

發明專利說明書

200413381

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：92130056

※申請日期：92-10-29

※IPC 分類：

C07D 487/04
A61K 31/419

壹、發明名稱：(中文/英文)

新穎胺基-取代二氫嘧啶并[4,5-D]嘧啶酮衍生物，其製造及作為醫藥劑之用途

NOVEL AMINO-SUBSTITUTED
DIHYDROPYRIMIDO[4,5-D]PYRIMIDINONE DERIVATIVES,
THEIR MANUFACTURE AND USE AS PHARMACEUTICAL
AGENTS

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

瑞士商赫孚孟拉羅股份公司

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

代表人：(中文/英文)

1. 菲杜林 克勞士納

FRIDOLIN KLAUSNER

2. 丹尼斯 史崔柏

DENISE STREBEL

住居所或營業所地址：(中文/英文)

瑞士貝士勞市格蘭山查街 124 號

124 GRENZACHERSTRASSE CH-4070 BASEL SWITZERLAND

國籍：(中文/英文)

瑞士 SWITZERLAND

參、發明人：(共 8 人)**姓 名：(中文/英文)**

1. 賈賓 賽
JIANPING CAI
2. 尼可拉斯 迪矛迪斯
NIKOLAOS DIMOUDIS
3. 康拉德 荷諾得
KONRAD HONOLD
4. 金辰 駱
KIN-CHUN LUK
5. 史帝芬 史奇里
STEFAN SCHEIBLICH
6. 海克 蘇德佳
HILKE SUDERGAT
7. 喬治 泰芬沙勒
GEORG TIEFENTHALER
8. 奧利佛 通恩
OLIVER TONN

住居所地址：(中文/英文)

1. 美國紐澤西州西卡德伍市公園街 99 號
99 PARK STREET, WEST CALDWELL, NEW JERSEY 07006,
U.S.A.
2. 德國威蘭巴哈市拉伯街 9 號
LABERSTRABE 9, D-82407 WIELENBACH, GERMANY
3. 德國潘斯堡市蘇德街 24 號
SUEDSTRABE 24, D-82377 PENZBERG, GERMANY
4. 美國紐澤西州北卡德伍市長青道 66 號
66 EVERGREEN DRIVE, NORTH CALDWELL, NEW
JERSEY 07006, U.S.A.
5. 德國潘斯堡市海格坦街 8A 號
HEIMGARTENSTR. 8A, D-82377 PENZBERG, GERMANY
6. 德國慕尼黑市托里路 13 號
TORRIWEG 13, D-81247 MUENCEN, GERMANY

7. 德國辛德斯道夫市歐伯路 4 號
OBERRIEDERN 4, D-82404 SINDELSDORF, GERMANY
8. 德國潘斯堡市蘭德路 49 號
REINDL 49, D-82377 PENZBERG, GERMANY

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 希臘 GREECE
3. 德國 GERMANY
4. 美國 U.S.A.
5. 德國 GERMANY
6. 德國 GERMANY
7. 德國 GERMANY
8. 德國 GERMANY

肆、聲明事項：

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項☐第一款但書或☐第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

☒ 本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1. 歐洲專利機構；2002 年 11 月 04 日；02024573.4

2.

3.

4.

5.

☒ 主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 歐洲專利機構；2002 年 11 月 04 日；02024573.4

2.

3.

4.

5.

☐ 主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

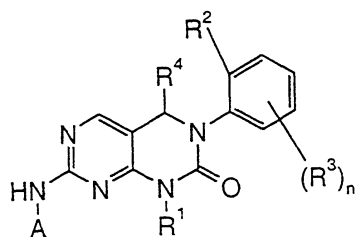
本發明係有關新穎之雙環取代之二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶酮，其製法，含其之醫藥與製法，及此等化合物作為醫藥活性劑之用途。

【先前技術】

有些經取代之雙環氮雜環係相關技藝已知之蛋白質激酶，並已知其酪胺酸激酶抑制劑活性。WO 01/29042與WO 01/29041揭示具有p38抑制劑活性之烷胺基取代之二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶酮衍生物。WO 99/61444說明經芳基與雜芳基胺、硫化物、亞碲與碲取代之二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶酮作為依賴環素(cyclin)之激酶(cdks)與酪胺酸激酶之抑制劑。經芳基與雜芳基胺取代之二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶酮亦說明於WO 00/24744，作為T-細胞酪胺酸激酶p56^{lck}之抑制劑。

【發明內容】

本發明為新穎之如下通式化合物



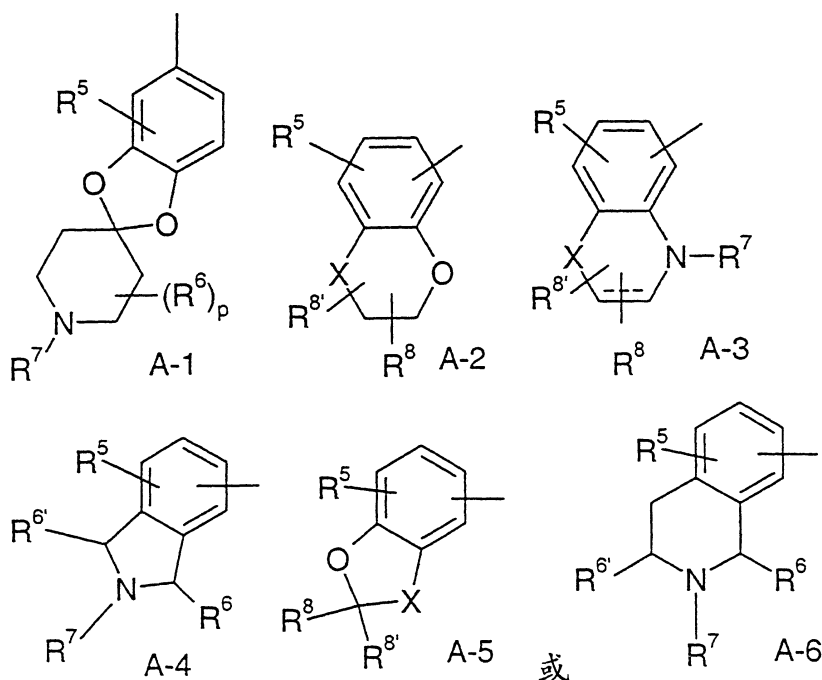
I

其中

R¹ 代表氫或

烷基、環烷基、芳基、雜芳基、芳基烷基、雜芳基烷基，其均可視需要經取代；

- R^2 代表鹵素、氰基、 CF_3 ；
- R^3 分別獨立為鹵素、羥基、氰基、硝基、胺基、醯胺基、 $-CONH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-S(O)_m$ -烷基、 $-NH$ -烷基、 $-N(烷基)_2$ 、 $-CONH(烷基)$ 、 $-CON(烷基)_2$ 、 $-SO_2NH(烷基)$ 、 $-SO_2N(烷基)_2$ 或烷基、烷氧基、烷氧基烷基，其均可視需要經取代；
- R^4 代表氫、烷基、烷氧基、氰基；且
- A 為如下式基團：



- R^5 為氫、鹵素、羥基、氰基、胺基、醯胺基、烷基、烷氧基、烷氧基烷基、 $-CONH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-S(O)_m$ -烷基、 $-NH$ -烷基、 $-N(烷基)_2$ 、 $-CONH(烷基)$ 、 $-CON(烷基)_2$ 、 $-SO_2NH(烷基)$ 、 $-SO_2N(烷基)_2$ ；
- R^6 、 $R^{6'}$ 分別獨立代表氫、烷基或氧代基；
- R^7 為氫、醯基、烷氧羰基、烷氧基烷基；或

烷基，其可視需要經羥基、氰基、 $-S(O)_m$ -烷基、胺基、 $-NH$ -烷基或 $-N(烷基)_2$ 取代；

R^8 、 $R^{8'}$ 分別獨立代表氫、氧代基、烷氧基、烷氧基烷基；或烷基，其可視需要經氫、氰基、吡咯啉-1-基、嗎啉基、六氫吡啶-1-基、4-烷基-六氫吡啶-1-基、六氫吡啶-1-基、 $-S(O)_m$ -烷基、或 $NR^9R^{9'}$ 基團取代，其中

R^9 與 $R^{9'}$ 分別獨立為氫、烷基或環烷基；

X 為氧或 $S(O)_m$ ；

虛線為視需要存在之第二化學鍵；

n 為0、1或2；

m 為0、1或2；

p 為0、1或2；

及其醫藥上可接受之鹽類或N-氧化物；

但其限制條件為當 R^8 與 $R^{8'}$ 代表氧代基時，此氧代基不與 $S(O)_m$ 基團相鄰。

根據本發明化合物具有蛋白質激酶抑制劑之活性，特定言之src家族酪胺酸激酶抑制劑之活性，因此適用於治療該等酪胺酸激酶所媒介之疾病。酪胺酸激酶家族在調節細胞訊號與細胞增殖上，使肽與蛋白質之酪胺酸殘基進行磷酸化，而扮演重要角色。已知酪胺酸激酶之不適當活化作用涉及多種疾病，包括發炎、免疫、CNS病變或腫瘤病變、或骨骼疾病。

本發明化合物可作為活性劑用於預防與治療例如：移植

排斥、發炎性腸部症候群、類風濕關節炎、乾癬、再狹窄、過敏性氣喘、阿茲海默氏症、巴金森氏症、中風、骨質疏鬆症、癌症與良性過度增生。

已驚人地發現，本發明化合物可改善活體內藥物動力學參數，且至少同時具有對抗src-酪胺酸激酶之相同抑制活性，因此可比相關技藝已知之化合物更加強生物可利用率。

本發明一項目的為式I化合物與其醫藥上可接受之鹽類與其對映異構型、上述化合物之製法、含其之醫藥與其製法，及上述化合物於控制或預防疾病上之用途，尤指上述疾病與病變，或於製造相應醫藥上之用途。

本文所採用術語"烷基"，單獨或組合如："芳烷基"與"雜芳基烷基"時，指含有1至6個(較佳為1至4個)碳原子之直鏈或分支鏈烷基，如：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、2-丁基、第三丁基、正戊基、正己基，及其異構物。

本文所採用術語"烷氧基"指直鏈或分支鏈烴氧基，其中"烷基"部份為如上述定義之烷基。其實例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、2-丁氧基、第三丁氧基及正戊氧基與正己氧基，及其異構物。

術語"烷氧基烷基"指如上述定義之烷基經如上述定義之烷氧基取代，如，例如：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、第三丁氧基丁基、甲氧基戊基、乙氧基戊基、丙氧基戊基，包括其異構物。

術語"環烷基"指含有3至8個(較佳為3至6個)碳原子之飽和單環，亦即環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基或環辛基。

術語"烷氧羰基"之烷氧基如上述定義。此等基團實例為甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基、異丙氧羰基、正丁氧羰基、2-丁氧羰基、第三丁氧羰基及正戊氧羰基與正己氧羰基，及其異構物。

術語"鹽基"與"鹽胺基"指基團 $R'-C(O)-$ 與 $R'-C(O)-NH-$ ，其中 R' 為如上述定義之烷基。

本文所使用術語"芳基"指苯基與萘基，例如：1-萘基、2-萘基或3-萘基。

本文所使用術語"芳基烷基"指如上述定義之芳基附接具有1至3個碳原子之直鏈或分支鏈伸烷基。此等基團實例為苯甲基、1-苯乙基、2-苯乙基及苯丙基與苯丁基，及其異構物。

術語"雜芳基"指6或5員芳香環，其中包含至多3個分別獨立選自N、O或S之雜原子。此等雜芳基實例為吡啶基、噻啶基、吡嗪基、噻嗪基、三嗪基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、噁二唑基、呋喃基、三唑基。

本文所使用術語"雜芳基烷基"指如上述定義之雜芳基附接具有1至3個碳原子之直鏈或分支鏈伸烷基。

所有上述基團均可視需要經鹵素、羥基、氰基、硝基、胺基、鹽胺基、烷基、烷氧基、烷氧基烷基、 $-CONH_2$ 、

-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取代。

術語"鹵素"指氟、氯、溴或碘。

本發明具體實施例為式I化合物，其中R²代表溴與n = 0。

本發明另一項具體實施例為式I化合物，其中R²與R³分別獨立代表氟、氯、溴或碘，n = 1。較佳為式I化合物中，R²代表溴，R³代表氟。最佳為R³位在苯環之6-位置上。亦較佳為式I化合物中，R²與R³均代表氯與n = 1。

本發明另一項具體實施例為化合物中

A 為如上述定義之式A-1、A-2、A-3、A-4、A-5或A-6基團；

R¹ 為可視需要經取代之烷基或芳基；

R² 為鹵素或氰基；

R³ 為鹵素；

n 為0或1；

R⁵ 為氫；及

R⁴ 為氫或甲基；及

其醫藥上可接受之鹽類。

此等化合物為例如：

7-(苯并[1,3]二噁茂-5-基胺基)-3-(2,4-二氯-苯基)-1-(4-甲氧基-苯基)-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮
或

2-[7-(4,4-二氧代-3,4-二氫-2H-4λ*6*-苯并[1,4]氧硫雜環己二烯-6-基胺基)-1-甲基-2-氧代-1,4-二氫-2H-嘧啶并[4,5-d]

嘧啶-3-基]-苯基氰。

本發明另一項具體實施例為式I化合物，其中A為如上述定義之A-1基團。尤其佳為式I化合物，其中

A 為A-1基團，其中

R^5 為氫；

R^7 如上述定義；

p 為0；

及

R^1 為烷基；

R^2 為鹵素；

R^3 為鹵素；

n 為0或1；

R^4 為氫；

及其醫藥上可接受之鹽類。

此等化合物為例如：

3-(2-溴-苯基)-3,4-二氫-7-(1'-乙醯基-螺[1,3-苯并二𫟇茂并-2,4'-六氫吡啶]-5-基)胺基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮，

3-(2-溴-苯基)-3,4-二氫-7-(1'-乙氧羰基-螺[1,3-苯并二𫟇茂并-2,4'-六氫吡啶]-5-基)胺基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮，

3-(2-溴-6-氟苯基)-3,4-二氫-7-(1'-乙醯基-螺[1,3-苯并二𫟇茂并-2,4'-六氫吡啶]-5-基)胺基-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-苯并二𫏓茂并-2,4'-六氢吡啶]-5-基)胺基-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-苯并二𫏓茂并-2,4'-六氢吡啶]-5-基)胺基-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-苯并二𫏓茂并-2,4'-六氢吡啶]-5-基)胺基-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-苯并二𫏓茂并-2,4'-六氢吡啶]-5-基)胺基-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-苯并二𫏓茂并-2,4'-六氢吡啶]-5-基)胺基-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-苯并二𫏓茂并-2,4'-六氢吡啶]-5-基)胺基-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-苯并二𫏓茂并-2,4'-六氢吡啶]-5-基)胺基-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-苯并二𫏓茂并-2,4'-六氢吡啶]-5-基)胺基-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-苯并二𫏓

