



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 106414443 B

(45)授权公告日 2018.10.26

(21)申请号 201580028769.7

(22)申请日 2015.06.02

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 106414443 A

(43)申请公布日 2017.02.15

(30)优先权数据

14170971.7 2014.06.03 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.11.30

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2015/054172 2015.06.02

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/186061 EN 2015.12.10

(73)专利权人 诺华股份有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 J·莱因哈特 N·施密德伯格

C·斯庞克

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 沈晓书 黄革生

(51)Int.Cl.

C07D 471/04(2006.01)

C07D 495/14(2006.01)

A61K 31/519(2006.01)

A61K 45/06(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

A61P 7/00(2006.01)

A61P 3/00(2006.01)

(56)对比文件

WO 0069829 A1,2000.11.23,

CN 101076703 A,2007.11.21,

WO 2008084236 A1,2008.07.17,

WO 2009086303 A2,2009.07.09,

CN 103189060 A,2013.07.03,

WO 9628444 A1,1996.09.19,

审查员 吴姗姗

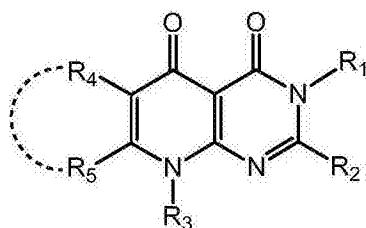
权利要求书4页 说明书43页

(54)发明名称

吡啶并嘧啶二酮衍生物

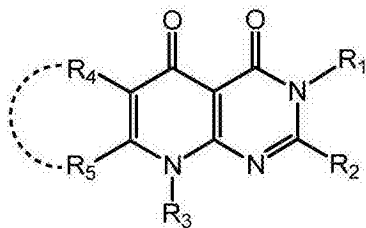
(57)摘要

本发明涉及式(I)化合物或其盐,其中取代基如本说明书中定义;涉及其制备,涉及其作为药物的用途,并且涉及包含它的药物。



(I)

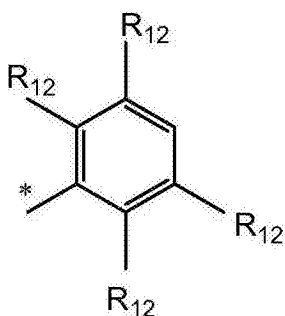
1. 游离形式或可药用盐形式的式 (I) 化合物, 其为



(I)

其中

R₁是



其中苯环通过用星号标记的键连接;

R₁₂各自独立地是氢; 并且

R₂是C₂₋₆烷基;

或者R₂是环丁基;

R₃是氢或-CH₂R₁₈;

R₁₈是氢、C₁₋₄烷基或氨基C₁₋₃烷基;

R₄和R₅与它们所连接的键一起形成环, 其选自

5-至7-元单环非芳族碳环, 其可以被R₁₉取代一次或多于一次;

或

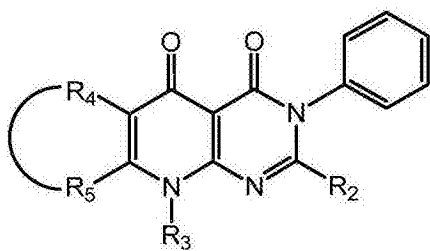
噻吩环, 其可以被R₂₀取代一次;

或者

R₄和R₅独立地选自C₁₋₃烷基;

R₁₉和R₂₀独立地选自卤素、C₁₋₃烷基。

2. 权利要求1的游离形式或可药用盐形式的式 (I) 化合物, 其是式 (Ia)



(Ia)

其中

R₂是C₂₋₆烷基；

或者R₂是环丁基；

R₃是氢或-CH₂R₁₈；

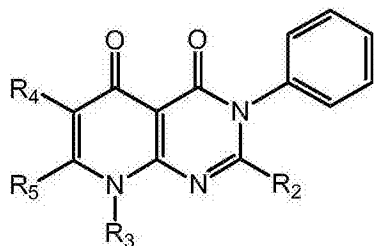
R₁₈是氢；

R₄和R₅与它们所连接的键一起形成环，其选自

5-至7-元单环非芳族碳环，其可以被R₁₉取代一次或多于一次；或

噻吩环，其可以被R₂₀取代一次。

3. 权利要求1的游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物，其是式(Ib)



(Ib)

其中

R₂是C₂₋₆烷基；

或者R₂是环丁基；

R₃是氢或-CH₂R₁₈；

R₁₈是氢；

R₄和R₅独立地选自氢、C₁₋₃烷基。

4. 权利要求1的游离形式或可药用盐形式的化合物，其中

R₂是C₂₋₃烷基；

或者R₂是环丁基。

5. 游离形式或可药用盐形式的化合物，所述化合物选自

2-异丙基-9-甲基-3-苯基噻吩并[2',3':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5(3H,9H)-二酮；

2-异丙基-7,9-二甲基-3-苯基噻吩并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5(3H,9H)-二酮；

2-环丁基-7-甲基-3-苯基噻吩并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5(3H,9H)-二酮；

9-(2-氨基乙基)-2-环丁基-7-甲基-3-苯基噻吩并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5(3H,9H)-二酮；

2-异丙基-7,9-二甲基-3-苯基噻吩并[2',3':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5(3H,9H)-二酮；

2-异丙基-7,9-二甲基-3-苯基噻吩并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5(3H,9H)-二酮；

2-异丙基-3-苯基噻吩并[3',4':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5(3H,9H)-二酮；

2-异丙基-3-苯基噻吩并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5(3H,9H)-二酮；

2-异丙基-3-苯基噻吩并[2',3':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5(3H,9H)-二酮；

- 2-异丙基-7-甲基-3-苯基噻吩并[2',3':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (3H,9H)-二酮;
2-环丁基-7,9-二甲基-3-苯基噻吩并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (3H,9H)-二酮;
2-环丁基-9-甲基-3-苯基噻吩并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (3H,9H)-二酮;
2-环丁基-9-甲基-3-苯基噻吩并[2',3':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (3H,9H)-二酮;
2-环丁基-7,9-二甲基-3-苯基噻吩并[2',3':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (3H,9H)-二酮;
2-环丁基-7-乙基-9-甲基-3-苯基噻吩并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (3H,9H)-二酮;
2-环丁基-6,9-二甲基-3-苯基噻吩并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (3H,9H)-二酮;
2-环丁基-8,9-二甲基-3-苯基噻吩并[2',3':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (3H,9H)-二酮;
2-环丁基-8,9-二甲基-3-苯基噻吩并[3',4':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (3H,9H)-二酮;
7-氯-2-环丁基-9-甲基-3-苯基噻吩并[2',3':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (3H,9H)-二酮;
7-氯-2-环丁基-9-甲基-3-苯基噻吩并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (3H,9H)-二酮;
7-氯-2-异丙基-9-甲基-3-苯基噻吩并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (3H,9H)-二酮;
7-氯-2-异丙基-9-甲基-3-苯基噻吩并[2',3':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (3H,9H)-二酮;
2-异丙基-8-甲基-3-苯基噻吩并[2',3':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (3H,9H)-二酮;
2-异丙基-8,9-二甲基-3-苯基噻吩并[2',3':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (3H,9H)-二酮;
2-异丙基-3-苯基-7,8,9,10-四氢-3H-环庚烷并[5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (6H,11H)-二酮;
2-异丙基-11-甲基-3-苯基-7,8,9,10-四氢-3H-环庚烷并[5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (6H,11H)-二酮;
2-异丙基-3-苯基-7,8-二氢-3H-环戊烷并[5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (6H,9H)-二酮;
2-异丙基-9-甲基-3-苯基-7,8-二氢-3H-环戊烷并[5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (6H,9H)-二酮;
2-异丙基-6,7-二甲基-3-苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (3H,8H)-二酮;
2-异丙基-8-甲基-3-苯基-6,7,8,9-四氢嘧啶并[4,5-b]喹啉-4,5 (3H,10H)-二酮;
2-异丙基-6,7,8-三甲基-3-苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (3H,8H)-二酮;
2-异丙基-7-甲基-3-苯基-6,7,8,9-四氢嘧啶并[4,5-b]喹啉-4,5 (3H,10H)-二酮;
2-异丙基-8,10-二甲基-3-苯基-6,7,8,9-四氢嘧啶并[4,5-b]喹啉-4,5 (3H,10H)-二

酮;

2-异丙基-7,10-二甲基-3-苯基-6,7,8,9-四氢嘧啶并[4,5-b]喹啉-4,5(3H,10H)-二

酮;

2-异丙基-10-甲基-3-苯基-6,7,8,9-四氢嘧啶并[4,5-b]喹啉-4,5(3H,10H)-二酮;

2-环丁基-6,7-二甲基-3-苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5(3H,8H)-二酮;和

2-环丁基-6,7,8-三甲基-3-苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5(3H,8H)-二酮。

6. 权利要求1-5任一项的游离形式或可药用盐形式的化合物,其用作药物。

7. 权利要求1-5任一项的游离形式或可药用盐形式的化合物,其用于治疗由无义突变引起的疾病。

8. 根据权利要求7的化合物,其中所述疾病选自A型血友病、B型血友病、囊性纤维化、粘多糖沉积症I型、迪谢内肌营养不良、贝克尔肌营养不良、APC缺失引起的癌症和p53缺失引起的癌症。

9. 药物组合物,该药物组合物包含治疗有效量的权利要求1-5任一项的化合物和一种或多种可药用载体。

10. 组合产品,该组合产品包含治疗有效量的权利要求1-5任一项的化合物和一种或多种治疗活性剂。

吡啶并嘧啶二酮衍生物

[0001] 本发明涉及吡啶并嘧啶二酮衍生物,涉及它们的制备,涉及它们作为药物的用途,并且涉及包含它们的药物。

[0002] 许多人类遗传疾病是由无义突变引起的(参见Keeling等人,WIREs RNA,2011,2, 837-852;Linde等人,Trends in Genetics,2008,24(11),552-563;和Rose等人,Pharmacology&Therapeutics,2012 136(2),227-266)。

[0003] 无义突变是遗传突变,其导致有义密码子转化成预先成熟的终止密码子(下文的PTC),其位于正常终止密码子的上游。

[0004] 真核终止密码子是UAA、UAG或UGA。

[0005] 正常终止密码子停止基因翻译并且能够合成全长野生型蛋白质。PTC防止这类野生型蛋白质合成并且产生被截短的蛋白质,其在许多情况中无活性。产生的蛋白质部分/完全缺失导致由这类无义突变产生的疾病病理学。

[0006] 无义突变可能是框内突变,例如将单一密码子转化成PTC的单一核酸交换或移码突变,例如将影响的密码子转化为PTC的单一核酸插入/缺失。

[0007] 能够抑制无义突变作用的化合物在本文中称作“无义突变抑制剂”。

[0008] 抑制无义突变作用的一种机制在于在翻译过程中增加通读事件率。具有这种作用机制的化合物在本文中称作“通读活化剂”。在通读事件中,作为近同族的氨基酰基tRNA用于重新将终止密码子编码成有义密码子。在基础条件下,将PTC重新编码成有义密码子在低于1%的翻译事件中发生,而抑制正常终止密码子发生频率<0.1%。通过重新编码插入的氨基酸不一定与野生型蛋白质的相应氨基酸相同;然而,很多氨基酸取代在功能上可以耐受。因此,通过通读活化产生的蛋白质可以具有与野生型蛋白质非常类似的活性。因此,通过增加PTC-重新编码率,可以恢复足够的功能蛋白,给携带无义突变的患者提供治疗益处。

[0009] 抑制无义突变作用的另一种机制在于抑制无义-介导的mRNA降解(NMD)。具有这种作用机制的化合物在本文中称作“NMD抑制剂”。NMD调节具有PTC的转录物的总体水平:它检测和降解这类转录物,以防止可能是因显性阴性或功能获得效应导致的非功能性的或有害的截短的蛋白质合成。抑制NMD增加了可利用的转录物的数量,这还可能是恢复用于治疗益处的足够功能蛋白质的机制。

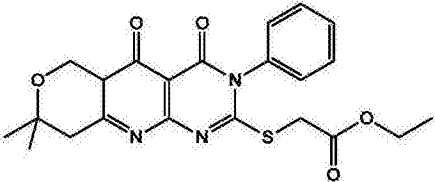
[0010] 被描述为无义突变抑制剂的化合物是一些氨基糖苷抗生素,例如在W02007113841中;一些1,2,4-~~噁~~二唑苯甲酸,例如在W02004091502中;和通常称作氨来~~嘧~~诺的化合物(W02012016930)。

[0011] W02009086303描述了用于增加寿命的活性剂。W096/28444描述了作为酪氨酸激酶抑制剂的二氢嘧啶并喹啉酮化合物。

[0012] 其它吡啶并嘧啶二酮衍生物描述在W0199208719,Synthetic Communications,1999,29(22),3919-3937,Monatshefte fuer Chemie,1996,127(8/9),917-925中。

[0013] 已经公布了下列吡啶并嘧啶衍生物,但未指示该化合物的有用性:

[0014]

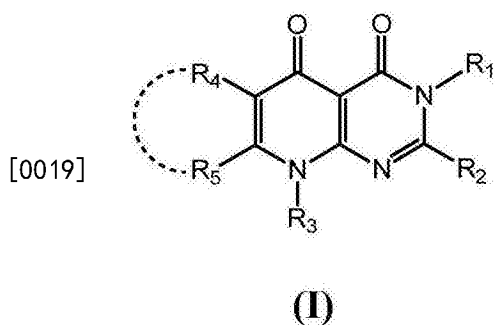
	2-((8,8-二甲基-4,5-二氧 代-3-苯基-4,5,5a,6,8,9-六 氢-3H-吡喃并[3',4':5,6] 吡啶并[2,3-d]噻啶-2-基) 硫代)乙酸乙酯	915873-05-1
---	---	--------------------

[0015] 无义突变抑制剂被视为可用于治疗由无义突变引起的广泛的疾病。由无义突变引起的疾病的主要实例是由溶酶体酶中的无义突变引起的疾病,例如由 α -L-艾杜糖醛酸酶中的无义突变引起的粘多糖沉积症I型(胡尔勒综合征);由凝血因子7、8或9中的无义突变引起的A型血友病或B型血友病;由氯离子通道CFTR中的无义突变引起的囊性纤维化;由结构蛋白中的无义突变引起的疾病,例如由肌营养不良蛋白中的无义突变引起的迪谢内或贝克尔肌营养不良;或由APC或p53中的无义突变引起的癌症。

[0016] 需要提供作为良好药物候选物的新的无义突变抑制剂。特别地,优选的化合物应当为有效的无义突变抑制剂,同时在其它药物靶标试验例如GPCR或离子通道试验中几乎不显示出效能。它们应当表现出与血浆蛋白的低结合。它们应当从胃肠道中得到充分吸收,具有足够的代谢稳定性并且具有有利的药代动力学特性。它们应当为无毒性的并且几乎不显示副作用。此外,理想的药物候选物应当能够以稳定、不吸湿性和易于配制的物理形式存在。

[0017] 本发明化合物是无义突变抑制剂并且因此能够用于治疗由无义突变引起的广泛的疾病,特别是,其中该疾病选自A型血友病、B型血友病、囊性纤维化、粘多糖沉积症I型、迪谢内肌营养不良、贝克尔肌营养不良、APC缺失引起的癌症和p53缺失引起的癌症。

[0018] 在第一个方面,本发明涉及游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物,其为



[0020] 其中

[0021] R_1 是5-至7-元单环饱和或不饱和非芳族环系,其中所述环系可以包含1-4个选自氮、氧和硫的杂原子,并且其中所述环系可以被 R_6 取代一次或多于一次;

[0022] 并且

[0023] R_2 是 C_{2-6} 烷基,其可以被 R_7 取代一次或多于一次;

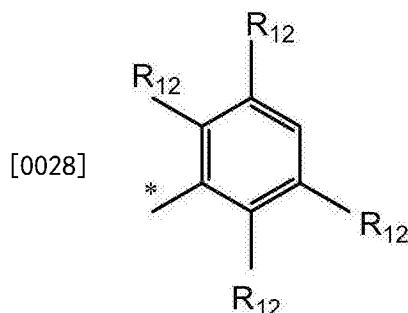
[0024] 或者 R_2 是 $-X_1-R_8$; $-X_1-$ 是 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-N(R_9)-$; R_9 是氢或 C_{1-4} 烷基;并且 R_8 是 C_{1-6} 烷基,其可以被 R_{10} 取代一次或多于一次;

[0025] 或者 R_2 是3-至7-元单环芳族、饱和或不饱和非芳族环系,其中所述环系可以包含

1-4个选自氮、氧和硫的杂原子,并且其中所述环系可以被R₁₁取代一次或多于一次;

[0026] 或者

[0027] R₁是



[0029] 其中苯环通过用星号标记的键连接;

