

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98811246.9

C07D471/04

A61K 31/435 A61K 31/495

C07D491/048 C07D487/04

C07D495/04 C07D213/74

C07D213/75 C07D213/26

C07D213/70 C07D237/20

C07D241/18

[43] 公开日 2001 年 1 月 10 日

[11] 公开号 CN 1279682A

[22] 申请日 1998.10.13 [21] 申请号 98811246.9

[30] 优先权

[32] 1997.10.20 [33] US [31] 60/062,548

[32] 1998.2.20 [33] US [31] 60/075,515

[32] 1998.8.18 [33] US [31] 60/096,916

[86] 国际申请 PCT/EP98/06472 1998.10.13

[87] 国际公布 WO99/20624 英 1999.4.29

[85] 进入国家阶段日期 2000.5.17

[71] 申请人 霍夫曼-拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 索恩·成 戴维·M·戈尔茨坦

特里萨·A·T·马丁

埃里克·B·肖格伦

[74] 专利代理机构 柳沈知识产权律师事务所

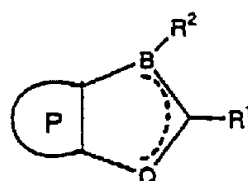
代理人 黄益芬

权利要求书 8 页 说明书 84 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 双环激酶抑制剂

[57] 摘要

本发明涉及作为 p-38MAP 激酶抑制剂的式(I)化合物,含有它们的药物组合物、它们的用途、制备这些化合物的方法和该方法中所用的中间体。

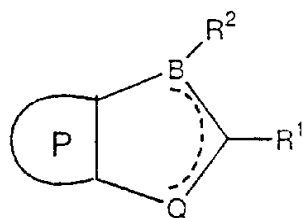


(I)

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权 利 要 求 书

1. 一种选自式(I)所代表的这组化合物的化合物及其药学上可接受的盐、药物前体、单个异构体及异构体的混合物:



(I)

其中:

R^1 为杂芳基;

-----代表一条 B 和 CR^1 之间或者 Q 和 CR^1 之间的键, 使得:

(i) 当-----位于 Q 和 $-CR^1$ -之间时, 则:

B 为 N;

R^2 为芳基; 而

Q 为 $-CR-$ 其中:

R 为 H、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂烷基、酰基、杂环基、杂环基烷基、杂环基羰基、硝基、氰基、氨基、单取代的氨基、二取代的氨基、酰基氨基、磺酰基氨基、 $-OR^5$ (其中 R^5 为 H、烷基、杂烷基或杂环基烷基)、 $-COOR^7$ (其中 R^7 为 H 或烷基) 或 $-CONR'R''$ (其中 R' 和 R'' 独立地代表 H、烷基或杂烷基); 而

(ii) 当-----位于 B 和 $-CR^1$ -之间时, 则:

B 为 C;

R^2 为芳基或杂芳基; 而

Q 为 $-NR^4$ 、 $-O$ -或 $-S$ - 其中:

R^4 为 H、烷基、链烯基、炔基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂烷基、酰基、芳烷基、杂芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂环基羰基、 $-OR^5$ (其中 R^5 为 H、烷基、杂烷基或杂环基烷基)、 $-SO_2R''$ (其中 R'' 是烷基、氨基、单取代的氨基、二取代的氨基)、 $-CONR'R''$ (其中 R' 和 R'' 独立地代表 H、烷基或杂烷基)、 $-(\text{亚烷基})-Z$ 或 $-(\text{亚烷基})-CO-(\text{亚烷基})-Z$, 其中 Z 是:

-氰基;

-COOR⁷, 其中 R⁷ 是 H 或烷基;

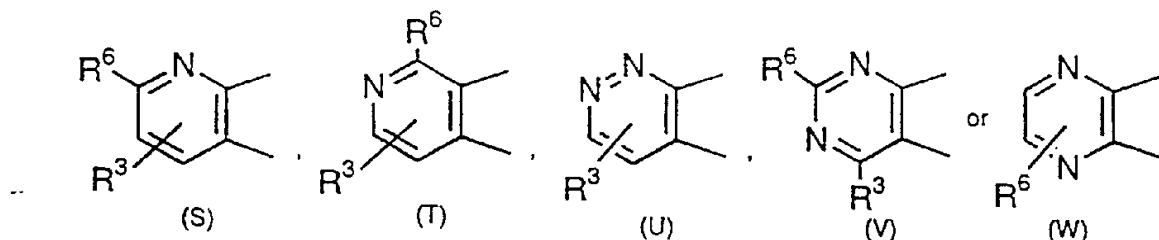
-CONR⁸R⁹, 其中 R⁸ 是 H 或烷基, R⁹ 是烷氧基或-(亚烷基)-COOR⁷, 或者 R⁸ 和 R⁹ 及与它们相连的 N 原子一起形成一个杂环;

5 -C(=NR¹⁰)(NR¹¹R¹²), 其中 R¹⁰、R¹¹ 和 R¹² 独立地代表 H 或烷基, 或者 R¹⁰ 和 R¹¹ 一起为-(CH₂)_n-, 其中 n 是 2 或 3, 而 R¹² 是 H 或烷基; 或者

-COR¹³, 其中 R¹³ 为烷基、杂烷基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳烷基; 而



10 为式(S)、(T)、(U)、(V)或(W)所代表的基团;



15 其中:

R⁶ 为 H、烷基、杂烷基、杂环基烷基、卤素、氰基、硝基、氨基、单取代的氨基、二取代的氨基、-COOR¹⁴、-(亚烷基)-COOR¹⁴(其中 R¹⁴ 为 H 或烷基)、-CONR¹⁵R¹⁶(其中 R¹⁵ 和 R¹⁶ 独立地代表 H 或烷基, 或者 R¹⁵ 和 R¹⁶ 及与它们相连的 N 原子一起形成一个杂环)、-S(O)_nR¹⁷(其中 n 是 0-2 的整数, 而

20 R¹⁷ 是烷基、氨基、单取代的氨基或二取代的氨基)、-OR¹⁸(其中 R¹⁸ 是 H、烷基、杂烷基或杂环基烷基)、-NRC(O)R''[其中 R 是 H、烷基或羟基烷基, 而 R'' 是 H、烷基、环烷基或-(亚烷基)-X, 其中 X 是羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、杂环基或-S(O)_nR'(其中 n 是 0-2 的整数, 而 R' 是烷基)], -NRSO₂R''[其中 R 是 H 或烷基, 而 R'' 是烷基或-(亚烷基)-X, 其中 X 是

25 羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、或-S(O)_nR'(其中 n 是 0-2 的整数, 而 R' 是烷基)]; 而

R³ 是 H、烷基、链烯基、炔基、卤代烷基、杂烷基、环烷基、环烷基烷基、环烷基硫基、芳烷基、杂芳烷基、杂环基、杂环基烷基、卤素、氰基、硝基、氨基、单取代的氨基、二取代的氨基、酰基氨基、磺酰基氨基、

30 -OR¹⁹(其中 R¹⁹ 为 H、烷基、杂烷基或杂环基烷基)、-COOR²⁰(其中 R²⁰ 是 H 或烷基)、-CONR²¹R²²(其中 R²¹ 和 R²² 独立地代表 H、烷基或杂烷基, 或者

R^{21} 和 R^{22} 及与它们相连的 N 原子一起形成一个杂环)、 $-S(O)_nR^{23}$ (其中 n 是 0-2 的整数, 而 R^{23} 是烷基、氨基、单取代的氨基或二取代的氨基)、 $-(\text{亚烷基})-Z''$ 或 $-(\text{亚烷基})-CO-(\text{亚烷基})-Z''$, 其中 Z'' 是:

-氰基;

5 $-COOR^{24}$, 其中 R^{24} 是 H 或烷基;

$-CONR^{25}R^{26}$, 其中 R^{25} 和 R^{26} 独立地代表 H 或烷基, 或者 R^{25} 和 R^{26} 及与它们相连的 N 原子一起形成一个杂环;

$-C(=NR^{27})(NR^{28}R^{29})$, 其中 R^{27} 、 R^{28} 和 R^{29} 独立地代表 H 或烷基, 或者 R^{27} 和 R^{28} 一起为 $-(CH_2)_n-$, 其中 n 是 2 或 3, 而 R^{29} 是 H 或烷基; 或者

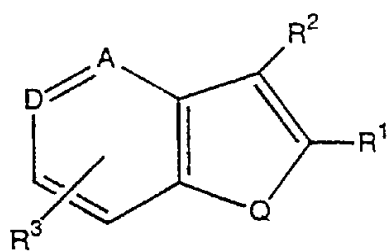
10 $-COR^{30}$, 其中 R^{30} 为烷基、杂烷基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳烷基;

条件是: R^3 和 R^6 都不是氨基、单取代的氨基或二取代的氨基。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^6 是 H、烷基、杂烷基、杂环基烷基、卤素、氰基、硝基、氨基、单取代的氨基、二取代的氨基、 $-COOR^{14}$ 、 $-(\text{亚烷基})-COOR^{14}$

(其中 R^{14} 是 H 或烷基)、 $-CONR^{15}R^{16}$ (其中 R^{15} 和 R^{16} 独立地代表 H 或烷基, 或者 R^{15} 和 R^{16} 与跟它们相连的 N 原子一起形成一个杂环)、 $-S(O)_nR^{17}$ (其中 n 是 0-2 的整数, 而 R^{17} 是烷基、氨基、单取代的氨基或二取代的氨基) 或 $-OR^{18}$ (其中 R^{18} 是 H、烷基、杂烷基或杂环基烷基)。

20 3. 权利要求 1 或 2 的化合物, 选自式(Ia)所代表的化合物组:



(Ia)

其中:

Q 为 $-NR^4-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$, 其中

R^4 为 H、烷基、链烯基、炔基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂烷基、酰基、芳烷基、杂芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂环基羰基、 $-OR^5$ (其中 R^5 为 H、烷基、杂烷基或杂环基烷基)、 $-(\text{亚烷基})-Z$ 或 $-(\text{亚烷基})-CO-(\text{亚$

烷基)-Z 其中 Z 是:

-氰基;

-COOR⁷, 其中 R⁷ 是 H 或烷基;

-CONR⁸R⁹, 其中 R⁸ 和 R⁹ 独立地代表 H、烷基或烷氧基, 或者 R⁸

5 和 R⁹ 及与它们相连的 N 原子一起形成一个杂环;

-C(=NR¹⁰)(NR¹¹R¹²), 其中 R¹⁰、R¹¹ 和 R¹² 独立地代表 H 或烷基, 或者 R¹⁰ 和 R¹¹ 一起为-(CH₂)_n-, 其中 n 是 2 或 3, 而 R¹² 是 H 或烷基; 或

-COR¹³, 其中 R¹³ 为烷基、杂烷基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳烷基; 而

10 A 和 D 中的一个为 N, 另一个为 -CR⁶-, 其中:

R⁶ 是 H、烷基、杂烷基、杂环基烷基、卤素、氰基、硝基、氨基、单取代的氨基、二取代的氨基、-COOR¹⁴、-(亚烷基)-COOR¹⁴(其中 R¹⁴ 为 H 或烷基)、-CONR¹⁵R¹⁶(其中 R¹⁵ 和 R¹⁶ 独立地代表 H 或烷基或者 R¹⁵ 和 R¹⁶ 及与它们相连的 N 原子一起形成一个杂环)、-S(O)_nR¹⁷(其中 n 是 0-2 的整数, 而

15 R¹⁷ 是烷基、氨基、单取代的氨基或二取代的氨基)或-OR¹⁸(其中 R¹⁸ 是 H、烷基、杂烷基或杂环基烷基);

R¹ 是杂芳基;

R² 是芳基或杂芳基; 和

R³ 是 H、烷基、链烯基、炔基、卤代烷基、杂烷基、环烷基、环烷基
20 烷基、环烷基硫基、芳烷基、杂芳烷基、杂环基、杂环基烷基、卤素、氰基、硝基、氨基、单取代的氨基、二取代的氨基、酰基氨基、磺酰基氨基、-OR¹⁹(其中 R¹⁹ 为 H、烷基、杂烷基或杂环基烷基)、-COOR²⁰(其中 R²⁰ 是 H 或烷基)、-CONR²¹R²²(其中 R²¹ 和 R²² 独立地代表 H、烷基, 或者 R²¹ 和 R²² 及与它们相连的 N 原子一起形成一个杂环)、-S(O)_nR²³(其中 n 是 0-2 的整数, 而
25 R²³ 是烷基、氨基、单取代的氨基或二取代的氨基)、-(亚烷基)-Z''或-(亚烷基)-CO-(亚烷基)-Z''其中 Z''是:

-氰基;

-COOR²⁴, 其中 R²⁴ 是 H 或烷基;

-CONR²⁵R²⁶, 其中 R²⁵ 和 R²⁶ 独立地代表 H 或烷基, 或者 R²⁵ 和 R²⁶

30 及与它们相连的 N 原子一起形成一个杂环;

-C(=NR²⁷)(NR²⁸R²⁹), 其中 R²⁷、R²⁸ 和 R²⁹ 独立地代表 H 或烷基, 或

者 R^{27} 和 R^{28} 一起为 $-(CH_2)_n-$, 其中 n 是 2 或 3, 而 R^{29} 是 H 或烷基; 或者

$-COR^{30}$, 其中 R^{30} 为烷基、杂烷基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳烷基;

5 及其药学上可接受的盐、药物前体、单个的异构体以及异构体的混合物。

4. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中-----位于 B 和 $-CR^1-$ 之间,  是式 (S)、(V) 或 (W) 所代表的基团, 而 Q 为 $-NR^4-$ 。

5. 权利要求 1、2 或 4 的化合物, 其中 R^1 是选择性地被一个选自杂烷基、 $-NRR'$ (其中 R 和 R' 相互独立地为 H、烷基、杂环基烷基或杂烷基)、
10 $NR^aC(O)R^b$ [其中 R^a 为 H 或烷基, 而 R^b 为 H、烷基或-(亚烷基)-X, 其中 X 为羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、环烷基、杂环基、选择性取代的苯基、咪唑基或 $-S(O)_nR'$ (其中 n 为 0-2, 而 R' 是烷基)]、 $-NRSO_2R''$ [其中 R 是 H 或烷基, 而 R'' 是烷基或-(亚烷基)-X, 其中 X 为羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或 $-S(O)_nR'$ (其中 n 为 0-2, 而 R' 是烷基)] 或 $-OR$ (其中 R
15 是烷基或杂烷基) 的取代基取代的 4-吡啶基或 4-嘧啶基。

6. 权利要求 1、2、4 或 5 的化合物, 其中 R^2 是选择性地被一个或两个选自烷基、卤素或 $-OR$ 中 R 为烷基的基团取代的苯环。

7. 权利要求 1、2 和 4-6 的任何一个的化合物, 其中 R^6 是 H、甲基、甲氧基、氟或氯; 而 R^1 为选择性地被一个选自氨基、甲氨基、二甲基氨基、
20 乙酰氨基、甲磺酰基氨基、2-羟基乙基、2-羟基乙基氨基、3-羟基丙基氨基、2-氨基乙基氨基、2-氨基乙基、3-氨基丙基、2-二甲基氨基乙基、甲氧基、2-羟基乙氧基或 2-二甲基氨基乙氧基的取代基取代的 4-吡啶基。

8. 权利要求 1、2 和 4-7 的任何一个的化合物, 其中 R^6 是 H; R^2 是被一个或两个选自甲基、氟、氯或甲氧基的取代基取代的苯环; 而 R^3 是 H、
25 甲基、氟、氯、2-羟基乙基、2-氨基乙基或 2-二甲基氨基乙基。

9. 权利要求 1、2 和 4-8 的任何一个的化合物, 其中 R^4 是 H、甲基、乙基、2-羟基乙基、3-羟基丙基、2-氨基乙基、3-氨基丙基、2-甲基氨基乙基、3-甲基氨基丙基、2-二甲基氨基乙基、3-二甲基氨基丙基、2-(吗啉-4-基)乙基、3-(吗啉-4-基)丙基、2-(哌啶-1-基)乙基、3-(哌啶-1-基)丙基、

2-(哌嗪-1-基)乙基、3-(哌嗪-1-基)丙基、羟基、甲氧基、2-羟基乙氧基、3-羟基丙氧基、2-甲基氨基乙氧基、3-甲基氨基丙氧基、2-二甲基氨基乙氧基、3-二甲基氨基丙氧基、2-(吗啉-4-基)乙氧基、3-(吗啉-4-基)丙氧基、2-(哌啶-1-基)乙氧基、3-(哌啶-1-基)丙氧基、2-(哌嗪-1-基)乙氧基或3-(哌嗪-1-基)丙氧基。

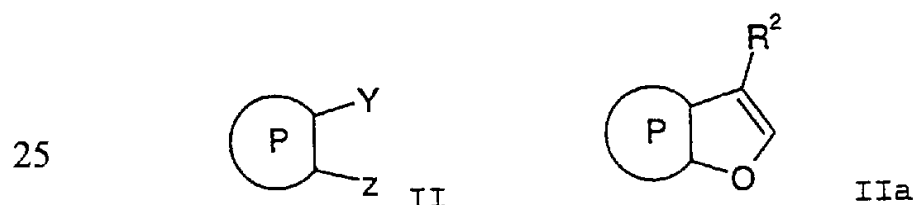
10. 权利要求1和4-9的任何一个的化合物，选自3-(4-氟苯基)-2-[2-(2-羟基乙基氨基)吡啶-4-基]-1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶和6-[2-乙酰基氨基吡啶-4-基]-7-(4-氟苯基)-5H-吡咯并[3, 2-b]吡嗪。

11. 权利要求2和4-9的任何一个的化合物，选自3-(4-氟苯基)-1-甲基-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶和7-(4-氟苯基)-6-(吡啶-4-基)-5H-吡咯并[3, 2-b]吡嗪。

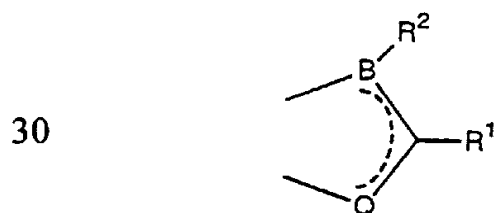
12. 权利要求3-9的任何一个的化合物，选自3-(4-氟苯基)-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶、3-(4-氟苯基)-1-甲氧基-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶、3-(4-氟苯基)-1-[2-(吗啉-4-基)乙氧基]-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶、3-(4-氟苯基)-1-羟基-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶、3-(4-氟苯基)-1-[2-(哌啶-1-基)乙氧基]-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶、3-(4-氟苯基)-1-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶、和3-(4-氟苯基)-1-[2-(吗啉-4-基)乙基]-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶。

13. 权利要求1-12的任何一个的化合物，用作药理学活性物质，特别是用作治疗炎症。

14. 下式的化合物：



其中 Y 和 Z 是可以转变为下列基团的基团：

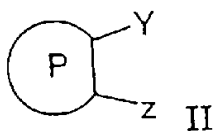


, 而 、 R^1 、 R^2 、-----、B 和 Q 如权利要求 1 所定义。

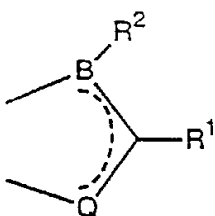
15. 一种生产权利要求 1-12 的任何一个的化合物的方法, 包括:

a) 环化下列通式的化合物

5



10 其中  是如权利要求 1 所定义的基团, 而 Y 和 Z 是可以转变为下列基团的基团:



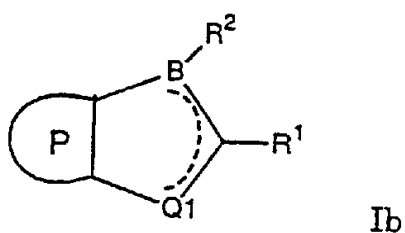
15

, 而 R^1 、 R^2 、-----、B 和 Q 如权利要求 1 所定义。

20 或者

b) 在下式的化合物中引入取代基 R 和/或 R^4

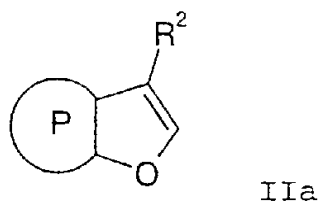
25



其中 、-----、 R^1 、 R^2 和 B 如权利要求 1 所定义, 而 Q^1 为 -CH- 或 -

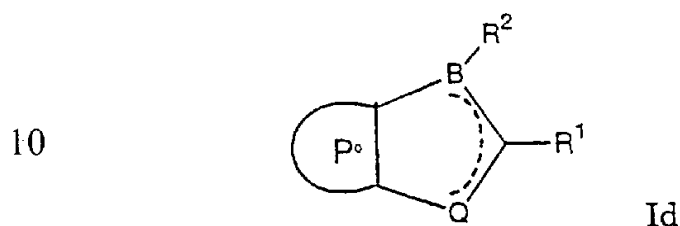
NH-; 或者

30 c) 在下式的化合物中引入取代基 R^1

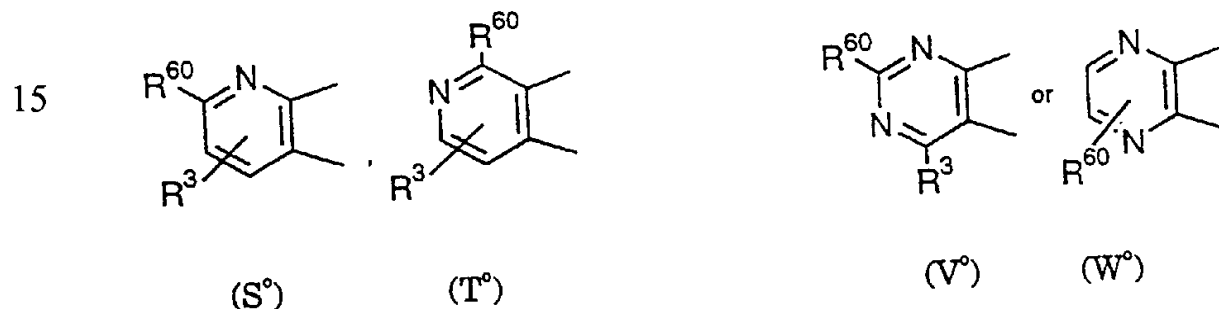


5 其中 和 R^2 如权利要求 1 所定义；或者

d) 把下式的化合物



其中 P^0 为式 (S^0) 、 (T^0) 、 (V^0) 或 (W^0) 所代表的基团：



其中 R^{60} 为氯或溴，而 R^3 如权利要求 1 所定义，

20 转变为式 I 中 R^6 为烷氧基、单取代的或二取代的氨基、氰基或烷基的化合物；或者

e) 为了生产带有酸性和/或碱性取代基的式 I 化合物的药学上可接受的盐，把这样的式 I 化合物转变为这种盐。

25 16. 含有权利要求 1-12 的任何一项的化合物和一种在治疗上是惰性的载体的药物制剂，特别是用于治疗 and 预防炎症的药物制剂。

17. 按照权利要求 15 所说的方法或其显而易见的化学等同方法制备的权利要求 1-12 的任何一项的化合物。

18. 权利要求 1-12 的任何一项的化合物在治疗和预防炎症或是在生产用于治疗 and 预防炎症的药物中的用途。

30 19. 这里所描述的实质性的新化合物、制剂、方法和手段。

说明书

双环激酶抑制剂

5 本发明涉及能抑制 p-38 MAP 激酶的式(I)化合物, 含有它们的药物组合物、它们的用途、制备这些化合物的方法和该方法中所用的中间体。

已经表明 TNF 和 IL-1 在许多慢性炎症和自身免疫疾病的病理学过程中起着中心作用。IL-1 与介导或恶化诸如风湿性关节炎(参见 Arend, W.P.的 Arthritis & Rheumatism 38(2): 151-160, (1995))、骨关节炎、骨消溶、中毒性休克综合症、结核病、动脉硬化、糖尿病、霍克金氏病(参见 Benharroch, D 等人的 Euro. Cytokine Network 7(1): 51-57)和早老性痴呆症等的疾病有关。已知过量的或无节制的 TNF 生产直与介导或恶化诸如风湿性关节炎(参见 Maini, R.N.等人的 APMIS. 105(4): 257-263, (1997); Feldmann, M.等人的 J. of the Royal College of Physicians of London 30(6): 560-570, (1996); Lorenz, H.M.等人的 J. of Immunology 156(4): 1646-1653, (1996))、骨关节炎、脊椎炎、败血症、脓毒性休克(参见 Abraham, E.等人的 JAMA. 277(19): 1531-1538, (1997))、成年人呼吸道疼痛综合症、哮喘(参见 Shah, A 等人的 Clini. & Exp. Immunol. 94(1): 105-110, (1993))、骨消溶、发烧(参见 Cooper, A.L.等人的 Am. J. of Physiology 267(6 Pt. 2): 1431-1436))、脑脊髓炎、脱髓鞘病(参见 Klinder, W.E.等人的 J. of Neuroimmunol. 72(2): 163-168, (1997) 和牙周病等的疾病有关。

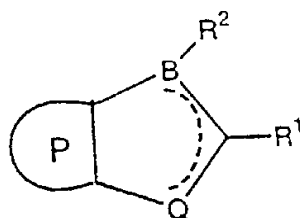
用 IL-1 和 TNF 受体拮抗剂所做的临床试验表明, 阻断这些细胞素穿过其受体传递信号会引起人类炎症的明显减轻, 因此认为调节这些发炎细胞素是一种阻断慢性炎症并产生正性的治疗结果的最有效的策略。

25 也已经表明, p38 MAP 激酶在 TNF 和 IL-1 的翻译控制中起着重要作用, 并且与这些分子的生物化学信号有关(参见 Lee, J.C.等人的 Nature 3726508): 739-46, (1994))。与 p38 MAP 结合的化合物能有效地抑制骨消溶、炎症和其它免疫疾病以及以炎症为主的疾病。对 p38 MAP 激酶及其在 TNF 和 IL-1 的生物合成中的中心作用的表征使得该激酶成为治疗由这些细
30 胞素介导的疾病中很诱人的靶子。

因此, 需要提供 p38 MAP 激酶抑制剂, 从而提供一种与由炎源性细胞

素如 TNF 和 IL-1 介导的疾病进行斗争的手段。本发明实现了这个愿望以及满足了相关的需要。

本发明的第一个方面是提供选自式(I)所代表的这组化合物及其药学上可接受的盐、药物前体、单个异构体及异构体的混合物:



(I)

其中:

R^1 为杂芳基;

-----代表一条 B 和 CR^1 之间或者 Q 和 CR^1 之间的键, 使得:

(i) 当-----位于 Q 和 $-CR^1$ -之间时, 则:

15 B 为 N;

R^2 为芳基; 而

Q 为 $-CR-$ 其中:

R 为 H、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂烷基、酰基、杂环基、杂环基烷基、杂环基羰基、硝基、氰基、氨基、单取代的氨基、二取代的氨基、酰基氨基、磺酰基氨基、 $-OR^5$ (其中 R^5 为 H、烷基、杂烷基或杂环基烷基)、 $-COOR^7$ (其中 R^7 为 H 或烷基) 或 $-CONR'R''$ (其中 R' 和 R'' 独立地代表 H、烷基或杂烷基); 而

(ii) 当-----位于 B 和 $-CR^1$ -之间时, 则:

B 为 C;

25 R^2 为芳基或杂芳基; 而

Q 为 $-NR^4$ 、 $-O$ -或 $-S$ - 其中:

R^4 为 H、烷基、链烯基、炔基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂烷基、酰基、芳烷基、杂芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂环基羰基、 $-OR^5$ (其中 R^5 为 H、烷基、杂烷基或杂环基烷基)、 $-SO_2R''$ (其中 R'' 是烷基、氨基、单取代的氨基、二取代的氨基)、 $-CONR'R''$ (其中 R' 和 R'' 独立地代表 H、烷基或杂烷基)、 $-(\text{亚烷基})-Z$ 或 $-(\text{亚烷基})-CO-(\text{亚烷基})-Z$, 其中 Z 是:

-氟基;

-COOR⁷, 其中 R⁷ 是 H 或烷基;

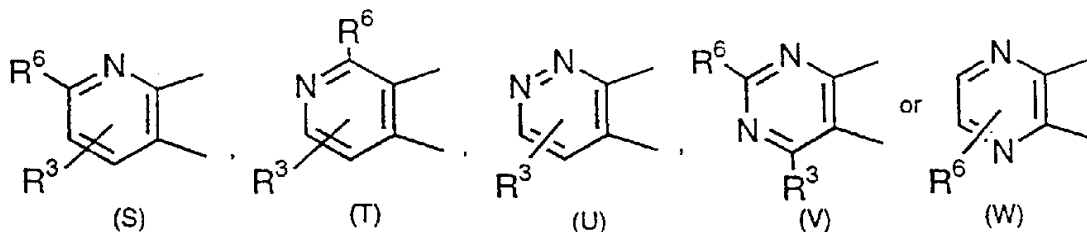
-CONR⁸R⁹, 其中 R⁸ 是 H 或烷基, R⁹ 是烷氧基或-(亚烷基)-COOR⁷, 或者 R⁸ 和 R⁹ 及与它们相连的 N 原子一起形成一个杂环;

5 -C(=NR¹⁰)(NR¹¹R¹²), 其中 R¹⁰、R¹¹ 和 R¹² 独立地代表 H 或烷基, 或者 R¹⁰ 和 R¹¹ 一起为-(CH₂)_n-, 其中 n 是 2 或 3, 而 R¹² 是 H 或烷基; 或者

-COR¹³, 其中 R¹³ 为烷基、杂烷基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳烷基; 而



10 为式(S)、(T)、(U)、(V)或(W)所代表的基团;



15 其中:

R⁶ 为 H、烷基、杂烷基、杂环基烷基、卤素、氟基、硝基、氨基、单取代的氨基、二取代的氨基、-COOR¹⁴、-(亚烷基)-COOR¹⁴(其中 R¹⁴ 为 H 或烷基)、-CONR¹⁵R¹⁶(其中 R¹⁵ 和 R¹⁶ 独立地代表 H 或烷基, 或者 R¹⁵ 和 R¹⁶ 及与它们相连的 N 原子一起形成一个杂环)、-S(O)_nR¹⁷(其中 n 是 0-2 的整数, 而

20 R¹⁷ 是烷基、氨基、单取代的氨基或二取代的氨基)、-OR¹⁸(其中 R¹⁸ 是 H、烷基、杂烷基或杂环基烷基)、-NRC(O)R''[其中 R 是 H、烷基或羟基烷基, 而 R'' 是 H、烷基、环烷基或-(亚烷基)-X, 其中 X 是羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、杂环基或-S(O)_nR'(其中 n 是 0-2 的整数, 而 R' 是烷基)]、-NRSO₂R''[其中 R 是 H 或烷基, 而 R'' 是烷基或-(亚烷基)-X, 其中 X 是羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、或-S(O)_nR'(其中 n 是 0-2 的整数, 而 R' 是烷基)]; 而

R³ 是 H、烷基、链烯基、炔基、卤代烷基、杂烷基、环烷基、环烷基烷基、环烷基硫基、芳烷基、杂芳烷基、杂环基、杂环基烷基、卤素、氟基、硝基、氨基、单取代的氨基、二取代的氨基、酰基氨基、磺酰基氨基、
30 -OR¹⁹(其中 R¹⁹ 为 H、烷基、杂烷基或杂环基烷基)、-COOR²⁰(其中 R²⁰ 是 H 或烷基)、-CONR²¹R²²(其中 R²¹ 和 R²² 独立地代表 H、烷基或杂烷基, 或者

R^{21} 和 R^{22} 及与它们相连的 N 原子一起形成一个杂环)、 $-S(O)_nR^{23}$ (其中 n 是 0-2 的整数, 而 R^{23} 是烷基、氨基、单取代的氨基或二取代的氨基)、 $-(\text{亚烷基})-Z''$ 或 $-(\text{亚烷基})-\text{CO}-(\text{亚烷基})-Z''$ 其中 Z'' 是:

-氰基;

5 $-\text{COOR}^{24}$, 其中 R^{24} 是 H 或烷基;

$-\text{CONR}^{25}R^{26}$, 其中 R^{25} 和 R^{26} 独立地代表 H 或烷基, 或者 R^{25} 和 R^{26} 及与它们相连的 N 原子一起形成一个杂环;

