

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D487/04

A61K 31/505

C07D317/72



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200380102849. X

[43] 公开日 2005 年 12 月 21 日

[11] 公开号 CN 1711265A

[22] 申请日 2003. 11. 3

[21] 申请号 200380102849. X

[30] 优先权

[32] 2002. 11. 4 [33] EP [31] 02024573. 4

[86] 国际申请 PCT/EP2003/012203 2003. 11. 3

[87] 国际公布 WO2004/041823 英 2004. 5. 21

[85] 进入国家阶段日期 2005. 5. 8

[71] 申请人 霍夫曼 - 拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 蔡建平 N·迪穆蒂斯

K·霍诺尔德 陆建春

S·沙伊布勒赫 H·祖德加特

G·蒂芬塔勒 O·托恩

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司

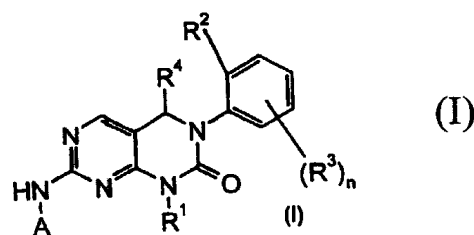
代理人 程金山

权利要求书 15 页 说明书 49 页

[54] 发明名称 新型氨基 - 取代的二氢嘧啶并 [4,5 - d] 嘧啶酮衍生物、其制备方法及其作为药剂的应用

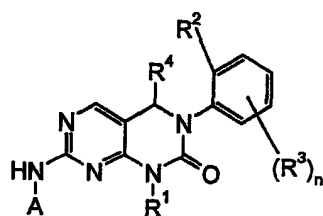
[57] 摘要

本发明描述了通式(I)的化合物、其制备方法、含有它们的药物及其制备方法以及这些化合物作为药物活性剂的应用。所述的化合物表现出作为蛋白激酶抑制剂、特别是 src 家族酪氨酸激酶抑制剂的活性且由此可以用于治疗由所述酪氨酸激酶介导的疾病。



1. 式 I 的化合物及其药物上可接受的盐或 N-氧化物:

5



I

10

其中:

 R^1 表示氢或

全部任选被取代的烷基、环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳基烷
基;

15

 R^2 表示卤素、氰基、 CF_3 ;

R^3 独立地为卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、酰氨基、 $-CONH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-S(O)_m$ -烷基、 $-NH$ -烷基、 $-N$ (烷基) $_2$ 、 $-CONH$ (烷基)、 $-CON$ (烷基) $_2$ 、 $-SO_2NH$ (烷基)、 $-SO_2N$ (烷基) $_2$ 或

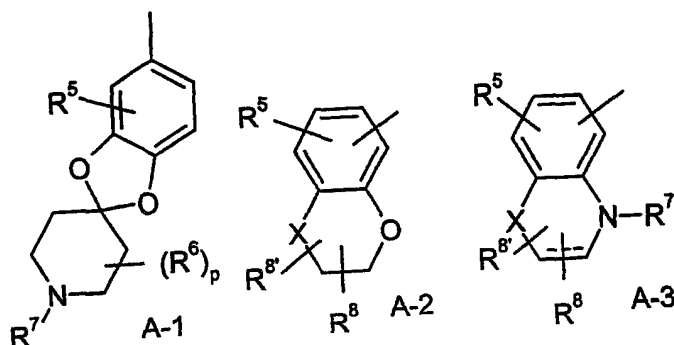
全部任选被取代的烷基、烷氧基、烷氧基烷基;

20

 R^4 表示氢、烷基、烷氧基、氰基; 且

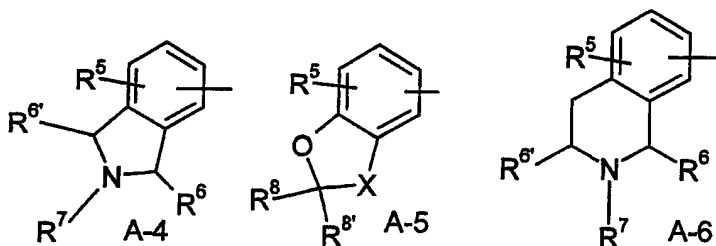
A 为如下通式的基团:

25



30

5



或

R^5 为氢、卤素、羟基、氰基、氨基、酰氨基、烷基、烷氧基、烷氧基
 烷基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m$ -烷基、 $-\text{NH}$ -烷基、 $-\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{CONH}(\text{烷}$
 10 基)、 $-\text{CON}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{烷基})_2$;

R^6 、 $R^{6'}$ 彼此独立地表示氢、烷基或氧代;

R^7 为氢、酰基、烷氧羰基、烷氧基烷基; 或

任选被羟基、氰基、 $-\text{S}(\text{O})_m$ -烷基、氨基、 $-\text{NH}$ -烷基或 $-\text{N}(\text{烷基})_2$ 取代的
 烷基;

15 R^8 、 $R^{8'}$ 彼此独立地表示氢、氧代、烷氧基、烷氧基烷基; 或

任选被氢、羟基、氰基、吡咯烷-1-基、吗啉代、哌嗪-1-基、4-烷基-
 哌嗪-1-基、哌啶-1-基、 $-\text{S}(\text{O})_m$ -烷基或基团 $\text{NR}^9\text{R}^{9'}$ 取代的烷基, 其中 R^9 和
 $R^{9'}$ 独立地为氢、烷基或环烷基;

X 为氧或 $\text{S}(\text{O})_m$;

20 虚线为任选的第二个化学键;

n 为 0、1 或 2;

m 为 0、1 或 2;

p 为 0、1 或 2;

条件是当 R^8 和 $R^{8'}$ 表示氧代基团时, 该氧代基团不与 $\text{S}(\text{O})_m$ 基团邻接。

25 2. 权利要求 1 的式 I 的化合物及其药物上可接受的盐或 N-氧化物,
 其中

R^1 表示氢或

全部任选被取代的烷基、环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳基烷
 基;

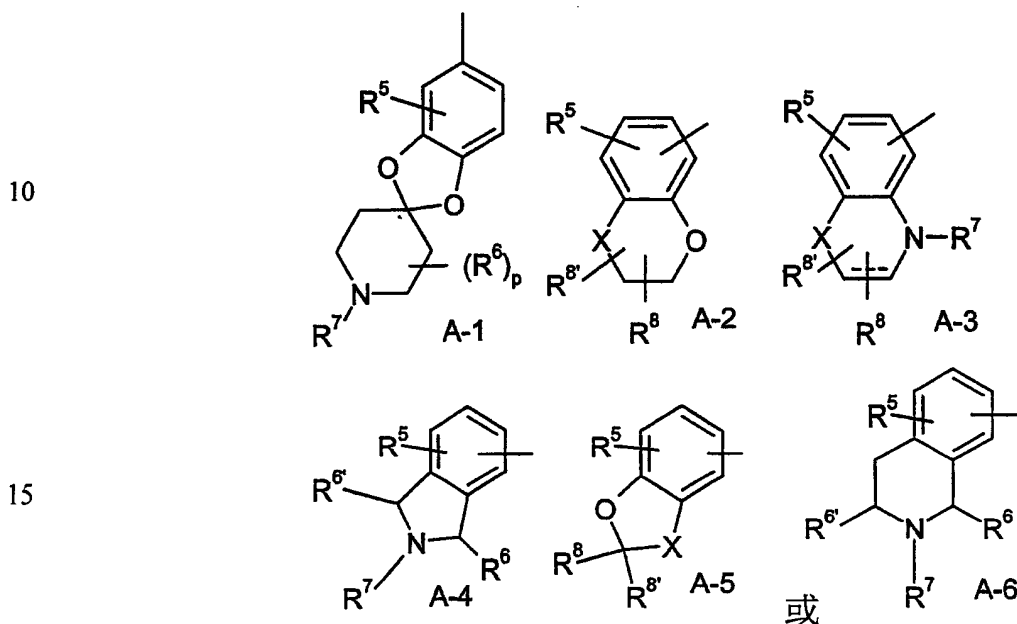
30 R^2 表示卤素、氰基、 CF_3 ;

R^3 独立地为卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、酰氨基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m$ -烷基、 $-\text{NH}$ -烷基、 $-\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{CONH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{CON}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{烷基})_2$ 或

全部任选被取代的烷基、烷氧基、烷氧基烷基；

5 R^4 表示氢、烷基、烷氧基、氰基；且

A 为如下通式的基团：



20 R^5 为氢、卤素、羟基、氰基、氨基、酰氨基、烷基、烷氧基、烷氧基烷基、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m$ -烷基、 $-\text{NH}$ -烷基、 $-\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{CONH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{CON}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{烷基})_2$ ；

R^6 、 $R^{6'}$ 彼此独立地表示氢、烷基或氧代；

R^7 为氢、酰基、烷氧羰基、烷氧基烷基；或

25 任选被羟基、氰基、 $-\text{S}(\text{O})_m$ -烷基、氨基、 $-\text{NH}$ -烷基或 $-\text{N}(\text{烷基})_2$ 取代的烷基；

R^8 、 $R^{8'}$ 彼此独立地表示氢、氧代、烷氧基、烷氧基烷基；或

任选被氢、氰基、吡咯烷-1-基、吗啉代、哌嗪-1-基、4-烷基-哌嗪-1-基、哌啶-1-基、 $-\text{S}(\text{O})_m$ -烷基或基团 $\text{NR}^9\text{R}^{9'}$ 取代的烷基，其中 R^9 和 $R^{9'}$ 独立地为氢、烷基或环烷基；

30 X 为氧或 $\text{S}(\text{O})_m$ ；

虚线为任选的第二个化学键；

n 为 0、1 或 2；

m 为 0、1 或 2；

p 为 0、1 或 2；

5 条件是当 R^8 和 R^8 表示氧代基团时，该氧代基团不与 $S(O)_m$ 基团邻接。

3. 权利要求 2 的化合物及其药物上可接受的盐，其中：

A 为如权利要求 1 所定义的式 A-1、A-2、A-3、A-4、A-5 或 A-6 的基团；

R^1 为任选取代的烷基或芳基；

10 R^2 为卤素或氰基；

R^3 为卤素；

n 为 0 或 1；

R^5 为氢；且

R^4 为氢或甲基。

15 4. 权利要求 3 所述的化合物；

7-(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基氨基)-3-(2,4-二氯-苯基)-1-(4-甲氧基-苯基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮；

2-[7-(4,4-二氧代-3,4-二氢-2H-4λ*6*-苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基氨基)-1-甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-3-基]-苄腈。

20 5. 权利要求 2 的化合物及其药物上可接受的盐，其中：

A 为基团 A-1，其中：

R^5 为氢；

R^7 如权利要求 2 所定义；

p 为 0；且

25 R^1 为烷基；

R^2 为卤素；

R^3 为卤素；

n 为 0 或 1；

R^4 为氢。

30 6. 权利要求 5 所述的化合物，

3-(2-溴-苯基)-3,4-二氢-7-(1'-乙酰基-螺[1,3-苯并间二氧杂环戊烯并-2,4'-哌啶]-5-基)氨基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮;

3-(2-溴-苯基)-3,4-二氢-7-(1'-乙氧羰基-螺[1,3-苯并间二氧杂环戊烯并-2,4'-哌啶]-5-基)氨基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮;

5 3-(2-溴-6-氟苯基)-3,4-二氢-7-(1'-乙酰基-螺[1,3-苯并间二氧杂环戊烯并-2,4'-哌啶]-5-基)氨基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮;

3-(2-溴-6-氟苯基)-3,4-二氢-7-(1'-乙氧羰基-螺[1,3-苯并间二氧杂环戊烯并-2,4'-哌啶]-5-基)氨基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮;

10 3-(2-溴-苯基)-3,4-二氢-7-(1'-乙基-螺[1,3-苯并间二氧杂环戊烯并-2,4'-哌啶]-5-基)氨基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮;

3-(2-溴-苯基)-3,4-二氢-7-(1'-(2-甲氧基乙基)-螺[1,3-苯并间二氧杂环戊烯并-2,4'-哌啶]-5-基)氨基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮;

3-(2-溴-6-氟苯基)-3,4-二氢-7-(1'-(2-甲氧基乙基)-螺[1,3-苯并间二氧杂环戊烯并-2,4'-哌啶]-5-基)氨基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮;

15 3-(2-溴-苯基)-3,4-二氢-7-(螺[1,3-苯并间二氧杂环戊烯并-2,4'-哌啶]-5-基)氨基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮;

3-(2-溴-苯基)-3,4-二氢-7-(1'-甲基-螺[1,3-苯并间二氧杂环戊烯并-2,4'-哌啶]-5-基)氨基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮;

20 3-(2-溴-6-氟-苯基)-3,4-二氢-7-(螺[1,3-苯并间二氧杂环戊烯并-2,4'-哌啶]-5-基)氨基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮;

3-(2-溴-6-氟-苯基)-3,4-二氢-7-(1'-甲基-螺[1,3-苯并间二氧杂环戊烯并-2,4'-哌啶]-5-基)氨基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮;

3-(2-溴-苯基)-3,4-二氢-7-(1'-氰基甲基-螺[1,3-苯并间二氧杂环戊烯并-2,4'-哌啶]-5-基)氨基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮;

25 3-(2-溴-5-甲氧基苯基)-3,4-二氢-7-(螺[1,3-苯并间二氧杂环戊烯并-2,4'-哌啶]-5-基)氨基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮。

7. 权利要求 2 的化合物及其药物上可接受的盐，其中：

A 为基团 A-2，其中：

R⁵ 为氢；

30 X 为氧；

R^8 、 R^8' 独立地表示氢；或

任选被氢、氰基、吡咯烷-1-基、吗啉代、哌嗪-1-基、4-烷基-哌嗪-1-基、哌啶-1-基、 $-S(O)_m$ -烷基或基团 NR^9R^9' 取代的烷基，其中

R^9 和 R^9' 独立地为氢、烷基或环烷基；

5 且

R^1 为烷基；

R^2 为卤素；

R^3 为卤素；

n 为 0 或 1；且

10 R^4 为氢。

8. 权利要求 7 所述的化合物：

3-(2-溴-苯基)-7-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苊-6-基氨基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮；

15 3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(2-吡咯烷-1-基甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苊-6-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮；

3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(3-吡咯烷-1-基甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苊-6-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮；

3-(2-溴-苯基)-7-(2-二甲氨基甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苊-6-基氨基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮；

20 3-(2-溴-6-氟-苯基)-7-(2-二甲氨基甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苊-6-基氨基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮；

3-(2-溴-苯基)-7-(3-二甲氨基甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苊-6-基氨基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮；

25 3-(2-溴-6-氟-苯基)-7-(3-二甲氨基甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苊-6-基氨基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮；

3-(2-溴-苯基)-7-(2-环丙氨基甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苊-6-基氨基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮；

3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(2-吗啉-4-基甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苊-6-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮；

30 3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(3-吗啉-4-基甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苊-6-

基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

3-(2-溴-6-氟-苯基)-1-甲基-7-(3-吗啉-4-基甲基-2,3-二氢苯并[1,4]二氧
芑-6-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

3-(2-溴-6-氟-苯基)-1-甲基-7-(3-吡咯烷-1-基甲基-2,3-二氢苯并[1,4]二
5 氧芑-6-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮。

9. 权利要求 1 的化合物及其药物上可接受的盐, 其中:

A 为基团 A-2, 其中:

R⁵ 为氢;

X 为氧;

10 R⁸ 为氢; 且

R^{8'} 为被羟基取代的烷基;

