



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111943960 B

(45) 授权公告日 2022. 02. 15

(21) 申请号 202010737174.1	A61P 15/00 (2006.01)
(22) 申请日 2020.07.28	A61P 13/08 (2006.01)
(65) 同一申请的已公布的文献号	A61P 35/00 (2006.01)
申请公布号 CN 111943960 A	A61P 17/10 (2006.01)
(43) 申请公布日 2020.11.17	A61P 17/14 (2006.01)
(66) 本国优先权数据	A61P 37/08 (2006.01)
201910686491.2 2019.07.29 CN	(56) 对比文件
202010290629.X 2020.04.14 CN	CN 1349536 A, 2002.05.15
(73) 专利权人 广东东阳光药业有限公司	US 2005222174 A1, 2005.10.06
地址 523808 广东省东莞市松山湖北部工	CN 1768065 A, 2006.05.03
业园工业北路1号	审查员 吕世华
(72) 发明人 金传飞 钟文和	
(51) Int. Cl.	
C07D 495/04 (2006.01)	
A61K 31/519 (2006.01)	

权利要求书4页 说明书38页

(54) 发明名称

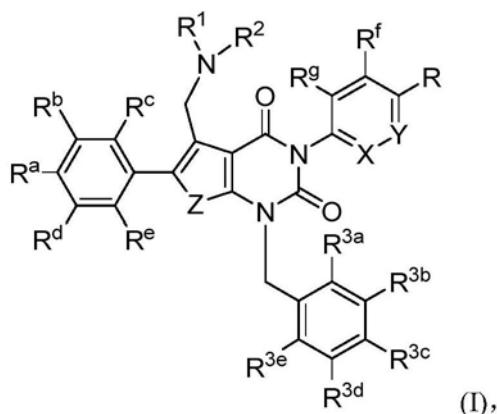
取代的嘧啶二酮类化合物及其用途

(57) 摘要

本发明属于药物技术领域,涉及取代的嘧啶二酮类化合物及其用途,以及包含该类化合物的药物组合物,它们可以作为促性腺激素释放激素受体拮抗剂。本发明还涉及制备这类化合物和药物组合物的方法,以及它们在预防或治疗性激素依赖性疾

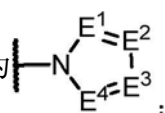
病,包括但不限于,前列腺癌、子宫内膜异位症、子宫肌瘤、性早熟等疾病中的用途。

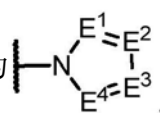
1. 一种化合物, 其为式 (I) 所示的化合物或式 (I) 所示化合物的互变异构体或药学上可接受的盐,



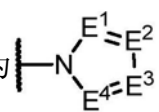
其中:

X为CR^x或N; Y为CR^y或N;

当Y为N时, R为 ;

当Y为CR^y时, R为  其中R未被取代或被1、2、3或4个R⁰取代; R^y为H、D、F、Cl、Br、

I或C₁-C₄烷基; 或者

R为H、D、F、Cl、Br、I或C₁-C₄烷基; R^y为  其中R^y未被取代或被1、2、3或4个R⁰取

代;

其中各E¹、E²、E³和E⁴独立地为N或CH;

Z为S;

各R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、R^g和R^x独立地为H或D;

R^a为-NR⁷C(=O)NR⁵R⁶;

各R⁰独立地为D、F、Cl、Br、I或C₁-C₄烷基;

R¹和R²各自独立地为H、D或C₁-C₄烷基;

R^{3b}、R^{3c}和R^{3d}各自独立地为H或D;

R^{3a}和R^{3e}各自独立地为F;

R⁶独立地为H、D、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄卤代烷氧基或C₃₋₆环烷基;

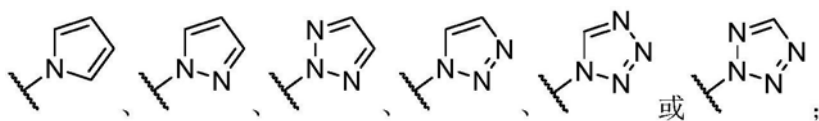
各R⁵和R⁷独立地为H或D。

2. 根据权利要求1所述的化合物, 其中, R¹和R²各自独立地为H、D、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、2-甲基丙基或1-甲基丙基;

R⁶独立地为H、D、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、2-甲基丙基、1-甲基丙基、三氟甲基、二氟甲基、2,2-二氟乙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、正丙氧基、叔丁氧基、三氟

甲氧基、环丙基、环戊基或环己基。

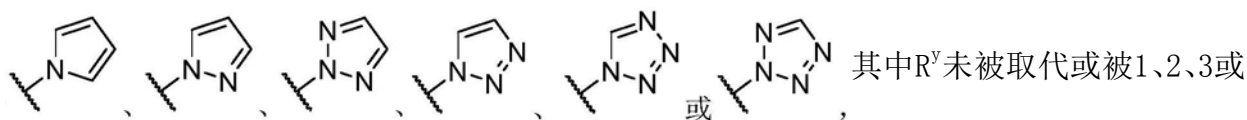
3. 根据权利要求1所述的化合物, 其中, 当Y为N时, R为



当Y为CR^y时, R为 其中R

未被取代或被1、2、3或4个R⁰取代; R^y为H、D、F、Cl、Br、I、甲基、乙基、正丙基、异丙基或叔丁基; 或者

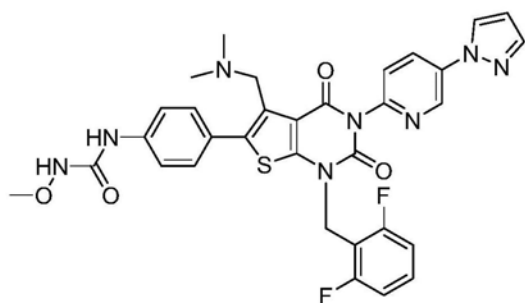
R为H、D、F、Cl、Br、I、甲基、乙基、正丙基、异丙基或叔丁基; R^y为



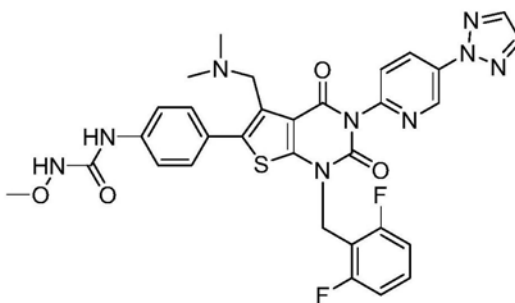
4个R⁰取代。

4. 根据权利要求1所述的化合物, 其中, 各R⁰独立地为D、F、Cl、Br、I、甲基、乙基、正丙基、异丙基或叔丁基。

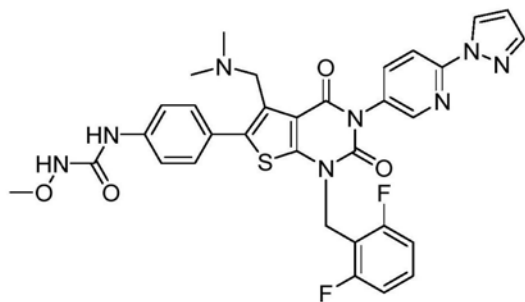
5. 根据权利要求1所述的化合物, 其为具有下列之一结构的化合物或具有下列之一结构的化合物的互变异构体或药学上可接受的盐:



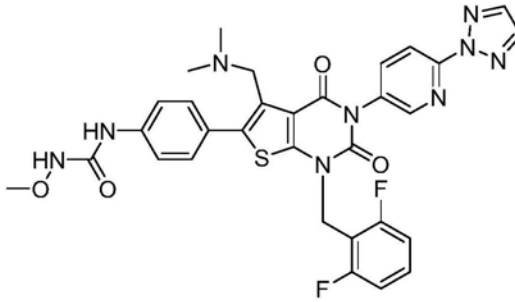
(1)



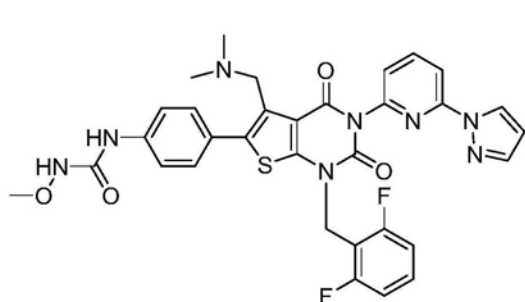
(2)



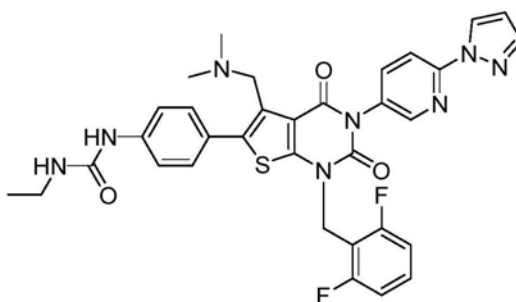
(3)



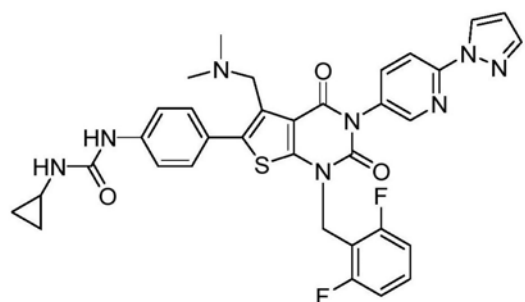
(4)



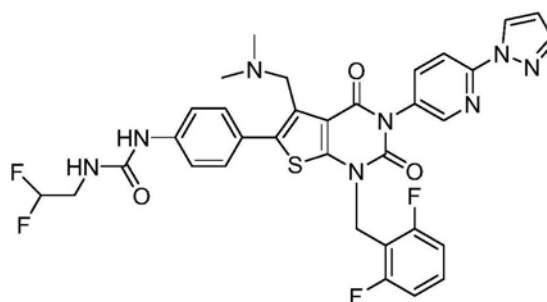
(5)



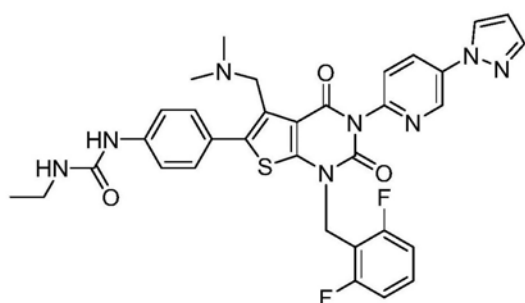
(6)



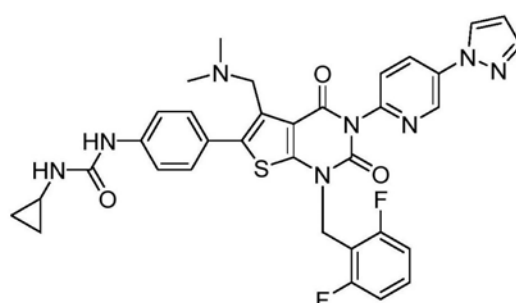
(7)



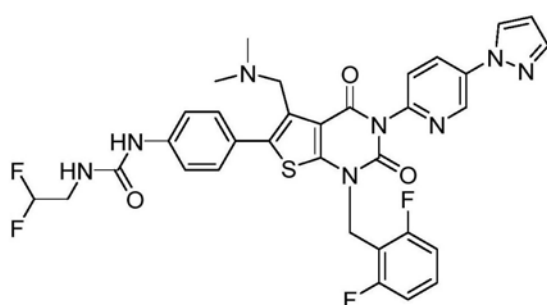
(8)



(9)

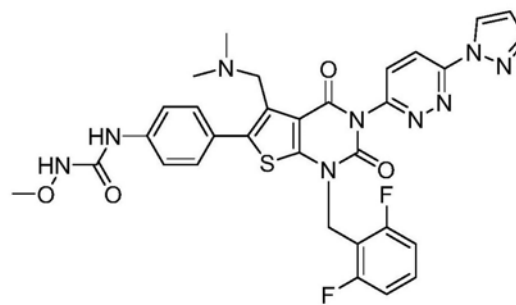


(10)



(11)

或



(12)

6. 一种药物组合物, 包含权利要求1-5任意一项所述的化合物; 和
 所述药物组合物任选地进一步包含药学上可接受的赋形剂、载体、佐剂或它们的任意组合。

7. 权利要求1-5任意一项所述的化合物或权利要求6所述的药物组合物在制备药物中的用途, 其中, 所述药物用于预防或治疗性激素依赖性疾病。

8. 根据权利要求7所述的用途, 其中, 所述性激素依赖性疾病为性激素依赖性癌症、性激素依赖性癌症的骨质转移、前列腺肥大、子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫纤维瘤、性早熟、闭经、月经前期综合症、痛经、多房性卵巢综合症、多囊性卵巢综合症、痤疮、脱毛症、不育症或过敏性肠综合症。

取代的嘧啶二酮类化合物及其用途

技术领域

[0001] 本发明属于药物技术领域,涉及用于预防或治疗性激素依赖性疾病的化合物和药物组合物,及其使用方法和用途。特别地,本发明所述的是可以作为促性腺激素释放激素受体拮抗剂的取代的嘧啶二酮类化合物及其用途。

背景技术

[0002] 垂体前叶激素的分泌是通过从相应激素的靶器官分泌出来的外周激素以及通过来自丘脑下部(其为垂体前叶的上部中枢器官)的分泌-调节激素而进行反馈控制的(以下,在说明书中,这些激素通称为“丘脑下部激素”)。目前,已经证实作为丘脑下部激素,存在九种激素,包括,例如促甲状腺素释放激素(TRH)和促性腺素释放激素(GnRH,有时称为LH-RH(促黄体素释放激素))。这些丘脑下部激素被认为是通过受体而表现出它们的作用,而这些受体被认为存在于垂体前叶中;并且已经努力地寻找对这些激素特异的受体-基因表达,包括在人体内的。因而,特异地和选择地作用于这些受体的拮抗剂或激动剂应当控制丘脑下部激素的作用和垂体前叶激素的分泌。因此,这种拮抗剂或激动剂被期待可以预防或治疗垂体前叶激素依赖性疾病。

[0003] 目前已知的具有GnRH拮抗活性的化合物多为肽化合物,例如,GnRH衍生的线性肽(linear peptides)(US 5,140,009和US 5,171,835),双环肽衍生物(Journal of Medicinal Chemistry, Vol.36, pp. 3265-3273(1993)),5或6位修饰的十肽化合物(WO 9846634 A1)和8位修改的十肽化合物(EP 0277829 B1)等。

[0004] 肽化合物存在许多待解决的问题,这些问题与口服吸收性、剂型、剂量体积、药物稳定性、持续作用和代谢稳定性等有关。因此,强烈需要口服GnRH拮抗剂,特别是基于非肽化合物的拮抗剂,该拮抗剂对例如前列腺癌、子宫内膜异位症、性早熟等性激素依赖性疾病具有优异的治疗效果,该拮抗剂不仅表现出瞬间垂体-促性腺作用(急剧作用)并且具有优异的口服吸收性。

发明内容

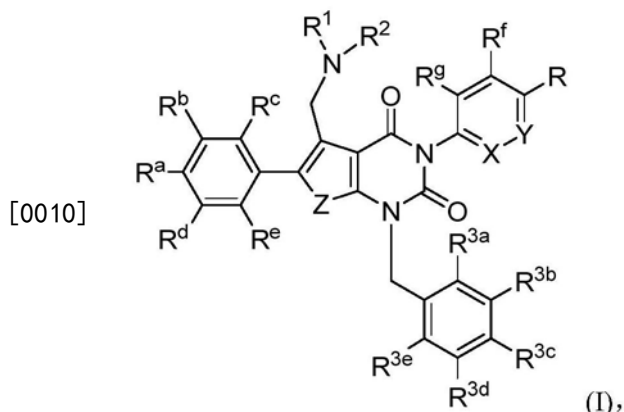
[0005] 以下仅概括说明本发明的一些方面,并不局限于此。这些方面和其他部分在后面有更完整的说明。本说明书中的所有参考文献通过整体引用于此。当本说明书的公开内容与引用文献有差异时,以本说明书的公开内容为准。

[0006] 本发明涉及一类新颖的取代的嘧啶二酮类化合物,其具有意料不到的优异的GnRH拮抗活性,可以作为促性腺激素释放激素受体拮抗剂,从而可以用于预防或治疗性激素依赖性疾病,包括但不限于,前列腺癌、子宫内膜异位症、子宫肌瘤、性早熟等。

[0007] 本发明化合物性质稳定,安全性良好,具有药效学和药代动力学优势,例如良好的脑/血浆比(brain plasma ratio)、良好的生物利用度或良好的代谢稳定性等,因此具备较好的临床应用前景。

[0008] 本发明还提供制备这类化合物的方法以及含有此类化合物的药物组合物。

[0009] 一方面,本发明涉及一种化合物,其为式(I)所示的化合物或式(I)所示化合物的立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药,



[0011] 其中, R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、 R^{3e} 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R 、 X 、 Y 和 Z 具有如本发明所述的含义。

[0012] 在一些实施方案中, X 为 CR^x 或 N ;其中 R^x 具有如本发明所述的含义。

[0013] 在一些实施方案中, Y 为 CR^y 或 N ;其中 R^y 具有如本发明所述的含义。

[0014] 在一些实施方案中, Z 为 NR^n 、 S 或 O ;其中 R^n 具有如本发明所述的含义。

[0015] 在一些实施方案中, R^n 为 H 、 D 、 C_{1-6} 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基或 C_1-C_6 卤代烷基。

[0016] 在一些实施方案中,各 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 和 R^g 独立地为 H 、 D 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-COOH$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-(C_1-C_6$ 烷基)、 $-C(=O)-(C_1-C_6$ 烷氧基)、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 C_1-C_6 烷硫基、 C_1-C_6 烷氨基、羟基取代的 C_1-C_6 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-8个原子组成的杂环基、 C_{6-10} 芳基或5-10个原子组成的杂芳基。