$-\text{C}(=\text{NR}^{27})(\text{NR}^{28}R^{29})$, 其中 R^{27} 、 R^{28} 和 R^{29} 独立地代表 H 或烷基, 或者 R^{27} 和 R^{28} 一起为 $-(\text{CH}_2)_n-$, 其中 n 是 2 或 3, 而 R^{29} 是 H 或烷基; 或者

10 $-\text{COR}^{30}$, 其中 R^{30} 为烷基、杂烷基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳烷基;

条件是: R^3 和 R^6 不都是氨基、单取代的氨基或二取代的氨基。

本发明的第二个方面是提供含有治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

15 本发明的第三个方面是提供一种制备式 I 的化合物及其药学上可接受的盐的方法以及可用于该方法的中间体。

除非特别声明, 说明书和权利要求书中所用的下列术语具有如下的意义:

20 “烷基”是指含有 1-6 个碳原子的线性的饱和一价烃基或含有 3-6 个碳原子的支链的饱和一价烃基, 例如甲基、乙基、丙基、2-丙基、戊基等。

“环烷基”是指含有 3-6 个碳原子的饱和的一价环状烃基, 例如环丙基、环己基等。

25 “亚烷基”是指含有 1-6 个碳原子的线性的饱和二价烃基或含有 3-6 个碳原子的支链的饱和二价烃基, 例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、2-甲基亚丙基、亚戊基等。

“链烯基”是指至少含有一个双键并含有 2-6 个碳原子的线性的一价烃基或至少含有一个双键并含有 3-6 个碳原子的支链的一价烃基, 例如乙烯基、丙烯基等。

30 “亚链烯基”是指至少含有一个双键并含有 2-6 个碳原子的线性的二价烃基或至少含有一个双键并含有 3-6 个碳原子的支链的二价烃基, 例如亚乙烯基、亚丙烯基等。

“炔基”是指至少含有一个三键并含有 2-6 个碳原子的线性的一价烃基或至少含有一个三键并含有 3-6 个碳原子的支链的一价烃基，例如乙炔基、丙炔基等。

“烷氧基”是指-OR 基团，其中 R 为上述定义的烷基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基等。

“酰基”是指-C(O)R 基团，其中 R 为 H、烷基、链烯基、环烷基、杂烷基、卤代烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳烷基，例如乙酰基、苯甲酰基、噻吩甲酰基等。

“乙酰氧基”是指-OC(O)R 基团，其中 R 为 H、烷基、链烯基、环烷基、卤代烷基、杂环基或-NRR' (其中 R 和 R' 相互独立地为 H 或烷基)，例如乙酰氧基等。

“乙酰基氨基”是指-NRC(O)R' 基团，其中 R 为 H 或烷基，R' 为 H、烷基、链烯基、环烷基、杂烷基、卤代烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳烷基，例如乙酰基氨基、三氟乙酰基氨基、苯甲酰基氨基、甲基乙酰基氨基等。

“磺酰基氨基”是指-NRSO₂R' 基团，其中 R 为 H 或烷基，而 R' 为 H、烷基、链烯基、环烷基、杂烷基、卤代烷基、氨基、单取代的氨基、二取代的氨基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳烷基，例如甲磺酰基氨基、苯甲磺酰基氨基、苯磺酰基氨基等。

“卤素”是指氟、氯、溴或碘，优选氟和氯。

“卤代烷基”是指被一个或多个相同或不同的卤原子取代的烷基，例如-CH₂Cl、-CF₃、-CH₂CF₃、-CH₂CCl₃ 等。

“单取代的氨基”是指-NHR 基团，其中 R 为烷基、链烯基、杂烷基、卤代烷基、杂环基烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳烷基或一种氨基保护基，例如甲基氨基、(1-甲基乙基)氨基、苯基氨基等。

“二取代的氨基”是指-NRR' 基团，其中 R 和 R' 独立地为烷基、链烯基、杂烷基、卤代烷基、杂环基烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳烷基，具有代表性的例子包括但不限于二甲基氨基、甲基乙基氨基、二(1-甲基乙基)氨基、甲基苯甲基氨基等。

“芳基”是指含有 6-10 个环原子的一价单环或双环芳烃基，这些芳烃

基可选择性地独立地被 1、2 或 3 个选自烷基、卤代烷基、杂烷基、杂环
 基烷基、环烷基、环烷基烷基、卤素、硝基、氰基、酰氧基、选择性取代
 的苯基、杂芳基、杂芳烷基、-COR(其中 R 是的烷基、卤代烷基、环烷基或
 环烷基烷基)、-NRR'(其中 R 和 R'相互独立地为 H、烷基或杂烷基)、-OR(其
 5 中 R 是 H、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂烷基或选择性取代
 的苯基)、-NRC(O)R'(其中 R 是 H 或烷基, 而 R'是烷基、卤代烷基、环烷基、
 环烷基烷基)、-COOR、-(亚链烯基)-COOR、-(亚烷基)-COOR(其中 R 是 H
 或烷基)、-CONR'R''和-(亚烷基)-CONR'R''(其中 R'和 R''独立地选自 H、烷
 基、环烷基或环烷基烷基)的取代基取代。更具体地, 术语芳基包括但是不
 10 限于苯基、1-萘基、2-萘基及其衍生物。

“选择性取代的苯基”是指选择性地独立地被 1、2 或 3 个选自烷基、
 卤代烷基、卤素、硝基、氰基、-OR(其中 R 是 H 或烷基)、-NRR'(其中 R
 和 R'相互独立地为 H 或烷基)、-COOR(其中 R 是 H 或烷基)或-CONR'R''(其
 中 R'和 R''独立地选自 H 或烷基)的取代基取代的苯基。

15 “杂芳基”是指含有 5-10 个环原子, 其中包含 1、2 或 3 个选自 N、
 O 或 S 的环杂原子而其余的环原子为 C 的一价单环或双环芳基。该芳基可
 选择性地独立地被 1、2 或 3 个选自烷基、卤代烷基、环烷基、杂烷基、
 氰基烷基、羟基氨基、杂烷基、卤素、硝基、氰基、杂环基烷基、选择性
 取代的苯基、-COR(其中 R 是的烷基、卤代烷基、环烷基或环烷基烷基)、
 20 -NRR'(其中 R 和 R'相互独立地为 H、烷基、杂烷基、氰基烷基、羧基烷基、
 烷氧羰基烷基、杂烷基、杂环基烷基或选择性取代的苯基)、-OR(其中 R 是
 H、烷基、卤代烷基、链烯基、环烷基、环烷基烷基、氰基烷基、羧基烷
 基、烷氧羰基烷基、杂烷基、杂环基烷基或选择性取代的苯基)、-NRSO₂R''[其
 中 R 是 H 或烷基, 而 R''是烷基或-(亚烷基)-X 其中 X 为羟基、烷氧基、氨基、
 25 烷基氨基、二烷基氨基或-S(O)_nR'(其中 n 是 0-2, 而 R'为烷基)]、-
 NR^aC(O)R^b[其中 R^a为 H 或烷基, 而 R^b是 H、烷基、-(亚烷基)-X 其中 X 为
 羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、环烷基、杂环基、选择性
 取代的苯基、选择性取代的杂芳基或-S(O)_nR'(其中 n 是 0-2, 而 R'为烷基)]、
 -S(O)_nR(其中 n 是 0-2 的整数, 而 R 为 H、烷基、卤代烷基、链烯基、环烷
 30 基或环烷基烷基)、-SO₂NRR'(其中 R 和 R'独立地为 H、烷基、氰基烷基、
 羧基烷基、烷氧羰基烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基

氨基烷基或烷氧基烷基)、-COOR、-(亚链烯基)-COOR、-(亚烷基)-COOR(其中 R 是 H 或烷基)、-CONR'R''和-(亚烷基)-CONR'R''(其中 R'和 R''独立地选自 H、烷基、环烷基或环烷基烷基)的取代基取代。更具体地,术语杂芳基包括但是不限于吡啶基、嘧啶基、噻吩-2-基、喹啉基、苯并吡喃基、噻唑基、咪唑基及其衍生物。

“选择性取代的杂芳基”是指选择性地独立地被 1、2 或 3 个选自烷基、卤代烷基、卤素、硝基、氰基、-OR(其中 R 是 H 或烷基)、-NRR'(其中 R 和 R'相互独立地为 H 或烷基)、-COOR(其中 R 是 H 或烷基)或-CONR'R''(其中 R'和 R''独立地选自 H、烷基)的取代基取代的吡啶基、嘧啶基、噻吩-2-基、喹啉基、苯并吡喃基、噻唑基或咪唑基环。

“杂烷基”是指带有一个或两个选自下列基团的取代基的上述定义的烷基、链烯基、炔基或环烷基: $-NR^aR^b$ 、 $-OR^c$ 、 $-S(O)_nR^d$ 或 $-SO_3^-X^+$ 其中 n 是 0-2 的整数, X^+ 是碱金属, R^a 是 H、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、羟基、氨基、氰基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、选择性取代的苯基、选择性取代的杂芳基、选择性取代的杂环基烷基、选择性取代的杂芳烷基- SO_2R (其中 R 是烷基)、 $-SO_2NRR'$ (其中 R 和 R'相互独立地为 H、烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基或二烷基氨基烷基)或-(亚烷基)-COOR(其中 R 是 H 或烷基), R^b 是 H、烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基或选择性取代的杂芳烷基, R^c 是 H、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、-COR(其中 R 是 H 或烷基、环烷基或环烷基烷基)或-(亚烷基)-COOR(其中 R 是 H 或烷基), 而 R^d 是 H、烷基、环烷基、环烷基烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基或- NRR' (其中 R 和 R'相互独立地为 H、烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基或二烷基氨基烷基)。具有代表性的例子包括但是不限于 2-甲氧基乙基、苯氧基甲基、2-氨基乙基、2-二甲氧氨基乙基、2-羟基乙氧基、2-二甲氨基乙氧基等。

“杂环”或“杂环基”是指含有 3-8 个环原子, 其中一个或两个环原子是选自 N、O 或 $S(O)_n$ (其中 n 是 0-2 的整数)的杂原子而其余的环原子是 C(其中一个或两个 C 原子可以选择性地被一个羰基取代)的环状基。杂环可以选

择性地独立地被一个或两个选自烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、羟基烷基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、烷氧基烷基、选择性取代的苯基、选择性取代的苯基烷基、咪唑、卤素、氰基、酰基、酰基氨基、-OR(其中 R 是 H、烷基、卤代烷基、链烯基、环烷基、环烷基烷基、选择性取代的苯基、咪唑或选择性取代的苯基烷基)、-NRR'(其中 R 和 R' 独立地选自 H、烷基、环烷基、环烷基烷基、选择性取代的苯基或选择性取代的苯基烷基)、-S(O)_nR(其中 n 是 0-2 的整数, 而 R 为 H、烷基、卤代烷基、链烯基、环烷基或环烷基烷基)、-SO₂NRR'(其中 R 和 R' 独立地为 H、烷基、链烯基、杂烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、选择性取代的苯基或选择性取代的苯基烷基)、一种氨基保护基、-COOR、-(亚烷基)-COOR(其中 R 是 H 或烷基)、-CONR'R''或-(亚烷基)-CONR'R''(其中 R'和 R''独立地选自 H、烷基、环烷基、环烷基烷基、选择性取代的苯基或选择性取代的苯基烷基)的取代基取代。更具体地, 术语杂环基包括但是不限于四氢吡喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、均哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、氮杂茛基及其衍生物。

“选择性取代的杂环基”是指择性地独立地被 1、2 或 3 个选自烷基、卤代烷基、卤素、硝基、氰基、-OR(其中 R 为 H 或烷基)、-NRR'(其中 R 和 R' 相互独立地为 H 或烷基)、-COOR(其中 R 为 H 或烷基)或-CONR'R''(其中 R'和 R''独立地选自 H 或烷基)取代的四氢吡喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、均哌嗪基或吗啉基环。

“羟基烷基”是指带有一个或多个, 优选 1、2 或 3 个羟基的上述定义的烷基, 条件是: 如果存在两个羟基, 则它们不在同一个碳原子上。代表性的例子包括但是不限于 2-羟基乙基、2-羟基丙基、3-羟基丙基、1-(羟甲基)-2-甲基丙基、2-羟基丙基、3-羟基丙基、4-羟基丁基、2, 3-二羟基丙基、1-(羟甲基)-2-羟乙基、2, 3-二羟基丁基、3, 4-二羟基丁基和 2-(羟甲基)-3-羟基丙基, 优选 2-羟基乙基、2, 3-二羟基丙基和 1-(羟甲基)-2-羟基乙基。

“氨基烷基”是指带有一个或两个氨基的上述定义的烷基, 例如 2-氨基乙基、2-氨基丙基、3-氨基丙基、1-(氨基甲基)-2-甲基丙基等。

“烷基氨基烷基”是指带有一个或两个-NHR 基团(其中 R 为上述定义的烷基)的上述定义的烷基。具有代表性的例子包括但是不限于 2-甲基氨基乙基、3-乙基氨基丙基、1-(甲基氨基甲基)-2-甲基丙基等。

“二烷基氨基烷基”是指带有一个或两个-NRR(R 为上述定义的烷基)基团的上述定义的烷基。具有代表性的例子包括但是不限于 2-二甲基氨基乙基、2-二甲基氨基丙基、1-(二甲基氨基甲基)-2-甲基丙基等。

5 “烷氧基烷基”是指带有一个或两个上述定义的烷氧基的上述定义的烷基, 例如 2-甲氧基乙基、2-甲氧基丙基等。

“环烷基烷基”是指基团- R^aR^b , 其中 R^a 是亚烷基, 而 R^b 是上述定义的环烷基, 例如环丙基甲基、环己基丙基、3-环己基-2-甲基丙基等。

“芳烷基”是指基团- R^aR^b , 其中 R^a 是亚烷基, 而 R^b 是上述定义的芳基, 例如苯甲基、苯乙基、3-(3-氯代苯基)-2-甲基戊基等。

10 “杂芳烷基”是指基团 R^aR^b , 其中 R^a 是亚烷基, 而 R^b 是上述定义的杂芳基, 例如吡啶-3-基乙基, 3-(苯并呋喃-2-基)丙基等。

“杂环烷基”是指基团- R^aR^b , 其中 R^a 是亚烷基, 而 R^b 是上述定义的杂环基, 例如 2-(吗啉-4-基)乙基、3-(哌啶-1-基)-2-甲基丙基等。

15 “选择性的”或“选择性地”是指后面描述的事件或情况可以发生但是不一定要发生, 并且这种描述包括事件或情况发生和不发生两种情况。例如, “选择性地被烷基单取代或二取代的芳基”是指烷基可以有但不一定有, 该描述包括芳基被烷基单取代或二取代的情况和该芳基不被烷基取代的情况。

20 “氨基保护基”是指在合成工艺中用于保护氮原子以免发生不需要的反应的有机基团, 例如苯甲基、苯甲氧基羰基(CBZ)、叔定氧基羰基(Boc)、三氟乙酰基等。

25 本发明的化合物可以有一个或多个不对称中心, 因此这样的化合物可以以单个的(R)-或(S)-立体异构体或其混合物的形式生产出来。除非另外声明, 说明书和权利要求书中描述和命名的具体化合物包括单个的它们的对映体和混合物、外消旋体等。立体化学的确定和立体异构体的分离是本领域所熟知的(参见 J. March, John Wiley 和 Sons 的 “Advanced Organic Chemistry” (第 4 版), New York, 1992 第 4 章的讨论)。

30 “药学上可接受的赋形剂”是指可用于制备一般为安全、无毒并且无生物或其它副作用的药物组合物的赋形剂, 包括兽医用和人类医药用可以接受的赋形剂。说明书和权利要求书中所用的“药学上可接受的赋形剂”包括一种或多种这样的赋形剂。

化合物的“药学上可接受的盐”是指药学上可以接受的并且具有所要的
药理活性的母体化合物的盐，这样的盐包括：

(1)与无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等形成的酸加合盐；
与有机酸如乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、羟基乙酸、丙酮酸、乳酸、
5 丙二酸、丁二酸、苹果酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、
3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、苯乙醇酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙
烷-二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基苯磺
酸、樟脑磺酸、4-甲基双环[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基
10 双-(3-羟基-2-烯-1-羧酸)、3-丙基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、十二烷
基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、己二烯二酸
等形成的盐。

(2)当本发明化合物中存在的酸性质子被金属离子如碱金属离子、碱土
金属离子或铝离子取代时形成的盐；或者与有机碱如乙醇胺、二乙醇胺、
三乙醇胺、三甲基胺、N-甲基葡萄糖胺等形成的盐。

15 “药物前体”是指给哺乳动物主体用药时，能在体内释放式(I)的活性母
体药物的化合物。式(I)化合物的药物前体是通过修饰式(I)化合物上的官能
团使得这种修饰的基团在活体内可被裂解而释放母体化合物来制备的。药
物前体包括式(I)中羟基、氨基或巯基与可以在活体内被裂解而分别再生出
羟基、氨基或巯基的任何基团键合的化合物。药物前体的例子包括但是不
20 限于式(I)化合物中的羟基官能团的酯(例如乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生
物)、氨基甲酸酯(例如N,N-二甲基氨基羰基)等。

疾病的“治疗”包括：

(1)预防疾病，即使得显露于或有发病倾向但是还没有发病或表现疾病
症状的哺乳动物疾病的临床症状不发展。

25 (2)抑制疾病，即阻止或减小疾病或其临床症状的发展，或者

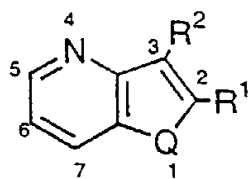
(3)减轻疾病，即使得疾病或其临床症状消退。

“治疗有效量”是指治疗疾病时，给哺乳动物服用的能足以治疗疾病的
化合物的数量。“治疗有效量”随化合物、被治疗的哺乳动物的疾病及其严
重程度和年龄、体重等而变化。

30 本申请中所用的命名一般基于IUPAC的建议，例如：

(i) 式(I)中B为C，Q为 $-NR^4-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ，而  为式(S)的基团

的化合物按照下列方式进行数字标记和命名:

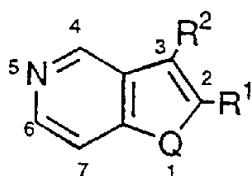


5

当 Q 为 -NH-, R^1 为 4-吡啶基, R^2 为苯基, 而 R^3 和 R^6 是 H 时, 该化合物被命名为 3-苯基-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶。

(ii) 式(I)中 B 为 C, Q 为 -NR⁴-, -O-或-S-, 而  为式(T)的基团的化合物按照下列方式进行数字标记和命名:

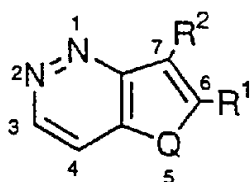
10



15 当 Q 为 -NH-, R^1 为 4-吡啶基, R^2 为苯基, 而 R^3 和 R^6 是 H 时, 该化合物被命名为 3-苯基-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3, 2-c]吡啶。

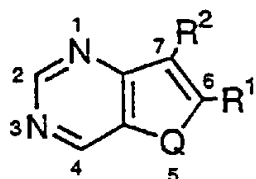
(iii) 式(I)中 B 为 C, Q 为 -NR⁴-, -O-或-S-, 而  为式(U)的基团的化合物按照下列方式进行数字标记和命名:

20



当 Q 为 -NH-, R^1 为 4-吡啶基, R^2 为苯基, 而 R^3 是 H 时, 该化合物被命名为 7-苯基-6-(吡啶-4-基)-5H-吡咯并[3, 2-c]吡嗪。

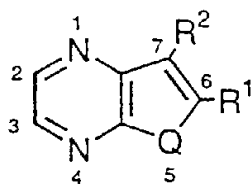
25 (iv) 式(I)中 B 为 C, Q 为 -NR⁴-, -O-或-S-, 而  为式(V)的基团的化合物按照下列方式进行数字标记和命名:



30 当 Q 为 -NH-, R^1 为 4-吡啶基, R^2 为苯基, 而 R^3 和 R^6 是 H 时, 该化合物被命名为 7-苯基-6-(吡啶-4-基)-5H-吡咯并[3, 2-d]吡啶。

(v) 式(I)中 B 为 C, Q 为 $-NR^4-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$, 而  为式(W)的基团的化合物按照下列方式进行数字标记和命名:

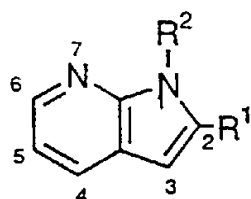
5



当 Q 为 $-NH-$, R^1 为 4-吡啶基, R^2 为苯基, 而 R^6 是 H 时, 该化合物被命名为 7-苯基-6-(吡啶-4-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡嗪。

(vi) 式(I)中 B 为 N, Q 为 $-CH-$, 而  为式(S)的基团的化合物按照下列方式进行数字标记和命名:

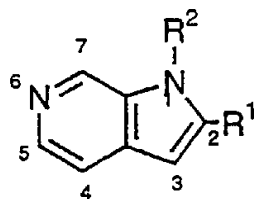
10



15 当 R^1 为 4-吡啶基, R^2 为苯基, 而 R^3 和 R^6 是 H 时, 该化合物被命名为 1-苯基-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2, 3-c]吡啶。

(vii) 式(I)中 B 为 N, Q 为 $-CH-$, 而  为式(T)的基团的化合物按照下列方式进行数字标记和命名:

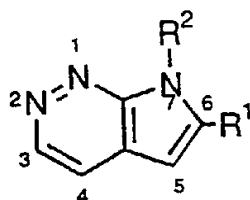
20



当 R^1 为 4-吡啶基, R^2 为苯基, 而 R^3 和 R^6 是 H 时, 该化合物被命名为 1-苯基-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2, 3-c]吡啶。

25 (viii) 式(I)中 B 为 N, Q 为 $-CH-$, 而  为式(U)的基团的化合物按照下列方式进行数字标记和命名:

30

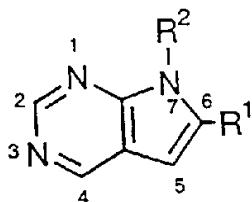


当 R^1 为 4-吡啶基, R^2 为苯基, 而 R^6 是 H 时, 该化合物被命名为 7-苯基

-6-(吡啶-4-基)-7H-吡咯并[2,3-c]吡嗪。

(ix) 式(I)中B为N, Q为-CH-, 而  为式(V)的基团的化合物按照下列方式进行数字标记和命名:

5



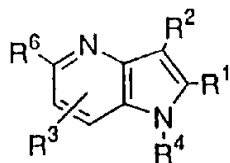
当Q为-NH-, R¹为4-吡啶基, R²为苯基, 而R³和R⁶是H时, 该化合物被命名为7-苯基-6-(吡啶-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶。

10

本发明的代表性的化合物如下:

I.. 式(I)中B为C, Q为-NR⁴-, R³为H,  为式(S)的基团, 而其它基团如下所定义的化合物:

15



化合物 序号	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁶	熔点, °C	质谱, m/e
1	4-吡啶基	4-氟苯基	羟基	H	225-228	
2	4-吡啶基	4-氟苯基	甲氧基	H	168-171.5	
3	4-吡啶基	4-氟苯基	2-(吗啉-4-基)乙氧基	H	139-141	
4	4-吡啶基	4-氟苯基	2-(哌啶-1-基)乙氧基	H	95.9-98.7	
5	4-吡啶基	4-氟苯基	2-(吡咯烷-1-基)乙氧基	H	123-129	
6	4-吡啶基	4-氟苯基	H	H	>285	
7	4-吡啶基	4-氟苯基	乙基	H	204-206	
8	4-吡啶基	4-氟苯基	2-(吗啉-4-基)乙基	H	171.2-173	
9	4-吡啶基	4-氟苯基	2-(哌啶-1-基)乙基	H	148.1-153.3	
10	4-吡啶基	4-氟苯基	3-二甲基氨基丙基	H		375
11	4-吡啶基	4-氟苯基	2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基	H		401
12	4-吡啶基	4-氟苯基	3-羟基丙基	H		348

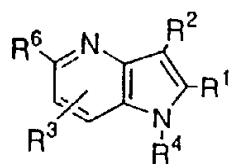
13	4-吡啶基	4-氟苯基	3-(1-甲基哌嗪-4-基)丙基	H		430
14	4-吡啶基	4-氟苯基	3-(三甲基氨基)丙基盐酸盐	H		390
15	4-吡啶基	4-氟苯基	2-(RS)-(二甲基氨基-甲基)丙基	H		389
16	4-吡啶基	4-氟苯基	3-氨基丙基	H		357
17	4-吡啶基	4-氟苯基	2-氨基羧基乙基	H		361
18	4-吡啶基	4-氟苯基	乙基二盐酸盐	H	>285	
19	4-吡啶基	4-氟苯基	二甲基氨基羧基甲基 TFA 盐	H		375
20	4-吡啶基	4-氟苯基	甲基甲氧基氨基羧基甲基 TFA 盐	H		391
21	4-吡啶基	4-氟苯基	-CH ₂ COCH ₂ CO ₂ CH ₃ · TFA 盐	H		404
22	4-吡啶基	4-氟苯基	-CH ₂ COCH ₃ · TFA	H		346
23	4-吡啶基	4-氟苯基	-(CH ₂) ₃ NH(CH ₂) ₂ NH ₂ · 3TFA 盐	H		390
24	4-吡啶基	4-氟苯基	3-(3-氨基羧基-哌啶-1-基)丙基	H		458
25	4-吡啶基	4-氟苯基	3-(哌啶-1-基)丙基	H		415
26	4-吡啶基	4-氟苯基	3-(哌嗪-1-基)丙基· 3TFA 盐	H		416
27	4-吡啶基	4-氟苯基	3-(均哌嗪-1-基)丙基· 3TFA 盐	H		430
28	4-吡啶基	4-氟苯基	3-羟基氨基丙基· 2TFA 盐	H		363
29	4-吡啶基	4-氟苯基	3-(吗啉-4-基)丙基· 2TFA 盐	H		417
30	4-吡啶基	4-氟苯基	3-(4-羟基哌啶-1-基)丙基· 2TFA 盐	H		431
31	4-吡啶基	4-氟苯基	3-咪唑-1-基丙基· 3TFA 盐	H		398
32	4-吡啶基	4-氟苯基	3-氨基丙基· 2TFA 盐	H		347
33	4-吡啶基	4-氟苯基	3-(2-氨基羧基-吡咯烷-1-基)丙基· 2TFA 盐	H		
34	4-吡啶基	4-氟苯基	3-[3-(2-羟基乙基)哌啶-1-基]丙基· 2TFA 盐	H		459
35	4-吡啶基	4-氟苯基	3-[3-(2-羟基甲基)哌啶-1-基]丙基· 2TFA 盐	H		445
36	4-吡啶基	4-氟苯基	3-(吡咯烷-1-基)丙基· 2TFA 盐	H		401
37	4-吡啶基	4-氟苯基	3-(3-羟基吡咯烷-1-基)丙基· 2TFA 盐	H		431
38	4-吡啶基	4-氟苯基	3-[[三(羟甲基)-甲基]氨基]-丙基· 2TFA 盐	H		451
39	4-吡啶基	4-氟苯基	3-[3-(羟甲基)-哌啶-1-基]-丙基· 2TFA 盐	H		446
40	4-吡啶基	4-氟苯基	3-[(5-氨基羧基咪唑-4-基)-氨基]丙基· 2TFA 盐	H		456
41	4-吡啶基	4-氟苯基	3-[3-羟丙基-氨基]-丙基· 2TFA 盐	H		405
42	4-吡啶基	4-氟苯基	3-[(哌嗪-1-基乙基)-氨基]丙基· 2TFA 盐	H		459

43	4-吡啶基	4-氟苯基	2-甲氧基乙基. 2TFA 盐	H	54-59	
44	4-吡啶基	4-氟苯基	甲基. 盐酸盐	H	219-220	
45	4-吡啶基	4-氟苯基	3-(3-氨基吡啶-1-基)丙基. 3TFA 盐	H		430
46	4-吡啶基	4-氟苯基	3-(3-羟基吡咯烷-1-基)丙基. 2TFA 盐	H		417
47	4-吡啶基	4-氟苯基	3-[(四氢吡喃-2-基甲基)氨基]丙基. 2TFA 盐	H		431
48	4-吡啶基	4-氟苯基	3-(2,6-二甲基吗啉-4-基)丙基. 2TFA 盐	H		445
49	4-吡啶基	4-氟苯基	氨基羧基甲基. TFA 盐	H		347
50	4-吡啶基	4-氟苯基	-(CH ₃) ₂ SO ₃ ⁻ Na ⁺ 盐	H		398
51	4-吡啶基	4-氟苯基	-(CH ₃) ₂ CH(SO ₃ ⁻)(CH ₃) ₃ SO ₃ ⁻ . 2Na ⁺ 盐	H		534
52	4-吡啶基	4-氟苯基	羧甲基. TFA 盐	H		348
53	4-吡啶基	4-氟苯基	4-(吗啉-4-基)丁基. 2TFA 盐	H		431
54	4-吡啶基	4-氟苯基	4-甲基氨基丁基. 2TFA 盐	H		
55	4-吡啶基	4-氟苯基	4-(吡咯烷-1-基)丁基. 2TFA 盐	H		415
56	4-吡啶基	4-氟苯基	4-(哌啶-1-基)丁基. 2TFA 盐	H		420
57	4-吡啶基	4-氟苯基	2-羟基乙基. 2HCl 盐	H	232.8-237.9	
58	4-吡啶基	4-氟苯基	-(CH ₃) ₂ SO ₃ ⁻ Na ⁺ 盐. TFA 盐	H		412
59	4-吡啶基	4-氟苯基	羧甲基氨基羧基甲基. HCl 盐	H		405
60	4-吡啶基	4-氟苯基	氨基甲基	H	233.1-233.7	
61	4-吡啶基	4-氟苯基	2-(吡咯烷-1-基)乙基	H	148.1-153.3	
62	4-吡啶基	4-氟苯基	3-[(双(2-羟基乙基)氨基)丙基. 2TFA 盐	H		435
63	4-吡啶基	4-氟苯基	3-(氨基甲基氨基)丙基. 2TFA 盐	H		386
64	4-吡啶基	4-氟苯基	2-氨基乙基. 2TFA 盐	H		333
65	4-吡啶基	4-氟苯基	4-氨基丁基. 2TFA 盐	H		361
66	4-吡啶基	4-氟苯基	2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基. 3TFA 盐	H		416
67	4-吡啶基	4-氟苯基	2-(咪唑-1-基)乙基. 2TFA 盐	H		384
68	4-吡啶基	4-氟苯基	2-氨基乙基	H	171.3-172.5	
69	4-吡啶基	4-氟苯基	甲磺酰基	H	206.6-207.1	
70	4-吡啶基	4-氟苯基	1-(羟甲基)丙基	H	176.6-178.2	
71	4-吡啶基	4-氟苯基	4-氨基丁基. TFA 盐	H		371
72	4-吡啶基	4-氟苯基	3-胍基丙基. 2TFA 盐	H		389

73	4-吡啶基	4-氟苯基	2-胍基乙基· 2TFA 盐	H		375
74	4-吡啶基	4-氟苯基	3-(4-甲基咪唑-1-基)丙基· 2TFA 盐	H		
75	4-吡啶基	4-氟苯基	3-(2-硝基咪唑-1-基)丙基· 2TFA 盐	H		
76	4-吡啶基	4-氟苯基	3-(2-甲基咪唑-1-基)丙基· 2TFA 盐	H		
77	4-吡啶基	4-氟苯基	H	甲氧基	244	
78	4-吡啶基	4-氟苯基	3-[N, N-双(吡啶-3-基甲基)氨基]丙基	H		
79	4-吡啶基	4-氟苯基	$-(CH_2)_3N[(CH_2)_3N(CH_3)_2]_2$	H		

II. 式(I)的化合物, 其中 B 为 C, Q 为 $-NR^4$,  为式(S)的基团, 而其它基团如下

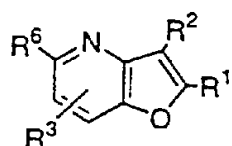
5 所定义:



化合物 序号	R ¹	R ³	R ²	R ⁴	R ⁶	熔点, °C	质谱 m/e
80	4-吡啶基	H	3-氟-4-氟苯基	H	H	293.5-296.5	
81	4-吡啶基	H	3-氟苯基	H	H	>280	
82	4-吡啶基	H	3-三氟甲基苯基	H	H	226.2-226.9	
83	4-吡啶基	H	3-甲氧基苯基	H	H	240.4-240.6	
84	4-吡啶基	H	2-甲基苯基	H	H	>300	
85	4-吡啶基	H	2-甲氧基苯基	H	H	>300	
86	4-吡啶基	H	3-三氟甲基苯基	甲基	H · HCl	220-252	
87	4-吡啶基	H	3-氟-4-氟苯基	甲基	H · HCl	220-230	
88	4-吡啶基	H	4-氟苯基	甲基	Cl · HCl	250-252	
89	4-吡啶基	H	4-氟苯基	H	乙基 · 2HCl	195-199	
90	4-吡啶基	H	4-氟苯基	H	甲氧基 · 2HCl	244	
91	4-吡啶基	6-氟	4-氟苯基	H	H	229.5-231.2	

92	4-吡啶基	6-三氟 甲基	4-氟苯基	2-吗啉-4- 基乙氧基	H	126.4-128.2	
93	2-(2-羟基乙基氨基)-4- 吡啶基	H	4-氟苯基	H	H · HCl		349
94	2-[HO(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ NH]-4-吡啶基	H	4-氟苯基	H	H · 2HCl		393
95	2-(2-甲基氨基乙基氨基 基)-4-吡啶基	H	4-氟苯基	H	H · HCl		379
96	2-(3-甲氧基丙基氨基)- 4-吡啶基	H	4-氟苯基	H	H · HCl		393
97	2-正丙基氨基-4-吡啶 基	H	4-氟苯基	H	H · HCl		361
98	2-(3-羟基丙基氨基)-4- 吡啶基	H	4-氟苯基	H	H · HCl		363
99	2-甲基氨基-4-吡啶基	H	4-氟苯基	H	H · HCl		320
100	2-乙酰基氨基-4-吡啶 基	H	4-氟苯基	H · HCl	H		347

III. 式(I)的化合物, 其中 B 为 C, Q 为 -O-, R³ 和 R⁶ 为 H,  是式 (S) 的基团, 而其它基团如下所定义:

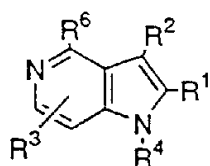


5

化合物序号	R ¹	R ²	熔点
101	4-吡啶基	4-氟苯基	141-143
102	2-氟嘧啶-4-基	4-氟苯基	224.8-225.2
103	2-氨基嘧啶-4-基	4-氟苯基	252.9-253.7
104	2-甲基硫代嘧啶-4-基	4-氟苯基	182.5-183.9

IV. 式(I)的化合物, 其中 B 为 C, Q 为 -NR⁴-, R³ 和 R⁶ 为 H,  为

式(T)的基团,而其它基团如下所定义:

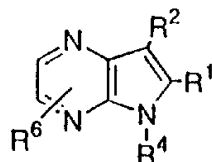


5

化合物序号	R ¹	R ²	R ⁴	熔点
105	4-吡啶基	4-氟苯基	H	256-257

V. 式(I)的化合物,其中B为C, Q为-NR⁴-, R⁶为H,  为式(W)的基团,而其它基团如下所定义:

10

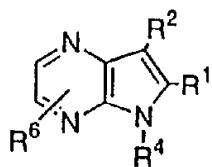


化合物序号	R ¹	R ²	R ⁴	质谱 m/e
106	4-吡啶基	4-氟苯基	H	
107	4-吡啶基	4-氟苯基	H · 盐酸盐	
108	4-吡啶基	4-氟苯基	3-氟基丙基	358
109	4-吡啶基	4-氟苯基	3-(咪唑-1-基)丙基	399
110	4-吡啶基	4-氟苯基	甲基 · 盐酸盐	305
111	4-吡啶基	4-氟苯基	乙基 · 盐酸盐	318
112	2-[(2-羟基乙基)氨基]-4-吡啶基	4-氟苯基	H · 盐酸盐	350
113	2-[(2-氨基乙基)氨基]-4-吡啶基	4-氟苯基	H · 盐酸盐	349
114	2-[(3-羟基丙基)氨基]-4-吡啶基	4-氟苯基	H · 盐酸盐	364
115	2-甲基氨基-4-吡啶基	4-氟苯基	H · 盐酸盐	320
116	2-溴-4-吡啶基	4-氟苯基	H · 盐酸盐	369
117	2-甲氧基-4-吡啶基	4-氟苯基	H · 盐酸盐	321
118	2-[(3-氨基丙基)氨基]-4-吡啶基	4-氟苯基	H · 盐酸盐	363
119	2-羟基氨基-4-吡啶基	4-氟苯基	H · 盐酸盐	322

120	2-羧甲基氨基-4-吡啶基	4-氟苯基	H · 盐酸盐	364
121	4-吡啶基	4-氟苯基	3-(2-硝基咪唑-1-基)丙基 · 盐酸盐	444
122	4-吡啶基	4-氟苯基	3-(4-甲基咪唑-1-基)丙基 · 盐酸盐	413
123	4-吡啶基	4-氟苯基	3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基 · 盐酸盐	431
124	4-吡啶基	4-氟苯基	3-(吗啉-4-基)丙基 · 盐酸盐	418
125	4-吡啶基	4-氟苯基	3-甲基氨基丙基 · 盐酸盐	462
126	4-吡啶基	4-氟苯基	3-(4-硝基咪唑-1-基)丙基 · 盐酸盐	444
127	2-乙酰基氨基-4-吡啶基	4-氟苯基	H · 盐酸盐	348

VI. 式(I)的化合物, 其中 B 为 C, Q 为 $-NR^4$, R^6 为 H,  为式(W)的基团, 而其它基团如下所定义:

5



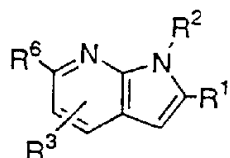
化合物序号	R^1	R^2	R^6	R^4	质谱 m/e
128	2-甲基氨基-4-吡啶基	4-氟苯基	6-甲基氨基	H · 2HCl	349
129	2-咪唑-1-基甲基羰基氨基-4-吡啶基	4-氟苯基	H	H · 2HCl	414
130	2-二甲基氨基甲基羰基氨基-4-吡啶基	4-氟苯基	H	H · 2HCl	391
131	2-甲基氨基甲基羰基氨基-4-吡啶基	4-氟苯基	H	H · 2HCl	377

	基-4-吡啶基				
132	2-吡啶-1-基甲基羰基氨基-4-吡啶基	4-氟苯基	H	H. 2HCl	431
133	2-(4-甲基哌嗪-1-基甲基羰基氨基-4-吡啶基	4-氟苯基	H	H. 2HCl	446
134	4-吡啶基	4-氟苯基	6-二甲基氨基	H. 2HCl	334
135	4-吡啶基	4-氟苯基	6-甲氧基	H. HCl	321
136	4-吡啶基	4-氟苯基	6-甲硫基	H. HCl	337
137	2-(2-甲硫基乙基氨基)-4-吡啶基	4-氟苯基	H	H. 2HCl	396
138	4-吡啶基	4-氟苯基	6-乙酰基氨基	H. HCl	348
139	2-(2-羟基乙基氨基)-4-吡啶基	4-氟苯基	6-甲基氨基	H. 2HCl	379
140	2-乙酰基氨基-4-吡啶基	4-氟苯基	6-乙酰基氨基	H. HCl	405
141	2-甲氧基甲基羰基氨基-4-吡啶基	4-氟苯基	6-甲氧基	H. HCl	378
142	2-(2-二甲基氨基乙基羰基氨基)-4-吡啶基	4-氟苯基	6-甲硫基	H. 2HCl	405
143	2-氯-4-吡啶基	3-氟苯基	H	H. HCl	341
144	2-氯-4-吡啶基	3-氟苯基	6-氯	H. HCl	359
145	2-(2-羟基乙基基氨基)-4-吡啶基	4-氟苯基	6-(2-羟基乙基基氨基)	H. 2HCl	409
146	2-(3-羟基丙基氨基)-4-吡啶基	4-氟苯基	6-(3-羟基丙基氨基)	H. 2HCl	437
147	2-(4-羟基丁基氨基)-4-吡啶基	4-氟苯基	6-(4-羟基丁基氨基)	H. 2HCl	466
148	2-(2-甲氧基乙基氨基)-4-吡啶基	4-氟苯基	6-(2-甲氧基乙基氨基)	H. 2HCl	437
149	2-(3-甲氧基丙基氨基)-4-吡啶基	4-氟苯基	6-(3-甲氧基丙基氨基)	H. 2HCl	465

150	2-(3-氨基丙基氨基)-4-吡啶基	4-氟苯基	6-(3-氨基丙基氨基)	H · 4HCl	435
-----	--------------------	-------	--------------	----------	-----

VII. 式(I)的化合物, 其中 B 为 N, Q 为 -CH-, R^3 和 R^6 为 H,  为式(S)的基团, 而其它基团如下所定义:

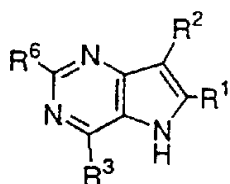
5



化合物序号	R^1	R^2	熔点
151	4-氟苯基	4-吡啶基	202.1-206

10 VIII. 式(I)的化合物, 其中 B 为 C, Q 为 -NH-, R^3 和 R^6 为 H,  为式(V)的基团, 而其它基团如下所定义:

15



化合物序号	R^1	R^2	质谱. m/e
152	4-吡啶基	4-氟苯基	290

虽然上面给出了的本发明的化合物的最宽的定义, 然而某些式(I)的化合物是优选的, 例如, 一组优选的化合物是其中-----位于 B 和 -CR¹-之间的化合物。

20

在该组化合物中, 更优选下列各组化合物:

(1) 首先, 较优选的一组化合物是其中 Q 为 -NR⁴-; 而  为下式(S)所代表的基团的化合物组:

25

在这些优选的和较优选的化合物中，一组甚至更优选的化合物是其中：

R^3 在 7-位； 而

R^6 是 H、烷基、烷氧基或卤素，优选 H、甲基、甲氧基、氟或氯，最
5 优选 H；

的化合物组。

在这些优选的、更优选的和甚至更优选的组中，一组特别优选的化合物是其中：

R^1 是选择性地被一个选自杂烷基、 $-NRR'$ (其中 R 和 R' 相互独立地为
10 H、烷基、杂环基烷基或杂烷基)、 $-NR^aC(O)R^b$ [其中 R^a 为 H 或烷基，而 R^b 为 H、烷基或-(亚烷基)-X，其中 X 为羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、环烷基、杂环基、选择性取代的苯基、咪唑基或 $-S(O)_nR'$ (其中 n 为 0-2，而 R' 是烷基)]、 $-NRSO_2R''$ [其中 R 是 H 或烷基，而 R'' 是烷基或-(亚烷基)-X，其中 X 为羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或 $-S(O)_nR'$ (其中 n 为 0-2，而 R' 是烷基)]或 $-OR$ (其中 R 是烷基或杂烷基)的取代基取代的 4-吡啶基或 4-嘧啶基，更优选 R^1 是选择性地被一个 2-位的选自氨基、乙酰胺基、甲胺基、二甲基氨基、甲磺酰基氨基、2-羟基乙基、2-羟基乙基氨基、3-羟基乙基氨基、3-羟基丙基氨基、2-氨基乙基氨基、2-氨基乙基、3-氨基丙基、2-二甲基氨基乙基、甲氧基、2-羟基乙氧基或 2-二甲基氨基乙氧基的取代基取代的 4-吡啶基。
15
20

R^2 是芳基，优选为选择性地被一个或两个选自烷基、卤素或 $-OR$ (其中 R 是烷基)取代的苯基，更优选是选择性地被一个或两个选自甲基、氟、氯或甲氧基取代的苯基，最优选是 4-氟苯基； 而

R^3 是 H、烷基、卤素或杂烷基，更优选是 H、甲基、氯、氟、2-羟基乙基、2-氨基乙基或 2-二甲基氨基乙基，最优选是 H。
25

在这些优选的、较优选的和特别优选的化合物组中，一组甚至更优选的化合物是其中：

R^4 是 H、烷基、环烷基、杂烷基、酰基、杂环基烷基、 $-OR^5$ (其中 R^5 为 H、烷基、杂烷基或杂环基烷基)、-(亚烷基)-Z 或-(亚烷基)-CO-(亚烷基)-Z 的化合物组，其中：
30

Z 是氰基、 $-COOR^7$ (其中 R^7 是 H 或烷基)、 $-CONR^8R^9$ (其中 R^8 是 H 或烷

基, R^9 是烷氧基或-(亚烷基)- COOR^7 , 或者 R^8 和 R^9 与跟它们相连的 N 一起形成一个杂环)、 $\text{C}(=\text{NR}^{10})(\text{NR}^{11}\text{R}^{12})$ [其中 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 独立地代表 H 或烷基, 或者 R^{10} 和 R^{11} 一起为 $-(\text{CH}_2)_n-$ (其中 n 为 2 或 3)而 R^{12} 为 H 或烷基]或 $-\text{COR}^{13}$ (其中 R^{13} 是烷基、杂烷基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳基烷基, 优选为 H、甲基、乙基、2-羟基乙基、3-羟基丙基、2-氨基乙基、3-氨基丙基、2-甲基氨基乙基、3-甲基氨基丙基、2-二甲基氨基乙基、3-二甲基氨基丙基、2-(吗啉-4-基)乙基、3-(吗啉-4-基)丙基、2-(哌啶-1-基)乙基、3-(哌啶-1-基)丙基、2-(哌嗪-1-基)乙基、3-(哌嗪-1-基)丙基、羟基、甲氧基、2-羟基乙氧基、3-羟基丙氧基、2-甲基氨基乙氧基、3-甲基氨基丙氧基、2-二甲基氨基乙氧基、3-二甲基氨基丙氧基、2-(吗啉-4-基)乙氧基、3-(吗啉-4-基)丙氧基、2-(哌啶-1-基)乙氧基、3-(哌啶-1-基)丙氧基、2-(哌嗪-1-基)乙氧基或 3-(哌嗪-1-基)丙氧基, 更优选为 H、甲基、羟基、甲氧基、2-(吗啉-4-基)乙基、2-(吗啉-4-基)乙氧基或 2-(哌啶-1-基)乙基)。

(2) 另一组更优选的化合物是其中 Q 为 $-\text{NR}^4-$; 而  为式(W)所代表基团的化合物组。

在这些优选的和更优选的组中, 一组甚至更优选的化合物组是其中:

R^6 在环(W)的 6-位并且选自 H、烷基、烷氧基、卤素、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}''$ [其中 R 是 H、烷基或羟基烷基, 而 R'' 是 H、烷基、环烷基或-(亚烷基)-X(其中 X 为羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、杂环基或 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}'$ (其中 n 为 0-2, 而 R' 是烷基))] 或 $-\text{NRSO}_2\text{R}''$ [其中 R 是 H 或烷基, 而 R'' 是烷基或-(亚烷基)-X(其中 X 为羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、杂环基或 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}'$ (其中 n 为 0-2, 而 R' 是烷基))], 优选为 H、甲基、甲氧基、氟、氯、氨基或乙酰基氨基, 最优选为 H。

在这些优选的和更优选的组中, 特别优选的是化合物组是其中:

R^1 是可以选择性地被一个选自杂烷基、 $-\text{NRR}'$ (其中 R 和 R' 相互独立地为 H、烷基、杂环基烷基或杂烷基)、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ [其中 R^a 为 H 或烷基, 而 R^b 为 H、烷基或-(亚烷基)-X, 其中 X 为羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、环烷基、杂环基、选择性取代的苯基、咪唑基或 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}'$ (其中 n 为 0-2, 而 R' 是烷基)]、 $-\text{NRSO}_2\text{R}''$ [其中 R 是 H 或烷基, 而 R'' 是烷基或-(亚烷基)-X, 其中 X 为羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}'$ (其中

n 为 0-2, 而 R' 是烷基)]、-NRSO₂R''[其中 R 是 H 或烷基, 而 R'' 是烷基或-(亚烷基)-X, 其中 X 为羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或-S(O)_nR'(其中 n 为 0-2, 而 R' 是烷基)]或-OR(其中 R 是烷基或杂烷基)的取代基取代的 4-吡啶基或 4-嘧啶基, 更优选地, R¹ 是选择性地被一个 2-位的选自氨基、乙酰氨基、甲氨基、二甲基氨基、甲磺酰基氨基、2-羟基乙基、2-羟基乙基氨基、3-羟基乙基氨基、3-羟基丙基氨基、2-氨基乙基氨基、2-氨基乙基、3-氨基丙基、2-二甲基氨基乙基、甲氧基、2-羟基乙氧基或 2-二甲基氨基乙氧基的取代基取代的 4-吡啶基。

R² 是芳基, 优选为选择性地被一个或两个选自烷基、卤素或-OR(其中 R 是烷基)取代的苯基, 更优选是选择性地被一个或两个选自甲基、氟、氯或甲氧基取代的苯基, 最优选是 4-氟苯基; 而

R³ 是 H、烷基、卤素或杂烷基, 更优选是 H、甲基、氯、氟、2-羟基乙基、2-氨基乙基或 2-二甲基氨基乙基, 最优选是 H。

在这些优选的、更优选的和特别优选的化合物组中, 一组甚至更优选的化合物是其中:

R⁴ 是 H、烷基、环烷基、杂烷基、酰基、杂环基烷基、-OR⁵(其中 R⁵ 为 H、烷基、杂烷基或杂环基烷基)、-(亚烷基)-Z 或-(亚烷基)-CO-(亚烷基)-Z 的化合物组, 其中:

Z 是氰基、-COOR⁷(其中 R⁷ 是 H 或烷基)、-CONR⁸R⁹(其中 R⁸ 是 H 或烷基, R⁹ 是烷氧基或-(亚烷基)-COOR⁷, 或者 R⁸ 和 R⁹ 与跟它们相连的 N 一起形成一个杂环)、C(=NR¹⁰)(NR¹¹R¹²)[其中 R¹⁰、R¹¹ 和 R¹² 独立地代表 H 或烷基, 或者 R¹⁰ 和 R¹¹ 一起为-(CH₂)_n-(其中 n 为 2 或 3), 而 R¹² 为 H 或烷基]或-COR¹³(其中 R¹³ 是烷基、杂烷基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳基烷基, 优选为 H、甲基、乙基、2-羟基乙基、3-羟基丙基、2-氨基乙基、3-氨基丙基、2-甲基氨基乙基、3-甲基氨基丙基、2-二甲基氨基乙基、3-二甲基氨基丙基、2-(吗啉-4-基)乙基、3-(吗啉-4-基)丙基、2-(哌啶-1-基)乙基、3-(哌啶-1-基)丙基、2-(哌嗪-1-基)乙基、3-(哌嗪-1-基)丙基、羟基、甲氧基、2-羟基乙氧基、3-羟基丙氧基、2-甲基氨基乙氧基、3-甲基氨基丙氧基、2-二甲基氨基乙氧基、3-二甲基氨基丙氧基、2-(吗啉-4-基)乙氧基、3-(吗啉-4-基)丙氧基、2-(哌啶-1-基)乙氧基、3-(哌啶-1-基)丙氧基、2-(哌嗪-1-基)乙氧基或 3-(哌嗪-1-基)丙氧基, 更优选为 H、甲基、羟

基、甲氧基、2-(吗啉-4-基)乙基、2-(吗啉-4-基)乙氧基或2-(哌啶-1-基)乙基)。

(3)另一组更优选的化合物是其中Q为-O-；而  为式(S)所代表的基

5 团的化合物。

在这些优选的和更优选的组中，一组甚至更优选的化合物组是其中：

R^3 在 7-位；

R^6 为 H、烷基、烷氧基或卤素，更优选是 H、甲基、甲氧基、氟或氯，最优选是 H。

10 在这些优选的和更优选的组中，特别优选的化合物组是其中：

R^1 是可以选择性地被一个选自杂烷基、-NRR'(其中 R 和 R'相互独立地为 H、烷基、杂环基烷基或杂烷基)、-NR^aC(O)R^b[其中 R^a 为 H 或烷基，而 R^b 为 H、烷基或-(亚烷基)-X，其中 X 为羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、环烷基、杂环基、选择性取代的苯基、咪唑基或-S(O)_nR'(其中 n 为 0-2，而 R'是烷基)]、-NRSO₂R''[其中 R 是 H 或烷基，而 R''是烷基或-(亚烷基)-X，其中 X 为羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或-S(O)_nR'(其中 n 为 0-2，而 R'是烷基)]或-OR(其中 R 是烷基或杂烷基)的取代基取代的 4-吡啶基或 4-嘧啶基，更优选地， R^1 是选择性地被一个 2-位的选自氨基、乙酰胺基、甲胺基、二甲基氨基、甲磺酰基氨基、2-羟基乙基、2-羟基乙基氨基、3-羟基乙基氨基、3-羟基丙基氨基、2-氨基乙基氨基、2-氨基乙基、3-氨基丙基、2-二甲基氨基乙基、甲氧基、2-羟基乙氧基或 2-二甲基氨基乙氧基的取代基取代的 4-吡啶基；

25 R^2 是芳基，优选为选择性地被一个或两个选自烷基、卤素或-OR(其中 R 是烷基)取代的苯基，更优选是选择性地被一个或两个选自甲基、氟、氯或甲氧基取代的苯基，最优选是 4-氟苯基。

在这些优选的、更优选的和特别优选的化合物组中，一组甚至更优选的化合物是其中：

30 R^3 是 H、烷基、环烷基、杂烷基、卤素、杂环基烷基、-OR¹⁹(其中 R¹⁹ 为 H、烷基、杂烷基或杂环基烷基)、-(亚烷基)-Z''或-(亚烷基)-CO-(亚烷基)-Z''的化合物组，其中：

Z''是氰基、-COOR²⁴(其中 R²⁴ 是 H 或烷基)、-CONR²⁵R²⁶[其中 R²⁵ 和

R^{26} 相互独立地代表 H 或烷基, 或者 R^{25} 和 R^{26} 与跟它们相连的 N 一起形成一个杂环)、 $C(=NR^{27})(NR^{28}R^{29})$ (其中 R^{27} 、 R^{28} 和 R^{29} 独立地代表 H 或烷基, 或者 R^{27} 和 R^{28} 一起为 $-(CH_2)_n-$ (其中 n 为 2 或 3), 而 R^{29} 为 H 或烷基] 或 $-COR^{30}$ (其中 R^{30} 是烷基、杂烷基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳基烷基, 优选为 H、甲基、乙基、2-羟基乙基、3-羟基丙基、2-氨基乙基、3-氨基丙基、2-甲基氨基乙基、3-甲基氨基丙基、2-二甲基氨基乙基、3-二甲基氨基丙基、2-(吗啉-4-基)乙基、3-(吗啉-4-基)丙基、2-(哌啶-1-基)乙基、3-(哌啶-1-基)丙基、2-(哌嗪-1-基)乙基、3-(哌嗪-1-基)丙基、羟基、甲氧基、2-羟基乙氧基、3-羟基丙氧基、2-甲基氨基乙氧基、3-甲基氨基丙氧基、2-二甲基氨基乙氧基、3-二甲基氨基丙氧基、2-(吗啉-4-基)乙氧基、3-(吗啉-4-基)丙氧基、2-(哌啶-1-基)乙氧基、3-(哌啶-1-基)丙氧基、2-(哌嗪-1-基)乙氧基或 3-(哌嗪-1-基)丙氧基, 更优选为 H、甲基、羟基、甲氧基、2-(吗啉-4-基)乙基、2-(吗啉-4-基)乙氧基或 2-(哌啶-1-基)乙基)。

15 (4) 另一组更优选的化合物是其中 Q 为 $-O-$; 而  为式(W)所代表的基团的化合物。

在这些优选的和更优选的组中, 一组甚至更优选的化合物组是其中:

20 R^6 为 H、烷基、烷氧基或卤素, 更优选是 H、甲基、甲氧基、氟或氯, 最优选是 H; 的化合物。

在这些优选的和更优选的组中, 特别优选的化合物组是其中:

25 R^1 是可以选择性地被一个选自杂烷基、 $-NRR'$ (其中 R 和 R' 相互独立地为 H、烷基、杂环基烷基或杂烷基)、 $-NR^aC(O)R^b$ [其中 R^a 为 H 或烷基, 而 R^b 为 H、烷基或 $-(\text{亚烷基})-X$, 其中 X 为羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、环烷基、杂环基、选择性取代的苯基、咪唑基或 $-S(O)_nR'$ (其中 n 为 0-2, 而 R' 是烷基)]、 $-NRSO_2R''$ [其中 R 是 H 或烷基, 而 R'' 是烷基或 $-(\text{亚烷基})-X$, 其中 X 为羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或 $-S(O)_nR'$ (其中 n 为 0-2, 而 R' 是烷基)] 或 $-OR$ (其中 R 是烷基或杂烷基) 的取代基取代的 4-吡啶基或 4-嘧啶基, 更优选地, R^1 是选择性地被一个 2-位的选自氨基、乙酰胺基、甲胺基、二甲基氨基、甲磺酰基氨基、2-羟基乙基、2-羟基乙基氨基

基、3-羟基乙基氨基、3-羟基丙基氨基、2-氨基乙基氨基、2-氨基乙基、3-氨基丙基、2-二甲基氨基乙基、甲氧基、2-羟基乙氧基或2-二甲基氨基乙氧基的取代基取代的4-吡啶基或4-嘧啶基；

5 R^2 是芳基，优选为选择性地被一个或两个选自烷基、卤素或-OR(其中 R 是烷基)取代的苯基，更优选是选择性地被一个或两个选自甲基、氟、氯或甲氧基取代的苯基，最优选是4-氟苯基；
的化合物。

特别优选的化合物实例是：

- 10 3-(4-氟苯基)-1-羟基-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶、
3-(4-氟苯基)-1-甲氧基-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶、
3-(4-氟苯基)-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶、
3-(4-氟苯基)-2-[2-(2-羟基乙基氨基)吡啶-4-基]-1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶、
15 3-(4-氟苯基)-1-[2-(哌啶-1-基)乙氧基]-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶、
3-(4-氟苯基)-1-[2-(吗啉-4-基)乙氧基]-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶、
3-(4-氟苯基)-1-[2-(哌啶-1-基)乙基]-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶、
20 3-(4-氟苯基)-1-[2-(哌啶-1-基)乙基]-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶、
7-(4-氟苯基)-6-(吡啶-4-基)-5H-吡咯并[3, 2-b]吡嗪、
6-(2-乙酰基氨基吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)-5H-吡咯并[3, 2-b]吡嗪。

另一个优选的化合物是：

- 25 3-(4-氟苯基)-1-甲基-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶。

还注意到，特别优选的式(I)化合物是：

- 其中 R^1 是可以选择性地被一个选自杂烷基、-NRR'(其中 R 和 R' 相互独立地为 H、烷基、杂环基烷基或杂烷基)、-NR^aC(O)R^b[其中 R^a 为 H 或烷基，而 R^b 为 H、烷基或-(亚烷基)-X，其中 X 为羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、
30 二烷基氨基、环烷基、杂环基、选择性取代的苯基、咪唑基或-S(O)_nR'(其中 n 为 0-2，而 R' 是烷基)]、-NRSO₂R''[其中 R 是 H 或烷基，而 R'' 是烷基或-(亚

烷基)-X, 其中 X 为羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或-S(O)_nR' (其中 n 为 0-2, 而 R' 是烷基)]或-OR (其中 R 是烷基或杂烷基)的取代基取代的 4-吡啶基或 4-嘧啶基的化合物; 特别是其中-----位于 B 和-CR¹-之间, 而



5 是式(S)、(V)或(W)所代表的基团的化合物; 特别是其中 R² 是芳基的化合物;



是其中 (S)所代表的基团;

R³ 在 7-位, 而 R⁶ 是 H、烷基、烷氧基或卤素的化合物; 特别是其中 Q 是-NR⁴-的化合物; 特别是其中 R³ 是 H、烷基、卤素或杂烷基的化合物; 特别 10 是其中 R¹ 是可以选择性地被一个选自杂烷基、-NRR' (其中 R 和 R' 相互独立地为 H、烷基、杂环基烷基或杂烷基)、-NR^aC(O)R^b [其中 R^a 为 H 或烷基, 而 R^b 为 H、烷基或-(亚烷基)-X, 其中 X 为羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、环烷基、杂环基、选择性取代的苯基、咪唑基或-S(O)_nR' (其中 n 为 0-2, 而 R' 是烷基)]、-NRSO₂R'' [其中 R 是 H 或烷基, 而 R'' 是烷基或-(亚烷基)-X, 其中 X 为羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或-S(O)_nR' (其中 n 为 0-2, 而 R' 是烷基)]或-OR (其中 R 是烷基或杂烷基)的取代基取代的 4-吡啶基或 4-嘧啶基的化合物; 特别是其中 R² 是可以选择性地被一个或二个选自烷基、卤素或-OR (其中 R 为烷基)的取代基取代的苯环; 特别是其中 R⁴ 是 H、烷基、环烷基、杂烷基、酰基、杂环基烷基、-OR⁵ (其中 R⁵ 为 H、烷基、杂烷基或杂环基烷基)、-(亚烷基)-Z 或-(亚烷基)-CO-(亚烷基)-Z 的化合物, 其中 15 20 中:

Z 是氰基、-COOR⁷ (其中 R⁷ 是 H 或烷基)、-CONR⁸R⁹ (其中 R⁸ 是 H 或烷基, R⁹ 是烷氧基或-(亚烷基)-COOR⁷, 或者 R⁸ 和 R⁹ 与跟它们相连的 N 一起形成一个杂环)、C(=NR¹⁰)(NR¹¹R¹²) [其中 R¹⁰、R¹¹ 和 R¹² 独立地代表 H 或烷基, 或者 R¹⁰ 和 R¹¹ 一起为-(CH₂)_n- (其中 n 为 2 或 3), 而 R¹² 为 H 或烷基]或- 25 COR¹³ (其中 R¹³ 是烷基、杂烷基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳基烷基); 特别是其中 R⁶ 为 H、甲基、乙基、甲氧基、氟或氯, 而 R¹ 是可以在 2-位被选自氨基、甲基氨基、二甲基氨基、乙酰基氨基、甲磺酰基氨基、2-羟基乙基、2-羟基乙基氨基、3-羟基丙基氨基、2-氨基乙基氨基、2- 30 氨基乙基、3-氨基丙基、2-二甲基氨基乙基、甲氧基、2-羟基乙氧基或 2-二甲基氨基乙氧基的取代基取代的 4-吡啶基的化合物; 特别是

其中 R^6 是 H ; R^2 是被一个或两个选自甲基、氟、氯或甲氧基的取代基取代的苯环 ; 而 R^3 是 H 、甲基、氯、氟、2-羟基乙基、2-氨基乙基或 2-二甲基氨基乙基的化合物 ; 特别是

其中 R^4 是 H 、甲基、乙基、2-羟基乙基、3-羟基丙基、2-氨基乙基、
5 3-氨基丙基、2-甲基氨基乙基、3-甲基氨基丙基、2-二甲基氨基乙基、3-二甲基氨基丙基、2-(吗啉-4-基)乙基、3-(吗啉-4-基)丙基、2-(哌啶-1-基)乙基、3-(哌啶-1-基)丙基、2-(哌嗪-1-基)乙基、3-(哌嗪-1-基)丙基、羟基、甲氧基、2-羟基乙氧基、3-羟基丙氧基、2-甲基氨基乙氧基、3-甲基氨基丙氧基、2-二甲基氨基乙氧基、3-二甲基氨基丙氧基、2-(吗啉-4-基)乙氧基、
10 3-(吗啉-4-基)丙氧基、2-(哌啶-1-基)乙氧基、3-(哌啶-1-基)丙氧基、2-(哌嗪-1-基)乙氧基或 3-(哌嗪-1-基)丙氧基的化合物 ; 特别是

其中 R^1 为 2-(2-羟基乙基氨基)-4-吡啶基 ; R^2 为 4-氟苯基 ; R^3 是 H ; 而 R^4 是 H 的化合物, 即 3-(4-氟苯基)-2-[2-(2-羟基乙基氨基)-吡啶-4-基]-1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶。

15 在这些式 I 中-----位于 B 和 $-CR^1$ -之间, 而  是式(S)、(V)或(W)所代表

的基团的优选的化合物中, 又如这些优选其中 Q 是-O-的化合物 ; 特别优选

其中 R^3 是 H 、烷基、环烷基、杂烷基、杂环基烷基、卤素、 $-OR^{19}$ (其中 R^{19} 为 H 、烷基、杂烷基或杂环基烷基)、-(亚烷基)-Z''或-(亚烷基)-CO-(亚烷基)-Z''的化合物,
20