[0030] R₁₂各自独立地是氢、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄羟基烷基、C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷基、氨基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基-氨基-C₁₋₄烷基、二(C₁₋₄烷基)-氨基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷氧基、C₁₋₄烷基氨基或二(C₁₋₄烷基)氨基;或C₃₋₆环烷基,其中一个碳原子可以被氧原子代替,其中所述C₃₋₆环烷基可以直接连接或通过C₁₋₂亚烷基连接,并且其中所述C₃₋₆环烷基可以被卤素取代一次或多于一次;

[0031] 并且

[0032] R₂是C₂₋₇烷基,其可以被R₁₃取代一次或多于一次;

[0033] 或者R₂是-X₂-R₁₄; -X₂-是-O-、-S-或-N(R₁₅)-; R₁₅是氢或C₁₋₄烷基;并且R₁₄是C₁₋₆烷基,其可以被R₁₆取代一次或多于一次;

[0034] 或者R₂是3-至7-元单环饱和或不饱和非芳族环系,其中所述环系可以包含1-4个选自氮、氧和硫的杂原子,并且其中所述环系可以被R₁₇取代一次或多于一次;

[0035] R₃是氢或-CH₂R₁₈;

[0036] R₁₈是氢、C₁₋₄烷基、C₂₋₆链烯基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₃烷氧基C₁₋₃烷基、羟基C₁₋₃烷基或氨基C₁₋₃烷基;

[0037] R₄和R₅与它们所连接的键一起形成环,其选自5-至7-元单环非芳族碳环,其可以被R₁₉取代一次或多于一次;

[0038] 或者

[0039] 噻吩环,其可以被R₂₀取代一次;

[0040] 或者

[0041] R₄和R₅独立地选自氢、C₁₋₃烷基;

[0042] R₆、R₁₁和R₁₇各自独立地是卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄羟基烷基、C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷基、氨基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基-氨基-C₁₋₄烷基、二(C₁₋₄烷基)-氨基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷氧基、C₁₋₄烷基氨基或二(C₁₋₄烷基)氨基;

[0043] 或C₃₋₆环烷基,其中一个碳原子可以被氧原子代替,其中所述C₃₋₆环烷基可以直接连接或通过C₁₋₂亚烷基连接,并且其中所述C₃₋₆环烷基可以被卤素取代一次或多于一次;

[0044] 或者在相同环原子上的2个R₆、R₁₁或R₁₇一起为氧代;

[0045] 或者在相同环碳原子上的2个R₆、R₁₁或R₁₇与所述碳原子一起形成C₃₋₆环烷基;

[0046] R₇、R₁₀、R₁₃和R₁₆各自独立地是卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷

氧基、C₁₋₄烷基氨基或二(C₁₋₄烷基)氨基；

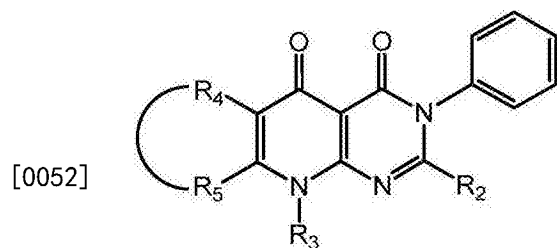
[0047] 或C₃₋₆环烷基，其中一个碳原子可以被氧原子代替，其中所述C₃₋₆环烷基可以直接连接或通过C₁₋₂亚烷基连接，并且其中所述C₃₋₆环烷基可以被卤素取代一次或多于一次；

[0048] 或者在相同碳原子上的2个R₇、R₁₀、R₁₃或R₁₆一起为氧代；

[0049] 或者在相同碳原子上的2个R₇、R₁₀、R₁₃或R₁₆与所述碳原子一起形成C₃₋₆环烷基；

[0050] R₁₉和R₂₀独立地选自卤素、C₁₋₃烷基。

[0051] 在第二个方面，本发明涉及游离形式或可药用盐形式的式(Ia)化合物，



(Ia)

[0053] 其中

[0054] R₂是C₂₋₇烷基，其可以被R₁₃取代一次或多于一次；

[0055] 或者R₂是3-至7-元单环饱和或不饱和非芳族环系，其中所述环系可以包含1-4个选自氮、氧和硫的杂原子，并且其中所述环系可以被R₁₇取代一次或多于一次；

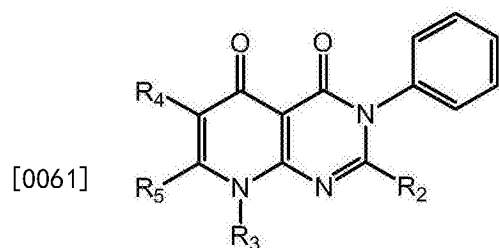
[0056] R₃是氢或-CH₂R₁₈；

[0057] R₁₈是氢；

[0058] R₄和R₅与它们所连接的键一起形成环，其选自5-至7-元单环非芳族碳环，其可以被R₁₉取代一次或多于一次；或噻吩环，其可以被R₂₀取代一次；

[0059] 其中所有另外的残基如涉及式(I)化合物中所述。

[0060] 在第三个方面，本发明涉及游离形式或可药用盐形式的式(Ib)化合物，



(Ib)

[0062] 其中

[0063] R₂是C₂₋₇烷基，其可以被R₁₃取代一次或多于一次；

[0064] 或者R₂是3-至7-元单环饱和或不饱和非芳族环系，其中所述环系可以包含1-4个选自氮、氧和硫的杂原子，并且其中所述环系可以被R₁₇取代一次或多于一次；

[0065] R₃是氢或-CH₂R₁₈；

[0066] R₁₈是氢；

[0067] R₄和R₅独立地选自氢、C₁₋₃烷基；

[0068] 其中所有另外的残基均如涉及式(I)化合物中所述。

[0069] 除非另有指定,否则术语“本发明化合物”是指式(I)及其子式的化合物,例如式(Ia)、(Ib)化合物;化合物的盐;该化合物和/或盐的水合物或溶剂化物;以及所有的立体异构体(包括非对映异构体)、互变异构体和同位素标记的化合物(包括氘取代物);和内在形成的部分(例如多晶型物、溶剂化物和/或水合物)。

[0070] 除非另有指示,否则本发明中使用的表述具有如下含义:

[0071] “烷基”表示直链或支链烷基,并且例如可以是甲基、乙基、正丙基或异丙基或正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基; C_{2-7} 烷基优选表示直链或支链 C_{2-4} 烷基,特别优选表示乙基、正丙基、异丙基和叔丁基。 C_{1-4} 烷基优选表示直链或支链 C_{1-3} 烷基,特别优选表示甲基、乙基、正丙基和异丙基。

[0072] “烷氧基”、“卤代烷基”、“羟基烷基”、“氨基烷基”、“烷氧基烷基”等各自的烷基部分应当具有与上述的“烷基”定义中所述相同的含义,特别是在有关线性和优选大小方面,另外指定大小的除外。

[0073] “ C_{3-6} 环烷基”表示具有3-6个碳原子的饱和脂环族部分。该术语指例如环丙基、环丁基、环戊基和环己基这样的基团。

[0074] 例如与 R_1 相关中所定义的被取代“一次或多于一次”的取代基优选被1-3个取代基取代。因此,“一次或多于一次”包括但不限于1、2或3个取代基。

[0075] 卤素通常是氟、氯、溴或碘;优选氟、氯或溴。卤代烷基优选具有1-4个碳原子的链长,并且例如是氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、2-氟乙基、2-氯乙基、五氟乙基、1,1-二氟-2,2,2-三氯乙基、2,2,2-三氯乙基、1,1,2,2-四氟乙基、2,2,3,3-四氟丙基、2,2,3,3,3-五氟丙基或2,2,3,4,4,4-六氟丁基。

[0076] 在本发明的上下文中,为“5-至7-元单环饱和或不饱和非芳族环系,其中所述环系可以包含1-4个杂原子”的 R_1 的定义包括5-至7-元单环非芳族烃基和相同大小的杂环环系。

[0077] 在本发明的上下文中,为“3-至7-元单环芳族、饱和或不饱和非芳族环系,其中所述环系可以包含1-4个杂原子”的 R_2 的定义包括3-至7-元单环芳族或非芳族烃基和相同大小的芳族或非芳族杂环环系。

[0078] 杂环环系的实例是:吡咯、吡咯啉、吡咯烷、吡唑、吡唑啉、吡唑烷、咪唑、咪唑啉、咪唑烷、三唑、三唑啉、三唑烷、四唑、呋喃、二氢呋喃、四氢呋喃、噁二唑、二氧戊环、噻吩、二氢噻吩、四氢噻吩、噁唑、噁唑啉、噁唑烷、异噁唑、异噁唑啉、异噁唑烷、噻唑、噻唑啉、噻唑烷、异噻唑、异噻唑啉、异噻唑烷、噻二唑、噻二唑啉、噻二唑烷、吡啶、哌啶、哒嗪、吡嗪、嘧啶、哌嗪、三嗪、吡喃、四氢吡喃、噻喃、四氢噻喃、噁嗪、噻嗪、吗啉。

[0079] 式(I)化合物可以以旋光形式或旋光异构体的混合物形式存在,例如外消旋混合物或非对映异构体混合物形式。特别地,式(I)化合物及其盐上可以存在不对称碳原子。除非本文另有提供,否则本发明涵盖所有旋光异构体及其混合物,包括外消旋混合物。

[0080] 本文中使用的术语“异构体”是指具有相同分子式但原子排列和构型有区别的不同化合物。同样,本文中使用的术语“旋光异构体”或“立体异构体”是指所给出的本发明化合物可能存在的多种立体异构构型,并且包括几何异构体。应当理解,取代基可以在碳原子的手性中心处连接。术语“手性”是指在其镜像配对体方面具有不能重叠的属性的分子,

而术语“非手性”是指在其镜像配对体方面可重叠的分子。因此,本发明包括化合物的对映异构体、非对映异构体或外消旋体。“对映异构体”为一对立体异构体,它们为彼此不能重叠的镜像。一对对映异构体的1:1混合物为“外消旋”混合物。适当的话,该术语用于说明外消旋混合物。“非对映异构体”为具有至少两个不对称原子但不是彼此镜像的立体异构体。绝对立体化学根据Cahn-Ingold-Prelog R-S系统指定。当化合物为纯的对映异构体时,每个手性碳的立体化学可以通过R或S明确。绝对构型未知的拆分化合物可以根据它们使得钠D线波长的平面偏振光旋转的方向(右旋或左旋)指定为(+)或(-)。本文中所述的化合物可以包含一个或多个不对称中心,并且因此可以产生对映异构体、非对映异构体和其它立体异构形式,它们可以根据绝对立体化学定义为(R)-或(S)-。除非另有提供,否则本发明意在包括所有此类可能的异构体,包括外消旋混合物、旋光纯形式和中间体混合物。旋光活性(R)-和(S)-异构体可以采用手性合成子或手性试剂或采用常规技术拆分而制备。

[0081] 如果化合物包含双键,则取代基可以是E或Z构型。

[0082] 如果化合物包含二取代的环烷基,则所述环烷基取代基可以具有顺式或反式构型。

[0083] 本发明化合物的任何不对称原子(例如碳等)可以以外消旋或对映异构体富集的形式存在,例如(R)-、(S)-或(R,S)-构型。在某些实施方案中,每个不对称原子在(R)-或(S)-构型中具有至少50%的对映异构体过量、至少60%的对映异构体过量、至少70%的对映异构体过量、至少80%的对映异构体过量、至少90%的对映异构体过量、至少95%的对映异构体过量或至少99%的对映异构体过量。如果可能的话,位于具有不饱和键的原子上的取代基以顺式-(Z)-或反式-(E)-形式存在。

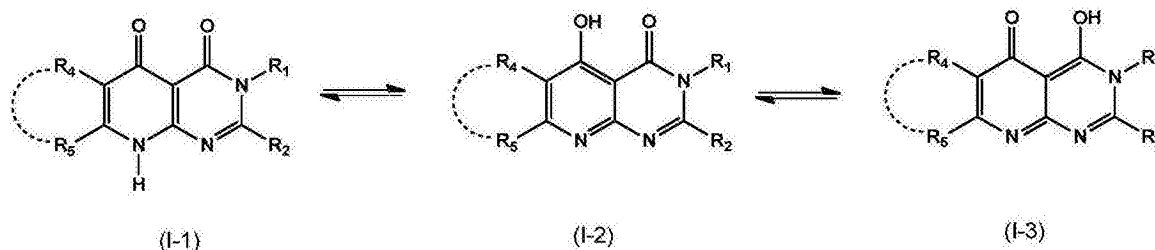
[0084] 因此,本文中使用的本发明化合物可以为下列可能的异构体形式之一的形式:旋转变构体、阻转变构体、互转变构体或其混合物,例如为基本上纯的几何(顺或反)异构体、非对映异构体、旋光异构体(对映体)、外消旋体或其混合物。

[0085] 产生的任何异构体混合物可以基于组成的物理化学差异分离为纯的或基本上纯的几何或旋光异构体、非对映异构体、外消旋体,例如通过色谱和/或分级结晶。

[0086] 产生的任何终产物或中间体的外消旋体可以通过已知方法拆分为旋光对映体,例如通过分离其非对映异构体盐、采用旋光活性的酸或碱获得并释放出旋光活性的酸性或碱性化合物。因此,特别的是,可以采用碱性部分将本发明化合物拆分为其旋光对映体,例如,采用与旋光活性的酸形成盐的分级结晶,所述酸例如酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、二乙酰基酒石酸、二-O, O'-对-甲苯酰基酒石酸、扁桃酸、苹果酸或樟脑-10-磺酸。外消旋产物也可以通过手性色谱进行拆分,例如采用手性吸附剂的高压液相色谱(HPLC)。

[0087] 取决于取代基定义,式(I)化合物可以以多种互转变构体形式存在。式(I)化合物的所有互转变构体形式都包括在本发明中。例如,式(I)化合物,其中R₁、R₂、R₄和R₅如对式I中所定义,并且R₃是氢,可以以互转变构体形式(I-1)、(I-2)或(I-3)存在:

[0088]



[0089] 本文所用的术语“盐”是指本发明化合物的酸加成盐或碱加成盐。“盐”特别地包括“可药用盐”。术语“可药用盐”是指保留了本发明化合物的生物有效性和特性的盐,其典型地在生物学方面或其它方面不具有不希望的性质。本发明化合物可以通过存在氨基和/或羧基或与之类似的基团形成酸盐和/或碱盐。

[0090] 本发明的可药用盐可以通过常规的化学方法由碱性或酸性部分合成。一般而言,可以通过使这些化合物的游离酸形式与化学计量的适合的碱反应或通过使这些化合物的游离碱形式与化学计量的适合的酸反应来制备这类盐。这类反应典型地在水中或在有机溶剂中或在两者的混合物中进行。一般而言,如果切实可行,则非水性介质例如醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈的使用是合乎需要的。适合的盐的列表可以在例如“Remington's Pharmaceutical Sciences”,第20版,Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); 和 Stahl和Wermuth的“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use” (Wiley-VCH, Weinheim, 德国, 2002) 中找到。

[0091] 当碱性基团和酸性基团存在于同一分子中时,本发明化合物还可以形成内盐,例如两性离子分子。

[0092] 本文给出的任意通式还旨在表示所述化合物的未标记的形式以及同位素标记的形式。同位素标记的化合物具有本文给出的通式所描绘的结构,不同的是一个或多个原子被具有所选择的原子量或质量数的原子代替。可掺入本发明化合物的同位素的实例包括: 氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,例如分别是²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸F、³¹P、³²P、³⁵S、³⁶Cl、¹²⁵I。本发明包括多种同位素标记的本文所定义的化合物,例如其中存在放射性同位素如³H和¹⁴C的那些,或其中存在非放射性同位素如³H和¹³C的那些。这类同位素标记的化合物可用于代谢研究(使用¹⁴C)、反应动力学研究(例如使用²H或³H)、检测或成像技术,例如正电子发射断层成像术(PET)或单光子发射计算机断层成像术(SPECT),包括药物或底物组织分布测定,或用于患者的放射性治疗。特别地,对于PET或SPECT研究,¹⁸F标记的化合物可能是特别合乎需要的。一般而言,可以通过本领域技术人员公知的常规技术或通过附实施例和制备例中所述类似的方法、用适合的同位素标记的试剂替换预先使用的非标记的试剂来制备同位素标记的式(I)化合物。

[0093] 此外,被更重的同位素、特别是氘(即²H或D)取代可因更大的代谢稳定性而提供某些治疗优势,例如增加的体内半衰期或降低的剂量需求或治疗指数的改善。应当理解的是,在本文的上下文中氘被视为式(I)化合物的取代基。这类更重的同位素、特别是氘的浓度可以用同位素富集因子来定义。本文所用的术语“同位素富集因子”意指同位素丰度与具体给定的同位素的天然丰度之比。如果本发明化合物上的取代基被指定为氘,则这种化合物对每个指定的氘原子而言具有至少3500(在每个指定的氘原子上52.5%氘掺入)、至少4000(60%氘掺入)、至少4500(67.5%氘掺入)、至少5000(75%氘掺入)、至少5500(82.5%氘掺入)

