



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102712656 A

(43) 申请公布日 2012. 10. 03

(21) 申请号 201080059034. 8

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2010. 10. 15

C07D 495/04 (2006. 01)

(30) 优先权数据

C07D 495/02 (2006. 01)

10-2009-0100867 2009. 10. 22 KR

A61K 31/505 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 06. 25

(86) PCT申请的申请数据

PCT/KR2010/007093 2010. 10. 15

(87) PCT申请的公布数据

W02011/049332 EN 2011. 04. 28

(71) 申请人 韩国科学技术研究院

地址 韩国首尔市

(72) 发明人 沈台辅 崔焕根 河廷美 咸泳措

田恩镇 李贞宪 金焕

(74) 专利代理机构 北京铭硕知识产权代理有限公司 11286

代理人 王占杰 刘灿强

权利要求书 4 页 说明书 47 页

(54) 发明名称

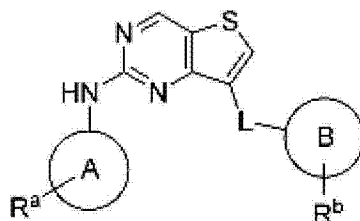
作为蛋白激酶抑制剂的 2, 7- 取代的噻吩并 [3, 2-D] 嘧啶化合物

(57) 摘要

本发明公开了一种具有蛋白激酶抑制活性的 2, 7- 取代的噻吩并 [3, 2-d] 嘧啶化合物、一种药学上可接受的盐和一种包括该化合物作为有效成分的用于预防并治疗由异常细胞生长引起的疾病的药物组合物。因为该新型 2, 7- 取代的噻吩并 [3, 2-d] 嘧啶化合物对生长因子信号转导中涉及的各种蛋白激酶展现出优异的抑制活性, 所以它作为用于预防或治疗由异常细胞生长引起的疾病的药剂是有用的。

1. 一种由化学式 1 表示的 2,7-取代的噻吩并 [3,2-d] 嘧啶化合物、其药学上可接受的盐、其水合物或其溶剂合物：

化学式 1



其中, A 表示包括从氮原子、氧原子和硫原子中选择的 1-4 个杂原子的 5-14 元杂芳基; R^a 表示氢、卤素、 $=O$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基羰基、 C_1-C_6 烷氧羰基、氨基 C_1-C_6 烷氧基、单 (C_1-C_6 烷基) 氨基 C_1-C_6 烷氧基、二 (C_1-C_6 烷基) 氨基 C_1-C_6 烷氧基、取代的或未取代的杂环、或者取代的或未取代的苯基; L 不存在或表示 $-NH-$ 或 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$; B 表示苯基或者包括从氮原子、氧原子和硫原子中选择的 1-4 个杂原子的 5-14 元单杂芳基或稠合杂芳基; R^b 表示氢、硝基、氨基、羟基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 $-(CH_2)_n-R^1$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^2C(O)R^3$ 、 $-NR^2C(O)NR^3R^4$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 或 $-NR^2SO_2R^3$; n 表示 0 至 3 的整数; R^1 表示氢、 C_1-C_6 烷基、卤代烷基、羟基、甲磺酰基、苯基、或者取代的或未取代的杂环; R^2 表示氢或 C_1-C_6 烷基; R^3 和 R^4 相同或不同, 并表示氢、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、或者取代的或未取代的苯基; 取代的苯基取代有从卤素、 C_1-C_6 卤代烷基、羧基和 C_1-C_6 烷氧羰基中选择的取代基; 以及取代的杂环表示取代有从 C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 羟烷基中选择的取代基的吗啉代、哌啶基或哌嗪基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中, A 表示从噻吩基、噻唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、萘啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹唑啉基和二氢喹唑啉基中选择的杂芳基; R^a 表示氢、卤素、 $=O$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基羰基、 C_1-C_6 烷氧羰基、氨基 C_1-C_6 烷氧基、单 (C_1-C_6 烷基) 氨基 C_1-C_6 烷氧基、二 (C_1-C_6 烷基) 氨基 C_1-C_6 烷氧基、吗啉代、哌嗪基、4- (C_1-C_6 烷基) 哌嗪基、4- (C_1-C_6 羟烷基) 哌嗪基、或者取代的或未取代的苯基; L 不存在或表示 $-NH-$ 或 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$; B 表示苯基或喹啉基; R^b 表示氢、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 $-(CH_2)_n-R^1$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^2C(O)R^3$ 、 $-NR^2C(O)NR^3R^4$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 或 $-NR^2SO_2R^3$; n 表示 0 至 3 的整数; R^1 表示氢、1,1- 二氧化异噻二唑烷基、吗啉代、哌啶基、哌嗪基或 4- (C_1-C_6 烷基) 哌嗪基; R^2 表示氢或 C_1-C_6 烷基; R^3 和 R^4 相同或不同, 并表示氢、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、或者取代的或未取代的苯基; 以及取代的苯基取代有从卤素、 C_1-C_6 卤代烷基、羧基和 C_1-C_6 烷氧羰基中选择的取代基。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中, A 表示吡啶基; R^a 表示甲基、乙基、吗啉代、二甲基氨基乙氧基、4- 乙基哌嗪基或 4- (2- 羟乙基) 哌嗪基; L 不存在; B 表示苯基或喹啉基; 以及 R^b 表示氢、 $-NHSO_2CH_3$ 或 $-C(O)NH-$ 环丙基。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物, 所述化合物选自于由以下物质组成的组: N- (3- (2- (6- (4- 乙基哌嗪 -1- 基) 吡啶 -3- 基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基) 苯基) 甲磺酰胺; N- (3- (2- (1H- 四唑 -5- 基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基) 苯基) 甲磺酰胺; N- (3- (2- (6- 氟苯并 [d] 噻唑 -2- 基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基) 苯基) 甲磺酰胺; N- (3- (2- (4,5- 二甲基噻唑 -2- 基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基) 苯基) 甲

磺酰胺 ;N-(3-(2-(5- 苯基 -1,3,4- 噻二唑 -2- 基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基) 苯基) 甲磺酰胺 ;N-(3-(2-(4- 苯基噻唑 -2- 基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基) 苯基) 甲磺酰胺 ;N-(3-(2-(吡嗪 -2- 基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基) 苯基) 甲磺酰胺 ;N-(3-(2-(3H- 苯并 [d] 咪唑 -5- 基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基) 苯基) 甲磺酰胺 ;N-(3-(2-(5,7- 二甲基 -1,8- 萘啶 -2- 基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基) 苯基) 甲磺酰胺 ;N-(3-(2-(6- 甲基苯并 [d] 噻唑 -2- 基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基) 苯基) 甲磺酰胺 ;N-(3-(2-(6- 甲基吡啶 -3- 基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基) 苯基) 甲磺酰胺 ;N-(3-(2-(6- 吗啉代吡啶 -3- 基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基) 苯基) 甲磺酰胺 ;N-(3-(2-(6-(2-(二甲基氨基) 乙氧基) 吡啶 -3- 基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基) 苯基) 甲磺酰胺 ;3-(5-(7-(3-(甲基亚磺酰氨基) 苯基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -2- 基氨基) 吡啶 -2- 基) 苯甲酸乙酯 ;4-(5-(7-(3-(甲基亚磺酰氨基) 苯基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -2- 基氨基) 吡啶 -2- 基) 苯甲酸乙酯 ;5-(7-(3-(甲基亚磺酰氨基) 苯基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -2- 基氨基) 烟酸乙酯 ;N-(3-(2-(6- 吗啉代嘧啶 -4- 基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基) 苯基) 甲磺酰胺 ;N-(3-(2-(6-(4- 乙基哌嗪 -1- 基) 嘧啶 -4- 基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基) 苯基) 甲磺酰胺 ;N-(3-(2-(6-(4- 羟乙基哌嗪 -1- 基) 吡啶 -3- 基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基) 苯基) 甲磺酰胺 ;N-(3-(2-(3- 甲基 -4- 氧代 -3,4- 二氢喹唑啉 -7- 基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基) 苯基) 甲磺酰胺 ;N-(3-(2-(5- 乙酰基噻吩 -2- 基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基) 苯基) 甲磺酰胺 ;7-(4-((4- 乙基哌嗪 -1- 基) 甲基) 苯基)-N(6- 吗啉代吡啶 -3- 基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -2- 胺 ;N-(6- 吗啉代吡啶 -3- 基)-7-(4-(哌啶 -1- 基甲基) 苯基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -2- 胺 ;7-(4-(吗啉代甲基) 苯基)-N(6- 吗啉代吡啶 -3- 基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -2- 胺 ;N- 环丙基 -3-(2-(6-(4- 乙基哌嗪 -1- 基) 吡啶 -3- 基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基) 苯甲酰胺 ;N- 环丙基 -3-(2-(6- 甲基吡啶 -3- 基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基) 苯甲酰胺 ;N- 环丙基 -3-(2-(6- 吗啉代吡啶 -3- 基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基) 苯甲酰胺 ;N- 环丙基 -3-(2-(6-(4-(2- 羟乙基) 哌嗪 -1- 基)-2- 甲基嘧啶 -4- 基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基) 苯甲酰胺 ;3-(2-(6-(4-(2- 羟乙基) 哌嗪 -1- 基)-2- 甲基嘧啶 -4- 基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基)-N- 甲基苯磺酰胺 ;N-(6-(4- 乙基哌嗪 -1- 基) 吡啶 -3- 基)-7-(喹啉 -3- 基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -2- 胺 ;N-(6- 甲基吡啶 -3- 基)-7-(喹啉 -3- 基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -2- 胺 ;N-(6- 吗啉代吡啶 -3- 基)-7-(喹啉 -3- 基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -2- 胺 ;N-(3-(2-(6- 吗啉代吡啶 -3- 基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基) 苯基) 环丙酰胺 ;N-(3-(2-(6- 吗啉代吡啶 -3- 基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基) 苯基) 乙酰胺 ;N-(3-(2-(1H- 四唑 -5- 基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基) 苯基) 甲磺酰胺 ;N-(3-(2-(6- 吗啉代吡啶 -3- 基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基) 苯基) 异丙酰胺 ;4- 氯 -N-(3-(2-(6- 吗啉代吡啶 -3- 基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基) 苯基)-3-(三氟甲基) 苯甲酰胺 ;N-(3-(2-(6- 吗啉代吡啶 -3- 基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基) 苯基) 乙磺酰胺 ;N-(3-(2-(6- 吗啉代吡啶 -3- 基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基) 苯基) 环丙磺酰胺 ;1-(4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基)-3-(3-(2-(6- 吗啉代吡啶 -3- 基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基) 苯基) 脲 ;1- 环己基 -3-(3-(2-(6- 吗啉代吡啶 -3- 基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基) 苯基) 脲 ;1-(3-(2-(6- 吗啉代吡啶 -3- 基

氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲;N-(6-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-(2-(三氟甲基)苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-胺;N-(6-吗啉代吡啶-3-基)-7-(2-(三氟甲基)苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-胺;N-(3-(2-(6-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺;N-甲基-N-(3-(2-(6-甲基吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)甲磺酰胺;N-甲基-N-(3-(2-(6-吗啉代吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)甲磺酰胺; N^2 -(6-吗啉代吡啶-3-基)- N^7 -(3,4,5-三甲氧基苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2,7-二胺; N^7 -甲基- N^2 -(6-吗啉代吡啶-3-基)- N^7 -(3,4,5-三甲氧基苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2,7-二胺;7-(3-(1,1-二氧化-2-异噻二唑烷基)苯基)-N-(6-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-胺;以及N-(3-(2-(6-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)甲磺酰胺盐酸盐。

5. 一种药物组合物,所述药物组合物包括根据权利要求1至4中的任一项所述的化合物作为有效成分。

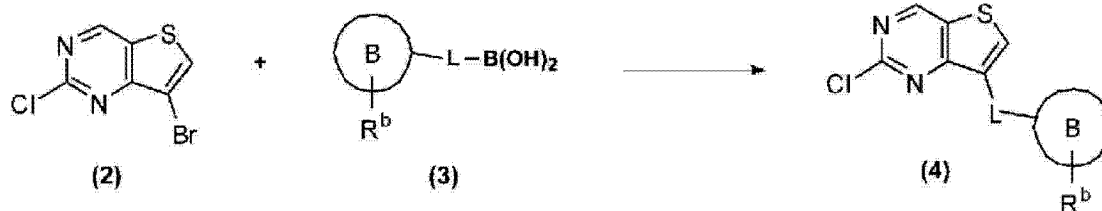
6. 根据权利要求5所述的药物组合物,所述药物组合物用于通过抑制从ALK、AuroraA、EphA1、FAK、Flt3、Fms、Itk、KDR、Kit、Met、Ret、Src、Syk、Tie2和TrkB中选择的蛋白激酶来预防或治疗癌。

7. 根据权利要求6所述的药物组合物,其中,所述癌选自于由胃癌、肺癌、肝癌、结直肠癌、小肠癌、胰腺癌、脑癌、骨癌、黑素瘤、乳腺癌、硬化性腺病、子宫癌、子宫颈癌、头颈癌、食道癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾癌、肉瘤、前列腺癌、尿道癌、膀胱癌、白血病、多发性骨髓瘤、诸如骨髓增生异常综合症的恶性血液病、包括霍奇金病和非霍奇金淋巴瘤的淋巴瘤、以及纤维腺瘤组成的组。

8. 一种用于预防并治疗癌的药剂,所述药剂包括根据权利要求1至4中的任一项所述的化合物作为有效成分。

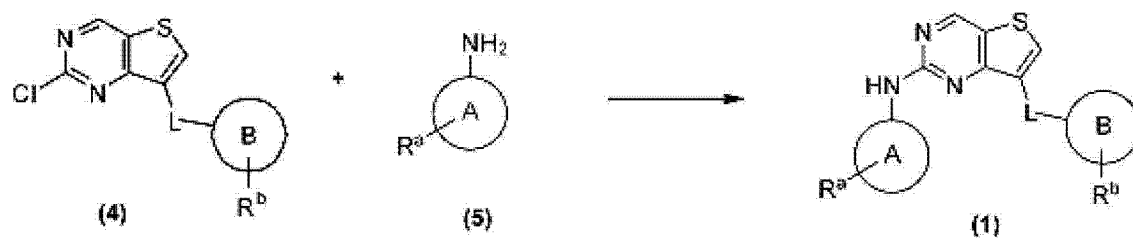
9. 一种用于制备由化学式1表示的2,7-取代的噻吩并[3,2-d]嘧啶化合物的方法,所述方法包括下述步骤:

使由化学式2表示的7-溴-2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶化合物与由化学式3表示的硼酸化合物经历Suzuki偶联反应或Buchwald胺化反应,以制备由化学式4表示的在C-7位上引入了基团B的化合物:



其中,A、B、R^a和R^b与在权利要求1中定义的相同;以及

使由化学式4表示的化合物与由化学式5表示的胺化合物经历Buchwald胺化反应,以制备由化学式1表示的2,7-取代的噻吩并[3,2-d]嘧啶化合物:



其中, A、B、 R^a 和 R^b 与在权利要求 1 中定义的相同。

10. 根据权利要求 9 所述的制备方法, 其中, 在从 $Pd_2(dba)_3$ 、 $Pd(OAc)_2$ 、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ 和 $Pd(PPh_3)_4$ 中选择金属催化剂的存在下执行 Suzuki 偶联反应或 Buchwald 胺化反应。

作为蛋白激酶抑制剂的 2,7- 取代的噻吩并 [3,2-D] 嘧啶化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及一种具有蛋白激酶抑制活性的 2,7- 取代的噻吩并 [3,2-d] 嘧啶化合物、一种药学上可接受的盐和一种包括该化合物作为有效成分的用于预防并治疗由异常细胞生长引起的疾病的药物组合物。

背景技术

[0002] 蛋白激酶是对蛋白的酪氨酸、丝氨酸和苏氨酸残基上的羟基的磷酸化起催化作用的酶。它在细胞的生长、分化和增殖中涉及的生长因子的信号转导方面起着重要作用。

[0003] 为了保持体内稳态,需要在信号转导系统的启动和关闭方面保持良好的平衡。然而,特异的蛋白激酶的突变或过表达破坏正常细胞中的信号转导系统,并引起包括癌、炎症、代谢性疾病、脑疾病等的各种疾病。导致由异常细胞生长引起的疾病的典型蛋白激酶包括 Raf、KDR、Fms、Tie2、SAPK2a、Ret、Abl、Abl (T315I)、ALK、Aurora A、Bmx、CDK/cyclinE、Kit、Src、EGFR、EphA1、FGFR3、Flt3、Fms、IGF-1R、IKKb、IR、Itk、JAK2、KDR、Met、mTOR、PDGFRa、Plk1、Ret、Syk、Tie2、TrtB 等。

