

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480024394.9

[51] Int. Cl.

C07D 277/66 (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 263/56 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 10 月 4 日

[11] 公开号 CN 1842522A

[51] Int. Cl. (续)

C07D 277/64 (2006.01)

A61K 31/428 (2006.01)

[22] 申请日 2004.6.24

[21] 申请号 200480024394.9

[30] 优先权

[32] 2003.6.25 [33] FR [31] 03/07648

[86] 国际申请 PCT/FR2004/001578 2004.6.24

[87] 国际公布 WO2005/000843 法 2005.1.6

[85] 进入国家阶段日期 2006.2.24

[71] 申请人 科学研究和应用咨询公司

地址 法国巴黎

[72] 发明人 M-O·加尔塞拉康图尔

O·拉韦涅

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 隗永良

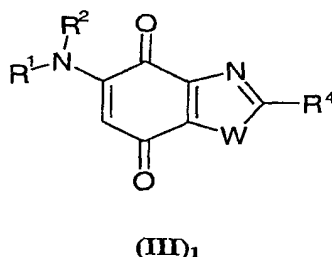
权利要求书 11 页 说明书 62 页

[54] 发明名称

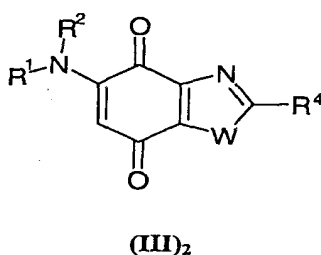
在 5 或 6 位具有取代基的苯并噻唑-4,7-二酮与苯并噻唑-4,7-二酮和它们的制备方法

[57] 摘要

本发明涉及在 5 或 6 位被氨基单取代、氨基本身可选被取代的苯并噻唑-4,7-二酮和苯并噻唑-4,7-二酮衍生物的靶向制备方法。所述衍生物是 Cdc25 磷酸酶抑制剂，可以用于制备治疗癌症的药物。还公开了用在上述制备中的合成中间体。本发明确切地涉及下列苯并噻唑-4,7-二酮衍生物：2-(2-氯-6-氟苯基)-5-{[2-(二甲氨基)乙基]氨基}-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮和 2-(2-氯-6-氟苯基)-5-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮。

1、制备通式(III)₁化合物

或通式(III)₂化合物的方法,



其中:

W 在通式(III)₁ 中代表硫原子, 在通式(III)₂ 中代表氧原子;

R¹ 代表氢原子或者烷基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、环烷基、
-(CH₂)-X-Y、-(CH₂)-Z-NR⁵R⁶ 基团或-CHR³⁵R³⁶ 基团, 其中 R³⁵ 和 R³⁶ 与携
带它们的碳原子一起构成二氢茚基或四氢萘基, 或者 R³⁵ 和 R³⁶ 与携带它
们的碳原子一起构成含有 5 至 7 个成员和 1 至 2 个选自 O、N 和 S 的杂原
子的饱和杂环, 所述杂环的氮原子可选地被选自烷基和苄基的基团取代,

当 W 代表 O 时, R¹ 此外也能够代表可选被取代 1 至 3 次的碳环芳基,
所述取代基独立地选自卤原子和烷基、卤代烷基或烷氧基;

X 代表一条键或者含有 1 至 5 个碳原子的直链或支链亚烷基;

Y 代表含有 1 至 3 个独立地选自具有 3 至 7 个成员的环的稠合环的饱
和含碳环状系统, 或者 Y 代表含有 1 至 2 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原
子并且通过 N 或 CH 成员与 X 基团连接的饱和杂环, 所述饱和杂环此外含
有 2 至 6 个另外独立地选自-CHR⁷、-CO-、-NR⁸、-O-和-S-的成员, 其中
R⁷ 代表氢原子或者烷基, R⁸ 代表氢原子或者烷基或芳烷基, 或者 Y 代表
可选被取代 1 至 3 次的碳环或杂环芳基, 所述取代基独立地选自卤原子、

烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、硝基、氰基、苯基、 SO_2NHR^9 和 $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 基团, 其中 R^9 代表氢原子或者烷基或苯基, R^{10} 和 R^{11} 独立地代表烷基;

Z 代表一条键或者含有 1 至 5 个碳原子的直链或支链亚烷基;

R^5 和 R^6 独立地选自氢原子、烷基、芳烷基或 $-(\text{CH}_2)_n\text{-OH}$ 基团, 其中 n 代表整数 1 至 6,

或者 R^5 代表烷氧基羰基、卤代烷氧基羰基或芳烷氧基羰基, R^6 代表氢原子或者甲基,

或者 R^5 和 R^6 与氮原子一起构成具有 4 至 7 个成员、包含 1 至 2 个杂原子的杂环, 完成该杂环所必需的成员独立地选自 $-\text{CR}^{12}\text{R}^{13}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 和 $-\text{NR}^{14}-$ 基团, 其中 R^{12} 和 R^{13} 在它们每次出现时独立地代表氢原子或者烷基, R^{14} 代表氢原子或者烷基或芳烷基, 或者 R^{14} 代表可选被取代 1 至 3 次的苯基, 所述取代基独立地选自卤原子和烷基或烷氧基;

R^2 代表氢原子或者烷基或芳烷基;

或者 R^1 和 R^2 与氮原子一起构成具有 4 至 8 个成员、包含 1 至 2 个杂原子的杂环, 完成该杂环所必需的成员独立地选自 $-\text{CR}^{15}\text{R}^{16}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 和 $-\text{NR}^{17}-$ 基团, 其中 R^{15} 和 R^{16} 在它们每次出现时独立地代表氢原子或者烷基, R^{17} 代表氢原子或者烷基或芳烷基; 且

R^4 代表烷基、环烷基、环烷基烷基、氰基、氨基、 $-\text{CH}_2\text{-COOR}^{18}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-CO-NR}^{19}\text{R}^{20}$ 或 $-\text{CH}_2\text{-NR}^{21}\text{R}^{22}$ 基团, 或者 R^4 代表可选被取代 1 至 4 次的碳环或杂环芳基, 所述取代基独立地选自卤原子和烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基或 $\text{NR}^{37}\text{R}^{38}$ 基团, 或者 R^4 代表具备两个取代基的苯基, 所述取代基一起构成亚甲二氧基或亚乙二氧基,

R^{18} 代表氢原子或者烷基,

R^{19} 代表氢原子、烷基或芳烷基, 其中的芳基可选地被取代 1 至 3 次, 所述取代基独立地选自卤原子、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、硝基、氰基、苯基、 $\text{SO}_2\text{NHR}^{23}$ 和 $\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ 基团, 其中 R^{23} 代表氢原子或者烷基或苯基, R^{24} 和 R^{25} 独立地代表烷基,

R^{20} 代表氢原子或者烷基,

或者 R^{19} 和 R^{20} 与氮原子一起构成具有 4 至 7 个成员、包含 1 至 2 个杂原子的杂环, 完成该杂环所必需的成员独立地选自 $-CR^{26}R^{27}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 和 $-NR^{28}-$ 基团, 其中 R^{26} 和 R^{27} 在它们每次出现时独立地代表氢原子或者烷基, R^{28} 代表氢原子或者烷基或芳烷基, 或者 R^{28} 代表可选被取代 1 至 3 次的苯基, 所述取代基独立地选自卤原子和烷基或烷氧基,

R^{21} 代表氢原子、烷基或芳烷基, 其中的芳基可选地被取代 1 至 3 次, 所述取代基独立地选自卤原子、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、硝基、氰基、苯基、 SO_2NHR^{29} 基团和 $NR^{30}R^{31}$ 基团, 其中 R^{29} 代表氢原子或者烷基或苯基, R^{30} 和 R^{31} 独立地代表烷基,

R^{22} 代表氢原子或者烷基,

或者 R^{21} 和 R^{22} 与氮原子一起构成具有 4 至 7 个成员、包含 1 至 2 个杂原子的杂环, 完成该杂环所必需的成员独立地选自 $-CR^{32}R^{33}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 和 $-NR^{34}-$ 基团, 其中 R^{32} 和 R^{33} 在它们每次出现时独立地代表氢原子或者烷基, R^{34} 代表氢原子、烷基或芳烷基, 或者 R^{34} 代表可选被取代 1 至 3 次的苯基, 所述取代基独立地选自卤原子和烷基或烷氧基,

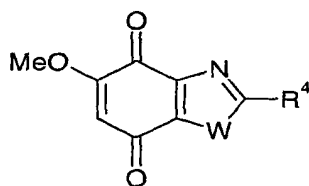
R^{37} 和 R^{38} 独立地选自氢原子和烷基,

或者 R^{37} 和 R^{38} 与氮原子一起构成具有 4 至 7 个成员、包含 1 至 2 个杂原子的杂环, 完成该杂环所必需的成员独立地选自 $-CR^{39}R^{40}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 和 $-NR^{41}-$ 基团, 其中 R^{39} 和 R^{40} 在它们每次出现时独立地代表氢原子或者烷基, R^{41} 代表氢原子或者烷基;

或者 R^4 代表 $-CH_2-Ar$ 基团, 其中 Ar 代表可选被取代 1 至 4 次(特别为 1 至 3 次)的芳基, 所述取代基独立地选自卤原子和烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基或 $NR^{42}R^{43}$ 基团, 或者 R^4 代表联苯基,

R^{42} 和 R^{43} 独立地选自氢原子和烷基, 或者 R^{42} 和 R^{43} 与氮原子一起构成具有 4 至 7 个成员、包含 1 至 2 个杂原子的杂环, 完成该杂环所必需的成员独立地选自 $-CR^{44}R^{45}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 和 $-NR^{46}-$ 基团, 其中 R^{44} 和 R^{45} 在它们每次出现时独立地代表氢原子或者烷基, R^{46} 代表氢原子或者烷基;

所述方法的特征在于，使通式(A)化合物



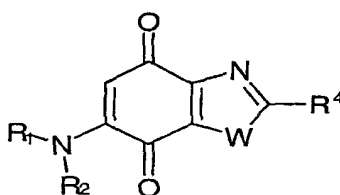
(A)

其中 W 代表硫原子或氧原子， R^4 具有与通式(III)₁ 或(III)₂ 相同的含义，与通式 R^1R^2NH 胺在质子溶剂中反应。

2、根据权利要求 1 的方法，其特征在于通式(III)₁ 或(III)₂ 化合物是这样的：

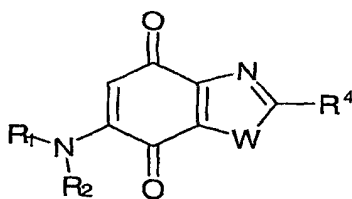
- R^1 代表 $-(CH_2)-Z-NR^5R^6$ 基团；
- R^2 代表氢原子；且
- R^4 代表烷基，或者代表苯基、吡啶基、噻吩基或呋喃基，可选地被 1 至 4 个(优选 1 至 3 个)卤原子或者被 $NR^{37}R^{38}$ 基团取代，或者 R^4 代表 $-CH_2-Ar$ 基团，其中 Ar 代表可选被取代 1 至 4 次(优选 1 至 3 次)的苯基或萘基，所述取代基独立地选自卤原子和烷基、卤代烷基、烷氧基或卤代烷氧基。

3、制备通式(III)₃ 化合物



(III)₃

或通式(III)₄ 化合物的方法，



(III)₄

其中：

W 在通式(III)₃ 中代表硫原子, 在通式(III)₄ 中代表氧原子;

R¹ 代表氢原子或者烷基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、环烷基、
-(CH₂)-X-Y、-(CH₂)-Z-NR⁵R⁶ 基团或-CHR³⁵R³⁶ 基团, 其中 R³⁵ 和 R³⁶ 与携
带它们的碳原子一起构成二氢茛基或四氢萘基, 或者 R³⁵ 和 R³⁶ 与携带它
们的碳原子一起构成含有 5 至 7 个成员和 1 至 2 个选自 O、N 和 S 的杂原
子的饱和杂环, 所述杂环的氮原子可选地被选自烷基和苄基的基团取代,

当 W 代表 O 时, R¹ 此外也能够代表可选被取代 1 至 3 次的碳环芳基,
所述取代基独立地选自卤原子和烷基、卤代烷基或烷氧基;

X 代表一条键或者含有 1 至 5 个碳原子的直链或支链亚烷基;

Y 代表含有 1 至 3 个独立地选自具有 3 至 7 个成员的环的稠合环的饱
和含碳环状系统, 或者 Y 代表含有 1 至 2 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原
子并且通过 N 或 CH 成员与 X 基团连接的饱和杂环, 所述饱和杂环此外含
有 2 至 6 个另外独立地选自-CHR⁷-, -CO-, -NR⁸-, -O-和-S-的成员, 其中
R⁷ 代表氢原子或者烷基, R⁸ 代表氢原子或者烷基或芳烷基, 或者 Y 代表
可选被取代 1 至 3 次的碳环或杂环芳基, 所述取代基独立地选自卤原子、
烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、硝基、氰基、苯基、SO₂NHR⁹
和 NR¹⁰R¹¹ 基团, 其中 R⁹ 代表氢原子或者烷基或苯基, R¹⁰ 和 R¹¹ 独立地
代表烷基;

Z 代表一条键或者含有 1 至 5 个碳原子的直链或支链亚烷基;

R⁵ 和 R⁶ 独立地选自氢原子、烷基、芳烷基或-(CH₂)_n-OH 基团, 其中
n 代表整数 1 至 6,

或者 R⁵ 代表烷氧基羰基、卤代烷氧基羰基或芳烷氧基羰基, R⁶ 代表氢
原子或者甲基,

或者 R⁵ 和 R⁶ 与氮原子一起构成具有 4 至 7 个成员、包含 1 至 2 个杂
原子的杂环, 完成该杂环所必需的成员独立地选自-CR¹²R¹³-, -O-, -S-和
-NR¹⁴-基团, 其中 R¹² 和 R¹³ 在它们每次出现时独立地代表氢原子或者烷基,
R¹⁴ 代表氢原子或者烷基或芳烷基, 或者 R¹⁴ 代表可选被取代 1 至 3 次的苯
基, 所述取代基独立地选自卤原子和烷基或烷氧基;

R^2 代表氢原子或者烷基或芳烷基;

或者 R^1 和 R^2 与氮原子一起构成具有 4 至 8 个成员、包含 1 至 2 个杂原子的杂环, 完成该杂环所必需的成员独立地选自 $-CR^{15}R^{16}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 和 $-NR^{17}-$ 基团, 其中 R^{15} 和 R^{16} 在它们每次出现时独立地代表氢原子或者烷基, R^{17} 代表氢原子或者烷基或芳烷基;

R^4 代表烷基、环烷基、环烷基烷基、氰基、氨基、 $-\text{CH}_2\text{-COOR}^{18}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-CO-NR}^{19}R^{20}$ 或 $-\text{CH}_2\text{-NR}^{21}R^{22}$ 基团, 或者 R^4 代表可选被取代 1 至 4 次的碳环或杂环芳基, 所述取代基独立地选自卤原子和烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基或 $\text{NR}^{37}R^{38}$ 基团, 或者 R^4 代表具备两个取代基的苯基, 所述取代基一起构成亚甲二氧基或亚乙二氧基,

R^{18} 代表氢原子或者烷基,

R^{19} 代表氢原子、烷基或芳烷基, 其中的芳基可选地被取代 1 至 3 次, 所述取代基独立地选自卤原子、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、硝基、氰基、苯基、 $\text{SO}_2\text{NHR}^{23}$ 基团和 $\text{NR}^{24}R^{25}$ 基团, 其中 R^{23} 代表氢原子或者烷基或苯基, R^{24} 和 R^{25} 独立地代表烷基,

R^{20} 代表氢原子或者烷基,

或者 R^{19} 和 R^{20} 与氮原子一起构成具有 4 至 7 个成员、包含 1 至 2 个杂原子的杂环, 完成该杂环所必需的成员独立地选自 $-CR^{26}R^{27}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 和 $-NR^{28}-$ 基团, 其中 R^{26} 和 R^{27} 在它们每次出现时独立地代表氢原子或者烷基, R^{28} 代表氢原子或者烷基或芳烷基, 或者 R^{28} 代表可选被取代 1 至 3 次的苯基, 所述取代基独立地选自卤原子和烷基或烷氧基,

R^{21} 代表氢原子、烷基或芳烷基, 其中的芳基可选地被取代 1 至 3 次, 所述取代基独立地选自卤原子、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、硝基、氰基、苯基、 $\text{SO}_2\text{NHR}^{29}$ 基团和 $\text{NR}^{30}R^{31}$ 基团, 其中 R^{29} 代表氢原子或者烷基或苯基, R^{30} 和 R^{31} 独立地代表烷基,

R^{22} 代表氢原子或者烷基,

或者 R^{21} 和 R^{22} 与氮原子一起构成具有 4 至 7 个成员、包含 1 至 2 个杂原子的杂环, 完成该杂环所必需的成员独立地选自 $-CR^{32}R^{33}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 和

-NR³⁴-基团,其中R³²和R³³在它们每次出现时独立地代表氢原子或者烷基, R³⁴代表氢原子、烷基或芳烷基,或者R³⁴代表可选被取代1至3次的苯基, 所述取代基独立地选自卤原子和烷基或烷氧基,

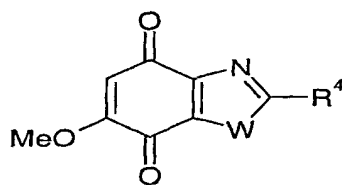
R³⁷和R³⁸独立地选自氢原子和烷基,

或者R³⁷和R³⁸与氮原子一起构成具有4至7个成员、包含1至2个杂原子的杂环,完成该杂环所必需的成员独立地选自-CR³⁹R⁴⁰-, -O-, -S-和 -NR⁴¹-基团,其中R³⁹和R⁴⁰在它们每次出现时独立地代表氢原子或者烷基, R⁴¹代表氢原子或者烷基;

或者R⁴代表-CH₂-Ar基团,其中Ar代表可选被取代1至4次(特别为1至3次)的芳基,所述取代基独立地选自卤原子和烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基或NR⁴²R⁴³基团,或者R⁴代表联苯基,

R⁴²和R⁴³独立地选自氢原子和烷基,或者R⁴²和R⁴³与氮原子一起构成具有4至7个成员、包含1至2个杂原子的杂环,完成该杂环所必需的成员独立地选自-CR⁴⁴R⁴⁵-, -O-, -S-和-NR⁴⁶-基团,其中R⁴⁴和R⁴⁵在它们每次出现时独立地代表氢原子或者烷基, R⁴⁶代表氢原子或者烷基;

所述方法的特征在于,使通式(K)化合物与通式R¹R²NH的胺在质子溶剂中反应,



(K)

其中W代表硫原子或氧原子, R⁴具有与通式(III)₃或(III)₄相同的含义。

4、根据权利要求3的方法,其特征在于通式(III)₃或(III)₄化合物是这样的:

- R¹代表-(CH₂)-Z-NR⁵R⁶基团;
- R²代表氢原子; 且
- R⁴代表烷基,或者代表苯基、吡啶基、噻吩基或呋喃基,可选地被1至4个(优选1至3个)卤原子或者被NR³⁷R³⁸基团取代,或者R⁴代表

-CH₂-Ar 基团, 其中 Ar 代表可选被取代 1 至 4 次(优选 1 至 3 次)的苯基或萘基, 所述取代基独立地选自卤原子和烷基、卤代烷基、烷氧基或卤代烷氧基。

5、对应于如权利要求 1 和 3 所定义的通式(III)₁、(III)₂、(III)₃ 和(III)₄ 之一的化合物, 其特征在于它选自下列化合物:

2-(2,6-二氟苯基)-5-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮;
2-(2,5-二氯噻吩-3-基)-5-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮;
2-(2,5-二氯噻吩-3-基)-5-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮;
5-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-2-(4-氟苯基)-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮;
2-(4-氟苯基)-5-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮;
2-(2-氯-6-氟苯基)-5-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮;
2-(2-氯-6-氟苯基)-5-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮;
6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-2-(4-氟苯基)-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮;
6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-2-(1-萘基)-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮;
2-(1,1'-联苯-4-基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮;
2-(4-丁基苯基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮;
2-(2-氯-6-氟苯基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮;
6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-2-(2-萘基)-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮;
2-(2,5-二氟苯基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮;
2-(2,5-二氟苯基)-5-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮;
2-(2-溴苯基)-5-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮;
2-(3-溴苯基)-5-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮;
5-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-2-(4-氟苯基)-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮;
2-(3,5-二氟苯基)-5-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮;
2-(2,3-二氟苯基)-5-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮;
5-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-2-(3,4,5-三氟苯基)-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮;
5-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-2-(4-乙基苯基)-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮;
2-苄基-5-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮;