入)、至少6000 (90%氘掺入)、至少6333.3 (95%氘掺入)、至少6466.7 (97%氘掺入)、至少6600 (99%氘掺入)或至少6633.3 (99.5%氘掺入)的同位素富集因子。

[0094] 本发明的可药用溶剂化物包括其中结晶的溶剂可以是同位素取代的、例如D₂O、d₆-丙酮、d₆-DMSO的那些。

[0095] 含有能用作氢键供体和/或受体的基团的本发明化合物可能能与适合的共晶形成剂一起形成共晶。可以通过已知的共晶形成方法由式(I)化合物制备这些共晶。这类方法包括研磨、加热、共升华、共熔或在结晶条件下使式I化合物在溶液中接触共晶形成剂并且分离由此形成的共晶。适合的共晶形成剂包括WO 2004/078163中所述的那些。因此,本发明还提供了包含式(I)化合物的共晶。

[0096] 本发明还关注在体内被转成本发明化合物的本发明化合物的前药的用途。前药是活性或无活性化合物,在将前药施用于个体后,其在体内通过生理学作用例如水解、代谢等被化学修饰成本发明化合物。涉及制备和使用前药的适合性和技术是本领域技术人员众所周知的。前药可以在概念上被分成两个非排他性的种类,即生物前体前药和载体前药。参见The Practice of Medicinal Chemistry, Ch.31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001)。

[0097] 此外,本发明化合物、包括其盐还可以以其水合物的形式获得,或包括用于其结晶的其它溶剂。本发明化合物可以内在地或通过设计与可药用溶剂(包括水)形成溶剂化物;因此,预期本发明包括溶剂化和非溶剂化形式。术语“溶剂化物”是指本发明化合物(包括其可药用盐)与一种或多种溶剂分子的分子复合物。这类溶剂分子是常用于制药领域中的那些,已知它们对接受者而言是无害的,例如水、乙醇等。术语“水合物”是指其中溶剂分子是水的复合物。本发明化合物包括其盐、水合物和溶剂化物可以内在地或通过设计形成多晶型物。

[0098] 取代基的定义适用于第一个、第二个和第三个方面的化合物;即分别为式(I)化合物、式(Ia)化合物和式(Ib)化合物。

[0099] 取代基的定义适用于终产物和相应的中间体。

[0100] 本发明的多种实施方案如本文所述。认为每个实施方案中指定的特征可以与另外指定的特征组合,提供本发明的另外的实施方案。

[0101] 实施方案1:如上文所定义的游离形式或可药用盐形式的式(I)、(Ia)或(Ib)化合物。

[0102] 实施方案2:实施方案1的游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物,其中R₁是5-至6-元单环饱和或不饱和非芳族环系,其中所述环系可以包含1-4个选自氮、氧和硫的杂原子,并且其中所述环系可以被R₆取代一次或多于一次;

[0103] 并且

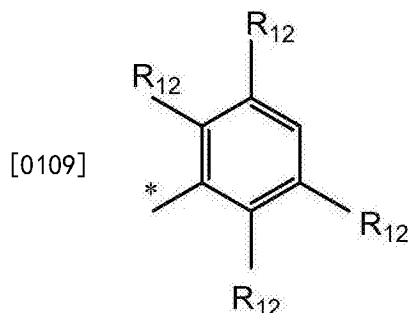
[0104] R₂是C₂₋₆烷基,其可以被R₇取代一次或多于一次;

[0105] 或者R₂是-X₁-R₈; -X₁-是-O-、-S-或-N(R₉)-; R₉是氢或C₁₋₄烷基;并且R₈是C₁₋₆烷基,其可以被R₁₀取代一次或多于一次;

[0106] 或者R₂是3-至5-元单环饱和或不饱和非芳族环系,其中所述环系可以包含1-4个选自氮、氧和硫的杂原子,并且其中所述环系可以被R₁₁取代一次或多于一次;

[0107] 或者

[0108] R_1 是



[0110] 其中苯环通过用星号标记的键连接；

[0111] R_{12} 各自独立地是氢、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基、氨基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基-氨基- C_{1-4} 烷基、二(C_{1-4} 烷基)-氨基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基或二(C_{1-4} 烷基)氨基；或 C_{3-6} 环烷基，其中一个碳原子可以被氧原子代替，其中所述 C_{3-6} 环烷基可以直接连接或通过 C_{1-2} 亚烷基连接，并且其中所述 C_{3-6} 环烷基可以被卤素取代一次或多于一次；

[0112] 并且

[0113] R_2 是 C_{2-7} 烷基，其可以被 R_{13} 取代一次或多于一次；

[0114] 或者 R_2 是 $-X_2-R_{14}$ ； $-X_2-$ 是 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-N(R_{15})-$ ； R_{15} 是氢或 C_{1-4} 烷基；并且 R_{14} 是 C_{1-6} 烷基，其可以被 R_{16} 取代一次或多于一次；

[0115] 或者 R_2 是3-至5-元单环饱和或不饱和非芳族环系，其中所述环系可以包含1-4个选自氮、氧和硫的杂原子，并且其中所述环系可以被 R_{17} 取代一次或多于一次；

[0116] R_3 是氢或 $-CH_2R_{18}$ ；

[0117] R_{18} 是氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 烷基、羟基 C_{1-3} 烷基或氨基 C_{1-3} 烷基；

[0118] R_4 和 R_5 与它们所连接的键一起形成环，其选自5-至7-元单环非芳族碳环，其可以被 R_{19} 取代一次或多于一次；或噻吩环，其可以被 R_{20} 取代一次；

[0119] 或者

[0120] R_4 和 R_5 独立地选自氢、 C_{1-3} 烷基；

[0121] R_6 、 R_{11} 和 R_{17} 各自独立地是卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-4} 烷基、氨基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基-氨基- C_{1-4} 烷基、二(C_{1-4} 烷基)-氨基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基或二(C_{1-4} 烷基)氨基；

[0122] 或 C_{3-6} 环烷基，其中一个碳原子可以被氧原子代替，其中所述 C_{3-6} 环烷基可以直接连接或通过 C_{1-2} 亚烷基连接，并且其中所述 C_{3-6} 环烷基可以被卤素取代一次或多于一次；

[0123] 或者在相同环原子上的2个 R_6 、 R_{11} 或 R_{17} 一起为氧代；

[0124] 或者在相同环碳原子上的2个 R_6 、 R_{11} 或 R_{17} 与所述碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基；

[0125] R_7 、 R_{10} 、 R_{13} 和 R_{16} 各自独立地是卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基或二(C_{1-4} 烷基)氨基；

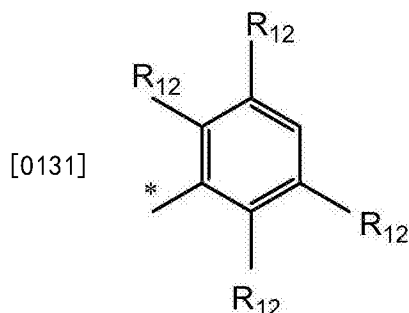
[0126] 或 C_{3-6} 环烷基，其中一个碳原子可以被氧原子代替，其中所述 C_{3-6} 环烷基可以直接连接或通过 C_{1-2} 亚烷基连接，并且其中所述 C_{3-6} 环烷基可以被卤素取代一次或多于一次；

[0127] 或者在相同碳原子上的2个 R_7 、 R_{10} 、 R_{13} 或 R_{16} 一起为氧代；

[0128] 或者在相同碳原子上2个R₇、R₁₀、R₁₃或R₁₆与所述碳原子一起形成C₃₋₆环烷基；

[0129] R₁₉和R₂₀独立地选自卤素、C₁₋₃烷基。

[0130] 实施方案3:实施方案1的游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物,其中R₁是



[0132] 其中苯环通过用星号标记的键连接；

[0133] R₁₂各自独立地是氢、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄羟基烷基、C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷基、氨基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基-氨基-C₁₋₄烷基、二(C₁₋₄烷基)-氨基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷氧基、C₁₋₄烷基氨基或二(C₁₋₄烷基)氨基；或C₃₋₆环烷基,其中一个碳原子可以被氧原子代替,其中所述C₃₋₆环烷基可以直接连接或通过C₁₋₂亚烷基连接,并且其中所述C₃₋₆环烷基可以被卤素取代一次或多于一次；

[0134] 并且

[0135] R₂是C₂₋₇烷基,其可以被R₁₃取代一次或多于一次；

[0136] 或者R₂是-X₂-R₁₄;-X₂-是-O-、-S-或-N(R₁₅)-;R₁₅是氢或C₁₋₄烷基;并且R₁₄是C₁₋₆烷基,其可以被R₁₆取代一次或多于一次；

[0137] 或者R₂是3-至5-元单环饱和或不饱和非芳族环系,其中所述环系可以包含1-4个选自氮、氧和硫的杂原子,并且其中所述环系可以被R₁₇取代一次或多于一次；

[0138] R₃是氢或-CH₂R₁₈；

[0139] R₁₈是氢、C₁₋₄烷基、C₂₋₆链烯基、C₃₋₆环烷基、C₁₋₃烷氧基C₁₋₃烷基、羟基C₁₋₃烷基或氨基C₁₋₃烷基；

[0140] R₄和R₅与它们所连接的键一起形成环,其选自5-至7-元单环非芳族碳环,其可以被R₁₉取代一次或多于一次；或噻吩环,其可以被R₂₀取代一次；

[0141] 或者

[0142] R₄和R₅独立地选自氢、C₁₋₃烷基；

[0143] R₁₃和R₁₆各自独立地是卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷氧基、C₁₋₄烷基氨基或二(C₁₋₄烷基)氨基；

[0144] 或C₃₋₆环烷基,其中一个碳原子可以被氧原子代替,其中所述C₃₋₆环烷基可以直接连接或通过C₁₋₂亚烷基连接,并且其中所述C₃₋₆环烷基可以被卤素取代一次或多于一次；

[0145] 或者在相同碳原子上的2个R₁₃或R₁₆一起为氧代；

[0146] 或者在相同碳原子上的2个R₁₃或R₁₆与所述碳原子一起形成C₃₋₆环烷基；

[0147] R₁₇是卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄羟基烷基、C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷基、氨基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基-氨基-C₁₋₄烷基、二(C₁₋₄烷基)-氨基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷氧基、C₁₋₄烷基氨基或二(C₁₋₄烷基)氨基；

[0148] 或C₃₋₆环烷基,其中一个碳原子可以被氧原子代替,其中所述C₃₋₆环烷基可以直接

连接或通过C₁₋₂亚烷基连接,并且其中所述C₃₋₆环烷基可以被卤素取代一次或多于一次;

[0149] 或者在相同环原子上的2个R₁₇一起为氧代;

[0150] 或者在相同环原子上的2个R₁₇与所述碳原子一起形成C₃₋₆环烷基。

[0151] 实施方案4:实施方案1或2的游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物,其中R₁是5-至6-元单环饱和或不饱和非芳族环系,其中所述环系可以包含1-4个选自氮、氧和硫的杂原子,并且其中所述环系可以被R₆取代一次或多于一次;

[0152] 并且

[0153] R₂是C₂₋₆烷基,其可以被R₇取代一次或多于一次;

[0154] 或者R₂是-X₁-R₈; -X₁-是-O-、-S-或-N(R₉)-; R₉是氢或C₁₋₄烷基;并且R₈是C₁₋₆烷基,其可以被R₁₀取代一次或多于一次;

[0155] 或者R₂是3-至5-元单环饱和或不饱和非芳族环系,其中所述环系可以包含1-4个选自氮、氧和硫的杂原子,并且其中所述环系可以被R₁₁取代一次或多于一次;

[0156] R₃是氢或-CH₂R₁₈;

[0157] R₁₈是氢、C₁₋₄烷基、C₂₋₆链烯基或C₃₋₆环烷基;

[0158] R₇和R₁₀各自独立地是卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷氧基、C₁₋₄烷基氨基或二(C₁₋₄烷基)氨基;

[0159] 或C₃₋₆环烷基,其中一个碳原子可以被氧原子代替,其中所述C₃₋₆环烷基可以直接连接或通过C₁₋₂亚烷基连接,并且其中所述C₃₋₆环烷基可以被卤素取代一次或多于一次;

[0160] 或者在相同碳原子上的2个R₇或R₁₀一起为氧代;

[0161] 或者在相同碳原子上的2个R₇或R₁₀与所述碳原子一起形成C₃₋₆环烷基;

[0162] R₆和R₁₁各自独立地是卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄羟基烷基、C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷基、氨基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基-氨基-C₁₋₄烷基、二(C₁₋₄烷基)-氨基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷氧基、C₁₋₄烷基氨基或二(C₁₋₄烷基)氨基;

[0163] 或C₃₋₆环烷基,其中一个碳原子可以被氧原子代替,其中所述C₃₋₆环烷基可以直接连接或通过C₁₋₂亚烷基连接,并且其中所述C₃₋₆环烷基可以被卤素取代一次或多于一次;

[0164] 或者在相同环原子上的2个R₆或R₁₁一起为氧代;

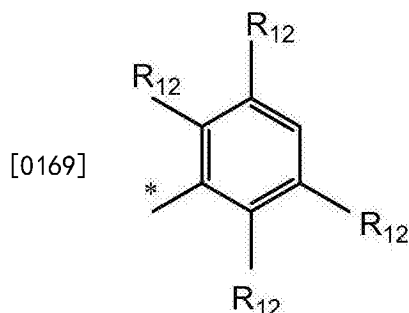
[0165] 或者在相同环碳原子上的2个R₆或R₁₁与所述碳原子一起形成C₃₋₆环烷基。

[0166] 实施方案5:实施方案4的游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物,其中R₁是5-至6-元单环饱和或不饱和非芳族环系,其中所述环系可以包含1-4个选自氮、氧和硫的杂原子,并且其中所述环系可以被R₆取代一次或多于一次;R₆各自独立地是卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄羟基烷基、C₁₋₄烷氧基-C₁₋₄烷基、氨基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基-氨基-C₁₋₄烷基、二(C₁₋₄烷基)-氨基-C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷氧基、C₁₋₄烷基氨基或二(C₁₋₄烷基)氨基;或C₃₋₆环烷基,其中一个碳原子可以被氧原子代替,其中所述C₃₋₆环烷基可以直接连接或通过C₁₋₂亚烷基连接,并且其中所述C₃₋₆环烷基可以被卤素取代一次或多于一次;或者在相同环原子上的2个R₆一起为氧代;或者在相同环碳原子上的2个R₆与所述碳原子一起形成C₃₋₆环烷基。

[0167] 实施方案6:实施方案5的游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物,其中R₁是5-至6-元单环饱和或不饱和非芳族环系,其中所述环系可以包含1-4个选自氮、氧和硫的杂原子,并且其中所述环系可以被R₆取代一次或多于一次;R₆各自独立地是卤素、羟基、氨基、氰

基、硝基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基或C₃₋₆环烷基。

[0168] 实施方案7:实施方案1-3任一项的游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物,其中R₁是



[0170] 其中苯环通过用星号标记的键连接;

[0171] R₁₂各自独立地是氢、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基或C₃₋₆环烷基。

[0172] 实施方案8:上述实施方案任一项的游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物,其中R₂是C₂₋₆烷基,其可以被R₇取代一次或多于一次。

[0173] 实施方案9:上述实施方案任一项的游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物,其中R₂是C₂₋₆烷基,其可以被R₇取代一次或多于一次;R₇各自独立地是卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、C₁₋₄烷氧基或C₃₋₆环烷基。

[0174] 实施方案10:实施方案1-7任一项的游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物,其中R₂是-X₁-R₈; -X₁-是-O-、-S-或-N(R₉)-; R₉是氢或C₁₋₄烷基;并且R₈是C₁₋₆烷基,其可以被R₁₀取代一次或多于一次。

[0175] 实施方案11:实施方案10的游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物,其中R₂是-X₁-R₈; -X₁-是-O-、-S-或-N(R₉)-; R₉是氢或C₁₋₄烷基;并且R₈是C₁₋₆烷基,其可以被R₁₀取代一次或多于一次;R₁₀各自独立地是卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、C₁₋₄烷氧基或C₃₋₆环烷基。

[0176] 实施方案12:实施方案10的游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物,其中R₂是-X₁-R₈; -X₁-是-O-或-S-;并且R₈是C₁₋₆烷基,其可以被R₁₀取代一次或多于一次;R₁₀各自独立地是卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、C₁₋₄烷氧基或C₃₋₆环烷基。

