



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102958930 A

(43) 申请公布日 2013. 03. 06

(21) 申请号 201180032608. 7

代理人 安佩东 黄革生

(22) 申请日 2011. 05. 31

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

C07D 471/04 (2006. 01)

10006683. 6 2010. 06. 28 EP

C07D 519/00 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

A61P 35/00 (2006. 01)

2012. 12. 28

A61K 31/4375 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2011/002692 2011. 05. 31

(87) PCT申请的公布数据

W02012/000595 EN 2012. 01. 05

(71) 申请人 默克专利有限公司

地址 德国达姆施塔特

(72) 发明人 D·多施 A·约恩齐克

G·赫尔策曼 C·阿门特 F·岑克

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

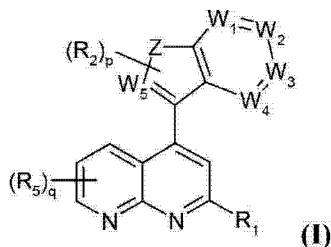
权利要求书 27 页 说明书 107 页

(54) 发明名称

作为用于对抗癌症的激酶抑制剂的 2, 4- 二芳基取代的 [1, 8] 二氮杂萘化合物

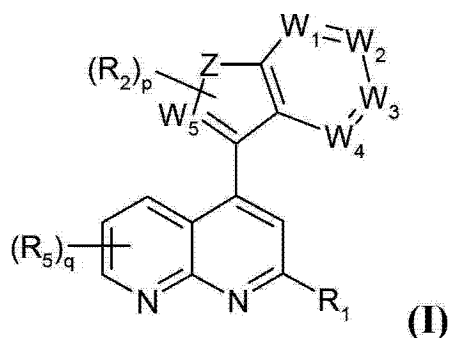
(57) 摘要

本发明涉及式 (I) 的新的 [1, 8] 二氮杂萘衍生物以及该化合物的用途, 其中通过消耗 ATP 的蛋白如激酶进行的信号传导的抑制、调节和 / 或调控起作用, 特别是涉及 TGF-β 受体激酶的抑制剂, 以及该类化合物用于治疗激酶诱导的疾病、特别是用于治疗肿瘤的用途。



CN 102958930 A

1. 式 (I) 的化合物以及其生理学可接受的盐、溶剂化物、立体异构体和互变异构体, 包括其所有比例的混合物



其中:

W_1 、 W_2 、 W_3 、 W_4 彼此独立地表示 N 或 CR^3 ,

W_5 表示 N 或 C, 优选表示 N 或 CR^3 , 更优选表示 N,

Z 表示 $C=C$ 、 NR^4 、 $C=N$ 、O、S、CH、 $N=N$ 或 $N=C$, 优选表示 $C=C$ 、 $N(R^4)CO$ 、 NR^4 、 $C=N$ 、O、 $CON(R^4)$ 、S、CH、 $N=N$ 或 $N=C$, 更优选表示 $C=C$ 、 $N(R^4)CO$ 、 NR^4 、 $C=N$ 、O、 $CON(R^4)$ 、S、CH 或 $N=N$,

R^1 表示具有 5、6、7、8、9 或 10 个 C 原子的单环芳基或具有 5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个 C 原子和 1、2、3、4 或 5 个 N、O 和 / 或 S 原子的单环杂芳基, 其各自可独立地被至少一个选自 Y、Hal、CN、 CF_3 或 OY 的取代基取代,

R^2 表示 H、Hal、A、 $-(CYY)_n-OY$ 、 $-(CYY)_n-NYY$ 、 $-(CYY)_n-Het$ 、SY、 NO_2 、CN、COOY、 $-CO-NYY$ 、 $-NY-COA$ 、 $-NY-SO_2A$ 、 $-SO_2-NYY$ 、 $S(O)_m A$ 、 $-CO-Het$ 、 $-O(CYY)_n-OY$ 、 $-O(CYY)_n-NYY$ 、 $-O(CYY)_n-Het$ 、 $-NH-COOA$ 、 $-NH-CO-NYY$ 、 $-NH-COO-(CYY)_n-NYY$ 、 $-NH-COO-(CYY)_n-Het$ 、 $-NH-CO-NH-(CYY)_n-NYY$ 、 $-NH-CO-NH(CYY)_n-Het$ 、 $-OCO-NH-(CYY)_n-NYY$ 、 $-OCO-NH-(CYY)_n-Het$ 、CHO、COA、 $=S$ 、 $=NY$ 、 $=O$ 或具有 5、6、7、8、9 或 10 个 C 原子的单环芳基或具有 5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个 C 原子和 1、2、3、4 或 5 个 N、O 和 / 或 S 原子的单环杂芳基, 各单环芳基和单环杂芳基可独立地被至少一个选自 Y、Hal、CN、 CF_3 或 OY 的取代基取代,

R^3 表示 H、OY、NYY、 $NY-COY$ 、 $NY-CO-(CYY)_n-OY$ 、 $NY-COY-NYY$ 、 $NY-(CYY)_n-NYY$ 、 $O-(CYY)_n-NYY$ 或 $O-(CYY)_n-Het$,

R^4 表示 H、A、 $-(CYY)_o-Het$ 、 $-(CYY)_o-NYY$ 或 $-(CYY)_o-OY$,

R^5 表示 H、A、OY、NYY 或 Het,

Y 表示 H 或 A, 在 $-(CYY)_{n/o}$ 的情况中, Y 还优选表示 H、A 或 OH,

A 表示具有 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个 C 原子的直链或支链的烷基, 其中 1、2、3、4、5、6 或 7 个 H 原子可彼此独立地被 Hal 代替和 / 或其中一个或两个 CH_2 基团可彼此独立地被 O、S、SO、 SO_2 、 $-CY=CY-$ 基团和 / 或 $-C \equiv C-$ 基团代替; 或者, A 表示具有 3、4、5、6、7 或 8 个 C-原子的环烷基,

Het 表示具有 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个 C 原子和 1、2、3、4 或 5 个 N、O 和 / 或 S 原子的饱和或不饱和的、单-、二-或三环杂环, 其可被至少一个选自 Y、Hal、CN、 CF_3 、OY 的取代基取代,

Hal 表示 F、Cl、Br 或 I,

m 表示 0、1 或 2,

n 表示 0、1、2、3 或 4,

- o 表示 0、1、2、3 或 4, 优选地, 如果 Z 是 NR^4 , 则 o 另外地表示 2、3 或 4,
- p 表示 0、1、2 或 3,
- q 表示 0、1、2 或 3,

条件是不包括如下化合物:

- (a) 2-(5-氯-2-氟-苯基)-4-异喹啉-4-基-[1,8]二氮杂萘,
- (b) 4-异喹啉-4-基-2-(6-甲基-吡啶-2-基)-[1,8]二氮杂萘,
- (c) 4-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[2,7]二氮杂萘-1-基胺,
- (d) 4-[2-(2,5-二氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[2,7]二氮杂萘-1-基胺,
- (e) N-{4-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[2,7]二氮杂萘-1-基}-乙酰胺,
- (f) 2-(2-氟-苯基)-4-[2,7]二氮杂萘-4-基-[1,8]二氮杂萘,
- (g) 5-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[2,7]二氮杂萘-1-基胺,
- (h) 5-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[1,7]二氮杂萘,
- (i) 4-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[2,7]二氮杂萘-1-基胺。

2. 权利要求 1 的化合物以及其生理学可接受的盐、溶剂化物、立体异构体和互变异构体, 包括其所有比例的混合物, 另一个条件是 W_5 表示 N 和 / 或 Z 排除 $\text{N}=\text{C}$, 即 Z 表示 $\text{C}=\text{C}$ 、 $\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}$ 、 NR^4 、 $\text{C}=\text{N}$ 、O、 $\text{CON}(\text{R}^4)$ 、S、CH 或 $\text{N}=\text{N}$ 。

3. 权利要求 1 或 2 的化合物以及其生理学可接受的盐、溶剂化物、立体异构体和互变异构体, 包括其所有比例的混合物, 其中 Z 选自:

- (a) $\text{C}=\text{C}$, 或
- (b) $\text{N}(\text{R}^4)\text{CO}$, 或
- (c) NR^4 , 或
- (d) $\text{C}=\text{N}$, 或
- (e) O, 或
- (f) $\text{CON}(\text{R}^4)$,

并且优选地是 $\text{C}=\text{C}$ 。

4. 权利要求 1 至 3 中任意一项的化合物以及其生理学可接受的盐、溶剂化物、立体异构体和互变异构体, 包括其所有比例的混合物, 其中

- (a) W_1 、 W_3 、 W_4 彼此独立地表示 CR^3 , 且 W_2 表示 N, 或
- (b) W_2 、 W_3 、 W_4 彼此独立地表示 CR^3 , 且 W_1 表示 N, 或
- (c) W_1 、 W_2 、 W_4 彼此独立地表示 CR^3 , 且 W_3 表示 N, 或
- (d) W_1 、 W_2 、 W_3 、 W_4 彼此独立地表示 CR^3 , 或
- (e) W_1 、 W_3 彼此独立地表示 CR^3 , 且 W_2 、 W_4 表示 N。

5. 权利要求 1 至 4 中任意一项的化合物以及其生理学可接受的盐、溶剂化物、立体异构体和互变异构体, 包括其所有比例的混合物, 其中 R^1 表示苯基, 其可被至少一个选自 Y、Ha1、

CN、CF₃ 或 OY 的取代基取代。

6. 权利要求 1 至 5 中任意一项的化合物及其生理学可接受的盐、溶剂化物、立体异构体和互变异构体, 包括其所有比例的混合物, 其中

R² 不存在或者表示 H、A、Hal、-(CYY)_n-OY、NO₂、-(CYY)_n-NYY、-(CYY)_n-Het、-O-(CYY)_n-Het、-O-(CYY)_n-OY、-O-(CYY)_n-NYY、NY-(CYY)_n-NYY、NY-COY 或具有 5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个 C 原子和 1、2、3、4 或 5 个 N、O 和 / 或 S 原子的单环杂芳基, 其中单环杂芳基可彼此独立地被至少一个选自 Y、Hal、CN、CF₃ 或 OY 的取代基取代。

7. 权利要求 1 至 6 中任意一项的化合物及其生理学可接受的盐、溶剂化物、立体异构体和互变异构体, 包括其所有比例的混合物, 其中


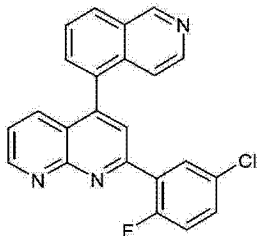
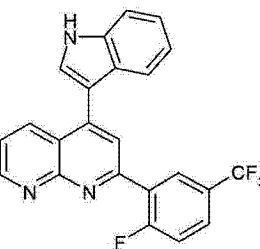
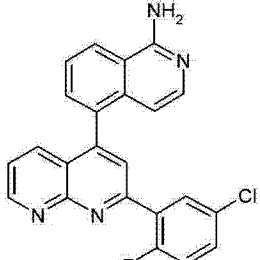
W₁、W₃、W₄ 彼此独立地表示 CR³, 且

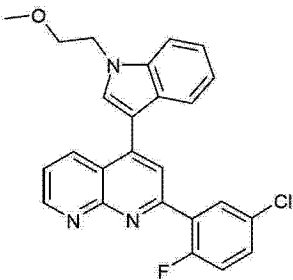
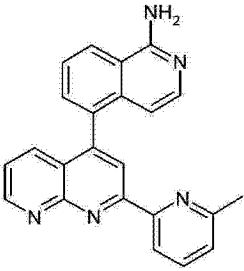
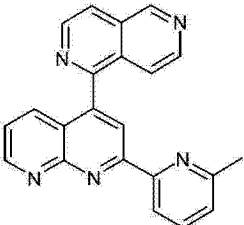
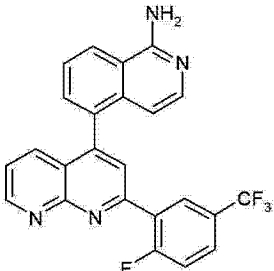
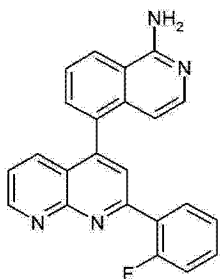
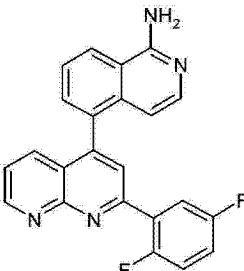
W₂、W₅ 表示 N,

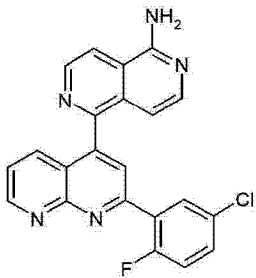

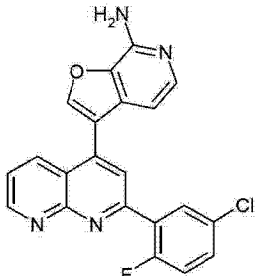
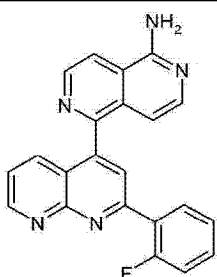
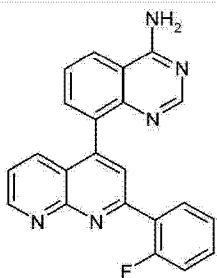
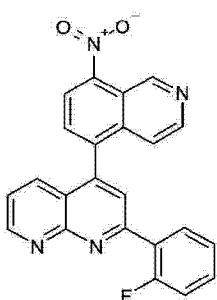
Z 表示 C=C, 并且

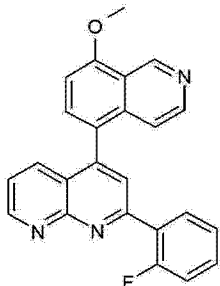
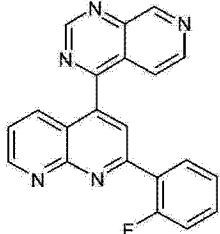
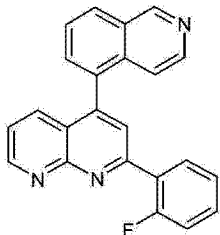
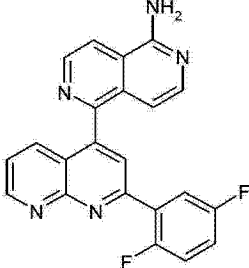
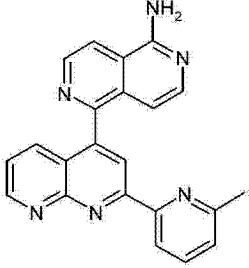
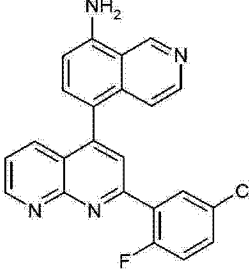
R¹ 表示苯基, 其可被至少一个选自 Y、Hal、CN、CF₃ 或 OY 的取代基取代。

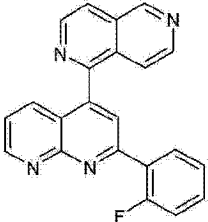
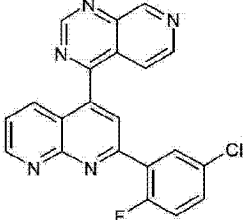
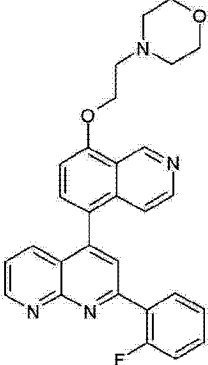
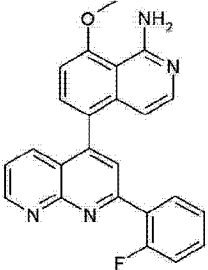
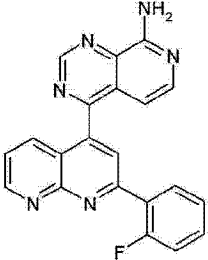
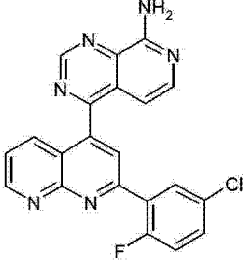
8. 权利要求 1 至 7 中任意一项的化合物及其生理学可接受的盐、溶剂化物、立体异构体和互变异构体, 包括其所有比例的混合物, 所述化合物选自:

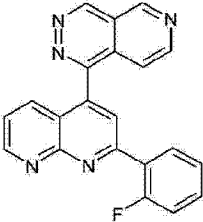
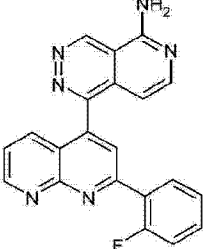
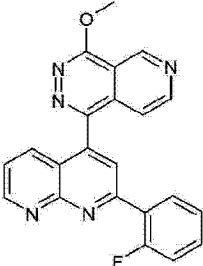
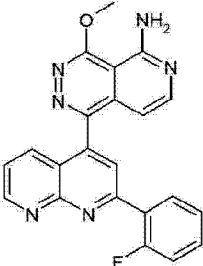
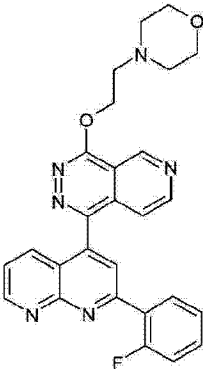
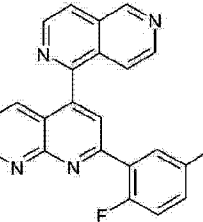
化合物 1	
化合物 2	
化合物 3	
化合物 4	

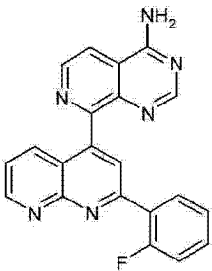
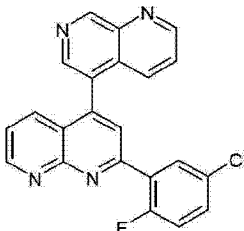
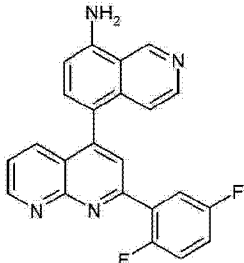
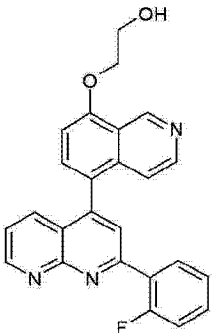
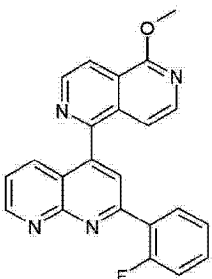
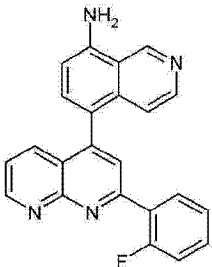
化合物 5	
化合物 6	
化合物 7	
化合物 8	
化合物 9	
化合物 10	

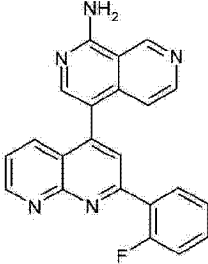
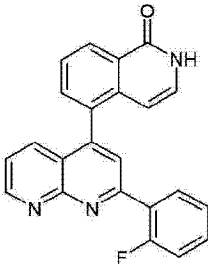
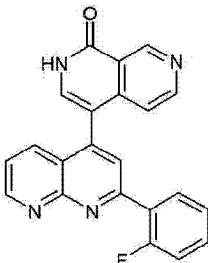
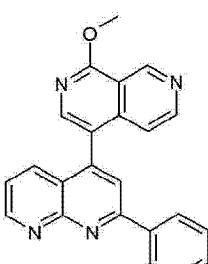
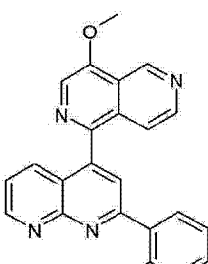
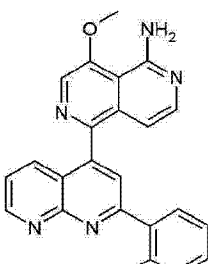
化合物 11	
化合物 12	
化合物 13	
化合物 14	
化合物 15	
化合物 16	

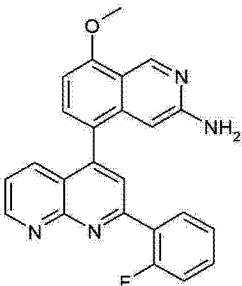
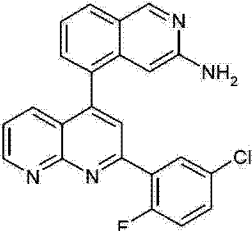
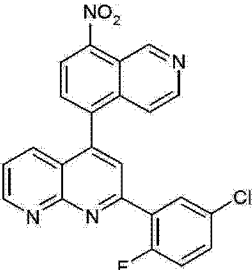
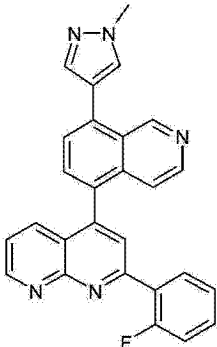
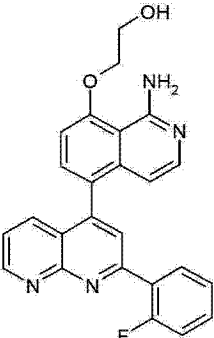
化合物 17	
化合物 18	
化合物 19	
化合物 20	
化合物 21	
化合物 22	

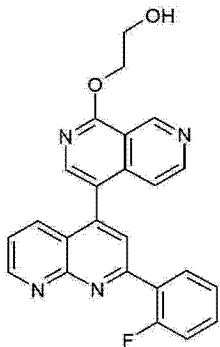
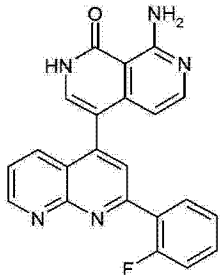
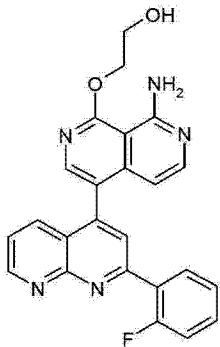
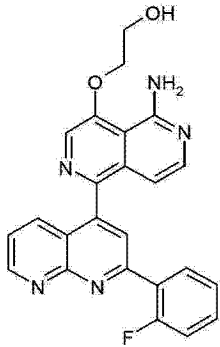
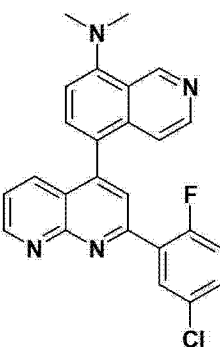
化合物 23	
化合物 24	
化合物 25	
化合物 26	
化合物 28	
化合物 29	

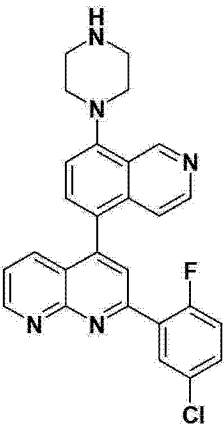
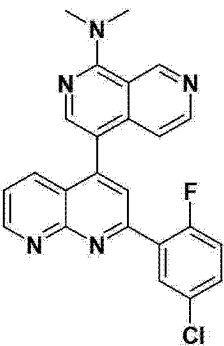
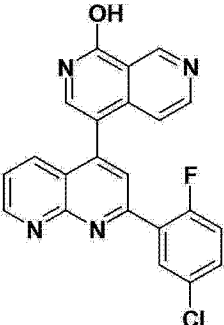
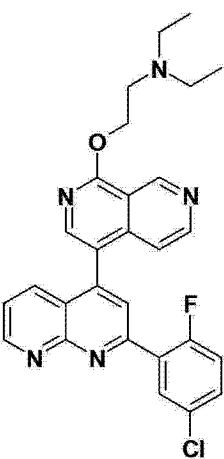
化合物 30	
化合物 31	
化合物 32	
化合物 33	
化合物 34	
化合物 35	

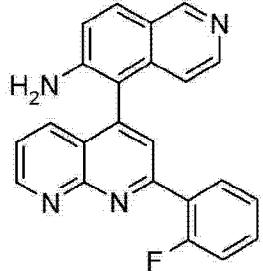
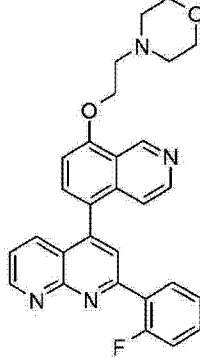
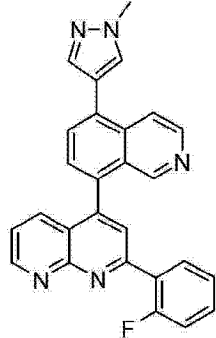
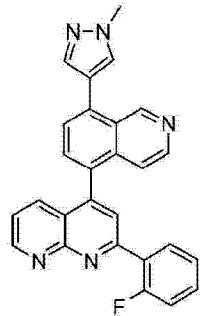
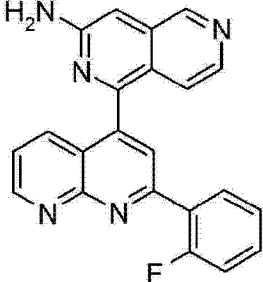
化合物 36	
化合物 37	
化合物 38	
化合物 39	
化合物 40	
化合物 41	

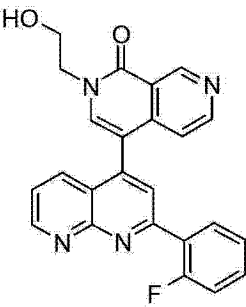
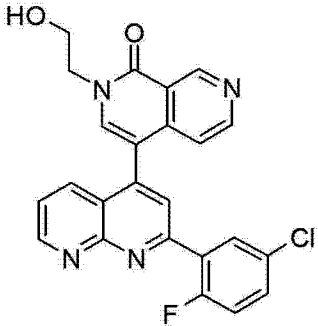
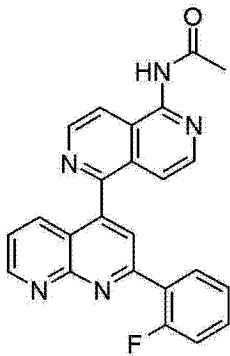
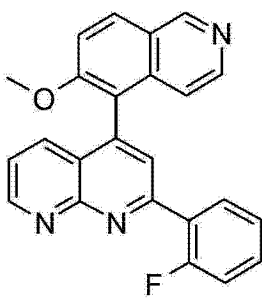
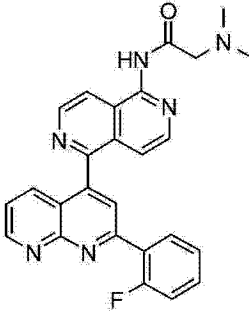
化合物 42	
化合物 43	
化合物 44	
化合物 45	
化合物 46	
化合物 47	

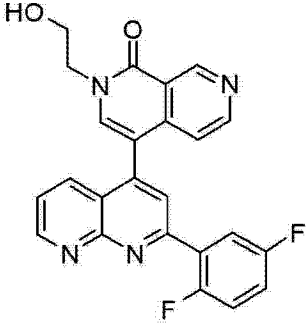
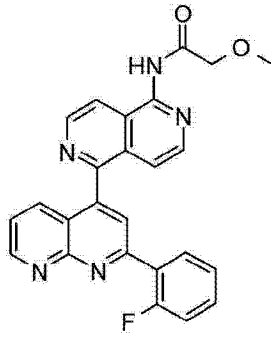
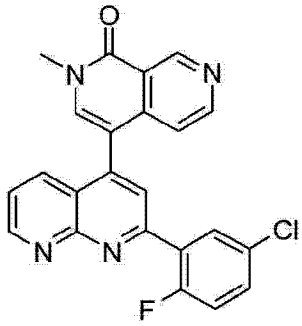
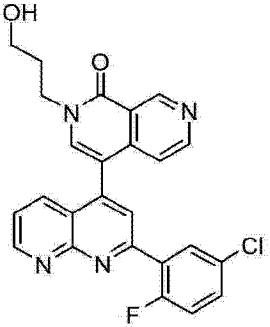
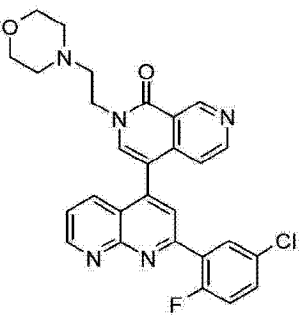
化合物 48	
化合物 49	
化合物 50	
化合物 51	
化合物 52	

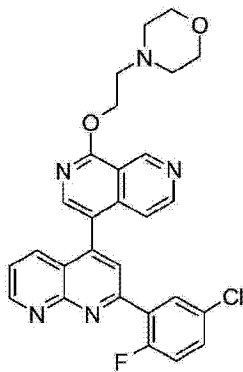
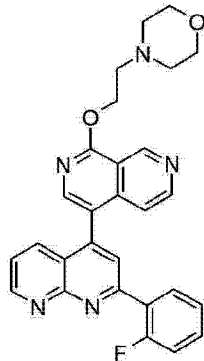
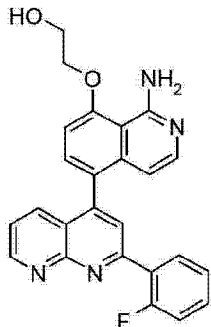
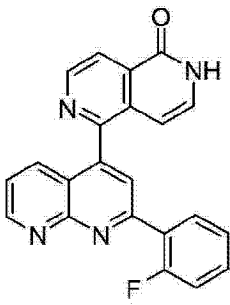
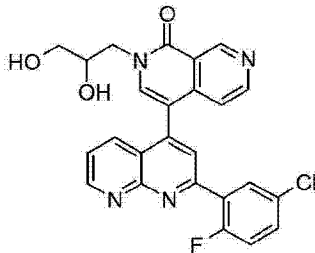
化合物 53	
化合物 54	
化合物 55	
化合物 56	
化合物 57	

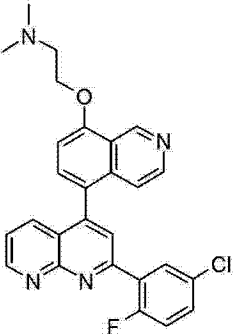
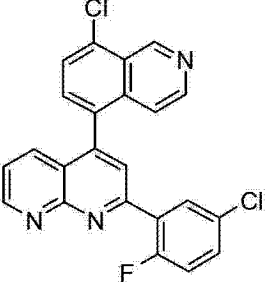
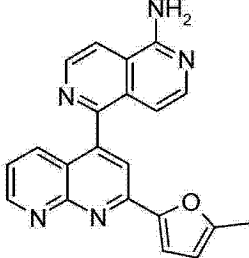
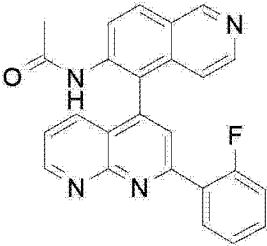
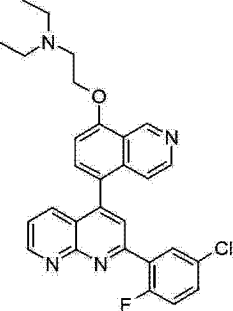
化合物 58	
化合物 59	
化合物 60	
化合物 61	

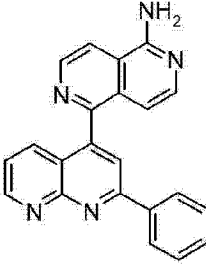
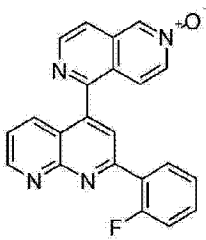
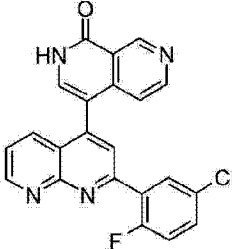
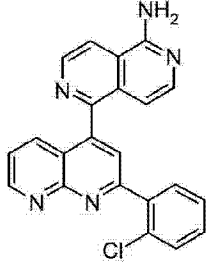
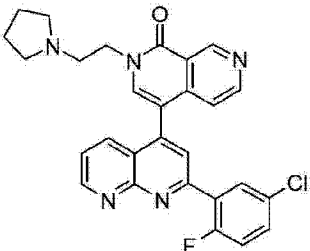
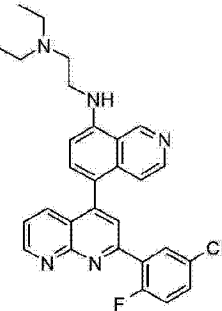
化合物 62	
化合物 63	
化合物 64	
化合物 65	
化合物 66	

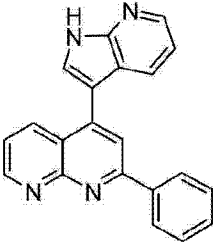
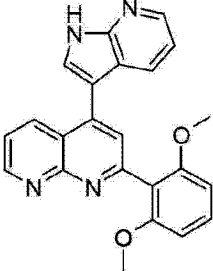
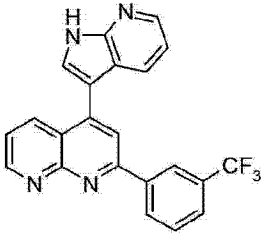
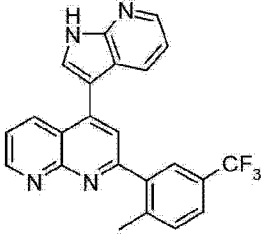
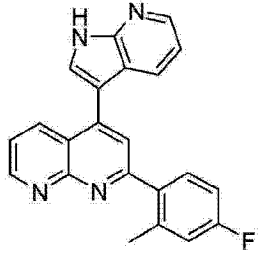
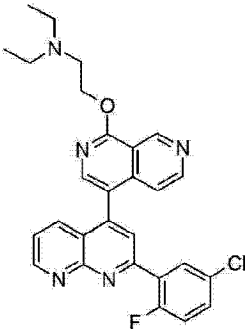
化合物 67	
化合物 68	
化合物 69	
化合物 70	
化合物 71	

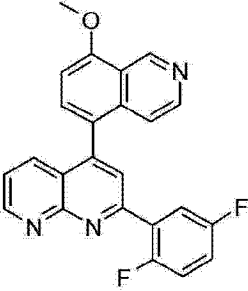
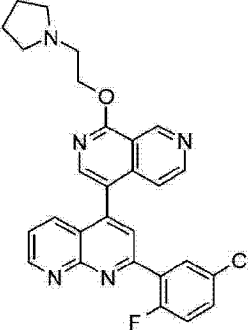
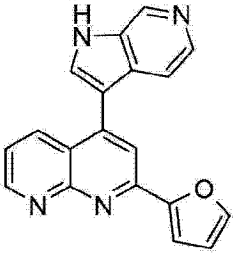
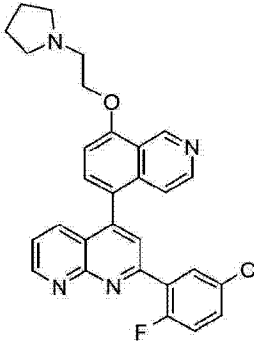
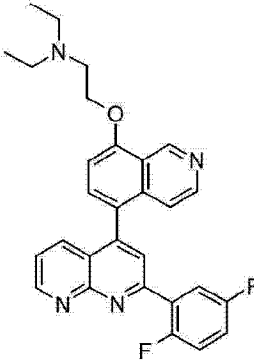
化合物 72	
化合物 73	
化合物 74	
化合物 75	
化合物 76	

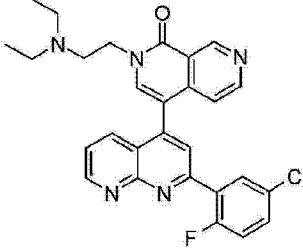
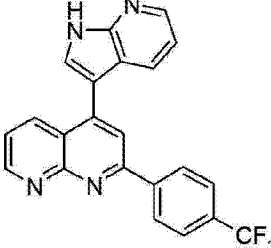
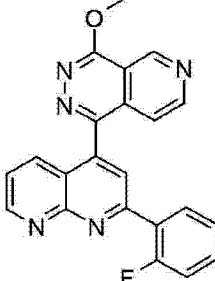
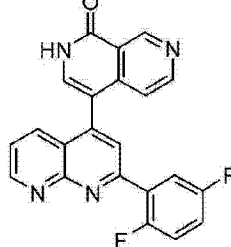
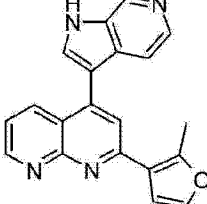
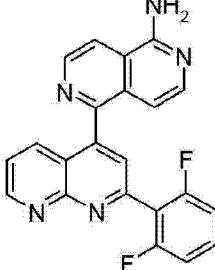
化合物 77	
化合物 78	
化合物 79	
化合物 80	
化合物 81	

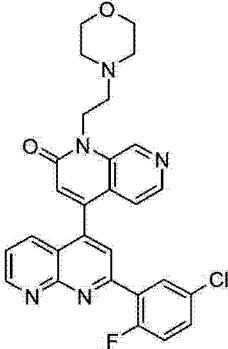
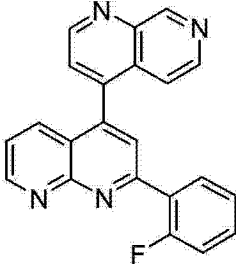
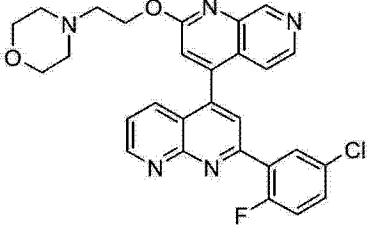
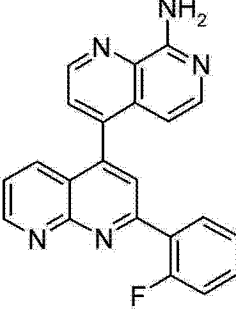
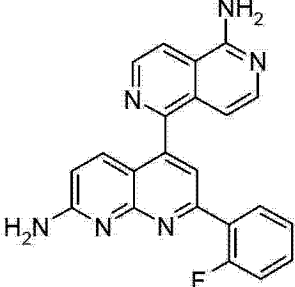
化合物 82	
化合物 83	
化合物 84	
化合物 85	
化合物 86	

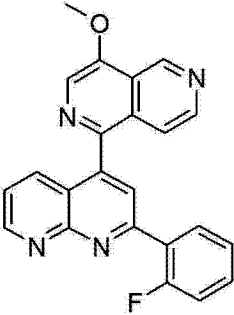
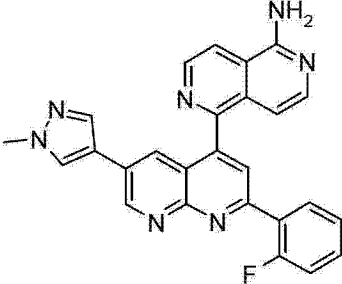
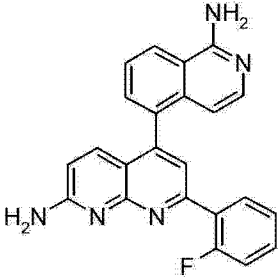
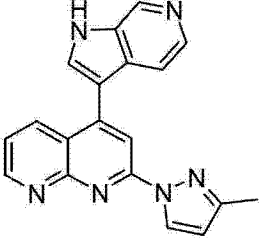
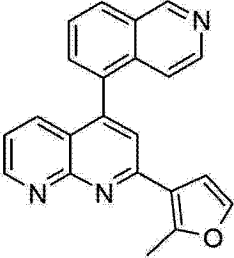
化合物 87	
化合物 88	
化合物 89	
化合物 90	
化合物 91	
化合物 92	

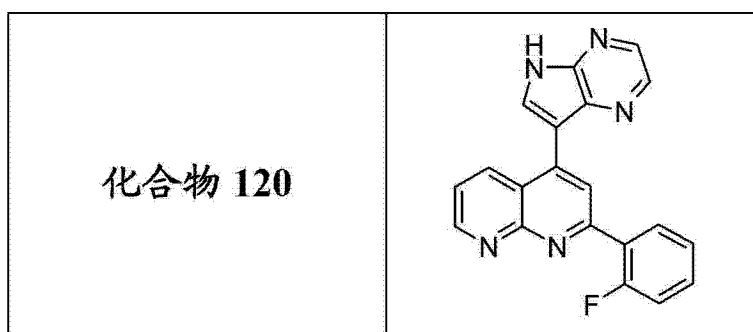
化合物 93	
化合物 94	
化合物 95	
化合物 96	
化合物 97	
化合物 98	

化合物 99	
化合物 100	
化合物 101	
化合物 102	
化合物 103	

化合物 104	
化合物 105	
化合物 106	
化合物 107	
化合物 108	
化合物 109	

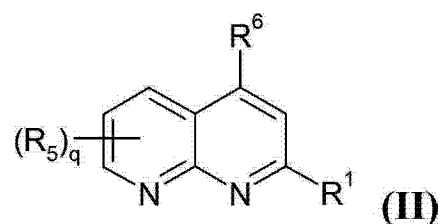
化合物 110	
化合物 111	
化合物 112	
化合物 113	
化合物 114	

化合物 115	
化合物 116	
化合物 117	
化合物 118	
化合物 119	



9. 制备式 (I) 化合物的方法, 其包括如下步骤:

(a) 使式 (II) 的化合物

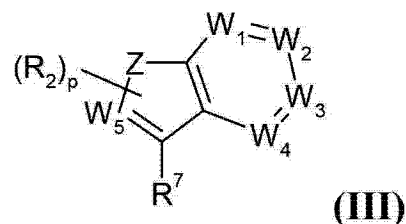


其中

R^6 表示 Hal 或 $B(OH)_2$, 并且

R^1 、 R^5 、 q 和 Hal 具有上面所定义的含义,

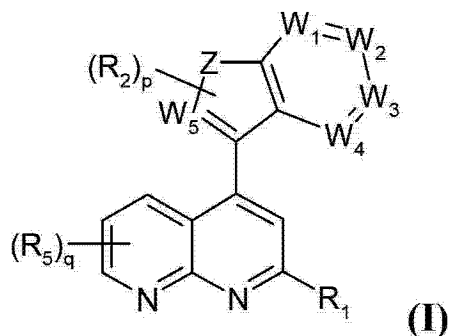
与式 (III) 的化合物反应,



其中

R^7 表示 Hal、硼酸或硼酸的酯, 并且

R^2 、 p 、 Z 、 W_1 、 W_2 、 W_3 、 W_4 、 W_5 和 Hal 具有上面所定义的含义, 从而得到式 (I) 的化合物

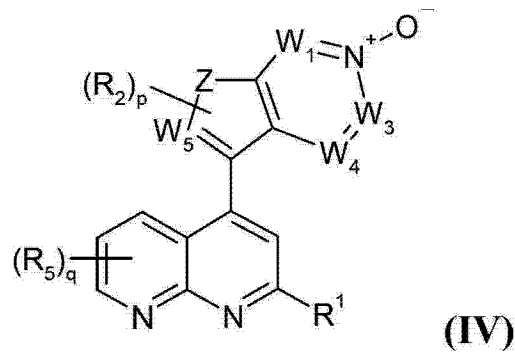


其中

R^1 、 R^2 、 R^5 、 p 、 q 、 Z 、 W_1 、 W_2 、 W_3 、 W_4 和 W_5 具有上面所定义的含义,

或者

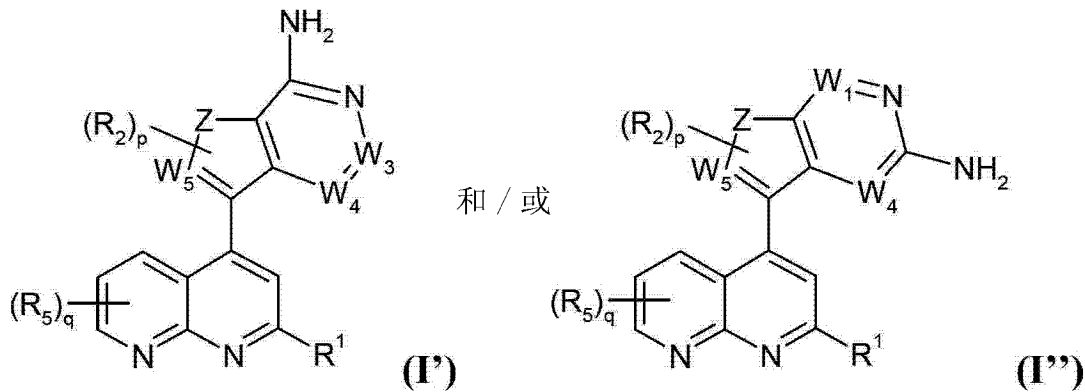
(b) 使式 (IV) 的化合物



其中

R^1 、 R^2 、 R^5 、 p 、 q 、 Z 、 W_1 、 W_3 、 W_4 和 W_5 具有上面所定义的含义，与烷基 - 或芳基 - 磺酰氯，如甲磺酰氯或对 - 甲苯磺酰氯、吡啶或烷基 - 吡啶和伯烷基胺，如乙醇胺、丙基胺或丁基胺反应，

从而得到式 (I') 和 / 或 (I'') 的化合物



其中

R^1 、 R^2 、 R^5 、 p 、 q 、 Z 、 W_1 、 W_3 、 W_4 和 W_5 具有上面所定义的含义，并且对于式 (I') 而言， W_1 是 CR^3 ， R^3 是 NYY 并且 Y 是 H ，且 W_2 是 N ，对于式 (I'') 而言， W_3 是 CR^3 ， R^3 是 NYY 且 Y 是 H ，且 W_2 是 N ，

和任选地，

(c) 将式 (I)、(I') 或 (I'') 的化合物的碱或酸转化成其盐。

10. 权利要求 1 至 8 中任意一项的化合物用于抑制消耗 ATP 的蛋白，优选 TGF- β 受体激酶、RON、TAK1、PKD1、MINK1、SAPK2- α 、SAPK2- β 和 / 或 CHK2 的用途。

11. 包含至少一种权利要求 1 至 8 中任意一项的化合物的药物。

12. 用于治疗和 / 或预防选自下列的生理学 and / 或病理生理学状况的包含至少一种权利要求 1 至 8 中任意一项的化合物的药物：“癌症、肿瘤、恶性肿瘤、良性肿瘤、实体瘤、肉瘤、癌、过度增殖性病征、类癌瘤、尤因氏肉瘤、卡波济肉瘤、脑部肿瘤、源于脑和 / 或神经系统和 / 或脑脊膜的肿瘤、神经胶质瘤、成胶质细胞瘤、成神经细胞瘤、胃癌、肾癌、肾细胞癌、前列腺癌、前列腺癌、结缔组织肿瘤、软组织肉瘤、胰腺肿瘤、肝肿瘤、头部肿瘤、颈部肿瘤、喉癌、食道癌、甲状腺癌、骨肉瘤、视网膜成神经细胞瘤、胸腺瘤、睾丸癌、肺癌、肺腺癌、小细胞肺癌、支气管癌、乳癌、乳房癌、肠癌、结肠直肠癌、结肠癌、直肠癌、妇科肿瘤、卵巢肿瘤、子宫癌、宫颈癌、宫颈癌、子宫体癌、宫体癌、子宫内膜癌、膀胱癌、生殖泌尿道癌、膀胱癌、皮肤癌、上皮肿瘤、鳞状上皮癌、基底细胞癌、棘状细胞癌、黑素瘤、眼内黑素瘤、白血病、

