

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580029903.1

[51] Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)  
A61K 31/519 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01)  
A61P 11/06 (2006.01)  
A61P 19/08 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

[43] 公开日 2007年8月8日

[11] 公开号 CN 101014600A

[22] 申请日 2005.9.20

[21] 申请号 200580029903.1

[30] 优先权

[32] 2004.9.21 [33] EP [31] 04022372.9

[86] 国际申请 PCT/EP2005/010126 2005.9.20

[87] 国际公布 WO2006/032452 英 2006.3.30

[85] 进入国家阶段日期 2007.3.6

[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 K·霍诺尔德 W·舍费尔

S·沙伊布勒赫

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司  
代理人 柳春琦

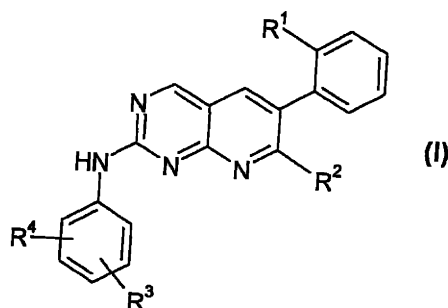
权利要求书4页 说明书26页

[54] 发明名称

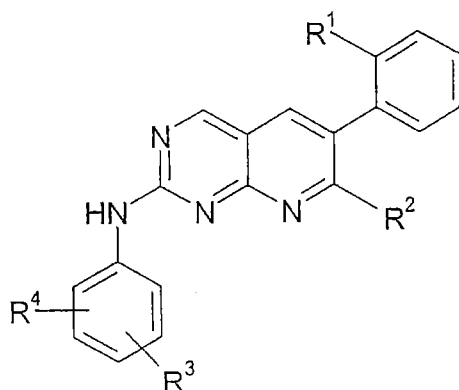
用作蛋白激酶抑制剂的6-(2-烷基-苯基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶类

[57] 摘要

本发明的目的在于通式(I)的化合物、它们的药用盐、对映异构体形式、非对映异构体和外消旋物,上述化合物的制备、含有它们的药剂及它们的制备,以及上述化合物在控制或预防疾病如癌症中的应用。



1. 一种下式 I 的化合物:



式 I,

其中

$R^1$  为  $-CH_3$  或者  $-CF_3$ ;

$R^2$  为  $-C(O)-NH$ -烷基或者  $-C(O)-N$ (烷基) $_2$ , 所有的烷基任选被以下基团取代:

$-OH$ ;  $-NH$ (烷基);  $-N$ (烷基) $_2$ ; 杂环基; 或者  $-NH-S(O)_2$ -烷基;

$R^3$  为杂环基;

$-NH-C(O)$ -烷基;

$-NH-S(O)_2$ -烷基; 以及

$R^4$  为氢; 或者备选地

$R^3$  和  $R^4$  相邻并且与它们连接的苯环一起形成 4,4-二氧代-3,4-二氢-2H-4λ\*6\*-苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基部分;

及其所有药用盐。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中

$R^1$  为  $-CH_3$ 。

3. 根据权利要求 2 的化合物:

- 2-(3-乙酰氨基-苯基氨基)-6-邻甲苯基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸(2-甲基氨基-乙基)-酰胺；
- 2-(3-甲磺酰基氨基-苯基氨基)-6-邻甲苯基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸(2-甲基氨基-乙基)-酰胺；
- 2-(4-吗啉-4-基-苯基氨基)-6-邻甲苯基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸(2-甲基氨基-乙基)-酰胺；
- 2-(3-乙酰氨基-苯基氨基)-6-邻甲苯基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸(吡咯烷-2-基甲基)-酰胺；
- 2-(3-甲磺酰基氨基-苯基氨基)-6-邻甲苯基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸(吡咯烷-2-基甲基)-酰胺；
- 2-(4-吗啉-4-基-苯基氨基)-6-邻甲苯基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸(吡咯烷-2-基甲基)-酰胺；
- 2-(3-乙酰氨基-苯基氨基)-6-邻甲苯基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸(2-甲磺酰基氨基-乙基)-酰胺；
- 2-(3-甲磺酰基氨基-苯基氨基)-6-邻甲苯基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸(2-甲磺酰基氨基-乙基)-酰胺； 以及
- 2-(4-吗啉-4-基-苯基氨基)-6-邻甲苯基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸(2-甲磺酰基氨基-乙基)-酰胺。

4. 根据权利要求1的化合物，其中

$R^1$  为 $-CF_3$ 。

5. 根据权利要求4的化合物：

2-(4-吗啉-4-基-苯基氨基)-6-(2-三氟甲基-苯基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸(吡咯烷-2-基甲基)-酰胺；

2-(3-乙酰氨基-苯基氨基)-6-(2-三氟甲基-苯基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸(吡咯烷-2-基甲基)-酰胺；

2-(3-甲磺酰基氨基-苯基氨基)-6-(2-三氟甲基-苯基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸(吡咯烷-2-基甲基)-酰胺；

2-(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)-6-(2-三氟甲基-苯基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸(吡咯烷-2-基甲基)-酰胺;

2-(4-吗啉-4-基-苯基氨基)-6-(2-三氟甲基-苯基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸(2-甲磺酰基氨基-乙基)-酰胺;

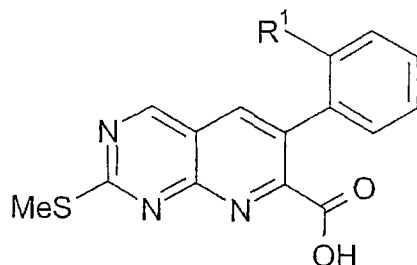
2-(3-乙酰氨基-苯基氨基)-6-(2-三氟甲基-苯基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸(2-甲磺酰基氨基-乙基)-酰胺;

2-(3-甲磺酰基氨基-苯基氨基)-6-(2-三氟甲基-苯基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸(2-甲磺酰基氨基-乙基)-酰胺; 以及

2-(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)-6-(2-三氟甲基-苯基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸(2-甲磺酰基氨基-乙基)-酰胺。

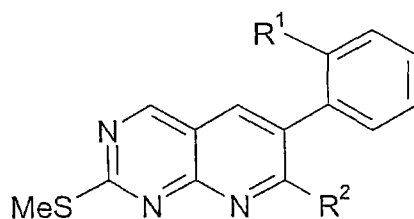
6. 一种制备根据式 I 的化合物的方法, 其中

a) 将式 III) 化合物中的羧基:



式(III),

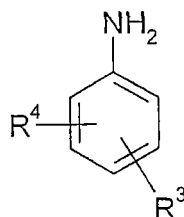
其中 R<sup>1</sup> 具有如上对于权利要求 1 中的式(I)所给出的含义, 转化为式(IV)的酰胺衍生物:



式(IV),

其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 具有如上对于权利要求 1 中的式(I)所给出的含义;

- b) 将式(IV)化合物中的硫烷基转化为相应的亚砷基，所述的亚砷基  
c) 被相应的式(VI)的苯胺所取代：



式(VI)

