



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102408425 A

(43) 申请公布日 2012. 04. 11

(21) 申请号 201110057673. 7

A61K 31/506 (2006. 01)

(22) 申请日 2005. 03. 15

A61K 31/5355 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/551 (2006. 01)

60/552, 725 2004. 03. 15 US

A61K 31/541 (2006. 01)

(62) 分案原申请数据

A61K 31/497 (2006. 01)

200580014943. 9 2005. 03. 15

A61P 35/00 (2006. 01)

(71) 申请人 PTC 医疗公司

地址 美国新泽西

(72) 发明人 文荣春 曹良弦

纳达拉贾恩·塔米拉拉苏 齐红彦

崔珣奎 威廉·约瑟夫·伦诺克斯

唐纳德·托马斯·科森 黄盛禹

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 过晓东

(51) Int. Cl.

C07D 471/04 (2006. 01)

A61K 31/437 (2006. 01)

权利要求书 107 页 说明书 181 页 附图 1 页

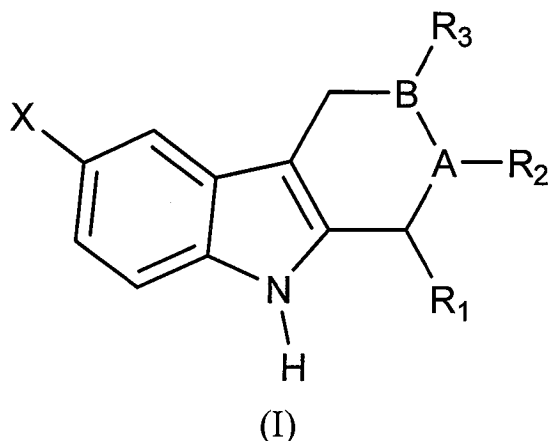
(54) 发明名称

用于抑制血管生成的咪啉衍生物及其应用

(57) 摘要

本发明涉及用于抑制血管生成的咪啉衍生物及其应用。根据本发明鉴别出后转录地抑制 VEGF 表达的化合物,并提供它们的使用方法。在本发明的一个方面,这些化合物用于抑制 VEGF 的产生、抑制血管发生、和 / 或治疗癌症、糖尿病性视网膜病或渗出性黄斑变性。在本发明的另一个方面,提供使用本发明化合物抑制 VEGF 产生、抑制血管发生、和 / 或治疗癌症、糖尿病性视网膜病或渗出性黄斑变性的方法。

1. 式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐、外消旋物或立体异构体,



其中:

X 是氢; C_1 至 C_6 烷基, 任选地被一或多个卤素取代; 羟基; 卤素; C_1 至 C_5 烷氧基, 任选地被 C_6 至 C_{10} 芳基取代;

A 是 C 或 N;

B 是 C 或 N, 但条件是: 至少 A 或 B 之一为 N, 且当 A 为 N 时, B 为 C;

R_1 是羟基; C_1 至 C_8 烷基, 任选地被烷硫基、5 至 10 元杂芳基、任选地被至少一个独立选择的 R_0 基团所取代的 C_6 至 C_{10} 芳基取代; C_2 至 C_8 烯基; C_2 至 C_8 炔基; 3 至 12 元杂环基团, 其中该杂环基团任选地被至少一个独立选择的卤素、氧代、氨基、烷氨基、乙酰氨基、硫代或烷硫基取代; 5 至 12 元杂芳基, 其中该杂芳基任选地被至少一个独立选择的卤素、氧代、氨基、烷氨基、乙酰氨基、硫代或烷硫基取代; 或 C_6 至 C_{10} 芳基, 任选地被至少一个独立选择的 R_0 基团取代;

R_0 是卤素; 氰基; 硝基; 磺酰基, 其中该磺酰基任选地被 C_1 至 C_6 烷基或 3 至 10 元杂环取代; 氨基, 其中该氨基任选地被 C_1 至 C_6 烷基、 $-C(O)-R_b$ 、 $-C(O)O-R_b$ 、磺酰基、烷基磺酰基、任选地被 $-C(O)O-R_n$ 取代的 3 至 10 元杂环基团取代; $-C(O)-NH-R_b$; 5 至 6 元杂环; 5 至 6 元杂芳基; C_1 至 C_6 烷基, 其中该烷基任选地被至少一个独立选择的羟基、卤素、氨基、或 3 至 12 元杂环基团取代, 其中该氨基和杂环基团任选地被至少一个独立选择的 C_1 至 C_4 烷基基团取代, 其中 C_1 至 C_4 烷基基团任选地被至少一个独立选择的 C_1 至 C_4 烷氧基、氨基、烷氨基、或 5 至 10 元杂环基团取代; $-C(O)-R_n$ 基团; 或 $-OR_a$ 基团;

R_a 是氢; C_2 至 C_8 亚烷基; $-C(O)O-R_b$ 基团; $-C(O)-NH-R_b$; C_1 至 C_8 烷基, 其中该烷基基团任选地被至少一个独立选择的羟基、卤素、 C_1 至 C_4 烷氧基、氨基、烷氨基、乙酰胺、 $-C(O)-R_b$ 、 $-C(O)O-R_b$ 、 C_6 至 C_{10} 芳基、3 至 12 元杂环、或 5 至 12 元杂芳基取代, 此外其中该烷氨基任选地被羟基、 C_1 至 C_4 烷氧基、或任选地被 C_1 至 C_4 烷基取代的 5 至 12 元杂芳基取代, 此外其中该乙酰胺任选地被 C_1 至 C_4 烷氧基、磺酰基、或烷基磺酰基取代, 此外其中该杂环基团任选地被 C_1 至 C_4 烷基取代, 后者任选被羟基、 $-C(O)-R_n$ 、 $-C(O)O-R_n$ 、或氧代基团取代;

R_b 是羟基; 氨基; 烷氨基, 其中该烷氨基任选地被羟基、氨基、烷氨基、 C_1 至 C_4 烷氧基、3 至 12 元杂环取代, 该 3 至 12 元杂环任选地被至少一个独立选择的 C_1 至 C_6 烷基、氧代、 $-C(O)O-R_n$ 、或任选地被 C_1 至 C_4 烷基取代的 5 至 12 元杂芳基取代; C_1 至 C_4 烷氧基; C_2 至 C_8 烯基;

C₂ 至 C₈ 炔基 ;C₆ 至 C₁₀ 芳基,其中该芳基任选地被至少一个独立选择的卤素或 C₁ 至 C₄ 烷氧基取代 ;5 至 12 元杂芳基 ;3 至 12 元杂环基团,其中该杂环任选地被至少一个独立选择的乙酰胺、-C(O)O-R_n、5 至 6 元杂环、或任选地被羟基、C₁ 至 C₄ 烷氧基、氨基、或烷氨基取代的 C₁ 至 C₆ 烷基取代 ;或 C₁ 至 C₈ 烷基,其中该烷基任选地被至少一个独立选择的 C₁ 至 C₄ 烷氧基、C₆ 至 C₁₀ 芳基、氨基、或 3 至 12 元杂环基团取代,其中该氨基和杂环基团任选地被至少一个独立选择的 C₁ 至 C₆ 烷基、氧代,或 -C(O)O-R_n 基团取代 ;

R₂ 是氢 ;羟基 ;5 至 10 元杂芳基团 ;C₁ 至 C₈ 烷基,其中该烷基基团任选地被羟基、C₁ 至 C₄ 烷氧基、3 至 10 元杂环、5 至 10 元杂芳基、或 C₆ 至 C₁₀ 芳基取代 ; -C(O)-R_c 基团 ; -C(O)O-R_d 基团 ; -C(O)-N(R_dR_d) 基团 ; -C(S)-N(R_dR_d) 基团 ; -C(S)O-R_e 基团 ; -S(O₂)-R_e 基团 ; -C(NR_e)-S-R_e 基团 ;或 -C(S)-S-R_f 基团 ;

R_c 是氢 ;氨基,其中该氨基任选地被至少一个独立选择的 C₁ 至 C₆ 烷基或 C₆ 至 C₁₀ 芳基取代 ;C₆ 至 C₁₀ 芳基,其中该芳基任选地被至少一个独立选择的卤素、卤代烷基、羟基、C₁ 至 C₄ 烷氧基、或 C₁ 至 C₆ 烷基取代 ; -C(O)-R_n ;5 至 6 元杂环,其中该杂环任选地被 -C(O)-R_n 基团取代 ;5 至 6 元杂芳基 ;噻唑氨基基团 ;C₁ 至 C₈ 烷基,其中该烷基任选地被至少一个独立选择的卤素、C₁ 至 C₄ 烷氧基、苯氧基、C₆ 至 C₁₀ 芳基、-C(O)-R_n、-O-C(O)-R_n、羟基、或氨基基团取代,该氨基基团任选地被 -C(O)O-R_n 基团取代 ;

R_d 独立地是氢 ;C₂ 至 C₈ 烯基 ;C₂ 至 C₈ 炔基 ;C₆ 至 C₁₀ 芳基,其中该芳基任选地被至少一个独立选择的卤素、硝基、C₁ 至 C₆ 烷基、-C(O)O-R_e、或 -OR_e 取代 ;或 C₁ 至 C₈ 烷基,其中该烷基基团任选地被至少一个独立选择的卤素、C₁ 至 C₄ 烷基、C₁ 至 C₄ 烷氧基、苯氧基、C₆ 至 C₁₀ 芳基、5 至 6 元杂芳基、-C(O)-R_n、-O-C(O)-R_n、或羟基取代,其中 C₆ 至 C₁₀ 芳基任选地被至少一个独立选择的卤素或卤代烷基取代 ;

R_e 是氢 ;C₁ 至 C₆ 烷基,其中该烷基任选地被至少一个独立选择的卤素或烷氧基取代 ;或 C₆ 至 C₁₀ 芳基,其中该芳基基团任选地被至少一个独立选择的卤素或烷氧基取代 ;

R_f 是 C₁ 至 C₆ 烷基,任选地被至少一个独立选择的卤素、羟基、C₁ 至 C₄ 烷氧基、氰基、C₆ 至 C₁₀ 芳基、或 -C(O)-R_n 基团取代,其中该烷氧基任选地被至少一个独立选择的 C₁ 至 C₄ 烷氧基取代且该芳基任选地被至少一个独立选择的卤素、羟基、C₁ 至 C₄ 烷氧基、氰基、或 C₁ 至 C₆ 烷基取代 ;

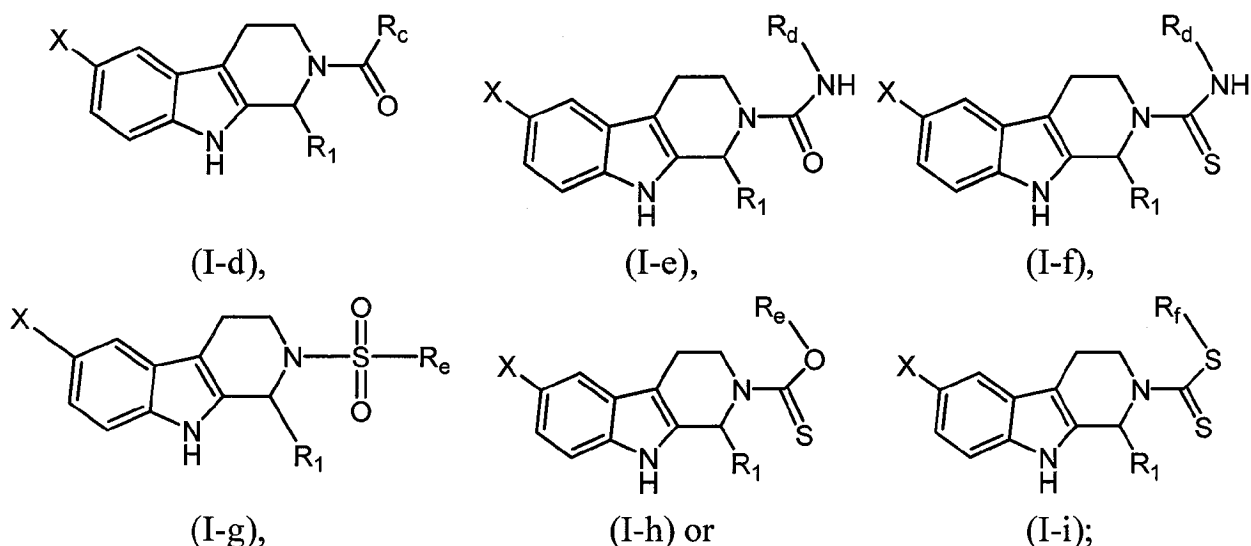
R_n 是羟基、C₁ 至 C₄ 烷氧基、氨基、或 C₁ 至 C₆ 烷基 ;

R₃ 是氢或 -C(O)-R_g ;

R_g 是羟基 ;氨基,其中该氨基任选地被 C₆ 至 C₁₀ 环烷基或 5 至 10 元杂芳基取代 ;或 5 至 10 元杂环基团,其中该杂环基团任选地被 -C(O)-R_n 基团取代 ;及

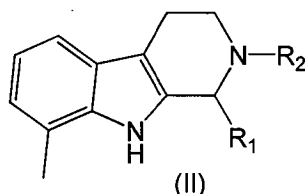
n 为 0、1、2 或 3。

2. 根据权利要求 1 的化合物,其中所述化合物是式 (I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h) 或 (I-i) 任意之一的化合物 ;



其中,所有取代基都如上所定义。

3. 式 (II) 的化合物或其药学上可接受的盐、外消旋物或立体异构体：



其中：

R_1 为羟基； C_1 至 C_8 烷基，任选地被烷硫基、5 至 10 元杂芳基、任选地被至少一个独立选择的 R_0 基团取代的 C_6 至 C_{10} 芳基取代； C_2 至 C_8 烯基； C_2 至 C_8 炔基；3 至 12 元杂环基团，其中所述杂环基团任选地被至少一个独立选择的卤素、氧代、氨基、烷氨基、乙酰氨基、硫代或烷硫基基团取代；5 至 12 元杂芳基，其中所述杂芳基任选地被至少一个独立选择的卤素、氧代、氨基、烷氨基、乙酰氨基、硫代或烷硫基基团取代；或 C_6 至 C_{10} 芳基，任选地被至少一个独立选择的 R_0 基团取代；

R_0 为卤素；氰基；硝基；磺酰基，其中所说磺酰基任选地被 C_1 至 C_6 烷基或 3 至 10 元杂环取代；氨基，其中所述氨基任选地被 $-C(O)-R_b$ 、 $-C(O)O-R_b$ 、磺酰基、烷基磺酰基、任选地被 $-C(O)O-R_n$ 取代的 3 至 10 元杂环基团取代；烷氨基；乙酰胺；5 至 6 元杂环；5 至 6 元杂芳基； C_1 至 C_6 烷基，其中所述烷基任选地被至少一个独立选择的羟基、卤素、氨基、或 3 至 12 元杂环基团取代，其中所述氨基和杂环基团任选地被至少一个独立选择的 C_1 至 C_4 烷基基团取代，而该 C_1 至 C_4 烷基基团任选地被至少一个独立选择的 C_1 至 C_4 烷氧基、氨基、烷氨基、或 5 至 10 元杂环基团取代； $-C(O)-R_n$ 基团；或 $-OR_a$ 基团；

R_a 为氢； C_2 至 C_8 亚烷基； $-C(O)O-R_b$ 基团； C_1 至 C_8 烷基，其中所述烷基基团任选地被至少一个独立选择的羟基、卤素、 C_1 至 C_4 烷氧基、氨基、烷氨基、乙酰胺、 $-C(O)-R_b$ 、 $-C(O)O-R_b$ 、 C_6 至 C_{10} 芳基、3 至 12 元杂环、或 5 至 12 元杂芳基取代，其中所述烷氨基任选地被羟基、 C_1 至 C_4 烷氧基、或任选地被 C_1 至 C_4 烷基取代的 5 至 12 元杂芳基所取代；所述乙酰胺任选地被 C_1 至 C_4 烷氧基、磺酰基、或烷基磺酰基取代；且所述杂环基团任选地被 C_1 至 C_4 烷基取代，后者任选地被羟基、 $-C(O)-R_n$ 、 $-C(O)O-R_n$ 或氧代基团取代；

R_b 是羟基 ; 氨基 ; 烷氨基, 其中该烷氨基任选地被羟基、氨基、烷氨基、 C_1 至 C_4 烷氧基、3 至 12 元杂环取代, 该 3 至 12 元杂环任选地被至少一个独立选择的 C_1 至 C_6 烷基、氧代、 $-C(O)O-R_n$ 、或任选地被 C_1 至 C_4 烷基取代的 5 至 12 元杂芳基取代 ; C_1 至 C_4 烷氧基 ; C_2 至 C_8 烯基 ; C_2 至 C_8 炔基 ; C_6 至 C_{10} 芳基, 其中该芳基任选地被至少一个独立选择的卤素或 C_1 至 C_4 烷氧基取代 ; 5 至 12 元杂芳基 ; 3 至 12 元杂环基团, 其中该杂环任选地被至少一个独立选择的乙酰胺、 $-C(O)O-R_n$ 、5 至 6 元杂环、或任选地被羟基、 C_1 至 C_4 烷氧基、氨基、或烷氨基取代的 C_1 至 C_6 烷基取代 ; 或 C_1 至 C_8 烷基, 其中该烷基任选地被至少一个独立选择的 C_1 至 C_4 烷氧基、 C_6 至 C_{10} 芳基、氨基、或 3 至 12 元杂环基团取代, 其中该氨基和杂环基团任选地被至少一个独立选择的 C_1 至 C_6 烷基、氧代, 或 $-C(O)O-R_n$ 基团取代 ;

R_2 是氢 ; 羟基 ; 5 至 10 元杂芳基团 ; C_1 至 C_8 烷基, 其中该烷基基团任选地被羟基、 C_1 至 C_4 烷氧基、3 至 10 元杂环、5 至 10 元杂芳基、或 C_6 至 C_{10} 芳基取代 ; $-C(O)-R_c$ 基团 ; $-C(O)O-R_d$ 基团 ; $-C(O)-NH-R_d$ 基团 ; $-C(S)-NH-R_d$ 基团 ; $-C(S)O-R_e$ 基团 ; $-S(O_2)-R_e$ 基团 ; $-C(NR_e)-S-R_e$ 基团 ; 或 $-C(S)-S-R_f$ 基团 ;

R_c 是氢 ; 氨基, 其中该氨基任选地被至少一个独立选择的 C_1 至 C_6 烷基或 C_6 至 C_{10} 芳基取代 ; C_6 至 C_{10} 芳基, 其中该芳基任选地被至少一个独立选择的卤素、卤代烷基、羟基、 C_1 至 C_4 烷氧基、或 C_1 至 C_6 烷基取代 ; $-C(O)-R_n$; 5 至 6 元杂环, 其中该杂环任选地被 $-C(O)-R_n$ 基团取代 ; 5 至 6 元杂芳基 ; 噻唑氨基基团 ; C_1 至 C_8 烷基, 其中该烷基任选地被至少一个独立选择的卤素、 C_1 至 C_4 烷氧基、苯氧基、 C_6 至 C_{10} 芳基、 $-C(O)-R_n$ 、 $-O-C(O)-R_n$ 、羟基、或氨基基团取代, 该氨基基团任选地被 $-C(O)O-R_n$ 基团取代 ;

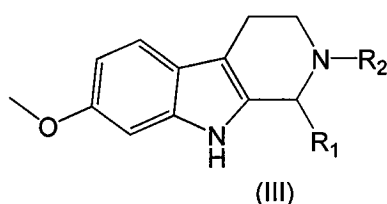
R_d 独立地是氢 ; C_2 至 C_8 烯基 ; C_2 至 C_8 炔基 ; C_6 至 C_{10} 芳基, 其中该芳基任选地被至少一个独立选择的卤素、硝基、 C_1 至 C_6 烷基、 $-C(O)O-R_e$ 、或 $-OR_e$ 取代 ; 或 C_1 至 C_8 烷基, 其中该烷基基团任选地被至少一个独立选择的卤素、 C_1 至 C_4 烷基、 C_1 至 C_4 烷氧基、苯氧基、 C_6 至 C_{10} 芳基、5 至 6 元杂芳基、 $-C(O)-R_n$ 、 $-O-C(O)-R_n$ 、或羟基取代, 其中所述 C_6 至 C_{10} 芳基任选地被至少一个独立选择的卤素或卤代烷基取代 ;

R_e 是氢 ; C_1 至 C_6 烷基, 其中该烷基任选地被至少一个独立选择的卤素或烷氧基取代 ; 或 C_6 至 C_{10} 芳基, 其中该芳基基团任选地被至少一个独立选择的卤素或烷氧基取代 ;

R_f 是 C_1 至 C_6 烷基, 任选地被至少一个独立选择的卤素、羟基、 C_1 至 C_4 烷氧基、氰基、 C_6 至 C_{10} 芳基、或 $-C(O)-R_n$ 基团取代, 其中该烷氧基任选地被至少一个独立选择的 C_1 至 C_4 烷氧基取代且该芳基任选地被至少一个独立选择的卤素、羟基、 C_1 至 C_4 烷氧基、氰基、或 C_1 至 C_6 烷基取代 ; 以及

R_n 是羟基、 C_1 至 C_4 烷氧基、氨基、或 C_1 至 C_6 烷基。

4. 式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、外消旋物或立体异构体,



其中 :

R_1 为羟基 ; C_1 至 C_8 烷基,任选地被烷硫基、5 至 10 元杂芳基、任选地被至少一个独立选择的 R_0 基团取代的 C_6 至 C_{10} 芳基取代 ; C_2 至 C_8 烯基 ; C_2 至 C_8 炔基 ;3 至 12 元杂环基团,其中所述杂环基团任选地被至少一个独立选择的卤素、氧代、氨基、烷氨基、乙酰氨基、硫代或烷硫基基团取代 ;5 至 12 元杂芳基,其中所述杂芳基任选地被至少一个独立选择的卤素、氧代、氨基、烷氨基、乙酰氨基、硫代或烷硫基基团取代 ;或 C_6 至 C_{10} 芳基,任选地被至少一个独立选择的 R_0 基团取代 ;

R_0 为卤素 ;氰基 ;硝基 ;磺酰基,其中所述磺酰基任选地被 C_1 至 C_6 烷基或 3 至 10 元杂环取代 ;氨基,其中所述氨基任选地被 $-C(O)-R_b$ 、 $-C(O)O-R_b$ 、磺酰基、烷基磺酰基、任选地被 $-C(O)O-R_n$ 取代的 3 至 10 元杂环基团取代 ;烷氨基 ;乙酰胺 ;5 至 6 元杂环 ;5 至 6 元杂芳基 ; C_1 至 C_6 烷基,其中所述烷基任选地被至少一个独立选择的羟基、卤素、氨基、或 3 至 12 元杂环基团取代,其中所述氨基和杂环基团任选地被至少一个独立选择的 C_1 至 C_4 烷基基团取代,而该 C_1 至 C_4 烷基基团任选地被至少一个独立选择的 C_1 至 C_4 烷氧基、氨基、烷氨基、或 5 至 10 元杂环基团取代 ; $-C(O)-R_n$ 基团 ;或 $-OR_a$ 基团 ;

R_a 为氢 ; C_2 至 C_8 亚烷基 ; $-C(O)O-R_b$ 基团 ; C_1 至 C_8 烷基,其中所述烷基基团任选地被至少一个独立选择的羟基、卤素、 C_1 至 C_4 烷氧基、氨基、烷氨基、乙酰胺、 $-C(O)-R_b$ 、 $-C(O)O-R_b$ 、 C_6 至 C_{10} 芳基、3 至 12 元杂环、或 5 至 12 元杂芳基取代,其中所述烷氨基任选地被羟基、 C_1 至 C_4 烷氧基、或任选地被 C_1 至 C_4 烷基取代的 5 至 12 元杂芳基所取代 ;所述乙酰胺任选地被 C_1 至 C_4 烷氧基、磺酰基、或烷基磺酰基取代 ;且所述杂环基团任选地被 C_1 至 C_4 烷基取代,后者任选地被羟基、 $-C(O)-R_n$ 、 $-C(O)O-R_n$ 或氧代基团取代 ;

R_b 是羟基 ;氨基 ;烷氨基,其中该烷氨基任选地被羟基、氨基、烷氨基、 C_1 至 C_4 烷氧基、3 至 12 元杂环取代,该 3 至 12 元杂环任选地被至少一个独立选择的 C_1 至 C_6 烷基、氧代、 $-C(O)O-R_n$ 、或任选地被 C_1 至 C_4 烷基取代的 5 至 12 元杂芳基取代 ; C_1 至 C_4 烷氧基 ; C_2 至 C_8 烯基 ; C_2 至 C_8 炔基 ; C_6 至 C_{10} 芳基,其中该芳基任选地被至少一个独立选择的卤素或 C_1 至 C_4 烷氧基取代 ;5 至 12 元杂芳基 ;3 至 12 元杂环基团,其中该杂环任选地被至少一个独立选择的乙酰胺、 $-C(O)O-R_n$ 、5 至 6 元杂环、或任选地被羟基、 C_1 至 C_4 烷氧基、氨基、或烷氨基取代的 C_1 至 C_6 烷基取代 ;或 C_1 至 C_8 烷基,其中该烷基任选地被至少一个独立选择的 C_1 至 C_4 烷氧基、 C_6 至 C_{10} 芳基、氨基、或 3 至 12 元杂环基团取代,其中该氨基和杂环基团任选地被至少一个独立选择的 C_1 至 C_6 烷基、氧代,或 $-C(O)O-R_n$ 基团取代 ;

R_2 是氢 ;羟基 ;5 至 10 元杂芳基团 ; C_1 至 C_8 烷基,其中该烷基基团任选地被羟基、 C_1 至 C_4 烷氧基、3 至 10 元杂环、5 至 10 元杂芳基、或 C_6 至 C_{10} 芳基取代 ; $-C(O)-R_c$ 基团 ; $-C(O)O-R_d$ 基团 ; $-C(O)-NH-R_d$ 基团 ; $-C(S)-NH-R_d$ 基团 ; $-C(S)O-R_e$ 基团 ; $-S(O_2)-R_e$ 基团 ; $-C(NR_e)-S-R_e$ 基团 ;或 $-C(S)-S-R_f$ 基团 ;

R_c 是氢 ;氨基,其中该氨基任选地被至少一个独立选择的 C_1 至 C_6 烷基或 C_6 至 C_{10} 芳基取代 ; C_6 至 C_{10} 芳基,其中该芳基任选地被至少一个独立选择的卤素、卤代烷基、羟基、 C_1 至 C_4 烷氧基、或 C_1 至 C_6 烷基取代 ; $-C(O)-R_n$;5 至 6 元杂环,其中该杂环任选地被 $-C(O)-R_n$ 基团取代 ;5 至 6 元杂芳基 ;噻唑氨基基团 ; C_1 至 C_8 烷基,其中该烷基任选地被至少一个独立选择的卤素、 C_1 至 C_4 烷氧基、苯氧基、 C_6 至 C_{10} 芳基、 $-C(O)-R_n$ 、 $-O-C(O)-R_n$ 、羟基、或氨基基团取代,该氨基基团任选地被 $-C(O)O-R_n$ 基团取代 ;

R_d 独立地是氢 ; C_2 至 C_8 烯基 ; C_2 至 C_8 炔基 ; C_6 至 C_{10} 芳基,其中该芳基任选地被至少一

个独立选择的卤素、硝基、 C_1 至 C_6 烷基、 $-C(O)O-R_e$ 、或 $-OR_e$ 取代；或 C_1 至 C_8 烷基，其中该烷基基团任选地被至少一个独立选择的卤素、 C_1 至 C_4 烷基、 C_1 至 C_4 烷氧基、苯氧基、 C_6 至 C_{10} 芳基、5 至 6 元杂芳基、 $-C(O)-R_n$ 、 $-O-C(O)-R_n$ 、或羟基取代，其中所述 C_6 至 C_{10} 芳基任选地被至少一个独立选择的卤素或卤代烷基取代；

R_e 是氢； C_1 至 C_6 烷基，其中该烷基任选地被至少一个独立选择的卤素或烷氧基取代；或 C_6 至 C_{10} 芳基，其中该芳基基团任选地被至少一个独立选择的卤素或烷氧基取代；

R_f 是 C_1 至 C_6 烷基，任选地被至少一个独立选择的卤素、羟基、 C_1 至 C_4 烷氧基、氰基、 C_6 至 C_{10} 芳基、或 $-C(O)-R_n$ 基团取代，其中该烷氧基任选地被至少一个独立选择的 C_1 至 C_4 烷氧基取代且该芳基任选地被至少一个独立选择的卤素、羟基、 C_1 至 C_4 烷氧基、氰基、或 C_1 至 C_6 烷基取代；以及

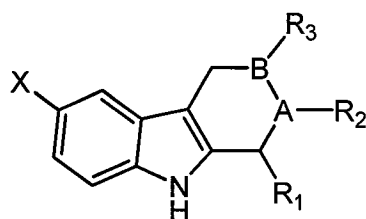
R_n 是羟基、 C_1 至 C_4 烷氧基、氨基、或 C_1 至 C_6 烷基。

5. 根据权利要求 1-5 之一的化合物，其中所述化合物是 (S) 异构体。

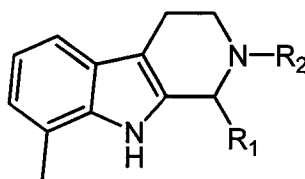
6. 药物组合物，其包含根据权利要求 1、3 或 5 的化合物或其药学上可接受的盐、外消旋物或立体异构体，以及药理学可接受的赋形剂。

7. 药物组合物，其包含根据权利要求 2、4 或 6 的化合物或其药学上可接受的盐，以及药理学可接受的赋形剂。

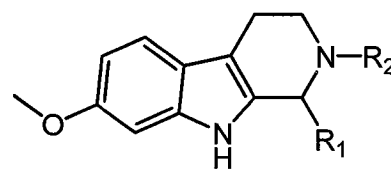
8. 式 (I)、式 (II) 或式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、外消旋物或立体异构体在制备用于治疗癌症和抑制肿瘤生长的药物中的应用：



(I)



(II)



(III)

其中：

X 是氢； C_1 至 C_6 烷基，任选地被一或多个卤素取代；羟基；卤素； C_1 至 C_5 烷氧基，任选地被 C_6 至 C_{10} 芳基取代；

A 是 C 或 N；

B 是 C 或 N，但条件是：至少 A 或 B 之一为 N，且当 A 为 N 时，B 为 C；

R_1 是羟基； C_1 至 C_8 烷基，任选地被烷硫基、5 至 10 元杂芳基、任选地被至少一个独立选择的 R_0 基团所取代的 C_6 至 C_{10} 芳基取代； C_2 至 C_8 烯基； C_2 至 C_8 炔基；3 至 12 元杂环基团，其中该杂环基团任选地被至少一个独立选择的卤素、氧代、氨基、烷氨基、乙酰氨基、硫代或烷硫基取代；5 至 12 元杂芳基，其中该杂芳基任选地被至少一个独立选择的卤素、氧代、氨基、烷氨基、乙酰氨基、硫代或烷硫基取代；或 C_6 至 C_{10} 芳基，任选地被至少一个独立选择的 R_0 基团取代；

R_0 是卤素；氰基；硝基；磺酰基，其中该磺酰基任选地被 C_1 至 C_6 烷基或 3 至 10 元杂环取代；氨基，其中该氨基任选地被 C_1 至 C_6 烷基、 $-C(O)-R_b$ 、 $-C(O)O-R_b$ 、磺酰基、烷基磺酰基、任选地被 $-C(O)O-R_n$ 取代的 3 至 10 元杂环基团取代； $-C(O)-NH-R_b$ ；5 至 6 元杂环；5 至 6 元杂芳基； C_1 至 C_6 烷基，其中该烷基任选地被至少一个独立选择的羟基、卤素、氨基、或 3 至 12

元杂环基团取代,其中该氨基和杂环基团任选地被至少一个独立选择的 C_1 至 C_4 烷基基团取代,其中 C_1 至 C_4 烷基基团任选地被至少一个独立选择的 C_1 至 C_4 烷氧基、氨基、烷氨基、或5至10元杂环基团取代; $-C(O)-R_n$ 基团;或 $-OR_a$ 基团;

R_a 是氢; C_2 至 C_8 亚烷基; $-C(O)O-R_b$ 基团; $-C(O)-NH-R_b$; C_1 至 C_8 烷基,其中该烷基基团任选地被至少一个独立选择的羟基、卤素、 C_1 至 C_4 烷氧基、氨基、烷氨基、乙酰胺、 $-C(O)-R_b$ 、 $-C(O)O-R_b$ 、 C_6 至 C_{10} 芳基、3至12元杂环、或5至12元杂芳基取代,此外其中该烷氨基任选地被羟基、 C_1 至 C_4 烷氧基、或任选地被 C_1 至 C_4 烷基取代的5至12元杂芳基取代,此外其中该乙酰胺任选地被 C_1 至 C_4 烷氧基、磺酰基、或烷基磺酰基取代,此外其中该杂环基团任选地被 C_1 至 C_4 烷基取代,后者任选地被羟基、 $-C(O)-R_n$ 、 $-C(O)O-R_n$ 、或氧代基团取代;

R_b 是羟基;氨基;烷氨基,其中该烷氨基任选地被羟基、氨基、烷氨基、 C_1 至 C_4 烷氧基、3至12元杂环取代,该3至12元杂环任选地被至少一个独立选择的 C_1 至 C_6 烷基、氧代、 $-C(O)O-R_n$ 、或任选地被 C_1 至 C_4 烷基取代的5至12元杂芳基取代; C_1 至 C_4 烷氧基; C_2 至 C_8 烯基; C_2 至 C_8 炔基; C_6 至 C_{10} 芳基,其中该芳基任选地被至少一个独立选择的卤素或 C_1 至 C_4 烷氧基取代;5至12元杂芳基;3至12元杂环基团,其中该杂环任选地被至少一个独立选择的乙酰胺、 $-C(O)O-R_n$ 、5至6元杂环、或任选地被羟基、 C_1 至 C_4 烷氧基、氨基、或烷氨基取代的 C_1 至 C_6 烷基取代;或 C_1 至 C_8 烷基,其中该烷基任选地被至少一个独立选择的 C_1 至 C_4 烷氧基、 C_6 至 C_{10} 芳基、氨基、或3至12元杂环基团取代,其中该氨基和杂环基团任选地被至少一个独立选择的 C_1 至 C_6 烷基、氧代,或 $-C(O)O-R_n$ 基团取代;

R_2 是氢;羟基;5至10元杂芳基团; C_1 至 C_8 烷基,其中该烷基基团任选地被羟基、 C_1 至 C_4 烷氧基、3至10元杂环、5至10元杂芳基、或 C_6 至 C_{10} 芳基取代; $-C(O)-R_c$ 基团; $-C(O)O-R_d$ 基团; $-C(O)-N(R_dR_d)$ 基团; $-C(S)-N(R_dR_d)$ 基团; $-C(S)O-R_e$ 基团; $-S(O_2)-R_e$ 基团; $-C(NR_e)-S-R_e$ 基团;或 $-C(S)-S-R_f$ 基团;

R_c 是氢;氨基,其中该氨基任选地被至少一个独立选择的 C_1 至 C_6 烷基或 C_6 至 C_{10} 芳基取代; C_6 至 C_{10} 芳基,其中该芳基任选地被至少一个独立选择的卤素、卤代烷基、羟基、 C_1 至 C_4 烷氧基、或 C_1 至 C_6 烷基取代; $-C(O)-R_n$ 、5至6元杂环,其中该杂环任选地被 $-C(O)-R_n$ 基团取代;5至6元杂芳基;噻唑氨基基团; C_1 至 C_8 烷基,其中该烷基任选地被至少一个独立选择的卤素、 C_1 至 C_4 烷氧基、苯氧基、 C_6 至 C_{10} 芳基、 $-C(O)-R_n$ 、 $-O-C(O)-R_n$ 、羟基、或氨基基团取代,该氨基基团任选地被 $-C(O)O-R_n$ 基团取代;

R_d 独立地是氢; C_2 至 C_8 烯基; C_2 至 C_8 炔基; C_6 至 C_{10} 芳基,其中该芳基任选地被至少一个独立选择的卤素、硝基、 C_1 至 C_6 烷基、 $-C(O)O-R_e$ 、或 $-OR_e$ 取代;或 C_1 至 C_8 烷基,其中该烷基基团任选地被至少一个独立选择的卤素、 C_1 至 C_4 烷基、 C_1 至 C_4 烷氧基、苯氧基、 C_6 至 C_{10} 芳基、5至6元杂芳基、 $-C(O)-R_n$ 、 $-O-C(O)-R_n$ 、或羟基取代,其中 C_6 至 C_{10} 芳基任选地被至少一个独立选择的卤素或卤代烷基取代;

R_e 是氢; C_1 至 C_6 烷基,其中该烷基任选地被至少一个独立选择的卤素或烷氧基取代;或 C_6 至 C_{10} 芳基,其中该芳基基团任选地被至少一个独立选择的卤素或烷氧基取代;

R_f 是 C_1 至 C_6 烷基,任选地被至少一个独立选择的卤素、羟基、 C_1 至 C_4 烷氧基、氰基、 C_6 至 C_{10} 芳基、或 $-C(O)-R_n$ 基团取代,其中该烷氧基任选地被至少一个独立选择的 C_1 至 C_4 烷氧基取代且该芳基任选地被至少一个独立选择的卤素、羟基、 C_1 至 C_4 烷氧基、氰基、或 C_1 至

C₆ 烷基取代；

R_n 是羟基、C₁ 至 C₄ 烷氧基、氨基、或 C₁ 至 C₆ 烷基；

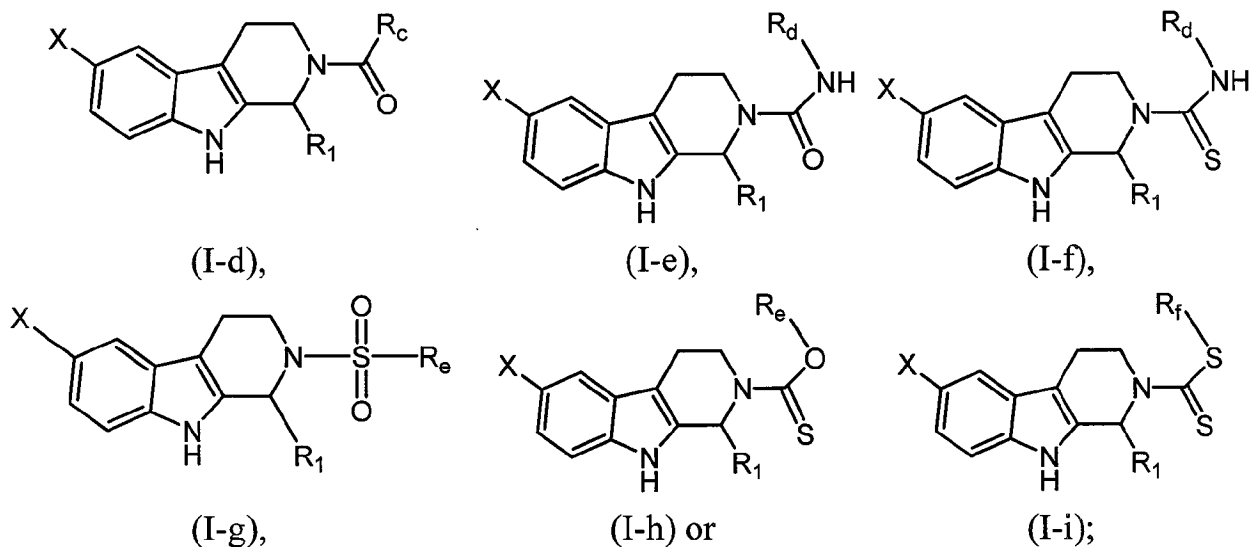
R₃ 是氢或 -C(O)-R_g；

R_g 是羟基；氨基，其中该氨基任选地被 C₆ 至 C₁₀ 环烷基或 5 至 10 元杂芳基取代；或 5 至 10 元杂环基团，其中该杂环基团任选地被 -C(O)-R_n 基团取代；及

n 为 0、1、2 或 3，

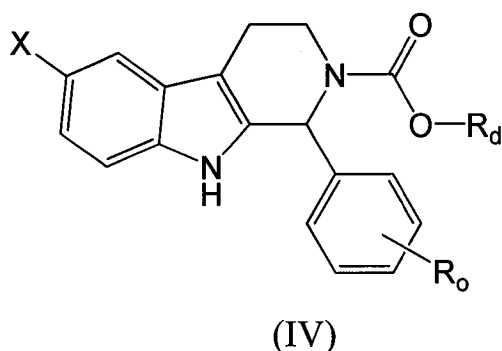
其中通过 ELISA 测试进行检测，所述化合物抑制内源性 VEGF 产生。

9. 根据权利要求 9 的应用，其中所述化合物是式 (I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h) 或 (I-i) 之一的化合物：



其中所用取代基都如上所定义。

10. 根据权利要求 9 的应用，其中所述化合物是式 (IV) 的化合物或其药学上可接受的盐、外消旋物或立体异构体：



其中：

X 是氢；C₁ 至 C₆ 烷基，任选地被一或多个卤素取代；羟基；卤素；C₁ 至 C₅ 烷氧基，任选地被苯基取代；

R₀ 是卤素；氰基；硝基；磺酰基，其中该磺酰基任选地被 C₁ 至 C₆ 烷基或吗啉基取代；氨基，其中该氨基任选地被 C₁ 至 C₆ 烷基、-C(O)-R_b、-C(O)O-R_b、烷基磺酰基、吗啉基或四氢吡喃基取代；C₁ 至 C₆ 烷基，其中该烷基任选地被至少一个独立选择的羟基、卤素或氨基取代；-C(O)-R_n 基团；或 -OR_a 基团；

R_a 是氢；C₂ 至 C₈ 亚烷基；-C(O)O-R_b 基团；-C(O)-NH-R_b；C₁ 至 C₈ 烷基，其中该烷基基团

任选地被一个或多个独立选择的羟基、卤素、 C_1 至 C_4 烷氧基、 C_1 至 C_4 烷氧基- C_1 至 C_4 烷氧基、氨基、烷氨基、二烷基氨基、乙酰胺、 $-C(O)-R_b$ 、 $-C(O)O-R_b$ 、 C_6 至 C_{10} 芳基、吗啉基、硫代吗啉基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、1,3-dioxolan-2- 酮、环氧乙烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、1,2,3- 三唑、1,2,4- 三唑、呋喃、咪唑、异噁唑、异噻唑、噁唑、吡唑、噻唑、噻吩或四唑取代，

其中氨基任选地被 C_1 至 C_4 烷氧基羰基、咪唑、异噻唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、吡咯或噻唑取代，其中吡啶和噻唑分别任选地被 C_1 至 C_4 烷基取代；

其中该烷氨基或二烷基氨基在烷基上任选地被羟基、 C_1 至 C_4 烷氧基、咪唑、吡唑、吡咯或四唑取代；

其中吗啉、硫代吗啉、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和环氧乙烷基分别任选地被 $-C(O)-R_n$ 、 $-C(O)O-R_n$ 或 C_1 至 C_4 烷基取代，其中 C_1 至 C_4 烷基任选地被羟基取代；

R_b 是羟基；氨基；烷氨基，其中该烷氨基任选地被羟基、氨基、烷氨基或 C_1 至 C_4 烷氧基取代； C_1 至 C_4 烷氧基； C_2 至 C_8 烯基； C_2 至 C_8 炔基； C_6 至 C_{10} 芳基，其中该芳基任选地被至少一个独立选择的卤素或 C_1 至 C_4 烷氧基取代；呋喃基；或 C_1 至 C_8 烷基，其中该烷基任选地被至少一个独立选择的 C_1 至 C_4 烷氧基、 C_6 至 C_{10} 芳基、氨基、吗啉基、哌啶基或哌嗪基；

R_d 独立地是苯基，其中该苯基任选地被一个或多个独立选择的卤素、硝基、 C_1 至 C_6 烷基、 $-C(O)O-R_e$ 、或 $-OR_e$ 取代；

R_e 是氢； C_1 至 C_6 烷基，其中该烷基任选地被一个或多个独立选择的卤素或烷氧基取代；或苯基，其中该苯基任选地被一个或多个独立选择的卤素或烷氧基取代；

R_n 是羟基、 C_1 至 C_4 烷氧基、氨基、或 C_1 至 C_6 烷基。

11. 根据权利要求 11 的应用，其中：

X 是 C_1 至 C_6 烷基，任选地被一或多个卤素取代；卤素；或 C_1 至 C_5 烷氧基，其任选地被苯基取代；

R_0 是卤素；氰基；硝基；磺酰基，其中该磺酰基任选地被 C_1 至 C_6 烷基或吗啉基取代；氨基，其中该氨基任选地被 C_1 至 C_6 烷基、 $-C(O)-R_b$ 、 $-C(O)O-R_b$ 、烷基磺酰基或四氢吡喃基取代； C_1 至 C_6 烷基，其中该烷基任选地被一个或多个卤素取代； $-C(O)-R_n$ 基团；或 $-OR_a$ 基团；

R_a 是氢； C_2 至 C_8 亚烷基； $-C(O)O-R_b$ 基团； C_1 至 C_8 烷基，其中该烷基基团任选地被一个或多个独立选择的羟基、卤素、 C_1 至 C_4 烷氧基、 C_1 至 C_4 烷氧基- C_1 至 C_4 烷氧基、氨基、烷氨基、二烷基氨基、乙酰胺、 $-C(O)-R_b$ 、 $-C(O)O-R_b$ 、 C_6 至 C_{10} 芳基、吗啉基、硫代吗啉基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、1,3-dioxolan-2- 酮、环氧乙烷基、1,2,3- 三唑、1,2,4- 三唑、咪唑或吡唑取代，

其中氨基任选地被 C_1 至 C_4 烷氧基羰基、吡啶或噻唑取代，其中吡啶和噻唑分别任选地被 C_1 至 C_4 烷基取代；

其中该烷氨基或二烷基氨基在烷基上任选地被羟基、 C_1 至 C_4 烷氧基或咪唑取代；以及

其中吗啉、硫代吗啉、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和环氧乙烷基分别任选地被 $-C(O)-R_n$ 、 $-C(O)O-R_n$ 或 C_1 至 C_4 烷基取代，其中 C_1 至 C_4 烷基任选地被羟基取代；

R_b 是羟基； C_1 至 C_4 烷氧基； C_2 至 C_8 烯基；苯基，其中该苯基任选地被一个或多个卤素取代；呋喃基；或 C_1 至 C_8 烷基，其中该烷基任选地被一个或多个独立选择的 C_1 至 C_4 烷氧基、苯基、氨基或吗啉基取代；

R_d 独立地是苯基，其中该苯基任选地被一个或多个独立选择的卤素、硝基、 C_1 至 C_6 烷基

或 $-OR_e$ 取代；

R_e 是氢； C_1 至 C_6 烷基，其中该烷基任选地被一个或多个独立选择的卤素或烷氧基取代；或苯基，其中该苯基任选地被一个或多个独立选择的卤素或烷氧基取代；

R_n 是羟基、 C_1 至 C_4 烷氧基、氨基、或 C_1 至 C_6 烷基。

12. 根据权利要求 12 的应用，其中：

X 是 C_1 至 C_6 烷基；卤素；或 C_1 至 C_5 烷氧基，其任选地被苯基取代；

R_0 是卤素；氰基；硝基；磺酰基，其中该磺酰基任选地被 C_1 至 C_6 烷基或吗啉基取代；氨基，其中该氨基任选地被 $-C(O)-R_b$ 、 $-C(O)O-R_b$ 、烷基磺酰基或四氢吡喃基取代； C_1 至 C_6 烷基，其中该烷基任选地被一个或多个卤素取代； $-C(O)-R_n$ 基团；或 $-OR_a$ 基团；

R_a 是氢； C_2 至 C_8 亚烷基； $-C(O)O-R_b$ 基团； C_1 至 C_8 烷基，其中该烷基基团任选地被一个或多个独立选择的羟基、卤素、 C_1 至 C_4 烷氧基、 C_1 至 C_4 烷氧基、 $-C_1$ 至 C_4 烷氧基、氨基、烷氨基、二烷基氨基、乙酰胺、 $-C(O)O-R_b$ 、吗啉基、硫代吗啉基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、1,3-dioxolan-2-酮、环氧乙烷基、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、咪唑或吡唑取代，

其中氨基任选地被 C_1 至 C_4 烷氧基羰基、吡啶或噻唑取代，其中吡啶和噻唑分别任选地被 C_1 至 C_4 烷基取代；

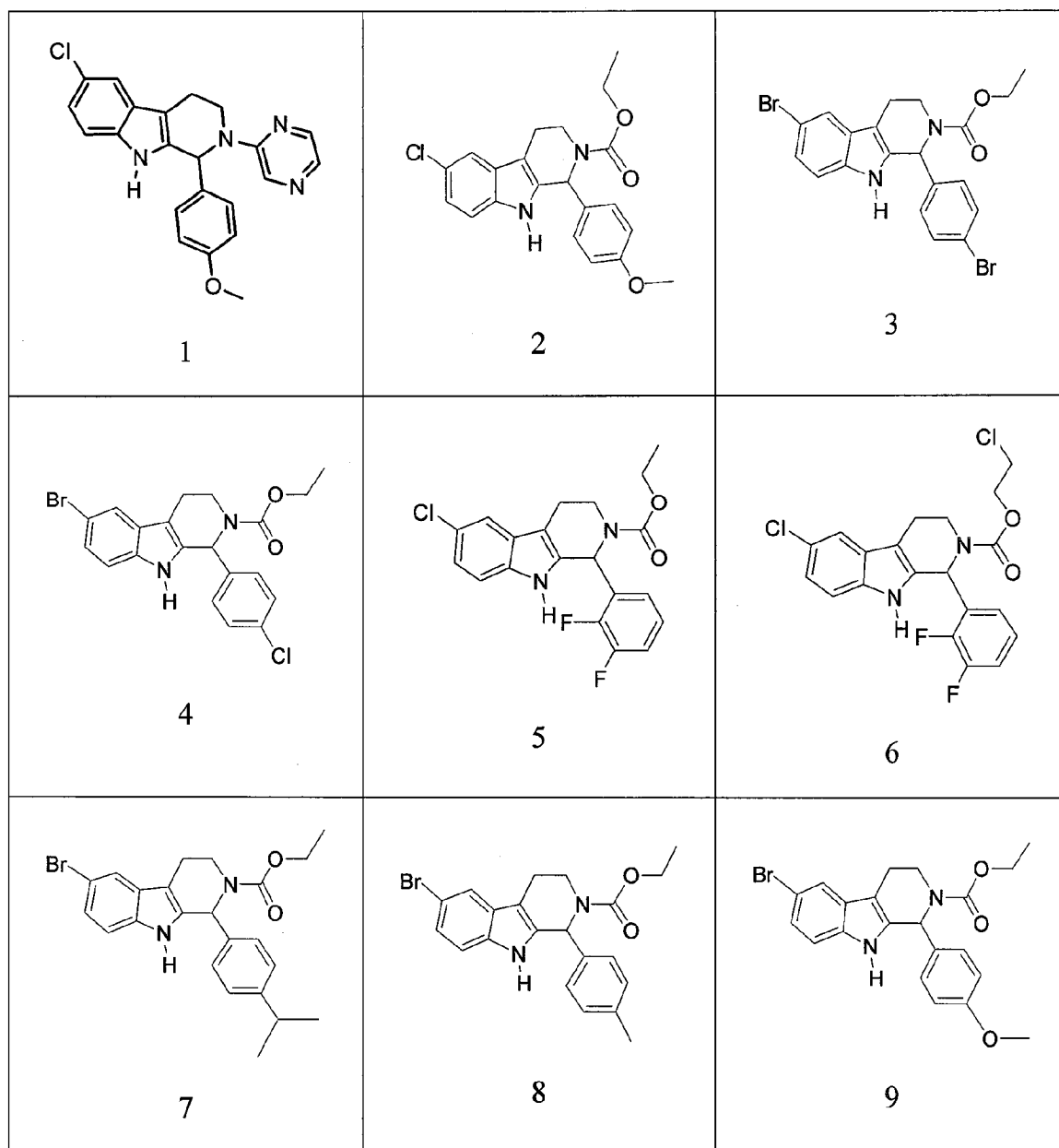
其中该烷氨基或二烷基氨基在烷基上任选地被羟基、 C_1 至 C_4 烷氧基或咪唑取代；以及

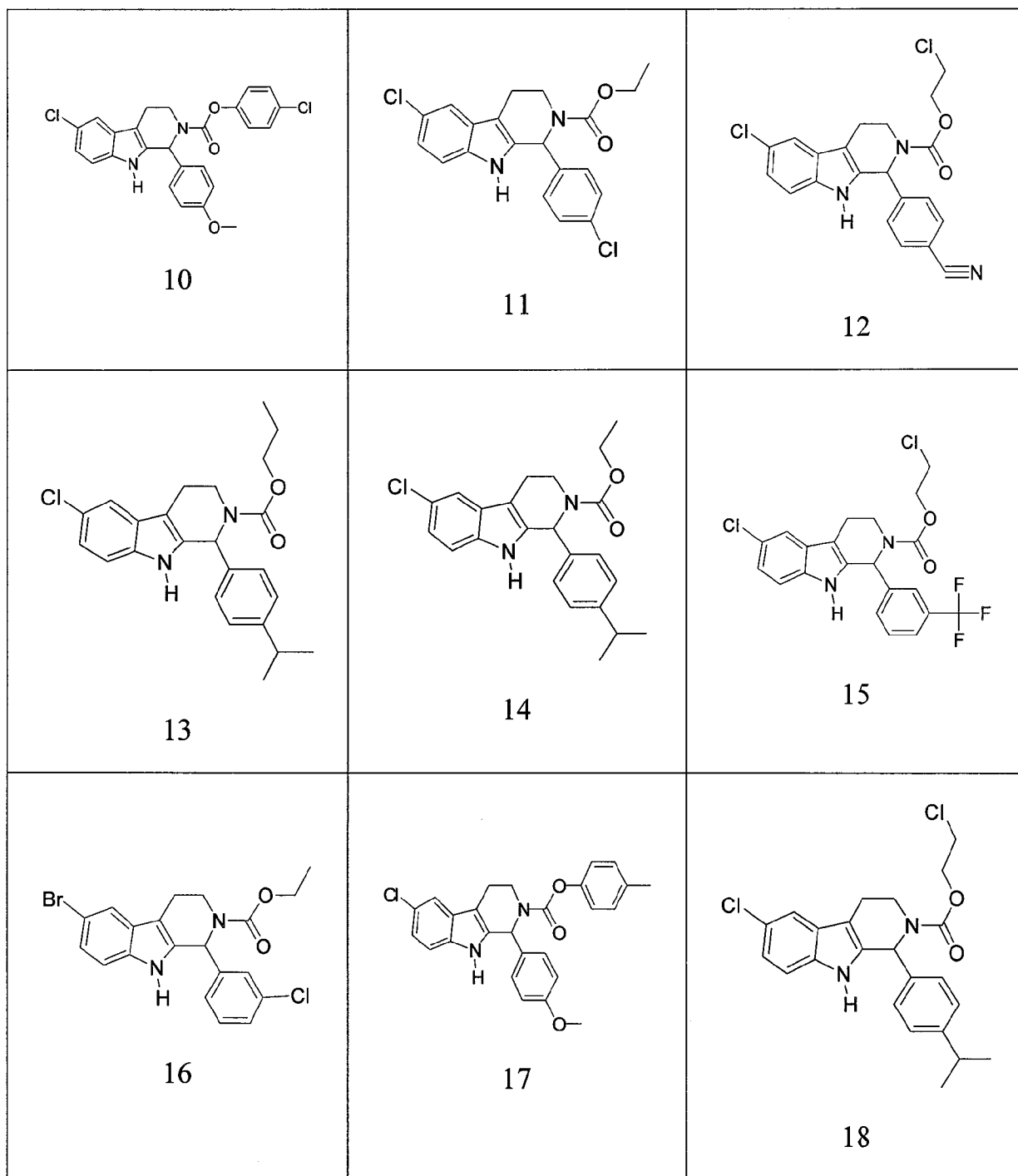
其中吗啉、硫代吗啉、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和环氧乙烷基分别任选地被 $-C(O)-R_n$ 、 $-C(O)O-R_n$ 或 C_1 至 C_4 烷基取代，其中 C_1 至 C_4 烷基任选地被羟基取代；

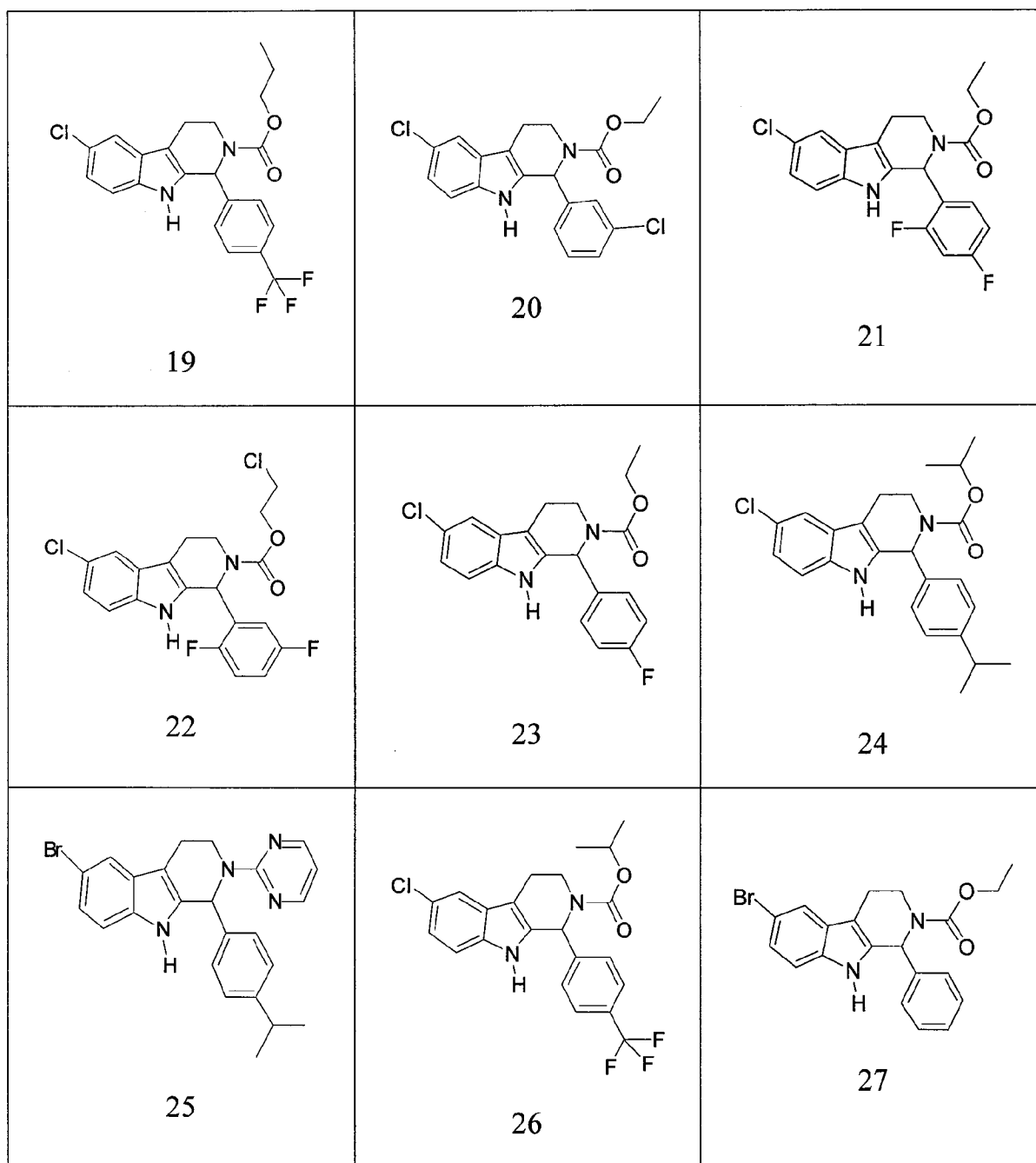
R_b 是羟基； C_1 至 C_4 烷氧基； C_2 至 C_8 烯基；苯基，其中该苯基任选地被一个或多个卤素取代；呋喃基；或 C_1 至 C_8 烷基，其中该烷基任选地被一个或多个独立选择的 C_1 至 C_4 烷氧基或吗啉基取代；以及

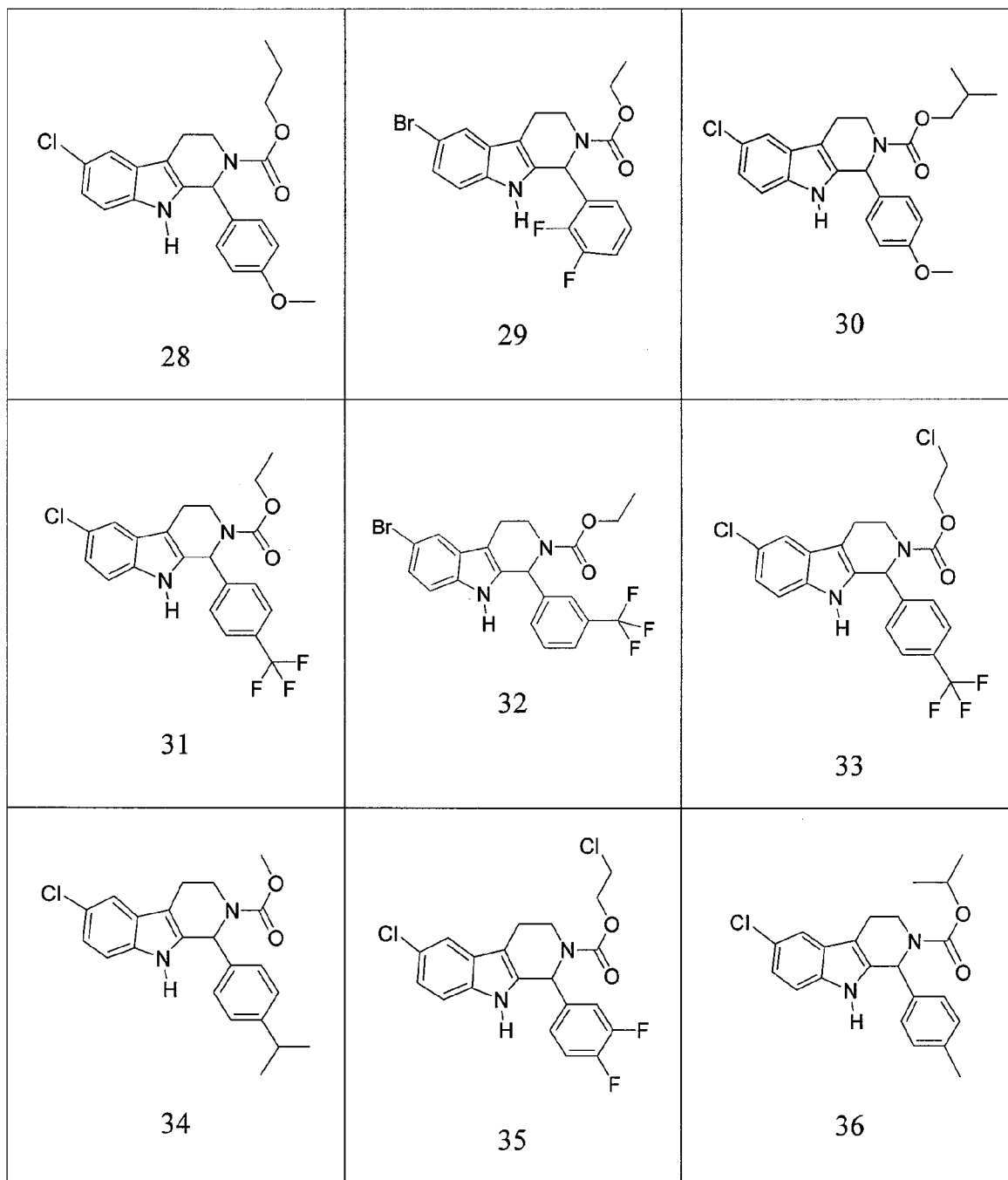
其他取代基如以上所定义。

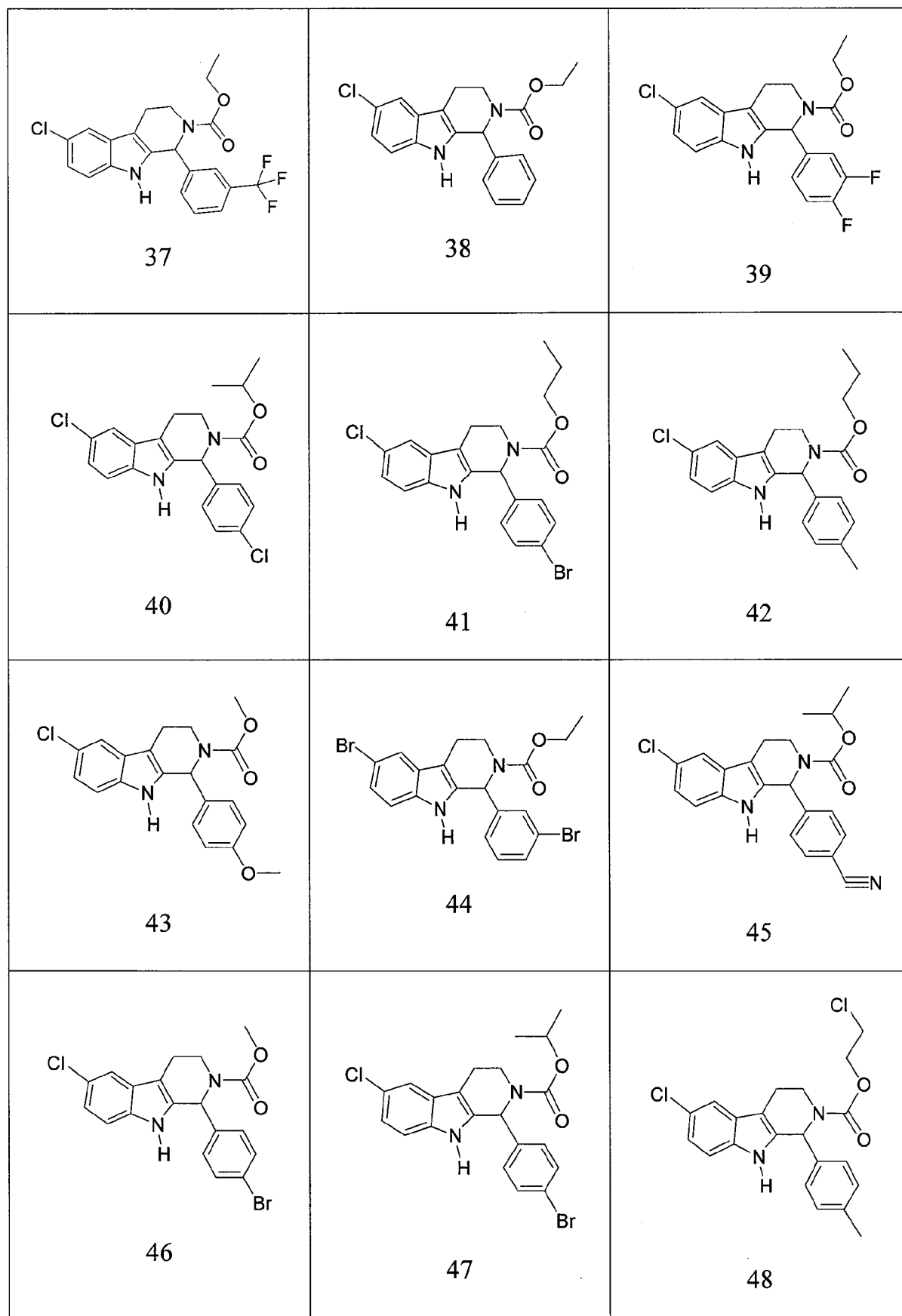
13. 根据权利要求 9 的应用，其中所述化合物选自以下化合物：

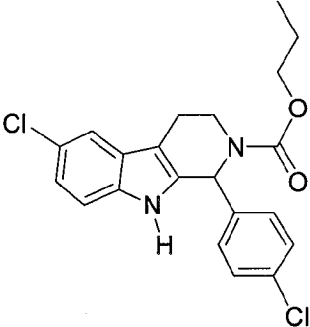
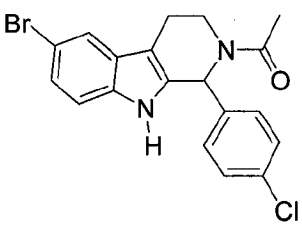
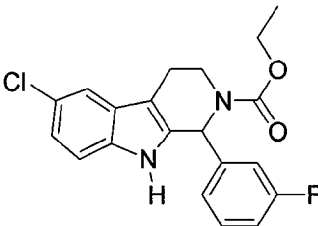
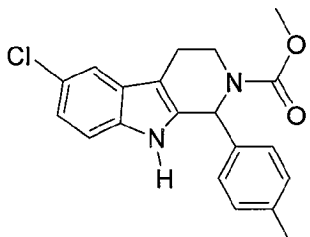
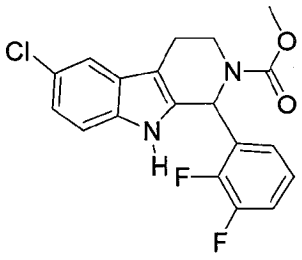
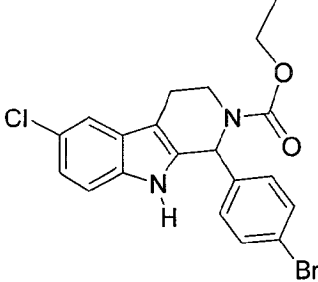
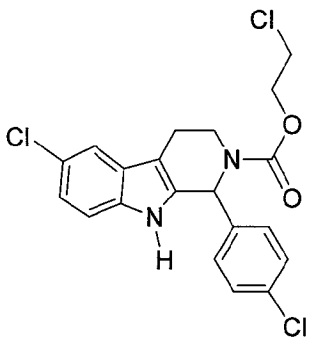
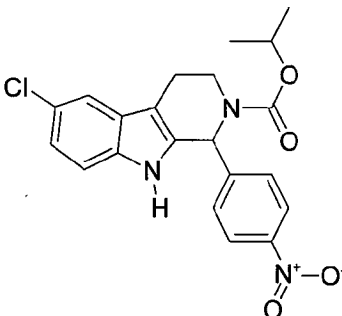
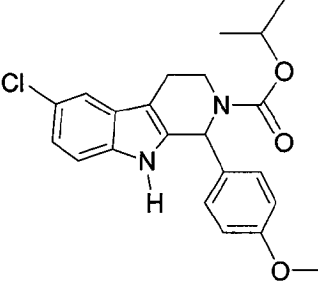


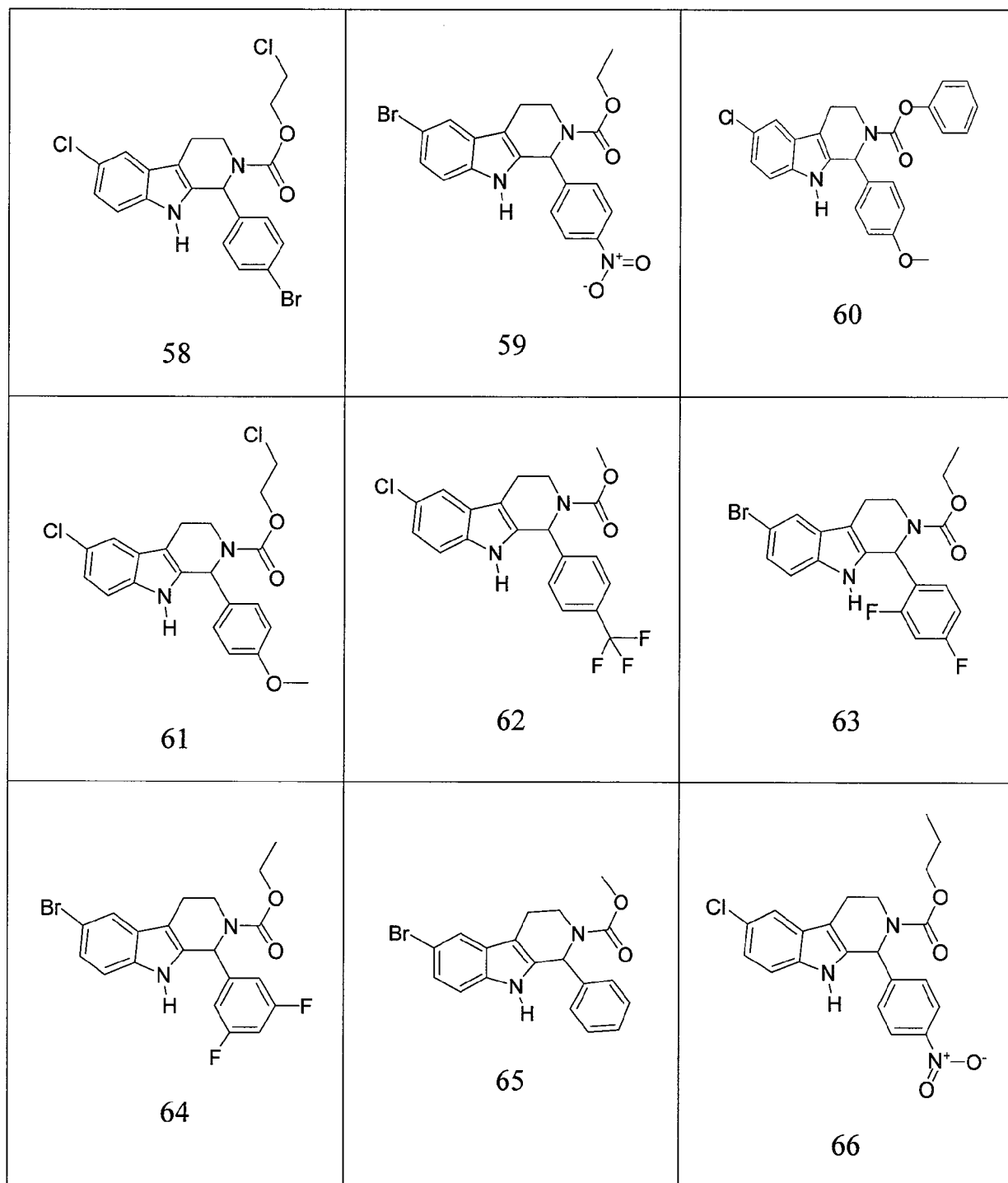


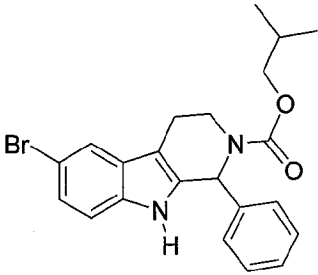
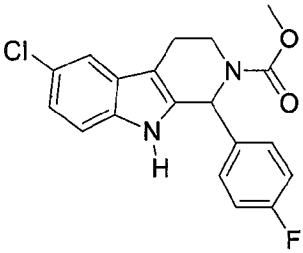
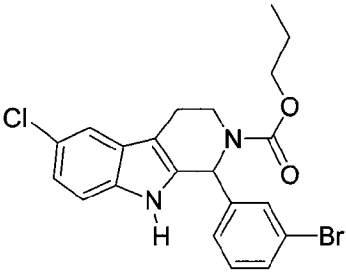
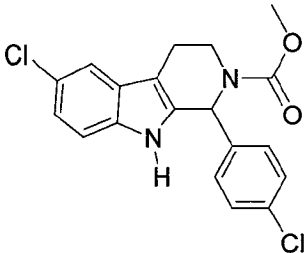
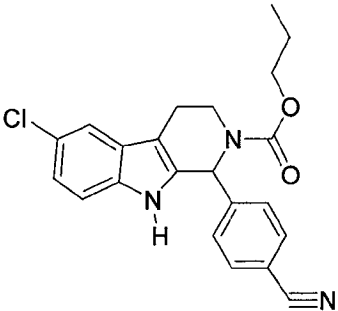
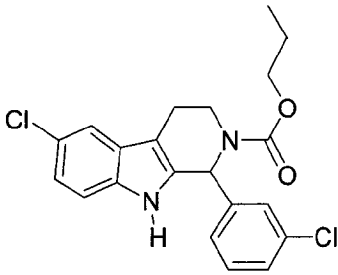
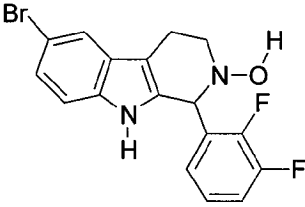
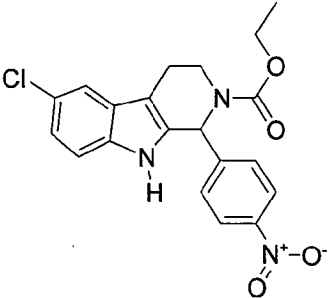
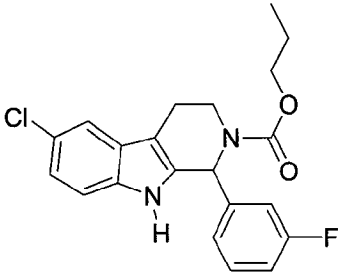
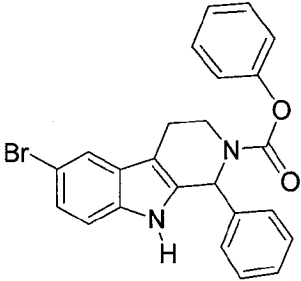
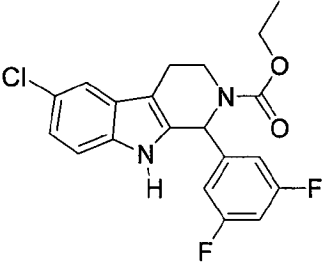
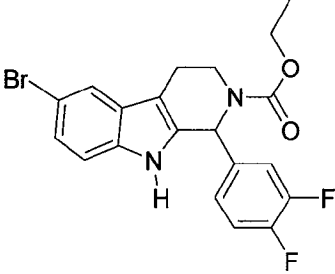


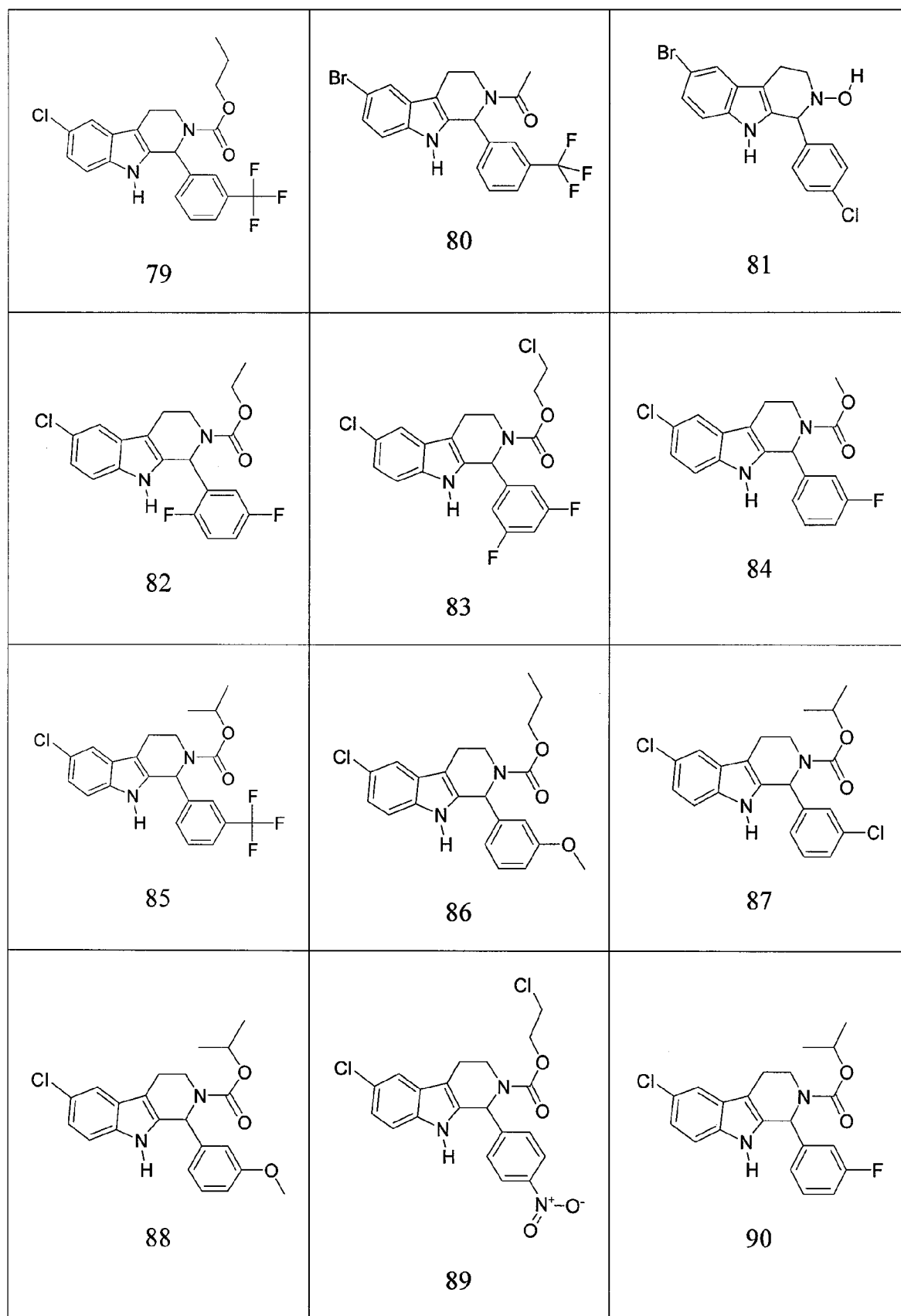


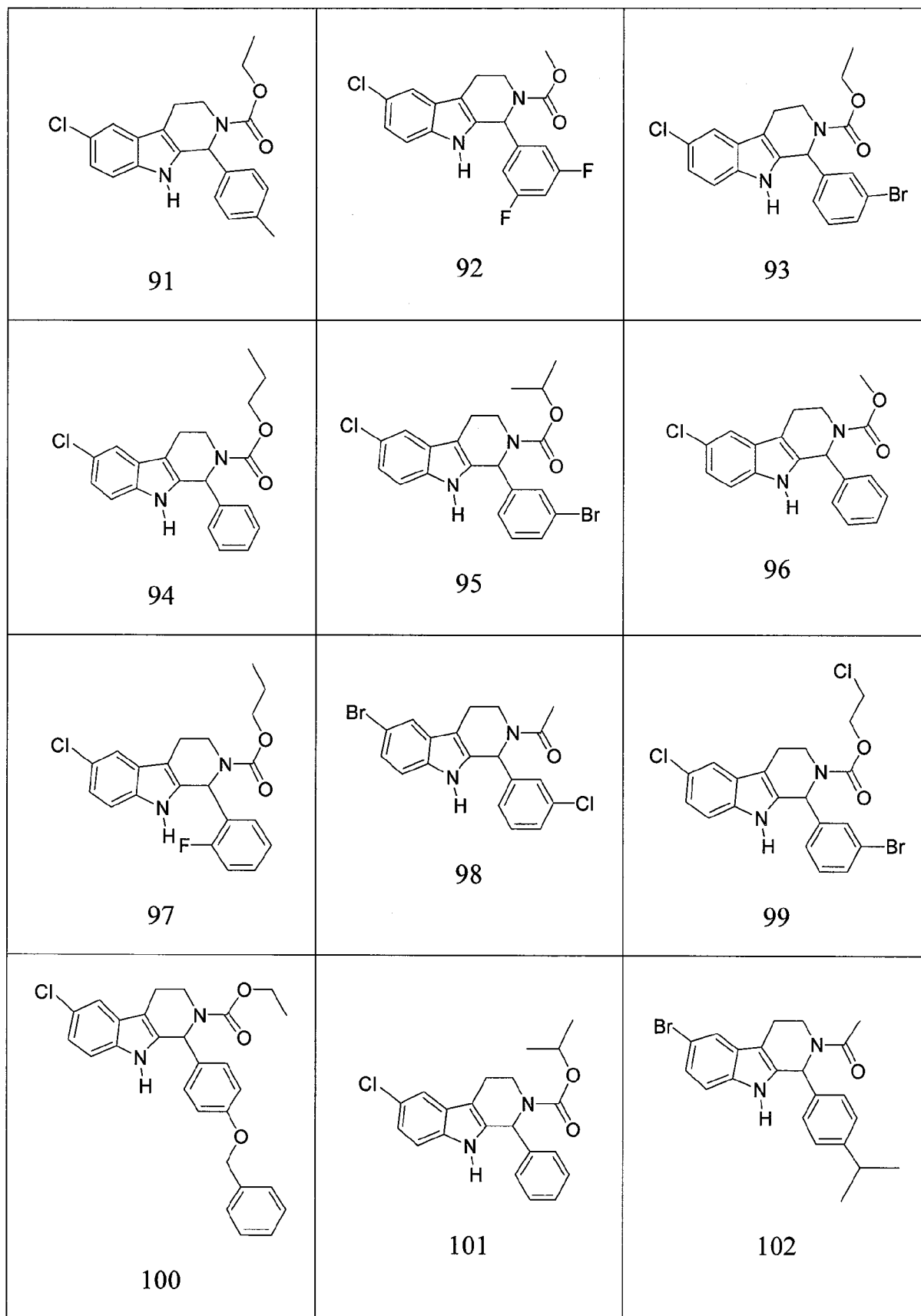


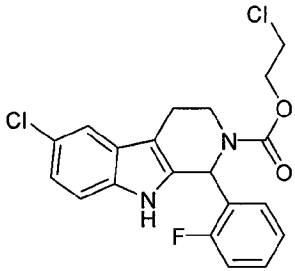
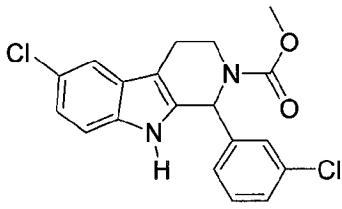
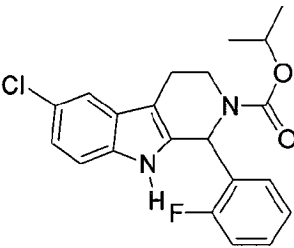
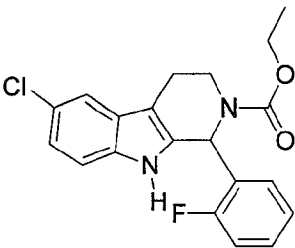
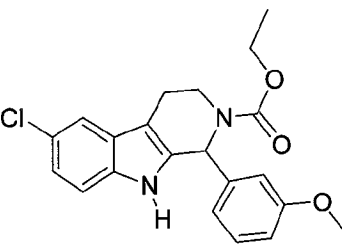
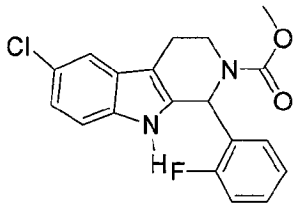
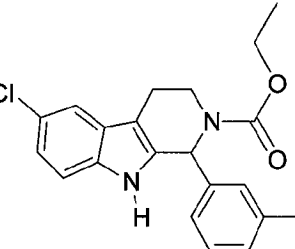
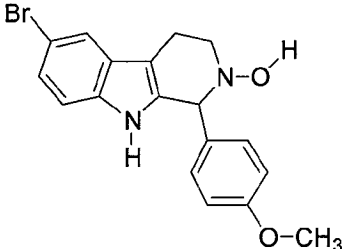
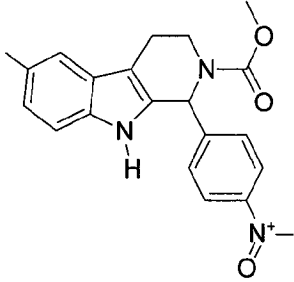
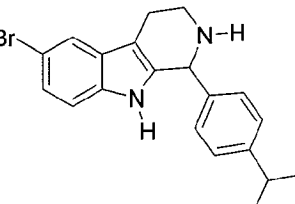
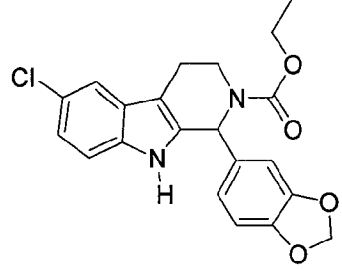
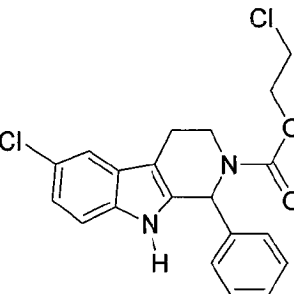
 49	 50	 51
 52	 53	 54
 55	 56	 57

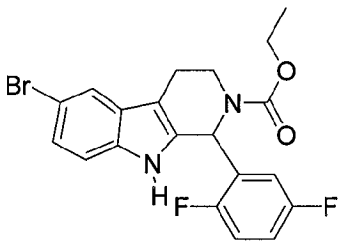
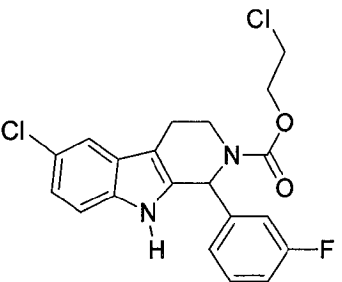
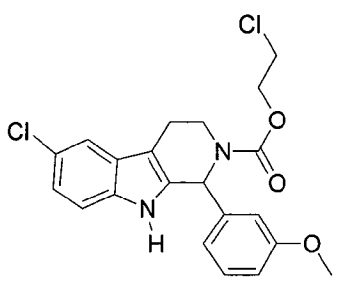
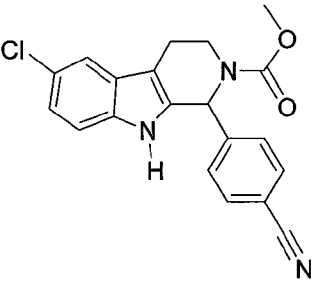
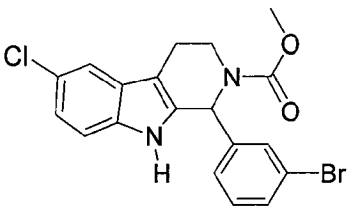
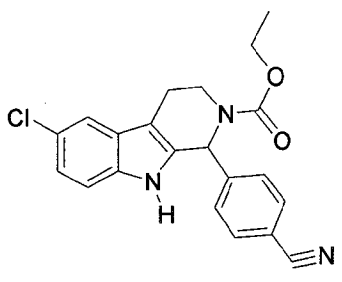
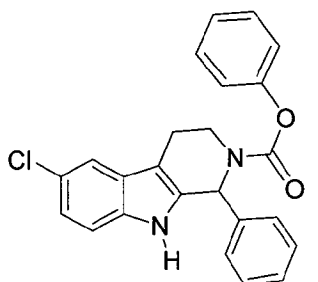
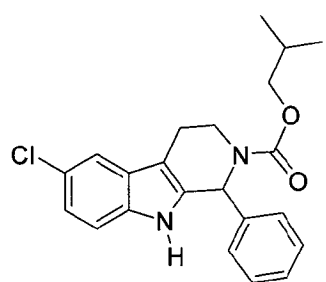
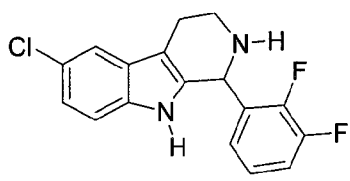
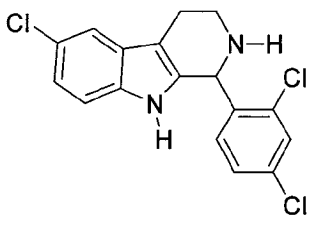
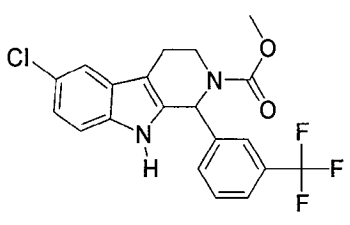
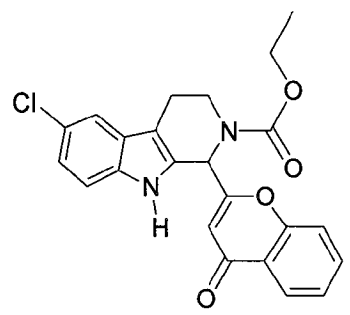


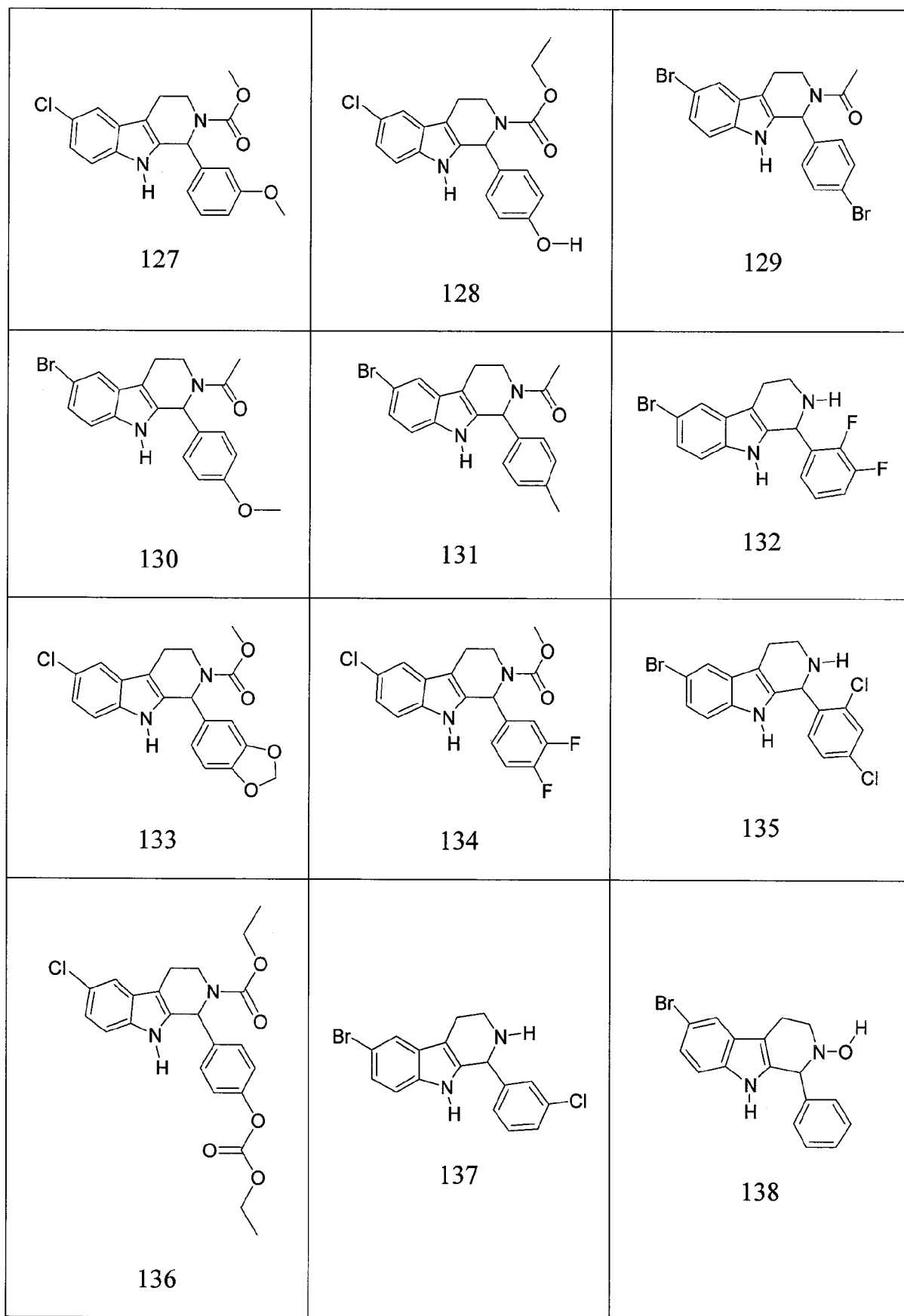
 67	 68	 69
 70	 71	 72
 73	 74	 75
 76	 77	 78

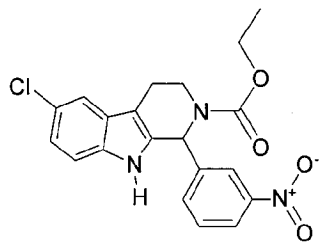
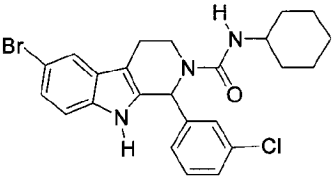
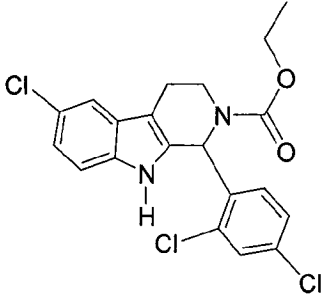
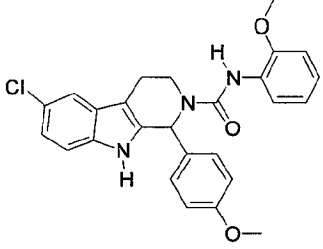
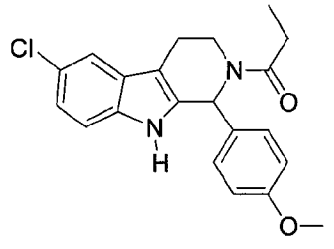
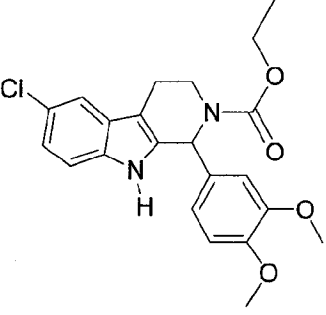
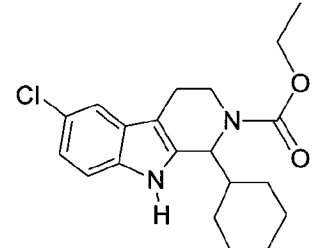
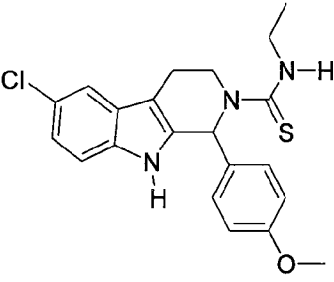
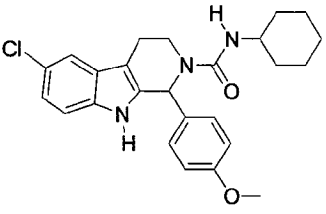
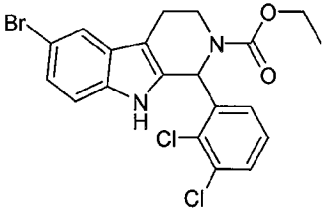
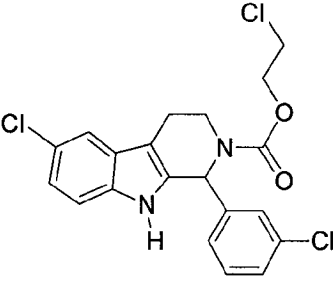
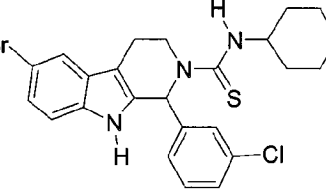


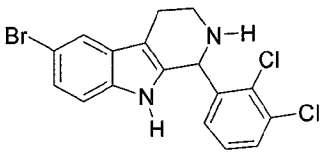
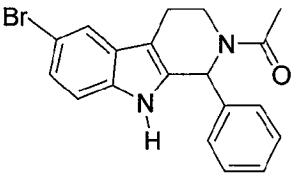
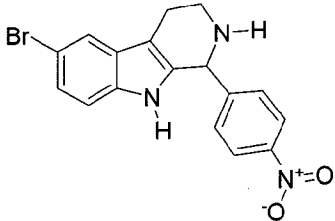
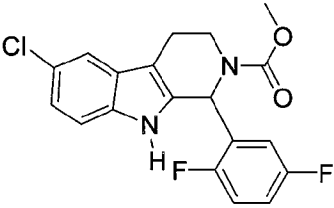
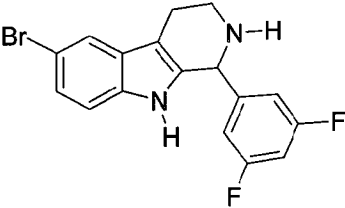
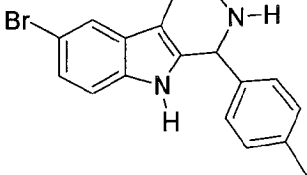
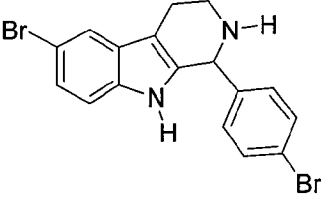
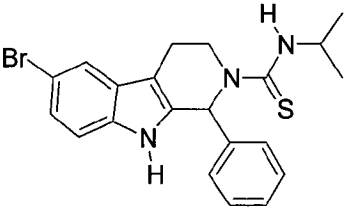
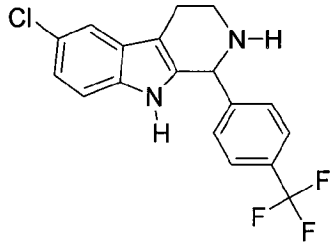
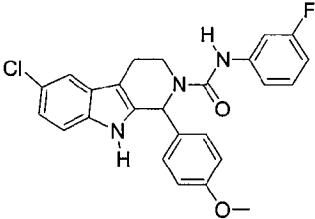
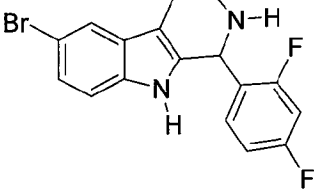
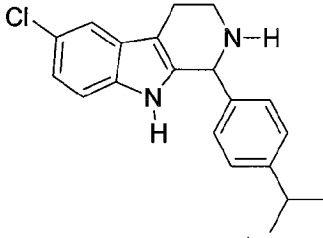


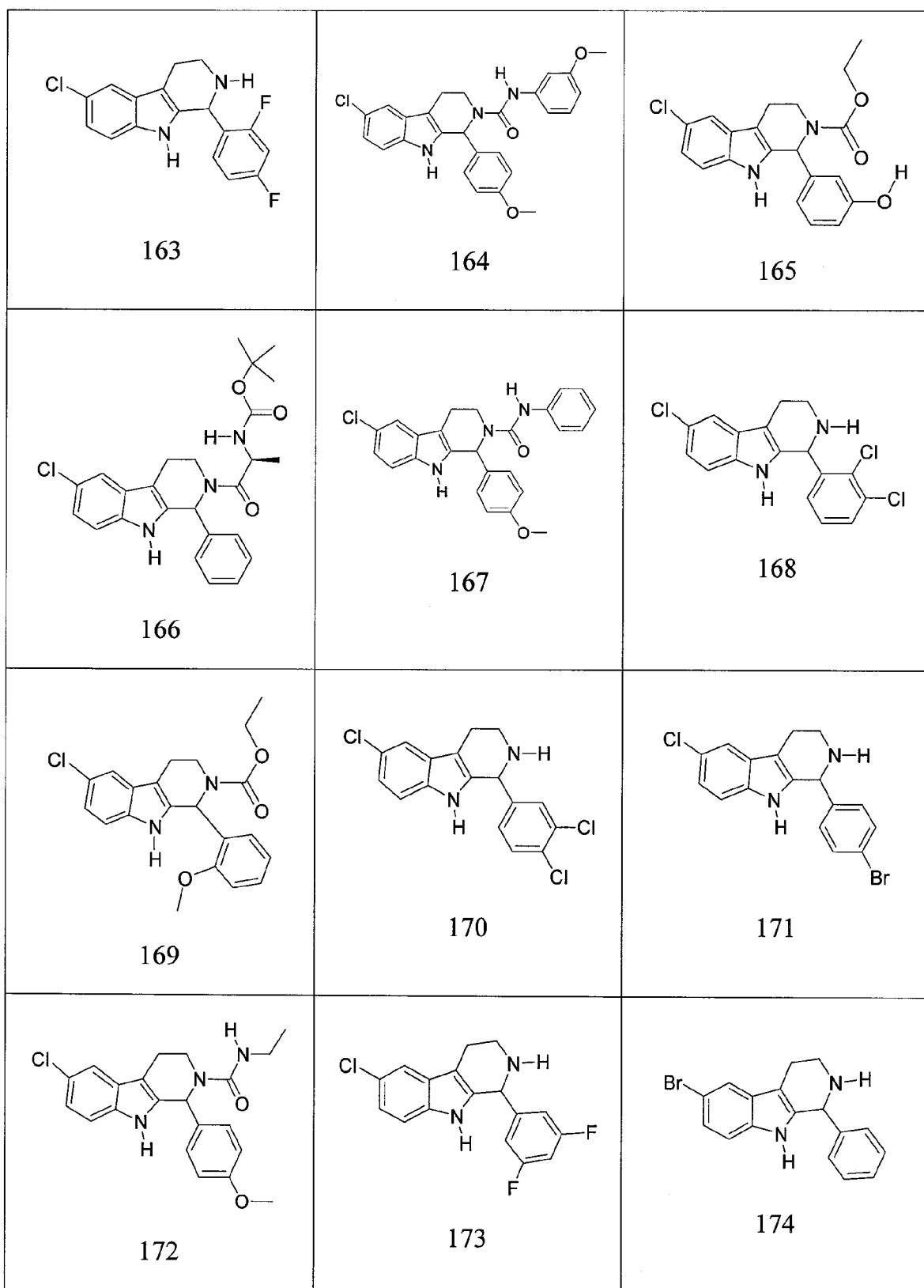
 103	 104	 105
 106	 107	 108
 109	 110	 111
 112	 113	 114

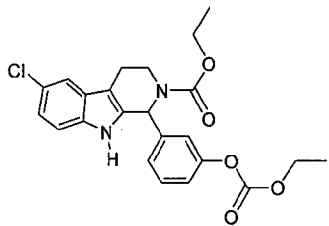
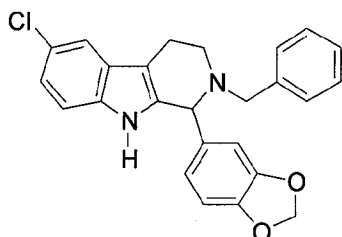
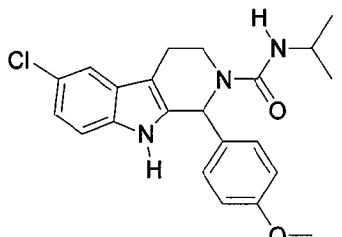
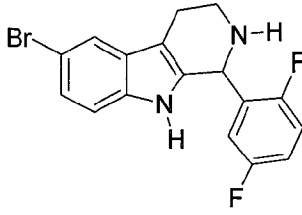
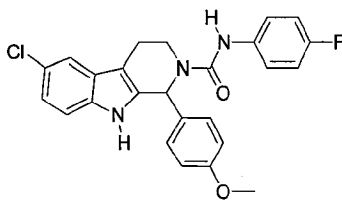
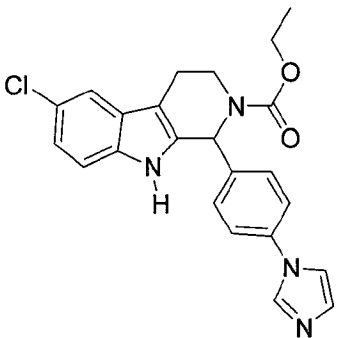
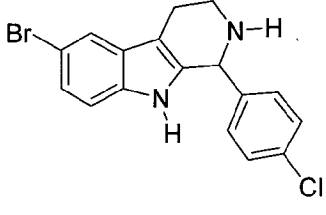
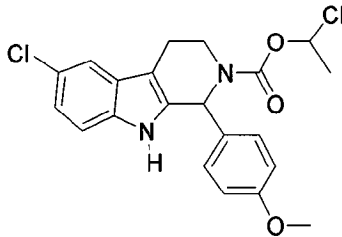
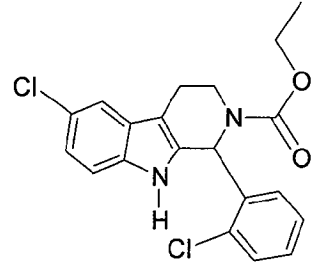
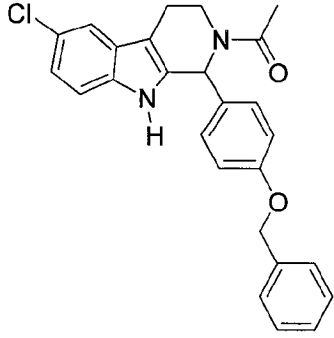
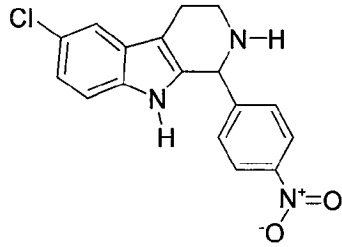
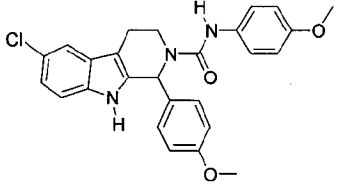
 115	 116	 117
 118	 119	 120
 121	 122	 123
 124	 125	 126

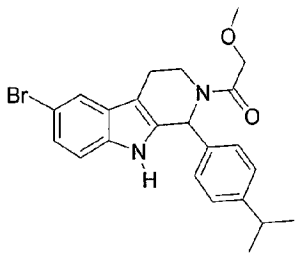
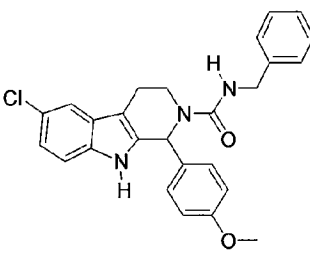
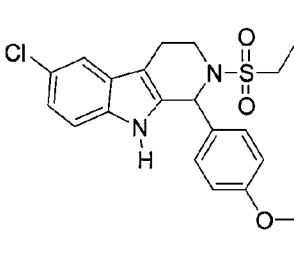
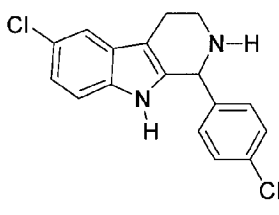
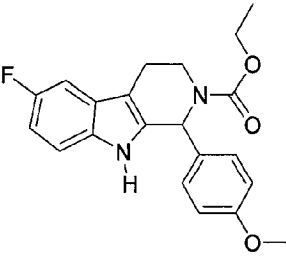
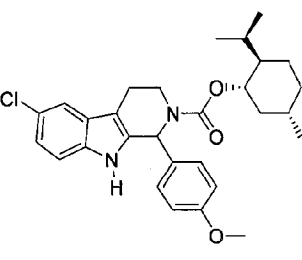
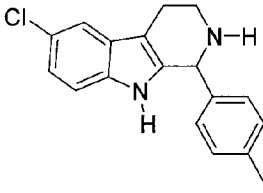
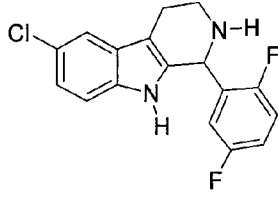
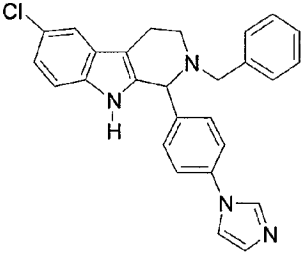
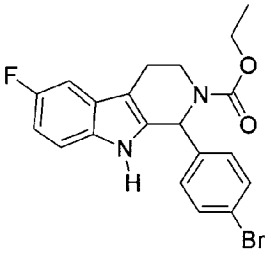
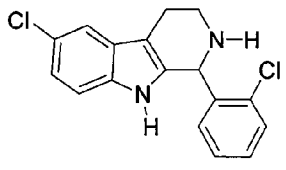
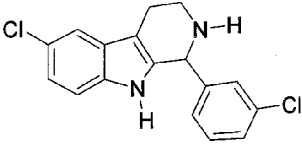