茂并-2,4'-六氫吡啶]-5-基)胺基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮，

3-(2-溴-5-甲氧基苯基)-3,4-二氫-7-(螺[1,3-苯并二𫟇茂并-2,4'-六氫吡啶]-5-基)胺基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮。

本發明另一項較佳具體實施例為式I化合物，其中A為如上述定義之A-2基團。尤其佳為式I化合物，其中

A 為A-2基團，其中

R⁵ 為氫；

X 為氧；

R⁸, R^{8'} 分別獨立代表氫或可視需要經取代之烷基；

及

R¹ 為烷基；

R² 為鹵素；

R³ 為鹵素；

n 為0或1；及

R⁴ 為氫；及

其醫藥上可接受之鹽類。

此等化合物為例如：

3-(2-溴-苯基)-7-(2,3-二氫-苯并[1,4]二𫟇辛-6-基胺基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮，

3-(2-溴-苯基)-7-(2-羥基甲基-2,3-二氫-苯并[1,4]-二𫟇辛-6-基胺基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮，

3-(2-溴-苯基)-7-(3-羥基甲基-2,3-二氫-苯并[1,4]二𫟇辛

-6-基胺基)-1-甲基-3,4-二氮-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮，

3-(2-溴-6-氟-苯基)-7-(3-羥基甲基-2,3-二氮-苯并[1,4]二
 嘧啶辛-6-基胺基)-1-甲基-3,4-二氮-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-
 酮，

3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(2-吡咯啉-1-基甲基-2,3-二氮-苯
 并[1,4]二嘧啶辛-6-基胺基)-3,4-二氮-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶
 -2-酮，

3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(3-吡咯啉-1-基甲基-2,3-二氮-苯
 并[1,4]二嘧啶辛-6-基胺基)-3,4-二氮-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶
 -2-酮，

3-(2-溴-苯基)-7-(2-二甲基胺基甲基-2,3-二氮-苯并[1,4]
 二嘧啶辛-6-基胺基)-1-甲基-3,4-二氮-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶
 -2-酮，

3-(2-溴-6-氟-苯基)-7-(2-二甲基胺基甲基-2,3-二氮-苯并
 [1,4]二嘧啶辛-6-基胺基)-1-甲基-3,4-二氮-1H-嘧啶并[4,5-d]
 嘧啶-2-酮，

3-(2-溴-苯基)-7-(3-二甲基胺基甲基-2,3-二氮-苯并[1,4]
 二嘧啶辛-6-基胺基)-1-甲基-3,4-二氮-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶
 -2-酮，

3-(2-溴-6-氟-苯基)-7-(3-二甲基胺基甲基-2,3-二氮-苯并
 [1,4]二嘧啶辛-6-基胺基)-1-甲基-3,4-二氮-1H-嘧啶并[4,5-d]
 嘧啶-2-酮，

3-(2-溴-苯基)-7-(2-環丙基胺基甲基-2,3-二氮-苯并[1,4]
 二嘧啶辛-6-基胺基)-1-甲基-3,4-二氮-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶

-2-酮，

3-(2-溴-6-氟-苯基)-7-(2-羥基甲基-2,3-二氫-苯并[1,4]二
 噁辛-6-基胺基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-
 酮，

3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(2-嗎啉-4-基甲基-2,3-二氫-苯并
 [1,4]二噁辛-6-基胺基)-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-
 酮，

3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(3-嗎啉-4-基甲基-2,3-二氫-苯并
 [1,4]二噁辛-6-基胺基)-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-
 酮，

3-(2-溴-6-氟-苯基)-1-甲基-7-(3-嗎啉-4-基甲基-2,3-二氫-
 苯并[1,4]二噁辛-6-基胺基)-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶
 -2-酮，

3-(2-溴-6-氟-苯基)-1-甲基-7-(3-吡咯啉-1-基甲基-2,3-二
 氫-苯并[1,4]二噁辛-6-基胺基)-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]
 嘧啶-2-酮。

亦尤其佳為式I化合物，其中

A 為A-2基團，其中

R^5 為氫；

X 為 $S(O)_m$ ；

m 為 0、1 或 2；

$R^8, R^{8'}$ 代表氫；

及

R^1 為烷基；

R^2 為鹵素；

R^3 為鹵素；

n 為0或1；

R^4 為氫；及

其醫藥上可接受之鹽類。

此等化合物為例如：

3-(2-溴-苯基)-7-(2,3-二氫-苯并[1,4]氧硫雜環己二烯-7-基胺基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮，

3-(2-溴-苯基)-7-(4,4-二氧代-3,4-二氫-2H-4 λ *6*-苯并[1,4]氧硫雜環己二烯-7-基胺基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮，

3-(2-溴-6-氟-苯基)-7-(4,4-二氧代-3,4-二氫-2H-4 λ *6*-苯并[1,4]氧硫雜環己二烯-6-基胺基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮，

3-(2-溴-苯基)-7-(4,4-二氧代-3,4-二氫-2H-4 λ *6*-苯并[1,4]氧硫雜環己二烯-6-基胺基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮。

本發明另一項較佳具體實施例為式I化合物，其中A為如上述定義之A-3基團。尤其佳為式I化合物，其中

A 為A-3基團，其中

R^5 為氫；

R^7 為氫或烷基；

X 為S(O) $_m$ ；

m 為0、1或2；

$R^8, R^{8'}$ 分別獨立代表氫、氧代基、或烷氧基，但其限制條件為 $R^8, R^{8'}$ 中之一為氧代基，且虛線不存在，當 $R^8, R^{8'}$ 為氫或烷氧基時，該虛線可代表另一個鍵，形成雙鍵；

及

R^1 為烷基；

R^2 為鹵素；

R^3 為鹵素；

n 為 0 或 1；

R^4 為氫；及

其醫藥上可接受之鹽類。

此等化合物為例如：

3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(3-氧代基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻吡-7-基胺基)-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮，

3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(4-甲基-3-氧代基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻吡-7-基胺基)-3,4-二氫-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-1,2,3,4-四氫-1λ⁴-苯并[1,4]噻吡-7-基胺基)-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮，

3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻吡-7-基胺基)-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮，

3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(3-氧代基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻吡-6-基胺基)-3,4-二氫-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-氧代基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻唑-7-基胺基)-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-氧代基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻唑-6-基胺基)-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-氧代基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻唑-6-基胺基)-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-氧代基-1,4-二氢-1 λ *4*-苯并[1,4]噻唑-7-基胺基)-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-氧代基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻唑-6-基胺基)-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]噻唑-7-基胺基)-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]噻唑-7-基胺基)-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-1,1,3-三氧代基-1,2,3,4-四氢-1 λ *6*-苯并[1,4]噻唑-7-基胺基)-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-1,1,3-三氧代基-1,2,3,4-四氫-1 λ *6*-苯并[1,4]噻吡-7-基胺基)-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮。

本發明另一項具體實施例為式I化合物，其中A為如上述定義之A-4基團。尤其佳為式I化合物，其中

A 為A-4基團，其中

R⁵ 為氫；

R⁶, R^{6'} 分別獨立代表氫或氧代基；

R⁷ 為氫或可視需要經取代之烷基；

及

R¹ 為烷基；

R² 為鹵素；

R³ 為鹵素；

n 為0或1；

R⁴ 為氫；及

其醫藥上可接受之鹽類。

此等化合物為例如：

5-[6-(2-溴-苯基)-8-甲基-7-氧代-5,6,7,8-四氫-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-基胺基]-2-甲基-異吲哚-1,3-二酮，

3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(2-甲基-2,3-四氫-1H-異吲哚-5-基胺基)-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮；鹽酸鹽，

5-[6-(2-溴-苯基)-8-甲基-7-氧代-5,6,7,8-四氫-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-基胺基]-異吲哚-1,3-二酮，

5-[6-(2-溴-6-氟-苯基)-8-甲基-7-氧代-5,6,7,8-四氫-嘧啶

并[4,5-d]嘧啶-2-基胺基]-2-甲基-異吲哚-1,3-二酮，

3-(2-溴-6-氟-苯基)-7-[2-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-2,3-二
氫-1H-異吲哚-5-基胺基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]
嘧啶-2-酮；鹽酸鹽。

本發明另一項具體實施例為式I化合物，其中A為如上述
定義之A-5基團。尤其佳為式I化合物，其中

A 為A-5基團，其中

R^5 為氫；

X 為氧；

$R^8, R^{8'}$ 分別獨立代表氫或烷基；

及

R^1 為烷基；

R^2 為鹵素；

R^3 為鹵素；

n 為0或1；

R^4 為氫；及

其醫藥上可接受之鹽類。

此等化合物為例如：

7-(苯并[1,3]二噁茂-5-基胺基)-3-(2-溴-苯基)-1-甲基-3,4-
二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮。

亦尤其佳為式I化合物，其中

A 為A-5基團，其中

R^5 為氫；

X 為 $S(O)_m$ ；

m 為 0、1 或 2；

$R^8, R^{8'}$ 分別獨立代表氫或烷基；

及

R^1 為烷基；

R^2 為鹵素；

R^3 為鹵素；

n 為 0 或 1；

R^4 為氫；及

其醫藥上可接受之鹽類。

此等化合物為例如：

3-(2-溴-6-氟-苯基)-7-(3,3-二氧代-2,3-二氫-3 λ *6*-苯并[1,3]噁硫醇-5-基胺基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮，

3-(2-溴-苯基)-7-(3,3-二氧代-2,3-二氫-3 λ *6*-苯并[1,3]噁硫醇-5-基胺基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮。

本發明另一項具體實施例為式I化合物，其中A為如上述定義之A-6基團。尤其佳為式I化合物，其中

A 為 A-6 基團，其中

R^5 氫；

R^6 、 $R^{6'}$ 、 R^7 上述定義；

及

R^1 為烷基；

R^2 為鹵素；

R^3 為鹵素；

n 為 0 或 1；

R^4 為氫；及

其醫藥上可接受之鹽類。

另一項具體實施例為式 I 化合物：

3-(2-溴-5-甲氧基-苯基)-7-(4,4-二氧代-3,4-二氫-2H-4 λ *6*-
苯并[1,4]氧硫雜環己二烯-6-基胺基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-
嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮，

7-(4,4-二氧代-3,4-二氫-2H-4 λ *6*-苯并[1,4]氧硫雜環己
二烯-6-基胺基)-3-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-1-甲基-3,4-二氫
-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮，

3-(2-溴-苯基)-7-(4,4-二氧代-3,4-二氫-2H-4 λ *6*-苯并
[1,4]氧硫雜環己二烯-6-基胺基)-1,4-二甲基-3,4-二氫-1H-
嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮；對映異構物 1，

3-(2-溴-苯基)-7-(4,4-二氧代-3,4-二氫-2H-4 λ *6*-苯并
[1,4]氧硫雜環己二烯-6-基胺基)-1,4-二甲基-3,4-二氫-1H-
嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮；對映異構物 2，

3-(2-溴-苯基)-1,4-二甲基-7-(4-甲基-1,1,3-三氧代基
-1,2,3,4-四氫-1 λ *6*-苯并[1,4]噻吡-7-基胺基)-3,4-二氫
-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮；對映異構物 2，

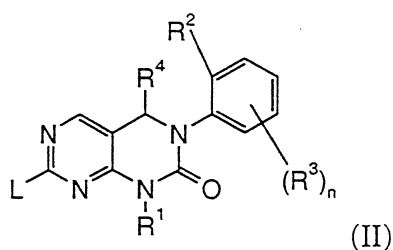
3-(2-溴-苯基)-1,4-二甲基-7-(4-甲基-1,1,3-三氧代基-1,2,3,4-
四氫-1 λ *6*-苯并[1,4]噻吡-7-基胺基)-3,4-二氫-1H-嘧啶并
[4,5-d]嘧啶-2-酮；對映異構物 1，及

2-[7-(4,4-二氧代-3,4-二氫-2H-4 λ *6*-苯并[1,4]氧硫雜環

己二烯-6-基胺基)-1-甲基-2-氧代基-1,4-二氫-2H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-3-基]-3-氟-苯基氰。

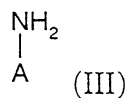
本發明另一項具體實施例為製造本發明式I經胺基取代之二氫嘧啶并[4,5-d]嘧啶酮衍生物之方法。該化合物之製法為

(a) 由如下通式化合物：



其中 R^1 至 R^4 與 n 如上述定義，任何出現之羥基或胺基可呈保護型，與 L 代表脫離基如：磺醯基衍生物，如，例如：苯甲基磺醯基、苯基磺醯基、烷磺醯基、磺醯氧基衍生物，如，例如：對甲苯磺醯氧基、甲磺醯氧基、或三氟甲磺醯氧基、烷亞磺醯基或鹵素，如：氯、溴、碘、氟，

與如下通式胺反應

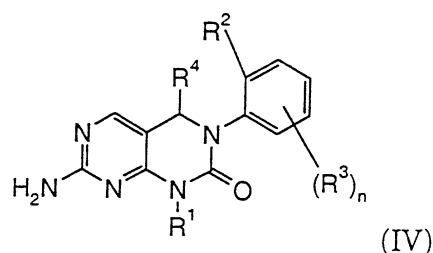


其中 A 如上述定義，

及若需要時，脫除反應產物中受保護之羥基或受保護之胺基之保護基；或

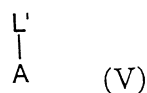
b) 由式(II)化合物與氨或與受保護之胺(如：苯甲胺)反

應，隨後裂解保護基，產生如下式之胺基衍生物



其中代號如上述定義；

其再與如下式雙環化合物反應



其中L'代表如L所定義之脫離基，較佳為鹵素，如：氯、溴、碘或磺醯氧基衍生物，例如：對甲苯磺醯氧基、甲磺醯氧基或三氟甲磺醯氧基；

(IV)與(V)之反應可利用相關技藝已知之過渡金屬觸媒催化，及

- c) 若需要時，可使用酸轉化式I鹼性化合物形成醫藥上可接受之鹽或使用鹼轉化式I酸性化合物形成醫藥上可接受之鹽，及
- d) 若需要時，可使用氧化劑，如：3-氯-過苯甲酸、三氟過乙酸或二甲基二環氧乙烷進行氧化，轉化式I化合物形成N-氧化物。

式II化合物與式III胺依據製法(a)之反應可在溶劑之存在或不存在下進行。當使用溶劑時，宜為鹵化脂系烴，例如：二氯甲烷或1,2-二氯乙烷、開鏈醚，例如：乙醚或二異丙醚

