[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03122035.5

[51] Int. Cl[7]
A61K 31/519
A61K 31/5365 A61K 31/542
A61P 17/06 A61P 15/18
A61P 43/00 A61P 19/02
A61P 1/00 A61P 13/12
A61P 35/00 C07D471/04
C07D471/14 C07D487/04

[43] 公开日 2004 年 5 月 5 日

[11] 公开号 CN 1493291A

[22] 申请日 1995.1.23 [21] 申请号 03122035.5
分案原申请号 95191310.7

[30] 优先权
[32] 1994. 1.25 [33] US [31] 186，735
[32] 1994. 1.25 [33] US [31] 186，745
[32] 1994.12.23 [33] US [31] 358，351

[71] 申请人 沃尼尔·朗伯公司
地址 美国纽约

[72] 发明人 A·J·布里吉斯 W·A·迪尼
D·佛里 A·克拉克 R·梅尔
G·W·里卡斯特勒
A·M·索姆普森

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
代理人 李华英

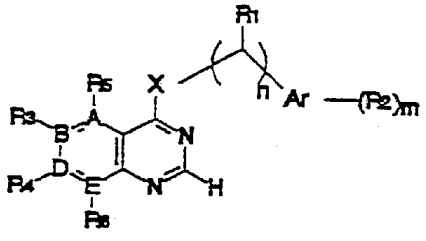
C07D487/14 C07D491/056
C07D495/04 C07D495/14
C07D498/04 C07D498/14

权利要求书 7 页 说明书 108 页 附图 17 页

[54] 发明名称 能够抑制表皮生长因子受体旋酪氨酸激酶的双环化合物

[57] 摘要

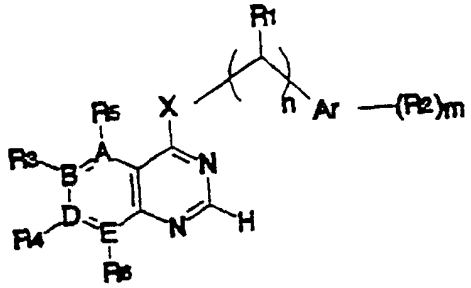
式(I)所示的表皮生长因子抑制剂，其中：在 A－E 中任何两个相邻的位置结合在一起，为一单个杂原子 N、O 或 S，两个剩余原子中的一个必须为碳原子，另一个可为碳原子或氮原子；x = O，S，NH 或 NR^7，R^7 为 C_{1-4} 低级烷基，OH，NH_2，NH_2，C_{1-4}低级烷氧基，或 C_{1-4}低级单烷基氨基；n =0，1，2。



式 I

ISSN1008-4274

1. 下式 I 化合物或其药用盐或水合物用于制备抑制表皮生长因子受体酪氨酸激酶的药物的用途:



式 I

其中

包含 A-E 的环是一个五元环，在 A—E 中任何两个相邻的位置结合在一起，为一单个杂原子 N、O 或 S，两个剩余原子中的一个必须为碳原子，另一个可为碳原子或氮原子;

x=O，S，NH 或 NR^7，R^7 为 C_{1-4} 低级烷基，OH，NH_2，C_{1-4} 低级烷氧基，或 C_{1-4} 低级单烷基氨基;

n=0，1，2;

R^1=H 或 C_{1-4} 低级烷基；若 n=2，则 R^1 可在任一相连碳原子上独立为 H 或 C_{1-4} 低级烷基;

R^2 为 C_{1-4} 低级烷基，C_{3-8} 环烷基，C_{1-4} 低级烷氧基，C_{3-8} 环烷氧基，硝基，卤素，全氟化 C_{1-4} 低级烷基，羟基，C_{1-4} 低级酰氧基，氨基，一或二-C_{1-4} 低级烷基氨基，一或二-C_{3-8} 低级环烷基氨基，羟甲基，C_{1-4} 低级酰基，氰基，硫代低级烷基，亚硫酰基 C_{1-4} 低级烷基，磺酰基 C_{1-4} 低级烷基，C_{3-8} 硫代环烷基，C_{3-8} 亚硫酰基环烷基，C_{3-8} 磺酰基环烷基，磺酰氨基，一或二-C_{1-4} 低级烷基磺酰氨基，一或二-C_{3-8} 环烷基磺酰氨基，巯基，羧基，甲酰氨基，一或二-C_{1-4} 低级烷基羧酰氨基，一或二-C_{3-8} 环烷基羧酰氨基，C_{1-4} 低级烷氧羰基，C_{3-8} 环烷氧羰基，C_{2-4} 低级链烯基，C_{4-8} 环烯基，C_{2-4} 低级炔基，或者相邻碳原子上的两个 R^2 结合在一起，共同形成 5—7 元碳环或单不饱和的 1,3-二氧戊环基、1,4-二氧杂环己基、1,4-二氧杂草基、吡喃

基、呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、四氢噻吩基、噁唑烷基、噻唑烷基、二唑烷基、哌嗪基、吗啉代或硫代吗啉代环;

m=0—3，其中 Ar 为苯基，噻吩基，呋喃基，吡咯基，吡啶基，嘧啶基，咪唑基，吡嗪基，噁唑基，噻唑基，萘基，苯并噻吩基，苯并呋喃基，吲哚基，喹啉基，异喹啉基和喹唑啉基;

R^3、R^4、R^5和 R^6各自独立地不存在，或为 H，C_{1-4}低级烷基，C_{3-8}环烷基，C_{1-4}低级烷氧基，C_{3-8}环烷氧基，羟基，C_{1-4}低级酰氧基，氨基，一或二-C_{1-4}低级烷基氨基，一或二-C_{3-8}低级环烷基氨基，C_{1-4}低级烷基或 C_{3-8}环烷基，碳酸酯基，即-OC(O)OR，其中 R 为 C_{1-4}低级烷基或 C_{3-8}环烷基;或

脲基或硫脲基或 N-或 O-连接的尿烷，它们均可选择性地被一或二-C_{1-4}低级烷基或 C_{3-8}环烷基取代;

C_{1-4}低级硫代烷基，C_{3-8}硫代环烷基，巯基，C_{2-4}低级链烯基，肼基，N^1—C_{1-4}低级烷基肼基，C_{1-4}低级酰氨基，羟氨基，C_{1-4}低级 O-烷基羟氨基;

或相邻碳原子上的 R^3—R^6中的任何两个共同形成 5—7 元碳环或单不饱和 1,3-二氧戊环基、1,4-二氧杂环己基、1,4-二氧杂苯基、吡喃基、呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、四氢噻吩基、噁唑烷基、噻唑烷基、二唑烷基、哌嗪基、吗啉代或硫代吗啉代环;

在 R^3—R^6中任何取代基上的任何低级烷基取代基可选择性地被一个或多个下列基团取代：羟基氨基，单低级烷基氨基，二低级烷基氨基，N-吡咯烷基，N-哌啶基，N-吡啶鎓，N-吗啉代，N-硫代吗啉代或 N-哌嗪基;

如果 A 至 E 中的一个或多个为 N，则与 N 原子相邻的碳原子上的 R^3—R^6中的任何一个不为 OH 或 SH；且

如果取代基 R^1、R^2、R^3、R^4、R^5或 R^6中的任何一个含有手性中心，或 R^1在相连原子上产生手性中心时，则其所有单独存在的和作为外消旋和/或非对映异构体混合物形式存在的立体异构体均包括在内。

2. 根据权利要求 1 的用途，其中 X=NH，n=0 或 1，在此情况下 R^1=H，芳香环苯基可选择性地被取代，A 和 B 共同为硫、氮或氧原子，D 和 E 为碳原子，或 A 和 B 为碳原子，而 D 和 E 共同为硫、氮或氧原子，R^4或 R^3

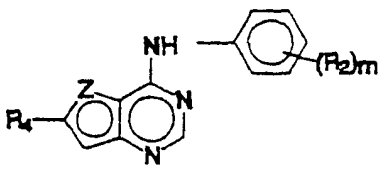
为 H、C_{1-4}低级烷基、C_{1-4}低级烷氧基、氨基或一或二-C_{1-4}低级烷基氨基。

3. 根据权利要求 1 的用途，其中 X=NH，n=0 或 1，在此情况下 R^1=H，芳香环苯基可选择性地被取代，A 和 B 共同为硫、氮或氧原子，D 为碳原子，E 为氮原子，或 D 和 E 一起为硫、氮或氧原子，并且 A 为氮原子而 B 为碳原子，R^3、R^4或 R^6为 H、C_{1-4}低级烷基、C_{1-4}低级烷氧基、氨基或一或二-C_{1-4}低级烷基氨基。

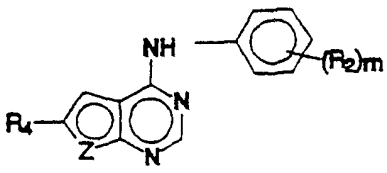
4. 根据权利要求 1 的用途，其中 X=NH，n=0 或 1，在此情况下 R^1=H，芳香环苯基可选择性地被取代，A 和 B 共同为硫、氮或氧原子，D 为氮原子，E 为碳原子，或者 A 和 B 共同为-碳原子，D 为氮原子而 E 为硫、氮或氧原子，R^3或 R^6为 H、C_{1-4}低级烷基、C_{1-4}低级烷氧基、氨基或一或二-C_{1-4}低级烷基氨基。

5. 根据权利要求 1 的用途，其中 R^1、R^2、R^3或 R^4含有手性中心，或者当 R^1 在相连原子上产生手性中心时，则单独地或作为外消旋混合物或非对映异构体混合物的所有立体异构体均包括在内。

6. 根据权利要求 1 的用途，其中所述的化合物具有下示环结构:



或



其中 Z=氮、氧或硫。

7. 根据权利要求 1 的用途，其中所述的化合物选自:

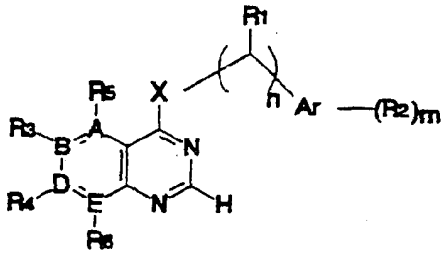
4-(3-溴苯胺基)噻吩〔3,2-d〕嘧啶;

4-苄氨基噻吩并〔3,2-d〕嘧啶;

4-(3-溴苯胺基)噻吩并〔2,3-d〕嘧啶; 和

N^6-(3-溴苯基)腺嘌呤。

8. 下式 I 化合物或其药用盐或水合物:



其中

包含 A-E 的环是一个五元环，其具有 1 或 2 个氮原子作为杂原子；

x=O，S，NH 或 NR^7，R^7 为 C_{1-4} 低级烷基，OH，NH_2，C_{1-4} 低级烷氧基，或 C_{1-4} 低级单烷基氨基；

n=0，1，2；

R^1=H 或 C_{1-4} 低级烷基；若 n=2，则 R^1 可在任一相连碳原子上独立为 H 或 C_{1-4} 低级烷基；

R^2 为 C_{1-4} 低级烷基，C_{3-8} 环烷基，C_{1-4} 低级烷氧基，C_{3-8} 环烷氧基，硝基，卤素，全氟化 C_{1-4} 低级烷基，羟基，C_{1-4} 低级酰氧基，氨基，一或二-C_{1-4} 低级烷基氨基，一或二-C_{3-8} 低级环烷基氨基，羟甲基，C_{1-4} 低级酰基，氰基，硫代低级烷基，亚硫酰基 C_{1-4} 低级烷基，磺酰基 C_{1-4} 低级烷基，C_{3-8} 硫代环烷基，C_{3-8} 亚硫酰基环烷基，C_{3-8} 磺酰基环烷基，磺酰氨基，一或二-C_{1-4} 低级烷基磺酰氨基，一或二-C_{3-8} 环烷基磺酰氨基，巯基，羧基，甲酰氨基，一或二-C_{1-4} 低级烷基羧酰氨基，一或二-C_{3-8} 环烷基羧酰氨基，C_{1-4} 低级烷氧羰基，C_{3-8} 环烷氧羰基，C_{2-4} 低级链烯基，C_{4-8} 环烯基，C_{2-4} 低级炔基，或者相邻碳原子上的两个 R^2 结合在一起，共同形成 5—7 元碳环或单不饱和的 1,3-二氧戊环基、1,4-二氧杂环己基、1,4-二氧杂草基、吡喃基、呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、四氢噻吩基、噁唑烷基、噻唑烷基、二唑烷基、哌嗪基、吗啉代或硫代吗啉代环；

m=0—3，其中 Ar 为苯基，噻吩基，呋喃基，吡咯基，吡啶基，嘧啶基，咪唑基，吡嗪基，噁唑基，噻唑基，萘基，苯并噻吩基，苯并呋喃基，吲哚基，喹啉基，异喹啉基和喹唑啉基；

R^3、R^4、R^5 和 R^6 各自独立地不存在，或为 H，C_{1-4} 低级烷基，C_{3-8} 环烷基，C_{1-4} 低级烷氧基，C_{3-8} 环烷氧基，羟基，C_{1-4} 低级酰氧基，氨基，一或二-C_{1-4} 低级烷基氨基，一或二-C_{3-8} 低级环烷基氨基，C_{1-4} 低级烷基或 C_{3-8}

环烷基，碳酸酯基，即-OC(O)OR，其中 R 为 C_{1-4}低级烷基或 $C_{3\ 8}$环烷基；或

脲基或硫脲基或 N-或 O-连接的尿烷，它们均可选择性地被一或二-C_{1-4}低级烷基或 C_{3-8}环烷基取代；

$C_{1\ 4}$低级硫代烷基，C_{3-8}硫代环烷基，巯基，C_{2-4}低级链烯基，肼基，N^1—C_{1-4}低级烷基肼基，C_{1-4}低级酰氨基，羟氨基，C_{1-4}低级 O-烷基羟氨基；

或相邻碳原子上的 R^3—R^6中的任何两个共同形成 5—7 元碳环或单不饱和 1,3-二氧戊环基、1,4-二氧杂环己基、1,4-二氧杂萆基、吡喃基、呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、四氢噻吩基、噁唑烷基、噻唑烷基、二唑烷基、哌嗪基、吗啉代或硫代吗啉代环；

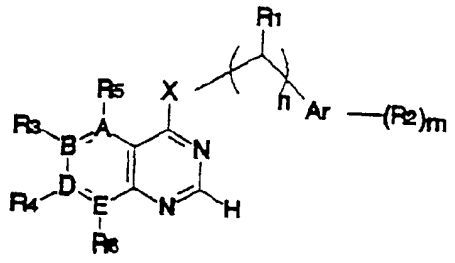
在 R^3—R^6中任何取代基上的任何低级烷基取代基可选择性地被一个或多个下列基团取代：羟基氨基，单低级烷基氨基，二低级烷基氨基，N-吡咯烷基，N-哌啶基，N-吡啶镒，N-吗啉代，N-硫代吗啉代或 N-哌嗪基；

如果 A 至 E 中的一个或多个为 N，则与 N 原子相邻的碳原子上的 R^3—R^6中的任何一个不为 OH 或 SH；且

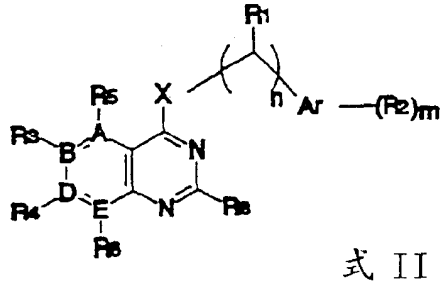
如果取代基 R^1、R^2、R^3、R^4、R^5或 R^6中的任何一个含有手性中心，或 R^1在相连原子上产生手性中心时，则其所有单独存在的和作为外消旋和/或非对映异构体混合物形式存在的立体异构体均包括在内；

条件是 R^3—R^6取代基中至少一个必须是除氢、卤素、C_{1-4}低级烷基或 C_{1-4}低级烷氧基之外的基团；

9. 式 I 或式 II 化合物或其药物盐或水合物用于制备抑制 Erb-B_2或 Erb-B_3或 Erb-B_4受体酪氨酸激酶的药物或治疗癌症、牛皮癣、肾病胰腺炎的药物或防止胚细胞植入的药物的用途：



式 I



式 II

其中

包含 A-E 的环是一个五元环，在 A—E 中任何两个相邻的位置结合在一起，为一单个杂原子 N、O 或 S，两个剩余原子中的一个必须为碳原子，另一个可为碳原子或氮原子；

x=O，S，NH 或 NR^7，R^7 为 C_{1-4} 低级烷基，OH，NH_2，C_{1-4} 低级烷氧基，或 C_{1-4} 低级单烷基氨基；

n=0，1，2；

R^1=H 或 C_{1-4} 低级烷基；若 n=2，则 R^1 可在任一相连碳原子上独立为 H 或 C_{1-4} 低级烷基；

R^2 为 C_{1-4} 低级烷基，C_{3-8} 环烷基，C_{1-4} 低级烷氧基，C_{3-8} 环烷氧基，硝基，卤素，全氟化 C_{1-4} 低级烷基，羟基，C_{1-4} 低级酰氧基，氨基，一或二-C_{1-4} 低级烷基氨基，一或二-C_{3-8} 低级环烷基氨基，羟甲基，C_{1-4} 低级酰基，氰基，硫代低级烷基，亚硫酰基 C_{1-4} 低级烷基，磺酰基 C_{1-4} 低级烷基，C_{3-8} 硫代环烷基，C_{3-8} 亚硫酰基环烷基，C_{3-8} 磺酰基环烷基，磺酰氨基，一或二-C_{1-4} 低级烷基磺酰氨基，一或二-C_{3-8} 环烷基磺酰氨基，巯基，羧基，甲酰氨基，一或二-C_{1-4} 低级烷基羧酰氨基，一或二-C_{3-8} 环烷基羧酰氨基，C_{1-4} 低级烷氧羰基，C_{3-8} 环烷氧羰基，C_{2-4} 低级链烯基，C_{4-8} 环烯基，C_{2-4} 低级炔基，或者相邻碳原子上的两个 R^2 结合在一起，共同形成 5—7 元碳环或单不饱和的 1,3-二氧戊环基、1,4-二氧杂环己基、1,4-二氧杂草基、吡喃基、呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、四氢噻吩基、噁唑烷基、噻唑烷基、二唑烷基、哌嗪基、吗啉代或硫代吗啉代环；

m=0—3，其中 Ar 为苯基，噻吩基，呋喃基，吡咯基，吡啶基，嘧啶基，咪唑基，吡嗪基，噁唑基，噻唑基，萘基，苯并噻吩基，苯并呋喃基，吲哚基，喹啉基，异喹啉基和喹唑啉基；

R^3、R^4、R^5和R^6各自独立地不存在，或为H，C_{1-4}低级烷基，C_{3-8}环烷基，C_{1-4}低级烷氧基，C_{3-8}环烷氧基，羟基，C_{1-4}低级酰氧基，氨基，一或二-C_{1-4}低级烷基氨基，一或二-C_{3-8}低级环烷基氨基，C_{1-4}低级烷基或C_{3-8}环烷基，碳酸酯基，即-OC(O)OR，其中R为C_{1-4}低级烷基或C_{3-8}环烷基；或

脲基或硫脲基或N-或O-连接的尿烷，它们均可选择性地被一或二-C_{1-4}低级烷基或C_{3-8}环烷基取代；

C_{1-4}低级硫代烷基，C_{3-8}硫代环烷基，巯基，C_{2-4}低级链烯基，肼基，N^1—C_{1-4}低级烷基肼基，C_{1-4}低级酰氨基，羟氨基，C_{1-4}低级O-烷基羟氨基；

或相邻碳原子上的R^3—R^6中的任何两个共同形成5—7元碳环或单不饱和1,3-二氧戊环基、1,4-二氧杂环己基、1,4-二氧杂萘基、吡喃基、呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、四氢噻吩基、噁唑烷基、噻唑烷基、二唑烷基、哌嗪基、吗啉代或硫代吗啉代环；

在R^3—R^6中任何取代基上的任何低级烷基取代基可选择性地被一个或多个下列基团取代：羟基氨基，单低级烷基氨基，二低级烷基氨基，N-吡咯烷基，N-哌啶基，N-吡啶镒，N-吗啉代，N-硫代吗啉代或N-哌嗪基；

如果A至E中的一个或多个为N，则与N原子相邻的碳原子上的R^3—R^6中的任何一个不为OH或SH；且

如果取代基R^1、R^2、R^3、R^4、R^5或R^6中的任何一个含有手性中心，或R^1在相连原子上产生手性中心时，则其所有单独存在的和作为外消旋和/或非对映异构体混合物形式存在的立体异构体均包括在内；

R^8为C_{1-4}低级烷基，氨基，单或二-低级烷基(C_1—C_4)氨基。

10. 作为酪氨酸激酶族表皮生长因子受体抑制剂的适于给药的药物组合物，它包含治疗有效量的根据权利要求9的式I或式II化合物或其药用盐或其水合物及与其混合的药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体。

11. 权利要求9中所述式II化合物用于制备抑制表皮生长因子受体酪氨酸激酶的药物的用途。

12. 一种避孕组合物，包含避孕有效量的根据权利要求9的式I或式II化合物及与其混合的避孕可接受的赋形剂、稀释剂或载体。

能够抑制表皮生长因子受体族酪氨酸激酶的双环化合物

本发明是1995年1月23日递交的申请号为95191310.7，发明名称为“能够抑制表皮生长因子受体族酪氨酸激酶的双环化合物”的专利申请的分案申请。

发明领域

本发明涉及抑制表皮生长因子受体及相关受体，尤其是其酪氨酸激酶活性的芳香杂双环化合物。

背景技术

癌症通常是一种细胞内信号系统，或信号转导机制的疾病。细胞从许多细胞外来源处接受指示，命令其繁殖或不繁殖。信号转导系统的目的在于在细胞表面接收这些和其他信号，让其进入细胞，然后将信号传递至细胞核，即细胞骨架及运输和蛋白质合成机构。癌症最常见的起因是一系列缺陷，要么是在这些蛋白质上(当它们产生突变时)，要么是在细胞内该蛋白质的定量调节上(使其过量产生或产生不足)。通常是在细胞内存在关键性损害，它导致一结构性态，从而使细胞核在繁殖信息实际上不存在时接受该信号。这可通过各种机制产生。有时细胞在不应产生生长因子时反而为自身的受体产生可靠的生长因子，即所谓的自分泌环机制。通常利用酪氨酸激酶向细胞内发送信号的细胞表面受体的突变可导致该缴酶在无配位体的情况下被激活，并传递并不真正存在的信号。或者，许多表面激酶也可能在细胞表面过量表达，导致了某一弱信号的不适当的强烈反应。在细胞内的多个水平上发生的突变或过量表达均可导致在细胞内产生同样的虚假信号，而且许多其它种类的信号缺陷均与癌症相关。本发明涉及由上面所述的三种机制产生的癌症，而且它与表皮生长因子受体酪氨酸激酶族(EGFR)的细胞表面受体有关。该族受体由EGF受体(也称为Erb—B1)、Erb—B2受体及其具有结构活性的瘤蛋白质突变体Neu、Erb—B3受体和Erb—B4受体。或者，也可利用下面所述的本发明化合物来处理由EGF族受体成员驱动的生物学过程。

EGFR以表皮生长因子(EGF)和转化生长因子α(TGFα)作为其两个最重要的配位体。该受体在成年人中似乎仅具有微小作用，

但却很明显地与大部分癌症，尤其是结肠癌和乳腺的疾病过程有关。密切相关的 Erb－B2、Erb－B3 和 Erb－B4 受体具有一族 Heregulins 作其主要配位体，且已经非均等地证明受体过量表达和突变是不良预后乳腺癌的主要危险因素。另外，也已证实该族受体的所有四种成员均可与该族的其它成员形成杂二聚体信号复合物，且当一个以上的该族成员在癌症中过量表达时它可导致协同转化能力。已证实在人的癌症中一个以上的族成员的过量表达相对来说更为普遍。

目前对于增生性皮肤疾病牛皮癣没有好的治疗方法。通常是用抗癌药如氨甲喋呤进行治疗，该药具有非常严重的副作用，而且在不得不使用的限毒剂量时不是很有效。据信在牛皮癣中 TGFα 是过量产生的主要生长因子，因为 50％过量表达 TGFα 的转基因小鼠产生牛皮癣。它提示 EGFR 信号的良好抑制剂可被用作抗牛皮癣的药物，它优选但不是必须过通过局部给药。

EGF 是肾小管细胞有效的促细胞分裂素。在患有链佐星诱导的糖尿病的小鼠中，已发现 EGF 的尿分泌和 EGF mRNA 均增加了四倍。另外，还发现增生性肾小球性肾炎患者的 EGFR 的表达增强(Roychaudhury et al. Pathology 1993, 25, 327)。本发明的化合物应可用于治疗增生性肾小球性肾炎以及糖尿病诱导的肾性疾病。

已报道慢性胰腺炎伴随着 EGFR 和 TGFα 表达的大量增加(Korc et al., Gut 1994, 35, 1468)。在该疾病更为严重(其特征是胰腺头增大)的患者中还显示出 erb—B2 受体的过量表达(Friess et al. Ann. Surg. 1994, 220, 183)。因此，本发明的化合物应可用于治疗胰腺炎。

在胚细胞成熟、胚细胞植入子宫内膜及其它周围植入行为过程中，子宫组织产生 EGF 和 TGFα (Taga Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi 1992, 44, 939)，其 EGFR 水平提高(Brown et al. Endocrinology 1989, 124, 2882)，以及由于正在发育但未被捕获的胚细胞的接近而被诱导产生结合肝素的 EGF(Das et al. Development1994, 120, 1071)。而胚细胞又具有非常高水平的 TGFα 和 EGFR 表达(Adamson, Mol. Reprod. Dev. 1990, 27, 16)。体内 EGF 分泌主要位点的下

颌下腺的手术摘除以及用抗 EGFR 单克隆抗体进行治疗均通过减少胚细胞的成功移植而大大降低了小鼠的生育力(Tsutsumi et al. J. Endocrinolgy 1993, 138, 437)。因此,本发明的化合物应被证明具有有用的避孕性能。

1992 年 5 月 14 日公布的 PCT 专利申请 WO 92/07844 和 1992 年 9 月 3 日公布的 WO92/14716 叙述了在癌症治疗中作为化学治疗剂的增效剂的 2,4—二氨基喹唑啉。

1992 年 11 月 26 日公布的 PCT 申请 WO 92/20642 公开了双单和双环芳香化合物和芳香杂环化合物,它们能够抑制 EGF 和/或 PDGF 受体酪氨酸激酶。

本发明的一个目的就是要利用有效量的双环嘧啶衍生物,尤其是稠合的杂环嘧啶衍生物来抑制表皮生长因子的促细胞分裂作用。

本发明的第二个目的是描述作为 EGF、Erb－B2 和 erb－B4 受体酪氨酸激酶抑制剂的双环嘧啶衍生物,尤其是稠合的杂环嘧啶衍生物。

本发明的第三个目的是描述可在低剂量时用作 EGF—诱导的有丝分裂抑制剂的双环嘧啶衍生物,尤其是稠合的杂环嘧啶衍生物。因此,它导致的另一个目的是具有极抵细胞毒性的化合物。

本发明的第四个目的是描述双环嘧啶衍生物,尤其是稠合的杂环嘧啶衍生物,它们可用于抑制肿瘤,尤其是乳腺癌,在这类癌症中有丝分裂被 EGFR 组成员强烈驱动。

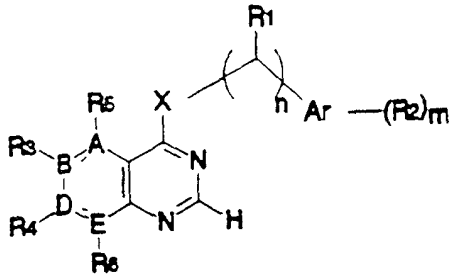
本发明的第五个目的是描述双环嘧啶衍生物,尤其是稠合的杂环嘧啶衍生物,它们可作为EG F—诱导的反应的抑制剂而用于慢性治疗。

本发明的第六个目的是描述双环嘧啶衍生物,尤其是稠合的杂环嘧啶衍生物,它们可用作增 生性过度生长 疾病的治疗剂,这类疾病包括,但不限于关节炎中的滑液血管翳侵害、血管再狭窄、牛皮癣 和血管生成。本文公开的化合物也可用于治疗胰腺炎和肾脏疾病,并可作为避孕药。

发明内容

本发明描述了一种用有效抑制量的下式I化合物处理哺乳动物

而抑制表皮生长因子的方法：



其中

A—E 中至少一个，至多三个为氮原子，其余为碳原子，或者在 A—E 中任何两个相邻的位置结合在一起，为一单个杂原子 N、O 或 S，在后一种情况下两个剩余原子中的一个必须为碳原子，另一个可为碳原子或氮原子；

X＝O、S、NH 或 NR^7，R^7 为 C_{1-4}低级烷基 OH、NH_2，C_{1-4}低级烷氧基，或 C_{1-4}低级单烷基氨基；

n＝0，1，2；

R^1＝H 或 C_{1-4}低级烷基；若 n＝2，则 R^1 可在任一相连碳原子上独立为 H 或 C_{1-4}低级烷基；

R^2 为 C_{1-4}低级烷基，C_{3-8}环烷基，C_{1-4}低级烷氧基，C_{3-8}环烷氧基，硝基，卤素，(氟，氯，溴，碘)，全氟化 C_{1-4}低级烷基，羟基，C_{1-4}低级酰氧基(－O－C(O)－R)，氨基，一或二—C_{1-4}低级烷基氨基，一或二—C_{3-8}低级环烷基氨基，羟甲基，C_{1-4}低级酰基(－C(O)R)、氰基，硫代低级烷基、亚硫酰基 C_{1-4}低级烷基，磺酰基 C_{1-4}低级烷基，C_{3-8}硫代环烷基，C_{3-8}亚硫酰基环烷基，C_{3-8}磺酰基环烷基，磺酰氨基，一或二—C_{1-4}低级烷基磺酰氨基，一或二—C_{3-8}环烷基磺酰氨基，巯基，羧基，甲酰氨基(－C(O)－NH_2)，一或二—C_{1-4}低级烷基羧酰氨基，一或二—C_{3-8}环烷基羧酰氨基，C_{1-4}低级烷氧羰基，C_{3-8}环烷氧羰基，C_{2-4}低级链烯基，C_{4-8}环烯基，C_{2-4}低级炔基，或者相邻碳原子上的两个 R^2 结合在一起，共同形成 5—7 元碳环或单不饱和

的 1,3-二氧戊环基、1,4-二氧杂环己基、1,4-二氧杂革基(dioxepinyl)、吡喃基、呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、四氢噻吩基、噁唑烷基(oxazolanyl)、噻唑烷基(thiazolanyl)、二唑烷基(diazolanyl)、哌嗪基、吗啉代或硫代吗啉代环;

m=0-3,其中 Ar 为苯基,噻吩基,呋喃基,吡咯基,吡啶基,嘧啶基,咪唑基,吡嗪基,噁唑基,噻唑基,萘基,苯并噻吩基,苯并呋喃基,吲哚基,喹啉基,异喹啉基和喹唑啉基;

R^3、R^4、R^5 和 R^6 各自独立地不存在,或为 H,C_{1-4}低级烷基,C_{3-8}环烷基,C_{1-4}低级烷氧基,C_{3-8}环烷氧基,羟基,C_{1-4}低级酰氧基,氨基,一或二—C_{1-4}低级烷基氨基,一或二—C_{3-8}低级环烷基氨基,C_{1-4}低级烷基或 C_{3-8}环烷基,碳酸酯基(—OC(O)OR),其中 R 为 C_{1-4}低级烷基或 C_{3-8}环烷基;或

脲基或硫脲基或 N 一或 O—连接的尿烷,它们均可选择性地被一或二—C_{1-4}低级烷基或 C_{3-8}环烷基取代;

C_{1-4}低级硫代烷基,C_{3-8}硫代环烷基,巯基,C_{2-4}低级链烯基,肼基,N′—C_{1-4}低级烷基肼基,C_{1-4}低级酰氨基,羟氨基,C_{1-4}低级 O—烷基羟氨基;

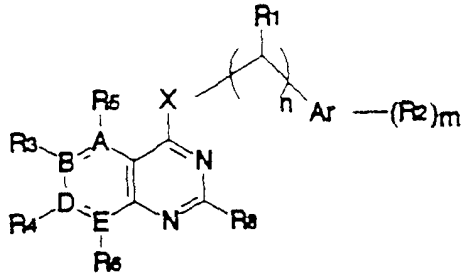
或相邻碳原子上的 R^3—R^6 中的任何两个共同形成5—7元碳环或单不饱和 1,3—二氧戊环基、1,4—二氧杂环己基、1,4—dioxepinyl、吡喃基、呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、四氢噻吩基、oxazolanyl、thiazolanyl、diazolanyl、哌嗪基、吗啉代或硫代吗啉代环;

在 R^3—R^6 中任何取代基上的任何低级烷基取代基可选择性地被一个或多个下列基团取代:羟基,氨基,低级一烷基氨基,低级二烷基氨基,N—吡咯烷基,N—哌啶基,N—吡啶鎓,N—吗啉代,N—硫代吗啉代或 N—哌嗪基;

如果 A 至 E 中的一个或多个为 N,则与 N 原子相邻的碳原子上的 R^3—R^6 中的任何一个不为 OH 或 SH;且

如果取代基 R^1、R^2、R^3、R^4、R^5 或 R^6 中的任何一个含有手性中心,或 R^1 在相连原子上产生手性中心时,则其所有单独存在的和作为外消旋和/或非对映异构体混合物形式存在的立体异构体均包括在内。

本发明也叙述了利用有效抑制量的式Ⅱ化合物处理哺乳动物以抑制表皮生长因子的方法：



II

其中

Ar、n、m、R_{1-7}和X的定义同式Ⅰ中；

R^8为C_{1-4}烷基，氨基或一或二—C_{1-4}低级烷基氨基。

本发明也可适用于式Ⅰ和式Ⅱ化合物的组合物，条件是R^3—R^6取代基中的至少一个必须单独作为不同于氢、卤素、C_{1-4}低级烷基或C_{1-4}低级烷氧基的取代基，且A、B、D和E必须均单独为碳或氮原子。

附图说明

图1显示了实施例6和7对于A431人表皮样瘤中EGF受体自身磷酸化的作用；

图2是实施例8对A431人表皮样瘤中EGF受体自身磷酸化的作用；

图3是由实施例27产生的对A431中EGF受体自身磷酸化抑制的时间曲线；

图4是实施例27对A431细胞中EGF受体自身磷酸化的作用；

图5是实施例40对A431人表皮样瘤中EGF受体自身磷酸化的抑制；

图6是实施例40对Swiss3T3中生长因子介导的酪氨酸磷酸化的作用；

图7是实施例40对Swiss3T3小鼠成纤维细胞中生长因子依赖性C—jun mRNA表达的作用；

图 8 是实施例 40 对生长因子介导的 $p39^{C-jun}$表达的作用；

图 9 是实施例 59 对 A431 人表皮样瘤中 EGF 受体自身磷酸化的作用；

图 10 是实施例 60 对 A431 人表皮样瘤中 EGF 受体自身磷酸化的作用；

图 11 是实施例 61 对 A431 人表皮样瘤中 EGF 受体自身磷酸化的作用；

图 12 是实施例 70 对 A431 人表皮样瘤中 EGF 受体自身磷酸化的作用；

图 13 是实施例 27 对 EGF 受体酪氨酸激酶的抑制图；

图 14 是实施例 40 对 Swiss3T3 鼠成纤维细胞中生长因子介导的有丝分裂的作用图；

图 15 是被人 EGFR 基因转染的 NIH 3T3 鼠成纤维细胞系的照片，它显示了正常的扁平形态；

图 16 是被 100ng/ml EGF 处理过的同样细胞系的照片，它显示出典型的纺缍状转化形态；

图 17 是在 100ng/ml EGF 和 5μm 实施例 27 存在下的同样细胞的照片，它显示出细胞形态由转化型回复到正常型。

对优选实施方案的叙述

1. 在一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0 或 1，在此情况下 R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，B、D 和 E 为碳原子，A 为氮原子，R^3 和 R^4 中一个为 H，另一个为低级烷氧基或卤素。