其中  $R^3$  和  $R^4$  具有如上对于权利要求 1 中的式(I)所给出的含义，  
得到通式(I)的化合物；

- d) 如果需要，将从(c)得到的通式(I)的化合物转化为药用盐。

7. 一种药剂，其含有与药用辅剂一起的根据权利要求 1 至 5 中任何一项的一种或多种化合物作为活性成分。

8. 根据权利要求 7 的药剂，其用于治疗癌症。

9. 根据权利要求 1 至 5 中任何一项的一种或多种化合物在制备用于治疗癌症的药剂中的应用。

10. 根据权利要求 1 至 5 中任何一项的一种或多种式 I 的化合物用于治疗癌症的应用。

## 用作蛋白激酶抑制剂的 6-(2-烷基-苯基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶类

本发明涉及新型的 6-(2-烷基-苯基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶类，涉及它们的制备方法，含有它们的药剂及它们的制备，以及这些化合物作为药学活性试剂的用途。

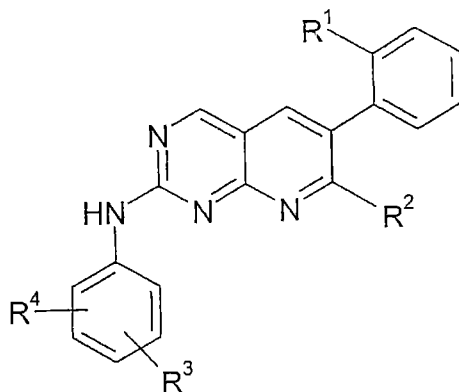
某些取代的双环氮杂环类对于它们的蛋白激酶以及它们的酪氨酸激酶抑制活性在本领域是已知的。WO 02/090360 公开了吡啶并[2,3-d]嘧啶类，其可以用作激酶抑制剂并且用于治疗过增生性疾病。

WO 03/000011 公开了吡啶并[2,3-d]嘧啶的含磷衍生物，其用作蛋白激酶抑制剂并且通常用于治疗骨病、癌症和信号疾病。

WO 96/15128 公开了 6-芳基-吡啶并[2,3-d]嘧啶类，其用作蛋白酪氨酸激酶的抑制剂并且用于治疗动脉粥样硬化、再狭窄、银屑病、细菌感染和癌症。

尽管在上述文献中记载了进展，但是，对于仅指定少数的、具有改善的治疗指数如改善的活性、耐受性、选择性或稳定性的新化合物保留有需要。

本发明的衍生物是下面通式 I 的新型化合物：



式 I,

其中

$R^1$  为  $-CH_3$  或者  $-CF_3$ ;

$R^2$  为  $-C(O)-NH$ -烷基或者  $-C(O)-N$ (烷基) $_2$ , 所有的烷基任选被以下基团取代:

$-OH$ ;

$-NH$ (烷基);

$-N$ (烷基) $_2$ ;

-杂环基; 或者

$-NH-S(O)_2$ -烷基;

$R^3$  为杂环基;

$-NH-C(O)$ -烷基;

$-NH-S(O)_2$ -烷基; 以及

$R^4$  为氢; 或者备选地

$R^3$  和  $R^4$  相邻并且与它们连接的苯环一起形成 4,4-二氧化-3,4-二氢-2H-4λ\*6\*-苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基部分;

及其药用盐。

根据本发明的化合物显示出作为蛋白激酶抑制剂的活性, 特别是 src 家族酪氨酸激酶抑制剂活性, 因而可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磷酸化肽和蛋白质的酪氨酸残基在细胞信号和细

胞增殖调节中起重要作用。已知酪氨酸激酶的不当活化和多种病态有关，这些病态包括炎性的、免疫的、CNS 紊乱，或者肿瘤病症，或者骨病。例如，参见 Susva, M.等, Trends Pharmacol. Sci., 21(2000) 489-495; Biscardi, J.S.等, Adv. Cancer Res. 76 (2000) 61-119。

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，过敏性哮喘，早老性痴呆，帕金森病，中风，骨质疏松症，良性增生，以及癌症如结肠直肠、乳腺、肺、前列腺、胰腺、胃、膀胱、卵巢、黑素瘤、成神经细胞瘤、宫颈、肾脏或肾癌，白血病或淋巴瘤，或者可用于制备相应的药物。

令人惊奇地发现：与本领域中已知的化合物相比，本发明的化合物显示出改善的代谢稳定和/或选择性，以及至少相同的抗 src-酪氨酸激酶的活性。

本发明的目的在于式 I 的化合物及其药用盐以及它们的对映异构体形式、上述化合物的制备、含有它们的药剂及它们的制备以及上述化合物在控制或预防疾病，特别是如上所述的疾病和病症中的应用，或在制备相应药剂中的应用。

如本文所使用的，术语“烷基”是指含有 1 至 5 个，优选 1 至 3 个碳原子的饱和的、直链或支链烃基，如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、2-丁基、叔丁基、正戊基、正己基以及它们的异构体，优选甲基或者乙基。“任选取代的”烷基是如上所定义的烷基，其是未被取代，或被取代一次的，或如果可能，被取代两次的。优选地，这样的烷基被取代一次。

如本文所用的术语“杂环基”是指具有 5 至 10 个环原子的单-或双环芳香或非芳香环，其含有最多 3 个，优选 1 或 2 个独立地选自 N、O 或 S 中的杂原子，并且余下的环原子是碳原子。所述的杂环基任选被烷基取代一次或数次。优选地，所述的杂环基为具有 5 或 6 个环原子的单环饱和环，其含有 1 或者 2 个独立地选自 N 或者 O 中的杂原子。所述的杂环基可以任选地被氧代基团或者如上定义的烷基取代一次或两次。这种杂环基的实例是吡咯烷基；甲基吡咯烷基；咪唑基；吡唑基；2-甲基-吡唑基；二甲基-吡唑基；哌啶基；甲基-哌啶基；吗啉基，优选吡咯烷基和吗啉基。

优选地，式 I 中的取代基  $R^3$  位于-NH-的对位或间位。

本发明的一个实施方案为式 I 的化合物，其中

$R^2$  为-C(O)-NH-烷基；所述的烷基任选被以下基团取代一次：

-NH(烷基)；

-吡咯烷基；或者

-NH-S(O)<sub>2</sub>-烷基；

$R^3$  为吗啉代；

-NH-S(O)<sub>2</sub>-烷基；或者

-NH-C(O)-烷基；和

$R^4$  为氢；或者备选地

$R^3$  和  $R^4$  相邻并且与它们连接的苯环一起形成 4,4-二氧代-3,4-二氢-2H-4λ\*6\*-苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基部分。

本发明的一个实施方案为式 I 的化合物，其中

$R^2$  为-C(O)-NH-亚乙基-NH-烷基，-C(O)-NH-亚甲基-吡咯烷

基；-C(O)-NH-亚乙基-吡咯烷基或者-C(O)-NH-亚乙基

-NH-S(O)<sub>2</sub>-烷基；

$R^3$  为吗啉代；

-NH-S(O)<sub>2</sub>-烷基；或者

-NH-C(O)-烷基；和

$R^4$  为氢；或者备选地

$R^3$  和  $R^4$  相邻并且与它们连接的苯环一起形成 4,4-二氧代-3,4-二氢-2H-4λ\*6\*-苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基部分。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物，其中