且

R¹ 为烷基;

R² 为卤素;

15 R³ 为卤素;

n 为 0 或 1; 且

R⁴ 为氢。

10. 权利要求 9 所述的化合物:

3-(2-溴-苯基)-7-(2-羟甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧芑-6-基氨基)-1-甲基
20 -3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

3-(2-溴-苯基)-7-(3-羟甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧芑-6-基氨基)-1-甲基
-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

3-(2-溴-6-氟-苯基)-7-(3-羟甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧芑-6-基氨基)-1-
甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮; 或

25 3-(2-溴-6-氟-苯基)-7-(2-羟甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧芑-6-基氨基)-1-
甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮。

11. 权利要求 2 的化合物及其药物上可接受的盐, 其中:

A 为基团 A-2, 其中:

R⁵ 为氢;

30 X 为 S(O)_m;

m 为 0、1 或 2;

R^8 、 $R^{8'}$ 表示氢;

且

R^1 为烷基;

5 R^2 为卤素;

R^3 为卤素;

n 为 0 或 1;

R^4 为氢。

12. 权利要求 11 所述的化合物:

10 3-(2-溴-苯基)-7-(2,3-二氢-苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-7-基氨基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

3-(2-溴-苯基)-7-(4,4-二氧代-3,4-二氢-2H-4 λ *6*-苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-7-基氨基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

15 3-(2-溴-6-氟-苯基)-7-(4,4-二氧代-3,4-二氢-2H-4 λ *6*-苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基氨基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

3-(2-溴-苯基)-7-(4,4-二氧代-3,4-二氢-2H-4 λ *6*-苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基氨基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮。

13. 权利要求 2 的化合物及其药物上可接受的盐, 其中:

A 为基团 A-3, 其中:

20 R^5 为氢;

R^7 为氢或烷基;

X 为 $S(O)_m$;

m 为 0、1 或 2;

R^8 、 $R^{8'}$ 独立地表示氢、氧代或烷氧基,

25 条件是当 R^8 、 $R^{8'}$ 之一为氧代基团时, 虚线不存在, 而当 R^8 、 $R^{8'}$ 为氢或烷氧基时, 虚线可以表示形成双键的另一个键;

且

R^1 为烷基;

R^2 为卤素;

30 R^3 为卤素;

n 为 0 或 1;

R⁴ 为氢。

14. 权利要求 13 所述的化合物:

3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-7-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-7-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(4-甲基-1,3-二氧代-1,2,3,4-四氢-1λ⁴-苯并[1,4]噻嗪-7-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-7-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

3-(2-溴-6-氟-苯基)-1-甲基-7-(4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-7-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

3-(2-溴-6-氟-苯基)-1-甲基-7-(3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

3-(2-溴-苯基)-7-(3-甲氧基-4-甲基-1-氧代-1,4-二氢-1λ⁴-苯并[1,4]噻嗪-7-基氨基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

3-(2-溴-6-氟-苯基)-1-甲基-7-(4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

3-(2-溴-6-氟-苯基)-1-甲基-7-(4-甲基-1,1-二氧代-1,2,3,4-四氢-1λ⁶-苯并[1,4]噻嗪-7-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(4-甲基-1,1-二氧代-1,2,3,4-四氢-1λ⁶-苯并[1,4]噻嗪-7-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(4-甲基-1,1,3-三氧代-1,2,3,4-四氢-1λ⁶-苯并[1,4]噻嗪-7-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

3-(2-溴-6-氟-苯基)-1-甲基-7-(4-甲基-1,1,3-三氧代-1,2,3,4-四氢-1λ⁶-

苯并[1,4]噻嗪-7-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮。

15. 权利要求 2 的化合物及其药物上可接受的盐，其中：

A 为基团 A-4，其中：

R⁵ 为氢；

5 R⁶、R^{6'}独立地表示氢或氧代；

R⁷ 为氢；或

任选被羟基、氰基、-S(O)_m-烷基、氨基、-NH-烷基或-N(烷基)₂取代的
烷基；

且

10 R¹ 为烷基；

R² 为卤素；

R³ 为卤素；

n 为 0 或 1；

R⁴ 为氢。

15 16. 权利要求 15 所述的化合物：

5-[6-(2-溴-苯基)-8-甲基-7-氧代-5,6,7,8-四氢-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-异吲哚-1,3-二酮；

3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(2-甲基-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮盐酸盐；

20 5-[6-(2-溴-苯基)-8-甲基-7-氧代-5,6,7,8-四氢-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-基氨基]-异吲哚-1,3-二酮；

5-[6-(2-溴-6-氟-苯基)-8-甲基-7-氧代-5,6,7,8-四氢-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-异吲哚-1,3-二酮；

25 3-(2-溴-6-氟-苯基)-7-[2-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基氨基]-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮盐酸盐。

17. 权利要求 2 的化合物及其药物上可接受的盐，其中：

A 为基团 A-5，其中：

R⁵ 为氢；

X 为氧；

30 R⁸、R^{8'}彼此独立地表示氢或烷基；

且

R^1 为烷基;

R^2 为卤素;

R^3 为卤素;

5 n 为 0 或 1;

R^4 为氢。

18. 权利要求 17 所述的化合物:

7-(苯并[1,3]二氧代-5-基氨基)-3-(2-溴-苯基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮。

10 19. 权利要求 2 的化合物及其药物上可接受的盐, 其中:

A 为基团 A-5, 其中:

R^5 为氢;

X 为 $S(O)_m$;

m 为 0、1 或 2;

15 R^8 、 R^8 彼此独立地表示氢或烷基;

且

R^1 为烷基;

R^2 为卤素;

R^3 为卤素;

20 n 为 0 或 1;

R^4 为氢。

20. 权利要求 19 所述的化合物:

3-(2-溴-6-氟-苯基)-7-(3,3-二氧代-2,3-二氢-3 λ^6 -苯并[1,3]氧杂硫羟-5-基氨基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

25 3-(2-溴-苯基)-7-(3,3-二氧代-2,3-二氢-3 λ^6 -苯并[1,3]氧杂硫羟-5-基氨基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮。

21. 权利要求 2 的化合物及其药物上可接受的盐, 其中:

A 为基团 A-6, 其中:

R^5 为氢;

30 R^6 、 R^6 、 R^7 具有权利要求 2 所给出的含义;

且

R^1 为烷基;

R^2 为卤素;

R^3 为卤素;

5 n 为 0 或 1;

R^4 为氢。

22. 权利要求 2 所述的化合物:

3-(2-溴-5-甲氧基-苯基)-7-(4,4-二氧代-3,4-二氢-2H-4 λ *6*-苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基氨基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

10 7-(4,4-二氧代-3,4-二氢-2H-4 λ *6*-苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基氨基)-3-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

3-(2-溴-苯基)-7-(4,4-二氧代-3,4-二氢-2H-4 λ *6*-苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基氨基)-1,4-二甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮, 对映体 1;

15 3-(2-溴-苯基)-7-(4,4-二氧代-3,4-二氢-2H-4 λ *6*-苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基氨基)-1,4-二甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮, 对映体 2;

3-(2-溴-苯基)-1,4-二甲基-7-(4-甲基-1,1,3-三氧代-1,2,3,4-四氢-1 λ *6*-苯并[1,4]噻嗪-7-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮; 对映体 2;

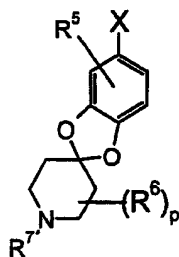
3-(2-溴-苯基)-1,4-二甲基-7-(4-甲基-1,1,3-三氧代-1,2,3,4-四氢-1 λ *6*-苯并[1,4]噻嗪-7-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮, 对映体 1;

20 和

2-[7-(4,4-二氧代-3,4-二氢-2H-4 λ *6*-苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基氨基)-1-甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-3-基]-3-氟-苄腈。

23. 通式 A-1-I 的化合物:

25



A-1-I

30

其中

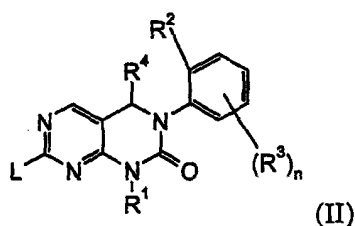
R^5 、 R^6 、 R^7 和 p 具有权利要求 1 中所述的含义；且

X 为 NO_2 或任选被保护的 NH_2 基团。

24. 权利要求 1—22 之一的式 I 化合物的制备方法，包括：

5 (a) 使通式 (II) 的化合物与通式 (III) 的胺反应，

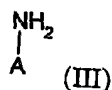
10



其中 R^1 — R^4 和 n 如权利要求 1 所定义，任何羟基或氨基可以以被保护的形式存在，且

15 L 表示离去基团，如苄基磺酰基、苯基磺酰基、烷磺酰基、对甲苯基磺酰氧基、甲磺酰氧基、或三氟甲磺酰氧基、烷亚磺酰基、或卤素如氯、溴、碘、氟；

20

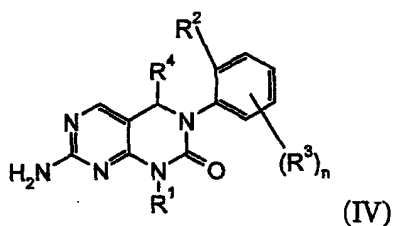


其中 A 如权利要求 1 所定义；

且如果需要，使反应产物上存在的被保护羟基或被保护氨基脱保护；
或

25 b) 使式(II)的化合物与氨反应或与被保护的胺、诸如苄胺反应且随后裂解下保护基而得到式 IV 的氨基衍生物：

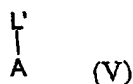
5



其中所示的符号如权利要求 1 所定义；

10

然后使该化合物与式 V 的二环化合物反应：



15

其中 L'表示如对 L 所定义的离去基团，且 A 如权利要求 1 所定义；

可以使用本领域中公知的过渡金属催化剂催化(IV)与(V)的反应，和

c) 如果需要，用酸将获自 a)或 b)的式 I 的碱性化合物转化成药物上可接受的盐或用碱将获自 a)或 b)的式 I 的酸性化合物转化成药物上可接受的盐；和

20

d) 如果需要，通过与氧化剂如 3-氯-过苯甲酸、三氟过乙酸或二甲基二环氧乙烷的氧化反应将式 I 的化合物转化成 N-氧化物。

25. 一种药物，含有权利要求 1—22 中任何一项的一种或多种化合物作为活性组分以及药物上可接受的辅药。

25

26. 权利要求 25 的药物在治疗由 src 家族酪氨酸激酶不适当的激活介导的疾病中的应用。

27. 权利要求 25 的药物在治疗炎性疾病、免疫疾病、CNS 疾病或骨疾病中的应用。

28. 权利要求 25 的药物在治疗癌症中的应用。

30

29. 权利要求 1—22 中任何一项的一种或多种化合物在制备用于治疗由 src 家族酪氨酸激酶不适当的激活介导的疾病的药物中的应用。

30. 权利要求 1—22 中任何一项的一种或多种化合物作为 src 家族酪氨酸激酶抑制剂的应用。

31. 权利要求 1—22 中任何一项的一种或多种化合物作为细胞信号传导调节剂和抗增殖剂的应用。

5 32. 权利要求 1—22 中任何一项的一种或多种化合物在治疗炎性疾病、免疫疾病、CNS 疾病或骨疾病中的应用。

33. 权利要求 1—22 中任何一项的一种或多种式 I 的化合物在治疗癌症中的应用。

10 34. 如权利要求 24 中所述方法或通过等同方法制备的权利要求 1—22 中任何一项的化合物。

35. 如上文所述的本发明。

新型氨基-取代的二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶酮衍生物、其制备方法及其作为药剂的应用

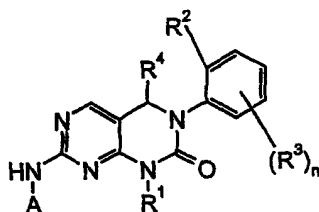
5

本发明涉及新型二环-取代的二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶酮，涉及其制备方法、含有它们的药物及其制备方法以及这些化合物作为药物活性剂的应用。

本领域中已知某些取代的二环氮杂环的蛋白激酶及其酪蛋白激酶抑制
10 活性。WO 01/29042 和 WO 01/29041 中公开了具有 p38 抑制活性的烷氨基-取代的二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶酮衍生物。WO 99/61444 描述了被芳基和杂芳基胺类、硫化物、亚砷类和砷类取代的二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶酮类作为依赖细胞周期蛋白的激酶(cdk)和酪氨酸激酶的抑制剂。WO 00/24744 中还描述了芳基和杂芳基胺取代的二氢嘧啶并[4,5-d]嘧啶酮类作为 T-细胞酪氨酸激酶 p56^{lck} 抑制剂。
15

本发明的衍生物为如下通式的新化合物及其药物上可接受的盐或 N-氧化物：

20



I

25

其中：

R¹ 表示氢或

全部任选被取代的烷基、环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳基烷基；

R² 表示卤素、氰基、CF₃；

30

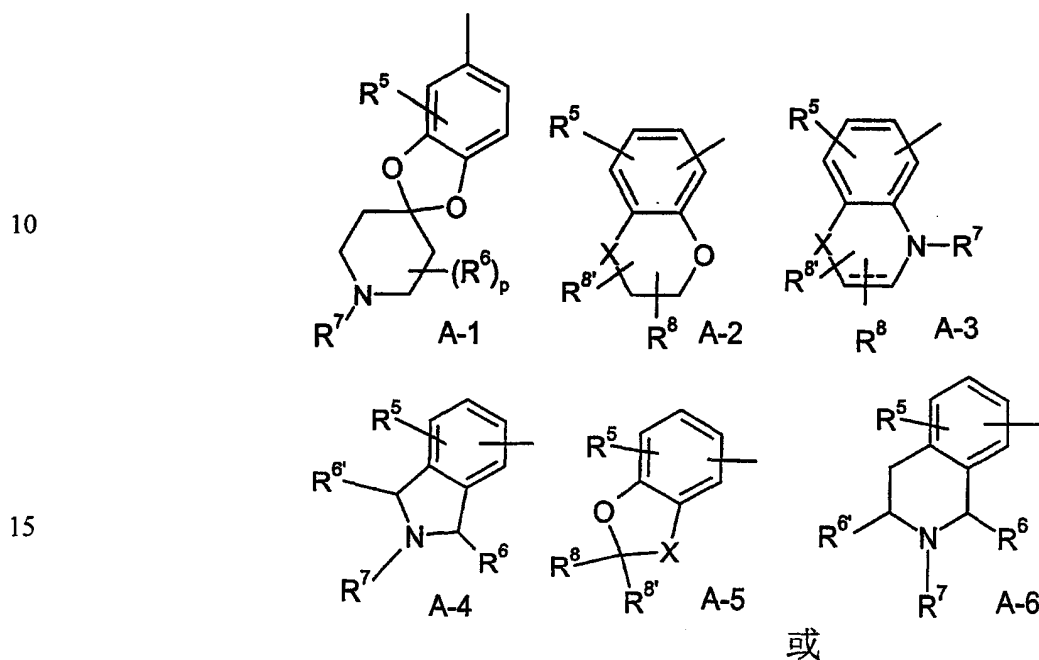
R³ 独立为卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、酰氨基、-CONH₂、-SO₂NH₂、

