[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 00805737.0

[51] Int. Cl[7]
A61K 31/50
C07D401/06
C07D401/12
C07D401/14
C07D471/04
A61P 29/00
A61P 19/02

[45] 授权公告日 2005 年 10 月 5 日

[11] 授权公告号 CN 1221262C

[22] 申请日 2000.3.28 [21] 申请号 00805737.0

[30] 优先权

[32] 1999. 3.30 [33] CH [31] 603/1999

[32] 1999. 7. 8 [33] GB [31] 9916064.0

[86] 国际申请 PCT/EP2000/002726 2000.3.28

[87] 国际公布 WO2000/059509 英 2000.10.12

[85] 进入国家阶段日期 2001.9.28

[71] 专利权人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 G·博尔德 J·道森金 J·弗雷 R·亨 P·W·曼利 B·威特菲尔德 J·M·伍德

审查员 王灵茹

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

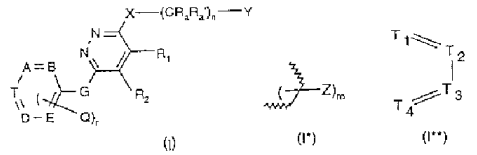
代理人 郭建新

权利要求书 1 页 说明书 94 页

[54] 发明名称 治疗炎性疾病的酞嗪衍生物

[57] 摘要

本发明涉及炎性疾病和/或疼痛的治疗，采用式 I 的 VEGF 受体酪氨酸激酶抑制剂，其中 r 是 0 至 2，n 是 0 至 3，R_1 和 R_2 a) 各自独立地是低级烷基；b) 一起构成子式 I^* 的桥，其中的键是经由两个末端 C 原子实现的，m 是 0 至 4；或 c) 一起构成子式 I^{**} 的桥，其中环成员 T_1、T_2、T_3 和 T_4 中的一个或两个是氮，其它各自是 CH，键是经由原子 T_1 和 T_4 实现的；G 是 -C(=O) -、CHF -、 $-CF_2-$、低级亚烷基、C_2-C_6 亚烯基、被酰氧基或羟基取代的低级亚烷基或 C_3-C_6 亚烯基、$-CH_2-O-$、$-CH_2-S-$、$-CH_2-NH-$、$-CH_2-O-CH_2-$、$-CH_2-S-CH_2-$、$-CH_2-NH-CH_2-$、氧(-O -)、硫(-S -)、亚氨基(-NH -)、$-CH_2-O-CH_2-$、$-CH_2-S-CH_2-$ 或 $-CH_2-NH-CH_2-$；A、B、D、E 和 T 独立地是 N 或 CH，其条件是至少一个并且不超过三个这些原子团是 N；Q 是低级烷基、低级烷氧基或卤素；R_a 和 R_a' 各自独立地是 H 或低级烷基；X 是亚氨基、氧或硫；Y 是氢、芳基、杂芳基、或未取代或取代的环烷基；Z 是一或二取代的氨基、卤素、烷基、取代的烷基、羟基、醚化或酯化的羟基、硝基、氰基、羧基、酯化的羧基、烷酰基、氨基甲酰基、N -一取代或 N，N -二取代的氨基甲酰基、脒基、胍基、巯基、磺基、苯硫基、苯基低级烷硫基、烷基苯硫基、苯基亚磺酰、苯基 -低级烷基亚磺酰、烷基苯基亚磺酰、苯基磺酰、苯基 -低级烷基磺酰、烷基苯基磺酰，或者(在发明的更广泛的方面，另外)选自由脲基、卤代低级烷硫基、卤代低级烷磺酰、吡唑基、低级烷基吡唑基和 C_2-C_7 烯基组成的组；其中 -如果存在一个以上的原子团 Z(m≥2) -取代基 Z 是彼此独立地加以选择的；其中子式 I^* 中以波浪线表示的键是单键或双键；或所述化合物的 N -氧化物，其中一个或更多 N 原子携带氧原子；或其药学上可接受的盐。



(I) (I*) (I**)

ISSN1008-4274

1、1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶甲基)酞嗪或其药学上可接受的盐在制备用于治疗炎性风湿性或类风湿性疾病和/或疼痛的药物制剂中的用途。

2、根据权利要求1的用途，其中所要治疗的疾病是类风湿性关节炎和/或疼痛。

治疗炎性疾病的酞嗪衍生物

本发明涉及酞嗪衍生物的新颖药物用途，尤其用于炎性风湿性或类风湿性疾病和/或疼痛的治疗，进而尤其用于类风湿性关节炎和/或疼痛的治疗；以及新颖的酞嗪衍生物、它们的制备方法、它们在人或动物体治疗方法中的应用、单独或结合一种或更多其他药学活性化合物的疾病治疗用途，疾病尤其是如上所述的由眼部新血管形成导致的疾病，例如与衰老有关的黄斑变性或糖尿病性视网膜病，或其他响应于酪氨酸激酶抑制的疾病，例如增殖性疾病，例如肿瘤疾病；还涉及这样的疾病在哺乳动物、尤其是人中的治疗方法和这样一种单独的化合物或结合一种或更多其他药学活性化合物在药物制剂（药剂）制备中的用途，该药剂用于尤其是如上所述的疾病或增殖性疾病、例如肿瘤疾病的治疗。

发明背景

有两种过程，即在正在发育的胚胎中从正在分化的内皮细胞或成血管细胞重新形成血管（血管发生）和新毛细管从现有血管的生长（血管生成），参与动物器官与组织的血管系统发育以及在血管生成的过渡期，例如在月经周期、妊娠或伤口愈合期间。另一方面，已知大量疾病与失调的血管生成有关，例如由眼部新血管形成导致的疾病、例如视网膜病（包括糖尿病性视网膜病），与衰老有关的黄斑变性，牛皮癣，成血管细胞瘤，血管瘤，炎性疾病、例如类风湿性或风湿性炎性疾病、尤其是关节炎、例如类风湿性关节炎，尤其是瘤性疾病、例如所谓的实体肿瘤和液体肿瘤（例如白血病）。

最近的发现显示，调节胚胎发育与正常生长以及多种病理异常与疾病期间血管系统及其组分的生长与分化的网络中心在于称为“血管内皮生长因子”（=VGEF)及其细胞受体的血管生成因子（参见 Breier, G. 等《细胞生物学趋势》6, 454-6 [1996]，引用在此作为参考文献）。

VEGF 是二聚的、与二硫化物连接的 46-kDa 糖蛋白，涉及“血小板

衍生生长因子”(PDGF)。它是由正常细胞系和肿瘤细胞系产生的，是内皮细胞特异性促分裂原，在体内试验系统（例如兔角膜）中显示血管生成活性，对内皮细胞与单核细胞是趋化性的，诱导内皮细胞中的纤溶酶原活化剂，后者然后参与毛细管形成期间细胞外基质的蛋白水解性降解。已知大量 VEGF 的同种型显示可比性生物学活性，但是区别于分泌它们的模式细胞和它们的肝素结合能力。另外，VEGF 家系存在其他成员，例如“胎盘生长因子”(PLGF)和 VEGF-C。

不过，VEGF 受体是跨膜受体酪氨酸激酶，具有一个带有七个免疫球蛋白样结构域的细胞外结构域和一个细胞内酪氨酸激酶结构域。已知有各种类型，例如 VEGFR-1、VEGFR-2 和 VEGFR-3。

大量人肿瘤、尤其是神经胶质瘤和癌表达高水平的 VEGF 及其受体。这便引出了一种假说，由肿瘤细胞释放的 VEGF 可能以旁分泌方式刺激毛细血管的生长和肿瘤内皮的增殖，从而通过提高血液供应而加速肿瘤生长。增加了的 VEGF 表达也许能够解释神经胶质瘤患者脑水肿的发生。通过抑制 VEGF 表达或 VEGF 活性的研究，已经获得 VEGF 作为体内肿瘤血管生成因子的作用的直接证据。这是利用抑制 VEGF 活性的抗体、抑制信号转导的显性失活 VEGFR-2 突变体或者利用反义-VEGF RNA 工艺来实现的。所有方法都减少了神经胶质瘤细胞系或其他肿瘤细胞系的体内生长，这是抑制肿瘤血管生成的结果。

低氧以及大量生长因子和细胞因子，例如表皮生长因子、转化生长因子α、转化生长因子β、白细胞介素 1 和白细胞介素 6，在细胞实验中诱导 VEGF 的表达。血管生成被视为那些生长超过约 1-2mm 最大直径的肿瘤的绝对先决条件；达到这个限度，氧和养分可以通过扩散供应给肿瘤细胞。每种肿瘤因此在达到一定大小后，它的生长依赖于血管生成，而与它的起源和产生原因无关。

有三种主要机理在血管生成抑制剂的抗肿瘤活性中扮演重要作用：1)抑制血管、尤其是毛细管向无血管静息肿瘤内的生长，其结果是由于在编程性细胞死亡与增殖之间所达到的平衡而不存在净肿瘤生长；2)由于进出肿瘤的血流的不存在而防止肿瘤细胞的移动；和 3)抑制内皮

细胞增殖，从而避免正常顺血管排列的内皮细胞对周围组织发挥旁分泌生长刺激作用。

发明概述

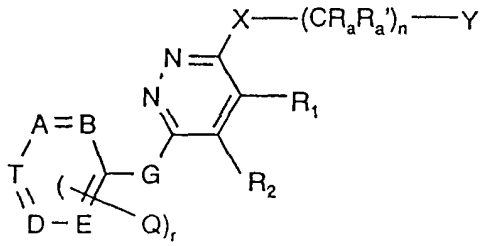
现已惊人地发现，下述式 I 的酞嗪衍生物具有有利的药理学特性，例如抑制 VEGF 受体酪氨酸激酶的活性和 VEGF-依赖性细胞增殖，或者治疗尤其是炎性风湿性或类风湿性疾病，例如类风湿性关节炎和/或疼痛，或者其他上述与下述疾病。

式 I 化合物例如可能实现意外的新治疗方法，尤其对这样的疾病来说，在其治疗和预防中，血管生成和/或 VEGF 受体酪氨酸激酶的抑制作用显示出有益效果。

发明的完整说明

按照本发明，现已惊人地发现，如下定义的式 I 化合物具有在炎性风湿性与类风湿性疾病治疗中的用途，尤其是与风湿性或类风湿性疾病有关的炎症，例如炎性病变、状态、事件和疾病，以及它们的后遗症或症状；和/或疼痛的治疗。

本发明涉及炎性疾病的治疗，尤其是炎性类风湿性或风湿性疾病，进而尤其是关节炎的治疗，优选为类风湿性关节炎，和/或疼痛或者（尤其是在式 I 的新化合物的情况下）任何其他上述与下述疾病的治疗，使用式 I 化合物



(I)

其中

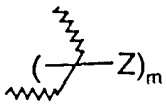
r 是 0 至 2，

n 是 0 至 3，

R_1 和 R_2

a) 各自独立地是低级烷基；

b)一起构成子式 I^*的桥,

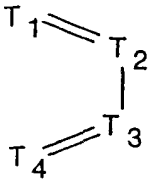


(I*)

其中的键是经由两个末端 C 原子实现的,

m 是 0 至 4; 或

c)一起构成子式 I^{**}的桥,



(I**)

其中环成员 T_1、T_2、T_3和 T_4中的一个或两个是氮, 其它各自是 CH, 键是经由原子 T_1和 T_4实现的;

G 是-C(=O)-、-CHF-、$-CF_2-$、低级亚烷基、C_2-C_6亚烯基、被酰氧基或羟基取代的低级亚烷基或 C_3-C_6 亚烯基、$-CH_2-O-$、$-CH_2-S-$、$-CH_2-NH-$、$-CH_2-O-CH_2-$、$-CH_2-S-CH_2-$、$-CH_2-NH-CH_2-$、氧(-O-)、硫(-S-)、亚氨基(-NH-)、$-CH_2-O-CH_2-$、$-CH_2-S-CH_2-$或$-CH_2-NH-CH_2-$;

A、B、D、E 和 T 独立地是 N 或 CH, 其条件是至少一个并且不超过三个这些原子团是 N;

Q 是低级烷基、低级烷氧基或卤素;

R_a和 R_a'各自独立地是 H 或低级烷基;

X 是亚氨基、氧或硫;

Y 是氢、芳基、杂芳基、或未取代或取代的环烷基; 并且

Z 是一或二取代的氨基、卤素、烷基、取代的烷基、羟基、醚化或酯化的羟基、硝基、氰基、羧基、酯化的羧基、烷酰基、氨基甲酰基、N-一取代或 N,N-二取代的氨基甲酰基、脒基、胍基、巯基、磺基、苯硫基、苯基低级烷硫基、烷基苯硫基、苯基亚磺酰、苯基-低级烷基亚磺酰、烷基苯基亚磺酰、苯基磺酰、苯基-低级烷基磺酰、烷基苯基磺酰, 或者(或者在本发明的更广泛的方面, 另外)选自由脲基、卤代低级烷硫基、卤代

低级烷磺酰、吡唑基、低级烷基吡唑基和 C_2-C_7 烯基组成的组;

其中—如果存在一个以上的原子团 Z (m≥2)—取代基 Z 是彼此独立地加以选择的;

并且其中子式 I* 中以波浪线表示的键是单键或双键;

或所述化合物的 N-氧化物, 其中一个或更多 N 原子携带氧原子;

或其药学上可接受的盐, 用于炎性风湿性或类风湿性疾病和/或疼痛的治疗; 优选地,

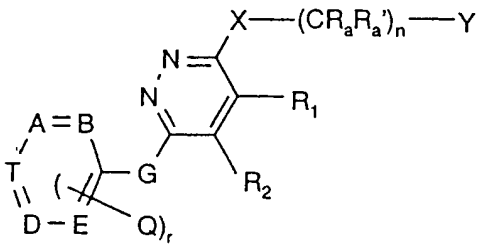
用于药物制剂的制备, 该药物制剂用于炎性风湿性或类风湿性疾病和/或疼痛的治疗; 用于炎性风湿性或类风湿性疾病和/或疼痛的治疗的药物制剂, 包含所述化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体; 所述化合物或其药学上可接受的盐在炎性风湿性或类风湿性疾病和/或疼痛治疗中的用途; 或治疗方法, 包括将所述式 I 化合物或其药学上可接受的盐对需要接受这种治疗的温血动物给药, 用于炎性风湿性或类风湿性疾病和/或疼痛的治疗;

或所述化合物的 N-氧化物, 其中一个或更多 N 原子携带氧原子;

或其药学上可接受的盐。

本发明尤其涉及式 I 化合物在药物制剂制备中的用途, 该药物制剂用于炎性风湿性或类风湿性疾病和/或疼痛的治疗; 用于炎性风湿性或类风湿性疾病和/或疼痛的治疗的药物制剂, 包含所述化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体; 所述化合物或其药学上可接受的盐在炎性风湿性或类风湿性疾病和/或疼痛治疗中的用途; 或治疗方法, 包括将所述式 I 化合物或其药学上可接受的盐对需要接受这种治疗的温血动物给药, 用于炎性风湿性或类风湿性疾病和/或疼痛的治疗。

本发明还涉及新颖的式 I 化合物, 尤其是这样的式 I 化合物



其中

r 是 0 至 2,

n 是 0 至 2,

R_1 和 R_2

a)各自独立地是低级烷基;

b)一起构成子式 I^* 的桥,

其中的键是经由两个末端 C 原子实现的,

m 是 0 至 4; 或

c)一起构成子式 I^{**} 的桥,

其中环成员 T_1、T_2、T_3 和 T_4 中的一个或两个是氮,其它各自是 CH,键是经由原子 T_1 和 T_4 实现的;

G 代表

i) C_2-C_6 亚烯基、被酰氧基或羟基取代的 C_2-C_6 亚烷基或 C_3-C_6 亚烯基、$-CH_2-O-$、$-CH_2-S-$、$-CH_2-NH-$、$-CH_2-O-CH_2-$、$-CH_2-S-CH_2-$、$-CH_2-NH-CH_2-$、氧(-O-)、硫(-S-)、亚氨基(-NH-)、-C(=O)-、-CHF-或$-CF_2-$; 或

ii) C_2-C_6 亚烷基,如果 Q 是低级烷基的话,或

iii) C_1-C_6 亚烷基,如果 Q 是低级烷氧基或卤素的话;

A、B、D、E 和 T 独立地是 N 或 CH,其条件是至少一个并且不超过三个这些原子团是 N,而且α)若 G 是 C_2-C_6 亚烯基或被酰氧基或羟基取代的 C_3-C_6 亚烯基,或β)若 Q 是低级烷氧基或卤素,则 T 只是 N;

Q 是低级烷基、低级烷氧基或卤素;

R_a 和 R_a'各自独立地是 H 或低级烷基;

X 是亚氨基、氧或硫;

Y 是氢、芳基、杂芳基、或未取代或取代的环烷基; 并且

Z 是一或二取代的氨基、卤素、烷基、取代的烷基、羟基、醚化或酯化的羟基、硝基、氰基、羧基、酯化的羧基、烷酰基、氨基甲酰基、N--一取代或 N,N-二取代的氨基甲酰基、脒基、胍基、巯基、磺基、苯硫基、苯基低级烷硫基、烷基苯硫基、苯基亚磺酰、苯基-低级烷基亚

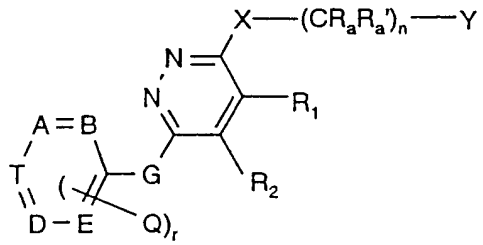
磺酰、烷基苯基亚磺酰、苯基磺酰、苯基-低级烷基磺酰或烷基苯基磺酰，其中—如果存在一个以上的原子团 Z (m≥2)—取代基 Z 是彼此独立地加以选择的;

而且其中子式 I*中以波浪线表示的键是单键或双键;

或所述化合物的 N-氧化物，其中一个或更多 N 原子携带氧原子;

或其盐。

本发明还涉及式 IA（归入式 I）化合物



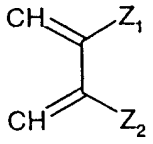
(IA)

其中

r 是 0 或 1,

n 是 0 至 3,

R_1和 R_2一起构成如子式 I***所示的桥,



(I***)

其中 Z_1和 Z_2各自是氢，或者一个是氢，另一个是甲基;

键合是经由子式 I***中的两个末端 CH 基实现的并且键合到式 IA 中的键合 R_1和 R_2的两个相邻的碳原子上，由此形成六元环;

A、B、D 和 E 是 CH，而 T 是 N;

Q 是低级烷基;

G 是低级亚烷基、羟基-亚甲基(-CH(OH)-)、-CHF-、--CF_2-或-C(=O)-;

R_a和 R_a'各自是氢;

X 是亚氨基;

Y 是苯基，它被一个或更多、尤其是一至三个、进而尤其是 1 或 2

个取代基取代，取代基选自低级烷基，尤其是甲基、乙基、正丙基或异丙基；脲基；低级烷氧基，尤其是甲氧基；卤代低级烷硫基，尤其是三氟甲硫基；卤代低级烷磺酰，尤其是三氟甲磺酰；吡唑基或低级烷基吡唑基，尤其是吡唑-3-基或 1-甲基－吡唑-3-基；N-低级烷基-氨基甲酰基，尤其是 N-叔丁基-氨基甲酰基；羟基；低级烷氧基羰基，尤其是甲氧基羰基或叔丁氧基羰基；C_2-C_7 烯基，尤其是乙烯基；卤素，尤其是氟、氯、溴或碘；卤代低级烷基，尤其是三氟甲基或 2,2,2-三氟乙基；和氨磺酰；

或者是萘基；喹啉基，尤其是喹啉-6-基；低级烷基吡啶基，尤其是 5-甲基－吡啶-2-基或 6-甲基－吡啶-2-基；低级烷基嘧啶基，尤其是 4-甲基嘧啶-2-基或 6-叔丁基嘧啶-4-基；卤代低级烷基吡啶基，尤其是 5-三氟甲基吡啶-2-基；低级烷氧基吡啶基，尤其是 5-甲氧基吡啶-2-基；二低级烷基吡啶基，尤其是 2,6-二甲基吡啶-4-基或 4,6-二甲基吡啶-2-基；二低级烷基嘧啶基，尤其是 2,6-二甲基嘧啶-4-基；或卤代吡啶基，尤其是 5-溴吡啶-2-基或 6-氯吡啶-3-基；

或者是被低级烷基取代的环己基，尤其是 4-叔丁基环己基；

或其 N-氧化物，其中一个或更多氮原子携带氧原子；

或其盐；

或者尤其是化合物在类风湿性或风湿性炎性疾病和/或疼痛治疗中的用途。

上文和下文所用的通用术语优选地在本文所公开的上下文中具有下列含义，除非另有指示：

前缀“低级”表示具有至多且包括最多 7 个、尤其是至多且包括最多 4 个碳原子的原子团，该原子团是直链的，或者是支链的，具有一个或多个分支。

在化合物、盐等使用复数形式时，也表示单一的化合物、盐等。

任何不对称的碳原子（例如在式 I 化合物[或其 N-氧化物]中，n=1 且 R 是低级烷基）可以存在(R)-、(S)-或(R,S)-构型，优选为(R)-或(S)-构型。双键或环上的取代基可以存在顺式(=Z-)或反式(=E-)。化

合物因此可以以异构混合物或纯异构体的形式存在，优选地以对映体-纯的非对映体的形式存在。

本发明还涉及式 I 化合物的可能的互变体。

本文所用的“治疗”（或“在治疗中的用途”）除非另有所述，包括用于炎症、尤其是炎性风湿性或类风湿性疾病、病变、状态或事件和/或疼痛的减轻、改善或控制。还包括干预这种炎症后遗症或症状的减轻、改善或控制，例如变性（例如细胞、滑膜或组织的变性）或者尤其是肿胀、渗出或积液，或疼痛。本文中，术语“治疗”进一步被理解为涵盖用于逆转、限制或控制任何指定疾病、病变、状态、事件等的进展，包括疾病缓和作用。如果任何所述疾病、病变、状态或事件与疼痛有关，那么术语“治疗”优选地涵盖除疼痛以外的至少一种其他后遗症或症状的减轻、改善或控制（包括暂时或永久的除去），例如肿胀、积液、渗出或变性，更优选为所有症状，最优选为各疾病、刺激或表现的总体临床状况。

式 I 化合物特别适用于治疗：炎性类风湿性或风湿性疾病，尤其是在运动器官中的表现，例如各种炎性类风湿性疾病，尤其是

(1)慢性多关节炎（=类风湿性关节炎（非常优选）），包括青少年关节炎或牛皮癣关节病，

(2)副肿瘤性综合征或肿瘤诱发的炎性疾病，

(3)混浊的积液，

(4)胶原性疾病，例如系统性红斑狼疮、多肌炎、皮肤肌炎、系统性硬皮病或混合型胶原性疾病，

(5)传染病后关节炎（在受到影响的身体部位上或其中不能找到活的病原生物），或

(6)血清反应阴性椎关节炎，例如关节强硬性脊椎炎；或者进一步的

(7)脉管炎，

(8)肉样瘤病，或

(9)关节病；

或其任意组合。

优选的所要治疗的炎症实例是

(a)滑膜炎症，例如滑膜炎，包括在《Dorland 氏图解医学词典》第 26 版 pub. W. B. Saunders and Co. 1301 页中列举的滑膜炎的任何特定形式，特别是粘液囊炎和化脓性滑膜炎，就其不是由晶体诱发的来说。这样的滑膜炎症例如可以是疾病继发的或者是与疾病有关的，例如关节炎，例如骨关节炎、类风湿性关节炎或畸形性关节炎。

本发明进一步适用于系统治疗:

(b)腱附着与腱鞘部位的关节或运动器官的炎症，例如炎性疾病或状态。这样的炎症例如可以是疾病继发的或者是与疾病有关的，或者(在广义的发明中）与手术干预有关，例如如上(a)下列举的，确切地包括植入内因病、肌筋膜综合征和 tendomyosis。

本发明进而尤其适用于治疗:

(c)结缔组织的炎症，例如炎性疾病或状态。这样的疾病或状态确切地包括皮肤肌炎和肌炎。

综上不言而喻的是，本发明进一步被理解为涵盖任何如上所述疾病或状态的治疗、例如疗法，例如类风湿性关节炎、关节病、皮肤肌炎等，例如用于炎性病变或事件和与之有关或继发的后遗症的减轻或控制，例如用于类风湿性关节炎的治疗，例如用于减轻或控制关节炎症或积液。

在炎性疾病的情况下，对仍然存在活的病原体、例如病毒、细菌、真菌、原生动物或寄生物等的疾病的治疗应当首先针对导致疾病的病原体的除去，然后再用式 I 化合物或其盐治疗，否则存在致病性病原体保持完整的危险。此时仅用式 I 化合物或其盐治疗可能是禁忌的，目的是避免存活或致病性感染的进一步蔓延。这在如下所述的与抗炎糖皮质甾结合的情况下也是如此。

按照本发明，进一步发现式 I 化合物或其盐的系统给药可用作抗炎糖皮质甾、例如可的松等疗法的替代疗法。例如用在任何方式的如上文所述的治疗中。

术语“治疗”如果没有别的定义的话，因此也具体指的是

I. 治疗需要接受治疗的受治疗者风湿性或类风湿性炎症和/或

疼痛的方法，例如治疗任何如上文所述的病变、状态、事件或疾病，该方法包括将有效量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐对需要接受这种治疗的人给药；

II. 为接受抗炎糖皮质甾疗法的受治疗者提供这种糖皮质甾疗法的替代疗法的方法，例如用于风湿性或类风湿性炎性疾病和/或疼痛的治疗或者在这种治疗中，尤其是任何如上文所述的病变、状态、事件或疾病，该方法包括将有效量、例如抗炎糖皮质甾节省量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐对所述受治疗者系统给药；

III. 治疗需要接受治疗的受治疗者炎性类风湿性或风湿性疾病和/或疼痛的方法，例如治疗任何如上文所述的病变、状态、事件或疾病，该方法包括将有效量的式 I 化合物或其药学上可接受的盐与抗炎糖皮质甾一起系统给药。

当如上述 III 下进行共同给药时，药物物质、即式 I 化合物和抗炎糖皮质甾可以先后或同时或基本上同时给药，例如采用固定的复合剂型。

在进一步的方面中，如果没有别的定义的话，本发明在使用术语“治疗”时还提供：

IV. 式 I 化合物或其药学上可接受的盐，用于下述，或者用于药物组合物的制备，该药物组合物用于下述；或包含式 I 化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物的用途，用于下述：

a) 炎性类风湿性或风湿性疾病和/或疼痛、例如任何如上文所述的炎性病变、状态、事件或疾病和/或疼痛的治疗；

b) 在炎性类风湿性或风湿性疾病和/或疼痛的治疗中，例如在任何如上文所述的炎性病变、状态、事件或疾病和/或疼痛的治疗中作为抗炎糖皮质甾疗法的替代疗法；或

c) 在炎性风湿性或类风湿性疾病和/或疼痛的治疗中，例如在任何如上文所述的炎性病变、状态、事件或疾病和/或疼痛的治疗中与抗炎糖皮质甾一起共同给药；以及

V. 系统给药用药物剂型，包含式 I 化合物或其药学上可接受的

盐以及抗炎糖皮质甾。

式 I 中的指数 r 优选为 0 或 1。

式 I 中的指数 n 优选为 0 或 1，或者它是 2 或 3。

在优选的实施方式中，R_1和 R_2一起构成子式 I^*中的桥。指数 m 优选为 0、1 或 2。特别地，m 优选为 0 或 1，最优选为 0。

子式 I^{**}中，环成员 T_2或 T_3优选为氮，每个其他环成员是 CH。

关于式 I 中的环成员 A、B、D、E 和 T，不超过 3 个可以是 N，其余是 CH。至于新颖的式 I 化合物，在优选的实施方式中，环成员 A 或 B 之一、尤其是环成员 A 是 N，其余是 CH。

