 、 G^3 、和 G^4 中，当两个基团 R^3 或 R^6 分别是烷基，并且位于相同 N 原子上时，它们可通过一个键、O、S、或 NR^3 连接以形成具有 5-7 个环原子的含氮杂环；和 2) 当芳基、杂芳基、或杂环基环任选被取代时，该环可携带最高达 5 个独立地选自下列的取代基：氨基、一低级烷基取代的氨基、二低级烷基取代的氨基、低级链烷酰基氨基、卤素、低级烷基、卤代低级烷基、羟基、低级烷氧基、低级烷硫基、卤代低级烷氧基、卤代低级烷硫基、低级链烷酰氧基、 $-CO_2R^3$ 、 $-CHO$ 、 $-CH_2OR^3$ 、 $-OCO_2R^3$ 、 $-CON(R^6)_2$ 、 $-OCON(R^6)_2$ 、 $-NR^3CON(R^6)_2$ 、硝基、胂基、胍基、巯基、磺基、和氰基；和 3) 当任何烷基连接到 O、S、或 N 上，并携带羟基取代基时，则所述羟基取代基与烷基所连接的 O、S、或 N 被至少两个碳原子分隔开。

这些化合物的可药用盐以及这些化合物的常用前药例如含有羟基的本发明化合物的 O-酰基衍生物也在本发明范围内。

本发明还涉及在可药用载体中含有一种或多种本发明化合物或其盐或前药的药物组合物。

本发明还涉及使用这些化合物来治疗患有特征是异常血管生成或高渗透过程的病症的哺乳动物的方法，包括给哺乳动物施用能有效治疗所述病症的量的本发明化合物或其盐或前药。

发明详述

定义：

前缀“低级”是指具有最高达并包括最多 7 个原子、尤其是具有最高达并包括最多 5 个碳原子的基团，基团呈直链或具有一个或多个分支的支链。

“烷基”是指具有最高达 12 个碳原子的烃基，其可以呈直链或具有一个或多个分支的支链。烷基尤其是低级烷基。

当化合物、盐等采用复数形式时，这也包括单数形式的化合物、盐等。

任何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。在双键或环上的取代基可以以顺式- (= Z-) 或反式- (= E-) 形式存在。因此，化合物可以作为异构体混合物或纯异构体存在，优选作为纯的对映体、非对映体和具有纯的顺式或反式双键的异构体存在。

低级亚烷基 Y 可以呈支链或直链, 优选呈直链, 尤其是亚甲基($-\text{CH}_2-$)、亚乙基($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)、1, 3-亚丙基($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)或 1, 4-亚丁基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)。当 Y 是低级亚烷基时, 其最优选为亚甲基。

“芳基”是指具有 6-14 个碳原子的芳族基团, 例如苯基、萘基、蒽基或菲基。

“卤素”是指氟、氯、溴、或碘, 但尤其是氟、氯、或溴。

“吡啶基”是指 1-吡啶基、2-吡啶基、或 3-吡啶基, 但尤其是 2-吡啶基或 3-吡啶基。

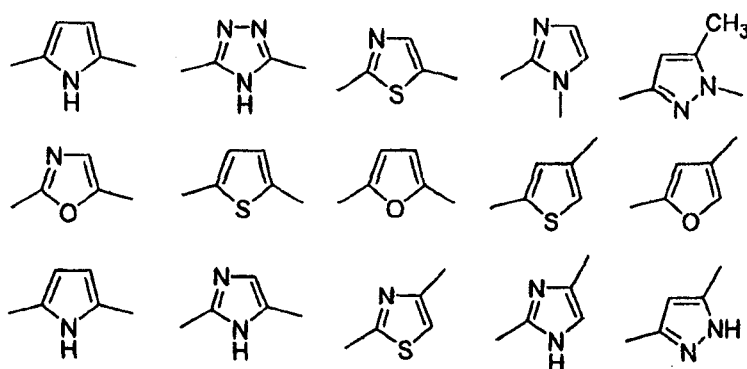
“环烷基”是含有 3-12 个碳原子、但优选 3-8 个碳原子的饱和碳环。

“环烯基”是指含有 3-12 个碳原子、但优选 3-8 个碳原子和高达 3 个双键的非反应性、非芳族不饱和碳环。本领域技术人员众所周知, 与芳基的不同之处在于仅少一个双键的环烯基例如环己二烯由于不具有足够的非反应性而不是适当的药物, 因此其作为取代基的应用不在本发明范围内。

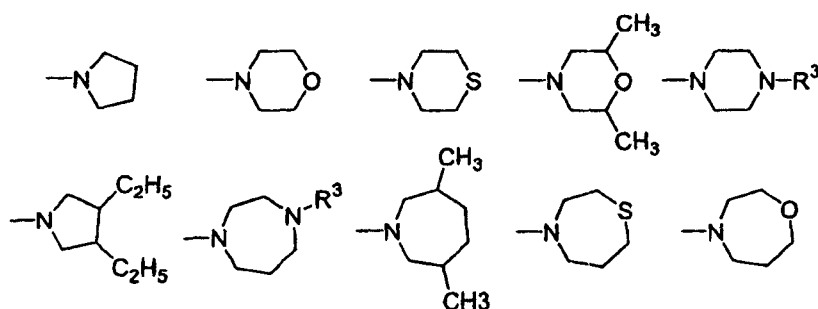
环烷基和环烯基可含有支化点, 这样它们可以被烷基或链烯基取代。这样的支链环状基团的实例有 3, 4-二甲基环戊基、4-烯丙基环己基或 3-乙基环戊-3-烯基。

盐尤其是式 I 化合物的可药用盐, 例如酸加成盐, 优选具有碱性氮原子的式 I 化合物与有机或无机酸形成的盐。合适的无机酸有例如氢卤酸例如盐酸, 硫酸, 或磷酸。合适的有机酸是例如羧酸、膦酸、磺酸、或氨基磺酸, 例如乙酸、丙酸、辛酸、癸酸、月桂酸、乙醇酸、乳酸、羟基丁酸、葡萄糖酸、葡萄糖一羧酸、富马酸、琥珀酸、己二酸、庚二酸、辛二酸、壬二酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、葡萄糖二酸、半乳糖二酸、氨基酸例如谷氨酸、天冬氨酸、N-甲基甘氨酸、乙酰基氨基乙酸、N-乙酰基天冬酰胺或 N-乙酰基半胱氨酸、丙酮酸、乙酰乙酸、磷酸丝氨酸、2-甘油磷酸或 3-甘油磷酸。

在 Y 的定义中, 二基“(5 元杂芳基)-”是指含有 1-3 个选自 O、S、和 N 的杂原子的 5-元芳杂环, 其中 N 原子的数目是 0-3, O 和 S 原子的数目各是 0-1, 并且该芳杂环经由碳与硫连接, 经由 C 或 N 原子与 $-(\text{CR}'_2)-$ 连接。这样的二基的实例包括



在 G^1 、 G^2 、 G^3 、和 G^4 的定义中，声明——当两个基团 R^3 或 R^6 位于一个 N 上时，它们可连接形成具有 5-7 个原子的杂环。包含它们所连接的 N 的这样的杂环的实例有：

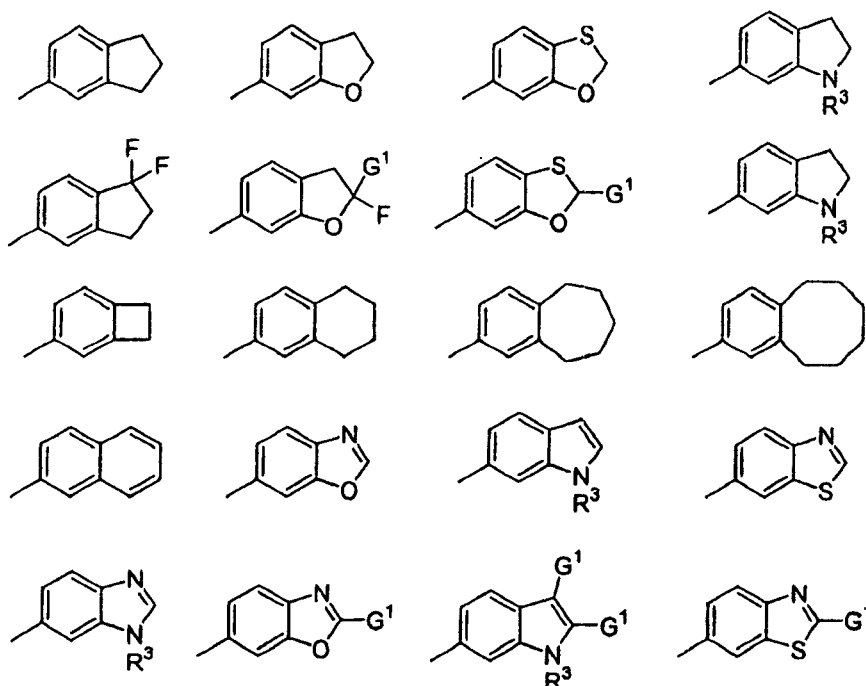


“杂环基”或“杂环”是指具有 1-3 个选自氮、氧、和硫的杂原子的 5-7 元杂环系，该杂环系可以是不饱和或全饱和或部分饱和的，并且未取代或者被取代，尤其是被低级烷基例如甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、或叔丁基取代。

当指明芳基、杂芳基、或杂环基可任选被取代时，该环可携带最高达 5 个独立地选自下列的取代基：氨基、一低级烷基取代的氨基、二低级烷基取代的氨基、低级链烷酰基氨基、卤素、低级烷基、卤代低级烷基例如三氟甲基、羟基、低级烷氧基、低级烷硫基、卤代低级烷氧基例如三氟甲氧基、卤代低级烷硫基例如三氟甲硫基、低级链烷酰氧基、 $-\text{CO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^3$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$ 、 $-\text{OCON}(\text{R}^6)_2$ 、 $-\text{NR}^3\text{CON}(\text{R}^6)_2$ 、硝基、脞基、胍基、巯基、磺基、和氰基。

在与 Y 连接的环中，环单元 A、B、D、E、和 L 可以是 N 或 CH，应当理解，任选的取代基 G^3 必须连接在碳上而不是氮上，并且当给定的碳原子携带取代基 G^3 时，该 G^3 是代替了不存在 G^3 时碳携带的 H 原子。

可以一起形成第二个稠合环的环J与两个相邻G的实例有：



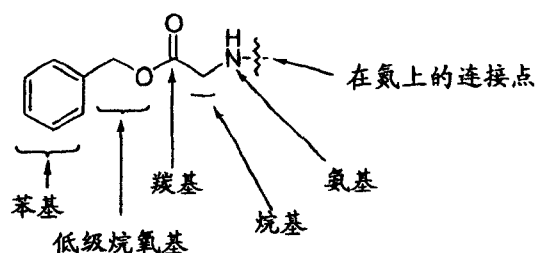
“杂芳基”是指总共具有 5-10 个原子，其中有 1-4 个选自氮、氧、和硫的杂原子，且余下的原子是碳的单环或稠合二环芳系。杂芳基优选为总共具有 5 或 6 个原子，其中有 1-3 个是杂原子的单环系。

“链烯基”是指具有最高达 12 个碳原子，可以呈直链或具有一个或多个分支的支链，并含有最高达 3 个双键的不饱和基团。链烯基尤其是具有最高达 2 个双键的低级链烯基。

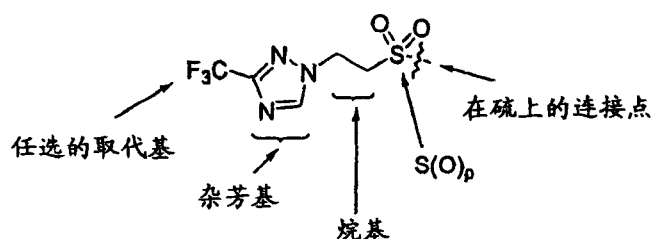
“链烷基”是指烷基羰基，尤其是低级烷基羰基。

卤代低级烷基、卤代低级烷氧基和卤代低级烷硫基是指其中烷基部分或完全被卤素取代，优选被氯和/或氟取代，最优选被氟取代的取代基。这样的取代基的实例有三氟甲基、三氟甲氧基、三氟甲硫基、1,1,2,2-四氟乙氧基、二氟甲基、氟甲基和二氟甲基。

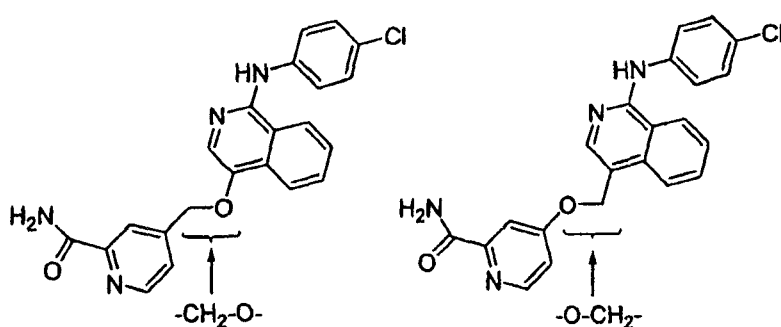
当取代基以一串基团例如“苯基低级烷氧基羰基取代的烷基氨基”命名时，应当理解，连接点在这串基团的最后部分(对于上述实例是氨基)上，并且这串基团的其它基团是以它们在基团串中列出的顺序彼此连接。因此，实例“苯基低级烷氧基羰基取代的烷基氨基”是：



当取代基以在起点有一个键(一般写作破折号)的一串基团例如“-S(O)_p(任选取代的杂芳基烷基)”命名时,应当理解,连接点在该串基团的第一个原子(对于上述实例是S或硫)上,并且这串基团的其它基团是以它们在基团串中列出的顺序彼此连接。因此,实例“-S(O)_p(任选取代的杂芳基烷基)”是:



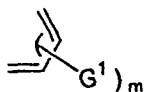
应当理解,连接基团Y的各变量的最左侧部分与含有A、B、D、E、和L的环连接,并且连接基团的最右侧部分与通式的哒嗪部分连接。因此,使用连接基团“-CH₂-O-”或连接基团“-O-CH₂-”的实例代表下列本发明化合物:



在通式(I)中,优选的和最优选的基团如下。

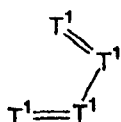
R¹和R²优选:

i) 一起形成下述结构所示的桥基



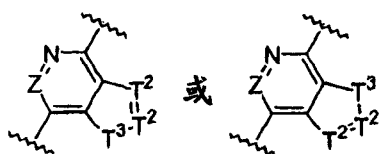
其中连接是经由末端碳原子实现的；

ii) 一起形成下述结构所示的桥基



其中一个或两个环单元 T^1 是 N，并且其它环单元是 CH，且连接是经由末端原子实现的；或

iii) 一起形成含有两个 T^2 和一个 T^3 的桥基，所述桥基与它所连接的环一起形成下列结构所示的二环



其中每个 T^2 独立地代表 N、CH、或 CG^1 ；

T^3 代表 S、O、 CH_2 、或 NR^3 ；且

条件是：当 T^3 是 O 或 S 时，至少一个 T^2 是 CH 或 CG^1 。

最优选地，任何 G^1 位于桥基的非末端原子上。最优选地，在 iii) 的桥基中，末端 T^2 是 N 或 CH，非末端 T^2 是 CH 或 CG^1 ，且 T^3 是 S 或 O。

下标 m 优选为 0 或 1-2 的整数，且取代基 G^1 优选选自： $-N(R^6)_2$ ； $-NR^3COR^6$ ；卤素；低级烷基；羟基取代的烷基；氨基取代的烷基氨基；N-低级烷基氨基取代的烷基氨基；N,N-二低级烷基氨基取代的烷基氨基；羟基取代的烷基氨基；羧基取代的烷基氨基；低级烷氧基羰基取代的烷基氨基； $-OR^6$ ； $-SR^6$ ； $-S(O)R^6$ ； $-S(O)_2R^6$ ；卤代低级烷氧基；卤代低级烷硫基；卤代低级烷基磺酰基； $-OCOR^6$ ； $-COR^6$ ； $-CO_2R^6$ ； $-CON(R^6)_2$ ； $-NO_2$ ； $-CN$ ；任选取代的杂芳基烷基；任选取代的杂芳氧基；任选取代的杂芳基烷氧基；和 $-S(O)_p$ (任选取代的杂芳基烷基)。最优选地，m 是 0，且 G^1 是独立地选自下列的取代基： $-N(R^6)_2$ ； $-NR^3COR^6$ ；卤素； $-OR^6$ ，其中 R^6 代表低级烷基； $-NO_2$ ；任选取代的杂芳氧基；和

任选取代的杂芳基烷基氧基。

当 R^6 是烷基时, 其优选为低级烷基。基团 R^4 优选为 H; p 优选为 0 或 1; 且 X 优选为 NR^3 。

在连接基团 Y 中, 下标 n 和 s 优选为 0 或 1, 最优选为 0。 Y 优选选自低级亚烷基; $-CH_2-O-$; $-CH_2-S-$; $-CH_2-NH-$; $-S-$; $-NH-$; $-(CR^4)_n-S(O)_p-(5\text{-元杂芳基})-(CR^4)_s-$; $-(CR^4)_n-C(G^2)(R^4)-(CR^4)_s-$; 和 $-O-CH_2-$ 。 Y 最优选选自 $-CH_2-O-$; $-CH_2-NH-$; $-S-$; $-NH-$; $-(CR^4)_n-S(O)_p-(5\text{-元杂芳基})-(CR^4)_s-$; 和 $-O-CH_2-$ 。

在结构 (I) 左侧的环中, A 、 D 、 B 、和 E 优选为 CH , 且 L 是 N 或 CH , 条件是: 当 L 是 N 时, 任何取代基 G^3 优选为单价基团, 当 L 是 CH 时, 任何取代基 G^3 优选为二价基团。

取代基 G^3 优选选自单价低级烷基; $-NR^3COR^6$; $-OR^6$; $-SR^6$; $-S(O)R^6$; $-S(O)_2R^6$; $-CO_2R^6$; $-CON(R^6)_2$; $-S(O)_2N(R^6)_2$; $-CN$; 任选取代的芳基; 任选取代的杂芳基; 任选取代的杂芳基烷基; 任选取代的杂芳氧基; $-S(O)_p$ (任选取代的杂芳基); 任选取代的杂芳基烷基氧基; $-S(O)_p$ (任选取代的杂芳基烷基); 和结构 $T^2=T^2-T^3$ 的二价桥基, 其中 T^2 代表 N 或 CH 。 T^3 优选为 S 、 O 、 CR^4 、或 NR^3 。

G^3 最优选选自单价低级烷基; $-NR^3COR^6$; $-CO_2R^6$; $-CON(R^6)_2$; $-S(O)_2N(R^6)_2$; 和结构 $T^2=T^2-T^3$ 的二价桥基, 其中 T^2 代表 N 或 CH 。 T^3 最优选为 S 、 O 、 CH_2 、或 NR^3 。

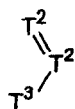
代表取代基 G^3 数目的下标 q 最优选为 1。

环 J 优选为苯基环, 代表苯基环上取代基 G^4 数目的下标 q' 优选为 0、1、2、或 3。下标 q' 最优选为 1、或 2。

G^4 优选选自: $-N(R^6)_2$; $-NR^3COR^6$; 卤素; 烷基; 卤素取代的烷基; 羟基取代的烷基; 羧基取代的烷基; 低级烷氧基羰基取代的烷基; 氨基取代的烷基氨基; N -低级烷基氨基取代的烷基氨基; N,N -二低级烷基氨基取代的烷基氨基; N -低级链烷酰基氨基取代的烷基氨基; 羟基取代的烷基氨基; 羧基取代的烷基氨基; 低级烷氧基羰基取代的烷基氨基; 苯基低级烷氧基羰基取代的烷基氨基; $-OR^6$; $-SR^6$; $-S(O)R^6$; $-S(O)_2R^6$; 卤代低级烷氧基; 卤代低级烷硫基; 卤代低级烷基磺酰基; $-OCOR^6$; $-COR^6$; $-CO_2R^6$; $-CON(R^6)_2$; $-CH_2OR^3$; $-NO_2$; $-CN$; 任选取代的杂芳基烷基; 任选取代的杂芳氧基; $-S(O)_p$ (任选取代的杂芳基); 任

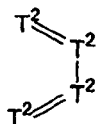
选取代的杂芳基烷氧基; $-S(0)_p$ (任选取代的杂芳基烷基); 和连接于并连接苯基环相邻位置的形成稠合环的桥基, 所述桥基具有下列结构:

a)



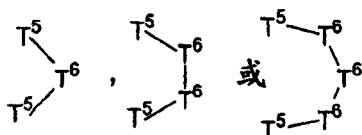
其中每个 T^2 独立地代表 N、或 CH; T^3 代表 S、或 O; 并且是经由末端原子 T^2 和 T^3 与苯基环连接;

b)



其中每个 T^2 独立地代表 N、CH、或 CG'' ; 条件是最多有两个桥原子 T^2 可以是 N; 并且是经由末端原子 T^2 与苯基环连接; 和

c)



其中每个 T^5 、和 T^6 独立地代表 O、S、或 CH_2 ; 并且是经由末端原子 T^5 与苯基环连接; 条件是:

- i) 包含 T^5 和 T^6 原子的桥基团可含有最多两个杂原子 O、S、或 N; 和
- ii) 在包含 T^5 和 T^6 原子的桥基团中, 当一个 T^5 和一个 T^6 是 O 原子, 或者两个 T^6 是 O 原子时, 所述 O 原子被至少一个碳原子分隔。