[0004] 据估计有 518 种不同类型的人类蛋白激酶基因,构成全部人类基因的大约 1.7% [Manning 等, Science, 2002, 298, 1912]。人类蛋白激酶主要分为 (90 种或更多种) 酪氨酸特异的蛋白激酶和丝氨酸 / 苏氨酸特异的蛋白激酶。酪氨酸特异的蛋白激酶可以分为 58 种受体酪氨酸激酶和 32 种细胞质 / 非受体酪氨酸激酶,前者被分成 20 个亚族,后者被分成 10 亚族。受体酪氨酸激酶具有能够结合到生长因子的细胞外结构域和能够使酪氨酸残基磷酸化的细胞质活性位。当生长因子在受体酪氨酸激酶的细胞外生长因子受体位结合时,受体酪氨酸激酶形成二聚物,并且细胞质中的酪氨酸残基自动磷酸化。然后,下游的蛋白顺序地磷酸化,并且随着信号转导在细胞核中进行,最终,引起癌的转录因子被过表达。

[0005] 粘着斑激酶 (FAK) 是在细胞质中存在的 125kD 酪氨酸特异的蛋白激酶。FAK 通过调节整合素和生长因子的信号转导系统而在细胞的迁移、增殖和存活方面起着关键作用。在包括鳞状细胞癌、侵入性直肠癌 / 乳腺癌、转移性前列腺癌、黑素瘤和神经胶质瘤的各种癌细胞中,发现 FAK 蛋白和 FAK mRNA 被过表达 / 激活。通过三个动物模型 (HeyA8、SKOV3ip1 和 HeyA8-MDR),证实 Novartis 的 FAK 抑制剂 TAE226 [Cancer Invest. 2008, 26 (2), 145] 对乳腺癌有效 [Cancer Res. 2007, 67 (22), 10976]。并且, Pfizer 的 FAK 抑制剂 PF-573, 228 [Proc. Am. Assoc. Cancer Res., 2006, 47, Abst. 5072] 在临床试验下是成功的。通过动物模型,它显示出对前列腺癌 (PC-3M)、乳腺癌 (BT474)、胰腺癌 (BxPc3)、肺癌 (H460) 和脑癌 (U87MG) 有效。另外,在动物模型中,FAK 抑制剂 (TAE226) 和多西他赛 (docetaxel) 的同时给药显示出优异的功效 (肿瘤减小了 85-97%, P 值 < 0.01) [Cancer Res. 2007, 67 (22), 10976]。

[0006] FAK 参与整合素的信号传导。当整合素受体响应于来自外部的各种刺激而聚集时,整合素的细胞质结构域 (细胞质尾区) 结合到细胞骨架和信号传导蛋白。FAK 的

FERM(4.1protein/ezrin/radixin/moesin) 结构域和 FAT(focal adhesion targeting, 粘着斑定位) 结构域独立地与整合素的细胞质结构域结合, 并使 FAK 定位在粘着斑位处。靠近粘着斑位聚集的 FAK 经由 Y397 残基的分子内或分子间磷酸化而被激活。然后, Src 激酶的 SH2 结构域结合到 FAK 的磷酸化的 Y397 残基, 从而形成 FAK/Src 复合体。结合到 FAK 的 Src 激酶进一步使 FAK 的其它酪氨酸残基 (Y407、Y576/577、Y861 和 Y925) 磷酸化。另外, FAK/Src 复合体结合到各种信号传导蛋白 (P130Cas、Grb2、PI3K 和 Grb7), 并介导磷酸化。在正常细胞中, 通过 FAK 的信号转导在严格的调节下被介导。然而, 在肿瘤化的细胞中, FAK 被过表达和激活, 由此展现出恶性肿瘤的各种特征。FAK 利于肿瘤细胞的增殖, 增加了肿瘤细胞的侵入和迁移。此外, 还已知的是, FAK 抑制癌细胞凋亡并加快血管生成。

[0007] FAK 是被包括表皮生长因子受体 (EGFR) 和血小板衍生生长因子受体 (PDGFR) 的许多生长因子受体以及整合素作为靶的蛋白。受体的过表达或被激活的受体的表达将正常细胞转变为肿瘤细胞。因此, FAK 是在受体的与肿瘤相关的信号转导中涉及的重要激酶。已经报道了 FAK 的 N 端 FERM 结构域结合到 EGFR, 在由表皮生长因子 (EGF) 介导的细胞迁移中涉及 FAK 的 C 端结构域。即, FAK 通过 N 端 FERM 结构域识别来自 EGFR 受体的信号, 并通过 C 端 FAT 结构域识别来自整合素的信号, 由此整合来自细胞外部的信号。

[0008] 可通过以各种方式抑制 FAK 来引起细胞凋亡。由 FAK 介导的细胞存活主要通过磷酸肌醇 3- 激酶 (PI 3- 激酶) 来进行。FAK 的磷酸化的 Y397 位结合到 PI 3- 激酶, 并合成作为使蛋白激酶 B (PKB, 还称作 AKT) 移动到细胞膜的第二信使的 PI (3, 4, 5)P3 和 PI (3, 4)P2, 从而它可以被 3' - 磷酸肌醇依赖性激酶 (PDK) 磷酸化。如此激活的 PKB 使凋亡蛋白 (例如, p21WAF、FKHR、Bad 和 GSK-3) 灭活, 由此抑制细胞凋亡。用于存活的另一信号是 p130Cas 的 SH3 结构域结合到 FAK 的富脯氨酸模体, 因此, FAK/Src 引起 p130Cas 的酪氨酸残基的磷酸化, 并且 Ras 被激活。

[0009] 如下解释 FAK 在细胞周期中的作用。如果 Y925 位被磷酸化, 则 FAK 结合到生长因子受体结合蛋白 2 (Grb2), 由此激活 Ras/Erk 通路。FAK 的过表达有助于 G1 到 S 相转变, FAK 相关非激酶 (FRNK) (即, FAK 的抑制剂) 的表达抑制细胞周期蛋白 D1 的表达, 并引起 CDK 抑制剂 p21 的表达, 由此延迟细胞周期的进程。然而, 细胞周期蛋白 D1 的过表达将细胞从 FRNK 引起的细胞周期阻滞中解救出来。

[0010] FAK 的唯一亚型 (即, 富脯氨酸的酪氨酸激酶 2 (PYK2)) 最高程度地分布在神经细胞中。近来, 报道了其在用于小细胞肺癌 [Oncogene. 2008, 27 (12), 1737]、前列腺癌 [Oncogene. 2007, 26 (54), 7552]、肝细胞癌 [Br. J. Cancer. 2007, 97 (1), 50] 和神经胶质瘤 [Neoplasia. 2005, 7 (5), 435] 的抗癌药物的开发中作为有用的分子靶。

[0011] FAK 包括四个结构域: 1) 4.1protein/ezrin/radixin/moesin (FERM) 结构域是与整合素受体、血小板衍生生长因子受体 (PDGFR)、表皮生长因子受体 (EGFR) 等相互作用的氨基端结构域, 并通过与激酶结构域的直接相互作用来抑制激酶活性; 2) 激酶结构域; 3) 三个富脯氨酸 (PR) 域; 以及 4) 位于羧基端的粘着斑定位 (FAT) 结构域与桩蛋白 (paxillin)、踝蛋白 (talin)、p190RhoGEF、RhoA 特异的 GDP/GTP 交换因子等相互作用。FAK 的选择性剪接产物 (即, FAK 相关非激酶结构域 (FRNK)) 包括 PR1 结构域、PR2 结构域和 FAT 结构域, 并用作 FAK 的对抗性调节因子。

[0012] 对于将被激活的 FAK, 需要位于 FERM 和激酶结构域的结合处的 Y397 的自动磷酸

化。Src 激酶结合到磷酸化的 Y397, 并继续使 Y576 和 577 磷酸化。当最终 Y925 被磷酸化时, FAK 的信号转导通过 Grb2 被导通。当前正在开发的 FAK 抑制剂显示出, 通过将激酶结构域的 ATP 结合位作为靶来抑制 Y397 的自动磷酸化。在使用动物模型的功效试验中, Y397 自动磷酸化的抑制程度是重要的量度 (生物标志)。

[0013] 在低分子量 FAK 抑制剂的开发中已经做出了如下进展。在对 FAK 抑制剂已经提出的 26 种先导化合物中, 只有 Pfizer 的 PF-562271 目前正处于 I 期临床试验。PF-562271 是 ATP 竞争性的 FAK 抑制剂 ($IC_{50} = 1.5nM$) 和同源 Pyk2 抑制剂 (13nM)。它在成纤维细胞、上皮细胞和癌细胞中抑制 FAK Y397 位处的自动磷酸化。此外, 它抑制大多数癌细胞的迁移, 但不影响正常细胞的生长。还未观察到特殊毒性, 并且在人体内移植瘤试验 (25-100mg/kgp.o.) 中, 对于前列腺癌 PC-3、乳腺癌 BT-474、结肠 LoVo、肺癌 NCI-H460、恶性胶质瘤 U-87MG 和胰腺癌 BxPC-3 细胞, 观察到肿瘤生长或肿瘤恶化被抑制了 42-90%。