或二乙二醇二甲醚、環狀醚，例如：四氫呋喃(THF)，可視需要鹵化之芳香烴，例如：苯、甲苯、二甲苯或氯苯，或甲醯胺，例如：二甲基甲醯胺(DMF)或N-甲基吡咯啉酮(NMP)或二甲亞砜(DMSO)或環丁砜。該反應宜在約0℃至約200℃之溫度範圍內進行，較佳為約100℃至約200℃。該反應可在酸之存在下進行，如：鹽酸(HCl)、甲苯磺酸、三氟乙酸或間氯苯甲酸。此外，式III雙環苯胺可呈鹽型反應。或者，該反應可於鹼之存在下進行，如：碳酸鉀、三乙胺、第三丁醇鉀、氫化鈉、二異丙基胺化鋰(LDA)、丁基鋰或六甲基二矽疊氮化鋰。當使用強鹼時，該反應亦可在-20℃至50℃之較低溫下進行。

式II或III起始物中出現之羥基或胺基或羧酸基團可視需要依據相關技藝已知之方式保護。羥基可例如：呈醚型保護，例如：烷基或矽烷基醚，或酯型，例如：烷基酯。受保護之胺基實例為酞醯亞胺基。受保護之羧酸為酯，例如：烷基酯。

式II化合物與式III胺反應所得之產物中出現之保護基可依本身已知之方式脫除。因此，例如：醚，如：烷基醚可經氫溴酸處理，轉化成羥基；與酯如：烷基酯，可使用鹼金屬氫鋁化物如：氫化鋰鋁轉化成羥基。同樣地，例如：酞醯亞胺基可經胼水合物處理，轉化成胺基。受保護之羧酸基團如：酯，例如：烷基酯，可使用鹼金屬氫氧化物裂解轉化成游離羧酸基團。

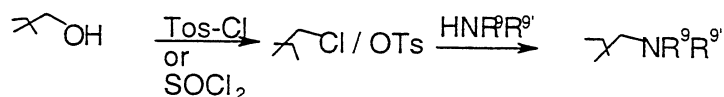
根據b)之製法中，由式II化合物與氫或受保護之胺反應，

形成式IV之2-胺基衍生物。如：4-甲氧基苯甲基之保護基之裂解反應可使用本身已知之方法進行。例如：可使用三氟乙酸進行裂解，宜在加溫下進行，以反應混合物之回流溫度下較佳。

式IV 2-胺基衍生物可類似WO 2001 44258之方法，與式V之雙環殘基偶合，例如：使用Pd-膦複合物催化，如：Pd(OAc)₂/BINAP、Pd(dba)₂/P(第三-Bu)₃或Xantphos，於鹼之存在下如：Cs₂CO₃、NaO第三-Bu、NaOPh或K₃PO₄，於惰性溶劑中，如：甲苯或二甲苯，或THF或NMP，於50與180°C之溫度下進行。

式I中，A為A-1、A-2、A-3、A-4、A-5或A-6基團，及R⁷、R⁸或R^{8'}基團中之一為可視需要經取代之胺基烷基之化合物之製法可由帶有相應羥基-烷基取代基之式I化合物製備，例如：於例如：甲苯磺醯氯或亞磺醯氯之存在下進行兩步驟反應，由鹵素或甲苯磺醯氧基取代羥基，隨後再由氯化物或甲苯磺醯氯與視需要經取代之胺基反應，該反應示於反應圖1中。

反應圖1



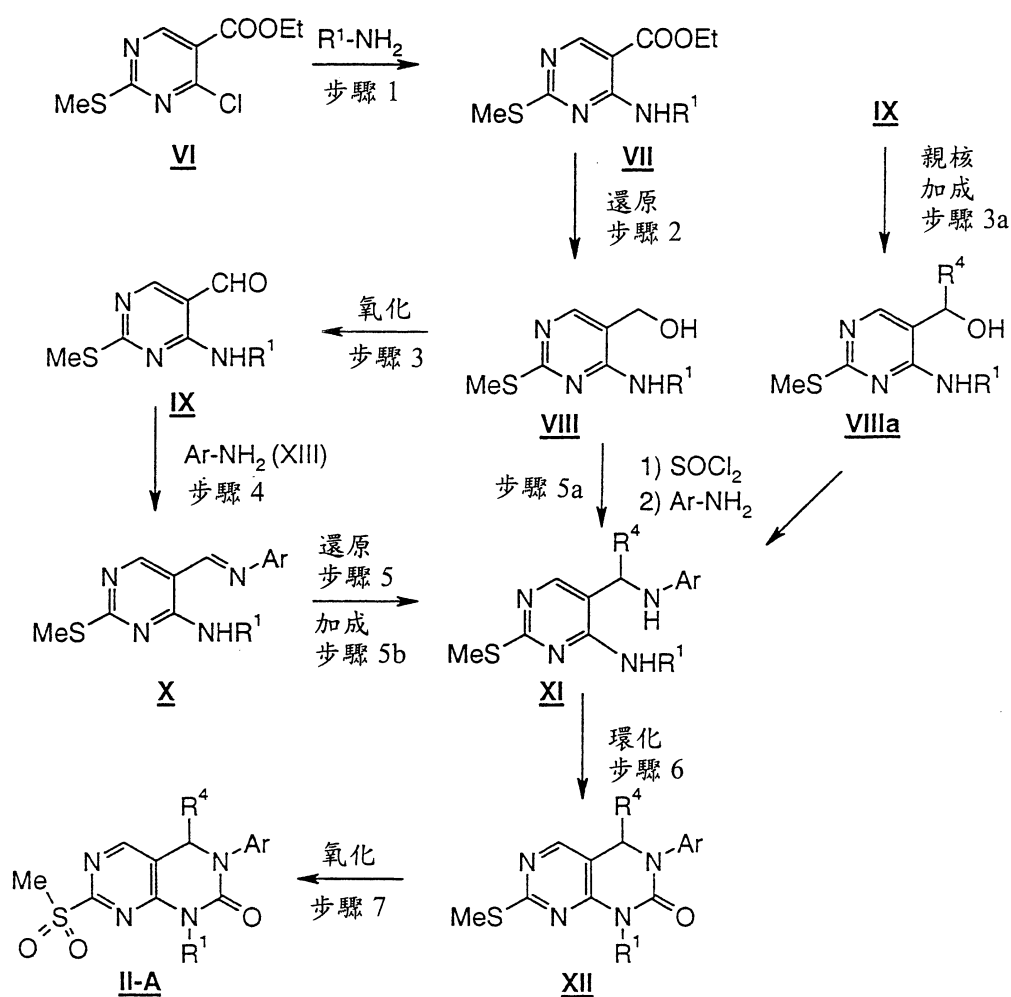
式I化合物中，任一A-2、A-3或A-5基團或其任何取代基含有呈氧化型-S(O)-或-S(O)₂-之硫原子時，亦可由相應之式I硫烷基化合物經3-氯過苯甲酸(MCPBA)、過氧單硫酸鉀(oxone)、2-苯基磺醯基-3-苯基氧氮丙啶、過碘酸鈉或H₂O₂，

於觸媒之存在下(如：W-、V-或Mo 化合物)氧化，或使用相關技藝已知之其他氧化劑，依據標準製程氧化製得。

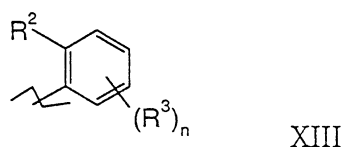
根據製法步驟c)，式I鹼性化合物可與無機酸例如：氫鹵酸如：鹽酸或氫溴酸、硫酸、硝酸或磷酸，或與有機酸例如：甲酸、乙酸、三氟乙酸、檸檬酸、富馬酸、蘋果酸、扁桃酸、琥珀酸、酒石酸、水楊酸、甲磺酸、乙磺酸、4-甲苯磺酸，等等形成鹽。式I酸性化合物可與鹼，例如：無機鹼如：鹼金屬與鹼土金屬或有機鹼如：胺形成鹽類。無機鹼實例為使用鈉、鉀、鎂、鈣，等等作為陽離子之金屬。合適之胺實例為乙二胺、2-羥基乙胺、二(2-羥乙基)胺、乙胺，等等。此等鹽類可依本身已知之方式形成及單離。式I鹼性化合物與酸形成之鹽類較佳。

式II中L為烷基-、苯基-或苯甲磺醯基之起始物係自WO 00/24744中已知者。其製法示於反應圖2，其中L=甲磺醯基：

反應圖 2



其中 R^1 與 R^4 如上述定義， Ar 為如下式殘基，



其中 R^2 、 R^3 與 n 如上述定義。

步驟 1

由式 VI 化合物與胺 R^1-NH_2 反應，產生式 VII 化合物。此反應宜在對反應條件呈惰性之溶劑中進行，較佳為鹵化脂系烴（尤指二氯甲烷）、可視需要鹵化之芳香烴、開鏈或環狀醚、

甲醯胺或低碳數烷醇。該反應宜在約 -20°C 至約 120°C 下進行。

步驟 2

步驟 2 包括還原式 VII 化合物形成式 VIII 醇。此還原反應係使用氫化鋰鋁，依本身已知之方式進行，例如：於對反應條件呈惰性之溶劑中進行，較佳為開鏈或環狀醚，尤指四氫呋喃，在約 -20°C 至約 70°C 下進行，以約 0°C 至室溫下較佳。

步驟 3

式 VIII 醇氧化成式 IX 羧基醛。此氧化反應係使用二氧化鎂，依本身已知之方式進行，宜在對氧化反應條件呈惰性之溶劑中進行，較佳為鹵化脂系烴，尤指二氯甲烷，或可視需要鹵化之芳香烴。該氧化反應宜在約 0°C 至約 60°C 下進行。

步驟 3a

通式 IX 之醛進行親核性加成反應，產生通式 VIIIa 經取代之醇。此等加成反應可使用格林納試劑 (Grignard reagent)，如：甲基或乙基鎂化溴，於惰性溶劑中 (如：醚或 THF)，於 0°C 至回流溫度之範圍下進行。其他親核性劑為例如：三甲基矽烷基氰化物或三丁基錫烷基氰化物，其可加至含醛之惰性溶劑中，如：二氯甲烷或甲苯或 THF。或者，可在乙酸之存在下使用氰化鈉。此等加成反應可於 -20°C 至 150°C 之溫度下進行。

步驟 4

式IX羧基醛與式XIII胺之反應產生式X亞胺。此反應可在酸之存在下進行，例如：芳香系磺酸，較佳為4-甲苯磺酸，並於反應期間共沸排除水。該反應宜在對反應條件呈惰性之溶劑中進行，較佳為可視需要鹵化之芳香烴，尤指甲苯，在約70℃至約150℃下進行，尤指溶劑之回流溫度下。

步驟 5

步驟5包括還原式X亞胺形成式XI化合物。此還原反應係使用氫硼化鈉、氫化鋰鋁或三乙醯氧基氫硼化鈉，依本身已知之方式進行。式X化合物最好不純化，但製備該化合物之反應混合物則濃縮，所得濃縮物溶於對還原條件呈惰性之溶劑中，較佳為開鏈或環狀醚，尤指四氫呋喃或可視需要鹵化之芳香烴或低碳數烷醇，然後以上述還原劑處理。該還原反應宜在約0℃至約100℃下進行，以約25℃較佳。

步驟 5a

或者，式VIII或VIIIa醇轉化成式XI胺之反應可類似Okuda, Price, J. Org. Chem. 24 (1959) 14之反應，先使用亞硫醯氯與式VIII或VIIIa醇進行氯化反應；然後使用式XIII芳香胺，於惰性溶劑中(如：乙腈、DMF、THF或NMP)，可視需要於觸媒之存在下(如：碘化鈉)取代氯。此取代反應可在15℃至200℃之溫度範圍內進行，以室溫至120℃較佳。

步驟 5b

或者，類似步驟3a之方式，可由式X亞胺進行親核性加成反應，產生式XI之經取代之胺。步驟3a所述之相同試劑與條件亦適用於此反應。此外，亦可使用更高反應性之親核

物如：甲基-或乙基鋰。矽烷基氰化物或氰化錫試劑與亞胺之加成反應亦可使用過渡金屬鹽類催化，如： $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ 或 $\text{Zr}(\text{OtBu})_4$ 。特定情形下，式X亞胺可於惰性溶劑中(如：苯或二氯甲烷)與碳醯氯進行環化，產生式XII中間物，其中 $\text{R}^4\text{-Cl}$ ，其說明於Kinko, K., et al, Can. J.Chem. 51(1973) 333-337。此等中間物中，該氯可經低碳數烷醇取代，此反應宜在鹼之存在下(如：碳酸氫鈉、碳酸鉀、乙基二異丙基胺或氫化鈉)進行，產生式XII化合物，其中 R^4 =烷氧基。

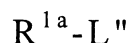
步驟 6

式XI化合物環化產生式XII化合物。此環化反應可使用碳醯氯或氯甲酸三氯甲酯，依本身已知之方式，宜於三級有機鹼之存在下，較佳為三($\text{C}_1\text{-C}_6\text{-烷基}$)胺，尤指三乙胺，於對反應條件呈惰性之溶劑中進行，較佳為開鏈或環狀醚(尤指四氫呋喃)、可視需要鹵化之芳香烴或鹵化脂系烴。或者可使用碳醯氯同等物如：羰基二咪唑，於較強鹼之存在下如：氫化鈉或第三丁醇鉀，於如：THF、NMP或DMF之溶劑中進行。該反應宜在約 -20°C 至約 50°C 下進行，較佳為約 0°C 至約室溫下。

步驟 7

式XII化合物與3-氯過苯甲酸之氧化反應產生式II-A起始物，亦即式II中L為烷基- $\text{S}(\text{O})_m\text{-}$ 之化合物。此氧化反應係依本身已知之方式，宜於對氧化反應條件呈惰性之溶劑中，較佳為鹵化脂系烴，尤指二氯甲烷，及與約 -20°C 至約 50°C 下進行，較佳為約 0°C 至約室溫下。

反應圖2中之式XII化合物或式II中 R^1 代表氮之起始物可經鹼金屬氮化物(尤指氮化鈉)處理而進行N-取代,隨後與如下通式化合物反應



其中 R^{1a} 如上述 R^1 之任何定義,但不為氮、芳基或雜芳基, L'' 代表如L所定義之脫離基,如:磺醯基衍生物,如,例如:苯甲磺醯基、苯磺醯基、烷磺醯基,磺醯氧基衍生物如,例如:對甲苯磺醯氧基、甲磺醯氧基或三氟甲磺醯氧基,烷亞磺醯基或鹵素如:氯、溴、碘或氟。 L'' 較佳為代表碘。

N-取代反應宜在對反應條件呈惰性之溶劑中,較佳為甲醯胺(尤指二甲基甲醯胺)、開鏈或環狀醚或可視需要鹵化之芳香烴中進行。該反應宜在約 50°C 至約 200°C 下進行,以約 50°C 至 150°C 較佳。