构成 G^4 全部或一部分的烷基优选为低级烷基。

当 G^4 是位于环 J 上与连接基团 $-(CR^4)_p$ 相邻的烷基, 且 X 是 NR^3 , 其中 R^3 是烷基取代基时, 则 G^4 和 X 上的烷基取代基 R^3 可以连接形成结构 $-(CH_2)_{p'}-$ 桥基, 其中 p' 优选为 2 或 3, 条件是 p 和 p' 之和是 2 或 3, 从而形成含氮 5 或 6 元环。最优选地, p 和 p' 总和为 2, 从而形成 5 元环。

最优选地，在 G^1 、 G^2 、 G^3 、和 G^4 中，当两个基团 R^6 分别是烷基，并且位于相同 N 原子上时，它们可通过一个键、O、S、或 NR^3 连接以形成具有 5 - 6 个环原子的含氮杂环。

优选地，当芳基、杂芳基、或杂环基环任选被取代时，该环可携带最高达 2 个独立地选自下列的取代基：氨基、一低级烷基取代的氨基、二低级烷基取代的氨基、低级链烷酰基氨基、卤素、低级烷基、卤代低级烷基、羟基、低级烷氧基、低级烷硫基、卤代低级烷氧基、卤代低级烷硫基、 $-CH_2OR^3$ 、硝基、和氰基。

本发明方法可用于在人和其它哺乳动物中治疗 VEGF-介导的病症。

化合物可以剂量单位制剂口服施用、经皮施用、非胃肠道施用、通过注射施用、通过吸入或喷雾施用、或舌下施用、直肠施用或阴道施用。术语“通过注射施用”包括静脉内、关节内、肌内、皮下和非胃肠道注射，以及使用输注技术。经皮施用可包括局部施用或透皮施用。一种或多种化合物可以与一种或多种无毒可药用载体、以及如果需要的话其它活性组分一起存在。

口服施用的组合物可通过本领域已知的制备药物组合物的任意适当方法制得。这样的组合物可含有一种或多种选自稀释剂、甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂的物质以提供适口制剂。

片剂含有活性组分，以及与其混合的适于制备片剂的无毒可药用赋形剂。这些赋形剂可以是例如惰性稀释剂，例如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠；制粒剂和崩解剂，例如玉米淀粉、或藻酸；和粘合剂，例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。片剂可以未包衣，或者可通过已知技术包衣来延迟崩解和在胃肠道中吸附，并由此实现在较长时间的持续作用。例如，可采用延时材料例如甘油一硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯。还可以将这些化合物制成固体、速释形式。

口服施用的制剂还可以制成硬明胶胶囊，其中活性组分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合；或制成软明胶胶囊，其中活性组分与水或油介质例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

还可以使用含有与适于制备水悬浮液的赋形剂混合的活性组分的水悬浮液。这样的赋形剂是悬浮剂，例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、西黄蓍胶和阿拉

伯胶；分散剂或润湿剂可以是天然磷脂例如卵磷脂，或氧化乙烯与脂肪酸的缩合产物例如聚氧化乙烯硬脂酸酯，或氧化乙烯与长链脂族醇的缩合产物例如十七氧化乙烯鲸蜡醇，或氧化乙烯与衍生自脂肪酸和己糖醇的部分酯的缩合产物例如聚氧乙烯山梨醇一油酸酯，或氧化乙烯与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的部分酯的缩合产物例如聚乙烯脱水山梨醇一油酸酯。水悬浮液还可以含有一种或多种防腐剂例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯，一种或多种着色剂，一种或多种矫味剂，和一种或多种甜味剂例如蔗糖或糖精。

通过加入水，适于制备水悬浮液的分散粉末和颗粒可提供活性组分与分散剂或润湿剂、悬浮剂和一种或多种防腐剂的混合物。合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂是上文列举的那些。也可以含有其它赋形剂例如甜味剂、矫味剂和着色剂。

化合物还可以呈非水液体制剂的形式，例如可通过将活性组分悬浮在植物油例如花生油、橄榄油、芝麻油或花生油中，或悬浮在矿物油例如液体石蜡中而配制的油悬浮液。油悬浮液可含有增稠剂例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可加入甜味剂例如上述甜味剂和矫味剂来提供适口的口服制剂。这些组合物可通过加入抗氧化剂例如抗坏血酸来防腐。

本发明药物组合物还可以呈水包油乳剂的形式。油相可以是植物油例如橄榄油或花生油，或矿物油例如液体石蜡，或它们的混合物。合适的乳化剂可以是天然树胶，例如阿拉伯胶或西黄蓍胶，天然磷脂例如大豆、卵磷脂，和衍生自脂肪酸与己糖醇酐的酯或部分酯，例如脱水山梨醇一油酸酯，和所述部分酯与氧化乙烯的缩合产物例如聚氧乙烯脱水山梨醇一油酸酯。乳剂还可以含有甜味剂和矫味剂。

还可以用甜味剂例如甘油、丙二醇、山梨醇或蔗糖配制糖浆剂和酏剂。这样的制剂还可以含有缓和剂、防腐剂和矫味剂以及着色剂。

本发明化合物还可以以直肠或阴道给药用栓剂的形式施用。这些组合物可通过将药物与在常温下是固体、但是在直肠或阴道温度下是液体、并由此将在直肠或阴道内熔化以释放药物的合适的非刺激性赋形剂混合来制得。这样的物质包括椰子油和聚乙二醇。

本发明化合物还可以使用本领域技术人员已知的方法透皮施用（参见例如：Chien; “Transdermal Controlled Systemic

Medications”; Marcel Dekker. Inc.; 1987. Lipp 等人 W0 94/04157, 3Mar94)。例如, 可将式 I 化合物在任选含有渗透促进剂的适当挥发性溶剂中的溶液或悬浮液与本领域技术人员已知的其它添加剂例如基质材料和杀菌剂混合。灭菌后, 可按照已知方法将所得混合物配制成剂型。此外, 通过用乳化剂和水处理, 可将式 I 化合物的溶液或悬浮液配制成洗剂或软膏剂。

制备透皮给药系统的合适的溶剂是本领域技术人员已知的, 并包括低级醇例如乙醇或异丙醇, 低级酮例如丙酮, 低级羧酸酯例如乙酸乙酯, 极性醚例如四氢呋喃, 低级烃例如己烷、环己烷或苯, 或卤代烃例如二氯甲烷、氯仿、三氯三氟乙烷、或三氯氟乙烷。合适的溶剂还可以包括一种或多种选自下列的物质的混合物: 低级醇、低级酮、低级羧酸酯、极性醚、低级烃、卤代烃。

适用于透皮给药系统的渗透促进剂是本领域技术人员已知的, 并包括例如一元或多元醇例如乙醇、丙二醇或苯甲醇, 饱和或不饱和 C_8-C_{18} 脂肪醇例如月桂醇或鲸蜡醇, 饱和或不饱和 C_8-C_{18} 脂肪酸例如硬脂酸, 具有最高达 24 个碳原子的饱和或不饱和脂肪酯, 例如下列酸的甲酯、乙酯、丙酯、异丙酯、正丁酯、仲丁酯、异丁酯、叔丁酯或甘油单酯: 乙酸、己酸、月桂酸、豆蔻酸、硬脂酸、或棕榈酸, 或总共具有最高达 24 个碳原子的饱和或不饱和二元羧酸的二酯, 例如己二酸二异丙酯、己二酸二异丁酯、癸二酸二异丙酯、马来酸二异丙酯、或富马酸二异丙酯。其它渗透促进物质包括磷脂酰基衍生物例如卵磷脂或脑磷脂, 萜烯、酰胺、酮、脲和它们的衍生物, 以及醚例如二甲基异山梨醇醚和二甘醇一乙醚。合适的渗透促进剂还可以包括一种或多种下列物质的混合物: 一元或多元醇、饱和或不饱和 C_8-C_{18} 脂肪醇、饱和或不饱和 C_8-C_{18} 脂肪酸、具有最高达 24 个碳原子的饱和或不饱和脂肪酯、总共具有最高达 24 个碳原子的饱和或不饱和二元羧酸的二酯、磷脂酰基衍生物、萜烯、酰胺、酮、脲和它们的衍生物、以及醚。

适用于透皮给药系统的粘合物质是本领域技术人员已知的, 并包括聚丙烯酸酯、硅氧烷、聚氨酯、嵌段聚合物、苯乙烯-丁二烯共聚物、以及天然和合成橡胶。纤维素醚、衍生化的聚乙烯、以及硅酸盐也可用作基质组分。可加入其它添加剂例如粘性树脂或油来提高基质的粘性。

对于本文所公开的关于式 I 化合物的所有给药方案, 日口服剂量优选为 0.01 - 200 mg/kg 总体重。对于注射给药, 包括静脉内、肌内、皮下和非胃肠道注射、以及使用输注技术, 日剂量优选为 0.01 - 200 mg/kg 总体重。对于直肠给药, 日剂量优选为 0.01 - 200 mg/kg 总体重。对于阴道给药, 日剂量优选为 0.01 - 200 mg/kg 总体重。对于局部给药, 日剂量优选为 0.1 - 200 mg, 每天给药 1 - 4 次。透皮浓度优选为保持 0.01 - 200 mg/kg 的日剂量所需的浓度。对于吸入给药, 日剂量优选为 0.01 - 10 mg/kg 总体重。

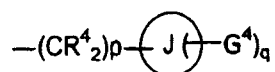
本领域技术人员应当理解, 特定的给药方法将取决于多种不同因素, 当给药治疗时所有这些因素都要常规考虑。然而, 还应当理解, 对于任何给定患者, 具体剂量水平将取决于多种不同因素, 包括但不限于所用的特定化合物的活性、患者年龄、患者体重、患者的一般健康、患者性别、患者饮食、给药时间、给药途径、分泌速度、药物联合、进行治疗的病症的严重程度。本领域技术人员应当理解, 最佳治疗过程, 即治疗方式和在确定治疗天数内式 I 化合物或其可药用盐的日给药次数可由本领域技术人员使用常规治疗试验来确定。

一般制备方法

本发明化合物可通过使用已知的化学反应和方法来制得。然而, 通过下述一般制备方法来帮助阅读者合成 KDR 抑制剂, 并且在描述工作实施例的实验部分中提供更详细的特定实施例。

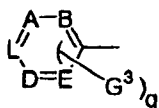
在下文中如果没有具体定义, 这些方法中的所有可变基团都如一般描述中所述。应当理解, 在给定结构中, 当具有给定符号的可变基团或取代基 (即 R^1 、 R^4 、 R^6 、 G^1 、 G^2 、 G^3 、或 G^4) 使用一次以上时, 每个这些基团或取代基都在该符号的定义范围内独立地变化。如上所定义, 本发明化合物含有环单元, 每个环单元可独立地携带 0 - 5 个未定义为 H 的取代基 G^1 、 G^3 、或 G^4 。相反, 应当指出, 在下述一般方法反应方案中, 使用的 G^1 、 G^3 、或 G^4 取代基的定义包括 H, 以表明 G^1 、 G^3 、或 G^4 取代基在结构中的位置, 并易于画得精确。然而, 该非标准用法并不是打算改变 G^1 、 G^3 、或 G^4 的定义。因此, 只是为了下述一般方法反应方案, G^1 、 G^3 、或 G^4 才除了是 G^1 、 G^3 、或 G^4 的定义中列出的基团以外还可以是 H。最终的化合物含有 0 - 5 个非氢基团 G^1 、 G^3 、或 G^4 。

在这些一般方法中, 变量 M 等于如下所示的基团



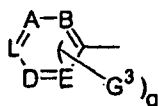
其中每个可变基团或取代基在上文该符号的定义限度内独立地改变。

在这些一般方法中，变量 Q^1 等于如下所示的基团



其中 L 是 N 并且每个可变基团或取代基在上文该符号的定义限度内独立地改变。

在这些一般方法中，变量 Q^2 等于如下所示的基团



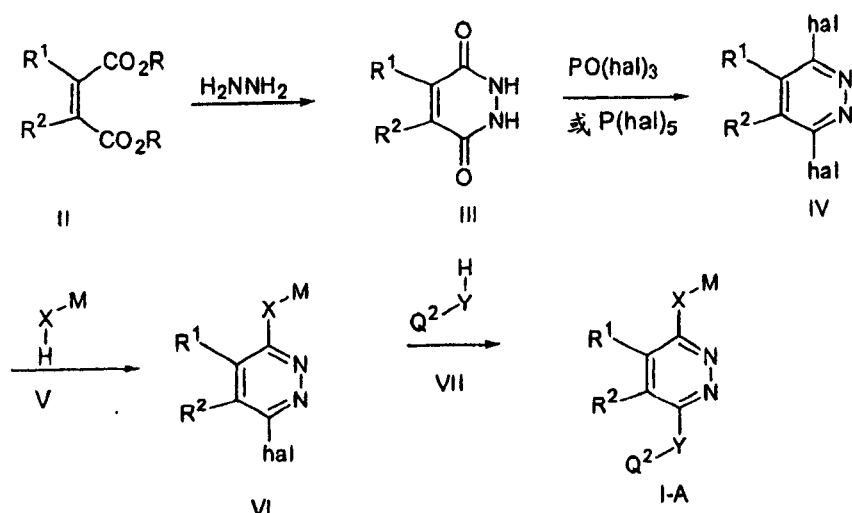
其中每个可变基团或取代基在上文该符号的定义限度内独立地改变。

应当认识到，具有每个要求保护的任选官能团的本发明化合物不能用每种下列方法制得。在每种方法的范围内，使用在反应条件下稳定的任选取代基，或者可能参与反应的官能团按照需要以保护形式存在，并且在适当步骤通过本领域技术人员众所周知的方法除去这样的保护基。

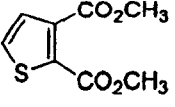
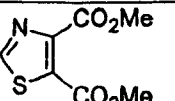
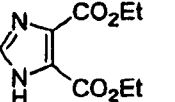
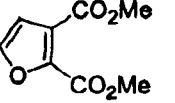
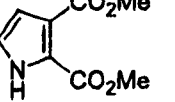
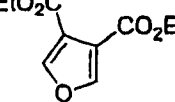
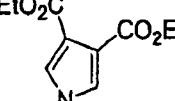
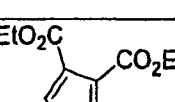
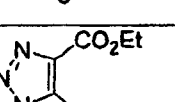
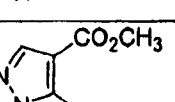
一般方法 A：其中 X、M、和 Q^2 如上所定义，Y 是 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、或 $-\text{NH}-$ ， R^1 和 R^2 与它们所连接的碳一起形成稠合的 5-元芳杂环，hal 是卤素 (Cl、Br、F、或 I，但是优选为 Cl、Br 或 F) 的式 I-A 化合物是按照方法 A 中所示的反应方案方便地制得的。因此，其中 R 是低级烷基的式 II 杂环可由本领域技术人员依据在参考表中的相应的出版的方法制得。对于噻吩-2,3-二甲酸 (表项目 1) 和吡唑-3,4-二甲酸 (表项目 10)，可通过在回流条件下用相应的醇和催化无机酸 (一般是硫酸) 处理来将羧酸转化成甲酯或乙酯。用胂水合物处理式 II 二酯，以获得中间体 III (关于具体反应条件参见 Robba, M.; Le Guen, Y. Bull. Soc. Chem. Fr., 1970 12 4317)。用卤化剂例如三氯氧化磷、三溴氧化磷、五溴化磷、或五氯化磷处理化合物 III，

以生成二卤代中间体 IV。可通过与氟化氢反应将二氯或二溴中间体转化成二氟中间体(在需要时)。通过在随后的步骤中使用碘试剂例如碘化钾或四丁基碘化铵,在反应混合物中形成了碘中间体,不用分离成纯物质。在回流的醇或其它适当溶剂例如四氢呋喃(THF)、二甲氧基乙烷(DME)、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲亚砜(DMSO)等中用式 V 亲核试剂处理二卤代中间体 IV,以获得式 VI 中间体。这样的缩合还可以不使用溶剂在熔化状态下进行,并且可用酸例如 HCl 或碱例如三乙胺或 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)催化。将式 VI 化合物与式 VII 化合物在下述条件下反应:在合适的非质子传递溶剂例如 DMSO、DMF 中,或者不使用溶剂,通常使用碱性催化剂例如 DBU 或 CsCO_3 、或冠醚例如 18-冠-6,通常在室温至回流温度下进行反应,以生成本发明式 I-A 化合物。应当理解,本领域技术人员将根据原料的性质来选择合适的溶剂、催化剂(如果使用的话)和温度。式 V 和 VII 中间体一般是市售的,或者可通过本领域技术人员众所周知的方法方便地制得。例如,关于其中 Y 是 $-\text{CH}_2-\text{O}-$,且 Q^2 是被 2-氨基羰基(2- CONH_2)取代的 4-吡啶基的 VII 的制备,参见 Martin, I., 等人 Acta. Chem. Scand., 1995 49 230。

方法 A



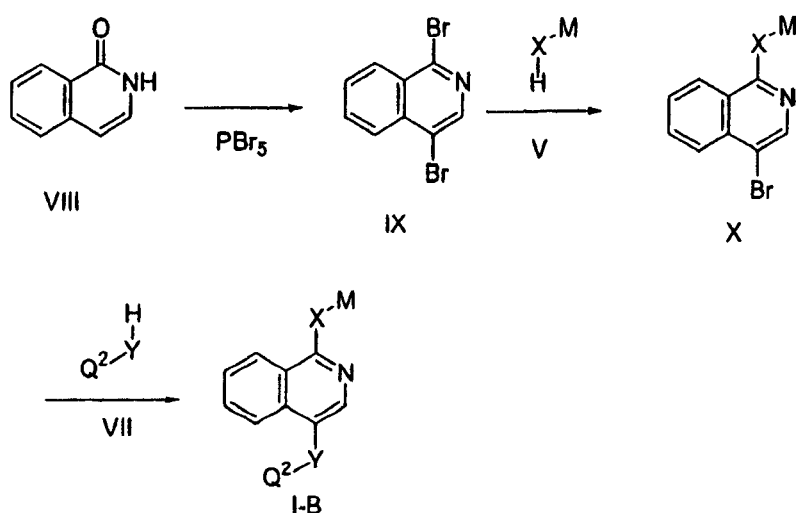
关于制备原料 II 的参考表

	关于二酸: Heffner, R.; Joullie, M. <i>Synth. Commun.</i> 1991 21(8&9) 1055. 可通过在含有催化硫酸的甲醇中回流来将二酸转化成二甲酯。
	Erlenmeyer, H.; von Meyenburg, H. <i>Helv. Chim. Acta.</i> 1937 20 204.
	商购获得
	Bickel, H.; Schmid, H., <i>Helv. Chim. Acta.</i> 1953 36 664.
	Nicolaus, Mangoni. <i>Gazz. Chim. Ital.</i> 1956 86 757.
	Alder, Rickert. <i>Chem. Ber.</i> 1937 70 1354.
	Nicolaus, Mangoni. <i>Gazz. Chim. Ital.</i> 1956 86 757.
	Sice, J. <i>J. Org. Chem.</i> 1954 19 70.
	Tanaka, Y. <i>Tetrahedron</i> 1973 29 3271.
	二酸: Tyupalo, N.; Semenyuk, T.; Kolbasina, O. <i>Russ. J. Phys. Chem.</i> 1992 66 463. 可通过在含有催化的硫酸的甲醇中回流来将二酸转化成二甲酯。或者, 二酯可通过将乙炔二甲酸二甲酯与重氮甲烷反应而制得。

一般方法 B: 其中 X、M、和 Q^2 如上所定义, Y 是 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、或 $-\text{NH}-$ 的式 I-B 化合物是按照方法 B 制得的。依据文献中描述的方法 (Tomisawa 和 Wang, *Chem. Pharm. Bull.*, 21, 1973, 2607, 2612), 将异喹诺酮 VIII 与 PBr_5 在熔化状态下反应以生

成 1,4-二溴异喹啉 IX。在回流的醇中用式 V 亲核试剂处理中间体 IX，以生成式 X 中间体。这样的缩合还可以不使用溶剂在熔化状态下进行，并且可用酸例如 HCl 或碱例如三乙胺或 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯 (DBU) 催化。将式 X 化合物与式 VII 化合物在下述条件下反应：在合适的非质子传递溶剂例如 DMSO、DMF 中，或者不使用溶剂，通常使用碱性催化剂例如 DBU 或 CsCO₃，在高温下进行反应，以生成本发明式 I-B 化合物。当 Y 是 -CH₂-S- 或 -S- 时，该方法是最有用的。