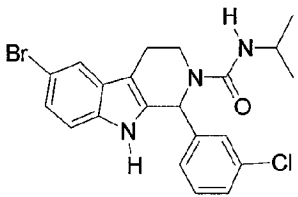
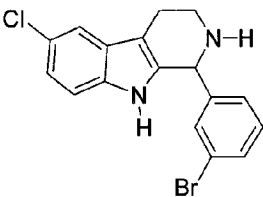
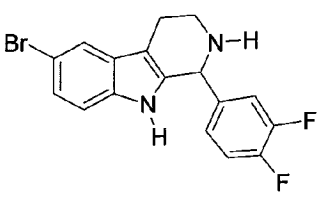
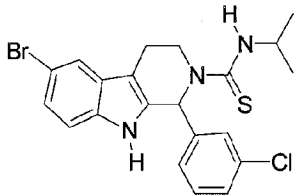
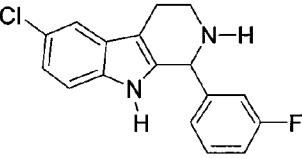
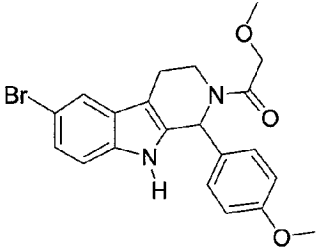
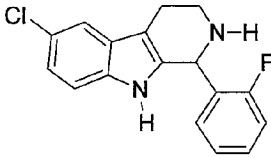
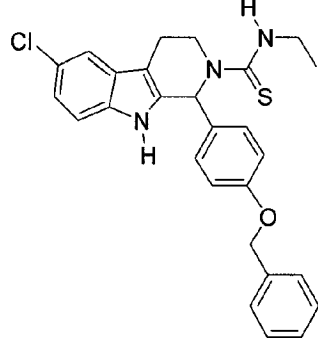
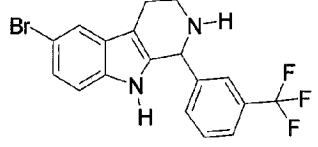
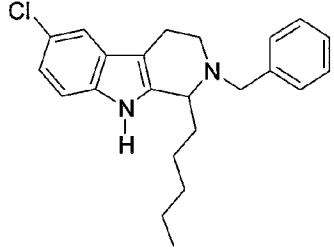
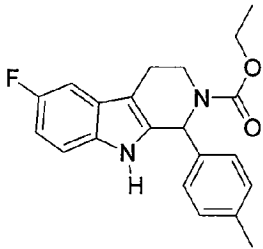
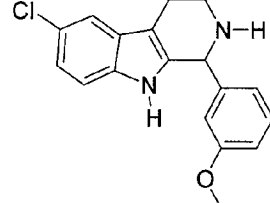
 139	 140	 141
 142	 143	 144
 145	 146	 147
 148	 149	 150

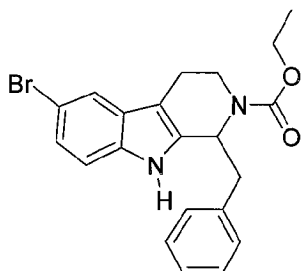
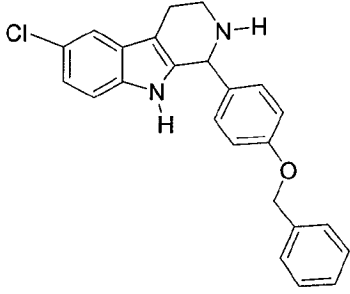
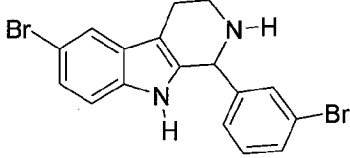
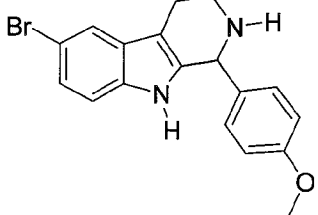
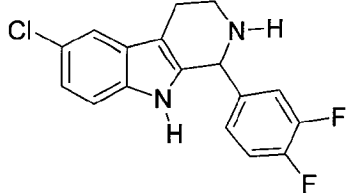
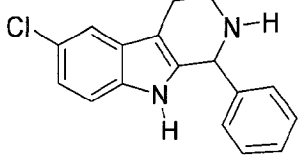
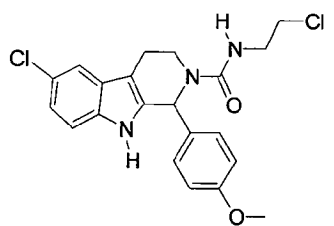
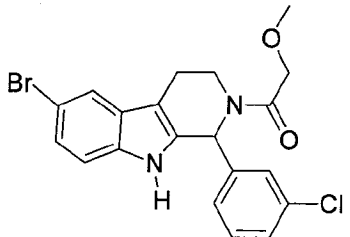
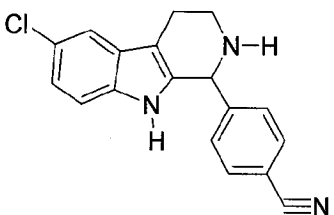
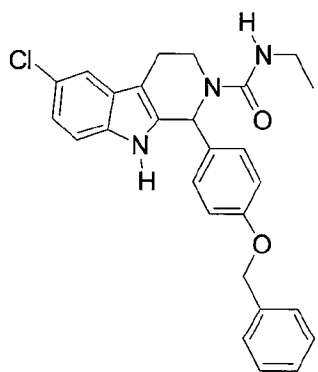
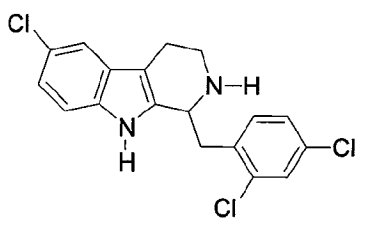
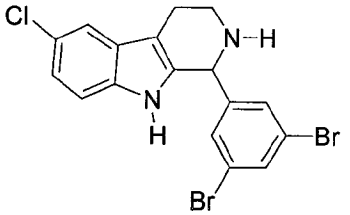
 151	 152	 153
 154	 155	 156
 157	 158	 159
 160	 161	 162

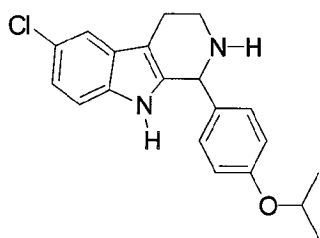


 175	 176	 177
 178	 179	 180
 181	 182	 183
 184	 185	 186

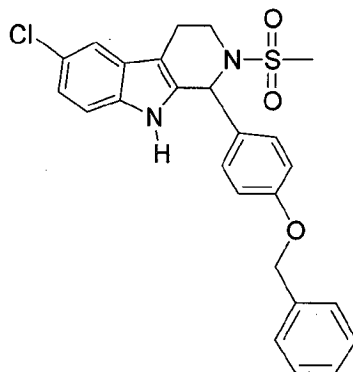
 187	 188	 189
 190	 191	 192
 193	 194	 195
 196	 197	 198

 199	 200	 201
 202	 203	 204
 205	 206	 207
 208	 209	 210

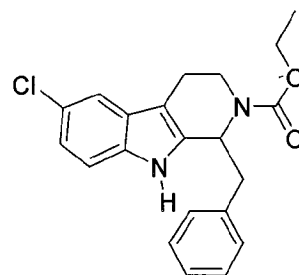
 211	 212	 213
 214	 215	 216
 217	 218	 220
 221	 222	 223



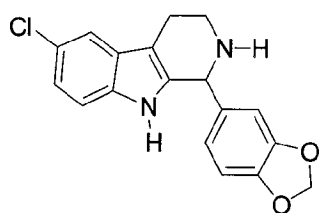
224



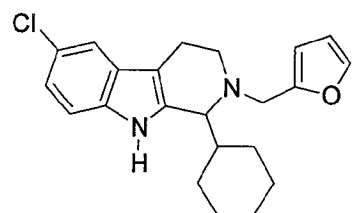
225



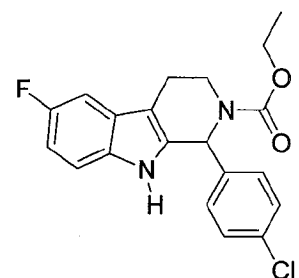
226



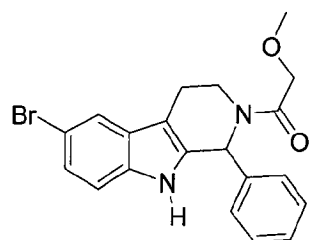
227



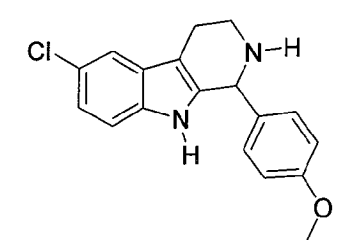
228



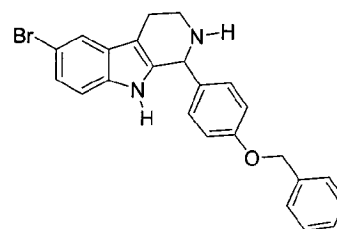
229



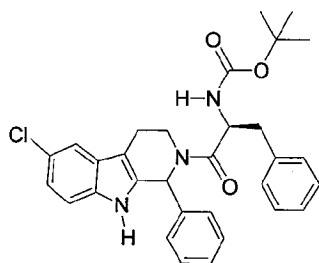
230



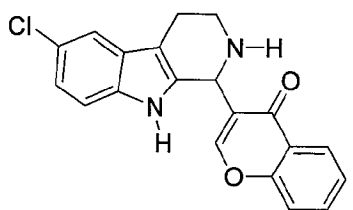
231



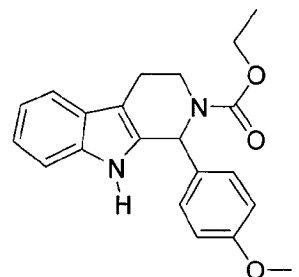
232



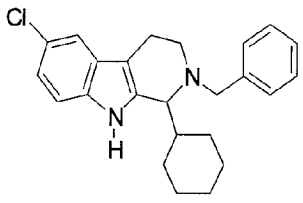
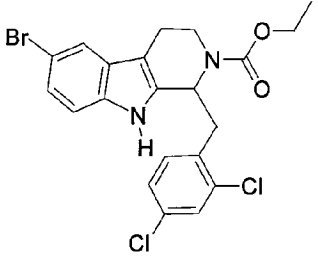
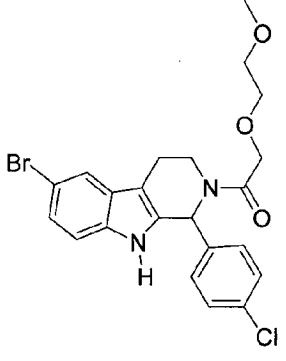
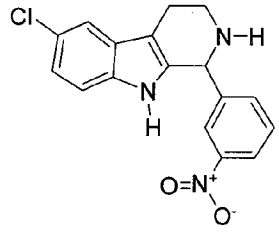
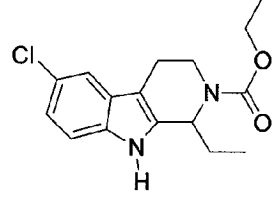
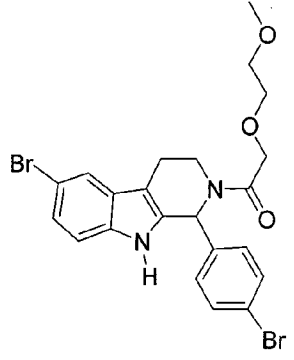
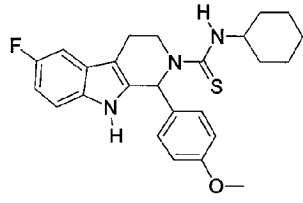
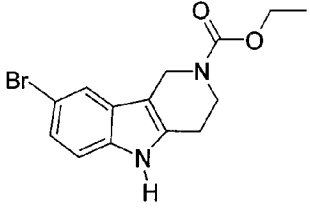
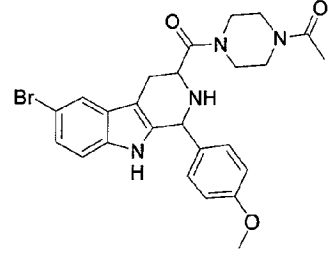
233

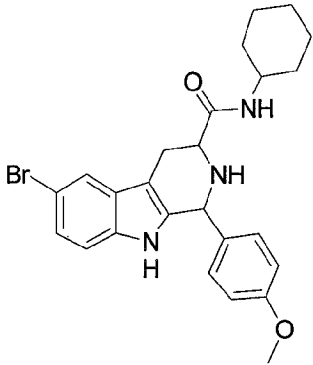
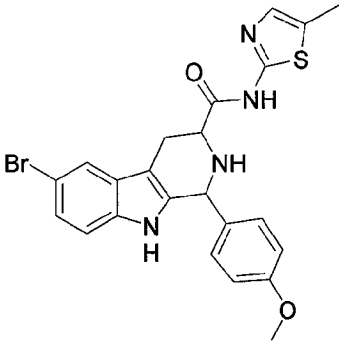
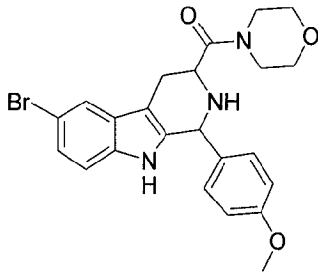
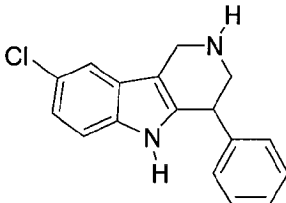
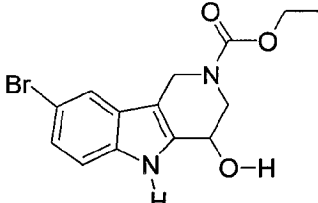
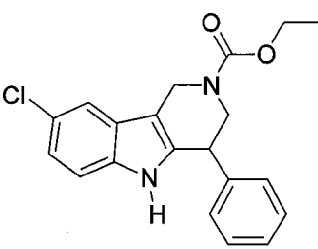
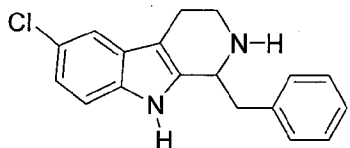
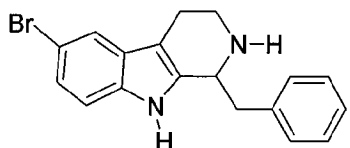
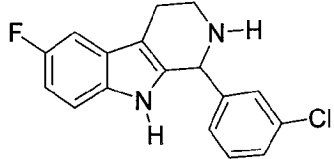
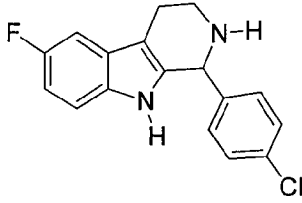
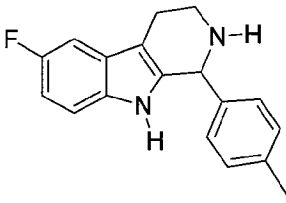
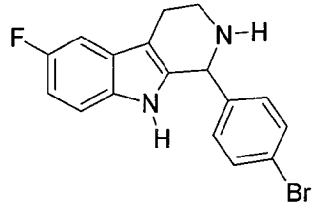


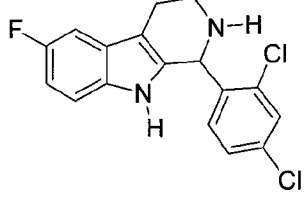
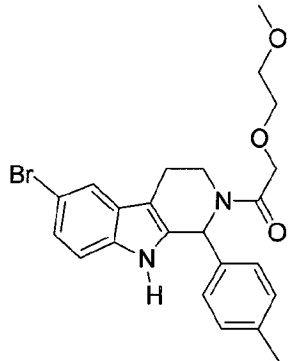
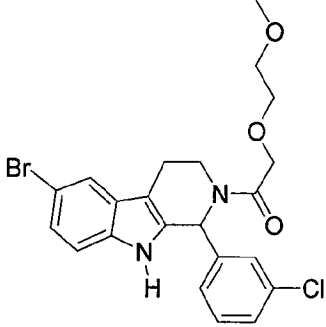
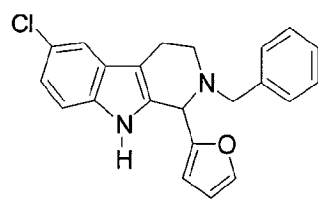
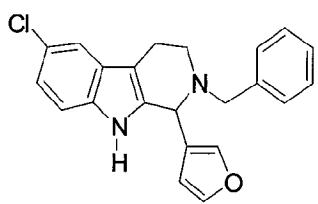
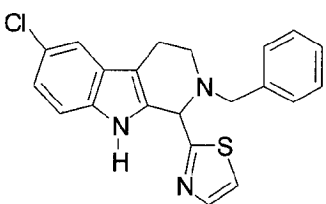
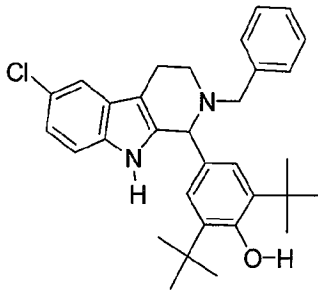
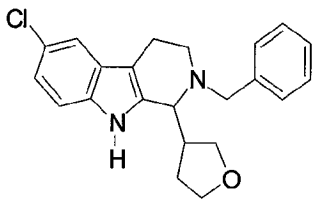
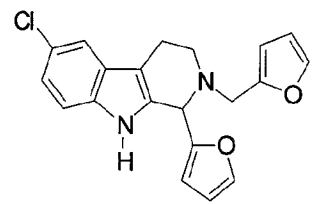
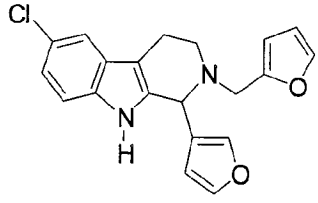
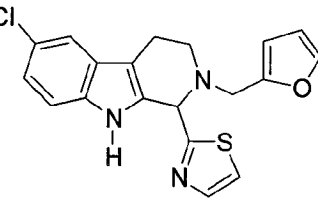
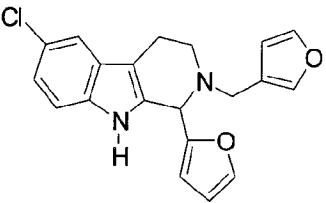
234

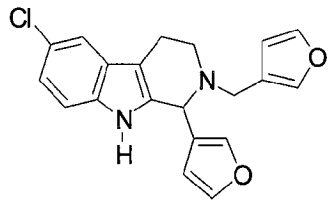
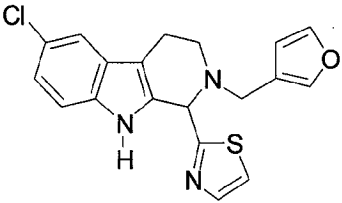
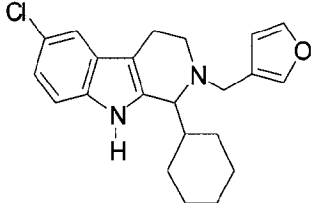
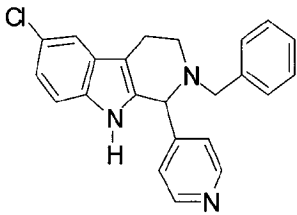
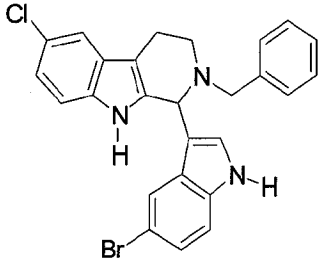
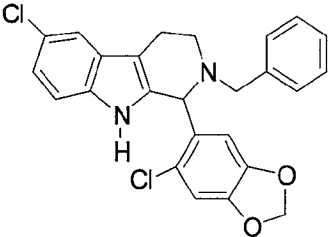
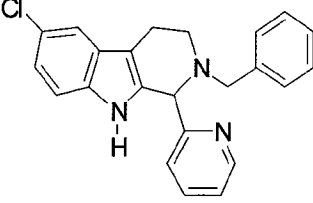
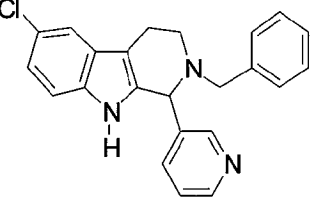
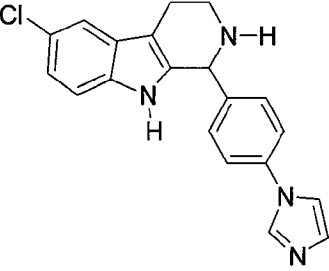
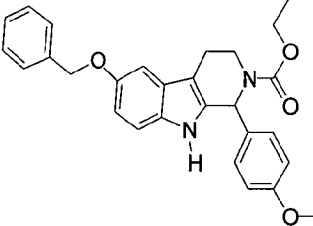
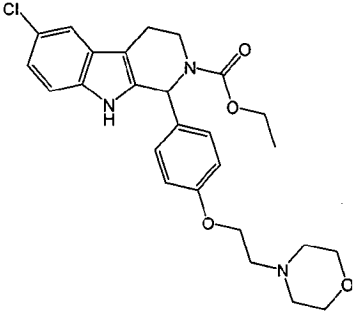
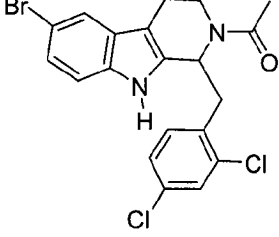


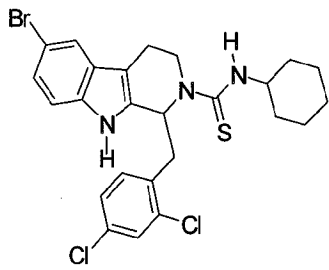
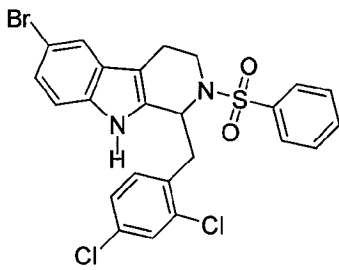
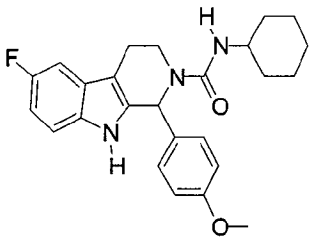
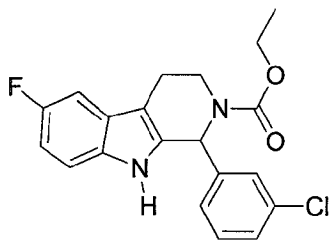
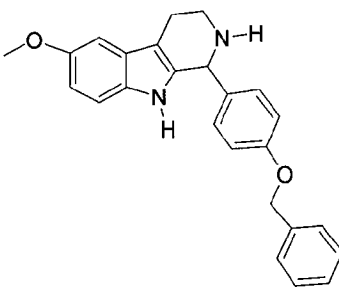
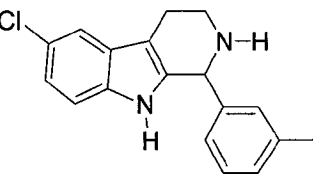
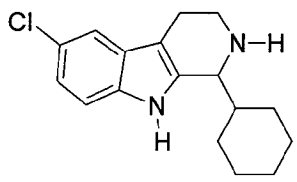
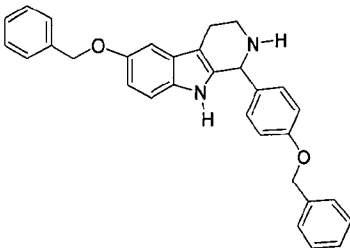
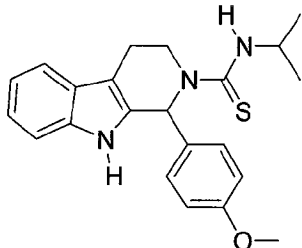
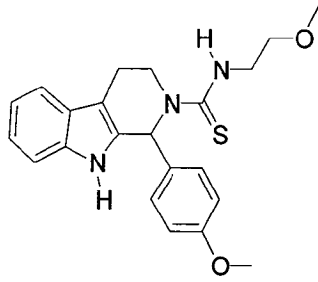
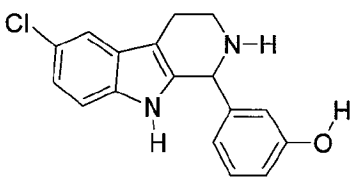
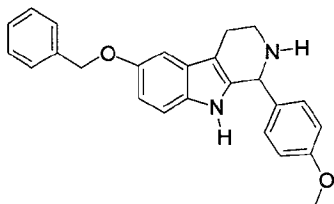
235

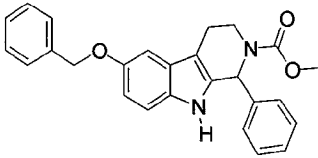
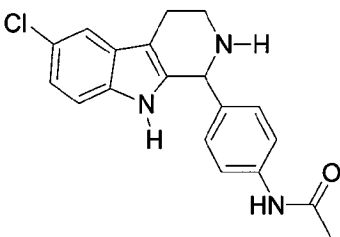
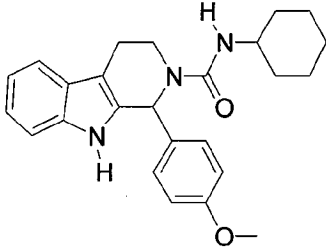
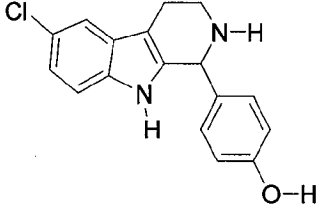
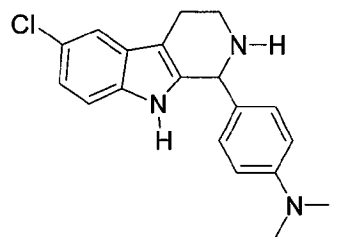
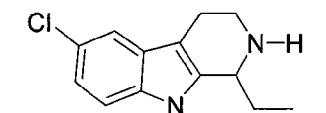
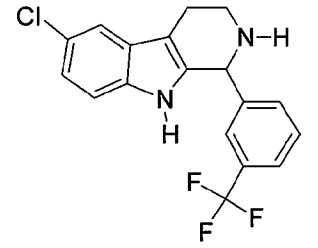
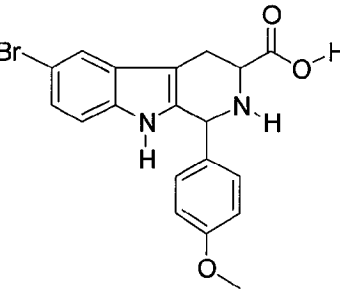
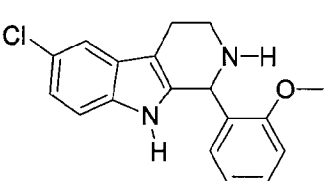
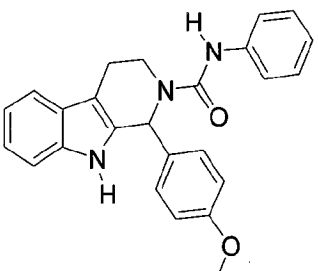
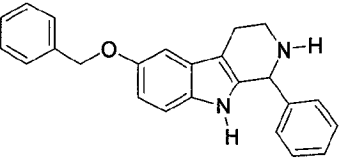
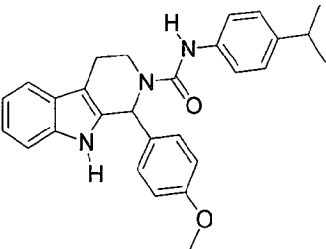
 236	 237	 238
 239	 240	 241
 242	 243	 244

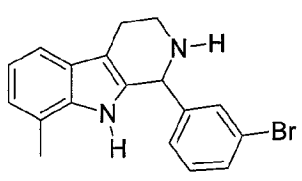
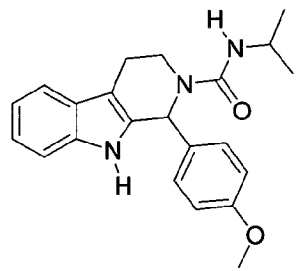
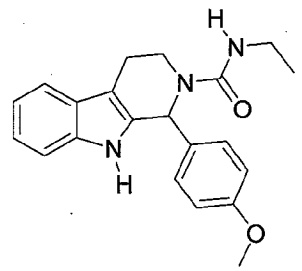
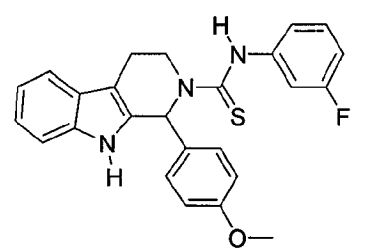
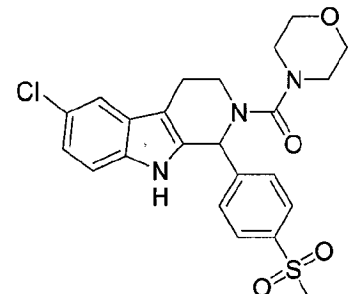
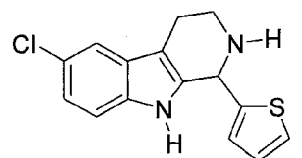
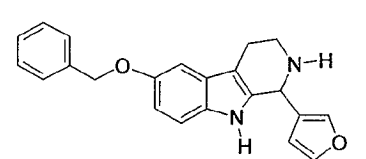
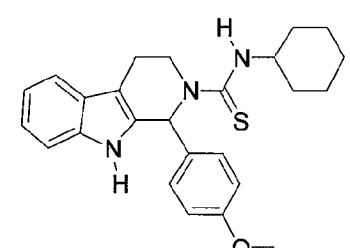
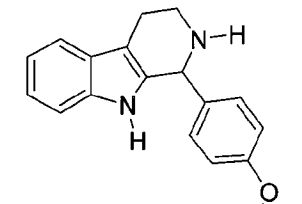
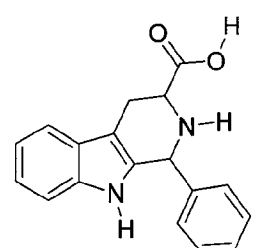
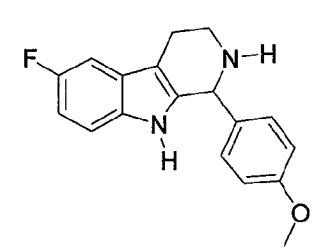
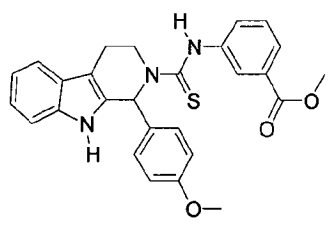
 245	 246	 247
 248	 249	 250
 251	 252	 253
 254	 255	 256

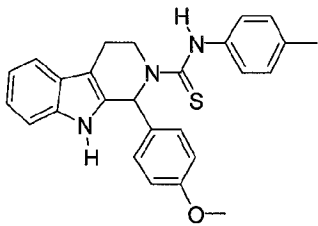
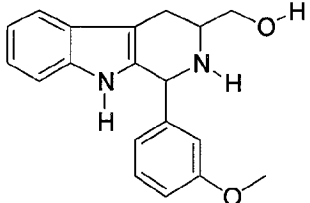
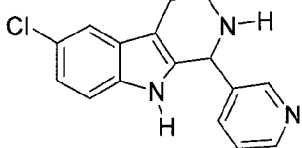
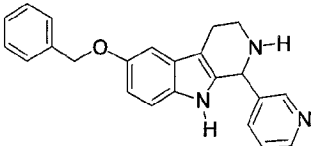
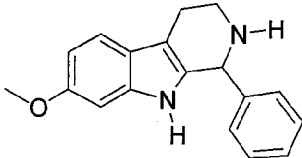
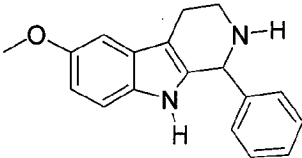
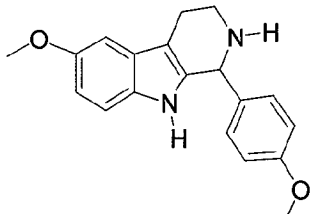
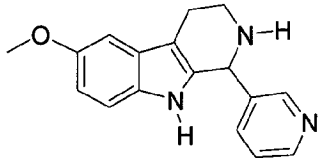
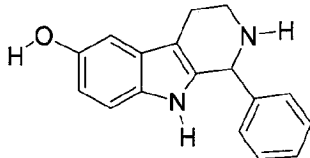
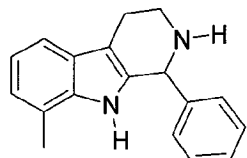
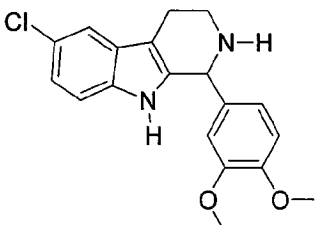
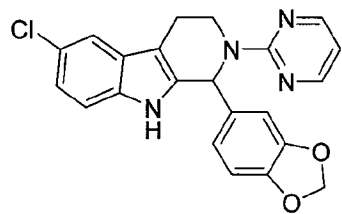
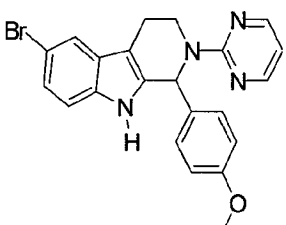
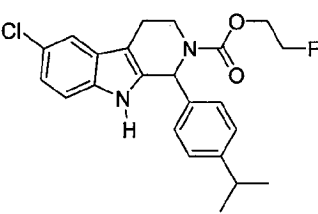
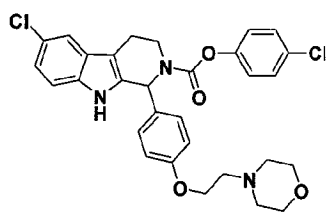
 257	 258	 259
 260	 261	 262
 263	 264	 265
 266	 267	 268

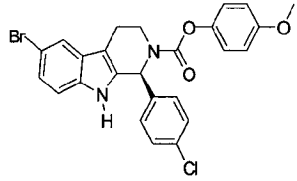
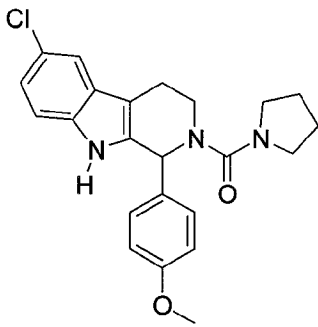
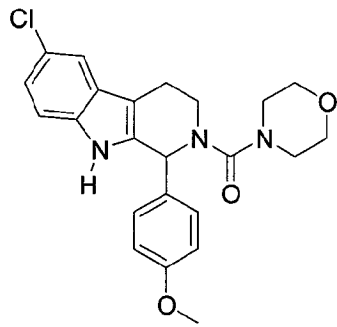
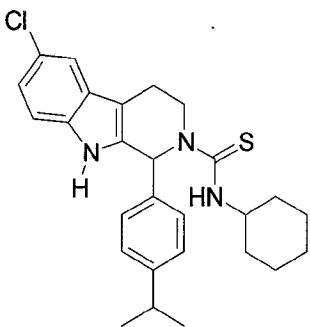
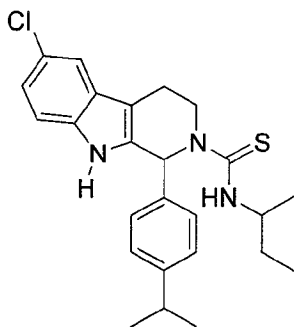
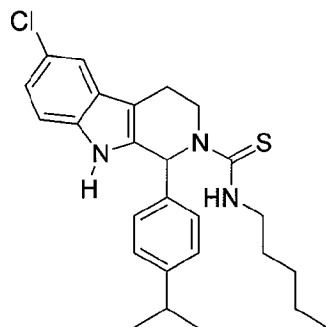
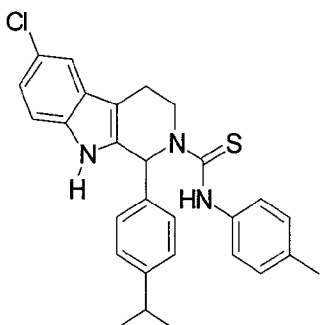
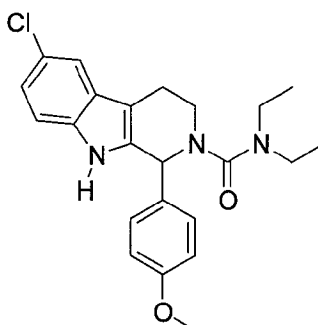
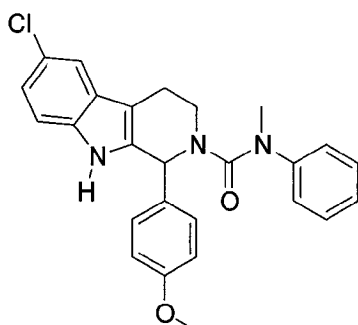
 269	 270	 271
 272	 273	 274
 275	 276	 277
 278	 279	 280

 281	 282	 283
 284	 285	 286
 287	 288	 289
 290	 291	 292

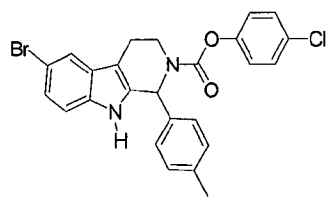
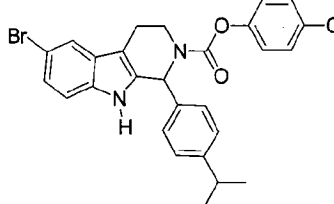
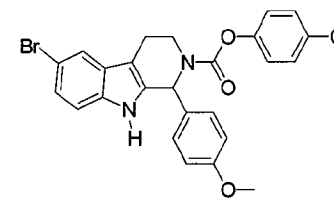
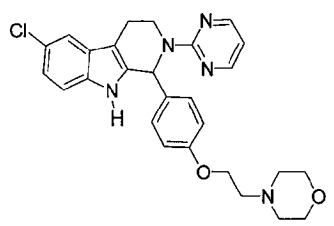
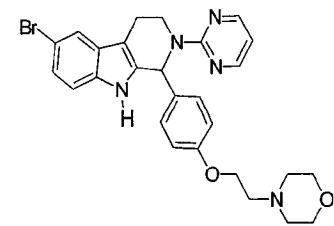
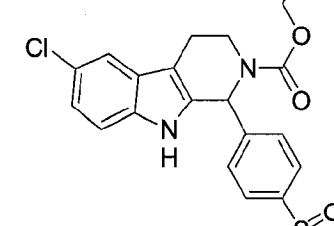
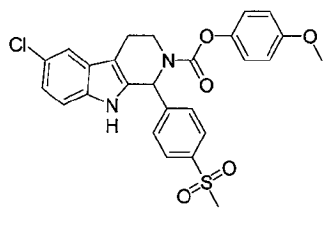
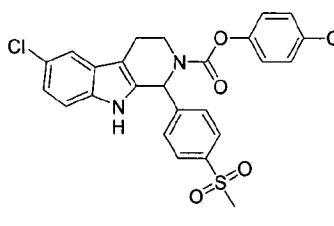
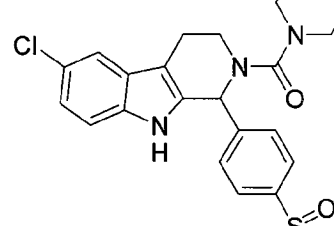
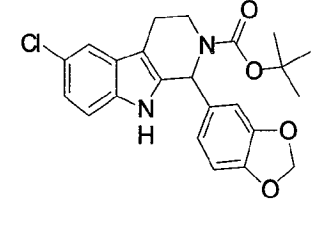
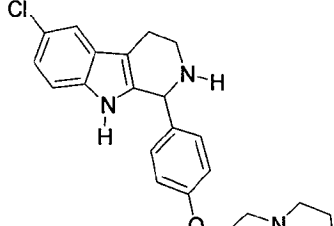
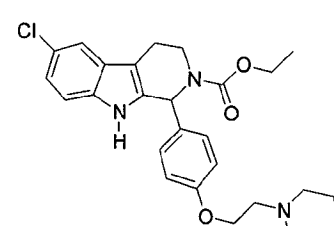
 293	 294	 295
 296	 297	 298
 299	 300	 301
 302	 303	 304

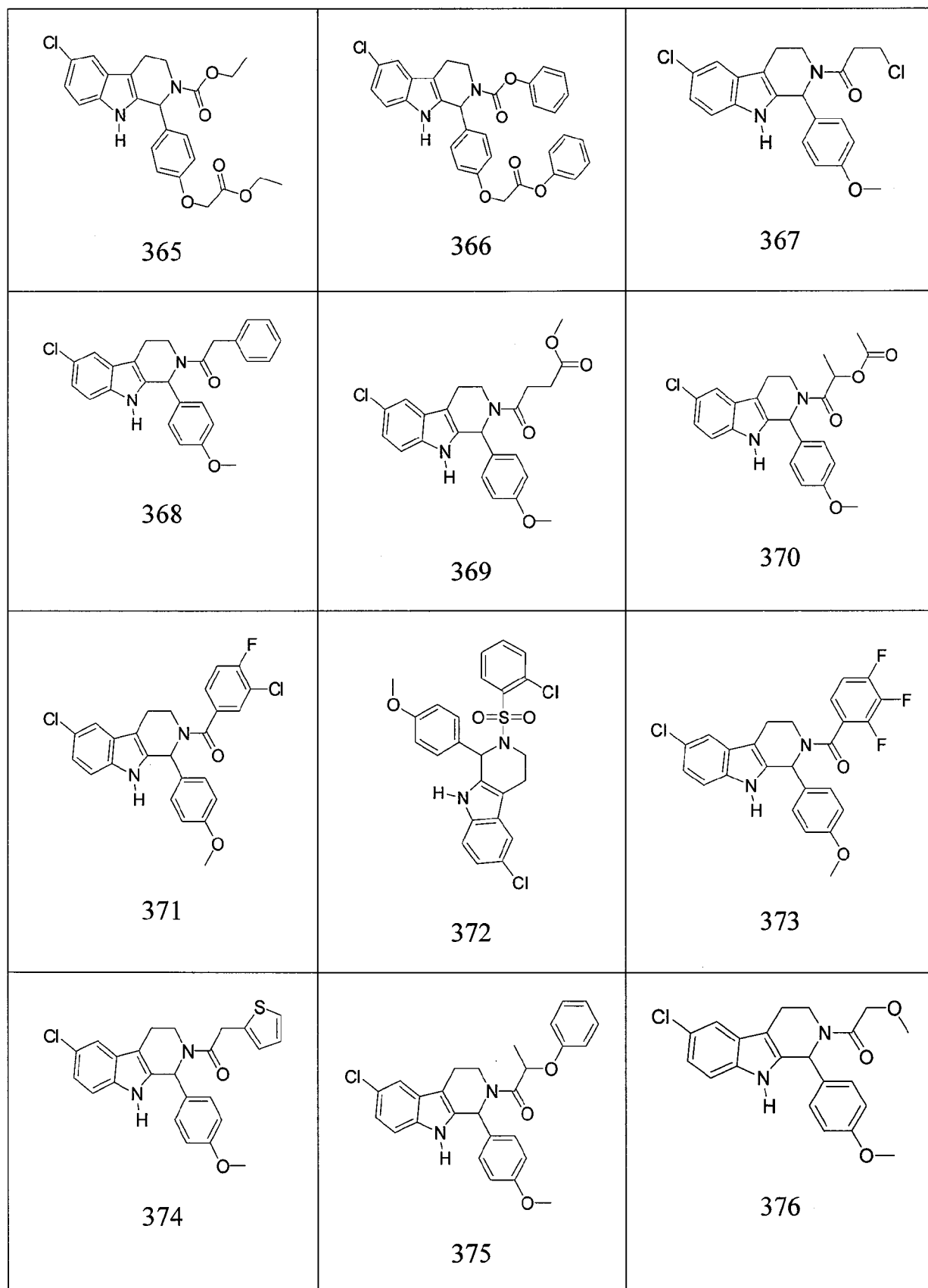
 305	 306	 307
 308	 309	 310
 311	 312	 313
 314	 315	 316

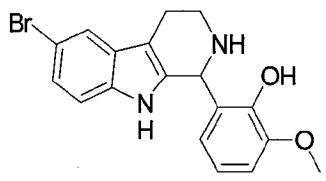
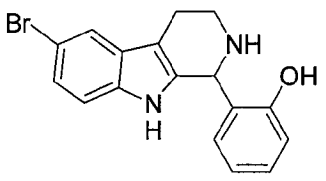
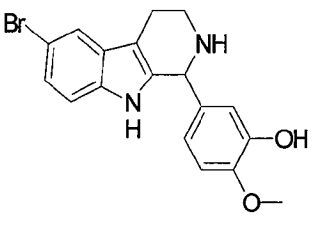
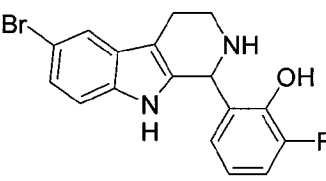
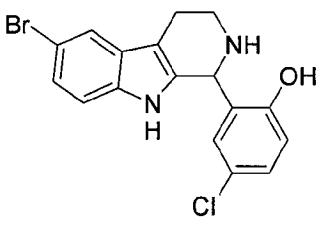
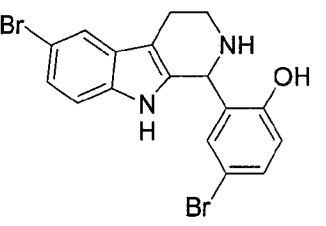
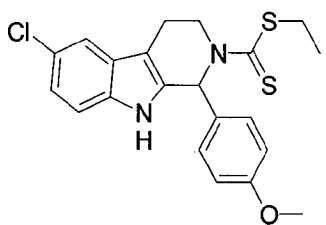
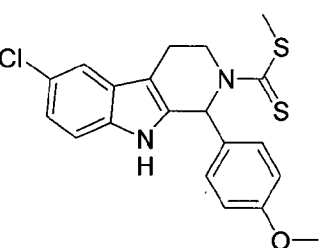
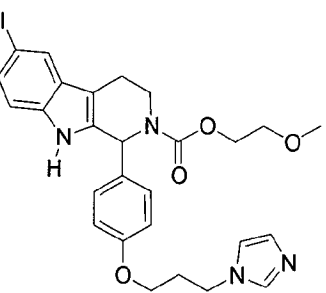
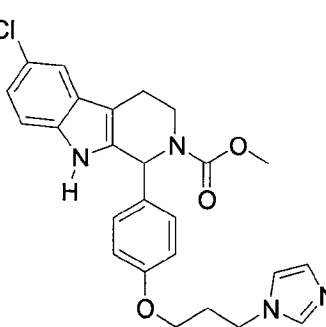
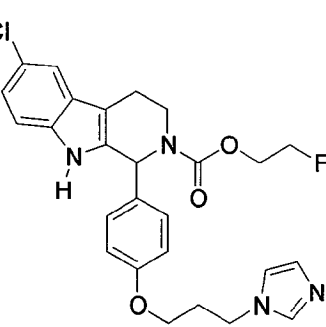
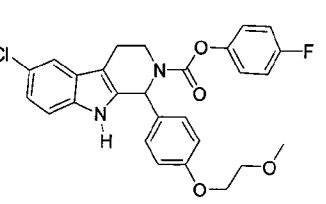
 317	 318	 319
 320	 321	 322
 323	 324	 325
 326	 327	 328
 329	 330	 331

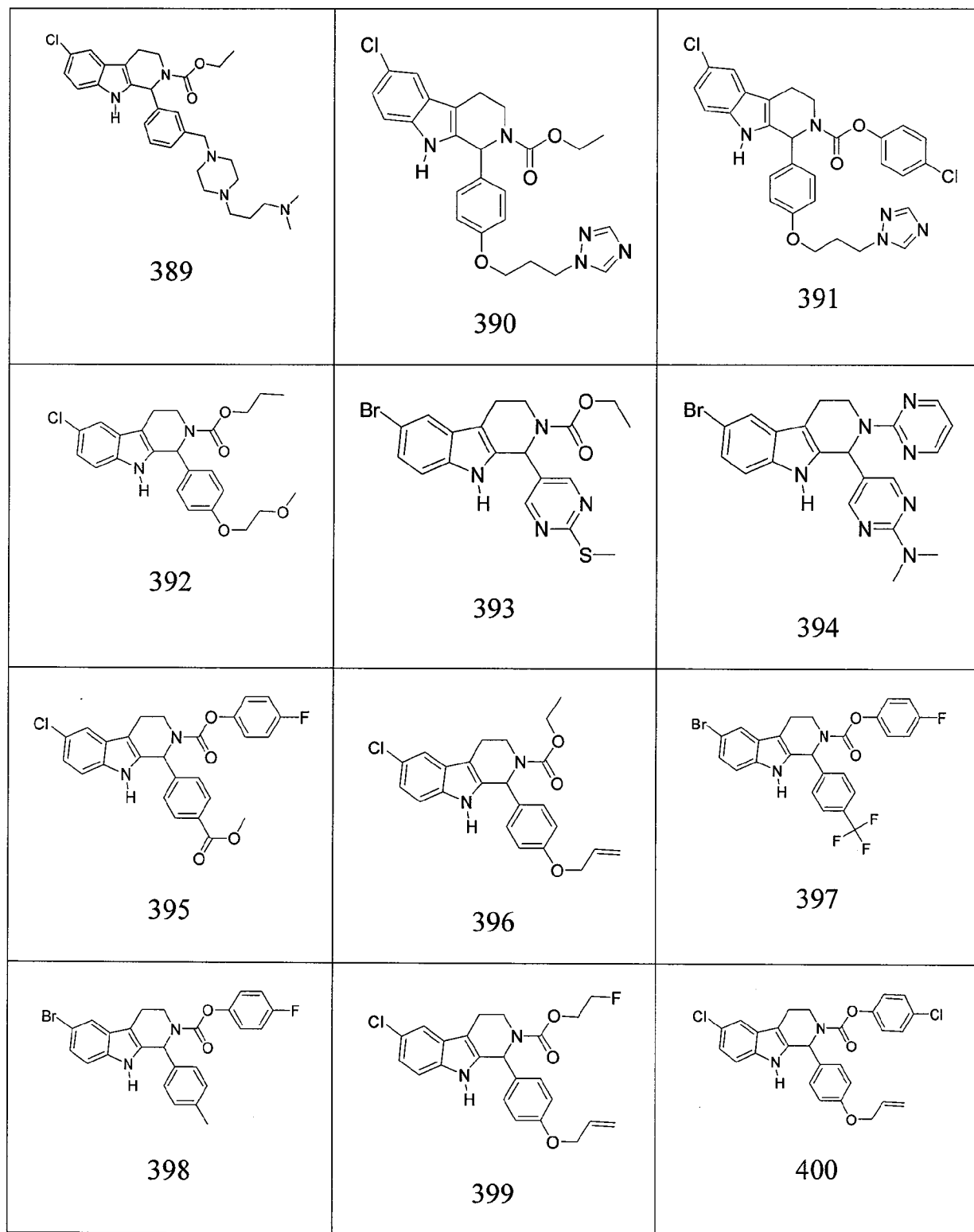
 332	 333	 334
 335	 336	 337
 338	 339	 340

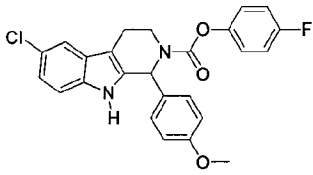
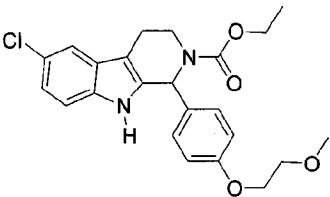
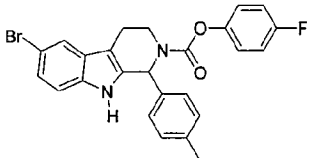
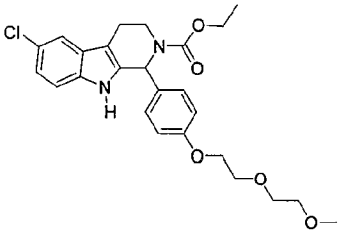
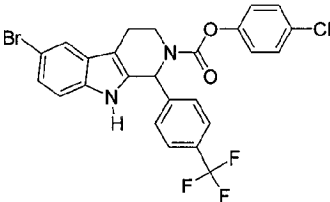
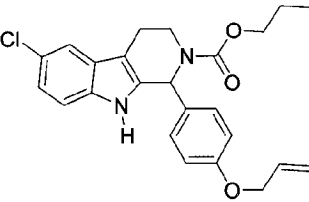
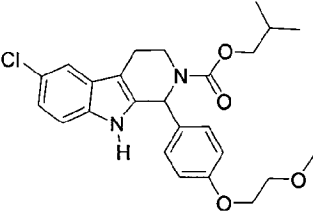
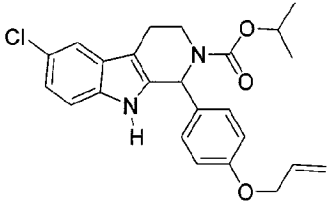
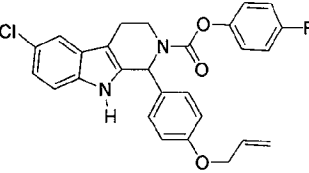
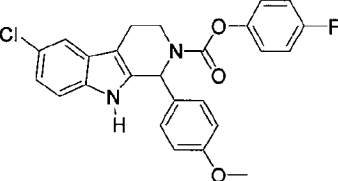
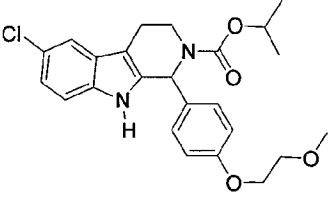
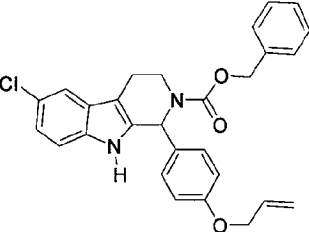
 341	 342	 343
 344	 345	 346
 347	 348	 349
 350	 351	 352

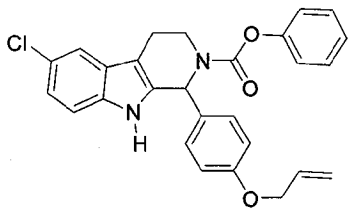
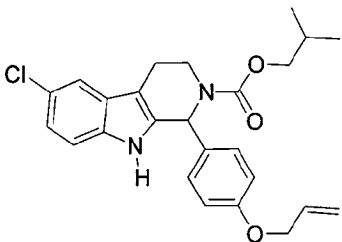
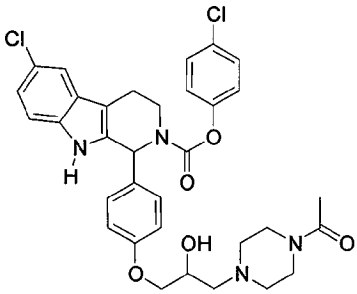
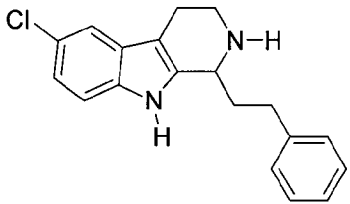
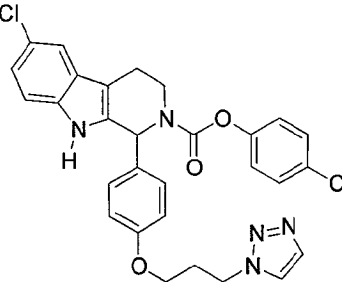
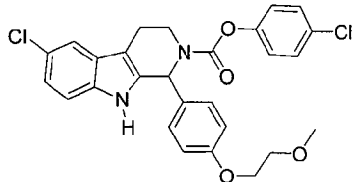
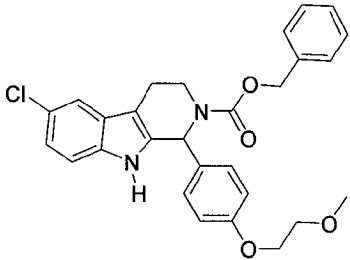
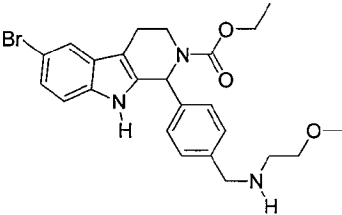
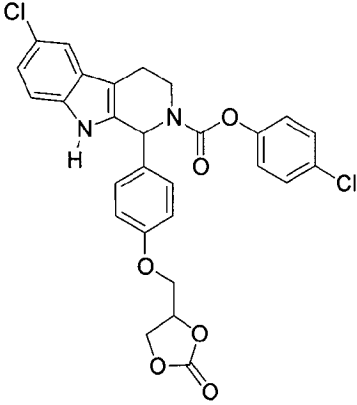
 353	 354	 355
 356	 357	 358
 359	 360	 361
 362	 363	 364

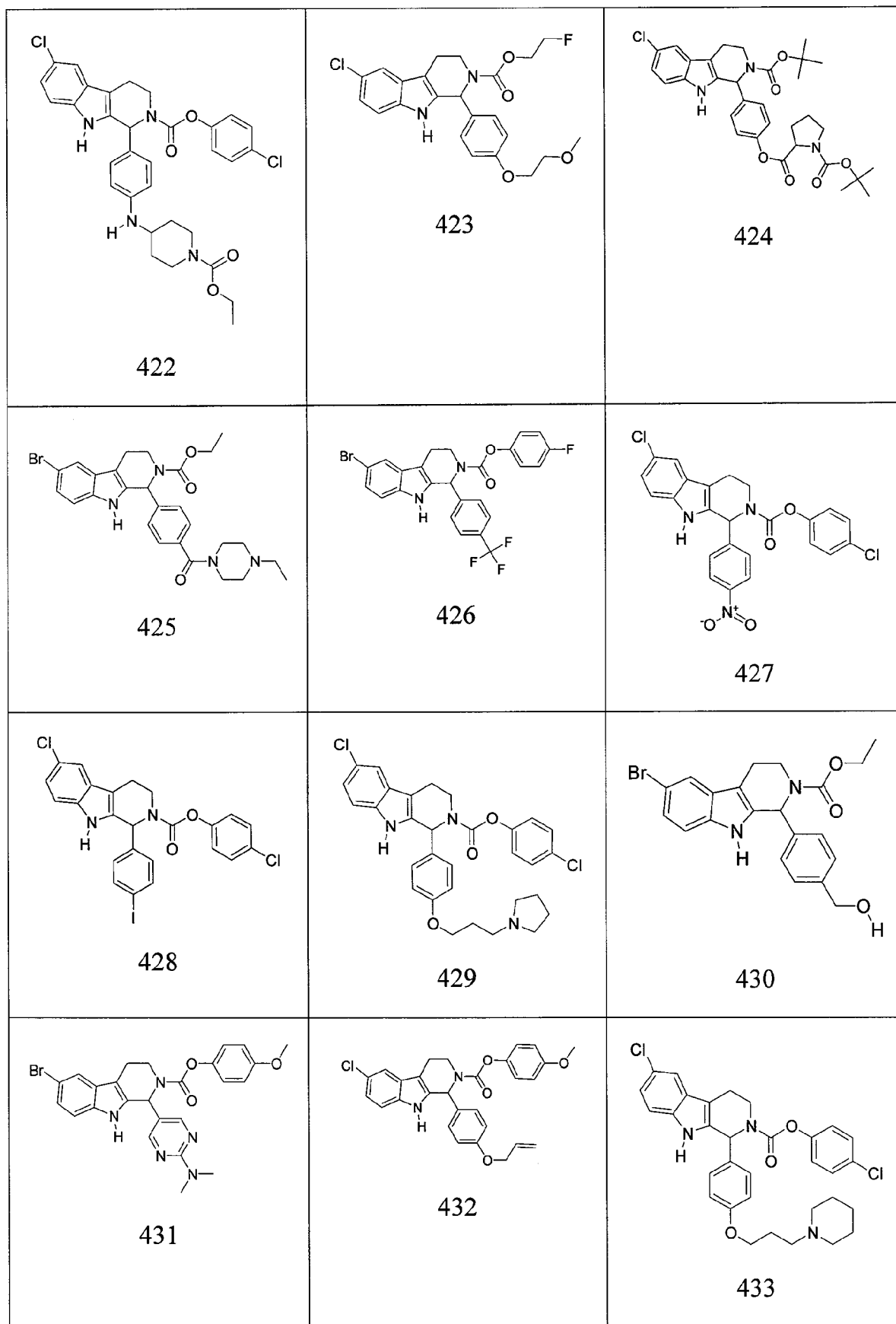


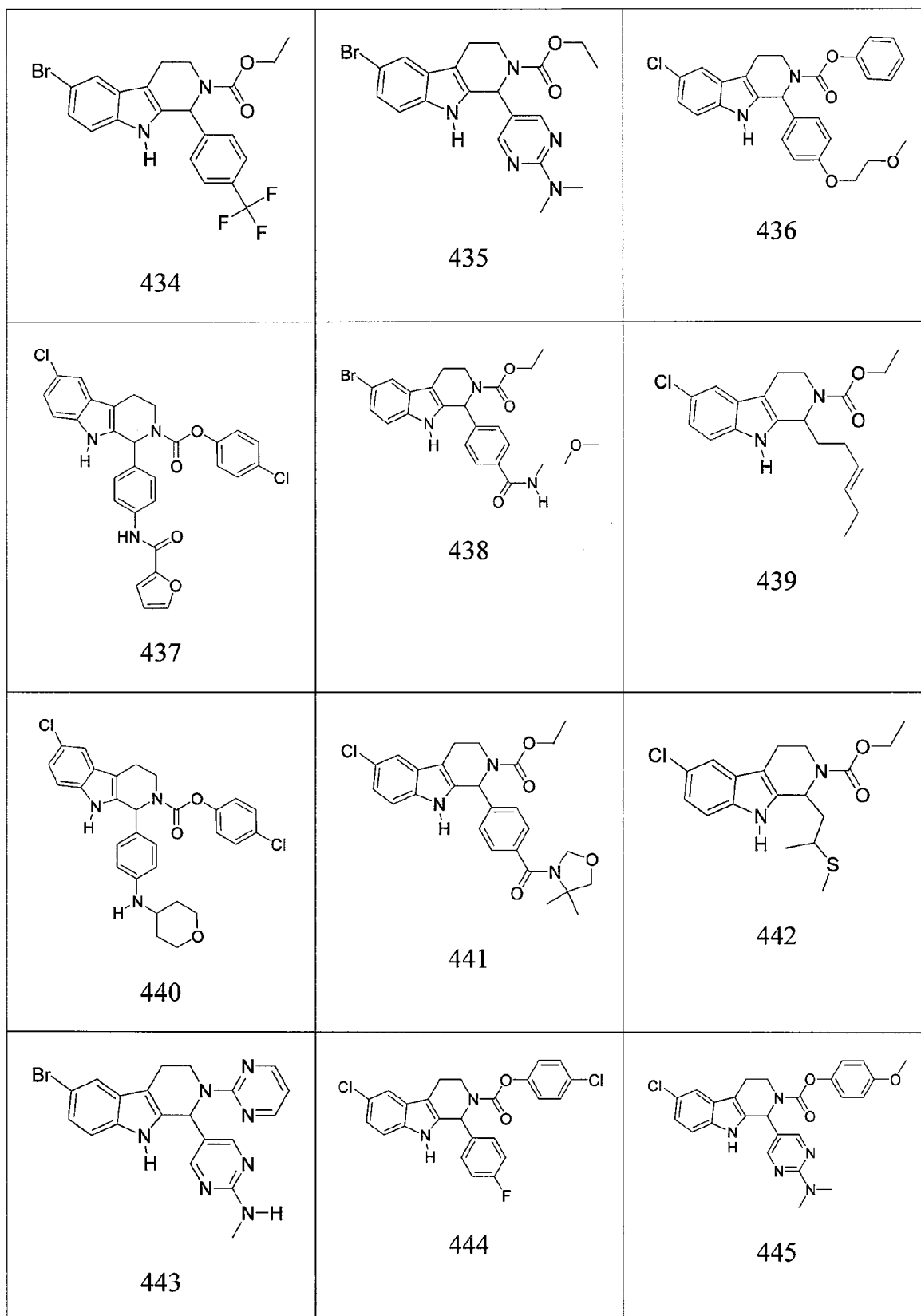
 377	 378	 379
 380	 381	 382
 383	 384	 385
 386	 387	 388

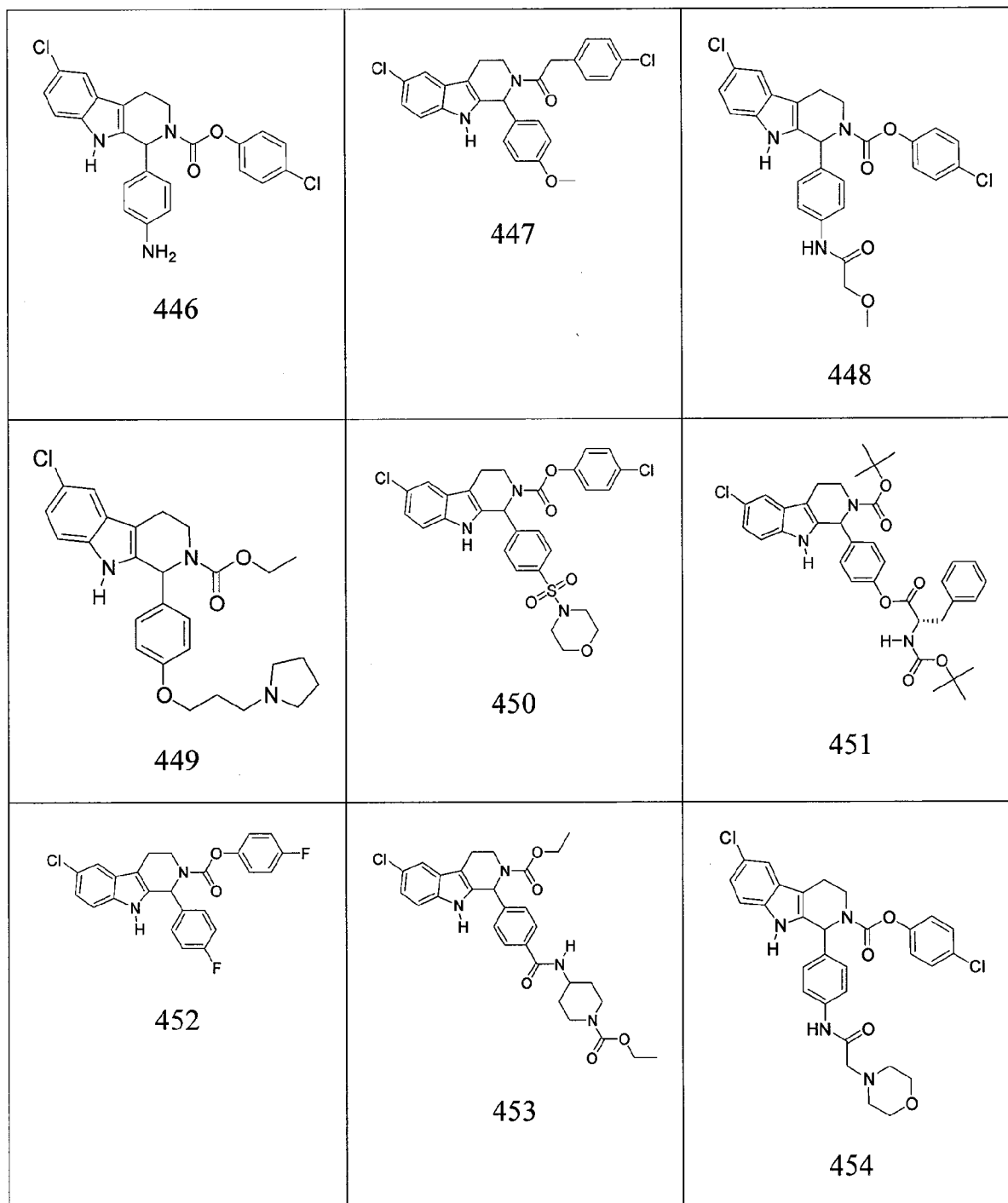


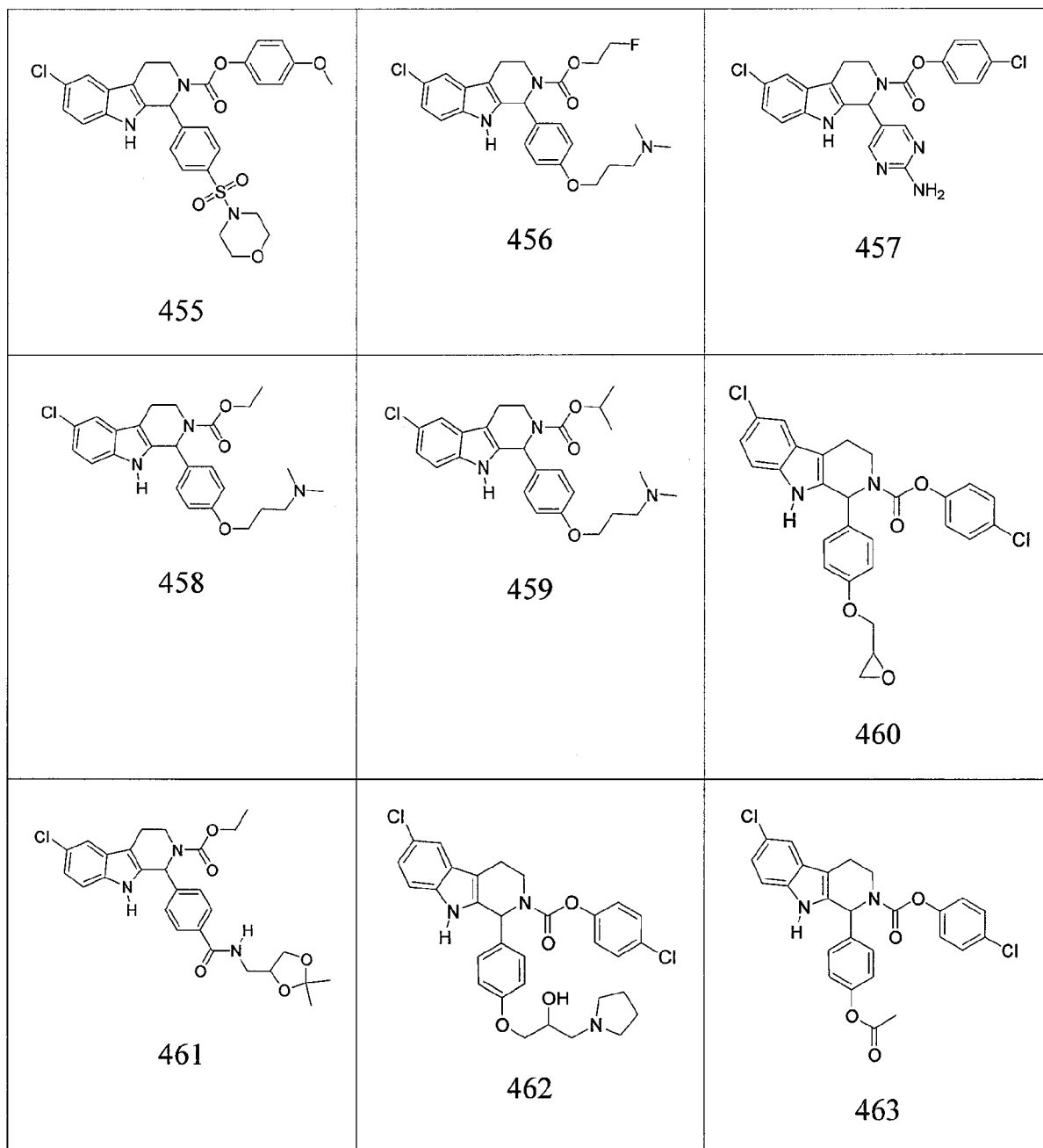
 401	 402	 403
 404	 405	 406
 407	 408	 409
 410	 411	 412

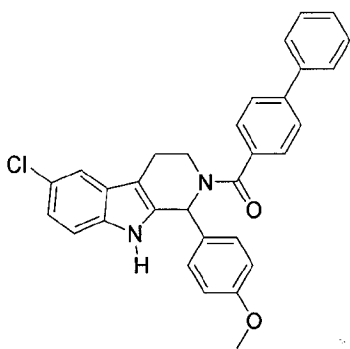
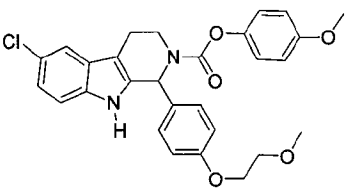
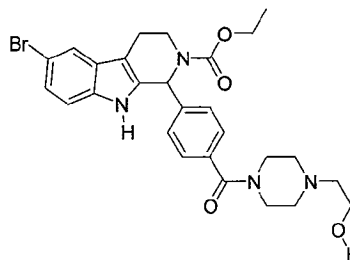
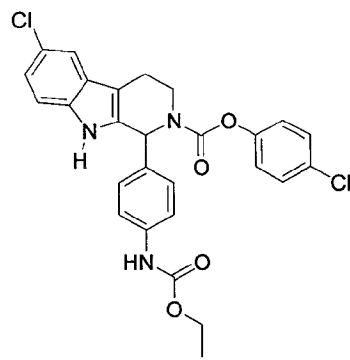
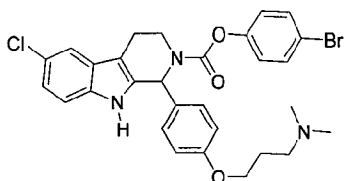
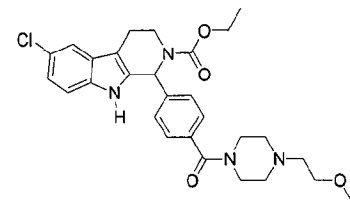
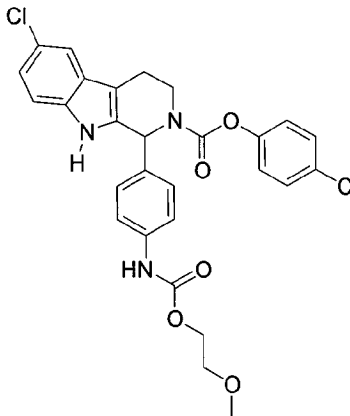
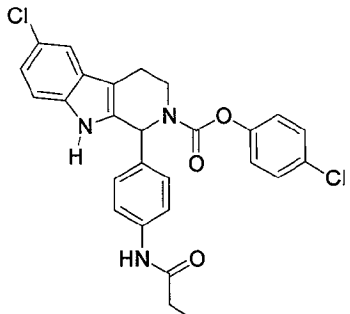
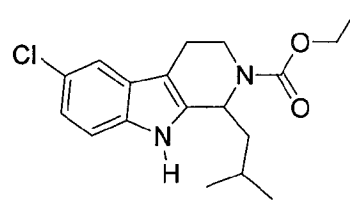
 413	 414	 415
 416	 417	 418
 419	 420	 421

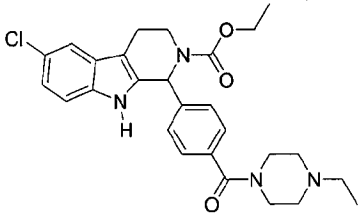
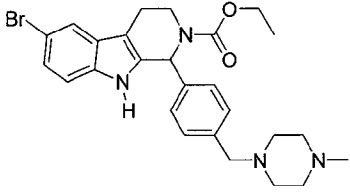
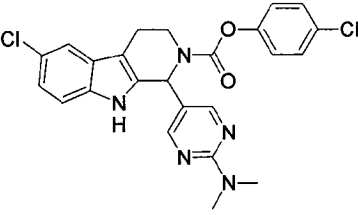
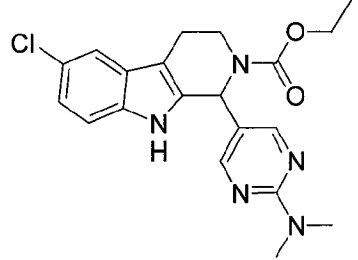
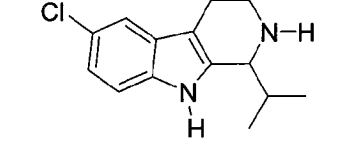
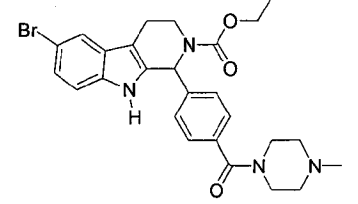
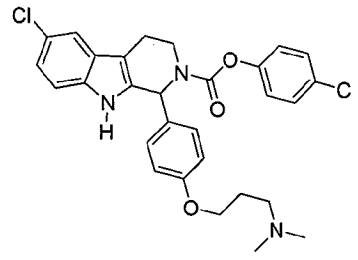
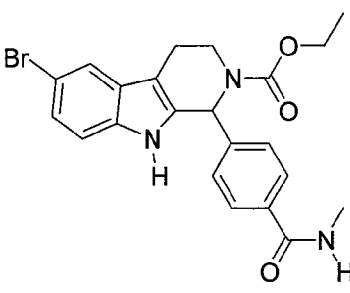
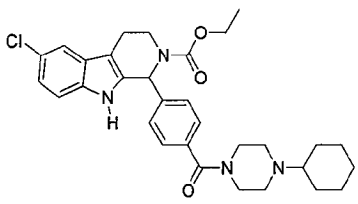
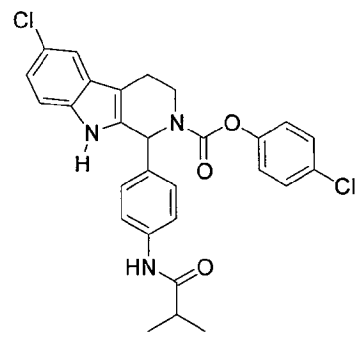
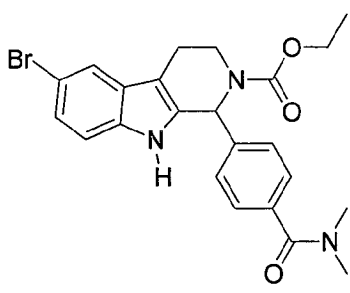
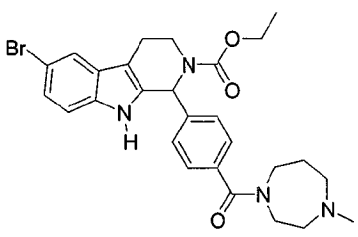


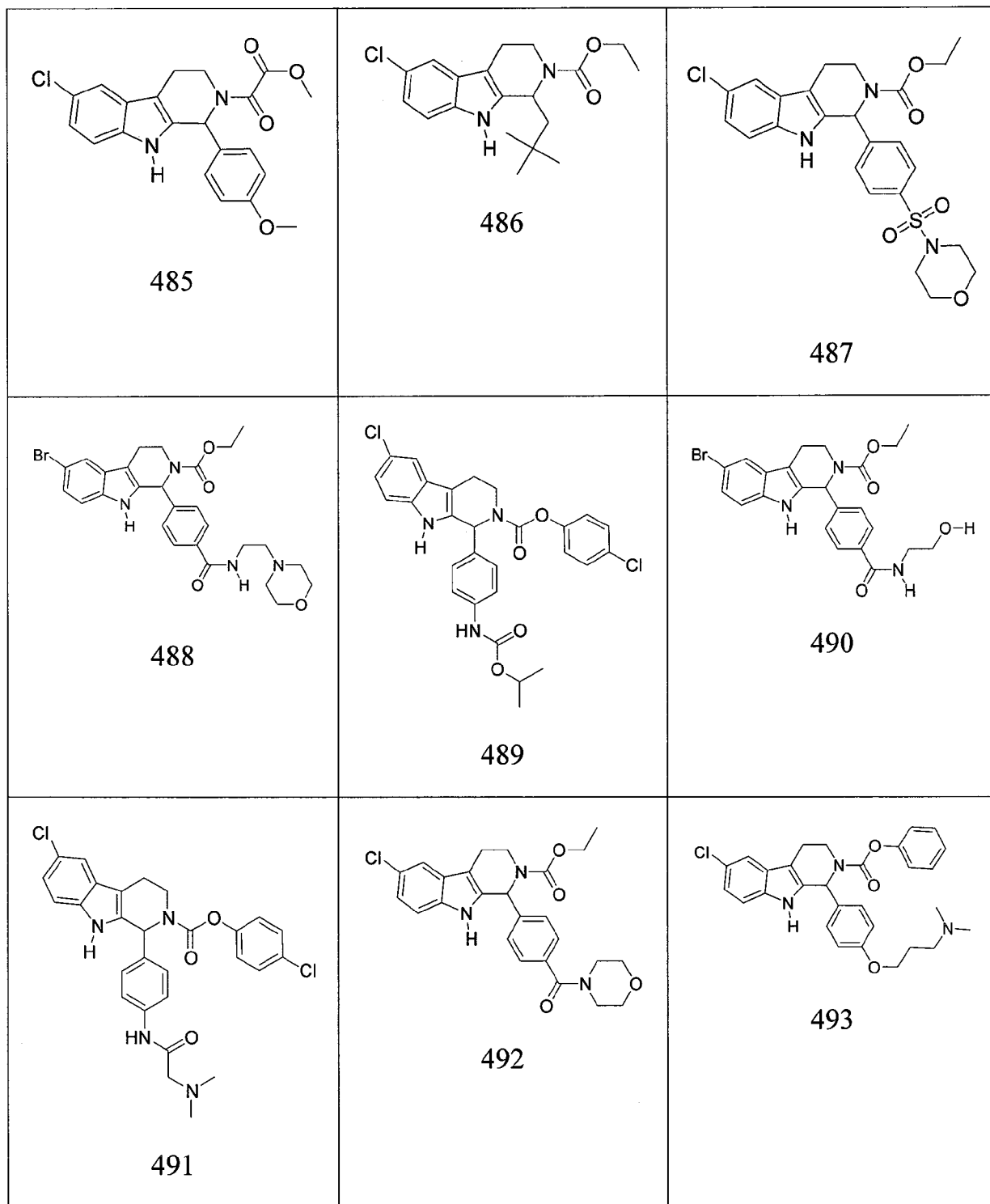


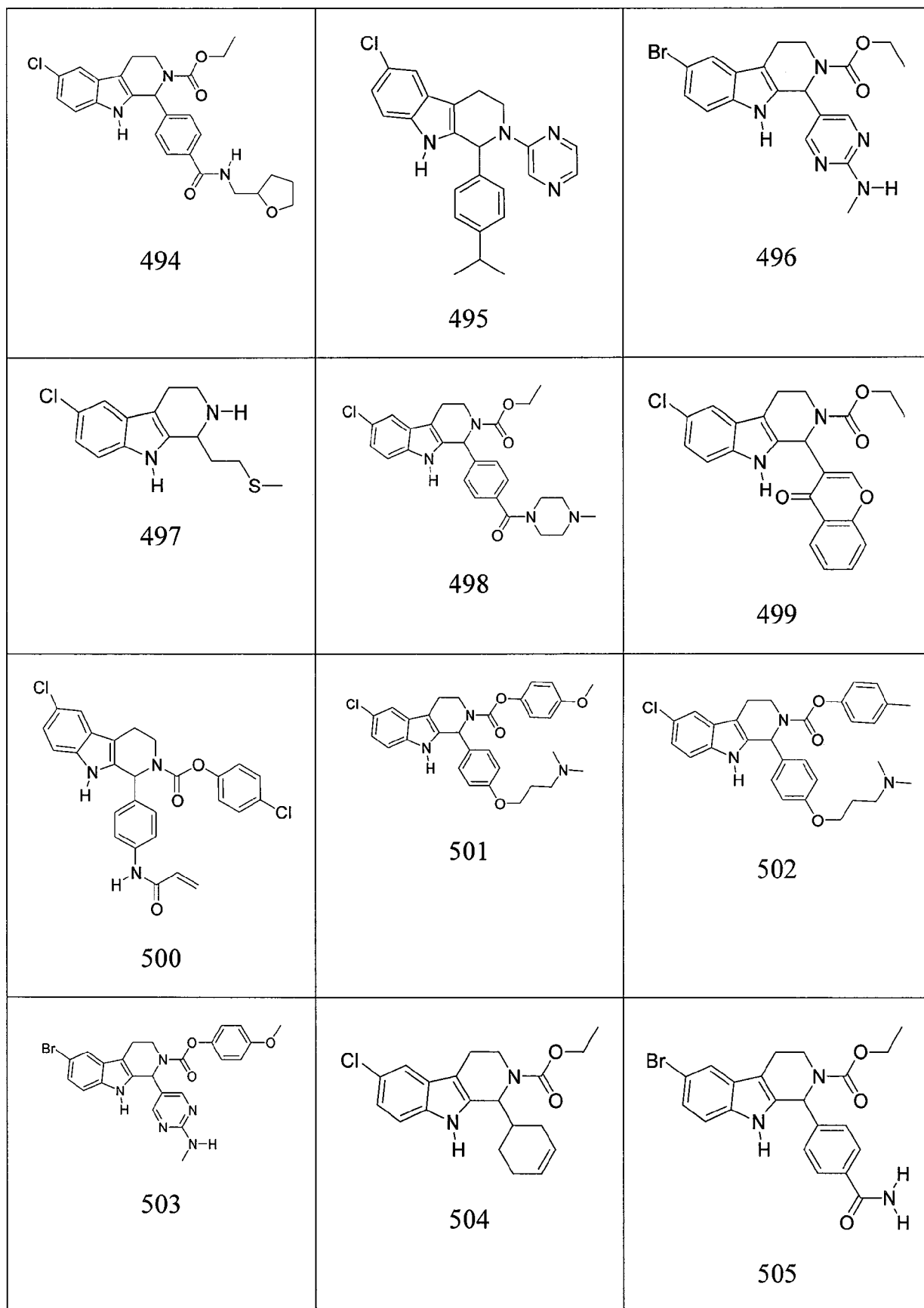


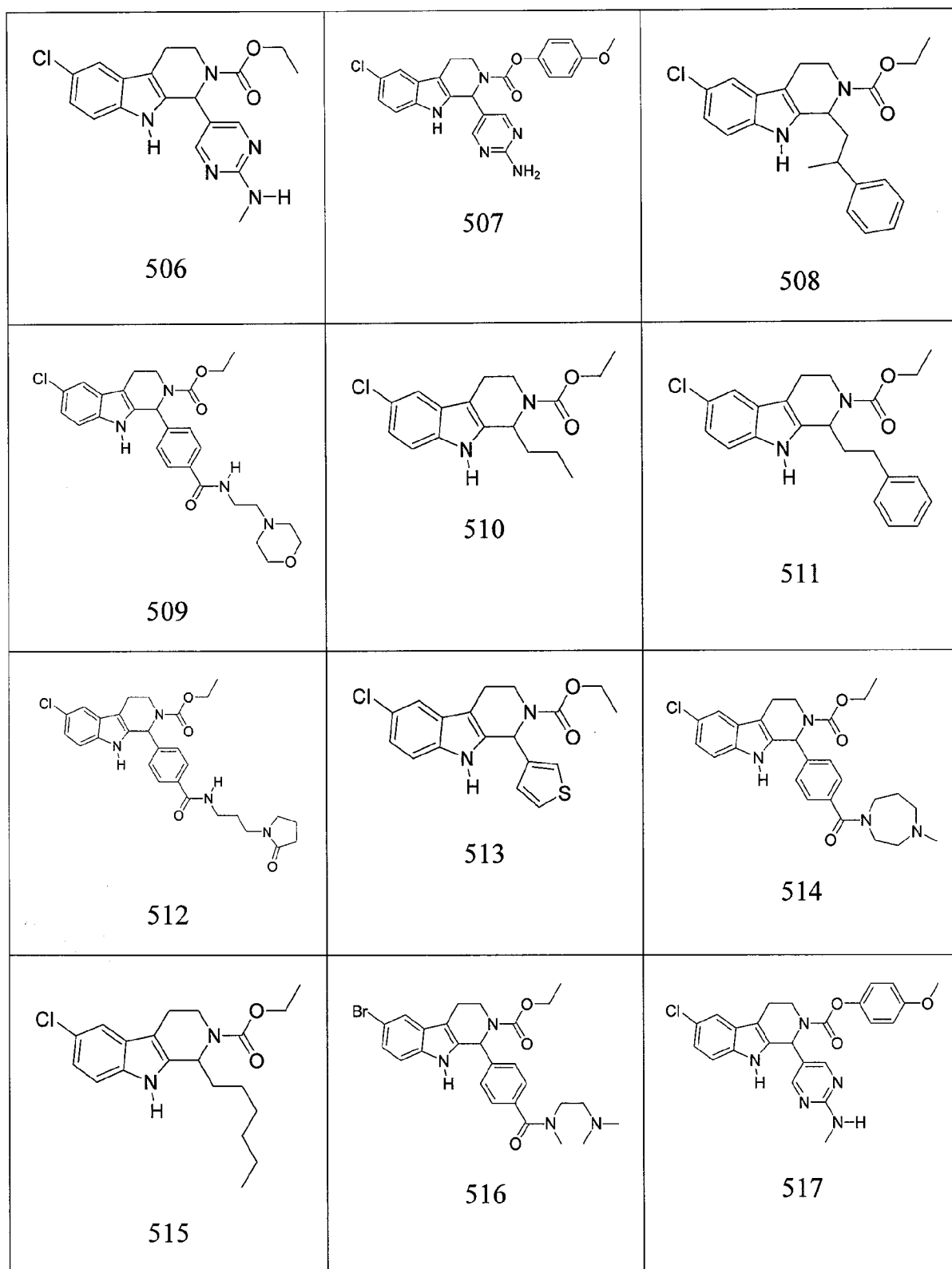


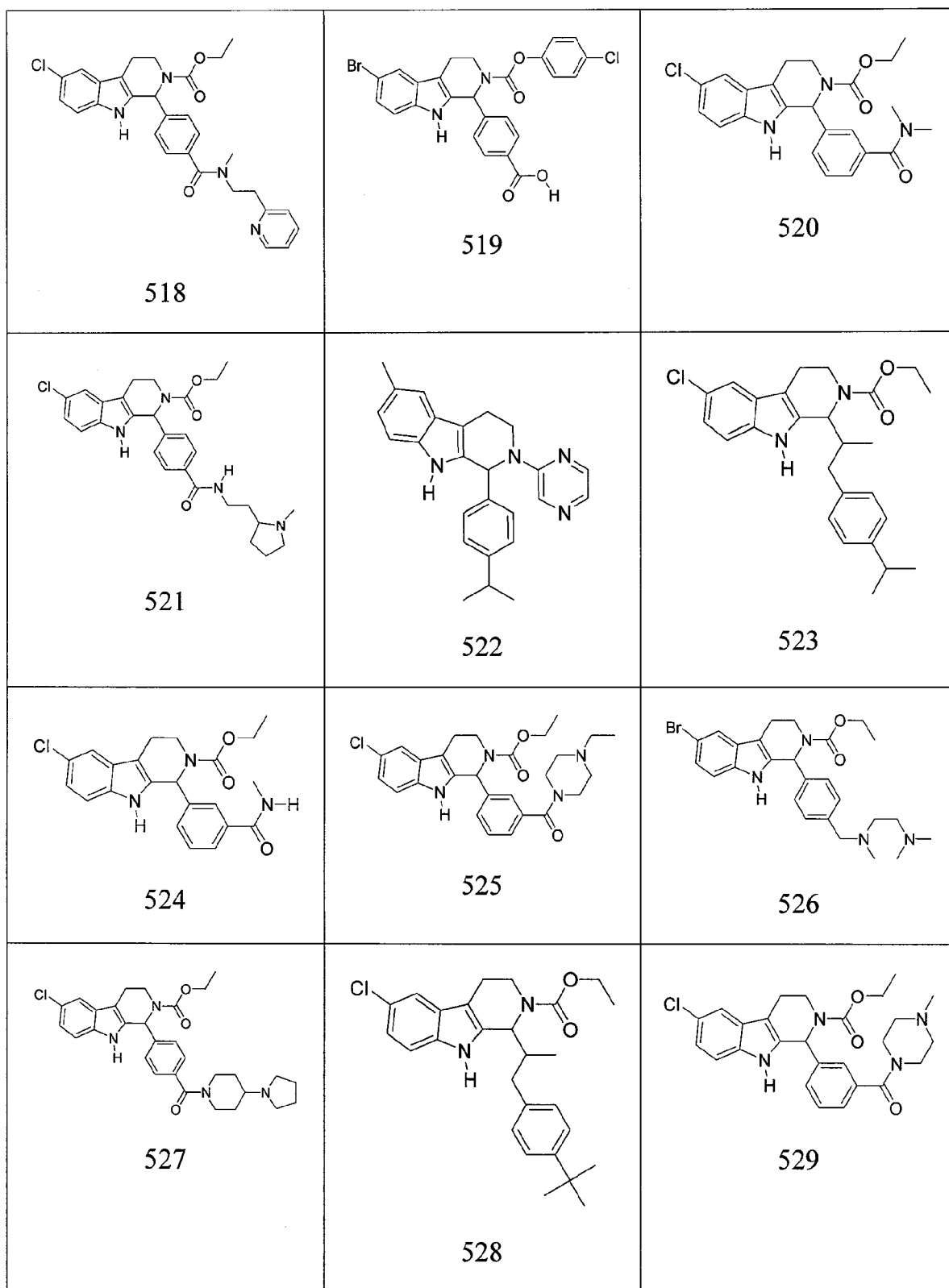
 464	 465	 466
 467	 468	 469
 470	 471	 472

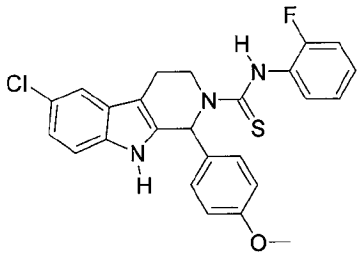
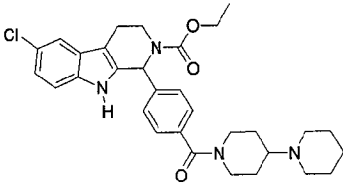
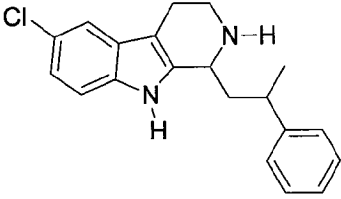
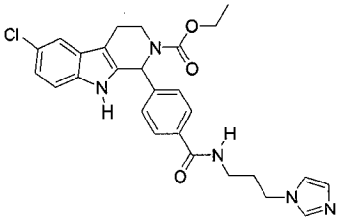
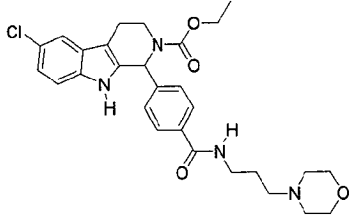
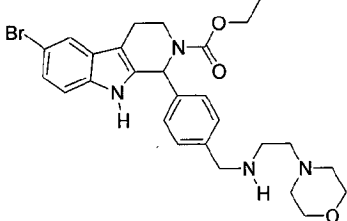
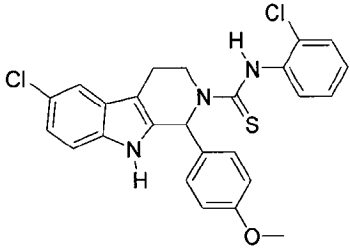
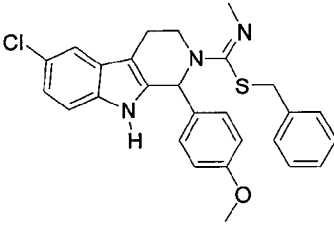
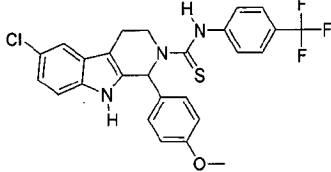
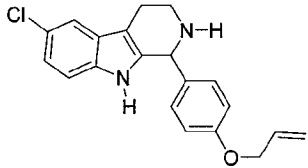
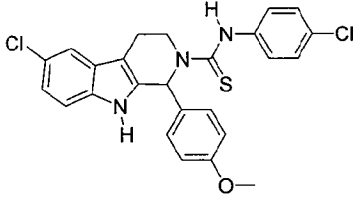
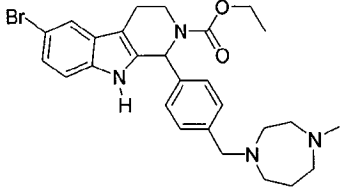
 473	 474	 475
 476	 477	 478
 479	 480	 481
 482	 483	 484

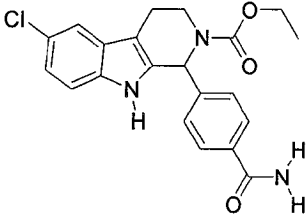
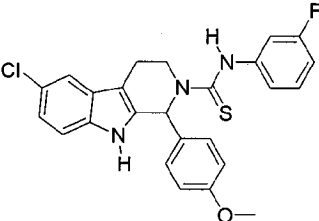
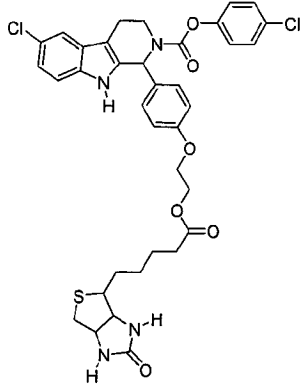
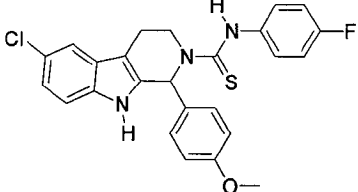
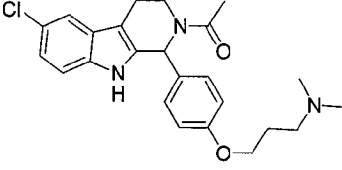
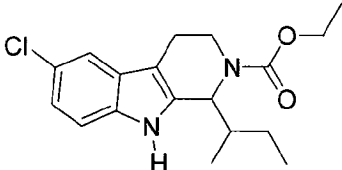
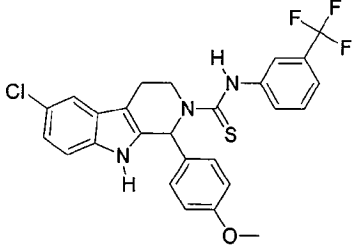
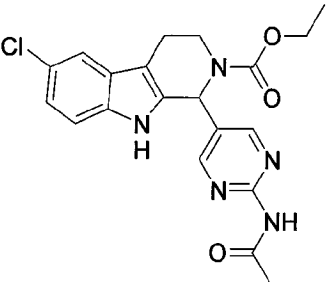
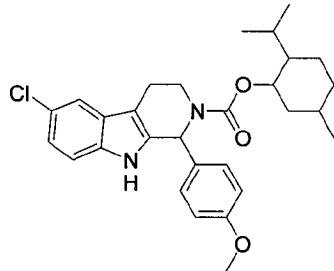
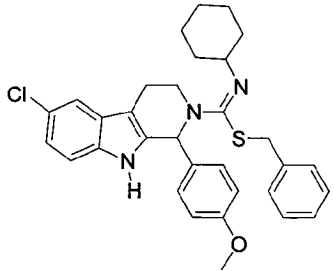
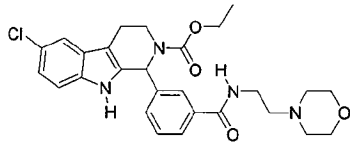
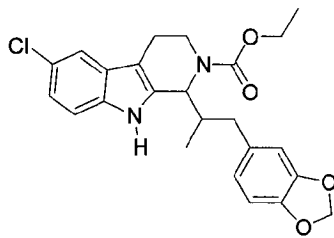


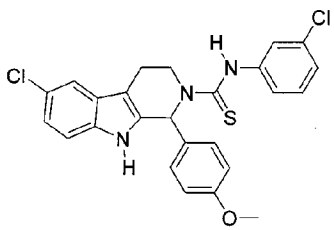
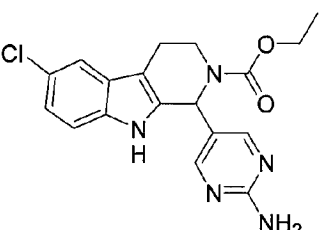
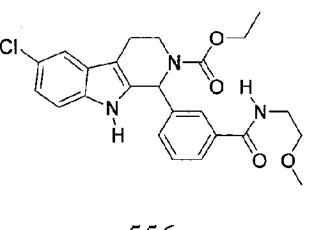
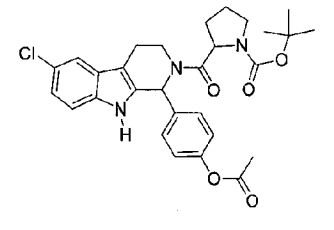
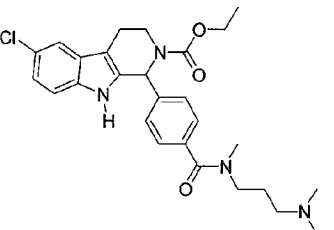
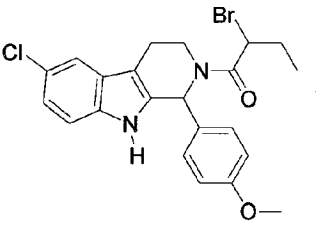
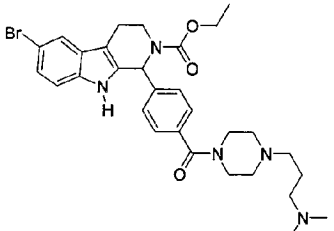
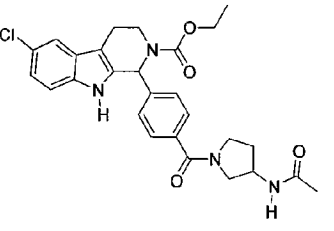
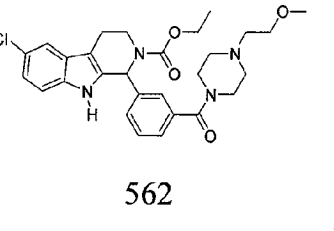
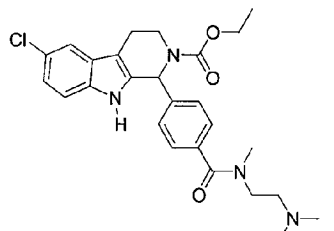
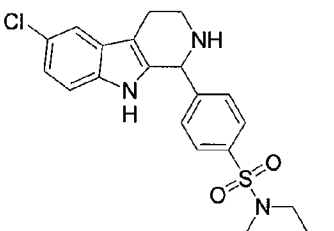
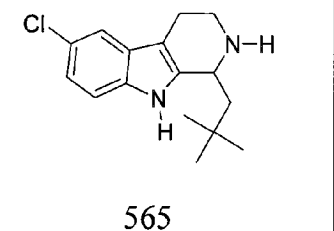


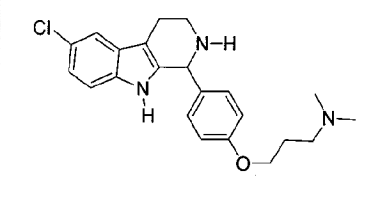
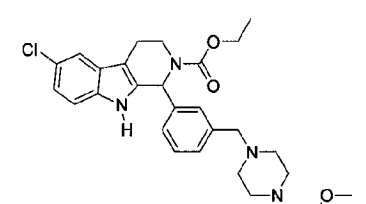
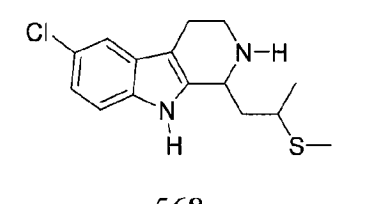
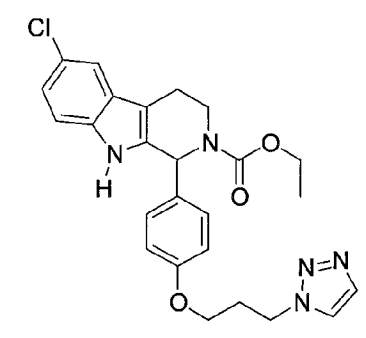
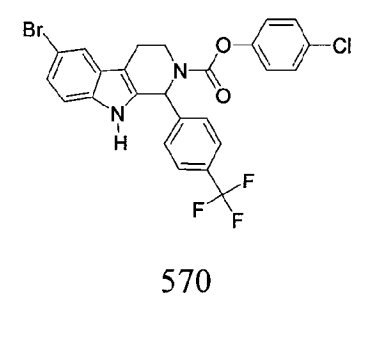
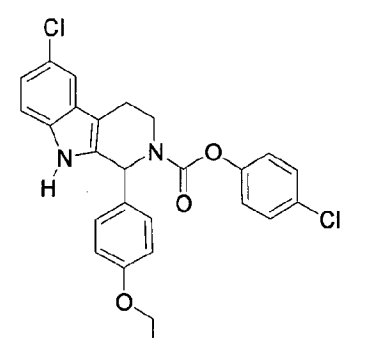
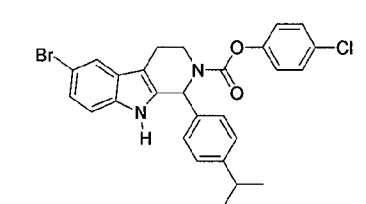
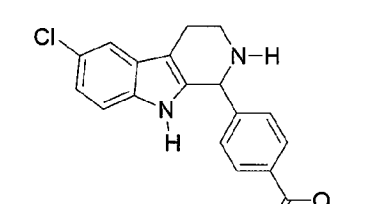
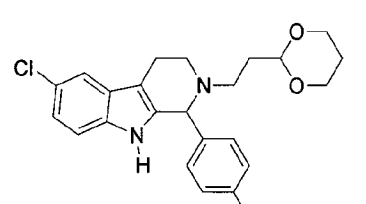
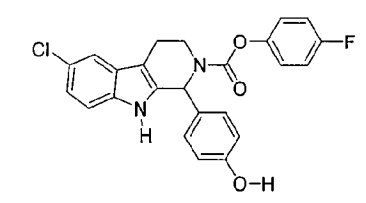
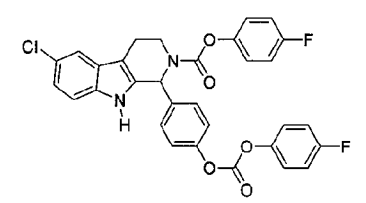
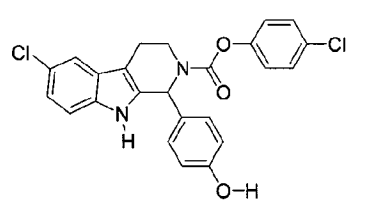


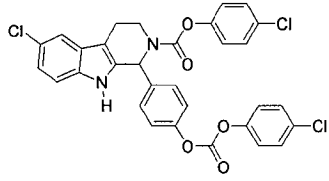
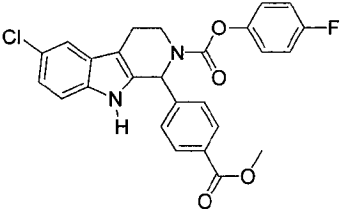
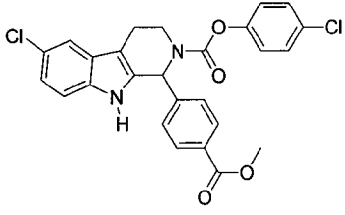
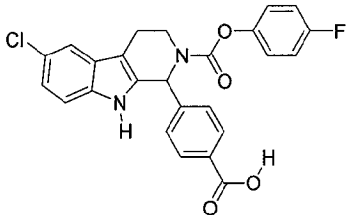
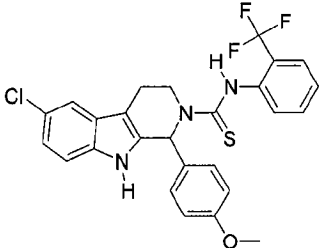
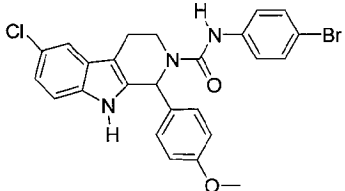
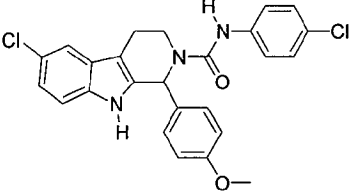
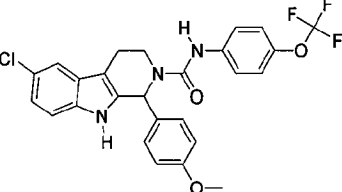
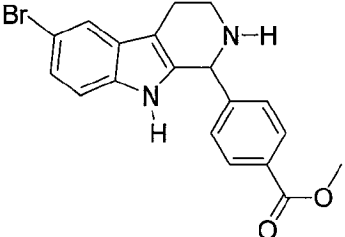
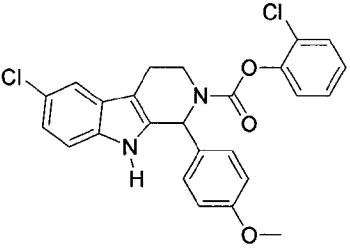
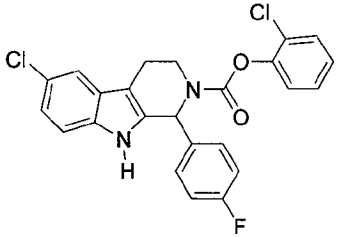
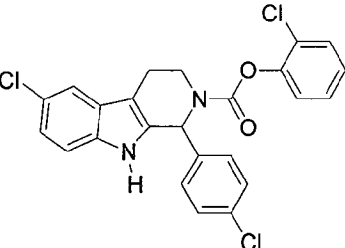


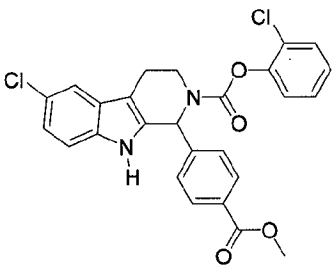
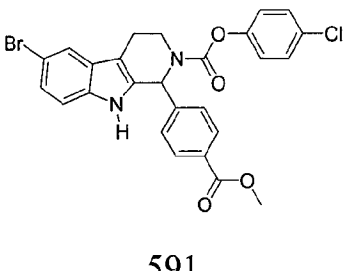
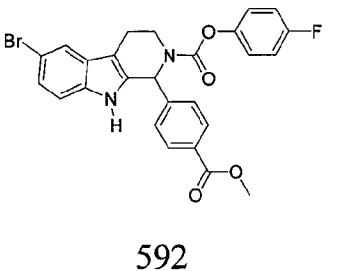
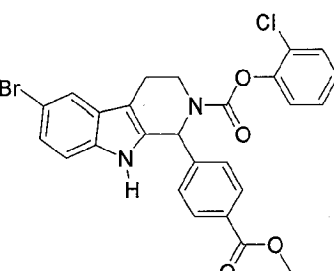
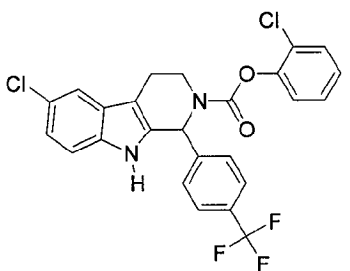
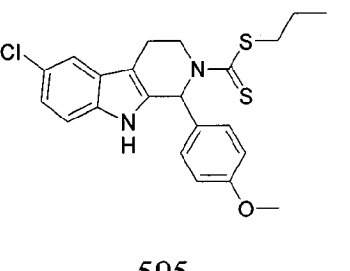
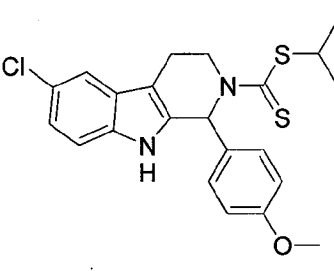
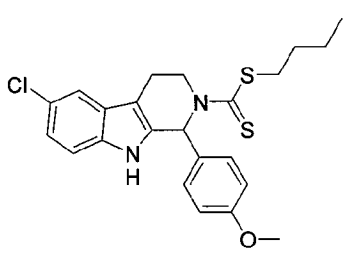
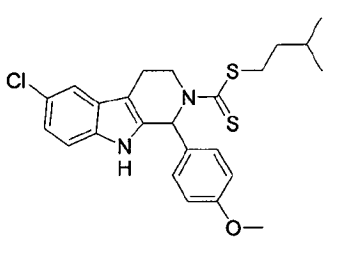
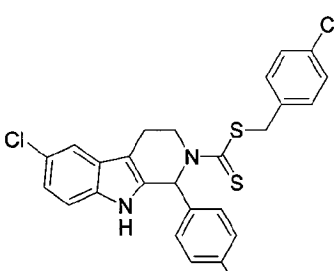
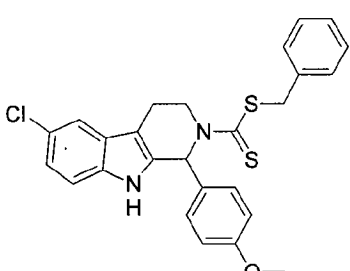
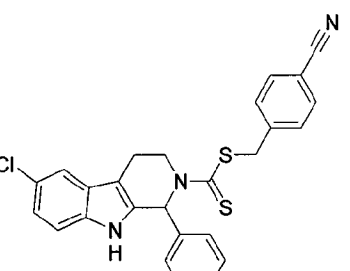
 530	 531	 532
 533	 534	 535
 536	 537	 538
 539	 540	 541