當 R^1 包括含氮雜芳基時,該製法可形成N-氧化物。該N-氧化物可依標準方法轉化成游離N化合物,例如:與三苯基膦反應。

式(III)起始物與胺 $R^1-\text{NH}_2$ 係已知者,或可依相關技藝已知之標準方式製備。例如:芳香胺之製法可由相應之硝基化合物經 $\text{H}_2/\text{Pd}-\text{C}$ 、 Sn/HCl 或 NaS_2O_4 還原,或由相應之苯甲酸衍生物經霍夫曼(Hoffmann)或克迪斯(Curtius)重組反應製得。

式(V)起始物為已知者或可依標準方法製備。例如:若L為Cl或Br時,其可經芳香環之鹵化反應引進。若L為 OSO_2CF_3 時,其製法為由相應苯酚與三氟甲磺酸酐或N,N-雙-三氟甲

基磺醯基-苯胺，於鹼之存在下反應。

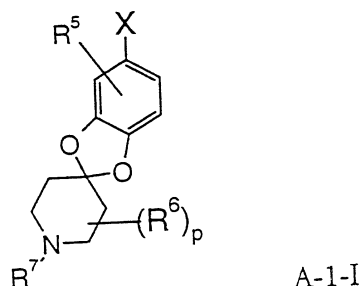
於式 A-1 至 A-6 之環中含有氧代基之式 III 與 V 中間物亦可轉化成式 III 與 V 化合物，其係使羰基部份基團經例如： NaBH_4 、 LiAlH_4 、DIBAL 或 BH_3SMe_2 還原成 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CHOH}-$ 部份基團。此等還原反應宜在醚、THF 或二氯甲烷中，於 0°C 至 150°C 之溫度下進行。或者，此等還原反應亦可使用式 I 化合物進行。

基團 A-1-A-6 上之 R^5 - R^8 取代基可引進式 III 或 V 起始物中，或繼反應製程之後添加，產生各式 I 化合物。該取代基可例如：藉由胺基-或 $-\text{S}(\text{O})_m-\text{CH}_2$ 部份基團與親核物，於鹼之存在下反應而引進。合適之親核物為 C_1 - C_6 -烷基鹵化物(例如： MeI)、醛與酮(例如：甲醛或丙酮)、環氧化物(例如：環氧乙烷)或醯化劑(例如：乙酸酐)，等等。合適之鹼可為氫化鈉、第三丁醇鉀、丁基鋰、三乙胺、吡啶、碳酸鉀，等等。式 III 或 IV 中間物或式 I 化合物中之 A-1-A-6 基團中之羧烷基可依標準方法轉化成脫離基例如：氯烷基或甲苯磺醯氧-烷基部份基團，隨後經氰化物、胺、烷醇、或硫醇取代。此等取代反應宜在鹼之存在下(如：烷醇鈉、乙基-二異丙基胺、碳酸鉀或氫化鈉)，於溶劑中(如：THF、DMF、NMP、DMSO 或乙醇)，於 0°C 至 180°C 之溫度範圍下進行。

含有未氧化型之硫原子之式 III 或 IV 中間物與式 I 化合物中，此等硫原子可使用標準試劑(例如：3-氯過苯甲酸、三氯過乙酸、過氧單硫酸鉀、過碘酸鈉、過硼酸鈉、二甲基環氧乙烷、或過氧化氫)，於 V 或 W 或 Ru 觸媒之存在下氧化

成亞磺醯基與磺醯部份基團。

本發明另一項具體實施例為通式A-1-I化合物，



其中

R^5 、 R^6 、 R^7 與 p 如申請專利範圍第1項之定義；及

X 為 NO_2 或可視需要受保護之 NH_2 基團。

本發明另一項具體實施例為以通式A-1-I化合物作為製備通式I化合物之中間物之用途。該 NH_2 基團可視需要使用習此相關技藝之人士習知之合適保護基形成保護型。

通式I化合物可包含一個或多個對掌性中心，因此可呈消旋型或光學活性型。消旋物可根據已知方法分離成對映異構物。例如：非對映異構性鹽類之分離法可藉由與光學活性酸(如，例如：D-或L-酒石酸、扁桃酸、蘋果酸、乳酸或樟腦磺酸)反應，而自消旋混合物中形成結晶分離。或者，對映異構物之分離法亦可於通常可自商品取得之對掌性HPLC-相上進行層析法。本文所採用術語"對映異構物1"與"對映異構物2"係指當使用對掌相Chiracel OD-CSP (商品材料 $20\text{ }\mu\text{m}$ ，來自Daicel公司，溶離液庚烷/異丙醇1:1)分離消旋物時，分別代表第一個與第二個溶離出之對映異構物。因此，此命名法係用於起始物或中間物及由各起始物或中

間物產生之終產物。

根據本發明化合物可呈其醫藥上可接受之鹽類。術語"醫藥上可接受之鹽"指保留式I化合物之生物有效性與性質，且由合適之無毒性有機或無機酸或有機或無機鹼形成之一般酸加成鹽或鹼加成鹽。酸加成鹽類包括例如：彼等衍生自無機酸者如：鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、胺磺酸、磷酸與硝酸，及彼等衍生自有機酸者，如：對甲苯磺酸、水楊酸、甲磺酸、草酸、琥珀酸、檸檬酸、蘋果酸、乳酸、富馬酸，等等。鹼加成鹽類包括彼等衍生自銨、鉀、鈉與四級銨氫氧化物，如，例如：四甲基銨氫氧化物。者。醫藥化合物形成鹽之化學修飾法係醫藥化學家為了改善化合物物理與化學安定性、吸濕性、流動性與溶解性而採用之習知技術。例如：其說明於Ansel, H., et. al., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 第6版, 1995, pp. 196與1456-1457。

根據本發明之化合物及其醫藥上可接受之鹽類可呈例如：醫療製劑形式作為藥物使用。該醫藥製劑可經口投藥，例如：呈錠劑、包衣錠劑、糖衣錠、硬式與軟式明膠囊、溶液、乳液或懸浮液。然而該投藥法亦可經直腸進行，例如：呈栓劑型式，或非經腸式，例如：呈注射液。

上述醫藥製劑之製法為由根據本發明化合物使用醫藥惰性之無機或有機載劑加工處理。可使用例如：乳糖、玉米澱粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其鹽類，等等，作為錠劑、包衣錠劑、糖衣錠、硬式與軟式明膠囊之載劑。軟式

明膠囊之合適載劑為例如：植物油、蠟、脂肪、半固體與液體多元醇，等等。然而，依活性物質之性質而定，通常軟式明膠囊不需使用載劑。適合製造溶液與糖漿之載劑為例如：水、多元醇、甘油、植物油，等等。適合栓劑之載劑為例如：天然或硬化油類、蠟、脂肪、半固體與液體多元醇，等等。

此外，醫藥製劑可包含防腐劑、溶解劑、安定劑、濕化劑、乳化劑、甜味劑、著色劑、調味劑、改變滲透壓之鹽類、緩衝劑、遮蔽劑或抗氧化劑。其亦可包含其他有醫療價值之物質。

【實施方式】

較佳醫藥製劑可採用下列製法製得：

1. 稱取4.0 g玻璃珠加至定做之試管GL 25.4 cm中(玻璃珠填至試管一半高度)。
2. 添加50 mg化合物，使用藥匙渦轉攪散。
3. 添加2 ml明膠溶液(稱取玻璃珠：明膠溶液=2:1)，並渦轉。
4. 加蓋，包上鋁箔遮光。
5. 準備一個用於磨粉機之對等平衡物。
6. 於Retsch磨粉機上研磨4小時，20/s (有些物質達24小時，30/s)。
7. 於使用兩層濾紙(100 μ m)之濾器固定器上附接接收瓶，於400 g離心2分鐘，自玻璃珠上萃取懸浮液。
8. 取萃出液加至量筒中。

9. 重覆以小體積洗滌(此時每次使用1 ml)，直到達到終體積或萃液澄清為止。

10. 使用明膠填至終體積，並均質化。

上述製法產生式I化合物之微懸浮液，粒子大小在1至10 μm 之間。該懸浮液適合口服，且用於下文說明之藥物動力學試驗中。

根據本發明化合物作為src-家族酪胺酸激酶之抑制劑之活性可使用下列分析法證實。

SRC-抑制劑-分析參數：

反應混合物：

ATP	5 μM
肽(Ro + Ja133-Ro):	10 μM
Ja133-Ro	196 μM
Ro	9.8 μM
PT66	230 ng/ml

分析緩衝液：

4 mM MgCl_2
2 mM TCEP
50 mM HEPES
0.1 % Tween 20
pH 7.3

酵素：

2.5 U/ml

抑制劑：

max. 25 μM

min. 0.42 nM

材料：

標記Eu之磷酸酪胺酸抗體：-針對Lck Cisbio Mab PT66-K,
 -針對Src EG&G Wallac PT66
 Eu-W1024 (均自商品取得)。

肽： Ro: $\text{NH}_2\text{-A-E-E-E-I-Y-G-E-F-E-A-K-K-K-K-CONH}_2$ ，及
 Jal33-Ro: Jal33-G-胺基辛酸-A-E-E-E-I-Y-G-E-F-E-A-K-K-K-K-CONH₂，其中 Jal33 為
 LightCycler-Red 640-N-羥基琥珀醯亞胺
 酯；

於 Zinsser SMP350 肽合成儀上，採用最適化之固相
 肽合成法 (Merrifield, Fed. Proc. Fed. Amer. Soc. Exp.
 Biol. 21 (1962) 412)，合成這兩種肽。簡言之，肽係
 於 160 mg (22.8 μmol 之規模) Rink-linker 改良式聚
 苯乙烯固相上，由過量 20 倍之胺基酸 (分別依側鏈官
 能基而定，受到臨時性之對六氫吡啶敏感之 Fmoc-與
 永久性之對酸敏感之第三-Bu-、BOC-與 O-第三-Bu-
 基團之保護) 進行共軛。受質序列 AEEEIYGEFEAKKKK
 之 N-末端再加上胺基酸間隔基：胺基辛酸與甘胺
 酸。裂解 N-末端臨時性保護基後仍舊附接且受保護
 之肽則使用 1.5 倍量之 LightCycler-Red 640-N-羥基
 琥珀醯亞胺酯 (購自 Roche Diagnostics GmbH) 與三
 乙胺標記。3 小時後，樹脂經二甲基甲醯胺與異丙
 醇洗滌，直到藍色樹脂之溶出液轉呈無色為止。使
 用含 80% 三氟乙酸、10% 乙二硫醇、5% 硫代苯甲醚

與5%水之混合物處理，使完全受保護且有標記之肽自固相脫離，並自永久性保護基中釋出。最後利用製備性逆相HPLC純化法單離出受質。純化結果產生12.2 mg RP-HPLC單一波峰之純藍色物質(冷凍乾燥物)。經MALDI質譜證實其一致性[2720.0]。

酵素：Upstate Lck (p56^{lck}活性)，Upstate Src (p60^{c-src}，部份純化)，購自UBI。

隨時間解析之螢光分析法：讀數機：Perkin Elmer, Wallac Viktor 1420-040多重標記計數器；液相操作系統：Beckman Coulter, Biomek 2000。

ATP, Tween 20, HEPES 係購自 Roche Molecular Biochemicals, MgCl₂與MnCl₂係購自 Merck Eurolab, TCEP 係購自 Pierce, 384孔低體積螢光板購自 Falcon。

分析法說明：

首先取酵素於15°C下，於水溶液中，與相應量之根據本發明抑制劑預培養15分鐘。然後添加含ATP、肽與PT66之反應混合物，開始磷酸化反應，隨後振盪。立即採用隨時間解析之螢光光譜儀，以合適之分析板讀數機追蹤此反應過程。

採用非線性曲線代入法(Excelfit)，由反應速率得到IC₅₀值。

分析結果

實例 No.	化合物名稱	IC50 (src) [nM]	IC50 (lck) [nM]
13-3	(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(2-甲基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基胺基)-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮； 鹽酸鹽	1.5	4.2
13-4	3-(2-溴-苯基)-7-(3,3-二氧代-2,3-二氫-3λ*6*-苯并[1,3]噁硫醇-5-基胺基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮	17	29.4
13-8	7-(苯并[1,3]二噁茂-5-基胺基)-3-(2-溴-苯基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮	17	20
1	3-(2-溴-苯基)-7-(2-羥甲基-2,3-二氫-苯并[1,4]二噁辛-6-基胺基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-嘧啶並[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-氧代基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻吡-7-基胺基)-3,4-二氫-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-氧代基-5,6,7,8-四氫-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-基胺基]-2-甲基-異吲哚-1,3-二酮	11	21
8	3-(2-溴-6-氟-苯基)-7-(4,4-二氧代-3,4-二氫-2H-4λ*6*-苯并[1,4]-氧硫雜環己二烯-6-基胺基)-1-甲基-3,4-二氫-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-1,2,3,4-四氫-1λ*6*-苯并[1,4]噻吡-7-基胺基)-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮	0.8	4.3

實例 No.	化合物名稱	IC50 (src) [nM]	IC50 (lck) [nM]
13-29	3-(2-溴-6-氟-苯基)-1-甲基-7-(4- 甲基-1,1,3-三氧代基-1,2,3,4-四氫 -1λ*6*-苯并[1,4]噻吡-7-基胺基)- 3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶 -2-酮	2.5	6.7
7	3-(2-溴-苯基)-3,4-二氫-7-(-螺[1,3- 苯并二噁茂并-2,4'-六氫吡啶]-5- 基)胺基-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)-3,4-二氫-7- (螺[1,3-苯并二噁茂并-2,4'-六氫 吡啶]-5-基)胺基-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-3,4-二氫-2H-4λ*6*-苯并 [1,4]氧硫雜環己二烯-6-基胺基)- 1-甲基-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d] 嘧啶-2-酮	72.8	37.5
13-49	7-(4,4-二氧代-3,4-二氫-2H-4λ*6*- 苯并[1,4] 氧硫雜環己二烯-6-基 胺基)-3-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-1- 甲基-3,4-二氫-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- 二氫-2H-4λ*6*-苯并[1,4]氧硫雜 環己二烯-6-基胺基)-1,4-二甲基- 3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶 -2-酮；對映異構物1	0.4	8.1
13-50	3-(2-溴-苯基)-7-(4,4-二氧代-3,4- 二氫-2H-4λ*6*-苯并[1,4]氧硫雜 環己二烯-6-基胺基)-1,4-二甲基- 3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶 -2-酮；對映異構物2	2965.8	1342.4

實例 No.	化合物名稱	IC50 (src) [nM]	IC50 (lck) [nM]
13-51	3-(2-溴-苯基)-1,4-二甲基-7-(4-甲基-1,1,3-三氧代基-1,2,3,4-四氫-1λ*6*-苯并[1,4]噻吡-7-基胺基)-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮；對映異構物2	2521.6	1280.4
13-52	3-(2-溴-苯基)-1,4-二甲基-7-(4-甲基-1,1,3-三氧代基-1,2,3,4-四氫-1λ*6*-苯并[1,4]噻吡-7-基胺基)-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮；對映異構物1	0.019	0.0246
13-53	2-[7-(4,4-二氧代-3,4-二氫-2H-4λ*6*-苯并[1,4]氧硫雜環己二烯-6-基胺基)-1-甲基-2-氧代基-1,4-二氫-2H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-3-基]-3-氟-苯基氰	4.3	12.9