[0014] 血管内皮生长因子受体 (VEGFRs) 是受体酪氨酸激酶 (RTKs), 并且是血管生成的重要调节因子。它们参与血管和淋巴管的形成, 并参与体内稳态, 并且对神经细胞有重要影响。血管内皮生长因子 (VEGF) 主要通过血管内皮细胞、造血细胞和基质细胞在缺氧条件下或者通过来自诸如 TGF β 、白介素和 PDGF 的生长因子的刺激而生成。VEGF 结合到 VEGFR-1、-2 和 -3。每种 VEGF 异构体结合到特异的受体, 由此引起受体纯合子或杂合子的形成, 并激活每个信号转导系统。VEGFR 的信号特异性进一步由诸如 neuropilin、硫酸乙酰肝素、钙粘素和整合素等的共同受体来微调。

[0015] VEGF 的生物学功能通过 III 型 RTK、VEGFR-1 (Flt-1)、VEGFR-2 (KDR/Flk-1) 和 VEGFR-3 (Flt-4) 介导。VEGFR 与 Fms、Kit 和 PDGFR 密切相关。每种 VEGF 结合到特异的受体。VEGF-A 结合到 VEGFR-1、-2 和受体合子, 而 VEGF-C 结合到 VEGF-2、-3。PIGF 和 VEGF-B 专门与 VEGFR-1 相互作用, VEGF-E 仅与 VEGFR-2 相互作用。VEGF-F 与 VEGFR-1 或 -2 相互作用。然而, 对于血管的形成, 优先地需要 VEGF-A、-B 和 PIGF, VEGF-C 和 -D 在淋巴管的形成中是必需的。因为血管生成向肿瘤供给营养物质和氧并为向癌细胞的转变提供途径, 所以血管生成在肿瘤的增殖和转变中是必需的。通常, 血管生成通过血管生成刺激物和血管生成抑制物达到平衡。如果该平衡被破坏, 像在癌细胞的那样, 则最影响血管内皮细胞的生长因子 (即, VEGF) 激活其受体 VEGFR。目前, 正在对使用低分子量合成物质抑制 VEGF 的受体酪氨酸激酶的抑制剂进行各种研究, 低分子量合成物质的优点在于它们也可适用于实体瘤, 并具有较少的副作用, 因为它们仅抑制癌细胞中的血管生成。

[0016] Tie2 是一种受体酪氨酸激酶, 并与血管生成和脉管系统高度相关。在所有脊椎动物中, Tie2 的域结构得到很高程度的保存 [Lyons 等, 1998]。Tie2 的配体是血管生成素 (Ang)。Ang2 不引起 Tie2 的自动磷酸化, 但通过 Ang1 干扰 Tie2 的激活。在内皮细胞中, Tie2 通过 Ang2 的激活引起 PI3K-Akt 的激活 [Jones 等, 1999]。在丝裂素激活的蛋白激酶 (MAPK) 信号转导通路 (其是 Tie2 的主要信号转导系统) 中, 接头蛋白 GRB2 和蛋白酪氨酸磷酸酶 SHP2 在 Tie2 受体酪氨酸激酶通过自动磷酸化的二聚化中起到关键作用。Ang/Tie2 和 VEGF 信号转导通路在癌细胞的血管生成中是重要的。Tie2 在血管内皮细胞中被表达。特别地, 此表达在被癌细胞侵入的位上显著地增加。在乳腺癌中观察到 Tie2 的过表达 [Peters 等, 1998], 并且还在子宫癌、肝癌和脑癌中观察到 Tie2 的过表达。

[0017] 已经合成出具有噻吩并 [3, 2-d] 嘧啶结构的若干化合物。然而, 本发明的在噻吩

并 [3,2-d] 嘧啶的 2 位和 7 位具有特定取代基的取代的噻吩并 [3,2-d] 嘧啶化合物是没有在任何文献中公开的新型化合物。此外,没有在任何文献中预测到在 2 位和 7 位具有特定取代基的取代的噻吩并 [3,2-d] 嘧啶化合物的对各种蛋白激酶的抑制活性或者该可能性。

发明内容

[0018] 技术问题

[0019] 本发明的目的是提供一种在噻吩并 [3,2-d] 嘧啶的 2 位和 7 位具有特定取代基的新型 2,7- 取代的噻吩并 [3,2-d] 嘧啶化合物及其药学上可接受的盐。

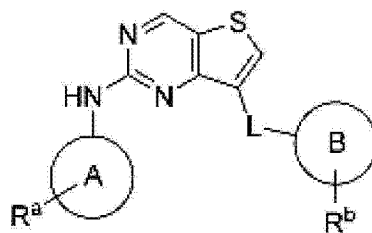
[0020] 本发明的另一目的是提供一种包括该新型 2,7- 取代的噻吩并 [3,2-d] 嘧啶化合物或其药学上可接受的盐作为有效成分的用于预防并治疗由异常细胞生长引起的疾病的药物组合物。

[0021] 问题的解决方案

[0022] 本发明提供一种由化学式 1 表示的 2,7- 取代的噻吩并 [3,2-d] 嘧啶化合物、其药学上可接受的盐、其水合物或其溶剂合物：

[0023] [化学式 1]

[0024]



[0025] 其中：

[0026] A 表示包括从氮原子、氧原子和硫原子中选择的 1-4 个杂原子的 5-14 元杂芳基；

[0027] R^a 表示氢、卤素、氧代 ($=O$)、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基羰基、 C_1-C_6 烷氧羰基、氨基 C_1-C_6 烷氧基、单 (C_1-C_6 烷基) 氨基 C_1-C_6 烷氧基、二 (C_1-C_6 烷基) 氨基 C_1-C_6 烷氧基、取代的或未取代的杂环、或者取代的或未取代的苯基；

[0028] L 不存在或者表示 $-NH-$ 或 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$ ；

[0029] B 表示苯基或者包括从氮原子、氧原子和硫原子中选择的 1-4 个杂原子的 5-14 元单杂芳基或稠合杂芳基；

[0030] R^b 表示氢、硝基、氨基、羟基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 $-(CH_2)_n-R^1$ 、 $-C(O)OR^2$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^2C(O)R^3$ 、 $-NR^2C(O)NR^3R^4$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 或 $-NR^2SO_2R^3$ ；

[0031] n 表示 0 至 3 的整数；

[0032] R^1 表示氢、 C_1-C_6 烷基、卤代烷基、羟基、甲磺酰基、苯基或者取代的或未取代的杂环；

[0033] R^2 表示氢或 C_1-C_6 烷基；

[0034] R^3 和 R^4 相同或不同,并表示氢、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或者取代的或未取代的苯基；

[0035] 取代的苯基取代有从卤素、 C_1-C_6 卤代烷基、羧基和 C_1-C_6 烷氧羰基中选择的取代基；以及

[0036] 取代的杂环表示取代有从 C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 羟烷基中选择的取代基的吗啉代、哌啶基或哌嗪基。

[0037] 发明的有益效果

[0038] 由化学式 1 表示的 2,7- 取代的噻吩并 [3,2-d] 嘧啶化合物、其药学上可接受的盐、其水合物或其溶剂合物具有抑制从 ALK、Aurora A、EphA1、FAK、Flt3、Fms、Itk、KDR、Kit、Met、Ret、Src、Syk、Tie2 和 TrkB 中选择的蛋白激酶的活性的优异能力,并且对于预防并治疗由异常细胞生长引起的疾病是有效的。

[0039] 具体地说,根据本发明的化合物可以预防或治疗的由异常细胞生长引起的疾病可以包括从胃癌、肺癌、肝癌、结直肠癌、小肠癌、胰腺癌、脑癌、骨癌、黑素瘤、乳腺癌、硬化性腺病、子宫癌、子宫颈癌、头颈癌、食道癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾癌、肉瘤、前列腺癌、尿道癌、膀胱癌、白血病、多发性骨髓瘤、诸如骨髓增生异常综合症的恶性血液病、诸如霍奇金病和非霍奇金淋巴瘤的淋巴瘤、纤维腺瘤等中选择的各种肿瘤。