-S(O)_m-烷基、-NH-烷基、-N(烷基)₂、-CONH(烷基)、-CON(烷基)₂、-SO₂NH(烷基)、-SO₂N(烷基)₂ 或

全部任选被取代的烷基、烷氧基、烷氧基烷基；

R⁴表示氢、烷基、烷氧基、氰基；且

5 A 为如下通式的基团：



20 R⁵为氢、卤素、羟基、氰基、氨基、酰氨基、烷基、烷氧基、烷氧基烷基、-CONH₂、-SO₂NH₂、-S(O)_m-烷基、-NH-烷基、-N(烷基)₂、-CONH(烷基)、-CON(烷基)₂、-SO₂NH(烷基)、-SO₂N(烷基)₂；

R⁶、R^{6'}彼此独立地表示氢、烷基或氧代；

R⁷为氢、酰基、烷氧羰基、烷氧基烷基；或

25 任选被羟基、氰基、-S(O)_m-烷基、氨基、-NH-烷基或-N(烷基)₂取代的烷基；

R⁸、R^{8'}彼此独立地表示氢、氧代、烷氧基、烷氧基烷基；或

任选被氢、羟基、氰基、吡咯烷-1-基、吗啉代、哌嗪-1-基、4-烷基-哌嗪-1-基、哌啶-1-基、-S(O)_m-烷基或基团 NR⁹R^{9'}取代的烷基，其中 R⁹和 R^{9'}独立为氢、烷基或环烷基；

30 X 为氧或 S(O)_m；

虚线为任选的第二个化学键；

n 为 0、1 或 2；

m 为 0、1 或 2；

p 为 0、1 或 2；

5 条件是当 R^8 和 $R^{8'}$ 表示氧代基团时，该氧代基团不与 $S(O)_m$ 基团邻接。

本发明的化合物表现出作为蛋白激酶抑制剂、特别是 src 家族酪氨酸激酶抑制剂的活性且由此可以用于治疗由所述酪氨酸激酶介导的疾病。酪氨酸激酶家族通过使肽和蛋白质的酪氨酸残基磷酸化在调节细胞信号传导和细胞增殖中起重要作用。已知酪氨酸激酶不适宜的活化涉及各种疾病
10 状态，包括炎性疾病、免疫疾病、CNS 疾病或肿瘤疾病或骨疾病。

本发明的化合物可以用作预防和治疗如下疾病的活性剂：例如移植排斥、炎性肠综合征、类风湿性关节炎、银屑病、再狭窄、变应性哮喘、早老性痴呆、帕金森病、中风、骨质疏松症、癌症和良性增生。

令人意外地发现与本领域中已知的化合物相比，本发明的化合物表现出改善的体内药动学参数和至少相同的对 src-酪氨酸激酶的抑制活性且由此可以提供增强的生物利用度。
15

本发明的目的在于式 I 的化合物及其药物上可接受的盐及其对映体形式、上述化合物的制备方法、含有它们的药物及其制备方法以及上述化合物在控制或预防疾病、尤其是上述疾病和病症中的应用或在制备相应药物
20 中的应用。

本文所用的术语"烷基"单独时指的是含有 1—6 个、优选 1—4 个碳原子的直链或支链烷基，诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、2-丁基、叔丁基、正戊基、正己基及其异构体。

本文所用的术语"烷氧基"指的是直链或支链烃氧基，其中"烷基"部分
25 为如上述所定义的烷基。实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、2-丁氧基、叔丁氧基和正戊氧基和正己氧基及其异构体。

术语"烷氧基烷基"指的是被如上述所定义的烷氧基取代的如上述所定义的烷基，这类基团例如有甲氧基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基甲基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、丙氧基丙基、甲氧基丁基、乙氧基丁基、丙氧基丁基、丁氧基丁基、叔-丁氧基丁基、甲氧基戊基、乙氧基戊基、
30

丙氧基戊基，包括其异构体。

术语"环烷基"指的是含有 3—8 个、优选 3—6 个碳原子的饱和单环，即环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基。

在术语"烷氧羰基"中，烷氧基具有上述含义。这类基团的实例为甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、异丙氧羰基、正丁氧羰基、2-丁氧羰基、叔丁氧羰基以及正戊氧羰基和正己氧羰基及其异构体。

术语"酰基"和"酰氨基"指的是基团 $R'-C(O)-$ 和 $R'-C(O)-NH-$ ，其中 R' 为如上述所定义的烷基。

本文所用的术语"芳基"表示苯基和萘基，例如 1-萘基、2-萘基。

10 本文所用的术语"芳烷基"表示如上述所定义的、与带有 1—3 个碳原子的直链亚烷基连接的芳基。这类基团的实例为苄基、1-苄乙基、2-苄乙基以及苯丙基和苯丁基及其异构体。

术语"杂芳基"指的是含有可达 3 个独立地选自 N、O 或 S 的杂原子的 6 或 5 元芳环。这类杂芳基的实例为吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、15 三嗪基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、噁二唑基、呋喃基、三唑基。

本文所用的术语"杂芳基烷基"表示如上述所定义的与带有 1—3 个碳的直链亚烷基连接的杂芳基。

除非另有说明，与上述基团相关的术语"任选取代的"指的是未被取代或被如下基团取代一次或几次：卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、酰氨基、20 烷基、烷氧基、烷氧基烷基、 $-CONH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-S(O)_m$ -烷基、 $-NH$ -烷基、 $-N(烷基)_2$ 、 $-CONH(烷基)$ 、 $CON(烷基)_2$ 、 $-SO_2NH(烷基)$ 、 $-SO_2N(烷基)_2$ 。

术语"卤素"指的是氟、氯、溴或碘。

25 本发明的优选实施方案为式 I 的化合物及其药物上可接受的盐或 N-氧化物，其中：

R^1 表示氢或

全部任选被取代的烷基、环烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳基烷基；

R^2 表示卤素、氰基、 CF_3 ；

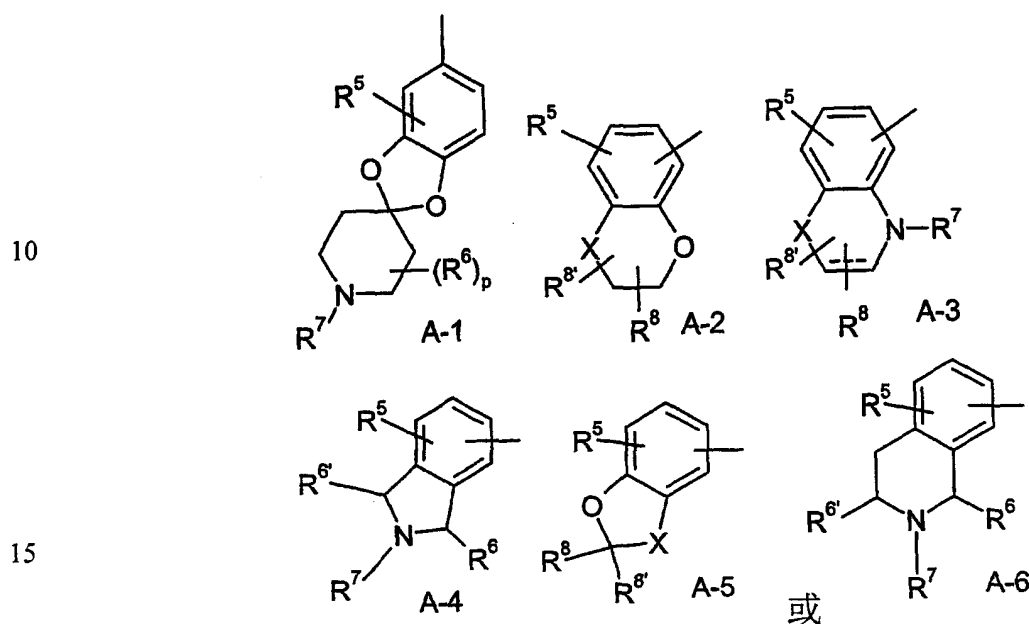
30 R^3 独立地为卤素、羟基、氰基、硝基、氨基、酰氨基、 $-CONH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、

-S(O)_m-烷基、-NH-烷基、-N(烷基)₂、-CONH(烷基)、-CON(烷基)₂、-SO₂NH(烷基)、-SO₂N(烷基)₂ 或

全部任选被取代的烷基、烷氧基、烷氧基烷基；

R⁴表示氢、烷基、烷氧基、氰基；且

5 A 为如下通式的基团：



R⁵为氢、卤素、羟基、氰基、氨基、酰氨基、烷基、烷氧基、烷氧基
20 烷基、-CONH₂、-SO₂NH₂、-S(O)_m-烷基、-NH-烷基、-N(烷基)₂、-CONH(烷
基)、-CON(烷基)₂、-SO₂NH(烷基)、-SO₂N(烷基)₂；

R⁶、R^{6'}彼此独立地表示氢、烷基或氧代；

R⁷为氢、酰基、烷氧羰基、烷氧基烷基；或

任选被羟基、氰基、-S(O)_m-烷基、氨基、-NH-烷基或-N(烷基)₂取代的
烷基；

25 R⁸、R^{8'}彼此独立地表示氢、氧代、烷氧基、烷氧基烷基；或

任选被氢、氰基、吡咯烷-1-基、吗啉代、哌嗪-1-基、4-烷基-哌嗪-1-
基、哌啶-1-基、-S(O)_m-烷基或基团 NR⁹R^{9'}取代的烷基，其中 R⁹和 R^{9'}独立
地为氢、烷基或环烷基；

X 为氧或 S(O)_m；

30 虚线为任选的第二个化学键；

n 为 0、1 或 2;

m 为 0、1 或 2;

p 为 0、1 或 2;

条件是当 R^8 和 R^8 表示氧代基团时, 该氧代基团不与 $S(O)_m$ 基团邻接。

5 本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物, 其中 R^2 表示溴且 $n=0$ 。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物, 其中 R^2 和 R^3 彼此独立地表示氟、氯、溴或碘且 $n=1$ 。优选式 I 的化合物, 其中 R^2 表示溴且 R^3 表示氟。最优选 R^3 位于苯环的 6-位上。还优选式 I 的化合物, 其中 R^2 和 R^3 均表示氯且 $n=1$ 。

10 本发明的另一个实施方案为化合物及其药物上可接受的盐, 其中:

A 为如上述所定义的式 A-1、A-2、A-3、A-4、A-5 或 A-6 的基团;

R^1 为任选取代的烷基或芳基;

R^2 为卤素或氰基;

R^3 为卤素;

15 n 为 0 或 1;

R^5 为氢; 且

R^4 为氢或甲基。

这类化合物例如为:

20 7-(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基氨基)-3-(2,4-二氯-苯基)-1-(4-甲氧基-苯基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮或

2-[7-(4,4-二氧代-3,4-二氢-2H-4λ*6*-苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基氨基)-1-甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-3-基]-苄腈。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物, 其中 A 为如上述所定义的基团 A-1。尤其优选式 I 的化合物及其药物上可接受的盐, 其中:

25 A 为基团 A-1, 其中:

R^5 为氢;

R^7 如上述所定义;

p 为 0; 且

R^1 为烷基;

30 R^2 为卤素;

R^3 为卤素;

n 为 0 或 1;

R^4 为氢。

这类化合物例如为:

- 5 3-(2-溴-苯基)-3,4-二氢-7-(1'-乙酰基-螺[1,3-苯并间二氧杂环戊烯并-2,4'-呋喃]-5-基)氨基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮;
- 3-(2-溴-苯基)-3,4-二氢-7-(1'-乙氧羰基-螺[1,3-苯并间二氧杂环戊烯并-2,4'-呋喃]-5-基)氨基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮;
- 10 3-(2-溴-6-氟苯基)-3,4-二氢-7-(1'-乙酰基-螺[1,3-苯并间二氧杂环戊烯并-2,4'-呋喃]-5-基)氨基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮;
- 3-(2-溴-6-氟苯基)-3,4-二氢-7-(1'-乙氧羰基-螺[1,3-苯并间二氧杂环戊烯并-2,4'-呋喃]-5-基)氨基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮;
- 3-(2-溴-苯基)-3,4-二氢-7-(1'-乙基-螺[1,3-苯并间二氧杂环戊烯并-2,4'-呋喃]-5-基)氨基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮;
- 15 3-(2-溴-苯基)-3,4-二氢-7-(1'-(2-甲氧基乙基)-螺[1,3-苯并间二氧杂环戊烯并-2,4'-呋喃]-5-基)氨基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮;
- 3-(2-溴-6-氟苯基)-3,4-二氢-7-(1'-(2-甲氧基乙基)-螺[1,3-苯并间二氧杂环戊烯并-2,4'-呋喃]-5-基)氨基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮;
- 3-(2-溴-苯基)-3,4-二氢-7-(螺[1,3-苯并间二氧杂环戊烯并-2,4'-呋喃]-5-基)氨基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮;
- 20 3-(2-溴-苯基)-3,4-二氢-7-(1'-甲基-螺[1,3-苯并间二氧杂环戊烯并-2,4'-呋喃]-5-基)氨基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮;
- 3-(2-溴-6-氟-苯基)-3,4-二氢-7-(螺[1,3-苯并间二氧杂环戊烯并-2,4'-呋喃]-5-基)氨基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮;
- 25 3-(2-溴-6-氟-苯基)-3,4-二氢-7-(1'-甲基-螺[1,3-苯并间二氧杂环戊烯并-2,4'-呋喃]-5-基)氨基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮;
- 3-(2-溴-苯基)-3,4-二氢-7-(1'-氰基甲基-螺[1,3-苯并间二氧杂环戊烯并-2,4'-呋喃]-5-基)氨基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮;
- 3-(2-溴-5-甲氧基苯基)-3,4-二氢-7-(螺[1,3-苯并间二氧杂环戊烯并-2,4'-呋喃]-5-基)氨基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮。
- 30

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物，其中 A 为如上述所定义的基团 A-2。尤其优选式 I 的化合物及其药物上可接受的盐，其中：

A 为基团 A-2，其中：

R⁵ 为氢；

5 X 为氧；

R⁸、R^{8'} 独立地表示氢；或

任选被氢、氰基、吡咯烷-1-基、吗啉代、哌嗪-1-基、4-烷基-哌嗪-1-基、哌啶-1-基、-S(O)_m-烷基或基团 NR⁹R^{9'} 取代的烷基，其中

R⁹ 和 R^{9'} 独立地为氢、烷基或环烷基；

10 且

R¹ 为烷基；

R² 为卤素；

R³ 为卤素；

n 为 0 或 1；且

15 R⁴ 为氢。

这类化合物例如为：

3-(2-溴-苯基)-7-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苣-6-基氨基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮；

20 3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(2-吡咯烷-1-基甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苣-6-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮；

3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(3-吡咯烷-1-基甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苣-6-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮；

3-(2-溴-苯基)-7-(2-二甲氨基甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苣-6-基氨基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮；

25 3-(2-溴-6-氟-苯基)-7-(2-二甲氨基甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苣-6-基氨基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮；

3-(2-溴-苯基)-7-(3-二甲氨基甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苣-6-基氨基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮；

30 3-(2-溴-6-氟-苯基)-7-(3-二甲氨基甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苣-6-基氨基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮；

3-(2-溴-苯基)-7-(2-环丙氨基甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苊-6-基氨基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(2-吗啉-4-基甲基-2,3-二氢苯并[1,4]二氧苊-6-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

5 3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(3-吗啉-4-基甲基-2,3-二氢苯并[1,4]二氧苊-6-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

3-(2-溴-6-氟-苯基)-1-甲基-7-(3-吗啉-4-基甲基-2,3-二氢苯并[1,4]二氧苊-6-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

