

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

C07D471/04

A61K 31/505 C07D213/30

C07C211/45

//(C07D471/04,23

9:00,221:00)

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97197787.9

[43]公开日 1999年9月29日

[11]公开号 CN 1230185A

[22]申请日 97.7.11 [21]申请号 97197787.9

[30]优先权

[32]96.7.13 [33]GB [31]9614756.6

[32]96.12.7 [33]GB [31]9625495.8

[86]国际申请 PCT/EP97/03673 97.7.11

[87]国际公布 WO98/02437 英 98.1.22

[85]进入国家阶段日期 99.3.10

[71]申请人 葛兰素集团有限公司

地址 英国米德尔塞克斯

[72]发明人 乔治·S·科克里尔

马尔科姆·C·卡特

斯蒂芬·B·冈特里普

凯瑟琳·J·史密斯

[74]专利代理机构 柳沈知识产权律师事务所

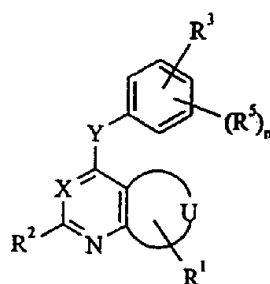
代理人 黄益芬

权利要求书 12 页 说明书 40 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 双环芳杂环化合物用作蛋白质酪氨酸激酶的抑制剂

[57]摘要

取代的芳杂环化合物、特别是其中有一个环是吡啶或嘧啶的式(I)的取代的双环芳杂环化合物是蛋白质酪氨酸激酶的抑制剂。描述了制备这些化合物的方法、含有这样的化合物的药物组合物及其在医学中的应用,例如用于治疗癌症和牛皮癣。

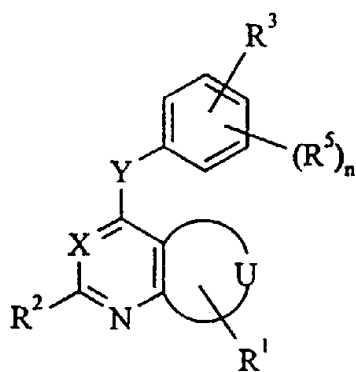


(I)

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 式(I)的化合物或其盐或溶剂化物:



(I)

其中 X 为 N 或 CH;

Y 为基团 $W(CH_2)$ 、 $(CH_2)W$ 或 W , 其中 W 为 O、 $S(O)_m$ 其中 m 为 0、1 或 2, 或者 NR^a 其中 R^a 为氢或 C_{1-8} 烷基;

R^1 代表含有 1-4 个选自 N、O 或 $S(O)_m$ (其中 m 如上定义) 的杂原子的五元-

15 或六元杂环, 条件是: 该杂环不含有两个相邻的 O 或 $S(O)_m$ 原子并且可以

(a) 被一个或多个独立地选自氨基甲酰基、脲基、脒基、 C_{5-8} 烷基、 C_{5-8} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 C_{4-8} 烷基环烷氧基、 C_{5-8} 烷基羰基、 C_{5-8} 烷氧基羰基、

N- C_{1-4} 烷基氨基甲酰基、N, N-二[C_{1-4} 烷基]氨基甲酰基、羟基氨基、 C_{1-4} 烷氧基氨基、 C_{2-4} 烷酰氧基氨基、苯基、苯氧基、4-吡啶酮-1-基、吡咯烷-1-

20 基、咪唑-1-基、哌啶子基、吗啉基、硫代吗啉基、1-氧-硫代吗啉基、1, 1-二氧-硫代吗啉基、哌嗪-1-基、4- C_{1-4} 烷基哌嗪-1-基、二氧六环基、 C_{1-8} 烷基

硫基、芳基硫基、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、芳基磺酰基、芳基亚磺酰基、卤代- C_{1-4} 烷基、羟基- C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烷酰氧基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷

25 氧基- C_{1-4} 烷基、羰基- C_{1-4} 烷基、甲酰基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基羰基- C_{1-4} 烷基、氨基甲酰基- C_{1-4} 烷基、N- C_{1-4} 烷基氨基甲酰基- C_{1-4} 烷基、N, N-二[C_{1-4} 烷基]

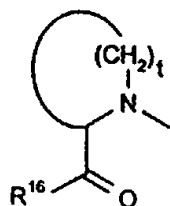
氨基甲酰基- C_{1-4} 烷基、氨基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基- C_{1-4} 烷基、二[C_{1-4} 烷基]氨基- C_{1-4} 烷基、二[C_{1-4} 烷基]氨基- C_{1-4} 链烯基-(C_{1-4} 烷基)氨基、 C_{1-4} 烷基氨基

- C_{1-4} 链烯基-(C_{1-4} 烷基)氨基、羟基- C_{1-4} 链烯基-(C_{1-4} 烷基)氨基、苯基- C_{1-4} 烷基、4-吡啶酮-1-基- C_{1-4} 烷基、吡咯烷-1-基- C_{1-4} 烷基、咪唑-1-基- C_{1-4} 烷基、

30 哌啶子基- C_{1-4} 烷基、吗啉基- C_{1-4} 烷基、硫代吗啉基- C_{1-4} 烷基、1-氧-硫代吗

- 啉基- C_{1-4} 烷基、1,1-二氧-硫代吗啉基- C_{1-4} 烷基、哌嗪-1-基- C_{1-4} 烷基、4- C_{1-4} 烷基-哌嗪-1-基- C_{1-4} 烷基、羟基- C_{2-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{2-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基、羟基- C_{2-4} 烷基氨基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{2-4} 烷基氨基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基硫基- C_{1-4} 烷基、羟基- C_{2-4} 烷基硫基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{2-4} 烷基硫基- C_{1-4} 烷基、苯氧基- C_{1-4} 烷基、苯胺基- C_{1-4} 烷基、苯基硫基- C_{1-4} 烷基、氟基- C_{1-4} 烷基、卤代 C_{2-4} 烷氧基、羟基- C_{2-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烷酰氧基- C_{2-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{2-4} 烷氧基、羧基- C_{1-4} 烷氧基、甲酰基- C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基羧基- C_{1-4} 烷氧基、氨基甲酰基- C_{1-4} 烷氧基、N- C_{1-4} 烷基氨基甲酰基- C_{1-4} 烷氧基、N,N-二[C_{1-4} 烷基]氨基甲酰基- C_{1-4} 烷氧基、氨基- C_{2-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基- C_{2-4} 烷氧基、二[C_{1-4} 烷基- C_{2-4} 烷氧基]氨基- C_{2-4} 烷氧基、二[C_{1-4} 烷基]氨基- C_{2-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烷酰氧基、羟基- C_{2-4} 烷酰氧基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{2-4} 烷酰氧基、苯基- C_{1-4} 烷氧基、苯氧基- C_{2-4} 烷氧基、苯胺基- C_{2-4} 烷氧基、苯硫基- C_{2-4} 烷氧基、4-吡啶酮-1-基- C_{2-4} 烷氧基、哌啶子基- C_{2-4} 烷氧基、吗啉基- C_{2-4} 烷氧基、硫代吗啉基- C_{2-4} 烷氧基、1-氧-硫代吗啉基- C_{2-4} 烷氧基、1,1-二氧-硫代吗啉基- C_{2-4} 烷氧基、哌嗪-1-基- C_{2-4} 烷氧基、4- C_{1-4} 烷基-哌嗪-1-基- C_{2-4} 烷氧基、吡咯烷-1-基- C_{2-4} 烷氧基、咪唑-1-基- C_{2-4} 烷氧基、卤代- C_{2-4} 烷基氨基、羟基- C_{2-4} 烷基氨基、 C_{2-4} 烷酰氧基- C_{2-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{2-4} 烷基氨基、羧基- C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷氧基羧基- C_{1-4} 烷基氨基、氨基甲酰基- C_{1-4} 烷基氨基、N- C_{1-4} 烷基氨基甲酰基- C_{1-4} 烷基氨基、N,N-二[C_{1-4} 烷基]氨基甲酰基- C_{1-4} 烷基氨基、氨基- C_{2-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基氨基- C_{2-4} 烷基氨基、二[C_{1-4} 烷基]氨基- C_{2-4} 烷基氨基、苯基- C_{1-4} 烷基氨基、苯氧基- C_{2-4} 烷基氨基、苯胺基- C_{2-4} 烷基氨基、4-哌啶酮-1-基- C_{2-4} 烷基氨基、哌啶子基- C_{2-4} 烷基氨基、吗啉基- C_{2-4} 烷基氨基、硫代吗啉基- C_{2-4} 烷基氨基、1-氧-硫代吗啉基- C_{2-4} 烷基氨基、1,1-二氧-硫代吗啉基- C_{2-4} 烷基氨基、哌嗪-1-基- C_{2-4} 烷基氨基、4- C_{1-4} 烷基哌嗪-1-基- C_{2-4} 烷基氨基、吡咯烷-1-基- C_{2-4} 烷基氨基、咪唑-1-基- C_{2-4} 烷基氨基、苯硫基- C_{2-4} 烷基氨基、 C_{2-4} 烷酰氧基氨基、 C_{1-4} 烷氧基羧基氨基、 C_{1-4} 烷磺酰基氨基、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基氨基、苯甲酰氨基、苯磺酰氨基、3-苯基脲、2-氧代吡咯烷-1-基、2,5-二氧代吡咯烷-1-基、卤代 C_{2-4} 烷酰基氨基、羟基- C_{2-4} 烷酰基氨基、羟基- C_{2-4} 烷酰基-(C_{1-4} 烷基)氨基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{2-4} 烷酰基氨基、羧基- C_{2-4} 烷酰基氨基、 C_{1-4} 烷氧基羧基- C_{2-4} 烷酰基氨基、氨基甲酰基- C_{2-4} 烷酰基氨基、N- C_{1-4} 烷基氨基甲酰基- C_{2-4} 烷酰基氨基、N,

- N-二[C₁₋₄烷基]氨基甲酰基 C₂₋₄烷酰基氨基、氨基-C₂₋₄烷酰基氨基、C₁₋₄烷基氨基-C₂₋₄烷酰基氨基或二[C₁₋₄烷基]氨基-C₂₋₄烷酰基氨基的基团所取代, 而且其中 R¹ 取代基上所说的苯甲酰氨基或苯磺酰氨基取代基或任意的苯胺基、苯氧基或苯基均可以不带有或带有一个或两个卤原子、C₁₋₄烷基或 C₁₋₄烷氧基取代基, 而且其中的含有杂环的取代基在其杂环上可以不带有或带有一个或两个卤原子、C₁₋₄烷基或 C₁₋₄烷氧基取代基; 而且其中的含有杂环的取代基在其杂环上可以不带有或带有一个或两个氧基或硫基; 或者
- (b)被一个或多个选自 M¹-M²-M³-M⁴、M¹-M⁵ 或 M¹-M²-M^{3'}-M⁶ 的基团所取代, 其中
- 10 M¹ 代表 C₁₋₄烷基, 其中一个 CH₂ 基团可以选择性地被一个 CO 基团取代; M² 代表 NR¹² 或 CR¹²R¹³, 其中 R¹² 和 R¹³ 相互独立地代表 H 或 C₁₋₄烷基; M³ 代表 C₁₋₄烷基; M^{3'} 代表 C₁₋₄烷基或不存在; M⁴ 代表 CN、NR¹²S(O)_mR¹³、S(O)_mNR¹⁴R¹⁵、CONR¹⁴R¹⁵、S(O)_mR¹³ 或 CO₂R¹³, 其中 R¹²、R¹³ 和 m 如前面所定义, 而 R¹⁴ 和 R¹⁵ 相互独立地代表 H 或 C₁₋₄烷基, 或者 R¹⁴ 和 R¹⁵ 及与它们相连的氮原子一起代表一个不含有或含有另外 1 或 2 个选自 N, O 或 S(O)_m 的杂原子的五员-或六员环, 在该环中的氮原子可以未取代或被一个 C₁₋₄烷基取代, 并且该环可以不带有或带有 1 或 2 个氧基或硫基;
- 20 M⁵ 代表基团 NR¹⁴R¹⁵, 其中 R¹⁴ 和 R¹⁵ 如前面所定义, 或者 M⁵ 代表下列基团



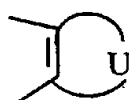
- 25 其中 t 代表 2-4, 而 R¹⁶ 代表 OH、OC₁₋₄烷基或 NR¹⁴R¹⁵; 而 M⁶ 代表 C₃₋₆环烷基, 该基团 NR¹⁴R¹⁵, 其中 R¹⁴ 和 R¹⁵ 如前面所定义, 或者含有 1-4 个选自 N, O 或 S 的杂原子的五员-或六员杂环体系; 而 R¹ 还可以选择性地被 1 或 2 个卤原子、C₁₋₄烷基或 C₁₋₄烷氧基取代; R² 选自氢、卤素、三氟甲基、C₁₋₄烷基和 C₁₋₄烷氧基;
- 30 每个 R⁵ 独立地选自氢、羟基、卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基氨基、二[C₁₋₄烷基]氨基、C₁₋₄烷基硫基、C₁₋₄烷基亚磺酰基、C₁₋₄烷基磺酰基、

C₁₋₄ 烷基羰基、C₁₋₄ 烷基氨基甲酰基、二[C₁₋₄ 烷基]氨基甲酰基、氨基甲酰基、C₁₋₄ 烷氧基羰基、氰基、硝基和三氟甲基，而 n 为 1、2 或 3；

R³ 为基团 ZR⁴ 其中 Z 与 R⁴ 通过一个(CH₂)_p 相连，其中 p 为 0、1 或 2，而 Z 代表基团 V(CH₂)、V(CF₂)、(CH₂)V、(CF₂)V、V(CRR')、V(CHR)或 V，
5 其中 R 和 R'各自为 C₁₋₄ 烷基，V 为含有 0、1 或 2 个碳原子的烃基、羰基、二羰基、CH(OH)、CH(CN)、磺酰氨基、酰氨基、O、S(O)_m 或 NR^b (其中 R^b 为氢或 C₁₋₄ 烷基)，

而 R⁴ 为未取代或取代的 C₃₋₆ 环烷基或者是未取代或取代的 5-、6-、7-、8-、9-或 10-员碳环或杂环基团；

10 或者 R³ 为基团 ZR⁴ 其中 Z 为 NR^b，并且 NR^b 与 R⁴ 一起形成一个未取代或取代的 5-、6-、7-、8-、9-或 10-员碳环或杂环基团；



15 代表一个含有 1-5 个相同或不同的选自 N，O 或 S(O)_m (其中 m 如前面所定义)的杂原子的 5-、6-或 7-员的杂环，该杂环总共含有 1，2 或 3 条双键，其中包括吡啶或嘧啶环中的键，条件是：该杂环不参与形成嘌呤环的部分，而且该稠合的杂环不含有两个相邻的 O 或 S(O)_m 原子。

2. 权利要求 1 中所述的化合物，其中 R¹ 如上所定义，其中在所包含的
20 杂环上带有一个或两个氧基或硫基的取代基除外；而 R¹⁴ 和 R¹⁵ 如上所定义，其中它们及与它们相连的氮原子一起代表的带有一个或两个氧基或硫基取代基的 5-员或 6-员环除外；一个例外是 R¹ 可以代表一个被 4-吡啶酮-1-基、4-吡啶酮-1-基-C₁₋₄ 烷基、4-吡啶酮-1-基-C₂₋₄ 烷氧基、4-吡啶酮-1-基-C₂₋₄ 烷基氨基、2-氧基吡咯烷-1-基或 2，5-二氧基吡咯烷-1-基取代的 5-员或 6-员
25 杂环。

3. 权利要求 1 或 2 中所述的化合物，其中 X 是 N。

4. 权利要求 1-3 的任意一项中所述的化合物，其中 Y 为 NR^b、NR^b(CH₂)或(CH₂)NR^b；Y 优选为 NR^b，而 R^b 优选为氢或甲基。

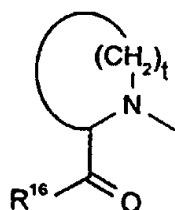
5. 权利要求 1-4 的任意一项中所述的化合物，其中 R¹ 为被一个或多个
30 选自二氧戊环基、羟基-C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基氨基-C₁₋₄ 烷基、或二(C₁₋₄ 烷基)氨基-C₁₋₄ 烷基的基团取代并且可以未取代或还被一个或多个 C₁₋₄ 烷基取代的

上述定义的 5-员或 6-员杂环。

6. 权利要求 1-4 的任意一项中所述的化合物，其中 R^1 为被选自权利要求 1 或 2 定义的 $M^1-M^2-M^3-M^4$ 、 M^1-M^5 或 $M^1-M^2-M^3-M^6$ 的基团所取代的权利要求 1 定义的 5-员或 6-员杂环。

- 5 7. 权利要求 1-4 或 6 的任意一项中所述的化合物，其中 M^1 代表 CH_2 、 CO 、 CH_2CH_2 或 CH_2CO ， M^2 优选代表 NR^{12} ，其中 R^{12} 如权利要求 1 所定义， M^3 代表 CH_2 、 CH_2CH_2 或丙基， $M^{3'}$ 代表 CH_2 、乙基、丙基、异丙基或不存在， M^4 代表 SOR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $NR^{12}SO_2R^{13}$ 、 CO_2R^{13} 或 $CONR^{13}R^{15}$ ，其中 R^{12} 和 R^{13} 如权利要求 1 所定义，而 R^{14} 和 R^{15} 各自独立地代表 H 或 C_{1-4} 烷基， M^5 代表基团 $NR^{14}R^{15}$ ，其中 R^{14} 和 R^{15} 及与它们相连的氮原子一起代表一个还选择性地含有另一个选自 N 或 O 的杂原子的 6-员环，该环上的氮原子可以是未取代或被一个 C_{1-4} 烷基取代，或者 M^5 代表下列基团