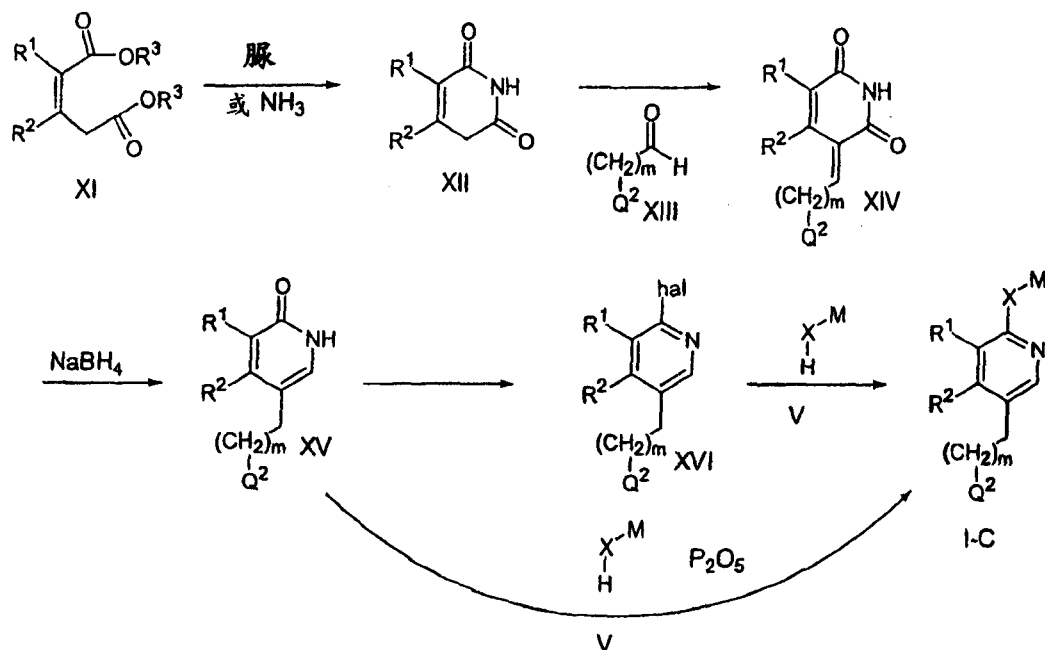
方法 B



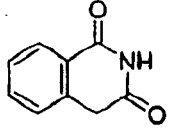
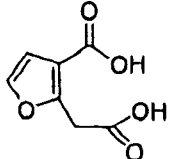
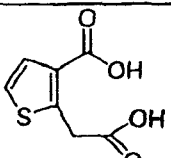
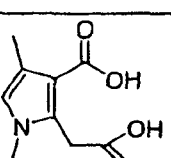
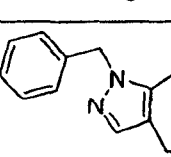
一般方法 C：其中 M、X、R¹、R²、m 和 Q² 如上所定义的式 I-C 化合物可依据方法 C 中所示的反应方案方便地制得。在该方法中，m 优选为 0，R¹ 和 R² 与它们所连接的碳一起形成稠合苯或稠合的 5-元芳杂环。原料 XI 是市售的，或者可按照在下述参考表中列出的方法由本领域技术人员制得。将原料 XI 与脲或氨反应，通常在高温和高压(对于氨)下反应，以生成酰亚胺 XII。在回流下将酰亚胺与醛 XIII 在乙酸和吡啶中反应以形成中间体 XIV。按照 I.W. Elliott 和 Y. Takekoshi (J. Heterocyclic Chem. 1976 13, 597) 描述的一般方法，将 XIV 与硼氢化钠在甲醇或其它合适的溶剂中反应，以生成中间体 XV。用合适的卤化剂例如 POCl₃、POBr₃、PCl₅、PBr₅ 或亚硫酸氯处理 XV，以生成卤代中间体 XVI，将其与式 V 亲核试剂在回流的醇中反应，以获得式 I-C 本发明化合物。这样的缩合还可以不使用溶剂在熔化状态下进行，并且可用酸例如 HCl 或碱例如三乙胺或 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯 (DBU) 催化。或者，试剂 V 与中间体 XV 的缩合可通过将这两种组

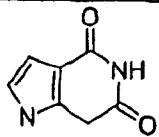
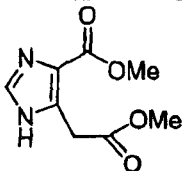
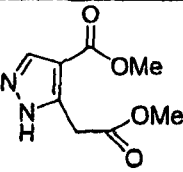
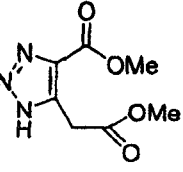
分与 P_2O_5 在熔化状态下加热来进行, 以生成本发明结构 I-C 化合物。
当 X 是胺连接基团时, 后一种方法特别有效。

方法 C



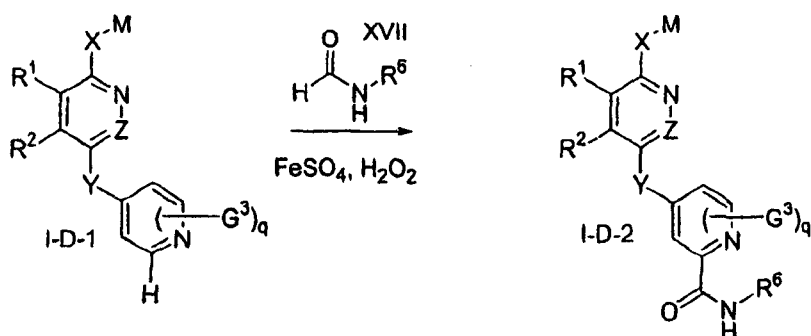
制备原料的参考表

	市售
	市售
	D.E. Ames 和 O. Ribeiro, <i>J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1</i> 1975, 1390.
	J.R. Carson 和 S. Wong, <i>J. Med. Chem.</i> 1973, 16, 172.
	K. Yasuyuki, 等人, <i>J. Org. Chem.</i> 1986, 51, 4150.

	Schneller, 等人, <i>J. Med. Chem.</i> 1978, 21, 990.
	R.K. Robins 等人, <i>J. Org. Chem.</i> 1963, 28, 3041.
	P. Gupta, 等人, <i>J. Heterocycl. Chem.</i> 1986, 23, 59.
	R. B. Meyer, 等人, <i>J. Heterocycl. Chem.</i> 1980 17, 159.

一般方法 D: 其中 R^1 、 R^2 、 R^6 、 M 、 X 、 Y 、 G^3 和 Z 如上所定义, q 是 0 或 1 的式 I-D-1 化合物可通过方法 D 中所示的反应方案制得。因此, 按照文献中描述的方法 (Minisci 等人, *Tetrahedron*, 1985, 41, 4157), 在过氧化氢和铁盐存在下, 通过使用甲酰胺 (XVII), 将吡啶取代的吡嗪或吡啶 (I-D-1) 官能化成式 (I-D-2) 取代的 2-氨基羰基吡啶。当 R^1 和 R^2 一起形成稠合芳杂环或稠合芳碳环时, 该方法最佳。当 Z 是 CH, R^1 和 R^2 不形成稠合芳环时, 可形成其中 Z 是 CCONHR⁶ 的异构副产物, 如果形成的话, 通过色谱法将其从所需产物中分离出去。

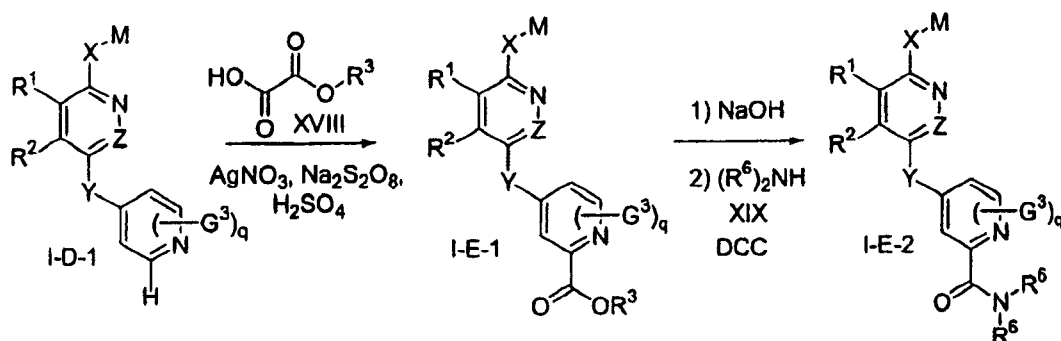
方法 D



一般方法 E: 其中 R^1 、 R^2 、 R^6 、 M 、 X 、 Y 、 G^3 和 Z 如上所定义, q 是

0 或 1, 且 R^3 是低级烷基的式 I-E-1 和 I-E-2 化合物可通过方法 E 中所示的反应方案制得。因此, 按照文献中描述的方法 (Coppa, F. 等人, Tetrahedron Letters, 1992, 33 (21), 3057), 在 $S_2O_8^{2-}$ 、酸和催化量的 $AgNO_3$ 存在下, 通过使用草酸一烷基酯 (XVIII), 将吡啶取代的吡嗪或吡啶 (I-D-1) 官能化成式 (I-E-1) 的取代的 2-烷氧基羰基吡啶。然后通过用碱例如氢氧化钠在甲醇/水中将酯水解来形成其中 R^3 是 H 的式 I-E-1 化合物。其中 R^6 独立地如上所定义的式 I-E-2 化合物, 尤其包括其中两个 R^6 都不是 H 的化合物, 可通过在偶联剂例如 DCC (二环己基碳二亚胺) 存在下用胺 XIX 处理而由酸 (I-E-1, $R^3 = H$) 方便地制得。当 R^1 和 R^2 一起形成稠合芳杂环或稠合芳碳环时, 该方法最佳。当 Z 是 CH, R^1 和 R^2 不形成稠合芳环时, 在第一步中可形成其中 Z 是 CCO_2R^3 的异构副产物, 如果形成的话, 通过色谱法将其从所需产物中分离出去。

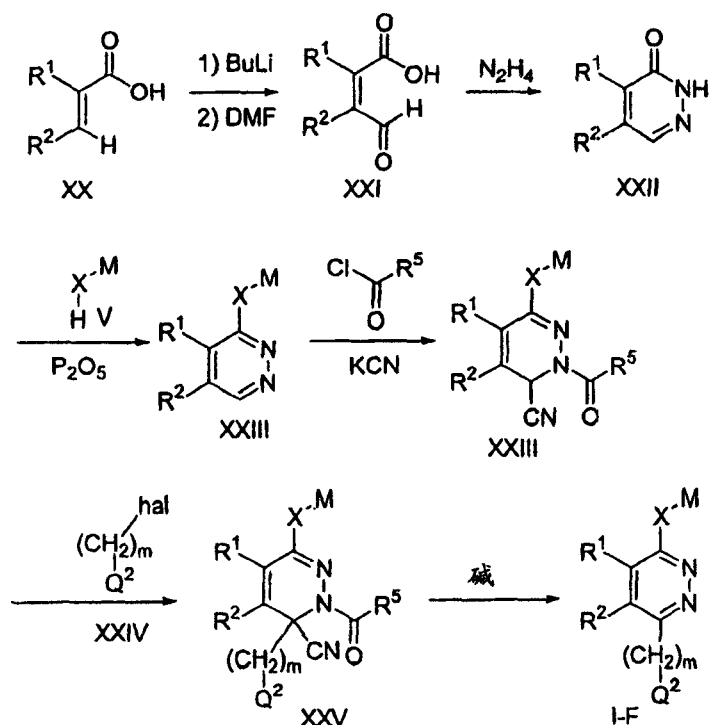
方法 E



一般方法 F: 其中 M、 Q^2 和 X 如上所定义, m 是 1-5 的整数, 且 R^1 和 R^2 与它们所连接的碳一起形成稠合的 5-元芳杂环的式 I-F 化合物可通过方法 F 中所示的反应方案制得。将易于获得的杂环羧酸原料 XX 与丁基锂反应, 然后与二甲基甲酰胺反应, 以生成结构 XXI 醛。将 XXI 与肼反应以生成吡嗪酮 XXII。用合适的卤化剂例如 $POCl_3$ 、 $POBr_3$ 、 PCl_5 、 PBr_5 或亚硫酰氯处理 XXII, 以生成卤代中间体, 将其与式 V 亲核试剂在回流的醇中反应, 以获得式 XXIII 中间体化合物。这样的缩合还可以不使用溶剂在熔化状态下进行, 并且可用酸例如 HCl 或碱例如三乙胺或 1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (DBU) 催化。或者, 试剂 V 与中间体 XXII 的缩合可通过将这两种组分与 P_2O_5 在熔化状态下

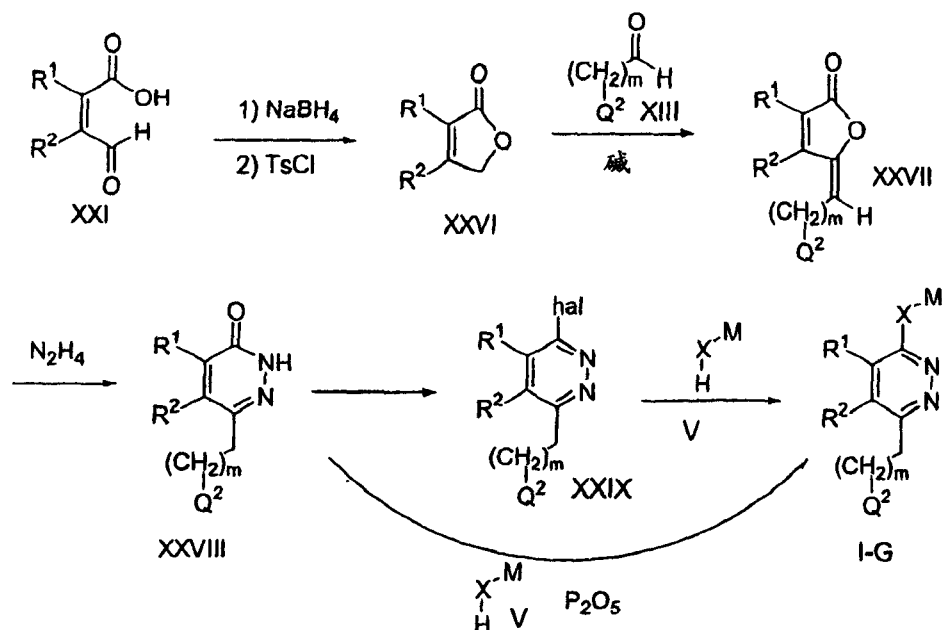
加热来进行, 以生成 XXII。当 X 是胺连接基团时, 后一种方法特别有效。按照 F.D. Popp, Heterocycles, 1980, 14, 1033 的一般方法, 形成并用卤化物 XXIV 将 Reissert 化合物 XXIII 烷基化, 以生成结构 XXV 中间体。然后用碱处理, 以生成本发明化合物 I-F。

方法 F



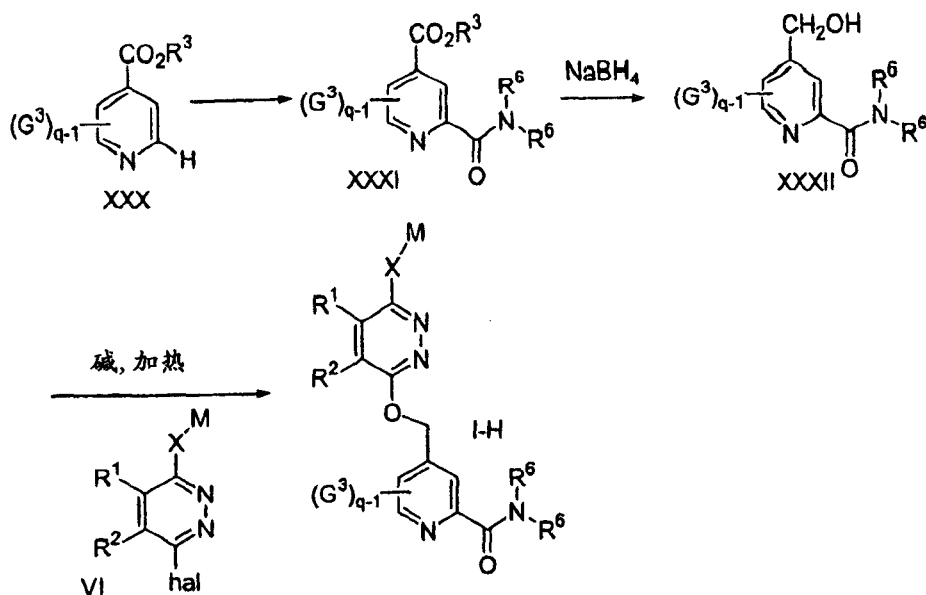
一般方法 G: 其中 M、Q² 和 X 如上所定义, m 是 1-4 的整数, 且 R¹ 和 R² 与它们所连接的碳一起形成稠合的 5-元芳杂环的式 I-G 化合物可通过方法 G 中所示的反应方案制得。可用硼氢化钠将得自方法 F 的醛 XXI 还原, 以生成羟基酸, 可用本领域技术人员众所周知的方法例如使用甲苯磺酰氯将该羟基酸内酯化, 以生成内酯 XXVI。在碱例如甲醇钠存在下, 通常在溶剂例如甲醇中, 在回流状态下将中间体 XXVI 与醛 XIII 缩合, 以生成结构 XXVII 中间体。将 XXVII 与胍或优选与胍水合物在 100-150℃ 温度下反应, 以生成结构 XXVIII 中间体。按照方法 C 中描述的方法, 使用 XXVIII 而不是 XV 将中间体 XXVIII 转化成结构 I-G 本发明化合物。

方法 G



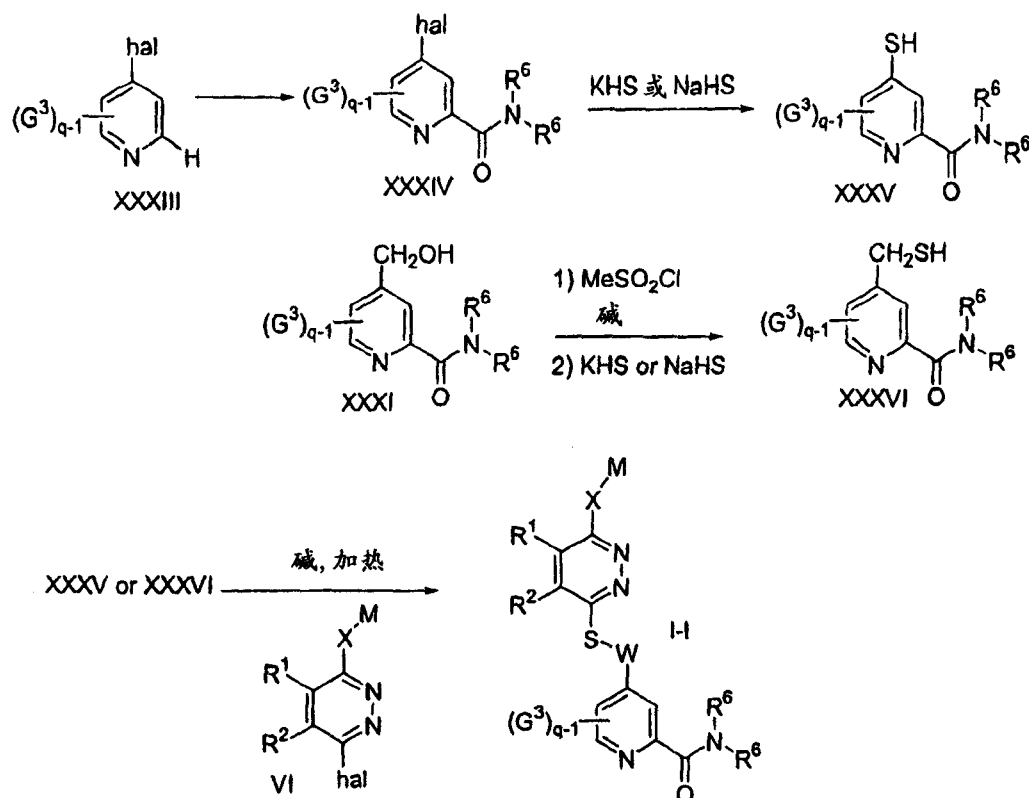
一般方法 H: 其中 R^1 、 R^2 、 M 、 X 、 R^6 、 q 和 G^3 如上所定义的式 I-H 化合物可通过方法 H 中所示的反应方案方便地制得。因此，使用在 Martin, I.; Anvelt, J.; Vares, L.; Kuehn, I.; Claesson, A. Acta Chem. Scand. 1995, 49, 230-232 中描述的方法，或者上述方法 D 或 E、但是用易于获得的吡啶-4-甲酸酯 XXX 代替 I-D-1 来将 XXX 转化成 XXXI。然后按照上文中 Martin 等人描述的方法，用温和的还原剂例如 NaBH_4 将酯还原以使酰胺取代基保持不变，获得醇 XXXII。然后将该醇与碱例如 DBU 或 CsCO_3 以及得自方法 A 的卤代吡嗪 VI 在无水条件下加热，以生成本发明式 I-H 化合物。

方法 H

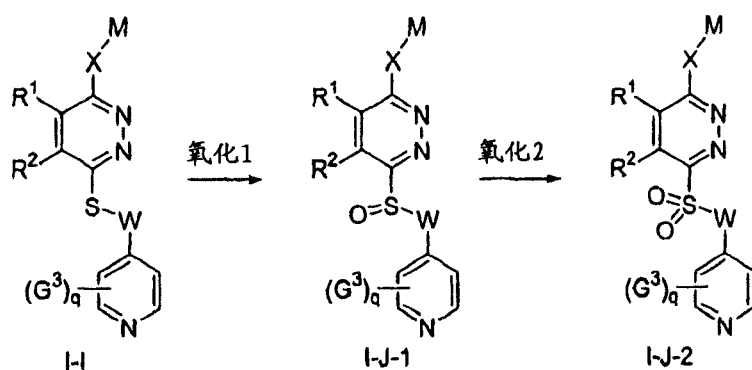


一般方法 I: 其中 R^1 、 R^2 、 M 、 X 、 R^6 、 q 和 G^3 如上所定义, 且 W 是一个键或 $-\text{CH}_2-$ 的式 I-I 化合物可通过方法 I 中所示的反应方案方便地制得。当 q 是 1, 且 XXXIII 是 4-氯吡啶时, 该方法尤其有用。或者, 在该方法中可使用其它 4-卤代吡啶例如 4-氟吡啶或 4-溴吡啶。使用上述方法 D 或 E 的一般步骤, 通过用 4-卤代吡啶代替 I-D-1, 将易于获得的 4-卤代吡啶 XXXIII 转化成式 XXXIV 中间体。将 XXXIV 与硫化钾或硫化钠反应, 以生成式 XXXV 硫醇。或者, 通过与甲磺酰氯和适当的碱例如三乙胺在低温条件下反应 (这样可将聚合物形成降至最小) 将得自方法 H 的中间体 XXXII 的醇官能团转化成离去基团, 并将所得中间体与硫化钾或硫化钠反应, 以生成式 XXXVI 硫醇。将式 XXXV 或式 XXXVI 硫醇与得自方法 A 的中间体 VI 和适当的碱例如二异丙基乙基胺或 CsCO_3 在 DMF 或其它适当无水溶剂中或者不存在溶剂条件下反应, 以生成 I-D-9。