如果 G 是二价基团-CH_2-O-、-CH_2-S-或-CH_2-NH-，那么各自的亚甲基与环成员 A、B、D 和 E 键合到环上，而杂原子（O、S 或 NH）键合到式 I 中的酞嗪环上。

低级亚烷基（在式 I 和 IA 中）、C_2-C_6亚烷基和 C_2-C_6亚烯基 G 可以是支链的或优选为非支链的，确切地是亚甲基（其中涵盖了低级亚烷基）或 C_2-C_4亚烷基或 C_2-C_4亚烯基，尤其是亚乙基(-CH_2-CH_2-)、亚乙烯基(-CH=CH-)、亚丙烯基(-CH=CH-CH_2-)、亚丙基(-CH_2-CH_2-CH_2-)或亚丁基(-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-)。G 特别优选为亚甲基或（尤其在新颖的式 I 化合物中）亚乙基、亚乙烯基或亚丙基。在 C_2-C_6亚烯基 G 中，双键上的取代基优选以 E-（=反式-）式存在。

被酰氧基取代的低级亚烷基、尤其是 C_2-C_6亚烷基或 C_3-C_6亚烯基中的酰基优选为芳基羰基氧基，其中的芳基是如下所定义的，特别是苯甲酰氧基，或低级烷酰氧基，尤其是苯甲酰氧基；在新颖的式 I 化合物中，被酰氧基取代的 C_2-C_6亚烷基确切地是被苯甲酰氧基取代的亚乙基，而在其他用于炎性类风湿性或风湿性疾病和/或疼痛治疗的式 I 化合物中，被苯甲酰氧基取代的亚甲基是尤其优选的。

被羟基取代的低级亚烷基尤其是羟基亚甲基；被羟基取代的 C_2-C_6亚烷基优选为羟基亚乙基(-CH_2-CH(OH))。

低级烷基尤其是 C_1-C_4烷基，例如正丁基、仲丁基、叔丁基、正丙基、异丙基，或者尤其是甲基或乙基。

芳基优选为具有 6 至 14 个碳原子的芳族原子团，尤其是苯基、萘基、芴基或菲基，上述定义的原子团是未取代的或者被一个或更多、优选为至多三个、尤其是一个或两个取代基取代，取代基尤其选自氨基、一-或二取代的氨基、卤素、烷基、取代的烷基、羟基、醚化或酯化的羟基、硝基、氰基、羧基、酯化的羧基、烷酰基、氨基甲酰基、N-一取代或 N,N-二取代的氨基甲酰基(尤其是 N-甲基氨基甲酰基或 N-叔丁基氨基甲酰基）、脒基、胍基、巯基、磺基、苯硫基、苯基-低级烷硫基、烷基苯硫基、苯基亚磺酰、苯基-低级烷基亚磺酰、烷基苯基亚磺酰、苯基磺酰、苯基-低级烷基磺酰、低级烯基（例如乙烯基）、苯基、低级烷硫基（例如甲硫基）、低级烷酰基（例如乙酰基）、低级烷基巯基（例如甲基巯基(-S-CH_3)）、卤代-低级烷基巯基（例如三氟甲基巯基(-S-CF_3)）、低级烷基磺酰、卤代-低级烷基磺酰（尤其例如三氟甲磺酰）、二羟基硼基(-B(OH)$_2$)、杂环基、和与环中相邻 C-原子键合的低级亚烷二氧基（例如亚甲二氧基），或者作为替代选择或进一步地选自由脲基或氨磺酰组成的组；例如，芳基是苯基，它是未取代的或者被一个或两个取代基取代，取代基彼此独立地选自氨基；低级烷酰氨基，尤其是乙酰氨基；卤素，尤其是氟、氯、溴或碘；低级烷基，尤其是甲基以及乙基、丙基或叔丁基；卤代低级烷基，尤其是三氟甲基；羟基；低级烷氧基，尤其是甲氧基以及乙氧基；苯基-低级烷氧基，尤其是苄氧基；氰基；或（除了前述取代基以外或作为替代选择的）C_8-C_{12}烷氧基（尤其是正癸氧基）、氨基甲酰基、低级烷基氨基甲酰基（例如正甲基-或正叔丁基氨基甲酰基）、低级烷酰基（例如乙酰基）、苯氧基、卤代-低级烷氧基（例如三氟甲氧基或 1,1,2,2-四氟乙氧基）、低级烷氧基羰基（例如甲氧基-、叔丁氧基-或乙氧基羰基）、低级烷基巯基（例如甲基巯基）、卤代-低级烷基巯基（例如三氟甲基巯基）、羟基-低级烷基（例如羟甲基或 1-羟甲基）、低级烷基磺酰（例如甲磺酰）、卤代-低级烷基磺酰(例如三氟甲磺酰)、苯基磺酰、二羟基硼基(-B(OH)$_2$)、2-甲基嘧啶-4-基、噁唑-5-基、2-甲基-1,3-二氧杂环戊-2-基、1H-吡唑-3-基、1-甲基－吡唑-3-基、与两个相邻 C-原子键合的低级亚烷

二氧基（例如亚甲二氧基），或者作为替代选择或除前述取代基以外的脲基、乙烯基、吡唑-3-基和 1-甲基吡唑-3-基，尤其优选的是（尤其关于如上文和下文所述新颖的式 I 化合物）一个或两个独立地选自低级烷基（尤其是甲基）、卤素（尤其是氯或溴）和卤代低级烷基（尤其是三氟甲基）的取代基。在其中 Y 是芳基的情况下，特别优选的是该芳基是苯基，并且优选地被一个或两个取代基取代，取代基独立地选自低级烷基，特别是甲基、乙基、正丙基、异丙基或叔丁基；卤素，特别是氟、氯、溴或碘；低级烷氧基，特别是乙氧基；和卤代低级烷基，特别是三氟甲基；关于被一个或两个取代基取代的具体优选，取代基独立地选自低级烷基，特别是甲基或叔丁基；卤素，特别是氯；和卤代低级烷基，特别是三氟甲基；或者（尤其在新颖的式 I 化合物中）该芳基是萘基，尤其是 2-萘基。

杂芳基优选为在所键合的环中不饱和的杂环原子团，优选为单环的或者在广义上为二环的或三环的；其中至少在与式 I 分子原子团键合的环中，相应芳基原子团的一个或更多、优选为一至四个、尤其是一个或两个碳原子被杂原子取代，杂原子选自由氮、氧和硫组成的组，所键合的环优选地具有 4 至 12 个、尤其是 5 至 7 个环原子；杂芳基是未取代的或者被一个或更多、尤其是 1 至 3 个取代基取代，取代基独立地选自由如上芳基取代基所定义的取代基组成的组；尤其是这样的杂芳基原子团，选自咪唑基、噻吩基、呋喃基、吡喃基、噻蒽基、异苯并呋喃基、苯并呋喃基、苯并吡喃基、2H-吡咯基、吡咯基、低级烷基取代的咪唑基、苯并咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、中氮茚基、异吲哚基、3H-吲哚基、吲哚基、吲唑基、三唑基、四唑基、嘌呤基、4H-喹嗪基、异喹啉基、喹啉基、酞嗪基、1,5-二氮杂萘基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、蝶啶基、吓唑基、菲啶基、吖啶基、呫啶基、菲咯啉基和呋咱基，这些取代基每个经由环键合到至少一个杂原子和式 I 分子原子团上，这些原子团每个是未取代的或者（优选地在新颖的式 IA 化合物的情况下）被一至两个原子团取代，取代基选自由低级烷基（尤其是甲基或叔丁基）、

低级烷氧基（尤其是甲氧基）和卤素（尤其是溴或氯）组成的组；吡啶基是尤其优选的；也尤其优选的（尤其在新颖的式 IA 化合物的情况下）是喹啉基，尤其是喹啉-6-基；低级烷基吡啶基，尤其是 5-甲基吡啶-2-基或 6-甲基吡啶-2-基；低级烷基嘧啶基，尤其是 4-甲基嘧啶-2-基或 6-叔丁基嘧啶-4-基；卤代-低级烷基吡啶基，尤其是 5-三氟甲基吡啶-2-基；低级烷氧基吡啶基，尤其是 5-甲氧基吡啶-2-基；二低级烷基吡啶基，尤其是 2,6-二甲基吡啶-4-基或 4,6-二甲基吡啶-2-基；二低级烷基嘧啶基，尤其是 2,6-二甲基嘧啶-4-基；或卤代-吡啶基，尤其是 5-溴吡啶-2-基或 6-氯吡啶-3-基。吡啶基 Y 优选为 3-或 4-吡啶基。

一-或二取代的氨基尤其是被一个或两个原子团取代的氨基，取代基彼此独立地选自低级烷基，例如甲基；羟基-低级烷基，例如 2-羟基乙基；苯基-低级烷基；低级烷酰基，例如乙酰基；苯甲酰基；取代的苯甲酰基，其中的苯基原子团是未取代的或者尤其被一个或更多、优选为一个或两个取代基取代，取代基选自硝基或氨基，或者也选自卤素、氨基、N-低级烷基氨基、N,N-二低级烷基氨基、羟基、氰基、羧基、低级烷氧基羰基、低级烷酰基和氨基甲酰基；和苯基-低级烷氧基羰基，其中的苯基原子团是未取代的或者尤其被一个或更多、优选为一个或两个取代基取代，取代基选自硝基或氨基，或者也选自卤素、氨基、N-低级烷基氨基、N,N-二低级烷基氨基、羟基、氰基、羧基、低级烷氧基羰基、低级烷酰基和氨基甲酰基；优选为 N-低级烷基氨基（例如 N-甲氨基）、羟基-低级烷基氨基（例如 2-羟基乙氨基）、苯基-低级烷基氨基（例如苄氨基）、N,N-二低级烷基氨基、N-苯基低级烷基-N-低级烷基氨基、N,N-二低级烷基苯氨基、低级烷酰氨基（例如乙酰氨基），或者取代基选自由苯甲酰氨基和苯基-低级烷氧基羰基氨基组成的组，其中的苯基原子团各自是未取代的或者尤其被硝基或氨基取代，或者也被卤素、氨基、N-低级烷基氨基、N,N-二低级烷基氨基、羟基、氰基、羧基、低级烷氧基羰基、低级烷酰基或氨基甲酰基取代，或者作为替代选择或除前述原子团以外而被氨基羰基氨基取代。

卤代或卤素首先是氟、氯、溴或碘，尤其是氟、氯或溴。

烷基优选地具有最多 12 个碳原子，尤其是低级烷基，尤其是甲基，或者也是乙基、正丙基、异丙基或叔丁基。

取代的烷基是如刚才所定义的烷基，尤其是低级烷基，优选为甲基；其中可以存在一个或更多、尤其至多三个取代基，主要选自卤素，尤其是氟，也选自氨基、N-低级烷基氨基、N,N-二低级烷基氨基、N-低级烷酰氨基、羟基、氰基、羧基、低级烷氧基羰基和苯基-低级烷氧基羰基。三氟甲基是尤其优选的。在新颖的式 I 化合物中，甲基是尤其优选的。

醚化的羟基尤其是 C_8-C_{20}烷氧基（例如正癸氧基）、低级烷氧基（优选的）（例如甲氧基、乙氧基、异丙氧基或正戊氧基）、苯基-低级烷氧基（例如苄氧基），或者也是苯氧基，或者作为替代选择或除前述基团以外的卤代低级烷氧基，例如三氟甲氧基或 1,1,2,2-四氟乙氧基。

酯化的羟基尤其是低级烷酰氧基、苯甲酰氧基、低级烷氧基羰基氧基（例如叔丁氧基羰基氧基）或苯基-低级烷氧基羰基氧基（例如苄氧基羰基氧基）。

酯化的羧基尤其是低级烷氧基羰基（例如叔丁氧基羰基或乙氧基羰基或进一步的甲氧基羰基）、苯基-低级烷氧基羰基或苯氧基羰基。

烷酰基首先是烷基羰基，尤其是低级烷酰基，例如乙酰基。

N-一取代或 N,N-二取代的氨基甲酰基尤其在末端氮原子上被一个或两个取代基取代，取代基选自由低级烷基（尤其是甲基）、苯基-低级烷基或羟基-低级烷基组成的组。

烷基苯硫基尤其是低级烷基苯硫基。

烷基苯基亚磺酰尤其是低级烷基苯基亚磺酰。

卤代-低级烷硫基优选为三氟甲硫基。

卤代-低级烷磺酰优选为三氟甲磺酰。

吡唑基优选为吡唑-3-基，低级烷基吡唑基优选为 1-甲基吡唑-3-基。

C_2-C_7烯基优选为乙烯基。

未取代或取代的环烷基优选为 C_3-C_8环烷基，它是未取代或取代的，

与芳基的情形相同，尤其是如苯基所定义的。环己基和广义上的环戊基或环丙基是优选的。

新颖的式 I 化合物中的 Z 优选为氨基、羟基-低级烷基氨基（例如 2-羟基乙氨基）、低级烷酰氨基（例如乙酰氨基）、硝基苯甲酰氨基（例如 3-硝基苯甲酰氨基）、氨基苯甲酰氨基（例如 4-氨基苯甲酰氨基）、苯基-低级烷氧基羰基氨基（例如苄氧基羰基氨基）或卤素（例如溴）；优选地仅存在一个取代基(m=1)，尤其是刚才所提到的之一，尤其是卤素。其中 R_1 与 R_2 一起构成子式 I^* 的桥的式 I 化合物、尤其是其中 Z 不存在(m=0)的式 IA 化合物是非常优选的。

杂环基尤其是五或六元杂环系统，具有 1 或 2 个杂原子，选自由氮、氧和硫组成的组，它可以是不饱和的或者是全饱和或部分饱和的，是未取代的，或者尤其被低级烷基（例如甲基）取代；选自 2-甲基嘧啶-4-基、噁唑-5-基、2-甲基-1,3-二氧杂环戊-2-基、1H-吡唑-3-基和 1-甲基吡唑-3-基是优选的。

被与两个相邻 C-原子键合的低级亚烷二氧基（例如亚甲二氧基）取代的苯基形式的芳基优选为 3,4-亚甲二氧基苯基。

子式 I^* 中以波浪线表示的键是单键或双键。优选地，二者同时是单键或双键。尤其优选的是二者同时是双键。

由式 I 和式 IA 中 R_1 与 R_2 所构成的桥是子式 I^*、I^{**} 或 I^{***}，它们与键合 R_1 与 R_2 的碳原子一起构成具有 6 个环原子的环。

式 I 或 IA 化合物的 N-氧化物优选为这样一种 N-氧化物，其中酞嗪环氮或带有环成员 A、B、D 和 E 的环中的氮携带氧原子，或若干所述氮原子携带氧原子。

盐尤其是式 I 或 IA 化合物（或其 N-氧化物）的药学上可接受的盐。

这样的盐例如是从具有碱性氮原子的式 I 或 IA 化合物（或其 N-氧化物）优选地与有机或无机酸所生成的酸加成盐，尤其是药学上可接受的盐。适合的无机酸例如氢卤酸，例如氢氯酸；硫酸；或磷酸。适合的有机酸例如羧酸、膦酸、磺酸或氨基磺酸，例如乙酸、丙酸、辛酸、癸酸、十二碳酸、乙醇酸、乳酸、2-羟基丁酸、葡糖酸、葡萄糖一羧酸、

富马酸、琥珀酸、己二酸、庚二酸、辛二酸、壬二酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、葡糖二酸、半乳糖二酸、氨基酸，例如谷氨酸、天冬氨酸、N-甲基甘氨酸、乙酰氨基乙酸、N-乙酰天冬酰胺或 N-乙酰半胱氨酸，丙酮酸、乙酰乙酸、磷酸丝氨酸、2-或 3-甘油磷酸、马来酸、羟基马来酸、甲基马来酸、环己烷羧酸、苯甲酸、水杨酸、1-或 3-羟基萘-2-羧酸、3,4,5-三甲氧基苯甲酸、2-苯氧基苯甲酸、2-乙酰氧基苯甲酸、4-氨基水杨酸、邻苯二甲酸、苯基乙酸、葡糖醛酸、半乳糖醛酸、甲或乙磺酸、2-羟基乙磺酸、乙烷-1,2-二磺酸、苯磺酸、2-萘磺酸、1,5-萘二磺酸、N-环己基氨磺酸、N-甲基-、N-乙基-或 N-丙基氨磺酸或其他有机质子酸，例如抗坏血酸。

在带负电原子团的存在下，例如羧基或磺基，盐还可以是与碱生成的，例如金属盐或铵盐，例如碱金属或碱土金属盐，例如钠、钾、镁或钙的盐，或者与氨或适合的有机胺所生成的铵盐，例如一元叔胺，例如三乙胺或三(2-羟基乙基)胺，或者与杂环碱的盐，例如 N-乙基哌啶或 N,N'-二甲基哌嗪。

在同一分子内碱基和酸基的存在下，式 I 或 IA 化合物（或其 N-氧化物）也可以生成内盐。

出于分离或纯化目的，使用药学上不可接受的盐也是可能的，例如苦味酸盐或高氯酸盐。只有药学上可接受的盐或游离化合物（酌情是药物制剂的形式）才会达到治疗用途，因此它们是优选的。

鉴于游离形式的新化合物与其盐形式之间的密切关系，作为适当与权宜之计，上文和下文中任何对游离化合物的引用被理解为也指相应的盐，包括那些能够作为中间体使用的盐，例如在新化合物的纯化或鉴定中。

式 I 和式 IA 化合物（或其 N-氧化物）具有宝贵的药理学特性，如上文和下文所述。

式 I 化合物、尤其是新颖的化合物和式 IA 化合物作为 VEGF-受体酪氨酸激酶活性抑制剂的功效可以证明如下:

抗 VEGF-受体酪氨酸激酶活性试验: 试验是利用 Flt-1 VEGF-受体

酪氨酸激酶进行的。详细操作如下：将 30μl 激酶（10ng Flt-1 的激酶结构域，Shibuya 等《致癌基因》5，519-24 [1990]）在 20mM Tris-HCl pH 7.6 中的溶液、3mM 二氯化锰($MnCl_2$)、3mM 氯化镁($MgCl_2$)与 3μg/ml poly (Glu, Tyr) 4:1 (Sigma, Buchs, Switzerland)、8μM [^{33}P]-ATP (0.2μCi/批)、1%二甲基亚砜和 0 至 50μM 供试化合物一起在室温下恒温 15 分钟。然后加入 10μl 0.25M 乙二胺四乙酸(EDTA) pH 7 使反应终止。利用多通道分配器(LAB SYSTEMS, USA)，将 20μl 试样点在 PVDF（=聚二氟乙烯）Immobilon P 膜(Millipore, USA)上，将后者置入 Millipore 微量滴定过滤歧管内，与真空连接。液体完全排除后，将膜在含有 0.5%磷酸(H_3PO_4)的浴液中连续洗涤 4 次，每次恒温 10 分钟，同时摇动，然后封装在惠普 TopCount 歧管内，加入 10μl Microscint® (β-闪烁计数液；Packard USA)后测量放射性。通过每种化合物在三种浓度（通常为 0.01、0.1 和 1μM）下的抑制百分率的线性回归分析，测定 IC_{50} 值。优选地，这里发现抑制浓度（IC_{50}，相对没有式 I 的抑制物质的对照而言的 50%最大抑制）在 10nmol/升至 100μmol/升的范围内，尤其在 10 至 2000nmol/升的范围内。

式 I 化合物、尤其是新颖的式 I 或式 IA 化合物的抗肿瘤功效可以体内证明如下：

裸鼠异种移植模型中的体内活性：将雌性 BALB/c 裸鼠（8-12 周龄，例如 Novartis Animal Farm, Sisseln, Switzerland）保持在无菌条件下，随意饮水和进食。肿瘤是这样诱导的，将肿瘤细胞（人上皮细胞系 A-431；美国典型培养物保藏中心(ATCC)，Rockville, MD, USA，目录号 ATCC CRL 1555；来自 85 岁妇女的细胞系；表皮样癌细胞系）皮下注射到载体小鼠内。在治疗开始之前，所得肿瘤通过至少三次连续的移植术。在 Forene® (Abbott, Switzerland)麻醉下，利用 13-标准度量套针将肿瘤碎片（约 25mg）皮下植入动物左侧胁腹。一旦肿瘤的平均体积达到 100mm^3，立即开始用供试化合物治疗。最后一次治疗后 24 小时和每周两到三次测量肿瘤生长，即测定两条垂直轴的长度。按照公开的方法计算肿瘤体积（参见 Evans 等《英国癌症杂志》45，

466-8 [1982])。抗肿瘤功效被确定为治疗动物肿瘤体积的平均增加除以未治疗动物(对照)肿瘤体积的平均增加,乘以 100 后,以 T/C%表示。肿瘤消退(以%给出)被报告为关于治疗开始时平均肿瘤体积的最小平均肿瘤体积。供试化合物每日通过管饲法给药。

作为细胞系 A-431 的替代选择,还可以按相同方式使用其他细胞系,例如:

- MCF-7 乳腺癌细胞系(ATCC No. HTB 22; 另见《国立癌症研究所杂志》(Bethesda) 51, 1409-16 [1973]);

- MDA-MB 468 乳腺癌细胞系(ATCC No. HTB 132; 另见《体外》14, 911-15 [1978]);

- MDA-MB 231 乳腺癌细胞系(ATCC No. HTB 26; 另见《国立癌症研究所杂志》(Bethesda) 53, 661-74 [1974]);

- Colo 205 结肠癌细胞系(ATCC No. CCL 222; 另见《癌症研究》38, 1345-55 [1978]);

- HCT 116 结肠癌细胞系(ATCC No. CCL 247; 另见《癌症研究》41, 1751-6 [1981]);

- DU145 前列腺癌细胞系 DU145(ATCC No. HTB 81; 另见《癌症研究》37, 4049-58 [1978]); 和

- PC-3 前列腺癌细胞系 PC-3(ATCC No. CRL 1435; 另见《癌症研究》40, 524-34 [1980])。

例如在 50mg/kg 小鼠下可以观察到体内的肿瘤抑制作用。

利用细胞的体外实验可以进一步确认 VEGF-诱导 KDR-受体自磷酸化作用的抑制:将永久表达人 VEGF 受体(KDR)的转化 CHO 细胞接种在 6 孔细胞培养皿的培养液(含 10%牛胎血清=FCS)中,在 37℃、5% CO_2 下培养,直至它们汇合约 80%。然后将供试化合物稀释在培养液(无 FCS,含 0.1%牛血清白蛋白)中,加入到细胞中。(对照组包含无供试化合物的培养液)。在 37℃下培养两小时后,加入重组 VEGF; 最终的 VEGF 浓度为 20ng/ml。进一步在 37℃下培养五分钟后,细胞用冰冷的 PBS(磷酸盐缓冲盐水)洗涤两次,立即溶解在 100μl/孔的溶胞缓冲液中。

然后将溶胞产物离心，以除去细胞核，利用商业上的蛋白质测定法(BIORAD)测定上清液的蛋白质浓度。然后立即使用溶胞产物，或者如果必要的话贮藏在-20℃下。

进行夹心式 ELISA，以测量 KDR-受体磷酸化作用：将 KDR 的单克隆抗体（例如 Mab 1495.12.14；由 H. Towbin 制备）固定在黑色 ELISA 平皿(OptiPlate™ HTRF-96，Packard)上。然后洗涤平皿，将剩余的游离蛋白结合位点用 1% BSA 的 PBS 溶液饱和。然后将溶胞产物（20μg 蛋白质每孔）用与碱性磷酸酶偶联的抗磷酸酪氨酸抗体(PY20:AP，Transduction Laboratories)在 4℃下培养过夜。然后利用发光 AP 底物(CDP-Star，即用型，Emerald II；TROPIX)证实抗磷酸酪氨酸抗体的结合。在 Packard Top Count 微量平皿闪烁计数器(Top Count)中测量发光。阳性对照（用 VEGF 刺激）信号与阴性对照（未用 VEGF 刺激）信号之间的差异相当于 VEGF-诱导 KDR-受体磷酸化作用(=100%)。计算供试物质的活性，以 VEGF-诱导 KDR-受体磷酸化作用的%抑制表示，其中将诱导一半最大抑制的物质浓度定义为 ED50（50%抑制的有效剂量）。这里，式 I 化合物的 ED50 优选地在 1nM 至 20μM 的范围内，优选为 1nM 至 500nM。

式 I 或 IA 化合物或其 N-氧化物也在不同程度上抑制其他参与由营养因子介导的信号转导的酪氨酸激酶，例如 Abl 激酶，来自 Src 家系的激酶，尤其是 c-Src 激酶、Lck 和 Fyn；或广义上的 EGF 家系激酶，例如 c-erbB2 激酶(HER-2)、c-erbB3 激酶、c-erbB4 激酶；胰岛素样生长因子受体激酶（IGF-1 激酶），尤其是 PDGF-受体酪氨酸激酶家系的成员，例如 PDGF-受体激酶、CSF-1 受体激酶、Kit-受体激酶和 VEGF-受体激酶，尤其是 KDR 和 Flk，和 angiopoetin 1 与 2 受体 Tek；或广义上的丝氨酸/苏氨酸激酶，所有这些都在哺乳动物细胞、包括人细胞的生长调节和转化中发挥作用。利用杆状病毒系统，采用各酪氨酸激酶可以进行各项测定，以 GST-融合蛋白表示。各激酶是经由谷胱甘肽-琼脂糖柱纯化的，用于测定化合物的 IC_{50}。

c-erbB2 酪氨酸激酶(HER-2)抑制的测量方法例如可以与 EGF-R 蛋

白激酶相同(参见House等《欧洲生物化学杂志》140, 363-7 [1984])。利用本身已知的方法可以分离erbB2激酶, 测定其活性(参见Akiyama等《科学》232, 1644 [1986])。

特别是还可以发现对PDGF-受体激酶的抑制作用,这是按照Trinks等所述的方法测定的(参见《医药化学杂志》37(7):1015-27 [1994])。

作为炎性风湿性或类风湿性疾病的实例, 式I化合物在关节炎治疗中的有用性可以证明如下:

熟知的大鼠佐剂性关节炎模型(Pearson《实验生物学会会志》91, 95-101 (1956))用于试验式I化合物或其盐的抗关节炎活性。佐剂性关节炎可以用两种不同的给药方案治疗: (i)用佐剂致免疫的开始时间(预防性给药); 或(ii)从关节炎反应已经建立的第15天开始(治疗性给药)。优选地使用治疗性给药方案。在另一组中例如将SDZ115-155 (=DUP697)给药, 供对比。