2. 在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0 或 1，在此情况下 R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，B、D 和 E 为碳原子，A 为氮原子，R^3 和 R^4 中一个为 H 原子，另一个为氨基。

3. 在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0 或 1，在此情况下 R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，B、D 和 E 为碳原子，A 为氮原子，R^3 和 R^4 中一个为 H，另一个为一或二—低级烷基氨基。

4. 在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0 或 1，在此情况下 R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，B、D 和 E 为碳原子，A 为氮

原子，R^3 和 R^4 中一个为 H 原子，另一个为肼基。

5．在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0 或 1，在此情况下 R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，B、D 和 E 为碳原子，A 为氮原子，R^3 和 R^4 中一个为 H，另一个为低级烷基。

6．在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0 或 1，在此情况下 R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，B、D 和 E 为碳原子，A 为氮原子，R^3 和 R^4 为低级烷氧基。

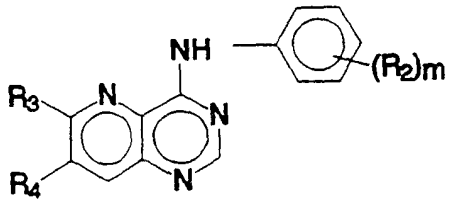
7．在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0 或 1，在此情况下 R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，B、D 和 E 为碳原子，A 为氮原子，R^3 和 R^4 为低级烷基。

8．在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0 或 1，在此情况下 R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，B、D 和 E 为碳原子，A 为氮原子，R^3 和 R^4 中一个为氨基，另一个为低级烷氧基。

9．在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0 或 1，在此情况下 R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，B、D 和 E 为碳原子，A 为氮原子，R^3 和 R^4 中一个为一或二—低级烷基氨基，另一个为低级烷氧基。

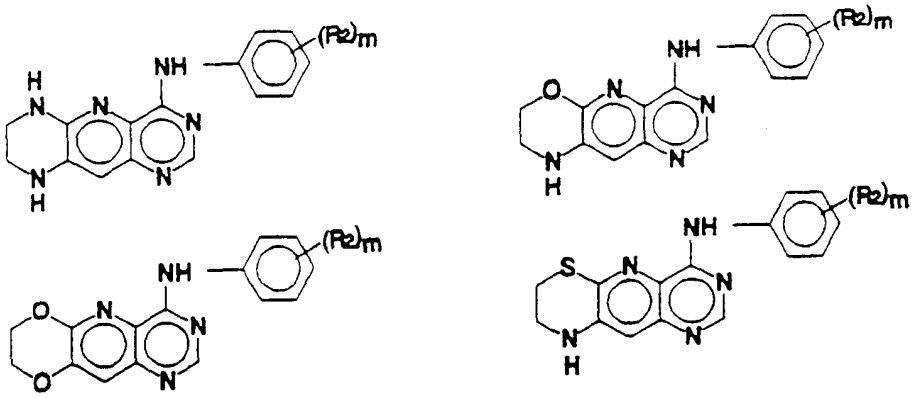
10．在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0 或 1，在此情况下 R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，B、D 和 E 为碳原子，A 为氮原子，R^3 为一或二—低级烷基氨基，R^4 为羟基。

1—10 组的合适环结构为：



11．在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0 或 1，在此情况下 R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，B、D 和 E 为碳原子，A 为氮原子，R^3 和 R^4 共同为二氧亚甲基，二氧亚乙基，2，3—稠合的哌嗪，

2,3—稠合的吗啉或2,3—稠合的硫代吗啉。合适的环结构为：



12. 在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0或1，在此情况下R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，A、D和E为碳原子，B为氮原子，且R^4为低级烷氧基或卤素。

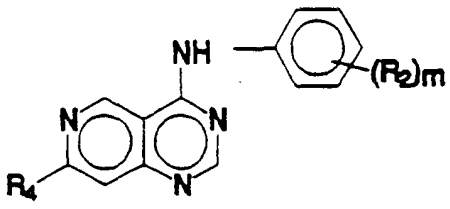
13. 在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0或1，在此情况下R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，A、D和E为碳原子，B为氮原子，且R^4为氨基。

14. 在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0或1，在此情况下R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，A、D和E为碳原子，B为氮原子，且R^4为一或二—低级烷基氨基。

15. 在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0或1，在此情况下R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，A、D和E为碳原子，B为氮原子，且R^4为肼基。

16. 在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0或1，在此情况下R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，A、C和E为碳原子，B为氮原子，且R^4为低级烷基。

12—16组的合适环结构为：



17. 在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0 或 1，在此情况下 R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，A、B 和 E 为碳原子，D 为氮原子，R^3 为低级烷氧基或卤素。

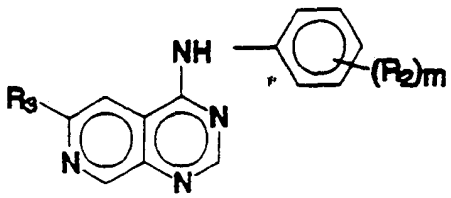
18. 在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0 或 1，在此情况下 R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，A、B 和 E 为碳原子，D 为氮原子，R^3 为氨基。

19. 在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0 或 1，在此情况下 R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，A、B 和 E 为碳原子，D 为氮原子，R^3 为一或二—低级烷基氨基。

20. 在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0 或 1，在此情况下 R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，A、B 和 E 为碳原子，D 为氮原子，R^3 为肼基。

21. 在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0 或 1，在此情况下 R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，A、B 和 E 为碳原子，D 为氮原子，R^3 为低级烷基。

17—21 组的合适环结构为：



22. 在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0 或 1，在此情况下 R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，A、B 和 D 为碳原子，E 为氮原子，R^3 和 R^4 中一个为 H 原子，另一个为低级烷氧基。

23. 在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0 或 1，在此情况下 R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，A、B 和 D 为碳原子，E 为氮原子，R^3 和 R^4 中一个为 H，另一个为氨基。

24. 在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0 或 1，在此情况下 R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，A、B 和 D 为碳原子，E 为氮

原子，R^3 和 R^4 中一个为 H 原子，另一个为一或二—低级烷基氨基。

25. 在另一优选的实施方案中，X = NH，n = 0 或 1，在此情况下 R^1 = H，芳香环苯基可选择性地被取代，A、B 和 D 为碳原子，E 为氮原子，R^3 和 R^4 中一个为 H，另一个为肼基。

26. 在另一优选的实施方案中，X = NH，n = 0 或 1，在此情况下 R^1 = H，芳香环苯基可选择性地被取代，A、B 和 D 为碳原子，E 为氮原子，R^3 和 R^4 中一个为 H 原子，另一个为低级烷基。

27. 在另一优选的实施方案中，X = NH，n = 0 或 1，在此情况下 R^1 = H，芳香环苯基可选择性地被取代，A、B 和 D 为碳原子，E 为氮原子，R^3 和 R^4 为低级烷氧基。

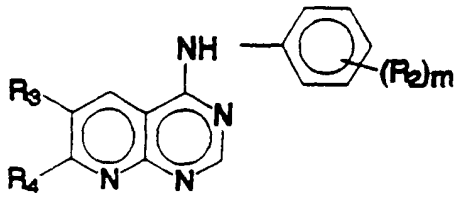
28. 在另一优选的实施方案中，X = NH，n = 0 或 1，在此情况下 R^1 = H，芳香环苯基可选择性地被取代，A、B 和 D 为碳原子，E 为氮原子，R^3 和 R^4 为低级氧基。

29. 在另一优选的实施方案中，X = NH，n = 0 或 1，在此情况下 R^1 = H，芳香环苯基可选择性地被取代，A、B 和 D 为碳原子，E 为氮原子，R^3 和 R^4 中一个为氨基，另一个为低级烷氧基。

30. 在另一优选的实施方案中，X = NH，n = 0 或 1，在此情况下 R^1 = H，芳香环苯基可选择性地被取代，A、B 和 D 为碳原子，E 为氮原子，R^3 和 R^4 中一个为一或二—低级烷基氨基，另一个为低级烷氧基。

31. 在另一优选的实施方案中，X = NH，n = 0 或 1，在此情况下 R^1 = H，芳香环苯基可选择性地被取代，A、B 和 D 为碳原子，E 为氮原子，R^4 为一或二—低级烷基氨基，R^3 为羟基。

22—31 组的合适环结构为：



32. 在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0 或 1，在此情况下 R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，A、B 和 D 为碳原子，E 为氮原子，R^3 和 R^4 共同形成二氧亚甲基，二氧亚乙基，2，3—稠合的哌嗪，2，3—稠合的吗啉或 2，3—稠合的硫代吗啉。

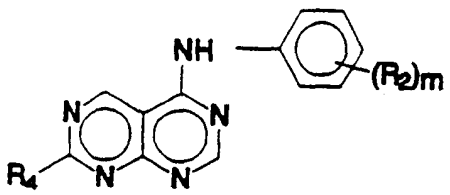
33. 在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0，芳香环苯基可选择性地被取代，A 和 D 为碳原子，B 和 E 为氮原子，R^4 为低级烷氧基。

34. 在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0，芳香环苯基可选择性地被取代，A 和 D 为碳原子，B 和 E 为氮原子，R^4 为一或二—低级烷氨基。

35. 在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0，芳香环苯基可选择性地被取代，A 和 D 为碳原子，B 和 E 为氮原子，R^4 为氨基。

36. 在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0，芳香环苯基可选择性地被取代，A 和 D 为碳原子，B 和 E 为氮原子，R^4 为肼基。

33—36 组的合适环结构为：



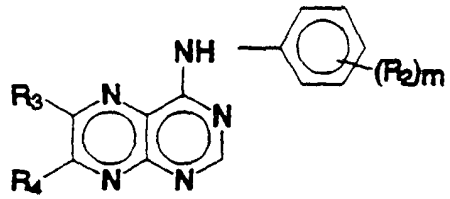
37. 在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0，芳香环苯基可选择性地被取代，B 和 D 为碳原子，A 和 E 为氮原子，R^3 和 R^4 为低级烷氧基。

38. 在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0，芳香环苯基可选择性地被取代，B 和 D 为碳原子，A 和 E 为氮原子，R^3 和 R^4 为一或二—低级烷基氨基。

39. 在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0，芳香环苯基可选择性地被取代，B 和 D 为碳原子，A 和 E 为氮原子，R^3 和 R^4 中一个为低级烷氧基，另一个为一或二—低级烷氨基。

40. 在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0，芳香环苯基可选择性地被取代，B 和 D 为碳原子，A 和 E 为氮原子，R^3 和 R^4 亚乙二氧基、2，3—稠合的哌嗪、2，3—稠合的吗啉或 2，3—稠合的硫代吗啉。

37—40 组的合适环结构为：



41. 在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0 或 1，在此情况下 R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，A 和 B 共同为硫原子，D 和 E 为碳原子，或 A 和 B 为碳原子，而 D 和 E 共同为硫原子，R^4 或 R^3 为 H、低级烷基，低级烷氧基、氨基或一或二—低级烷基氨基。

42. 在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0 或 1，在此情况下 R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，A 和 B 共同为氧原子，D 和 E 为碳原子，或 A 和 B 为碳原子，而 D 和 E 共同为氧原子，R^4 或 R^3 为 H、低级烷基，低级烷氧基、氨基或一或二—低级烷基氨基。

43. 在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0 或 1，在此情况下 R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，A 和 B 共同为氮原子，D 和 E 为碳原子，或 A 和 B 为碳原子，而 D 和 E 共同为氮原子，R^4 或 R^3 为 H、低级烷基，低级烷氧基、氨基或一或二—低级烷基氨基。

44. 在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0 或 1，在此情况下 R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，A 和 B 共同为硫原子，D 为碳原子，E 为氮原子，或者 D 和 E 共同为硫原子，且 A 为氮原子，B 为碳原子，R^4 或 R^3 为 H、低级烷基、低级烷氧基、氨基或一或二－低级烷基氨基。

45. 在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0 或 1，在此情况下 R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，A 和 B 共同为氧原子，D 和 E 为氮原子，或 D 和 E 共同为－氧原子，A 为氮原子，B 为碳原子，R^4

或 R^3 为 H、低级烷基、低级烷氧基、氨基或一或二－低级烷基氨基。

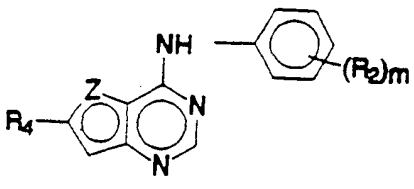
46.在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0 或 1，在此情况下 R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，A 和 B 共同为氮原子，D 为碳原子，E 为氮原子，$R^{3/6}$为 H 或低级烷基，R^4 为 H、低级烷基、低级烷氧基、氨基或一或二－低级烷基氨基。

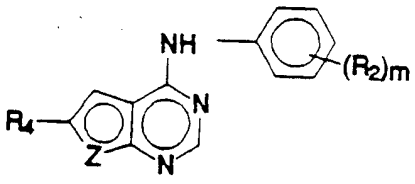
47.在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0 或 1，在此情况下 R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，A 和 B 共同为氧原子，D 和 E 为碳原子，或 A 和 B 共同为－碳原子，而 D 为氮原子，E 为氧原子，$R^{3/6}$为 H、低级烷基、低级烷氧基、氨基或一或二－低级烷基氨基。

48.在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0 或 1，在此情况下 R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，A 和 B 共同为硫原子，D 为氮原子，E 为碳原子，或 A 和 B 共同为碳原子，而 D 为氮原子，E 为硫原子，$R^{3/6}$为 H、低级烷基、低级烷氧基、氨基或一或二－低级烷基氨基。

49.在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0 或 1，在此情况下 R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，A 和 B 共同为氮原子，D 为氮原子，E 为碳原子，或 A 和 B 共同为碳原子，而 D 和 E 为氮原子，$R^{3/6}$为 H、低级烷基、低级烷氧基、氨基或一或二－低级烷基氨基。

其它合适的环结构为：





其中 Z＝氮、氧或硫

本发明化合物可按一系列交替反应顺序制得。

制备本发明化合物的途径

方案 1

制备 $R^4=H$ 的优选组 1－5 的途径

在 NMP(溶剂 N－甲基－2－吡咯烷酮)中，利用氰化亚铜置换 2,6－二氯－3－硝基吡啶中的 2－氯，在这步骤中用氟置换该腈的第二个氯原子是有利的。接着，在卤素不被氢解的条件下温和还原硝基。在腈水解后进行原甲酸酯环和 Vilsmeier 型氯化将产生二卤代吡啶并嘧啶。用合适的胺置换更具反应性的 4－氯原子后，用合适的亲核的试剂(氨、低级烷基胺、肼、甲醇盐)置换 6－卤素原子，即得到最终产物。

1.在一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0 或 1，在此情况下 $R^1=H$，芳香环苯基可选择性地被取代，B、D 和 E 为碳原子，A 为氮原子，R^3 和 R^4 中一个为 H，另一个为低级烷氧基或卤素。

2.在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0 或 1，在此情况下 $R^1=H$，芳香环苯基可选择性地被取代，B、D 和 E 为碳原子，A 为氮原子，R^3 和 R^4 中一个为 H 原子，另一个为氨基。

3.在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0 或 1，在此情况下 $R^1=H$，芳香环苯基可选择性地被取代，B、D 和 E 为碳原子，A 为氮原子，R^3 和 R^4 中一个为 H，另一个为一或二－低级烷基氨基。

4.在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0 或 1，在此情况下 $R^1=H$，芳香环苯基可选择性地被取代，B、D 和 E 为碳原子，A 为氮原子，R^3 和 R^4 中一个为 H 原子，另一个为肼基。

5.在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0 或 1，在此情况下 $R^1=H$，芳香环苯基可选择性地被取代，B、D 和 E 为碳原子，A 为氮原子，R^3 和 R^4 中一个为 H 原子，另一个为低级烷基。

方案 2

制备 $R^3=H$ 的优选组 1－5 的途径

在 NMP 中用 CuCN 置换 2－氯－3,5－二硝基吡啶中的氯原子。将硝基还原为胺后水解腈成酰胺。用原甲酸酯将其环化为嘧啶酮，再用 $POCl_3$ 转化为氯化物，或可能地通过用五硫化二磷及 MeI 和一种温和的碘处理将其转化为硫甲基衍生物。用合适的胺置换后产生所需的 7－氨基化合物。胺官能团可通过如下方法被还原性烷

基化或活化：在酸性或碱性条件下使氨基重氮化，接着还原为酰肼或转化为低级烷基醚或卤素，然后按本领域熟悉的方法进行铜酸盐或Stille偶联。或者，可将胺还原性胺化或酰化并还原，形成烷基氨基侧链。

方案3

制备其中R^4=RO的优选组6和8－10的途径

用已知方法对2,6－二氟吡啶进行两次金属取代。经LDA处理及随后的硼酸盐/过氧化氢处理后引入3－羟基取代基。如果吡啶在4－位经历第二次金属取代，可将醇作为TIPS(三异丙基甲硅烷基)醚保护起来，它将迫使第二次金属取代发生在5－位。或者，可利用硝化作用，如将锂中间体转化为锡烷，并用四硝基甲烷处理，或利用NO_2BF_4(四氟硼酸硝鎓)。利用氰化亚铜或其它来源的氰化物离子可置换C_1。在腈水解和硝基还原后，可利用原甲酸乙酯代替甲酰胺进行环化，而且某些环化反应还需要在反应前用Mes置换F。通过氯化活化4－位，然后引入侧链胺，利用醇盐或胺亲核试剂可完成最后的置换，产生各种二烷氧基和氨基－烷氧基化合物，且在合成结束时使用合适的R可使得7－羟基去保护(LDA指二异丙基氨基化锂)。

6.在另一优选的实施方案中，X=NH，n=0或1，在此情况下R^1=H，芳香环苯基可选择性地被取代，B、D和E为碳原子，A为氮原子，R^3和R^4为低级烷氧基。

8.在另一优选的实施方案中，X=NH，n=0或1，在此情况下R^1=H，芳香环苯基可选择性地被取代，B、D和E为碳原子，A为氮原子，R^3和R^4中一个为氨基，另一个为低级烷氧基。

9.在另一优选的实施方案中，X=NH，n=0或1，在此情况下R^1=H，芳香环苯基可选择性地被取代，B、D和E为碳原子，A为氮原子，R^3和R^4中一个为一或二－低级烷基氨基，另一个为低级烷氧基。

10.在另一优选的实施方案中，X=NH，n=0或1，在此情况下R^1=H，芳香环苯基可选择性地被取代，B、D和E为碳原子，A为氮

原子，R^3 一或二－低级烷基氨基，R^4 为羟基。

方案 4－制备优选组 7 的途径

在加压条件下用 6－烷基喹哪啶酸处理后再用离子溴处理，得到酐，将其用氨开环，重新环化为酰亚胺，接着在活性较小的羟基上产生 Hoffman 降解。按正常方式进行环化和环侧链加成，接着进行 Stille 偶联，引入 R^4 烷基。在这一步中，也可利用该偶联技术引入链烯基或芳基取代基。

7. 在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0 或 1，在此情况下 R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，B、D&E 为碳原子，A 为氮原子，且 R^3 和 R^4 为低级烷基。

方案 5－制备其中 R^3＝OR 的优选组的途径

在 2,6－二羟基吡啶被二硝化后，将其转化为反应性很强的二氯化合物。在 NMP 中用氰化亚铜单置换二硝基二氯吡啶，然后在温和条件下将其还原为二胺，将腈水解为酰胺，然后环化为吡啶并嘧啶酮，按通常方式将其 4－氯化。在用 4－侧链置换更具反应性的氯后，再用醇盐置换 6－氯。对于第 9 组，应用本领域熟知的方法将胺适当地烷基化。

方案 6－制备优选组 11 的途径

优选组 11 的化合物是优选组 6，8，9 和 10 的特殊情况，其中 R^3 和 R^4 被环化在一起。它们可按与所述优选组相同的方式制备，只需进行对于本领域技术人员来说是显而易见的微小改进。例如，连位取代的烷氧基氨基化合物可被去烷基化，而相应的连位氨基醇则可被合适的二卤代烷烃二烷基化。

11. 在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0 或 1，在此情况下 R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，B、D 和 E 为碳原子，A 为氮原子，R^3 和 R^4 共同为二氧亚甲基，二氧亚乙基，2,3,－稠合的哌嗪，2,3,－稠合的吗啉或 2,3,－稠合的硫代吗啉。

方案 7－制备优选组 12－16 的途径

通过在高温下用苄基胺和甲酸处理可将 2,4－二氨基－5－氰基吡啶直接环化为多种 4－苄基氨基吡啶并嘧啶衍生物。对于亲核

性较小的胺，可通过原甲酸乙酯/乙酸酐处理，然后在无水条件下用氢硫基离子环化而将2,4－二氨基－5－氰基吡啶转化为7－氨基－4硫代－3H－吡啶并〔4,3－d〕嘧啶。经5－烷基化和用适宜的胺置换后产生所需的产物。如果R^4不为氨基，则可将胺酰化或还原性烷基化。或者，水解2,4－二氨基－5－氰基－吡啶为相应的酰胺，然后用原甲酸酯将其环化为7－氨基－4－氧代－3H－吡啶并〔4,3－d〕嘧啶。在C4取代基以常规方式引入后，对7－胺进行重氮化并用氟取代将允许在合成结束时引入其它胺和醇盐亲核试剂。重氮化和用溴化物取代胺将使7－位发生Stille偶联。

12.在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0或1，在此情况下R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，A、D和E为碳原子，B为氮原子，且R^4为低级烷氧基或卤素。

13.在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0或1，在此情况下R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，A、D和E为碳原子，B为氮原子，且R^4为氨基。

14.在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0或1，在此情况下R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，A、D和E为碳原子，B为氮原子，R^4为一或二－低级烷基氨基。

15.在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0或1，在此情况下R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，A、D和E为碳原子，B为氮原子，且R^4为肼基。

16.在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0或1，在此情况下R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，A、C和E为碳原子，B为氮原子，且R^4为低级烷基。

方案8－制备优选组17－21的途径

在DMSO中用KF将2－氯－5硝基吡啶转化为2－氟化合物。经还原硝基和用BOC酐处理后产生BOC氨基衍生物，它可在4－位被金属取代和羧化。用TFA除去BOC并用甲酰胺环化嘧啶环，产生6－氟－4－氧代－3H－吡啶并〔3,4－d〕嘧啶。按常规方式将其4－氯化，并通过用合适的胺置换引入4－侧链。用合适的亲核试剂

置换6－氟即得到各种不同的终产物。如果氟被硫代甲醇盐取代，则后者可在Ni－催化的Grignard置换中被烷基取代。

17.在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0或1，在此情况下R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，A、B和E为碳原子，D为氮原子，R^3为低级烷氧基或卤素。

18.在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0或1，在此情况下R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，A、B和E为碳原子，D为氮原子，R^3为氨基。

19.在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0或1，在此情况下R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，A、B和E为碳原子，D为氮原子，R^3为一或二－低级烷基氨基。

20.在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0或1，在此情况下R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，A、B和E为碳原子，D为氮原子，R^3肼基。

21.在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0或1，在此情况下R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，A、B和E为碳原子，D为氮原子，R^3为低级烷基。

方案9－制备优选组22－26(R^4＝H)的途径

2－甲氧基烟酸的硝化及随后的活化甲氧基的置换和嘧啶酮环的环化，可利用甲脒一步完成，或者可通过先用氨处理后再用甲酰胺等同物环化而分两步完成。按常规方式将羰基转化为氯化物并用侧链置换，然后将硝基选择性地还原为氨基。将其烷基化、酰化和重氮化。重氮化合物可转化为羟基、溴化物或碘化物，后者再经Stiile偶联即可在R^3位引入低级烷基、链烯基或炔基。

22.在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0或1，在此情况下R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，A、B和D为碳原子，E为氮原子，R^3和R^4中一个为H原子，另一个为低级烷氧基。

23.在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0或1，在此情况下R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，A、B和D为碳原子，E为氮原子，R^3和R^4中一个为H，另一个为氨基。

24.在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0 或 1，在此情况下 R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，A、B 和 D 为碳原子，E 为氮原子，R^3 和 R^4 中一个为 H 原子，另一个为一或二－低级烷基氨基。

25.在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0 或 1，在此情况下 R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，A、B 和 D 为碳原子，E 为氮原子，R^3 和 R^4 中一个为 H，另一个为肼基。

26.在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0 或 1，在此情况下 R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，A、B 和 D 为碳原子，E 为氮原子，R^3 和 R^4 中一个为 H 原子，另一个为低级烷基。

方案 10－制备优选组 22－26(R^3＝H)的途径

该途径是按已知方式对 2,6－二氟吡啶进行金属取代和羧化，然后置换 2－氟取代基。用甲酰胺环化嘧啶酮，然后按常规方式将羰基转化为氯化物，即产生氯氟吡啶并嘧啶。通过置换更具反应性的嘧啶氯引入芳(烷)基侧链，然后通过氟化物置换引入 R^4 取代基。通过用醇盐置换 F 引入烷基，后一种醚裂解为吡啶酮，O－三氟化并 Stille 偶联。

方案 11－制备优选组 27 和 29－31(R^3＝RO)的途径

该途径依赖于类似方案 10 的 2,6－二氟吡啶的金属取代。第一次金属取代被用于引入氧，第二次则引入羧酸。如果需要迫使第二次金属取代发生在 5－位，可将氧以非常庞大的 TIPS 醚形式保护起来，而且可能需要比 LDA 更强的碱。在高温、高压下在 2－位引入氨，按常规方式环化吡啶酮环，并在 4－位活化，然后用 4－位侧链置换。用合适亲核试剂置换 7－氟取代基，然后按前述途径转化，即完成合成。

27.在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0 或 1，在此情况下 R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，A、B 和 D 为碳原子，E 为氮原子，R^3 和 R^4 为低级烷氧基。

29.在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0 或 1，在此情况下 R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，A、B 和 D 为碳原子，E 为氮原子，R^3 和 R^4 中一个为氨基，另一个为低级烷氧基。

30.在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0 或 1，在此情况下 R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，A、B 和 D 为碳原子，E 为氮原子，R^3 和 R^4 中一个为一或二－低级烷基氨基，另一个为低级烷氧基。

31.在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0 或 1，在此情况下 R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，A、B 和 D 为碳原子，E 为氮原子，R^4 为一或二－低级烷基氨基，R^3 为羟基。

方案 12－制备优选组 28 的途径

通过利用 LDA 连续锂化，由 2,6－二氟吡啶制得 5－溴－2,6－二氟烟酸。通过偶联使 5－位烷基化，分两步环化嘧啶酮环。按常规方式引入 4－取代基，并用硫代甲醇盐置换 7－氟基团。接着在镍盐催化剂存在下用 Grignard 试剂置换该硫醚。再次在 Stille 和 Grignard 偶联中使用合适的有机金属试剂可导致在 R^3 和 R^4 位产生链烯基、炔基和芳基取代基。

28.在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0 或 1，在此情况下 R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，A、B 和 D 为碳原子，E 为氮原子，R^3 和 R^4 为低级烷基。

方案 13－制备优选组 29 和 30(R^4＝RO)的途径

按适当顺序硝化市售二氯烟酸，然后在温和条件下选择性置换更具反应性的 Cl，以及置换另一个氯。环化产物 6－烷氧基－2－氨基－5－硝基烟酸为嘧啶酮，将 4－羰基转化为氯，并按常规方式用合适的胺置换，即产生 4－氨基－7－烷氧基－6－硝基吡啶并〔2,3－d〕嘧啶。还原硝基并进行任何所需的烷基化和酰化，得到所需化合物。

方案 14－制备优选组 32 的途径

32 组化合物是优选组 27、29、30 和 31 的特例，其中 R^3 和 R^4 被环化在一起。它们可按与这些优选组相同的途径制得，只需进行很小的改动。例如，连位取代的烷氧基氨基化合物可被去烷基化，而相应的连位氨基醇则可通过合适的二卤代烷烃被二烷基化。可按方案 13 所示的途径制备派嗪，条件是用合适的胺亲核试剂代替醇盐来置

换 6－氯取代基。

32.在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0 或 1，在此情况下 R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，A、B 和 D 为碳原子，E 为氮原子，R^3 和 R^4 共同形成二氧亚甲基、二氧亚乙基、2，－3－稠合的哌嗪，2，3－稠合的吗啉或 2，3，－稠和的硫代吗啉。

方案 15－制备优选组 33－36 的途径

将合适的 S－烷基异硫脲盐与甲氧基甲脒丙二腈反应，产生全功能化的嘧啶前体。如果证明置换或氧化在后来产生问题，则可在腈水解前或水解后用 R^4 置换初始形成的嘧啶的 SET。也可以不经氧化置换 SET 基团以活化硫。环化次级嘧啶环，然后通过硫杂化和烷基化活化 4－羰基。即使此时 7－硫基未被置换，也优选引入 4－氨基侧链。

33.在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0，芳香环苯基可选择性地被取代，A 和 D 为碳原子，B 和 E 为氮原子，R^4 为低级烷氧基。

34.在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0，芳香环苯基可选择性地被取代，A 和 D 为碳原子，B 和 E 为氮原子，R^4 为一或二－低级烷基氨基。

35.在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0，芳香环苯基可选择性地被取代，A 和 D 为碳原子，B 和 E 为氮原子，R^4 为氨基。

36.在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0，芳香环苯基可选择性地被取代，A 和 D 为碳原子，B 和 E 为氮原子，R^4 为肼基。

方案 16－制备优选组 37－40 的途径

按熟知方法制备蝶呤核。对于 37 组，可将蝶呤二酮中间体 O－烷基化，且对于 37 组和其它组，可将蝶呤二酮转化为三氯蝶呤，并按适当顺序对卤素进行选择性置换，从而产生所需化合物。

37.在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0，芳香环苯基可选择性地被取代，B 和 D 为碳原子，A 和 E 为氮原子，R^3 和 R^4 为低级烷氧基。

38.在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0，芳香环苯基可选

择性地被取代，B 和 D 为碳原子，A 和 E 为氮原子，R^3 和 R^4 为一或二－低级烷基氧基。

39. 在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0，芳香环苯基可选择性地被取代，B 和 D 为碳原子，A 和 E 为氮原子，R^3 和 R^4 中一个为低级烷氧基，另一个为一或二－低级烷基氨基。

40. 在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0，芳香环苯基可选择性地被取代，B 和 D 为碳原子，A 和 E 为氮原子，R^3 和 R^4 亚乙二氧基、2，3－稠合的哌嗪、2，3，－稠合的吗啉或 2，3－稠和的硫代吗啉。

方案 17－制备优选组 41〔3，2－d〕环稠合的途径

可按标准化学方法由市售 3－氨基噻吩羧酸乙酯和甲酰胺制备出 3，H－噻吩并〔3，2－d〕嘧啶－4－酮。利用标准方法将羰基转化为氯化物，然后用合适的胺置换，即产生所需的噻吩并〔3，2－d〕嘧啶。如果 R^4 不为 H，则可在所示阶段或更早的阶段引入合适的亲电子剂，例如针对基于胺或重氮化产生的取代基的硝基，然后通过还原和氨化或通过 Stille 偶联，或本领域技术人员熟知的其它方法转化为 R^4。〔这一技术也适用于所有下面的优选组，它们具有在 R^3 或 R^4 上被取代的可能性，因为它们都含有富含电子的五元环，能够通过亲电子芳族取代而被很容易地操作〕(DMSO 为二甲基亚砜)。

41. 在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0 或 1，在此情况下 R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，A 和 B 共同为硫原子，D 和 E 为碳原子，或 A&B 为碳原子，而 D 和 E 共同为硫原子，R^4 和 R^3 为 H、低级烷基、低级烷氧基、氨基或一或二－低级烷基氨基。

方案 18－制备优选组 41〔2，3－d〕环稠合的途径

由 2，5－二羟基－1，4－二噻烷和氰基乙酸乙酯进行 Gewald 合成，然后进行甲酰胺环化，即制备出噻吩并〔2，3－d〕嘧啶－4－酮。用标准方法将羰基转化为氯化物，然后用合适的胺置换，产生所需的噻吩〔2，3－d〕嘧啶。

方案 19－制备优选组 42〔3，2－d〕环稠合的途径

〔3，2－d〕环稠合的化合物可如方案 A 中所示得自 3－溴糠醛。

用叠氮化物置换溴化物，接着氧化醛，从而建立起在嘧啶环上稠合所必需的基本的氨基糠醛酸。要使用所述的成环方法，或者通过处理实际使用的是其酸性生物的物质，人们可使用各种其它环化方法，然后根据需要活化4－位。

42.在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0或1，在此情况下R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，A和B共同为氧原子，D&E为碳原子，或A&B为碳原子，而D和E共同为氧原子，R^4或R^3为H、低级烷基、低级烷氧基、氨基或一或二－低级烷基氨基。

方案20－制备优选组42〔2,3－d〕环稠合的途径

将6－氯－4－甲硫基嘧啶与LDA及DMF反应，产生出相应的5－醛，后者用合适乙醇酸酯的钠盐处理，置换氯，并通过分子内3－羟基丁醛缩合就地形成呋喃环。酯的裂解和不需要的7－酸性官能团的脱羧，可于高温下在两极非质子传递溶剂中一步完成，或者在分开的皂化和Cul喹啉脱羧步骤中完成。用合适的胺置换4－甲硫基即产生所需的呋喃并〔2,3－d〕嘧啶。

方案21－制备优选组43〔2,3－d〕环稠合的途径

为了制备吡咯并〔2,3－d〕嘧啶，利用上述方案B中所示的已知技术将嘧啶环环化至氰基氨基吡咯上。在活化并用侧链置换硫醇之前或之后可进行吡咯环的选择性亲电子取代。

43、在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0或1，在此情况下R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，A和B共同为氮原子，D和E为碳原子，或A和B为碳原子，而D和E共同为氮原子，R^4或R^3为H、低级烷基、低级烷氧基、氨基或一或二—低级烷基氨基。

方案22－制备优选组43(〔3,2－d〕环稠合)的途径

采用上面所述的将原甲酸酯与6－嘧啶酮的酸化的4－甲基缩合以形成吡咯并嘧啶的方法制备吡咯并〔3,2－d〕嘧啶。侧链可按方案1中所示的标准方法加到其上，且R^4取代基可按上面所述的标准亲电子化学法引入。

方案23－制备优选组44(〔5,4－d〕环稠合)的途径

在脱水剂如PPA存在下，将二硫甲酸与2－氨基丙二腈缩合，

产生5－氨基－4－氰基噻唑。将该产物与原甲酸酯反应。然后用MeSNa处理，产生噻唑并〔5,4－d〕嘧啶衍生物，它再经合适的胺处理即产生所需产物。

44、在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0或1，在此情况下R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，A和B共同为硫原子，D为碳原子，E为氮原子，或者D和E共同为硫原子，且A为氮原子，B为碳原子，R^4或R^3为H、低级烷基、低级烷氧基、氨基或一或二—低级烷基氨基。

方案24－制备优选组44(〔4,5－d〕环稠合)的途径

将N－氰基二甲硫基甲基与硫代乙醇酸乙酯反应，产生乙基2－甲硫基－4－氨基噻唑－5－甲酰胺。用甲酰胺或其等同物环化，然后使甲硫基脱硫化，产生噻唑并嘧啶酮，再经Vilsmeier试剂活化及用所需胺置换氯化物，即产生如上所示的所需噻唑并〔4,5－d〕嘧啶衍生物。