$R^1$  为-CH<sub>3</sub>。

本发明的再一个实施方案为式 I 的化合物，其中

$R^1$  为-CH<sub>3</sub>；

$R^2$  为-C(O)-NH-烷基；所述的烷基任选被以下基团取代一次：

-NH(烷基)；

- 吡咯烷基；或者  
-NH-S(O)<sub>2</sub>-烷基；
- R<sup>3</sup> 为吗啉代；  
-NH-S(O)<sub>2</sub>-烷基；或者  
-NH-C(O)-烷基；和
- R<sup>4</sup> 为氢；或者备选地
- R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 相邻并且与它们连接的苯环一起形成 4,4-二氧化-3,4-二氢-2H-4λ\*6\*-苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基部分。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物，其中

- R<sup>1</sup> 为-CH<sub>3</sub>；
- R<sup>2</sup> 为-C(O)-NH-亚乙基-NH-烷基， -C(O)-NH-亚甲基-吡咯烷基； -C(O)-NH-亚乙基-吡咯烷基或者-C(O)-NH-亚乙基-NH-S(O)<sub>2</sub>-烷基；
- R<sup>3</sup> 为吗啉代；  
-NH-S(O)<sub>2</sub>-烷基；或者  
-NH-C(O)-烷基；和
- R<sup>4</sup> 为氢。

本发明的再一个实施方案为式 I 的化合物，其中

- R<sup>1</sup> 为-CH<sub>3</sub>； 以及
- R<sup>2</sup> 为-C(O)-NH-亚乙基-NH-CH<sub>3</sub>。

本发明的再一个实施方案为式 I 的化合物，其中

- R<sup>1</sup> 为-CH<sub>3</sub>；
- R<sup>2</sup> 为-C(O)-NH-亚乙基-NH-CH<sub>3</sub>；
- R<sup>3</sup> 为吗啉代；  
-NH-S(O)<sub>2</sub>-烷基；或者  
-NH-C(O)-烷基；和
- R<sup>4</sup> 为氢。

这样的化合物是例如：

2-(3-乙酰氨基-苯基氨基)-6-邻甲苯基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸(2-甲基氨基-乙基)-酰胺；

2-(3-甲磺酰基氨基-苯基氨基)-6-邻甲苯基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸(2-甲基氨基-乙基)-酰胺； 以及

2-(4-吗啉-4-基-苯基氨基)-6-邻甲苯基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸(2-甲基氨基-乙基)-酰胺。

本发明的再一个实施方案为式 I 的化合物， 其中

R<sup>1</sup> 为-CH<sub>3</sub>； 以及

R<sup>2</sup> 为-C(O)-NH-亚甲基-吡咯烷基。

本发明的再一个实施方案为式 I 的化合物， 其中

R<sup>1</sup> 为-CH<sub>3</sub>；

R<sup>2</sup> 为-C(O)-NH-亚甲基-吡咯烷基；

R<sup>3</sup> 为吗啉代；

-NH-S(O)<sub>2</sub>-烷基； 或者

-NH-C(O)-烷基； 和

R<sup>4</sup> 为氢。

这样的化合物是例如：

2-(3-乙酰氨基-苯基氨基)-6-邻甲苯基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸(吡咯烷-2-基甲基)-酰胺；

2-(3-甲磺酰基氨基-苯基氨基)-6-邻甲苯基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸(吡咯烷-2-基甲基)-酰胺； 以及

2-(4-吗啉-4-基-苯基氨基)-6-邻甲苯基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸(吡咯烷-2-基甲基)-酰胺。

本发明的再一个实施方案为式 I 的化合物， 其中

R<sup>1</sup> 为-CH<sub>3</sub>; 以及  
 R<sup>2</sup> 为-C(O)-NH-亚乙基-NH-S(O)<sub>2</sub>-烷基。

本发明的再一个实施方案为式 I 的化合物, 其中

R<sup>1</sup> 为-CH<sub>3</sub>;  
 R<sup>2</sup> 为-C(O)-NH-亚乙基-NH-S(O)<sub>2</sub>-烷基;  
 R<sup>3</sup> 为吗啉代;  
 -NH-S(O)<sub>2</sub>-烷基; 或者  
 -NH-C(O)-烷基; 和  
 R<sup>4</sup> 为氢。

这样的化合物是例如:

2-(3-乙酰氨基-苯基氨基)-6-邻甲苯基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸(2-甲磺酰基氨基-乙基)-酰胺;

2-(3-甲磺酰基氨基-苯基氨基)-6-邻甲苯基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸(2-甲磺酰基氨基-乙基)-酰胺; 以及

2-(4-吗啉-4-基-苯基氨基)-6-邻甲苯基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸(2-甲磺酰基氨基-乙基)-酰胺。

本发明的另一个实施方案为式 I 的化合物, 其中

R<sup>1</sup> 为-CF<sub>3</sub>。

本发明的再一个实施方案为式 I 的化合物, 其中

R<sup>1</sup>为-CF<sub>3</sub>;  
 R<sup>2</sup> 为-C(O)-NH-烷基; 所述的烷基任选被以下基团取代一次:  
 -NH(烷基);  
 -吡咯烷基; 或者  
 -NH-S(O)<sub>2</sub>-烷基;  
 R<sup>3</sup> 为吗啉代;  
 -NH-S(O)<sub>2</sub>-烷基; 或者

-NH-C(O)-烷基；和  
 $R^4$  为氢；或者备选地  
 $R^3$  和  $R^4$  相邻并且与它们连接的苯环一起形成 4,4-二氧化-3,4-二氢-2H-4λ\*6\*-苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基部分。

本发明的再一个实施方案为式 I 的化合物，其中

$R^1$  为-CF<sub>3</sub>；  
 $R^2$  为-C(O)-NH-亚乙基-NH-烷基，-C(O)-NH-亚甲基-吡咯烷基；-C(O)-NH-亚乙基-吡咯烷基或者-C(O)-NH-亚乙基-NH-S(O)<sub>2</sub>-烷基；  
 $R^3$  为吗啉代；  
 -NH-S(O)<sub>2</sub>-烷基；或者  
 -NH-C(O)-烷基；和  
 $R^4$  为氢；或者备选地  
 $R^3$  和  $R^4$  相邻并且与它们连接的苯环一起形成 4,4-二氧化-3,4-二氢-2H-4λ\*6\*-苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基部分。

本发明的再一个实施方案为式 I 的化合物，其中

$R^1$  为-CF<sub>3</sub>；以及  
 $R^2$  为-C(O)-NH-亚甲基-吡咯烷基。

本发明的再一个实施方案为式 I 的化合物，其中

$R^1$  为-CF<sub>3</sub>；  
 $R^2$  为-C(O)-NH-亚甲基-吡咯烷基；  
 $R^3$  为吗啉代；  
 -NH-S(O)<sub>2</sub>-烷基；或者  
 -NH-C(O)-烷基；和  
 $R^4$  为氢；或者备选地  
 $R^3$  和  $R^4$  相邻并且与它们连接的苯环一起形成 4,4-二氧化-3,4-二氢-2H-4λ\*6\*-苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基部分。

这样的化合物是例如：

2-(4-吗啉-4-基-苯基氨基)-6-(2-三氟甲基-苯基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸  
(吡咯烷-2-基甲基)-酰胺；

2-(3-乙酰氨基-苯基氨基)-6-(2-三氟甲基-苯基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸  
(吡咯烷-2-基甲基)-酰胺；