[0177] 实施方案13:实施方案10的游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物,其中R₂是-X₁-R₈; -X₁-是-O-或-S-;并且R₈是C₁₋₆烷基。

[0178] 实施方案14:实施方案10的游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物,其中R₂是-X₁-R₈; -X₁-是-N(R₉)-; R₉是氢或C₁₋₄烷基;并且R₈是C₁₋₆烷基,其可以被R₁₀取代一次或多于一次;R₁₀各自独立地是卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、C₁₋₄烷氧基或C₃₋₆环烷基。

[0179] 实施方案15:实施方案10的游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物,其中R₂是-X₁-R₈; -X₁-是-N(R₉)-; R₉是C₁₋₄烷基;并且R₈是C₁₋₆烷基。

[0180] 实施方案16:实施方案1-7任一项的游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物,其中R₂是3-至5-元单环饱和或不饱和非芳族环系,其中所述环系可以包含1-4个选自氮、氧和硫的杂原子,并且其中所述环系可以被R₁₁取代一次或多于一次。

[0181] 实施方案17:实施方案16的游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物,其中R₂是3-至5-元单环饱和或不饱和非芳族环系,其中所述环系可以包含1-4个选自氮、氧和硫的杂原

子,并且其中所述环系可以被R₁₁取代一次或多于一次;R₁₁各自独立地是卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基或C₃₋₆环烷基。

[0182] 实施方案18:实施方案1-7任一项的式(I)的游离形式或可药用盐形式的化合物,其中R₂是C₂₋₆烷基,其可以被R₁₃取代一次或多于一次。

[0183] 实施方案19:实施方案18的游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物,其中R₂是C₂₋₆烷基,其可以被R₁₃取代一次或多于一次;R₁₃各自独立地是卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、C₁₋₄烷氧基或C₃₋₆环烷基。

[0184] 实施方案20:实施方案1-7任一项的游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物,其中R₂是-X₂-R₁₄; -X₂-是-O-、-S-或-N(R₁₅)-; R₁₅是氢或C₁₋₄烷基;并且R₁₄是C₁₋₆烷基,其可以被R₁₆取代一次或多于一次。

[0185] 实施方案21:实施方案20的游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物,其中R₂是-X₂-R₁₄; -X₂-是-O-、-S-或-N(R₁₅)-; R₁₅是氢或C₁₋₄烷基;并且R₁₄是C₁₋₆烷基,其可以被R₁₆取代一次或多于一次;R₁₆各自独立地是卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、C₁₋₄烷氧基或C₃₋₆环烷基。

[0186] 实施方案22:实施方案20的游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物,其中R₂是-X₂-R₁₄; -X₂-是-O-或-S-;并且R₁₄是C₁₋₆烷基,其可以被R₁₆取代一次或多于一次;R₁₆各自独立地是卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、C₁₋₄烷氧基或C₃₋₆环烷基。

[0187] 实施方案23:实施方案20的游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物,其中R₂是-X₂-R₁₄; -X₂-是-O-或-S-;并且R₁₄是C₁₋₆烷基。

[0188] 实施方案24:实施方案20的游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物,其中R₂是-X₂-R₁₄; -X₂-是-N(R₁₅)-; R₁₅是氢或C₁₋₄烷基;并且R₁₄是C₁₋₆烷基,其可以被R₁₆取代一次或多于一次;R₁₆各自独立地是卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、C₁₋₄烷氧基或C₃₋₆环烷基。

[0189] 实施方案25:实施方案20的游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物,其中R₂是-X₂-R₁₄; -X₂-是-N(R₁₅)-; R₁₅是C₁₋₄烷基;并且R₁₄是C₁₋₆烷基。

[0190] 实施方案26:实施方案1-7任一项的游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物,其中R₂是3-至5-元单环饱和或不饱和非芳族环系,其中所述环系可以包含1-4个选自氮、氧和硫的杂原子,并且其中所述环系可以被R₁₇取代一次或多于一次。

[0191] 实施方案27:实施方案26的游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物,其中R₂是3-至5-元单环饱和或不饱和非芳族环系,其中所述环系可以包含1-4个选自氮、氧和硫的杂原子,并且其中所述环系可以被R₁₇取代一次或多于一次;R₁₇各自独立地是卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基或C₃₋₆环烷基。

[0192] 实施方案28:实施方案1-7任一项的游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物,其中R₂是环丁基。

[0193] 实施方案29:上述实施方案任一项的游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物,其中R₃是氢或-CH₂R₁₈; R₁₈是氢、C₁₋₄烷基、C₂₋₆链烯基或C₃₋₆环烷基。

[0194] 实施方案30:上述实施方案任一项的游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物,其中R₄和R₅与它们所连接的键一起形成5-至7-元单环非芳族碳环,其可以被R₁₉取代一次或多于一次;R₁₉选自卤素或C₁₋₃烷基。

[0195] 实施方案31:实施方案30的游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物,其中R₄和R₅与它们所连接的键一起形成环戊基环。

[0196] 实施方案32:实施方案30的游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物,其中R₄和R₅与它们所连接的键一起形成环己基环。

[0197] 实施方案33:实施方案32的游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物,其中R₄和R₅与它们所连接的键一起形成被C₁-C₃烷基取代1次的环己基环。

[0198] 实施方案34:实施方案30的游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物,其中R₄和R₅与它们所连接的键一起形成环庚基环。

[0199] 实施方案35:实施方案1-29任一项的游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物,其中R₄和R₅与它们所连接的键一起形成噻吩环。

[0200] 实施方案36:实施方案35的游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物,其中R₄和R₅与它们所连接的键一起形成噻吩环,该噻吩环连接至分子的其余部分,形成噻吩并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶二酮化合物。

[0201] 实施方案37:实施方案35的游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物,其中R₄和R₅与它们所连接的键一起形成噻吩环,该噻吩环连接至分子的其余部分,形成噻吩并[2',3':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶二酮化合物。

[0202] 实施方案38:实施方案35的游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物,其中R₄和R₅与它们所连接的键一起形成噻吩环,该噻吩环连接至分子的其余部分,形成噻吩并[3',4':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶二酮化合物。

[0203] 实施方案39:实施方案35-38任一项的游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物,其中R₄和R₅与它们所连接的键一起形成噻吩环,其被C₁-C₃烷基或卤素取代1次。

[0204] 实施方案40:实施方案35-38任一项的游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物,其中R₄和R₅与它们所连接的键一起形成未取代的噻吩环。

[0205] 实施方案41:实施方案1-29任一项的游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物,其中R₄是氢。

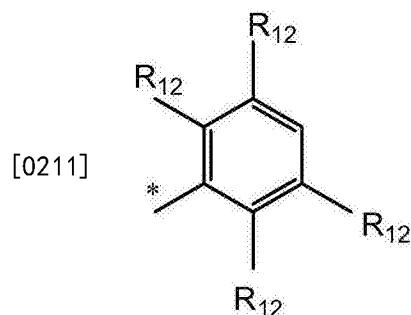
[0206] 实施方案42:实施方案1-29任一项的游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物,其中R₄是甲基。

[0207] 实施方案43:实施方案1-29或41或42任一项的游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物,其中R₅是氢。

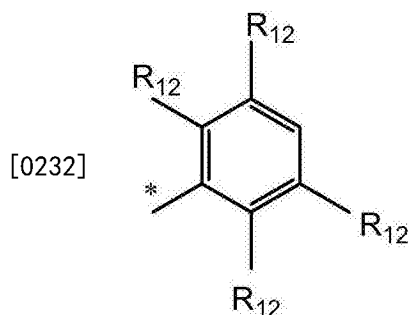
[0208] 实施方案44:实施方案1-29或41或42任一项的游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物,其中R₅是甲基。

[0209] 实施方案45:上述实施方案任一项的游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物,其中R₃是-CH₂R₁₈;并且R₁₈是氢。

[0210] 实施方案46:游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物,其中R₁是



- [0212] 其中苯环通过用星号标记的键连接；
- [0213] R_{12} 各自独立地是氢、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基；或 C_{3-6} 环烷基；
- [0214] 并且
- [0215] R_2 是 C_{2-7} 烷基，其可以被 R_{13} 取代一次或多于一次；
- [0216] 或者 R_2 是 $-X_2-R_{14}$ ； $-X_2-$ 是 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-N(R_{15})-$ ； R_{15} 是氢或 C_{1-4} 烷基；并且 R_{14} 是 C_{1-6} 烷基，其可以被 R_{16} 取代一次或多于一次； R_{16} 各自独立地是卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基；
- [0217] 或者 R_2 是3-至5-元单环饱和或不饱和非芳族环系，其中所述环系可以包含1-4个选自氮、氧和硫的杂原子，并且其中所述环系可以被 R_{17} 取代一次或多于一次；
- [0218] R_3 是氢或 $-CH_2R_{18}$ ；并且 R_{18} 是氢；
- [0219] R_4 和 R_5 与它们所连接的键一起形成环，其选自
- [0220] 5-至7-元单环非芳族碳环，其可以被 R_{19} 取代一次或多于一次；
- [0221] R_{13} 各自独立地是卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基；
- [0222] R_{17} 各自独立地是卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基；
- [0223] R_{19} 是 C_{1-3} 烷基。
- [0224] 实施方案47：游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物，其中 R_1 是5-至6-元单环饱和或不饱和非芳族环系，其中所述环系可以包含1-4个选自氮、氧和硫的杂原子，并且其中所述环系可以被 R_6 取代一次或多于一次； R_6 各自独立地是卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基；
- [0225] R_2 是 C_{2-6} 烷基，其可以被 R_7 取代一次或多于一次；
- [0226] 或者 R_2 是 $-X_1-R_8$ ； $-X_1-$ 是 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-N(R_9)-$ ； R_9 是氢或 C_{1-4} 烷基；并且 R_8 是 C_{1-6} 烷基，其可以被 R_{10} 取代一次或多于一次； R_{10} 各自独立地是卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基；
- [0227] 或者 R_2 是3-至5-元单环饱和或不饱和非芳族环系，其中所述环系可以包含1-4个选自氮、氧和硫的杂原子，并且其中所述环系可以被 R_{11} 取代一次或多于一次； R_{11} 各自独立地是卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基；
- [0228] R_3 是氢或 $-CH_2R_{18}$ ；并且 R_{18} 是氢；
- [0229] R_4 和 R_5 与它们所连接的键一起形成环，其为5-至7-元单环非芳族碳环，其可以被 R_{19} 取代一次或多于一次；
- [0230] R_{19} 是 C_{1-3} 烷基。
- [0231] 实施方案48：游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物，其中 R_1 是



- [0233] 其中苯环通过用星号标记的键连接;
- [0234] R_{12} 各自独立地是氢、卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷氧基;或 C_{3-6} 环烷基;
- [0235] 并且
- [0236] R_2 是 C_{2-7} 烷基,其可以被 R_{13} 取代一次或多于一次;
- [0237] 或者 R_2 是 $-X_2-R_{14}$; $-X_2-$ 是 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-N(R_{15})-$; R_{15} 是氢或 C_{1-4} 烷基;并且 R_{14} 是 C_{1-6} 烷基,其可以被 R_{16} 取代一次或多于一次; R_{16} 各自独立地是卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基;
- [0238] 或者 R_2 是3-至5-元单环饱和或不饱和非芳族环系,其中所述环系可以包含1-4个选自氮、氧和硫的杂原子,并且其中所述环系可以被 R_{17} 取代一次或多于一次;
- [0239] R_3 是氢或 $-CH_2R_{18}$;并且 R_{18} 是氢;
- [0240] R_4 和 R_5 与它们所连接的键一起形成噻吩环,其可以被 R_{20} 取代一次;
- [0241] R_{13} 各自独立地是卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基;
- [0242] R_{17} 各自独立地是卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基;
- [0243] R_{20} 是 C_1-C_3 烷基。
- [0244] 实施方案49:游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物,其中 R_1 是5-至6-元单环饱和或不饱和非芳族环系,其中所述环系可以包含1-4个选自氮、氧和硫的杂原子,并且其中所述环系可以被 R_6 取代一次或多于一次; R_6 各自独立地是卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基;
- [0245] R_2 是 C_{2-6} 烷基,其可以被 R_7 取代一次或多于一次;
- [0246] 或者 R_2 是 $-X_1-R_8$; $-X_1-$ 是 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-N(R_9)-$; R_9 是氢或 C_{1-4} 烷基;并且 R_8 是 C_{1-6} 烷基,其可以被 R_{10} 取代一次或多于一次; R_{10} 各自独立地是卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基;
- [0247] 或者 R_2 是3-至5-元单环饱和或不饱和非芳族环系,其中所述环系可以包含1-4个选自氮、氧和硫的杂原子,并且其中所述环系可以被 R_{11} 取代一次或多于一次; R_{11} 各自独立地是卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基;
- [0248] R_3 是氢或 $-CH_2R_{18}$;并且 R_{18} 是氢;
- [0249] R_4 和 R_5 与它们所连接的键一起形成环,其为5-至7-元单环非芳族碳环,其可以被 R_{19} 取代一次或多于一次;
- [0250] R_{19} 是 C_1-C_3 烷基。
- [0251] 实施方案50:游离形式或可药用盐形式的式(I)化合物,其中 R_1 是5-至6-元单环饱和或不饱和非芳族环系,其中所述环系可以包含1-4个选自氮、氧和硫的杂原子,并且其中所述环系可以被 R_6 取代一次或多于一次; R_6 各自独立地是卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基;
- [0252] R_2 是 C_{2-6} 烷基,其可以被 R_7 取代一次或多于一次;
- [0253] 或者 R_2 是 $-X_1-R_8$; $-X_1-$ 是 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-N(R_9)-$; R_9 是氢或 C_{1-4} 烷基;并且 R_8 是 C_{1-6} 烷基,其可以被 R_{10} 取代一次或多于一次; R_{10} 各自独立地是卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基;
- [0254] 或者 R_2 是3-至5-元单环饱和或不饱和非芳族环系,其中所述环系可以包含1-4个

选自氮、氧和硫的杂原子,并且其中所述环系可以被R₁₁取代一次或多于一次;R₁₁各自独立地是卤素、羟基、氨基、氰基、硝基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基或C₃₋₆环烷基;

[0255] R₃是氢或-CH₂R₁₈;并且R₁₈是氢;

[0256] R₄和R₅与它们所连接的键一起形成环,其为噻吩环,其可以被R₂₀取代一次;

[0257] R₂₀是C₁₋₃烷基。

[0258] 在一个实施方案中,所述化合物选自:

[0259] 2-异丙基-9-甲基-3-苯基噻吩并[2',3':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (3H,9H)-二酮;

[0260] 2-异丙基-7,9-二甲基-3-苯基噻吩并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (3H,9H)-二酮;

[0261] 2-环丁基-7-甲基-3-苯基噻吩并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (3H,9H)-二酮;

[0262] 9-(2-氨基乙基)-2-环丁基-7-甲基-3-苯基噻吩并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (3H,9H)-二酮;

[0263] 2-异丙基-7,9-二甲基-3-苯基噻吩并[2',3':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (3H,9H)-二酮;

[0264] 2-异丙基-7,9-二甲基-3-苯基噻吩并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (3H,9H)-二酮;

[0265] 2-异丙基-3-苯基噻吩并[3',4':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (3H,9H)-二酮;

[0266] 2-异丙基-3-苯基噻吩并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (3H,9H)-二酮;

[0267] 2-异丙基-3-苯基噻吩并[2',3':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (3H,9H)-二酮;

[0268] 2-异丙基-7-甲基-3-苯基噻吩并[2',3':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (3H,9H)-二酮;

[0269] 2-环丁基-7,9-二甲基-3-苯基噻吩并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (3H,9H)-二酮;

[0270] 2-环丁基-9-甲基-3-苯基噻吩并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (3H,9H)-二酮;

[0271] 2-环丁基-9-甲基-3-苯基噻吩并[2',3':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (3H,9H)-二酮;

[0272] 2-环丁基-7,9-二甲基-3-苯基噻吩并[2',3':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (3H,9H)-二酮;

[0273] 2-环丁基-7-乙基-9-甲基-3-苯基噻吩并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (3H,9H)-二酮;