方案25－制备优选组45(〔5,4－d〕环稠合)的途径

用原甲酸乙酯/乙酸酐处理已知的5－氨基－4－氰基噁唑，然后与MesNa反应，产生4－甲硫基噁唑并〔5,4－d〕嘧啶，它经用合适的胺置换后产生如上所述的所需噁唑并〔5,4－d〕嘧啶。

45、在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0或1，在此情况下R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，A和B共同为氧原子，D和E为氮原子，或D和E共同为—氧原子，A为氮原子，B为碳原子，R^4或R^3为H、低级烷基、低级烷氧基、氨基或一或二—低级烷基氨基。

方案26－制备优选组45(〔4,5－d〕环稠合)的途径

将已知的5－氨基－4,6－二氯嘧啶重氮化后用稀硫酸处理即得到相应的5－羟基化合物。用氨置换氯原子之一，并用甲酸或其合适的等同物使噁唑环成环，再用合适的胺置换其它的氯即得到所需的噁唑并〔4,5－d〕嘧啶。

方案27－制备优选组46的途径

通过利用本领域熟知的技术直接置换合适6－氯嘌呤上的卤素即可制备出这组化合物。通过在活化的嘌呤核的8－位进行亲电子

取代，然后进行前例所述的各种转化。即可引入 R^3 取代基。

46、在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0 或 1，在此情况下 R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，A 和 B 共同为氮原子，D 为碳原子，E 为氮原子，R3/6 为 H 或低级烷基，R^4 为 H、低级烷基、低级烷氧基、氨基或一或二—低级烷基氨基。

方案 28－制备优选组 47(〔5,4－d〕环稠合)的途径

将 6－氯－4－甲硫基嘧啶与 LDA 及 DMF 反应，产生相应的 5－醛，将其在温和酸性条件下用羟胺处理，然后在碱性条件下处理，以完成成环，产生 4－甲硫基异噁唑并〔5,4－d〕嘧啶，再经用合适的胺置换即产生所需的异噁唑并〔5,4－d〕嘧啶衍生物。

47、在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0 或 1，在此情况下 R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，A 和 B 共同为氧原子，D 和 E 为碳原子，或 A 和 B 共同为－碳原子，而 D 为氮原子，E 为氧原子，$R^{3/6}$ 为 H、低级烷基，低级烷氧基、氨基或一或二—低级烷基氨基。

方案 29－制备优选组 47(〔4,5－d〕环稠合)的途径

将 4,6－二氯－5－硝基嘧啶与 CucN/NMP 反应，产生 4－腈。将硝基还原为相应乙胺，然后重氮化并用稀硫酸处理，产生相应的 5－羟基化合物。将其与 Me_3Al/NH_4Cl 反应，产生脒。将该脒氧化环化为 7－氨基－4－氯异噁唑并〔4,5－d〕嘧啶。通过重氮化/连二磷酸除去氨基官能团，然后用适宜的胺置换 4－氯，产生如上所述的所需异噁唑并〔4,5－d〕嘧啶衍生物。

方案 30－制备优选组 48(〔5,4－d〕环稠合)的途径

将 6－氯－4－甲硫基嘧啶与 LDA 和 DMF 反应，产生相应的 5－醛，然后用 NaSH、NBS 和氨处理以完成成环，产生 4－甲硫基异噻唑并〔5,4－d〕嘧啶。经用合适的胺置换后，产生如上所述的所需异噻唑并〔5,4－d〕嘧啶衍生物。

48、在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0 或 1，在此情况下 R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，A 和 B 共同为硫原子，D 为氮原子，E 为碳原子，或 A 和 B 共同为碳原子，而 D 为氮原子，E 为

硫原子，$R^{3/6}$为H、低级烷基，低级烷氧基、氨基或一或二—低级烷基氨基。

方案31－制备优选组48(〔4,5－d〕环稠合)的途径

将4,6－二氯－5－硝基嘧啶与CuCN/NMP反应，产生4－腈。还原硝基为胺，然后进行重氮化/硫杂化，产生相应的5－硫基化合物。将其与Me_3Al/NH_4Cl反应，产生脒。用NBS进行氧化环化，形成7－氨基－4－氯异噻唑并〔4,5－d〕嘧啶。通过重氮化/连二磷酸除去氨基官能团，并用合适的胺置换4－氯，即产生如上所述的所需异噻唑并〔4,3－d〕嘧啶衍生物。

方案32－制备优选组49(〔3,4－d〕环稠合)的途径

将6－氯－4－甲硫基嘧啶与LDA和DMF反应，产生相应的5－醛，用肼处理使其成环，产生4－甲硫基吡唑并〔3,4－d〕嘧啶，再经用合适的胺置换，即产生如上所述的所需吡唑并〔3,4－d〕嘧啶衍生物。

49、在另一优选的实施方案中，X＝NH，n＝0或1，在此情况下R^1＝H，芳香环苯基可选择性地被取代，A和B共同为氮原子，D为氮原子，E为碳原子，或A和B共同为碳原子，而D和E氮原子，$R^{3/6}$为H、低级烷基，低级烷氧基、氨基或一或二—低级烷基氨基。

方案33－制备优选组49(〔4,3－d〕环稠合)的途径

硝化并还原吡唑－3－羧酸，产生4－氨基吡唑－3－羧酸。将其用甲脒HCl环化为吡唑并〔4,3－d〕嘧啶－4－酮，然后利用常规方法用卤化物置换羰基，再用合适的胺置换氯化物，产生如上所述的所需吡唑并〔4,3－d〕嘧啶。

本发明的最优选形式

1. 本发明的最优选形式之一为X＝NH，x＝0，芳香环为3－溴苯基，B、D和E为碳，A为氮，R^4为氨基。

2. 本发明的最优选形式之一为X＝NH，x＝0，芳香环为3－溴苯基，B、D和E为碳，A为氮，R^4为甲氨基。

3. 本发明的最优选形式之一为X＝NH，x＝0，芳香环为3－溴苯基，B、D和E为碳，A为氮，R^4为二甲氨基。

4. 本发明的最优选形式之一为 X＝NH, x＝0, 芳香环为 3－硝基苯基, A、D 和 E 为碳, B 为氮, R^4 为氨基。

5. 本发明最优选的形式之一为 X＝NH, x＝0, 芳香环为 3－溴苯基, A、D 和 E 为碳, B 为氮, R^4 为氨基。

6. 本发明最优选的形式之一为 X＝NH, x＝0, 芳香环为 4－溴苯基, A、D 和 E 为碳原子, B 为氮, R^4 为氨基。

7. 本发明最优选的形式之一为 X＝NH, x＝0, 芳香环为三氟甲苯基, A、D 和 E 为碳, B 为氮, R^4 为氨基。

8. 本发明最优选的形式之一为 X＝NH, x＝0, 芳香环为 3－溴苯基, A、D 和 E 为碳原子, B 为氮原子, R^4 为乙酰氨基。

9. 本发明最优选的形式之一为 X＝NH, x＝1, R^1＝H, 芳香环为苯基, A、D 和 E 为碳, B 为氮。

10. 本发明最优选的形式之一为 X＝NH, x＝1, R^1＝H, 芳香环为苯基, A、D 和 E 为碳, B 为氮原子, R^4 为乙酰氨基。

11. 本发明最优选的形式之一为 X＝NH, x＝0, 芳香环为 3－溴苯基, A、B 和 E 为碳, D 为氮, R^3＝Cl。

12. 本发明最优选的形式之一为 X＝NH, x＝0, 芳香环为 3－溴苯基, A、D 和 E 为碳, D 为氮, R^3 为甲氧基。

13. 本发明最优选的形式之一为 X＝NH, x＝0, 芳香环为 3－溴苯基, A、D 和 E 为碳, D 为氮, R^3 为甲氨基。

14. 本发明最优选的形式之一为 X＝NH, x＝0, 芳香环为 3－溴苯基, A、D 和 E 为碳, D 为氮, R^3 为二甲氨基。

15. 本发明最优选的形式之一为 X＝NH, x＝0, 芳香环为 3－溴苯基, D 和 E 为碳, A 和 B 共同为 S。

16. 本发明最优选的形式之一为 X＝NH, x＝1, R^1＝H, 芳香环为苯基, D 和 E 为碳, A 和 B 共同为 S。

17. 本发明最优选的形式之一为 X＝NH, x＝0, 芳香环为 3－溴苯基, A 和 B 为碳原子, D 和 E 共同为 S。

18. 本发明最优选的形式之一为 X＝NH, x＝0, 芳香环为 3－溴苯基, B 为碳, A 及 D 和 E 一起为氮。

19. 本发明最优选的形式之一为 X＝NH, x＝0, 芳香环为 3－溴苯基, A、B 和 E 为碳, D 为氮, R^3 为 N－哌啶基。

20. 本发明最优选的形式之一为 X＝NH, x＝0, 芳香环为 3－溴苯基, A、D 和 E 为碳, B 为氮, R^4 为氟。

21. 本发明最优选的形式之一为 X＝NH, x＝0, 芳香环为 3－羟基苯基, A、D 和 E 为碳, B 为氮, R^4 为氨基。

22. 本发明最优选的形式之一为 X＝NH, x＝0, 芳香环为 3－溴苯基, A、D 和 E 为碳, B 为氮, R^4 为甲氨基。

23. 本发明最优选的形式之一为 X＝NH, x＝0, 芳香环为 3－溴苯基, A、D 和 E 为碳, B 为氮, R^4 为二甲氨基。

24. 本发明最优选的形式之一为 X＝NMe, x＝0, 芳香环为 3－溴苯基, A、D 和 E 为碳, B 为氮, R^4 为甲氨基。

25. 本发明最优选的形式之一为 X＝NH, x＝0, 芳香环为 3－溴苯基, A、D 和 E 为碳原子, B 为氮原子, R^4 为甲氧基。

26. 本发明最优选的形式之一为 X＝NH, x＝0, 芳香环为 3－溴苯基, A、B 和 D 为碳, E 为氮, 且 R^4 为氟。

生物学

这些化合物是人 EGF 受体酪氨酸激酶及包括 ERB－B2、ERB－B3 和 ERB－B4 受体激酶在内之其他 EGF 受体家族其他成员的强有力的和选择性的抑制剂, 并可用于治疗哺乳动物的增殖性疾病。这些抑制剂可阻止那些其分裂是由该受体激酶家族中一个或多个成员驱使之细胞的细胞分裂。其中可包括期望阻止分裂的正常细胞, 例如那些因该激酶家族过表达或突变而转化的细胞, 如预后不良的乳腺癌细胞, 中 EGFR、FRB－B2 和 ERB－B3 的过表达及 ERB－B2 突变成癌蛋白质 NEU 是细胞转化的主要因素。鉴于优选的化合物是没有高度毒性的并且没有显示出强有力的生长抑制性质(由于它们对 EGF 激酶家族之抑制作用是高度特异的), 所以它应比大多数抗肿瘤和抗细胞增殖药物有更清楚的毒性曲线。它们与目前抗肿瘤药物的很不同的作用方式应利于将其用于那些预期与可得到的治疗剂有协同作用的多药物治疗中。

已显示本发明的化合物以高亲和力结合于激酶的三磷酸腺苷(ATP)结合位点,而成为强有力的 EGF 受体酪氨酸激酶的可逆抑制剂。基于检测衍生于蛋白质 PLC－υ1(一种已知的 EGFR 磷酸化底物)之磷酸化位点的肽的磷酸化作用,发现这些化合物对酶的酪氨酸激酶活性表现有很强的即从 10μM 至 50μM 的 IC50 值。这一数据示于表 1 中。

生物学数据

材料和方法

表皮生长因子受体酪氨酸激酶的纯化—用下述方法从过表达 EGF 受体的 A431 人表皮样癌细胞中分离人 EGF 受体酪氨酸激酶。在加有 50% Delbuco 氏改良的 Eagle 培养基和含 10% 胎牛血清之 50% HAMF—R 营养培养基(Gibco)的旋转瓶中培养细胞。在两倍体积的含 20mM2－(4N－〔2－羟乙基〕哌嗪－1－基)乙磺酸(Hepes)(pH7.4)、5mM 亚乙二醇双(2－氨基乙醚)N, N, N', N'－四乙酸、1% Tritom X－100、10% 甘油、0.1mM 原钒酸钠、5mM 氟化钠、4mM 焦磷酸、4mM 苯甲酰胺、1mM 二硫苏糖醇、80μg/ml 抑蛋白酶肽、40μg/mL 亮抑蛋白酶肽和 1mM 苯基甲基磺酰氟的缓冲液中约 10^9 个细胞溶解。以 25,000g 离心 10 分钟后,用 10mL 先前已在 50mM Hepes、10% 甘油、0.1% Triton X－100 和 150mM NaCl(pH7.5)(平衡缓冲液)中平衡过的麦胚凝集素—琼脂糖将上清液 4℃ 平衡 2 小时。用加在平衡缓冲液中的 1M NaCl 从树脂上洗去污染的蛋白质,并先用加在平衡缓冲液中的 0.5M N－乙酰基－1－D－葡糖胺,再用 1mM 尿素洗脱酶。用 0.1mg/ml EGF 洗脱酶。用考马斯兰染色的聚丙烯酰胺电泳凝胶估测受体似乎是均质的。

IC50 值的测定——在含有 25mM Hepes(pH7.4)、5mM $MgCl_2$、2mM $MnCl_2$、50μM 钒酸钠、5－10ng EGF 受体酪氨酸激酶、200μM 底物肽(Ac－Lys－His－Lys－Lys－Leu－Ala－Glu－Gly－Ser－Ala－Tyr^{472}－Glu－Glu－Val－NH_2,根据氨基酸序列推导的(已证明 Tyr^{472}是受 EGF 受体酪氨酸激酶作用而磷酸化的 PLC(磷脂酶 C)－r1 中的四个酪氨酸之一〔Wahl, M.I.; Nishibe, S.; Kim, J.W.;

Kim, H. ; Rhee, S. G. ; Carpenter, G. J. Biol. Chem., (1990), 265, 3944 - 3948], 并且从该位点周围的酶序列衍生的肽是酶的极好底物)、含有 1μCi[^{32}P]ATP 的 10μMATP 中进行, 并在室温下保温 10 分钟。加入 2ml 75mM 磷酸终止反应, 并通过 2.5cm 磷酸纤维素滤膜以结合该肽。用 75mM 磷酸将滤膜洗 5 次并放在含 5mL 闪烁液(Ready gel Beckman)的小管中。

表 1

EGF 受体酪氨酸激酶抑制作用

实施例 #	IC_{50}
1	8 μM
2	3.6 μM
3	1.1 μM
4	225 nM
5	1.9 μM
6	7.6 nM
7	3.1 nM
8	9.6 nM
9	405 nM
10	6.1 μM
11	194 nM
12	13 nM
13	250 nM
14	70 nM
15	134 nM
16	3.7 μM
17	1.55 μM
18	173 nM
19	1.8 μM
20	4.9μM
21	1.25 μM
22	39 nM
23	840 nM
24	123 nM
25	377 nM
26	241 nM
27	10 nM

实施例 #	IC_{50}
28	94 nM
29	262 nM
30	10 μM
31	15 nM
32	4.7 μM
33	130 pM
34	91 pM
35	3.1 nM
36	29 nM
37	39 nM
38	71 nM
39	590 nM
40	578 nM
41	220 nM
42	226 nM
43	10 μM
44	10 μM
45	2.87 μM
46	1.42 μM
47	1.67 μM
48	1.0 μM
49	2.5 μM
50	10 μM
51	1.95 μM
52	8 μM
53	1.8 μM
54	100 nM
55	400 nM
56	110 nM
57	124 nM

实施例 #	IC_{50}
58	40 nM
59	2.6 nM
60	8 pM
61	6 pM
62	6.1 μM
63	6.1 μM
64	11 nM
65	5.1 μM
66	190 nM
67	6.1 μM
68	263 nM
69	7.0 μM
70	473 nM
71	11 nM
72	35 nM
73	36 nM
74	11.5 μM
75	55 nM
76	10 μM
77	39 nM
78	670 nM
79	6.7 nM

细胞

Swiss 3T3 小鼠成纤维细胞、A431 人表皮样癌细胞和 MCF－(Michigan Cancer Foundation, 人乳腺癌细胞)、SK－BR－3(人乳腺癌细胞)、MDA－MB－231 和 MDA－MB－468(人乳腺癌细胞)均得自 American Type Culture Collection, Rockville, Maryland, 并作为细胞单层维持于含有 10% 胎牛血清的 dMEM(Dulbecco 氏改良的 Eagle 培养基)/FR(50:50)(Gibco/BRL)中。为了得到条件培养基，使 MDA－MB－231 细胞在 850cm^2 旋转瓶中生长成单层并换成 50ML 无血清培养基。3 天后除去培养基，以等分部分冷冻并用作 heregulin 源以刺激 erbB－2、3、4。

抗体

抗 PDGF(血小板所需的生长因子)受体或磷酸酪氨酸的单克隆抗体得自 Upstate Biotechnology, Inc., Lake Placid, NY。抗 pp39^{jun}(抗转录因子 C－jun 抗体，它为 39K 道尔顿的磷蛋白)和抗 EGF 受体抗体得自 Oncogene Science, Uniondale, NY。

免疫沉淀和 Western 印迹分析

使细胞在 100mm 培养皿(Corning)中生长至 100% 汇合。用 EGF(表皮生长因子)、PDGF 或 bFGF(碱性成纤维细胞生长因子)(20ng/ml)或 1ml MDA－MB－231 细胞的条件培养基将细胞处理 5 分钟后，除去培养基并将细胞刮到 1ml 冰冷的裂解缓冲液(50mM Hepes, pH7.5、150mM NaCl、10% 甘油、1% Triton X－100、1mM EDTA、1mM EGTA、10mM 焦磷酸钠、30mM 磷酸对硝基苯酯、1mM 原钒酸盐、50mM 氟化钠、1mM 苯基甲磺酰氟、10μg/ml 抑蛋白酶肽和 10μg/ml 亮抑蛋白酶肽)中。将细胞裂解物转移到离心管(1—2ml 的小的塑料离心管)，在冰上放置 15 分钟并以 10,000g 离心 5 分钟。将上清转入清洁的离心管中并向指定的样品内加入 5μg 抗体。于 4℃ 将管旋转 2 小时后加入 25μl 蛋白 A－琼脂糖，然后继续旋转至少 2 小时。用 50mM Hepes(pH7,5)，150mMNaCl、10% 甘油和 0.02% 叠氮钠将蛋白 A－琼脂糖洗 5 次。用 30μl Laemlli 缓冲

液(Laemmli, NatureVol, 727, pp. 680－685, 1970)重新悬浮沉淀物，加热至100℃维持5分钟并离心得到上清液。将生长于6小孔平板的各小孔内的细胞刮入0.2μl煮沸的Laemlli缓冲液中，制得全细胞提取物。将提取物转入离心管并于100℃加热5分钟。将免疫沉淀得到的整个上清液或35μl全细提取物加样于聚丙烯酰胺凝胶(4－20%)上并按Laemlli所述的方法(Laemlli, 1970)进行电泳。将凝胶中的蛋白质电泳转移到硝酸纤维素膜上，并将膜在10mM Tris缓冲液(pH7.2)、15mM NaCl、0.01%Azide(TNA)中洗一次，然后在含有5%牛血清白蛋白和1%卵白蛋白的TNA(封闭缓冲液)中封闭过夜。将膜第一抗体(1μg/ml, 在封闭缓冲液中)印迹转移2小时，然后相继在TNA、含有0.05% Tween－20和0.05% Nonidet P－40(乙基苯基聚乙二醇，一种商品去污剂)和TNA中洗2次。然后在含有0.1μCi/ml[^{125}I]蛋白A的封闭缓冲液中将膜保温2小时，并再次按上述方法清洗。印迹干燥后，将其装入胶片暗盒内并对X－AR X线胶片曝光1－7天。蛋白A是与某些IgG亚型特异结合的细菌蛋白质，并用于与抗原－抗体复合物结合并分离之。

Northern印迹

利用RNAzol－B(Tcl Test lnc.公司使用在用于从组织分离RNA的试剂盒上的商标)并遵从制造者的使用说明，从未处理的对照或已处理过的Swiss 3T3细胞分离总的细胞RNA。将40－50μgRNA加样于1%琼脂凝胶上，并于65伏电流3－4小时，通过毛细管作用将凝胶中的RNA转移至一尼龙膜(Hybond－N, Amersham)。利用T4核苷酸激酶(Promega)将40mer c－jun探针的末端用[^{32}P]ATP标记，并按供应商Oncogene Seience推荐的方法在G25 sephadex柱上纯化。于65℃过夜杂交(c－jun为前早期转录因子；它是AP－1的组分之一，而FOS是－AP－1的第二组分)。

生长因子介导的细胞分裂

在24孔平板(1.7×1.6cm, 平底)上培养Swiss 3T3成纤维细胞至90—100%汇合。然后在无血清培养基中抑制生长18小时。向特定孔中加入药物，2小时后加入生长因子，然后将细胞暴露于

20ng/ml EGF、PDGF 或 bFGF 或 10%血清 24 小时。向每孔中加入 2μCi〔甲基－^{3}H〕胸腺嘧啶，并于 37℃保温 2 小时。将细胞用胰蛋白酶水解，并注射至 2ml 冰冷的 15%三氯乙酸中(TCA)。在玻璃纤维滤膜上收集所产生的沉淀，用 2ml 等份冰冷的 15%TCA 洗涤五次，干燥，并与 10ml Ready 凝胶(Beckman, Irvine, CA)一起置于闪烁小瓶中。于 Beckman LS 6800 闪烁计数器中测定放射活性。

生长抑制试验

将悬浮于 2ml 培养基内的细胞(2×10^4 个)接种 24 孔平板(1.7×1.6cm，平底)中，其中没有 或加有不同浓度的药物。在含 5% CO_2 的湿环境下将平板 37℃保温 3 天。用 CoulterModel AM 电子细胞计数器 (Coulter Electronics, Inc., Hialeah, FL)进行细胞计数以确定细胞生长情况。

本发明的化合物对 A431 表皮样癌细胞中 EGF 诱导的自磷酸化和在 SK—BR—3 乳腺癌细胞中条件培养基诱导的自磷酸化的抑制作用。

实施例 #	EGFR IC_{50} nM	A431 IC_{50} nM	SKBR-3 IC_{50} nM
4	225	>1000	>10,000
6	7.6	53	2660
7	3.1	20	100
8	9.6	32	71
22	39	252	~1500
27	10	110	~800
59	2.6	12	<10

实施例 #	EGFR IC_{50} nM	A431 IC_{50} nM	SKBR-3 IC_{50} nM
60	0.008	13	<10
61	0.006	21	39
70	11	124	<10
74	55	>1000	>1000

酪氨酸激酶抑制剂的抗增殖性质 IC_{50}(nm)

	Ex 60	Ex 61
B104-1-1	2100	1000
SK-BR-3	600	900
MDA-468	3000	12000

B104－1－1：用 neu 癌基因转染的 NIH－3T3 小鼠成纤维细胞：stern et al.，Science 234，PP. 321－324(1987)；

SK－BR－3：过表达 erb B－2 和 erb B－3 的人乳腺癌；

MDA－468：过表达 EGF 受体的人乳腺癌。

培养按实验部分详述方法显色的上述凝胶证明了本发明的化合物在阻断全细胞中某些 EGF 刺激的细胞分裂信号发生过程的效力。凝胶左侧的数字指出分子量标准品(千道尔顿)的位置。标示对照的泳道显示在没有 EGF 刺激的情况下生长相关信号的表达程度,而标示为 EGF(或 PDGF 或 b－FGF)的泳道则显示生长因子相关信号大小。其他泳道显示指定量的定名药物对所检测之生长因子刺激的活性的影响,证明本发明的化合物在全细胞中具有与其抑制 EGF 受体之酪氨酸激酶活性的能力相一致的有效作用。

通过与特定针对 C－jun 放射性标记的 RNA 探针杂交用实施例 40 凝胶(附图 7)检测 C－jun 的 mRNA。该凝胶证实在 Swiss 3T3 细胞中生长因子 EFG、PDGF 和 b－FGF 刺激 C－jun 的产生,且证实化合物 40 抑制 EGF 刺激的细胞产生 C－jun,但不抑制 PDGF 或 b－FGF 刺激的细胞产生 C－jun。实施例 40 化合物对生长因子介导的 $p39^{C-jun}$ 表达的作用。

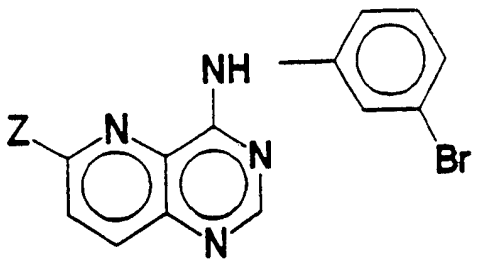
该凝胶显示了在 Swiss 3T3 细胞中由生长因子 EGF、PDGF 和 b－FGF 诱导的 C－jun 的量(用抗 C－jun 专一性单克隆抗体定量)。它证明了当由 EGF 而不是 PDGF 或 b－FGF 刺激时实施例 40 化合物在 Swiss 3T3 中抑制 C－jun 表达的能力。

应理解的是,为提高其活性可将本文所述的化合物与其他成分合用。这些附加成分是阿霉素、红豆杉醇,顺铂等抗肿瘤剂。

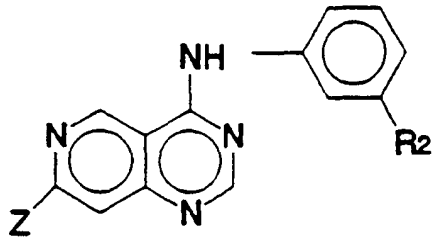
已发现本文所述的化合物可抑制 erb－B2 和 erb－B4 受体,因此与上述抗肿瘤剂合用时显著地增加了其临床应用活性。

也见附图 1－17 所示的结果

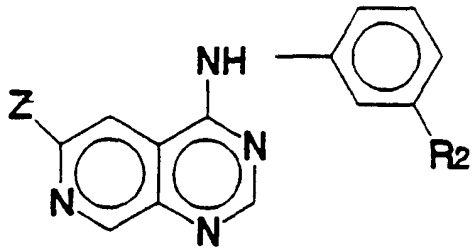
部分优选的结构式如下:



Ex.#	Z
4	- fluorine
6	- NH_2
7	- $NHCH_3$
8	- $N(CH_3)_2$



Ex #	Z	R_2
22	NH_2	$-NO_2$
27	NH_2	Br



Ex #	Z	R_2
59	- OCH_3	Br
60	- $NH\ CH_3$	Br
61	- $N(CH_3)_2$	Br

化学实验

下面为本发明的优选实施方案，其中除非另有说明，所有温度均为摄氏度，所有份均为重量份。

实施例1

4—苯胺基吡啶并〔3,2－d〕嘧啶甲磺酸酯

3H—吡啶并〔3,2－d〕嘧啶—4—酮。将6—氯—3—硝基吡啶酰胺(2.00g,9.91mmol)的EtOAc/MeOH(1:1,100ml)溶液于60psi在5%pd－C上氢化6天，并在第2和第4天后加入新的催化剂。过滤除去催化剂后，浓缩溶液至干燥，得到3—氨基吡啶酰胺的橙色油状物，将其直接用于下一步骤。将粗产物与原甲酸三乙酯(50ml)一\起回流搅拌42h，在此期间形成褐色沉淀物。冷却后，过滤固体，用石油醚充分洗脱，真空干燥后得到3H—吡啶并〔3,2－d〕嘧啶—4—酮(1.27g,87%)，mp 343—345℃〔Price, C. C. and Curtin, D. Y. J. Amer. Chem. Soc. 68, 914, 1946 report mp 346－347℃〕。

4—氯吡啶并〔3,2－d〕嘧啶。将上述嘧啶酮(1.00g,6.80mmol)于$POCl_3$(30ml)中的悬浮液加热回流4h，然后减压浓缩干燥。将残余物在CH_2Cl_2和饱和$NaHCO_3$溶液间分配，经处理有机层后得到4—氯吡啶并〔3,2－d〕嘧啶(0.97g,86%)的褐色固体，mp335℃(分解)，它不经进一步纯化而被直接使用。

4—苯胺基吡啶并〔3,2－d〕嘧啶甲磺酸酯。将4—氯吡啶并〔3,2－d〕嘧啶(84mg,0.5mmol)、苯胺(56mg,0.6mmol)和三乙胺(62mg,0.6mmol)于EtOH(2ml)中的溶液在N_2下搅拌回流2h。粗反应混合物在制备性tlc平板(硅胶)上纯化，用3% MeOH的$CHCl_3$溶液洗脱一次。提取主要带，减压蒸发干燥，并将残余固体溶于丙酮(5ml)，过滤，并在搅拌下缓慢加入甲磺酸(32μl,0.5mmol)。通过抽滤收集沉淀物，用丙酮浸没，并于真空炉中干燥，得到4—苯胺基吡啶并〔3,2－d〕嘧啶甲磺酸酯(91mg,57%)，为暗黄色针状物。

^{1}H NMR (DMSO) δ 11.75 (1H, slbrs), 9.11 (1H, dd, J = 1.5, 4.3 Hz), 8.97 (1H, s),

8.32 (1H, dd, J = 1.5, 8.4 Hz), 8.12 (1H, dd, J = 4.3, 8.5 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.49 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.32 (1H, t, J = 7.0 Hz), 2.34 (3H, s).

实施例 2

4—苄基氨基吡啶并〔3,2－d〕嘧啶

将新鲜制备的 4—氯吡啶并〔3,2－d〕嘧啶(0.10g,0.60mmol)(按前述实验制得)和苄胺(0.13ml,1.20mmol)于含有微量浓 HCl 的丙—2—醇(15ml)中的溶液于 50℃加热 30 分钟,然后浓缩至干。残余物在水和 EtOAc 间分配,提取有机层,在硅胶上层析,EtOAc 洗脱初提物,而 MeOH/EtOAc(1:9)则洗脱出 4—(苄氨基)吡啶并〔3,2－d〕嘧啶(0.11g,77%)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.67 (1H, s), 6.50 (1H, dd, J = 4.3, 1.5 Hz), 8.10 (1H, dd, J = 8.5, 1.5 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.8, 4.3 Hz), 7.55 (1H, brs), 7.41-7.29 (5H, m), 4.86 (2H, d, J = 5.9 Hz).

实施例 3

4—(3—溴苯胺基)吡啶并〔3,2－d〕嘧啶

将 4—氯吡啶并〔3,2－d〕嘧啶(按前述实施例制得)和 3—溴苯胺在含有微量浓 HCl 的丙—2—醇中于 50℃反应 30 分钟,然后硅胶层析产物,得到 4—(3—溴苯基)氨基吡啶并〔3,2－d〕嘧啶(产率 87%)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.19 (1H, brs), 8.83 (1H, s), 8.80 (1H, dd, J = 4.3, 1.5 Hz), 8.29 (1H, brs), 8.19 (1H, dd, J = 8.5, 1.5 Hz), 7.83 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 8.5, 4.3 Hz), 7.29-7.27 (2H, m).

实施例 4

4—(3—溴苯胺基)—6—氟吡啶并〔3,2－d〕嘧啶

2—氰基—6—氟—3—硝基吡啶。将 6—氯—2—氰基—3—硝基吡啶〔Colbry, N. L.; Elslager, E. F.; Werbel, L, M; J. Het. Chem., 1984, 21, 1521-1525〕(10.0g, 0.054mol)和 KF(9.48g, 0.163mol)于 MeCN(200ml)中的混合物在搅拌下加热回流 18h, 然后倒入水中, 并用 EtOAc 萃取。水洗萃取物并处理, 硅胶层析残余物(用 EtOAc/石油醚(3:7)洗脱)。在减压除去溶剂后得到 2—氰基—6—氟—3—硝基吡啶(7.2g, 79%)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.79 (1H, dd, J = 9.0, 6.0 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 9.0, 3.0 Hz).

6—氟—3—硝基吡啶—2—甲酰胺。将 2—氰基—6—氟—3—硝基吡啶(1.40g, 8.395mmol)的 90% H_2SO_4(30ml)溶液于 70℃加热 90 分钟, 然后冷却, 倒入冰上并用浓氨水碱化。用 EtOAc 萃取后得到 6—氟—3—硝基吡啶—2—甲酰胺(0.94g, 61%)

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.70 (1H, dd, J = 8.9, 6.5 Hz), 8.30, 8.03 (1H, 1H, brs), 7.62 (1H, dd, J = 8.9, 2.9 Hz).

6—氟—3H—吡啶并〔3,2－d〕嘧啶—4—酮。于 60psi, 将 6—氟—3—硝基吡啶—2—甲酰胺(1.50g, 8.10mmol)的 EtOAc(80ml)溶液在 5% pd－C (0.30g) 上氢化 2h。过滤除去催化剂后, 减压除去溶剂, 得到粗 3—氨基—6—氟吡啶—2—甲酰胺的残渣, 将其直接用于下一步骤。加入原甲酸三乙酯(60ml), 并将混合物在剧烈搅拌下加热回流 18h。冷却后用等体积的石油醚稀释混合物, 过滤收集所得沉淀, 并用石油醚充分洗涤, 得到 6—氟—3H—吡啶并〔3,2－d〕嘧啶—4—酮(1.26g, 84%)。

^{1}H NMR (DMSO) δ 12.72 (1H, brs), 8.31 (1H, dd, J = 8.6, 7.7 Hz), 8.20 (1H, s), 7.66 (1H, dd, J = 8.6, 3.0 Hz).

4—(3—溴苯胺基)—6—氟吡啶并〔3,2－d〕嘧啶。将 6—氟—3H—吡啶并〔3,2－d〕嘧啶—4—酮(0.20g, 1.21mmol)的 $POCl_3$ (30ml)悬液在搅拌下回流加热,直至均匀(2h),然后继续进行 1h。减压下除去过量的 $POCl_3$,残余物在 CH_2Cl_2 和饱和 $NaHCO_3$ 水溶液间分配,处理有机层后得到粗 4—氯—6—氟吡啶并〔3,2－d〕嘧啶(100%),它为不稳定的白色固体,将其直接用于下一步骤。

将 4—氯—6—氟吡啶并〔3,2－d〕嘧啶(0.20g, 1.1mmol)和 3—溴苯胺(0.12ml, 2.18mmol)在含有浓 HCl (1 滴)的丙—2—醇(20ml)中的溶液加热回流 15 分钟,然后冷却,倒入水中,用 EtOAc 萃取,处理萃取物,残余物在硅胶上层析,并用 EtOAc/石油醚(1:2)洗脱。减压除去溶剂后得到 4—(3—溴苯胺基)—6—氟吡啶并〔3,2－d〕嘧啶(0.18g, 52%)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.82 (1H, s), 8.65 (1H, brs), 8.31 (1H, t, J = 7.4 Hz), 8.27 (1H, brs), 7.77 (1H, m) 7.41 (1H, dd, J = 8.9, 2.2 Hz), 7.29 (2H, brs).

实施例 5

4—(3—溴苯胺基)—6—氟吡啶并〔3,2－d〕嘧啶

6—氟—3—硝基吡啶酰胺。将 6—氟—3—硝基吡啶腈(1.00g, 5.45mmol)的 90% H_2SO_4(15ml)溶液于 70℃加热 3.5 小时,然后倒入冰水,用 EtOAc 萃取混合物四次,合并后的萃取物经处理后得到 6—氟—3—硝基吡啶酰胺(0.80g, 73%)。

^{1}H NMR (DMSO) δ 8.55 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.31, 8.04 (1H, 1H, 2 brs), 7.93 (1H, d, J = 8.5 Hz).