方法 I

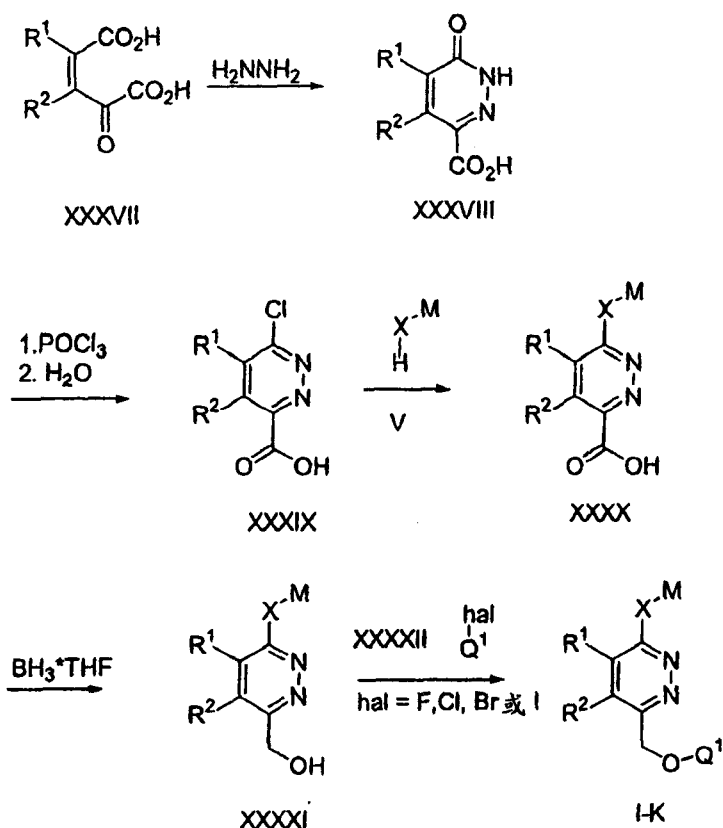


一般方法 J: 其中 R^1 、 R^2 、 M 、 X 、 W 、和 G^3 如上所定义, 并且结构内具有亚砷或砷的式 I-J-1 或 I-J-2 化合物可通过方法 J 中所示的反应方案方便地制得。通过用一当量间氯过苯甲酸在二氯甲烷或氯仿中处理 (MCPBA, Synth. Commun., 26, 10, 1913-1920, 1996) 或通过用高碘酸钠在甲醇/水中于 0°C - 室温处理 (J. Org. Chem., 58, 25, 6996-7000, 1993), 将含有硫醚作为取代基 G^1 、 G^3 、或 G^4 一部分或者作为如在得自方法 I 的代表性结构 I-I 中所示的 Y 的一部分的本发明化合物转化成具有亚砷基团的本发明化合物例如 I-J-1。由各种 N-氧化物和砷 I-J-2 组成的预计的副产物可通过色谱法除去。砷 I-J-2 是通过使用另外一当量 MCPBA 或优选使用高锰酸钾在乙酸/水中 (Eur. J. Med. Chem. Ther., 21, 1, 5-8, 1986) 或在乙酸中使用过氧化氢 (Chem. Heterocycl. Compd., 15, 1085-1088, 1979) 而获得的。当不需要的 N-氧化物变成主要产物时, 可通过在乙醇/乙酸中用披钨炭催化剂氢化 (Yakugaku Zasshi, 69, 545-548, 1949, Chem. Abstr. 1950, 4474) 将它们转回成所需的亚砷或砷。



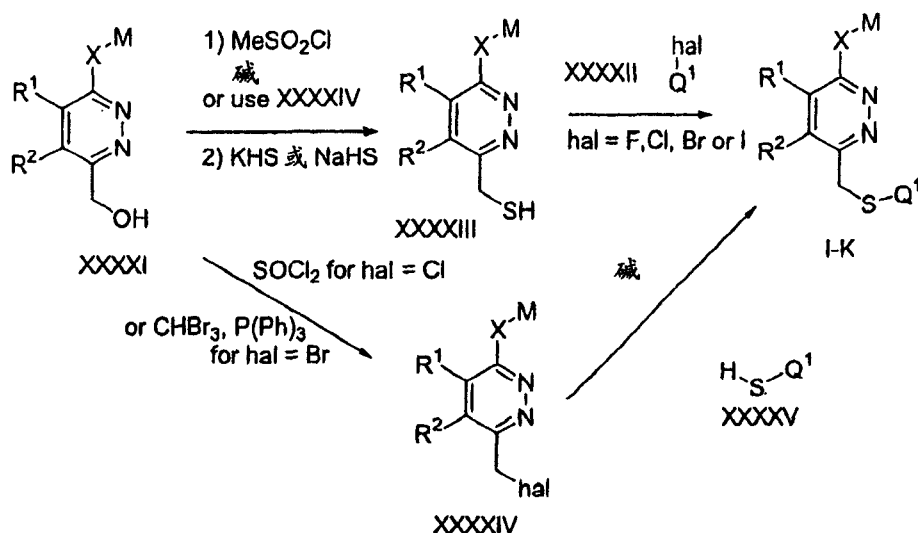
一般方法 K: 其中 R^1 、 R^2 、 M 、 X 、和 Q^1 如上所定义的本发明式 I-K 化合物可通过方法 K 中所示的反应方案方便地制得。本领域技术人员可通过文献中的已知方法制备结构 XXXVII 原料。例如，其中 R^1 和 R^2 与它们所连接的碳一起形成 2,3-取代的噻吩、呋喃、吡咯、环戊二烯、噁唑或噻唑的 XXXVII 可用在 J. Org. Chem., 1981, 46, 211 中描述的方法制得，并用三氟乙酸将最初形成的叔丁酯水解。吡唑原料可通过将 2-氧代-3-戊炔-1,5-二酸 (J. Chem. Phys. 1974, 60, 1597) 与重氮甲烷反应而制得。其中 R^1 和 R^2 与它们所连接的碳一起形成苯基的原料可通过 Cymerman-Craig 等人, Aust. J. Chem. 1956, 9, 222, 225 的方法制得。其中 R^1 和 R^2 是低级烷基的式 XXXVII 化合物可按照在专利 CH 482415 (Chem. Abstr. 120261u, 1970) 中描述的方法方便地制得。然后用肼处理式 XXXVII 二酸粗产物，以生成哒嗪酮 XXXVIII (关于具体反应条件参见 Vaughn, W.R.; Baird, S.L. J. Am. Chem. Soc. 1946 68 1314)。用卤化剂例如三氯化磷处理哒嗪酮 XXXVIII，获得了二氯中间体，通过水性处理将其水解，获得了氯哒嗪 XXXIX。在碱例如氢氧化钠存在下在溶剂例如 DMF 中或者不存在溶剂下用式 V 亲核试剂处理含氯酸 XXXIX。按照 Tilley, J.W.; Coffen D.L. Schaer, B.H.; Lind, J. J. Org. Chem. 1987 52 2469 的方法，用还原剂例如 $BH_3 \cdot THF$ 将所得酸 XXXX 还原。将产物醇 XXXXI 与碱和任选取代的 4-卤代吡啶基、任选取代的 4-卤代嘧啶基或任选取代的 4-卤代哒嗪基 (XXXXII) 反应，以获得本发明式 I-K 化合物 (关于具体反应条件参见 Barlow, J.J; Block, M.H; Hudson, J.A.; Leach, A.; Longridge, J.L.; Main, B.g.; Nicholson, S. J. Org. Chem. 1992 57 5158)。

方法 K



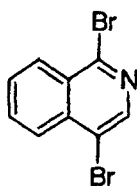
一般方法 L: 其中 R^1 、 R^2 、 M 、 X 、和 Q^1 如上所定义的本发明式 I-L 化合物可通过方法 L 中所示的反应方案方便地制得。在合适的碱存在下将得自方法 K 的式 XXXXI 醇与甲磺酰氯反应，然后与硫氢化钾或硫氢化钠反应，以生成硫醇 XXXXIII。然后将该硫醇与得自方法 K 的 4-卤代吡啶 XXXXII 在合适的碱例如三乙胺存在下反应，以生成本发明化合物 I-K。或者，通过本领域技术人员众所周知的方法将 XXXXI 转化成式 XXXXIV 卤代中间体，并将该卤化物与硫醇 XXXXV 反应以生成 I-K。还可以通过用 KHS 或 NaHS 处理将中间体 XXXXIV 转化成中间体 XXXXIII。试剂 XXXXV 可商购获得例如 4-巯基吡啶，或者可由本领域技术人员通过上述方法 I 制得。

方法 L

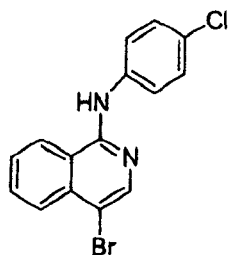


实验:

实施例 1: 制备 1-(4-氯苯基氨基)-4-(4-吡啶基硫基)异喹啉

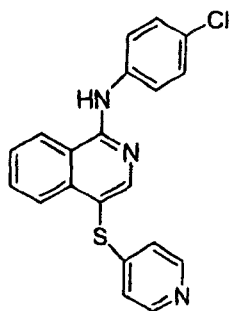


步骤 1: 制备中间体 A: 将 2.90 g, 19.07 mmol 异喹诺酮和 14.40 g, 33.68 mmol 五溴化磷在 140℃ 熔化在一起。该熔化物转化成红色液体, 并且约 10 分钟后该反应混合物固化, 并将其冷却。将该反应混合物压碎, 并倾倒入冰水中。将所得固体过滤并风干。wt. 5.50 g, 产率为 96%, mp. = 94 - 96℃。R_f = 0.66, 在 40% 乙酸乙酯在己烷中的混合物中。



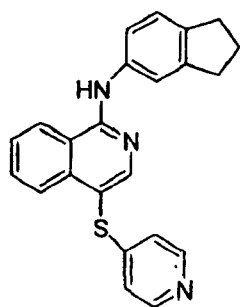
步骤 2: 将 1.00 g, 3.49 mmol 得自步骤 1 的 1,4-二溴异喹啉(中间体 A)和 4-氯苯胺的混合物在 140℃ 熔化在一起。该反应混合物变成深红色液体, 并且约 10 分钟后固化, 并将其冷却。将该反应混合物压

碎，并用 50/50 甲醇/THF 混合物研制，然后过滤并风干，不用进一步纯化。wt. 0.75 g, 64.4%, mp. = 260 - 263°C. R_f = 0.58, 在 40% 乙酸乙酯在己烷中的混合物中。



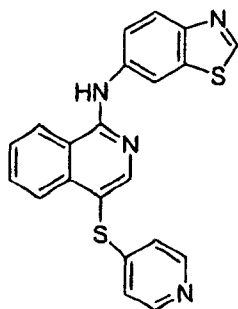
步骤 3: 将 0.05 g, 0.1498 mMol 1-(4-氯苯胺)-4-溴异喹啉和 0.02 g, 0.18 mMol 4-巯基吡啶混合，并在 140°C 融化约 10 分钟。将所得反应混合物在 1000 微米制备板上纯化，使用 5% 甲醇在己烷中的混合物作为溶剂。wt. 0.0103 g, 产率为 19%, mp. = 192 - 195°C. R_f = 0.50, 在 40% 乙酸乙酯在己烷中的混合物中。

实施例 2: 制备 1-(二氢茚-5-基氨基)-4-(4-吡啶基硫基)异喹啉



使用制备实施例 1 所用的方法，在步骤 2 中用 5-氨基二氢茚代替 4-氯苯胺来制备本标题化合物。熔点 100 - 103°C, TLC R_f 0.40 (40% 乙酸乙酯在己烷中的混合物)。

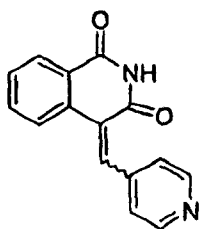
实施例 3: 制备 1-(苯并噻唑-6-基氨基)-4-(4-吡啶基硫基)异喹啉



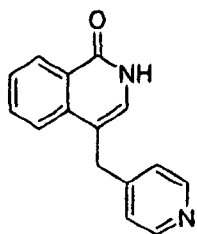
使用制备实施例 1 所用的方法, 在步骤 2 中用 6-氨基苯并噻唑代替 4-氯苯胺来制备本标题化合物。

TLC R_f 0.36 (5% 甲醇/二氯甲烷); MS = 387

实施例 4: 制备 1-(4-氯苯基氨基)-4-(4-吡啶基甲基)异喹啉



步骤 1: 将高邻苯二甲酰亚胺(770 mg, 4.78 mmol)、4-吡啶甲醛(0.469 mL, 4.78 mmol)和哌啶(0.5 mL)在乙酸(25 mL)中的混合物加热回流 1 小时。将所得溶液冷却至室温。通过过滤除去固体产物, 用水(4 × 10 mL)洗涤, 并真空干燥, 获得了 920 mg (3.67 mmol, 产率为 77%)上述化合物的 Z 和 E 异构体的混合物。¹H-NMR (DMSO- d_6) 由于既存在 E 异构体, 也存在 Z 异构体, 在芳族区域中显示了复杂的质子信号。MS ES 251 (M+H)⁺, 252 (M+2H)⁺。

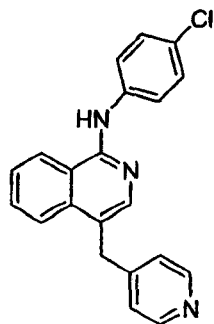


步骤 2: 在 0℃, 向原料(1.70 g, 6.8 mmol)在甲醇(250 mL)内的悬浮液中缓慢地加入硼氢化钠(3.0 g, 79 mmol)。将该混合物温热至室温, 并继续搅拌 1 小时。用水(10 mL)中止该反应, 并搅拌 10 分钟。将所得混合物浓缩以除去溶剂。向残余物中加入冰水(100 mL),

并用 2 N 盐酸调节至 pH = 2。搅拌 10 分钟，加入 2N NaOH 直至溶液的 pH 约为 11。用二氯甲烷 (4 × 100 mL) 萃取所得溶液。收集合并的有机层，用硫酸镁干燥并浓缩。通过柱色谱 (1:10 v/v 甲醇-二氯甲烷) 纯化残余物，获得了 400 mg 本标题化合物，为固体 (1.70 mmol, 产率为 25%)。

¹H-NMR (MeOH-d₄) 8.33 to 8.39 (m, 4H), 7.50 - 7.68 (m, 3H), 7.30-7.31 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 4.15 (s, 2H); MS ES 237 (M+H)⁺, 238 (M+2H);

TLC (1:10 v/v 甲醇-二氯甲烷) R_f = 0.40.

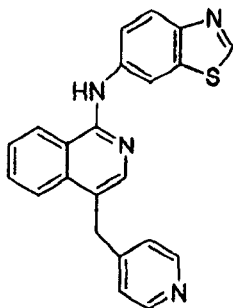


步骤 3: 将 4-氯苯胺 (178 mg, 1.40 mmol)、五氧化二磷 (396 mg, 1.40 mmol) 和三乙胺盐酸盐 (193 mg, 1.40 mmol) 在氩气氛下于 200 °C 加热搅拌 1.5 小时或者直至形成均匀的熔化物。向该熔化物中加入原料 (82 mg, 0.35 mmol)。将该反应混合物在 200 °C 搅拌 2 小时。将所得固体黑色物质冷却至 100 °C。加入甲醇 (5 mL) 和水 (10 mL)，并将该反应混合物超声处理直至黑色物质溶解。加入二氯甲烷 (40 mL)，并加入浓氨水 (~ 2 mL) 以将该混合物调节至 pH = 10。分离出有机层，用二氯甲烷 (3 × 20 mL) 萃取水层。用硫酸镁将合并的有机层干燥，过滤，并浓缩。通过制备 TLC 板 (1:10 v/v 甲醇-二氯甲烷) 纯化，获得了 26 mg (0.08 mmol, 产率为 22%) 本标题化合物，为黄色固体。

¹H-NMR (MeOH-d₄) 8.37 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 7.86 (s, 1H), 7.55 - 7.77 (m, 5H), 7.27 - 7.33 (m, 4H), 4.31 (s, 2H); MS ES 346 (M+H)⁺;

TLC (1:10 v/v 甲醇-二氯甲烷) R_f = 0.45.

实施例 5: 制备 1-(苯并噻唑-6-基氨基)-4-(4-吡啶基甲基)异喹啉

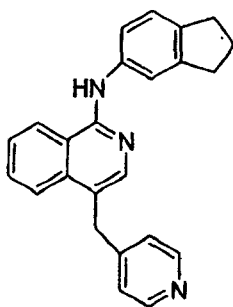


使用实施例 4 制备所用的方法，在步骤 3 中用 6-氨基苯并噻唑代替 4-氯苯胺来制备本标题化合物。

¹H-NMR (MeOH-d₄) 9.08 (s, 1H), 8.37 - 8.59 (m, 4H), 7.79 - 8.01 (m, 2H), 7.60 - 7.78 (m, 4H), 7.30 (d, 2H), 4.34 (s, 2H); MS ES 369 (M+H)⁺;

TLC (1:4 v/v 己烷-乙酸乙酯) R_f = 0.20。

实施例 6: 制备 1-(二氢茚-5-基氨基)-4-(4-吡啶基甲基)异喹啉

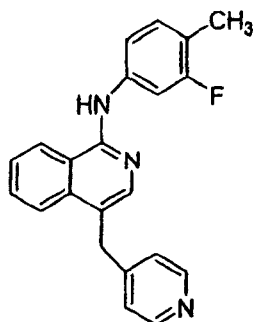


使用实施例 4 制备所用的方法，在步骤 3 中用 5-氨基二氢茚代替 4-氯苯胺来制备本标题化合物。

¹H-NMR (MeOH- d₄) 8.35 (m, 3H), 7.46 - 7.77 (m, 5H), 7.15 - 7.27 (m, 4H), 4.26 (s, 2H), 2.87 - 2.90(m, 4H), 2.05 - 2.10 (m, 2H); MS ES 352 (M+H)⁺;

TLC (1:4 v/v 己烷-乙酸乙酯) R_f = 0.25。

实施例 7: 制备 1-(3-氯-4-甲基苯基氨基)-4-(4-吡啶基甲基)异喹啉

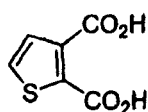


使用实施例 4 制备所用的方法，在步骤 3 中用 3-氟-4-甲基苯胺代替 4-氯苯胺来制备本标题化合物。

¹H-NMR (MeOH-d₄) 8.34 (d, 3H), 7.87 (s, 1H), 7.54 - 7.69 (m, 4H), 7.10 - 7.31 (m, 4H), 2.22 (s, 3H); MS ES 344 (M+2H)⁺;

TLC (1:4 v/v 己烷-乙酸乙酯) $R_f = 0.20$.