藥物動力學試驗：

根據本發明化合物改良之藥物動力學係依據下列方法證實：

對體重 29-35 克之雄性 NMRI 小白鼠經口投與微懸浮液 (7.5% 改質之明膠與 0.22% NaCl)，劑量 30 mg/kg (藥物濃度：3 mg/mL。投藥體積：10mL/kg)，依單一劑量投藥。

試驗法：

動物禁食一夜至投藥後 4 小時。為了方便單次經口投藥，將小白鼠分成 3 組，每組 4 隻。第 1 組於 0.5、3 與 24 小時時抽血樣，第 2 組於 1 與 6 小時時取血樣，第 3 組於 2 與 8 小時時取血樣。

自眼後方抽血約 200 μl。經肝素/EDTA 處理之血樣於室溫

下離心後得到血漿樣本，保存在-20℃下冷凍，直到分析時為止。

分析：

去除血漿中之蛋白質後，採用化合物專一性HPLC-MS法分析化合物之血漿濃度。採用WinNonlin™計算藥物動力學參數。

結果：

實例No.	化合物名稱	AUC=自 T=0 至 T=24小時之曲 線下面積 [(h*(ng/ml))/(mg/kg)]
參考化合物43 來自WO 00/24744A	3-(2-溴-苯基)-7-[4-(2-二乙基 胺基-乙氧基)-苯基胺基]-1-甲 基-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d] 嘧啶-2-酮	69.3
6	3-(2-溴-苯基)-3,4-二氫-7-(1'- 乙醯基-螺[1,3-苯并二噁茂并- 2,4'-六氫吡啶]-5-基)胺基-1- 甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶 -2(1H)-酮	315
1	3-(2-溴-苯基)-7-(2-羥甲基- 2,3-二氫-苯并[1,4]二噁辛-6- 基胺基)-1-甲基-3,4-二氫-1H- 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮	379
7	3-(2-溴-苯基)-3,4-二氫-7- (-螺[1,3-苯并二噁茂并-2,4'-六 氫吡啶]-5-基)胺基-1-甲基- 嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮	813
13-46	3-(2-溴-6-氟-苯基)-3,4-二氫 -7-(螺[1,3-苯并二噁茂并-2,4'- 六氫吡啶]-5-基)胺基-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-吡咯啉-1-基甲基-2,3-二氫-苯并[1,4]二噁辛-6-基胺基)-3,4-二氫-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-氧代基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻吡-7-基胺基)-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮	592

本發明進一步說明下列不設限之製備實例，其中採用下列縮寫：

TCL	薄層層析法
HPLC	高效液相層析法
MS	質譜
TFA	三氟乙酸
NMP	N-甲基吡咯啉酮
DMF	N,N-二甲基甲醯胺
THF	四氫呋喃
mCPBA	間氯過苯甲酸
LAH	氫化鋰鋁

製備實例：

起始物：

a) 2-羥基甲基-6-硝基-1,4-苯并二噁烷

以己烷洗滌1.93 g 60%氫化鈉，懸浮於90 ml DMF中。於5℃下，在15分鐘內滴加含5.15 g 4-硝基苯並兒茶酚之30 ml DMF溶液。隨後在15分鐘內添加5.00 g表溴醇之10 ml DMF溶液。續於室溫下攪拌30分鐘，然後於80℃下再攪拌3小時。

混合物倒至冰水中，以乙醚萃取。有機相脫水，與蒸發，殘質自甲苯中再結晶。取第一批結晶(2.78 g)懸浮於於室溫下之20 ml MeOH中，過濾，濾液蒸發，產生1.65 g標題產物。

再自甲苯母液中得到第二批0.5g產物。

b) 2-羥甲基-6-胺基-1,4-苯并二噁烷

取4.2 g上述硝基化合物於120 ml MeOH中，於常壓與室溫下使用10% Pd-C氫化3小時。混合物過濾，濾液蒸發，產生3.13 g標題化合物。

c) 1'-乙醯基-5-硝基-螺[1,3-苯并二噁茂并-2,4'-六氫吡啶]

取156 g 65%硝酸與40 ml乙酸在冷卻下混合。於4-8°C下，在50分鐘內添加含19.8 g 1'-乙醯基-螺[1,3-苯并二噁茂并-2,4'-六氫吡啶]之60 ml乙酸溶液。於5°C下攪拌混合物1.5小時，然後倒至冰水中，以乙酸乙酯萃取。合併之有機相經碳酸氫鈉水溶液洗滌，與蒸發，產生17.5 g標題產物。

d) 5-胺基-1'-乙醯基-螺[1,3-苯并二噁茂并-2,4'-六氫吡啶]

取上述硝基化合物於常壓與常溫下，使用Pd-C，於THF中氫化5小時。過濾，濾液蒸發，產生12.35 g標題化合物。

e) 5-胺基-螺[1,3-苯并二噁茂并-2,4'-六氫吡啶]

取5 g 5-胺基-1'-乙醯基-螺[1,3-苯并二噁茂并-2,4'-六氫吡啶](來自d))與5.317 g氫氧化鉀於含30 ml乙醇與10 ml水之混合物中回流18小時。冷卻至室溫後，混合物固化，以20 ml水稀釋，以CH₂Cl₂萃取3次。合併之有機相乾燥與蒸發，產生3.45 g標題化合物。

f) 5-胺基-1'-(2-甲氧基乙基)-螺[1,3-苯并二噁茂并-2,4'-六

氮吡啶]

取 1.134 g 上述化合物懸浮於 30 ml THF 中，添加 0.782 g 乙基二異丙基胺。於 10°C 下滴加含 0.764 g 2-甲氧基溴乙烷之 3 ml THF 溶液，續於室溫下攪拌 3.5 小時，然後加熱混合物至 50°C 68 小時。添加 3 ml 濃碳酸氫鈉水溶液，蒸發 THF。殘質經 10 ml 水稀釋，產物經 CH₂Cl₂ 萃取，經矽石層析純化 (CHCl₃/MeOH 95/5)。

收量：0.543 g 標題化合物。

g) 6-硝基-2,3-二氫-苯并[1,4]氧硫雜環己二烯-4,4-二氧化物

取 2.554 g 66% H₂SO₄ 與 1.454 g 65% 硝酸於 0°C 下混合。於 0°C 下分批添加 2.395 g 2,3-二氫-苯并[1,4]氧硫雜環己二烯-4,4-二氧化物。攪拌 30 分鐘後，混合物加水稀釋，過濾單離產物。經矽石層析，產生 1.6 g 標題化合物與 0.37 g 0.58 g 8-硝基異構物。

h) 6-胺基-2,3-二氫-苯并[1,4]氧硫雜環己二烯-4,4-二氧化物

取 0.917 g 6-硝基-2,3-二氫-苯并[1,4]氧硫雜環己二烯-4,4-二氧化物(來自 g))於含 20 ml THF 與 20 ml MeOH 之混合物中，使用 0.90 g 5% Pd-C，於氫常壓與室溫下氫化 90 分鐘。濾出觸媒，濾液蒸發，殘質經矽石層析，產生 370 mg 標題化合物。

i) 6-胺基-4-甲基-4H-苯并[1,4]噻吡-3-酮

取 4.5 g 6-胺基-4H-苯并[1,4]噻吡-3-酮之 50 ml DMF 溶液於室溫下經 0.695 g 95% 氫化鈉分批處理。30 分鐘後，於 0°C

下滴加 3.548 g 甲基碘，續攪拌 30 分鐘。混合物倒至冰與氯化銨溶液中，以 CH_2Cl_2 萃取。經矽石層析，產生 3.1 g 粗產物，再與乙醚研磨純化。

收量：3.00 g 標題化合物。

j) 7-硝基-4-甲基-4H-苯并[1,4]噻吡-3-酮

取 7.3 g 7-硝基-4H-苯并[1,4]噻吡-3-酮懸浮於 65 ml DMF 中，以 1.6 g 55% 氫化鈉分批處理。續於室溫下攪拌 0.5 小時後，滴加含 5.2 g 甲基碘之 15 ml DMF 溶液。再過 3 小時後，混合物倒至冰水中，過濾單離標題產物，產量 7.5 g。

k) 7-胺基-4-甲基-4H-苯并[1,4]噻吡-3-酮

取 3.7 g 上述硝基化合物於室溫下，於 THF 中使用 10% Pd-C 氫化。過濾及蒸發溶劑，產生 3.07 g 標題產物。

l) 7-硝基-4-甲基-4H-苯并[1,4]噻吡

在含 7 g 7-硝基-4-甲基-4H-苯并[1,4]噻吡-3-酮(來自 j))之 10 ml THF 溶液中滴加 67.57 ml 2 M 甲硼烷二甲硫複合物。16 小時後，混合物倒至飽和碳酸氫鈉水溶液中，以乙酸乙酯萃取。蒸發溶劑，固體殘質與醚研磨。

收量：5.80 g 標題化合物。

m) 7-硝基-4-甲基-4H-苯并[1,4]噻吡-1,1-二氧化物

在含 3 g 7-硝基-4-甲基-4H-苯并[1,4]噻吡(來自 l))之 70 ml CH_2Cl_2 中滴加含 8.62 g 60% mCPBA 之 100 ml CH_2Cl_2 溶液，經硫酸鈉脫水。於室溫下攪拌 16 小時後，混合物經亞硫酸鈉水溶液與碳酸鈉洗滌後，蒸發與經矽石層析。

收量：2.55 g 標題化合物與 0.34 g 相應亞砷。

n) 7-胺基-4-甲基-4H-苯并[1,4]噻吡-1,1-二氧化物

取 2.4 g 上述硝基化合物依實例 k 進行氫化，經矽石層析純化。

收量：1.15 g 標題化合物

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

取含 2 g 7-硝基-4-甲基-4H-苯并[1,4]噻吡-3-酮(來自 j)) 之 30 ml CH_2Cl_2 ，於室溫下經含 5.387 g 60% mCPBA 之 150 ml CH_2Cl_2 無水溶液處理。攪拌 16 小時後，混合物經亞硫酸鈉水溶液與碳酸鈉洗滌，脫水與蒸發。殘質與醚研磨。

收量：2.18 g 標題化合物。

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

取 1.5 g 上述硝基化合物於常壓下，於 70 ml THF 中，使用 3 g 10% Pd-C 氫化。2 小時後，混合物過濾，濾液蒸發。固體殘質與醚研磨。

收量：1.03 g 標題化合物。

q) 2-甲基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基胺

取 2.643 g 4-胺基-N-甲基酞醯亞胺懸浮於 50 ml THF 中，於室溫下加至含 1.328 g 氫化鋰鋁之 50 ml THF 中。混合物回流 3 小時，然後續於室溫下攪拌 3 天。加水破壞過量 LAH，混合物經寅氏鹽過濾。分離水相，以 CH_2Cl_2 萃取。合併之有機相脫水與蒸發。殘質與 HCl 於 MeOH 中攪拌，蒸發，產生 1.6 g 標題化合物之鹽酸鹽。

r) 2-(1,1-二甲基-2-羥乙基)-5-硝基-2,3-二氫-1H-異吲哚

取 20g 4-硝基酞酸酐與 8.94g 2-胺基-2-甲基丙醇加熱至

170°C 30分鐘。冷卻後，加水與CH₂Cl₂，分離有機相，濃縮，經矽石層析純化(溶離液CH₂Cl₂/MeOH 97/3)。

s) 2-(1,1-二甲基-2-羥乙基)-2,3-二氫-1H-異吡啶-5-基胺

取1.1 g上述硝基化合物於室溫與常壓下，於130 ml THF中，使用2.2 g Pd-C (10%)氫化。2.5小時後，混合物過濾，濾液蒸發，產生0.78 g標題化合物。

t) 1-(4-甲基胺基-2-甲基硫烷基-嘧啶-5-基)-乙醇

取1.5 g 4-甲基胺基-2-甲基硫烷基-嘧啶-5-羧基醛溶於30 ml THF中，於5°C以下滴加14 ml 1.4 M甲基鎂化溴之醚溶液。於0°C下攪拌1小時後，於30分鐘內再加14 ml格林納溶液。續於0°C下攪拌30分鐘，最後於室溫下攪拌25小時。混合物經飽和氯化銨溶液中止反應，以乙酸乙酯萃取。

收量：1.57 g標題粗產物。

u) [5-(1-氯-乙基)-2-甲基硫烷基-嘧啶-4-基]-甲基-胺

取0.25 g產物(來自實例t)溶於10 ml氯仿中，滴加0.30 g亞硫醯氯。混合物回流2小時，蒸發，產生0.31 g標題產物之鹽酸鹽。

v) 5-[1-(2-溴-苯基胺基)-乙基]-2-甲基硫烷基-嘧啶-4-基-甲基-胺

取0.25 g實例u)產物與34 mg碘化鈉於10 ml乙腈中，於室溫下攪拌15分鐘。所得懸浮液於室溫下滴加至含0.21 g 2-溴苯胺與0.33 g N-乙基-二異丙胺之5 ml乙腈混合物中。續攪拌16小時，混合物經20 ml水稀釋，以二氯甲烷萃取。經矽石層析(溶離液CHCl₃)，產生158 mg標題產物。

w) 2-[(4-甲基胺基-2-甲基硫烷基-嘧啶-5-基甲基)-胺基]-苯基氰

類似實例v)，可由1.0 g (5-氯甲基-2-甲基硫烷基-嘧啶-4-基)-甲基-胺鹽酸鹽與0.527 g 2-氰基苯胺製得0.4 g標題產物。

x) 2-羥基甲基-7-硝基-1,4-苯并二𪗇烷

取17.6 g 4-硝基兒茶酚與11.0 g碳酸氫鉀於200 ml DMF中，於10°C下攪拌。滴加含13.99 g表溴醇之10 ml DMF，續於60°C下攪拌17小時。蒸發DMF，殘質經50 ml水稀釋，以乙酸乙酯萃取。合併之有機相經苛性蘇打與水洗滌，脫水與蒸發。油狀粗產物與200 ml甲苯加熱至90°C，自不溶物部份傾析出上澄液。冷卻至室溫後，再度自不可溶之油中傾析出溶液，置於室溫下3天。得到第一份0.75 g結晶標題產物。母液蒸發，殘質溶於室溫下之20 ml二氯甲烷中。接晶種，冷卻至0°C，再產生2.78 g結晶標題產物。

y) 2-氯甲基-7-硝基-1,4-苯并二𪗇烷

取3.5 g實例x)產物於50 ml甲苯中，經含2.06 g亞硫醯氯之4 ml甲苯處理，回流1.5小時。再加0.5 g亞硫醯氯，續回流7小時。再加0.5 g亞硫醯氯，續回流9小時。冷卻至室溫後，添加1.6 ml吡啶，混合物加熱至60-70°C 16小時，並以TLC追蹤。再加0.2 ml吡啶，續加熱4小時。最後，以水與碳酸鈉溶液洗滌混合物，脫水與蒸發，產生3.05 g標題粗產物，未再純化即用於下一個反應。

z) 4-(7-硝基-2,3-二氫-苯并[1,4]二𪗇辛-2-基甲基)-嗎啉

取含 0.80 g 實例 x) 之氯甲基化合物、0.61 g 嗎啉與 50 mg 碘化鈉之 2.5 ml NMP 加熱至 100°C 21 小時。混合物經 10 ml 水與 1 ml 飽和碳酸鈉溶液稀釋，以乙酸乙酯萃取。粗產物經矽石層析，產生 0.67 mg 標題產物。

za) 3-(2-溴-苯基)-1,4-二甲基-7-甲基硫烷基-3,4-二氫-1H-嘓啶并[4,5-d]嘓啶-2-酮；對映異構物 1+2

於冷卻下，在含 1.1 g 實例 v) 產物之 10 ml 無水 DMF 中添加 0.236 g 氫化鈉 (95%)。於室溫下攪拌 20 分鐘後，混合物冷卻至 5°C，以共 1.01 g 羰基二咪唑分少量處理。續於 5°C 下攪拌 30 分鐘，於室溫下攪拌一夜。於冷卻下添加少量水，破壞過量氫化鈉。混合物加水稀釋，以乙酸乙酯萃取，合併之有機相蒸發。