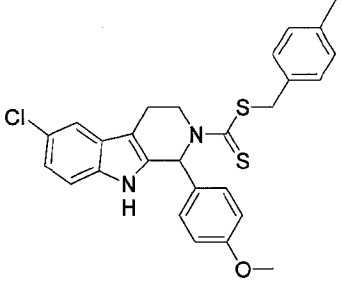
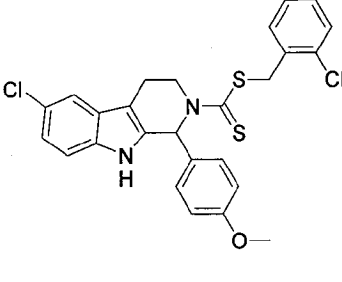
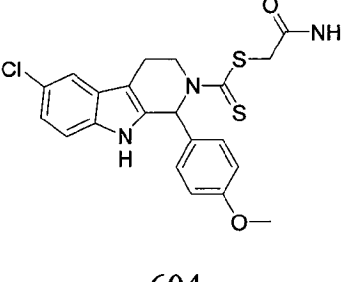
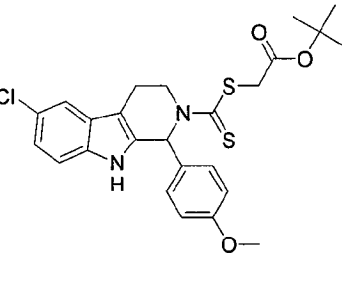
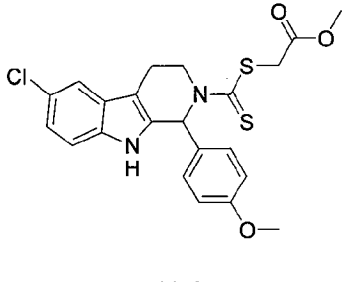
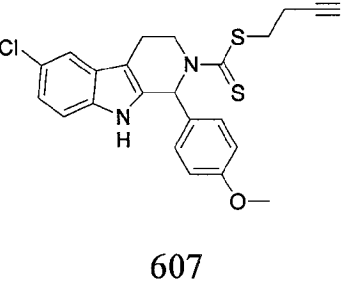
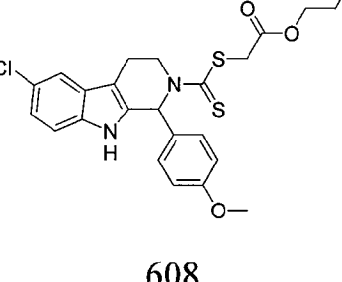
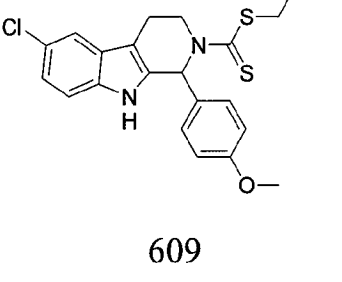
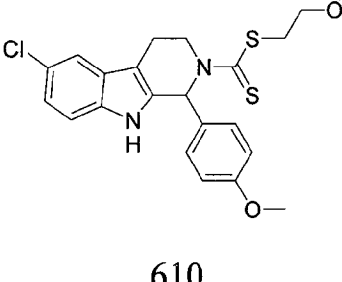
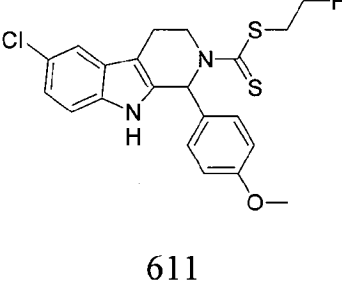
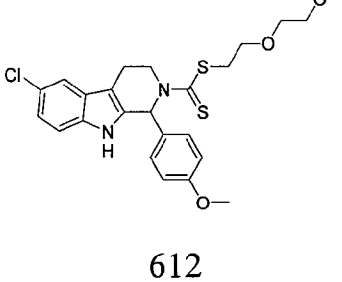
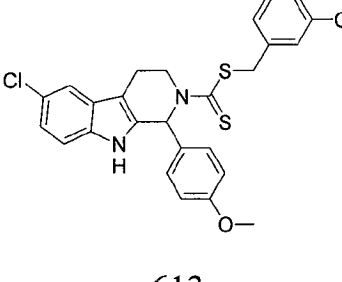
 542	 543	 544
 545	 546	 547
 548	 549	 550
 551	 552	 553

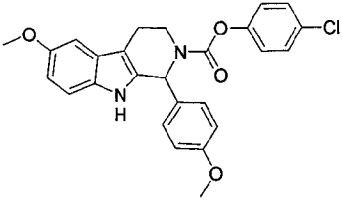
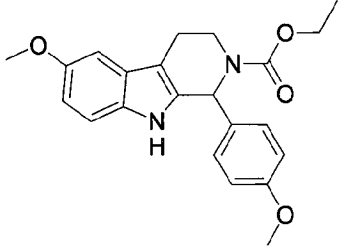
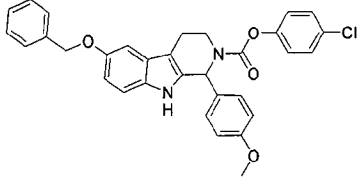
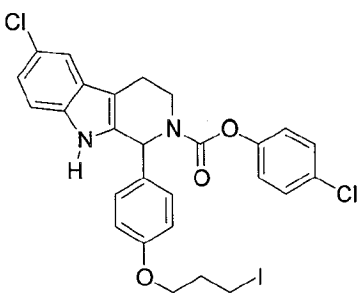
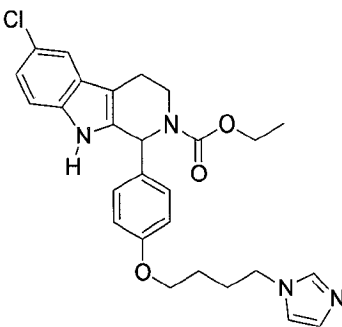
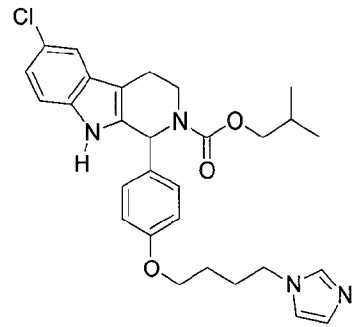
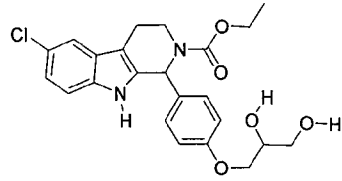
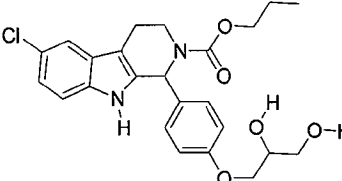
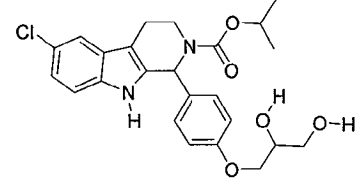
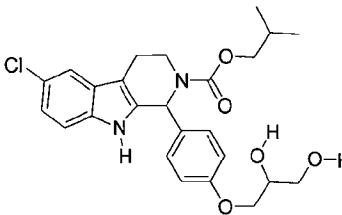
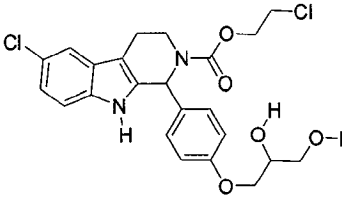
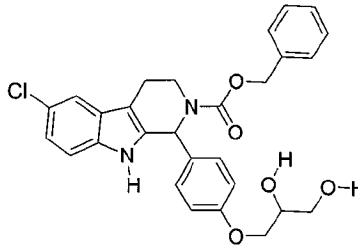
 554	 555	 556
 557	 558	 559
 560	 561	 562
 563	 564	 565

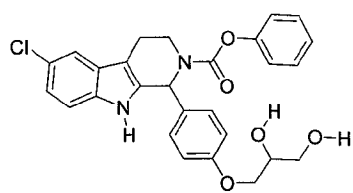
 566	 567	 568
 569	 570	 571
 572	 573	 574
 575	 576	 577

 578	 579	 580
 581	 582	 583
 584	 585	 586
 587	 588	 589

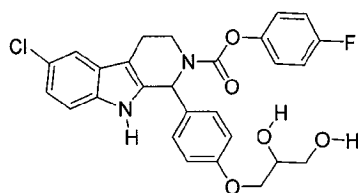
 590	 591	 592
 593	 594	 595
 596	 597	 598
 599	 600	 601

 602	 603	 604
 605	 606	 607
 608	 609	 610
 611	 612	 613

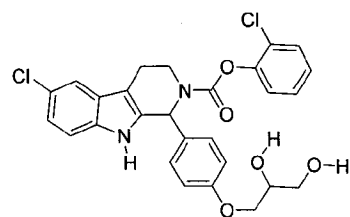
 614	 615	 616
 617	 618	 619
 620	 621	 622
 623	 624	 625



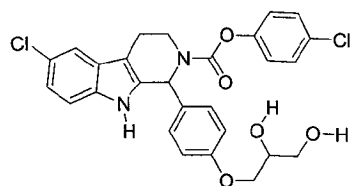
626



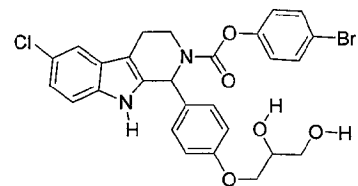
627



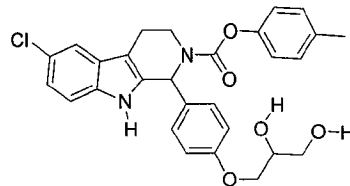
628



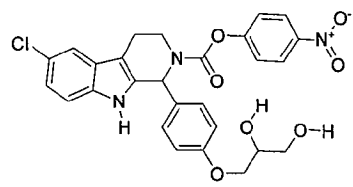
629



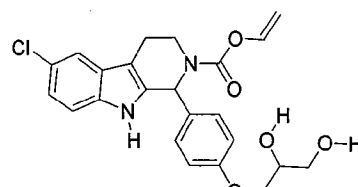
630



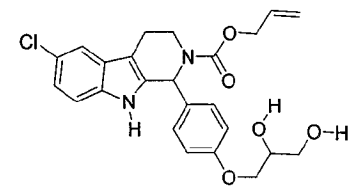
631



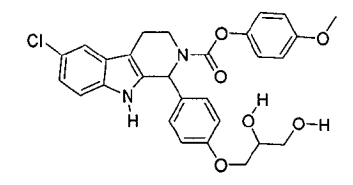
632



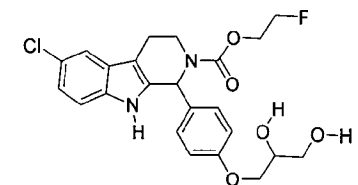
633



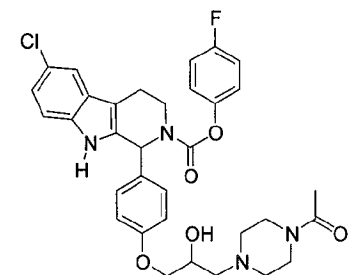
634



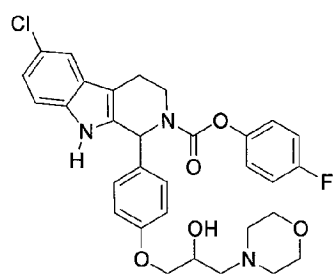
635



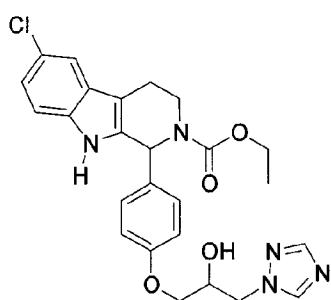
636



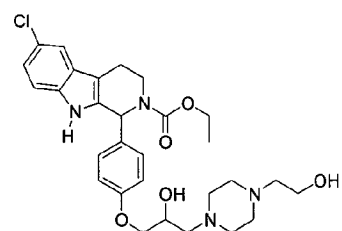
637



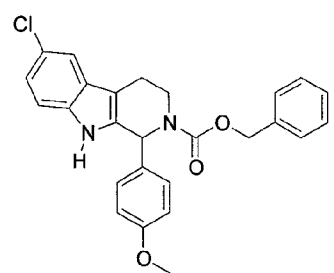
638



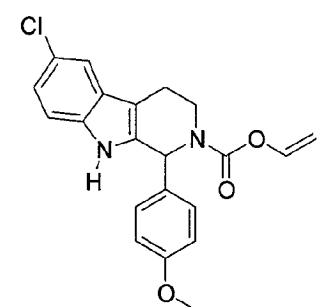
639



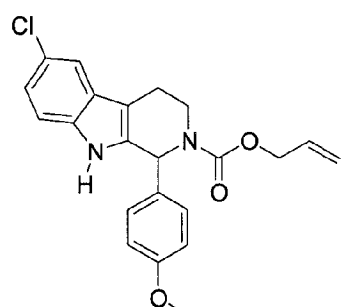
640



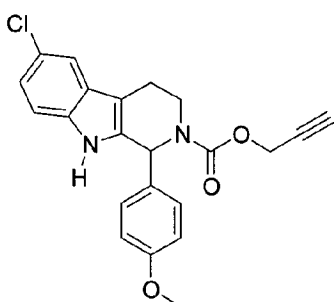
641



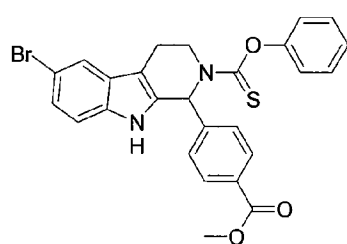
642



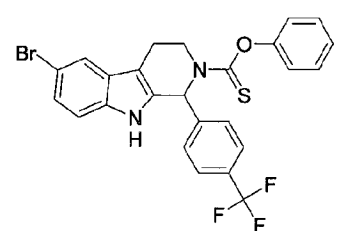
643



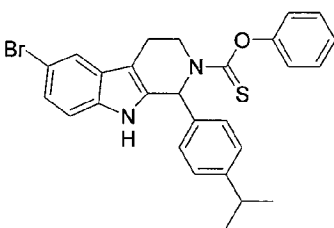
644



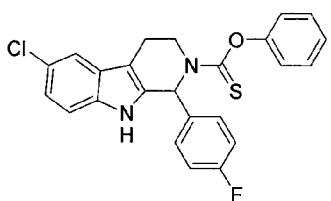
645



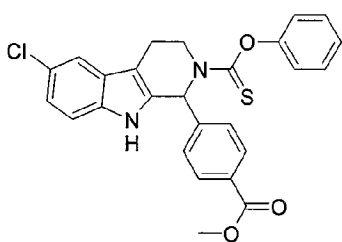
646



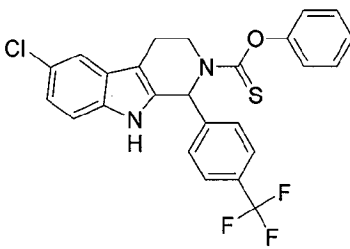
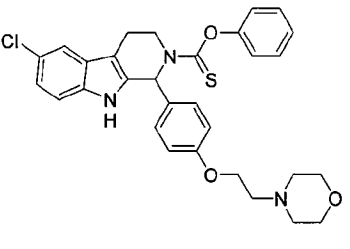
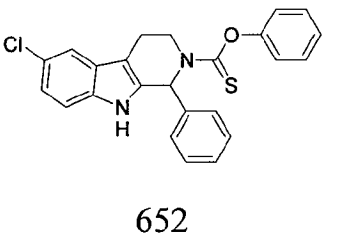
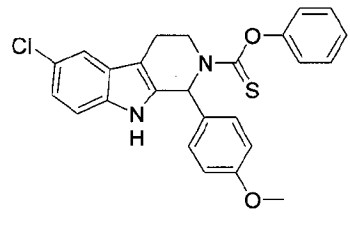
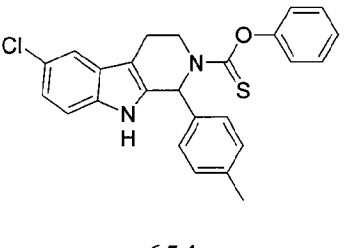
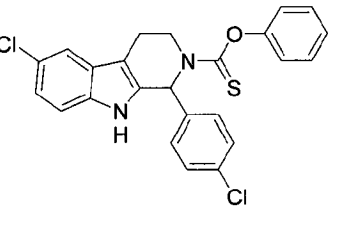
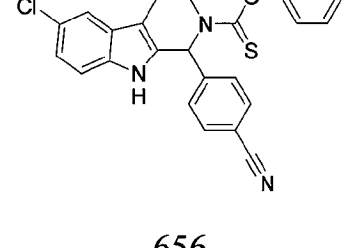
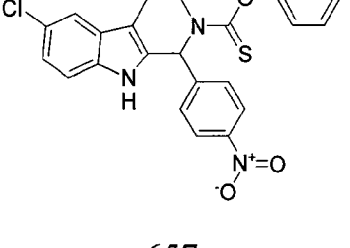
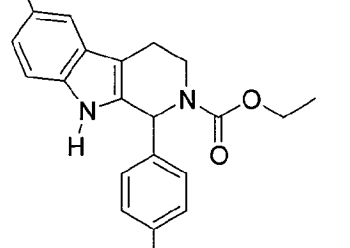
647

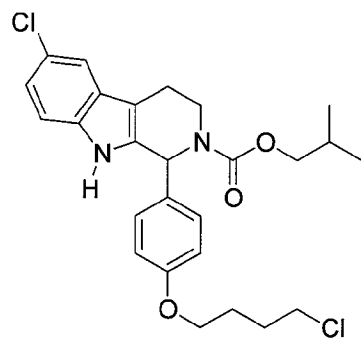


648

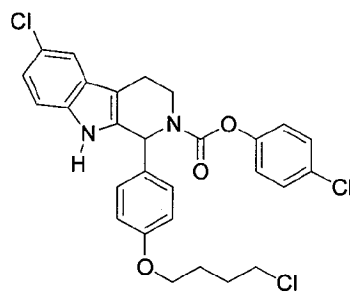


649

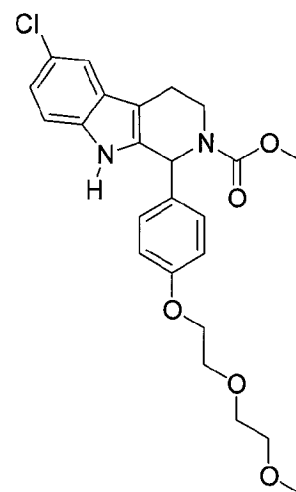
 650	 651	 652
 653	 654	 655
 656	 657	 658



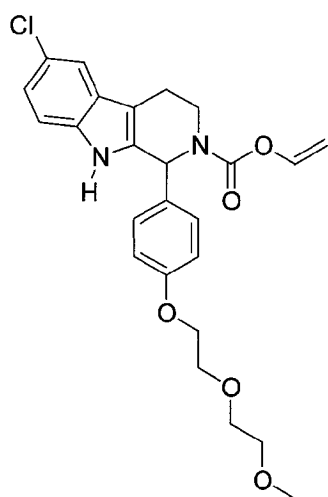
659



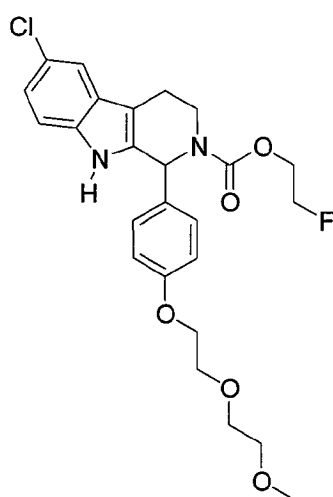
660



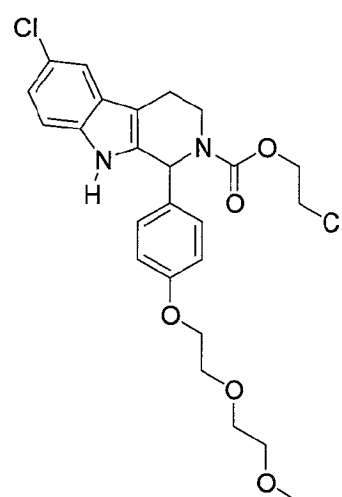
661



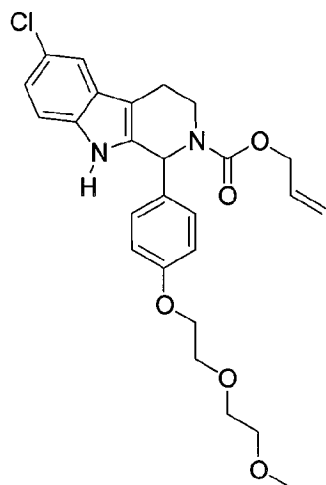
662



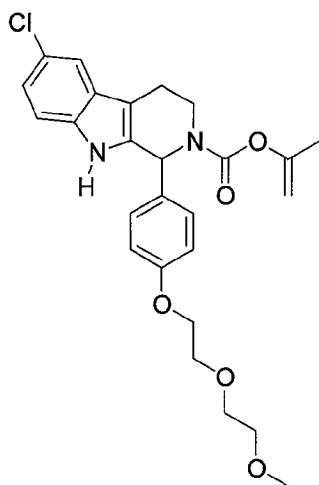
663



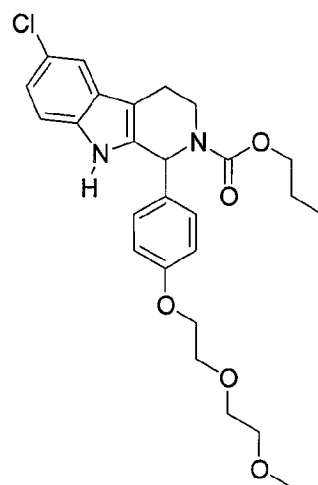
664



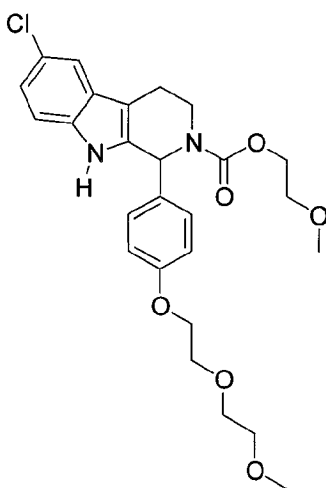
665



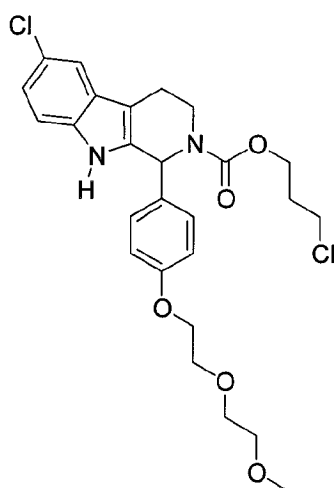
666



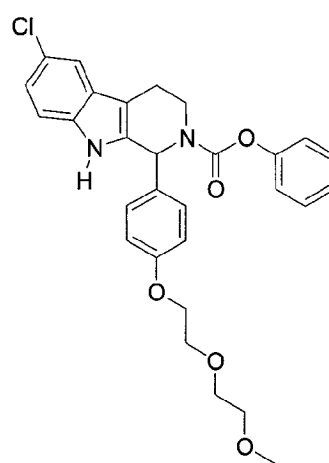
667



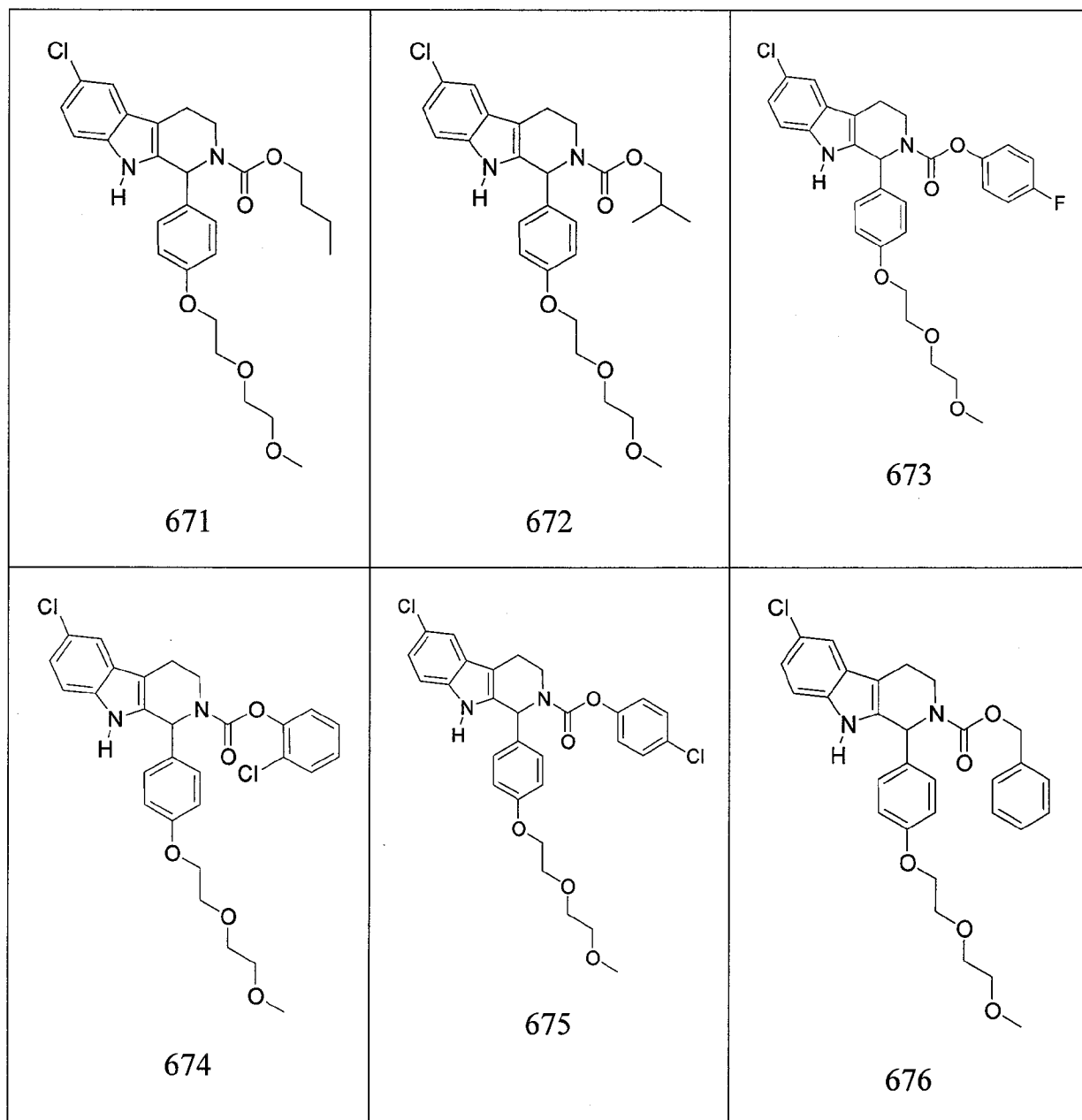
668

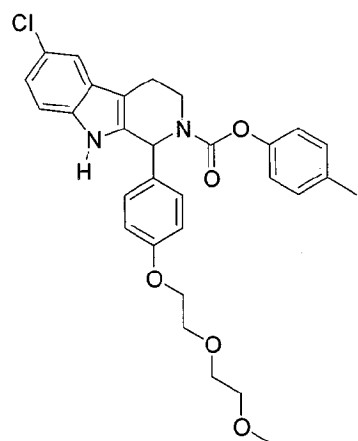


669

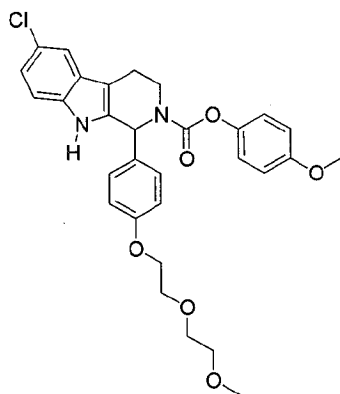


670

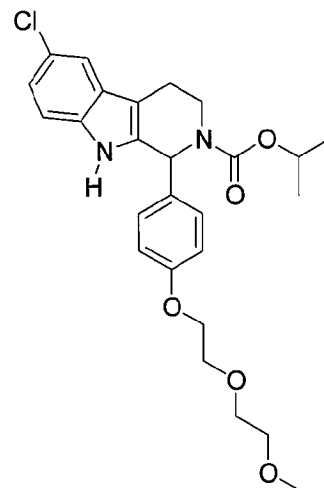




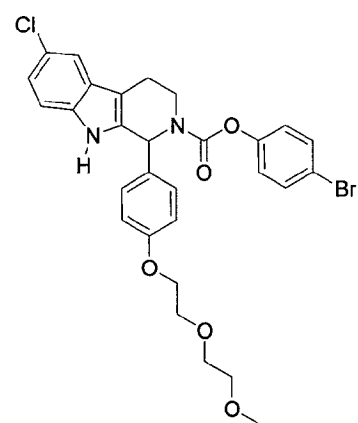
677



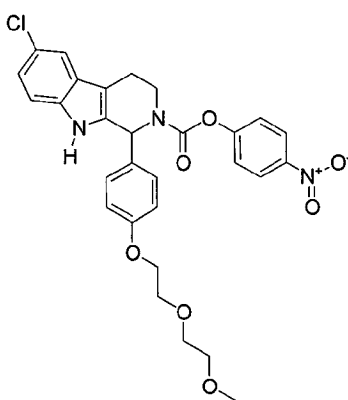
678



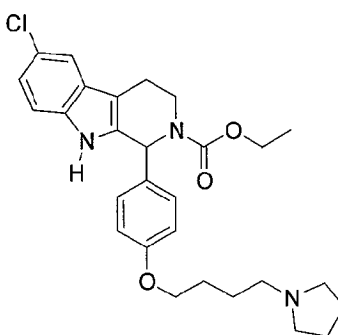
679



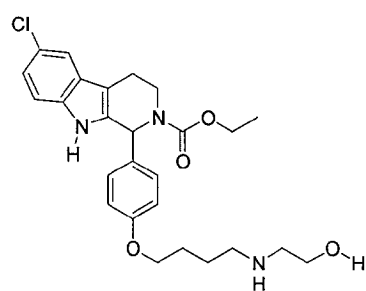
680



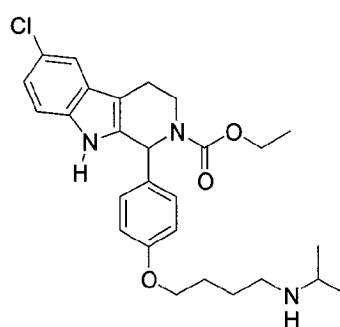
681



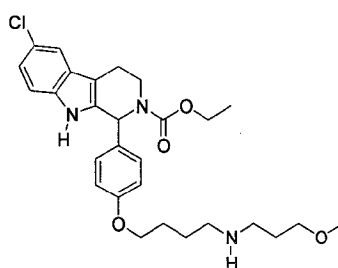
682



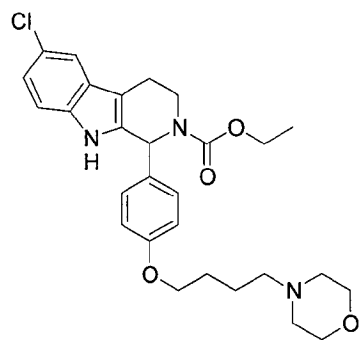
683



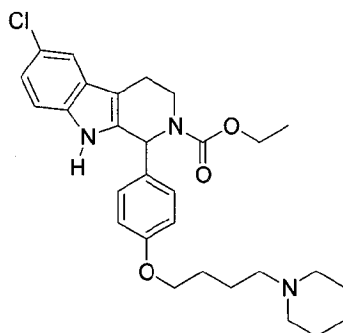
684



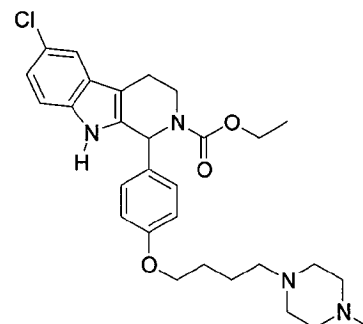
685



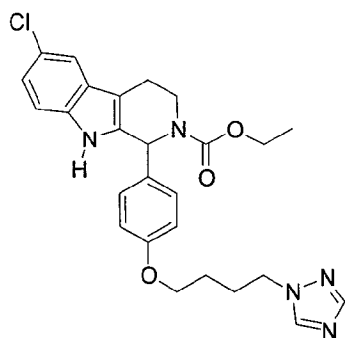
686



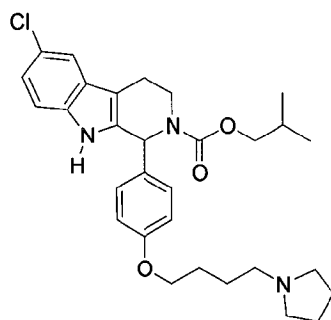
687



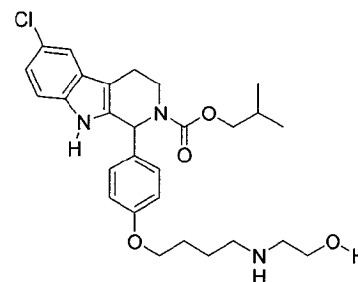
688



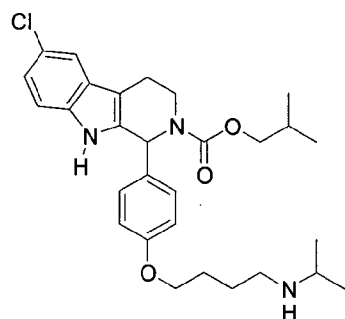
689



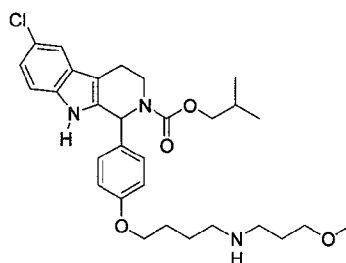
690



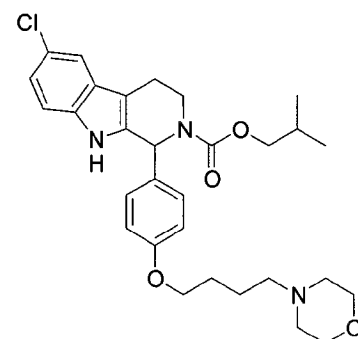
691



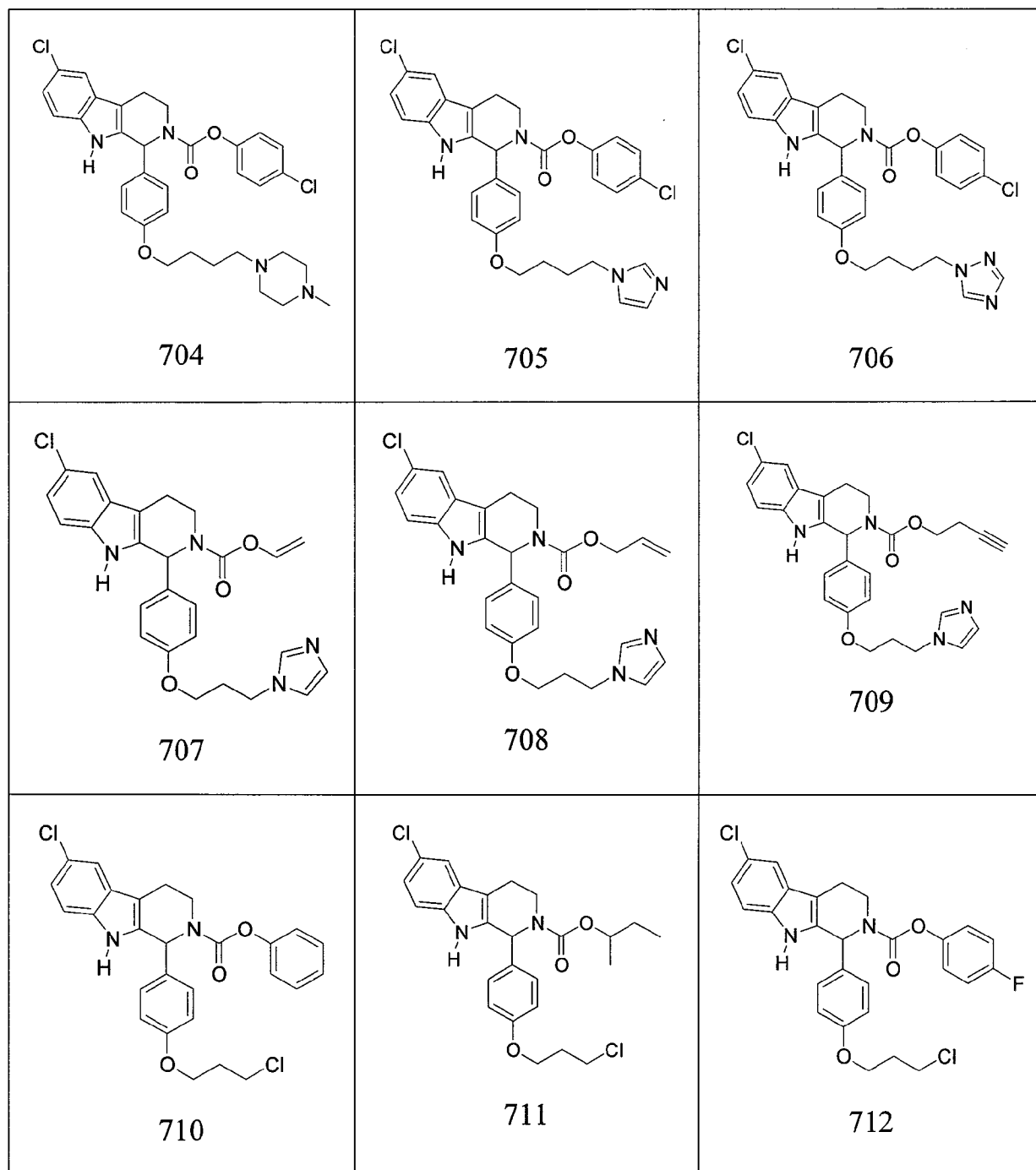
692

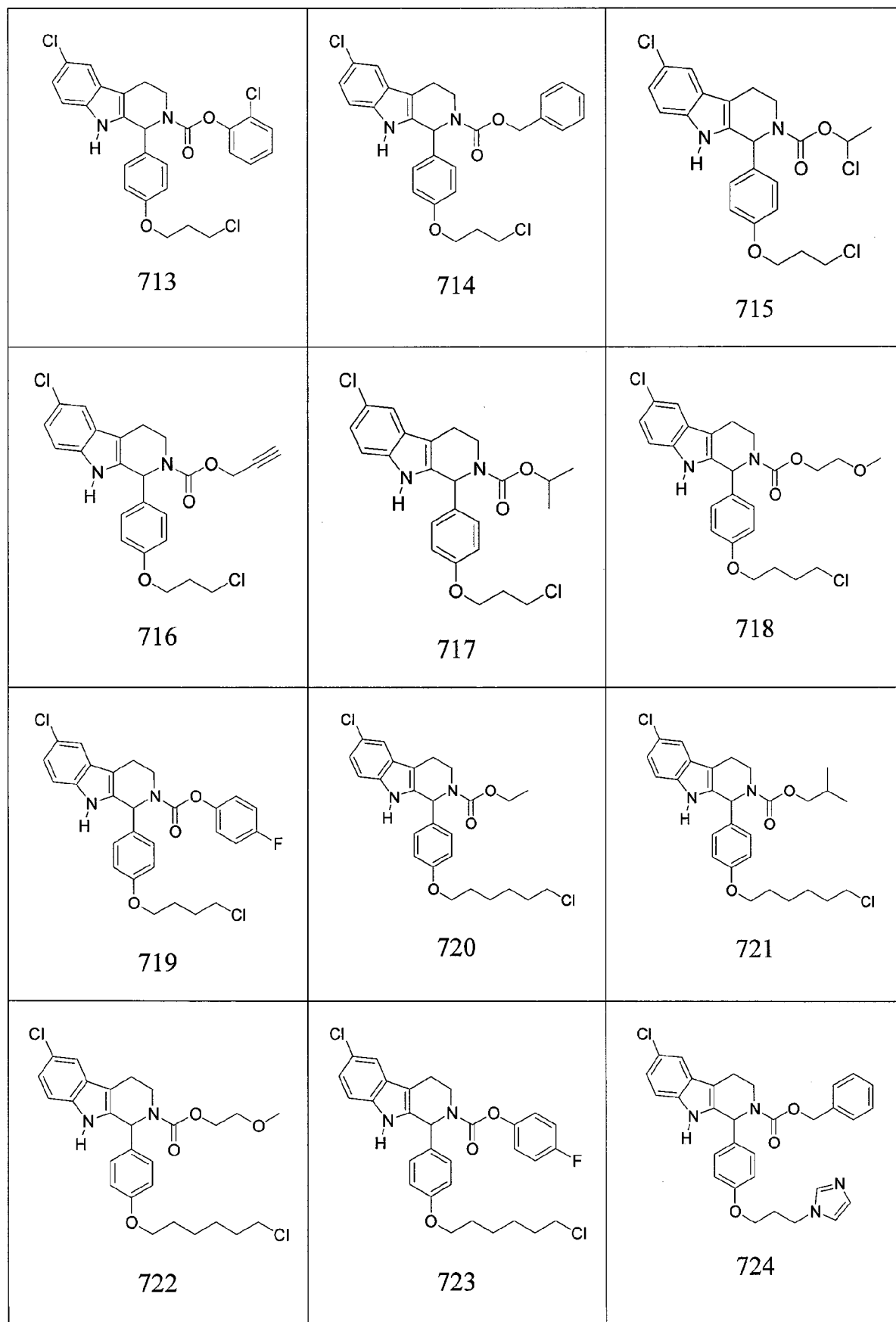


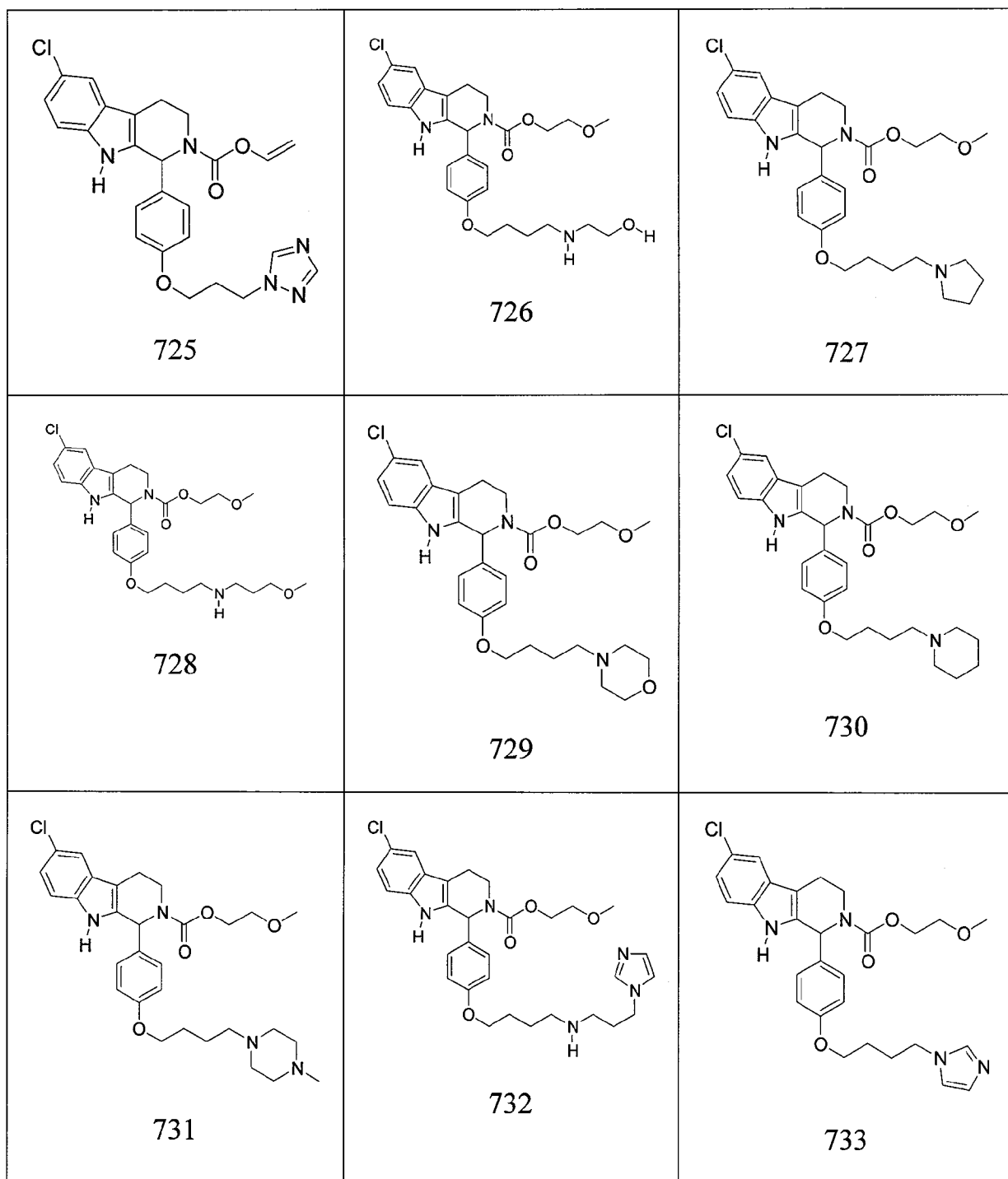
693

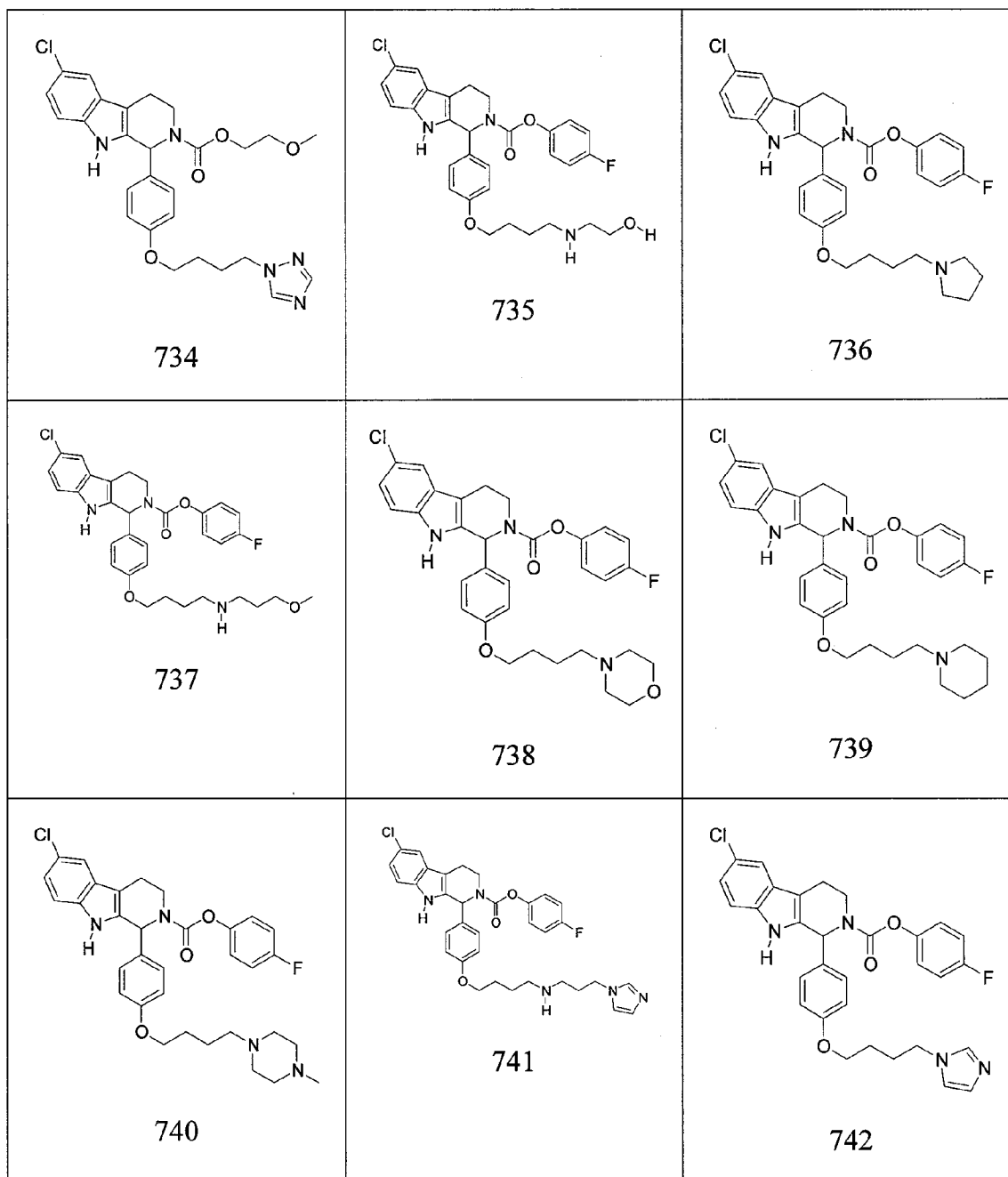


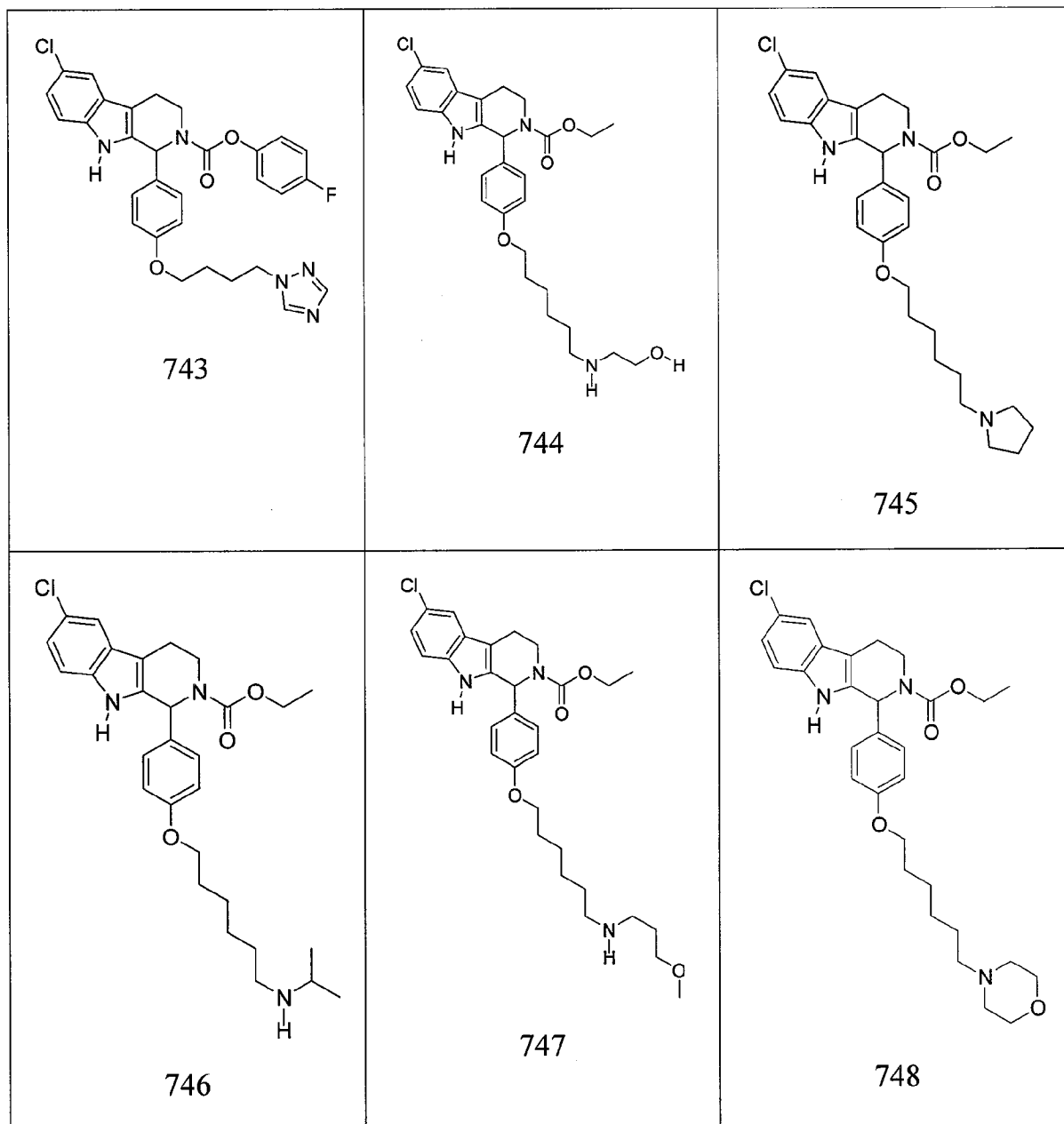
694

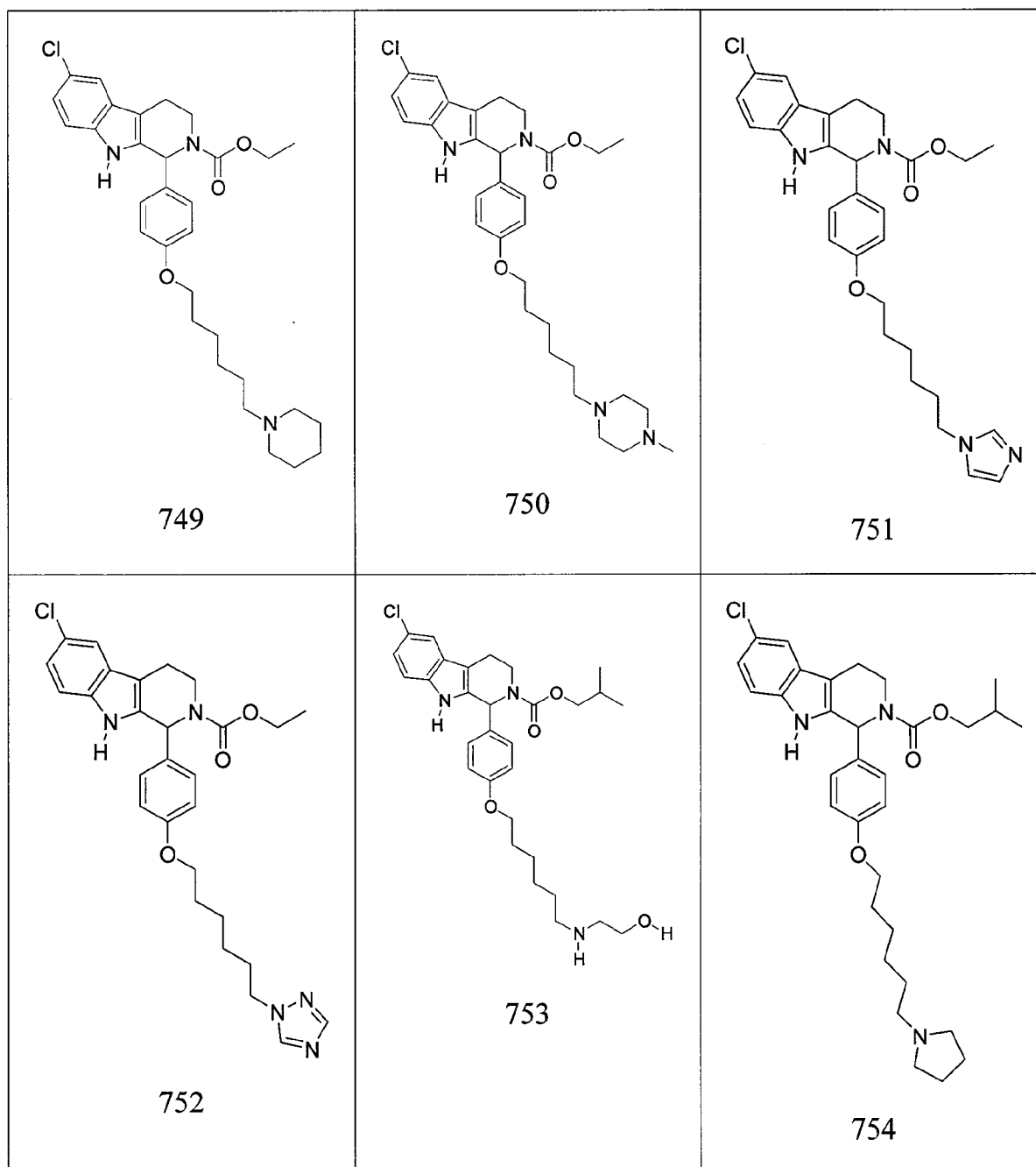


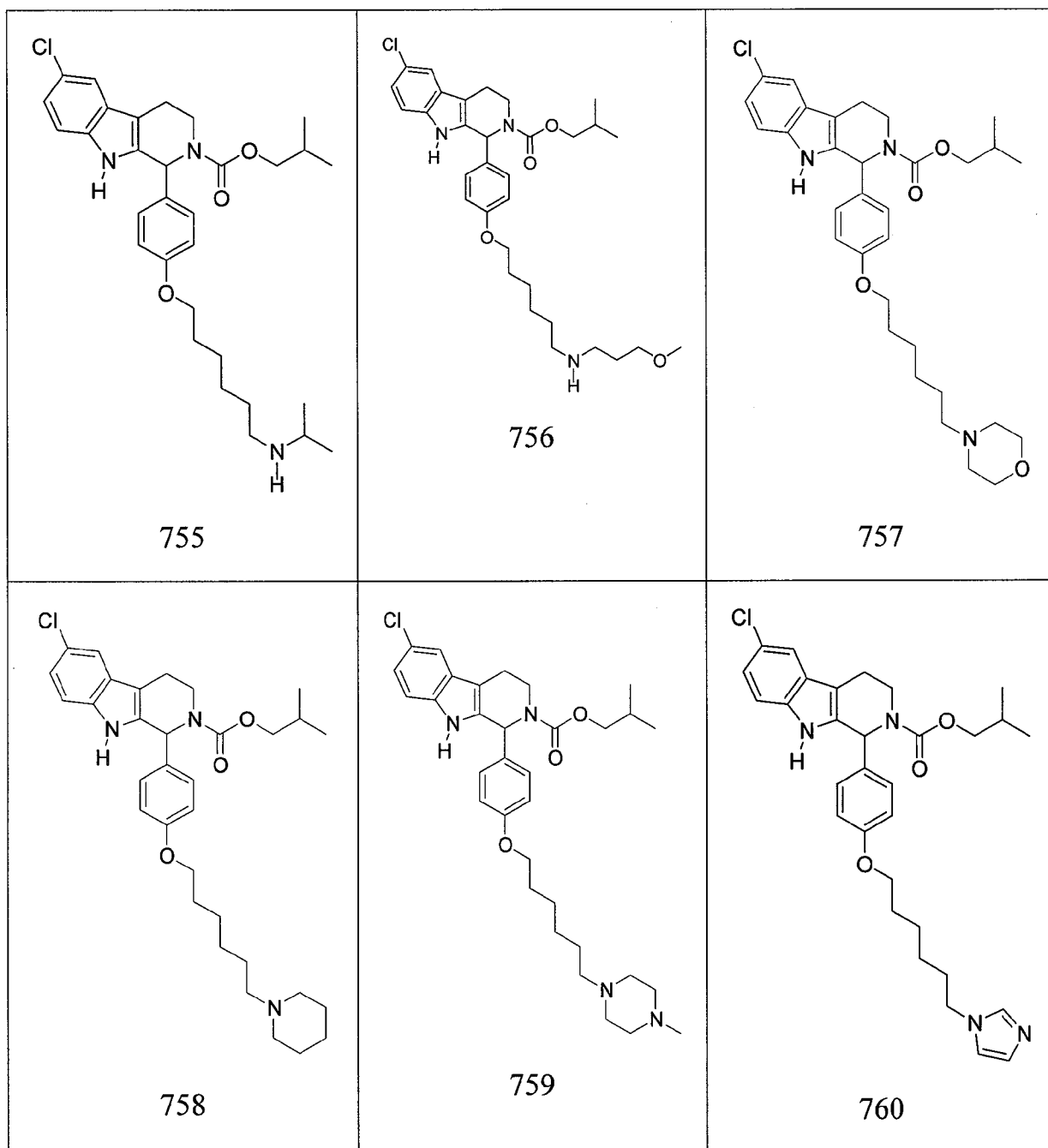


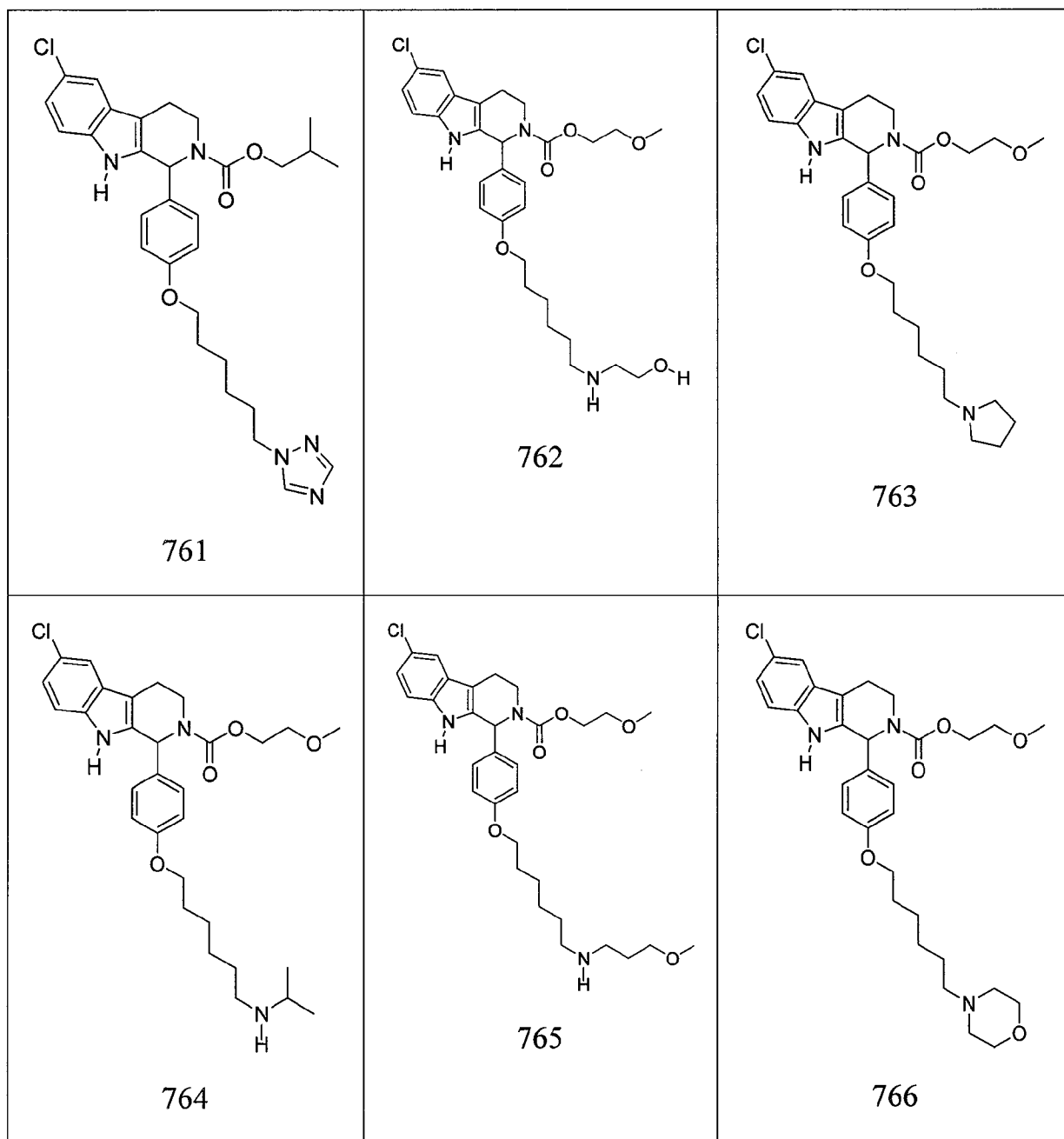


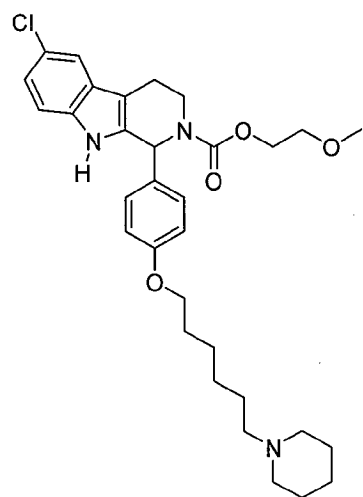




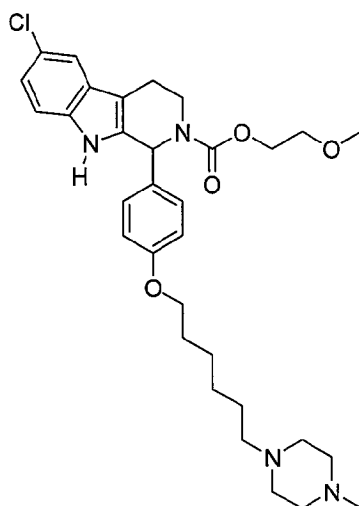




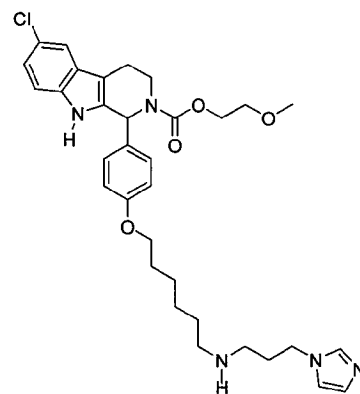




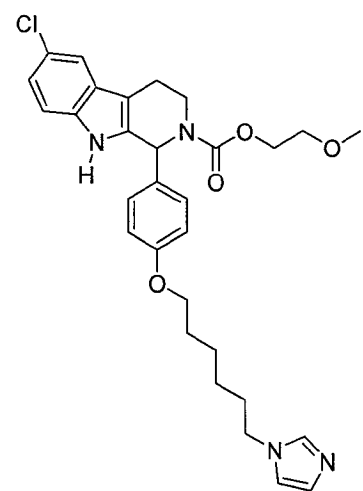
767



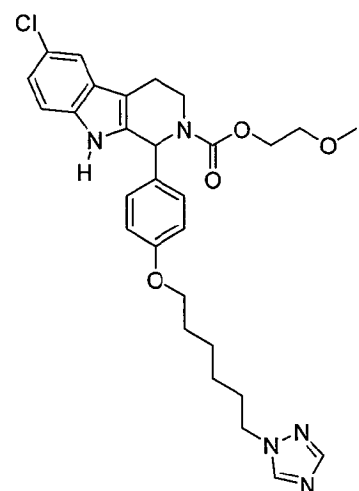
768



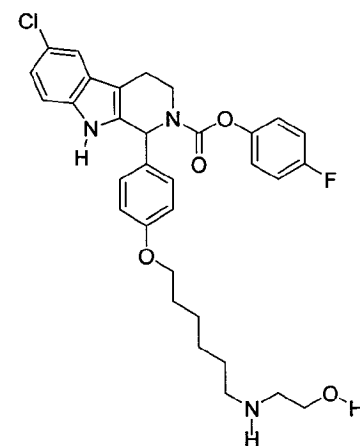
769



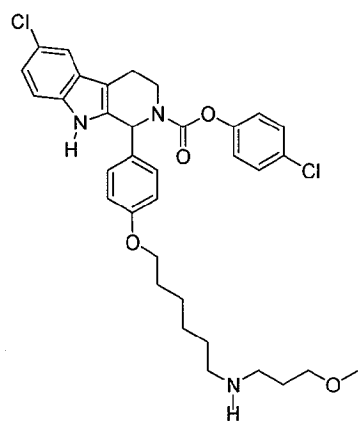
770



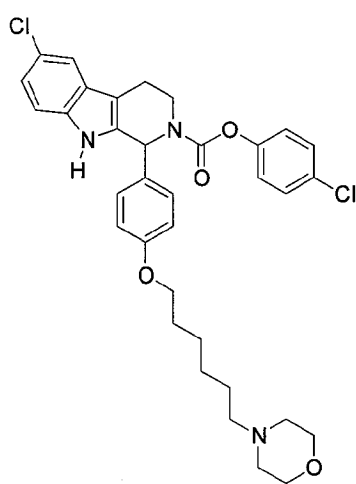
771



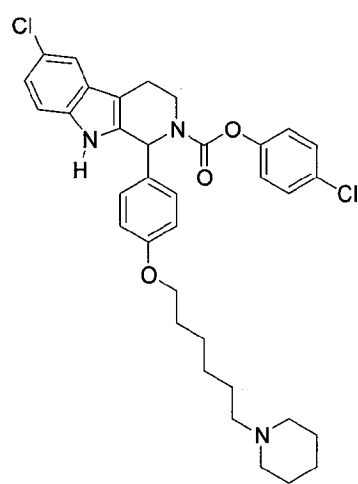
772



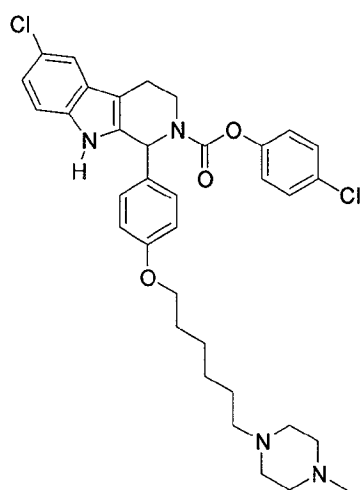
785



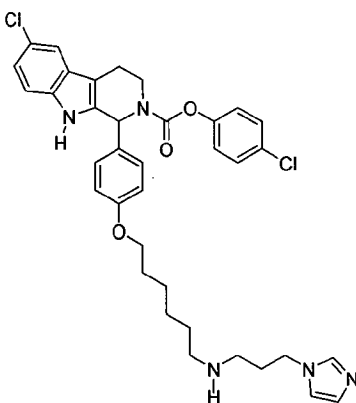
786



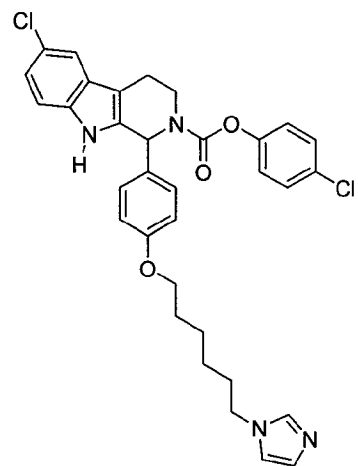
787



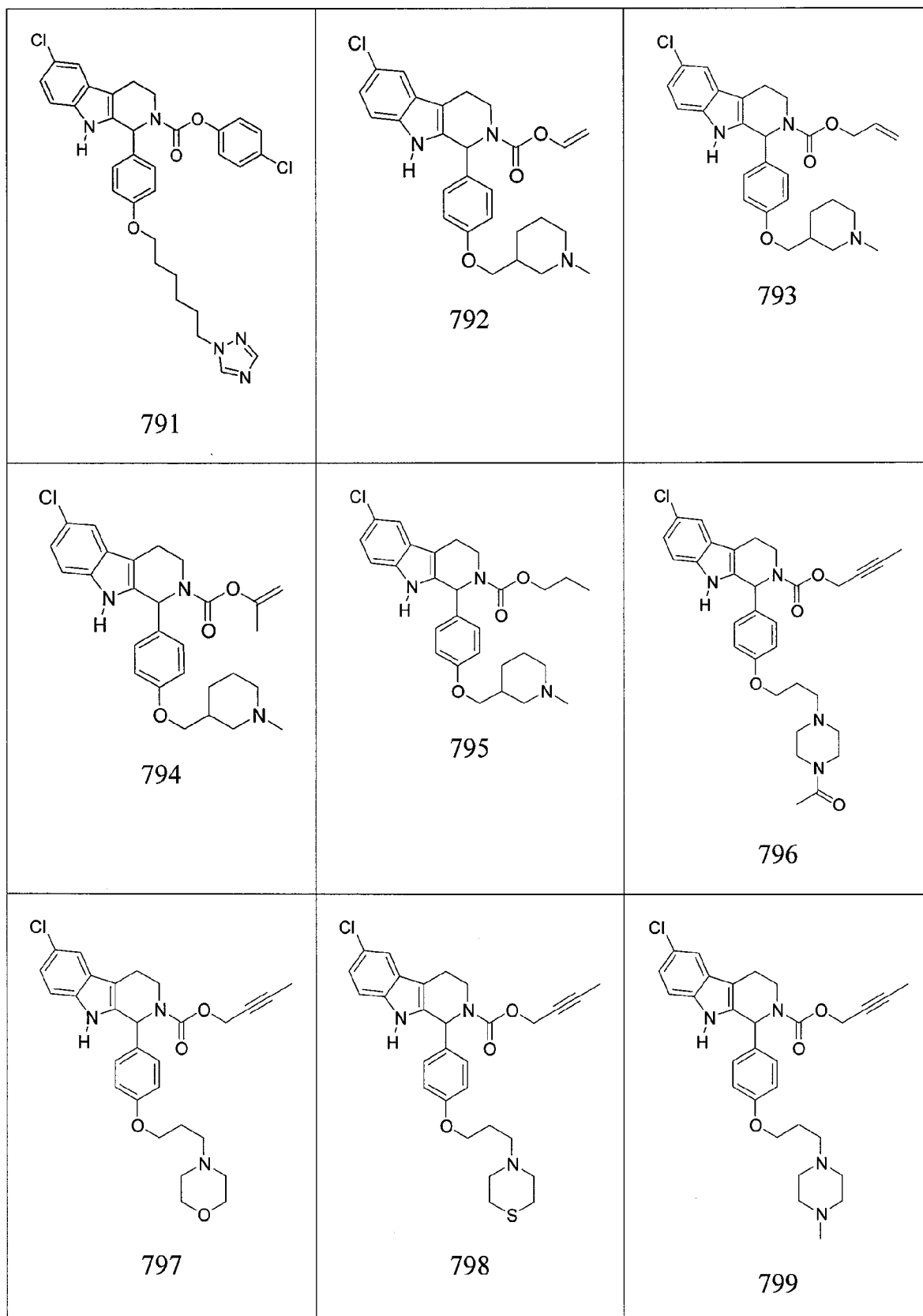
788

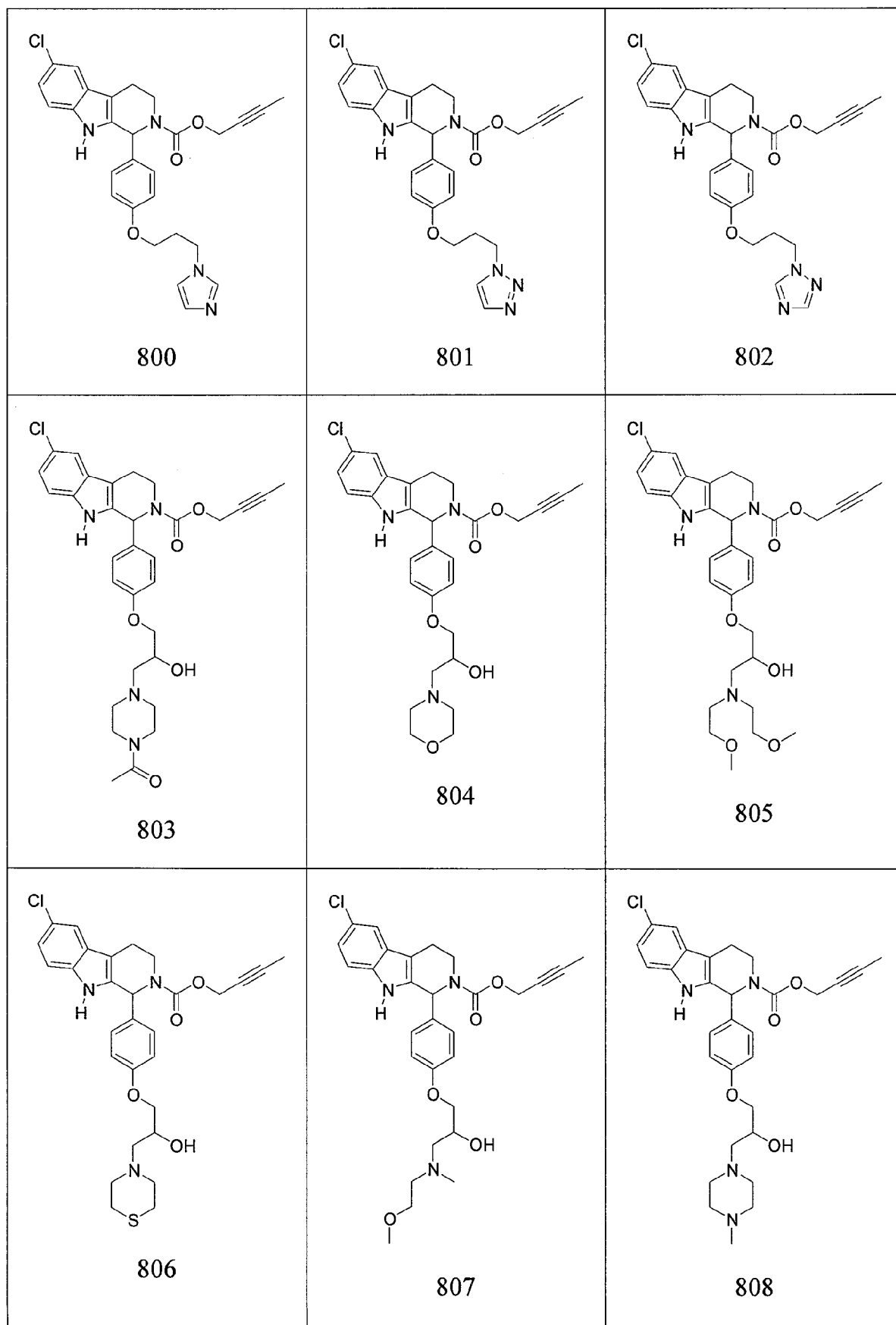


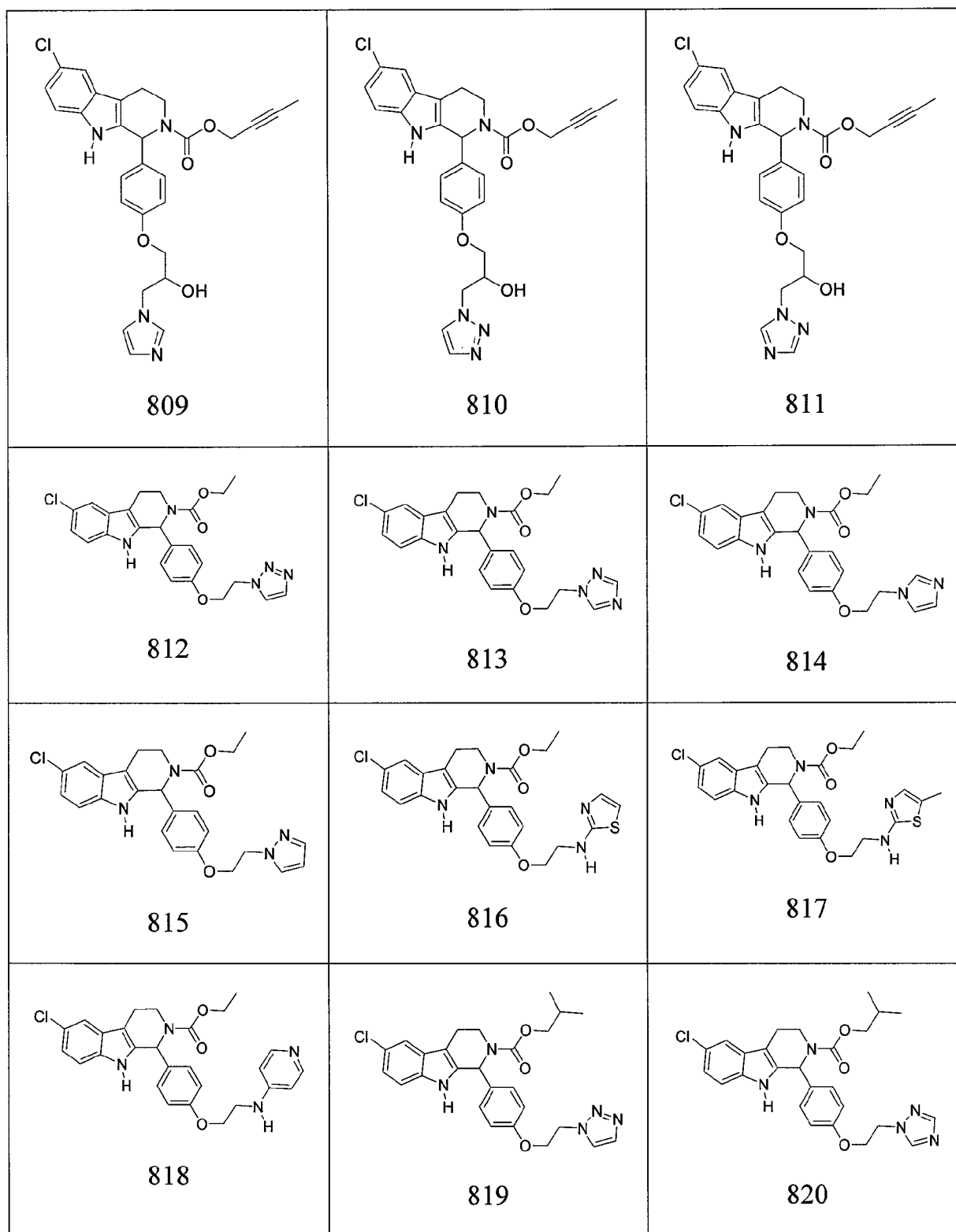
789

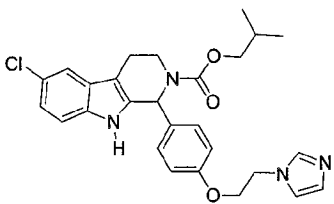
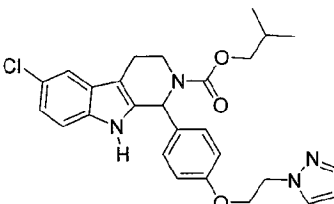
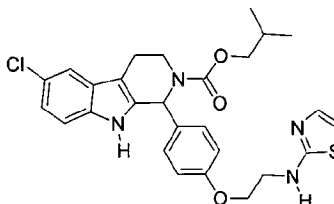
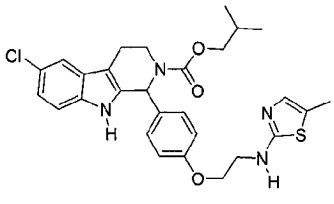
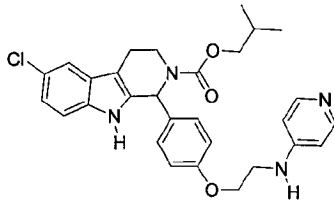
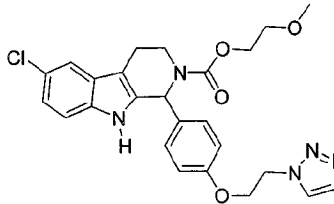
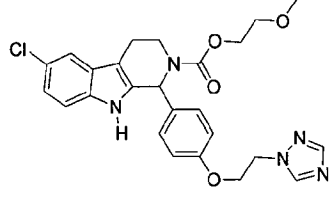
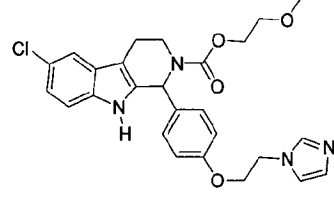
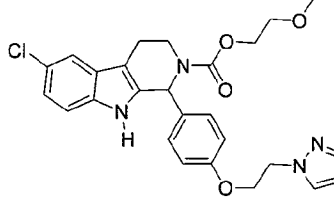
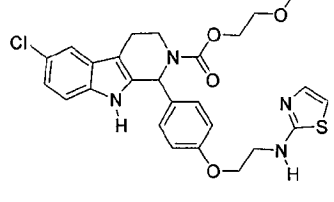
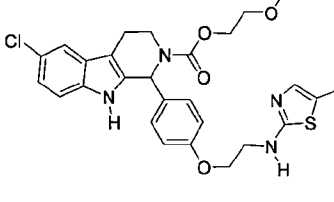
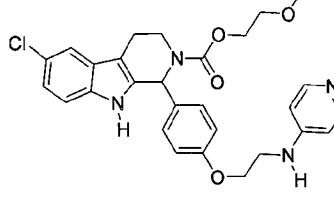
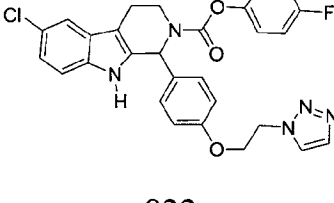
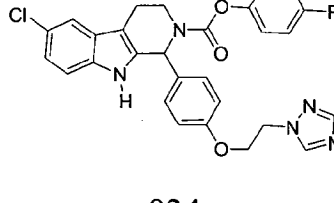
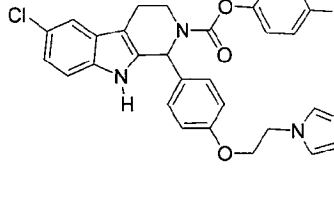


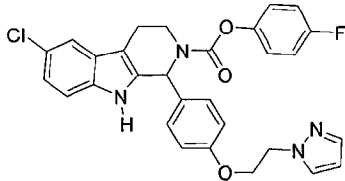
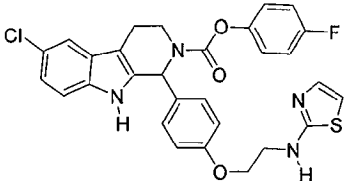
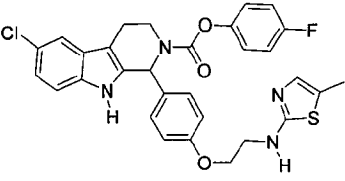
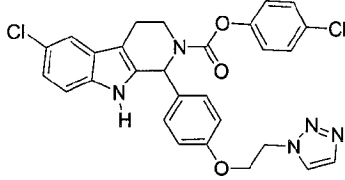
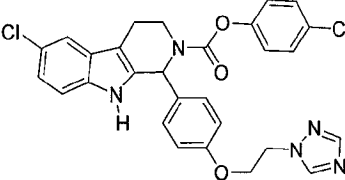
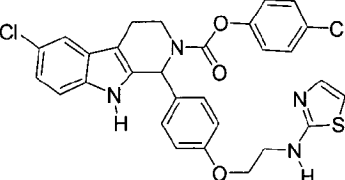
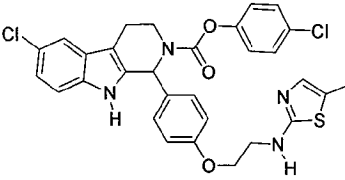
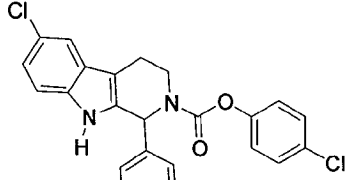
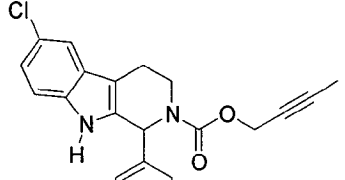
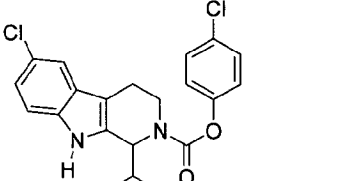
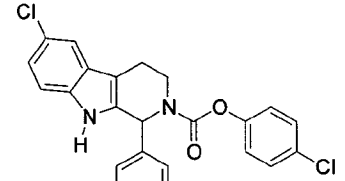
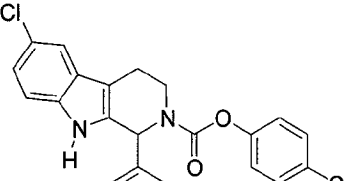
790

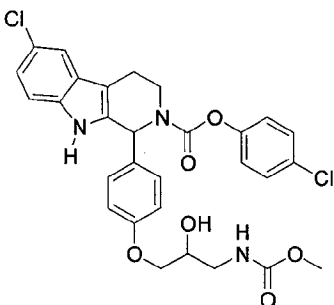
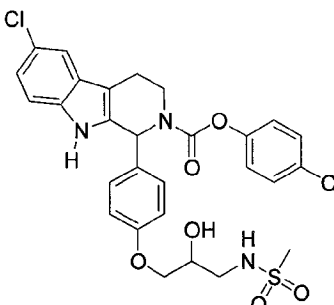
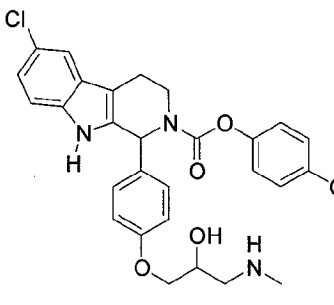
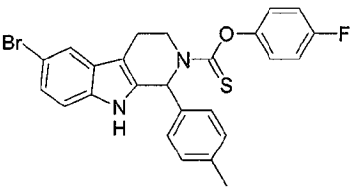
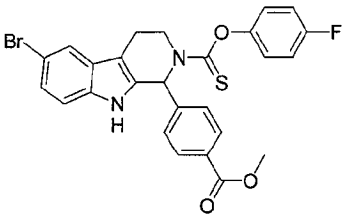
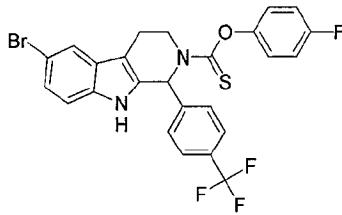
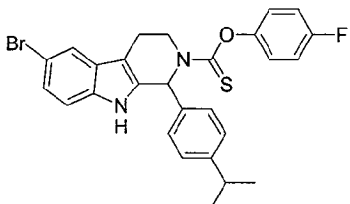
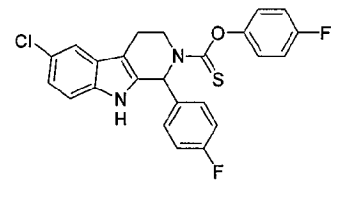
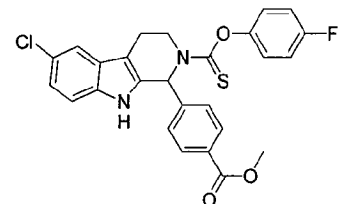
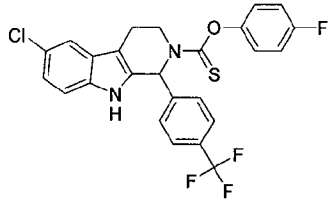
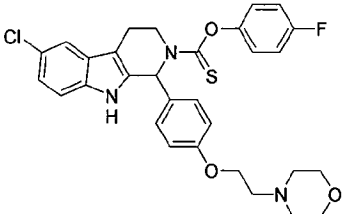
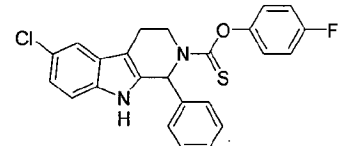


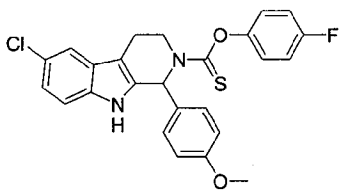
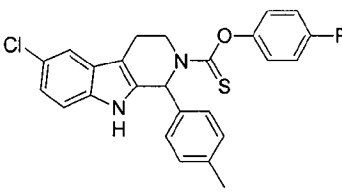
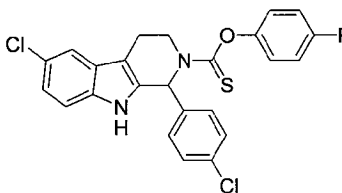
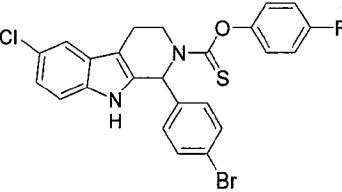
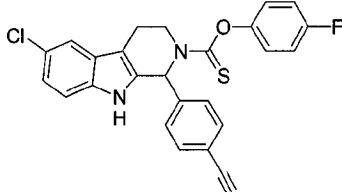
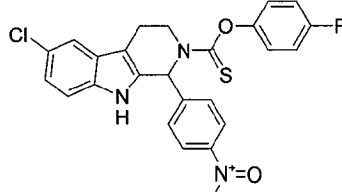
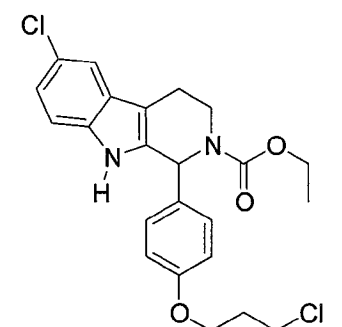
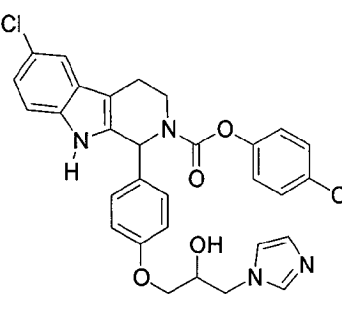
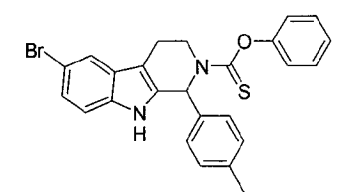
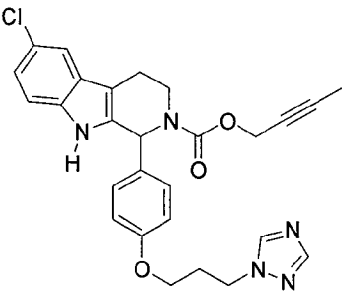
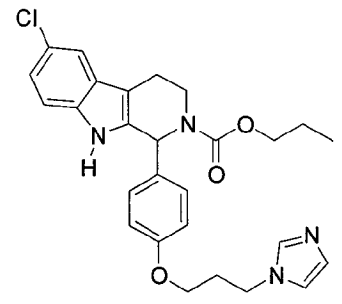
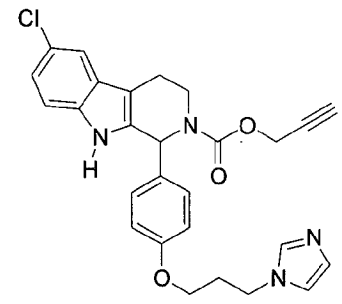


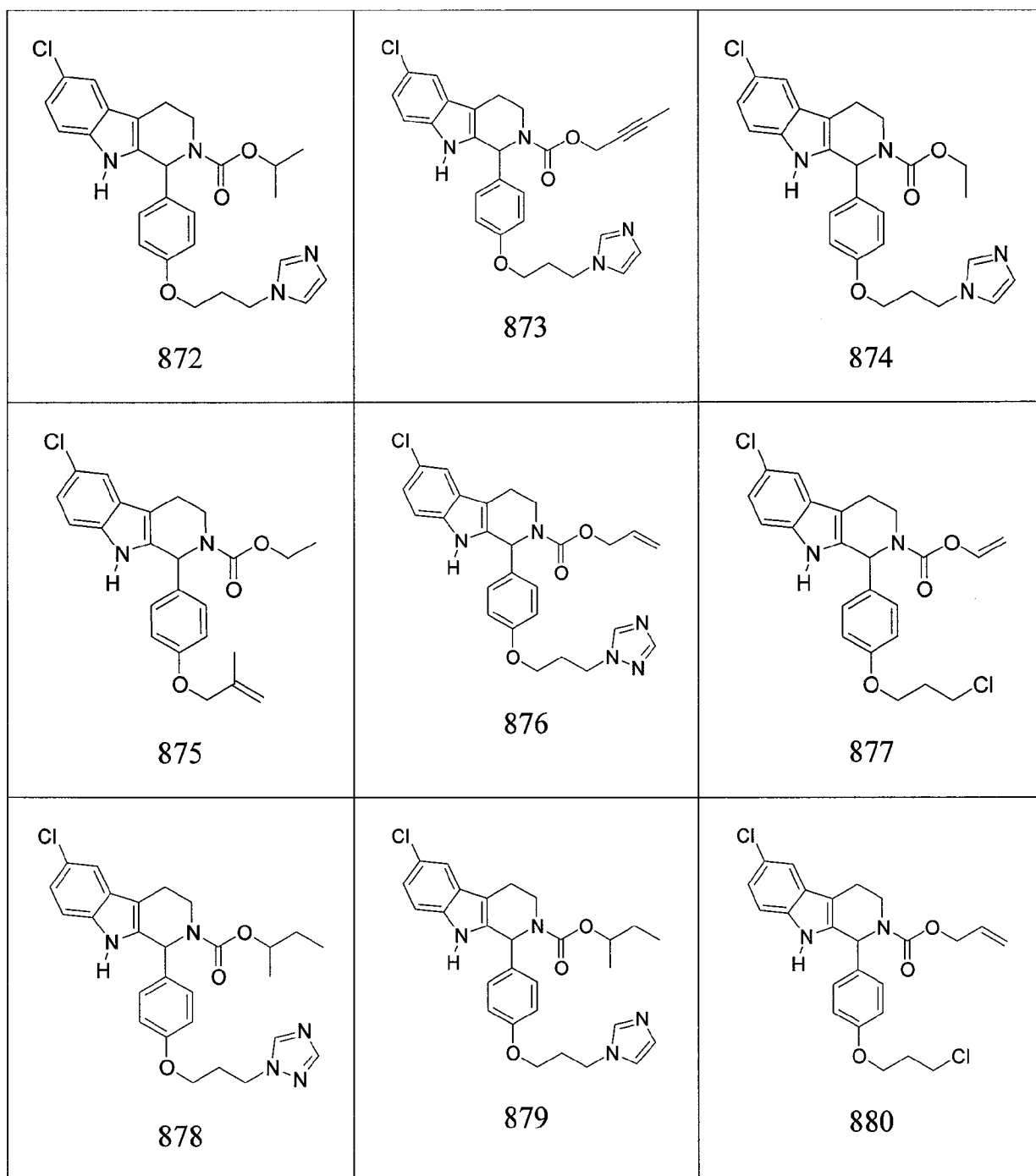


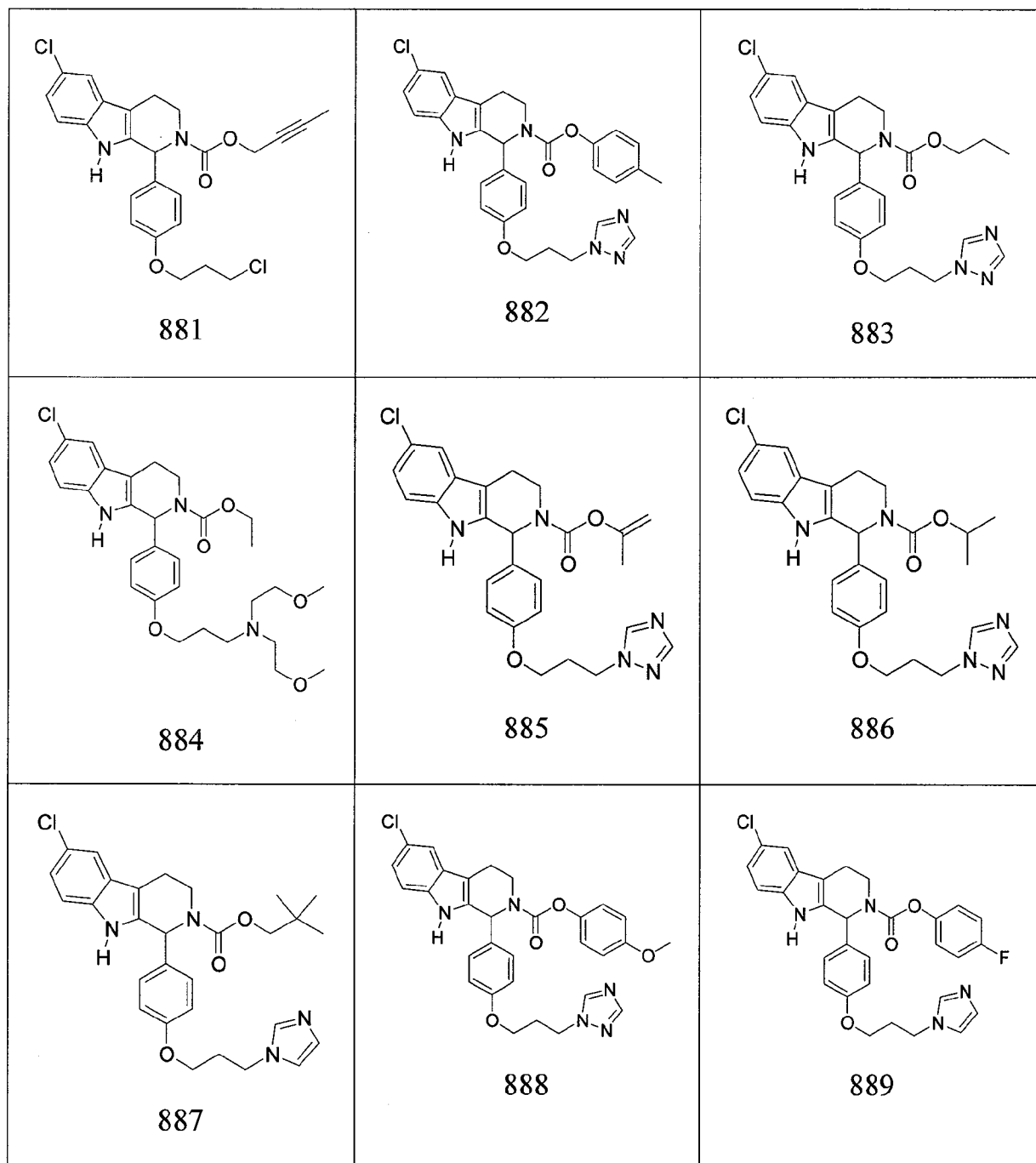
 821	 822	 823
 824	 825	 826
 827	 828	 829
 830	 831	 832
 833	 834	 835

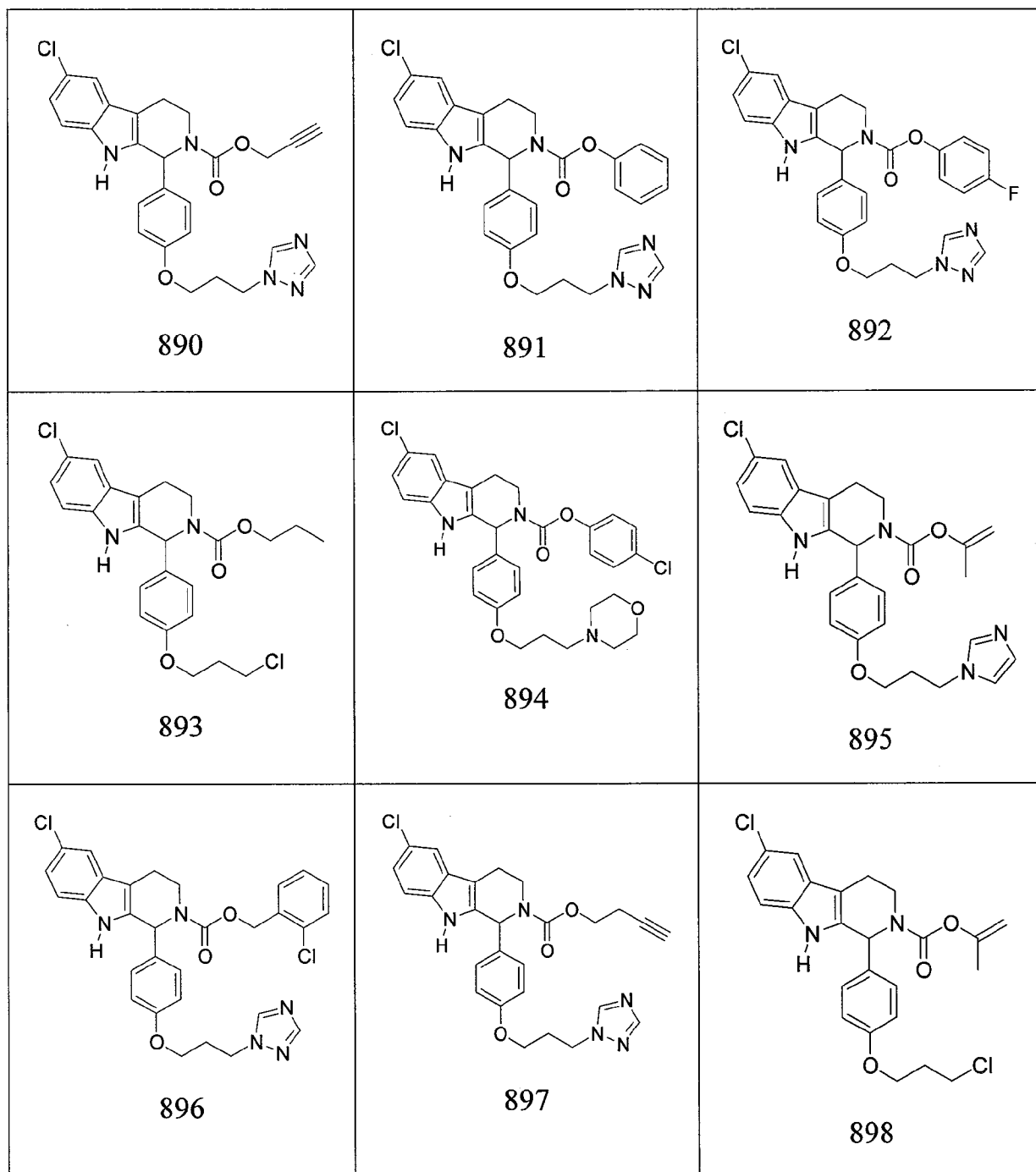
 836	 837	 838
 839	 840	 841
 842	 843	 844
 845	 846	 847

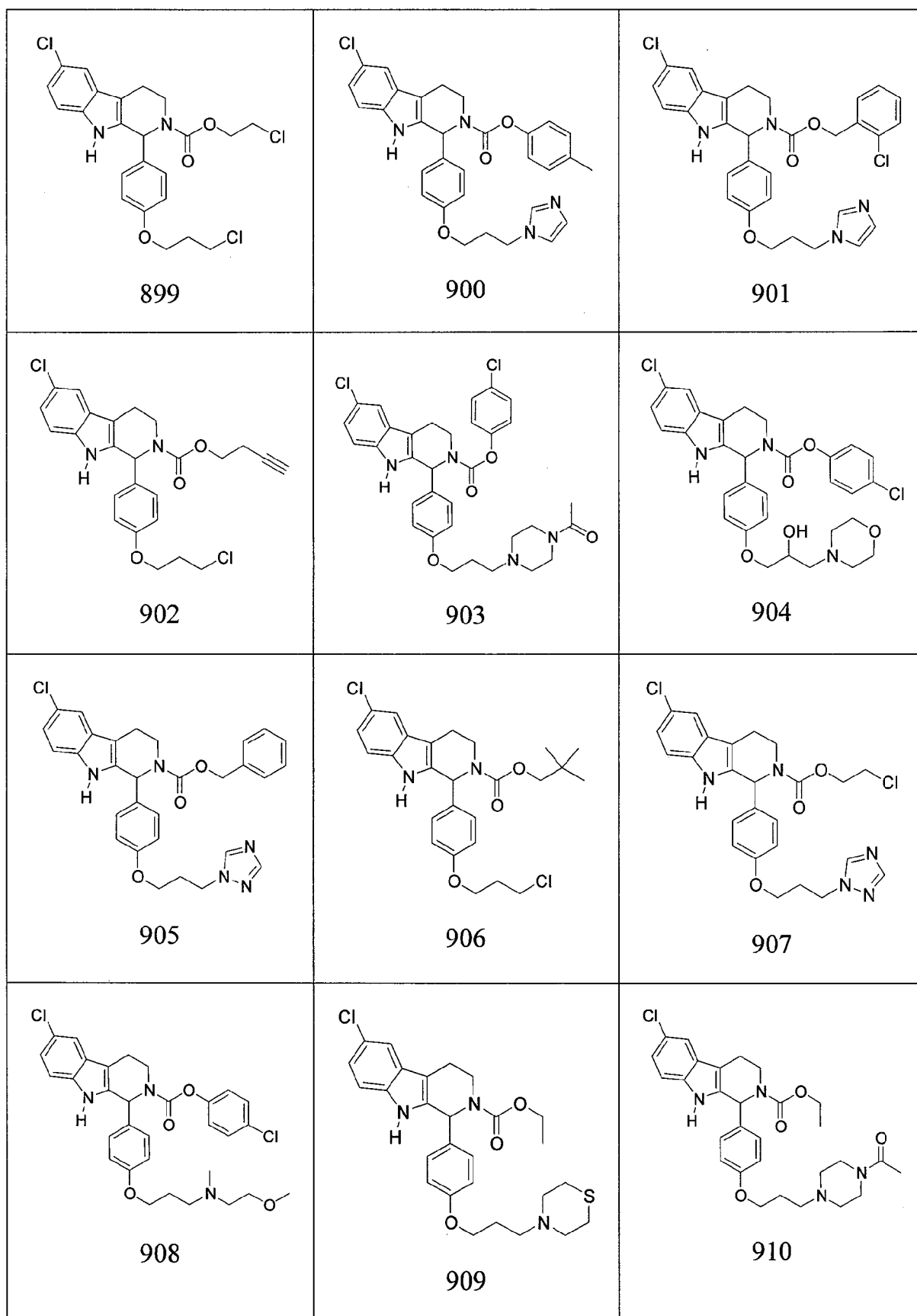
 848	 849	 850
 851	 852	 853
 854	 855	 856
 857	 858	 859