15



- 其中 t 代表 2 或 3，而 R^{16} 代表 OH 、 NH_2 、 $N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 或 OC_{1-4} 烷基；更优选地， R^{16} 代表 NH_2 或 $N(CH_3)_2$ ；或者 M^5 代表基团 $NR^{14}R^{15}$ ，其中 R^{14} 和 R^{15} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基，更优选地代表氢、甲基、乙基或异丙基，而 M^6 代表基团 $NR^{14}R^{15}$ ，其中 R^{14} 和 R^{15} 各自独立地代表 C_{1-4} 烷基，更优选地代表甲基，或者 R^{14} 和 R^{15} 及与它们相连的氮原子一起代表一个还选择性地含有另一个选自 N 或 O 的杂原子的 5-员或 6-员环，该环上的氮原子可以是未取代或被一个 C_{1-4} 烷基、优选被一个甲基取代；或者 M^6 代表一个含有 1 或 2 个选自 N 或 O 的杂原子的 5-员或 6-员杂环。

8. 权利要求 1-4、6 或 7 的任意一项中所述的化合物，其中 $M^2-M^3-M^4$ 代表 α -氨基羧酸或其甲基酯或酰胺；或者 $M^2-M^3-M^4$ 代表 β -或 γ -氨基-亚磺酸或-磺酸或其甲基酯。

9. 权利要求 1-4 或 6-8 的任意一项中所述的化合物，其中 $M^2-M^3-M^4$ 代表甲磺酰基乙基氨基、甲基亚磺酰乙基氨基、甲磺酰基丙基氨基、甲基亚磺酰丙基氨基、甲磺酰氨基乙基氨基、N-甲基甘氨酸氨基、甘氨酸基、甘氨酸

氨基或甘氨酸甲基酯基。

10. 权利要求 1-4、6 或 7 的任意一项中所述的化合物，其中 M^1-M^5 代表哌嗪基甲基、甲基哌嗪基甲基、哌啶基甲基、脯氨酸氨基甲基、N, N-二甲基脯氨酸氨基甲基、异丙基乙酰氨基或 N-吗啉基乙酰氨基。

5 11. 权利要求 1-4、6 或 7 的任意一项中所述的化合物，其中 $M^2-M^3-M^6$ 代表吡啶基氨基。

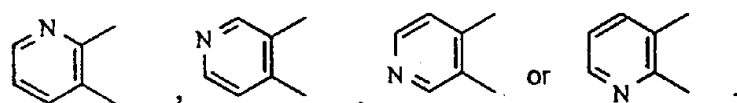
12. 权利要求 1-11 的任意一项中所述的化合物，其中 R^1 选自苯基、呋喃基、咪唑基、四唑基、三唑基、吡咯烷基、哌嗪基、吡啶基或噁二唑基。

13. 权利要求 12 的任意一项中所述的化合物，其中 R^1 选自呋喃基、咪唑基和噁二唑基，优选呋喃基。

14. 权利要求 1-13 的任意一项中所述的化合物，其中 R^3 为苄基、氟代苄基、苄氧基、氟代苄氧基、吡啶基甲基、苯基、苯磺酰基、苯氧基或氟代苯氧基。

15. 权利要求 1-14 的任意一项中所述的化合物，其中 U 代表

15



16. 权利要求 1-15 的任意一项中所述的化合物，其中碳环或杂环基团及其它可以被选择性地取代的其它选择性的取代基包括羟基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氨基、氰基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{1-4} 烷基羰基、羧基和 C_{1-4} 烷氧基羰基。

17. 权利要求 1-4 的任意一项中所述的化合物，其中 X 代表 N，U 代表吡啶环，而 R^1 在吡啶并嘧啶环体系的 6-位。

18. 权利要求 1-5 或 17 的任意一项中所述的式(I)化合物或其盐或溶剂化物，其中 X 代表 N，U 代表吡啶环，Y 代表 NR^a ，其中 R^a 为氢或 C_{1-4} 烷基， R^1 代表被一个或多个选自羟基- C_{1-4} 烷基、羟基- C_{1-4} 烷酰基(C_{1-4} 烷基)氨基、1, 3-二氧戊环-2-基、 C_{1-4} 烷基氨基- C_{1-4} 烷基或二(C_{1-4} 烷基)氨基- C_{1-4} 烷基取代的并且选择性地还被一个或多个 C_{1-4} 烷基取代的呋喃、噻吩、吡咯、吡啶、嘧啶、吡嗪、噁唑、异噁唑、噁二唑、咪唑、四唑、三唑、二氧戊环或这些基团的部分氢化物或完全氢化物，优选呋喃、噁二唑或咪唑； R^2 代表氢， R^5 代表氢或甲基，n 是 1，而 R^3 代表苯基、苄基、 α -甲基苄基、氟代苄基、

苯磺酰基、苯氧基、氟代苯氧基、苄氧基或氟代苄氧基。

19. 权利要求 1-4 或 17 的任意一项中所述的式(I)化合物或其盐或溶剂化物, 其中 X 代表 N; U 代表吡啶环; Y 代表 NR^a , 其中 R^a 为氢或 C_{1-4} 烷基; R^1 代表被一个或多个选自甲磺酰基乙基氨基甲基、甲磺酰基乙基氨基羰基、
- 5 甲基亚磺酰基乙基氨基甲基、甲基亚磺酰基乙基氨基羰基、甲磺酰基丙基氨基甲基、甲基亚磺酰基丙基氨基甲基、甲磺酰基丙基氨基羰基、甲基亚磺酰基丙基氨基羰基、甲磺酰基乙基-(甲基氨基)甲基、甲磺酰基乙基-(甲基氨基)羰基、甲基亚磺酰基乙基-(甲基氨基)甲基、甲基亚磺酰基乙基-(甲基氨基)羰基、甲磺酰基丙基-(甲基氨基)甲基、甲基亚磺酰基丙基-(甲基氨基)甲基、甲磺酰基丙基-(甲基氨基)羰基、甲基亚磺酰基丙基-(甲基氨基)羰基、甲磺酰氨基乙基氨基甲基、甲磺酰氨基丙基氨基甲基、N-甲基甘氨酸氨基甲基、甘氨酸氨基甲基、甘氨酸氨基甲基、甘氨酸氨基甲基甲基酯、乙酰氨基乙基氨基甲基、哌嗪基甲基、甲基哌嗪基甲基、哌啶基甲基、N-(脯氨酸氨基)甲基、(N, N-二甲基-脯氨酸氨基)甲基、吡啶基氨基甲基、环丙基氨基甲基、N-(哌啶-4-基)-N-
- 10 甲基氨基甲基、N, N-二甲基氨基丙-2-基氨基甲基、N-(2-二甲基氨基乙基)-N-乙基氨基甲基、异丙基乙酰氨基、N-吗啉基乙酰氨基或四氢呋喃甲基氨基甲基取代的并且选择性地还被一个或多个 C_{1-4} 烷基取代的呋喃、噻吩、吡咯、吡啶、嘧啶、吡嗪、噁唑、异噁唑、噁二唑、咪唑、四唑、三唑、二氧戊环或这些基团的部分氢化物或完全氢化物, 优选呋喃、噁二唑或咪唑, R^2 代表
- 15 氢, R^5 代表氢或甲基; n 是 1; 而 R^3 代表苯基、苄基、 α -甲基苄基、氟代苄基、苯磺酰基、苯氧基、氟代苯氧基、苄氧基或氟代苄氧基。

20. 权利要求 18 或 19 的任意一项中所述的式(I)化合物或其盐或溶剂化物, 其中 X 代表 N; U 代表吡啶环; Y 代表 NR^a , 其中 R^a 为氢或 C_{1-4} 烷基; R^1 代表被一个选自羟基- C_{1-4} 烷基、1, 3-二氧戊环-2-基、 C_{1-4} 烷基氨基- C_{1-4} 烷基或二(C_{1-4} 烷基)氨基- C_{1-4} 烷基、甲磺酰基乙基氨基甲基、甲基亚磺酰基乙基氨基甲基、甲磺酰基丙基氨基甲基、甲磺酰氨基乙基(甲基氨基)甲基、甲磺酰氨基乙基氨基甲基、N-甲基甘氨酸氨基甲基、甘氨酸氨基甲基、甘氨酸氨基甲基甲基酯、乙酰氨基乙基氨基甲基、哌嗪基甲基、甲基哌嗪基甲基、哌啶基甲基、N-(脯氨酸氨基)甲基、(N, N-二甲基-脯氨酸氨基)甲基和吡啶基氨基甲基取代的呋喃、噁二唑或咪唑, 优选呋喃; R^2 代表氢, R^5 代表氢或甲基; n
- 25 是 1; 而 R^3 代表氟代苄氧基、苯磺酰基或苄氧基, 优选苄氧基。

21. 权利要求 1 或 2 中所述的化合物, 选自:

(4-苄氧基-苯基)-(6-(5-哌啶-1-基甲基)-呋喃-2-基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-4-基)胺、

5 (4-苄氧基-苯基)-(6-(5-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-呋喃-2-基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-4-基)胺、

(4-苄氧基-苯基)-(6-(5-((2-甲磺酰基-乙基氨基)甲基)-呋喃-2-基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-4-基)胺、

((5-(4-(4-苄氧基-苯基氨基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-6-基)-呋喃-2-基甲基)氨基)乙酸甲酯、

10 (4-苄氧基-苯基)-(6-(5-(吡啶-3-基氨基甲基)-呋喃-2-基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-4-基)胺、

(4-苄氧基-苯基)-(6-(5-(二甲基氨基甲基)-呋喃-2-基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-4-基)胺、

15 (2S)-1-(5-(4-(4-苄氧基-苯基氨基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-6-基)-呋喃-2-基甲基)吡咯烷-2-羧酰胺、

2-((5-(4-(4-苄氧基-苯基氨基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-6-基)-呋喃-2-基甲基)甲基氨基)乙酰胺、

N-(2-((5-(4-(4-苄氧基-苯基氨基)-嘧啶并[3, 4-d]嘧啶-6-基)-呋喃-2-基甲基)氨基)乙酰胺、

20 (4-苄氧基-苯基)-(6-(5-((2-甲基亚磺酰基-乙基氨基)甲基)-呋喃-2-基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-4-基)胺、

((5-(4-(4-苄氧基-苯基氨基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-6-基)-呋喃-2-基甲基)氨基)乙酸、

(5-(4-(4-苄氧基-苯基氨基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-6-基)-呋喃-2-基)甲醇、

25 (2R)-1-{5-[4-(4-苄氧基-苯基氨基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-6-基]-呋喃-2-基甲基}-吡咯烷-2-甲酰胺、

(4-苄氧基-苯基)-(6-(5-((3-甲磺酰基-丙基氨基)甲基)-呋喃-2-基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-4-基)胺、

30 (4-苄氧基-苯基)-(6-(5-(((2-甲磺酰基-乙基)甲基氨基)甲基)-呋喃-2-基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-4-基)胺、

(2S)-1-{5-[4-(4-苄氧基-苯基氨基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-6-基]-呋喃-2-基甲

基}-吡咯烷-2-(羧酸二甲基酰胺)、

N-(2-((5-(4-(4-苄氧基-苯基氨基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-6-基)-呋喃-2-基甲基)氨基)乙基)-甲磺酰胺、

5 (4-苄氧基-苯基)-(6-(5-(1, 3-二氧戊环-2-基)-呋喃-2-基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-4-基)胺。

及其盐和溶剂化物、特别是其药学上可接受的盐和溶剂化物。

22. 权利要求 21 中所述的化合物，选自：

(4-苄氧基-苯基)-(6-(5-((2-甲磺酰基-乙基氨基)甲基)-呋喃-2-基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-4-基)胺、

10 (2S)-1-(5-(4-(4-苄氧基-苯基氨基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-6-基)-呋喃-2-基甲基)吡咯烷-2-羧酰胺、

(2R)-1-{5-[4-(4-苄氧基-苯基氨基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-6-基]-呋喃-2-基甲基}-吡咯烷-2-羧酰胺、

15 (2S)-1-{5-[4-(4-苄氧基-苯基氨基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-6-基]-呋喃-2-基甲基}-吡咯烷-2-(羧酸二甲基酰胺)。

及其盐和溶剂化物、特别是其药学上可接受的盐和溶剂化物。

23. 一种含有至少一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或其溶剂化物及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋性剂的药物制剂。

20 24. 权利要求 23 中所述的药物制剂，以单剂量形式并包含 70-700mg 数量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或其溶剂化物。

25. 治疗用的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或其溶剂化物。

26. 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或其溶剂化物在治疗由反常的蛋白质酪氨酸激酶活性所介导的疾病中的用途。

25 27. 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或其溶剂化物在治疗癌症和恶性肿瘤中的用途。

28. 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或其溶剂化物在治疗牛皮癣中的用途。

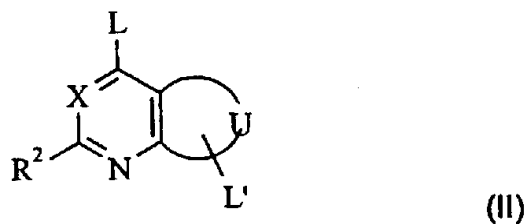
30 29. 一种治疗人或动物患有的由反常的蛋白质酪氨酸激酶活性所介导的疾病的方法，包括给被治疗的人或动物服用有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或其溶剂化物。

30. 一种制备权利要求 1 或 2 所定义的式(I)的化合物的方法，包括下列

步骤:

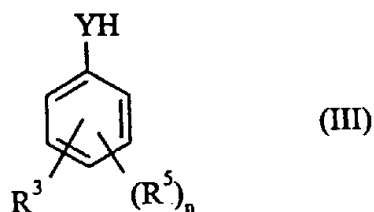
(a) 使式(II)的化合物

5



其中 U、X 和 R^2 如前面所定义, 而 L 和 L' 是合适的离去基团,
与式(III)的化合物反应:

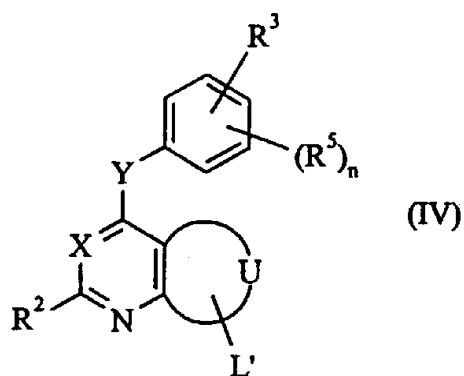
10



15

其中 Y、 R^3 、 R^5 和 n 如权利要求 1 所定义,
制得式(IV)的化合物

20



然后

25

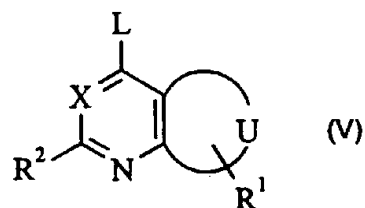
(b) 与一种合适的试剂反应, 通过取代离去基团 L' 把基团 R^1 替换到环 U 上,
如果需要的话, 再

(c) 用合适的试剂把这样得到的式(I)的化合物转变为另一种式(I)的化合物。

31. 一种制备权利要求 1 或 2 所定义的式(I)的化合物的方法, 其中使权利
要求 30 中所定义的式(II)的化合物与合适的试剂反应, 通过取代离去基团

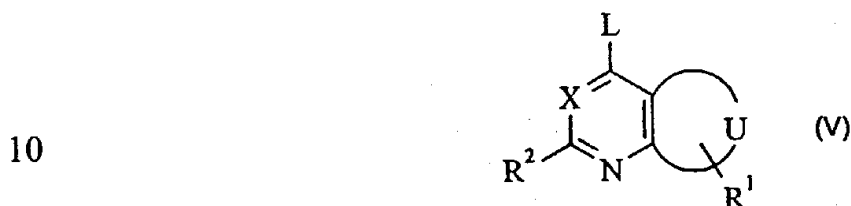
30

L' 把基团 R^1 替换到环 U 上, 然后把这样得到的式(V)的产物

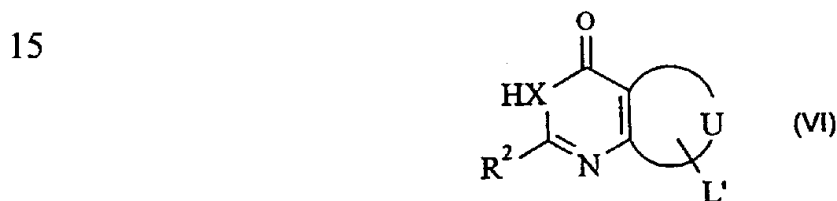


与权利要求 30 中所定义的式(III)的化合物反应, 然后, 如果需要的话,
5 把这样得到的式(I)的化合物转变为另一种式(I)的化合物。

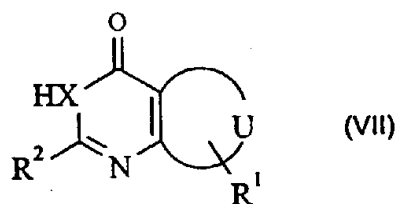
32. 权利要求 31 的方法, 其中式(V)的化合物



可以通过使式(VI)的化合物



与一种合适的试剂反应、把基团 R¹ 替换到环 U 上, 制得式(VII)的化合
20 物



25 然后通过反应而接上离去基团 L 来制备。

33. 一种制备权利要求 1 或 2 所定义的式(I)的化合物的方法, 包括下列
步骤:

(a)使权利要求 30 中所定义的式(IV)化合物与合适的试剂反应, 制得其
30 中 L'被一种合适的官能团 Z 所取代的化合物;

(b)然后用合适的试剂把基团 Z 转变为基团 R¹;

然后, 如果需要的话,

(c)用合适的试剂把这样得到的式(I)的化合物转变为另一种式(I)的化合物。

34. 一种制备权利要求 1 或 2 所定义的式(I)的化合物的方法, 包括下列
5 步骤:

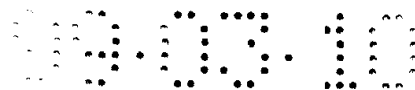
(a)使权利要求 30 中所定义的式(II)化合物与合适的试剂反应, 制得其中
L'被一种合适的官能团 Z 所取代的化合物;

(b)然后用合适的试剂把基团 Z 转变为基团 R^1 ;

然后, 如果需要的话,

10 (c)用合适的试剂把这样得到的式(I)的化合物转变为另一种式(I)的化合物。

35. 权利要求 30-32 的任意一项中所定义的式(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)
和(VII)的化合物, 其中 X、Y、U、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 和 n 如权利要求
1-20 所定义。



说明书

双环芳杂环化合物用作蛋白质

酪氨酸激酶的抑制剂

5

本发明涉及一系列取代的芳杂环化合物、其制备方法、含有它们的药物组合物及其在医药中的应用。本发明特别涉及具有蛋白质酪氨酸激酶抑制活性的喹啉和喹唑啉衍生物的生物等排物。

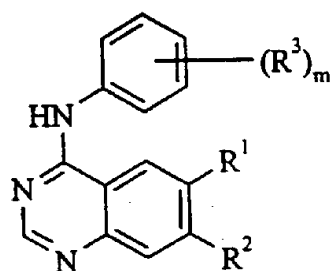
10 蛋白质酪氨酸激酶催化各种与调控细胞生长和分化有关的蛋白质中特定的酪氨酰基的磷酸化作用(A.F. Wilks , Progress in Growth Factor Research, 1990, 2, 97-111; S.A. Courtneidge, Dev. Supp.I, 1993, 57-64; J.A. Cooper, Semin. Cell Biol., 1994, 5(6), 377-387; R.F. Paulson, Semin. Immunol., 1995, 7(4), 267-277; A.C. Chan, Curr. Opin. Immunol., 1996, 8(3), 394-401)。蛋白质酪氨酸激酶从广义上分为
15 受体(例如 EGFr、c-erbB-2、c-met、tie-2、PDGFr、FGFr)激酶或非受体(例如 c-src、Ick、Zap70)激酶。已经表明,不适当地或不加控制地活化许多这种激酶即反常的蛋白质酪氨酸激酶活性(例如通过过量表达或变异)能导致无节制的细胞生长。

20 人类的恶性肿瘤与蛋白质酪氨酸激酶(例如 c-erbB-2、c-src、EGFr、c-met、EGFr 和 PDGFr)的反常活性有关。例如,非小细胞肺癌、膀胱癌和头颈部癌与高的 EGFr 活性有关,而乳腺癌、卵巢癌、胃癌和胰腺癌与高的 c-erbB-2 活性有关。因此,抑制蛋白质酪氨酸激酶应当用作治疗肿瘤(例如上述所列的)的方法。

许多其它的疾病:牛皮癣(Dvir 等, J. Cell. Biol; 1991, 113, 857-
25 865)、纤维化、动脉粥样硬化、心瓣再狭窄(Buchdunger 等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA; 1991, 92, 2258-2262)、自体免疫疾病、过敏、哮喘、移植排斥(Klausner 和 Samelson, Cell; 1991, 64, 875-878)、发炎(Berkois, Blood; 1992, 79(9), 2446-2454)、血栓(Salari 等, FEBS; 1990, 263(1), 104-108)和神经系统疾病(Ohmichi 等, Biochemistry, 1992, 31,
30 4034-4039)也与蛋白质酪氨酸激酶的反常活性有关。这些疾病中所涉及的特

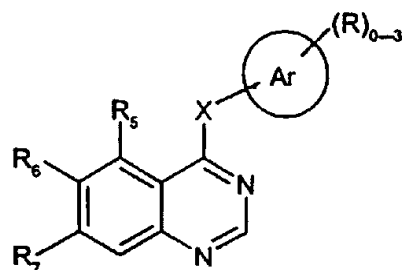
定的蛋白质酪氨酸激酶的抑制剂(例如再狭窄中的 PDGF-R 和牛皮癣中的 EGF-R)应当产生治疗这些疾病的新方法。 P56lck 和 zap70 是 T 细胞功能亢进的那些病症(例如类风湿性关节炎、自身免疫疾病、过敏、哮喘和移植排斥)的指示剂。血管生成过程与许多疾病(例如肿瘤发生、牛皮癣、类风湿性关节炎)相关, 而且已经表明这可以通过多种受体酪氨酸激酶的作用来控制(L.K. Shawver, DDT, 1997, 2(2), 50-63)。

EP0635507 公开了一类下式的三环喹唑啉衍生物:



其中 R^1 和 R^2 一起形成特定的至少含有一个杂原子的五员或六员环的未取代或取代的基团, 其中在喹唑啉环的 6-位有一个 N 原子; R^3 独立地包括氢、羟基、卤素、(1-4C)烷基、(1-4C)烷氧基、二[(1-4C)烷基]氨基、或(2-4C)烷酰基氨基。前面引用的文献记载了在启动细胞复制的生化信号的转导中起重要作用的一般的受体酪氨酸激酶经常以高水平或高活性存在于通常的人类癌症如乳腺癌(Sainsbury 等, Brit. J. Cancer, 1988, 58, 458)中。现已提出受体酪氨酸激酶的抑制剂应当可用作哺乳动物癌细胞的生长抑制剂(Yaish 等, Science, 1988, 242, 933)。因此, 引用这篇文献是为了提供那些能抑制与控制肿瘤发生的表型有关的受体酪氨酸激酶的喹唑啉衍生物。

WO95/15758 公开了用作 CSF-1R 和/或 p56lck 受体酪氨酸激酶的活性抑制剂的下列式的芳基和杂芳基喹唑啉衍生物

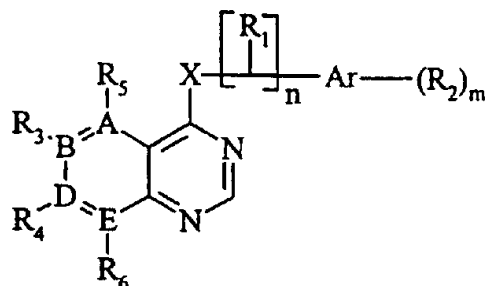


其中 X 包括键、O、S、SO、SO₂、C≡C、C=C、CH₂ 和 NH; Ar 包括苯基、萘基、蒽基、吲哚基、吡啶基、哌啶基、哌嗪基、二氢喹啉基、四氢喹啉基、噻吩基、2, 3-二氢茚基、吡唑基和 1, 4-苯并二氧六烷基; 而

R₅、R₆和R₇相互独立地包括氢、烷基、烷基硫基、环烷基、羟基、烷氧基、芳基烷氧基、芳基、卤素、卤代烷基、羧基或烷氧羰基。

WO95/19774 公开了下式的双环衍生物:

5

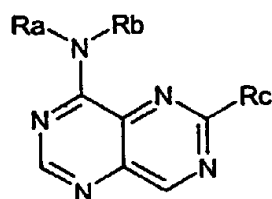


10

其中 A-E 为氮原子或碳原子, 并且至少 A-E 中的一个为氮原子; 或者两个相邻的原子一起是 N、O 或 S; R₁ 是 H 或烷基, 而 n 为 0、1 或 2; m 为 0-3, 而 R₂ 包括取代或未取代的烷基、烷氧基、环烷氧基或者两个 R₂ 一起形成一个碳环或杂环。据说这些化合物能抑制表皮生长因子受体酪氨酸激酶, 并且提示它们可用于治疗癌症、牛皮癣、肾病、胰腺炎和避孕。

15 生物

WO96/07657 公开了用作 EGF-R 抑制剂的下式的嘧啶并[5, 4-d]嘧啶衍



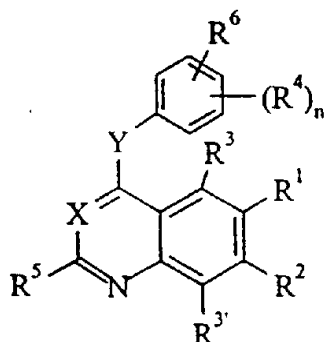
20

其中 Ra 包括氢或烷基; Rb 包括未取代或取代的苯基; 而 Rc 包括氢、卤素、烷基、环烷基、环烷基烷基芳基、芳烷基、OH、未取代或取代的烷氧基、环烷氧基、芳基氧基、芳基烷氧基、硫基、未取代或取代的烷基-或芳基硫基、-亚磺酰基或-磺酰基和取代的亚烷基亚氨基。

25

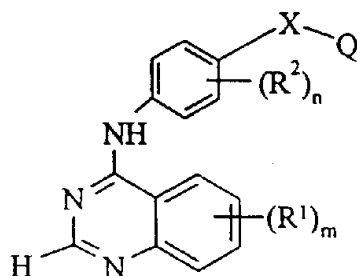
WO96/09294 公开了用作蛋白质受体酪氨酸激酶抑制剂、特别是用作 c-erbB-2 和/或 p56lck 抑制剂的下式的喹啉和喹唑啉衍生物

30



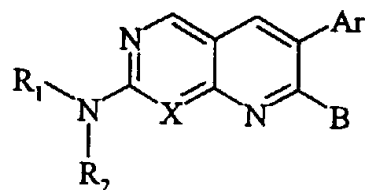
其中 X 是 N 或 CH; Y 包括 O、S、CH₂O 和 NH; R⁶ 包括苯氧基、苄氧基、苄基巯基、苄基氨基、苄基、苯胺基、苯甲酰基、苯胺基羰基、苯胺基甲基、苯乙炔基、苯乙烯基、苄基、苄基巯基、苄基磺酰基、苄基巯基、苄基磺酰基、苄基巯基甲基、苄基磺酰基甲基、苄氧基甲基、噻吩基甲氧基、呋喃基甲氧基、环己基和环己基甲氧基; 而 R¹、R²、R³ 和 R^{3'} 包括一定范围的可能的取代基, 主要不包括杂环体系。

WO96/15118 公开了用作受体酪氨酸激酶抑制剂、特别是用作 EGF-R 抑制剂的下式的喹唑啉衍生物



其中 X 包括 O、S、SO、SO₂、CH₂、OCH₂、CH₂O 和 CO; Q 包括苯基或萘基和各种五员或六员杂芳基; n 为 0、1、2 或 3, 而每个 R² 独立地为卤素、三氟甲基、羟基、氨基、硝基、氰基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基氨基、二(C₁₋₄ 烷基)氨基或 C₂₋₄ 烷酰基氨基; m 为 1、2 或 3, 而 R¹ 包括一定范围的可能的取代基, 主要不包括杂环体系。

WO96/15128 公开了下式的吡啶并[2, 3-d]嘧啶和 1, 5-二氮杂萘衍生物

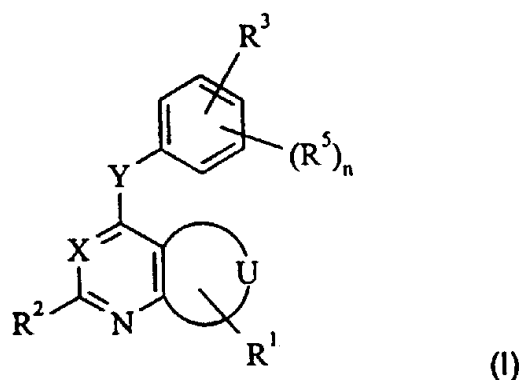


其中 X 为 CH 或 N; B 是卤素、羟基或 NR₃R₄; Ar 包括未取代和取代的苯基或吡啶基; 而 R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 相互独立地包括氢、氨基、C₁₋₈ 烷基氨基、二(C₁₋₈ 烷基)氨基、未取代和取代的芳基和杂芳基、以及未取代和取代的 C₁₋₈ 烷基、-C₂₋₈ 链烯基或 C₂₋₈ 链炔基。

WO96/16980 公开了用作受体酪氨酸激酶抑制剂、特别是用作 EGF-R 抑

更具体地，本发明设想通过以相对选择性的方式抑制适当的蛋白质酪氨酸激酶的活性，从而能有效地治疗由蛋白质酪氨酸激酶介导的疾病，并把可能的副作用降到最小。

因此，本发明提供下式(I)的化合物或其盐：



其中 X 为 N 或 CH;

Y 为基团 $W(CH_2)$ 、 $(CH_2)W$ 或 W ，其中 W 为 O 、 $S(O)_m$ 其中 m 为 0 、 1 或 2 ，或者 NR^a 其中 R^a 为氢或 C_{1-8} 烷基；

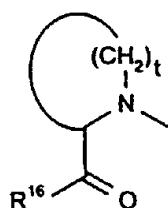
20 R¹代表含有 1-4 个选自 N、O 或 S(O)_m(其中 m 如上定义)的杂原子的五员-
或六员杂环, 条件是: 该杂环不含有两个相邻的 O 或 S(O)_m 原子并且可以
(a)被一个或多个独立地选自氨基甲酰基、脲基、胍基、C₅₋₈烷基、C₅₋₈烷氧
基、C₃₋₈环烷氧基、C₄₋₈烷基环烷氧基、C₅₋₈烷基羰基、C₅₋₈烷氧基羰基、
N-C₁₋₄烷基氨基甲酰基、N, N-二[C₁₋₄烷基]氨基甲酰基、羟基氨基、C₁₋₄烷
25 氧基氨基、C₂₋₄烷酰氧基氨基、苯基、苯氧基、4-吡啶酮-1-基、吡咯烷-1-
基、咪唑-1-基、哌啶子基、吗啉基、硫代吗啉基、1-氧-硫代吗啉基、1, 1-
二氧-硫代吗啉基、哌嗪-1-基、4-C₁₋₄烷基哌嗪-1-基、二氧六环基、C₁₋₈烷基
硫基、芳基硫基、C₁₋₄烷基亚磺酰基、C₁₋₄烷基磺酰基、芳基磺酰基、芳基
亚磺酰基、卤代-C₁₋₄烷基、羟基-C₁₋₄烷基、C₂₋₄烷酰氧基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷
30 氧基-C₁₋₄烷基、羰基-C₁₋₄烷基、甲酰基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基羰基-C₁₋₄烷基、
氨基甲酰基-C₁₋₄烷基、N-C₁₋₄烷基氨基甲酰基-C₁₋₄烷基、N, N-二[C₁₋₄烷基]