粗產物經對掌相 Chiracel OD-CSP 層析 (商品 20 μ m 材料，來自 Daicel 公司，溶離液庚烷/異丙醇 1:1)，產生各 470 mg 標題產物之兩種分離之對映異構物之淺黃色粉末。第一個及第二個溶離出之對映異構性分別稱為 '對映異構物 1' 與 '對映異構物 2'。同樣地，由兩種對映異構性起始物中之一衍生之對掌性終產物之相應對映異構物亦分別稱為 '對映異構物 1' 或 '對映異構物 2'。

zb) 3-(2-溴-苯基)-7-甲磺醯基-1,4-二甲基-3,4-二氫-1H-嘓啶并[4,5-d]嘓啶-2-酮；對映異構物 1

取 0.628 g 間氯過苯甲酸商品 (77%) 溶於 50 ml CH_2Cl_2 中，此溶液經硫酸鈉過濾脫水。於室溫下滴加脫水後之 MCPBA 溶液至含 0.437 g 實例 za) 之對映異構物 1 之 20 ml CH_2Cl_2 中，

續攪拌一夜。以稀釋之亞硫酸氫鈉溶液洗滌，以破壞過量之過酸。有機相經碳酸氫鈉水溶液洗滌，脫水與蒸發。使用乙酸乙酯/庚烷進行矽石層析，產生430mg標題產物。

終產物

實例 1

3-(2-溴-苯基)-7-(2-羥基甲基-2,3-二氫-苯并[1,4]二噁辛-6-基胺基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮

取1.2 g 3-(2-溴-苯基)-3,4-二氫-7-甲磺醯基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮與1.54 g 2-羥基甲基-6-胺基-1,4-苯并二噁烷(起始物b))於20 ml NMP中混合。添加0.348 g TFA，混合物加熱至140°C 7小時。混合物倒至10% HCl水溶液中，以乙酸乙酯萃取。水相經調至pH >9，以CH₂Cl₂萃取。有機相合併及蒸發。殘質懸浮於室溫下之CH₂Cl₂中，濾出固體雜質。濾液再經水洗滌去除其餘NMP，然後蒸發。殘質與水研磨，過濾與乾燥，產生0.6 g標題產物(mp: 156-158 °C)。

NMR (CDCl₃, δ ppm): 2.03 (寬s, 1H); 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)

實例 2

3-(2-溴-苯基)-3,4-二氫-7-(2-氯甲基苯并二噁烷-6-基)胺基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮

取 170 mg 實例 1 產物懸浮於 20 ml 甲苯中。於 100°C 下，添加 45 mg 亞硫醯氯，混合物加熱至回流。數小時後，TLC 與 HPLC 顯示已完全轉化，於 90°C 下稍微施加真空，蒸餾排除溶劑。所得之氯甲基衍生物未再純化即使用。

實例 3

3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(2-嗎啉-4-基甲基-2,3-二氫-苯并[1,4]二𫓇辛-6-基胺基)-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮

取 85 mg 實例 2 之氯甲基化合物與 130 mg 嗎啉於 8 ml NMP 中混合。添加 24 mg 四丁基銨化溴，混合物加熱至 50°C 18 小時。再加 24 mg 四丁基銨化溴，加溫至 100°C 16 小時，然後至 130°C 6 小時。經 HPLC-MS 分離粗產物混合物，產生 40 mg 標題化合物。

實例 4

3-(2-溴-苯基)-3,4-二氫-7-[2-(對甲苯磺醯基)氧甲基-苯并二𫓇烷-6-基]胺基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮

取 520 mg 實例 1 產物溶於 20 ml CHCl_3 中。添加 213 mg 甲苯磺醯氯與 13 mg 4-二甲基胺基吡啶，混合物冷卻至 5°C。滴加 166 mg 吡啶，續於室溫下攪拌 3 小時。混合物於 60°C 下攪拌 1 小時，然後再添加 105 mg 甲苯磺醯氯，續於室溫下攪拌 16 小時。混合物經 50 ml CHCl_3 稀釋，以 0.5 M HCl 洗滌，脫水及蒸發。經矽石層析，產生 180 mg 標題化合物。

實例 5

3-(2-溴-苯基)-7-(2-二甲基胺基甲基-2,3-二氫-苯並[1,4]二𫓇辛-6-基胺基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮

取含 90 mg 實例 4 之甲苯磺酸化物之 8 ml NMP 經含 0.62 ml 2 M 二甲基胺之 THF 處理，於室溫下攪拌 3 天。混合物加熱至 50°C 4 小時，然後再至 65°C 2 小時。續於 45°C 下攪拌一夜。經 HPLC-MS 分離，產生之粗產物含有 NMP 雜質，再溶於 CHCl_3 中，以水洗滌純化。

收量：27 mg 標題化合物。

實例 6

3-(2-溴-苯基)-3,4-二氫-7-(1'-乙醯基-螺[1,3-苯并二𫟇茂并-2,4'-六氫吡啶]-5-基)胺基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮

取含 80 mg 3-(2-溴-苯基)-3,4-二氫-7-甲磺醯基-1-甲基-嘧啶并-[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮與 207 mg 5-胺基-1'-乙醯基-螺[1,3-苯并二𫟇茂并-2,4'-六氫吡啶](起始物 d)) 之 0.8 ml NMP 經 23 mg TFA 處理，於氮蒙氣下加熱至 140°C 15 小時。經製備性 HPLC-MS 純化後，溶於乙酸乙酯中，以稀釋之 HCl 水溶液洗滌，產生 57 mg 標題化合物 (mp: 200-201°C)。

實例 7

3-(2-溴-苯基)-3,4-二氫-7-(螺[1,3-苯并二𫟇茂并-2,4'-六氫吡啶]-5-基)胺基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮

於 0°C 下，添加含 82 mg 5-胺基-螺[1,3-苯并二𫟇茂并-2,4'-六氫吡啶](起始物 e)) 之 2 ml THF 至 0.4 ml 1 M 六甲基二矽疊氮化鋰之 THF 溶液中，攪拌 20 分鐘。於 0°C 下添加含 89 mg 3-(2-溴-苯基)-3,4-二氫-7-甲磺醯基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮之 2 ml THF 懸浮液，續於室溫攪拌 16 小時。

混合物倒至水中，以乙酸乙酯萃取。有機相濃縮，經製備性HPLC-MS純化。取含產物之溶離份溶於CH₂Cl₂中，以氫氧化鈉水溶液洗滌，然後脫水與蒸發。

收量：5 mg標題化合物(mp：229-231℃)。

實例 8

3-(2-溴-6-氟-苯基)-7-(4,4-二氧代-3,4-二氫-2H-4λ*6*-苯并[1,4]氧硫雜環己二烯-6-基胺基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮

取含83 mg 3-(2-溴-6-氟苯基)-3,4-二氫-7-甲磺醯基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮與80 mg 6-胺基-2,3-二氫-苯并[1,4]氧硫雜環己二烯-4,4-二氧化物(起始物h))之0.8 ml NMP經0.2 ml 2 M HCl之醚溶液處理，加熱至120℃ 6小時。以製備性HPLC-MS，自此混合物中單離出21 mg標題產物(mp：230-233℃)。

實例 8a

3-(2-溴-苯基)-7-(4,4-二氧代-3,4-二氫-2H-4λ*6*-苯并[1,4]氧硫雜環己二烯-6-基胺基)-1,4-二甲基-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮；對映異構物1

類似實例之製法，但改用100 mg實例zb)產物與145 mg起始物h)，得到標題化合物之淺黃色粉末。

收量：25 mg標題化合物。

實例 9

3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(4-甲基-3-氧代基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻吡-7-基胺基)-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮

取含 320 mg 3-(2-溴-苯基)-3,4-二氫-7-甲磺醯基-1-甲基-嘧啶并-[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮與 626 mg 7-胺基-4-甲基-4H-苯并[1,4]噻吡-3-酮(起始物k))之 4 ml NMP經 92 mg TFA處理，加熱至 140°C 12小時。混合物經 HCl 水溶液稀釋，過濾收集沉澱。

收量：245 mg 標題化合物。

實例 10

3-(2-溴-苯基)-7-(3-甲氧基-4-甲基-1-氧代基-1,4-二氫-1λ*4*-苯并[1,4]噻吡-7-基胺基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮

取 100 mg 實例 9 化合物與 108 mg 過氧單硫酸鉀於 2 ml MeOH 中於室溫下攪拌 17 小時。混合物過濾，殘質經 THF 洗滌。合併之濾液濃縮，經製備性 HPLC-MS 純化，產生 10 mg 標題化合物。

實例 11

3-(2-溴-6-氟-苯基)-1-甲基-7-(4-甲基-1,1-二氧代-1,2,3,4-四氫-1λ*6*-苯并[1,4]噻吡-7-基胺基)-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮

取含 83 mg 3-(2-溴-6-氟苯基)-3,4-二氫-7-甲磺醯基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮與 85 mg 7-胺基-4-甲基-4H-苯并[1,4]噻吡-1,1-二氧化物(起始物n))之 0.8 ml NMP 經 0.2 ml 2 M HCl 之醚溶液處理，加熱至 120°C 6 小時。混合物經製備性 HPLC-MS 純化，產生 34 mg 標題化合物。

實例 12

3-(2-溴-6-氟-苯基)-7-[2-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基胺基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮；鹽酸鹽

取 80 mg 3-(2-溴-6-氟-苯基)-3,4-二氫-7-甲磺醯基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮與 82 mg 2-(1,1-二甲基-2-羥乙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基胺(起始物s))於 1 ml 無水 NMP 中混合。添加 0.2 ml 2 M HCl 之醚溶液，混合物於氮蒙氣下加熱至 120°C 24 小時。混合物經製備性 HPLC-MS 單離出產物，再進行第二次矽石層析純化。純溶離份溶於 CH₂Cl₂ 中，以一當量 2 M HCl 之醚溶液處理。蒸發，產生 1.5 mg 標題產物之鹽酸鹽。

實例 13

下列其他化合物係依據上述製法及實例說明製得：

13-1

3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(3-氧代基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻吡-7-基胺基)-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮，

13-2

5-[6-(2-溴-苯基)-8-甲基-7-氧代基-5,6,7,8-四氫-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-基胺基]-2-甲基-異吲哚-1,3-二酮，

13-3

3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(2-甲基-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基胺基)-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮；鹽酸鹽，

13-4

3-(2-溴-苯基)-7-(3,3-二氧代-2,3-二氫-3λ⁶-苯并[1,3]-呿

硫醇-5-基胺基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮，

13-5

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]噻吡-7-基胺基)-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]噻吡-7-基胺基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮，

13-7

3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(3-氧代基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻吡-6-基胺基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮，

13-8

7-(苯并[1,3]二𫟇茂-5-基胺基)-3-(2-溴-苯基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮，

13-9

3-(2-溴-苯基)-7-(2,3-二氢-苯并[1,4]二𫟇辛-6-基胺基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮，

13-10

3-(2-溴-苯基)-3,4-二氢-7-(1'-乙氧羰基-螺[1,3-苯并二𫟇茂并-2,4'-六氢吡啶]-5-基)胺基-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-氧代基-5,6,7,8-四氢-嘧啶并

[4,5-d]嘧啶-2-基胺基]-異吲哚-1,3-二酮，

13-12

3-(2-溴-6-氟-苯基)-1-甲基-7-(4-甲基-3-氧代基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻吡-7-基胺基)-3,4-二氫-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-氧代基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻吡-6-基胺基)-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮，

13-14

3-(2-溴-6-氟-苯基)-3,4-二氫-7-(1'-乙醯基-螺[1,3-苯并二噁茂并-2,4'-六氫吡啶]-5-基)胺基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮，

13-15

3-(2-溴-6-氟-苯基)-3,4-二氫-7-(1'-乙氧羰基-螺[1,3-苯并二噁茂并-2,4'-六氫吡啶]-5-基)胺基-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-氧代基-5,6,7,8-四氫-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-基胺基]-2-甲基-異吲哚-1,3-二酮，

13-17

3-(2-溴-6-氟-苯基)-7-(3,3-二氧代-2,3-二氫-3λ⁶-苯并[1,3]噁硫醇-5-基胺基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮，

13-18

3-(2-溴-苯基)-3,4-二氫-7-(1'-乙基-螺[1,3-苯并二𫟇茂并-2,4'-六氫吡啶]-5-基)胺基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮，

13-19

3-(2-溴-苯基)-7-(2,3-二氫-苯并[1,4]氧硫雜環己二烯-7-基胺基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮，

13-20

3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(4-甲基-3-氧代基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻吡-6-基胺基)-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮，

13-21

3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(2-吡咯啶-1-基甲基-2,3-二氫-苯并[1,4]二𫟇辛-6-基胺基)-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮 (mp: 201-203°C)，

13-22

3-(2-溴-苯基)-7-(2-環丙基胺基甲基-2,3-二氫-苯并[1,4]二𫟇辛-6-基胺基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮，

13-23

3-(2-溴-6-氟-苯基)-7-(2-羥基甲基-2,3-二氫-苯并[1,4]二𫟇辛-6-基胺基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮，