[0040] 用于实施本发明的最佳方式

[0041] 在下文中,将详细描述本发明的实施例。

[0042] 可以通过在本领域中通常采用的方法来制备由化学式 1 表示的 2,7- 取代的噻吩并 [3,2-d] 嘧啶化合物的药学上可接受的盐。药学上可接受的盐应当对人体具有较小毒性,并且不应当对母体化合物的生物活性以及物理和化学性质具有负面影响。药学上可接受的盐包括:游离酸、由化学式 1 表示的碱化合物的酸加成盐、碱金属盐(例如,钠盐)、碱土金属盐(例如,钙盐)、有机盐、由化学式 1 表示的羧酸的有机碱加成盐、以及氨基酸加成盐。可用于制备药学上可接受的盐的游离酸包括无机酸或有机酸。无机酸可以是盐酸、硫酸、硝酸、磷酸、高氯酸、溴酸等。有机酸可以是乙酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、富马酸、马来酸、丙二酸、苯二甲酸、琥珀酸、乳酸、柠檬酸、葡糖酸、酒石酸、水杨酸、苹果酸、草酸、苯甲酸、亚甲基双羧酸(embonic acid)、天冬氨酸、谷氨酸等。可用于制备有机碱加成盐的有机碱包括三(羟基甲基)甲胺、二环己基胺等。可用于制备氨基酸加成盐的氨基酸包括天然存在的氨基酸,例如丙氨酸、氨基乙酸等。

[0043] 除了药学上可接受的盐之外,由化学式 1 表示的 2,7- 取代的噻吩并 [3,2-d] 嘧啶化合物包括所有水合物和溶剂合物。可以如下制备水合物或溶剂合物:将由化学式 1 表示的 2,7- 取代的噻吩并 [3,2-d] 嘧啶化合物溶于诸如甲醇、乙醇、丙酮或 1,4- 二氧杂环己烷的水混溶性溶剂中;向其中加入游离酸或游离碱;然后执行结晶或重结晶。因此,除了可通过例如冻干法制备的包含各种量的水的化合物之外,本发明的化合物还包括含有水合物的化学计量的溶剂合物。

[0044] 下面给出与用于限定根据本发明的化合物的取代基有关的详细描述。

[0045] 在本发明中,“卤素原子”是指氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

[0046] 在本发明中,“烷基”是指 C_1-C_6 脂肪族饱和烃基,其包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、环丁基、环丙基甲基、正戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、环戊基、环丁基甲基、正己基、异己基、环己基、环戊基甲基等。

[0047] 在本发明中,“卤代烷基”是指一个或多个氢被卤素原子取代的烷基,例如三氟甲基。

[0048] 在本发明中,“烷氧基”是指氢被 C_1-C_6 烷基取代基取代的羟基,例如甲氧基、乙氧

基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基和叔丁氧基。

[0049] 在本发明中,“杂芳基”是指含有从氧原子、氮原子和硫原子中选择一个或多个杂原子的单环、双环或三环芳香杂烃基,例如吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、三唑基、吡啶基、异吡啶基、苯并呋喃基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、异苯并呋喃基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、二苯并噻吩基、萘啶基、苯并异噻唑基、喹啉基、异喹啉基、喹啉基、酞嗪基、酞嗪基、喹啉基等。

[0050] 在本发明中,“杂环”是指含有一个或多个杂原子的杂烃环,例如吗啉基、哌啶基、哌嗪基、N-保护哌嗪基等。

[0051] 优选地,在由化学式 1 表示的 2,7-取代的噻吩并[3,2-d]嘧啶化合物中,A 表示从噻吩基、噻唑基、噻二唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、萘啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基和二氢喹啉基中选择的杂芳基; R^a 表示氢、卤素、氧代(=O)、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基羰基、 C_1-C_6 烷氧羰基、氨基 C_1-C_6 烷氧基、单(C_1-C_6 烷基)氨基 C_1-C_6 烷氧基、二(C_1-C_6 烷基)氨基 C_1-C_6 烷氧基、吗啉代、哌嗪基、4-(C_1-C_6 烷基)哌嗪基、4-(C_1-C_6 羟烷基)哌嗪基、或者取代的或未取代的苯基;L 不存在或表示 -NH- 或 -N(C_1-C_6 烷基)-;B 表示苯基或喹啉基; R^b 表示氢、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 $-(CH_2)_n-R^1$ 、 $-C(O)NR^3R^4$ 、 $-NR^2C(O)R^3$ 、 $-NR^2C(O)NR^3R^4$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 或 $-NR^2SO_2R^3$;n 表示 0 至 3 的整数; R^1 表示氢、1,1-二氧代异噻二唑烷基、吗啉代、哌啶基、哌嗪基或 4-(C_1-C_6 烷基)哌嗪基; R^2 表示氢或 C_1-C_6 烷基; R^3 和 R^4 相同或不同,并表示氢、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或者取代的或未取代的苯基;取代的苯基取代有从卤素、 C_1-C_6 卤代烷基、羰基和 C_1-C_6 烷氧羰基中选择的取代基。

[0052] 特别优选地,在由化学式 1 表示的 2,7-取代的噻吩并[3,2-d]嘧啶化合物中,A 表示吡啶基; R^a 表示甲基、乙基、吗啉代、二甲基氨基乙氧基、4-乙基哌嗪基或 4-(2-羟乙基)哌嗪基;L 不存在;B 表示苯基或喹啉基; R^b 表示氢、 $-NHSO_2CH_3$ 或 $-C(O)NH-$ 环丙基。

[0053] 由化学式 1 表示的 2,7-取代的噻吩并[3,2-d]嘧啶化合物的具体示例包括:

[0054] N-(3-(2-(6-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)甲磺酰胺;

[0055] N-(3-(2-(1H-四唑-5-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)甲磺酰胺;

[0056] N-(3-(2-(6-氟苯并[d]噻唑-2-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)甲磺酰胺;

[0057] N-(3-(2-(4,5-二甲基噻唑-2-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)甲磺酰胺;

[0058] N-(3-(2-(5-苯基-1,3,4-噻二唑-2-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)甲磺酰胺;

[0059] N-(3-(2-(4-苯基噻唑-2-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)甲磺酰胺;

[0060] N-(3-(2-(吡嗪-2-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)甲磺酰胺;

[0061] N-(3-(2-(3H-苯并[d]咪唑-5-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)甲磺酰胺;

[0062] N-(3-(2-(5,7-二甲基-1,8-萘啶-2-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)甲磺酰胺;

基) 甲磺酰胺;

[0063] N-(3-(2-(6- 甲基苯并 [d] 噻唑 -2- 基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基) 苯基) 甲磺酰胺;

[0064] N-(3-(2-(6- 甲基吡啶 -3- 基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基) 苯基) 甲磺酰胺;

[0065] N-(3-(2-(6- 吗啉代吡啶 -3- 基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基) 苯基) 甲磺酰胺;

[0066] N-(3-(2-(6-(2-(二甲基氨基) 乙氧基) 吡啶 -3- 基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基) 苯基) 甲磺酰胺;

[0067] 3-(5-(7-(3-(甲基亚磺酰氨基) 苯基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -2- 基氨基) 吡啶 -2- 基) 苯甲酸乙酯;

[0068] 4-(5-(7-(3-(甲基亚磺酰氨基) 苯基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -2- 基氨基) 吡啶 -2- 基) 苯甲酸乙酯;

[0069] 5-(7-(3-(甲基亚磺酰氨基) 苯基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -2- 基氨基) 烟酸乙酯;

[0070] N-(3-(2-(6- 吗啉代嘧啶 -4- 基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基) 苯基) 甲磺酰胺;

[0071] N-(3-(2-(6-(4- 乙基哌嗪 -1- 基) 嘧啶 -4- 基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基) 苯基) 甲磺酰胺;

[0072] N-(3-(2-(6-(4- 羟乙基哌嗪 -1- 基) 吡啶 -3- 基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基) 苯基) 甲磺酰胺;

[0073] N-(3-(2-(3- 甲基 -4- 氧代 -3,4- 二氢喹唑啉 -7- 基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基) 苯基) 甲磺酰胺;

[0074] N-(3-(2-(5- 乙酰基噻吩 -2- 基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基) 苯基) 甲磺酰胺;

[0075] 7-(4-((4- 乙基哌嗪 -1- 基) 甲基) 苯基)-N-(6- 吗啉代吡啶 -3- 基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -2- 胺;

[0076] N-(6- 吗啉代吡啶 -3- 基)-7-(4-(哌啶 -1- 基甲基) 苯基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -2- 胺;

[0077] 7-(4-(吗啉代甲基) 苯基)-N-(6- 吗啉代吡啶 -3- 基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -2- 胺;