详细地说,在雄性Wistar大鼠(每组5只,重约200g,由Iffa Credo, France提供)尾根部i.d.(皮内)注射含有0.6mg冻干的热杀死的结核分枝杆菌的0.1ml矿物油。从第15天到第22天, 将大鼠用供试化合物(3、10或30mg/kg p.o.每天一次)或载体(水)处理(治疗性给药方案)。在实验结束时, 借助微型测径器测量跗骨关节的肿胀。参照载体处理的关节炎动物(0%抑制)和载体处理的正常动物(100%抑制)计算爪子肿胀的抑制百分率。

这里, 式I化合物如果按30mg/kg剂量给药, 则显示20至100%的活性, 更优选为25至90%抑制。

下列痛觉(疼痛)模型可以显示式I化合物抗疼痛的活性。该模型中, 向足部施加压力, 直至动物叫出声或者从加压垫中撤出足部, 测量由平面内酵母注射导致的痛觉过敏。该模型对COX抑制剂是敏感的, 使用3mg/kg的双氯芬酸作为阳性对照。

方法: (在治疗前2小时)测量诱导雄性Sprague Dawley大鼠(重约180g, 由Iffa Credo, France提供)叫出声或撤出爪子所需的基线压力, 然后向后爪内平面内注射100μl 20%酵母水悬液。2小时后(0

小时时间点）使大鼠 p.o.口服供试化合物(3、10 或 30mg/kg)、双氯芬酸(3mg/kg)或载体（盐水），给药后 1 和 2 小时重复压力试验。利用由 Ugo Basile, Italy 提供的标准仪器，将在这些时间点诱导化合物治疗大鼠叫出声或爪撤出所需的压力与载体处理动物进行比较。

在 Randall-Selitto 试验中，供试式 I 化合物在给药后 1 和 2 小时都抑制爪痛觉过敏，剂量优选为 30mg/kg p.o.，抑制率优选为 10 至 100%，证明化合物具有止痛活性。

在这些研究的基础上，式 I 化合物惊人地适合于炎性（尤其是风湿性或类风湿性）疾病和/或疼痛的治疗。根据本发明的式 I、尤其是 IA 化合物（或其 N-氧化物）还显示抗其他尤其依赖于蛋白激酶的病症的治疗功效，尤其是增殖性疾病。

在它们作为 VEGF-受体酪氨酸激酶活性抑制剂的功效的基础上，式 I 化合物、尤其是新颖的式 IA 化合物主要抑制血管的生长，因此例如有效对抗大量与失调血管生成的疾病，尤其是由眼部新血管形成导致的疾病，尤其是视网膜病，例如糖尿病性视网膜病，或与衰老有关的黄斑变性，牛皮癣，成血管细胞瘤，例如血管瘤，肾小球膜细胞增殖机能紊乱，例如慢性或急性肾疾病，例如糖尿病性肾病、alignant 肾硬化、血栓形成性微血管病综合征或移植排斥，或者尤其是炎性肾疾病，例如肾小球性肾炎，尤其是肾小球膜增殖性肾小球性肾炎，溶血性尿毒症综合征，糖尿病性肾病，高血压性肾硬化，粉瘤，动脉再狭窄，自体免疫疾病，急性炎症，纤维变性机能紊乱（例如肝硬变），糖尿病，神经变性机能紊乱，尤其是瘤性疾病（实体肿瘤，以及白血病和其他“液体肿瘤”，尤其是表达 c-kit、KDR 或 fit-1 的那些），尤其例如乳腺癌、结肠癌、肺癌（尤其是小细胞肺癌）、前列腺癌或卡波济氏肉瘤。式 I 化合物（或其 N-氧化物）抑制肿瘤的生长，尤其适合于防止肿瘤的转移扩散和微转移瘤的生长。

式 I、尤其是式 IA 化合物（或其 N-氧化物）可以单独给药或者结合一种或更多其他治疗剂给药，可能的联合疗法采取固定组合的形式，或者本发明化合物与一种或更多其他治疗剂的给药是交错的或彼此独

立的，或者是固定组合与一种或多种其他治疗剂的联合给药。确切地说，式 I、尤其是 IA 化合物（或其 N-氧化物）例如在肿瘤治疗的情况下，可以另外结合化学疗法、放射疗法、免疫疗法、外科手术或这些的组合给药。长期治疗同样是可能的，因为如上所述在其他治疗策略的背景下是辅助性疗法。其他可能的治疗是在肿瘤消退之后、或者甚至在化学预防性疗法之后维持患者的体质，例如处于危险中的患者。

关于可能的组合，治疗剂尤其是一种或多种抗增殖的、细胞抑制性或细胞毒性化合物，例如化学治疗剂或选自下组的若干：聚胺生物合成酶抑制剂；蛋白激酶抑制剂，尤其是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，例如蛋白激酶 C，或酪氨酸蛋白激酶，例如表皮生长因子受体酪氨酸激酶；细胞因子；负生长调节剂，例如 TGF-β或 IFN-β；芳化酶（aromatase）抑制剂；和经典的细胞抑制剂。

其他组合模式参见上述术语“治疗”下。

根据本发明的化合物不仅用于人的预防、优选为治疗，而且用于其他温血动物的治疗，例如商业上有用的动物，例如啮齿动物，例如小鼠、兔或大鼠，或豚鼠。这样一种化合物还可以在上述试验系统中用作参照系，以便与其他化合物进行比较。

本发明一般涉及式 IA 化合物（或其 N-氧化物）的用途，用于 VEGF-受体酪氨酸激酶活性的抑制。

式 I、尤其是 IA 化合物（或其 N-氧化物）还可以用于诊断目的，例如将已经从温血动物“宿主”、尤其是人中获得的肿瘤植入小鼠，以试验它们用这样一种化合物治疗后的生长减少，目的是研究它们对所述化合物的敏感性，从而提高可能的原始宿主瘤性疾病治疗方法的检测和测定。

关于下文提到的优选的式 I、尤其是 IA 化合物的基团，取代基定义可以合理地采用上文提到的一般定义，例如用更具体的定义或者尤其是以优选为特征的定义代替更一般的定义；在每种情况下，前述作为优选或例证的定义是优选的。

关于在炎性风湿性或类风湿性疾病、尤其是类风湿性关节炎、和/

或疼痛治疗中的用途，尤其是在 PCT 申请 WO 98/35958 中提到的式 I 化合物包括在本发明中；因此将 WO 98/35958 作为参考文献。

尤其优选的是式 I 化合物在风湿性或类风湿性炎性疾病、尤其是类风湿性关节炎、和/或疼痛、尤其是如上文和下文所详细定义的疾病治疗中的用途，其中

r 是 0 至 2，

n 是 0 至 3，

R_1 和 R_2

a)各自独立地是低级烷基；

b)一起构成子式 I^* 的桥，

其中的键是经由两个末端 C 原子实现的，

m 是 0 至 4；或

c)一起构成子式 I^{**} 的桥，

其中环成员 T_1、T_2、T_3 和 T_4 中的一个或两个是氮，其它各自是 CH，键是经由原子 T_1 和 T_4 实现的；

G 是-C(=O)-、-CHF-、$-CF_2-$、低级亚烷基、C_2-C_6 亚烯基、被酰氧基或羟基取代的低级亚烷基或 C_3-C_6 亚烯基、$-CH_2-O-$、$-CH_2-S-$、$-CH_2-NH-$、$-CH_2-O-CH_2-$、$-CH_2-S-CH_2-$、$-CH_2-NH-CH_2-$、氧(-O-)、硫(-S-)、亚氨基(-NH-)、$-CH_2-O-CH_2-$、$-CH_2-S-CH_2-$或$-CH_2-NH-CH_2-$；

A、B、D、E 和 T 独立地是 N 或 CH，其条件是至少一个并且不超过三个这些原子团是 N；

Q 是低级烷基，尤其是甲基；

R_a 和 R_a'各自独立地是 H 或低级烷基；

X 是亚氨基、氧或硫；

Y 是氢、芳基、杂芳基、或未取代或取代的环烷基；且

Z 是一或二取代的氨基、卤素、烷基、取代的烷基、羟基、醚化或酯化的羟基、硝基、氰基、羧基、酯化的羧基、烷酰基、氨基甲酰基、N-一取代或 N,N-二取代的氨基甲酰基、脒基、胍基、巯基、磺基、苯硫基、苯基低级烷硫基、烷基苯硫基、苯基亚磺酰、苯基-低级烷基亚

磺酰、烷基苯基亚磺酰、苯基磺酰、苯基-低级烷基磺酰、烷基苯基磺酰，或者（或者在发明的更广泛的方面，另外）选自由脲基、卤代低级烷硫基、卤代低级烷磺酰、吡唑基、低级烷基吡唑基和 C_2-C_7 烯基组成的组;

其中一如果存在一个以上的原子团 Z (m≥2)一取代基 Z 是彼此独立地加以选择的;

其中子式 I^* 中以波浪线表示的键是单键或双键;

或所定义化合物的 N-氧化物，其中一个或更多 N 原子携带氧原子。

更优选的是式 I 下化合物在炎性风湿性或类风湿性疾病、尤其是类风湿性关节炎、和/或疼痛治疗中的用途，其中

r 是 0 至 2,

n 是 0 至 2,

m 是 0 至 4,

R_1 和 R_2

(i)是低级烷基，尤其是甲基，或

(ii)一起构成子式 I^* 的桥,

其中的键是经由两个末端 C 原子实现的，或

(iii)一起构成子式 I^{**} 的桥,

其中环成员 T_1、T_2、T_3 和 T_4 中的一个或两个是氮，其它各自是 CH,键合是经由 T_1 和 T_4 实现的;

A、B、D 和 E 彼此独立地是 N 或 CH，其限定条件是不超过 2 个这些原子团是 N;

T 是氮;

G 是低级亚烷基、被酰氧基或羟基取代的低级亚烷基、$-CH_2-O-$、$-CH_2-S-$、$-CH_2-NH-$、氧(-O-)、硫(-S-)或亚氨基(-NH-);

Q 是低级烷基，尤其是甲基;

R 是 H 或低级烷基;

X 是亚氨基、氧或硫;

Y 是芳基、吡啶基、或未取代或取代的环烷基; 并且

Z 是一或二取代的氨基、卤素、烷基、取代的烷基、羟基、醚化或酯化的羟基、硝基、氰基、羧基、酯化的羧基、烷酰基、氨基甲酰基、N--一取代或 N,N-二取代的氨基甲酰基、脒基、胍基、巯基、磺基、苯硫基、苯基低级烷硫基、烷基苯硫基、苯基亚磺酰、苯基-低级烷基亚磺酰、烷基苯基亚磺酰、苯基磺酰、苯基-低级烷基磺酰或烷基苯基磺酰，其中一如果存在一个以上的原子团 Z (m≥2)一取代基 Z 是彼此独立地加以选择的;

其中如果存在的话，以波浪线表示的键是单键或双键;

或所定义化合物的 N-氧化物，其中一个或更多 N 原子携带氧原子;

优选地其限定条件是，如果 Y 是吡啶基或未取代的环烷基，X 是亚氨基，而且其余原子团是如上所定义的，G 选自由低级亚烷基、$-CH_2-O-$、$-CH_2-S-$、氧和硫组成的组;

或其药学上可接受的盐。

从 PCT 申请 WO 98/35958 可知这类化合物、它的合成和其他用途，该申请结合在此作为参考文献。

进而更优选的是在 WO 98/35958 中优选的式 I 下化合物在炎性风湿性或类风湿性疾病、尤其是类风湿性关节炎、和/或疼痛治疗中的用途。

最优选地，关于在风湿性或类风湿性炎性疾病、尤其是类风湿性关节炎、和/或疼痛治疗中的用途，选择下列化合物或其药学上可接受的盐:

1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶甲基)酞嗪（尤其是其琥珀酸盐）;

[4-(4-氯苯胺基)酞嗪-1-基](吡啶-4-基)甲醇（WO 98/35958 中的实施例 78）; 和

1-(4-氯苯胺基)-4-[(1-氧吡啶-4-基)甲基]酞嗪（WO 98/35958 中的实施例 65）。

本发明还涉及新颖的式 I、尤其是式 IA 化合物。

优选这样的式 I 化合物，其中

r 是 0 至 2,

n 是 0 至 2,

R_1 和 R_2

a)各自独立地是低级烷基;

b)一起构成子式 I^* 的桥,

其中的键是经由两个末端 C 原子实现的,

m 是 0 至 4; 或

c)一起构成子式 I^{**} 的桥,

其中环成员 T_1、T_2、T_3 和 T_4 中的一个或两个是氮,其它各自是 CH,键是经由原子 T_1 和 T_4 实现的;

G 代表

i) C_2-C_6 亚烯基、被酰氧基或羟基取代的 C_2-C_6 亚烷基或 C_3-C_6 亚烯基、$-CH_2-O-$、$-CH_2-S-$、$-CH_2-NH-$、$-CH_2-O-CH_2-$、$-CH_2-S-CH_2-$、$-CH_2-NH-CH_2-$、氧(-O-)、硫(-S-)、亚氨基(-NH-)、-C(=O)-、-CHF-或$-CF_2-$; 或

ii) C_2-C_6 亚烷基,如果 Q 是低级烷基的话,或

iii) C_1-C_6 亚烷基,如果 Q 是低级烷氧基或卤素的话;

A、B、D、E 和 T 独立地是 N 或 CH,其条件是至少一个并且不超过三个这些原子团是 N,而且α)若 G 是 C_2-C_6 亚烯基或被酰氧基或羟基取代的 C_3-C_6 亚烯基,或β)若 Q 是低级烷氧基或卤素,则 T 只是 N;

Q 是低级烷基、低级烷氧基或卤素;

R_a 和 R_a'各自独立地是 H 或低级烷基;

X 是亚氨基、氧或硫;

Y 是氢、芳基、杂芳基、或未取代或取代的环烷基; 并且

Z 是一或二取代的氨基、卤素、烷基、取代的烷基、羟基、醚化或酯化的羟基、硝基、氰基、羧基、酯化的羧基、烷酰基、氨基甲酰基、N--一取代或 N,N-二取代的氨基甲酰基、脒基、胍基、巯基、磺基、苯硫基、苯基低级烷硫基、烷基苯硫基、苯基亚磺酰、苯基-低级烷基亚磺酰、烷基苯基亚磺酰、苯基磺酰、苯基-低级烷基磺酰或烷基苯基磺酰,其中一如果存在一个以上的原子团 Z (m≥2)一取代基 Z 是彼此独立

地加以选择的;

其中子式 I*中以波浪线表示的键是单键或双键;

或所述化合物的 N-氧化物，其中一个或更多 N 原子携带氧原子;

或其盐。

更优选这样的式 I 化合物，其中

r 是 0 至 2,

n 是 0 至 2,

R_1 和 R_2 一起构成子式 I*的桥,

m 是 0 至 4,

G 是 C_2-C_6 亚烷基、C_2-C_6 亚烯基、C_2-C_6 亚烷基羟基或被酰氧基取代的 C_3-C_6 亚烯基，或-CH_2-O-、-CH_2-S-、-CH_2-NH-、氧(-O-)、硫(-S-)或亚氨基(-NH-)；或者除了迄今提到的部分以外或作为替代选择，是-C(=O)-、-CHF-或-CF_2-;

A、B、D、E 和 T 独立地是 N 或 CH，其条件是至少一个并且不超过三个这些原子团是 N，而且若 G 是 C_2-C_6 亚烯基或是被酰氧基或羟基取代的 C_3-C_6 亚烯基，则 T 只是 N;

Q 是低级烷基;

R_a 和 R_a'各自独立地是 H 或低级烷基;

X 是亚氨基、氧或硫;

Y 是氢、芳基、杂芳基、或未取代或取代的环烷基；并且

Z 是一或二取代的氨基、卤素、烷基、取代的烷基、羟基、醚化或酯化的羟基、硝基、氰基、羧基、酯化的羧基、烷酰基、氨基甲酰基、N--一取代或 N,N-二取代的氨基甲酰基、脒基、胍基、巯基、磺基、苯硫基、苯基低级烷硫基、烷基苯硫基、苯基亚磺酰、苯基-低级烷基亚磺酰、烷基苯基亚磺酰、苯基磺酰、苯基-低级烷基磺酰或烷基苯基磺酰，其中—如果存在一个以上的原子团 Z (m≥2)—取代基 Z 是彼此独立地加以选择的;

其中以波浪线表示的键是单键或双键;

或所定义化合物的 N-氧化物，其中一个或更多 N 原子携带氧原子;

或其盐。

还优选这样的式 I 化合物，其中

r 是 0 至 2，

n 是 0 至 2，

R_1 和 R_2 一起构成子式 I^* 的桥，

m 是 0 至 4，

G 是 C_2-C_6 亚烷基、C_2-C_6 亚烯基、被酰氧基或羟基取代的 C_2-C_6 亚烷基或 C_3-C_6 亚烯基、$-CH_2-O-$、$-CH_2-S-$、$-CH_2-NH-$、氧(-O-)、硫(-S-)或亚氨基(-NH-)；

A、B、D 和 E 独立地是 N 或 CH，其条件是不超过 2 个这些原子团是 N，T 是 CH；

Q 是低级烷基；

R_a 和 R_a'各自独立地是 H 或低级烷基；

X 是亚氨基、氧或硫；

Y 是芳基、杂芳基、或未取代或取代的环烷基；并且

Z 是氨基、一或二取代的氨基、卤素、烷基、取代的烷基、羟基、醚化或酯化的羟基、硝基、氰基、羧基、酯化的羧基、烷酰基、氨基甲酰基、N-一取代或 N,N-二取代的氨基甲酰基、脒基、胍基、巯基、磺基、苯硫基、苯基低级烷硫基、烷基苯硫基、苯基亚磺酰、苯基-低级烷基亚磺酰、烷基苯基亚磺酰、苯基磺酰、苯基-低级烷基磺酰或烷基苯基磺酰，其中一如果存在一个以上的原子团 Z ($m \geq 2$)一取代基 Z 是彼此独立地加以选择的；

其中以波浪线表示的键是单键或双键；

或所定义化合物的 N-氧化物，其中一个或更多 N 原子携带氧原子；

或其盐。

同样优选的是这样的式 I 化合物，其中

r 是 0 或 1，

n 是 0 或 1，

R_1 和 R_2 一起构成子式 I^* 的桥，

m 是 0 或 1，

B、E、D 和 T 各自是 CH，而 A 是 N；

G 是 C_2-C_6 亚烷基或 C_2-C_6 亚烯基；

Q 是甲基；

R_a 和 R_a'各自独立地是 H 或低级烷基；

X 是亚氨基、氧或硫；

Y 是苯基，它是未取代的或者独立地被一个或两个取代基取代，取代基选自氨基、低级烷酰氨基、卤素、低级烷基、卤代-低级烷基、低级烷氧基、苯基-低级烷氧基、氰基、低级烯基、C_8-C_{12} 烷氧基、低级烷氧基羰基、氨基甲酰基、低级烷基氨基甲酰基、低级烷酰基、苯氧基、卤代-低级烷氧基、低级烷氧基羰基、低级烷基巯基、卤代-低级烷基巯基、羟基-低级烷基、低级烷基磺酰、卤代-低级烷基磺酰、苯基磺酰、二羟基硼基、2-甲基嘧啶-4-基、噁唑-5-基、2-甲基-1,3-二氧杂环戊-2-基、1H-吡唑-3-基、1-甲基吡唑-3-基和与两个相邻 C 原子键合的低级亚烷二氧基；

Z 是氨基、N-低级烷基氨基、羟基-低级烷基氨基、苯基-低级烷基氨基、N,N-二低级烷基氨基、N-苯基低级烷基-N-低级烷基氨基、N,N-二低级烷基苯基氨基、低级烷酰氨基、或选自苯甲酰氨基和苯基低级烷氧基羰基氨基的取代基，其中的苯基原子团各自是未取代的或者被硝基、卤素、氨基、N-低级烷基氨基、N,N-二低级烷基氨基、羟基、氰基、羧基、低级烷氧基羰基、低级烷酰基或氨基甲酰基取代；或者是卤素；

以波浪线表示的键各自是双键或各自也是单键；

或其盐。

另外，优选这样的式 I 化合物，其中

r 是 0 或 1，

n 是 0 或 1，

R_1 和 R_2 一起构成子式 I^* 的桥，

m 是 0，

B、E、D 和 T 各自是 CH，而 A 是 N;

G 是 C_2-C_6 亚烷基或 C_2-C_6 亚烯基;

Q 是甲基;

R_a 和 R_a'各自独立地是 H 或低级烷基;

X 是亚氨基、氧或硫;

Y 是苯基，它是未取代的或者独立地被一个或两个取代基取代，取代基选自氨基、低级烷酰氨基、卤素、低级烷基、卤代-低级烷基、低级烷氧基、苯基-低级烷氧基、氰基、低级烯基、C_8-C_{12} 烷氧基、低级烷氧基羰基、氨基甲酰基、低级烷基氨基甲酰基、低级烷酰基、苯氧基、卤代-低级烷氧基、低级烷氧基羰基、低级烷基巯基、卤代-低级烷基巯基、羟基-低级烷基、低级烷基磺酰、卤代-低级烷基磺酰、苯基磺酰、二羟基硼基、2-甲基嘧啶-4-基、噁唑-5-基、2-甲基-1,3-二氧杂环戊-2-基、1H-吡唑-3-基、1-甲基吡唑-3-基和与两个相邻 C 原子键合的低级亚烷二氧基;

以波浪线表示的键各自是双键或各自也是单键;

或其盐。

具体优选这样的式 I 化合物，其中

r 是 0,

n 是 0,

R_1 和 R_2 一起构成子式 I^* 的桥,

m 是 0,

B、D 和 E 各自是 CH，而 A 或 T 各自是 N;

G 是亚乙基、亚丙基或亚乙烯基;

R_a 和 R_a'各自独立地是 H 或低级烷基;

X 是亚氨基;

Y 是苯基，它是未取代的或者被一个或两个取代基取代，取代基独立地选自由卤素、低级烷基和卤代-低级烷基组成的组;

以波浪线表示的键是双键;

或其盐。

进一步尤其优选的发明实施方式涉及这样的化合物，其中

r 是 0，

n 是 0，

R_1 和 R_2 一起构成子式 I^* 的桥，

m 是 0，

G 是亚乙基、亚丙基或亚乙烯基；

A 是 N，而 B、D、E 和 T 是 CH；

R_a 和 R_a'各自独立地是 H 或低级烷基；

X 是亚氨基；

Y 是苯基，它是未取代的或者被一个或两个取代基取代，取代基选自由低级烷基、卤素和三氟甲基组成的组；

以波浪线表示的键是单键或双键；

或所述化合物的 N-氧化物，其中一个或更多 N 原子携带氧原子；

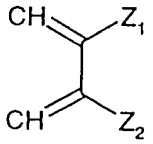
或其盐。

本发明还涉及上示式 IA 化合物（归入式 I），其中

r 是 0 至 2，尤其是 0 或 1，

n 是 0 至 3，

R_1 和 R_2 一起构成如子式 I^{***} 所示的桥，



(I^{***})

其中 Z_1 和 Z_2 各自是氢，或者一个是氢，另一个是甲基；

键合是经由子式 I^{***} 中的两个末端 CH 基实现的并且键合到式 IA 中的键合 R_1 和 R_2 的两个相邻的碳原子上，由此形成六元环；

A、B、D 和 E 是 CH，而 T 是 N；

Q 是甲基（优选地与 A 和/或 D 键合）；

G 是-C(=O)-、-CHF-或-CF_2-；

R_a 和 R_a'各自是氢；

X 是亚氨基；

Y 是 4-氯苯基、4-叔丁基-苯基、3,5-二甲基-苯基、2-甲基-6-乙基-苯基、3-异丙基-5-甲基-苯基、3-脲基-苯基、3-氯-4-甲氧基-苯基、4-氯-3-甲氧基-苯基、3-甲氧基-4-甲基-苯基、3-甲氧基-4-乙基-苯基、3-(三氟-甲硫基)-苯基、6-氯-3-(三氟甲基磺酰)-苯基、3-(N-甲基氨基甲酰基)苯基、4-(N-叔丁基氨基甲酰基)-苯基、3-(吡唑-3-基)-苯基、3-([1-甲基-吡唑]-3-基)-苯基、4-(叔丁氧基羰基)-苯基、3,5-双(甲氧基羰基)-苯基、3-乙烯基-苯基、3,4-或 3,5-双(三氟甲基)-苯基、3-氯-4-甲基-苯基、3-溴-4-甲基-苯基、3-溴-4-乙基-苯基、4-溴-3-异丙基-苯基、4-溴-3-正丙基-苯基、3-碘-4-甲基苯基、4-碘-3-异丙基-苯基、4-氟-3-三氟甲基-苯基、3-氯-5-三氟甲基-苯基、4-氯-3-三氟甲基-苯基、3-溴-5-三氟甲基-苯基、4-溴-3-三氟甲基-苯基、4-碘-3-三氟甲基-苯基、3-溴-5-(2,2,2-三氟乙基)-苯基、3-碘-5-三氟甲基-苯基、3-甲基-5-三氟甲基苯基或 4-氨磺酰-苯基,

或者(尤其当 n 不是 0 时)是 4-甲基苯基、3-甲基苯基、4-乙基-苯基、3-乙基-苯基、2-甲基苯基、3-或 4-三氟甲基-苯基、2-氯苯基、3-氯苯基或 3-氟-5-三氟甲基-苯基,

或者是 2-萘基、喹啉-6-基、5-甲基-吡啶-2-基、6-甲基-吡啶-2-基、4-甲基嘧啶-2-基、6-叔丁基-嘧啶-4-基、5-三氟甲基-吡啶2-基、5-甲氧基吡啶-2-基、2,6-二甲基-吡啶-4-基或 4,6-二甲基-吡啶-2-基、2,6-二甲基-嘧啶-4-基、5-溴-吡啶-2-基或 6-氯-吡啶-3-基,

或者是 4-叔丁基环己基;

或其 N-氧化物,其中一个或更多氮原子携带氧原子;

或其盐。

本发明还涉及上示式 IA 化合物(归入式 I),其中

r 是 0 至 2,尤其是 0 或 1,

n 是 0 至 3,

R_1 和 R_2 一起构成如子式 I^{***} 所示的桥,

其中 Z_1 和 Z_2 各自是氢,或者一个是氢,另一个是甲基;

键合是经由子式 I*** 中的两个末端 CH 基实现的并且键合到式 IA 中的键合 R_1 和 R_2 的两个相邻的碳原子上，由此形成六元环；

A、B、D 和 E 是 CH，而 T 是 N；

Q 是甲基（优选地与 A 和/或 D 键合）；

G 是亚甲基或羟基亚甲基；

R_a 和 R_a' 各自是氢；

X 是亚氨基；

Y 是 3-异丙基-5-甲基-苯基、4-氯-3-甲氧基-苯基、3,4-双(三氟甲基)-苯基、3-氯-4-甲基-苯基、3-溴-4-甲基-苯基、3-溴-4-乙基-苯基、4-溴-3-异丙基-苯基、4-溴-3-正丙基-苯基、3-碘-4-甲基苯基、4-碘-3-异丙基-苯基、4-氟-3-三氟甲基-苯基、3-氯-5-三氟甲基-苯基、4-溴-3-三氟甲基-苯基、4-碘-3-三氟甲基-苯基、3-溴-5-(2,2,2-三氟乙基)-苯基、3-碘-5-三氟甲基-苯基、3-甲基-5-三氟甲基苯基或 4-氨磺酰-苯基，