单核细胞白血病、慢性白血病、慢性髓细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、急性白血病、急性髓细胞性白血病、急性淋巴细胞性白血病、淋巴瘤、眼睛疾病、脉络膜新血管形成、糖尿病性视网膜病、炎性疾病、关节炎、神经变性、移植排斥、转移性生长、纤维变性、再狭窄、HIV 感染、动脉粥样硬化、炎症和伤口愈合、血管生成、心血管系统、骨、CNS 和 / 或 PNS 的病症。”

13. 权利要求 11 至 12 中任意一项的药物,其中所述药物包含至少一种另外的药理学活性物质。

14. 权利要求 11 至 12 中任意一项的药物,其中该药物在用至少一种另外的药理学活性物质治疗之前和 / 或期间和 / 或之后进行应用。

15. 包含治疗有效量的至少一种权利要求 1 至 8 中任意一项的化合物的药物组合物,其任选地进一步包含至少一种选自生理学可接受的赋形剂、助剂、佐剂、稀释剂、载体和 / 或除权利要求 1 至 8 中任意一项的化合物之外的另外的药理学活性物质的另外的化合物。

16. 药盒,其包含治疗有效量的至少一种权利要求 1 至 8 中任意一项的化合物和 / 或至少一种权利要求 15 的药物组合物和治疗有效量的至少一种除权利要求 1 至 8 中任意一项的化合物之外的另外的药理学活性物质。

作为用于对抗癌症的激酶抑制剂的 2, 4- 二芳基取代的 [1, 8] 二氮杂萘化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及新的 [1, 8] 二氮杂萘衍生物以及该化合物的用途, 其中通过消耗 ATP 的蛋白如激酶进行的信号传导的抑制、调节和 / 或调控起作用, 特别是涉及 TGF- β 受体激酶的抑制剂, 以及该类化合物用于治疗激酶诱导的疾病的用途。

现有技术

[0002] 结合 ATP 并利用其能量来改变构象、使底物磷酸化和启动信号级联的蛋白质已知来自许多类型, 如激酶、磷酸酶、伴侣蛋白或异构酶。使用特定的工具和技术可以富集 ATP- 结合蛋白。

[0003] 来自分为亚族酪氨酸激酶和丝氨酸苏氨酸激酶的蛋白激酶大家族的部分清单包括 cAbl、Akt、ALK、ALK1 及其家族成员如 ALK1 和 ALK5、Axl、Aurora A 和 B、Btk、Dyrk2、EGFR、Erk、肝配蛋白受体如 EphA2、FAK、FGF 受体如 FGFR3、胰岛素受体 IR 和胰岛素样生长因子受体 IGF1R、IKK2、Jak2、JNK3、cKit、LimK、VEGF 受体 1、2 和 3、Mek1、Met、P70s6K、PDGFR、PDK1、PI3K、Plk1、PKD1、bRaf、RSK1、Src 及其家族成员、TAK1、Trk A、B、C、Zap70。不同的激酶可以以本领域技术人员熟知的并且在查找具有可选名称、分类、基因注解、序列和基因结构的基因和蛋白质报道的数据库如 Kinweb 以及 pdb 3D 结构信息的链接中可获得的数种同义词进行描述。类似地, 蛋白质组学服务器将提供有关基因和蛋白质、包括激酶的大量信息和分析和预测工具。

[0004] 作为癌症标志物的机理部分, Ser/Thr 激酶和受体酪氨酸激酶 (RTK) 是细胞信号传导中必需的磷酸化酶。细胞周期、存活、增殖和细胞死亡是由细胞信号传导所调节的细胞过程, 以允许组织生长、再生和处于内稳态或退化。因此, 一些激酶是哺乳动物治疗的灵敏靶标。

[0005] 在不同的作为人激酶组的组成部分的激酶家族中, 受体酪氨酸激酶 KDR (也称作 VEGF 受体 2) 在被 VEGF 胞外连接时可以刺激内皮细胞存活和增殖。然后, 配体结合可以导致胞内磷酸化事件、即信号级联, 并最终导致增殖。尝试用各种疗法来抑制这种 KDR 信号传导。

[0006] 其它对内皮细胞功能重要的激酶和配体是 TIE2 激酶和血管生成素 (angiopoietins)、PDGF 受体和 PDGF 以及 PlGF、肝配蛋白受体激酶和肝配蛋白、尤其是 EphB4 和肝配蛋白 -B2。此外, 配体 TGF β 及其受体 TGF β R、即 Alk1/Alk5 在维持血管完整性方面起重要作用。通过结合 TGF β II 型受体, TGF β 可以活化内皮细胞中的两种不同的 I 型受体, 即, 对 EC 行为具有相反作用的 EC- 限制性的 ALK1 和广泛表达的 ALK5。ALK1 通过 Smad1/5 转录因子刺激 EC 增殖和迁移, ALK5 通过 Smad2/3 转录因子抑制那些功能。有利于 EC 增殖和片层形成的 Alk5 激酶抑制剂的一个实例是 SB-431542。在血管生成中, 抑制配体结合可能也是调节 TGF β 受体信号传导的另一种方法。用 2 种肽表明了这一点, 并且还还对可溶性 TGF β 受体 T β R-Fc 进行了讨论。抗 -TGF β 抗体、甚至是 TGF β 捕获的应用可以是

抑制 TGF β 信号传导的另一种策略。

[0007] TGF β 蛋白包含分子量为 ~ 25 kDa 的保守二聚蛋白家族,它们以无活性形式被遍在表达和分泌。响应于适当刺激的局部蛋白水解产生了活性 TGF β 配体。TGF β 信号传导参与大量的病症和疾病、包括癌症、心血管、骨、CNS、PNS、炎性和神经变性病症。

[0008] 在上皮细胞中, TGF β 抑制细胞增殖。正常上皮细胞向癌细胞的转变伴随有对 TGF β 的生长-抑制响应的减量调节,从而使得细胞避开了 TGF β 信号传导的自分泌肿瘤抑制基因活性。癌细胞使 TGF β 的产生增加有助于癌细胞的侵害和转移行为。TGF β 可以诱导上皮-至-间充质转变 (EMT), 其使得细胞变得有侵略性和迁移性。此外, TGF β 产生增加也对基质细胞和免疫细胞产生影响,从而为癌症发展提供有利的微环境。TGF β 蛋白通过 T β R-I/II 受体激酶及其 Smad 底物进行信号传导,但是也可以独立于 Smad 如 ERK MAP 激酶、PI3 激酶、Rho-样 GTP 酶、蛋白磷酸酶 2A 和 Par6 进行信号传导。活化的 I 型 T β R 激酶增加了细胞存活并且可以加速病理性细胞进展。

[0009] I 和 II 型 TGF β 受体 (T β R I、T β R II) 是呈递细胞外配体 (TGF β) 结合受体的单次跨膜胞内丝氨酸 / 苏氨酸激酶。胞内信号传导通过自磷酸化、转磷酸化和底物磷酸化进行,导致靶基因表达的调节。T β R 蛋白的克隆和基因组组织化是熟知的。T β R 序列在 www.uniprot.org 作为 TGFRI_人以登录号 P36897 和作为 TGF β R2_人以登记号 P37173 保存。在蛋白质水平上, I 型 T β R 被描述为在受体激酶结构域之前含有富含 Gly 和 Ser 的区 (GS 结构域)。T β R II 在其自 / 磷酸化状态是一种组成型活性激酶,其结合 I 型受体并使其在 GS 结构域中磷酸化。

[0010] T β 受体 (一种 2 个 T β R I 和 2 个 T β R II 单元的配体 TGF β -结合的 (活化的) 四聚体复合物) 能够使 Smad (Smad 2 和 Smad 3) 在其 C-末端 SSXS 基元中作为底物被磷酸化,转而与 / 被 Smad4 结合以易位至细胞核,在那里它们调节 TGF β 响应基因。在 I 型和 II 型 T β R 中调节同数和异数复合物形成的不同结构域是已知的。T β R I 的 GS 结构域中的突变可以是组成型活化的。对于 I 型 T β R 使用 K232R、对于 II 型 T β R 使用 K277R 发现了激酶失活突变。在各种癌症中发现了对于 I 型和 II 型 T β R 基因而言的基因中的失活或衰减突变。此外, T β R 的信号传导受磷酸化和去磷酸化机制、遍在蛋白化和苏素化的调节,并且受胞吞作用和 I 型、但非 II 型受体 TACE (aka ADAM-17, 其介导细胞因子、GF 受体和黏着蛋白的脱落并且在癌症中高度表达) 的 TACE-介导的胞外结构域脱落的调节。

[0011] 已经描述了 T β R I 和 FKBP12 的 X-射线共结晶结构,并且讨论了激酶活化过程。同时,可以在 PDB 数据库中找到数种晶体结构: 1B6C、1IAS、1PY5、1RW8、1VJY、2PJY 和模型 1TBI。就 T β R II 而言,仅胞外配体结合结构域的 X-射线研究是公众已知的: 1KTZ、1M9Z 和 1PLO (NMR), 而激酶结构域无一公众已知的。

[0012] TGF β 信号转导涉及 Smad, 它是 T β R I 型受体激酶的唯一底物。人基因组编码来自 3 个亚家族 (R-、Co-、I-Smad) 的 8 种 Smad, 它们在整个发育过程中和在成人组织中遍在表达。Smad 不仅被 I 型 TGF β 受体激酶磷酸化,而且它们还受低聚化、遍在蛋白化和降解以及核质穿梭 (nucleoplasmatic shuttling) 的调节。

[0013] 已经证实: ALK1 和 ALK5 调节 VEGF 释放, 而 TGF β 增加 VEGF 表达, BMP-9 抑制 VEGF 表达。

[0014] 通过激活蛋白信号传导的显性负调控抑制, 用截短的 ALK4 同工型进行的研究表

明这种 I 型激酶在垂体瘤的生长和发展中有牵连。ALK4 在胚胎发育、中胚层诱导的调节、胚线形成、原肠胚形成、主轴形成和左右轴确定中的时空窗作用仍然无法阐明 ALK4 在成人中的作用。

[0015] 在大规模的人候选者筛选中已经发现：显性负调控的 ALK2 等位基因与先天性心脏病如不适当的房室隔发育相关。

[0016] ALK1 结合 T β R-II 和内皮糖蛋白 /CD105/T β R-III 并且使 SMAD-1 和 -5 磷酸化。已经证实了内皮糖蛋白的作用和尤其是通过两种变体 L- 和 S- 内皮糖蛋白进行的 TGF β 信号传导的差异调节。ALK1 在血管重塑中发挥作用，并且在平衡发炎组织、伤口和肿瘤中的内皮的活化状态中发现了 ALK1 和 ALK5。ALK1 在肺、胎盘和其它高度血管化的组织中表达，并且选择性地 EC 上发现。此外，在神经元上检测到了 ALK1。

[0017] II 型 T β R 表达缺失与人乳癌中的高肿瘤等级相关，显示它促进乳癌发展。肿瘤生长可以表征为归因于 RTK 信号传导由于突变或其它遗传学改变而受干扰的失控、即自发细胞生长。在 32000 个参与信号转导的人编码基因中，超过 520 种蛋白激酶和 130 种蛋白磷酸酶对蛋白磷酸化发挥紧密和可逆的控制。发现对酪氨酸和对丝氨酸 / 苏氨酸磷酸化具有选择性。在人基因组中存在 90 种以上已知的 PTK 基因，超过 50 种编码分布在 20 个亚家族中的跨膜 RPTK，且 32 种编码 10 个亚家族中的胞质非受体 PTK。例如，Trk A 在甲状腺癌和成神经细胞瘤中具有重要作用，EphB2 和 B4 在癌症中过表达，Ax1 和 Lck 在白血病中过表达。

[0018] 对用于治疗癌症的 TGF β 抑制剂进行了综述。存在另外的适应症和病理学情况，通过抗血管生成、血管形成、稳定、维持和退化而间接靶向癌症、创伤愈合和炎症。

[0019] 血管生成，即由预先存在的血管发育出新血管，在胚胎发育、器官发生和创伤愈合中的血管发育中是关键。除了那些生理学过程外，血管生成对肿瘤生长、转移和炎症而言是重要的，导致疾病如乳房、子宫颈、子宫体（子宫内膜）、卵巢、肺、支气管、肝、肾、皮肤、口腔和咽、前列腺、胰腺、膀胱、血细胞、结肠、直肠、骨、脑、中枢和外周神经纤维的肿瘤，例如乳癌、结肠直肠癌、神经胶质瘤、淋巴瘤等，和炎症性疾病如类风湿性关节炎和银屑病，或眼病如黄斑变性和糖尿病性视网膜病。近期讨论了血管形成的分子机制和肿瘤发生中的血管生成开关。Eph 受体酪氨酸激酶调节血管模式，Eph B4 和 Eph B1 调节肝配蛋白配体如肝配蛋白 -B2 信号传导。EphB4 控制出生后血管生成过程中的血管形态发生。通过血管生成或血管发生而形成的初生脉管系统的成熟需要壁细胞 (mural cells) (周细胞、平滑肌细胞)、细胞外基质生成和用于结构支持的血管壁专门化和血管功能调节。那些过程的调节以及内皮细胞与其壁细胞之间的相互作用涉及数种配体激酶对，如 VEGF/VEGFR1、VEGFR2、肝配蛋白 B2/EphB4、PDGFR/PDGFR β 、血管生成素 /TIE2、TGF β /TGF β R-ALK1/ALK5。血管组装、毛细血管形成、萌发、稳定和失稳定、甚至退化受到那些激酶和配体的功能平衡的调节。淋巴管生成 (lymphangiogenesis) 通过 VEGF 受体 3 及其配体 VEGF C 和 D 以及 TIE2 及其配体血管生成素 1、2 进行调节。抑制 VEGFR3 和 / 或 TIE2 信号传导和由此抑制淋巴管形成可以是终止肿瘤细胞转移的手段。有关病理性血管形成的整体信息产生了有关血管生成抑制的假设，它对于治疗癌症和其它障碍而言是有希望的策略。

[0020] 通过 Alk1、内皮糖蛋白、Alk5 和 T β R-III KO 小鼠证明了 TGF β 受体在血管生成过程中的重要性，所述小鼠均显示出因血管缺陷导致的胚胎致死表型。此外，在 EC 中，TGF β

配体能够刺激两条途径, Alk1 的 Smad 1/5/8 磷酸化下游和 Alk5 的 Smad2/3 磷酸化下游。两条途径彼此串扰。具有 L45 祥突变的 Alk5 敲入小鼠显示出有缺陷的 Smad 活化。TGF β / Alk5 信号传导在 ECs 被 ALK1 拮抗。

[0021] TGF β 以至少 5 种与 TGF α 无关的同工型 (TGF β 1-5) 存在, 其中 TGF β 1 是普遍的形式。TGF β 是细胞和生理过程、包括增殖、分化、迁移、细胞存活、血管生成和免疫监视的遍在和重要调节剂。

[0022] 由于癌细胞表达肿瘤特异性抗原, 所以它们通常将被免疫系统所识别并且将被破坏。在肿瘤发生过程中, 癌细胞获取通过多种机制逃避这种免疫监视的能力。主要的机制是癌细胞介导的通过分泌 TGF β (一种有效的免疫抑制细胞因子) 产生的免疫抑制。TGF β 具有将肿瘤抑制基因转换成肿瘤启动子和促转移因子 (premetastatic factor) 的潜能。TGF β 功能被四聚受体复合物传递, 所述的四聚受体复合物由两组跨膜丝氨酸 - 苏氨酸激酶受体 (称为 I 型和 II 型受体) 组成, 它们在衔接配体的 TGF β 超家族成员后被活化, 所述的 TGF β 超家族成员被分成 2 组, 即 TGF β / 激活蛋白和 BMP/GDF 分支。TGF β 1、2 和 3 属于配体的 TGF β / 激活蛋白分支。这些结合事件说明了在不同细胞类型中被差异调节的下游响应。

[0023] 在皮肤成纤维细胞中在 TGF β RII 的可诱导出出生后缺失中描述了成纤维细胞在创伤修复期间在皮肤的间充质 - 上皮相互作用中的重要性。在创伤修复期间, 配体 TGF β 及其受体 RI 和 RII 型的表达在时间上和空间上是受调节的。由 CD34+ 急性髓样白血病细胞系、ECs、活化血小板和 T- 细胞表达的 CD109 (GPI 连接的细胞表面抗原) 是人角质形成细胞中 T β R 系统的组成部分。毛囊凸起区域中的滤泡干细胞 (Follicle Stem Cells, FSC) 在毛发周期和创伤愈合过程中可以产生多个谱系。Smad4 (TGF β 信号传导的常见介体) 是 FSC 维持的组成部分。在小鼠皮肤中进行的 Smad4KO 研究显示了毛囊缺陷和鳞状细胞癌形成。TGF β 的潜在抑制延缓了毛囊中的退化期进程。TGF β 在退化期期间的角质形成细胞凋亡中的充分描述的作用可能涉及生长期特异性的毛囊组分, 其还涉及相互局限化的 T β RI 和 T β RII。

[0024] 已知 TGF β 在数种器官如皮肤、肾、心脏和肝的纤维化中的异常活性, 在纤维化疾病中使用 T β R 抑制剂是合理的。系统性硬化病 (硬皮病) 被证明是 TGF β / 受体 RI 依赖性的, 所述系统性硬化病 (硬皮病) 是一种导致皮肤和内部器官纤维化的复杂的结缔组织障碍。肺动脉高压 (PAH) 是一种潜在地可以用 ALK5 抑制剂治疗的病症, 因为周围动脉平滑肌细胞的异常增殖受活化的 TGF β 受体所驱动。在大鼠中用 SB525334 进行的治疗获得了成功。使用 IN-1233 还显示了在大鼠中的益处。肾纤维化可以导致糖尿病。

[0025] T β R 激酶抑制剂衍生物的有益副作用以及 TGF β 信号传导与丙型肝炎病毒 (HCV) 复制之间的相关性是已知的。TGF β 信号传导作为转移型乳癌中新出现的干细胞靶标进行了讨论。TGF β 1、2、3 及其受体在神经元、星形胶质细胞和小胶质细胞中表达。可以预计使用 TGF β 信号传导调节剂可改善病理结果。心血管疾病如动脉粥样硬化、心肌缺血和心脏重塑中的 TGF β 超家族是心血管研究问题的焦点。

[0026] 在 WO 2009/004753 中公开了有关 TGF β 的生物化学的进一步细节, 该文献完整引入本发明的公开内容作为参考。

[0027] 此外, RON 激酶是肿瘤生物学中有价值的靶标 (Wagh 等人 (2008) AdvCancer

Res. 100:1-33)。Met- 相关性受体酪氨酸激酶 RON 涉及肿瘤生长和转移。RON 受体是细胞表面受体酪氨酸激酶的 Met 家族成员,主要在上皮细胞和巨噬细胞上表达。RON 的生物学响应通过结合其配体、即肝细胞生长因子样蛋白 / 巨噬细胞刺激蛋白 (HGFL) 来介导。HGFL 主要由肝细胞作为无活性前体进行合成和分泌,在细胞表面被活化。HGFL 与 RON 的结合使 RON 活化并诱导了各种胞内信号级联放大,后者导致细胞生长、移动和侵入。近期研究已经记录了各种人类癌症、包括乳癌、结肠癌、肝癌、胰腺癌和膀胱癌中的 RON 过表达。而且,临床研究也已经证实, RON 过表达与恶化的患者结果和转移相关。在转基因小鼠中 RON 的强制性过表达导致肺和乳腺中肿瘤发生并且伴有转移性传播。尽管 RON 过表达显示是很多人人类癌症的标志,但是 RON 诱导肿瘤发生和转移的机制仍然不清楚。目前采取了数种策略来抑制作为潜在治疗靶标的 RON ;目前的策略包括使用 RON 阻断蛋白、小干扰 RNA (siRNA)、单克隆抗体和小分子抑制剂。总之,这些数据表明 :RON 是肿瘤发生中的关键因素,并且单独或与当前的治疗组合的这种蛋白的抑制可以证明在治疗癌症患者中有益。

[0028] 此外, TAK1 或 CHK2 是免疫和细胞损伤响应途径中有价值的靶标 (Delaney & Mlodzik(2006)Cell Cycle 5(24):2852-5,描述了 TGF- β 活化的激酶 -1 和对 TAK1 在发育和免疫中的不同作用的新洞察。大量近期的公开文献已经在从苍蝇到小鼠范围的模型系统中检验了 TAK1 的作用。TAK1 显示在响应于各种上游信号、包括炎性分子和发育线索的信号传导连接中起作用,而不是进入清楚定义的线性分子途径。然后, TAK1 经由 JNK、NF κ B 和 TCF β - 连环蛋白信号传导影响从先天免疫应答到模式化和分化的许多下游过程。这些功能上的差异并非简单地是细胞类型的问题。例如,在特定细胞中的 NF κ B 信号传导可以需要或不需要 TAK1,这取决于活化信号的性质。有趣的是, TAK1 的多任务功能性在脊椎动物与无脊椎动物种属之间是保守的。TAK1 在多实验系统中的研究可能能够揭示该激酶的更多作用,并且还阐明了其它信号传导分子执行不同信号传导作用的机制。

[0029] 此外,限制点激酶 Chk1 和 Chk2 是 Ser/Thr 蛋白激酶,它们作为细胞 DNA 损伤响应途径中的关键调节激酶起作用,从而在 DNA 损伤的存在下限制细胞周期进程。研发用于治疗癌症的限制点激酶抑制剂已经成为过去十年中药物研发中的主要目标,正如自 2005 年后期以来进入临床试验的三种限制点激酶抑制剂所验证的那样。在近期的专利文献中已经出现了大量在化学上不同的 Chk1 和 Chk2 激酶抑制剂。鉴定了限制点激酶抑制剂的共同结构基元。目前在临床研发中存在三种限制点激酶抑制剂,其为由制药工业进行的持续努力以鉴定用于限制点激酶抑制的新骨架 (Janetka & Ashwell(2009)Expert Opin Ther Pat. 200919(2):165-97)。

[0030] 另一些现有技术文献如下:

[0031] WO 2000/012497 涉及作为药物的喹唑啉衍生物。该国际专利申请没有公开 [1, 8] 二氮杂萘衍生物。

[0032] WO 2000/058307 涉及作为神经激肽 -3 受体配体的 [1, 8] 二氮杂萘化合物。但是,其 [1, 8] 二氮杂萘部分的取代方式与本发明不同。

[0033] WO 2003/097615 涉及用 TGF- β 抑制剂来治疗纤维增生性病征。该国际专利申请没有公开 [1, 8] 二氮杂萘衍生物。

[0034] WO 2004/010929 描述了一些用 TGF- β 抑制剂来改善肺功能的方法。该国际专利申请没有公开 [1, 8] 二氮杂萘衍生物。

[0035] WO 2005/065691 涉及用 TGF- β 来治疗恶性神经胶质瘤。该国际专利申请没有公开 [1, 8] 二氮杂萘衍生物。

[0036] US 2006/286408 涉及 [1, 8] 二氮杂萘化合物以及使用该化合物的有机发光装置。但是,其 [1, 8] 二氮杂萘部分的取代方式与本发明不同。

[0037] WO 2007/016525 描述了一些用于预防和治疗复杂疾病的药物组合物以及它们用可插入的医学装置进行的传递。该国际专利申请没有公开 [1, 8] 二氮杂萘衍生物。

[0038] WO 2010/033906 涉及用小分子化合物对多功能干细胞进行的有效诱导。该国际专利申请没有公开 [1, 8] 二氮杂萘衍生物。

[0039] 国际专利申请 PCT/EP2010/007743 涉及作为 TGF- β 抑制剂等的芳基-[1, 8] 二氮杂萘衍生物。但是,其 [1, 8] 二氮杂萘部分的取代方式与本发明不同。

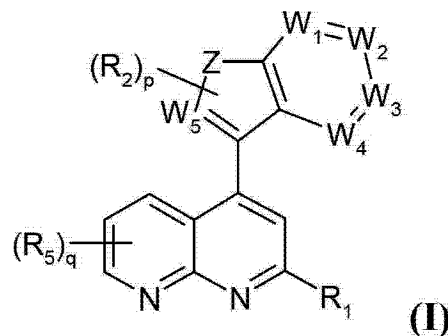
[0040] 本申请中引用的任何参考资料都不能被视为承认该参考资料是本申请的相关现有技术。

[0041] 本发明的描述

[0042] 本发明的目的是要提供新的 [1, 8] 二氮杂萘衍生物。

[0043] 一方面,通过提供式 (I) 的化合物以及其生理学可接受的盐、溶剂化物、立体异构体和互变异构体(包括它们所有比例的混合物)出人意料地实现了本发明的目的:

[0044]



[0045] 其中:

[0046] W_1, W_2, W_3, W_4 彼此独立地表示 N 或 CR^3 ,

[0047] W_5 表示 N 或 C, 优选表示 N 或 CR^3 , 更优选表示 N,

[0048] Z 表示 $C=C, NR^4, C=N, O, S, CH, N=N$ 或 $N=C$, 优选表示 $C=C, N(R^4)CO, NR^4, C=N, O, CON(R^4), S, CH, N=N$ 或 $N=C$, 更优选表示 $C=C, N(R^4)CO, NR^4, C=N, O, CON(R^4), S, CH$ 或 $N=N$,

[0049] R^1 表示具有 5、6、7、8、9 或 10 个 C 原子的单环芳基或具有 5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个 C 原子和 1、2、3、4 或 5 个 N、O 和 / 或 S 原子的单环杂芳基, 其各自可独立地被至少一个选自 Y、Hal、CN、 CF_3 或 OY 的取代基取代,

[0050] R^2 表示 H、Hal、A、 $-(CYY)_n-OY, -(CYY)_n-NYY, -(CYY)_n-Het, SY, NO_2, CN, COOY, -CO-NYY, -NY-COA, -NY-SO_2A, -SO_2-NYY, S(O)_m A, -CO-Het, -O(CYY)_n-OY, -O(CYY)_n-NYY, -O(CYY)_n-Het, -NH-COOA, -NH-CO-NYY, -NH-COO-(CYY)_n-NYY, -NH-COO-(CYY)_n-Het, -NH-CO-NH-(CYY)_n-NYY, -NH-CO-NH(CYY)_n-Het, -OCO-NH-(CYY)_n-NYY, -OCO-NH-(CYY)_n-Het, CHO, COA, =S, =NY, =O$ 或具有 5、6、7、8、9 或 10 个 C 原子的单环芳基或具有 5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个 C 原子和 1、2、3、4 或 5 个 N、O 和 / 或 S 原子的单环杂芳基, 各单环芳基和单环杂芳基可独立地被至少一个选自 Y、Hal、CN、 CF_3 或 OY 的取代基取代,

[0051] R^3 表示 H、OY、NYY 或 NY-COY, 优选表示 H、OY、NYY、NY-C OY、NY-C O-(CYY)_n-OY、NY-C OY-NYY、NY-(CYY)_n-NYY、O-(CYY)_n-NYY 或 O-(CYY)_n-Het,

[0052] R^4 表示 H、A、-(CYY)_o-Het 或 -(CYY)_o-NYY, 优选表示 H、A、-(CYY)_o-Het、-(CYY)_o-NYY 或 -(CYY)_o-OY,

[0053] R^5 表示 H, 优选表示 H、A、OY、NYY 或 Het,

[0054] Y 表示 H 或 A, 在 -(CYY)_{n/o}- 的情况中, Y 还优选表示 H、A 或 OH,

[0055] A 表示具有 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个 C 原子的直链或支链的烷基, 其中 1、2、3、4、5、6 或 7 个 H 原子可彼此独立地被 Ha1 代替和 / 或其中一个或两个 CH₂ 基团可彼此独立地被 O、S、SO、SO₂、-CY=CY- 基团和 / 或 -C≡C- 基团代替; 或者, A 表示具有 3、4、5、6、7 或 8 个 C-原子的环烷基,

[0056] Het 表示具有 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 个 C 原子和 1、2、3、4 或 5 个 N、O 和 / 或 S 原子的饱和或不饱和的、单-、二-或三环杂环, 其可被至少一个选自 Y、Ha1、CN、CF₃、OY 的取代基取代,

[0057] Ha1 表示 F、Cl、Br 或 I,

[0058] m 表示 0、1 或 2,

[0059] n 表示 0、1、2、3 或 4,

[0060] o 表示 2、3 或 4, 优选表示 0、1、2、3 或 4, 更优选地, 如果 Z 是 NR⁴, 则 o 另外地表示 2、3 或 4,

[0061] p 表示 0、1、2 或 3,

[0062] q 表示 0、1、2 或 3,

[0063] 优选地, 条件是不包括在 PCT/EP2010/007743 中公开的如下化合物:

[0064] (a) 2-(5-氯-2-氟-苯基)-4-异喹啉-4-基-[1,8]二氮杂萘,

[0065] (b) 4-异喹啉-4-基-2-(6-甲基-吡啶-2-基)-[1,8]二氮杂萘,

[0066] (c) 4-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[2,7]二氮杂萘-1-基胺,

[0067] (d) 4-[2-(2,5-二氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[2,7]二氮杂萘-1-基胺,

[0068] (e) N-{4-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[2,7]二氮杂萘-1-基}-乙酰胺,

[0069] (f) 2-(2-氟-苯基)-4-[2,7]二氮杂萘-4-基-[1,8]二氮杂萘,

[0070] (g) 5-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[2,7]二氮杂萘-1-基胺,

[0071] (h) 5-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[1,7]二氮杂萘,

[0072] (i) 4-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[2,7]二氮杂萘-1-基胺。

[0073] 在一个优选的实施方案中, 提供了式 (I) 的化合物以及其生理学可接受的盐、溶剂化物、立体异构体和互变异构体, 包括其所有比例的混合物, 其进一步的条件是 W₅ 表示 N 和 / 或 Z 排除 N=C, 即, Z 表示 C=C、N(R⁴)CO、NR⁴、C=N、O、CON(R⁴)、S、CH 或 N=N。

[0074] 在一个优选的实施方案中, 提供了式 (I) 以及以上实施方案的化合物, 以及其生理学可接受的盐、溶剂化物、立体异构体和互变异构体, 包括其所有比例的混合物, 其中 Z 选自:

[0075] (a) C=C, 或

[0076] (b) $N(R^4)CO$, 或

[0077] (c) NR^4 , 或

[0078] (d) $C=N$, 或

[0079] (e) O , 或

[0080] (f) $CON(R^4)$,

[0081] 并且优选地是 $C=C$ 。

[0082] 在一个优选的实施方案中, 提供了式 (I) 以及以上实施方案的化合物, 以及其生理学可接受的盐、溶剂化物、立体异构体和互变异构体, 包括其所有比例的混合物, 其中:

[0083] (a) W_1 、 W_3 、 W_4 彼此独立地表示 CR^3 , 且

[0084] W_2 表示 N , 或

[0085] (b) W_2 、 W_3 、 W_4 彼此独立地表示 CR^3 , 且

[0086] W_1 表示 N , 或

[0087] (c) W_1 、 W_2 、 W_4 彼此独立地表示 CR^3 , 且

[0088] W_3 表示 N , 或

[0089] (d) W_1 、 W_2 、 W_3 、 W_4 彼此独立地表示 CR^3 , 或

[0090] (e) W_1 、 W_3 彼此独立地表示 CR^3 , 且

[0091] W_2 、 W_4 表示 N 。

[0092] 在一个优选的实施方案中, 提供了式 (I) 以及以上实施方案的化合物, 以及其生理学可接受的盐、溶剂化物、立体异构体和互变异构体, 包括其所有比例的混合物, 其中 R^1 表示苯基, 其可被至少一个选自 Y 、 Hal 、 CN 、 CF_3 或 OY 的取代基取代。

[0093] 在一个优选的实施方案中, 提供了式 (I) 以及以上实施方案的化合物, 以及其生理学可接受的盐、溶剂化物、立体异构体和互变异构体, 包括其所有比例的混合物, 其中:

[0094] R^2 不存在或者表示 H 、 A 、 Hal 、 $-(CYY)_n-OY$ 、 NO_2 、 $-(CYY)_n-NYY$ 、 $-(CYY)_n-Het$ 、 $-O-(CYY)_n-Het$ 、 $-O-(CYY)_n-OY$ 、 $-O-(CYY)_n-NYY$ 、 $NY-(CYY)_n-NYY$ 、 $NY-COY$ 或具有 5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 个 C 原子和 1、2、3、4 或 5 个 N 、 O 和 / 或 S 原子的单环杂芳基, 其中单环杂芳基可彼此独立地被至少一个选自 Y 、 Hal 、 CN 、 CF_3 或 OY 的取代基取代。

[0095] 在一个优选的实施方案中, 提供了式 (I) 以及以上实施方案的化合物, 以及其生理学可接受的盐、溶剂化物、立体异构体和互变异构体, 包括其所有比例的混合物, 其中:

[0096] W_1 、 W_3 、 W_4 彼此独立地表示 CR^3 , 且

[0097] W_2 表示 N , 或

[0098] W_1 、 W_2 、 W_3 、 W_4 彼此独立地表示 CR^3 , 或

[0099] W_1 、 W_3 彼此独立地表示 CR^3 , 且

[0100] W_2 、 W_4 彼此独立地表示 N ,

[0101] Z 表示 $C=C$ 、 NR^4 、 $C=N$ 、 O 或 $N=C$,

[0102] R^1 表示苯基, 其可被至少一个选自 Y 、 Hal 、 CN 、 CF_3 或 OY 的取代基取代, 并且

[0103] R^2 不存在或者表示 H 、 A 、 $-(CYY)_n-OY$ 、 NO_2 、 $-(CYY)_n-NYY$ 或 $-O(CYY)_n-Het$ 。

[0104] 在一个优选的实施方案中, 提供了式 (I) 以及以上实施方案的化合物, 以及其生理学可接受的盐、溶剂化物、立体异构体和互变异构体, 包括其所有比例的混合物, 其中:

[0105] W_1 、 W_3 、 W_4 彼此独立地表示 CR^3 , 且

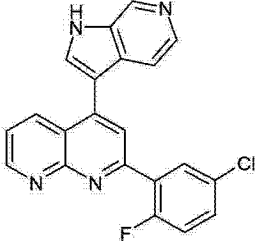
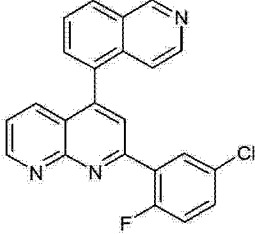
[0106] W_2 、 W_5 表示 N,

[0107] Z 表示 C=C, 并且

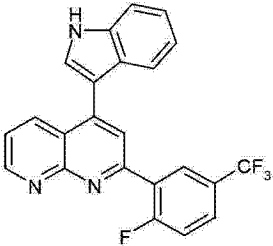
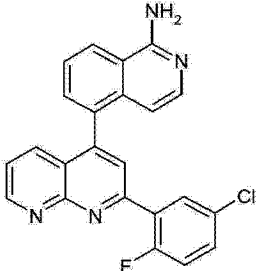
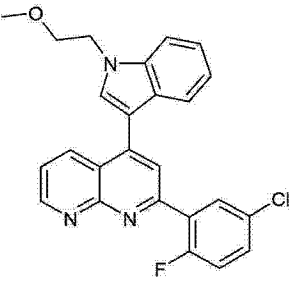
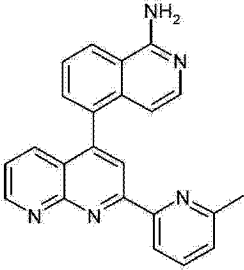
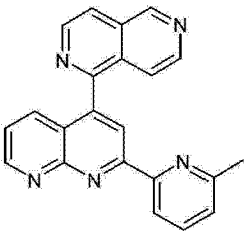
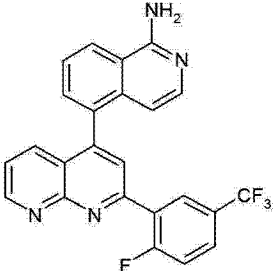
[0108] R^1 表示苯基, 其可被至少一个选自 Y、Hal、CN、 CF_3 或 OY 的取代基取代。

[0109] 在另一方面, 通过提供选自下面的化合物以及其生理学可接受的盐、溶剂化物、立体异构体和互变异构体 (包括其所有比例的混合物) 出人意料地实现了本发明的目的:

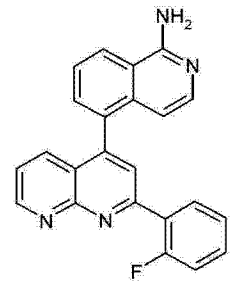
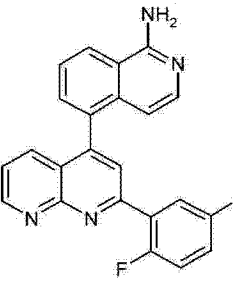
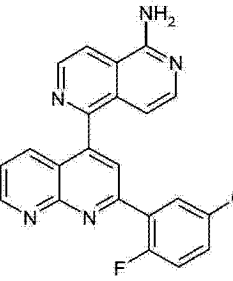
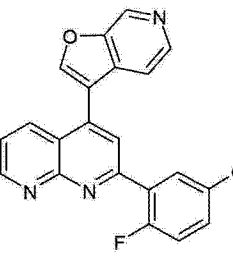
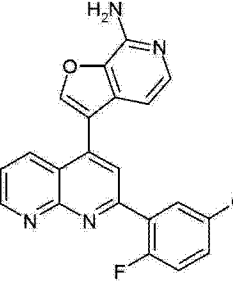
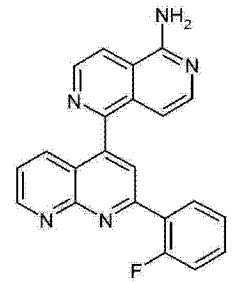
[0110]

化合物 1		2-(5-氯-2-氟-苯基)-4-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-[1,8]二氮杂萘
化合物 2		2-(5-氯-2-氟-苯基)-4-异喹啉-5-基-[1,8]二氮杂萘

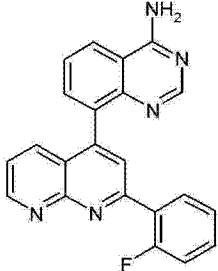
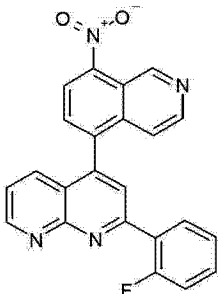
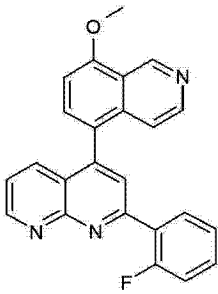
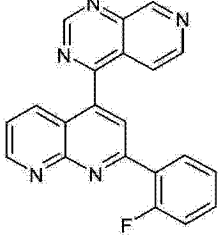
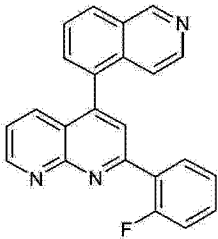
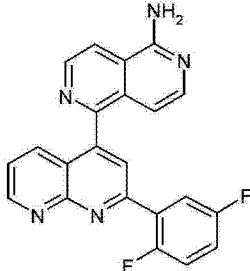
[0111]

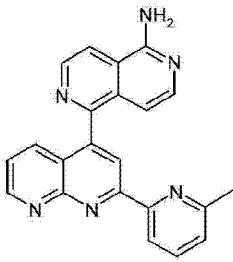
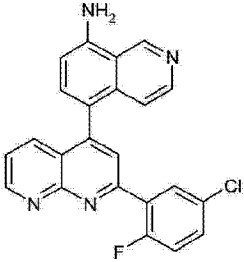
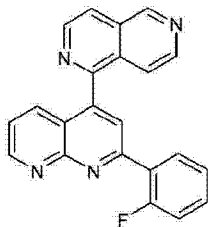
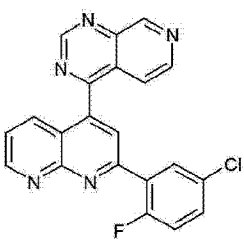
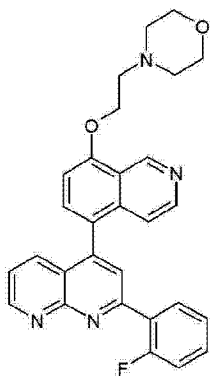
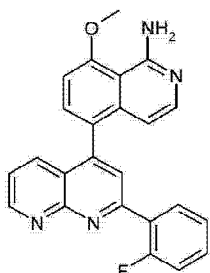
化合物 3		2-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-4-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-[1,8]二氮杂萘
化合物 4		5-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-异喹啉-1-基胺
化合物 5		2-(5-氯-2-氟-苯基)-4-[1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]-[1,8]二氮杂萘
化合物 6		5-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-异喹啉-1-基胺
化合物 7		2-(6-甲基-吡啶-2-基)-4-[2,6]二氮杂萘-1-基-[1,8]二氮杂萘
化合物 8		5-[2-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-异喹啉-1-基胺

[0112]

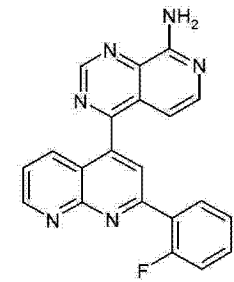
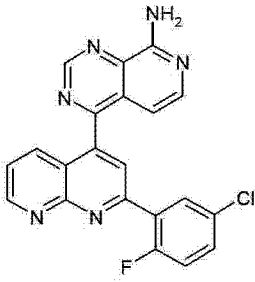
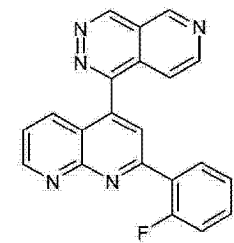
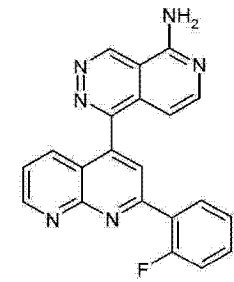
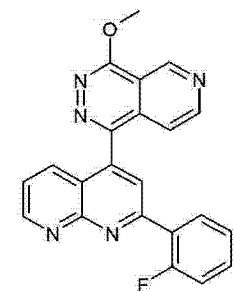
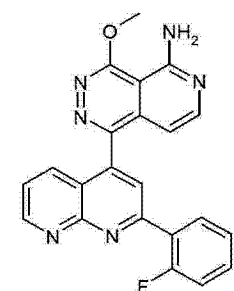
化合物 9		5-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-异喹啉-1-基胺
化合物 10		5-[2-(2,5-二氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-异喹啉-1-基胺
化合物 11		5-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[2,6]二氮杂萘-1-基胺
化合物 12		2-(5-氯-2-氟-苯基)-4-呋喃并[2,3-c]吡啶-3-基-[1,8]二氮杂萘
化合物 13		3-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-呋喃并[2,3-c]吡啶-7-基胺
化合物 14		5-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[2,6]二氮杂萘-1-基胺

[0113]

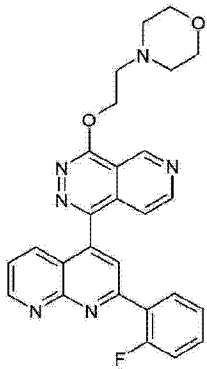
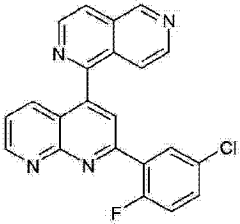
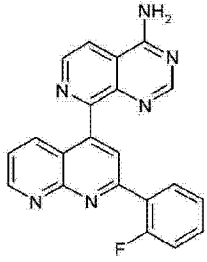
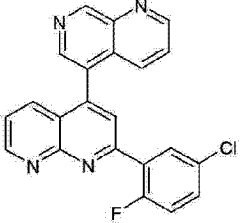
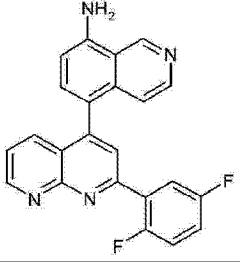
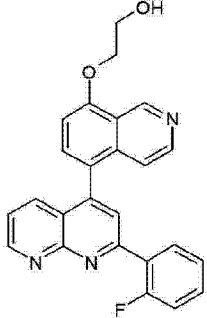
化合物 15		8-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-喹唑啉-4-基胺
化合物 16		2-(2-氟-苯基)-4-(8-硝基-异喹啉-5-基)-[1,8]二氮杂萘
化合物 17		2-(2-氟-苯基)-4-(8-甲氧基-异喹啉-5-基)-[1,8]二氮杂萘
化合物 18		4-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶
化合物 19		2-(2-氟-苯基)-4-异喹啉-5-基-[1,8]二氮杂萘
化合物 20		5-[2-(2,5-二氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[2,6]二氮杂萘-1-基胺盐酸盐

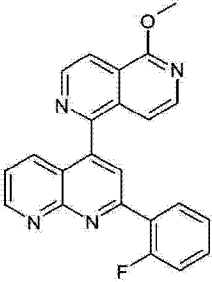
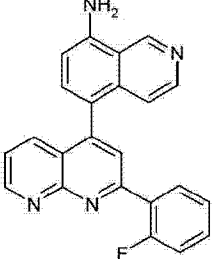
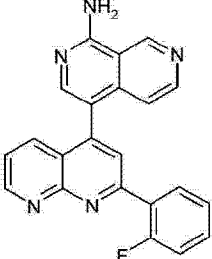
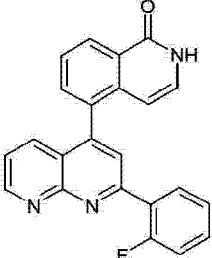
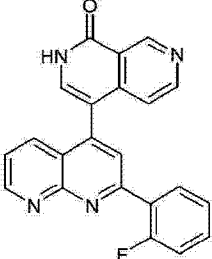
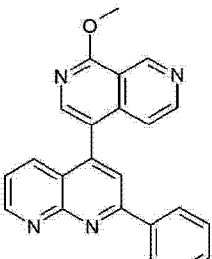
化合物 21		5-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[2,6]二氮杂萘-1-基胺盐酸盐
化合物 22		5-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-异喹啉-8-基胺盐酸盐
化合物 23		2-(2-氟-苯基)-4-[2,6]二氮杂萘-1-基-[1,8]二氮杂萘
[0114] 化合物 24		4-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶
化合物 25		
化合物 26		5-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-8-甲氧基-异喹啉-1-基胺

[0115]

化合物 28		
化合物 29		
化合物 30		
化合物 31		
化合物 32		
化合物 33		

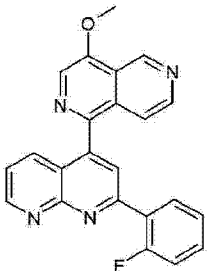
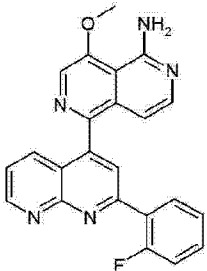
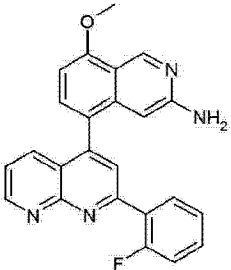
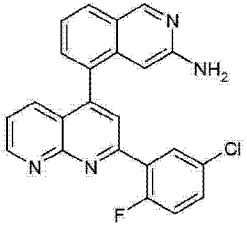
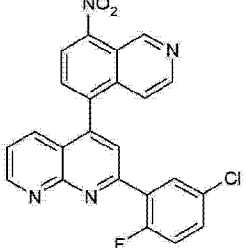
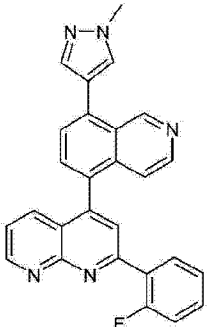
[0116]