实施例8: 制备4-(4-氯苯基氨基)-7-(4-吡啶基甲氧基)噻吩并[2,3-d]吡嗪

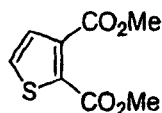


步骤 1: 给干燥的 2 L 三颈园底烧瓶装配上机械搅拌器和加液漏斗。在氩气氛下向该烧瓶中加入在无水 THF (500 mL) 中的 2-噻吩甲酸 (25 g, 195 mmol)。用干冰-异丙醇浴将该混合物冷却至 -78°C , 并搅拌 30 分钟。用 30 分钟滴加正丁基锂的己烷溶液 (2.5 M, 1.72 mL)。在搅拌下将该反应在 -78°C 保持 1 小时, 然后置于干燥二氧化碳气氛下。随着二氧化碳的加入, 该反应物变稠。将该反应在 -78°C 保持 1 小时, 然后温热至 -10°C 。用 2N HCl (213 mL) 中止该反应, 并让其达到室温。分离各层, 用乙酸乙酯 (3×200 mL) 萃取水层。将有机层合并, 干燥 (硫酸钠) 并通过旋转蒸发浓缩。将该棕色固体从热的异丙醇中结晶, 并真空干燥过夜。获得了所需的噻吩-2, 3-二甲酸 (27.3 g, 159 mmol; 产率为 82%);

¹H NMR (DMSO-*d*₆) 7.69 (d, *J* = 1.5, 1), 7.38 (d, *J* = 4.8, 1); ES MS (M+H)⁺ = 173;

TLC (氯仿-MeOH-水, 6:4:1); $R_f = 0.74$ 。

步骤 1A: 或者, 在步骤 1 中使用 3-噻吩甲酸而不是 2-噻吩甲酸, 获得了相同产物。

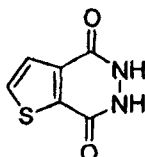


步骤 2: 给 1L 园底烧瓶装配上搅拌棒和回流冷凝器。向烧瓶中加入在含有催化量硫酸 (~5 mL) 的甲醇 (500 mL) 中的步骤 1 产物 (62 g, 360 mmol)。将该反应加热至回流, 并搅拌 24 小时。将该反应冷却至室温, 并通过旋转蒸发浓缩。通过硅胶色谱 (己烷-乙酸乙酯 80:20-60:40 梯度) 纯化该棕色混合物。获得了所需的噻吩-2,3-二甲酸二甲酯 (21.2 g, 106 mmol; 产率为 31%);

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) 7.93 (d, $J = 4.8$, 1), 7.35 (d, $J = 4.8$, 1), 3.8 (d, $J = 1$, 6);

ES MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 201$;

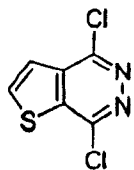
TLC (己烷-乙酸乙酯, 70:30); $R_f = 0.48$ 。



步骤 3: 给 250 mL 园底烧瓶装配上搅拌棒和回流冷凝器。向该烧瓶中加入步骤 2 产物 (16 g, 80 mmol)、胼水合物 (6.6 mL, 213 mmol)、和乙醇 (77 mL), 并回流 2.5 小时。将该反应冷却至室温, 并通过旋转蒸发浓缩。加入水 (50 mL), 并将滤液与不溶固体分离开。通过旋转蒸发将水层浓缩, 获得了浅黄色固体。将该固体在真空烘箱中于 50℃ 干燥过夜。获得了所需的噻吩并[2,3-d]哒嗪-4,7-二酮 (12 g, 71 mmol; 产率为 89%);

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) 7.85 (d, $J = 5.1$, 1), 7.42 (d, $J = 5.1$, 1); ES MS ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 169$;

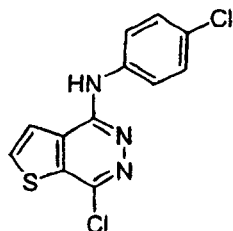
TLC (二氯甲烷-甲醇, 60:40); $R_f = 0.58$ 。



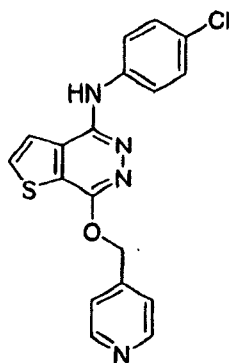
步骤 4: 制备中间体 B: 给 250 mL 园底烧瓶装配上搅拌棒和回流冷凝器。向该烧瓶中加入步骤 3 产物 (2.5 g, 14.8 mmol)、三氯氧化磷 (45 mL, 481 mmol)、和吡啶 (4.57 mL, 55 mmol), 并回流 2.5 小时。将该反应冷却至室温, 并倒入冰上。将该混合物分离, 并用氯仿 (4 × 75 mL) 萃取水层。合并有机层, 干燥 (硫酸钠), 并通过旋转蒸发浓缩, 获得了深黄色固体。所需的 4, 7-二氯噻吩并 [2, 3-d] 吡嗪 (中间体 B; 1.5 g, 7.3 mmol; 产率为 49%); 熔点 = 260 - 263 °C;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) 8.55 (d, $J = 5.7$, 1), 7.80 (d, $J = 5.7$, 1); ES MS ($M+H$) $^+ = 206$;

TLC (己烷-乙酸乙酯, 70:30); $R_f = 0.56$ 。还参见 Robba, M.; Bull. Soc. Chim. Fr.; 1967, 4220-4235。

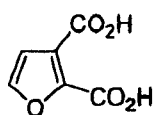


步骤 5: 给 250 mL 园底烧瓶装配上搅拌棒和回流冷凝器。向该烧瓶中加入步骤 4 产物 (7.65 g, 37.3 mmol)、在乙醇 (75 mL) 中的 4-氯苯胺 (4.76 g, 37.3 mmol)。将该混合物回流 3 小时。3 小时后橙色固体从反应中沉淀出来。将该反应冷却至室温, 通过过滤收集固体, 并用己烷洗涤。获得了所需的 7-氯-4-(4-氯苯基氨基)噻吩并 [2, 3-d] 吡嗪 (6.5 g, 21.9 mmol; 产率为 60%); 熔点 = 139 - 142 °C; ES MS ($M+H$) $^+ = 297$; TLC (己烷-乙酸乙酯, 60:40); $R_f = 0.48$ 。



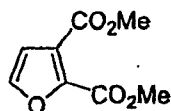
步骤 6: 给 150 mL 园底烧瓶装配上搅拌棒和回流冷凝器。向该烧瓶中加入步骤 5 产物 (0.33 g, 1.1 mmol)、在 DBU (2.5 mL, 16.7 mmol) 中的 4-吡啶基甲醇 (1.2 g, 11.2 mmol), 并将该混合物在 125℃ 加热 24 小时。将乙酸乙酯 (10 mL) 加到仍然热的该反应中, 然后将该反应倒入水 (10 mL) 中。分离各层, 用乙酸乙酯 (3 × 10 mL) 萃取水层。合并有机相, 干燥 (硫酸镁), 并通过旋转蒸发浓缩。通过硅胶色谱 (二氯甲烷-甲醇-丙酮, 90:5:5) 纯化所得混合物, 获得了浅黄色固体。获得了所需的本标题化合物 (0.03 g, 0.08 mmol; 产率为 7.3%); 熔点 = 203 - 205℃ (分解); ES MS $(M+H)^+ = 369$; TLC (二氯甲烷-甲醇-丙酮, 95:2.5:2.5); $R_f = 0.56$ 。

实施例 9: 制备 4-(4-氯苯基氨基)-7-(4-吡啶基甲氧基) 呋喃并 [2,3-d] 哒嗪



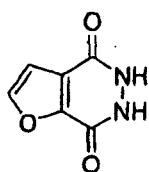
步骤 1: 向装配有加液漏斗、氯气入口、和机械搅拌器的干燥的 3L 三颈烧瓶中加入正丁基锂 (2.5M 己烷溶液, 196 mL, 491 mmol)。用无水 THF (500 mL) 将该混合物稀释, 并冷却至 -78℃。滴加 3-呋喃甲酸 (25 g, 223 mmol) 在 THF (500 mL) 中的溶液。将该混合物搅拌 1.5 小时, 向该反应混合物中通入 1 小时的无水二氧化碳。逐渐温热至 -10℃ 后, 用盐酸 (2N, 446 mL) 处理所得浓稠的白色浆状液。分离两层, 用乙酸乙酯 (3 × 300 mL) 萃取水层。将合并的有机层干燥 (硫酸钠), 过滤, 并浓缩, 获得了呋喃-2,3-二甲酸粗产物, 为橙色固体 (44 g), 不用进一步纯化直接使用。

^1H NMR (300 MHz, d_6 -丙酮) δ 7.06 (d, $J = 1.7$, 1), 7.97 (d, $J = 1.7$, 1), 10.7 (bs, 2H); TLC ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 6:4:1) $R_f = 0.56$.



步骤 2: 给干燥的 500 mL 园底烧瓶装配上搅拌棒和氩气入口。向该烧瓶中加入溶解在甲醇 (250 mL) 中的在步骤 1 中制备的二酸粗产物 (44 g)。向该反应混合物中分批加入氯三甲基硅烷 (80 mL, 630 mmol)。在室温搅拌 15.5 小时后, 将该溶液浓缩至油状物, 并加入二氧化硅 (5 g)。将该混合物悬浮在甲醇 (100 mL) 中, 除去挥发性物质。将悬浮在甲醇 (100 mL) 中并除去挥发性物质的操作再重复 2 次。将残余物直接施加到快速色谱柱的顶部, 用己烷/乙酸乙酯 60:40 洗脱, 获得了呋喃-2,3-二甲酸二甲酯, 为橙色油状物 (38 g, 对于联合起来的步骤 1 和步骤 2, 产率为 93%)。

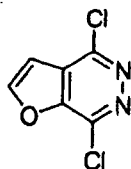
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.81 (s, 3), 3.86 (s, 3), 6.71 (d, $J = 2.8$, 1), 7.46 (d, $J = 2.8$, 1); TLC (己烷/EtOAc 60:40) $R_f = 0.46$.



步骤 3: 向装配有氩气入口、回流冷凝器、和搅拌棒的 500 mL 园底烧瓶中加入溶解在乙醇 (250 mL) 中的呋喃-2,3-二甲酸二甲酯 (44 g, 236 mmol)。向该溶液中加入肼水合物 (55% N_2H_4 , 40 mL, 3.0 mmol), 并将该反应混合物加热至回流。经过 5.5 小时缓慢地沉淀出了黄色固体, 将该混合物冷却至室温。减压除去挥发性物质, 获得了黄色糊状物, 将其悬浮在水中并过滤。用水洗涤该黄色固体, 并转移到装配有氩气入口、回流冷凝器、和搅拌棒的 500 mL 园底烧瓶中。将该固体悬浮在盐酸 (2N, 200 mL) 中, 并将该混合物加热至回流。加热 4 小时后, 将该橙色浆状液冷却至室温并过滤。用水将该固体充分洗涤, 真空干

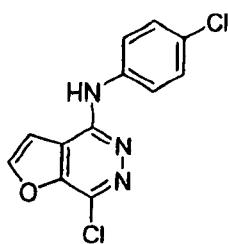
燥, 获得了 4, 7-二氯代[2, 3-d]呋喃并吡嗪, 为橙色固体 (21.5 g, 60%)。

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 7.00 (d, $J = 2.1$, 1), 8.19 (d, $J = 2.1$, 1H), 11.7 (bs, 2H).

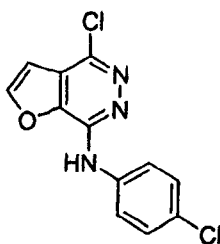


步骤 4: 制备中间体 C: 给 1L 园底烧瓶装配上回流冷凝器、搅拌棒、和氩气入口。将步骤 3 的呋喃 (15.5 g, 102 mmol) 加到三氯氧化磷 (300 mL) 和吡啶 (30 mL) 的混合物中, 并将所得橙色悬浮液加热至回流。将该反应混合物加热 4 小时后, 通过旋转蒸发除去挥发性物质。将残余物倒入冰上, 用氯仿 (4×250 mL) 萃取含水混合物。将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥 (硫酸镁), 并浓缩, 获得了 4, 7-二氯[2, 3-d]呋喃并吡嗪 (中间体 C, 11.3 g, 59%), 为橙红色固体, 不用进一步纯化直接使用。TLC (己烷/乙酸乙酯) $R_f = 0.352$;

^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 7.40 (d, $J = 2.0$, 1), 8.63 (d, $J = 2.0$, 1).



A



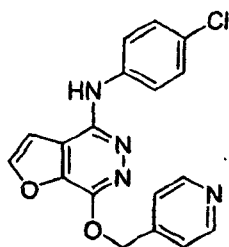
B

步骤 5: 向装配有搅拌棒、氩气入口、和回流冷凝器的 100 mL 园底烧瓶中加入溶解在乙醇 (40 mL) 中的步骤 4 产物 (1.50 g, 7.98 mmol)。向该混合物中加入氯苯胺 (1.02 g, 7.98 mmol), 并将所得悬浮液加热至回流。加热 4 小时后, 通过旋转蒸发将该混合物浓缩。将橙色固体粗产物施加到快速柱的顶端, 用二氯甲烷/甲醇 97:3 洗脱, 获得了 4-氯-7-[N-(4-氯苯基)氨基][2, 3-d]呋喃并吡嗪和 7-氯-4-[N-(4-氯苯基)氨基][2, 3-d]呋喃并吡嗪的混合物, 为黄色粉末 (1.2 g,

55%)。

TLC (CH₂Cl₂/MeOH 97:3); R_f =

0.7; ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO) δ 主要异构体 (A) 7.40 (d, J = 8.9, 2), 7.45 (d, J = 2.0, 1), 7.87 (d, J = 9.2, 2), 8.34 (d, J = 2.0, 1) 9.62 (s, 1); 次要异构体 (B) 7.28 (d, J = 2.0, 1), 7.40 (d, J = 8.9, 2), 7.87 (d, J = 9.2, 2), 8.48 (d, J = 2.1, 1), 9.88 (s, 1).

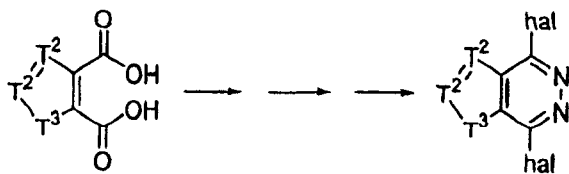


步骤 6: 给 25 mL 圆底烧瓶装配上氩气入口、搅拌棒、和回流冷凝器。将步骤 5 产物 (400 mg, 1.4 mmol) 与 4-吡啶基甲醇 (782 mg, 7.17 mmol) 以及 1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳-7-烯 (2.5 mL, 16.7 mmol) 混合, 并将该浆状液加热至 125 °C。搅拌 24 小时后, 将该反应冷却, 直接施加到快速柱的顶端, 并用二氯甲烷/甲醇 95:5 洗脱。在相同条件下通过色谱法再纯化所得黄色油状物, 获得了作为三组分混合物一部分的本标题化合物。HPLC 分离 (C₁₈ 柱, CH₃CN/H₂O 10:90 - 100:0 梯度), 获得了本标题化合物, 为灰白色固体 (13.7 mg, 3%)。

TLC (CH₂Cl₂/MeOH 95:5) = 0.19; MP 198 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.60 (s, 2), 6.6 (d, J = 2.1, 1), 7.18 - 7.20 (m, 2), 7.35 - 7.43 (m, 6), 7.66 (d, J = 2.1, 1) 8.54 (d, J = 5.6, 2).

步骤 5A 和 6A: 或者, 按照步骤 5 的方法, 但是用二溴中间体代替二氯中间体, 即使用 4,7-二溴 [2,3-d] 呋喃并吡嗪 (下文中的中间体 G) 来制备本标题化合物。通过在 CsCO₃ 而不是 1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳-7-烯存在下将两种组分熔化来进行步骤 6A。如上所述纯化粗产物。

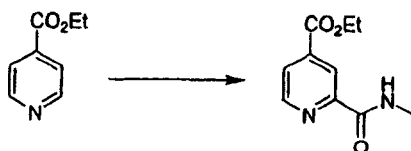
中间体 D - G: 制备其它二环 4,5-稠合-3,6-二卤代吡嗪



采用实施例 9、步骤 2-4 的一般方法，用适当的杂环二羧酸代替呋喃-2,3-二甲酸以制得如下表所示的取代的二氯吡嗪 D-G。使用实施例 9 步骤 2-3 的方法制备二溴呋喃并吡嗪 G，然后如下所述进行步骤 4'：向 0.50 g (3.287 mmol) 步骤 3 产物中加入 2.83 g (6.57 mmol) 五溴化磷。将该混合物加热至 125℃。在约 115℃ 该反应混合物熔化，然后在到达 125℃ 之前再次固化。将该反应混合物冷却，将固体残余物压碎，倾倒入冰水中。然后过滤出所得固体并真空干燥。wt. = 0.75 g (产率为 82%)。如给定的参考文献所示，在几种情况下二氯吡嗪是已知物质。所有这些二卤代杂环都可用于制备本发明化合物。

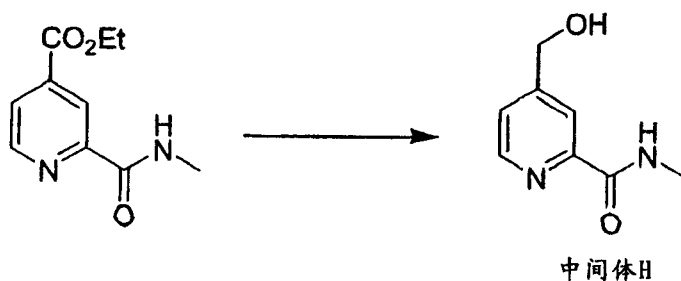
D		按照 Robba, M.; Bull. Soc. Chim. Fr.; 263, 1966, 1385-1387 的方法制得的; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) 9.94 (s, 1); ES MS (M+H) $^+$ = 207
E		被制得: $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) 8.85 (s, 1); ES MS (M+H) $^+$ = 189
F		按照 Robba, M., Bull. Soc. Chim. Fr.; 1967, 4220-4235 的方法制得的
G		TLC R_f 0.76 (5% 甲醇/二氯甲烷)

中间体 H: 制备 (2-甲基氨基羰基-4-吡啶基) 甲醇



步骤 1: 用冰浴将异烟酸乙酯 (250 mL, 1.64 mol) 和浓硫酸 (92 mL, 1.64 mol) 在 N-甲基甲酰胺 (2.0 L) 中的搅拌溶液冷却至 6℃。加入硫酸铁(II)七水合物 (22.8 g, 0.0812 mol, 用研钵和研棒研磨过的), 然后滴加 30% 过氧化氢水溶液 (56 mL, 0.492 mol)。将加入硫酸铁(II)和过氧化氢的操作再重复 4 次, 同时将反应温度保持在 22℃ 以下。将该反应混合物搅拌 30 分钟后, 加入柠檬酸钠溶液 (2L, 1M) (所得混合物的 pH 约为 5)。用二氯甲烷 (1L, 2 × 500 mL) 萃取该混合物。将合并的有机萃取液用水 (2 × 500 mL)、5% 碳酸氢钠水溶液 (3 × 100 mL)、和盐水 (500 mL) 洗涤。然后用硫酸钠将所得有机溶液干燥, 过滤并真空浓缩, 获得了固体。用己烷研制固体粗产物, 过滤, 并用己烷洗涤, 并真空干燥, 获得了 270.35 g (79.2%) 粉黄色固体。

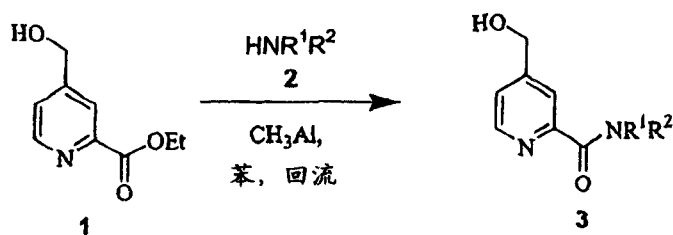
^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8.9 (d, 1H), 8.3 (m, 1H), 8.0 (dd, 1H), 4.4 (q, 2H), 2.8 (d, 3H), 1.3 (t, 3H).



步骤 2: 向机械搅拌的步骤 1 产物 (51.60 g, 0.248 mol) 在乙醇 (1.3 L) 内的浆状液中加入硼氢化钠 (18.7 g, 0.495 mol)。将该反应混合物在室温搅拌 18 小时。用饱和氯化氢铵水溶液 (2 L) 小心地骤冷所得水溶液。骤冷期间, 观察到了气体放出。用浓的氢氧化铵溶液 (200 mL) 将所得混合物碱化至 pH = 9。然后用乙酸乙酯 (8 × 400 mL) 萃取。将合并的有机层干燥 (硫酸镁), 过滤, 并真空浓缩, 获得了中间体 H, 为澄清的浅黄色油状物 (36.6 g, 产率为 89%)。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8.74 (q, 1H), 8.53 (dd, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 5.53 (t, 1H), 4.60 (d, 2H), 2.81 (d, 3H); MS m/z 167 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

中间体 I - N: 制备[2-(N-取代的)氨基羰基-4-吡啶基]甲醇中间体的一般方法

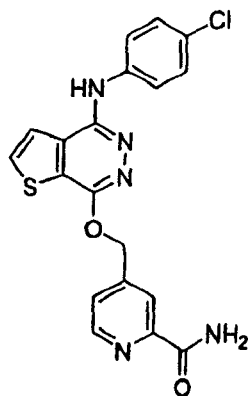


在 0℃向胺 2 (3 当量)在苯中的溶液中加入三甲基铝(3 当量)。观察到释放出气体,然后温热至室温并搅拌 1 小时(Lipton, M. F. 等人, Org. Synth. Coll. Vol. 6, 1988, 492 或 Levin, J. I. 等人, Synth. Comm., 1982, 12, 989)。将已知的甲醇 1 (1 当量, Hadri, A. E.; Leclerc, G. Heterocyclic Chem, 1993, 30, 631)加到铝试剂中,并将该混合物加热回流 1 小时。用水中止该反应,并浓缩。一般通过硅胶柱色谱(20/1 乙酸乙酯/甲醇)纯化粗产物,以获得本标题化合物 3。一般通过 LC/MS 和 NMR 光谱法证实终产物。

实施例	所用的胺 2	化合物 3 的特征
I		$(\text{M}+\text{H})^+ 223$ $R_f = 0.17$ (100% EtOAc)
J		$(\text{M}+\text{H})^+ 181$ $R_f = 0.2$ (9:1 EtOAc/MeOH)
K		$(\text{M}+\text{H})^+ 224$ $R_f = 0.14$ (1:1 EtOAc/ CH_2Cl_2)
L		$(\text{M}+\text{H})^+ 193$ $R_f = (0.58 \text{ } 100\% \text{ EtOAc})$
M		$(\text{M}+\text{H})^+ 311$ $R_f = 0.34$ (3/2 EtOAc/Hex)
N		$(\text{M}+\text{H})^+ 181$ $R_f = 0.46$ (100% EtOAc)

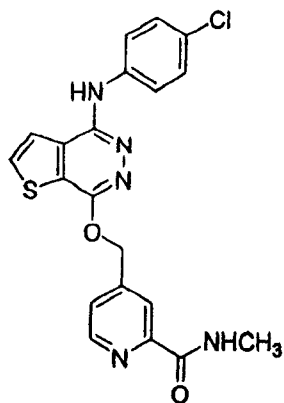
*使用二氯甲烷而不是苯作为溶剂。

实施例 10: 制备 4-(4-氯苯基氨基)-7-(2-氨基羧基-4-吡啶基甲氧基)噻吩并[2,3-d]吡嗪



给 25 mL 三颈园底烧瓶装配上搅拌棒和温度计。向烧瓶中加入实施例 8 产物 (0.475 g, 1.29 mmol)、硫酸铁七水合物 (0.179 g, 0.64 mmol)、甲酰胺 (11.15 mL, 281 mmol) 和浓硫酸 (0.14 mL)。将该混合物在室温搅拌 30 分钟, 然后向该混合物中滴加 H_2O_2 (0.2 mL, 6.44 mmol)。将该反应在室温再搅拌 1 小时, 然后用 30 分钟加热至 55℃。将该反应在该温度下保持 3 小时, 然后冷却至室温。将柠檬酸钠水溶液 (0.27 M, 1 mL) 加到该反应中, 然后分离各层, 用乙酸乙酯 (4 × 5 mL) 萃取水层。合并有机层, 干燥 (硫酸镁), 并通过旋转蒸发浓缩。将所得固体置于热的丙酮中, 并通过过滤与任何剩余固体分离开。然后通过旋转蒸发将滤液浓缩, 并将所得残余物置于热的甲醇中, 并通过过滤收集白色固体。所需化合物 (0.14 g, 0.034 mmol; 产率为 2.7%); 熔点 = 233℃; ES MS $(M+H)^+ = 412$; TLC (二氯甲烷-甲醇-丙酮, 95:2.5:2.5); $R_f = 0.20$ 。

实施例 11: 制备 4-(4-氯苯基氨基)-7-(2-甲基氨基羧基-4-吡啶基甲氧基)噻吩并[2,3-d]吡嗪

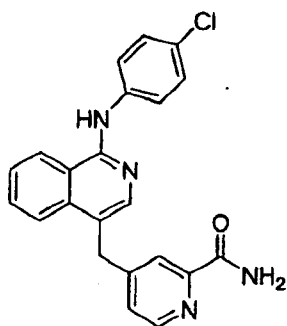


使用制备实施例 10 所用的方法，用甲基甲酰胺代替甲酰胺，来制备本标题化合物：

^1H NMR (DMSO- d_6) 8.80

(d, 1), 8.62 (d, 1), 8.31 (d, 1), 8.09 (d, 2), 7.86 (d, 2), 7.65 (d, 1), 7.35 (d, 2), 5.74 (s, 2), 2.84 (d, 3); ES MS (M+H) $^+$ = 426 (ES); R_f (95/2.5/2.5 DCM/MeOH/ 丙酮) = 0.469.