2-(3-甲磺酰基氨基-苯基氨基)-6-(2-三氟甲基-苯基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-  
羧酸(吡咯烷-2-基甲基)-酰胺； 以及

2-(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)-6-(2-三氟甲基-苯基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸(吡咯烷-2-基甲基)-酰  
胺。

本发明的再一个实施方案为式 I 的化合物， 其中

R<sup>1</sup> 为-CF<sub>3</sub>； 以及

R<sup>2</sup> 为-C(O)-NH-亚乙基-NH-S(O)<sub>2</sub>-烷基。

本发明的再一个实施方案为式 I 的化合物， 其中

R<sup>1</sup> 为-CF<sub>3</sub>；

R<sup>2</sup> 为-C(O)-NH-亚乙基-NH-S(O)<sub>2</sub>-烷基；

R<sup>3</sup> 为吗啉代；

-NH-S(O)<sub>2</sub>-烷基； 或者

-NH-C(O)-烷基； 和

R<sup>4</sup> 为氢； 或者备选地

R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 相邻并且与它们连接的苯环一起形成 4,4-二氧代-3,4-二氢  
-2H-4λ\*6\*-苯并[1,4]氧硫杂环己二烯-6-基部分。

这样的化合物是例如：

2-(4-吗啉-4-基-苯基氨基)-6-(2-三氟甲基-苯基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸  
(2-甲磺酰基氨基-乙基)-酰胺；

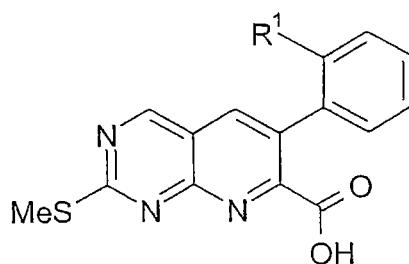
2-(3-乙酰氨基-苯基氨基)-6-(2-三氟甲基-苯基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸  
(2-甲磺酰基氨基-乙基)-酰胺；

2-(3-甲磺酰基氨基-苯基氨基)-6-(2-三氟甲基-苯基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-  
羧酸(2-甲磺酰基氨基-乙基)-酰胺；以及

2-(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)-6-(2-三氟甲基-苯基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸(2-甲磺酰基氨基-乙基)-  
酰胺。

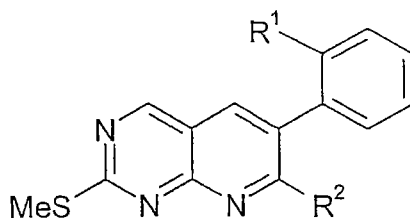
本发明的另一个实施方案为一种制备根据本发明的化合物的方法，  
其中

a) 将式(III)化合物中的羧基



式(III)，

其中 R<sup>1</sup> 具有如上对于式(I)给出的含义，转化为式(IV)的酰胺衍生物：

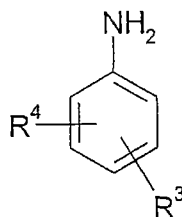


式(IV)，

其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 具有如上对于式(I)给出的含义；

b) 将(IV)化合物中的硫烷基转化为相应的亚砷基，所述的亚砷基

c) 被相应的式(VI)的苯胺取代:

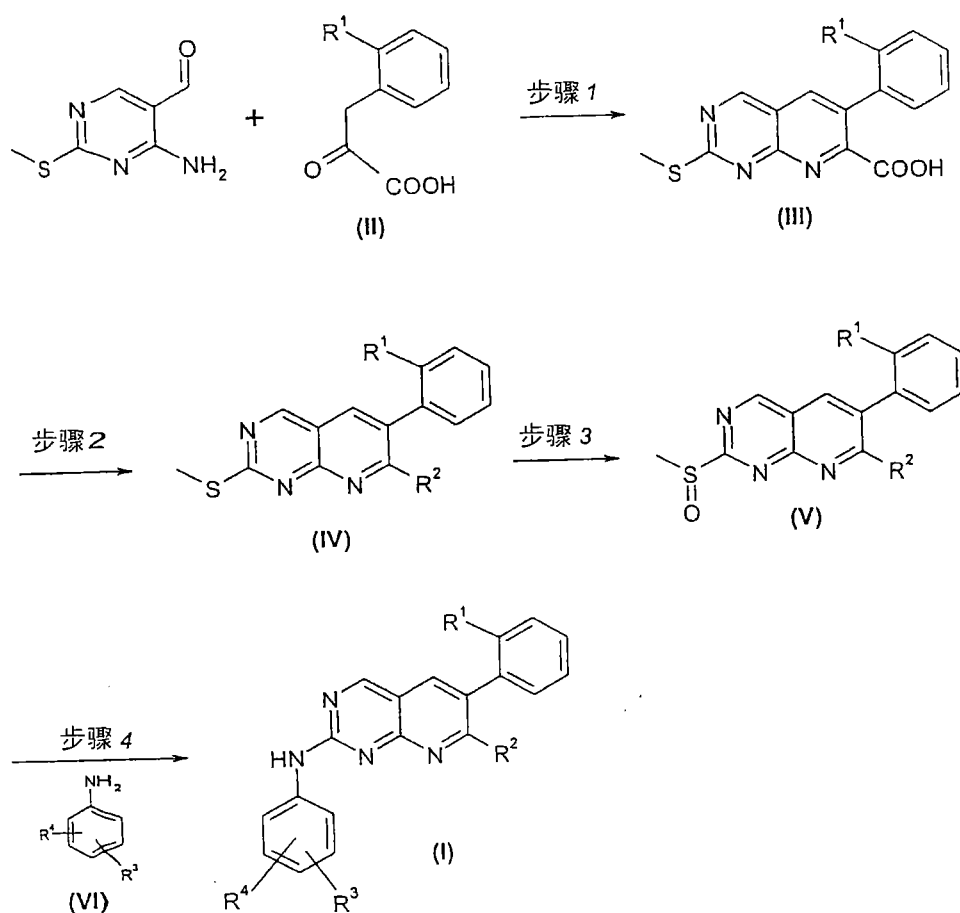


式(VI)

其中 R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 具有如上对于式(I)给出的含义, 得到通式(I)的化合物;

d) 如果需要, 将从(c)得到的所述通式(I)的化合物转化为药用盐。

通式(I)的衍生物或其药用盐可以用本领域技术人员所已知的适用于化学相关化合物制备的任何方法制备。这种方法, 当用于制备式(I)的衍生物或其药用盐时, 作为本发明进一步的特征所提供, 并且由以下方案 1 的代表性实例举例说明, 其中, 除非另外申明, R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 具有此前定义的含义。必要的原料可以通过有机化学的标准方法获得。这些原料的制备方法描述于后附的实施例中。备选地, 可以采用与属于有机化学家普通技术范畴内的方法类似的方法获得必要的原料。



### 方案 1

#### 步骤 1:

可以将式(II)的取代芳基丙酮酸与 4-氨基-2-甲硫基嘧啶-5-甲醛缩合，得到式(III)的化合物。所述的缩合反应可以在碱性条件下进行，例如，在水或者甲醇(MeOH)中的氢氧化钠(NaOH)，或者用在二甲基甲酰胺(DMF)、1-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)或者四氢呋喃(THF)中的 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)或者叔丁醇钾(KOtBu)。备选地，在乙酸钠存在下，在乙酸中进行该缩合反应。反应温度在室温(RT)至 150 °C 的范围内。