[0078] N- 环丙基 -3-(2-(6-(4- 乙基哌嗪 -1- 基) 吡啶 -3- 基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基) 苯甲酰胺;

[0079] N- 环丙基 -3-(2-(6- 甲基吡啶 -3- 基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基) 苯甲酰胺;

[0080] N- 环丙基 -3-(2-(6- 吗啉代吡啶 -3- 基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基) 苯甲酰胺;

[0081] N- 环丙基 -3-(2-(6-(4-(2- 羟乙基) 哌嗪 -1- 基)-2- 甲基嘧啶 -4- 基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基) 苯甲酰胺;

[0082] 3-(2-(6-(4-(2- 羟乙基) 哌嗪 -1- 基)-2- 甲基嘧啶 -4- 基氨基) 噻吩并 [3,2-d]

嘧啶-7-基)-N-甲基苯磺酰胺；

[0083] N-(6-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-(喹啉-3-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-胺；

[0084] N-(6-甲基吡啶-3-基)-7-(喹啉-3-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-胺；

[0085] N-(6-吗啉代吡啶-3-基)-7-(喹啉-3-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-胺；

[0086] N-(3-(2-(6-吗啉代吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)环丙酰胺；

[0087] N-(3-(2-(6-吗啉代吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)乙酰胺；

[0088] N-(3-(2-(1H-四唑-5-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)甲磺酰胺；

[0089] N-(3-(2-(6-吗啉代吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)异丙酰胺；

[0090] 4-氯-N-(3-(2-(6-吗啉代吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺；

[0091] N-(3-(2-(6-吗啉代吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)乙磺酰胺；

[0092] N-(3-(2-(6-吗啉代吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)环丙磺酰胺；

[0093] 1-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-3-(3-(2-(6-吗啉代吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)脲；

[0094] 1-环己基-3-(3-(2-(6-吗啉代吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)脲；

[0095] 1-(3-(2-(6-吗啉代吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)-3-(2,2-三氟乙基)脲；

[0096] N-(6-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-(2-(三氟甲基)苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-胺；

[0097] N-(6-吗啉代吡啶-3-基)-7-(2-(三氟甲基)苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-胺；

[0098] N-(3-(2-(6-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺；

[0099] N-甲基-N-(3-(2-(6-甲基吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)甲磺酰胺；

[0100] N-甲基-N-(3-(2-(6-吗啉代吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)甲磺酰胺；

[0101] N²-(6-吗啉代吡啶-3-基)-N⁷-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2,7-二胺；

[0102] N⁷-甲基-N²-(6-吗啉代吡啶-3-基)-N⁷-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2,7-二胺；

[0103] 7-(3-(1,1-二氧化-2-异噻二唑烷基)苯基)-N-(6-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-胺；以及

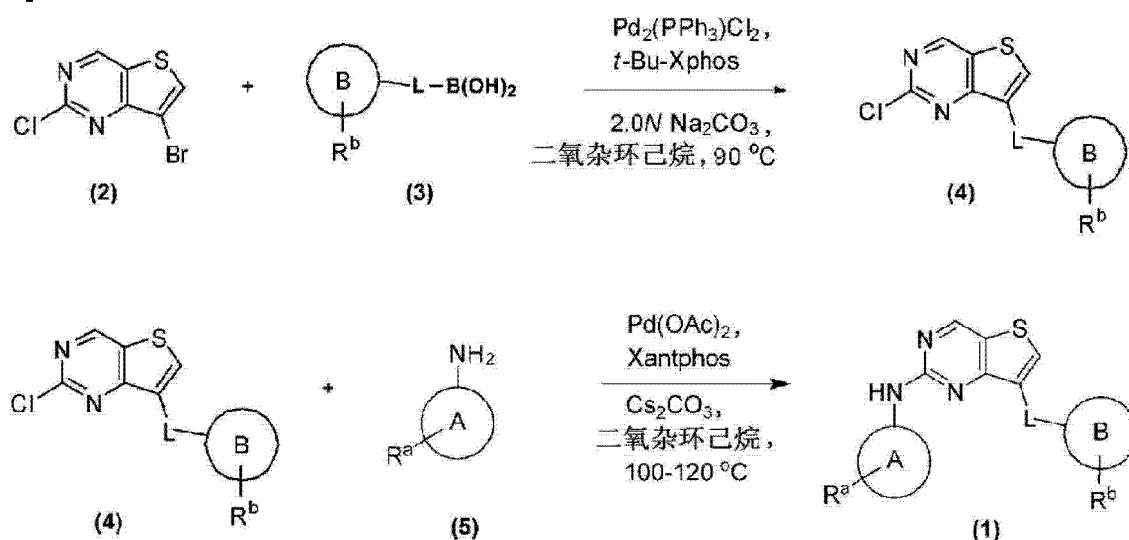
[0104] N-(3-(2-(6-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)甲磺酰胺盐酸盐。

[0105] 本发明还提供了用于制备由化学式 1 表示的 2,7-取代的噻吩并[3,2-d]嘧啶化合物的方法。典型的示例是方案 1。

[0106] 根据方案 1,通过两个偶联反应来制备由化学式 1 表示的 2,7-取代的噻吩并[3,2-d]嘧啶化合物:

[0107] [方案 1]

[0108]



[0109] 其中, A、B、 R^a 和 R^b 与上面定义的相同。

[0110] 在第一偶联反应中,使由化学式 2 表示的 7-溴-2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶与由化学式 3 表示的硼酸化合物经历 Suzuki 偶联反应或 Buchwald 胺化反应,以制备由化学式 4 表示的在 C-7 位上引入了基团 B 的化合物。

[0111] 在第二偶联反应中,使由化学式 4 表示的化合物与由化学式 5 表示的胺化合物经历 Buchwald 胺化反应,以制备由化学式 1 表示的 2,7-取代的噻吩并[3,2-d]嘧啶化合物。

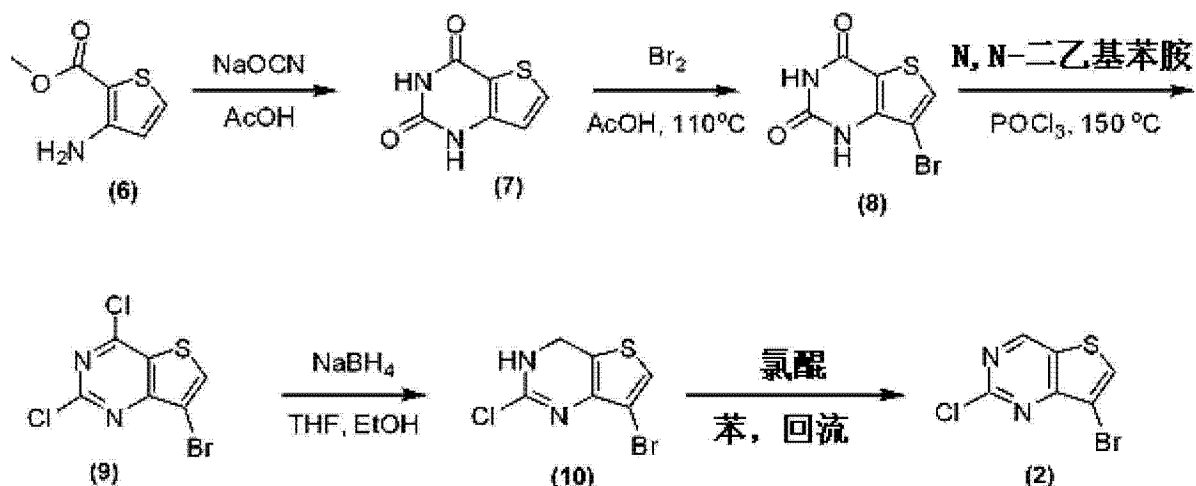
[0112] 在方案 1 的 Suzuki 偶联反应和 Buchwald 胺化反应中,可以使用 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 等作为金属催化剂。并且,可以使用 Xantphos (CAS 号:161265-03-8)、Davephos (CAS 号:213697-53-1)、Johnphos (CAS 号:224311-51-7)、X-phos (CAS 号:564483-18-7)、叔丁基 Xphos (CAS 号:564483-19-8) 等作为配体。并且,可以使用碱金属或碱土金属的碳酸盐、硫酸盐、磷酸盐、醇盐等作为碱。具体示例包括 K_2CO_3 、 CsCO_3 、 Na_2CO_3 、 K_3PO_4 、 NaOt-Bu 、 KOt-Bu 等。