[0017] 在一些实施方案中, R^x 为 H 、 D 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-COOH$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-(C_1-C_6$ 烷基)、 $-C(=O)-(C_1-C_6$ 烷氧基)、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 C_1-C_6 烷硫基、 C_1-C_6 烷氨基、羟基取代的 C_1-C_6 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-8个原子组成的杂环基、 C_{6-10} 芳基或5-10个原子组成的杂芳基。

[0018] 在一些实施方案中, R^a 为 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR^4$ 、 $-NR^5R^6$ 、 $-NR^7C(=O)R^8$ 、 $-NR^7C(=O)NR^5R^6$ 、 $-NR^7S(=O)_tR^8$ 、 $-NR^7S(=O)_tNR^5R^6$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)NR^5R^6$ 、 $-S(=O)_tNR^5R^6$ 或 $-S(=O)_tR^8$;其中, t 为0、1或2; R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 具有如本发明所述的含义。

[0019] 在一些实施方案中,当 Y 为 N 时, R 为 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-COOH$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-(C_1-C_6$ 烷基)、 $-C(=O)-(C_1-C_6$ 烷氧基)、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷硫基、 C_1-C_6 烷氨基、羟基取代的 C_1-C_6 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-8个原子组成的杂环基、 C_{6-10} 芳基或5-10个原子组成的杂芳基;

[0020] 当 Y 为 CR^y 时, R 为5-6个原子组成的杂芳基,其中 R 未被取代或被1、2、3或4个 R^0 取代; R^y 为 H 、 D 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-COOH$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-C(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)-(C_1-C_6$ 烷基)、 $-C(=O)-(C_1-C_6$ 烷氧基)、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、

C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆烷硫基、C₁-C₆烷氨基、羟基取代的C₁-C₆烷基、C₃₋₆环烷基、3-8个原子组成的杂环基、C₆₋₁₀芳基或5-10个原子组成的杂芳基；或者

[0021] R为H、D、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-COOH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)-(C₁-C₆烷基)、-C(=O)-(C₁-C₆烷氧基)、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆烷硫基、C₁-C₆烷氨基、羟基取代的C₁-C₆烷基、C₃₋₆环烷基、3-8个原子组成的杂环基、C₆₋₁₀芳基或5-10个原子组成的杂芳基；R^y为5-6个原子组成的杂芳基，其中R^y未被取代或被1、2、3或4个R⁰取代；

[0022] 其中R⁰具有如本发明所述的含义。

[0023] 在一些实施方案中，各R⁰独立地为D、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-COOH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)-(C₁-C₆烷基)、-C(=O)-(C₁-C₆烷氧基)、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆烷硫基、C₁-C₆烷氨基或羟基取代的C₁-C₆烷基。

[0024] 在一些实施方案中，R¹和R²各自独立地为H、D、-OH、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₃₋₆环烷基、3-8个原子组成的杂环基、C₆₋₁₀芳基、5-10个原子组成的杂芳基、C₃₋₆环烷基C₁₋₆亚烷基、(3-8个原子组成的杂环基)C₁₋₆亚烷基、C₆₋₁₀芳基C₁₋₆亚烷基或(5-10个原子组成的杂芳基)C₁₋₆亚烷基；其中，R¹和R²各自独立任选地被1、2、3或4个R^w所取代；其中R^w具有如本发明所述的含义。

[0025] 在一些实施方案中，R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}和R^{3e}各自独立地为H、D、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-COOH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)-(C₁-C₆烷基)、-C(=O)-(C₁-C₆烷氧基)、-NHS(=O)₂C₁-C₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)S(=O)₂C₁-C₆烷基、-S(=O)₂C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆烷硫基、C₁-C₆烷氨基、羟基取代的C₁-C₆烷基、C₃₋₆环烷基、3-8个原子组成的杂环基、C₆₋₁₀芳基或5-10个原子组成的杂芳基。

[0026] 在一些实施方案中，R⁴为H、D、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₃₋₆环烷基、3-8个原子组成的杂环基、C₆₋₁₀芳基或5-10个原子组成的杂芳基；其中，R⁴任选地被1、2、3或4个R^w所取代；其中R^w具有如本发明所述的含义。

[0027] 在一些实施方案中，各R⁵、R⁶和R⁷独立地为H、D、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆烷硫基、C₁-C₆烷氨基、羟基取代的C₁-C₆烷基、C₃₋₆环烷基、3-8个原子组成的杂环基、C₆₋₁₀芳基或5-10个原子组成的杂芳基；其中，R⁵、R⁶和R⁷各自独立任选地被1、2、3或4个R^w所取代；其中R^w具有如本发明所述的含义。

[0028] 在一些实施方案中，R⁸为-OH、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆烷硫基、C₁-C₆烷氨基、羟基取代的C₁-C₆烷基、C₃₋₆环烷基、3-8个原子组成的杂环基、C₆₋₁₀芳基或5-10个原子组成的杂芳基；其中，R⁸任选地被1、2、3或4个R^w所取代；其中R^w具有如本发明所述的含义。

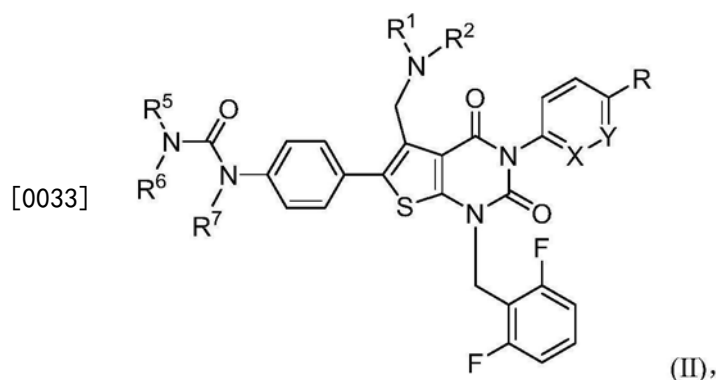
[0029] 在一些实施方案中，各R^w独立地为=O、D、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-COOH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)-(C₁-C₆烷基)、-C(=O)-(C₁-C₆烷氧基)、-NHS(=O)₂C₁-C₆烷基、-N(C₁₋₆烷基)S(=O)₂C₁-C₆烷基、-S(=O)₂C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆烷硫基、C₁-C₆烷氨基、羟基取代的C₁-C₆烷基、C₃₋₆环烷基、3-8个原子组成的杂环基、C₆₋₁₀芳基或5-10个原

子组成的杂芳基。

[0030] 在一些实施方案中, R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 和 R^{3e} 各自独立地为H、D、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-COOH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)-(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-(C₁-C₄烷氧基)、-S(=O)₂C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄卤代烷氧基、C₁-C₄烷硫基、C₁-C₄烷氨基或羟基取代的C₁-C₄烷基。

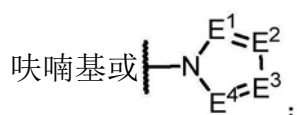
[0031] 在另一些实施方案中, R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 和 R^{3e} 各自独立地为H、D、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-COOH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)-CH₃、-C(=O)-OCH₃、-S(=O)₂CH₃、甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、乙烯基、三氟甲基、二氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、甲氨基、二甲氨基或羟基甲基。

[0032] 在一些实施方案中, 本发明所述的化合物, 其为式(II)所示化合物或式(II)所示化合物的立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药,



[0034] 其中, R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、X、Y和R具有如本发明所述的含义。

[0035] 在一些实施方案中, 当Y为N时, R为F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-COOH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)-(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-(C₁-C₄烷氧基)、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄卤代烷氧基、C₁-C₄烷硫基、C₁-C₄烷氨基、羟基取代的C₁-C₄烷基、C₃₋₆环烷基、3-6个原子组成的杂环基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、



[0036] 当Y为CR^y时, R为 其中R未被取代或被1、2、3或4个R⁰取代; R^y为H、D、F、

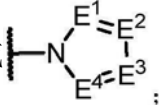
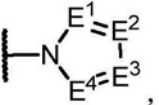
Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-COOH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)-(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-(C₁-C₄烷氧基)、C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄卤代烷氧基、C₁-C₄烷硫基、C₁-C₄烷氨基、羟基取代的C₁-C₄烷基、C₃₋₆环

烷基、3-6个原子组成的杂环基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、呋喃基或

或者

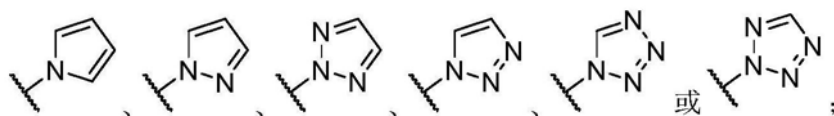
[0037] R为H、D、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-COOH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、

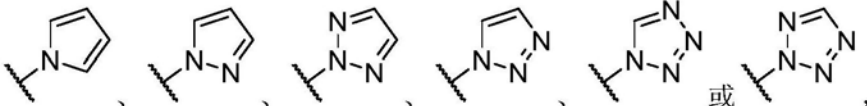
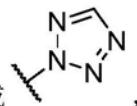
-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)-(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-(C₁-C₄烷氧基)、C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄卤代烷氧基、C₁-C₄烷硫基、C₁-C₄烷氨基、羟基取代的C₁-C₄烷基、C₃₋₆环烷基、3-6个原子组成的杂环基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、呋喃基、

喃基或  R^y 为  其中 R^y 未被取代或被1、2、3或4个 R^0 取代；

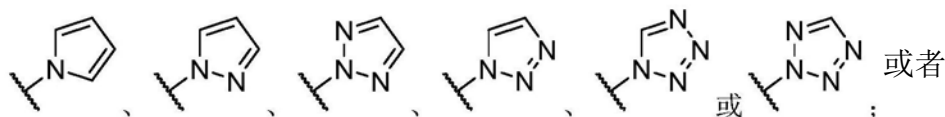
[0038] 其中各 E^1 、 E^2 、 E^3 和 E^4 独立地为 N 或 CH；其中 R^0 具有如本发明所述的含义。

[0039] 在另一些实施方案中，当 Y 为 N 时，R 为 F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-COOH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)CH₃、-C(=O)OCH₃、乙烯基、乙炔基、丙炔基、三氟甲基、二氟甲基、三氟甲氧基、甲硫基、甲氨基、二甲氨基、羟基甲基、C₃₋₆环烷基、3-6个原子组成的杂环基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、呋喃基、

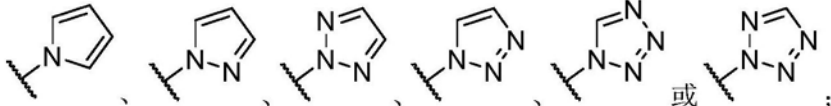


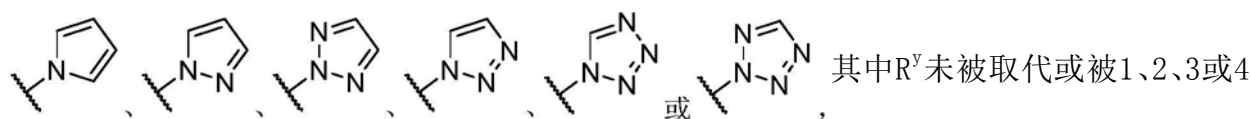
[0040] 当 Y 为 CR^y 时，R 为  或 ，

其中 R 未被取代或被1、2、3或4个 R^0 取代； R^y 为 H、D、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-COOH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)CH₃、-C(=O)OCH₃、甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、乙烯基、乙炔基、丙炔基、三氟甲基、二氟甲基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、三氟甲氧基、甲硫基、甲氨基、二甲氨基、羟基甲基、C₃₋₆环烷基、3-6个原子组成的杂环基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、呋喃基、



[0041] R 为 H、D、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-COOH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)CH₃、-C(=O)OCH₃、甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、乙烯基、乙炔基、丙炔基、三氟甲基、二氟甲基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、三氟甲氧基、甲硫基、甲氨基、二甲氨基、羟基甲基、C₃₋₆环烷基、3-6个原子组成的杂环基、苯基、萘基、吡啶基、嘧啶基、

噻吩基、呋喃基、 R^y 为



其中 R^y 未被取代或被1、2、3或4个 R^0 取代；

[0042] 其中 R^0 具有如本发明所述的含义。

[0043] 在一些实施方案中，各 R^0 独立地为 D、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-COOH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)-(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-(C₁-C₄烷氧基)、C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄卤代烷氧基、C₁-C₄

烷硫基、 C_1 - C_4 烷氨基或羟基取代的 C_1 - C_4 烷基。

[0044] 在一些实施方案中,各 R^0 独立地为D、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-COOH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)CH₃、-C(=O)CH₂CH₃、-C(=O)OCH₃、-C(=O)OCH₂CH₃、甲基、乙基、正丙基、异丙基、叔丁基、乙烯基、烯丙基、丙烯基、丙炔基、三氟甲基、二氟甲基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、三氟甲氧基、甲氨基、二甲氨基或羟基甲基。

[0045] 在一些实施方案中, R^1 和 R^2 各自独立地为H、D、-OH、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、3-6个原子组成的杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-6个原子组成的杂芳基、 C_{3-6} 环烷基 C_{1-4} 亚烷基、(3-6个原子组成的杂环基) C_{1-4} 亚烷基、 C_{6-10} 芳基 C_{1-4} 亚烷基或(5-6个原子组成的杂芳基) C_{1-4} 亚烷基;其中, R^1 和 R^2 各自独立任选地被1、2、3或4个 R^w 所取代;其中 R^w 具有如本发明所述的含义。

[0046] 在一些实施方案中, R^1 和 R^2 各自独立地为H、D、-OH、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、2-甲基丙基、1-甲基丙基、乙烯基、丙烯基、烯丙基、乙炔基、丙炔基、三氟甲基、二氟甲基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、三氟甲氧基、环丙基、环戊基、环己基、环氧乙烷基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、苯基、萘基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、噻唑基、咪唑基、四唑基、 C_{3-6} 环烷基亚甲基、 C_{3-6} 环烷基亚乙基、 C_{3-6} 环烷基亚丙基、(3-6个原子组成的杂环基)亚甲基、(3-6个原子组成的杂环基)亚乙基、苯基亚甲基、苯基亚乙基、苯基亚丙基、吡啶基亚甲基、嘧啶基亚甲基、吡咯基亚甲基、吡唑基亚甲基、三唑基亚甲基或四唑基亚甲基;其中, R^1 和 R^2 各自独立任选地被1、2、3或4个 R^w 所取代;其中 R^w 具有如本发明所述的含义。

[0047] 在一些实施方案中,各 R^5 、 R^6 和 R^7 独立地为H、D、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 卤代烷氧基、 C_1 - C_4 烷硫基、 C_1 - C_4 烷氨基、羟基取代的 C_1 - C_4 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6个原子组成的杂环基、 C_{6-10} 芳基或5-6个原子组成的杂芳基;其中, R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立任选地被1、2、3或4个 R^w 所取代;其中 R^w 具有如本发明所述的含义。

[0048] 在一些实施方案中,各 R^5 、 R^6 和 R^7 独立地为H、D、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、2-甲基丙基、1-甲基丙基、乙烯基、丙烯基、烯丙基、乙炔基、丙炔基、三氟甲基、二氟甲基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、正丙氧基、叔丁氧基、三氟甲氧基、 C_1 - C_4 烷硫基、 C_1 - C_4 烷氨基、羟基取代的 C_1 - C_4 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3-6个原子组成的杂环基、 C_{6-10} 芳基或5-6个原子组成的杂芳基;其中, R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立任选地被1、2、3或4个 R^w 所取代;其中 R^w 具有如本发明所述的含义。

[0049] 在另一些实施方案中,各 R^5 、 R^6 和 R^7 独立地为H、D、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、2-甲基丙基、1-甲基丙基、乙烯基、丙烯基、烯丙基、乙炔基、丙炔基、三氟甲基、二氟甲基、2,2-二氟乙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、正丙氧基、叔丁氧基、三氟甲氧基、 C_1 - C_4 烷硫基、 C_1 - C_4 烷氨基、羟基取代的 C_1 - C_4 烷基、环丙基、环戊基、环己基、3-6个原子组成的杂环基、 C_{6-10} 芳基或5-6个原子组成的杂芳基;其中, R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立任选地被1、2、3或4个 R^w 所取代;其中 R^w 具有如本发明所述的含义。

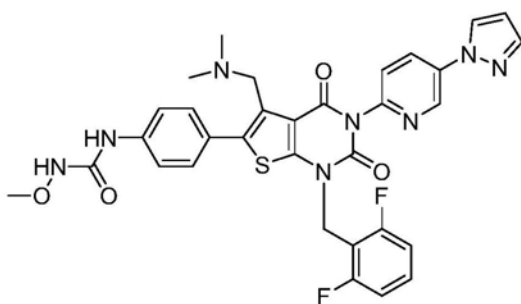
[0050] 在又一些实施方案中,各 R^5 、 R^6 和 R^7 独立地为H、D、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、2-甲基丙基、1-甲基丙基、乙烯基、丙烯基、烯丙基、乙炔基、丙炔基、三氟甲基、二氟甲基、2,2-二氟乙基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、正丙氧基、叔丁氧基、三氟甲氧基、甲硫基、甲氨基、二甲氨基、羟基甲基、环丙基、环戊基、环己基、环氧乙烷基、吡咯烷基、哌啶

基、吗啉基、哌嗪基、苯基、萘基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、噻唑基、咪唑基或四唑基；其中， R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立任选地被1、2、3或4个 R^w 所取代；其中 R^w 具有如本发明所述的含义。