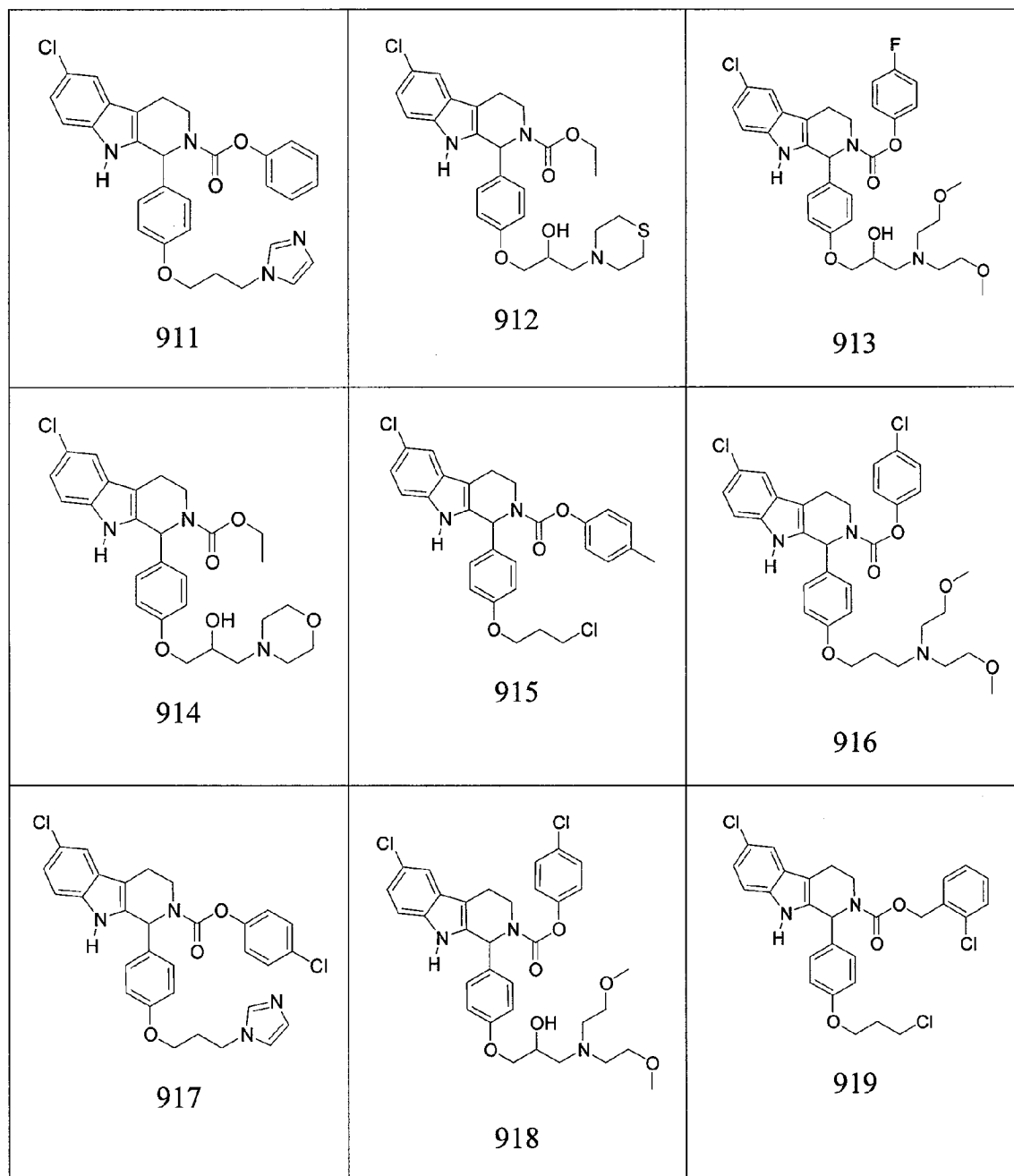
 860	 861	 862
 863	 864	 865
 866	 867	 868
 869	 870	 871

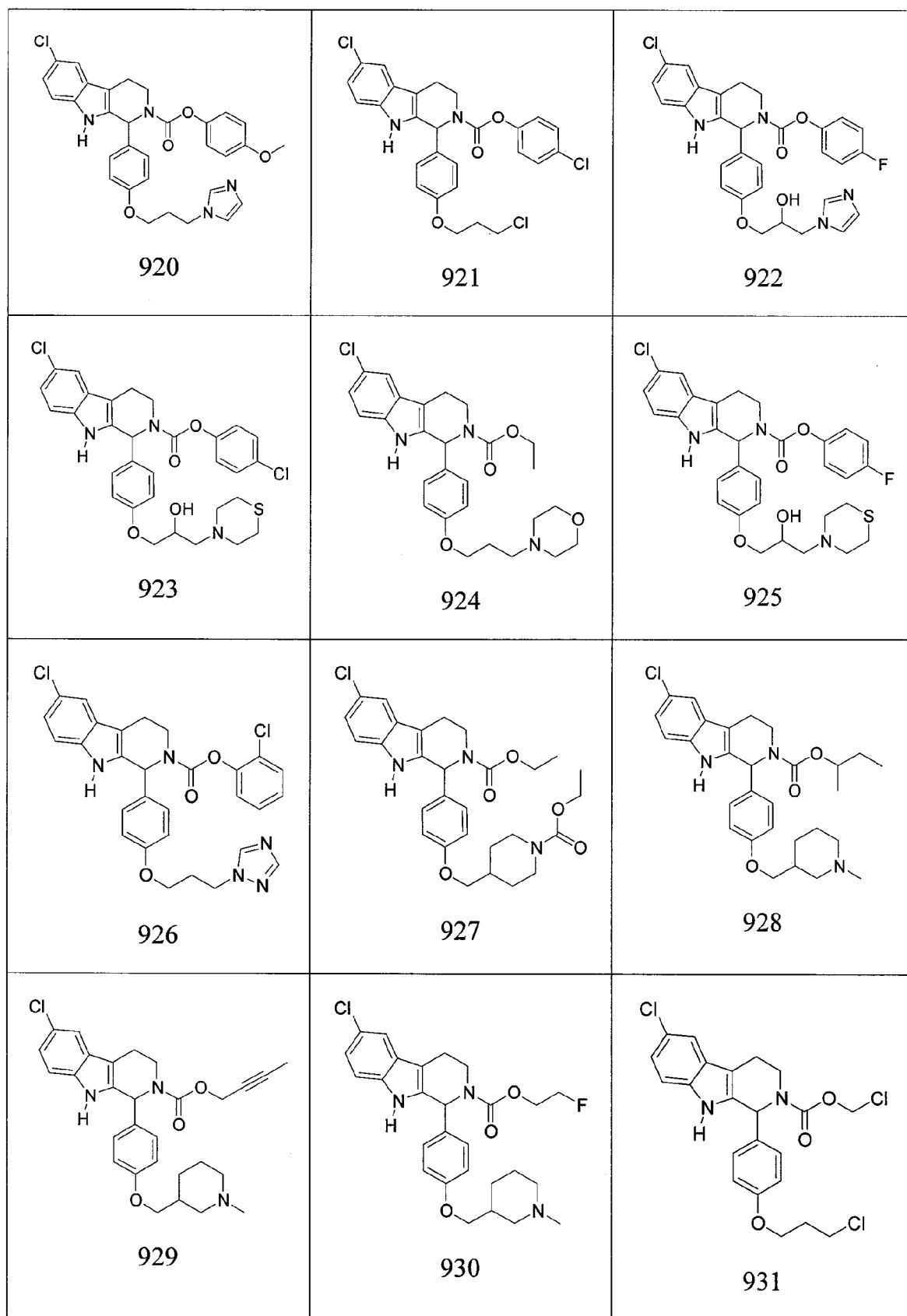


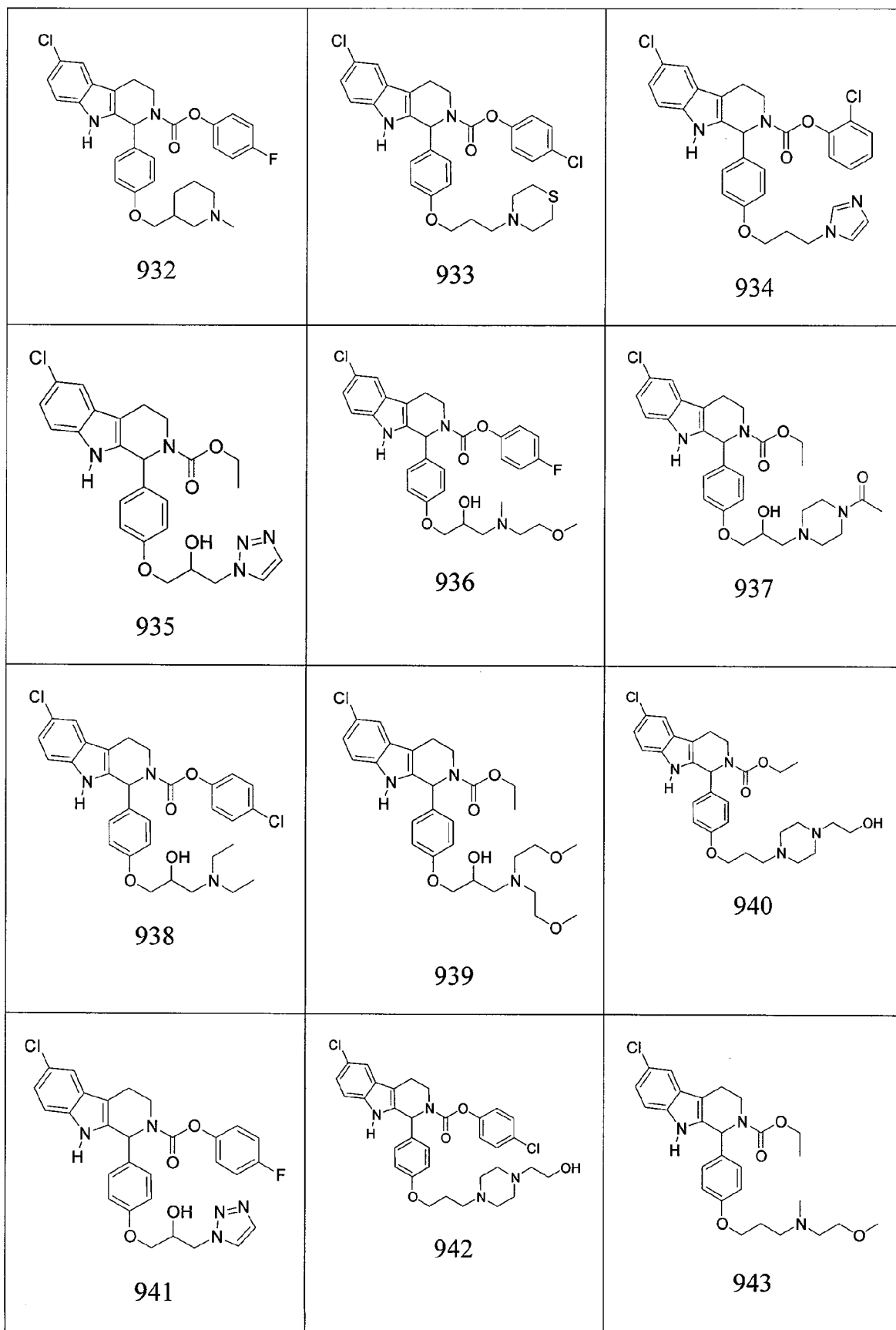


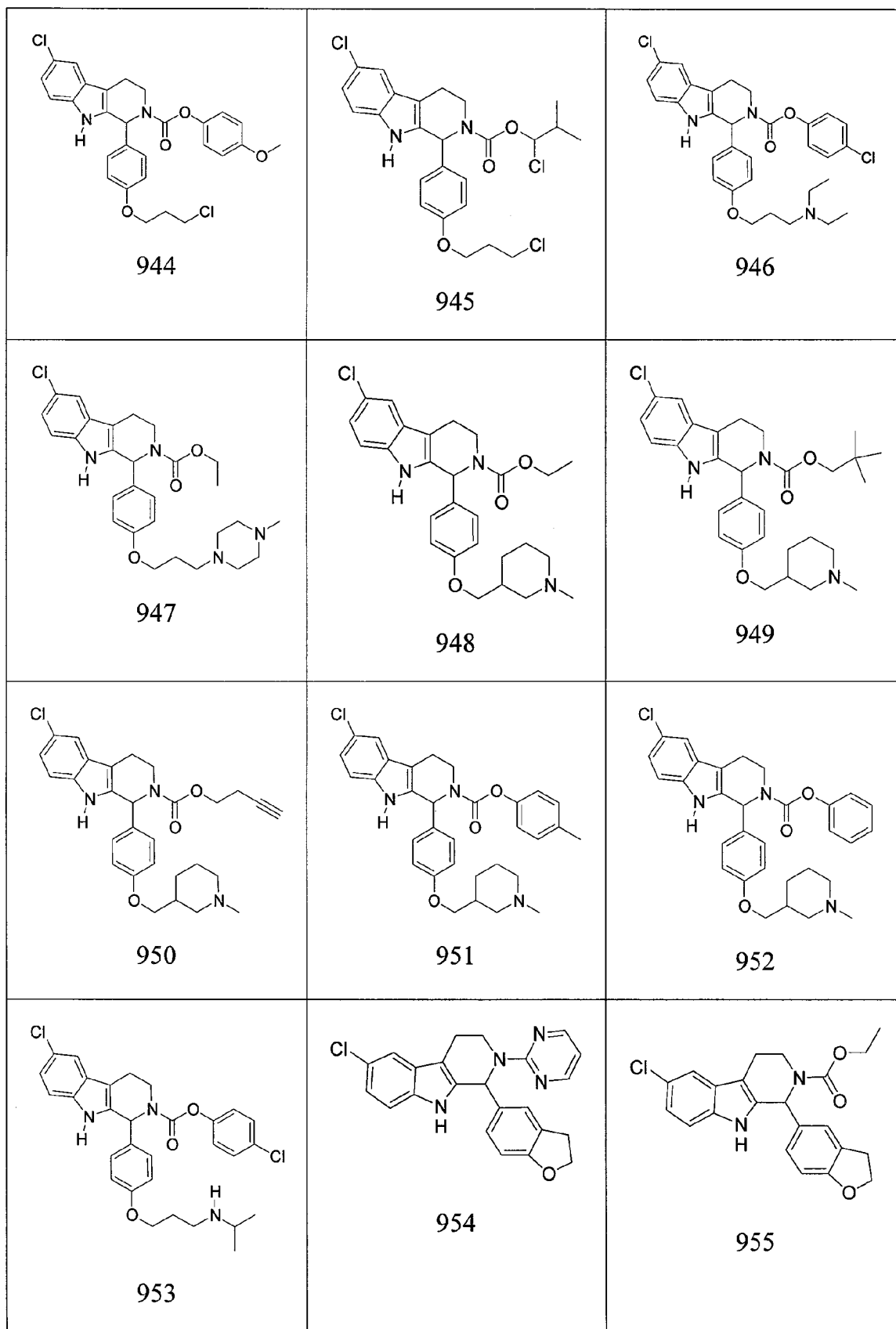


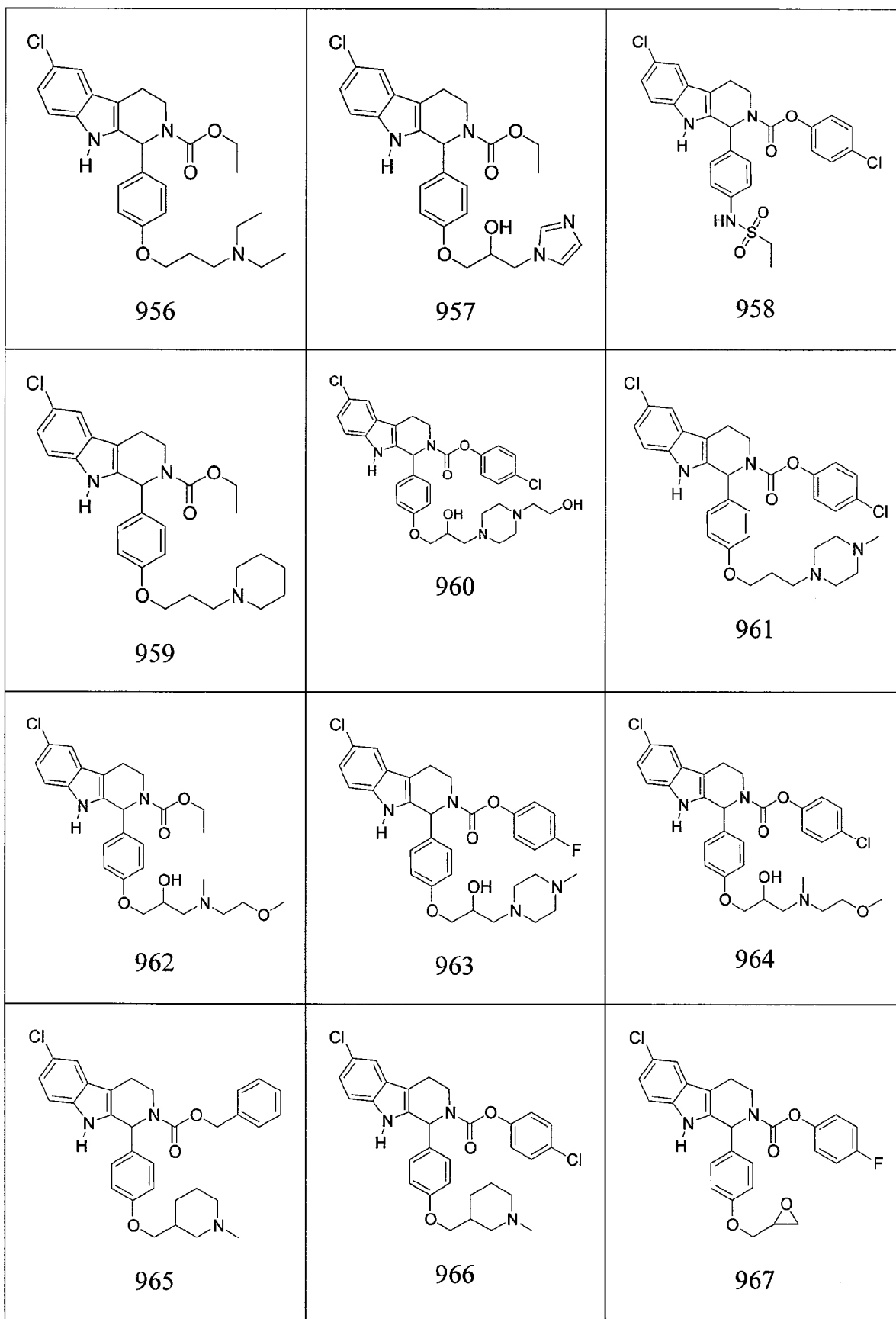


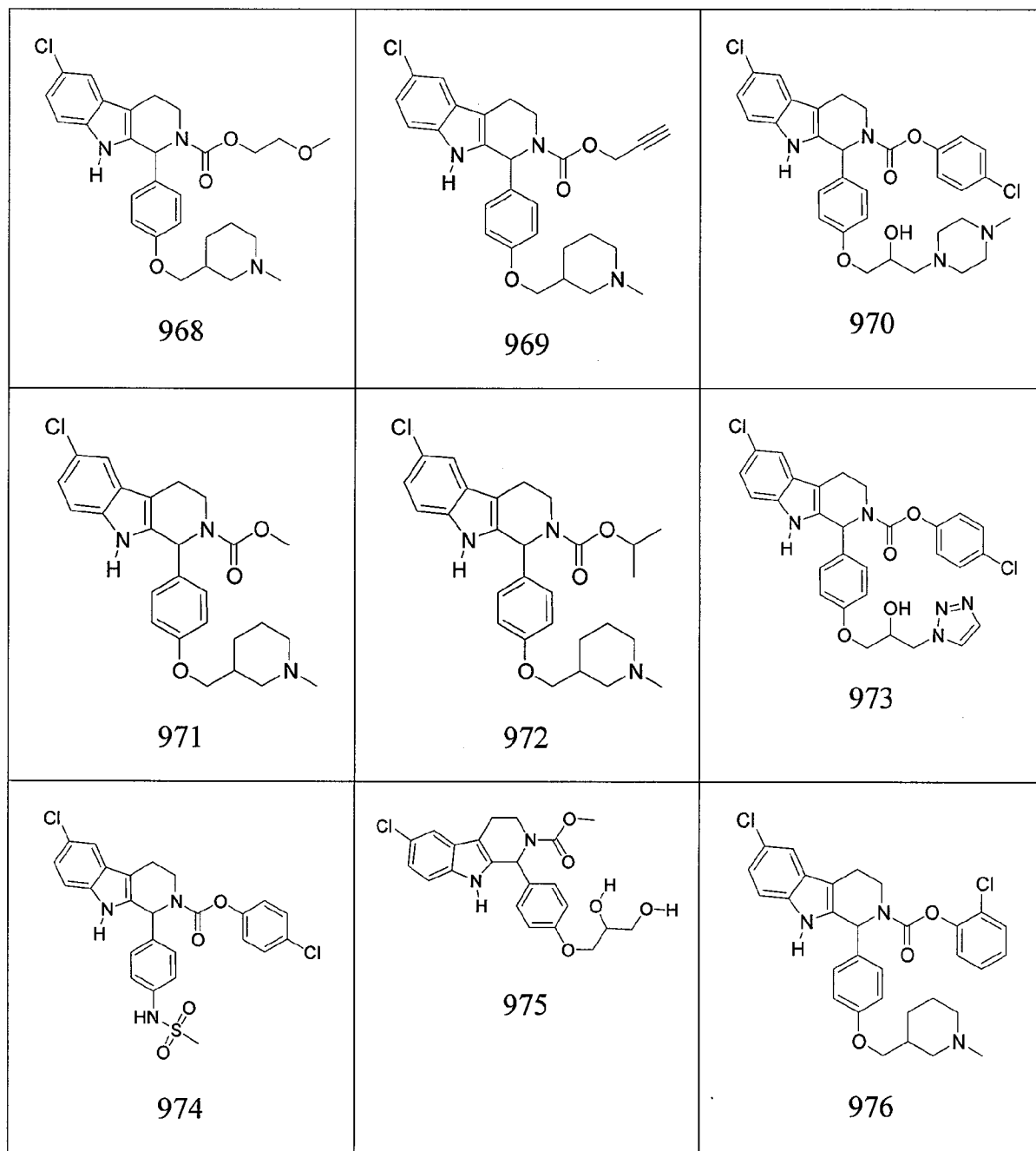


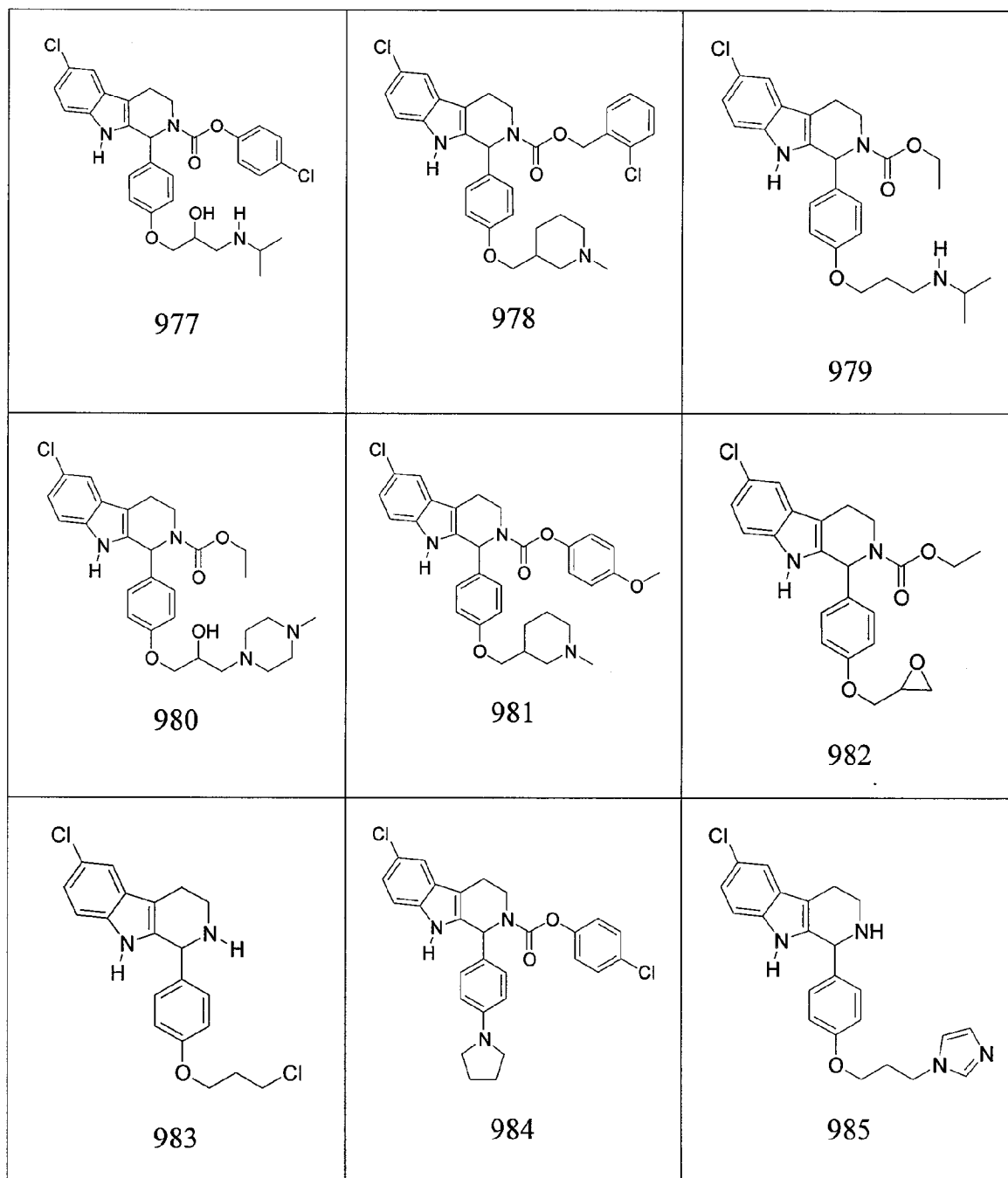


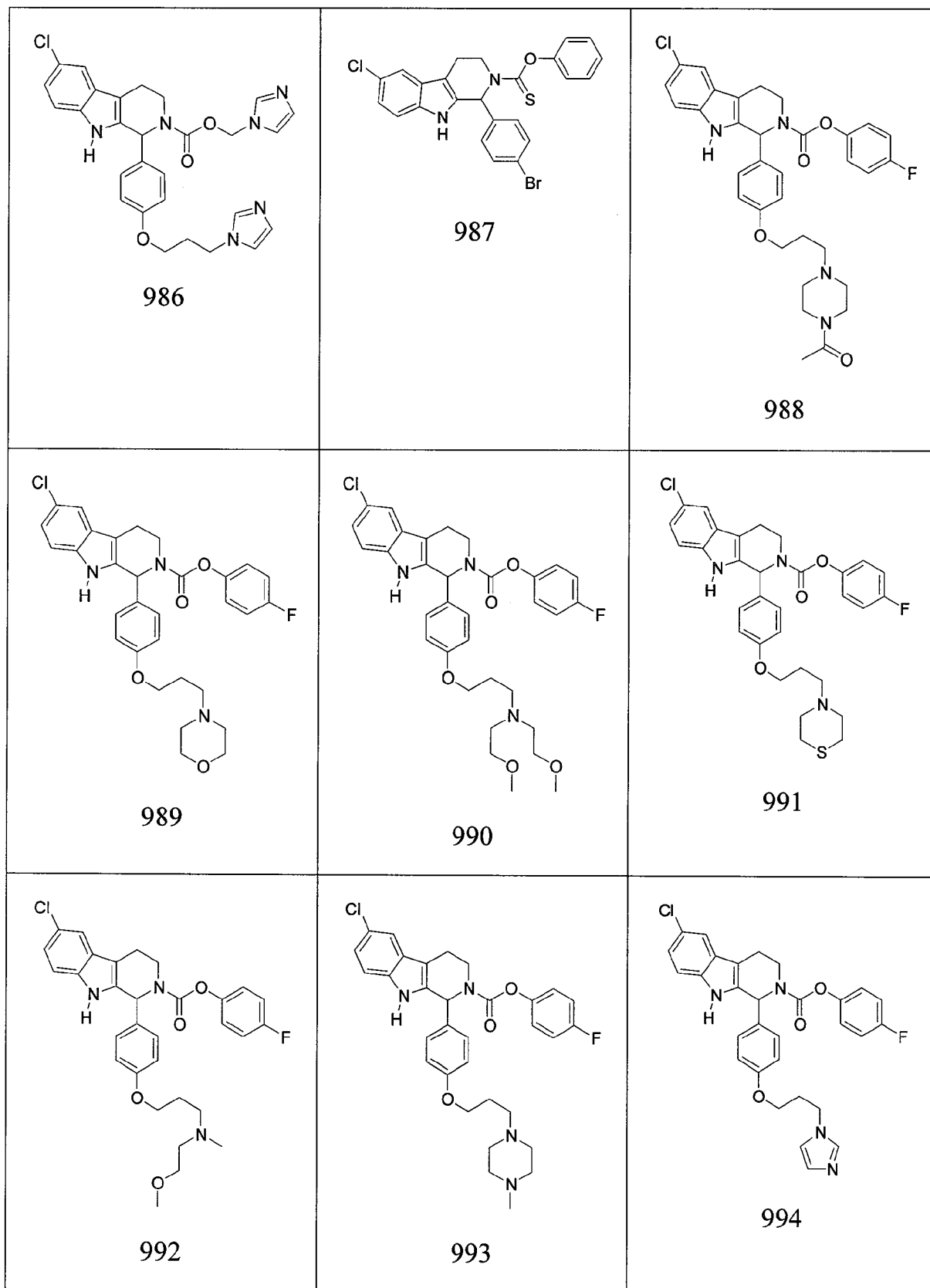


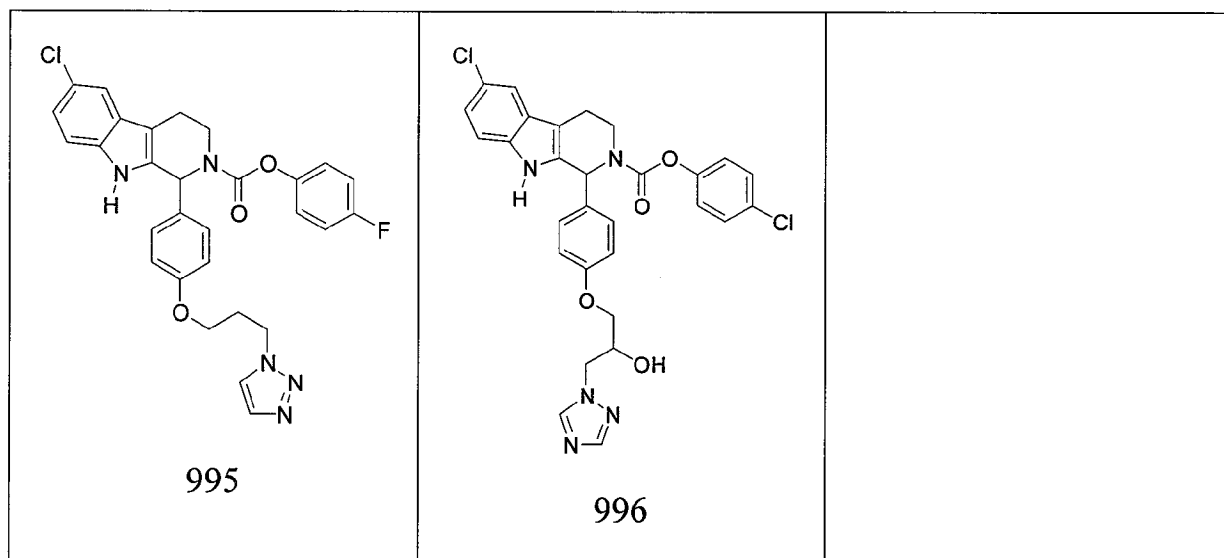






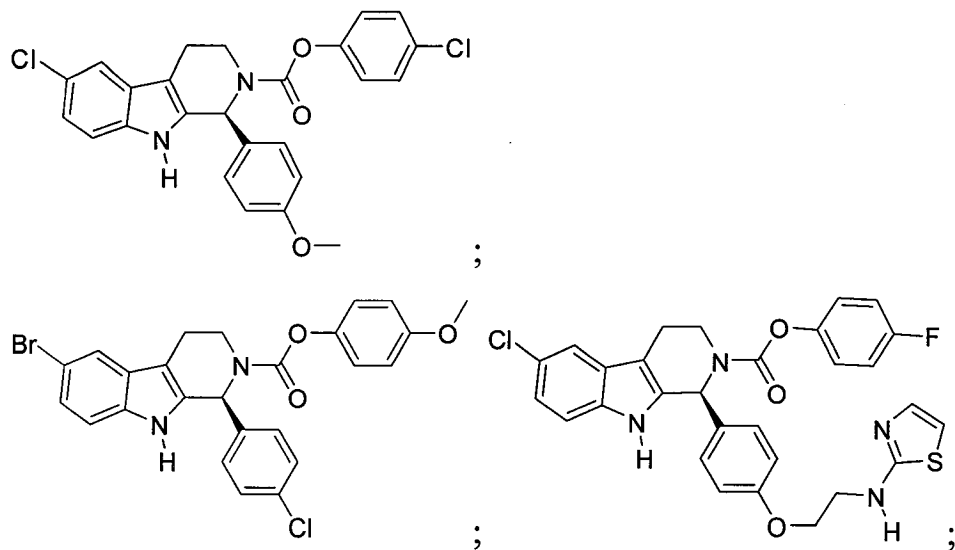


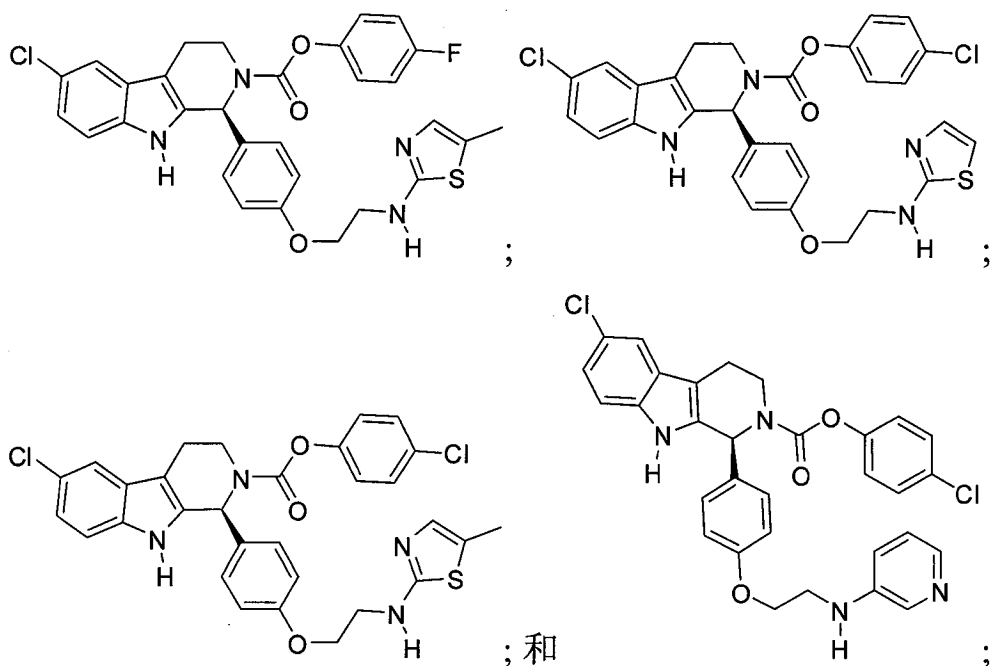




或其药物学可接受的盐、外消旋物或立体异构体。

14. 用于权利要求 14 的化合物、其中所述化合物选自以下组中：





或其药物学可接受的盐。

15. 根据权利要求 9-14 之一的应用,其中所述化合物是 (S) 异构体。

16. 根据权利要求 9-16 之一的应用,其中所述药物与一种或多种其他用于治疗癌症的药剂同时或者顺序给药。

17. 根据权利要求 9-17 之一的应用,其中所述肿瘤是纤维肉瘤。

18. 根据权利要求 9-17 之一的应用,其中所述肿瘤选自 HeLa 或 HT1080 细胞系。

用于抑制血管生成的咪啉衍生物及其应用

[0001] 本申请是于 2005 年 3 月 15 日递交的题目为“用于抑制血管生成的咪啉衍生物”的第 200580014943.9 号中国专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的相互参考

[0003] 本发明要求于 2004 年 3 月 15 日提交的第 60/552,725 号美国临时专利申请的优先权,该申请引入本文作为参考。

发明领域

[0004] 本发明涉及用于抑制血管发生的方法和化合物。更具体而言,本发明涉及用于抑制血管发生的化合物及其应用。

[0005] 发明背景

[0006] 异常血管发生在许多疾病的发病机理中起到关键作用,所述疾病包括恶性的、缺血性的、炎性和免疫性病症 (Carmeliet, Nat. Med., P(6):653-60(2003), Ferrara, Semin. Oncol, 29(6Suppl 16):10-4(2002))。这些疾病中最著名的是癌症、渗出性黄斑变性和糖尿病性视网膜病 (DR),其中最后两种在美国是失明的主要原因 (Witmer 等人, Prog. Retin Eye Res., 22(1):1-29(2003), Clark 等人, Nat. Rev. Drug Discovery, 2:448-459(2003))。在过去的十年期间,我们对血管发生的分子基础的理解已经相当成熟。刺激血管发生的许多细胞因子和生长因子,诸如 VEGF、FGF-2、PDGF、IGF-1、TGF、TNF- α 、G-CSF 已经被确认 (Ferrara 等人, Nat. Med., 5(12):1359-64(1999), Kerbel 等人, Nat. Rev. Cancer, 2(10):727-39(2002), Rofstad 等人, Cancer Res., 60(17):4932-8(2000))。在这些生长因子中,血管内皮生长因子 (VEGF) 在血管发生中起到重要作用 (Ferrara, Semin. Oncol, 29(6Suppl 16):10-4(2002))。

[0007] VEGF,也称为 VEGF-A,最初被识别是因为它诱发血管渗透性和促进血管内皮细胞增殖的能力 (Leung 等人, Science, 246:1306-1309(1989), Plouet 等人, EMBO J, 5:3801-3806(1989), Connolly 等人, J. Biol. Chem., 2(54):20017-20024(1989))。VEGF 是由单独的基因编码,所述基因通过选择剪切引起四种同工型 (Tischer 等人, J. Biol. Chem., 268:11947-11954(1991))。所有四种同工型共有相同显著长的和 GC 富集的 5'-UTR,以及包括多个 RNA 稳定性决定子的 3'-UTR。受体 VEGFR-2(还称为 KDR 或 Flk-1)和 VEGFR-1(以前称为 Flt1)识别二聚形式的 VEGF (Ortega 等人, Front. Biosci., 4:D141-52(1999), Sato 等人, Annals of New York Academy of Science, 902:201-207, (2000))。高度特异性的 VEGFR-2 受体在内皮细胞上被表达。结合 VEGFR-2 受体的 VEGF 激活受体的酪氨酸激酶活性,导致内皮细胞增殖、分化和原始血管形成 (primitive vessel formation) (Shalaby 等人, Nature, 376:62-66, (1995))。VEGFR-1 通过充当诱饵或通过 VEGFR-2 抑制信号传导通路来抑制内皮细胞生长 (Fong 等人, Nature, 376:66-70(1995))。

[0008] 三十多年前,有人建议抑制肿瘤血管生长可以是一种治疗癌症的有效方法 (Folkman, N. Engl. J. Med., 255(21):1182-6(1971))。VEGF 和它的受体已经被证明在肿瘤血管生长中具有重要作用,尤其是肿瘤生长的早期阶段 (Hanahan 等人., Cell,

#6:353-364, (1996))。确实,增加的 VEGF 表达水平已经与主要肿瘤组织中的微血管密度相关联 (Gasparini 等人, *J. Natl. Cancer Inst.*, 89:139-147(1997))。此外,增加的 VEGF 转录水平在实际上所有的常见实体肿瘤中被发现 (Ferrara 等人, *Endocr. Rev.*, 18:4-25, (1997))。通常,携带肿瘤的患者与那些没有肿瘤的个体相比具有更高水平的 VEGF,而且血清/血浆中的高 VEGF 水平与差的预后相关联 (Dirix 等人, *Br. J. Cancer*, 76:238-243(1997))。与 VEGF 在肿瘤血管发生中的作用相一致, VEGF 无效 (NULL) 的胚胎干细胞表明在裸鼠中形成肿瘤的能力显著降低 (Carmeliet 等人., *Nature*, 550:435-439(1996))。使用在植入裸鼠中的人异种移植物中的抗 VEGF 的特异性抗体,由此证明在肿瘤发生中涉及 VEGF 的直接证据 (Kim 等人, *Nature*, 562:841-844(1993), Hichlin 等人, *Drug Discovery Today*, 6:517-528(2001))。在这些研究中,肿瘤生长的抑制与抗体处理的肿瘤中的血管形成减少正向相关。随后的使用可溶性受体的实验证实了 VEGF 活性在肿瘤生长中的重要性 (Lin 等人, *Cell Growth Differ.*, 9(1):49-58(1998)),并证明了由特异性抗体处理的 VEGF 的失活直接导致肿瘤相关的新血管形成的近似完全的抑制 (Borgstrom 等人, *Prostate*, 55:1-10(1998), Yuan 等人. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95:14765-14770(1996))。

[0009] 在渗出性黄斑变性和糖尿病性视网膜病中,临床前的实验和临床试验已经证明 VEGF 的过量产生对于异常的视网膜的或脉络膜的新血管形成是关键的 (综述见:Witmer 等人, *Prog. Retin Eye Res.*, 22(1):1-29(2003))。证据已经证明在罹患诸如糖尿病性视网膜病和湿型黄斑变性的疾病的患者中眼内 VEGF 水平与活性视网膜/脉络膜的新血管形成 (CNV) 强烈相关 (Funatsu 等人., *Am. J. Ophthalmol.*, 755(4):537-43(2002), Lip 等人, *Ophthalmology*, 108(4):705-710(2001))。此外,使用转基因鼠的研究表明在视网膜色素上皮细胞或感光受体细胞中的 VEGF 的过度表达导致脉络膜的或视网膜的新血管形成 (Schwesinger 等人, *Am. J. Pathol.*, 158(3):1161-72(2001), Ohno-Matsui 等人, *Am. J. Pathol.*, 160(2):711-9(2002))。在最近研究中已证实,抑制抗体、可溶性受体、受体拮抗剂、或 siRNA 在动物模型和临床中对于减少 VEGF 介导的血管形成是有效的 (Eyetechnology Study Group, 22(2):143-52(2002), Krzystolik 等人, *Arch. Ophthalmol.*, 720(3):338-46(2002), Shen 等人, *Lab Invest.*, 82(2):167-82(2002), Honda 等人, *Gene Ther.*, 7(11):978-85(2000), Saishin 等人, *J. Cell Physiol.*, 795(2):241-8(2003))。

[0010] VEGF 的表达是通过许多因子和试剂调节的,包括细胞因子、生长因子、类固醇激素和化学品,以及调节诸如 ras 或肿瘤抑制物基因 VHL 等的致癌基因活性的突变 (Maxwell 等人, *Nature*, 399:271-275(1999), Rak 等人, *Cancer Res.*, 60:490-498(2000))。然而,低氧是对调节 VEGF 表达的最显著的生理信号。低氧通过增加 VEGF 转录的转录速率和稳定性而导致 VEGF 表达的增强 (Ikeda 等人, *J. Biol. Chem.* 270:19761-19766(1995), Stein 等人, *Mol. Cell. Biol.* 18:3112-3119(1998), Levy 等人, *J. Biol. Chem.* 277:2746-2753(1996))。低氧诱导因子 1 α (HIF-1 α) 是转录因子,其通过结合位于 VEGF 启动子中的低氧效应元件 (HRE) 而增加经受低氧的细胞中的 VEGF 基因表达 (Liu 等人, *Circ. Res.*, 77:638-643(1995), Semenza, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 5:551-578(1999))。作为因子结合到 3' -UTR 中元件的后果, VEGF mRNA 的稳定性也被显著增加 (Goldberg 等人, *J. Biol. Chem.*, 277(16):13635-40(2002))。此外, VEGF 转录的翻译起始被特

有地调节。在低氧条件下,由帽依赖性的翻译起始步骤介导的大多数细胞转录的翻译被大大削弱(Kraggerud 等人, *Anticancer Res.*, 75 :683-686(1995))。但是, VEGF mRNA 翻译的起始在低氧的条件下是特有的,在所述条件下它通过 VEGF 5' UTR 内的内核糖体进入位点(IRES)而被介导(Stein 等人, *Mol Cell Biol.* 75 :3112-3119(1998), Levy 等人, *J. Biol Chem.* 277 :2746-2753(1996), Huez 等人, *Mol. Cell. Biol.*, 75 :6178-6190(1998), Akiri 等人, *Oncogene*, 77 :227-236(1998))。

[0011] 有大量的试验证据表明肿瘤生长可以通过阻止新血管形成而被抑制(Lin 等人, *Cell Growth Differ.*, P(1) :49-58(1998), Zhu 等人, *Invest. New Drugs*, 77 :195-212(1999))。肿瘤血管通常是不成熟的并不断经历重新塑造(Carmeliet, *Nat. Med.*, P(6) :653-60(2003), Carmeliet 等人, *Nature*, 407 :249-257(2000))。活跃的和异常的血管发生是前血管生成性(proangiogenic)和抗血管生成性(anti-angiogenic)因子的正常平衡中断的结果,所述因子包括各种细胞因子、生长因子和类固醇类激素。尽管调节肿瘤血管发生的复杂性,积累的证据证明靶向单个前血管生成性因子可以足以抑制肿瘤血管发生并抑制肿瘤生长(Kim 等人, *Nature*, 562 :841-844(1993), Millauer 等人, *Nature*, 357 :576-579(1994), Fong 等人, *Cancer Res.*, 59 :99-106(1999))。在许多血管发生靶中, VEGF 及其受体是最引人注目的(Carmeliet, *Nat. Med.*, 9(6) :653-60(2003), Ortega 等人, *Front. Biosci.*, 4 :D141-52(1999))。如上所述,以特异性的靶向 VEGF 的单克隆抗体处理抑制植入裸鼠中的人异种植物中的肿瘤生长。因此,设计为抑制 VEGF 信号传导的各种方法已经在肿瘤模型中被测试并已经被证明在宽范围的肿瘤细胞系中是高度有效的,所述细胞系包括癌、肉瘤和神经胶质瘤(Ferrara 等人, *Endocr. Rev.*, 18 :4-25, 1997), Kim 等人, *Nature*, 362 :841-844(1993), Millauer 等人, *Nature*, 367 :516-579(1994), Fong 等人, *Cancer Res.*, 59 :99-106(1999), Geng 等人, *Cancer Res.*, 67 :2413-2419(2001))。此外,用 VEGF 抗体抑制 VEGF 在充分发育的啮齿类和灵长类中不导致显著的副作用(Ryan 等人, *Toxicol Pathol*, 27 :78-86(1999), Ferrara 等人, *Nat. Med.*, 4 :336-340(1998))。总之,这些结果显示 VEGF 是用于研发肿瘤疗法的有效靶。确实,许多临床试验正在使用 VEGF 抑制剂进行(Matter, *Drug Discovery Today*, 6 :1005-1024(2001), Hichlin 等人, *Drug Discovery Today*, 6 :517-528(2001))。

[0012] 虽然在渗出性的与年龄相关的黄斑变性的病理学中涉及几种前血管生成性因子,但 VEGF 呈现为在发病机理和这种疾病的发展中是最关键的(Witmer 等人, *Prog. Retin Eye Res.*, 22(1) :1-29(2003), Holash 等人, *Science*, 284 :1994-1998(1999))。来自初期临床实验和临床试验的数据已经证明,单独阻断 VEGF 可以充分地减轻或稳定化疾病的进程(Eyetech StudyGroup, 22(2) :143-52(2002), Krzystolik 等人, *Arch. Ophthalmol*, 720(3) :338-46(2002), Shen 等人, *Lab Invest*, 82(2) :167-82(2002), Honda 等人, *Gene Ther.*, 7(11) :978-85(2000), Saishin 等人, *J. Cell Physiol*, 795(2) :241-8(2003))。例如,用特异性酪氨酸激酶抑制剂抑制 VEGFR 信号传导足以完全阻止鼠视网膜病早熟模型中的视网膜新血管形成(Ozaki H, Seo MS, Ozaki 等人, *Am. J. Pathol*, 756(2) :697-707(2000))。此外,最近已经证明抗鼠 VEGF 的小干扰 RNAs(siRNA) 在鼠模型中的激光凝固法之后显著抑制眼新血管形成(Reich 等人, *Mol. Vis.* 30 :9 :210-6(2003))。这些结果表明 VEGF 表达的选择性抑制是可完成的并提供了这种方法用于治疗诸如渗出性黄斑变性和糖尿病性视网膜

病等眼新血管化疾病的证实。

[0013] 三种方法已经被用于抑制 VEGF 活性,包括 (1) 使用特异性抗体、可溶性 VEGF 受体或抗 VEGF/VEGFR 交互作用的适体寡核苷酸 (aptameroligos) 抑制 VEGF 活性 (Kim 等人, *Nature*, 552 :841-844(1993), Lin 等人, *Cell Growth Differ.*, P(1) :49-58(1998), Borgstrom 等人, *Prostate*, 55 :1-10(1998), Zhu 等人, *Invest. New Drugs*, 77 :195-212(1999), Millauer 等人, *Nature*, 367 :576-579(1994), Asano 等人, *Jpn. J. Cancer Res.*, P0(1) :93-100(1999), Brekken 等人, *Cancer Res.*, 60(18) :5117-24(2000)); (2) 用特异性小分子酪氨酸激酶抑制剂抑制 VEGFR 介导的信号传导 (Fong 等人, *Cancer Res.*, 5P :99-106(1999), Wedge 等人, *Cancer Res.*, 60(4) :970-5(2000), Laird 等人, *Cancer Res.*, 60(15) :4152-60(2000)); 以及 (3) 使用反义链 (antisense)、siRNA 或核酶抑制 VEGF/VEGFR 的表达 (Reich 等人, *Mol. Vis.* 50 :9 :210-6(2003), Parry 等人, *Nucleic Acids Res.*, 27 :2569-2577(1999), Ellis 等人, *Surgery*, 720 :871-878(1996), Filleur 等人, *Cancer Res.*, 65(14) :3919-22(2003))。虽然所有这些方法显示体内血管发生的显著抑制,但它们都具有显著的局限性。例如,治疗蛋白质(抗体和可溶性受体)或寡核苷酸(反义链、siRNA 或核酶)是渗透性差的大分子,它们通常需要非胃肠道注射给药并且生产昂贵。在治疗慢性眼新血管形成时,由于潜在的并发症如视网膜分离和程序相关的感染,多个注射剂可能是不切实际的。此外,酪氨酸激酶抑制剂具有有限的特异性的潜力。VEGF 在正常的眼睛和其它组织中组成性地低水平表达,因此通过全身的抗体或酪氨酸激酶给药而完全抑制 VEGF 功能可能是有害的,尤其是对于 AMD 和 RD 的患者,他们中的许多人也是高血压患者 (Giles 等人, *Cancer*, 97(8) :1920-8(2003), Sugimoto 等人, *J. Biol. Chem.*, 278(15) :12605-8(2003), Bergsland 等人, *American Society of Clinical Oncology 36th Annual Meeting*, 20-23May, 2000, New Orleans, LA, USA, Abstract 939), DeVore 等人, *American Society of Clinical Oncology 36th Annual Meeting*, 20-23May, 2000, New Orleans, LA, USA, Abstract 1896)。

[0014] 因此,仍存在一种对于发展、表征以及优化用于新的抗血管发生药物的开发的主要大分子的需要。因此,本发明的一个目的是提供这样的化合物。

[0015] 在此涉及的所有文件引入本申请作为参考,好像它们已在本文中充分描述。

发明内容

[0016] 根据本发明已经鉴别了后转录地抑制 VEGF 表达的化合物,并提供了它们的使用方法。

[0017] 本发明一方面提供式 (I)、(II) 和 (III) 的化合物,包括式 (I-a) 到 (I-1) 的化合物,它们可用于抑制 VEGF 产生、抑制血管发生和 / 或治疗癌症、糖尿病性视网膜病或渗出性黄斑变性。

[0018] 本发明另一方面提供使用此处描述的化合物抑制 VEGF 产生、抑制血管发生和 / 或治疗癌症、糖尿病性视网膜病、类风湿性关节炎、牛皮癣、动脉粥样硬化、慢性炎症、其他与慢性炎症有关的疾病和病症、肥胖症或渗出性黄斑变性的方法。

[0019] 在一个实施方案中,本发明涉及用于抑制 VEGF 产生的方法,其包括对有此需要的患者给药 VEGF 表达抑制量的至少一种本发明化合物。

[0020] 在另一实施方案中,本发明提供用于抑制血管发生的方法,其包括对有此需要的患者给药抗血管生成量的至少一种本发明化合物。

[0021] 在另一实施方案中,本发明提供用于治疗癌症、糖尿病性视网膜病、类风湿性关节炎、牛皮癣、动脉粥样硬化、慢性炎症、其它慢性炎症相关的疾病和病症、肥胖症、或渗出性黄斑变性的方法,其包括对有此需要的患者给药治疗有效量的至少一种本发明化合物。

[0022] 本发明的这些和其它方面在参考以下优选实施方式和详细描述后将更加清楚地被理解。

附图说明

[0023] 图 1 :图 1 说明了用本发明的某个化合物对 VEGF 表达的抑制。

[0024] 图 2 :图 2 说明了磷酸二酯酶 5 (PDE-5) 活性不受本发明某些化合物的影响。

具体实施方式

[0025] 作为血管生成的关键因子的血管内皮生长因子 (VEGF) 的异常上调是疾病状态的发病机理的重要贡献者,所述疾病状态例如是癌症、糖尿病性视网膜病变、风湿性关节炎、牛皮癣、动脉粥样硬化、慢性炎症、其它慢性炎症相关的疾病和失调、肥胖症、或渗出性黄斑变性。根据本发明,后转录地抑制 VEGF 表达的化合物已经被证实,并提供它们的使用方法。本发明的化合物具有用于抑制 VEGF 表达的纳摩尔 (nanomolar) 到亚纳摩尔 (sub-nanomolar) 活性。

[0026] A、本发明的化合物

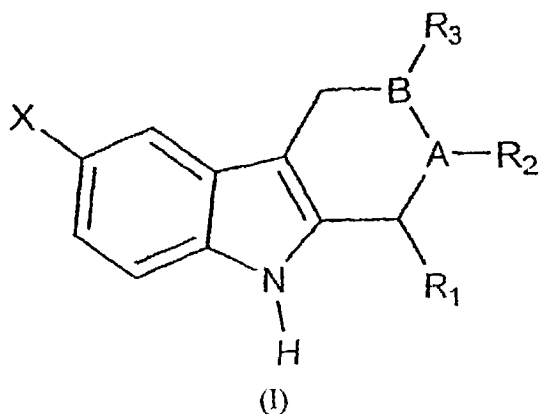
[0027] 在本发明的一个方面,所提供的化合物可以用于抑制 VEGF 的产生、抑制血管发生、和 / 或治疗癌症、糖尿病性视网膜病变或渗出性黄斑变性。在某些实施方案中,本发明的化合物特异性地抑制 VEGF 产生,然而在其它的实施方案中,本发明的化合物抑制 VEGF 表达以及诸如 FGF-2 等的其它血管发生因子的表达。在这点上,泛血管生成性 (pan-angiogenic) 的抑制剂在抑制肿瘤生长的方法中可以是优选,然而 VEGF 特异性抑制剂对于眼新血管形成疾病可以是优选的 (Eyetechnology Study Group, 22(2) :143-52 (2002))。

[0028] 本发明的化合物普遍含有一或多个手性中心,并可作为消旋的混合物 (R/S) 或对映异构纯的组合物存在。在对映异构纯的组合物中,这些化合物可作为 (R) 或 (S) 异构体存在 (当存在手性中心时)。在一个优选的实施方案中,本发明的化合物是 (S) 异构体,并可作为仅含有 (S) 异构体的对映异构纯的组合物存在。如本领域的技术人员将理解的,当存在超过一个的手性中心时,本发明的化合物可作为 (R, R)、(R, S)、(S, R)、(S, S) 等异构体存在。优选的化合物包括 (S, S) 和 (S, R) 异构体。

[0029] 如用于此处的,“对映异构纯的”指基本由单一的异构体组成的组合物,优选由 90%、92%、95%、98%、99% 或 100% 的单一异构体组成的组合物。

[0030] 本发明用于抑制 VEGF 产生的优选化合物包括那些如下式 (I) 所示的,

[0031]



[0032] 其中：

[0033] X 是氢； C_1 至 C_6 烷基，任选地被一或多个卤素取代；羟基；卤素； C_1 至 C_5 烷氧基，任选地被 C_6 至 C_{10} 芳基取代；

[0034] A 是 C 或 N；

[0035] B 是 C 或 N，但条件是：至少 A 或 B 之一为 N，且当 A 为 N 时，B 为 C；

[0036] R_1 是羟基； C_1 至 C_8 烷基，任选地被烷硫基、5 至 10 元杂芳基、任选地被至少一个独立选择的 R_0 基团所取代的 C_6 至 C_{10} 芳基取代； C_2 至 C_8 烯基； C_2 至 C_8 炔基；3 至 12 元杂环基团，其中该杂环基团任选地被至少一个独立选择的卤素、氧代、氨基、烷氨基、乙酰氨基、硫代或烷硫基取代；5 至 12 元杂芳基，其中该杂芳基任选地被至少一个独立选择的卤素、氧代、氨基、烷氨基、乙酰氨基、硫代或烷硫基取代；或 C_6 至 C_{10} 芳基，任选地被至少一个独立选择的 R_0 基团取代；

[0037] R_0 是卤素；氰基；硝基；磺酰基，其中该磺酰基任选地被 C_1 至 C_6 烷基或 3 至 10 元杂环取代；氨基，其中该氨基任选地被 C_1 至 C_6 烷基、 $-C(O)-R_b$ 、 $-C(O)O-R_b$ 、磺酰基、烷基磺酰基、任选地被 $-C(O)O-R_n$ 取代的 3 至 10 元杂环基团取代； $-C(O)-NH-R_b$ ；5 至 6 元杂环；5 至 6 元杂芳基； C_1 至 C_6 烷基，其中该烷基任选地被至少一个独立选择的羟基、卤素、氨基、或 3 至 12 元杂环基团取代，其中该氨基和杂环基团任选地被至少一个独立选择的 C_1 至 C_4 烷基基团取代，其中 C_1 至 C_4 烷基基团任选地被至少一个独立选择的 C_1 至 C_4 烷氧基、氨基、烷氨基、或 5 至 10 元杂环基团取代； $-C(O)-R_n$ 基团；或 $-OR_a$ 基团；

[0038] R_a 是氢； C_2 至 C_8 亚烷基； $-C(O)O-R_b$ 基团； $-C(O)-NH-R_b$ ； C_1 至 C_8 烷基，其中该烷基基团任选地被至少一个独立选择的羟基、卤素、 C_1 至 C_4 烷氧基、氨基、烷氨基、乙酰胺、 $-C(O)-R_b$ 、 $-C(O)O-R_b$ 、 C_6 至 C_{10} 芳基、3 至 12 元杂环、或 5 至 12 元杂芳基取代，此外其中该烷氨基任选地被羟基、 C_1 至 C_4 烷氧基、或任选地被 C_1 至 C_4 烷基取代的 5 至 12 元杂芳基取代，此外其中该乙酰胺任选地被 C_1 至 C_4 烷氧基、磺酰基、或烷基磺酰基取代，此外其中该杂环基团任选地被 C_1 至 C_4 烷基取代，后者任选被羟基、 $-C(O)-R_n$ 、 $-C(O)O-R_n$ 、或氧代基团取代；

[0039] R_b 是羟基；氨基；烷氨基，其中该烷氨基任选地被羟基、氨基、烷氨基、 C_1 至 C_4 烷氧基、3 至 12 元杂环取代，该 3 至 12 元杂环任选地被至少一个独立选择的 C_1 至 C_6 烷基、氧代、 $-C(O)O-R_n$ 、或任选地被 C_1 至 C_4 烷基取代的 5 至 12 元杂芳基取代； C_1 至 C_4 烷氧基； C_2 至 C_8 烯基； C_6 至 C_{10} 芳基，其中该芳基任选地被至少一个独立选择的卤素或 C_1 至 C_4 烷氧基取代；5 至 12 元杂芳基；3 至 12 元杂环基团，其中该杂环任选地被至少一个独立选择的乙酰

胺、 $-C(O)O-R_n$ 、5 至 6 元杂环、或任选地被羟基、 C_1 至 C_4 烷氧基、氨基、或烷氨基取代的 C_1 至 C_6 烷基取代；或 C_1 至 C_8 烷基，其中该烷基任选地被至少一个独立选择的 C_1 至 C_4 烷氧基、 C_6 至 C_{10} 芳基、氨基、或 3 至 12 元杂环基团取代，其中该氨基和杂环基团任选地被至少一个独立选择的 C_1 至 C_6 烷基、氧代，或 $-C(O)O-R_n$ 基团取代；

[0040] R_2 是氢；羟基；5 至 10 元杂芳基团； C_1 至 C_8 烷基，其中该烷基基团任选地被羟基、 C_1 至 C_4 烷氧基、3 至 10 元杂环、5 至 10 元杂芳基、或 C_6 至 C_{10} 芳基取代； $-C(O)-R_c$ 基团； $-C(O)O-R_d$ 基团； $-C(O)-N(R_dR_d)$ 基团； $-C(S)-N(R_dR_d)$ 基团； $-C(S)O-R_e$ 基团； $-S(O_2)-R_c$ 基团； $-C(NR_c)-S-R_e$ 基团；或 $-C(S)-S-R_f$ 基团；

[0041] R_c 是氢；氨基，其中该氨基任选地被至少一个独立选择的 C_1 至 C_6 烷基或 C_6 至 C_{10} 芳基取代； C_6 至 C_{10} 芳基，其中该芳基任选地被至少一个独立选择的卤素、卤代烷基、羟基、 C_1 至 C_4 烷氧基、或 C_1 至 C_6 烷基取代； $-C(O)-R_n$ ；5 至 6 元杂环，其中该杂环任选地被 $-C(O)-R_n$ 基团取代；5 至 6 元杂芳基；噻唑氨基基团； C_1 至 C_8 烷基，其中该烷基任选地被至少一个独立选择的卤素、 C_1 至 C_4 烷氧基、苯氧基、 C_6 至 C_{10} 芳基、 $-C(O)-R_n$ 、 $-O-C(O)-R_n$ 、羟基、或氨基基团取代，该氨基基团任选地被 $-C(O)O-R_n$ 基团取代；

[0042] R_d 独立地是氢； C_2 至 C_8 烯基； C_2 至 C_8 炔基； C_6 至 C_{10} 芳基，其中该芳基任选地被至少一个独立选择的卤素、硝基、 C_1 至 C_6 烷基、 $-C(O)O-R_e$ 、或 $-OR_e$ 取代；或 C_1 至 C_8 烷基，其中该烷基基团任选地被至少一个独立选择的卤素、 C_1 至 C_4 烷基、 C_1 至 C_4 烷氧基、苯氧基、 C_6 至 C_{10} 芳基、5 至 6 元杂芳基、 $-C(O)-R_n$ 、 $-O-C(O)-R_n$ 、或羟基取代，其中 C_6 至 C_{10} 芳基任选地被至少一个独立选择的卤素或卤代烷基取代；

[0043] R_e 是氢； C_1 至 C_6 烷基，其中该烷基任选地被至少一个独立选择的卤素或烷氧基取代；或 C_6 至 C_{10} 芳基，其中该芳基基团任选地被至少一个独立选择的卤素或烷氧基取代；

[0044] R_f 是 C_1 至 C_6 烷基，任选地被至少一个独立选择的卤素、羟基、 C_1 至 C_4 烷氧基、氰基、 C_6 至 C_{10} 芳基、或 $-C(O)-R_n$ 基团取代，其中该烷氧基任选地被至少一个独立选择的 C_1 至 C_4 烷氧基取代且该芳基任选地被至少一个独立选择的卤素、羟基、 C_1 至 C_4 烷氧基、氰基、或 C_1 至 C_6 烷基取代；

[0045] R_n 是羟基、 C_1 至 C_4 烷氧基、氨基、或 C_1 至 C_6 烷基；

[0046] R_3 是氢或 $-C(O)-R_g$ ；

[0047] R_g 是羟基；氨基，其中该氨基任选地被 C_6 至 C_{10} 环烷基或 5 至 10 元杂芳基取代；或 5 至 10 元杂环基团，其中该杂环基团任选地被 $-C(O)-R_n$ 基团取代；及

[0048] n 为 0、1、2 或 3。

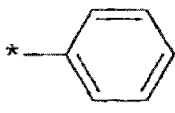
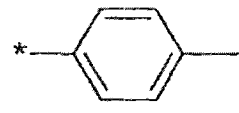
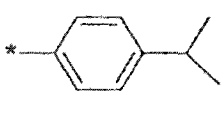
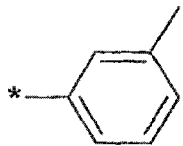
[0049] 对于本领域技术人员显而易见的是，式 (I) 的化合物包括至少一个立构中心（如在 R_1 取代基处），并可作为外消旋混合物或作为对映异构纯的组合物存在。在一个优选的实施方案中，在对映异构纯的组合物中，式 (I) 的化合物为 (S) 异构体。

[0050] 如本文所使用的，术语“烷基”通常指直链、支链或环状饱和烃基，其包括甲基、乙基、 n -丙基、异丙基、 n -丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、 n -戊基、 n -己基、环己基、 n -庚基、辛基、 n -辛基等。在一些实施方案中，烷基取代基可以包括 C_1 到 C_8 、 C_1 到 C_6 、 C_1 到 C_4 烷基。烷基可以任选地被一个或更多个卤素或烷氧基取代。例如，烷基可以是卤代烷基、二卤代烷基或三卤代烷基。

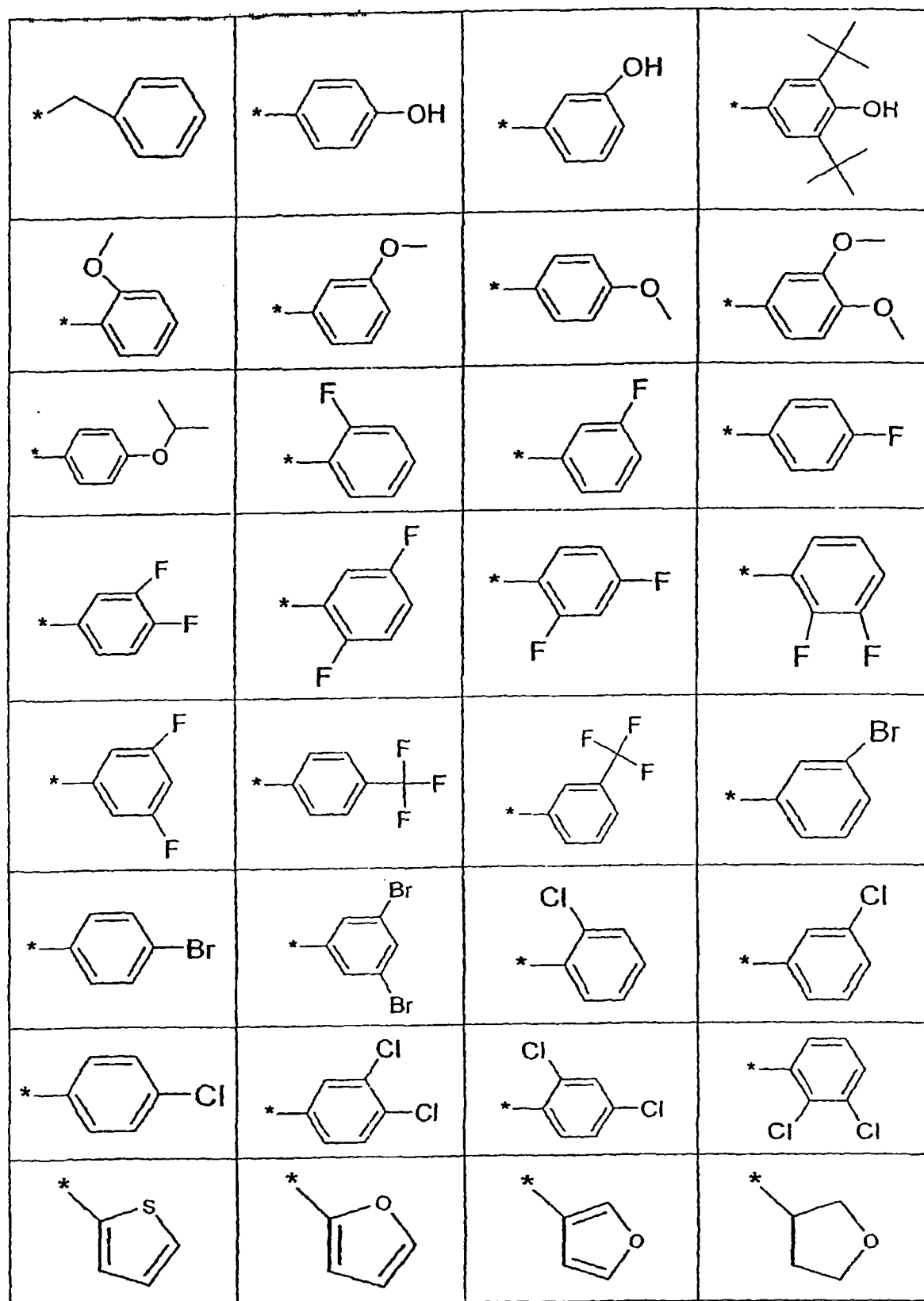
[0051] 如本文所使用的，“烯基”通常指线性、支链或环状的烯烃基，其具有一个或更多

个卤素取代的 C_1 至 C_6 烷基、或任选地至少被一个甲基、甲氧基或卤素取代的 C_5 至 C_6 芳基。

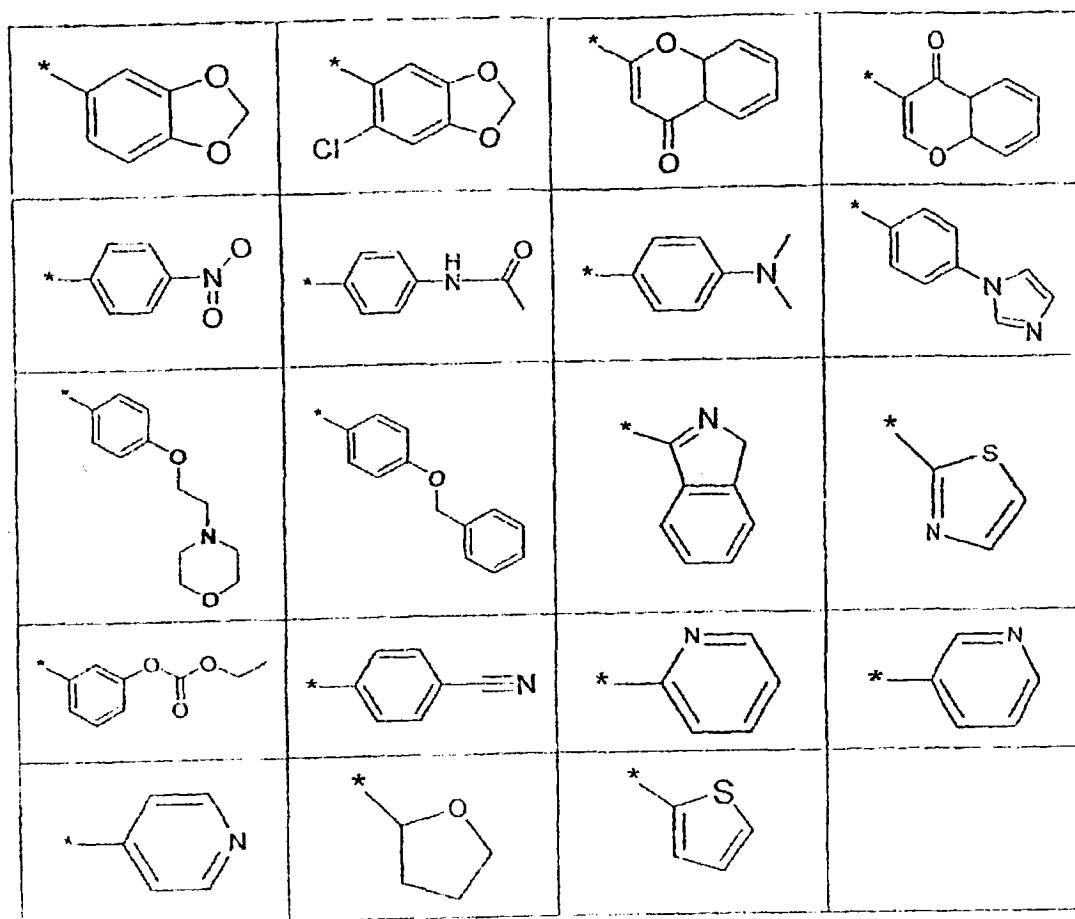
[0062] 优选的 R_1 取代基也包括下列基团,* 处表示与咪啉骨架分子连接的键。

-OH	-乙基	-戊基	
			

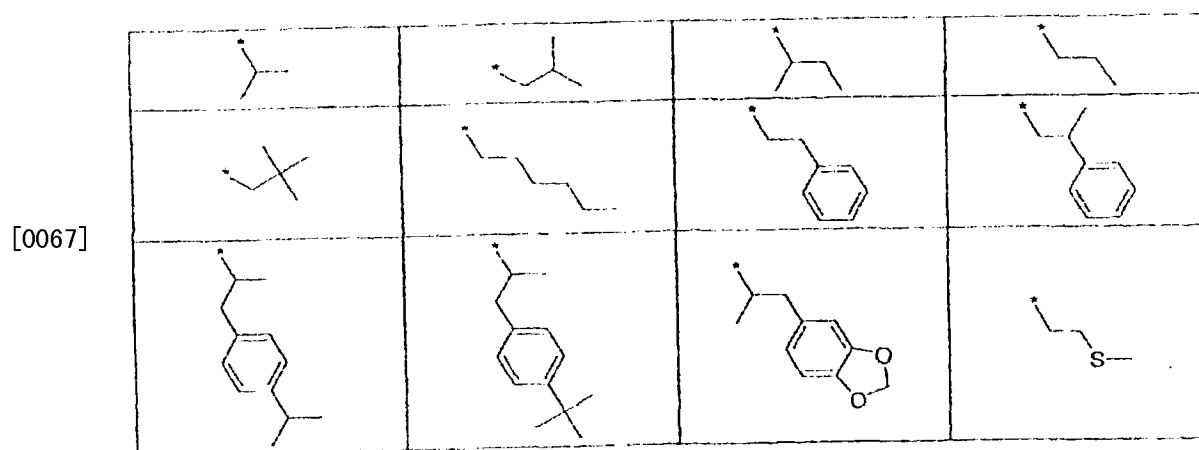
[0064]



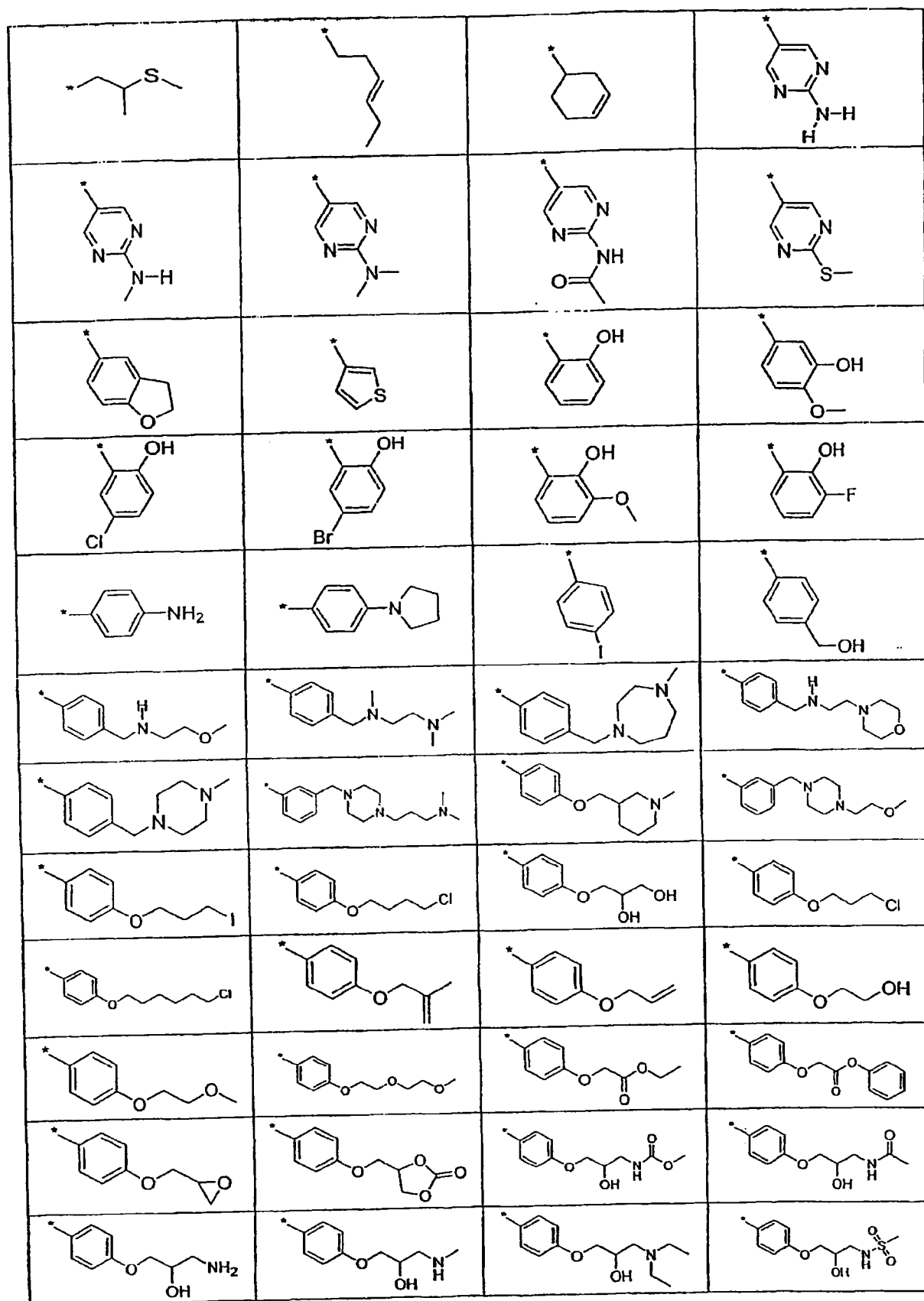
[0065]



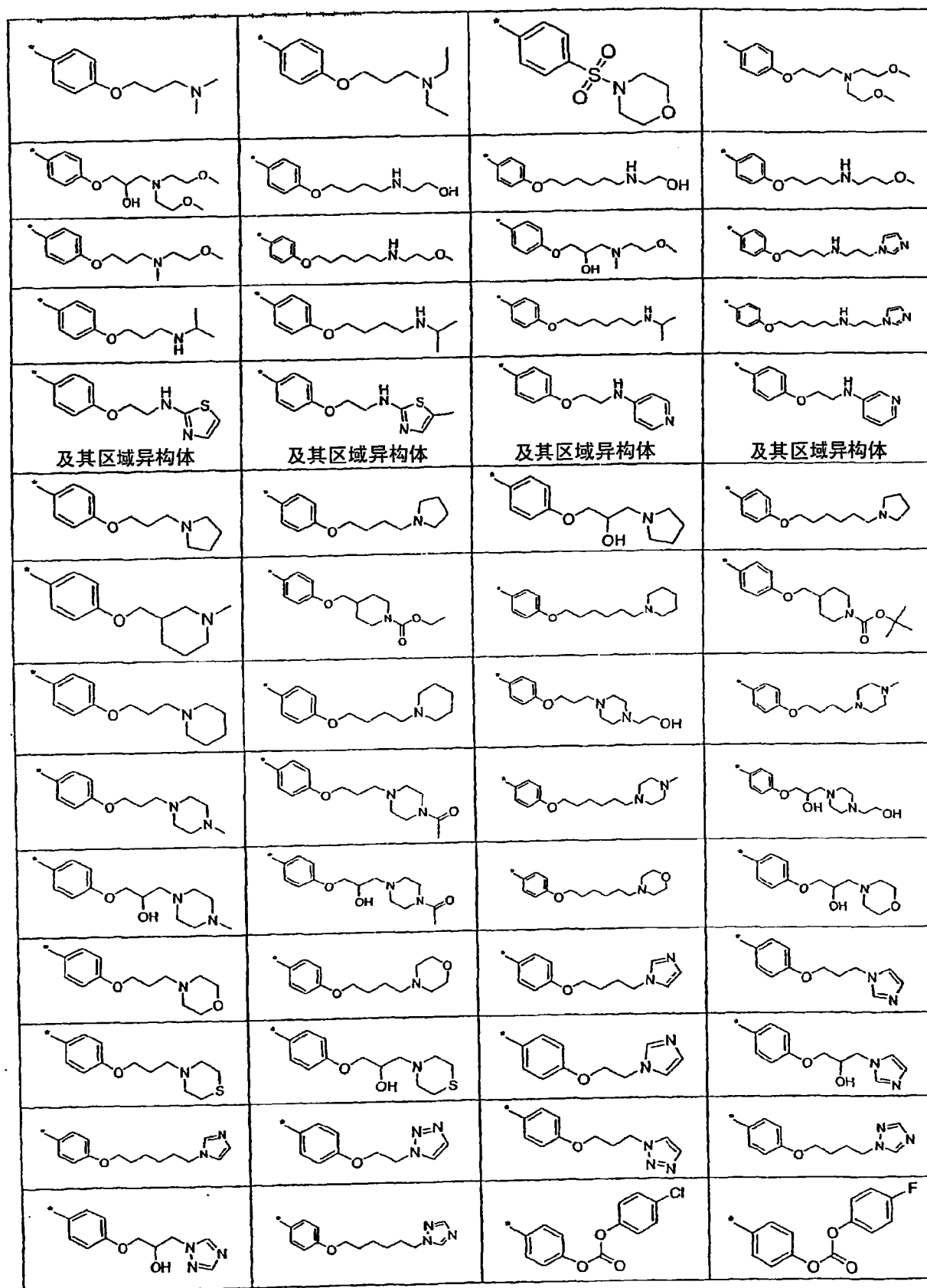
[0066] 其他优选的 R_1 取代基包括下列基团,* 处表示与咪唑骨架分子连接的键。



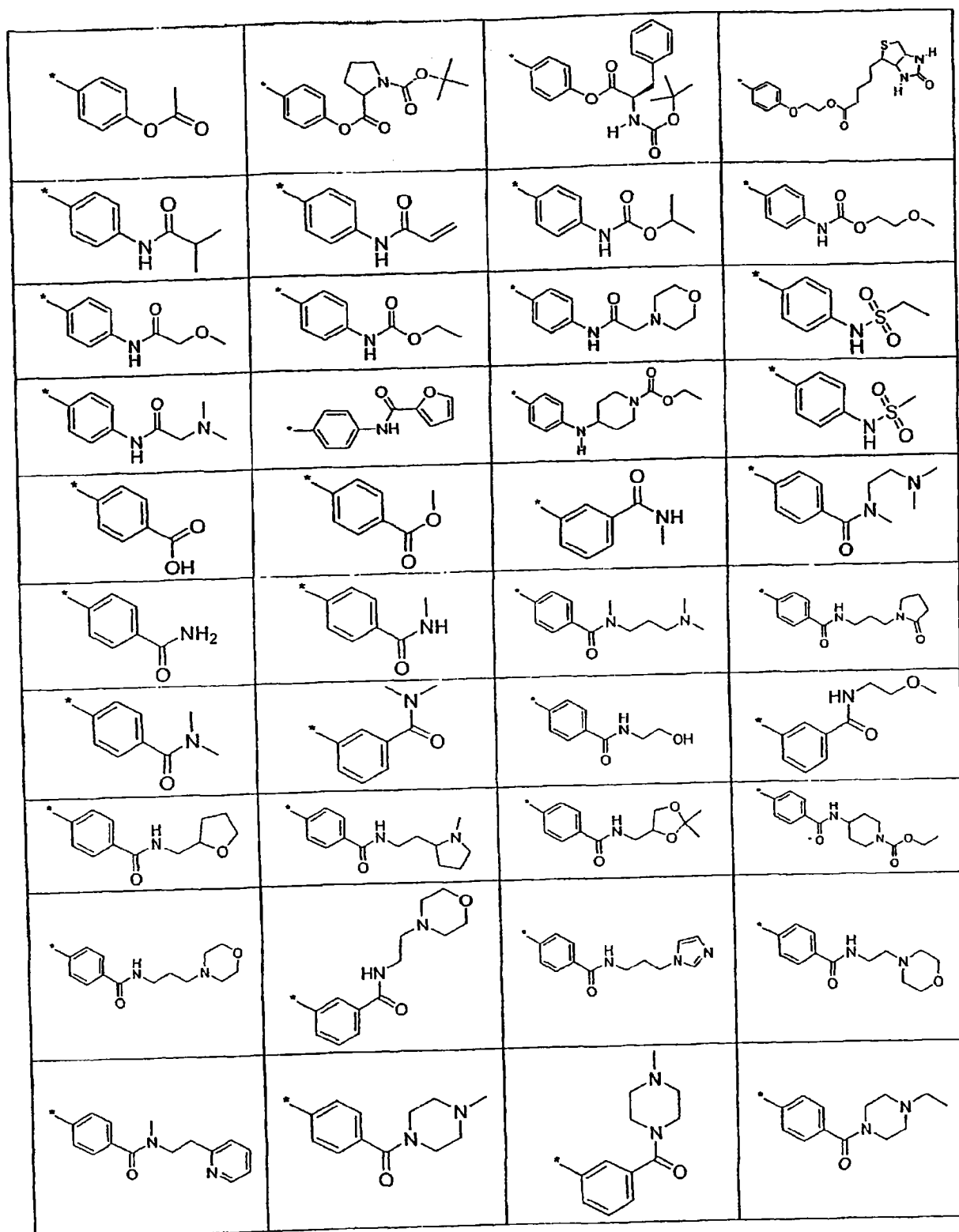
[0068]



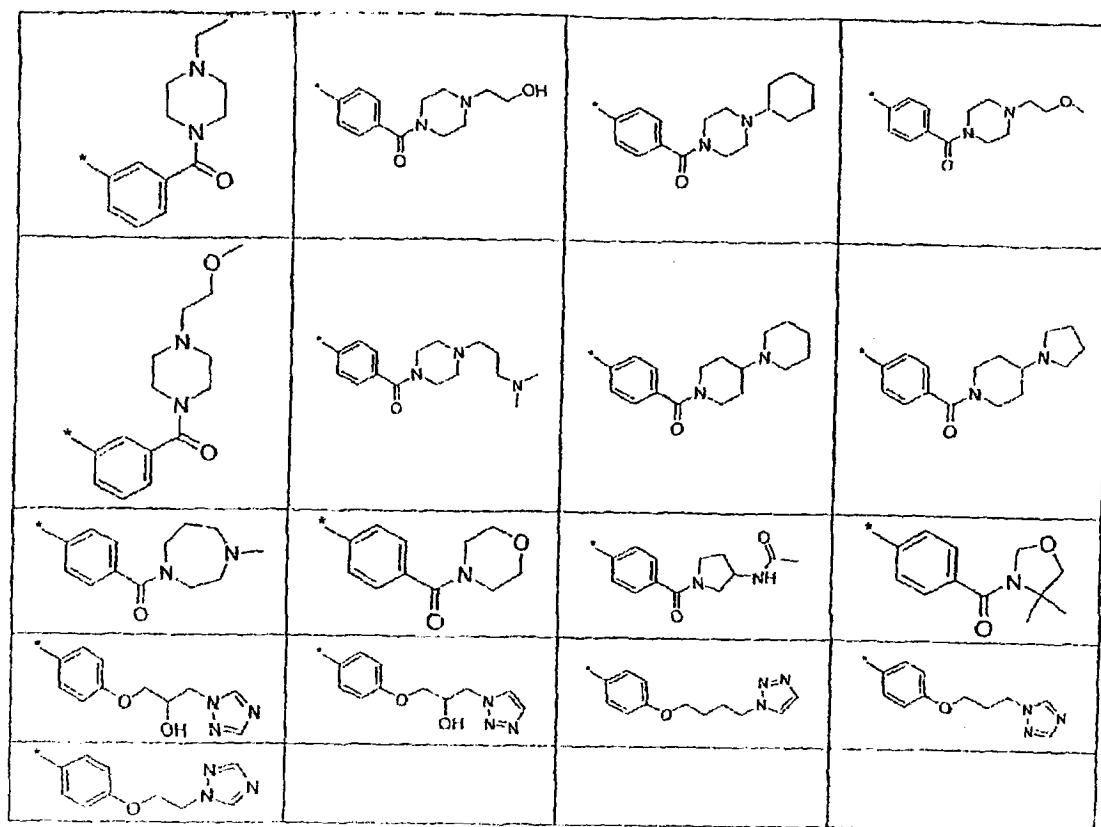
[0069]



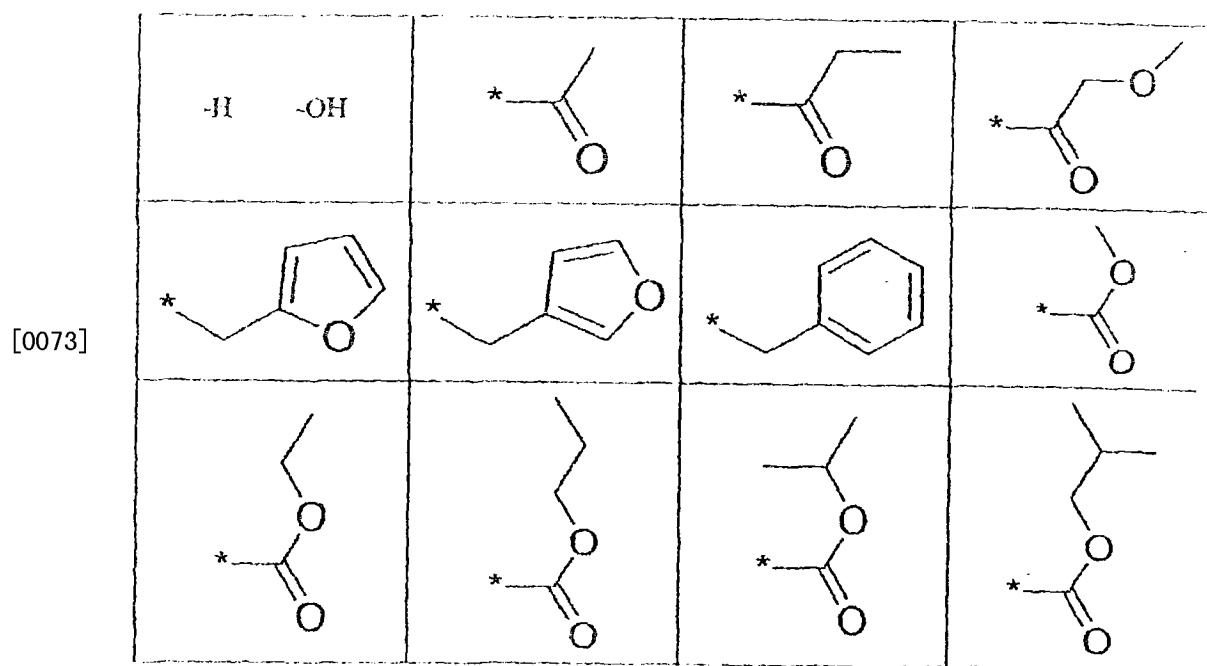
[0070]



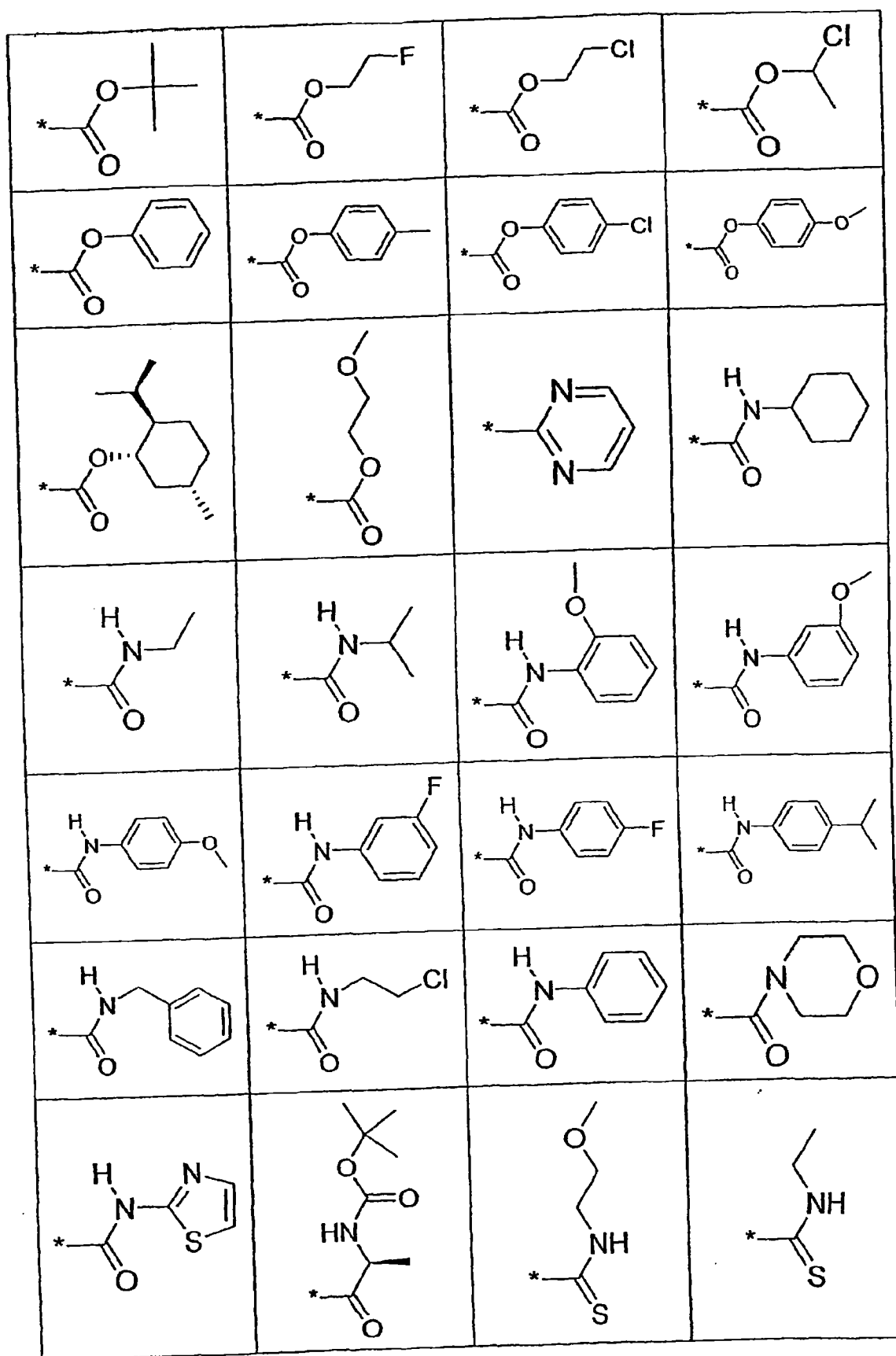
[0071]



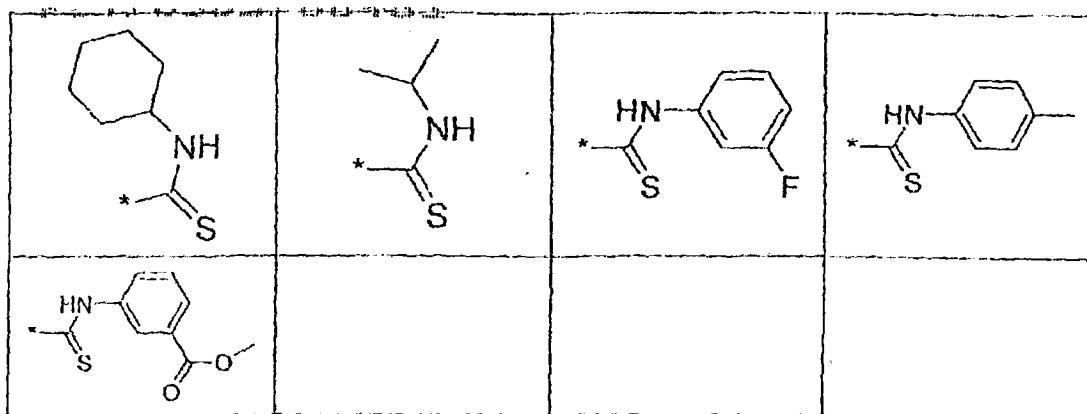
[0072] 优选的 R_2 取代基也包括下列基团, * 处表示与咪唑啉骨架分子连接的键。



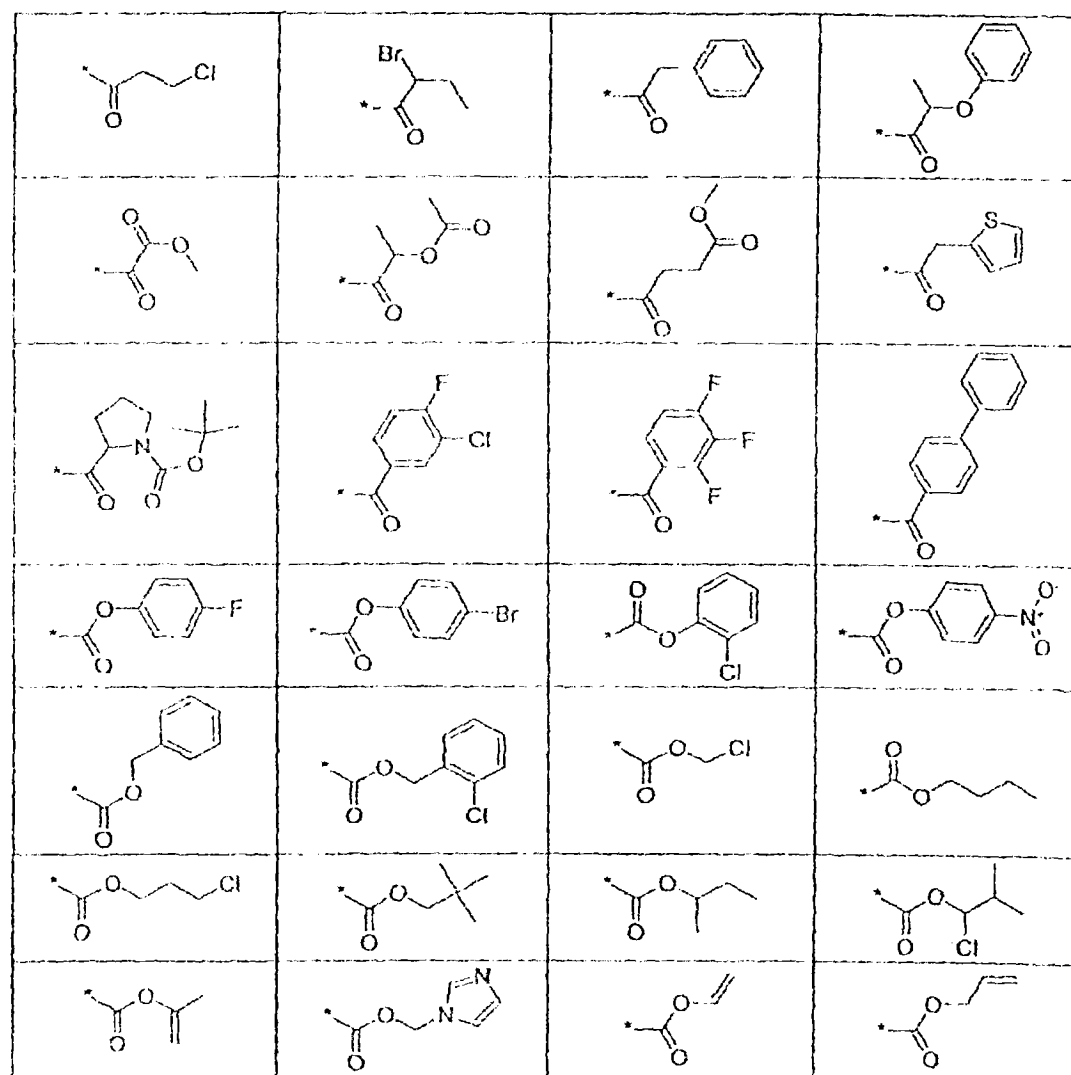
[0074]



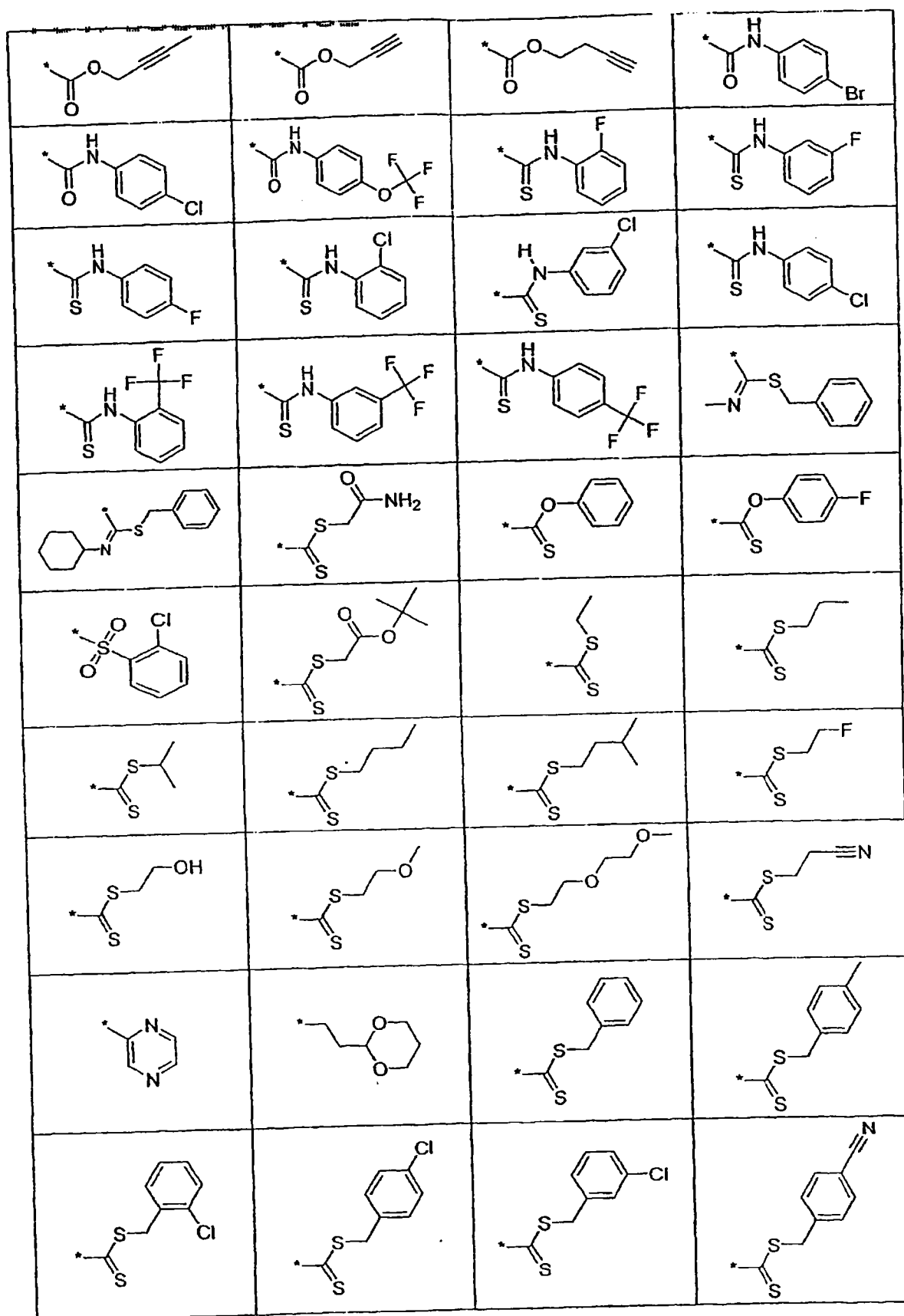
[0075]

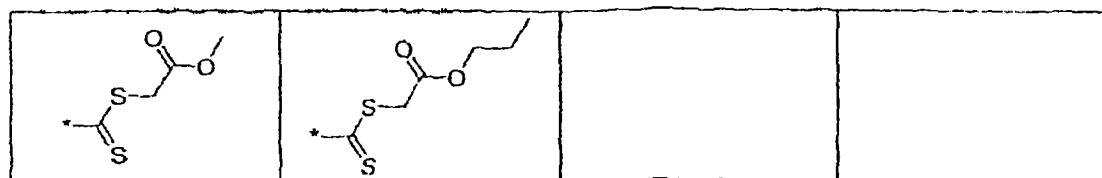
[0076] 其他优选的 R₂ 取代基包括下列基团,* 处表示与咪唑骨架分子连接的键。

[0077]

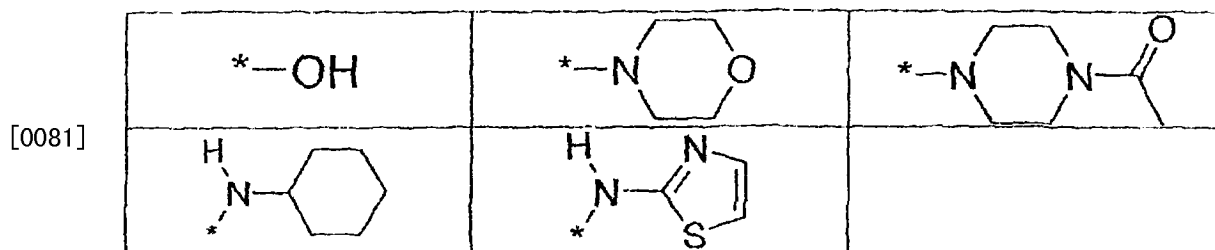


[0078]



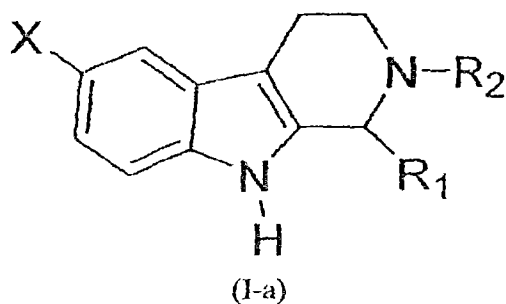


[0080] 优选的 R_3 取代基包括下列的基团,* 处表示与咪唑骨架分子连接的键。



[0082] 式 (I) 中的一组优选的化合物包括如下所示的式 (I-a) 的那些化合物,

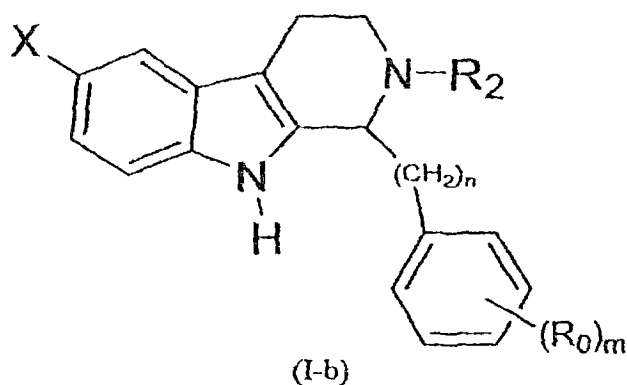
[0083]



[0084] 其中 X、 R_1 及 R_2 如关于式 (I) 和上述优选的实施方案所述的定义。

[0085] 式 (I) 中的另一组优选的化合物包括如下所示的式 (I-b) 的那些化合物,

[0086]



[0087] 其中：

[0088] X 为卤素；

[0089] R_2 同上关于式 (I) 所述的；

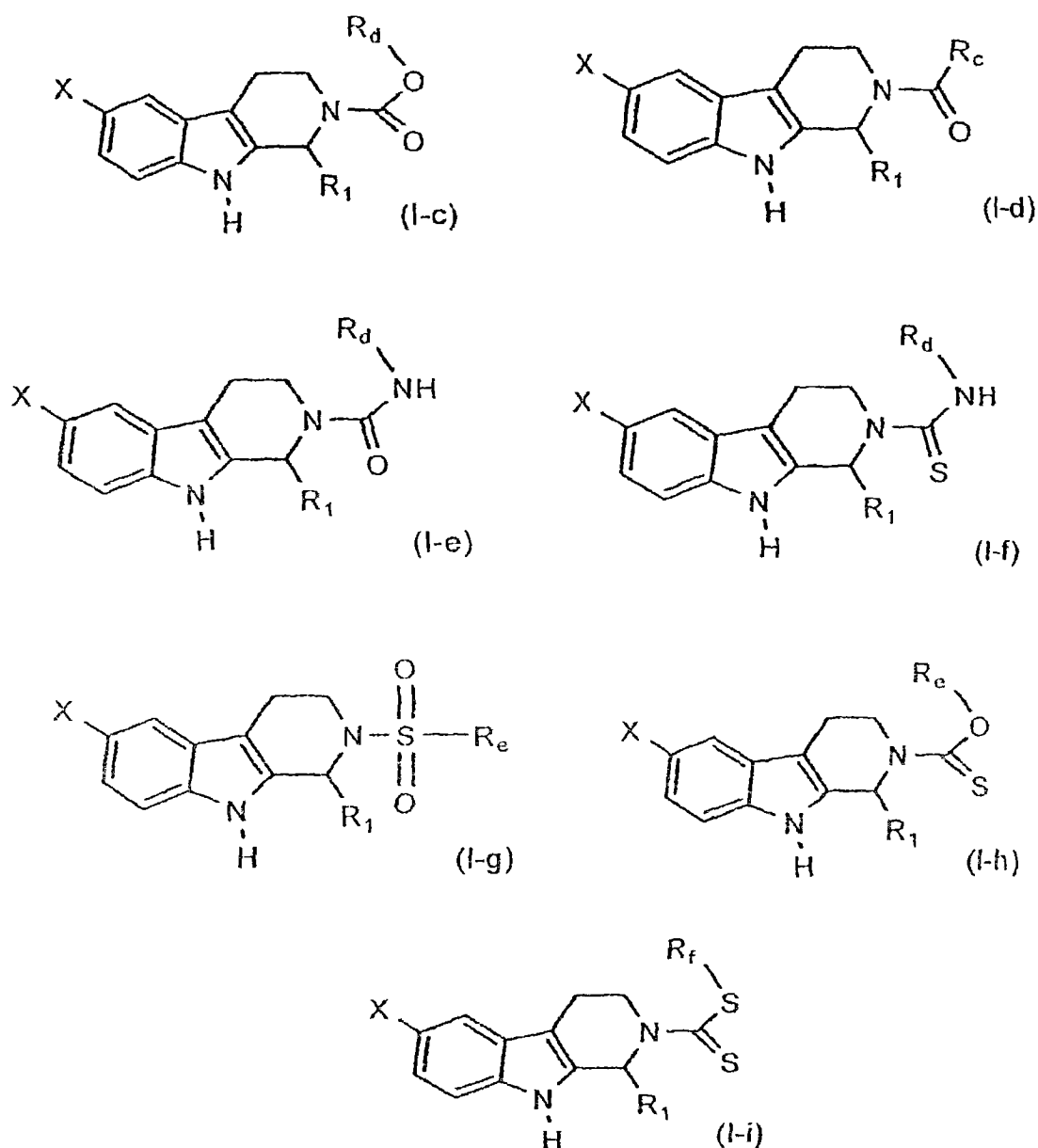
[0090] R_0 同上关于式 (I) 所述的；

[0091] m 为 0、1、2 或 3；且

[0092] n 为 0、1、2 或 3。

[0093] 式 (I) 中的其他组优选的化合物包括下列的。

[0094]