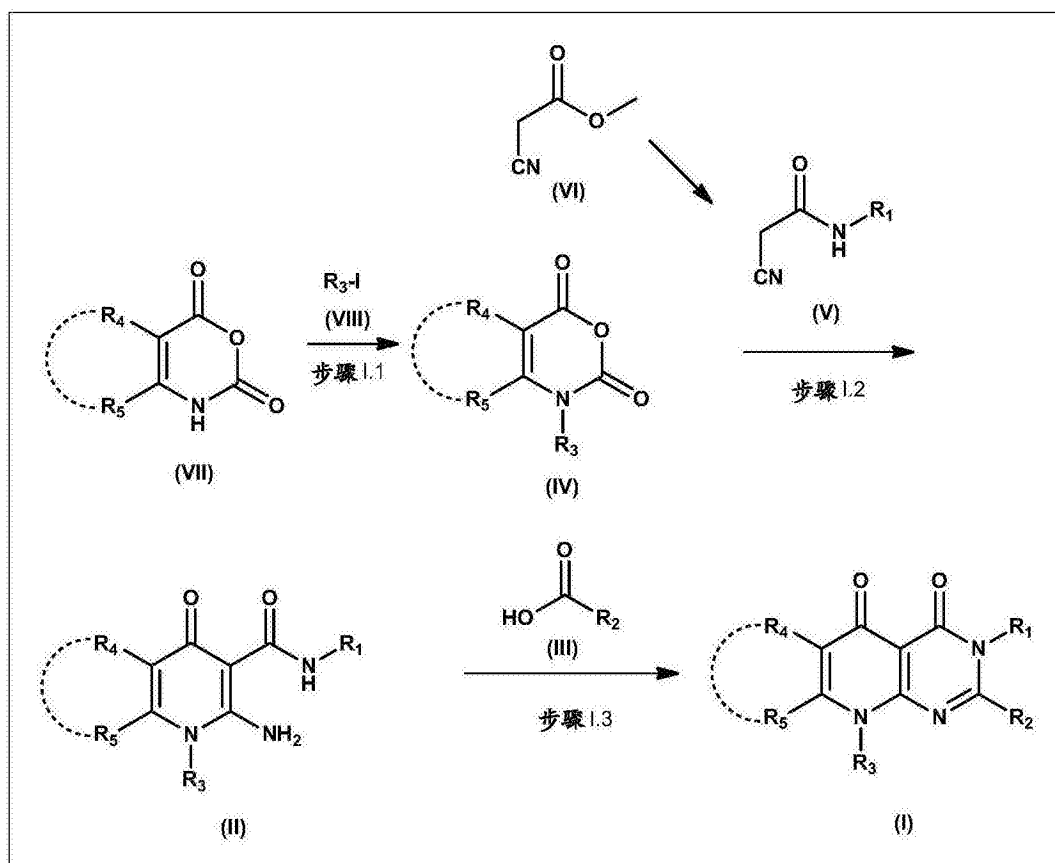
[0274] 2-环丁基-6,9-二甲基-3-苯基噻吩并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (3H,9H)-二酮;

[0275] 2-环丁基-8,9-二甲基-3-苯基噻吩并[2',3':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (3H,9H)-二酮;

[0276] 2-环丁基-8,9-二甲基-3-苯基噻吩并[3',4':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (3H,9H)-二酮;

- [0277] 7-氯-2-环丁基-9-甲基-3-苯基噻吩并[2',3':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (3H, 9H)-二酮;
- [0278] 7-氯-2-环丁基-9-甲基-3-苯基噻吩并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (3H, 9H)-二酮;
- [0279] 7-氯-2-异丙基-9-甲基-3-苯基噻吩并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (3H, 9H)-二酮;
- [0280] 7-氯-2-异丙基-9-甲基-3-苯基噻吩并[2',3':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (3H, 9H)-二酮;
- [0281] 2-异丙基-8-甲基-3-苯基噻吩并[2',3':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (3H, 9H)-二酮;
- [0282] 2-异丙基-8,9-二甲基-3-苯基噻吩并[2',3':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (3H, 9H)-二酮;
- [0283] 2-异丙基-3-苯基-7,8,9,10-四氢-3H-环庚烷并[5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (6H, 11H)-二酮;
- [0284] 2-异丙基-11-甲基-3-苯基-7,8,9,10-四氢-3H-环庚烷并[5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (6H, 11H)-二酮;
- [0285] 2-异丙基-3-苯基-7,8-二氢-3H-环戊烷并[5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (6H, 9H)-二酮;
- [0286] 2-异丙基-9-甲基-3-苯基-7,8-二氢-3H-环戊烷并[5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (6H, 9H)-二酮;
- [0287] 2-异丙基-6,7-二甲基-3-苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (3H, 8H)-二酮;
- [0288] 2-异丙基-8-甲基-3-苯基-6,7,8,9-四氢嘧啶并[4,5-b]喹啉-4,5 (3H, 10H)-二酮;
- [0289] 2-异丙基-6,7,8-三甲基-3-苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (3H, 8H)-二酮;
- [0290] 2-异丙基-7-甲基-3-苯基-6,7,8,9-四氢嘧啶并[4,5-b]喹啉-4,5 (3H, 10H)-二酮;
- [0291] 2-异丙基-8,10-二甲基-3-苯基-6,7,8,9-四氢嘧啶并[4,5-b]喹啉-4,5 (3H, 10H)-二酮;
- [0292] 2-异丙基-7,10-二甲基-3-苯基-6,7,8,9-四氢嘧啶并[4,5-b]喹啉-4,5 (3H, 10H)-二酮;
- [0293] 2-异丙基-10-甲基-3-苯基-6,7,8,9-四氢嘧啶并[4,5-b]喹啉-4,5 (3H, 10H)-二酮;
- [0294] 2-环丁基-6,7-二甲基-3-苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (3H, 8H)-二酮;和
- [0295] 2-环丁基-6,7,8-三甲基-3-苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (3H, 8H)-二酮。
- [0296] 游离形式或可药用盐形式。
- [0297] 式(I)化合物可以通过常规方法制备,例如如实施例中的所述的方法,所述方法是本发明的另外的方面。
- [0298] 典型地,式(I)化合物可以根据下文提供的方案I和II制备。

[0299]



[0300] 方案I

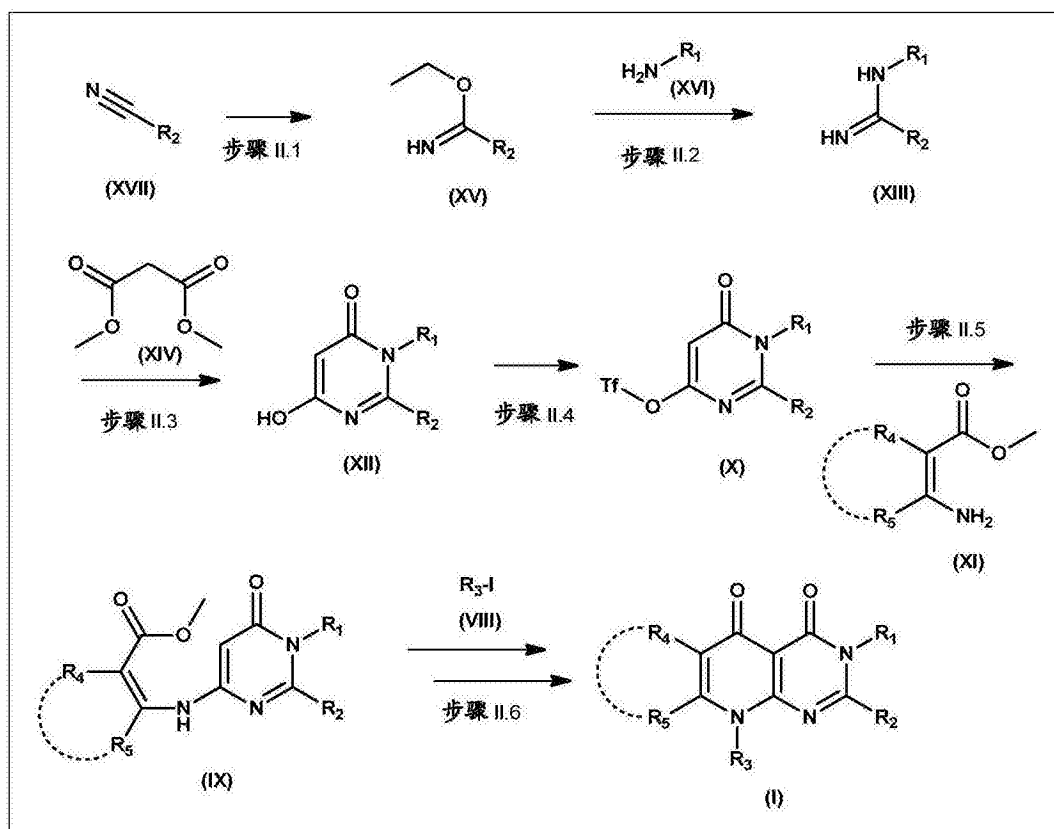
[0301] 方法步骤更详细地描述如下：

[0302] 步骤I.1: 式 (IV) 化合物 (其中 R_3 、 R_4 和 R_5 如本文涉及式 (I) 或其子式化合物所定义) 可以通过使式 (VII) 化合物 (其中 R_4 和 R_5 如涉及式 (I) 化合物中所定义) 与式 (VIII) 化合物在适合的溶剂、例如DMF中反应得到。

[0303] 步骤I.2: 式 (II) 化合物 (其中 R_1 、 R_3 、 R_4 和 R_5 如本文涉及式 (I) 或其子式化合物所定义) 可以通过使式 (V) 化合物 (其中 R_1 如涉及式 (I) 或其子式化合物所定义) 在适合的溶剂、例如DMF中反应得到。式 (V) 化合物 (其中 R_1 如本文涉及式 (I) 化合物中所定义) 可以通过使式 (VI) 化合物与为 R_1-NH_2 的化合物 (其中 R_1 如本文涉及式 (I) 化合物中所定义) 反应, 通过净反应或在适合的溶剂例如NMP中得到。

[0304] 步骤I.3: 式 (I) 或其子式化合物 (其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 如本文所定义) 可以通过使式 (II) 化合物 (其中 R_1 、 R_3 、 R_4 和 R_5 如本文涉及式 (I) 或其子式化合物所定义) 与式 (III) 化合物 (其中 R_2 如涉及式 (I) 或其子式化合物中所定义) 在适合的溶剂、例如DMF中反应得到。

[0305]



[0306] 方案II

[0307] 方法步骤更详细地描述如下:

[0308] 步骤II.1: 式 (XV) 化合物 (其中 R_2 如本文涉及式 (I) 或其子式化合物中所定义) 可以通过使式 (XVII) 化合物 (其中 R_2 如本文涉及式 (I) 或其子式化合物中所定义) 与乙醇在净乙酰氯的存在下反应得到。

[0309] 步骤II.2: 式 (XIII) 化合物 (其中 R_1 和 R_2 如本文涉及式 (I) 或其子式化合物所定义) 可以通过使式 (XV) 化合物 (其中 R_2 如本文涉及式 (I) 或其子式化合物中所定义) 与式 (XVI) 化合物 (其中 R_1 如本文涉及式 (I) 化合物中所定义) 在适合的溶剂、例如乙腈中反应得到。

[0310] 步骤II.3: 式 (XII) 化合物 (其中 R_1 和 R_2 如本文涉及式 (I) 或其子式化合物所定义) 可以通过使式 (XIII) 化合物 (其中 R_1 和 R_2 如本文涉及式 (I) 或其子式化合物所定义) 与式 (XIV) 化合物在适合的溶剂、例如甲氧基乙醇中反应得到。

[0311] 步骤II.4: 式 (X) 化合物 (其中 R_1 和 R_2 如本文涉及式 (I) 或其子式化合物所定义) 可以通过使式 (XII) 化合物 (其中 R_1 和 R_2 如本文涉及式 (I) 或其子式化合物所定义) 与试剂例如三氟甲磺酸酐在适合的溶剂例如DCM中反应得到。

[0312] 步骤II.5: 式 (IX) 化合物 (其中 R_1 、 R_2 、 R_4 和 R_5 如本文涉及式 (I) 化合物所定义) 可以通过使式 (X) 化合物 (其中 R_1 和 R_2 如本文涉及式 (I) 或其子式化合物所定义) 与式 (XI) 化合物 (其中 R_4 和 R_5 如本文涉及式 (I) 化合物所定义) 在适合的溶剂例如二噁烷中反应得到。

[0313] 步骤II.6: 式 (I) 或其子式化合物 (其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 如本文所定义) 可以通过使式 (IX) 化合物 (其中 R_1 、 R_2 、 R_4 和 R_5 如本文涉及式 (I) 或其子式化合物所定义) 与式 (VIII) 化合物 (其中 R_3 如本文涉及式 (I) 或其子式化合物中所定义) 反应并且在适合的溶剂例如多磷酸中环化得到。

[0314] 在进一步的方面,本发明涉及用于制备游离形式或可药用盐形式的式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的方法,该方法包括下列步骤:

[0315] a) 使式(II)化合物与式(III)化合物反应,得到式(I)、(Ia)或(Ib)化合物;

[0316] b) 回收可由此得到的游离形式或可药用盐形式的式(I)、(Ia)或(Ib)化合物。

[0317] 在进一步的方面,本发明涉及用于制备游离形式或可药用盐形式的式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的方法,该方法包括下列步骤:

[0318] a) 使式(IX)化合物与式(VIII)化合物反应并且环化,得到式(I)、(Ia)或(Ib)化合物;

[0319] b) 回收可由此得到的游离形式或可药用盐形式的式(I)、(Ia)或(Ib)化合物。

[0320] 此外,式I化合物或其前体可以得自实施例中所所述的化合物,例如,通过产生的化合物的还原、氧化和/或其它官能化和/或通过裂解任意任选存在的保护基和回收可由此得到的式I化合物或预期的前体。该反应可以根据常规方法进行,例如实施例中所所述的方法。反应混合物的后处理和由此可得到的化合物的纯化可以根据已知方法进行。酸加成的盐可以由游离碱按照已知方式制备,反之亦然。原料、例如如实施例中所所述的原料可以是已知的或可以根据常规方法由已知化合物开始制备。

[0321] 本发明还关注,式(I)化合物可以通过在体内的生物转化由前药形成。

[0322] 另一方面,本发明提供了包含本发明化合物和可药用载体的药物组合物。可以配置药物组合物用于特定的施用途径,例如口服施用、非肠道施用和直肠施用等。另外,本发明的药物组合物可以配制成固体形式(包括胶囊剂、片剂、丸剂、颗粒剂、散剂或栓剂)或液体形式(包括溶液剂、混悬剂或乳剂)。药物组合物可以进行常规制药操作例如灭菌和/或可以含有常规惰性稀释剂、润滑剂或缓冲剂以及辅助剂,例如防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂和缓冲剂等。

[0323] 典型地,药物组合物为片剂和明胶胶囊剂,它们包含活性成分以及:

[0324] a) 稀释剂,例如乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素和/或甘氨酸;

[0325] b) 润滑剂,例如二氧化硅、滑石粉、硬脂酸、其镁盐或钙盐和/或聚乙二醇;对于片剂而言,还包含:

[0326] c) 粘合剂,例如硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮;如果需要,还包含:

[0327] d) 崩解剂,例如淀粉、琼脂、海藻酸或其钠盐,或者泡腾混合物;和/或

[0328] e) 吸附剂、着色剂、矫味剂和甜味剂。

[0329] 片剂可以根据本领域已知的方法进行薄膜包衣或包肠溶衣。

[0330] 用于口服施用的适合的组合物包含有效量的本发明化合物,为以下形式:片剂、锭剂、水性或油性混悬液、可分散的粉末或颗粒、乳剂、硬或软胶囊剂或糖浆剂或酞剂。用于口服使用的组合物可以根据本领域中任何已知的用于制备药物组合物的方法制备,并且此类组合物可以含有一种或多种选自甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂的成分,从而提供药用的外观漂亮和口味较好的制剂。片剂含有活性成分以及与之混合的适用于制备片剂的无毒可药用赋形剂。这些赋形剂是例如惰性稀释剂,例如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;制粒剂和崩解剂,例如玉米淀粉或海藻酸;粘合剂,例如淀粉、明胶或阿拉伯胶;和润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。片剂可以是未包衣的或者通过已知的技术包衣从而在胃

肠道中延缓崩解和吸收,以便于在较长的时间内提供持续的作用。例如,可以采用延时材料,例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。用于口服应用的制剂可以作为硬明胶胶囊剂存在,其中活性成分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合,或者可以作为软明胶胶囊剂存在,其中活性成分与水或油性介质例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

[0331] 某些可注射组合物为水性等渗溶液或混悬液,并且栓剂最好由脂肪乳或混悬液制备。所述组合物可以是无菌的和/或含有辅助剂,例如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、溶液促进剂、用于调节渗透压的盐和/或缓冲剂。另外,它们也可以含有其它具有治疗价值的物质。所述组合物分别根据常规混合、制粒或包衣方法制备,并且含有约0.1-75%或含有约1-50%的活性成分。

[0332] 透皮应用的适合的组合物包含有效量的本发明化合物和载体。载体包括可吸收的药理学上可接受的溶剂以有助于通过宿主的皮肤。例如,透皮装置可以为绷带形式,它包含背衬膜、含有化合物和任选的载体的储库、任选的速率控制屏障(它能够将化合物以受控和预定速率历经较长时间递送通过宿主的皮肤)以及将该装置固定到皮肤上的工具。