其中 :

Z''是氰基 ; $-COOR^{24}$ (其中 R^{24} 是 H 或烷基)、 $-CONR^{25}R^{26}$ (其中 R^{25} 和 R^{26} 独立地代表 H 或烷基, 或者 R^{25} 和 R^{26} 与跟它们相连的 N 一起形成一个杂环)、 $C(=NR^{27})(NR^{28}R^{29})$ [其中 R^{27} 、 R^{28} 和 R^{29} 独立地代表 H 或烷基, 或者 R^{27} 和 R^{28} 一起为 $-(CH_2)_n-$ (其中 n 为 2 或 3), 而 R^{29} 为 H 或烷基]、 $-COR^{30}$ (其中 R^{30} 是烷基、杂烷基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳基烷基); 特别
25 是

其中 R^1 是可以选择性地被一个选自杂烷基、 $-NRR'$ (其中 R 和 R' 相互独立地为 H 、烷基、杂环基烷基或杂烷基)、 $-NR^aC(O)R^b$ [其中 R^a 为 H 或烷基, 而 R^b 为 H 、烷基或-(亚烷基)-X, 其中 X 为羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、环烷基、杂环基、选择性取代的苯基、咪唑基或 $-S(O)_nR'$ (其中
30

n 为 0-2, 而 R' 是烷基)]、 $-NRSO_2R''$ [其中 R 是 H 或烷基, 而 R'' 是烷基或-(亚烷基)-X, 其中 X 为羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或 $-S(O)_nR'$ (其中 n 为 0-2, 而 R' 是烷基)] 或 $-OR$ (其中 R 是烷基或杂烷基) 的取代基取代的 4-吡啶基或 4-嘧啶基的化合物; 特别是

5 其中 R^2 是选择性地被一个或两个选自烷基、卤素或 $-OR$ (其中 R 是烷基) 取代的苯环的化合物; 特别是

其中 R^6 是 H、甲基、甲氧基、氟或氯, 而 R^1 为选择性地被一个选自氨基、甲胺基、二甲基氨基、乙酰胺基、甲磺酰基氨基、2-羟基乙基、2-羟基乙基氨基、2-氨基乙基、2-二甲基氨基乙基、甲氧基、2-羟基乙氧基、或 2-二甲基氨基乙氧基的取代基取代的 4-吡啶基的化合物; 特别是其中 R^6 是 H; 而 R^2 是被一个或两个选自甲基、氟、氯或甲氧基取代的苯环的化合物; 特别是

其中 R^3 是 H、甲基、乙基、2-羟基乙基、3-羟基丙基、2-氨基乙基、3-氨基丙基、2-甲基氨基乙基、3-甲基氨基丙基、2-二甲基氨基乙基、3-二甲基氨基丙基、2-(吗啉-4-基)乙基、3-(吗啉-4-基)丙基、2-(哌啶-1-基)乙基、3-(哌啶-1-基)丙基、2-(哌嗪-1-基)乙基、3-(哌嗪-1-基)丙基、羟基、甲氧基、2-羟基乙氧基、3-羟基丙氧基、2-甲基氨基乙氧基、3-甲基氨基丙氧基、2-二甲基氨基乙氧基、3-二甲基氨基丙氧基、2-(吗啉-4-基)乙氧基、3-(吗啉-4-基)丙氧基、2-(哌啶-1-基)乙氧基、3-(哌啶-1-基)丙氧基、2-(哌嗪-1-基)乙氧基或 3-(哌嗪-1-基)丙氧基的化合物。

在这些式 I 中-----位于 B 和 $-CR^1$ -之间,  是式(S)、(V)或(W)所

代表的基团, 而 R^2 是芳环的优选的化合物中, 也优选这样的化合物, 其中

25  是式(W)所代表的基团, 而 R^6 是 H、烷基、卤素、 $-NRC(O)R''$ [其中 R 是 H、烷基或羟基烷基, 而 R'' 是 H、烷基、环烷基或-(亚烷基)-X (其中 X 为羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、杂环基或 $-S(O)_nR'$ (其中 n 为 0-2, 而 R' 是烷基))] 或 $-NRSO_2R''$ [其中 R 是 H 或烷基, 而 R'' 是烷基或-(亚烷基)-X (其中 X 为羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或 $-S(O)_nR'$ (其中 n 为 0-2, 而 R' 是烷基)))] 的化合物;

特别优选其中 Q 是 $-NR^4$ -的化合物;

特别优选其中 R^1 是可以选择性地被一个选自杂烷基、 $-NRR'$ (其中 R 和 R' 相互独立地为 H 、烷基、杂环基烷基或杂烷基)、 $-NR^aC(O)R^b$ [其中 R^a 为 H 或烷基, 而 R^b 为 H 、烷基或-(亚烷基)- X , 其中 X 为羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、环烷基、杂环基、选择性取代的苯基、咪唑基或-
 5 $S(O)_nR'$ (其中 n 为 0-2, 而 R' 是烷基)]、 $-NRSO_2R''$ [其中 R 是 H 或烷基, 而 R'' 是烷基或-(亚烷基)- X , 其中 X 为羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或- $S(O)_nR'$ (其中 n 为 0-2, 而 R' 是烷基)]或- OR (其中 R 是烷基或杂烷基) 的取代基取代的 4-吡啶基或 4-嘧啶基的化合物; 特别是

其中 R^2 是选择性地被一个或两个选自烷基、卤素或- OR (其中 R 是烷基)
 10 取代的苯环的化合物; 特别是

其中 R^4 是 H 、烷基、环烷基、杂烷基、酰基、杂环基烷基、- OR^5 (其中 R^5 为 H 、烷基、杂烷基或杂环基烷基)、-(亚烷基)- Z 或-(亚烷基)- CO -(亚烷基)- Z 的化合物, 其中:

Z 是氰基、 $-COOR^7$ (其中 R^7 是 H 或烷基)、 $-CONR^8R^9$ (其中 R^8 是 H 或烷基,
 15 基, R^9 是烷氧基或-(亚烷基)- $COOR^7$, 或者 R^8 和 R^9 与跟它们相连的 N 一起形成一个杂环)、 $C(=NR^{10})(NR^{11}R^{12})$ [其中 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 独立地代表 H 或烷基, 或者 R^{10} 和 R^{11} 一起为- $(CH_2)_n$ - (其中 n 为 2 或 3), 而 R^{12} 为 H 或烷基]或- COR^{13} (其中 R^{13} 是烷基、杂烷基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳基烷基); 特别是

其中 R^6 在 6-位并且选自 H 、甲基、甲氧基、氟、氯、氨基或乙酰胺基;
 20 R^1 是选择性地 在 2-位被一个选自氨基、甲胺基、二甲基氨基、乙酰胺基、甲磺酰基氨基、2-羟基乙基、2-羟基乙基氨基、3-羟基丙基氨基、2-氨基乙基氨基、2-氨基乙基、3-氨基丙基、2-二甲基氨基乙基、甲氧基、2-羟基乙氧基或 2-二甲基氨基乙氧基的取代基取代的 4-吡啶基的化合物; 特别
 25 是

其中 R^6 是 H ; 而 R^2 是被一个或两个选自甲基、氟、氯或甲氧基取代的苯基的化合物;

特别优选其中 R^4 是 H 、甲基、乙基、2-羟基乙基、3-羟基丙基、2-氨基乙基、3-氨基丙基、2-甲基氨基乙基、3-甲基氨基丙基、2-二甲基氨基乙基、3-二甲基氨基丙基、2-(吗啉-4-基)乙基、3-(吗啉-4-基)丙基、2-
 30 (哌啶-1-基)乙基、3-(哌啶-1-基)丙基、2-(哌嗪-1-基)乙基、3-(哌嗪-1-基)丙基

基、羟基、甲氧基、2-羟基乙氧基、3-羟基丙氧基、2-甲基氨基乙氧基、3-甲基氨基丙氧基、2-二甲基氨基乙氧基、3-二甲基氨基丙氧基、2-(吗啉-4-基)乙氧基、3-(吗啉-4-基)丙氧基、2-(哌啶-1-基)乙氧基、3-(哌啶-1-基)丙氧基、2-(哌嗪-1-基)乙氧基或3-(哌嗪-1-基)丙氧基的化合物；特别是

- 5 其中 R^1 是2-乙酰基氨基吡啶基, R^2 是4-氟苯基, 而 R^4 是H的化合物, 即6-[2-乙酰基氨基吡啶-4-基]-7-(4-氟苯基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪。

在这些式I中-----位于B和- CR^1 -之间, R^2 是芳环,  是式(W)所代表

的基团；而 R^6 是H、烷基、卤素、- $NRC(O)R''$ [其中R是H、烷基或羟基烷基, 而 R'' 是H、烷基、环烷基或-(亚烷基)-X (其中X为羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、杂环基或- $S(O)_nR'$ (其中n为0-2, 而 R' 是烷基))] 或- $NRSO_2R''$ [其中R是H或烷基, 而 R'' 是烷基或-(亚烷基)-X (其中X为羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或- $S(O)_nR'$ (其中n为0-2, 而 R' 是烷基))] 的化合物, 也优选其中Q是-O-的化合物；特别是

- 15 其中 R^1 是可以选择性地被一个选自杂烷基、- NRR' (其中R和 R' 相互独立地为H、烷基、杂环基烷基或杂烷基)、- $NR^aC(O)R^b$ [其中 R^a 为H或烷基, 而 R^b 为H、烷基或-(亚烷基)-X, 其中X为羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、环烷基、杂环基、选择性取代的苯基、咪唑基或- $S(O)_nR'$ (其中n为0-2, 而 R' 是烷基)]、- $NRSO_2R''$ [其中R是H或烷基, 而 R'' 是烷基或-(亚烷基)-X, 其中X为羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或- $S(O)_nR'$ (其中n为0-2, 而 R' 是烷基)] 或-OR (其中R是烷基或杂烷基) 的取代基取代的4-吡啶基或4-嘧啶基的化合物；特别是
- 20 其中 R^2 是选择性地被一个或两个选自烷基、卤素或-OR (其中R是烷基) 取代的苯环的化合物；特别是

- 25 其中 R^6 是H、甲基、甲氧基、氟或氯, 而 R^1 是选择性地被一个2-位的选自氨基、甲胺基、二甲基氨基、乙酰胺基、甲磺酰基氨基、2-羟基乙基、2-羟基乙基氨基、3-羟基丙基氨基、2-氨基乙基氨基、2-氨基乙基、3-氨基丙基、2-二甲基氨基乙基、甲氧基、2-羟基乙氧基或2-二甲基氨基乙氧基；特别是

- 30 其中 R^6 是H； R^2 是被一个或两个选自甲基、氟、氯或甲氧基取代的苯环的化合物。

一小组式 I 的化合物是其中 R^6 是 H、烷基、杂烷基、杂环基烷基、卤素、氰基、硝基、氨基、单取代的氨基、二取代的氨基、 $-\text{COOR}^{14}$ 、 $-(\text{亚烷基})-\text{COOR}^{14}$

(其中 R^{14} 是 H 或烷基)、 $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ (其中 R^{15} 和 R^{16} 独立地代表 H 或烷基, 或者 R^{15} 和 R^{16} 与跟它们相连的 N 原子一起形成一个杂环)、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{17}$ (其中 n 是 0-2 的整数, 而 R^{17} 是烷基、氨基、单取代的氨基或二取代的氨基) 或 $-\text{OR}^{18}$ (其中 R^{18} 是 H、烷基、杂烷基或杂环基烷基) 的化合物。在这些化合物中, 优选其中-----位于 B 和 $-\text{CR}^1$ -之间, 而  是式(S)、(V)或(W)所代表的基团的化合物;

10 特别优选其中 R^2 是芳环的化合物; 特别优选其中  是式(S)所代

表的基团, R^3 在 7-位; 而 R^6 是 H、烷基、烷氧基或卤素的化合物; 特别优选其中 Q 是 $-\text{NR}^4$ -的化合物; 特别是其中 R^3 是 H、烷基、卤素或杂烷基的化合物; 特别是其中 R^1 是选择性地被一个选自杂烷基、 $-\text{NRR}'$ (其中 R 和 R' 相互独立地为 H、烷基或杂烷基) 或 $-\text{OR}$ (其中 R 为烷基或杂烷基) 的取代基取代的 4-吡啶基或 4-嘧啶基; 特别是其中 R^2 是选择性地被一个或两个选自烷基、卤素或 $-\text{OR}$ (其中 R 是烷基) 的取代基取代的苯环的化合物; 特别是其中 R^4 是 H、烷基、环烷基、杂烷基、酰基、杂环基烷基、 $-\text{OR}^5$ (其中 R^5 为 H、烷基、杂烷基或杂环基烷基)、 $-(\text{亚烷基})-\text{Z}$ 或 $-(\text{亚烷基})-\text{CO}-(\text{亚烷基})-\text{Z}$ 的化合物,

20 其中:

Z 是氰基; $-\text{COOR}^7$ (其中 R^7 是 H 或烷基); $-\text{CONR}^8\text{R}^9$ (其中 R^8 是 H 或烷基, R^9 是烷氧基或 $-(\text{亚烷基})-\text{COOR}^7$, 或者 R^8 和 R^9 与跟它们相连的 N 一起形成一个杂环); $\text{C}(=\text{NR}^{10})(\text{NR}^{11}\text{R}^{12})$ [其中 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 独立地代表 H 或烷基, 或者 R^{10} 和 R^{11} 一起为 $-(\text{CH}_2)_n$ - (其中 n 为 2 或 3), 而 R^{12} 为 H 或烷基]; 或 $-\text{COR}^{13}$ (其中 R^{13} 是烷基、杂烷基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳基烷基); 特别是其中 R^6 是 H、甲基、甲氧基、氟或氯; 而 R^1 是选择性地

25 在 2-位的被一个选自氨基、甲胺基、二甲基氨基、2-羟基乙基、2-羟基乙基氨基、3-羟基丙基氨基、2-氨基乙基氨基、2-氨基乙基、3-氨基丙基、2-

30 二甲基氨基乙基、甲氧基、2-羟基乙氧基或 2-二甲基氨基乙氧基的取代基取代的 4-吡啶基; 特别是其中 R^6 是 H, R^2 是被一个或两个选自甲

基、氟、氯或甲氧基取代的苯基；而 R^3 是 H、甲基、氯、氟、2-羟基乙基、2-氨基乙基或 2-二甲基氨基乙基；特别是其中 R^4 是 H、甲基、乙基、2-羟基乙基、3-羟基丙基、2-氨基乙基、3-氨基丙基、2-甲基氨基乙基、3-甲基氨基丙基、2-二甲基氨基乙基、3-二甲基氨基丙基、2-(吗啉-4-基)乙基、3-(吗啉-4-基)丙基、2-(哌啶-1-基)乙基、3-(哌啶-1-基)丙基、2-(哌嗪-1-基)乙基、3-(哌嗪-1-基)丙基、羟基、甲氧基、2-羟基乙氧基、3-羟基丙氧基、2-甲基氨基乙氧基、3-甲基氨基丙氧基、2-二甲基氨基乙氧基、3-二甲基氨基丙氧基、2-(吗啉-4-基)乙氧基、3-(吗啉-4-基)丙氧基、2-(哌啶-1-基)乙氧基、3-(哌啶-1-基)丙氧基、2-(哌嗪-1-基)乙氧基或 3-(哌嗪-1-基)丙氧基；特别是其中 R^1 是 4-吡啶基， R^2 是 4-氟苯基， R^3 是 H，而 R^4 是甲基的化合物，即 3-(4-氟苯基)-1-甲基-2-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶。

在这些式 I 中 R^6 为 H、烷基、杂烷基、杂环基烷基、卤素、氰基、硝基、氨基、单取代的氨基、二取代的氨基、 $-\text{COOR}^{14}$ 、 $-(\text{亚烷基})-\text{COOR}^{14}$ (其中 R^{14} 是 H 或烷基)、 $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ (其中 R^{15} 和 R^{16} 独立地代表 H 或烷基，或者 R^{15} 和 R^{16} 与跟它们相连的 N 原子一起形成一个杂环)、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{17}$ (其中 n 是 0-2 的整数，而 R^{17} 是烷基、氨基、单取代的氨基或二取代的氨基)或 $-\text{OR}^{18}$ (其中 R^{18} 是 H、烷基、杂烷基或杂环基烷基)，-----位于 B 和 $-\text{CR}^1$ -之间， R^2 是芳环，而



是式(S)所代表的基团的优选化合物以及 R^3 在 7-位，而 R^6 是 H、烷基、烷氧基或卤素的优选化合物中，也优选这些其中 Q 为 -O- 的化合物；特别是其中 R^3 是 H、烷基、环烷基、杂烷基、杂环基烷基、卤素、 $-\text{OR}^{19}$ (其中 R^{19} 为 H、烷基、杂烷基或杂环基烷基)、 $-(\text{亚烷基})-\text{Z}''$ 或 $-(\text{亚烷基})-\text{CO}-(\text{亚烷基})-\text{Z}''$ 其中：

Z'' 是氰基； $-\text{COOR}^{24}$ (其中 R^{24} 是 H 或烷基)； $-\text{CONR}^{25}\text{R}^{26}$ (其中 R^{25} 和 R^{26} 独立地代表 H 或烷基，或者 R^{25} 和 R^{26} 与跟它们相连的 N 一起形成一个杂环)； $\text{C}(=\text{NR}^{27})(\text{NR}^{28}\text{R}^{29})$ [其中 R^{27} 、 R^{28} 和 R^{29} 独立地代表 H 或烷基，或者 R^{27} 和 R^{28} 一起为 $-(\text{CH}_2)_n$ (其中 n 为 2 或 3)，而 R^{29} 为 H 或烷基]；或 $-\text{COR}^{30}$ (其中 R^{30} 是烷基、杂烷基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳基烷基)；特别是其中 R^1 是选择性地被一个选自杂烷基、 $-\text{NRR}'$ (其中 R 和 R' 相互独立地为 H、烷基或杂烷基)或 $-\text{OR}$ (其中 R 为烷基或杂烷基)的取代基取代的 4-

- 吡啶基或 4-嘧啶基；特别是其中 R^2 是选择性地被一个或两个选自烷基、卤素或-OR(其中 R 是烷基)的取代基取代的苯基；特别是其中 R^6 是 H、甲基、甲氧基、氟或氯；以及 R^1 是选择性地被一个选自氨基、甲胺基、二甲基氨基、2-羟基乙基、2-羟基乙基氨基、2-氨基乙基、2-二甲基氨基乙基、甲氧基、
- 5 2-羟基乙氧基或 2-二甲基氨基乙氧基的取代基取代的 4-吡啶基；特别是其中 R^6 是 H；而 R^2 是被一个或两个选自甲基、氟、氯或甲氧基取代的苯基的化合物；特别是其中 R^3 是 H、甲基、乙基、2-羟基乙基、3-羟基丙基、2-氨基乙基、3-氨基丙基、2-甲基氨基乙基、3-甲基氨基丙基、2-二甲基氨基乙基、3-二甲基氨基丙基、2-(吗啉-4-基)乙基、3-(吗啉-4-基)丙基、2-(哌啶-1-基)乙基、3-(哌啶-1-基)丙基、2-(哌嗪-1-基)乙基、3-(哌嗪-1-基)丙基、羟基、甲氧基、2-羟基乙氧基、3-羟基丙氧基、2-甲基氨基乙氧基、3-甲基氨基丙氧基、2-二甲基氨基乙氧基、3-二甲基氨基丙氧基、2-(吗啉-4-基)乙氧基、3-(吗啉-4-基)丙氧基、2-(哌啶-1-基)乙氧基、3-(哌啶-1-基)丙氧基、2-(哌嗪-1-基)乙氧基或 3-(哌嗪-1-基)丙氧基。
- 10 在这些式 I 中 R^6 为 H、烷基、杂烷基、杂环基烷基、卤素、氰基、硝基、氨基、单取代的氨基、二取代的氨基、 $-\text{COOR}^{14}$ 、 $-(\text{亚烷基})-\text{COOR}^{14}$ (其中 R^{14} 是 H 或烷基)、 $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ (其中 R^{15} 和 R^{16} 独立地代表 H 或烷基，或者 R^{15} 和 R^{16} 与跟它们相连的 N 原子一起形成一个杂环)、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{17}$ (其中 n 是 0-2 的整数，而 R^{17} 是烷基、氨基、单取代的氨基或二取代的氨基)或-OR¹⁸(其中 R^{18} 是
- 20 H、烷基、杂烷基或杂环基烷基)，-----位于 B 和 $-\text{CR}^1$ -之间，而是式(S)、(V)或(W)所代表的基团，而 R^2 是芳环，也优选这样
- 的化合物其中  是式(W)
- 25 所代表的基团，而 R^6 是 H、烷基或卤素的化合物；特别优选其中 Q 是 $-\text{NR}^4$ -；特别优选其中 R^1 是选择性地被一个选自杂烷基、 $-\text{NRR}'$ (其中 R 和 R' 相互独立地为 H、烷基或杂烷基)或-OR(其中 R 为烷基或杂烷基)的取代基取代的 4-吡啶基或 4-嘧啶基；特别优选其中 R^2 是选择性地被一个或两个选自烷基、卤素或-OR(其中 R 是烷基)的取代基取代的苯环；特别优选其中 R^4 是 H、烷基、
- 30 环烷基、杂烷基、酰基、杂环基烷基、 $-\text{OR}^5$ (其中 R^5 为 H、烷基、杂烷基或杂环基烷基)、 $-(\text{亚烷基})-\text{Z}$ 或 $-(\text{亚烷基})-\text{CO}-(\text{亚烷基})-\text{Z}$ 其中

Z 是:

氰基; $-\text{COOR}^7$ (其中 R^7 是 H 或烷基); $-\text{CONR}^8\text{R}^9$ (其中 R^8 是 H 或烷基, R^9 是烷氧基或-(亚烷基)- COOR^7 , 或者 R^8 和 R^9 与跟它们相连的 N 一起形成一个杂环); $\text{C}(=\text{NR}^{10})(\text{NR}^{11}\text{R}^{12})$ [其中 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 独立地代表 H 或烷基, 或者
 5 R^{10} 和 R^{11} 一起为 $-(\text{CH}_2)_n-$ (其中 n 为 2 或 3), 而 R^{12} 为 H 或烷基]; 或 $-\text{COR}^{13}$ (其中 R^{13} 是烷基、杂烷基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳基烷基);
 特别优选其中 R^6 是 H、甲基、甲氧基、氟或氯; 而 R^1 是选择性地在 2-位被一个选自氨基、甲胺基、二甲基氨基、2-羟基乙基、2-羟基乙基氨基、3-羟基丙基氨基、2-氨基乙基氨基、2-氨基乙基、3-氨基丙基、2-二甲基氨基
 10 乙基、甲氧基、2-羟基乙氧基或 2-二甲基氨基乙氧基的取代基取代的 4-吡啶环; 特别优选其中 R^6 是 H; R^2 是被一个或两个选自甲基、氟、氯或甲氧基取代的苯基的化合物; 特别优选其中 R^4 是 H、甲基、乙基、2-羟基乙基、3-羟基丙基、2-氨基乙基、3-氨基丙基、2-甲基氨基乙基、3-甲基氨基丙基、2-二甲基氨基乙基、3-二甲基氨基丙基、2-(吗啉-4-基)乙基、3-(吗啉-
 15 4-基)丙基、2-(哌啶-1-基)乙基、3-(哌啶-1-基)丙基、2-(哌嗪-1-基)乙基、3-(哌嗪-1-基)丙基、羟基、甲氧基、2-羟基乙氧基、3-羟基丙氧基、2-甲基氨基乙氧基、3-甲基氨基丙氧基、2-二甲基氨基乙氧基、3-二甲基氨基丙氧基、2-(吗啉-4-基)乙氧基、3-(吗啉-4-基)丙氧基、2-(哌啶-1-基)乙氧基、3-(哌啶-1-基)丙氧基、2-(哌嗪-1-基)乙氧基或 3-(哌嗪-1-基)丙氧基; 特别优选
 20 其中 R^1 是 4-吡啶基; R^2 是 4-氟苯基; 而 R^4 是 H 的化合物, 即 7-(4-氟苯基)-6-(吡啶-4-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪。

在这些式 I 中 R^6 为 H、烷基、杂烷基、杂环基烷基、卤素、氰基、硝基、氨基、单取代的氨基、二取代的氨基、 $-\text{COOR}^{14}$ 、-(亚烷基)- COOR^{14} (其中 R^{14} 是 H 或烷基)、 $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ (其中 R^{15} 和 R^{16} 独立地代表 H 或烷基, 或者
 25 R^{15} 和 R^{16} 与跟它们相连的 N 原子一起形成一个杂环)、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{17}$ (其中 n 是 0-2 的整数, 而 R^{17} 是烷基、氨基、单取代的氨基或二取代的氨基)或 $-\text{OR}^{18}$ (其中 R^{18} 是 H、烷基、杂烷基或杂环基烷基), -----位于 B 和 $-\text{CR}^1-$ 之间, R^2 是芳环, 而

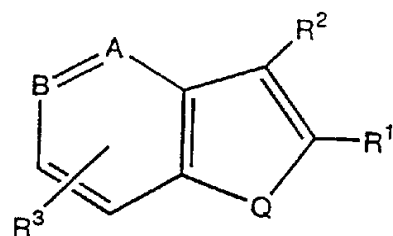


30 是(W)所代表的基团以及其中 R^6 为 H、烷基或卤素, 也优选这样的化合物其中 Q 为 $-\text{O}-$; 特别优选其中 R^1 是选择性地被一个选自杂烷基、 $-\text{NRR}'$ (其

中 R 和 R' 相互独立地为 H、烷基或杂烷基)或-OR(其中 R 为烷基或杂烷基)的取代基取代的 4-吡啶基或 4-嘧啶基; 特别优选其中 R² 是选择性地被一个或两个选自烷基、卤素或-OR(其中 R 是烷基)的取代基取代的苯环; 特别优选其中 R⁶ 是 H、甲基、甲氧基、氟或氯; 而 R¹ 是选择性地在 2-位被一个

5 个选自氨基、甲胺基、二甲基氨基、2-羟基乙基、2-羟基乙基氨基、3-羟基丙基氨基、2-氨基乙基氨基、2-氨基乙基、3-氨基丙基、2-二甲基氨基乙基、甲氧基、2-羟基乙氧基或 2-二甲基氨基乙氧基的取代基取代的 4-吡啶基; 特别优选其中 R⁶ 是 H; 而 R² 是被一个或两个选自甲基、氟、氯或甲氧基取代的苯环。

10 另一小组式 I 的化合物是下式(Ia)所代表的一组化合物:



15

(Ia)

其中:

Q 为-NR⁴-, -O-或-S-, 其中:

20 R⁴ 为 H、烷基、链烯基、炔基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂烷基、酰基、芳烷基、杂芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂环基羰基、-OR⁵(其中 R⁵ 为 H、烷基、杂烷基或杂环基烷基)、-(亚烷基)-Z 或-(亚烷基)-CO-(亚烷基)-Z 其中 Z 是:

氰基;

25 -COOR⁷, 其中 R⁷ 是 H 或烷基;

-CONR⁸R⁹, 其中 R⁸ 和 R⁹ 独立地代表 H、烷基或烷氧基, 或者 R⁸ 和 R⁹ 及与它们相连的 N 原子一起形成一个杂环;

-C(=NR¹⁰)(NR¹¹R¹²), 其中 R¹⁰、R¹¹ 和 R¹² 独立地代表 H 或烷基, 或者 R¹⁰ 和 R¹¹ 一起为-(CH₂)_n-, 其中 n 是 2 或 3, 而 R¹² 是 H 或烷基; 或

30 -COR¹³, 其中 R¹³ 为烷基、杂烷基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳烷基; 而

A 和 B 中的一个为 N, 另一个为 $-\text{CR}^6-$, 其中:

R^6 为 H、烷基、杂烷基、杂环基烷基、卤素、氰基、硝基、氨基、单取代的氨基、二取代的氨基、 $-\text{COOR}^{14}$ 、 $-(\text{亚烷基})-\text{COOR}^{14}$ (其中 R^{14} 为 H 或烷基)、 $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ (其中 R^{15} 和 R^{16} 独立地代表 H 或烷基或者 R^{15} 和 R^{16} 及与它们相连的 N 原子一起形成一个杂环)、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{17}$ (其中 n 是 0-2 的整数, 而 R^{17} 是烷基、氨基、单取代的氨基或二取代的氨基)或 $-\text{OR}^{18}$ (其中 R^{18} 是 H、烷基、杂烷基或杂环基烷基);

R^1 是杂芳基;

R^2 是芳基或杂芳基; 和

10 R^3 是 H、烷基、链烯基、炔基、卤代烷基、杂烷基、环烷基、环烷基烷基、环烷基硫基、芳烷基、杂芳烷基、杂环基、杂环基烷基、卤素、氰基、硝基、氨基、单取代的氨基、二取代的氨基、酰基氨基、磺酰基氨基、 $-\text{OR}^{19}$ (其中 R^{19} 为 H、烷基、杂烷基或杂环基烷基)、 $-\text{COOR}^{20}$ (其中 R^{20} 是 H 或烷基)、 $-\text{CONR}^{21}\text{R}^{22}$ (其中 R^{21} 和 R^{22} 独立地代表 H 或烷基, 或者 R^{21} 和 R^{22} 及与它们相连的 N 原子一起形成一个杂环)、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{23}$ (其中 n 是 0-2 的整数, 而 R^{23} 是烷基、杂烷基、氨基、单取代的氨基或二取代的氨基)、 $-(\text{亚烷基})-\text{Z}''$ 或 $-(\text{亚烷基})-\text{CO}-(\text{亚烷基})-\text{Z}''$ 其中:

Z'' 是氰基;

$-\text{COOR}^{24}$, 其中 R^{24} 是 H 或烷基;

20 $-\text{CONR}^{25}\text{R}^{26}$, 其中 R^{25} 和 R^{26} 独立地代表 H 或烷基, 或者 R^{25} 和 R^{26} 及与它们相连的 N 原子一起形成一个杂环;

$-\text{C}(=\text{NR}^{27})(\text{NR}^{28}\text{R}^{29})$, 其中 R^{27} 、 R^{28} 和 R^{29} 独立地代表 H 或烷基, 或者 R^{27} 和 R^{28} 一起为 $-(\text{CH}_2)_n-$, 其中 n 是 2 或 3, 而 R^{29} 是 H 或烷基; 或者

25 $-\text{COR}^{30}$, 其中 R^{30} 为烷基、杂烷基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳烷基;

及其药学上可接受的盐、药物前体、单个的异构体以及异构体的混合物。

在这些化合物中, 优选其中 A 是 N 的化合物; 特别优选其中 Q 是 $-\text{NR}^4-$; 特别优选其中 R^2 是芳环; 特别优选其中 R^3 在 7-位; 而 R^6 为 H、烷基或卤素; 特别优选其中 R^3 是 H、烷基、卤素或杂烷基; 特别优选其中 R^1 是

30 选择性地被一个选自杂烷基、 $-\text{NRR}'$ (其中 R 和 R' 相互独立地为 H、烷基或杂烷基)或 $-\text{OR}$ (其中 R 为烷基或杂烷基)的取代基取代的 4-吡啶基或 4-嘧啶

基；特别优选其中 R^2 是选择性地被一个或两个选自烷基、卤素或-OR(其中 R 是烷基)的取代基取代的苯环；特别优选其中 R^4 是 H、烷基、环烷基、杂烷基、酰基、杂环基烷基、-OR⁵(其中 R^5 为 H、烷基、杂烷基或杂环基烷基)、-(亚烷基)-Z 或-(亚烷基)-CO-(亚烷基)-Z 其中：