#### 步骤 2:

由本领域中已知的标准程序，可以将适宜的式(III)的羧酸转化为式(IV)的酰胺衍生物。例如，首先由与碳二亚胺或者羰基二咪唑或者草酰氯的反应将该酸活化，随后在没有分离的情况下与适宜的取代胺反应。该反应最

好在惰性溶剂如 THF,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  或者 NMP, 在  $0^\circ\text{C}$  至  $150^\circ\text{C}$  的温度进行。

### 步骤 3:

可以将式(IV)的吡啶并嘧啶类的 2 位上的甲硫基或者备选地, 任何其它烷硫基或者芳硫基通过氧化为相应的式(V)的亚砷或者相应的砷而转化为适宜的离去基团。适宜的试剂是例如温度为  $-40^\circ\text{C}$  至  $+65^\circ\text{C}$  的、在惰性溶剂如二氯甲烷( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )、氯仿( $\text{CHCl}_3$ )或者甲基叔丁基醚(MTBE)中的 3-氯过苯甲酸(mCPBA)或者 2-苯磺酰基-3-苯基-氧杂氮丙啶。

### 步骤 4:

可以将来自步骤 3 的亚砷或者砷以纯的形式或者作为粗产物与式(VI)的苯胺类反应, 得到式(I)的 2-苯胺基取代的吡啶并嘧啶。可以在作为溶剂的过量苯胺中, 或者在惰性溶剂如  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、甲苯、乙腈、DMF、二甲亚砷(DMSO)或者 NMP 中, 并且在  $0^\circ\text{C}$  至  $150^\circ\text{C}$  范围内的温度进行该反应。可以加入酸如三氟乙酸 (TFA)或者盐酸(HCl), 以催化该反应。如已经将 mCPBA 用于前一氧化步骤, 则在粗反应混合物中存在的间-氯苯甲酸可以用作催化剂。

在此反应过程中, 取代基  $\text{R}^2$  上的某些官能团可能需要使用本领域技术人员所已知的适宜保护基团。所述的保护基团在所述的反应顺序结束时可以裂开。例如, 对于仲或伯胺官能团的保护, 这样的保护基团的实例为叔丁氧碳基或苄氧碳基。

通式(I)的化合物可以含有一个或几个手性中心, 随后可以以外消旋或光学活性形式存在。可以按照公知的方法将外消旋物分离成对映体。例如, 通过与光学活性酸反应, 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, 所述的光学活性酸如 D-或 L-酒石酸、扁桃酸、苹果酸、乳酸或樟脑磺酸。备选地, 还可以通过使用在商购的手性 HPLC-相上进行的色谱法实现对映体的分离。

根据本发明的化合物可以以其药用盐形式存在。术语"药用盐"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

源于无机酸和来源于有机酸的那些盐，所述的无机酸如盐酸、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。碱加成盐包括那些来源于铵、钾、钠的盐和季铵氢氧化物，如氢氧化四甲铵的那些盐。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。其例如描述于 Stahl, P. H. 和 Wermuth, G., (编辑), Handbook of Pharmaceutical Salts, Verlag Helvetica Chimica Acta (VHCA), Zürich (2002) 或者 Bastin, R.J.等, Organic Proc. Res. Dev. 4 (2000) 427-435。

可以根据本发明的化合物及其药用盐作为药剂使用，例如以药物制剂形式。可以通过口服、例如以片剂、包衣片、锭剂、硬明胶胶囊和软明胶胶囊、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。

可以通过用药物上惰性的、无机或有机载体加工根据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、锭剂和硬明胶胶囊的载体。用于软明胶胶囊的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，根据活性物质的特性，在软明胶胶囊的情况下，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、半液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、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。

本发明的一个实施方案为一种药剂，其含有与药用辅剂一起的根据式 (I)的一种或多种化合物作为活性成分。

本发明的另一个实施方案为所述的药剂，其用于治疗由 src-家族酪氨酸激酶的不适宜激活介导的疾病。

本发明的另一个实施方案为所述的药剂，其用于治疗炎性疾病、免疫疾病、CNS 疾病或骨病。

本发明的另一个实施方案为所述的药剂，其用于治疗癌症。

本发明的另一个实施方案为根据式(I)的一种或多种化合物在制备用于治疗由 src 家族酪氨酸激酶的不适宜激活介导的疾病的药剂中的应用。

本发明的另一个实施方案为根据式(I)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。

本发明的另一个实施方案为根据式(I)的一种或多种化合物作为细胞信号调节或抗增殖剂的应用。

本发明的另一个实施方案为根据式(I)的一种或多种化合物在治疗炎症性疾病、免疫疾病、CNS 疾病或骨病中的应用。

本发明的另一个实施方案为根据式(I)的一种或多种化合物在治疗癌症中的应用。

例如，通过使用下列步骤得到药物制剂：

1. 将 4.0 g 玻璃珠称入定制的管 GL 25，4 cm (该珠填充半支管)。
2. 加入 50 mg 化合物、用刮刀(spatulum)分散并涡旋。
3. 加入 2 ml 明胶溶液(重量珠：明胶溶液= 2: 1)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)。
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  $\mu\text{m}$ )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。

上述描述的制备产生具有 1 至 10  $\mu\text{m}$  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学测试。

药理学活性：

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:

反应混合物:

ATP	5 $\mu$ M
肽(Ro + Ja133-Ro):	10 $\mu$ M
Ja133-Ro	196 nM
Ro	9.8 $\mu$ M
PT66	230 ng/ml

分析缓冲液:

4 mM MgCl<sub>2</sub>  
 2 mM TCEP  
 50 mM HEPES  
 0.1 %吐温 20  
 pH 7.3

酶: 2.5 U/ml

抑制剂: 最大 25  $\mu$ M  
 最小 0.42 nM

## 材料:

Eu-标记的磷酸酪氨酸抗体: -用于 Lck Cisbio Mab PT66-K,  
 - 用于 Src EG&G Wallac PT66 Eu-W1024  
 (均可商购)。

肽: Ro: NH<sub>2</sub>-A-E-E-E-I-Y-G-E-F-E-A-K-K-K-K-CONH<sub>2</sub>, 和  
 Ja133-Ro: Ja133-G- 氨基 辛 酸  
 -A-E-E-E-I-Y-G-E-F-E-A-K-K-K-K-CONH<sub>2</sub>, 其中 Ja133  
 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(Merrifield, Fed. Proc. Fed. Amer. Soc. Exp. Biol. 21 (1962) 412), 用 Zinsser SMP350 肽合成仪合成两种肽类。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  $\mu\text{mol}$  级) Rink-Linker 改性的聚苯乙烯固相上, 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 O-叔-Bu-基团保护。底物序列 AEEEIYGEFEAKKKK 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 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。从固相中取出被完全保护和标记的肽, 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<sup>lck</sup>, 活性)、Upstate Src (p60<sup>c-src</sup>, 部分纯化)购自 UBI, Upstate Biotech, Inc.。