化合物 34		
化合物 35		2-(5-氯-2-氟-苯基)-4-[2,6]二氯杂萘-1-基-[1,8]二氮杂萘
化合物 36		8-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺
化合物 37		5-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[1,7]二氮杂萘
化合物 38		5-[2-(2,5-二氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-异喹啉-8-基胺
化合物 39		2-{5-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-异喹啉-8-基氧基}-乙醇

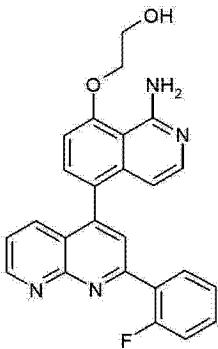
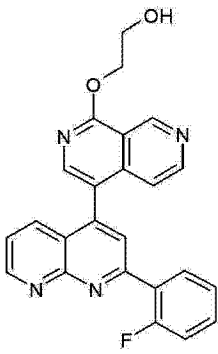
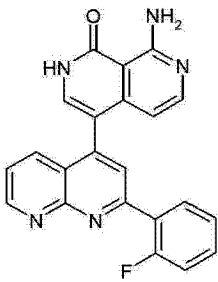
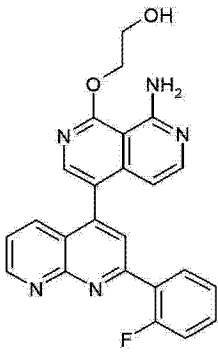
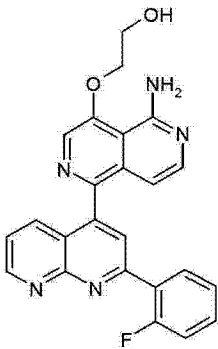
化合物 40		2-(2-氟-苯基)-4-(5-甲氧基-[2,6]二氮杂萘-1-基)-[1,8]二氮杂萘
化合物 41		5-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-异喹啉-8-基胺
化合物 42		4-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[2,7]二氮杂萘-1-基胺
化合物 43		
化合物 44		
化合物 45		

[0117]

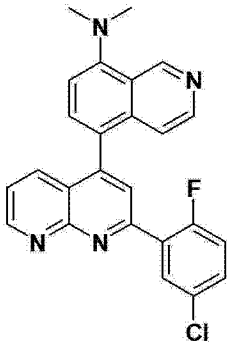
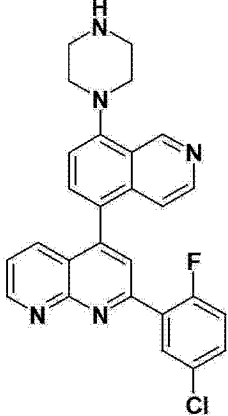
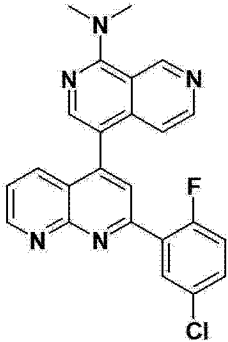
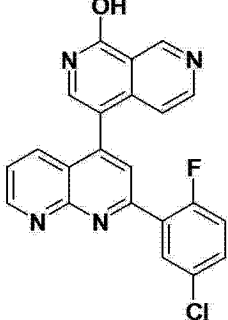
[0118]

化合物 46		
化合物 47		
化合物 48		5-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-8-甲氧基-异喹啉-3-基胺
化合物 49		5-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-异喹啉-3-基胺
化合物 50		
化合物 51		

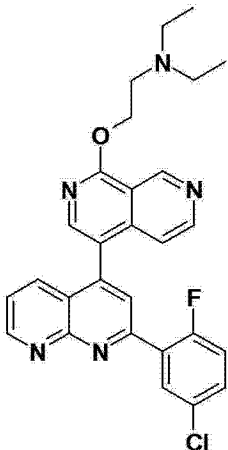
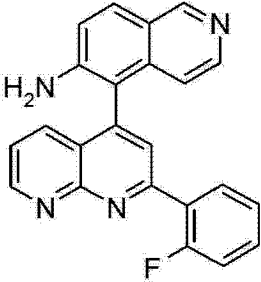
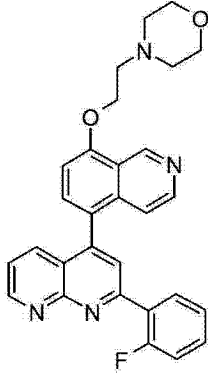
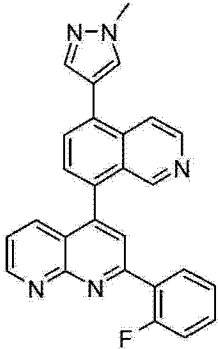
[0119]

化合物 52		
化合物 53		
化合物 54		
化合物 55		
化合物 56		

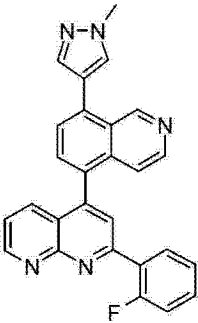
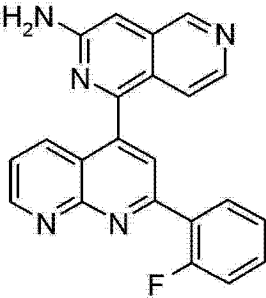
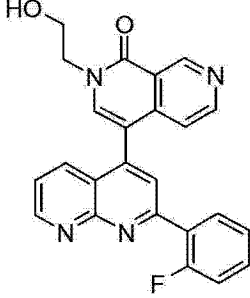
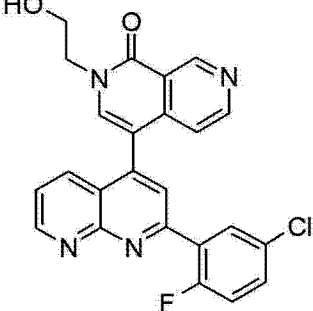
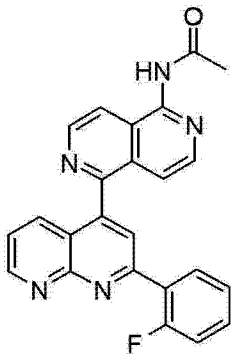
[0120]

化合物 57		
化合物 58		
化合物 59		
化合物 60		

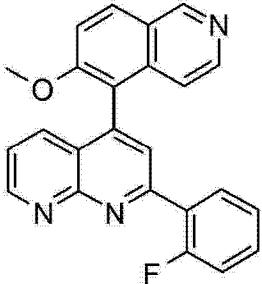
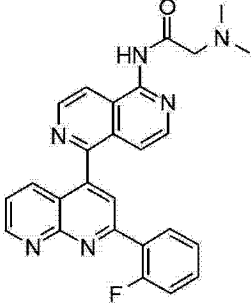
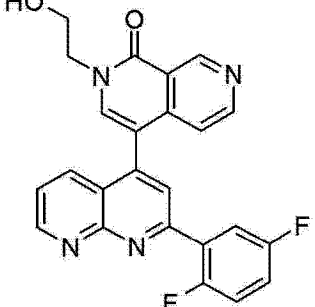
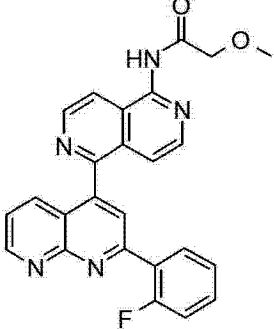
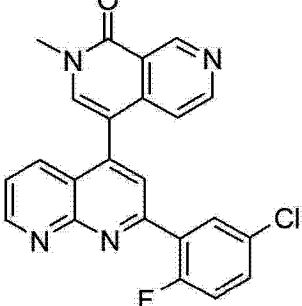
[0121]

<p>化合物 61</p>		
<p>化合物 62</p>		<p>5-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-异喹啉-6-基胺</p>
<p>化合物 63</p>		<p>2-(2-氟-苯基)-4-[8-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-异喹啉-5-基]-[1,8]二氮杂萘</p>
<p>化合物 64</p>		<p>2-(2-氟-苯基)-4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-异喹啉-8-基]-[1,8]二氮杂萘</p>

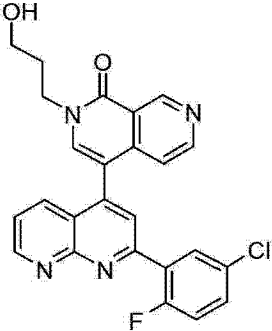
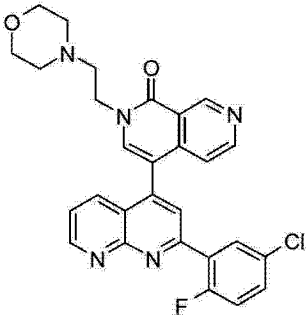
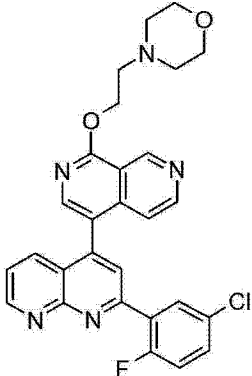
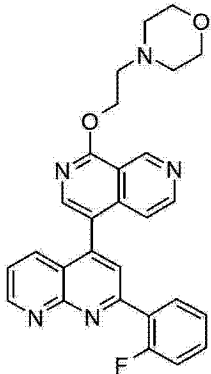
[0122]

化合物 65		2-(2-氟-苯基)-4-[8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-异喹啉-5-基]-[1,8]二氮杂萘
化合物 66		1-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[2,6]二氮杂萘-3-基胺
化合物 67		4-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-2-(2-羟基-乙基)-2H-[2,7]二氮杂萘-1-酮
化合物 68		4-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-2-(2-羟基-乙基)-2H-[2,7]二氮杂萘-1-酮
化合物 69		N-{5-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[2,6]二氮杂萘-1-基}-乙酰胺

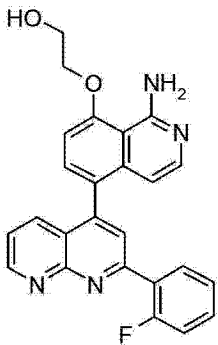
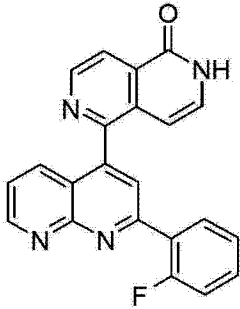
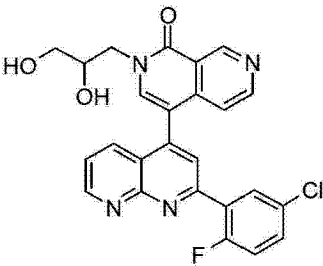
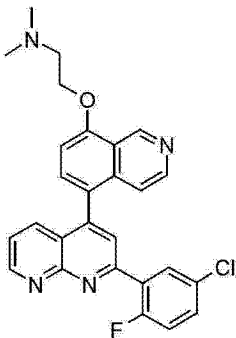
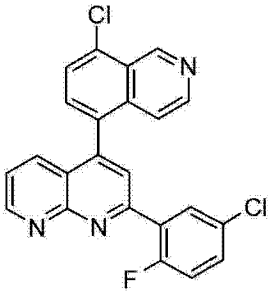
[0123]

化合物 70		2-(2-氟-苯基)-4-(6-甲氧基-异喹啉-5-基)-[1,8]二氮杂萘
化合物 71		2-二甲基氨基-N-{5-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[2,6]二氮杂萘-1-基}-乙酰胺
化合物 72		4-[2-(2,5-二氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-2-(2-羟基-乙基)-2H-[2,7]二氮杂萘-1-酮
化合物 73		N-{5-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[2,6]二氮杂萘-1-基}-2-甲氧基-乙酰胺
化合物 74		4-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-2-甲基-2H-[2,7]二氮杂萘-1-酮

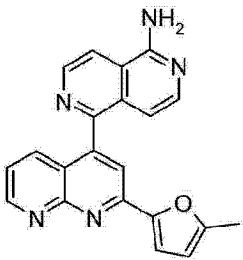
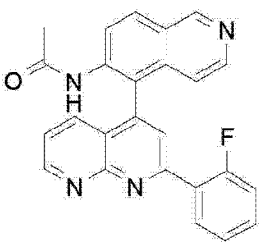
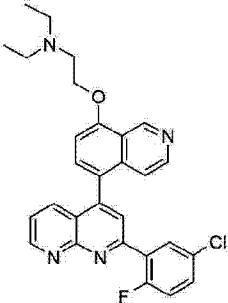
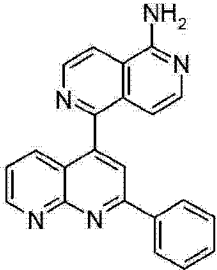
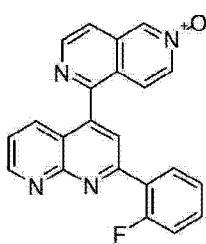
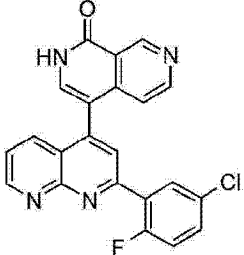
[0124]

化合物 75		4-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-2-(3-羟基-丙基)-2H-[2,7]二氮杂萘-1-酮
化合物 76		4-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-2-(2-吗啉-4-基-乙基)-2H-[2,7]二氮杂萘-1-酮
化合物 77		2-(5-氯-2-氟-苯基)-4-[1-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-[2,7]二氮杂萘-4-基]-[1,8]二氮杂萘
化合物 78		2-(2-氟-苯基)-4-[1-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-[2,7]二氮杂萘-4-基]-[1,8]二氮杂萘

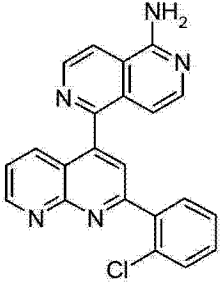
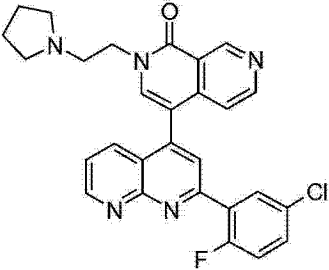
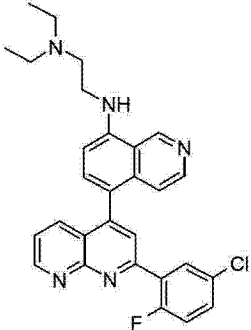
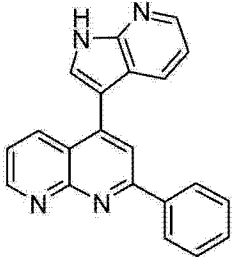
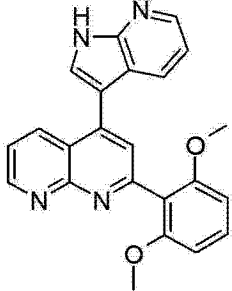
[0125]

<p>化合物 79</p>		<p>2-{1-氨基-5-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-异喹啉-8-基氧基}-乙醇</p>
<p>化合物 80</p>		<p>5-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-2H-[2,6]二氮杂萘-1-酮</p>
<p>化合物 81</p>		<p>4-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-2-(2,3-二羟基-丙基)-2H-[2,7]二氮杂萘-1-酮</p>
<p>化合物 82</p>		<p>(2-{5-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-异喹啉-8-基氧基}-乙基)-二甲基-胺</p>
<p>化合物 83</p>		<p>2-(5-氯-2-氟-苯基)-4-(8-氯-异喹啉-5-基)-[1,8]二氮杂萘</p>

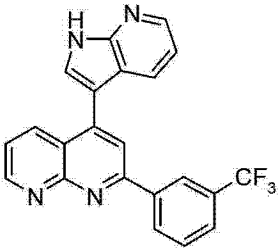
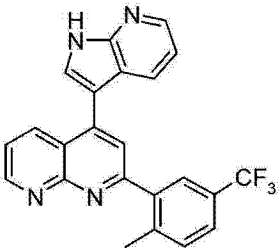
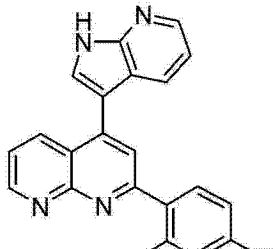
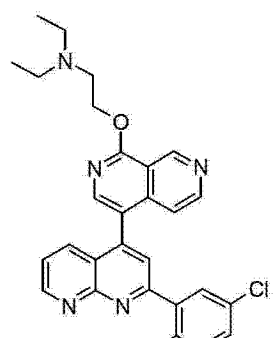
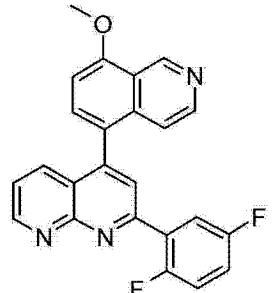
[0126]

化合物 84		5-[2-(5-甲基-咪喃-2-基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[2,6]二氮杂萘-1-基胺
化合物 85		N-{5-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-异喹啉-6-基}-乙酰胺
化合物 86		(2-{5-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-异喹啉-8-基氧基}-乙基)-二乙基-胺
化合物 87		5-(2-苯基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-[2,6]二氮杂萘-1-基胺
化合物 88		2-(2-氟-苯基)-4-(6-氧基-[2,6]二氮杂萘-1-基)-[1,8]二氮杂萘
化合物 89		4-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-2H-[2,7]二氮杂萘-1-酮

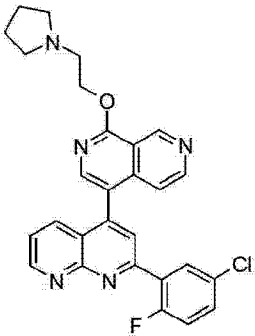
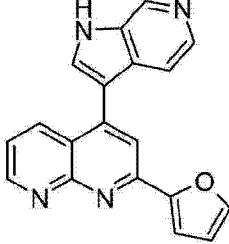
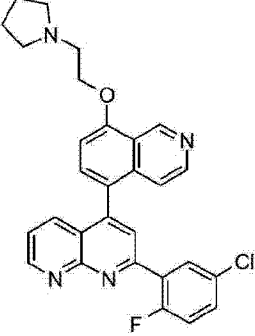
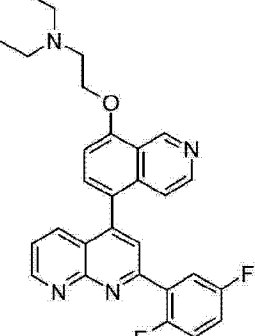
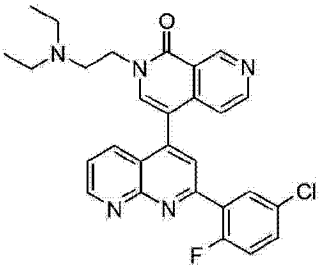
[0127]

化合物 90		5-[2-(2-氯-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[2,6]二氮杂萘-1-基胺
化合物 91		4-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-2-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-2H-[2,7]二氮杂萘-1-酮
化合物 92		N'-{5-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-异喹啉-8-基}-N,N-二乙基-乙烷-1,2-二胺
化合物 93		2-苯基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-[1,8]二氮杂萘
化合物 94		2-(2,6-二甲氧基-苯基)-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-[1,8]二氮杂萘

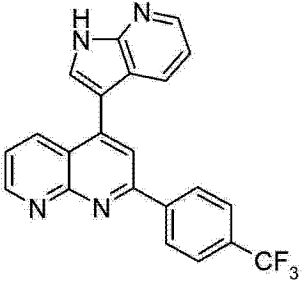
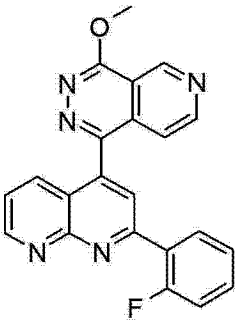
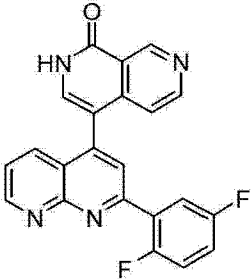
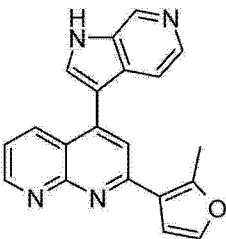
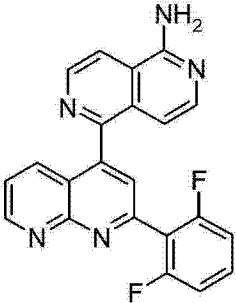
[0128]

化合物 95		4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2-(3-三氟甲基-苯基)-[1,8]二氮杂萘
化合物 96		2-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-[1,8]二氮杂萘
化合物 97		2-(4-氟-2-甲基-苯基)-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-[1,8]二氮杂萘
化合物 98		(2-{4-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[2,7]二氮杂萘-1-基氧基}-乙基)-二乙基-胺
化合物 99		2-(2,5-二氟-苯基)-4-(8-甲氧基-异喹啉-5-基)-[1,8]二氮杂萘

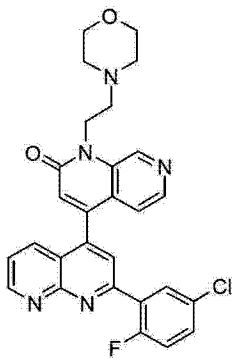
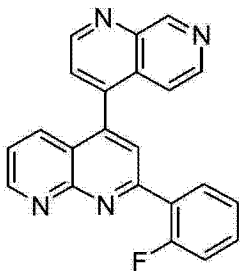
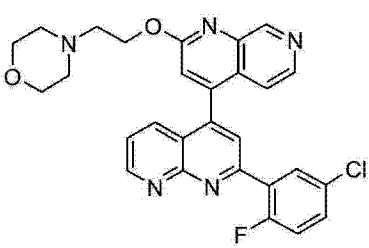
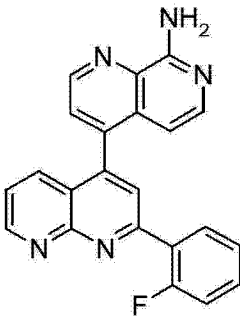
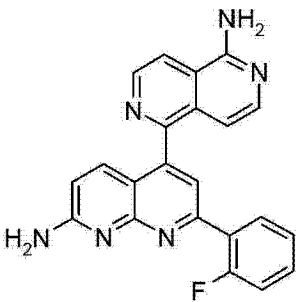
[0129]

化合物 100		2-(5-氯-2-氟-苯基)-4-[1-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-[2,7]二氮杂萘-4-基]-[1,8]二氮杂萘
化合物 101		2-呋喃-2-基-4-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-[1,8]二氮杂萘
化合物 102		2-(5-氯-2-氟-苯基)-4-[8-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-异喹啉-5-基]-[1,8]二氮杂萘
化合物 103		(2-{5-[2-(2,5-二氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-异喹啉-8-基氧基}-乙基)-二乙基-胺
化合物 104		4-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-2-(2-二乙基氨基-乙基)-2H-[2,7]二氮杂萘-1-酮

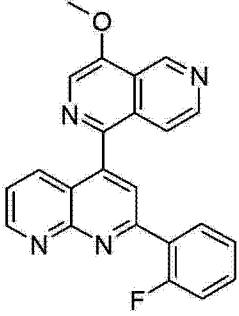
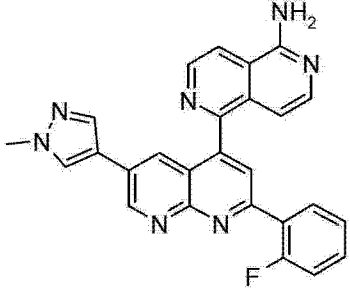
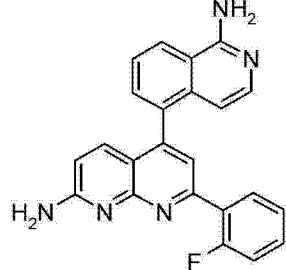
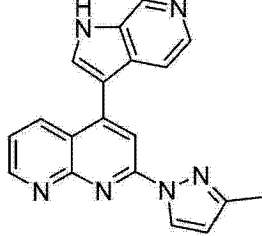
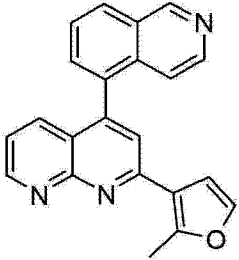
[0130]

化合物 105		4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2-(4-三氟甲基-苯基)-[1,8]二氮杂萘
化合物 106		1-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-4-甲氧基-吡啶并[3,4-d]哒嗪
化合物 107		4-[2-(2,5-二氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-2H-[2,7]二氮杂萘-1-酮
化合物 108		2-(2-甲基-咪喃-3-基)-4-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-[1,8]二氮杂萘
化合物 109		5-[2-(2,6-二氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[2,6]二氮杂萘-1-基胺

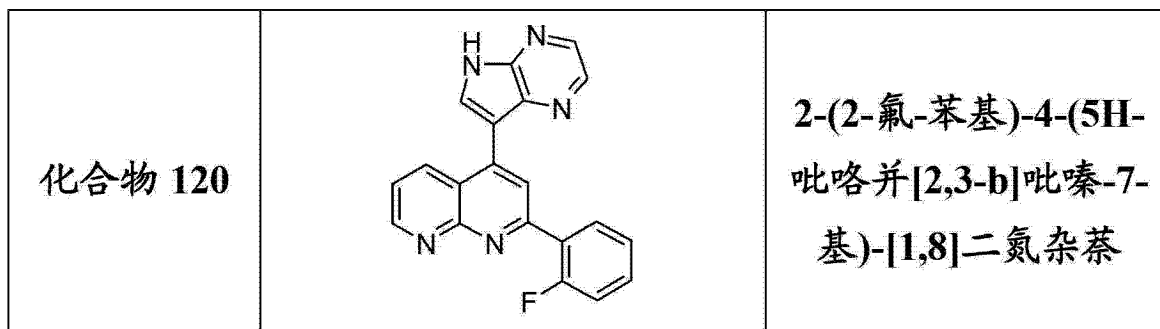
[0131]

化合物 110		4-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-[1,7]二氮杂萘-2-酮
化合物 111		4-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[1,7]二氮杂萘
化合物 112		4-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-2-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-[1,7]二氮杂萘
化合物 113		4-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[1,7]二氮杂萘-8-基胺
化合物 114		5-(5-氨基-[2,6]二氮杂萘-1-基)-7-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-2-基胺

[0132]

化合物 115		2-(2-氟-苯基)-4-(4-甲氧基-[2,6]二氮杂萘-1-基)-[1,8]二氮杂萘
化合物 116		5-[2-(2-氟-苯基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[2,6]二氮杂萘-1-基胺
化合物 117		5-(1-氨基-异喹啉-5-基)-7-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-2-基胺
化合物 118		2-(3-甲基-吡唑-1-基)-4-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-[1,8]二氮杂萘
化合物 119		4-异喹啉-5-基-2-(2-甲基-呋喃-3-基)-[1,8]二氮杂萘

[0133]



[0134] 为了避免疑问,如果以上所列化合物的化学名称和化学结构式由于差错而出现不一致,则认为化学结构式清楚地定义了化合物。

[0135] 以上通过通式或明确公开的所有化合物,包括本文公开的式(I)化合物的优选子集/实施方案和化合物1至120,在下文被称为本发明化合物。

[0136] 本文用于定义化合物、尤其是本发明化合物的命名法通常是以 IUPAC 组织用于化合物并且尤其是有机化合物的规则为基础的。

[0137] 除非在说明书中或在权利要求书中另外说明,否则用于解释上面本发明化合物时所示的术语都具有下面的含义:

[0138] 术语“未被取代的”意指不具有取代基的相应的基、基团或部分。

[0139] 术语“被取代的”意指具有一个或多个取代基的相应的基、基团或部分。在一种基团具有多个取代基并说明了各种取代基的选择的情况下,取代基的选择是彼此独立的并且并不需要相同。

[0140] 对于本发明的目的而言,术语“烷基”或“A”以及具有前缀“alk”的其它基团是指饱和或不饱和的无环烃基,其可以是支链或直链的并且优选具有1至10个碳原子,即 C_1-C_{10} -烷基、 C_2-C_{10} -链烯基和 C_2-C_{10} -炔基。链烯基具有至少一个C-C双键,炔基具有至少一个C-C三键。炔基还可具有至少一个C-C双键。适宜烷基的实例有甲基、乙基、正-丙基、异丙基、正-丁基、异丁基、仲-丁基、叔-丁基、正-戊基、异-戊基、新-戊基、叔-戊基、2-或3-甲基-戊基、正-己基、2-己基、异己基、正-庚基、正-辛基、正-壬基、正-癸基、正-十一烷基、正-十二烷基、正-十四烷基、正-十六烷基、正-十八烷基、正-二十烷基、正-二十二烷基、乙烯基、丙烯基($-CH_2CH=CH_2$; $-CH=CH-CH_3$ 、 $-C(=CH_2)-CH_3$)、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、辛二烯基、十八碳烯基、十八碳-9-烯基、二十碳烯基、二十碳-11-烯基、(Z)-二十碳-11-烯基、二十二碳烯基、二十二碳-13-烯基、(Z)-二十二碳-13-烯基、乙炔基、丙炔基($-CH_2-C \equiv CH$ 、 $-C \equiv C-CH_3$)、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基。尤其优选的是 C_{1-4} -烷基。 C_{1-4} -烷基例如是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔-丁基。

[0141] 对于本发明的目的而言,术语“环烷基”是指包含3至20个,优选3至12个,最优选3至8个碳原子的、具有1至3个环的饱和和部分不饱和的非芳族的环状烃基。该环烷基也可以是二环或多环系统的一部分,例如,该环烷基通过任何可能和所需的环成员与本文所定义的芳基、杂芳基或杂环基团稠合。与通式化合物的键合可以通过该环烷基任何可能的环成员来进行。适宜环烷基的实例有环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环癸基、环己烯基、环戊烯基和环辛二烯基。尤其优选的是 C_3-C_9 -环烷基和 C_4-C_8 -环烷基。 C_4-C_8 -环烷基是例如环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基。

[0142] 对于本发明目的而言,术语“杂环基”或“杂环”是指包含碳原子和 1、2、3、4 或 5 个相同或不同的杂原子,特别是氮、氧和 / 或硫的 3 至 20、优选 5 或 6 至 14 个环原子的单或多环环系。该环系可以是饱和的、单-或多不饱和的,但不能是芳族的。在由至少两个环组成的环系的情况下,这些环可以是稠合的或螺环结合的或者以其它方式连接的。该类“杂环基”可以通过任何环成员进行连接。术语“杂环基”还包括其中该杂环是一种饱和、部分饱和和 / 或芳族的二-或多环系统的一部分的系统,如该杂环通过该杂环基的任何希望和可能的环成员与本文所定义的“芳基”、“环烷基”、“杂芳基”或“杂环基”稠合的情况。与通式化合物的键合可以通过该杂环基团任何可能的环成员进行。适宜的“杂环基”的实例有吡咯烷基、硫杂吡咯烷基 (thiapyrrolidinyl)、哌啶基、哌嗪基、氧杂哌嗪基 (oxapiperazinyl)、氧杂哌啶基 (oxapiperidinyl)、噁二唑基、四氢呋喃基、咪唑烷基、噻唑烷基、四氢吡喃基、吗啉基、四氢噻吩基、二氢吡喃基、二氢吲哚基、二氢吲哚基甲基、咪唑烷基、2-氮杂-二环 [2.2.2] 辛烷基。

[0143] 对于本发明目的而言,术语“芳基”是指具有 3 至 14、优选 5 至 14、更优选 5 至 10 个碳原子的单-或多环的芳族烃系。术语“芳基”还包括其中该芳族环是二-或多环的饱和、部分饱和和 / 或芳族系统的一部分的系统,如该芳族环通过该芳族基团任何希望和可能的环成员与本文所定义的“芳基”、“环烷基”、“杂芳基”或“杂环基”稠合的情况。与通式化合物的键合可以通过该芳基任何可能的环成员进行。适宜“芳基”的实例有苯基、联苯基、萘基、1-萘基、2-萘基和蒽基,但是也可以是茛苕基、茛苕基或 1,2,3,4-四氢萘基。最优选的芳基是苯基。

[0144] 对于本发明的目的而言,术语“杂芳基”是指包含至少 1 个、在适宜的情况下也可以包含 2、3、4 或 5 个杂原子 (优选氮、氧和 / 或硫) 的 3 至 15 员、优选 5 至 14 员、更优选 5-、6- 或 7- 员的单-或多环的芳族烃基,其中的杂原子可以相同或不同。氮原子的数目优选地是 0、1、2 或 3,并且氧和硫原子的数目独立地是 0 或 1。术语“杂芳基”还包括其中芳族环是二或多环的饱和、部分饱和和 / 或芳族系统的一部分的系统,例如芳族环通过该杂芳基的任何希望和可能的环成员与本文所定义的“芳基”、“环烷基”、“杂芳基”或“杂环基”稠合的情况。与通式化合物的键合可以通过该杂芳基任何可能的环成员进行。适宜“杂芳基”的实例有吡啶基、苯并二噁英基、苯并咪唑基、苯并异噁唑基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、喹唑基、噌啉基、二苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、呋喃基、呋喃基、咪唑基、吲唑基、二氢吲哚基、吲哚基、吲哚基、异苄基呋喃基 (isobenzylfuranlyl)、异吲哚基、异喹啉基 (isoquinolinyl)、异喹啉基 (isoquinolyl)、异噻唑基、异噁唑基、二氮杂萘基、噁二唑基、噁唑基、吩嗪基、吩嗪基、吩嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶基 (pyridinyl)、吡啶基 (pyridyl)、嘧啶基 (pyrimidinyl)、嘧啶基 (pyrimidyl)、吡咯基、喹啉基、喹啉基 (quinolinyl)、喹啉基 (quinolyl)、喹啉基、四唑基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基 (thienyl)、噻吩基 (thiophenyl)、三嗪基、三唑基。

[0145] 对于本发明的目的而言,术语“烷基-环烷基”、“环烷基烷基”、“烷基-杂环基”、“杂环基烷基”、“烷基-芳基”、“芳基烷基”、“烷基-杂芳基”和“杂芳基烷基”意指烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自如上面所定义,且环烷基、杂环基、芳基和杂芳基通过烷基、优选 C₁-C₈-烷基、更优选 C₁-C₄-烷基与通式化合物键合。

[0146] 对于本发明的目的而言,术语“烷基氧基”或“烷氧基”是指与氧原子相连的上面所定义的烷基。与通式化合物的连接是通过氧原子进行的。实例有甲氧基、乙氧基和正-丙基氧基、丙氧基、异丙氧基。优选具有所指明的碳原子数的“C₁-C₄-烷基氧基”。

[0147] 对于本发明的目的而言,术语“环烷基氧基”或“环烷氧基”是指与氧原子相连的上面所定义的环烷基。与通式化合物的连接是通过氧原子进行的。实例有环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基、环庚氧基、环辛氧基。优选具有所指明的碳原子数的“C₃-C₉环烷基氧基”。

[0148] 对于本发明的目的而言,术语“杂环基氧基”是指与氧原子相连的上面所定义的杂环基。与通式化合物的连接是通过氧原子进行的。实例有吡咯烷基氧基、硫杂吡咯烷基氧基、哌啶基氧基、哌嗪基氧基。

[0149] 对于本发明的目的而言,术语“芳氧基”是指与氧原子相连的上面所定义的芳基。与通式化合物的连接是通过氧原子进行的。实例有苯基氧基、2-萘氧基、1-萘氧基、联苯氧基、茛满基氧基。优选苯氧基。

[0150] 对于本发明的目的而言,术语“杂芳基氧基”是指与氧原子相连的上面所定义的杂芳基。与通式化合物的连接是通过氧原子进行的。实例有吡咯基氧基、噁吩基氧基、呋喃基氧基、咪唑基氧基、噻唑基氧基。

[0151] 对于本发明的目的而言,术语“羰基”或“羰基部分”是指-C(=O)-基团。

[0152] 对于本发明的目的而言,术语“烷基羰基”是指其中烷基如本文所定义的“烷基-C(=O)-”基团。

[0153] 对于本发明的目的而言,术语“烷氧基羰基”或“烷氧基羰基”是指其中烷基如本文所定义的“烷基-O-C(=O)-”基团。

[0154] 对于本发明的目的而言,术语“烷氧基烷基”是指其中烷基如本文所定义的“烷基-O-烷基-”基团。

[0155] 对于本发明的目的而言,术语“卤代烷基”是指包含至少一个具有至少一个本文所定义的卤素的碳原子取代基的如本文所定义的烷基。

[0156] 对于本发明的目的而言,术语“卤素”、“卤素原子”、“卤素取代基”或“Hal”是指一个,或者在适宜的情况中,指多个氟(F, 氟代)、溴(Br, 溴代)、氯(Cl, 氯代)、或碘(I, 碘代)原子。“二卤代”、“三卤代”和“全卤代”分别是指二、三和四个取代基,其中各取代基可独立地选自氟、氯、溴和碘。“卤素”优选地指氟、氯或碘原子。当卤素在烷基(卤代烷基)或烷氧基上进行取代时,最优选地是氟(例如CF₃和CF₃O)。

[0157] 术语“羟基”意指OH基团。

[0158] 对于本发明的目的而言,如用于药物组合物中那样,术语“组合物”意指包括包含活性成分和组成载体的惰性成分的产品,以及由任何两种或多种成分的组合、复合或聚集直接或间接产生的任何产品或由一种或多种成分分解离直接或间接产生的任何产品、或由一种或多种成分的其他类型的反应或相互作用直接或间接产生的任何产品。相应地,本发明的药物组合物包括通过将本发明化合物和可药用载体混合制备的任何组合物。

[0159] 术语化合物的“施用”和“施用”一种化合物应被理解为给需要的个体提供本发明的化合物或本发明化合物的前药。

[0160] 本文所用的术语“有效量”是指在组织、系统、动物或人体内引起例如研究者或临

床医师所寻求的生物学或医学响应的药物或药学活性剂的任何量。此外,术语“治疗有效量”意指与没有接受该量的相应个体相比,产生如下作用量的任何量:改善疾病或病症的治疗、愈合、预防或缓解,或改善副作用、或者降低疾病或病症的发展速度。该术语还包括可有效加强正常生理学功能的量。

[0161] 考虑本发明化合物所有的立体异构体(混合或纯或基本纯的形式)。本发明的化合物可能具有位于任何碳原子上的不对称中心。因此,它们可以以其外消旋物、纯对映异构体和/或非对映异构体或这些对映异构体和/或非对映异构体的混合物的形式存在。该混合物可具有任何所需的立体异构体混合比。

[0162] 因此,例如,可以用本身已知的方法将具有一个或多个手性中心并且以外消旋物或非对映异构体混合物形式存在的本发明化合物拆分成其光学纯的异构体,即,对映异构体或非对映异构体。可以用在手性相或非手性相上进行的柱分离来进行本发明化合物的分离,或者,可以通过用任选的光学活性溶剂或者用光学活性的酸或碱重结晶来进行分离,或者通过用光学活性的试剂例如光学活性的醇衍生化并随后进行基团的消除来进行分离。

[0163] 本发明的化合物可以以其双键异构体的形式(“纯”的E或Z异构体的形式)或者这些双键异构体混合物的形式存在。

[0164] 在可能的情况中,本发明的化合物可以为互变异构体,如酮-烯醇互变异构体的形式。

[0165] 本发明的化合物同样可以为任何所需的前药例如酯、碳酸酯、氨基甲酸酯、脲、酰胺或磷酸酯的形式,在前药的情况中,实际的生物活性形式仅通过代谢被释放。可在体内被转化从而提供生物活性剂(即本发明化合物)的任何化合物都是本发明范围和主旨内的前药。

[0166] 前药的各种形式在现有技术中是众所周知的并且在例如下面文献中进行了描述:

[0167] (i)Wermuth CG等,第31章:671-696,药物化学实践(The Practice of Medicinal Chemistry),Academic Press 1996;

[0168] (ii)Bundgaard H,前药设计(Design of Prodrugs),Elsevier 1985;和

[0169] (iii)Bundgaard H,第5章:131-191,前药设计和研发手册(ATextbook of Drug Design and Development),Harwood AcademicPublishers 1991。

[0170] 所述参考文献被引入本文作为参考。

[0171] 还已知的是,化学物质在体内被转化成代谢物,该代谢物在适宜的情况中同样能引起所需的生物学作用—在一些情况中,甚至为活性更显著的形式。

[0172] 在体内通过代谢转化而得自任何本发明化合物的任何生物学活性化合物都是本发明范围和主旨内的代谢物。

[0173] 如果具有足够碱性的基团例如仲或叔胺,则可以用无机酸和有机酸将本发明的化合物转化成盐。优选地用下面的酸形成本发明化合物的可药用的盐:盐酸、氢溴酸、碘酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、对-甲苯磺酸、碳酸、甲酸、乙酸、磺基乙酸、三氟乙酸、草酸、丙二酸、马来酸、琥珀酸、酒石酸、外消旋酸、苹果酸、扑酸、扁桃酸、富马酸、乳酸、枸橼酸、牛磺胆酸、戊二酸、硬脂酸、谷氨酸或天冬氨酸。形成的盐特别是盐酸盐、氯化物、氢溴酸盐、溴化物、碘化物、硫酸盐、磷酸盐、甲磺酸盐、甲苯磺酸盐、碳酸盐、碳酸氢盐、甲酸盐、乙酸盐、磺基乙酸盐、三氟甲磺酸盐、草酸盐、丙二酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、苹果酸盐、扑酸盐、扁

桃酸盐、富马酸盐、乳酸盐、枸橼酸盐、戊二酸盐、硬脂酸盐、天冬氨酸盐和谷氨酸盐。此外，由本发明化合物形成的盐的化学计量可以是 1 的整数或非整数倍。

[0174] 如果包含足够酸性的基团例如羧基、磺酸、磷酸或酚羟基，则可以用无机和有机碱将本发明化合物转化成其生理学可耐受的盐。适宜无机碱的实例有铵、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙，适宜有机碱的实例有乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、乙二胺、叔-丁基胺、叔-辛基胺、脱氢枞胺、环己基胺、二苄基乙二胺和赖氨酸。此外，由本发明化合物形成的盐的化学计量可以是 1 的整数或非整数倍。

[0175] 本发明化合物还可以是其溶剂化物形式，并且特别是可以为水合物形式，其例如可以通过由溶剂或水溶液结晶获得。此外，还可将一、二、三或任何数目的溶剂分子或水分子与本发明化合物结合从而形成溶剂化物和水合物。

[0176] 术语“溶剂化物”意指水合物、醇化物或结晶的其它溶剂化物。

[0177] 已知化学物质形成以不同有序状态存在的固体，其被称为多晶型或变型。多晶型物质的各种变型可能在物理性质上有很大差异。本发明化合物可以以各种多晶型形式存在并且某些变型可能是亚稳态的。本发明包括化合物的所有这些多晶型形式。

[0178] 出人意料地，本发明化合物的特征在于强烈和 / 或选择性地抑制消耗 ATP 的蛋白，优选酪氨酸激酶和丝氨酸 / 苏氨酸激酶，更优选 TGF- β 、RON、TAK1、CHK2、PDK1、Met、PKD1、MINK1、SAPK2- α 、SAPK2- β 、MKK1、GCK、HER4、ALK1、ALK2、ALK4、ALK5 和 II 型 TbR。其更优选地抑制丝氨酸 / 苏氨酸激酶。最优选地抑制的激酶是 TGF- β 受体激酶、RON、TAK1、PKD1、MINK1、SAPK2- α 、SAPK2- β 和 / 或 CHK2，更优选地是 TGF- β 受体激酶。

[0179] 由于其出人意料的强的和 / 或选择性的酶抑制作用，与现有技术中其它效力较低或选择性较差的抑制剂相比，本发明的化合物可有利地以低剂量进行施用，同时仍然能够获得相等或者甚至更好的所需生物学作用。此外，该类剂量降低还可能有利地导致药物副作用更低或甚至没有。此外，本发明化合物高的抑制选择性还可转化为其自身不希望的副作用降低，不管应用剂量如何。

[0180] 是 ATP 消耗型蛋白的抑制剂的本发明化合物通常具有低于约 10 μ M、优选低于约 1 μ M 的 IC₅₀。

[0181] 本发明化合物优选表现出有利的生物学活性，其可以在以酶为基础的试验、例如本文所述的试验中容易地证明。在该类以酶为基础的试验中，本发明化合物优选表现出和造成抑制作用，其通常用适宜范围的 IC₅₀ 值来表示，该值优选位于微摩尔范围内并且更优选位于纳摩尔范围内。

[0182] 如本文所讨论的那样，这些信号途径与各种疾病相关。因此，本发明化合物可通过干扰一种或多种所述信号途径来用于预防和 / 或治疗依赖于所述信号途径的疾病。因此，本发明涉及作为本文所述的信号途径、特别是 TGF- β 信号途径的促进剂或抑制剂，优选抑制剂的本发明化合物。

[0183] 在另一方面，通过提供本发明化合物用于抑制消耗 ATP 的蛋白的用途，出人意料地解决了本发明的问题，所述消耗 ATP 的蛋白优选是 TGF- β 受体激酶、RON、TAK1、PKD1、MINK1、SAPK2- α 、SAPK2- β 和 / 或 CHK2。

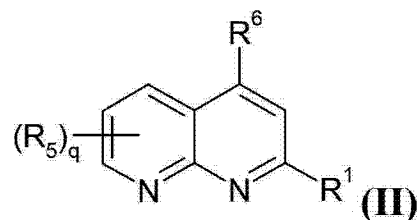
[0184] 术语“抑制和 / 或阻止”对于本发明目的而言是指：“部分或完全抑制和 / 或阻止”。在这种情况下，通过常规测量和测定方法测量和确定所述抑制和 / 或阻止作用在本领

域普通技术人员的专业知识范围内。因此,可以相对于完全抑制和 / 或阻止来测量和确定部分抑制和 / 或阻止。

[0185] 另一方面,通过提供制备本发明化合物的方法出人意料地解决了本发明的问题,所述方法包括步骤:

[0186] (a) 使式 (II) 的化合物

[0187]



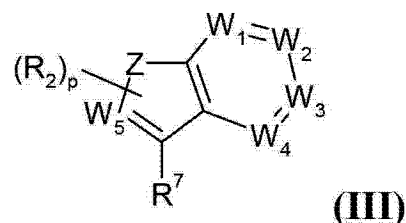
[0188] 其中

[0189] R^6 表示 Hal 或 $B(OH)_2$, 并且

[0190] R^1 、 R^5 、 q 和 Hal 具有上面所定义的含义,

[0191] 与式 (III) 的化合物反应,

[0192]

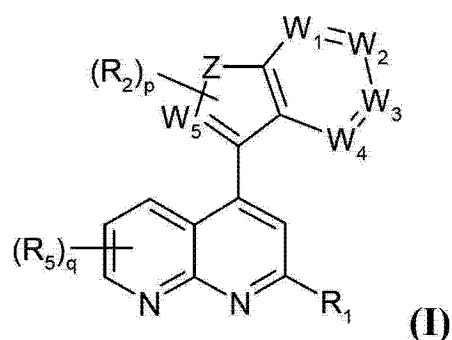


[0193] 其中

[0194] R^7 表示 Hal、硼酸或硼酸的酯, 并且

[0195] R^2 、 p 、 Z 、 W_1 、 W_2 、 W_3 、 W_4 、 W_5 和 Hal 具有上面所定义的含义, 从而得到式 (I) 的化合物