6—氯—3H—吡啶并〔3,2－d〕嘧啶—4—酮。于 60psi,将 6—氯—3—硝基吡啶酰胺(0.30g,1.49mmol)的 EtOAc(30ml)溶液在 5% pd－C (0.10g) 上氢化 20 分钟。过滤除去催化剂后,将溶液浓缩至干,得到 3—氨基—6—氯吡啶酰胺。为黄色油状物,将其直接用于下一步骤。将其溶于原甲酸三乙酯(30ml),并将混合物加热回流 18 小时,向冷却后的溶液中加入石油醚(30ml),过滤出所产生的粗 6—氯—3H—吡啶并〔3,2－d〕嘧啶—4—酮的沉淀(0.27g,99%),并在真空炉中干燥。

4—(3—溴苯胺基)—6—氯吡啶并〔3,2－d〕嘧啶。将上述喹唑酮(0.20g,1.10mmol)于 $POCl_3$(30ml)中的悬浮液加热回流 3 小时,然后减压浓缩干燥。将残余物在 CH_2Cl_2 和饱和 $NaHCO_3$ 溶液间分配,处理有机层后得到 4,6—二氯吡啶并〔3,2－d〕嘧啶(0.16g,73%),它为褐色固体,被直接用于下一步骤。将粗二氯吡啶并嘧啶(0.16g,0.80mmol)和 3—溴苯胺(0.17ml,1.60mmol)于含有微量浓 HCl 的丙—2—醇(25ml)中的溶液于 50℃加热 30 分钟。将冷却后的混合物倒入饱和 $NaHCO_3$ 中,并用 EtOAc 萃取。处理萃取物并在硅胶上层析。用 EtOAc/石油醚(1:4) 洗脱后得到 3—溴苯胺,而用 EtOAc/石油醚(1:1)则洗脱出 4—(3—溴苯胺基)—6—氯吡啶并〔3,2－d〕嘧啶(0.17g,63%)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.90 (1H, brs,) 8.84 (1H, s), 8.30 (1H, dd, J = 2.1, 2.0 Hz) 8.17 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.82-7.78 (1H, m) 7.73 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.32-7.29, (2H, m).

实施例 6

4—(3—溴苯胺基)—6—氨基吡啶并〔3,2－d〕嘧啶

于 100℃压力容器中将 4(3—溴苯胺基)—6—氟吡啶并〔3,2－

d]嘧啶(0.12g,0.38mmol)(如前面实例所述)与饱和氨水溶液反应18h,得到6—氨基—4—(3—溴苯胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(87mg,72%)。

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.76 (1H, brs), 8.64 (1H, s), 8.23 (1H, brs), 7.93 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.81 (1H, dt, J_d = 7.7 Hz, J_t =1.8 Hz), 7.28-7.22 (2H, m), 7.00 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.90 (2H, brs).

实施例7

4—(3—溴苯胺基)—6—甲基氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶

于100℃压力容器中,将4—(3—溴苯胺基)—6—氟吡啶并[3,2-d]嘧啶(50mg,0.16mmol)(如前例所述)与甲基胺盐酸盐(32mg,0.47mmol)和三乙胺(70μl,0.55mmol)在乙醇(10ml)中反应18h,得到6—甲基氨基—4—(3—溴苯胺基)吡啶并[3,2-d]嘧啶(43mg,81%)。

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.81 (1H, brs), 8.61 (1H, s), 8.19 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.86 (1H, d, J = 9.1 Hz,), 7.83 (1H, dt, J_d = 7.7 Hz, J_t =1.8 Hz), 7.28-7.21 (2H, m), 6.92 (1H, d, J = 9.1 Hz), 4.97 (1H, q, J = 5.0 Hz), 3.13 (3H, d, J = 5.0 Hz).

实施例8

4—(3—溴苯胺基)—6—二甲基氨基吡啶并[3,2-d]嘧啶

于100℃压力容器中,将4—(3—溴苯胺基)—6—氟吡啶并[3,2-d]嘧啶(0.15g,0.47mmol)(如前例所述)、二甲基胺盐酸盐(0.11g,1.41mmol)和三乙胺(0.23ml,1.64mmol)的混合物于EtOH(15ml)中加热18h。减压除去溶剂后,将残余物在EtOAc和水之间分配。处理有机相,残余物在硅胶上层析,用EtOAc/石油醚(1:1)

洗脱得到初分物，而用 EtOAc 则洗脱出 4—(3—溴苯胺基)—6—二甲基氨基吡啶并〔3,2－d〕嘧啶(0.14g,86%)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.72 (1H, brs), 8.56 (1H, s), 8.17 (1H, t, J = 1.9 Hz), 7.85 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.77 (1H, dt, J_d = 7.5 Hz, J_t =1.9 Hz), 7.27-7.18 (2H, m), 7.08 (1H, d, J = 9.3 Hz), 3.21 (6H, s).

实施例 9

4—(3—溴苯胺基)—6—甲氧基吡啶并〔3,2－d〕嘧啶

将 4—(3—溴苯胺基)—6—氟吡啶并〔3,2－d〕嘧啶(如前例所述) (0.11g,0.34mmol) 加至 NaOMe 溶液(通过将金属 Na (31mg, 1.38mmol) 加至无水 MeOH(15ml)制得)。于 90℃ 压力容器中加热 3h 后，浓缩溶液至干燥，将残余物在 EtOAc 和水之间分配。经处理有机相后，得到 4—(3—溴苯基)氨基—6—甲氧基吡啶并〔3,2－d〕嘧啶(92mg,82%)。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.73 (1H, s), 8.66 (1H, brs), 8.18 (1H, m), 8.05 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.83-7.80 (1H, m), 7.30-7.24 (2H, m), 7.23 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.12 (3H, s).

实施例 10

4－苯胺基吡啶并〔4,3－d〕嘧啶

4—(N—叔丁氧羰基氨基)吡啶。向位于冰上的 4—氨基吡啶(2g,21.24mmol)、氢氧化钾(3.57g,63.72mmol)、水(10ml)和 2—甲基—2—丙醇(4ml)的混合物中加入二—叔丁基二碳酸酯(6.95g, 31.87mmol)、将所得的两相溶液于 25℃ 搅拌 1 周。然后加入水(20ml)。用 1×CH_2Cl_2 和 2x EtOAc 萃取溶液。有机层经干燥(Mg-

SO_4)和减压浓缩后，产生4—(N—叔丁氧羰基氨基)吡啶(4.08g，99%)。

^{1}H NMR (DMSO) δ 9.84 (1H, s), 8.35 (2H, d, J = 6 Hz), 7.44 (2H, d, J = 7 Hz), 1.49 (9H, s).

4—(N—叔丁氧羰基氨基)烟酸。于－78℃、氮气环境下，将正丁基锂(2.18M，24ml，52.51mmol)缓缓加至4—(N—叔丁氧羰基氨基)吡啶(4.08g，21mmol)的THF(50ml)溶液中，溶液升温至0℃，搅拌3h，再次冷却至－78℃，并倒入含有干冰的乙醚(100ml)中。在连续搅拌下将溶液升至室温，加水，并用乙酸中和混合物。真空过滤收集产生的固体，并在真空炉中干燥，得到4—(N—叔丁氧羰基氨基)烟酸(2.72g，54%)的棕色固体。

^{1}H NMR (DMSO) δ 11.75 (1H, brs), 8.95 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.20 (1H, d, J = 6.0 Hz), 1.49 (9H, s).

4—氨基烟酸。于室温下，将4—(N—叔丁氧羰基氨基)烟酸(2.72g，11.4mmol)、TFA(10ml)和CH_2Cl_2(20ml)的混合物搅拌12h。减压除去挥发物，将所得粗4—氨基烟酸直接用于下一步骤。

3H－吡啶并[4，3－d]嘧啶—4—酮。于170℃，将粗4—氨基烟酸(2.72g，11.4mmol)的甲酰胺(20ml)溶液加热12h。减压(0.8mmHg)蒸发掉挥发物。然后将残余物在中等压力的硅胶柱上纯化(用于$CHCl_3$中的10%MeOH洗脱)，得到3H—吡啶[4，3－d]嘧啶—4—酮(780mg，47%)，为黄白色固体。 1H NMR (DMSO) δ 12.64 (1H, brs), 9.28 (1H, s), 8.83 (1H, d, J = 5.5 Hz),

8.30 (1H, s), 7.58 (1H, d, J = 5.8 Hz).

3H—吡啶并〔4,3－d〕嘧啶—4—硫酮。向3H—吡啶并〔4,3－d〕嘧啶—4—酮(780mg,5.3mmol)的吡啶(5ml)溶液中加入五硫化二磷(2.59g,5.83mmol)。回流混合物5h。冷却后形成沉淀,弃去上清液。固体悬浮于水(20ml)中,过滤后得到3H—吡啶并〔4,3－d〕嘧啶—4—硫酮(676mg,78%)黑色固体。

^{1}H NMR (DMSO) δ 14.53 (1H, brs), 9.65 (1H, s), 8.84 (1H, d, J = 7.0 Hz), 8.32 (1H, s), 7.64 (1H, d, J = 8.0 Hz).

4—甲硫基吡啶并〔4,3－d〕嘧啶。于25℃、N_2环境下,将3H—吡啶并〔4,3－d〕嘧啶—4—硫酮(676mg,4.14mmol)、三乙胺(1.4ml,10.31mmol)、DMSO (4ml)和碘甲烷(0.48ml,7.72mmol)的混合物搅拌12h。然后将混合物倒入水中,并用EtOAc萃取。干燥有机萃取物($MgSO_4$),并减压除去溶剂,得到4—甲硫基吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(1.15g),为棕色固体。

^{1}H NMR (DMSO) δ 9.52 (1H, s), 9.16 (1H, s), 8.95 (1H, d, J = 6 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8 Hz), 2.75 (1H, s).

4—苯胺基吡啶并〔4,3－d〕嘧啶。在N_2下,将4—甲硫基吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(174mg,0.97mmol)、苯胺(187.2mg,1.99mmol)及EtOH(2ml)的混合物回流12h。冷却至0℃后形成固体,将其过滤,得到4—苯胺基吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(34.5mg,16%)。

^{1}H NMR (DMSO) δ 10.29 (1H, brs), 9.86 (1H, s), 8.82 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.72 (1H, s), 7.85 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.66 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.45 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.23 (1H, t, J = 7.3 Hz).

实施例 11

4—(3—溴苯胺基)吡啶并〔4,3－d〕嘧啶

将 4—甲硫基吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(171mg,0.96mmol)(见前例)和 3—溴苯胺(1ml)的混合物于 100℃加热 2h。冷却沉淀出固体,并经真空过滤收集,然后用 EtOH 重结晶,得到 4—(3—溴苯胺基)吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(30mg,10%)。

^{1}H NMR (DMSO) δ 10.33 (1H, s), 9.86 (1H, s), 8.84 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.79 (1H, s), 8.22 (1H, s), 7.89 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.69 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.40 (2H, dt, J_d = 8.0 Hz, J_t = 1.5 Hz).

实施例 12

4—(3—溴苯胺基)—7—氟吡啶并〔4,3－d〕嘧啶

3—氰基—4,6—二氨基吡啶。于 20℃、55p.s.i.条件下,将粗 2—溴—3—氰基—4,6—二氨基吡啶〔W.J. Middleton, us Patent 2,790,806(April 30,1957),Du Pont;Chem. Abst. 51:P14829 (1957),也见下一实施例〕(15.1g,0.071mole)在含有 KOAc(7.0g,0.071mole)和 5%pd/C (4g)的 THF/MeOH (200ml,2:1)中氢化 7 天。于硅藻土上过滤,用 THF/MeOH 洗涤,并除去溶剂,得到一固体,将其溶于稀 HCl 和水。将溶液的 pH 调节至 10(浓 NaOH) 并冷却,得到 3—氰基—4,6—二氨基吡啶(6.58g,69%)黄色固体,mp197－198℃〔Metzger, R; Oberdorfer, J.; Schwager, C; Thielecke, W.; Boldt, P. Liebigs Ann. Chem. 1980, 946－953 记载 mp(苯)205℃〕。用 EtOAc(4×200ml)萃取剩余的液体,进一步得到产物(2.12g,22%)。

^{1}H NMR (DMSO) δ 7.91 (1H, s), 6.26, 6.24 (2H, 2H, brs), 5.63 (1H, s).

4,6—二氨基—3—吡啶基甲酰胺。将 3—氰基—4,6—二氨基吡啶(4.30g,0.032mole) 加至 90% H_2SO_4(25ml),然后于 60—70℃搅拌 3h 。所得溶液加至冷的浓 NaOH (40%) 中,产生 4,6—二氨基—3—吡啶基甲酰胺和无机盐的混合物。通过在氧化铝上层析(10—50% MeOH/$CHCl_3$) 出浅黄色固体后,即得到分析纯样品。

^{1}H NMR (DMSO) δ 8.15 (1H, s), 6.91 (2H, brs), 7.7-6.3 (2H, brm), 5.78 (2H, brs), 5.56 (1H, s).

7—氨基—4—氧代—3H—吡啶并〔4,3-d〕嘧啶。于 170℃,将粗 4,6—二氨基—3—吡啶基甲酰胺(9.2g)在纯$(EtO)_3CH$ (自 Na 中蒸馏,60ml)中加热 1.5d,在除去溶剂后,将残余物溶于热的 2M NaOH,过滤,中和(浓 HCl) 并冷却,得到 7—氨基—4—氧代—3H—吡啶并〔4,3-d〕嘧啶(3.57g,69%,自腈),为浅棕色固体。

^{1}H NMR (DMSO) δ 11.79 (1H, brs), 8.74 (1H, s), 7.97 (1H, s), 6.76 (2H, brs), 6.38 (1H, s).

7—氟—4—氧代—3H—吡啶并〔4,3-d〕嘧啶。于 0℃,用固体 $NaNO_2$(0.85g,12.3mmol,在 2h 内分批加入)处理 7—氨基—4—氧代—3H—吡啶并〔4,3-d〕嘧啶(1.00g,6.17mmol)的 60% HBF_4(25ml)溶液,然后于 0℃再搅拌 1h,20℃搅拌 30 分钟。冰冷所得混合物,用饱和 Na_2CO_3 水溶液中和,并用 EtOAc(4×100ml)萃取。水洗萃取物,硅胶过滤(EtOAc),得到 7—氟—4—氧代—3H—吡啶并〔4,3-d〕嘧啶(0.48g,47%),为乳白色固体。

^{1}H NMR (DMSO) δ 12.69 (1H, brs), 9.01 (1H, s), 8.31 (1H, s), 7.34 (1H, s)

4—(3—溴苯胺基)—7—氟吡啶并〔4,3－d〕嘧啶。将7—氟—4—氧代—3H吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(0.23g,1.39mmol)于$POCl_3$(10ml)中的悬浮回流搅拌3.5h,然后真空浓缩。冰冷新得油状物,用CH_2Cl_2(100ml)、饱和Na_2CO_3水溶液(40ml)和冰稀释,并于20℃搅拌2h。分离CH_2Cl_2萃取物,水层进一步用CH_2Cl_2萃取(2×100ml),然后合并萃取物,干燥(Na_2SO_4)并过滤,得到粗4—氯—7—氟吡啶并〔4,3－d〕嘧啶。加入3－溴苯胺(1.26g,7.35mmole)、3—溴苯胺盐酸盐(20mg)和无水异丙醇(5ml),真空浓缩所得溶液以除去CH_2Cl_2,并于20℃搅拌1h。在加入稀$NaHCO_3$和水后,产物开始结晶。过滤,水和CH_2Cl_2洗涤后得到纯4—(3—溴苯胺基)—7—氟吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(297mg,67%),为乳白色固体。

^{1}H NMR (DMSO) δ 10.38 (1H, brs), 9.59 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.17 (1H, s), 7.85 (1H, m), 7.38 (3H, m).

实施例13

7—氨基—4—苯胺基吡啶并〔4,3－d〕嘧啶

4,6—二氨基—2—溴—3—氰基吡啶。于0℃,向丙二腈(16.3g,0.247mol)和甲苯(400ml)的混合物中鼓入HBr 2h,形成浅黄色沉淀。然后于100℃加热反应混合物2h,伴随大量气体蒸发。冷却至室温后,经抽滤分离出黄色固体,甲苯洗涤后,空气干燥,将固体(25.96g)与水(500ml)混合,用NH_4OH(浓,约15ml)调节悬浮液的pH至9—10。于室温搅拌1h后,过滤混合物。经EtOH重结晶后得到黄色固体,于60℃真空炉中干燥后,得到4,6—二氨基)—2—溴—3—氰基吡啶(12.95g,49%)。

^{1}H NMR (DMSO) δ 6.67 (2H,brs), 6.55 (2H,brs), 5.59 (1H,s).

2,4—二氨基—5—氰基吡啶鎓乙酸盐。于25℃、18psi条件下，将4,6—二氨基—2—溴—3—氰基吡啶(12.77g,60mmol)在含有KOAc(0.5g,60mmol)和20% pd/C(0.5g)的THF/MeOH(240ml,2:1)中氢化4h。经硅藻土过滤混合物和减压汽提溶剂后，得到11.15g固体，将其在室温下与THF(100ml)搅拌20分钟。重过滤混合物，将滤液汽提至干，得到所需产物。真空炉中干燥后收集作为黄色固体的2,4—二氨基—5—氰基吡啶鎓乙酸盐(10.65g,92%)。

^{1}H NMR (DMSO) δ 7.90 (1H, s), 6.26 (4H, brs), 5.62 (1H, s), 1.90 (3H s).

7—氨基—4—硫代—3H—吡啶并[4,3-d]嘧啶。在N_2下，将2,4—二氨基—5—氰基吡啶鎓乙酸盐(0.199g,1.0mmol)、原甲酸三乙酯(1.95ml)和AC_2O(1.95ml)搅拌回流3h。然后汽提溶剂，残余物溶于含有NaOMe(0.81g,15mmol)的MeOH(10ml)中。向混合物中通入H_2S约5分钟。然后过夜回流。汽提溶剂后，将残余物溶于热水，并用活性炭煮沸。过滤后，用乙酸中和滤液，同时加热以产生黄色固体，冷却后，抽滤收集固体，并于真空炉中过夜干燥。分离出作为浅黄色固体的7—氨基—4—硫代—3H—吡啶并[4,3-d]嘧啶(84mg,51%)。 ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.82 (1H, s), 9.34 (1H, s), 8.37 (1H, s), 7.80 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.38 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.12 (1H, t, J = 7.5 Hz), 6.61 (2H, brs) 6.43 (1H, s).

7—氨基—4—甲硫基吡啶并[4,3-d]嘧啶。于25℃、N_2及搅拌条件下，向7—氨基—4—硫代—3H—吡啶并[4,3-d]嘧啶(0.77g,4.3mmol)的DMSO(7ml)溶液中加入NEt_3(6ml,43mmol)。将

两相搅拌20分钟后加入MeI(0.26ml,4.2mmol),2h后将反应混合物倒入搅拌的冰水上。固体稳步形成。于0℃进一步冷却后,经抽滤收集固体并在真空炉中干燥,得到7—氨基—4—甲硫基吡啶并〔4,3-d〕嘧啶(0.564g,68%)。

^{1}H NMR (DMSO) δ 8.98 (1H, s), 8.71 (1H, s), 6.94 (2H, brs), 6.49 (1H, s) 2.63 (3H, s).

7—氨基—4—苯胺基吡啶并〔4,3-d〕嘧啶。于180℃、N_2条件下,将7—氨基—4—甲硫基吡啶并〔4,3-d〕嘧啶(0.136g,0.7mmol)和苯胺(0.5ml,5.5mmol)的混合物回流2h。将混合物冷却至25℃,形成沉淀。抽滤收集固体,用异丙醇重结晶,并于真空炉上过夜干燥。分离出作为浅黄色固体的7—氨基—4—苯胺基吡啶并〔4,3-d〕嘧啶(84mg,51%)。

^{1}H NMR (DMSO) δ 9.82 (1H, s), 9.34 (1H, s), 8.37 (1H, s), 7.80 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.38 (2H, t, J = 7.5 Hz), 7.12 (1H, t, J = 7.5 Hz), 6.61 (2H, brs) 6.43 (1H, s).

实施例14

7—氨基—4—(3—羟基苯胺基)吡啶并〔4,3-d〕嘧啶

于160℃,将7—氨基—4—甲硫基吡啶并〔4,3-d〕嘧啶(299mg,1.56mmol)和3—氨基苯酚(1.60g,14.7mmol)的混合物搅拌15分钟。所得产物经硅胶层析(9% MeOH/CH_2Cl_2)后,产生7—氨基—4—(3—羟基苯胺基)吡啶并〔4,3-d〕嘧啶(108mg,18%)。为暗橙色固体。

^{1}H NMR (DMSO) δ 9.69 (1H, brs), 9.44 (1H, brs), 9.33 (1H, s), 8.38 (1H, s), 7.37 (1H, t, J = 2.1 Hz), 7.21 (1H, brd, J = 8.4 Hz), 7.14

(1H, t, J = 8.0 Hz), 6.59 (2H, brs), 6.53 (1H, ddd, J = 7.9, 2.2, 0.8 Hz), 6.43 (1H, s).

实施例 15

7—氨基—4—(3—甲氧基苯胺基)吡啶并〔4,3－d〕嘧啶

于 190℃，将 7—氨基—4—甲硫基吡啶并〔4, 3 － d〕嘧啶(226mg, 1.18mmol)和 M—茴香胺(1.00ml, 8.90mmol)的混合物在 N_2 下搅拌 1.5h。所得产物经硅胶层析(5—7% EtOH/EtOAc)后，产生 7—氨基—4—(3—甲氧基苯胺基)吡啶并〔4, 3 － d〕嘧啶(136mg, 43%)，为浅棕色固体。

^{1}H NMR (DMSO) δ 9.78 (1H, brs), 9.34 (1H, s), 8.40 (1H, s), 7.50 (1H, brs), 7.44 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.28 (1H, t, J = 8.2 Hz), 6.71 (1H, dd, J = 8.2, 2.3 Hz), 6.61 (2H, brs), 6.45 (1H, s), 3.77 (3H, s).

实施例 16

7—氨基—4—(2—甲氧基苯胺基)吡啶并〔4,3－d〕嘧啶

于 180℃，将 7—氨基—4—甲硫基吡啶并〔4, 3 － d〕嘧啶(227mg, 1.18mmol)和 O—茴香胺(1.00ml, 8.87mmol)的混合物在 N_2 下搅拌 2.5g。所得产物经硅胶层析(5% EtOH/EtOAc)后，产生 7—氨基—4—(2—甲氧基苯胺基)吡啶并〔4, 3 － d〕嘧啶(147mg, 47%)，为黄色固体。^{1}H NMR (DMSO) δ 9.44 (1H, brs), 9.25 (1H, s), 8.22 (1H, s), 7.54 (1H, dd, J = 7.7, 1.4 Hz), 7.24 (1H, ddd, J = 8.1, 7.4, 1.5 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8.2, 1.2 Hz), 6.98 (1H, dt, J_d = 1.3 Hz, J_t = 7.5 Hz), 6.52 (2H, brs), 6.41 (1H, s), 3.79 (3H, s).

实施例 17

7—氨基—4—(3—氨基苯胺基)吡啶并〔4,3－d〕嘧啶

将 7—氨基—4—甲硫基吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(307mg,1.60mmol)(见前例所述)和 3—硝基苯胺(2.00g,14.5mmol)的混合物于 200℃搅拌 1.5h,所得粗产物悬浮在 MeOH/THF(4:1,250ml)中,于 60psi、20℃条件下在 5%pd/c (2g) 上氢化 24h。经硅藻土过滤溶液,充分洗涤(热 MeOH),吸附至氧化铝上,并在其中层析(4—8% EtOH/$CHCl_3$)、得到 7—氨基—4—(3—氨基苯胺基)吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(66mg,16%),为绿色固体。

^{1}H NMR (DMSO) δ 9.57 (1H, brs), 9.30 (1H, s), 8.33 (1H, s), 7.04 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.99 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.88 (1H, brd, J = 8.0 Hz), 6.55 (2H, brs), 6.40 (1H, s), 6.34 (1H, dd, J = 7.9, 1.3 Hz), 5.10 (2H, brs).

实施例 18

7—氨基—4—(4—氨基苯胺基)吡啶并〔4,3－d〕嘧啶

7—氨基—4—(4—乙酰胺基苯胺基)吡啶并〔4,3－d〕嘧啶于 200℃,将 7—氨基—4—甲硫基吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(138mg,0.72mmol)和 4—乙酰苯胺(1.50g,10.0mmol)的混合物在 N_2 下搅拌 1h。所得产物经氧化铝层析(8—10% MeOH/CH_2Cl_2)后,产生 7—氨基—4—(4—乙酰胺基苯胺基)吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(110mg,52%),为浅黄色固体。

^{1}H NMR (DMSO) δ 9.94, 9.79 (1H, 1H, 2 brs), 9.31 (1H, s), 8.34 (1H, s), 7.69 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.9 Hz), 6.57 (2H, brs), 6.43 (1H, s), 2.05 (3H, s).

7—氨基—4—(4—氨基苯胺基)吡啶并〔4,3-d〕嘧啶。于100℃,将7—氨基—4—(4—乙酰胺基苯胺基吡啶并〔4,3-d〕嘧啶(0.30g,1.02mmol)于NaOH水溶液(2M,10ml)和MeOH(10ml)中的溶液搅拌7h。所得产物经氧化铝层析(3—4% EtOH/$CHCl_3$)后,产生7—氨基—4—(4—氨基苯胺基)吡啶并〔4,3-d〕嘧啶(86mg,33%),为橙色固体。 ^1H NMR (DMSO) δ 9.58 (1H, brs), 9.24 (1H, s), 8.25 (1H, s), 7.31 (2H d, J = 8.6 Hz), 6.58 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.48 (2H, brs), 6.39 (1H, s), 5.00 (2H, brs).

实施例19

7—氨基—4—(3—二甲基氨基苯胺基)吡啶并〔4,3-d〕嘧啶

于190℃,将7—氨基—4—甲硫基吡啶并〔4,3-d〕嘧啶(245mg,1.28mmol)和N,N—二甲基—1,3—苯二胺(1.60g,11.8mmol)的混合物在N_2下搅拌1h。所得产物经氧化铝层析两次(3% EtOH/$CHCl_3$)后,产生7—氨基—4—(3—二甲基氨基苯胺基)吡啶并〔4,3-d〕嘧啶(113mg,32%),为浅黄色固体。 ^1H NMR (DMSO) δ 9.66 (1H, brs), 9.33 (1H, s), 8.36 (1H, s), 7.22 (1H, brd, J = 7.8 Hz), 7.16 (2H, m), 6.57 (2H, brs), 6.51 (1H, ddd, J = 8.0, 2.3, 1.2 Hz), 6.42 (1H, s), 2.91 (6H, s).

实施例20

7—氨基—4—(4—二甲基氨基苯胺基)吡啶并〔4,3-d〕嘧啶

于190℃,将7—氨基—4—甲硫基吡啶并〔4,3-d〕嘧啶

(256mg, 1.33mmol)和 N, N—二甲基—1.4—苯二胺(1.95g, 14.4mmol)的混合物在 N_2 下搅拌 20 分钟。所得产物经氧化铝层析(3—7% EtOH/$CHCl_3$)后,产生 7—氨基—4—(4—二甲基氨基苯胺基)吡啶并〔4,3-d〕嘧啶(198mg,53%),为橙色固体。^1H NMR (DMSO) δ 9.67 (1H, brs), 9.27 (1H, s), 8.27 (1H, s), 7.51 (2H, d, J = 8.9 Hz), 6.75 (2H, d, J = 8.9 Hz), 6.51 (2H, brs), 6.39 (1H, s), 2.89 (6H, s).

实施例 21

7—氨基—4—(2—硝基苯胺基)吡啶并〔4,3-d〕嘧啶

将 7—氨基—4—甲硫基吡啶并〔4, 3 - d〕嘧啶(220mg, 1.15mmol)和 2—硝基苯胺(2.00g,14.5mmol 的混合物加热至 100℃,然后向热搅拌的该溶液中加入过量的无水 HCl 气体,并将混合物于 160℃搅拌 20 分钟。所得产物用过量的 $NaHCO_3$ 中和后溶于 MeOH/$CHCl_3$,于硅胶上干燥并层析(2—4% MeOH/CH_2Cl_2),得到 7—氨基—4—(2—硝基苯胺基)吡啶并〔4,3-d〕嘧啶(108mg,33%)为黄棕色固体。^1H NMR (DMSO) δ 10.40 (1H, brs), 9.24 (1H, brs), 8.20 (1H, brs), 8.12 (1H, brs), 8.01 (2H, brs), 7.75 (1H, brs), 6.70 (2H, brs), 6.43 (1H, brs).

实施例 22

7—氨基—4—(3—硝基苯胺基)吡啶并〔4,3-d〕嘧啶

于 200℃,将 7—氨基—4—甲硫基吡啶并〔4, 3 - d〕嘧啶(127mg,0.66mmol)和 3—硝基苯胺(1.70g,12.3mmol)的混合物在 N_2 下搅拌 1.5h。所得产物经氧化铝层析(5—20% EtOH/$CHCl_3$)后,产生 7—氨基—4—(3—硝基苯胺基)吡啶并〔4, 3 - d〕嘧啶

(81mg,39%),为棕色固体。

^{1}H NMR (DMSO) δ 10.17 (1H, brs), 9.37 (1H, s), 8.87 (1H, brs), 8.48 (1H, s), 8.33 (1H, brd, J = 7.5 Hz), 7.95 (1H, ddd, J = 8.2, 2.1, 1.0 Hz), 7.67 (1H, t, J = 8.2 Hz), 6.70 (2H, brs), 6.47 (1H, s).

实施例23

7—氨基—4—(3—氟苯胺基)吡啶并〔4,3-d〕嘧啶

于160℃,将7—氨基—4—甲硫基吡啶并〔4,3-d〕嘧啶(215mg,1.12mmol)和3—氟苯胺(1.16g,10.4mmol)的混合物搅拌30分钟。所得产物经硅胶层析(6—7% MeOH/CH_2Cl_2)后,产生7—氨基—4—(3—氟苯胺基)吡啶并〔4,3-d〕嘧啶(185mg,65%),为白色固体。 ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.94 (1H, brs), 9.36 (1H, s), 8.46 (1H, s), 7.91 (1H, brd, J = 11.9 Hz), 7.63 (1H, brd, J = 8.1 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 15.7, 7.7 Hz), 6.93 (1H, dt, J_t = 8.5 Hz, J_d = 2.4 Hz), 6.68 (2H, brs), 6.38 (1H, s).

实施例24

7—氨基—4—(3—氯苯胺基)吡啶并〔4,3-d〕嘧啶

于150℃,将7—氨基—4—甲硫基吡啶并〔4,3-d〕嘧啶(208mg,1.08mmol)和3—氯苯胺(1.21g,9.48mmol)的混合物搅拌20分钟。所得产物经氧化铝层析(5—10% MeOH/CH_2Cl_2)后,产生7—氨基—4—(3—氯苯胺基)吡啶并〔4,3-d〕嘧啶(177mg,60%),为白色固体。 ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.92 (1H,brs), 9.35 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.08 (1H, brs), 7.79 (1H, brd, J = 8.0 Hz), 7.40 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.16 (1H, dd, J =

7.9, 1.3 Hz), 6.68 (2H, brs), 6.46 (1H, s).

实施例25

7－氨基－4－(3,4－二氯苯胺基)吡啶并〔4,3－d〕嘧啶

于165℃，将7—氨基－4－甲硫基吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(247mg,1.29mmol)和3,4－二氯苯胺(1.50g,9.26mmol)的混合物搅拌30分钟。所得产物经硅胶层析(7－8MeOh/CH_2Cl_2)后，产生了7－氨基－4－(3,4－二氯苯胺基)吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(252mg,64%)，为暗黄色固体。^1H NMR (DMSO) δ 9.97 (1H, brs), 9.34 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.29 (1H, brs), 7.86 (1H, brd, J = 8.6 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.70 (2H, brs), 6.46 (1H, s).

实施例26

7－氨基－4－(2－溴苯胺基)吡嘧并〔4,3－d〕嘧啶

于180℃，将7－氨基－4－甲硫基吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(198mg,1.03mmol)和2－溴苯胺(1.00ml,9.18mmol)的混合物在N_2下搅拌2.5h。所得产物经氧化铅层析(1% EtOH/$CHCl_3$)后，产生7－氨基－4－(2－溴苯胺基)吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(108mg,33%)，为暗黄色固体。^1H NMR (DMSO) δ 9.91 (1H, brs), 9.27 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.73 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.50 (1H, m), 7.44 (1H, t, J = 6.9 Hz), 7.25 (1H, m), 6.59 (2H, brs), 6.42 (1H, s).

实施例27

7－氨基－4－(3－溴苯胺基)吡啶并〔4,3－d〕嘧啶

于190℃，将7－氨基－4－甲硫基吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(167mg,0.87mmol)和3－溴苯胺(0.75ml,7.8mmol)的混合物在N_2下搅拌2.5h。冷却后形成沉淀，用PriOH重结晶。

^{1}H NMR (DMSO) δ 9.91 (1H, brs), 9.34 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.84 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.34 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.68 (2H, brs), 6.45 (1H, s).

实施例28

7－氨基－4－(4－溴苯胺基)吡啶并〔4,3－d〕嘧啶

于200℃，将7－氨基－4－甲硫基吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(261mg,1.36mmol)和4－溴苯胺(1.00g,5.81mmol)的混合物在N_2下搅拌15分钟。所得产物经硅胶层析(10－15%EtOH/EtoAc)后，产生7－氨基－4－(4－溴苯胺基)吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(200mg,46%)，为浅黄色固体。 ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.88 (1H, brs), 9.34 (1H, s), 8.40 (1H, s), 7.83 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.64 (2H, brs), 6.44 (1H, s).

实施例29

7－氨基－4－(3－碘苯胺基)吡啶并〔4,3－d〕嘧啶

于160℃，将7－氨基－4－甲硫基吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(72mg,0.37mmol)和3－碘苯胺(1.25g,5.71mmol)的混合物搅拌30分钟。所得产物经硅胶层析(5－7%MeOH/CH_2Cl_2)后，产生7－氨基－4－

(3－碘苯胺基)吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(83mg,61%),为浅棕色瓣状体。 ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.84 (1H, brs), 9.34 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.30 (1H, brs), 7.90 (1H, dd, J = 7.9, 0.8 Hz), 7.47 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.18 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.66 (2H, brs), 6.46 (1H, s).

实施例 30

7－氨基－4－(2－三氟甲基苯胺基)吡啶并〔4,3－d〕嘧啶

于 160℃,将 7－氨基－4－甲硫基吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(300mg,1.56%mmol)、2－氨基苯并三氟化盐酸(1.00g,5.06mmol)和 2－氨基苯并三氟化物(2.00g,12.4mmol)的混合物搅拌 10 分钟。所得产物用过量 $NaHCO_3$ 中和,溶于 $MeOH/CHCl_3$,于硅胶上干燥并层析(6－7%$MeOH/CH_2Cl_2$),所得 7－氨基－4－(2－三氟甲基苯胺基)吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(194mg,41%),为乳色固体,mp($MeOH/CHCl_3$/轻石油)126－130℃(分钟)。 ^{1}H NMR (DMSO) δ 10.60 (1H, brs), 9.17 (1H, brs), 8.13 (1H, brs), 7.76, 7.69 (1H, 1H, m, m), 7.45 (2H, m), 6.66 (2H, brs), 6.36 (1H, s).

实施例 31

7－氨基－4－(3－三氟甲基苯胺基)吡啶并〔4,3－d〕嘧啶

于 190－200℃,将 7－氨基－4－甲硫基吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(234mg,1.22mmol)和 3－氨基苯并三氟化物(2.00ml,16.0mmol)的混合物在 N_2 下搅拌 2h。所得产物经硅胶层析(5－10%EtOH/EtOAc)和氧化铅层析(5－7%$EtOH/CHCl_3$)4－(3—三氟甲基苯胺基)吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(157mg,42%),为乳白色固体。 ^{1}H NMR (DMSO) δ 10.04 (1H, s), 9.37 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.62 (1H, t, J

= 8.0 Hz), 7.45 (1H, d, J = 7.7 Hz), 6.69 (2H, brs), 6.47 (1H, s).