2-(3-溴苯基)-5-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(3,5-二氟苯基)-5-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
5-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-2-(3,4,5-三氟苯基)-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(2,5-二氟苯基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(2-溴苯基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(3-溴苯基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(3-氯苯基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(4-溴苯基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(3,5-二溴苯基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-2-(4-氟苯基)-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(3,5-二氟苯基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(2,3-二氟苯基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-2-(3,4,5-三氟苯基)-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(4-溴-3-甲基苯基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-2-(4-乙基苯基)-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(4-溴-2-氯苯基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(2,6-二氯苄基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(2-氯-6-氟苄基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-2-(1-萘基甲基)-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(2-溴苯基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(3-溴苯基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(3-氯苯基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(4-溴苯基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(3,5-二溴苯基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(4-氟苯基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;

2-(3,5-二氟苯基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-2-(3,4,5-三氟苯基)-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(4-溴-3-甲基苯基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(4-乙基苯基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(4-溴-2-氟苯基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(2-氟-6-氟苄基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
6-{[2-(二甲氨基)乙基]氨基}-2-己基-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
或者其中之一的盐。

6、根据权利要求 5 的化合物，其特征在于它选自下列化合物：

2-(2-氟-6-氟苯基)-5-{[2-(二甲氨基)乙基]氨基}-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
6-{[2-(二甲氨基)乙基]氨基}-2-(2-萘基)-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
6-{[2-(二甲氨基)乙基]氨基}-2-(4-乙基苯基)-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
或者这些化合物之一的盐。

7、如权利要求 1 所定义的通式(III)₁ 化合物，其特征在于它选自下列化合物：

2-(2,6-二氟苯基)-5-{[2-(二甲氨基)乙基]氨基}-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(2,5-二氟噻吩-3-基)-5-{[2-(二甲氨基)乙基]氨基}-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(2,5-二氟噻吩-3-基)-5-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
5-{[2-(二甲氨基)乙基]氨基}-2-(4-氟苯基)-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(4-氟苯基)-5-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(2-氟-6-氟苯基)-5-{[2-(二甲氨基)乙基]氨基}-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(2-氟-6-氟苯基)-5-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
或者其中之一的盐。

8、作为药物的选自权利要求 5 至 7 的化合物的化合物或者这些化合物之一的药学上可接受的盐。

9、根据权利要求 5 至 7 之一的化合物或者这些化合物之一的药学上可接受的盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

10、根据权利要求 9 的用途，其特征在于该癌症选自乳腺癌、淋巴瘤、头颈癌、肺癌、结肠癌、前列腺癌和胰腺癌。

11、作为新工业产品的如权利要求 1 所定义的通式(A)化合物或者其盐，条件是如果 W 代表硫原子，那么 R^4 不是甲基。

12、作为新工业产品的如权利要求 3 所定义的通式(K)化合物或者其盐，条件是如果 W 代表硫原子，那么 R^4 不是苯基。

在 5 或 6 位具有取代基的苯并噻唑-4,7-二酮
与苯并噻唑-4,7-二酮和它们的制备方法

本发明的主题是在 5 位或 6 位被取代的某些苯并噻唑-4,7-二酮和苯并噻唑-4,7-二酮的衍生物,它们抑制 Cdc25 磷酸酶、确切为 Cdc25-C 磷酸酶和/或 CD45 磷酸酶,以及制备这类衍生物的方法和制备可用于实施这种方法的合成中间体的方法。

有丝分裂或减数分裂期间细胞周期不同阶段之间转变的控制由一组蛋白质确保,它们的酶活性与不同的磷酸化状态有关。这些状态受到两大类酶的控制:激酶和磷酸酶。

细胞周期不同阶段的同步化因而允许全部生命世界(微生物、酵母、脊椎动物、植物)每一周期细胞体系的组织再生。在激酶中,细胞周期蛋白-依赖性激酶(CDK)在这种细胞周期的控制中扮演主要角色。这些不同 CDK 的酶活性受到两个发挥相反作用的其他酶家族的控制(Jessus 和 Ozon, *Prog. Cell Cycle Res.* (1995), 1, 215-228)。第一家族包括激酶如 Wee1 和 Mik1,它们通过磷酸化某些氨基酸而灭活 CDK(Den Haese 等, *Mol. Biol. Cell* (1995), 6, 371-385)。第二家族包括磷酸酶如 Cdc25,它们通过去磷酸化 CDK 的酪氨酸和苏氨酸残基而活化 CDK (Gould 等, *Science* (1990), 250, 1573-1576)。

磷酸酶分为三组:丝氨酸/苏氨酸磷酸酶(PP 酶)、酪氨酸磷酸酶(PTP 酶)和双特异性磷酸酶(DSP 酶)。这些磷酸酶在大量细胞功能的调节中扮演重要角色。

关于人 Cdc25 磷酸酶,三种基因(Cdc25-A、Cdc25-B 和 Cdc25-C)编码 Cdc25 蛋白。而且,已经鉴别了发源于 Cdc25B 基因的可变剪接的变体(例如参见 Baldin 等, *Oncogene* (1997), 14, 2485-2495)。

现在已更充分地了解 Cdc25 磷酸酶在肿瘤发生中的角色, 下列参考文献确切地阐述了这些磷酸酶的作用机理: Galaktionov 等, *Science* (1995), 269, 1575-1577; Galaktionov 等, *Nature* (1996), 382, 511-517; 和 Mailand 等, *Science* (2000), 288, 1425-1429。

确切而言, 现在报道了一系列大量人肿瘤中不同形式 Cdc25 的过量表达:

- 乳腺癌: 参见 Cangi 等, *Resume 2984, AACR meeting San Francisco*, 2000;

- 淋巴瘤: 参见 Hernandez 等, *Int. J. Cancer* (2000), 89, 148-152 和 Hernandez 等, *Cancer Res.* (1998), 58, 1762-1767;

- 头颈癌: 参见 Gasparotto 等, *Cancer Res.* (1997), 57, 2366-2368;

- 胰腺癌: 参见 Junchao Guo 等, *Oncogene* (2004), 23, 71-81. Gregoire, 你同意这种添加吗, 并且你有其他参考文献阐述对我们而言重要的癌症吗?

而且, E. Sausville 的小组报道了一组 60 种细胞系种 Cdc25-B 表达水平与它们对 CDK 抑制剂敏感性之间的反向相互关系, 提示了 Cdc25 的存在能够引起对某些抗肿瘤剂、更确切为 CDK 抑制剂的耐受性(Hose 等, *Proceedings of AACR, Abstract 3571, San Francisco*, 2000)。

药学工业的当前目标因此尤其是研究能够抑制 Cdc25 磷酸酶的化合物, 以便使用它们确切地作为抗癌剂。

Cdc25 磷酸酶还在神经变性疾病中扮演角色, 例如阿尔茨海默氏病(参见 Zhou 等, *Cell Mol. Life Sci.* (1999), 56(9-10), 788-806; Ding 等, *Am. J. Pathol.* (2000), 157(6), 1983-90; Vincent 等, *Neuroscience* (2001), 105(3), 639-50), 其发挥作用的方式也可能预计使用对这些磷酸酶具备抑制活性的化合物治疗这些疾病。

本发明所解决的另一个问题是研究用来预防或治疗器官移植排斥或者治疗自体免疫疾病的药物。在这些障碍/疾病中, 牵涉有淋巴细胞和单核细胞/巨噬细胞的不适当活化。目前已知的免疫抑制药物具有副作用, 特异性

靶向引发和维持炎症的造血细胞信号途径的产物可消除或改变这些副作用。

CD45 磷酸酶在来自 T 淋巴细胞受体的信号传送中扮演关键角色，其通过调节 src 家族酪氨酸激酶的磷酸化和活性，它能够去磷酸化其负性调节位点 p56^{lck} 和 p59^{fyn}。

CD45 磷酸酶因此是免疫疾病治疗中的潜在靶点。事实上，CD45 磷酸酶被抗-CD45 抗体阻滞，可体外抑制 T 淋巴细胞的活化(Prickett 和 Hart, *Immunology* (1990), 69, 250-256)。与之相似，不表达 CD45 的转基因小鼠(CD45 剔除小鼠)的 T 淋巴细胞不响应于抗原刺激(Trowbridge 和 Thomas, *Annu. Rev. Immunol.* (1994), 12, 85-116)。

而且，CD45 将能够去磷酸化与 Lyn 有关的亚单位，这将触发钙流和肥大细胞的活化。Hamaguchi 等 (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2000), 10, 2657-2660)已经指出，特定的 CD45 抑制剂(IC₅₀ 等于 280nM)将抑制组胺从大鼠腹膜肥大细胞中释放，并将保护小鼠免于过敏性休克。

发现 CD45 磷酸酶抑制剂的优点因此将是显而易见的，确切而言当关注以下时：

- 获得一般性免疫抑制效果，确切而言：

- 在自体免疫疾病的治疗范围内(Zong 等, *J. Mol. Med.* (1998), 76 (8), 572-580)，例如多发性硬化或自体免疫性脑炎(Yacyshyn 等, *Dig Dis. Sci.* (1996), 41(12), 2493-8)和糖尿病(Shimada 等, *J. Autoimmun.* (1996), 9(2), 263-269)；
- 在移植排斥的治疗范围内；

- 治疗一般的炎症，确切而言：

- 在关节炎(Pelegri 等, *Clin. Exp. Immunol.* (2001), 125(3), 470-477)、类风湿性关节炎、风湿疾病、结膜炎(Iwamoto 等, *Graefes Arch. Clin. Ophthalmol.* (1999), 237(5), 407-414)和瘙痒疾病的治疗范围内；
- 在消化性炎性疾病的治疗范围内，例如局限性回肠炎(Yacyshyn

等, *Dig. Dis. Sci.* (1996), 41(12), 2493-2498)、出血性直肠结肠炎和肝炎(Volpes 等, *Hepatology* (1991), 13(5), 826-829); 和

- 治疗变态反应(Pawlik 等, *Tohoku J. Exp. Med.* (1997), 182(1), 1-8)。

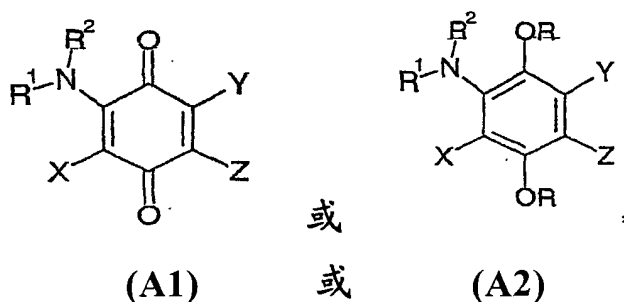
本发明提供新颖的 Cdc25 磷酸酶抑制剂(确切为 Cdc25-C 磷酸酶抑制剂)和/或 CD45 磷酸酶抑制剂, 它们是对应于如下所定义的通式(I)、(II)和(III)的苯并噻唑-4,7-二酮和苯并噻唑-4,7-二酮的衍生物。如上所述, 这些化合物能够用作药物, 确切地用于治疗下列疾病/障碍:

- 单独或者与其他治疗联合抑制肿瘤性增殖;
- 单独或者与其他治疗联合抑制正常细胞增殖;
- 神经变性疾病, 例如阿尔茨海默氏病;
- 预防自发性脱发;
- 预防由外源性产物诱发的脱发;
- 预防辐射诱发的脱发;
- 预防自发性或诱导性正常细胞的细胞程序死亡;
- 预防减数分裂和受精;
- 预防卵母细胞的成熟;
- 对应于关于 CDK 抑制剂所报道的用途的所有疾病/所有障碍, 确切为非肿瘤性增殖性疾病(例如血管生成、银屑病或再狭窄)、肿瘤性增殖性疾病、寄生物学(原生动物的增殖)、病毒感染、神经变性疾病、肌病;
- 对应于维生素 K 及其衍生物的临床用途的所有疾病/所有障碍;
- 自体免疫疾病, 例如多发性硬化和类风湿性关节炎; 和
- 糖尿病。

而且, 本发明化合物由于它们的 Cdc25 磷酸酶抑制性质, 也能够用于抑制微生物、确切为酵母的增殖。这些化合物的优点之一是它们对健康细胞的低毒性。

某些数量的苯并噻唑-4,7-二酮和苯并噻唑-4,7-二酮衍生物是已知的。

确切而言, 专利 GB 1 534 275 涉及除草剂, 其活性成分是对应于通式(A1)或(A2)之一的化合物,



其中:

R^1 确切地代表氢原子或者烷基或环烷基;

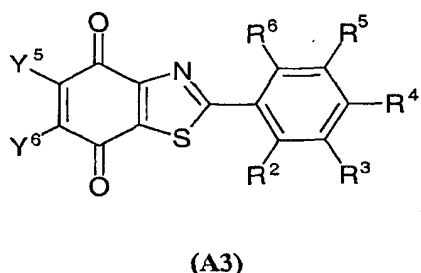
R^2 确切地代表氢原子、烷基或环烷基;

X 确切地代表氢原子或者烷氧基;

Y 和 Z 可以与携带它们的碳原子一起确切地代表可选被烷基取代的噻唑环; 且

R 确切地代表烷基。

而且, 专利申请 PCT WO 99/32115 描述了通式(A3)化合物



其中:

取代基 $R^2 - R^6$ 选自氢原子、供电子取代基、吸电子取代基和电子-调控性取代基;

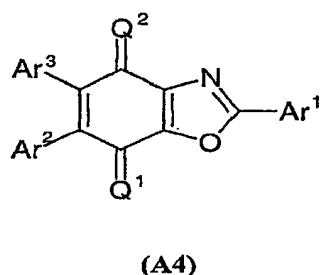
Y^5 和 Y^6 确切地选自氢原子、供电子取代基、吸电子取代基和电子-调控性取代基。

在专利申请 PCT WO 99/32115 中, 术语“供电子取代基”表示具有供给电子密度趋势的官能团; 提到了取代基烷基、链烯基和炔基。遍及这份专利申请的“吸电子取代基”表示具有吸引电子密度趋势的官能团; 提到了取代基氰基、酰基、羰基、氟代、硝基、磺酰基和三卤代甲基。最后, “电子-调控性取代基”在这份申请中被定义为具有调控电子密度趋势的官能团, 它既能吸引也能供给电子, 因此能够在芳族亲电取代反应中稳定化

阳离子中间体；提到了这样一种官能团，例如包括氨基取代基(例如-NH₂、烷基氨基或二烷基氨基)、羟基、烷氧基或芳基、杂环取代基、卤原子等。

通式(A3)化合物作为利阿诺定受体(ryanodine receptor)调控剂，能够用作杀虫剂或治疗剂，例如治疗充血性心力衰竭、偏头痛、高血压、帕金森氏病或阿尔茨海默氏病或者预防流产。

最后，通式(A4)的苯并噁唑-4,7-二酮衍生物被描述为光感受器感光层的活性成分，



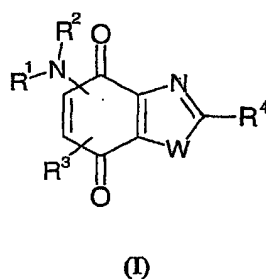
其中：

Ar¹ 代表可选被取代的芳基；

每一 Ar² 和 Ar³ 代表氢原子或者可选被取代的芳基；且

每一 Q¹ 和 Q² 确切地代表 O。

在专利申请 PCT/FR02/04544(公开号 WO 03/055868)中，申请人描述了对应于通式(I)的化合物，



其中：

R¹ 代表氢原子或者烷基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、环烷基、-(CH₂)-X-Y、-(CH₂)-Z-NR⁵R⁶ 基团或-CHR³⁵R³⁶ 基团，其中 R³⁵ 和 R³⁶ 与携带它们的碳原子一起构成二氢茛基或四氢萘基，或者 R³⁵ 和 R³⁶ 与携带它们的碳原子一起构成含有 5 至 7 个成员和 1 至 2 个选自 O、N 和 S 的杂原子的饱和杂环，所述杂环的氮原子可选地被选自烷基和苄基的基团取代，

当 W 代表 O 时, R^1 此外也能够代表可选被取代 1 至 3 次的碳环芳基, 所述取代基独立地选自卤原子和烷基、卤代烷基或烷氧基;

X 代表一条键或者含有 1 至 5 个碳原子的直链或支链亚烷基;

Y 代表含有 1 至 3 个独立地选自具有 3 至 7 个成员的环的稠合环的饱和含碳环状系统, 或者 Y 代表含有 1 至 2 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子并且通过 N 或 CH 成员与 X 基团连接的饱和杂环, 所述饱和杂环此外含有 2 至 6 个另外独立地选自 $-\text{CHR}^7-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^8-$ 、 $-\text{O}-$ 和 $-\text{S}-$ 的成员, 其中 R^7 代表氢原子或者烷基, R^8 代表氢原子或者烷基或芳烷基, 或者 Y 代表可选被取代 1 至 3 次的碳环或杂环芳基, 所述取代基独立地选自卤原子、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、硝基、氰基、苯基、 SO_2NHR^9 和 $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 基团, 其中 R^9 代表氢原子或者烷基或苯基, R^{10} 和 R^{11} 独立地代表烷基;

Z 代表一条键或者含有 1 至 5 个碳原子的直链或支链亚烷基;

R^5 和 R^6 独立地选自氢原子、烷基、芳烷基或 $-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ 基团, 其中 n 代表整数 1 至 6,

或者 R^5 代表烷氧基羰基、卤代烷氧基羰基或芳烷氧基羰基, R^6 代表氢原子或者甲基,

或者 R^5 和 R^6 与氮原子一起构成具有 4 至 7 个成员、包含 1 至 2 个杂原子的杂环, 完成该杂环所必需的成员独立地选自 $-\text{CR}^{12}\text{R}^{13}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 和 $-\text{NR}^{14}-$ 基团, 其中 R^{12} 和 R^{13} 在它们每次出现时独立地代表氢原子或者烷基, R^{14} 代表氢原子或者烷基或芳烷基, 或者 R^{14} 代表可选被取代 1 至 3 次的苯基, 所述取代基独立地选自卤原子和烷基或烷氧基;

R^2 代表氢原子或者烷基或芳烷基;

或者 R^1 和 R^2 与氮原子一起构成具有 4 至 8 个成员、包含 1 至 2 个杂原子的杂环, 完成该杂环所必需的成员独立地选自 $-\text{CR}^{15}\text{R}^{16}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 和 $-\text{NR}^{17}-$ 基团, 其中 R^{15} 和 R^{16} 在它们每次出现时独立地代表氢原子或者烷基, R^{17} 代表氢原子或者烷基或芳烷基;

R^3 代表氢原子、卤原子或者烷基、卤代烷基、烷氧基或烷硫基;

R^4 代表烷基、环烷基、环烷基烷基、氰基、氨基、 $-\text{CH}_2\text{-COOR}^{18}$ 、 $-\text{CH}_2\text{-CO-NR}^{19}\text{R}^{20}$ 或 $-\text{CH}_2\text{-NR}^{21}\text{R}^{22}$ 基团，或者 R^4 代表可选被取代 1 至 4 次的碳环或杂环芳基，所述取代基独立地选自卤原子和烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基或 $\text{NR}^{37}\text{R}^{38}$ 基团，或者 R^4 代表具备两个取代基的苯基，所述取代基一起构成亚甲二氧基或亚乙二氧基，

R^{18} 代表氢原子或者烷基，

R^{19} 代表氢原子、烷基或芳烷基，其中的芳基可选地被取代 1 至 3 次，所述取代基独立地选自卤原子、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、硝基、氰基、苯基、 $\text{SO}_2\text{NHR}^{23}$ 基团和 $\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ 基团，其中 R^{23} 代表氢原子或者烷基或苯基， R^{24} 和 R^{25} 独立地代表烷基，

R^{20} 代表氢原子或者烷基，

或者 R^{19} 和 R^{20} 与氮原子一起构成具有 4 至 7 个成员、包含 1 至 2 个杂原子的杂环，完成该杂环所必需的成员独立地选自 $-\text{CR}^{26}\text{R}^{27}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 和 $-\text{NR}^{28}-$ 基团，其中 R^{26} 和 R^{27} 在它们每次出现时独立地代表氢原子或者烷基， R^{28} 代表氢原子或者烷基或芳烷基，或者 R^{28} 代表可选被取代 1 至 3 次的苯基，所述取代基独立地选自卤原子和烷基或烷氧基，