13-24

3-(2-溴-苯基)-7-(4,4-二氧代-3,4-二氫-2H-4λ*6*-苯并[1,4]氧硫雜環己二烯-7-基胺基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-嘧啶并

[4,5-d]嘧啶-2-酮，

13-25

3-(2-溴-6-氟-苯基)-1-甲基-7-(4-甲基-3-氧代基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻唑-6-基胺基)-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-1,1-二氧化-1,2,3,4-四氢-1λ*6*-苯并[1,4]噻唑-7-基胺基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮 (mp: 250-251°C)，

13-27

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-基胺基)-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-1,1,3-三氧代基-1,2,3,4-四氢-1λ*6*-苯并[1,4]噻唑-7-基胺基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮，

13-29

3-(2-溴-6-氟-苯基)-1-甲基-7-(4-甲基-1,1,3-三氧代基-1,2,3,4-四氢-1λ*6*-苯并[1,4]噻唑-7-基胺基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮 (mp: 271-275°C)，

13-30

3-(2-溴-苯基)-3,4-二氢-7-(1'-(2-甲氧基乙基)-螺[1,3-苯并二𫟇茂并-2,4'-六氢吡啶]-5-基)胺基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧

啉-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-苯并二𫏓茂并-2,4'-六氢吡啶]-5-基)胺基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮，

13-32

3-(2-溴-6-氟-苯基)-7-(2-二甲基胺基甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二𫏓辛-6-基胺基)-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-苯并二𫏓茂并-2,4'-六氢吡啶]-5-基)胺基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮，

13-34

7-(苯并[1,3]二𫏓茂-5-基胺基)-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

3-(2-溴-6-氟-苯基)-3,4-二氢-7-(1'-甲基-螺[1,3-苯并二𫏓茂并-2,4'-六氢吡啶]-5-基)胺基-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-苯并二𫏓茂并-2,4'-六氢吡啶]-5-基)胺基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮，

13-37

3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(3-吡咯啉-1-基甲基-2,3-二氮-苯并[1,4]二𫓇辛-6-基胺基)-3,4-二氮-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮，

13-38

3-(2-溴-6-氟-苯基)-1-甲基-7-(3-吡咯啉-1-基甲基-2,3-二氮-苯并[1,4]二𫓇辛-6-基胺基)-3,4-二氮-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-2,3-二氮-苯并[1,4]二𫓇辛-6-基胺基)-3,4-二氮-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮，

13-40

3-(2-溴-6-氟-苯基)-1-甲基-7-(3-吗啉-4-基甲基-2,3-二氮-苯并[1,4]二𫓇辛-6-基胺基)-3,4-二氮-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮，

13-41

3-(2-溴-苯基)-7-(3-二甲基胺基甲基-2,3-二氮-苯并[1,4]二𫓇辛-6-基胺基)-1-甲基-3,4-二氮-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮，

13-42

3-(2-溴-6-氟-苯基)-7-(3-二甲基胺基甲基-2,3-二氮-苯并[1,4]二𫓇辛-6-基胺基)-1-甲基-3,4-二氮-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮，

13-43

3-(2-溴-苯基)-7-(3-羥基甲基-2,3-二氫-苯并[1,4]二噁辛-6-基胺基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮，

13-44

3-(2-溴-6-氟-苯基)-7-(3-羥基甲基-2,3-二氫-苯并[1,4]二噁辛-6-基胺基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮，

13-45

3-(2-溴-5-甲氧基苯基)-3,4-二氫-7-(螺[1,3-苯并二噁茂并-2,4'-六氫吡啶]-5-基)胺基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮，

13-46

3-(2-溴-6-氟-苯基)-3,4-二氫-7-(螺[1,3-苯并二噁茂并-2,4'-六氫吡啶]-5-基)胺基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮，
NMR (CDCl₃, δ ppm): 2.00 (m, 4 H); 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。

13-47

2-[7-(4,4-二氧代-3,4-二氫-2H-4 λ *6*-苯并[1,4]氧硫雜環己二烯-6-基胺基)-1-甲基-2-氧代基-1,4-二氫-2H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-3-基]-苯基氰，

13-48

3-(2-溴-5-甲氧基-苯基)-7-(4,4-二氧代-3,4-二氫-2H-4 λ *6*-苯并[1,4]氧硫雜環己二烯-6-基胺基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-

嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮，

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-基胺基)-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

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-基胺基)-1,4-二甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮；对映异构物2，

13-51

3-(2-溴-苯基)-1,4-二甲基-7-(4-甲基-1,1,3-三氧代基-1,2,3,4-四氢-1λ*6*-苯并[1,4]噻吡-7-基胺基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮；对映异构物2，

13-52

3-(2-溴-苯基)-1,4-二甲基-7-(4-甲基-1,1,3-三氧代基-1,2,3,4-四氢-1λ*6*-苯并[1,4]噻吡-7-基胺基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮；对映异构物1，

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-基胺基)-1-甲基-2-氧代基-1,4-二氢-2H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-3-基]-3-氟-苯基氟。

參考文獻列表

Ansel, H., et. al., Pharmaceutical Dosage Forms 與 Drug Delivery Systems, 第6版, 1995, pp. 196與1456-1457

Kinko, K., et al.. Can. J. Chem. 51(1973) 333

Merrifield, Fed. Proc. Fed. Amer. Soc. Exp. Biol. 21 (1962) 412

Okuda, Price, J. Org. Chem. 24 (1959) 14

WO 00/24744

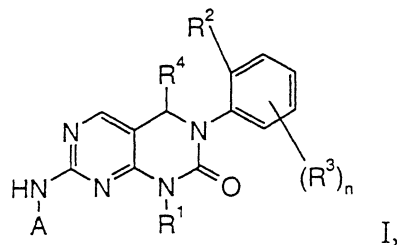
WO 01/29041

WO 01/29042

WO 99/61444

伍、中文發明摘要：

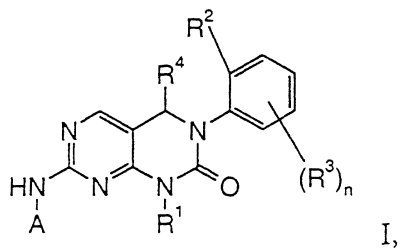
本發明說明通式(I)化合物



其製法，含其之醫藥與其製造法，及此等化合物作為醫藥活性劑之用途。該等化合物具有作為蛋白質激酶抑制劑之活性，特定言之作為src家族酪胺酸激酶抑制劑，因此適用於治療該等酪胺酸激酶所媒介之疾病。

陸、英文發明摘要：

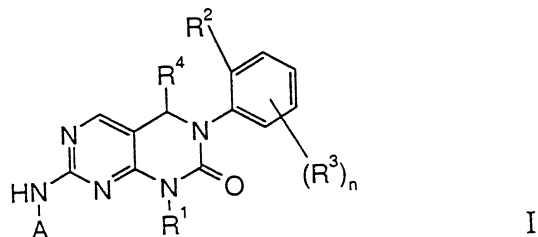
The invention describes compounds of the general formula I



a process for their manufacture, medicaments containing them and their manufacture as well as the use of these compounds as pharmaceutically active agents. The said compounds show activity as protein kinase inhibitors, in particular src family tyrosine kinase inhibitors, and may therefore be usefull for the treatment of diseases mediated by said tyrosine kinases.

拾、申請專利範圍：

1. 一種式I化合物



其中

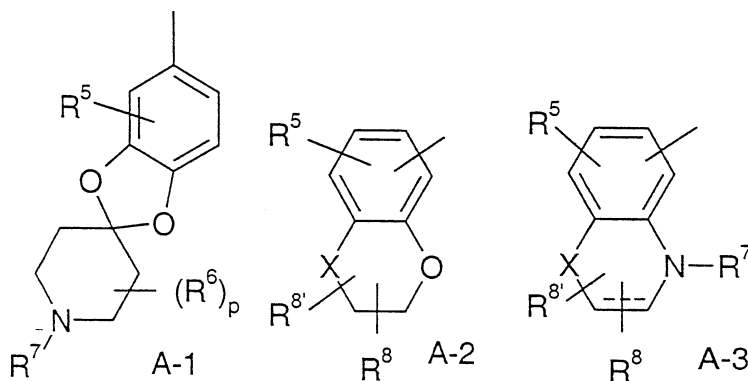
R^1 代表氫或
烷基、環烷基、芳基、雜芳基、芳基烷基、雜
芳基烷基，其均可視需要經取代；

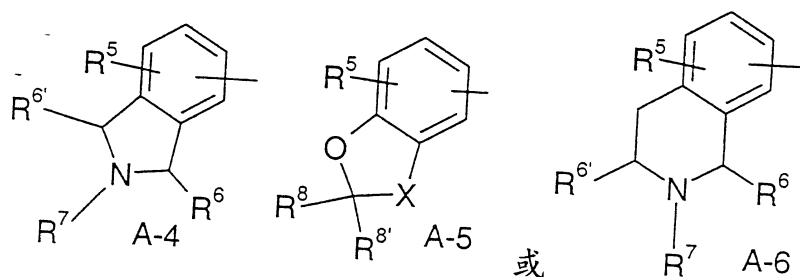
R^2 代表鹵素、氰基、 CF_3 ；

R^3 分別獨立為鹵素、羥基、氰基、硝基、胺基、
鹽胺基、 $-CONH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-S(O)_m$ -烷基、 $-NH$ -
烷基、 $-N(烷基)_2$ 、 $-CONH(烷基)$ 、 $-CON(烷基)_2$ 、
 $-SO_2NH(烷基)$ 、 $-SO_2N(烷基)_2$ 或烷基、烷氧基、
烷氧基烷基，其均可視需要經取代；

R^4 代表氫、烷基、烷氧基、氰基；且

A 為如下式基團：





R^5 為氫、鹵素、羥基、氰基、胺基、鹽胺基、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、 $-\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{CONH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{CON}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{烷基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{烷基})_2$ ；

$R^6, R^{6'}$ 分別獨立代表氫、烷基或氧代基；

R^7 為氫、鹽基、烷氧羰基、烷氧基烷基；或
烷基，其可視需要經羥基、氰基、 $-\text{S}(\text{O})_m$ -烷基、
胺基、 $-\text{NH}$ -烷基或 $-\text{N}(\text{烷基})_2$ 取代；

$R^8, R^{8'}$ 分別獨立代表氫、氧代基、烷氧基、烷氧基烷基；

或烷基，其可視需要經氫、氰基、吡咯啉-1-基、
嗎啉基、六氫吡啶-1-基、4-烷基-六氫吡啶-1-
基、六氫吡啶-1-基、 $-\text{S}(\text{O})_m$ -烷基、或 $\text{NR}^9\text{R}^{9'}$ 基
團取代，其中

R^9 與 $R^{9'}$ 分別獨立為氫、烷基或環烷基；

X 為氧或 $\text{S}(\text{O})_m$ ；

虛線為視需要存在之第二化學鍵；

n 為0、1或2；

m 為 0、1 或 2；

p 為 0、1 或 2；

及其醫藥上可接受之鹽類或 N-氧化物；

但其限制條件為當 R^8 與 $R^{8'}$ 代表氧代基時，此氧代基不與 $S(O)_m$ 基團相鄰。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物，

其中

A 為根據申請專利範圍第 1 項定義之式 A-1、A-2、A-3、A-4、A-5 或 A-6 基團；

R^1 為可視需要經取代之烷基或芳基；

R^2 為鹵素或氰基；

R^3 為鹵素；

n 為 0 或 1；

R^5 為氫；及

R^4 為氫或甲基；及

其醫藥上可接受之鹽類。

3. 根據申請專利範圍第 2 項之化合物：

7-(苯并[1,3]二噁茂-5-基胺基)-3-(2,4-二氯-苯基)-1-(4-甲氧基-苯基)-3,4-二氫-1H-嘓啶并[4,5-d]嘓啶-2-酮

2-[7-(4,4-二氧代-3,4-二氫-2H-4 λ *6*-苯并[1,4]氧硫雜環己二烯-6-基胺基)-1-甲基-2-氧代-1,4-二氫-2H-嘓啶并[4,5-d]嘓啶-3-基]-苯基氰。

4. 根據申請專利範圍第 1 項之式 I 化合物，其中

A 為 A-1 基團，其中

R^5 為氫；

R^7 如申請專利範圍第1項之定義；

p 為0；

及

R^1 為烷基；

R^2 為鹵素；

R^3 為鹵素；

n 為0或1；

R^4 為氫；

及其醫藥上可接受之鹽類。

5. 根據申請專利範圍第4項之化合物：

3-(2-溴-苯基)-3,4-二氫-7-(1'-乙醯基-螺[1,3-苯并二𫏓茂并-2,4'-六氫吡啶]-5-基)胺基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮，

3-(2-溴-苯基)-3,4-二氫-7-(1'-乙氧羰基-螺[1,3-苯并二𫏓茂并-2,4'-六氫吡啶]-5-基)胺基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮，

3-(2-溴-6-氟苯基)-3,4-二氫-7-(1'-乙醯基-螺[1,3-苯并二𫏓茂并-2,4'-六氫吡啶]-5-基)胺基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮，

3-(2-溴-6-氟苯基)-3,4-二氫-7-(1'-乙氧羰基-螺[1,3-苯并二𫏓茂并-2,4'-六氫吡啶]-5-基)胺基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮，

3-(2-溴-苯基)-3,4-二氫-7-(1'-乙基-螺[1,3-苯并二𫏓茂并

-2,4'-六氫吡啶]-5-基)胺基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮，

3-(2-溴-苯基)-3,4-二氫-7-(1'-(2-甲氧基乙基)-螺[1,3-苯并二𫏓茂并-2,4'-六氫吡啶]-5-基)胺基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮，

3-(2-溴-6-氟苯基)-3,4-二氫-7-(1'-(2-甲氧基乙基)-螺[1,3-苯并二𫏓茂并-2,4'-六氫吡啶]-5-基)胺基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮，

3-(2-溴-苯基)-3,4-二氫-7-(螺[1,3-苯并二𫏓茂并-2,4'-六氫吡啶]-5-基)胺基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮，

3-(2-溴-苯基)-3,4-二氫-7-(1'-甲基-螺[1,3-苯并二𫏓茂并-2,4'-六氫吡啶]-5-基)胺基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮，

3-(2-溴-6-氟-苯基)-3,4-二氫-7-(螺[1,3-苯并二𫏓茂并-2,4'-六氫吡啶]-5-基)胺基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮，

3-(2-溴-6-氟-苯基)-3,4-二氫-7-(1'-甲基-螺[1,3-苯并二𫏓茂并-2,4'-六氫吡啶]-5-基)胺基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮，

3-(2-溴-苯基)-3,4-二氫-7-(1'-氰基甲基-螺[1,3-苯并二𫏓茂并-2,4'-六氫吡啶]-5-基)胺基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2(1H)-酮，