实施例 32

7－氨基－4－(4－三氟甲基苯胺基)吡啶并〔4,3－d〕嘧啶

于 180℃，将 7－氨基－4－甲硫基吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(390mg,2.03mmol)、4－氨基苯并三氟化盐酸(0.40g,2.02mmol)和 4－氨基苯并三氟化物(1.61g,10.0mmol)的混合物搅拌 2 分钟，所得产物经用过量 $NaHCO_3$ 中和后溶于 $MeOH/CHCl_3$，于氧化铝上干燥并层析(4－7% $MeOH/CH_2Cl_2$)，得到 7－氨基－4－(4－三氟甲基举胺基)吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(390mg,63%)，为乳白色固体，经进一步硅胶层析(5% $MeOH/CH_2Cl_2$)以产生浅黄色针状物而得到分析纯物质。 ^1H NMR (DMSO) δ 10.09 (1H, brs), 9.40 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.13 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.72 (2H, brs), 6.40 (1H, s).

实施例 33

4－(3－溴苯胺基)－7－甲基氨基吡啶并〔4,3－d〕嘧啶

于 95℃(油浴)，将 7－氟－4－(3－溴苯胺基)吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(74mg,0.23mmol)、三乙胺(7ml,50mmol)和盐酸甲胺(3.0g,44mmol)的混合物与异丙醇(30ml)在钢制反应釜中搅拌 5h。真空浓缩所得混合物，用 Na_2CO_3 水溶液碱化，用水稀释并用 EtOAc(3×100ml)萃取。萃取物于硅胶上层析(3% $MeOH/CH_2Cl_2$)，得到 4－(3－溴苯胺基)－7－甲氨基吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(50mg,65%)，为浅黄色固体。 ^1H NMR (DMSO) δ 9.93 (1H, brs), 9.37 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.84 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.30 (1H, brd, J = 8.1 Hz), 7.19 (1H, q, J = 4.7 Hz), 6.35 (1H, s), 2.85 (3H, d, J = 4.8 Hz).

实施例 34

4－(3－溴苯胺基)－7－二甲基氨基吡啶并〔4,3－d〕嘧啶

于 100℃(油浴),将 7－氟－4－(3－溴苯胺基)吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(101mg,0.32mmol)、三乙胺(4.4ml,32mmol)和盐酸二甲胺(2.58g,32mmol)的混合物与异丙醇(30)在钢制反应釜中搅拌 4h。所得溶液于真空下浓缩,用 Na_2CO_3 水溶液碱化,并用水稀释,得到一固体。将其过滤并从 $MeOH/CHCl_3$ 中重结晶,得到 7－二甲氨基－4－(3－溴苯胺基)吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(102mg,94%),为浅黄色固体。

^1H NMR (DMSO) δ 9.93 (1H, brs), 9.42 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.85 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.30 (1H, brd, J = 7.8 Hz), 6.53 (1H, s), 3.16 (6H, s).

实施例 35

4－〔N－(3－溴苯基)－N－甲氨基〕－7－甲氨基－吡啶并〔4,3－d〕嘧啶

于 100℃(油浴),将 7－氟－4－(3－溴苯胺基)吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(100mg,0.31mmol)、三乙胺(4.4ml,32mmol)和盐酸甲胺(2.12g,32mmol)的混合物与异丙醇(30ml)在钢制反应釜中搅拌 5h。真空浓缩所得混合物,用 Na_2CO_3 水溶液碱化,用水稀释并用 EtOAc(3×100ml)萃取。硅胶层析萃取物(1－2% $MeOH/CH_2Cl_2$),得到 4－〔N－(3－溴苯基)－N－甲基氨基〕－7－甲氨基吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(23mg,21%),为浅黄色固体。

^1H NMR (DMSO) δ 8.14 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.30 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.20 (1H, ddd, J = 7.9, 1.8, 0.8 Hz), 7.03 (1H, brq, J = 4.9 Hz), 7.01 (1H, t, J = 1.9 Hz), 6.82 (1H, ddd, J = 7.8, 1.8, 0.9 Hz), 6.25 (1H, s), 3.40 (3H, s), 2.73 (3H, d, J = 4.9 Hz).

实施例 36

7－乙酰氨基－4－(3－溴苯胺基)吡啶并〔4,3－d〕嘧啶

于室温、氮气条件下，将7－氨基－4－(3－溴苯胺基)吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(0.154g,0.49mmol)、乙酸酐(0.14ml,1.5mmol)、三乙胺(0.14ml,1.0mmol)和催化量的4－(N,N－二甲氨基)吡啶的混合物搅拌18h。然后加入冰水以终止反应，通过Buchner过滤收集黑色沉淀物，并通过制备性tlc(Rf=0.25,7% MeOH/$CHCl_3$)纯化，自EtOH中重结晶，得到7－乙酰氨基－4－(3－溴苯胺基)吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(13.5mg,7.7%)。

^{1}H NMR (DMSO) δ 10.92 (1H, s), 10.22 (1H, s), 9.64 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.21 (1H,s), 7.88 (1H, d, J = 7.7Hz) 7.41-7.34 (3H, m), 2.16 (3H, s).

实施例37

4－(3－溴苯胺基)－7－甲氧基吡啶并〔4,3－d〕嘧啶

将7－氟－4－(3－溴苯胺基)吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(100mg,0.31mmol)的1M甲醇钠－甲醇(30ml)溶液回流搅拌42h。减压浓缩所得到混合物，用水稀释并用稀HCl中和，得到7－甲氧基－4－(3－溴苯胺基)吡啶并〔4,3－d〕嘧吡(92mg,89%)，为白色固体。

^{1}H NMR (DMSO) δ 10.22 (1H, brs), 9.57 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.86 (1H, brd, J = 7.9 Hz), 7.39 (1H, t, ^{3}J = 7.9 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 6.96 (1H, s), 4.00 (3H, s).

实施例38

4－苯甲氨基吡啶并〔4,3－d〕嘧啶

将4－甲硫基吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(160.4mg,0.902mmol)和苄基胺(106.3mg,0.992mmol)于EtOH(2ml)中的溶液于80℃加热

12h,然后减压除去溶剂。将所得固体悬浮于 CH_2Cl_2,过滤,所得固体在硅胶上通过制备性 tlc 纯化(用 5% MeOH 于 $CHCl_3$ 洗脱)。减压除去溶剂后,得到 4－苄氨基吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(36mg,17%)。

^1H NMR (DMSO) δ 9.60 (1H, s), 9.37 (1H, t, J = 5.8 Hz), 8.72 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.57 (1H, s), 7.54 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.37 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.33 (2H, t, J = 7.3 Hz), 7.25 (1H, t, J=7.2 Hz), 4.81 (2H, d, J = 5.8 Hz).

实施例 39

4—(〔R〕－1－苯乙基氨基)吡啶并〔4,3－d〕嘧啶

向 4－甲硫基吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(85mg,0.48mmol)和 EtOH (2.5ml)的混合物中滴加 R－甲基苄基胺(0.13ml,1.0mmol)。所得混合物于 80℃回流 20h。减压除去溶剂后得到一油状物,将其以 MeOH 中重结晶,得到 4－(〔R〕－1－苯乙基氨基)吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(41.6mg,35%)。

^1H NMR (DMSO) δ 9.77 (1H, d, J = 0.7 Hz), 9.00 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.73 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.54 (1H, s), 7.53 (1H, dd, J = 5.8, 0.5 Hz), 7.45 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.33 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.23 (1H, tt, J = 7.5, 1.2 Hz), 5.63 (1H, p, J = 7.2 Hz), 1.61 (3H, t, J = 7.0 Hz).

实施例 40

7－氨基－4－苄氨基吡啶并〔4,3－d〕嘧啶

于 200℃、N_2 条件下,将 2,4－二氨基－5－氰基乙酸吡啶镒(8.78g,45mmol)、甲酸(10.66g,0.204mmol)和苄基胺(45ml,0.41mmol)的混合物加热 2h。冷却后固化。加水,并将胶状固体/水混合物于 0℃搅拌约 20 分钟。弃去液体,固体经水洗后从异丙醇(25ml)中重结晶。于真空炉中过夜干燥后得到 7－氨基－2－苄氨

基吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(8.29g,73%),为浅黄色固体。

^{1}H NMR (DMSO) δ 9.10 (1H, s), 8.85 (1H, t, J = 5.8 Hz), 8.25 (1H, s), 7.21-7.36 (5H, m), 6.46 (2H, brs), 6.35 (1H, s), 4.74 (2H, d, J = 6.0 Hz).

实施例41

7－氨基－4－(〔R〕－1－苯乙基氨基)吡啶并〔4,3－d〕嘧啶

于180℃及N_2条件下,将〔R〕－1－苯基乙胺(0.072ml,0.55mmol)和7－氨基－4－甲硫基吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(97mg,0.5mmol)(如前例所述)的混合物加热1.5h。然后冷却至室温,产生沉淀。将混合物加至水和$CHCl_3$中,过滤,分离两相,并用$CHCl_3$萃取水相。合并萃取物,用水、饱和盐水洗涤,并干燥(MgSo4)。减压除去溶剂,通过制备性tlc(5% MeOH/$CHCl_3$)纯化残余物,并用$CHCl_3$重结晶,得到7－氨基－4－(〔R〕－1－苯乙氨基)吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(14.5mg,11%)。

mp 231.8-232.1°C. ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.23 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.19 (1H, s), 7.41 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.31 (2H, t, J = 8.0 Hz, 7.21 (1H, tt, J = 7.4, 1.2 Hz), 6.45 (2H, s), 6.33 (1H, s), 5.56 (1H, p, J = 7.2 Hz), 1.55 (3H, d, J = 7.0 Hz).

实施例42

7－氨基－4－(2－氨基苄氨基)吡啶并〔4,3－d〕嘧啶

将7－氨基－4－甲硫基吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(136mg,0.71mmol)(如前例所述)和2－氨基苄胺(1.70g,13.8mmol)于异丙醇(5ml)中的混合物回流搅拌1h,并将所得产物在硅胶(7－20%EtOH/EtOAc)和氧化铝(6－10%EtOH/$CHCl_3$)上层析,得到7－氨基

-4-(2-氨基苄氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(89mg,47%),为白色固体。 ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.08 (1H, s), 8.68 (1H, t, J = 5.8 Hz), 8.26 (1H, s), 7.05 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.96 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.63 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.51 (1H, t, J = 7.4 Hz), 6.46 (2H, brs), 6.35 (1H, s), 5.20 (2 H, brs), 4.56 (2H, d, J = 5.8 Hz).

实施例43

7-氨基-4-(3-二甲氨基苄氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

于N_2及回流条件下,将7-氨基-4-甲硫基吡啶并[4,3-d]嘧啶(236mg,1.23mmol)和3-二甲氨基苄基胺(1.36g,9.07mmol)于异丙醇(5ml)中的混合物搅拌1h。所得产物分别于硅胶(10-15%EtOH/EtOAc)和氧化铝(1%EtOH/$CHCl_3$)上层析,得到7-氨基-4-(3-二甲氨基苄氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶(145mg,40%),为白色固体。 ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.11 (1H, s), 8.79 (1H, t, J = 5.9 Hz), 8.26 (1H, s), 7.11 (1H, dd, J = 8.0, 7.7 Hz), 6.73 (1H, brs), 6.63 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.60 (1H, dd, J = 8.1, 2.2 Hz), 6.44 (2H, brs), 6.35 (1H, s), 4.67 (2H, d, J = 5.8 Hz), 2.86 (6H, s).

实施例44

7-氨基-4-(3-硝基苯氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

于N_2及150-160℃条件下,将7-氨基-4-甲硫基吡啶并[4,3-d]嘧啶(228mg,1.19mmol)(如前例所述)和3-硝基苄胺(0.81g,5.33mmol)的混合物搅拌1.5h。所得产物经硅胶层析(5-10%EtOH/EtOAc)后产生7-氨基-4-(3-硝基苄氨基)吡啶并[4,3-

d]嘧啶(151mg,43%),为黄色固体。

^{1}H NMR (DMSO) δ 9.11 (1H, s), 8.98 (1H, t, J = 5.5 Hz), 8.26 (1H, s), 8.22 (1H, brs), 8.12 (1H, dd, J = 8.0, 1.8 Hz), 7.83 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.63 (1H, t, J = 7.9 Hz), 6.50 (2H, brs), 6.38 (1H, s), 4.85 (2H, d, J = 5.8 Hz).

实施例45

7-氨基-4-(3-甲氧苄氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶

于N_2及回流下,将7-氨基-4-甲硫基吡啶并[4,3-d]嘧啶(136mg,0.71mmol)和3-甲氧苄胺(1.37g,10.0mmol)于异丙醇(3ml)中的混合物搅拌3h。给蒸发溶剂和硅胶层析(5-10%EtOH/EtOAc)后,产生7-氨基-4-(3-甲氧苄氨)吡啶并[4,3-d]嘧啶(153mg,77%),为白色固体。

^{1}H NMR (DMSO) δ 9.11 (1H, s), 8.83 (1H, t, J = 5.7 Hz), 8.26 (1H, s), 7.24 (1H, dt, J_d = 0.8 Hz, J_t = 8.1 Hz), 6.92 (2H, m), 6.81 (1H, dt, J_d = 8.2 Hz, J_t =1.2 Hz), 6.46 (2H, brs), 6.37 (1H, s), 4.71 (2H, d, J = 5.8 Hz), 3.73 (3H, s).

实施例46

7-氨基-4-(4-氯苄氨基)吡啶并[4,3-d]嘧啶甲磺酸盐

利用甲磺酸(105μl,0.23mmol)从丙酮溶液中沉淀出游离碱(56mg,0.20mmol)(如前例所述,于200℃由2,4-二氨基,5-氰基乙酸吡啶鎓、甲酸和4-氯苄胺制得),得到聚甲磺酸盐。

^{1}H NMR (DMSO) δ 10.59 (1H, t, J = 5.6 Hz), 9.24(1H, s), 8.69 (1H, s), 7.42 (4H, s), 6.42 (1H, s), 5.8 (~6H, vbrs), 4.89 (2H, d, J = 5.8 Hz), 2.41 (~7.5H, s).

实施例47

7－氨基－4－(2－溴苄氨基)吡啶并〔4,3－d〕嘧啶

于N_2及160℃,将7－氨基－4－甲硫基吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(225mg,1.17mmol)和2—溴苄胺(0.84g,4.52mmol)的混合物搅拌1h,所得产物经硅胶层析(1－5%EtOH/EtOAc)后,产生7－氨基－4－(2－溴苄氨基)吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(175mg,45%),为浅棕色固体。

^{1}H NMR (DMSO) δ 9.16 (1H, s), 8.85 (1H, t, J = 5.7 Hz), 8.24 (1H, s), 7.64 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 7.7, 7.1 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 7.7, 2.4 Hz), 7.21 (1H, ddd, J = 7.8, 6.9, 2.4 Hz), 6.50 (2H, brs), 6.39 (1H, s), 4.74 (2H, d, J = 5.7 Hz).

实施例48

7－氨基－4－(3－溴苄氨基)吡啶并〔4,3－d〕嘧啶

于N_2及140℃下,将7－氨基－4－甲硫基吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(228mg,1.19mmol)和3—溴苄胺(0.84g,4.52mmol)的混合物搅拌1h。所得产物经硅胶层析(1－10%EtOH/EtOAc)后,产生7－氨基－4—〔(3－溴苯基)甲氨基〕吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(203mg,52%),为浅棕色固体。

^{1}H NMR (DMSO) δ 9.09 (1H, s), 8.86 (1H, t, J = 5.8 Hz), 8.26 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.44 (1H, d, J = 7.8 Hz,), 7.36 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.29 (1H, t, J = 7.7 Hz), 6.48 (2H, s), 6.37 (1H, s), 4.73 (2H, d, J = 5.8 Hz).

实施例49

7－氨基－4－(4－溴苄氨基)吡啶并〔4,3－d〕嘧啶

于160℃及N_2条件下,将7－氨基－4－甲硫基吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(234mg,1.22mmol)和4－溴苄胺(0.84g,4.52mmol)的混合物搅拌1h。所得产物经硅胶层析(10%EtOH/EtOAc)后,产生7－氨基－4－(4－溴苄氨基)吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(192mg,48%),为乳白色固体。 ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.09 (1H, s), 8.87 (1H, t, J = 5.7 Hz), 8.25 (1H, s), 7.51 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.3 Hz), 6.46 (2H, brs), 6.37 (1H, s), 4.70 (2H, d, J = 5.8 Hz).

实施例50

7－氨基－4－(2－三氟甲基苄氨基)吡啶并〔4,3－d〕嘧啶

于N_2及160℃,将7－氨基－4－甲硫基吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(225mg,1.17mmol)和2－(三氟甲基)苄胺(0.90g,6.42mmol)的混合物搅拌1h。所得产物经硅胶层析(5%EtOH/EtOAc)后,产生7—氨基—4—(2—三氟甲基苄氨基)吡啶并〔4,3—d〕嘧啶(0.22g,59%),为白色固体。 ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.16 (1H, s), 8.88 (1H, t, J = 5.7 Hz), 8.23 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.62 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.50 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.47 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.51 (2H, brs), 6.39 (1H, s), 4.92 (2H, d, J = 5.5 Hz).

实施例51

7－氨基－4－(3－三氟甲基苄胺基)吡啶并〔4,3－d〕嘧啶

于N_2及160℃,将7－氨基－4－甲硫基吡啶并〔4,3－d〕嘧啶

(225mg,1.17mmol)和 3－(三氟甲基)苄胺(0.63ml,4.40mmol)的混合物搅拌 1h。所得产物经硅胶层析(3－5%EtOH/EtOAc)后,产生 7－氨基－4〔(3－三氟甲基苯基)甲氨基〕吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(0.24g,63%),为浅棕色固体。

^1H NMR (DMSO) δ 9.10 (1H, s), 8.92 (1H, t, J = 5.7 Hz), 8.26 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.66 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.62 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.57 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.49 (2H, brs), 6.38 (1H, s), 4.82 (2H, d, J = 5.8 Hz).

实施例 52

7－氨基－4－(4－三氟甲基苄氨基)吡啶并〔4,3－d〕嘧啶

于 160℃及 N_2 下,将 7－氨基－4－甲硫基吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(225mg,1.17mmol)和 4－(三氟甲基)苄胺(0.63ml,4.42mmol)的混合物搅拌 1h。所得产物经氧化铝层析(5－10%EtOH/$CHCl_3$)和硅胶层析(2－10%EtOH/EtOAc)后,产生 7－氨基－4—〔(4－三氟甲基苯基)甲氨基〕吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(0.21g,56%),为浅棕色固体。

^1H NMR (DMSO) δ 9.12 (1H, s), 8.94 (1H, t, J = 5.8 Hz), 8.24 (1H, s), 7.69 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.1 Hz), 6.48 (2H, brs), 6.38 (1H, s), 4.82 (2H, d, J = 5.8 Hz).

实施例 53

7－氨基－4－(噻吩－2－基甲氨基)〔4,3－d〕嘧啶二甲磺酸盐

如前例所述,该化合物得自 2,4－二氨基,5－氰基乙酸吡啶鎓(190mg,0.98mmol),甲酸(0.23g,4.4mmol)和噻吩基甲胺(1.07ml,10mmol),按前侧所述将粗产物转化为二甲磺酸盐,并自 PrOH 中重结晶,得到 7－氨基－4－(噻吩－2－基甲氨基)吡啶并〔4,3－d〕嘧

啶二甲碘酸盐，产率为1.9%。 1H NMR (DMSO δ 10.67 (1H, t, J = 5.8 Hz), 9.21 (1H, s), 8.77 (1H, s), 7.48 (1H, dd, J = 5.1, 1.2 Hz) 7.16 (1H, dd, J = 3.4, 0.7 Hz), 7.02 (1H, dd, J = 4.8, 3.4 Hz), 6.42 (1H, s), 5.06 (2H, d, J = 5.7 Hz), 2.41 (6H, s).

实施例54

7－乙酰氨基－4－苄氨基吡啶并〔4,3－d〕嘧啶

7－乙酰氨基－4－甲硫基吡啶并〔4,3－d〕嘧啶。于0℃向7－氨基－4－甲硫基吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(0.20g, 1.04mmol)(如前例所述)和Et_3N(1.51ml, 10.8mmol)的THF溶液中加入乙酰氯(0.70ml, 9.84mmol)，然后将混合物于20℃搅拌4h，加水(50ml)，用EtOAc(3×50ml)萃取溶液。蒸发并在氧化铝上层析(1% EtOH/$CHCl_3$)，得到7－乙酰氨基－4－甲硫基吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(0.12g, 49%)，为黄色固体。 ^1H NMR (DMSO) δ 11.05 (1H, s), 9.30 (1H, s), 9.02 (1H, s), 8.38 (1H, s), 2.71 (3H, s), 2.18 (3H, s).

7－乙酰氨基－4－苄氨基吡啶并〔4,3－d〕嘧啶。于140℃、N_2条件下，将7－乙酰氨基－4－甲硫基吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(0.40g, 1.71mmol)和苄胺(3.0ml, 9.15mmol)的混合物搅拌1h，然后将所得混合物进行硅胶层析(EtOAc)，得到7－乙酰氨基－4－苄氨基吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(0.31g, 62%)，为白色固体。

^1H NMR (DMSO) δ 10.79 (1H, s), 9.42 (1H, s), 9.23 (1H, t, J = 5.8 Hz), 8.49 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.39 (1H, dt, J_d = 6.9 Hz, J_t =1.7 Hz), 7.34 (1H, tt, J = 7.3, 1.7 Hz), 7.25 (1H, tt, J =

7.1, 1.7 Hz), 4.80 (2H, d, J = 5.8 Hz), 2.15 (3H, s).

实施例 55

4－苯胺基吡啶并〔3,4－d〕嘧啶

4－羧酰胺基烟酸。于 0℃，向浓 NH_4OH(12ml)的 H_2O(60ml)溶液中加入 3,4－吡啶二羧酸酐(8.3g,55.6mmol)，并搅拌 5 分钟。加入后形成浆状物，将其于室温下搅拌 1h。用 N_2 喷射该白色浆状物 30 分钟，并用 H_2O(10ml)稀释以形成清晰溶液。然后用 SO_2 吹过溶液 15 分钟以降低其 pH 至 2。冷却后过滤所得固体，用 H_2O 浸泡并烘干，得到 4－羧酰胺基烟酸(7g,76%)。为白色固体。

^{1}H NMR (DMSO) δ 8.93 (1H, s), 8.76 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.08 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.45 (1H, d, J = 5.0 Hz).

异喹啉酰亚胺。将 4－羧酰胺基烟酸(180mg,1.68mmol)于 200℃加热 5h，产生白色固体状异喹啉酰亚胺(177.2mg,71%)。

^{1}H NMR (DMSO) δ 11.68 (1H, s), 9.12-9.03 (2H, m), 7.80 (1H, d, J = 5.1 Hz).

3－氨基异烟酸。于冰上的 10% KOH(30ml)中加入盐水(1.71g)。将所得的溶液加至细粉状异喹啉酰亚胺(1.46g,9.86mmol)，加入后混合物开始起泡，当所有固体溶解后加入 KOH 水溶液(15%,7ml)并将混合物于 80℃加热 1 分钟，然后冷却。用 SO_2 中和混合物，冷却至 0℃，直至产生沉淀。抽滤收集固体，H_2O 水并在真空炉中干燥，得到 3－氨基异烟酸(485mg,36%)，为白色固体。

^{1}H NMR (DMSO) δ 9.5-8.8 (2H, brs), 8.20 (1H, s), 7.70 (1H, d, J = 5 Hz), 7.46 (1H, d, J = 5 Hz).

3H－吡啶并〔3,4－d〕嘧啶－4－酮。于160℃将3－氨基异烟酸(485mg,3.51mmol)于甲酰胺(3ml)中的混合物加热12h。冷却后,过滤出产生的固体,水洗并真空干燥,得到3H－吡啶并〔3,4－d〕嘧啶－4－酮(373mg,72%)。 ^{1}H NMR (DMSO) δ 12.60 (1H, brs), 9.06 (1H, s), 8.68 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.23 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 5.1 Hz).

4－硫代吡啶并〔3,4－d〕嘧啶。向3H－吡啶并〔3,4—d〕嘧啶－4－酮(366mg,2.49mmol)的吡啶(4ml)溶液中加入五硫化二磷(1.25g 2.74mmol),在N_2下回流混合物4h。将所得黑色焦油溶于水,形成固体。过滤固体,水洗,并真空干燥,得到4－硫代吡啶并〔3,4－d〕嘧啶(369.8mg,91%),为黄色固体。 1H NMR (DMSO) δ 14.48 (1H, brs), 9.13 (1H,s), 8.70 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.29 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 5.4 Hz).

4－甲硫基吡啶并〔3,4－d〕嘧啶。将4－硫代吡啶并〔3,4－d〕嘧啶(369.8gm,2.26mmol)、三乙胺(0.6ml,4.5mmol)、DMSO(2ml)和碘甲烷(0.24ml,3.96mmol)的混合物于N_2、25℃下搅拌12h,将混合物倒入H_2O中,并将所得固体过滤,真空干燥,得到4－甲硫基吡啶并〔3,4－d〕嘧啶(222mg,55%),为棕色固体。 ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.51 (1H, s), 9.18 (1H, s), 8.79 (1H, d, J = 8 Hz), 7.97 (1H, d, J = 8 Hz).

4－苯胺基吡啶并〔3,4－d〕嘧啶。将4－甲硫基吡啶并〔3,4－d〕嘧啶(75mg,0.42mmol)和苯胺的混合物于100℃、N_2下加热2h。利用MPLC对反应混合物进行硅胶层析,并用梯度系统($CHCl_3$至5%MeOH/$CHCl_3$)洗脱。减压浓缩各级分,并将所得固体从Et_2O中重结晶,得到4－苯胺基吡啶并〔3,4－d〕嘧啶(21.2mg,23%),为黄色固体。 ^{1}H NMR (DMSO) δ 10.09 (1H, s), 9.18 (1H, s), 8.74 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.46 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.45 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.21 (1H, t, J = 7.4 Hz).

实施例56

4－(3－溴苯胺基)吡啶并〔3,4－d〕嘧啶

将4－甲硫基吡啶并〔3,4－d〕嘧啶(75mg,0.42mmol)(见前例)和3－溴苯胺(1ml)的混合物于100℃、N_2下加热2h,利用MPLC,对反应混合物进行硅胶层析,并进行梯度洗脱($CHCl_3$至5%MeOH/$CHCl_3$)。减压浓缩各级分,并将所得固体的Et_2O中重结晶,得到4－(3－溴苯胺基吡啶〔3,4－d〕嘧啶(66mg,52.7%),为浅棕色固体。

^{1}H NMR (DMSO) δ 10.15 (1H, s), 9.21 (1H, s), 8.80 (1H, s), 8.76 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.44 (1H, d, J=5.6 Hz), 8.25 (1H, s), 7.93 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.45-7.37 (2H, m).

实施例57

4－(3－溴苯胺基)－6－氟吡啶并〔3,4－d〕嘧啶

5－〔N－(叔丁氧羰基)氨基〕－2－氟吡啶。5－氨基－2－氟吡

啶是通过氢化(Pd/C)2－氟－5－硝基吡啶(通过将2－氯－5－硝基吡啶与KF和Ph_4PBr在MeCN中反应制得[J. H. Clark and D. J. Macyuarrie, Tetrahedron Lett., 1987, 28, 111－114]，将该粗胺与叔Boc酐反应，得到5－[N－(叔丁氧羰基)氨基]－2－氟吡啶。

^1H NMR ($CDCl_3$ δ 8.07 (1H, s), 8.05 (1H, m), 6.89 (1H, dd, J = 9.2, 3.3 Hz), 6.66 (1H, m), 1.52 (9H, s).

5－[N－(叔丁氧羰基)氨基]－2－氟吡啶－4—羧酸。按下列所述，将5－[N－(叔丁氧羰基)氨基]－2－氟吡啶(5.3g, 25mmol)依次与n－BuLi和CO_2反应，得到5－[N－(叔丁氧羰基)氨基]－2－氟吡啶－4－羟酸(1.60g, 25%)。

^1H NMR (DMSO) δ 9.83 (1H, brs), 8.84 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 2.9 Hz), 1.47 (9H, s).

5－氨基－2－氟吡啶－4－羧酸。如上例所述，将5－[N－(叔丁氧羰基)氨基]－2－氟吡啶－4－羧酸(1.0g, 3.9mmol)与TFA反应，得到5－氨基－2－氟吡啶－4－羧酸(0.46g, 74%)。

^1H NMR (DMSO) δ 7.85 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.23 (1H, d, J = 2.5 Hz).

6－氟－3H－吡啶[3,4－d]嘧啶－4－酮。将5－氨基－2－氟吡啶－4－羧酸与甲酰胺在140℃反应，得到6－氟－3H－吡啶并[3,4－d]嘧啶－4－酮(～20%)。 ^1H NMR (DMSO) δ 12.48 (1H, m), 8.74 (1H, s), 8.16 (1H, s), 7.63 (1H,

d, J = 3 Hz).

4－(3－溴苯胺基)－6－氟吡啶〔3,4－d〕嘧啶。将6－氟－3H－吡啶〔3,4－d〕嘧啶－4－酮(0.60g,3.6mmol)与$POCl_3$反应,然后将粗4,6－二卤化合物与3－溴苯胺反应,得到4－(3－溴苯胺基)－6－氟吡啶〔3,4－d〕嘧啶(0.73g,63%)。^1H NMR (DMSO) δ 10.09 (1H, brs), 8.96 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.25 (2H, m), 7.90 (1H, brd, J = 6.5 Hz), 7.44 - 7.34 (2H, m).

实施例58

4－(3－溴苯胺基)－6－氯吡啶并〔3,4－d〕嘧啶

5－〔N－(叔丁氧羰基)氨基〕－2－氯吡啶。将5－氨基－2－氯吡啶(12.86g,0.1mol)、二叔丁基二碳酸酯(24.0g,0.11mol)和Et_3N(12.1g,1.12mol)于CH_2Cl_2(150ml)中的混合物回流加热12h,冷却,并过滤出沉淀,水洗有机层,干燥($CaCl_2$)并通过氧化铝短柱过滤,除去溶剂后得到5－〔N－(叔丁氧羰基)氨基〕－2－氯吡啶(11.9g,52%)。^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.31 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 8.6, 2.6 Hz), 7.24 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.15 (1H, m), 1.51 (9 H, s).

5－〔N－(叔丁氧羰基)氨基〕－2－氯吡啶－4－羧酸。将5－〔N－(叔丁氧羰基)氨基〕－2－氯吡啶(22.87g,0.1mol)和TMEDA(47ml,0.31mol)于无水Et_2O(600ml)中的混合物冷却至－78℃,并向其中滴加n－BuLi(10M于己烷,30ml,0.3mol)。加热溶液至－10℃,并于该温度下保持2h,再冷却至－78℃。吹入无水CO_2,将所得混合物加热至20℃,然后用含少量NH_4OH的水(300ml)退火。用

EtOAc,洗涤所得水相,用稀 HCl 缓慢酸化以沉淀 5－〔N－(叔丁氧羰基)氨基〕－2－氯吡啶－4－羧酸(15.5g,57%)。

^{1}H NMR (DMSO) δ 10.00 (1H, s), 9.13 (1H, s), 7.74 (1H, s), 1.47 (9H, s).

5－氨基－2－氯吡啶－4－羧酸。将 5－〔N－(叔丁氧羰基)氨基〕－2－氯吡啶－4－羧酸(1.91g,7mmol)于 CH_2Cl_2(200ml)中的搅拌悬液用三氟乙酸缓慢处理,直至均匀(约 12ml)。过夜搅拌溶液,并用稀 NH_4OH 萃取,然后用稀 HCl 酸化水层,得到 5－氨基－2－氯吡啶－4－羧酸沉淀(1.05g,87%)。

^{1}H NMR (DMSO) δ 9.01 (2H, m), 8.03 (1H, s), 7.48 (1H, s).

6－氯－3H－吡啶并〔3,4－d〕嘧啶－4－酮。将 5－氨基－2－氯吡啶－4－羧酸(8.1g,4.7mmol)的甲酰胺(100ml)溶液于 140℃搅拌 12h。用水稀释冷却的混合物,得到 6－氯－3H－吡啶并〔3,4－d〕嘧啶－4－酮(7.3g,86%)沉淀。 ^{1}H NMR (DMSO) δ 12.73 (1H, m), 8.90 (1H, d, J = 0.7 Hz), 8.23 (1H, s), 7.97 (1H, d, J = 0.7 Hz).

4,6－二氯吡啶并〔3,4－d〕嘧啶。将 6－氯吡啶并〔3,4－d〕嘧啶－4－酮(1.82g,10mmol)于 $POCl_3$(10ml)中的搅拌悬浮液加热回流,直至其溶解(约 2h),然后继续加热 30 分钟。减压除去过量试剂,用 CH_2Cl_2 和冰冷却的 Na_2CO_3 水溶液混合物处理残余物。干燥(Na_2SO_4)并蒸发产生的有机层,得到一定量不稳定的 4,6—二氯吡啶并〔3,4—d〕嘧啶粗品,将其直接用于下一步骤。

^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.38 (1H, d, J = 0.5 Hz), 9.19 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 0,5 Hz).

4—(3—溴苯胺基)—6—氯吡啶并〔3,4—d〕嘧啶。将上述二氯嘧啶粗品和 3—溴苯胺(3.8g, 22mmol)的混合物溶于 i - PrOH (100ml)。加入 1 滴浓 HCl 从引发反应,然后将混合物回流加热 30 分钟,冷却,并用水稀释以沉淀 4—(3—溴苯胺基)—6—氯吡啶〔3,4—d〕嘧啶(1.26g,38%)。^{1}H NMR (DMSO) δ 10.12 (1H, s), 9.03 (1H, s), 8.77 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.21 (1H, s), 7.89 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.43-7.32 (2H, m).

实施例 59

4—(3—溴苯胺基)—6—甲氧基吡啶并〔3,4—d〕嘧啶

于 100℃压力容器中,用甲醇钠的甲醇溶液处理 4—(3—溴苯胺基)—6—氟吡啶并〔3,4—d〕嘧啶(见前例),得到 4—(3—溴苯胺基)—6—甲氧基吡啶并〔3,4—d〕嘧啶。^{1}H NMR (DMSO) δ 9.93 (1H, s), 8.94 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.26 (1H, brs), 7.94 (1H, brd, J = 7.6 Hz), 7.88 (1H, s), 7.43-7.32 (2H, m), 4.01 (3H, s).

实施例 60

4—(3—溴苯胺基)—6—甲氨基吡啶并〔3,4—d〕嘧啶

在 100℃压力容器中,用甲胺在乙醇中处理 4—(3—溴苯胺

基)—6—氟吡啶并〔3,4—d〕嘧啶(0.20g,0.63mmol)(见前例),然后在氧化铝上层析(CH_2Cl_2/MeOH,99:1),得到4—(3—溴苯胺基)—6—甲氨基吡啶并〔3,4—d〕嘧啶(0.07g,34%)。

^{1}H NMR (DMSO) δ 9.69 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.21 (1H, brs), 7.93 (1H, brd, J = 7.6 Hz), 7.41-7.28 (2H, m), 7.06 (1H, s), 6.82 (1H, q, J = 5.0 Hz), 4.95 (3H, d, J = 5.0 Hz).