- 氨基甲酰基- C_{1-4} 烷基、氨基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基- C_{1-4} 烷基、二[C_{1-4} 烷基]氨基- C_{1-4} 烷基、二[C_{1-4} 烷基]氨基- C_{1-4} 链烯基-(C_{1-4} 烷基)氨基、 C_{1-4} 烷基氨基- C_{1-4} 链烯基-(C_{1-4} 烷基)氨基、羟基- C_{1-4} 链烯基-(C_{1-4} 烷基)氨基、苯基- C_{1-4} 烷基、4-吡啶酮-1-基- C_{1-4} 烷基、吡咯烷-1-基- C_{1-4} 烷基、咪唑-1-基- C_{1-4} 烷基、
- 5 哌啶子基- C_{1-4} 烷基、吗啉基- C_{1-4} 烷基、硫代吗啉基- C_{1-4} 烷基、1-氧-硫代吗啉基- C_{1-4} 烷基、1,1-二氧-硫代吗啉基- C_{1-4} 烷基、哌嗪-1-基- C_{1-4} 烷基、4- C_{1-4} 烷基-哌嗪-1-基- C_{1-4} 烷基、羟基- C_{2-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{2-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基、羟基- C_{2-4} 烷基氨基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{2-4} 烷基氨基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基硫基- C_{1-4} 烷基、羟基- C_{2-4} 烷基硫基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{2-4}
- 10 烷基硫基- C_{1-4} 烷基、苯氧基- C_{1-4} 烷基、苯胺基- C_{1-4} 烷基、苯基硫基- C_{1-4} 烷基、氰基- C_{1-4} 烷基、卤代 C_{2-4} 烷氧基、羟基- C_{2-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烷酰氧基- C_{2-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{2-4} 烷氧基、羰基- C_{1-4} 烷氧基、甲酰基- C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基羰基- C_{1-4} 烷氧基、氨基甲酰基- C_{1-4} 烷氧基、N- C_{1-4} 烷基氨基甲酰基- C_{1-4} 烷氧基、N,N-二[C_{1-4} 烷基]氨基甲酰基- C_{1-4} 烷氧基、氨基- C_{2-4} 烷氧基、 C_{1-4}
- 15 烷基氨基- C_{2-4} 烷氧基、二[C_{1-4} 烷基- C_{2-4} 烷氧基]氨基- C_{2-4} 烷氧基、二[C_{1-4} 烷基]氨基- C_{2-4} 烷氧基、 C_{2-4} 烷酰氧基、羟基- C_{2-4} 烷酰氧基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{2-4} 烷酰氧基、苯基- C_{1-4} 烷氧基、苯氧基- C_{2-4} 烷氧基、苯胺基- C_{2-4} 烷氧基、苯硫基- C_{2-4} 烷氧基、4-吡啶酮-1-基- C_{2-4} 烷氧基、哌啶子基- C_{2-4} 烷氧基、吗啉基- C_{2-4} 烷氧基、硫代吗啉基- C_{2-4} 烷氧基、1-氧-硫代吗啉基- C_{2-4} 烷氧基、1,1-
- 20 二氧-硫代吗啉基- C_{2-4} 烷氧基、哌嗪-1-基- C_{2-4} 烷氧基、4- C_{1-4} 烷基-哌嗪-1-基- C_{2-4} 烷氧基、吡咯烷-1-基- C_{2-4} 烷氧基、咪唑-1-基- C_{2-4} 烷氧基、卤代- C_{2-4} 烷基氨基、羟基- C_{2-4} 烷基氨基、 C_{2-4} 烷酰氧基- C_{2-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{2-4} 烷基氨基、羰基- C_{1-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷氧基羰基- C_{1-4} 烷基氨基、氨基甲酰基- C_{1-4} 烷基氨基、N- C_{1-4} 烷基氨基甲酰基- C_{1-4} 烷基氨基、N,N-二[C_{1-4} 烷基]氨基甲酰基- C_{1-4} 烷基氨基、氨基- C_{2-4} 烷基氨基、 C_{1-4} 烷基氨基- C_{2-4} 烷基氨基、
- 25 二[C_{1-4} 烷基]氨基- C_{2-4} 烷基氨基、苯基- C_{1-4} 烷基氨基、苯氧基- C_{2-4} 烷基氨基、苯胺基- C_{2-4} 烷基氨基、4-哌啶酮-1-基- C_{2-4} 烷基氨基、哌啶子基- C_{2-4} 烷基氨基、吗啉基- C_{2-4} 烷基氨基、硫代吗啉基- C_{2-4} 烷基氨基、1-氧-硫代吗啉基- C_{2-4} 烷基氨基、1,1-二氧-硫代吗啉基- C_{2-4} 烷基氨基、哌嗪-1-基- C_{2-4} 烷基氨基、
- 30 4- C_{1-4} 烷基哌嗪-1-基- C_{2-4} 烷基氨基、吡咯烷-1-基- C_{2-4} 烷基氨基、咪唑-1-基- C_{2-4} 烷基氨基、苯硫基- C_{2-4} 烷基氨基、 C_{2-4} 烷酰氧基氨基、 C_{1-4} 烷氧羰基氨基



基、C₁₋₄ 烷磺酰基氨基、C₁₋₄ 烷基亚磺酰基氨基、苯甲酰氨基、苯磺酰氨基、3-苯基脲、2-氧代吡咯烷-1-基、2, 5-二氧代吡咯烷-1-基、卤代 C₂₋₄ 烷酰基氨基、羟基-C₂₋₄ 烷酰基氨基、羟基-C₂₋₄ 烷酰基-(C₁₋₄ 烷基)氨基、C₁₋₄ 烷氧基-C₂₋₄ 烷酰基氨基、羧基-C₂₋₄ 烷酰基氨基、C₁₋₄ 烷氧基羰基-C₂₋₄ 烷酰基氨基、氨基甲酰基-C₂₋₄ 烷酰基氨基、N-C₁₋₄ 烷基氨基甲酰基-C₂₋₄ 烷酰基氨基、N, N-二[C₁₋₄ 烷基]氨基甲酰基 C₂₋₄ 烷酰基氨基、氨基-C₂₋₄ 烷酰基氨基、C₁₋₄ 烷基氨基-C₂₋₄ 烷酰基氨基或二[C₁₋₄ 烷基]氨基-C₂₋₄ 烷酰基氨基的基团所取代, 而且其中 R¹ 取代基上所说的苯甲酰氨基或苯磺酰氨基取代基或任意的苯胺基、苯氧基或苯基均可以不带有或带有一个或两个卤原子、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基取代基, 而且其中的含有杂环的取代基在其杂环上可以不带有或带有一个或两个卤原子、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基取代基; 而且其中的含有杂环的取代基在其杂环上可以不带有或带有一个或两个氧基或硫基; 或者 (b) 被一个或多个选自 M¹-M²-M³-M⁴、M¹-M⁵ 或 M¹-M²-M^{3'}-M⁶ 的基团所取代, 其中

15 M^1 代表 C_{1-4} 烷基, 其中一个 CH_2 基团可以选择性地被一个 CO 基团取代;
 M^2 代表 NR^{12} 或 $CR^{12}R^{13}$, 其中 R^{12} 和 R^{13} 相互独立地代表 H 或 C_{1-4} 烷基;
 M^3 代表 C_{1-4} 烷基;
 $M^{3'}$ 代表 C_{1-4} 烷基或不存在;
 M^4 代表 CN 、 $NR^{12}S(O)_mR^{13}$ 、 $S(O)_mNR^{14}R^{15}$ 、 $CONR^{14}R^{15}$ 、 $S(O)_mR^{13}$ 或
20 CO_2R^{13} , 其中 R^{12} 、 R^{13} 和 m 如前面所定义, 而 R^{14} 和 R^{15} 相互独立地代表
 H 或 C_{1-4} 烷基, 或者 R^{14} 和 R^{15} 及与它们相连的氮原子一起代表一个不含有
或含有另外 1 或 2 个选自 N 、 O 或 $S(O)_m$ 的杂原子的五员-或六员环, 在该
环中的氮原子可以未取代或被一个 C_{1-4} 烷基取代, 并且该环可以不带有或带
有 1 或 2 个氧基或硫基取代基;
25 M^5 代表基团 $NR^{14}R^{15}$, 其中 R^{14} 和 R^{15} 如前面所定义, 或者 M^5 代表下列基团



30

其中t代表2-4，而R¹⁶代表OH、OC₁₋₄烷基或NR¹⁴R¹⁵；而M⁶代表C₃₋₆

环烷基, 该基团 $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, 其中 R^{14} 和 R^{15} 如前面所定义, 或者含有 1-4 个选自 N, O 或 S 的杂原子的五员-或六员杂环体系;

而 R^1 还可以选择性地被 1 或 2 个卤原子、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代;

R^2 选自氢、卤素、三氟甲基、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基;

- 5 每个 R^5 独立地选自氢、羟基、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、二[C_{1-4} 烷基]氨基、 C_{1-4} 烷基硫基、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷基氨基甲酰基、二[C_{1-4} 烷基]氨基甲酰基、氨基甲酰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、氰基、硝基和三氟甲基, 而 n 为 1、2 或 3;

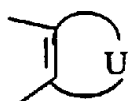
R^3 为基团 ZR^4 其中 Z 与 R^4 通过一个 $(\text{CH}_2)_p$ 相连, 其中 p 为 0、1 或 2, 而

- 10 Z 代表基团 $\text{V}(\text{CH}_2)$ 、 $\text{V}(\text{CF}_2)$ 、 $(\text{CH}_2)\text{V}$ 、 $(\text{CF}_2)\text{V}$ 、 $\text{V}(\text{CRR}')$ 、 $\text{V}(\text{CHR})$ 或 V, 其中 R 和 R' 各自为 C_{1-4} 烷基, V 为含有 0、1 或 2 个碳原子的烃基、羰基、二羰基、 $\text{CH}(\text{OH})$ 、 $\text{CH}(\text{CN})$ 、磺酰氨基、酰氨基、O、 $\text{S}(\text{O})_m$ 或 NR^b (其中 R^b 为氢或 C_{1-4} 烷基),

而 R^4 为未取代或取代的 C_{3-6} 环烷基或者是未取代或取代的 5-、6-、7-、8-、

- 15 9-或 10-员碳环或杂环基团;

或者 R^3 为基团 ZR^4 其中 Z 为 NR^b , 并且 NR^b 与 R^4 一起形成一个未取代或取代的 5-、6-、7-、8-、9-或 10-员碳环或杂环基团;



20

代表一个含有 1-5 个相同或不同的选自 N, O 或 $\text{S}(\text{O})_m$ (其中 m 如前面所定义) 的杂原子的 5-、6-或 7-员的杂环, 该杂环总共含有 1, 2 或 3 条双键, 其中包括吡啶或嘧啶环中的键, 条件是: 该杂环不参与形成嘌呤环的部分, 而且该稠合的杂环不含有两个相邻的 O 或 $\text{S}(\text{O})_m$ 原子。

- 25 式(I)化合物的溶剂化物也包括在本发明的范围内。

杂环基团包含一个或多个可以是饱和的、不饱和的或芳香性的环, 每个环可以相互独立地包含一个或多个杂原子。

碳环基团包含一个或多个可以相互独立地是饱和的、不饱和的或芳香性的环, 每个环只含有碳原子和氢原子。

- 30 合适的 5-、6-、7-、8-、9-或 10-员杂环基团选自: 呋喃、二氧戊环、噻吩、吡咯、咪唑、吡咯烷、吡喃、吡啶、嘧啶、吗啉、哌啶、噁唑、异噁

唑、噁唑啉、噁唑烷、噻唑、异噻唑、噻二唑、苯并咪唑、吡啶、异吡啶、喹啉、喹啉、异喹啉和缩酮。

合适的 5-、6-、7-、8-、9-或 10-员碳环基团选自：苯基、苄基、茚基、萘基、四氢萘基、萘烷基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基和环庚基。

5 卤素是指氟、氯、溴或碘。

含有 3 个或多个碳原子的烷基可以是直链的、支链的或环状的。

在一种实施方式中， R^1 如上所定义，其中在所包含的杂环上带有一个或两个氧基或硫基的取代基除外；而 R^{14} 和 R^{15} 如上所定义，其中它们及与它们相连的氮原子一起代表的带有一个或两个氧基或硫基的 5-员或 6-员环除外；
10 一个例外是 R^1 可以代表一个被 4-吡啶酮-1-基、4-吡啶酮-1-基- C_{1-4} 烷基、4-吡啶酮-1-基- C_{2-4} 烷氧基、4-吡啶酮-1-基- C_{2-4} 烷基氨基、2-氧基吡咯烷-1-基或 2, 5-二氧基吡咯烷-1-基取代的 5-员或 6-员杂环。

在一个实施方式中，X 为 N。

在另一种实施方式中，Y 为 NR^b 、 $NR^b(CH_2)$ 或 $(CH_2)NR^b$ ；Y 优选为
15 NR^b ，而 R^b 优选为氢或甲基。

在另一个实施方式中， R^1 为被一个或多个选自二氧戊环基、羟基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基氨基- C_{1-4} 烷基、或二(C_{1-4} 烷基)氨基- C_{1-4} 烷基的基团取代，并且可以是未取代或还被一个或多个 C_{1-4} 烷基取代的上述定义的 5-员或 6-员杂环。

20 在一个优选的实施方式中， R^1 为被选自上述定义的 $M^1-M^2-M^3-M^4$ 、 M^1-M^5 或 $M^1-M^2-M^3-M^6$ 的基团所取代的上述定义的 5-员或 6-员杂环。

在另一个实施方式中，基团 $M^2-M^3-M^4$ 代表 α -、 β -或 γ -氨基-羧酸、-亚磺酸或-磺酸或者是其 C_{1-4} 烷基酯、酰胺或 C_{1-4} 烷基酰胺或二(C_{1-4} 烷基)酰胺。

M^1 优选代表 CH_2 、 CO 、 CH_2CH_2 或 CH_2CO ，更优选代表 CH_2 。

25 M^2 优选代表 NR^{12} ，其中 R^{12} 如上所定义； M^2 更优选代表 H 或甲基。

M^3 优选代表 CH_2 、 CH_2CH_2 或丙基。

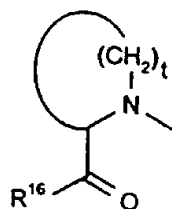
$M^{3'}$ 优选代表 CH_2 、乙基、丙基、异丙基或不存在。

M^4 优选代表 SOR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $NR^{12}SO_2R^{13}$ 、 CO_2R^{13} 或 $CONR^{13}R^{15}$ ，
30 其中 R^{12} 和 R^{13} 如上所定义，而 R^{14} 和 R^{15} 各自独立地代表 H 或 C_{1-4} 烷基；更优选地， R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 和 R^{15} 各自独立地代表 H 或甲基。

M^5 优选代表基团 $NR^{14}R^{15}$ ，其中 R^{14} 和 R^{15} 及与它们相连的氮原子一起

代表一个还选择性地含有另一个选自 N 或 O 的杂原子的 6-员环，该环上的氮原子可以不带有或带有一个 C_{1-4} 烷基，优选带有一个甲基；或者 M^5 代表下列基团

5



其中 t 代表 2 或 3，而 R^{16} 代表 OH 、 NH_2 、 $N(C_{1-4} \text{ 烷基})_2$ 或 OC_{1-4} 烷基；更优选地， R^{16} 代表 NH_2 或 $N(CH_3)_2$ 。

10 M^5 优选也代表基团 $NR^{14}R^{15}$ ，其中 R^{14} 和 R^{15} 各自独立地代表氢或 C_{1-4} 烷基，更优选地代表氢、甲基、乙基或异丙基。

M^6 优选代表基团 $NR^{14}R^{15}$ 其中 R^{14} 和 R^{15} 各自独立地代表 C_{1-4} 烷基，更优选甲基，或者 R^{14} 和 R^{15} 及与它们相连的氮原子一起代表一个还选择性地含有另一个选自 N 或 O 的杂原子的 5-员或 6-员环，该环上的氮原子可以是未取代的或被一个 C_{1-4} 烷基取代，优选被一个甲基取代；或者 M^6 代表一个含有 1 或 2 个选自 N 或 O 的杂原子的 5-员或 6-员杂环。

15 在另一个优选的实施方式中， $M^2-M^3-M^4$ 代表 α -氨基羧酸或其甲基酯或酰胺。

在另外一个优选的实施方式中， $M^2-M^3-M^4$ 代表 α -、 β -、 γ -氨基亚磺酸或磺酸，更优选地代表 β -、 γ -氨基亚磺酸或磺酸，最优选地代表 β -氨基磺酸，或其甲基酯。

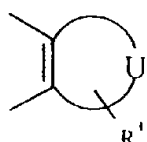
25 在一个特别优选的实施方式中， $M^2-M^3-M^4$ 代表甲磺酰基乙基氨基、甲基亚磺酰基乙基氨基、甲磺酰基丙基氨基、甲基亚磺酰基丙基氨基、甲磺酰氨基乙基氨基、N-甲基甘氨酸、甘氨酸、甘氨酸、甘氨酸甲基酯或乙酰氨基乙基氨基。

在另一个特别优选的实施方式中， M^5 代表哌嗪基、甲基哌嗪基、哌啶基、脯氨酸氨基或 N,N-二甲基脯氨酸氨基。

在另外一个特别优选的实施方式中， M^5 代表异丙基氨基或 N-吗啉基。

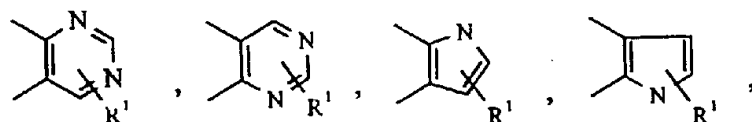
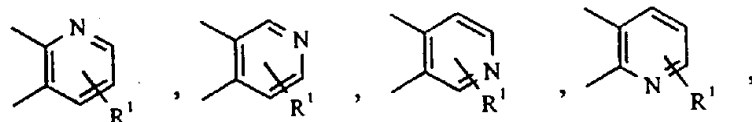
30 在另一个特别优选的实施方式中， M^1-M^5 代表异丙基乙酰氨基或 N-吗啉基乙酰氨基。

在另外一个特别优选的实施方式中， $M^2-M^3-M^6$ 代表吡啶基氨基、环丙

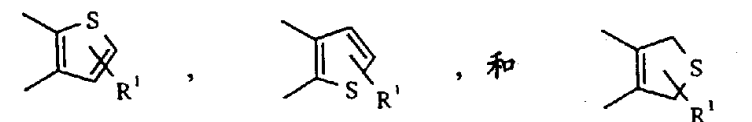
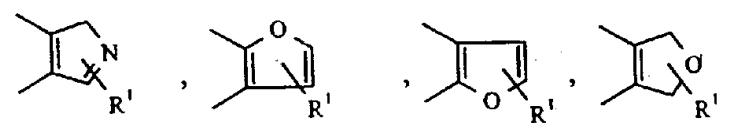


选自下列基团:

5

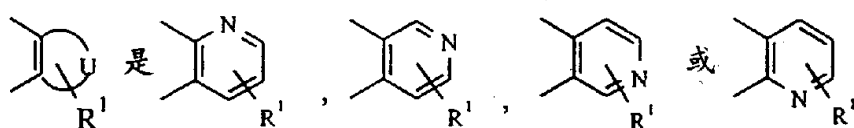


10



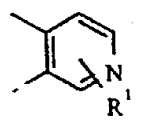
优选地,

15



更优选为

20



在一种实施方式中, 可以存在于碳环或杂环的可能位置的碳环或杂环基团的选择性的取代基选自下列基团:

25 $(\text{CH}_2)_q\text{S}(\text{O})_m\text{-C}_{1-4}$ 烷基、 $(\text{CH}_2)_q\text{S}(\text{O})_m\text{-C}_{3-6}$ 环烷基、 $(\text{CH}_2)_q\text{SO}_2\text{-NR}^8\text{R}^9$ 、 $(\text{CH}_2)_q\text{-NR}^8\text{R}^9$ 、 $(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2\text{R}^8$ 、 $(\text{CH}_2)_q\text{OR}^8$ 、 $(\text{CH}_2)_q\text{CONR}^8\text{R}^9$ 、 $(\text{CH}_2)_q\text{NR}^8\text{COR}^9$ 、 $(\text{CH}_2)_q\text{COR}^8$ 、 $(\text{CH}_2)_q\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$ 和 $\text{S}(\text{O})_m\text{R}^8$,

其中 q 为 0-4 的整数; m 为 0、1 或 2;

R^8 和 R^9 独立地选自氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、芳基、5-员或 6-员饱和或不饱和的、相同或不同并含有一个或多个选自 N、O 或 $\text{S}(\text{O})_m$ 杂原子的杂环, 条件是: 该杂环不含有两个相邻的 O 或 $\text{S}(\text{O})_m$ 原子。

30

在另一个实施方式中, 碳环或杂环基团的选择性的取代基选自下列基

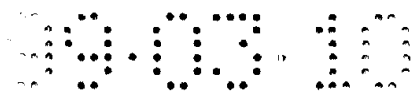
团：吗啉、哌嗪、哌啶、吡咯烷、四氢呋喃、二氧戊环、氧杂硫杂戊环及其氧化物、二硫戊环及其氧化物、二氧六环、吡啶、嘧啶、吡嗪、哒嗪、呋喃、噻吩、吡咯、三嗪、咪唑、三唑、四唑、吡唑、噁唑、噁二唑和噻二唑。

碳环或杂环基团及其它可以被选择性地取代的其它选择性的取代基包括但不限于：羟基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基、氨基、氰基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基硫基、C₁₋₄烷基羰基、羧基和C₁₋₄烷氧基羰基。

在另一个实施方式中，X代表N，U代表吡啶环，而R¹在吡啶并嘧啶环体系的6-位。

在本发明的一个优选的实施方式中，提供了式(I)的化合物或其盐或溶剂化物，其中X代表N，U代表吡啶环，Y代表NR^a，其中R^a为氢或C₁₋₄烷基，R¹代表被一个或多个选自羟基-C₁₋₄烷基、羟基-C₁₋₄烷酰基(C₁₋₄烷基)氨基、1,3-二氧戊环-2-基、C₁₋₄烷基氨基-C₁₋₄烷基或二(C₁₋₄烷基)氨基-C₁₋₄烷基取代的并且选择性地还被一个或多个C₁₋₄烷基取代的呋喃、噻吩、吡咯、吡啶、嘧啶、吡嗪、噁唑、异噁唑、噁二唑、咪唑、四唑、三唑、二氧戊环或这些基团的部分氢化物或完全氢化的衍生物，优选呋喃、噁二唑或咪唑；R²代表氢，R⁵代表氢或甲基，n是1，而R³代表苯基、苄基、α-甲基苄基、氟代苄基、苯磺酰基、苯氧基、氟代苯氧基、苄氧基或氟代苄氧基。

在本发明的另一个优选的实施方式中，提供了式(I)的化合物或其盐或溶剂化物，其中X代表N；U代表吡啶环；Y代表NR^a，其中R^a为氢或C₁₋₄烷基；R¹代表被一个或多个选自甲磺酰基乙基氨基甲基、甲磺酰基乙基氨基羰基、甲基亚磺酰基乙基氨基甲基、甲基亚磺酰基乙基氨基羰基、甲磺酰基丙基氨基甲基、甲基亚磺酰基丙基氨基甲基、甲磺酰基丙基氨基羰基、甲基亚磺酰基丙基氨基羰基、甲磺酰基乙基-(甲基氨基)甲基、甲磺酰基乙基-(甲基氨基)羰基、甲基亚磺酰基乙基-(甲基氨基)甲基、甲基亚磺酰基乙基-(甲基氨基)羰基、甲磺酰基丙基-(甲基氨基)甲基、甲基亚磺酰基丙基-(甲基氨基)甲基、甲磺酰基丙基-(甲基氨基)羰基、甲基亚磺酰基丙基-(甲基氨基)羰基、甲磺酰氨基乙基氨基甲基、甲磺酰氨基丙基氨基甲基、N-甲基甘氨酸氨基甲基、甘氨酸基甲基、甘氨酸氨基甲基、甘氨酸基甲基甲基酯、乙酰氨基乙基氨基甲基、哌嗪基甲基、甲基哌嗪基甲基、哌啶基甲基、N-(脯氨酸基)甲基、(N,N-二甲基-脯氨酸基)甲基、吡啶基氨基甲基、环丙基氨基甲基、N-(哌啶-4-基)-N-甲基氨基甲基、N,N-二甲基氨基丙-2-基氨基甲基、N-(2-二甲基氨基



基乙基)-N-乙基氨基甲基、异丙基乙酰氨基、N-吗啉基乙酰氨基或四氢呋喃甲基氨基甲基取代的并且选择性地还被一个或多个 C₁₋₄ 烷基取代的呋喃、噻吩、吡咯、吡啶、嘧啶、吡嗪、噁唑、异噁唑、噁二唑、咪唑、四唑、三唑、二氧戊环或这些基团的部分氢化物或完全氢化物，优选呋喃、噁二唑或咪唑；R² 代表氢，R⁵ 代表氢或甲基；n 是 1；而 R³ 代表苯基、苄基、α-甲基苄基、氟代苄基、苯磺酰基、苯氧基、氟代苯氧基、苄氧基或氟代苄氧基。

在本发明的一个特别优选的实施方式中，提供了式(I)的化合物或其盐，其中X代表N；U代表吡啶环；Y代表NR^a，其中R^a为氢或C₁₋₄烷基；R¹代表被一个选自羟基-C₁₋₄烷基、1,3-二氧戊环-2-基、C₁₋₄烷基氨基-C₁₋₄烷基或二(C₁₋₄烷基)氨基-C₁₋₄烷基、甲磺酰基乙基氨基甲基、甲基亚磺酰基乙基氨基甲基、甲磺酰基丙基氨基甲基、甲磺酰基乙基(甲基氨基)甲基、甲磺酰氨基乙基氨基甲基、N-甲基甘氨酸氨基甲基、甘氨酸基甲基、甘氨酸基甲基甲基酯、乙酰氨基乙基氨基甲基、哌嗪基甲基、甲基哌嗪基甲基、哌啶基甲基、N-(脯氨酸基)甲基、(N,N-二甲基-脯氨酸基)甲基和吡啶基氨基甲基取代的呋喃、噁二唑或咪唑，优选呋喃；R²代表氢；R⁵代表氢或甲基；n是1，而R³代表氟代苄氧基、苯磺酰基或苄氧基，优选苄氧基。

优选的本发明的化合物包括:

(4-苄氧基-苯基)-(6-(5-吡啶-1-基甲基)-呋喃-2-基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-4-基)胺、

20 (4-苄氧基-苯基)-(6-(5-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-呋喃-2-基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-4-基)胺、

(4-苄氧基-苯基)-(6-(5-((2-甲磺酰基-乙基氨基)甲基)-呋喃-2-基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-4-基)胺、

((5-(4-(4-苄氧基-苯基氨基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-6-基)-呋喃-2-基甲基)氨基)乙酸甲酯、

25 (4-苄氧基-苯基)-(6-(5-(吡啶-3-基氨基甲基)-呋喃-2-基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-4-基)胺、

(4-苄氧基-苯基)-(6-(5-(二甲基氨基甲基)-呋喃-2-基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-4-基)胺、

30 (2S)-1-(5-(4-(4-苄氧基-苯基氨基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-6-基)-呋喃-2-基甲基)吡咯烷-2-羧酰胺、

2-((5-(4-(4-苄氧基-苯基氨基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-6-基)-呋喃-2-基甲基)甲基氨基)乙酰胺、

N-(2-((5-(4-(4-苄氧基-苯基氨基)-嘧啶并[3, 4-d]嘧啶-6-基)-呋喃-2-基甲基)氨基)-乙基)-乙酰胺、

5 (4-苄氧基-苯基)-(6-(5-((2-甲基亚磺酰基-乙基氨基)甲基)-呋喃-2-基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-4-基)胺、

((5-(4-(4-苄氧基-苯基氨基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-6-基)-呋喃-2-基甲基)氨基)乙酸、

(5-(4-(4-苄氧基-苯基氨基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-6-基)-呋喃-2-基)甲醇、

10 (2R)-1-{5-[4-(4-苄氧基-苯基氨基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-6-基]-呋喃-2-基甲基}-吡咯烷-2-羧酰胺、

(4-苄氧基-苯基)-(6-(5-((3-甲磺酰基-丙基氨基)甲基)-呋喃-2-基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-4-基)胺、

(4-苄氧基-苯基)-(6-(5-(((2-甲磺酰基-乙基)甲基氨基)甲基)-呋喃-2-基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-4-基)胺、

15 (2S)-1-{5-[4-(4-苄氧基-苯基氨基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-6-基]-呋喃-2-基甲基}-吡咯烷-2-(羧酸二甲基酰胺)、

N-(2-((5-(4-(4-苄氧基-苯基氨基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-6-基)-呋喃-2-基甲基)氨基)乙基)-甲磺酰胺、

20 (4-苄氧基-苯基)-(6-(5-(1, 3-二氧戊环-2-基)-呋喃-2-基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-4-基)胺、

及其盐和溶剂化物、特别是其药学上可接受的盐。

本发明的其它优选的化合物包括:

25 (4-苄氧基-苯基)-(6-(5-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-N-甲基咪唑-2-基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-4-基)胺、

(4-苄氧基-苯基)-(6-(5-(二甲基氨基甲基)-N-甲基咪唑-2-基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-4-基)胺、

(4-苄氧基-苯基)-(6-(5-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-咪唑-2-基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-4-基)胺、

30 (4-苄氧基-苯基)-(6-(5-(二甲基氨基甲基)-咪唑-2-基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-4-基)胺、

(4-苄氧基-苯基)-(6-(1-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-N-甲基咪唑-2-基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-4-基)胺、

(4-苄氧基-苯基)-(6-(1-(二甲基氨基甲基)-N-甲基咪唑-2-基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-4-基)胺。

5 及其盐和溶剂化物、特别是其药学上可接受的盐。

特别优选的本发明的化合物包括：

(4-苄氧基-苯基)-(6-(5-((2-甲磺酰基-乙基氨基)甲基)-咪唑-2-基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-4-基)胺、

10 (2S)-1-(5-(4-(4-苄氧基-苯基氨基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-6-基)-咪唑-2-基甲基)吡咯烷-2-羧酰胺、

(2R)-1-{5-[4-(4-苄氧基-苯基氨基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-6-基]-咪唑-2-基甲基}-吡咯烷-2-羧酰胺、

(2S)-1-{5-[4-(4-苄氧基-苯基氨基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-6-基]-咪唑-2-基甲基}-吡咯烷-2-(羧酸 二甲基甲酰胺)、

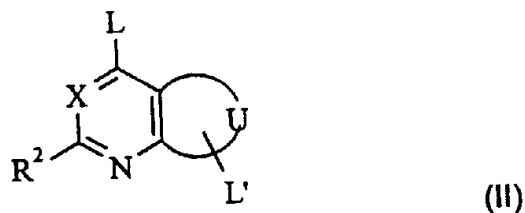
15 及其盐和溶剂化物、特别是其药学上可接受的盐。

式(I)的某些化合物可以以异构体形式(例如它们可以含有一个或多个不对称碳原子或者可以有顺-反异构体)存在。单个的立体异构体(对映体和非对映体)及其混合物包括在本发明的范围内。同样，应当明白，式(I)的化合物可以以除式中所示之外的互变异构体形式存在，而这些互变异构体也包括在本发明的范围内。

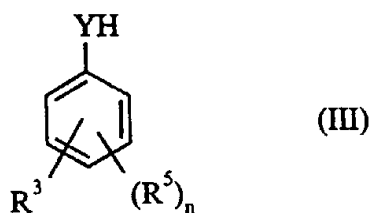
25 本发明的化合物的盐可以包括从式(I)的化合物中的氮原子衍生的酸加成盐。治疗活性源于从这里所定义的本发明的化合物得到的基团，而用于治疗 and 预防目的的其他药物组分(优选的是在药学上为病人可接受的)的个性并不重要。药学上可接受的酸加成盐的例子包括与矿物酸(例如盐酸、氢溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸和硫酸)和有机酸(例如酒石酸、乙酸、三氟乙酸、柠檬酸、苹果酸、乳酸、富马酸、苯甲酸、乙醇酸、葡萄糖酸、丁二酸和甲磺酸及芳基甲磺酸如对甲苯磺酸)的加成盐。

本发明的另一个方面是提供制备上述的式(I)化合物的方法，包括下列步骤：

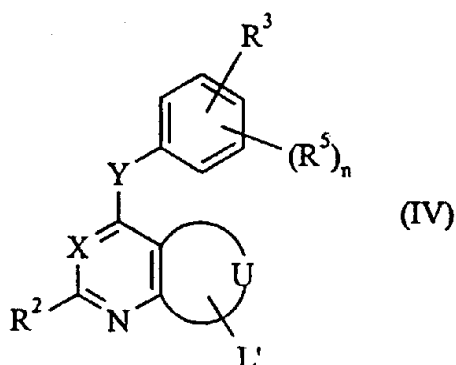
30 (a) 使式(II)的化合物



5 其中 U、X 和 R² 如前面所定义，而 L 和 L' 是合适的离去基团，
与式(III)的化合物反应：



10 其中 Y、R³、R⁵ 和 n 如前面所定义，
制得式(IV)的化合物



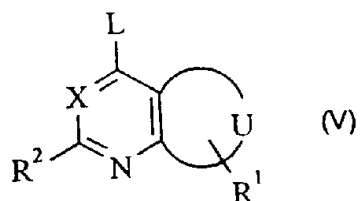
15 然后

(b)与一种合适的试剂反应，通过取代离去基团 L'把基团 R¹ 替换到环 U 上，
如果需要的话，再

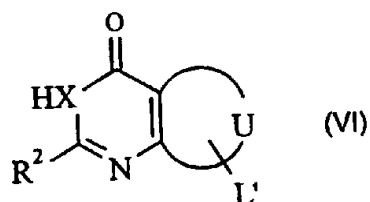
(c)然后用合适的试剂把这样得到的式(I)的化合物转变为另一种式(I)的化合
25 物。

或者，使前面所定义的式(II)的化合物与合适的试剂反应，通过取代离去
基团 L'把基团 R¹ 替换到环 U 上，然后把这样得到的产物(下式(V)的化合物)
与前面所定义的式(III)的化合物反应，然后(如果需要的话)把这样得到的式(I)
的化合物转变为另一种式(I)的化合物。

30 在该方法的一个变换方式中，式(V)的化合物

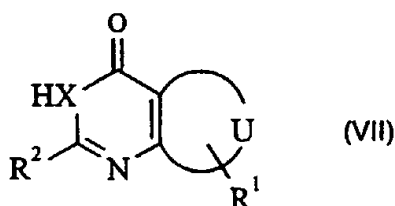


5 可以通过使式(VI)的化合物



10

与一种合适的试剂反应、把基团 R^1 替换到环 U 上，制得式(VII)的化合物



15

然后通过反应而接上离去基团 L 来制备。例如一个氯离去基团可以通过相应的 3,4-二氢嘧啶酮与四氯化碳/三苯基膦在合适的溶剂中反应而接上。

20 因此，可以通过取代合适的离去基团而把基团 R^1 替换到环 U 上。这特别适用于制备其中 R^1 为取代的或未取代的杂环体系的化合物；例如这样的化合物可以通过使相应的芳香杂环基锡烷衍生物与相应的在环的适当位置上带有离去基团的式(IV)的化合物反应而制备。

在某些情况下，用于把基团 R^1 替换到环 U 上的试剂可以包括本领域普通技术人员所熟知的适用于特定官能团的保护基团。这样的保护基团将在环 U 上的取代反应进行完以后用标准方法去掉。关于保护基团及其用途的描述，请参考 T.W. Greene 和 P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd edn., John Wiley & Sons, New York, 1991。

25

本发明的又一个方面是提供一种制备前面所定义的式(I)化合物的方法，包括下列步骤：

30 使(a)前面所定义的式(IV)化合物与合适的试剂反应，制得其中 L' 被一种合适的官能团 Z 所取代的化合物；

(b)然后用合适的试剂把基团 Z 转变为基团 R^1 ;