[0196]



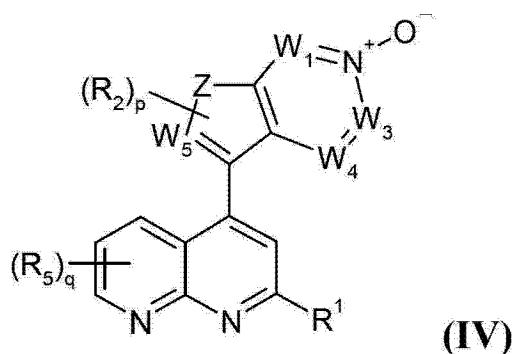
[0197] 其中

[0198] R^1 、 R^2 、 R^5 、 p 、 q 、 Z 、 W_1 、 W_2 、 W_3 、 W_4 和 W_5 具有上面所定义的含义,

[0199] 或者

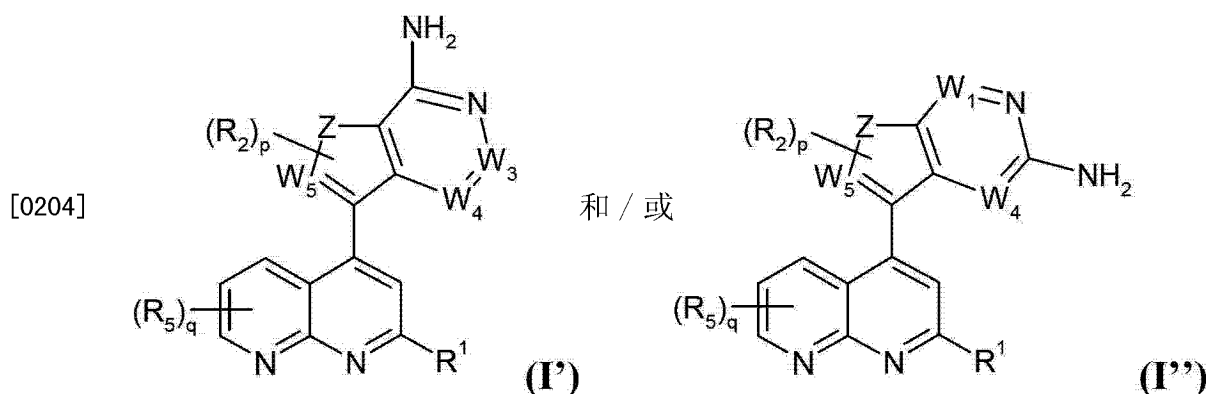
[0200] (b) 使式 (IV) 的化合物

[0201]



[0202] 其中

[0203] R^1 、 R^2 、 R^5 、 p 、 q 、 Z 、 W_1 、 W_3 、 W_4 和 W_5 具有上面所定义的含义，与烷基 - 或芳基 - 磺酰氯，如甲磺酰氯或对 - 甲苯磺酰氯、吡啶或烷基 - 吡啶和伯烷基胺，如乙醇胺、丙基胺或丁基胺反应，从而得到式 (I') 和 / 或 (I'') 的化合物



[0205] 其中

[0206] R^1 、 R^2 、 R^5 、 p 、 q 、 Z 、 W_1 、 W_3 、 W_4 和 W_5 具有上面所定义的含义，并且对于式 (I') 而言， W_1 是 CR^3 (其中 R^3 是 NYY 并且 Y 是 H) 且 W_2 是 N ，对于式 (I'') 而言， W_3 是 CR^3 (其中 R^3 是 NYY 且 Y 是 H) 且 W_2 是 N ，

[0207] 和任选地，

[0208] (c) 将式 (I)、(I') 或 (I'') 的化合物的碱或酸转化成其盐。

[0209] 将一些粗产物用分别使用包含甲醇、乙醇、异丙醇、正 - 己烷、环己烷、二氯甲烷、正 - 庚烷或石油醚的溶剂混合物的标准色谱进行处理。

[0210] 对于制备方法的更详细的描述，请参考实施例和下面优选条件的一般性描述。

[0211] 也可以通过分离和 / 或用酸或碱处理通过所述反应获得的本发明化合物来得到本发明化合物的生理学可接受的盐。

[0212] 本发明的化合物以及用于制备其的起始材料是用实施例中所述的方法或者本身已知的方法、例如在文献 (例如在标准著作，如 Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [有机化学方法], Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., 纽约) 中所述的方法来进行制备的，确切地讲，是在已知并适用于所述反应的反应条件下制备的。这时，也可以使用本身已知、但是在这里没有更详细提及的变通方法。

[0213] 如果希望，也可以原位形成用于所要保护方法的起始材料，并且不将其从反应混合物中分离出来，而是立即将它们进一步转化成本发明的化合物。另一方面，也可以逐步地

进行反应。

[0214] 化合物的反应优选是在存在适宜溶剂的情况下进行的,该溶剂优选在各自的反应条件下是惰性的。适宜溶剂的实例有烃类,如己烷、石油醚、苯、甲苯或二甲苯;氯化烃类,如三氯乙烯、1,2-二氯乙烷、四氯甲烷、氯仿或二氯甲烷;醇类,如甲醇、乙醇、异丙醇、正-丙醇、正-丁醇或叔-丁醇;醚类,如乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃(THF)或二恶烷;乙二醇醚类,如乙二醇单甲基或单乙基醚或乙二醇二甲醚;酮类,如丙酮或丁酮;酰胺类,如乙酰胺、二甲基乙酰胺、二甲基甲酰胺(DMF)或N-甲基吡咯烷酮(NMP);腈类,如乙腈;亚砷类,如二甲基亚砷(DMSO);硝基化合物,如硝基甲烷或硝基苯;酯类,如乙酸乙酯,或所述溶剂的混合物或与水的混合物。通常优选极性溶剂。适宜的极性溶剂的实例有氯化烃类、醇类、乙二醇醚类、腈类、酰胺类和亚砷类或其混合物。更优选的是酰胺类,尤其是二甲基甲酰胺(DMF)。

[0215] 如上所述,根据所用的反应步骤和条件,反应温度为约 -100°C 至 300°C 。

[0216] 根据各化合物的反应性以及各反应条件,反应时间通常为数分钟至数天。可以用现有技术已知的方法,例如反应监测来容易地确定适宜的反应时间。在上面给出的反应温度的基础上,适宜的反应时间通常为10分钟至48小时。

[0217] 可以用酸将本发明化合物的碱转化成相关的酸加成盐,例如通过使等量的碱和酸在优选的惰性溶剂如乙醇中反应,然后蒸发来进行转化。用于这一反应的适宜酸特别是能获得生理学可耐受的盐的那些酸。因此,可使用无机酸,例如硫酸、亚硫酸、连二硫酸、硝酸、氢卤酸,如盐酸或氢溴酸、磷酸,例如正磷酸、氨基磺酸,此外,还可以使用有机酸,特别是脂族、脂环族、芳脂族、芳族或杂环的一元或多元羧酸、磺酸或硫酸,例如甲酸、乙酸、丙酸、己酸、辛酸、癸酸、十六烷酸、十八烷酸、新戊酸、二乙基乙酸、丙二酸、琥珀酸、庚二酸、富马酸、马来酸、乳酸、酒石酸、苹果酸、枸橼酸、葡萄糖酸、抗坏血酸、烟酸、异烟酸、甲-或乙磺酸、乙烷二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、三甲氧基苯甲酸、金刚烷甲酸、对-甲苯磺酸、乙醇酸、扑酸、氯苯氧基乙酸、天冬氨酸、谷氨酸、脯氨酸、乙醛酸、棕榈酸、对氯苯氧基异丁酸、环己烷甲酸、葡萄糖1-磷酸酯、萘单-和-二磺酸或月桂基硫酸。

[0218] 可以用与生理学不可接受的酸形成的盐例如苦味酸盐来进行本发明化合物的分离和/或纯化。

[0219] 另一方面,可以用碱(例如氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠或碳酸钾)将本发明化合物转化成相应的金属盐,特别是碱金属盐或碱土金属盐,或者将其转化成相应的铵盐。此外,适宜的盐还有被取代的铵盐,例如二甲基-、二乙基-和二异丙基铵盐、单乙醇-、二乙醇-和二异丙醇铵盐、环己基-和二环己基铵盐、二苄基乙二铵盐,此外,例如还有与精氨酸或赖氨酸形成的盐。

[0220] 如果需要,可以通过用强碱,如氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠或碳酸钾处理来将本发明化合物的游离碱由它们的盐释放出来,只要在分子中不再存在其它酸性基团即可。在本发明化合物具有游离的酸性基团的情况中,同样可以通过用碱处理来形成盐。适宜的碱是碱金属氢氧化物、碱土金属氢氧化物或伯、仲或叔胺形式的有机碱。

[0221] 本文所述的每一个反应步骤都可任选地后接一个或多个后处理操作和/或分离操作。适宜的该类操作是现有技术中已知的,例如,可得自标准著作,如Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie[有机化学方法], Georg-Thieme-Verlag

, Stuttgart)。该类操作的实例包括但不限于蒸发溶剂、蒸馏、结晶、分级结晶、萃取操作、洗涤操作、陈化操作、过滤操作、色谱、HPLC 色谱和干燥操作,尤其是在真空下和 / 或升高的温度下进行的干燥操作。

[0222] 在另一方面,通过提供包含至少一种本发明化合物的药物而出人意料地解决了本发

[0223] 在另一方面,通过提供用于治疗 and / 或预防选自下列的生理学和 / 或病理生理学状况的包含至少一种本发明化合物的药物而出人意料地解决了本发

明的问题:“癌症、肿瘤、恶性肿瘤、良性肿瘤、实体瘤、肉瘤、癌、过度增殖性病征、类癌瘤、尤因氏肉瘤、卡波济肉瘤、脑部肿瘤、源于脑和 / 或神经系统和 / 或脑脊膜的肿瘤、神经胶质瘤、成胶质细胞瘤、成神经细胞瘤、胃癌、肾癌、肾细胞癌、前列腺癌、前列腺癌、结缔组织肿瘤、软组织肉瘤、胰腺肿瘤、肝肿瘤、头部肿瘤、颈部肿瘤、喉癌、食道癌、甲状腺癌、骨肉瘤、视网膜成神经细胞瘤、胸腺瘤、睾丸癌、肺癌、肺腺癌、小细胞肺癌、支气管癌、乳癌、乳房癌、肠癌、结肠直肠癌、结肠癌、直肠癌、妇科肿瘤、卵巢肿瘤、子宫癌、宫颈癌、子宫体癌、子宫体癌、子宫内膜癌、膀胱癌、生殖泌尿道癌、膀胱癌、皮肤癌、上皮肿瘤、鳞状上皮癌、基底细胞癌、棘状细胞癌、黑素瘤、眼内黑素瘤、白血病、单核细胞白血病、慢性白血病、慢性髓细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、急性白血病、急性髓细胞性白血病、急性淋巴细胞性白血病、淋巴瘤、眼睛疾病、脉络膜新血管形成、糖尿病性视网膜病、炎症疾病、关节炎、神经变性、移植排斥、转移性生长、纤维变性、再狭窄、HIV 感染、动脉粥样硬化、炎症和伤口愈合、血管生成、心血管系统、骨、CNS 和 / 或 PNS 的病征”。也包括相应的在制备用于治疗 and / 或预防上述状况的药物中的应用。还包括相应的向需要其的患者施用至少一种本发明化合物的治疗方法。

[0224] 本发明的化合物可以和一种或多种其它活性物质(成分、药物)联合用于治疗、预防、抑制或改善本发明化合物或其它物质对其有用的疾病或状况。该药物组合通常比任何一种药物单独使用时更安全或更有效,或者该组合将比基于各药物的加合性能所预期到的更安全或更有效。所述其它药物可以以常用途径和数量,与本发明化合物一起同时或顺序施用。当本发明的化合物与一种或多种其它药物同时使用时,优选使用一种包含其它药物和本发明化合物的组合产品。但是,联合治疗也包括其中本发明化合物和一种或多种其它药物以不同的交叉时间表进行施用的治疗。当与其它活性成分联用时,考虑本发明的化合物或其它活性成分或者本发明的化合物和其它活性成分二者可以有效地以低于其单独使用时所用剂量的量使用。因此,本发明的药物组合物包括除本发明化合物外还包含一种或多种其它活性成分的那些组合物。

[0225] 可以与本发明化合物联合施用(单独施用或者在相同的药物组合物中进行施用)的其它活性物质(成分、药物)的实例包括但不限于表 1 中所列的化合物类别和具体化合物:

[0226]

表 1		
烷化剂	环磷酰胺 白消安 异环磷酰胺 美法仑 六甲蜜胺 塞替派 苯丁酸氮芥 达卡巴嗪 卡莫司汀	洛莫司汀 丙卡巴肼 六甲蜜胺 雌莫司汀磷酸盐 氮芥 链佐星 替莫唑胺 司莫司汀
铂类药	顺铂 奥沙利铂 螺铂 羧基邻苯二甲酸铂 四铂 奥马铂(Ormiplatin) 异丙铂	卡铂 ZD-0473 (AnorMED) 洛铂(AeternaZentaris) 沙铂(Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
抗代谢药类	氮胞苷 吉西他滨 卡培他滨 5-氟尿嘧啶 氟尿嘧啶脱氧核苷 2-氯代脱氧腺苷 6-巯基嘌呤 6-硫代鸟嘌呤 阿糖胞苷 2-氟代脱氧胞苷 甲氧蝶呤 依达曲塞(Idatrexate)	雷替曲塞 三甲曲沙 脱氧考福霉素 氟达拉滨 喷司他丁 雷替曲塞 羟基脲 地西他滨(SuperGen) 克罗拉滨(Bioenvision) 伊罗夫文(MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) 乙炔基胞苷(Taiho)

[0227]

拓扑异构酶抑制剂	安吡啶 表柔比星 依托泊苷 替尼泊苷或米托蒽醌 伊立替康(CPT-11) 7-乙基-10-羟基喜树碱 拓泊替康 地拉佐生(TopoTarget) Pixantrone (Novuspharma) 瑞必克霉素类似物 (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	卢比替康(SuperGen) 甲磺酸依喜替康(Daiichi) Quinamed (ChemGenex) 吉吗替康(Sigma-Tau) 氟替康(Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) 依沙芦星(Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
抗肿瘤抗生素	更生霉素(放线菌素D) 多柔比星(阿霉素) 脱氧柔比星 (Deoxyrubicin) 戊柔比星 柔红霉素(道诺霉素) 表柔比星 四氢吡喃阿霉 (Therarubicin) 伊达比星 柔红霉素苯胺 (Rubidazon) 普卡霉素(Plicamycinp) 泊非霉素 氟基吗啉代多柔比星 米托蒽醌(Novantron)	氮萘非特 Azonafide 蒽吡唑(Anthrapyrazole) 吡咯蒽醌(Oxanztrazole) 洛索蒽醌(Losoxantrone) 硫酸博来霉素(Blenoxan) 博莱霉素酸 博莱霉素A 博莱霉素B 丝裂霉素C MEN-10755 (Menarini) GPX-100(Gem Pharmaceuticals)

[0228]

抗有丝分裂药	<p>紫杉醇 多烯紫杉醇 秋水仙碱 长春碱 长春新碱 长春瑞滨 长春地辛 多拉司他汀10 (NCI) 根霉素 (Fujisawa) 米伏布林 (Warner-Lambert) 西马多丁 (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) 埃博霉素 B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) 念珠藻环肽52 (Eli Lilly) 长春氟宁 (Fabre) Auristatin PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexin (Protarga)</p>	<p>SB408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN5109 (Bayer) A105972 (Abbott) A204197 (Abbott) LU223651 (BASF) D24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatin A4 (BMS) Isohomohalichondrin-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-紫杉醇 (Enzon) AZ10992 (Asahi) !DN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) 氮杂埃博霉素 B (BMS) BNP-7787 (BioNumerik) CA-4-前体药物 (OXiGENE) 多拉司他汀10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)</p>
芳香酶抑制剂	<p>氨鲁米特 来曲唑 阿那曲唑 福美坦</p>	<p>依西美坦 阿他美坦 (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)</p>

[0229]

胸苷酸合酶抑制剂	培美曲塞(Eli Lilly) ZD-9331(BTG)	诺拉曲塞(Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
DNA拮抗剂	曲贝替定(PharmaMar) 葡磷酰胺(Baxter International) 白蛋白 +32P (Isotope Solutions) Thymectacin (NewBiotics) 依多曲替(Novartis)	马磷酰胺(Baxter International) 阿帕喹酮 (Spectrum Pharmaceuticals) O6-苜基鸟嘌呤(Paligent)
法尼基转移酶抑制剂	阿戈拉滨 (NuOncology Labs) 埃那法尼 (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	替吡法尼(Johnson & Johnson) 紫苏子醇(DOR BioPharma)
泵抑制剂	CBT-1 (CBA Pharma) 他利喹达(Xenova) MS-209 (Schering AG)	Zosuquidar三盐酸盐(Eli Lilly) 比立考达二枸橼酸盐(Vertex)
组蛋白乙酰转移酶抑制剂	泰克地那林(Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	新戊酰氧基甲基丁酸酯(Titan) 缩酚酸肽(Fujisawa)
金属蛋白酶抑制剂/核糖核苷还原酶抑制剂	新伐司他(Aeterna Laboratories) 马立马司他 (British Biotech) 麦芽糖镓(Titan) Triapin (Vion)	CMT-3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) 替扎他滨(Aventis) Didox (Molecules for Health)

[0230]

TNF- α 激动剂/拮抗剂	维鲁利泰 (Lorus Revimide (Celgene Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	
内皮素-A受体拮抗剂	阿曲生坦(Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
视黄酸受体激动剂	芬维A胺 (Johnson & Johnson) 阿利维A酸(Ligand) LGD-1550 (Ligand)	
免疫调节剂	干扰素 肿瘤噬菌体(Oncophage) GMK (Progenics) 腺癌疫苗(Biomira) CTP-37(AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Synchrovax疫苗(CTL 免疫) 黑色素瘤疫苗 (CTL Immuno) p21-RAS疫苗(GemVax) Dexosome治疗(Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154(Tragen) 癌症疫苗(Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25(Biomira) MGV (Progenics) 13-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)	
激素和抗激素药物	雌激素 共轭雌激素 乙炔雌二醇 氯烯雌醚 Idenestrol 羟基孕酮己酸酯 甲羟孕酮	强的松 甲基泼尼松龙 泼尼松龙 氨鲁米特 亮丙瑞林 戈舍瑞林 Leuporelin

[0231]

	睾酮 睾酮丙酸酯 氟甲睾酮 甲基睾酮 二乙基己烯雌酚 甲地孕酮 他莫昔芬 托瑞米芬(Toremofine) 地塞米松	西曲瑞克 比卡鲁胺 氟他胺 奥曲肽 尼鲁米特 米托坦 P-04 (Novogen) 2-甲氧基雌二醇(EntreMed) 阿佐昔芬(Arzoifen) (Eli Lilly)
光动力药物	他拉泊芬(Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) 莫特沙芬-钆 (Pharmacyclics)	Pd- 细菌脱镁叶绿甲酯酸 (Yeda) 镱-Texaphyrin (Pharmacyclics) 金丝桃素
酪氨酸激酶抑制剂	伊马替尼(Novartis) 来氟米特 (Sugen/Pharmacia) ZDI839(AstraZeneca) 埃罗替尼(Oncogene Science) Canertjnib (Pfizer) 角鲨胺(Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline)	Kahalide F (PharmaMar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) (1) Phenoxodiol O 曲妥单抗(Genentech) C225(ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)

[0232]

	EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)
不同的药物	SR-27897 (CCK-A 抑制剂, Sanofi-Synthelabo) BCX-1777 (PNP 抑制剂, BioCryst) 托拉地新(环AMP激动剂, Ribapharm) 豹蛙酶(Ranpirnase)(核糖核酸酶刺激物, Alfacell) Alvocidib (CDK抑制剂, Aventis) 加柔比星(RNA合成抑制剂, Dong-A) CV-247 (COX-2抑制剂, Ivy Medical) 替拉扎明(还原剂, SRI International) P54 (COX-2抑制剂, Phytopharm) N-乙酰半胱氨酸(还原剂, Zambon) CapCell™ (CYP450刺激物, Bavarian Nordic) R-氟比洛芬(NF-κB抑制剂, Encore) GCS-100 (gal3拮抗剂, GlycoGenesys) 3CPA (NF-κB抑制剂, Active Biotech) G17DT免疫原(胃泌素抑制剂, Aphton) 西奥骨化醇(维生素D受体激动剂, Leo) 乙法昔罗(Efaproxiral)(充氧器, Allos Therapeutics) 131-I-TM-601 (DNA拮抗剂, TransMolecular) PI-88 (类肝素酶(heparanase)抑制剂, Progen) 依氟鸟氨酸(ODC抑制剂, ILEX Oncology) 替米利芬(组胺拮抗剂, YM BioSciences) 米诺膦酸(破骨细胞抑制剂, Yamanouchi) 组胺(组胺H2受体激动剂, Maxim) Indisulam (p53刺激物, Eisai) 噻唑咪啉(IMPDPH抑制剂, Ribapharm) Aplidin (PPT抑制剂, PharmaMar) 西仑吉肽(整合蛋白拮抗剂, Merck KGaA) 利妥昔单抗(CD20抗体, Genentech) 吉姆单抗(CD33抗体, Wyeth Ayerst)

[0233]

SR-31747 (IL-1拮抗剂, Sanofi-Synthelabo)	PG2 (造血促进剂, Pharmagenesis)
CCI-779 (mTOR 激酶抑 制剂, Wyeth)	Immunol TM (三氯酚漱口剂, Endo)
依昔舒林(PDE-V抑制剂, Cell Pathways)	三乙酰尿昔(尿昔前体药物, Wellstat)
CP-461 (PDE-V抑制剂, Cell Pathways)	SN-4071 (肉瘤活性剂, Signature BioScience)
AG-2037 (GART抑制剂, Pfizer)	TransMID-107 TM (免疫毒素, KS Biomedix)
WX-UK1 (纤溶酶原激活 物抑制剂, Wilex)	PCK-3145 (凋亡促进剂, Procyon)
PBI-1402 (PMN刺激物, ProMetic LifeSciences)	Doranidazole (凋亡促进剂, Pola)
Bortezomib (蛋白酶体抑 制剂, Millennium)	CHS-828 (细胞毒药物, Leo)
SRL-172 (T-细胞刺激物, SR Pharma)	反式视黄酸(分化剂, NIH)
TLK-286 (谷胱甘肽-S转 移酶抑制剂, Telik)	MX6 (凋亡促进剂, MAXIA)
PT-100 (生长因子激动剂, Point Therapeutics)	阿朴吗啡(凋亡促进剂, ILEX Oncology)
米哌妥林(PKC抑制剂, Novartis)	Urocidin (凋亡促进剂, Bioniche)
苔藓抑素-1 (PKC刺激物, GPC Biotech)	Ro-31-7453 (凋亡促进剂, La Roche)
CDA-II (凋亡促进剂, Everlife)	Brostallicin (凋亡促进剂, Pharmacia)
SDX-101 (凋亡促进剂, Salmedix)	
Ceflatonin (凋亡促进剂, ChemGenex)	

[0234] 在一个优选的实施方案中,本发明的化合物与一种或多种已知的抗肿瘤药、例如下面的药物联合施用:雌激素受体调节剂、雄激素受体调节剂、类维生素 A 受体调节剂、细

胞毒性剂、抗增殖剂、异戊二烯基-蛋白转移酶抑制剂、HMG-CoA 还原酶抑制剂、HIV 蛋白酶抑制剂、逆转录酶抑制剂、血管生成抑制剂。本发明的化合物特别适于与放疗同时使用。

[0235] 本发明的化合物特别适于与放疗联用。与放疗联合时对 VEGF 抑制的协同作用是本领域技术人员已知的 (WO 00/61186)。

[0236] 本发明中的术语“雌激素受体调节剂”是指独立于其它作用模式,干扰或抑制雌激素与雌激素受体结合的化合物。雌激素受体调节剂的非限制性实例有他莫昔芬、雷洛昔芬、艾多昔芬、LY353381、LY117081、托瑞米芬、氟维司群、4-[7-(2,2-二甲基-1-氧代丙氧基-4-甲基-2-[4-[2-(1-哌啶基)乙氧基]苯基]-2H-1-苯并吡喃-3-基)-苯基-2,2-二甲基丙酸酯、4,4'-二羟基二苯甲酮-2,4-二硝基苯基-脞和 SH646。

[0237] 本发明中的术语“雄激素受体调节剂”是指独立于其它作用模式,干扰或抑制雄激素与雄激素受体结合的化合物。雄激素受体调节剂的非限制性实例有非那雄胺和其它 5 α -还原酶抑制剂、尼鲁米特、氟他胺、比卡鲁胺、利阿唑和乙酸阿比特龙。

[0238] 本发明中的术语“类维生素 A 受体调节剂”是指独立于其它作用模式,干扰或抑制类维生素 A 与类维生素 A 受体结合的化合物。类维生素 A 受体调节剂的非限制性实例有贝沙罗汀、维甲酸、13-顺式-视黄酸、9-顺式-视黄酸、 α -二氟甲基鸟氨酸、ILX23-7553、反式-N-(4'-羟基苯基)视黄酰胺和 N-4-羧基苯基视黄酰胺。

[0239] 本发明中的术语“细胞毒性剂”是指主要通过直接作用于细胞功能或干扰或抑制细胞有丝分裂而引起细胞死亡的化合物,例如烷化剂、肿瘤坏死因子、嵌入剂、微管抑制剂和拓扑异构酶抑制剂。细胞毒性剂的非限制性实例有替拉扎明、Serteneft、恶病质素、异环磷酰胺、他索纳明、氯尼达明、卡铂、六甲密胺、泊尼莫司汀、二溴卫矛醇、雷莫司汀、福莫司汀、奈达铂、奥沙利铂、替莫唑胺、庚铂、雌莫司汀、英丙舒凡甲苯磺酸盐、曲磷胺、尼莫司汀、二溴螺氯铵、嘌呤替派、洛铂、沙铂、甲基丝裂霉素、顺铂、伊罗夫文、右异环磷酰胺、顺式-胺化二氯(2-甲基-吡啶)铂、苄基鸟嘌呤、葡磷酰胺、GPX100、(反式,反式,反式)-二- μ -(己烷-1,6-二胺)- μ -[二胺-铂(II)]二[二胺(氯)铂(II)]四氯化物、二氮杂环丙烯基精胺、三氧化二砷、1-(11-十二烷基氨基-10-羟基十一烷基)-3,7-二甲基黄嘌呤、佐柔比星、伊达比星、柔红霉素、比生群、米托蒽醌、吡柔比星、吡萘非特、戊柔比星、氨柔比星、抗瘤酮(antineoplaston)、3'-脱氨基-3'-吗啉代-13-脱氧代-10-羟基洋红霉素、annamycin、加柔比星、依利奈法德、MEN10755 和 4-脱甲氧基-3-脱氨基-3-环乙亚胺基-4-甲基磺酰基-柔红霉素(见 WO 00/50032)。

[0240] 微管抑制剂的非限制性实例有紫杉醇、硫酸长春地辛、3',4'-二脱氢-4'-脱氧-8'-去长春花碱、多西紫杉醇、rhizoxine、多拉司他汀、米伏布林羟乙基磺酸盐、auristatine、西马多丁、RPR109881、BMS184476、长春氟宁、自念珠藻环肽(cryptophycine)、2,3,4,5,6-五氟-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)苯磺酰胺、脱水长春碱(anhydrovinblastine)、N,N-二甲基-L-缬氨酰基-L-缬氨酰基-N-甲基-L-缬氨酰基-L-脯氨酰基-L-脯氨酸-叔-丁酰胺、TDX258 和 BMS188797。

[0241] 拓扑异构酶抑制剂的非限制性实例有托泊替康、hycaptamine、伊立替康、卢比替康、6-乙氧基丙酰基-3',4'-O-外-亚苄基-教酒菌素、9-甲氧基-N,N-二甲基-5-硝基吡唑并[3,4,5-k1]吡啶-2-(6H)丙胺、1-氨基-9-乙基-5-氟-2,3-二氢-9-羟基-4-甲基-1H,12H-苯并[de]吡喃并[3',4':b,7]-吡啶并[1,2b]喹啉-10,13(9H,15H)二酮、

勒托替康、7-[2-(N-异丙基氨基)乙基]-(20S)喜树碱、BNP1350、BNPI1100、BN80915、BN80942、磷酸依托泊苷、替尼泊苷、索布佐生、2'-二甲基氨基-2'-脱氧-依托泊苷、GL331、N-[2-(二甲基氨基)乙基]-9-羟基-5,6-二甲基-6H-吡啶并[4,3-b]咪唑-1-甲酰胺、asulacrine、(5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(二甲基氨基)乙基]-N-甲基氨基]乙基]-5-[4-羟基-3,5-二甲氧基苯基]-5,5a,6,8,8a,9-六氢咪喃并(3',4':6,7)萘并(2,3-d)-1,3-间二氧杂环戊烯-6-酮、2,3-(亚甲二氧基)-5-甲基-7-羟基-8-甲氧基苯并[c]-啡啶、6,9-二[(2-氨基乙基)氨基]苯并[g]异喹啉-5,10-二酮、5-(3-氨基丙基氨基)-7,10-二羟基-2-(2-羟基乙基氨基甲基)-6H-吡啶并[4,5,1-de]吡啶-6-酮、N-[1-[2(二乙基氨基)乙基氨基]-7-甲氧基-9-氧代-9H-噻吨-4-基甲基]甲酰胺、N-(2-(二甲基氨基)乙基)吡啶-4-甲酰胺、6-[[2-(二甲基氨基)乙基]氨基]-3-羟基-7H-茛并[2,1-c]喹啉-7-酮和地美司钠。

[0242] 抗增殖剂的非限制性实例有反义RNA和DNA寡核苷酸如G3139、ODN698、RVASKRAS、GEM231、和INX3001,以及抗代谢物如依诺他滨、卡莫氟、替加氟、喷司他丁、去氧氟尿苷、曲美沙特、氟达拉滨、卡培他滨、加洛他滨、阿糖胞苷十八烷基磷酸钠、fosteabine钠水合物、雷替曲塞、paltitrexid、乙嘧替氟、噻唑呋林(tiazofurin)、地西他滨、诺拉曲塞、培美曲塞、nelzarabine、2'-脱氧-2'-亚甲基胞苷、2'-氟亚甲基-2'-脱氧胞苷、N-[5-(2,3-二氢-苯并咪喃基)磺酰基]-N'-(3,4-二氯苯基)脲、N6-[4-脱氧-4-[N2-[2(E),4(E)-十四碳二烯酰基]甘氨酸基氨基]-L-甘油-B-L-甘露-吡喃庚糖基]腺嘌呤、aplidine、ecteinascidin、曲沙他滨、4-[2-氨基-4-氧代-4,6,7,8-四氢-3H-嘧啶并[5,4-b][1,4]噻嗪-6-基-(S)-乙基]-2,5-噻吩酰基-L-谷氨酸、氨基蝶呤、5-氟尿嘧啶、阿拉诺新、11-乙酰基-8-(氨基甲酰氧基甲基)-4-甲酰基-6-甲氧基-14-氧杂-1,11-二氮杂四环(7.4.1.0.0)-十四碳-2,4,6-三烯-9-基乙酸酯、苦马豆碱、洛美曲索、右雷佐生、蛋氨酸酶、2'-氰基-2'-脱氧-N4-棕榈酰基-1-B-D-咪喃阿糖基胞嘧啶和3-氨基吡啶-2-醛缩氨基硫脲。

[0243] “抗增殖剂”还包括未在“血管生成抑制剂”下列出的那些生长因子的单克隆抗体,如曲妥单抗和肿瘤抑制基因,如p53。

[0244] 在本发明的另一方面,提供了根据上述方面和实施方案的药物,其中在所述药物中,包含至少一种其它的药理学活性物质(药物、成分)。

[0245] 在一个优选的实施方式中,该至少一种药理学活性物质是如本文所述的物质。

[0246] 在本发明的另一方面,提供了根据上述方面和实施方案的药物,其中该药物在用至少一种另外的药理学活性物质治疗之前和/或期间和/或之后进行应用。

[0247] 在一个优选的实施方式中,该至少一种药理学活性物质是如本文所述的物质。

[0248] 在本发明的另一方面,提供了一种包含治疗有效量的至少一种本发明化合物的药物组合物。

[0249] 在一个优选的实施方式中,该药物组合物包含至少一种选自生理学可接受的赋形剂、助剂、佐剂、稀释剂、载体和/或另一种除本发明化合物外的药理学活性物质的其它化合物。

[0250] 在本发明的另一方面,公开了一种药物组合物,其包含至少一种本发明化合物、至少一种如本文所述的除本发明化合物外的药理学活性物质;和可药用的载体。

[0251] 本发明的另一个实施方案是一种制备所述药物组合物的方法,其特征在于将一种或多种本发明化合物和一种或多种选自固体、液体或半液体赋形剂、助剂、佐剂、稀释剂、载体和除本发明化合物外的药学活性物质的化合物转化成适宜的剂型。

[0252] 在本发明的另一方面,提供了一种药盒,其包含治疗有效量的至少一种本发明化合物和 / 或至少一种如本文所述的药物组合物和 / 或治疗有效量的至少一种除本发明化合物外的其它的药理学活性物质。

[0253] 本发明的药物组合物可通过能实现其所需目的的任何方式进行施用。例如,可以通过口服、胃肠外、局部、肠内、静脉内、肌内、吸入、鼻、关节内、脊柱内、经气管、经眼、皮下、腹膜内、经皮或颊途径进行施用。作为供选择的替代,或者同时地,可以通过口服途径进行施用。施用剂量取决于领受者的年龄、健康和体重、共存治疗(如果有的话)的种类、治疗频率、和所需作用的性质。优选胃肠外施用。尤其优选口服施用。

[0254] 适宜的剂型包括但不限于胶囊、片剂、小丸、糖锭剂、半固体、散剂、颗粒、栓剂、软膏、霜剂、洗剂、吸入剂、注射剂、泥敷剂、凝胶、胶带、滴眼剂、溶液、糖浆、气雾剂、混悬剂、乳剂,其可以根据现有技术中已知的方法来制备,例如如下面所述的那样来制备:

[0255] 片剂:将活性成分 / 活性成分混合物和助剂混合,将所述混合物压成片剂(直接压缩),任选地在压缩前将部分混合物制粒。

[0256] 胶囊:将活性成分 / 活性成分混合物和助剂混合以获得一种可流动粉末,任选地将该粉末制粒,将粉末 / 颗粒填充到打开的胶囊中,盖上胶囊。

[0257] 半固体(软膏、凝胶、霜剂):将活性成分 / 活性成分混合物溶解 / 分散于水性或脂性载体中;随后将该水性 / 脂性相与补充的脂性 / 水性相混合,匀化(仅霜剂)。

[0258] 栓剂(直肠和阴道):将活性成分 / 活性成分混合物溶解 / 分散于通过加热被液化的载体物质(直肠:载体物质通常是一种蜡;阴道:载体物质通常是一种胶凝剂的热溶液)中,将所述混合物浇铸到栓剂模具中,缓慢冷却并将栓剂从模具中取出。

[0259] 气雾剂:将活性成分 / 活性成分混合物分散 / 溶解于抛射剂中,将所述混合物灌装到雾化器中。

[0260] 一般而言,制备药物组合物和 / 或药物制剂的非化学途径包括在现有技术已知的、可将一种或多种本发明化合物转化成适宜施用给需要该类治疗的患者剂型的适宜机械工具上进行加工处理的步骤。将一种或多种本发明化合物转化成该类剂型通常包括加入一种或多种选自载体、赋形剂、助剂和除本发明化合物外的药学活性成分的化合物。适宜的加工步骤包括但不限于合并、研磨、混合、制粒、溶解、分散、匀化、浇铸和 / 或压缩各个活性和非活性成分。用于进行所述加工处理的机械工具是现有技术中已知的,例如记载于 Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 第5版。在这一方面,活性成分优选是至少一种本发明化合物和一种或多种除本发明化合物外的表现出有价值药理学性质的其它化合物,优选那些本文公开的除本发明化合物外的药学活性剂。

[0261] 特别适于口服应用的有片剂、小丸、包衣片、胶囊、散剂、颗粒、糖浆、果汁或滴剂;适于直肠应用的有栓剂;适于胃肠外应用的有溶液,优选以油基溶液或水溶液,此外,还有混悬液、乳剂或植入剂;适于局部应用的有软膏、霜剂或粉剂。还可以将本发明化合物冷冻干燥并例如用所得的冻干物来制备注射剂。所示制剂可以被灭菌和 / 或包含助剂,如润滑剂、防腐剂、稳定剂和 / 或润湿剂、乳化剂、用于调节渗透压的盐、缓冲物质、染料、矫味剂和

/ 或多种其它活性成分, 例如一种或多种维生素。

[0262] 适宜的赋形剂有适于肠内(例如口服)、胃肠外或局部施用并且不与本发明化合物反应的有机或无机物质, 例如水、植物油、苜醇、烷烃二醇类、聚乙二醇类、甘油三乙酸酯、明胶、碳水化合物, 如乳糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇或淀粉(玉米淀粉、小麦淀粉、水稻淀粉、土豆淀粉)、纤维素制剂和 / 或磷酸钙类, 例如磷酸三钙或磷酸氢钙、硬脂酸镁、滑石粉、明胶、西黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮和 / 或凡士林。

[0263] 如果需要, 可以加入崩解剂如上述淀粉类以及羧甲基淀粉、交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂、海藻酸或其盐, 如海藻酸钠。助剂非限制性地包括流动调节剂和润滑剂, 例如硅石、滑石粉、硬脂酸或其盐, 如硬脂酸镁或硬脂酸钙、和 / 或聚乙二醇。为糖锭剂核提供适宜的包衣, 如果需要的话, 该包衣耐受胃液。为此, 可以使用浓的糖溶液, 其可任选地包含阿拉伯胶、滑石粉、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇和 / 或二氧化钛、透明保护膜溶液和适宜的有机溶剂或溶剂混合物。为了制备耐受胃液的包衣或提供一种能够提供长期作用优点的剂型, 片剂、糖锭剂或小丸可以包含一种内部剂量和外部剂量组分, 后者为位于前者上的封套形式。两种组分可以被一种肠溶层分开, 该肠溶层用来耐受胃中的崩解并使得内部组分完整地进入到十二指肠中或者延迟其释放。该类肠溶层或包衣可以使用各种材料, 该类材料包括多种高分子酸和高分子酸与诸如虫胶、乙酰基醇、适宜纤维素制剂如邻苯二甲酸乙酰纤维素、乙酸纤维素或邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素溶液之类的物质的混合物。可以向片剂或糖锭剂包衣中加入染料材料或色素, 例如, 用于进行鉴别或对活性化合物剂量的组合进行表征。

[0264] 适宜载体物质有适于肠内(例如口服)或胃肠外施用或局部应用并且不与所述新化合物反应的有机或无机物质, 例如水、植物油、苜醇、聚乙二醇类、明胶、碳水化合物, 如乳糖或淀粉、硬脂酸镁、滑石粉和石油凝胶。特别地, 用片剂、包衣片、胶囊、糖浆、混悬液、滴剂或栓剂进行肠内施用; 用溶液, 优选油性或水性溶液, 以及混悬液、乳剂或植入物来进行胃肠外施用; 用软膏、霜剂或粉剂来进行局部应用。还可以将本发明的化合物冷冻干燥并且例如可以用获得的冻干物来制备注射剂。

[0265] 所示制剂可以被灭菌和 / 或包含赋形剂, 如润滑剂、防腐剂、稳定剂和 / 或润湿剂、乳化剂、用于调节渗透压的盐、缓冲物质、着色剂、矫味剂和 / 或芳香剂。如果需要, 它们还可包含一种或多种其它活性化合物, 例如一种或多种维生素。

[0266] 可口服使用的其它药物制剂包括由明胶制备的推合胶囊以及由明胶和增塑剂如甘油或山梨醇制备的密封的软胶囊。推合胶囊可包含颗粒形式的活性化合物, 可以将所述活性化合物与填充剂如乳糖、粘合剂如淀粉类和 / 或润滑剂如滑石粉和硬脂酸镁以及任选的稳定剂混合。在软胶囊中, 优选将活性化合物溶解或混悬于适宜的液体, 如脂肪油或液体石蜡中。此外, 也可以加入稳定剂。

[0267] 可以将本发明新型组合物混入到其中进行口服施用的液体形式包括水溶液、进行了适当矫味的糖浆、水性或油性混悬液、和使用食用油如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油的进行了矫味的乳剂、以及酞剂和类似的药学载体。用于水性混悬液的适宜分散剂或混悬剂包括合成和天然的树胶如西黄蓍胶、阿拉伯胶、海藻酸盐、葡聚糖、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或明胶。

[0268] 用于胃肠外施用的适宜制剂包括水溶性形式例如水溶性盐和碱性溶液形式的活

性化合物的水溶液。此外,也可以施用活性化合物的混悬液如适宜的油性注射混悬液。适宜的亲脂性溶剂或载体包括脂肪油,例如芝麻油,或合成的脂肪酸酯,例如油酸乙酯或甘油三酯类或聚乙二醇-400(所述化合物在 PEG-400 中可溶)。

[0269] 水性注射混悬液可包含增加混悬液粘度的物质,包括例如羧甲基纤维素钠、山梨醇和/或葡聚糖,任选地,该混悬液还可包含稳定剂。

[0270] 对于以吸入喷雾形式进行的施用而言,可使用喷雾剂,在喷雾剂中,活性成分被溶解或分散在抛射剂气体或抛射剂气体混合物(例如 CO₂ 或含氯氟烃)中。活性成分在这里有利地以微粉化形式进行应用,在这种情况下中可以存在一种或多种另外的生理学可接受的溶剂,例如乙醇。可以借助常规吸入器来进行吸入溶液的施用。

[0271] 可直肠应用的可能的药物制剂包括例如栓剂,其由一种或多种活性化合物与栓剂基质的组合组成。适宜的栓剂基质有例如,天然或合成的甘油三酯类,或石蜡烃类。此外,还可使用明胶直肠胶囊,其由活性化合物与基质的组合组成。可能的基质材料包括例如液体甘油三酯类、聚乙二醇类或石蜡烃类。

[0272] 对于药物应用而言,本发明的化合物应为可药用盐的形式。但是,其它的盐可以用来进行本发明化合物或其可药用盐的制备。本发明化合物适宜的可药用盐包括酸加成盐,其例如可通过将本发明化合物的溶液与可药用酸的溶液混合来形成,所述可药用酸如盐酸、硫酸、甲磺酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、乙酸、苯甲酸、草酸、枸橼酸、酒石酸、碳酸或磷酸。此外,在本发明化合物携带酸性部分的情况中,其适宜的可药用盐可包括碱金属盐,例如钠或钾盐;碱土金属盐,例如钙或镁盐;和与适宜有机碱形成的盐,例如季铵盐。

[0273] 该药物制剂可以以药物形式用于人和兽医学。本文所用的术语“有效量”意指在组织、系统、动物或人体内引起例如研究者或临床医师所寻求的生物学或医学响应的药物或药学活性剂的量。此外,术语“治疗有效量”意指与没有接受该量的相应个体相比,产生如下作用的任何量:改善疾病或病症的治疗、愈合、预防或缓解,或改善副作用、或者降低疾病或病症的发展速度。该术语还包括可有效加强正常生理学功能的量。所述一种或多种本发明化合物的治疗有效量是本领域技术人员已知的或者可以用现有技术已知的标准方法容易地确定。

[0274] 本发明的化合物和另外的活性物质通常与商业制剂类似地进行施用。通常,治疗有效的适宜剂量在每个剂量单位 0.0005mg 至 1000mg、优选 0.005mg 至 500mg 并且尤其是 0.5mg 至 100mg 的范围内。日剂量优选为约 0.001mg/kg 至 10mg/kg 体重。

[0275] 本领域技术人员将易于意识到,剂量水平根据特定化合物、症状的严重程度和个体对副作用的易感性来进行变化。一些特定的化合物比另一些更有效。本领域技术人员可以用许多方法容易地确定给定化合物的优选剂量。一种优选的方法是测量给定化合物的生理效能。

[0276] 对于本发明的目的而言,认为包括所有的哺乳动物种类。在一个优选的实施方案中,该类哺乳动物选自“灵长类动物、人、啮齿动物、马科动物、牛族动物、犬科动物、猫科动物、家养动物、牲畜、家畜、宠物、奶牛、绵羊、猪、山羊、马、小马、驴、驴骡、马骡、野兔、兔子、猫、狗、豚鼠、仓鼠、大鼠、小鼠”。该类哺乳动物更优选地是人类。动物模型是实验研究感兴趣的,其提供了治疗人类疾病的模型。

[0277] 然而,对于各患者而言,具体剂量取决于许多因素,例如所用特定化合物的效力、

年龄、体重、一般健康状态、性别、饮食类型、施用时间和途径、排泄速率、施用类型和施用的剂型、药物组合和该治疗涉及的特定病症的严重程度。可以用常规实验容易地确定用于各患者的特定治疗有效剂量,例如可以由建议或参加治疗的医生或医师来确定。

[0278] 在许多病症中,可以通过体外试验确定特定细胞对使用主题化合物进行的处理的敏感性。典型地,将细胞培养物与不同浓度的主题化合物接触一段时间,该时间足以使活性剂表现出相关的反应,通常为约 1 小时至 1 星期。对于体外试验而言,使用得自活组织检查样品的培养细胞。

[0279] 虽然没有进一步的细节,但是推定本领域技术人员将能在最广阔的范围内利用上面的描述。因此,优选的实施方案仅仅被认为是描述性公开,其绝对不是要以任何方式进行限制。

[0280] 上下文中,所有的温度都是以 $^{\circ}\text{C}$ 为单位进行表示的。在下面的实施例中,“常规后处理”意指,如果需要的话,除去溶剂,如果需要的话加入水,如果需要的话,将 pH 调节至 2 至 10,根据终产物的组成,用乙酸乙酯或二氯甲烷对混合物进行萃取,进行相分离,将有机相用饱和 NaHCO_3 溶液洗涤,如果需要的话,用水和饱和 NaCl 溶液洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并蒸发,将产物用硅胶色谱、制备型 HPLC 进行纯化和 / 或通过结晶进行纯化。如果需要的话,将进行了纯化的化合物冻干。

[0281] 保留时间 R_t [min] 是用 HPLC 测定的:

[0282] HPLC/MS 条件 A:

[0283] 柱:Chromolith SpeedROD RP-18e, 50x 4.6mm²

[0284] 梯度:A:B=96:4 至 0:100

[0285] 流速:2.4ml/min

[0286] 洗脱剂 A:水+0.05% 甲酸

[0287] 洗脱剂 B:乙腈+0.04% 甲酸

[0288] 波长:220nm

[0289] 质谱:阳性模式

[0290] HPLC/MS 条件 B:

[0291] 柱:Chromolith PerformanceROD RP-18e, 100x3mm²

[0292] 梯度:A:B=99:1 至 0:100

[0293] 流速:2.0ml/min

[0294] 洗脱剂 A:水+0.05% 甲酸

[0295] 洗脱剂 B:乙腈+0.04% 甲酸

[0296] 波长:220nm

[0297] 质谱:阳性模式

[0298] 质谱 (MS):ESI (电喷射电离) (M+H)⁺

[0299] 缩写和首字母缩略词列表:

[0300] AcOH 乙酸, anh 无水的, atm 大气压, BOC 叔-丁氧基羰基, CDI1, 1'-羰基二咪唑, conc 浓的, d 天, dec 分解, DIAD 偶氮二甲酸二异丙酯, DMAC N,N-二甲基乙酰胺, DMPU 1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮, DMF N,N-二甲基甲酰胺, DMSO 二甲基亚砜, DPPA 二苯基磷酰基叠氮化物, EDCI 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺, EtOAc 乙酸

乙酯, EtOH 乙醇 (100%), Et₂O 乙醚, Et₃N 三乙胺, h 小时, MeOH 甲醇, pet. Ether 石油醚 (沸程 30–60° C), PPh₃ 三苯基膦, temp. 温度, THF 四氢呋喃, TFA 三氟乙酸, Tf 三氟甲磺酰基。
 [0301] 所列举的所有参考文献的内容都被全部引入作为参考。用下面的实施例对本发明进行更详细的解释, 但是, 并不是要用这些实施例对本发明进行限制。

实施例

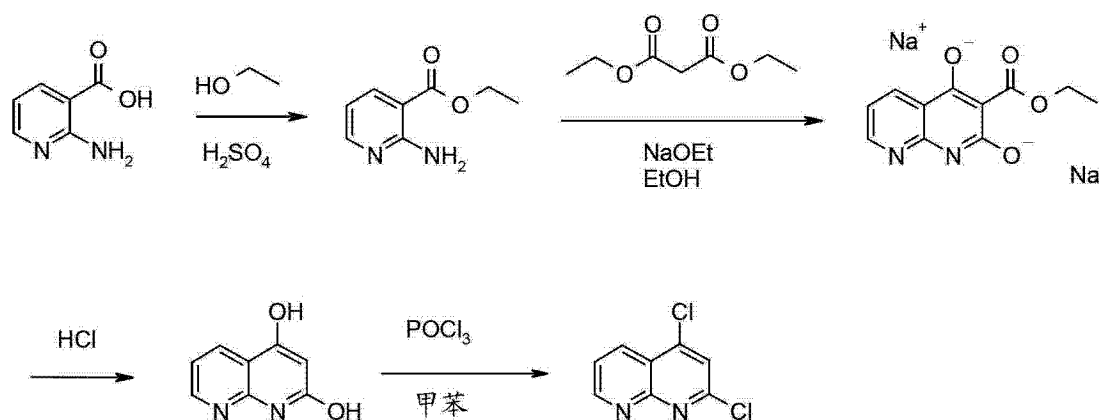
[0302] I. 所选择的本发明化合物的合成

[0303] 合成下面的化合物并对其进行定性。然而, 本领域技术人员根据自身知识, 也可以以不同方式制备和定性这些化合物。

[0304] I. 1[1, 8] 二氮杂萘中间体的合成

[0305] 实施例 1: 2, 4-二氯-[1, 8]二氮杂萘的合成

[0306]



[0307] 1. 将 4.90kg (34.5mol) 2-氨基烟酸在 50l 乙醇中的浆液用 5.67l (106mol) 硫酸 (98%) 处理。将该反应混合物在 79°C 下搅拌 60 小时。然后, 将该反应混合物冷却至 40° C 并在真空下蒸除乙醇。将残余物溶解于 45kg 冰和 55l 水的混合物中。然后, 在搅拌和外部冷却的情况下缓慢加入 13l 氢氧化钠水溶液至达到 pH 7。将沉淀滤出并用水洗涤。将残余物吸收于水中, 搅拌 1 小时, 过滤。将残余物用水洗涤并真空干燥, 以无色结晶形式得到 2-氨基-烟酸乙酯; HPLC/MS: 0.99min, [M+H] 167。

[0308] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ = 8.22 (dd, J = 4.7, 2.0, 1H), 8.07 (dd, J = 7.8, 1.9, 1H), 7.17 (s, 2H), 6.64 (dd, J = 7.8, 4.7, 1H), 4.29 (q, J = 7.1, 2H), 1.32 (t, J = 7.1, 3H)。

[0309] 2. 将 15.2l (39.7mol) 乙醇钠在乙醇中的溶液 (20% 重量) 用 50l 乙醇稀释。然后, 加入 3.03l (19.9mol) 丙二酸二乙酯并将所得溶液在室温下搅拌 1 小时。然后, 加入 3.30kg (19.9mol) 2-氨基-烟酸乙酯。将该混合物加热至 85° C 并将所得溶液在这一温度下搅拌 65 小时。将该反应混合物冷却至室温并搅拌 16 小时。将所得沉淀滤出并真空干燥, 以浅棕色结晶形式得到 2, 4-二羟基-[1, 8]二氮杂萘-3-甲酸乙酯二钠盐; HPLC/MS: 1.63min, [M+H] 235。

[0310] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ = 8.31 (dd, J = 4.6, 1.8, 1H), 8.16 (dd, J = 7.6, 1.8, 1H), 6.97 (dd, J = 7.5, 4.8, 1H), 4.09 (q, J = 7.1, 2H), 1.21 (t, J = 7.1, 3H)。

[0311] 3. 将 2.23kg (8.01mol) 2, 4-二羟基-[1, 8]二氮杂萘-3-甲酸乙酯二钠盐在 17l

盐酸水溶液 (27% 重量) 中的浆液在 72°C 下搅拌 16 小时。然后, 将该反应混合物加热回流 1.5 小时, 用 60l 水稀释并冷却至 8° C。在这一温度下, 缓慢加入 14.9kg 氢氧化钠水溶液 (32% 重量) 至达到 5.0 的 pH 并将所得浆液在 5°C 下搅拌 16 小时。将沉淀滤出, 用水洗涤并真空干燥, 以无色结晶形式得到 [1, 8] 二氮杂萘 -2, 4- 二醇; HPLC/MS: 1.12min, [M+H] 153。

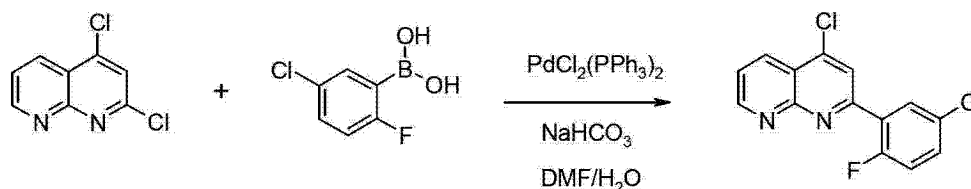
[0312] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ = 11.61 (bs, 2H), 8.52 (dd, J = 4.7, 1.8, 1H), 8.15 (dd, J = 7.8, 1.8, 1H), 7.22 (dd, J = 7.9, 4.7, 1H), 5.79 (s, 1H)。

[0313] 4. 将 3.24g (20.0mmol) [1, 8] 二氮杂萘 -2, 4- 二醇在 28ml 甲苯中的浆液用 5.51ml (60.0mmol) 磷酰氯处理并将其在 100°C 下搅拌 4 小时。将所得的双相溶液冷却至室温并加入水。然后, 缓慢加入 15ml 氢氧化钠水溶液 (50% 重量) 至达到碱性 pH, 同时, 通过再加入一些冰来保持其温度低于 20° C。将该混合物用二氯甲烷萃取。将有机相用硫酸钠干燥, 蒸发并将其真空干燥, 以略带黄色的结晶形式得到 2, 4- 二氯 - [1, 8] 二氮杂萘; HPLC/MS: 1.82min, [M+H] 199。

[0314] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ = 9.18 (dd, J = 4.3, 1.9, 1H), 8.59 (dd, J = 8.4, 1.9, 1H), 7.63 (m, 2H)。

[0315] 实施例 2: 4- 氯 -2-(5- 氯 -2- 氟 - 苯基) - [1, 8] 二氮杂萘的合成

[0316]



[0317] 在氮气下, 将 9.95g (50.0mmol) 2, 4- 二氯 - [1, 8] 二氮杂萘、8.72g (50.0mmol) 5- 氯 -2- 氟苯基硼酸和 5.04g (60.0mmol) 碳酸氢钠在 100ml DMF 和 50ml 水中的溶液加热至 80° C。加入 701mg (1.0mmol) 氯化二-(三苯基膦)-钯 (II) 并将该混合物在 80°C 下搅拌 16 小时。向反应混合物中加入水并将沉淀滤出, 真空干燥并用 2- 丙醇重结晶: 4- 氯 -2-(5- 氯 -2- 氟 - 苯基) - [1, 8] 二氮杂萘, 略带黄色的结晶; HPLC-MS: 2.49min, [M+H] 293。

[0318] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 9.14 (dd, J = 4.2, 1.9, 1H), 8.56 (dd, J = 8.3, 1.9, 1H), 8.37 (dd, J = 6.8, 2.7, 1H), 8.10 (d, J = 1.6, 1H), 7.56 (dd, J = 8.4, 4.2, 1H), 7.36 (ddd, J = 8.7, 4.2, 2.8, 1H), 7.10 (dd, J = 10.9, 8.8, 1H)。

[0319] 以类似的方式合成下面的化合物:

[0320] 4- 氯 -2-(2- 氟 - 苯基) - [1, 8] 二氮杂萘; HPLC-MS: 2.30min, [M+H] 259

[0321] 4- 氯 -2-(4- 氟 - 苯基) - [1, 8] 二氮杂萘; HPLC-MS: 2.29min, [M+H] 259

[0322] 4- 氯 -2-(3- 氯 - 苯基) - [1, 8] 二氮杂萘; HPLC-MS: 2.44min, [M+H] 275

[0323] 4- 氯 -2-(3- 三氟甲基 - 苯基) - [1, 8] 二氮杂萘; HPLC-MS: 2.49min, [M+H] 309

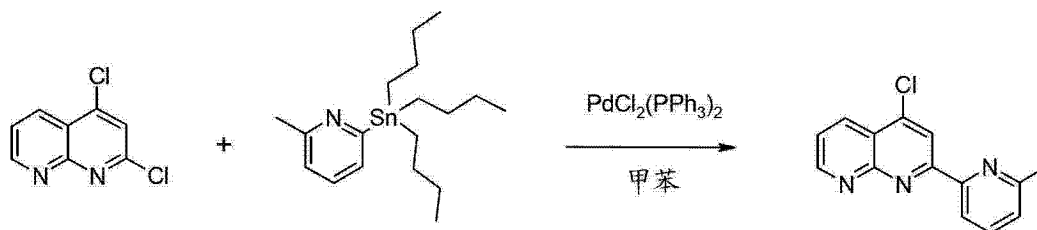
[0324] 4- 氯 -2-(2- 氟 -5- 三氟甲基 - 苯基) - [1, 8] 二氮杂萘; HPLC-MS: 2.52min, [M+H] 327

[0325] 4- 氯 -2-(2, 4, 5- 三氟 - 苯基) - [1, 8] 二氮杂萘; HPLC-MS: 2.45min, [M+H] 295

[0326] 4- 氯 -2-(2, 5- 二氟 - 苯基) - [1, 8] 二氮杂萘; HPLC-MS: 2.31min, [M+H] 277

[0327] 实施例 3: 4- 氯 -2-(6- 甲基吡啶 -2- 基) - [1, 8] 二氮杂萘的合成

[0328]

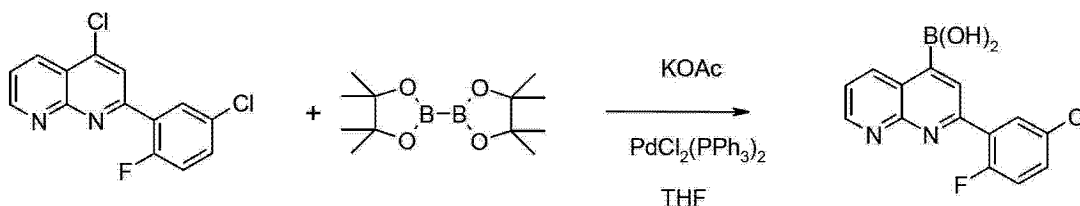


[0329] 在氮气下, 将 1.69g(8.47mmol)2,4-二氯-[1,8]二氮杂萘和 3.24g(8.47mmol)6-甲基-2-(三丁基甲锡烷基)-吡啶在 8.5ml 甲苯中的溶液加热至 80°C。然后, 加入 178mg(0.254mmol)氯化二-(三苯基膦)-钯(II)。将该混合物在 80°C 下搅拌 16 小时, 然后在冰浴中冷却至 0°C。将沉淀滤出, 用冰冷的甲苯和石油醚洗涤并真空干燥。以灰色的毡样针状物形式得到 4-氯-2-(6-甲基吡啶-2-基)-[1,8]二氮杂萘; HPLC-MS: 2.25min, [M+H] 256。

[0330] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ [ppm]=2.71 (s, 3H), 7.29 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.61 (dd, $J_1=8.3\text{Hz}$, $J_2=4.1\text{Hz}$, 1H), 7.80 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 8.66 (dd, $J_1=8.1\text{Hz}$, $J_2=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.67 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.9 (s, 1H), 9.2 (dd, $J_1=4.1\text{Hz}$, $J_2=1.9\text{Hz}$, 1H)。

[0331] 实施例 4: 2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-硼酸的合成

[0332]



[0333] 在氮气下, 将 2.93g(10.0mmol)4-氯-2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘、3.30g(13.0mmol)双戊酰二硼和 2.94g(30.0mmol)乙酸钾在 40ml THF 中的浆液加热至 80°C。然后, 加入 140mg(0.20mmol)氯化二-(三苯基膦)-钯(II) 并将该反应混合物在 80°C 下搅拌 16 小时。将该混合物冷却至室温并加入饱和氯化钠溶液。将该混合物在室温下搅拌数分钟。将由此形成的沉淀抽滤滤出, 用水和 THF 洗涤并将其真空干燥。以灰色固体形式得到 2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-硼酸; HPLC-MS: [M+H] 303。

[0334] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) δ = 9.12 (dd, $J = 4.1, 1.9$, 1H), 8.95 (s, 2H), 8.85 (dd, $J = 8.3, 1.8$, 1H), 8.20 (d, $J = 2.3$, 1H), 8.11 (dd, $J = 6.6, 2.7$, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.51 (dd, $J = 10.6, 8.9$, 1H)。

[0335] 以类似方式合成下面的化合物:

[0336] 2-(6-甲基吡啶-2-基)-[1,8]二氮杂萘-4-硼酸; HPLC-MS: 1.07min, [M+H] 266

[0337] 2-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-硼酸; HPLC-MS: [M+H] 337

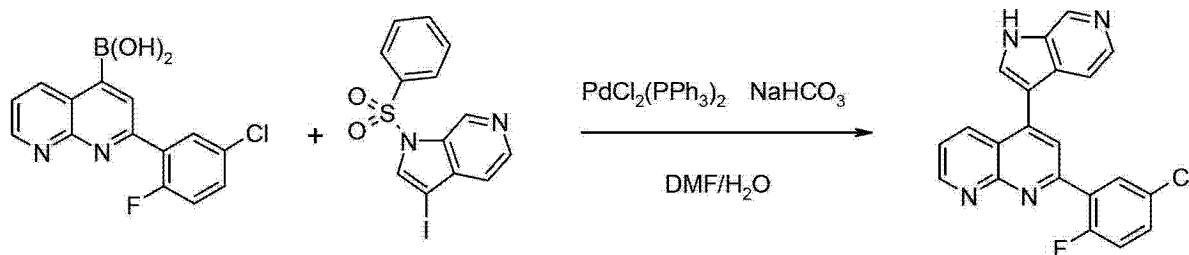
[0338] 2-(2,5-二氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-硼酸; HPLC-MS; 1.42min, [M+H] 287

[0339] 2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-硼酸; HPLC-MS: [M+H] 269

[0340] I.2 最终化合物的合成

[0341] 实施例 5: 化合物 1 的合成

[0342]



[0343] 在氮气下,将 363mg (1.20mmol) 2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-硼酸、384mg (1.00mmol) 1-苯磺酰基-3-碘-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(其合成记载于 W02006/052568) 和 111mg (1.32mmol) 碳酸氢钠在 2ml DMF 和 1ml 水中的浆液加热至 80℃。然后,加入 41mg (0.05mmol) 氯化二-(三苯基膦)-钯(II)。将该反应混合物在 90℃下搅拌 2 天。然后,向该反应混合物中加入水并将所得沉淀滤出。将残余物用制备型 HPLC 进行纯化,以无色固体形式得到 2-(5-氯-2-氟-苯基)-4-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-[1,8]二氮杂萘甲酸盐;HPLC-MS:1.57min, [M+H] 375。

[0344] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ = 12.39 (s, 1H), 9.20 (dd, J = 4.1, 1.9, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.63 (dd, J = 8.4, 1.9, 1H), 8.25 (d, J = 5.5, 1H), 8.22 (m, 3H), 8.14 (d, J = 2.2, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.60 (d, J = 5.5, 1H), 7.53 (dd, J = 10.8, 8.9, 1H)。

[0345] 类似地合成下面的化合物:

[0346] 化合物 3;HPLC-MS:1.58min, [M+H] 409。

[0347] 化合物 93

[0348] 化合物 94

[0349] 化合物 95

[0350] 化合物 96

[0351] 化合物 97

[0352] 化合物 101

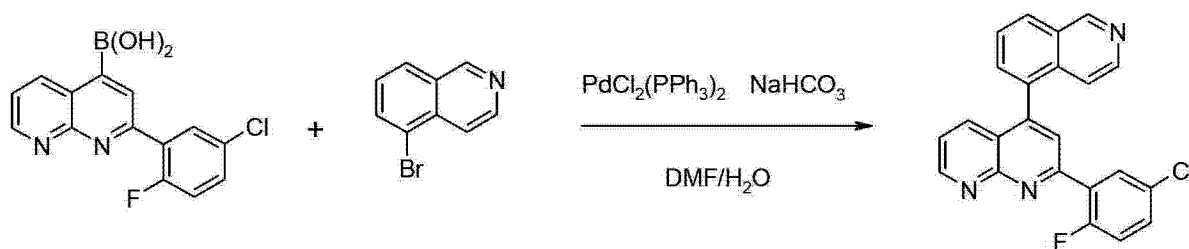
[0353] 化合物 105

[0354] 化合物 108

[0355] 化合物 120

[0356] 实施例 6: 化合物 2 的合成

[0357]



[0358] 在氮气下,将 151mg (0.50mmol) 2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-硼酸、84.9mg (0.40mmol) 5-溴异喹啉和 44.4mg (0.53mmol) 碳酸氢钠在 2ml DMF 和 1ml 水中的浆液加热至 80℃。然后,加入 16.3mg (0.02mmol) 氯化二-(三苯基膦)-钯(II)。将该反应混合物在 80℃下搅拌 18 小时。然后,向该反应混合物中加入水并将所得沉淀滤

出。将残余物用硅胶柱色谱进行处理,用二氯甲烷/甲醇作为洗脱剂,以无色结晶形式得到 2-(5-氯-2-氟-苯基)-4-异喹啉-5-基-[1,8]二氮杂萘:HPLC/MS:2.10min, [M+H]386。

[0359] ^1H NMR(500MHz, DMSO) δ =9.50(s, 1H), 9.19(dd, J = 4.0, 1.8, 1H), 8.42(d, J = 5.9, 1H), 8.38(d, J = 8.0, 1H), 8.23(dd, J = 6.6, 2.7, 1H), 8.07(d, J = 1.7, 1H), 7.95(dd, J = 6.9, 1.0, 1H), 7.91(m, 1H), 7.82(dd, J = 8.3, 1.7, 1H), 7.68(m, 1H), 7.57(dd, J = 8.3, 4.1, 1H), 7.49(dd, J = 10.7, 8.9, 1H), 7.26(d, J = 6.0, 1H)。

[0360] 类似地合成化合物 19;HPLC-MS:1.87min, [M+H]352。

[0361] 用 1-氯-[2,6]二氮杂萘类似地合成下面的化合物:

[0362] 化合物 7;HPLC-MS:1.54min, [M+H]350

[0363] 化合物 23;HPLC-MS:1.93min, [M+H]353

[0364] 化合物 35;HPLC-MS:2.03min, [M+H]387

[0365] 用 3-溴-咪唑并[2,3-c]吡啶(在 S. Shiotani 等人 . J. Heterocycl. Chem. 21, 725[1984] 中描述了其合成)类似地合成化合物 12;HPLC-MS 1.86min, [M+H]376

[0366] 用 5-溴-8-硝基-异喹啉类似地合成化合物 16;HPLC-MS 2.15min, [M+H]397

[0367] 用 5-溴-异喹啉-8-基胺类似地合成化合物 22;HPLC-MS 1.54min, [M+H]401

[0368] 可类似地合成下面的化合物

[0369] 化合物 37;HPLC/MS:2.01min, [M+H]387

[0370] 化合物 38;HPLC/MS:1.50min, [M+H]385

[0371] 化合物 41;HPLC/MS:1.33min, [M+H]367

[0372] 化合物 42

[0373] 化合物 43

[0374] 化合物 50;HPLC/MS:2.30min, [M+H]=431

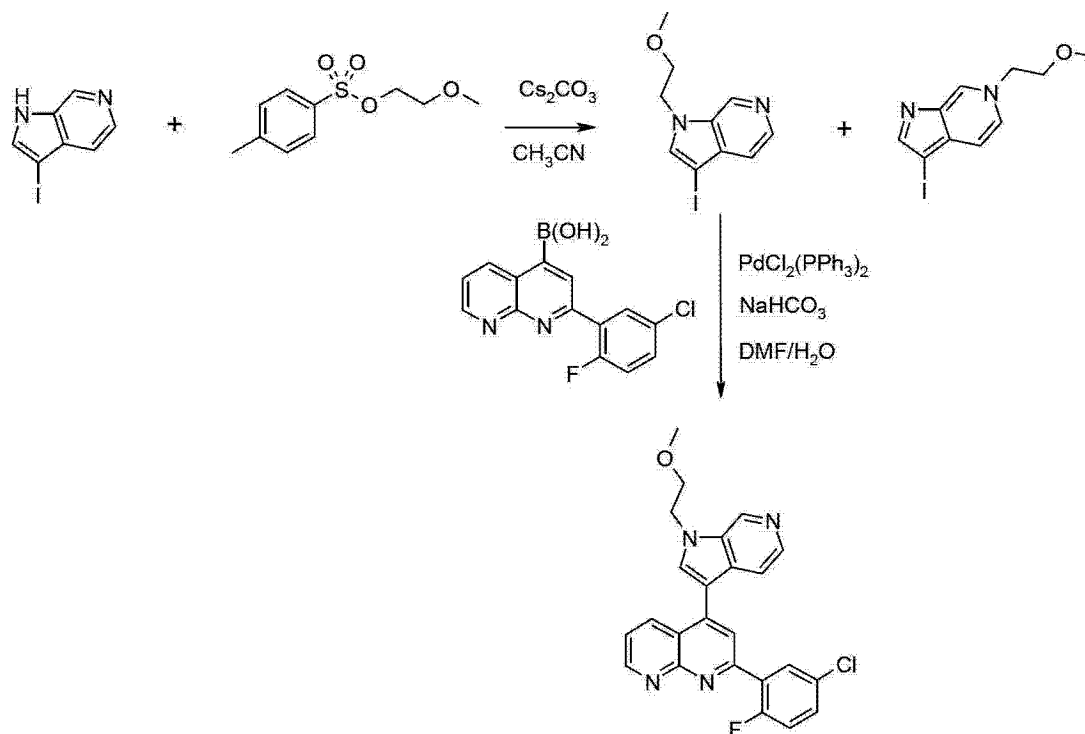
[0375] 化合物 89

[0376] 化合物 107

[0377] 化合物 119

[0378] 实施例 7: 化合物 5 的合成

[0379]



[0380] 1. 向 2.44g(10.0mmol)3-碘-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶和 2.53g(11.0mmol) 甲苯-4-磺酸 2-甲氧基-乙酯在 20ml 乙腈中的溶液中加入 3.58g(11.0mmol) 碳酸铯。将所得浆液在室温下搅拌 50 小时。将该反应混合物抽滤过滤并将残余物用乙腈充分洗涤。将滤液蒸发并用硅胶柱色谱进行处理,用二氯甲烷/甲醇作为洗脱剂,分别得到两种异构体:

[0381] 浅棕色油状物形式的 3-碘-1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶, HPLC/MS:1.22min, [M+H]303

[0382] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO) δ = 8.88 (s, 1H), 8.23 (d, J = 5.5, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.25 (dd, J = 5.5, 0.8, 1H), 4.49 (t, J = 5.1, 2H), 3.69 (t, J = 5.1, 2H), 3.23 (s, 3H)。

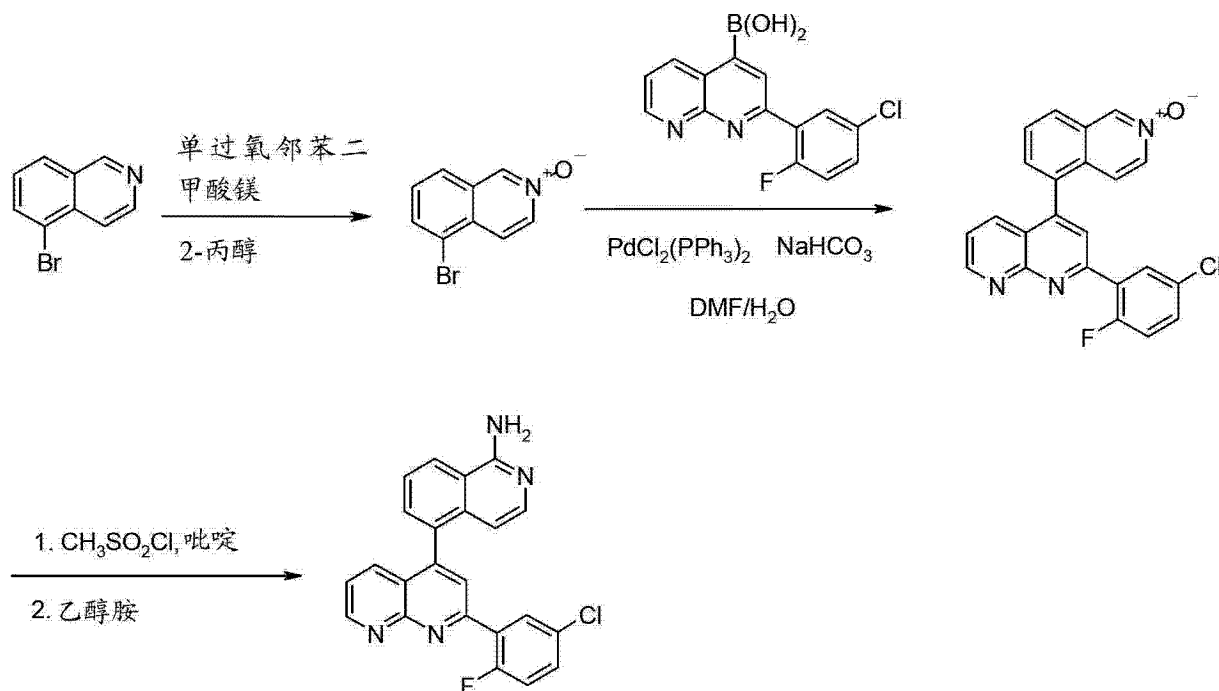
[0383] 无色结晶形式的 3-碘-6-(2-甲氧基-乙基)-6H-吡咯并[2,3-c]吡啶, HPLC/MS:1.23min, [M+H]303

[0384] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO) δ = 8.71 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 6.7, 1.1, 1H), 7.32 (d, J = 6.7, 1H), 4.55 (t, J = 5.0, 2H), 3.75 (t, J = 5.0, 2H), 3.23 (s, 3H)。

[0385] 2. 在氮气下, 将 181mg(0.6mmol)2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-硼酸、151mg(0.5mmol)3-碘-1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶和 55.4mg(0.66mmol) 碳酸氢钠在 2ml DMF 和 1ml 水中的浆液加热至 80℃。然后, 加入 20.4mg(0.025mmol) 氯化二-(三苯基膦)-钯(II)。将该反应混合物在 80℃下搅拌 50 小时。将该反应混合物冷却至室温并在 THF 和盐水之间进行分配。将有机相用硫酸钠干燥并蒸发。将残余物用制备型 HPLC 进行纯化, 以无色无定形固体形式得到 2-(5-氯-2-氟-苯基)-4-[1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]-[1,8]二氮杂萘甲酸盐; HPLC/MS:1.63min, [M+H]433。

[0386] 实施例 8: 化合物 4 的合成

[0387]



[0388] 1. 将 6.24g (30.0mmol) 5-溴异喹啉和 17.5g (30mmol) 单过氧邻苯二甲酸镁六水合物 (85%) 在 120ml 2-丙醇中的浆液在室温下搅拌 50 小时。在真空下减少反应混合物的体积。加入盐水、饱和碳酸氢钠溶液和二氯甲烷。将有机相分离出来并用盐水洗涤数次。将有机相用硫酸钠干燥并蒸发。将残余物用叔-丁基-甲基-醚进行研磨, 以无色结晶形式得到 5-溴-异喹啉 2-氧化物, HPLC/MS: 1.51min, [M+H] 224/226。

[0389] 2. 在氮气下, 将 605mg (2.0mmol) 2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]-二氮杂萘-4-硼酸、448mg (2.0mmol) 5-溴-异喹啉 2-氧化物和 202mg (2.4mmol) 碳酸氢钠在 6ml DMF 和 2ml 水中的浆液加热至 80°C。然后, 加入 28mg (0.04mmol) 氯化二-(三苯基膦)-钯 (II)。将该反应混合物在 80°C 下搅拌 16 小时。加入水并将所得沉淀滤出, 用水洗涤并真空干燥, 以灰色固体形式得到 2-(5-氯-2-氟-苯基)-4-(2-氧基-异喹啉-5-基)-[1,8]-二氮杂萘; HPLC/MS: 2.01min, [M+H] 402。

[0390] 3. 将 473mg (1.18mmol) 2-(5-氯-2-氟-苯基)-4-(2-氧基-异喹啉-5-基)-[1,8]-二氮杂萘在 1.2ml 吡啶中的浆液冷却至 0°C。加入 113 μl (1.48mmol) 甲磺酰氯并将所得溶液在室温下搅拌 16 小时。然后, 加入 1.5ml (25mmol) 乙醇胺并将所得浆液在室温下搅拌 4 小时。加入水, 将所得沉淀滤出并用水洗涤。将残余物用硅胶柱色谱进行处理, 用二氯甲烷/甲醇作为洗脱剂, 以黄色结晶形式得到 5-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]-二氮杂萘-4-基]-异喹啉-1-基胺; HPLC/MS: 1.65min, [M+H] 401。

[0391] ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ = 9.17 (dd, J = 4.1, 1.9, 1H), 8.42 (d, J = 8.4, 1H), 8.22 (dd, J = 6.6, 2.8, 1H), 8.00 (d, J = 2.1, 1H), 7.82 (dd, J = 8.4, 1.9, 1H), 7.73 (d, J = 6.5, 1H), 7.67 (m, 3H), 7.57 (dd, J = 8.4, 4.1, 1H), 7.49 (dd, J = 10.7, 8.9, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.25 (d, J = 6.0, 1H)。

[0392] 类似地合成下面的化合物:

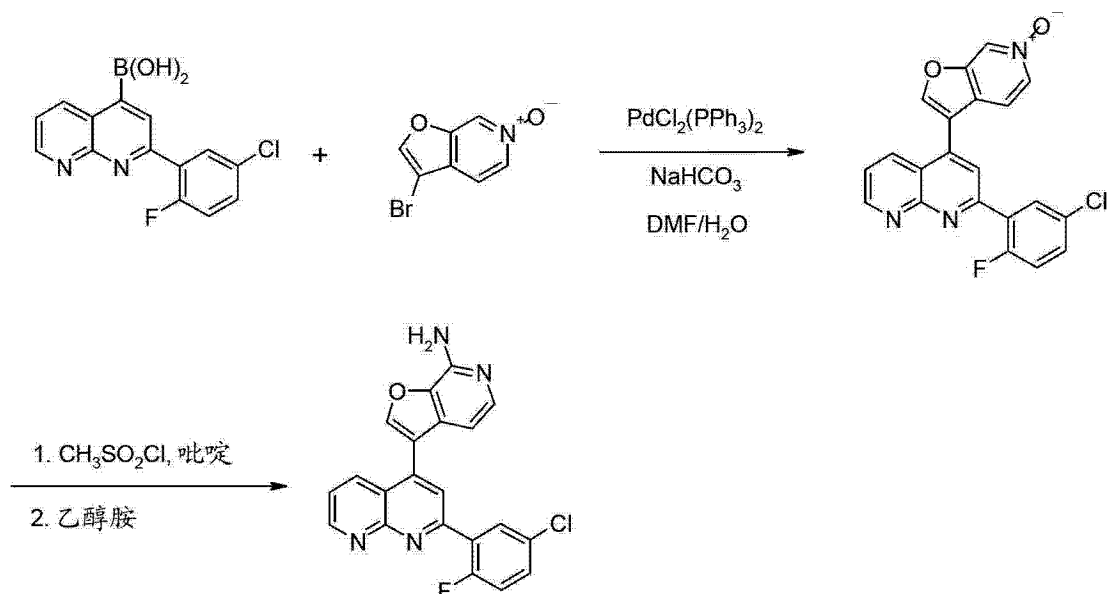
[0393] 化合物 6; HPLC-MS: 1.26min, [M+H] 364。

[0394] 化合物 8; HPLC-MS: 1.75min, [M+H] 435

[0395] 化合物 9; HPLC-MS: 1.51min, [M+H] 367

[0396] 实施例 9: 化合物 13 的合成

[0397]



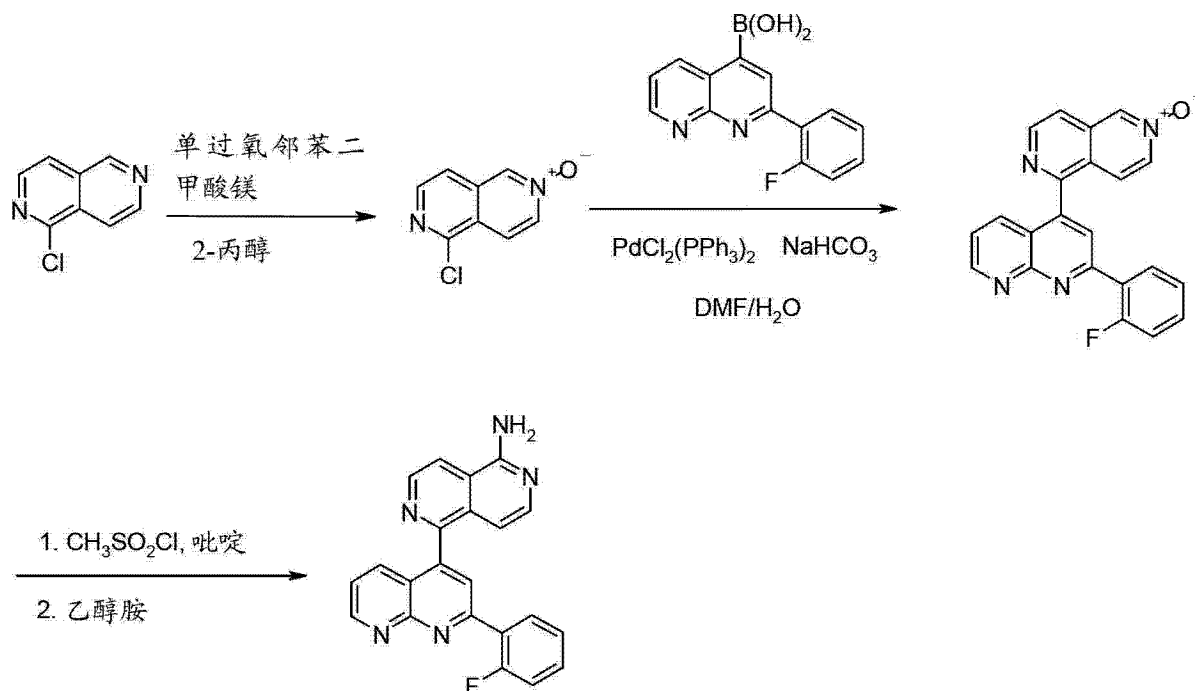
[0398] 1. 在氮气下, 将 362mg (1.2mmol) 2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-硼酸、256mg (2.0mmol) 3-溴-咪喃并[2,3-c]吡啶-6-氧化物 (在 S. Yamaguchi 等人, *J. Heterocycl. Chem.* 35, 1249 [1998] 中描述了其合成) 和 181mg (1.8mmol) 碳酸氢钠在 6ml DMF 和 1ml 水中的浆液加热至 80℃。然后, 加入 28mg (0.036mmol) 氯化二-(三苯基膦)-钯 (II)。将该反应混合物在 80℃ 下搅拌 40 小时。加入水, 将所得沉淀滤出并用水洗涤。将残余物用硅胶柱色谱进行处理, 用二氯甲烷/甲醇进行洗脱, 以浅棕色固体形式得到 2-(5-氯-2-氟-苯基)-4-(6-氧基-咪喃并[2,3-c]吡啶-3-基)-[1,8]二氮杂萘; HPLC/MS: 1.73min, [M+H] 392。

[0399] 2. 将 743mg (0.19mmol) 2-(5-氯-2-氟-苯基)-4-(6-氧基-咪喃并[2,3-c]吡啶-3-基)-[1,8]二氮杂萘在 0.4ml 吡啶中的浆液冷却至 0℃。加入 29 μl (0.38mmol) 甲磺酰氯并将所得溶液在室温下搅拌 40 小时。然后, 加入 0.3ml 乙醇胺并将所得浆液在室温下搅拌 18 小时。加入水; 将所得沉淀滤出并用水洗涤。将残余物用硅胶柱色谱进行处理, 用二氯甲烷/甲醇作为洗脱剂, 以黄色固体形式得到 3-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-咪喃并[2,3-c]吡啶-7-基胺; HPLC/MS: 1.39min, [M+H] 391。

[0400] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ = 9.17 (dd, J = 4.1, 1.9, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 8.3, 1.9, 1H), 8.19 (m, 2H), 8.03 (d, J = 1.9, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.52 (m, 3H), 7.07 (d, J = 5.2, 1H)。

[0401] 实施例 10: 化合物 14 的合成

[0402]



[0403] 1. 将 1.01g (6.14mmol) 1-氯-[2,6]二氮杂萘 (在 H. J. W. van den Haak 等, J. Heterocycl. Chem. 18, 1349 [1981] 中描述了其合成) 和 3.57g (6.14mmol) 单过氧邻苯二甲酸镁六水合物 (85%) 在 25ml 2-丙醇中的浆液在室温下搅拌 40 小时。将该反应混合物用二氯甲烷稀释并用饱和碳酸氢钠溶液和盐水处理。将有机相分离出来并将水相用二氯甲烷萃取数次。将所合并的有机相用盐水洗涤数次,用硫酸钠干燥并蒸发。将残余物用叔-丁基-甲基-醚进行研磨,以淡黄色固体形式得到 1-氯-[2,6]二氮杂萘 6-氧化物, HPLC/MS: 1.09min, [M+H] 181。

[0404] 2. 在氮气下,将 804mg (3.0mmol) 2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-硼酸、542mg (3.0mmol) 1-氯-[2,6]二氮杂萘 6-氧化物和 302mg (3.6mmol) 碳酸氢钠在 8ml DMF 和 4ml 水中的浆液加热至 80°C。然后,加入 42mg (0.06mmol) 氯化二-(三苯基膦)-钯(II)。将该反应混合物在 80°C 下搅拌 16 小时。将该反应混合物冷却至室温并在水和二氯甲烷之间进行分配。将有机相用硫酸钠干燥并蒸发。将残余物用硅胶柱色谱进行处理,用二氯甲烷/甲醇作为洗脱剂,以无色固体形式得到 2-(2-氟-苯基)-4-(6-氧基-[2,6]二氮杂萘-1-基)-[1,8]二氮杂萘; HPLC/MS: 1.51min, [M+H] 369。

[0405] 3. 将 121mg (0.33mmol) 2-(2-氟-苯基)-4-(6-氧基-[2,6]二氮杂萘-1-基)-[1,8]二氮杂萘在 0.7ml 吡啶中的浆液冷却至 0°C。加入 30 μl (0.39mmol) 甲磺酰氯并将所得溶液在室温下搅拌 16 小时。然后,加入 0.5ml (8mmol) 乙醇胺并将所得溶液在室温下搅拌 16 小时。加入水,将所得沉淀滤出,用水洗涤并真空干燥,以黄色结晶形式得到 5-[2-(2-氟-苯基)-4-(6-氧基-[2,6]二氮杂萘-1-基)-[1,8]二氮杂萘-1-基胺, HPLC/MS: 1.41min, [M+H] 368

[0406] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) δ = 9.18 (dd, J = 4.1, 1.9, 1H), 8.78 (d, J = 5.7, 1H), 8.30 (d, J = 5.7, 1H), 8.21 (td, J = 7.9, 1.7, 1H), 8.08 (d, J = 2.2, 1H), 7.96 (dd, J = 8.4, 1.9, 1H), 7.86 (d, J = 6.0, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 11.0, 4.1, 1H), 7.42 (dd, J = 11.6, 8.4, 1H), 7.33 (s, 2H), 6.51 (d, J = 6.0, 1H)。

[0407] 类似地合成下面的化合物:

[0408] 化合物 11; HPLC-MS: 1.46min, [M+H] 402

[0409] ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ = 9.19 (dd, J = 4.1, 1.8, 1H), 8.77 (d, J = 5.7, 1H), 8.29 (d, J = 5.8, 1H), 8.22 (dd, J = 6.6, 2.8, 1H), 8.10 (d, J = 1.9, 1H), 7.97 (dd, J = 8.4, 1.8, 1H), 7.85 (d, J = 6.0, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.60 (dd, J = 8.4, 4.1, 1H), 7.49 (dd, J = 10.7, 8.9, 1H), 7.33 (s, 2H), 6.51 (d, J = 6.0, 1H)。

[0410] 化合物 20; HPLC-MS: 1.38min, [M+H] 386;

[0411] 化合物 21; HPLC-MS: 1.10min, [M+H] 365;

[0412] 化合物 84

[0413] 化合物 87

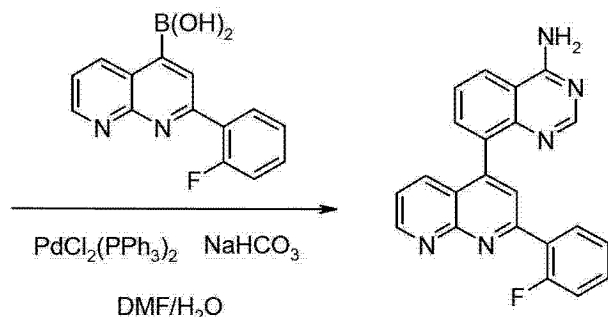
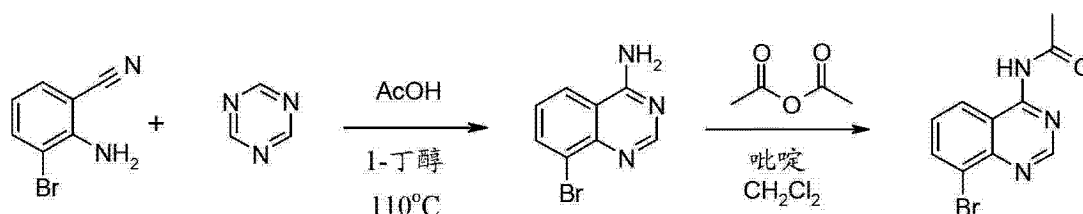
[0414] 化合物 88

[0415] 化合物 90

[0416] 化合物 109

[0417] 实施例 11: 化合物 15 的合成

[0418]



[0419] 1. 将 1.39g (7.04mmol) 2-氨基-3-溴-苄腈 (在 J. B. Campbell 和 T. W. Davenport, Syn. Commun. 19, 2255 [1989] 中描述了其合成) 在 14ml 1-丁醇中的溶液用 1.14g (14.1mmol) 三嗪和 1.2ml 乙酸处理并加热至 110°C。将所得溶液在这一温度下搅拌 4 天。将该反应混合物冷却至室温并蒸发。将残余物用叔丁基-甲基-醚结晶, 以棕色固体形式得到 8-溴-喹唑啉-4-基胺; HPLC/MS: 1.00min, [M+H] 224/226。

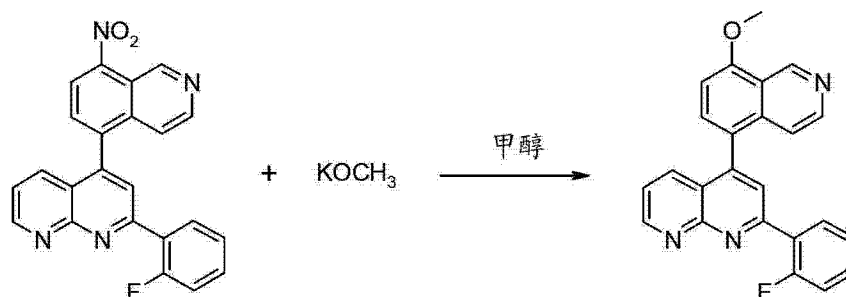
[0420] 2. 将 332mg (1.48mmol) 8-溴-喹唑啉-4-基胺在 12ml 二氯甲烷中的浆液用 154 μ l (1.63mmol) 乙酸酐和 132 μ l (1.63mmol) 吡啶处理。将该反应混合物在室温下搅拌 4 天。将该反应混合物过滤; 将滤液蒸发并用乙醇结晶, 以浅棕色结晶形式得到 N-(8-溴-喹唑啉-4-基)-乙酰胺; HPLC/MS: 1.37min, [M+H] 266/288。

[0421] 3. 在氮气下, 将 156mg (0.58mmol) 2-(2-氟-苯基)-[1,8]-二氮杂萘-4-硼酸、148mg (0.56mmol) N-(8-溴-喹唑啉-4-基)-乙酰胺和 58mg (0.70mmol) 碳酸氢钠在 2ml

DMF 和 0.5ml 水中的浆液加热至 80℃。然后,加入 7.8mg (0.01mmol) 氯化二-(三苯基膦)-钯(II)。将该反应混合物在 80℃ 下搅拌 3 天。将该反应混合物冷却至室温并在水和二氯甲烷之间进行分配。将有机相用硫酸钠干燥并蒸发。将残余物用硅胶柱色谱进行处理,用二氯甲烷/甲醇作为洗脱剂,以无色固体形式得到 8-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-喹啉-4-基胺;HPLC/MS:1.41min, [M+H]368。

[0422] 实施例 12: 化合物 17 的合成

[0423]



[0424] 将 50mg (0.126mmol) 2-(2-氟-苯基)-4-(8-硝基-异喹啉-5-基)-[1,8]二氮杂萘(合成见实施例 6) 在 1ml 甲醇中的浆液用 26.5mg (3.0mmol) 甲醇钾处理。将该混合物在 60℃ 下在氮气下搅拌 18 小时。将该反应混合物冷却至室温。将固体滤出,用少量甲醇洗涤并真空干燥,以无色固体形式得到 2-(2-氟-苯基)-4-(8-甲氧基-异喹啉-5-基)-[1,8]二氮杂萘;HPLC/MS:1.74min, [M+H]382。