实施例61

4—(3—溴苯胺基)—6—二甲氨基吡啶并〔3,4—d〕嘧啶

于100℃压力容器中,用二乙胺在乙醇中处理4—(3—溴苯胺基)—6—氟吡啶并〔3,4—d〕嘧啶(见前例),产生4—(3—溴苯胺基)—6—二甲氨基吡啶并〔3,4—d〕嘧啶。^{1}H NMR (DMSO) δ 9.71 (1H, s), 8.83 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.21 (1H, brs), 7.94 (1H, brd, J = 7.5 Hz), 7.42-7.29 (2H, m), 7.26 (1H, s), 3.17 (6H, s).

实施例62

4—(苄氨基)吡啶并〔3,4—d〕嘧啶

将4—甲硫基吡啶并〔3,4—d〕嘧啶(74mg,0.41mmol)(见前例)和苄胺(1ml)的混合物于100℃加热2h。冷却后减压浓缩混合物,通过制备性tlc在硅胶上直接纯化(用CH_2Cl_2洗脱),得到4—苄氨基)吡啶并〔3,4—d〕嘧啶(21.2mg,20%)。

^{1}H NMR (DMSO) δ 9.21 (1H, t, J = 5.8 Hz), 9.19 (1H, s), 8.63 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.58 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.41-7.30 (4H, m), 7.26 (1H, t, J=7.1 Hz).

实施例 63

4—(3—溴苯胺基)吡啶并〔2,3—d〕嘧啶

3H—吡啶并〔2,3—d〕嘧啶—4—酮。将 2—氨基烟酸(15g,108.6mmol)的甲酰胺溶液(35ml)于 165℃加热 3.5h。冷却后固体沉淀。过滤固体,水洗并真空干燥,得到 3H—吡啶并〔2,3—d〕嘧啶—4—酮(7.87g,49.4%)。 1H NMR (DMSO) δ 12.50 (1H, s),8.97 (1H, dd, J = 1.9, 4.5 Hz), 8.53 (1H, dd, J = 2.1, 7.9 Hz), 8.34 (1H, s), 7.57 (1H, dd, J = 4.6, 8.0 Hz).

4—硫代吡啶并〔2,3—d〕嘧啶。将五硫化二磷(6g,13.5mmol)加至 3H—吡啶并〔2,3—d〕嘧啶—4—酮(2g,13.5mmol)的吡啶(50ml)溶液中。回流混合物 3h。冷却后形成固体,弃去吡啶。将固体悬浮于 H_2O(20ml)中,过滤并真空干燥,得到 4—硫代吡啶并〔2,3—d〕嘧啶(1.72g,78%)。 ^1H NMR (DMSO)δ 9.06 (1H, dd, J = 1.9, 4.3 Hz), 8.90 (1H, dd, J = 1.9, 8.2 Hz), 8.36 (1 H, s), 7.65 (1H, dd, J = 4.3, 8.2 Hz).

4—甲硫基吡啶并〔2,3—d〕嘧啶。将 4—硫代吡啶并〔2,3—d〕嘧啶(100mg,0.76mmol)、三乙胺(154mg,1.52mmol)、DMSO(2ml,和碘甲烷(161mg,1.14mmol)的混合物于 25℃搅拌 12h。将混合物倒入 H_2O 中,并用 EtOAc 萃取。合并萃取物,用水和饱和盐水洗涤,并干燥($MgSO_4$),减压除去溶剂,得到 4—甲硫基吡啶并〔2,3—d〕嘧啶(134mg,定量)。

^{1}H NMR (DMSO) δ 9.25 (1H, dd, J = 1.8, 4.2 Hz), 9.17 (1H, s), 8.59 (1H, dd, J = 1.9, 8.2 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 4.3, 8.2 Hz), 2.73 (3H, s).

将4—甲硫基吡啶并[2,3—d]嘧啶(157mg,0.89mmol)和3—溴苯胺(1ml)的混合物于100℃加热2h。冷却后,形成沉淀,过滤,用EtOH洗涤后风干,得到4—(3—溴苯胺基)吡啶并[2,3—d]嘧啶(55.5mg,20%)。^{1}H NMR (DMSO) δ 10.13 (1H, s), 9.11 (1H, dd, J = 1.7, 4.3 Hz), 9.01 (1H, dd, J = 1.7, 8.2 Hz), 8.81 (1H, s), 8.22 (1H, s), 7.90 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 4.3, 8.0 Hz), 7.40 (2H, m).

实施例64

4—(3—溴苯胺基)—7—氟吡啶并[2,3—d]嘧啶

2,6—二氟烟酸。在N_2及78℃下,向二异丙基氨化锂(于环己烷中的59.0ml溶液,0.089mmol)的THF(250ml)溶液中滴加2,6—二氟吡啶(7.89ml,0.087mmol)。78℃2h后,用无水CO_2气流通过溶液,用水稀释混合物,并用EtOAc洗涤。用3N HCl中和水相,用EtOAc萃取并处理,得到2,6—二氟烟酸(13.4g,97%)。^{1}H NMR (DMSO) δ 8.59 (1H, dd, J = 9.2, 8.2 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 4.03 (1H, brs).

2,6—二氟烟酰胺。将2,6—二氟烟酸(7.4g,0.046mmol)和$SOCl_2$(20ml)在含有DMF(1滴)的1,2—二氯乙烷中的溶液回流加热4h,然后减压浓缩至干。将残余物溶于Et_2O(100ml),冷却至

0℃，滴加浓氨水(10.0ml，0.17mmol)处理。10分钟后，用 $NaHCO_3$ 水溶液洗涤溶液并处理，得到2，6—二氟烟酰胺(5.61g，76%)。

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.70 (1H, dd, J = 9.6, 8.3 Hz), 7.00 (1H, ddd, J = 8.3, 2.9, 1.1 Hz), 6.71, 6.55 (1H, 1H, 2 brs).

2—氨基—6—氟烟酰胺。用氨水饱和2，6—二氟烟酰胺(4.68g，0.029mmol)的无水甲酰胺(30ml)溶液，并于室温下封置24h。加水(50ml)，滤出所产生的沉淀，用水充分洗涤，得到6—氨基—2—氟烟酰胺(1.41g，31%)。mp 236-237 °C.

^1H NMR (DMSO) δ 7.89 (1H, dd, J = 10.4, 8.4 Hz), 7.31, 7.16 (1H, 1H, 2 brs,), 6.93 (2H, brs), 6.36 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz).

合并滤液和洗涤物，用EtOAc充分萃取，并将萃取物进行硅胶层析。用EtOAc/石油醚洗脱初馏物，而用EtOAc/石油醚(2∶1)得EtOAc则洗脱出2—氨基—6—氟烟酰胺(1.57g，35%)，mp(EtOAc/石油醚)199—200℃〔Rogers R.B. et al., U.S. patent no. 4,383,851, record mp 198－200℃〕。^1H NMR (DMSO) δ 8.13 (1H, dd, J = 10.4, 8.4 Hz), 7.90, 7.30 (1H, 1H, 2 brs), 7.65 (2H, brs), 6.23 (1H, dd, J = 8.4, 2.6 Hz).

将2—氨基—6—氟烟酰胺(0.74g，4.77mmol)于原甲酸三乙酯(25ml)中的悬浮液回流加热8h。冷却至室温后，过滤出沉淀，用石油醚充分洗涤，得到7—氟吡啶并〔2，3—d〕嘧啶—4(3H)—酮)

0.76g,96%。 ^{1}H NMR (DMSO) δ 12.75 (1H, brs), 8.66 (1H, dd, J = 10.4, 8.4 Hz), 8.38 (1H, s), 7.33 (1H, dd, J = 8.4, 2.6 Hz).

4—(3—溴苯胺基)—7—氟吡啶并〔2,3—d〕嘧啶。将 7—氟吡啶并〔2,3—d〕嘧啶—4(3H)—酮(0.20g,1.21mmol)于 $POCl_3$(10ml)中的悬浮液回流加热 2h,然后减压除去挥发物,残余物在 $NaHCO_3$ 水溶液和 EtOAc 之间分配。处理有机萃取物后得到粗 4—氯—7—氟吡啶并〔2,3—d〕嘧啶,将其直接用于下一步反应。将该产物(0.20g,1.09mmol)和 3—溴苯胺(0.23ml,2.18mmol)于含有微量浓 HCl 的丙—2—醇(1.0ml)和 THF(10ml)中的溶液于 20℃搅拌 1h,然后浓缩干燥。残余物溶于 EtOAc,用 $NaCHO_3$ 水溶液洗涤,处理后得到一油状物,将其硅胶层析。用 EtOAc/石油醚(1:5)洗脱得到 3—溴苯胺,用 EtOAc/石油醚(1:1)洗脱得到 4—(3—溴苯胺基)—7—氟吡啶并〔2,3—d〕嘧啶(0.18g,47%)。

mp (MeOH) 211-213 °C. ^{1}H NMR (DMSO) δ 10.18 (1H, brs), 9.17 (1H, t, J = 8.6 Hz), 8.80 (1H, s), 8.17 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.85 (1H, dt, J_d = 7.6 Hz, J_t = 1.8 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8.6, 2.7 Hz), 7.41-7.34 (2H, m).

实施例 65

7—氨基—4—(3—溴苯胺基)吡啶并〔2,3—d〕嘧啶

将 4—(3—溴苯胺基)—7—氟吡啶并〔2,3—d〕嘧啶(0.20g,0.63mmol)的 EtOH(20ml)溶液用氨水饱和,并在压力容器中于 100℃加热 30h。减压除去溶剂,得到 7—氨基—4—(3—溴苯胺基)吡啶并〔2,3—d〕嘧啶(0.18g,90%)。

^1H NMR (DMSO) δ 9.97 (1H, brs), 8.59 (1H, s), 8.51 (1H, d, J = 9.3 Hz), 8.11 (1H, sl brs), 7.77 (1H, brd, J = 6.3 Hz), 7.44 (2H, brs), 7.37-7.30 (2H, m), 6.81 (1H, d, J = 9.3 Hz).

实施例 66

4—(3—溴苯胺基)—7—甲氨基吡啶并〔2,3—d〕嘧啶

于 100℃压力容器中,将 4—(3—溴苯胺基)—7—氟吡啶并〔2,3—d〕嘧啶(见前例)(0.20g, 0.63mmol)、盐酸甲胺(0.13g, 1.88mmol)和 Et_3N(0.30ml, 2.19mmol)于 EtOH(15ml)中的溶液加热 18h。减压除去溶剂,残余物在 EtOAc 和水之间分配。处理有机层,得到 4—(3—溴苯胺基)—7—(甲氨基)吡啶并〔2,3—d〕嘧啶(0.16g, 77%)

^1H NMR (DMSO) δ 9.53 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.41 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.17 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 8.0, 1.9 Hz), 7.66 (1H, brs), 7.32 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 8.0, 1.8 Hz), 6.77 (1H, d, J = 8.1 Hz), 2.92 (3H, d, J = 4.8 Hz).

实施例 67

4-(3-溴苯胺基)-7-二甲氨基吡啶并〔2,3-d〕嘧啶

于 100℃压力容器中,将 4-(3-溴苯胺基)-7-氟吡啶并〔2,3-d〕嘧啶(前例)(0.12g, 0.38mmol)与盐酸二甲胺(92mg, 1.13mmol)和 Et_3N(0.18ml, 1.32mmol)在 EtOH(15ml)中反应 18h,然后蒸发溶剂并处理,得到 4-(3-溴苯胺基)-7-(二甲氨基)吡啶并〔2,3-d〕嘧啶(0.11g, 84%)

^1H NMR (DMSO) δ 9.58 (1H, brs), 8.56 (1H, d, J = 9.3 Hz), 8.54 (1H, s), 8.18 (1H, t, J = 1.9 Hz), 7.84 (dt, J_d = 8.0, Hz, J_t = 1.9 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 8.1, 8.0

Hz) 7.25 (1H, dt, J_d = 9.3, Hz, J_t = 1.9 Hz), 7.10 (1H, d, J = 9.3 Hz), 3.18 (6H, s).

实施例 68

4－(3－溴苯胺基)－7－甲氧基吡啶并〔2,3－d〕嘧啶

于 90℃ 压力容器中，将 4－(3－溴苯胺基)－7－氟吡啶并〔2,3－d〕嘧啶(0.26g,0.81mmol)和甲醇钠(由 75mg 钠制得,3.26mmol)于无水 MeOH(15ml)中的溶液加热 18h。将混合物倒入水中，用 EtOAc 萃取，得到 4－(3－溴苯胺基)－7－甲氧基吡啶并〔2,3－d〕嘧啶(0.23g,86%)

^{1}H NMR (DMSO) δ 9.88 (1H, brs), 8.82 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.71 (1H, s), 8.18 (1H, dd, J = 8.0, 1,9 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 8.1, 8.0 Hz), 7.29 (1H, ddd, J = 8.1, 1.9, 1,9 Hz) 7.15 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.01 (3H, s).

实施例 69

4－苄氨基－7－甲氨基嘧啶并〔4,5－d〕嘧啶

S－乙基异硫脲鎓碘化物。将硫脲(3.80g,50mmol)和碘乙烷(4ml,50mmol)的 MeOH(100ml)回流 24h。减压汽提溶剂，并真空干燥残余的浅色油状物，自然固化。得到定量的所需化合物(13.98g)。

4－氨基－5－氰基－2－乙硫基嘧啶。于 25℃，向 S－乙基异硫脲氢碘化合物(11.58g,50mmol)、乙氧基亚甲基丙二腈(6.1g,50mmol)和乙醇(250ml)的混合物中加入 NaOMe(2.7g,50mmol)的 EtOH(200ml)悬液。将混合物在 N_2 下回流 2h。然后将溶液在热平板上浓缩，直至观察到沉淀。冷却后，通过抽滤收集固体，并于 25℃ 在水中搅拌。过滤并直空干燥后得到 4－氨基－5－氰基－2－乙硫基嘧啶(4.02g,45%)，为棕色固体。 ^{1}H NMR δ (DMSO) 8.45 (1H, s), 7.90 (2H, brs), 3.00 (2H, q, J = 7.3 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.3 Hz).

4－氨基－2－乙硫基嘧啶－5－羧酰胺。将4－氨基－5－氰基－2－乙硫基嘧啶(4.0g, 22.3mmol)分小批加至硫酸(浓, 4.3ml)。在N_2下将混合物于40℃搅拌1.5h。用冰－水终止反应，加入NH_4OH以调节pH至29。通过抽滤收集固体，并过夜真空干燥。得到4－氨基－2－乙硫基嘧啶－5－羧酰胺(0.58g, 58%)，为浅棕色固体。 1H NMR: (DMSO) δ 8.52 (1H, s), 7.98 (2H, brs), 7.42 (2H, brs), 3.04 (2H, q, J = 7.3 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.3 Hz).

4－氧代－7－乙硫基－3H－嘧啶并〔4,5－d〕嘧啶。将4－氨基－2－乙硫基嘧啶－5－羧酰胺(4.66g, 23.5mmol)和原甲酸三乙酯(150 ml)的混合物在N_2下回流24h，然后冷却至25℃。通过抽滤分离棕色固体，并真空干燥，得到4－氧代－7－乙硫基－3H－嘧啶并〔4,5—d〕嘧啶〔3.54g, 72%〕。 ^{1}H NMR: (DMSO) δ 12.80 (1H, s), 9.20 (1H, s), 8.45 (1H, s), 3.18 (2H, q, J = 7.4 Hz), 1.35 (3H, t, J = 7.4 Hz).

4－硫代－7－乙硫基－3H－嘧啶并〔4,5－d〕嘧啶。将4－氧代－7－乙硫基－3H－嘧啶并〔4,5－d〕嘧啶(1.33g, 6.7mmol)、P_2S_5(1.48g, 6.6mmol)和吡啶(15ml)的混合物回流3h。然后减压汽提吡啶，并将残余物溶于NaOH溶液(0.5M, 75ml)用炭煮沸。过滤后，用乙酸中和滤液，产生金棕色固体。Buchner过滤并真空干燥，得到4－硫代－7－乙硫基－3H－嘧啶并〔4,5－d〕嘧啶(1.42g, 95%)。

^{1}H NMR (DMSO) δ 9.47 (1H, s), 8.46 (1H, s), 3.20 (2H, q, J = 7.3 Hz), 1.35 (3H, t, J = 7.3 Hz).

7－乙硫基－4－甲硫基嘧啶并〔4,5－d〕嘧啶。使用与实施例21中7－氨基－4－甲硫基吡啶并〔4,3－d〕嘧啶相同的步骤。

^{1}H NMR (DMSO) δ 9.52(1H, s), 9.15 (1H, s), 3.23 (2H, q, J = 7.3 Hz), 2.72 (3H, s), 1.38 (3H, t, J = 7.3 Hz).

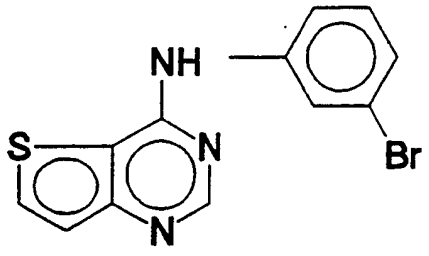
4－苄氨基－7－乙硫基嘧啶并〔4,5－d〕嘧啶。使用与实施例21中7－氨基－4－苯胺基吡啶并〔4,3－d〕嘧啶相同的步骤。

4－苄氨基－7－甲氨基嘧啶并〔4,5－d〕嘧啶。在不锈钢反应釜中，将4－苄氨基－7－乙硫基嘧啶并〔4,5－d〕嘧啶于含有过量甲胺的EtOH中的溶液于150℃加热5h。过滤出固体并干燥，得到4－苄氨基－7－甲氨基嘧啶并〔4,5－d〕嘧啶。

实施例70

4－苄氨基－7－肼基嘧啶并〔4,5－d〕嘧啶

于不锈钢反应釜中，将4－苄氨基－7－乙硫基嘧啶并〔4,5－d〕嘧啶于含过量肼的EtOH中的溶液于150℃加热5h。过滤出固体并干燥，得到4－苄氨基－7－肼基嘧啶并〔4,5－d〕嘧啶。



实施例 71

4－(3－溴苯胺基)噻吩并〔3,2－d〕嘧啶盐酸盐

3H－噻吩并〔3,2－d〕嘧啶－4－酮。将 3－氨基硫酚－2－羧酸甲酯(1g,6.3mmol)和甲酰胺(2g)的混合物于 240℃加热 10 分钟。冷却后出现沉淀。将其溶于 EtOH 并过滤。减压浓缩滤液,并将残余物通过硅酸层析纯化(用 10% MeOH/CH_2Cl_2 洗脱),得到 3H－噻吩并〔3,2－d〕嘧啶－4－酮(249mg,26%),为一固体。

^{1}H NMR (DMSO) δ 12.61 (1H, brs), 8.20 (1H, s), 8.17 (1H, d, J = 5 Hz), 7.42 (1H, d, J = 5 Hz).

4－氯噻吩并〔3,2－d〕嘧啶。于 0℃及 N_2 下,向 DMF(170.3μl,2.2mmol)和二氯乙烷(1.2ml)的溶液中缓慢加入草酰氯(279.2mg,3.2mmol)并搅拌 10 分钟。加入 3H－噻吩并〔3,2－d〕嘧啶－4－酮(152.2mg,1.0mmol),回流 5h。将反应混合物倒入水,用 CH_2Cl_2 萃取。减压汽提有机层,得到 4－氯噻吩并〔3,2－d〕嘧啶(140mg,82%),为黄色固体。 ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.05 (1H, s), 8.62 (1H, d, J = 5 Hz), 7.79 (1H, d, J = 5 Hz).

4－(3－溴苯胺基)噻吩并〔3,2－d〕嘧啶盐酸盐。将 4－氯噻吩并〔3,2－d〕嘧啶(135mg,0.79mmol)和 3－溴苯胺(95μl,0.89mmol)于 2－甲氧基乙醇(2ml)中的混合物于 79℃加热 30 分钟。过滤所得沉淀,用 CH_2Cl_2 洗涤,得到 4－(3－溴苯胺基)噻吩并〔3,2－d〕嘧啶盐酸盐(195.5mg,72%),为浅黄色固体。 ^{1}H NMR (DMSO) δ 11.33 (1H, s), 8.94 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.53 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.07 (1H, s), 7.77 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.6 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.48 (2H, m).

实施例 72

4－苄氨基噻吩并〔3,2－d〕嘧啶

如前例所述，由 4－氯噻吩并〔3,2－d〕嘧啶（100mg, 0.586mmol）和苄胺（710μl, 0.645mmol）的 2－甲氧基乙醇（2ml）溶液产生 4－苄氨基噻吩并〔3,2－d〕嘧啶（37mg, 26%）。

^{1}H NMR (DMSO) δ 8.42 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.39 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.40-7.30 (4H, m), 7.24 (1H, t, J = 6.8 Hz).

实施例 73

4－(3－溴苯胺基)噻吩并〔2,3－d〕嘧啶

2－氨基噻吩－3－羧酸甲酯。将氰基乙酸甲酯（3.25g, 32.3mmol）、1,4－二噻烷－2,5－二醇（5g, 32.8mmol）、三乙胺（1ml, 7.71mmol）于 EtOH（50ml）中的混合物于 40℃搅拌 1h。冷却后将溶液通过硅胶塞用 CH_2Cl_2 洗脱。将滤液汽提干燥，得到 2－氨基噻吩－3－羧酸甲酯粗品，将其用于下一步反应。

^{1}H NMR (DMSO) δ 7.26 (1H, s), 6.82 (1H, d, J = 5.8 Hz), 6.28 (1H, d, J = 5.8 Hz), 3.69 (3H, s).

3H－噻吩并〔2,3－d〕嘧啶－4－酮。将 2－氨基噻吩－3－羧酸甲酯（602.1mg, 3.83mmol）的甲酰胺（5ml）溶液于 200℃ 加热 12h。将所得焦油溶于 CH_2Cl_2（10ml），置于硅胶塞上，用 10% MeOH/CH_2Cl_2 洗脱。减压汽提滤液，并用 EtOH 洗涤固体，得到 3H－噻吩并〔2,3－d〕嘧啶－4－酮（231.4mg, 40%），为橙色固体。

^{1}H NMR (DMSO) δ 12.50 (1H, brs), 8.13 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.41 (1H, d, J = 6.0 Hz).

4－氯噻吩并〔2,3－d〕嘧啶。于 N_2 及 0℃ 下，向 DMF(90μl)和 CH_2Cl_2(2ml)的溶液中缓慢加入草酰氯(148mg, 1.2mmol)，并搅拌 10 分钟。将 3H－噻吩并〔2,3－d〕嘧啶－4－酮(81mg, 0.52mmol)固体加至该溶液中，并用加热枪加热至固体溶解。于 25℃ 及 N_2 下搅拌反应 12h。所得反应混合物倒入水中，并用 CH_2Cl_2 萃取。分相，有机层干燥(Na_2SO_4)并减压汽提，得到 4－氯噻吩并〔2,3－d〕嘧啶(87.6mg, 97%)，为一固体。 ^{1}H NMR (DMSO) δ 8.96 (1H, s), 8.17 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.62 (1H, d, J = 6.0 Hz).

4－(3－溴苯胺基)噻吩并〔2,3－d〕嘧啶盐酸盐。将 4－氯噻吩并〔2,3－d〕嘧啶(135mg, 0.79mmol)和 3－溴苯胺(95μl, 0.89mmol)于 2－甲氧基乙醇(2ml)中的混合物在搅拌下于 79℃ 加热 30 分钟，过滤出所得固体，并用 CH_2Cl_2 洗涤，得到 4－(3－溴苯胺基)噻吩并〔2,3－d〕嘧啶盐酸盐(197mg, 73%)。 ^{1}H NMR (DMSO) δ 9.99 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.23 (1H, s), 7.98 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.88 (1H, d, J =8.0 Hz), 7.79 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.37 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.0 Hz).

实施例 74

4—苄氨基吡咯并〔2,3－d〕嘧啶。

按前例所述制备 4—苄氨基吡咯并〔2,3－d〕嘧啶

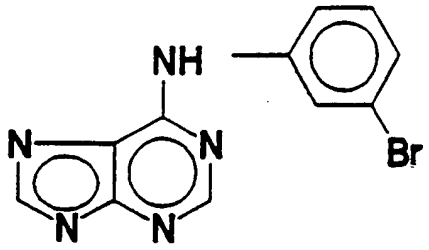
G.H. Hitchings, K.W. Ledig and R.A. West, U.S. Patent No. 3,037,980, 1962; Chemical Abstracts 1962, 57, 15130c.

实施例 75

N^6—(3—溴苯基)腺嘌呤

将 6—氯嘌呤(1.0g, 6.47mmol)、3—溴苯胺(0.78ml, 7.12mmol)和浓 HCl(4 滴)于异丙醇(10ml)中的混合物于 80℃搅拌 5h。冷却后产生沉淀。过滤出固体,用异丙醇洗涤,并风干,得到 N^6—(3—溴苯基)腺嘌呤(1.93g,91%),为浅黄色固体。

^{1}H NMR (DMSO) δ 11.38 (1H, s), 8.78 (1H, s), 8.75 (1H, s), 7.90 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.38-7.34 (2H, m).



实施例 76

N_6—苄基腺嘌呤

N_6—苄基腺嘌呤可自 Aldrich Chemical Company 公司(1001 West Saint Paul Avenue , Milwaukee, Wisconsin 53233)购得。

实施例 77

7—氨基—4—(3—甲基苯胺基)吡啶并〔4,3-d〕嘧啶

将 7—氨基—4—甲硫基吡啶并〔4, 3 - d〕嘧啶(217mg, 1.13mmol)和间—甲苯胺(1.50g,14.mmol) 的混合物于 155℃搅拌 30 分钟。所得产物经硅胶层析(5% MeOH/CH_2Cl_2)后,得到 7—氨基—4—(3—甲基苯胺基)吡啶并〔4,3-d〕嘧啶(190mg,67%),为浅黄色固体。

^{1}H NMR (DMSO) δ 9.81 (1H, brs), 9.34 (1H, s), 8.38 (1H, s), 7.60 (2H, s), 7.26 (1H, dd, J = 8.5, 7.6 Hz), 6.95 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.63 (2H, brs), 6.44 (1H, s), 2.33 (3H, s).

实施例 78

7—氨基—4—(4—甲氧基苯胺基)吡啶并〔4,3－d〕嘧啶

将 7—氨基—4—甲硫基吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(129mg,0.62mmol)和 4—甲氧基苯胺(0.15g,1.2mmol)及乙醇(5ml)的混合物于 40℃加热 16h,然后回流 3h。将反应混合物冷却至 0℃并过夜。通过真空过滤收集固体,并用异丙醇重结晶,得到 7—氨基—4—(4—甲氧基苯胺基)吡啶并〔4,3－d〕嘧啶(42mg,25%),为黄色固体。 ^{1}H NMR (DMSO) δ 10.00 (1H, brs), 9.31 (1H, s), 8.35 (1H, s), 7.62 (2H, d, J = 9.2 Hz), 6.96 (2H, d, J = 9.2 Hz), 6.70 (2H, slbrs), 6.41 (1H, s), 3.77 (3H, s).

实施例 79

4—(3—溴苯胺基)—6—(哌啶—1—基)吡啶并〔3,4－d〕嘧啶

于 100℃压力容器中,用哌啶(于乙醇中)处理 4—(3—溴苯胺基)—6—氟吡啶并〔3,4－d〕嘧啶(见前例),得到 4—(3—溴苯胺基)—6—二甲氨基吡啶并〔3,4－d〕嘧啶。

可以以多种不同的口服和肾肠道外给药剂型使用本发明的药物组合物。这些剂型中含有作为活性成分的上文限定之抑制剂。

为了制备药物组合物,可以使用固体或液体的药学上可接受的惰性载体。固体形式的制剂包括粉末、片剂、可分散的颗粒、胶囊、扁申剂和栓剂。固体载体可以是一种或多种物质,其也可以作为稀释剂、香味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘合剂、或片剂崩解剂;其也可以是胶囊包裹材料。在粉末剂中,载体被细分成可与细筛分的活性成分混合的固体物。在片剂中,活性化合物以适当的比例与具有必要粘结性质的载体混合,并被压制成所需的形状和大小。粉末和片剂较好含有 5%或 10%至大约 70%的活性成分。适当的固体载体

是碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素纳、低熔点蜡、可可脂等。术语“制剂”可包括与作为载体的胶囊包裹材料一起配制的活性成分，借以提供其中由载体包围活性成分(加有或没有其他载体)，从而与结合的胶囊。同样还包括扁囊剂。可以使用片剂、粉末剂、偏　剂和胶囊剂作为适于口服给药的固体剂型。

液体剂型包括溶液、悬浮液和乳剂。例如可以是适于胃肠道外注射的水或水—丙二醇溶液。也可以在聚乙二醇水溶液中以溶液的形式配制液体制剂。可以将活性化合物溶解于水中，并根据需要加入适当着色剂、香味剂、稳定剂和增稠剂来制备适于口服使用的液体溶液。可以将精细粉碎的活性化合物分数于含粘性材料如天然或合成树胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠及其他已知悬浮剂的水中制成适于口服使用的水悬浮液。

药物制剂较好制成单位剂量形式。在这样的剂型中，可将制剂再分成含有适当量抑制剂及其他个别地，或以混合物形式结合之抗肿瘤材料的单位剂量。单位剂量形式可以是包装制剂，该包装含有分立量的制剂，例如可以是包装的片剂、胶囊剂、及加在小瓶或安瓶中的粉末剂。单位剂量形式也可以是胶囊剂、扁囊剂或片剂本身，或者可以是呈包装形式的适当数量的这些剂型的任何一种。另外，单位剂量形式可以是一部分中有抑制剂并在其他部分中有其他抗肿瘤材料的可分形式的例如可分的胶囊、可分的包装或两部分的安瓶、小瓶等。

可以改变或调整单位剂量制剂中之抑制剂的量，例如抑制剂的量可以从0.01mg/kg至100.0mg/kg，较好从0.03mg/mg至小于1.0mg/kg。

较好将药物组合物配制成可以经胃肠道外或口服给药形式的。可以在与表面活性剂如羟丙基纤维素适当混合物的水中制备作为游离碱和游离酸或药学上可接受之盐的活性化合物的溶液。可以在甘油、液体聚乙二醇及其混合物中或油中制备分散剂。在常规贮存和使用条件下，这些制剂含有防腐剂以阻止微生物生长。

适于注射使用的药物剂型包括无菌水溶液或分散剂，以及临时制备无菌可注射溶液或分散剂的无菌粉末。在这些情况下，这些药物形式必须是无菌的，并且必须是达到易于用注射器注射程度的液体。其在制造和贮存条件下必须稳定的，并且必须保持能对抗细菌和真菌等微生物的污染作用。载体可以是含有例如水、乙醇多羟基化合物(如甘油、丙二醇及液体聚乙二醇等)、其适当的混合物、及植物油的溶剂或分散介质。可以使用例如卵磷脂包被、在分散剂的情况下维持所需的颗粒大小、以及使用表面活性剂等来保持适当的流动性。可用多种不同的抗细菌和抗真菌剂，例如 paragens、三氯叔丁醇、酚、山梨酸、硫柳汞等阻止微生物的作用。在许多情况下，其较好包含等渗剂，例如糖或氯化钠。可加用延迟吸收的材料如明胶来延长可注射组合物的吸收时间。

可将活性化合物以所需的量掺入含上文列出之各种其他成分的适当溶剂中，然后根据需要过滤除菌以制备适当的可注射溶剂。一般说来，可将各种灭菌的活性成分掺入到含有基本分散介质及上述所需其他成分的无菌载体中来制备分散剂。在用无菌粉末制备无菌可注射溶液的情况下，优选的制备方法是使用真空干燥和冷冻干燥技术制得活性成分的粉末，加上从其以前除菌过滤的溶液中得到的其他所需成分。

本文使用的术语“药学上可接受的载体”包括任何的和所有的溶剂、分散介质、涂敷剂、抗细菌和抗真菌剂、等渗和吸收延迟剂等。在药学活性物质中使用这些介质和制剂是本领域已知的。除非任何常规介质或添加剂与活性成分不相容，其均可用于本发明治疗组合物中。还可以在组合物中掺入其他附加活性成分。

特别有利的是以容易给药和有良好剂量均匀性的剂量单位形式配制胃肠道外给药的组合物。本文所说的剂量单位形式是指适于作为被治疗的哺乳动物对象之单一剂量的物理上分立的单位；每个单位均含有与必要药物载体合用的，经计算可产生预期治疗效果的定量的活性化合物。本发明的新的剂量单位形式的技术规格决定并直接取决于(a)活性材料的独特性质和将达到的特定的治疗效果，及

(b)配制这些用于治疗患有本文详述之病理损伤状态之活个体的活性材料技术中的固有限制。

为了方便和有效地给药,以本文中所述的剂量单位形式,按有效剂量加适当的药用载体掺合基本活性成份。例如胃肠道外给药的单位剂量形式可含有大约0.5至100mg,较好的0.1至50mg量的基本活性化合物,即抑制剂。哺乳动物治疗对象的每日胃肠道外给药的抑制剂剂量范围为0.01mg/kg至10mg/kg,较好的每日剂量范围为0.1mg/kg至1.0mg/kg。

对于口服剂量,哺乳动物对象的每日剂量范围为0.01－100mg活性化合物/kg,较好为0.1－10mg/kg

上文描述的抑制剂可形成普遍已知的,药学上可接受的盐,例如碱金属盐,和其他碱性盐或酸加成盐等。因此所指碱性物质倾向于包括那些已知实质上与母体化合物及其水合物等同的常用盐。

本文所述的活性化合物能够进一步形成药学上可接受的酸加成盐和/或碱性盐。所有这些形式的盐均包括于本发明范围内。

活性化合物的药学上可接受的酸加成盐包括衍生于非毒性无机酸如盐酸、硝酸、磷酸、硫酸、氢硼酸、氢碘酸、氢氟酸、磷酸等的盐,以及衍生于非毒性有机酸如脂族单或二羧酸、苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸、链烷双酸、芳香酸、脂族和芳香磺酸等的盐。因此这样的盐包括硫酸盐、焦硫酸盐、双硫酸盐、亚硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、辛酸盐、异丁酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、苯甲酸盐、氯代苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐等。另外还将包括氨基酸盐,如精氨酸盐等,以及葡糖酸盐、半乳糖醛酸盐(如参见Berge, S. M. et al.,"Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science pp 1－19 (1977))。

按常规方法使游离碱形式的化合物与足够量的所需酸接触以产生盐,从而制得所说碱性化合物的酸加成盐。较好用所需酸的水溶

液处理，以使所得 pH 小于 4 而将活性化合物转化成酸性盐。可使溶液通过 C18 柱体以吸附化合物，用大量的水洗柱，并用甲醇、乙腈等极性有机溶剂洗脱化合物，并在减压下浓缩，然后冷干分离的化合物。可使盐形式的化合物与碱接触并按常规方式分离游离碱而再生游离碱形式的化合物。游离碱形式在某些物理性质如在极性溶剂中的溶解度方面稍不同于其各自的盐形式但就本发明的应用目的来说盐等同于它们各自的游离碱。

与金属或胺，例如碱金属和碱土金属或有机胺一起形成药学上可接受的碱加成盐。用作阳离子的金属包括钠、钾、镁、钙等。适当的胺例如可以是 N,N′—二苯基乙二胺、氯代普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、二环己胺、乙二胺、N－甲基葡糖胺及普鲁卡因（例如参见 Berge, S. M. et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 66, pp, 1－19 (1977)）。