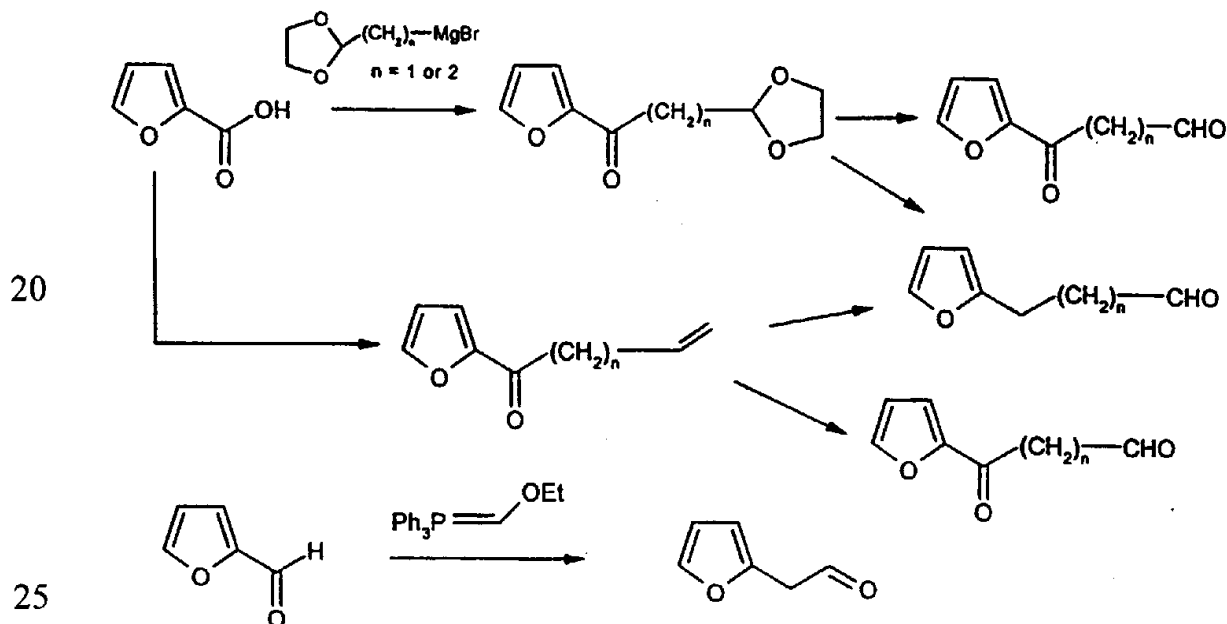
如果需要的话,

(c)然后用合适的试剂把这样得到的式(I)的化合物转变为另一种式(I)的化合物。

- 5 这样的方法特别适用于制备其中 R^1 带有一个选自如前面所定义的 M^1 - M^2 - M^3 - M^4 、 M^1 - M^5 或 M^1 - M^2 - M^3 - M^6 (其中 M^2 代表 NR^{12})的取代基的式(I)的化合物。在这种情况下, 优选 Z 带有一个末端甲酰基(CHO)。

其中 Z 带有一个甲酰基的化合物可以以适当的方法(例如通过酸水解)从相应的带有二氧戊环基的化合物制备。该带有二氧戊环基的化合物可以通过
10 使式(IV)化合物与合适的试剂反应, 用带有二氧戊环的取代基替换离去基团 L' 而制备。该合适的试剂例如可以是一种合适的芳香杂环基锡烷衍生物。

其中 Z 带有一个末端甲酰基的化合物可以使式(IV)化合物与一种合适的芳香杂环基锡烷衍生物以适当的方式反应而制备。这种衍生物要么是容易得到的, 要么是本领领域的普通技术人员用常规的有机合成方法容易合成的。合
15 适的可行方法包括下列反应式实例:



所得的化合物例如将被转变为相应的锡烷衍生物。

类似的方法可用于其它的杂环体系。

因此, 合适的方法可以包括使其中基团 Z 带有一个末端甲酰基(即-CHO 或-(C_{1-3} 亚烷基)-CHO 基团)的化合物与式 HM^2 - M^3 - M^4 的化合物、式 HM^2 -
30 M^3 - M^6 的化合物或式 HM^5 的化合物(其中 M^2 代表 NR^{12})反应。优选地, 该反应涉及用一种合适的还原剂(例如三(乙酰氧基)硼氢化钠)进行还原胺化。

当 M^1 中的一个 CH_2 基团被一个 CO 基团取代而 M^2 为 NR^{12} 时, 将涉及一种类似的方法。在某些情况下, 如果必要的话, 酮可以用标准的方法保护以确保还原胺化发生在醛官能团上。

5 用于制备 M^1 中与 M^2 相邻的 CH_2 基团被一个 CO 基团取代的化合物的方法包括使其中 Z 带有一个 $-(C_{0-3} \text{ 亚烷基})-CO_2H$ 基团的化合物与式 $HM^2-M^3-M^4$ 的化合物、式 $HM^2-M^3-M^6$ 的化合物或式 HM^5 的化合物(其中 M^2 代表 NR^{12}) 反应。

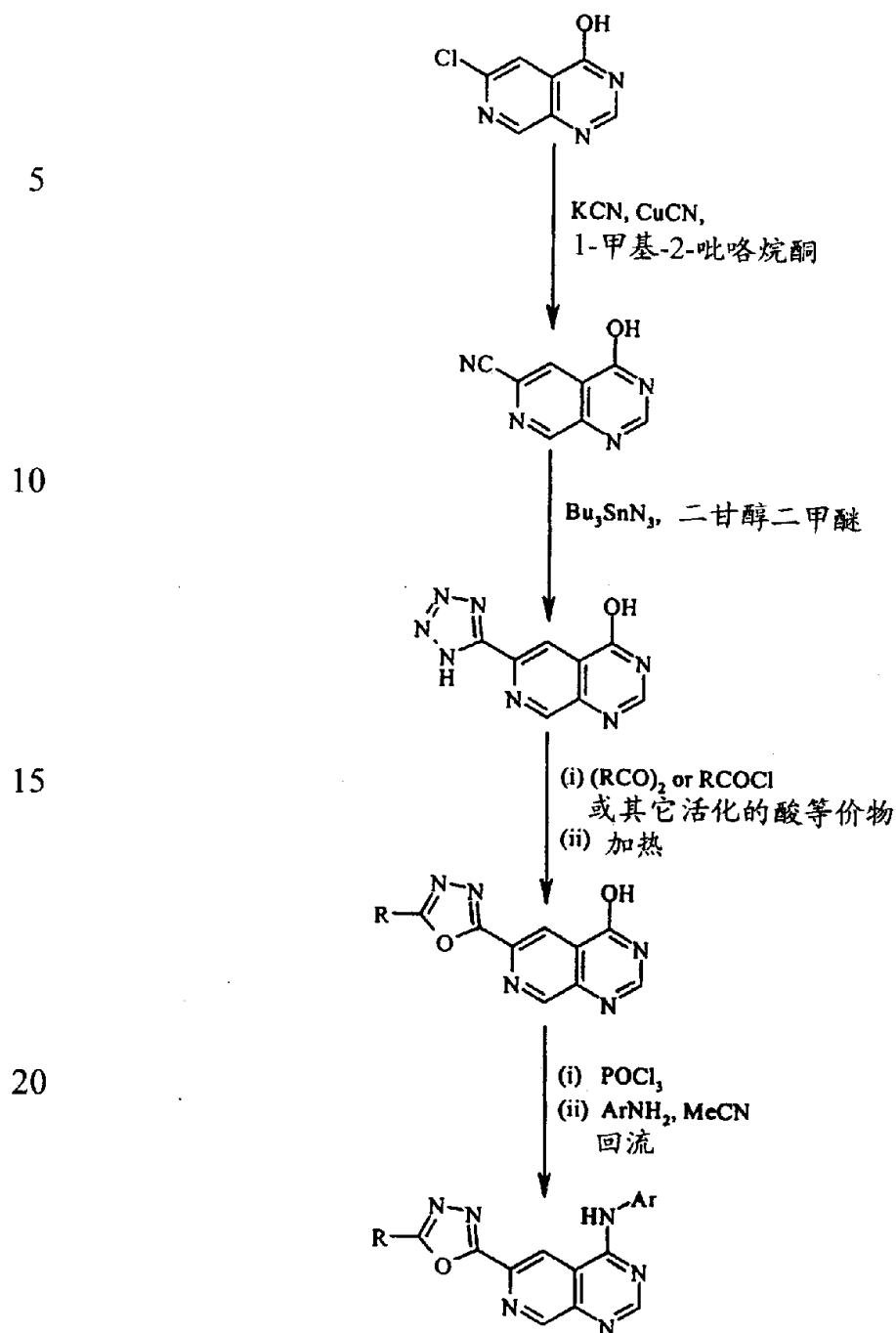
或者, 可以使用与上述的反应式相似的反应式, 其中在与式(III)的化合物进行偶合反应之前, 把基团 R^1 替换到环 U 上。

10 根据另外一种方法, 使用合适的试剂, 通过新合成取代的或未取代的杂环体系来使基团 Z 转变为基团 R^1 。这种方法将涉及本领域普通技术人员所熟知的用于构建杂环体系的标准合成方法。

例如, Z 可以适当代表亚烷基, 该亚烷基与适当的氧化腈反应时形成异噁唑环体系, 与叠氮化物反应时形成三唑环体系。基团 Z 也可以代表适当的偕胺肟基(从氰基得到), 该偕胺肟基与活化的羧酸衍生物(例如酰氯或羧酸咪唑交酯)反应时形成 1, 2, 4-噁二唑环体系。基团 Z 也可以代表适当的溴代亚甲基羰基, 该基团与一种亚胺酸酯反应时形成噁唑环体系, 与胍基反应时形成 N -咪唑环体系, 或者与脒基反应时形成 C -咪唑环体系。基团 Z 也可以代表适当的活化的羧基, 该羧基将反应形成一种胍基酮, 后者再与另一种活化的羧酸衍生物反应, 制得 1, 3, 4-噁二唑环体系。因此, 带有相关基团 Z 的化合物与带有一个作为末端基团的 $-C=N=O$ 、 $-NH-C(NH_2)=NH$ 、 $-COX$ 、 $-C(NH_2)=NOH$ 、 $-C(OMe)=NH$ 或 $-C(NH_2)=NH$ 基团的适当的试剂反应, 将形成上述的环体系。

25 或者, 可以使用与上述的反应式相似的反应式, 其中在与式(III)的化合物进行偶合反应之前, 把基团 R^1 替换到环 U 上。

例如, 下列反应式画出了带有一个作为 R^1 取代基的 1, 3, 4-噁二唑环的衍生物的合成路线:



这种方法特别适用于制备带有一个选自 $\text{M}^1\text{-M}^2\text{-M}^3\text{-M}^4$ 、 $\text{M}^1\text{-M}^5$ 或 $\text{M}^1\text{-M}^2\text{-M}^3\text{-M}^6$ (其中 M^2 代表 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$) 的取代基的式(I)的化合物(包括 M^1 中的一个 CH_2 基团被一个 CO 基团取代的化合物)。

合适的用作 L 和 L' 的离去基团是本领域技术人员所熟知的, 并且包括例如卤素(如氯和溴)、磺酰氧基(如甲磺酰氧基和对甲苯磺酰氧基)、烷氧基和三氟乙酸基。

上述的与式(III)化合物的偶合反应方便地在一种合适的惰性溶剂(例如 C_{1-4} 烷醇如异丙醇、卤代烃、醚、芳香烃)或偶极的非质子性溶剂(例如丙酮或乙腈)中、在非极端温度下(例如 0-150 °C、合适地, 10-100 °C、优选 50-100 °C)进行。

- 5 当 $Y=NH$ 时, 反应可以在有或没有碱存在下进行。合适的碱的例子包括有机胺(例如三乙胺)或碱土金属的碳酸盐、氢化物或氢氧化物(例如钠或钾的碳酸盐、氢化物或氢氧化物)。当 $YH=OH$ 或 SH 时, 反应必须在碱的存在下进行, 在这种情况下得到的产物不是盐。

- 10 可以用这种与酸 HL (其中 L 如前面所定义)形成盐的方法得到其中 $Y=NR^b$ 的式(I)化合物, 或者通过用一种前面所定义的碱处理该盐而得到游离碱。

上述定义的式(II)和(III)的化合物、替换基团 R^1 的试剂和把基团 Z 转变为基团 R^1 的试剂要么容易得到, 要么可以被本领域技术人员利用有机合成的常规方法很容易地合成。

- 15 如上所指出的那样, 可以通过用适当的化学方法对相应的一种或几种取代基进行化学转换而把所制得的式(I)化合物转变为另一种式(I)的化合物(例如参见 J. March “Advanced Organic Chemistry”, Edition III, Wiley Interscience, 1985)。

- 20 例如, 可以用一种有机过氧化物(如过氧化苯甲酰)或合适的无机氧化剂(如 OXONE®)把含有烷基巯基或芳基巯基的化合物氧化为相应的亚磺酰基或磺酰基化合物。

通过使用氢气和一种合适的催化剂(如果没有其它易受影响的基团的话)或者通过使用 Raney 镍和胼溶剂化物, 可以把含有硝基取代基的化合物还原为相应的氨基化合物。

- 25 用一种酰氯或酸酐在适当的条件下可以把氨基或羟基乙酰化。同样地, 通过用例如稀的碱水溶液处理可以把乙酸酯或酰氨基团分别消解为羟基或氨基化合物。

另外, 氨基取代基与三光气和另一种胺(例如氨水、二甲胺)反应得到脌基取代的产物。

- 30 通过与甲酸和氰基硼氢化钠反应, 也可以把氨基取代基转变为二甲基氨基取代基。

据病人的治疗状况、给药方式和年龄、体重和身体状况，这种单位剂量可以含有例如 0.5mg-1g、优选 70mg-700mg、更优选 5mg-100mg 的式(I)的化合物。

5 药物制剂可以适应任何合适方式的给药途径例如口服(包括颊部给药和舌下给药)、直肠给药、鼻腔给药、局部给药(包括颊部给药、舌下给药或经皮给药)、阴道给药或非肠胃给药(包括[皮下给药、肌肉内给药、静脉内给药或皮内给药])。这样的制剂可以用药理学领域中已知的方法制备，例如通过把活性成分与载体或赋形剂组合起来而制成。

10 适用于口服给药的药物制剂可以是分离的药剂单元(例如胶囊或片剂)、粉末或颗粒、溶液或在水性液体或非水性液体中的混悬液、可食性泡沫或起泡剂(whips)或者是水包油型乳液或油包水型乳液。

适用于经皮给药的药物制剂可以是用于长时间地与被治疗者的表皮保持紧密接触的单个的贴剂。例如可以通过 Pharmaceutical Research, 3(6), 318(1986)中所描述的普通的离子电渗疗法从贴剂传送活性成分。

15 适用于局部给药的药物制剂可以制成软膏、乳膏、混悬液、洗液、粉剂、溶液、糊、凝胶、喷雾剂、气溶胶或油状物。

用于治疗眼睛或其它外部组织(例如口和皮肤)时，制剂优选以外用的软膏或乳膏形式使用。当制成软膏时，活性成分可以与石蜡或一种能与水相混的软膏基材一起使用。或者，可以把活性成分与水包油型乳膏或油包水型乳膏基材一起配制在乳膏中。

适用于眼睛外部给药的药物制剂包括眼滴，其中活性成分溶解或悬浮于一种合适的载体、特别是一种水性溶剂中。

适用于口腔的外部给药的药物制剂包括锭剂、软锭剂和口腔洗剂。

适用于直肠给药的药物制剂可以是栓剂或灌肠剂。

25 适用于鼻腔给药而且其中载体是固体的药物制剂包括颗粒尺寸例如在 20-500 微米范围内的粗粉末，其中以这样的方式给药：使装有粉末的容器靠近鼻子，通过鼻腔从容器中快速吸入鼻吸药。其中载体为液体、以鼻腔喷雾剂或鼻滴形式给药的合适的制剂包括活性成分的水溶液或油溶液。

30 适用于通过吸入法给药的药物制剂包括可以用各种标有剂量的带压气雾器、雾化器或吹入器产生的细颗粒粉尘或雾剂。

适用于阴道给药的药物制剂可以是阴道栓、棉塞、乳膏、凝胶、糊、泡



沫或喷雾制剂。

适用于非肠胃给药的药物制剂包括可以包含抗氧化剂、缓冲液、抑菌剂和使制剂与被治疗者的血液保持等渗的溶质的无菌水性注射液或非水性注射液以及可以包含悬浮剂和增稠剂的无菌水性悬浮液或非水性悬浮液。该制剂可以装入单剂量或多剂量的容器(例如密封的安瓿瓶和小瓶)中, 并且可以以冷冻干燥的条件储藏, 在使用前只需要加入无菌的液体载体(例如针剂用水)。现配现用的注射液和悬浮液可以用无菌粉末、颗粒和片剂配制。

优选的单剂量制剂是含有上述的每日剂量或亚剂量或其合适的分剂量的活性成分的制剂。

10 应当明白，制剂除了包含上述具体提到的组分外，还可以根据所用的制剂的类型，包含本领域常用的其它试剂，例如适用于口服的制剂可以包含调味剂。

需要用本发明的化合物、盐或溶剂化物治疗的动物通常为哺乳动物例如人。

15 本发明的化合物、盐或溶剂化物的治疗有效量依赖于许多因素，例如动物的年龄和体重、需要治疗的病情和严重程度、制剂的性质和给药方式，并且最终将由护理医生或兽医决定。然而，用于抑制肿瘤(例如结肠癌和乳腺癌)生长的本发明的化合物的有效量一般在 0.1-100mg/kg 被治疗者(哺乳动物)的体重/天的范围内，更通常在 1-10mg/kg 体重/天的范围内。因此，对于一个
20 70kg 重的成年哺乳动物，真实的每日有效量通常为 70-700mg，该有效量可以以每天一个剂量方式给药或者更通常地，以每天多个亚剂量保证每天的总剂量相同的方式给药。本发明的化合物的盐或溶剂化物的有效量可被定为化合物本身的治疗有效量的比率。