10 3-(2-溴-6-氟-苯基)-1-甲基-7-(3-吡咯烷-1-基甲基-2,3-二氢苯并[1,4]二氧苊-6-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮。

另外优选的是式 I 的化合物及其药物上可接受的盐, 其中:

A 为基团 A-2, 其中:

R⁵ 为氢;

X 为氧;

15 R⁸ 为氢; 且

R^{8'} 为被羟基取代的烷基;

且

R¹ 为烷基;

R² 为卤素;

20 R³ 为卤素;

n 为 0 或 1; 且

R⁴ 为氢。

这类化合物例如为:

25 3-(2-溴-苯基)-7-(2-羟甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苊-6-基氨基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

3-(2-溴-苯基)-7-(3-羟甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苊-6-基氨基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

3-(2-溴-6-氟-苯基)-7-(3-羟甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苊-6-基氨基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮; 或

30 3-(2-溴-6-氟-苯基)-7-(2-羟甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苊-6-基氨基)-1-

甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮。

此外，尤其优选式 I 的化合物及其药物上可接受的盐，其中：

A 为基团 A-2，其中：

R⁵ 为氢；

5 X 为 S(O)_m；

m 为 0、1 或 2；

R⁸、R^{8'}表示氢；

且

R¹ 为烷基；

10 R² 为卤素；

R³ 为卤素；

n 为 0 或 1；

R⁴ 为氢。

这类化合物例如为：

15 3-(2-溴-苯基)-7-(2,3-二氢-苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-7-基氨基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮；

3-(2-溴-苯基)-7-(4,4-二氧化-3,4-二氢-2H-4λ*6*-苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-7-基氨基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮；

20 3-(2-溴-6-氟-苯基)-7-(4,4-二氧化-3,4-二氢-2H-4λ*6*-苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基氨基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮；

3-(2-溴-苯基)-7-(4,4-二氧化-3,4-二氢-2H-4λ*6*-苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基氨基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物及其药物上可接受的盐，其中 A 为如上所述的基团 A-3。尤其优选式 I 的化合物及其药物上可接受的盐，其中：

25

A 为基团 A-3，其中：

R⁵ 为氢；

R⁷ 为氢或烷基；

X 为 S(O)_m；

30 m 为 0、1 或 2；

R^8 、 $R^{8'}$ 独立地表示氢、氧代或烷氧基，

条件是当 R^8 、 $R^{8'}$ 之一为氧代基团时，虚线不存在，而当 R^8 、 $R^{8'}$ 为氢或烷氧基时，虚线可以表示形成双键的另一个键；

且

5 R^1 为烷基；

R^2 为卤素；

R^3 为卤素；

n 为 0 或 1；

R^4 为氢。

10 这类化合物例如为：

3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-7-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮；

3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-7-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮；

15 3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(4-甲基-1,3-二氧代-1,2,3,4-四氢-1 λ *4*-苯并[1,4]噻嗪-7-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮；

3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-7-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮；

20 3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮；

3-(2-溴-6-氟-苯基)-1-甲基-7-(4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-7-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮；

3-(2-溴-6-氟-苯基)-1-甲基-7-(3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮；

25 3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮；

3-(2-溴-苯基)-7-(3-甲氧基-4-甲基-1-氧代-1,4-二氢-1 λ *4*-苯并[1,4]噻嗪-7-基氨基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮；

30 3-(2-溴-6-氟-苯基)-1-甲基-7-(4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮；

3-(2-溴-6-氟-苯基)-1-甲基-7-(4-甲基-1,1-二氧代-1,2,3,4-四氢-1 λ *6*-苯并[1,4]噻嗪-7-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(4-甲基-1,1-二氧代-1,2,3,4-四氢-1 λ *6*-苯并[1,4]噻嗪-7-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

5 3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(4-甲基-1,1,3-三氧代-1,2,3,4-四氢-1 λ *6*-苯并[1,4]噻嗪-7-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

3-(2-溴-6-氟-苯基)-1-甲基-7-(4-甲基-1,1,3-三氧代-1,2,3,4-四氢-1 λ *6*-苯并[1,4]噻嗪-7-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮。

10 本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物及其药物上可接受的盐, 其中 A 为如上所述的基团 A-4。尤其优选式 I 的化合物及其药物上可接受的盐, 其中:

A 为基团 A-4, 其中:

R⁵ 为氢;

R⁶、R⁶独立地表示氢或氧代;

15 R⁷ 为氢; 或

任选被羟基、氰基、-S(O)_m-烷基、氨基、-NH-烷基或-N(烷基)₂取代的烷基;

且

R¹ 为烷基;

20 R² 为卤素;

R³ 为卤素;

n 为 0 或 1;

R⁴ 为氢。

这类化合物例如为:

25 5-[6-(2-溴-苯基)-8-甲基-7-氧代-5,6,7,8-四氢-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-异吲哚-1,3-二酮;

3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(2-甲基-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮盐酸盐;

30 5-[6-(2-溴-苯基)-8-甲基-7-氧代-5,6,7,8-四氢-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-基氨基]-异吲哚-1,3-二酮;

5-[6-(2-溴-6-氟-苯基)-8-甲基-7-氧代-5,6,7,8-四氢-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-异吲哚-1,3-二酮;

3-(2-溴-6-氟-苯基)-7-[2-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基氨基]-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮盐酸盐。

- 5 本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物及其药物上可接受的盐，其中 A 为如上所述的基团 A-5。尤其优选式 I 的化合物及其药物上可接受的盐，其中：

A 为基团 A-5，其中：

R⁵ 为氢；

10 X 为氧；

R⁸、R^{8'}彼此独立地表示氢或烷基；

且

R¹ 为烷基；

R² 为卤素；

15 R³ 为卤素；

n 为 0 或 1；

R⁴ 为氢。

这类化合物例如为：

20 7-(苯并[1,3]二氧代-5-基氨基)-3-(2-溴-苯基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮。

此外，尤其优选式 I 的化合物及其药物上可接受的盐，其中：

A 为基团 A-5，其中：

R⁵ 为氢；

X 为 S(O)_m；

25 m 为 0、1 或 2；

R⁸、R^{8'}彼此独立地表示氢或烷基；

且

R¹ 为烷基；

R² 为卤素；

30 R³ 为卤素；

n 为 0 或 1;

R⁴ 为氢。

这类化合物例如为:

3-(2-溴-6-氟-苯基)-7-(3,3-二氧代-2,3-二氢-3λ*6*-苯并[1,3]氧杂硫羧
5 -5-基氨基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

3-(2-溴-苯基)-7-(3,3-二氧代-2,3-二氢-3λ*6*-苯并[1,3]氧杂硫羧-5-基氨基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物及其药物上可接受的盐, 其中 A 为如上所述的基团 A-6。尤其优选式 I 的化合物及其药物上可接受的
10 盐, 其中:

A 为基团 A-6, 其中:

R⁵ 为氢;

R⁶、R^{6'}、R⁷ 具有上述含义;

且

15 R¹ 为烷基;

R² 为卤素;

R³ 为卤素;

n 为 0 或 1;

R⁴ 为氢。

20 另一个实施方案为式 I 的化合物:

3-(2-溴-5-甲氧基-苯基)-7-(4,4-二氧代-3,4-二氢-2H-4λ*6*-苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基氨基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

7-(4,4-二氧代-3,4-二氢-2H-4λ*6*-苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基氨基)-3-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

25 3-(2-溴-苯基)-7-(4,4-二氧代-3,4-二氢-2H-4λ*6*-苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基氨基)-1,4-二甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮, 对映体 1;

3-(2-溴-苯基)-7-(4,4-二氧代-3,4-二氢-2H-4λ*6*-苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基氨基)-1,4-二甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮, 对映体 2;

30 3-(2-溴-苯基)-1,4-二甲基-7-(4-甲基-1,1,3-三氧代-1,2,3,4-四氢-1λ*6*-苯并[1,4]噻嗪-7-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮; 对映体 2;

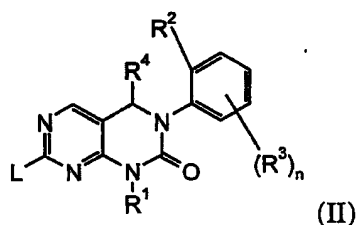
3-(2-溴-苯基)-1,4-二甲基-7-(4-甲基-1,1,3-三氧代-1,2,3,4-四氢-1 λ *6*-
苯并[1,4]噻嗪-7-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮, 对映体 1;
和

2-[7-(4,4-二氧化-3,4-二氢-2H-4 λ *6*-苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基氨基)-1-甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-3-基]-3-氟-苄腈。

本发明的另一个实施方案为制备本发明式 I 的氨基-取代的二氢嘧啶并
[4,5-d]嘧啶酮衍生物的方法。可以通过下列步骤制备所述的化合物:

(a) 使通式 (II) 的化合物与通式 (III) 的胺反应,

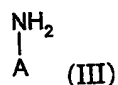
10



15

其中 R^1-R^4 和 n 如上述所定义, 任何羟基或氨基可以以被保护的形式
存在, 且 L 表示离去基团, 诸如: 例如作为苄基磺酰基、苯基磺酰基、烷
磺酰基这类的磺酰基衍生物; 例如作为对甲苯基磺酰氧基、甲磺酰氧基或
三氟甲磺酰氧基这类的磺酰氧基衍生物; 烷亚磺酰基; 或卤素, 诸如氯、
溴、碘、氟;

20



25

其中 A 如上述所定义;

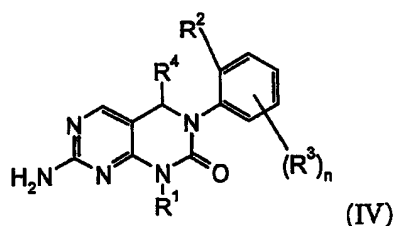
且如果需要, 使反应产物上存在的被保护羟基或被保护氨基脱保护;

或

b) 使式(II)的化合物与氨反应或与保护的胺、诸如苄胺反应且随后
裂解下保护基而得到式 IV 的氨基衍生物:

30

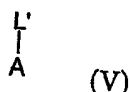
5



其中所示的符号如上述所定义；

然后使该化合物与式 V 的二环化合物反应：

10



其中 L'表示如对 L 所定义的离去基团，优选卤素，诸如氯、溴、碘或
15 例如作为对甲苯基磺酰氧基、甲磺酰氧基或三氟甲磺酰氧基这类的磺酰氧基衍生物；且 A 如上文所定义；

可以使用本领域中公知的过渡金属催化剂催化(IV)与(V)的反应；和

c) 如果需要，用酸将获自 a)或 b)的式 I 的碱性化合物转化成药物上可接受的盐或用碱将获自 a)或 b)的式 I 的酸性化合物转化成药物上可接受的
20 盐；和

d) 如果需要，通过与氧化剂如 3-氯-过苯甲酸、三氟过乙酸或二甲基二环氧乙烷的氧化反应将式 I 的化合物转化成 N-氧化物。

可以在有或没有溶剂存在下进行方法(a)中式 II 化合物与式 III 的胺的反应。当使用溶剂时，它通常可以为：卤化脂族烃，例如二氯甲烷或 1,2-
25 二氯乙烷；开链醚，例如乙醚或二异丙醚或二甘醇二甲醚；环醚，例如四氢呋喃(THF)；任选卤化芳香烃，例如苯、甲苯、二甲苯或氯苯；或甲酰胺，例如二甲基甲酰胺(DMF)；或 N-甲基吡咯烷酮(NMP)或二甲亚砜(DMSO)；或环丁砜。

该反应适宜在约 0℃—约 200℃、优选约 100℃—约 200℃的温度范围
30 内进行。该反应可以在酸、如盐酸(HCl)、甲苯磺酸、三氟乙酸或间氯苯甲

酸存在下进行。此外，可以使式 III 的二环苯胺类作为预先形成的盐参与反应。备选地，该反应可以在碱存在下进行，如碳酸钾、三乙胺、叔丁醇钾、氢化钠、二异丙基酰胺锂(LDA)、丁基锂(buthyl lithium)或六甲基二硅叠氮化锂。当使用强碱时，该反应还可以在-20℃—50℃的低温下进行。

- 5 可以任选按照本领域中公知的方法保护存在于式 II 或 III 原料上的羟基或氨基或羧酸部分。例如，可以以醚、例如烷基醚或甲硅烷基醚或酯、例如烷基酯的形式保护羟基。就被保护的氨基而言，苯二酰亚氨基是这类基团的实例。例如，被保护的羧酸为酯，例如烷基酯。

- 10 可以通过本身公知的方式使经式 II 化合物与式 III 的胺反应所得产物上存在的这类被保护基团脱保护。因此，例如，可以通过用氢溴酸处理将诸如烷基醚这类醚转化成羟基；且可以使用碱金属氢化铝、诸如氢化铝锂将诸如烷基酯这类酯转化成羟基。此外，例如，可以通过用肼水合物处理将苯二酰亚氨基转化成氨基。例如，可以通过用碱金属氢氧化物裂解将被保护的羧酸、诸如酯、例如烷基酯转化成游离羧酸基团。

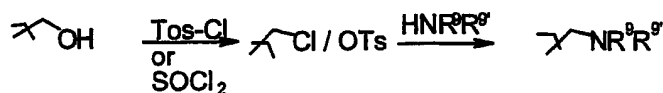
- 15 在 b)方法中，使式 II 的化合物与氨或被保护的胺反应而生成式 IV 的 2-氨基-衍生物。可以使用本身公知的方法裂解保护基，诸如 4-甲氧基苄基。例如，可以使用三氟乙酸、便利的是在升温、优选在反应混合物的回流温度下进行裂解。

- 20 可以按照与 WO2001 4425 类似的方法、例如通过在碱存在的惰性溶剂中使用 Pd-膦复合物催化使式 IV 的 2-氨基衍生物与式 V 的二环残基偶联，其中所述的 Pd-膦复合物如 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{BINAP}$ 、 $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{P}(\text{叔-Bu})_3$ 或 Xantphos，所述的碱如 Cs_2CO_3 、 NaOtert-Bu 、 NaOPh 或 K_3PO_4 ，所述的惰性溶剂如甲苯或二甲苯或 THF 或 NMP，反应温度为 50—180℃。

- 25 例如，可以通过两步反应由带有相应羟基-烷基取代基的式 I 化合物制备其中 A 为基团 A-1、A-2、A-3、A-4、A-5 或 A-6 且基团 R^7 、 R^8 或 $\text{R}^{8'}$ 之一为任选取代的氨基烷基的式 I 的化合物，所述的两步反应通过在例如有甲苯磺酰氯或亚硫酸氯存在下用卤素或甲苯磺酰氧基取代羟基且随后使氯化物或甲苯磺酸酯与任选取代的氨基如反应方案 I 中所示进行反应来进行。