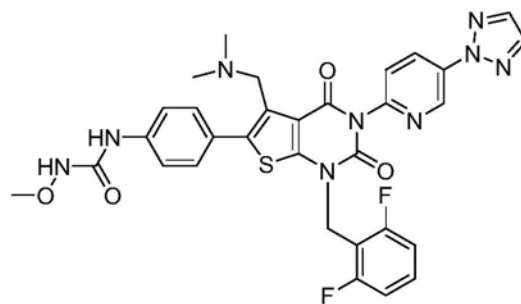
[0051] 在一些实施方案中，各 R^w 独立地为=O、D、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-COOH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)-(C₁-C₄烷基)、-C(=O)-(C₁-C₄烷氧基)、-NHS(=O)₂C₁-C₄烷基、-N(C₁-C₄烷基)S(=O)₂C₁-C₄烷基、-S(=O)₂C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄卤代烷氧基、C₁-C₄烷硫基、C₁-C₄烷氨基、羟基取代的C₁-C₄烷基、C₃₋₆环烷基、3-6个原子组成的杂环基、C₆₋₁₀芳基或5-6个原子组成的杂芳基。

[0052] 在一些实施方案中，各 R^w 独立地为=O、D、F、Cl、Br、I、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-SH、-COOH、-C(=O)NH₂、-C(=O)NHCH₃、-C(=O)N(CH₃)₂、-C(=O)CH₃、-C(=O)CH₂CH₃、-C(=O)OCH₃、-C(=O)OCH₂CH₃、-NHS(=O)₂CH₃、-N(CH₃)S(=O)₂CH₃、-NHS(=O)₂CH₂CH₃、-N(CH₂CH₃)S(=O)₂CH₂CH₃、-N(CH₂CH₃)S(=O)₂CH₃、-N(CH₃)S(=O)₂CH₂CH₃、-S(=O)₂CH₃、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、2-甲基丙基、1-甲基丙基、乙烯基、丙烯基、烯丙基、乙炔基、丙炔基、三氟甲基、二氟甲基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、正丙氧基、叔丁氧基、三氟甲氧基、C₁-C₄烷硫基、C₁-C₄烷氨基、羟基取代的C₁-C₄烷基、C₃₋₆环烷基、3-6个原子组成的杂环基、C₆₋₁₀芳基或5-6个原子组成的杂芳基。

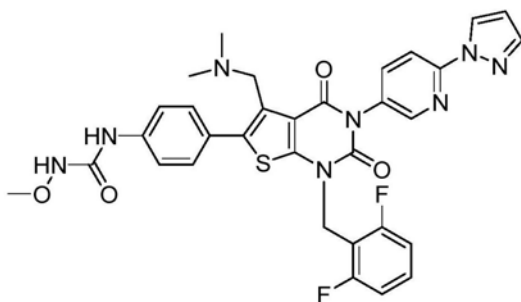
[0053] 在一些实施方案中，本发明所述的化合物，其为具有下列之一结构的化合物或具有下列之一结构的化合物的立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药：



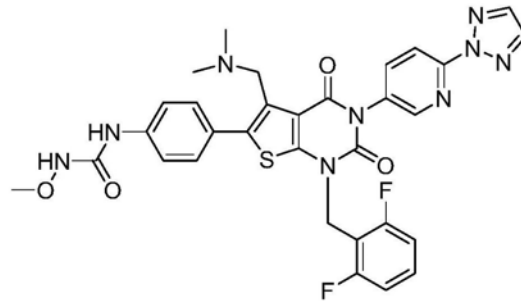
(1)



(2)

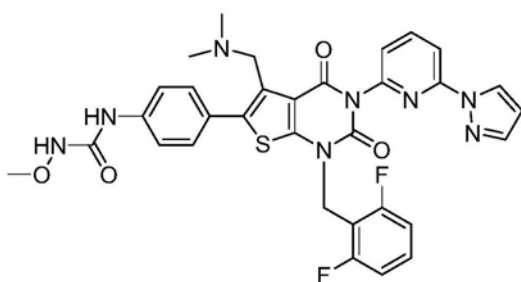


(3)

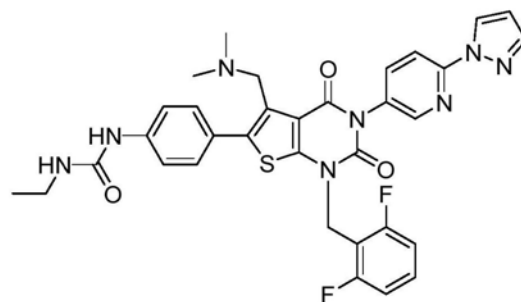


(4)

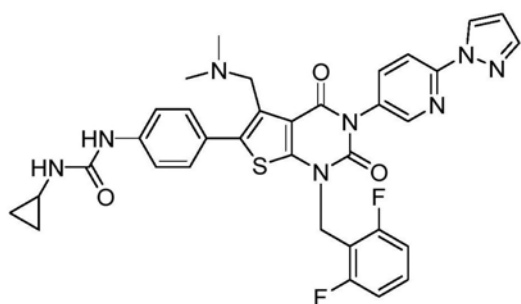
[0054]



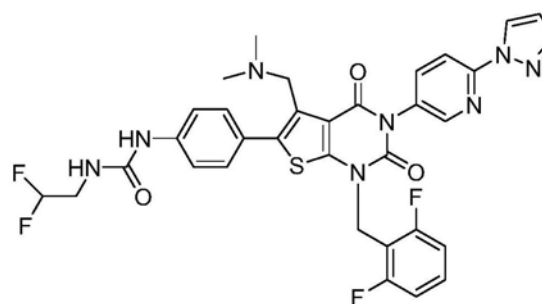
(5)



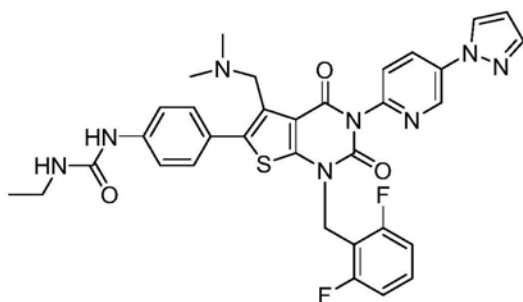
(6)



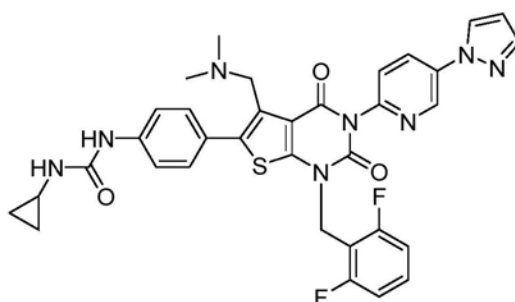
(7)



(8)

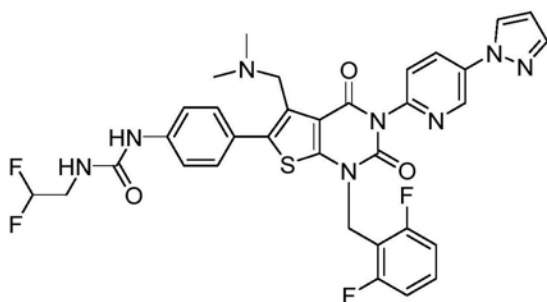


(9)

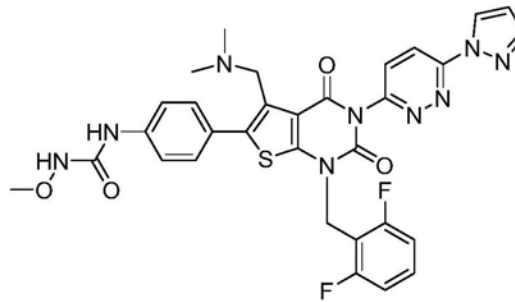


(10)

[0055]



(11)



(12)

或

[0056] 另一方面,本发明涉及一种药物组合物,所述药物组合物包含本发明公开的化合物。

[0057] 在一些实施方案中,本发明涉及的药物组合物,进一步包含药学上可接受的赋形剂、载体、佐剂或它们的任意组合。

[0058] 另一方面,本发明涉及本发明公开的化合物或药物组合物在制备药物中的用途,所述药物用于预防或治疗性激素依赖性疾病。

[0059] 在一些实施方案中,本发明所述性激素依赖性疾病为性激素依赖性癌症、性激素依赖性癌症的骨质转移、前列腺肥大、子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫纤维瘤、性早熟、闭经、月经前期综合症、痛经、多房性卵巢综合症、多囊性卵巢综合症、痤疮、脱毛症、阿尔茨海默病、不育症、过敏性肠综合症、不依赖于激素且对LH-RH(促黄体素释放激素)敏感的良性或恶性肿瘤或潮红。

[0060] 一方面,本发明涉及本发明公开的化合物或药物组合物在制备药物中的用途,所述药物可用作生殖调节物(reproduction regulator)、避孕药、排卵诱发物(ovulation inducer)、或者所述药物用于预防性激素依赖性癌症的手术后复发。

[0061] 另一方面,本发明涉及本发明公开的化合物或药物组合物在制备药物中的用途,所述药物用于拮抗促性腺素释放激素(GnRH)。

[0062] 另一方面,本发明涉及式(I)或式(II)所示化合物的制备、分离和纯化的方法。

[0063] 生物试验结果表明,本发明化合物对促性腺素释放激素(GnRH)具有较强的拮抗活性,因此本发明提供的化合物可作为较好的GnRH拮抗剂。

[0064] 本发明的任一方面的任一实施方案,可以与其它实施方案进行组合,只要它们不会出现矛盾。此外,在本发明任一方面的任一实施方案中,任一技术特征可以适用于其它实施方案中的该技术特征,只要它们不会出现矛盾。

[0065] 本发明的详细说明书

[0066] 定义和一般术语

[0067] 现在详细描述本发明的某些实施方案,其实例由随附的结构式和化学式说明。本发明意图涵盖所有的替代、修改和等同技术方案,它们均包括在如权利要求定义的本发明范围内。本领域技术人员应认识到,许多与本发明所述类似或等同的方法和材料能够用于实践本发明。本发明绝不限于本发明所述的方法和材料。在所结合的文献、专利和类似材料的一篇或多篇与本申请不同或相矛盾的情况下(包括但不限于所定义的术语、术语应用、所描述的技术,等等),以本申请为准。

[0068] 应进一步认识到,本发明的某些特征,为清楚可见,在多个独立的实施方案中进行了描述,但也可以在单个实施例中以组合形式提供。反之,本发明的各种特征,为简洁起见,在单个实施方案中进行了描述,但也可以单独或以任意适合的子组合提供。

[0069] 除非另外说明,应当应用本发明所使用的下列定义。出于本发明的目的,化学元素与元素周期表CAS 版,和《化学和物理手册》,第75版,1994一致。此外,有机化学一般原理可参考“Organic Chemistry”,Thomas Sorrell,University Science Books,Sausalito:1999,和“March’s Advanced Organic Chemistry”by Michael B. Smith and Jerry March,John Wiley&Sons,New York:2007中的描述,其全部内容通过引用并入本发明。

[0070] 除非另有说明或者上下文中有明显的冲突,本发明所使用的冠词“一”、“一个(种)”和“所述”旨在包括“至少一个”或“一个或多个”。因此,本发明所使用的这些冠词是指一个或多于一个(即至少一个)宾语的冠词。例如,“一组分”指一个或多个组分,即可能有多于一个的组分被考虑在所述实施方案的实施方式中采用或使用。

[0071] 本发明所使用的术语“患者”是指人(包括成人和儿童)或者其他动物。在一些实施方案中,“患者”是指人。

[0072] 术语“立体异构体”是指具有相同化学构造,但原子或基团在空间上排列方式不同的化合物。立体异构体包括对映异构体、非对映异构体、构象异构体(旋转异构体)、几何(顺/反)异构体、阻转异构体,等等。

[0073] 术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指具有不同能量的可通过低能垒(low energy barrier)互相转化的结构异构体。若互变异构是可能的(如在溶液中),则可以达到互变异构体的化学平衡。例如,质子互变异构体(protoautomer)(也称为质子转移互变异构体(protootropic tautomer))包括通过质子迁移来进行的互相转化,如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。

[0074] “药学上可接受的”是指这样一些化合物、原料、组合物和/或剂型,它们在合理医学判断的范围内,适用于与患者组织接触而无过度毒性、刺激性、变态反应或与合理的利益/风险比相对称的其他问题和并发症,并有效用于既定用途。

[0075] 术语“任选地被…所取代”,可以与术语“未取代或被…所取代”交换使用,即所述结构是未取代的或者被一个或多个本发明所述的取代基取代,本发明所述的取代基包括,但不限于D,F,Cl,Br,I,N₃, -CN, -NO₂, -NH₂, -OH, -SH, -COOH, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHCH₃, -C(=O)N(CH₃)₂, -C(=O)-烷基, -C(=O)-烷氧基, -NHS(=O)₂-烷基, -N(烷基)S(=O)₂-烷基, -S(=O)₂-烷基,烷基,烷氧基,烷硫基,烷氨基,烯基,炔基,卤代烷基,卤代烷氧基,羟基取代的烷基,环烷基,杂环基,芳基,杂芳基,环烷基-亚烷基,杂环基-亚烷基,芳基-亚烷基,

杂芳基-亚烷基等等。

[0076] 在本说明书的各部分,本发明公开化合物的取代基按照基团种类或范围公开。特别指出,本发明包括这些基团种类和范围的各个成员的每一个独立的次级组合。例如,术语“C₁-C₆烷基”特别指独立公开的甲基、乙基、C₃烷基、C₄烷基、C₅烷基和C₆烷基。

[0077] 在本发明的各部分,描述了连接取代基。当该结构清楚地需要连接基团时,针对该基团所列举的马库什变量应理解为连接基团。例如,如果该结构需要连接基团并且针对该变量的马库什基团定义列举了“烷基”或“芳基”,则应该理解,该“烷基”或“芳基”分别代表连接的亚烷基基团或亚芳基基团。

[0078] 术语“卤素”和“卤代”在本发明中可互换使用,是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。

[0079] 本发明使用的术语“烷基”或“烷基基团”,表示含有1-20个碳原子、饱和的直链或支链一价烃基基团,其中,所述烷基基团可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。在一些实施方案中,烷基基团含有1-6个碳原子;在另一些实施方案中,烷基基团含有1-4个碳原子;还在一些实施方案中,烷基基团含有1-3个碳原子。烷基基团的实例包含,但并不限于,甲基(Me、-CH₃),乙基(Et、-CH₂CH₃),正丙基(n-Pr、-CH₂CH₂CH₃),异丙基(i-Pr、-CH(CH₃)₂),正丁基(n-Bu、-CH₂CH₂CH₂CH₃),异丁基(i-Bu、-CH₂CH(CH₃)₂),仲丁基(s-Bu、-CH(CH₃)CH₂CH₃),叔丁基(t-Bu、-C(CH₃)₃),等等。

[0080] 术语“亚烷基”是指从饱和的直链或支链烃中去掉两个氢原子所得到的饱和的二价烃基基团。除非另外详细说明,亚烷基基团含有1-10个碳原子。在一些实施方案中,亚烷基基团含有1-6个碳原子;在另一些实施方案中,亚烷基基团含有1-4个碳原子;在又一些实施方案中,亚烷基基团含有1-2个碳原子。这样的实例包括,但并不限于,亚甲基(-CH₂-)、亚乙基(-CH₂CH₂-)、亚异丙基(-CH(CH₃)CH₂-),等等。所述亚烷基基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0081] 术语“烯基”表示含有2-12个碳原子的直链或支链一价烃基,其中至少有一个不饱和和位点,即有一个碳-碳sp²双键,其中,所述烯基基团可以任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代,其包括“cis”和“trans”的定位,或者“E”和“Z”的定位。在一实施方案中,烯基基团包含2-8个碳原子;在另一实施方案中,烯基基团包含2-6个碳原子;在又一实施方案中,烯基基团包含2-4个碳原子。烯基基团的实例包括,但并不限于,乙烯基(-CH=CH₂)、烯丙基(-CH₂CH=CH₂)、1-丙烯基(即,丙烯基,-CH=CH-CH₃),等等。

[0082] 术语“炔基”表示含有2-12个碳原子的直链或支链一价烃基,其中至少有一个不饱和和位点,即有一个碳-碳sp三键,其中,所述炔基基团可以任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。在一实施方案中,炔基基团包含2-8个碳原子;在另一实施方案中,炔基基团包含2-6个碳原子;在又一实施方案中,炔基基团包含2-4个碳原子。炔基基团的实例包括,但并不限于,乙炔基(-C≡CH)、炔丙基(-CH₂C≡CH)、1-丙炔基(即,丙炔基,-C≡C-CH₃),等等。

[0083] 术语“烷氧基”表示烷基基团通过氧原子与分子其余部分相连,其中烷基基团具有如本发明所述的含义。除非另外详细说明,所述烷氧基基团含有1-12个碳原子。在一些实施方案中,烷氧基基团含有1-6个碳原子;在另一些实施方案中,烷氧基基团含有1-4个碳原子;在又一些实施方案中,烷氧基基团含有1-3个碳原子。所述烷氧基基团可以任选地被一

个或多个本发明描述的取代基所取代。烷氧基基团的实例包括,但并不限于,甲氧基(MeO 、 $-\text{OCH}_3$),乙氧基(EtO 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$),1-丙氧基(正丙氧基、 $n\text{-PrO}$ 、 n -丙氧基、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$),2-丙氧基(异丙氧基、 $i\text{-PrO}$ 、 i -丙氧基、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$),1-丁氧基($n\text{-BuO}$ 、 n -丁氧基、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$),2-甲基-1-丙氧基($i\text{-BuO}$ 、 i -丁氧基、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$),2-丁氧基($s\text{-BuO}$ 、 s -丁氧基、 $-\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$),2-甲基-2-丙氧基($t\text{-BuO}$ 、 t -丁氧基、 $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$),等等。