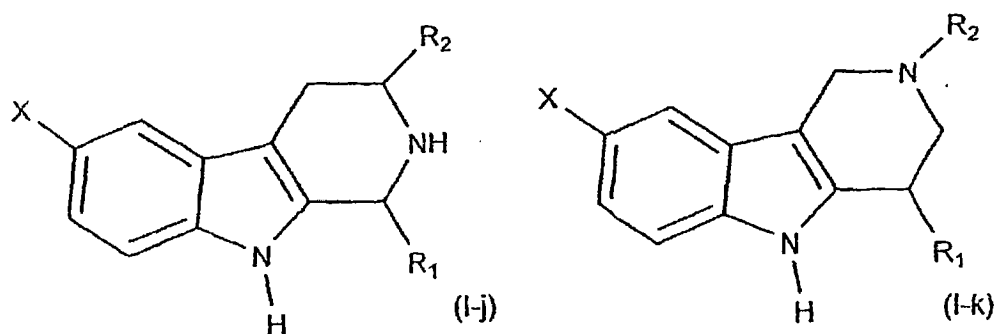


[0095] 可理解的是,式(I-c)至式(I-i)的化合物中的取代基X以及 R_1 、 R_c 、 R_d 和 R_e 为如式(I)所定义的。

[0096] 在其他实施方案中,用于抑制VEGF产生的本发明的优选化合物包括那些如下所述式(I-i)至式(I-l)的化合物。在式(I-j)至式(I-l)的实施方案中,

[0097] X、 R_1 、 R_2 、 R_3 等取代基如式(I)及式(I-a)至式(I-i)所定义。

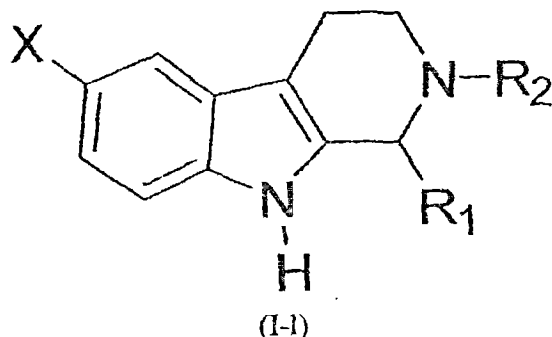
[0098]



[0099] 此处描述的化合物的药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、包合物 (cathrates)、多晶型物、外消旋物及立体异构体也被包括在本发明的范围内。

[0100] 在本发明的另一个方面,可用于抑制 VEGF 产生的本发明的优选化合物包括如下所示的式 (I-1) 的那些化合物,

[0101]



[0102] 其中:

[0103] X 为氢;羟基;卤素; C_1 - C_4 烷基; C_1 - C_5 烷氧基,任选地被 C_6 至 C_8 芳基取代;

[0104] R_1 为羟基; C_1 至 C_8 烷基,任选地被 C_6 至 C_8 芳基取代,其中该 C_6 至 C_8 芳基任选地被至少一个 R_0 基团取代;杂环基团;及 C_6 至 C_8 芳基,任选地被至少一个 R_0 基团取代;

[0105] R_0 为卤素; C_1 至 C_6 烷基,任选地被一或多个卤素取代;氰基;硝基;氨基;氨烷基;乙酰胺基;咪唑基;或 OR_a ;

[0106] R_a 为氢; C_1 至 C_6 烷基,任选地被杂环或 C_6 至 C_8 芳基取代;或 $-C(O)O-R_b$;

[0107] R_b 为 C_1 至 C_4 烷基;

[0108] R_2 为氢;羟基;杂芳基; C_1 至 C_8 烷基,任选地被烷氧基、羟基、杂芳基、或 C_6 至 C_8 芳基取代; $-C(O)-R_c$ 基; $-C(O)O-R_d$ 基; $-C(O)NH-R_d$ 基; $-C(S)NH-R_d$ 基; $-S(O_2)-R_c$ 基;或 (1S)-异丙基-氨基甲酸叔丁基酯;

[0109] R_c 为氢;4-吗啉基;噻唑氨基;哌嗪基,任选地被 $-C(O)CH_3$ 基团取代; C_1 至 C_6 烷基,任选地被卤素、烷氧基或羟基取代;

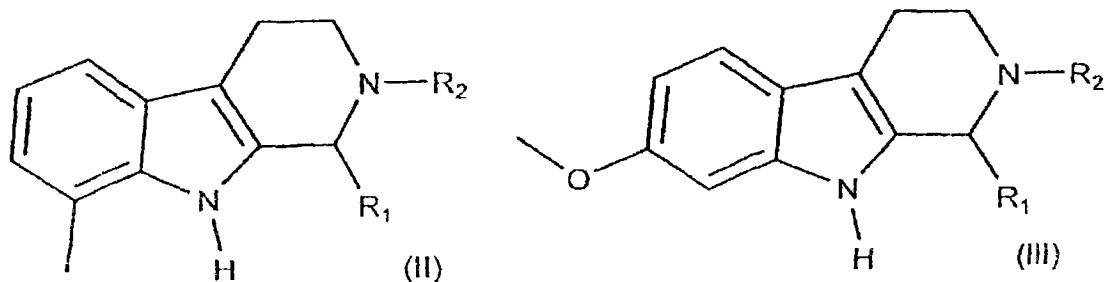
[0110] R_d 为氢;苄基; C_1 至 C_8 烷基,任选地被卤素或烷氧基取代; C_6 至 C_8 芳基,任选地被至少一个卤素、 C_1 至 C_5 烷基、 $-C(O)OR_e$ 或 OR_e 取代;

[0111] R_e 是氢; C_1 至 C_6 烷基,任选地被至少一个卤素或烷氧基取代;或 C_6 至 C_8 芳基;以及

[0112] n 为 0、1、2 或 3。

[0113] 在另一实施方案中,提供式 (II) 或 (III) 的化合物。

[0114]

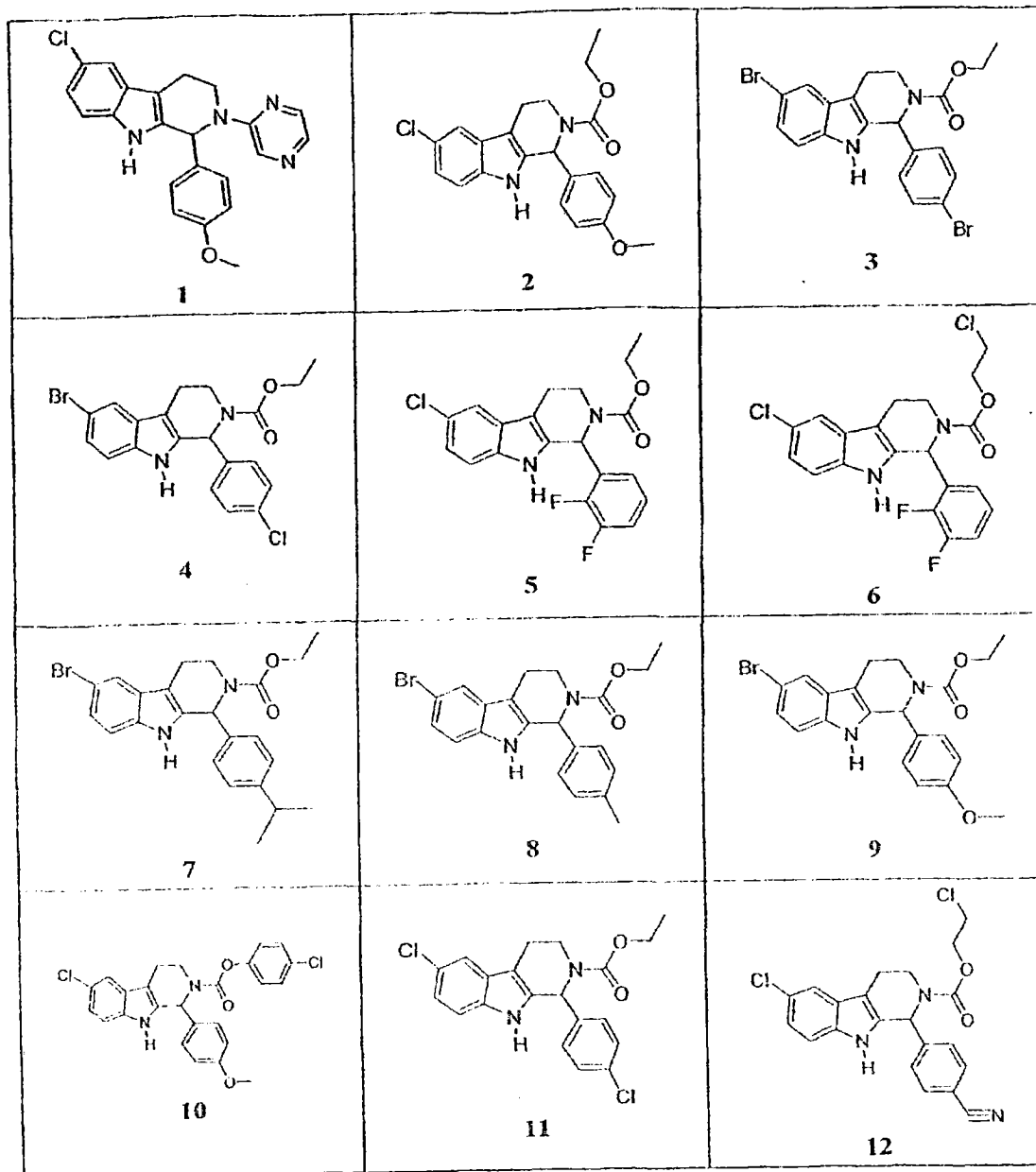


[0115] 其中 R_1 与 R_2 如上述式 (I) 所定义。

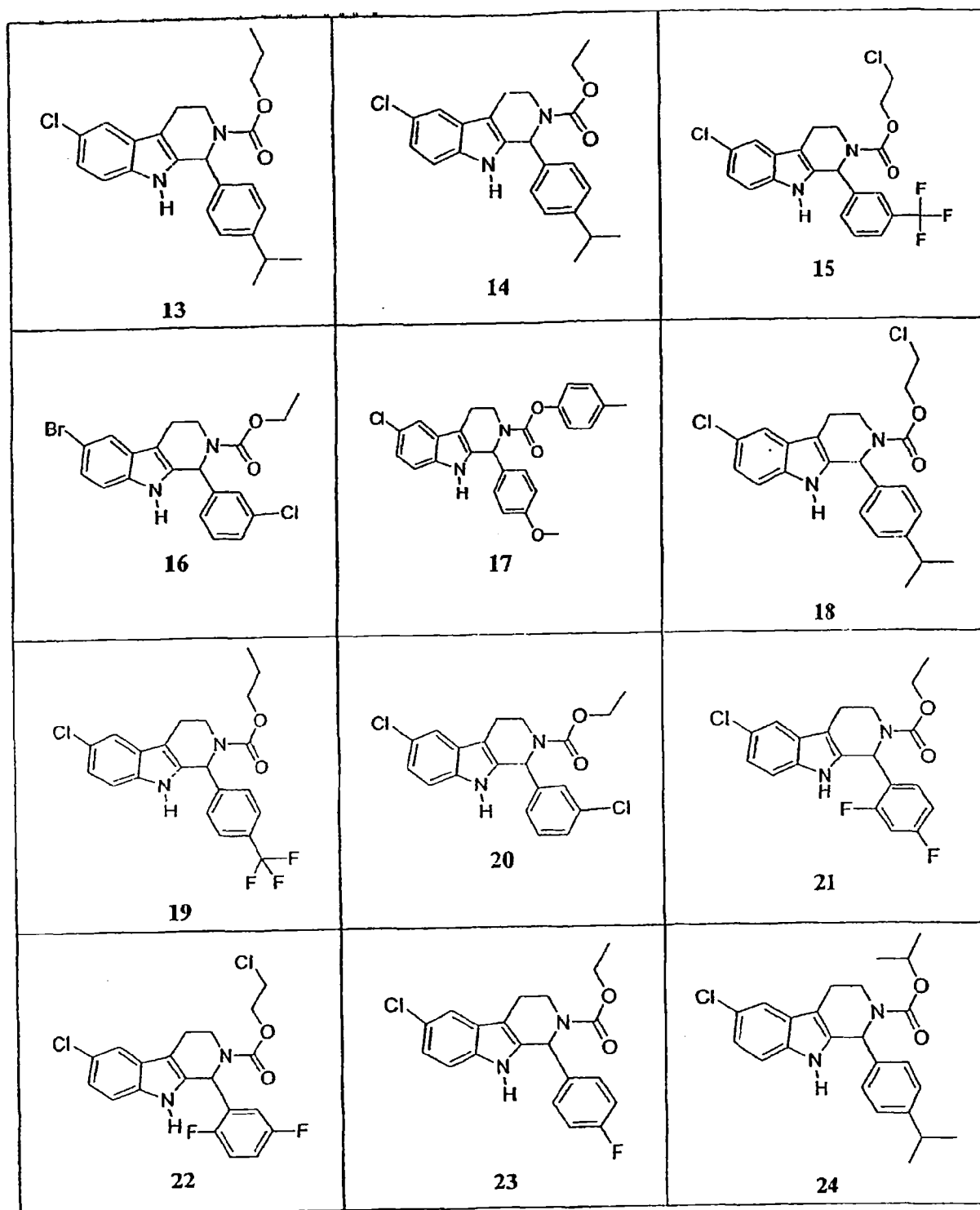
[0116] 为了本发明的目的, 式 (I)、(II) 及 (III), 在包括式 (I-a) 至 (I-k) 的分子引入包含 X 、 R_1 、 R_2 、 R_0 、 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d 及 R_e 的一或多个官能团, 出现在所公开的任何位置上的各个官能团可以被独立地选择, 以及可以适当地被独立取代。此外, 如果更通用的取代基被列出用于本发明分子中的任何位置, 应该理解的是, 该更通用的取代基可以被更具体的取代基替代, 并且所得到的分子是在本发明分子范围内的。

[0117] 本发明优选的化合物包括以下化合物。

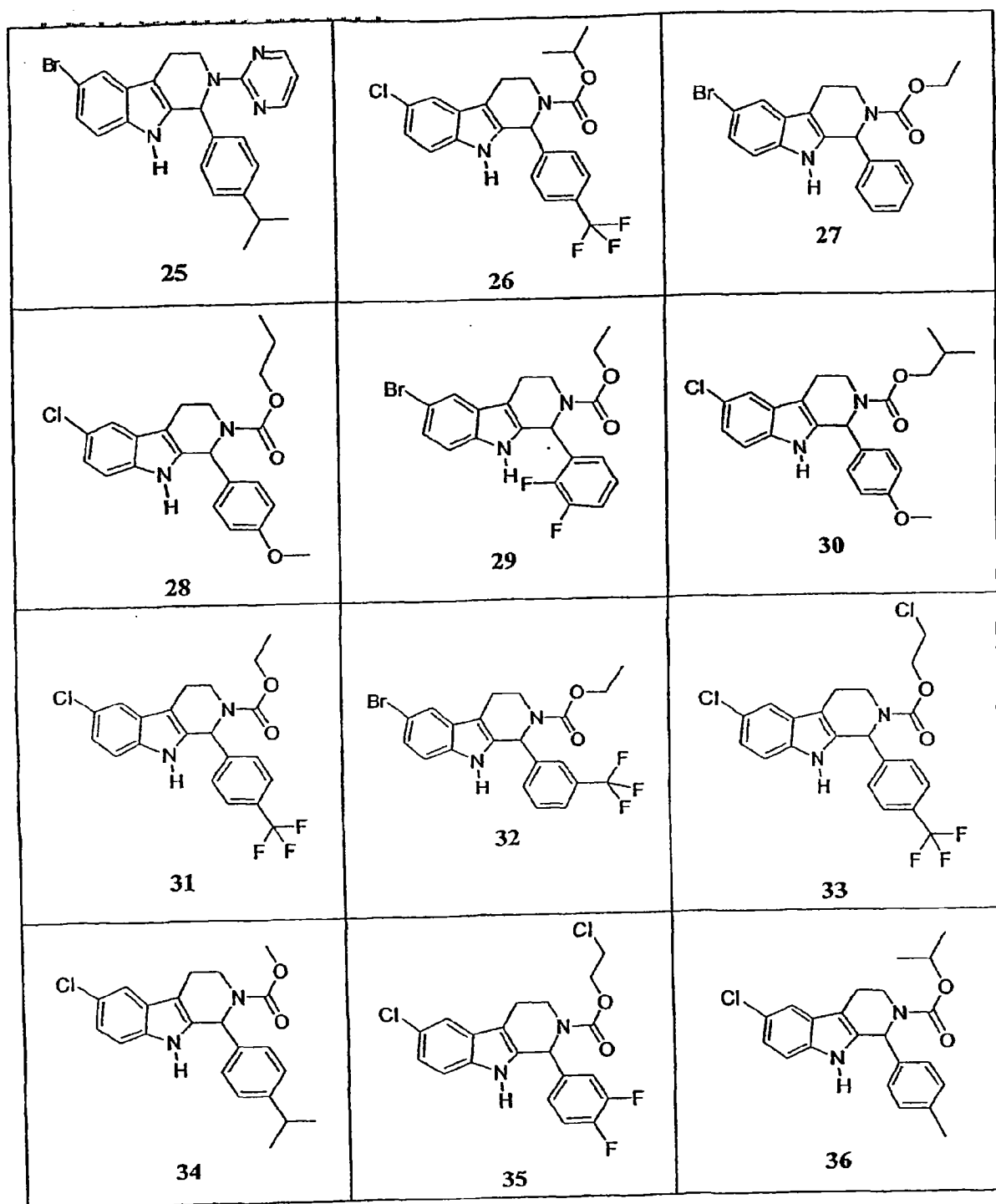
[0118]



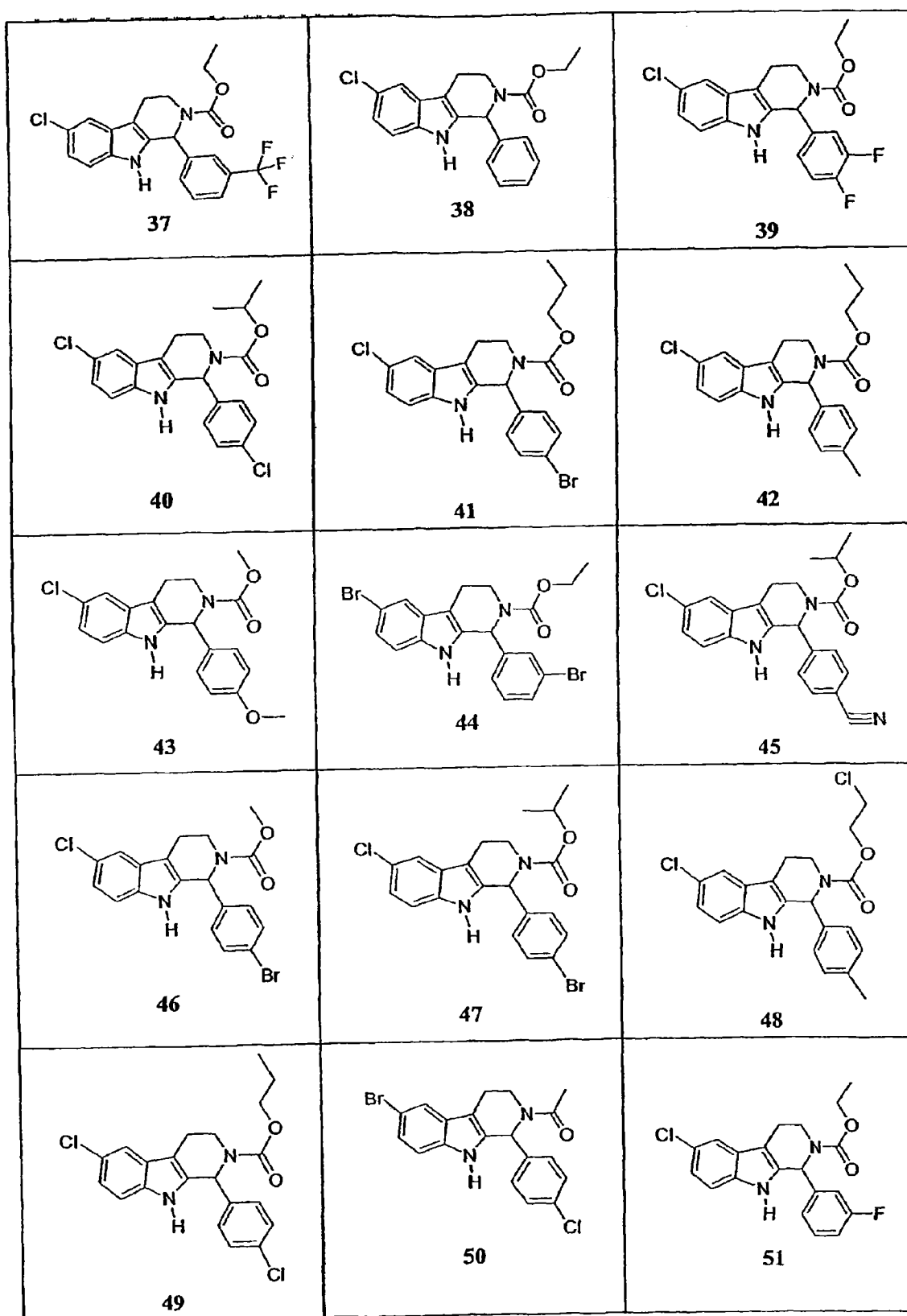
[0119]



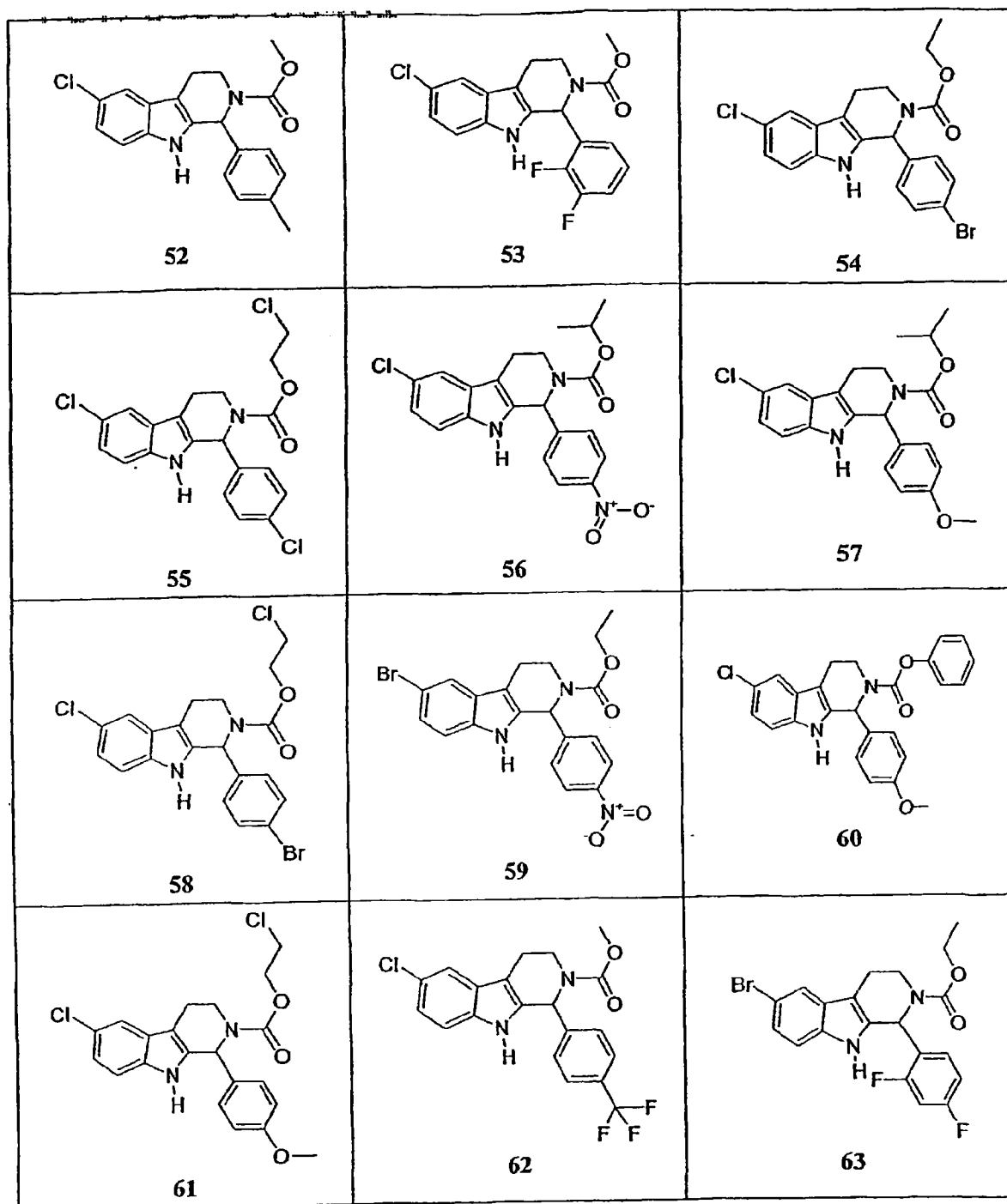
[0120]



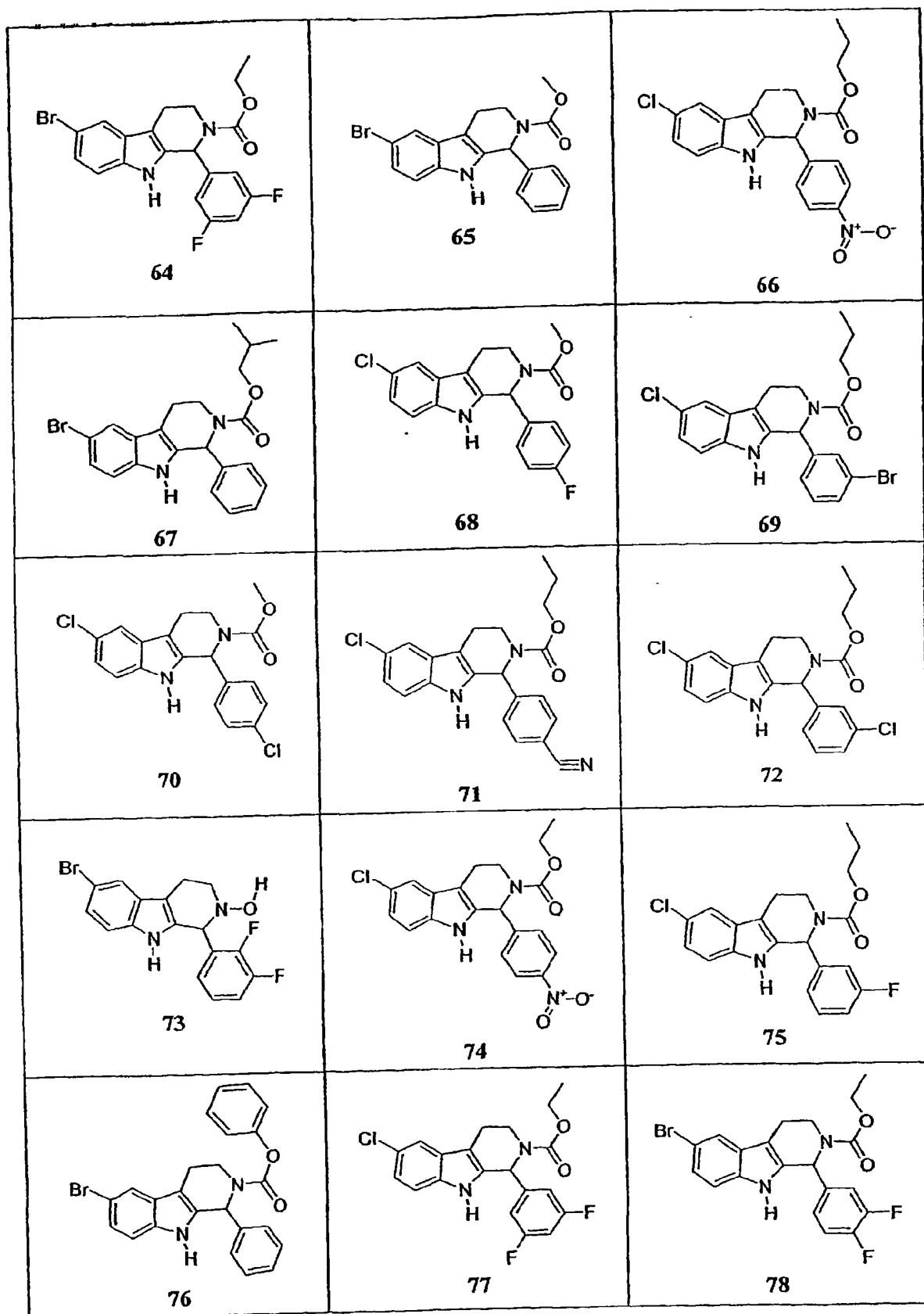
[0121]



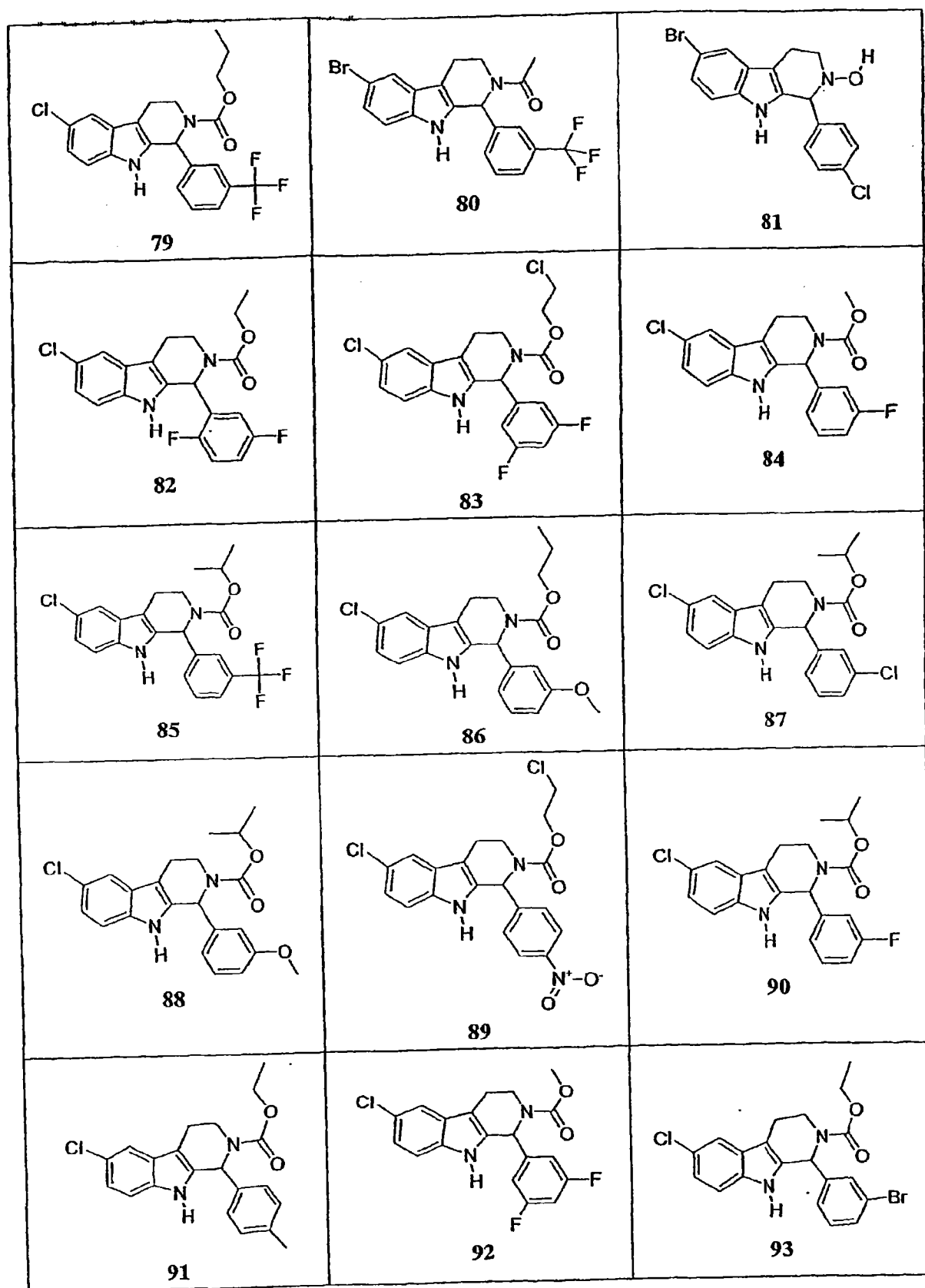
[0122]



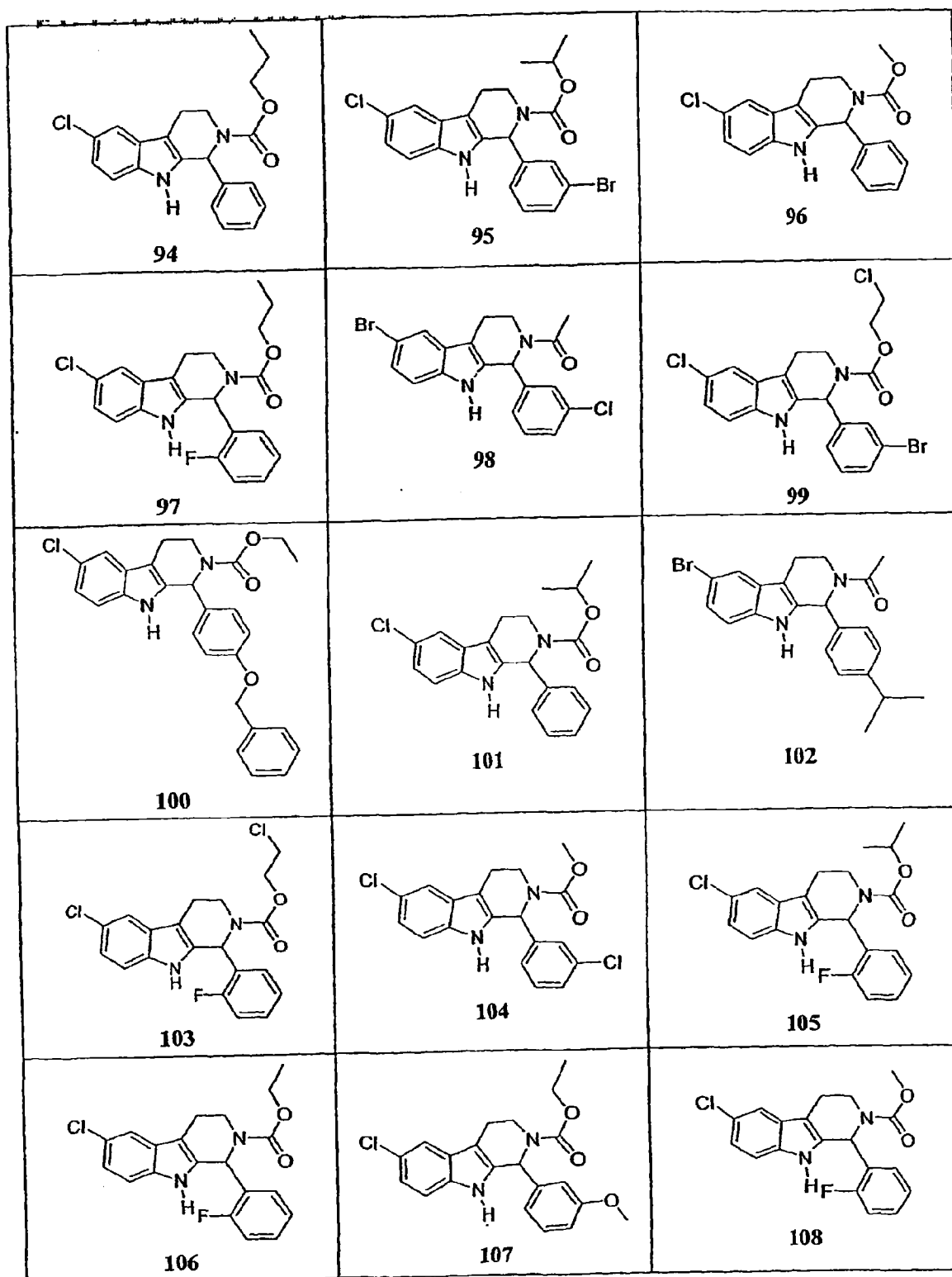
[0123]



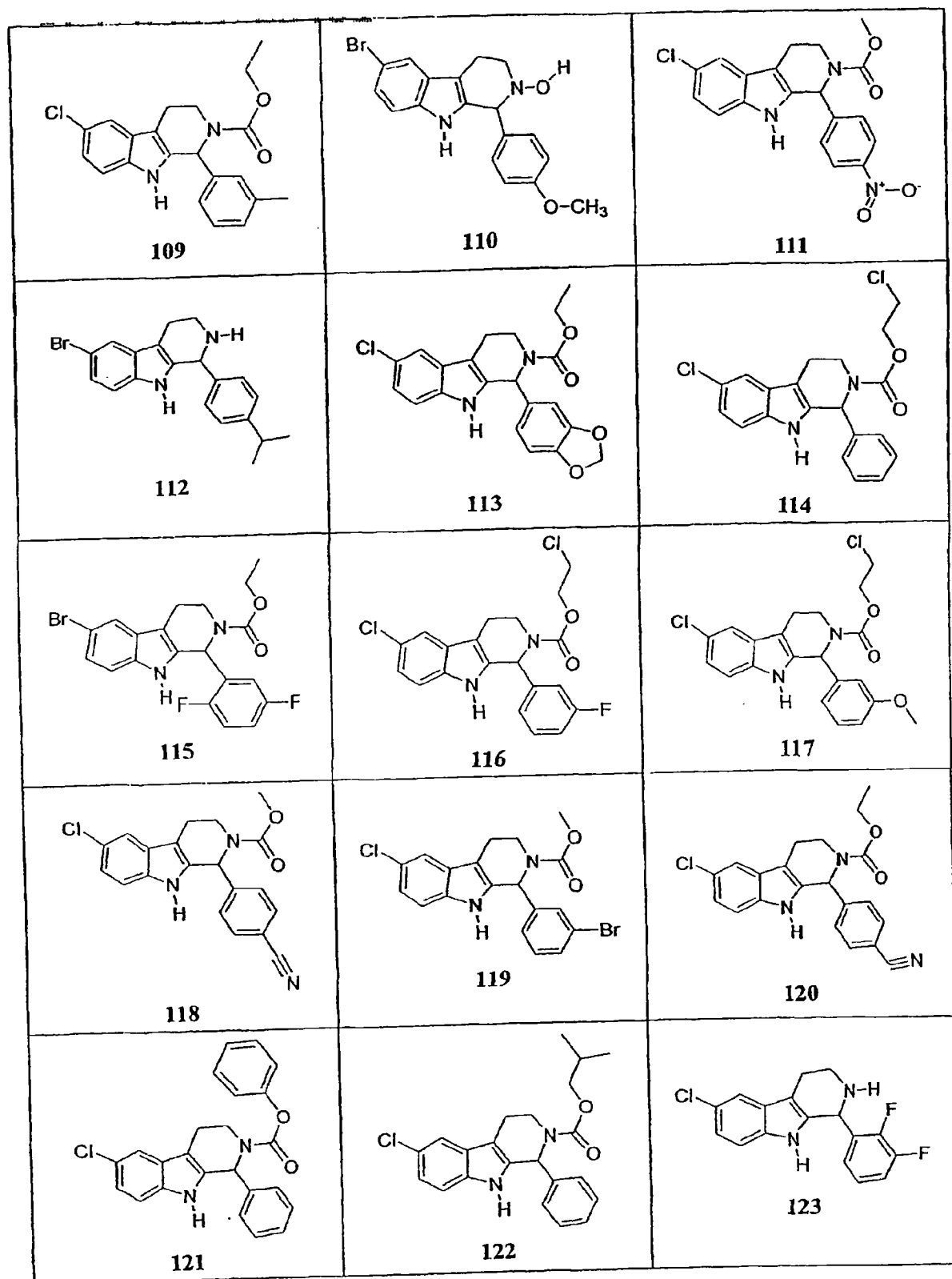
[0124]



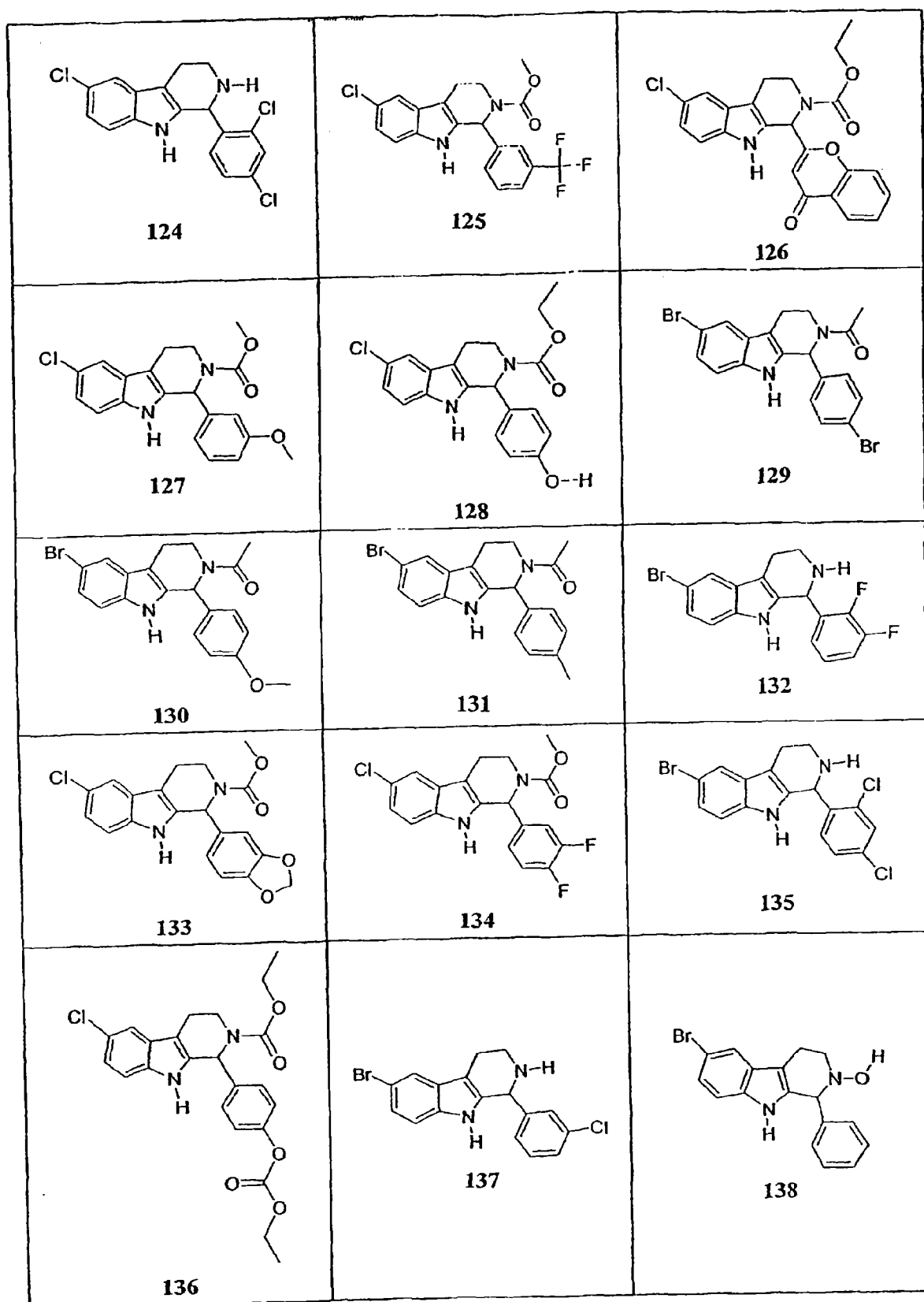
[0125]



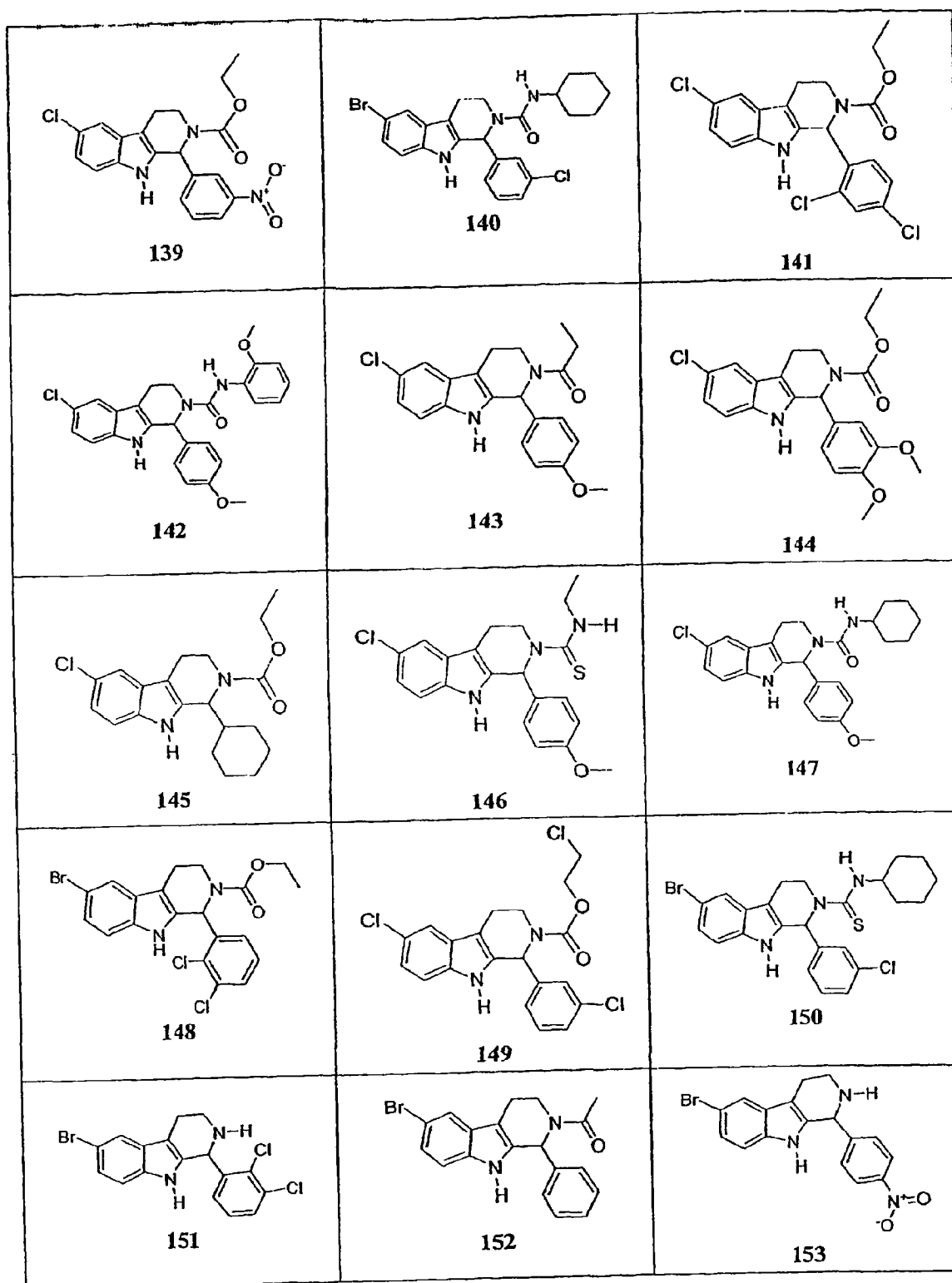
[0126]



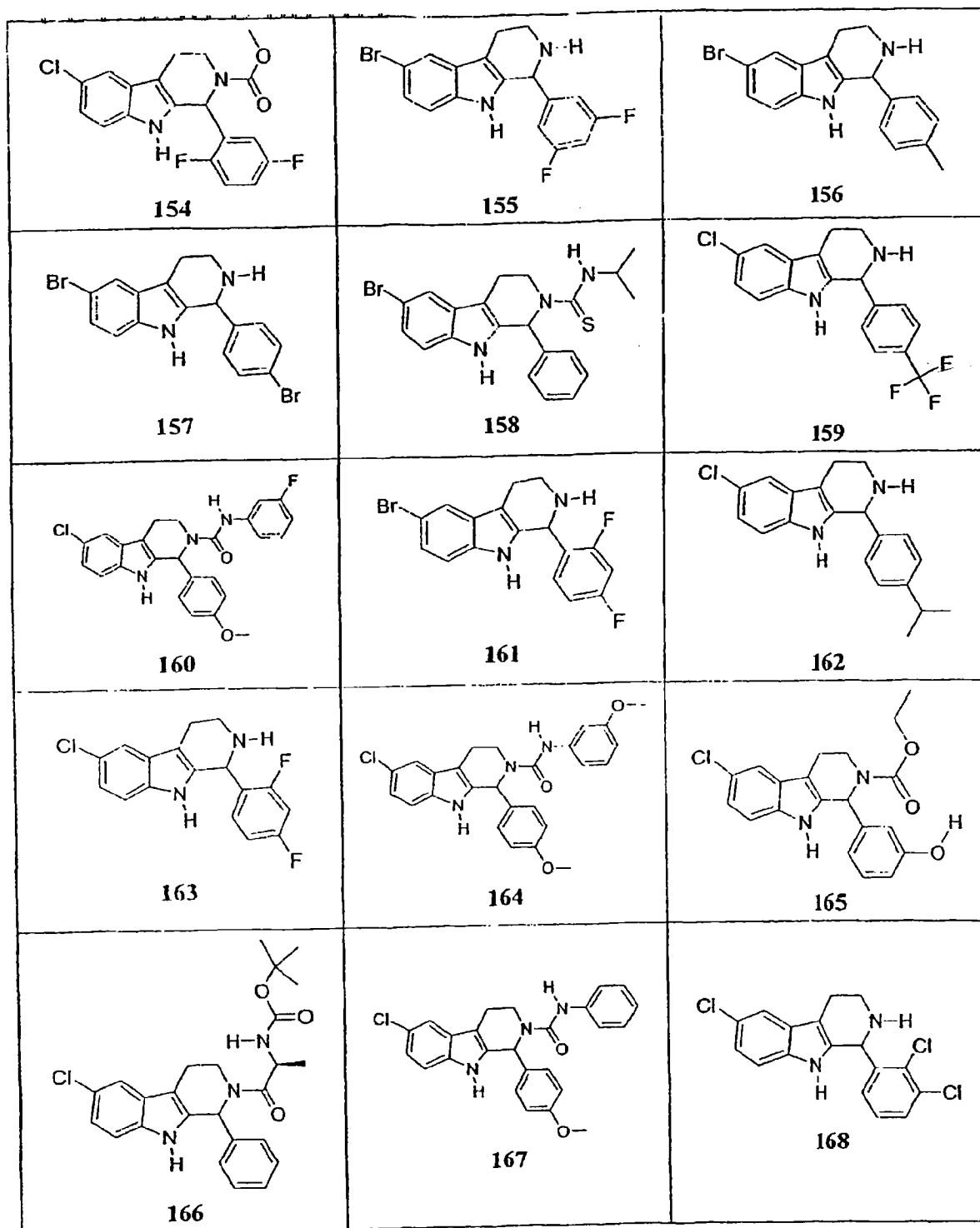
[0127]



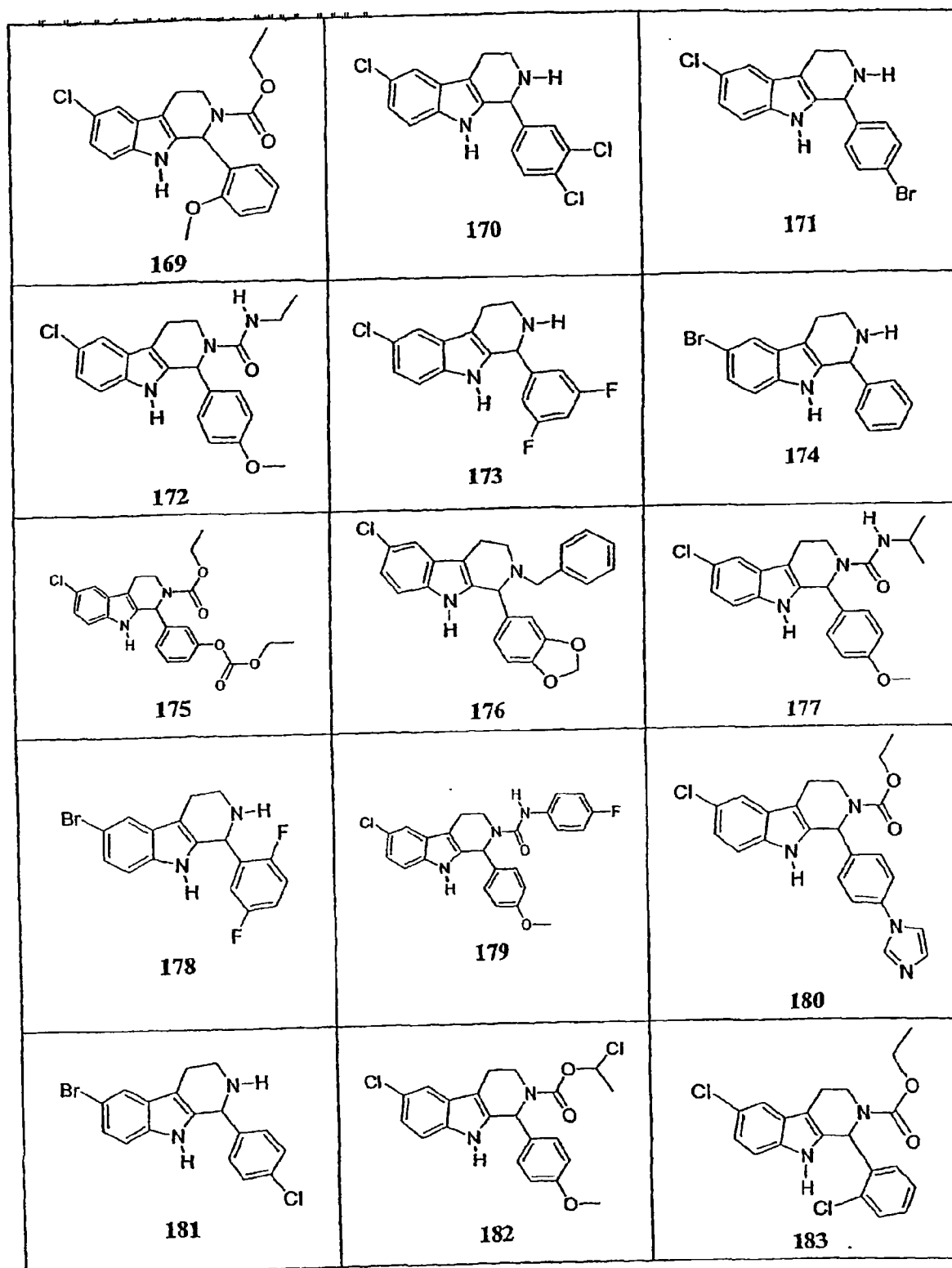
[0128]



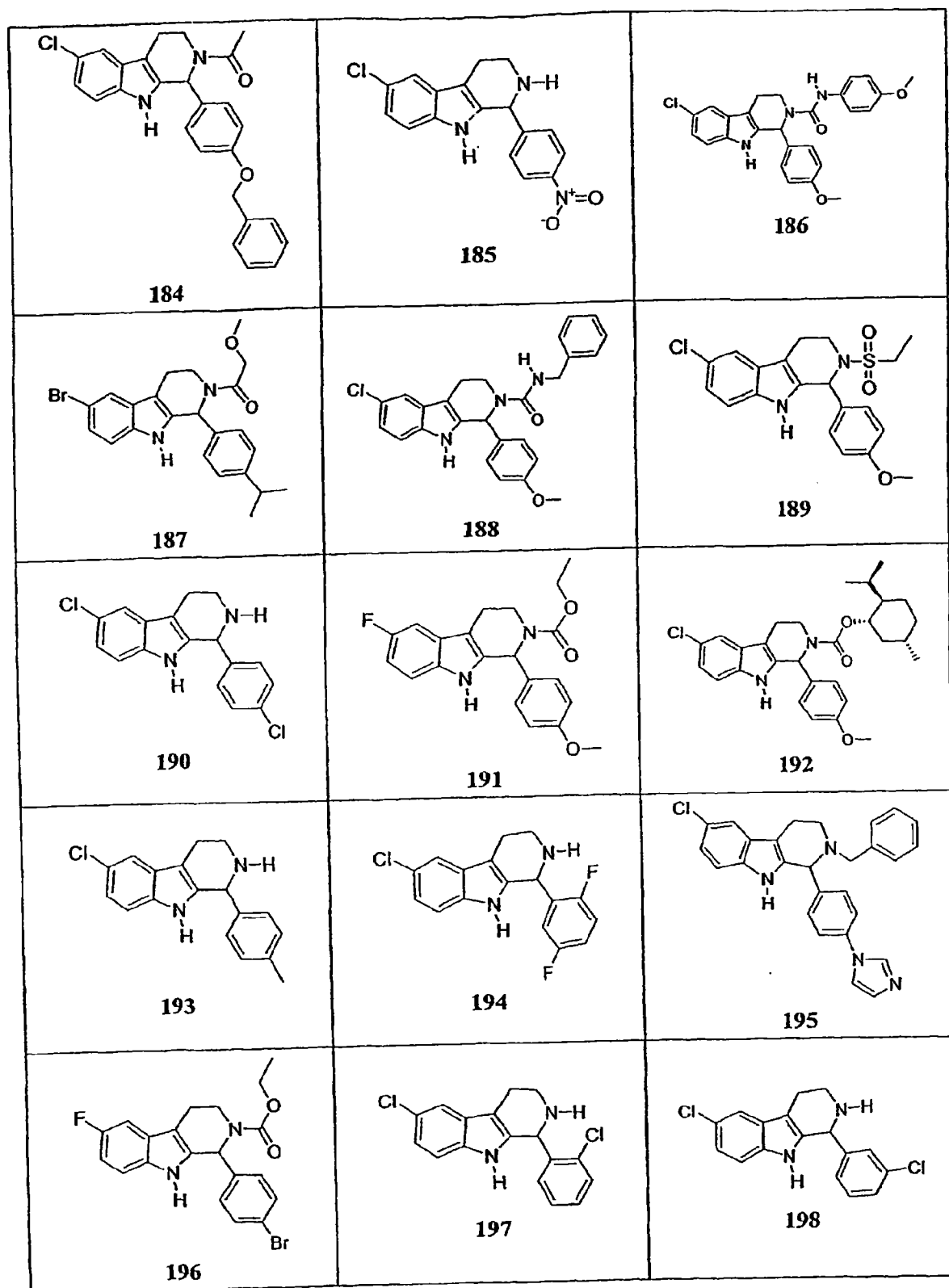
[0129]



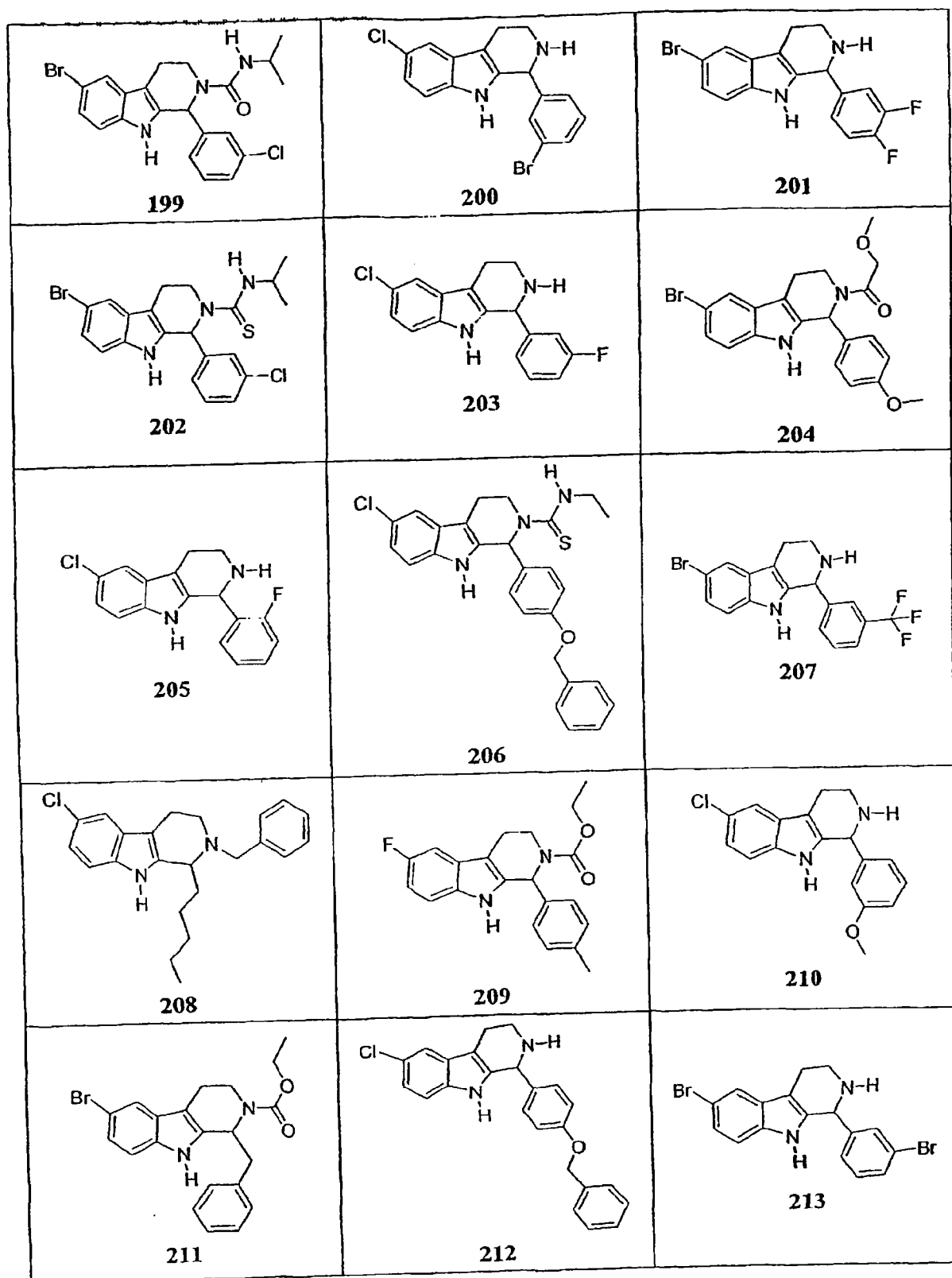
[0130]



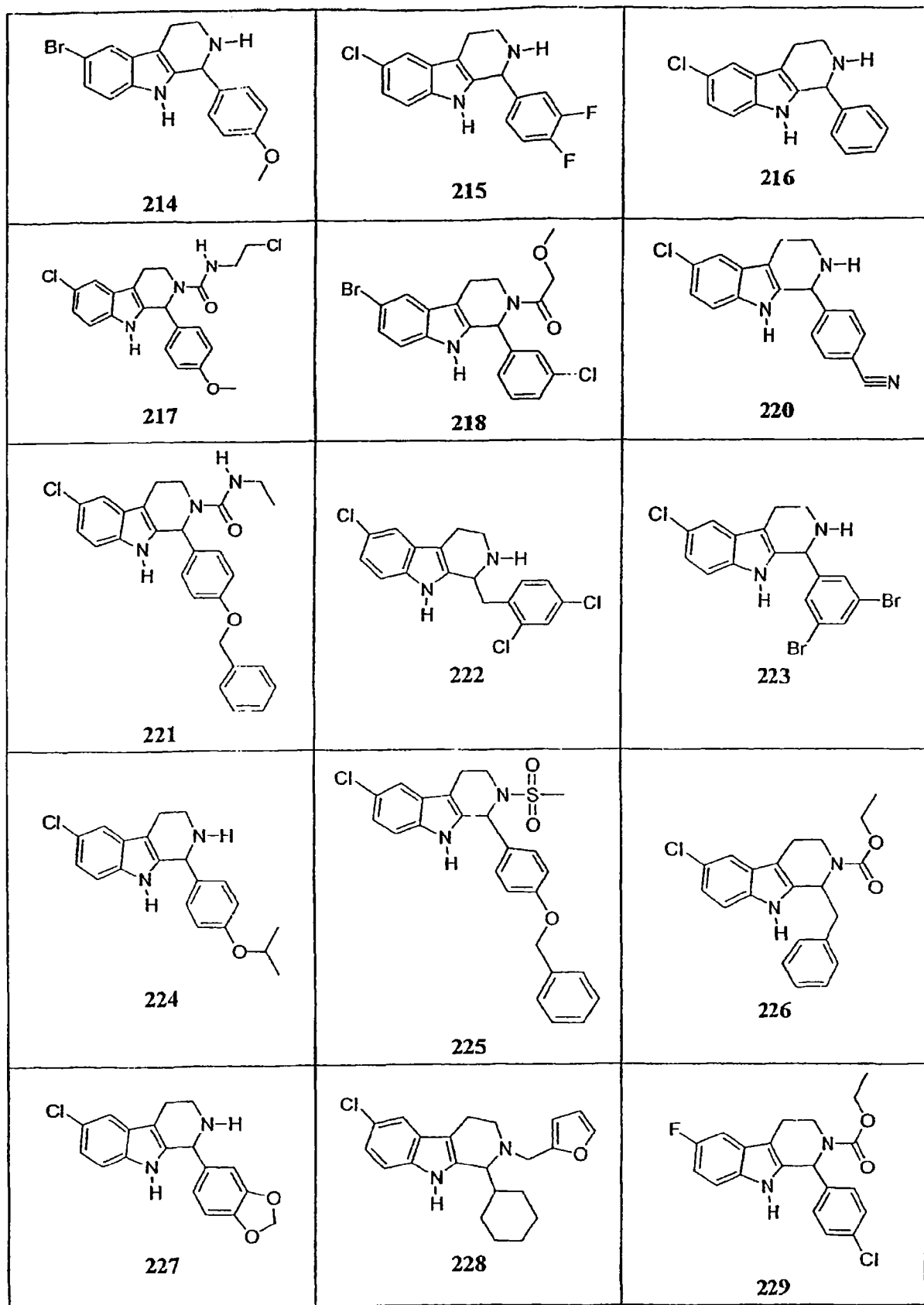
[0131]



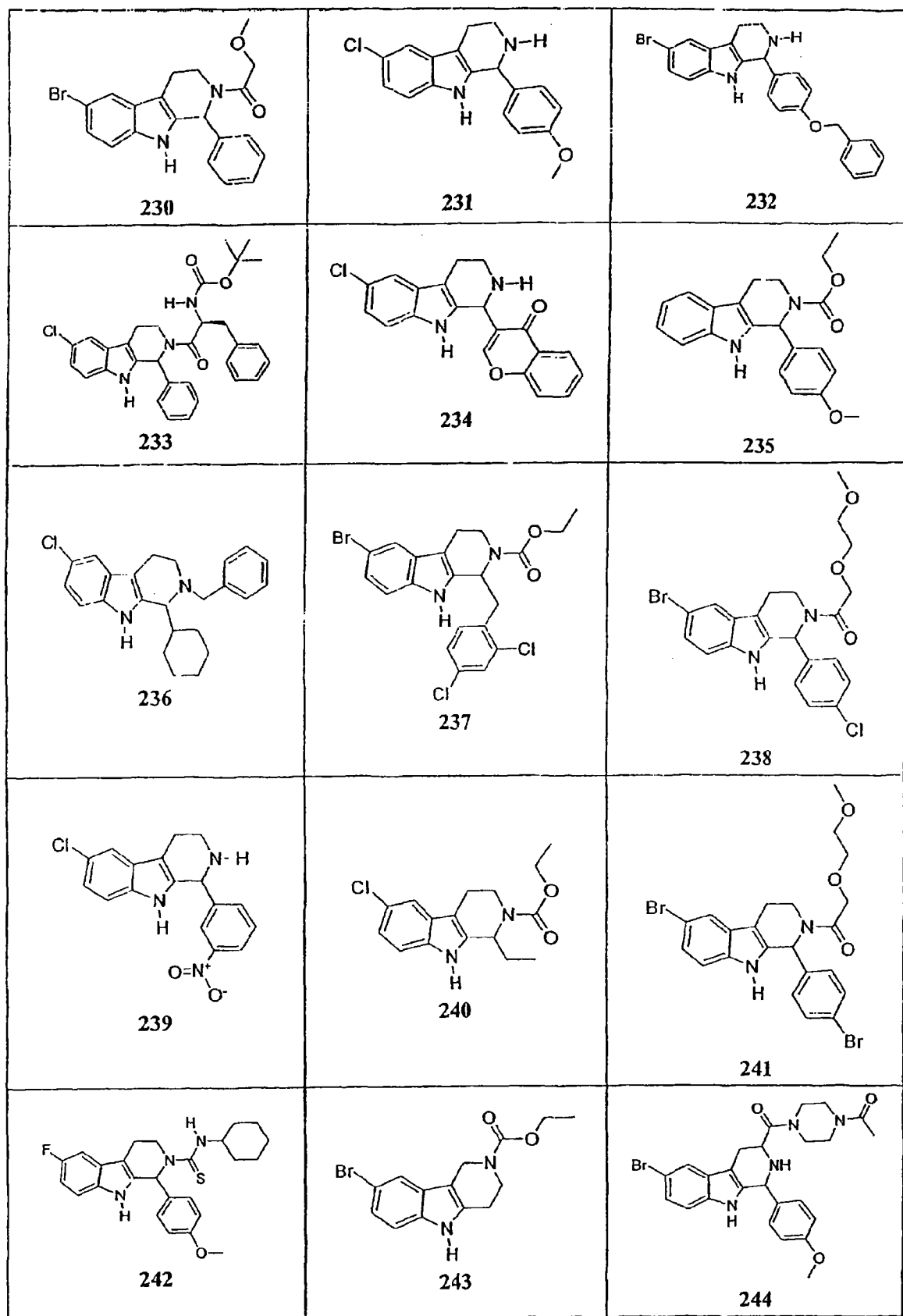
[0132]



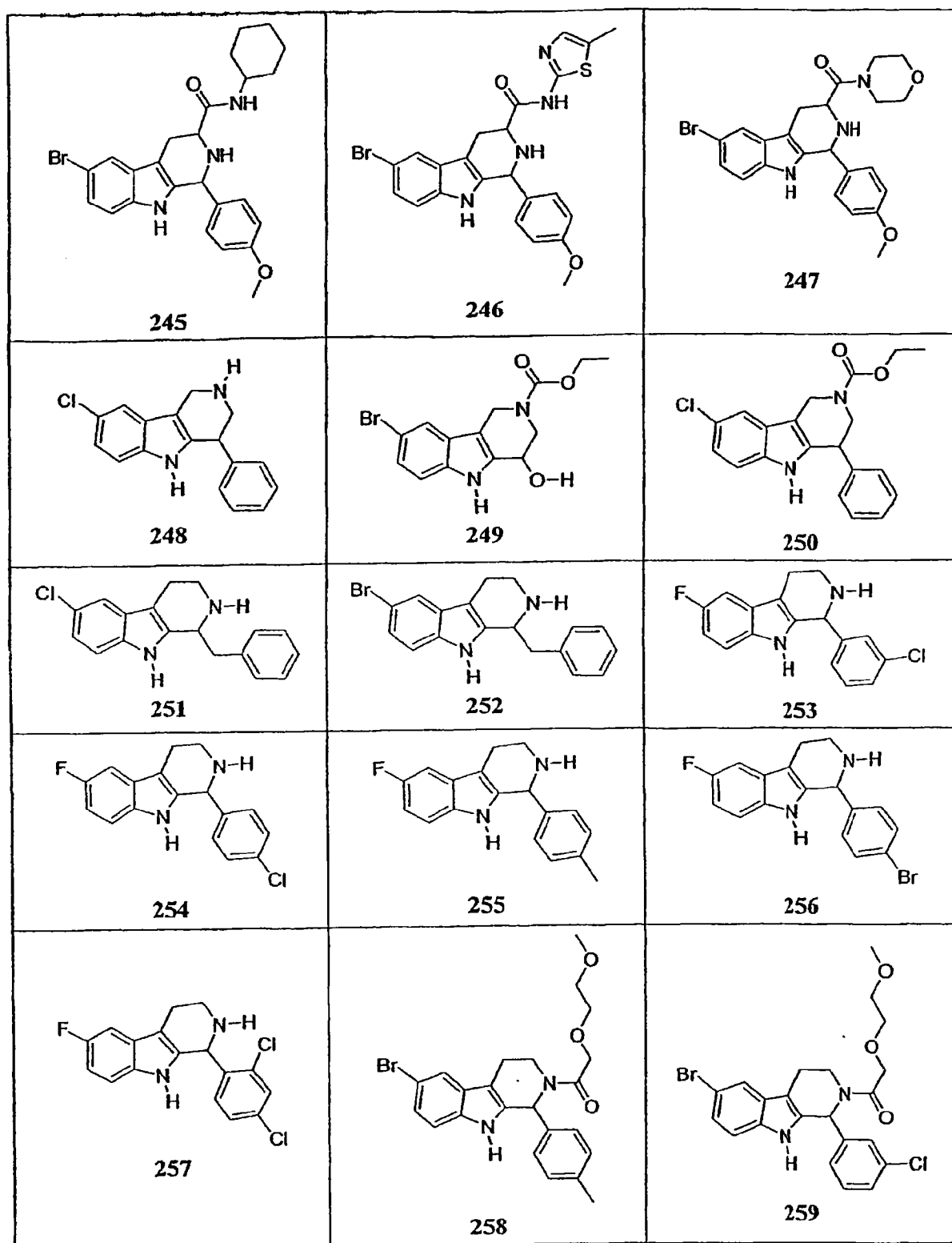
[0133]



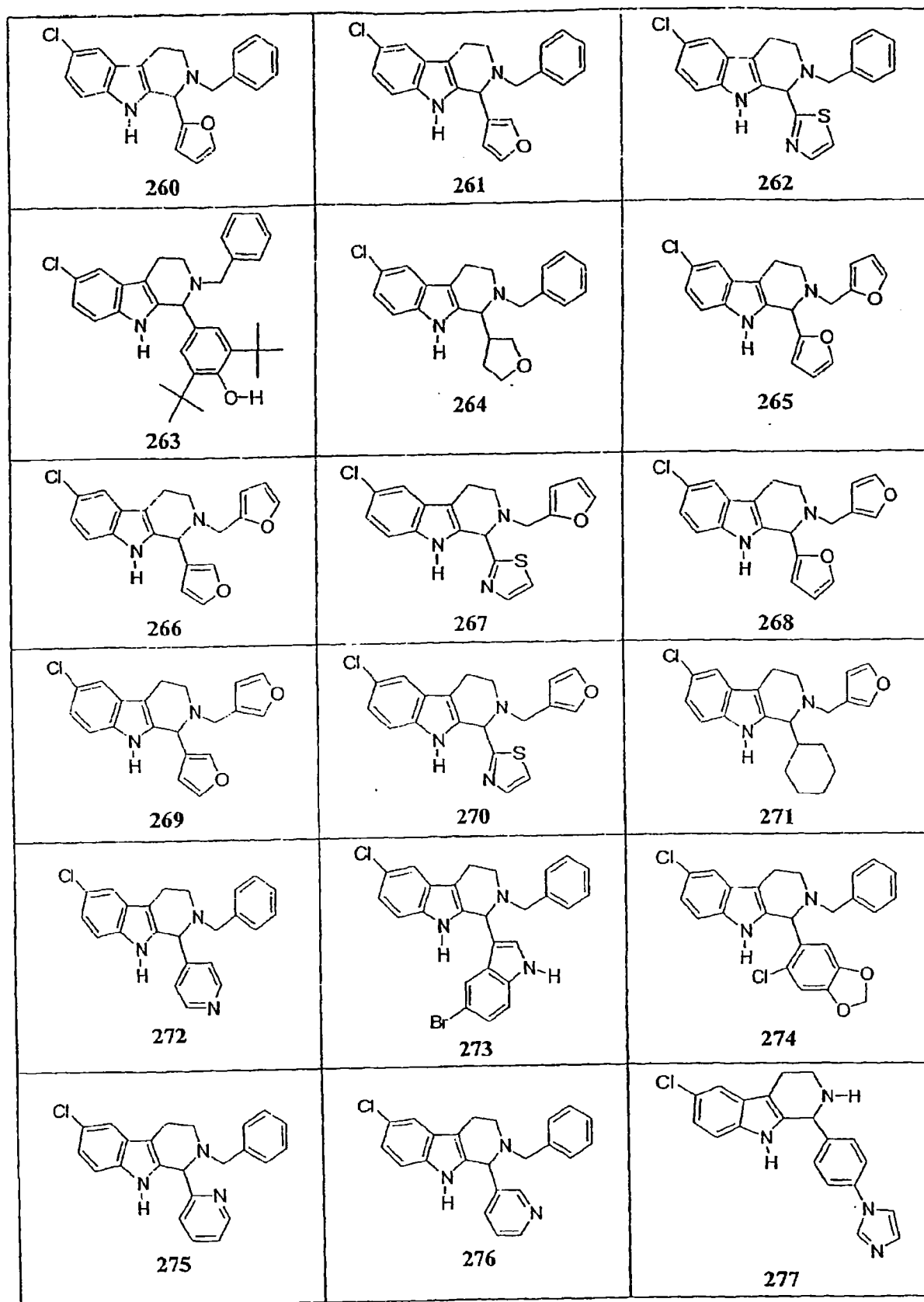
[0134]



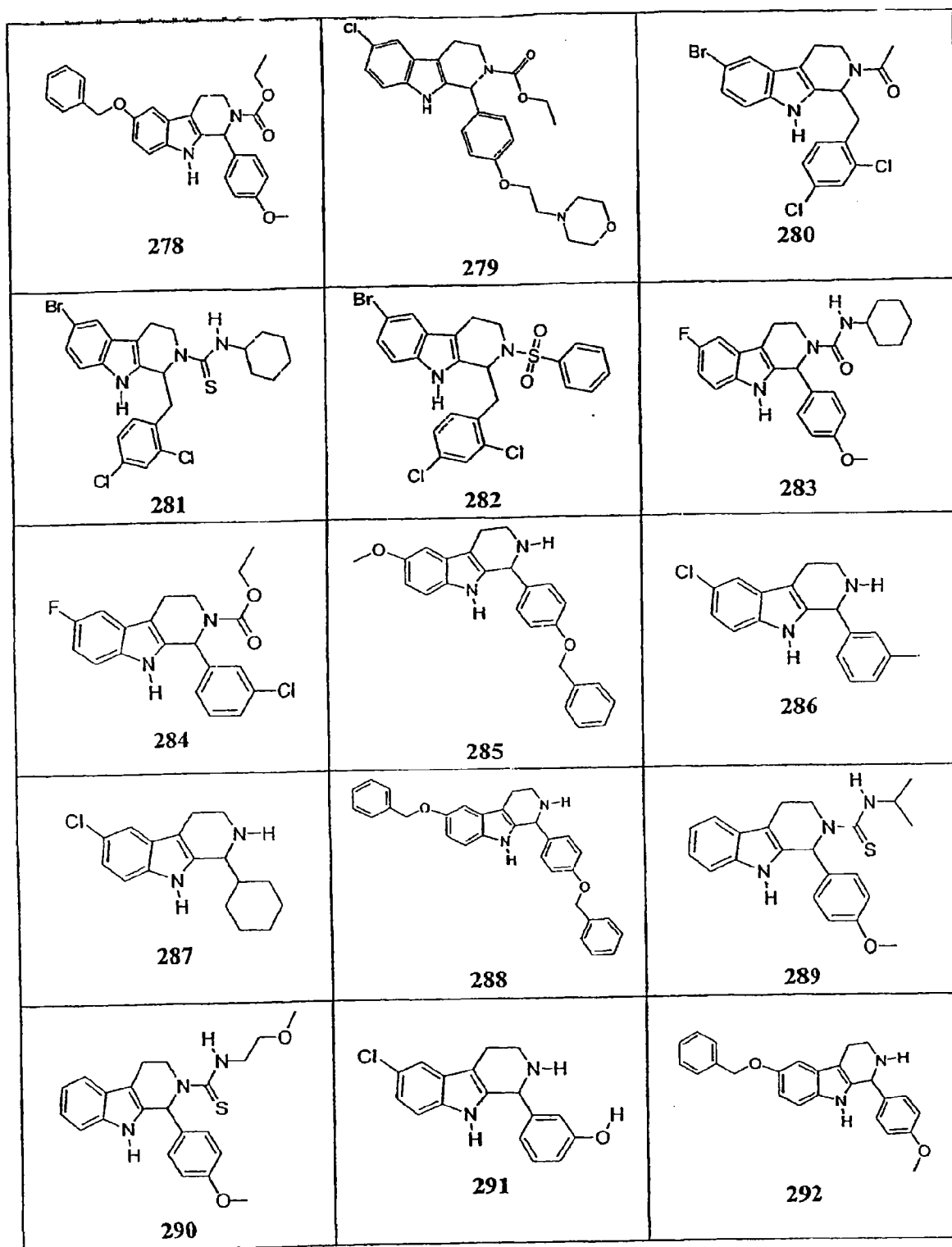
[0135]



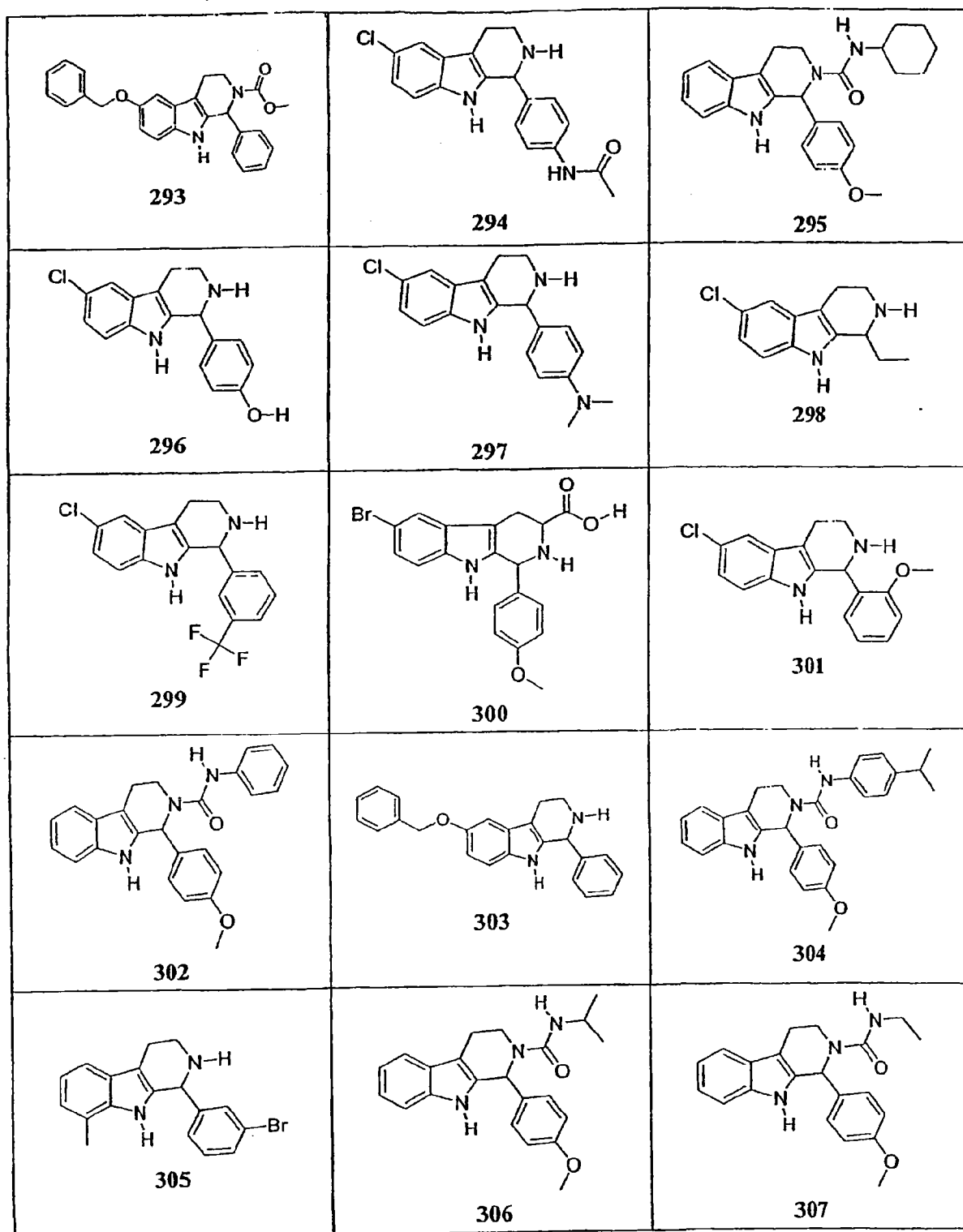
[0136]



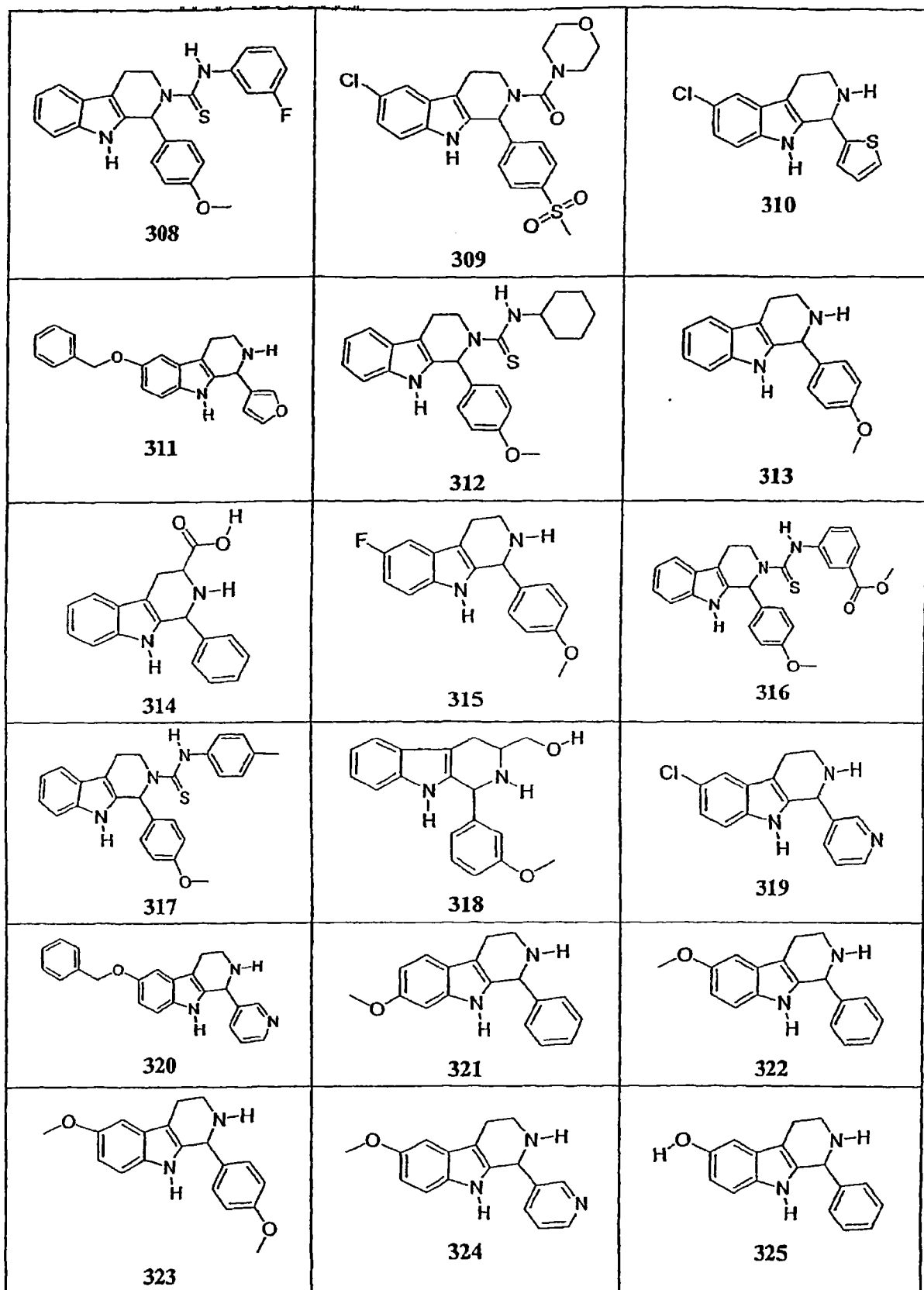
[0137]



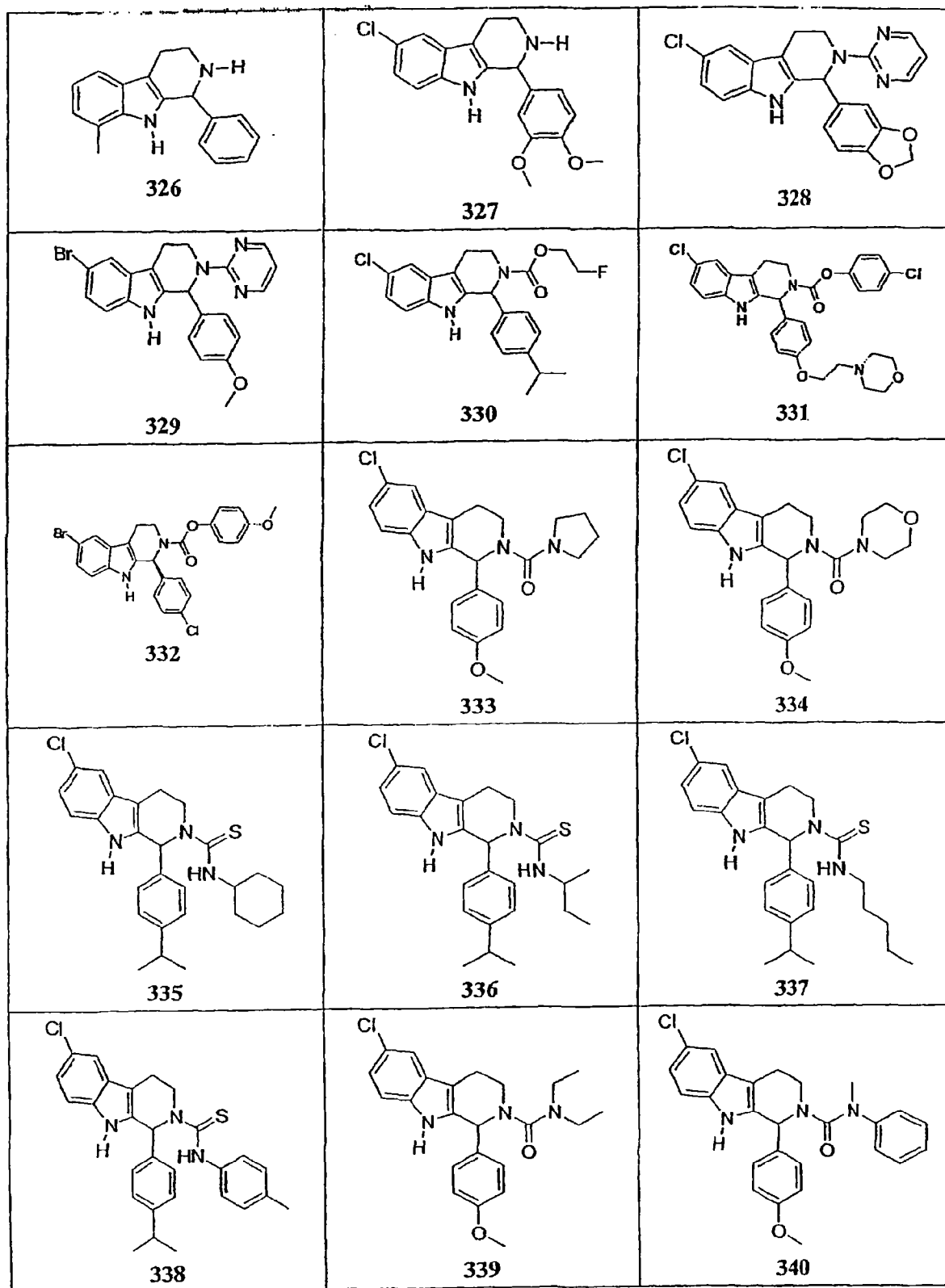
[0138]



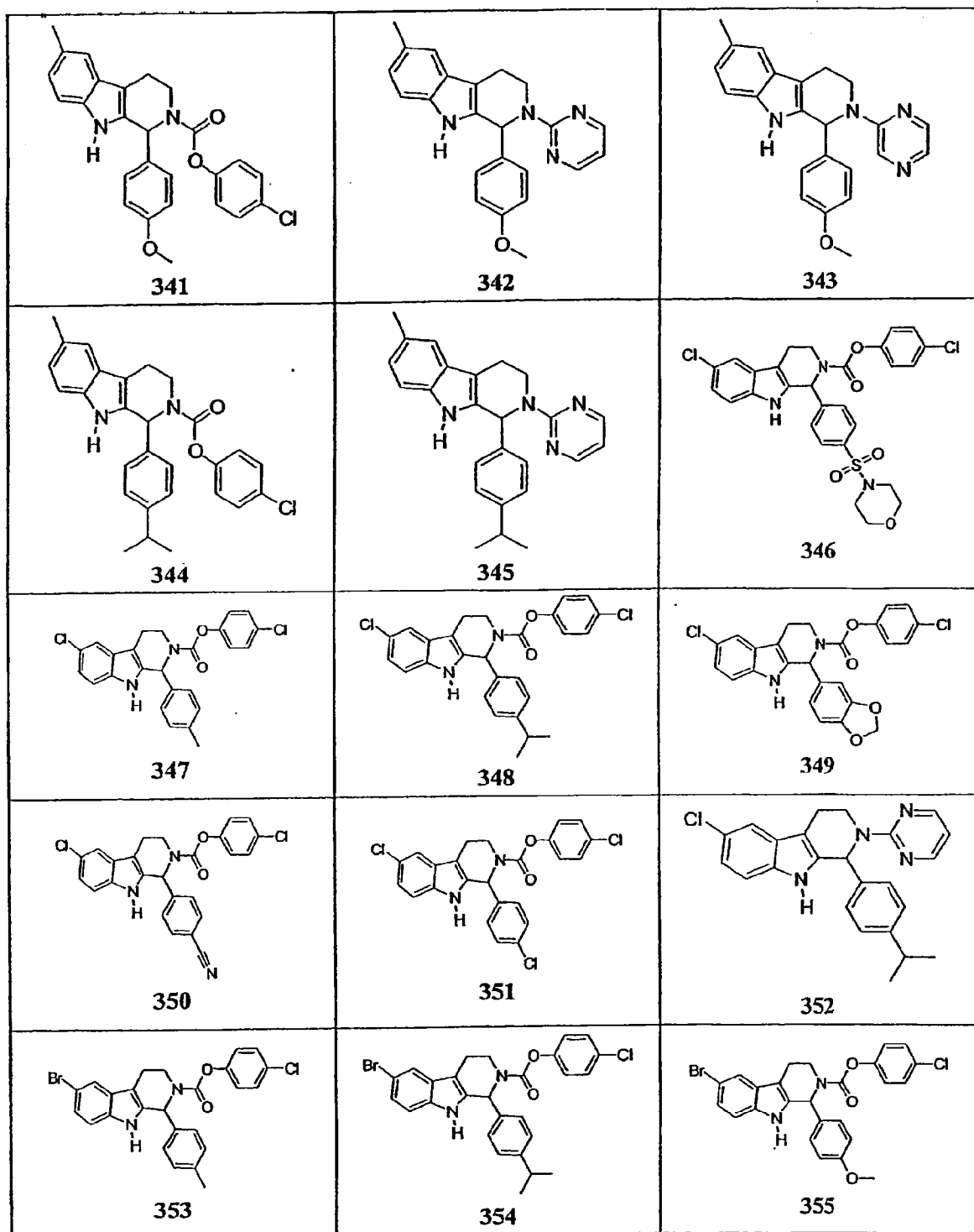
[0139]



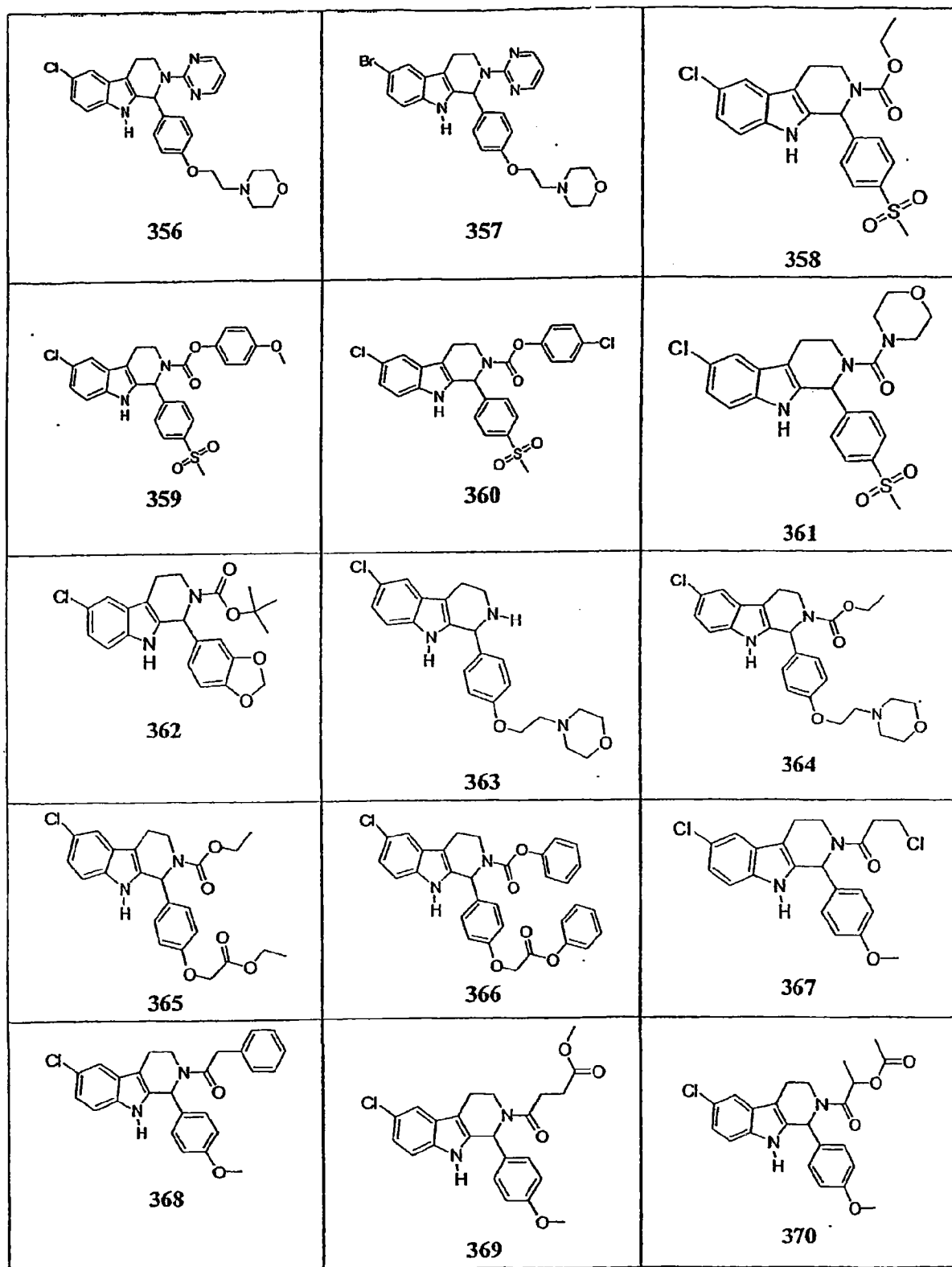
[0140]



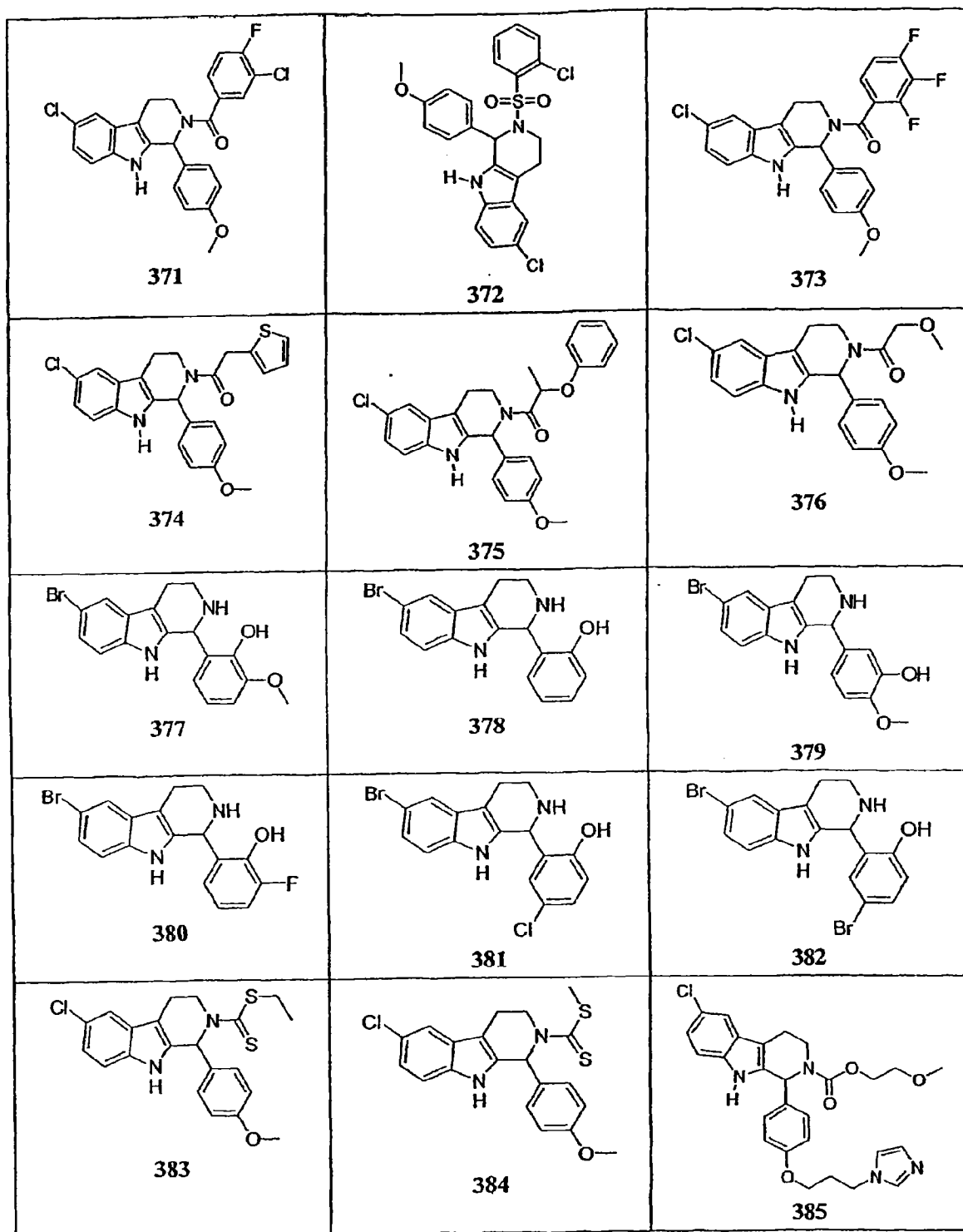
[0141]



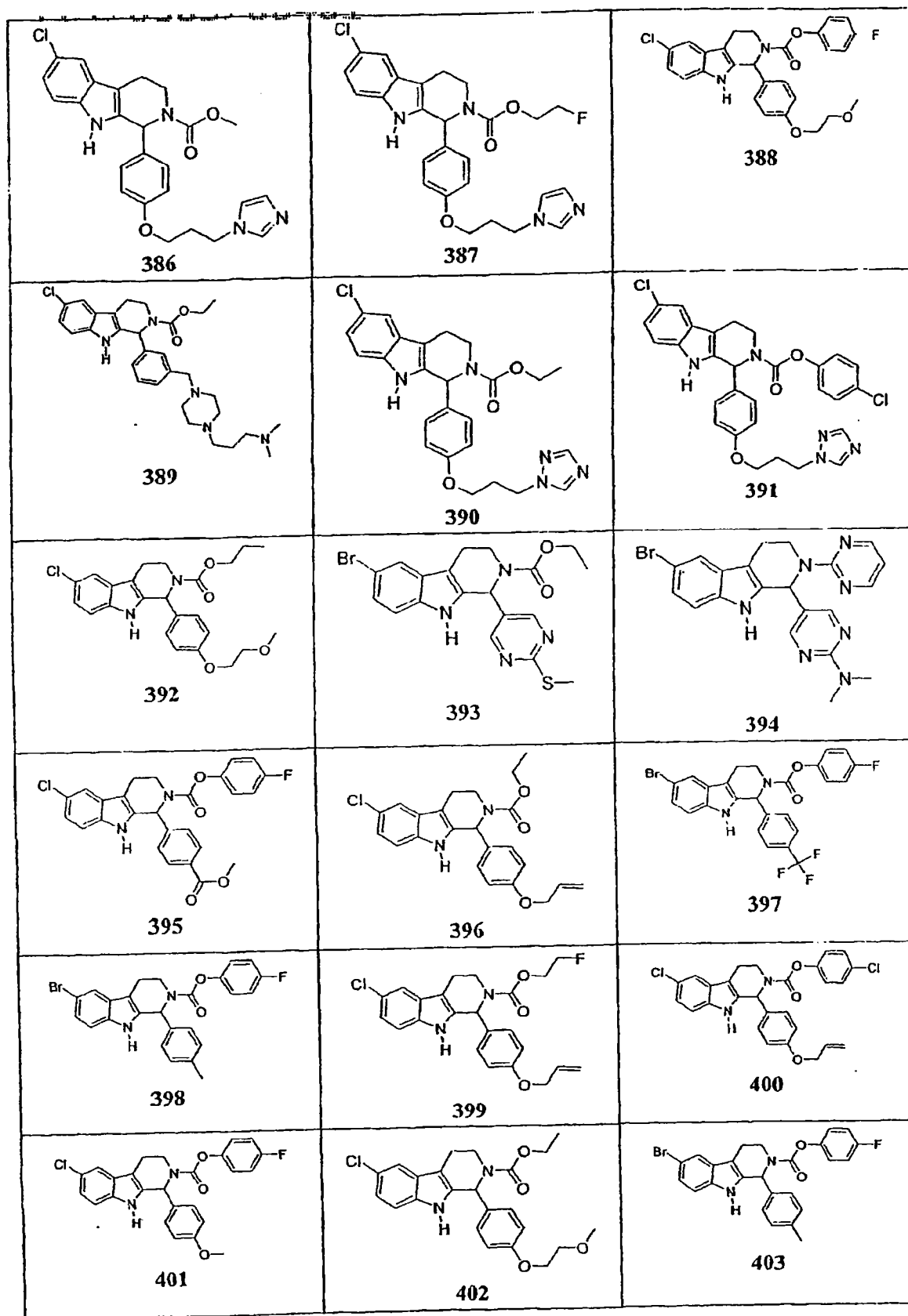
[0142]



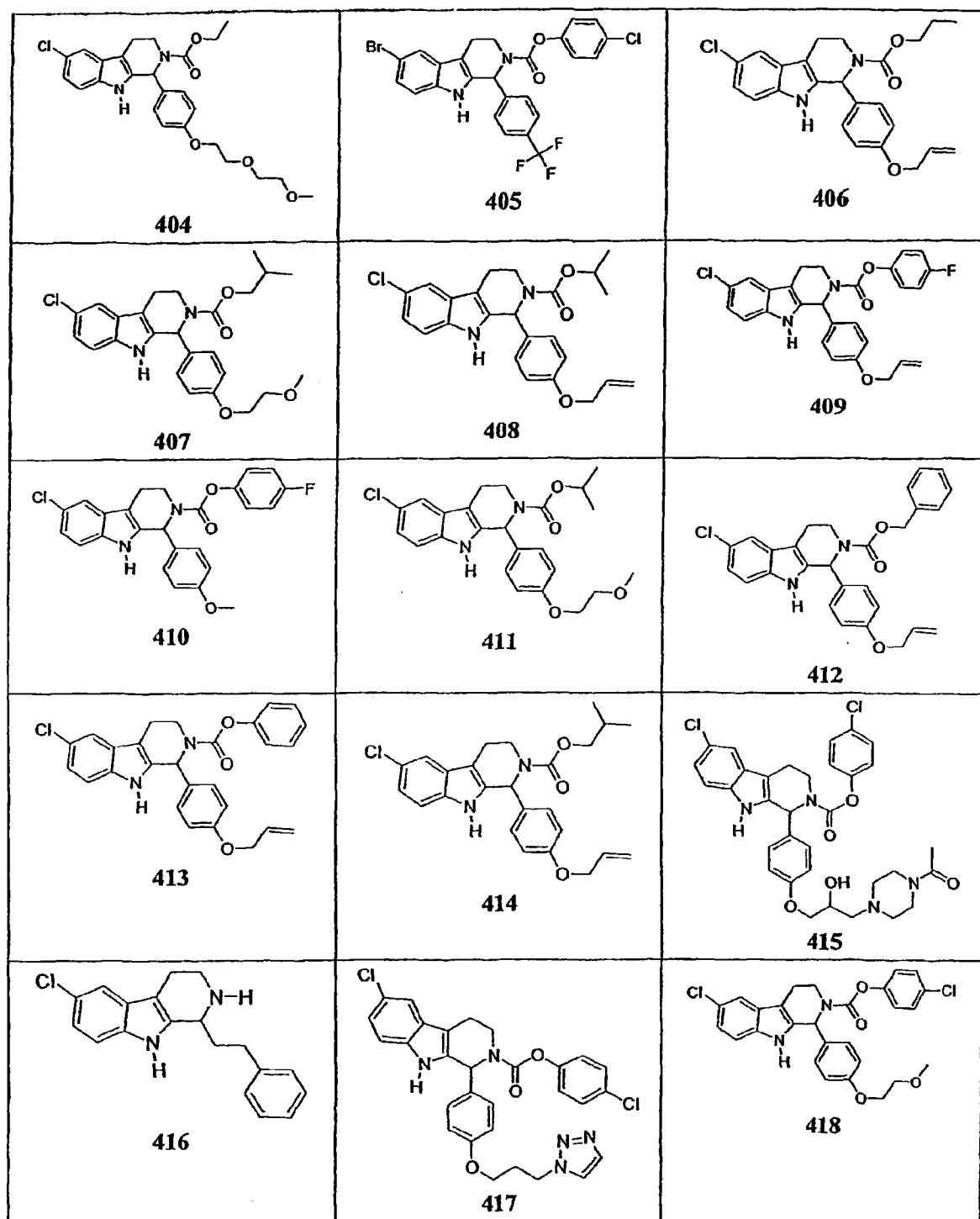
[0143]