R^{21} 代表氢原子、烷基或芳烷基，其中的芳基可选地被取代 1 至 3 次，所述取代基独立地选自卤原子、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、硝基、氰基、苯基、 $\text{SO}_2\text{NHR}^{29}$ 基团和 $\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ 基团，其中 R^{29} 代表氢原子或者烷基或苯基， R^{30} 和 R^{31} 独立地代表烷基，

R^{22} 代表氢原子或者烷基，

或者 R^{21} 和 R^{22} 与氮原子一起构成具有 4 至 7 个成员、包含 1 至 2 个杂原子的杂环，完成该杂环所必需的成员独立地选自 $-\text{CR}^{32}\text{R}^{33}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 和 $-\text{NR}^{34}-$ 基团，其中 R^{32} 和 R^{33} 在它们每次出现时独立地代表氢原子或者烷基， R^{34} 代表氢原子、烷基或芳烷基，或者 R^{34} 代表可选被取代 1 至 3 次的苯基，所述取代基独立地选自卤原子和烷基或烷氧基，

R^{37} 和 R^{38} 独立地选自氢原子和烷基，

或者 R^{37} 和 R^{38} 与氮原子一起构成具有 4 至 7 个成员、包含 1 至 2 个杂

原子的杂环，完成该杂环所必需的成员独立地选自 $-\text{CR}^{39}\text{R}^{40}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 和 $-\text{NR}^{41}-$ 基团，其中 R^{39} 和 R^{40} 在它们每次出现时独立地代表氢原子或者烷基， R^{41} 代表氢原子或者烷基；且

W 代表 O 或 S；

和如上所定义的通式(I)化合物的药学上可接受的盐，它们是 Cdc25 磷酸酶抑制剂，确切为 Cdc25-C 磷酸酶抑制剂，和/或 CD45 磷酸酶抑制剂。所述化合物因此能够用于制备用来抑制 Cdc25 磷酸酶、确切为 Cdc25-C 磷酸酶和/或 CD45 磷酸酶的药物。

除非另有说明，烷基表示直链或支链烷基，含有 1 至 12 个碳原子，优选 1 至 10 个碳原子，更优选 1 至 8 个碳原子(确切为 1 至 6 个碳原子)。除非另有说明，环烷基表示含有 3 至 7 个碳原子的环烷基。碳环或杂环芳基表示具有 1 至 3 个稠合环、包含至少一个芳族环的碳环或杂环系统，当组成它的至少一个环包含杂原子(O、N 或 S)时该系统被称为杂环；当碳环或杂环芳基被称为取代而无进一步说明时，这意味着所述碳环或杂环芳基被不同于氢原子的基团取代 1 至 3 次，优选 1 至 2 次，除非另有说明，所述取代基选自卤原子和烷基或烷氧基；而且除非另有说明，芳基排他性地表示碳环芳基。卤代烷基表示其至少一个(可选地所有)氢原子被卤原子代替的烷基。

环烷基烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基和芳烷基分别表示其烷基、环烷基和芳基具有前述含义的环烷基烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基和芳烷基。

当表明基团可选地被取代 1 至 3 次时，它优选地可选地被取代 1 至 2 次，更优选地可选地被取代一次。

具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基确切地表示甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基、戊基、新戊基、异戊基、己基、异己基。卤代烷基确切地表示三氟甲基。卤代烷氧基确切地表示三氟甲氧基。碳环芳基确切地表示苯基和萘基。芳烷基确切地表示苯基烷基，确切为苄基。含有 1 至 3 个独立地选自具有 3 至 7 个成员的环的稠合环的饱和含碳环状系统确切地表示环丙基、环丁基、环己基和金刚烷基。杂环芳基

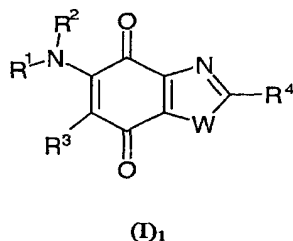
或杂芳基确切地表示噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基和吡啶基。最后，卤素表示氟、氯、溴或碘原子。

药学上可接受的盐确切地表示无机酸或有机酸的加成盐，前者例如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、磷酸盐、磷酸氢盐和硝酸盐，后者例如乙酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、甲磺酸盐、对-甲苯磺酸盐、扑酸盐和硬脂酸盐。本发明范围还包括(当它们能够使用时)从碱生成的盐，例如氢氧化钠或氢氧化钾。关于其他药学上可接受的盐的实例，可以参照“Salt selection for basic drugs”，*Int. J. Pharm.* (1986), 33, 201-217。

在某些情况下，根据本发明的化合物可以包含不对称的碳原子。其结果是，根据本发明的化合物具有两种可能的对映异构形式，即“R”和“S”构型。本发明包括这两种对映异构形式和这些形式的所有组合，包括“RS”外消旋混合物。为了简化起见，当在结构式中没有表明具体的构型时，应当理解为代表这两种对映异构形式和它们的混合物。

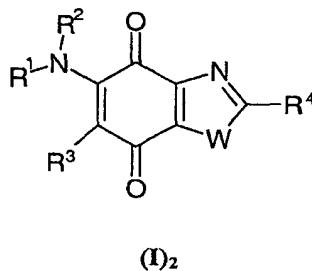
可以区分通式(I)化合物的四种变体：

- 按照第一种变体，通式(I)化合物也对应于通用子式(I)₁



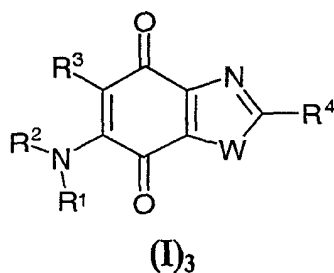
其中 W 代表 S，R¹、R²、R³ 和 R⁴ 具有与通式(I)相同的含义；

- 按照第二种变体，通式(I)化合物也对应于通用子式(I)₂

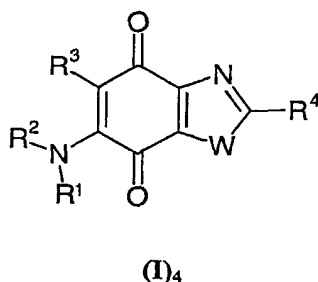


其中 W 代表 O，R¹、R²、R³ 和 R⁴ 具有与通式(I)相同的含义；

- 按照第三种变体，通式(I)化合物也对应于通用子式(I)₃



其中 W 代表 S, R¹、R²、R³ 和 R⁴ 具有与通式(I)相同的含义; 和
- 按照第四种变体, 通式(I)化合物也对应于通用子式(I)₄



其中 W 代表 O, R¹、R²、R³ 和 R⁴ 具有与通式(I)相同的含义。

通式(I)₁ 或(I)₂ 化合物或者它们药学上可接受的盐因此可以用于制备用来抑制 Cdc25 磷酸酶、确切为 Cdc25-C 磷酸酶和/或 CD45 磷酸酶的药物。与之相似, 通式(I)₃ 或(I)₄ 化合物或者它们药学上可接受的盐因此可以用于制备用来抑制 Cdc25 磷酸酶、确切为 Cdc25-C 磷酸酶和/或 CD45 磷酸酶的药物。

优选地, 用于制备用来抑制 Cdc25 磷酸酶、确切为 Cdc25-C 磷酸酶的药物通式(I)、(I)₁、(I)₂、(I)₃ 或(I)₄ 化合物包括下列特征的至少一个:

- R¹ 代表烷基、环烷基、烷氧基烷基、-(CH₂)-X-Y、-(CH₂)-Z-NR⁵R⁶ 或 -CHR³⁵R³⁶ 基团;
- R² 代表氢原子或者甲基、乙基或苄基;
- R¹ 和 R² 与氮原子一起构成具有 4 至 8 个成员(优选 5 至 7 个成员, 确切为 6 个成员)、包含 1 至 2 个杂原子(优选 2 个杂原子)的杂环, 完成该杂环所必需的成员独立地选自 -CH₂-、-O- 和 -NR¹⁷- 基团(优选选自 -CH₂- 和 -NR¹⁷- 基团), 其中 R¹⁷ 代表甲基或苄基;
- R³ 代表氢原子、卤原子或者烷基、烷氧基或烷硫基;
- R⁴ 代表烷基、-CH₂-COOR¹⁸ 或 -CH₂-CO-NR¹⁹R²⁰ 或 -CH₂-NR²¹R²² 基团,

或者代表可选被取代 1 至 4 次(确切为 1 至 3 次)的碳环或杂环芳基, 所述取代基独立地选自卤原子和烷基、卤代烷基、烷氧基或 $\text{NR}^{37}\text{R}^{38}$ 基团。

一般而言, 就制备用来抑制 Cdc25 磷酸酶、确切为 Cdc25-C 磷酸酶的药物用途而言, 其中 W 代表硫原子的通式(I)化合物是优选的。尽管如此, 就制备用来抑制 Cdc25 磷酸酶、确切为 Cdc25-C 磷酸酶的药物用途而言, 另一种有用的替代选择将是其中 W 代表氧原子的通式(I)化合物的使用。

而且, X 基团优选地代表一条键或者含有 1 至 5 个碳原子的直链亚烷基。还优选 Y 基团代表含有 1 至 3 个独立地选自具有 3 至 7 个成员的环的稠合环的饱和含碳环状系统, 或者 Y 代表可选被取代的碳环芳基(优选地可选地被 1 至 3 个基团取代, 所述取代基选自卤原子和烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、 SO_2NHR^9 或 $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 基团, 更优选地可选地被 1 至 3 个基团取代, 所述取代基选自卤原子和烷基、烷氧基、 SO_2NHR^9 或 $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 基团), 或者 Y 代表可选被取代的杂环芳基, 所述杂环芳基优选地选自具有 5 个成员的芳基(确切为咪唑基、噻吩基或吡啶基), 并且优选地可选地被 1 至 3 个基团取代, 所述取代基选自卤原子和烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、 SO_2NHR^9 或 $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 基团, 更优选地可选地被 1 至 3 个基团取代, 所述取代基选自卤原子和烷基、烷氧基、 SO_2NHR^9 或 $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 基团; R^9 优选地代表氢原子, R^{10} 和 R^{11} 优选地代表独立地选自烷基的基团。Z 基团优选地代表含有 1 至 5 个碳原子的亚烷基, 确切为 $-(\text{CH}_2)_p$ -基团, 其中 p 代表整数 1 至 3(p 优选地等于 1 或 2, 更优选地等于 1)。还优选 R^5 和 R^6 独立地选自氢原子和烷基, 或者 R^5 和 R^6 与携带它们的氮原子一起构成具有 4 至 7 个成员、包含 1 至 2 个杂原子的杂环, 所述杂环优选地是氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、吗啉基和硫吗啉基之一, 可选地被 1 至 3 个烷基(优选 1 至 3 个甲基)取代; 进而更优选地, R^5 和 R^6 独立地选自烷基或烷氧基羰基(确切而言, R^5 和 R^6 各自是甲基或叔丁氧羰基), 或者 R^5 和 R^6 与携带它们的氮原子一起构成具有 4 至 7 个成员、包含 1 至 2 个杂原子的杂环, 所述杂环优选地是氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、吗啉基和硫吗啉基之一, 可选地被 1 至 3 个烷

基(优选 1 至 3 个甲基)取代。 R^{18} 优选地代表氢原子或者甲基或乙基。

而且, R^7 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{39} 和 R^{40} 基团优选地独立地选自氢原子和甲基, R^8 、 R^{14} 、 R^{17} 、 R^{28} 和 R^{41} 基团优选地独立地选自氢原子和甲基或苄基。

而且, 关于 R^{19} 和 R^{20} , 优选以下情况: 其中 R^{19} 代表氢原子、烷基或苄基, R^{20} 代表氢原子或甲基, 以及其中 R^{19} 和 R^{20} 与携带它们的氮原子一起构成具有 4 至 7 个成员、包含 1 至 2 个杂原子的杂环, 所述杂环优选地是氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、吗啉基和硫吗啉基之一, 可选地被 1 至 3 个烷基取代(优选地可选地被 1 至 3 个甲基取代)。

而且, 关于 R^{21} 和 R^{22} , 优选以下情况: 其中 R^{21} 代表氢原子、烷基或苄基, R^{22} 代表氢原子或甲基, 以及其中 R^{21} 和 R^{22} 与携带它们的氮原子一起构成具有 4 至 7 个成员、包含 1 至 2 个杂原子的杂环, 所述杂环优选地是任选被取代的氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、吗啉基和硫吗啉基之一。关于对应的 R^{32} 、 R^{33} 和 R^{34} 基团, 优选 R^{32} 和 R^{33} 独立地选自氢原子和烷基, 优选选自氢原子和甲基(R^{32} 和 R^{33} 进而更优选地都代表氢原子), R^{34} 代表氢原子、烷基或苄基, 可选地被取代 1 至 3 次, 所述取代基独立地选自卤原子和烷基或烷氧基(R^{34} 进而更优选地代表氢原子或者甲基或苄基)。

而且, 关于 R^{35} 和 R^{36} , 优选以下情况: 其中 R^{35} 和 R^{36} 与携带它们的碳原子一起构成二氢茛基, 或者 R^{35} 和 R^{36} 与携带它们的碳原子一起构成含有 5 至 7 个成员和 1 至 2 个选自 O、N 和 S 的杂原子的饱和杂环, 所述杂环的氮原子可选地被选自烷基和苄基的基团取代。

而且, 关于 R^{37} 和 R^{38} , 优选以下情况: 其中 R^{37} 和 R^{38} 独立地代表选自烷基的基团。

最后, 当 R^4 是可选被取代 1 至 4 次的碳环或杂环芳基时, 优选它选自可选被取代 1 至 3 次的碳环和杂环芳基, 所述取代基独立地选自卤原子和烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基或 $NR^{37}R^{38}$ 基团(确切为 1 至 3 次, 所述取代基独立地选自卤原子和烷基、卤代烷基、烷氧基或卤代烷氧基),

以及 2,3,4,5-四氟苯基。更优选地,当 R^4 是可选被取代 1 至 4 次的碳环或杂环芳基时, R^4 选自可选被取代 1 至 2 次的碳环与杂环芳基,所述取代基独立地选自卤原子、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基或 $NR^{37}R^{38}$ 基团(确切为 1 至 2 次,所述取代基独立地选自卤原子和烷基、卤代烷基、烷氧基或卤代烷氧基),以及 3,4,5-三卤代苯基和 2,3,4,5-四氟苯基。

更优选地,用于制备用来抑制 Cdc25 磷酸酶、确切为 Cdc25-C 磷酸酶的药物通式(I)、(I)₁、(I)₂、(I)₃ 或(I)₄ 化合物包括下列特征的至少一个:

- R^1 代表烷基、环烷基或 $-(CH_2)-Z-NR^5R^6$ 基团;
- R^2 代表氢原子或者甲基;
- R^3 代表氢原子、卤原子或者甲氧基;
- R^4 代表烷基、 $-CH_2-NR^{21}R^{22}$ 基团,或者代表可选被取代 1 至 4 次(确切为 1 至 3 次)的碳环或杂环芳基,所述取代基独立地选自卤原子和烷基或 $NR^{37}R^{38}$ 基团。

还更优选地,用于本发明的通式(I)、(I)'、(I)'', (I)₁、(I)₂、(I)₃ 或(I)₄ 化合物包括下列特征的至少一个:

- R^1 代表 $-(CH_2)-Z-NR^5R^6$ 基团;
- R^2 代表氢原子;
- R^3 代表氢原子或卤原子(所述卤原子优选地是氯或溴原子);
- R^4 代表烷基,或者代表苯基、吡啶基、噻吩基或呋喃基,可选地被 1 至 4 个(优选 1 至 3 个)卤原子或者被 $NR^{37}R^{38}$ 基团取代。

在进而更加特别优选的方式中,用于制备用来抑制 Cdc25 磷酸酶、确切为 Cdc25-C 磷酸酶的药物通式(I)、(I)₁、(I)₂、(I)₃ 或(I)₄ 化合物包括下列特征的至少一个:

- R^3 代表氢原子或氯原子(更优选氢原子);
- R^4 代表烷基,或者代表苯基、吡啶基、噻吩基或呋喃基,可选地被 1 至 4 个(优选 1 至 3 个)卤原子取代(确切而言, R^4 代表烷基,优选含有 1 至 4 个碳原子的烷基,更优选甲基或乙基)。

按照发明的一个确切变体, W 代表 O。在这种确切情况下,优选的是

R^1 代表芳基, 确切为苯基, 可选地被取代 1 至 3 次, 所述取代基独立地选自卤原子和烷基、卤代烷基或烷氧基。更优选地, 每当 W 代表 O, 优选的是 R^1 代表可选被卤原子取代的苯基(所述卤原子优选地是氟原子)。

按照发明的一个确切方面, R^4 代表可选被取代 1 至 4 次(优选 1 至 3 次)的苯基或具有 5 至 6 个成员的杂环芳基, 所述取代基选自卤原子、三氟甲基和三氟甲氧基(优选地选自卤原子和三氟甲基)。确切而言, 所述具有可选被取代的 5 至 6 个成员的杂环芳基是可选被取代的吡啶、噻吩、呋喃或吡咯环。

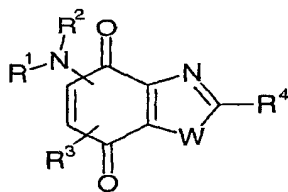
按照另一确切方面, 下列通式(I)化合物用于制备用来抑制 Cdc25 磷酸酶、确切为 Cdc25-C 磷酸酶的药物, 其中 W 代表 S, R^3 代表氢原子, 取代基- NR^1R^2 (前述对 R^1 和 R^2 的优选仍然适用)连接在苯并噻唑二酮环的 5 位, R^4 选自烷基、环烷基烷基、 $-CH_2-COOR^{18}$ 、 $-CH_2-CO-NR^{19}R^{20}$ 和 $-CH_2-NR^{21}R^{22}$ 基团(按照发明的这一确切方面, R^4 优选地是烷基或环烷基烷基, 更优选烷基)。

优选地, 通式(I)、(I)₁、(I)₂、(I)₃ 或(I)₄ 化合物或者它们药学上可接受的盐用于制备用来治疗选自下列疾病/下列障碍的疾病的药物: 肿瘤性增殖性疾病(确切为癌症)、非肿瘤性增殖性疾病、神经变性疾病、寄生物疾病(parasitic disease)、病毒感染、自发性脱发、由外源性产物诱发的脱发、辐射诱发的脱发、自体免疫疾病、移植排斥、炎症疾病和变态反应。

更确切而言, 通式(I)、(I)₁、(I)₂、(I)₃ 或(I)₄ 化合物或者它们药学上可接受的盐可以用于制备用来治疗癌症的药物, 确切为乳腺癌、淋巴瘤、头颈癌、肺癌、结肠癌、前列腺癌和胰腺癌。

按照一个确切变体, 通式(I)、(I)₁、(I)₂、(I)₃ 或(I)₄ 化合物或者它们药学上可接受的盐可以用于制备用来治疗自发性脱发、由外源性产物诱发的脱发或辐射诱发的脱发的药物。

本发明的主题涉及通式(II)化合物



(II)

其中:

R^1 代表氢原子或者烷基、烷氧基烷基、烷硫基烷基、环烷基、 $-(CH_2)-X-Y$ 、 $-(CH_2)-Z-NR^5R^6$ 基团或 $-CHR^{35}R^{36}$ 基团, 其中 R^{35} 和 R^{36} 与携带它们的碳原子一起构成二氢茚基或四氢萘基, 或者 R^{35} 和 R^{36} 与携带它们的碳原子一起构成含有 5 至 7 个成员和 1 至 2 个选自 O、N 和 S 的杂原子的饱和杂环, 所述杂环的氮原子可选地被选自烷基和苄基的基团取代,

当 W 代表 O 时, R^1 此外也能够代表可选被取代 1 至 3 次的碳环芳基, 所述取代基独立地选自卤原子和烷基、卤代烷基或烷氧基;

X 代表一条键或者含有 1 至 5 个碳原子的直链或支链亚烷基;

Y 代表含有 1 至 3 个独立地选自具有 3 至 7 个成员的环的稠合环的饱和含碳环状系统, 或者 Y 代表含有 1 至 2 个独立地选自 O、N 和 S 的杂原子并且通过 N 或 CH 成员与 X 基团连接的饱和杂环, 所述饱和杂环此外含有 2 至 6 个另外独立地选自 $-CHR^7-$ 、 $-CO-$ 、 $-NR^8-$ 、 $-O-$ 和 $-S-$ 的成员, 其中 R^7 代表氢原子或者烷基, R^8 代表氢原子或者烷基或芳烷基, 或者 Y 代表可选被取代 1 至 3 次的碳环或杂环芳基, 所述取代基独立地选自卤原子、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、硝基、氰基、苯基、 SO_2NHR^9 和 $NR^{10}R^{11}$ 基团, 其中 R^9 代表氢原子或者烷基或苯基, R^{10} 和 R^{11} 独立地代表烷基;