实施例 12：制备 1-(4-氯苯基氨基)-4-(2-氨基羰基-4-吡啶基甲基)异喹啉

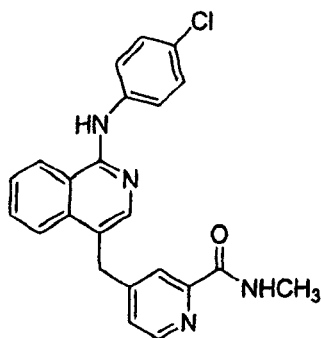


使用制备实施例 10 所用的方法，用实施例 4 产物代替实施例 8 产物，来制备本标题化合物。通过制备性 TLC 板 (1:4 v/v 己烷-乙酸乙酯，产率为 19%) 纯化粗产物，获得了本标题化合物，为黄色固体。

^1H -NMR (MeOH- d_4) 8.42 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.55 to 7.76 (m, 5H), 7.26 to 7.36 (m, 3H), 4.34 (s, 2H); MS ES 389 (M+H) $^+$;

TLC (1:4 v/v 己烷-乙酸乙酯) R_f = 0.44。

实施例 13：制备 1-(4-氯苯基氨基)-4-(2-甲基氨基羰基-4-吡啶基甲基)异喹啉

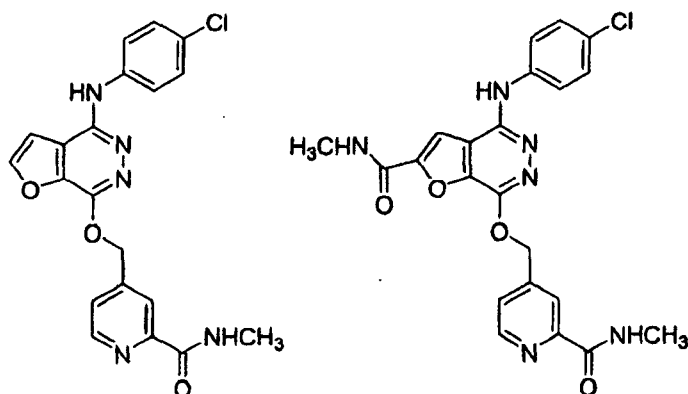


使用制备实施例 11 所用的方法, 用实施例 4 产物代替实施例 8 产物, 来制备本标题化合物。通过柱色谱(2:3 v/v 己烷-乙酸乙酯, 产率为 20%)纯化粗产物, 获得了本标题化合物, 为黄色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (MeOH-d_4) 8.42 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.55 to 7.77 (m, 5H), 7.28 to 7.36 (m, 3H), 4.34 (s, 2H), 2.89 (s, 3H); MS ES 403 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

TLC (2:3 v/v 己烷-乙酸乙酯) $R_f = 0.30$ 。

实施例 14 和 15: 制备 4-(4-氯苯基氨基)-7-(2-甲基氨基羰基-4-吡啶基甲氧基)呋喃并[2,3-d]哒嗪和 4-(4-氯苯基氨基)-2-甲基氨基羰基-7-(2-甲基氨基羰基-4-吡啶基甲氧基)呋喃并[2,3-d]哒嗪



在室温, 向实施例 9 终产物(19.20 g, 54.4 mmol)在 N-甲基甲酰胺(200 mL)和蒸馏水(20 mL)内的悬浮液中滴加浓硫酸(2.9 mL, 54.4 mmol)。将该混合物搅拌直至其变成澄清溶液。向该溶液中一次性加入 $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (1.51 g, 5.43 mmol), 然后加入羟基胺-O-磺酸(HOSA, 1.84 g, 16.3 mmol)。以 10 分钟的时间间隔将加入 $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 和 HOSA 的操作重复 11 次。HPLC 分析表明大多数原料已消耗完。用冰浴将该反

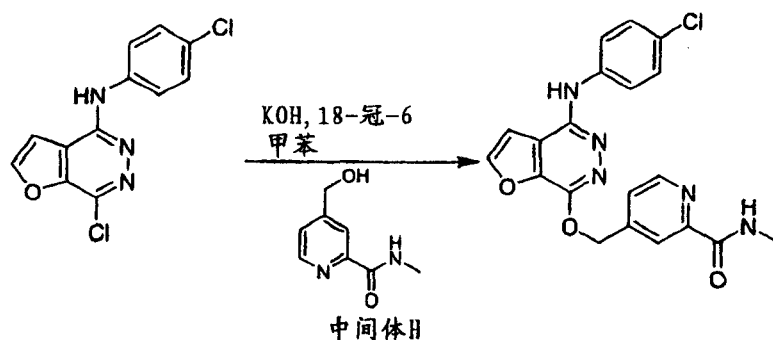
应混合物冷却。在剧烈搅拌下加入柠檬酸钠溶液(600 mL, 1M, 600 mmol)。将所得悬浮液再剧烈搅拌 10 分钟。通过过滤收集固体, 用水洗涤 ($3 \times 100\text{mL}$), 并在 50°C 真空干燥 16 小时。通过经由硅胶垫过滤纯化粗产物(21 g), 用 5% 甲醇/二氯甲烷洗脱。将所得 3.7 g 产物在 CH_3CN 中重结晶(125 mL, 煮沸 1.5 小时)。通过过滤收集固体, 用 CH_3CN ($2 \times 15\text{ mL}$) 洗涤, 并在 50°C 真空干燥 16 小时。终产物(4-(4-氯苯基氨基)-7-(2-甲基氨基羧基-4-吡啶基甲氧基)呋喃并[2,3-d]哒嗪)是浅黄色固体(3.38 g, 15.2%)。熔点 = $223 - 224^\circ\text{C}$ 。

通过上述硅胶垫过滤来分离主要副产物。通过 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、元素分析、和 MS 来确定副产物 4-(4-氯苯基氨基)-2-甲基氨基羧基-7-(2-甲基氨基羧基-4-吡啶基甲氧基)呋喃并[2,3-d]哒嗪的结构。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 9.32 (br

s, 1H), 8.93 (q, 1H), 8.79 (q, 1H), 8.63 (dd, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.91 (m, 3H), 7.70 (dd, 1H), 7.35 (m, 2H), 5.76 (br s, 2H), 2.81 (d, 6H). MS m/z 467 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

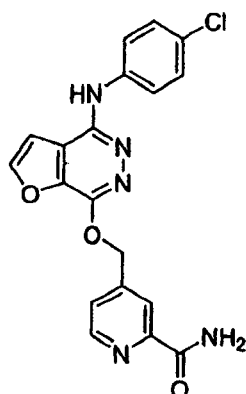
实施例 14A: 制备 4-(4-氯苯基氨基)-7-(2-甲基氨基羧基-4-吡啶基甲氧基)呋喃并[2,3-d]哒嗪 - 方法 2



在室温, 向得自实施例 9 步骤 5 的中间体(10.0 g, 35.7 mmol)、中间体 H (12.4 g, 74.6 mmol)、和 18-冠-6 (0.42 g, 1.59 mmol) 在甲苯(100 mL)内的混合物中一次性加入 KOH 粉末(4.4 g, 85%, 66.7 mmol)。在剧烈搅拌下将该反应混合物加热至 $85 \pm 2^\circ\text{C}$ 。将该反应混合物在该温度下剧烈搅拌过夜。然后将其冷却至室温, 倾出甲苯溶液, 向树脂状残余物中加入水(100 mL)。将所得混合物剧烈搅拌直至变成自由流动的悬浮液。通过过滤收集固体, 用水洗涤($2 \times 10\text{ mL}$), 并

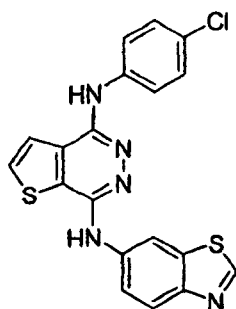
在 45℃ 真空干燥 16 小时。将该黄色/棕色固体悬浮在乙腈 (70 mL) 中，并将该悬浮液在回流状态下搅拌 2 小时。将其冷却至室温后，通过过滤收集固体，用少量乙腈洗涤，并在 45℃ 真空干燥过夜。以 46% 的产率分离出了产物 (6.73 g)，为浅黄色固体。

实施例 16: 制备 4-(4-氯苯基氨基)-7-(2-氨基羰基-4-吡啶基甲氧基) 呋喃并 [2, 3-d] 哒嗪



使用制备实施例 14 所用的方法，但是用甲酰胺代替 N-甲基甲酰胺制备本标题化合物。该反应是用 500 mg 实施例 9 终产物和按比例量的溶剂和试剂进行的。在 75 × 30 mm C18 柱上通过 HPLC 纯化粗产物，用含有 0.1% 三氟乙酸的 10-100% 乙腈在水中的混合物以 10 mL/分钟的速度线性梯度洗脱 10 分钟，获得了 18 mg 本标题化合物，为黄色固体：HPLC (50 × 4.6 mm YMC CombiScreen® C18 柱，用含有 0.1% 三氟乙酸的 10-100% 乙腈在水中的混合物以 3 mL/分钟的速度线性梯度洗脱 5 分钟，在 254 nm 进行 UV 检测) 2.35 分钟，峰；MS ES 396 (M+H)⁺。

实施例 17: 制备 4-(4-氯苯基氨基)-7-(苯并噻唑-6-基氨基)噻吩并 [2, 3-d] 哒嗪

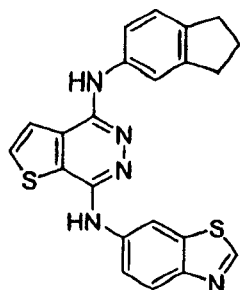


向得自实施例 8 步骤 4 的二氯化物 (1.00 g, 4.90 mmol) 中加入对氯苯胺 (622 mg, 4.90 mmol) 和无水乙醇 (10.0 mL)。将该混合物在 95℃ 回流 2 小时, 然后冷却至室温。过滤所形成的黄色沉淀 (2), 依次用异丙醇、4.0N KOH、H₂O、和己烷洗涤。然后将滤液 (2) 与 6-氨基苯并噻唑 (883 mg, 5.88 mmol) 在 10 mL 正丁醇中混合, 并在 150℃ 加热过夜。将该反应冷却至室温, 然后通过旋转蒸发除去溶剂。将残余物用 4.0N KOH 溶液处理, 用二氯甲烷 (50 mL) 萃取, 干燥 (硫酸镁), 并将溶剂蒸发。通过快速硅胶色谱纯化粗产物, 使用 95% 二氯甲烷/甲醇作为洗脱剂。通过 LC/MS 和 NMR 证实纯的本标题化合物的结构: TLC (30% 乙酸乙酯/己烷) R_f (3) = 0.20;

¹H NMR (DMSO) δ 7.2 (dd, 3H), 7.38 (dd, 3H), 7.65 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.8 (s, 1H);

LC/MS m/z 410 rt = 4.21 min.

实施例 18: 制备 4-(二氢茚-5-基氨基)-7-(苯并噻唑-6-基氨基)噻吩并[2,3-d]吡嗪

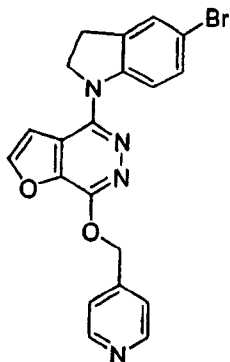


使用制备实施例 17 所用的方法, 用 5-氨基二氢茚代替 4-氯苯胺来制备本标题化合物。通过快速硅胶柱色谱纯化粗产物, 用 30% 乙酸乙酯/己烷洗脱。通过 LC/MS 和 NMR 证实纯的本标题化合物的结构: TLC (30% 乙酸乙酯/己烷) R_f (3) = 0.20;

(3) ¹H NMR (DMSO) δ 2.0 (m, 2H), 2.85 (m,

4H), 7.18 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.7 (d, 2H), 9.1 (d, 2H), LC/MS m/z 414 rt = 4.43 min.

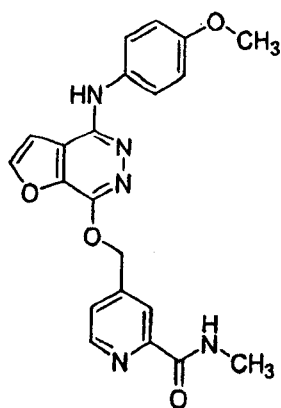
实施例 19: 制备 4-(5-溴二氢吲哚-1-基)-7-(4-吡啶基甲氧基)呋喃并[2,3-d]吡嗪



将得自实施例 9 步骤 4 的 4, 7-二氯[2, 3-d]呋喃并吡嗪(95 mg, 0.50 mmol)和 5-溴二氢吲哚(100 mg, 0.50 mmol)在 60 mL 无水乙醇中于 95℃回流 2 小时。将该反应混合物冷却至室温, 过滤出所形成的沉淀, 用异丙醇、4.0N KOH、水、和己烷洗涤, 然后干燥。该中间体的纯度约为 95 % ($R_f = 4.72$, $(M+H)^+ 350$), 不用进一步纯化直接用于下一步骤中。将 4-吡啶基甲醇(28 mg, 0.26 mmol)和氢化钠(60%, 50 mg, 1.25 mmol)在 20 mL 无水四氢呋喃中于 0℃、氩气氛下搅拌 20 分钟, 然后加入 44 mg 上述中间体(0.13 mmol)。将该反应在 0℃搅拌 2 小时, 将温度升至室温。将该混合物再搅拌 12 小时, 并将溶剂减压蒸发。将所获得的固体溶解在 50 mL 二氯甲烷中, 并用碳酸钾溶液和水洗涤。分离出有机层, 干燥(硫酸镁), 并减压蒸发。通过硅胶制备性 TLC ($R_f = 0.3$) 纯化粗产物, 用二氯甲烷/甲醇(95:5)洗脱。通过 LC/MS 和 NMR 证实纯的本标题化合物的结构:

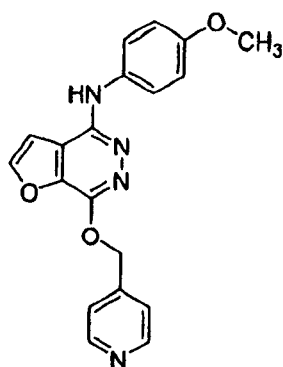
¹H NMR (CDCl₃) δ 3.20 (m, 2H), 4.30 ~ 4.50 (m, 2H), 5.60 (s, 2H), 6.9 ~ 8.0 (m, 7 H), 8.60 (m, 2H); LC/MS (M+H)⁺ 423 rt = 4.49 min.

实施例 20: 制备 4-(4-甲氧基苯基氨基)-7-(2-甲基氨基羧基-4-吡啶基甲氧基)呋喃并[2,3-d]哒嗪



向得自实施例 9 步骤 4 的 4, 7-二氯[2, 3-d]呋喃并吡嗪(400 mg, 2.12 mmol, 1 当量)和对甲氧基苯胺(p-MeOC₆H₄NH₂) (260 mg, 2.12 mmol, 1 当量)在 DME (5 mL) 中的悬浮液中加入水(1 mL)。将所得溶液在 50℃ 加热 48 小时。冷却至室温后, 通过过滤除去棕色沉淀, 将滤液真空浓缩, 获得了粗产物, 为棕色固体。用二氯甲烷研制该棕色固体, 获得了 292 mg (50%) 通过 LC/MS 和 NMR 证实的中间体 4-(4-甲氧基苯基氨基)-7-氯呋喃并[2, 3-d]吡嗪。将该中间体(292 mg, 1.06 mmol, 1 当量)、(2-甲基氨基羧基-4-吡啶基)甲醇(中间体 H, 529 mg, 3.18 mmol, 3 当量)和 18-冠-6 (42 mg, 0.16 mmol, 15 mol%) 在甲苯(4 mL) 中的悬浮液于室温搅拌 20 分钟。然后加入 KOH (178 mg, 3.18 mmol, 3 当量), 并将该反应混合物在 80℃ 加热 36 小时。冷却至室温后, 加入水(10 mL), 将该混合物剧烈搅拌直至形成细的白色悬浮液。将该悬浮液过滤, 用水和乙醚洗涤, 获得了 125 mg (29%) 所需产物, 为浅黄色固体: (M+H)⁺ 406; R_f = 0.50 (100% 乙酸乙酯)。

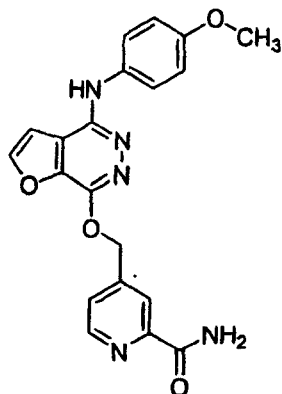
实施例 21: 制备 4-(4-甲氧基苯基氨基)-7-(4-吡啶基甲氧基)呋喃并[2, 3-d]吡嗪



使用制备实施例 20 所用的方法, 用 4-吡啶基甲醇代替(2-甲基氨基

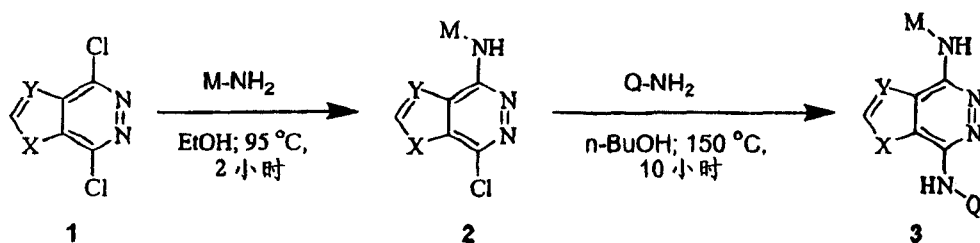
基羰基-4-吡啶基) 甲醇来制备本标题化合物。通过快速柱色谱分离出纯的产物: $(M+H)^+$ 349; $R_f = 0.3$ (95:5 二氯甲烷/甲醇)。

实施例 22: 制备 4-(4-甲氧基苯基氨基)-7-(2-氨基羰基-4-吡啶基甲氧基) 呋喃并[2,3-d] 哒嗪



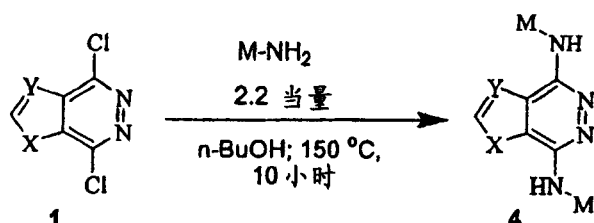
使用制备实施例 16 所用的方法, 用实施例 21 产物代替实施例 9 产物来制备本标题化合物。该反应是用 250 mg 原料和按比例量的溶剂和试剂进行的。在 75×30 mm C18 柱上通过 HPLC 纯化粗产物, 用含有 0.1% 三氟乙酸的 10-100% 乙腈在水中的混合物以 10 ml/分钟的速度线性梯度洗脱 10 分钟, 获得了 16 mg 本标题化合物, 为黄色固体: HPLC (50×4.6 mm YMC CombiScreen® C18 柱, 用含有 0.1% 三氟乙酸的 10-100% 乙腈在水中的混合物以 3 ml/分钟的速度线性梯度洗脱 5 分钟, 在 254 nm 进行 UV 检测) 1.98 分钟, 峰; MS ES 392 $(M+H)^+$ 。

实施例 23-80: 通过方法 A-1、A-2 和 A-3 制备本发明化合物

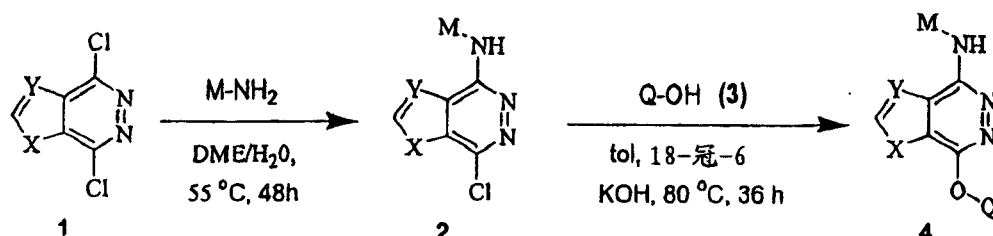


方法 A-1: 将等当量的二氯化物(1)与 $M-NH_2$ 在适当量无水乙醇中于 $95^\circ C$ 回流 2 小时。将该反应混合物冷却至室温, 过滤所形成的沉淀(2), 并依次用异丙醇、4.0N KOH、水和己烷洗涤, 然后干燥。然后将滤液(2)与 1.2 当量 $Q-NH_2$ 在适当量正丁醇中于 $150^\circ C$ 反应 10 小时。将该反应冷却至室温, 然后将溶剂减压蒸发。用 4.0N KOH 水溶液处理残