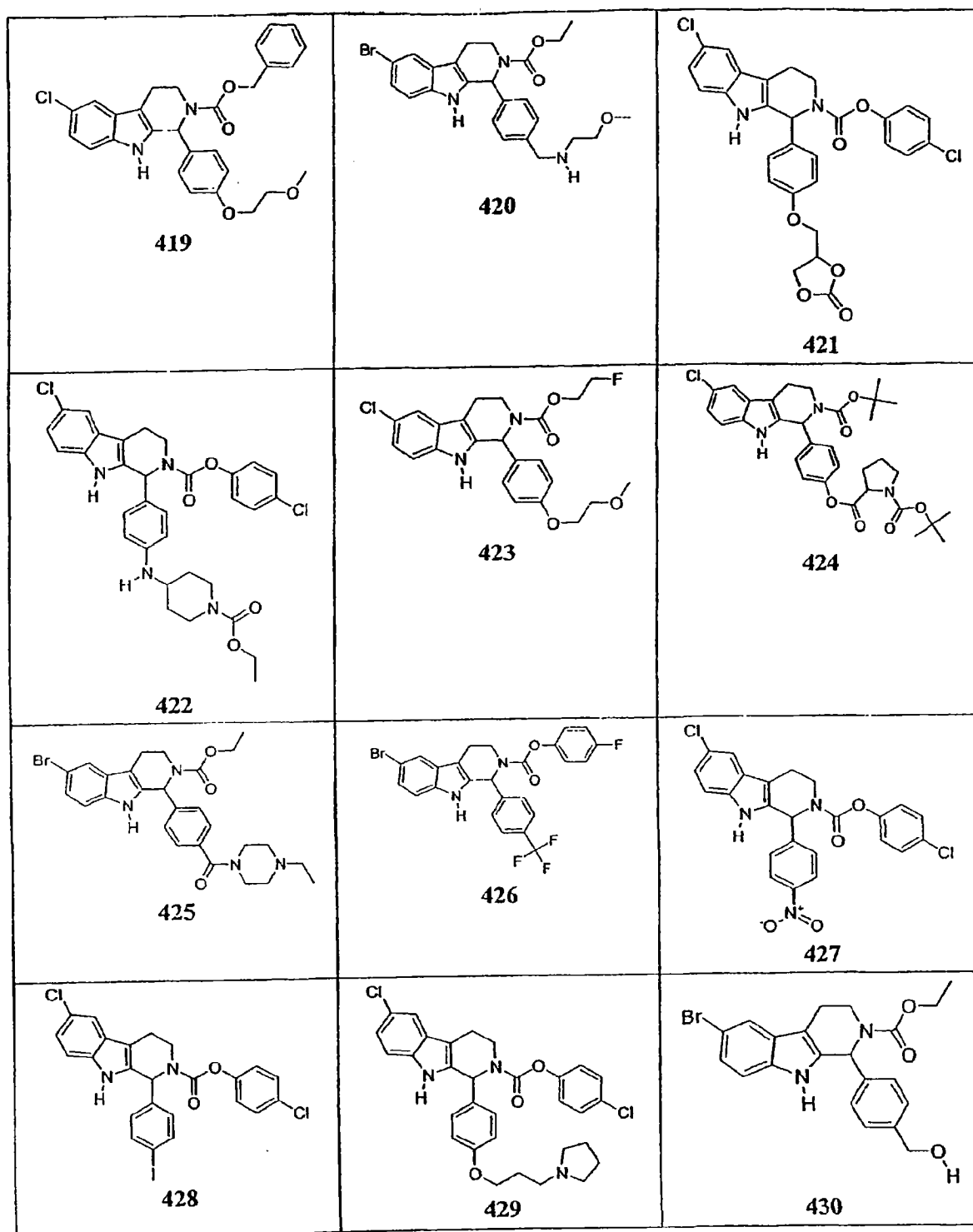
[0144]



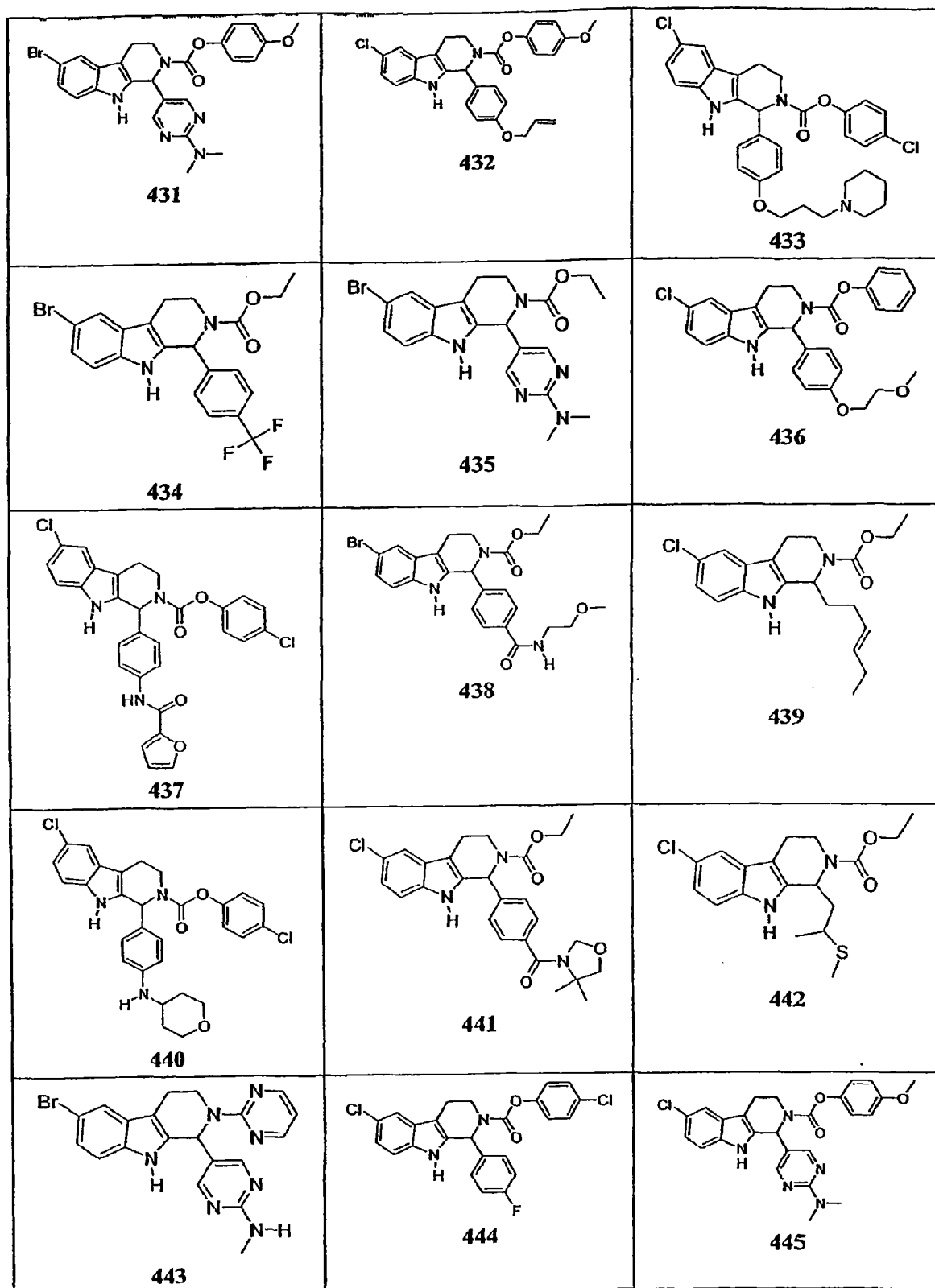
[0145]



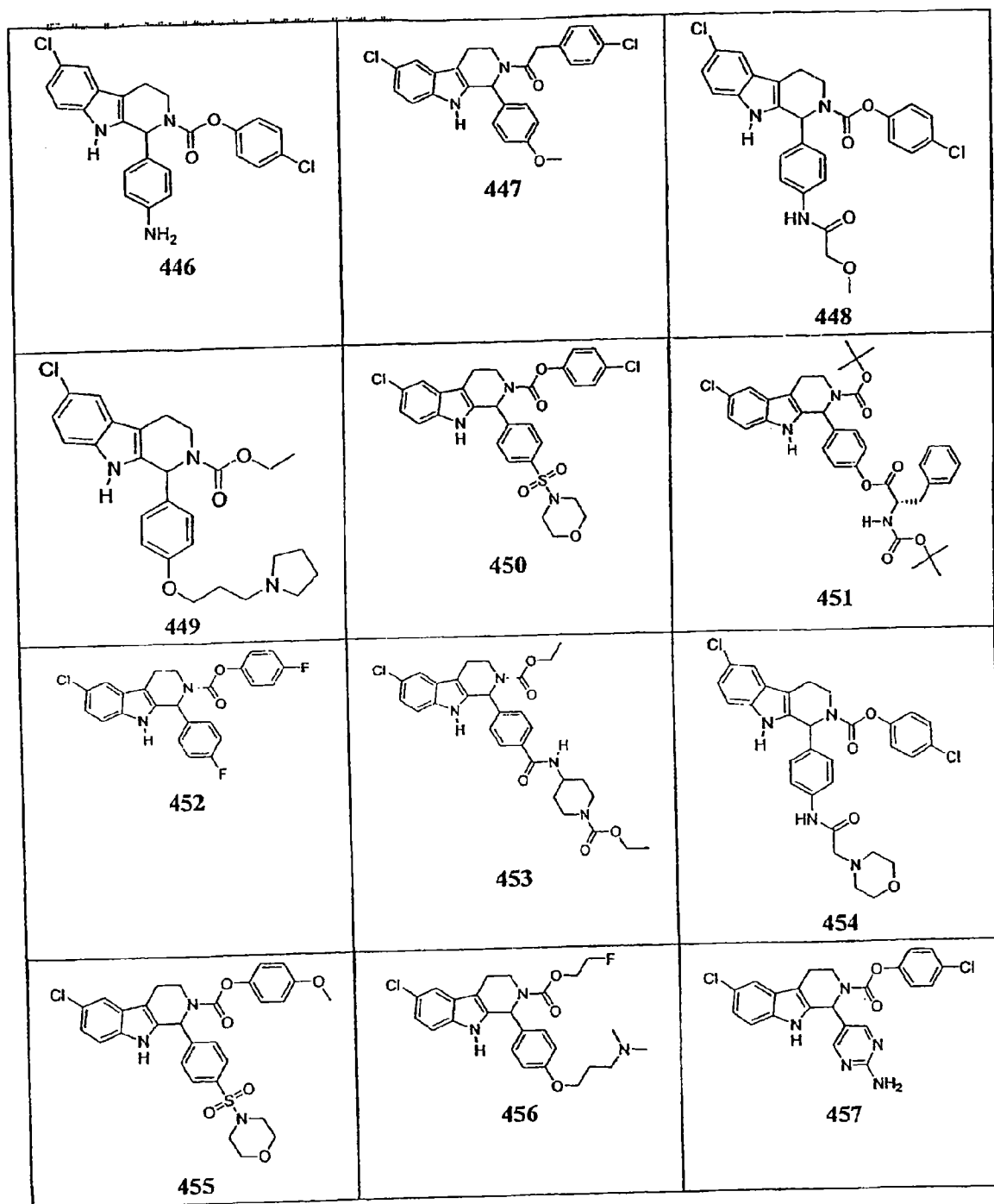
[0146]



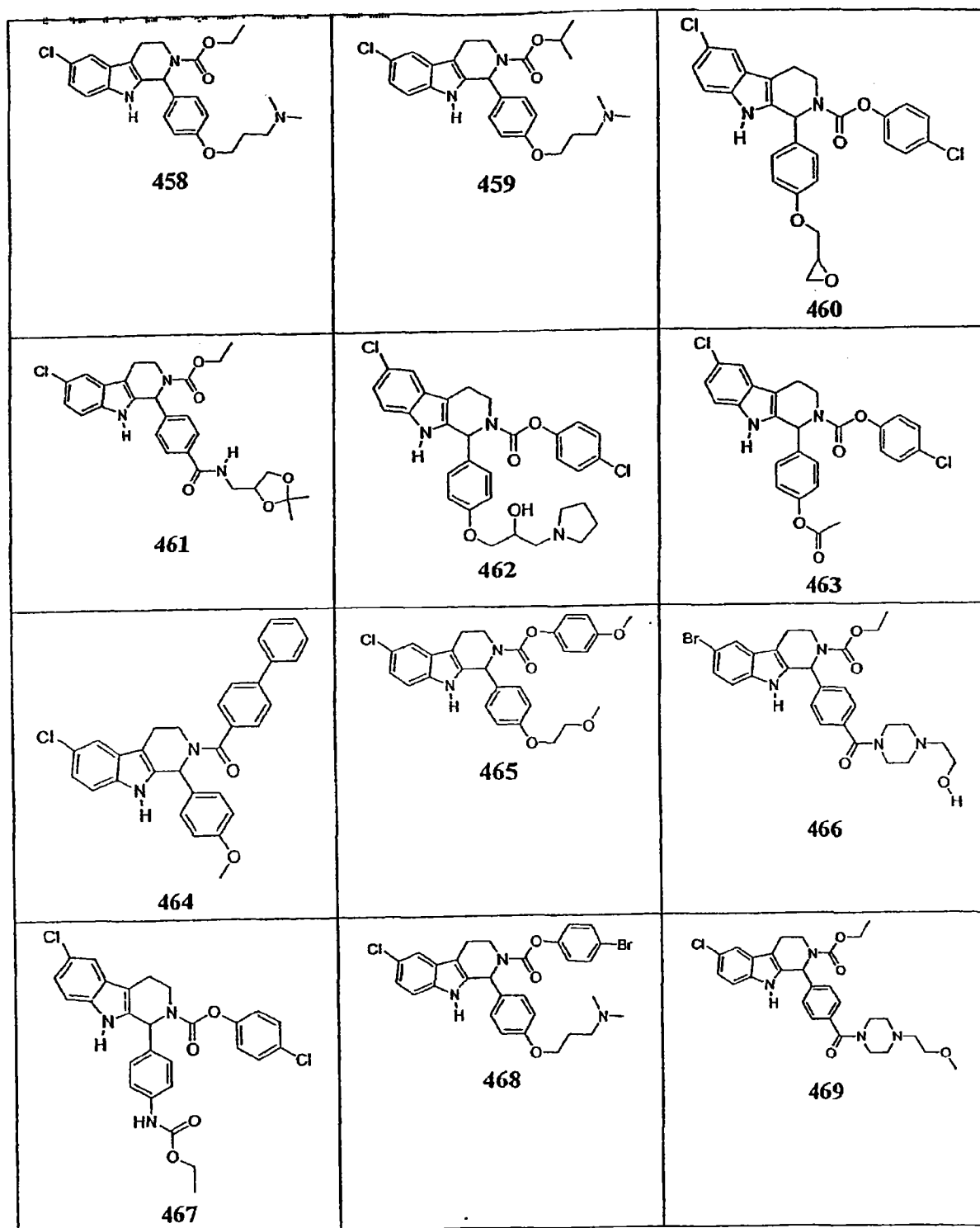
[0147]



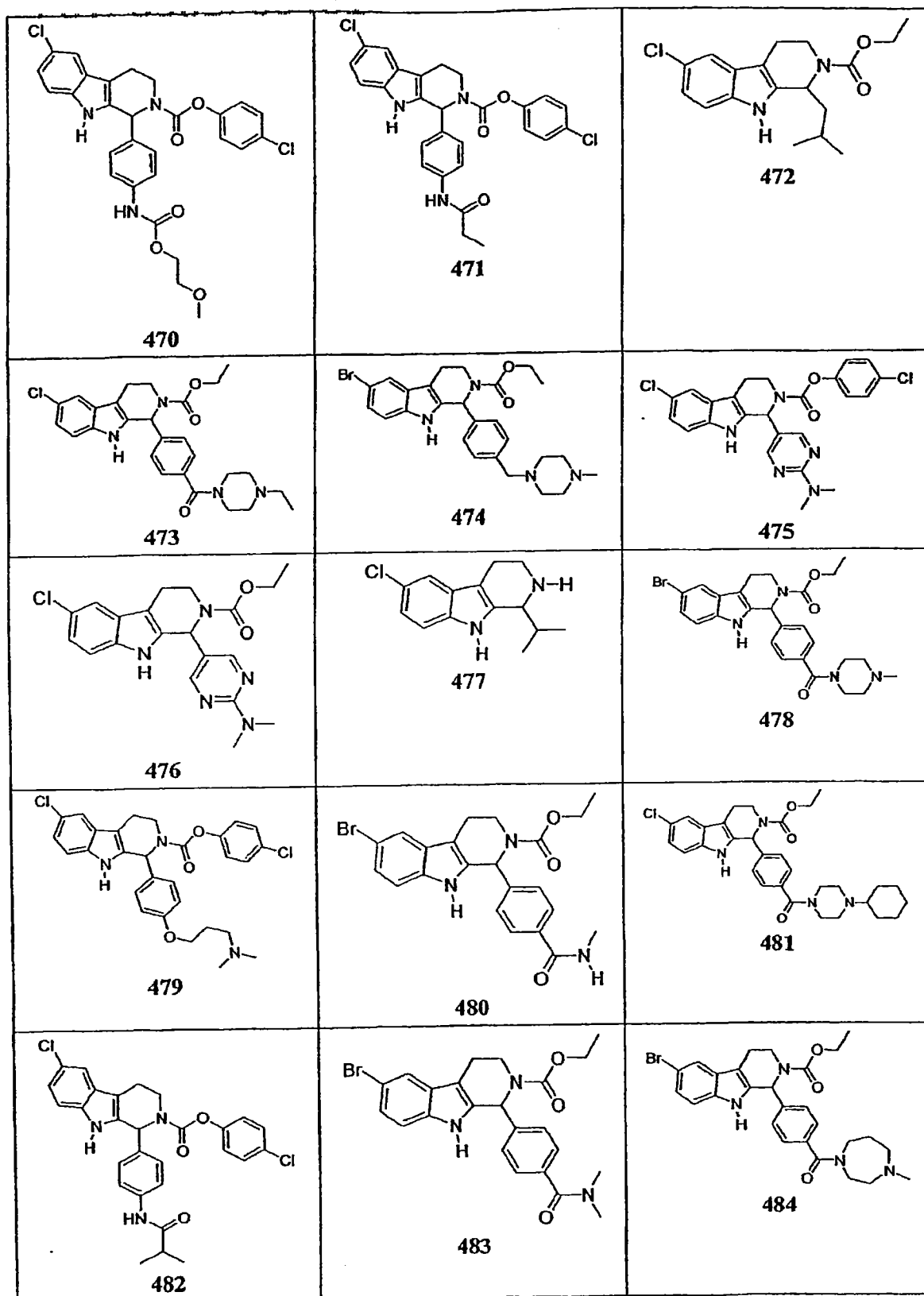
[0148]



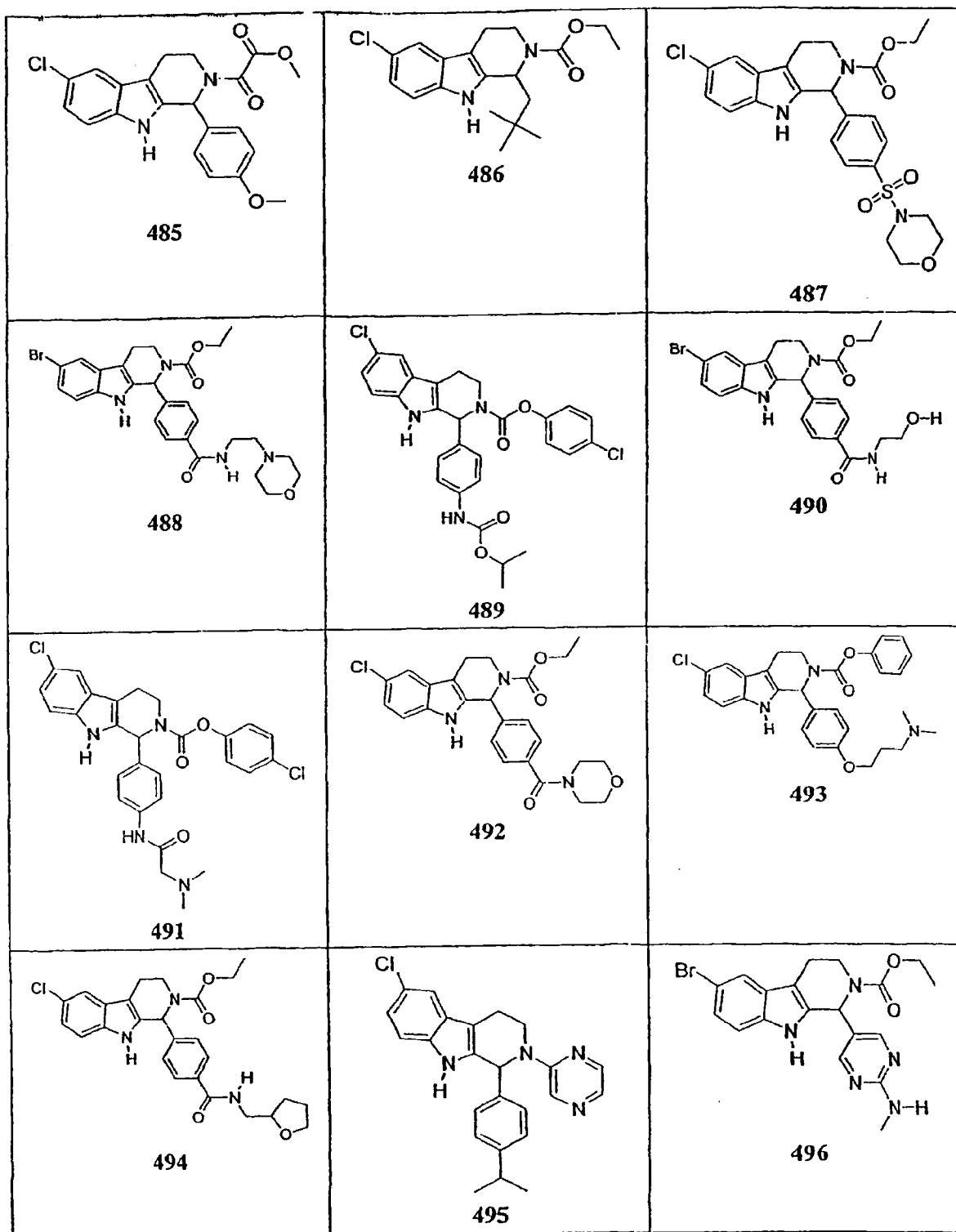
[0149]



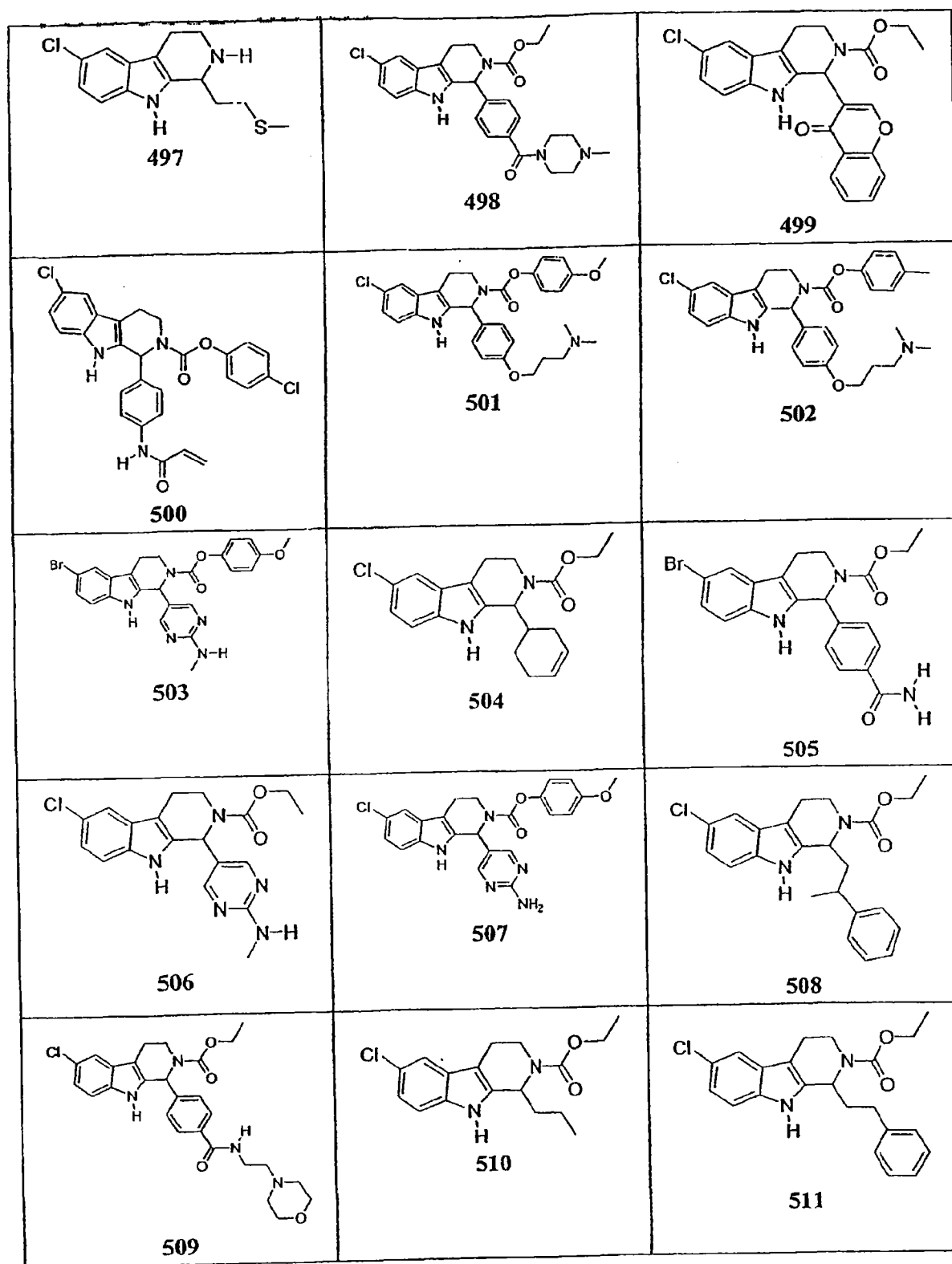
[0150]



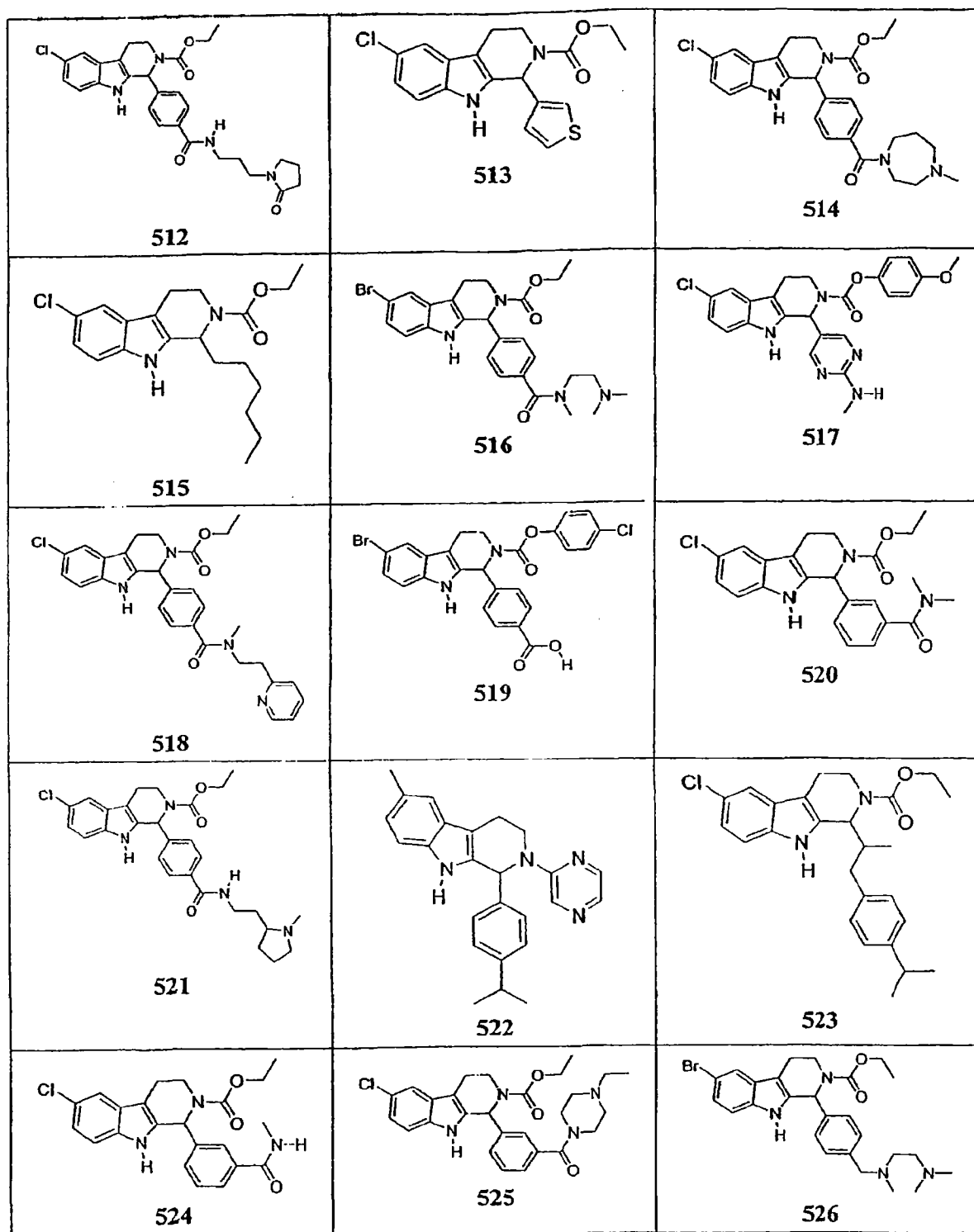
[0151]



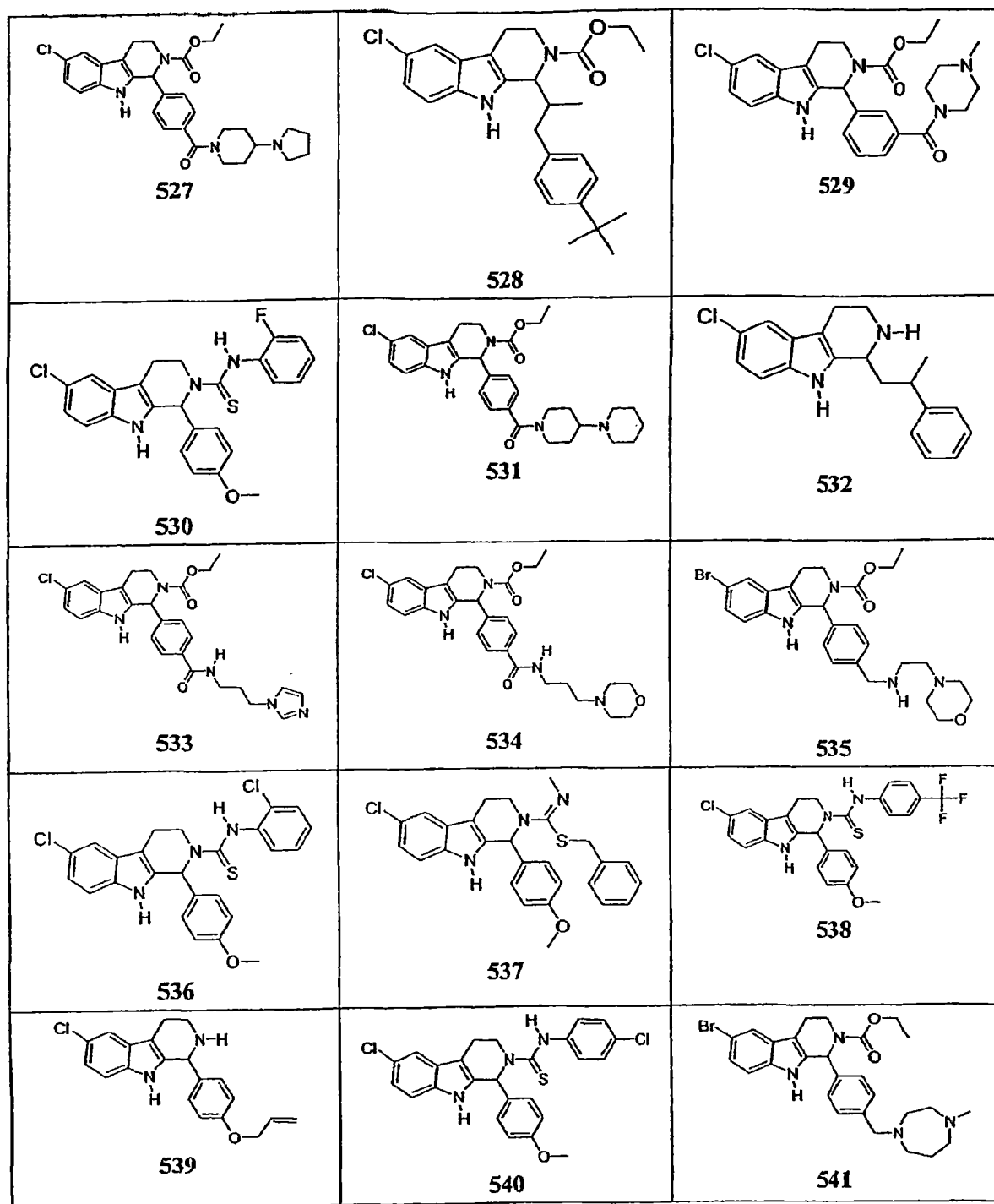
[0152]



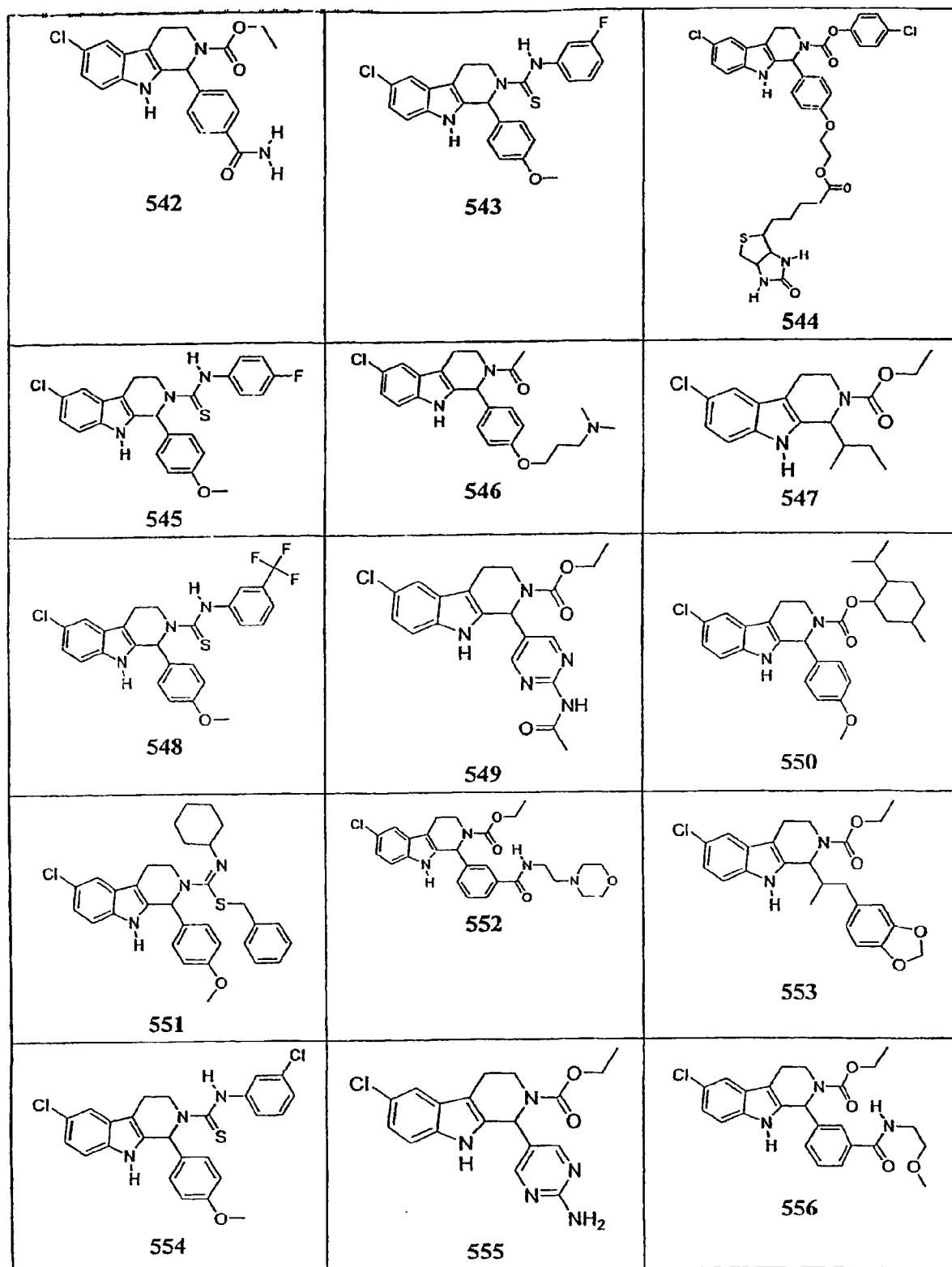
[0153]



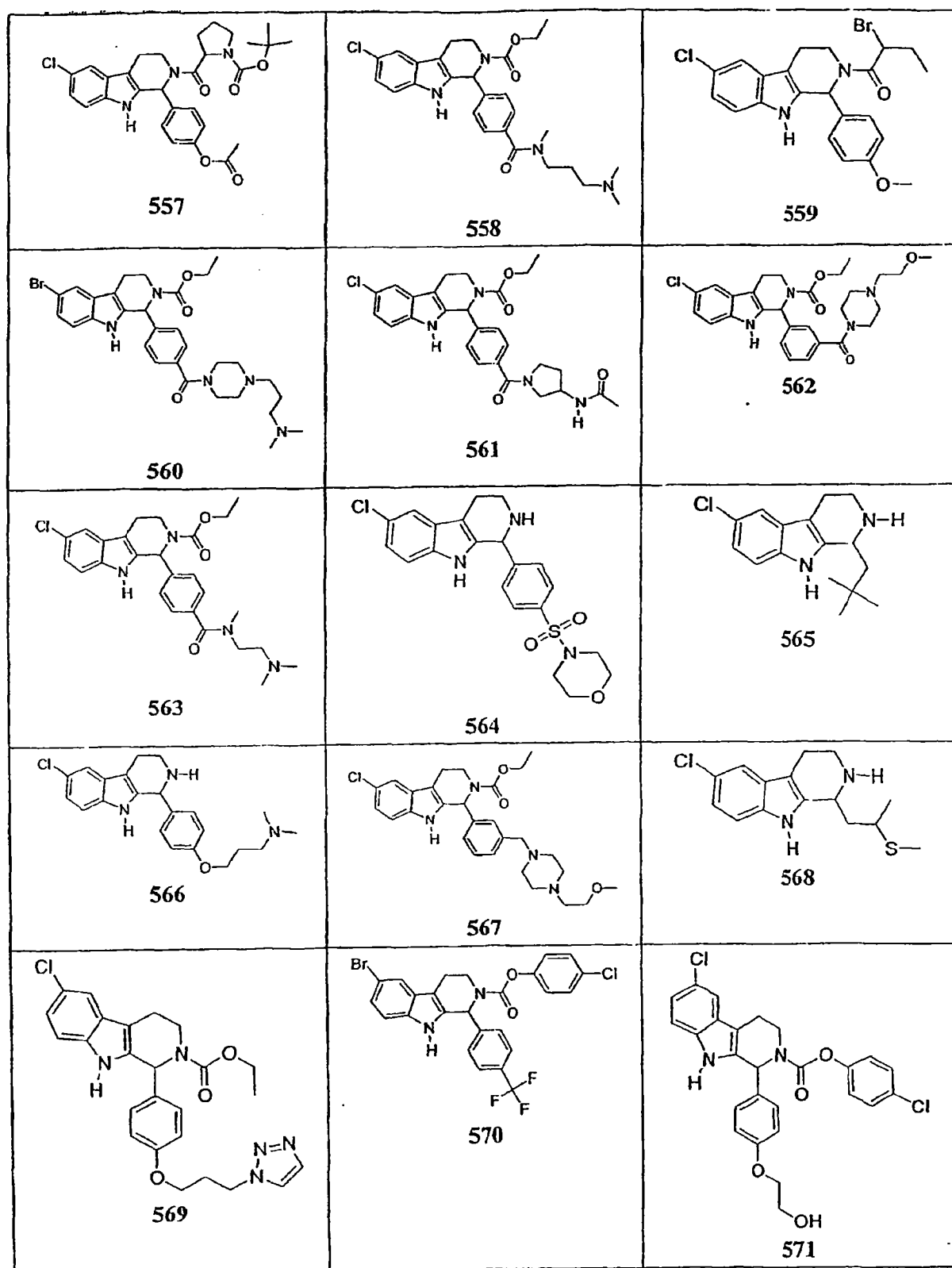
[0154]



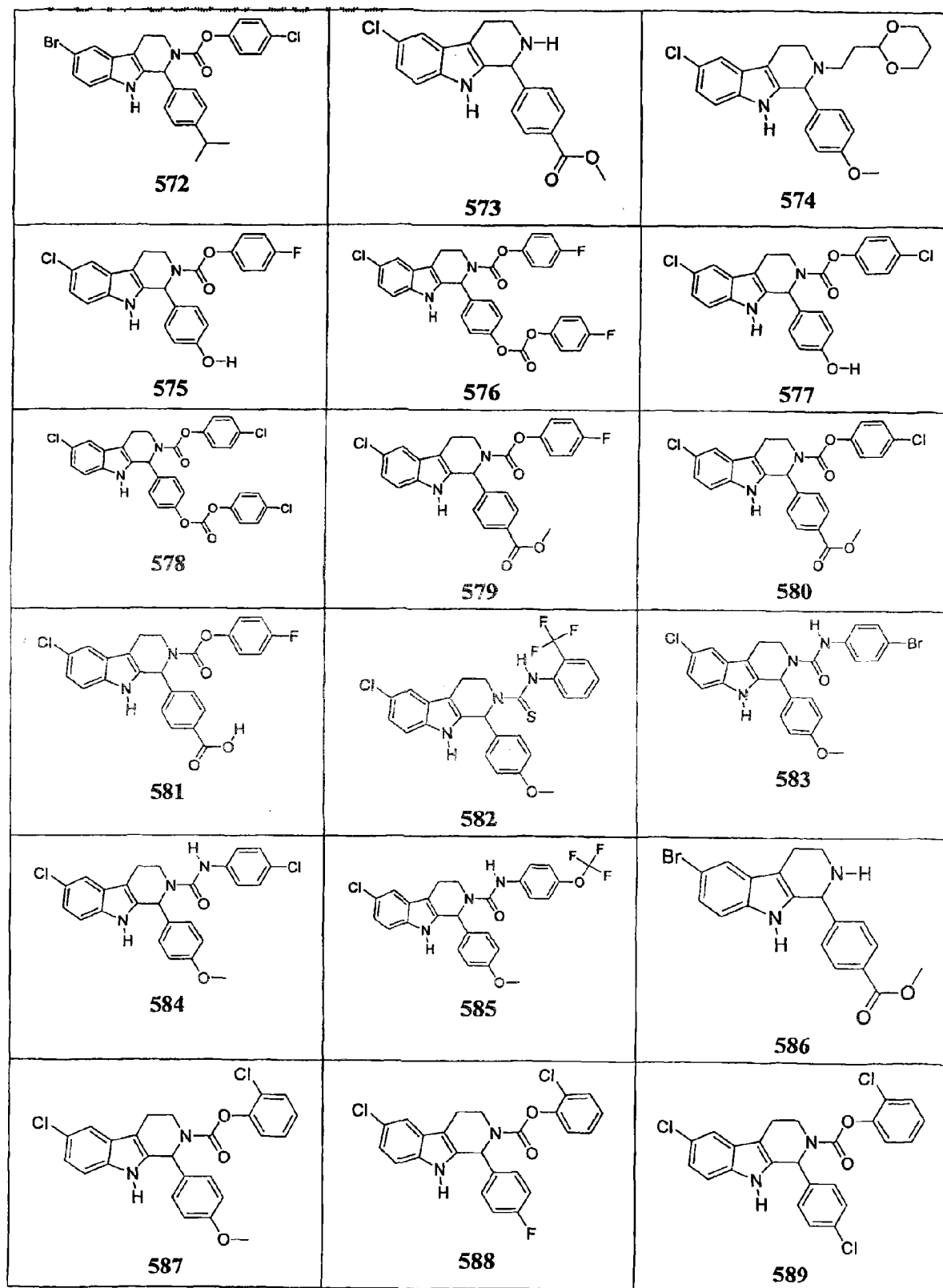
[0155]



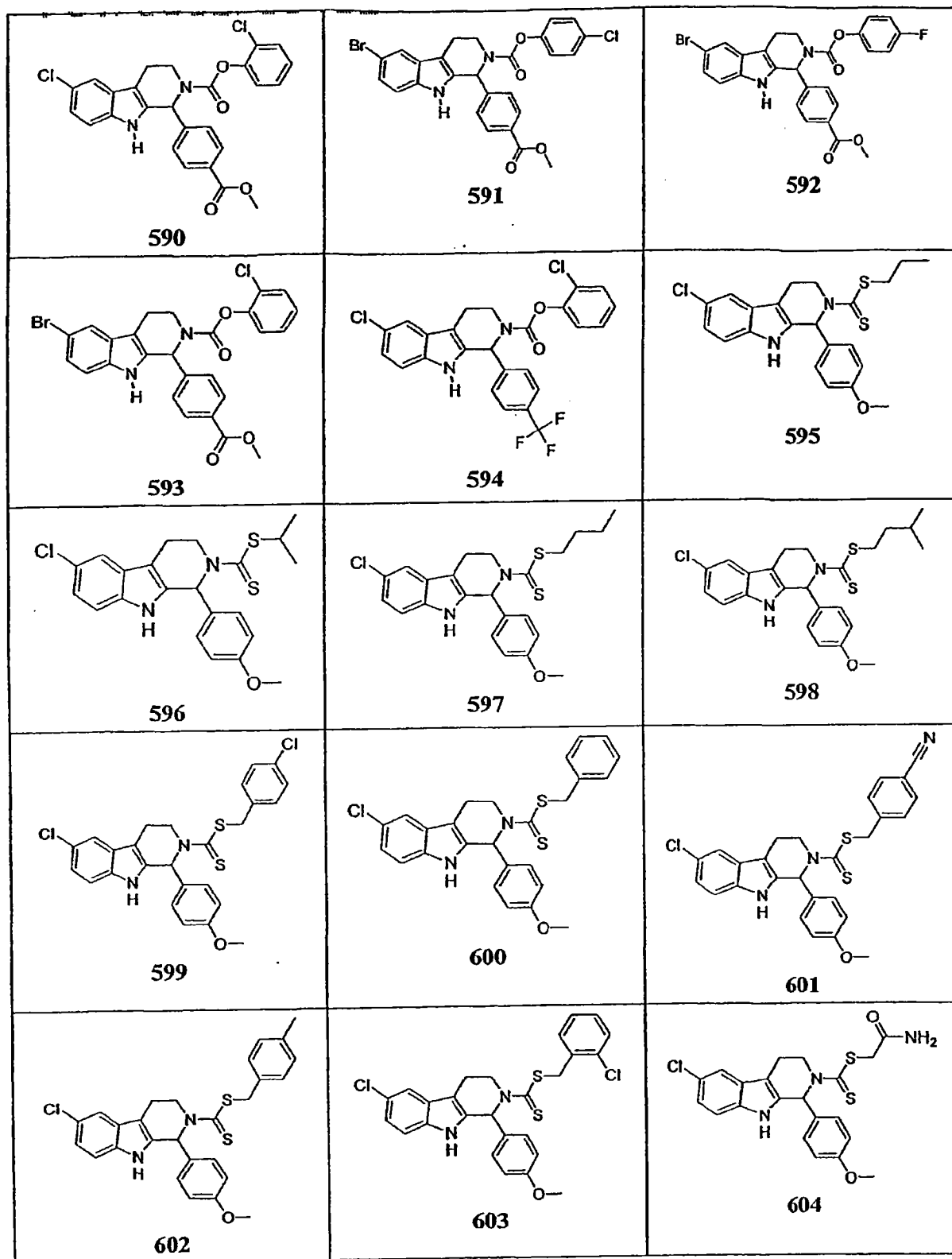
[0156]



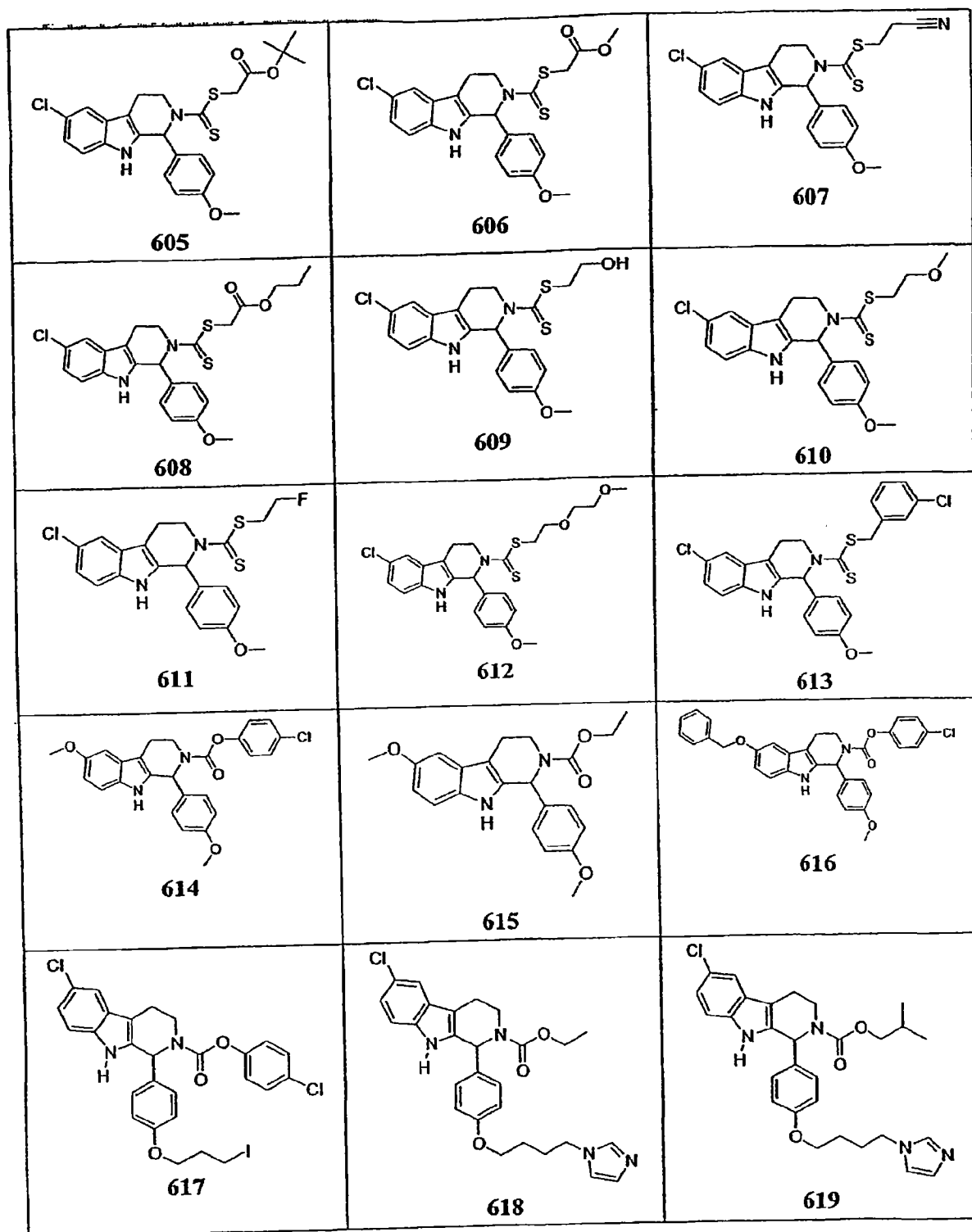
[0157]



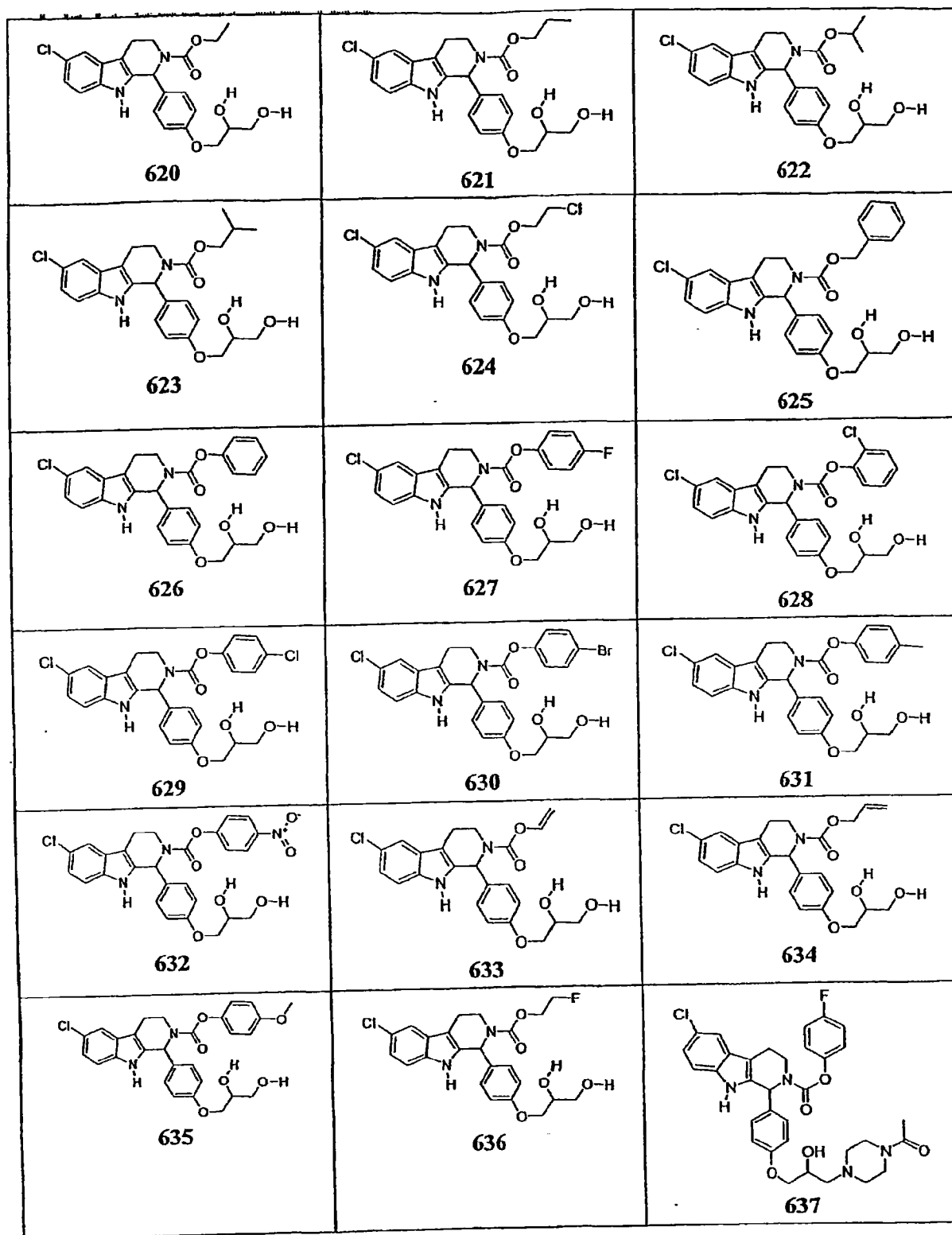
[0158]



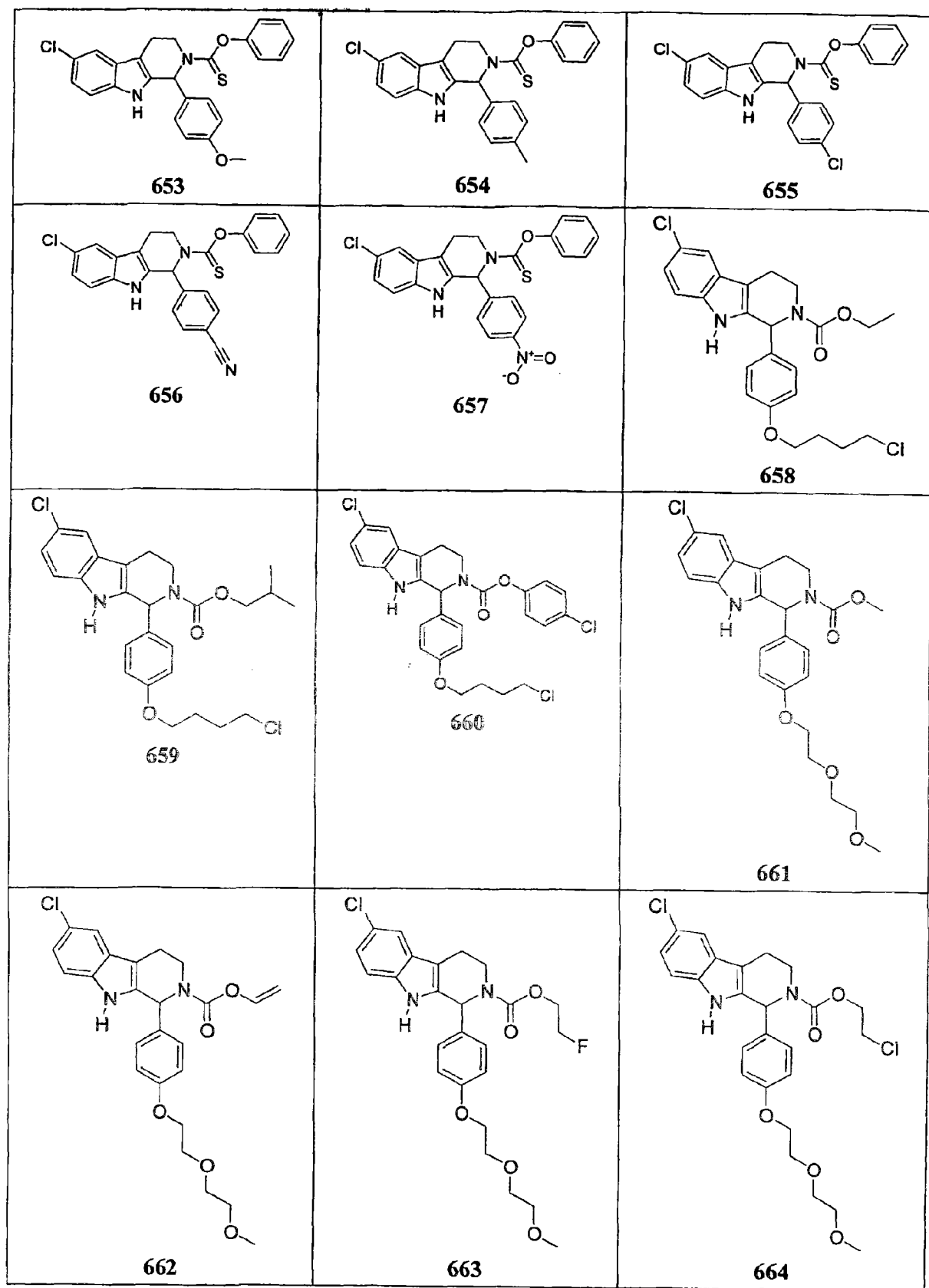
[0159]



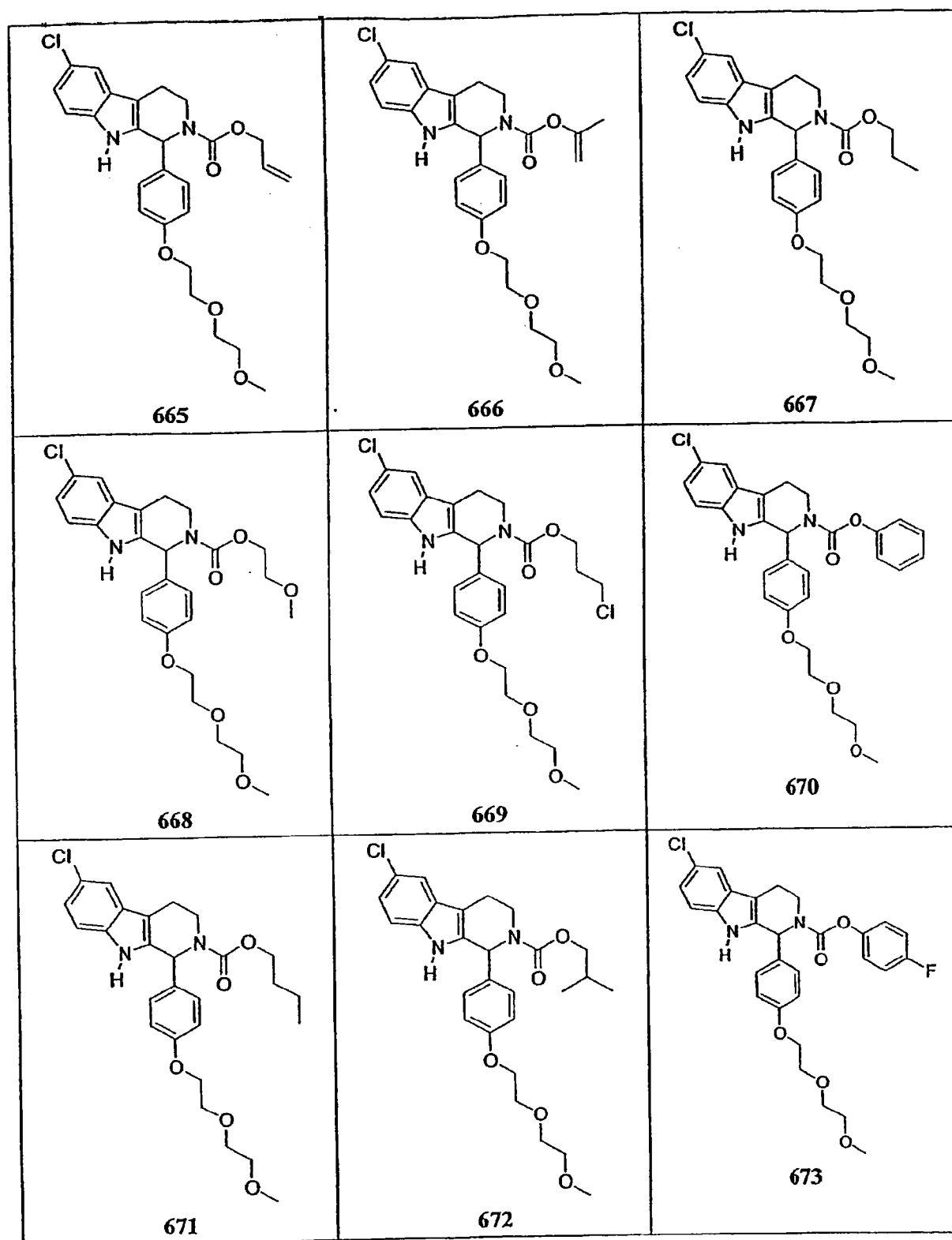
[0160]



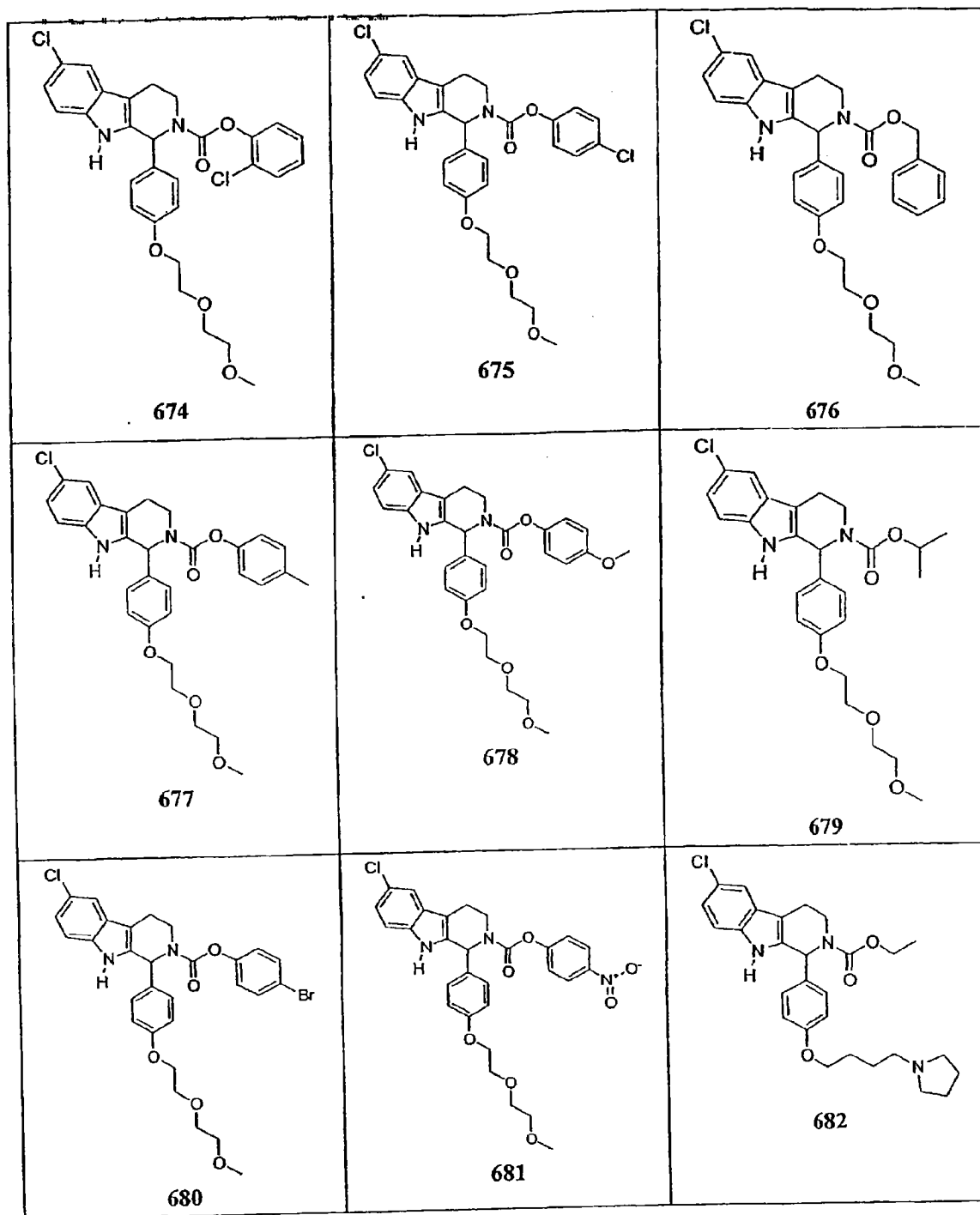
[0161]



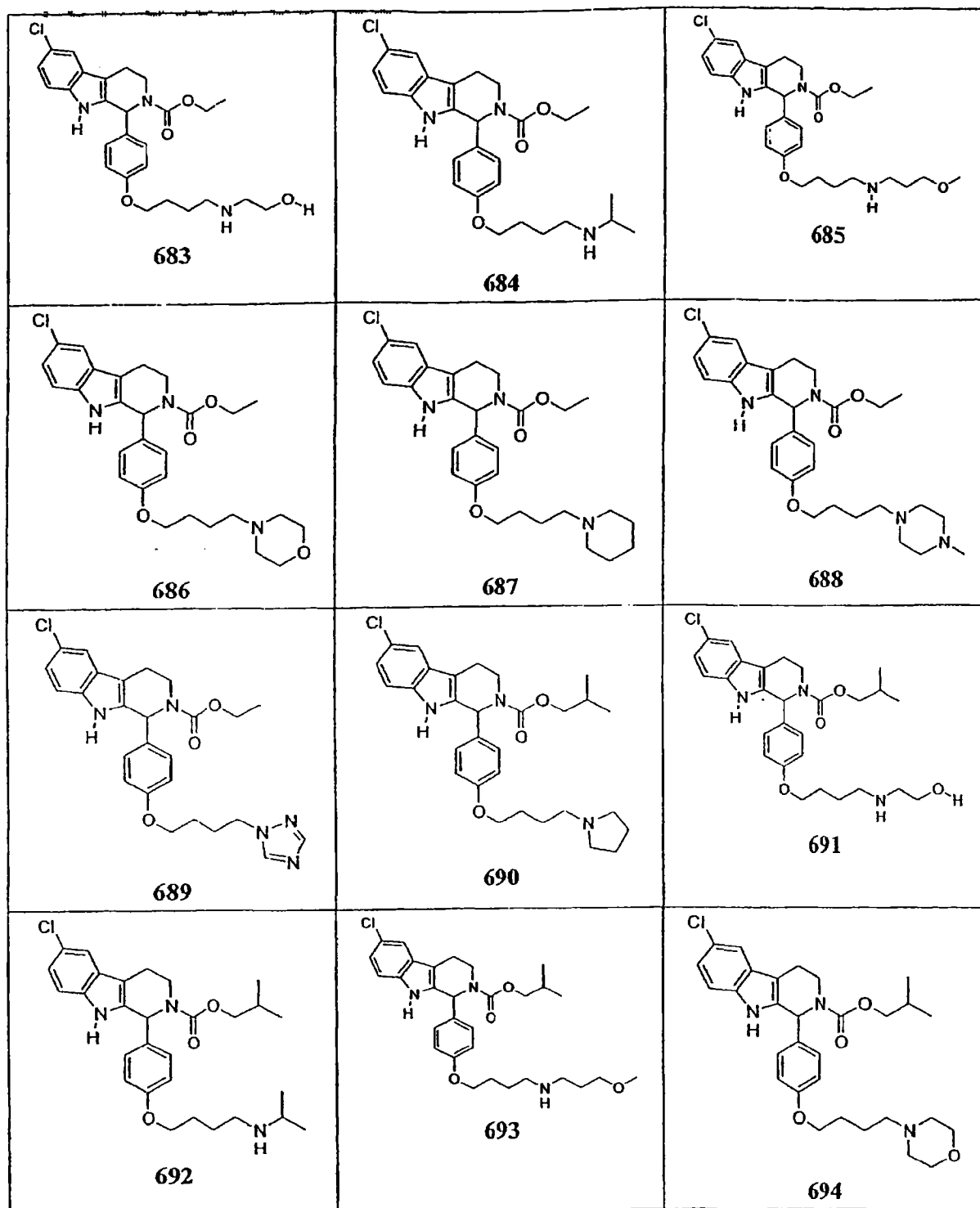
[0163]



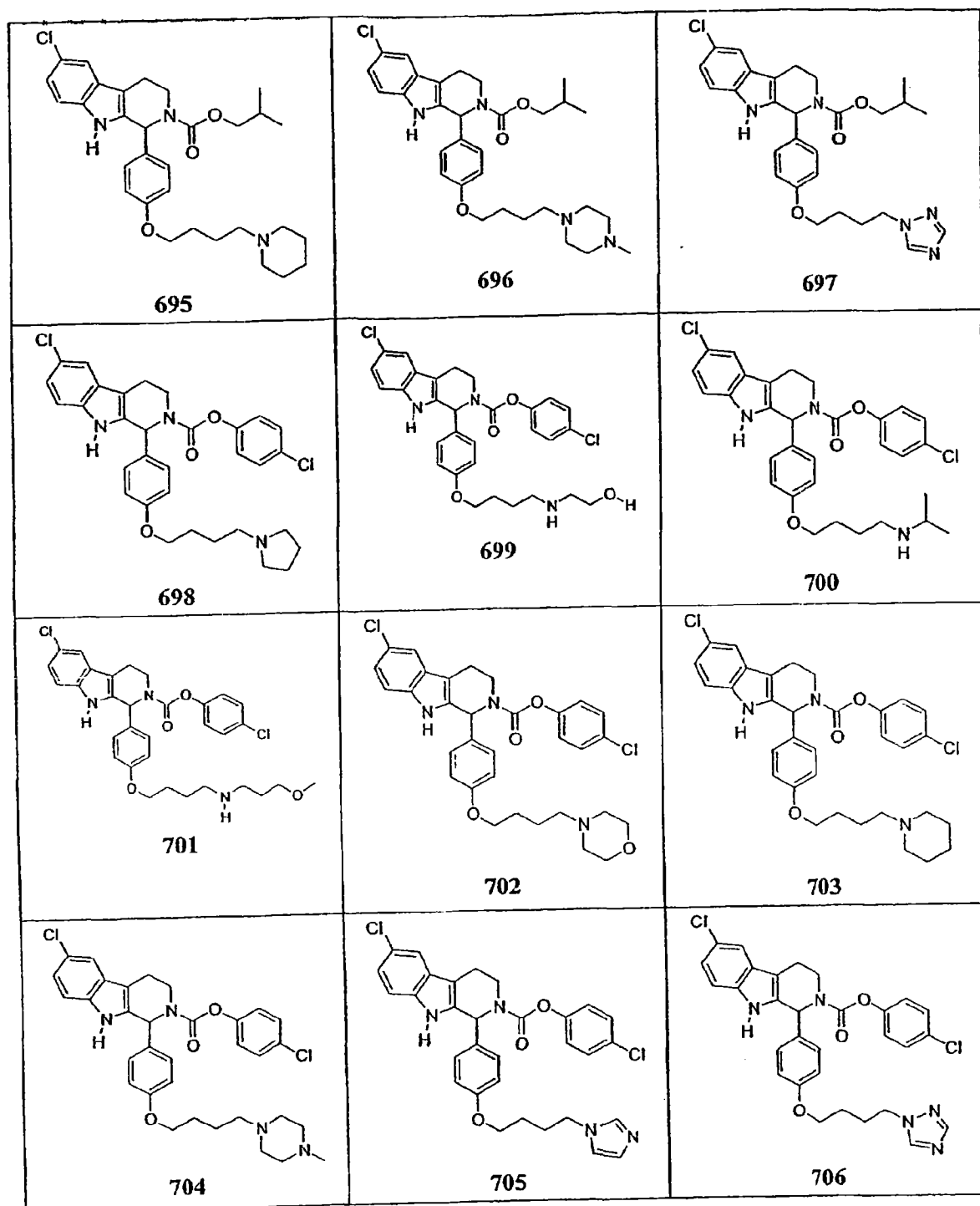
[0164]



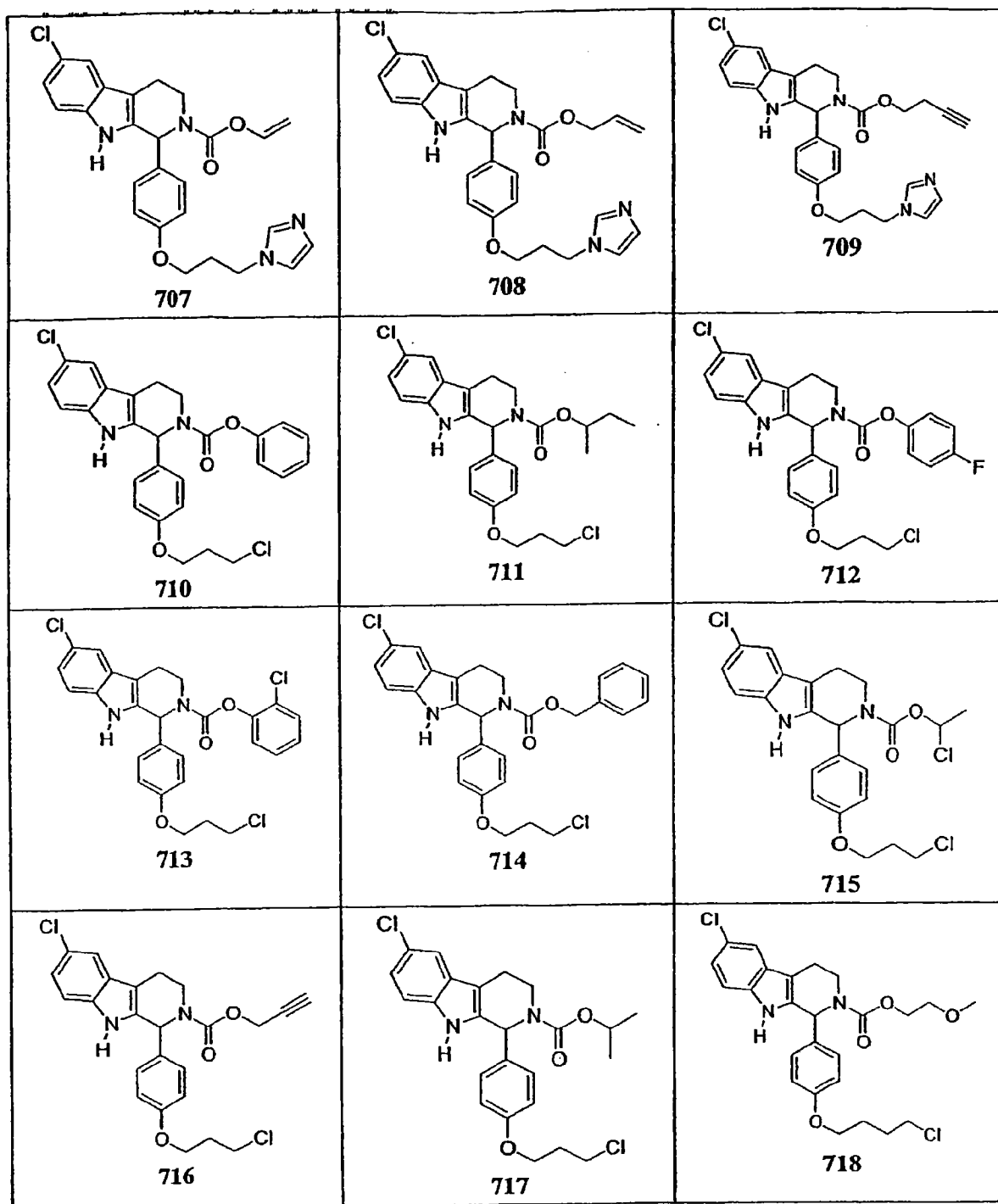
[0165]



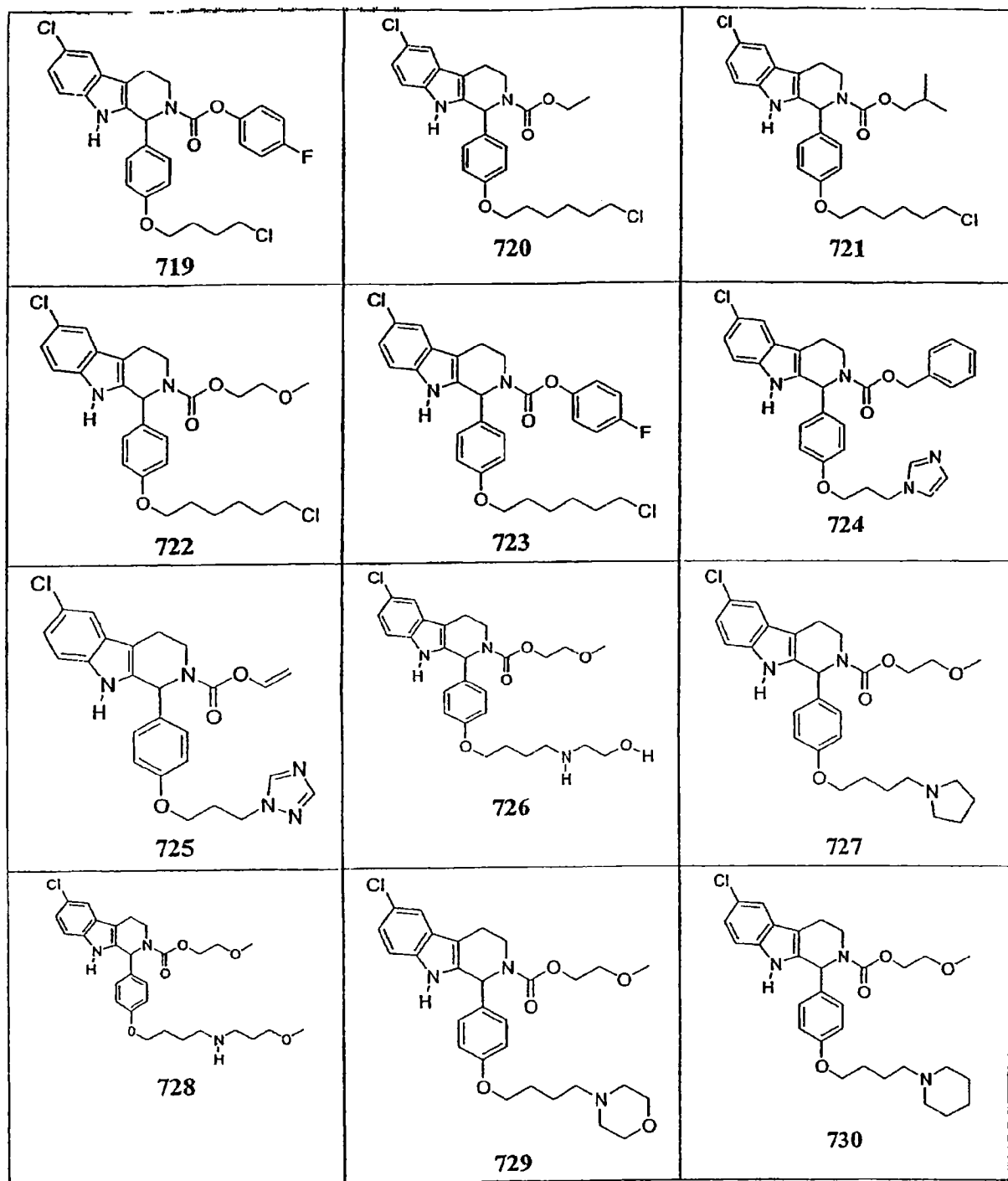
[0166]



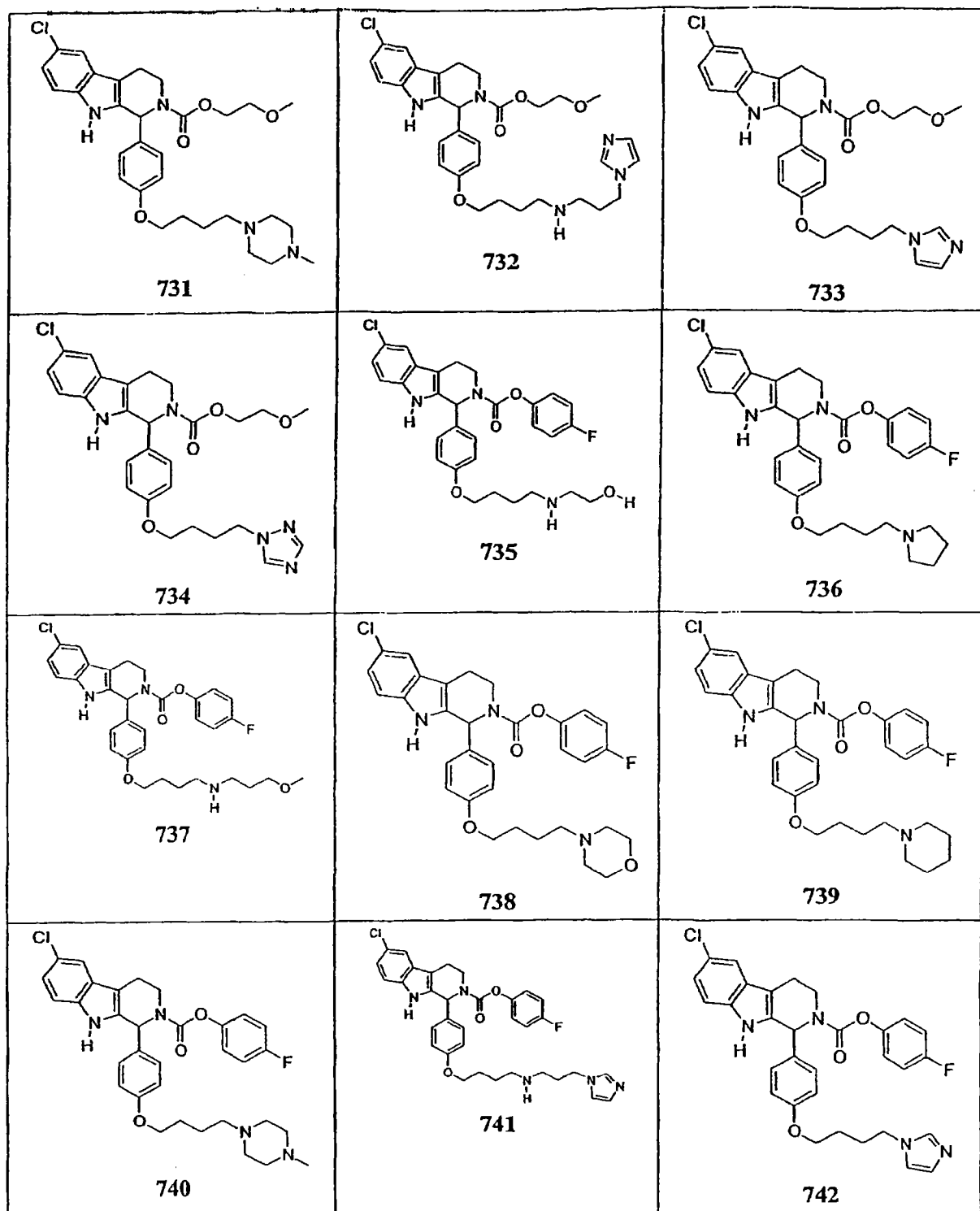
[0167]



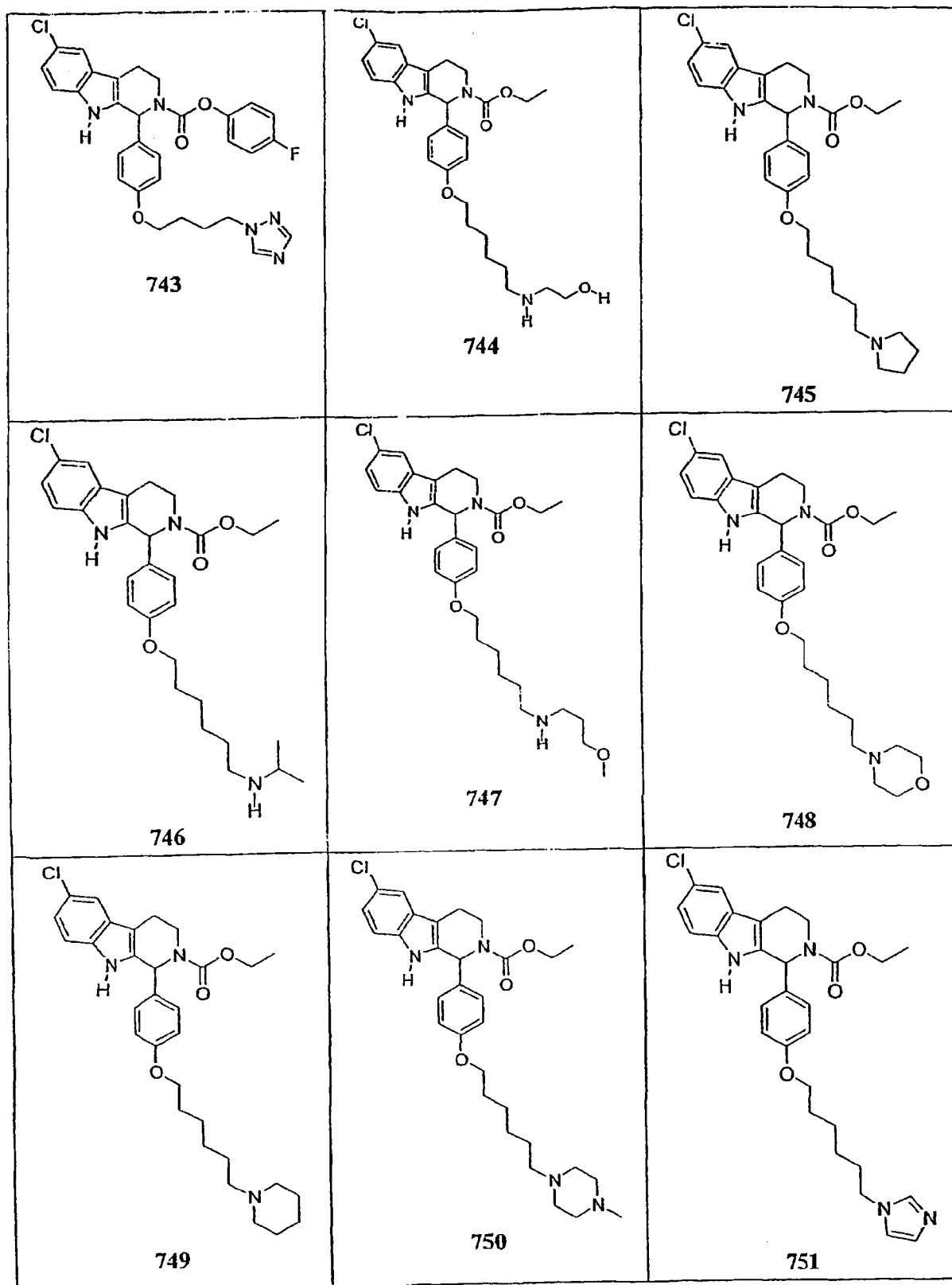
[0168]



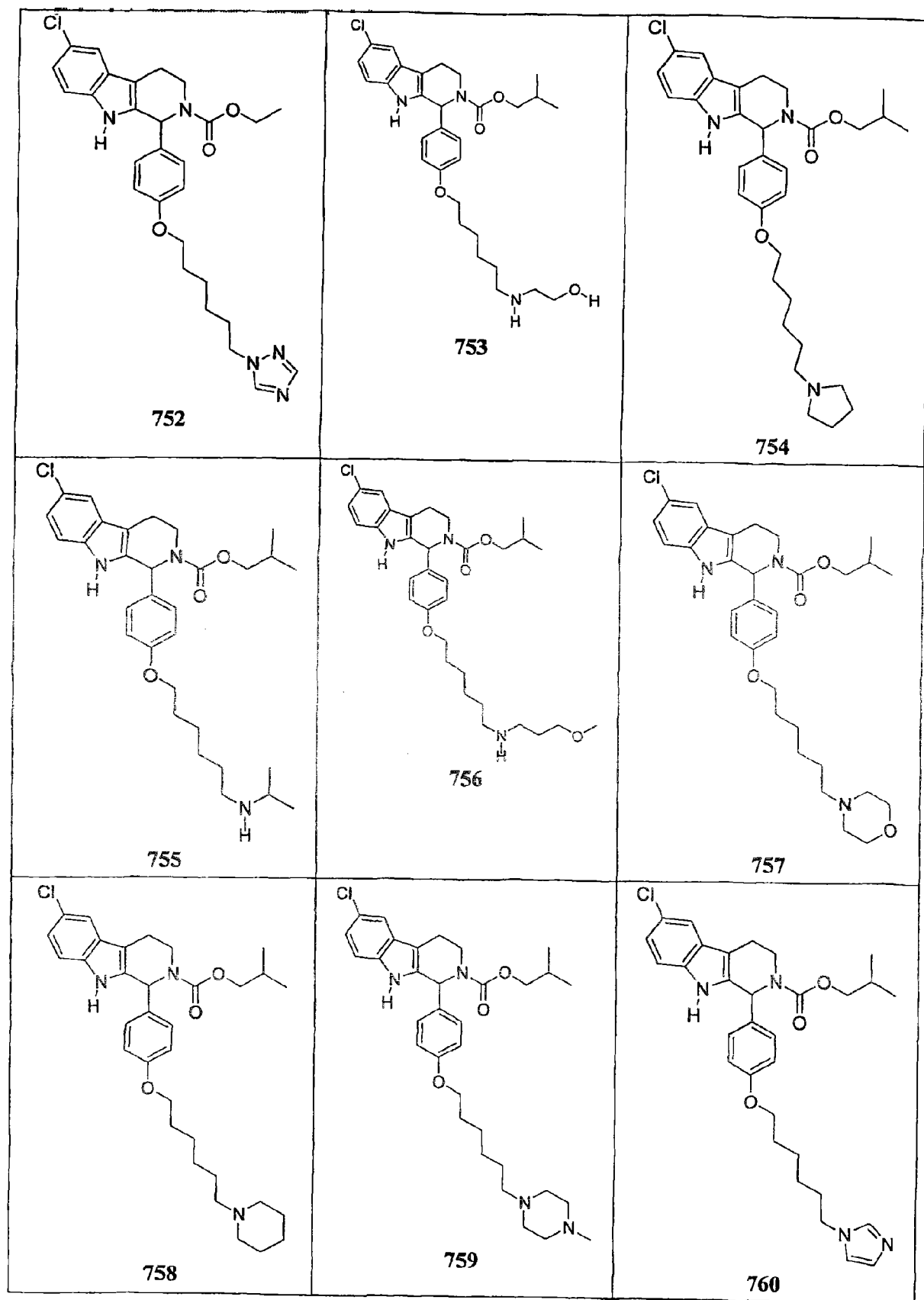
[0169]



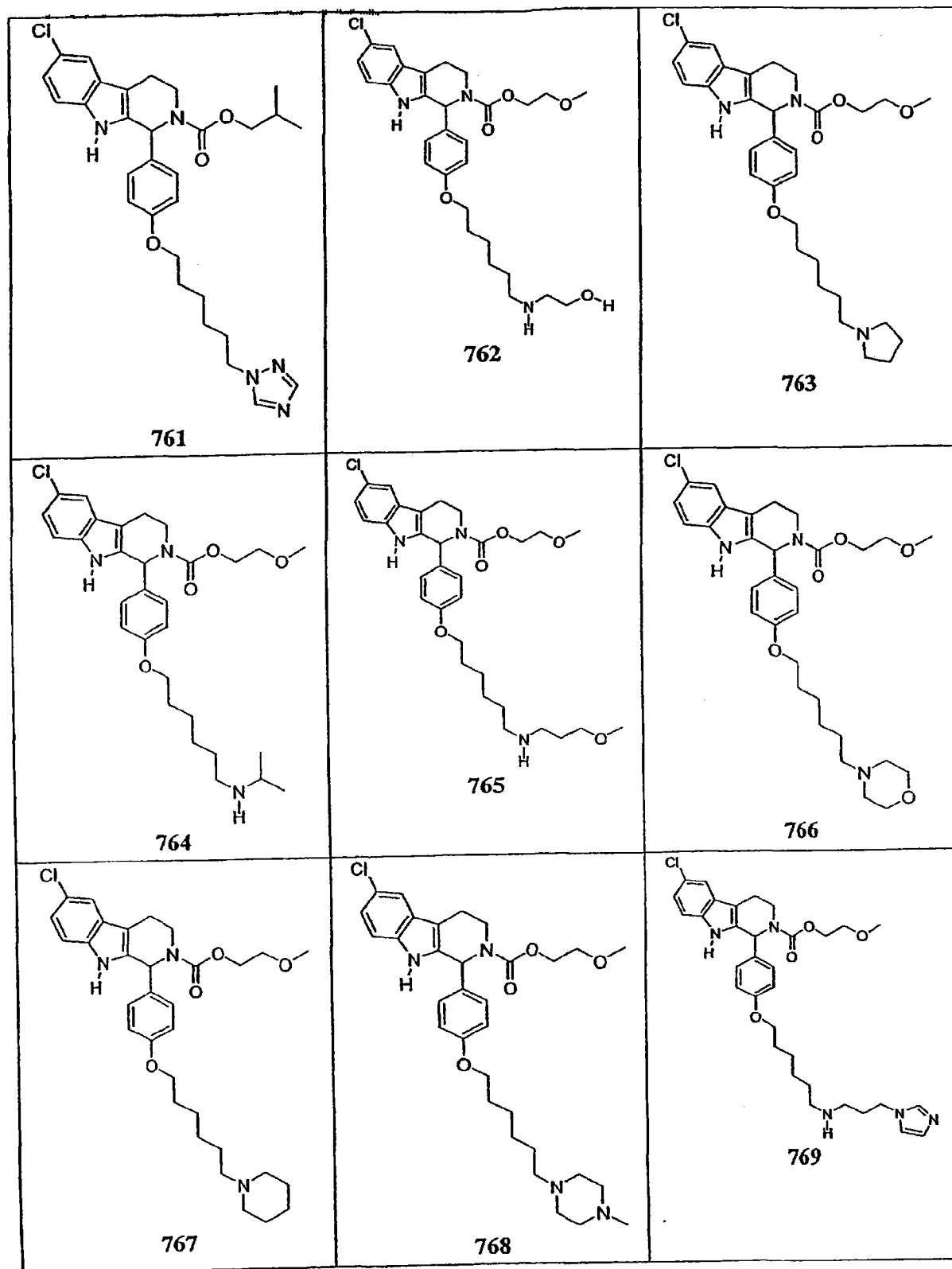
[0170]



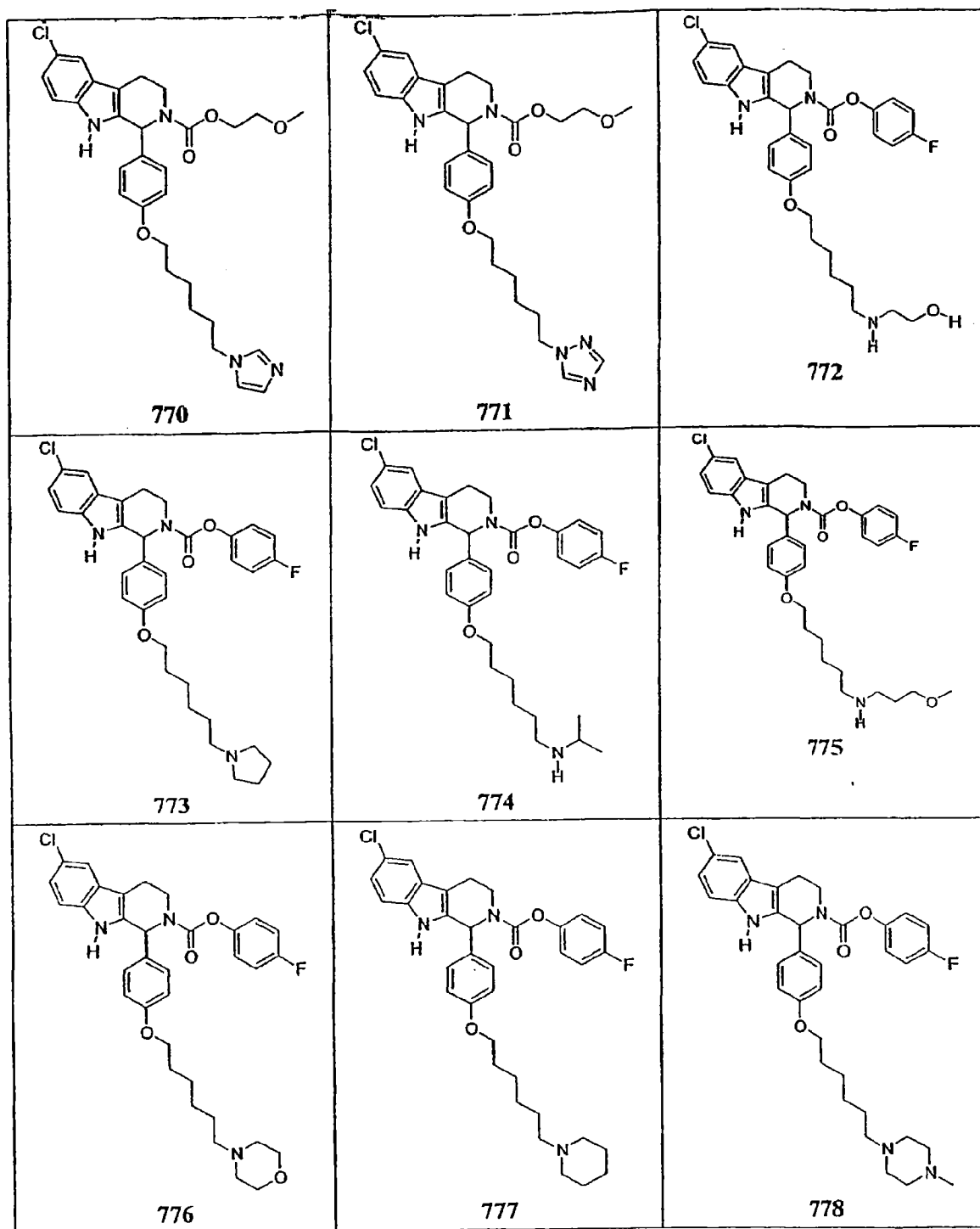
[0171]



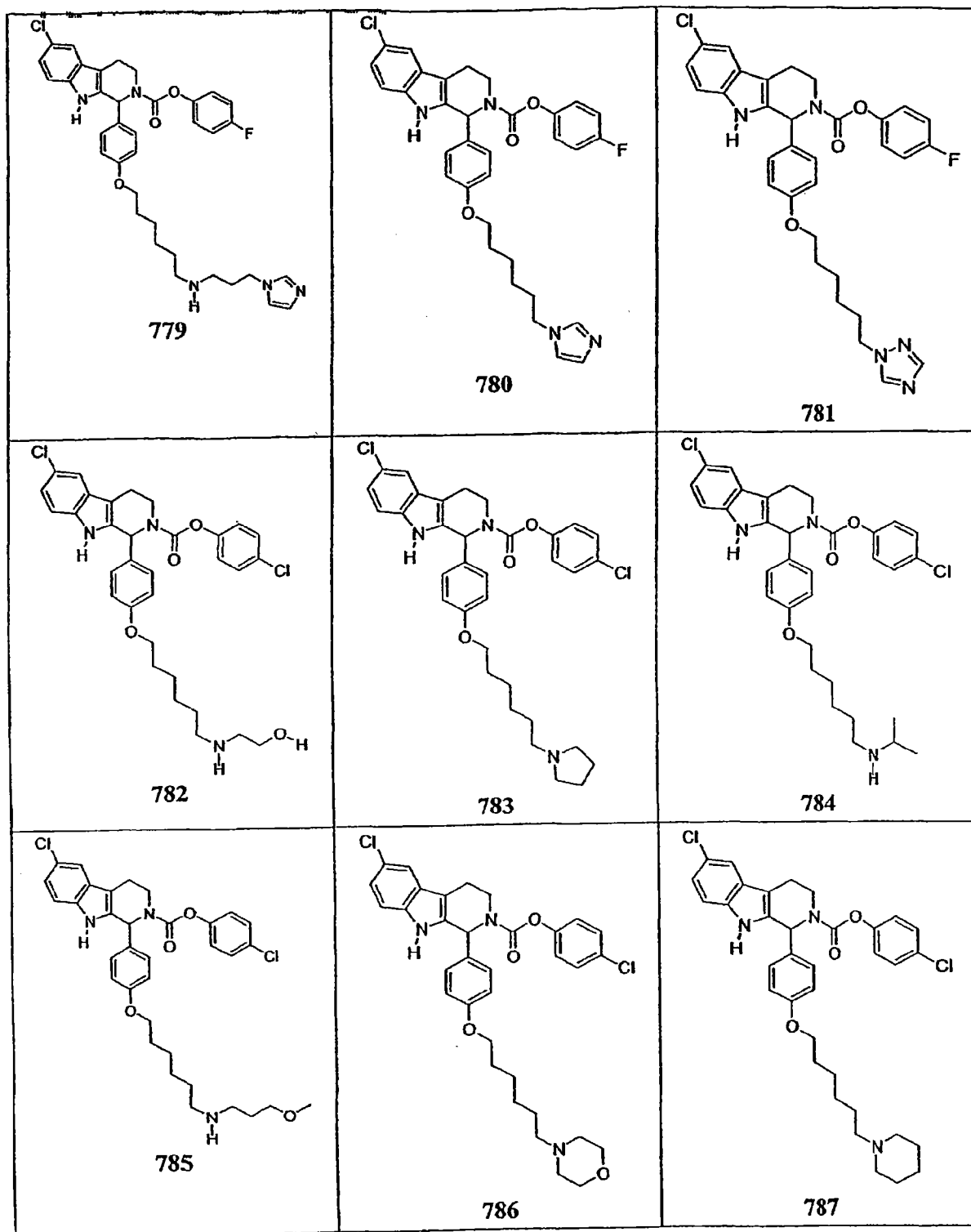
[0172]



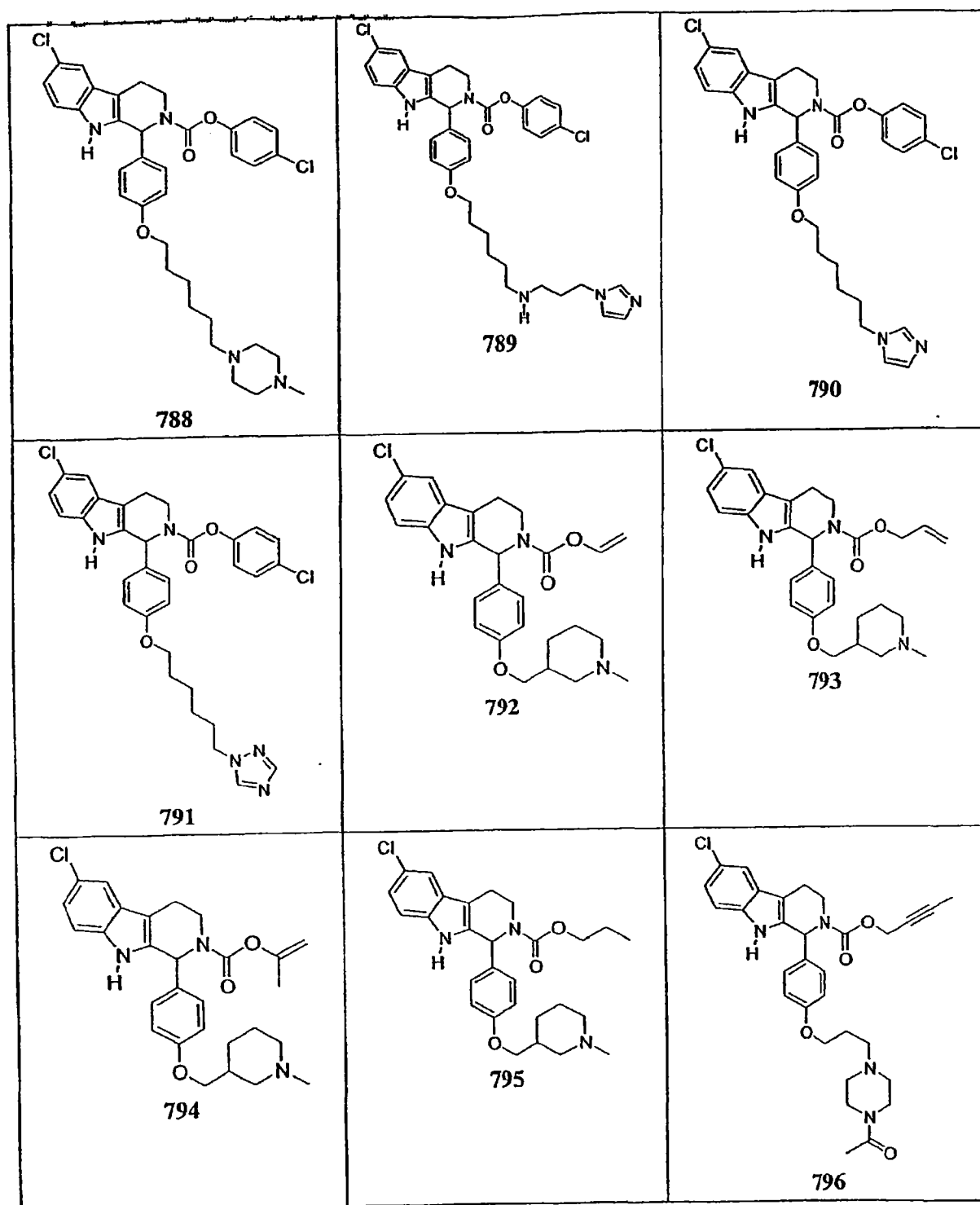
[0173]



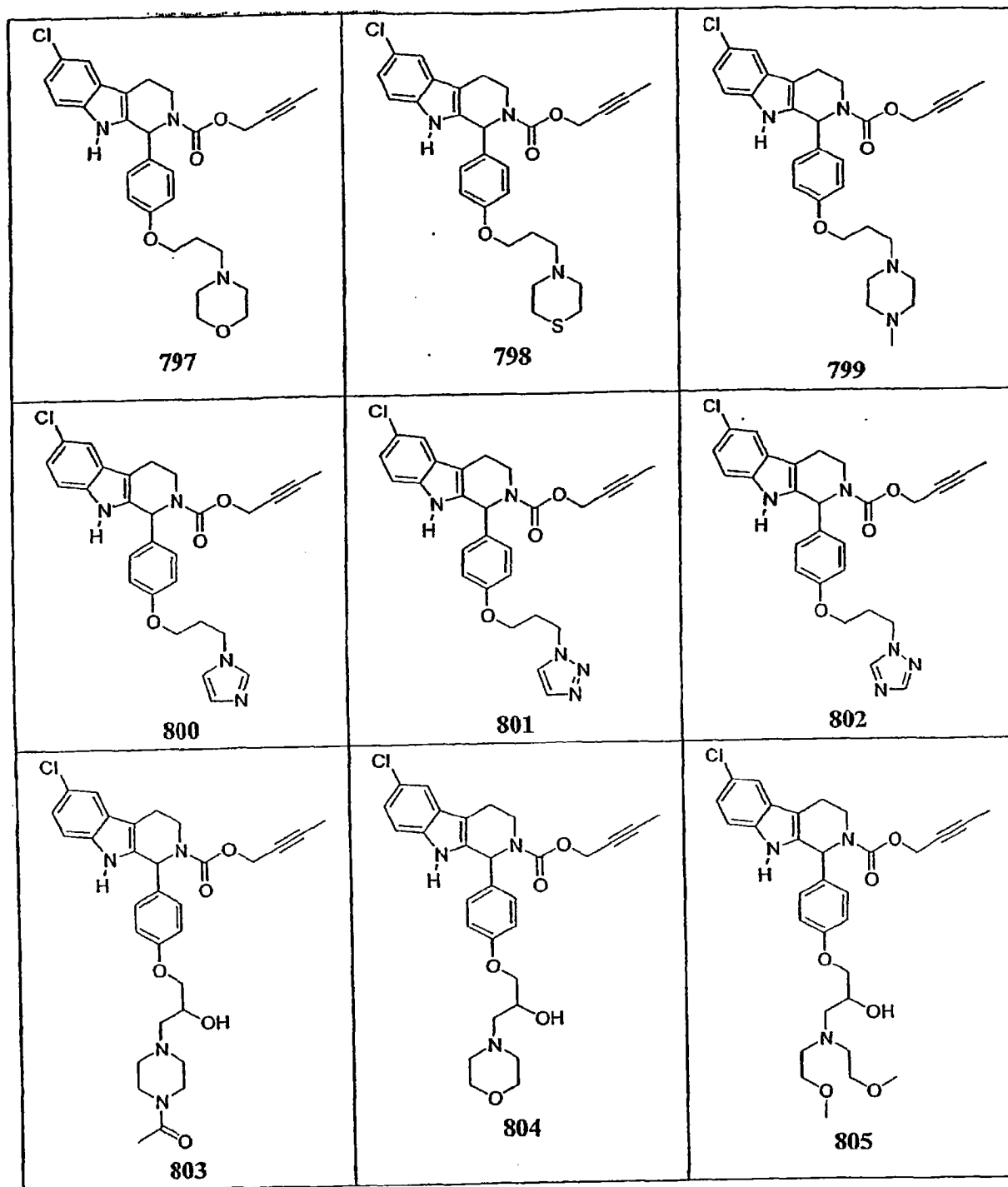
[0174]