- 5 Z 是：氰基；-COOR⁷(其中 R^7 是 H 或烷基)；-CONR⁸R⁹(其中 R^8 和 R^9 独立地代表 H 或烷基，或者 R^8 和 R^9 与跟它们相连的 N 一起形成一个杂环)；
C(=NR¹⁰)(NR¹¹R¹²)[其中 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 独立地代表 H 或烷基，或者 R^{10} 和 R^{11} 一起为-(CH₂)_n-(其中 n 为 2 或 3)，而 R^{12} 为 H 或烷基]；或-COR¹³(其中 R^{13} 是烷基、杂烷基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳基烷基)；特
10 别优选其中 R^6 是 H、甲基、甲氧基、氟或氯；而 R^1 是选择性地被一个选自氨基、甲胺基、二甲基氨基、2-羟基乙基、2-羟基乙基氨基、3-羟基丙基氨基、2-氨基乙基氨基、2-氨基乙基、2-二甲基氨基乙基、甲氧基、2-羟基乙氧基或 2-二甲基氨基乙氧基的取代基取代的 4-吡啶基；特别优选其中 R^6 是 H；而 R^2 是被一个或两个选自甲基、氟、氯或甲氧基取代的苯环；
15 而 R^3 是 H、甲基、氟、氯、2-羟基乙基、2-氨基乙基或 2-二甲基氨基乙基；特别优选其中 R^4 是 H、甲基、乙基、2-羟基乙基、3-羟基丙基、2-氨基乙基、3-氨基丙基、2-甲基氨基乙基、3-甲基氨基丙基、2-二甲基氨基乙基、3-二甲基氨基丙基、2-(吗啉-4-基)乙基、3-(吗啉-4-基)丙基、2-(哌啶-1-基)乙基、3-(哌啶-1-基)丙基、2-(哌嗪-1-基)乙基、3-(哌嗪-1-基)丙基、
20 羟基、甲氧基、2-羟基乙氧基、3-羟基丙氧基、2-甲基氨基乙氧基、3-甲基氨基丙氧基、2-二甲基氨基乙氧基、3-二甲基氨基丙氧基、2-(吗啉-4-基)乙氧基、3-(吗啉-4-基)丙氧基、2-(哌啶-1-基)乙氧基、3-(哌啶-1-基)丙氧基、2-(哌嗪-1-基)乙氧基或 3-(哌嗪-1-基)丙氧基；特别优选其中 R^3 和 R^4 是 H； R^1 是 4-吡啶基；而 R^2 是 4-氟苯基的化合物，即 3-(4-氟苯基)-2-(吡
25 啶-4-基)-1H-吡咯并[2, 3-b]吡啶；特别优选其中 R^3 是 H； R^4 是甲氧基； R^1 是 4-吡啶基；而 R^2 是 4-氟苯基的化合物，即 3-(4-氟苯基)-1-甲氧基-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2, 3-b]吡啶；特别优选其中 R^3 是 H, R^4 是 2-(吗啉-4-基)乙氧基, R^1 是 4-吡啶基, 而 R^2 是 4-氟苯基, 即 3-(4-氟苯基)-1-[2-(吗啉-4-基)乙氧基]-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2, 3-b]吡啶；特别优选其中 R^3 是 H, R^4 是
30 羟基, R^1 是 4-吡啶基, 而 R^2 是 4-氟苯基的化合物，即 3-(4-氟苯基)-1-羟基-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2, 3-b]吡啶；特别优选其中 R^3 是 H, R^4 是 2-(哌啶

-1-基)乙氧基, R^1 是 4-吡啶基, 而 R^2 是 4-氟苯基的化合物, 即 3-(4-氟苯基)-1-[2-(哌啶-1-基)乙氧基]-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2, 3-b]吡啶; 特别优选其中 R^3 是 H, R^4 是 2-(吗啉-4-基)乙基, R^1 是 4-吡啶基, 而 R^2 是 4-氟苯基的化合物, 即 3-(4-氟苯基)-1-[2-(吗啉-4-基)乙基]-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2, 3-b]吡啶; 特别优选其中 R^3 是 H, R^4 是 2-(哌啶-4-基)乙基; R^1 是 4-吡啶基, 而 R^2 是 4-氟苯基的化合物, 即 3-(4-氟苯基)-1-[2-(哌啶-4-基)乙基]-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2, 3-b]吡啶。

在这些式 Ia 中 A 为 N 的优选化合物中, 也优选其中 Q 是 -O- 或 -S- 的化合物; 特别优选其中 R^2 是芳环, 而 R^3 在 7-位的化合物; 特别优选其中 R^3 是 H、烷基、环烷基、杂烷基、杂环基烷基、卤素、-OR¹⁹ (其中 R^{19} 为 H、烷基、杂烷基或杂环基烷基)、-(亚烷基)-Z'' 或 -(亚烷基)-CO-(亚烷基)-Z'' 其中:

Z'' 是氟基;

-COOR²⁴, 其中 R^{24} 是 H 或烷基;

15 -CONR²⁵R²⁶, 其中 R^{25} 和 R^{26} 独立地代表 H 或烷基, 或者 R^{25} 和 R^{26} 及与它们相连的 N 原子一起形成一个杂环;

-C(=NR²⁷)(NR²⁸R²⁹), 其中 R^{27} 、 R^{28} 和 R^{29} 独立地代表 H 或烷基, 或者 R^{27} 和 R^{28} 一起为 -(CH₂)_n-, 其中 n 是 2 或 3, 而 R^{29} 是 H 或烷基; 或

20 -COR³⁰, 其中 R^{30} 为烷基、杂烷基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳烷基; 特别优选其中 R^1 是选择性地被一个选自杂烷基、-NRR' (其中 R 和 R' 相互独立地为 H、烷基或杂烷基) 或 -OR (其中 R 为烷基或杂烷基) 的取代基取代的 4-吡啶基或 4-嘧啶基; 特别优选其中 R^2 是选择性地被一个或两个选自烷基、卤素或 -OR (其中 R 是烷基) 的取代基取代的苯环; 特别优选其中 R^6 是 H、甲基、甲氧基、氟或氯, 而 R^1 是选择性地被一个选自氨基、甲胺基、二甲基氨基、2-羟基乙基、2-羟基乙基氨基、2-氨基乙基、2-二甲基氨基乙基、甲氧基、2-羟基乙氧基或 2-二甲基氨基乙氧基的取代基取代的 4-吡啶环; 特别优选其中 R^6 是 H, 而 R^2 是被一个或两个选自甲基、氟、氯或甲氧基取代的苯环; 特别优选其中 R^3 是 H、甲基、乙基、2-羟基乙基、3-羟基丙基、2-氨基乙基、3-氨基丙基、2-甲基氨基乙基、3-甲基氨基丙基、2-二甲基氨基乙基、3-二甲基氨基丙基、2-(吗啉-4-基)乙基、3-(吗啉-4-基)丙基、2-(哌啶-1-基)乙基、3-(哌啶-1-基)丙

基、2-(哌嗪-1-基)乙基、3-(哌嗪-1-基)丙基、羟基、甲氧基、2-羟基乙氧基、3-羟基丙氧基、2-甲基氨基乙氧基、3-甲基氨基丙氧基、2-二甲基氨基乙氧基、3-二甲基氨基丙氧基、2-(吗啉-4-基)乙氧基、3-(吗啉-4-基)丙氧基、2-(哌啶-1-基)乙氧基、3-(哌啶-1-基)丙氧基、2-(哌嗪-1-基)乙氧基或
5 3-(哌嗪-1-基)丙氧基。

在这些式 Ia 的化合物中，也优选其中 B 是 N 的化合物；特别优选其中 Q 是 $-NR^4$ -；特别优选其中 R^2 是芳环；特别优选其中 R^3 在 7-位；而 R^6 是 H、烷基或卤素的化合物；特别优选其中 R^3 是 H、烷基、卤素或杂烷基；特别优选其中 R^1 是选择性地被一个选自杂烷基、 $-NRR'$ (其中 R 和 R' 相互独立地为 H、烷基或杂烷基) 或 $-OR$ (其中 R 为烷基或杂烷基) 的取代基
10 取代的 4-吡啶基或 4-嘧啶基；特别优选其中 R^2 是选择性地被一个或两个选自烷基、卤素或 $-OR$ (其中 R 是烷基) 的取代基取代的苯环；特别优选其中 R^4 是 H、烷基、环烷基、杂烷基、酰基、杂环基烷基、 $-OR^5$ (其中 R^5 为 H、烷基、杂烷基或杂环基烷基)、 $-(\text{亚烷基})-Z$ 或 $-(\text{亚烷基})-CO-(\text{亚烷基})-Z$
15 其中：

Z 是氰基； $-COOR^7$ (其中 R^7 是 H 或烷基)； $-CONR^8R^9$ (其中 R^8 和 R^9 独立地代表 H 或烷基，或者 R^8 和 R^9 与跟它们相连的 N 一起形成一个杂环)； $C(=NR^{10})(NR^{11}R^{12})$ [其中 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 独立地代表 H 或烷基，或者 R^{10} 和 R^{11} 一起为 $-(CH_2)_n-$ (其中 n 为 2 或 3)，而 R^{12} 为 H 或烷基]；或 $-COR^{13}$ (其中 R^{13}
20 是烷基、杂烷基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳基烷基)；特别优选其中 R^6 是 H、甲基、甲氧基、氟或氯；而 R^1 是选择性地被一个选自氨基、甲胺基、二甲基氨基、2-羟基乙基、2-羟基乙基氨基、2-氨基乙基、2-二甲基氨基乙基、甲氧基、2-羟基乙氧基或 2-二甲基氨基乙氧基的取代基取代的 4-吡啶基；特别优选其中 R^6 是 H, R^2 是被一个或两个选自甲
25 基、氟、氯或甲氧基取代的苯基；而 R^3 是 H、甲基、氟、氯、2-羟基乙基、2-氨基乙基或 2-二甲基氨基乙基；特别优选其中 R^4 是 H、甲基、乙基、2-羟基乙基、3-羟基丙基、2-氨基乙基、3-氨基丙基、2-甲基氨基乙基、3-甲基氨基丙基、2-二甲基氨基乙基、3-二甲基氨基丙基、2-(吗啉-4-基)乙基、3-(吗啉-4-基)丙基、2-(哌啶-1-基)乙基、3-(哌啶-1-基)丙基、2-(哌
30 嗪-1-基)乙基、3-(哌嗪-1-基)丙基、羟基、甲氧基、2-羟基乙氧基、3-羟基丙氧基、2-甲基氨基乙氧基、3-甲基氨基丙氧基、2-二甲基氨基乙氧基、

3-二甲基氨基丙氧基、2-(吗啉-4-基)乙氧基、3-(吗啉-4-基)丙氧基、2-(哌啶-1-基)乙氧基、3-(哌啶-1-基)丙氧基、2-(哌嗪-1-基)乙氧基或3-(哌嗪-1-基)丙氧基。

在这些式 Ia 中 B 为 N 的优选化合物中,也优选其中 Q 是 -O- 或 -S- 的化合物; 特别优选其中 R^2 是芳环, 而 R^3 在 7-位的化合物; 特别优选其中 R^3 是 H、烷基、环烷基、杂烷基、杂环基烷基、卤素、 $-OR^{19}$ (其中 R^{19} 为 H、烷基、杂烷基或杂环基烷基)、 $-(\text{亚烷基})-Z''$ 或 $-(\text{亚烷基})-\text{CO}-(\text{亚烷基})-Z''$ 的化合物其中:

Z'' 是氰基;

10 $-\text{COOR}^{24}$, 其中 R^{24} 是 H 或烷基;

$-\text{CONR}^{25}\text{R}^{26}$, 其中 R^{25} 和 R^{26} 独立地代表 H 或烷基, 或者 R^{25} 和 R^{26} 及与它们相连的 N 原子一起形成一个杂环;

$-\text{C}(=\text{NR}^{27})(\text{NR}^{28}\text{R}^{29})$, 其中 R^{27} 、 R^{28} 和 R^{29} 独立地代表 H 或烷基, 或者 R^{27} 和 R^{28} 一起为 $-(\text{CH}_2)_n-$, 其中 n 是 2 或 3, 而 R^{29} 是 H 或烷基; 或

15 $-\text{COR}^{30}$, 其中 R^{30} 为烷基、杂烷基、杂环基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂芳烷基; 特别优选其中 R^1 是选择性地被一个选自杂烷基、 $-\text{NRR}'$ (其中 R 和 R' 相互独立地为 H、烷基或杂烷基) 或 $-\text{OR}$ (其中 R 为烷基或杂烷基) 的取代基取代的 4-吡啶基或 4-嘧啶基; 特别优选其中 R^2 是选择性地被一个或两个选自烷基、卤素或 $-\text{OR}$ (其中 R 是烷基) 的取代基取代的苯环; 特别优选其中 R^6 是 H、甲基、甲氧基、氟或氯; 而 R^1 是选择性地被一个选自氨基、甲胺基、二甲基氨基、2-羟基乙基、2-羟基乙基氨基、2-氨基乙基、2-二甲基氨基乙基、甲氧基、2-羟基乙氧基或 2-二甲基氨基乙氧基的取代基取代的 4-吡啶基; 特别优选其中 R^6 是 H; 而 R^2 是被一个或两个选自甲基、氟、氯或甲氧基取代的苯环; 特别优选其中 R^3 是 H、甲

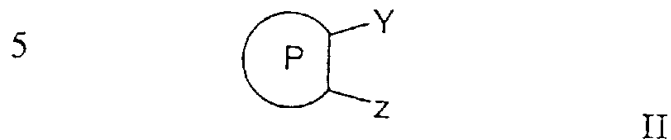
25 基、乙基、2-羟基乙基、3-羟基丙基、2-氨基乙基、3-氨基丙基、2-甲基氨基乙基、3-甲基氨基丙基、2-二甲基氨基乙基、3-二甲基氨基丙基、2-(吗啉-4-基)乙基、3-(吗啉-4-基)丙基、2-(哌啶-1-基)乙基、3-(哌啶-1-基)丙基、2-(哌嗪-1-基)乙基、3-(哌嗪-1-基)丙基、羟基、甲氧基、2-羟基乙氧基、3-羟基丙氧基、2-甲基氨基乙氧基、3-甲基氨基丙氧基、2-二甲基氨基乙氧基、3-二甲基氨基丙氧基、2-(吗啉-4-基)乙氧基、3-(吗啉-4-基)丙

30 氧基、2-(哌啶-1-基)乙氧基、3-(哌啶-1-基)丙氧基、2-(哌嗪-1-基)乙氧基或

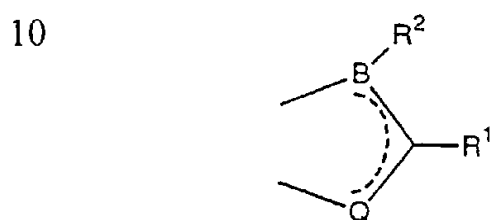
3-(哌嗪-1-基)丙氧基。

本发明的化合物按照下列方法生产，包括：

a) 环化下列通式的化合物：

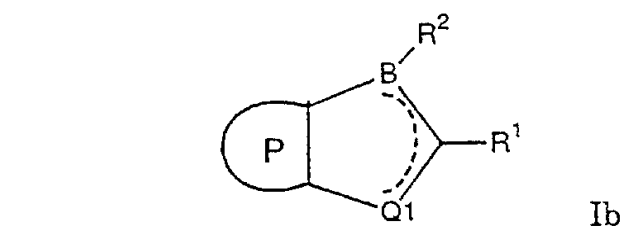


其中  为上述所定义的基团，而 Y 和 Z 是可以转变为下列基团的基团：



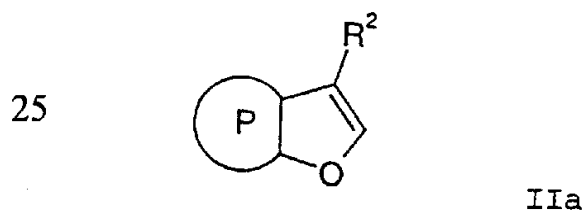
，而 R^1 、 R^2 、-----、B 和 Q 如上所定义，或者

15 b) 把一个取代基 R 和/或 R^4 引入下列通式的化合物：



其中 、-----、 R^1 、 R^2 和 B 如上所定义，而 Q^1 是 -CH 或 -NH-，或者

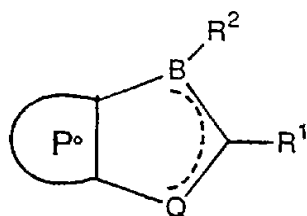
c) 把一个取代基 R^1 引入下列通式的化合物：



其中  和 R^2 如上所定义，或者

d) 把下列通式的化合物：

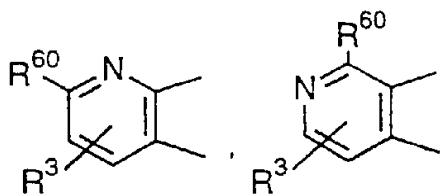
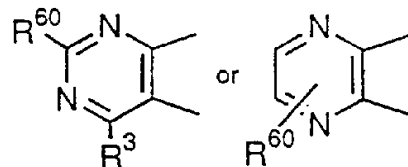
30



Id

其中 P^0 代表通式 (S^0) 、 (T^0) 、 (V^0) 或 (W^0) 所代表的基团；

5

 (S^0) (T^0)  (V^0) (W^0)

10

其中 R^{60} 为氯或溴，而 R^3 如上所定义，

转变为式 I 的化合物，其中 R^6 是烷氧基、单取代或二取代的氨基、氰基或烷基，或者

15 e) 为了生产带有酸性或碱性取代基的式 I 化合物的药学上可接受的盐，把这种式 I 的化合物转变为这种盐。

本发明的化合物可以用下列反应式中所示的方法制备。

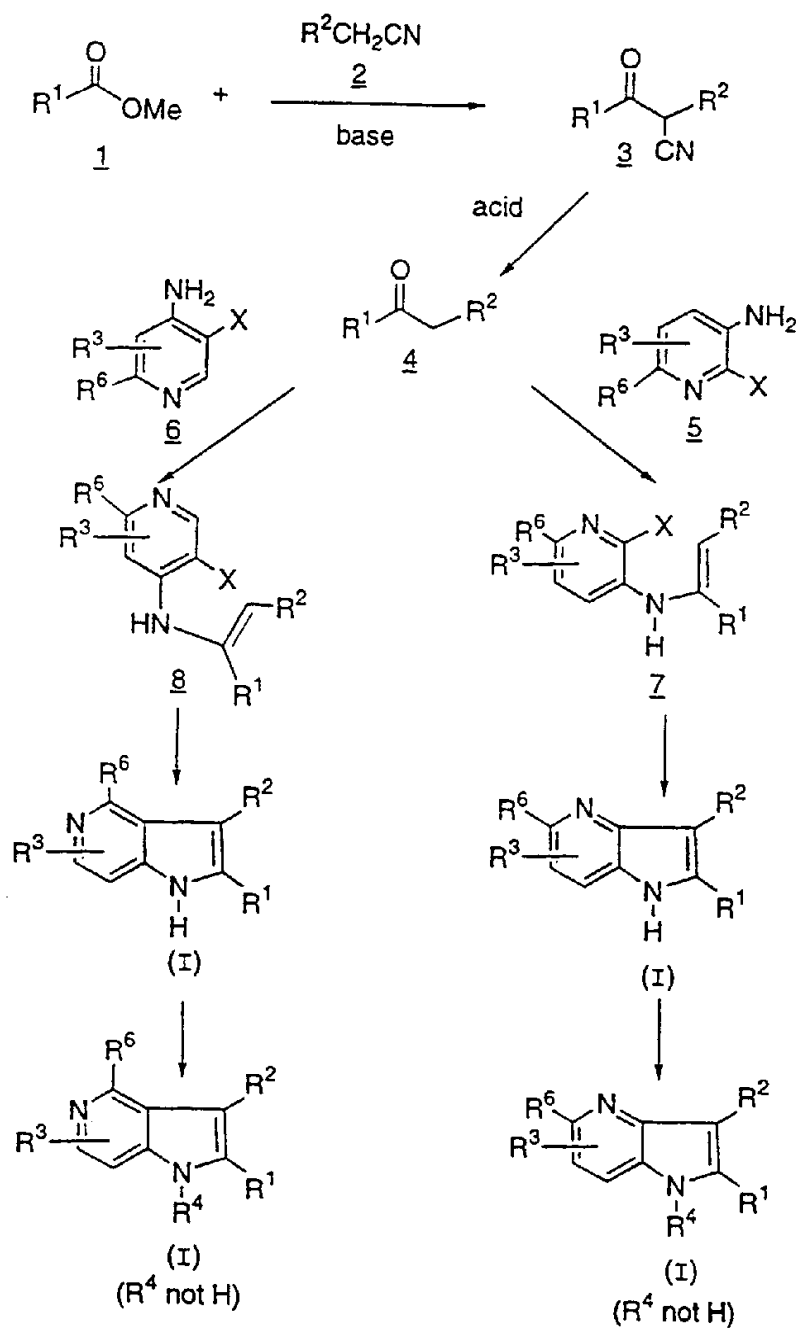
在制备这些化合物中所用的原料和试剂可以从供应商例如 Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wisconsin, USA)、Bachem (Torrance, California, USA)、Emka-Chemie 或 Lancaster(Windham, NH, USA)得到，或者用本领域
20 技术人员已知的方法按照参考文献(例如 Fieser and Fieser 的 Reagents for Organic Synthesis, Vol. 1-17(John Wiley and Sons, 1991)、Rodd 的 Chemistry of Carbon Compounds, Vol. 1-5 和 Supplementals(Elsevier Science Publishers, 1989)、Organic Reactions, Vol. 1-40(John Wiley and Sons, 1991)、March 的 Advanced Organic Chemistry((John Wiley and Sons, 第 4 版)和 Larock 的
25 Comprehensive Organic Transformations(VCH Publishers Inc., 1989))中所说的工艺制备。这些反应式仅仅是对合成本发明化合物的方法作示意性说明，可以对这些反应式作各种修饰，并且本领域技术人员可参考本文提出各种修饰。

30 如果需要的话，可以用常规技术(包括但不限于过滤、蒸馏、结晶、色谱等)把反应的原料和中间体分离出来并且纯化。这些物质可以用包括物理常数和色谱数据的常规手段表征。

反应式 A-M 描述合成式(I)化合物的方法。

反应式 A

式(I)中-----位于 B 和 $-\text{CR}^1-$ 之间、Q 为 $-\text{NR}^4-$ ， 是式(S)或(T)的基团而其它基团如发明概述中所定义的化合物按照下述的方法制备。



式 1 的酯与式 2 的乙腈衍生物在一种合适的碱例如乙醇钠或叔丁醇钾存在下(在每种情况下用相应的醇作为溶剂)反应, 得到式 3 的 β -酮-乙腈中间体((参见 Ivan Lantos, I 等人的 J. Org. Chem. 53, 4223-4227(1988))。或者, 该反应可以在二异丙基氨基锂或六甲基二硅氮烷基锂存在下在四氢呋喃中进行。

一般来说, 式 1 的化合物可以从商业上得到或者按照本领域熟知的方法制备。例如异烟酸甲酯可从商业得到。其它试剂可以用合适的原料例如 2-氯吡啶-4-甲酸、3-或 4-喹啉甲酸、2-吡嗪甲酸、4-甲基-5-嘧啶-甲酸、4-嘧啶甲酸、2-吡嗪甲酸通过标准的酯化反应条件制备。

10 式 2 的化合物例如 2-苯基乙腈、4-氟苯基乙腈、吡啶基乙腈等可以从商业上得到。

式 3 中的氰基在合适的酸(例如氢溴酸)水溶液水解、脱羧, 得到式 4 的酮。另外, 通过使式 $R^1\text{COONa}^+$ 的酸的钠盐与式 $R^2\text{CH}_2\text{MgX}$ (其中 X 为卤素)的格氏试剂反应, 可以直接制备式 4 的化合物。

15 4 与式 5 的 3-氨基吡啶或式 6 中 X 为卤素(例如氯、溴或碘)的 4-氨基吡啶缩合, 分别得到式 7 或 8 的烯胺。缩合反应在催化量的酸例如对甲苯磺酸的存在下在芳香烃溶剂(例如甲苯或二甲苯)中进行。

式 5 的化合物可以从商业得到或者按照本领域熟知的方法制备。例如, 3-氨基-2-氯吡啶可以从商业得到; 3-氨基-2-氯-6-溴吡啶和 3-氨基-2-溴-6-甲氧基吡啶可以按照 Proudfoot, J. R. 等人在 J. Med. Chem., 38(24), 4830(1995)中描述的方法制备; 3-氨基-2, 6-二氯-4-甲基吡啶可以按照 Grozinger, K.G. 等人在 J. Heterocycl. Chem., 32(1), 259(1995) 中描述的方法制备; 通过先按照 J. Heterocycl. Chem., 31(1), 73(1994)中所述的方法把 5-氯-3-硝基-2-吡啶酮转变为 2, 5-二氯-3-硝基吡啶, 然后按照 Berrie 等人在 J. Chem. Soc., 2042(1952) 中所述的方法还原硝基, 可以制备 3-氨基-2, 5-二氯吡啶。

25 式 6 的化合物例如 4-氨基-3-氯吡啶和 4-氨基-3-氯-6-甲基吡啶可以分别按照 Sugawara 等人在 J. Am. Chem. Soc., 4842-4851(1978)和 Turner J. A. 等人在 J. Org. Chem., 48, 3401-3408(1983)中所述的方法制备。4-氨基-3-氯-6-甲氧基吡啶可以按照 Nesnow, H. 在 J. Heterocycl. Chem., 12, 941(1975)中所述的方法制备。

烯胺 7 或 8 环化, 分别得到式(I)的 1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶或 1H-吡咯并[3,

2-c]吡啶。环化反应在钼(II)催化剂例如二氯双(三苯基膦)钼(II)和叔胺例如 DABCO™ 存在下,在惰性有机溶剂例如二甲基甲酰胺中进行(参见 Chen, C. 等人在 J. Org. Chem., 62, 2676-2677(1997)和 Sakamoto, T.等人在 Synthesis, 215(1990)中所述的方法)。

5 如果需要的话,可以把式(I)的化合物转变为式(I)的其它化合物,例如,

(i)通过使式(I)的 1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶或 1H-吡咯并[3, 2-c]吡啶与一种烷基化试剂 R^4Y (其中 Y 为离去基团)在烷基化条件下(例如卤素、甲磺酸酯基、对甲苯磺酸酯基)反应,或者与一种酰基化试剂 R^4COL (其中 L 为离去基团)在酰基化反应条件下(如卤素(优选氯))反应,可以把它转变为式(I)中 R^4 不是 H 的相应化合物。反应在一种强碱例如氢化钠存在下在一种非质子性有机溶剂例如四氢呋喃、二甲基甲酰胺等中进行。

(ii)用正规的锂化程序可以使式(I)的 1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶或 1H-吡咯并[3, 2-c]吡啶在 7-位($R^3=7$ -位)被取代。用正规的直接保护基例如三甲基甲硅烷基乙氧基甲基(SEM)、叔丁氧基羰基或 N-叔丁基氨基甲酰基 N1 氮原子,然后
15 后用一种强碱例如二异丙基氨基锂、2, 2, 6, 6-四甲基哌啶锂、正丁基锂或叔丁基锂在四氢呋喃或乙醚中使吡咯并[3, 2-b]吡啶/吡咯并-[3, 2-c]吡啶环的 7 位锂化。用亲电子试剂(例如二硫化物、碘、二甲基甲酰胺、二氧化碳)处理该 7 位的锂化部分,得到相应的在 7-位分别被碘、甲酰基或羧基取代的式(I)吡咯并[3, 2-b]吡啶/1H-吡咯并[3, 2-c]吡啶(参见 Gharpure, M. 等人的
20 Synthesis, 12, 1079-82(1991))。

反应式 B

反应式 B 描述另一种合成式(I) 的化合物的方法,其中-----位于 B 和- CR^1 -之间, Q 为 $-NR^4$ -,  是式(S)或(T)的基团,而其它基团如发明概述中所定义。

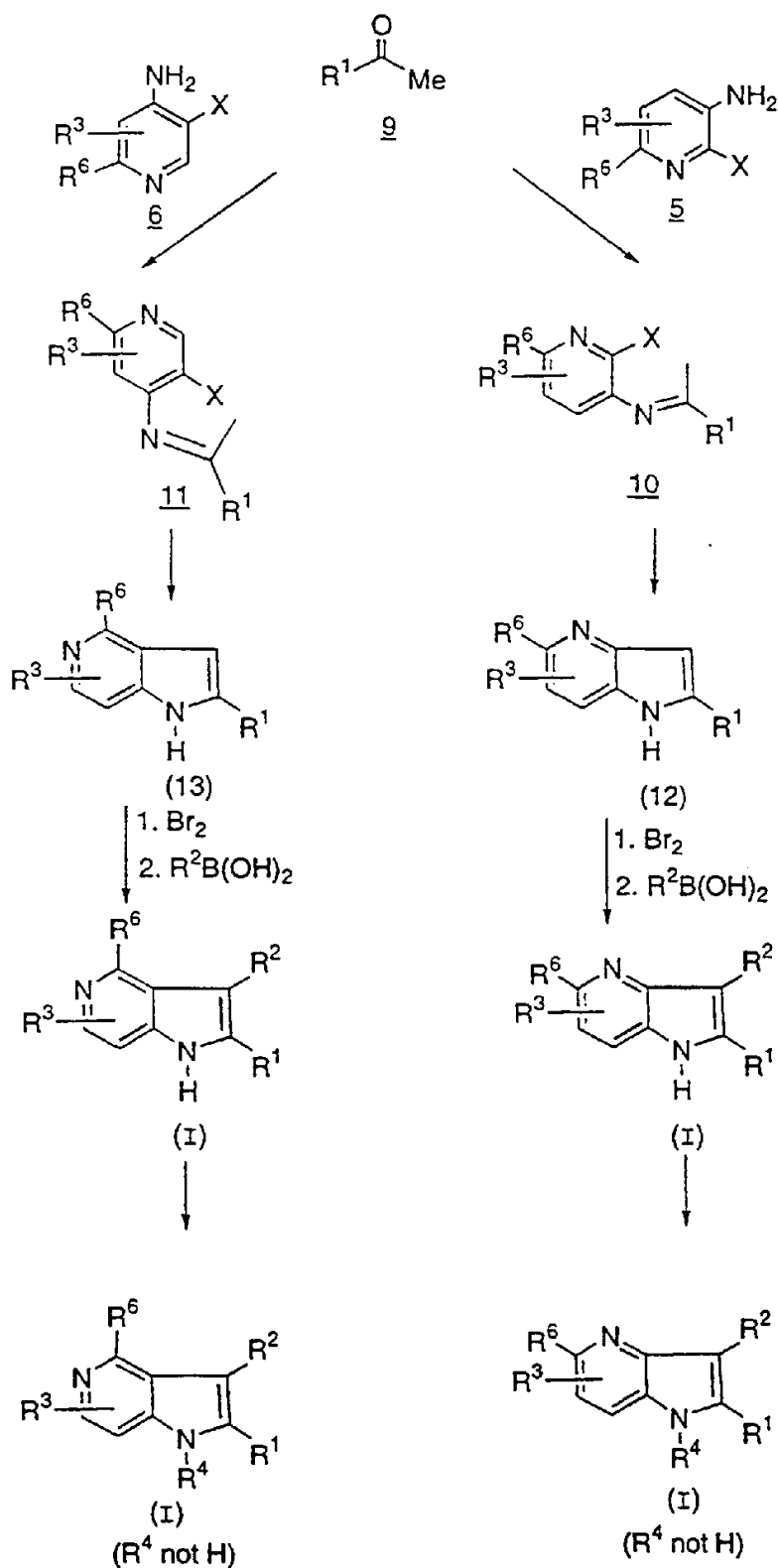
5

10

15

20

25



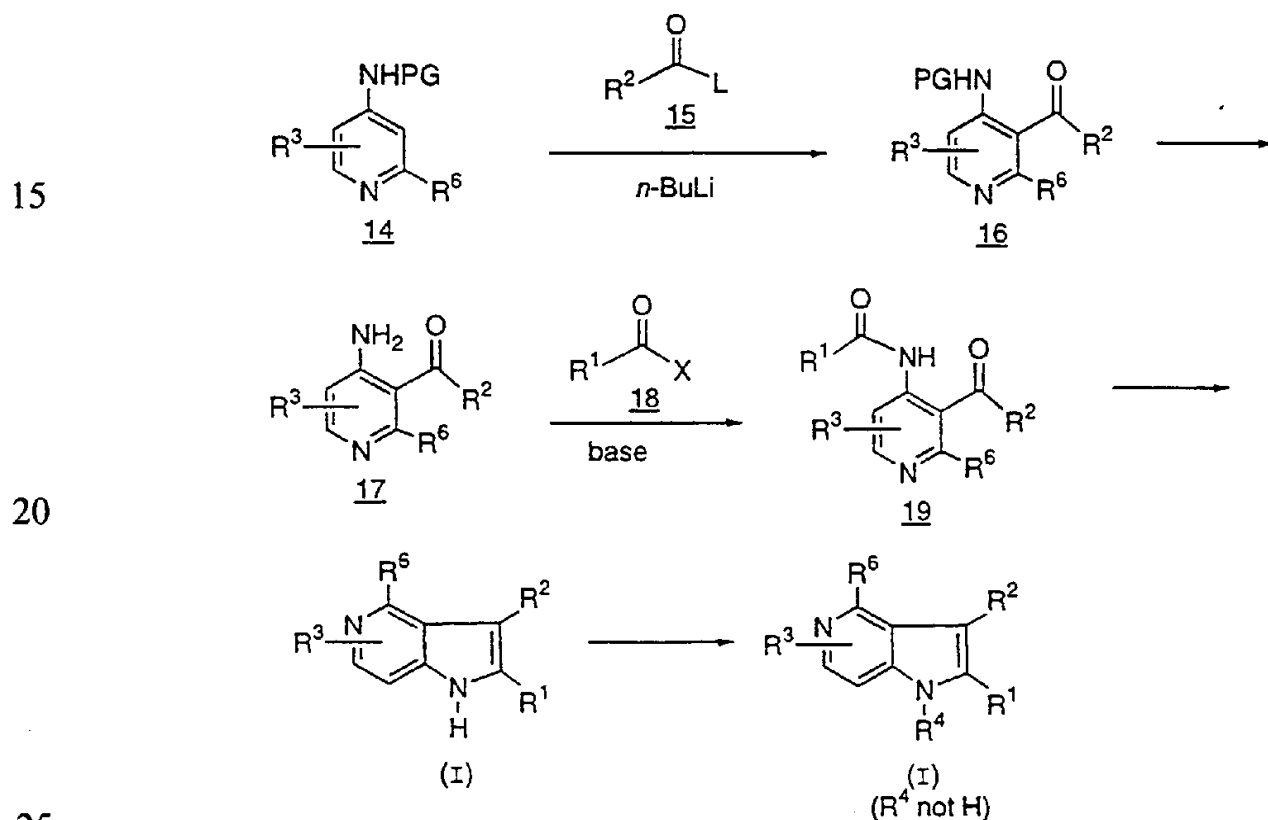
按照上述反应式 A 中所述的方法, 式 9 的化合物与式 5 的 3-氨基吡啶或式 6 中 X 为卤素(例如氯、溴或碘)的 4-氨基吡啶缩合, 得到式 10 或 11 的烯胺, 然后把烯胺分别环化为 12 的 1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶或 13 的 1H-吡咯并[3, 2-c]吡啶。缩合反应在一种合适的碱例如氢化钠存在下在一种非质子性溶剂例如四氢呋喃或二甲基甲酰胺中进行。