[0084] 术语“烷硫基”表示烷基基团通过硫原子与分子其余部分相连,其中烷基基团具有如本发明所述的含义。除非另外详细说明,所述烷硫基基团含有1-12个碳原子。在一些实施方案中,烷硫基基团含有1-6个碳原子;在另一些实施方案中,烷硫基基团含有1-4个碳原子;在又一些实施方案中,烷硫基基团含有1-3个碳原子。所述烷硫基基团可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。烷硫基基团的实例包括,但并不限于,甲硫基(MeS 、 $-\text{SCH}_3$),乙硫基(EtS 、 $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$),等等。

[0085] 术语“烷氨基”或“烷基氨基”表述氨基基团分别独立地被一个或两个烷基基团所取代,包括“ N -烷基氨基”和“ N,N -二烷基氨基”,其中烷基基团具有如本发明所述的含义。合适的烷基氨基基团可以是单烷基氨基或二烷基氨基,这样的实例包括,但并不限于, N -甲氨基(甲氨基), N -乙氨基(乙氨基), N,N -二甲氨基(二甲氨基), N,N -二乙氨基(二乙氨基)等等。所述烷氨基基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0086] 术语“羟基取代的烷基”表示烷基基团被一个或多个羟基所取代,其中烷基基团具有如本发明所述的含义;这样的实例包含,但并不限于,羟甲基、羟基乙基(例如2-羟基乙基)、2-羟基-1-丙基、3-羟基-1-丙基、2,3-二羟基丙基等等。

[0087] 术语“卤代烷基”或“卤代烷氧基”表示烷基或烷氧基基团被一个或多个卤素原子所取代,其中烷基和烷氧基基团具有如本发明所述的含义,这样的实例包含,但并不限于,三氟甲基、二氟甲基、2,2-二氟乙基、三氟甲氧基等。在一些实施方案中, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基包含氟取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基;在另一些实施方案中, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 卤代烷基包含氟取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基;在又一些实施方案中, $\text{C}_1\text{-C}_2$ 卤代烷基包含氟取代的 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 烷基。

[0088] 术语“环烷基”表示含有3-12个环碳原子的饱和单环、双环或三环体系。在一些实施方案中,环烷基包含3-10个环碳原子,例如 C_{3-10} 环烷基;在另一些实施方案中,环烷基包含3-8个环碳原子,例如 C_{3-8} 环烷基;在又一些实施方案中,环烷基包含3-6个环碳原子,例如 C_{3-6} 环烷基。环烷基基团的实例包括,但并不限于,环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基,等等。其中,如本发明所述的, C_{3-8} 环烷基包括 C_{3-6} 环烷基;所述的 C_{3-6} 环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。所述环烷基基团可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。

[0089] 术语“杂环基”是指包含3-12个环原子的,饱和或部分不饱和的单环、双环或三环体系,其中至少一个环原子选自氮、硫和氧原子;其中,所述杂环基是非芳香性的,且不包含任何芳香环。除非另外说明,杂环基可以是碳基或氮基,且 $-\text{CH}_2-$ 基团可以任选地被 $-\text{C}(=\text{O})-$ 替代。环的硫原子可以任选地被氧化成 S -氧化物。环的氮原子可以任选地被氧化成 N -氧化物。术语“杂环基”可以与术语“杂环”交换使用。如本发明所述的,所述杂环基可以由3-8个原子或3-6个原子组成,所述原子任选地选自 C 、 N 、 O 或 S 且至少有一个原子为 N 、 O 或 S ;其中,所述3-8个原子组成的杂环基包括3-6个原子组成的杂环基;所述3-6个原子组成的杂环基包括3-5个原子组成的杂环基。具体地,所述3-6个原子组成的杂环基包括但不限于,环氧

乙烷基、氮杂环丙烷基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、噻唑烷基、吡唑烷基、吡唑啉基、噁唑烷基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基等。所述杂环基基团可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。

[0090] 术语“芳基”表示含有6-14个环原子,或6-12个环原子,或6-10个环原子的单环、双环和三环的碳环体系,其中,至少一个环是芳香族的,且有一个或多个附着点与分子的其余部分相连。术语“芳基”可以和术语“芳香环”或“芳环”交换使用。芳基基团的实例可以包括苯基、2,3-二氢-1H-茛基、萘基和蒽基。所述芳基基团可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。除非另外说明,基团“C₆₋₁₀芳基”表示含有6-10个环碳原子的芳基基团。

[0091] 术语“杂芳基”表示含有5-12个环原子,或5-10个环原子,或5-6个环原子的单环、双环和三环体系,其中至少一个环是芳香族的,且至少一个环包含1、2、3或4个选自氮、氧、硫的环杂原子,同时,所述杂芳基有一个或多个附着点与分子其余部分相连。当杂芳基基团中存在-CH₂-基团时,所述的-CH₂-基团可以任选地被-C(=O)-替代。除非另外说明,所述的杂芳基基团可以通过任何合理的位点(可以为C或者N)连接到分子其余部分(例如通式中的主体结构)上。术语“杂芳基”可以与术语“杂芳环”或“杂芳族化合物”交换使用。所述杂芳基基团可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。在一些实施方案中,杂芳基为5-10个原子组成的杂芳基,表示杂芳基含有1-9个环碳原子和1、2、3或4个选自O、S和N的环杂原子;在另一些实施方案中,杂芳基为5-6个原子组成的杂芳基,表示杂芳基含有1-5个环碳原子和1、2、3或4个选自O、S和N的环杂原子;5-6个原子组成的杂芳基的实例包括,但并不限于,呋喃基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、噻吩基、噻唑基、三唑基、四唑基等。

[0092] 术语“j-k个原子组成的”表示所述环状基团由j-k个环原子所组成,所述的环原子包括碳原子和/或O、N、S、P等杂原子;所述j和k各自独立地为任意非零的自然数,且k>j;所述“j-k”包括j、k和两者之间的任意自然数。例如,“3-8个原子组成的”、“3-6个原子组成的”、“5-10个原子组成的”或“5-6个原子组成的”表示所述环状基团由3-8、3-6、5-10或5-6个环原子所组成,所述的环原子包括碳原子和/或O、N、S、P等杂原子。

[0093] 术语“环烷基亚烷基”、“杂环基亚烷基”、“芳基亚烷基”、“杂芳基亚烷基”表示所述的环烷基、杂环基、芳基或杂芳基各自独立地通过亚烷基与分子其余部分相连,其中,所述环烷基、杂环基、芳基、杂芳基和亚烷基均具有本发明所述的含义。例如,芳基亚烷基的实例包括但不限于,苯基亚甲基、苯基亚乙基、苯基亚丙基等。所述环烷基亚烷基、杂环基亚烷基、芳基亚烷基、杂芳基亚烷基各自独立地任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。

[0094] 本发明所使用的术语“前药”,代表一个化合物在体内转化为式(I)或式(II)所示的化合物。这样的转化受前体药物在血液中水解或在血液或组织中经酶转化为母体结构的影响。本发明前体药物类化合物可以是酯,在现有的发明中酯可以作为前体药物的有苯酯类,脂肪族(C₁₋₂₄)酯类,酰氧基甲基酯类,碳酸酯,氨基甲酸酯类和氨基酸酯类。例如本发明里的一个化合物包含羟基,即可以将其酰化得到前体药物形式的化合物。其他的前体药物形式包括磷酸酯,如这些磷酸酯类化合物是经母体上的羟基磷酸化得到的。

[0095] “代谢产物”是指具体的化合物或其盐在体内通过代谢作用所得到的产物。一个化合物的代谢产物可以通过所属领域公知的技术来进行鉴定,其活性可以通过如本发明所描述的那样采用试验的方法进行表征。这样的产物可以是通过给药化合物经过氧化,还原,水

解, 酰氨化, 脱酰氨作用, 酯化, 脱脂作用, 酶裂解等等方法得到。相应地, 本发明包括化合物的代谢产物, 包括将本发明的化合物与哺乳动物充分接触一段时间所产生的代谢产物。

[0096] 本发明所使用的“药学上可接受的盐”是指本发明的化合物的有机盐和无机盐。药学上可接受的盐在所属领域是为我们所熟知的, 如文献: S.M. Berge et al., describe pharmaceutically acceptable salts in detail in J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66:1-19. 所记载的。药学上可接受的无毒的酸形成的盐包括, 但并不限于, 与氨基基团反应形成的无机酸盐有盐酸盐, 氢溴酸盐, 磷酸盐, 硫酸盐, 高氯酸盐, 和有机酸盐如乙酸盐, 草酸盐, 马来酸盐, 酒石酸盐, 柠檬酸盐, 琥珀酸盐, 丙二酸盐, 或通过书籍文献上所记载的其他方法如离子交换法来得到这些盐。本发明也拟构思了任何所包含N的基团的化合物所形成的季铵盐。水溶性或油溶性或分散产物可以通过季铵化作用得到。药学上可接受的盐进一步包括适当的、无毒的铵, 季铵盐和抗平衡离子形成的铵阳离子, 如卤化物, 氢氧化物, 羧化物, 硫酸化物, 磷酸化物, 硝酸化物, C_1-C_8 磺酸化物 and 芳香磺酸化物。

[0097] 本发明的“溶剂化物”是指一个或多个溶剂分子与本发明的化合物所形成的缔合物。形成溶剂化物的溶剂包括, 但并不限于, 水, 异丙醇, 乙醇, 甲醇, 二甲亚砜, 乙酸乙酯, 乙酸、乙醇胺或其混合物。术语“水合物”是指溶剂分子是水所形成的缔合物。

[0098] 如本发明所使用的术语“治疗”任何疾病或病症, 在其中一些实施方案中指改善疾病或病症(即减缓或阻止或减轻疾病或其至少一种临床症状的发展)。在另一些实施方案中, “治疗”指缓和或改善至少一种身体参数, 包括可能不为患者所察觉的身体参数。在另一些实施方案中, “治疗”指从身体上(例如稳定可察觉的症状)或生理学上(例如稳定身体的参数)或上述两方面调节疾病或病症。在另一些实施方案中, “治疗”指预防或延迟疾病或病症的发作、发生或恶化。

[0099] 术语“治疗有效量”是指当给药于主体来治疗疾病时, 化合物的分量足够对这种疾病的治疗起效。“治疗有效量”可以随着化合物, 疾病和严重程度, 以及有待治疗的主体的条件, 年龄, 体重, 性别等而改变。

[0100] 除非另作说明, 本发明的化合物所有合适的同位素变化、立体异构体、互变异构体、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐和它的前药都包含在本发明范围内。

[0101] 在本发明公开的结构中, 当任意特定的手性原子的立体化学未指明时, 则该结构的所有立体异构体都考虑在本发明之内, 并且作为本发明公开化合物包括在本发明中。当立体化学被表示特定构型的实楔形线 (solid wedge) 或虚线指明时, 则该结构的立体异构体就此明确和定义。

[0102] 式(I)或式(II)所示化合物可以以盐的形式存在。在一些实施方案中, 所述盐是指药学上可接受的盐。术语“药学上可接受的”是指物质或组合物必须与包含制剂的其它成分和/或用其治疗的哺乳动物化学上和/或毒理学上相容。在另一些实施方案中, 所述盐不一定是药学上可接受的盐, 可以是用于制备和/或提纯式(I)或式(II)所示化合物和/或用于分离本式(I)或式(II)所示化合物的对映体的中间体。

[0103] 本发明给出的任何结构式也意欲表示这些化合物未被同位素富集的形式以及同位素富集的形式。同位素富集的化合物具有本发明给出的通式描绘的结构, 除了一个或多个原子被具有所选择原子量或质量数的原子替换。可引入本发明化合物中的示例性同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素, 如 2H 、 3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、

^{35}S 、 ^{36}Cl 和 ^{125}I 。

[0104] 另一方面,本发明涉及制备式(I)或式(II)所示化合物的中间体。

[0105] 本发明化合物的药物组合物、制剂和给药

[0106] 本发明提供一种药物组合物,包括式(I)或式(II)所示化合物或其单独的立体异构体,异构体的外消旋或非外消旋混合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在本发明的一些实施方式中,所述药物组合物进一步包含至少一种药学上可接受的载体、辅剂或赋形剂,以及任选地,其它的治疗和/或预防成分。

[0107] 合适的载体、辅剂和赋形剂对于本领域技术人员是熟知的并且详细描述于例如 Ansel H.C. et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (2004) Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia; Gennaro A.R. et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2000) Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia; 和 Rowe R.C., Handbook of Pharmaceutical Excipients (2005) Pharmaceutical Press, Chicago 中。

[0108] 也应认识到,在用于治疗时,本发明的某些化合物可以以游离形式存在,或者如果适当可以以其药学上可接受的衍生物的形式存在。药学上可接受衍生物的一些非限制性的实施方案包括药学上可接受的前药,盐,酯,这些酯的盐,或者对有需要的患者给药时能直接或间接提供本发明所述化合物或其代谢产物或残留物的任何另外的加合物或衍生物。

[0109] 合适的药学上可接受的赋形剂会依所选具体剂型而不同。此外,可根据它们在组合物中的特定功能来选择药学上可接受的赋形剂。合适的药学上可接受的赋形剂包括以下类型的赋形剂: 稀释剂、填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、造粒剂、包衣剂、润湿剂、溶剂、共溶剂、助悬剂、乳化剂、甜味剂、矫味剂、掩味剂、着色剂、防结块剂、保湿剂、螯合剂、塑化剂、增粘剂、抗氧化剂、防腐剂、稳定剂、表面活性剂和缓冲剂。技术人员可认识到,某些药学上可接受的赋形剂可提供不止一种功能,并提供可供选择的功能,这取决于制剂中存在多少该赋形剂和制剂中存在哪些其他赋形剂。

[0110] 本发明公开的药物组合物使用本领域技术人员已知的技术和方法来制备。本领域一些常用方法的描述可参见 Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)。

[0111] 因此,另一方面,本发明涉及制备药物组合物的工艺,所述药物组合物包含本发明公开化合物和药学上可接受的赋形剂,载体,辅剂,溶媒或它们的组合,该工艺包括混合各种成分。包含本发明公开化合物的药物组合物,可以在例如环境温度和大气压下混合来制备。

[0112] 本发明公开的化合物通常被配制成适合于通过所需途径对患者给药的剂型。例如,剂型包括那些适合于以下给药途径的剂型: (1) 口服给药,例如片剂、胶囊剂、囊片剂、丸剂、含片剂、粉剂、糖浆剂、酏剂、混悬剂、溶液剂、乳剂、香包剂和扁囊剂; (2) 胃肠外给药,例如无菌溶液剂、混悬剂和复溶粉末; (3) 透皮给药,例如透皮贴片剂; (4) 直肠给药,例如栓剂; (5) 吸入,例如气雾剂、溶液剂和干粉剂; 和 (6) 局部给药,例如乳膏剂、油膏剂、洗剂、溶液剂、糊剂、喷雾剂、泡沫剂和凝胶剂。

[0113] 在一些实施方案中,本发明公开的化合物可以配制成口服剂型。在另一些实施方案中,本发明公开的化合物可以配制成吸入剂型。在另一些实施方案中,本发明公开的化合

物可以配制成经鼻给药剂型。在又一些实施方案中,本发明公开的化合物可以配制成透皮给药剂型。还在一些实施方案中,本发明公开的化合物可以配制成局部给药剂型。

[0114] 本发明提供的药物组合物可以以压制片、研制片、可咀嚼锭剂、速溶片、复压片、肠溶片、糖衣或薄膜衣片来提供。

[0115] 本发明提供的药物组合物可以以软胶囊或硬胶囊来提供,其可以由明胶、甲基纤维素、淀粉或海藻酸钙来制备。

[0116] 本发明提供的药物组合物可以通过注射、输注或植入肠胃外给药,用于局部或全身给药。如本发明使用的肠胃外给药包括静脉内、动脉内、腹膜内、鞘内、心室内、尿道内、胸骨内、颅内、肌内、滑膜内和皮下给药。

[0117] 本发明提供的药物组合物可以配制成适于肠胃外给药的任何剂型,包括溶液、混悬剂、乳剂、胶束、脂质体、微球、纳米体系和适于在注射前在液体中制成溶液或混悬液的固体形式。这样的剂型可以根据药物科学领域的技术人员已知的常规方法来制备(参见 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 同上)。

[0118] 另一方面,本发明所公开的药物组合物可以配制成适于对患者吸入给药的任何剂型,例如干粉剂、气雾剂、混悬剂或溶液组合物。

[0119] 适合于透皮给药的药物组合物可制备成不连续的贴片剂,意在与患者的表皮保持紧密接触一段延长的时间。例如,可通过离子渗透从贴片剂中递送活性成分,如 Pharmaceutical Research, 3 (6), 318 (1986) 中的一般描述。

[0120] 适合于局部给药的药物组合物可以被配制成油膏剂、乳膏剂、混悬剂、洗剂、粉剂、溶液剂、糊剂、凝胶剂、喷雾剂、气雾剂或油剂。

[0121] 本发明化合物和药物组合物的用途

[0122] 本发明提供的化合物和药物组合物具有优异的GnRH拮抗活性和低毒性(例如,急性毒性、慢性毒性、遗传性毒性、生殖毒性(reproduction toxicity)、心脏毒素、药物相互作用和致癌力)。并且,所述化合物或药物组合物在口服吸收性、作用可持续性、稳定性和药代动力学方面是优异的。此外,所述化合物或药物组合物很少受到血浆成分的影响。因此本发明的化合物或药物组合物可安全地用在哺乳动物上(例如,人、猴、牛、马、犬、猫、兔、大鼠和小鼠等),通过利用GnRH受体拮抗作用来控制血浆性激素浓度,以抑制促性腺素分泌,从而预防和/或治疗依赖于雄性或雌性激素的疾病以及由于这些激素过量而引起的疾病等。