Z 代表一条键或者含有 1 至 5 个碳原子的直链或支链亚烷基;

R^5 和 R^6 独立地选自氢原子、烷基、芳烷基或 $-(CH_2)_n-OH$ 基团, 其中 n 代表整数 1 至 6,

或者 R^5 代表烷氧基羰基、卤代烷氧基羰基或芳烷氧基羰基, R^6 代表氢原子或者甲基,

或者 R^5 和 R^6 与氮原子一起构成具有 4 至 7 个成员、包含 1 至 2 个杂

原子的杂环，完成该杂环所必需的成员独立地选自 $-\text{CR}^{12}\text{R}^{13}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 和 $-\text{NR}^{14}-$ 基团，其中 R^{12} 和 R^{13} 在它们每次出现时独立地代表氢原子或者烷基， R^{14} 代表氢原子或者烷基或芳烷基，或者 R^{14} 代表可选被取代1至3次的苯基，所述取代基独立地选自卤原子和烷基或烷氧基；

R^2 代表氢原子或者烷基或芳烷基；

或者 R^1 和 R^2 与氮原子一起构成具有4至8个成员、包含1至2个杂原子的杂环，完成该杂环所必需的成员独立地选自 $-\text{CR}^{15}\text{R}^{16}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 和 $-\text{NR}^{17}-$ 基团，其中 R^{15} 和 R^{16} 在它们每次出现时独立地代表氢原子或者烷基， R^{17} 代表氢原子或者烷基或芳烷基；

R^3 代表氢原子、卤原子或者烷基、卤代烷基、烷氧基或烷硫基；

R^4 代表 $-\text{CH}_2-\text{Ar}$ 基团，其中 Ar 代表可选被取代1至4次(确切为1至3次)的芳基，所述取代基独立地选自卤原子和烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基或 $\text{NR}^{42}\text{R}^{43}$ 基团，或者 R^4 代表联苯基，

R^{42} 和 R^{43} 独立地选自氢原子和烷基，或者 R^{42} 和 R^{43} 与氮原子一起构成具有4至7个成员、包含1至2个杂原子的杂环，完成该杂环所必需的成员独立地选自 $-\text{CR}^{44}\text{R}^{45}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 和 $-\text{NR}^{46}-$ 基团，其中 R^{44} 和 R^{45} 在它们每次出现时独立地代表氢原子或者烷基， R^{46} 代表氢原子或者烷基；和如上所定义的通式(II)化合物的盐。

这些化合物可以用作Cdc25磷酸酶抑制剂，确切为Cdc25-C磷酸酶和/或CD45磷酸酶抑制剂。

本发明还涉及作为药物的通式(II)化合物或者它们药学上可接受的盐。而且本发明涉及药物组合物，包含作为活性成分的一种通式(II)化合物或者其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

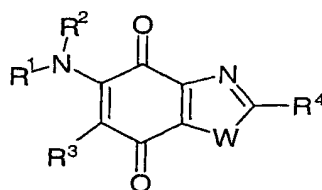
本发明的主题还有通式(II)化合物或者它们药学上可接受的盐在制备用来抑制Cdc25磷酸酶、确切为Cdc25-C磷酸酶和/或CD45磷酸酶的药物中的用途。优选地，所述化合物或者它们药学上可接受的盐用于制备用来治疗选自下列疾病/下列障碍的疾病的药物：肿瘤性增殖性疾病(确切为癌症)、非肿瘤性增殖性疾病、神经变性疾病、寄生物疾病、病毒感染、自

发性脱发、由外源性产物诱发的脱发、辐射诱发的脱发、自体免疫疾病、移植排斥、炎症疾病和变态反应。更确切而言，所述化合物或者它们药学上可接受的盐可以用于制备用来治疗癌症的药物，确切为乳腺癌、淋巴瘤、头颈癌、肺癌、结肠癌、前列腺癌和胰腺癌。

上述关于通式(I)化合物的 R^1 、 R^2 、 R^3 和 W 定义所示的优选适用于通式(II)化合物的 R^1 、 R^2 、 R^3 和 W 定义，细节上作必要的修改。

可以确切地区分通式(II)化合物的四种变体：

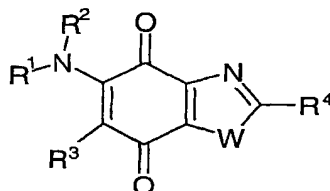
- 按照第一种变体，通式(II)化合物也对应于通用子式(II)₁



(II)₁

其中 W 代表 S ， R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 具有与通式(II)相同的含义；

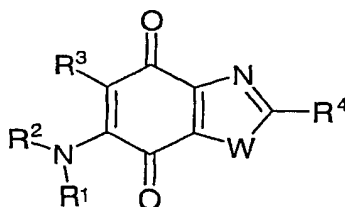
- 按照第二种变体，通式(II)化合物也对应于通用子式(II)₂



(II)₂

其中 W 代表 O ， R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 具有与通式(II)相同的含义；

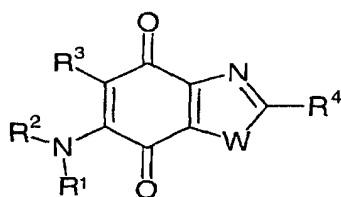
- 按照第三种变体，通式(II)化合物也对应于通用子式(II)₃



(II)₃

其中 W 代表 S ， R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 具有与通式(II)相同的含义；和

- 按照第四种变体，通式(II)化合物也对应于通用子式(II)₄

(II)₄

其中 W 代表 O, R¹、R²、R³ 和 R⁴ 具有与通式(II)相同的含义。

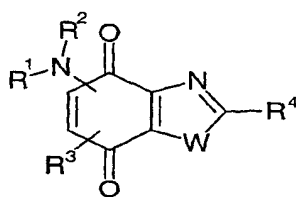
而且,关于 R⁴,按照通式(II)化合物的可能变体之一,R⁴代表-CH₂-Ar 基团。在这种情况下,优选的是 R⁴代表-CH₂-Ar 基团,其中 Ar 代表可选被取代 1 至 4 次的芳基,所述取代基独立地选自卤原子和烷基、卤代烷基、烷氧基或卤代烷氧基。更优选地,R⁴代表-CH₂-Ar 基团,其中 Ar 代表可选被取代 1 至 4 次的芳基,所述取代基独立地选自卤原子和烷基或卤代烷基。还更优选地,R⁴代表-CH₂-Ar 基团,其中 Ar 代表可选被卤原子(优选地选自氯和氟原子)取代 1 至 4 次(确切为 1 至 3 次,更确切为 1 至 2 次)的芳基。

按照通式(II)化合物的另一种变体,R⁴代表联苯基,确切为 4-苯基-苯基。

按照本发明,下列通式(II)化合物:

2-(1,1'-联苯-4-基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
 2-苄基-5-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
 2-(2,6-二氯苄基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
 2-(2-氯-6-氟苄基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
 6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-2-(1-萘基甲基)-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
 2-(2-氯-6-氟苄基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
 以及它们的盐是优选的。

根据定义,通式(III)化合物如下:



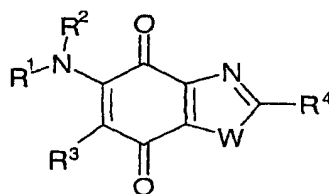
(III)

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 W 如通式(I)所定义, R^4 如通式(I)所定义或者如通式(II)所定义。

上述关于通式(I)或(II)化合物的 R^1 、 R^2 、 R^3 和 W 定义所示的优选适用于通式(III)化合物的 R^1 、 R^2 、 R^3 和 W 的定义, 细节上作必要的修改。

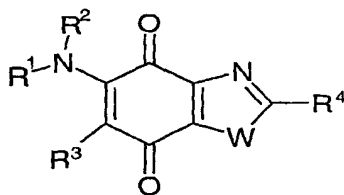
可以确切地区分通式(III)化合物的四种变体:

- 按照第一种变体, 通式(III)化合物也对应于通用子式(III)₁

(III)₁

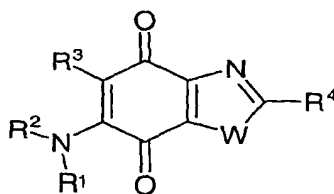
其中 W 代表 S , R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 具有与通式(III)相同的含义;

- 按照第二种变体, 通式(III)化合物也对应于通用子式(III)₂

(III)₂

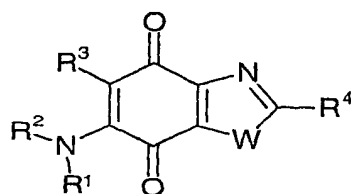
其中 W 代表 O , R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 具有与通式(III)相同的含义;

- 按照第三种变体, 通式(III)化合物也对应于通用子式(III)₃

(III)₃

其中 W 代表 S , R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 具有与通式(III)相同的含义; 和

- 按照第四种变体, 通式(III)化合物也对应于通用子式(III)₄



(III)₄

其中 W 代表 O, R¹、R²、R³ 和 R⁴ 具有与通式(III)相同的含义。

确切而言, 包括下列特征的至少一个的通式(III)、(III)₁、(III)₂、(III)₃ 或(III)₄ 化合物是优选的:

- R¹ 代表烷基、环烷基、烷氧基烷基、-(CH₂)-X-Y、-(CH₂)-Z-NR⁵R⁶ 或 -CHR³⁵R³⁶ 基团;
- R² 代表氢原子或者甲基、乙基或苄基;
- R¹ 和 R² 与氮原子一起构成具有 4 至 8 个成员(优选 5 至 7 个成员, 确切为 6 个成员)、包含 1 至 2 个杂原子(优选 2 个杂原子)的杂环, 完成该杂环所必需的成员独立地选自 -CH₂-、-O- 和 -NR¹⁷- 基团(优选选自 -CH₂- 和 -NR¹⁷- 基团), 其中 R¹⁷ 代表甲基或苄基;
- R³ 代表氢原子、卤原子或者烷基、烷氧基或烷硫基;
- R⁴ 代表烷基、-CH₂-COOR¹⁸ 或 -CH₂-CO-NR¹⁹R²⁰ 或 -CH₂-NR²¹R²² 基团、可选被取代 1 至 4 次(确切为 1 至 3 次)的碳环或杂环芳基, 所述取代基独立地选自卤原子和烷基、卤代烷基、烷氧基或 NR³⁷R³⁸ 基团, 或者 R⁴ 代表 -CH₂-Ar 基团, 其中 Ar 代表可选被取代 1 至 4 次的芳基, 所述取代基独立地选自卤原子和烷基、卤代烷基、烷氧基或卤代烷氧基。

包括下列特征的至少一个的通式(III)、(III)₁、(III)₂、(III)₃ 或(III)₄ 化合物是更加特别优选的:

- R¹ 代表 -(CH₂)-Z-NR⁵R⁶ 基团;
- R² 代表氢原子;
- R³ 代表氢原子或卤原子(所述卤原子优选地是氟或溴原子);
- R⁴ 代表烷基, 或者代表苯基、吡啶基、噻吩基或呋喃基, 可选地被 1

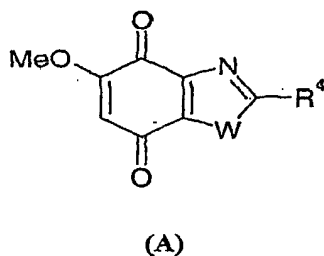
至 4 个(优选 1 至 3 个)卤原子或者被 $\text{NR}^{37}\text{R}^{38}$ 基团取代, 或者 R^4 代表 $-\text{CH}_2-\text{Ar}$ 基团, 其中 Ar 代表可选被取代 1 至 4 次(优选 1 至 3 次)的苯基或萘基, 所述取代基独立地选自卤原子和烷基、卤代烷基、烷氧基或卤代烷氧基。

包括下列特征的至少一个的通式(III)、(III)₁、(III)₂、(III)₃ 或(III)₄ 化合物是相当特别优选的:

- R^3 代表氢原子或氯原子(更优选氢原子);
- R^4 代表烷基, 或者代表苯基、吡啶基、噻吩基、呋喃基、苄基或萘甲基, 可选地在该基团的芳族部分上被 1 至 4 个(优选 1 至 3 个)卤原子取代。

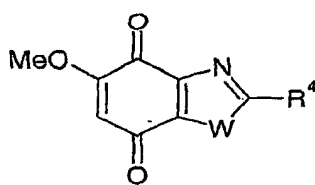
有利地, 通式(III)、(III)₁、(III)₂、(III)₃ 或(III)₄ 化合物(确切为通式(I)、(I)₁、(I)₂、(I)₃ 或(I)₄ 化合物或者通式(II)、(II)₁、(II)₂、(II)₃ 或(II)₄ 化合物)可以按照选择性制备方法制备。所述方法使取代苯并噻唑-4,7-二酮或苯并噁唑-4,7-二酮核的 5 位或 6 位成为可能, 因此得到通式(III)₁ 化合物而非对应的通式(III)₃ 化合物(反之亦然), 或者也得到通式(III)₂ 化合物而非对应的通式(III)₄ 化合物(反之亦然)。

本发明因此首先涉及制备如前文所定义的其中 R^3 代表氢原子的通式(III)₁ 或(III)₂ 化合物的方法, 所述方法的特征在于: 在质子溶剂中、在优选 20°C 至溶剂沸点的温度下, 使通式(A)化合物与通式 $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$ 的胺反应,



其中 W 代表硫原子或氧原子, R^4 具有与通式(III)₁ 或(III)₂ 相同的含义。

本发明确切地涉及制备如前文所定义的其中 R^3 代表氢原子的通式(I)₁ 或(I)₂ 化合物的方法, 所述方法的特征在于: 在质子溶剂中、在优选 20°C 至溶剂沸点的温度下, 使通式(A)化合物与通式 $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$ 的胺反应,

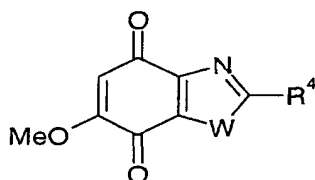


(A)

其中 W 代表硫原子或氧原子, R^4 具有与通式(I)₁ 或(I)₂ 相同的含义。

优选地, 用于上述方法的质子溶剂选自乙醇和甲醇。

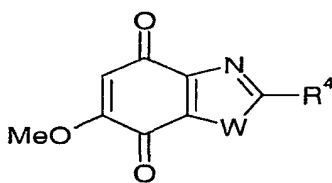
本发明还涉及制备如前文所定义的其中 R^3 代表氢原子的通式(III)₃ 或(III)₄ 化合物的方法, 所述方法的特征在于: 在质子溶剂中、在优选 20°C 至溶剂沸点的温度下, 使通式(K)化合物与通式 R^1R^2NH 的胺反应,



(K)

其中 W 代表硫原子或氧原子, R^4 具有与通式(III)₃ 或(III)₄ 相同的含义。

本发明确切地涉及制备如前文所定义的其中 R^3 代表氢原子的通式(I)₃ 或(I)₄ 化合物的方法, 所述方法的特征在于: 质子溶剂中、优选 20°C 至溶剂沸点的温度下, 使通式(K)化合物与通式 R^1R^2NH 的胺反应,



(K)

其中 W 代表硫原子或氧原子, R^4 具有与通式(I)₃ 或(I)₄ 相同的含义。

优选地, 用于上述方法的质子溶剂选自乙醇和甲醇。

本发明还涉及作为新产物的通式(A)化合物以及其盐, 其中 W 和 R^4 具有前示含义, 条件是如果 W 代表硫原子, 那么 R^4 不是甲基。

本发明因而确切地涉及作为新产物的通式(A)化合物以及其盐, 其中 W 代表氧原子(以下分别称为通式(A')化合物)。

本发明类似地涉及其中 W 代表硫原子、 R^4 具有前示含义但不代表甲

基的通式(A)化合物(以下分别称为通式(A'')化合物)以及其盐。优选地,通式(A'')化合物或它们的盐中, R^4 具有前示含义但不代表烷基。

本发明还涉及作为新产物的通式(K)化合物以及其盐,其中 W 和 R^4 具有前示含义,条件是如果 W 代表硫原子,那么 R^4 不是苯基(但可以是取代的苯基)。

本发明因此确切地涉及作为新产物的其中 W 代表氧原子的通式(K)化合物(以下分别称为通式(K')化合物)以及其盐。

本发明类似地涉及其中 W 代表硫原子、 R^4 具有前示含义但不代表苯基(但是可以是取代的苯基)的通式(K)化合物(这些化合物以下称为通式(K'')化合物)以及其盐。优选地,通式(K'')化合物或它们的盐中, R^4 代表被至少一个卤原子取代的苯基,或者 R^4 代表烷基。

本发明也涉及选自下列化合物的通式(III)化合物:

2-(2,6-二氟苯基)-5-{[2-(二甲氨基)乙基]氨基}-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮;
2-(2,5-二氯噻吩-3-基)-5-{[2-(二甲氨基)乙基]氨基}-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮;
2-(2,5-二氯噻吩-3-基)-5-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮;
5-{[2-(二甲氨基)乙基]氨基}-2-(4-氟苯基)-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮;
2-(4-氟苯基)-5-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮;
2-(2-氯-6-氟苯基)-5-{[2-(二甲氨基)乙基]氨基}-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮;
2-(2-氯-6-氟苯基)-5-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮;
6-{[2-(二甲氨基)乙基]氨基}-2-(4-氟苯基)-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮;
6-{[2-(二甲氨基)乙基]氨基}-2-(1-萘基)-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮;
2-(1,1'-联苯-4-基)-6-{[2-(二甲氨基)乙基]氨基}-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮;
2-(4-丁基苯基)-6-{[2-(二甲氨基)乙基]氨基}-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮;
2-(2-氯-6-氟苯基)-6-{[2-(二甲氨基)乙基]氨基}-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮;
6-{[2-(二甲氨基)乙基]氨基}-2-(2-萘基)-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮;
2-(2,5-二氟苯基)-6-{[2-(二甲氨基)乙基]氨基}-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮;
2-(2,5-二氟苯基)-5-{[2-(二甲氨基)乙基]氨基}-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮;
2-(2-溴苯基)-5-{[2-(二甲氨基)乙基]氨基}-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮;

2-(3-溴苯基)-5-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
5-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-2-(4-氟苯基)-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(3,5-二氟苯基)-5-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(2,3-二氟苯基)-5-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
5-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-2-(3,4,5-三氟苯基)-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
5-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-2-(4-乙基苯基)-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-苄基-5-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(3-溴苯基)-5-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(3,5-二氟苯基)-5-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
5-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-2-(3,4,5-三氟苯基)-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(2,5-二氟苯基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(2-溴苯基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(3-溴苯基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(3-氟苯基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(4-溴苯基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(3,5-二溴苯基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-2-(4-氟苯基)-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(3,5-二氟苯基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(2,3-二氟苯基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-2-(3,4,5-三氟苯基)-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(4-溴-3-甲基苯基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-2-(4-乙基苯基)-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(4-溴-2-氟苯基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(2,6-二氟苄基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(2-氟-6-氟苄基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;

6-{{2-(二甲氨基)乙基}氨基}-2-(1-萘基甲基)-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(2-溴苯基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(3-溴苯基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(3-氯苯基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(4-溴苯基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(3,5-二溴苯基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(4-氯苯基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(3,5-二氯苯基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-2-(3,4,5-三氯苯基)-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(4-溴-3-甲基苯基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(4-乙基苯基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(4-溴-2-氯苯基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(2-氯-6-氟苄基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
6-{{2-(二甲氨基)乙基}氨基}-2-己基-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
以及它们的盐;

确切为下列通式(I)化合物:

2-(2,6-二氟苯基)-5-{{2-(二甲氨基)乙基}氨基}-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(2,5-二氯噁吩-3-基)-5-{{2-(二甲氨基)乙基}氨基}-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(2,5-二氯噁吩-3-基)-5-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
5-{{2-(二甲氨基)乙基}氨基}-2-(4-氟苯基)-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(4-氟苯基)-5-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(2-氯-6-氟苯基)-5-{{2-(二甲氨基)乙基}氨基}-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(2-氯-6-氟苯基)-5-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;