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<sup>TM</sup> 20、4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪乙磺酸(HEPES)购自 Roche Molecular Biochemicals; MgCl<sub>2</sub> 和 MnCl<sub>2</sub> 购自 Merck Eurolab; 三(2-羧基乙基)膦盐酸盐(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°C 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振摇, 启动磷酸化反应。立即使用时间分辨荧光光谱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(XLfit 软件(ID Business Solution Ltd., Guilford, Surrey, UK))由反应速率得到 IC<sub>50</sub> 值。

实施例 序号	IC50 src [ $\mu\text{M}$ ]	IC50 lck [ $\mu\text{M}$ ]
1	0.0007	0.008
3	0.001	0.0118
5、7、8、9、11、14、15	0.0005-0.005	0.001-0.020
2、17	0.005-0.050	0.020-0.050

肿瘤抑制作用的体内试验：

为了产生原发瘤，用 1ml 注射器和 26G 针头将 HT-29 结肠癌细胞 ( $2.5 \times 10^6$ ，体积为  $100 \mu\text{l}$ ) 皮下注射到雌性 SCID 小鼠 (SCID 米色 (Severe Combined Immunodeficient/米色小鼠，购自 Charles River, Sulzfeld, 德国) 的左肋中。HT-29 细胞最初获自 NCI，并保藏在运行的细胞库中。在实验前将细胞解冻并体外培养扩大。在第 9 天将小鼠分到治疗组。分组 (每组 12 只小鼠) 时，将小鼠随机分组，使每组的平均原发瘤体积约为  $120 \text{mm}^3$ 。将测试化合物以在 7.5% 明胶、0.22% NaCl 中的悬浮液形式每天口服给药一次，基于实际体重，给药体积为  $10 \text{ml/kg}$ 。治疗开始于第 10 天并一直进行到第 30 天，即研究的最后一天。在肿瘤细胞植入后第 7 天开始，每周测量两次皮下原发瘤，用电子测径器测量两个方向 (长度和宽度)。原发瘤体积用公式： $V[\text{mm}^3] = (\text{长度}[\text{mm}] \times \text{宽度}[\text{mm}] \times \text{宽度}[\text{mm}]) / 2$  计算。另外，所有动物的体重每周至少记录两次。最后，在研究结束时，取出肿瘤并称重。

提供下面的实施例、参考文献以帮助理解本发明，其真正的范围列在后附权利要求中。应当理解的是，在没有离开本发明的精神的情况下，可以在所列出的程序中进行修饰。

## 实施例

### 原料

#### a) 3-(2-甲基苯基)-2-氧代丙酸

将在 150 ml 5M HCl 水溶液中的 11g 2-乙酰氨基-3-(2-甲基-苯基)-丙

烯酸回流 2.5 小时。在加入 400 ml 的冰水后，将得到的悬浮液用二氯甲烷萃取数次。将有机相用浓碳酸钠溶液洗涤三次，将水相用 HCl 酸化至 pH 1，并且再用二氯甲烷萃取。蒸发溶剂，并且剩余物通过在室温放置过夜而结晶。将其溶解于二氯甲烷中，过滤，并且再于 60 °C 蒸发。将温的剩余物用乙腈处理，并且冷却，得到白色沉淀物。从二氯甲烷 / 己烷 / 乙腈 (6: 2: 2) 中重结晶，得到 4.2 g 的标题化合物。

b) 2-甲硫基-6-邻甲基苯基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸

将 1.05 g 来自实施例 a) 的产物溶解于 11 ml 无水二甲基甲酰胺(DMF) 中，并且冷却至 0°C。滴加 2.00g 1,8-氮杂-7-双环[5.4.0]十一碳烯(DBU)，并且在 5 分钟后，加入 1.00 g 4-氨基-2-甲硫基嘧啶-5-甲醛。将混合物加热至 85 °C 6 小时。加入另一份 0.2 g 的酮酸 a)，并且继续搅拌 12 小时。将混合物冷却，真空下去除 DMF，并且将剩余物溶解于 150 ml 水中。在用 HCl 酸化至 pH 2 后，粗产物沉淀，并且通过过滤分离。将滤液用二氯甲烷萃取，蒸发溶剂，并且将剩余物与粗产物合并。从二氯甲烷 / 乙醚中重结晶，得到 1.5 g 的标题产物。

c) 2-甲硫基-6-邻甲基苯基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸(2-甲磺酰基氨基-乙基)-酰胺

于室温，将 0.50 g 来自实施例 b) 的中间体溶解于 2 ml 无水二甲基甲酰胺 (DMF) 中，并且用 0.221 g 羰基二咪唑处理。在 1 小时后，将 0.159 g N-(2-氨基-乙基)-甲磺酰胺加入至混合物中，并且继续搅拌 2 小时。加入 200 ml 盐水，通过过滤分离出第一批粗产物。将滤液用二氯甲烷萃取，蒸发有机相，并且将剩余物与粗产物合并，使用乙酸乙酯 / 己烷的硅胶色谱得到 120 mg 的标题化合物。

d) (R)-2-[[2-甲硫基-6-邻甲基苯基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羰基]-氨基]-甲基}-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

类似于实施例 c)，使用 0.258 g 的(R)-2-氨基甲基-吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (购自 AstaTech)

收率 208 mg

e) 2-甲基-4-(2-三氟甲基-亚苄基)-4H-噁唑-5-酮

于 80 °C, 将 20 g 邻-三氟甲基苯甲醛、60 g N-乙酰基甘氨酸和 12 g 乙酸钠在 68.2 g 乙酸酐中搅拌 22 小时。将混合物倾倒入 100 ml 冰水中, 将沉淀物滤出, 并且用水洗涤。得到 35 g 的湿粗产物, 在在没有进一步纯化下用于下一步骤。

f) 2-乙酰氨基-3-(2-三氟甲基-苯基)-丙烯酸

将实施例 e) 的产物在 2 M 氢氧化钠水溶液中, 于 60 °C 搅拌 1 小时。在冷却至室温后, 加入 2.5 g 的活性炭, 并且将混合物搅拌 20 分钟, 然后过滤。通过加入浓 HCl, 将滤液酸化至 pH 1-2。将得到沉淀物通过过滤分离, 用水洗涤, 并且真空下干燥, 得到 24.8 g 的标题产物。

g) 2-氧代-3-(2-三氟甲基苯基)-丙酸

将 24 g 来自实施例 f) 的产物悬浮于 175 ml 5M HCl, 并且于 100 °C 搅拌 5 小时。在冷却至室温后, 通过过滤分离出沉淀的产物 (2.05 g)。从滤液中, 分离出油状相, 其通过放置而固化, 得到另外 15.8 g 的标题产物。

h) 2-甲硫基-6-(2-三氟甲基-苯基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸

将 0-5°C、在 20 ml 无水二甲基甲酰胺 (DMF) 中的 3.2 g 来自实施例 g) 的产物用 4.28 g 1,8-二氮杂-7-双环[5.4.0]十一碳烯 (DBU) 处理 5 分钟。加入 2.05 g 4-氨基-2-甲硫基嘧啶-5-甲醛, 并且将混合物加热至 70-80 °C 6 小时。于室温继续搅拌另外 16 小时, 然后真空蒸发 DMF。将剩余物放入 70 ml 浓碳酸钠溶液和 40 ml 乙酸乙酯中。去除有机相, 并且将碳酸盐相用乙酸乙酯洗涤。通过加入浓 HCl, 将 pH 调节至 1-2, 并且将产物用乙酸乙酯萃取。蒸发溶剂, 得到 1.1 g 的固体残余物, 其通过在少量乙酸乙酯中沸腾并且过滤而进一步纯化。