[0123] 具体而言,本发明的化合物或药物组合物适用于预防和/或治疗性激素依赖性癌症(例如,前列腺癌、子宫癌、乳腺癌、垂体瘤等)、性激素依赖性癌症的骨质转移、前列腺肥大、子宫肌瘤、子宫内膜异位症、子宫纤维瘤、性早熟、闭经、月经前期综合症、痛经、多房性卵巢综合症(multilocular ovary syndrome)、多囊性卵巢综合症、痤疮、脱毛症、阿尔茨海默病(阿尔茨海默病、阿尔茨海默型及其混合型的老年性痴呆)等。本发明的化合物也适用于调节雄性和雌性的生殖(例如,妊娠调节剂和月经周期调节剂等)。本发明的化合物或药物组合物还可用作雄性或雌性避孕药或用作雌性排卵诱发物。基于停药后的回弹作用,本发明的化合物或药物组合物可用于治疗不育症。并且,本发明的化合物或药物组合物可用作预防和/或治疗不依赖于激素且对LH-RH敏感的良好或恶性肿瘤的药剂。此外,本发明的化合物或药物组合物可用作预防和/或治疗过敏性肠综合症和预防性激素依赖性癌症的手术后复发的药剂(预防前列腺癌手术后复发的药剂;预防绝经之前或之后乳腺癌或卵巢癌

手术后复发的药剂;特别是预防绝经之前乳腺癌或卵巢癌手术后复发的药剂)。

[0124] 此外,本发明的化合物或药物组合物适用于在畜牧业中调节动物动情期,改进肉的质量和促进动物生长。本发明的化合物也适用于鱼类产卵促进剂(fishspawning promoter)。

[0125] 本发明的化合物或药物组合物也可用于抑制血浆睾酮浓度的瞬时升高(突发现象(flare phenomenon)),在给药如醋酸亮丙瑞琳等GnRH超激动剂时观察到血浆睾酮浓度的瞬时升高。本发明的化合物可与醋酸亮丙瑞琳、格那瑞林(gonadorelin)、布舍瑞林(buserelin)、曲普瑞林(triptorelin)、戈舍瑞林(goserelin)、纳发阮林(nafarelin)、组氨瑞林(histrelin)、地洛瑞林(deslorelin)、咪特瑞林(meterelin)和高舍瑞林(lecirelin)等超激动剂联合使用。尤其优选为醋酸亮丙瑞琳。

[0126] 也可尤其有利地将本发明的化合物或药物组合物与选自下述物质中的至少一种联合使用,所述物质为类固醇类或非类固醇类的抗雄激素剂或抗雌激素剂、化学治疗剂、GnRH拮抗肽(antagonistic peptide)、 α -还原酶抑制剂、 α -受体抑制剂、芳香酶抑制剂、17 β -羟基类固醇脱氢酶抑制剂、肾上腺雄激素产生抑制剂、激酶抑制剂、激素治疗用药和抑制细胞生长因子或其受体的药物。

[0127] 上述“化学治疗剂”包括异环磷酰胺(ifosfamide)、多柔比星(adriamycin)、培洛霉素(peplomycin)、顺铂(cisplatin)、环磷酰胺(cyclophosphamide)、5-FU、UFT、甲氨蝶呤(methotrexate)、丝裂霉素C(mitomycin C)、米托蒽醌(mitoxantrone)等。上述“GnRH拮抗肽”包括非口服GnRH拮抗肽,例如西曲瑞克(cetrorelix)、加尼瑞克(ganirelix)和阿巴瑞克(abarelix)等。

[0128] 本发明的化合物及药物组合物除了对人类治疗有益以外,还可应用于兽医治疗宠物、引进品种的动物和农场的动物中的哺乳动物。另外一些动物的实例包括马、狗和猫。在此,本发明的化合物包括其药学上可接受的衍生物。

[0129] 在一些实施方案中,本发明公开化合物或包含本发明公开化合物的药物组合物可以一次性给药,或者根据给药方案,在指定时间段内,在不同的时间间隔给药若干次。本发明公开化合物可以与一种或多种其它治疗剂同时,或在之前或之后给药。本发明化合物可以与其他治疗剂通过相同或不同给药途径分别给药,或与之以同一药物组合物形式给药。

[0130] 一般合成步骤

[0131] 为描述本发明,以下列出了实施例。但需要理解,本发明不限于这些实施例,只是提供实践本发明的方法。

[0132] 一般地,本发明的化合物可以通过本发明所描述的方法制备得到,除非有进一步的说明,其中取代基的定义如式(I)或式(II)所示。下面的反应方案和实施例用于进一步举例说明本发明的内容。

[0133] 所属领域的专业人员将认识到:本发明所描述的化学反应可以用来合适地制备许多本发明的其他化合物,且用于制备本发明的化合物的其它方法都被认为是在本发明的范围之内。例如,根据本发明那些非例证的化合物的合成可以成功地被所属领域的技术人员通过修饰方法完成,如适当的保护干扰基团,通过利用其他已知的试剂除了本发明所描述的,或将反应条件做一些常规的修改。另外,本发明所公开的反应或已知的反应条件也公认

地适用于本发明其他化合物的制备。

[0134] 下面所描述的实施例,除非其他方面表明所有的温度定为摄氏度。试剂购买于商品供应商如Aldrich Chemical Company, Arco Chemical Company and Alfa Chemical Company,使用时都没有经过进一步纯化,除非其他方面表明。一般的试剂从汕头西陇化工厂,广东光华化学试剂厂,广州化学试剂厂,天津好寓宇化学品有限公司,天津市福晨化学试剂厂,武汉鑫华远科技发展有限公司,青岛腾龙化学试剂有限公司,和青岛海洋化工厂购买得到。

[0135] 无水四氢呋喃,二氧六环,甲苯,乙醚是经过金属钠回流干燥得到。无水二氯甲烷和氯仿是经过氢化钙回流干燥得到。乙酸乙酯,石油醚,正己烷,N,N-二甲基乙酰胺和N,N-二甲基甲酰胺是经无水硫酸钠事先干燥使用。

[0136] 以下反应一般是在氮气或氩气正压下或在无水溶剂上套一干燥管(除非其他方面表明),反应瓶都塞上合适的橡皮塞,底物通过注射器打入。玻璃器皿都是干燥过的。

[0137] 色谱柱是使用硅胶柱。硅胶(300-400目)购于青岛海洋化工厂。

[0138] ^1H NMR谱使用Bruker 400MHz或600MHz核磁共振谱仪记录。 ^1H NMR谱以 CDCl_3 、 $\text{DMSO}-d_6$ 、 CD_3OD 或丙酮- d_6 为溶剂(以ppm为单位),用TMS(0ppm)或氯仿(7.26ppm)作为参照标准。当出现多重峰的时候,将使用下面的缩写:s(singlet,单峰)、d(doublet,双峰)、t(triplet,三重峰)、q(quartet,四重峰)、m(multiplet,多重峰)、br(broadened,宽峰)、brs(broadened singlet,宽的单峰)、dd(doublet of doublets,双二重峰)、dt(doublet of triplets,双三重峰)、tt(triplet of triplets,三三重峰)。偶合常数J,用赫兹(Hz)表示。

[0139] 低分辨率质谱(MS)数据的测定条件是:Agilent 6120四级杆HPLC-M(柱子型号:Zorbax SB-C18, $2.1 \times 30\text{mm}$, 3.5微米, 6min, 流速为0.6mL/min。流动相:5%-95%(含0.1%甲酸的 CH_3CN) 在(含0.1%甲酸的 H_2O)中的比例,采用电喷雾电离(ESI),在210nm/254nm下,用UV检测。

[0140] 纯的化合物使用Agilent 1260pre-HPLC或Calesep pump 250pre-HPLC(柱子型号:NOVASEP 50/80 mm DAC),在210nm/254nm用UV检测。

[0141] 下面简写词的使用贯穿本发明:

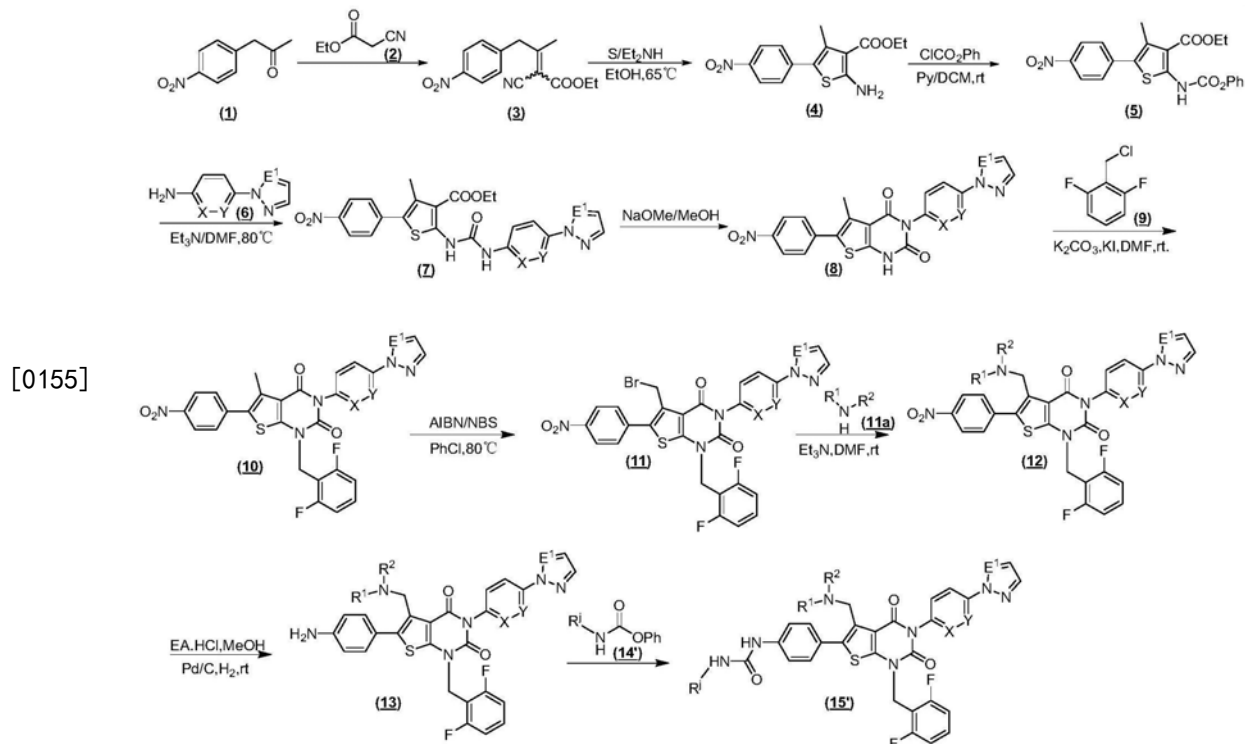
[0142]	Py	吡啶	h	小时
[0143]	CDCl_3	氘代氯仿	mmol	毫摩尔
[0144]	DMSO	二甲基亚砷	nM, nmol/L	纳摩尔每升
[0145]	$\text{DMSO}-d_6$	氘代二甲基亚砷	M, mol/L,	摩尔每升
[0146]	AIBN	偶氮二异丁腈	mg	毫克
[0147]	NBS	N-溴代琥珀酰亚胺	g	克
[0148]	EA	乙酸乙酯	kg	千克
[0149]	Saline	生理盐水	mL, ml	毫升
[0150]	min	分钟	Pd/C	钯/碳

[0151] 下列合成方案描述了制备本发明公开化合物的步骤,除非另外说明,其中, R^j 为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基,各 R^1 、 R^2 、X、Y和 E^1 具有本发明所述的定义。

[0152] 合成方案1

[0153] 式(15')所示的化合物可以通过下列过程制备得到:

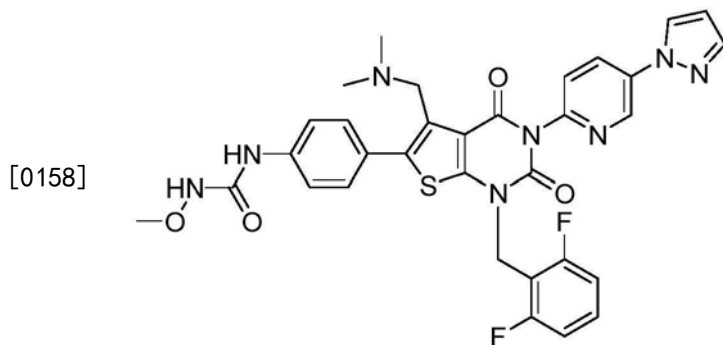
[0154] 式(1)所示的化合物与式(2)所示的氰基乙酸乙酯反应,得到式(3)所示的产物;然后式(3)所示的化合物在硫粉作用下关环,得到式(4)所示的产物。式(4)所示的化合物在吡啶的作用下与氯甲酸苯酯反应,得到式(5)所示的产物。式(5)所示的化合物与式(6)所示的化合物反应得到式(7)所示的化合物;式(7)所示的化合物在醇钠例如甲醇钠的作用下关环,得到式(8)所示的产物。式(8)所示的化合物与式(9)所示的化合物反应,得到式(10)所示的产物。式(10)所示的化合物溴代得到式(11)所示的产物;式(11)所示的化合物与式(11a)所示的取代的胺反应,得到式(12)所示的产物;式(12)所示的化合物经硝基还原得到式(13)所示的产物;式(13)所示的化合物与式(14')所示的化合物反应得到式(15')所示的目标产物。反应过程如下式所示:



[0156] 以下结合实施例对本发明提供的化合物、药物组合物及其应用进行进一步说明。

实施例

[0157] 实施例1 1-(4-(3-(5-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-甲氧基脲



[0159] 步骤1) (E/Z)-2-氰基-3-甲基-4-(4-硝基苯基)丁基-2-烯酸乙酯的合成

[0160] 将对硝基苯丙酮 (5.3g, 29.6mmol) 和氰基乙酸乙酯 (9.64mL, 88.8mmol) 加入到 250mL 单口圆底烧瓶中, 然后加入正庚酸 (4.37mL, 29.6mmol)、苄胺 (3.6mL, 32mmol) 和甲苯 (50mL), 接分水器, 130℃ 下反应 12 小时; 反应结束后, 减压旋干, 柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 18/1) 得到标题化合物为淡黄色油状物 (7.24g, 89.2%)。

[0161] MS (ESI, neg. ion) m/z: 273.3 [M-H]⁻.

[0162] 步骤2) 乙基2-氨基-4-甲基-5-(4-硝基苯基)噻吩-3-羧酸酯的合成

[0163] 将 (E/Z)-2-氰基-3-甲基-4-(4-硝基苯基)丁基-2-烯酸乙酯 (7.2g, 26.2mmol)、硫粉 (1.68g, 52.4mmol) 和乙醇 (80mL) 加入到 250mL 单口圆底烧瓶中, 加入二乙胺 (6.8mL, 65mmol), 搅拌反应 15 分钟后, 转移至 65℃ 油浴中继续反应 3 小时; 停止反应, 减压旋干, 柱层析分离纯化 (石油醚/二氯甲烷 (v/v) = 5/1) 得到标题化合物为棕红色固体 (5.23g, 65.1%)。

[0164] MS (ESI, pos. ion) m/z: 307.1 [M+H]⁺;

[0165] ¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.22 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.27 (s, 2H), 4.33 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.38 (t, J=7.1Hz, 3H).

[0166] 步骤3) 乙基4-甲基-5-(4-硝基苯基)-2-((苯氧羰酰基)氨基)噻吩-3-羧酸酯的合成

[0167] 在 25℃ 将乙基2-氨基-4-甲基-5-(4-硝基苯基)噻吩-3-羧酸酯 (10.5g, 34.3mmol)、吡啶 (9.7mL, 120 mmol) 和二氯甲烷 (100mL) 加入到 250mL 单口圆底烧瓶中, 加入氯甲酸苯酯 (5.2mL, 41mmol), 继续搅拌反应 2 小时; 停止反应, 加入水 (50mL), 分液, 有机相加入无水硫酸钠 (1.5g) 干燥, 过滤, 滤液减压旋干, 柱层析分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 30/1) 得到标题化合物为黄色固体 (12.25g, 83.8%)。MS (ESI, pos. ion) m/z: 427.1 [M+H]⁺;

[0168] ¹H NMR (600MHz, CDCl₃) δ (ppm) 11.04 (s, 1H), 8.27 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.41 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.23 (d, J=8.6Hz, 2H), 4.43 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.45 (t, J=7.1 Hz, 3H).

[0169] 步骤4) 乙基2-(3-(5-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)脲基)-4-甲基-5-(4-硝基苯基)噻吩-3-羧酸酯的合成

[0170] 将乙基4-甲基-5-(4-硝基苯基)-2-((苯氧羰酰基)氨基)噻吩-3-羧酸酯 (2.5g, 5.86mmol) 和四氢呋喃 (20mL) 加入到 100mL 单口圆底烧瓶中, 然后加入三乙胺 (2.5mL, 18mmol) 和 5-吡唑基吡啶-2-胺 (1.2g, 7.5mmol), 油浴 70℃ 下继续搅拌反应 10 小时; 停止反应, 过滤, 滤饼用四氢呋喃洗涤 (10mL × 2), 滤饼干燥即得到标题化合物为淡黄色固体 (1.78g, 61.6%)。

[0171] MS (ESI, pos. ion) m/z: 493.1 [M+H]⁺.