和它们的盐。

在上述通式(III)化合物和它们的盐中，下列化合物是优选的：

- 2-(2,6-二氟苯基)-5-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮；
- 2-(2,5-二氯噻吩-3-基)-5-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮；
- 2-(2,5-二氯噻吩-3-基)-5-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮；
- 5-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-2-(4-氟苯基)-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮；
- 2-(4-氟苯基)-5-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮；
- 2-(2-氯-6-氟苯基)-5-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮；
- 2-(2-氯-6-氟苯基)-5-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮；
- 6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-2-(2-萘基)-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮；
- 2-(2,5-二氟苯基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮；
- 2-(2,5-二氟苯基)-5-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮；
- 2-(2-溴苯基)-5-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮；
- 2-(3-溴苯基)-5-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮；
- 2-(2,3-二氟苯基)-5-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮；
- 2-(2,5-二氟苯基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮；
- 2-(2-溴苯基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮；
- 2-(3-溴苯基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮；
- 2-(3-氯苯基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮；
- 2-(4-溴苯基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮；
- 2-(3,5-二溴苯基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮；
- 2-(2,3-二氟苯基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮；
- 2-(4-溴-3-甲基苯基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮；
- 6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-2-(4-乙基苯基)-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮；
- 2-(4-溴-2-氯苯基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮；
- 6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮；
- 2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮；

2-(2,6-二氯苄基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(2-溴苄基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(3-溴苄基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(3-氯苄基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(4-溴苄基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(3,5-二溴苄基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(4-氟苄基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(3,5-二氟苄基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-2-(3,4,5-三氟苄基)-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(4-溴-3-甲基苄基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(4-乙基苄基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(4-溴-2-氯苄基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-2-(3,4,5-三甲氧基苄基)-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(3,4-二甲氧基苄基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
以及它们的盐。

在上述通式(III)化合物和它们的盐中，下列化合物是特别优选的：

2-(2,6-二氟苄基)-5-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
5-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-2-(4-氟苄基)-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(4-氟苄基)-5-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(2-氯-6-氟苄基)-5-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-2-(2-萘基)-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(2,5-二氟苄基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(2-溴苄基)-5-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(2,3-二氟苄基)-5-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(2,5-二氟苄基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;

2-(2-溴苯基)-6-{[2-(二甲氨基)乙基]氨基}-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(3-溴苯基)-6-{[2-(二甲氨基)乙基]氨基}-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(3-氯苯基)-6-{[2-(二甲氨基)乙基]氨基}-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(4-溴苯基)-6-{[2-(二甲氨基)乙基]氨基}-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(2,3-二氟苯基)-6-{[2-(二甲氨基)乙基]氨基}-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
6-{[2-(二甲氨基)乙基]氨基}-2-(4-乙基苯基)-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(2,6-二氟苄基)-6-{[2-(二甲氨基)乙基]氨基}-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(2-溴苯基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(3-溴苯基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(4-溴苯基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(4-氟苯基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(3,5-二氟苯基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(4-溴-2-氯苯基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
2-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
以及它们的盐。

在上述通式(III)化合物和它们的盐中,下列化合物是更加特别优选的:

2-(2-氯-6-氟苯基)-5-{[2-(二甲氨基)乙基]氨基}-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
6-{[2-(二甲氨基)乙基]氨基}-2-(2-萘基)-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
6-{[2-(二甲氨基)乙基]氨基}-2-(4-乙基苯基)-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮;
以及它们的盐。

本发明还涉及作为药物的所述通式(I)、(II)或(III)化合物或者它们药学上可接受的盐。本发明还涉及药物组合物,包含作为活性成分的所述通式(I)、(II)或(III)化合物之一或者其药学上可接受的盐,以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

本发明的主题还有所述通式(I)、(II)或(III)化合物或者它们药学上可接受的盐在制备药物中的用途,该药物用于抑制 Cdc25 磷酸酶、特别为 Cdc25-C 磷酸酶和/或 CD45 磷酸酶。优选地,所述化合物或者它们药学上

可接受的盐用于制备治疗选自下列疾病/下列障碍的疾病的药物：肿瘤性增殖性疾病(特别为癌症)、非肿瘤性增殖性疾病、神经变性疾病、寄生物疾病、病毒感染、自发性脱发、由外源性产物诱发的脱发、辐射诱发的脱发、自体免疫疾病、移植排斥、炎症疾病和变态反应。更确切而言，所述化合物或者它们药学上可接受的盐可以用于制备治疗癌症的药物，特别为乳腺癌、淋巴瘤、头颈癌、肺癌、结肠癌、前列腺癌和胰腺癌。

本发明化合物(即通式(I)、(I)₁、(I)₂、(I)₃或(I)₄、(II)、(II)₁、(II)₂、(II)₃或(II)₄或者(III)、(III)₁、(III)₂、(III)₃或(III)₄化合物)也可以用在下列疾病的治疗方法中：肿瘤性增殖性疾病(特别为癌症)、非肿瘤性增殖性疾病、神经变性疾病、寄生物疾病、病毒感染、自发性脱发、由外源性产物诱发的脱发、辐射诱发的脱发、自体免疫疾病、移植排斥、炎症疾病和变态反应，所述方法包括对需要这种治疗的患者施用治疗有效剂量的通式(I)、(I)₁、(I)₂、(I)₃或(I)₄、(II)、(II)₁、(II)₂、(II)₃或(II)₄或者(III)、(III)₁、(III)₂、(III)₃或(III)₄化合物。

含有本发明化合物(即通式(I)、(I)₁、(I)₂、(I)₃或(I)₄、(II)、(II)₁、(II)₂、(II)₃或(II)₄或者(III)、(III)₁、(III)₂、(III)₃或(III)₄化合物)的药物组合物可以呈现固体形式，例如粉剂、颗粒剂、片剂、明胶胶囊剂、脂质体或栓剂。适当的固体载体例如可以是磷酸钙、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、糊精、淀粉、明胶、纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮和蜡。

含有本发明化合物(即通式(I)、(I)₁、(I)₂、(I)₃或(I)₄、(II)、(II)₁、(II)₂、(II)₃或(II)₄或者(III)、(III)₁、(III)₂、(III)₃或(III)₄化合物)的药物组合物也可以呈现液体形式，例如溶液剂、乳剂、混悬剂或糖浆剂。适当的液体载体例如可以是水、有机溶剂如甘油或二醇类，以及它们以不同比例在水中的混合物。

根据本发明的药物的施用可以借助局部、口服、肠胃外途径、通过肌肉注射等进行。

通式(I)、(I)₁、(I)₂、(I)₃或(I)₄、(II)、(II)₁、(II)₂、(II)₃或(II)₄或者(III)、(III)₁、(III)₂、(III)₃或(III)₄化合物的预计施用剂量在 0.1mg 至 10g 之间，

这依赖于所用活性化合物的类型。

就根据本发明的药物、药物组合物和用途而言，对通式(I)、(II)和(III)化合物所示的优选当然也是适用的，细节上作必要的修改。

通式(I)、(II)和(III)化合物可以借助下述方法制备。

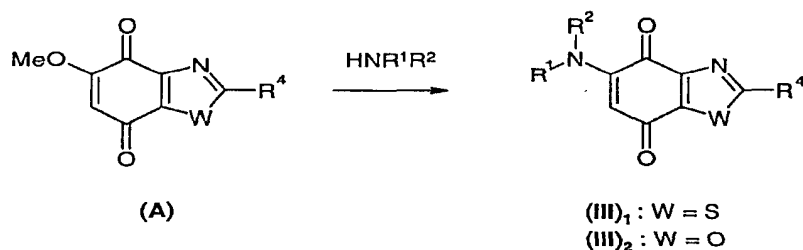
通式(I)、(II)和(III)化合物的制备

以举例说明方式给出下列制备方法，关于试剂和反应条件与技术，本领域技术人员能够作出他认为有用的变化。

按照本发明，下列方法能够用于排他性地得到通式(III)₁化合物而非对应的通式(III)₃化合物(反之亦然)，或者也得到通式(III)₂化合物而非对应的通式(III)₄化合物(反之亦然)。这种方法明显能够在细节上作必要的修改，以区域选择性地得到通式(I)和(II)化合物。因此下文仅描述获得通式(III)化合物的方法。

A) 通式(III)₁ 或 (III)₂ 区域异构体的制备方法

一般而言，其中 R³ 代表 H 的通式(III)₁ 或(III)₂ 化合物可以按照下列图表 1 所述方法制备。



图表 1

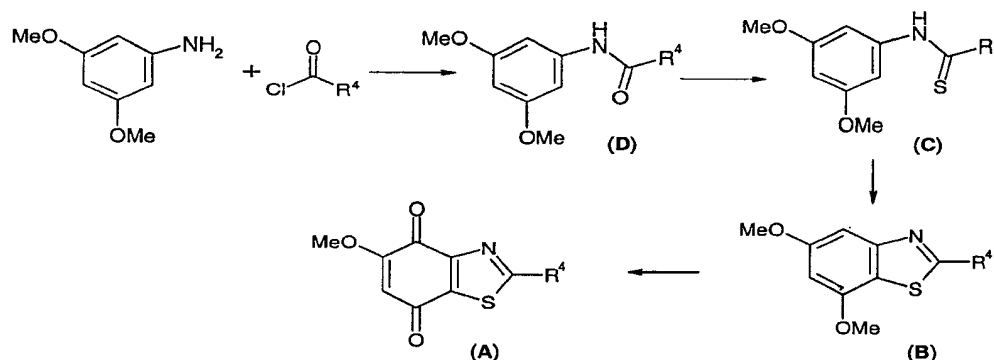
按照这种方法，其中 W、R¹、R² 和 R⁴ 如上所定义并且 R³ 代表 H 的通式(III)₁ 或(III)₂ 化合物如下获得：在质子溶剂如甲醇或乙醇中，在优选 25°C 至溶剂沸点的温度下，将通式(A)化合物用通式 R¹R²NH 的胺处理 (Yasuyuki Kita 等, *J. Org. Chem.* (1996), 61, 223-227)。

在也需要取代苯并噻唑二酮或苯并噁唑二酮核的 6 位的情况下(其中 R³ ≠ H 的通式(III)₁ 或(III)₂ 化合物)，利用本领域技术人员熟悉的条件进行另外的取代作用即可。

i) W 代表硫原子:

通式(A)中间体的制备

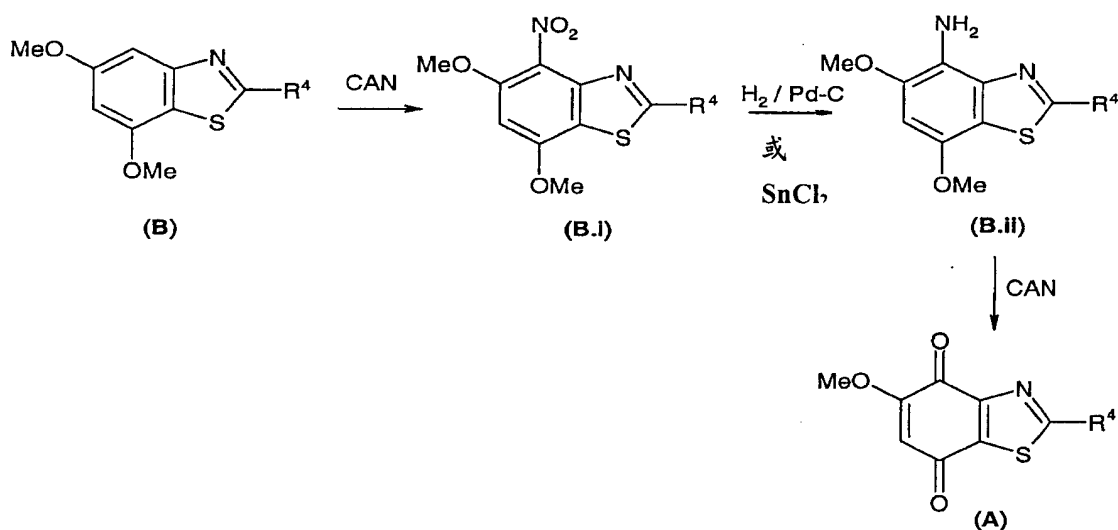
当 W 代表硫原子时, 通式(A)中间体可以按照下列图表 2 所示方法制备。



图表 2

其中 R⁴ 如上所定义的通式(A)化合物可以借助通式(B)化合物的氧化去甲基化作用加以制备, 例如在乙酸中用氧化铬(VI)处理(J. M. de L. Vanderlei 等, *Tetrahedron: Asymmetry* (1997), 8(16), 2781-2785), 或者在磷酸和甲酸存在下用 50%过氧化氢溶液处理(A. S. Chida 等, *Synth Commun* (2001), 5, 657-660), 或者在 H₂O/THF 混合物中用二氯二氟基醌(DDQ)处理(K. Narayanan, *Heterocycles* (1991), 10, 2005-2014), 或者在等摩尔乙腈/水或者乙酸乙酯/水混合物中、在剧烈搅拌下、在环境温度下用硝酸铈铵处理。

通式(B.i)的硝化化合物可以如下获得: 将通式(B)化合物用硝酸铈铵(CAN)处理。通式(A)化合物然后可以如下获得: 在披钨碳存在下借助氢的作用或者借助氯化锡的作用还原硝基, 以得到通式(B.ii)中间体, 然后借助硝酸铈铵的作用氧化, 以最终生成通式(A)的醌(参见下列图表 3; K. Mohri 等, *Chem. Pharm. Bull.* (1998), 12, 1872-1877)。



图表 3

通式(B)中间体的制备

其中 R^4 如上所定义通式(B)化合物可以分 3 个阶段获得(M. A. Lyon 等, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, (1999), 437-442), 从 3,5-二甲氧基苯胺开始, 按照本领域技术人员已知的标准方法、借助对应酰氯的作用连续转化为酰胺(D)。然后将通式(D)酰胺如下转化为通式(C)硫代酰胺: 在无水甲苯中、在优选 80°C 至回流的温度下, 用 Lawesson 试剂处理, 持续时间优选 2 小时至 18 小时, 或者在 DME 中、在优选 85°C 至回流的温度下, 用五硫化钾处理。然后按照 Jacobson 的方法(P. Jacobson, *Chem. Ber.* (1886), 19, 1067), 在含水介质中、在苏打存在下, 将通式(C)的硫代酰胺用铁氰化钾处理, 以生成通式(B)化合物。

ii) W 代表氧原子:

通式(A)中间体的制备

当 W 代表氧原子时, 通式(A)中间体可以按照下列图表 4 所示的方法制备。

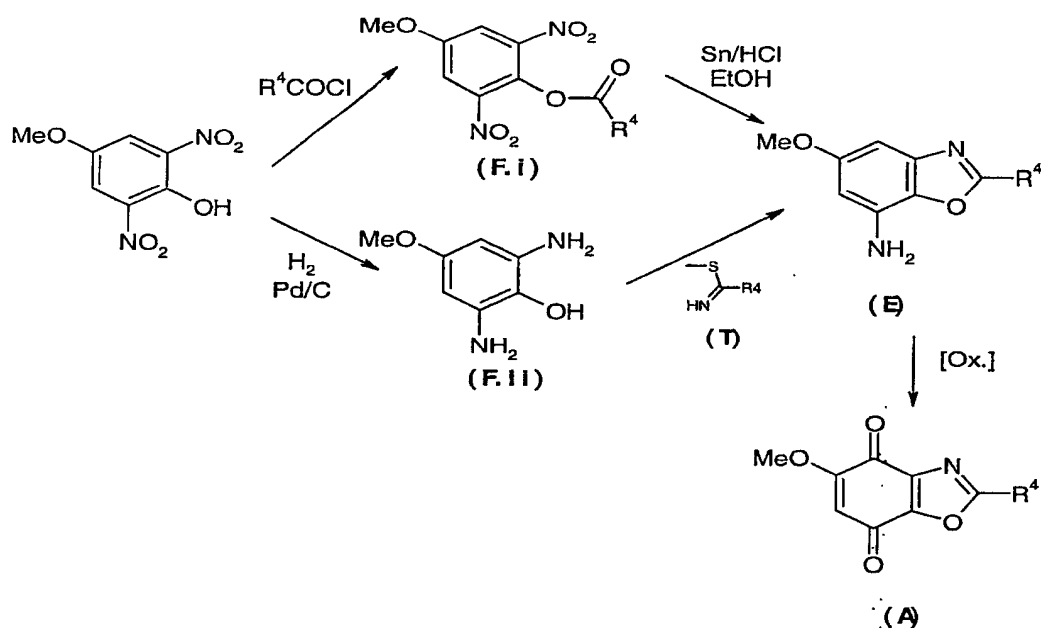
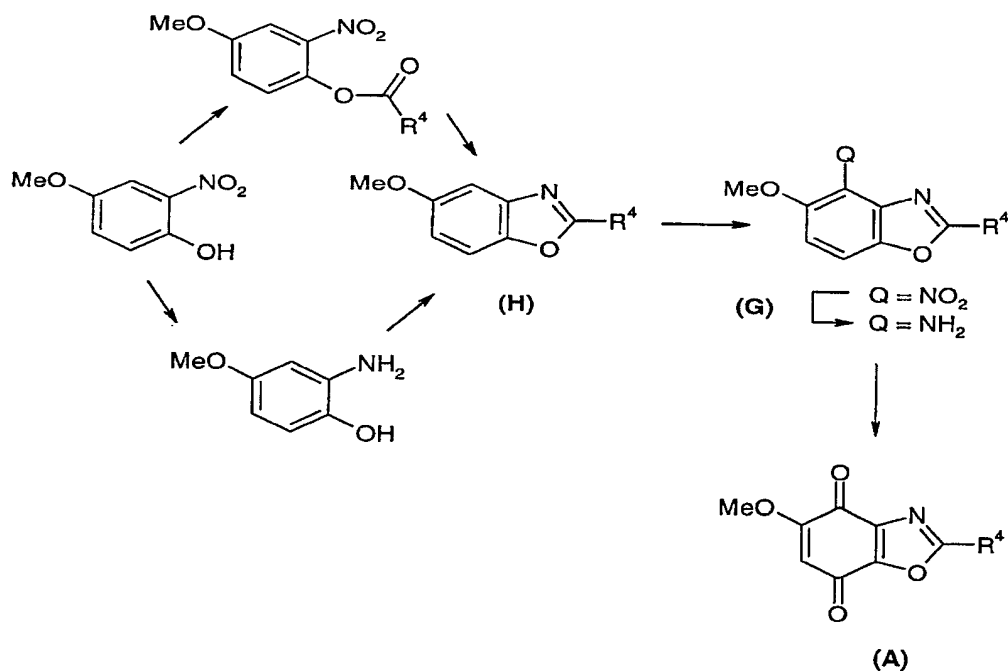


图 表 4

其中 R^4 如上所定义的通式(A)化合物可以分 3 个阶段获得：从 4-甲氧基-2,6-二硝基苯酚开始(确切地由 P. Cotelle 和 J. -P. Catteau, *Synth. Commun.*, 26, (1996), 4105-4112 所述)，一旦按照本领域技术人员已知的普通方法酯化生成通式(F.i)的中间体，即可以在脱水条件下受到还原剂的作用(例如锡和氯化氢，在乙醇中，如 Y. A. M. Marghlani 等, *Pakistan J. Sci. Ind. Res.*, 23, (1980), 166-168 所述)，得到通式(E)的 7-氨基-5-甲氧基-苯并噁唑衍生物。作为替代选择，可以例如在钨钼碳存在下借助氢的作用还原 4-甲氧基-2,6-二硝基苯酚，然后未经分离中间体(F.ii)，可以在质子溶剂如乙醇中、在 $25^\circ C$ 至溶剂沸点的温度下，与通式(T)的硫代亚胺酸酯缩合(确切地按照 S. Rostamizadeh 等, *J. Chem. Res. Synop*, 6, (2001), 227-228 所述方法)，得到通式(E)的 7-氨基-5-甲氧基-苯并噁唑衍生物。通式(T)的硫代亚胺酸酯是商购的或者借助本领域技术人员已知的方法制备。然后按照前述方法实现通式(E)化合物 7-氨基官能基的氧化作用，生成通式(A)化合物。

也可能按照下列图表 4a 所述方法进行其中 W 代表氧原子的通式(A)中间体的制备。

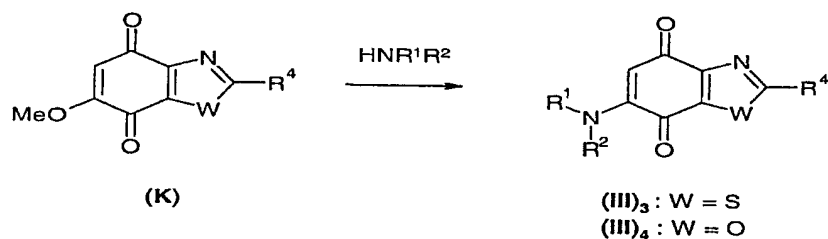


图表 4a

按照图表 4a 所列替代合成法, 借助图表 4 的脱水酯化/还原, 或者借助前述的还原继之以缩合, 将 4-甲氧基-2-硝基苯酚(商品)转化为通式(H)的 5-甲氧基-苯并噁唑衍生物。然后按照以上已述的方法(参见图表 3)将通式(H)中间体硝化并还原为对应的胺, 然后同前氧化为通式(A)的醌。