[0113] 在偶联反应中,可以使用常用有机溶剂作为反应溶剂,包括四氢呋喃、二氧杂环己烷、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲亚砜、2-丁醇、2-戊醇等。反应温度保持在 50°C 至 200°C ,优选地保持在 80°C 至 150°C 。

[0114] 可以根据方案 2 来制备用作方案 1 中的起始材料的由化学式 2 表示的 7-溴-2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺化合物:

[0115] [方案 2]

[0116]



[0117] 根据方案2,通过下面的5步工艺来制备由化学式2表示的7-溴-2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺化合物。

[0118] 在第一步中,使用氰酸钠(NaOCN),通过由化学式6表示的3-氨基噻吩-2-羧酸甲酯化合物的氨基与酯基的环化来形成嘧啶-2,4-二酮主链。

[0119] 在第二步中,在由化学式7表示的噻吩并[3,2-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮化合物的C-7位上引入溴基。此步骤可以在高温下(110°C)在乙酸的存在下使用溴来执行。

[0120] 在第三步中,使由化学式8表示的7-溴噻吩并[3,2-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮化合物的嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮环转变为2,4-二氯嘧啶环。此步骤可以在高温下(150°C)在N,N-二甲基苯胺的存在下使用磷酰氯(POCl_3)来执行。

[0121] 在第四步中,去除由化学式9表示的7-溴-2,4-二氯噻吩并[3,2-d]嘧啶的C-4位上的氯基,并还原N3-C4键。此步骤可以在乙醇/四氢呋喃(THF)溶剂中使用硼氢化钠(NaBH_4)来执行。

[0122] 最后,在第五步中,将由化学式10表示的7-溴-2-氯-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶化合物的N3-C4键氧化。此步骤可以通过在苯溶剂中使用氯醌(2,3,5,6-四氯对苯醌)作为氧化剂进行回流搅拌来执行。

[0123] 可以使用由化学式1表示的2,7-取代的噻吩并[3,2-d]嘧啶化合物、其异构体、其药学上可接受的盐、其溶剂合物和其水合物作为用于预防或治疗由异常细胞生长引起的疾病的药剂,因为它们对各种蛋白激酶(例如,KDR、ALK、Aurora A、Kit、Src、EphA1、Flt3、Fms、Itk、Met、Ret、Syk、Tie2和TrkB)展现出优异的抑制活性。由异常细胞生长引起的疾病的示例包括各种肿瘤,例如胃癌、肺癌、肝癌、结直肠癌、小肠癌、胰腺癌、脑癌、骨癌、黑色素瘤、乳腺癌、硬化性腺病、子宫癌、子宫颈癌、头颈癌、食道癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾癌、肉瘤、前列腺癌、尿道癌、膀胱癌、白血病、多发性骨髓瘤、诸如骨髓增生异常综合征的恶性血液病、诸如霍奇金病和非霍奇金淋巴瘤的淋巴瘤、纤维腺瘤等。

[0124] 因此,本发明提供了包括由化学式1表示的2,7-取代的噻吩并[3,2-d]嘧啶化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其水合物作为有效成分的药物组合物,以及用于预防并治疗由异常细胞生长引起的各种肿瘤的药剂。

[0125] 本发明的药物组合物包括由化学式1表示的2,7-取代的噻吩并[3,2-d]嘧啶化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其水合物作为有效成分,并且还可以包括常用的、无毒的、药学上可接受的载体、辅料、赋形剂等,以制备在药学领域中常用的制剂,例如

用于口服给药的制剂（比如，片剂、胶囊、锭剂、液体、混悬剂等）和用于非消化道给药的制剂。

[0126] 可在本发明的药物组合中使用的赋形剂包括甜味剂、粘结剂、增溶剂、润湿剂、乳化剂、等张剂、吸附剂、崩解剂、抗氧化剂、防腐剂、润滑剂、填充剂、芳香剂等。例如，可以使用乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素、甘氨酸、硅石、滑石、硬脂酸、硬脂精、硬脂酸镁、硅酸铝镁、淀粉、明胶、黄蓍树胶、藻酸、藻酸钠、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、琼脂、水、乙醇、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、氯化钠、氯化钙、柑橙香精、草莓香精、香草调味剂等。

[0127] 根据本发明的化合物的给药剂量可以根据病人的年龄、体重、性别和身体状况、给药类型、疾病严重程度等而改变。基于重 70kg 的成年病人，给药剂量通常可以为 0.01mg/天至 1,000mg/天。按照医师或药剂师的决定，可以一天以预定的时间间隔给药一次到若干次。

[0128] 本发明的方式

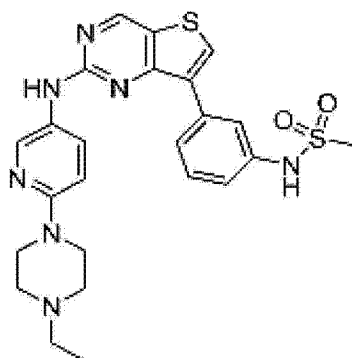
[0129] 现在将描述示例、制剂示例和试验示例。然而，下面的示例、制剂示例和试验示例仅是为了举例说明的目的，并不意图限制本发明的范围。

[0130] [示例]

[0131] 示例 1 :N-(3-(2-(6-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)甲磺酰胺

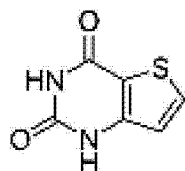
[0132] 如下通过 10 步合成工艺来制备由下面的结构式表示的示例 1 的化合物。

[0133]



[0134] 步骤 1 :噻吩并[3,2-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0135]



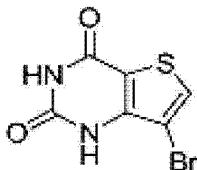
[0136] 向氰酸钠 (5.0g, 77.0mmol) 溶于水 (15.0mL) 获得的溶液中，缓慢地逐滴加入溶于 50%冰醋酸和水的混合溶液 (90mL) 中的 3-氨基噻吩-2-羧酸甲酯 (6.05g, 38.4mmol)。在室温下搅拌 5 小时之后，将如此制备的白色沉淀物进行过滤。将此白色固体溶于 2.0N 氢氧化钠溶液 (90.0mL) 中。将此混合物溶液冷却到 0℃，并使用乙酸酸化。将如此制备的白色固体过滤之后进行干燥，从而得到目标化合物噻吩并[3,2-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (5.2g, 产率为 81%)。

[0137] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.33 (bs, 2H), 8.10 (d, J = 5.2Hz, 1H), 8.10 (d, J =

5. 2Hz, 1H), MS m/z : 168. 94[M+1]。

[0138] 步骤 2: 7- 溴噻吩并 [3, 2-d] 嘧啶 -2, 4(1H, 3H)- 二酮

[0139]

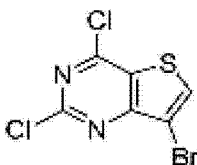


[0140] 向噻吩并 [3, 2-d] 嘧啶 -2, 4(1H, 3H)- 二酮 (5. 0g, 29. 5mmol) 溶于冰醋酸 (200mL) 获得的溶液中, 加入溴 (4. 55mL, 89. 0mmol)。将反应混合物溶液在 110℃ 搅拌 30 小时, 冷却至室温, 然后缓慢地加入到冰水 (400mL) 中。将如此制备的固体过滤之后进行干燥, 用水清洗若干次并干燥, 从而得到目标化合物 7- 溴噻吩并 [3, 2-d] 嘧啶 -2, 4(1H, 3H)- 二酮 (6. 5g, 产率为 90%)。

[0141] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11. 54(s, 1H), 11. 42(s, 1H), 8. 24(s, 1H), MS m/z : 247. 34, 249. 32[M+1]。

[0142] 步骤 3: 7- 溴 -2, 4- 二氯噻吩并 [3, 2-d] 嘧啶

[0143]

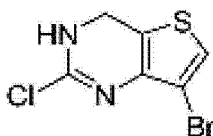


[0144] 向 7- 溴噻吩并 [3, 2-d] 嘧啶 -2, 4(1H, 3H)- 二酮 (6. 6g, 26. 7mmol) 中加入磷酰氯 (24. 6mL, 267mmol), 然后向其中缓慢地加入 N, H- 二乙基苯胺 (17. 1mL, 106. 8mmol)。将反应混合物溶液在 150℃ 搅拌 5 小时。将混合物溶液冷却至室温, 然后缓慢地加入到冰水 (300mL) 中。用冰水将如此制备的固体清洗之后进行干燥, 从而得到目标化合物 7- 溴 -2, 4- 二氯噻吩并 [3, 2-d] 嘧啶 (6. 2g, 产率为 82%)。