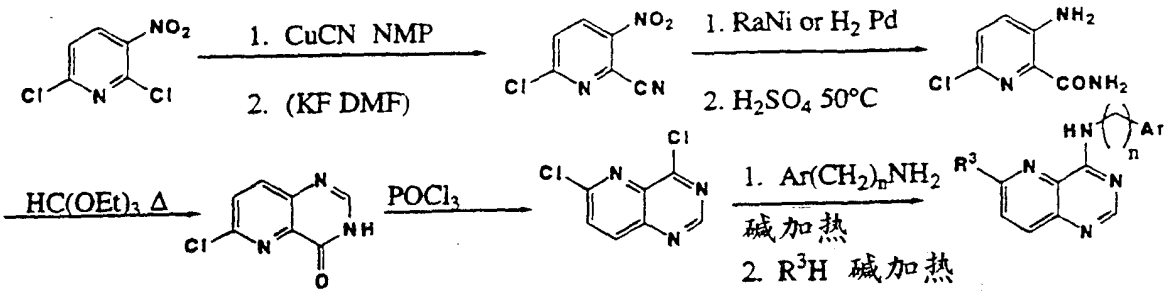
按常规方法使游离酸形式的化合物与足够量的所需碱接触以产生盐，从而制得所说酸性化合物的碱加成盐。较好用所需碱的水溶液处理，以使所得 pH 大于 9 而将活性化合物转化成碱性盐。可使溶液通过一个 C18 柱体的吸附化合物，用大量的水洗柱，并用甲醇、乙腈等极性有机溶剂洗脱化合物，然后经在减压下浓缩并冻干而分离之。可以使盐形式的产物与酸接触并按常规方法分离游离酸而再生游离酸形式的化合物。游离酸形式例如在极性溶剂中的溶解度等物理性质方面稍不同于它们各自的盐，但就本发明的应用目的来说盐等同于它们各自的游离酸。

本发明的某些化合物可以包括水合形式在内的非溶剂化或溶剂化形式存在。一般来说，溶剂化形式（包括水合形式）等同于非溶剂化形式，并且包括在本发明的范围内。

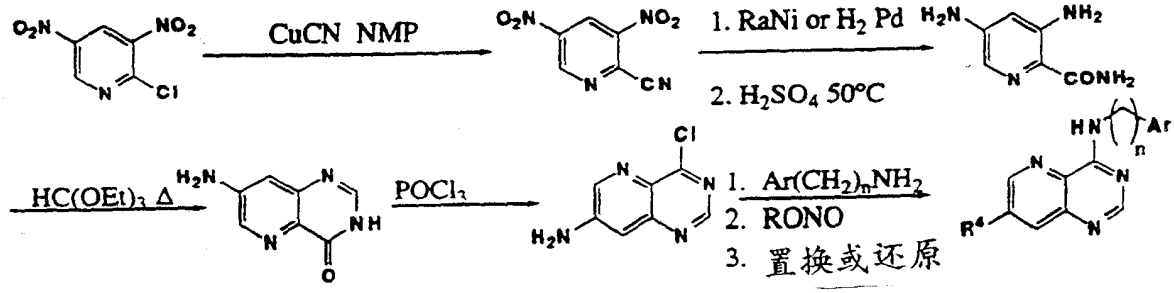
本发明的某些化合物具有一个或多个手性中心，且这些中心可以 R(D)或 S(L)构型存在。本发明包括所有对映体和差向异构体形式及其合适的混合物。