B) 通式(III)₃ 或 (III)₄ 区域异构体的制备方法

一般而言, 其中 R^3 代表 H 的通式(III)₃ 或 (III)₄ 化合物可以按照下列图表 5 所示方法制备。



图表 5

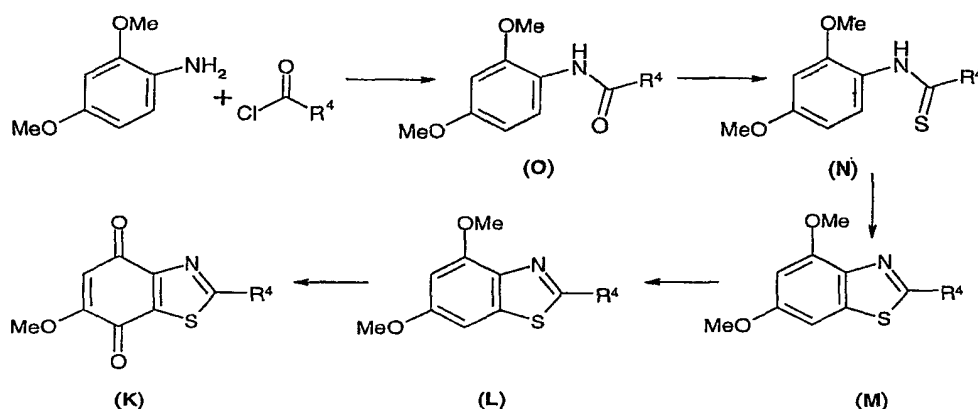
按照这种方法, 其中 W、 R^1 、 R^2 和 R^4 如上所定义并且 R^3 代表 H 的通式(III)₃ 或 (III)₄ 化合物如下获得: 在质子溶剂如甲醇或乙醇中、在优选 25°C 至溶剂沸点的温度下, 将通式(K)化合物用通式 R^1R^2NH 的胺处理 (Yasuyuki Kita 等, *J. Org. Chem.* (1996), 61, 223-227)。

在也需要取代苯并噻唑二酮或苯并噻唑二酮核的 6 位的情况下(其中 $R^3 \neq H$ 的通式(III)₃ 或(III)₄ 化合物), 利用本领域技术人员熟悉的条件进行另外的取代作用即可。

i) W 代表硫原子:

通式(K)中间体的制备

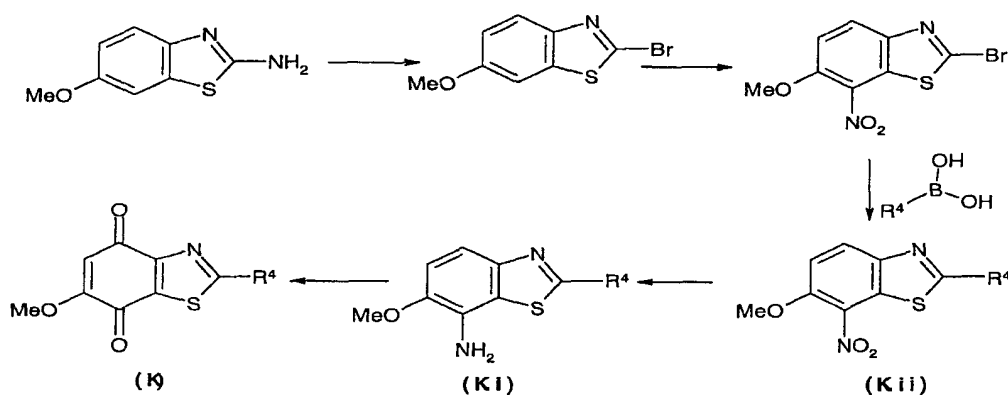
当 W 代表硫原子时, 通式(K)中间体可以按照下列图表 6 所示的方法制备。



图表 6

其中 R^4 如上所定义的通式(K)化合物可以按照类似于对通式(A)中间体的制备所述方法加以制备(参见图表 2 和 3), 起始产物是 2,4-二甲氧基苯胺(商品)。

也可能按照下列图表 6a 所述方法实现其中 W 代表硫原子的通式(K)中间体的制备。



图表 6a

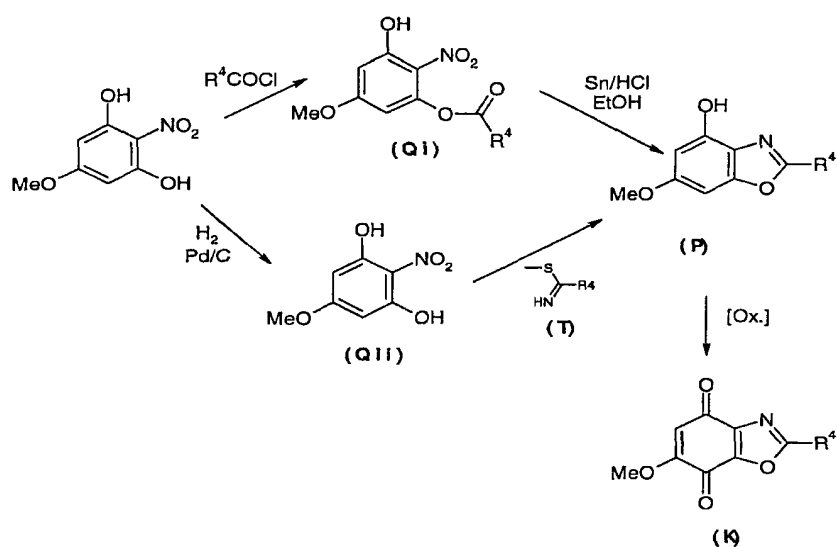
按照图表 6a 所列替代合成方式, 按照本领域技术人员已知的

Sandmeyer 法将 6-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-胺(商品)转化为 2-溴-6-甲氧基-1,3-苯并噻唑, 将其本身按照本领域技术人员已知的方法硝化, 得到 2-溴-6-甲氧基-7-硝基-1,3-苯并噻唑。然后按照本领域技术人员已知的 Suzuki 法, 与代硼酸缩合, 得到通式(K.ii)中间体。通式(K)中间体如下获得: 在披钼碳存在下借助氢的作用或者借助氯化锡的作用还原硝基后, 得到通式(K.i)中间体, 然后将其在丙酮中、在磷酸氢钠溶液存在下, 借助 Fremy 盐的作用氧化, 得到通式(K)的醌(G. R. Allen Jr 等, *J. Med. Chem.* (1967), 10, 23)。

ii) W 代表氧原子:

通式(K)中间体的制备

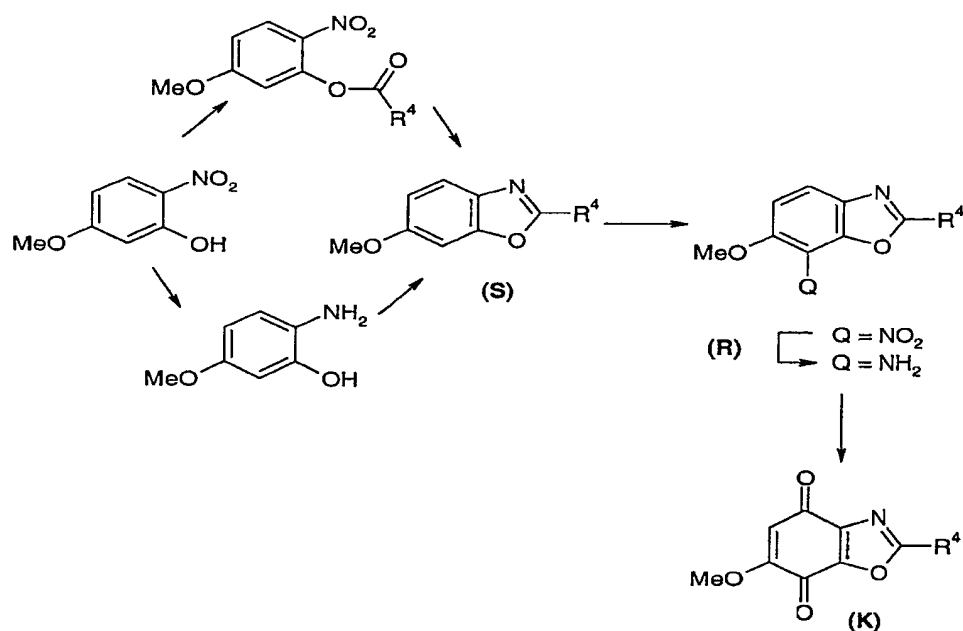
当 W 代表氧原子时, 通式(K)中间体可以按照下列图表 7 所示的方法制备。



图表 7

图表 7 所列方法类似于图表 4 所列方法, 但是这次起始产物是 5-甲氧基-2-硝基-间苯二酚(确切地由 J. F. Grove 等, *J. Chem. Soc.* (1956), 1956-1963 所述)。

作为替代选择, 也可以采用下列图表 8 所列方法。



图表 8

按照这种方法, 利用图表 4 所列脱水酯化/还原反应, 或者借助前述的还原继之以缩合, 将(商品)5-甲氧基-2-硝基苯酚转化为通式(S)的 6-甲氧基-苯并噁唑衍生物。然后按照图表 3 所列方法将通式(S)中间体硝化并还原为对应的通式(R)的胺, 然后同前氧化为通式(K)的醌。

关于本文提到的温度, 术语“约 $XX^{\circ}\text{C}$ ”表明有关温度对应于该温度 $XX^{\circ}\text{C}$ 上下 10°C 的范围, 优选该温度 $XX^{\circ}\text{C}$ 上下 5°C 的范围。

除非另有指定, 这里所用的所有技术和科学术语都具有为本发明所属领域普通专业人员通常理解的含义。与之相似, 这里提到的所有出版物、专利申请、所有专利和所有其他参考文献都引用在此作为参考。

下列实施例供举例说明上述方法, 决不应视为对本发明范围的限制。

实施例

用于测量保留时间(r.t.)和分子峰(MH⁺)的方法

化合物以它们的保留时间(r.t.)和分子峰(MH⁺)表征, 前者以分钟表示, 由液相色谱(LC)测定, 后者由质谱(MS)测定, 使用配有电喷雾源的单一四级质谱计(Micromass, Platform 型), 50%波谷下的分辨率为 0.8Da。

就下列实施例 1 至 7 而言, 对应于所示结果的洗脱条件如下: 乙腈-水

-三氟乙酸混合物 50-950-0.2(A)经由线性梯度历经 8.5 分钟转变为乙腈-水混合物 950-50(B)，然后用纯混合物 B 洗脱 10.5 分钟。就后面的实施例 8 至 60 而言，对应于所示结果的洗脱条件如下：用乙腈-水-三氟乙酸混合物 50-950-0.2(A)洗脱 1 分钟，然后混合物 A 经由线性梯度历经 7.5 分钟转变为乙腈-水混合物 950-50 (B)，然后用纯混合物 B 洗脱 2 分钟。

实施例 1: 2-(2,6-二氟苯基)-5-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮

1.1) N-(3,5-二甲氧基苯基)-2,6-二氟苯甲酰胺:

将 5.5ml (39.2mmol; 1.2 当量)三乙胺和 4.5ml (35.9mmol; 1.1 当量) 2,6-二氟苯甲酰氯加入到 5g (32.6mmol) 3,5-二甲氧基苯胺在 100ml 无水甲苯中的溶液中。将反应介质在 70°C 维持搅拌 1 小时 30 分钟，然后在恢复至环境温度后，用 50ml 水洗涤 3 次。所得有机相经硫酸镁干燥，然后在减压下蒸发除去溶剂。得到预期产物，为白色粉末的形式(8.75g; 收率=97%)，未经其他纯化即用于下一阶段。

MS-LC: MH+=294.11; r.t.=9.93 分钟。

1.2) N-(3,5-二甲氧基苯基)-2,6-二氟苯硫代甲酰胺:

将 20.3g (50mmol; 1.5 当量) Lawesson 试剂加入到 9.8g (33.4mmol) N-(3,5-二甲氧基苯基)-2,6-二氟苯甲酰胺在 150ml 无水甲苯中的溶液中。将反应介质在 120°C 维持搅拌 8 小时，然后在恢复至环境温度后，用 75ml 水洗涤 3 次。所得有机相经硫酸镁干燥，然后在减压下蒸发除去溶剂。残余物经过二氧化硅色谱纯化(洗脱剂：二氯甲烷/甲醇 98/2)，得到预期产物，为绿色油的形式(10g; 收率= 96%)。

MS-LC: MH+=310.06; r.t.=10.53 分钟。

1.3) 2-(2,6-二氟苯基)-5,7-二甲氧基-1,3-苯并噻唑:

将 170ml (103mmol; 3 当量)新鲜制备的 20%铁氰化钾水溶液加入到溶于 150ml 1.5M 苏打溶液中的 10.3g (33.3mmol) N-(3,5-二甲氧基苯基)-2,6-二氟苯硫代甲酰胺。将反应介质在环境温度维持搅拌 24 小时，然后过滤所

生成的米色沉淀，用水洗涤，干燥(6.8g; 收率=66%)。母液可以用 75ml 二氯甲烷萃取 3 次，然后用饱和氯化钠溶液洗涤有机相。在减压下浓缩后，所得残余物可以经过二氧化硅柱纯化(洗脱剂：乙酸乙酯/庚烷 1/3)，得到另外 2g 预期产物(总收率= 86%)。熔点：136 - 138°C。

NMR ^1H (DMSO d_6 , 400 MHz, δ): 7.65 (m, 1H, 芳族 H); 7.36-7.31 (m, 3H, 芳族 H); 6.75 (m, 1H, 芳族 H); 3.96 (s, 3H, CH_3); 3.87(s, 3H, CH_3)。

MS-LC: $\text{MH}^+=308.12$; r.t.=11.48 分钟。

1.4) 2-(2,6-二氟苯基)-5-甲氧基-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮:

1.4.1) 2-(2,6-二氟苯基)-5,7-二甲氧基-4-硝基-1,3-苯并噻唑:

将 16g (29.3mmol; 3 当量)硝酸铈铵在 40ml 水中的溶液滴加到 3g (9.76mmol) 2-(2,6-二氟苯基)-5,7-二甲氧基-1,3-苯并噻唑在 75ml 乙酸乙酯中的溶液中。将反应混合物在环境温度维持搅拌 2 小时，然后用 20ml 水洗涤 3 次。有机相经硫酸镁干燥，过滤，然后在减压下浓缩。残余物经过二氧化硅柱色谱纯化(洗脱剂：乙酸乙酯/庚烷 3/7)。分离两个级分：

得到 0.3g (收率=10%) 2-(2,6-二氟苯基)-5-甲氧基-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮，为黄色粉末的形式。

MS-LC: $\text{MH}^+=308.08$; r.t.=10 分钟。

得到 1.5g (收率=45%) 2-(2,6-二氟苯基)-5,7-二甲氧基-4-硝基-1,3-苯并噻唑，为橙色粉末的形式。

NMR ^1H (DMSO d_6 , 400 MHz, δ): 7.72 (m, 1H, 芳族 H); 7.38 (m, 2H, 芳族 H); 7.11 (m, 1H, 芳族 H); 4.12 (s, 3H, CH_3); 4.07(s, 3H, CH_3)。

MS-LC: $\text{MH}^+=353.05$; r.t.=11.30 分钟。

1.4.2) 2-(2,6-二氟苯基)-5,7-二甲氧基-1,3-苯并噻唑-4-胺:

使溶于 15ml 浓盐酸中的 230mg (0.65mmol)中间体 1.4.1 与 0.5g (2.2mmol; 3.4 当量)二水合氯化锡在 5ml 水中反应。将反应混合物在 50°C 维持搅拌 2 小时，然后在恢复至环境温度后，倒在冰上，然后用 5M 苏打溶液中中和。产物然后用 15ml 二氯甲烷萃取 3 次，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤，经硫酸镁干燥，过滤，然后在减压下浓缩后，得到预期产

物，为黄色油的形式。未经其他纯化即用于下一阶段。

NMR ^1H (DMSO d_6 , 400 MHz, δ): 7.67 (m, 1H, 芳族 H); 7.34 (m, 2H, 芳族 H); 6.92 (m, 1H, 芳族 H); 3.91 (s, 3H, CH_3); 3.90(s, 3H, CH_3)。

MS-LC: $\text{MH}^+=323.10$; r.t.=9.86 分钟。

1.4.3) 2-(2,6-二氟苯基)-5-甲氧基-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮:

将 1.22g 硝酸铯铵(2.23mmol, 2.1 当量)在 8ml 水中的溶液加入到 343mg (1.06mmol) 2-(2,6-二氟苯基)-5,7-二甲氧基-1,3-苯并噻唑-4-胺在 25ml 乙酸乙酯中的溶液中。将反应混合物在环境温度维持剧烈搅拌 1 小时 30 分钟，然后分离有机相，用 20ml 水洗涤 3 次，然后经硫酸镁干燥，过滤，在减压下蒸发除去溶剂。残余物经过二氧化硅柱色谱纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯/庚烷 3/7)，得到 280mg (收率=86%) 2-(2,6-二氟苯基)-5-甲氧基-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮，为黄色粉末的形式。

NMR ^1H (DMSO d_6 , 400 MHz, δ): 7.72 (m, 1H, 芳族 H); 7.39 (m, 2H, 芳族 H); 6.32 (s, 1H, CH); 3.88 (s, 3H, CH_3)。

MS-LC: $\text{MH}^+=308.05$; r.t.=9.99 分钟。

1.5) 2-(2,6-二氟苯基)-5-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮:

将 104ml (0.95mmol; 1.5 当量) N,N-二甲基乙二胺加入到 195mg 2-(2,6-二氟苯基)-5-甲氧基-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮在 20ml 无水乙醇中的溶液中。将反应混合物在 70°C 搅拌 2 小时，然后在减压下蒸发除去溶剂。残余物经过二氧化硅柱纯化(洗脱剂: 含 5% 甲醇的二氯甲烷)。得到 130mg (收率=57%)预期化合物，为红色粉末的形式。

NMR ^1H (DMSO d_6 , 400 MHz, δ): 7.72 (m, 1H, 芳族 H); 7.52 (m, 1H, NH); 7.38 (m, 2H, 芳族 H); 5.60 (s, 1H, CH); 3.28(m, 2H, CH_2); 2.53(m, 2H, CH_2); 2.20(s, 6H, 2 CH_3)。

MS-LC: $\text{MH}^+=364.14$; r.t.=7.85 分钟。

按照与实施例 1 所述类似的方式得到实施例 2 至 7 化合物，在第一阶段用适当的酰氯代替 2,6-二氟苯甲酰氯，就实施例 3、5 和 7 而言在最后阶段用 N-(2-氨基乙基)吡咯烷代替 N,N-二甲基乙二胺。

实施例 2: 2-(2,5-二氯噻吩-3-基)-5-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮:

2.1) 2,5-二氯-N-(3,5-二甲氧基苯基)噻吩-3-甲酰胺:

NMR ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ): 10.20 (s, 1H, NH); 7.47 (s, 1H, 芳族 H); 6.95 (s, 1H, 芳族 H); 6.27(s, 1H, 芳族 H); 3.72 (s, 6H, 2CH₃).

MS-LC: MH+=332.01; r.t.=11.08 分钟。

2.2) 2,5-二氯-N-(3,5-二甲氧基苯基)噻吩-3-硫代甲酰胺:

NMR ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ): 11.96 (s, 1H, NH); 7.30 (s, 1H, 芳族 H); 7.25 (s, 1H, 芳族 H); 6.44(s, 1H, 芳族 H); 3.74 (s, 6H, 2CH₃).

MS-LC: MH+=348.00; r.t.=11.55 分钟。

2.3) 2-(2,5-二氯噻吩-3-基)-5,7-二甲氧基-1,3-苯并噻唑:

NMR ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ): 7.72 (s, 1H, 芳族 H); 7.22 (s, 1H, 芳族 H); 6.73 (s, 1H, 芳族 H); 3.96(s, 3H, CH₃); 3.86 (s, 3H, CH₃).