或者（当 n 不是 0 时）是 4-甲基苯基、3-甲基苯基、4-乙基-苯基、3-乙基-苯基、2-甲基苯基、3-或 4-三氟甲基-苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、4-氯-3-三氟甲基-苯基、3-溴-5-三氟甲基-苯基或 3-氟-5-三氟甲基-苯基，

或者是 2-萘基、喹啉-6-基、5-甲基-吡啶-2-基、6-甲基-吡啶-2-基、4-甲基嘧啶-2-基、6-叔丁基-嘧啶-4-基、5-三氟甲基-吡啶 2-基、5-甲氧基吡啶-2-基、2,6-二甲基-吡啶-4-基或 4,6-二甲基-吡啶-2-基、2,6-二甲基-嘧啶-4-基、5-溴-吡啶-2-基或 6-氯-吡啶-3-基，

或者是 4-叔丁基环己基；

或其 N-氧化物，其中一个或更多氮原子携带氧原子；

或其盐。

最具体优选如上所述的式 IA 化合物或其药学上可接受的盐，其中该化合物选自由下列化合物组成的组：

1-(3-溴-4-甲基苯胺基)-4-(吡啶-4-基甲基)酞嗪（参见下述实施

例 13h）；

[4-(4-氯苯胺基)酞嗪-1-基]-(吡啶-4-基)酮；和

[4-(4-氯苯胺基)酞嗪-1-基]-(1-氧吡啶-4-基)甲醇。

具体优选这样的式 IA 化合物，其中

r 是 0，

n 是 0，

R_1和 R_2一起构成如子式 I^{***}所示的桥，

其中 Z_1和 Z_2之一是氢，另一个是甲基；

键合是经由子式 I^{***}中的两个末端 CH 基实现的并且键合到式 IA 中的键合 R_1和 R_2的两个相邻的碳原子上，由此形成六元环；

A、B、D 和 E 是 CH，而 T 是 N；

G 是亚甲基；

X 是亚氨基；

Y 是 4-氯苯基、4-氯-3-甲氧基-苯基、3-碘-4-甲基-苯基、4-氯-3-三氟甲基-苯基、3-溴-5-三氟甲基-苯基或 4-溴-3-三氟甲基-苯基；

或其 N-氧化物，其中一个或更多氮原子携带氧原子；

或其盐。

还具体优选这样的式 IA 化合物，其中

r 是 1，

n 是 0，

R_1和 R_2一起构成如子式 I^{***}所示的桥，

其中 Z_1和 Z_2各自是氢；

键合是经由子式 I^{***}中的两个末端 CH 基实现的并且键合到式 IA 中的键合 R_1和 R_2的两个相邻的碳原子上，由此形成六元环；

A、B、D 和 E 是 CH，而 T 是 N；

G 是亚甲基；

X 是亚氨基；

Y 是 4-氯-3-三氟甲基-苯基、3-氯-5-三氟甲基-苯基、4-叔丁基苯基、3-溴-4-甲基-苯基、3-溴-4-乙基苯基或 4,5-双(三氟甲基)-苯

基;

或其 N-氧化物，其中一个或更多氮原子携带氧原子;

或其盐。

一种优选的发明实施方式是由式 I 化合物所代表的，其中

r 是 0 或 1,

n 是 0 或 1,

R_1 和 R_2 一起构成子式 I^* 的桥,

m 是 0 或 1;

G 代表

i) C_2-C_6 亚烯基、被酰氧基或羟基取代的 C_2-C_6 亚烷基或 C_3-C_6 亚烯基、$-CH_2-O-$、$-CH_2-S-$、$-CH_2-NH-$、$-CH_2-O-CH_2-$、$-CH_2-S-CH_2-$、$-CH_2-NH-CH_2-$、氧(-O-)、硫(-S-)、亚氨基(-NH-)、-C(=O)-、-CHF-或$-CF_2-$; 或

ii) C_2-C_6 亚烷基，如果 Q 是低级烷基的话，或

iii) C_1-C_6 亚烷基，如果 Q 是低级烷氧基或卤素的话;

A、B、D、E 和 T 独立地是 N 或 CH，其条件是至少一个并且不超过三个这些原子团是 N，而且α)若 G 是 C_2-C_6 亚烯基或被酰氧基或羟基取代的 C_3-C_6 亚烯基，或β)若 Q 是低级烷氧基或卤素，则 T 只是 N;

Q 是低级烷基、低级烷氧基或卤素;

R_a 和 R_a'各自独立地是 H 或低级烷基;

X 是亚氨基、氧或硫;

Y 是苯基，它是未取代的或者独立地被一个或两个取代基取代，取代基选自氨基、低级烷酰氨基、卤素、低级烷基、卤代-低级烷基、低级烷氧基、苯基-低级烷氧基、氰基、低级烯基、C_8-C_{12} 烷氧基、低级烷氧基羰基、氨基甲酰基、低级烷基氨基甲酰基、低级烷酰基、苯氧基、卤代-低级烷氧基、低级烷氧基羰基、低级烷基巯基、卤代-低级烷基巯基、羟基-低级烷基、低级烷基磺酰、卤代-低级烷基磺酰、苯基磺酰、二羟基硼基、2-甲基嘧啶-4-基、噁唑-5-基、2-甲基-1,3-二氧杂环戊-2-基、1H-吡唑-3-基、1-甲基吡唑-3-基和与两个相邻 C 原子键合的

低级亚烷二氧基;

Z 是氨基、N-低级烷基氨基、羟基-低级烷基氨基、苯基-低级烷基氨基、N,N-二低级烷基氨基、n-苯基低级烷基-N-低级烷基氨基、N,N-二低级烷基苯基氨基、低级烷酰氨基、或选自苯甲酰氨基和苯基低级烷氧基羰基氨基的取代基，其中的苯基原子团各自是未取代的或者被硝基、卤素、氨基、N-低级烷基氨基、N,N-二低级烷基氨基、羟基、氰基、羧基、低级烷氧基羰基、低级烷酰基或氨基甲酰基取代；或者是卤素;

其中以波浪线表示的键各自代表双键或在广义上也代表单键;

或其盐。

另一种优选的发明实施方式是由式 I 化合物所代表的，其中

r 是 1,

n 是 0,

R_1 和 R_2 一起构成子式 I^* 的桥,

m 是 0;

G 是亚甲基;

T 是 N，而 A、B、D 和 E 是 CH;

Q 是低级烷氧基或卤素;

X 是亚氨基;

Y 是苯基，它被一个或两个取代基取代，取代基独立地选自由低级烷基、低级烷氧基、卤素和三氟甲基组成的组;

以波浪线表示的键是双键;

或所述化合物的 N-氧化物，其中一个或更多 N 原子携带氧原子;

或其盐。

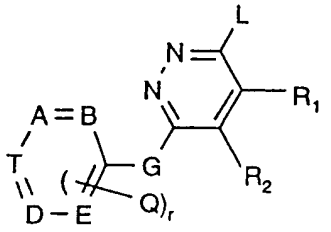
具体优选的式 I 化合物例如下列实施例中提高的那些或其药学上可接受的盐，尤其是实施例中具体提高的化合物或其盐，但是实施例 11 的化合物本身除外。

还尤其优选的是所有这样的式 I 化合物，它们在实施例 9 所述试验中具有低于 10μM 的 IC_{50}，非常特别优选的是 IC_{50} 小于 1μM 的那些。

非常优选的是被称为 1-(3-甲基苯胺基)-4-[2-(吡啶-3-基)-乙基]酞嗪的化合物（其中涉及式 I 的符号具有下列含义：R_2和 R_3一起构成子式 I^*的桥；r=n=m=0；A=N；B=D=E=T=CH；G=CH_2-CH_2；X=NH；Y=3-甲基苯基）；或其盐。

本发明化合物可以按照本身已知用于其他化合物的方法加以制备，尤其是

a)关于其中 G 是-CH_2-O-、-CH_2-NH-、-CH_2-S-、-O-、-S-或-NH-的式 I 化合物的制备，将式 II 化合物



(II)

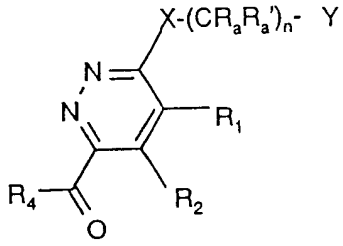
其中 A、B、D、E、T、G、Q、R_1和 R_2是如式 I 化合物所定义的，L 是离核基团（nucleofugal leaving group），

与式 III 化合物反应，

$$H\text{-}X\text{-}(CR_aR_a')_n\text{-}Y \qquad (III)$$

其中 n、R_a、R_a'、X 和 Y 是如式 I 化合物所定义的；

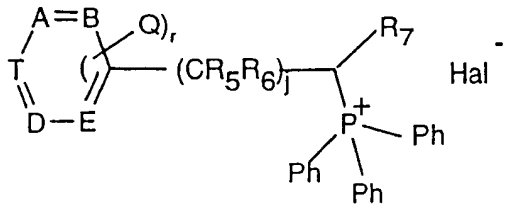
b)关于其中 G 是低级亚烷基、尤其是 C_2-C_6亚烷基、C_2-C_6亚烯基、或低级亚烷基、尤其是 C_2-C_6亚烷基或被酰氧基或羟基取代的 C_3-C_6亚烯基的式 I 化合物的制备，在碱的存在下，将式 IV 化合物



(IV),

其中 n、R_a、R_a'、X、Y、R_1和 R_2是如式 I 化合物所定义的，R_4是 H 或烷基，

与式 V 化合物反应，

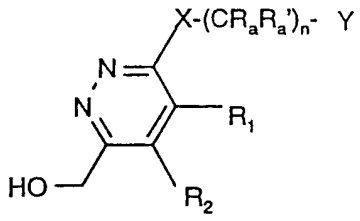


(V)

其中 r、A、B、D、E、T 和 Q 是如式 I 化合物所定义的，R_5、R_6 和 R_7 独立地是烷基或 H，j 代表 0 与 5 之间的整数，Ph 是苯基，

将所得式 I 化合物与 G =-CR_4=CR_7-$(CR_5R_6)_j$-反应，如果需要这么做的话，例如通过侧基金属催化氢化或水的加成，可能的话随后酰基化，生成不同的式 I 化合物；

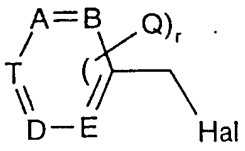
c)关于其中 G 是-CH_2-O-CH_2-的式 I 化合物的制备，在碱的存在下，将式 IV*化合物



(IV*)

其中 n、R_a、R_a'、X、Y、R_1 和 R_2 是如式 I 化合物所定义的，

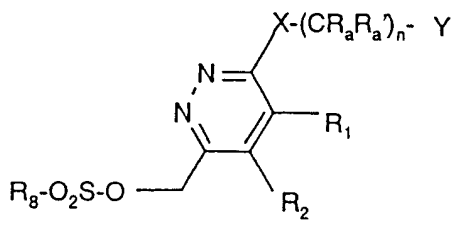
与式 VI 化合物反应，



(VI)

其中 r、A、B、D、E、T 和 Q 是如式 I 化合物所定义的，Hal 是卤素；

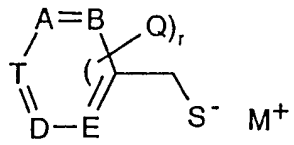
d)关于其中 G 是-CH_2-S-CH_2-的式 I 化合物的制备，将式 IV**化合物



(IV**)

其中 n、R_a、R_a'、X、Y、R_1和R_2是如式 I 化合物所定义的，R_8是烷基、例如甲基，或烷基芳基、例如甲苯基，

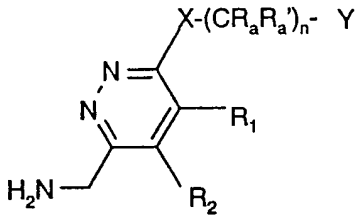
与式 VII 化合物反应，



(VII)

其中 r、A、B、D、E、T 和 Q 是如式 I 所定义的，M^+是含有单电荷的金属阳离子，例如钠或钾阳离子；

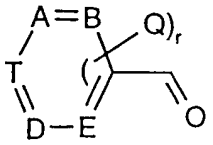
e)关于其中 G 是$-CH_2-NHCH_2-$的式 I 化合物的制备，在氢和催化剂的存在下，将式 IV***化合物



(IV***)

其中 n、R_a、R_a'、X、Y、R_1和R_2是如式 I 化合物所定义的，

与式 V*化合物反应，



(V*)

其中 r、A、B、D、E、T 和 Q 是如式 I 所定义的，

其中在式 I 至 VII、IV*、IV**、IV***和 V*化合物中，不参与反应的官能团必要的话以被保护的形式存在，再除去任何所存在的保护基团，而如果存在成盐基团并且盐形式的反应是可能的话，所述起始化合物也可以以盐的形式存在；

而且，如果需要的话，将可以获得的式 I 化合物或其 N-氧化物转化为另一种式 I 化合物或其 N-氧化物，将游离的式 I 化合物或其 N-氧化物转化为盐，将可以获得的式 I 化合物或其 N-氧化物的盐转化为游

离化合物或另一种盐，和/或将式 I 异构化合物或其 N-氧化物的混合物分离为个别的异构体。

其中 G 是亚甲基且 Q 是卤素或低级烷氧基的式 I 化合物是按照与 WO 98/35958 实施例中和第 22 与 23 页上所述制备方法类似的方法制备的，其中在如 WO 98/35958 中所定义的式(VI)中，基团 Q 是卤素或低级烷氧基。

方法变例的详细说明

在下述方法的详细说明中，r、n、A、B、D、E、T、G、Q、R_a、R_a'、R_1、R_2、X 和 Y 是如式 I 化合物所定义的，另有规定的除外。

很多式 I 化合物以及它们的盐、各原料和中间体可以如 WO 98/35958 所述获得，或者按照 WO 98/35958 所述方法或与其类似的方法制备，该申请结合在此作为参考文献。

方法 a)

式 II 化合物中，离核基团 L 尤其是卤素，首先是溴，尤其是氯或碘。

式 II 化合物与式 III 化合物之间的反应发生在适合的惰性极性溶剂中，尤其是醇，例如低级醇，例如甲醇、丙醇，或者尤其是乙醇或正丁醇，或者发生在熔化物中，而不加入溶剂，尤其在反应参与者之一以液体形式存在的情况下。反应发生在高温下，优选为约 60℃至所用溶剂的回流温度，例如在回流条件下，或者在大约 70 与大约 120℃之间的温度下。式 III 化合物也可以使用盐的形式，例如与强酸的酸加成盐，酸例如氢卤酸，例如氢氯酸盐，或者可以将相应的酸、例如氢氯酸加入到适合的溶剂中，例如醚，例如二噁烷。如果 L 是碘，那么反应优选地这样进行，在惰性溶剂中，例如甲苯，在碱的存在下，尤其是碱金属碳酸盐，例如碳酸钾，在催化量的四(三苯膦)钯的存在下，在高温下，例如 180 至 115℃。

方法 b)

式 IV 中，R_4 可以是氢或烷基。确切地，R_4 是低级烷基或氢。

式 V 中，磷上的苯基原子团也可以是被任意取代的。在优选的实施

方式中，磷上的苯基原子团是未取代的。还可以使用相应的砷化合物代替所述磷化合物。式 V 中的 Hal^- 是碘，尤其是氯或溴。

作为碱，例如可以使用碱金属氢化物、例如氢化钠，碱金属氨化物、例如氨基化钠，烷基锂化合物、例如丁基锂，碱金属醇化物、例如乙醇钠或甲醇钠，碱金属碳酸盐、例如碳酸钠，或碱土金属碳酸盐、例如碳酸镁。

反应优选地这样进行，在没有水和氧的存在下，在适合的溶剂中，例如二甲基亚砜，例如在-10℃与+80℃之间的温度下，优选为 0℃与 40℃之间，例如在室温下。

如果需要的话，可以随后进行通过侧基金属催化的氢化作用，该作用可以发生在单纯溶剂中，例如水、醇、乙酸乙酯、二噁烷或四氢呋喃、这些溶剂的混合物，或者不用溶剂。

优选地使用元素气态氢作为烯烃的反应参与者。反应是这样进行的，在常压或至多 200atm 的氢压下，在 10℃与 100℃之间的温度下。

确切地说，作为催化剂可以使用铂、钯和镍以及包含这些元素的化合物，例如氧化钯或氧化铂。催化剂可以与基材键合，例如活性碳、硫酸钡、硫酸锶、碳酸钙或氧化铝，或者可以是用酸或碱提取参与者而从二元合金制备的金属泡沫，例如阮内镍。

如果需要的话，可以随后进行水的加成作用，该作用是这样发生的，首先使烯烃与汞化合物反应，例如乙酸汞，然后与硼氢化钠反应，或者在酸的存在下，例如硫酸或硝酸，使烯烃与水反应。

方法 c)

反应优选地发生在溶剂中，例如二甲基亚砜或二氯甲烷，反应温度在 0℃与所用溶剂的沸点之间。所用的碱例如可以是氢氧化钾、HgO 与 HBF_4 的混合物、或碳酸银或氧化银。或者，式 IV^* 化合物也可以被去质子化，生成相应的醇化物，然后发生与卤素化合物 VI 的反应。在两种情况下，加入相转移催化剂都能够促进反应。

方法 d)

反应优选地发生在适合的极性溶剂中，反应温度在 0℃与所用溶剂

的沸点之间。加入相转移催化剂也可以促进反应。

或者，可以使用相应的硫醇代替式 VII 化合物。在这种情况下，反应优选地按已知方式发生，即在非极性溶剂中，例如苯，优选地在 DBU（1,8-二氮杂二环并[5.4.0]十一碳-7-烯）的存在下。

方法 e)

反应优选地这样发生，在惰性溶剂中，例如醇，例如甲醇，在 0℃与 100℃之间的温度下，优选地在 50℃与 90℃之间，在搅拌着的高压反应釜内，在 50 至 150atm 氢压下，尤其在 80 至 120atm 氢压下。作为催化剂可以使用方法 b 中所述的侧基金属催化剂之一。阮内镍的使用是尤其优选的。

另外的方法步骤

另外的方法步骤是根据需要进行的，其中不应参与反应的起始化合物官能团可以以未保护的形式存在，或者例如可以被一种或更多上文提到的保护基团保护起来。然后按照所述方法之一，完全或部分除去保护基团。

如果式 II 至 VII 化合物中的一个或更多其他官能团、例如羧基、羟基、氨基或巯基是被保护的或者需要保护，因为它们不应参与反应，所以它们是常用在肽化合物、头孢菌素和青霉素以及核酸衍生物与糖合成中的形式。保护基团可以已经以前体的形式存在，应当保护有关官能团不发生多余的次级反应，例如酰基化、醚化、酯化、氧化、溶剂分解和类似的反应。在某些情况下，除了这种保护作用以外，保护基团还可以进行选择性、通常为立体选择性反应过程。这是保护基团所特有的，使它们通常容易被溶剂分解、还原、光解或酶活性除去，也就是没有所不需要的次级反应，例如在类似于生理条件的条件下，并且它们在终产物中是不存在的。本领域技术人员知道或者能够容易确定哪些保护基团适合于上文和下文中提到的反应。

官能团被这些保护基团的保护作用、保护基团本身和它们的裂解反应例如描述在标准参考著作中，例如 J. F. W. McOmie,《有机化学中的保护基团》, Plenum Press, London and New York 1973; T. W.

Greene,《有机合成中的保护基团》, Wiley, NewYork 1981; 《肽》第 3 卷(编者: E. Gross 和 J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981; "Methoden der organischen Chemie"(《有机化学方法》), Houben Weyl, 第 4 版, 第 15/I 卷, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974; H.-D. Jakubke 和 H. Jescheit,"Aminosäuren, Peptide, Proteine"(《氨基酸、肽、蛋白质》), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982; 和 in Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate"(《碳水化合物化学: 单糖和衍生物》), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974。

优选地按照所述方法引入实施例中提到的保护基团, 并在必要时除去之。

具有成盐基团的式 I 化合物(或其 N-氧化物)的盐可以按本身已知的方式制备。式 I 化合物或其 N-氧化物的酸加成盐因此可以通过酸处理或适合的阴离子交换试剂处理而获得。具有两个酸分子的盐(例如式 I 化合物[或其 N-氧化物]的二卤化物)也可以转化为每个化合物具有一个酸分子的盐(例如一卤化物); 可以这样进行, 加热至熔化, 或者例如在高真空高温、例如 130 至 170℃下加热固体, 从每分子式 I 化合物(或其 N-氧化物)中排出一分子酸。

盐通常可以转化为游离化合物, 例如通过用适合的碱性试剂处理, 例如碱金属碳酸盐、碳酸氢盐或氢氧化物, 通常为碳酸钾或氢氧化钠。

借助适合的分离方法, 立体异构混合物、例如非对映体混合物可以按本身已知的方式分离为它们对应的异构体。例如借助分步结晶、色谱、溶剂分配和类似操作, 非对映体混合物可以分离为它们各自的非对映体。这种分离可以发生在起始化合物之一或式 I 化合物本身的水平上。对映体可以通过非对映体盐的生成加以分离, 例如通过与对映体纯的手性酸成盐或者借助色谱法, 例如 HPLC, 并使用具有手性配体的色谱底物。

式 I 化合物可以转化为对应的 N-氧化物。反应是这样进行的, 利

用适合的氧化剂，优选为过氧化物，例如间氯过苯甲酸或 Oxone®（美国 DuPont 公司商标；一过硫酸钾三合盐），在适合的溶剂中，例如卤代烃，通常为氯仿或二氯甲烷，或者例如低级烷烃羧酸，通常为乙酸，优选地在 0℃与反应混合物的沸点之间的温度下，尤其在约室温下。

其中 R_1 和 R_2 一起构成子式 I* 的桥且其中的 Z 是低级烷酰氨基的式 I 化合物（或其 N-氧化物）可以水解为对应的氨基化合物（Z=氨基），例如在水溶液中用无机酸水解，尤其是氢氯酸(HCl)，还可能加入其他溶剂，优选地在高温下反应，例如在回流下。

其中 R_1 和 R_2 一起构成子式 I* 的桥且其中的 Z 是被一个或两个独立地选自低级烷基、羟基-低级烷基和苯基-低级烷基的原子团取代的氨基的式 I 化合物（或其 N-氧化物）可以转化为在氨基上被相应取代的化合物，例如通过与低级烷基卤化物的反应，如果必要的话是羟基被保护的（参见方法 a））羟基-低级烷基卤化物或苯基-低级烷基卤化物，反应条件如方法 a)下所述。关于在氨基 Z 上引入 2-羟基-低级烷基取代基，基于环氧化物（例如环氧乙烷）的加成也是可能的。加成作用尤其发生在水溶液中和/或极性溶剂的存在下，通常为醇，例如甲醇、乙醇、异丙醇或乙二醇，醚，通常为二噁烷，酰胺，通常为二甲基甲酰胺，或酚，通常为苯酚，以及在非水性条件下，在非极性溶剂中，通常为苯和甲苯，或者在苯/水乳液中，适合在酸性或碱性催化剂的存在下，例如碱溶液，通常为氢氧化钠溶液，或者在固相催化剂的存在下，通常为氧化铝，其中已经掺入肼，在醚中，例如二乙醚，一般在约 0℃至相应反应混合物的沸点的温度下，优选地在 20℃与回流温度之间，如果必要的话在加压条件下，例如在密封的试管内，由此也可以超过沸点，和/或在惰性气体下，通常为氮或氩。氨基 Z 与低级烷醛、苯基-低级烷醛或羟基-低级烷醛（如果必要的话羟基是被保护的）的还原性烷基化作用也是可能的。还原性烷基化作用优选地发生在氢化条件下，在催化剂的存在下，尤其是贵金属催化剂，通常为铂或尤其是钯，它优选地与载体键合，例如碳，或者在重金属催化剂的存在下，通常为阮内镍，在常压或 0.1 至 10 兆帕(MPa)的压力下，或者发生在还原条件下，利用复

合氢化物，通常为硼烷，尤其是碱性氰基硼氢化物，例如氰基硼氢化钠，在适合的酸的存在下，优选为相对弱的酸，通常为低级烷烃羧酸或尤其是磺酸，例如对甲苯磺酸；在惯用的溶剂中，例如醇，例如甲醇或乙醇，或醚，例如环醚，例如四氢呋喃，在有或没有水的存在下。

在其中 R_1 和 R_2 一起构成子式 I^* 的桥的式 I 化合物（或其 N-氧化物）中，氨基 Z 可以通过酰基化作用转化生成被低级烷酰基、苯甲酰基、取代的苯甲酰基或苯基-低级烷氧基羰基取代的氨基，其中的苯基原子团是未取代或取代的。相应的酸包含游离羧基或者以其反应性酸衍生物存在，例如活化衍生酯或反应性酸酐，以及反应性环状酰胺。反应性酸衍生物也可以是就地生成的。活化酯尤其是在所要酯化的原子团的键合碳原子上是不饱和的酯，例如乙烯基酯类型，通常为乙烯基酯（例如可通过适当酯与乙酸乙烯酯的再酯化作用获得；活化乙烯基酯法）、氨基甲酰基酯（例如可通过用异噁唑鎓试剂处理相应的酸而获得；1,2-噁唑鎓或 Woodward 法）或 1-低级烷氧基乙烯基酯（例如可通过用低级烷氧基乙炔处理相应的酸而获得；乙氧基乙炔法），或者脒基类型的酯，通常为 N,N'-二取代的脒基酯（例如可通过用适合的 N,N'-二取代的碳二亚胺处理相应的酸而获得，例如 N,N'-二环己基碳二亚胺或尤其是 N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺；碳二亚胺法）或 N,N-二取代的脒基酯（例如可通过用 N,N-二取代的氨腈处理相应的酸而获得；氨腈法），适合的芳基酯，尤其是被亲电取代基适当取代的苯基酯（例如可通过在缩合剂的存在下，通常为 N,N'-二环己基碳二亚胺，用适当取代的苯酚处理相应的酸而获得，例如 4-硝基苯酚、4-甲磺酰基苯酚、2,4,5-三氯苯酚、2,3,4,5,6-五氯苯酚或 4-苯基重氮苯酚；活化芳基酯法）、氰甲基酯（例如可通过在碱的存在下，用氯乙腈处理相应的酸而获得；氰甲基酯法）、硫代酸酯（尤其是例如被硝基取代的苯硫基酯）（例如可通过用例如被硝基取代的苯硫酚处理相应的酸而获得，并且借助于酸酐或碳二亚胺法；活化硫代酸酯法）或尤其是氨基或酰氨基酯（例如可通过用 N-羟基氨基或 N-羟基酰氨基化合物处理相应的酸而获得，例如 N-羟基琥珀酰亚胺、N-羟基哌啶、N-羟基邻苯二甲酰亚胺、N-羟基-5-