方案 1

5

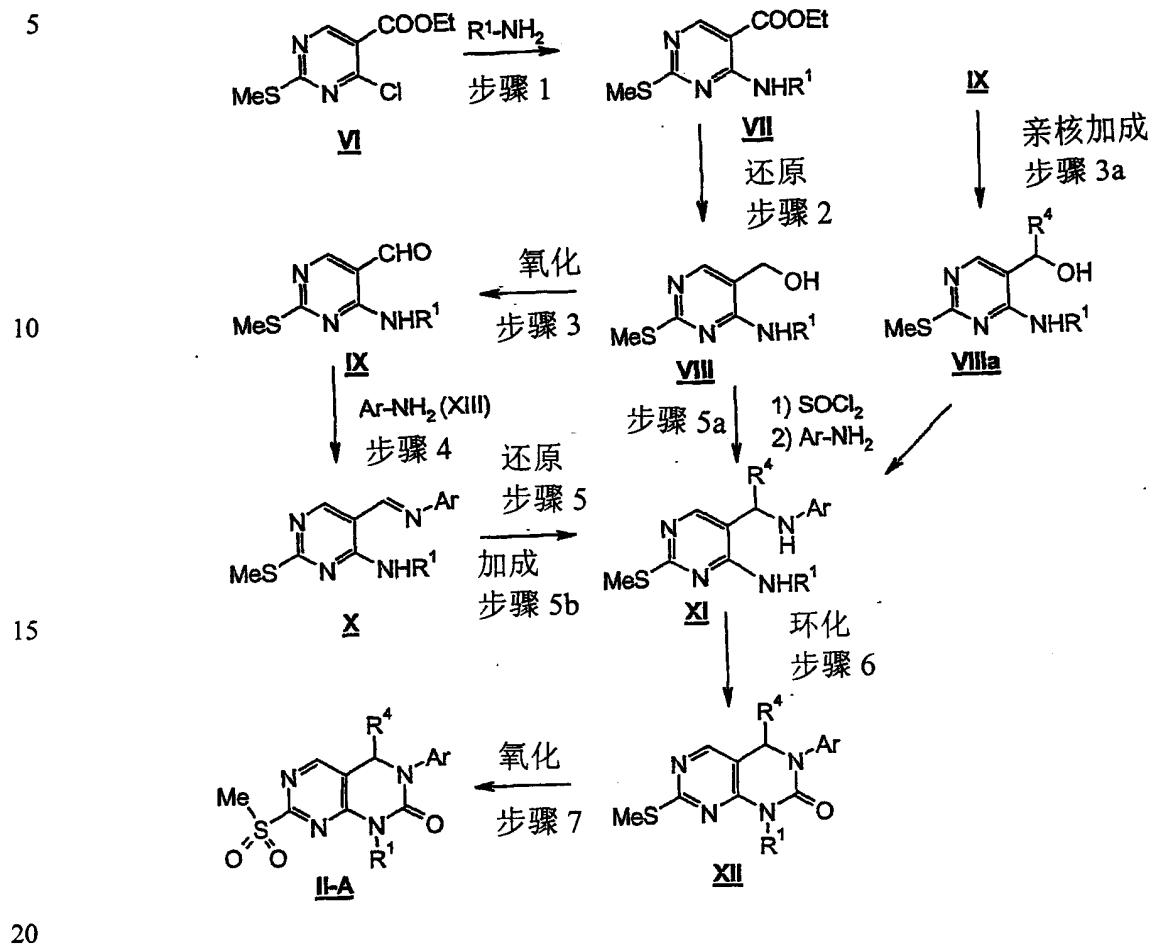


还可以通过在有本领域中公知的催化剂、诸如 W-、V-或 Mo 化合物或其它氧化试剂存在下用 3-氯过苯甲酸(MCPBA)、过硫酸氢钾制剂、2-苯基磺酰基-3-苯基氧丙啶、高碘酸钠或 H₂O₂ 按照标准步骤氧化相应的式 I 的硫烷基化合物来制备式 I 的化合物，其中任意 A-2、A-3 或 A-5 的基团或其任意的取代基含有氧化形式的硫原子-S(O)-或-S(O)₂-。

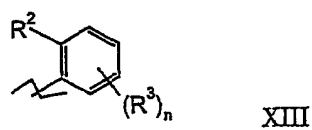
按照所述方法的步骤 c)，式 I 的碱性化合物可以与无机酸或与有机酸成盐，所述的无机酸例如有：氢卤酸，诸如盐酸或氢溴酸；硫酸；硝酸；或磷酸；所述的有机酸例如有甲酸、乙酸、三氟乙酸、柠檬酸、富马酸、苹果酸、马来酸、琥珀酸、酒石酸、水杨酸、甲磺酸、乙磺酸、4-甲苯磺酸等。式 I 的酸性化合物可以与碱成盐，例如：无机碱，诸如碱金属和碱土金属；或有机碱，诸如胺类。无机碱的实例为用作阳离子的金属，如钠、钾、镁、钙等。合适的胺类的实例为乙二胺，2-羟乙胺、二(2-羟乙基)胺、乙胺等。可以按照本身公知的方式形成和分离这些盐。优选式 I 的碱性化合物与酸形成的盐。

已知式 II 的原料来自 WO 00/24744，其中 L 为烷基-、苯基-或苄基磺酰基。可以如方案 2 中对 L=甲基磺酰基所述制备它们：

方案 2



其中 R^1 和 R^4 如上述所定义且 Ar 为如下残基:



其中 R^2 、 R^3 和 n 如上述所定义。

步骤 1

使式 VI 的化合物与胺 R^1-NH_2 反应而得到式 VII 的化合物。该反应便利的是在反应条件下惰性的溶剂中进行，优选卤化脂族烃，尤其是二氯甲烷，任选的卤化芳香烃、开链或环醚、甲酰胺或低级链烷醇。该反应适宜
5 在约 $-20^\circ C$ —约 $120^\circ C$ 下进行。

步骤 2

步骤 2 包括还原式 VII 的化合物而得到式 VIII 的醇。使用氢化铝锂、按照本身公知的方式进行该还原反应，例如在还原条件下惰性的溶剂中，
10 优选开链或环醚，尤其是四氢呋喃，反应温度约 $-20^\circ C$ —约 $70^\circ C$ ，优选约 $0^\circ C$ —约室温。

步骤 3

将式 VIII 的醇氧化成式 IX 的甲醛。使用二氧化锰、按照本身公知的方式、便利的是在氧化条件下惰性的溶剂中进行该氧化反应，所述的溶剂
15 优选卤化烃、尤其是二氯甲烷或任选卤化的芳香烃。该氧化反应适宜在约 $0^\circ C$ —约 $60^\circ C$ 下进行。

步骤 3a

对通式 IX 的醛进行亲核加成得到通式 VIIIa 的取代醇类。可以在 $0^\circ C$ —回流温度下使用格利雅试剂、如溴化甲基或乙基锰在惰性溶剂、如乙醚或 THF 中进行这类加成。可以将其它亲核体、例如三甲代甲硅烷基氰化物或三丁基甲锡烷基氰化物加入到在惰性溶剂、如二氯甲烷或甲苯或 THF 中的醛中。备选地，可以在乙酸存在下使用氰化钠。这些加成反应可以在
20
25 $-20^\circ C$ — $150^\circ C$ 的温度下进行。

步骤 4

使式 IX 的甲醛与式 XIII 的胺反应而得到式 X 的亚胺。该反应在酸、例如芳族磺酸、优选 4-甲苯磺酸存在下进行，其中通过共沸除去反应过程中形成的水。该反应便利地在反应条件下惰性的溶剂中进行，优选任选卤
30

化的芳香烃，尤其是甲苯，反应温度约为 70℃—约 150℃，尤其是溶剂的回流温度。

步骤 5

5 步骤 5 包括将式 X 的亚胺还原成式 XI 的化合物。使用硼氢化钠、氢化铝锂或三乙酰氧基硼氢化钠、按照本身公知的方式进行这种还原。优选不纯化式 X 的化合物，而是浓缩制备的反应混合物并将得到的浓缩物吸收在还原条件下惰性的溶剂中，优选开链或环醚，尤其是四氢呋喃或任选的卤化芳香烃或低级链烷醇，且然后用上述还原剂处理。该还原反应适于在
10 约 0℃—约 100℃、优选约 25℃下进行

步骤 5a

备选地，可以通过下列步骤将式 VIII 或 VIIIa 的醇转化成式 XI 的胺：首先按照与 Okuda, Price 在《有机化学杂志》(J. Org. Chem.) 24 (1959) 14
15 中所述类似的方式用亚硫酸氯氯化式 VIII 或 VIIIa 的醇并在有如碘化钠这类催化剂存在的惰性溶剂、如乙腈、DMF、THF 或 NMP 中用式 XIII 的芳族胺取代氯。该取代反应可以在 15℃—200℃、优选室温—120℃的温度范围内进行。

20 步骤 5b

备选地，按照与步骤 3a 类似的方式可以对式 X 的亚胺进行亲核加成而得到式 XI 的亚胺。与如步骤 3a 中所述相同的试剂和条件在本文中也是合适的。此外，可以使用更具反应性的亲核体，如甲基-或乙基锂。还可以用过渡金属盐、如 Yb(OTf)₃ 或 Zr(OtBu)₄ 催化甲硅烷基氰化物或氰化锡试剂
25 对所述亚胺的加成。在具体的变化形式中，可以如 Kinko, K.等在《加拿大化学杂志》(Can. J. Chem.) 51 (1973) 333-337 中所述在惰性溶剂、如苯或二氯甲烷中用光气环化式 X 的亚胺而得到 R⁴ = Cl 的式 XII 的中间体。在这类中间体中，可以适于在碱、如碳酸氢钠、碳酸钾、乙基-二异丙胺或氢化钠存在下用低级醇类取代所述的氯而得到 R⁴ = 烷氧基的式 XII 的化合物。
30

步骤 6

环化式 XI 的化合物而得到通式 XII 的化合物。这种环化通过按照本身公知的方式在叔有机碱存在的溶剂中与光气或氯甲酸三氯甲酯反应来进行，所述的叔有机碱优选三(C₁-C₆-烷基)胺，尤其是三乙胺，且所述的溶剂在反应条件下是惰性的，优选开链或环醚，尤其是 THF，任选卤化的芳香烃或卤化的脂族烃。备选地，可以在较强碱、如氢化钠或叔丁醇钾存在的溶剂、如 THF、NMP 或 DMF 中使用光气的等价物，如羰二咪唑。便利的是该反应在约-20℃—约 50℃、优选约 0℃—约室温下进行。

10 步骤 7

用 3-氯过苯甲酸氧化式 XII 的化合物而得到式 II-A 的原料，即式 II 的化合物，其中 L 为烷基-S(O)_m。按照本身公知的方式、便利的是在溶剂中进行这种氧化反应，所述的溶剂在氧化条件下是惰性的，优选卤化脂族烃，尤其是二氯甲烷，且反应温度约-20℃—约 50℃，优选约 0℃—约室温。

15 可以通过用碱金属氢化物、尤其是氢化钠处理且随后与通式 R^{1a}-L"的化合物反应对方案 2 中的式 XII 化合物或式 II 的原料进行 N-取代，其中 R¹ 表示氢，在通式 R^{1a}-L"中，R^{1a} 具有上文 R¹ 的任意值，但不包括氢、芳基或杂芳基，且 L"表示如对 L 所定义的离去基团，诸如：磺酰基衍生物，诸如苄基磺酰基、苯基磺酰基、烷磺酰基；磺酰氧基，诸如对-甲基磺酰氧基、甲磺酰氧基或三氟甲磺酰氧基和烷亚磺酰基；或卤素，诸如氯、溴、碘或氟。L"优选表示碘。

N-取代便利的是在溶剂中进行，所述的溶剂在反应条件下是惰性的，优选甲酰胺，尤其是二甲基甲酰胺、开链或环醚或任选的卤化芳香烃。该反应适宜在约 50℃—约 200℃、优选在约 50℃—约 150℃下进行。

25 当 R¹ 包括含氮杂芳基时，该方法可以导致 N-氧化物形成。可以通过标准方法、例如通过与三苯磷反应将这种 N-氧化物转化成游离 N 化合物。

式(III)的原料和胺类 R¹-NH₂ 是已知的或可以通过本领域中公知的标准步骤制备。例如，可以通过用 H₂/Pd-C、Sn/HCl 或 NaS₂O₄ 还原由相应的硝基化合物或通过霍夫曼或库尔提斯重排由相应的苯甲酸衍生物制备芳族胺类。

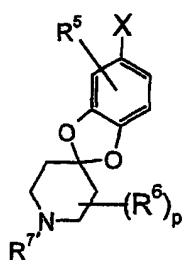
式(V)的原料是已知的或可以通过标准步骤制备。例如, 如果 L 为 Cl 或 Br, 那么可以通过卤化芳香环引入它。如果 L 为 OSO_2CF_3 , 那么可以通过在有碱存在下使相应的苯酚与三氟甲磺酸酐或 N,N-双-三氟甲基磺酰基-苯胺反应制备它。

5 还可以通过用例如 NaBH_4 、 LiAlH_4 、DIBAL 或 BH_3SMe_2 将羰基部分还原成 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CHOH}-$ 部分而将在式 A-1-A-6 的环上含有氧代基团的式 III 和 V 的中间体转化成式 III 和 V 的化合物。这类还原反应适于在 0°C — 150°C 的温度范围内和醚、THF 或二氯甲烷中进行。备选地, 还可以用式 I 的化合物进行这类还原反应。

10 可以将基团 A-1-A-6 上的取代基 R^5 - R^8 引入式 III 或 V 的原料或可以选择将它们在随后的反应步骤中加入而得到相应的式 I 的化合物。例如, 可以通过使氨基-或 $-\text{S}(\text{O})_m-\text{CH}_2$ 部分与亲电子试剂在碱存在下反应而引入所述的取代基。合适的亲电子试剂为: C_1 - C_6 -烷基卤, 例如 MeI; 醛类和酮类, 例如甲醛或丙酮; 环氧化物, 例如环氧乙烷; 或酰化试剂, 例如乙酰等。
15 合适的碱可以为氢化钠、叔丁醇钾、丁基锂、三乙胺、吡啶、碳酸钾等。可以通过标准步骤将式 III 或 IV 的中间体中基团 A-1-A-6 上的羟基烷基残基转化成离去基团, 例如氯烷基或甲苯磺酰氧基-烷基部分, 且随后被氰化物、胺类、醇类或硫醇类取代。这些取代反应适于在碱存在的溶剂中反应, 所述的碱如烷醇钠、乙基-二异丙胺、碳酸钾或氢化钠, 所述的溶剂如 THF、DMF、NMP、DMSO 或乙醇, 反应温度范围为 0°C — 180°C 。
20

在含有未氧化形式的硫原子的式 III 或 IV 的中间体和式 I 的化合物中, 可以用标准试剂在 V 或 W 或 Ru 催化剂存在下将这些硫原子氧化成亚磺酰基和磺酰基部分, 所述的标准试剂例如有 3-氯过苯甲酸、三氟过乙酸、过硫酸氢钾制剂、高碘酸钠、二甲基环氧乙烷或过氧化氢。

25 本发明的另一个实施方案为通式 A-1-I 的化合物:



A-1-I

其中：

R^5 、 R^6 、 R^7 和 p 具有上述含义；且

X 为 NO_2 或任选被保护的 NH_2 基团。

本发明的另一个实施方案为通式 A-1-I 的化合物作为制备通式 I 化合物的中间体的应用。通过使用本领域技术人员众所周知的适宜保护基可以使所述的 NH_2 基团任选以被保护形式存在。

通式 I 的化合物可以含有一个或几个手性中心且随后可以以外消旋或旋光形式存在。可以按照公知的方法将外消旋物分离成对映体。例如，通过与旋光酸反应可以由外消旋混合物形成可以通过结晶分离的非对映体盐，所述的旋光酸例如有 D-或 L-酒石酸、扁桃酸、苹果酸、乳酸或樟脑磺酸。另一方面，还可以通过使用商购的手性 HPLC-相进行的色谱法分离对映体。当使用手性相 Chiracel OD-CSP(来自 Daicel 的 20 μm 商品材料；洗脱剂庚烷/异丙醇 1:1)分离外消旋物时，本文所用的术语"对映体 1"和"对映体 2"分别表示第一次和第二次洗脱的对映体。因此，该术语用于原料或中间体以及从相应的原料或中间体得到的终产物。