[0172] 步骤5) 3-(5-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-5-甲基-6-(4-硝基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[0173] 将乙基2-(3-(5-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)脲基)-4-甲基-5-(4-硝基苯基)噻吩-3-羧酸酯 (1.7g, 3.45mmol) 和乙醇 (20mL) 加入到 100mL 单口圆底烧瓶中, 然后加入甲醇钠 (0.37g, 6.9mmol), 油浴 80℃ 下继续搅拌反应 5 小时; 停止反应, 减压旋干除去溶剂, 然后加入水 (20mL), 搅拌 10 分钟后过滤, 滤饼干燥即得到标题化合物为砖红色固体 (1.4g,

90.9%)。

[0174] MS (ESI, pos. ion) m/z : 447.0 $[M+H]^+$ 。

[0175] 步骤6) 3-(5-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-甲基-6-(4-硝基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[0176] 在25℃下将3-(5-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-5-甲基-6-(4-硝基苯基)噻吩[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.4 g, 3.14mmol)、碘化钾(1.04g, 6.27mmol)、碳酸钾(0.876g, 6.28mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(20mL)加入到100mL单口圆底烧瓶中,然后加入2,6-二氟氯苄(1.02g, 6.27mmol),继续反应14小时;停止反应,加入水(150mL)淬灭,然后用乙酸乙酯萃取(40mL×2)。合并有机相,无水硫酸钠(2g)干燥;过滤,滤液减压旋干,柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=2/1)得到标题化合物为黄色固体(1.6g, 89.1%)。

[0177] MS (ESI, pos. ion) m/z : 573.1 $[M+H]^+$;

[0178] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 9.11 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 8.67 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.45 (dd, $J=8.6, 2.6\text{Hz}$, 1H), 8.33 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.76 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.63 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.41 (m, 1H), 7.15 (t, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 6.66 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 2.56 (s, 3H)。

[0179] 步骤7) 3-(5-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-5-(溴代甲基)-1-(2,6-二氟苄基)-6-(4-硝基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[0180] 将3-(5-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-甲基-6-(4-硝基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(200mg, 0.35mmol)、偶氮二异丁腈(0.030g, 0.18mmol)、N-溴代琥珀酰亚胺(0.127g 0.70mmol)和氯苯(10mL)加入到100mL单口圆底烧瓶中,氮气保护下油浴80℃反应10小时;停止反应,加入饱和碳酸氢钠溶液(20mL),分液,有机相用无水硫酸钠(1g)干燥;过滤,滤液减压旋干得到标题化合物为淡黄色固体(0.21g, 92.3%)。

[0181] 步骤8) 3-(5-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲氨基)甲基)-6-(4-硝基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[0182] 在25℃下将3-(5-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-5-(溴代甲基)-1-(2,6-二氟苄基)-6-(4-硝基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(210mg, 0.32mmol)、二甲胺盐酸盐(0.159g, 1.93mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)加入到100mL单口圆底烧瓶中,然后加入三乙胺(0.18mL, 1.3mmol),继续搅拌反应16小时;停止反应,加入水(20mL),析出淡黄色固体,过滤,将得到的固体经柱层析分离纯化(二氯甲烷/甲醇(v/v)=30/1)得到标题化合物为淡黄色固体(0.14g, 70.8%)。

[0183] MS (ESI, pos. ion) m/z : 616.4 $[M+H]^+$;

[0184] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.03 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 8.33-8.22 (m, 3H), 8.00 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.48 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 6.95 (t, $J=9.7\text{Hz}$, 2H), 6.55 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.20 (s, 6H)。

[0185] 步骤9) 3-(5-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲氨基)甲基)-6-(4-氨基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[0186] 在25℃下将3-(5-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲氨基)甲基)-6-(4-硝基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.6g, 0.97mmol)、氯化

氢乙酸乙酯溶液 (2mL, 2M) 和甲醇 (10mL) 加入到100mL单口圆底烧瓶中, 然后加入Pd/C (0.18g), 氢气氛围下反应3小时; 停止反应, 减压旋干除去大部分溶剂, 加入甲醇 (10mL), 然后加入碳酸氢钠固体调节至pH=8, 直接硅胶拌样, 柱层析分离纯化 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 30/1) 得到标题化合物为淡黄色固体 (0.55g, 96.6%)。

[0187] MS (ESI, pos. ion) m/z: 586.1 [M+H]⁺;

[0188] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.03 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.27 (dd, J=8.5, 2.7Hz, 1H), 8.01 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.52 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.32 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.94 (t, J=8.1Hz, 2H), 6.73 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.15 (s, 6H)。

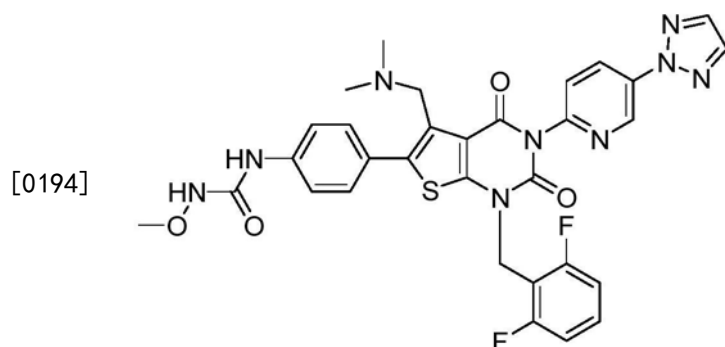
[0189] 步骤10) 1-(4-(3-(5-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲氨基)甲基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-甲氧基脒的合成

[0190] 将3-(5-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲氨基)甲基)-6-(4-氨基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (0.55g, 0.94mmol)、苯基N-甲氧基氨基甲酸酯 (0.785g, 4.70mmol) 和N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 加入到100mL单口圆底烧瓶中, 然后加入三乙胺 (0.65mL, 4.7mmol) 和4-二甲氨基吡啶 (0.012g, 0.094mmol), 油浴60℃下反应12小时; 停止反应, 加入水 (15mL), 过滤, 得到的固体经柱层析分离纯化 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 30/1) 得到标题化合物为白色固体 (0.365g, 59.0%)。

[0191] MS (ESI, pos. ion) m/z: 658.9 [M+H]⁺;

[0192] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9.74 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 9.14 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.70 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.49 (dd, J=8.6, 2.6Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.70 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.44 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.17 (t, J=8.2Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.60 (s, 6H)。

[0193] 实施例2 1-(4-(3-(5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲氨基)甲基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-甲氧基脒



[0195] 步骤1) 乙基2-(3-(5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)脒基)-4-甲基-5-(4-硝基苯基)噻吩-3-羧酸酯的合成

[0196] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤4所描述的方法制备得到, 即将乙基4-甲基-5-(4-硝基苯基)-2-((苯氧羰酰基)氨基)噻吩-3-羧酸酯 (500mg, 1.17mmol)、5-(三唑-2-基)吡啶-2-胺 (0.28g, 1.7mmol)、三乙胺 (0.5 mL, 3.6mmol) 在四氢呋喃 (10mL) 中反应制备,

得到标题化合物为黄色固体 (0.33g, 57.3%)。

[0197] MS (ESI, pos. ion) m/z : 494.1 $[M+H]^+$.

[0198] 步骤2) 3-(5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)-5-甲基-6-(4-硝基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[0199] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤5所描述的方法制备得到,即将乙基2-(3-(5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)脲基)-4-甲基-5-(4-硝基苯基)噻吩-3-羧酸酯 (2.0g, 4.06mmol) 和甲醇钠 (0.68g, 12.6mmol) 在乙醇 (20mL) 中反应制备,得到标题化合物为红色固体 (1.75g, 96.3%)。

[0200] MS (ESI, pos. ion) m/z : 448.0 $[M+H]^+$;

[0201] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 9.16 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.44 (dd, $J=8.5, 2.5\text{Hz}$, 1H), 8.24 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 4H), 7.67 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.43 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 2.53 (s, 3H).

[0202] 步骤3) 3-(5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-甲基-6-(4-硝基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[0203] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤6所描述的方法制备得到,即将3-(5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)-5-甲基-6-(4-硝基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (3.6g, 8.05mmol)、碘化钾 (2.67g, 16.1 mmol)、碳酸钾 (2.25g, 16.1mmol) 和2,6-二氟氯苄 (2.62g, 16.1mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (40mL) 中反应制备,得到标题化合物为淡黄色固体 (4.1g, 88.8%)。

[0204] MS (ESI, pos. ion) m/z : 574.1 $[M+H]^+$.

[0205] 步骤4) 3-(5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)-5-(溴代甲基)-1-(2,6-二氟苄基)-6-(4-硝基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[0206] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤7所描述的方法制备得到,即将3-(5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-甲基-6-(4-硝基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (1.8g, 3.14mmol)、偶氮二异丁腈 (0.13g, 0.77mmol) 和N-溴代琥珀酰亚胺 (0.74g, 4.1mmol) 在氯苯 (40mL) 中反应制备,得到标题化合物为淡黄色固体 (1.84g, 89.8%)。

[0207] 步骤5) 3-(5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲氨基)甲基)-6-(4-硝基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[0208] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤8所描述的方法制备得到,即将3-(5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)-5-(溴代甲基)-1-(2,6-二氟苄基)-6-(4-硝基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (1.84g, 2.82mmol)、二甲胺盐酸盐 (1.39g, 16.9mmol) 和三乙胺 (2.37mL, 16.9mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (30mL) 中反应制备,粗产物经硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇 (v/v) = 40/1) 分离纯化,得到标题化合物为淡黄色固体 (1.54g, 88.6%)。

[0209] MS (ESI, pos. ion) m/z : 617.2 $[M+H]^+$;

[0210] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) 9.44 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.58 (dd, $J=8.6, 2.6\text{Hz}$, 1H), 8.29 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.91-7.89 (m, 4H), 7.51 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.38-7.30 (m, 1H), 6.95 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 5.39 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.20 (s, 6H).

[0211] 步骤6) 3-(5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲氨基)甲基)-6-(4-氨基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[0212] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤9所描述的方法制备得到,即将3-(5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲氨基)甲基)-6-(4-硝基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.25g,2.03 mmol)、Pd/C(0.375g)和氯化氢乙酸乙酯溶液(1.5mL,2M)在甲醇(15mL)中反应制备,粗产物经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇(v/v)=30/1)分离纯化,得到标题化合物为淡黄色固体(1.15g,96.7%)。

[0213] MS (ESI, pos. ion) m/z: 587.2 [M+H]⁺;

[0214] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.41 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.56 (dd, J=8.6, 2.6Hz, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.71 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.23 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.92 (t, J=8.1Hz, 2H), 6.72 (d, J=8.4Hz, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.32 (s, 6H)。

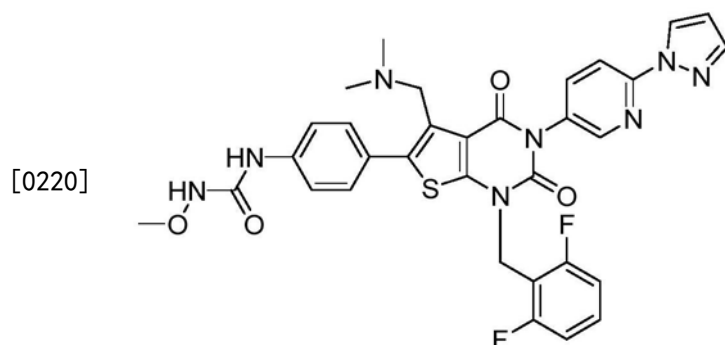
[0215] 步骤7) 1-(4-(3-(5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲氨基)甲基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-甲氧基脲的合成

[0216] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤10所描述的方法制备得到,即将3-(5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-2-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲氨基)甲基)-6-(4-氨基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.15g,1.96 mmol)、苯基N-甲氧基氨基甲酸酯(1.31g,7.84mmol)、三乙胺(1.36mL,9.78mmol)和4-二甲基氨基吡啶(0.024g,0.19mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中反应制备,粗产物经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1)分离纯化,得到标题化合物为白色固体(0.885g,68.4%)。

[0217] MS (ESI, pos. ion) m/z: 660.1 [M+H]⁺;

[0218] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.43 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.56 (dd, J=8.5, 2.6Hz, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.57-7.50 (m, 4H), 7.36-7.29 (m, 1H), 6.93 (t, J=8.1Hz, 2H), 5.35 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 2.14 (s, 6H)。

[0219] 实施例3 1-(4-(3-(6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲氨基)甲基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-甲氧基脲



[0221] 步骤1) 乙基2-(3-(6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)脲基)-4-甲基-5-(4-硝基苯基)噻吩-3-羧酸酯的合成

[0222] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤4所描述的方法制备得到,即将乙基4-甲基-5-(4-硝基苯基)-2-((苯氧羰酰基)氨基)噻吩-3-羧酸酯(500mg,1.17mmol)、6-(吡唑-1-基)吡啶-3-胺(0.2g,1.25mmol)、三乙胺(0.5 mL,3.6mmol)在四氢呋喃(6mL)中反应制备,得到标题化合物为淡黄色固体(0.495g,85.9%)。

[0223] MS (ESI, pos. ion) m/z: 493.2 [M+H]⁺;

[0224] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) 11.21 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.29 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 8.19 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 8.00 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.59 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.45 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.41 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.45 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H) .

[0225] 步骤2) 3-(6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-5-甲基-6-(4-硝基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[0226] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤5所描述的方法制备得到,即将乙基2-(3-(6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)脲基)-4-甲基-5-(4-硝基苯基)噻吩-3-羧酸酯(0.32g, 0.65mmol)和甲醇钠(0.11g, 2.04mmol)在四氢呋喃(10mL)和甲醇(5mL)中反应制备,得到标题化合物为淡黄色固体(0.25g, 87.5%)。

[0227] MS (ESI, pos. ion) m/z : 447.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0228] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 8.65 (s, 1H), 8.27-8.18 (m, 3H), 7.96 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.77 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 6.60 (s, 1H), 2.55 (s, 3H) .

[0229] 步骤3) 3-(6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-甲基-6-(4-硝基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[0230] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤6所描述的方法制备得到,即将3-(6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-5-甲基-6-(4-硝基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.25g, 2.8mmol)、碘化钾(0.93g, 5.6mmol)、碳酸钾(0.78g, 5.6mmol)和2,6-二氟氯苄(0.68g, 4.2mmol)在 N,N -二甲基甲酰胺(15mL)中反应制备,得到标题化合物为淡黄色固体(1.16g, 72.4%)。

[0231] MS (ESI, pos. ion) m/z : 572.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

[0232] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 8.67 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.34 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 8.08 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.98 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.77 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.53-7.43 (m, 1H), 7.16 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 6.63 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 2.56 (s, 3H) .

[0233] 步骤4) 3-(6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-5-(溴代甲基)-1-(2,6-二氟苄基)-6-(4-硝基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[0234] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤7所描述的方法制备得到,即将3-(6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-甲基-6-(4-硝基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.15g, 0.26mmol)、偶氮二异丁腈(0.01g, 0.06mmol)和 N -溴代琥珀酰亚胺(0.07g, 0.4mmol)在氯苯(5mL)中反应制备,得到标题化合物为淡红色固体(0.17g, 99.6%)。

[0235] MS (ESI, pos. ion) m/z : 650.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0236] 步骤5) 3-(6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲氨基)甲基)-6-(4-硝基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[0237] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤8所描述的方法制备得到,即将3-(6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-5-(溴代甲基)-1-(2,6-二氟苄基)-6-(4-硝基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.08g, 1.66mmol)、二甲胺盐酸盐(0.34g, 4.1mmol)和三乙胺(0.8mL, 5.7mmol)在 N,N -二甲基甲酰胺(8mL)中反应制备,粗产物经硅胶柱层析(二氯甲烷/

甲醇(v/v)=40/1)分离纯化,得到标题化合物为淡黄色固体(0.7g, 68.6%)。

[0238] MS (ESI, pos. ion) m/z: 616.2 [M+H]⁺;

[0239] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.61 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.37 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.31 (d, J=8.7Hz, 2H), 8.15 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.81-7.75 (m, 2H), 7.41-7.34 (m, 1H), 6.98 (t, J=8.1Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.22 (s, 6H)。

[0240] 步骤6) 3-(6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲氨基)甲基)-6-(4-氨基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[0241] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤9所描述的方法制备得到,即将3-(6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲氨基)甲基)-6-(4-硝基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.08g, 1.75 mmol)、Pd/C (0.33g)和氯化氢乙酸乙酯溶液(1.5mL, 2M)在甲醇(8mL)中反应制备,粗产物经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1)分离纯化,得到标题化合物为类白色固体(1.0g, 97.3%)。

[0242] MS (ESI, pos. ion) m/z: 586.2 [M+H]⁺;

[0243] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.60 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.39 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.13 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.82 (dd, J=8.7, 2.2Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.95 (t, J=8.1Hz, 2H), 6.73 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.50-6.46 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.17 (s, 6H)。

[0244] 步骤7) 1-(4-(3-(6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲氨基)甲基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-甲氧基脲的合成

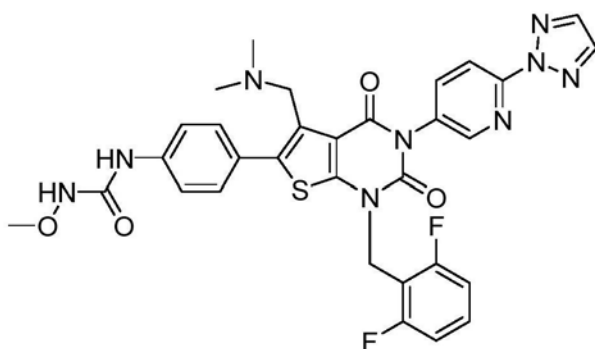
[0245] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤10所描述的方法制备得到,即将3-(6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲氨基)甲基)-6-(4-氨基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.0g, 1.71 mmol)、苯基N-甲氧基氨基甲酸酯(1.43g, 8.55mmol)、三乙胺(2.61mL, 18.8mmol)和4-二甲基氨基吡啶(0.02g, 0.19mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中反应制备,粗产物经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1)分离纯化,得到标题化合物为白色固体(0.75g, 66.7%)。

[0246] MS (ESI, pos. ion) m/z: 659.2 [M+H]⁺;

[0247] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.60 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.38 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.14 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.83-7.74 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.39-7.29 (m, 2H), 6.96 (t, J=8.1Hz, 2H), 6.49 (d, J=1.7Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 2.15 (s, 6H)。

[0248] 实施例4 1-(4-(3-(6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲氨基)甲基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-甲氧基脲

[0249]



[0250] 步骤1) 乙基2-(3-(6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)脲基)-4-甲基-5-(4-硝基苯基)噻吩-3-羧酸酯的合成

[0251] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤4所描述的方法制备得到,即将乙基4-甲基-5-(4-硝基苯基)-2-((苯氧羰基)氨基)噻吩-3-羧酸酯(3.5g, 8.2mmol)、6-(三唑-2-基)吡啶-3-胺(1.2g, 7.4mmol)、三乙胺(2.1mL, 15.1mmol)在四氢呋喃(35mL)中反应制备,得到标题化合物为黄色固体(2.7g, 73.0%)。

[0252] MS (ESI, neg. ion) m/z : 492.2 $[M-H]^-$.