用溴在二甲基甲酰胺中使 12 或 13 溴化, 得到相应的 3-溴衍生物, 然后用式 $R^2B(OH)_2$ (其中 R^2 如发明概述中所定义) 的硼酸在 Suzuki 偶合反应条件下处理该衍生物(参见 Miyaura, N 的 Chem. Commun., 866(1979)), 分别得到式(I)的 1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶或 1H-吡咯并[3, 2-c]吡啶。

5 如果需要的话, 通过上述反应式 A 中所述的方法, 可以把式(I)中 R^3 、 R^4 和 R^6 为 H 的 1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶或 1H-吡咯并[3, 2-c]吡啶转变为相应的式(I)中 R^3 、 R^4 和 R^6 不是 H 的 1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶或 1H-吡咯并[3, 2-c]吡啶。

反应式 C

10 反应式 C 描述另一种合成式(I) 的化合物的方法, 其中-----位于 B 和-
CR¹-之间, Q 为-NR⁴-,  是式(T)的基团, 而其它基团如发明概述中所定义。



式 14 中 PG 是正规直接的氨基保护基例如叔定氧基羰基、新戊酰基或苯甲酰基(优选新戊酰基)的 4-氨基吡啶与式 15 中 L 为离去基团的化合物在酰基化反应条件下[例如烷氧基(优选甲氧基或乙氧基)、二烷基氨基、卤素(优选氯)或优选 N, O-二甲基羟基氨基]反应, 得到式 16 的 3-酰基-4-氨基吡啶衍生物。反应在一种强碱例如正丁基锂存在下在一种非质子性有机溶剂例如乙醚、四氢呋喃中进行(参见 Sugasawa 等人在 J. Am. Chem. Soc., 4842-

30

4851(1978)中所述的方法)。4-氨基吡啶可以从商业得到。

氨基脱保护,然后用式 18 的酰卤在一种非亲核性碱(例如三乙胺、吡啶等)存在下处理所得的 4-氨基吡啶 17,得到式 19 的 4-氨基-3-酰基吡啶。脱保护在酸水解反应条件下进行。合适的酸是无机酸例如盐酸。

5 式 18 中 X 为氯的化合物可以从合适的原料例如 2-氯吡啶-4-甲酸、3-或 4-喹啉甲酸、2-吡嗪甲酸、4-甲基-5-嘧啶甲酸、4-嘧啶甲酸、2-吡嗪甲酸,通过用一种氯化剂例如亚硫酰氯、草酰氯等处理而制备。

按照 Furstner, A 等人在 J. Org. Chem., 59, 5215-5229(1994)中描述的方法,可以把 19 的 4-酰胺基-3-酰基吡啶转变为式(I)(R^4 为 H)的 1H-吡咯并[3, 2-c]吡啶。

按照上述反应式 A 中所述的方法,可以把式(I)中 R 为 H 的化合物转变为式(I)中 R 不是 H 的其它化合物。

反应式 D

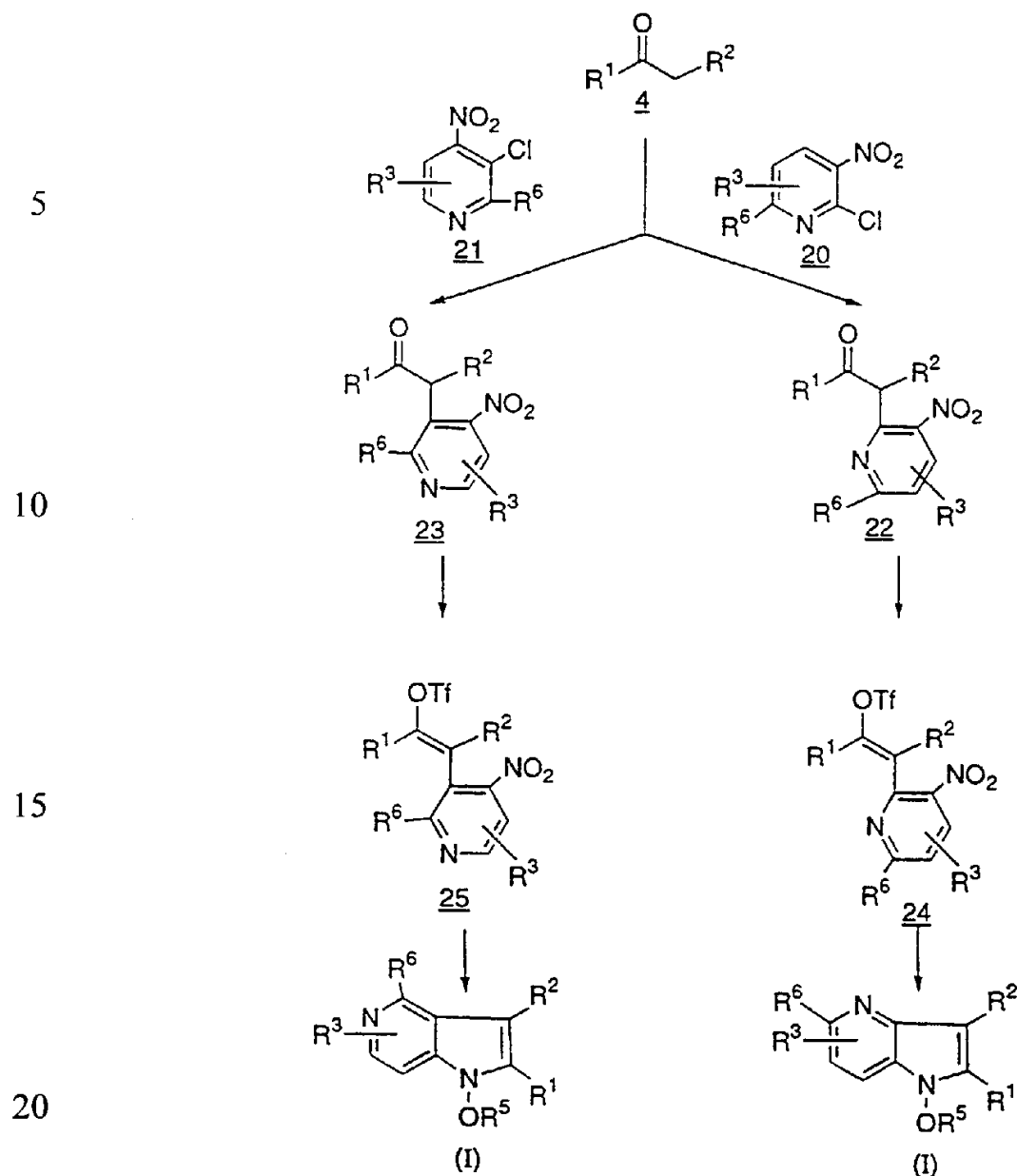
式(I)中-----位于 B 和 $-CR^1-$ 之间, Q 为 $-NOR^5-$,  是式(S)或(T)的基团,而其它基团如发明概述中所定义的化合物可以按照下列方法制备。

20

25

30

而其它基团如发明概述中所定义的化合物可以按照下列方法制备。



一种式 4 的酮与一种式 20 的 2-氯-3-硝基吡啶或 21 的 3-氯-4-硝基吡啶在亲核取代反应条件下反应，分别得到使 22 的 α -(3-硝基-2-吡啶基)酮或式 23 的 α -(4-硝基-3-吡啶基)酮。反应在一种非亲核性的强碱例如氢氧化钠的存在下在一种非质子性有机溶剂例如二甲基甲酰胺等中进行。

式 20 和 21 的化合物可以从商业得到或者通过本领域已知的方法制备。例如，2-氯-3-硝基吡啶、3-氯-4-硝基吡啶、2-氯-4-甲基-3-硝基吡啶、2-氯-6-甲氧基-3-硝基吡啶可以从商业得到。2,5-二氯-3-硝基吡啶、2-氯-5,6-二甲基-3-硝基吡啶和 3-氯-4-硝基-2,6-二甲基吡啶可以通过 Berrie 等人在 J. Chem. Soc., 2042(1952)中、Wai, J. S. 等人在 J. Med. Chem., 36(2),

249(1993)中和 Markley, E. 在 J. Med. Chem., 16, 297(1973)中所描述的方法制备。

把 22 或 23 转变为相应的 24 或 25 的三氟甲磺酸盐衍生物, 然后还原硝基, 同时环化, 分别得到 1-羟基-1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶或 1-羟基-1H-吡咯并[3, 2-c]吡啶(I)($R^5=H$)。通过使 22 或 23 与三氟甲磺酸酐在一种非亲核性的碱例如三乙胺、吡啶(优选吡啶)存在下反应来进行三氟甲磺酸盐的反应。合适的溶剂是卤代烃例如二氯甲烷、氯仿等。使用氯化锡(II)二水合物或氯化钛(III)在溶剂例如乙醇或乙酸乙酯中进行还原性环化反应, 或者在标准的氢解反应条件下进行还原性环化反应。

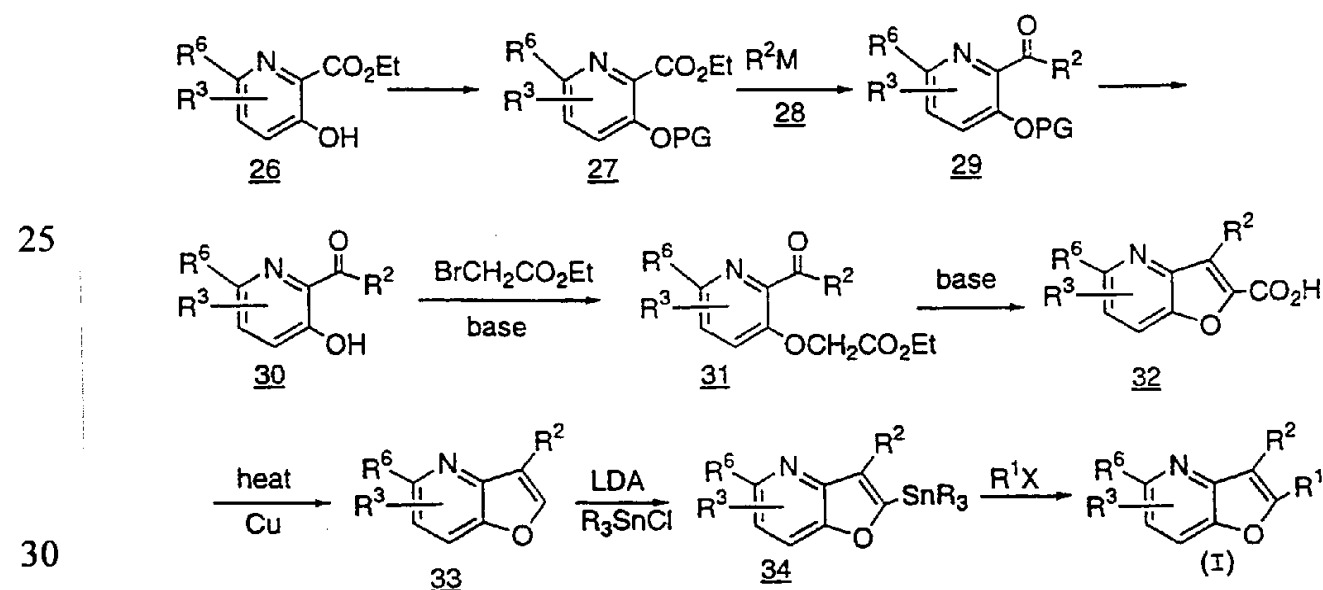
10 另外, 1-羟基-1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶和 1-羟基-1H-吡咯并[3, 2-c]吡啶(I)可以在同样的环化反应条件下, 并且不经过三氟甲磺酸盐中间体, 分别从 22 和 23 直接制备。

15 按照上述反应式 A 中所述的方法, 通过使式(I)中 R^5 为 H 的化合物与一种烷基化试剂 R^5Y 反应, 可以把式(I)中 R 为 H 的化合物转变为式(I)中 R 不是 H 的其它化合物。

反应式 E

式(I)中-----位于 B 和 $-CR^1$ -之间, Q 为-O-,  是式(S)基团, P85

20 而其它基团如发明概述中所定义的化合物可以按照下列方法制备。



用一种合适的保护基(例如叔丁基二甲基甲硅烷基等)保护式 26 的 3-羟基-2-吡啶甲酸乙酯中的羟基,然后用一种有机金属试剂例如式 28 的有机锂试剂或格氏试剂在亲核取代反应条件下处理,得到式 29 的 2-酮吡啶。使用
5 有机金属试剂的反应在一种惰性有机溶剂例如乙醚或四氢呋喃(优选乙醚)中进行。3-羟基-2-吡啶甲酸乙酯从商业得到,3-羟基吡啶甲酸按照本领域熟知的方法制备。

除去 29 中的 O-保护基,得到式 30 的 2-酮-3-羟基吡啶。脱保护所用的反应条件随保护基的本性而变化。例如,如果使用叔丁基二甲基甲硅烷基,
10 则用四丁基氟化铵在醚溶剂例如四氢呋喃中除去它。对于其它合适的 O-保护基,参见 T.W. Greene 的“Protective Groups in Organic Synthesis”, Wiley, New York(1991)和 J.F. McOmie 的“Protective Groups in Organic Chemistry”, Plenum Press, London (1973)。

30 与溴代乙酸乙酯在一种非亲核性的碱例如氢化钠存在下在一种合适的
15 的有机溶剂例如四氢呋喃中反应,得到式 31 的化合物。用碱例如乙醇钠的乙醇溶液处理 31,然后热解所得的式 32 的 2-羧基呋喃并[3, 2-b]吡啶,得到式 33 的呋喃并[3, 2-b]吡啶(参见 Shiotani, S.和 Moriata, H.的 J. Heterocyclic Chem., 23, 665(1986))。

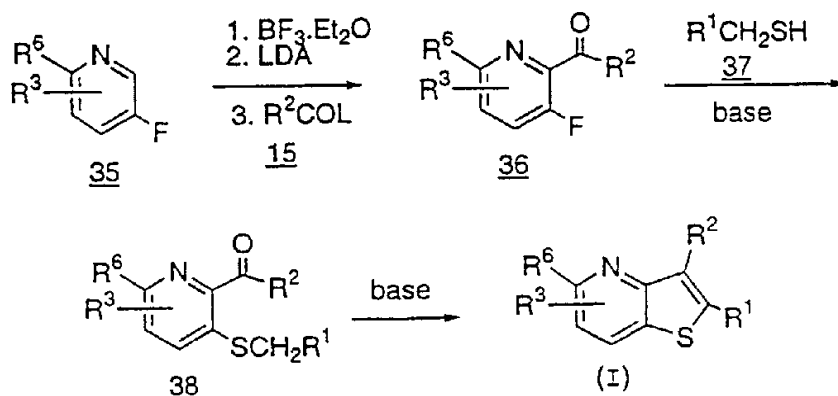
用一种碱例如二异丙基氨基锂或正丁基锂使 33 发生邻位锂化,然后用
20 一种有机锡试剂例如三丁基氯化锡处理,得到 34。34 与一种式 R^1X (其中 X 为氯、溴或碘)的有机卤化物偶合,得到式(I)的呋喃并[3, 2-b]吡啶。该反应在一种 Pd(II)催化剂例如二氯双(三苯基膦)钯(II)存在下在一种惰性有机溶剂例如二甲基甲酰胺或二甲苯存在下进行。

用 4-羟基烟酸乙酯代替 26 的 3-羟基-2-吡啶甲酸乙酯(参见 Bojarska-
25 Dahlig, Nantka-Namirski, Roczn. Chem., 29, (1955)),按照上述反应式 E 中所述的方法进行反应,得到式(I)的呋喃并[3, 2-c]吡啶。

反应式 F

式(I)中-----位于 B 和 $-CR^1-$ 之间, Q 为 $-S-$,  是式(S)基团,

30 而其它基团如发明概述中所定义的化合物可以按照下列方法制备。



5

- 10 式 35 的 3-氟吡啶与式 15 中 L 为离去基团的化合物在酰基化条件下[例如烷氧基(优选甲氧基或乙氧基)、二烷基氨基、卤素(优选氯)或者优选 N, O-二甲基羟基氨基]反应, 得到式 36 的 2-酰基-3-氟吡啶。反应在一种路易斯酸例如三氟化硼和一种强碱例如二异丙基氨基锂存在下, 在一种非质子性有机溶剂例如乙醚、四氢呋喃等进行(参见 Kessar, S.V. 等人的 J. Chem. Soc. Chem. Commun. 570(1991)以及 Vedejs, E. 和 Chen, X. 的 J. Am. Chem. Soc. 118, 1809-1810(1996))。
- 15

36 中的氟被式 37 的硫醇试剂亲核取代, 得到式 38 的化合物。反应在一种碱例如氢氧化钠存在下在一种合适的溶剂例如四氢呋喃中进行。硫醇试剂可以按照 Barnes, J.H. 等人在 J. Med. Chem., 23(3), 211(1988)中所描述的方法制备。

20

在一种醇溶剂例如乙醇中在一种碱例如乙醇钠存在下加热 38, 能把 38 环化为式(I)的噻吩并[3, 2-b]吡啶。

用 4-氟吡啶代替 3-氟吡啶, 并且按照 Marsais, F 等人在 J. Heterocycl. Chem., 25(1), 81(1988)中所述的方法, 得到 3-酰基-4-氟吡啶, 然后按照上述反应式 F 所述的方法可以把该产物转变为式(I)的噻吩并[3, 2-c]吡啶。

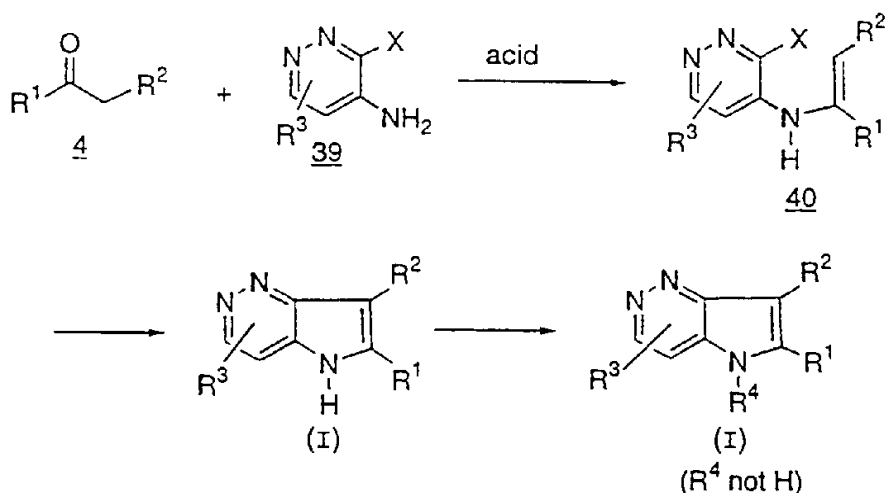
25

反应式 G

式(I)中-----位于 B 和 $-\text{CR}^1-$ 之间, Q 为 $-\text{NR}^4-$,  是式(U)的基团, P88

而其它基团如发明概述中所定义的化合物可以按照下列方法制备。

30



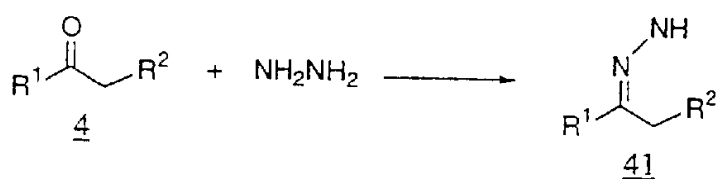
式 4 的酮与式 39 中 X 为卤素(例如氯、溴或碘)的 4-氨基吡嗪缩合, 得到式 40 的烯胺。缩合反应在催化量的酸例如对甲苯磺酸或路易斯酸例如氯化铝存在下在一种芳香烃溶剂例如甲苯或二甲苯中进行。然后按照上述反应式 A 中所述的方法把化合物 40 转变为式(I)的 5H-吡咯并[3, 2-c]吡嗪。

式 39 的化合物可以按照本领域熟知的方法制备。例如, 先用胍在 Yakugaku Zasshi, 85, 344(1965)中所述的反应条件下处理从商业得到的 4, 5-二氯吡嗪-3-酮, 把它转变为 4-氯-5-胍基吡嗪-3-酮, 用硫酸铜或氧化银在水性介质中除去胍基, 得到 4-氯吡嗪-3-酮, 然后按照 Klinge, D. E. 在 Recueil des travaux chimiques des Pays-Bas, 93(8), 236-239(1974)中描述的方法把该产物转变为 4-氨基-3-氯吡嗪。

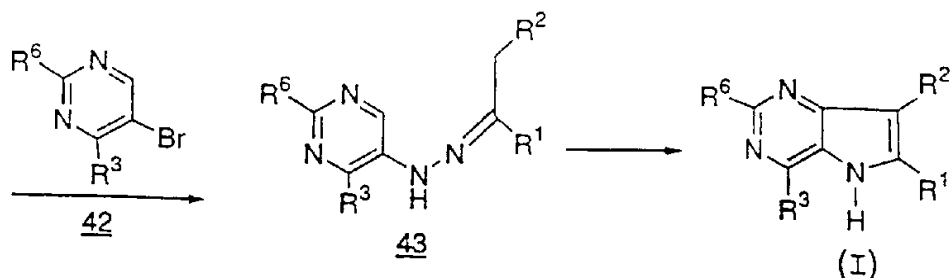
反应式 H

式(I)中-----位于 B 和 $-CR^1-$ 之间, Q 为 $-NR^4-$,  是式(V)的基团,

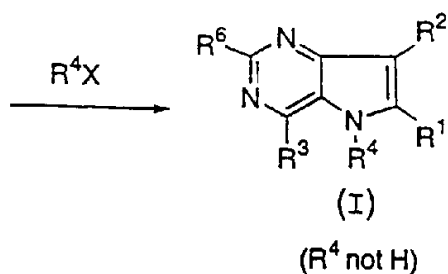
而其它基团如发明概述中所定义的化合物可以按照下列方法制备。



5



10



15

式 4 的化合物与肼缩合, 得到式 41 的肼缩酮。该反应在催化量的一种酸例如对甲苯磺酸存在下在一种醇溶剂例如乙醇中进行。41 与式 42 的嘧啶反应, 得到式 43 的化合物, 然后通过在高沸点溶剂例如乙二醇中加热 43 把它转变为式(I)的 5H-吡咯并[3, 2-d]嘧啶。

20

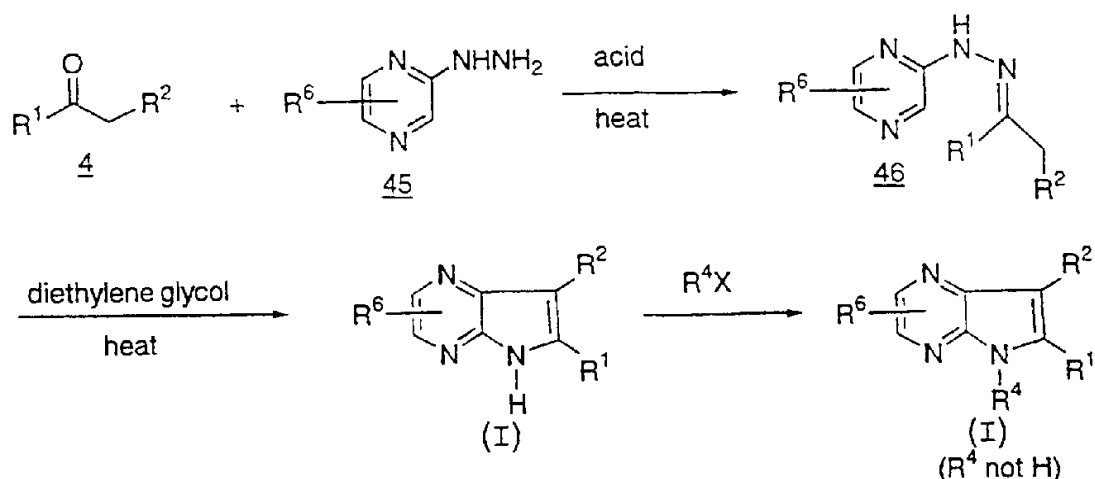
如果需要的话, 按照上述反应式 A 中所述的方法, 可以把式(I)中 R³、R⁴和 R⁶为 H 的 5H-吡咯并[3, 2-d]嘧啶转变为式(I)中 R³、R⁴和 R⁶不是 H 的 5H-吡咯并[3, 2-d]嘧啶。

反应式 I

式(I)中-----位于 B 和 -CR¹-之间, Q 为 -NR⁴-,  是式(W)的基团,

25

而其它基团如发明概述中所定义的化合物可以按照下列方法制备。



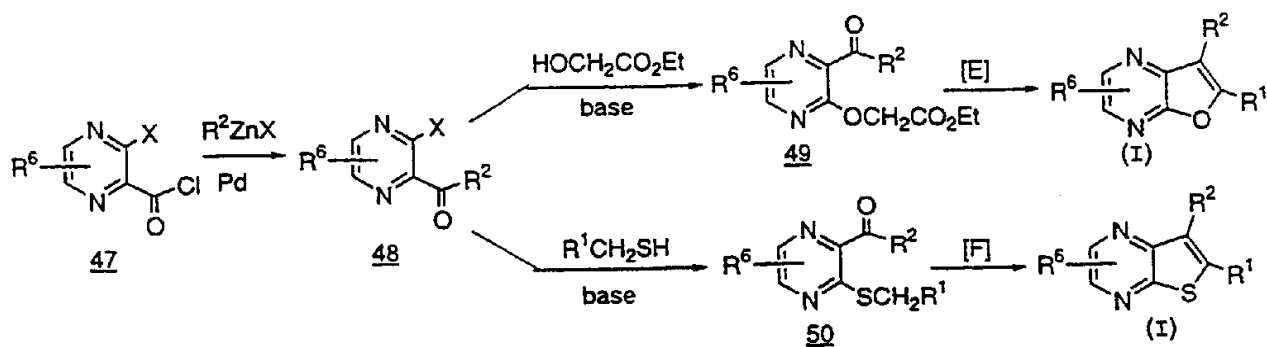
一种式 4 的酮与一种式 45 的 2-胍基吡嗪在催化量的一种酸例如对甲苯磺酸存在下缩合，得到式 46 的胍缩酮(参见 J.C.S. Perkin I, 1361-1363(1976)。用于该反应的合适的溶剂是芳香烃例如甲苯。式 4 的化合物按照反应式 A 所述的方法制备。式 45 中 R⁶ 为 H 的化合物是通过使氯代吡嗪与胍在本领域熟知的条件下反应来制备的(参见 Euro. J. Med. Chem., 24(3), 249-57(1989)和 J. Heterocyclic Chem., 11, 697-701(1974))。

通过在高沸点溶剂例如乙二醇中加热 46 可以把它转变为式(I)中 R⁴ 为 H 的 5H-吡咯并[3, 2-d]嘧啶。对于其它合适的环化反应条件请参见 R. J. Sundberg 的 "Indoles", Academic Press, San Diego, CA, 1996, p55。

按照上述反应式 A 中所述的方法，可以把式(I)中 R⁴ 为 H 的化合物转变为式(I)中 R⁴ 不是 H 的化合物。

反应式 J

式(I)中-----位于 B 和 -CR¹-之间, Q 为 O 或 S,  是式(W)的基团,



式 47(其中 X 为卤素例如氯或溴)的 3-吡嗪甲酰氯与一种式 R^2ZnX 的有机锌试剂在 Negishi, E 等人在 Tet. Lett., 24(47), 5181(1983)中所述的反应条件下反应, 得到式 48 的 2-酮吡嗪。2-氯-3-吡嗪甲酰氯可以按照 Friary, R.J. 在 Tetrahedron, 49(33), 7179(1993)中所述的方法制备。

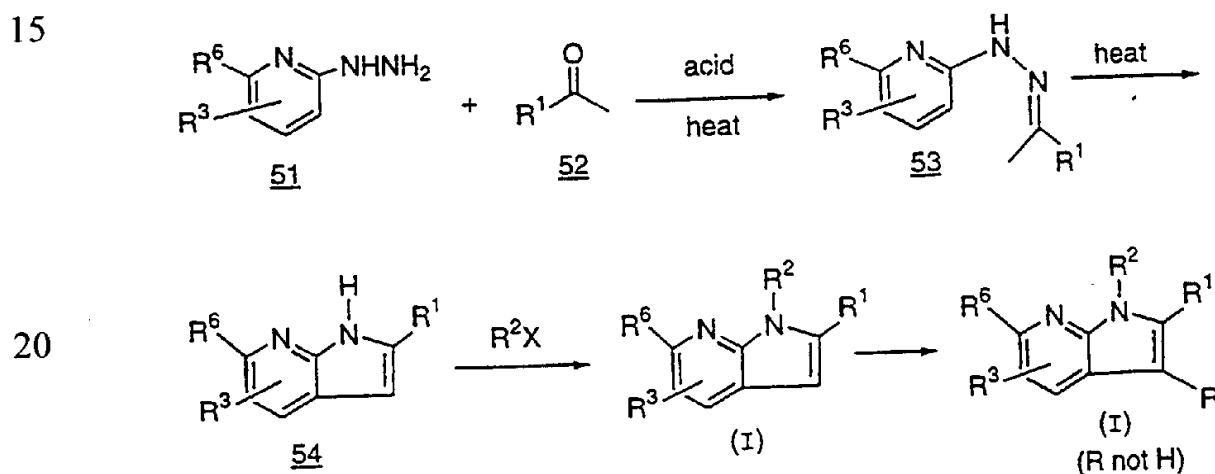
- 5 48 中的卤素被乙醇酸乙酯或式 R^1CH_2SH 的硫醇试剂亲核取代, 分别得到式 49 或 50 的化合物。反应在一种碱例如氢氧化钠存在下在一种合适的溶剂例如四氢呋喃中进行。然后按照上述反应式 E 或 F 的方法把式 49 或 50 的化合物分别转变为式(I)的呋喃并[2, 3-b]吡嗪或噻吩并[2, 3-b]吡嗪。