本发明的化合物及其盐和溶剂化物可以单独使用或者与其它的用于治
疗上述疾病的治疗药剂组合使用。特别是在抗癌治疗中，设计成与其它的化
疗药剂、激素类药剂或抗体药物组合使用。因此，本发明的组合治疗包括使
用至少一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物和至少一种其
它的具有药理活性的药剂。式(I)的化合物和其它的具有药理活性的药剂可以
一起使用或单独使用给药，而当单独给药时，可以同时给药或者以任意的先
后次序给药。式(I)的化合物和其它的具有药理活性的药剂的给药量以及相对
的给药时间的选择应从达到组合治疗所要求的效果来考虑。

现在仅通过实施例对本发明的某些实施方式作说明。所给出的实例化合物的物理数据与这些化合物的设定结构是一致的。

在 Bruker AC250 或 Bruker AM250 光谱仪上在 250MHz 测得 ^1H NMR 光谱。J 值以 Hz 给出。在下列仪器之一上测定质谱: VG Micromass Platform(正电子溅射或负电子溅射)或 HP5989A Engine(正电性热溅射)。用分析薄层色谱(tic)证实某些不能被分离出来或者太不稳定而不能进行完全表征的中间体的纯度并且跟踪反应的进程。除非另有声明,这是用硅胶(Merck SillicaGel 60 F254)完成试验的,并且用于纯化一些化合物的柱色谱使用 Merck 硅胶 60(Art. 1.09385, 230-400 目),而所说的溶剂体系在压力下。

10 Petrol 是指石油醚或沸点为 40-60 °C 或 60-80 °C 的组分

Ether 是指乙醚

DMAP 是指 4-二甲基氨基吡啶

DMF 是指二甲基甲酰胺

DMSO 是指二甲基亚砷

15 IMS 是指工业级的甲基化的醇

THF 是指四氢呋喃

TMEDA 是指 N, N, N', N'-四甲基乙二胺

HPLC 是指高压液相色谱

RT 是指保留时间

20 在 WO96/09294、WO97/03069 和 WO97/13771 中描述了有用的制备技术,还记载了除下列所详述的化合物之外的中间体化合物。

一般方法

A/ 胺与含有 4-氯嘧啶环的双环化合物反应

25 把未取代或取代的双环化合物和特定的胺混合在一种合适的溶剂中并加热回流。当反应完成后(根据 tic 判断),将反应混合物冷却。把所得的悬浮液稀释(例如用丙酮稀释),通过过滤收集固体,洗涤(例如用过量的丙酮洗涤)并在 60 °C 下真空干燥。

B/ A 的产物与芳香杂环基锡试剂反应

30 在氮气气氛下,把 A 的产物(例如氯代吡啶并嘧啶)、芳香杂环基锡烷和一种合适的钯催化剂(例如氯化双(三苯基膦)钯(II)或氯化-1, 4-双(二苯基膦基)丁烷钯(II))(按照 C.E. Housecraft 等, Inorg. Chem. (1991), 30(1), 125-30

中所述的方法制备)的混合物与其它合适的辅助试剂一起在干燥的二氧六环或另一种合适的溶剂中搅拌加热回流，直到反应完全。用硅胶色谱纯化黑色的混合物，用乙酸乙酯/甲醇混合物洗脱。

中间体的制备

- 5 4-苄氧基苯胺的盐酸盐可以从商业上得到，该盐酸盐用碳酸钠溶液处理，混合物用乙酸乙酯萃取，干燥(MgSO₄)该有机溶液并浓缩，得到棕色固体的游离碱，不需要进一步纯化就可以使用。

一般，用与 WO96/09292 中所述的相似的方法和/或下列方法制备其它的取代的苯胺：

10 步骤 1：前体硝基化合物的制备

在一种适当的溶剂(例如丙酮或乙腈)中，用一种碱(例如碳酸钾或氢氧化钠)处理 4-硝基苯酚(或适当取代的类似物，例如 3-氯-4-硝基苯酚)。加入合适的芳基卤或杂环芳基卤，加热反应混合物或者在室温下搅拌反应混合物过夜。

- 15 纯化 A：在真空下除去大部分乙腈，残留物在水和二氯甲烷之间分配，再用二氯甲烷(x2)萃取水层，合并的二氯甲烷层在真空下浓缩。

纯化 B：过滤除去不溶性物质，然后在真空下浓缩反应混合物，用硅胶色谱纯化。

步骤 2：还原为相应的苯胺

- 20 在大气压下，在一种合适的溶剂(例如乙醇、THF 或其混合物以增大溶剂度)中，用 5%Pt/碳催化氢化还原前体硝基化合物。还原完成后，通过 Harborlite™ 过滤混合物，用过量的溶剂洗涤，所得的溶液在真空下浓缩，得到所要的苯胺。在某些情况下，用 HCl(例如在二氧六环的溶液中)酸化该苯胺，得到相应的盐酸盐。

- 25 用这种方法得到的苯胺包括：

4-(2-氟代苄氧基)苯胺， m/z (M+1)⁺ 218

4-(3-氟代苄氧基)苯胺， m/z (M+1)⁺ 218

4-(4-氟代苄氧基)苯胺， m/z (M+1)⁺ 218

3-氯-4-(2-氟代苄氧基)苯胺， m/z (M+1)⁺ 252

- 30 3-氯-4-(3-氟代苄氧基)苯胺， m/z (M+1)⁺ 252

3-氯-4-(4-氟代苄氧基)苯胺， m/z (M+1)⁺ 252

4-(吡啶基-2-甲氧基)苯胺, $m/z (M+1)^+$ 201

4-(吡啶基-4-甲氧基)苯胺, $m/z (M+1)^+$ 201

4-(吡啶基-3-甲氧基)苯胺, $m/z (M+1)^+$ 201

4-苄氧基-3-氯苯胺, $m/z (M+1)^+$ 234

5 在适当的情况下还包括它们的盐酸盐。

4-苯磺酰基苯胺按照已经公开的方法(Helv. Chim. Acta., 1983, 66(4), p1046)制备。

N-5-[N-(叔丁氧基羰基)氨基]-2-氯吡啶

10 在氮气气氛下, 搅拌加热回流 6-氯尼古丁酸(47.3g)、二苯基磷酰基叠氮(89.6g)和三乙胺(46ml)的叔丁醇(240ml)溶液 2.5 小时。将溶液冷却并在真空下浓缩。把浆状残留物倒入 3 升快速搅拌的 0.33N 碳酸钠溶液中。搅拌沉淀物 1 小时, 然后过滤。固体用水洗涤, 在 70 °C 下真空干燥, 得到淡棕色固体的标题化合物(62g), 熔点 144-146 °C: $\delta H [^2H_6]$ -DMSO 8.25(1H, d), 7.95(1H, bd), 7.25(1H, d), 6.65(1H, bs), 1.51(9H, s); $m/z (M + 1)^+$ 229。

15 然后按照 WO95/19774、J. Med. Chem., 1996, 39, pp 1823-1835 和 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1996, pp 2221-2226 中所述的方法使该物质进一步转变为适当取代的吡啶并嘧啶中间体。用这种方法得到的具体化合物包括 6-氯-吡啶并[3, 4-d]嘧啶酮和 4, 6-二氯吡啶并[3, 4-d]嘧啶。

(4-苄氧基-苯基)-(6-氯-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-4-基)胺

20 按照方法 A 从 4-苄氧基苯胺和 4, 6-二氯吡啶并[3, 4-d]嘧啶制备; $\delta H [CDCl_3]$ 9.11(1H, s), 8.78(1H, s), 7.75(1H, d), 7.56(2H, dd), 7.40(5H, m), 7.15(2H, d), 5.10(2H, s); $m/z (M + 1)^+$ 409。

5-(4-(4-苄氧基-苯基氨基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-6-基)-呋喃-2-甲醛

25 按照与上述方法 B 相似的方法, 使(4-苄氧基-苯基)-(6-氯-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-4-基)胺(4.0g, 11.0mmol)、5-(1, 3-二氧戊环-2-基)-2-(三丁基锡烷基)呋喃(J. Chem. Soc., Chem. Commun., (1988), 560)(6.0g, 14.0mmol)一起反应 20 小时。冷却反应混合物, 加入 1N HCl(50ml)并在室温下搅拌 15 分钟。过滤反应混合物, 残留物用二氧六环(20ml)和 2N HCl(20ml)洗涤。合并的滤液和洗涤液在室温下再搅拌 1 小时。在真空下除去二氧六环, 反应混合物用 30 水稀释, 过滤收集沉淀出的固体, 并用水、异己烷和丙酮洗涤。通过在三乙胺、乙酸乙酯和水的混合物中分配, 把该沉淀物转变为游离碱。有机相用水

洗涤、干燥(硫酸镁)并在真空下除去溶剂, 得到黄色的固体产物(2.41g, 52%); $\delta\text{H}[^2\text{H}_6]\text{-DMSO}$ 10.60(1H, b, NH), 9.83(1H, s CHO), 9.30(1H, s, 2-H), 9.08(1H, s, 5-H or 8-H), 8.76(1H, s, -H or 8-H), 7.89(1H, d, furan-H), 7.82(2H, d, 2'-H, 6'-H), 7.65-7.42(6H, m, 5x Ph-H, furan-H), 7.21(2H, d, 3'-H, 5'-H), 5.26(2H, s, OCH₂); $m/z(M + 1)^+$ 423。

N-甲基-N-(2-甲磺酰基-乙基)胺盐酸盐

把甲基乙烯基砒(2.1g, 19.78mmol)和甲胺(33%的在 IMS 中的溶液, 40ml, 过量)混合, 并在氮气气氛下加热回流 6 小时。混合物在室温下静置过夜后, 在真空下浓缩, 得到黄色的油状物, 用 HCl 的乙醚溶液处理该油状物, 得到一种胶粘的固体。用无水乙醇研制, 得到白色固体的标题化合物。过滤收集该白色固体并在 60 °C 下真空干燥(1.01g, 5.82mmol, 29%); $\delta\text{H}[^2\text{H}_6]\text{-DMSO}$ 9.27(2H, br s), 3.59(2H, dd), 3.31(2H, dd), 2.57(3H, s)。

N-[2-(甲磺酰氨基)乙基]乙酰胺

把 N-乙酰基乙二胺(10.2g, 100mmol)和三乙胺(15ml, 10.92g, 108mmol)溶于二氯甲烷(300ml)中, 将溶液冷却到 0 °C。滴加溶于二氯甲烷(10ml)中的甲磺酰氯(8ml, 11.8g, 103mmol), 继续在 0 °C 下搅拌 3 小时。在真空下除去二氯甲烷, 把残留物悬浮于乙醚和丙酮的混合物中, 过滤除去不溶物。在真空下浓缩滤液, 得到浅棕色胶状的标题化合物(14.5g, 88.3mmol, 88%); $\delta\text{H}[^2\text{H}_6]\text{-DMSO}$ 7.93(1H, br t), 7.05(1H, t), 3.11(2H, t), 2.97(2H, t), 2.89(3H, s), 2.09(3H, s)。

2-(甲磺酰氨基)乙胺盐酸盐

把 N-[2-(甲磺酰氨基)乙基]乙酰胺(14.5g, 88.3mmol)和浓盐酸(100ml)溶于水中(100ml), 并总共加热回流 3 小时。冷却后, 在真空下除去水, 残留物在室温下放置几天直到开始结晶。

用乙醇和乙醚的混合物研制, 得到白色固体的标题化合物, 并在 60 °C 下真空干燥(7.5g, 42.9mmol, 49%); $\delta\text{H}[^2\text{H}_6]\text{DMSO}$ 8.22(2H, br s), 7.42(1H, t), 3.23(2H, q), 2.87(3H, s), 2.85-2.95(2H, m)。

下列制备虽然不产生本发明的化合物, 但举例说明了用于制备带有取代的 1, 3, 4-噁二唑环的化合物的合成方法; 以及用类似方法制备本发明的化合物。

6-氟基-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-4-酮

在氮气气氛和 215 °C 下, 使 6-氟吡啶并[3, 4-d]嘧啶-4-酮(10g)的 1-甲基-

2-吡咯烷酮(100ml)溶液与碘化亚铜(I)(10.52g)和氰化钾(7.10g)反应 72 小时, 再加入氰化钾(3.58g)并在 230 °C 下继续加热 70 小时。在减压下蒸馏除去 1-甲基-2-吡咯烷酮, 残留物经硅胶色谱吸附纯化, 得到棕灰色固体的标题化合物(2.4g); $\delta\text{H}[^2\text{H}_6]\text{DMSO}$ 13.0(1H, bs), 9.25(1H, s), 8.55(1H, s), 8.50(1H, s);
5 $m/z(\text{M}-1^+)$ 171.

6-(1, 2, 3, 4-四唑-5-基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-4-酮

在氮气气氛下, 使 6-氯吡啶并[3, 4-d]嘧啶-4-酮(0.3g)的二甘醇二甲醚(2ml)溶液与三丁基锡叠氮(0.49g)在回流下反应 15 小时。冷却后的溶液在乙酸乙酯和水之间分配, 再用乙酸乙酯萃取水相。水相在真空下浓缩, 残留物
10 用甲醇溶解, 过滤除去无机物, 然后浓缩得到棕灰色固体的标题化合物(1.4g); $\delta\text{H}[^2\text{H}_6]\text{DMSO}$ 8.96(1H, s), 8.50(1H, s), 8.27(1H, s); $m/z(\text{M} + 1^+)$ 216.

6-(5-甲基-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-4-酮

在氮气气氛下, 加热回流 6-(1, 2, 3, 4-四唑-5-基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-4-酮(1.4g)的乙酸酐溶液 2.5 小时。把冷却后的混合物吸附到硅胶上并通过色
15 谱纯化, 得到棕灰色固体的标题化合物(0.14g); $\delta\text{H}[^2\text{H}_6]\text{DMSO}$ 13.0(1H, bs), 9.30(1H, s), 8.66(1H, s), 8.47(1H, s) 2.75 (3H, s); $m/z(\text{M} + 1^+)$ 230.

4-氯-6-(5-甲基-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶

以常规的方式使 6-(5-甲基-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-4-酮(0.5g)与氯化氧磷反应, 得到橙色固体的标题化合物(0.17g); δH CDCl_3
20 9.68(1H, s), 9.30(1H, s), 8.96(1H, s), 2.75(3H, s); $m/z(\text{M} + 1^+)$ 248.

(4-苯氧基-苯基)-(6-(5-甲基-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-4-基)胺

按照方法 A 从 4-苯氧基苯胺和 4-氯-6-(5-甲基-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶制备标题化合物; $\delta\text{H}[^2\text{H}_6]\text{DMSO}$ 11.15(1H, s), 9.43(1H, s), 9.34(1H, s), 8.89(1H, s), 7.86(2H, d), 7.45(2H, dd), 7.12(5H, m), 2.75(3H, s);
25 $m/z(\text{M} + 1^+)$ 397.

(4-(3-氟-苄氧基)-苯基)-(6-(5-甲基-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-4-基)胺

按照方法 A 从 4-(3-氟苄氧基)苯胺和 4-氯-6-(5-甲基-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶制备标题化合物; $\delta\text{H}[^2\text{H}_6]\text{DMSO}$ 11.30(1H, s), 9.47(1H, s), 9.38(1H, s), 8.93(1H, s), 7.80(2H, d), 7.53(1H, m), 7.38(2H, d), 7.22(3H, m), 5.25(2H, s), 2.74(3H, s); $m/z(\text{M} + 1^+)$ 429.

5 5.25(2H, s), 2.75(3H, s); m/z(M + 1⁺)411.

按照方法 A 从 4-苯磺酰基苯胺和 4-氯-6-(5-甲基-1, 3, 4-噁二唑-2-基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶制备标题化合物; $m/z (M+1)^+ 411$ 。

实施例 1

把 5-(4-(4-苄氧基-苯基氨基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-6-基)-咪喃-2-甲醛(0.2g)和哌啶(0.2g)混合在二氯甲烷(2ml)中, 在室温下搅拌 5 分钟。将混合物冷却到 0 °C, 在搅拌下分批加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.5g)。反应混合物在 0 °C 下搅拌 15 分钟, 然后在室温下搅拌 1 小时。分离出有机相, 水相用二氯甲烷萃取。干燥(硫酸镁)合并的有机层, 在真空下除去溶剂。把得到的黄色的玻璃状物质溶解于丙酮中, 过滤, 滤液用 2N HCl 酸化。过滤所得到的固体, 用丙酮洗涤, 在 60 °C 下真空干燥, 得到黄色的固体产物(0.192g); $\delta\text{H}[^2\text{H}_6]$ DMSO 11.90(1H, bs), 10.79(1H, bs), 9.70(1H, s), 9.34(1H, s), 8.92(1H, s), 7.91(2H, d), 7.60-7.40(6H, m), 7.20(2H, d), 7.02(1H, d), 5.23(2H, s), 4.58(2H), 3.50(2H, d), 3.04(2H, b), 2.02-1.70(5H, m), 1.47(1H, m); m/z 492($M + 1^+$).