余物，并用二氯甲烷萃取。将有机层干燥(硫酸镁)，并蒸发。通过制备薄层色谱(TLC)或快速硅胶色谱纯化粗产物(3)，用二氯甲烷/甲醇(95:5)洗脱。通过LC/MS和/或NMR证实终产物。下表所示实施例23-25、48、和76-80的本发明化合物是通过方法A-1制得的。



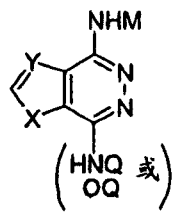
方法A-2: 将1当量的二氯化物(1)与2.2当量 $M-NH_2$ 在适当量正丁醇中于 $150\text{ }^\circ\text{C}$ 回流10小时。将该反应混合物冷却至室温，过滤所形成的沉淀(4)，并依次用异丙醇、 $4.0N\text{ KOH}$ 、水和己烷洗涤，然后干燥。通过制备TLC或快速硅胶色谱纯化粗产物(4)，用二氯甲烷/甲醇(95:5)洗脱。通过LC/MS和/或NMR证实终产物。下表所示实施例26-33和75的本发明化合物是通过方法A-2制得的。



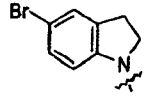
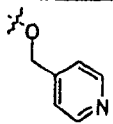
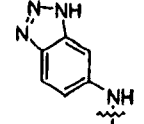
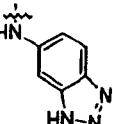
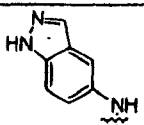
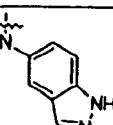
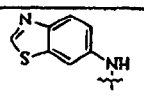
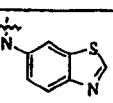
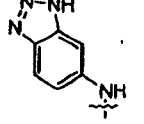
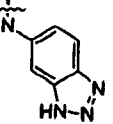
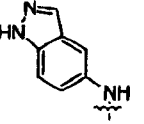
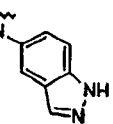
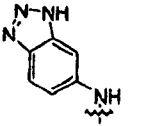
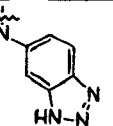
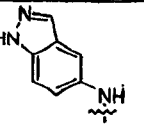
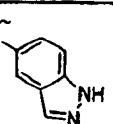
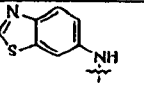
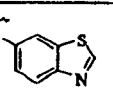
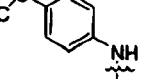
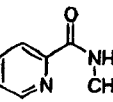
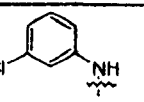
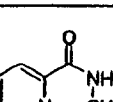
方法A-3: 将1当量二氯化物(1)和1当量 $M-NH_2$ 悬浮在DME(0.3M)中，加入水直至形成溶液。将该反应混合物在 $65\text{ }^\circ\text{C}$ 加热48小时。冷却至室温后，过滤出所形成的沉淀，用DME洗涤，获得了通过LC/MS和NMR证实的中间体产物(2)。在某些情况下，通过制备性TLC或用其它溶剂洗涤来进一步纯化中间体(2)。将(2)(1当量)、甲醇(3)(3当量)、和18-冠-6(10 mol%)在甲苯(0.3 M)中的悬浮液在室温搅拌10分钟。然后加入 KOH (3当量)，并将该反应混合物在 $80\text{ }^\circ\text{C}$ 加热24小时。冷却至室温后，加入水，将该混合物剧烈搅拌直至形成悬浮液。将该悬浮液过滤，并用水洗涤，获得了所需产物(4)。在某些情况下使用制备性TLC和/或用其它溶剂洗涤来进一步纯化终产物。通过LC/MS和NMR光谱确定终产物。通过LC/MS和NMR证实终产物。下表所示实

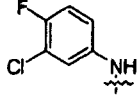
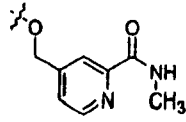
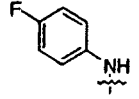
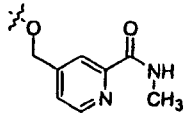
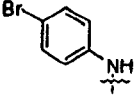
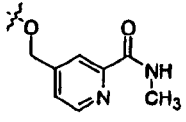
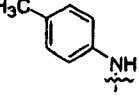
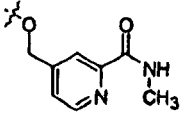
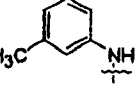
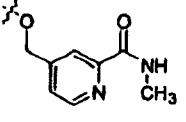
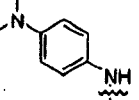
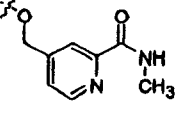
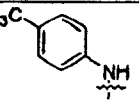
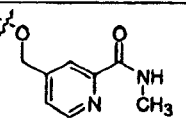
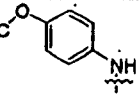
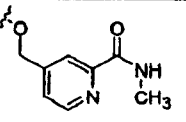
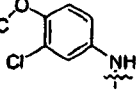
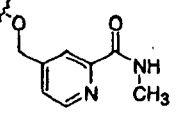
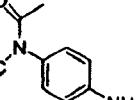
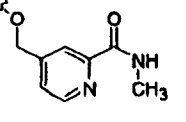
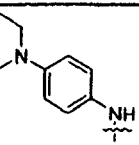
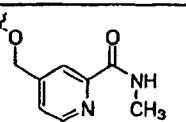
施例 34 - 47、49 - 74、和 81 - 82D 的本发明化合物是通过方法 A-3 制得的。

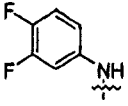
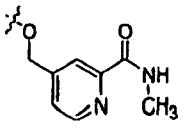
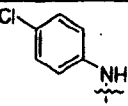
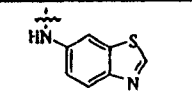
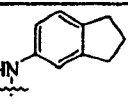
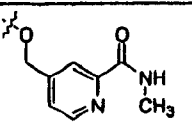
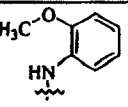
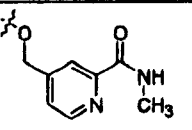
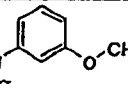
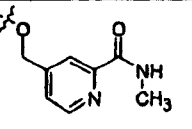
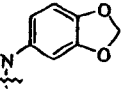
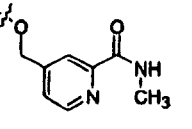
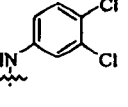
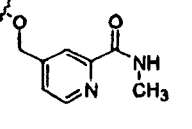
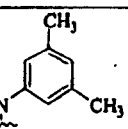
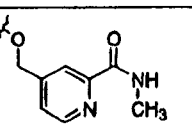
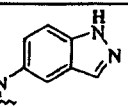
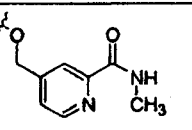
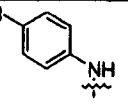
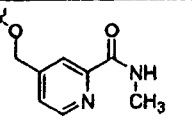
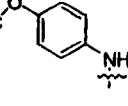
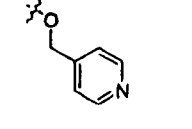
通过平行方法 A-1、A-2 或 A-3 制备的化合物

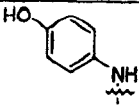
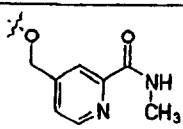
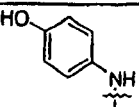
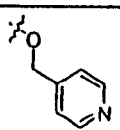
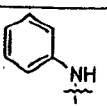
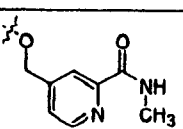
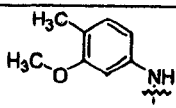
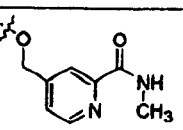
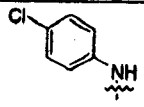
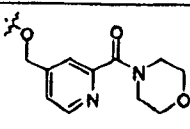
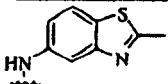
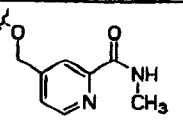
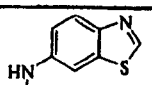
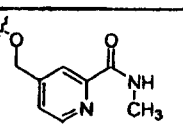
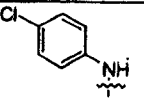
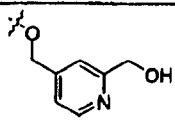
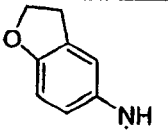
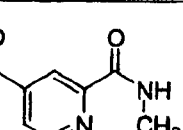
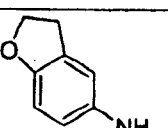
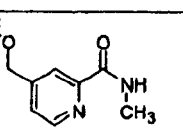
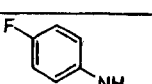
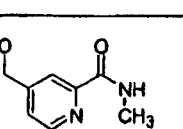


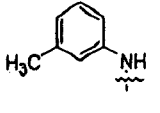
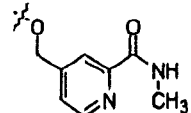
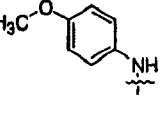
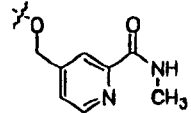
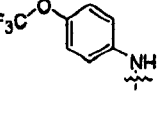
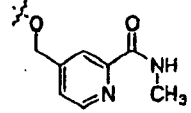
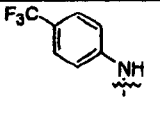
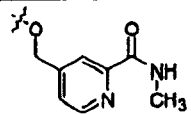
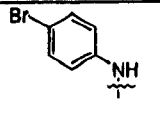
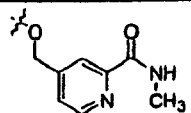
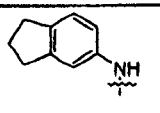
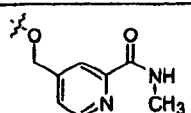
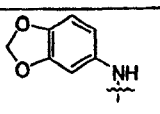
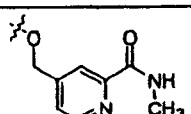
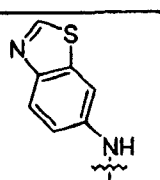
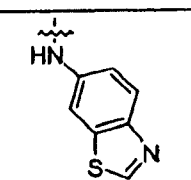
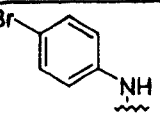
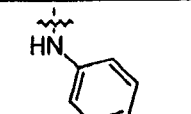
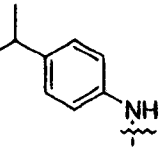
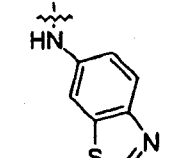
Ex. #	X	Y	MNH	NHQ 或 OQ	方法	特征 *
23	S	CH			A-1	m/z = 410 rt = 4.21 min. ^a
24	S	CH			A-1	m/z = 414 rt = 4.43 min. ^a

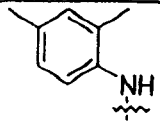
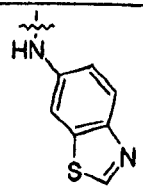
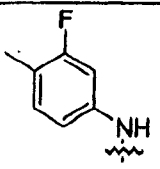
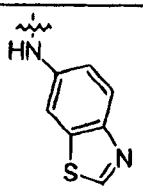
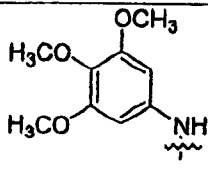
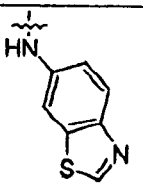
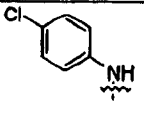
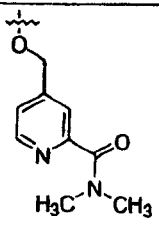
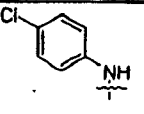
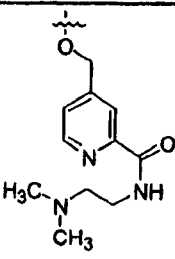
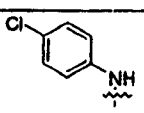
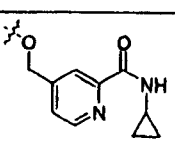
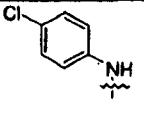
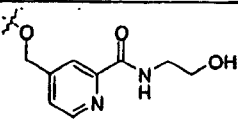
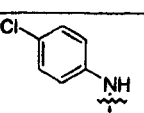
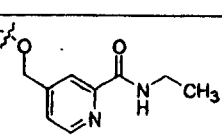
25	O	CH			A-1 ^d	(M+H) ⁺ 423 rt = 4.49 min. ^a
26	S	CH			A-2	(M+H) ⁺ 401 rt = 2.01 min. ^a
27	S	CH			A-2	(M+H) ⁺ 399 rt = 2.27 min. ^a
28	O	CH			A-2	(M+H) ⁺ 417 rt = 2.47 min. ^a
29	O	CH			A-2	(M+H) ⁺ 385 rt = 1.75 min. ^a
30	O	CH			A-2	(M+H) ⁺ 383 rt = 1.83 min. ^a
31	N	N			A-2	(M+H) ⁺ 385 rt = 1.62 min. ^a
32	N	N			A-2	(M+H) ⁺ 383 rt = 1.88 min. ^a
33	N	N			A-2	(M+H) ⁺ 417 rt = 2.47 min. ^a
34	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 406 R _f = 0.50 (100% EtOAc)
35	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 410 R _f = 0.51 (100% EtOAc)

36	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 428 R _f = 0.55 (100% EtOAc)
37	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 394 R _f = 0.57 (100% EtOAc)
38	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 455 R _f = 0.56 (100% EtOAc)
39	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 390 R _f = 0.53 (100% EtOAc)
40	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 390 R _f = 0.68 (100% EtOAc)
41	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 419 R _f = 0.12 (3:2 CH ₂ Cl ₂ /EtOAc)
42	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 444 R _f = 0.60 (100% EtOAc)
43	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 460 R _f = 0.57 (100% EtOAc)
44	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 440 R _f = 0.43 (100% EtOAc)
45	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 447 R _f = 0.07 (100% EtOAc)
46	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 461 R _f = 0.38 (100% EtOAc)

47	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 412 R _f = 0.43 (100% EtOAc)
48	O	CH			A-1	(M+H) ⁺ 394 R _f = 0.37 (100% EtOAc)
49	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 416 R _f = 0.64 (100% EtOAc)
50	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 406 R _f = 0.55 (100% EtOAc)
51	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 406 R _f = 0.52 (100% EtOAc).
52	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 420 R _f = 0.37 (4:1 EtOAc/Hex).
53	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 444 R _f = 0.47 (100% EtOAc).
54	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 404 R _f = 0.49 (100% EtOAc).
55	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 416 R _f = 0.23 (100% EtOAc).
14	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 410 rt = 2.38 min.
56	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 349 R _f = 0.3 (95:5 CH ₂ Cl ₂ /CH ₃ OH)

57	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 392 R _f = 0.43 (4:1 EtOAc/CH ₂ Cl ₂)
58	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 335 R _f = 0.37 (4:1 EtOAc/CH ₂ Cl ₂)
59	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 376 R _f = 0.32 (4:1 EtOAc/Hex)
60	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 420 R _f = 0.43 (100% EtOAc).
61	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 466 R _f = 0.25 (100% EtOAc).
62	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 447 R _f = 0.11 (4:1 EtOAc/Hex)
63 ^c	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 435 R _f = 0.35 (100% EtOAc)
64	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 383 rt = 1.77 min. ^b
65	O	CH			A-3 ^c	(M+H) ⁺ 418 R _f = 0.50 (100% EtOAc)
66	S	CH			A-3 ^c	(M+H) ⁺ 434 R _f = 0.50 (100% EtOAc)
67	S	CH			A-3	(M+H) ⁺ 410 rt = 2.04 min. ^b

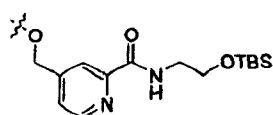
68	S	CH			A-3	(M+H) ⁺ 406 rt = 2.36 min. ^b
69	S	CH			A-3	(M+H) ⁺ 422 rt = 2.31 min. ^b
70	S	CH			A-3	(M+H) ⁺ 476 rt = 2.72 min. ^b
71	S	CH			A-3	(M+H) ⁺ 460 rt = 2.39 min. ^b
72	S	CH			A-3	(M+H) ⁺ 472 rt = 2.53 min. ^b
73	S	CH			A-3	(M+H) ⁺ 432 rt = 2.63 min. ^b
74	S	CH			A-3	(M+H) ⁺ 436 rt = 2.26 min. ^b
75	S	CH			A-2	(M+H) ⁺ 433 rt = 2.61 min. ^a
76	S	CH			A-1	(M+H) ⁺ 455 rt = 3.43 min. ^a
77	S	CH			A-1	(M+H) ⁺ 432 rt = 4.05 min. ^a

78	S	CH			A-1	(M+H) ⁺ 404 rt = 3.08 min. ^a
79	S	CH			A-1	(M+H) ⁺ 408 rt = 3.07 min. ^a
80	S	CH			A-1	(M+H) ⁺ 466 rt = 2.86 min. ^a
81	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 424 R _f = 0.38 (100% EtOAc).
82A	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 467 R _f = 0.19 (1:1 EtOAc/CH ₃ OH).
82B	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 436 R _f = 0.78 (100% EtOAc)
82C	O	CH			A-3 [†]	(M+H) ⁺ 440 R _f = 0.35 (100% EtOAc)
82D	O	CH			A-3	(M+H) ⁺ 424 R _f = 0.70 (100% EtOAc)

*该表中的所有化合物都是通过 HPLC-正离子电喷雾质谱 (HPLC ES-MS, 条件如下) 进行特征确定。此外, 某些化合物是在硅胶板上通

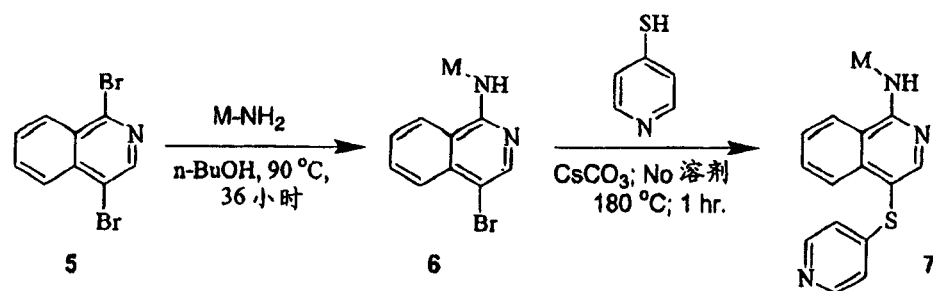
过 TLC 进行特征确定, 并示出了 R_f 值和溶剂。对于表中的其它实施例, 给出了 HPLC 保留时间; ^aHPLC-电喷雾质谱 (HPLC ES-MS) 是用装配有四级泵、可变波长检测器、YMC Pro C18 2.0 mm × 23 mm 柱、和具有电喷雾电离作用的 Finnigan LCQ 离子阱质谱仪的 Hewlett-Packard 1100 HPLC 获得的。在 HPLC 上用 90% A - 95% B 梯度洗脱 4 分钟。缓冲液 A 是 98% 水, 2% 乙腈和 0.02% TFA。缓冲液 B 是 98% 乙腈, 2% 水和 0.018% TFA。根据离子源中离子的数目使用不同的离子时间从 140 - 1200 amu 扫描光谱; ^b除了 HPLC ES-MS 实验外, 还实施进行 UV 峰检测的 HPLC 测定, 并且条件是: 50 × 4.6 mm YMC CombiScreen[®] C18 柱, 用含有 0.1% 三氟乙酸的 10 - 100% 乙腈在水中的混合物以 3 ml/分钟的速度线性梯度洗脱 5 分钟, 在 254 nm 进行 UV 检测; ^c在 C18 柱上通过 RP-HPLC 纯化产物, 使用含有三氟乙酸的水/乙腈进行梯度洗脱, 加入三氟乙酸使得可通过将纯产物蒸发来分离出三氟乙酸盐; ^d如所指出的那样, 在方法 A-1 的步骤 2 中使用 4-吡啶基甲醇而不是胺; ^e关于 5-氨基-2, 3-二氢苯并呋喃的制备, 参见 Mitchell, H.; Leblanc, Y. J. Org. Chem. 1994, 59, 682-687。关于制备已知的 TBS 保护的醇中间体的参考文献是: Parsons, A. F.; Pettifer, R. M. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1998, 651。

下式所示结构部分



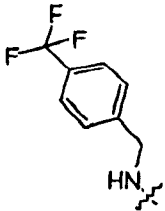
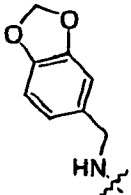
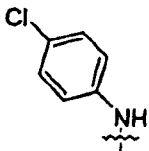
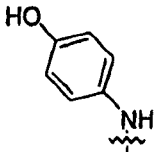
的脱保护是按照下述方法完成的: 在室温将 3 当量 1.0M TBAF 的 THF 溶液加到保护的醇在 THF 内的溶液 (0.05M) 中。将该反应混合物在室温搅拌 1 小时, 用水中止反应, 然后用乙酸乙酯萃取。

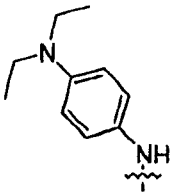
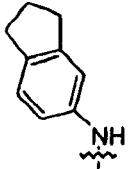
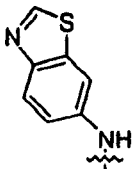
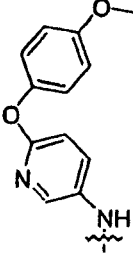
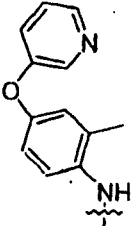
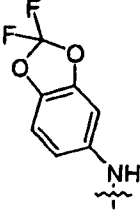
实施例 83 - 92: 通过方法 B-1 制备异喹啉



方法 B-1: 将在 8-mL 小瓶内的实施例 1 步骤 1 的二溴异喹啉 (5.29 mg, 0.1 mmol) 和 $M-NH_2$ (0.2 mmol) 在 1 mL 正丁醇中于 $90\text{ }^\circ\text{C}$ 加热 36 小时。将该混合物冷却至室温, 将溶剂减压蒸发。向该小瓶中加入 4-巯基吡啶 (23 mg, 0.2 mmol) 和碳酸铯 (67 mg, 0.2 mmol)。将该混合物在 $180\text{ }^\circ\text{C}$ 加热 1 小时, 并冷却至室温。向该小瓶中加入甲醇 (2 mL), 将该混合物超声 10 分钟并过滤。收集反应混合物的甲醇溶液, 并减压蒸发。通过 LC/MS 证实产物的形成。下表所示实施例 83 - 92 的本发明化合物是通过方法 B-1 制得的。

通过方法 B-1 制得的化合物:

实施例 #	MNH	特征 *
83	 <chem>NCc1ccc(C(F)F)cc1</chem>	(M+H) ⁺ 412 rt = 3.46 min.
84	 <chem>NCc1ccc2c(c1)OCO2</chem>	(M+H) ⁺ 388 rt = 2.89 min.
85	 <chem>NCc1ccc(Cl)cc1</chem>	(M+H) ⁺ 364 rt = 3.41 min.
86	 <chem>NCc1ccc(O)cc1</chem>	(M+H) ⁺ 346 rt = 1.83 min.