[0253] 步骤2) 3-(6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-甲基-6-(4-硝基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[0254] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤5所描述的方法制备得到,即将乙基2-(3-(6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)脲基)-4-甲基-5-(4-硝基苯基)噻吩-3-羧酸酯(1.4g, 2.8mmol)和甲醇钠(0.46g, 8.51mmol)在乙醇(50mL)中反应制备,得到标题化合物为黄色固体(1.1g, 87.9%)。

[0255] MS (ESI, pos. ion) m/z : 448.2 $[M+H]^+$;

[0256] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 8.90 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 8.17 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J=8.5$, 2.4Hz, 1H), 7.67 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 2.55 (s, 3H).

[0257] 步骤3) 3-(6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-甲基-6-(4-硝基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[0258] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤6所描述的方法制备得到,即将3-(6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-甲基-6-(4-硝基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.1g, 2.46mmol)、碘化钾(0.82g, 4.94 mmol)、碳酸钾(0.68g, 4.92mmol)和2,6-二氟氯苄(0.8g, 4.92mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中反应制备,得到标题化合物为黄色固体(1.3g, 92.2%)。

[0259] MS (ESI, pos. ion) m/z : 573.9 $[M+H]^+$;

[0260] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 8.93 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.31 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 8.15 (dd, $J=8.6$, 2.4Hz, 1H), 8.05 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.53-7.43 (m, 1H), 7.16 (t, $J=8.2$ Hz, 2H), 5.33 (s, 2H), 2.54 (s, 2H).

[0261] 步骤4) 3-(6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(溴代甲基)-1-(2,6-二氟苄基)-6-(4-硝基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[0262] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤7所描述的方法制备得到,即将3-(6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-甲基-6-(4-硝基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.3g,2.3mmol)、偶氮二异丁腈(0.2g,1.22mmol)和N-溴代琥珀酰亚胺(0.61g,3.43mmol)在氯苯(100mL)中反应制备,得到标题化合物为黄色固体(1.48g,98.7%)。

[0263] 步骤5) 3-(6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲氨基)甲基)-6-(4-硝基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[0264] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤8所描述的方法制备得到,即将3-(6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-5-(溴代甲基)-1-(2,6-二氟苄基)-6-(4-硝基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(2.6g,3.99mmol)、二甲胺盐酸盐(0.65g,7.97mmol)和三乙胺(2.2mL,15.7mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(30mL)中反应制备,粗产物经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇(v/v)=40/1)分离纯化,得到标题化合物为黄色固体(2.2g,89.5%)。

[0265] MS (ESI, pos. ion) m/z: 617.2 [M+H]⁺;

[0266] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.64 (s, 1H), 8.49 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.38 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.31 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.92 (dd, J=8.6, 2.1Hz, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.42-7.34 (m, 1H), 6.99 (t, J=8.1Hz, 2H), 5.43 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.20 (s, 6H) .

[0267] 步骤6) 3-(6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲氨基)甲基)-6-(4-氨基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[0268] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤9所描述的方法制备得到,即将3-(6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲氨基)甲基)-6-(4-硝基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(2.0g,3.24 mmol)、Pd/C(0.6g)和氯化氢乙酸乙酯溶液(5mL,2M)在甲醇(40mL)中反应制备,粗产物经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1)分离纯化,得到标题化合物为灰白色固体(1.74g,91.7%)。

[0269] MS (ESI, pos. ion) m/z: 586.8 [M+H]⁺;

[0270] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.71 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.16 (d, J=8.1Hz, 2H), 6.95 (t, J=8.1Hz, 2H), 6.76 (d, J=8.3Hz, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 2.63 (s, 6H) .

[0271] 步骤7) 1-(4-(3-(6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲氨基)甲基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-甲氧基脲的合成

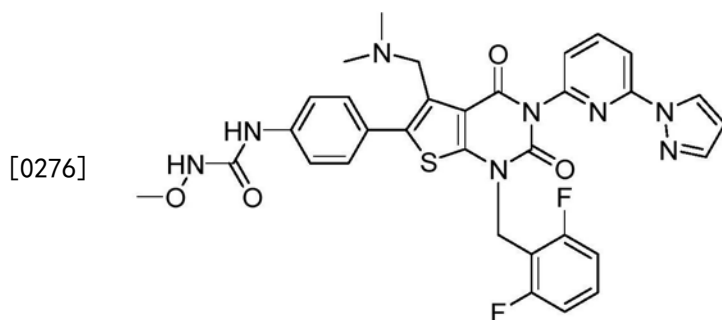
[0272] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤10所描述的方法制备得到,即将3-(6-(2H-1,2,3-三唑-2-基)吡啶-3-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲氨基)甲基)-6-(4-氨基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.9g,1.53 mmol)、苯基N-甲氧基氨基甲酸酯(1.0g,5.99mmol)、三乙胺(0.9mL,6.42mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中反应制备,粗产物经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1)分离纯化,得到标题化合物为白色固体(0.61g,60.3%)。

[0273] MS (ESI, pos. ion) m/z: 660.4 [M+H]⁺;

[0274] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9.63 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.59 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.29 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.14 (dd, J=8.6, 2.3Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.73 (d, J=

=8.6Hz, 2H), 7.53 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.15 (t, J=8.2Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 2.06 (s, 6H).

[0275] 实施例5 1-(4-(3-(6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-甲氧基脲



[0277] 步骤1) 乙基2-(3-(6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)脲基)-4-甲基-5-(4-硝基苯基)噻吩-3-羧酸酯的合成

[0278] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤4所描述的方法制备得到,即将乙基4-甲基-5-(4-硝基苯基)-2-((苯氧羰酰基)氨基)噻吩-3-羧酸酯(8.0g, 16.9mmol)、6-(吡唑-1-基)吡啶-2-胺(2.8g, 17.0mmol)、三乙胺(7.0 mL, 50.4mmol)在四氢呋喃(30mL)中反应制备,得到标题化合物为淡黄色固体(1.2g, 14.0%)。

[0279] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 8.51 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.29 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.95 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.8Hz, 3H), 7.58 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.32 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.33 (t, J=7.2Hz, 3H).

[0280] 步骤2) 3-(6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-5-甲基-6-(4-硝基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[0281] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤5所描述的方法制备得到,即将乙基2-(3-(6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)脲基)-4-甲基-5-(4-硝基苯基)噻吩-3-羧酸酯(0.22g, 0.45mmol)和甲醇钠(72mg, 1.09mmol)在乙醇(10mL)中反应制备,得到标题化合物为淡黄色固体(0.19g, 95.3%)。

[0282] MS (ESI, pos. ion) m/z: 447.0 [M+H] $^+$;

[0283] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 8.49 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.23 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.05 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.16 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 2.53 (s, 3H).

[0284] 步骤3) 3-(6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-甲基-6-(4-硝基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[0285] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤6所描述的方法制备得到,即将3-(6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-5-甲基-6-(4-硝基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(190mg, 0.43mmol)、碘化钾(85mg, 0.51mmol)、碳酸钾(71mg, 0.51mmol)和2,6-二氟氯苄(0.1g, 0.6mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中反应制备,得到标题化合物为淡黄色固体(0.2g, 82.1%)。

[0286] MS (ESI, pos. ion) m/z: 573.2 [M+H] $^+$;

[0287] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.48 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.29 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.10

(d, J=8.0Hz, 1H), 8.01 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.23 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.95 (t, J=8.0Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 2.57 (s, 3H)。

[0288] 步骤4) 3-(6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-5-(溴代甲基)-1-(2,6-二氟苄基)-6-(4-硝基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[0289] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤7所描述的方法制备得到,即将3-(6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-甲基-6-(4-硝基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.19g, 0.33mmol)、偶氮二异丁腈(33mg, 0.2mmol)和N-溴代琥珀酰亚胺(0.12g, 0.7mmol)在氯苯(8mL)中反应制备,得到标题化合物为淡黄色固体(0.21g, 99%)。

[0290] 步骤5) 3-(6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲氨基)甲基)-6-(4-硝基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[0291] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤8所描述的方法制备得到,即将3-(6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-5-(溴代甲基)-1-(2,6-二氟苄基)-6-(4-硝基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(3.6g, 5.5mmol)、二甲胺盐酸盐(0.9g, 10.9mmol)和三乙胺(3.8mL, 27.1mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(30mL)中反应制备,粗产物经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇(v/v)=40/1)分离纯化,得到标题化合物为淡黄色固体(2.2g, 65%)。MS (ESI, pos.ion) m/z: 616.3 [M+H]⁺;

[0292] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.47 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.28 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.09 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.00 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.24 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.96 (t, J=8.0Hz, 2H), 6.43-6.40 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.20 (s, 6H)。

[0293] 步骤6) 3-(6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲氨基)甲基)-6-(4-氨基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[0294] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤9所描述的方法制备得到,即将3-(6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲氨基)甲基)-6-(4-硝基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(2.2g, 3.58 mmol)、Pd/C(0.208g)和氯化氢乙酸乙酯溶液(2.5mL, 2M)在甲醇(10mL)中反应制备,粗产物经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1)分离纯化,得到标题化合物为淡黄色固体(1.72g, 82%)。

[0295] MS (ESI, pos.ion) m/z: 586.2 [M+H]⁺;

[0296] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8.48 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.20 (t, J=8.0Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.42 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.14 (t, J=8.4Hz, 2H), 6.62 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.58 (d, J=1.6Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 2.04 (s, 6H)。

[0297] 步骤7) 1-(4-(3-(6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲氨基)甲基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-甲氧基脲的合成

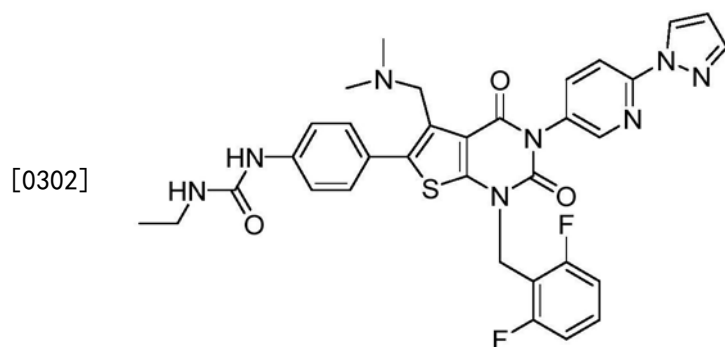
[0298] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤10所描述的方法制备得到,即将3-(6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲氨基)甲基)-6-(4-氨基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.1g, 1.8 mmol)、苯基N-甲氧基氨基甲酸酯(1.8g,

10.8mmol)、三乙胺(1.2mL,8.55mmol)和4-二甲基氨基吡啶(0.02g,0.19mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中反应制备,粗产物经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1)分离纯化,得到标题化合物为白色固体(0.61g,51.6%)。

[0299] MS (ESI, pos. ion) m/z: 659.2 [M+H]⁺;

[0300] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.49 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.99 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.94 (t, J=8.0Hz, 2H), 6.43-6.40 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 2.14 (s, 6H).

[0301] 实施例6 1-(4-(3-(6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-乙基脲的合成



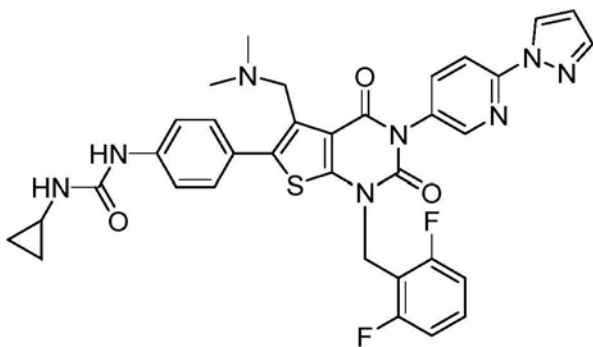
[0303] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤10所描述的方法制备得到,即将3-(6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-6-(4-氨基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.5g,0.85 mmol)、苯基N-乙基氨基甲酸酯(0.7g,4.26mmol)、三乙胺(0.59mL,4.26mmol)和4-二甲基氨基吡啶(10.5mg,0.085mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中反应制备,粗产物经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1)分离纯化,得到标题化合物为白色固体(0.28g,50%)。

[0304] MS (ESI, pos. ion) m/z: 657.0 [M+H]⁺;

[0305] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8.73-8.61 (m, 2H), 8.42 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.97 (dd, J=8.7, 2.4Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.55-7.40 (m, 5H), 7.14 (t, J=8.2Hz, 2H), 6.64-6.60 (m, 1H), 6.21 (t, J=5.4Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.18-3.05 (m, 2H), 2.05 (s, 6H), 1.06 (t, J=7.1Hz, 3H).

[0306] 实施例7 1-(4-(3-(6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲基氨基)甲基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-环丙基脲的合成

[0307]



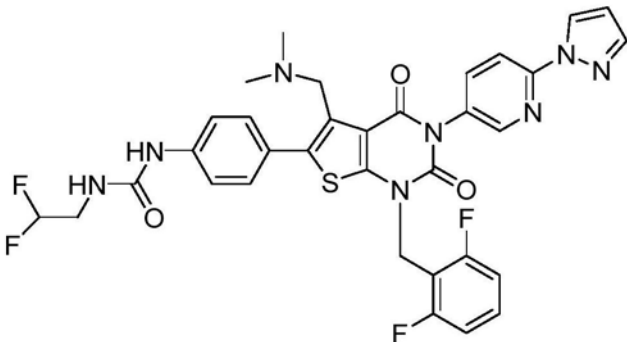
[0308] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤10所描述的方法制备得到,即将3-(6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲氨基)甲基)-6-(4-氨基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.5g,0.85 mmol)、苯基N-环丙基氨基甲酸酯(0.755g,4.26mmol)、三乙胺(0.59mL,4.26mmol)和4-二甲基氨基吡啶(105mg,0.85mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中反应制备,粗产物经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇 (v/v)=20/1)分离纯化,得到标题化合物为白色固体(0.265g,46.5%)。

[0309] MS (ESI, pos. ion) m/z: 669.2 [M+H]⁺;

[0310] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8.66 (s, 1H), 8.48-8.45 (m, 2H), 8.04-8.01 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 5H), 7.16 (t, J=6.3Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.05 (s, 6H), 1.24 (t, J=12.6Hz, 1H), 0.54-0.52 (m, 4H) .

[0311] 实施例8 1-(4-(3-(6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲氨基)甲基)-2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(2,2-二氟乙基)脲的合成

[0312]

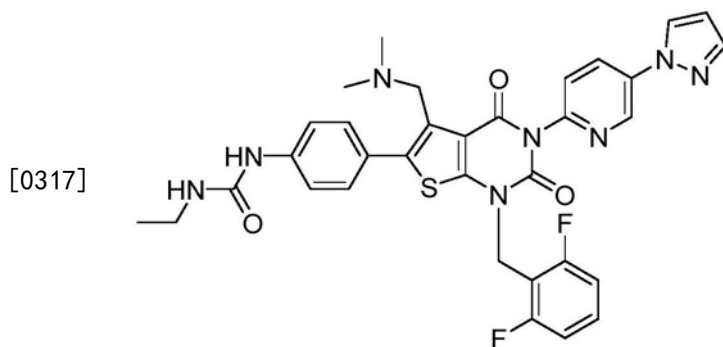


[0313] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤10所描述的方法制备得到,即将3-(6-(1H-吡唑-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲氨基)甲基)-6-(4-氨基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.5g,0.85 mmol)、苯基N-(2,2-二氟乙基)氨基甲酸酯(0.857g,4.26mmol)、三乙胺(0.59mL,4.26mmol)和4-二甲基氨基吡啶(10.5mg,0.085mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中反应制备,粗产物经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇 (v/v)=20/1)分离纯化,得到标题化合物为白色固体(0.355g,60.1%)。

[0314] MS (ESI, pos. ion) m/z: 693.2 [M+H]⁺;

[0315] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8.92 (s, 1H), 8.66 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.42 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.97 (dd, J=8.7, 2.4Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.65-7.36 (m, 5H), 7.14 (t, J=8.2Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.57 (t, J=5.9Hz, 1H), 6.07 (tt, J=56.1, 3.6Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.70-3.45 (m, 4H), 2.06 (s, 6H) .