25 (4-苄氧基-苯基)-(6-(5-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)呋喃-2-基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-4-基)胺

30 m), 7.15-7.06(3H, m), 6.55(1H, d), 5.15(2H, s), 3.62(2H, s) 2.61-2.28(8H, m), 2.15(3H, s); m/z 507(M + 1)⁺.

实施例 3

(4-苄氧基-苯基)-(6-(5-((2-甲磺酰基-乙基氨基)甲基)呋喃-2-基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-4-基)胺盐酸盐

5 用与实施例 1 相似的方法, 把 5-(4-(4-苄氧基-苯基氨基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-6-基)-呋喃-2-甲醛和 2-(甲磺酰基)乙胺转变为标题化合物; $\delta\text{H}[^2\text{H}_6]\text{DMSO}$ 11.73(1H, b), 10.00(1H, b), 9.62(1H, s), 9.21(1H, s), 8.81(1H, s), 7.80(2H, d), 7.49-7.24(6H, m), 7.09(2H, d), 6.84(1H, d), 5.11(2H, s), 4.41(2H, s), 3.69(2H, t), 3.53(2H, b); m/z 530($M + 1$)⁺.

实施例 4

10 ((5-(4-(4-苄氧基-苯基氨基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-6-基)呋喃-2-基甲基)-氨基)乙酸甲酯盐酸盐

用与实施例 1 相似的方法, 把 5-(4-(4-苄氧基-苯基氨基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-6-基)-呋喃-2-甲醛和甘氨酸甲酯盐酸盐转变为标题化合物; $\delta\text{H}[^2\text{H}_6]\text{DMSO}$ 9.26(1H, s), 9.19(1H, s), 8.77(1H, s), 7.90(2H, d), 7.64-7.42(5H, m), 7.36(1H, d), 7.20(2H, d), 6.98(1H, d), 5.25(2H, s), 4.51(2H, s), 4.20(2H, s), 3.86(3H, s); m/z 496($M + 1$)⁺.

实施例 5

(4-苄氧基-苯基)-(6-(5-(吡啶-3-基氨基甲基)-呋喃-2-基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-4-基)胺

20 用与实施例 1 相似的方法, 把 5-(4-(4-苄氧基-苯基氨基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-6-基)-呋喃-2-甲醛和 3-氨基吡啶转变为标题化合物; $\delta\text{H}[^2\text{H}_6]\text{DMSO}$ 10.42(1H, b), 9.08(1H, s), 8.69(1H, s), 8.55(1H, s), 8.09(1H, d), 7.79(1H, d), 7.70(2H, d), 7.52-7.27(5H, m), 7.16-6.99(5H, m), 6.52(2H, m), 5.11(2H, s), 4.42(2H, d); m/z 501($M + 1$)⁺.

25 实施例 6

(4-苄氧基-苯基)-(6-(5-(二甲基氨基甲基)呋喃-2-基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-4-基)胺盐酸盐

用与实施例 1 相似的方法, 把 5-(4-(4-苄氧基-苯基氨基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-6-基)-呋喃-2-甲醛和二甲基胺盐酸盐转变为标题化合物; $\delta\text{H}[^2\text{H}_6]\text{DMSO}$ 9.50(1H, s), 9.26(1H, s), 8.84(1H, s), 7.87(2H, d), 7.57-7.32(6H, m), 7.17(2H, d), 6.99(1H, d), 5.20(2H, s), 4.57(2H, s), 2.88(6H, s); m/z 452($M + 1$)⁺.

+

实施例 7

(2S)-1-(5-(4-(4-苄氧基-苯基氨基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-6-基)呋喃-2-基甲基)-吡咯烷-2-羧酸酰胺盐酸盐

- 5 用与实施例 1 相似的方法, 把 5-(4-(4-苄氧基-苯基氨基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-6-基)-呋喃-2-甲醛和 L-脯氨酸酰胺转变为标题化合物; $\delta\text{H}[^2\text{H}_6]\text{-DMSO}$ 9.92(1H, b), 9.52(1H, s), 9.28(1H, s), 8.83(1H, s), 8.49(1H, s), 7.81(2H, d), 7.71(1H, s), 7.58-7.28(6H, m), 7.14(2H, d), 6.91(1H, d), 5.19(2H, s), 4.80(1H, b), 4.60(2H, s), 3.67(1H, b), 3.40(1H, b), 2.17-1.74(4H, m); m/z 521($M + 1$)⁺.

10 实施例 8

2-((5-(4-(4-苄氧基-苯基氨基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-6-基)呋喃-2-基甲基)-甲基氨基)乙酰胺

- 用与实施例 1 相似的方法, 把 5-(4-(4-苄氧基-苯基氨基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-6-基)-呋喃-2-甲醛和 N-甲基甘氨酸酰胺转变为标题化合物; $\delta\text{H}[^2\text{H}_6]\text{DMSO}$
15 10.21(1H, b), 9.11(1H, s), 8.65(1H, s), 8.60(1H, s), 7.72(2H, d), 7.54-7.33(5H, m), 7.28, (1H, b), 7.18, (1H, b), 7.15-7.05(3H, m), 6.51(1H, d), 5.15(2H, s), 3.79(2H, s), 3.02(2H, s), 2.32(3H, s); m/z 496($M + 1$)⁺.

实施例 9

- N-(2-((5-(4-(4-苄氧基-苯基氨基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-6-基)呋喃-2-基甲基)-氨基)乙基)乙酰胺

- 用与实施例 1 相似的方法, 把 5-(4-(4-苄氧基-苯基氨基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-6-基)-呋喃-2-甲醛和 N-乙酰基乙二胺转变为标题化合物; $\delta\text{H}[^2\text{H}_6]\text{-DMSO}$ 10.25(1H, b), 9.10(1H, s), 8.65(1H, s), 8.59(1H, s), 7.86, (1H, b), 7.72(2H, d), 7.52-7.31(5H, m), 7.15-7.05(3H, m), 6.50(1H, d), 5.14(2H, s), 3.83(2H, s),
25 3.18(2H, q), 2.64(2H, t), 2.20(1H, bs), 1.79(3H, s); m/z 509($M + 1$)⁺.

实施例 10

(4-苄氧基-苯基)-(6-(5-((2-甲基亚磺酰基-乙基氨基)甲基)呋喃-2-基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-4-基)胺

- 用与实施例 1 相似的方法, 把 5-(4-(4-苄氧基-苯基氨基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-6-基)-呋喃-2-甲醛和[2-(甲基亚磺酰基)乙基]胺转变为标题化合物;
30 $\delta\text{H}[^2\text{H}_6]\text{-DMSO}$ 10.20(1H, b), 9.11(1H, s), 8.67(1H, s), 8.59(1H, s), 7.72(2H, d),

(2R)-1-{5-[4-(4-苄氧基-苯基氨基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-6-基]呋喃-2-基甲基}-吡咯烷-2-羧酸酰胺盐酸盐

按照与实施例 7 相似的方式, 使(5-(4-(4-苄氧基-苯基氨基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-6-基)呋喃-2-甲醛(0.200g, 0.47mmol)与 D-脯氨酸酰胺(0.270g, 2.37mmol)反应。通过硅胶色谱纯化, 用 3-5%MeOH/CHCl₃ 洗脱, 得到橙色的油状物。该油状物用 HCl 的乙醚溶液处理, 然后用乙酸乙酯/异己烷研制, 得到橙色的固体产物, 产物在 60 °C 下真空干燥(0.150g, 0.253mmol, 54%); δ H[²H₆]-DMSO 12.35(1H, s), 9.51(1H, s), 9.27(1H, s), 8.86(1H, s), 8.45(1H, s), 7.80(2H, d), 7.70(1H, s), 7.30-7.52(6H, m), 7.13(2H, d), 6.92(1H, d), 5.17(2H, s), 4.42(1H, t), 3.30-3.50(2H, m, 被水所掩盖), 1.80-2.10(4H, m); m/z (M+1)⁺ 521。

实施例 14

(4-苄氧基-苯基)-(6-(5-((3-甲磺酰基-丙基氨基)甲基)呋喃-2-基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-4-基)胺

用与实施例 1 相似的方法, 把 5-(4-(4-苄氧基-苯基氨基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-6-基)-呋喃-2-甲醛和 3-甲磺酰基丙胺转变为标题化合物; δ H[²H₆]-DMSO 10.35(1H, s), 9.23(1H, s), 9.02(1H, s), 8.72(1H, s), 7.90(2H, d), 7.63-7.40(5H, m), 7.27(1H, d), 7.20(2H, d), 6.80(1H, d), 5.25(2H, s), 4.22(2H, s), 3.40(2H, m), 3.09(3H, s), 3.04(2H, m), 2.12(2H, m); m/z (M+1)⁺ 544。

实施例 15

(4-苄氧基-苯基)-(6-(5-(((2-甲磺酰基-乙基)甲基氨基)甲基)呋喃-2-基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-4-基)胺

用与实施例 1 相似的方法, 使 5-(4-(4-苄氧基-苯基氨基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-6-基)-呋喃-2-甲醛(0.217g, 0.473mmol)和 N-甲基-N-(2-甲磺酰基乙基)胺(0.411g, 3.00mmol)反应。通过硅胶色谱纯化, 用 2-5%MeOH/CHCl₃ 洗脱, 然后用乙醚研制, 得到淡黄色的固体产物(0.030g, 0.055mmol, 12%); δ H[²H₆]-DMSO 10.20(1H, s), 9.11(1H, s), 8.63(1H, s), 8.59(1H, s), 7.71(2H, d), 7.33-7.52(5H, m), 7.06-7.14(3H, m), 6.59(1H, d), 5.14(2H, s), 3.72(2H, s), 3.20-3.40(2H, m, 被水所掩盖), 3.04(3H, s), 2.85(2H, t), 2.29(3H, s); m/z (M+1)⁺ 544。

实施例 16

(2S)-1-{5-[4-(4-苄氧基-苯基氨基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-6-基]呋喃-2-基甲基}-吡咯烷-2-羧酸二甲基酰胺

按照与实施例 7 相似的方式, 使(5-(4-(4-苄氧基-苯基氨基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-6-基)呋喃-2-甲醛(0.217g, 0.472mmol)与 L-N, N-二甲基-脯氨酸酰胺
5 (0.240g, 2.10mmol)反应。通过硅胶色谱纯化, 用 2-4%MeOH/CHCl₃ 洗脱, 然后浓缩, 用乙醚/异己烷研制, 得到淡黄色的固体产物(0.127g , 0.231mmol , 49%); $\delta H[^2H_6]$ DMSO 10.25(1H, s), 9.10(1H, s), 8.62(1H, s), 8.58(1H, s), 7.71(2H, d), 7.32-7.52(5H, m), 7.05-7.12(3H, m), 6.46(1H, d), 5.14(2H, s), 3.83(2H, quart), 3.51-3.63(1H, m), 3.32(2H, m, 被水所掩盖),
10 2.96(3H, s), 2.77(3H, s), 1.63-1.82(4H, m) ;m/z (M+1⁺) 549 。

实施例 17

N-(2-((5-(4-(4-苄氧基-苯基氨基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-6-基)呋喃-2-基甲基)氨基)乙基)甲磺酰胺盐酸盐

按照与实施例 1 相似的方式, 使(5-(4-(4-苄氧基-苯基氨基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-6-基)呋喃-2-甲醛(0.200g , 0.435mmol)与 2-(甲磺酰氨基)乙胺
15 (0.350g , 2.53mmol)和三乙胺(10 滴)反应。用水淬灭反应混合物, 以稀 HCl 酸化到 pH1 , 用丙酮稀释, 得到黄色的沉淀物。过滤收集该沉淀物, 用水和丙酮洗涤, 得到黄色的固体产物, 产物在 60 ℃下真空干燥(0.200g , 0.324mmol , 74%); $\delta H[^2H_6]$ -DMSO 11.40(1H, s), 9.63(2H, br s), 9.50(1H, s),
20 9.22(1H, s), 8.82(1H, s), 7.85(2H, d), 7.12-7.32(5H, m), 7.11(1H, d), 7.13(2H, d), 6.88(1H, d), 5.17(2H, s), 4.42(2H, s), 3.35-3.43(2H, m), 3.13-3.21(2H, m), 2.98(3H, s); m/z (M+1⁺) 545 。

实施例 18

(4-苄氧基苯基)-(6-(5-(1, 3-二氧戊环-2-基-呋喃-2-基)吡啶并[3, 4-d]嘧啶-4-基)胺

按照方法 B , 使(4-苄氧基苯基)-(6-氯-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-4-基)胺
(5.44g , 15.0mmol)、 5-(1, 3-二氧戊环-2-基)-2-(三丁基锡烷基)呋喃
(10.4g , 24.2mmol)和氯化双(三苯基膦)钨(II)(催化量)在二氧六环中反应,
然后用硅胶色谱纯化(用 50-100%乙酸乙酯/异己烷洗脱), 分离出二氧戊环产
30 物(3.45g , 7.40mmol , 49%); $\delta H[^2H_6]$ DMSO 10.28(1H, s), 9.13(1H, s), 8.69(1H, s), 8.61(1H, s), 7.71(2H, d), 7.31-7.52(5H, m), 7.14(1H, d), 7.09(2H, d),

6.77(1H, d), 6.03(1H, s), 5.15(2H, s), 3.95-4.19(4H, m).

实施例 19-24

用类似的技术和适当的反应原料, 制备了下列化合物及其盐酸盐(如果合适的话):

- 5 (4-苄氧基-苯基)-(6-(5-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-N-甲基咪唑-2-基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-4-基)胺、
(4-苄氧基-苯基)-(6-(5-(二甲基氨基甲基)-N-甲基咪唑-2-基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-4-基)胺、
(4-苄氧基-苯基)-(6-(5-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-咪唑-2-基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-4-基)胺、
- 10 (4-苄氧基-苯基)-(6-(5-(二甲基氨基甲基)-咪唑-2-基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-4-基)胺、
(4-苄氧基-苯基)-(6-(1-(4-甲基哌嗪-1-基甲基)-N-甲基咪唑-2-基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-4-基)胺、
- 15 (4-苄氧基-苯基)-(6-(1-(二甲基氨基甲基)-N-甲基咪唑-2-基)-吡啶并[3, 4-d]嘧啶-4-基)胺。

生物学数据

在底物磷酸化测定和细胞增殖测定中试验了本发明的化合物对蛋白质酪氨酸激酶的抑制活性。

- 20 底物磷酸化测定使用杆状病毒表达的、细胞内结构域经过重组、具有活性结构的 c-erbB-2 和 c-erbB-4 及从增溶的 A431 细胞膜中分离出来的 EGFR。该方法测定在生物素酰基化合成多肽(生物素-GluGluGluGluTyrPheGluLeuVal)中, 单独的酶催化 γ -磷酸从 ATP 转移到酪氨酸残基上的能力。在室温下, 把酶与 10mM $MnCl_2$ 、 K_m 浓度的 ATP 和多肽
- 25 以及溶于 4mM pH7.4 的 HEPES 缓冲液中的试验化合物(从 5mM 的商品的 DMSO 溶液得到, 最终的 DMSO 溶液浓度为 2%)温育 30 分钟。通过加入 EDTA(最终浓度 0.15mM)停止反应, 把一个样品转移到一个涂有抗生蛋白链菌素的 96-孔的培养板中。洗涤培养板, 用标记的抗磷酸酪氨酸抗体测定多肽上的磷酸酪氨酸水平, 并用时间分辨的荧光技术定量测定。结果以单位
- 30 为 nM 的 IC_{50} 值列于表 1 中。

细胞增殖测定使用因 c-erbB-2 的过量表达而转化的未死的人胸上皮细胞

线(HB4a)。这些细胞在低血清中的生长依赖于 c-erbB-2 酪氨酸激酶的活性。通过与用 ras 转染的 HB4a 细胞线的比较来估算试验化合物对依赖于一般毒性生长的酪氨酸激酶作用的特异性。以 3000 个/孔的量把细胞置于 96-孔培养板的 0.1ml 培养基中，使其附着过夜。把试验化合物加入 0.1ml 培养基中，

5 达到 0.5%DMSO 的最终浓度，培养板在 37℃ 下温育 4 天。然后用显微镜观察寻找细胞形态畸变的证据，用亚甲蓝染色并测定 620nm 处的吸收的办法来估算细胞质，结果以单位为 nM 的 IC_{50} 值列于下表 1 中。用同样地方法估算选定的化合物对一系列天然发生的 EGFr 或 c-erbB-2 过量表达的人类肿瘤细胞线(BT474-乳腺癌细胞、 HN5-头和颈部癌细胞、 N87-胃癌细胞和 Calu3-

10 肺癌细胞)的抑制作用，结果以单位为 nM 的 IC_{50} 值列于下表 1 中。

表 1

实例	底物磷酸化			细胞增殖					
	EGFr	erbB-2	erbB-4	HB4a erbB-2	HB4a ras	BT474	N87	Calu3	HN5
1	170	70	1400						
2	170	60	760	430	2100				
3	140	10	190	500	31000				
4	130	13	530	29000	16000				
5	260	110	1600	5600	8200				
6	380	98	2400	1500	2200				
7	79	44	84	410	15000				
8	720	11	160	100	41000	380	60	340	350
9	95	7	1000	730	3900				
10	140	22		250	8700				
11	88	19	450	50000	5900				
12	31	4	490	440	7600				460
13		14	480	170	>50000				350
14		420	3900						
15		30	1500	300	8500				
16		280	2800	2100	7900		670		3300
17		29	760	250	3500	100	150	3700	720