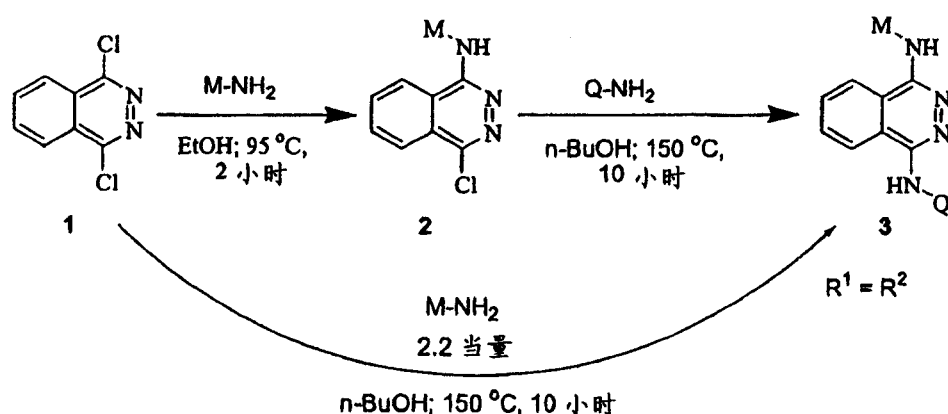
87		(M+H) ⁺ 401 rt = 2.52 min.
88		(M+H) ⁺ 370 rt = 3.17 min.
89		(M+H) ⁺ 387 rt = 3.02 min.
90		(M+H) ⁺ 453 rt = 3.39 min.
91		(M+H) ⁺ 437 rt = 3.33 min.
92		(M+H) ⁺ 401 rt = 2.52 min.

* HPLC-电喷雾质谱(HPLC ES-MS)是用装配有四级泵、可变波长检测器、YMC Pro C18 2.0 mm × 23 mm 柱、和具有电喷雾电离作用的 Finnigan LCQ 离子阱质谱仪的 Hewlett-Packard 1100 HPLC 获得的。在 HPLC 上用 90% A - 95% B 梯度洗脱 4 分钟。缓冲液 A 是 98% 水, 2% 乙腈和

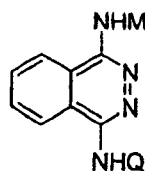
0.02% TFA。缓冲液 B 是 98% 乙腈, 2% 水和 0.018% TFA。根据离子源中离子的数目使用不同的离子时间从 140-1200 amu 扫描光谱。

实施例 93-105: 通过平行合成制备本发明新的酞嗪化合物

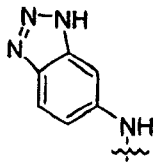
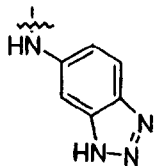
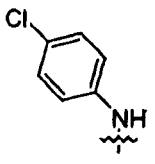
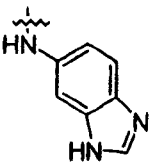
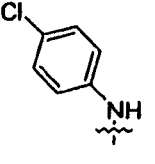
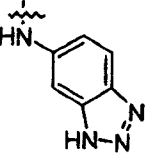
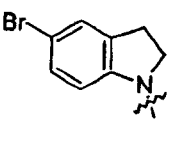
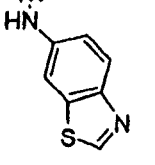
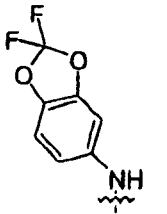
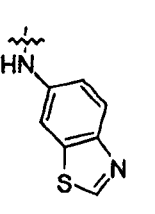
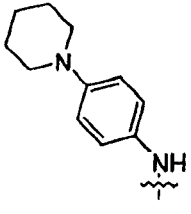
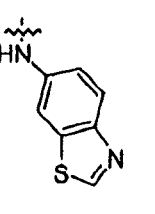
使用如上所述的方法 A-1 或 A-2, 由 1,4-二氯酞嗪(其制备参见 Novartis 专利 WO 98/35958, 11.02.98) 而不是二氯杂环并吡嗪和适当的二环化合物以及取代的苯胺来制备本发明新的邻苯二甲酰亚胺化合物 93-105。

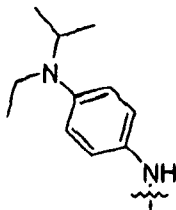
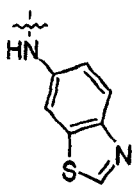
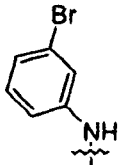
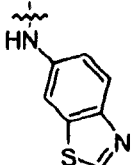
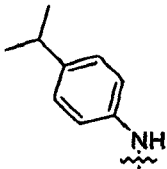
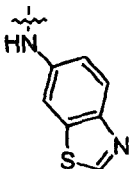
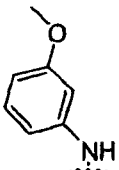
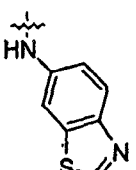
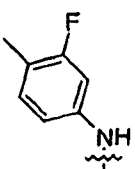
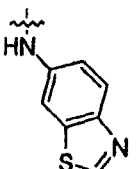
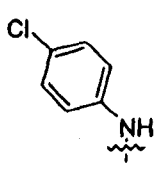
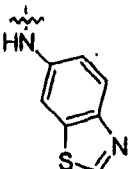


通过方法 A-1 或 A-2 制备的新的酞嗪:



实施例 #	MNH	QNH	方法	特征
93			A-2	$(M+H)^+$ 427 rt = 3.13 min.

94			A-2	(M+H) ⁺ 395 rt = 2.52 min.
95			A-1	(M+H) ⁺ 387 rt = 2.77 min.
96			A-1	(M+H) ⁺ 388 rt = 2.51 min.
97			A-1	(M+H) ⁺ 474 rt = 3.67 min.
98			A-1	(M+H) ⁺ 450 rt = 3.54 min.
99			A-1	(M+H) ⁺ 453 rt = 2.70 min.

100			A-1	(M+H) ⁺ 455 rt = 2.58 min.
101			A-1	(M+H) ⁺ 448 rt = 3.02 min.
102			A-1	(M+H) ⁺ 412 rt = 3.27 min.
103			A-1	(M+H) ⁺ 400 rt = 2.79 min.
104			A-1	(M+H) ⁺ 402 rt = 2.96 min.
105			A-1	(M+H) ⁺ 404 rt = 3.03 min.

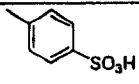
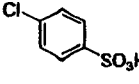
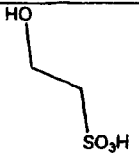
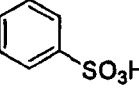
* HPLC-电喷雾质谱(HPLC ES-MS)是用装配有四级泵、可变波长检测器、YMC Pro C18 2.0 mm × 23 mm 柱、和具有电喷雾电离作用的 Finnigan LCQ 离子阱质谱仪的 Hewlett-Packard 1100 HPLC 获得的。在 HPLC 上用 90% A - 95% B 梯度洗脱 4 分钟。缓冲液 A 是 98% 水, 2% 乙腈和

0.02 % TFA。缓冲液 B 是 98 % 乙腈, 2 % 水和 0.018 % TFA。根据离子源中离子的数目使用不同的离子时间从 140 - 1200 amu 扫描光谱。

实施例 106 - 114: 制备实施例 14 的盐

将实施例 14 的产物 (1.50 g, 3.66 mmol) 作为在甲醇 (20 ml) 中的浆状液搅拌, 迅速滴加甲苯磺酸水合物 (0.701 g, 3.67 mmol) 在甲醇 (5 ml 加 5 ml 洗涤) 中的溶液。所有物质在 5 分钟内溶解, 获得了黄色溶液。加入无水乙醚 (30 ml), 并继续搅拌 5 分钟直至开始沉淀出固体。通过在冰/水浴中搅拌 45 分钟将所得混合物急冷, 然后通过过滤收集固体标题产物 (实施例 104), 用乙醚洗涤, 在真空烘箱中于 55 °C 干燥直至 NMR 分析不存在溶剂 (1.5 小时)。按照类似方法通过使用不是甲苯磺酸的不同的酸来制备其它化合物。在第一个步骤中按比例放大和使用较少甲醇一般会使得盐更快地沉淀出来, 并且使用不是乙醚的所指出的不同溶剂可有助于结晶出单独的盐。在某些情况下, 首先通过真空蒸发除去甲醇。最后根据物质的量和所用的特定酸干燥 1.5 小时 - 几天。

制得的实施例 14 的盐

实施例#	所用的酸	规模: (所用的14, g)	加入的溶剂	特征(熔点, °C)
106	 在甲醇中	1.5	乙醚	167-168 分解
107		0.7	乙醚	157-159
108	$\text{H}_3\text{C}-\text{SO}_3\text{H}$	0.6	乙醚	180-182 分解
109	$\text{C}_2\text{H}_5-\text{SO}_3\text{H}$	0.7	乙醚	153-154
110	$(\text{HCl})_2$ * 在乙醚中	1.5	乙醚	128-131 分解
111	HBr	0.7	大部分是甲醇, 蒸发, 然后是 丙酮/苯	137-139 分解
112	H_2SO_4	0.6	大部分是甲醇, 蒸发, 然后是 丙酮/苯	177-179 分解
113	HNO_3	0.5	乙醚	135 (分解) 在150-152熔化
114		0.5	乙醚, 长时间 干燥, 吸湿	123-128
115		4.5	乙醚	148-149

*对于 HCl, 分离出的是二盐而不是 1:1 盐。如果使用小于 2 当量的酸也是如此。

生物测定和体外测试数据KDR 测定:

将 KDR 激酶的胞质激酶结构域作为 6His 融合蛋白在 Sf9 昆虫细胞中表达。用 Ni^{++} 螯合柱纯化融合蛋白的 KDR 结构域。用在 100 μl HEPES

缓冲液(20 mM HEPES, pH 7.5, 150 mM NaCl, 0.02% 硫汞撒)中的 5 μ g 聚(Glu4; Tyr1) (Sigma Chemical Co., St Louis, MO)将 96-孔 ELISA 板于 4℃ 包被过夜。在使用前,用 HEPES, NaCl 缓冲液洗涤该平板,用 1% BSA, 0.1% 吐温 20 在 HEPES, NaCl 缓冲液中的溶液阻断。

将测试化合物在 100% DMSO 中以半对数稀释方式从 4 mM - 0.12 μ M 作系列稀释。将这些稀释液在水中进一步稀释 20 倍,以获得在 5% DMSO 中的化合物溶液。用 85 μ l 测定缓冲液(20 mM HEPES, pH 7.5, 100 mM KCl, 10 mM MgCl₂, 3 mM MnCl₂, 0.05% 甘油, 0.005% Triton X-100, 1 mM 巯基乙醇, 含有或不含有 3.3 μ M ATP)负载测定板后,将 5 μ l 稀释的化合物加到 100 μ l 最终测定溶液中。最终浓度为 10 μ M - 0.3 nM (在 0.25% DMSO 中)。通过加入 10 μ l (30 ng) KDR 激酶结构域来开始测定。

将测定物与测试化合物或载体在轻微搅动下于室温培养 60 分钟,用磷酸酪氨酸(PY)洗涤这些孔,用抗-磷酸酪氨酸(PY), mAb 克隆 4G10 (Upstate Biotechnology, Lake Placid, NY)探测。用抗-小鼠 IgG/HRP 缀合物(Amersham International plc, Buckinghamshire, England)检测 PY/抗-PY 复合物。通过与 100 μ l 3,3',5,5'-四甲基联苯胺溶液(Kirkegaard and Perry, TMB Microwell 1 Component 过氧化物酶底物)培养来定量测定磷酸酪氨酸。通过加入 100 μ l 基于 1% HCl 的终止溶液(Kirkegaard and Perry, TMB 1 Component Stop Solution)来停止显色。

在 96-孔平板读数计 SpectraMax 250 (Molecular Devices)中在 450 nm 通过分光光度法测定光密度。从所有 ODs 减去背景(在测定中不含 ATP) OD 值,并依据下述公式计算抑制百分比:

$$\% \text{抑制} = [(OD(\text{载体对照}) - OD(\text{含有化合物})) \times 100] / [OD(\text{载体对照}) - OD(\text{没有加入 ATP})]$$

使用化合物浓度对抑制百分比,用最小平方分析确定 IC₅₀ 值。在该测定中 IC₅₀ ≤ 100 nM 的化合物包括实施例 1、2、4、6、8、9、10、11、12、13、14、16、17、18、19、20、22、23、24、34、37、38、39、40、42、43、44、47、49、51、52、53、54、56、57、59、60、62、63、65、66、68、69、70、71、72、73、74、75、78、82B、82C、

82D、85、88、93、96、97、98、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、和112的化合物。IC₅₀值为100 nM–1000 nM的化合物包括实施例3、5、7、21、27、28、35、36、45、46、48、50、55、58、61、64、67、76、79、82A、89、95、99、和100的化合物。IC₅₀值>1000 nM的化合物包括实施例26、29、30、31、32、33、41、77、80、81、和94的化合物。没有列出的实施例化合物可假定具有弱的活性，其IC₅₀值大于1 μM。

细胞机械测定 – 抑制 3T3 KDR 磷酸化

在补充有10%新生小牛血清、低葡萄糖、25 mM/L 丙酮酸钠、盐酸吡哆醇和0.2 mg/ml G418 (Life Technologies Inc., Grand Island, NY)的DMEM (Life Technologies, Inc., Grand Island, NY)中生长表达全长KDR受体的NIH3T3细胞。将细胞在胶原I-包被的T75烧瓶(Becton Dickinson Labware, Bedford, MA)中于潮湿的5% CO₂气氛下在37℃保持。

将15000个细胞铺到胶原I-包被的96-孔平板的各孔内的DMEM生长培养基中。6个小时后，将细胞洗涤，并用不含血清的DMEM替换培养基。过夜培养以静止细胞后，用含有0.1%牛白蛋白(Sigma Chemical Co., St Louis, MO)的Dulbecco's 磷酸盐缓冲盐水(Life Technologies, Inc., Grand Island, NY)替换培养基。向细胞(以1%终浓度在DMSO中)中加入不同浓度(0–300 nM)的测试化合物后，将细胞在室温培养30分钟。然后用VEGF (30 ng/ml)将细胞在室温处理10分钟。VEGF刺激后，除去缓冲液，通过加入150 μl 提取缓冲液(50 mM Tris, pH 7.8, 补充10%甘油, 50 mM BGP, 2 mM EDTA, 10 mM NaF, 0.5 mM NaVO₄, 和0.3% TX-100)将细胞在4℃裂解30分钟。

为了评价受体磷酸化，将100微升各细胞裂解物加到用300 ng 抗体C20 (Santa Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz, CA)预包被的ELISA板的孔中。培养60分钟后，洗涤该平板，用抗-磷酸酪氨酸mAb克隆4G10 (Upstate Biotechnology, Lake Placid, NY)探测结合的KDR的磷酸酪氨酸。将平板洗涤，将各孔与抗-小鼠IgG/HRP 缀合物(Amersham International plc, Buckinghamshire, England)培养60分钟。洗涤这些孔，通过每个孔加入100 μl 3,3',5,5'-四甲基联苯胺溶液(Kirkegaard and Perry, TMB Microwell 1 Component

过氧化物酶底物)来定量测定磷酸酪氨酸。通过加入 100 μ l 基于 1% HCl 的终止溶液(Kirkegaard and Perry, TMB 1 Component Stop Solution)来停止显色。

在 96-孔平板读数计(SpectraMax 250, Molecular Devices)中在 450 nm 通过分光光度法测定光密度(OD)。从所有 ODs 减去背景(未加入 VEGF) OD 值,并依据下述公式计算抑制百分比:

%抑制 = [(OD (VEGF 对照) - OD (含有化合物)) $\times$ 100] / [OD (VEGF 对照) - OD (未加入 VEGF)]

使用化合物浓度对抑制百分比,用最小平方分析确定某些实施例化合物的 IC_{50} 。在该测定中 $IC_{50} \leq 20$ nM 的化合物包括实施例 2、6、10、11、14、23、96、101、102、103、104、105 的化合物。 IC_{50} 值为 20 nM - 50 nM 的化合物包括实施例 1、4、8、9、12、13、17、24、93、98 的化合物。 IC_{50} 值为 50 nM - 400 nM 的化合物包括实施例 97、99、和 100 的化合物。

Matrigel[®]血管生成模型:

制备 Matrigel 塞和体内期: Matrigel[®] (Collaborative Biomedical Products, Bedford, MA)是由鼠肿瘤提取的基底膜,其主要由昆布氨酸、胶原 IV 和类肝素硫酸蛋白多糖组成。其是作为在 4 $^{\circ}$ C 的无菌液体提供的,但是在 37 $^{\circ}$ C 会迅速形成固体凝胶。

在 4 $^{\circ}$ C 将液体 Matrigel 与 SK-MEL2 人肿瘤细胞混合,其中所述肿瘤细胞用含有具有可选择标记物的鼠 VEGF 基因的质粒转染过。在选择下将肿瘤细胞体外生长,并将细胞与冷的液体 Matrigel 以 $2 \times 10^6/0.5$ ml 的比例混合。用 25 规格针头在接近腹部中线处皮下植入 0.5 毫升。从植入的当天开始,将测试化合物作为在乙醇/Cremaphor EL/盐水 (12.5%:12.5%:75%) 中的溶液以 30、100、和 300 mg/kg 的剂量每天口服给药一次。植入后 12 天,给小鼠实施安乐死,收集 Matrigel 小团以分析血红蛋白含量。

血红蛋白测定:在 4 $^{\circ}$ C 将 Matrigel 小团置于 4 体积(w/v)裂解缓冲液 (20 mM Tris pH 7.5, 1 mM EGTA, 1 mM EDTA, 1% Triton X-100 [EM Science, Gibbstown, N.J.], 和完全的、不含 EDTA 的蛋白酶抑制剂鸡尾酒[Mannheim, Germany])中,并在 4 $^{\circ}$ C 均化。将均化物在冰上于振摇条件下培养 30 分钟,并以 $14K \times g$ 于 4 $^{\circ}$ C 离心 30 分钟。

将上清液转移到急冷的 microfuge 管中，并在 4℃ 贮存以进行血红蛋白测定。

将小鼠血红蛋白 (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) 以 5 mg/ml 的浓度悬浮在高压灭菌水 (BioWhittaker, Inc, Walkersville, MD.) 中。在裂解缓冲液 (见上文) 中从 500 微克/ml 到 30 微克/ml 产生标准曲线。将标准曲线和裂解物样本以一式两份的方式、5 微升/孔的量加到聚苯乙烯 96-孔平板中。使用 Sigma Plasma 血红蛋白试剂盒 (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO)，在室温将 TMB 底物重悬在 50 ml 乙酸溶液中。向每个孔中加入 100 微升底物，然后在室温加入 100 微升/孔过氧化氢溶液。将平板在室温培养 10 分钟。

在 96-孔平板读数计 SpectraMax 250 微板分光光度计系统 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) 中在 600 nm 通过分光光度法测定光密度。从所有孔中减去背景裂解缓冲液读数。

依据下述公式计算总的样本血红蛋白含量：

总血红蛋白 = (样本裂解物体积) × (血红蛋白浓度)

从每个含有细胞的 Matrigel 样本的总血红蛋白减去不含细胞的 Matrigel 样本的平均总血红蛋白。依据下述公式计算抑制百分比：

% 抑制 = (平均总血红蛋白药物治疗的肿瘤裂解物) × 100 / (平均总血红蛋白未治疗的肿瘤裂解物)

以 100 和 300 mg/kg 的剂量口服给药的实施例 8 化合物在该测定中表现出显著活性，相对于载体对照动物，得自给药动物的 Matrigel 样本的总血红蛋白含量被抑制了 >60%。在该模型中未测定其它实例化合物。

通过阅读本说明书或本文所公开的本发明的实施，本发明其它实施方案对于本领域技术人员来说将是显而易见的。本说明书和实施例仅是举例说明，本发明的确切范围和实质由权利要求书限定。