MS-LC: MH+=345.94; r.t.=12.77 分钟。

2.4) 2-(2,5-二氯噻吩-3-基)-5-甲氧基-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮:

NMR ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ): 7.75 (s, 1H, 芳族 H); 6.31 (s, 1H, CH); 3.88 (s, 3H, CH₃).

MS-LC: MH+=345.98; r.t.=11.52 分钟。

2.5) 2-(2,5-二氯噻吩-3-基)-5-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮:

NMR ^1H (DMSO d6, 400 MHz, δ): 7.72 (s, 1H, 芳族 H); 7.51 (m, 1H, NH); 5.58 (s, 1H, CH); 3.36(m, 2H, CH₂); 2.54(m, 2H, CH₂); 2.20 (s, 6H, 2CH₃).

MS-LC: MH+=402.06; r.t.=8.42 分钟。

实施例 3: 2-(2,5-二氯噻吩-3-基)-5-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮:

MS-LC: MH+=427.97; r.t.=8.70 分钟。

实施例 4: 5- $\{[2-(二甲氨基)乙基]氨基\}$ -2-(4-氟苯基)-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮:

4.1) N-(3,5-二甲氧基苯基)-4-氟苯甲酰胺:

NMR ^1H (DMSO d_6 , 400 MHz, δ): 10.15 (s, 1H, NH); 8.01 (m, 2H, 芳族 H); 7.36 (m, 2H, 芳族 H); 7.05 (m, 2H, 芳族 H); 6.26 (s, 1H, 芳族 H); 3.73 (s, 6H, 2CH₃).

MS-LC: MH⁺=276.17; r.t.=10.07 分钟。

4.2) N-(3,5-二甲氧基苯基)-4-氟苯硫代甲酰胺:

MS-LC: MH⁺=292.17; r.t.=10.72 分钟。

4.3) 2-(4-氟苯基)-5,7-二甲氧基-1,3-苯并噻唑:

NMR ^1H (DMSO d_6 , 400 MHz, δ): 8.11 (m, 2H, 芳族 H); 7.40 (m, 2H, 芳族 H); 7.22 (s, 1H, 芳族 H); 6.69 (s, 1H, 芳族 H); 3.95 (s, 3H, CH₃); 3.86 (s, 3H, CH₃).

MS-LC: MH⁺=290.07; r.t.=11.93 分钟。

4.4) 2-(4-氟苯基)-5-甲氧基-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮:

NMR ^1H (DMSO d_6 , 400 MHz, δ): 8.15 (m, 2H, 芳族 H); 7.42 (m, 2H, 芳族 H); 6.28 (s, 1H, CH); 3.87 (s, 3H, CH₃).

MS-LC: MH⁺=290.14; r.t.=11.95 分钟。

4.5) 5- $\{[2-(二甲氨基)乙基]氨基\}$ -2-(4-氟苯基)-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮:

NMR ^1H (DMSO d_6 , 400 MHz, δ): 8.11 (m, 2H, 芳族 H); 7.48 (m, 1H, NH); 7.41 (m, 2H, 芳族 H); 5.57 (s, 1H, CH); 3.26 (m, 2H, CH₂); 2.55 (m, 2H, CH₂); 2.22 (s, 6H, 2CH₃).

MS-LC: MH⁺=346.18; r.t.=8.01 分钟。

实施例 5: 2-(4-氟苯基)-5- $\{[2-(吡咯烷-1-基)乙基]氨基\}$ -1,3-苯并噻唑-4,7-二酮:

NMR ^1H (DMSO d_6 , 400 MHz, δ): 8.12 (m, 2H, 芳族 H); 7.58 (m, 1H, NH); 7.41 (m, 2H, 芳族 H); 5.55 (s, 1H, CH); 3.41 (s, 2H, CH₂); 2.69 (s, 2H,

CH₂); 2.51 (m, 2H, CH₂); 2.44 (m, 2H, CH₂); 1.70 (m, 4H, 2CH₂).

MS-LC: MH⁺=372.19; r.t.=8.12 分钟。

实施例 6: 2-(2-氯-6-氟苯基)-5-([2-(二甲氨基)乙基]氨基)-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮:

6.1) 2-氯-N-(3,5-二甲氧基苯基)-6-氟苯甲酰胺:

NMR ¹H(DMSO d₆, 400 MHz, δ): 10.69 (s, 1H, NH); 7.53 (m, 1H, 芳族 H); 7.43 (m, 1H, 芳族 H); 7.37(m, 1H, 芳族 H); 6.93(m, 2H, 芳族 H); 6.29 (s, 1H, 芳族 H); 3.72 (s, 6H, 2CH₃).

MS-LC: MH⁺=310.15; r.t.=10.11 分钟。

6.2) 2-氯-N-(3,5-二甲氧基苯基)-6-氟苯硫代甲酰胺:

NMR ¹H(DMSO d₆, 400 MHz, δ): 7.41 (m, 2H, 芳族 H); 7.27 (m, 3H, 芳族 H); 6.46 (s, 1H, 芳族 H); 3.75 (s, 6H, 2CH₃).

MS-LC: MH⁺=326.09; r.t.=10.73 分钟。

6.3) 2-(2-氯-6-氟苯基)-5,7-二甲氧基-1,3-苯并噻唑:

NMR ¹H(DMSO d₆, 400 MHz, δ): 7.66 (m, 1H, 芳族 H); 7.56 (m, 1H, 芳族 H); 7.47(m, 1H, 芳族 H); 7.30 (s, 1H, 芳族 H); 6.77 (s, 1H, 芳族 H); 3.96 (s, 3H, CH₃); 3.88 (s, 3H, CH₃).

MS-LC: MH⁺=324.03; r.t.=11.60 分钟。

6.4) 2-(2-氯-6-氟苯基)-5-甲氧基-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮:

NMR ¹H(DMSO d₆, 400 MHz, δ): 7.69 (m, 1H, 芳族 H); 7.61 (m, 1H, 芳族 H); 7.52 (m, 1H, 芳族 H); 6.32 (s, 1H, CH); 3.88(s, 3H, CH₃).

MS-LC: MH⁺=324.03; r.t.=9.23 分钟。

6.5) 2-(2-氯-6-氟苯基)-5-([2-(二甲氨基)乙基]氨基)-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮:

NMR ¹H(DMSO d₆, 400 MHz, δ): 7.67 (s, 1H, 芳族 H); 7.59 (m, 1H, 芳族 H); 7.55 (m, 1H, NH); 7.49(m, 1H, 芳族 H); 5.61 (s, 1H, CH); 3.36 (m, 2H, CH₂); 2.54 (m, 2H, CH₂); 2.19 (s, 6H, 2CH₃).

MS-LC: MH⁺=380.10; r.t.=7.88 分钟。

实施例 7: 2-(2-氯-6-氟苯基)-5-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮:

MS-LC: MH+=406.10; r.t.=8.01 分钟。

实施例 8: 6-{[2-(二甲氧基)乙基]氨基}-2-(4-氟苯基)-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮:

8.1) N-(2,4-二甲氧基苯基)-4-氟苯甲酰胺:

方案等同于实施例 1.1 所述, 用 4-氟苯甲酰氯代替 2,6-二氟苯甲酰氯, 用 2,4-二甲氧基苯胺代替 3,5-二甲氧基苯胺。

MS-LC: MH+=276.14; r.t.=10.11 分钟。

8.2) N-(2,4-二甲氧基苯基)-4-氟苯硫代甲酰胺:

将 11g (131mmol; 4 当量) NaHCO₃ 加入到溶于 350ml 1,2-二甲氧基乙烷中的 9g (32.7mmol) N-(2,4-二甲氧基苯基)-4-氟苯甲酰胺。然后向反应介质逐份加入 29g (65.2mmol; 2 当量) 五硫化磷(P₂S₅), 在 85°C 惰性氩气氛下维持搅拌 4 小时。然后向介质加入 250ml 饱和 NaHCO₃ 溶液, 产物然后用 200ml 乙酸乙酯萃取 3 次。合并有机相, 用 200ml 饱和 NaCl 溶液洗涤 2 次, 然后经硫酸钠干燥。在减压下蒸发除去溶剂, 残余物经过二氧化硅柱纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯/庚烷混合物 1:4), 得到 4.65g (收率=49%) 预期产物。

MS-LC: MH+=292.11; r.t.=10.70 分钟。

8.3) 2-(4-氟苯基)-4,6-二甲氧基-1,3-苯并噻唑:

方案等同于实施例 1 阶段 1.3 所述, 用 N-(2,4-二甲氧基苯基)-4-氟苯硫代甲酰胺代替 N-(3,5-二甲氧基苯基)-2,6-二氟苯硫代甲酰胺。

MS-LC: MH+=290.12; r.t.=11.51 分钟。

8.4) 2-(4-氟苯基)-6-甲氧基-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮:

将 63ml 新鲜制备的 0.65M 硝酸铈铵溶液滴加到 3.8g (13.1mmol) 2-(4-氟苯基)-4,6-二甲氧基-1,3-苯并噻唑在 100ml 乙酸乙酯中的溶液中。将反应混合物在环境温度维持搅拌 3 小时, 然后分离水相, 用 75ml 乙酸乙酯洗涤 3 次。合并有机相, 经硫酸钠干燥, 在减压下蒸发除去溶剂。残余物经

过二氧化硅柱色谱纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯/庚烷混合物 1:3), 得到 0.6g (16% 收率)预期产物。

MS-LC: $MH^+=290.05$; r.t.=10.30 分钟。

8.5) 6- $\{[2-(二甲氨基)乙基]氨基\}$ -2-(4-氟苯基)-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮:

方案等同于实施例 1 阶段 1.5 所述, 用 2-(4-氟苯基)-6-甲氧基-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮代替 2-(2,6-二氟苯基)-5-甲氧基-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮。得到预期化合物, 为红色粉末的形式。

熔点: $246 - 247^{\circ}\text{C}$ 。

NMR ^1H (DMSO d_6 , 400 MHz, δ): 8.14-8.18(m, 2H, 芳族 H); 7.40-7.45 (m, 2H, 芳族 H); 7.30 (t, 1H, NH); 5.50 (s, 1H, CH); 3.26 (m, 2H, CH_2); 2.50 (m, 2H, CH_2); 2.20 (s, 6H, 2 CH_3)。

MS-LC: $MH^+=346.14$; r.t.=8.21 分钟。

按照与实施例 8 所述类似的方式得到实施例 9 至 12 化合物, 在第一阶段用适当的酰氯代替 4-氟苯甲酰氯。

实施例 9: 6- $\{[2-(二甲氨基)乙基]氨基\}$ -2-(1-萘基)-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮:

得到预期化合物, 为褐色粉末的形式。熔点: $172 - 173^{\circ}\text{C}$ 。

MS-LC: $MH^+=378.14$; r.t.=8.52 分钟。

实施例 10: 2-(1,1'-联苯-4-基)-6- $\{[2-(二甲氨基)乙基]氨基\}$ -1,3-苯并噻唑-4,7-二酮:

得到预期化合物, 为红色粉末的形式。熔点: $194 - 195^{\circ}\text{C}$ 。

MS-LC: $MH^+=404.13$; r.t.=9.07 分钟。

实施例 11: 2-(4-丁基苯基)-6- $\{[2-(二甲氨基)乙基]氨基\}$ -1,3-苯并噻唑-4,7-二酮:

得到预期化合物, 为褐色粉末的形式。熔点: $126 - 127^{\circ}\text{C}$ 。

MS-LC: $MH^+=384.19$; r.t.=9.35 分钟。

实施例 12: 2-(2-氯-6-氟苯基)-6-{{2-(二甲氨基)乙基}氨基}-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮:

得到预期化合物, 为红色粉末的形式。

MS-LC: MH+=380.06; r.t.=7.89 分钟。

实施例 13: 6-{{2-(二甲氨基)乙基}氨基}-2-(2-萘基)-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮:

13.1) 2-溴-6-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-胺:

将 20g (111mmol) 6-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-胺溶于 400ml 乙腈, 然后向反应介质加入 13.2ml (111mmol; 1 当量) 亚硝酸叔丁酯和 29g (130mmol; 1.2 当量) CuBr₂, 然后在 80°C 维持搅拌 2 小时。在减压下蒸发除去溶剂, 然后将残余物溶于 250ml 乙酸乙酯, 用 200ml 水洗涤 2 次。有机相经硫酸钠干燥, 然后在减压下蒸发除去溶剂, 得到 24g (收率=89%) 2-溴-6-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-胺, 未经其他纯化即用于下一阶段。

MS-LC: MH+=243.98; r.t.=10.89 分钟。

13.2) 2-溴-6-甲氧基-7-硝基-1,3-苯并噻唑:

在 0°C 下, 将 24g (100mmol) 2-溴-6-甲氧基-1,3-苯并噻唑-2-胺溶于 30ml 硫酸, 然后滴加 30ml 硝酸(密度 1.41)。在 0°C 维持搅拌 30 分钟, 然后在环境温度维持搅拌 1 小时。用 35% 苏打溶液(13.5M)中和反应混合物后, 所生成的产物用 100ml 二氯甲烷萃取 3 次。有机相经硫酸钠干燥, 然后在减压下蒸发除去溶剂, 将所得固体溶于二氯甲烷, 过滤, 用二氯甲烷/庚烷混合物 1:1 洗涤。母液经过二氧化硅柱色谱纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯/庚烷混合物 1:1)。得到 9.9g (收率=35%) 2-溴-6-甲氧基-7-硝基-1,3-苯并噻唑, 为橙色粉末的形式。

MS-LC: MH+=288.75; r.t.=10.70 分钟。

13.3) 6-甲氧基-2-(2-萘基)-7-硝基-1,3-苯并噻唑:

将 0.716g (4.16mmol; 1.1 当量) 2-萘代硼酸以及 1.2g (11.35mmol; 3 当量) 碳酸钠在 15ml 水中的溶液加入到 1.09g (3.78mmol) 2-溴-6-甲氧基-7-硝

基-1,3-苯并噻唑与 131mg (0.114mmol; 0.03 当量)四(三苯膦)钯在 30ml 1,2-二甲氧基乙烷中的悬液中。将反应混合物在 85.5°C 维持搅拌 18 小时,然后在减压下浓缩后,向介质加入 100ml 乙酸乙酯,然后用 75ml 饱和氯化钠水溶液洗涤 2 次。有机相经硫酸钠干燥,然后在减压下蒸发除去溶剂,残余物经过二氧化硅柱色谱纯化(洗脱剂:乙酸乙酯/庚烷混合物 1:2)。得到 1.06g (83%收率) 6-甲氧基-2-(2-萘基)-7-硝基-1,3-苯并噻唑,为米色粉末。

MS-LC: MH+=337.14; r.t.=12.54 分钟。

13.4) 6-甲氧基-2-(2-萘基)-1,3-苯并噻唑-7-胺:

将 1.06g (3.15mmol) 6-甲氧基-2-(2-萘基)-7-硝基-1,3-苯并噻唑悬浮在 50ml 甲醇与 5ml 乙酸中。向反应混合物加入 105mg (10%) 钯碳,在 2.5 巴氢下维持搅拌 24 小时。过滤催化剂,然后在减压下蒸发溶剂。得到 0.51g (收率=53%) 6-甲氧基-2-(2-萘基)-1,3-苯并噻唑-7-胺,未经其他纯化即用于下一阶段。

MS-LC: MH+=307.14; r.t.=11.57 分钟。

13.5) 6-甲氧基-2-(2-萘基)-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮:

将溶于 45ml 0.3M 磷酸氢钠溶液中的 0.8g (3mmol; 1.8 当量) Fremy 盐加入到 0.51g (1.67mmol) 6-甲氧基-2-(2-萘基)-1,3-苯并噻唑-7-胺在 20ml 丙酮中的溶液中。将反应混合物在环境温度维持搅拌 18 小时,然后在减压下浓缩。将所生成的产物用 50ml 二氯甲烷萃取 3 次,水相用 50ml 饱和氯化钠水溶液洗涤。合并有机相,经硫酸钠干燥,在减压下蒸发除去溶剂。得到 0.5g (收率=93%) 6-甲氧基-2-(2-萘基)-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮,未经其他纯化即用于下一阶段。

MS-LC: MH+=322.08; r.t.=11.26 分钟。

13.6) 6-([2-(二甲氨基)乙基]氨基)-2-(2-萘基)-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮:

方案等同于实施例 1 阶段 1.5 所述,用 6-甲氧基-2-(2-萘基)-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮代替 2-(2,6-二氟苯基)-5-甲氧基-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮。得到预期化合物,为红色粉末的形式。熔点: 167 - 168°C。

NMR ¹H(DMSO d₆, 400 MHz, δ): 8.76 (s, 1H, 芳族 H); 8.09-8.16 (m, 3H,

芳族 H); 8.00-8.03 (m, 1H, 芳族 H); 7.61-7.68(m, 2H, 芳族 H); 7.30 (t, 1H, NH); 5.52 (s, 1H, CH); 3.26 (m, 2H, CH₂); 2.50 (m, 2H, CH₂); 2.20 (s, 6H, 2CH₃).

MS-LC: MH⁺=378.19; r.t.=8.34 分钟。

按照与实施例 13 所述类似的方式得到实施例 14 化合物, 在第三阶段用 2,5-二氟苯基代硼酸代替 2-萘代硼酸。

实施例 14: 2-(2,5-二氟苯基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮:

得到预期化合物, 为红色粉末形式。

MS-LC: MH⁺=364.18; r.t.=8.03 分钟。

实施例 15: 2-(2,5-二氟苯基)-5-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噻唑-4,7-二酮:

15.1) 2,5-二氟苯硫代甲酰胺:

将 10g (71.9mmol) 2,5-二氟苄腈和 16.2g (215.7mmol; 3 当量)硫代乙酰胺溶于含有 10%盐酸的 80ml 二甲基甲酰胺。将反应混合物在 100°C 维持搅拌 48 小时。恢复至环境温度后, 将反应混合物倒在冰上, 滤出不溶物。将母液用 80ml 乙酸乙酯萃取 3 次, 有机相用 50ml 水洗涤 2 次。合并有机相, 经硫酸钠干燥, 在减压下蒸发溶剂。残余物经过二氧化硅柱色谱纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯/庚烷混合物 1:2), 得到 10.8g (收率=87%) 2,5-二氟苯硫代甲酰胺。

MS-LC: MH⁺=174.04; r.t.=8.94 分钟。

15.2) 2,5-二氟苯甲亚胺酸硫代甲酯氢碘酸盐:

将 5.9ml (94.2mmol; 1.5 当量)甲基碘加入到 10.8g (62mmol) 2,5-二氟苯硫代甲酰胺在 70ml 丙酮中的溶液中。将反应混合物在 25°C 维持搅拌 24 小时, 然后在减压下蒸发溶剂。从乙醚中结晶后得到 2,5-二氟苯甲亚胺酸硫代甲酯氢碘酸盐(18.4g; 收率=93%), 为米色粉末的形式。

MS-LC: $MH^+=188.03$; r.t.=7.27 分钟。

15.3) 2-(2,5-二氟苯基)-5-甲氧基-1,3-苯并噁唑-7-胺:

将 7.1g (33.3mmol) 4-甲氧基-2,6-二硝基苯酚(按照 P. Cotellet 和 J. -P. Catteau, *Synth. Commun.*, 26, (1996), 4105-4112 所述方法得到)溶于 100ml 乙醇。向反应混合物加入 710mg (10%) 钨碳, 然后在氢气氛下搅拌 20 小时。然后用氩气流驱散氢, 向前述混合物滴加 7g (22.2mmol; 0.67 当量) 2,5-二氟苯甲亚胺酸硫代甲酯氢碘酸盐在 60ml 乙醇中的溶液。将反应在 25°C 维持搅拌 24 小时, 然后滤出钨, 在减压下蒸发除去溶剂, 残余物经过二氧化硅柱色谱纯化(洗脱剂: 乙酸乙酯/庚烷混合物 1:2)。从而得到 3.2g (52% 收率) 2-(2,5-二氟苯基)-5-甲氧基-1,3-苯并噁唑-7-胺, 为米色粉末的形式。

MS-LC: $MH^+=277.17$; r.t.=10.07 分钟。

15.4) 2-(2,5-二氟苯基)-5-甲氧基-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮:

在 -5°C 下, 将溶于 130ml 乙腈/水混合物 4/1 的 7g (16.2mmol; 2.2 当量) 双(三氟乙酰氧基)碘苯滴加到 2.04g (7.38mmol) 2-(2,5-二氟苯基)-5-甲氧基-1,3-苯并噁唑-7-胺在 75ml 乙腈/水混合物 4:1 中的溶液中。在 -5°C 搅拌 1 小时后, 向反应介质加入 150ml 水, 所生成的产物用 300ml 二氯甲烷萃取 2 次。合并有机相, 经硫酸钠干燥, 然后在减压下蒸发除去溶剂。残余物然后经过二氧化硅柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇混合物 98:2), 得到 200mg (10% 收率) 2-(2,5-二氟苯基)-5-甲氧基-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮, 为黄色粉末的形式。

MS-LC: $MH^+=292.07$; r.t.=9.98 分钟。

15.5) 2-(2,5-二氟苯基)-5-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮:

方案等同于实施例 1.5 所述, 用 2-(2,5-二氟苯基)-5-甲氧基-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮代替 2-(2,6-二氟苯基)-5-甲氧基-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮。得到预期化合物, 为黑色粉末的形式。熔点: 181 - 182°C。

NMR 1H (DMSO d_6 , 400 MHz, δ): 7.87-7.91 (m, 1H, 芳族 H); 7.56-7.60 (m, 3H, NH, 芳族 H); 5.43 (s, 1H, CH); 3.26(m, 2H, CH_2); 2.50(m, 2H,

CH₂); 2.18 (s, 6H, 2CH₃).