降冰片烯-2,3-二羧酰亚胺、1-羟基苯并三唑或 3-羟基-3,4-二氢-1,2,3-苯并三嗪-4-酮，例如按照酸酐或碳二亚胺法；活化 N-羟基酯法）。还可以使用内酯，例如γ-内酯。酸的酸酐可以是对称的，或者优选为这些酸的混合酸酐，例如与无机酸、通常为酰卤、尤其是酰氯（例如可通过用亚硫酰氯、五氯化磷、光气或草酰氯处理相应的酸而获得；酰氯法）、叠氮化物（例如可从相应的酸酯经由相应的酰肼并用亚硝酸处理而获得；叠氮化物法）所形成的酸酐、与碳酸半酯所形成的酸酐，例如碳酸-低级烷基半酯（尤其是氯碳酸甲酯）（例如可通过用氯碳酸-低级烷基酯或 1-低级烷氧基羰基-2-低级烷氧基-1,2-二氢喹啉处理相应的酸而获得；混合的 O-烷基碳酸酐法）或与二卤代、尤其是二氯代磷酸所形成的酸酐（例如可通过用磷酰氯处理相应的酸而获得；磷酰氯法）、与其他磷酸衍生物（例如可利用苯基-N-苯基磷酰氨基氯或通过烷基磷酸酰胺的反应而获得，反应在磺酸酐和/或减少外消旋作用的添加剂的存在下，通常为 N-羟基苯并三唑，或者在氰基膦酸二乙酯的存在下）或亚磷酸衍生物所形成的酸酐，或者与有机酸所形成的酸酐，例如与有机碳酸（例如可通过用适当取代的低级烷烃或苯基-低级烷烃羧酸酰卤处理相应的酸而获得，通常为苯乙酰基、新戊酰基或三氟乙酰氯；混合的羧酸酸酐法）或与有机磺酸（例如可通过用适合的有机磺酰卤处理相应的酸的盐、通常为碱金属盐而获得，通常为低级烷烃或芳基，例如甲烷或对甲苯磺酰氯；混合的磺酸酸酐法）所形成的混合酸酐，以及对称的酸酐（例如可通过在碳二亚胺或 1-二乙氨基丙炔的存在下的相应的酸的缩合作用而获得；对称酸酐法）。适合的环状酰胺尤其是具有芳族特征的五元二氮杂环酰胺，通常为具有亚咪唑基的酰胺，例如咪唑（例如可通过用 N,N'-羰基二咪唑处理相应的酸而获得；咪唑法）或吡唑，例如 3,5-二甲基吡唑（例如可通过用乙酰丙酮处理酰基肼而获得；吡唑化物法）。如上所述，作为酰化剂使用的羧酸衍生物也可以是就地生成的。例如，N,N'-二取代的脒基酯可以是这样就地生成的，在适合的 N,N'-二取代的碳二亚胺的存在下，例如 N,N'-二环己基碳二亚胺或特别是 N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺，使式 I 原料与作为酰

化剂使用的酸的混合物反应。作为酰化剂使用的酸的氨基或酰氨基酯也可以在所要酰化的式 I 原料的存在下这样生成，在 N,N'-二取代的碳二亚胺的存在下，例如 N,N'-二环己基碳二亚胺，和 N-羟基胺或 N-羟基酰胺的存在下，例如 N-羟基琥珀酰亚胺，酌情在适合的碱的存在下，例如 4-二甲氨基吡啶，使相应的酸与氨基原料的混合物反应。活化作用也可以通过与 N,N,N',N'-四烷基脲鎓化合物的反应而就地实现，通常为 O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸酯、O-(1,2-二氢-2-氧-1-吡啶基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸酯（在有或没有 1,8-二氮杂二环并[5.4.0]十一碳-7-烯-(1,5-5)的存在下）或 O-(3,4-二氢-4-氧-1,2,3-苯并三唑啉-3-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸酯。最后，羧酸的磷酸酐可以这样就地制备，在磺酸酐的存在下，通常为 4-甲苯磺酸酐，将烷基磷酸酰胺、通常为六甲基磷酸三酰胺与盐反应，例如四氟硼酸盐，例如四氟硼酸钠，或者与另一种六甲基磷酸三酰胺反应，通常为苯并三唑-1-基 - 氧基-三(二甲氨基)鏻六氟化物。如果需要的话，加入有机碱，优选为叔胺，例如三低级烷基胺，尤其是乙基二异丙胺，或首先是三乙胺，和/或杂环碱，例如 4-二甲氨基吡啶或优选为 N-甲基吗啉或吡啶。缩合作用优选地在惰性、非质子传递的、优选为非水性溶剂或溶剂混合物中进行，通常为羧酰胺，例如甲酰胺或二甲基甲酰胺；卤代烃，例如二氯甲烷、四氯甲烷或氯苯；酮，例如丙酮；环醚，例如四氢呋喃或二噁烷；酯，例如乙酸乙酯；或腈，例如乙腈，或它们的混合物，酌情在低温或高温下进行，例如在约-40℃至约+100℃的范围内，优选为约-10℃至约+70℃，以及在使用芳基磺酰酯时为约+100℃至+200℃，尤其在 10 与 30℃之间的温度下，酌情在惰性气体下进行，例如氮或氩。水性、通常为醇性溶剂、例如乙醇，或芳族溶剂、例如苯或甲苯也是可能。

其中 R_1 和 R_2 一起构成子式 I* 的桥的式 I 化合物中的硝基 Z 可以还原为氨基，例如用金属还原或者通过选择性氢化；例如在高温下，例如 30 与 60℃之间，在水/醇混合物中，通常为甲醇/水，与镁/铝硫酸盐反应（参见《合成通讯》25 [2]，4025-8 [1995]）；在低于室温的

温度下，例如约 0℃，在酰胺中，通常为二甲基甲酰胺，与锌/硼氢化物反应；在高温下，例如 25 至 35℃，在水/卤代烃混合物中，例如水/二氯甲烷混合物，与 1,1'-二辛基－4,4'－联吡啶镒二溴化物/连四硫酸钠/碳酸钾反应（参见《四面体快报》34 (46)，7445-6 (1993)）；在 0 与 40℃之间的优选温度下，在醇中，通常为甲醇/水，与硼氢化钠在氯化物形式的 Amberlyte IRA-400 离子交换剂上反应（参见《合成通讯》19 (5/6)，805-11 (1989)）；在 10 与 35℃之间的优选温度下，在卤代烃/醇混合物中，例如二氯甲烷/甲醇，与硼氢化钾反应（参见《合成通讯》19 (17)，3047-50 (1989)）；在二噁烷中与硼氢化钠反应；在四氢呋喃中与硼烷反应；在甲酸铵的存在下，在 0 至 35℃的优选温度下，在醇中，在 Pd/C 的存在下氢化（参见《四面体快报》25 (32)，3415-8 (1989)）；在醚中，通常为四氢呋喃，与四氯化钛/氢化锂铝或四氯化钛/镁反应（参见《Bull. Chem. Soc. Belg.》97 [1]，51-3 [1988]）；或者在高温下，优选在回流下，与氯化铁铵/水反应（《合成通讯》22，3189-95 [1992]）。

在其中 G 是被酰氧基取代的低级烷基且其他原子团如式 I 下所定义的式 I 化合物中，酰基原子团可以通过水解作用除去，生成相应的其中 G 是被羟基取代的低级亚烷基的式 I 化合物。水解作用优选地在平常条件下进行，通常在酸或碱的存在下，例如 HCl 或 NaOH，在水溶液中或在适合的溶剂或溶剂混合物中。

也可以通过脱氢作用从其中 G 是被羟基取代的亚甲基或 C_2-C_6 亚烷基的式 I 化合物制备其中 G 是亚甲基或 C_2-C_6 亚烷基的式 I 化合物。还可以通过氢化作用从其中 G 是 C_2-C_6 亚烯基的式 I 化合物制备其中 G 是 C_2-C_6 亚烷基的式 I 化合物。反应优选地在上述条件下发生催化氢化作用。

其中 G 是亚甲基的式 I 化合物可以如下转化为对应的其中 G 是羟甲基或-C(=O)-的式 I、尤其是 IA 化合物，在空气的存在下或者在富含氧的气氛下，在醇中，例如甲醇，在木炭上通过氧化作用，例如通过加热，例如沸腾。

其中 G 是亚甲基的式 I、尤其是 IA 化合物可以如下转化为对应的其中 G 是-CHF-或-CF_2-的式 I 化合物，例如按照《四面体快报》32，1779(1991)所述方法，与亲电子氟反应，也就是说，优选地在惰性气体下，例如在 N_2-气氛中，在例如冷却至 0 至约-80℃下，例如在约-78℃下，将所要转化的式 I 化合物在适当溶剂、例如环醚、例如四氢呋喃中的溶液优选地滴加到双(三甲基甲硅烷基)氨基化钾在适当溶剂、例如环醚、例如四氢呋喃中的溶液中；然后缓慢加入 2-氟-3,3-二甲基-2,3-二氢-1,2-苯并异噻唑在相同溶剂中的溶液，使它们在相同的温度范围内反应。

一般方法条件

这里描述的所有方法步骤都可以在已知的反应条件下进行，优选地在具体提到的条件下，在没有或者通常在有溶剂或稀释剂的存在下，它们优选地对所用试剂是惰性的并且能够溶解试剂，在没有或有催化剂、缩合剂或中和剂的存在下，例如离子交换剂，通常为阳离子交换剂，例如 H^+型，因反应和/或反应剂而异在低温、常温或高温下，例如在-100℃至约 190℃的范围内，优选为约-80℃至约 150℃，例如在-80 至 60℃下、在室温下、在-20 至 40℃下或者在所用溶剂的沸点下，在大气压下或者在密闭容器内，如果需要的话在压力下，和/或在惰性气氛中，例如氩或氮。

盐可以存在于所有起始化合物和中间体中，如果它们含有成盐基团的话。盐也可以存在于这些化合物的反应期间，只要反应不因此受到干扰即可。

在所有反应阶段，所出现的异构混合物可以分离为它们各自的异构体，例如非对映体或对映体，或者分离为任意异构体混合物，例如外消旋物或非对映体混合物，通常如“另外的方法步骤”所述。

在某些情况下，通常在脱氢作用中，有可能实现立体选择反应，例如使各异构体的回收更加容易。

可供选择并适合于有关反应的溶剂例如包括水；酯，通常为低级烷基-低级链烷酸酯，例如乙酸二乙酯；醚，通常为脂族醚，例如二乙醚，

或环醚，例如四氢呋喃；液体芳族烃，通常为苯或甲苯；醇，通常为甲醇、乙醇或 1-或 2-丙醇；腈，通常为乙腈；卤代烃，通常为二氯甲烷；酰胺，通常为二甲基甲酰胺；碱，通常为杂环含氮碱，例如吡啶；羧酸，通常为低级烷烃羧酸，例如乙酸；羧酸酐，通常为低级烷烃酸酐，例如乙酸酐；环状、直链或支链烃，通常为环己烷、己烷或异戊烷；或这些溶剂的混合物，例如水溶液，方法说明中另有规定除外。这些溶剂混合物还可以用于例如色谱或分配等操作。

本发明还涉及下列形式的方法，其中一种方法开始于可在任意阶段作为中间体得到的化合物，并进行所缺少的步骤，或者在任意阶段暂停方法，或者在反应条件下生成原料，或者使用所述原料的反应性衍生物或盐的形式，或者生成可借助本发明方法得到的化合物，并就地加工所述化合物。在优选的实施方式中，一种方法开始于这样的原料，它们生成如上所述优选的化合物，特别是尤其优选的，主要优选的和/或首先优选的。

在优选的实施方式中，式 I 化合物（或其 N-氧化物）是按照实施例中所定义的方法和方法步骤制备的。

还可以获得式 I 化合物（或其 N-氧化物）、包括它们的盐在内的水合物形式，或者它们的晶体例如可以包括用于结晶的溶剂（以溶剂化物的形式存在）。

药物制剂、方法和用途

本发明还涉及药物组合物，包含式 I 化合物（或其 N-氧化物）作为活性成分，并且尤其能够用于治疗本文开头提到的疾病。对温血动物、尤其是人来说，用于肠内给药、例如鼻、颊、直肠或尤其是口服给药的组合物和用于肠胃外给药、例如静脉内、肌内或皮下给药的组合物是尤其优选的。组合物包含单独的活性成分（式 I 化合物或其药学上可接受的盐），或者优选地以及药学上可接受的载体。活性成分的剂量取决于所要治疗的疾病和动物种类、年龄、体重和个体条件、个体药动学数据和给药方式。

本发明还涉及用在人或动物体的预防或尤其是治疗方法中的药物

组合物，涉及其制备方法（尤其是用于肿瘤治疗的组合物形式），还涉及治疗肿瘤疾病的方法，尤其是上述的那些，其中尤其使用新颖的式 I、尤其是式 IA 化合物。

本发明还涉及制备药物制剂的方法以及式 I 化合物（或其 N-氧化物）在药物制剂制备中的用途，该药物制剂包含式 I 化合物（或其 N-氧化物）作为活性组分（活性成分）。

如果需要的话，所述药物制剂还可以包含其他活性组分，例如细胞抑制剂，和/或与已知的治疗方法结合使用，例如激素给药或辐射。

优选的药物制剂适合于对温血动物给药，尤其是人或商业上有用的哺乳动物，它们患有炎性类风湿性或风湿性疾病和/或疼痛，或者患有响应于血管生成抑制作用或 VEGF-受体酪氨酸激酶抑制作用的疾病，例如牛皮癣或尤其是瘤性疾病，该药物制剂包含抑制血管生成或 VEGF-受体酪氨酸激酶有效量的式 I 化合物（或其 N-氧化物），如果存在成盐基团的话或其药学上可接受的盐，以及至少一种药学上可接受的载体。

同样优选这样的药物组合物，它用于预防或尤其是治疗需要接受治疗的温血动物、尤其是人或商业上有用的哺乳动物的类风湿性或风湿性炎性疾病和/或疼痛或瘤性及其他增殖性疾病，人或动物尤其患有这样一种疾病，该组合物包含在预防或尤其是治疗上有效对抗所述疾病的量的式 I 新化合物（或其 N-氧化物）作为活性成分。

药物组合物包含大约 1%至大约 95%活性成分，单剂给药剂型在优选的实施方式中包含大约 20%至大约 90%活性成分，非单剂类型的剂型在优选的实施方式中包含大约 5%至大约 20%活性成分。单位剂型例如是包衣与未包衣的片剂、安瓿、小瓶、栓剂或胶囊剂。实例是含有约 0.05g 至约 1.0g 活性物质的胶囊剂。

本发明的药物组合物是按本身已知的方式制备的，例如借助常规的混合、造粒、包衣、溶解或冻干过程。

优选采用活性成分的溶液，以及悬液或分散系，尤其是等渗的水溶液、分散系或悬液，例如在包含单独的活性成分或活性成分和载体的冻干组合物的情况下，可以在使用前制备。药物组合物可以是灭菌的和/

或可以包含赋形剂，例如防腐剂、稳定剂、湿润剂和/或乳化剂、增溶剂、调节渗透压的盐和/或缓冲剂，并且是按本身已知的方式制备的，例如借助常规的溶解和冻干过程。

油悬液包含植物油、合成油或半合成油作为油组分，习惯上用于注射。这样的组分确切地是液体脂肪酸酯，例如油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、"Labrasol" (Gatte- fossé, Paris)和/或"Miglyol 812" (Hüls AG, Germany)，但是尤其是植物油，例如棉籽油、杏仁油、橄榄油、蓖麻油、芝麻油、大豆油，进而尤其是花生油。

注射制剂的制造通常在无菌条件下进行，例如灌装在安瓿内，密封容器。

用于口服给药的药物组合物例如可以这样获得，将活性成分与一种或更多固体载体混合，如果需要将所得混合物造粒，加工该混合物或颗粒，如果需要的话，形成片剂或片芯，根据需要包埋在另外的赋形剂中。

适合的载体尤其是填充剂，例如糖，例如蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇，纤维素制剂和/或磷酸钙；以及粘合剂，例如淀粉，例如玉米、小麦、稻米或马铃薯淀粉，甲基纤维素和/或聚乙烯吡咯烷酮；如果需要的话，和/或崩解剂，例如上述淀粉、以及羧甲基淀粉、交联聚乙烯吡咯烷酮、藻酸或其盐，例如藻酸钠。另外的赋形剂尤其是流动调节剂和润滑剂，例如硅酸、滑石、硬脂酸或其盐和/或聚乙二醇或其衍生物。

可以在片芯上提供适合的包衣，根据需要为肠溶衣，包衣尤其使用浓的糖溶液，其中可以包含阿拉伯胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇和/或二氧化钛，或者在适合的有机溶剂中的包衣溶液，或者关于肠溶衣的制备，使用适合的纤维素制剂的溶液，例如乙酰纤维素邻苯二甲酸酯或羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯。可以向片剂或片剂包衣中加入染剂或色素，例如用以表示活性成分的不同剂量。

可口服给药的药物组合物还包括由明胶组成的硬胶囊剂以及由明胶和增塑剂、例如甘油或山梨糖醇组成的密封的软胶囊剂。硬胶囊剂可以含有颗粒形式的活性成分，例如与填充剂、例如玉米淀粉、粘合剂和/或滑动剂和根据需要的稳定剂的混合物。软胶囊剂中，活性成分优选

地溶解或悬浮在适合的液体赋形剂中，例如脂肪油、石蜡油或液体聚乙二醇、或乙二醇或丙二醇的脂肪酸酯，也可以向其中加入稳定剂和去污剂。

适合的可直肠给药的药物组合物例如是栓剂，由活性成分与栓剂基质的组合组成。

适合于肠胃外给药的水溶液尤其是水溶性形式活性成分的水溶液，例如水溶性盐的形式，或者是水性注射悬液，含有增加粘性的物质，例如羧甲基纤维素钠或葡聚糖，和根据需要的稳定剂。活性成分、适当时与赋形剂一起可以以冻干产物的形式存在，给药前制成溶液。这些用于肠胃外给药的溶液还可以作为输注溶液使用。

优选的防腐剂例如是抗氧化剂，例如抗坏血酸，或者是杀微生物剂，例如山梨酸或苯甲酸。

本发明同样涉及上述病理状况之一的治疗过程或方法，尤其是炎性风湿性或类风湿性疾病和/或疼痛，或（尤其在新颖的式 I 化合物的情况下）响应于 VEGF-受体酪氨酸激酶抑制作用或血管生成抑制作用的疾病，尤其是相应的瘤性疾病或者以及牛皮癣。式 I 化合物（或其 N-氧化物）可以将其本身或以药物组合物的形式优选地按有效对抗所述疾病的量对需要治疗的温血动物、例如人预防性或治疗性给药，尤其使用化合物的药物组合物形式。在体重约 70kg 的个体情况下，本发明化合物的每日给药剂量从大约 0.1g 至大约 5g，优选地从大约 0.5g 至大约 2g。

本发明尤其也涉及式 I 化合物（或其 N-氧化物）或其药学上可接受的盐、尤其是所述优选的式 I 化合物或其药学上可接受的盐本身或其与至少一种药学上可接受的载体的药物制剂形式的用途，用于治疗以及预防一种或更多上述疾病，优选为炎性风湿性或类风湿性疾病和/或疼痛、或（尤其在新颖的式 I 化合物的情况下）响应于 VEGF-受体酪氨酸激酶抑制作用或血管生成抑制作用的疾病，尤其是瘤性疾病或者以及牛皮癣，首先只要所述疾病响应于 VEGF-受体酪氨酸激酶或血管生成的抑制作用。

本发明尤其也涉及式 I 化合物（或其 N-氧化物）或其药学上可接

受的盐、尤其是所述优选的式 I 化合物或其药学上可接受的盐在药物制剂制备中的用途，该药物制剂用于治疗以及预防一种或更多上述疾病，尤其是风湿性或类风湿性炎性疾病和/或疼痛、或（尤其在新颖的式 I 化合物的情况下）瘤性疾病或者以及牛皮癣，首先只要该疾病响应于 VEGF-受体酪氨酸激酶或血管生成的抑制作用。

在每种情况下所用优选的剂量、组成和药物制剂（药品）的制备如上文所述。

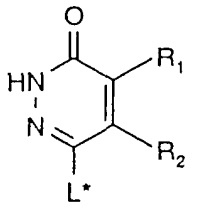
原料

新的原料和/或过渡产物及其制备方法同样是本发明的主题。在优选的实施方式中，使用这样的原料，并选择反应条件，以便得到优选的化合物。

式 II 至 VII 原料是已知的，能够按照已知方法制备，或者是商业上可得到的；特别是它们能够利用实施例所述方法加以制备。

在原料的制备中，如果必要的话，不参与反应的现有官能团应当被保护起来。优选的保护基团、它们的引入和它们的除去如上文或实施例所述。代替各自的原料和过渡产物的是，还可以使用它们的盐进行反应，只要存在成盐基团并且与盐的反应也是可能的即可。在上文和下文使用术语原料的情况下，在合理和可能的限度内始终包括它们的盐。

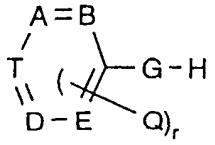
其中 G 是-CH_2-O、-CH_2-S-、-CH_2-NH-、氧、硫或亚氨基且其余符号如式 I 下所定义的式 II 化合物例如可以这样制备，优选地在类似于方法 a)下关于式 II 化合物与式 III 化合物反应所述的条件下，将式 VIII 化合物



(VIII)

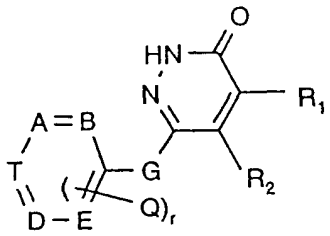
其中 L^*是离核基团，尤其是卤素，例如溴，R_1和 R_2是如式 I 化合物所定义的，

与式 VII 化合物反应，



(VII)

其中 G 是-CH_2-O-、-CH_2-S-或-CH_2-NH-、或广义上的氧、硫或亚氨基，A、B、D、E、T、Q 和 r 是如式 I 化合物所定义的。反应生成式 II* 化合物



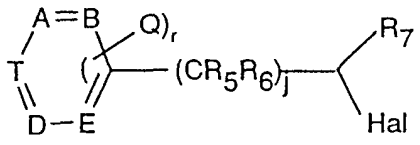
(II*),

其中 R_1 和 R_2 以及 A、B、D、E、T、Q 和 r 是如式 I 化合物所定义的，其中 G 是-CH_2-O-、-CH_2-S-或-CH_2-NH-、或广义上的氧、硫或亚氨基。

从该化合物可以如下制备对应的式 II 化合物，关于 L=Cl 的引入，利用无机酰氯引入如式 II 下所定义的离去基团 L，例如磷酰氯($POCl_3$)、光气($COCl_2$)或亚硫酰氯($SOCl_2$)，或另一种适合于式 II*化合物反应的试剂，生成式 II 化合物。

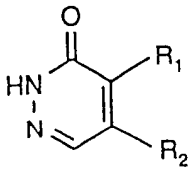
式 VII 至 VIII 原料是已知的、能够按照已知方法制备的或商业上可得到的；特别是它们能够利用实施例所述方法加以制备。

式 V 化合物可以这样获得，在 20℃与 110℃之间的温度下，特别是 60℃至 80℃，在惰性溶剂中，例如甲苯，将三芳基膦与式 VI*化合物反应，其中 A、B、D、E、T、Q、r、R_5、R_6、R_7、j 和 Hal 是如式 V 化合物所定义的。



(VI*)

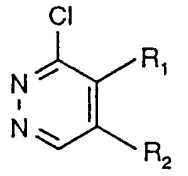
式 IV 化合物例如可以通过下列反应顺序获得。在 20℃与 80℃之间的温度下，例如 50℃，在适合的溶剂中，例如乙腈或二噁烷，或这些溶剂的混合物，将式 IX 化合物



(IX)

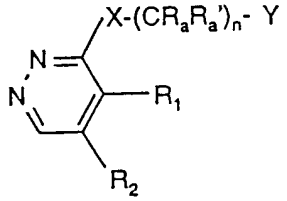
其中 R_1 和 R_2 是如式 I 化合物所定义的，

与无机酰氯反应，例如磷酰氯($POCl_3$)、光气($COCl_2$)或亚硫酰氯($SOCl_2$)，最初生成式 X 化合物，



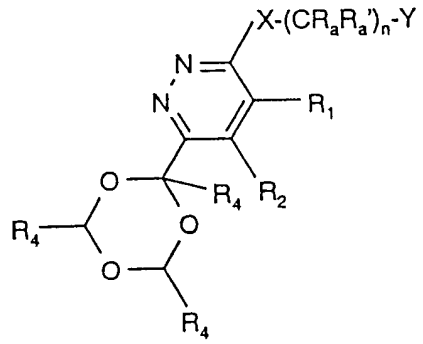
(X)

该式 X 化合物然后与式 III 化合物反应，反应条件优选地类似于方法 a)下关于式 II 化合物与式 III 化合物反应所述的那些。然后生成式 XI 化合物，



(XI)

在适合的溶剂中，例如乙腈和三氟乙酸，在 60℃与 100℃之间的温度下，例如 80℃，在铁(II)化合物的存在下，例如硫酸亚铁(II)，将其用 2,4,6-三低级烷基-1,3,5-三噁烷或 1,3,5-三噁烷和烷基氢过氧化物（例如叔丁基氢过氧化物）转化，生成式 XII 化合物，



(XII)

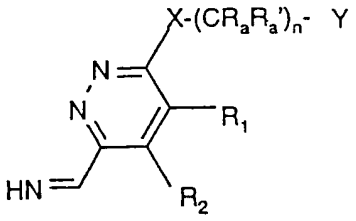
其中 R_1、R_2、X、Y、n、R_a和R_a'是如式 I 化合物所定义的，其中 R_4 是 H 或低级烷基。在 75℃与 110℃之间的温度下，优选为 90 至 100℃，式 XII 化合物在含水酸、例如 10%含水硫酸中的反应得到式 IV 化合物。

其中 G 是$-CH_2-O-CH_2-$、$-CH_2-S-CH_2-$或$-CH_2-NH-CH_2-$的式 I 化合物的制备例如可以发生在从式 IV 化合物开始的每种情况下，其中 n、R_a、R_a' 、X、Y、R_1和R_2是如式 I 化合物所定义的。

式 IV 化合物按已知方式与还原剂、例如氢化锂铝在适合的溶剂、例如二乙醚或四氢呋喃中的反应得到方法 c)中的式 IV*化合物，用于制备其中 G 是$-CH_2-O-CH_2-$的式 I 化合物。

式 IV*化合物可以与烷基磺酰氯、例如甲磺酰氯反应，或者与烷基芳基磺酰氯、例如甲苯磺酰氯反应，生成式 IV**化合物，后者如方法 d)下所述，可以用于制备其中 G 是$-CH_2-S-CH_2-$的式 I 化合物。

式 IV 化合物与氨按已知方式的反应得到式 XIII 化合物，



(XIII)

其中 n、R_a、R_a' 、X、Y、R_1和R_2是如式 I 化合物所定义的。该化合物与还原剂、例如氢化锂铝在所述条件下的反应或者与硼氢化钠的反应得到方法 e)中的式 IV***化合物，用于制备其中 G 是$-CH_2-N-CH_2-$的式 I 化合物。

原料是已知的、能够按照已知方法制备的或商业上可得到的；特别是它们能够利用等同或类似于实施例所述的方法加以制备。

实施例:

下列实施例充当阐述发明，但不限制发明的范围。

温度是按摄氏度测量的。除非另有指示，反应发生在室温下。R_f值表示有关物质展开距离与溶剂前沿展开距离之间的差异，是利用所述溶剂系统，在硅胶薄层板(Merck, Darmstadt, Germany)上通过薄层色谱法测定的。

HPLC:

梯度:

$Grad_{20-100}$表示含 20%→100% a)的 b)达 13 分钟+ 5 分钟 100% a);

$Grad_{5-40}$表示含 5%→40% a)的 b)达 7.5 分钟+ 7 分钟 40% a)。

溶剂系统:

a): 乙腈+ 0.05% TFA; b): 水+ 0.05% TFA。柱子(250 x 4.6mm)装有反相材料 C18-Nucleosil (平均粒径 5μm, 硅胶是用十八烷基硅烷共价衍生的, Macherey & Nagel, Düren, Germany)。UV 检测 215nm 下的吸收。保留时间(t_R)以分钟表示。流速: 1ml/分钟。

其他所用简称和缩写具有下列定义:

abs.	绝对(不含水的溶剂)
an. calc.	元素分析中的元素计算(理论)比
an. meas.	元素分析中的元素实测比
DIPE	二异丙醚
DMSO	二甲基亚砜
乙醚	二乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
FAB-MS	快速原子轰击质谱
sat.	饱和
h	小时
HV	高真空
min	分钟
RT	室温
RE	旋转蒸发器
m.p.	熔点
盐水	饱和氯化钠溶液
THF	四氢呋喃(经 Na/二苯酮蒸馏)
TFA	三氟乙酸

TLC 薄层色谱

实施例 1：E-1-(3-甲基苯胺基)-4-[(2-(吡啶-3-基)乙烯基)酞嗪和 Z-1-(3-甲基苯胺基)-4-[(2-(吡啶-3-基)乙烯基]酞嗪

在 N_2 气氛下，将 178mg NaH (60%油悬液；4.45mmol)用己烷洗涤 3 次，加入 6ml DMSO，混合物加热至 70℃达 30min (气体放出)。在 RT 下，混合物用 4ml DMSO 稀释，分批加入，1.58g (4.05mmol)三苯基(吡啶-3-基甲基)氯化鏻 (参见 1.1)，将红黑色溶液搅拌 10min。然后将 1.07g (4.06mmol) 1-(3-甲基苯胺基)酞嗪-4-甲醛(关于制备参加实施例 1e)用 10ml DMSO 冲洗到反应混合物中，在 RT 下搅拌。21h 后，将反应混合物倒在水/EtOAc 上，分离出含水相，用 EtOAc 萃取两次。有机相用水和盐水洗涤三次，干燥(Na_2SO_4)，蒸发浓缩。柱色谱(SiO_2；EtOAc/甲苯 3:1)得到 E-异构体，然后是 Z-异构体。

E-异构体：TLC (EtOAc) R_f=0.32; $HPLC_{20\text{-}100}$ t_R=6.2; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) 9.10 (s, HN), 8.89 (d, 1H), 8.52 (m, 2H), 8.44 (dd, 1H), 8.23 (dt, 1H), 8.12 (d, J=15.8 Hz, HC^{vinyl}), 7.93 (m, 2H), 7.80 (d, J=15.8 Hz, HC^{vinyl}), 7.75 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.16 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 2.26 (s, 3H); FAB-MS $(M+H)^+$ = 339; an. *calc.* ($C_{22}H_{18}N_4 \cdot 0.1\ H_2O$) C 77.67 %, H 5.39 %, N 16.47 %; *meas.*: C 77.62 %, H 5.55 %, N 16.25 %. Z-异构体：TLC (EtOAc) R_f=0.25; $HPLC_{20\text{-}100}$ t_R=5.9; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) 9.18 (s, HN), 8.62 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.31 (dd, 1H), 7.97 (m, 2H), 7.89 (dd, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.52 (dt, 1H), 7.26-7.15 (m, 3H), 7.03 (d, J=12.2 Hz, HC^{vinyl}), 6.86 (d, 1H), 2.33 (s, 3H); FAB-MS $(M+H)^+$ = 339.