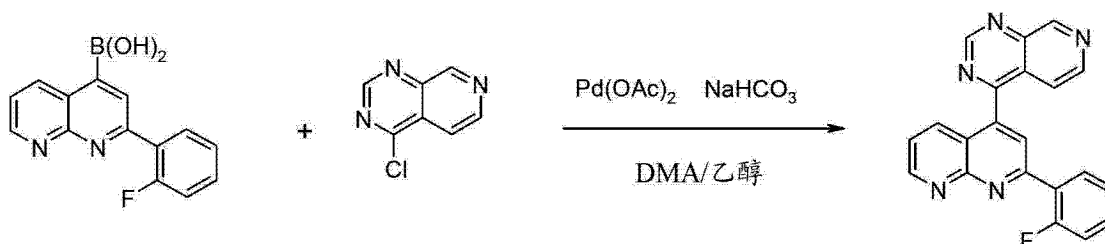
[0425] ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ = 9.64 (s, 1H), 9.16 (d, J = 2.2, 1H), 8.44 (d, J = 5.9, 1H), 8.20 (t, J = 7.3, 1H), 8.01 (d, J = 1.9, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.61 (d, J = 13.0, 6.1, 1H), 7.55 (dd, J = 8.3, 4.1, 1H), 7.47 (t, J = 7.5, 1H), 7.41 (dd, J = 11.4, 8.5, 1H), 7.35 (d, J = 8.1, 1H), 7.22 (d, J = 5.9, 1H), 4.14 (s, 3H)。

[0426] 类似地合成下面的化合物:

[0427] 化合物 99

[0428] 实施例 13: 化合物 18 的合成

[0429]



[0430] 将 268mg (1.00mmol) 2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-硼酸、166mg (1.00mmol) 4-氯吡啶并[3,4-d]嘧啶、101mg (1.20mmol) 碳酸氢钠和 4.5mg (0.020mmol) 乙酸钯(II) 在 4ml 二甲基乙酰胺和 4ml 乙醇的混合物中的浆液加热至 80℃ 并将其在这一温度下搅拌 18 小时。将该反应混合物冷却至室温并在水和二氯甲烷之间进行分配。将有机相用硫酸钠干燥并蒸发。将残余物用硅胶柱色谱进行处理,用二氯甲烷/乙酸乙酯作为洗脱剂,以无色结晶形式得到 4-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶;HPLC/MS:1.91min, [M+H]354。

[0431] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ = 9.73 (s, 1H), 9.66 (d, J = 0.9, 1H), 9.22 (dd, J

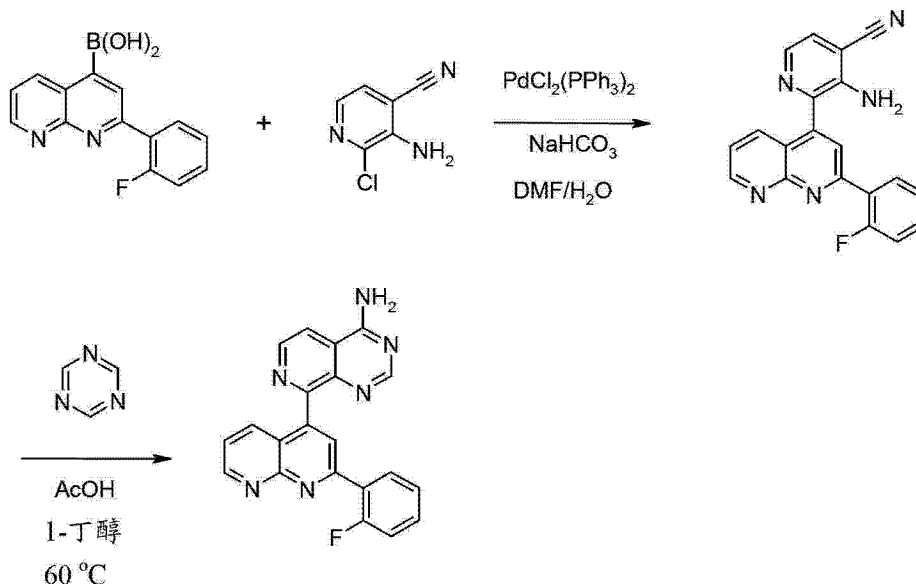
= 4.2, 1.9, 1H), 8.75 (d, J = 5.8, 1H), 8.23 (m, 3H), 7.71 (dd, J = 5.8, 1.0, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.48 (td, J = 7.6, 1.1, 1H), 7.43 (ddd, J = 11.6, 8.3, 0.9, 1H)。

[0432] 以类似的方式合成下面的化合物：

[0433] 化合物 24; HPLC/MS: 2.09min, [M+H] 388

[0434] 实施例 14: 化合物 36 的合成

[0435]

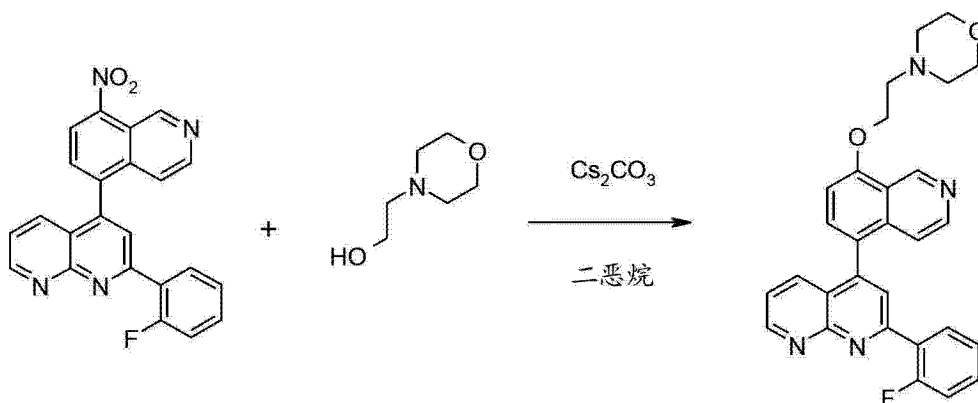


[0436] 1. 在氮气下, 将 65.1mg (0.24mmol) 2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-硼酸、34.6mg (0.22mmol) 3-氨基-2-氯-异烟腈 (在 J. M Bakke 和 J Riha, J. Heterocycl. Chem. 38, 99 [2001] 中描述了其合成) 和 22.3mg (0.27mmol) 碳酸氢钠在 0.8ml DMF 和 0.2ml 水中的浆液加热至 80°C。然后, 加入 3mg (0.04mmol) 氯化二-(三苯基膦)-钯 (II)。将该反应混合物在 80°C 下搅拌 16 小时。将该反应混合物冷却至室温并加入水。将所得沉淀滤出, 用水洗涤并用硅胶柱色谱进行处理, 用环己烷/乙酸乙酯作为洗脱剂, 以浅棕色固体形式得到 3-氨基-2-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-异烟腈; HPLC/MS: 1.89min, [M+H] 342。

[0437] 2. 将 11mg (0.032mmol) 3-氨基-2-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-异烟腈和 15mg (0.19mmol) 三嗪在 0.1ml 丁醇中的浆液用 10 μ l 乙酸处理并将其在 60°C 下搅拌 7 天。将该反应混合物蒸发至干并用制备型 HPLC 进行纯化, 得到 8-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-吡啶并 [3,4-d] 嘧啶-4-基胺甲酸盐; HPLC/MS: 1.47min, [M+H] 369。

[0438] 实施例 15: 化合物 25 的合成

[0439]



[0440] 将 198mg (0.50mmol) 2-(2-氟-苯基)-4-(8-硝基-异喹啉-5-基)-[1,8]二氮杂萘 (合成见实施例 6) 和 131mg (1.00mmol) 4-(2-羟基乙基)吗啉在 1ml 二恶烷中的溶液用 326mg (1.00mmol) 碳酸铯 (3.0mmol) 处理。将所得浆液在 80℃ 下搅拌三天。将该反应混合物冷却至室温并在水和二氯甲烷之间进行分配。将有机相用硫酸钠干燥并蒸发。将残余物用硅胶柱色谱进行处理,用二氯甲烷/甲醇作为洗脱剂,以无色固体形式得到 2-(2-氟-苯基)-4-[8-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-异喹啉-5-基]-[1,8]二氮杂萘;HPLC/MS:1.37min, [M+H] 481。

[0441] 以类似方式合成下面的化合物:

[0442] 化合物 82

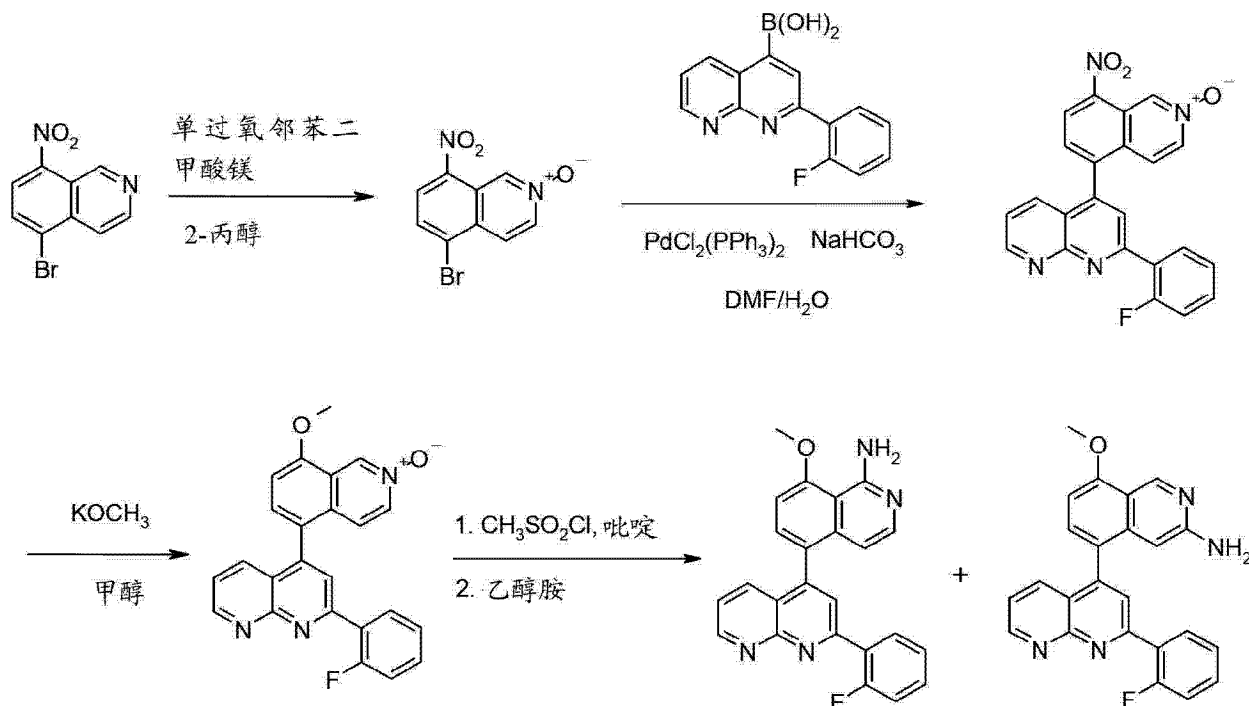
[0443] 化合物 86

[0444] 化合物 102

[0445] 化合物 103

[0446] 实施例 16: 化合物 26 和化合物 48 的合成

[0447]



[0448] 1. 将 720mg (2.85mmol) 5-溴-8-硝基异喹啉和 2.48g (4.27mmol) 单过氧邻苯二甲酸镁六水合物 (85%) 在 11ml 2-丙醇中的浆液在室温下搅拌 6 天。将该反应混合物用盐水

稀释。将固体滤出,用水充分洗涤并真空干燥,以黄色固体形式得到 5-溴-8-甲基-异喹啉 2-氧化物;HPLC/MS:1.52min, [M+H]269/271。

[0449] 2. 在氮气下,将 641mg(2.39mmol)2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-硼酸、653mg(2.43mmol)5-溴-8-甲基-异喹啉 2-氧化物和 241mg(2.897mmol)碳酸氢钠在 5ml DMF 和 2.5ml 水中的浆液加热至 80°C。然后,加入 34mg(0.05mmol)氯化二-(三苯基膦)-钼(II)。将该反应混合物在 80°C 下搅拌 16 小时。将该反应混合物冷却至室温并在水和二氯甲烷之间进行分配。将有机相用硫酸钠干燥并蒸发。将残余物用硅胶柱色谱进行处理,用二氯甲烷/甲醇作为洗脱剂,以黄色固体形式得到 2-(2-氟-苯基)-4-(8-甲基-2-氧基-异喹啉-5-基)-[1,8]二氮杂萘;HPLC/MS:1.87min, [M+H]413。

[0450] 3. 将 206mg(0.50mmol)2-(2-氟-苯基)-4-(8-甲基-2-氧基-异喹啉-5-基)-[1,8]二氮杂萘在 1ml 甲醇中的溶液用 105mg(1.5mmol)甲醇钾处理。将该混合物在 60°C 下,在氮气下搅拌 18 小时。将该反应混合物冷却至室温并用水稀释。将所得沉淀滤出,用水洗涤并真空干燥,以淡黄色结晶形式得到 2-(2-氟-苯基)-4-(8-甲氧基-2-氧基-异喹啉-5-基)-[1,8]二氮杂萘;HPLC/MS:1.82min, [M+H]398。

[0451] ^1H NMR(400MHz, DMSO) δ = 9.16(dd, J = 4.1, 1.9, 1H), 8.88(d, J = 1.7, 1H), 8.20(td, J = 7.9, 1.8, 1H), 8.04(dd, J = 7.3, 1.9, 1H), 8.00(d, J = 2.3, 1H), 7.92(dd, J = 8.3, 1.9, 1H), 7.69(d, J = 8.1, 1H), 7.62(m, 1H), 7.57(dd, J = 8.4, 4.2, 1H), 7.46(td, J = 7.6, 1.1, 1H), 7.41(ddd, J = 11.7, 8.3, 0.8, 1H), 7.35(d, J = 8.2, 1H), 7.31(d, J = 7.3, 1H), 4.12(d, J = 16.6, 3H)。

[0452] 4. 将 125mg(0.31mmol)2-(2-氟-苯基)-4-(8-甲氧基-2-氧基-异喹啉-5-基)-[1,8]二氮杂萘在 0.5ml 吡啶中的浆液用 29 μ l(0.38mmol)甲磺酰氯处理并将所得的橙色浆液在室温下搅拌 16 小时。然后,加入 0.4ml(6mmol)乙醇胺并将所得浆液在室温下搅拌 16 小时。加入水,将所得沉淀滤出并用水洗涤。将残余物用硅胶柱色谱进行处理,得到两种异构体:

[0453] 5-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-8-甲氧基-异喹啉-1-基胺,黄色固体形式;HPLC/MS:1.59min, [M+H]397

[0454] ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ = 9.13(dd, J = 4.2, 2.0, 1H), 8.46(td, J = 7.9, 1.8, 1H), 8.04(d, J = 2.4, 1H), 7.84(dd, J = 8.3, 2.0, 1H), 7.73(d, J = 6.0, 1H), 7.50(d, J = 8.1, 1H), 7.45(tdd, J = 7.1, 5.0, 1.9, 1H), 7.35(m, 2H), 7.17(ddd, J = 11.6, 8.2, 0.9, 1H), 6.96(d, J = 8.2, 1H), 6.51(s, 2H), 6.35(d, J = 6.0, 1H), 4.10(s, 3H)。

[0455] 5-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-8-甲氧基-异喹啉-3-基胺,黄色固体形式;HPLC/MS:1.82min, [M+H]397

[0456] ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ = 9.38(d, J = 0.5, 1H), 9.17(dd, J = 4.1, 2.0, 1H), 8.48(td, J = 7.9, 1.9, 1H), 8.08(d, J = 2.5, 1H), 7.95(dd, J = 8.3, 2.0, 1H), 7.49(m, 2H), 7.38(m, 2H), 7.21(ddd, J = 11.6, 8.2, 0.8, 1H), 6.73(d, J = 7.9, 1H), 6.22(d, J = 0.6, 1H), 4.41(s, 2H), 4.11(s, 3H)。

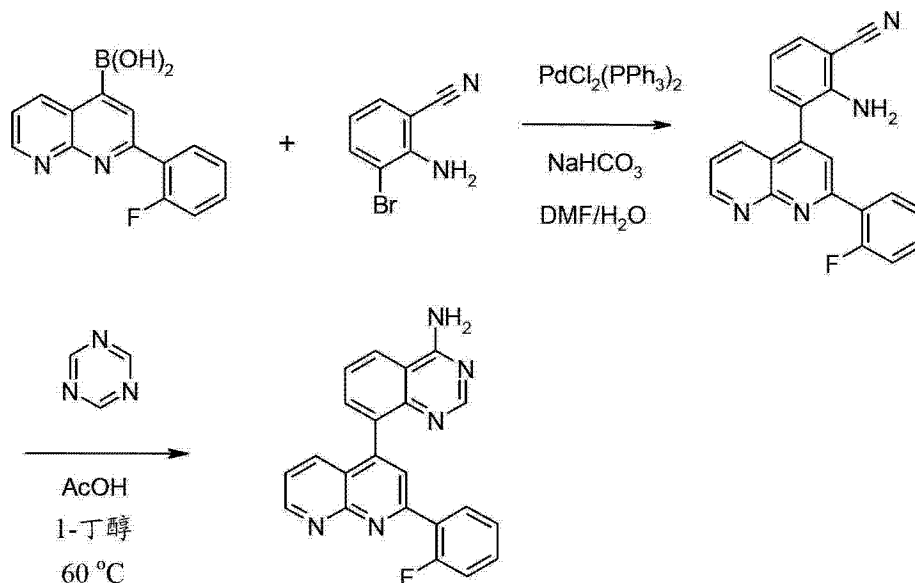
[0457] 可以以类似方式合成下面的化合物:

[0458] 化合物 52

[0459] 化合物 79

[0460] 实施例 17: 化合物 15 的另一种合成方法

[0461]



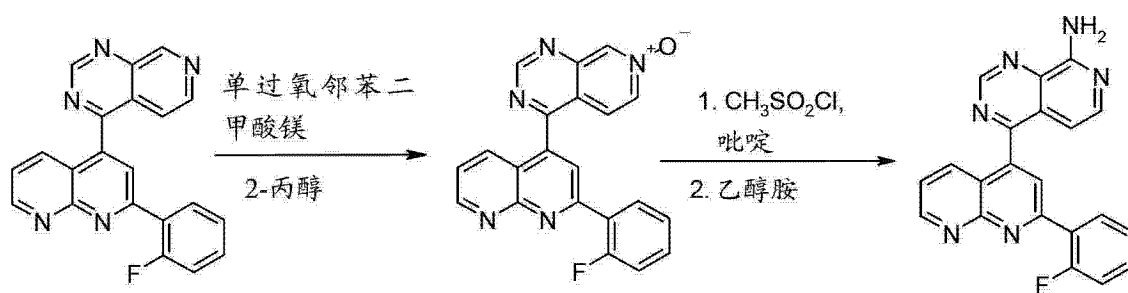
[0462] 1. 在氮气下, 将 536mg (2.00mmol) 2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-硼酸、433mg (2.20mmol) 2-氨基-3-溴-苄腈 (在 J. B. Campbell 和 T. W. Davenport, *Syn. Commun.* 19, 2255 [1989] 中描述了其合成) 和 202mg (0.27mmol) 碳酸氢钠在 8ml DMF 和 2ml 水中的浆液加热至 80°C 。然后, 加入 28mg (0.04mmol) 氯化二-(三苯基膦)-钯 (II)。将该反应混合物在 80°C 下搅拌 16 小时。将该反应混合物冷却至室温并加入水。将所得沉淀滤出, 用水洗涤并用硅胶柱色谱进行处理, 用环己烷/乙酸乙酯作为洗脱剂, 以无色结晶形式得到 2-氨基-3-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-苄腈; HPLC/MS: 2.23min, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 341。

[0463] 2. 将 193mg (0.566mmol) 3-氨基-2-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-异烟腈和 184mg (2.3mmol) 三嗪在 1ml 丁醇中的浆液用 0.1 乙酸处理并在 60°C 下搅拌 7 天。将反应混合物蒸发至干并用硅胶柱色谱进行处理, 用二氯甲烷/甲醇作为洗脱剂, 得到 8-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-喹唑啉-4-基胺; HPLC/MS: 1.48min, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 368。

[0464] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ = 9.12 (dd, J = 4.1, 1.9, 1H), 8.44 (dd, J = 8.3, 1.1, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.17 (td, J = 7.9, 1.7, 1H), 7.92 (m, 4H), 7.80 (dd, J = 8.3, 1.9, 1H), 7.69 (t, J = 7.7, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.52 (dd, J = 8.3, 4.2, 1H), 7.46 (td, J = 7.6, 1.1, 1H), 7.41 (dd, J = 11.7, 8.3, 1H)。

[0465] 实施例 18: 化合物 28 的合成 (仅反应流程)

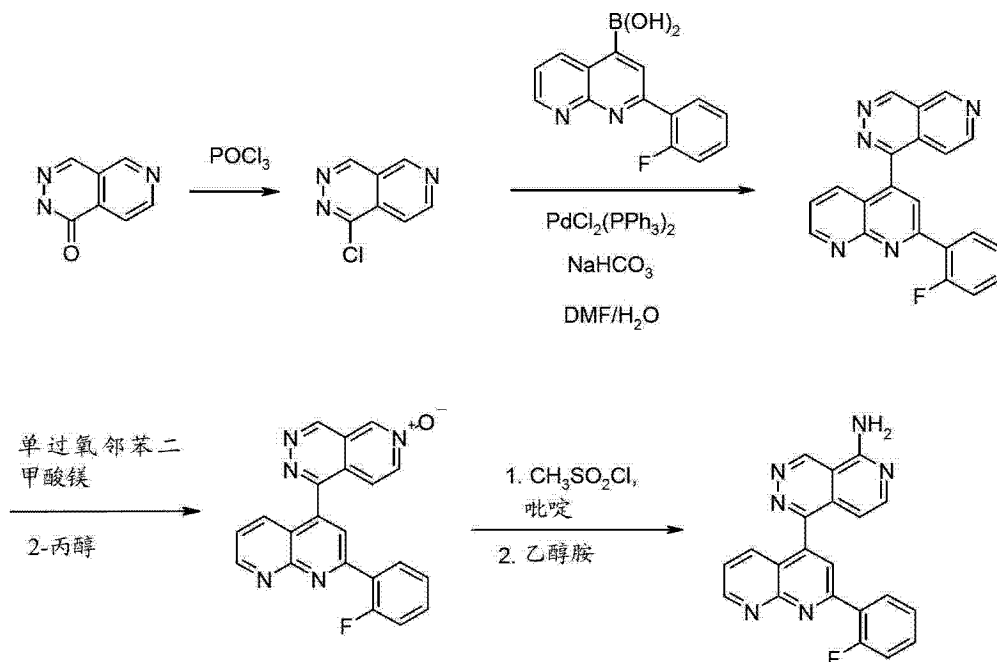
[0466]



[0467] 可以以类似的方式合成化合物 29。

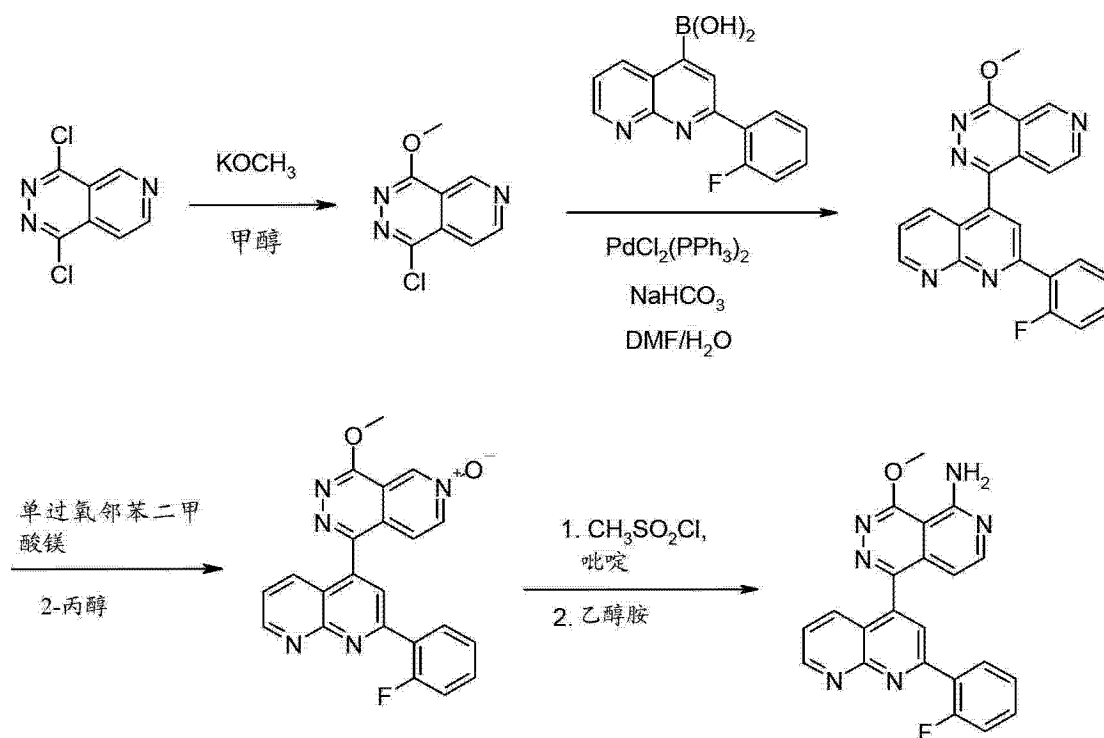
[0468] 实施例 19: 化合物 30 和化合物 31 的合成 (仅反应流程)

[0469]



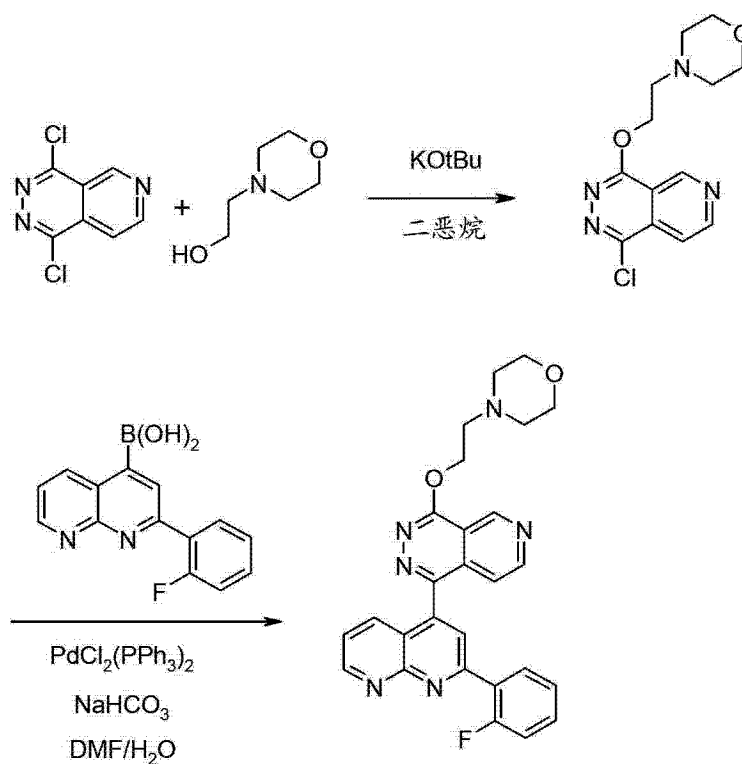
[0470] 实施例 20: 化合物 32 和化合物 33 的合成 (仅反应流程)

[0471]



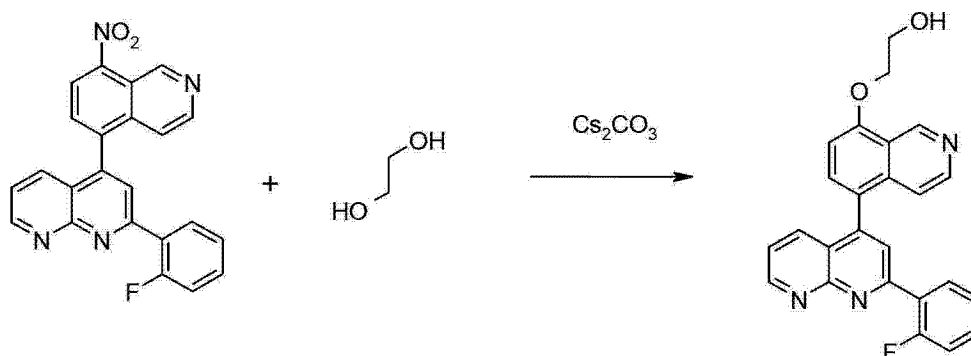
[0472] 实施例 21: 化合物 34 的合成 (仅反应流程)

[0473]



[0474] 实施例 22: 化合物 39 的合成

[0475]

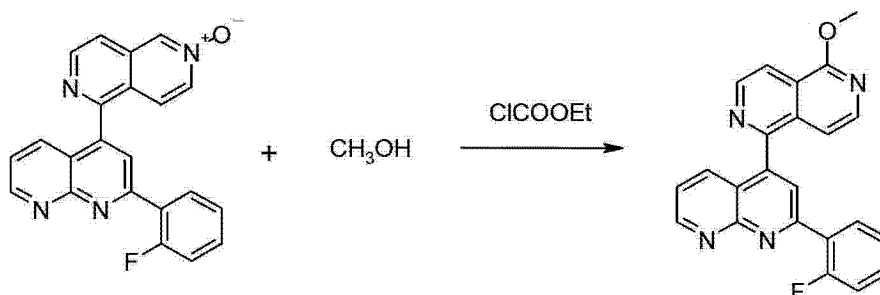


[0476] 将 198mg (0.50mmol) 2-(2-(2-氟-苯基)-4-(8-硝基-异喹啉-5-基)-[1,8]二氮杂萘 (合成见实施例 6) 在 1ml 乙烷-1,2-二醇中的浆液用 326mg (1.00mmol) 碳酸铯处理。将所得浆液在 80℃ 下搅拌两天。将该反应混合物冷却至室温并用水稀释。将所得沉淀滤出,用水洗涤并用硅胶柱色谱进行处理,用二氯甲烷/甲醇作为洗脱剂,以无色结晶形式得到 2-[5-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-异喹啉-8-基氧基]-乙醇;HPLC/MS:1.53min, [M+H]412。

[0477] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ = 9.78 (s, 1H), 9.16 (dd, J = 3.9, 1.7, 1H), 8.43 (d, J = 5.9, 1H), 8.21 (td, J = 7.8, 1.2, 1H), 8.00 (d, J = 2.1, 1H), 7.87 (dd, J = 8.3, 1.6, 1H), 7.83 (d, J = 8.0, 1H), 7.61 (td, J = 7.3, 1.4, 1H), 7.55 (dd, J = 8.3, 4.1, 1H), 7.46 (t, J = 7.5, 1H), 7.41 (dd, J = 11.5, 8.4, 1H), 7.33 (d, J = 8.1, 1H), 7.21 (d, J = 5.9, 1H), 5.11 (t, J = 5.0, 1H), 4.35 (t, J = 4.6, 2H), 3.95 (m, 2H)。

[0478] 实施例 23: 化合物 40 的合成

[0479]

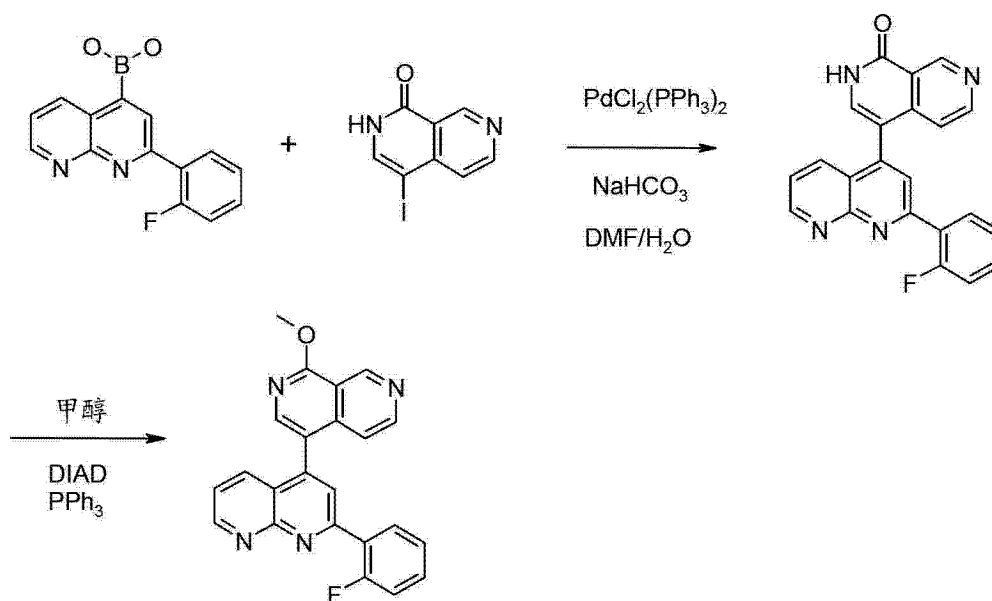


[0480] 将 184mg (0.50mmol) 2-(2-(2-氟-苯基)-4-(6-硝基-[2,6]二氮杂萘-1-基)-[1,8]二氮杂萘 (合成见实施例 6) 在 1ml 甲醇中的浆液用 135mg (1.25mmol) 氯甲酸乙酯处理并搅拌 15 分钟。然后,加入 202mg (2.00mmol) 三乙胺在 0.5ml 甲醇中的溶液并将所得浆液在室温下搅拌 16 小时。将该反应混合物用 2N NaOH 处理。将所得沉淀滤出,用水洗涤并用硅胶柱色谱进行处理,用乙酸乙酯/甲醇作为洗脱剂,以无色结晶形式得到 2-(2-(2-氟-苯基)-4-(5-甲氧基-[2,6]二氮杂萘-1-基)-[1,8]二氮杂萘);HPLC/MS:2.33min, [M+H]383。

[0481] ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ = 9.19 (dd, J = 4.1, 1.9, 1H), 8.93 (d, J = 5.6, 1H), 8.21 (m, 2H), 8.13 (d, J = 2.2, 1H), 8.10 (d, J = 6.1, 1H), 7.99 (dd, J = 8.4, 1.9, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.47 (td, J = 7.6, 1.0, 1H), 7.42 (dd, J = 11.6, 8.3, 1H), 7.08 (d, J = 6.1, 1H), 4.15 (s, 3H)。

[0482] 实施例 24: 化合物 44 和化合物 45 的合成 (仅反应流程)

[0483]



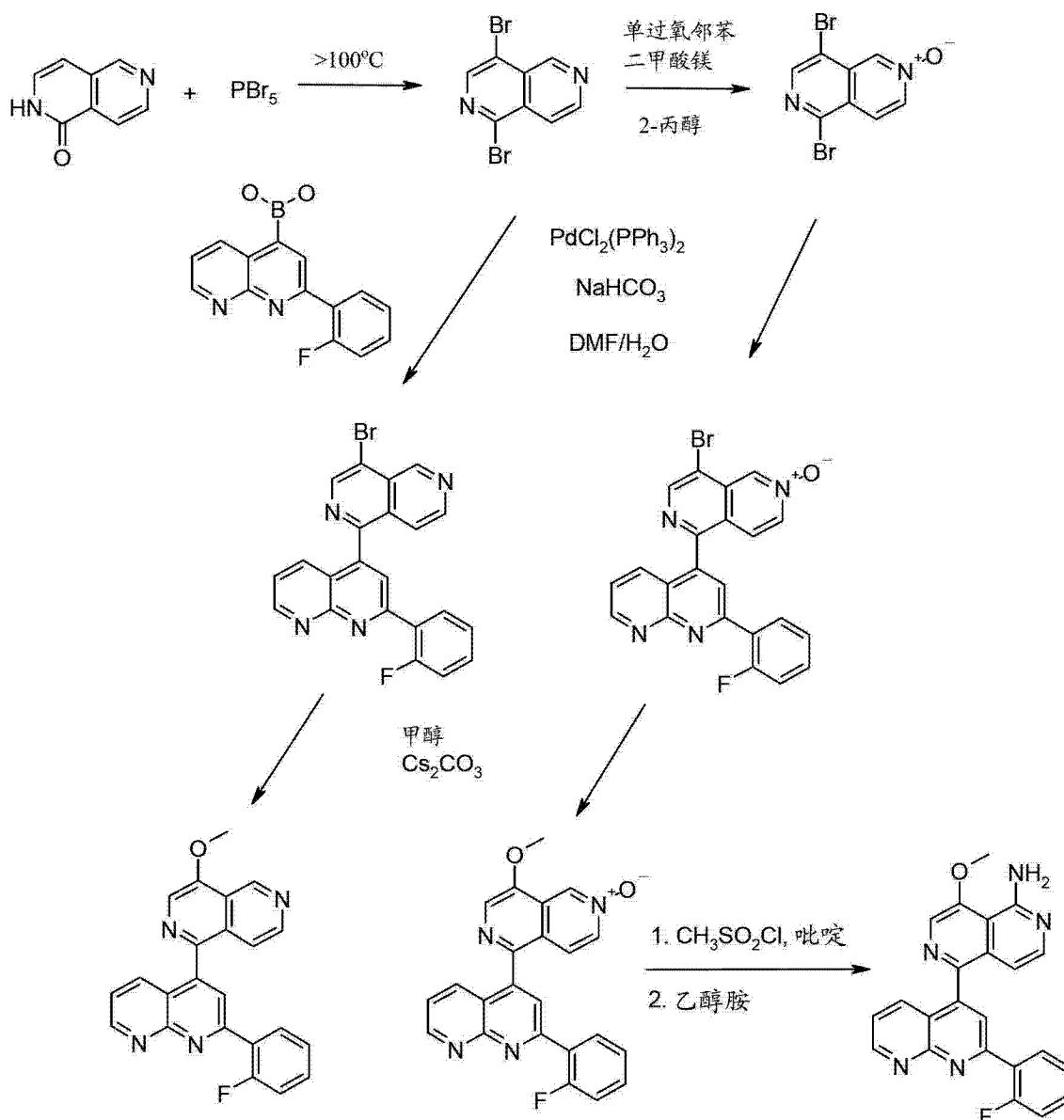
[0484] 可以以类似的方式合成下面的化合物：

[0485] 化合物 53

[0486] 化合物 61

[0487] 实施例 25：化合物 46 和化合物 47 的合成（仅反应流程）

[0488]

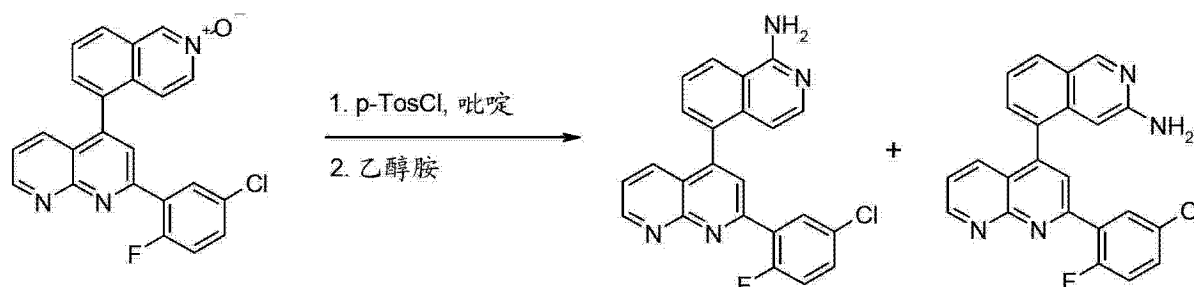


[0489] 可以以类似的方式合成下面的化合物：

[0490] 化合物 56

[0491] 实施例 26：化合物 4 和化合物 49 的合成

[0492]



[0493] 将 569mg (1.42mmol) 2-(5-氯-2-氟-苯基)-4-(2-氧基-异喹啉-5-基)-[1,8]-二氮杂萘 (合成见实施例 8) 在 2.8ml 吡啶中的浆液用 324mg (1.70mmol) 对-甲苯磺酰氯处理并将所得溶液在室温下搅拌 2 小时。然后,加入 2.1ml (35.1mmol) 乙醇胺并将该混合物在室温下搅拌 2 小时。加入水,将所得沉淀滤出并用水洗涤。将残余物用硅胶柱色谱进

行处理,用乙酸乙酯/甲醇作为洗脱剂,得到两种异构体:

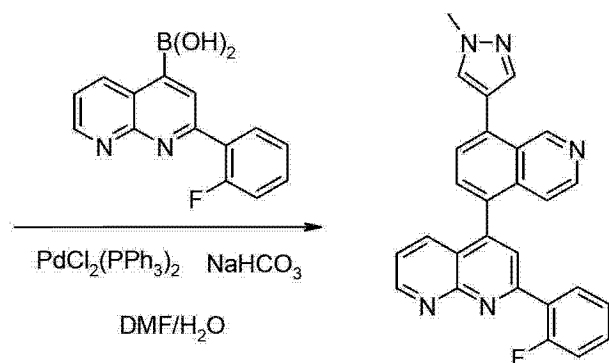
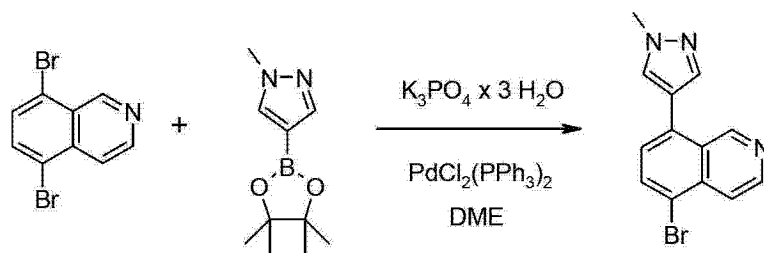
[0494] 化合物 4(见实施例 8)

[0495] 5-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-异唑啉-3-基胺,淡黄色固体形式;HPLC/MS:2.06min, [M+H]401

[0496] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ =9.10(dd, J = 4.2, 2.0, 1H), 8.91(s, 1H), 8.42(dd, J = 6.7, 2.7, 1H), 7.98(d, J = 2.3, 1H), 7.89(d, J = 8.2, 1H), 7.81(dd, J = 8.3, 2.0, 1H), 7.48(dd, J = 7.0, 1.1, 1H), 7.33(m, 3H), 7.07(dd, J = 10.8, 8.8, 1H), 6.14(s, 1H), 4.35(s, 2H)。

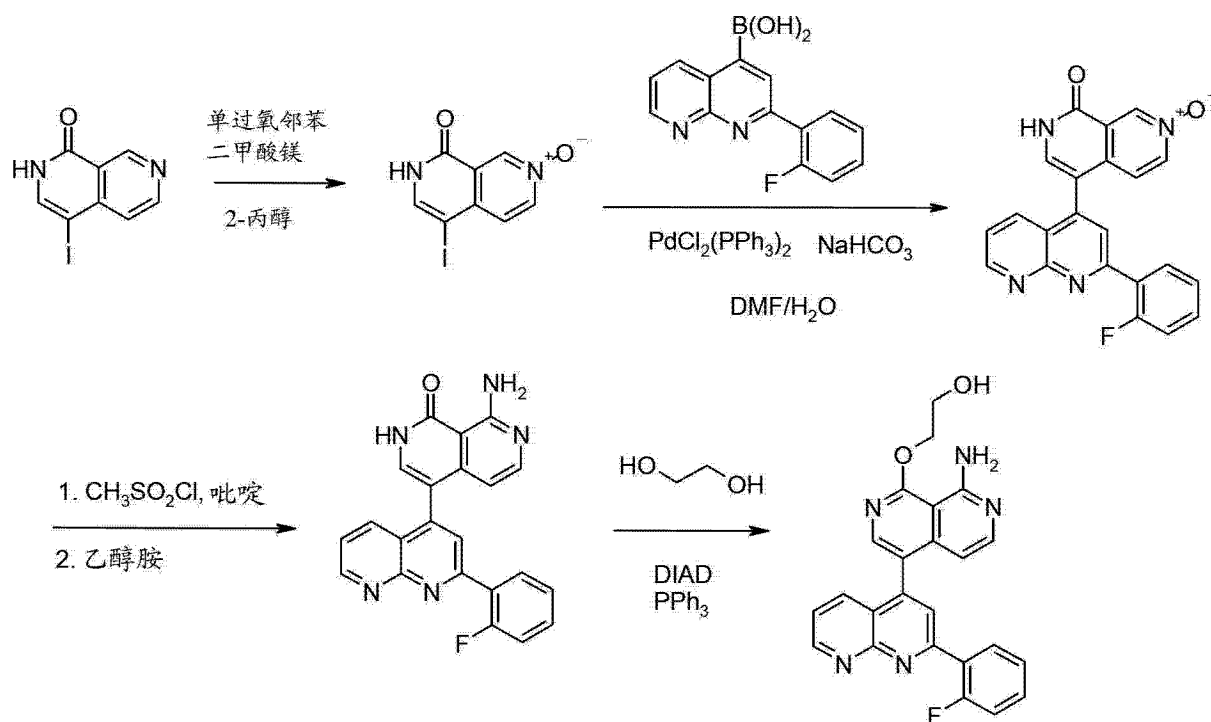
[0497] 实施例 27: 化合物 51 的合成(仅反应流程)

[0498]



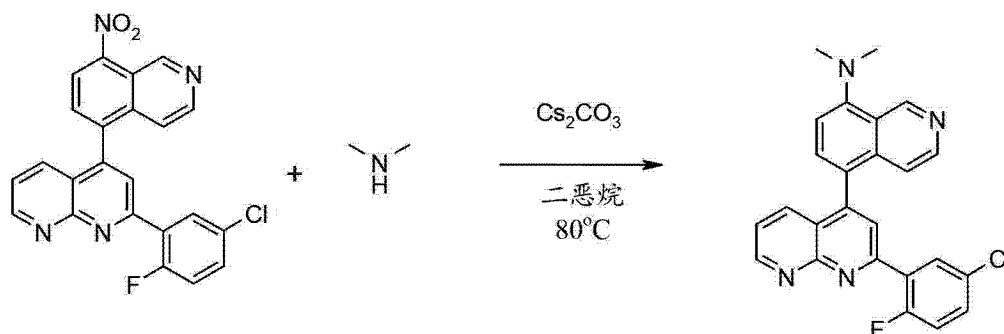
[0499] 实施例 28: 化合物 54 和化合物 55 的合成(仅反应流程)

[0500]



[0501] 实施例 29: 化合物 57 的合成 (仅反应流程)

[0502]