[0333] 局部应用(例如用于皮肤和眼睛)的适合的组合物包括水性溶液剂、混悬剂、软膏剂、乳膏剂、凝胶剂或例如通过气雾剂传递的可喷雾制剂等。此类局部递送系统特别适用于皮肤应用,例如用于治疗皮肤癌,例如用于在防晒霜、洗剂、喷雾剂等中的预防应用。它们由此特别适用于局部,包括本领域众所周知的美容化妆品、制剂。它们可以包含增溶剂、稳定剂、张力增强剂、缓冲剂和防腐剂。

[0334] 本文中使用的局部应用也可以涉及吸入或鼻内应用。它们方便地以干粉的形式自干粉吸入器或气溶胶喷雾器递送(单独、作为混合物,例如与乳糖的干混合物,或混合的组分颗粒,例如与磷脂混合),它们存在于压力容器、泵、喷雾器、雾化器或喷洒器中,其中使用或不使用适合的抛射剂。

[0335] 本发明还提供了含有作为活性成分的本发明化合物的无水药物组合物和剂型,因为水可能会促进某些化合物的降解。

[0336] 本发明的无水药物组合物和剂型可以采用无水或包含低水分的成分和低水分或低湿度条件制备。无水药物组合物可以制备并储存从而保持其无水特性。因此,无水组合物优选采用已知的防水材料包装从而使得它们可以包含在适合的制剂套盒中。适当的包装的实例包括但不限于密封的铝箔、塑料、单位剂量容器(例如小瓶)、泡罩包装以及条状包装。

[0337] 本发明还提供了含有一种或多种降低作为活性成分的本发明化合物分解速率的成份的药物组合物和剂型。在本文中称为“稳定剂”的此类成分包括但不限于抗氧剂(例如抗坏血酸)、pH缓冲剂或盐缓冲剂等。

[0338] 本文所用的术语“可药用载体”包括任何和所有的溶剂、分散介质、包衣料、表面活性剂、抗氧化剂、防腐剂(例如抗菌剂、抗真菌剂)、等渗剂、吸收延迟剂、盐、防腐剂、药物、药物稳定剂、粘合剂、赋形剂、崩解剂、润滑剂、甜味剂、矫味剂、染料,类似材料及其组合,正如本领域技术人员知晓的(参见,例如Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,Mack Printing Company,1990,第1289-1329页)。任何常用的载体与活性成分不相容除外。关注其治疗或药物组合物中的应用。

[0339] 式I化合物或其可药用盐显示出有价值的药理学特性并且由此可用作药物。

[0340] 此外,式I化合物可以用于研究由无义突变引起的疾病,例如作为工具化合物。

[0341] 特别地,式I化合物用作对频繁PTCs例如对囊性纤维化传导调节物蛋白质(CFTR)的mRNA中的Y122X的无义突变抑制剂。例如,可以使用如本文所述的表达GFP-CFTR-Y122X-Renilla构建体的细胞系体外测定。

[0342] 本发明化合物由此可以用于预防、治疗由无义突变引起的疾病或延迟由无义突变引起的疾病的进程。

[0343] 术语“由无义突变引起的疾病”是本领域公知的。它涉及携带疾病相关基因中的无义突变的患者中存在的疾病,其中无义突变引起蛋白质部分/完全缺失,其随后引起疾病病理学。

[0344] 在一个实施方案中,所述疾病选自A型血友病、B型血友病、囊性纤维化、粘多糖沉积症I型、迪谢内肌营养不良、贝克尔肌营养不良、APC缺失引起的癌症和p53缺失引起的癌症。

[0345] 对于上述举出的适应证(病症和障碍),适合的剂量将取决于例如所用化合物、宿主、施用模式和待治疗的病症的性质和严重性而不同。然而,通常,在动物中每日剂量为约0.01至约100mg/kg体重,优选约0.1至约10mg/kg体重,例如1mg/kg得到令人满意的结果。在较大的哺乳动物、例如人中,指示的每日剂量范围为约0.1至约1000mg,优选约1至约400mg,最优选约10至约100mg的便利施用的本发明化合物,例如以分剂量,每日至多4次。

[0346] 对于本发明的用途,本发明化合物可以作为单一活性剂或与另外的活性剂组合施用。以任何常用的方式、例如通过口服施用,例如以片剂或胶囊剂的形式,或者通过非肠道施用,例如以注射溶液剂或混悬剂的形式。包含本发明化合物和另外的活性剂的组合称作“本发明的组合产品”。

[0347] 本发明化合物可以与通读活化剂组合,所述通读活化剂例如负霉素、RT13、RT14、阿他卢仑(ataluren)或氨基糖苷通读活化剂,例如巴龙霉素、阿米卡星、G418、NB30、NB54或NB84。

[0348] 本发明化合物可以与无义-介导的mRNA降解抑制剂、例如NMDI-1组合。

[0349] 负霉素、RT13、RT14、阿他卢仑、氨基糖苷通读活化剂和NMDI-1描述在例如Keeling等人的WIREs RNA, 2011, 2, 837-852中。

[0350] 本发明化合物可以用于预防由无义突变引起的疾病。

[0351] 本发明化合物可以用于治疗由无义突变引起的疾病。

[0352] 本发明化合物可以用于延迟由无义突变引起的疾病的进程。

[0353] 在另一个实施方案中,本发明提供了治疗由无义突变引起的疾病的方法,该方法包括施用治疗有效量的式(I)、(Ia)或(Ib)化合物或其可药用盐。在进一步的实施方案中,本发明提供了治疗由无义突变引起的疾病的方法,该方法包括施用治疗有效量的式(I)、(Ia)或(Ib)的化合物或其可药用盐,其中所述疾病选自上述清单,适合地为A型血友病、B型血友病、囊性纤维化和粘多糖沉积症I型(胡尔勒综合征)。

[0354] 术语本发明化合物的“治疗有效量”是指能够引起个体的生物学或医学响应的本发明化合物的量,所述响应例如改善症状、减轻病症、延缓或延迟疾病进程或者预防疾病等。在一个非限定性实施方案中,术语“治疗有效量”是指当施用于个体时能够有效地至少部分缓解、抑制、预防和/或改善由无义突变引起的疾病的本发明化合物的量。在另一个非限定性实施方案中,术语“治疗有效量”是指当施用于细胞或组织或非细胞生物材料或介质

时能够有效地至少部分抑制无义突变作用的本发明化合物的量。

[0355] 本文中使用的术语“个体”是指动物。优选所述动物为哺乳动物。所述个体也指例如灵长类(例如人)、牛、绵羊、山羊、马、犬、猫、兔、大鼠、小鼠、鱼、鸟等。在优选的实施方案中,所述个体为人。

[0356] 本文中使用的术语“抑制”是指给定病症、症状或障碍或疾病的减轻或抑制,或者生物学活性或过程的基线活性显著降低。

[0357] 在一个实施方案中,本文中使用的术语任何疾病或障碍的“治疗”是指改善疾病或障碍(即减缓或阻止或减轻疾病或其至少一种临床症状的发展)。在另一个实施方案中,“治疗”是指减轻或改善至少一种身体参数,包括那些患者可能无法察觉到的参数。在另一个实施方案中,“治疗”是指调节疾病或障碍,包括身体上的(例如可辨别症状的稳定)、生理学上的(例如身体参数的稳定)或者以上两方面。在另一个实施方案中,“治疗”是指预防或延缓疾病或障碍的发作或发展或进程。

[0358] 针对约50-70kg的个体,本发明的药物组合物或组合产品可以是约1-1000mg活性成分的单位剂量形式;或约1-500mg或约1-250mg或约1-150mg或约0.5-100mg或约1-50mg活性成分。化合物、其药物组合物或其组合产品的治疗有效剂量取决于个体的种类、体重、年龄和个体情况、待治疗的障碍或疾病或其严重性。本领域的内科医生、临床医师或兽医易于确定预防、治疗所述障碍或疾病或者抑制所述障碍或疾病进程所需的各活性成分的有效量。

[0359] 上述剂量特性可在体外和体内试验中、有利地使用哺乳动物例如小鼠、大鼠、狗、猴子或其分离的器官、组织和制备物证实。本发明化合物可以以溶液例如优选水溶液的形式在体外和在体内通过肠、非肠道、有利地通过静脉内、例如作为混悬液或水溶液形式应用。体外剂量范围可以为约 10^{-3} 摩尔至 10^{-9} 摩尔浓度。体内的治疗有效量范围可以取决于施用途为约0.1-500mg/kg或约1-100mg/kg。

[0360] 可以通过本文所述的体外和体内方法评价本发明化合物的活性。

[0361] 可以将本发明化合物与至少一种另外的治疗剂同时、在其之前或之后施用。可以单独地、通过相同或不同施用途或同一药物组合物中一起施用本发明化合物。

[0362] 下列实施例说明了本发明,但不限制本发明。

[0363] 试验部分:

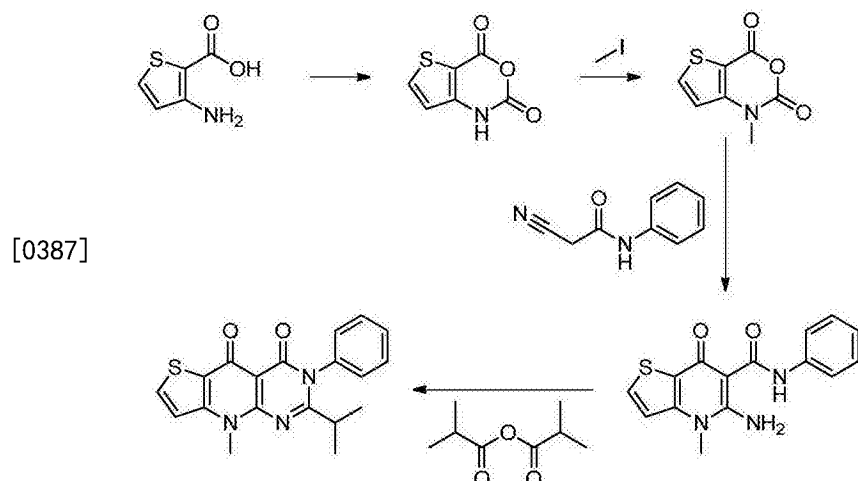
[0364] 缩略语:

[0365]	NMP	1-甲基吡咯烷-2-酮
[0366]	HOAt	3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-醇
[0367]	HATU	2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲六氟磷酸盐(V)
[0368]		
[0369]	DMF	二甲基甲酰胺
[0370]	DCM	二氯甲烷
[0371]	ACN	乙腈
[0372]	TFA	三氟乙酸
[0373]	TBME	叔丁基甲基醚
[0374]	THF	四氢呋喃

- [0375] r.t. 室温
- [0376] SFC 超临界流体色谱法
- [0377] RP 反相
- [0378] HPLC 高压液相色谱法
- [0379] DIEA N,N-二异丙基乙基胺
- [0380] rac-BINAP 2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘外消旋体
- [0381] dba 二亚苄基丙酮
- [0382] LC-MS方法:
- [0383] Waters Acquity UPLC-SQD系统;流动相:A:水(0.05%甲酸),B:甲醇(0.04%甲酸);梯度:2%B-8%B,0.1分钟;8%B-98%B,0.5分钟;98%B,0.1分钟;流速1mL/分钟;柱Waters Acquity UPLC BEH C18,30×2.1mm,1.7mM;烘箱温度60℃。
- [0384] NMR装置:
- [0385] Bruker Avance 400MHz Ultrashield and Avance 600MHz

实施例:

- [0386] 实施例1.1:2-异丙基-10-甲基-3-(1H-吡唑-3-基)嘧啶并[4,5-b]喹啉-4,5(3H,10H)-二酮



- [0388] a) 1H-噻吩并[3,2-d][1,3]噁嗪-2,4-二酮

[0389] 在氩气中,将736mg的3-氨基噻吩-2-甲酸(2.57mmol)悬浮于15mL二噁烷中,加热至70℃,并且历经20分钟分小部分加入305mg三光气(1.03mmol)。将棕色溶液再搅拌40分钟,冷却至室温,并且蒸发。将产生的残留物溶于4mL的DCM/甲醇(3:1,v/v),并且通过硅胶液相色谱法纯化,使用TBME/庚烷作为洗脱液。合并目标级分,并且蒸发,得到176mg的1H-噻吩并[3,2-d][1,3]噁嗪-2,4-二酮(0.88mmol,34%),为黄色固体。

[0390] ESI-MS[M+H]⁺170.1

[0391] ¹H-NMR(400MHz,D₆-DMSO):δ(ppm)=12.24(s,1H),8.25(d,1H,J=5.2Hz),6.95(d,1H,J=5.2Hz)。

- [0392] b) 1-甲基-1H-噻吩并[3,2-d][1,3]噁嗪-2,4-二酮

[0393] 在氩气中,将在1mL的DMF中的18mg氢化钠(0.45mmol,60%,在矿物油中)冷却至0℃,并且将106mg的1H-噻吩并[3,2-d][1,3]噁嗪-2,4-二酮(0.375mmol)在1mL的DMF中的混悬液缓慢地加入以达到室温,并且搅拌15分钟。加入11μL碘甲烷(0.174mmol),并且将该混合物搅拌30分钟。向该反应混合物中加入10mL柠檬酸水溶液(10%,w/v),以达到pH 3,然后加入12mL的DCM。用10%柠檬酸水溶液和水洗涤有机相,并且用DCM萃取水相,收集有机相,干燥,蒸发,并且通过硅胶液相色谱法纯化,用庚烷和乙酸乙酯作为洗脱液。合并目标级分,并且蒸发,得到47mg的1-甲基-1H-噻吩并[3,2-d][1,3]噁嗪-2,4-二酮(0.26mmol,69%),为棕色固体。

[0394] ESI-MS[M+H]⁺184.1

[0395] ¹H-NMR(400MHz,D₆-DMSO):δ(ppm)=8.35(d,1H,J=5.3Hz),7.36(d,1H,J=5.3Hz),3.47(s,3H)。

[0396] c) 5-氨基-4-甲基-7-氧代-N-苯基-4,7-二氢噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲酰胺

[0397] 在氩气中,将在2mL的DMF中的46mg氢化钠(1.15mmol,60%,在矿物油中)冷却至0℃,并且在15分钟内,分小部分加入94mg的2-氰基-N-苯基乙酰胺(0.58mmol)。将产生的溶液在室温再搅拌30分钟,然后冷却至0℃,并且在5分钟内分部分加入97mg的1-甲基-1H-噻吩并[3,2-d][1,3]噁嗪-2,4-二酮(0.52mmol),并且将该混合物搅拌60分钟。向该溶液中加入0.58mL盐酸水溶液(1.15mmol),并且将产生的黄色混悬液搅拌10分钟。将该混合物倾倒在冰冷的碳酸氢钾溶液(10%,w/v)上,搅拌30分钟,过滤,并且用水、乙醚/戊烷(3:2,v/v)、戊烷洗涤固体,并且干燥,得到68mg的5-氨基-4-甲基-7-氧代-N-苯基-4,7-二氢噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲酰胺(0.21mmol,40%),为黄色固体。

[0398] ESI-MS[M+H]⁺300.2

[0399] ¹H-NMR(400MHz,D₆-DMSO):δ(ppm)=7.97-7.80(m,1H),7.61-7.49(m,2H),7.43-7.27(m,2H),7.17-7.07(m,1H),6.94-6.81(m,1H),3.03-2.91(m,3H)。

[0400] d) 2-异丙基-9-甲基-3-苯基噻吩并[2',3':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5(3H,9H)-二酮