原料是如下制备的：

1a)三苯基(吡啶-3-基甲基)氯化鏻

向冰冷却的 55.8g (195mmol) $Na_2CO_3 \cdot 10H_2O$ 在 200ml 水与 100ml 甲苯中的 2-相混合物中分批加入 21.3g (133mmol)盐酸 3-氯甲基吡啶。混合物在 0℃下搅拌，直至得到澄清溶液，分离出含水相，混合物用 50ml 甲苯萃取两次。甲苯相干燥(Na_2SO_4)，在 RE 中蒸发(10mbar，30℃)至体积约为原来的一半。向微黄色溶液中加入 68.1g (259mmol)三苯膦，混合物在 70℃、N_2 气氛下搅拌数天。标题化合物在此过程中沉淀出来。滤出，用甲苯和己烷洗涤。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) 8.47 (m, 1H^{Py}), 8.18 (sb, 1H^{Py}), 7.91 (m, 3H), 7.72 (m, 12H), 7.37 (m, 1H^{Py}), 7.26 (m, 1H^{Py}), 5.33 (d, J=15 Hz, H_2C); FAB-MS $(M-Cl)^+$ =354; an. *calc.* ($C_{24}H_{21}NClP \cdot 0.17\ H_2O$) C 73.36 %, H 5.47 %, N 3.56 %, Cl 9.02 %, P 7.88 %, H_2O 0.78 %; *meas.* C 73.11 %, H 5.43 %, N 3.82 %, Cl 9.49 %, P 7.98 %, H_2O 0.77 %.

b) 盐酸 1-氯酞嗪

将 50g (342mmol)酞嗪酮、1370ml 乙腈、66ml (0.72mol) $POCl_3$ 与 85ml 4N HCl 的二噁烷悬液在 50℃下搅拌 8h。所得溶液冷却至 RT，蒸发至体积约为 0.8 l，用 1.2 l DIPE 稀释。过滤并用 DIPE 洗涤，得到标题化合物：FAB-MS $(M+H)^+$ = 165/167.

1c) 1-(3-甲基苯胺基)酞嗪

在 N_2 气氛下，将 30g (149mmol)盐酸 1-氯酞嗪的 0.6 l 正丁醇溶液与 16.2ml (149mmol)间甲苯胺混合，在 65℃下搅拌 1h。将溶液蒸发浓缩，使残余物在二氯甲烷/MeOH 10:1 与 Na_2CO_3 溶液(80g; 0.5 l H_2O)之间分配。含水相用二氯甲烷/MeOH 10:1 萃取两次，有机相用 Na_2CO_3 溶液(80g; 0.5 l H_2O)和盐水洗涤，干燥(Na_2SO_4)，蒸发。将残余物溶于 200ml 沸腾的二氯甲烷/丙酮 1:1，趁热过滤，部分蒸发。然后加入 DIPE，引起标题化合物结晶，滤出，用 DIPE 洗涤：

m.p. 176-177°C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) 9.12 (s, HN), 9.08 (s, 1H), 8.59 (m, 1H), 7.99 (m, 3H), 7.76 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.24 (t, 1H), 6.86 (d, 1H), 2.32 (s, 3H); FAB-MS $(M+H)^+$ =236; an. *calc.*($C_{15}H_{13}N_3 \cdot 0.05\ H_2O$) C 76.28%, H 5.59%, N 17.79%; *meas.* C 76.04%, H 5.53%, N 17.68%.

1d) 1-(3-甲基苯胺基)-4-([1,3,5]三噁烷-2-基)酞嗪

向 9.6g (40.8mmol) 1-(3-甲基苯胺基)酞嗪与 173g 1,3,5-三噁烷的 570ml 乙腈悬液中加入 3.12ml (40.8mmol)三氟乙酸、11.0ml (80% ^{t}BuO^{t}Bu 溶液；87.4mmol) ^{t}BuOOH 和 190mg (0.68mmol) $FeSO_4 \cdot 7H_2O$，混合物在 80℃下搅拌 17h。将冷却后的反应混合物在 RE 中部分蒸发，用 EtOAc 和水稀释，用 1N NaOH 调至碱性 pH。分离出含水相，用乙酸乙酯萃取两次。有机相用水和盐水洗涤两次，干燥(Na_2SO_4)，蒸发。加入 DIPE 结晶后，柱色谱(SiO_2; EtOAc/甲苯 1:3;

作为在二氯甲烷/丙酮 9:1 中的溶液使用)得到标题化合物;
m.p. 161°C; DC (EtOAc/甲苯
1:3) R_f=0.27; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) 9.27 (s, HN), 8.74 (m, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.25 (t, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.47 (d, 2H), 5.41 (d, 2H), 2.33 (s, 3H); FAB-MS $(M+H)^+$=324; anal. *calc.*($C_{18}H_{17}N_3O_3$) C 66.86%, H 5.30%, N 13.00%; *meas.* C 66.83%, H 5.36 %, N 12.81%.

1e) 1-(3-甲基苯胺基)酞嗪-4-甲醛

将 3.15g (9.74mmol) 1-(3-甲基苯胺基)-4-([1,3,5]三嗯烷-2-基)酞嗪的 150ml H_2SO_4 (10% H_2O 溶液)悬液在 100℃下搅拌 7h。将悬液冷却至 RT, 用 NaOH (20% H_2O 溶液)调至碱性 pH, 滤出所沉淀出来的标题化合物, 用水洗涤; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) 10.17 (s, HCO), 9.84 (s, HN), 9.02 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.8-7.6 (2 sb, 2H), 7.30 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 2.36 (s, 3H); FAB-MS $(M-H)^+$ =262.

实施例 2: 1-(3-甲基苯胺基)-4-[(2-(吡啶-3-基)乙基]酞嗪

在 12ml EtOAc 与 5ml THF 的混合物中, 在 0.1g Pd/C (10%)的存在下氢化 0.33g (0.98mmol) 1-(3-甲基苯胺基)-4-[2-(吡啶-3-基)乙烯基]酞嗪(E/Z 混合物)。经由 C 盐过滤, 蒸发, 柱色谱(SiO_2; EtOAc)并从乙醚中结晶, 得到标题化合物: m.p. 136°C; DC (EtOAc) R_f=0.15; ^{1}H-NMR
(DMSO-d_6, 120 °C) 8.66 (s, HN), 8.53 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.15 (sb, 1H), 7.92 (sb, 2H), 7.69 (m, 3H), 7.26 (m, 1H), 7.22 (dd, 1H), 6.85 (d, 1H), 3.53 (t, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.36 (s, 3H); FAB-MS $(M+H)^+$ =341; an. *calc.*($C_{22}H_{20}N_4$) C 77.62%, H 5.92%, N 16.46%; *meas.* C 77.30%, H 6.10%, N 16.34%.

实施例 3: 1-(3-甲基苯胺基)-4-[(2-(吡啶-4-基)乙烯基]酞嗪

在 N_2 气氛下, 将 58mg NaH (60%油悬液; 1.45mmol)用己烷洗涤 3 次, 加入 2ml DMSO, 混合物加热至 80℃达 30min (气体放出)。在 RT 下, 利用 3ml DMSO 加入 572mg (1.32mmol)三苯基(吡啶-4-基甲基)溴化鏻 (制备: P. Earsky, S. Hunig, I. Stemmler 和 D. Scheutzow《Lieb. Ann. Chem.》1980, 291), 混合物搅拌 10min。然后向反应混合物中加入 350mg (1.33mmol) 1-(3-甲基苯胺基)酞嗪

-4-甲醛(关于制备参见实施例 1e)，在 RT 下搅拌。3h 后，混合物再次加热至 60℃达 30min，倒在水上，用 EtOAc 萃取 3 次。有机相用水和盐水洗涤三次，干燥(Na_2SO_4)，蒸发浓缩。柱色谱(SiO_2；甲苯/丙酮 2:1)得到标题化合物的 E/Z 混合物(约 5:3)；TLC (甲苯/丙酮 1:1) R_f=0.34；$HPLC_{20\text{-}100}$ t_R=5.7/6.1; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) *inter alia* 9.24 和 9.19 (2s, 1H), 2.35 和 2.32 (2s, H_3C); FAB-MS $(M+H)^+$=339.

实施例 4：1-(4-氯-3-三氟甲基苯胺基)-4-[(2-(吡啶-3-基)乙基]酞嗪

将 260mg (0.96mmol) 1-氯-4-[2-(吡啶-3-基)乙基]酞嗪、188mg (0.96mmol) 3-三氟甲基-4-氯苯胺的 3ml 乙醇溶液与 0.24ml 4N HCl 的二噁烷溶液在 80℃下搅拌 2h。向冷却后的反应溶液中加入 4.3ml 水和 0.93ml sat. NH_3溶液，混合物在 RT 下搅拌 3h。滤出标题化合物，用少量乙腈和水洗涤：m.p. 164-167°C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) 9.53 (s, HN), 8.57 (m, 3H), 8.35 (m, 3H), 8.02 (m, 2H), 7.77 (dt, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.18 (m, 2H); FAB-MS $(M+H)^+$ = 429.

原料是如下制备的：

4a)酞嗪-1(2H)-酮-4-羧酸

将 400g (3.12mol)萘与 96.05g (0.695mol) K_2CO_3在 6.66 l 水中的混合物加热至 60℃。滴加 75℃的 2480g (15.69mol) $KMnO_4$的 13.30 l 水溶液，偶尔冷却(70℃)。继续搅拌而不加热，直至放热平息下来(约 2h)，然后恢复加热至 80℃达 5h。冷却至 RT 后，混合物通过 C 盐过滤，残余物用水洗涤。向浅黄色澄清滤液中加入 288g (2.21mol)硫酸肼，混合物加热至 70℃达 2h。冷却后的反应溶液用浓 HCl 溶液调至 pH 1，此时产物沉淀出来。冷却至 15℃，经由真空吸滤过滤器过滤，用水洗涤，得到标题化合物：

m.p. 256-257°C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) 8.57 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.95 (m, 2H); FAB-MS $(M+H)^+$ = 191.

4b) 4-羟甲基酞嗪-1(2H)-酮

排除水分后，在约 10℃下，将 155ml (1.19mol)氯甲酸异丁酯的 620ml THF 溶液滴加到 207g (1.089mol)酞嗪-1(2H)-酮-4-羧酸的 6 l THF 与 166ml (1.188mol)三乙胺悬液中。在 RT 下搅拌 3h 后，过滤混合物，残余物用 0.5 l THF 洗涤。将黄色滤液冷却至 15℃，然后加入 93g (2.46mol)硼氢化钠，悬液在 RT 下搅拌约 8h。为了完成还原作用，加入另 10g 硼氢化钠，混合物加热至 40℃达 5h。然后在 15℃下滴加 0.5 l 水，最后是 0.5 l 5N HCl，浑浊的溶液搅拌 30min。反应混合物用 3 l EtOAc 和 2 l 半饱和的盐水稀释，分离出含水相，用 2 l EtOAc 萃取 3 次。有机相用半饱和的盐水和盐水洗涤两次，干燥(Na_2SO_4)，蒸发浓缩。在 90℃水中搅拌，冷却，过滤，得到标题化合物; m.p. 199-201 °C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) 12.52 (s, HN), 8.25 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.9 (m, 2H), 5.49 (t, HO), 4.68 (d, 2H); FAB-MS $(M+H)^+$ = 177.

4c)酞嗪-1(2H)-酮-4-甲醛

在 N_2 气氛下，将 50g (284mmol) 4-羟甲基酞嗪-1(2H)-酮溶于 900ml DMSO 与 119ml (851mmol)三乙胺。加入 90.3g (567mmol)三氧化硫-吡啶配合物的 733ml DMSO 溶液，混合物搅拌约 2h。反应完成后(TLC 控制)，将混合物倒在含 2kg 冰的 2 l 5% Na_2CO_3 溶液与 5 l EtOAc 的混合物中，然后搅拌。分离出所得悬液的含水相，用 2 l EtOAc 萃取两次。第一有机相包含结晶产物，过滤出来，用水和 EtOAc 洗涤。从滤液中分离出有机相，与第二和第三有机相一起用水和盐水洗涤，干燥(Na_2SO_4)，蒸发。将蒸发残余物与上述结晶产物合并，在 EtOAc 中搅拌，加入己烷，然后过滤。得到标题化合物; m.p. 262-265°C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) 9.82 (s, HCO), 8.88 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.95 (m, 2H); FAB-MS $(M+H)^+$ = 175, $(M+H+MeOH)^+$ = 207.

4d) E/Z-4-[2-(吡啶-3-基)乙烯基]酞嗪-1(2H)-酮

在 N_2 气氛下，将 723mg NaH (60%油悬液; 18.1mmol)用己烷洗涤两次，加入 21ml DMSO，混合物加热至 70℃达 20min (气体放出)。冷却至 RT 后，混合物用 15ml DMSO 稀释，分批加入 6.71g (17.2mmol)

三苯基(吡啶-3-基甲基)氯化鏻（关于制备参见1a)，将黑黄色溶液搅拌 10min（维蒂希试剂)。第二只烧瓶备有 3.0g (17.2mmol)酞嗪-1(2H)-酮-4-甲醛的 39ml DMSO 溶液，处在惰性气体下。加入上述维蒂希试剂，然后洗入少量 DMSO。在 RT 下搅拌 75min 后，将混合物倒在水/EtOAc 上，分离出含水相，再用 EtOAc 萃取两次。有机相用水和盐水洗涤，合并，用 1N Hcl 萃取两次，然后弃去。酸性含水相立即用 sat. Na_2CO_3溶液调至碱性 pH，用 EtOAc 萃取三次。有机相用水和盐水洗涤，干燥(Na_2SO_4)，蒸发浓缩。得到标题化合物，为 E/Z 混合物：

TLC (EtOAc) R_f=0.18/0.22; $HPLC_{5-40}$ t_R=9.2/9.6; FAB-MS $(M+H)^+$ = 250.

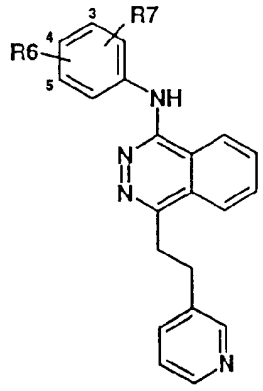
4e) 4-[2-(吡啶-3-基)乙基]酞嗪-1(2H)-酮

在 0.5g Pd/C 10%的存在下，在 70ml 甲醇/THF 1:1 中氢化 2.66g (10.7mmol) E/Z-4-[2-(吡啶-3-基)乙烯基]酞嗪-1(2H)-酮，得到澄清溶液。通过 C 盐过滤催化剂，蒸发，得到标题化合物： TLC (EtOAc) R_f=0.13; $HPLC_{5-40}$ t_R=9.1; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 10.40 (s, HN), 8.55 (d, 1H), 8.48 (m, 2H), 7.81 (m, 3H), 7.57 (dt, 1H), 7.22 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 3.13 (m, 2H); FAB-MS $(M+H)^+$ = 252.

4f) 1-氯-4-[2-(吡啶-3-基)乙基]酞嗪

排除空气后，将 2.4g (9.55mmol) 4-[2-(吡啶-3-基)乙基]酞嗪-1(2H)-酮的 36ml 乙腈溶液与 2.18ml (23.8mmol)磷酰氯与 4.75ml 4N HCl 的二噁烷溶液混合，在 60℃下搅拌 3.5h。冷却至 RT 后，滤出产物的盐酸盐，用 CH_3CN 洗涤。将晶体溶于约 10ml H_2O，与 15ml H_2O 和 1.5ml sat. NH_3溶液混合，立即用 EtOAc 萃取 3 次。有机相的干燥(Na_2SO_4)和蒸发得到标题化合物；FAB-MS $(M+H)^+$ = 270.

实施例 5：下列化合物可以类似于上述方法加以制备：



实施例	R6	R7	FAB-MS	m.p. [℃]
5a	4-氯	H	361	
5b	4-正丙基	H		
5c	3-异丙基	H		
5d	3-甲基	4-甲基		
5e	3-碘	4-甲基		
5f	4-异丙基	H	369	148-150
5g	3-甲氧基	4-甲基		
5h	4-叔丁基	H	383	150-152
5i	3-甲基	4-异丙基	383	162-164
5j	3-三氟甲基	4-碘		
5k	3-叔丁基	H	383	
5l	3-溴	4-甲基	419/421	
5m	3-三氟甲基	4-溴		
5n	3-乙基	H		
5o	3-甲基	5-甲基	355	
5p	3-三氟甲基	4-三氟甲基	463	139-141
5q	3-三氟甲基	5-溴	473/475	189-190
5r	3-溴	H	405/407	182-183
5s*	3-三氟甲基	5-氯	429	
5t	3-三氟甲基	H	395	179-181
5u	3-三氟甲基	5-三氟甲基	463	
5v	3-三氟甲基	5-氟		
5w	3-三氟甲基	H		
5x	3-溴	4-乙基	433/435	128-130
5y	3-氯	4-甲基	375	144-146
5z	3-三氟甲基	4-氯	429	

*原料是如下制备的:

5a) 5-氯-3-三氟甲基硝基苯

(另见 EP 0516 297 A1)向棕色的 90g (374mmol) 4-氨基-3-氯-5-硝基三氟化苯(Maybridge; Tintagel/England)的 500ml 乙醇溶液中历经 30min 滴加 56.7ml 硫酸 96% (放热)。混合物加热至 75℃后，历经 1h 分批加入 64.53g (935mmol)亚硝酸钠(气体放出)。在 75℃下搅拌 2.5h 后，冷却至 RT。将反应混合物倒在 1.5 l 冰水上，用乙醚萃取四次。有机相用 0.1N HCl、sat. $NaHCO_3$溶液和盐水洗涤，干燥(Na_2SO_4)，蒸发，得到棕色的油。柱色谱(SiO_2; 己烷)得到标题化合物，为油: ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) 8.62 (m, 1H), 8.46 (m, 2H), FAB-MS $(M-NO_2)^+$ = 179.

5b) 5-氨基-3-氯三氟甲苯

在 10.17g 阮内镍的存在下，在 1 l 甲醇中氢化 92g (0.408mol) 5-氯-3-三氟甲基硝基苯。反应混合物通过 C 盐/活性炭过滤，残余物用甲醇洗涤。蒸发滤液，得到油性标题化合物。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) 6.80 (m, 3H), 5.92 (s, H_2N); FAB-MS $(M+H)^+$=196.

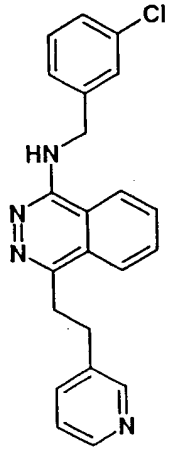
实施例 6: 反式与顺式 1-(4-叔丁基环己氨基)-4-[(2-(吡啶-3-基)乙基)酞嗪

在 N_2气氛下，将 500mg (1.85mmol) 1-氯-4-[2-(吡啶-3-基)乙基]酞嗪和 1.25g (8mmol) 4-叔丁基环己胺(反式/顺式混合物)在 150℃下加热 2.5h。反应混合物用乙酸乙酯、水和浓 NH_3溶液稀释(=1ml)，然后分离出含水层，用乙酸乙酯萃取 2 次。有机相用水和盐水洗涤两次，干燥(Na_2SO_4)，浓缩。色谱法(SiO_2; 乙酸乙酯至乙酸乙酯/乙醇 10:1)得到标题化合物的反式异构体，然后是顺式异构体。反式 1-(4-叔丁基环己氨基)-4-[(2-(吡啶-3基)乙基]酞嗪：

m.p. 155-157°C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) 8.50 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.30 (m, 1H), 6.89 (d, HN), 4.08 (m, 1H), 3.38 (t, 2H), 3.10 (t, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.35 (q, 2H), 1.14 (q, 2H), 1.07 (m, 1H), 0.88 (s, 9H); FAB-MS $(M+H)^+$=389. 顺式1-(4-叔丁基环己基氨基)-4-[(2-(吡啶-3-基)乙基]酞嗪：^{1}H-NMR (DMSO-d_6) 8.48 (m, 2H), 8.38 (d, 1H), 8.08 (m,

1H), 7.84 (m, 2H), 7.73 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 6.49 (d, HN), 4.33 (sb, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.18 (d, 2H), 1.6-1.4 (m, 6H), 1.06 (m, 1H), 0.87 (s, 9H); FAB-MS $(M+H)^+$-=389.

实施例 7：将 1-氯-4-[2-(吡啶-3-基)乙基]酞嗪与过量 3-氯苄胺一起加热，能够制备 1-(3-氯苄氨基)-4-[2-(吡啶-3-基)乙基]酞嗪：



实施例 8：1-(4-氯-3-三氟甲基苯胺基)-4-[3-(吡啶-3-基)丙基]酞嗪

将 321mg (1.13mmol) 1-氯-4-[3-(吡啶-3-基)丙基]酞嗪、243mg (1.24mmol) 3-三氟甲基-4-氯苯胺的 6ml 乙醇溶液与 0.28ml 4N HCl 的二噁烷溶液在 60℃下搅拌 100min。将冷却后的反应溶液倒在 2ml sat. NH_3溶液与 20ml 水的混合物上，立即用 EtOAc 萃取 3 次。有机相用水和盐水洗涤，干燥(Na_2SO_4)，蒸发浓缩。经过柱色谱(SiO_2; EtOAc/丙酮 9:1)并在 EtOAc/DIPE 中搅拌，得到标题化合物：

m.p. 165-166°C; TLC (EtOAc/丙酮 9:1) R_f=0.21; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) 9.50 (s, HN), 8.58 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.39 (dd, 1H), 8.33 (dd, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 7.30 (dd, 1H), 3.22 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 2.11 (quint., 2H); FAB-MS $(M+H)^+$ = 443; an. *calc.* ($C_{23}H_{18}N_4ClF_3$) C 62.38%, H 4.10%, N 12.65%, Cl 8.01%, F 12.87%; *meas.* C 62.41%, H 4.07%, N 12.58%, Cl 7.99%, F 12.84%.

原料是如下制备的：

8a) 3-(吡啶-3-基)丙-1-酮

将 6.08g (20mmol) (甲酰亚甲基)三苯基正膦(Fluka;

Buchs/Switzerland)与 2.14g (20mmol)新蒸馏的 3-吡啶甲醛在 200ml 苯中的混合物在 80℃下搅拌 3h。另加入 0.30g (甲酰亚甲基)三苯基正膦后，混合物另在 80℃下搅拌 3h。冷却后的苯溶液用 250ml、100ml、最后是 50ml 0.1N HCl 萃取。酸性 H_2O 相最后用 150ml 乙醚萃取，弃去有机相。向合并后的酸性 H_2O 相覆盖浮于上层的 150ml 乙醚，用 100ml 1N NaOH 调至碱性 pH。分离出 H_2O 相，用 EtOAc 萃取 3 次，每次 150ml。有机相的干燥(Na_2SO_4)和部分蒸发，得到 0.4 l 3-(吡啶-3-基)丙烯-1-酮的 EtOAc 溶液。在 5% Pd/C 的存在下氢化上述溶液，过滤催化剂，蒸发和柱色谱(SiO_2; EtOAc)得到标题化合物; TLC (EtOAc) R_f=0.30; FAB-MS $(M+H)^+$ = 136.