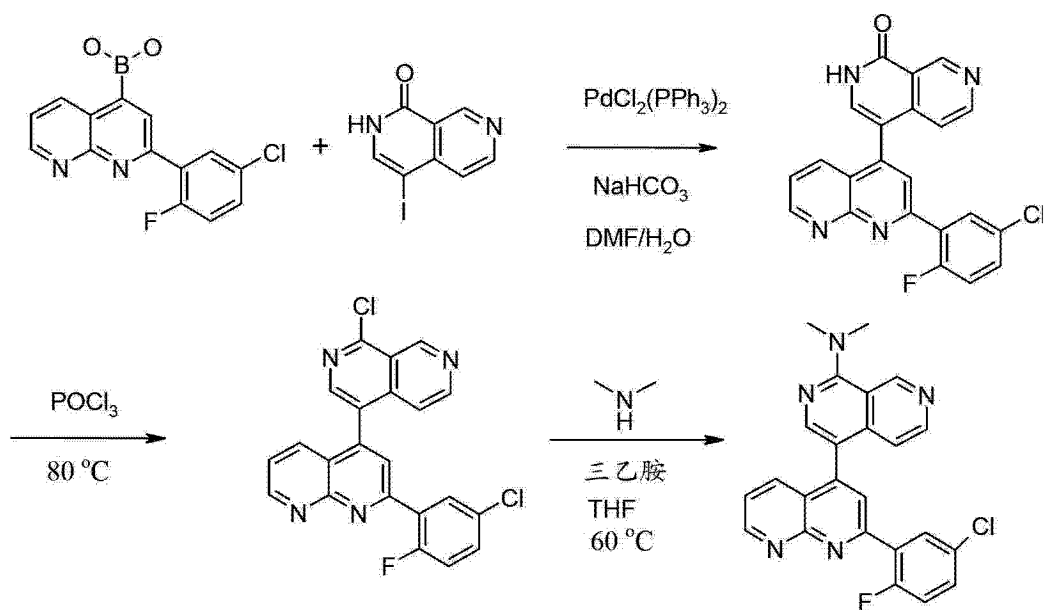


[0503] 可以以类似的方式合成下面的化合物:

[0504] 化合物 58

[0505] 实施例 30: 化合物 59 和化合物 60 的合成 (仅反应流程)

[0506]

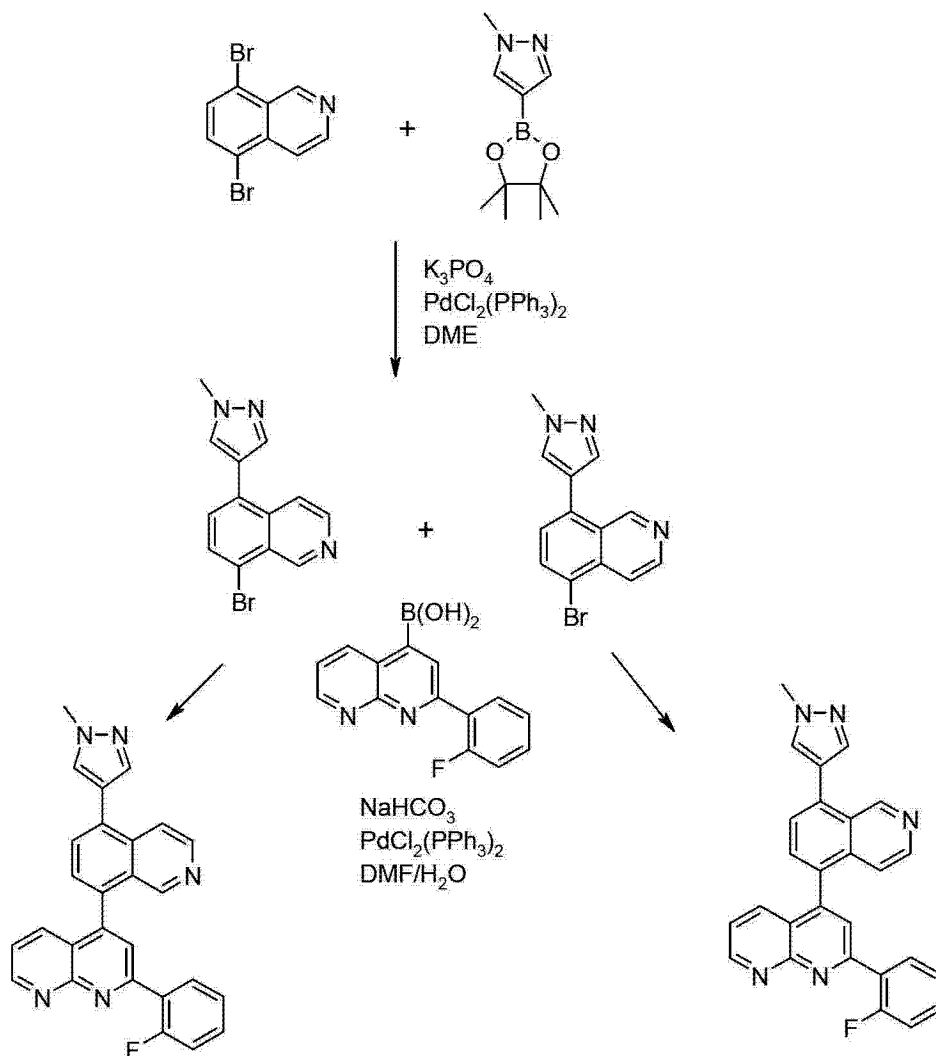


[0507] 可以以类似的方式合成下面的化合物：

[0508] 化合物 58

[0509] 实施例 31：化合物 64 和化合物 65 的合成

[0510]



[0511] 1. 在氮气下, 将 573mg (2.0mmol) 5,8-二溴异喹啉、458mg (2.2mmol) 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-吡唑、849mg (4.0mmol) 磷酸钾三水合物和 140mg (0.20mmol) 氯化二-(三苯基膦)-钯(II) 在 4ml 1,2-二甲氧基乙烷中的混悬液在 80°C 下搅拌 18 小时。将该反应混合物冷却至室温, 用 THF 稀释, 过滤。将滤液蒸发并将残余物用硅胶柱色谱进行处理, 用乙酸乙酯/甲醇作为洗脱剂。分别得到两种异构体。

[0512] 被首先洗脱下来的异构体: 8-溴-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-异喹啉, 无色结晶形式; HPLC/MS 1.90min, [M+H]=288/290。

[0513] 被第二个洗脱下来的异构体: 5-溴-8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-异喹啉, 黄色结晶形式; HPLC/MS(A) 2.02min, [M+H]=288/290。

[0514] 2. 在氮气下, 将 135mg (0.47mmol) 8-溴-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-异喹啉、126mg (0.47mmol) 2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-硼酸和 47.4mg (0.56mmol) 碳酸氢钠在 1.2ml DMF 和 0.6ml 水中的混悬液加热至 80°C。然后, 加入 6.6mg (0.009mmol) 氯化二-(三苯基膦)-钯(II)。将该反应混合物在 80°C 下搅拌 18 小时。将该反应混合物冷却至室温并在水和二氯甲烷之间进行分配。将有机相用硫酸钠干燥并蒸发。将残余物用硅胶柱色谱进行处理, 用乙酸乙酯/甲醇作为洗脱剂, 以无色固体形式得到 2-(2-氟-苯基)-4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-异喹啉-8-基]-[1,8]二氮杂萘; HPLC/MS(A): 1.87min, [M+H] 432。

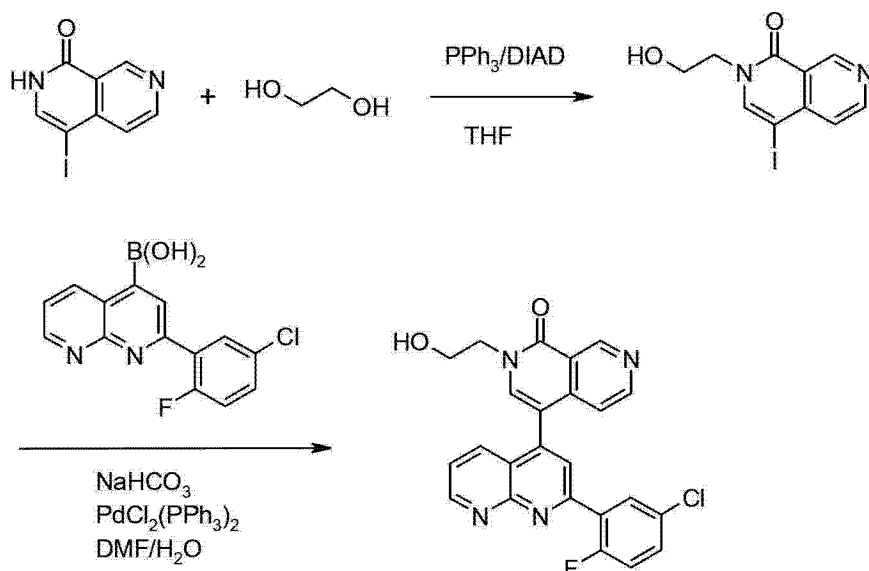
[0515] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ = 9.19 (dd, J = 4.1, 1.9, 1H), 8.83 (d, J = 0.9, 1H), 8.60 (d, J = 6.0, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.23 (td, J = 7.9, 1.8, 1H), 8.17 (dd, J = 6.0, 0.9, 1H), 8.11 (d, J = 2.4, 1H), 7.95 (d, J = 7.4, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.80 (d, J = 7.4, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.57 (dd, J = 8.4, 4.1, 1H), 7.47 (td, J = 7.6, 1.1, 1H), 7.41 (ddd, J = 11.6, 8.3, 1.0, 1H), 4.01 (s, 3H)。

[0516] 3. 类似地制备: 2-(2-氟-苯基)-4-[8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-异喹啉-5-基]-[1,8]二氮杂萘, 黄色固体形式; HPLC/MS(A): 1.84min, [M+H] 432。

[0517] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ = 9.66 (d, J = 0.9, 1H), 9.18 (dd, J = 4.1, 1.9, 1H), 8.45 (d, J = 5.9, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (td, J = 7.9, 1.8, 1H), 8.06 (d, J = 2.3, 1H), 7.95 (d, J = 0.8, 1H), 7.93 (d, J = 7.4, 1H), 7.87 (dd, J = 8.4, 1.9, 1H), 7.83 (d, J = 7.4, 1H), 7.62 (dddd, J = 8.2, 7.2, 5.1, 1.9, 1H), 7.56 (dd, J = 8.4, 4.1, 1H), 7.47 (td, J = 7.6, 1.1, 1H), 7.41 (ddd, J = 11.7, 8.3, 1.0, 1H), 7.29 (dd, J = 5.9, 0.9, 1H), 4.02 (s, 3H)。

[0518] 实施例 32: 化合物 68 的合成

[0519]



[0520] 1. 在用冰进行外部冷却的情况下,将 2.11g(7.74mmol)4-碘-2H-[2,7]二氮杂萘-1-酮(其制备见 A. Zhang 等, J. Comb. Chem. 9, 916 页, 2007)和 3.08g(11.6mmol)三苯基膦在 30ml THF 和 2.4ml(77mmol)乙烷-1,2-二醇中的混悬液用 2.40ml(11.6mmol)偶氮二甲酸二异丙酯处理。将所得溶液在室温下搅拌 3 天。将形成的沉淀滤出,用叔丁基-甲基-醚洗涤并真空干燥:2-(2-羟基-乙基)-4-碘-2H-[2,7]二氮杂萘-1-酮,无色固体形式;HPLC/MS(A):1.29min, [M+H]=317。

[0521] ^1H NMR(400MHz, DMSO) δ = 9.28(d, J = 0.6, 1H), 8.84(d, J = 5.6, 1H), 8.13(s, 1H), 7.47(dd, J = 5.6, 0.7, 1H), 4.89(s, 1H), 4.05(t, J = 5.4, 2H), 3.67(t, J = 5.4, 2H)。

[0522] 2. 将 158mg(0.5mmol)2-(2-羟基-乙基)-4-碘-2H-[2,7]二氮杂萘-1-酮、166mg(0.55mmol)2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-硼酸和 50.4mg(0.6mmol)碳酸氢钠在 2ml DMF 和 1ml 水中的浆液在氮气下加热至 80℃。然后,加入 7.0mg(0.01mmol)氯化二-(三苯基膦)-钯(II)。将该反应混合物在 80℃下搅拌 18 小时。加入水,将所得沉淀滤出并用水洗涤。将残余物用硅胶柱色谱进行处理,用二氯甲烷/甲醇进行洗脱,以浅棕色固体形式得到 4-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-2-(2-羟基-乙基)-2H-[2,7]二氮杂萘-1-酮;HPLC/MS(A):1.74min, [M+H]447。

[0523] ^1H NMR(400MHz, DMSO) δ = 9.50(d, J = 0.6, 1H), 9.19(dd, J = 4.1, 1.9, 1H), 8.62(d, J = 5.6, 1H), 8.27(dd, J = 8.4, 1.9, 1H), 8.20(dd, J = 6.6, 2.8, 1H), 8.08(d, J = 2.1, 1H), 7.95(s, 1H), 7.68(ddd, J = 8.8, 4.2, 2.8, 1H), 7.62(dd, J = 8.4, 4.2, 1H), 7.50(dd, J = 10.8, 8.8, 1H), 7.06(dd, J = 5.6, 0.6, 1H), 4.94(t, J = 5.7, 1H), 4.13(m, 2H), 3.77(dt, J = 8.1, 5.8, 2H)。

[0524] 以类似的方式合成下面的化合物:

[0525] 化合物 67

[0526] 化合物 72

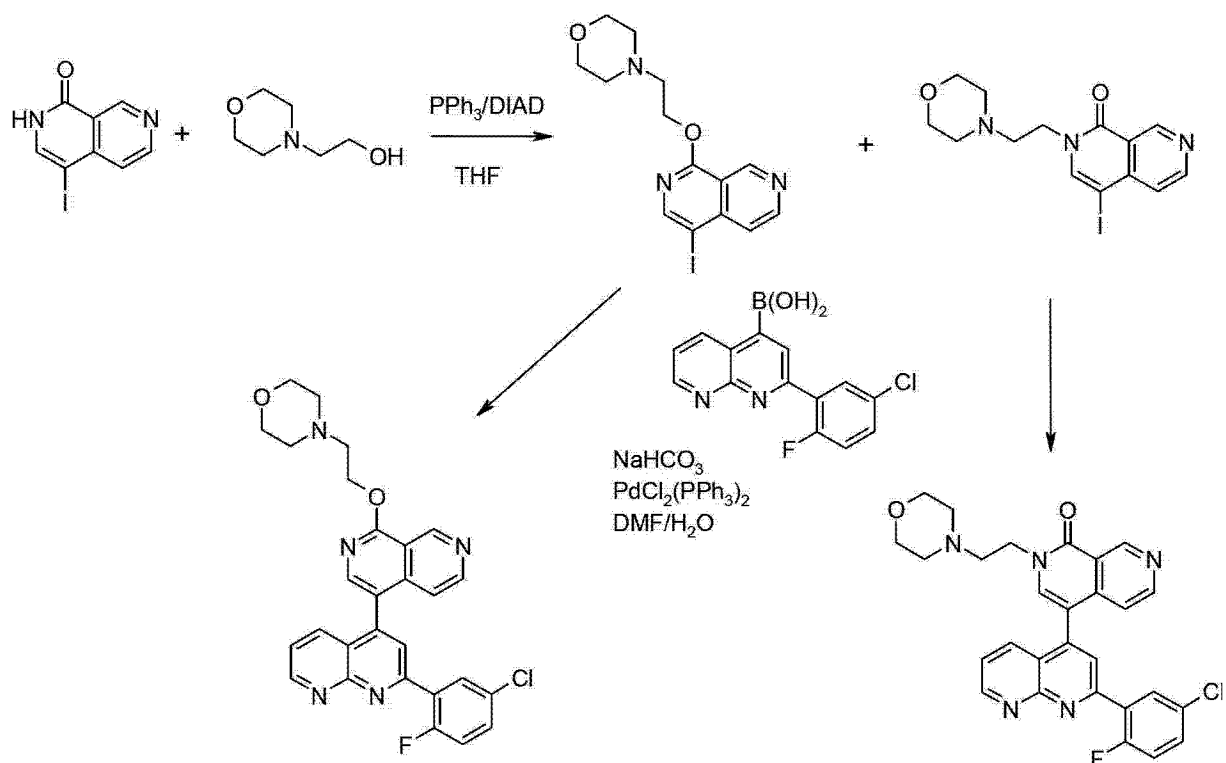
[0527] 化合物 74

[0528] 化合物 75

[0529] 化合物 81

[0530] 实施例 33: 化合物 76 和化合物 77 的合成

[0531]



[0532] 1. 在用冰进行外部冷却的情况下,将 544mg (2.00mmol) 4-碘-2H-[2,7]二氮杂萘-1-酮、795mg (3.00mmol) 三苯基膦和 371 μ l (3.00mmol) 2-吗啉代-乙醇在 50ml THF 中的混悬液用 620 μ l (3.00mmol) 偶氮二甲酸二异丙酯进行处理。将该反应混合物在室温下搅拌 18 小时。将固体滤出;将滤液蒸发并将残余物用硅胶柱色谱进行处理,用乙酸乙酯/甲醇作为洗脱剂,分别得到两种异构体。

[0533] 被首先洗脱下来的异构体:4-碘-2-(2-吗啉-4-基-乙基)-2H-[2,7]二氮杂萘-1-酮,无色结晶形式;HPLC/MS(A):1.05min, [M+H]=386。

[0534] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ = 9.28 (s, 1H), 8.83 (d, J = 5.6, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.47 (d, J = 5.6, 1H), 4.09 (t, J = 6.3, 2H), 3.53 (m, 4H), 2.60 (t, J = 6.3, 2H), 2.44 (m, 4H)。

[0535] 被第二个洗脱下来的异构体:4-碘-1-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-[2,7]二氮杂萘,无色结晶形式;HPLC/MS(A):1.34min, [M+H]=386。

[0536] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ = 9.41 (s, 1H), 8.88 (d, J = 5.8, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.70 (d, J = 5.8, 1H), 4.63 (t, J = 5.7, 2H), 3.56 (m, 4H), 2.84 (t, J = 5.7, 2H), 2.52 (m, 4H)。

[0537] 2. 将 154mg (0.4mmol) 4-碘-1-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-[2,7]二氮杂萘、133mg (0.44mmol) 2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-硼酸和 40.3mg (0.48mmol) 碳酸氢钠在 1.6ml DMF 和 0.8ml 水中的浆液在氮气下加热至 80 $^{\circ}\text{C}$ 。然后,加入 5.6mg (0.008mmol) 氯化二-(三苯基膦)-钯(II)并将该反应混合物在 80 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 18 小时。加入水,将所得沉淀滤出并用水洗涤。将残余物用硅胶柱色谱进行处理,用乙酸乙酯/甲醇进行洗脱,以淡黄色结晶形式得到 2-(5-氯-2-氟-苯基)-4-[1-(2-吗啉-4-基-乙

氧基)-[2,7]二氮杂萘-4-基]-[1,8]二氮杂萘;HPLC/MS(A):1.67min, [M+H]516。

[0538] ^1H NMR(500MHz, DMSO) δ =9.65(s, 1H), 9.21(d, J = 2.2, 1H), 8.68(d, J = 5.7, 1H), 8.40(s, 1H), 8.23(dd, J = 6.6, 2.8, 1H), 8.10(d, J = 1.8, 1H), 8.02(dd, J = 8.4, 1.8, 1H), 7.69(ddd, J = 8.6, 4.0, 3.0, 1H), 7.60(dd, J = 8.4, 4.1, 1H), 7.51(dd, J = 10.7, 8.9, 1H), 7.27(d, J = 5.8, 1H), 4.78(t, J = 5.3, 2H), 3.62(m, 4H), 2.94(t, J = 5.2, 2H), 2.60(s, 4H)。

[0539] 3. 将 154mg(0.4mmol)4-碘-2-(2-吗啉-4-基-乙基)-2H-[2,7]二氮杂萘-1-酮、133mg(0.44mmol)2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-硼酸和 40.3mg(0.48mmol)碳酸氢钠在 1.6ml DMF 和 0.8ml 水中的浆液在氮气下加热至 80°C。然后,加入 5.6mg(0.008mmol)氯化二-(三苯基膦)-钯(II)并将该反应混合物在 80°C 下搅拌 18 小时。加入水并将所得沉淀滤出,用水洗涤并真空干燥。将该固体用异丙醇重结晶两次,以略带黄色的结晶形式得到 4-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-2-(2-吗啉-4-基-乙基)-2H-[2,7]二氮杂萘-1-酮;HPLC/MS(A):1.67min, [M+H]516。

[0540] ^1H NMR(400MHz, DMSO) δ =9.50(s, 1H), 9.21(d, J = 2.2, 1H), 8.62(d, J = 4.9, 1H), 8.22(m, 2H), 8.08(d, J = 1.9, 1H), 8.01(s, 1H), 7.68(ddd, J = 8.7, 4.0, 3.0, 1H), 7.63(dd, J = 8.3, 4.1, 1H), 7.51(dd, J = 10.8, 8.9, 1H), 7.04(d, J = 5.5, 1H), 4.16(m, 2H), 3.51(s, 4H), 2.69(m, 2H), 2.46(d, J = 4.2, 4H)。

[0541] 以类似的方式合成下面的化合物:

[0542] 化合物 78

[0543] 化合物 91

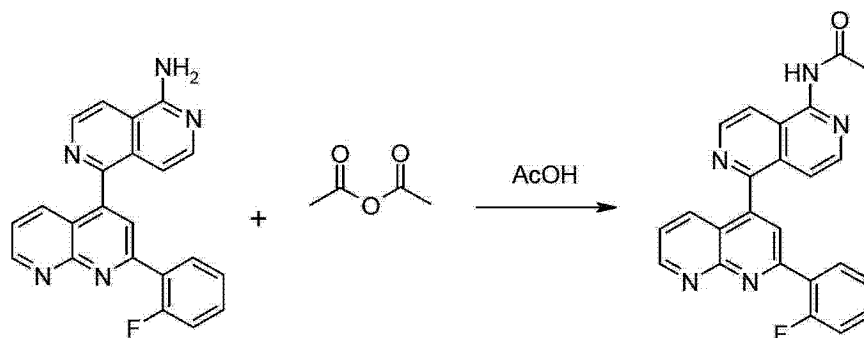
[0544] 化合物 98

[0545] 化合物 100

[0546] 化合物 104

[0547] 实施例 34: 化合物 69 的合成

[0548]



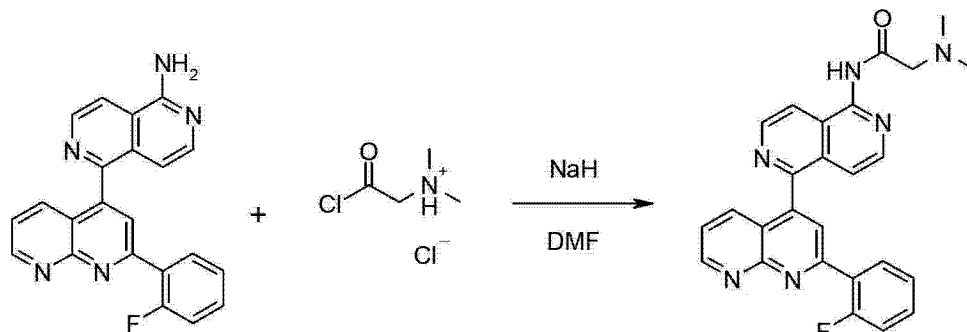
[0549] 将 37mg(0.10mmol)5-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[2,6]二氮杂萘-1-基胺在 0.5ml 乙酸中的溶液用 20.4mg(0.20mmol)乙酸酐处理并加热至 80°C。将该反应混合物在这一温度下搅拌 18 小时。将该反应混合物冷却至室温并在 25% 的氨水和二氯甲烷之间进行分配。将有机相用硫酸钠干燥并蒸发。将残余物用叔-丁基-甲基醚进行研磨,以棕色结晶形式得到 N-{5-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[2,6]二氮杂萘-1-基}-乙酰胺;HPLC/MS(A) 1.64min, [M+H]410。

[0550] ^1H NMR(500MHz, DMSO) δ =10.81(s, 1H), 9.20(dd, J = 4.1, 1.9, 1H), 8.91(d, J =

5. 9, 1H), 8. 39(d, J = 5. 9, 1H), 8. 21(td, J = 7. 9, 1. 7, 1H), 8. 15(d, J = 2. 1, 1H), 8. 12(d, J = 5. 9, 1H), 7. 99(dd, J = 8. 4, 1. 9, 1H), 7. 62(m, 2H), 7. 47(td, J = 7. 7, 1. 0, 1H), 7. 42(m, 2H), 2. 28(s, 3H)。

[0551] 实施例 35: 化合物 71 的合成

[0552]



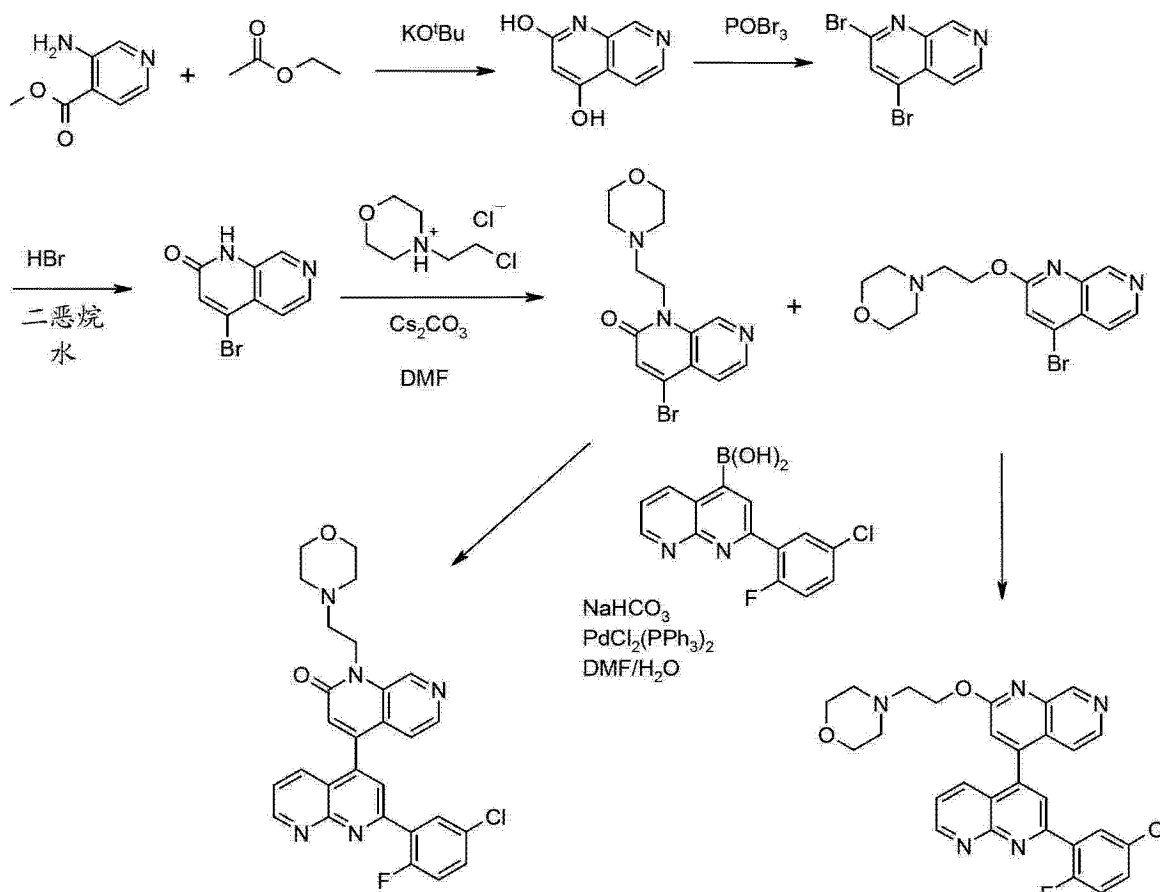
[0553] 将 551mg(1. 5mmol) 5-[2-(2- 氟 - 苯基)-[1, 8] 二氮杂萘 -4- 基]-[2, 6] 二氮杂萘 -1- 基胺在 10ml DMF 中的混悬液用 108mg(4. 50mmol) 氢化钠处理并在室温下搅拌 1 小时。然后, 加入 356mg(2. 25mmol) 二甲基氨基乙酰氯盐酸盐并将该反应混合物在室温下搅拌 18 小时。将该反应混合物在水和二氯甲烷之间进行分配。将有机相用硫酸钠干燥并蒸发。将残余物用硅胶柱色谱进行处理, 用乙酸乙酯 / 甲醇作为洗脱剂, 以棕色无定形固体形式得到 2- 二甲基氨基 -N-[5-[2-(2- 氟 - 苯基)-[1, 8] 二氮杂萘 -4- 基]-[2, 6] 二氮杂萘 -1- 基]- 乙酰胺 ;HPLC/MS(B) 1. 64min, [M+H] 453。

[0554] 以类似的方式合成下面的化合物 :

[0555] 化合物 73

[0556] 实施例 36: 化合物 110 和化合物 112 的合成

[0557]



[0558] 1. 在氮气下,向 19.0g(125mmol) 3-氨基-异烟酸甲酯在 125ml 乙酸乙酯中的溶液分批加入 29.4g(262mmol) 叔-丁酸钾。将该反应混合物加热至 75°C 并将其在这一温度下在氮气下搅拌 18 小时。将该反应混合物冷却至室温并加入 400ml 水。将有机相分离出来并将水相用乙酸乙酯和叔-丁基-甲基醚萃取。弃去全部有机相。将水相用 2N HCl 酸化至 pH 6。将所得沉淀滤出,用水洗涤并真空干燥,以无色结晶形式得到 [1,7] 二氮杂萘-2,4-二醇;HPLC/MS(A):0.86min, [M+H]=163。

[0559] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) δ = 11.29 (b, 2H), 8.60 (d, J = 0.5, 1H), 8.27 (d, J = 5.2, 1H), 7.66 (dd, J = 5.2, 0.5, 1H), 5.82 (s, 1H)。

[0560] 2. 将 2.59g(16.0mmol) [1,7] 二氮杂萘-2,4-二醇在 32ml 1-丁基-1-甲基-吡咯烷三氟甲磺酸盐中的混悬液用 15.1g(52.8mmol) 三溴氧化磷处理。将该反应混合物在 85°C 下搅拌 18 小时。将该反应混合物冷却至室温。加入冰和 12ml 50%NaOH 水溶液。将所得沉淀滤出,用水洗涤并真空干燥,以浅棕色结晶形式得到 2,4-二溴-[1,7] 二氮杂萘;HPLC/MS(A):2.18min, [M+H]=289。

[0561] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ = 9.37 (s, 1H), 8.70 (d, J = 5.8, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.86 (d, J = 5.8, 1H)。

[0562] 3. 将 924mg(3.21mmol) 2,4-二溴-[1,7] 二氮杂萘在 3.2ml 水和 1.9ml 二恶烷中的混悬液用 2.89ml 47% 氢溴酸水溶液处理。将所得的棕色溶液在 80°C 下搅拌 18 小时。将该反应混合物冷却至室温并加入 50%NaOH 水溶液以调节 pH 至 7。将所得沉淀滤出,用水洗涤并真空干燥,以浅棕色结晶形式得到 4-溴-1H-[1,7] 二氮杂萘-2-酮;HPLC/MS(A):1.38min, [M+H]=225/227。

[0563] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ = 12.28 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.4, 1H), 7.69 (d, J = 5.4, 1H), 7.30 (s, 1H)。

[0564] 4. 将 116mg (0.50mmol) 4-溴-1H-[1,7]二氮杂萘-2-酮和 102mg (0.55mmol) N-(2-氯乙基)-吗啉氯化物在 1.4ml DMF 中的溶液用 261mg (0.80mmol) 碳酸铯处理并将该反应混合物在室温下搅拌 18 小时。将该反应混合物在水和二氯甲烷之间进行分配。将有机相用硫酸钠干燥并蒸发。将残余物用硅胶柱色谱进行处理,用二氯甲烷/甲醇作为洗脱剂,分别得到两种异构体。

[0565] 被首先洗脱下来的异构体: 4-溴-2-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-[1,7]二氮杂萘, 无色结晶形式; HPLC/MS(A): 1.19min, [M+H]=338/340。

[0566] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ = 9.14 (s, 1H), 8.62 (d, J = 5.6, 1H), 7.88 (d, J = 5.6, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.59 (t, J = 5.7, 2H), 3.56 (m, 4H), 2.76 (t, J = 5.7, 2H), 2.5 (m, 4H)。

[0567] 被第二个洗脱下来的异构体: 4-溴-1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-[1,7]二氮杂萘-2-酮, 无色结晶形式; HPLC/MS(A): 1.08min, [M+H]=338/340。

[0568] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ = 9.02 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.3, 1H), 7.79 (d, J = 5.3, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.45 (t, J = 6.8, 2H), 3.51 (m, 4H), 2.60 (t, J = 6.8, 2H), 2.5 (m, 4H)。

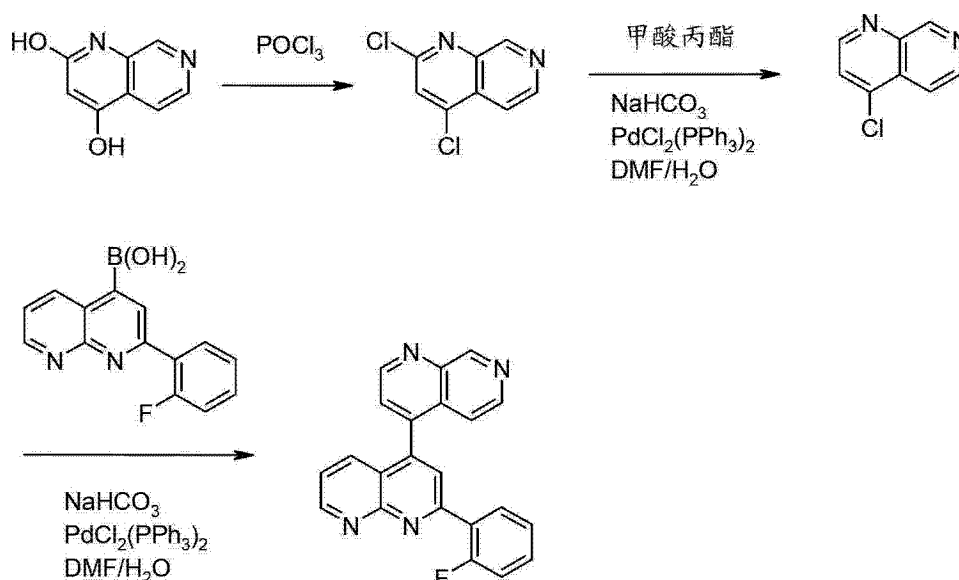
[0569] 5. 将 69.3mg (0.21mmol) 4-溴-1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-[1,7]二氮杂萘-2-酮、68.1mg (0.23mmol) 2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-硼酸和 20.6mg (0.25mmol) 碳酸氢钠在 1.6ml DMF 和 0.8ml 水中的浆液在氮气下加热至 80°C。然后,加入 2.8mg (0.004mmol) 氯化二-(三苯基膦)-钼(II)并将该反应混合物在 80°C 下搅拌 18 小时。加入水,将所得沉淀滤出并用水洗涤。将残余物用叔-丁基-甲基醚研磨,以淡黄色结晶形式得到 4-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-[1,7]二氮杂萘-2-酮; HPLC/MS(A): 1.59min, [M+H]516。

[0570] 6. 将 31.4mg (0.093mmol) 4-溴-2-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-[1,7]二氮杂萘、30.9mg (0.102mmol) 2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-硼酸和 9.4mg (0.11mmol) 碳酸氢钠在 0.7ml DMF 和 0.4ml 水中的浆液在氮气下加热至 80°C。然后,加入 1.3mg (0.002mmol) 氯化二-(三苯基膦)-钼(II)并将该反应混合物在 80°C 下搅拌 18 小时。加入水并将所得沉淀滤出,用水洗涤并干燥。将残余物用硅胶柱色谱进行处理,用二氯甲烷/甲醇作为洗脱剂,以无色结晶形式得到 4-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-2-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-[1,7]二氮杂萘; HPLC/MS(A) 1.64min, [M+H]516。

[0571] ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ = 9.26 (s, 1H), 9.21 (dd, J = 3.9, 1.6, 1H), 8.37 (d, J = 5.6, 1H), 8.21 (dd, J = 6.5, 2.7, 1H), 8.12 (d, J = 1.1, 1H), 7.96 (dd, J = 8.3, 1.5, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.60 (dd, J = 8.3, 4.1, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.20 (d, J = 5.6, 1H), 4.68 (m, 2H), 3.59 (m, 4H), 2.82 (m, 2H), 2.53 (m, 4H)。

[0572] 实施例 37: 化合物 111 的合成

[0573]



[0574] 1. 将 1.99g (12.3mmol) [1,7] 二氮杂萘-2,4-二醇在 25ml 甲苯中的混悬液用 3.38ml (36.7mmol) 磷酰氯处理并将其在 80℃ 下搅拌 18 小时。将该反应混合物冷却至室温；加入水、7ml 50%NaOH 水溶液和二氯甲烷。将该混合物过滤，将有机相分离出来，用硫酸钠干燥并蒸发，以浅棕色结晶形式得到 2,4-二氯-[1,7] 二氮杂萘；HPLC/MS(B):2.43min, [M+H]=199。

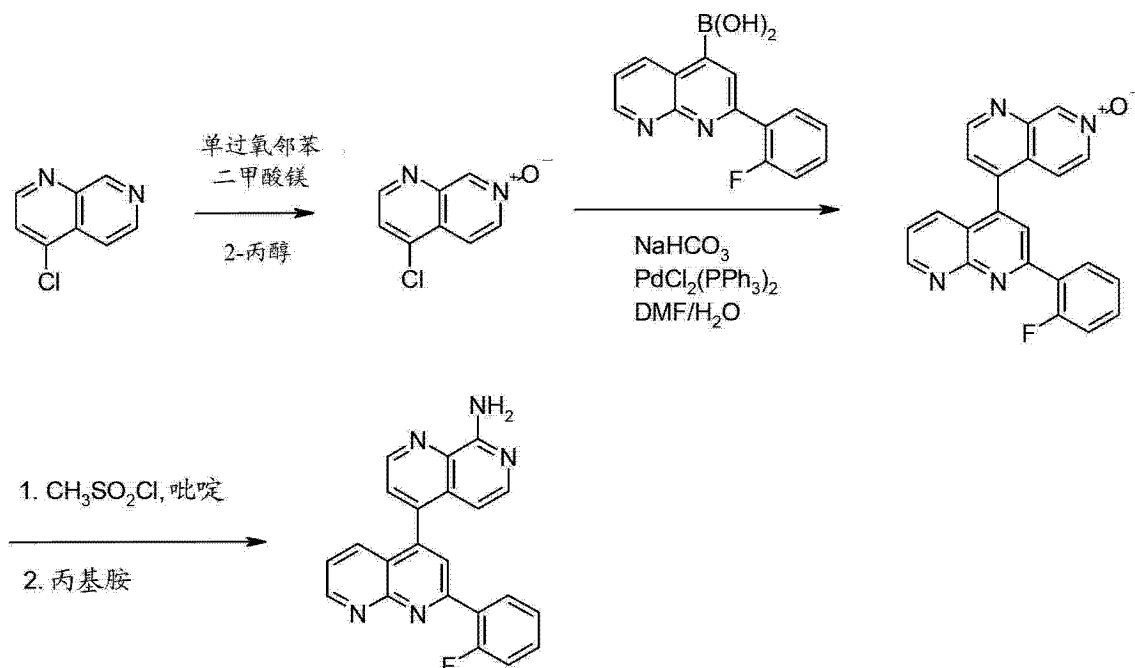
[0575] 2. 在氮气下，将 1.19g (6.00mmol) 2,4-二氯-[1,7] 二氮杂萘、1.72ml (18.0mmol) 甲酸丙酯和 84mg (0.12mmol) 氯化二-(三苯基膦)-钯(II) 在 24ml DMF 中的溶液用 1.21g (14mmol) 碳酸氢钠在 12ml 水中的溶液处理并将该反应混合物在 80℃ 下搅拌 3 天。将该反应混合物冷却至室温并在二氯甲烷和 1N NaOH 水溶液之间进行分配。将有机相用硫酸钠干燥并蒸发。将残余物用硅胶柱色谱进行处理，用环己烷/乙酸乙酯作为洗脱剂，以无色结晶形式得到 4-氯-[1,7] 二氮杂萘；HPLC/MS(B):1.84min, [M+H]=165。

[0576] 3. 将 112mg (0.42mmol) 2-(2-氟-苯基)-[1,8] 二氮杂萘-4-硼酸、65.8mg (0.40mmol) 4-氯-[1,7] 二氮杂萘和 42mg (0.50mmol) 碳酸氢钠在 1ml DMF 和 0.5ml 水中的混悬液在氮气下加热至 80℃。然后，加入 5.6mg (0.008mmol) 氯化二-(三苯基膦)-钯(II) 并将该反应混合物在 80℃ 下搅拌 18 小时。加入水并将所得沉淀滤出，用水洗涤并干燥。将残余物用硅胶柱色谱进行处理，用乙酸乙酯/甲醇作为洗脱剂，以淡黄色结晶形式得到 4-[2-(2-氟-苯基)-[1,8] 二氮杂萘-4-基]-[1,7] 二氮杂萘；HPLC/MS(B) 2.30min, [M+H] 353。

[0577] ¹H NMR (500MHz, DMSO) δ = 9.57 (s, 1H), 9.27 (d, J = 4.3, 1H), 9.20 (dd, J = 4.1, 1.9, 1H), 8.54 (d, J = 5.8, 1H), 8.20 (td, J = 7.9, 1.7, 1H), 8.11 (d, J = 2.1, 1H), 7.98 (d, J = 4.3, 1H), 7.91 (dd, J = 8.3, 1.8, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.58 (dd, J = 8.4, 4.1, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.41 (m, 2H)。

[0578] 实施例 38: 化合物 113 的合成

[0579]



[0580] 1. 将 266mg (1.62mmol) 4-氯-[1,7]二氮杂萘和 943mg (1.62mmol) 单过氧邻苯二甲酸镁六水合物 (85%) 在 3ml 2-丙醇中的浆液在 60℃ 下搅拌 2 小时。将该反应混合物冷却至室温并用饱和碳酸钠溶液处理。将混合物用 THF 萃取两次。将有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 用硫酸钠干燥并蒸发。将残余物用硅胶柱色谱进行处理, 用乙酸乙酯/甲醇作为洗脱剂, 以略带棕色的固体形式得到 4-氯-[1,7]二氮杂萘 7-氧化物; HPLC/MS(B): 1.38min, $[\text{M}+\text{H}] = 181$ 。

[0581] ^1H NMR (400MHz, DMSO) $\delta = 8.98$ (d, $J = 1.7$, 1H), 8.91 (d, $J = 4.8$, 1H), 8.36 (dd, $J = 7.3$, 1.8, 1H), 8.10 (d, $J = 7.3$, 1H), 7.82 (d, $J = 4.8$, 1H)。

[0582] 2. 将 205mg (0.76mmol) 2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-硼酸、131mg (0.73mmol) 4-氯-[1,7]二氮杂萘 7-氧化物和 76mg (0.91mmol) 碳酸氢钠在 2ml DMF 和 1ml 水中的混悬液在氮气下加热至 80℃。然后, 加入 10mg (0.015mmol) 氯化二-(三苯基膦)-钯 (II) 并将该反应混合物在 80℃ 下搅拌 18 小时。加入水并将所得沉淀滤出, 用水洗涤并干燥。将残余物用硅胶柱色谱进行处理, 用乙酸乙酯/甲醇作为洗脱剂, 以灰色结晶形式得到 4-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[1,7]二氮杂萘 7-氧化物; HPLC/MS(B) 1.84min, $[\text{M}+\text{H}] 369$ 。

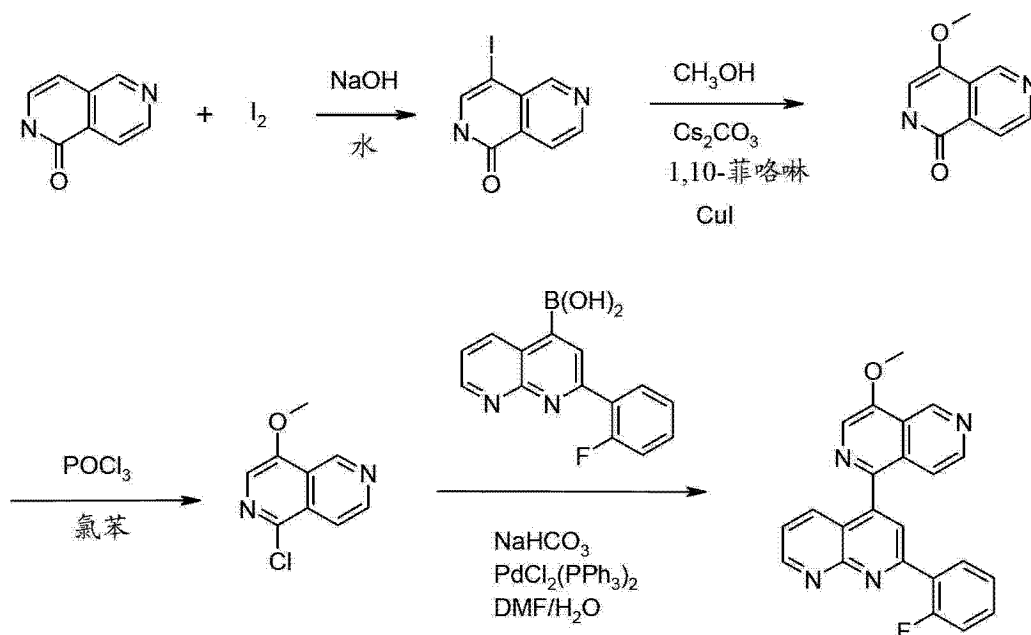
[0583] 3. 将 119mg (0.32mmol) 4-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[1,7]二氮杂萘 7-氧化物在 0.66ml 吡啶中的浆液用 53.9mg (0.47mmol) 甲磺酰氯处理。将该混合物在 80℃ 下搅拌 2h, 然后在室温下搅拌 16 小时。然后, 加入 115mg (1.95mmol) 丙基胺并将该反应混合物在室温下搅拌 1 小时。向反应混合物中加入水; 将所得沉淀滤出, 用水洗涤并干燥。将残余物用硅胶柱色谱进行处理, 用二氯甲烷/甲醇作为洗脱剂, 以黄色固体形式得到 4-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[1,7]二氮杂萘-8-基胺; HPLC/MS(B) 1.75min, $[\text{M}+\text{H}] 368$ 。

[0584] ^1H NMR (400MHz, DMSO) $\delta = 9.19$ (dd, $J = 4.1$, 1.9, 1H), 8.97 (d, $J = 4.4$, 1H), 8.19 (td, $J = 7.9$, 1.8, 1H), 8.04 (d, $J = 2.2$, 1H), 7.89 (dd, $J = 8.3$, 1.9, 1H), 7.82 (d, $J = 4.4$, 1H), 7.77 (d, $J = 5.9$, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.14 (s

, 2H), 6.30(d, J = 5.9, 1H)。

[0585] 实施例 39: 化合物 115 的合成

[0586]



[0587] 1. 将 1.46g(10.0mmol) 2,6-二氮杂萘-1(2H)-酮在 30ml 1N NaOH 水溶液中的浆液用 5.08g(20.0mmol) 碘处理并将其在 80°C 下搅拌 40 小时。将该反应混合物冷却至室温并加入 70ml 水。将固体滤出,用水洗涤并真空干燥,得到棕色的 4-碘-2H-[2,6]二氮杂萘-1-酮;HPLC/MS(B):1.72min, [M+H]=273。