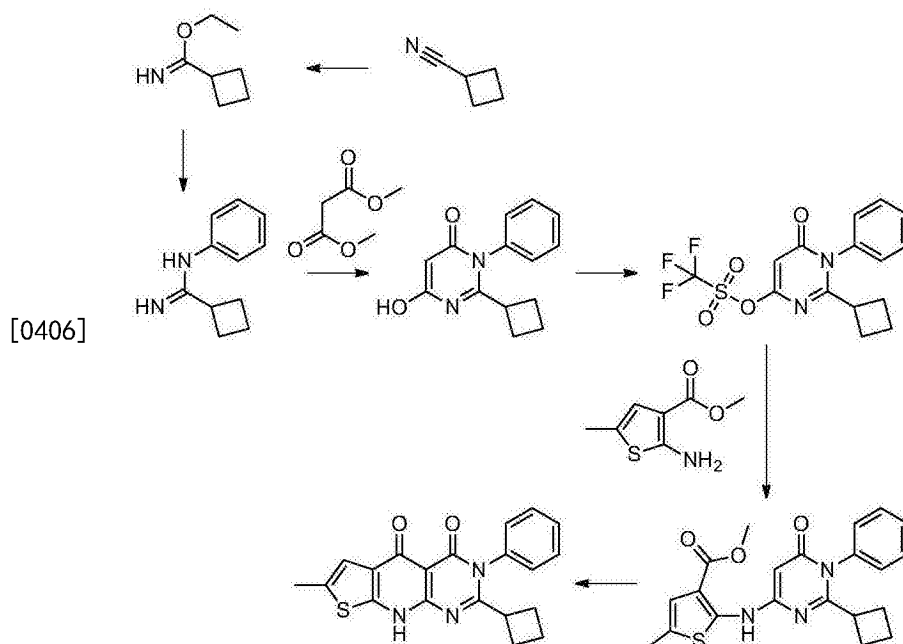
[0401] 向67mg的5-氨基-4-甲基-7-氧代-N-苯基-4,7-二氢噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲酰胺(0.21mmol)在0.6mL异丁酸(6.3mmol)中的混悬液中加入0.11mL异丁酸酐(0.63mmol),随后加入0.062mL丙磷酸酐溶液(50%,在DMF中,0.11mmol),并且加热至150℃达2小时。再加入0.035mL异丁酸酐(0.21mmol),并且再加热2小时。将深棕色溶液冷却至70℃,加入0.4mL甲醇,搅拌15分钟,并且冷却至室温。用12mL的DCM和10mL 2M碳酸钠溶液萃取该混合物,用水洗涤有机相,用DCM萃取水相,经硫酸钠干燥有机相,过滤,并且蒸发。在75℃将产生的固体悬浮于1.4mL甲醇,冷却至0℃,并且过滤固体,用少部分冰冷甲醇洗涤2次,并且干燥。通过Reprosil Diamino 100A 5μm材料上的甲醇改性的二氧化碳超临界流体色谱法纯化该固体。将母液蒸发并且通过RP-HPLC(C18,含有0.1%TFA的水/ACN)纯化。

[0402] 收集目标级分,并且蒸发,得到5mg(来自ML)和15mg(来自沉淀)的2-异丙基-9-甲基-3-苯基噻吩并[2',3':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5(3H,9H)-二酮(0.057mmol,27%),为白色固体。

[0403] ESI-MS[M+H]⁺352.0

[0404] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) : δ (ppm) = 8.16 (d, 1H, $J=5.4\text{Hz}$) , 7.64-7.51 (m, 4H) , 7.47-7.42 (m, 2H) , 4.05 (s, 3H) , 2.56 (sept, 1H, $J=6.8\text{Hz}$) , 1.18 (d, 6H, $J=6.6\text{Hz}$) 。

[0405] 实施例2.1:2-环丁基-7-甲基-3-苯基噻吩并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5 (3H,9H)-二酮



[0407] a) 环丁烷甲亚氨酸乙酯(ethyl cyclobutanecarbamidate)

[0408] 在氩气中,在35分钟内将69mL乙酰氯(967mmol)加入到11.5mL环丁腈(121mmol)在85mL乙醇中的溶液中,通过外部冷却保持温度低于 32°C 。将该溶液搅拌21小时,蒸发,加入3次乙酸乙酯,并且蒸发,并且干燥。将产生的19.5g白色固体与33mL碳酸钾水溶液(50%, w/v)充分混合10分钟。在搅拌下向该混悬液中加入500mL的DCM,然后加入130g硫酸钠,并且继续搅拌至全部水被吸收。过滤该混合物,并且用另一部分硫酸钠干燥滤液,过滤,并且蒸发,得到14g环丁烷-甲亚氨酸乙酯(110mmol, 88%),为澄清油状物。

[0409] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ (ppm) = 4.12 (q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$) , 3.15-2.99 (m, 1H) , 2.32-2.02 (m, 4H) , 2.03-1.74 (m, 2H) , 1.29 (t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$) 。

[0410] b) N-苯基环丁烷甲脒(carboximidamide)

[0411] 向14g环丁烷甲亚氨酸乙酯(110mmol)在140mL ACN中的溶液中加入6.3mL乙酸(110mmol)和7mL苯胺(77mmol),并且搅拌16小时。过滤该混悬液,用乙醚洗涤固体,溶于100mL 1M碳酸钠水溶液,并且用100mL的TBME萃取。用TBME将水相萃取2次,并且用1M碳酸钠水溶液和水洗涤合并的有机相。经硫酸钠干燥有机相,过滤,并且蒸发,得到9.1g的N-苯基环丁烷甲脒(52mmol, 68%),为黄色油状物,其缓慢地结晶。

[0412] ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+175.1$

[0413] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) : δ (ppm) = 7.24 (t, 2H, $J=7.7\text{Hz}$) , 6.91 (t, 1H, $J=7.4\text{Hz}$) , 6.81-6.53 (m, 2H) , 6.15-5.10 (m, 2H) , 3.06 (五重峰, 1H, $J=8.6\text{Hz}$) , 2.37-2.03 (m, 4H) , 1.96-1.68 (m, 2H) 。

[0414] c) 2-环丁基-6-羟基-3-苯基嘧啶-4 (3H)-酮

[0415] 在氩气中在30分钟内向85mL的2-甲氧基乙醇中分小部分加入2.64g的blank金属

钠。1小时后,在30℃加入7.4mL丙二酸二甲酯(62mmol),并且搅拌15分钟。加入9g的N-苯基环丁烷甲脒(52mmol)在20mL的2-甲氧基乙醇中的溶液(在50℃溶解,然后冷却至室温),并且该混合物在室温,并且将产生的溶液加热至回流67小时。将该混合物冷却至室温,并且缓慢地加入57mL 2M盐酸水溶液,以达到pH 6。大量蒸发有机溶剂,并且用100mL水稀释产生的混悬液,并且用100mL的DCM萃取。用DCM将水相萃取2次,用50mL水将有机相洗涤2次,合并,并且经硫酸钠干燥。加入活性炭(1g),搅拌,通过Hyflo过滤,并且蒸发产生的溶液,得到浓稠混悬液。向该混合物中加入50mL乙酸乙酯,并且充分搅拌,过滤,用乙醚/乙酸乙酯(3:1, v/v)和乙醚洗涤固体,并且在60℃减压干燥,得到4.4g的2-环丁基-6-羟基-3-苯基嘧啶-4(3H)-酮(18mmol, 35%)。

[0416] ESI-MS $[M+H]^+$ 243.1

[0417] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ (ppm) = 11.36 (s, 1H), 7.56-7.43 (m, 3H), 7.29-7.21 (m, 2H), 5.43 (s, 1H), 3.21-3.07 (m, 1H), 2.38-2.23 (m, 2H), 1.75-1.56 (m, 4H)。

[0418] d) 三氟甲磺酸2-环丁基-6-氧代-1-苯基-1,6-二氢嘧啶-4-基酯

[0419] 在-25℃向在70mL的DCM中的4g的2-环丁基-6-羟基-3-苯基嘧啶-4(3H)-酮(16mmol)中加入2.36mL吡啶(29mmol),然后加入在6mL的DCM中的3.5mL三氟甲磺酸酐(20mmol)。将该溶液搅拌1.5小时,用50mL水萃取3次,并且用DCM将水相萃取2次,并且经硫酸钠干燥合并的有机相。过滤该溶液,减压浓缩滤液,并且通过硅胶液相色谱法纯化,用DCM作为洗脱液。合并目标级分,并且蒸发,得到4.8g三氟甲磺酸2-环丁基-6-氧代-1-苯基-1,6-二氢嘧啶-4-基酯(13mmol, 80%)。

[0420] ESI-MS $[M+H]^+$ 375.0

[0421] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ (ppm) = 7.65-7.47 (m, 3H), 7.47-7.35 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 3.30-3.18 (m, 1H), 2.37-2.21 (m, 2H), 1.78-1.58 (m, 4H)。

[0422] e) 2-((2-环丁基-6-氧代-1-苯基-1,6-二氢嘧啶-4-基)氨基)-5-甲基噻吩-3-甲酸甲酯

[0423] 在氩气中,将620mg三氟甲磺酸2-环丁基-6-氧代-1-苯基-1,6-二氢嘧啶-4-基酯(1.66mmol)和340mg的2-氨基-5-甲基噻吩-3-甲酸甲酯(2mmol)悬浮于6mL二噁烷中,随后加入0.057mL的DIEA(3.3mmol)、82mg的rac-BINAP(0.13mmol)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.07mmol),并且将该混合物在密封小瓶中加热至104℃达2.5小时。用50mL的TBME稀释该反应混合物,用40mL水洗涤3次,用TBME萃取水相,经硫酸钠干燥合并的有机相,过滤,并且蒸发。通过硅胶液相色谱法纯化剩余的油状物,用DCM作为洗脱液。合并目标级分,并且蒸发,得到582mg的2-((2-环丁基-6-氧代-1-苯基-1,6-二氢嘧啶-4-基)氨基)-5-甲基噻吩-3-甲酸甲酯(1.5mmol, 89%)。

[0424] ESI-MS $[M+H]^+$ 396.2

[0425] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 10.61 (s, 1H), 7.57-7.47 (m, 3H), 7.22-7.16 (m, 2H), 6.86 (q, 1H, $J=1.2$), 5.84 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.25 (五重峰, 1H, $J=8.6\text{Hz}$), 2.66-2.54 (m, 2H), 2.40 (d, 3H, $J=1.2\text{Hz}$), 1.96-1.83 (m, 4H)。

[0426] f) 2-环丁基-7-甲基-3-苯基噻吩并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5(3H,9H)-二酮

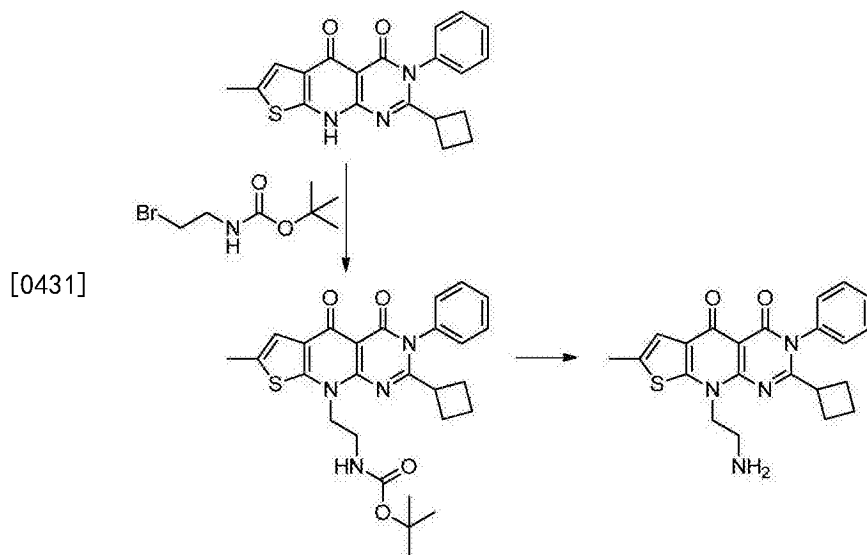
[0427] 向718mg的2-((2-环丁基-6-氧代-1-苯基-1,6-二氢嘧啶-4-基)氨基)-5-甲基噻

吩-3-甲酸甲酯(1.82mmol)中加入12.2g多磷酸,并且将该混合物加热至130℃达1.75小时。将该溶液冷却至室温,用130mL水和10mL乙酸乙酯稀释,并且通过加入82g固体碳酸氢钾中和至达到pH 7-8。加入40mL乙酸乙酯,用乙酸乙酯萃取水相,并且用氯化钠水溶液洗涤有机相。经硫酸钠干燥合并的有机相,过滤,并且蒸发,得到泡沫油状物。加入3mL乙醚,并且将产生的混悬液搅拌0.5小时,过滤,用乙醚和戊烷洗涤,并且干燥,得到612mg的2-环丁基-7-甲基-3-苯基噻吩并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5(3H,9H)-二酮(1.68mmol,93%),为类白色固体。

[0428] ESI-MS[M+H]⁺364.1

[0429] ¹H-NMR(400MHz,CDC1₃):δ(ppm)=12.60(s,1H),7.66-7.56(m,3H),7.29-7.25(m,2H),7.16(d,1H,J=1.5Hz),3.31(五重峰,1H,J=8.4Hz),2.71-2.57(m,5H),1.97-1.78(m,4H)。

[0430] 实施例2.2:9-(2-氨基乙基)-2-环丁基-7-甲基-3-苯基噻吩并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5(3H,9H)-二酮



[0432] a) (2-(2-环丁基-7-甲基-4,5-二氧代-3-苯基-3,4-二氢噻吩并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-9(5H)-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0433] 将363mg的2-环丁基-7-甲基-3-苯基噻吩并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5(3H,9H)-二酮(1mmol)、1.1g碳酸钾(8mmol)、664mg碘化钾(4mmol)和448mg的(2-溴乙基)氨基甲酸叔丁酯(2mmol)在18mL丙酮中的混悬液加热至62℃达21小时。加入336mg的(2-溴乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.5mmol),并且再加热20小时。用72mL乙酸乙酯稀释该混合物,过滤,并且蒸发。通过在Reposil Diamino 100A 5uM材料上用甲醇改性的二氧化碳超临界流体色谱法纯化残留物。合并目标级分,并且蒸发,得到271mg的(2-(2-环丁基-7-甲基-4,5-二氧代-3-苯基-3,4-二氢噻吩并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-9(5H)-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(0.54mmol,54%),为类白色固体。

[0434] ESI-MS[M+H]⁺507.1

[0435] ¹H-NMR(400MHz,CDC1₃):δ(ppm)=7.56-7.49(m,3H),7.29(s,1H),7.18(dd,2H,J=7.5,2.1Hz),5.00(s,1H),4.62(t,2H,J=5.7Hz),3.74(q,2H,J=5.9Hz),3.25(五重峰,1H,J=8.5Hz),2.51(s,3H),2.48-2.38(m,2H),1.98-1.81(m,4H),1.44(s,9H)。

[0436] b) 9-(2-氨基乙基)-2-环丁基-7-甲基-3-苯基噻吩并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-d]噻啶-4,5 (3H,9H)-二酮盐酸盐

[0437] 向90mg的(2-(2-环丁基-7-甲基-4,5-二氧化-3-苯基-3,4-二氢噻吩并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-d]噻啶-9(5H)-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(0.18mmol)中加入4.4mL 4M在二噁烷中的盐酸,并且搅拌1.5小时。用5mL乙醚稀释该混悬液,过滤,用乙醚洗涤固体,并且干燥,得到73mg的9-(2-氨基乙基)-2-环丁基-7-甲基-3-苯基噻吩并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-d]噻啶-4,5 (3H,9H)-二酮盐酸盐(0.17mmol,96%),为白色固体。

[0438] ESI-MS[M+H]⁺407.2

[0439] ¹H-NMR (400MHz, d₆-DMSO): δ (ppm) = 8.35 (m, 3H), 7.61-7.50 (m, 3H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.12 (d, 1H, J=1.5Hz), 4.72 (t, 2H, J=6.8Hz), 3.37-3.32 (m, 2H), 3.20 (五重峰, 1H, J=8.0Hz), 2.53 (d, 1H, J=1.3Hz), 2.49-2.36 (m, 2H), 1.81-1.70 (m, 4H)。

[0440] 实施例3.1:2-异丙基-3-苯基-7,8,9,10-四氢-3H-环庚烷并[5,6]吡啶并[2,3-d]噻啶-4,5 (6H,11H)-二酮

[0441] 根据实施例2.1中给出的方法,在步骤e)中使用2-氨基环庚-1-烯甲酸甲酯制备该化合物。根据US 2004/0242889A1,由2-氧代环庚烷甲酸甲酯开始制备酯烯胺。

[0442] ESI-MS[M+H]⁺350.1

[0443] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 11.95 (s, 1H), 7.57-7.43 (m, 3H), 7.23-7.19 (m, 2H), 3.14-3.08 (m, 2H), 2.87-2.79 (m, 2H), 2.64 (七重峰, 1H, J=6.7Hz), 1.87-1.79 (m, 2H), 1.72-1.64 (m, 2H), 1.61-1.53 (m, 2H), 1.20 (d, 6H, J=6.8Hz)。

[0444] 实施例3.2:2-异丙基-11-甲基-3-苯基-7,8,9,10-四氢-3H-环庚烷并[5,6]吡啶并[2,3-d]噻啶-4,5 (6H,11H)-二酮

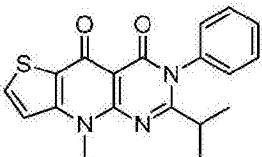
[0445] 根据实施例1.1b)中给出的方法由2-异丙基-3-苯基-7,8,9,10-四氢-3H-环庚烷并[5,6]吡啶并[2,3-d]噻啶-4,5 (6H,11H)-二酮制备该化合物。