8b) E/Z-3-[3-(吡啶-3-基)亚丙基]异苯并呋喃-1(3H)-酮

在 N_2 气氛下，将 0.87g (6.44mmol) 3-(吡啶-3-基)丙-1-酮溶于 14ml THF，在 0℃下与 2.78g (6.44mmol) 1,3-二氢-3-酮基-1-异苯并呋喃基三苯基氯化鏻 (关于制备: H. Kunzek 和 K. Ruhimann, J. Organomet. Chem. 1972, 42, 391)和 0.90ml (6.44mmol)三乙胺混合。在 0℃下 3h 后，进行过滤，残余物用 EtOAc 洗涤，弃去。蒸发滤液，经过色谱(SiO_2; EtOAc/甲苯 1:1)。得到标题化合物的 E/Z 混合物，被少量氧化三苯膦污染; TLC (己烷/EtOAc 1:2) R_f=0.15; FAB-MS $(M+H)^+$ = 252.

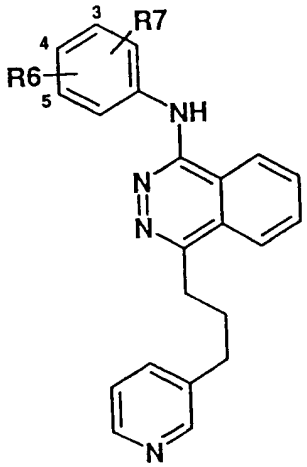
8c) 4-[2-(吡啶-3-基)丙基]酞嗪-1(2H)-酮

将 1.2g (4.8mmol) E/Z-3-[3-(吡啶-3-基)亚丙基]异苯并呋喃-1(3H)-酮与 15ml 水合肼的 15ml THF 乳液在 80℃下搅拌 2h (油溶解)。冷却后的反应混合物用 50ml EtOAc 稀释，分离出含水相，用 50ml EtOAc 萃取两次，弃去。有机相用 20ml 1N HCl 萃取 3 次，同样弃去。合并后的 HCl 萃取液用 1N NaOH 调至碱性 pH，用 EtOAc 萃取 3 次，每次 50ml。有机相干燥(Na_2SO_4)，蒸发，从 EtOAc/DIPE 中结晶后，得到标题化合物; m.p. 142°C; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) 10.45 (s, HN), 8.47 (m, 3H), 7.8 (m, 3H), 7.53 (dt, 1H), 7.22 (dd, 1H), 2.98 (t, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.15 (quin., 2H); FAB-MS $(M+H)^+$ = 266; anal. *calc.* ($C_{16}H_{15}N_3O$) C 72.43%, H 5.70%, N 15.84%; *meas.* C 72.04%, H 5.68%, N 15.47%.

8d) 1-氯-4-[3-(吡啶-3-基)丙基]酞嗪

排除空气后，将771mg (2.9mmol) 4-[3-(吡啶-3-基)丙基]酞嗪-1(2H)-酮的14ml乙腈溶液与1.11g (7.25mmol)磷酰氯和1.45ml 4N HCl的二噁烷溶液混合，在45℃下搅拌36h。然后加入50ml水，反应混合物用sat. Na_2CO_3溶液调至碱性pH，立即用EtOAc萃取3次。有机相的干燥(Na_2SO_4)和蒸发得到标题化合物；FAB-MS $(M+H)^+$ = 284.

实施例9：下列化合物是按照类似于实施例8所述的方式制备的：



实施例	R6	R7	m.p.
a	4-氯	H	129-130℃
b	3-氯	5-三氟甲基	178℃
c	4-叔丁基	H	180℃
d	4-氯	3-三氟甲基	

实施例10：抗Flt-1 VEGF-受体酪氨酸激酶活性试验

如上文所述利用Flt-1 VEGF-受体酪氨酸激酶进行试验。在它们已经精确测定的限度内，下面给出所测定的IC_{50}值：

实施例的标题化合物	IC_{50} (μmol)
1(E异构体)	0.715
1(Z异构体)	4.9
2	0.317
31D	1.46

实施例 11：软胶囊剂

如下制备 5000 粒软胶囊，每粒含有 0.05g 前述或随后实施例中提到的式 I 化合物之一作为活性成分：

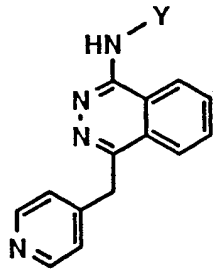
组成

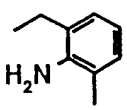
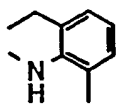
活性成分 250g

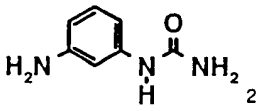
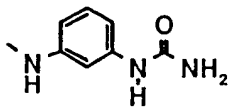
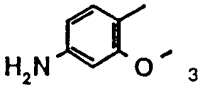
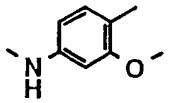
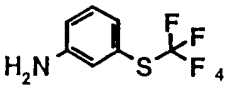
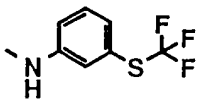
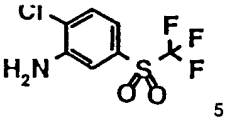
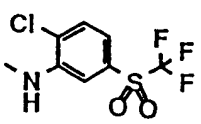
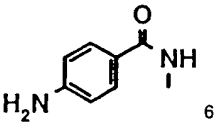
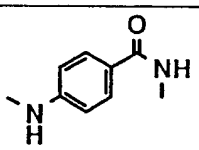
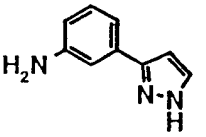
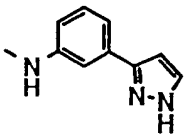
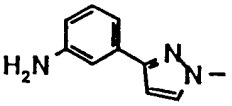
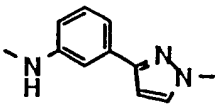
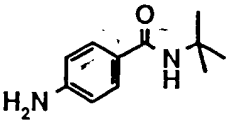
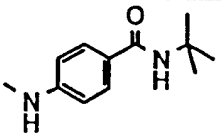
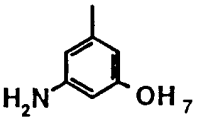
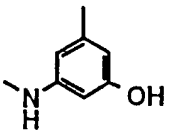
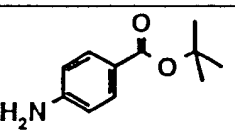
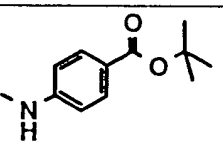
月桂二醇 2 升

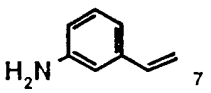
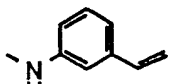
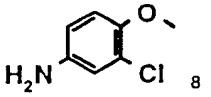
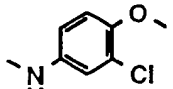
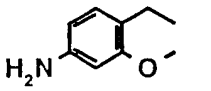
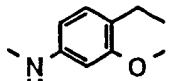
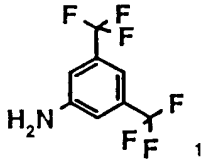
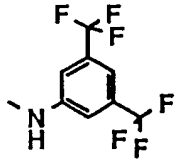
制备方法：将粉碎后的活性成分悬浮在 Lauroglykol® (丙二醇月桂酸酯，Gattefoss é S. A.，Saint Priest，France)中，在湿粉碎机中研磨至粒径为约 1 至 3μm。然后利用胶囊填充机将 0.419g 混合物装入软胶囊内。

实施例 12：如本文或 WO 98/35958 所述方法或类似方法、或上文与下文实施例所述，制备下列化合物：



实施例	H_2N-Y		m.p. [°C]	An. meas.[9]	FAB MS $(M+H)^+$
12A	 1				

12B	 2				
12C	 3		158-160	CHN	357
12D	 4		200-201	CHN	413
12E	 5				
12F	 6				370
12G	 6		236-237	CHN	379
12H	 6		241-243	CHN	393
12I	 6				
12J	 7				
12K	 6		217-219		413

12L	 7				
12M	 8		195-197		
12N					
12O	 1				449

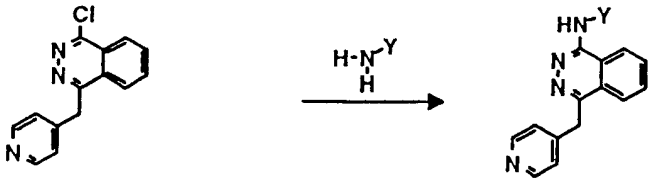
供应商：[1]Fluka; [2]Bayer; [3]Merck; [4]JRD Fluorochemicals; [5]Maybridge; [6]Butt Park; [7]ICN; [8]Aldrich; [9]在计算值的±0.4%内

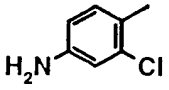
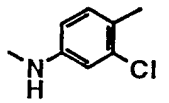
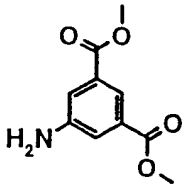
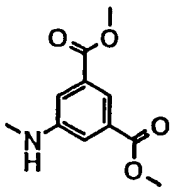
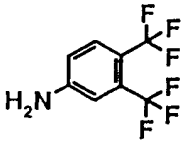
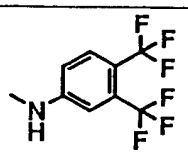
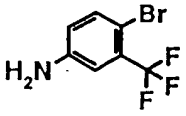
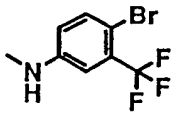
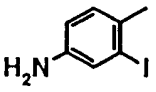
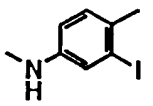
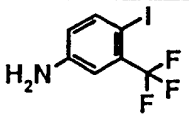
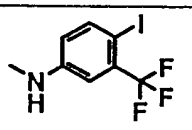
实施例 13：1-(5-氯-3-三氟甲基苯胺基)-4-(4-吡啶甲基)酞嗪

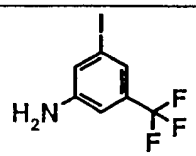
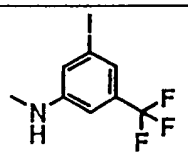
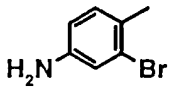
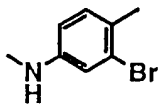
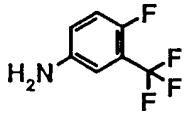
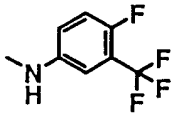
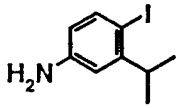
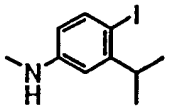
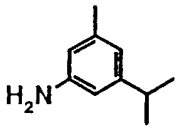
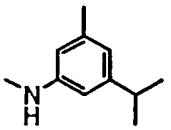
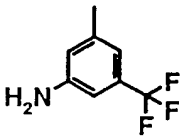
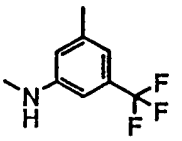
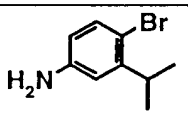
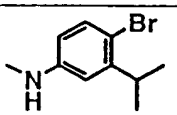
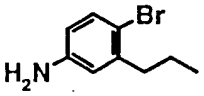
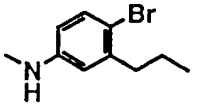
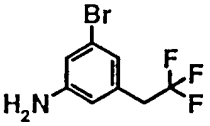
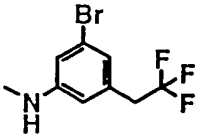
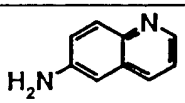
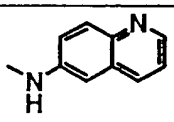
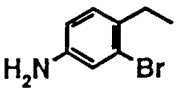
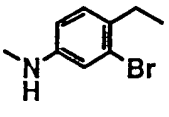
将 27.9g (109mmol) 1-氯-4-(4-吡啶甲基)酞嗪(WO 98/35958 中的实施例 67A.1)与 21.4g (109mmol) 5-氨基-3-氯三氟甲苯(实施例 5b)的 500ml 乙醇与 27.4ml 4N HCl/二噁烷悬液在 80℃下搅拌 3h。冷却后，反应混合物用 0.3 l 乙醚稀释，过滤，用乙醚洗涤。然后将其余固体溶于水和 EtOAc，借助 NH_3 溶液调至碱性 pH，在室温下搅拌 15min，然后过滤，用乙醚洗涤(→粗产物)。从滤液中除去水层，用乙酸乙酯萃取两次。有机层用水和盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥，蒸发。将残余物与上述粗产物合并，将固体溶于乙酸乙酯和甲醇。加入约 100g SiO_2，然后蒸发，将粉末装上硅胶柱，用乙酸乙酯、随后用乙酸乙酯与甲醇的混合物(98:2→95:5, v/v)洗脱。将所得部分溶于乙酸乙酯/甲醇，部分蒸发，加入乙醚/己烷进行结晶，得到标题化合物：

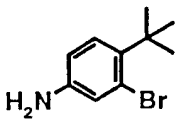
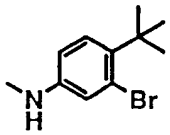
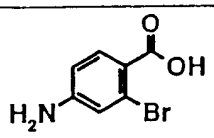
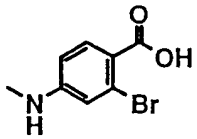
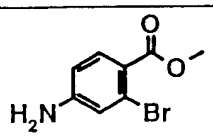
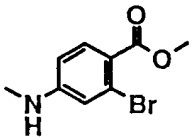
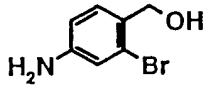
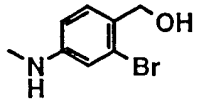
m.p. 231-232 °C; An. calc. ($C_{21}H_{14}N_4ClF_3$) C 60.81 %, H 3.40 %, N 13.51 %, Cl 8.55 %, F 13.74 %; An meas. C 60.8 %, H 3.4 %, N 13.5 %, Cl 8.5 %, F 13.8 %; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) 9.63 (s, HN), 8.60 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.44 (d, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.03 (t, 1H), 7.97 (t, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.32 (d, 2H), 4.63 (s, 2H); FAB-MS $(M+H)^+$=415.

实施例 14：类似于实施例 13，得到下列式 I 化合物（有些是所分离的盐；盐在表中已标出）：



实施例	H_2N-Y		m.p. [°C]	An. meas.[1]	FAB MS $(M+H)^+$
14a			229-231	CHN	361
14b				CHN	429
14c			203-204	CHN	449
14d					459/461
14e			183-186		453
14f					507

14g				CHNIF	507
14h			220-221	CHNBr	405/407
14i			196-199		399
14j					481
14k[2]				CHN	369
14l				CHNF	395
14m[2]				CHN	433/435
14n					433/435
14o			229	CHNBrF	473/474
14p					364
14q[3]			143-144	CHNBr	419/421

14r[3]			173-174		447/449
14s[3,4]				CHNBrFO	435/437
14t[5]			182-183		449/451
14r					

[1]在计算值的±0.4%内

[2]分离到盐的形式(HCl)

[3]原料是如下获得的:

14q.1) 3-溴-4-乙基苯胺

在1g阮内镍的存在下，在100ml甲醇中氢化4.45g(19mmol)3-溴-4-乙基硝基苯(《大分子》1995, 28, 5618)，过滤、浓缩和色谱(SiO_2; 二氯甲烷)后得到标题化合物: FAB-MS $(M+H)^+$=201.

14r.1) 3-溴-4-叔丁基苯胺

如实施例14q.1)所述氢化3-溴-4-叔丁基硝基苯(Maybridge)。

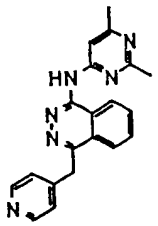
14s.1) 4-氨基-2-溴-4-苯甲酸

如实施例14q.1)所述氢化2-溴-4-硝基苯甲酸(Specs)。

[4]分离到盐的形式($2CF_3COOH$)

[5]MeOH作为溶剂

实施例15: 1-[(2,6-二甲基-嘧啶-4-基)-氨基]-4-(4-吡啶基-甲基)酞嗪



向 308mg (2.5mmol) 4-氨基-2,6-二甲基嘧啶与 694mg (2.0mmol) 1-碘-4-(4-吡啶甲基)酞嗪的 20ml 甲苯悬液中加入 415mg (3.0mmol) K_2CO_3 和 231mg (0.20mmol) 四(三苯膦)钯，混合物在 RT 下搅拌 1h，然后在 110℃下搅拌 17h。过滤热的反应混合物，用甲苯和石油醚洗出其余固体，弃去。冷却后，产物从滤液中结晶出来。过滤，用甲苯/石油醚洗涤，从沸腾的二噁烷中重结晶，得到标题化合物:

m.p 232-233 °C; An. calc.($C_{20}H_{18}N_6 \cdot 0.10\ H_2O$) C 69.79 %, H 5.33 %, N 24.42 %, H_2O 0.52 %; *An. meas.* C 69.78 %, H 5.32 %, N 24.20 %, H_2O 0.5 %; FAB-MS $(M+H)^+$=343.

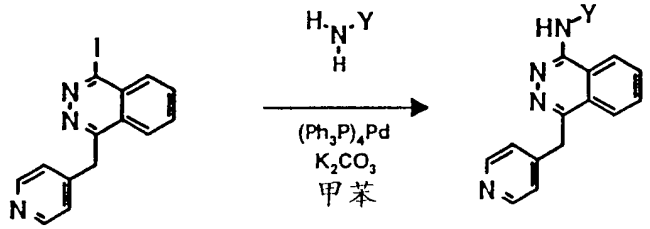
原料是如下制备的:

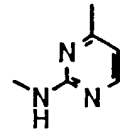
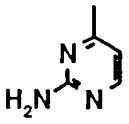
15a) 1-碘-4-(4-吡啶基 - 甲基)酞嗪

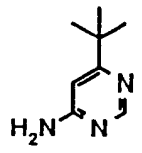
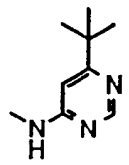
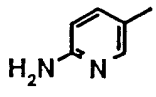
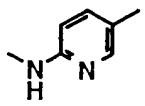
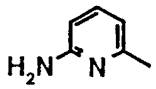
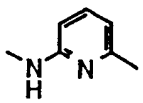
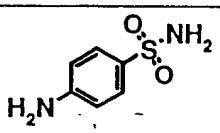
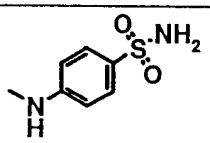
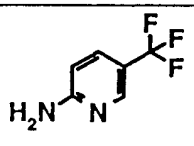
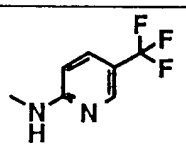
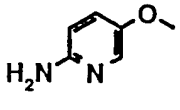
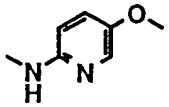
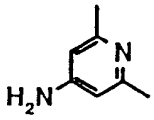
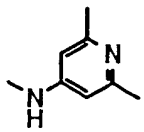
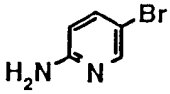
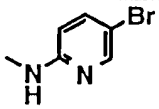
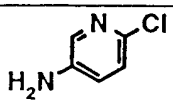
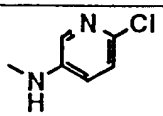
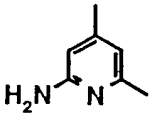
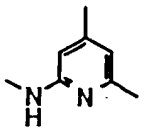
排除空气后，将 12.8g (50mmol) 1-氯-4-(4-吡啶甲基)酞嗪(WO 98/35958 中的实施例 67A.1)与 25g (166.8mmol)碘化钠的 0.3 1 丙酮悬液与 20ml 氢碘酸(55% HI 水溶液; 144mmol)混合，在 RT 暗处下搅拌 6 天。过滤，用丙酮洗涤。将其余固体悬浮在 1 l 水中，用 100ml 1M Na_2CO_3 溶液中和，搅拌 10min，过滤，用水洗涤，得到标题化合物:

An. calc. ($C_{14}H_{10}N_3I \cdot 0.05\ H_2O$) C 48.31 %, H 2.92 %, N 12.07 %, I 36.46 %, H_2O 0.26 %; An. meas.. C 48.60 %, H 3.10 %, N 12.08 %, I 36.28 %, H_2O 0.28 %; FAB-MS $(M+H)^+$=348.

实施例 16: 类似于实施例 15 所述操作，得到下列式 I 化合物（有些是所分离的盐; 盐在表中已标出）:



实施例	H_2N-Y		m.p. [°C]	An. meas.[1]	FAB MS $(M+H)^+$
16a			177-178	CHN	329

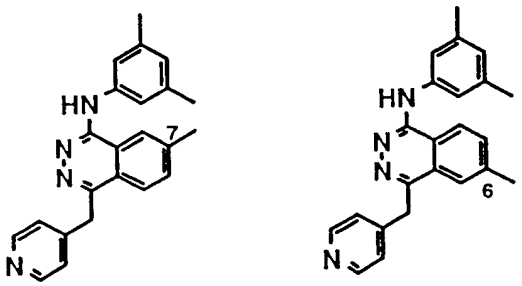
16b			181	CHN	371
16c			155	CHN	328
16d			125	CHN	328
16e			271-272	CHNS	
16f			143-145	CHNF	382
16g					344
16h[2]				CHNF	342
16i					392/394
16j					348
16k					342

[1]在计算值的±0.4%内

[2]分离到 CF_3COOH-盐

实施例 17：1-(3,5-二甲基苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)-6-甲基酞嗪和 1-(3,5-二甲基苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)-7-甲基酞嗪

将 440mg (1.63mmol) 1-氯-4-(4-吡啶甲基)-6-甲基酞嗪与 1-氯-4-(4-吡啶甲基)-7-甲基酞嗪、208mg (1.71mmol) 3,5-二甲基苯胺、60ml 乙醇与 0.40ml HCl (4N 二噁烷溶液)的混合物加热至 80℃达 3h。在 RT 下，将溶液倒在 150ml 水和 4.5ml 25% NH_3 溶液上。然后滤出所沉淀出来的产物，用水洗涤，得到标题化合物，为约 2:3 混合物：An. calc.. ($C_{23}H_{22}N_4 \cdot 0.65\ H_2O$): C 75.44 %, H 6.41 %, N 15.30 %; An. meas. C 75.34 %, H 6.45 %, N 14.95 %; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 6-甲基衍生物 :8.91 (s, HN), 8.49 (d, HC), 8.43 (d, 2HC), 7.90 (s, HC), 7.78 (d, HC), 7.57 (s, 2HC), 7.31 (d, 2HC), 6.66 (s, HC), 4.53 (s, H_2C), 2.51 (s, H_3C), 2.28 (s, $2H_3C$), δ 7-甲基衍生物 :8.87 (s, HN), 8.43 (d, 2HC), 8.41 (s, HC), 7.97 (d, HC), 7.72 (d, HC), 7.59 (s, 2HC), 7.28 (d, 2HC), 6.66 (s, HC), 4.53 (s, H_2C), 2.55 (s, H_3C), 2.28 (s, $2H_3C$); FAB MS $(M + H)^+ = 355$.



原料是如下制备的：

17a：3-羟基-5-甲基-2-(吡啶-4-基)茚-1-酮

将 47.5g (293mmol) 4-甲基邻苯二甲酸酐与 28.6ml (293mmol) 4-甲基吡啶的混合物加热至 165℃达 18h。所得物料在 190ml 沸腾的乙醇中搅拌，过滤，用乙醇和二乙醚洗涤，得到标题化合物：An. calc. ($C_{15}H_{11}NO_2$) C 75.94 %, H 4.67 %, N 5.90 %, O 13.49 %; An. meas. C 75.60 %, H 4.64 %, N 6.02 %, O 13.60 %; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.70 (d, 2H), 8.14 (d, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 2.38 (s, 3H); FAB MS $(M + H)^+ = 238$.

17b：4-(吡啶-4-基)甲基-6-甲基-2.H.-酞嗪-1-酮和 4-(吡啶-4-基)甲基-7-甲基-2.H.-酞嗪-1-酮

在 25ml 一水合肼中加热 7.0g (29.5mol) 3-羟基-5-甲基-2-(吡啶-4-基)茚-1-酮至 110℃达 16h，得到棕色的油，在冷却至 RT 期间从中生成沉淀。过滤，用水和二乙醚洗涤，得到区域异构体的≈1:1 混合物：An. calc. ($C_{15}H_{13}N_3O \cdot 0.16\ H_2O$) C 70.88 %, H

5.28 %, N 16.53 %, O 7.30 %, H_2O 1.13 %; An meas. C 70.99 %, H 5.43 %, N 16.78 %, O 6.99 %, H_2O 1.16 %; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 12.5 (sb, HN), 8.45 (d, 2H), 8.14 (d, $HC^{6\text{-}Me}$), 8.06 (s, $HC^{7\text{-}Me}$), 7.80 (d, $HC^{7\text{-}Me}$; NOE on signals at 7.69, 7.29 和 4.30 ppm), 7.74 (s, $HC^{6\text{-}Me}$; NOE on signals at 7.31, 4.31 and 2.46 ppm), 7.69 (d, $HC^{7\text{-}Me}$), 7.64 (d, $HC^{6\text{-}Me}$), 7.31 (d, $2HC^{6\text{-}Me}$), 7.29 (d, $2HC^{7\text{-}Me}$), 4.31 (s, $H_2C^{6\text{-}Me}$), 4.30 (s, $H_2C^{7\text{-}Me}$), 2.47 (s, $H_3C^{7\text{-}Me}$), 2.46 (s, $H_3C^{6\text{-}Me}$); FAB MS $(M + H)^+$ =252.

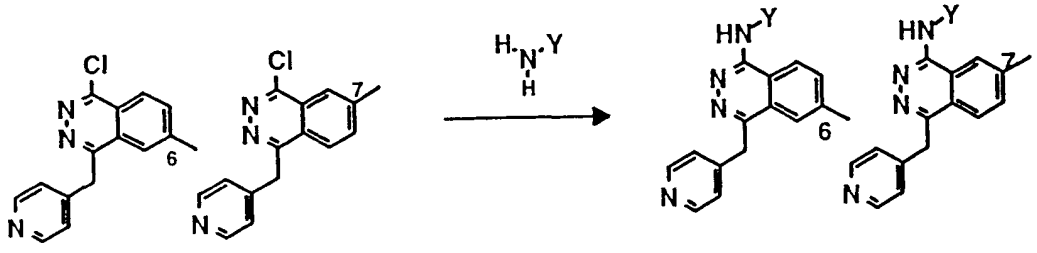
17c：1-氯-4-(4-吡啶基甲基)-6-甲基酞嗪和 1-氯-4-(4-吡啶基甲基)-7-甲基酞嗪

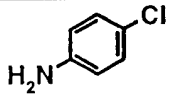
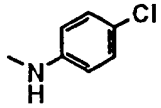
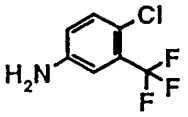
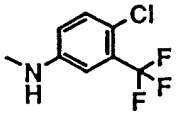
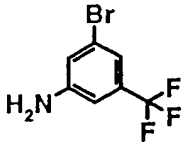
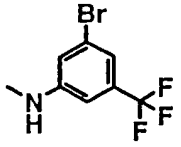
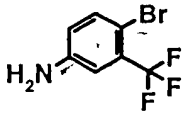
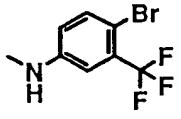
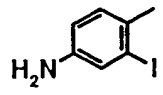
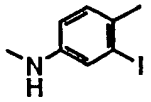
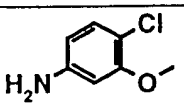
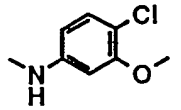
如实施例 8d)所述从 4-(吡啶-4-基)甲基-6-甲基-2.H.-酞嗪-1-酮和 4-(吡啶-4-基)甲基-7-甲基-2.H.-酞嗪-1-酮的≈1:1 混合物进行制备，得到标题化合物，为区域异构体混合物：

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.45 (m, 2H), 8.20, 8.09

和 7.95 (m, s, m, 3H), 7.34 and 7.30 (2d, 2H), 4.72 (s, 2H), 2.60 和 2.59 (2s, 3H); FAB MS $(M + H)^+$ = 270.