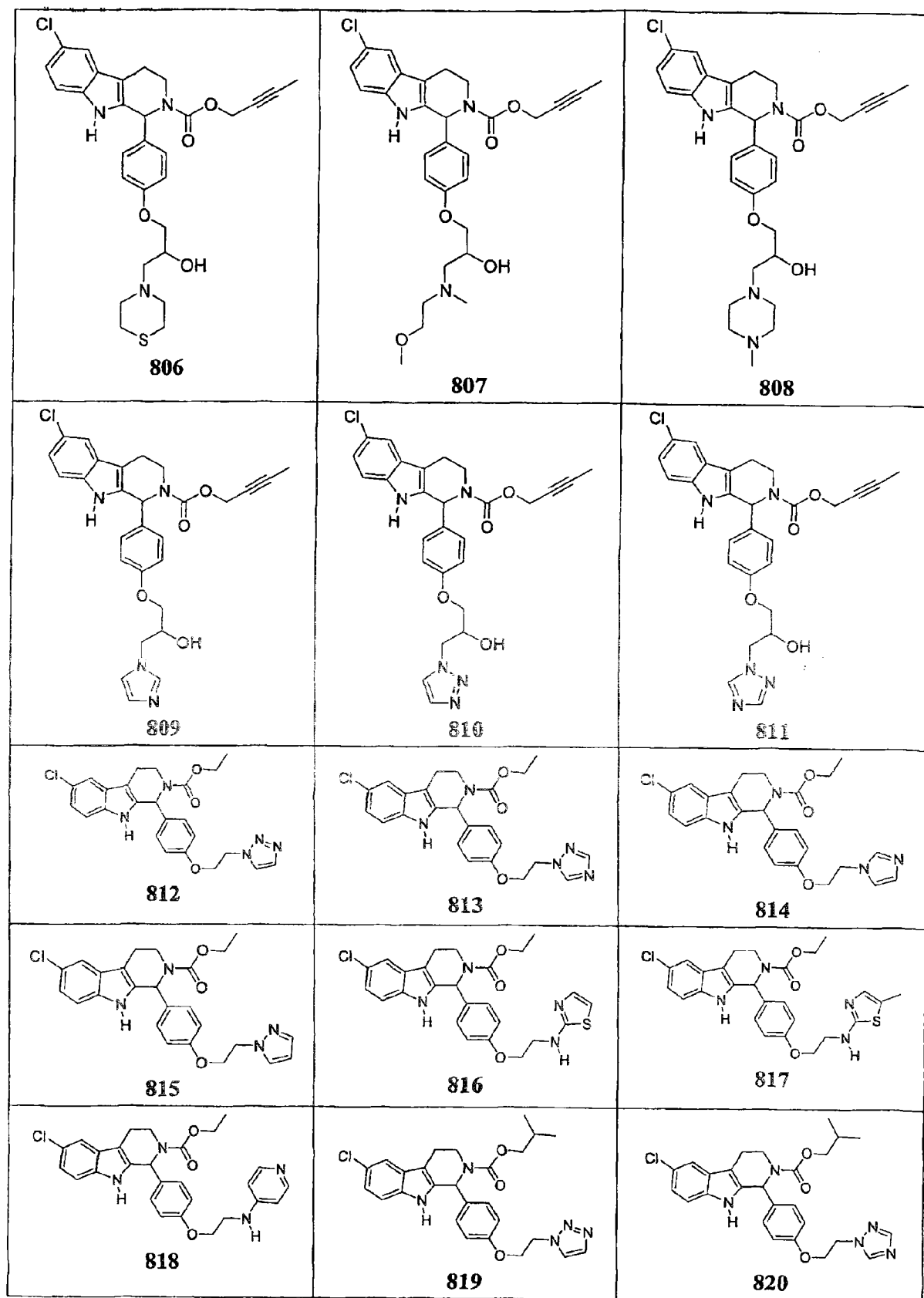
[0175]



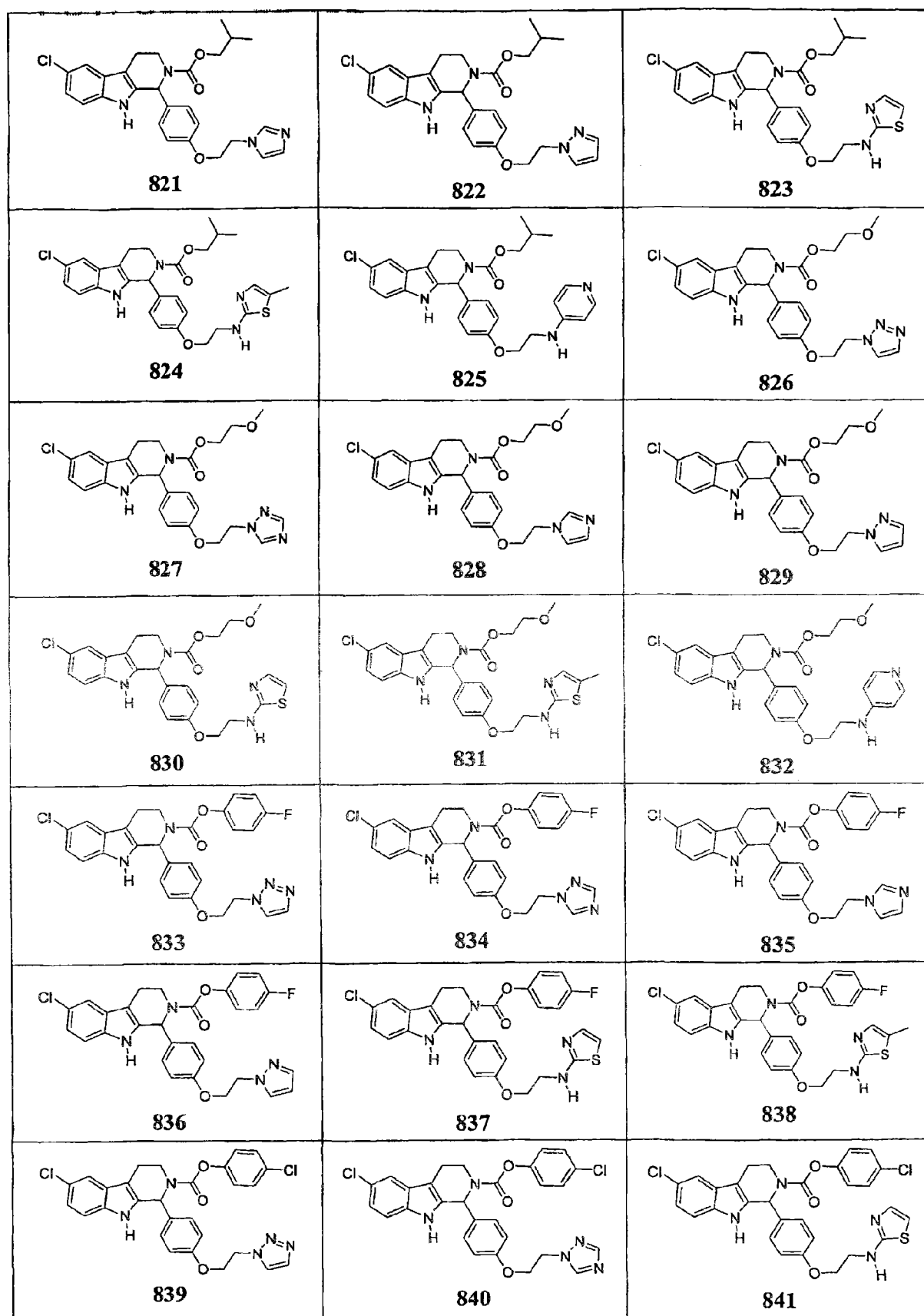
[0176]



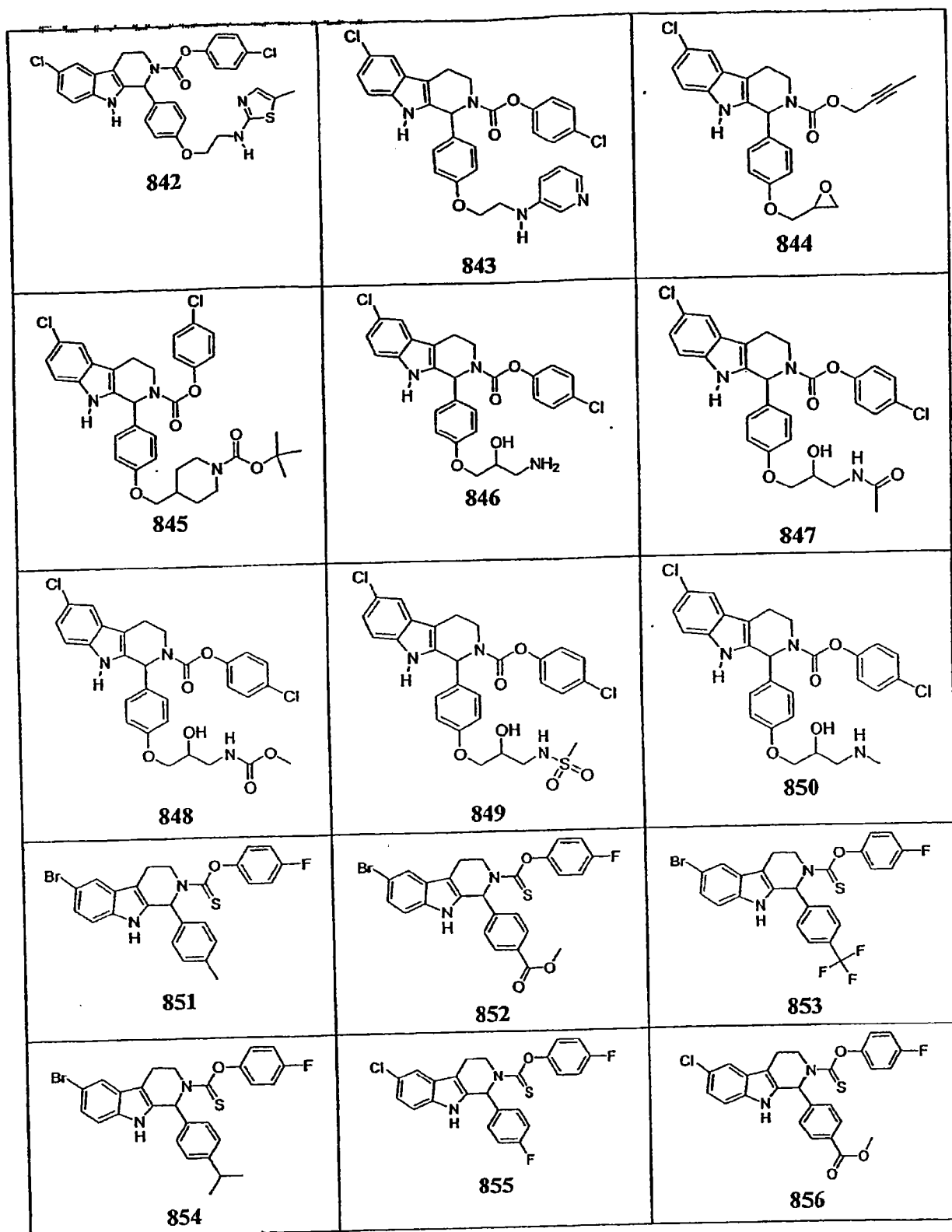
[0177]



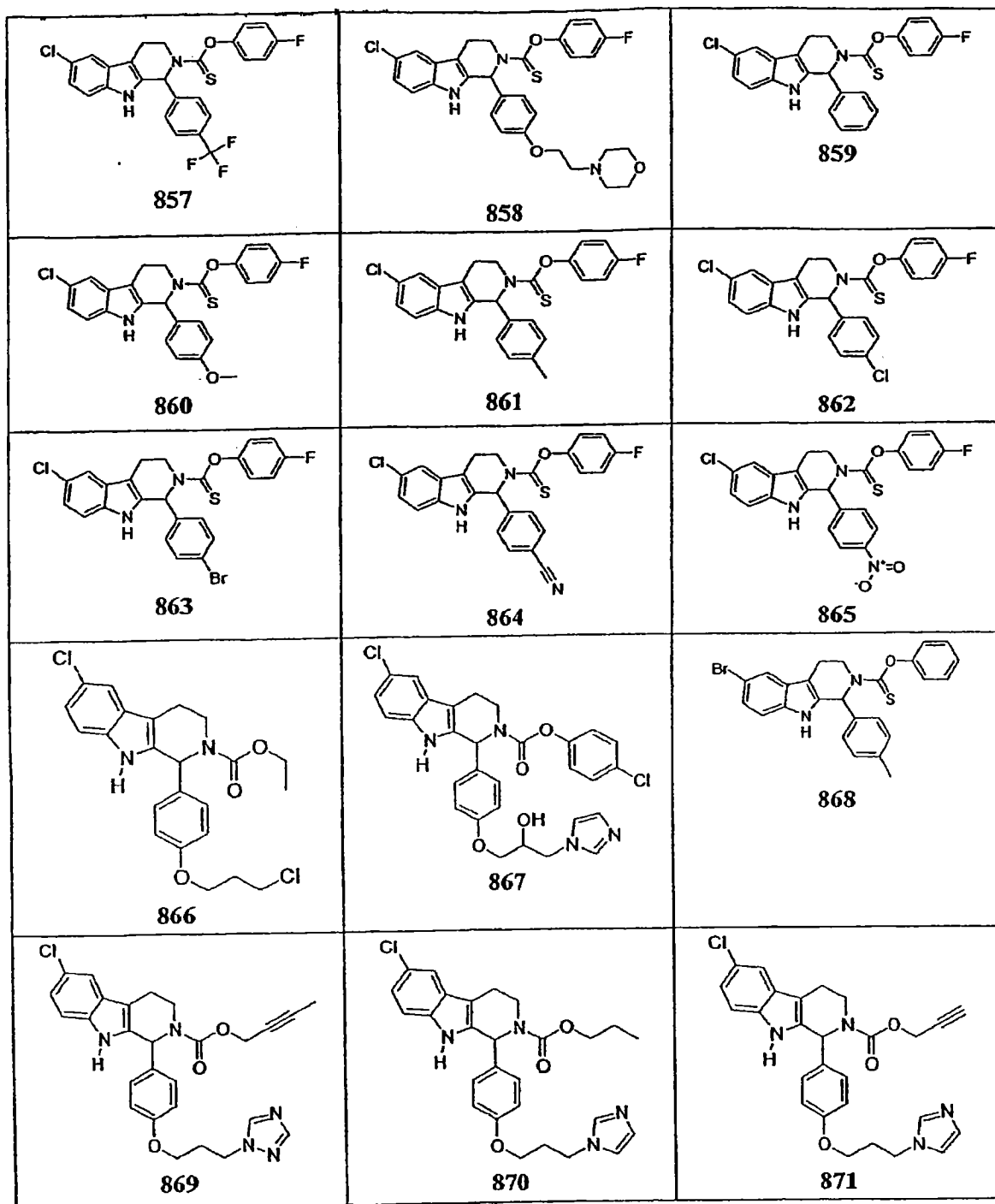
[0178]



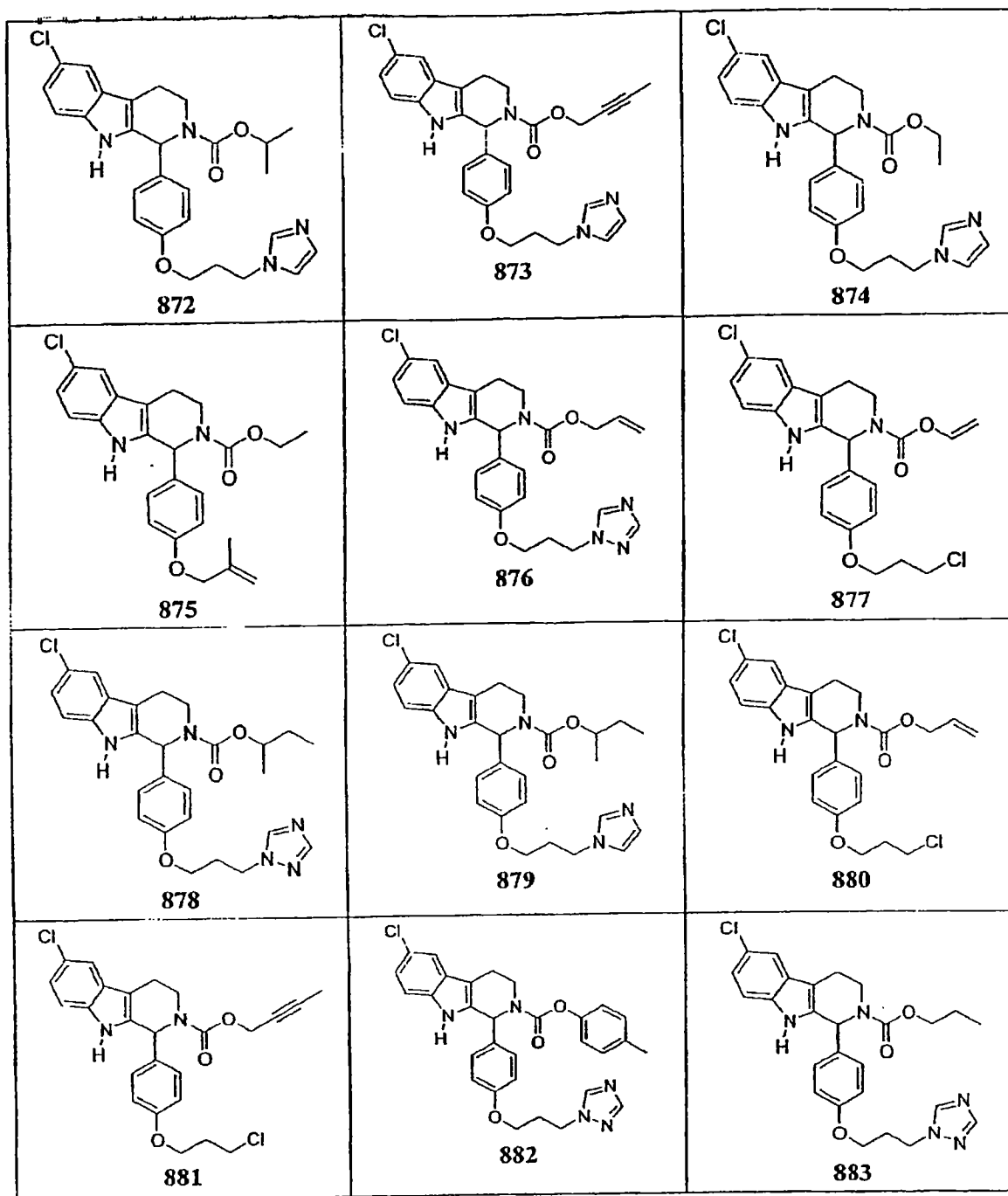
[0179]



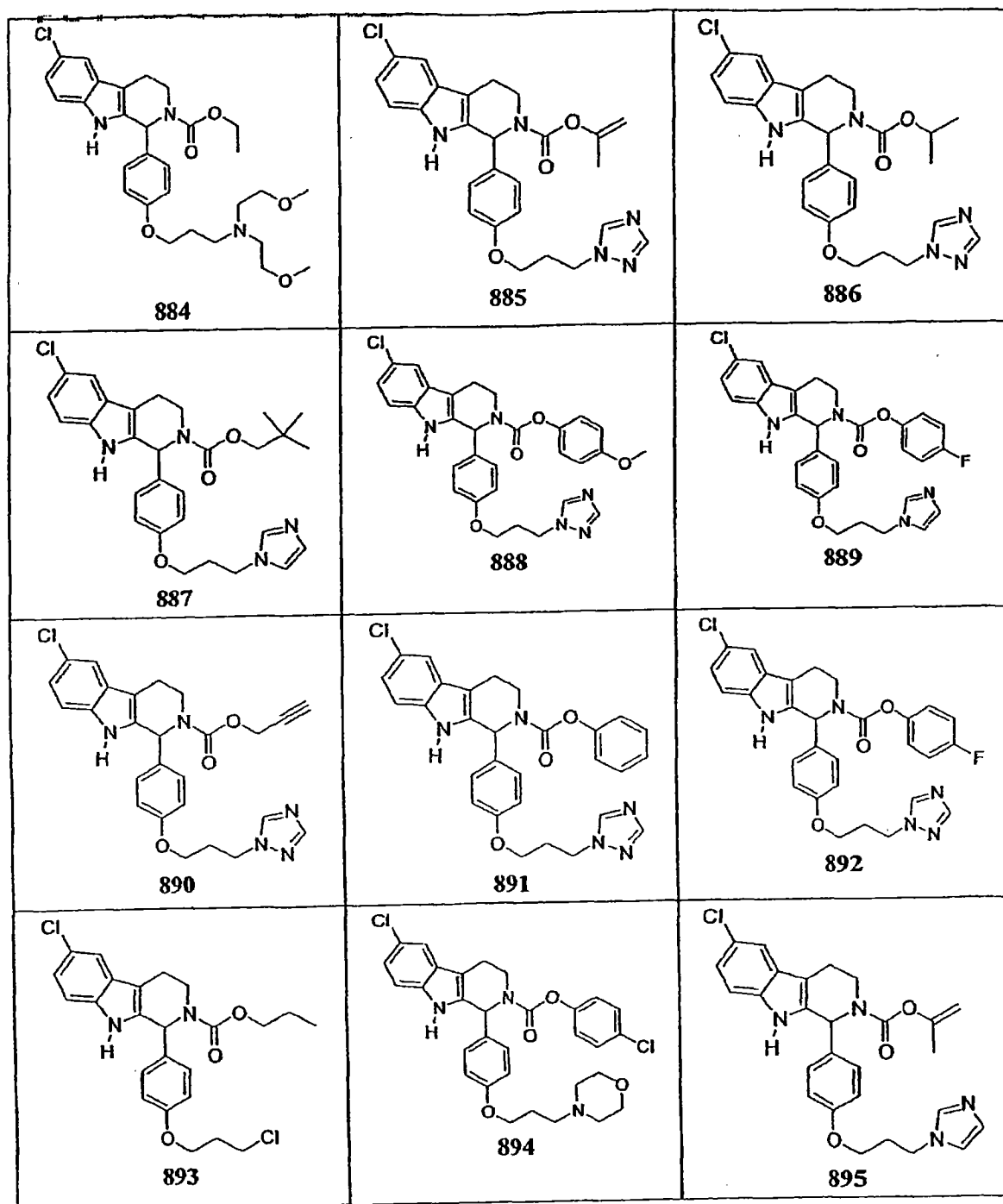
[0180]



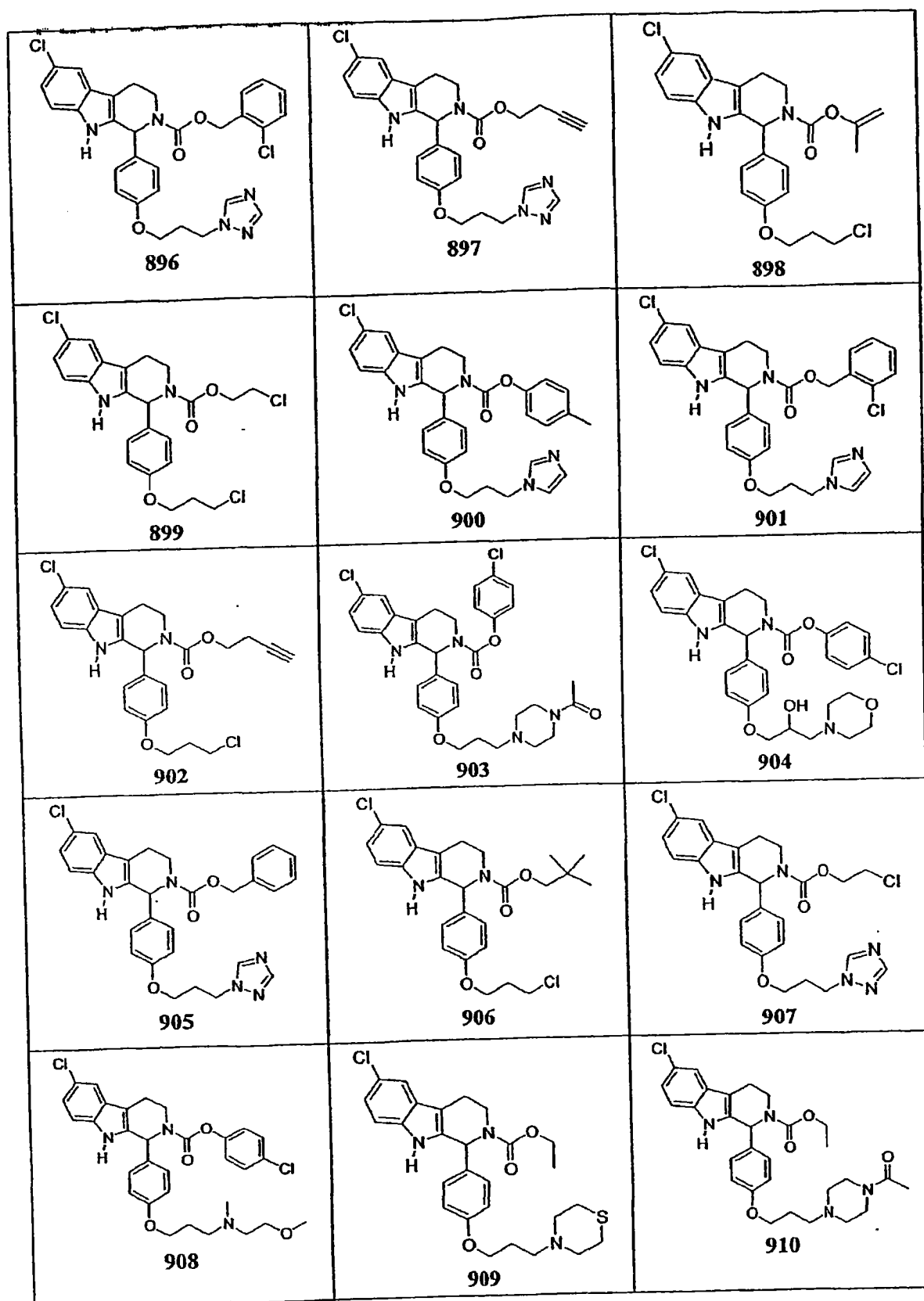
[0181]



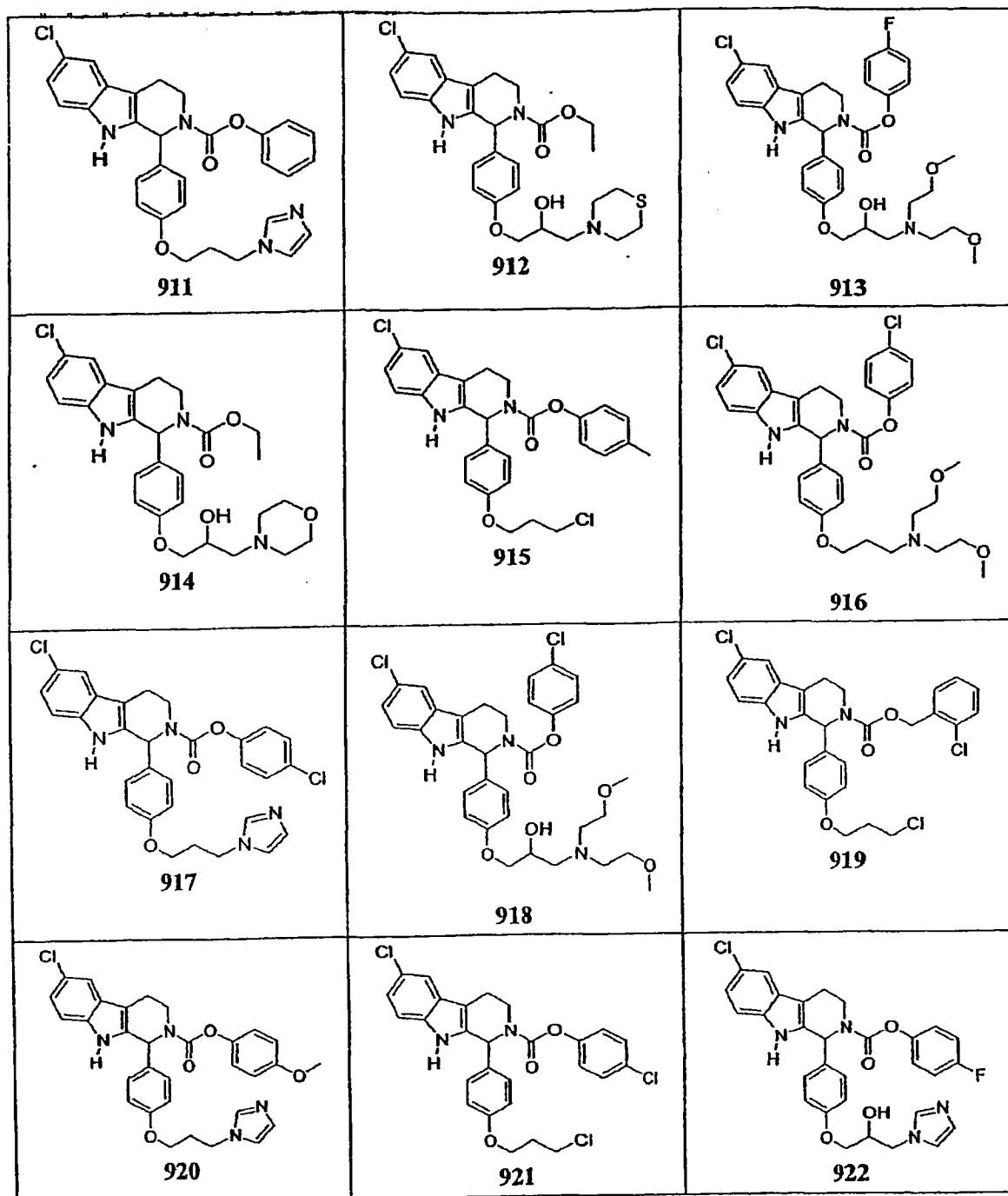
[0182]



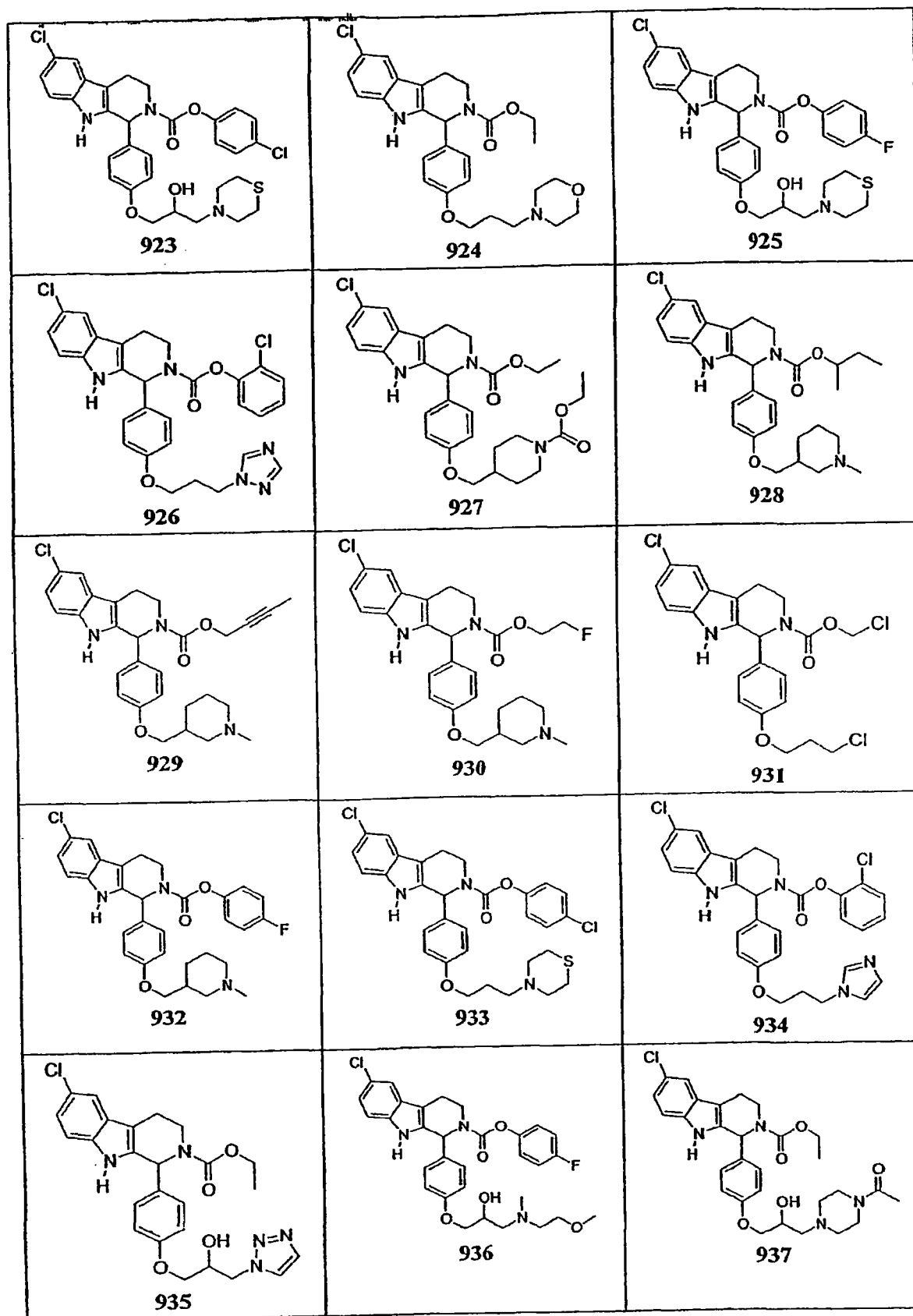
[0183]



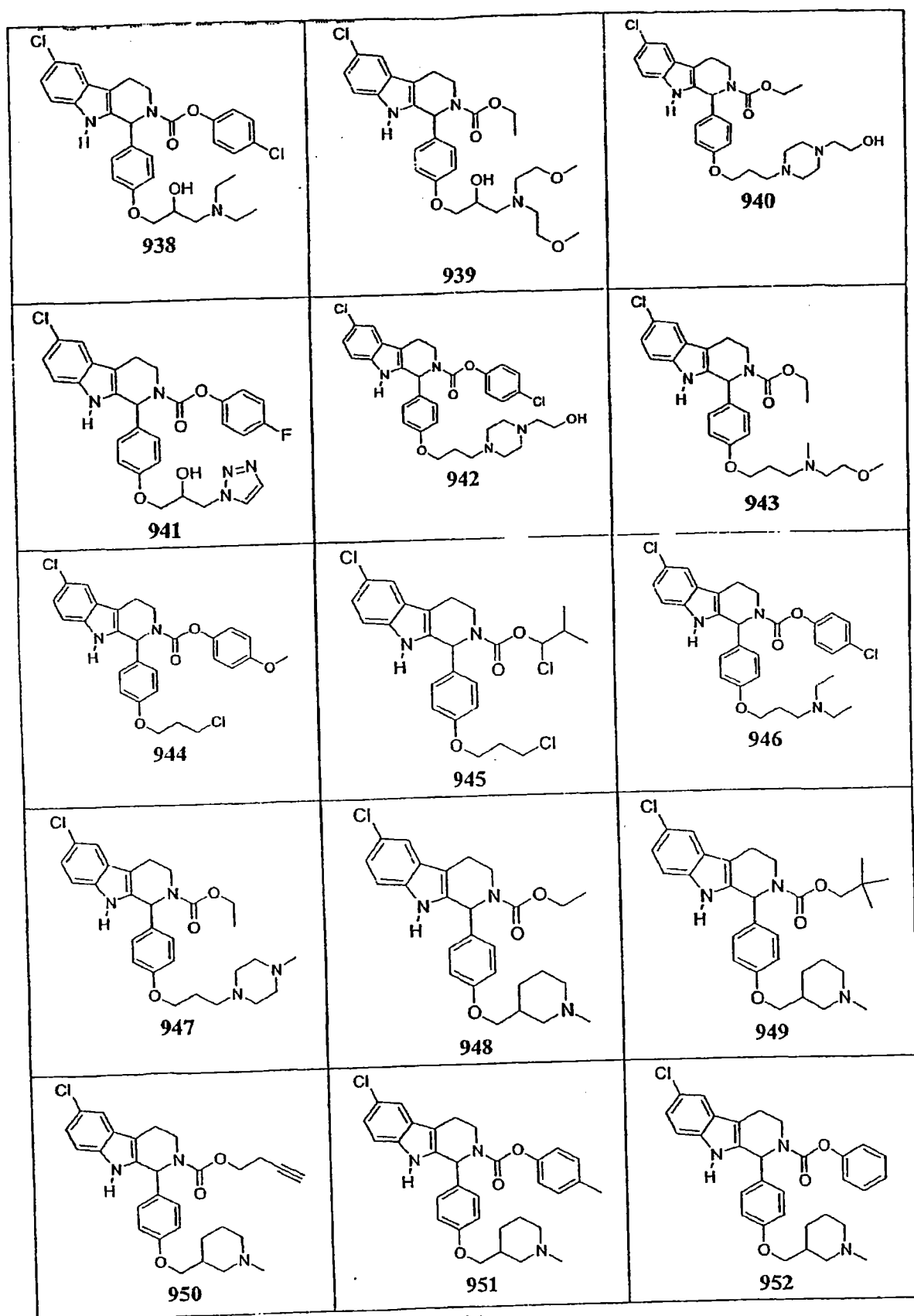
[0184]



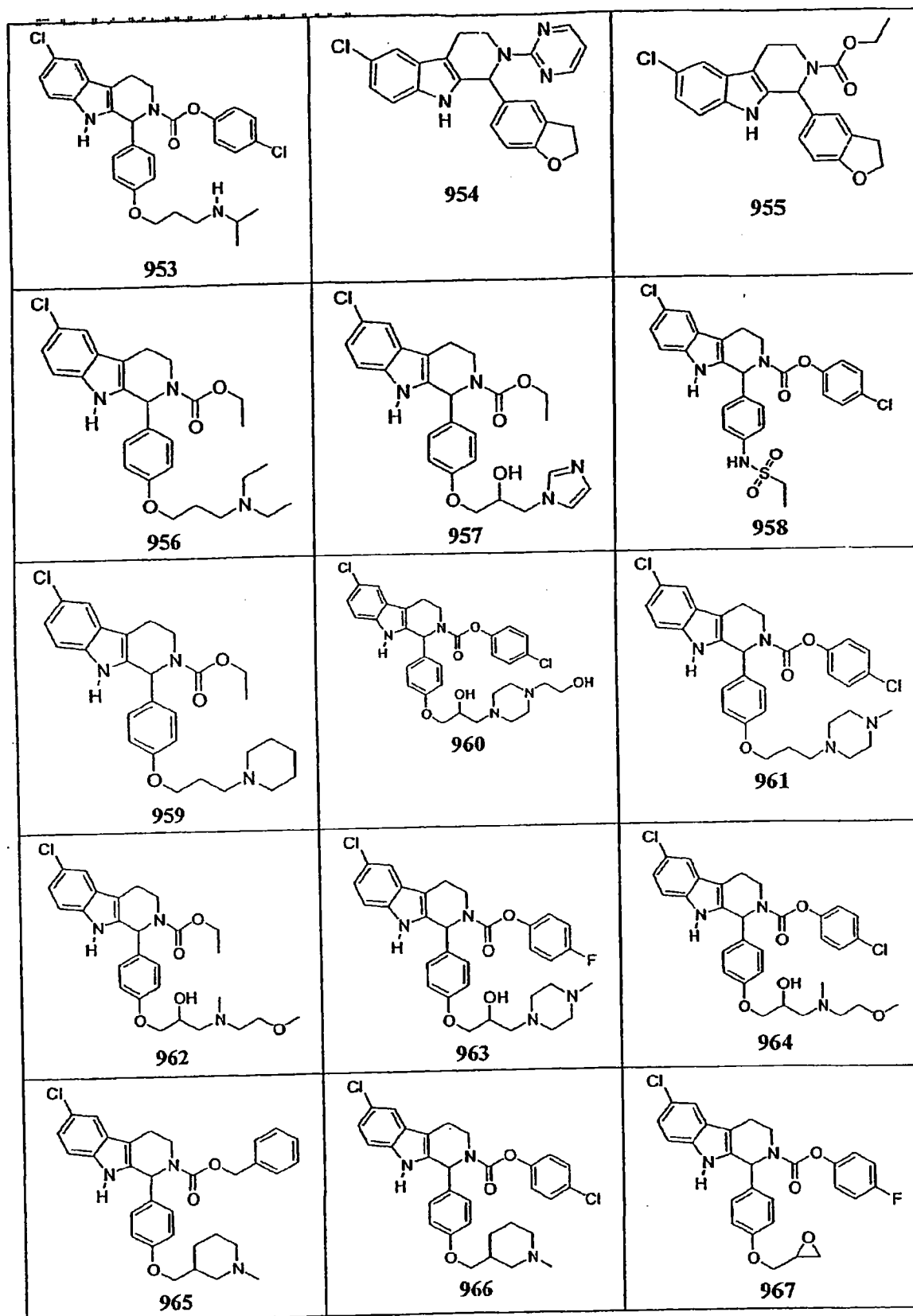
[0185]



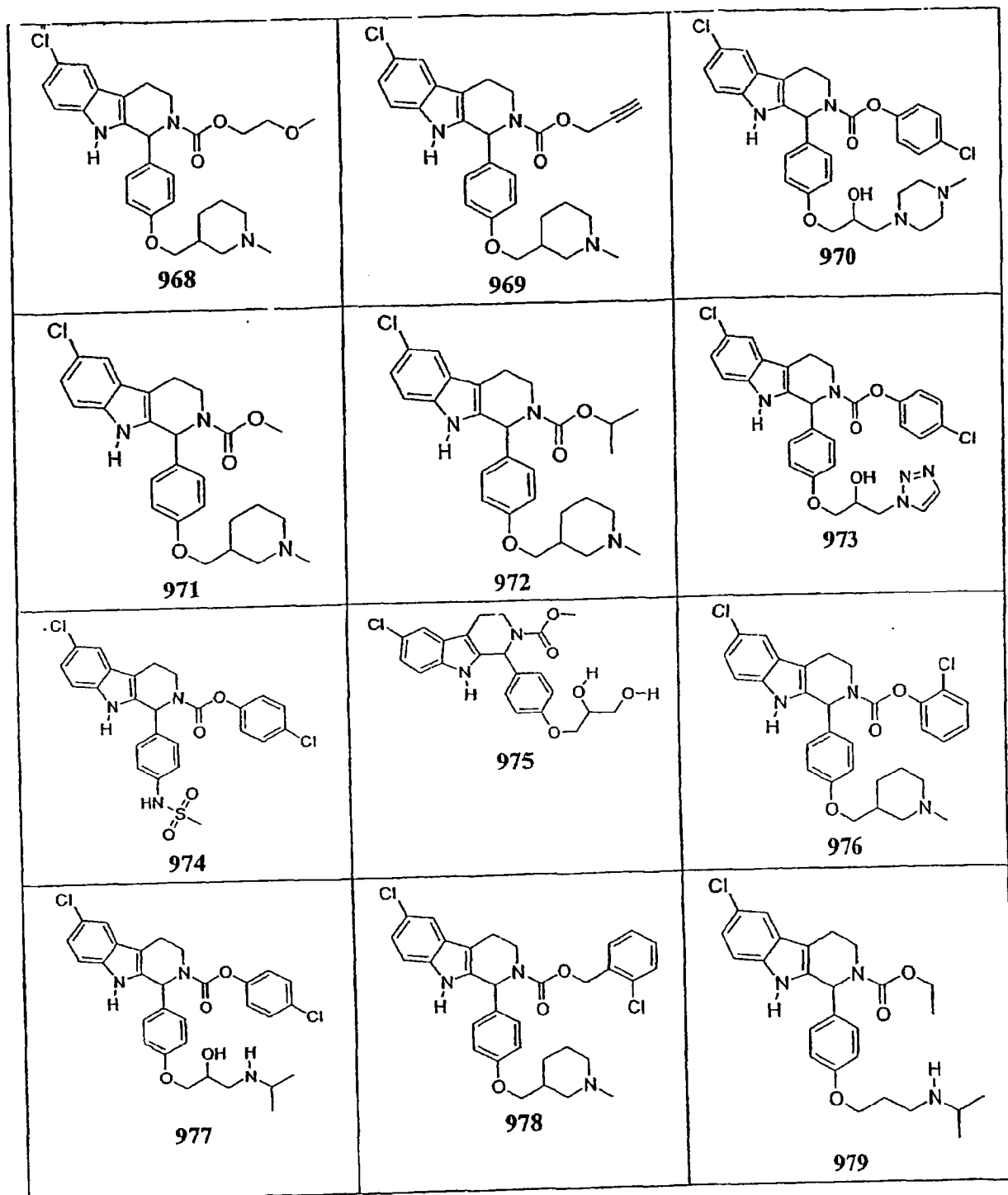
[0186]



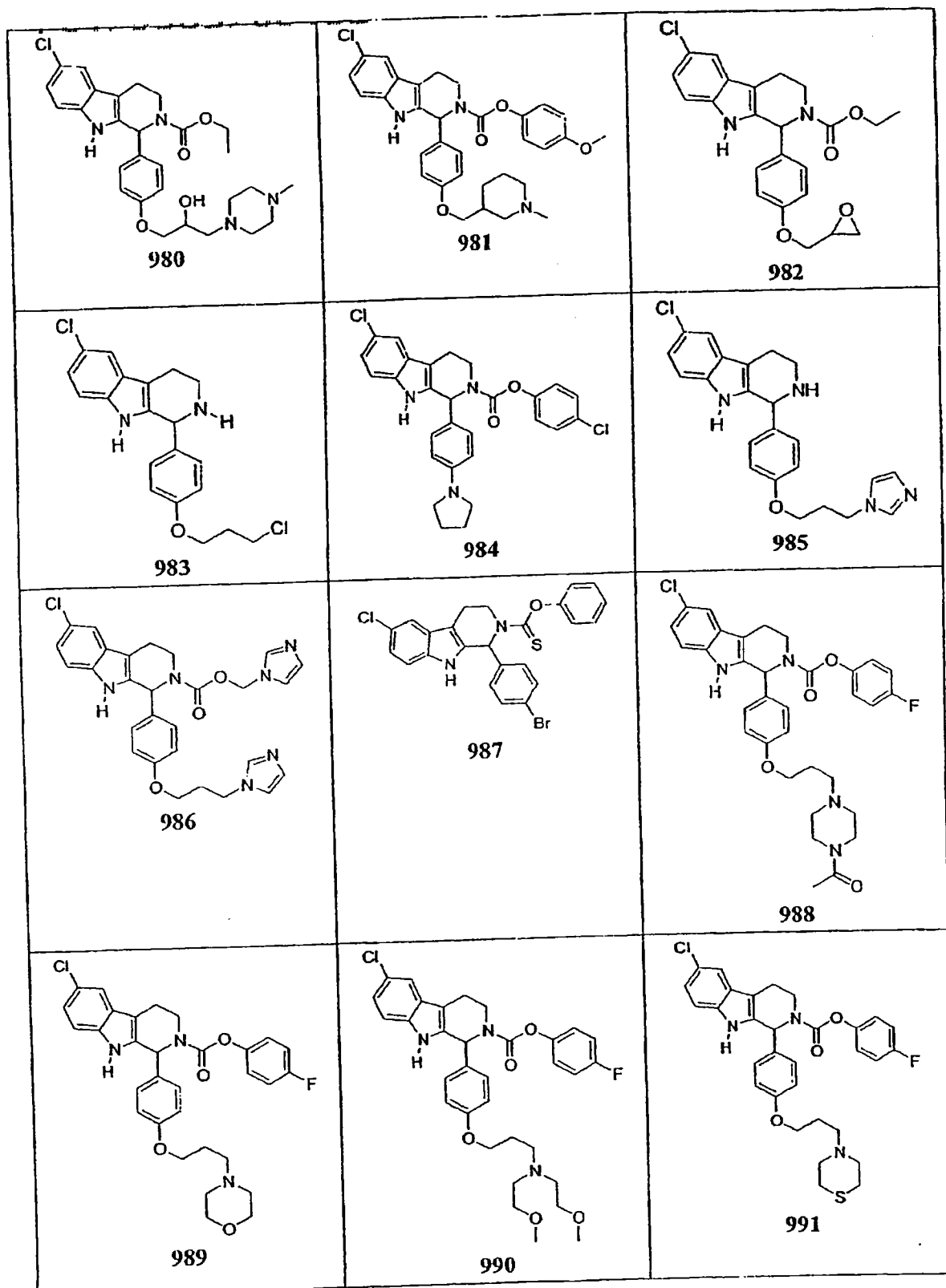
[0187]



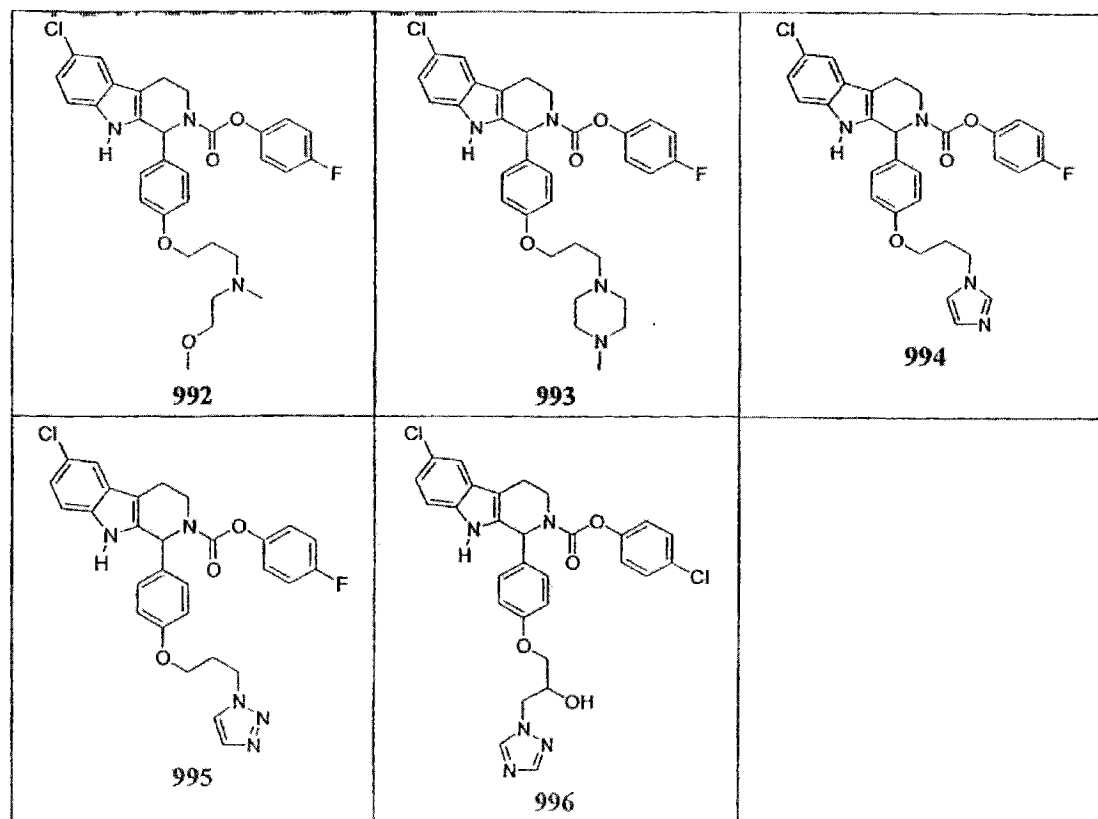
[0188]



[0189]



[0190]



[0191] 在某些实施方案中,优选的化合物包括那些于实施例 2 中描述的 VEGFELISA (酶联免疫吸附测定) 中具有低于约 $2\ \mu\text{M}$, 较优选约 $2\ \mu\text{M}$ 至约 $0.04\ \mu\text{M}$ (200nM 至约 40nM), 更优选约 $0.04\ \mu\text{M}$ 至约 $0.008\ \mu\text{M}$ (40nM 至约 8nM), 且还要优选低于约 $0.008\ \mu\text{M}$ ($< 8\text{nM}$) 的 EC_{50} 的化合物。特别优选的化合物是第 2、4、5、7、8、10、11、12、17、23、25、81、102、112、140、328、329、330、331、332、355、816、817、818、823、824、825、830、831、832、837、838、841、842、843 号化合物及其区域异构体。在一个实施方案中,本发明优选的化合物形成一种外消旋混合物,而在另一个实施方案中,在对映异构纯的组合物中,本发明的化合物为 (R)、(S)、(R,R)、(S,S)、(R,S)、(S,R) 异构体。更优选地,在一对映异构纯的组合物中,本发明的化合物为 (S) 异构体。

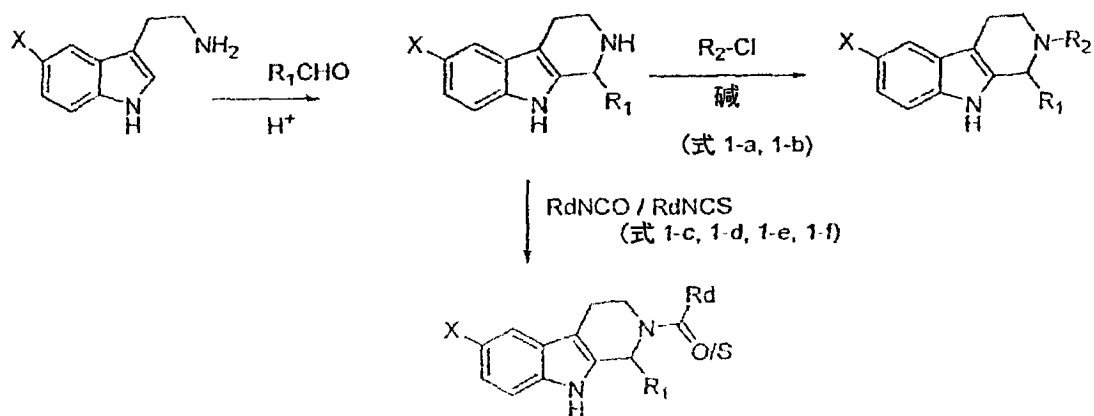
[0192] 上述列出的化合物仅为了提供可用于本发明方法中的例子。在本公开的基础上,本领域技术人员将认识到,被包括在当前要求的发明范围内的其他化合物将用于此处所述的方法。

[0193] B、本发明化合物的制备

[0194] 本发明的化合物可按本领域已知的任何方式进行制备。例如,本发明的化合物可根据下列通用路线制备。更具体而言,路线 I 可用于制备式 I 的化合物。在结合路线 I,当 R_2 是 $-\text{CH}_2-$ 糠醛基团时,可采用路线 Ia。或者,对于 R_2 为氢或羟基的不对称合成时,可使用路线 Ib。

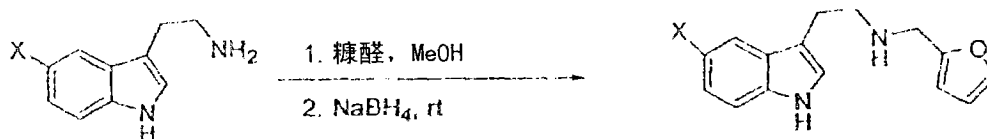
[0195] 路线 I

[0196]



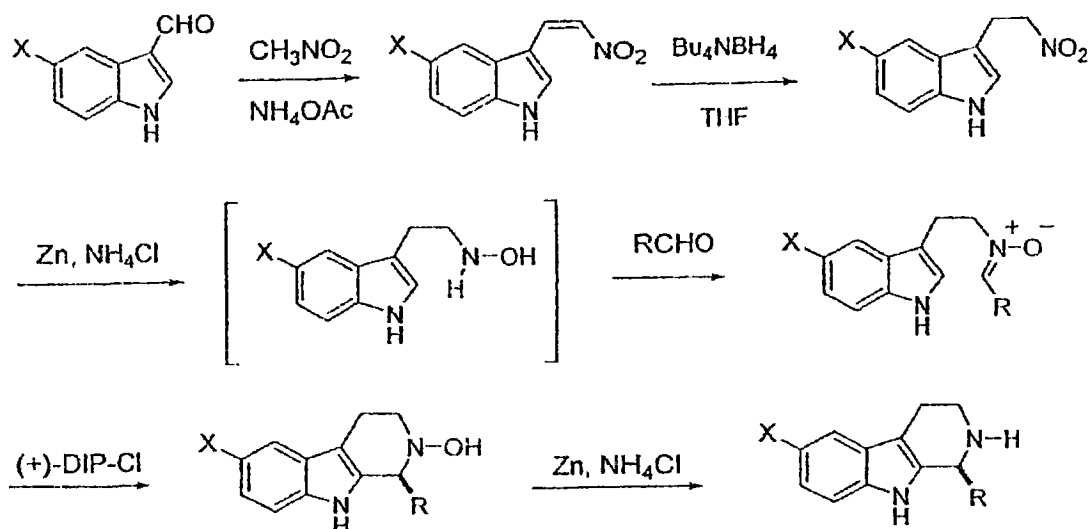
[0197] 路线 Ia

[0198]



[0199] 路线 Ib

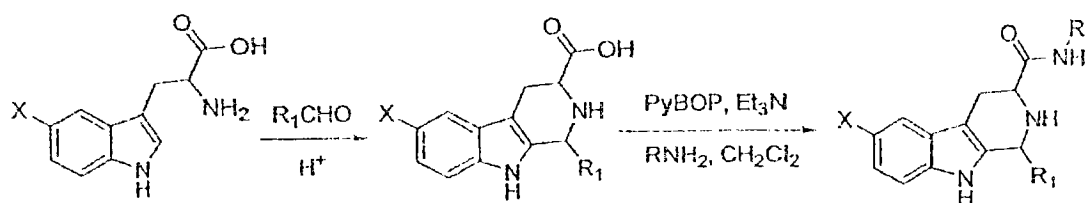
[0200]



[0201] 路线 II 可用于制备式 I-h 的化合物。

[0202] 路线 II

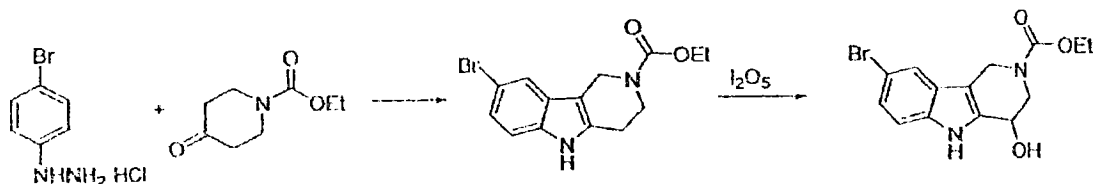
[0203]



[0204] 路线 IIIa 或 IIIb 可用于制备式 I-i 的化合物

[0205] 路线 IIIa

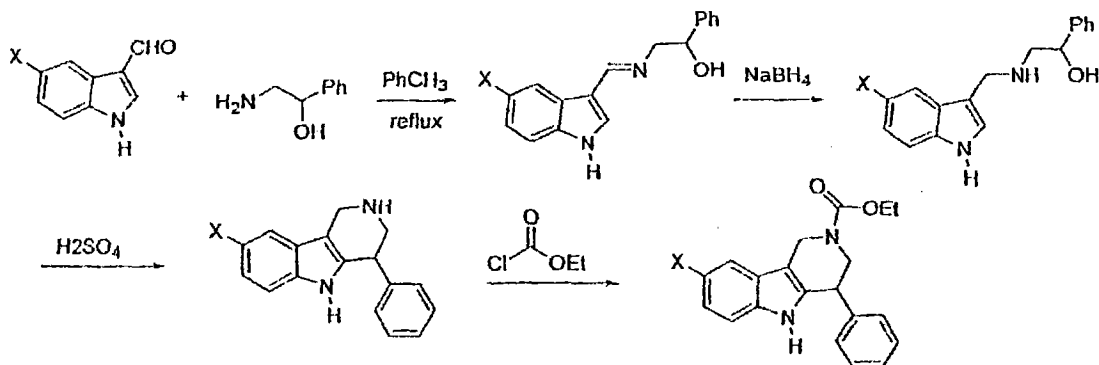
[0206]



[0207] 参考: Chem. Pharm. Bull. 1987, 4700。

[0208] 路线 IIIb

[0209]



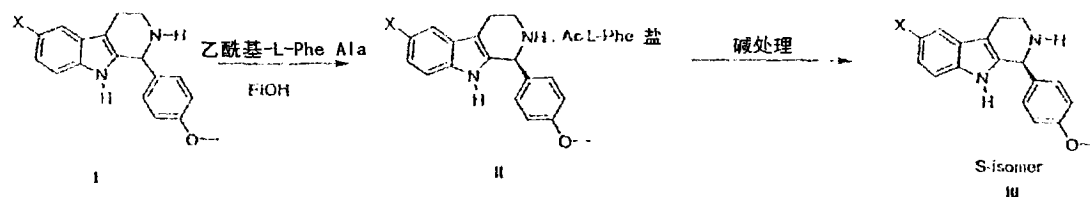
[0210] 参考: Magid Abou-Gharbia 等人, J. Med. Chem. 1987, 30, 1818。

[0211] 在优选的实施方案中,本发明的化合物可使用本领域已知的任何方法拆分成对映异构纯的组合物。例如,通过对映异构体混合物的直接结晶、通过形成对映异构体的非对映体的盐、通过形成非对映体和分离、或通过酶法拆分,本发明的化合物可进行拆分。

[0212] 在优选的实施方案中,本发明的化合物可按类似于路线 IV 中所示的方式通过结晶进行拆分,例如,用 N-乙酰基-L-苯基丙氨酸得到 (S) 异构体,或用 N-乙酰基-D-苯基丙氨酸得到 (R) 异构体。

[0213] 路线 IV

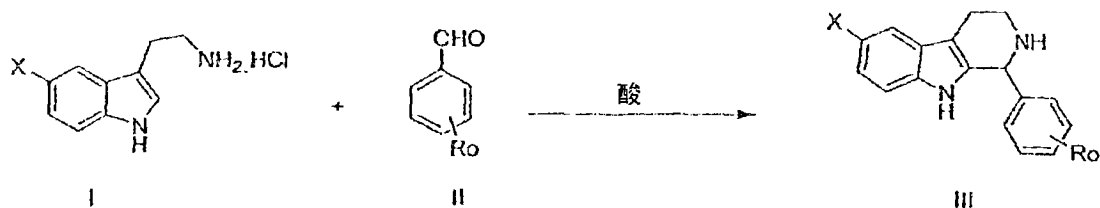
[0214]



[0215] 在某些实施方案中,路线 I 之用于制备式 (I) 的优选化合物的示例性方法包括形成游离胺 Pictet-Spengler 反应产物 / 中间体,如以下步骤 -I 所述的。

[0216] 步骤 -I

[0217]



[0218] 在一个实施方案中,步骤 -I 可包括向 5-取代色胺 HCl (I) 在 0.1N 硫酸中的悬浮液内加入所需要的醛 (II)。接着,该溶液可在一密闭的反应器中在约 110°C -120°C 搅拌直至该反应充分完成,如经过约 15 分钟至约 20 小时。反应完成后,该反应混合物可被冷至室

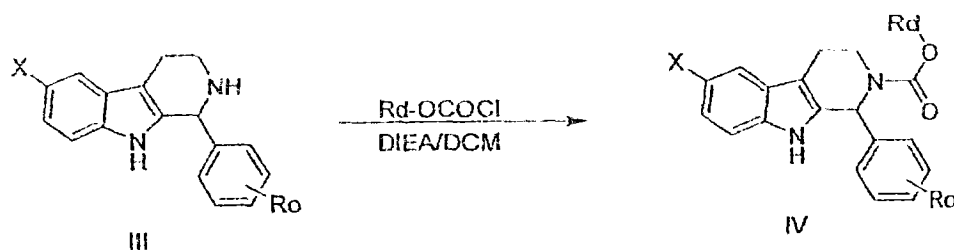
温并可过滤沉淀出的盐。接着,滤渣可用乙醚、EtOAc 或 DCM 与 DMF 的混合物洗涤,并干燥得到作为酸式盐的产物 (III)。可选择地,可向 5-取代色胺 HCl (I) 在乙酸中的悬浮液内加入所希望的醛 (II),并回流直至反应充分完成,如经过约 15 分钟至约 20 小时。反应完成后,该反应混合物可被冷至室温并可过滤该酸式盐。接着,该滤渣可用乙酸、接着用 DCM 洗涤,并干燥得到作为酸式盐的产物 (III)。通过用 EtOAc 萃取并用氢氧化铵水溶液或 1M 的氢氧化钠水溶液洗涤可得到游离胺 (III)。

[0219] 接着,该游离胺或其盐可用于形成式 I 的其他优选的化合物,例如氨基甲酸酯类似物 (式 -c, 步骤 -II)、酰胺类似物,包括 N-乙酰基类似物 (式 -c, 步骤 -IIIa 及步骤 -IIIb)、脲及硫脲类似物 (分别为式 I-e 与 I-f, 步骤 -IV 与步骤 -V)、亚砷类似物 (式 -g, 步骤 -VI)、以及嘧啶类似物 (步骤 -VII)。

[0220] 更详细地,步骤 -II 可用于合成游离胺 (III) 或其盐类的氨基甲酸酯类似物。

[0221] 步骤 -II

[0222]

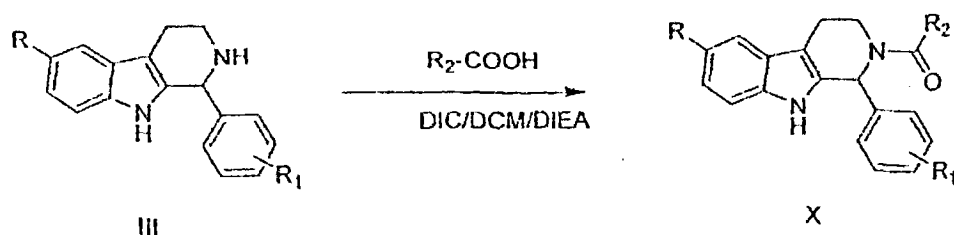


[0223] 根据步骤 -II,在二氯甲烷 (DCM) 中,二异丙基乙胺 (DIEA) 可加入到游离胺 (III) 或其酸式盐中,随后缓慢加入取代的氯甲酸酯。该反应混合物可在室温搅拌约 1 至 20 小时。接着,可将溶剂蒸发并可通过 HPLC 或硅胶柱层析纯化粗产物。

[0224] 步骤 -IIIa 可用于合成游离胺 (III) 或其盐类的酰胺类似物。

[0225] 步骤 -IIIa

[0226]

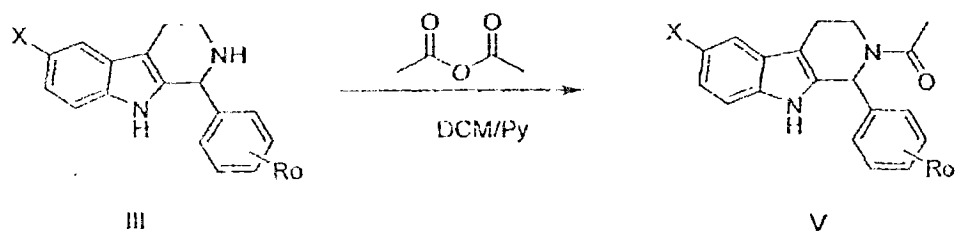


[0227] 根据步骤 -IIIa,在 DCM 和 DIEA 中,可向游离胺 (III) 或其酸式盐中加入预先搅拌 15 分钟的 R_2 -酸与二异丙基碳二亚胺 (DIC) 的混合物。该反应混合物可搅拌约 1 小时。接着,可蒸发溶剂并通过 HPLC 纯化粗产物。

[0228] 可选择地,步骤 -IIIb 可用于合成游离胺 (III) 或其盐类的 N-乙酰基类似物。

[0229] 步骤 -IIIb

[0230]

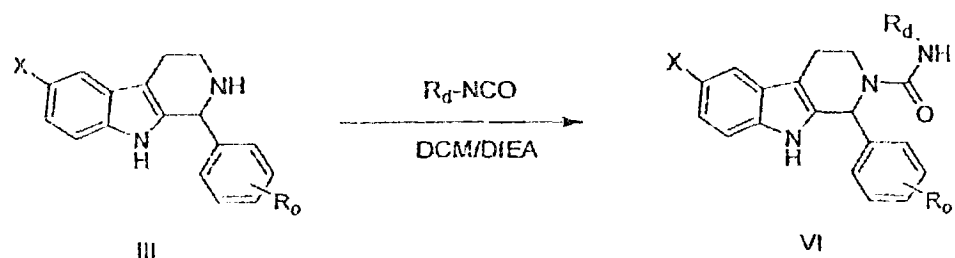


[0231] 根据步骤-IIIb, 在 DCM 中, 可向游离胺 (III) 或其酸式盐中加入吡啶, 继之以乙酸酐。该反应混合物可在室温搅拌约 8 至 20 小时。接着, 可蒸发溶剂并通过 HPLC 纯化粗产物。

[0232] 步骤-IV 可用于合成游离胺 (III) 或其盐类的脲类似物。

[0233] 步骤-IV

[0234]

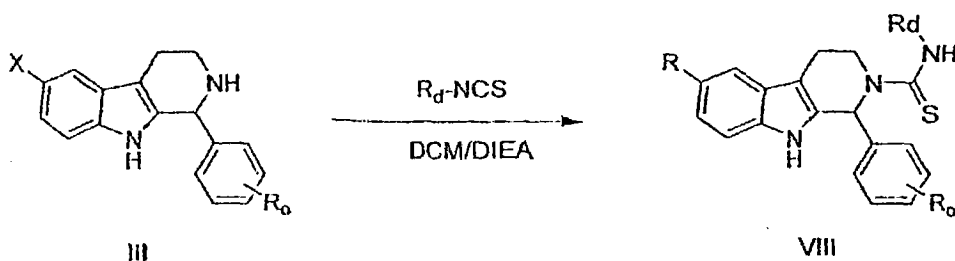


[0235] 根据步骤-IV, 在 DCM 中, 可向游离胺 (III) 或其酸式盐中加入 DIEA 与 R_2 -异氰酸酯。该反应混合物可回流约 1.5 小时。接着, 可蒸发溶剂并通过 HPLC 纯化粗产物。

[0236] 步骤-V 可用于合成游离胺 (III) 或其盐类的硫脲类似物。

[0237] 步骤-V

[0238]

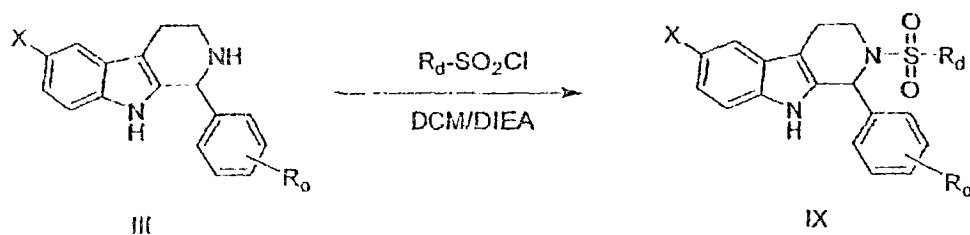


[0239] 根据步骤-V, 在 DCM 中, 可向游离胺 (III) 或其酸式盐中加入 DIEA 与 R_2 -异硫氰酸酯。该反应混合物可回流约 12 小时。接着, 可蒸发溶剂并通过 HPLC 纯化粗产物。

[0240] 步骤-VI 可用于合成游离胺 (III) 或其盐类的磺酰基类似物。

[0241] 步骤-VI

[0242]

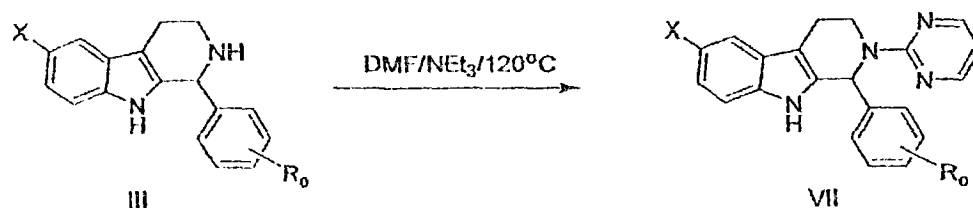


[0243] 根据步骤-VI, 在 DCM 中, 可向游离胺 (III) 或其酸式盐中加入 DIEA 与 R_2 -磺酰氯。该反应混合物可在室温搅拌约 12 小时。接着, 可蒸发溶剂并通过 HPLC 纯化粗产物。

[0244] 步骤 -VII 可用于合成游离胺 (III) 或其盐类的嘧啶类似物。

[0245] 步骤 -VII

[0246]



[0247] 根据步骤 -VII, 三乙胺与 2- 溴嘧啶在 N,N- 二甲基甲酰胺 (DMF) 中可被加入至在 DCM 中的游离胺 (III) 或其酸式盐中。该反应混合物可加热至约 120°C, 持续约 12 小时。接着, 可蒸发溶剂并通过 HPLC 纯化粗产物。

[0248] 如本领域技术人员认识到的, 这些和其它反应方法可以用于制备本发明的化合物。对以上方法和步骤的不同的修改对于本领域技术人员将是显而易见的, 而且本发明不特别受到制备本发明化合物的方法的限制。

[0249] C、本发明的方法

[0250] 在本发明的另一个方面中, 提供通过使用本文所述的化合物来抑制 VEGF 产生, 抑制血管发生, 和 / 或治疗癌症、糖尿病性视网膜病、类风湿性关节炎、牛皮癣、动脉粥样硬化、慢性炎症、其它慢性炎症相关的疾病和病症、肥胖、或渗出性黄斑变性的方法。

[0251] 在一个实施方案中, 本发明涉及抑制 VEGF 产生的方法, 其包括对有此需要的患者给药 VEGF 表达抑制量的至少一种本发明的化合物

[0252] 在另一实施方案中, 提供用于抑制血管发生的方法, 其包括对有此需要的患者给药抗血管生成量的至少一种本发明的化合物。

[0253] 在另一实施方案中, 提供用于治疗癌症、糖尿病性视网膜病、类风湿性关节炎、牛皮癣、动脉粥样硬化、慢性炎症、其它慢性炎症相关的疾病和失调、肥胖症、或渗出性黄斑变性的方法, 其包括对有此需要的患者给药治疗有效量的至少一种本发明的化合物。

[0254] 不囿于理论的限制, 本发明的方法据信是通过调节 VEGF 活性的组合机制而发生作用。在优选实施方案中, 本发明的方法包括给药治疗有效量的至少一种本发明的化合物, 其中所述化合物是 (S) 异构体。

[0255] 根据本发明的方法, 所述化合物可以通过任何现有技术中已知的药物输送途径对患者给药。具体的示范性给药途径包括口腔的、眼睛的、直肠的、含服的、局部的、鼻腔的、眼药的、皮下的、肌肉内的、静脉内的 (大丸剂和输注)、脑内的、经皮的、和肺部的。

[0256] 如本文使用的术语“VEGF- 抑制量”、“抗血管生成量”和“治疗有效量”指药剂的量, 其用于治疗、改善、或阻止所鉴别的疾病或病症, 或用于展现可检测的治疗或抑制效果。所述效果可以例如通过以下实施例中公开的试验来检测。用于患者的精确的有效量将取决于患者的体重、大小、和健康; 疾病的性质和程度; 以及用于给药的被选择的疗法或疗法的组合。用于给定情况的治疗有效量可以通过常规实验被确定, 所述实验在临床医生的判断和技术之内。

[0257] 对于任何化合物, 所述治疗有效量可以在细胞如赘生细胞培养试验中, 或在动物模型中, 通常在大鼠、小鼠、兔、狗或猪中, 被最初地评估。动物模型还可以用于测定合适的给药浓度范围和途径。这样的信息可以接着被用于测定人有用的给药剂量和途径。治

疗的 / 预防的效果和毒性可以通过细胞培养或实验动物的标准药理学步骤进行测定,例如, ED_{50} (50%人群中治疗有效剂量) 和 LD_{50} (对 50%人群的致死剂量)。在治疗和毒性效果之间的剂量比率是治疗指数,其可以被表示为 ED_{50}/LD_{50} 之比。呈现大的治疗指数的药物组合是优选的。从细胞培养试验和动物研究得到的数据可以被用于配制用于人使用的剂量范围。在这样的组合中得到的剂量优选在循环浓度范围内,所述浓度包括带有很小或没有毒性的 ED_{50} 。根据所使用的剂型、患者的敏感性、和给药途经,剂量可以在这个范围内变化。

[0258] 更具体而言,关于本发明化合物观察到的浓度 - 生物学效果关系指示初始的靶血浆浓度范围从近似 $0.1 \mu\text{g/mL}$ 到近似 $100 \mu\text{g/mL}$, 优选从近似 $5 \mu\text{g/mL}$ 到近似 $50 \mu\text{g/mL}$, 更优选从近似 $5 \mu\text{g/mL}$ 到近似 $10 \mu\text{g/mL}$ 。为了达到这样的血浆浓度,本发明化合物的给药剂量可根据给药途经从 $0.1 \mu\text{g}$ 到 $1000,000\text{mg}$ 变化。对特定剂量和给药方法的指导在文献中已有提供并通常对本领域的医生是可得到的。通常地,剂量所在的范围是大约 1mg/天 到大约 10g/天 , 或大约 0.1g 到大约 3g/天 , 或大约 0.3g 到大约 3g/天 , 或大约 0.5g 到大约 2g/天 , 单独的、分开的或连续的剂量用于体重在大约 40 到大约 100kg 之间的患者 (该剂量可以被调整用于高于或低于这个体重范围的患者,尤其是 40kg 以下的儿童)。

[0259] 根据关于需要治疗的受试者的因素,精确的剂量由医生测定。剂量和给药可进行调整以提供充足水平的活性剂或保持所期望的效果。可以被考虑的因素包括疾病状态的严重程度、患者的通常健康、年龄、体重和患者的性别、饮食、给药的时间和频率、药物组合、反应敏感性、和对治疗的耐受 / 反应。根据特定制剂的半衰期和清除率,长效药物组合可以每 3 到 4 天、一周、或每两周一次而给药。

[0260] D. 本发明的化合物的代谢产物

[0261] 本文描述化合物的体内代谢产物也落入本发明的范围内。这样的产物可以由例如所给药化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、酯化等是反应产生,主要由于酶促方法。因此,本发明包括由一种包括使本发明化合物与哺乳动物组织或哺乳动物接触一段足以产生其代谢产物的时间的方法产生的化合物。这样的产物通常通过以下方法来鉴别:制备本发明的经放射标记 (例如, C^{14} 或 H^3) 的化合物,以可检测的剂量 (例如,大于大约 0.5mg/kg) 对诸如大鼠、小鼠、豚鼠、猴子等的哺乳动物、或对人给药,进行代谢足够的时间 (通常大约 30 秒到 30 小时),并从尿、血液或其它生物样本中分离它的转化产物。这些产物易于被分离,因为它们已被标记 (使用能够结合残存在代谢产物中的表位的抗体,由此其它的被分离)。代谢产物的结构以常规方式测定,例如通过 MS 或 NMR 分析。通常,代谢产物的分析可以用与本领域技术人员广泛熟知的常规药物代谢研究相同的方式来完成。只要它们不以其它方式见于体内,所述转化产物在用于本发明化合物的治疗剂量的诊断试验中是有用的,即使它们不具有自身的生物活性。

[0262] E. 本发明的药物组合物

[0263] 虽然本发明化合物被纯净地给药是可能的,但是优选将本发明的化合物配制为药物组合物。这样,在本发明的另一方面中,提供用于本发明方法的药物组合物。本发明的药物组合物可以用药理学可接受的诸如载体、溶剂、稳定剂、辅剂、稀释剂等赋形剂而配制,这取决于特定的给药模式和剂型。所述药物组合物通常应配制达到生理学相容的 pH,并且范围可以从大约 3 的 pH 到大约 11 的 pH,优选大约 pH 3 到大约 pH 7,这取决于制剂和给药途

经。在可替换实施方案中，pH 优选被调整到从大约 pH 5.0 到大约 pH 8.0 的范围。

[0264] 更具体而言，本发明的药物组合物包括治疗和预防有效量的至少一种本发明的化合物、以及一种或更多药学可接受的赋形剂。可选择的，本发明的药物组合物可以包括本发明化合物的组合，或可以包括用于治疗癌症、糖尿病性视网膜病、或渗出性黄斑变性的第二活性成分。

[0265] 例如用于非胃肠道的或口服给药的本发明的制剂最通常是固体、液体溶液、乳剂或混悬剂，然而用于肺部给药的可吸入的制剂通常是液体或粉末，而粉末制剂通常是优选的。本发明的优选药物组合物还可以被配制为冻干固体，其在给药之前用生理上可相容的溶剂复原。本发明的可替换药物组合物可以被配制为糖浆剂、乳膏剂、软膏剂、片剂等。

[0266] 术语“药学可接受的赋形剂”指用于给药诸如本发明化合物等的药剂的赋形剂。所述术语指可以被施用但没有不适当毒性的任何药物赋形剂。药学可接受的赋形剂部分取决于将被给药的特定组合物，以及取决于用于给药所述组合物的特定方法。因此，存在各种本发明药物组合物的适合制剂（见例如 Remington's Pharmaceutical Sciences）。

[0267] 适合的赋形剂可以是载体分子，其包括大的、缓慢代谢的大分子，诸如蛋白质、多糖、聚乳酸、聚乙醇酸、聚合氨基酸、氨基酸共聚物、和惰性病毒颗粒。其它的示范性赋形剂包括抗氧剂，如抗坏血酸；螯合剂，如 EDTA；碳水化合物，如糊精、羟烷基纤维素、羟烷基甲基纤维素、硬脂酸；液体，如油、水、盐水、甘油和乙醇；润湿或乳化剂；pH 缓冲物质；等等。脂质体也被包括在药学可接受的赋形剂的定义内。

[0268] 本发明的药物组合物可以适用于所期望的给药方法的任何形式而被配制。当用于口服使用的时候，可以制备例如片剂、含片、锭剂、含水混悬剂或油性混悬剂、非水溶液、可分散的粉末或颗粒（包括微粉化颗粒或纳米颗粒）、乳剂、硬或软胶囊、糖浆剂、或酏剂。用于口服使用的组合物可以根据现有技术已知的用于制造药物组合物的任何方法制备，并且为了提供适口的制剂，所述组合物可以含有一种或更多种包括甜味剂、调味剂、着色剂、和防腐剂的物质。

[0269] 尤其适用于与片剂结合使用的药学可接受的赋形剂包括例如惰性稀释剂，如纤维素、碳酸钙或碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠；崩解剂，如交联羧甲基纤维素钠、交联聚乙烯吡咯烷酮、玉米淀粉、或海藻酸；粘合剂，如聚乙烯吡咯烷酮、淀粉、明胶或阿拉伯胶；以及润滑剂，如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。片剂可以是未包衣的或者通过包括微胶囊化的已知技术被包衣，以延迟在胃肠道中的崩解和吸收，并从而提供更长时间段中的持久作用。例如，诸如单硬脂酸甘油酯或双硬脂酸甘油酯等的时间延迟材料单独或与蜡一起被使用。

[0270] 用于口服使用的制剂还可以为硬明胶胶囊的形式，其中活性成分与惰性固体稀释剂混合，所述稀释剂例如是纤维素、乳糖、磷酸钙或高岭土，或为软明胶胶囊的形式，其中活性成分与非水或油性介质混合，所述介质例如是丙三醇、丙二醇、聚乙二醇、花生油、液体石蜡或橄榄油。

[0271] 在另一个实施方案中，本发明的药物组合物可以被配制为混悬剂，其包括与适用于混悬剂制造的至少一种药学可接受赋形剂混合的本发明的化合物。在另一个实施方案中，本发明的药物组合物可以被配制为适用于通过添加适合赋形剂而制备混悬剂的分散粉末和颗粒。

[0272] 适于与混悬剂结合使用的赋形剂包括悬浮剂，如羧甲基纤维素钠、甲基纤维

素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、西黄蓍胶、阿拉伯胶,诸如自然产生的磷脂(例如卵磷脂)等的分散或湿润剂,氧化烯与脂肪酸的缩合产物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯),环氧乙烷与长链脂肪族醇的缩合产物(例如十七亚乙基氧基乙醇,heptadecaethyleneoxycethanol),环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的不完全酯的缩合产物(例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇一油酸酯);以及增稠剂,如卡波姆、蜂蜡、固体石蜡或十六醇。所述混悬剂还可以包括一种或更多种防腐剂,如醋酸、甲基和/或n-丙基p-羟基-苯甲酸酯;一种或更多种着色剂;一种或更多种调味剂;一种或更多种诸如蔗糖或糖精等的甜味剂。

[0273] 本发明的药物组合物还可以包括水包油乳剂的形式。油相可以是诸如橄榄油或花生油等的植物油、诸如液体石蜡等的矿物油、或它们的混合物。适合的乳化剂包括自然产生的树胶,如阿拉伯胶和西黄蓍胶;自然产生的磷脂,如大豆卵磷脂、从脂肪酸衍生的酯或不完全酯;己糖醇酐,如去水山梨糖醇单油酸酯;以及这些不完全酯与环氧乙烷的缩合产物,如聚氧乙烯去水山梨糖醇单油酸酯。所述乳剂还可以包含甜味剂和调味剂。糖浆剂和酞剂可以用诸如甘油、山梨醇或蔗糖等甜味剂配制。这样的制剂还可以包括湿润剂、防腐剂、调味剂或着色剂。

[0274] 此外,本发明的药物组合物可以是无菌注射制剂的形式,如无菌注射的含水乳剂或含油混悬剂。这种乳剂或混悬剂可以根据已知技术使用那些适合的分散或湿润剂和以上所述的悬浮剂来配制。无菌注射制剂还可以是在无毒的非经肠的可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液或混悬液,所述稀释剂或溶剂例如是在1,2-丙烷-二醇中的溶液。无菌注射制剂还可以被制备为冻干粉。在可被采用的可接受载体和溶液之中可以是水、林格氏溶液、和等渗氯化钠溶液。此外,无菌固定油可以用作溶剂或悬浮介质。为此目的,任何温和(bland)固定油可以被使用,其包括合成的甘油单酸酯或甘油二酸酯。此外,诸如油酸等的脂肪酸也可以被用于注射制剂中。

[0275] 通常,用于本发明方法中的本发明的化合物是基本可溶于水并在大多药学可接受的质子溶剂中和在植物油中是微溶的。但是,该化合物在中链脂肪酸(例如,辛酸和癸酸)或甘油三酯中通常是可溶的,并在中链脂肪酸的丙二醇酯中具有高溶解度。本发明还包括已经通过化学或生物化学基团的取代或添加而被修饰的化合物,例如通过酯化、糖基化、聚乙二醇化(PEGylation)等,使它们更适于输送(例如,增加溶解度、生物利用度、适口性、减少副作用等)。

[0276] 在优选实施方案中,本发明的化合物物可以配制在适用于低溶解度化合物的脂基制剂中用于口服给药。脂基制剂通常可以增强这样化合物的口服生物利用度。这样,本发明的优选的药物组合物包括治疗或预防有效量的本发明化合物、以及至少一种选自以下组中的药学可接受的赋形剂:中链脂肪酸或其丙二醇酯(例如,可食用脂肪酸的丙二醇酯,如辛酸和癸脂肪酸)和药学可接受的表面活性剂,如聚氧基40氢化蓖麻油。

[0277] 在可替换的实施方案中,环糊精可以被加入作为水溶解性增强剂。优选的环糊精包括 α -、 β -和 γ -环糊精的羟丙基、羟乙基、葡萄糖基、麦芽糖基和麦芽三糖基衍生物。特别优选的环糊精溶解性增强剂是羟丙基- β -环糊精(HPBC),其可以被加入到任何上述组合物中以进一步改善本发明化合物的水溶解特性。在一个实施方案中,所述组合物包括0.1%到20%的羟丙基- β -环糊精,更优选1%到15%的羟丙基- β -环糊精,以及甚至更优选的

从 2.5% 到 10% 的羟丙基- β -环糊精。溶解性增强剂的使用量将取决于组合物中的本发明化合物的量。

[0278] F. 联合治疗

[0279] 还可能的是将任何本发明化合物与一种或更多种用于癌症治疗中的其它活性成分组合,包括用于同时或顺序对需要治疗的患者给药的整体剂型或分开剂型中的化合物。当顺序给药时,所述组合可以在两次或更多次给药中施用。在可替换的实施方案中,可通过不同途径给药一种或更多种本发明化合物以及一种或更多种额外的活性成分。

[0280] 本领域技术人员将认识到,各种活性成分可以与本发明化合物组合的方式给药,这可以用于增进或协同增强本发明化合物的 VEGF 抑制活性和 / 或抗血管生成活性。

[0281] 根据本发明的方法,活性成分的组合可以是:(1) 在组合制剂中联配制并同时给药或输送;(2) 以分开制剂的方式交替或平行输送;或(3) 通过现有技术中已知的任何其它组合治疗方案。当以交替疗法输送时,本发明的方法可以包括顺序给药或传递活性成分,例如分离的溶液、乳剂、混悬剂、片剂、丸剂或胶囊,或通过在分离的注射器中的不同注射液。通常,在交替治疗期间,各种活性成分的有效剂量被相继施用,即连续的,然而在同时治疗中,两种或更多种活性成分的有效剂量被一起施用。还可以使用不同顺序的间断性联合治疗。

[0282] 为了有助于理解本发明,以下实施例被包括。涉及本发明的试验当然不应当被认为是对本发明的特别限制,而本发明的这些变化,无论是现在已知的还是之后发展的,只要是可以在所述技术领域技术人员可预见的范围之内,都应认为是在如本文所描述的和此后要求的本发明范围内。

实施例

[0283] 本发明将参考以下非限制的实施例来更加详细地描述,这些实施例的提供是为了更加详细地说明本发明,而不是对其范围的限制。所述实施例说明本发明某些化合物的制备,以及这些化合物体内和 / 或体外的测试。本领域技术人员将理解的是,在这些实施例中所描述的技术代表由本发明人描述的用以很好地实施本发明的技术,并由此构成用于实施其的优选方式。但应理解的是,本领域技术人员将根据本公开认识到在所公开的特定方法中可以做许多变化,并仍旧得到类似或相似的结果,而不偏离本发明的主旨和范围。

[0284] 实施例 1: 本发明的化合物的制备

[0285] 使用描述于上面 B 部分的路线和步骤,人们可制备本发明的如下的某些化合物。本发明的其他优选的化合物,如那些在下面表 5 中的,也可类似地制备。

[0286] 实施例 1A- 路线 I, 式 I 的化合物

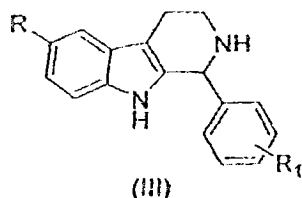
[0287] 式 I 的某些化合物可根据路线 I 使用依照步骤 I 制备的游离胺产物 / 中间体、或它们的盐类进行制备。例如,使用步骤 I 制备某些游离胺 (III)、或它们的盐类。表 4 举例说明了某些游离胺 (III) 或它们的盐类、中间体 1-11。

[0288] 表 4

[0289]

中间体	游离胺 (III) 的 R	游离胺 (III) 的 R ₁
1	Cl	4-OMe
2	Cl	2,3-二氟
3	Cl	4-Cl
4	Cl	4-CN
5	Cl	4-F
6	Cl	4-iPr
7	Br	4-Cl
8	Br	4-Me
9	Br	4-iPr
10	Br	3-Cl
11	Br	4-OMe
12	Cl	4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)

[0290]



[0291] 中间体-1

[0292] 用 5-氯色胺 HCl (5.8g, 25mmol)、对甲氧基苯甲醛 (6.13mL, 50mmol) 和 0.1N 的硫酸 (60mL) 使用步骤-I 制备该中间体, 得到作为酸式盐 (6.1g, 59%) 的标题化合物。ES-MS : 313 (M+H)⁺。任选地, 用 5-氯色胺 HCl (20g, 86.5mmol)、对甲氧基苯甲醛 (15.9mL, 130mmol) 和乙酸 (250mL) 使用步骤-1B 制备该中间体, 得到作为酸式盐 (25.8g, 79%) 的标题化合物。ES-MS : 313 (M+H)⁺。

[0293] 中间体-2

[0294] 用 5-氯色胺 HCl (116mg, 0.5mmol)、2,3-二氟苯甲醛 (109 μL, 1mmol) 和 0.1N 的硫酸 (2mL) 使用步骤-I 制备该中间体, 得到作为酸式盐 (158mg, 75%) 的标题化合物。ES-MS : 319 (M+H)⁺

[0295] 中间体-3

[0296] 用 5-氯色胺 HCl (462mg, 2mmol)、4-氯苯甲醛 (562mg, 4mmol) 和 0.1N 的硫酸 (8mL) 使用步骤-I 制备该中间体, 得到作为酸式盐 (825mg, 99%) 的标题化合物。ES-MS : 317 (M+H)⁺

[0297] 中间体-4

[0298] 用 5- 氯色胺 HCl (462mg, 2mmol)、4- 氰基苯甲醛 (525mg, 4mmol) 和 0. 1N 的硫酸 (8mL) 使用步骤 -I 制备该中间体, 得到作为酸式盐 (810mg, 100%) 的标题化合物。ES-MS : 308 (M+H)⁺

[0299] 中间体-5

[0300] 用 5- 氯色胺 HCl (374mg, 1. 5mmol)、4- 氟苯甲醛 (322 μ L, 3mmol) 和 0. 1N 的硫酸 (4mL) 使用步骤 -I 制备该中间体, 得到作为酸式盐 (250mg, 42%) 的标题化合物。ES-MS : 301 (M+H)⁺

[0301] 中间体-6

[0302] 用 5- 氯色胺 HCl (1. 15g, 5mmol)、4- 异丙基苯甲醛 (1. 516mL, 10mmol) 和 0. 1N 的硫酸 (12mL) 使用步骤 -I 制备该中间体, 得到作为酸式盐 (628mg, 30%) 的标题化合物。ES-MS : 325 (M+H)⁺

[0303] 中间体-7

[0304] 用 5- 溴色胺 HCl (551mg, 2mmol)、4- 氯苯甲醛 (562mg, 4mmol) 和 0. 1N 的硫酸 (8mL) 使用步骤 -I 制备该中间体, 得到作为酸式盐 (330mg, 36%) 的标题化合物。ES-MS : 363 (M+H)⁺

[0305] 中间体-8

[0306] 用 5- 溴色胺 HCl (551mg, 2mmol), 对甲基苯甲醛 (471 μ L, 4mmol) 和 0. 1N 的硫酸 (8mL) 使用步骤 -I 制备该中间体, 得到作为硫酸氢盐 (257mg, 29%) 的标题化合物。ES-MS : 341 (M+H)⁺。任选地, 用 5- 溴色胺 HCl (10g, 36. 3mmol)、对甲基苯甲醛 (6. 41mL, 54. 5mmol) 和乙酸 (120mL) 使用步骤 -1B 制备该中间体, 得到作为乙酸盐 (14. 5g, 100%) 的标题化合物。ES-MS : 341 (M+H)⁺

[0307] 中间体-9 (化合物 112)

[0308] 用 5- 溴色胺 HCl (551mg, 2mmol)、4- 异丙基苯甲醛 (606 μ L, 4mmol) 和 0. 1N 的硫酸 (8mL) 使用步骤 -I 制备该中间体 / 化合物, 得到作为硫酸氢盐 (329mg, 35%) 的标题化合物。ES-MS : 369 (M+H)⁺。任选地, 用 5- 溴色胺 HCl (10g, 36. 3mmol)、4- 异丙基苯甲醛 (8. 24mL, 54. 5mmol) 和乙酸 (120mL) 使用步骤 -1B 制备该中间体 / 化合物, 得到作为乙酸盐 (13mg, 77%) 的标题化合物。ES-MS : 369 (M+H)⁺

[0309] 中间体-10

[0310] 用 5- 溴色胺 HCl (551mg, 2mmol)、3- 氯苯甲醛 (453 μ L, 4mmol) 和 0. 1N 的硫酸 (8mL) 使用步骤 -I 制备该中间体, 得到作为酸式盐 (662g, 72%) 的标题化合物。ES-MS : 361 (M+H)⁺

[0311] 中间体-11

[0312] 用 5- 溴色胺 HCl (551mg, 2mmol)、对甲氧基苯甲醛 (491 μ L, 4mmol) 和 0. 1N 的硫酸 (8mL) 使用步骤 -I 制备该中间体, 得到作为酸式盐 (611g, 67%) 的标题化合物。ES-MS : 357 (M+H)⁺

[0313] 中间体-12

[0314] 在 100ml 的丙酮中加入 4- 羟基苯甲醛 (1. 2g, 10. 0mmol)、4- (2- 氯乙基) 吗啉盐酸化物 (2. 0g, 11. 0mmol)、碳酸钾 (4. 1g, 30. 0mmol) 和碘化钾 (170mg, 1mmol) 并在搅拌下加

热至回流,制备得到 4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)苯甲醛反应中间体。当全部 4-羟基苯甲醛被消耗后(经 48 小时,通过 LC/MS 监测),过滤固体并在真空中除去溶剂。产量为 4.1g。

[0315] 接着根据步骤-IB 制备中间体 12。这样,在 3mL 的冰醋酸中加入 5-氯色胺盐酸化物(231mg,1.0mmol)和 4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)苯甲醛(565mg,~1.2mmol)。伴随持续冷却和使用最大功率为 300W 的 CEM 监测微波系统(the CEM Explorer microwave system),该悬浮液被加热至 120℃,持续 10 分钟。向冷却的反应混合物中加入乙腈(2mL),并过滤固体和用 1mL 的乙腈洗涤以产生中间体 12(6-氯-1-[4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)苯基]-2,3,4,9-四氢-1H-β-咔啉)的乙酸盐(179mg,34%)。

[0316] 接着,根据如下的步骤 II 至 VII 可使用中间体 1-12 制备本发明的化合物。

[0317] 化合物 2

[0318] 在二氯甲烷(70mL)中,使用中间体-1(3g,9.6mmol)、乙基氯甲酸酯(1.37mL,14.4mmol)和 DIEA(2.5mL,14.4mmol)经由步骤-II 制备该产物,得到的标题化合物为白色粉末(1.56g,42%)。ES-MS:385(M+H)⁺。

[0319] 化合物 4

[0320] 在二氯甲烷(2mL)中,使用中间体-7(72mg,0.2mmol)、乙基氯甲酸酯(29 μL,0.3mmol)和 DIEA(52 μL,0.3mmol)经由步骤-II 制备该产物,得到标题化合物为白色粉末(37mg,43%)。ES-MS:435(M+H)⁺。

[0321] 化合物 5

[0322] 在二氯甲烷(2mL)中,使用中间体-2(50mg,0.16mmol)、乙基氯甲酸酯(23 μL,0.24mmol)和 DIEA(42 μL,0.24mmol)经由步骤-II 制备该产物,得到的标题化合物为白色粉末(25mg,41%)。ES-MS:391(M+H)⁺。

[0323] 化合物 7

[0324] 在二氯甲烷(2mL)中,使用中间体-9(74mg,0.2mmol)、乙基氯甲酸酯(29 μL,0.3mmol)和 DIEA(52 μL,0.3mmol)经由步骤-II 制备该产物,得到的标题化合物为白色粉末(34mg,38%)。ES-MS:441(M+H)⁺。

[0325] 化合物 8

[0326] 在二氯甲烷(2mL)中,使用中间体-8(72mg,0.2mmol)、乙基氯甲酸酯(29 μL,0.3mmol)和 DIEA(52 μL,0.3mmol)经由步骤-II 制备该产物,得到的标题化合物为白色粉末(39mg,47%)。ES-MS:413(M+H)⁺。

[0327] 化合物 10

[0328] 在二氯甲烷(300mL)中,使用中间体-1 的乙酸盐(10.5g,28.2mmol)、4-氯苯基氯甲酸酯(4.74mL,33.8mmol)和 DIEA(9.8mL,56.4mmol)经由步骤-II 制备该产物,得到的标题化合物为白色粉末(10.2g,78%)。ES-MS:467(M+H)⁺。

[0329] 化合物 11

[0330] 在二氯甲烷(2mL)中,使用中间体-3(63mg,0.2mmol)、乙基氯甲酸酯(29 μL,0.3mmol)和 DIEA(52 μL,0.3mmol)经由步骤-II 制备该产物,得到的标题化合物为白色粉末(31mg,40%)。ES-MS:389(M+H)⁺。

[0331] 化合物 12

[0332] 在二氯甲烷(2mL)中,使用中间体-4(31mg,0.1mmol)、2-氯乙基氯甲酸酯(16 μL,

0.15mmol) 和 DIEA (26 μ L, 0.15mmol) 经由步骤 -II 制备该产物,得到的标题化合物为白色粉末 (22mg, 53%)。ES-MS :414 (M+H)⁺。

[0333] 化合物 17

[0334] 在二氯甲烷 (2mL) 中,使用中间体 -1 (47mg, 0.15mmol)、4- 甲基苯基氯甲酸酯 (33 μ L, 0.23mmol) 和 DIEA (39 μ L, 0.23mmol) 经由步骤 -II 制备该产物,得到的标题化合物为白色粉末 (34mg, 51%)。ES-MS :447 (M+H)⁺。

[0335] 化合物 23

[0336] 在二氯甲烷 (2mL) 中,使用中间体 -5 (30mg, 0.1mmol)、乙基氯甲酸酯 (14 μ L, 0.15mmol) 和 DIEA (26 μ L, 0.15mmol) 经由步骤 -II 制备该产物,得到的标题化合物为白色粉末 (21mg, 56%)。ES-MS :373 (M+H)⁺。

[0337] 化合物 25

[0338] 在 DMF (2mL) 中,使用中间体 -9 (74mg, 0.2mmol)、2- 溴嘧啶 (48mg, 0.3mmol) 和三乙胺 (42 μ L, 0.3mmol) 经由步骤 -VII 制备该产物,得到标题化合物 (42mg, 47%)。ES-MS : 447 (M+H)⁺。

[0339] 化合物 102

[0340] 在二氯甲烷 (2mL) 中,使用中间体 -9 (74mg, 0.2mmol)、乙酸酐 (47 μ L, 0.5mmol) 和吡啶 (41 μ L, 0.5mmol) 经由步骤 -IIIb 制备该产物,得到的标题化合物为白色粉末 (31mg, 38%)。ES-MS :411 (M+H)⁺。

[0341] 化合物 140

[0342] 在二氯甲烷 (2mL) 中,使用中间体 -10 (72mg, 0.2mmol)、环己基异氰酸酯 (26 μ L, 0.2mmol) 和 DIEA (37 μ L, 0.21mmol) 经由步骤 -IV 制备该产物,得到的标题化合物为白色粉末 (51mg, 53%)。ES-MS :486 (M+H)⁺。

[0343] 化合物 166

[0344] 通过步骤 -IIIa, 使用其游离胺中间体 (141mg, 0.5mmol)、Boc-L- 丙氨酸 (105mg, 0.6mmol)、DIC (94 μ L, 0.6mmol)、DIEA (105 μ L, 0.6mmol) 和二氯甲烷 (4mL) 制备该产物,得到标题化合物 (105mg, 46%)。ES-MS :420 (M+H)⁺。

[0345] 化合物 225

[0346] 通过步骤 -VI, 使用其游离胺中间体 (78mg, 0.2mmol)、甲磺酰氯 (16 μ L, 0.2mmol) 和 DIEA (37 μ L, 0.21mmol) 及二氯甲烷 (2mL) 制备该产物,得到标题化合物 (32mg, 34%)。ES-MS :461 (M+H)⁺。

[0347] 化合物 242

[0348] 通过步骤 -V, 使用其游离胺中间体 (59mg, 0.2mmol)、环己基异硫氰酸酯 (29 μ L, 0.2mmol)、DIEA (35 μ L, 0.2mmol) 和二氯甲烷 (4mL) 制备该产物,得到标题化合物 (52mg, 60%)。ES-MS :438 (M+H)⁺。

[0349] 化合物 279

[0350] 该产物通过使用步骤 I 产生中间体 12 (6- 氯 -1-[4-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙氧基) 苯基] -2,3,4,9- 四氢 -1H- β - 吡啶) 进行制备。接着,使用步骤 II 由中间体 12 制备化合物 279 (6- 氯 -1-[4-(2- 吗啉 -4- 基 - 乙氧基) 苯基] -1,3,4,9- 四氢 - β - 吡啶 -2- 羧酸乙酯)。

[0351] 根据步骤-II, 中间体 12(82mg, 0.20mmol)、乙基氯甲酸酯(24mg, 21 μ L, 0.22mmol), 和二异丙基乙胺(175 μ L, 1.00mmol) 被溶解在二氯甲烷中(2mL), 并在室温搅拌 15 分钟以形成化合物 279。在氮气流中除去溶剂。在 C-18 柱上, 通过制备性反相 HPLC 使用含有 0.2% 三氟乙酸(TFA) 缓冲水溶液的乙腈梯度洗脱来纯化该粗制的混合物。分离出的化合物 279 的 TFA 盐(3.7mg, 3%) 为黄色固体。相同的步骤可应用于其他根据步骤 II 形成氨基甲酸酯的反应。

[0352] 化合物 320

[0353] 用 5- 苄氧基色胺使用步骤 -I 制备该产物 / 中间体。HCl(100mg, 0.33mmol)、吡啶-3- 甲醛(62 μ L, 0.66mmol) 和 0.1N 的硫酸(2mL) 反应得到作为硫酸氢盐(64mg, 55%) 的标题化合物。ES-MS : 356 (M+H)⁺

[0354] 化合物 329

[0355] 在 DMF(2mL) 中, 使用中间体 -11(71mg, 0.2mmol)、2- 溴嘧啶(48mg, 0.3mmol) 和三乙胺(42 μ L, 0.3mmol) 经由步骤 -VII 制备该产物, 得到标题化合物(41mg, 49%)。ES-MS : 434 (M+H)⁺。

[0356] 化合物 330

[0357] 在二氯甲烷(2mL) 中, 使用中间体 -6(65mg, 0.2mmol)、2- 氟乙基氯甲酸酯(38 μ L, 0.3mmol) 和 DIEA(70 μ L, 0.4mmol) 经由步骤 -II 制备该产物, 得到的标题化合物为白色粉末(34mg, 41%)。ES-MS : 415 (M+H)⁺。

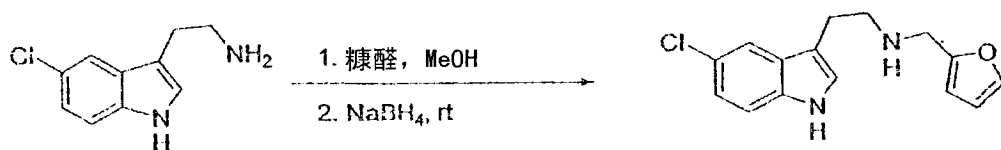
[0358] 化合物 332

[0359] 在二氯甲烷(2mL) 中, 使用中间体 -7(36mg, 0.1mmol)、2- 甲氧基苯基氯甲酸酯(22 μ L, 0.15mmol) 和 DIEA(26 μ L, 0.15mmol) 经由步骤 -II 制备该产物, 得到的标题化合物为白色粉末(41mg, 81%)。ES-MS : 511 (M+H)⁺。

[0360] 实施例 1B- 某些起始原料, 路线 Ia

[0361] 如下, 当与路线 I 相结合, R₂ 是 -CH₂- 呋喃基团时, 路线 Ia 可用于产生起始原料。

[0362]

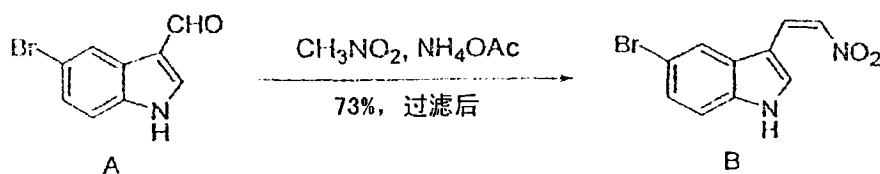


[0363] 将 2- 呋喃甲醛(0.05mL, 1.1eq) 加入到 5- 氯色胺(114mg, 0.586mmol) 在 2mL 的 MeOH 中溶液内。该反应混合物在室温搅拌约 1 小时。缓慢加入 NaBH₄(110mg, 5eq)。该反应混合物在室温搅拌约 30 分钟。蒸去 MeOH, 并用水和二氯甲烷萃取剩余物。分出有机层, 并用 K₂CO₃ 干燥。收集有机层, 浓缩得 134.9mg 的粘稠油状物(84%)。

[0364] 实施例 1C- 路线 Ib, 式 I 的化合物

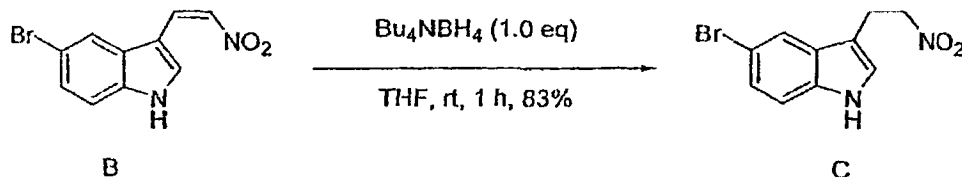
[0365] 任选地, 式 I 的某些化合物可根据如下的路线 Ib 制备。

[0366]



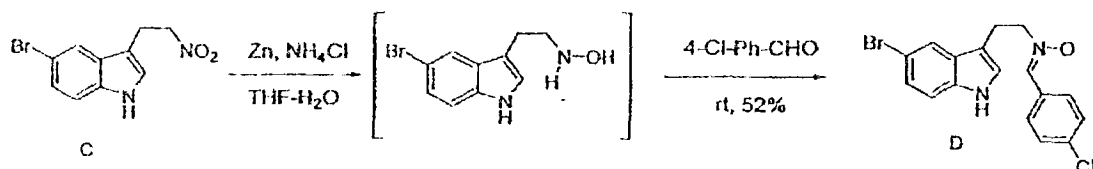
[0367] 在油浴中,使反应原料 A(8.05g, 35.9mmol) 和 $\text{CH}_3\text{COONH}_4$ (4.15g, 1.5eq) 在 60mL CH_3NO_2 中的悬浮液在约 110℃ 回流。约 30 分钟后,用冰浴冷却该反应混合物。过滤析出的固体,并用水洗涤 ($3 \times 100\text{mL}$),接着用己烷 ($2 \times 50\text{mL}$) 洗涤得到的粗制吡啶产物 B。在真空下约 40℃ 干燥所收集的固体约 30 分钟,得到 6.97g 棕色固体 (73%)。

[0368]



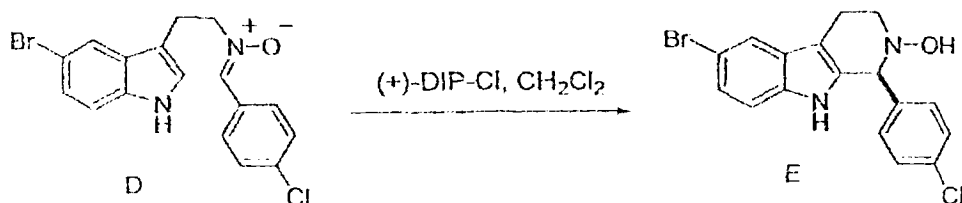
[0369] 接着,使吡啶产物 B(12.32g, 46.1mmol) 在 THF(130mL) 中的溶液与四丁基硼氢化铵 (11.9g, 1eq) 在 75mL THF 中的溶液在约 -5℃ 下缓慢反应约 60 分钟。该反应在室温搅拌约 1 小时并用二氯甲烷 (200mL) 稀释。有机层用水 (2 遍) 和盐水洗涤。合并有机层,干燥,真空浓缩。在硅胶上纯化剩余物得到 10.28g 固体 C(83%)。

[0370]



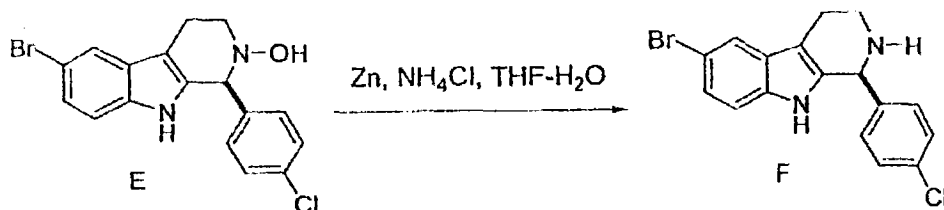
[0371] 接着,向吡啶产物 C(2.49g, 9.24mmol) 在 161mL THF 中的溶液内加入氯化铵 (9.9mL 的水溶液 (100mg/mL), 2eq) 和 Zn(725mg, 1.2eq)。反应混合物在室温搅拌约 10 分钟,然后加入 Zn(725mg, 1.2eq)。约 30 分钟后,再加入 Zn(967mg, 1.6eq) 并搅拌约 2 小时,接着进一步加入 Zn(845mg, 1.4eq)。在室温搅拌约 15 分钟后,滤除 Zn,并浓缩剩余物,将其溶解于 THF。得到的反应液随后与对氯苯甲醛 (0.7eq) 反应并在室温搅拌约 15 小时。在真空下浓缩反应混合物并在硅胶上纯化得到 953.5mg 期望的硝酮产物 D。