本发明的化合物可以以其药物上可接受的盐形式存在。术语"药物上可接受的盐"指的是保持式 I 化合物的生物有效性和特性且由适宜的非毒性有机酸或无机酸或有机碱或无机碱形成的常用酸加成盐或碱加成盐。酸加成盐包括例如来源于无机酸和那些来源于有机酸的那些酸加成的盐，所述的无机酸诸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸和硝酸；所述的有机酸诸如对-甲苯磺酸、水杨酸、甲磺酸、草酸、琥珀酸、柠檬酸、苹果酸、乳酸、富马酸等。碱加成的盐包括那些来源于铵、钾、钠的盐和季铵氢氧化物，诸如氢氧化四甲基铵。将药物化合物化学修饰成盐是药物化学工作者众所周知的技术，目的是为使化合物获得改善的物理和化学稳定性、吸湿性、流动性和溶解性。例如，Ansel, H.等在《药物剂型和药物传递系统》(Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems)第 6 版 1995, pp. 196 和 1456-1457 中描述了该项技术。

可以将本发明的化合物及其药物上可接受的盐作为药剂使用，例如药物制剂形式。可以通过口服、例如以片剂、包衣片、锭剂、硬胶囊和软胶囊、溶液、乳剂或混悬剂形式给予所述药物制剂。然而，还可以通过直肠、

例如以栓剂形式或通过非肠道、例如以注射液形式进行给药。

还可以通过用药物上惰性的无机或有机载体加工本发明的化合物而得到上述药物制剂。例如，可以将乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐等用作片剂、包衣片、锭剂和硬胶囊的载体。用于软明胶胶囊的
5 适宜载体例如植物油、蜡、脂肪、半固体和液体多元醇类等。然而，随活性物质特性的不同，就软明胶胶囊而言通常不需要载体。用于生产溶液和糖浆剂的适宜载体例如有水、多元醇类、甘油、植物油等。用于栓剂的适宜载体例如有天然或硬化油、蜡、脂肪、半固体或液体多元醇类等。

此外，药物制剂可以含有防腐剂、加溶剂、稳定剂、湿润剂、乳化剂、
10 增甜剂、着色剂、调味剂、用于改变渗透压的盐、缓冲剂、掩蔽剂或抗氧化剂。它们还可以含有其它治疗上有价值的物质。

通过使用下列步骤得到优选的药物制剂：

1. 将 4.0 g 玻璃珠称入定制的 4 cm GL 25 管(珠填充半支管)。
2. 加入 50 mg 化合物、用刮刀(spatulum)分散并涡旋。
- 15 3. 加入 2 ml 明胶溶液(珠：明胶溶液= 2: 1 称重)并涡旋。
4. 加盖并用铝箔包封以避光。
5. 为研磨物制备平衡重。
6. 在 Retsch 研磨机中以 20/s 研磨 4 小时(对某些物质以 30/s 研磨达 24 小时)。
- 20 7. 通过以 400 g 离心 2 分钟在与接收小瓶连接的过滤储蓄器上用两层滤膜(100 μm)从珠上提取混悬剂。
8. 将提取物移入量筒。
9. 用小体积反复洗涤(本文为 1 ml 步骤)至达到终体积或提取物澄清。
10. 用明胶填充至终体积并匀化。

25 上述描述的制备产生具有 1—10 μm 颗粒大小的式 I 化合物的微混悬剂。该混悬剂适合于口服应用且用于下述体内药动力学测试。

通过使用下列试验证实本发明化合物作为 src-家族酪氨酸激酶抑制剂的活性。

SRC-抑制剂-试验参数：

30 反应混合物：

	ATP	5 μ M
	肽(Ro +Jal33-Ro):	10 μ M
	Jal33-Ro	196 nM
	Ro	9.8 μ M
5	PT66	230 ng/ml
	<u>试验缓冲液:</u>	4 mM MgCl ₂
		2 mM TCEP
		50 mM HEPES
		0,1 % Tween 20
10		pH 7.3
	<u>酶:</u>	2.5 U/ml
	<u>抑制剂:</u>	最大值 25 μ M
		最小值 0.42 nM
	材料:	
15	<u>Eu-标记的磷酸酪氨酸抗体:</u>	- Lck Cisbio Mab PT66-K;
		- Src EG & G Wallac PT66 Eu-W1024
		(均为商购)。
	<u>肽类:</u> Ro:	NH ₂ -A-E-E-E-I-Y-G-E-F-E-A-K-K-K-K-CONH ₂ ; 和
	Jal33-Ro:	Jal33-G-氨基辛酸-A-E-E-E-I-Y-G-E-F-E-A-
20		K-K-K-K-CONH ₂ , 其中 Jal33 为 LightCycler-Red
		640-N-羟基琥珀酰亚胺酯;

由此通过最优化固相肽合成方案、用 Zinsser SMP350 肽合成仪合成两种肽类(Merrifield, Fed. Proc. Fed. Amer. Soc. Exp. Biol. 21 (1962) 412)。简单的说, 通过反复偶联 20 倍过量的氨基酸将所述肽固定在 160 mg(22.8 μ mol 级)Rink-Linker 修饰的聚苯乙烯固相上, 其中所述的氨基酸随侧链功能的不同而各自被临时的哌啶不稳定的 Fmoc-和永久的酸不稳定的叔-Bu-、BOC-和 Ottert-Bu-基团保护。底物序列 AEEEEYGEFEAKKKK 在 N-末端还固定有间隔基氨基酸、即氨基辛酸和甘氨酸。在裂解 N-末端临时保护基后, 用 1.5 倍量的 LightCycler-Red 640-N-羟基琥珀酰亚胺酯(购自 Roche

30 Diagnostics GmbH)和三乙胺标记仍然连接和被保护的肽。3 小时后, 用二

甲基甲酰胺和异丙醇洗涤树脂，直到蓝色树脂的洗脱液变无色为止。从固相中取出完全被保护和标记的肽并通过用 80%三氟乙酸、10%乙二硫醇、5%硫代茴香醚和 5%水的混合物处理使其从永久保护基上释放。最终通过制备型反相 HPLC 纯化分离底物。该纯化步骤得到 12.2 mg RP-HPLC 单峰

5 的纯蓝色物质(冻干物)。通过 MALDI 质谱证实同一性[2720.0]。

酶: Upstate Lck (p56^{lck}, 活性)、Upstate Src (p60^{c-src}, 部分纯化)购自 BI。

时间分辨荧光试验: 读出器: Perkin Elmer, Wallac Viktor 1420-040 多标记计数器; 液相操作系统: Beckman Coulter, Biomek 2000。

ATP、Tween 20、HEPES 购自 Roche Molecular Biochemicals; MgCl₂

10 和 MnCl₂ 购自 Merck Eurolab; TCEP 购自 Pierce, 384 Well 低体积荧光板购自 Falcon。

分析描述:

首先将所述酶在 15℃下的含有相应量本发明抑制剂的水溶液中预保温 15 分钟。然后通过加入含有 ATP、肽和 PT66 的反应混合物且随后进行

15 振摇启动磷酸化反应。立即使用时间分辨荧光光谱法在合适的孔平板读出器上监测反应的进行情况。

可以通过使用非线性曲线拟合(Excelfit)由反应速率得到 IC₅₀-值。

试验结果:

实施例序号	化合物名称	IC50 (src) [nM]	IC50 (lck) [nM]
13-3	3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(2-甲基-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮盐酸盐	1.5	4.2

13-4	3-(2-溴-苯基)-7-(3,3-二氧代-2,3-二氢-3λ*6*-苯并[1,3]氧杂硫脲-5-基氨基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮	17	29.4
13-8	7-(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基氨基)-3-(2-溴-苯基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮	17	20
1	3-(2-溴-苯基)-7-(2-羟甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苣-6-基氨基(yino))-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮	7.5	6.3
13-12	3-(2-溴-6-氟-苯基)-1-甲基-7-(4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮	4.2	14

13-16	5-[6-(2-溴-6-氟-苯基)-8-甲基-7-氧代-5,6,7,8-四氢-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-异吲哚-1,3-二酮	11	21
8	3-(2-溴-6-氟-苯基)-7-(4,4-二氧代-3,4-二氢-2H-4λ*6*-苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基氨基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮	1.8	4.7
11	3-(2-溴-6-氟-苯基)-1-甲基-7-(4-甲基-1,1-二氧代-1,2,3,4-四氢-1λ*6*-苯并[1,4]噻嗪-7-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮	0.8	4.3
13-29	3-(2-溴-6-氟-苯基)-1-甲基-7-(4-甲基-1,1,3-三氧代-1,2,3,4-四氢-1λ*6*-苯并[1,4]噻嗪-7-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮	2.5	6.7

7	3-(2-溴-苯基)-3,4-二氢-7-(螺[1,3-苯并间二氧杂环戊烯并-2,4'-哌啶]-5-基)氨基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮	2.0	2.4
13-46	3-(2-溴-6-氟-苯基)-3,4-二氢-7-(螺[1,3-苯并间二氧杂环戊烯并-2,4'-哌啶]-5-基)氨基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮	2.3	2.6
13-48	3-(2-溴-5-甲氧基-苯基)-7-(4,4-二氧代-3,4-二氢-2H-4λ*6*-苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基氨基)-1-甲基-3,4-二氢-12H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮	72.8	37.5
13-49	7-(4,4-二氧代-3,4-二氢-2H-4λ*6*-苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基氨基)-3-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮	7.2	5.4

8a	3-(2-溴-苯基)-7-(4,4-二氧代-3,4-二氢-2H-4λ*6*-苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基氨基)-1,4-二甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮, 对映体 1	0.4	8.1
13-50	3-(2-溴-苯基)-7-(4,4-二氧代-3,4-二氢-2H-4λ*6*-苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基氨基)-1,4-二甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮, 对映体 2	2965.8	1342.4
13-51	3-(2-溴-苯基)-1,4-二甲基-7-(4-甲基-1,1,3-三氧代-1,2,3,4-四氢-1λ*6*-苯并[1,4]噻嗪-7-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮, 对映体 2	2521.6	1280.4

13-52	3-(2-溴-苯基)-1,4-二甲基-7-(4-甲基-1,1,3-三氧代-1,2,3,4-四氢-1λ*6*-苯并[1,4]噻嗪-7-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮, 对映体 1;	0,019	0,0246
13-53	2-[7-(4,4-二氧代-3,4-二氢-2H-4λ*6*-苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基氨基)-1-甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-3-基]-3-氟-苄腈	4.3	12.9

药动学研究:

按照下列步骤证实本发明的化合物的改进药动学特性:

- 对 29-35 g 体重的雄性 NMRI 小鼠口服给予作为微混悬剂的 30 mg/kg 剂量的本发明化合物(7.5%修饰的明胶和 0.22%NaCl)(药物浓度: 3 mg/mL。5 给药体积: 10 mL/kg)并作为单剂量给药。

研究方案:

- 在给予化合物后达 4 小时使动物禁食过夜。对每个口服单剂量而言, 10 将小鼠分成 3 组, 每组 4 只动物。在 0.5、3 和 24 小时时从第 1 组中、在 1 和 6 小时时从第 2 组中且在 2 和 8 小时时从第 3 组中采集血样。

通过眼眶后穿刺得到约 200 μl 血样。通过在室温下离心从肝素化/EDTA 血液中得到血浆样品并将其冷冻储存在-20℃下至分析为止。

分析:

使血浆脱蛋白且随后通过化合物特异性 HPLC-MS 法分析化合物的血浆浓度。将 WinNonlin™ 用于计算药动力学参数。

5 结果:

实施例序号	化合物名称	AUC=从 T=0 到 T=24 小时的曲线下的面积 [(h*(ng/ml))/(mg/kg)]
来自 WO 00/24744A 的参 比化合物 43	3-(2-溴-苯基)-7-[4-(2-二乙氨基-乙氧基)-苯氨基]-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮	69.3
6	3-(2-溴-苯基)-3,4-二氢-7-(1'-乙酰基-螺[1,3-苯并间二氧杂环戊烯并-2,4'-哌啶]-5-基)氨基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮	315
1	3-(2-溴-苯基)-7-(2-羟甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苣-6-基氨基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮	379
7	3-(2-溴-苯基)-3,4-二氢-7-(螺[1,3-苯并间二氧杂环戊烯并-2,4'-哌啶]-5-基)氨基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮	813
13-46	3-(2-溴-6-氟-苯基)-3,4-二氢-7-(螺[1,3-苯并间二氧杂环戊烯并-2,4'-哌啶]-5-基)氨基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮	234
13-21	3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(2-吡咯烷-1-基甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苣-6-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮	120
13-12	3-(2-溴-6-氟-苯基)-1-甲基-7-(4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-7-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮	592

通过下列非限制性制备实施例进一步解释本发明，其中使用如下的缩写：

- TCL: 薄层色谱法
HPLC: 高效液相色谱法
5 MS: 质谱法
TFA: 三氟乙酸
NMP: N-甲基吡咯烷酮
DMF: N,N-二甲基甲酰胺
THF: 四氢呋喃
10 mCPBA: 间-氯-过苯甲酸
LAH: 氢化铝锂

制备实施例:

原料:

- 15 a) 2-羟甲基-6-硝基-1,4-苯并二噁烷

用己烷洗涤 1.93 g 60%氢化钠并悬浮于 90 ml DMF 中。在 5℃下和 15 分钟内滴加 5.15 g 4-硝基儿茶酚在 30 ml DMF 中的溶液。随后在 15 分钟内加入在 10 ml DMF 中的 5.00 g 表溴醇(epibromohydrine)。在室温下持续搅拌 30 分钟、然后在 80℃下再搅拌 3 小时。将该混合物分部分倾入冰水并用二乙醚提取。干燥有机相并蒸发且使残余物从甲苯中重结晶。在室温下将第一批产生的晶体(2.78 g)悬浮于 20 ml MeOH、过滤并蒸发滤液而得到 1.65 g 标题产物。

从甲苯母液中又得到 0.5 g 第二批产量。

- b) 2-羟甲基-6-氨基-1,4-苯并二噁烷

25 在大气压和室温下用 10% Pd-C 将在 120 ml MeOH 中的 4.2 g 上述硝基化合物氢化 3 小时。过滤该混合物并蒸发滤液而得到 3.13 g 标题化合物。

- c) 1'-乙酰基-5-硝基-螺[1,3-苯并间二氧杂环戊烯并-2,4'-哌啶]

将 156 g 65%硝酸与 40 ml 乙酸混合，同时冷却。在 4-8℃下和 50 分钟内加入在 60 ml 乙酸中的 19.8 g 1'-乙酰基-螺[1,3-苯并间二氧杂环戊烯并-2,4'-哌啶]。将该混合物在 5℃下搅拌 1.5 小时、然后倾入冰水并用乙酸乙

30

酯提取。用碳酸氢钠水溶液洗涤合并的有机相并蒸发至得到 17.5 g 标题产物。

d) 5-氨基-1'-乙酰基-螺[1,3-苯并间二氧杂环戊烯并-2,4'-哌啶]

在环境压力和温度下在 THF 中用 Pd-C 将上述硝基化合物氢化 5 小时。

5 过滤并蒸发滤液而得到 12.35 g 标题化合物。

e) 5-氨基-螺[1,3-苯并间二氧杂环戊烯并-2,4'-哌啶]