- 10 用 5-氯-4-嘧啶甲酰氯代替 2-氯-3-吡嗪甲酰氯(参见 US4, 110, 450)并且按照上述方法, 分别得到式(I)的呋喃并[3, 2-d]嘧啶或噻吩并[3, 2-d]嘧啶。

反应式 K

式(I)中-----位于 Q 和 $-CR^1$ -之间, B 为 N,  是式(S)的基团,

而其它基团如发明概述中所定义的化合物可以按照下列方法制备。



- 25 一种式 51 的 2-胍基吡嗪与一种式 52 的酮在催化量的一种酸例如对甲苯磺酸存在下缩合, 得到式 53 的胍缩酮。用于该反应的合适的溶剂是芳香烃例如甲苯。

- 30 式 51 的化合物可以从商业得到或者通过本领域已知的方法制备。例如, 2-胍基吡啶可以从商业得到; 把 2, 3-二氯吡啶与胍在本领域熟知的条件下一起加热可以制备 3-氯-2-胍基吡啶(参见 euro. J. Med. Chem., 24(3), 249-57(1989))。式 52 的化合物例如 2-、 3-、 4-乙酰基吡啶、 2-乙酰基吡嗪从商业得到。

通过在高沸点溶剂例如乙二醇中加热 53, 可以把它转变为式 54 的 1H-

吡咯并[2, 3-b]吡啶。对于其它合适的环化反应条件请参见 R. J. Sundberg 的 “Indoles”, Academic Press, San Diego, CA, 1996, p55。

使 54 与一种式 R^2X 的芳基卤(其中 R^2 如发明概述中所定义, 而 X 是卤素)在 Smith III, W.J.和 Sawyer, J.S., 在 Tet. Lett., Vol. 37(3), 299-302(1996)中所述的或者 Zhang, Lin-hua 等人在 Tet. Lett., Vol. 36(46), 8387-8390(1995)中所述的反应条件下反应, 可以把 54 转变为式(I)中 R 为 H 的化合物。

按照 R. J. Sundberg 在 “Indoles”, Academic Press, San Diego, CA, 1996, p105-118 中所述的方法, 可以把式(I)中 R 为 H 的化合物转变为相应的式(I)中 R 不是 H 的化合物。

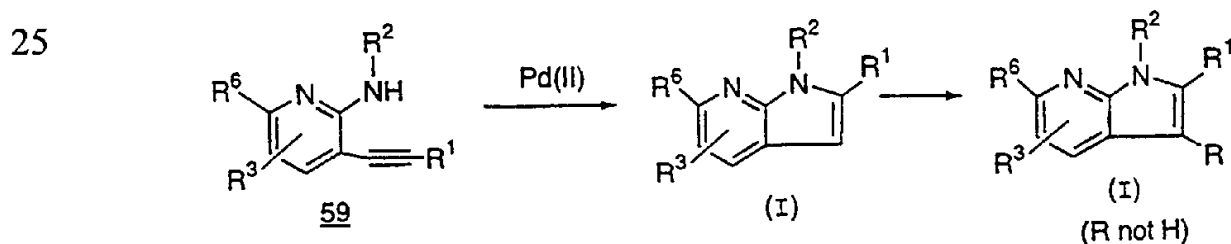
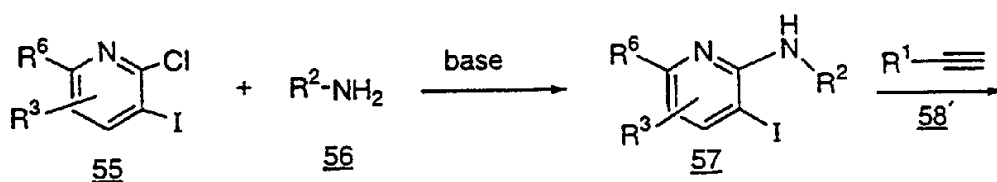
10 用 4-胍基嘧啶、3-胍基哒嗪或 2-胍基吡嗪代替 2-胍基吡啶并且按照上述方法, 分别得到 7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶、7H-吡咯并[2, 3-c]哒嗪或 5H-吡咯并[2, 3-b]吡嗪。

4-胍基嘧啶和 3-胍基哒嗪可以分别按照 Barlin, G.B.等人在 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1(1972)中和 Pinza, M.等人在 Farmaco, 49(11), 683-92(1994)中描述的方法制备。

反应式 L

另一种制备式(I)中-----位于 Q 和 $-CR^1$ -之间, B 为 N,  是式(S)的基团,

20 而其它基团如发明概述中所定义的化合物的方法如下所述。



式 55 的 2-氯-3-碘吡啶与一种式 56 的胺反应, 得到式 57 的 2-氨基-3-碘吡啶。反应在一种非亲核性的碱例如吡啶存在下进行。2-氯-3-碘吡啶可以按照 Guillier, F.等人在 Tet. Lett., 35(35), 6489(1994)中和 Rocca, P.等人在

Tetrahedron, 49(1), 49, (1993)中所描述的方法制备。式 56 的化合物例如苯胺、4-氟苯胺、4-甲基苯胺从商业得到。

57 与式 58 的炔偶合, 得到式 59 的 3-炔基-2-氨基吡啶, 后者环化, 得到式(I)的 1H-吡咯并[2, 3-b]吡啶。炔基偶合反应在 Souza, P.T.在 Quim. Nova, 19(4), 377(1996)中所述的反应条件下进行。环化反应在一种钨(II)催化剂存在下在一种惰性有机溶剂例如四氢呋喃中进行(参见 Iritani, K.等人的 Tet. Lett., 29(15), 1799(1988))。

式 58 的化合物例如 2-乙炔基吡啶、4-乙炔基吡啶可以按照 Yashima, E 等人在 Japan Chirality, 9(5/6), 593-600(1997)中所述的方法制备。

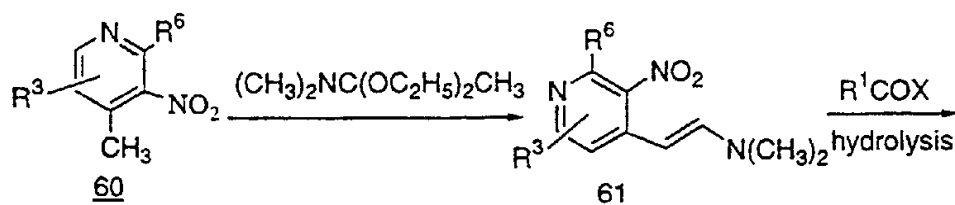
10

反应式 M

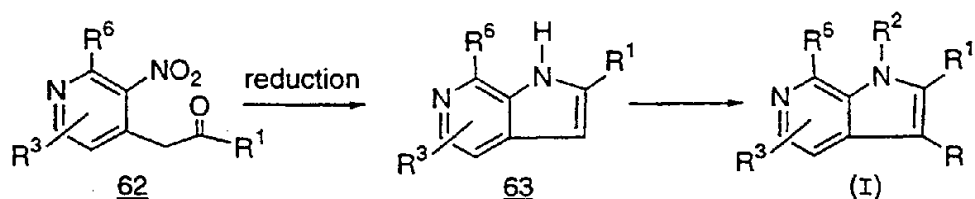
式(I)中-----位于 Q 和 $-CR^1$ -之间, B 为 N,  是式(T)的基团, P96

而其它基团如发明概述中所定义的化合物的方法按照如下所述的方法制备。

15



20



25 式 60 的 4-甲基-3-硝基吡啶与 N, N-二甲基甲酰胺缩乙二醇的 N, N-二甲基甲酰胺溶液反应, 得到式 61 的 4-(2-二甲基氨基亚乙基)-3-硝基吡啶。用式 R^1COX (其中 R^1 如发明概述中所定义, 而 X 为卤素) 的酰卤处理 61, 得到式 62 的酮, 后者被催化还原或者用硫化氢钠处理, 得到式 63 的 2-取代的吡咯并[2, 3-c]吡啶。60 向 63 的转化在 Garcia, E.E.和 Fryer, R.I.在 J. Heterocyclic Chem., 11, 219(1974)所述的反应条件下进行。

30

然后按照上述反应式 K 把式 63 的化合物转变为式(I)的化合物。

其它方法

也可以通过用已知的方法修饰相应的式(I)化合物上的一个基团来制备式(I)化合物, 这种方法的一些如下所述:

- (i) 式(I)中 R^6 为烷氧基的化合物可以通过用烷氧化物在已知的反应条件下处理式(I)中 R^6 为氯或溴的相应化合物来制备。烷氧基发生脱烷基化, 得到式(I)中 R^6 为炔基的相应化合物, 然后通过用一种合适的烷基化试剂处理后者而把它转变为式(I)中 R^6 为杂烷基氧基或杂环烷基氧基的相应化合物。另外, 可以分别按照文献 J. Org. Chem., 61, 7240(1996)和 Tetrahedron, 44, 91(1988)中所述的方法把杂烷基氧基接上去。
- (ii) 式(I)中 R^6 为单取代的氨基或二取代的氨基的化合物可以通过使式(I)中 R^6 为氯或溴的相应化合物与伯胺或仲胺在有或没有钯催化剂存在下, 按照 Wagaw, S. 等人在 J. Org. Chem. 61(21), 7240(1996)中所述的方法反应来制备。
- (iii) 式(I)中 R^6 为氰基的化合物可以通过使式(I)中 R^6 为氯或溴的相应化合物与氰化铜在 N, N-二甲基甲酰胺或二甲基亚砜中, 按照 Heterocycles, 41(12), 2799(1995)中所述的方法反应来制备。另外, 可以通过与氰化钾在一种镍或锌催化剂存在下, 按照 Bull. Chem. Soc. Jpn., 66(9), 2776(1993)中所述的方法反应来制备。
- (iv) 式(I)中 R^6 为烷基的化合物可以通过使式(I)中 R^6 为氯或溴的相应化合物与烷基锂或烷基锡在一种钯催化剂存在下反应来制备。

本领域技术人员应当认识到, 这些转变不限于 R^6 位, 而是可以在式(I)化合物的其它位置发生。

实施例 12 中描述了从 7-(4-氟苯基)-6-[2-溴吡啶-4-基]-5H-吡咯并[2, 3-b]吡嗪制备 7-(4-氟苯基)-6-[2-(3-羟基苯基氨基)-吡啶-4-基]-5H-吡咯并[2, 3-b]吡嗪。

式(I)的化合物是 p38 MAP 激酶和 JNK 的抑制剂, 因此式(I)的化合物以及含有它们的组合物可用于治疗诸如风湿性关节炎、骨关节炎、脊椎炎、骨消溶、败血症、脓毒性休克、中毒性休克综合症、内毒性休克、结核病、动脉硬化、糖尿病、成年人呼吸道疼痛综合症、慢性肺炎、发烧、牙周病、溃疡性结肠炎、热病、早老性痴呆症和帕金森氏病。

实施例 30 中所述的体外试验表明, 式(I)的化合物能抑制 p38 MAP 激

酶。实施例 21 和 22 中分别详细地描述了式(I)化合物的体外试验和活体内试验, 这些试验表明式(I)的化合物能抑制 TNF- α 的释放。

一般来说, 可以以任何可以接受的用于相应用途的给药方式, 服用治疗有效量的本发明的化合物。本发明化合物的实际用量即活性组分的数量将随多种因素例如被治疗的疾病的严重程度、主体的年龄和相对健康程度、所用的化合物的药效、给药方式和剂型及其它因素而变化。

式(I)化合物的治疗有效量可以在大约 0.1-50mg/kg 受体的体重/天的范围, 优选为大约 0.5-20mg/kg/天。因此, 对于一个 70kg 的人, 给药剂量将最优选在大约 35mg-1.4g/天的范围内变化。

10 一般来说, 本发明的化合物将以药物组合物形式按照下列方式给药: 口服、全身性给药(例如经皮给药、鼻腔内给药或栓剂方式给药)或非肠胃给药(例如肌肉内注射、静脉注射或皮下注射)。优选的给药方式是口服: 使用方便的每日剂量配方, 可以根据疾病的程度调整配方。组合物可以是片剂、丸剂、胶囊、半固体、粉末、持续释放的制剂、溶液、悬浮液、酏剂、气溶胶或其它形式。

对制剂的选择依赖于各种因素例如药物的给药方式(例如口服, 优选片剂、丸剂或胶囊形式的制剂)和药物的生物可利用度。最近根据增大表面积即减小颗粒尺寸可以增大生物可利用度的原理, 开发了专门针对生物可利用度低的药物的制剂。例如, US4, 107, 288 描述了一种活性物质负载在交联的大分子基质上的颗粒尺寸为 10-1, 000nm 的药物制剂。US5, 145, 684 描述了一种生产药物制剂的方法: 在表面改性剂存在下把药物粉碎到纳米颗粒(平均颗粒尺寸为 400nm), 然后分散在液体介质中, 得到生物可利用度异常高的药物制剂。

25 一般来说, 组合物包含式(I)的化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂。可以接受的赋形剂是无毒的给药助剂, 而且不会给式(I)化合物的治疗效果产生负面影响。这样的赋形剂可以是固体、液体、半固体, 或者对于气溶胶组合物, 可以是本领域技术人员一般可以得到的气体赋形剂。

30 固体赋形剂包括淀粉、纤维素、滑石、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽糖、大米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸镁、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、氯化钠、干的脱脂奶等。液体和半固体赋形剂可以选自甘油、丙二醇、水、乙醇和各种油包括石油、动物油、植物油或合成油例如花生油、大豆

油、矿物油、芝麻油等。优选的液体载体，特别是注射液用的载体包括水、盐水、葡萄糖水溶液和甘醇等。

可以使用压缩气体把本发明的化合物分散在气溶胶中，适用于该目的的惰性气体是氮气、二氧化碳等。

5 在 E. W. Martin 所编的 Remington's Pharmaceutical Sciences(Mack Publishing Company, 第 18 版, 1990)中描述了其它合适的药用赋形剂及其制剂。

10 制剂中化合物的用量可以在本领域技术人员的所有使用范围内变化。典型地，制剂将包含大约占总制剂 0.01-99.99%重量的式(I)化合物，平衡物为一种或多种药用赋形剂。优选地，式(I)化合物大约占 1-80%重量。在实施例 19 中描述了含有式(I)化合物的代表性的药物制剂。

为了使本领域技术人员更加清楚地理解和实施本发明，下面给出了制备方法和实施例。但是不应把它们理解为对本发明保护范围的限制，而应当理解为对本发明的说明和本发明的代表。

15 实施例 1

3-(4-氟苯基)-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶的合成(按照反应式 A)



步骤 1

25 把金属钠(5.06g, 210mmol)溶于无水乙醇(150ml)中，然后一次性加入异烟酸甲酯(20.55g, 150mmol)和 4-氟苯基乙腈(20.25g, 150mmol)的无水乙醇(50ml)溶液。把反应混合物加热回流 3 小时，然后冷却到室温。把反应混合物倒入冰水(300ml)中，用 10%盐酸把 pH 调节到 3。过滤出黄色的沉淀并真空干燥，得到 24g 氟基酮。把产物悬浮于 48%的氢溴酸(90ml)中并加热回流。

30 8 小时后，把反应混合物冷却到室温，小心地倒入冰水(300ml)中。用氢氧化铵把 pH 调节到 7-8。把产物萃取到乙酸乙酯中。合并后的有机层用盐

水洗涤, 通过硫酸镁干燥, 在真空下浓缩, 得到 2-(4-氟苯基)-1-(吡啶-4-基) 乙酮(11.8g)的褐色固体。

步骤 2

向 2-(4-氟苯基)-1-(吡啶-4-基)乙酮(5.20g, 24mmol)和 3-氨基-2-氯吡啶 (4.04g, 31.4mmol)的甲苯(150ml)溶液中加入对甲苯磺酸一水合物(457mg, 2.4mmol), 用 Dean-Stark 装置回流反应混合物, 除去甲苯/水共沸物。24 小时后, 在真空下除去甲苯, 把残留物悬浮于乙酸乙酯中。通过真空过滤收集沉淀, 得到(2-氯吡啶-3-基)-[2-(4-氟苯基)-1-(吡啶-4-基)乙烯基]胺(5.0g)的褐色固体。在真空下浓缩滤液, 通过闪蒸柱色谱(50%-80%的乙酸乙酯: 己烷 10 梯度)纯化, 再得到 1.50g 产物。

步骤 3

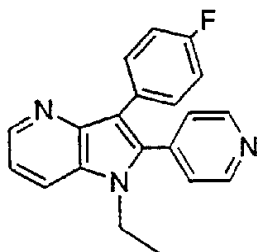
向(2-氯吡啶-3-基)-[2-(4-氟苯基)-1-(吡啶-4-基)乙烯基]胺(6.0g, 18.5mmol)和 DABCO®(6.2g, 55mmol)的二甲基甲酰胺(75ml)溶液中加入双 (三苯基膦)氯化钯(II)(650mg, 0.926mmol), 在 120 °C 和氩气气氛下加入反应 15 混合物。4 小时后, 在真空下除去二甲基甲酰胺, 在乙酸乙酯/甲醇的混合物中加热残留物。过滤产物, 得到绿色固体, 把固体重新溶于沸腾的甲醇/ 氯仿混合物中, 用活性炭处理。通过硅藻土过滤垫过滤溶液, 并浓缩滤液, 得到 3-(4-氟苯基)-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶的淡黄色固体 (5.27g)。

20

实施例 2

1-乙基-3-(4-氟苯基)-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶的合成(按照 反应式 A)

25



向 3-(4-氟苯基)-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶(100mg, 0.346mmol)(按照实施例所述的方法制备)的二甲基甲酰胺(3ml)溶液中加入 30 氯化钠(41mg, 1.025mmol, 60%的油溶液)。在室温下甲苯 10 分钟后, 用注射

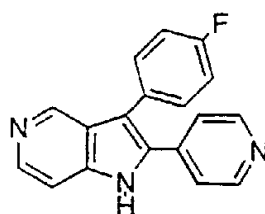
器加入碘乙烷(31 μ l, 0.385mmol)。2 小时后, 在真空下除去二甲基甲酰胺, 把残留物溶于乙酸乙酯(5ml)和甲醇(5ml)中。溶液用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 分离出有机层, 通过硫酸镁干燥, 在真空下浓缩, 得到棕色油状物。通过闪蒸柱色谱(50%-80%的乙酸乙酯: 己烷梯度)纯化, 得到黄色油状物(60mg), 后者在乙酸乙酯: 己烷中重结晶, 得到 1-乙基-3-(4-氟苯基)-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶的白色固体。

实施例 3

3-(4-氟苯基)-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3, 2-c]吡啶的合成

10

(按照反应式 C)



15 步骤 1

在-78 °C 和氮气气氛下, 向 4-新戊酰基氨基吡啶(7.0g, 39mmol)的四氢呋喃(100ml)中加入正丁基锂(39.3ml, 98mmol, 2.5M 的四氢呋喃溶液)中。在 °C 下搅拌反应混合物 5 小时, 重新冷却到-78 °C, 用 N-甲氧基-N-甲基-4-氟苯甲酰胺(7.9g, 43mmol)的 100ml 四氢呋喃溶液淬灭。把反应混合物温热到室温并倒入水中。把产物萃取到乙酸乙酯中。有机层用盐水洗涤, 通过硫酸钠干燥, 蒸馏至干。残留物通过闪蒸色谱纯化(10%的乙酸乙酯/己烷梯度), 得到 N-[3-(4-氟苯甲酰基)-吡啶-4-基]-2, 2-二甲基丙酰胺(10g)。

步骤 2

把 N-[3-(4-氟苯甲酰基)-吡啶-4-基]-2, 2-二甲基丙酰胺(2.85g, 9.5mmol)的 3N 盐酸(15ml)水溶液加热回流过夜。冷却到室温后, 反应混合物用乙醚洗涤, 分离出水层, 用碳酸钾中和。把产物萃取到乙酸乙酯中, 通过碳酸钾/碳酸钠干燥。残留物通过闪蒸柱色谱(5%甲醇/二氯甲烷梯度)纯化, 得到 4-氨基-3-(4-氟苯甲酰基)吡啶(1.58g)。

步骤 3

把 4-氨基-3-(4-氟苯甲酰基)吡啶(1.5g, 7.0mmol)悬浮于二氯甲烷(90ml)和吡啶(2.24g, 28mmol)中。把反应混合物冷却到 0 °C, 加入异烟酰氯(1.4 个

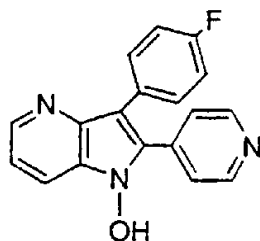
7.6mmol)。让反应混合物温热到室温并继续搅拌 4 小时。加入二氯甲烷, 过滤出白色沉淀物并在真空下干燥, 得到 3-(4-氟苯基)-4-(异烟酰胺)吡啶 (1.7g)。

步骤 4

- 5 把 3-(4-氟苯基)-4-(异烟酰胺)吡啶(300mg, 0.75mmol)、三氯化钛(6.3ml, 6.3mmol, 1.0M 的二氯甲烷/四氢呋喃 2:1 溶液)、镁(309mg, 12.7mmol)和吡啶(0.62ml, 8.0mmol)的乙二醇二甲基醚(50ml)悬浮液回流 1 小时。把反应混合物冷却到室温, 用乙酸乙酯稀释, 加入 5%的碳酸氢钠水溶液。把反应混合物剧烈搅拌过夜, 然后通过硅藻土过滤垫过滤。分离出有机层并在真空下
- 10 浓缩。通过闪蒸色谱纯化(5%甲醇/二氯甲烷梯度), 得到 3-(4-氟苯基)-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3, 2-c]吡啶的固体(30mg)。

实施例 4

3-(4-氟苯基)-1-羟基-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3, 2-c]吡啶的合成(按照反应式 D)



步骤 1:

- 在 0 °C 和氩气气氛下, 向 2-(4-氟苯基)-1-(吡啶-4-基)乙酮(4.0g, 18.6mmol)(按照上述实施例所述的方法制备)和 2-氯-3-硝基吡啶(6.50g, 41.13mmol)的二甲基甲酰胺(50ml)溶液中加入氢化钠(1.65g, 41mmol, 60%的油溶液)。把反应混合物温热到室温并搅拌 1 小时。用水萃取反应混合物, 把产物萃取到乙酸乙酯中。合并后的有机萃取液用盐水洗涤, 通过硫酸镁干燥, 在真空下浓缩, 得到暗棕色油状物。通过闪蒸柱色谱(10%-50%的乙酸乙酯/己烷梯度)纯化, 得到 2-(4-氟苯基)-2-(3-硝基吡啶-2-基)-1-(吡啶-4-基)乙酮的棕色油状物(4.08g)。

步骤 2

在 0 °C 下, 把 2-(4-氟苯基)-2-(3-硝基吡啶-2-基)-1-(吡啶-4-基)乙酮(2.0g,

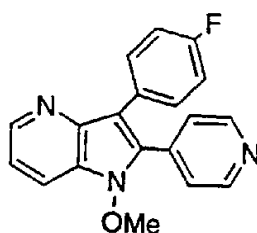
5.93mmol)和吡啶(0.52g, 6.53mmol)的二氯甲烷(30ml)溶液加入冷的三氟甲磺酸酐(1.1ml, 6.53mmol)的二氯甲烷(7ml)溶液中。1小时后,把反应混合物倒入水(50ml)中,产物被萃取到二氯甲烷中。合并后的有机萃取液用饱和的碳酸氢钠溶液和盐水洗涤,通过硫酸镁干燥。在真空下浓缩,得到棕色油状物,后者通过闪蒸柱色谱(50%-60%的乙酸乙酯/己烷梯度)纯化,得到三氟甲磺酸 2-(4-氟苯基)-2-(3-硝基吡啶-2-基)-1-(吡啶-4-基)乙烯基酯的亮褐色油状物(1.56g)。

步骤 3

向三氟甲磺酸 2-(4-氟苯基)-2-(3-硝基吡啶-2-基)-1-(吡啶-4-基)乙烯基酯(1.5g, 3.20mmol)的乙酸乙酯(50ml)溶液中加入氯化亚锡一水合物(2.89g, 12.8mmol),把反应混合物温热到 50 °C。1小时后,用饱和的碳酸氢钠水溶液(10ml)处理该温热的溶液并通过硅藻土过滤。滤液用盐水洗涤,无水硫酸镁干燥并真空浓缩。通过闪蒸柱色谱(CH_2Cl_2 -95% CH_2Cl_2 /MeOH 梯度)纯化,得到 3-(4-氟苯基)-1-羟基-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶的褐色固体(700g)。

实施例 5

3-(4-氟苯基)-1-甲氧基-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶的合成(按照反应式 D)

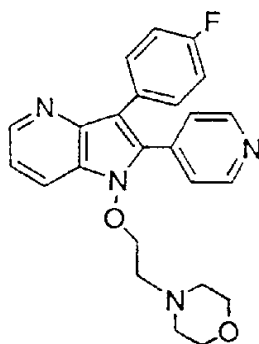


在 0 °C 下,把 3-(4-氟苯基)-1-羟基-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶(0.38g, 1.25mmol)的氯仿(8ml)和甲醇(2ml)溶液加入重氮甲烷溶液中。把反应混合物温热到室温并搅拌过夜。在真空下除去溶剂,通过闪蒸柱色谱(50%-100%的乙酸乙酯/己烷梯度)纯化残留物,得到 3-(4-氟苯基)-1-甲氧基-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶的浅白色固体(210mg)。

实施例 6

3-(4-氟苯基)-1-[2-(吗啉-4-基)乙氧基]-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3, 2-b]

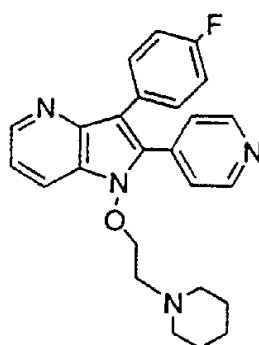
吡啶的合成(按照反应式 D)



5
10
15
向 3-(4-氟苯基)-1-羟基-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶(0.20g, 0.65mmol)和 2-氯乙基吗啉盐酸盐(0.24g, 6.56mmol)的二甲基甲酰胺(5ml)溶液中加入氢化钠(100mg, 60%的油溶液)。把混合物搅拌过夜, 用 10%盐酸(2ml)淬灭。通过加入饱和的碳酸氢钠水溶液把 pH 调节到 8-9, 把产物萃取到乙酸乙酯中。合并后的萃取液通过无水硫酸镁干燥并在真空下浓缩, 得到一油状物。通过闪蒸柱色谱(先用 50%-80%的乙酸乙酯/己烷梯度, 然后用 95/5%的二氯甲烷/甲醇梯度)纯化, 得到 3-(4-氟苯基)-1-[2-(吗啉-4-基)乙氧基]-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶(180mg), 后者在己烷/乙酸乙酯中重结晶, 得到一白色固体。

实施例 7

20
3-(4-氟苯基)-1-[2-(哌啶-1-基)乙氧基]-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶的合成(按照反应式 D)



25
30
向 3-(4-氟苯基)-1-羟基-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶(0.20g, 0.65mmol)和 2-氯乙基哌啶盐酸盐(0.24g, 1.31mmol)的二甲基甲酰胺(5ml)溶液中加入氢化钠(100mg, 6.56mmol, 60%的油溶液)。把混合物搅拌过夜, 用水(2ml)淬灭。通过加入饱和的碳酸钠水溶液把 pH 调节到 11-12, 把产物萃

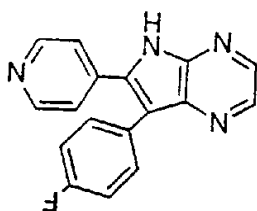
取到乙酸乙酯中。合并后的萃取液通过无水硫酸镁干燥并在真空下浓缩，得到一油状物。通过闪蒸柱色谱(先用 50%-80%的乙酸乙酯/己烷梯度，然后用 95/5%的二氯甲烷/甲醇梯度)纯化，得到 3-(4-氟苯基)-1-[2-(哌啶-1-基)乙氧基]-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶(180mg)的黄色固体(182mg)。

- 5 按照上述方法但是用 2-氯乙基吡咯烷盐酸盐代替 2-氯乙基哌啶盐酸盐，得到 3-(4-氟苯基)-2-(吡啶-4-基)-1-[2-(吡咯烷-1-基)乙氧基]-1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶。

实施例 8

7-(4-氟苯基)-6-(吡啶-4-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡嗪的合成(按照反应式 I)

10



15

步骤 1

向氯代吡嗪(11.5g, 0.1mmol)的无水乙醇(50ml)溶液中加入无水肼(16ml, 0.5mmol)，把反应混合物回流 3 小时。在真空下除去有机溶剂，残留物用苯萃取，得到肼基吡嗪(4.2g)。

20 步骤 2

向肼基吡嗪(2.9g, 26mmol)的苯(120ml)悬浮液中加入 2-(4-氟苯基)-1-(吡啶-4-基)乙酮(5.6g, 26mmol)和对甲苯磺酸(0.30g)。回流反应混合物并共沸蒸馏萃取水。2.5 小时后，在真空下浓缩反应混合物，得到吡嗪基脒(8.8g)，该产物不需要进一步纯化，直接用于下一步反应。

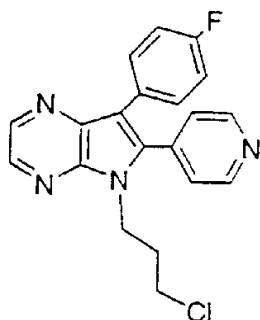
25 步骤 3

把吡嗪基脒(8.8g)悬浮于二缩乙二醇(75ml)中，加热回流反应混合物。1.5 小时后，冷却反应混合物并倒入水中。把产物萃取到乙醚中，醚层用盐水洗涤，在真空下浓缩。粗产物在甲醇中重结晶，得到 7-(4-氟苯基)-6-(吡啶-4-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡嗪的固体(1.1g)。

30

实施例 9

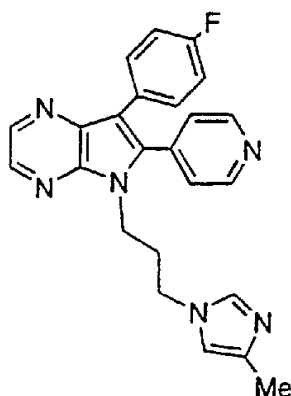
1-(3-氯丙基)-7-(4-氟苯基)-6-(吡啶-4-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡嗪的合成



5
10
15
向氢氧化钠(1.03g, 25.8mmol, 60%的矿物油溶液)的无水四氢呋喃(20ml)悬浮液中缓慢加入 7-(4-氟苯基)-6-(吡啶-4-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡嗪(0.75g, 2.58mmol), 然后加入 1-溴-3-氯丙烷(4.05g, 25.8mmol)。在 65 °C 下加入反应混合物 72 小时。缓慢加入水以淬灭过量的氢氧化钠, 在真空下萃取有机溶剂。向残留物中加入水, 水层用乙酸乙酯萃取。有机相用盐水洗涤, 通过硫酸镁干燥, 过滤, 在真空下浓缩。粗产物通过闪蒸硅胶色谱纯化, 用乙酸乙酯洗脱, 得到 1-(3-氯丙基)-7-(4-氟苯基)-6-(吡啶-4-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡嗪固体(0.375g)。

实施例 10

7-(4-氟苯基)-1-[3-(4-甲基咪唑-1-基)丙基]-6-(吡啶-4-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡嗪的合成

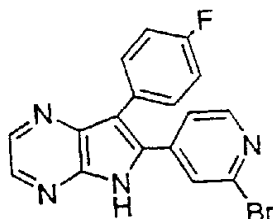


20
25
30
向 1-(3-氯丙基)-7-(4-氟苯基)-2-(吡啶-4-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡嗪(0.050g, 0.14mmol)的二甲基甲酰胺溶液中加入 4-甲基咪唑(0.046g, 0.4mmol)和二异丙基胺(0.12ml, 0.7mmol)。在 65 °C 下加入溶液 16 小时。通过反向色谱纯化化合物, 得到纯粹的 3-(4-氟苯基)-1-[3-(4-甲基咪唑-1-基)丙基]-6-(吡啶-4-基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡嗪(0.039g)。