[0588] ^1H NMR(400MHz, DMSO) δ = 11.86(s, 1H), 8.95(s, 1H), 8.74(d, J = 5.2, 1H), 7.95(dd, J = 5.2, 0.8, 1H), 7.70(d, J = 4.4, 1H)。

[0589] 2. 用氮气向 1.45g(5.34mmol) 4-碘-2H-[2,6]二氮杂萘-1-酮、3.48g(10.7mmol) 碳酸铯、193mg(1.07mmol) 1,10-菲咯啉和 102mg(0.534mmol) 碘化亚铜(I) 在 10ml 甲醇中的混悬液中鼓泡,随后使其在微波中,在 120°C 下反应 7 小时。将该反应混合物冷却至室温并将固体滤出。将滤液蒸发并用硅胶柱色谱进行处理,用乙酸乙酯/甲醇作为洗脱剂,以无色结晶形式得到 4-甲氧基-2H-[2,6]二氮杂萘-1-酮;HPLC/MS(B):1.36min, [M+H]=177。

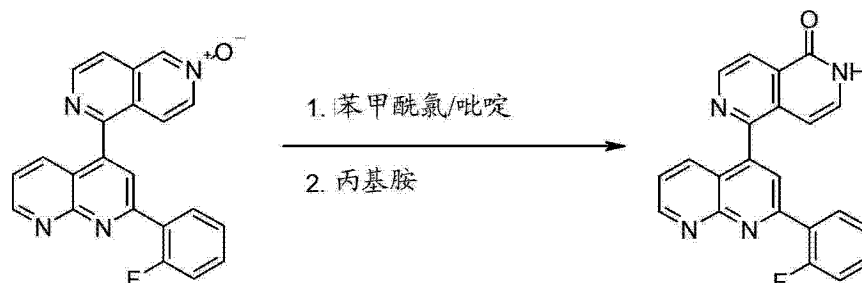
[0590] 3. 将 116mg(0.66mmol) 4-甲氧基-2H-[2,6]二氮杂萘-1-酮在 1ml 氯苯中的混悬液用 0.12ml 磷酰氯处理并将其在 100°C 下搅拌 18 小时。将该反应混合物冷却至室温并在 2N NaOH 水溶液和二氯甲烷之间进行分配。将有机相用硫酸钠干燥并蒸发。将残余物用硅胶柱色谱进行处理,用乙酸乙酯/甲醇作为洗脱剂,以略带黄色的固体形式得到 1-氯-4-甲氧基-[2,6]二氮杂萘;HPLC/MS(B) 2.19min, [M+H] 195。

[0591] 4. 将 137mg(0.51mmol) 2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-硼酸、99.3mg(0.51mmol) 1-氯-4-甲氧基-[2,6]二氮杂萘和 7.2mg(0.010mmol) 氯化二-(三苯基膦)-钯(II) 在 1ml DMF 和 0.5ml 水中的混悬液在氮气下加热至 80°C。然后,加入 51mg(0.61mmol) 碳酸氢钠并将该反应混合物在 80°C 下搅拌 40 小时。加入水并将所得沉淀滤出,用水洗涤并干燥。将残余物用制备型 HPLC 进行纯化,以略带黄色的固体形式得到 2-(2-氟-苯基)-4-(4-甲氧基-[2,6]二氮杂萘-1-基)-[1,8]二氮杂萘;HPLC/MS(B) 2.49min, [M+H] 383

[0592] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ = 9.73 (d, J = 0.8, 1H), 9.19 (dd, J = 4.1, 1.9, 1H), 8.68 (m, 2H), 8.22 (td, J = 7.9, 1.7, 1H), 8.12 (d, J = 2.3, 1H), 8.07 (dd, J = 8.4, 1.9, 1H), 7.60 (m, 4H), 7.48 (td, J = 7.6, 1.0, 1H), 7.42 (dd, J = 11.6, 8.2, 1H), 4.25 (s, 3H)。

[0593] 实施例 40: 化合物 80 的合成

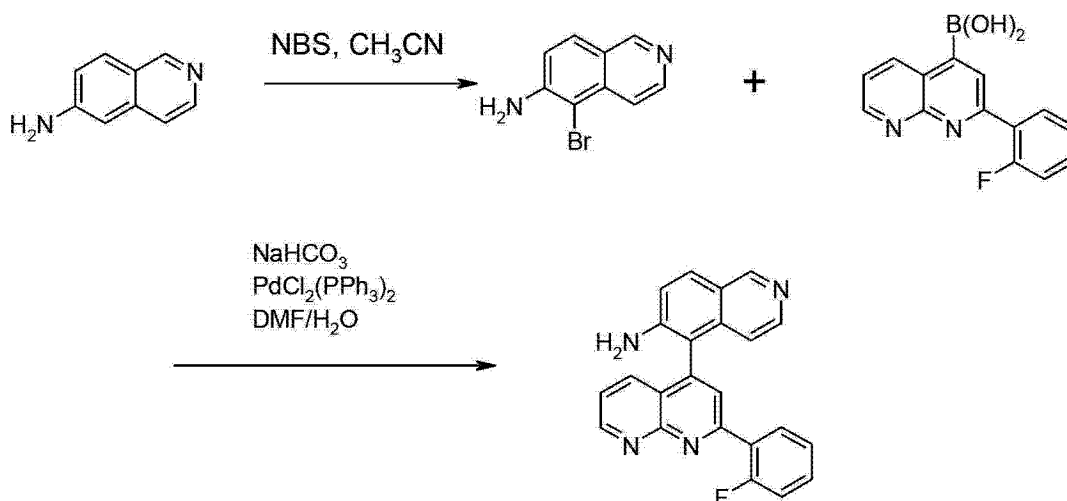
[0594]



[0595] 将 227mg (0.75mmol) 2-(2-氟-苯基)-4-(6-氧基-[2,6]二氮杂萘-1-基)-[1,8]二氮杂萘在 2ml 吡啶中的混悬液用 85 μ l (0.91mmol) 苯甲酰氯处理。将该混合物在室温下搅拌 2 小时。然后,加入 1.2ml (15mmol) 丙基胺并将该反应混合物在室温下搅拌 16 小时。向反应混合物中加入水;将所得沉淀滤出,用水洗涤并干燥。将残余物用硅胶柱色谱进行处理,用二氯甲烷/甲醇作为洗脱剂,以黄色结晶形式得到 5-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-2H-[2,6]二氮杂萘-1-酮;HPLC/MS(A) 1.67min, [M+H] 369。

[0596] 实施例 41: 化合物 62 的合成

[0597]



[0598] 1. 将 200mg (1.35mmol) 6-氨基异喹啉溶解于 20ml 乙腈中。加入 239,568mg (1.35mmol) N-溴代琥珀酰亚胺。将该反应混合物在室温下搅拌 4 小时。将该反应混合物蒸发并加入二氯甲烷。将有机相用水洗涤并干燥。得到 224mg 5-溴-异喹啉-6-基胺;HPLC/MS(B) 1.00min, [M+H] 224。

[0599] 2. 5-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-异喹啉-6-基胺是用实施例 6 中所述的方法获得的;HPLC/MS(B) 1.48min, [M+H] 367。

[0600] 实施例 42: 化合物 66 的合成

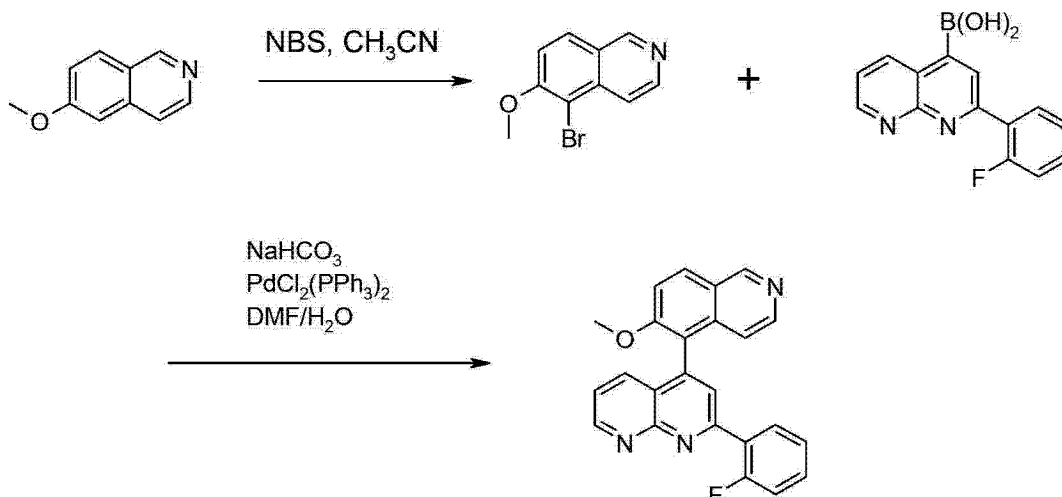
[0601] 标题化合物 1-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[2,6]二氮杂萘-3-基胺是由 1-溴-[2,6]二氮杂萘-3-基胺和 2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-硼酸,用

实施例 6 中所述的方法获得的 ;HPLC/MS(A) 1.66min, [M+H] 368

[0602] ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ =9.22-9.11 (m, 2H), 8.19 (td, 1H), 8.12-7.95 (m, 3H), 7.66-7.54 (m, 2H), 7.50-7.34 (m, 2H), 7.15 (d, J = 9.8, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.56 (br, 2H)。

[0603] 实施例 43: 化合物 70 的合成

[0604]



[0605] 标题化合物 2-(2-氟-苯基)-4-(6-甲氧基-异喹啉-5-基)-[1,8]二氮杂萘是用实施例 6 中所述的方法来进行制备的 ;

[0606] HPLC/MS(A) 1.53min, [M+H] 382

[0607] ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 9.35 (d, J=0.6, 1H), 9.15 (dd, J=4.1, 1.9, 1H), 8.43 (d, J=9.1, 1H), 8.28 (d, J=6.0, 1H), 8.20 (td, J=7.9, 1.8, 1H), 7.94 (d, J=2.4, 1H), 7.85 (d, J=9.2, 1H), 7.74 (dd, J=8.3, 1.9, 1H), 7.65-7.56 (m, 1H), 7.53 (dd, J=8.3, 4.1, 1H), 7.47 (td, J=7.6, 1.0, 1H), 7.40 (ddd, J=11.6, 8.3, 0.8, 1H), 7.00 (d, J=6.0, 1H), 3.86 (s, 3H)。

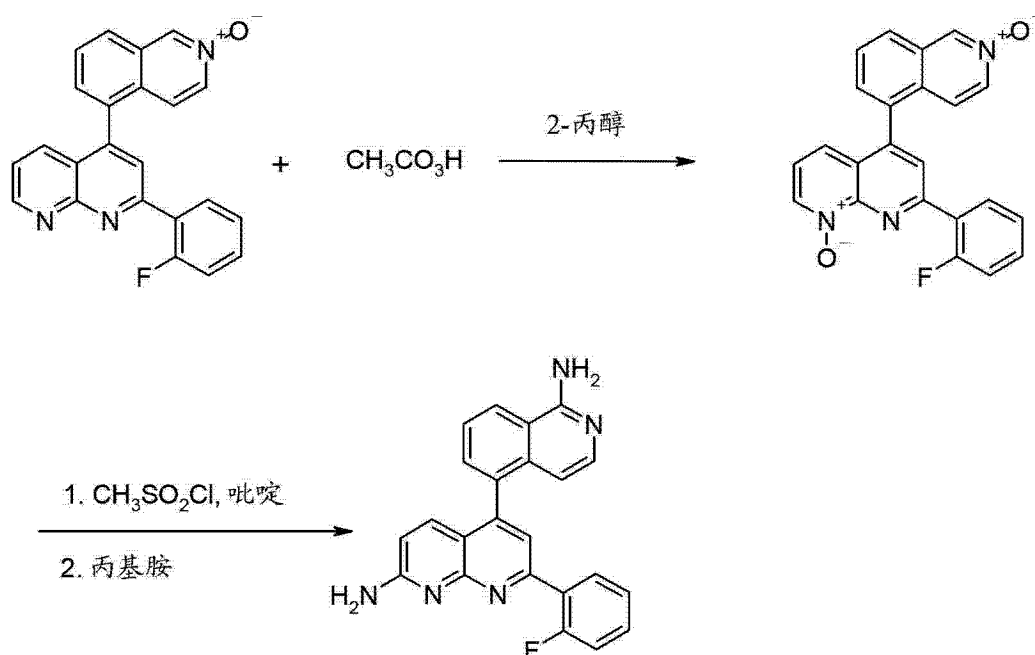
[0608] 实施例 44: 化合物 85 的合成

[0609] 标题化合物 N-(5-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-异喹啉-6-基)-乙酰胺是在用乙酸酐对 5-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-异喹啉-6-基胺进行乙酰化后获得的 ;

[0610] HPLC/MS(A) 1.49min, [M+H] 409

[0611] 实施例 45: 化合物 117 的合成

[0612]



[0613] 1. 将 900mg (0.50mmol) 2-(2-氟-苯基)-4-(2-氧基-异喹啉-5-基)-[1,8]二氮杂萘在 5ml 2-丙醇中的浆液用 0.88ml (5.1mmol) 过乙酸 (38-49%) 处理并将该反应混合物在室温下搅拌 18 小时。向该反应混合物中加入饱和碳酸氢钠溶液。将沉淀滤出,用水洗涤并干燥。将滤液用二氯甲烷萃取,将有机相用硫酸钠干燥并蒸发。将残余物与沉淀合并并用硅胶柱色谱进行处理,用二氯甲烷/甲醇作为洗脱剂,以黄色固体形式得到 2-(2-氟-苯基)-4-(2-氧基-异喹啉-5-基)-[1,8]二氮杂萘 8-氧化物;HPLC/MS(B) 1.91min, [M+H] 384。

[0614] 2. 将 124mg (0.325mmol) 2-(2-氟-苯基)-4-(2-氧基-异喹啉-5-基)-[1,8]二氮杂萘 8-氧化物在 0.7ml 吡啶中的混悬液用 86 μ l (1.1mmol) 甲磺酰氯处理并将所得溶液在 80 $^{\circ}$ C 下搅拌 18 小时。将该反应混合物冷却至室温,加入 230mg (3.9mmol) 丙基胺并将所得溶液在室温下搅拌 20 小时。将该反应混合物在水和二氯甲烷之间进行分配;将有机相用硫酸钠干燥并蒸发。将残余物用硅胶柱色谱进行处理,用乙酸乙酯/甲醇作为洗脱剂,以黄色结晶形式得到 5-(1-氨基-异喹啉-5-基)-7-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-2-基胺,HPLC/MS(B) 1.57min, [M+H] 382。

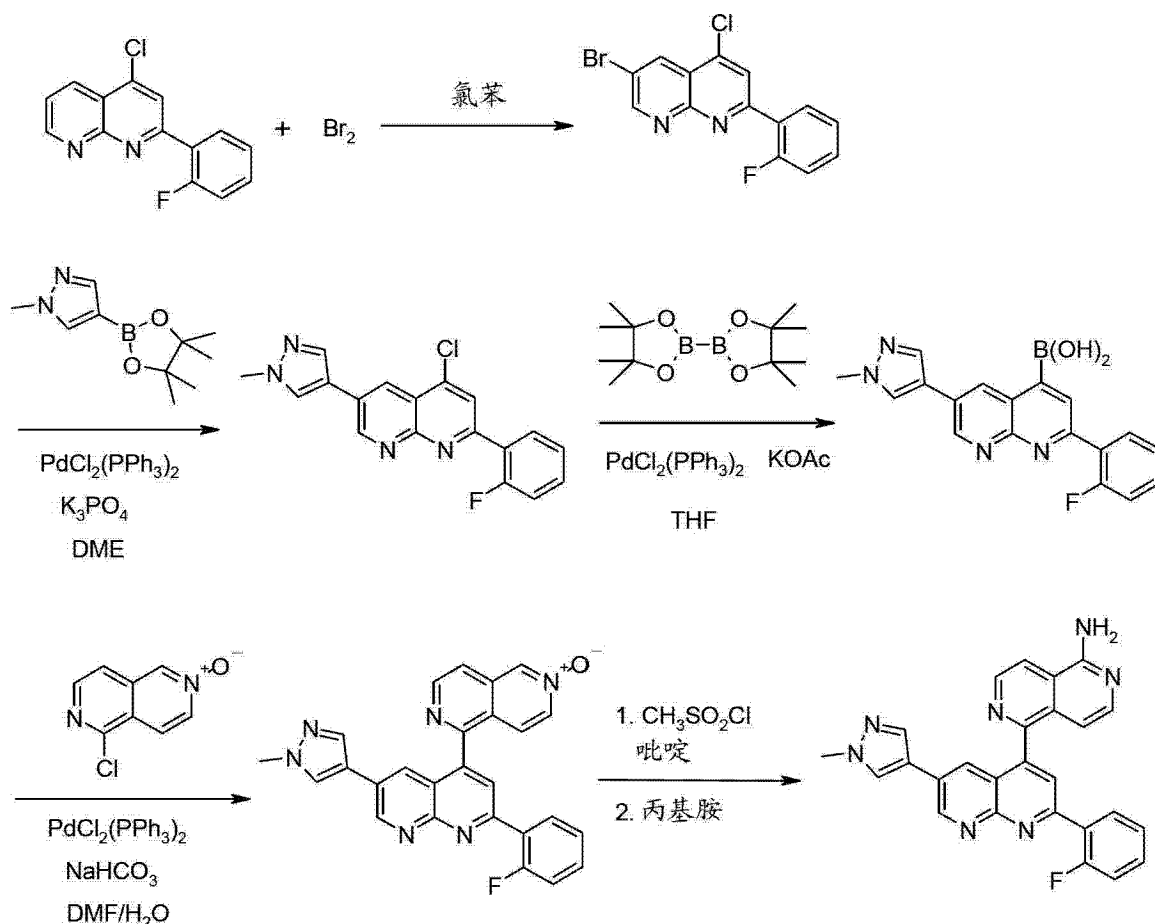
[0615] ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ = 8.37 (d, J = 7.8, 1H), 8.14 (td, J = 7.9, 1.8, 1H), 7.71 (d, J = 6.0, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.53 (tdd, J = 7.2, 5.1, 1.8, 1H), 7.50 (d, J = 2.4, 1H), 7.40 (td, J = 7.7, 1.0, 1H), 7.34 (dd, J = 12.1, 8.7, 1H), 7.31 (d, J = 9.0, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.91 (s, 2H), 6.74 (d, J = 9.0, 1H), 6.32 (d, J = 6.0, 1H)。

[0616] 类似地制备化合物 114:HPLC/MS(B) 1.41min, [M+H] 383;

[0617] ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ = 8.73 (d, J = 5.7, 1H), 8.24 (d, J = 5.6, 1H), 8.14 (td, J = 7.9, 1.8, 1H), 7.86 (d, J = 6.0, 1H), 7.58 (d, J = 2.3, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.38 (m, 4H), 7.28 (s, 2H), 6.95 (s, 2H), 6.77 (t, J = 6.4, 1H), 6.49 (d, J = 6.2, 1H)。

[0618] 实施例 46: 化合物 116 的合成

[0619]



[0620] 1. 将 5.17g (20mmol) 4-氯-2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘在 40ml 氯苯中的溶液用 2.05ml (40mmol) 溴处理并将其加热至 80°C。将反应混合物在这一温度下搅拌 3 天。将反应混合物冷却至室温；将固体滤出并用氯苯洗涤。将残余物在二氯甲烷和饱和碳酸氢钠溶液之间进行分配。将有机相用硫酸钠干燥并蒸发。将残余物用硅胶柱色谱进行处理，以黄色结晶形式得到 6-溴-4-氯-2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘；HPLC/MS(A) 2.72min, [M+H] 339。

[0621] 2. 将 1.69g (5.00mmol) 6-溴-4-氯-2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘、1.04g (5.00mmol) 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂戊硼烷-2-基)-1H-吡啶、2.12g (10.0mmol) 磷酸钾三水合物在 10ml 1,2-二甲氧基-乙烷中的混悬液在氮气下加热至 80°C。然后，加入 105mg (0.15mmol) 氯化二-(三苯基膦)-钯(II)。将该反应混合物在氮气下在 80°C 下搅拌 2 天。将该反应混合物冷却至室温；加入水，将所得沉淀滤出并用水洗涤。将残余物真空干燥并用丙酮/异丙醇进行结晶，以米白色结晶形式得到 4-氯-2-(2-氟-苯基)-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,8]二氮杂萘；HPLC/MS(A) 2.35min, [M+H] 339。

[0622] 3. 将 1.25g (3.68mmol) 4-氯-2-(2-氟-苯基)-6-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-[1,8]二氮杂萘、1.22g (4.78mmol) 双戊酰二硼和 1.08g (11.1mmol) 无水乙酸钾在 8ml THF 中的混悬液在氮气下加热至 80°C。然后，加入 52mg (0.074mmol) 氯化二-(三苯基膦)-钯(II) 并将该反应混合物在 80°C 下搅拌 16 小时。将该混合物冷却至室温，用 0.3ml 乙酸处理并将其在室温下搅拌 30 分钟。将固体滤出，依次用水、THF、水和 THF 洗涤。将残余物真空干燥，以黑色固体形式得到 [2-(2-氟苯基)-6-(1-甲基吡啶-4-基)-1,8-二

氮杂萘-4-基]硼酸;HPLC/MS(A) 1.77min, [M+H] 349。

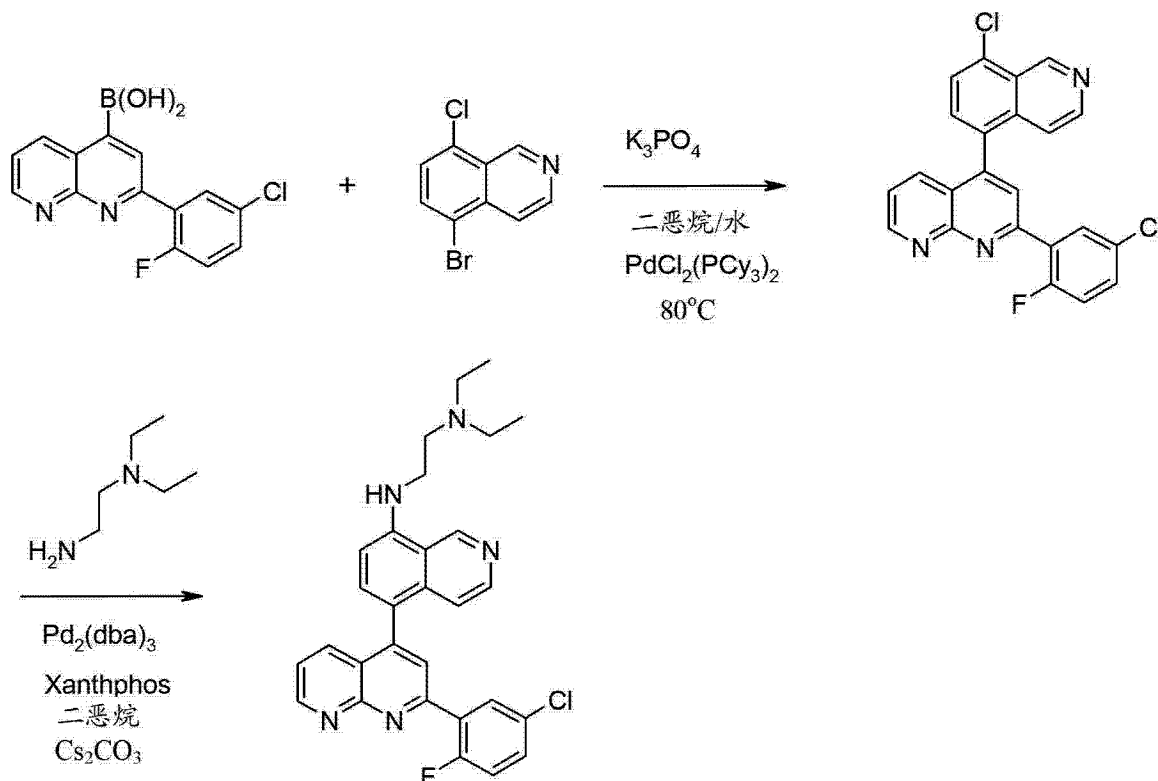
[0623] 4. 将 181mg(1.00mmol) 1-氯-[2,6]二氮杂萘-6-氧化物、383mg(1.1mmol) [2-(2-氟苯基)-6-(1-甲基吡唑-4-基)-1,8-二氮杂萘-4-基]硼酸和 14mg(0.02mmol) 氯化二-(三苯基膦)-钯(II) 在 2ml DMF 中的混悬液在氮气下加热至 80°C。然后,加入 101mg(1.2mmol) 碳酸氢钠在 1ml 水中的溶液。将反应混合物在 80°C 下搅拌 3 天。然后,向该反应混合物中加入水并将所得沉淀滤出。将残余物用水洗涤并真空干燥,以灰色固体形式得到 2-(2-氟-苯基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(6-氧基-[2,6]二氮杂萘-1-基)-[1,8]二氮杂萘;HPLC/MS(A) 1.73min, [M+H] 449。

[0624] 5. 将 55.4 μl(0.72mmol) 甲磺酰氯缓慢加入到 267mg(0.60mmol) 2-(2-氟-苯基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(6-氧基-[2,6]二氮杂萘-1-基)-[1,8]二氮杂萘在 1.2ml 吡啶中的混悬液中。将混合物在室温下搅拌 1 小时,然后加入 1.0ml 丙基胺。将该反应混合物在室温下搅拌 18 小时。向反应混合物中加入水,将所得沉淀滤出并用水洗涤。将残余物用硅胶柱色谱进行处理,用甲醇/乙酸乙酯作为洗脱剂,以黄色结晶形式得到 5-[2-(2-氟-苯基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[2,6]二氮杂萘-1-基胺;HPLC/MS(A) 1.59min, [M+H] 448。

[0625] ¹H NMR(400MHz, DMSO) δ = 9.48(d, J = 2.5, 1H), 8.79(d, J = 5.7, 1H), 8.30(m, 2H), 8.20(td, J = 7.9, 1.8, 1H), 7.99(m, 3H), 7.86(d, J = 6.0, 1H), 7.60(ddd, J = 15.3, 5.2, 1.8, 1H), 7.46(td, J = 7.6, 1.0, 1H), 7.40(dd, J = 11.6, 8.3, 1H), 7.31(s, 2H), 6.57(d, J = 5.9, 1H), 3.84(s, 3H)。

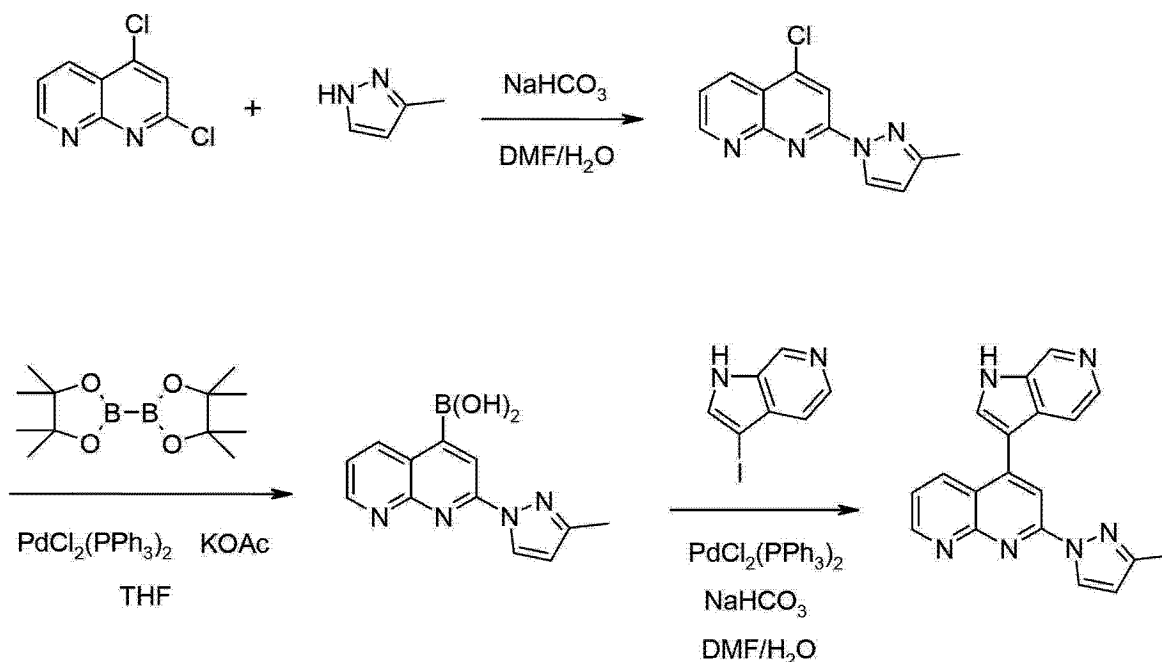
[0626] 实施例 47: 化合物 83 和化合物 92 的合成

[0627]



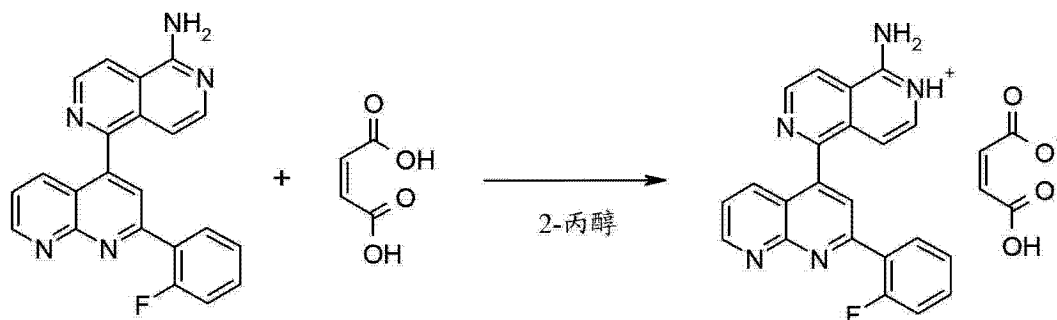
[0628] 实施例 48: 化合物 118 的合成

[0629]



[0630] 实施例 49 : 化合物 14 不同盐形式的合成

[0631]



[0632] 将 3.25g (8.84mmol) 5-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[2,6]二氮杂萘-1-基胺在 90ml 2-丙醇中的混悬液在搅拌下加热至 80℃。然后,加入 1.13g (9.72mmol) 马来酸并将该反应混合物在 80℃下搅拌 3 小时。将该反应混合物冷却至室温。将固体滤出并用 2-丙醇和叔丁基甲基醚洗涤。将残余物真空干燥,以米色结晶形式得到 5-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[2,6]二氮杂萘-1-基胺马来酸盐。

[0633] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO) δ = 9.20 (dd, J = 4.1, 1.9, 1H), 8.91 (d, J = 5.7, 1H), 8.44 (d, J = 5.7, 1H), 8.21 (m, 3H), 8.09 (d, J = 2.2, 1H), 7.98 (dd, J = 8.4, 1.9, 1H), 7.78 (d, J = 6.5, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.47 (td, J = 7.6, 1.0, 1H), 7.42 (dd, J = 11.6, 8.3, 1H), 6.63 (d, J = 6.5, 1H), 6.19 (s, 2H)。

[0634] 类似地制备下面的盐:

[0635] (a) 5-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[2,6]二氮杂萘-1-基胺盐酸盐,

[0636] (b) 5-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[2,6]二氮杂萘-1-基胺双-甲磺酸盐 (二甲磺酸盐) (使用 2.2 当量的甲磺酸): 黄色结晶; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) δ = 9.66 (s, 1H), 9.33 (dd, J = 4.6, 1.8, 1H), 9.12 (d, J = 5.7, 1H), 8.67 (d, J = 5.9, 1H), 8.31 (dd, J = 8.4, 1.8, 1H), 8.26 (d, J =

2. 0, 1H), 8. 22(td, J = 7. 9, 1. 8, 1H), 7. 81(dd, J = 8. 4, 4. 6, 1H), 7. 67(m, 2H), 7. 50(td, J = 7. 6, 1. 0, 1H), 7. 45(dd, J = 11. 7, 8. 3, 1H), 6. 84(m, 2H), 2. 45(s, 6H),

[0637] (c) 5-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[2,6]二氮杂萘-1-基胺硫酸盐,

[0638] (d) 5-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[2,6]二氮杂萘-1-基胺磷酸盐。

[0639] II. 试验

[0640] 实施例 50: 用于测定抑制剂抑制 TGF- β 介导的效应的效力的体外(酶)试验

[0641] 该激酶试验是以 384-孔闪板(flashplate)试验的形式进行的。在 30°C 将 31. 2nM GST-ALK5、439nM GST-SMAD2 和 3mM ATP(0. 3 μ Ci 33 P-ATP/孔)以 35 μ l 总体积(20mM HEPES、10mM MgCl₂、5mM MnCl₂、1mMDTT、0. 1%BSA, pH 7. 4)在存在或不存在受试物质(5-10种浓度)的情况下温育 45 分钟。使用 25 μ l 200mM EDTA 溶液终止反应,30 分钟后于室温进行抽滤,用 100 μ l 0. 9%NaCl 溶液将各孔洗涤 3 次。用 TopCount 测定放射性。使用 RS1 计算 IC₅₀ 值。结果在表 2 中给出。

[0642] 实施例 51:TGF- β 受体 I 激酶抑制剂对 Mv1Lu 细胞中 Smad2/3 磷酸化的抑制

[0643] 本试验用于测定化合物对 TGF- β 诱导的 Smad2(Ser465/467)和 Smad3(Ser423/425)磷酸化的抑制效力。将 Mv1-Lu 细胞(来自鼬属貂的肺上皮细胞系; ATCC 号:CCL-64)以规定的细胞密度接种在 24-孔或 96-孔培养板(24-孔培养板:1. 5x10⁵ 个细胞/孔;96-孔培养板:4x10⁴ 个细胞/孔)中补充了 10%胎牛血清(Pan Biotech)的 DMEM(Invitrogen)中。在 37°C 和 10%CO₂ 在 DMEM 中温育细胞培养物。第二天,替换培养基,将细胞进行血清饥饿 16-20 小时。接下来的一天,向各孔中加入化合物的系列稀释液,预温育 1. 5 小时,然后加入重组 TGF- β 1 配体(终浓度 5ng/ml;R&D systems)。1 小时配体刺激后,制备裂解液,使用酶联免疫吸附测定试剂盒(PathScanPhospho-Smad2Kit, Cell Signaling Technologies)进行分析。ELISA 使用磷酸特异性抗体检测了磷酸化 Smad2 和磷酸化 Smad3。TGF- β 刺激的细胞和未刺激的细胞用作阳性对照和阴性对照(100%和背景对照)。在所有孔中将溶媒 DMSO 的浓度保持恒定在 0. 2%(v/v)。使用 RS1 统计学软件包(Brooks Automation Inc. RS/1-Statistical Tools Handbook. 6. 2 版)的曲线拟合公式对剂量-响应相关性进行拟合,以测定达到 Smad2/3 磷酸化半数最大抑制的浓度(IC₅₀)。结果在表 2 中给出。

[0644] 表 2

[0645]

化合物	名称	HPLC/ MS Rt. [min]	HPLC/ MS [M+H]	T _β R 活性 (实施例 50)		T _β R 活性 (实施例 51)	
				0	>10 μM	0	>10 μM
1	2-(5-氯-2-氟-苯基)-4-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-[1,8]二氮杂萘甲酸盐	1.57 (A)	375	++		++	
2	2-(5-氯-2-氟-苯基)-4-异喹啉-5-基-[1,8]二氮杂萘	2.10 (A)	386	++		++	
3	2-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-4-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-[1,8]二氮杂萘	1.58 (A)	409	++		++	
4	5-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-异喹啉-1-基胺	1.65 (A)	401	++		++	
5	2-(5-氯-2-氟-苯基)-4-[1-(2-甲氧基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基]-[1,8]二氮杂萘甲酸盐	1.63 (A)	433			++	

[0646]

6	5-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-异喹啉-1-基胺	1.26 (A)	364	++	++
7	2-(6-甲基-吡啶-2-基)-4-[2,6]二氮杂萘-1-基-[1,8]二氮杂萘	1.54 (A)	350	++	+
8	5-[2-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-异喹啉-1-基胺	1.75 (A)	435	++	++
9	5-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-异喹啉-1-基胺	1.51 (A)	367	++	++
10	5-[2-(2,5-二氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-异喹啉-1-基胺	1.45 (A)	385	++	++
11	5-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[2,6]二氮杂萘-1-基胺	1.46 (A)	402	++	++
12	2-(5-氯-2-氟-苯基)-4-咪喃并[2,3-c]吡啶-3-基-[1,8]二氮杂萘	1.86 (A)	376	++	++
13	3-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-咪喃并[2,3-c]吡啶-7-基胺	1.39 (A)	391	++	++

[0647]

14	5-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[2,6]二氮杂萘-1-基胺	1.41 (A)	368	++	++
15	8-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-喹唑啉-4-基胺	1.41 (A)	368		+
16	2-(2-氟-苯基)-4-(8-硝基-异喹啉-5-基)-[1,8]二氮杂萘	2.15 (A)	397		++
17	2-(2-氟-苯基)-4-(8-甲氧基-异喹啉-5-基)-[1,8]二氮杂萘	1.74 (A)	382	++	++
18	4-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶	1.91 (A)	354	+	0
19	2-(2-氟-苯基)-4-异喹啉-5-基-[1,8]二氮杂萘	1.87 (A)	352	++	++
20	5-[2-(2,5-二氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[2,6]二氮杂萘-1-基胺盐酸盐	1.38 (A)	386	++	++
21	5-[2-(6-甲基-吡啶-2-基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[2,6]二氮杂萘-1-基胺盐酸盐	1.10 (A)	365	++	++
22	5-[2-(5-氟-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-异喹啉-8-基胺盐酸盐	1.54 (A)	401	++	++

[0648]

23	2-(2-氟-苯基)-4-[2,6]二氮杂萘-1-基-[1,8]二氮杂萘	1.93 (A)	353	+	+
24	4-[2-(5-氟-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶	2.09 (A)	388	++	+
25	2-(2-氟-苯基)-4-[8-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-异喹啉-5-基]-[1,8]二氮杂萘	1.34(B)	481	++	++
26	5-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-8-甲氧基-异喹啉-1-基胺	1.59 (A)	397		
32	1-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-4-甲氧基-吡啶并[3,4-d]哒嗪	1.91(A)	384	++	0
35	2-(5-氟-2-氟-苯基)-4-[2,6]二氮杂萘-1-基-[1,8]二氮杂萘	2.00 (A)	387	++	++
36	8-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基胺	1.47 (A)	369		0
37	5-[2-(5-氟-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[1,7]二氮杂萘	2.01 (A)	387	++	+
38	5-[2-(2,5-二氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-异喹啉-8-基胺	1.50 (A)	385	++	++

[0649]

39	2-{5-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-异喹啉-8-基氧基}-乙醇	1.53 (A)	412		++
40	2-(2-氟-苯基)-4-(5-甲氧基-[2,6]二氮杂萘-1-基)-[1,8]二氮杂萘	2.33 (A)	383	0	0
41	5-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-异喹啉-8-基胺	1.33 (A)	367		++
42	4-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[2,7]二氮杂萘-1-基胺	1.40 (A)	368		
48	5-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-8-甲氧基-异喹啉-3-基胺	1.82 (A)	397		
49	5-[2-(5-氟-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-异喹啉-3-基胺	2.06 (A)	401		0
50	2-(5-氟-2-氟-苯基)-4-(8-硝基-异喹啉-5-基)-[1,8]二氮杂萘	2.30 (A)	431		
62	5-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-异喹啉-6-基胺	1.48 (A)	367	++	+
64	2-(2-氟-苯基)-4-[5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-异喹啉-8-基]-[1,8]二氮杂萘	1.87 (A)	432	+	++

[0650]

65	2-(2-氟-苯基)-4-[8-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-异喹啉-5-基]-[1,8]二氮杂萘	1.84 (A)	432	++	++
66	1-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[2,6]二氮杂萘-3-基胺	1.66 (A)	368	++	++
67	4-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-2-(2-羟基-乙基)-2H-[2,7]二氮杂萘-1-酮	1.56 (A)	413	++	+
68	4-[2-(5-氟-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-2-(2-羟基-乙基)-2H-[2,7]二氮杂萘-1-酮	1.74 (A)	447	++	++
69	N-{5-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[2,6]二氮杂萘-1-基}-乙酰胺	1.64 (A)	410	++	
70	2-(2-氟-苯基)-4-(6-甲氧基-异喹啉-5-基)-[1,8]二氮杂萘	1.53 (A)	382	++	++
71	2-二甲基氨基-N-{5-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[2,6]二氮杂萘-1-基}-乙酰胺	1.64 (B)	453	+	+
72	4-[2-(2,5-二氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-2-(2-羟基-乙基)-2H-[2,7]二氮杂萘-1-酮	1.62 (A)	431	++	++

[0651]

73	N-{5-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[2,6]二氮杂萘-1-基}-2-甲氧基-乙酰胺	1.76 (B)	440	+	+
74	4-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-2-甲基-2H-[2,7]二氮杂萘-1-酮	1.89 (A)	417	++	++
75	4-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-2-(3-羟基-丙基)-2H-[2,7]二氮杂萘-1-酮	1.78 (A)	461	++	++
76	4-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-2-(2-吗啉-4-基-乙基)-2H-[2,7]二氮杂萘-1-酮	1.58 (A)	516	+	+
77	2-(5-氯-2-氟-苯基)-4-[1-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-[2,7]二氮杂萘-4-基]-[1,8]二氮杂萘	1.67 (A)	516	++	++
78	2-(2-氟-苯基)-4-[1-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-[2,7]二氮杂萘-4-基]-[1,8]二氮杂萘	1.50 (A)	482	++	+
79	2-{1-氨基-5-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-异喹啉-8-基氧基}-乙醇	1.79 (B)	427	++	++

[0652]

80	5-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-2H-[2,6]二氮杂萘-1-酮	1.67 (A)	369		
81	4-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-2-(2,3-二羟基-丙基)-2H-[2,7]二氮杂萘-1-酮	1.67 (A)	477	++	++
82	(2-{5-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-异喹啉-8-基氧基}-乙基)-二甲胺	1.40 (A)	473	++	++
83	2-(5-氯-2-氟-苯基)-4-(8-氯-异喹啉-5-基)-[1,8]二氮杂萘	2.47 (A)	420	++	++
84	5-[2-(5-甲基-咪唑-2-基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[2,6]二氮杂萘-1-基胺	1.52 (B)	354	++	++
85	N-{5-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-异喹啉-6-基}-乙酰胺	1.49 (A)	409	+	0
86	(2-{5-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-异喹啉-8-基氧基}-乙基)-二乙胺	1.46 (A)	501	++	++
87	5-(2-苯基-[1,8]二氮杂萘-4-基)-[2,6]二氮杂萘-1-基胺	1.36 (A)	350	++	++

[0653]

88	2-(2-氟-苯基)-4-(6-氧基-[2,6]二氮杂萘-1-基)-[1,8]二氮杂萘	1.60 (A)	369	0	0
89	4-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-2H-[2,7]二氮杂萘-1-酮	1.69 (A)	403	++	++
90	5-[2-(2-氯-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[2,6]二氮杂萘-1-基胺	1.42 (A)	384	++	+
91	4-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-2-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-2H-[2,7]二氮杂萘-1-酮	1.43 (A)	500	++	++
92	N'-{5-[2-(5-氯-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-异喹啉-8-基}-N,N-二乙基-乙烷-1,2-二胺	1.45 (A)	500	++	++
93	2-苯基-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-[1,8]二氮杂萘		323		
94	2-(2,6-二甲氧基-苯基)-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-[1,8]二氮杂萘		383		
95	4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2-(3-三氟甲基-苯基)-[1,8]二氮杂萘		391		

[0654]

96	2-(2-氟-5-三氟甲基-苯基)-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-[1,8]二氮杂萘		409		
97	2-(4-氟-2-甲基-苯基)-4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-[1,8]二氮杂萘		355		
98	(2-{4-[2-(5-氟-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[2,7]二氮杂萘-1-基氧基}-乙基)-二乙基-胺	1.62 (A)	502	++	++
99	2-(2,5-二氟-苯基)-4-(8-甲氧基-异喹啉-5-基)-[1,8]二氮杂萘	1.80 (A)	400	++	++
100	2-(5-氟-2-氟-苯基)-4-[1-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-[2,7]二氮杂萘-4-基]-[1,8]二氮杂萘	1.55 (A)	500	++	++
101	2-呋喃-2-基-4-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-[1,8]二氮杂萘	1.18 (A)	313	++	++
102	2-(5-氟-2-氟-苯基)-4-[8-(2-吡咯烷-1-基-乙氧基)-异喹啉-5-基]-[1,8]二氮杂萘	1.40 (A)	499	++	++

[0655]

103	(2-{5-[2-(2,5-二氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-异喹啉-8-基氧基}-乙基)-二乙基-胺	1.42 (A)	485	++	++
104	4-[2-(5-氟-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-2-(2-二乙基氨基-乙基)-2H-[2,7]二氮杂萘-1-酮	1.47 (A)	502	+	+
105	4-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-2-(4-三氟甲基-苯基)-[1,8]二氮杂萘		391		
107	4-[2-(2,5-二氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-2H-[2,7]二氮杂萘-1-酮	1.57 (A)	387	++	++
108	2-(2-甲基-咪喃-3-基)-4-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-[1,8]二氮杂萘	1.25 (A)	327	++	++
109	5-[2-(2,6-二氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[2,6]二氮杂萘-1-基胺	1.36 (A)	386	++	0
110	4-[2-(5-氟-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-1-(2-吗啉-4-基-乙基)-1H-[1,7]二氮杂萘-2-酮	1.59 (A)	516	+	0
111	4-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[1,7]二氮杂萘	2.30 (B)	353	++	0

[0656]

112	4-[2-(5-氟-2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-2-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-[1,7]二氮杂萘	1.64 (A)	516	++	++
113	4-[2-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[1,7]二氮杂萘-8-基胺	1.75 (B)	368	++	++
114	5-(5-氨基-[2,6]二氮杂萘-1-基)-7-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-2-基胺	1.41 (B)	383	++	++
115	2-(2-氟-苯基)-4-(4-甲氧基-[2,6]二氮杂萘-1-基)-[1,8]二氮杂萘	2.49 (B)	353	++	++
116	5-[2-(2-氟-苯基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-[1,8]二氮杂萘-4-基]-[2,6]二氮杂萘-1-基胺	1.59 (A)	448	0	0
117	5-(1-氨基-异喹啉-5-基)-7-(2-氟-苯基)-[1,8]二氮杂萘-2-基胺	1.57 (B)	382	++	++
118	2-(3-甲基-吡唑-1-基)-4-(1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-[1,8]二氮杂萘	1.29 (A)	327	++	++
119	4-异喹啉-5-基-2-(2-甲基-咪喃-3-基)-[1,8]二氮杂萘	1.63 (A)	338		

[0657]

120	2-(2-氟-苯基)-4-(5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-基)-[1,8]二氮杂萘		342		
-----	--	--	-----	--	--