[0446] ESI-MS[M+H]⁺364.1

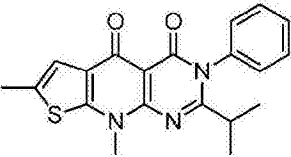
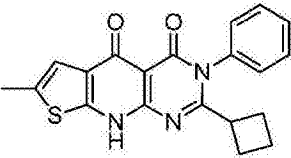
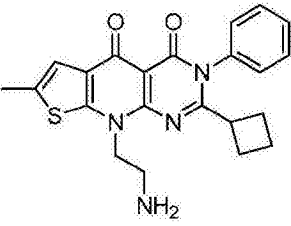
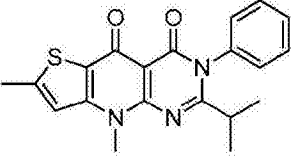
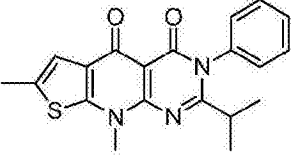
[0447] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.56-7.47 (m, 3H), 7.23-7.18 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.04-2.99 (m, 2H), 2.96-2.91 (m, 2H), 2.66 (七重峰, 1H, J=6.6Hz), 1.93-1.84 (m, 2H), 1.76-1.68 (m, 2H), 1.63-1.55 (m, 2H), 1.20 (s, 6H, J=6.8Hz)。

[0448] 根据上述实施例1.1、2.1和3.1/根据与之类似的方式合成实施例(Ex)1.1-1.2、2.1-2.22和3.1-3.12。通过在步骤2.1e)中使用3-氨基-5-氯噻吩-2-甲酸甲酯合成实施例2.17,所述3-氨基-5-氯噻吩-2-甲酸甲酯通过根据标准方法与磺酰氯/氯仿反应并且随后用甲磺酸/甲醇脱保护由3-乙酰氨基噻吩-2-甲酸甲酯制备。通过在步骤2.1e)中使用2-氨基-5-氯噻吩-3-甲酸甲酯合成实施例2.18,所述2-氨基-5-氯噻吩-3-甲酸甲酯通过根据标准方法与N-氯琥珀酰亚胺/THF反应由2-氨基噻吩-3-甲酸甲酯制备。

[0449]

实施 例	结构	名称	LCMS Rt [分钟], 方法 A	[M+H] ⁺
1.1		2-异丙基-9-甲基-3-苯 基噻吩并[2',3':5,6]吡 啶并[2,3-d]嘧啶 -4,5(3H,9H)-二酮	0.60	352.0

[0450]

实施 例	结构	名称	LCMS Rt [分钟], 方法 A	[M+H] ⁺
1.2		2-异丙基-7,9-二甲基-3-苯基噻吩并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5(3H,9H)-二酮	0.64	366.0
2.1		2-环丁基-7-甲基-3-苯基噻吩并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5(3H,9H)-二酮	0.67	364.1
2.2		9-(2-氨基乙基)-2-环丁基-7-甲基-3-苯基噻吩并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5(3H,9H)-二酮	0.48	407.1
2.3		2-异丙基-7,9-二甲基-3-苯基噻吩并[2',3':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5(3H,9H)-二酮	0.62	366.1
2.4		2-异丙基-7,9-二甲基-3-苯基噻吩并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5(3H,9H)-二酮	0.62	352.1

[0451]

实施 例	结构	名称	LCMS Rt [分钟], 方法 A	[M+H] ⁺
2.5		2-异丙基-3-苯基噻吩并 [3',4':5,6]吡啶并[2,3-d] 嘧啶-4,5(3H,9H)-二酮	0.60	338.1
2.6		2-异丙基-3-苯基噻吩并 [3',2':5,6]吡啶并[2,3-d] 嘧啶-4,5(3H,9H)-二酮	0.63	338.0
2.7		2-异丙基-3-苯基噻吩并 [2',3':5,6]吡啶并[2,3-d] 嘧啶-4,5(3H,9H)-二酮	0.58	338.0
2.8		2-异丙基-7-甲基-3-苯 基噻吩并 [2',3':5,6] 吡 啶 并 [2,3-d] 嘧 啶 -4,5(3H,9H)-二酮	0.59	352.1
2.9		2-环丁基-7,9-二甲基-3- 苯基噻吩并 [3',2':5,6] 吡 啶 并 [2,3-d] 嘧 啶 -4,5(3H,9H)-二酮	0.66	378.1
2.10		2-环丁基-9-甲基-3-苯 基噻吩并 [3',2':5,6] 吡 啶 并 [2,3-d] 嘧 啶 -4,5(3H,9H)-二酮	0.64	364.1

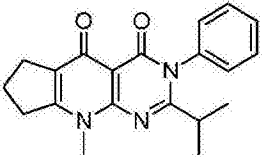
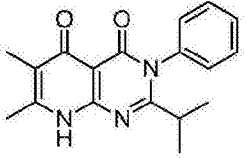
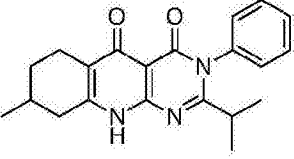
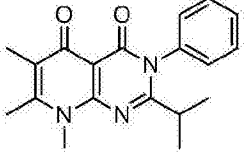
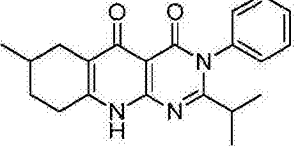
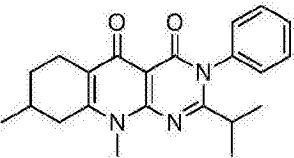
[0453]

实施 例	结构	名称	LCMS Rt [分钟], 方法 A	[M+H] ⁺
2.16		2-环丁基-8,9-二甲基-3-苯基噻吩并[3',4':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5(3H,9H)-二酮	0.64	378.1
2.17		7-氯-2-环丁基-9-甲基-3-苯基噻吩并[2',3':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5(3H,9H)-二酮	0.64	398.1
2.18		7-氯-2-环丁基-9-甲基-3-苯基噻吩并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5(3H,9H)-二酮	0.64	398.1
2.19		7-氯-2-异丙基-9-甲基-3-苯基噻吩并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5(3H,9H)-二酮	0.64	386.2
2.20		7-氯-2-异丙基-9-甲基-3-苯基噻吩并[2',3':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5(3H,9H)-二酮	0.65	386.0

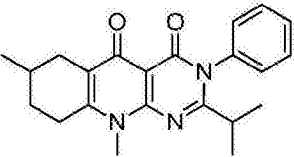
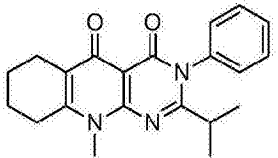
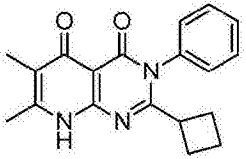
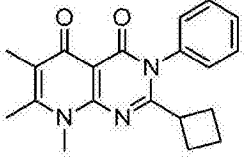
[0454]

实施 例	结构	名称	LCMS Rt [分钟], 方法 A	[M+H] ⁺
2.21		2-异丙基-8-甲基-3-苯基噻吩并[2',3':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5(3H,9H)-二酮	0.62	352.0
2.22		2-异丙基-8,9-二甲基-3-苯基噻吩并[2',3':5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5(3H,9H)-二酮	0.60	366.0
3.1		2-异丙基-3-苯基-7,8,9,10-四氢-3H-环庚烷并[5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5(6H,11H)-二酮	0.62	350.1
3.2		2-异丙基-11-甲基-3-苯基-7,8,9,10-四氢-3H-环庚烷并[5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5(6H,11H)-二酮	0.61	364.1
3.3		2-异丙基-3-苯基-7,8-二氢-3H-环戊烷并[5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5(6H,9H)-二酮	0.59	322.1

[0455]

实施 例	结构	名称	LCMS Rt [分钟], 方法 A	[M+H] ⁺
3.4		2-异丙基-9-甲基-3-苯基-7,8-二氢-3H-环戊烷并[5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5(6H,9H)-二酮	0.59	336.1
3.5		2-异丙基-6,7-二甲基-3-苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5(3H,8H)-二酮	0.58	310.2
3.6		2-异丙基-8-甲基-3-苯基-6,7,8,9-四氢嘧啶并[4,5-b]喹啉-4,5(3H,10H)-二酮	0.68	349.8
3.7		2-异丙基-6,7,8-三甲基-3-苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5(3H,8H)-二酮	0.61	324.3
3.8		2-异丙基-7-甲基-3-苯基-6,7,8,9-四氢嘧啶并[4,5-b]喹啉-4,5(3H,10H)-二酮	0.63	350.3
3.9		2-异丙基-8,10-二甲基-3-苯基-6,7,8,9-四氢嘧啶并[4,5-b]喹啉-4,5(3H,10H)-二酮	0.64	364.2

[0456]

实施 例	结构	名称	LCMS Rt [分钟], 方法 A	[M+H] ⁺
3.10		2-异丙基-7,10-二甲基-3-苯基-6,7,8,9-四氢嘧啶并[4,5-b]喹啉-4,5(3H,10H)-二酮	0.64	364.2
3.11		2-异丙基-10-甲基-3-苯基-6,7,8,9-四氢嘧啶并[4,5-b]喹啉-4,5(3H,10H)-二酮	0.62	350.2
3.12		2-环丁基-6,7-二甲基-3-苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5(3H,8H)-二酮	0.61	322.4
3.13		2-环丁基-6,7,8-三甲基-3-苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5(3H,8H)-二酮	0.59	336.2

[0457] 生物学试验

[0458] 1.1体外试验:CFTR-Y122X测定

[0459] 在重组双重报道等基因Hek293细胞系(“CFTR-Y122X测定”)中检查本发明化合物的活性。改造的报道构建体包含18bp序列延伸,其相当于CFTR I类突变体患者中的常见Y122X PTC突变(参见Sermet-Gaudelus, BMC Medicine, 2007, 5 (5))。TGA终止密码子而非CFTR蛋白质的122位上的酪氨酸(Y)打断相应mRNA的开放读码框(Y122X)。这种TGA终止密码子三联体(后面是嘧啶碱基胞嘧啶)是被允许进行氨基糖苷介导的翻译通读,其用作高通量筛选的阳性对照。相应的TAA终止密码子变体和野生型非突变的构建体用于确认和反向筛选。CFTR序列夹心在eGFP报道基因与融合全长Renilla报道基因的三联myc标记序列之间。全部序列包括含有一个定位的前-eGFP的内含子(b-珠蛋白内含子)被框内克隆。相应的表达构建体在等基因HEK-R4细胞宿主(Invitrogen Incorp.)中被稳定地表达,并且通过杀

稻瘟素抗性筛选。该构建体的等基因整合将基因剂量作用最小化并且改善了测定的再现性。选择稳定整合的单细胞衍生的克隆并且为氨基糖苷介导的通读表征。具有最佳生长特征和对巴龙霉素具有强应答的克隆 (EC_{50} 为 1.5mM) 进行 HTS 测定展开。Y122X 的通读蓄积约 65.5kDa 大小的胞内定位的融合蛋白, 如通过蛋白质印迹分析和免疫荧光、使用抗-renilla 抗体所控制的。eGFP 报道前-PTC 突变用作筛选克隆的遗传稳定性的视觉控制并且将小融合蛋白量的蛋白质降解最小化。在本测定中, 化合物浓度为 10 μ M。在小型化 1536 孔格中, 将 2000 个细胞以 4 μ L/孔调配并且在 37 $^{\circ}$ C、5% CO_2 温育 24 小时。将 40nL 化合物置于细胞上, 对照孔包含 1uL 巴龙霉素和 14.4mM 终浓度。将化合物温育 24 小时。加入 Renilla Glo 底物 (2.5uL) 并且将板离心, 并且使用多种读出器处理发光测量值。使用如下等式进行活性计算: $A1(\%) = 100 * (S - NC) / (AC - NC)$, 其中 AC、NC 和 S 相当于活性对照 (注射的刺激缓冲液 = 100% 刺激)、中性对照 (缓冲液注射, 伊洛前列素 EC_{10}) 和筛选样品 (S)。NC 相当于 0% 活性, 而 AC 是 100% 活性 (14mM 巴龙霉素)。在确认和验证筛选过程中使用相同测定方式除去假阳性伪迹, 然后使用各自的野生型构建体 (w/o PTC 突变) 细胞模型进行反向筛选。试验达 100 μ M 化合物浓度的化合物。

[0460] 表 2: CFTR-Y122X 测定中的体外活性:

[0461] 表 2 表示 CFTR-Y122X 测定中无义突变抑制的 AC_{50} 值。

[0462]

实施例	A_{max} [%]	AC_{50} [μ M]
1.1	247	2.2
1.2	249	13
2.1	211	12
2.2	343	4.3

[0463]

实施例	$A_{\max}$ [%]	AC_{50} [μ M]
2.3	169	14
2.4	299	11
2.5	113	23
2.6	97	16
2.7	332	6.9
2.8	225	7.9
2.9	207	2.2
2.10	393	2.0
2.11	157	2.0
2.12	133	3.0
2.13	118	6.1
2.14	114	13
2.15	188	2.6
2.16	199	4.6
2.17	151	4.0
2.18	154	3.3
2.19	104	15
2.20	70	19
2.21	180	14
2.22	166	16
3.1	190	13
3.2	213	11
3.3	112	21
3.4	40	18
3.5	114	17
3.6	46	27
3.7	61	22
3.8	219	12
3.9	11	11
3.10	237	12

[0464]	实施例	A _{max} [%]	AC ₅₀ [μM]
	3.11	137	22
	3.12	505	4.9
	3.13	297	9.2

[0465] 在上述CFTR-Y122X测定中以上述的剂量范围试验了如下式(I)化合物;观察到抑制仅达到小于巴龙霉素参比物活性的5%:

[0466] (2-(乙硫基)-3-苯基-5a,6,7,8,8a,9-六氢-3H-环戊烷并[5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5-二酮)。

[0467] 在一个实施方案中,式(I)化合物不是

[0468] 2-(乙硫基)-3-苯基-5a,6,7,8,8a,9-六氢-3H-环戊烷并[5,6]吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,5-二酮)。

[0469] 上表2显示本发明化合物在功能性测定中表现出活性,表明它们促进翻译通读。

[0470] 体外试验:Hurler患者衍生的成纤维细胞培养物

[0471] 检测本发明化合物在患者衍生的成纤维细胞中的活性。基因分型的细胞衍生自Coriell Institute(#GM00798)并且包含导致W402X突变的外显子9的1293位核苷酸上的框内纯合型TGG至TAG改变。W402X突变是引起最常见胡尔勒综合征之一的失功能突变。60-70%的基因分型的患者包含突变中的Q70X和/或W402X并且被分类为严重MPSI患者。这种TAG终止密码子三联体允许进行氨基糖苷介导的翻译通读,其用作用于化合物试验的活性对照。W402X的通读恢复了α-L-艾杜糖醛酸酶活性,其导致溶酶体蓄积的糖胺聚糖的活性被除去。在没有化合物刺激的情况下,艾杜糖醛酸酶表达既无法通过Taqman[®]PCR检测,也无法通过酶活性或ELISA方法检测。以浓度响应模式试验化合物。因此,使用384孔板中的5000个患者细胞/40uL/孔。化合物稀释液衍生自新鲜制备的10mM化合物储备溶液。最高浓度为20uM并且随后按照1:3.16稀释(8点稀释,n=4)。最终DMSO浓度低于0.5%并且试验为对细胞存活力、生长和通读无影响。将细胞与一种细胞培养基一起温育8天,并且在第3天进行化合物交换。此后,除去细胞培养基并且裂解细胞(0.4M甲酸钠、0.1%NaN₃、0.9%NaCl、0.2%Triton,pH 3.5)。48小时温育后,使用荧光4-MU艾杜糖苷(iduronide)底物(5uL 0.4mM 4-甲基伞形基(umbelliferyl)α-L-艾杜糖苷/孔)测定细胞裂解物中恢复的α-L-艾杜糖醛酸酶活性。将巴龙霉素用作参比对照(14mM=100%对照)。结果如下表3中所示并且启示所述化合物可以用于治疗胡尔勒综合征。

[0472] 表3

[0473]

实施例	$A_{\max}$ [%]	AC_{50} [μ M]
1.1	25	12
1.2	59	17
2.1	42	12
2.2	162	6.9
2.3	39	-
2.4	13	-
2.5	16	1.1
2.6	6	-
2.7	51	10
2.8	65	10
2.9	96	3.7
2.10	167	5.5
2.11	152	4.5
2.12	138	9.0
2.13	66	16
2.14	10	-
2.15	115	5.7
2.16	150	12.3
2.17	128	10
2.18	200	11
2.19	16	-
2.20	7	-

[0474]

实施例	$A_{\max}$ [%]	AC_{50} [μ M]
2.21	25	-
2.22	8	-
3.1	9	1.4
3.2	83	12
3.3	8	-
3.4	8	1.4
3.5	9	-
3.6	10	-
3.7	14	-
3.8	12	1.3
3.9	15	-
3.10	6	-
3.11	17	-
3.12	183	12
3.13	34	-