实施例 18：类似于实施例 17 所述操作，得到下列化合物（有些是所分离的盐；盐在表中已标出）：



实施例	H_2N-Y		m.p. [°C]	An. meas.[1]	FAB MS $(M+H)^+$
18a[2]				CHN	361
18b[2]				CHNF	429
18c				CHNBrF	473/475
18d					473/475
18e					467
18f					391

[1] 在计算值的±0.4%内

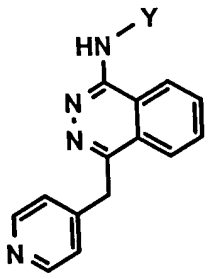
[2] 二盐酸盐

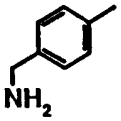
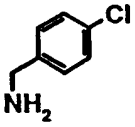
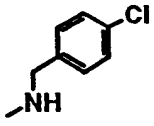
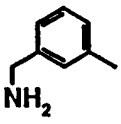
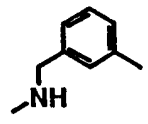
实施例 19：反式与顺式 1-(4-叔丁基环己氨基)-4-(4-吡啶基甲基)酞嗪

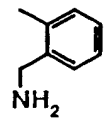
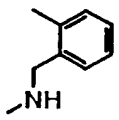
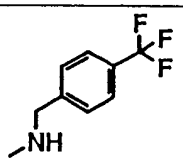
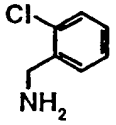
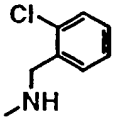
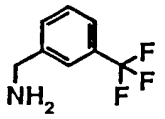
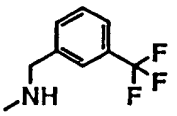
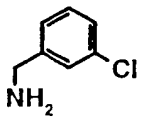
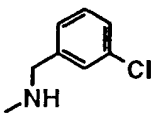
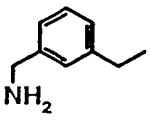
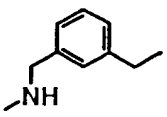
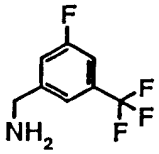
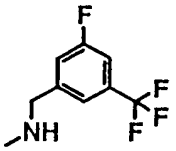
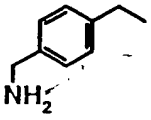
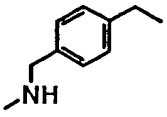
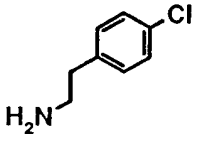
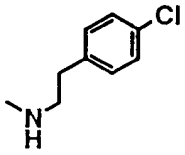
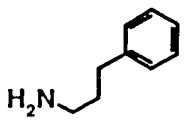
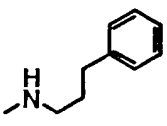
将 1.0g (3.91mmol) 1-氯-4-(4-吡啶甲基)酞嗪(WO 98/35958 中的实施例 67.A1)与 1.82g (11.7mmol) 4-叔丁基环己胺（反式/顺式混合物）的混合物在 120℃下搅拌过夜。然后使冷却后的反应混合物在乙酸乙酯与饱和含水碳酸氢钠溶液之间分配。有机相用水和盐水洗涤，干燥($MgSO_4$)，蒸发，残余物经过硅胶快速色谱法纯化，用二氯甲烷/甲醇(9:1)洗脱，得到标题化合物，为反式/顺式混合物：FAB MS $(M + H)^+ = 375$。通过反相中压色谱(CH_3CN/H_2O/痕量 TFA)分离异构体，得到顺式异构体(m.p. 64-65℃)，然后是反式异构体(m.p. 132-134

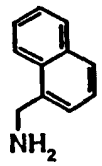
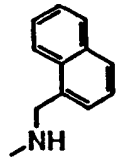
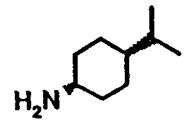
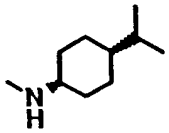
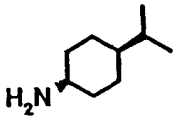
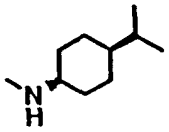
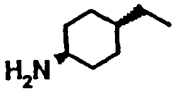
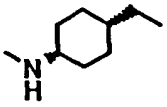
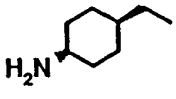
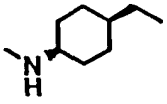
℃)。

实施例 20：类似于实施例 19 所述操作，得到下列化合物（有些是所分离的盐；盐在表中已标出）：



实施例	H_2N-Y		m.p. [°C]	An. meas.[1]	FAB MS $(M+H)^+$
20a				CHN	341
20b				CHN	361
20c				CHN	341

20d			180-181	CHN	341
20e			145	CHNF	395
20f				CHNCl	361
20g			86	CHNF	395
20h					361
20i[2]					355
20j			148	CHNF	413
20k[2]				CHNO	355
20l				CHNCl	375
20m			100-103	CHN	355

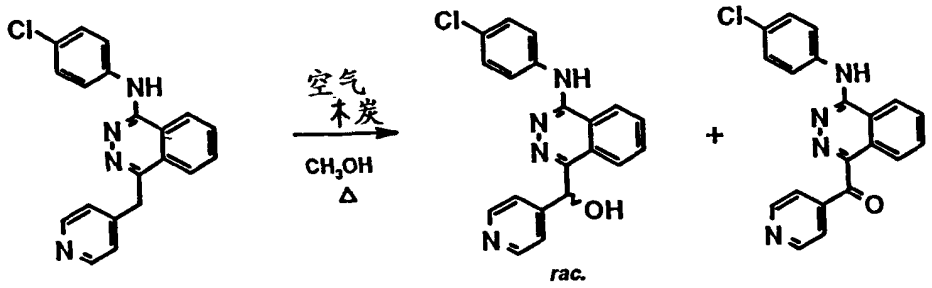
20n			104-106	CHN	377
20o[3]			165-167	CHN	361
20p[3]			139-140	CHN	
20q[3]			181-182	CHN	347
20r[3]					347

[1] 在计算值的±0.4%内

[2] 琥珀酸盐

[3] 制备参见《药物研究》19 (1969), 140

实施例 21: [4-(4-氯苯胺基)酞嗪-1-基](吡啶-4-基)酮



在开口的容器内，在沸腾的甲醇中加热 1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶甲基)酞嗪(WO 98/35958 中的实施例 4)与木炭的混合物达约 7 天，引起 1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶甲基)酞嗪的亚甲基桥的部分氧化。冷却至 RT 后，未起变化的 1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶甲基)酞嗪结晶出来，可以滤出。浓缩滤液，经过色谱法(SiO_2; 二氯甲烷/甲醇 98:2)得到[4-(4-氯苯胺基)酞嗪-1-基](吡啶-4-基)酮和外消旋的[4-(4-

氯苯胺基)酞嗪-1-基](吡啶-4-基)甲醇(参见 WO 98/35958 中的实施例 78)。

[4-(4-氯苯胺基)酞嗪-1-基](吡啶-4-基)酮:

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.88 (bs, 1H, HN), 8.79 (d, 2H, 吡啶), 8.71 (d, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.07 (m, 2H), 7.97 (d, 2H, 氯苯胺基), 7.77 (d, 2H, 吡啶), 7.45 (d, 2H, 氯苯胺基); IR (KBr): 3287, 3139, 3066, 1667 (CO), 1620 cm^{-1}; FAB MS $(M+H)^+$ =361.

外消旋的[4-(4-氯苯胺基)酞嗪-1-基](吡啶-4-基)甲醇:

m.p. 197-197.5 dec; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.32 (bs, 1H, HN), 8.57 (d, 1H), 8.49 (d, 2H, 吡啶), 8.22 (d, 1H), 8.00 (d, 2H, 氯苯氨基), 7.93 (m, 1H), 7.84 (m,1H), 7.41 (d, 2H, 吡啶); 7.40 (d, 2H, 氯苯氨基), 6.77 (d, 1H, HO), 6.30 (d, 1H, HC-OH); IR (KBr): 3386 (OH), 3122, 2852, 1619, 1600, 1521, 1493, 1406 cm^{-1}; FAB MS $(M+H)^+$ =363.

实施例 22: 外消旋的[4-(4-氯苯胺基)酞嗪-1-基](1-氧吡啶-4-基)甲醇

向 400mg (1.1mmol)外消旋的[4-(4-氯苯胺基)酞嗪-1-基](吡啶-4-基)甲醇(WO 98/35958 中的实施例 78)的 20ml 二氯甲烷与 20ml 甲醇溶液中加入 1.6g (2.6mmol) OXONE®(过一硫酸钾)的 40ml 水溶液。两相混合物在 RT 下搅拌过夜,然后在真空中浓缩。重新将所得残余物溶于 50ml 二氯甲烷与 20ml 水后,分离出含水层,用二氯甲烷萃取两次。有机相用水洗涤两次,弃去。向含水相(pH=1-2)加入 1N NaOH 使其呈碱性,得到沉淀,滤出,用水洗涤。色谱法(SiO_2;二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 99:1,再 97:3,再 95:5,再 9:1)得到粗化合物。经过反相 MPLC (Merck Lichroprep RP18;水/乙腈+ TFA)、部分浓缩、加入 $NaHCO_3$、过滤沉淀和用水洗涤,最后得到标题化合物:

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.39 (s, HN), 8.60 (d, 1H), 8.26 (d, 1H),8.15 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 8.00 (t, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.40 (d, 4H), 6.80 (d, HO), 6.30 (d, 1H); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) 153.9, 152.8, 141.6, 140.0, 138.7, 132.0, 128.7, 126.1, 125.7, 125.8, 124.4, 123.2, 122.7, 119.5, 73.3; FAB MS $(M+H)^+$ = 379.

实施例 23: 1-(3-溴-5-三氟甲基苯胺基)-4-(2-甲基吡啶-4-基甲基)酞嗪

将 200mg (0.74mmol) 1-氯-4-(2-甲基吡啶-4-基甲基)酞嗪、187mg (0.78mmol) 3-溴-5-三氟甲基苯胺、3ml 乙醇与 0.18ml HCl (4N 二噁烷溶液)的混合物加热至 60℃达 90h。在 RT 下，加入 8ml 水和 0.3ml 25% NH_3溶液。然后将正在沉淀的溶液用乙酸乙酯和水稀释，分离出含水相，用乙酸乙酯萃取两次。有机层用水和盐水洗涤，干燥(Na_2SO_4)，部分浓缩。一旦加入 DIPE 和己烷，即有标题化合物结晶出来：

m.p. 184-185 °C; An. calc. ($C_{22}H_{16}N_4BrF_3$) C 55.83 %, H 3.41 %, N 11.84 %, Br 16.88 %, F 12.04 %; An. meas. . C 55.9 %, H 3.5 %, N 11.4 %, Br 16.8 %, F 12.0 %; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.62 (s, HN), 8.71 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.0 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 4.58 (s, H_2C), 2.38 (s, H_3C); MS $(M + H)^+$ = 473/475.

原料是如下制备的：

23a: 3-(2-甲基吡啶-4-基亚甲基)-3.H.-异苯并呋喃-1-酮

向冰冷却的 2.3g (19mmol) 2-甲基吡啶-4-甲醛(《医药化学杂志》1996, 39, 3929)的 40ml THF 溶液中加入 6.0g (14mmol) 1,3-二氢-3-酮基-1-异苯并呋喃基三苯基氯化鏻(《有机金属化学杂志》1972, 42, 391)和 2.65ml (19mmol) Et_3N。2.5h 后，滤出沉淀，用乙酸乙酯洗涤，弃去。加入 13g SiO_2后，浓缩滤液，将所得粉末放置在硅胶柱上。用甲苯/丙酮 3:2 洗脱，得到标题化合物：FAB MS $(M + H)^+$ = 238.

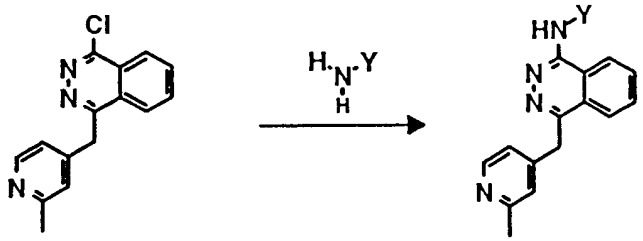
23b: 4-(2-甲基-吡啶-4-基甲基)-2.H.-酞嗪-1-酮

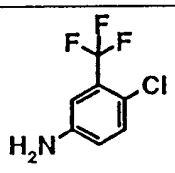
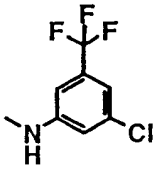
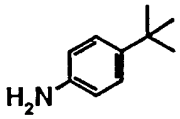
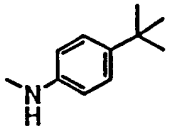
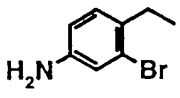
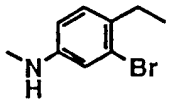
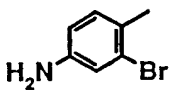
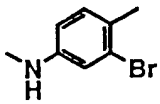
加热 2.55g (10.7mol) 3-(2-甲基吡啶-4-基亚甲基)-3.H.-异苯并呋喃-1-酮、40ml 一水合肼与 40ml THF 的混合物至 80℃达 28h，得到澄清溶液。用水和乙酸乙酯稀释后，分离出含水层，用乙酸乙酯萃取两次，弃去。有机相用盐水洗涤，用 2 批 1N HCl 萃取，也弃去。向酸性层加入 1N NaOH 使其呈碱性，用乙酸乙酯萃取 3 次，弃去。最后的乙酸乙酯相用水和盐水洗涤，干燥(Na_2SO_4)，部分浓缩。加入己烷后，标题化合物结晶出来：m. p. 195-196℃；FAB MS $(M + H)^+$ =252.

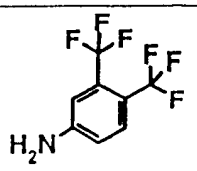
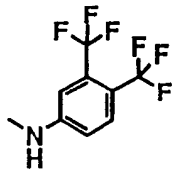
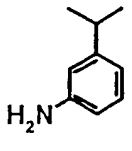
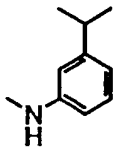
23c: 1-氯-4-(2-甲基吡啶-4-基甲基)酞嗪

类似于实施例 8d)所述从 4-(2-甲基-吡啶-4-基甲基)-2.H.-酞嗪-1-酮进行制备，得到标题化合物: m.p. 122-123 °C; ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8.34 (m, 3H), 8.14 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.13 (d, 1H), 4.71 (s, H_2C), 2.38 (s, H_3C); FAB MS $(M+H)^+$ = 270.

实施例 24: 类似于实施例 23 所述操作，得到下列化合物:



实施例	H_2N-Y		m.p. [°C]	An. meas.[1]	FAB MS $(M+H)^+$
24a			186-187		429
24b			194-195		429
24c			188-189		383
24d			180-181	CHNBr	433/435
24e			185-186	CHNBr	419/421

24f			155-156		462
24g					

[1] 在计算值的±0.4%内

实施例 25：外消旋的 1-(4-氯苯胺基)-4-(吡啶-4-基氟甲基)酞嗪

在 N_2 气氛下，将 7.02ml (4.65mmol；15%甲苯溶液)双(三甲基甲硅烷基)氨基化钾溶于 78ml THF，然后冷却至-78℃。滴加 537.5mg (1.55mmol) 1-(4-氯苯胺基)-4-(吡啶-4-基甲基)酞嗪(参见 WO 98/35958)的 30ml THF 溶液。所得黑色溶液另搅拌 30min，然后缓慢加入 1.00g (4.65mmol) 2-氟-3,3-二甲基-2,3-二氢-1,2-苯并异噻唑(Fluka；Buchs，Switzerland)的 30ml THF 溶液。反应溶液缓慢变为橙黄色。在-78℃下 3h 后，加入 1ml 乙酸的 5ml THF 溶液。将反应混合物倒在稀 $NaHCO_3$ 溶液中，用乙酸乙酯萃取三次。有机层用 2 批水和盐水洗涤，干燥(Na_2SO_4)，浓缩。经过色谱法(SiO_2；EtOAc/二氯甲烷 2:1 至 EtOAc 至 EtOAc/EtOH 9:1 至 4:1)和从乙腈/丙酮中结晶，最后得到标题化合物：

^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.50 (s, HN), 8.65 (d, 1H), 8.61 (d, 2H), 8.16 (d, 1H), 8.03 (t, 1H), 7.99 (t, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.34 (s, 1H); ^{19}F NMR (DMSO-d_6) δ -50.7; FAB-MS $(M + H)^+$ = 365.

实施例 26：1-(4-氯苯基甲氨基)-4-(2-甲基吡啶-4-基甲基)酞嗪可以类似于上述方法加以制备。

实施例 27：盐酸 1-(4-乙基-3-溴苯胺基)-4-[(2-(6-甲基吡啶-3-基)乙基]酞嗪

将 100mg (0.35mmol) 1-氯-4-[2-(6-甲基吡啶-3-基)乙基]酞嗪、73mg (0.35mmol) 3-溴-4-乙基苯胺(实施例 14q.1)的 3ml 乙醇

溶液与 88μl 4N HCl 的二噁烷溶液在 85℃下搅拌 6h。过滤所得冷却后的悬液，用乙醇洗涤：

m.p. 164-167°C; ^{1}H-NMR (DMSO-d_6) 8.92 (d, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.24 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 3.65 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 2.72 (q, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.19 (t, 3H); FAB-MS $(M+H)^+$ = 447/449.

原料是如下制备的：

27a) 三苯基-(6-甲基吡啶-3-基-甲基)氯化鏻

如实施例 1a)所述从 5-氯甲基-2-甲基吡啶(《药学文献》1975, 308, 359)制备：^{1}H-NMR (DMSO-d_6) *inter alia* 5.24 (d, J=15.6Hz, H_2C), 2.38 (s H_3C).

27b) E/Z-4-[2-(6-甲基吡啶-3-基)乙烯基]酞嗪-1(2H)-酮

如实施例 4d)所述通过三苯基-(6-甲基吡啶-3-基)氯化鏻和酞嗪-1(2H)-酮-4-甲醛的维蒂希反应制备：$HPLC_{5-40}$ t_R=11.7/12.2.

27c) 4-[2-(6-甲基吡啶-3-基)乙基]酞嗪-1(2H)-酮

在 150mg Pd/C 10%的存在下，在 10ml 甲醇中氢化 250mg (0.95mmol) E/Z-4-[2-(6-甲基吡啶-3-基)乙烯基]酞嗪-1(2H)-酮，过滤，蒸发，得到标题化合物：

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) 12.48 (s, HN), 8.32 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 3.21 (t, 2H), 2.98 (t, 2H), 2.39 (s H_3C).

27d) 1-氯-4-[2-(6-甲基吡啶-3-基)乙基]酞嗪

在 N_2 气氛下，将 217mg (0.818mmol) 4-[2-(6-甲基吡啶-3-基)乙基]酞嗪-1(2H)-酮的 3.3ml 乙腈溶液与 187μl (2.04mmol)磷酰氯和 0.41ml 4N HCl 的二噁烷溶液混合，在 60℃下搅拌 9h。冷却至 RT 后，加入 2.6ml H_2O、然后是 0.5ml sat. NH_3 和 5ml H_2O。立即用 3 批 EtOAc 萃取，有机层用水和盐水洗涤，干燥(Na_2SO_4)，蒸发，得到标题化合物；FAB-MS $(M+H)^+$ = 284.

实施例 28：反式 1-(4-异丙基-环己氨基)-4-[(2-(6-甲基吡啶-3-基)乙基]酞嗪

如实施例 6 所述从 1-氯-4-[2-(6-甲基吡啶-3-基)乙基]酞嗪和反式 4-异丙基环己胺进行制备(《药物研究》19 (1969), 140)：$HPLC_{20-100}$

t_R=11.1; FAB-MS $(M+H)^+$ = 389.

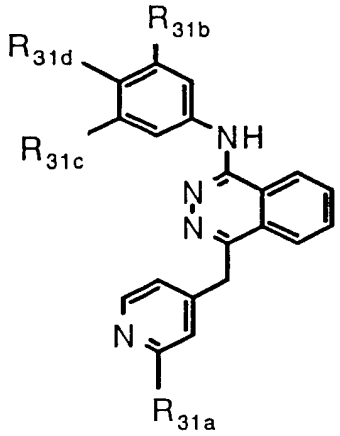
实施例 29: 1-(3-溴-4-甲基苯胺基)-4-(4-氧吡啶基-甲基)酞嗪

向 0.90g (2.22mmol) 1-(3-溴-4-甲基苯胺基)-4-(4-吡啶甲基)酞嗪(实施例 14h)的 40ml 二氯甲烷与 40ml 甲醇溶液中加入 3.23g (5.25mmol) OXONE®(过一硫酸钾)的 40ml 水与 40ml 甲醇溶液。在 RT 下搅拌 5h 后，向两相混合物中加入 Na_2CO_3 溶液。分离出含水层，用 EtOAc 萃取两次。有机相用水和盐水洗涤两次，干燥($MgSO_4$)，浓缩。残余物的 TFA 溶液经过反相 MPLC (Merck Lichroprep RP-18; 水/乙腈+ TFA)，部分浓缩，加入 $NaHCO_3$，用 EtOAc 萃取，浓缩，最后得到标题化合物: ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9.22 (s, HN), 8.59 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.10 (d, 2H), 7.94 (m, 2H), 7.83 (dd, 1H), 7.3 (m, 3H), 4.55 (s, 2H), 2.32 (s, H_3C); FAB MS $(M + H)^+$ =421/423.

实施例 30: [4-(3-溴-4-甲基苯胺基)酞嗪-1-基](吡啶-4-基)酮和外消旋的[4-(3-溴-4-甲基苯胺基)酞嗪-1-基](吡啶-4-基)甲醇

在 RT 下，将 1.22g (3mmol) 1-(3-溴-4-甲基苯胺基)-4-(4-吡啶甲基)酞嗪(实施例 14h)与 336mg (3mmol)叔丁基钾在 10ml DMSO 中的混合物在开口的容器中搅拌 10 天。然后将黄色混合物用 EtOAc 和水稀释，分离出含水层，用 EtOAc 萃取两次。有机相用水和盐水洗涤两次，干燥(Na_2SO_4)，部分浓缩。加入 10g SiO_2 后，残余物在真空中干燥，将所得粉末放置在 SiO_2-柱顶部。用二氯甲烷/EtOAc (5:1→1:1→EtOAc)洗脱，得到[4-(3-溴-4-甲基苯胺基)酞嗪-1-基](吡啶-4-基)酮(A)，然后是外消旋的[4-(3-溴-4-甲基苯胺基)酞嗪-1-基](吡啶-4-基)甲醇(B)。A: m. p. 249-250℃; FAB MS $(M+H)^+$=419/421. B: m. p. 240℃; FAB MS $(M+H)^+$ =421/423.

实施例 31: 类似于 WO 98/35958 所述方法，尤其是如实施例和第 22 与 23 页方法 c)下所述，制备下列化合物:



实施例	R_{31a}	R_{31b}	R_{31c}	R_{31d}
31 A	F	CF_3	Cl	H
31B	OMe	H	Br	Me
31C	OMe	Cl	CF_3	H
31D	OMe	H	Me	*i*-Pr
31E	Cl	H	Br	Et

实施例 32：大鼠佐剂性关节炎模型

大鼠佐剂性关节炎模型用于试验 WO 98/35958 实施例 1 化合物、即二盐酸 1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶甲基)酞嗪的抗关节炎活性。在诱发关节炎后第 15 天开始治疗性给药方案。

方法：在雄性 Wistar 大鼠（每组 5 只，重约 200g，Iffa Credo，France）尾根部 i.d.（皮内）注射含有 0.6mg 冻干的热杀死的结核分枝杆菌的 0.1ml 矿物油。从第 15 天到第 22 天，将大鼠用供试化合物（3、10 或 30mg/kg p.o.每天一次）或载体（水）处理（治疗性给药方案）。在实验结束时，借助微型测径器测量跗骨关节的肿胀。参照载体处理的关节炎动物（0%抑制）和载体处理的正常动物（100%抑制）计算爪子肿胀的抑制百分率。

供试化合物显示在治疗性大鼠佐剂性关节炎模型中对爪子肿胀具有剂量相关性抑制作用（从第 15 天开始给药 7 天），这从下表中可以看出（作为对比，使用 SDZ 115-155=DUP697）：

化合物	剂量 (mg/kg)	肿胀的%抑制
115-155	3	53.8±2.7
二盐酸 1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶甲基)酞嗪	3	0.8±4.0
"	10	12.4±5.0
"	30	37.0±2.3

实施例 33：大鼠炎性痛觉过敏模型

由于观察到 WO 98/35958 实施例 1 标题化合物、即二盐酸 1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶甲基)酞嗪减少在佐剂性关节炎模型中接受口服给药的大鼠的总体不适体验，也在单纯的痛觉（疼痛）模型中进行了试验。该模型中，向足部施加压力，直至动物叫出声或者从加压垫中撤出足部，测量由平面内酵母注射导致的痛觉过敏。该模型对 COX 抑制剂是敏感的，使用 3mg/kg 的双氯芬酸作为阳性对照。

方法：（在治疗前 2 小时）测量诱导雄性 Sprague Dawley 大鼠（重约 180g，由 Iffa Credo，France 提供）叫出声或撤出爪子所需的基线压力，然后向后爪内平面内注射 100μl 20%酵母水悬液。2 小时后（0 小时时间点）使大鼠 p.o. 口服供试化合物(3、10 或 30mg/kg)、双氯芬酸(3mg/kg)或载体（盐水），给药后 1 和 2 小时重复压力试验。将在这些时间点诱导化合物治疗大鼠叫出声或爪撤出所需的压力与载体处理动物进行比较。利用来自 Ugo Basile，Italy 的标准仪器测量爪压力试验中的压力(Randall-Selitto)。

在 Randall-Selitto 试验中，剂量为 30mg/kg p.o. 的供试化合物在给药后 1 和 2 小时都抑制爪痛觉过敏，证明化合物具有止痛活性。

详细结果可以从下表中推出：

化合物	剂量 (mg/kg)	肿胀的%抑制
载体	0	239±13
双氯芬酸	3	323±14

二盐酸 1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶甲基)酞嗪	3	255±15
“	10	254±3
“	30	357±23