MS-LC: MH⁺=348.24; r.t.=7.80 分钟。

按照与实施例 15 所述类似的方式得到实施例 16 至 23 化合物, 在第三阶段用适合的亚胺酸硫代甲酯代替 2,5-二氟苯甲亚胺酸硫代甲酯。

实施例 16: 2-(2-溴苯基)-5-{{2-(二甲氨基)乙基}氨基}-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮:

得到预期化合物, 为红色粉末的形式。熔点: 153 - 154°C。

MS-LC: MH⁺=390.02; r.t.=7.93 分钟。

实施例 17: 2-(3-溴苯基)-5-{{2-(二甲氨基)乙基}氨基}-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮:

得到预期化合物, 为红色粉末的形式。熔点: 187 - 188°C。

MS-LC: MH⁺=390.06; r.t.=8.03 分钟。

实施例 18: 5-{{2-(二甲氨基)乙基}氨基}-2-(4-氟苯基)-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮:

得到预期化合物, 为红色粉末的形式。熔点: 181 - 182°C。

MS-LC: MH⁺=330.18; r.t.=7.20 分钟。

实施例 19: 2-(3,5-二氟苯基)-5-{{2-(二甲氨基)乙基}氨基}-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮:

得到预期化合物, 为红色粉末的形式。熔点: 187 - 188°C。

MS-LC: MH⁺=348.14; r.t.=7.86 分钟。

实施例 20: 2-(2,3-二氟苯基)-5-{{2-(二甲氨基)乙基}氨基}-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮:

得到预期化合物, 为红色粉末的形式。熔点: 178 - 179°C。

MS-LC: MH+=348.30; r.t.=7.84 分钟。

实施例 21: 5-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-2-(3,4,5-三氟苯基)-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮:

得到预期化合物, 为黑色粉末的形式。熔点: 200 - 201°C。

MS-LC: MH+=266.27; r.t.=8.10 分钟。

实施例 22: 5-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-2-(4-乙基苯基)-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮:

得到预期化合物, 为红色粉末的形式。熔点: 169 - 170°C。

MS-LC: MH+=340.23; r.t.=8.20 分钟。

实施例 23: 2-苄基-5-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮:

得到预期化合物, 为红色粉末的形式。熔点: 135 - 136°C。

MS-LC: MH+=326.22; r.t.=7.82 分钟。

按照与实施例 15 所述类似的方式得到实施例 24 至 26 化合物, 在第三阶段用适合的亚胺酸硫代甲酯代替 2,5-二氟苯甲亚胺酸硫代甲酯氢碘酸盐, 在最后阶段用 N-(2-氨基乙基)吡咯烷代替 N,N-二甲基乙二胺。

实施例 24: 2-(3-溴苯基)-5-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮:

得到预期化合物, 为黑色粉末的形式。熔点: 169 - 170°C。

MS-LC: MH+=416.05; r.t.=8.61 分钟。

实施例 25: 2-(3,5-二氟苯基)-5-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮:

得到预期化合物, 为红色粉末的形式。熔点: 182 - 183°C。

MS-LC: MH+=374.12; r.t.=8.03 分钟。

实施例 26: 5-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-2-(3,4,5-三氟苯基)-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮:

得到预期化合物, 为黑色粉末的形式。熔点: 193 - 194°C。

MS-LC: MH+=392.27; r.t.=8.21 分钟。

实施例 27: 2-(2,5-二氟苯基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮:

27.1) 2-氨基-5-甲氧基苯-1,3-二酚:

将 3.36g (18.1mmol) 5-甲氧基-2-硝基苯-1,3-二酚(按照 J. F. Grove 等, *J. Chem. Soc.* (1956), 1956-1963 所述方案得到)溶于 50ml 乙醇, 向反应混合物加入 336mg 披钨碳(10%), 然后在氢气氛下搅拌 20 小时。滤出钨, 在减压下蒸发除去溶剂。2-氨基-5-甲氧基苯-1,3-二酚未经其他纯化即用于下一阶段。

27.2) 2-(2,5-二氟苯基)-6-甲氧基-1,3-苯并噁唑-4-酚:

将 2.8g (9.02mmol; 1 当量) 2,5-二氟苯甲亚胺酸硫代甲酯氢碘酸盐在 20ml 乙醇中的溶液加入到 1.4g (9.02mmol) 2-氨基-5-甲氧基苯-1,3-二酚在 80ml 乙醇中的溶液中。将反应混合物在 78°C 维持搅拌 5 小时, 然后在减压下蒸发除去溶剂。残余物经过二氧化硅柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇混合物 98:2), 得到 860mg (34%收率) 2-(2,5-二氟苯基)-6-甲氧基-1,3-苯并噁唑-4-酚。

MS-LC: MH+=278.15; r.t.=10.49 分钟。

27.3) 2-(2,5-二氟苯基)-6-甲氧基-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮:

在-5°C 下, 将溶于 75ml 乙腈/水混合物 4:1 的 2.9g (6.81mmol; 2.2 当量)双(三氟乙酰氧基)碘苯滴加到 0.86g (3.10mmol) 2-(2,5-二氟苯基)-6-甲氧基-1,3-苯并噁唑-7-胺在 30ml 乙腈/水混合物 4:1 中的溶液中。在-5°C 搅拌 30 分钟后, 向反应介质加入 70ml 水, 所生成的产物用 100ml 二氯甲烷萃取 2 次。合并有机相, 经硫酸钠干燥, 然后在减压下蒸发除去溶剂。残余

物然后经过二氧化硅柱色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇混合物 99:1), 得到 475mg (收率=53%) 2-(2,5-二氟苯基)-6-甲氧基-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮, 为黄色粉末的形式。

MS-LC: MH+=292.10; r.t.=9.97 分钟。

27.4) 2-(2,5-二氟苯基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮:

方案等同于实施例 1 阶段 1.5 所述, 用 2-(2,5-二氟苯基)-6-甲氧基-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮代替 2-(2,6-二氟苯基)-5-甲氧基-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮。得到预期化合物, 为黑色粉末的形式。熔点: 162 - 163°C。

NMR ¹H(DMSO d₆, 400 MHz, δ): 7.91-7.95 (m, 1H, 芳族 H); 7.58-7.62 (m, 2H, 芳族 H); 7.38(t, 1H, NH); 5.40 (s, 1H, CH); 3.23(m, 2H, CH₂); 2.49(m, 2H, CH₂); 2.18 (s, 6H, 2CH₃)。

MS-LC: MH+=348.26; r.t.=7.80 分钟。

按照与实施例 27 所述类似的方式得到实施例 28 至 44 化合物, 在第三阶段用适合的亚胺酸硫代甲酯代替 2,5-二氟苯甲亚胺酸硫代甲酯氢碘酸盐。

实施例 28: 2-(2-溴苯基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮:

得到预期化合物, 为粉红色粉末的形式。熔点: 147 - 148°C。

MS-LC: MH+=390.12; r.t.=7.94 分钟。

实施例 29: 2-(3-溴苯基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮:

得到预期化合物, 为红色粉末的形式。熔点: 174 - 175°C。

MS-LC: MH+=390.21; r.t.=8.10 分钟。

实施例 30: 2-(3-氯苯基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮:

得到预期化合物，为红色粉末的形式。熔点：174 - 175°C。

MS-LC: MH+=346.21; r.t.=8.20 分钟。

实施例 31: 2-(4-溴苯基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮:

得到预期化合物，为红色粉末的形式。熔点：181 - 182°C。

MS-LC: MH+=390.13; r.t.=8.37 分钟。

实施例 32: 2-(3,5-二溴苯基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮:

得到预期化合物，为红色粉末的形式。熔点：206 - 207°C。

MS-LC: MH+=468.03; r.t.=8.74 分钟。

实施例 33: 6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-2-(4-氟苯基)-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮:

得到预期化合物，为红色粉末的形式。熔点：169 - 170°C。

MS-LC: MH+=330.26; r.t.=7.79 分钟。

实施例 34: 2-(3,5-二氟苯基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮:

得到预期化合物，为红色粉末的形式。熔点：176 - 177°C。

MS-LC: MH+=348.19; r.t.=7.91 分钟。

实施例 35: 2-(2,3-二氟苯基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮:

得到预期化合物，为红色粉末的形式。熔点：178 - 179°C。

MS-LC: MH+=348.25; r.t.=7.84 分钟。

实施例 36: 6-{{2-(二甲氨基)乙基}氨基}-2-(3,4,5-三氟苯基)-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮:

得到预期化合物, 为红色粉末的形式。熔点: 188 - 189°C。

MS-LC: MH+=366.17; r.t.=8.06 分钟。

实施例 37: 2-(4-溴-3-甲基苯基)-6-{{2-(二甲氨基)乙基}氨基}-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮:

得到预期化合物, 为红色粉末的形式。熔点: 165 - 166°C。

MS-LC: MH+=404.13; r.t.=8.67 分钟。

实施例 38: 6-{{2-(二甲氨基)乙基}氨基}-2-(4-乙基苯基)-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮:

得到预期化合物, 为红色粉末的形式。熔点: 151 - 152°C。

MS-LC: MH+=340.20; r.t.=8.19 分钟。

实施例 39: 2-(4-溴-2-氯苯基)-6-{{2-(二甲氨基)乙基}氨基}-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮:

得到预期化合物, 为红色粉末的形式。熔点: 163 - 164°C。

MS-LC: MH+=424.12; r.t.=8.36 分钟。

实施例 40: 6-{{2-(二甲氨基)乙基}氨基}-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮:

得到预期化合物, 为褐色粉末的形式。

MS-LC: MH+=402.26; r.t.=7.78 分钟。

实施例 41: 2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-{{2-(二甲氨基)乙基}氨基}-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮:

得到预期化合物, 为黑色粉末的形式。熔点: 181 - 182°C。

MS-LC: MH+=372.27; r.t.=7.70 分钟。

实施例 42: 2-(2,6-二氯苄基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮:

得到预期化合物, 为红色粉末的形式。熔点: 172 - 173°C。

MS-LC: MH+=394.08; r.t.=8.19 分钟。

实施例 43: 2-(2-氯-6-氟苄基)-6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮:

得到预期化合物, 为红色粉末的形式。熔点: 178 - 179°C。

MS-LC: MH+=378.17; r.t.=8.21 分钟。

实施例 44: 6-[[2-(二甲氨基)乙基]氨基]-2-(1-萘基甲基)-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮:

得到预期化合物, 为红色粉末的形式。熔点: 153 - 154°C。

MS-LC: MH+=376.24; r.t.=8.42 分钟。

按照与实施例 27 所述类似的方式得到实施例 45 至 59 化合物, 在第三阶段用适合的亚胺酸硫代甲酯代替 2,5-二氟苯甲亚胺酸硫代甲酯氢碘酸盐, 在最后阶段用 N-(2-氨基乙基)吡咯烷代替 N,N-二甲基乙二胺。

实施例 45: 2-(2-溴苄基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮:

得到预期化合物, 为红色粉末的形式。熔点: 123 - 124°C。

MS-LC: MH+=416.13; r.t.=8.04 分钟。

实施例 46: 2-(3-溴苄基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮:

得到预期化合物, 为红色粉末的形式。熔点: 163 - 164°C。

MS-LC: MH+=416.22; r.t.=8.21 分钟。

实施例 47: 2-(3-氯苯基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮:

得到预期化合物, 为红色粉末的形式。熔点: 161 - 162°C。

MS-LC: MH+=372.14; r.t.=8.27 分钟。

实施例 48: 2-(4-溴苯基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮:

得到预期化合物, 为红色粉末的形式。熔点: 165 - 166°C。

MS-LC: MH+=416.16; r.t.=8.50 分钟。

实施例 49: 2-(3,5-二溴苯基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮:

得到预期化合物, 为红色粉末的形式。熔点: 202 - 203°C。

MS-LC: MH+=494.04; r.t.=8.90 分钟。

实施例 50: 2-(4-氟苯基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮:

得到预期化合物, 为红色粉末的形式。熔点: 170 - 171°C。

MS-LC: MH+=356.24; r.t.=7.92 分钟。

实施例 51: 2-(3,5-二氟苯基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮:

得到预期化合物, 为红色粉末的形式。熔点: 163 - 164°C。

MS-LC: MH+=374.20; r.t.=8.02 分钟。

实施例 52: 6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-2-(3,4,5-三氟苯基)-1,3-苯并噁唑

-4,7-二酮:

得到预期化合物, 为黑色粉末的形式。熔点: 171 - 172°C。

MS-LC: MH+=392.17; r.t.=8.20 分钟。

实施例 53: 2-(4-溴-3-甲基苯基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮:

得到预期化合物, 为红色粉末的形式。熔点: 171 - 172°C。

MS-LC: MH+=430.14; r.t.=8.78 分钟。

实施例 54: 2-(4-乙基苯基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮:

得到预期化合物, 为红色粉末的形式。熔点: 176 - 177°C。

MS-LC: MH+=266.24; r.t.=8.36 分钟。

实施例 55: 2-(4-溴-2-氯苯基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮:

得到预期化合物, 为红色粉末的形式。熔点: 153 - 154°C。

MS-LC: MH+=450.14; r.t.=8.49 分钟。

实施例 56: 6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮:

得到预期化合物, 为褐色粉末的形式。

MS-LC: MH+=428.27; r.t.=7.90 分钟。

实施例 57: 2-(3,4-二甲氧基苯基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮:

得到预期化合物, 为红色粉末的形式。熔点: 198.5 - 199.5°C。

MS-LC: MH+=398.26; r.t.=7.93 分钟。

实施例 58: 2-(2-氯-6-氟苄基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮:

得到预期化合物, 为红色粉末的形式。熔点: 173 – 174°C。

MS-LC: MH+=404.16; r.t.=8.33 分钟。

实施例 59: 2-(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮:

得到预期化合物, 为褐色粉末的形式。熔点: 171 – 172°C。

MS-LC: MH+=382.15; r.t.=7.95 分钟。

按照与实施例 13 所述类似的方式得到实施例 60 化合物, 在第三阶段用正己基代硼酸代替 2-萘代硼酸。

实施例 60: 6-{{[2-(二甲氨基)乙基]氨基}-2-己基-1,3-苯并噁唑-4,7-二酮:

得到预期化合物, 为红色粉末的形式。

MS-LC: MH+=336.17; r.t.=8.29 分钟。

本发明化合物的药理研究

试验方案

i)纯化 Cdc25C 重组酶的磷酸酶活性的测量:

MBP-Cdc25C 蛋白的磷酸酶活性是借助 3-O-甲基荧光素-磷酸(OMFP)向 3-O-甲基荧光素(OMF)的去磷酸化作用、在 475nm 测定反应产物的荧光加以评价。本试验可以鉴别 Cdc25 重组酶的抑制剂。融合蛋白 MBP-Cdc25C 的制备如 PCT 专利申请 WO 01/44467 所述。

在 384 孔平板中进行反应, 最终体积为 50 μ l。将 MBP-Cdc25C 蛋白(如上所述制备)贮存在下列洗脱缓冲液中: 20mM Tris-HCl pH 7.4; 250mM NaCl; 1mM EDTA; 1mM 二硫苏糖醇(DTT); 10mM 麦芽糖。将其在下列反应缓冲液中稀释至浓度为 60 μ M: 50mM Tris-HCl pH 8.2; 50mM NaCl;

1mM DTT; 20%甘油。利用没有加入酶的缓冲液进行背景噪声的测量。从 40 μ M 开始按递减浓度测试产物。加入最终浓度为 500 μ M 的 OMFP 溶液引发反应(从 12.5mM 的 100% DMSO 储备溶液(Sigma #M2629)临时制备)。在一次性 384 孔平板中于 30°C 下 4 小时后,利用 Victor² 平板读数器(EGG-Wallac)读取在 OD 475nm 下测量的荧光。从三份独立的实验计算酶反应的 50%抑制浓度。仅保留包括在 S 形曲线线性部分中的数值供线性回归分析。

ii) CD45 酶的酪氨酸磷酸酶活性的测量:

CD45 酪氨酸磷酸酶活性的测量基于 CD45 对肽 pp60^{c-src} 的去磷酸化作用。仅使用在酵母表达系统中表达的纯化人 CD45 酶的胞质结构域(氨基酸 584 至 1281, 分子量 95kDa)供测量。底物是基于 pp60^{c-src} 负性调节结构域序列的合成肽。借助孔雀石绿型试剂测量所释放的磷酸。

按 384 孔平板格式进行反应,最终体积为 20 μ l。将底物 pp60^{c-src} (P-301, BIOMOL, Plymouth Meeting, PA, USA)在下列反应缓冲液中稀释至浓度为 925 μ M: 50mM Hepes pH 7.2; 1mM EDTA; 1mM 二硫苏糖醇(DTT); 0.05% NP-40 表面活性剂。最终底物浓度为 185 μ M。从 160 μ M 开始在递减浓度范围内测试候选产物。加入稀释在反应缓冲液中的浓度为 15U/ μ l (1U=1pmol/min)的 CD45 (SE-135, BIOMOL, Plymouth Meeting, PA, USA)引发反应。最终酶浓度为 1.75U/ μ l。在 30°C 下孵育 1 小时后,加入 BIOMOL 绿试剂(AK-111, BIOMOL, Plymouth Meeting, PA, USA), 体积为 50 μ l/孔。在显色 20 至 30 分钟后,利用 Victor² 平板读数器(EGG-Wallac)读取 620nm 下的吸光度。从三份独立的实验计算酶反应的 50%抑制浓度。

iii) 抗增殖活性的鉴别:

将通过举例来研究前述实施例化合物对两种人细胞系 Mia-Paca2 和 DU145 的治疗效果。从美国组织培养物保藏中心(Rockville, Maryland, USA)获取细胞系 DU145(人前列腺癌细胞)和 Mia-Paca2(人胰腺癌细胞)。将细胞置于 80 μ l Dulbecco 氏改良 Eagle 培养基(Gibco-Brl, Cergy-Pontoise, 法国)中, 其中补充有 10%热灭活胎牛血清(Gibco-Brl, Cergy-Pontoise, 法国)、

50,000 单位/L 青霉素和 50mg/L 链霉素 (Gibco-Brl, 10378-057, Cergy-Pontoise, 法国)以及 2mM 谷氨酰胺(Gibco-Brl, Cergy-Pontoise, 法国), 在第 0 天将细胞接种到 96 孔平板上。在第 1 天将细胞用递增浓度至 10 μ M 的每一供试化合物处理 96 小时。此阶段结束时, 借助比色试验计算细胞增殖量, 所述试验基于四唑盐 WST1 被活细胞中的线粒体脱氢酶裂解, 导致甲臆的生成(Boehringer Mannheim, Meylan, 法国)。重复进行这些试验, 每一供试浓度测定 8 次。就每一供试化合物而言, 保留包括在 S 形曲线线性部分中的数值供线性回归分析, 用于估计抑制浓度 IC₅₀。将产物以 10⁻²M 溶于二甲基亚砷(DMSO)中, 最后以 0.1% DMSO 用在培养物中。

试验结果

a) 实施例 1 至 60 化合物对纯化 Cdc25-C 重组酶的磷酸酶活性具有小于或等于 10 μ M 的 IC₅₀ 值。

b) 实施例 1 至 60 化合物对 Mia-Paca2 系细胞增殖具有小于或等于 10 μ M 的 IC₅₀ 值。

c) 实施例 1 至 60 化合物对 DU-145 系细胞增殖具有小于或等于 10 μ M 的 IC₅₀ 值。