得到 1.02 g 的标题产物。

i) 2-甲硫基-6-(2-三氟甲基苯基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸(2-甲磺酰基氨基-乙基)-酰胺

将在 8 ml 无水二甲基甲酰胺 (DMF) 中的 0.5 g 来自实施例 h) 的中间体用 0.275 g 羰基二咪唑于室温处理 1 小时。向混合物中加入在 2 ml DMF 中的 0.283 g N-(2-氨基-乙基)-甲磺酰胺，并且继续搅拌 1 小时。在真空中除去溶剂，并且剩余物由硅胶色谱和乙酸乙酯 / 己烷洗脱剂纯化。

得到 0.495 g 的标题产物。

最终产物

实施例 1:

(R)-2-(3-乙酰氨基-苯基氨基)-6-邻甲苯基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸(吡咯烷-2-基甲基)-酰胺

于 0-5°C，将在 0.5 ml 二氯甲烷中的 70 mg 来自实施例 d) 中的中间体用在二氯甲烷中的 1.1 当量间-氯过苯甲酸(mCPBA)的干燥(硫酸钠)溶液滴加处理。氧化由 HPLC 监测，并且在 30 分钟后，加入另一份 0.1 当量的 mCPBA。氧化完成后，通过加入几滴二甲基硫烷而猝灭过量的过酸，并且于室温搅拌 10 分钟。将在 0.5 ml 二氯甲烷中的 25 mg (1.1 当量) 的 3-乙酰氨基-苯胺加入到混合物中，并且于室温继续搅拌 16 小时。

使用来自二氯甲烷至二氯甲烷 / 甲醇 830: 1) 的梯度，由硅胶色谱得到 Boc-保护的标题化合物。通过于室温在 1 ml 二氯甲烷和 1 ml 1M HCl 在乙醚中的混合物中搅拌 3 小时，实现保护基团的裂开。将混合物用 15 ml 二氯甲烷稀释，用浓碳酸氢钠溶液洗涤，并且蒸发。通过从乙酸乙酯 / 乙醚中结晶而进一步纯化粗标题产物。

收率 26 mg

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 9,22 (br s, 1H); 9,03 (s, 1H); 8,57 (br s, 1H); 8,17 (br s, 1H); 8,00 (br s, 1H); 7,86 (s, 1H); 7,73 (d, 1H); 7,29-7,10 (m, 4H); 7,05 (br s, 1H); 6,85 (d, 1H); 3,60-3,45 (m, 1H); 3,30-3,13 (m, 1H); 3,10-2,95 (m, 1H); 2,94-2,82 (m, 1H); 2,82-2,72 (m, 1H); 2,06 (s, 3H); 2,00 (s, 3H); 1,87-1,52 (m, 3H); 1,35-1,20 (m, 1H)。

## 实施例 2:

2-(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)-6-(2-三氟甲基-苯基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸(2-甲磺酰基氨基-乙基)-酰胺

将 45 mg mCPBA 在 3 ml 二氯甲烷中的干燥(硫酸钠)溶液于室温滴加到在 2 ml 二氯甲烷中的 80 mg 中间体 i)中。在 30 分钟后,加入 65.6 mg 的 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(如 WO 04/41823 中所述制备),并且继续搅拌 16 小时。将混合物用 10% 乙酸水溶液洗涤,并且将有机相干燥,蒸发,并且在硅胶 / 乙酸乙酯上进行色谱分离。将得到的粗产物从乙酸乙酯 / 己烷中重结晶,得到 75 mg 的标题产物。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10,52 (s, 1H); 9,49 (s, 1H); 8,89 (br t, 1H); 8,35 (s, 1H); 8,28 (br s, 2H); 7,81 (d, 1H); 7,70 (t, 1H); 7,62 (t, 1H); 7,43 (d, 1H); 7,17 (d, 1H); 7,08 (br t, 1H); 4,77 (br s, 2H); 3,87 (br s, 2H); 3,35-3,15 (m, 2H); 3,05-2,95 (m, 2H); 2,90 (s, 3H);

以关于实施例 1 或者实施例 2 的类似的程序,使用或者制备适宜的原料,制备下面的实施例。

实施例号	系统名称	<sup>1</sup> H-NMR
3	2-(3-乙酰氨基-苯基氨基)-6-邻甲苯基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸(2-甲磺酰基氨基-乙基)-酰胺	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 9,18 (s, 1H); 8,38 (br m, 2H); 8,03 (s 和 br s, 共 2H); 7,47 (d, 1H); 7,40-7,21 (m, 6H); 7,15 (d, 1H) 5,62 (br s, 1H); 3,52 (m, 2H) 3,33 (m, 2H); 2,95 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); 2,12 (s, 3H);
4	2-(3-甲磺酰基氨基-苯基氨基)-6-邻甲苯基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸(2-甲磺酰基氨基-乙基)-酰胺	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 9,21(s, 1H); 8,45 (br m, 2H); 8,04 (s, 1H); 7,71 (br s, 1H); 7,36-7,21 (m, 6H); 7,13 (m, 2H) 5,41 (br s, 1H); 3,54 (m, 2H) 3,39 (m, 2H); 3,08 (s, 3H), 3,04 (s, 3H); 2,11 (s, 3H);
5	2-(4-吗啉-4-基-苯基氨基)-6-邻甲苯基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸(2-甲磺酰基氨基-乙基)-酰胺	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 9,12 (s, 1H); 8,45 (br t, 1H); 7,95 (s, 1H); 7,77 和 7,70 (2x br s, 共 3H); 7,40-7,21 (m, 3H); 7,15 (d, 1H); 7,02 (d, 2H); 5,42 (br s, 1H); 3,92 (t, 4H) 3,57 (m, 2H); 3,36 (m, 2H); 3,20 (t, 4H); 2,93 (s, 3H), 2,10 (s, 3H);
6	(R)-2-(3-甲磺酰基氨基-苯基氨基)-6-邻甲苯基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸(吡咯烷-2-基甲基)-酰胺	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 9,01 (s, 1H); 8,49 和 8,42 (2x br s, 共 2H); 8,10 (br s, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,25-6,98 (m, 7H); 6,89 (d, 1H); 3,60-3,45 (m, 1H); 3,35-3,25 (m, 1H); 3,25-3,05 (m, 1H); 3,03-2,95 (m, 1H); 2,95-2,82 (m)和 2,90 (s, 共 4H); 1,98 (s, 3H); 1,87-1,52 (m, 3H); 1,35-1,20 (m, 1H);
7	(R)-2-(4-吗啉-4-基-苯基氨基)-6-邻甲苯基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸(吡咯烷-2-基甲基)-酰胺	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 9,11 (s, 1H); 8,38 (br s, 1H); 8,13 (br s, 1H); 7,90 (s, 1H); 7,69 (br s, 2H); 7,35-7,19 (m, 3H); 7,20-7,10 (m, 1H); 6,97 (d, 2H); 3,89 (t, 4H); 3,57-3,44 (m, 1H); 3,38-3,25 (m, 1H); 3,25-3,05 (m)和 3,16 (t, 共 4H); 2,98-2,82 (m, 2H); 2,09 (s, 3H); 1,91-1,57 (m, 3H); 1,43-1,26 (m, 1H);