3-(2-溴-5-甲氧基苯基)-3,4-二氫-7-(螺[1,3-苯并二𫏓茂并-2,4'-六氫吡啶]-5-基)胺基-1-甲基-嘧啶并[4,5-d]嘧啶

-2(1H)-酮。

6. 根據申請專利範圍第1項之式I化合物，其中

A 為A-2基團，其中

R^5 為氫；

X 為氧；

$R^8, R^{8'}$ 分別獨立代表氫或可視需要經取代之烷基；

及

R^1 為烷基；

R^2 為鹵素；

R^3 為鹵素；

n 為0或1；及

R^4 為氫；及

其醫藥上可接受之鹽類。

7. 根據申請專利範圍第6項之化合物：

3-(2-溴-苯基)-7-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁辛-6-基胺基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮，

3-(2-溴-苯基)-7-(2-羥基甲基-2,3-二氫-苯并[1,4]-二噁辛-6-基胺基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮，

3-(2-溴-苯基)-7-(3-羥基甲基-2,3-二氫-苯并[1,4]二噁辛-6-基胺基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮，

3-(2-溴-6-氟-苯基)-7-(3-羥基甲基-2,3-二氫-苯并[1,4]二噁辛-6-基胺基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶

-2-酮，

3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(2-吡咯啉-1-基甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二噁辛-6-基胺基)-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-吡咯啉-1-基甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二噁辛-6-基胺基)-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮，

3-(2-溴-苯基)-7-(2-二甲基胺基甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二噁辛-6-基胺基)-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-(2-二甲基胺基甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二噁辛-6-基胺基)-1-甲基-3,4-二氢-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮，

3-(2-溴-苯基)-7-(3-二甲基胺基甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二噁辛-6-基胺基)-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-(3-二甲基胺基甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二噁辛-6-基胺基)-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-環丙基胺基甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二噁辛-6-基胺基)-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-(2-羥基甲基-2,3-二氢-苯并[1,4]二噁辛-6-基胺基)-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-嗎啉-4-基甲基-2,3-二氫-苯并[1,4]二𫓇辛-6-基胺基)-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮，

3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(3-嗎啉-4-基甲基-2,3-二氫-苯并[1,4]二𫓇辛-6-基胺基)-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮，

3-(2-溴-6-氟-苯基)-1-甲基-7-(3-嗎啉-4-基甲基-2,3-二氫-苯并[1,4]二𫓇辛-6-基胺基)-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮，

3-(2-溴-6-氟-苯基)-1-甲基-7-(3-吡咯啶-1-基甲基-2,3-二氫-苯并[1,4]二𫓇辛-6-基胺基)-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮。

8. 根據申請專利範圍第1項之式I化合物，其中

A 為A-2基團，其中

R⁵ 為氫；

X 為S(O)_m；

m 為0、1或2；

R⁸, R^{8'} 代表氫；

及

R¹ 為烷基；

R² 為鹵素；

R³ 為鹵素；

n 為0或1；

R^4 為氫；及

其醫藥上可接受之鹽類。

9. 根據申請專利範圍第8項之化合物：

3-(2-溴-苯基)-7-(2,3-二氫-苯并[1,4]氧硫雜環己二烯-7-基胺基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮，

3-(2-溴-苯基)-7-(4,4-二氧代-3,4-二氫-2H-4 λ *6*-苯并[1,4]氧硫雜環己二烯-7-基胺基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮，

3-(2-溴-6-氟-苯基)-7-(4,4-二氧代-3,4-二氫-2H-4 λ *6*-苯并[1,4]氧硫雜環己二烯-6-基胺基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮，

3-(2-溴-苯基)-7-(4,4-二氧代-3,4-二氫-2H-4 λ *6*-苯并[1,4]氧硫雜環己二烯-6-基胺基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮。

10. 根據申請專利範圍第1項之式I化合物，其中

A 為A-3基團，其中

R^5 為氫；

R^7 為氫或烷基；

X 為S(O) $_m$ ；

m 為0、1或2；

$R^8, R^{8'}$ 分別獨立代表氫、氧代基、或烷氧基，但其限制條件為 R^8 、 $R^{8'}$ 中之一為氧代基，且虛線不存在，當 R^8 、 $R^{8'}$ 為氫或烷氧基時，該虛線可代表另一個鍵，形成雙鍵；

及

R^1 為烷基；

R^2 為鹵素；

R^3 為鹵素；

n 為0或1；

R^4 為氫；及

其醫藥上可接受之鹽類。

11. 根據申請專利範圍第10項之化合物：

3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(3-氧代基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻吡-7-基胺基)-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮，

3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(4-甲基-3-氧代基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻吡-7-基胺基)-3,4-二氫-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-1,2,3,4-四氫-1λ*4*-苯并[1,4]噻吡-7-基胺基)-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮，

3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(4-甲基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻吡-7-基胺基)-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮，

3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(3-氧代基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻吡-6-基胺基)-3,4-二氫-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-氧代基-3,4-二氫-2H-苯并[1,4]噻吡-7-基胺基)-3,4-二氫-1H-嘧啶并

[4,5-d]嘧啶-2-酮，

3-(2-溴-6-氟-苯基)-1-甲基-7-(3-氧代基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻吡-6-基胺基)-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-氧代基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻吡-6-基胺基)-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-氧代基-1,4-二氢-1λ*4*-苯并[1,4]噻吡-7-基胺基)-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-氧代基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噻吡-6-基胺基)-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-1λ*6*-苯并[1,4]噻吡-7-基胺基)-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-1λ*6*-苯并[1,4]噻吡-7-基胺基)-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-1,1,3-三氧代基-1,2,3,4-四氢-1λ*6*-苯并[1,4]噻吡-7-基胺基)-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-1,1,3-三氧代基-1,2,3,4-四氢-1λ*6*-苯并[1,4]噻吡-7-基胺基)-3,4-二氢

-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮。

12. 根據申請專利範圍第1項之式I化合物，其中

A 為A-4基團，其中

R^5 為氫；

$R^6, R^{6'}$ 分別獨立代表氫或氧代基；

R^7 為氫或可視需要經取代之烷基；

及

R^1 為烷基；

R^2 為鹵素；

R^3 為鹵素；

n 為0或1；

R^4 為氫；及

其醫藥上可接受之鹽類。

13. 根據申請專利範圍第12項之化合物：

5-[6-(2-溴-苯基)-8-甲基-7-氧代-5,6,7,8-四氫-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-基胺基]-2-甲基-異吲哚-1,3-二酮，

3-(2-溴-苯基)-1-甲基-7-(2-甲基-2,3-四氫—1H-異吲哚-5-基胺基)-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮；鹽酸鹽，

5-[6-(2-溴-苯基)-8-甲基-7-氧代-5,6,7,8-四氫-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-基胺基]-異吲哚-1,3-二酮，

5-[6-(2-溴-6-氟-苯基)-8-甲基-7-氧代-5,6,7,8-四氫-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-基胺基]-2-甲基-異吲哚-1,3-二酮，

3-(2-溴-6-氟-苯基)-7-[2-(2-羥基-1,1-二甲基-乙基)-2,3-二氫-1H-異吲哚-5-基胺基]-1-甲基-3,4-二氫-1H-嘧啶并

[4,5-d]嘧啶-2-酮；鹽酸鹽。

14. 根據申請專利範圍第1項之式I化合物，其中

A 為A-5基團，其中

R^5 為氫；

X 為氧；

$R^8, R^{8'}$ 分別獨立代表氫或烷基；

及

R^1 為烷基；

R^2 為鹵素；

R^3 為鹵素；

n 為0或1；

R^4 為氫；及

其醫藥上可接受之鹽類。

15. 根據申請專利範圍第14項之化合物：

7-(苯并[1,3]二𫓇茂-5-基胺基)-3-(2-溴-苯基)-1-甲基
-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮。

16. 根據申請專利範圍第1項之式I化合物，其中

A 為A-5基團，其中

R^5 為氫；

X 為 $S(O)_m$ ；

m 為0、1或2；

$R^8, R^{8'}$ 分別獨立代表氫或烷基；

及

R^1 為烷基；

R^2 為鹵素；

R^3 為鹵素；

n 為0或1；

R^4 為氫；及

其醫藥上可接受之鹽類。

17. 根據申請專利範圍第16項之化合物：

3-(2-溴-6-氟-苯基)-7-(3,3-二氧代-2,3-二氫-3 λ^6 -苯并[1,3]呋硫醇-5-基胺基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮，

3-(2-溴-苯基)-7-(3,3-二氧代-2,3-二氫-3 λ^6 -苯并[1,3]呋硫醇-5-基胺基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮。

18. 根據申請專利範圍第1項之式I化合物，其中

A 為A-6基團，其中

R^5 為氫；

$R^6, R^{6'}, R^7$ 如申請專利範圍第1項之定義；

及

R^1 為烷基；

R^2 為鹵素；

R^3 為鹵素；

n 為0或1；

R^4 為氫；及

其醫藥上可接受之鹽類。

19. 根據申請專利範圍第1項之化合物：

3-(2-溴-5-甲氧基-苯基)-7-(4,4-二氧代-3,4-二氫-2H-4λ*6*-苯并[1,4]氧硫雜環己二烯-6-基胺基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮，

7-(4,4-二氧代-3,4-二氫-2H-4λ*6*-苯并[1,4]氧硫雜環己二烯-6-基胺基)-3-(2-氟-6-甲氧基-苯基)-1-甲基-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮，

3-(2-溴-苯基)-7-(4,4-二氧代-3,4-二氫-2H-4λ*6*-苯并[1,4]氧硫雜環己二烯-6-基胺基)-1,4-二甲基-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮；對映異構物1，

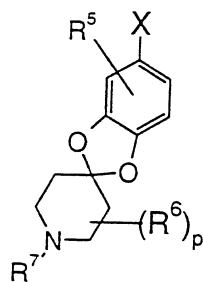
3-(2-溴-苯基)-7-(4,4-二氧代-3,4-二氫-2H-4λ*6*-苯并[1,4]氧硫雜環己二烯-6-基胺基)-1,4-二甲基-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮；對映異構物2，

3-(2-溴-苯基)-1,4-二甲基-7-(4-甲基-1,1,3-三氧代基-1,2,3,4-四氫-1λ*6*-苯并[1,4]噻吡-7-基胺基)-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮；對映異構物2，

3-(2-溴-苯基)-1,4-二甲基-7-(4-甲基-1,1,3-三氧代基-1,2,3,4-四氫-1λ*6*-苯并[1,4]噻吡-7-基胺基)-3,4-二氫-1H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-2-酮；對映異構物1，及

2-[7-(4,4-二氧代-3,4-二氫-2H-4λ*6*-苯并[1,4]氧硫雜環己二烯-6-基胺基)-1-甲基-2-氧代基-1,4-二氫-2H-嘧啶并[4,5-d]嘧啶-3-基]-3-氟-苯基氰。

20. 一種通式A-1-I化合物，



A-1-I

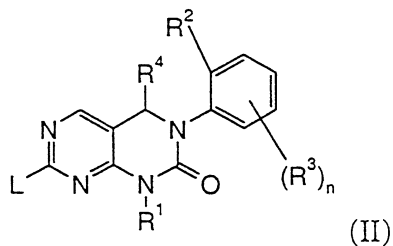
其中

R^5, R^6, R^7 與 p 如申請專利範圍第1項之定義；及

X 為 NO_2 或可視需要受保護之 NH_2 基團。

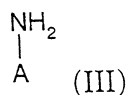
21. 一種製造根據申請專利範圍第1至19項中一項之式I化合物之方法，其包括

(a) 由如下通式化合物：



(II)

其中 R^1 至 R^4 與 n 如申請專利範圍第1項之定義，任何出現之羥基或胺基可呈保護型，與 L 代表脫離基如：磺醯基衍生物，如，例如：苯甲基磺醯基、苯基磺醯基、烷磺醯基、磺醯氧基衍生物，如，例如：對甲苯磺醯氧基、甲磺醯氧基、或三氟甲磺醯氧基、烷亞磺醯基或鹵素，如：氯、溴、碘、氟，與如下通式胺反應

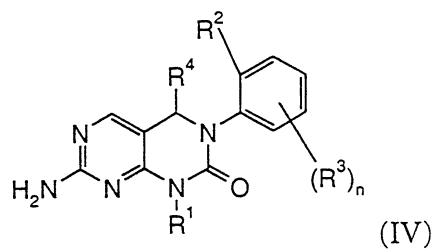


(III)

其中A如申請專利範圍第1項之定義，

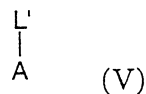
及若需要時，脫除反應產物中受保護之羥基或受保護之胺基之保護基；或

- b) 由式(II)化合物與氨或與受保護之胺(如：苯甲胺)反應，隨後裂解保護基，產生如下式之胺基衍生物



其中代號如申請專利範圍第1項之定義；

其再與如下式雙環化合物反應



其中L'代表如L所定義之脫離基，較佳為鹵素，如：氯、溴、碘或磺醯氧基衍生物，例如：對甲苯磺醯氧基、甲磺醯氧基或三氟甲磺醯氧基；

(IV)與(V)之反應可利用相關技藝已知之過渡金屬觸媒催化，及

- c) 若需要時，可使用酸轉化式I鹼性化合物形成醫藥上可接受之鹽或使用鹼轉化式I酸性化合物形成醫藥上可接受之鹽，及
- d) 若需要時，可使用氧化劑，如：3-氯-過苯甲酸、三氯過乙酸或二甲基二環氧乙烷進行氧化，轉化式I化合物形成N-氧化物。

22. 一種藥劑，其包含一種或多種根據申請專利範圍第1至19項中任一項之化合物作為活性成分，及醫藥上可接受之輔劑。
23. 根據申請專利範圍第22項之藥劑，其係用於治療src家族酪胺酸激酶不適當活化所媒介之疾病。
24. 根據申請專利範圍第22項之藥劑，其係用於治療發炎、免疫病變、CNS病變或骨骼疾病。
25. 根據申請專利範圍第22項之藥劑，其係用於治療癌症。
26. 一種以一種或多種根據申請專利範圍第1至19項中任一項之化合物於製造供治療src家族酪胺酸激酶不適當活化所媒介之疾病之藥劑之用途。
27. 一種以一種或多種根據申請專利範圍第1至19項中任一項之化合物作為src家族酪胺酸激酶抑制劑之用途。
28. 一種以一種或多種根據申請專利範圍第1至19項中任一項之化合物作為訊號調節劑及抗增殖劑上之用途。
29. 一種以一種或多種根據申請專利範圍第1至19項中任一項之化合物於治療發炎、免疫病變、CNS病變或骨骼疾病上之用途。
30. 一種以一種或多種根據申請專利範圍第1至19項中任一項之化合物於治療癌症上之用途。
31. 根據申請專利範圍第1至19項中任一項之化合物，其係依根據申請專利範圍第21之方法或同等方法製備。
32. 如上述說明之本發明。

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ ）圖。

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：