[0316] 实施例9 1-(4-(3-(5-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲氨基)甲基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-乙基脲的合成

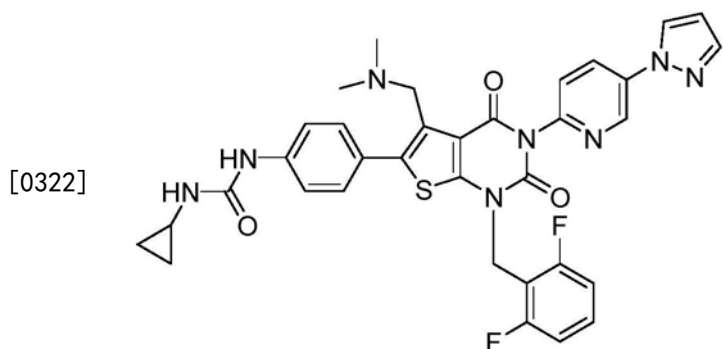


[0318] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤10所描述的方法制备得到,即将3-(5-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲氨基)甲基)-6-(4-氨基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.5g,0.85 mmol)、苯基N-乙基氨基甲酸酯(0.7g,4.26mmol)、三乙胺(0.59mL,4.26mmol)和4-二甲基氨基吡啶(10.5mg,0.085mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中反应制备,粗产物经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1)分离纯化,得到标题化合物为白色固体(0.22g,39.4%)。

[0319] MS (ESI, pos. ion) m/z: 657.2 [M+H]⁺;

[0320] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.24 (dd, J=8.5, 2.7Hz, 1H), 7.98 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.79 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.32 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.92 (t, J=8.1Hz, 2H), 6.54 (d, J=1.9Hz, 1H), 5.33 (d, J=10.8Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.26 (dt, J=13.9, 7.0Hz, 2H), 2.17 (s, 6H), 1.13 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0321] 实施例10 1-(4-(3-(5-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲氨基)甲基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-环丙基脲的合成

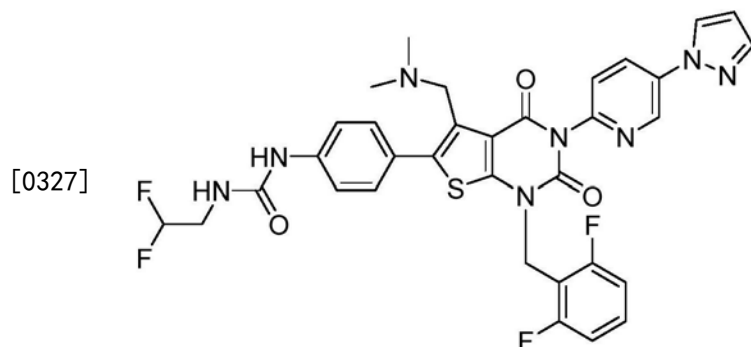


[0323] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤10所描述的方法制备得到,即将3-(5-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲氨基)甲基)-6-(4-氨基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.4g,0.68 mmol)、苯基N-环丙基氨基甲酸酯(0.5g,2.8mmol)、三乙胺(0.4mL,3.0mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)中反应制备,粗产物经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1)分离纯化,得到标题化合物为白色固体(0.13g,28.5%)。

[0324] MS (ESI, pos. ion) m/z: 669.3 [M+H]⁺;

[0325] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.99 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.21 (dd, $J=8.4, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.50 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 3H), 7.39-7.30 (m, 3H), 6.92 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.32 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.58 (s, 1H), 2.18 (s, 6H), 0.75 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 0.54 (brs, 2H).

[0326] 实施例11 1-(4-(3-(5-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲氨基)甲基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-(2,2-二氟乙基)脲的合成

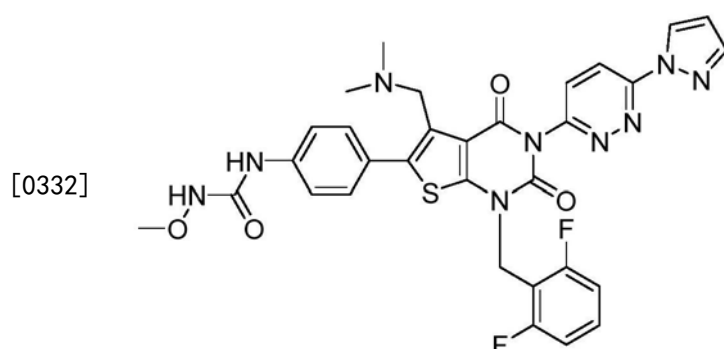


[0328] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤10所描述的方法制备得到,即将3-(5-(1H-吡唑-1-基)吡啶-2-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲氨基)甲基)-6-(4-氨基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.5g, 0.85 mmol)、苯基N-(2,2-二氟乙基)氨基甲酸酯(0.7g, 3.5mmol)、三乙胺(0.4mL, 3.0mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中反应制备,粗产物经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1)分离纯化,得到标题化合物为白色固体(0.21g, 35.5%)。

[0329] MS (ESI, pos. ion) m/z : 693.2 $[M+H]^+$;

[0330] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.96 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.19 (dd, $J=8.5, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.94 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.53 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.29 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 6.90 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.50 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 5.82 (t, $J=56.5\text{Hz}$, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.30-2.10 (m, 6H).

[0331] 实施例12 1-(4-(3-(6-(1H-吡唑-1-基)哒嗪-3-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲氨基)甲基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-甲氧基脲的合成



[0333] 步骤1) 乙基2-(3-(6-(1H-吡唑-1-基)哒嗪-3-基)脲基)-4-甲基-5-(4-硝基苯基)噻吩-3-羧酸酯的合成

[0334] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤4所描述的方法制备得到,即将乙基4-甲基-5-(4-硝基苯基)-2-((苯氧羰酰基)氨基)噻吩-3-羧酸酯(2.54g,5.96mmol)、6-吡唑基-1-哒嗪胺(0.8g,4.97mmol)、三乙胺(2.09mL,14.9mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中反应制备,得到标题化合物为淡黄色固体(1.255g,41.6%)。MS (ESI,neg.ion) m/z:491.9[M-H]⁻。

[0335] 步骤2) 3-(6-(1H-吡唑-1-基)哒嗪-3-基)-5-甲基-6-(4-硝基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[0336] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤5所描述的方法制备得到,即将乙基2-(3-(6-(1H-吡唑-1-基)哒嗪-3-基)脲基)-4-甲基-5-(4-硝基苯基)噻吩-3-羧酸酯(1.15g,2.33mmol)和甲醇钠(0.378g,6.99mmol)在乙醇(20mL)中反应制备,得到标题化合物为红褐色固体(0.855g,82%)。

[0337] MS (ESI,neg.ion) m/z:446.2[M-H]⁻。

[0338] 步骤3) 3-(6-(1H-吡唑-1-基)哒嗪-3-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-甲基-6-(4-硝基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[0339] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤6所描述的方法制备得到,即将3-(6-(1H-吡唑-1-基)哒嗪-3-基)-5-甲基-6-(4-硝基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.35g,3.02mmol)、碘化钾(0.75g,4.52mmol)、碳酸钾(0.63g,4.53mmol)和2,6-二氟氯苄(0.736g,4.53mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中反应制备,得到标题化合物为淡黄色固体(1.15g,66.5%)。

[0340] MS (ESI,pos.ion) m/z:574.1[M+H]⁺;

[0341] ¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ (ppm) 8.82 (d,J=2.6Hz,1H),8.40 (d,J=9.1Hz,1H),8.30 (d,J=8.7Hz,2H),7.83 (d,J=0.9Hz,1H),7.66 (d,J=9.1Hz,1H),7.57 (d,J=8.7Hz,2H),7.39-7.28 (m,1H),6.95 (t,J=8.1Hz,2H),6.61-6.52 (m,1H),2.56 (s,3H)。

[0342] 步骤4) 3-(6-(1H-吡唑-1-基)哒嗪-3-基)-5-(溴代甲基)-1-(2,6-二氟苄基)-6-(4-硝基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[0343] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤7所描述的方法制备得到,即将3-(6-(1H-吡唑-1-基)哒嗪-3-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-甲基-6-(4-硝基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(1.1g,1.92mmol)、偶氮二异丁腈(81mg,0.48mmol)和N-溴代琥珀酰亚胺(0.45g,2.49mmol)在氯苯(30mL)中反应制备,得到标题化合物为淡黄色固体(1.2g,95.9%)。

[0344] 步骤5) 3-(6-(1H-吡唑-1-基)哒嗪-3-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲氨基)甲基)-6-(4-硝基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[0345] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤8所描述的方法制备得到,即将3-(6-(1H-吡唑-1-基)哒嗪-3-基)-5-(溴代甲基)-1-(2,6-二氟苄基)-6-(4-硝基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.55g,0.84mmol)、二甲胺盐酸盐(0.417g,5.06mmol)和三乙胺(0.709mL,5.06mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中反应制备,粗产物经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇(v/v)=40/1)分离纯化,得到标题化合物为淡黄色固体(0.534g,86.6%)。

[0346] MS (ESI,pos.ion) m/z:617.1[M+H]⁺;

[0347] ¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ (ppm) 8.82 (d,J=2.5Hz,1H),8.39 (d,J=9.1Hz,1H),8.29

(d, J=8.7Hz, 2H), 7.88 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.68 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.35 (dt, J=14.5, 7.3Hz, 1H), 6.96 (t, J=8.1Hz, 2H), 6.58-6.52 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.19 (s, 6H).

[0348] 步骤6) 3-(6-(1H-吡唑-1-基)哒嗪-3-基)-6-(4-氨基苯基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲氨基)甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮的合成

[0349] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤9所描述的方法制备得到,即将3-(6-(1H-吡唑-1-基)哒嗪-3-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲氨基)甲基)-6-(4-硝基苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.28g, 0.454 mmol)、Pd/C (84mg)和氯化氢乙酸乙酯溶液(1.5mL, 2M)在甲醇(6mL)中反应制备,粗产物经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇(v/v)=30/1)分离纯化,得到标题化合物为淡黄色固体(0.255g, 95.7%)。

[0350] MS (ESI, pos. ion) m/z: 587.0 [M+H]⁺;

[0351] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.81 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.38 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.32 (dd, J=15.1, 7.1Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 6.92 (t, J=8.1Hz, 2H), 6.72 (d, J=8.3Hz, 2H), 6.54 (d, J=1.6Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.30 (s, 6H).

[0352] 步骤7) 1-(4-(3-(6-(1H-吡唑-1-基)哒嗪-3-基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲氨基)甲基)-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)苯基)-3-甲氧基脲的合成

[0353] 本步骤标题化合物参照实施例1步骤10所描述的方法制备得到,即将3-(6-(1H-吡唑-1-基)哒嗪-3-基)-6-(4-氨基苯基)-1-(2,6-二氟苄基)-5-((二甲氨基)甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(0.33g, 0.563 mmol)、苯基N-甲氧基氨基甲酸酯(0.47g, 2.81mmol)、三乙胺(0.39mL, 2.81mmol)和4-二甲氨基吡啶(7mg, 0.06mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(6mL)中反应制备,粗产物经硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇(v/v)=20/1)分离纯化,得到标题化合物为白色固体(0.285g, 76.8%)。

[0354] MS (ESI, pos. ion) m/z: 660.2 [M+H]⁺;

[0355] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.81 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.38 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.57 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.49 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.93 (t, J=8.1Hz, 2H), 6.57-6.51 (m, 1H), 5.37 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 2.11 (s, 6H).

[0356] 生物试验

[0357] 实施例A: 本发明化合物对人源化GnRH受体的拮抗作用

[0358] 实验目的

[0359] 运用荧光法检测胞质钙流法,评价本发明化合物对RBL-1细胞(大鼠嗜碱性粒细胞性白血病细胞)中转染的人源化GnRH受体的拮抗作用。

[0360] 实验流程

[0361] 将细胞悬浮于HBSS缓冲液(美国英杰生命技术有限公司(Invitrogen))中,加入20mM HEPES缓冲液(美国英杰生命技术有限公司(Invitrogen)),然后以 1.186×10^4 细胞/孔的密度平均加入微孔反应板中。荧光探针(Fluo8 Direct, AAT Bioquest)与HBSS缓冲液(加入20mM HEPES缓冲液, PH=7.4),混合后,加入每孔,将细胞置于30℃孵育60min。然后将反应板置于酶标仪中(FlipR Tetra, Molecular Device)测试,加入待测化合物或HBSS缓冲液(空白对照),5min后加入8nM LH-RH,测量与胞质内钙离子浓度成正比的荧光强度变化。

以未加入化合物的空白对照组的荧光强度为100% (抑制率为0%) , 计算化合物的抑制率。测定化合物不同浓度下的抑制率, 计算其 IC_{50} 值。实验结果如下表A所示。

[0362] 表A本发明化合物对人源化GnRH受体的拮抗作用

[0363]	实施例号	IC_{50} (nM)
	实施例2	3.003
	实施例3	1.824
	实施例4	2.216
	实施例5	4.102
	实施例12	3.128

[0364] 实验结果显示, 本发明化合物对人源化GnRH受体具有良好的拮抗作用。

[0365] 实施例B大鼠、犬静注或灌胃定量本发明化合物后的药代动力学评价

[0366] 本发明对本发明化合物在大鼠和/或犬体内的药代动力学研究进行了评估, 动物信息详见表B。

[0367] 表B本发明受试动物信息表

	种系	等级	性别	体重	年龄	来源
[0368]	SD 大鼠	SPF	雄性	170-250 g	6-9 周	湖南斯莱克实验动物有限公司
	Beagle 犬	普通级	雄性	8-12kg	6-12 月	北京玛斯生物技术有限公司

[0369] 试验方法

[0370] 将本发明化合物以10%DMSO+10%Kolliphor HS15+78%Saline+2% (2% HCl) 溶液或78%Saline+ 2% (2% HCl) +20%PEG400溶液形式, 对受试动物进行给药, 给药前动物禁食12h, 自由饮水。对于静脉注射给药组, 给药剂量为1mg/kg (大鼠) 或者0.5mg/kg (犬), 给药后在以下时间点静脉取血 (取血量约0.2mL) : 0.083、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0和24h (犬) 或0.083、0.25、0.5、1.0、2.0、5.0、7.0和24h (大鼠), 采血管内预先加入EDTA- K_2 作为抗凝剂。对于灌胃给药组, 给药剂量为5mg/kg (大鼠) 或者2.5mg/kg (犬), 给药后在以下时间点进行静脉取血 (取血量约0.2mL) : 0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0和24h (犬) 或0.25、0.5、1.0、2.0、5.0、7.0和24h (大鼠), 采血管内预先加入EDTA- K_2 作为抗凝剂。血样在12,000rpm下离心2分钟, 收集血浆, 并于-20℃或-70℃下保存。。

[0371] 对上述收集的血浆样品进行处理 (冰冻血浆于室温下融化后, 涡旋15s混匀, 取10-20 μ L血浆, 加入含内标的乙腈溶液120-150 μ L, 涡旋5min混匀, 4,000rpm下离心5分钟, 取上清液100 μ L, 加入120-150 μ L甲醇/水 (v/v=1/1) 混匀) 后采用LC/MS/MS分析血浆中化合物的浓度, 并采用非房室模型计算药代动力学参数。

[0372] 分析结果表明, 在大鼠、犬体内通过静脉注射给药和灌胃给药的方式测定的本发明化合物具有暴露量值大, 生物利用度高等较好的药代动力学性质。说明本发明化合物成药性更好, 具有更好的临床应用前景。其中, 实施例2和3在大鼠体内的药代动力学参数详见表B1; 实施例2和3在犬体内的药代动力学参数详见表B2。

[0373] 表B1实施例2和3在大鼠体内的药代动力学参数

[0374]

实施例编号	实施例 2		实施例 3	
	静脉注射给药组	灌胃给药组	静脉注射给药组	灌胃给药组
Dose (mg/kg)	1	5	1	5
T _{max} (h)	0.083	0.667	0.083	2.33
C _{max} (ng/ml)	352	177	151	164
AUC _{last} (h*ng/ml)	261	519	179	1710
AUC _{INF} (h*ng/ml)	266	529	184	1750
MRT _{INF} (h)	1.22	2.48	4.58	6.4
T _{1/2} (h)	1.33	1.91	2.13	4.43
F(%)	--	39.8	--	190.6

[0375]

Cl(ml/min/kg)	62.7	--	90.7	--
---------------	------	----	------	----

[0376] 表B2实施例2和3在犬体内的药代动力学参数

[0377]

实施例编号	实施例 2		实施例 3	
	静脉注射给药组	灌胃给药组	静脉注射给药组	灌胃给药组
Dose(mg/kg)	0.5	2.5	0.5	2.5
T _{max} (h)	0.083	1.33	0.083	1.67
C _{max} (ng/ml)	636	720	493	671
AUC _{last} (h*ng/ml)	630	4130	1330	9490
AUC _{INF} (h*ng/ml)	645	4290	1530	11800
MRT _{INF} (h)	1.92	5.59	3.92	13.2
T _{1/2} (h)	1.43	4.41	2.85	9.44
F(%)	--	133	--	140.3
Cl(ml/min/kg)	12.9	--	5.46	--

[0378] 实验结果表明,本发明化合物在大鼠和/或犬体内具有较好的药代动力学性质。说明本发明化合物成药性好,具有良好的临床应用前景。

[0379] 在本说明书的描述中,参考术语“一个实施例”、“一实施方案”、“一些实施例”、“示例”、“具体示例”或“一些示例”等的描述意指结合该实施例、实施方案或示例描述的具体特征、结构、材料或者特点包含于本发明的至少一个实施例、实施方案或示例中。在本说明书中,对上述术语的示意性表述不必须针对的是相同的实施例、实施方案或示例。而且,描述的具体特征、结构、材料或者特点可以在任一个或多个实施例、实施方案或示例中以合适的方式结合。此外,在不相互矛盾的情况下,本领域的技术人员可以将本说明书中描述的不同实施例、实施方案或示例以及不同实施例、实施方案或示例的特征进行结合和组合。

[0380] 尽管上面已经示出和描述了本发明的实施例,可以理解的是,上述实施例是示例性的,不能理解为对本发明的限制,本领域的普通技术人员在本发明的范围内可以对上述实施例进行变化、修改、替换和变型。