将 5 g 5-氨基-1'-乙酰基-螺[1,3-苯并间二氧杂环戊烯并-2,4'-哌啶](来自 d)) 和 5.317 g 氢氧化钾在 30 ml 乙醇和 10 ml 水的混合物中回流 18 小时。

在冷却至室温后, 该混合物固化并用 20 ml 水稀释且用 CH₂Cl₂ 提取 3 次。

10 干燥合并的有机相并蒸发至得到 3.45 g 标题化合物。

f) 5-氨基-1'-(2-甲氧基乙基)-螺[1,3-苯并间二氧杂环戊烯并-2,4'-哌啶]

将 1.134 g 上述化合物悬浮于 30 ml THF 中并加入 0.782 g 乙基-二异丙胺。在 10℃ 下滴加在 3 ml THF 中的 0.764 g 2-甲氧基溴乙烷并在室温下持续搅拌 3.5 小时, 然后将该混合物加热至 50℃ 下 68 小时。加入 3 ml 浓碳酸氢钠水溶液并蒸发 THF。再用 10 ml 水稀释残余物并用 CH₂Cl₂ 提取产物且通过硅胶色谱法纯化(CHCl₃/MeOH 95/5)。

产率: 0.543 g 标题化合物。

g) 6-硝基-2,3-二氢-苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-4,4-二氧化物

在 0℃ 下混合 2.554 g 66% H₂SO₄ 和 1.454 g 65% 硝酸。在 0℃ 下分部分加入 2.395 g 2,3 二氢-苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-4,4-二氧化物。在搅拌 30 分钟后, 用水稀释该混合物并通过过滤分离产物。进行硅胶色谱而得到 1.6 g 标题化合物和 0.37 g 0.58 g 的 8-硝基异构体。

h) 6-氨基-2,3-二氢-苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-4,4-二氧化物

在大气氢气压力和室温下在 20 ml THF 和 20 ml MeOH 的混合物中用 0.90 g 5% Pd-C 将 0.917 g 6-硝基-2,3-二氢-苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-4,4-二氧化物(来自 g)) 氢化 90 分钟。过滤出催化剂, 蒸发滤液并对残余物进行硅胶色谱而得到 370 mg 标题化合物。

i) 6-氨基-4-甲基-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮

在室温下用 0.695 g 95% 氢化钠分部分处理在 50 ml DMF 中的 4.5 g 6-氨基-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮。30 分钟后, 在 0℃ 下滴加 3.548 g 甲基碘且

再持续搅拌 30 分钟。将该混合物倾入冰和氯化铵溶液并用 CH_2Cl_2 提取。进行硅胶色谱而得到 3.1 g 粗产物，通过与二乙醚一起研磨进一步纯化。

产率: 3.00 g 标题化合物。

j) 7-硝基-4-甲基-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮

- 5 将 7.3 g 7-硝基-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮悬浮于 65 ml DMF 中并用 1.6 g 55%氢化钠分部分处理。在室温下持续搅拌 0.5 小时，然后(than)滴加在 15 ml DMF 中的 5.2 g 甲基碘。再经过 3 小时后，将该混合物倾入冰水并通过过滤分离标题产物，产率为 7.5 g。

k) 7-氨基-4-甲基-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮

- 10 在室温下用 10% Pd-C 在 THF 中氢化 3.7 g 上述硝基化合物。过滤和蒸发溶剂而得到 3.07 g 标题产物。

l) 7-硝基-4-甲基-4H-苯并[1,4]噻嗪

- 15 在室温下用在 THF 中的 67.57 ml 2M 硼烷二甲硫复合物逐滴处理在 10 ml THF 中的 7 g 7-硝基-4-甲基-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮(来自 j))。16 小时后，将该混合物倾入饱和碳酸氢钠水溶液并用乙酸乙酯提取。蒸发溶剂并将固体残余物与乙醚一起研磨。

产率: 5.80 g 标题化合物。

m) 7-硝基-4-甲基-4H-苯并[1,4]噻嗪-1,1-二氧化物

- 20 向在 70 ml CH_2Cl_2 中的 3 g 7-硝基-4-甲基-4H-苯并[1,4]噻嗪(来自 l))中滴加 8.62 g 60% mCPBA 在 100 ml CH_2Cl_2 中的溶液、用硫酸钠干燥。在室温下搅拌 16 小时后，用亚硫酸钠和碳酸钠水溶液洗涤该混合物，然后蒸发并进行硅胶色谱。

产率: 2.55 g 标题化合物和 0.34 g 相应的亚砷。

n) 7-氨基-4-甲基-4H-苯并[1,4]噻嗪-1,1-二氧化物

- 25 如实施例 k 中所述氢化 2.4 g 上述硝基化合物并通过硅胶色谱法纯化。产率: 1.15 g 标题化合物

o) 7-硝基-4-甲基-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮-1,1-二氧化物

- 30 在室温下用 5.387 g 60% mCPBA 在 150 ml CH_2Cl_2 中的干燥的溶液处理在 30 ml CH_2Cl_2 中的 2 g 7-硝基-4-甲基-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮(来自 j))。搅拌 16 小时后，用亚硫酸氢钠和碳酸钠水溶液洗涤该混合物、干燥并蒸

发。将残余物与乙醚一起研磨。

产率: 2.18 g 标题化合物。

p) 7-氨基-4-甲基-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮-1,1-二氧化物

在大气压下和 70 ml THF 中用 3 g 10% Pd-C 氢化 1.5 g 上述硝基化合物。2 小时后, 过滤该混合物并蒸发滤液。将固体残余物与乙醚一起研磨。

产率: 1.03 g 标题化合物。

q) 2-甲基-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基胺

将 2.643 g 4-氨基-N-甲基苯邻二甲酰亚胺悬浮于 50 ml THF 中并在室温下加入到在 50 ml THF 中的 1.328 g 氢化铝锂中。将该混合物回流 3 小时, 然后在室温下再搅拌 3 天。通过加入水处理过量的 LAH 并将该混合物通过硅藻土过滤。分离水相并用 CH_2Cl_2 提取。干燥合并的有机相并蒸发。将残余物与在 MeOH 中的 HCl 一起搅拌并蒸发至得到 1.6 g 标题化合物, 为盐酸盐。

r) 2-(1,1-二甲基-2-羟乙基)-5-硝基-2,3-二氢-1H-异吲哚

将 20 g 4-硝基-邻苯二甲酸酐和 8.94 g 2-氨基-2-甲基丙醇加热至 170°C 下 30 分钟。冷却后, 加入水和 CH_2Cl_2 并分离有机相、浓缩并通过硅胶色谱法纯化(洗脱剂 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 97/3)。

s) 2-(1,1-二甲基-2-羟乙基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基胺

在室温和大气压下用 2.2 g Pd/炭(10%)在 130 ml THF 中氢化 1.1 g 上述硝基-化合物。2.5 小时后, 过滤该混合物并蒸发滤液而得到 0.78 g 标题化合物。

t) 1-(4-甲氨基-2-甲基硫烷基-嘧啶-5-基)-乙醇

将 1.5 g 4-甲氨基-2-甲基硫烷基-嘧啶-5-醛溶于 30 ml THF 并在低于 5°C 下滴加 14 ml 溴化甲基镁在乙醚中的 1.4 M 溶液。在 0°C 下搅拌 1 小时后, 在 30 分钟内再加入 14 ml 格利雅溶液。在 0°C 下持续搅拌 30 分钟且最终在 RT 下搅拌 25 小时。用饱和氯化铵溶液使该混合物猝灭并用乙酸乙酯提取。

产率: 1.57 g 粗标题产物。

u) [5-(1-氯-乙基)-2-甲基硫烷基-嘧啶-4-基]-甲胺

将来自实施例 t) 的 0.25 g 产物溶于 10 ml 氯仿并滴加 0.30 g 亚硫酰氯。

将该混合物回流 2 小时并蒸发至得到 0.31 g 标题产物，为盐酸盐。

v) 5-[1-(2-溴-苯基氨基)-乙基]-2-甲基硫烷基-嘧啶-4-基-甲胺

将在 10 ml 中的 0.25 g 来自实施例 u) 的产物和 34 mg 碘化钠在 RT 下搅拌 15 分钟。在 RT 下将所得混悬剂滴加到 0.21 g 2-溴苯胺和 0.33 g N-乙基-二-异丙胺在 5 ml 乙腈中的混合物中。持续搅拌 16 小时并用 20 ml 水稀释该混合物且用二氯甲烷提取。进行硅胶色谱(洗脱剂 CHCl₃)而得到 158 mg 标题产物。

w) 2-[(4-甲氨基-2-甲基硫烷基-嘧啶-5-基甲基)-氨基]-苄腈

按照与实施例 v) 类似的方式由 1.0 g (5-氯甲基-2-甲基硫烷基-嘧啶-4-基)-甲胺盐酸盐和 0.527 g 2-氰基-苯胺得到 0.4 g 标题产物。

x) 2-羟甲基-7-硝基-1,4-苯并二噁烷

在 10°C 下 200 ml DMF 中搅拌 17.6 g 4-硝基儿茶酚和 11.0 g 碳酸氢钾。滴加在 10 ml DMF 中的 13.99 g 表溴醇并在 60°C 下再持续搅拌 17 小时。蒸发 DMF 并用 50 ml 水稀释残余物且用乙酸乙酯提取。用苛性钠和水洗涤合并的有机相、干燥并蒸发。将粗油状产物与 200 ml 甲苯一起加热至 90°C 并从不溶性部分中笔洗上清液。在冷却至 RT 后，再次从不溶性油状物中笔洗该溶液并保持在 RT 下 3 天。得到第一批 0.75 g 晶体标题产物。蒸发母液并在 RT 下将残余物溶于 20 二氯甲烷。种晶并冷却至 0°C 而又得到 2.78 g 晶体标题产物。

y) 2-氯甲基-7-硝基-1,4-苯并二噁烷

在 4 ml 甲苯中用 2.06 g 亚硫酸氯处理在 50 ml 甲苯中的 3.5 g 来自实施例 x) 的产物并回流 1.5 小时。再加入 0.5 g 亚硫酸氯并持续回流 7 小时。再加入 0.5 g 亚硫酸氯并再持续回流 9 小时。在冷却至 RT 后，加入 1.6 ml 吡啶并将该混合物加热至 60-70°C 下 16 小时，同时用 TLC 控制。再加入 0.2 ml 吡啶并再持续加热 4 小时。最终用水和碳酸钠溶液洗涤该混合物、干燥并蒸发至得到 3.05 g 粗标题产物，不经进一步纯化将其用于随后的反应。

z) 4-(7-硝基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苊-2-基甲基)-吗啉

将在 2.5 ml NMP 中的来自实施例 x) 的 0.80 g 氯甲基化合物、0.61 g 吗啉和 50 mg 碘化钠加热至 100°C 下 21 小时。用 10 ml 水和 1 ml 饱和碳酸钠

溶液稀释该混合物并用乙酸乙酯提取。对粗产物进行硅胶色谱而得到 0.67 mg 标题产物。

za) 3-(2-溴-苯基)-1,4-二甲基-7-甲基硫烷基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮, 对映体 1 + 2

5 向在 10 ml 干 DMF 中的 1.1 g 来自实施例 v) 的产物中加入 0.236 氢化钠(95%), 同时冷却。在 RT 下搅拌 20 分钟后, 将该混合物冷却至 5°C 并用总计 1.01 g 羰二咪唑分小部分处理。在 5°C 下持续搅拌 30 分钟并在 RT 下搅拌过夜。然后通过冷却环境下加入少量水处理过量的氢化钠。用水稀释该混合物、用乙酸乙酯提取并蒸发合并的有机相。

10 对粗产物进行手性相 Chiracel OD-CSP(来自 Daicel 的 20 μ m 商品材料; 洗脱剂庚烷/异丙醇 1: 1) 色谱而得到各 470 mg 标题产物的两种分离的对映体, 为淡黄色粉末。第一次和第二次洗脱的对映体分别称作'对映体 1'和'对映体 2'。同样, 来源于两种对映体原料之一的手性终产物的相应对映体也分别称作'对映体 1'或'对映体 2'。

15 zb) 3-(2-溴-苯基)-7-甲磺酰基-1,4-二甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮, 对映体 1

将 0.628 g 商品间-氯过苯甲酸(77%)溶于 50 ml CH_2Cl_2 并通过用硫酸钠过滤干燥该溶液。在 RT 下将干燥的 MCPBA 溶液滴加到 0.437 g 来自实施例 za) 的对映体 1 在 20 ml CH_2Cl_2 中的溶液中并持续搅拌过夜。通过用稀亚硫酸氢钠溶液处理过量的过酸。用碳酸氢钠水溶液洗涤有机相、干燥并蒸发。使用乙酸乙酯/庚烷进行硅胶色谱而得到 430 mg 标题产物。

终产物

实施例 1

25 3-(2-溴-苯基)-7-(2-羟甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苣-6-基氨基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮

将 1.2 g 3-(2-溴-苯基)-3,4-二氢-7-甲磺酰基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮和 1.54 g 2-羟甲基-6-氨基-1,4-苯并二噁烷(原料 b))在 20 ml NMP 中混合。加入 0.348 g TFA 并将该混合物加热至 140°C 下 7 小时。将该混合物倾入 10% HCl 水溶液并用乙酸乙酯提取。将水相调节至 pH >9 并用

CH₂Cl₂ 提取。合并有机相并蒸发。在室温下将残余物悬浮于 CH₂Cl₂ 并过滤出固体杂质。再用水洗涤滤液以除去剩余的 NMP、然后蒸发。将残余物与水一起研磨、过滤并干燥至得到 0.6 g 标题产物(mp: 156-158°C)。

NMR (CDCl₃, 以 ppm 计的 δ): 2.03 (宽峰 s, 1 H); 3.48 (s, 3H); 3.89 (dd, 1H); 3.95 (dd, 1H); 4.15 (dd, 1H); 4.28 (m, 1H); 4.33 (dd, 1H); 4.55 (d, 1H); 4.71 (d, 1H); 6.89 (d, 1H); 6.98 (m, 2H); 7.25 (m, 1H); 7.40 (m, 3H); 7.71 (d, 1H); 7.98 (s, 1H)。

MS (APCI⁺): 498(M+1), 420 (M-Br)

10 实施例 2

3-(2-溴-苯基)-3,4-二氢-7-(2-氯甲基苯并二噁烷-6-基)氨基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮

将 170 mg 来自实施例 1 的产物悬浮于 20 ml 甲苯中。在 100°C 下加入 45 mg 亚硫酰氯并将该混合物加热至回流。在几小时后, TLC 和 HPLC 显示转化完全并在 90°C 下通过施加少许真空蒸馏出溶剂。不经进一步纯化而使用由此获得的氯甲基衍生物。

实施例 3

3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(2-吗啉-4-基甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苣-6-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮

将来自实施例 2 的 85 mg 氯甲基化合物和 130 mg 吗啉在 8 ml NMP 中混合。加入 24 mg 溴化四丁基铵并将该混合物加热至 50°C 下 18 小时。再加入 24 mg 溴化四丁基铵并使温度升至 100°C 下 16 小时, 然后再升至 130°C 下 6 小时。通过 HPLC-MS 分离粗混合物而得到 40 mg 标题化合物。

25

实施例 4

3-(2-溴-苯基)-3,4-二氢-7-[2-(对-甲苯磺酰基)氧基甲基-苯并二噁烷-6-基]氨基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1 H)-酮