[0372]



[0373] 接着,向硝酮产物 D(350mg, 0.93mmol) 在 60mL 二氯甲烷中的溶液内加入 (+)-DIP-Cl (6.93mL, 2eq, 在 CH_2Cl_2 中 85.8mg/mL)。反应混合物在约 -78℃ 搅拌约 10 天并用 10% NaHCO_3 (7mL) 和 10mL 水的混合物进行淬灭。水层用二氯甲烷萃取三遍。合并有机层,浓缩,并在硅胶上纯化得到期望的羟胺产物 E (> 98% ee)。

[0374]



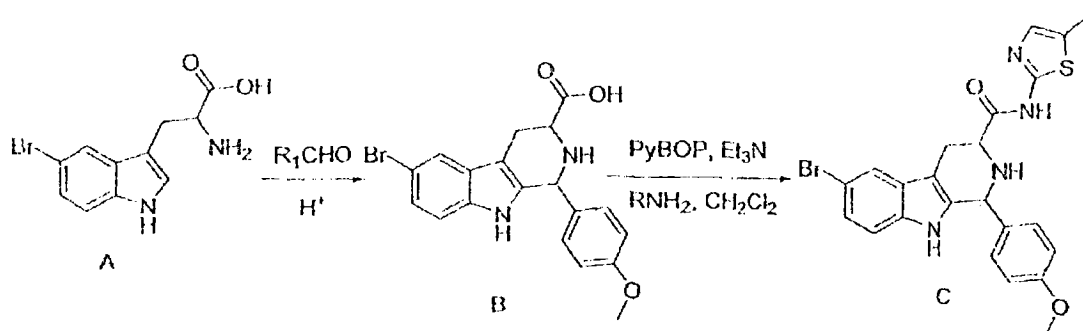
[0375] 然后向羟胺产物 E(0.927mmol) 在 THF(28mL) 中的溶液内加入水 (11.5mL)、

NH_4Cl (2.5mL, 5eq) 和 Zn (908mg, 15eq)。在室温搅拌该反应混合物约 1 天。追加 THF (10mL)、 NH_4Cl (5mL, 10eq) 和 Zn (1.8g, 30eq), 并再搅拌约 21 小时。再次加入 THF (10mL)、 NH_4Cl (5mL, 10eq) 和 Zn (1.8g, 30eq) 并继续搅拌约 20 小时。接着, 通过硅藻土过滤该反应混合物并用 MC 洗涤。收集到的二氯甲烷层用水和盐水洗涤。干燥该有机层并浓缩得到 β -咔琳的硼络合物。将这一产物溶解在 20mL THF 中。将该溶液加载在预先填充的阳离子交换树脂 (用 MeOH 和 THF 预处理) 中并用 THF 洗涤。浓缩合并的 THF 溶液, 得到 390mg 的游离胺。接着用乙醚和己烷连续洗涤该固体, 得到 130mg 的对映异构纯的化合物 F。

[0376] 实施例 1D- 路线 II, 式 I 的化合物

[0377] 式 I-h 的化合物可根据如下的路线 II 制备。

[0378]



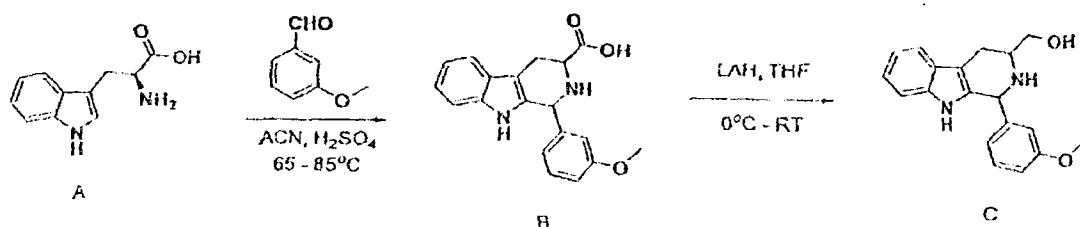
[0379] 室温下, 向 5-溴色氨酸 A (3g, 10.6mmol) 在 100mL 乙酸中的悬浮液内加入对甲氧基苯甲醛 (2.16g, 15.9mmol, 1.93mL)。接着在硅油浴中在约 125°C 加热该反应混合物至回流, 并在该温度保持约 3 小时 20 分钟。得到的溶液在真空下浓缩。剩余物用二氯甲烷、乙醚和己烷研磨, 得到粉末状棕色固体。收集中间产物 B 的乙酸盐并用己烷洗涤 3 遍。

[0380] 中间产物 B (70mg, 0.174mmol) 悬浮在 2mL 的二氯甲烷中, 向该悬浮液中加入三乙胺 (52.8mg, 0.522mmol)、5-甲基-2-氨基噻唑 (37.6mg, 0.26mmol) 和 PyBOP (135.8mg, 0.26mmol)。该反应混合物在室温搅拌约 6 小时并用饱和 NaHCO_3 溶液进行淬灭。水层用二氯甲烷萃取。合并有机层, 用 K_2CO_3 干燥并浓缩。在硅胶上用含 40% 乙酸乙酯的己烷纯化, 得到 8.1mg 期望的酰胺 C。LCMS [MH^+] 498, Rt (保留时间) = 2.54。

[0381] 实施例 1E- 路线 III, 式 I 的化合物

[0382] 式 I-i 的化合物可根据如下的路线 III 制备。

[0383]



[0384] 将色氨酸 A (1.0g, 5.0mmol) 和 3-甲氧基苯甲醛 (670 μL , 5.5mmol) 悬浮 / 溶解在乙腈 (100mL) 中, 并加入浓硫酸 (100 μL)。将该反应加热至回流, 直至所有的醛被消耗完 (过夜)。真空除去溶剂并将剩余物溶解在 5mL 乙醇中。产物在乙醚中析出, 过滤, 并用 10mL 乙醚洗涤。分离出期望的 β -咔琳产物 / 中间体 B (1-(3-甲氧基苯基)-2,3,4,9-四氢-1H- β -咔琳-3-羧酸), 为浅褐色固体 (1.2g, 76%)。LC/MS RT = 2.33 分钟。M/Z+323,

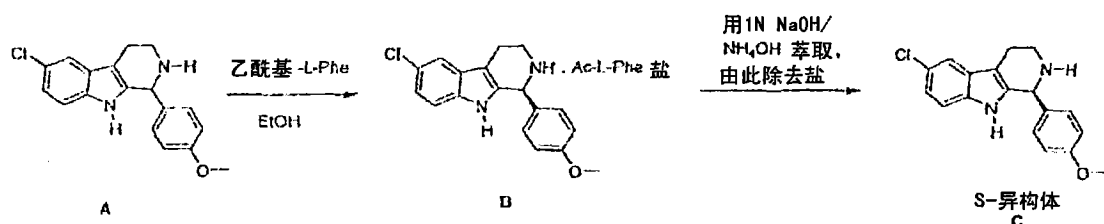
100%。

[0385] 接着,将该 β -咔啉产物 / 中间体 B (200mg, 0.62mmol) 溶解在 5mL 干燥 THF 中,并冷却至约 0°C。在氮气下,向冷的反应混合物中加入氢化铝锂 (LAH) 溶液 (1.2mL, 在乙醚中 1.0M, 1.2mmol)。当加完后 (约 10 分钟),该反应可加热至室温,持续约 4 小时。接着,该反应混合物再冷至 0°C,并加入饱和硫酸钠溶液 (750 μ L),将混合物在 0°C 搅拌约 5 分钟。接着过滤该反应混合物并用 THF (100mL) 洗涤。真空下除去溶剂,并通过制备 HPLC 纯化粗产物。分离出产物 C ([1-(3-甲氧基苯基)-2,3,4,9-四氢-1H- β -咔啉-3-基]-甲醇),为白色固体 (106mg, 55%)。LC/MS RT = 2.25 分钟。M/Z+309, 100%。

[0386] 实施例 1F- 本发明化合物的化学拆分

[0387] 本发明的化合物可被任意拆分为对映异构纯的组合物,优选如下的对映异构纯的 (S) 异构体的组合物。

[0388]



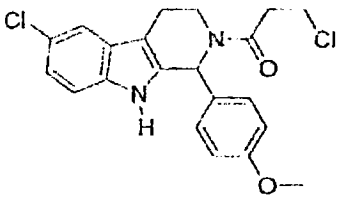
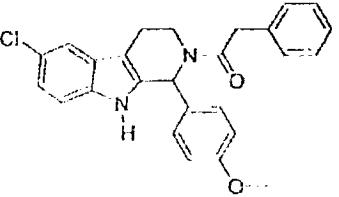
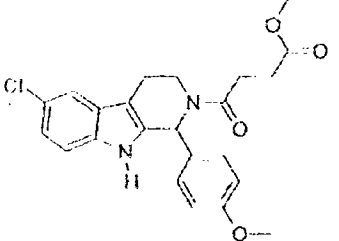
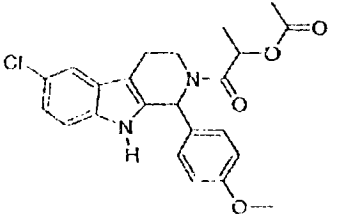
[0389] 在 EtOH 中 (1.28L), 外消旋的胺 A (18.21g, 58.2mmol) 与 N-乙酰基-L-苯丙氨酸 (12.05g, 58.2mmol) 混合并回流至得到透明溶液。接着将该溶液冷至室温。静置过夜后, 过滤析出的固体, 并用 EtOH (200mL) 洗涤以得到盐 B (16.4g)。该盐 B 被置于 EtOAc (500mL) 中, 并用 1N NaOH (300mL $\times$ 2) 或 NH_4OH (200mL $\times$ 2) 的水溶液洗涤, 干燥并浓缩得到游离胺 C 的 S-异构体 (7.4g)。R-异构体通过使用 N-乙酰基-D-苯丙氨酸经由类似的步骤制备。

[0390] 实施例 1G- 本发明的更多的典型化合物

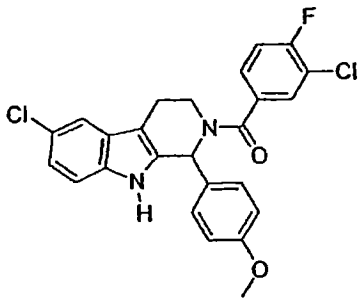
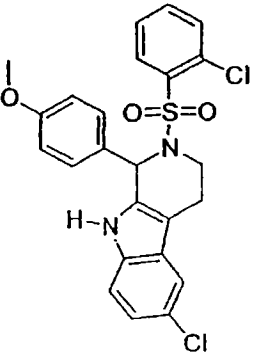
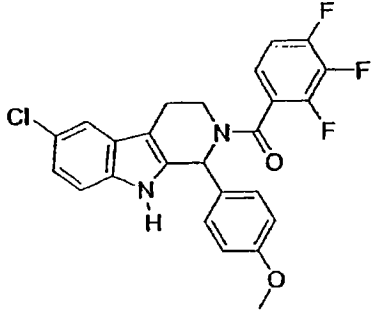
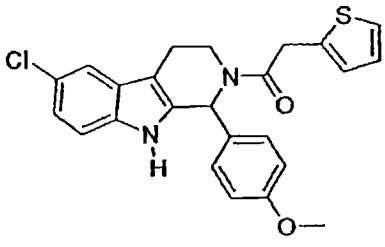
[0391] 正如将被本领域技术人员认可的, 经由更多的非限制性的实施例, 可通过与上述类似的方法制备下列化合物 (表 5)。

[0392] 表 5

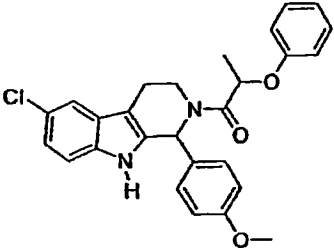
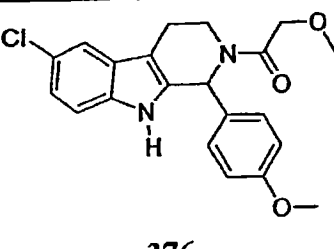
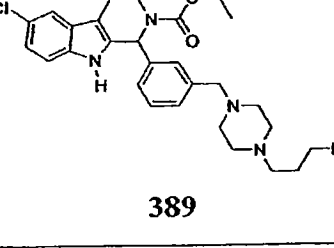
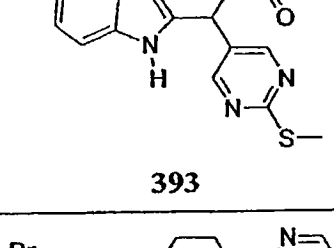
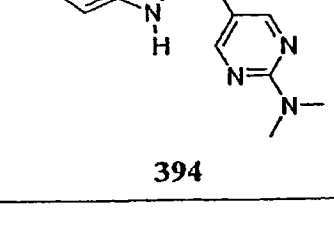
[0393]

化合物	NMR	质谱 (LCMS)	保留时间 (min)
 367	(CDCl ₃ , 400MHz), δ 8.16 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.22 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.13 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.80 (d, J=8.8Hz, 2H), 3.92-3.91 (m, 1H), 3.86 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.46-3.39 (m, 1H), 3.11-3.09 (m, 1H), 2.91-2.83 (m, 3H)	402.8	4.37
 368	(CDCl ₃ , 400MHz), δ 8.29 (s, 1H), 7.47-7.09 (m, 10H), 6.98 (s, 1H), 6.77 (d, J=8.8Hz, 2H), 3.93 (dd, J=13.6Hz and 4.8Hz, 1H), 3.82-3.80 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.38-3.30 (m, 1H), 2.69-2.65 (m, 1H), 2.53-2.45 (m, 1H)	430.9	4.79
 369	(CDCl ₃ , 400MHz), δ 8.21 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.22 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.12 (dd, J=8.4Hz and 2.0Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.77 (d, J=8.4Hz, 2H), 3.94 (dd, J=13.2Hz and 4.4Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.43-3.35 (m, 1H), 2.87-2.62 (m, 6H)	427.0	4.06
 370	(CDCl ₃ , 400MHz), δ 8.23, 8.12 (s, 1H), 7.48, 7.42 (d, J= 1.6Hz, 1.2Hz, 1H), 7.22-7.10 (m, 4H), 6.94, 6.88 (s, 1H), 6.79 (d, J=8.8Hz, 2H), 5.48-5.45 (m, 1H), 3.96-3.80 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.47-3.36 (m, 1H), 3.08-2.77 (m, 2H), 2.14, 2.09 (s, 3H), 1.48, 1.41 (d, J=6.8Hz, 6.4Hz, 3H)	427.0	3.99

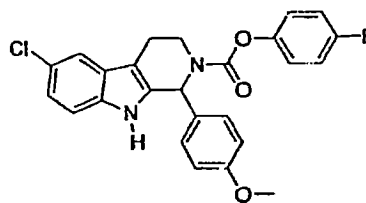
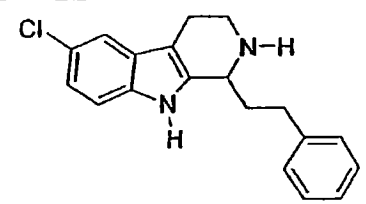
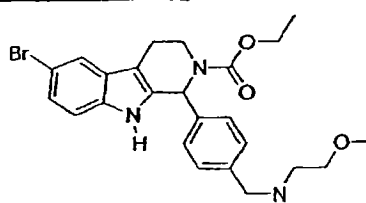
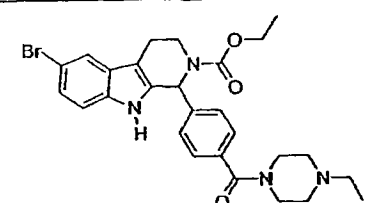
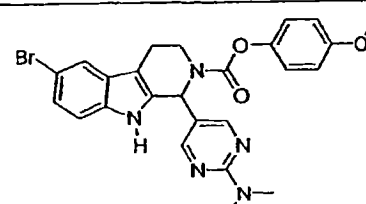
[0394]

化合物	NMR	质谱 (LCMS)	保留时间 (min)
 371	(CDCl ₃ , 400MHz), δ 7.87 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 (dd, J=6.8Hz and 1.6Hz, 1H), 7.30-7.15 (m, 6H), 6.98 (b, 1H), 6.76 (d, J=8.8Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.77-3.74 (m, 1H), 3.49-3.39 (m, 1H), 2.93-2.82 (m, 2H)	469.0	5.27
 372	(CDCl ₃ , 400MHz), δ 8.07 (dd, J=7.6Hz and 1.2Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.45-7.32 (m, 4H), 7.18 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.12 (dd, J=8.8Hz and 2.0Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.76 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 3.97 (dd, J=14.8Hz and 5.2Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.49-3.41 (m, 1H), 2.67 (dd, J=15.6Hz and 3.2Hz, 1H), 2.57-2.53 (m, 1H)	486.9	4.96
 373	(CDCl ₃ , 400MHz), δ 7.95 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.30 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.23 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.16 (dd, J=8.8Hz and 1.6Hz, 1H), 7.05 (b, 3H), 6.86 (d, J=8.4Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.61 (dd, J=13.6Hz and 5.2Hz, 1H), 3.52-3.44 (m, 1H), 2.91-2.88 (m, 1H), 2.78 (dd, J=15.2Hz and 3.2Hz, 1H)	470.8	5.01
 374	(CDCl ₃ , 400MHz), δ 8.09 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.21-7.17 (m, 4H), 7.12 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.91 (d, J=4Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.79 (d, J=8.4Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.96 (d, J=4.4Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.43-3.38 (m, 1H), 2.77-2.63 (m, 2H)	436.9	4.66

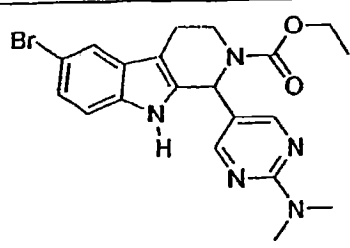
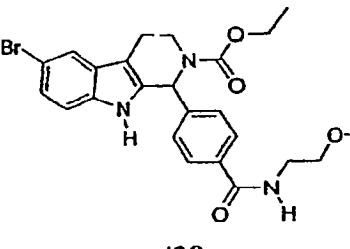
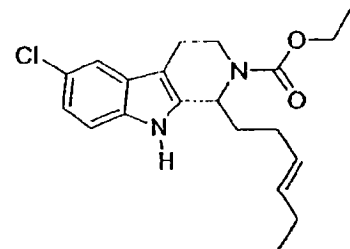
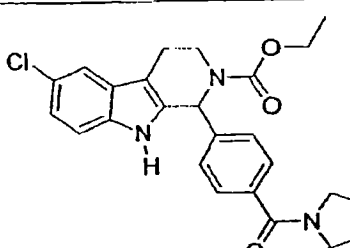
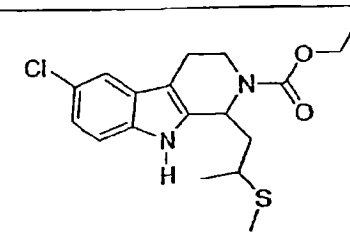
[0395]

化合物	NMR	质谱 (LCMS)	保留时间 (min)
 375	(CDCl ₃ , 400MHz), δ 8.19, 8.16 (s, 1H), 7.48, 8.42 (s, 1H), 7.24-7.09 (m, 6H), 6.94 (t, J=7.8Hz, 2H), 6.85 (t, J=8.2Hz, 2H), 6.77 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.72 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.09-4.98 (m, 1H), 4.39-4.17 (m, 1H), 3.77, 3.75 (s, 3H), 3.41-3.28 (m, 1H), 3.02-2.65 (m, 2H), 1.61-1.59 (m, 3H)	461	4.92
 376	(CDCl ₃ , 400MHz), δ 8.39 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.23 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.13 (dd, J=8.8Hz and 1.6Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.77 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.17 (q, J=12.8Hz, 2H), 3.88 (d, J=10Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.38-3.34 (m, 1H), 2.95-2.81 (m, 2H)	385	3.79
 389	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.48-7.46 (m, 4H), 7.35 (b, 1H), 7.23 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8.8Hz and 2.0Hz, 1H), 6.46 (b, 1H), 4.35-4.14 (m, 5H), 3.52-3.47 (m, 2H), 3.22-3.19 (m, 7H), 2.98-2.93 (m, 3H), 2.89 (s, 6H), 2.67-2.63 (m, 5H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.31 (t, J=7.2Hz, 3H)	538.3	4.29
 393	(DMSO, 400MHz), δ 11.00 (s, 1H), 8.47 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.26 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.19 (dd, J=8.8Hz and 2.0Hz, 1H), 6.26 (b, 1H), 4.25 (b, 1H), 4.11 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.22-3.17 (m, 1H), 2.86-2.81 (m, 1H), 2.77-2.66 (m, 1H), 2.50 (b, 3H), 1.21 (t, J=6.8Hz, 3H)	447.1	6.55
 394	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 8.43-8.41 (m, 4H), 7.63 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.19 (dd, J=8.4Hz and 1.6Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.67 (t, J=4.8Hz, 1H), 5.01 (dd, J=14.0Hz and 3.6Hz, 1H), 3.29-3.26 (m, 1H), 3.21 (s, 6H), 2.91-2.86 (m, 2H)	450.1	5.48

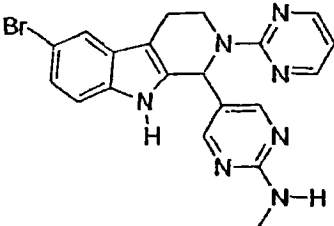
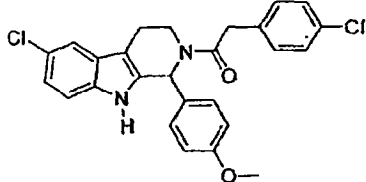
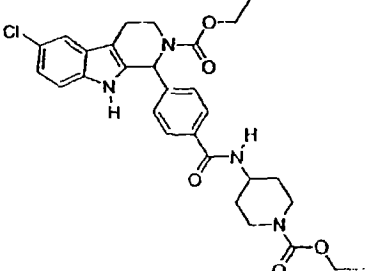
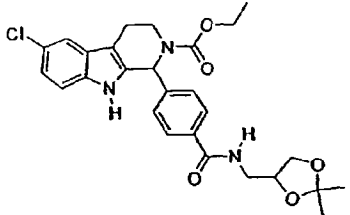
[0396]

	NMR	(LCMS)	(min)
 410	(DMSO, 400MHz), δ 11.15, 11.05 (b, 1H), 7.53 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.20-7.18 (m, 6H), 7.06 (dd, J=8.8Hz and 2Hz, 1H), 6.93 (d, J=7.2Hz, 2H), 6.45-6.37 (m, 1H), 4.30 (b, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.18 (b, 1H), 2.82 (b, 2H)	451.3	3.99
 HCl salt 416	(CD3OD, 400MHz), δ 10.98 (b, 1H), 7.49 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 5H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.13 (dd, J=8.8Hz and 2.0Hz, 1H), 4.81-4.79 (m, 1H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.54-3.49 (m, 1H), 3.11-3.07 (m, 2H), 2.91-2.87 (m, 2H), 2.59-2.55 (m, 1H), 2.24-2.20 (m, 1H)	311.1	4.39
 420	(CD3OD, 400MHz), δ 7.61 (s, 1H), 7.46 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.19 (s, 2H), 6.47 (s, 1H), 4.32-4.19 (m, 5H), 3.62 (t, J=3.9Hz, 2H), 3.42 (s, 1H), 3.19-3.10 (m, 3H), 2.29-2.76 (m, 2H), 1.30 (s, 3H)	486.6	3.45
 425	(CD3OD, 400MHz), δ 7.63 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.19 (s, 2H), 6.49 (b, 1H), 4.34-4.19 (m, 4H), 3.60 (b, 4H), 3.29-3.17 (m, 6H), 2.89-2.75 (m, 2H), 1.36 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.30 (b, 3H)	539.2	3.11
 431	(CDCl3, 400MHz), δ 8.56 (b, 1H), 8.40 (b, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.28 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.00 (d, J=9.2Hz, 2H), 6.80 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.48-6.38 (m, 1H), 4.55-4.52 (m, 1H), 3.81-3.74 (m, 4H), 3.24 (s, 6H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.88-2.84 (m, 1H)	522.2	5.05

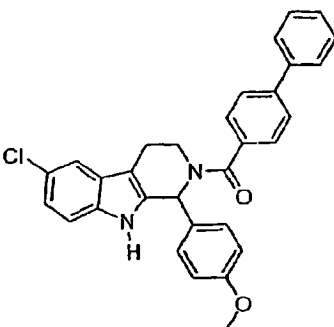
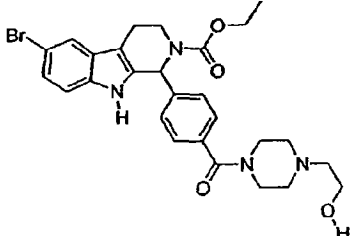
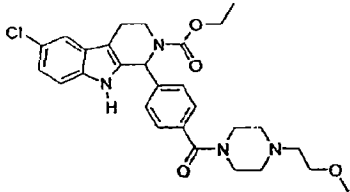
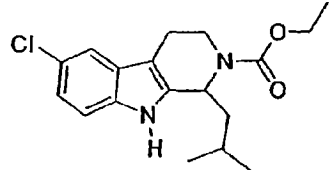
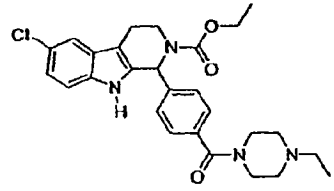
[0397]

化合物	NMR	质谱 (LCMS)	保留时间 (min)
 435	(DMSO, 400MHz), δ 11.00 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.23 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.23 (b, 1H), 4.11-4.08 (m, 2H), 3.14-3.10 (m, 1H), 3.08 (s, 6H), 2.81-2.77 (m, 1H), 2.70-2.66 (m, 1H), 1.21 (t, J=6.8Hz, 3H)	444.3	3.95
 438	(CD3OD, 400MHz), δ 7.79 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.20 (s, 2H), 6.51 (b, 1H), 4.32-4.22 (m, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.21-3.11 (m, 1H), 2.90-2.77 (m, 2H), 1.32 (s, 3H)	500.1	4.35
 439	(CDCl3, 400MHz), δ 7.98, 7.81 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.21 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.40-5.23 (m, 3H), 4.55-4.35 (m, 1H), 4.20-4.11 (m, 2H), 3.24-3.13 (m, 1H), 2.79-2.63 (m, 2H), 2.22 (d, J=6.8Hz, 2H), 2.08 (b, 2H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.30 (b, 3H), 0.97 (b, 3H)	361.2	5.95
 441	(CD3OD, 400MHz), δ 7.47 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.43 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.37 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.06 (dd, J=8.4Hz and 1.6Hz, 1H), 6.49 (b, 1H), 4.35-4.21 (m, 3H), 3.83 (s, 4H), 3.19-3.10 (m, 1H), 2.90-2.79 (m, 2H), 1.57 (b, 6H), 1.32 (s, 3H)	482.1	5.11
 442	(CDCl3, 400MHz), δ 8.48-8.09 (m, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.24 (t, J=9Hz, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H), 5.59-5.40 (m, 1H), 4.54-4.34 (m, 1H), 4.21-4.18 (m, 2H), 3.23-3.13 (m, 1H), 2.87-2.81 (m, 2H), 2.76-2.63 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.12-1.90 (m, 2H), 1.42-1.24 (m, 6H)	367.1	2.92

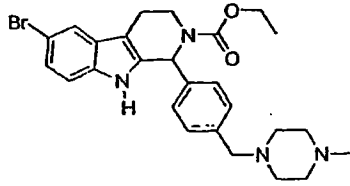
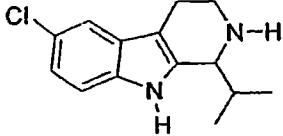
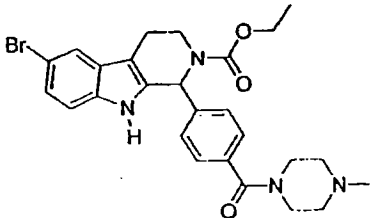
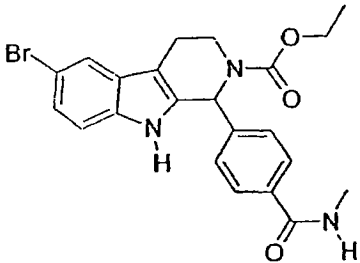
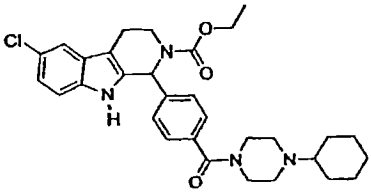
[0398]

化合物	NMR	质谱 (LCMS)	保留时间 (min)
 443	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 8.62 (d, J=4.4Hz, 2H), 8.59 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.88 (t, J=8.0Hz, 1H), 5.24-5.20 (m, 1H), 3.47-3.44 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.11-3.05 (m, 2H)	436.2	5.25
 447	(CDCl ₃ , 400MHz), δ 8.12 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.26 (d, J=8Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.14-7.12 (m, 4H), 6.97 (s, 1H), 6.78 (d, J=8.8Hz, 2H), 3.89 (dd, J=14Hz and 1.2Hz, 1H), 3.80-3.78 (m, 5H), 3.41-3.33 (m, 1H), 2.73 (dd, J=15.2Hz and 3.2Hz, 1H), 2.64-2.60 (m, 1H)	464.9	5.11
 453	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.78 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.47 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.06 (dd, J=8.8Hz and 1.6Hz, 1H), 6.49 (b, 1H), 4.31-4.05 (m, 8H), 3.20-3.11 (m, 1H), 3.00-2.77 (m, 4H), 1.94-1.90 (m, 2H), 1.54-1.45 (m, 2H), 1.31 (b, 3H), 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H)	553.1	6.13
 461	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.80 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.48 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8.4Hz and 1.6Hz, 1H), 6.49 (b, 1H), 4.31-4.21 (m, 4H), 4.06 (t, J=8.4Hz, 1H), 3.74 (t, J=8.0Hz, 1H), 3.51 (d, J=5.2Hz, 2H), 3.21-3.11 (m, 1H), 2.90-2.79 (m, 2H), 2.26 (s, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.32 (s, 6H)	454.3	5.98

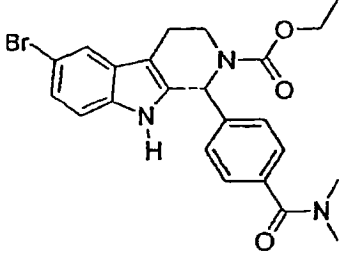
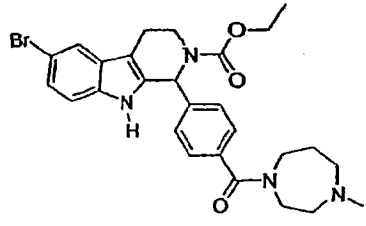
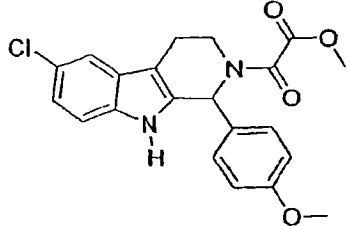
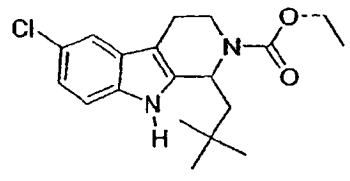
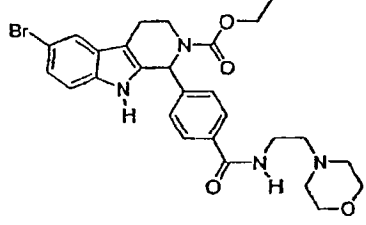
[0399]

化合物	NMR	质谱 (LCMS)	保留时间 (min)
 464	(CDCl ₃ , 400MHz), δ 8.29 (b, 1H), 7.64 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.61 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.50-7.45 (m, 5H), 7.39 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.33 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.14 (dd, J=8.4Hz and 1.6Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.84 (d, J=8Hz, 2H), 3.87 (d, J=9.2Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.45-3.40 (m, 1H), 2.96-2.94 (m, 1H), 2.80-2.76 (m, 1H)	493.0	5.71
 466	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.63 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.20 (s, 2H), 6.49 (b, 1H), 4.33-4.22 (b, 3H), 3.89 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.50 (b, 4H), 3.21-3.11 (m, 2H), 2.91-2.78 (m, 2H), 1.31 (s, 3H)	555.2	3.14
 469	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.47 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.39 (s, 4H), 7.23 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.06 (dd, J=8.4Hz and 2.0Hz, 1H), 6.49 (b, 1H), 4.35-4.21 (m, 3H), 3.75 (b, 2H), 3.53 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.44 (b, 2H), 3.26-3.30 (m, 4H), 3.22-3.13 (m, 1H), 2.89-2.78 (m, 2H), 2.60 (t, J=5.4Hz, 4H), 2.46 (b, 2H), 1.32 (s, 3H)	525.2	5.07
 472	(CDCl ₃ , 400MHz), δ 7.80, 7.75 (s 1H), 7.43, 7.41 (s, 1H), 7.21 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.43, 5.27 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.51-4.30 (m, 1H), 4.21-4.10 (m, 2H), 3.18 (q, J=12.8Hz, 1H), 2.82-2.76 (m, 1H), 2.64-2.61 (m, 1H), 1.82-1.76 (m, 2H), 1.55-1.53 (m, 1H), 1.29-1.24 (m, 3H), 1.08 (b, 3H), 0.98 (d, J=6.8Hz, 3H)	335.3	5.52
 473	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.47 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.39 (s, 4H), 7.23 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.05 (dd, J=8.4Hz and 2.0Hz, 1H), 6.49 (b, 1H), 4.32-4.20 (m, 3H), 3.76 (b, 2H), 3.46 (b, 2H), 3.21-3.13 (m, 1H), 2.90-2.78 (m, 2H), 2.54 (b, 2H), 2.49-2.43 (m, 4H), 1.32 (b, 3H), 1.10 (t, J=7.2Hz, 3H)	495.3	4.68

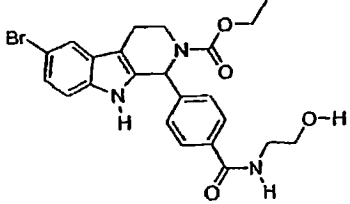
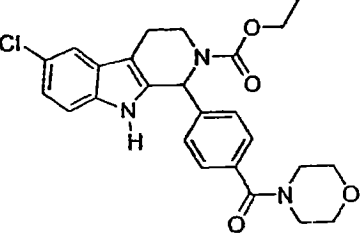
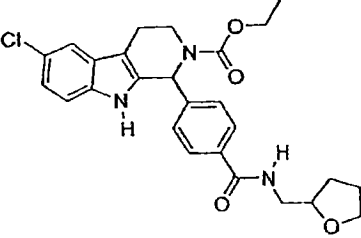
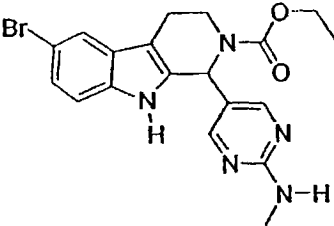
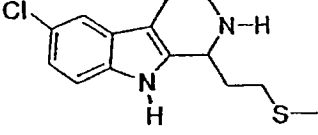
[0400]

化合物	NMR	质谱 (LCMS)	保留时间 (min)
 474	((CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.61 (s, 1H), 7.44 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.20-7.16 (m, 2H), 6.45 (b, 1H), 4.28-4.14 (m, 3H), 4.11 (s, 2H), 3.47 (s, 4H), 3.26 (s, 4H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.88-2.79 (m, 2H), 1.30 (s, 3H))	511.2	4.99
 HCl salt 477	(CD ₃ OD, 400MHz) δ 7.48 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.12 (dd, J=8.8Hz and 2.0Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.47-3.44 (m, 1H), 3.10-3.03 (m, 2H), 2.65-2.61 (m, 1H), 1.25 (d, J=7.2Hz, 3H), 0.96 (d, J=7.2Hz, 3H)	249.1	3.67
 478	CD ₃ OD, 400MHz, δ 7.63 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.20 (s, 2H), 6.49 (b, 1H), 4.32-4.21 (m, 3H), 3.50 (b, 4H), 3.21-3.15 (m, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.90-2.73 (m, 2H), 1.32 (s, 3H)	525.1	3.25
 480	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.78 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.20 (s, 2H), 6.49 (b, 1H), 4.31-4.22 (m, 3H), 3.19-3.11 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.86-2.77 (m, 2H), 1.32 (s, 3H)	456.1	4.26
 481	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.48 (d, J=2Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 4H), 7.23 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.06 (dd, J=8.8Hz and 2.0Hz, 1H), 6.49 (b, 1H), 4.35-4.21 (m, 3H), 3.64 (b, 2H), 3.45 (b, 2H), 3.20-3.11 (m, 1H), 2.92-2.78 (m, 2H), 2.68 (b, 2H), 2.55 (b, 2H), 1.92-1.80 (m, 4H), 1.66-1.62 (m, 1H), 1.32-1.22 (m, 8H)	549.3	5.29

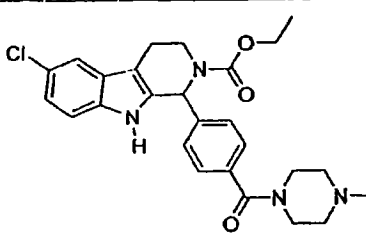
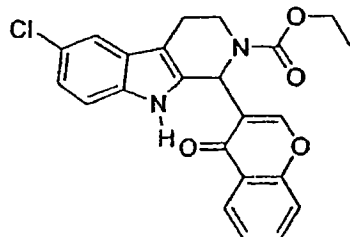
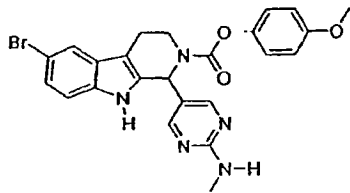
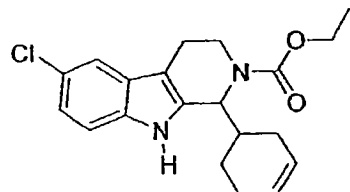
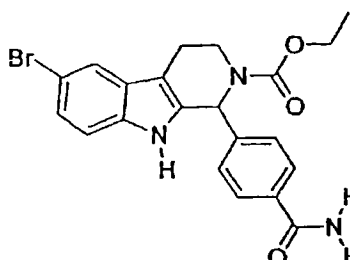
[0401]

化合物	NMR	质谱 (LCMS)	保留时间 (min)
 483	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.63 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.37 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.19 (s, 2H), 6.49 (b, 1H), 4.35-4.22 (m, 3H), 3.22-3.13 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.89-2.77 (m, 2H), 1.32 (s, 3H)	470.1	4.46
 484	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.63 (s, 1H), 7.48 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.20 (s, 2H), 6.49 (b, 1H), 4.35-4.22 (m, 4H), 3.82-3.50 (m, 6H), 3.45 (b, 1H), 3.21-3.11 (m, 1H), 3.00-2.78 (m, 5H), 2.25-2.15 (m, 2H), 1.32 (s, 3H)	539.2	3.02
 485	(CDCl ₃ , 400MHz), δ 8.06 7.98 (s, 1H), 7.50, 7.49 (s, 1H), 7.22 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.21 (d, J=6.4Hz, 2H), 7.15 (dd, J=8.8Hz and 1.6Hz, 1H), 6.81 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (d, J=5.2Hz, 1H), 3.51-3.43 (m, 1H), 3.02-2.96 (m, 1H), 2.86-2.81 (m, 1H)	398.9	4.18
 486	(CDCl ₃ , 400MHz), δ 7.77, 7.70 (s, 1H), 7.42, 7.39 (s, 1H), 7.20 (dd, J=8.4Hz and 1.6Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.52-5.36 (m, 1H), 4.44-4.17 (m, 3H), 3.28-3.20 (m, 1H), 2.88-2.77 (m, 1H), 2.60 (d, J=15.2Hz, 1H), 2.05-1.88 (m, 1H), 1.58-1.54 (m, 1H), 1.30-1.26 (m, 3H), 1.04 (d, J=2Hz, 9H)	349.1	6.03
 488	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.85 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.20 (s, 2H), 6.52 (b, 1H), 4.33-4.22 (b, 3H), 4.07 (b, 2H), 3.77 (t, J=5.6Hz, 4H), 3.65 (b, 2H), 3.39 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.21-3.11 (m, 3H), 2.91-2.78 (m, 2H), 1.32 (s, 3H)	555.2	3.34

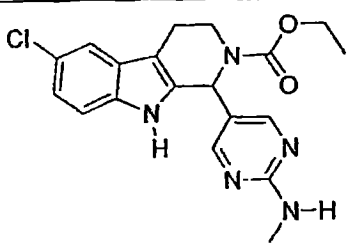
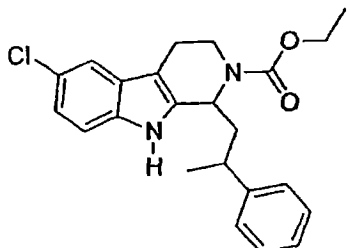
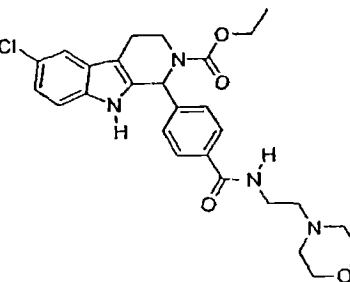
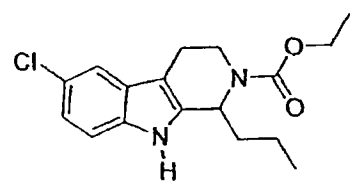
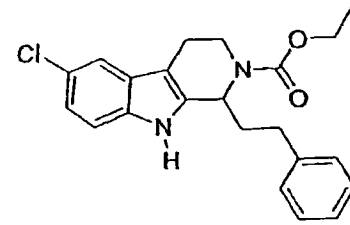
[0402]

化合物	NMR	质谱 (LCMS)	保留时间 (min)
 490	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.81 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.20 (s, 2H), 6.51 (b, 1H), 4.32-4.22 (m, 3H), 3.69 (t, J=5.8Hz, 2H), 3.48 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.21-3.11 (m, 1H), 2.90-2.77 (m, 2H), 1.32 (s, 3H)	486.1	3.80
 492	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.47 (s, 1H), 7.41-7.38 (m, 4H), 7.23 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.06 (dd, J=8.8Hz and 1.6Hz, 1H), 6.49 (b, 1H), 4.35-4.21 (m, 3H), 3.73-3.62 (m, 6H), 3.44 (b, 2H), 3.19-3.10 (m, 1H), 2.91-2.78 (m, 2H), 1.32 (b, 3H)	468	5.52
 494	(DMSO, 400MHz), δ 11.19 (b, 1H), 8.49 (b, 1H), 7.81 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.51 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.29 (d, J=14.0Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8.4Hz and 1.6Hz, 1H), 6.39 (b, 1H), 4.21-4.16 (m, 3H), 3.93 (t, J=6.4Hz, 1H), 3.74 (q, J=6.8Hz, 1H), 3.59 (q, J=6.8Hz, 1H), 3.28 (s, 2H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.81-2.70 (m, 2H), 1.91-1.79 (m, 3H), 1.59-1.52 (m, 1H), 1.21 (s, 3H)	482.2	5.74
 496	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 11.05 (s, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.32 (b, 1H), 7.24 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.17 (dd, J=8.8Hz and 2.0Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.22 (b, 1H), 4.12-4.09 (m, 2H), 3.15-3.09 (m, 1H), 2.83-2.65 (m, 5H), 1.21 (t, J=6.8Hz, 3H)	430.2	3.65
 HCl salt 497	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.49 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.13 (dd, J=8.8Hz and 2.0Hz, 1H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.15-3.01 (m, 2H), 2.80-2.74 (m, 2H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 4H)	281.0	3.84

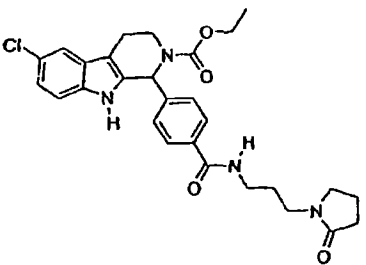
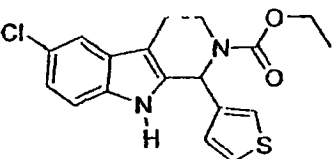
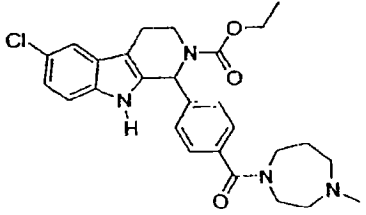
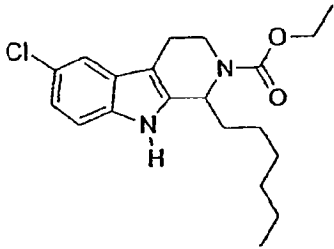
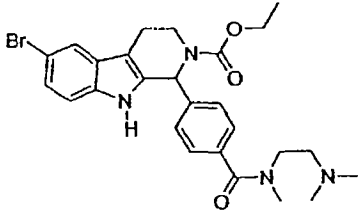
[0403]

化合物	NMR	质谱 (LCMS)	保留时间 (min)
 498	(CDCl ₃ , 400MHz), δ 8.35 (b, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.32-7.26 (m, 4H), 7.20 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.13 (dd, J=8.8Hz and 2.4Hz, 1H), 6.39 (b, 1H), 4.25-4.21 (m, 2H), 3.80 (b, 2H), 3.47 (b, 2H), 3.16-3.10 (m, 1H), 2.96-2.88 (m, 3H), 2.79-2.75 (m, 1H), 2.54-2.36 (m, 6H), 1.32 (s, 3H)	481.4	4.81
 499	(DMSO, 400MHz), δ 10.86 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.81 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.50 (b, 2H), 7.26 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.35 (b, 1H), 4.09-4.05 (m, 2H), 3.61-3.49 (m, 1H), 2.78-2.65 (m, 2H), 1.45 (t, J=6.8Hz, 3H)	423.3	5.15
 503	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 8.33 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.05 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.91 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.54-6.38 (m, 1H), 4.52 (b, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.36-3.34 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.92-2.88 (m, 2H)	508.2	5.72
 504	(CDCl ₃ , 400MHz), δ 7.88-7.77 (m, 1H), 7.43 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.70-7.68 (m, 2H), 5.19-4.97 (m, 1H), 4.60-4.38 (m, 1H), 4.19-4.07 (m, 2H), 2.82-2.80 (m, 1H), 2.68-2.64 (m, 1H), 2.29-1.84 (m, 6H), 1.55-1.46 (m, 1H), 1.36-1.24 (m, 3H)	359.1	5.65
 505	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.84 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.38 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.20 (s, 2H), 6.49 (b, 1H), 4.31-4.22 (m, 3H), 3.19-3.11 (m, 1H), 2.89-2.77 (m, 2H), 1.32 (s, 3H)	442.0	4.06

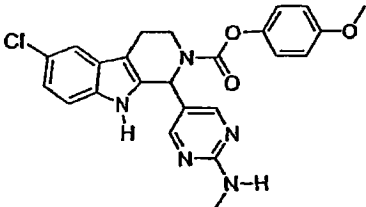
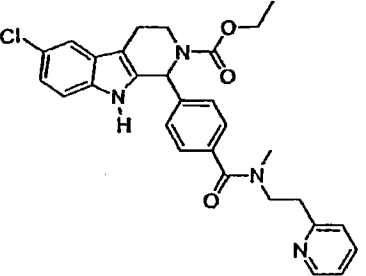
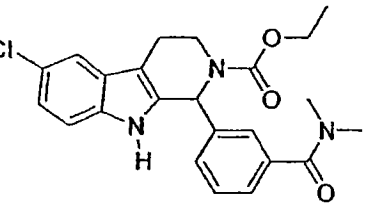
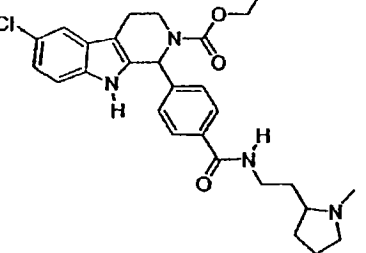
[0404]

化合物	NMR	质谱 (LCMS)	保留时间 (min)
 506	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 8.44 (s, 2H), 7.67 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.28 (dd, J=8.8Hz and 2.0Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.58-4.55 (m, 1H), 4.43-4.40 (m, 2H), 3.41-3.31 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.03-3.01 (m, 2H), 1.32 (b, 3H)	386.3	5.32
 508	(CDCl ₃ , 400MHz), δ 7.66 (d, J=24.8Hz, 1H), 7.39-6.89 (m, 8H), 5.44-5.02 (m, 1H), 4.49-4.10 (m, 3H), 3.23-2.94 (m, 2H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.26-1.98 (m, 2H), 1.47-1.26 (m, 6H)	397.1	5.97
 509	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.80 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.47 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8.0Hz and 1.6Hz, 1H), 6.49 (b, 1H), 4.35-4.21 (m, 3H), 3.69 (t, J=4.6Hz, 4H), 3.53 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.19-3.10 (m, 1H), 2.90-2.78 (m, 2H), 2.59 (t, J=6.6Hz, 4H), 2.53 (s, 2H), 1.32 (s, 3H)	511.4	5.05
 510	(CDCl ₃ , 400MHz), δ 8.09, 7.83 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.21 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.09 (dd, J=8.4Hz and 1.2Hz, 1H), 5.33-5.21 (m, 1H), 4.50-4.34 (m, 1H), 4.21-4.10 (m, 2H), 3.19-3.17 (m, 1H), 2.77-2.74 (m, 1H), 2.67-2.61 (m, 1H), 1.81 (s, 2H), 1.52 (s, 2H), 1.29-1.23 (m, 3H), 0.96 (s, 3H)	321.4	5.19
 511	(CDCl ₃ , 400MHz), δ 7.73-7.52 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.42-7.18 (m, 6H), 7.09 (dd, J=8.8Hz and 2.0Hz, 1H), 5.41-5.26 (m, 1H), 4.56-4.32 (m, 1H), 4.23-4.10 (m, 2H), 3.21 (b, 1H), 2.85-2.72 (m, 3H), 2.65 (d, J=14.2Hz, 1H), 2.23-2.10 (m, 2H), 1.38 (b, 3H)	383.1	5.75

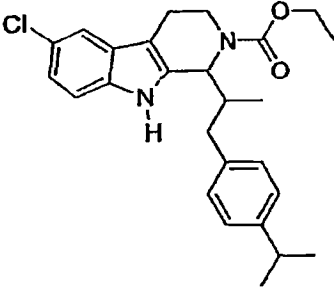
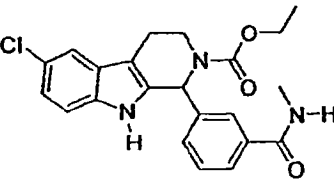
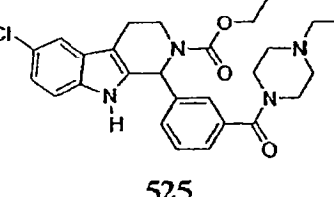
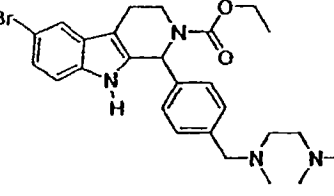
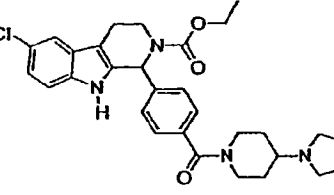
[0405]

化合物	NMR	质谱 (LCMS)	保留时间 (min)
 512	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.80 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.47 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.06 (dd, J=8.8Hz and 2.0Hz, 1H), 6.50 (b, 1H), 4.32-4.21 (m, 3H), 3.47 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.38-3.34 (m, 4H), 3.19-3.10 (m, 1H), 2.89-2.78 (m, 2H), 2.39 (t, J=8.4Hz, 2H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.86-1.80 (m, 2H), 1.32 (b, 3H)	523.1	5.69
 513	(CDCl ₃ , 400MHz), δ 7.81 (s, 1H), 7.51 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.29 (dd, J=12.0Hz and 2.8Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.13 (dd, J=8.4Hz and 2.0Hz, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.50 (b, 1H), 4.49-4.21 (m, 3H), 3.17-3.09 (m, 1H), 2.91-2.85 (m, 1H), 2.77-2.73 (m, 1H), 1.39 (s, 3H)	361.1	5.12
 514	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.47 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.46-7.37 (m, 4H), 7.23 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.06 (dd, J=8.8Hz and 2.0Hz, 1H), 6.49 (b, 1H), 4.35-4.21 (m, 3H), 3.77-3.69 (m, 2H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.20-3.11 (m, 1H), 2.90-2.78 (m, 3H), 2.67-2.55 (m, 3H), 2.39-2.31 (m, 3H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.82-1.79 (m, 1H), 1.32 (s, 3H)	495.3	4.67
 515	(CDCl ₃ , 400MHz), δ 7.92, 7.82 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.22 (dd, J=8.4Hz and 1.2Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.31, 5.19 (s, 1H), 4.52, 4.32 (d, J=10.8Hz, 1H), 4.20-4.12 (m, 2H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.81-2.62 (m, 2H), 1.81 (d, J=6.8Hz, 2H), 1.48-2.2 (m, 12H), 0.88 (s, 3H)	363.5	6.34
 516	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.63 (s, 1H), 7.50 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.20 (s, 2H), 6.49 (b, 1H), 4.30-4.20 (m, 3H), 3.89 (s, 2H), 3.45 (b, 2H), 3.20-3.10 (m, 1H), 3.03-3.01 (m, 9H), 2.91-2.80 (m, 2H), 1.32 (s, 3H)	527.1	3.16

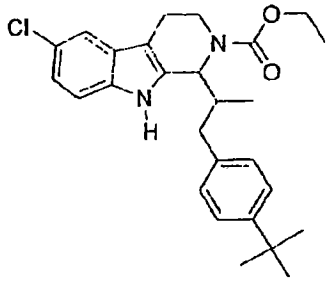
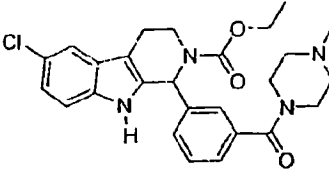
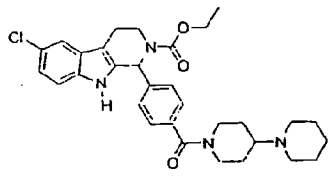
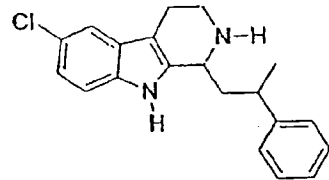
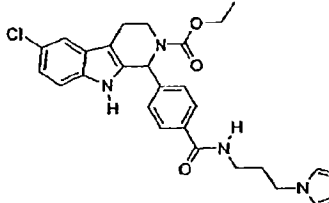
[0406]

化合物	NMR	质谱 (LCMS)	保留时间 (min)
 517	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 8.27 (s, 2H), 7.52 (d, J=2Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.10 (dd, J=8.8Hz and 2.4Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.95 (d, J=9.2Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.58-6.38 (m, 1H), 4.52 (b, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.31-3.30 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.92-2.88 (m, 1H)	464.2	5.86
 518	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 8.49, 8.29 (d, J=4.4Hz, 2.8Hz, 1H), 7.82, 7.70 (t, J=2.0Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38-7.23 (m, 5H), 7.15 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.98 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.46 (b, 1H), 4.35-4.21 (m, 3H), 3.88 (t, J=7.0Hz, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.20-3.11 (m, 3H), 3.01-2.80 (m, 4H), 1.32 (s, 3H)	517.6	5.03
 520	(DMSO, 400MHz), δ 11.15 (s, 1H), 7.51 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.42 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.35 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.06 (dd, J=8.4Hz and 2.0Hz, 1H), 6.36 (b, 1H), 4.18-4.10 (m, 3H), 3.09-3.00 (m, 1H), 2.91-2.64 (m, 8H), 1.21 (t, J=6.6Hz, 3H)	426.2	4.29
 521	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.81 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.47 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8.4Hz and 2.0Hz, 1H), 6.50 (b, 1H), 4.35-4.29 (m, 3H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.51-3.47 (m, 2H), 3.37-3.29 (m, 1H), 3.19-3.11 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.88-2.78 (m, 2H), 2.51-2.41 (m, 1H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.17-2.00 (m, 2H), 1.89-1.78 (m, 2H), 1.32 (s, 3H)	509.4	4.99

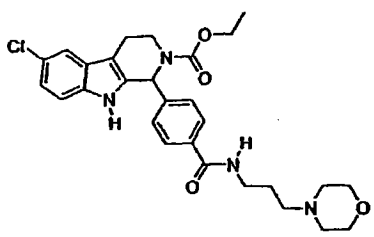
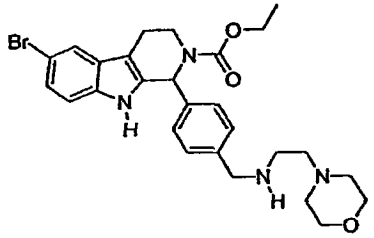
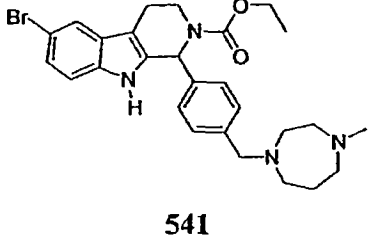
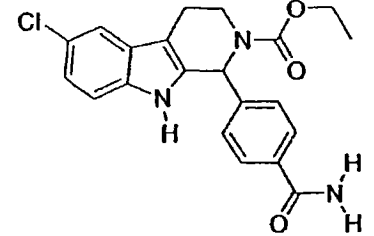
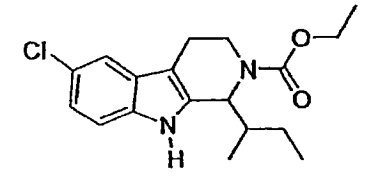
[0407]

化合物	NMR	质谱 (LCMS)	保留时间 (min)
 523	(CDCl ₃ , 400MHz), δ 7.91, 7.72 (s, 1H), 7.50-7.43 (s, 1H), 7.22-7.06 (m, 6H), 5.28-5.19 (m, 1H), 4.64-4.45 (m, 1H), 4.20 (b, 2H), 3.27-3.10 (m, 2H), 2.91-2.72 (m, 2H), 2.70-2.66 (m, 1H), 2.49-2.28 (m, 2H), 1.38-1.24 (m, 9H), 1.01, 0.96 (d, J=6.8Hz, 3H)	439.0	6.11
 524	(DMSO, 400MHz), δ 11.10 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.75 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.51 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.43 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.06 (dd, J=8.8Hz and 2.4Hz, 1H), 6.39 (b, 1H), 4.13-4.09 (m, 3H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.81-2.72 (m, 5H), 1.21 (s, 3H)	412.1	4.13
 525	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.53-7.46 (m, 4H), 7.29 (b, 1H), 7.25 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.08 (dd, J=8.8Hz and 2.0Hz, 1H), 6.49 (b, 1H), 4.34-4.23 (m, 3H), 3.53-3.42 (m, 2H), 3.18-3.12 (m, 5H), 2.91-2.74 (m, 3H), 1.32 (t, J=7.2Hz, 6H)	4.95.3	3.46
 526	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.63 (s, 1H), 7.51 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.41 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.19 (d, J=1.2Hz, 2H), 6.46 (b, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.23-4.20 (m, 3H), 3.62-3.50 (m, 4H), 3.19-3.11 (m, 1H), 2.92 (s, 6H), 2.87-2.81 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.31 (s, 3H)	513.2	4.43
 527	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.47 (d, J=2Hz, 1H), 7.46-7.37 (m, 4H), 7.24 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.8Hz and 2.0Hz, 1H), 6.49 (b, 1H), 4.75 (b, 1H), 4.35-4.21 (m, 3H), 3.85 (b, 1H), 3.64 (b, 2H), 3.45-3.37 (m, 1H), 3.19-3.12 (m, 4H), 2.91-2.80 (m, 3H), 2.28-2.00 (m, 6H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.61 (b, 2H), 1.32 (s, 3H)	535.3	4.94

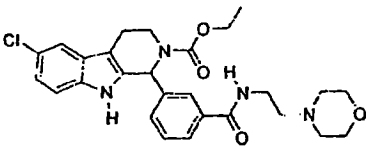
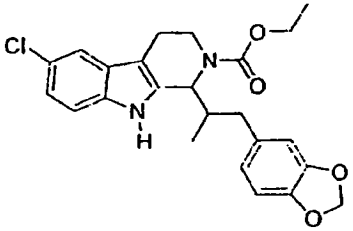
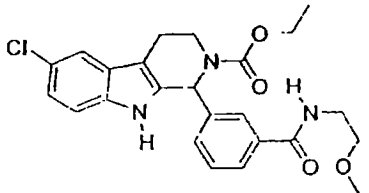
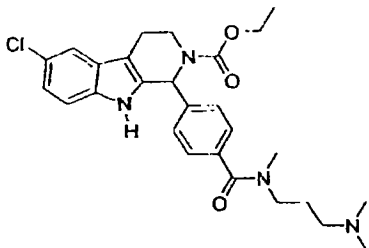
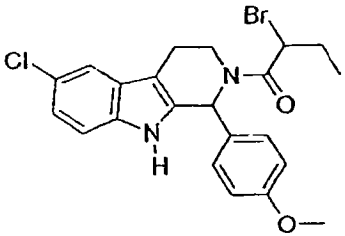
[0408]

化合物	NMR	质谱 (LCMS)	保留时间 (min)
 528	(CDCl ₃ , 400MHz), δ 7.89-7.69 (m, 1H), 7.43 (b, 1H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.20-7.06 (m, 4H), 5.29-5.19 (m, 1H), 4.64-4.45 (m, 1H), 4.20 (b, 2H), 3.27-3.10 (m, 2H), 2.91-2.72 (m, 2H), 2.70-2.66 (m, 1H), 2.50 (b, 2H), 2.29 (b, 1H), 1.32-1.31 (m, 12H), 1.02, 0.90 (d, J=6.8Hz, 3H)	453.0	6.30
 529	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.52-7.45 (m, 4H), 7.31 (b, 1H), 7.25 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.08 (dd, J=8.4Hz and 2.0Hz, 1H), 6.48 (b, 1H), 4.34-4.23 (m, 3H), 3.45 (b, 3H), 3.23-3.13 (m, 4H), 2.92-2.80 (m, 5H), 1.32 (s, 3H)	481.3	3.43
 531	(CD ₃ OD, 400MHz) δ 7.48 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8.4Hz and 2.0Hz, 1H), 6.50 (b, 1H), 4.35-4.29 (m, 3H), 3.90 (b, 1H), 3.52-3.47 (m, 3H), 3.20-3.16 (m, 2H), 3.01 (t, J=12.0Hz, 2H), 2.91-2.79 (m, 3H), 2.20 (b, 1H), 2.00-1.97 (m, 3H), 1.82-1.71 (m, 6H), 1.56-1.48 (m, 1H), 1.32 (b, 3H)	549.6	5.21
 HCl salt 532	(DMSO, 400MHz), δ 11.39 (s, 1H), 9.80 (b, 1H), 9.40 (b, 1H), 7.52 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 4H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.00 (dd, J=8.8Hz and 2Hz, 1H), 4.76 (d, J=5.6Hz, 1H), 3.61-3.53 (m, 1H), 3.25-3.20 (m, 1H), 2.94-2.92 (m, 2H), 2.13-1.97 (m, 1H), 1.35, 1.24 (d, J= 6.8Hz, 3H)	325.3	4.75
 533	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 8.99 (s, 1H), 7.80 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.71 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.51 (b, 1H), 4.32 (t, J=4.8Hz, 3H), 4.23-4.21 (m, 2H), 3.43 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.20-3.11 (m, 1H), 2.91-2.78 (m, 2H), 2.23-2.17 (m, 2H), 1.32 (b, 3H)	506.2	4.96

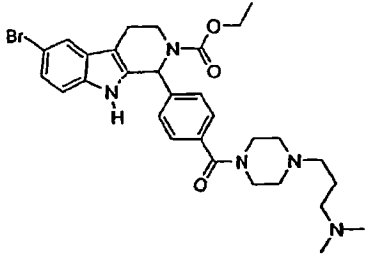
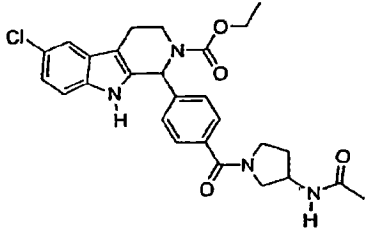
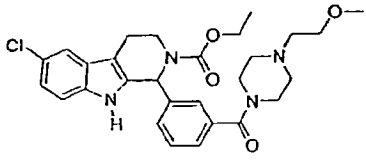
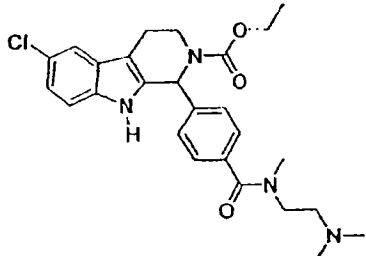
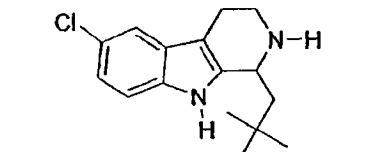
[0409]

化合物	NMR	质谱 (LCMS)	保留时间 (min)
 534	(CD3OD, 400MHz), δ 7.79 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.38 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8.4Hz and 2.0Hz, 1H), 6.51 (b, 1H), 4.35-4.21 (m, 3H), 3.67 (t, J=4.6Hz, 4H), 3.41 (q, J=4.8Hz, 2H), 3.20-3.11 (m, 1H), 2.91-2.79 (m, 2H), 2.62 (s, 1H), 2.46-2.42 (m, 5H), 1.83-1.79 (m, 2H), 1.32 (s, 3H)	525.2	4.76
 535	(CD3OD, 400MHz), δ 7.62 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.19 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.27-4.18 (m, 5H), 3.87 (t, J=4.6Hz, 4H), 3.47 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.34-3.30 (m, 2H), 3.16-3.12 (m, 5H), 2.89-2.75 (m, 2H), 1.30 (s, 3H)	541.2	3.51
 541	(CD3OD, 400MHz), δ 7.60 (s, 1H), 7.51 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 6.46 (b, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.28-4.19 (m, 3H), 3.79-3.74 (m, 4H), 3.51-3.49 (m, 4H), 3.19-3.11 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.88-2.75 (m, 2H), 2.30 (s, 2H), 1.30 (s, 3H)	525.2	4.42
 542	(CD3OD, 400MHz), δ 7.84 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.47 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.06 (dd, J=8.4Hz and 2.0Hz, 1H), 6.49 (b, 1H), 4.35-4.16 (m, 3H), 3.21-3.10 (m, 1H), 2.90-2.71 (m, 2H), 1.32 (b, 3H)	398.1	3.95
 547	(CDCl3, 400MHz), δ 7.92-7.77 (m, 1H), 7.42-7.39 (m, 8H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.10 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.16-4.97 (m, 1H), 4.56-4.36 (m, 1H), 4.19-4.11 (m, 2H), 3.27-3.19 (m, 1H), 2.78-2.63 (m, 2H), 1.90 (d, J=5.6Hz, 1H), 1.74 (b, 1H), 1.49-1.26 (m, 4H), 1.10-0.91 (m, 6H)	335.2	5.45

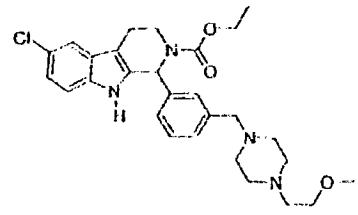
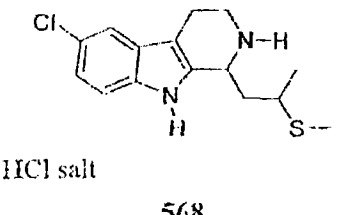
[0410]

化合物	NMR	质谱 (LCMS)	保留时间 (min)
 552	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.82 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.55-7.48 (m, 3H), 7.23 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8.4Hz and 2.0Hz, 1H), 6.49 (b, 1H), 4.33-4.21 (m, 3H), 4.05 (b, 2H), 3.5-3.73 (m, 4H), 3.61 (b, 2H), 3.37 (t, J=5.8Hz, 2H), 3.25-3.17 (m, 3H), 2.92-2.80 (m, 2H), 1.32 (s, 3H)	511.3	3.56
 553	(CDCl ₃ , 400MHz), δ 8.01, 7.91 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.23 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.11 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.71 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.57 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 5.18-5.07 (m, 1H), 4.63-4.41 (m, 1H), 4.30-4.11 (m, 2H), 3.36-3.31 (m, 1H), 2.91-2.83 (m, 2H), 2.70-2.61 (m, 1H), 2.38-2.15 (m, 2H), 1.38-1.30 (m, 3H), 1.09-1.01 (m, 3H)	440.9	5.75
 556	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.76 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.52-7.43 (m, 2H), 7.23 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.06 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.47 (b, 1H), 4.30-4.21 (m, 3H), 3.52 (s, 4H), 3.33 (s, 3H), 3.26-3.18 (m, 1H), 2.91-2.80 (m, 2H), 1.32 (s, 3H)	456.1	4.21
 558	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.48 (s, 1H), 7.46 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.40 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.49 (b, 1H), 4.35-4.21 (m, 3H), 3.64-3.61 (m, 2H), 3.20-3.11 (m, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.93 (s, 5H), 2.89-2.78 (m, 3H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.32 (s, 3H)	497.2	4.69
 559	(CDCl ₃ , 400MHz), δ 8.17, 8.00 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.23-7.13 (m, 4H), 6.97, 6.92 (s, 1H), 6.80 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.43, 4.34 (t, J=7.0Hz, 1H), 4.04-3.98 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.47-3.41 (m, 1H), 3.25-2.81 (m, 2H), 2.23-2.06 (m, 2H), 1.02 (t, J=6.2Hz, 3H)	460.8	4.96

[0411]

化合物	NMR	质谱 (LCMS)	保留时间 (min)
 560	(DMSO, 300MHz), δ 7.63 (s, 1H), 7.49 (d, J=6.3Hz, 2H), 7.42 (d, J=6.0Hz, 2H), 7.20 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.32-4.21 (m, 3H), 3.85 (b, 4H), 3.39-3.30 (m, 3H), 3.26-3.15 (m, 5H), 2.92-2.73 (m, 9H), 2.26-2.20 (m, 2H), 1.31 (s, 3H)	596.3	4.45
 561	(CD3OD, 400MHz), δ 7.52 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.24 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.06 (dd, J=8.4Hz and 1.6Hz, 1H), 6.49 (b, 1H), 4.45-4.23 (m, 4H), 3.84-3.45 (m, 4H), 3.20-3.12 (m, 1H), 2.91-2.78 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 4H), 1.32 (s, 3H)	509.2	5.18
 562	(CD3OD, 400MHz), δ 7.52-7.45 (m, 4H), 7.32 (b, 1H), 7.25 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.08 (dd, J=8.4Hz and 1.6Hz, 1H), 6.49 (b, 1H), 4.34-4.23 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.31-3.30 (m, 8H), 3.21-3.12 (m, 3H), 2.91-2.74 (m, 2H), 1.32 (s, 3H)	525.3	3.52
 563	(CD3OD, 400MHz), δ 7.51-7.48 (m, 3H), 7.40 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8.4Hz and 1.2Hz, 1H), 6.49 (b, 1H), 4.35-4.21 (m, 3H), 3.89 (b, 2H), 3.45 (b, 2H), 3.19-3.10 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 9H), 2.91-2.78 (m, 2H), 1.32 (b, 3H)	483.1	4.96
 565	(CD3OD, 400MHz), δ 7.47 (d, J=1.6Hz 1H), 7.35 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.12 (dd, J=8.4Hz and J=2.0Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.75-3.72 (m, 1H), 3.50-3.47 (m, 1H), 3.09-3.03 (m, 2H), 2.22 (dd, J=15.6Hz and J=2.4Hz, 1H), 1.84 (dd, J=15.6Hz and 8.4Hz, 1H), 1.17 (s, 9H)	276.9	4.00

[0412]

化合物	NMR	质谱 (LCMS)	保留时间 (min)
 567	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.48 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.41-7.32 (m, 3H), 7.23 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.07 (dd, J=8.4Hz and 2.0Hz, 1H), 6.46 (b, 1H), 4.32-4.17 (m, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.67 (t, J=5.0Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.30-15 (m, 6H), 2.88-2.83 (m, 6H), 1.32 (s, 3H)	511.4	4.71
 HCl salt 568	(DMSO, 400MHz), δ 11.39 (d, J=2.8Hz, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.36 (dd, J=8.4Hz and 4.0Hz, 1H), 7.10 (dd, J=8.8Hz and 2.0Hz, 1H), 4.82-4.71 (m, 1H), 3.62-3.56 (m, 1H), 3.14 (b, 1H), 3.00-2.83 (m, 2H), 2.35-2.23 (m, 1H), 2.18-1.82 (m, 4H), 1.34 (q, J=6.4Hz, 3H)	295.0	4.14

[0413] 实施例 2:低氧诱导的内源性 VEGF 表达的评价效果试验

[0414] 本发明化合物调节缺血诱导的内源性 VEGF 表达的能力可以如以下进行分析。VEGF 蛋白水平可由 ELISA 试验来监控 (R&D 系统)。简而言之,在本发明化合物存在或不存在的时候,海拉细胞 (HeLa Cell) 在低氧条件下 (1% O₂, 5% CO₂, 以氮平衡) 可以培养 24-48 小时。之后,条件培养基可以由 ELISA 测定,并且 VEGF 的浓度可由每个试验的标准 ELISA 曲线计算。

[0415] 剂量-应答分析可以使用 ELISA 试验和以上所述条件进行。用于剂量-应答 ELISA 的条件类似于如上所述的那些条件。在平行组中,使用 CellTiterGlo (Promega) 在与 ELISA 相同的条件下可以进行剂量-应答细胞毒性试验,以确保 VEGF 表达的抑制不是由于细胞毒性。剂量-应答曲线可以使用抑制百分数对化合物的浓度来绘制,且对于每种化合物可以产生 EC₅₀ 和 CC₅₀ 数值,其中最大抑制设定为 100%,而最小抑制设定为 0%。本发明的优选化合物的 EC₅₀ 将小于 50,优选小于 10,更加优选小于 2,甚至更加优选小于 0.5,以及甚至更加优选小于 0.01。

[0416] 图 1 显示了本发明的典型化合物——化合物 7 在抑制低氧条件下肿瘤细胞中的内源性 VEGF 的产生方面的能力。ELISA EC₅₀ 是 0.0025,然而其 CC₅₀ (0.22 μ M 细胞毒性) 大于 20nm。对于本发明一系列优选化合物的 EC₅₀ 提供在表 5 中。

[0417] 表 5

[0418]

化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保留时间 (min)	ELISA EC ₅₀ μ M
1	391.20	3.67	****
2	385.28	4.01	*****

3	479.18	4.35	*****
4	435.23	4.28	*****
5	391.28	4.05	*****
6	425.28	4.07	*****
7	443.28	4.61	*****
#8	415.26	4.25	*****
9	431.25	4.07	*****
#10	467.15	4.51	*****
11	389.24	4.24	*****
12	414.31	3.94	*****
13	411.24	4.89	*****
14	397.22	4.57	*****
15	457.3	4.24	*****
16	435.19	4.47	*****
17	447.14	4.14	*****
18	431.14	4.55	*****
19	437.26	4.54	*****
20	389.24	4.22	*****
21	391.28	4.04	*****
22	425.28	4.11	*****
23	373.23	4.04	*****
24	411.24	4.8	*****
25	449.23	4.03	*****

26	437.15	4.52	*****
27	399.25	4.11	*****
28	399.19	4.2	*****
29	435.09	4.14	*****
30	413.22	4.42	*****
31	423.17	4.32	*****
32	467.25	4.26	*****
33	457.15	4.29	*****
34	383.19	4.42	*****
化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保留时间 (min)	ELISA EC50 μ M
35	425.28	4.14	*****
36	383.2	4.37	*****
37	423.3	4.24	*****
38	355.24	4.07	*****
39	391.28	4.12	*****
40	403.15	4.45	*****
41	449.11	4.59	*****
42	383.19	4.44	*****
43	371.31	3.89	*****
44	479.18	4.35	*****
45	394.16	4.09	*****
46	421.19	4.22	*****
47	449.07	4.54	*****

48	403.32	4.2	****
49	403.15	4.51	****
50	405.18	3.81	****
51	373.23	4.11	****
52	355.3	4.07	****
53	375.26	3.92	****
54	435.23	4.3	****
55	425.27	4.26	****
56	414.14	4.19	****
57	399.19	4.2	****
58	469.22	4.32	****
59	444.12	4.12	****
60	433.17	4.27	****
61	419.28	4.04	****
62	409.14	4.22	****
63	435.09	4.16	****
64	435.12	4.27	****
65	387.2	3.95	****
66	414.17	4.24	****
67	429.3	4.47	****
68	359.19	3.89	****
69	449.08	4.55	****
70	375.25	4.19	****
71	394.16	4.12	****

72	403.15	4.49	****
73	381.09	3.59	****
#74	400.15	4.05	****
75	387.22	4.29	****
化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保留时间 (min)	ELISA EC50 μ M
76	449.26	4.3	****
77	391.28	4.19	****
78	435.12	4.24	****
79	437.19	4.49	****
80	437.2	3.84	****
81	375.03	3.57	****
82	391.28	4.05	****
83	425.28	4.16	****
84	359.22	3.95	****
85	437.15	4.44	****
86	399.19	4.22	****
87	403.15	4.44	****
88	399.19	4.17	****
89	434.07	4.04	****
90	387.23	4.26	****
91	369.27	4.17	****
92	377.29	4.04	****
93	435.23	4.29	****
94	369.17	4.24	****

95	449.06	4.51	****
96	341.27	3.89	****
97	387.19	4.2	****
98	405.18	3.79	****
99	469.22	4.29	****
100	461.32	4.61	****
101	369.17	4.26	****
102	413.28	4.02	****
103	407.1	4.05	****
104	375.27	4.11	****
105	387.21	4.19	****
106	373.18	4.04	****
107	385.28	4.02	****
108	359.16	3.92	****
109	369.34	4.16	****
110	374.24	3.07	****
111	386.19	3.89	****
112	369.27	2.63	****
113	399.13	4.01	****
114	389.3	4.05	****
115	435.13	4.14	****
116	407.16	4.09	****
化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保留时间 (min)	ELISA EC ₅₀ μ M
117	419.28	4.05	****

118	366.29	3.79	****
119	521.19	4.16	****
120	380.31	3.92	****
121	403.32	4.27	****
122	383.31	4.37	****
123	319.2	2.19	****
124	351.14	2.53	***
125	409.3	4.14	***
126	423.3	3.95	***
127	371.31	3.9	***
128	371.31	3.62	***
129	449.13	3.81	***
130	401.23	3.56	***
131	385.22	3.74	***
132	363.06	2.31	***
133	385.15	3.86	***
134	377.3	4.04	***
135	397.15	2.42	***
136	443.33	4.11	***
137	361.07	2.53	***
138	345.07	3.15	***
139	400.27	4.01	***
140	488.23	4.36	***
141	425.21	4.37	***

142	462.15	4.11	***
143	369.23	3.74	***
144	415.33	3.84	***
145	361.3	4.39	***
146	400.21	3.81	***
147	438.21	3.97	***
148	469.01	4.42	***
149	425.25	4.24	***
150	504.2	4.68	***
151	397.01	2.44	***
152	369.21	3.59	***
153	372.21	2.36	***
154	377.29	3.97	***
155	363.11	2.32	***
156	341.21	2.46	***
157	407.14	1.78	***
化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保留时间 (min)	ELISA EC ₅₀ μ M
158	428.11	3.85	***
159	351.13	2.47	***
160	450.15	3.95	***
161	363.05	2.32	***
162	325.26	2.66	***
163	319.2	2.24	***
164	462.19	3.87	***

165	371.31	3.65	***
166	354.28(-Boc)	3.95	***
167	432.16	3.87	***
168	351.08	2.4	***
169	385.35	4.09	***
170	351.07	2.51	***
171	363.09	2.68	**
172	384.21	3.52	**
173	319.2	2.24	**
174	N/A	2.38	**
175	443.33	4.09	**
176	417.30	2.77	**
177	398.17	3.67	**
178	363.11	2.31	**
179	450.14	3.89	**
180	421.19	2.65	**
181	363.15	2.46	**
182	419.14	4.14	**
183	389.29	4.14	**
184	431.27	4.1	**
185	328.02	2.41	**
186	462.19	3.81	**
187	443.28	3.99	**
188	446.19	3.81	**

189	405.19	3.8	**
190	317.16	2.7	**
191	369.23	3.89	**
192	495.28	4.89	**
193	297.2	2.53	**
194	319.21	2.19	**
195	494.25	2.79	**
196	419.22	4.09	**
197	317.16	2.41	**
198	317.08	2.53	**
化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保留时间 (min)	ELISA EC50 μ M
199	448.24	3.95	**
200	363.09	2.45	**
201	365.09	2.36	**
202	464.2	4.32	**
203	301.18	2.27	**
204	429.23	3.57	**
205	301.15	2.27	**
206	476.3	4.33	**

207	395.17	2.55	**
208	367.36	2.72	**
209	353.33	3.97	**
210	313.21	2.33	**
211	415.26	4.07	**
212	389.2	2.88	**
213	407.1	2.46	**
214	357.07	2.48	**
215	319.23	2.24	**
216	283.1	2.41	**
217	418.17	3.62	**
218	435.23	3.77	**
220	308.23	2.37	**
221	460.29	4.05	**
222	365.11	2.52	**
223	441.02	2.6	**
224	341.27	2.6	**

225	467.25	4.18	**
226	369.34	4.01	**
227	327.16	2.26	**
228	369.34	2.64	**
229	373.29	4.04	*
230	401.23	3.2	*
231	313.12	2.43	*
232	433.25	2.73	*
233	430.38(-Boc)	4.34	*
234	351.17	2.4	*
235	351.25	3.79	*
236	379.35	2.74	*
237	439.11	4.41	*
238	479.24	3.77	*
239	328.16	2.35	*
240	307.27	3.87	*

化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保留时间 (min)	ELISA EC50 μ M
241	523.19	3.7	*
242	438.27	4.14	*
243	323.20	3.49	*
244	512	2.27	*
245	485	2.62	*
246	498	2.54	*
247	471	2.36	*
248	283.23	2.24	*
249	339.17	3.07	*
250	355.30	3.57	*
251	297.26	2.26	*
252	341.21	2.44	*
253	301.27	2.29	*
254	301.25	2.27	*
255	281.31	2.2	*
256	345.2	2.26	*
257	335.21	2.34	*
258	459.27	3.72	*
259	479.24	3.52	*
260	287.26	2.36	*
261	287.26	2.56	*
262	380.24	3.92	*
263	503.50	3.20	*

264	369.36	2.52	*
265	355.26	2.54	*
266	355.26	2.42	*
267	370.22	3.61	*
268	355.26	2.42	*
269	355.27	2.37	*
270	370.23	3.19	*
271	369.34	2.62	*
272	374.31	2.90	*
273	492.25	2.76	*
274	451.30	3.17	*
275	374.31	2.61	*
276	374.31	2.72	*
277	349.28	1.5	*
278	457.28	4.11	*
279			*****
280	407.10	3.92	*
281	508.15	4.74	*
化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保留时间 (min)	ELISA EC50 μ M
282	507.08	4.42	*
283	422.32	3.86	*
284	373.29	4.01	*
285	385.24	2.25	*

286	297. 2	2. 52	*
287	289. 22	2. 48	*
288	461. 26	2. 57	*
289	380. 29	3. 82	*
290	396. 27	3. 60	*
291	299. 17	2. 43	*
292	385. 18	2. 6	*
293	413. 22	3. 8	*
294	340. 25	2. 27	*
295	404. 34	3. 84	*
296	299. 17	2. 23	*
297	326. 24	2. 4	*
298	235. 13	2. 18	*
299	351. 16	2. 62	*
300	401	2. 57	*
301	313. 21	2. 35	*
302	398. 28	3. 74	*
303	355. 22	2. 58	*
304	440. 32	4. 09	*
305	341. 08	2. 48	*
306	364. 3	3. 65	*
307	350. 32	3. 35	*
308	432. 27	3. 92	*

309	474.26	3.02	****
310	289.03	2.35	*
311	345.19	2.58	*
312	420.28	4.12	*
313	279.28	2.18	*
314	293.24	2.20	*
315	297.26	2.17	*
316	472.26	3.85	*
317	428.25	3.95	*
318	309	2.25	*
319	284.09	2.1	*
320	356.21	2.37	*
321	279.2	2.1	*
322	279.2	1.76	*
化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保留时间 (min)	ELISA EC ₅₀ μ M
323	309.23	1.82	*
324	280.19	1.76	*
325	279.2	1.76	*
326	263.17	1.93	*
327	343.18	2.33	*
328	~ 0.005	4.16	*

329	0.0036	4.26	*
330	0.0047	4.24	*
331	~ 0.010	2.94	*
#332	~ 0.010	4	*
333	410.27	3.64	**
334	426.24	3.39	*
335	466.23	4.64	***
336	438.31	4.31	**
337	454.24	4.63	***
338	474.32	4.33	**
339	412.3	3.83	*
340	446.33	4.49	*
341	447.26	4.25	***
342	371.31	3.88	***
343	371.31	3.61	*

344	459.31	4.91	****
345	383.35	4.44	****
346	587	4.04	****
347	451.16	3.93	*****
348	479.28	4.13	*****
349	481.21	3.74	****
350	462.17	3.66	*****
351	471.17	3.93	****
352	403.29	3.98	****
353	497.16	3.94	*****
354	525.2	4.19	*****
355	511.21	3.81	*****
356	490.3	3.93	**
357	534.23	3.93	***
358	433.2	3.45	***
359	511.25	3.64	***

360	516	3.82	****
361	474.26	3.02	****
362	427	4.2	*****
363	412.4	1.80	*
化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保留时间 (min)	ELISA EC50 μ M
364	484.3	2.49	*****
365	457.3	4.06	***
366	553.3	4.42	*
367	402.8	4.37	****
368	430.9	4.79	**
369	427.0	4.06	**
370	427.0	3.99	*****
371	469.0	5.27	***
372	486.9	4.96	*
373	470.8	5.01	***
374	436.9	4.66	***
375	461	4.92	**
376	385	3.79	**
377			*
378			*

379			*
380			*
381			*
382			*
383	417. 2	4. 93	*****
384	403. 22	4. 65	*****
385	509. 51	2. 57	****
386	465. 26	2. 52	*****
387	465. 26	2. 52	*****
388	495. 4	3. 94	*****
389	538. 3	4. 29	*****
390	480. 5	3. 23	*****
391	562. 55	3. 63	*****
392	443. 4	3. 88	*****
393	447. 1	6. 55	*****
394	450. 1	5. 48	*****
395	481. 32	3. 51	*****

396	411.3	3.99	*****
397	535.3	4.29	*****
398	481.3	4.23	*****
399	429.3	3.81	*****
400	493.3	4.43	*****
401	451.3	3.99	*****
402	494.4	3.71	*****
403	479.3	4.23	*****
404	473.6	3.78	*****
化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保留时间 (min)	ELISA EC50 μ M
405	551.17	4.58	*****
406	425.4	4.13	*****
407	457.4	4.04	*****
408	425.4	4.09	*****
409	477.4	4.18	*****
410	451.3	3.99	*****
411	443.4	3.86	*****
412	473.4	4.23	*****
413	459.3	4.16	*****
414	439.4	4.31	*****

415	637.64	2.82	*****
416	311.1	4.39	*****
417	562.47	4.15	*****
418	511.3	4.13	*****
419	491.4	3.98	*****
420	486.6	3.45	*****
421	553.30	4.05	*****
422	359.29	4.17	*****
423	447.4	3.56	*****
424	594.2 [M-H]	4.58	*****
425	539.2	3.11	*****
426	535.27	4.29	*****
427	554.3	4.45	*****
428	563.55	4.64	*****
429	564.42	2.77	*****
430	431.3	3.41	*****
431	522.2	5.05	*****
432	489.4	4.14	*****
433	578.44	2.82	*****
434	467.18	4.11	*****
435	444.3	3.95	*****
436	477.4	3.93	*****
437	543.4	3.92	*****
438	500.1	4.35	*****

439	361.2	5.95	*****
440	536.43	3.95	*****
441	482.1	5.11	*****
442	367.1	2.92	*****
443	436.2	5.25	*****
444	455.28	3.73	*****
445	478	3.67	*****
化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保留时间 (min)	ELISA EC50 μ M
446	383.3	4.10	*****
447	464.9	5.11	*****
448	501.27	3.65	*****
449	482.24	2.62	*****
450	587	4.04	*****
451	644.3 [M-H]	4.80	*****
452	439.3	3.56	*****
453	553.1	6.13	*****
454	579.3	2.75	*****
455	583	3.84	*****
456	474.3	2.44	*****
457	455	3.4	*****
458	456.3	2.51	*****
459	470.3	2.61	*****
460	509.30	4.16	*****
461	454.3	5.98	*****

462	580.56	2.85	****
463	495.44	4.13	****
464	493.0	5.71	****
465	507.4	3.98	****
466	555.2	3.14	****
467	524.2	4.02	****
468	582.2	2.81	****
469	525.2	5.07	****
470	554.3	3.90	****
471	620.18	3.85	****
472	335.3	5.52	****
473	495.3	4.68	***
474	511.2	4.99	***
475	483	3.87	***
476	400	3.45	***
477	249.1	3.67	***
478	525.1	3.25	***
479	538.3	2.76	***
480	456.1	4.26	***
481	549.3	5.29	***
482	522.3	3.95	***
483	470.1	4.46	***
484	539.2	3.02	***
485	398.9	4.18	***

486	349.1	6.03	***
化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保留时间 (min)	ELISA EC50 μ M
487	505	3.66	***
488	555.2	3.34	***
489	538.3	4.15	***
490	486.1	3.80	***
491	537.31	2.64	***
492	468	5.52	***
493	504.3	2.68	***
494	482.2	5.74	***
495	403.3	4.16	***
496	430.2	3.65	***
497	281.0	3.84	***
498	481.4	4.81	***
499	423.3	5.15	***
500	506.29	3.85	***
501	534.3	2.68	***
502	518.3	2.76	***
503	508.2	5.72	***
504	359.1	5.65	***
505	442.0	4.06	***
506	386.3	5.32	***
507	450	3.19	***

508	397.1	5.97	***
509	511.4	5.05	***
510	321.4	5.19	***
511	383.1	5.75	***
512	523.1	5.69	***
513	361.1	5.12	***
514	495.3	4.67	***
515	363.5	6.34	**
516	527.1	3.16	**
517	464.2	5.86	**
518	517.6	5.03	**
519	527.2	3.88	**
520	426.2	4.29	**
521	509.4	4.99	**
522	383.3	4.10	**
523	439.0	6.11	**
524	412.1	4.13	**
525	4.95.3	3.46	**
526	513.2	4.43	**
527	535.3	4.94	**
化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保留时间 (min)	ELISA EC50 μ M
528	453.0	6.30	**
529	481.3	3.43	**

530	466.28	3.21	**
531	549.6	5.21	**
532	325.3	4.75	**
533	506.2	4.96	**
534	525.2	4.76	**
535	541.2	3.51	**
536	482.29	3.29	**
537	476.3	2.51	**
538	516.37	3.49	**
539	337.3[M-H]	2.14	**
540	428.28	3.43	**
541	525.2	4.42	**
542	398.1	3.95	**
543	466.34	3.29	**
544	723.58	3.92	*****
545	466.31	3.28	**
546	426.3	2.26	**

547	335.2	5.45	**
548	516.37	3.46	**
549	414	2.89	**
550	496	4.58	**
551	544.5	2.78	**
552	511.3	3.56	**
553	440.9	5.75	**
554	482.32	3.41	**
555	372	2.89	**
556	456.1	4.21	**
557	538.4	3.71	**
558	497.2	4.69	**
559	460.8	4.96	**
560	596.3	4.45	*
561	509.2	5.18	*
562	525.3	3.52	*
563	483.1	4.96	*
564	432	2.18	*

565	276.9	4.00	*
566	384.4	1.73	*
567	522.4	4.71	*
568	295.0	4.14	*
化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保留时间 (min)	ELISA EC50 μ M
569	480.21	3.50	*****
570	549.22	4.59	*****
571	497.13	3.50	**
572	525.29	4.14	*****
573	341.34	2.14	*****
574	427.37	2.23	*
575	437.33	3.16	**
576	575.43	3.71	***
577	453.28	3.34	***
578	610.45	3.94	***
579	481.32	3.51	*****
580	495.29	3.64	*****

581	465.43	3.64	*
582	516.34	3.31	*
583	512.26	3.39	***
584	466.37	3.34	***
585	516.33	3.46	***
586	387.27	2.13	*****
587	467.29	3.66	***
588	455.26	3.69	***
589	471.3	3.83	***
590	495.31	3.64	*****
591	541.35	3.73	*****
592	523.42	3.58	*****
593	541.38	3.69	****
594	505.38	3.83	***
595	431.21	4.01	****

596	431.24	3.99	*****
597	445.24	4.19	*****
598	459.24	4.36	*****
599	513.17	4.19	*****
600	479.23	3.99	*****
601	504.21	3.79	*****
602	493.2	4.18	*****
603	513.16	4.19	*****
604	446.18	2.86	*
605	503.23	3.84	*****
606	461.19	3.46	***
607	442.25	3.46	***
608	489.2	3.72	***
609	433.27	3.98	**
化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保留时间 (min)	ELISA EC50 μ M
610			*****

611			**
612	491.23	3.56	***
613	513.14	4.18	*****
614	463	3.88	**
615	381	3.48	***
616	540	4.17	**
617	621.57	4.13	*****
618	493.6	2.63	*****
619	521.6	2.80	*****
620	445.5	3.23	*****
621	459.5	3.40	*****
622	459.5	3.38	*****
623	473.5	3.57	*****
624	479.5	3.28	*****
625	507.6	3.53	*****

626	493.6	3.48	****
627	511.6	3.53	*****
628	527.4	3.62	***
629	527.5	3.72	*****
630	573.5	3.75	*****
631	507.6	3.65	*****
632	538.6	3.53	****
633	443.5	3.32	*****
634	457.6	3.30	*****
635	523.6	3.47	****
636	463.6	3.12	*****
637	621.62	2.77	*****
638	580.56	2.80	*****
639	496.54	3.28	*****
640	552.64	2.48	****

641	445.55	4.13	*****
642	381.49	3.97	*****
643	397.47	3.95	*****
644	395.45	3.78	*****
645	521.15	4.17	*****
646	531.11	4.58	*****
647	505.18	4.7	*****
648	437.19	4.15	*****
649	477.21	4.1	*****
650	487.18	4.3	*****
化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保留时间 (min)	ELISA EC50 μ M
651	548.3	2.53	*****
652	419.23	4.15	*****
653	449.24	4.12	*****
654	433.26	4.3	*****
655	453.19	4.33	*****
656	444.17	4.02	*****
657	464.22	4.08	*****

658	461.6	4.30	*****
659	489.7	4.78	*****
660	543.7	4.92	*****
661	459.5	3.63	*****
662	471.5	3.87	*****
663	491.6	3.63	*****
664	507.6	3.80	*****
665	485.6	3.85	*****
666	485.6	3.83	*****
667	486.6	3.95	*****
668	503.6	3.58	*****
669	521.6	3.88	*****
670	521.6	4.02	*****
671	501.6	4.13	*****
672	501.6	4.10	*****
673	539.6	4.02	
674	555.6	4.13	*****
675	555.6	4.22	*****
676	535.6	4.05	*****
677	535.6	4.15	*****
678	551.6	3.98	***
679	487.6	3.93	*****
680	599.5	4.27	*****
681	566.6	4.02	*****

682	496.5	2.13	**
683	486.5	2.03	***
684	484.6	2.67	***
685	514.6	2.15	***
686	512.6	2.12	****
687	510.6	2.13	***
688	525.6	1.85	***
689	494.5	3.12	***
690	524.6	2.32	***
691	514.6	2.23	***
化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保留时间 (min)	ELISA EC50 μ M
692	512.6	2.35	***
693	542.6	2.35	****
694	540.6	2.27	****
695	538.6	2.35	****
696	553.6	2.07	***
697	522.6	3.95	*****
698	578.5	2.43	****
699	568.5	2.35	****
700	566.6	2.45	****
701	596.6	2.47	****
702	594.6	2.43	****
703	592.6	2.48	****
704	607.6	2.20	***

705	575.5	2.47	****
706	576.5	3.58	*****
707	477.51	2.77	*****
708	491.53	2.73	*****
709	503.55	2.68	*****
710	495.45	4.42	*****
711	475.51	4.62	*****
712	513.50	4.42	*****
713	529.46	4.62	****
714	509.51	4.43	*****
715	482.46	4.28	*****
716	457.47	4.05	****
717	459.59	4.33	*****
718	491.5	4.10	*****
719	527.5	4.47	*****
720	489.5	4.75	*****
721	517.5	4.26	*****
722	519.5	3.84	*****
723	555.4	4.09(non polar)	*****
724	541.54	2.90	*****
725	478.47	3.58	*****
726	516.5	2.67	**
727	526.5	2.78	****
728	544.5	2.80	***

729	542.5	2.72	*****
730	540.5	2.83	*****
731	555.6	2.43	***
732	580.6	2.40	***
化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保留时间 (min)	ELISA EC50 μ M
733	523.5	2.78	*****
734	524.5	3.40	*****
735	552.5	2.98	*****
736	562.5	3.15	*****
737	580.6	3.17	*****
738	578.5	3.02	*****
739	576.6	3.17	*****
740	591.6	2.75	***
741	616.5	2.62	***
742	559.5	3.13	*****
743	560.5	3.83	*****
744	514.6	2.80	*****
745	524.6	2.92	*****
746	512.5	2.93	*****
747	542.6	2.93	*****
748	540.5	2.85	*****
749	538.6	2.93	*****
750	553.6	2.55	*****
751	521.5	2.92	*****

752	522.5	3.87	*****
753	542.6	2.98	*****
754	552.6		*****
755	540.6	3.17	*****
756	570.6	3.17	*****
757	568.6	3.07	*****
758	566.6	3.17	*****
759	581.6	2.78	*****
760	549.6	3.13	*****
761	550.5	4.17	*****
762	544.5	2.68	*****
763	554.5	2.77	*****
764	542.6	2.78	*****
765	572.5	2.75	*****
766	570.6	2.70	*****
767	568.6	2.82	*****
768	583.6	2.47	*****
769	608.6	2.38	*****
770	551.5	2.73	*****
771	552.5	3.65	*****
772	580.5	3.03	*****
773	590.6	3.12	*****
化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保留时间 (min)	ELISA EC50 μ M
774	578.5	3.12	*****

775	608.6	3.05	*****
776	606.5	3.05	*****
777	604.6	3.12	*****
778	619.6	2.77	*****
779	644.5	2.63	***
780	587.5	3.10	*****
781	588.5	4.05	*****
782	596.5	3.10	*****
783	606.5	3.18	*****
784	594.5	3.27	*****
785	624.5	3.22	*****
786	622.5	3.12	*****
787	620.5	3.20	*****
788	635.6	2.85	****
789	660.5	2.68	***
790	603.5	3.22	*****
791	604.5	4.25	*****
792	480.50	2.98	*****
793	494.50	2.97	****
794	494.50	2.97	***
795	496.48	2.97	****
796	563.50	2.41	****
797	522.48	2.50	*****
798	538.48	2.92	*****

799	535.49	2.35	***
800	503.40	2.52	****
801	504.43	3.42	*****
802	504.42	3.37	*****
803	579.48	2.42	****
804	538.48	2.43	*****
805	584.50	2.52	*****
806	554.40	2.47	*****
807	540.47	2.50	*****
808	551.48	2.33	****
809	516.45	2.47	*****
810	520.40	3.21	*****
811	520.40	3.12	*****
812	466.4	3.27	*****
813	466.4	3.18	*****
814	465.4	2.38	*****
化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保留时间 (min)	ELISA EC50 μ M
815	465.4	3.45	*****
#816	497.4	2.70	*****
#817	511.4	2.62	*****
#818	491.4	2.43	****
819	494.4	3.53	*****
820	494.4	3.47	****
821	493.4	2.55	****

822	493.4	3.73	*****
#823	525.4	2.95	*****
#824	539.4	2.83	*****
#825	519.4	2.58	*
826	496.4	3.07	***
827	496.4	2.98	****
828	495.4	2.32	***
829	495.4	3.28	***
#830	527.4	2.53	*****
#831	541.4	2.50	*****
#832	521.4	2.35	
833	532.4	3.50	***
834	532.4	3.42	****
835	531.4	2.57	***
836	531.4	3.67	****
#837	563.4	2.93	*****
#838	577.4	2.82	*****
839	548.3	3.63	****
840	548.3	3.58	****
#841	579.3	3.08	*****
#842	593.3	2.95	*****
#843	573.4	2.75	*****
844	451.91	3.58	***
845	648.48	4.45	***

846	526.45	2.57	***
847	568.37	3.40	****
848	585.30	3.57	*****
849	604.37	3.52	****
850	540.39	2.60	***
851	495.06	4.37	*****
852	539.08	4.17	*****
853	549.09	4.38	*****
854	523.17	4.73	*****
855	455.19	4.15	****
化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保留时间 (min)	ELISA EC50 μ M
856	495.18	4.10	*****
857	505.16	4.30	*****
858	566.3	2.57	*****
859	437.22	4.15	*****
860	467.2	4.13	*****
861	451.12	4.10	****
862	471.17	4.32	*****
863	514.55	4.38	*****
864	462.28	4.00	****
865	482.13	4.08	****
866	447.37	4.04	*****
867	577.43	2.85	****
868	477.14	4.37	*****

869	504.53	3.62	*****
870	493.55	2.80	*****
871	489.54	2.72	*****
872	493.55	2.80	*****
873	503.54	2.73	*****
874	479.2	2.74	*****
875	425.52	4.27	*****
876	492.52	3.57	*****
877	489.54	2.72	*****
878	508.55	3.82	*****
879	507.55	2.90	*****
880	459.49	4.24	*****
881	471.45	4.22	*****
882	542.51	3.87	*****
883	494.50	3.67	*****
884	544.27	2.79	*****
885	490.54	3.54	*****
886	494.57	3.68	*****
887	521.62	2.93	*****
888	558.54	3.70	*****
889	545.55	2.93	*****
890	490.49	3.48	*****
891	528.49	3.69	*****
892	546.50	3.75	*****

893	461.49	4.36	*****
894	580.47	2.72	*****
895	491.51	2.77	*****
896	576.49	4.00	*****
化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保留时间 (min)	ELISA EC50 μ M
897	504.51	3.52	*****
898	457.53	4.25	*****
899	481.37	4.17	*****
900	541.55	3.00	*****
901	575.54	2.98	*****
902	471.49	4.12	*****
903	621.39	2.72	*****
904	596.54	2.85	*****
905	542.54	3.78	*****
906	489.53	4.82	*****
907	514.47	3.54	*****
908	582.43	2.79	*****

909	514.21	2.75	*****
910	539.45	3.97	*****
911	527.54	2.88	*****
912	530.53	2.67	*****
913	626.6	2.88	*****
914	514.55	2.60	*****
915	509.56	4.63	*****
916	626.40	2.82	*****
917	561.46	2.95	*****
918	642.56	2.85	*****
919	543.45	4.82	*****
920	557.57	2.87	*****
921	527.39	4.52	*****
922	561.53	2.85	*****
923	612.51	2.92	*****

924	498.20	2.71	*****
925	596.54	2.88	*****
926	5.62	3.85	*****
927	540.65	4.25	*****
928	510.52	3.10	*****
929	506.46	2.95	*****
930	500.48	2.83	*****
931	467.39	4.17	*****
932	548.49	3.17	*****
933	596.37	2.79	*****
934	561.53	2.95	*****
935	496.54	3.37	*****
936	582.6	2.83	*****
937	555.61	2.55	*****
化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保留时间 (min)	ELISA EC50 μ M
938	582.53	2.85	*****

939	560.63	2.68	*****
940	541.43	2.45	*****
941	562.55	3.63	*****
942	623.35	2.73	*****
943	499	2.72	*****
944	525.56	4.36	*****
945	509.43	4.73	*****
946	566.53	2.77	*****
947	510	2.44	*****
948	482.47	2.88	*****
949	524.55	3.22	*****
950	506.46	2.87	*****
951	544.53	3.27	*****
952	530.53	3.12	*****
953	552.46	2.90	*****
954	403	4.11	*****
955	397	3.9	*****
956	484.55	2.42	*****
957	495.52	2.62	*****
958	542.36	3.84	*****
959	496.24	2.81	*****
960	639.57	2.70	*****
961	593.52	2.64	*****
962	516.59	2.65	*****

963	593.61	2.72	****
964	598.55	2.83	****
965	544.53	3.15	****
966	564.45	3.32	****
967	491.57	4.00	****
968	512.51	2.73	****
969	492.46	2.90	****
970	609.54	2.72	****
971	468.46	2.78	****
972	496.47	3.02	****
973	578.47	3.80	****
974	528.34	3.79	***
975	431.5	3.10	***
976	564.46	3.23	***
977	568.53	2.85	***
978	578.45	3.30	***
化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保留时间 (min)	ELISA EC50 μ M
979	470.55	2.45	***
980	527.61	2.50	***
981	560.51	3.12	***
982	425.60	3.78	***
983	375.37	2.27	***
984	5.06.19	3.97	**
985	407.31	1.82	*

986	531.56	2.17	*
987	497.1	4.4	*****
988	605.62	2.52	*****
989	564.61	2.55	*****
990	610.62	2.67	*****
991	580.58	2.60	***
992	566.61	2.60	***
993	577.61	2.45	*****
994	545.54	2.57	*****
995	546.57	3.53	*****
996	578.46	3.71	*****

[0419]

[0420]

[0421]

[0422]

[0423]

[0424]

[0425]

[0426]

[0427]

[0428]

[0429]

[0430]

[0431]

[0432]

[0433]

[0434]

[0435]

[0436]

[0437]

[0438]

[0439]

[0440]

[0441]

[0442]

[0443] # 制备和试验的 (S) 异构体

[0444] 其中：

[0445] 1 个星： $> 1 \mu\text{M}$ (1000nM)

[0446] 2 个星：0.2 至 $1 \mu\text{M}$ (200nM 至 1000nM)

[0447] 3 个星：0.04 μM 至 0.2 μM (40nM 至 200nM)

[0448] 4 个星：0.008 μM 至 0.04 μM (8nM 至 40nM)

[0449] 5 个星： $< 0.008 \mu\text{M}$ ($< 8\text{nM}$)

[0450] 实施例 3：在体内肿瘤生长 PD 模型中本发明化合物抑制 VEGF 表达和肿瘤生长

[0451] 本发明还显示在以下评估瘤内 VEGF 水平的药效模型中的活性。简要地，将 HT1080 细胞（一种人纤维肉瘤细胞系）可皮下植入裸小鼠中。七天后，在期望的剂量范围例如 200mg/kg/天，小鼠可以被口服给药化合物持续 7 天。之后肿瘤可从小鼠中切离，并在含有蛋白酶抑制剂的 Tris-HCl 缓冲液中匀浆化。Moulder 等人，Cancer Res. 61(24)：8887-85(2001)。随后使用人 VEGF ELISA 试剂盒 (R&D 系统) 测量瘤内 VEGF 水平。使用 Bio-Rad 蛋白试验试剂盒测定匀浆的蛋白浓度，并使瘤内 VEGF 水平相对于蛋白质浓度进行归一化。

[0452] 当在 100mm^3 的肿瘤上使用一周的时候，与载体处理的对照组比较（数据未示出），本发明优选的化合物将通常抑制至少 50% 的肿瘤生长。

[0453] 实施例 4：本发明的化合物不影响 PDE5 的活性。

[0454] 测试本发明化合物以评估对磷酸二酯酶 5 (PDE5) 活性的作用。对 PDE5 活性的作用使用来自 Molecular Device 的高效荧光极化试验 (HEEP) 试剂盒来测定。HEEP 试验是通过使用 cGMP 的荧光标记衍生物作为基质来测定 PDE-5 的活性的。当由 PDE-5 水解时，荧光标记的 cGMP 衍生物能够与结合剂结合。cGMP 基质：结合剂复合物导致高极化荧光状态。

[0455] 图 2 显示了本发明的化合物对 PDE-5 的活性的作用。当结合重组体 PDE5 (CalBioChem) 和 cGMP 底物后，在存在或不存在化合物或阳性对照 (Tadalafil) 的情况下，该混合物被在室温培养 45 分钟。当加入结合剂后，反应停止。使用由制造商推荐的设置，在 Viewlux 上测定荧光极化。如图 2 中被证明的，与阳性对照相比，本发明化合物不抑制 PDE-5 的活性。

[0456] 本文所引用的所有出版物和专利申请以相同的程度引入本文作为参考，好像每个单独的出版物或专利申请都已具体且单独地指明被引入参考。

[0457] 虽然某些实施方案已经在以上被详细描述，但是本领域普通技术人员将清楚地理解到，在不偏离其教导的情况下，这些实施方案还可进行许多修改。所有这些修改也包括在本发明的权利要求书中。

在海拉细胞中化合物对VEGF表达的抑制

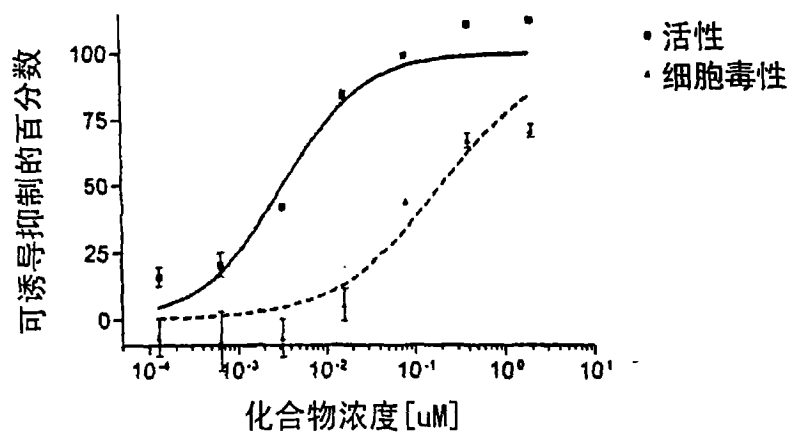


图 1

化合物对PDE5的作用

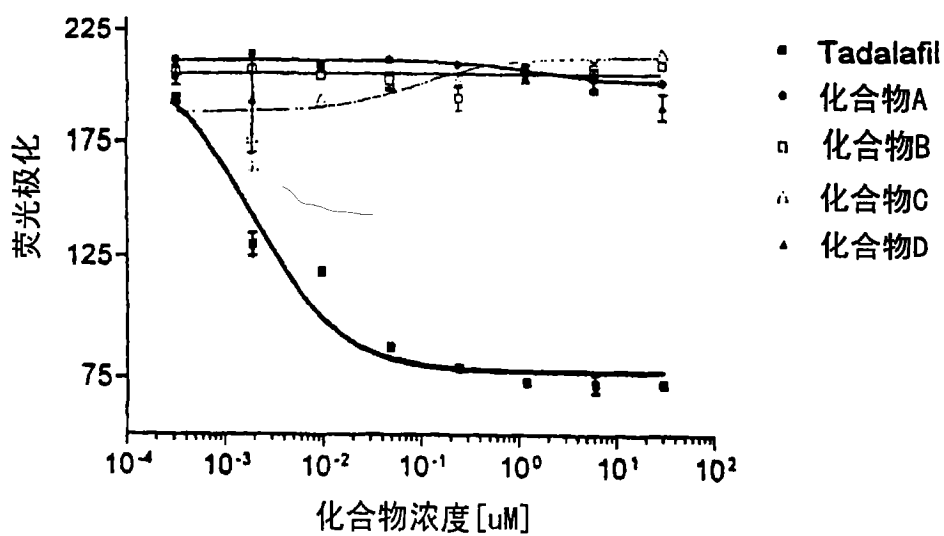


图 2