实施例 11

6-(2-溴吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪的合成

5

步骤 1

把 2-氯吡啶-4-甲酸(15.5g, 98mmol)悬浮于甲醇(175ml)中, 在甲醇/水
 10 (20/80)干冰浴冷却下, 缓慢地向反应混合物中鼓入无水氯化氢气体, 持续鼓
 气 40 分钟, 悬浮液澄清为部分溶液。移去冰浴, 在无水条件下加热回流反
 应混合物 30 分钟, 得到澄清的黄色溶液。把溶液放在冰浴中冷却, 在搅拌
 下缓慢地加入饱和的碳酸氢钠直到 pH 值为中性。在真空下除去有机溶剂,
 把产物萃取到乙酸乙酯中。乙酸乙酯层通过硫酸钠干燥, 过滤, 在真空下浓
 15 缩, 得到 2-氯吡啶-4-甲酸甲酯的棕色液体。

步骤 2

把 4-氟苯基乙腈(11.13g, 82mmol)溶于无水乙醇(100ml)中, 一次性加入
 乙醇钠(21%重量的乙醇溶液)(46ml, 123mmol)。在室温下搅拌所得的棕色溶
 液 10 分钟, 然后用 3-5 分钟把 2-氯吡啶-4-甲酸甲酯(14.1g, 82mmol)的无水
 20 乙醇(100ml)溶液加入反应混合物中, 然后回流 2 小时, 同时溶液颜色变为
 暗棕色。在真空下浓缩反应混合物, 向所得的残留物中加入水(100ml)。用
 10%的盐酸把反应混合物的 pH 调节到 3, 用乙酸乙酯萃取产物。合并后的
 乙酸乙酯萃取液通过硫酸钠干燥, 过滤, 在真空下浓缩, 得到 1-(2-氯吡啶-
 4-基)-2-氟基-2-(4-氟苯基)乙酮的暗棕色固体, 该产物不需要进一步纯化就
 25 可以使用(22.0g)。

步骤 3

向 1-(2-氯吡啶-4-基)-2-氟基-2-(4-氟苯基)乙酮(22.0g, 80mmol)中加入
 48%的氢溴酸(75ml), 在 135 °C 的油浴中加热回流反应混合物。4 小时后,
 让反应混合物冷却到室温, 然后在冰浴中进一步冷却。小心地加入饱和的碳
 30 酸氢钠(100ml)直到反应混合物的 pH 为中性。然后用乙酸乙酯萃取反应混合
 物, 乙酸乙酯层通过硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩成棕色的半固体(2.8g)。粗产物

通过闪蒸硅胶色谱纯化, 用 1:1 的乙酸乙酯/己烷混合物洗脱, 得到 1-(2-溴吡啶-4-基)-2-(4-氟苯基)乙酮(1.9g)。

步骤 4

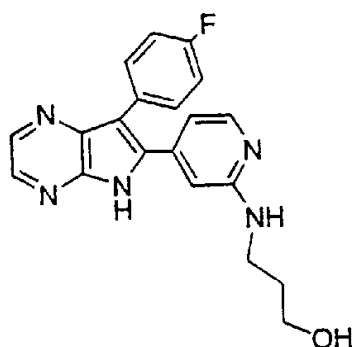
把肼基吡嗪(0.71g, 6.4mmol)和 1-(2-溴吡啶-4-基)-2-(4-氟苯基)乙酮(1.9g, 6.4mmol)悬浮于苯(30ml)中, 加入对甲苯磺酸一水合物(0.02g)。然后通过 Dean-Stark 分水器共沸回流反应混合物, 除去水。然后在真空下除去苯, 得到粗的 N-[1-(3-溴吡啶-4-基)-2-(4-氟苯基)-亚乙基]-N'-吡嗪-2-基肼的黄色半固体, 该产物不需要进一步纯化就可以使用(2.4g)。

步骤 5

把 N-[1-(3-溴吡啶-4-基)-2-(4-氟苯基)-亚乙基]-N'-吡嗪-2-基肼(2.4g, 6.2mmol)悬浮于二(乙二醇)(30ml)中, 在 250 °C 的油浴中加热。1 小时后, 让反应混合物冷却, 然后倒入含有水(50ml)的分液漏斗中。然后用乙醚萃取反应混合物。合并乙醚萃取液, 通过硫酸钠干燥, 过滤, 在真空下浓缩, 得到粗的棕色固体(2.0g)。固体在 1:1 的乙酸乙酯/甲醇(25ml)中重结晶, 得到 6-(2-溴吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡嗪的褐色固体(0.650g)。

实施例 12

7-(4-氟苯基)-6-[2-(3-羟基丙基氨基)吡啶-4-基]-5H-吡咯并[2, 3-b]吡嗪盐酸盐的合成



步骤 1

把 6-(2-溴吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡嗪(0.05g, 0.135mmol)溶于 3-氨基-1-丙醇(0.5ml, 6.5mmol)中, 反应混合物在密封的瓶在 110 °C 下加热。20 小时后, 通过反向色谱纯化反应混合物, 得到 7-(4-氟苯基)-6-[2-(3-羟基丙基氨基)吡啶-4-基]-5H-吡咯并[2, 3-b]吡嗪三氟乙酸盐的黄色油状物(0.018g)。

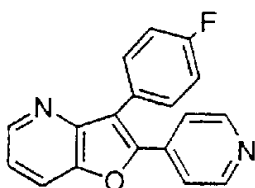
步骤 2

用 HCl/乙醚(1.0ml 的 1.0M 溶液)处理 7-(4-氟苯基)-6-[2-(3-羟基丙基氨基)吡啶-4-基]-5H-吡咯并[2, 3-b]吡嗪三氟乙酸盐(0.018g, 0.05mmol), 得到一种固体。茺去乙醚层, 用乙醚洗涤所得的固体两次。用氮气小心地吹去过量的乙醚, 在真空下干燥所得的黄色固体, 得到 7-(4-氟苯基)-6-[2-(3-羟基丙基氨基)吡啶-4-基]-5H-吡咯并[2, 3-b]吡嗪盐酸盐(0.019g)。

实施例 13

3-(4-氟苯基)-2-(吡啶-4-基)-呋喃并[3, 2-b]吡嗪盐酸盐(按照反应式 E)

10

步骤 1

15 把 3-羟基吡啶甲酸(12.5g, 900mmol)悬浮于乙醇(300ml)和苯(100ml)的混合物中。加入硫酸(5ml), 用 Dean-Stark 分水器加热共沸回流反应混合物, 除去水。反应完成后, 在真空下除去有机溶剂。把残留物溶于水, 用碳酸钠碱化, 用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层通过硫酸镁干燥, 在真空下浓缩, 得到 3-羟基吡啶甲酸乙酯(15g)。

20 步骤 2

在氮气气氛下, 把 3-羟基吡啶甲酸乙酯(15g, 900mmol)、三丁基氯化硅(16.23g, 110mmol)、咪唑(8.0g, 120mmol)溶于二氯甲烷中的混合物搅拌过夜。加入水, 分离出二氯甲烷层, 在真空下浓缩。在硅胶柱上纯化, 用乙酸乙酯-己烷(1:4)作洗脱剂, 得到 3-(三丁基甲硅烷氧基)-吡啶甲酸乙酯的固体

25 (20g)。

步骤 3

把 3-(三丁基甲硅烷氧基)-吡啶甲酸乙酯(19g, 35mmol)在四氢呋喃(100ml)中的溶液冷却到 0 °C, 滴加 4-氟苯基氯化镁(52ml, 1.0M 的四氢呋喃溶液)。30 分钟后, 用水淬灭反应混合物, 产物用乙酸乙酯萃取。有机层通过硫酸钠干燥, 在真空下浓缩。在硅胶柱上纯化, 用乙酸乙酯-己烷(2:8)作洗脱剂, 得到 2-(4-氟苯甲酰基)-3-(三丁基甲硅烷氧基)-吡啶(3.75g)。

30

步骤 4

把 2-(4-氟苯甲酰基)-3-(三丁基甲硅烷氧基)-吡啶(3.75g, 11.3mmol)的四氢呋喃(17ml)溶液冷却到 0 °C, 加入四丁基氟化铵(17ml, 1.0M 的四氢呋喃溶液)。2 小时后, 用乙酸乙酯稀释反应混合物。分离出有机层, 用碳酸氢钠和
5 盐水洗涤, 通过硫酸钠干燥。在真空下除去有机溶剂, 在硅胶柱上纯化, 用乙酸乙酯-己烷(2:8)作洗脱剂, 得到 2-(4-氟苯甲酰基)-3-羟基吡啶(2.2g)。

步骤 5

加热回流 2-(4-氟苯甲酰基)-3-羟基吡啶(2.2g, 11.3mmol)、溴代乙酸乙酯(1.6ml, 14.15mmol)和碳酸钾(4.34g, 31.4mmol)在丙酮(40ml)中的混合物。3
10 小时后, 把反应混合物冷却到室温, 过滤, 在真空下浓缩, 得到 2-[2-(4-氟苯甲酰基)吡啶-3-基氧基]乙酸乙酯(3.5g), 该产物不需要进一步就可用于下一步反应中。

步骤 6

把乙醇钠(1.51g, 22.6mmol)悬浮于甲苯(25ml)中, 加入 2-[2-(4-氟苯甲酰基)吡啶-3-基氧基]乙酸乙酯(3.5g, 11.5mmol)。在氩气气氛下加热回流反应混合物。12 小时后, 把反应混合物冷却到室温, 把产物萃取到水中。用盐酸把水层酸化, 得到 2-羧基-3-(4-氟苯基)呋喃并[3, 2-b]吡啶的固体(1.8g)。

步骤 7

加热回流 2-羧基-3-(4-氟苯基)呋喃并[3, 2-b]吡啶(1.8g, 7mmol)、金属铜
20 (0.56g, 8.81mmol)在喹啉(10ml)中的混合物。45 分钟后, 把反应混合物冷却到室温, 把产物萃取到水中。水层用盐酸和乙酸酸化。过滤产物并溶于乙醚中。乙醚层通过硫酸钠干燥, 在真空下浓缩。通过闪蒸色谱纯化, 使用乙酸乙酯-己烷(1:9)洗脱, 得到 3-(4-氟苯基)呋喃并[3, 2-b]吡啶的固体(0.85g)。

步骤 8

把 3-(4-氟苯基)呋喃并[3, 2-b]吡啶(0.40g, 1.84mmol)和 N, N, N', N'-四甲基乙二胺的四氢呋喃(15ml)溶液冷却到 -78 °C, 加入正丁基锂(1.1ml, 2.5M 的己烷溶液, 2.7mmol), 让反应混合物温热到室温。1.5 小时后, 把反应混合物重新冷却到 -78 °C, 加入三正丁基氯化锡(0.5ml, 1.84mmol)。让反应混合物温热到室温, 然后用氯化铵淬灭。把产物萃取到乙醚中, 乙醚层通过硫酸钠
30 干燥, 在真空下浓缩。通过闪蒸色谱纯化, 先用己烷洗脱, 然后用乙酸乙酯-己烷(5:95)洗脱, 得到 3-(4-氟苯基)-2-(三正丁基锡)-呋喃并[3, 2-b]吡啶

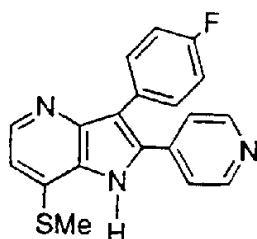
(0.72g)。

步骤 9

在氩气气氛下，加热回流 3-(4-氟苯基)-2-(三正丁基锡)-呋喃并[3, 2-b]吡啶(0.72g, 1.4mmol)、四(三苯基膦)钯(II)(0.165g, 0.14mmol)和 4-溴吡啶[从 4-溴吡啶盐酸盐(1.4g, 7.15mmol)在二甲苯(20ml)中的混合物。12 小时后，把反应混合物冷却到室温，通过闪蒸色谱纯化，先用己烷洗脱，然后用乙酸乙酯-己烷(5:95)洗脱，得到 3-(4-氟苯基)-2-(吡啶-4-基)-呋喃并[3, 2-b]吡啶(0.15g)。

实施例 14

10 3-(4-氟苯基)-7-甲硫基-2-(吡啶-4-基)-吡咯并[3, 2-b]吡啶的合成



步骤 1

把 2, 2, 6, 6-四甲基哌啶(1.76ml, 10.40mmol)溶于四氢呋喃(39ml)中并置于氮气气氛下。把溶液冷却到-78 °C，以这样的速度加入正丁基锂(3.96ml, 9.91mmol, 2.5M 的己烷溶液)使得内部温度不超过-70 °C。把反应混合物温热到-10 °C 维持 30 分钟，然后重新冷却到-78 °C。把 1-叔定氧基羰基-3-(4-氟苯基)-2-(吡啶-4-基)-吡咯并[3, 2-b]吡啶(0.965g, 2.47mmol)的四氢呋喃(32ml)溶液冷却到-78 °C，然后以这样的速度通过套管加入反应混合物中，使得内部温度不超过-70 °C。1 小时后，加入二甲基亚砜(0.29ml, 3.22mmol)，在-78 °C 下再所得的溶液 1 小时。用饱和的氯化铵溶液淬灭反应混合物，把产物萃取到乙酸乙酯中。有机层用盐水洗涤，通过无水硫酸钠干燥，在真空下浓缩。通过闪蒸色谱纯化粗的残留物，用 20%的丙酮/己烷洗脱，得到 1-叔定氧基羰基-3-(4-氟苯基)-7-甲硫基-2-(吡啶-4-基)吡咯并[3, 2-b]吡啶。MS: 435(M)。

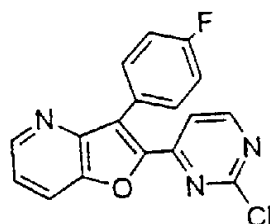
步骤 2

把 1-叔定氧基羰基-3-(4-氟苯基)-7-甲硫基-2-(吡啶-4-基)吡咯并[3, 2-b]

吡啶(29mg, 0.064mmol)溶于二甲基亚砜(1ml), 把溶液加热到 73℃。20 小时后, 冷却溶液, 在乙酸乙酯和水之间分配。分离出有机层, 用盐水洗涤, 通过无水硫酸镁干燥, 在真空下浓缩, 得到 3-(4-氟苯基)-7-甲硫基-2-(吡啶-4-基)吡咯并[3, 2-b]吡啶。

5 实施例 15
2-(2-氯嘧啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-呋喃并[3, 2-b]吡啶的合成(按照反应式 E)

10

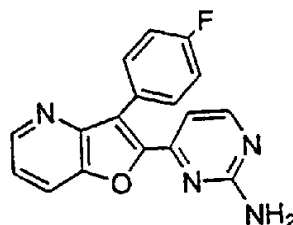


在 100℃ 和氩气气氛下加热 3-(4-氟苯基)-2-(三正丁基锡)-呋喃并[3, 2-b]吡啶(2.38g, 4.73mmol)[按照上述实施例 13 中所说的方法制备, 使用双(二氯三苯基膦)钯(0.33g, 0.47mmol)和 2, 4-二氯嘧啶(3.52g, 23.65mmol)]在二甲基甲酰胺(20ml)中的混合物。12 小时后, 把反应混合物冷却到室温, 用水淬灭, 把产物萃取到乙酸乙酯中。有机层通过硫酸钠干燥, 在真空下浓缩, 通过闪蒸色谱纯化残留物, 用 80%乙酸乙酯-己烷洗脱, 得到 2-(2-氯嘧啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-呋喃并[3, 2-b]吡啶。

20 实施例 16

2-(2-氨基嘧啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-呋喃并[3, 2-b]吡啶(按照反应式 E)

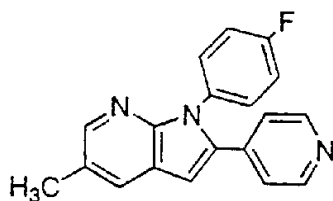
25



把 2-(2-氯嘧啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-呋喃并[3, 2-b]吡啶(0.15g)溶于乙醇(10ml)中, 向溶液中鼓入氨气直到饱和。把反应混合物置于密封的试管中, 在 100℃ 下加热。12 小时后, 在真空下除去溶剂, 通过闪蒸色谱纯化残留物, 用 80%乙酸乙酯-己烷洗脱, 得到 2-(2-氨基嘧啶-4-基)-3-(4-氟苯基)-呋喃并[3, 2-b]吡啶固体(0.70g)。

实施例 17

1-(4-氟苯基)-4-甲基-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的合成



步骤 1

10 向 2-氨基-3-溴-5-甲基吡啶(5.48g, 29mmol)和 4-乙酰基吡啶(2.67ml, 24mmol)的甲苯(200ml)溶液中加入对甲苯磺酸(0.1g), 在氩气气氛下回流反应混合物。4 天后, 把反应混合物冷却到室温, 在真空下除去有机溶剂。通过闪蒸色谱纯化残留物, 先用 50%的乙酸乙酯-己烷洗脱, 然后用乙酸乙酯洗脱, 得到(3-溴-5-甲基吡啶-2-基)-(1-吡啶-4-基亚乙基)胺(4.29g)的油状物。

步骤 2

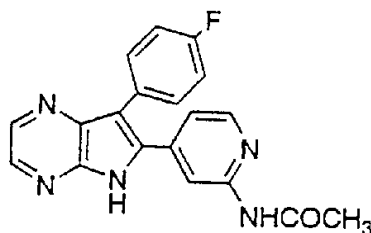
20 向(3-溴-5-甲基吡啶-2-基)-(1-吡啶-4-基亚乙基)胺(4.25g, 14.65mmol)的二甲基甲酰胺(75ml)溶液中加入 DABCO[®](4.93g, 43.96mmol)和双-(二氯三苯基膦)钯(0.52g, 0.73mmol)。在 120 °C 和氩气气氛下加热反应混合物。1.5 天后, 把反应混合物冷却到室温, 并倒入 10%盐酸(100ml)中。溶液通过硅藻土(Celite[®])过滤, 用 10%的氢氧化钠把滤液中和到 pH7, 滤去固体, 得到 4-甲基-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(1.57g)的棕色固体。

步骤 3

25 向 4-甲基-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(0.3g, 1.43mmol)的 N-甲基吡咯烷酮(5ml)溶液中加入 4-溴氟苯(0.57ml, 5.2mmol)、溴化铜(0.205g, 1.43mmol)和碳酸钠(0.15g, 1.43mmol)。在氩气气氛下把反应混合物冷却到 180 °C, 24 小时后, 冷却反应混合物并倒入 10%盐酸(50ml)中。溶液通过硅藻土(Celite[®])过滤, 用 10%的氢氧化钠把滤液中和到 pH7。滤去固体, 溶于 80%的甲醇: 二氯甲烷中, 通过制备性薄层色谱纯化, 得到 1-(4-氟苯基)-4-甲基-2-(吡啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的褐色固体(0.03g)。

实施例 18

6-[2-(乙酰胺基)吡啶-4-基]-7-(4-氟苯基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪盐酸盐



5

10 步骤 1

向镁屑(7.3g, 300mmol)的无水乙醚(115ml)溶液中加入少量碘结晶。滴加几滴 4-氟苄基氯, 加热溶液起反应。反应一旦启动, 就以这样的速度加入剩余的 4-氟苄基氯(43g, 300mmol)以维持温和的回流。加完后, 搅拌反应混合物 1 小时并用于下一步反应。

15 步骤 2

用己烷洗涤氢氧化钠(8.6g, 220mmol, 60%的矿物油悬浮液)两次, 并悬浮于四氢呋喃(400ml)中。缓慢加入 2-氯异烟酸(28g, 180mmol), 加热回流所得的浆液。2 小时后, 在冰浴中冷却反应混合物, 加入 4-氟苄基氯化镁(100ml, 200mmol)。搅拌过夜后, 用 4M 氯化铵溶液(100ml)淬灭反应混合物。加入水(100ml), 把产物萃取到二氯甲烷中。用饱和的碳酸氢钠溶液洗涤有机层, 通过硫酸镁干燥, 过滤, 在真空下浓缩。粗的油状物通过闪蒸色谱纯化, 用 25%乙酸乙酯-己烷洗脱, 得到 1-(2-氯吡啶-4-基)-2-(4-氟苯基)乙酮(14g)。

20

步骤 3

把胍基吡嗪(6.2g, 57mmol)和 1-(2-氯吡啶-4-基)-2-(4-氟苯基)乙酮(14g, 57mmol)悬浮于苯(250ml)中, 加入对甲苯磺酸一水合物(0.68g)。然后用 Dean-Stark 分水器共沸回流反应混合物以除去水。2 小时后, 在真空下除去苯, 加入二缩乙二醇, 加热回流反应混合物。2 小时后, 在剧烈搅拌下把反应混合物倒入乙醚中。有机层通过硫酸镁干燥, 过滤, 在真空下浓缩。加入甲醇, 滤去固体, 得到 6-(2-氯吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(4.9g)的固体。

30

步骤 4

在玻璃制的压力管中,把 6-(2-氯吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡嗪(0.5g, 1.5mmol)溶于热的二甲基亚砜(3ml)中,让其冷却到室温。加入氢氧化铵(3ml)和硫酸铜五水合物(0.77g, 3.0mmol),用 O 形环螺丝帽密封反应器。用沙浴在 150 °C 下加热反应混合物 72 小时。把反应混合物倒入乙酸乙酯(200ml)和水(100ml)中,把产物萃取到乙酸乙酯中。有机层通过硫酸钠干燥,过滤,在真空下浓缩。粗的产物通过反相 HPLC 纯化,得到 6-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡嗪三氟乙酸盐(0.1g)的黄色固体。

步骤 5

10 把 6-(2-氨基吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡嗪三氟乙酸盐(0.085g, 0.28mmol)溶于四氢呋喃中,加入吡啶(0.22g, 2.8mmol)。加入乙酰氯(0.033g, 0.42mmol)的四氢呋喃(1ml)溶液,在室温下搅拌所得的混合物。1 小时后,用甲醇(2ml)稀释反应混合物,通过反相 HPLC 分离产物,得到 6-(2-乙酰胺基吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡嗪三氟乙酸盐(0.1g)的黄色固体。通过把产物悬浮于乙醚中并加入 1.0M HCl 的乙醚(2ml)溶液把产物转变为盐酸盐,得到一种固体,过滤固体,得到 6-(2-乙酰胺基吡啶-4-基)-7-(4-氟苯基)-5H-吡咯并[2, 3-b]吡嗪盐酸盐(0.044g)的黄色固体。

实施例 19

下列是含有式(I)化合物的代表性的药物制剂。

20

片剂

把下列组分充分混合并压成单剂量药片。

每种组份的数量	片剂, mg
本发明的化合物	400
玉米淀粉	50
交联羧甲基纤维素钠	25
乳糖	120
硬脂酸镁	5

胶囊制剂

把下列组分充分混合并装在一个硬壳胶囊中。

每种组份的数量	胶囊, mg
---------	--------

本发明的化合物	200
喷雾干燥的乳糖	148
硬脂酸镁	2

悬浮液制剂

组份	数量
本发明的化合物	1.0g
富马酸	0.5g
氯化钠	2.0g
对苯二甲酸甲酯	0.15g
对苯二甲酸丙酯	0.05g
粒状糖	25.5g
山梨糖醇(70%溶液)	12.85g
硅酸镁铝 K(Vanderbilt Co. 生产)	1.0g
调味剂	0.035ml
色料	0.5mg
蒸馏水	加适量至 100ml

5

注射制剂

把下列组分混合，形成注射用制剂。

组份	数量
本发明的化合物	0.2g
乙酸钠缓冲液, 0.4M	2.0ml
HCl(1N)或 NaOH(1N)	加适量至合适的 pH
无菌的蒸馏水	加适量至 20ml

在搅拌下，把所有除水之外的上述组份混合并加热到 60-70 °C。然后在剧烈搅拌下加入足量的 60 °C 的水以乳化组份，然后加入适量的水至 100g。

10

栓剂

通过把本发明的化合物与 Witepsol®H-15(饱和的植物性脂肪酸三甘油

酯, Riches-Nelson, Inc., New York)混合来制备总重量为 2.5g 的栓剂, 其组成为:

本发明的化合物	500mg
Witepsol®H-15	平衡量

实施例 20

5 p-38(MAP)激酶…的体外抑制试验

通过使用 Ahn, N.G.等人在 J. of Biol. Chem. Vol. 266(7), 4220-4227, (1991)中描述的方法并且作微小的改变, 测量由 p-38 激酶引起的 γ -磷酸酯从 γ -³³P-ATP 向髓磷脂碱性蛋白(MBP)的转移来确定本发明的化合物对 p-38 MAP 激酶的体外抑制活性。

- 10 用 SEK-1 和 MEKK 在 E. coli 中表达磷酸化形式的重组 p-38 MAP 激酶 (参见 Khokhlatchev, A 等人的 J. of Biol. Chem. Vol. 272(17), 11057-11062, (1997)), 然后通过尼科尔亲和柱色谱纯化。

- 把磷酸化的 p-38 MAP 激酶稀释到激酶缓冲液(20mM 的 3-(N-吗啉基)丙磺酸, pH7.2, 25mM 的 β -磷酸甘油酯, 5mM 的双(β -氨基乙基醚)-N, N, N', N'-四乙酸乙二醇酯, 1mM 钒酸钠, 1mM 二硫代苏糖醇, 40mM 氯化镁)中。加入溶于 DMSO 中的试验化合物或者只加入 DMSO(对照), 在 30 °C 下温育样品 10 分钟。通过加入含有 MBP 和 γ -³³P-ATP 的底物鸡尾酒来起动激酶的反应。在 30 °C 下再温育反应混合物 20 分钟后, 通过加入 0.75%的磷酸来终止反应。然后使用磷酸纤维素膜(微孔, Bedford, MA)从残留的 γ -³³P-ATP 中分离出磷酸化的 MBP, 并且用闪烁计数器(Packard, Meriden, CT)定量。
- 20

本发明的一些化合物的 p-38 抑制活性(表达为 IC₅₀, 即使被试验的 p-38 酶受到 50%抑制的浓度):

化合物序号	IC ₅₀ , nM	化合物序号	IC ₅₀ , nM
2	68	106	120
3	221	108	747
5	246	112	34.4
101	85.5		

实施例 21

LPS-诱导的 THP1 细胞中 TNF- α 生产的体外抑制试验

通过使用 Blifeld, C 等人在 Transplantation, Vol. 51(2), 498-503, (1991) 中描述的方法并且作微小的改变来测定本发明的化合物抑制 TNF- α 释放的能力。

5 (a)TNF 生物合成的诱导:

以 2.5×10^6 个细胞/ml 的浓度把 THP-1 细胞悬浮于培养介质[含有 15% 小牛血清的 RPMI(Gibco-BRL, Gaithersburg, MD), 0.02mM 的 2-巯基乙醇]中, 然后在 96-孔的培养皿中培养(每孔 0.2ml 等份)。把试验化合物溶于 DMSO 中, 然后用培养介质稀释使得最终 DMSO 溶液的浓度为 5%。向每个孔中加入 20 μ l 等份试验溶液或者只加入含有 DMSO 的介质(对照)。在 37 $^{\circ}$ C 下培养细胞 30 分钟。向孔中加入 LPS(Sigma, St. Louis, MO)使其最终浓度为 0.5 μ g/ml, 再培养细胞 2 小时。在培养结束时收集培养物上清液, 用下述的 ELISA 试验测定现存的 TNF- α 的数量。

(b)ELISA 试验:

15 使用 Reimund, J.M.等人在 GUT. Vol. 39(5), 684-689(1996)中描述的两抗 TNF- α 的抗体(2TNF-H22 和 2TNF-H34), 通过特异性的捕捉 ELISA 的试验来测定存在的人类 TNF- α 的数量。

20 给 96 孔的聚苯乙烯培养皿涂覆 50 μ l/孔的抗体 2TNF-H22 的 PBS 溶液 (10 μ g/ml)并在潮湿的 4 $^{\circ}$ C 的培养箱中培养过夜。用 PBS 洗涤培养皿, 然后在室温下用 5%无脂干奶的 PBS 溶液封盖 1 小时, 用 0.1%BSA(牛血清白蛋白)的 PBS 溶液洗涤。

TNF 的标准溶液从市售的人类重组 TNF- α 溶液(R&D System, Minneapolis, MN)配制。试验中标准溶液的浓度从 10ng/ml 开始, 随后是 6 个半对数稀释液。

25 把 25 μ l 等份的上述培养物上清液或 TNF 标准溶液或只把介质(对照)与 25 μ l 等份的加生物素的单克隆抗体 2TNF-H34 混合(2 μ g/ml 的 PBS 溶液, 含有 0.1%的 BSA), 然后加入每个孔中。在室温和轻轻摇动下把样品培养 2 小时, 然后用 0.1%BSA 的 PBS 溶液洗涤 3 次。向每个孔中加入 50 μ l 含有 0.416 μ g/ml 过氧化物酶-抗生蛋白链球菌和 0.1%BSA 的 PBS 溶液的过氧化物酶-抗生蛋白链球菌(Zymed, S. San Francisco, CA)溶液。在室温下再培养样品 1 小时, 然后用 0.1%BSA 的 PBS 溶液洗涤 4 次。向每个孔中加入 50 μ l

邻苯二胺溶液(1 μ g/ml 的邻苯二胺和 0.03%过氧化氢的 0.2M 柠檬酸缓冲液, pH=4.5), 在室温下黑暗中培养样品 30 分钟。分别在 450nm 和 650nm 处读取样品和参比的光密度。从 450nm 处的光密度对所用浓度的图中确定 TNF- α 水平。

- 5 IC₅₀ 值定义为对应于 450nm 处吸收值发生最大减少的一半时试验化合物的浓度。

化合物序号	IC ₅₀ , nM	化合物序号	IC ₅₀ , nM
2	0.46	106	1100
5	0.12	108	8830
9	0.3	112	241

实施例 22

LPS 诱导的小鼠中 TNF- α 生产的体内抑制试验

- 10 按照 Zanetti, G.; Heumann, D.等人在“通过静脉注射或腹膜注射格兰氏阴性细菌的激发后小鼠中细胞素的生产”, J. Immunol., 148, 1890, (1992) 和 Sekut, L.; Menius, J.A.等人在“在不同的动物炎症模型中系统性和局部肿瘤坏死因子水平升高的显著性评价”, J. Lab. Clin. Med., 124, 813, (1994) 中描述的方法并且作微小的改变来测定本发明的化合物抑制体内释放
- 15 TNF- α 的能力。

- 把体重为 18-21 的雌性 BALB/c 小鼠(Charles River, Hollister, CA)驯化 1 星期。给每组包含 8 只小鼠的小鼠组口服溶于水溶性的含有 0.9%氯化钠、0.5%羧甲基纤维素钠、0.4%聚乙氧基醚 80、0.9%苯甲醇的载体(CMC 载体)中的试验化合物或只口服载体(对照组)。30 分钟后, 给小鼠腹膜内注射
- 20 20 μ g LPS(Sigma, St. Louis, MO)。1.5 小时后, 通过吸入 CO₂ 杀死小鼠, 通过心脏穿刺术采集血液。以 15, 600Xg 的转速离心 5 分钟使血液澄清, 把血清转移到干净的试管中, 在 -20 °C 冷冻, 然后通过 ELISA 试验(Biosource International, Camarillo), 按照生产商的程序分析 TNF- α 。

- 试验化合物的 TNF- α 抑制活性, 即在 30mg 的剂量时, 相对于载体处理的组试验组中 TNF- α 含量的测定值是:
- 25

化合物序号	抑制%
2	75%

3	56%
6	68%
101	86

5 已经通过说明和实施例对上述发明作了详细描述以明确和理解发明目的。对于本领域技术人员来说，在所附的权利要求书的范围内作一些改变和调整将是显而易见的。因此，应当明白，上述描述仅仅是说明性的而非限定性的，所以，不应当参考上述描述而应当参考后面所附的权利要求书以及与这样的权利要求书的主题等价的全部范围来确定本发明的保护范围。

在此通过参考文献全文引入在本申请中引用的所有专利、专利申请和出版物，为的是达到与单独注释单个专利、专利申请和出版物同样的程度。