尽管给出了本发明的优选实施方案，但在不背离本发明精神的情况下，可对本发明作出各种改动。所有使用的术语均用于说明而

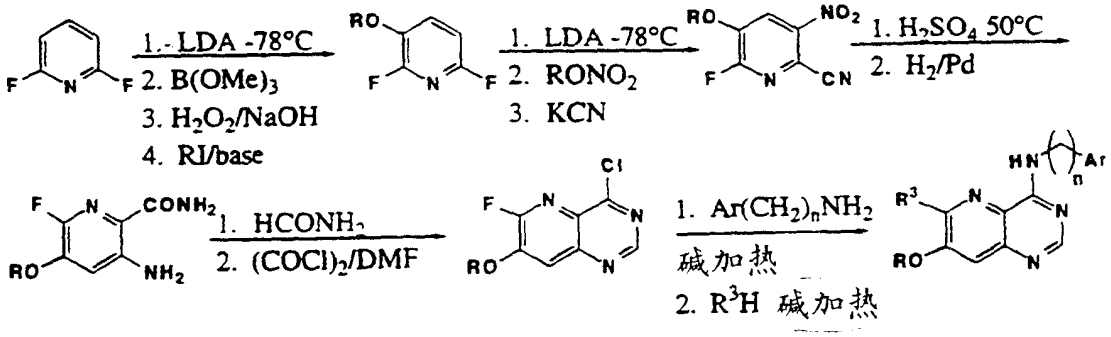
不是限制本发明。



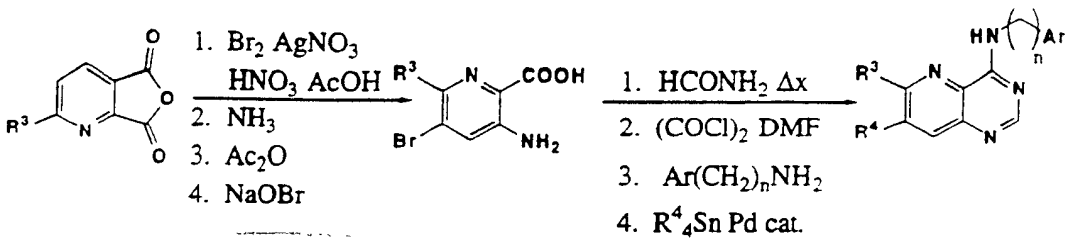
流程 1. 优选组 1—5：R^4=H 的合成



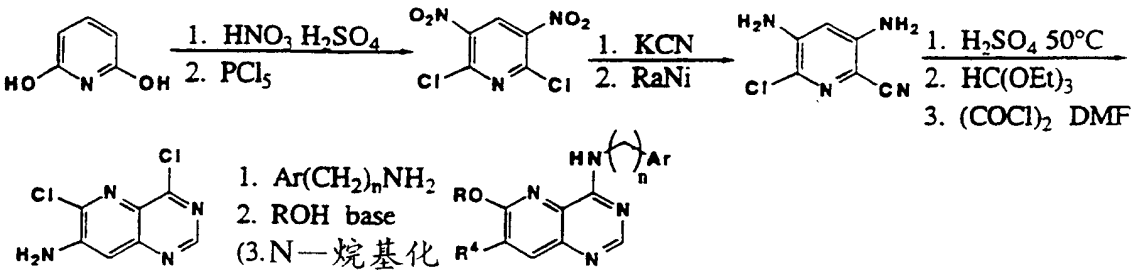
流程 2. 优选组 1—5：R^3=H 的合成



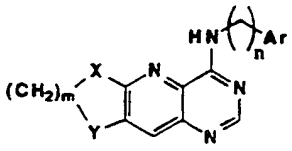
流程 3. 优选组 6 和 8—10：R^4=RO 的合成



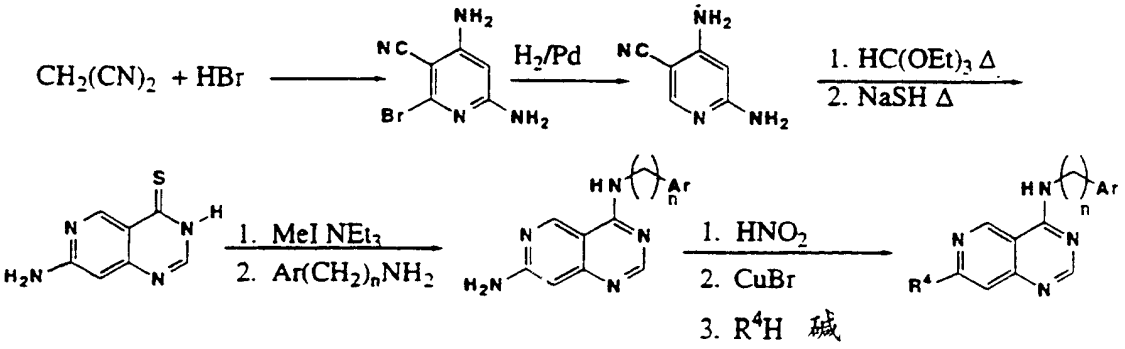
流程 4. 优选组 7 的合成



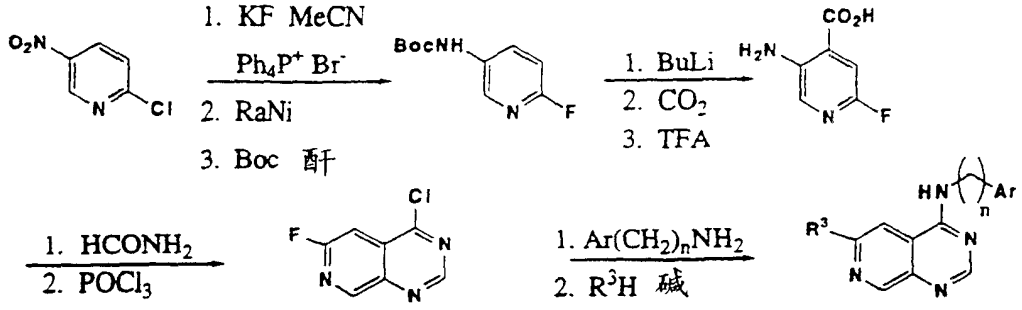
流程 5. 优选组 8 与 9 的合成：R^3=OR



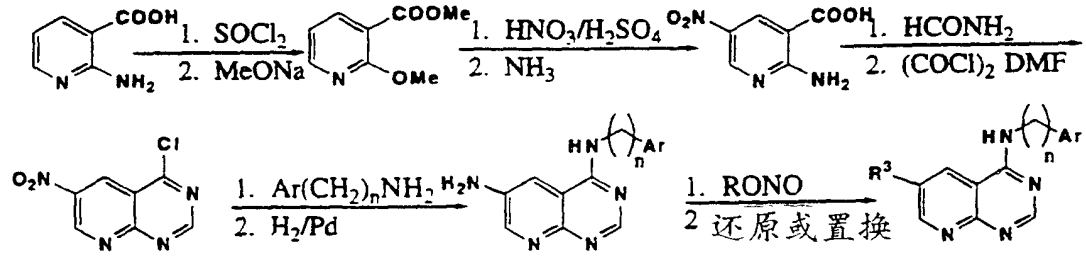
流程 6. 优选组 11 的合成



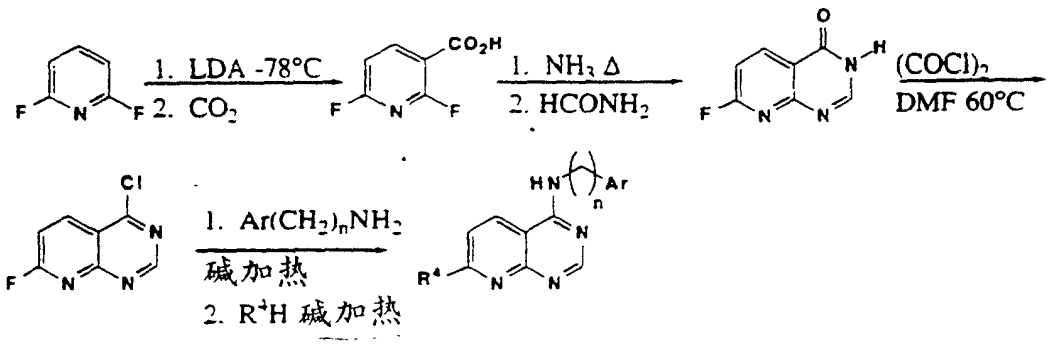
流程 7. 优选组 12－16 的合成



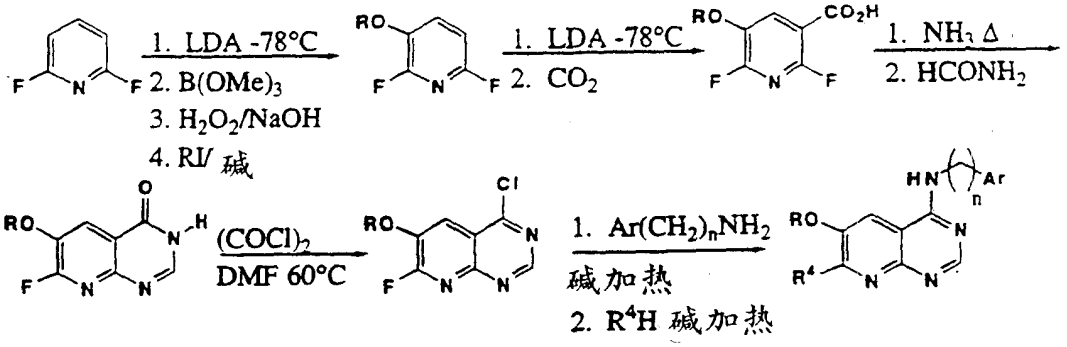
流程 8. 优选组 17—21 的合成



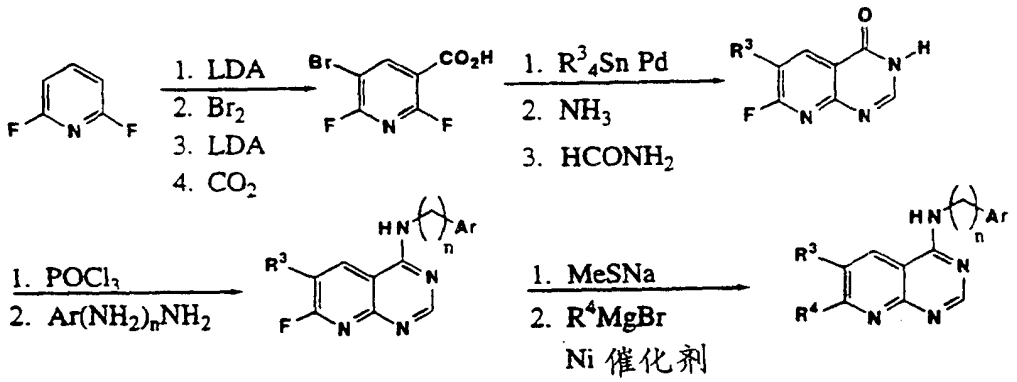
流程 9. 优选组 22—26：R^4=H 的合成



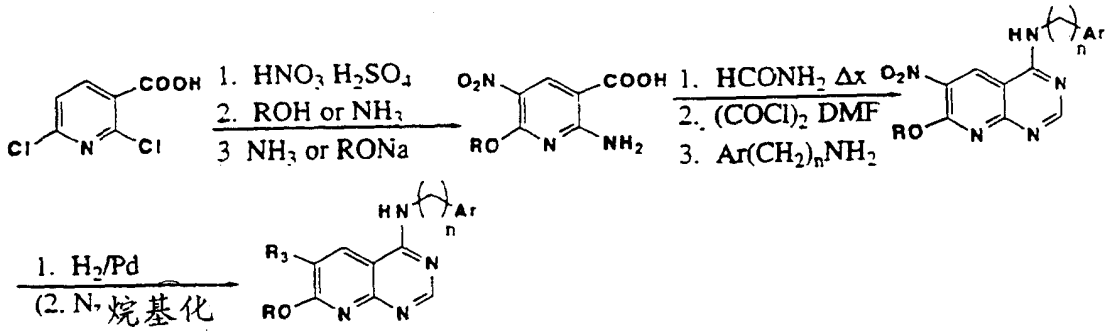
流程10. 优选组 22—26：R^3=H的合成



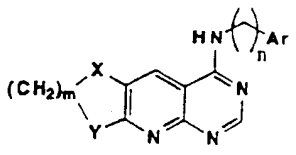
流程 11. 优选组 27 与 29—31 的合成 R^3=RO



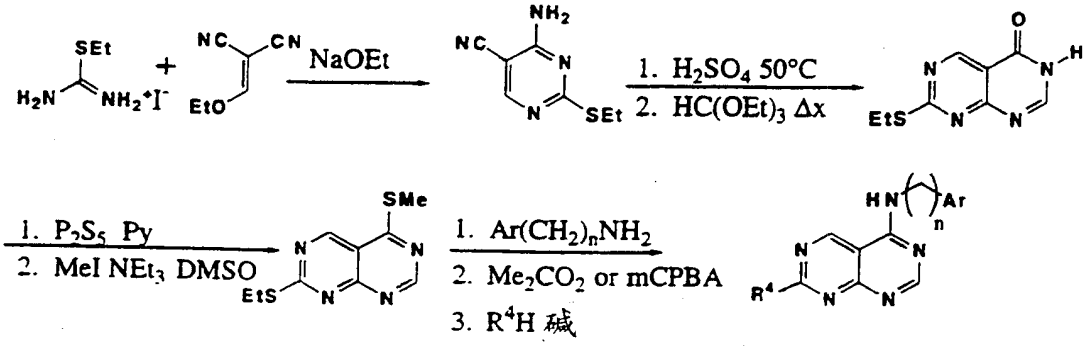
流程 12. 优选组 28 的合成



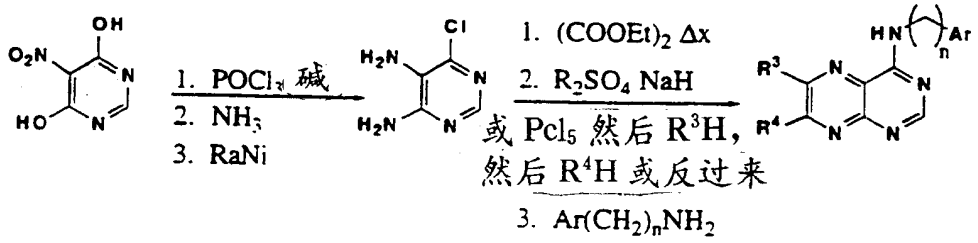
流程 13. 优选组 29 与 30：R^4=OR的合成



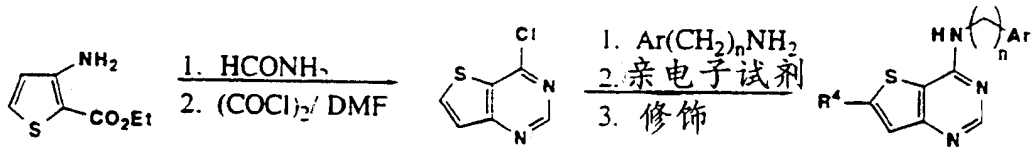
流程 14. 优选组 32 的合成



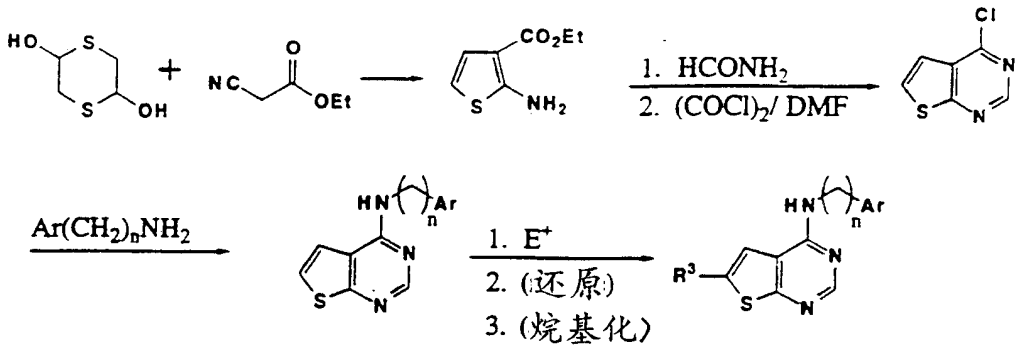
流程 15. 优选组 33—36 的合成



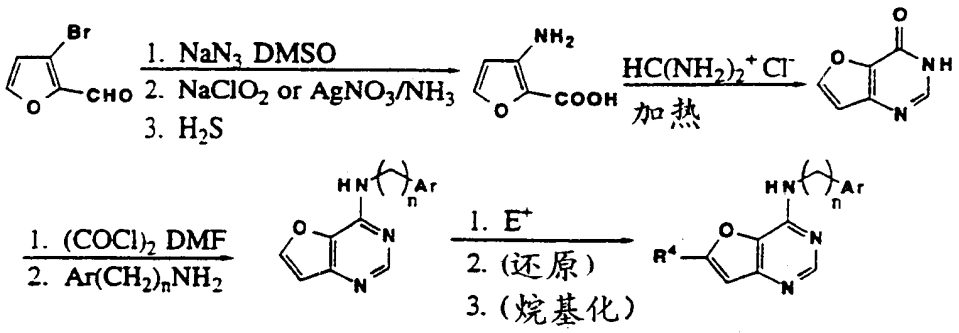
流程 16. 优选组 37—40 的合成



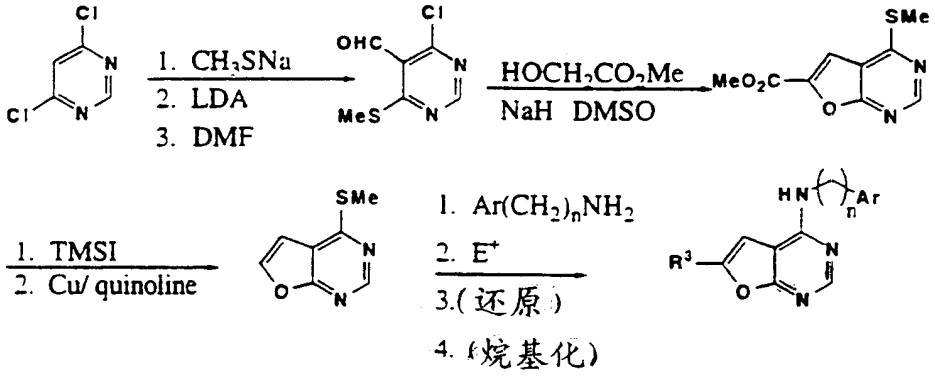
流程 17. 优选组 41:〔3,2—d〕环稠合的合成



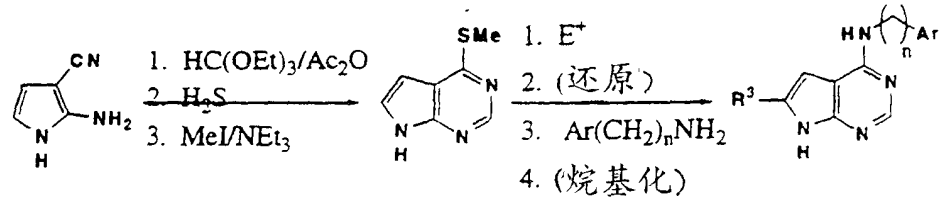
流程 18. 优选组 41:〔3,2—d〕环稠合的合成



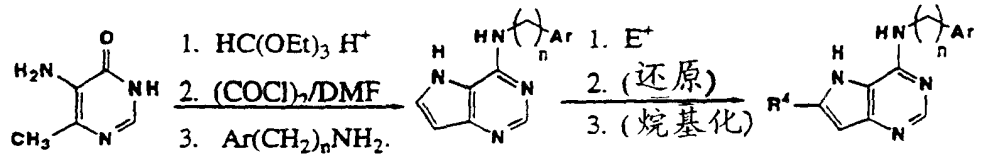
流程 19. 优选组 42:〔3,2—d〕环稠合的合成



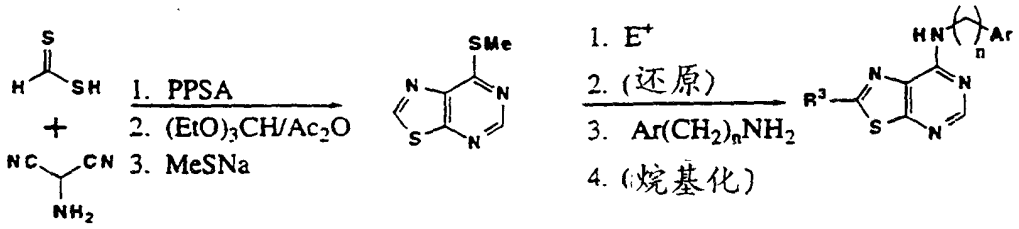
流程 20. 优选组 42:〔3,2—d〕环稠合的合成



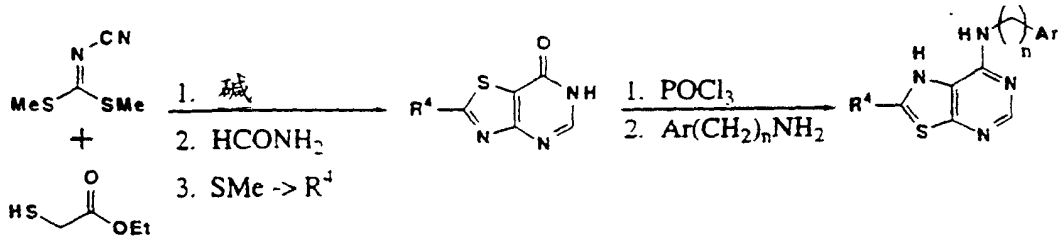
流程 21. 优选组 43:〔3,2—d〕环稠合的合成



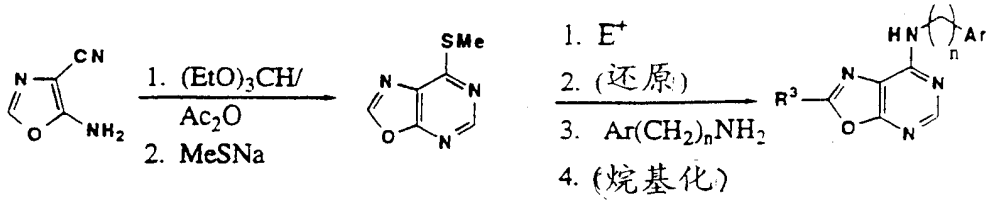
流程 22. 优选组 43:〔3,2—d〕环稠合的合成



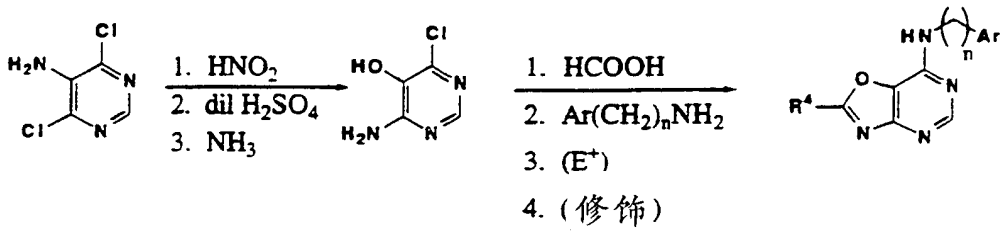
流程 23. 优选组 44:〔5,4—d〕环稠合的合成



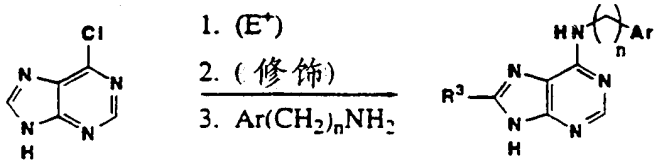
流程24. 优选组 44:〔4,5—d〕环稠合的合成



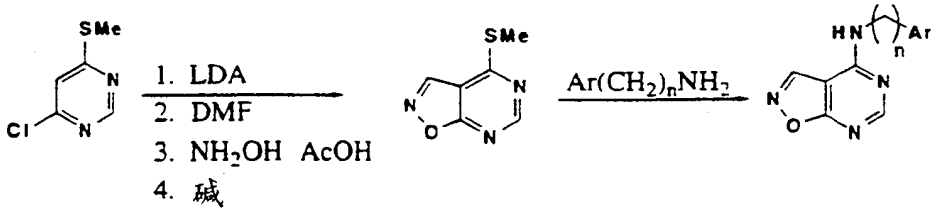
流程 25. 优选组 45:〔5,4—d〕环稠合的合成



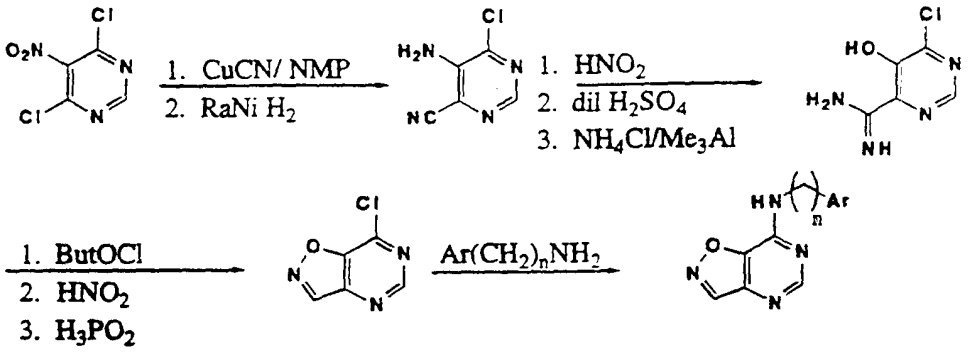
流程 26. 优选组 45:〔4,5—d〕环稠合的合成



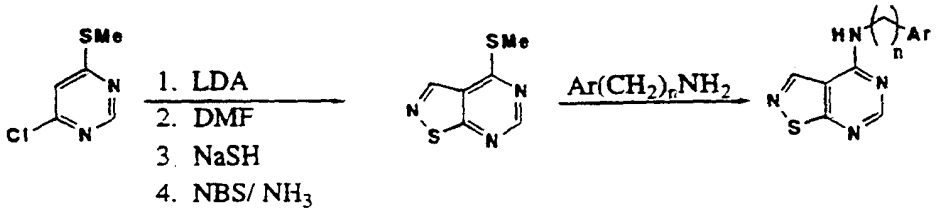
流程 27. 优选组 46 的合成



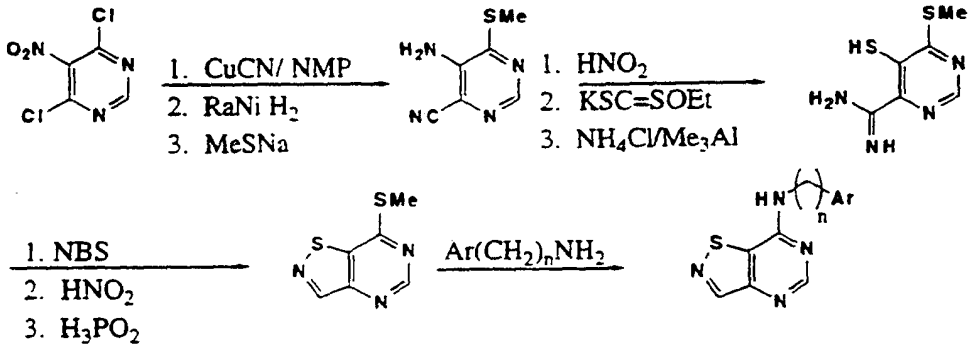
流程 28. 优选组 47:〔5,4—d〕环稠合的合成



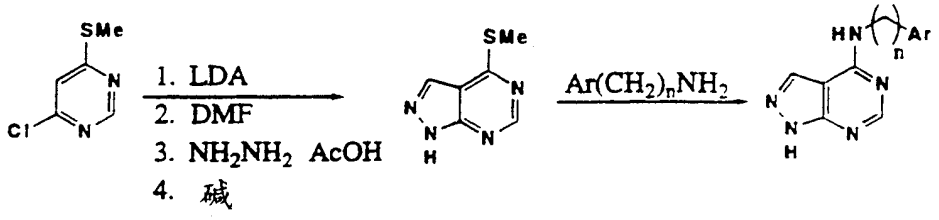
流程 29. 优选组 47:〔4,5—d〕环稠合的合成



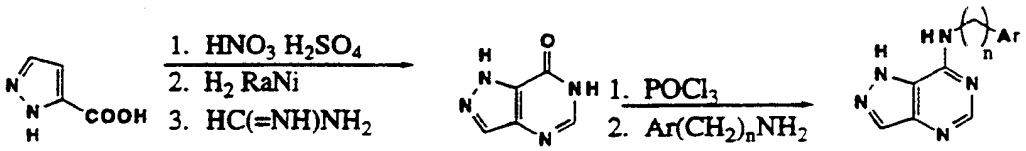
流程 30. 优选组 48:〔5,4—d〕环稠合的合成



流程 31. 优选组 48:〔4,5—d〕环稠合的合成



流程32.优选组49:〔3,4—d〕环稠合的合成



流程33.优选组49:〔4,3—d〕环稠合的合成

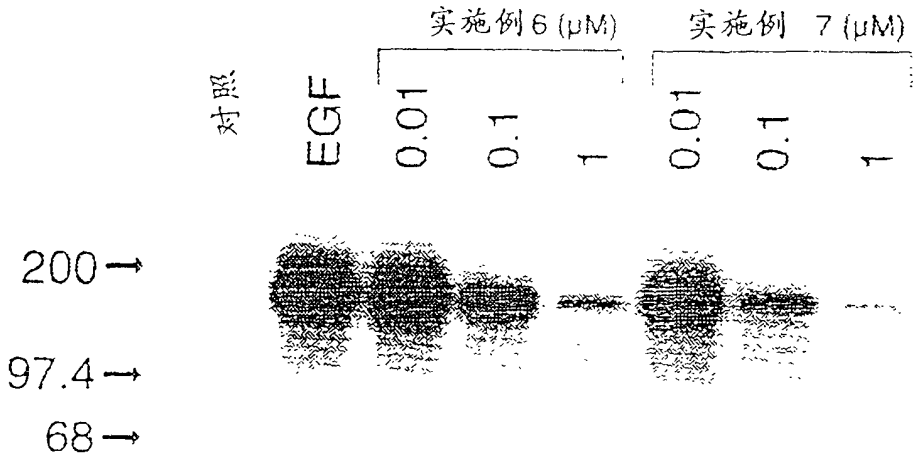


图 1

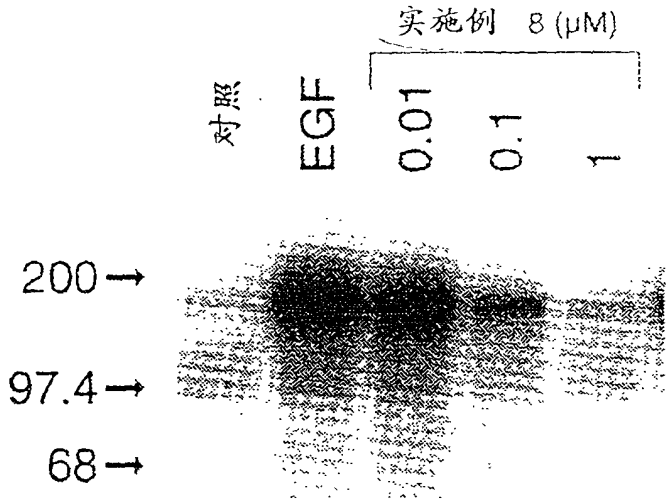


图 2

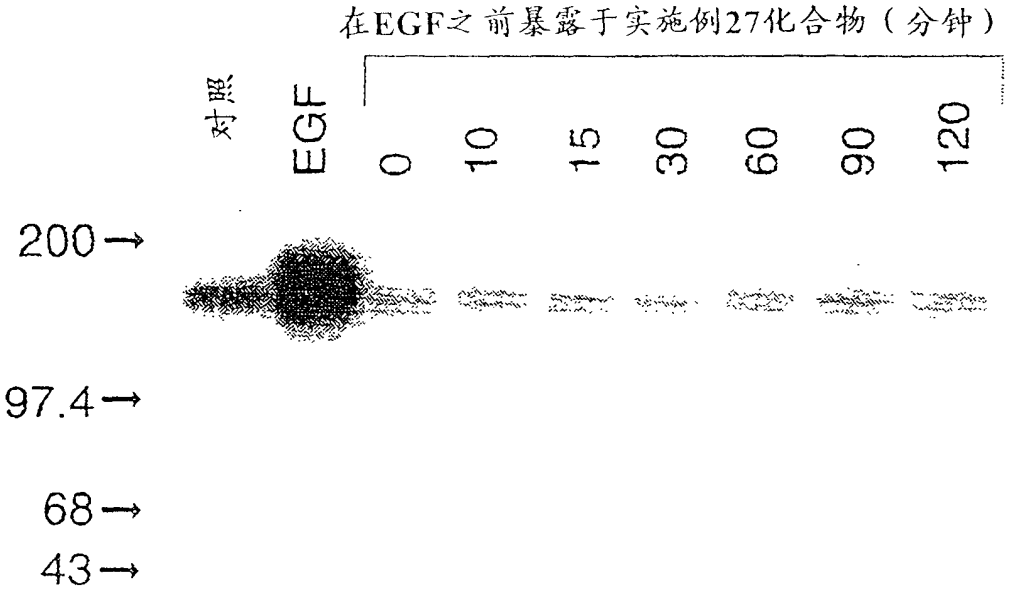


图3

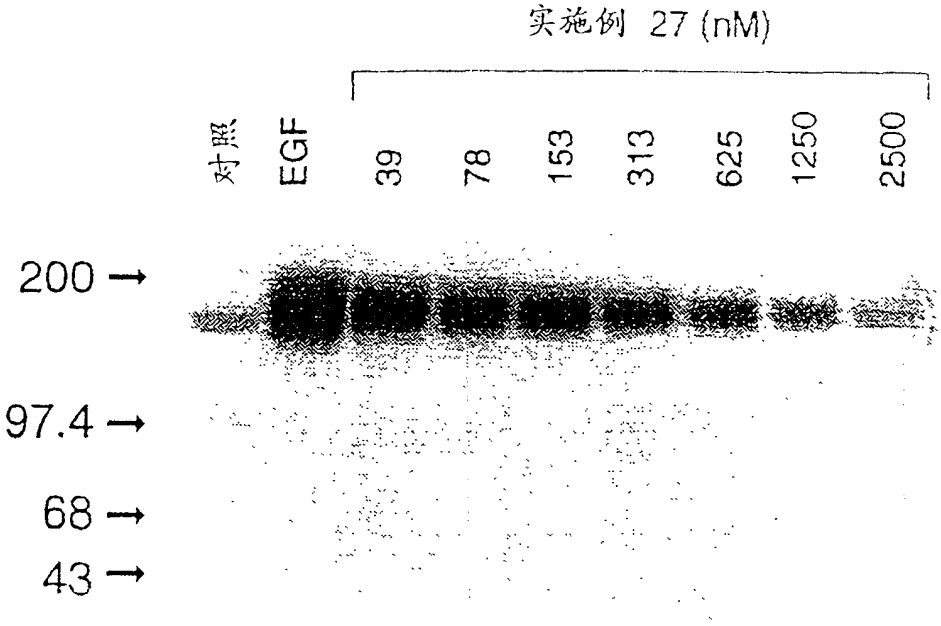


图4

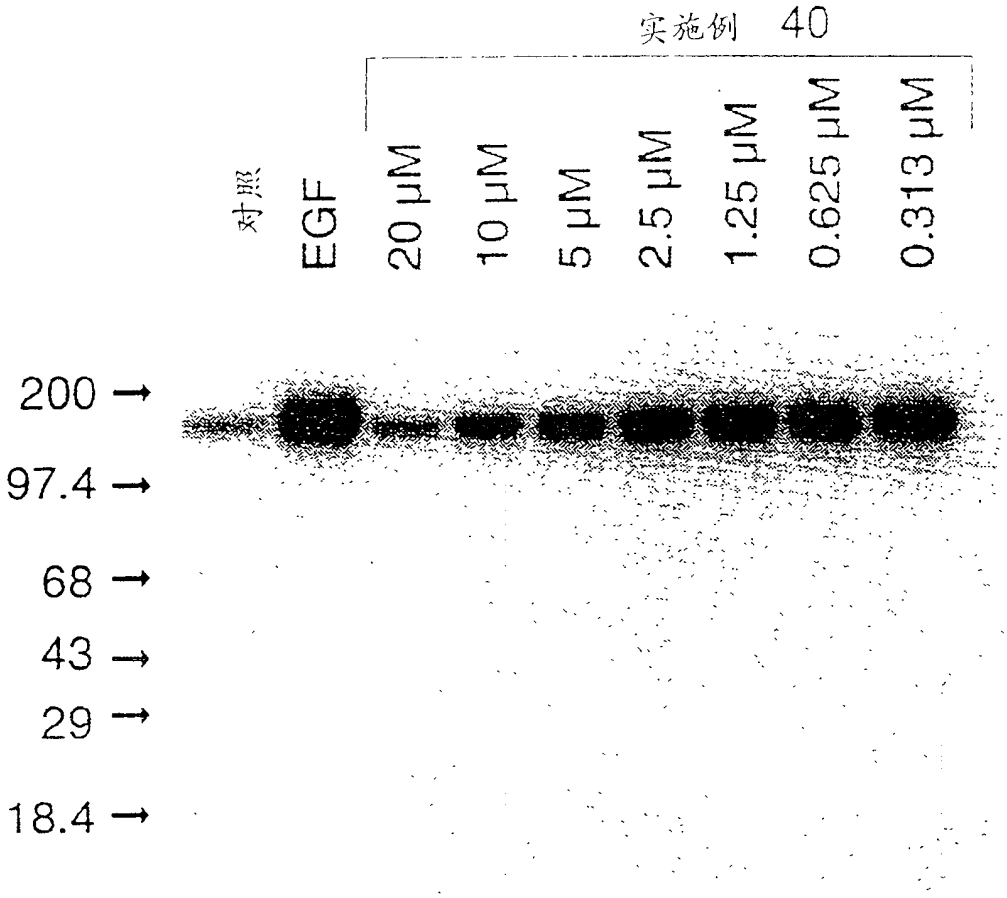

实施例 40
对照
EGF
20 μM
10 μM
5 μM
2.5 μM
1.25 μM
0.625 μM
0.313 μM
200
97.4
68
43
29
18.4

图 5

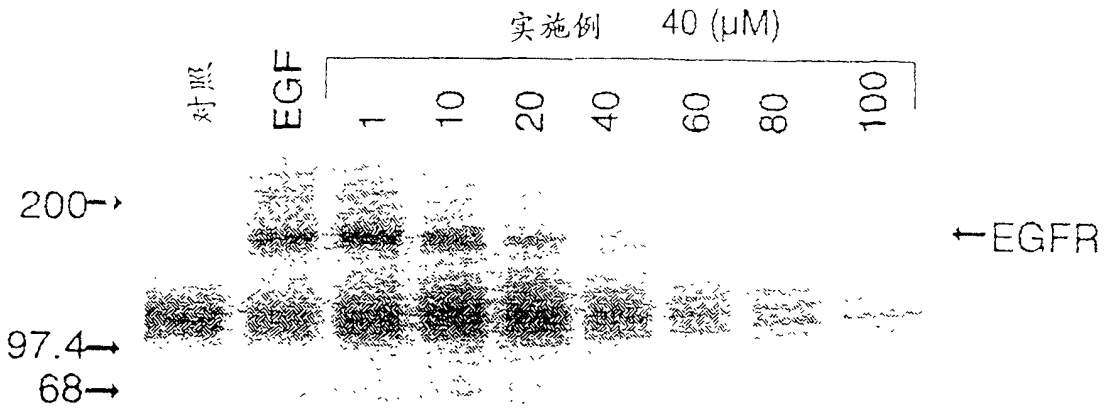

实施例 40 (μM)
对照
EGF
1
10
20
40
60
80
100
200
97.4
68
←EGFR

图6A

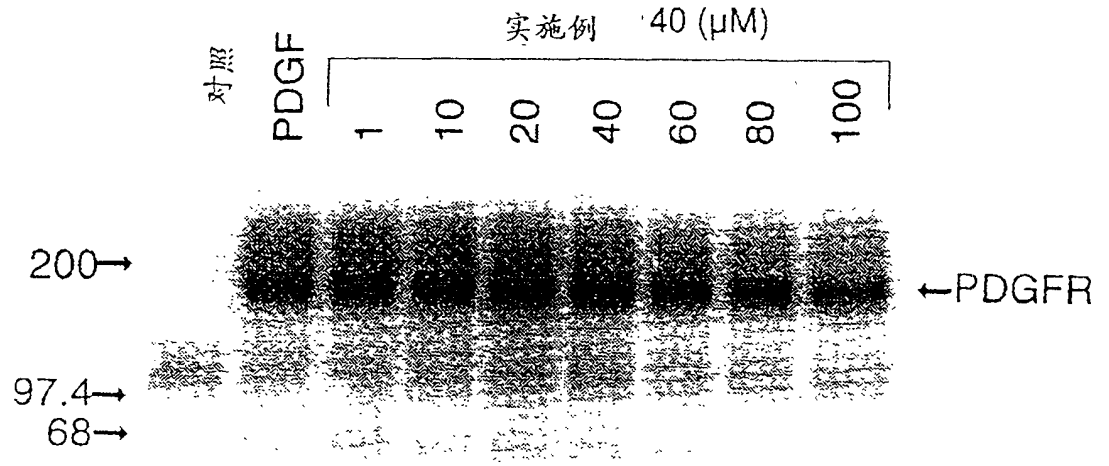

实施例 40 (μM)
对照
PDGF
1
10
20
40
60
80
100
200
97.4
68
←PDGFR

图6B

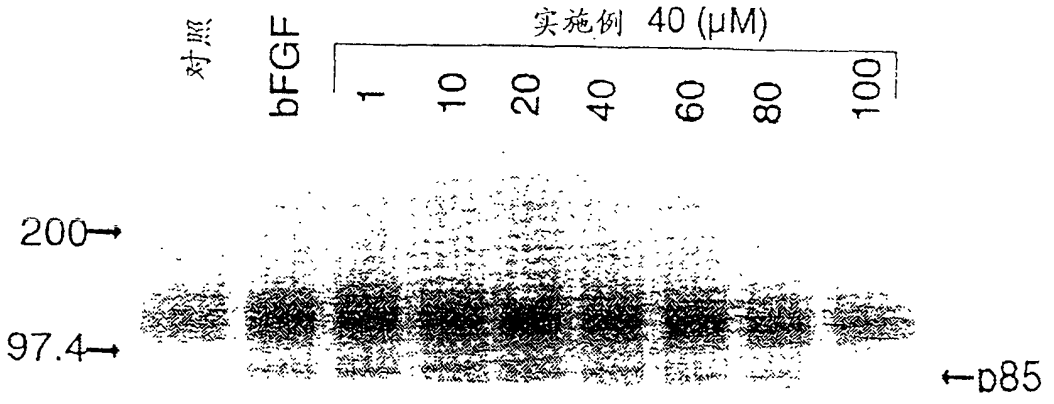

实施例 40 (μM)
对照
bFGF
1
10
20
40
60
80
100
200
97.4
←p85

图6C

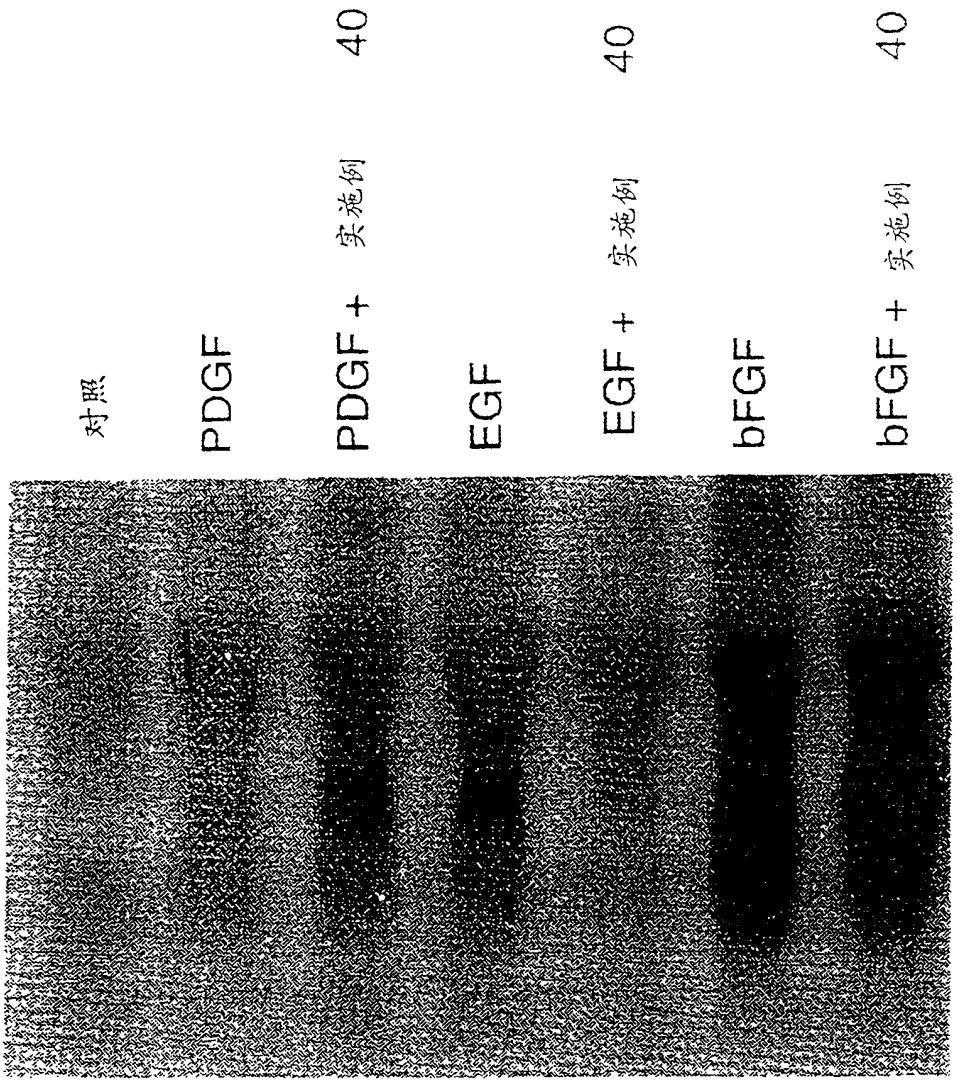


图 7

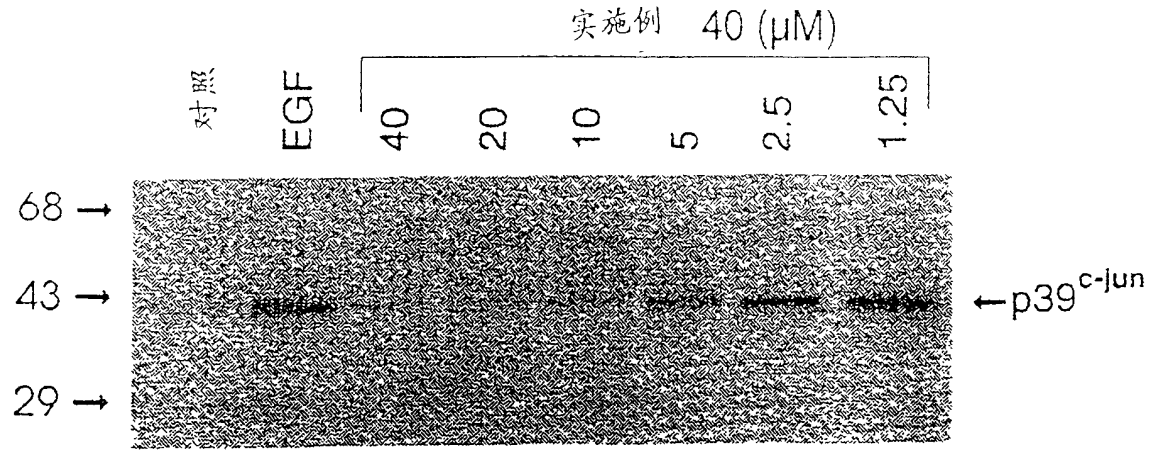

实施例 40 (μM)
对照
EGF
40
20
10
5
2.5
1.25
68
43
29
←p39c-jun

图8A

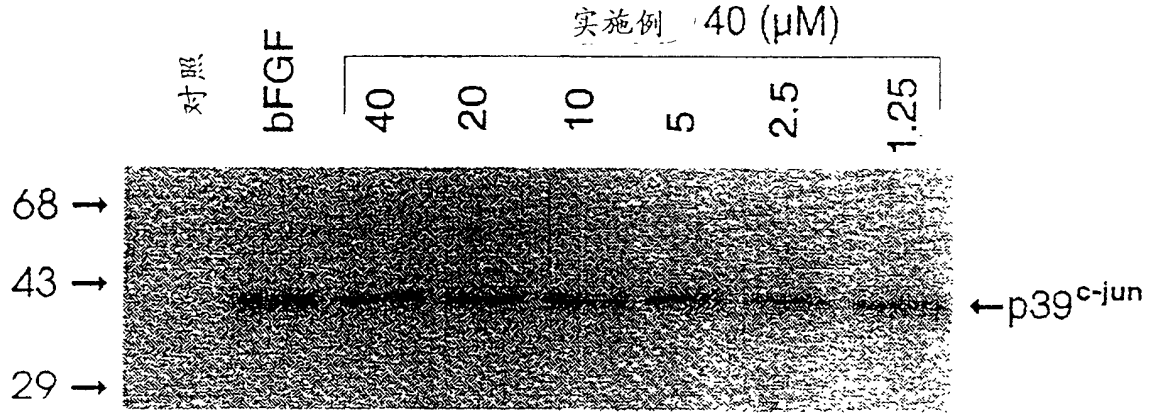

实施例 40 (μM)
对照
bFGF
40
20
10
5
2.5
1.25
68
43
29
←p39c-jun

图8B

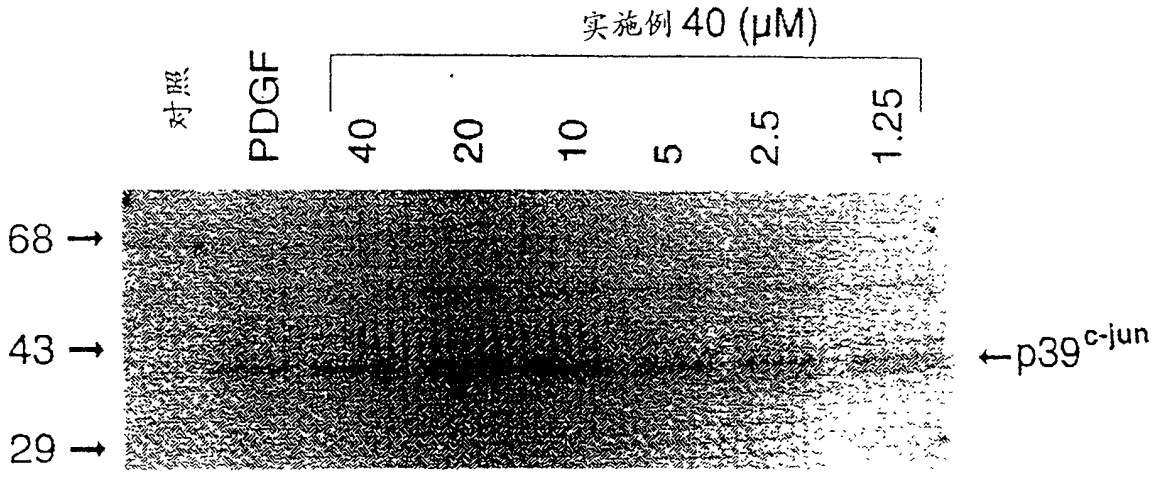

实施例 40 (μM)
对照
PDGF
40
20
10
5
2.5
1.25
68
43
29
←p39c-jun

图8C

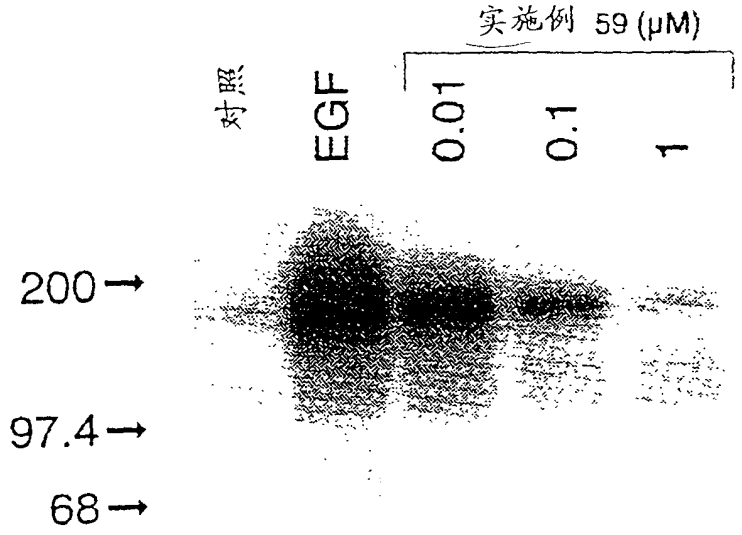


图9

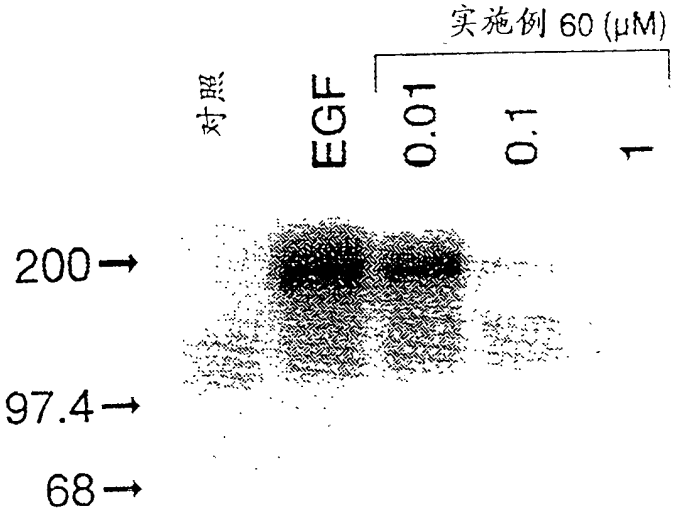


图10

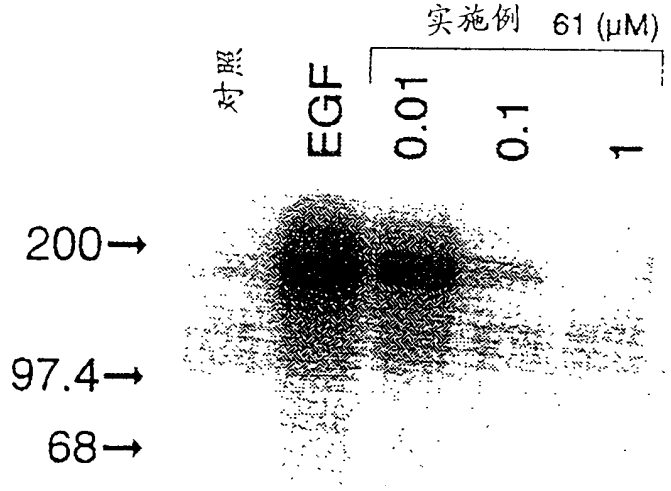


图11

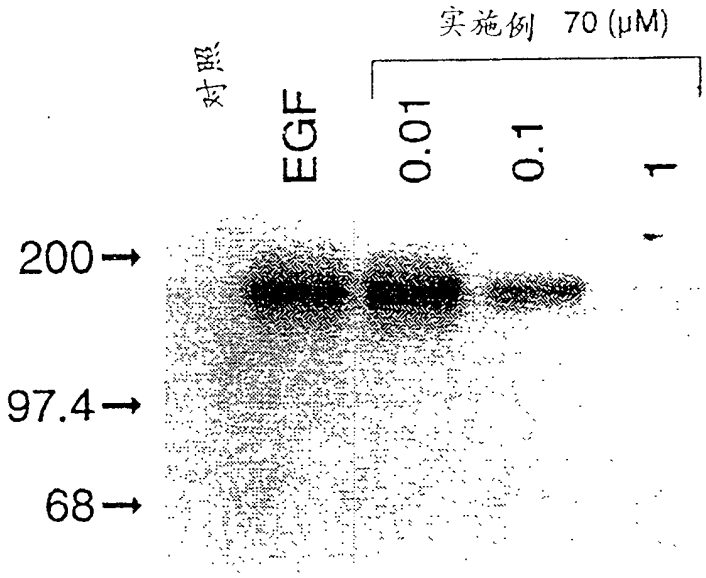


图12

图13

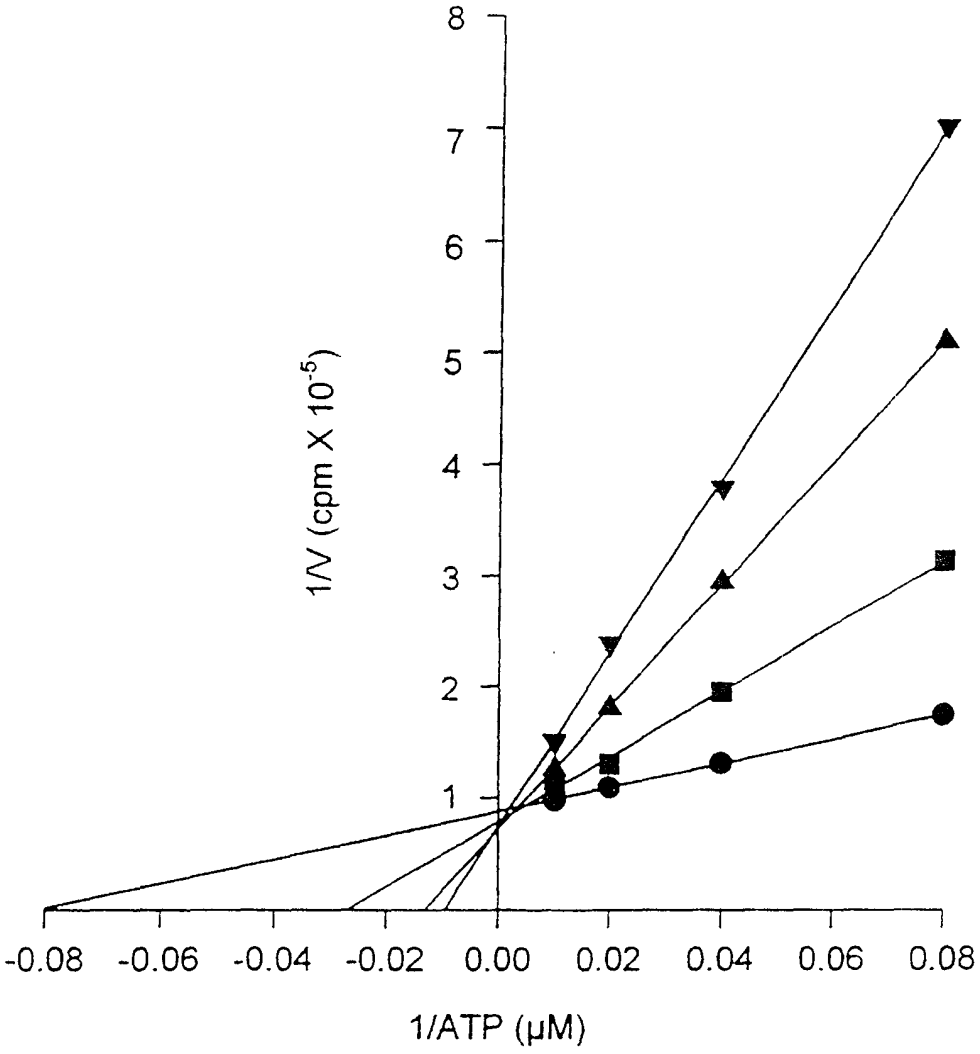
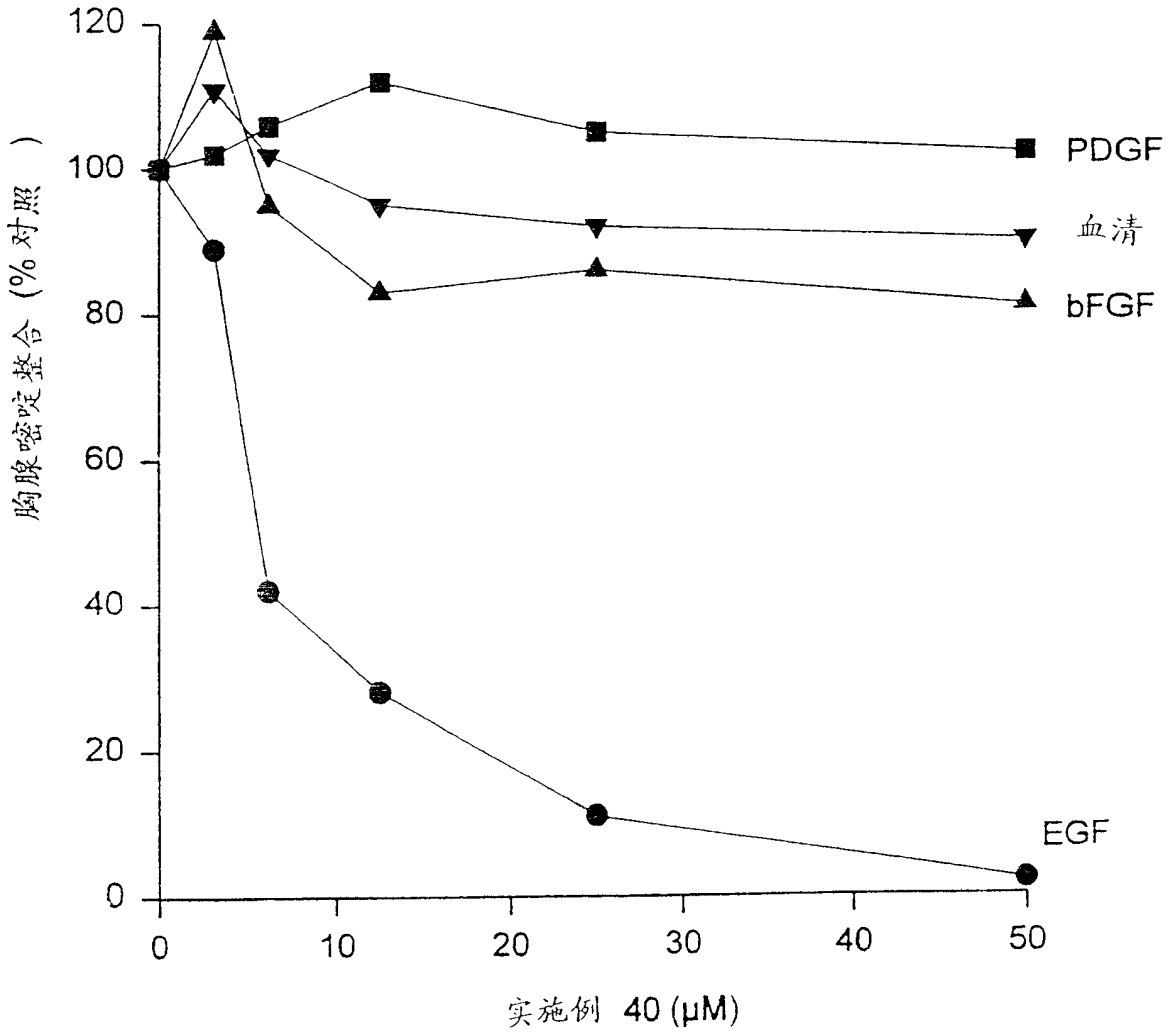

8
7
6
5
4
3
2
1
1/V (cpm X 10-5)
-0.08
-0.06
-0.04
-0.02
0.00
0.02
0.04
0.06
0.08
1/ATP (μM)

图14


120
100
80
60
40
20
0
胸腺嘧啶整合（%对照）
0
10
20
30
40
50
实施例 40 (μM)
PDGF
血清
bFGF
EGF

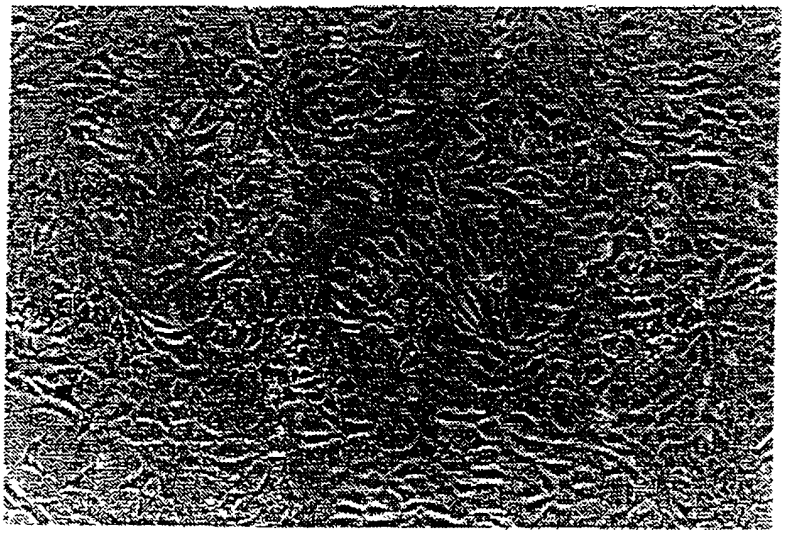


图15

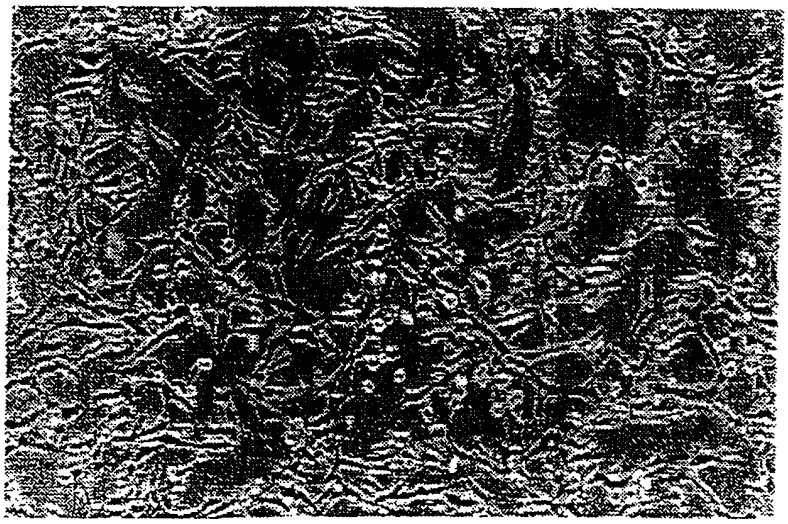


图16

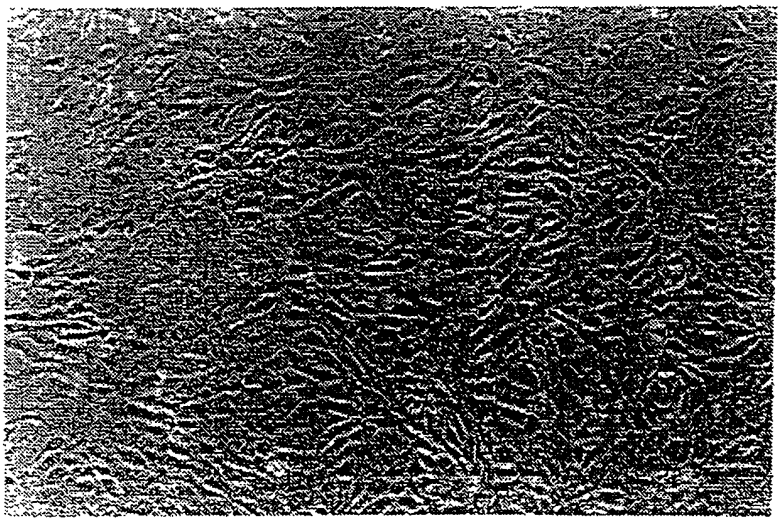


图17