实施例号	系统名称	<sup>1</sup> H-NMR
8	2-(3-乙酰氨基-苯基氨基)-6-邻甲苯基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸(2-甲基氨基-乙基)-酰胺	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 9,17 (s 和 br s, 2H); 8,72 (br s, 1H); 8,16 (br s, 1H); 8,01 (s, 1H); 7,88 (br s, 2H); 7,38-7,23 (m, 4H); 7,16 (d, 1H); 6,95 (d, 1H); 3,52 (m, 2H); 2,86 (t, 2H); 2,52 (s, 3H); 2,21 (s, 3H); 2,12 (s, 3H);
9	2-(3-甲磺酰基氨基-苯基氨基)-6-邻甲苯基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸(2-甲基氨基-乙基)-酰胺	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 9,21 (s, 1H); 8,84 (br s, 1H); 8,22 (br s, 1H); 8,02 (s, 1H); 7,81 (br s, 1H); 7,43-7,10 (m, 7H); 6,96 (d, 1H); 3,51 (m, 2H); 3,07 (s, 3H); 2,88 (br t, 2H); 2,56 (s, 3H); 2,11 (s, 3H);
10	2-(4-吗啉-4-基-苯基氨基)-6-邻甲苯基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸(2-甲基氨基-乙基)-酰胺	(400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 9,01 (s, 1H); 8,18 (br t, 1H); 7,81 (s, 1H); 7,78 (br s, 1H); 7,69 (br s, 2H); 7,21-7,10 (m, 3H); 7,03 (d, 1H); 6,86 (d, 2H); 3,76 (m, 4H); 3,36 (m, 2H); 3,05 (m, 4H); 2,67 (t, 2H); 2,31 (s, 3H); 1,99 (s, 3H);
11	2-(4-吗啉-4-基-苯基氨基)-6-(2-三氟甲基-苯基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸(2-甲磺酰基氨基-乙基)-酰胺	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,16 (s, 1H); 9,39 (s, 1H); 8,88 (br t, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,86 (br d, 2H); 7,79 (d, 1H); 7,67 (t, 1H); 7,61 (t, 1H); 7,40 (d, 1H); 7,10 (br t, 1H); 6,99 (d, 2H); 3,77 (t, 4H); 3,29 (m); 3,10 (t, 4H); 3,01 (m, 2H); 2,89 (s, 3H);
12	2-(3-乙酰氨基-苯基氨基)-6-(2-三氟甲基-苯基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸(2-甲磺酰基氨基-乙基)-酰胺	(400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 10,35 (s, 1H); 9,98 (s, 1H); 9,46 (s, 1H); 8,88 (br t, 1H); 8,32 (s, 1H); 7,92 (s, 1H); 7,85-7,78 (m, 2H); 7,68 (t, 1H); 7,62 (t, 1H); 7,43-7,36 (m, 2H); 7,30 (t, 1H); 7,09 (br t, 1H); 3,30 (m); 3,01 (m, 2H); 2,89 (s, 3H); 2,07 (s, 3H);

实施例号	系统名称	<sup>1</sup> H-NMR
13	2-(3-甲磺酰基氨基-苯基氨基)-6-(2-三氟甲基-苯基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸(2-甲磺酰基氨基-乙基)-酰胺	(400 MHz, DMSO-d6) 10,41 (s, 1H); 9,82 (s, 1H); 9,48 (s, 1H); 8,85 (br t, 1H); 8,33 (s, 1H); 7,93 (m, 1H); 7,80 (d, 1H); 7,69 (m, 2H); 7,62 (t, 1H); 7,41 (d, 1H); 7,35 (t, 1H); 7,09 (br t, 1H); 6,93 (d, 1H); 3,27 (m); 3,09 (s, 3H); 3,00 (m, 2H); 2,89 (s, 3H);
14	(R)-2-(4-吗啉-4-基-苯基氨基)-6-(2-三氟甲基-苯基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸(吡咯烷-2-基甲基)-酰胺	(400 MHz, DMSO-d6) 10,16 (s, 1H); 9,39 (s, 1H); 8,66 (br s, 1H); 8,25 (s, 1H); 7,86 (br d, 2H); 7,79 (d, 1H); 7,67 (t, 1H); 7,60 (t, 1H); 7,41 (d, 1H); 6,99 (d, 2H); 3,77 (t, 4H); 3,10 (m, 7H); 2,78-2,67 (m, 2H); 1,75-1,45 (m, 4H);
15	(R)-2-(3-乙酰氨基-苯基氨基)-6-(2-三氟甲基-苯基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸(吡咯烷-2-基甲基)-酰胺	(400 MHz, DMSO-d6) 10,35 (s, 1H); 10,01 (s, 1H); 9,46 (s, 1H); 8,65 (br s, 1H); 8,31 (s, 1H); 7,99 (s, 1H); 7,80 (m, 2H); 7,69 (t, 1H); 7,61 (t, 1H); 7,42 (d, 1H); 7,38 (d, 1H); 7,30 (t, 1H); 3,20-2,97 (m, 3H); 2,81-2,65 (m, 2H); 2,07 (s, 3H); 1,75-1,48 (m, 4H);
16	(R)-2-(3-甲磺酰基氨基-苯基氨基)-6-(2-三氟甲基-苯基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸(吡咯烷-2-基甲基)-酰胺	(400 MHz, DMSO-d6) 10,41 (s, 1H); 9,46 (s, 1H); 8,69 (br s, 1H); 8,33 (s, 1H); 7,86 (s, 1H); 7,80 (m, 2H); 7,69 (t, 1H); 7,61 (t, 1H); 7,42 (d, 1H); 7,34 (t, 1H); 6,91 (d, 1H); 3,20-3,05 (m, 6H); 2,85-2,70 (m, 2H); 1,80-1,50 (m, 4H);
17	(R)-2-(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)-6-(2-三氟甲基-苯基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸(吡咯烷-2-基甲基)-酰胺	(400 MHz, DMSO-d6) 10,53 (s, 1H); 9,49 (s, 1H); 8,70 (br s, 1H); 8,42 (s, 1H); 8,34 (s, 1H); 8,19 (m, 1H); 7,81 (d, 1H); 7,69 (t, 1H); 7,62 (t, 1H); 7,42 (d, 1H); 7,16 (d, 1H); 4,77 (br s, 2H); 3,86 (br s, 2H); 3,20-2,99 (m, 3H); 2,87-2,65 (m, 2H); 1,75-1,48 (m, 4H);

---

参考文献清单

Bastin, R.J.等, *Organic Proc. Res. Dev.* 4 (2000) 427-435

Biscardi, J.S.等, *Adv. Cancer Res.* 76 (2000) 61-119

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

Stahl, P. H.和 Wermuth, G., (编辑), *Handbook of Pharmaceutical Salts*, Verlag  
Helvetica Chimica Acta (VHCA), Zürich (2002)

Susva, M.等, *Trends Pharmacol. Sci.* 21 (2000) 489-495

WO 03/000011

WO 02/090360

WO 04/41823

WO 96/15128