将 520 mg 来自实施例 1 的产物溶于 20 ml CHCl₃。加入 213 mg 甲苯磺酰氯和 13 mg 4-二甲氨吡啶并将该混合物冷却至 5°C。滴加 166 mg 吡啶并

30

在室温下持续搅拌 3 小时。将该混合物在 60℃下搅拌 1 小时，然后再加入 105 mg 甲苯磺酰氯并在室温下持续搅拌 16 小时。用 50 ml CHCl₃ 稀释该混合物并用 0.5 M HCl 洗涤、干燥并蒸发。进行硅胶色谱而得到 180 mg 标题化合物。

5

实施例 5

3-(2-溴-苯基)-7-(2-二甲氨基甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苣-6-基氨基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮

用 0.62 ml 2 M 在 THF 中的二甲胺处理在 8 ml NMP 中的 90 mg 来自
10 实施例 4 的甲苯磺酸盐并在室温下搅拌 3 天。将该混合物加热至 50℃下 4 小时、然后再加热至 65℃下 2 小时。在 45℃下持续搅拌过夜。通过 HPLC-MS 进行分离而得到污染有 NMP 的粗产物，通过溶于 CHCl₃ 并用水洗涤而将其进一步纯化。

产率: 27 mg 标题化合物。

15

实施例 6

3-(2-溴-苯基)-3,4-二氢-7-(1'-乙酰基-螺[1,3-苯并间二氧杂环戊烯并-2,4'-哌啶]-5-基)氨基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮

用 23 mg TFA 处理在 0.8 ml NMP 中的 80 mg 3-(2-溴-苯基)-3,4-二氢-7-
20 甲磺酰基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮和 207 mg 5-氨基-1'-乙酰基-螺[1,3-苯并间二氧杂环戊烯并-2,4'-哌啶](原料 d))并在 N₂ 环境中加热至 140℃下 15 小时。通过制备型 HPLC-MS 进行纯化，随后将该体系溶于乙酸乙酯并用稀 HCl 水溶液洗涤而得到 57 mg 标题化合物(mp:200-201℃)。

实施例 7

3-(2-溴-苯基)-3,4-二氢-7-(螺[1,3-苯并间二氧杂环戊烯并-2,4'-哌啶]-5-基)氨基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮

在 0℃下将在 2 ml THF 中的 82 mg 5-氨基-螺[1,3-苯并间二氧杂环戊烯并-2,4'-哌啶](原料 e))加入到 0.4 ml 1M 六甲基二硅叠氮化锂在 THF 中的溶
30 液中并搅拌 20 分钟。在 0℃下加入作为在 2 ml THF 中的混悬液的 89 mg

3-(2-溴-苯基)-3,4-二氢-7-甲磺酰基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮并在室温下持续搅拌 16 小时。将该混合物倾入水并用乙酸乙酯提取。浓缩有机相并通过制备型 HPLC-MS 纯化。将含有产物的级分溶于 CH₂Cl₂ 并用氢氧化钠水溶液洗涤、然后干燥并蒸发。

5 产率: 5 mg 标题化合物(mp:229-231°C)。

实施例 8

3-(2-溴-6-氟-苯基)-7-(4,4-二氧化-3,4-二氢-2H-4λ*6*-苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基氨基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮

10 0.2 ml 在乙醚中的 2M HCl 处理在 0.8 ml NMP 中的 83 mg 3-(2-溴-6-氟苯基)-3,4-二氢-7-甲磺酰基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮和 80 mg 6-氨基-2,3-二氢-苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-4,4-二氧化物(原料 h))并加热至 120°C 下 6 小时。通过制备型 HPLC-MS 从该混合物中分离 21 mg 标题产物(mp:230-233°C)。

15

实施例 8a

3-(2-溴-苯基)-7-(4,4-二氧化-3,4-二氢-2H-4λ*6*-苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基氨基)-1,4-二甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮, 对映体 1

20 可以按照与实施例 8 类似的步骤、但使用 100 mg 来自实施例 zb)的产物和 145 mg 原料 h)得到标题化合物, 为淡黄色粉末。

产率: 25 mg 标题化合物。

实施例 9

25 3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-7-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮

用 92 mg TFA 处理在 4 ml NMP 中的 320 mg 3-(2-溴-苯基)-3,4-二氢-7-甲磺酰基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮和 626 mg 7-氨基-4-甲基-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮(原料 k))并加热至 140°C 下 12 小时。用 HCl 水溶液稀释该混合物并通过过滤收集沉淀的产物。

30 产率: 245 mg 标题化合物。

实施例 10

3-(2-溴-苯基)-7-(3-甲氧基-4-甲基-1-氧代-1,4-二氢-1 λ *4*-苯并[1,4]噻嗪-7-基氨基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮

- 5 在室温下将 100 mg 来自实施例 9 的化合物和 108 mg 过硫酸氢钾制剂 (oxone) 在 2 ml MeOH 中搅拌 17 小时。过滤该混合物并用 THF 洗涤残余物。浓缩合并的滤液并通过制备型 HPLC-MS 纯化而得到 10 mg 标题化合物。

10 实施例 11

3-(2-溴-6-氟-苯基)-1-甲基-7-(4-甲基-1,1-二氧化-1,2,3,4-四氢-1 λ *6*-苯并[1,4]噻嗪-7-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮

- 15 用 0.2 ml 2M 在乙醚中的 HCl 处理在 0.8 ml NMP 中的 83 mg 3-(2-溴-6-氟苯基)-3,4-二氢-7-甲磺酰基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮和 85 mg 7-氨基-4-甲基-4H-苯并[1,4]噻嗪-1,1-二氧化物(原料 n))并加热至 120°C 下 6 小时。通过制备型 HPLC-MS 纯化该混合物而得到 34 mg 标题化合物。

实施例 12

- 20 3-(2-溴-6-氟-苯基)-7-[2-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基氨基]-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮盐酸盐

- 25 将 80 mg 3-(2-溴-6-氟苯基)-3,4-二氢-7-甲磺酰基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮和 82 mg 2-(1,1-二甲基-2-羟乙基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基胺(原料 s))在 1 ml 干 NMP 中混合。加入 0.2 ml 在乙醚中的 2M HCl 并将该混合物在 N₂ 气体环境中加热至 120°C。通过制备型 HPLC-MS 从该混合物中分离产物并通过二次硅胶色谱法进一步纯化。将纯级分溶于 CH₂Cl₂ 并用一个当量 2M 在乙醚中的 HCl 处理。蒸发而得到 1.5 mg 标题产物的盐酸盐。

实施例 13

- 30 按照上文所述的制备方法和实施例得到下列其它化合物:

13-1

3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-7-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

13-2

5 5-[6-(2-溴-苯基)-8-甲基-7-氧代-5,6,7,8-四氢-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-异吲哚-1,3-二酮;

13-3

3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(2-甲基-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮盐酸盐;

10 13-4

3-(2-溴-苯基)-7-(3,3-二氧化-2,3-二氢-3λ*6*-苯并[1,3]氧杂硫脒-5-基氨基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

13-5

15 3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(4-甲基-1,3-二氧化-1,2,3,4-四氢-1λ*4*-苯并[1,4]噻嗪-7-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

13-6

3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-7-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

13-7

20 3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

13-8

7-(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基氨基)-3-(2-溴-苯基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

25 13-9

3-(2-溴-苯基)-7-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧芑-6-基氨基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

13-10

30 3-(2-溴-苯基)-3,4-二氢-7-(1'-乙氧羰基-螺[1,3-苯并间二氧杂环戊烯并-2,4'-哌啶]-5-基)氨基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮;

13-11

5-[6-(2-溴-苯基)-8-甲基-7-氧代-5,6,7,8-四氢-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-基氨基]-异吲哚-1,3-二酮;

13-12

5 3-(2-溴-6-氟-苯基)-1-甲基-7-(4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-7-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮(mp: 145-149°C);

13-13

3-(2-溴-6-氟-苯基)-1-甲基-7-(3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

10 13-14

3-(2-溴-6-氟苯基)-3,4-二氢-7-(1'-乙酰基-螺[1,3-苯并间二氧杂环戊烯并-2,4'-呋喃]-5-基)氨基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮;

13-15

15 3-(2-溴-6-氟苯基)-3,4-二氢-7-(1'-乙氧羰基-螺[1,3-苯并间二氧杂环戊烯并-2,4'-呋喃]-5-基)氨基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮;

13-16

5-[6-(2-溴-6-氟-苯基)-8-甲基-7-氧代-5,6,7,8-四氢-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-异吲哚-1,3-二酮;

13-17

20 3-(2-溴-6-氟-苯基)-7-(3,3-二氧代-2,3-二氢-3λ*6*-苯并[1,3]氧杂硫脒-5-基氨基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

13-18

3-(2-溴-苯基)-3,4-二氢-7-(1'-乙基-螺[1,3-苯并间二氧杂环戊烯并-2,4'-呋喃]-5-基)氨基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮;

25 13-19

3-(2-溴-苯基)-7-(2,3-二氢-苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-7-基氨基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

13-20

30 3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

13-21

3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(2-吡咯烷-1-基甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苣-6-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮(mp:201-203℃);

13-22

- 5 3-(2-溴-苯基)-7-(2-环丙氨基甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苣-6-基氨基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

13-23

3-(2-溴-6-氟-苯基)-7-(2-羟甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苣-6-基氨基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

- 10 13-24

3-(2-溴-苯基)-7-(4,4-二氧代-3,4-二氢-2H-4λ*6*-苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-7-基氨基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

13-25

- 15 3-(2-溴-6-氟-苯基)-1-甲基-7-(4-甲基-3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻嗪-6-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

13-26

3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(4-甲基-1,1-二氧代-1,2,3,4-四氢-1λ*6*-苯并[1,4]噻嗪-7-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮(mp: 250-251℃);

13-27

- 20 3-(2-溴-苯基)-7-(4,4-二氧代-3,4-二氢-2H-4λ*6*-苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基氨基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

13-28

3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(4-甲基-1,1,3-三氧代-1,2,3,4-四氢-1λ*6*-苯并[1,4]噻嗪-7-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

- 25 13-29

3-(2-溴-6-氟-苯基)-1-甲基-7-(4-甲基-1,1,3-三氧代-1,2,3,4-四氢-1λ*6*-苯并[1,4]噻嗪-7-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;
(mp:271-275℃);

13-30

- 30 3-(2-溴-苯基)-3,4-二氢-7-(1'-(2-甲氧基乙基)-螺[1,3-苯并间二氧杂环戊

烯并-2,4'-吡啶]-5-基)氨基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮;

13-31

3-(2-溴-6-氟-苯基)-3,4-二氢-7-(1'-(2-甲氧基乙基)-螺[1,3-苯并间二氧杂环戊烯并-2,4'-吡啶]-5-基)氨基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮;

5 13-32

3-(2-溴-6-氟-苯基)-7-(2-二甲氨基甲基-2,3-二氢苯并[1,4]二氧苣-6-基氨基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

13-33

3-(2-溴-苯基)-3,4-二氢-7-(1'-甲基-螺[1,3-苯并间二氧杂环戊烯并-2,4'-吡啶]-5-基)氨基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮;

13-34

7-(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基氨基)-3-(2,4-二氯-苯基)-1-(4-甲氧基-苯基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

13-35

15 3-(2-溴-6-氟-苯基)-3,4-二氢-7-(1'-甲基-螺[1,3-苯并间二氧杂环戊烯并-2,4'-吡啶]-5-基)氨基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮(mp:191-195°C);

13-36

3-(2-溴-苯基)-3,4-二氢-7-(1'-氰基甲基-螺[1,3-苯并间二氧杂环戊烯并-2,4'-吡啶]-5-基)氨基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮;

20 13-37

3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(3-吡咯烷-1-基甲基-2,3-二氢苯并[1,4]二氧苣-6-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

13-38

25 3-(2-溴-6-氟-苯基)-1-甲基-7-(3-吡咯烷-1-基甲基-2,3-二氢苯并[1,4]二氧苣-6-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

13-39

3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(3-吗啉-4-基甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苣-6-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

13-40

30 3-(2-溴-6-氟-苯基)-1-甲基-7-(3-吗啉-4-基甲基-2,3-二氢苯并[1,4]二氧

苕-6-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

13-41

3-(2-溴-苯基)-7-(3-二甲氨基甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苕-6-基氨基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

5 13-42

3-(2-溴-6-氟-苯基)-7-(3-二甲氨基甲基-2,3-二氢苯并[1,4]二氧苕-6-基氨基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

13-43

3-(2-溴-苯基)-7-(3-羟甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苕-6-基氨基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

10

13-44

3-(2-溴-6-氟-苯基)-7-(3-羟甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二氧苕-6-基氨基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

13-45

3-(2-溴-5-甲氧基苯基)-3,4-二氢-7-(螺[1,3-苯并间二氧杂环戊烯并-2,4'-吡啶]-5-基)氨基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮;

15

13-46

3-(2-溴-6-氟-苯基)-3,4-二氢-7-(螺[1,3-苯并间二氧杂环戊烯并-2,4'-吡啶]-5-基)氨基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮;

20 NMR(CDCl₃, 以 ppm 计的 δ): 2.00(m, 4H); 3.07(m, 4H); 3.45(s, 3H); 4.58(s, 2H); 6.71(d, 1H); 6.83(dd, 1H); 6.92(s, 1H); 7.19(m, 1H); 7.25(m, 2H); 7.47(dd, 1H); 7.96(s, 1H),

MS(APCI⁺): 541(M+1),

Mp: 146-153°C。

25 13-47

2-[7-(4,4-二氧代-3,4-二氢-2H-4 λ *6*-苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基氨基)-1-甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-3-基]-苄腈;

13-48

3-(2-溴-5-甲氧基-苯基)-7-(4,4-二氧代-3,4-二氢-2H-4 λ *6*-苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基氨基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

30

13-49

7-(4,4-二氧代-3,4-二氢-2H-4λ*6*-苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基氨基)-3-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮;

13-50

5 3-(2-溴-苯基)-7-(4,4-二氧代-3,4-二氢-2H-4λ*6*-苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基氨基)-1,4-二甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮, 对映体 2;

13-51

3-(2-溴-苯基)-1,4-二甲基-7-(4-甲基-1,1,3-三氧代-1,2,3,4-四氢-1λ*6*-苯并[1,4]噻嗪-7-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮, 对映体 2;

10 13-52

3-(2-溴-苯基)-1,4-二甲基-7-(4-甲基-1,1,3-三氧代-1,2,3,4-四氢-1λ*6*-苯并[1,4]噻嗪-7-基氨基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮, 对映体 1;

13-53

15 2-[7-(4,4-二氧代-3,4-二氢-2H-4λ*6*-苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基氨基)-1-甲基-2-氧代-1,4-二氢-2H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-3-基]-3-氟-苄腈。

参考文献目录

Ansel, H.等, 《药物剂型与药物传递系统》(Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems), 第6版, 1995, pp. 196 和 1456-1457;

20 Kinko, K.等, 《加拿大化学杂志》(Can. J. Chem.) 51 (1973) 333;

Merrifield, Fed. 《美国食品与实验生物学协会学报》(Proc. Fed. Amer. Soc. Exp. Biol.) 21 (1962) 412;

Okuda, Price, 《有机化学杂志》(J. Org. Chem.) 24 (1959) 14;

WO 00/24744;

25 WO01/29041;

WO01/29042;

WO 99/61444。