[0145] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8. 40(s, 1H), MS m/z : 282. 96, 284. 96, 286. 96[M+1]。

[0146] 步骤 4: 7- 溴 -2- 氯 -3, 4- 二氢噻吩并 [3, 2-d] 嘧啶

[0147]

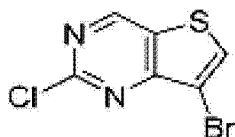


[0148] 将 7- 溴 -2, 4- 二氯噻吩并 [3, 2-d] 嘧啶 (1000mg, 3. 54mmol) 溶于四氢呋喃 - 乙醇 (1/1, 30mL) 中, 并以若干等份加入硼氢化钠 (670mg, 17. 74mmol)。将反应混合物溶液冷却至室温, 并搅拌 1 小时。在加入水以使反应终止之后, 用二氯甲烷萃取混合物溶液。用盐水清洗有机层, 用硫酸镁进行干燥, 然后进行浓缩。在未纯化的情况下使用得到的 7- 溴 -2- 氯 -3, 4- 二氢噻吩并 [3, 2-d] 嘧啶 (720mg, 产率为 81%)。

[0149] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8. 38(s, 1H), 7. 49(s, 1H), 4. 78(s, 2H), MS m/z : 252. 87, 252. 89[M+1]。

[0150] 步骤 5: 7- 溴 -2- 氯噻吩并 [3, 2-d] 嘧啶

[0151]

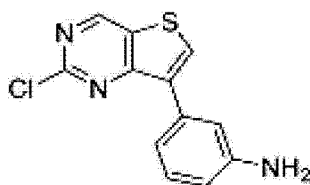


[0152] 将 7-溴-2-氯-3,4-二氢噻吩并[3,2-d]嘧啶 (750mg, 3.0mmol) 和氯醌 (740mg, 3.0mmol) 溶于苯 (30mL) 中, 并在回流下搅拌 3 小时。将反应混合物冷却至室温, 并用苯 (30mL) 稀释。用 0.5N 氢氧化钠 (30mL) 溶液和水清洗混合物溶液。用硫酸镁干燥有机层, 然后进行浓缩。通过层析 (10% 乙酸乙酯 / 己烷) 将得到的化合物进行纯化, 从而得到作为白色固体的目标化合物 (630mg, 产率为 85%)。

[0153] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.55 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), MS m/z : 248.87, 250.87 [M+1]。

[0154] 步骤 6: 3-(2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基) 苯胺

[0155]

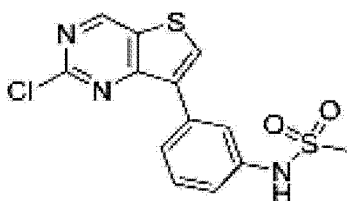


[0156] 将 7-溴-2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶 (3.645g, 14.61mmol) 溶于二氧杂环己烷 (44mL) 中, 并加入 2.0N 碳酸钠 (22mL, 43.83mmol) 和 3-氨基苯硼酸 (2g, 14.61mmol)。在对混合物溶液通氮达 10 分钟之后, 加入 $\text{Pd}_2(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2$ (615mg, 0.88mmol) 和叔丁基 Xphos (558mg, mmol)。将反应混合物溶液在 90°C 搅拌 6 小时, 并用 C 盐进行过滤。用乙酸乙酯稀释滤液, 并用盐水进行清洗。通过用硫酸镁进行干燥来浓缩有机层。通过层析 (20% 乙酸乙酯 / 己烷) 进行纯化得到目标化合物 (2.8g, 产率为 73%)。

[0157] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.14 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.27 (d, J = 6.4Hz, 2H), 6.74 (m, 1H), 3.85 (br, 2H), MS m/z : 262.04, 264.03 [M+1]。

[0158] 步骤 7: N-(3-(2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基) 苯基) 甲磺酰胺

[0159]

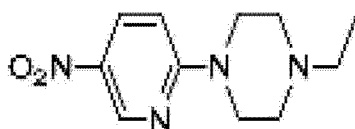


[0160] 将 3-(2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基) 苯胺 (800mg, 3.06mmol) 溶于无水四氢呋喃 (15mL) 中, 并加入甲磺酰氯 (0.27mL, 3.37mmol) 和三乙胺 (0.85mL, 6.13mmol)。将混合物溶液搅拌 2 小时, 用乙酸乙酯稀释, 然后用盐水进行清洗。通过用硫酸镁进行干燥来浓缩有机层。通过层析 (10% 乙酸乙酯 / 己烷) 进行纯化得到目标化合物 (950mg, 产率为 91%)。

[0161] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.19 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.94 (t, 1H), 7.71 (dt, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.17 (s, 3H), MS m/z : 340.02, 342.00 [M+1]。

[0162] 步骤 8: 1-乙基-4-(5-硝基吡啶-2-基) 哌嗪

[0163]

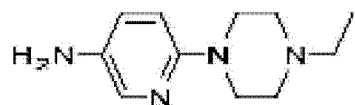


[0164] 将 2-氯-5-硝基吡啶 (800mg, 5.05mmol) 溶于二氧杂环己烷 (20mL) 中, 然后加入 1-乙基哌嗪 (1.7g, 15.15mmol) 和 N,N'-二异丙基乙胺 (927mL, 5.05mmol)。将反应混合物溶液在 70℃ 搅拌一天。将反应溶液冷却到室温, 用乙酸乙酯进行稀释, 然后用盐水进行清洗。通过用硫酸镁进行干燥来浓缩有机层。在以下反应中在未纯化的情况下使用目标化合物 (1.05g, 产率为 87%)。

[0165] MS m/z : 237.51 [M+1]。

[0166] 步骤 9 : 6-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺

[0167]

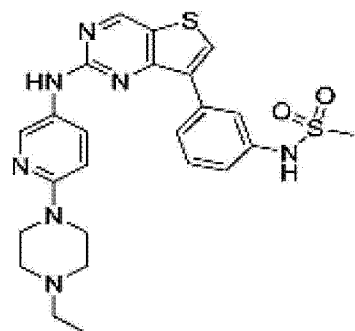


[0168] 将 1-乙基-4-(5-硝基吡啶-2-基)哌嗪 (3.09g, 13.8mmol) 溶于甲醇 (69mL) 中, 并加入 10% Pd/C (300mg)。将反应混合物在室温下在填充有氢气的气球的压力下搅拌一天。通过用 C 盐进行过滤来浓缩反应混合物溶液。在下面的反应中使用得到的目标化合物 (2.4g, 产率为 89%) 而未进行纯化。

[0169] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.59 (d, J = 2.8Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 2.8Hz, J = 8.8Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.2Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.18 (m, 4H), 2.42 (m, 4H), 2.32 (q, 2H), 1.01 (t, 3H), MS m/z : 207.44 [M+1]。

[0170] 步骤 10 : N-(3-(2-(6-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)甲磺酰胺

[0171]



[0172] 将 N-(3-(2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)甲磺酰胺 (20mg, 0.059mmol) 溶于二氧杂环己烷 (1mL) 中, 然后加入碳酸铯 (58mg, 0.18mmol) 和 6-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺 (18mg, 0.088mmol)。在对反应混合物通氮气达 10 分钟之后, 加入 Pd(OAc) $_2$ (1mg, 0.1mmol) 和 Xantphos (4mg, 0.12mmol)。将反应混合物在 120℃ 搅拌 6 小时, 并用 C 盐进行过滤。用乙酸乙酯稀释滤液, 并用盐水进行清洗。用硫酸镁干燥有机层, 并通过用 C 盐进行过滤来浓缩有机层。通过层析 (5% 甲醇 / 二氯甲烷) 进行纯化得到目标化合物 (16mg, 产率为 53%)。

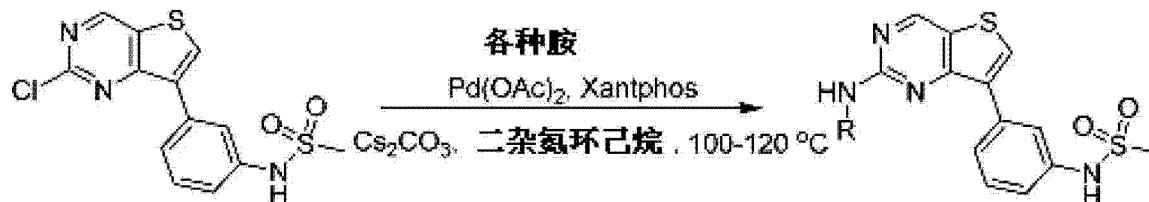
[0173] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.82 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.55 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.17 (dd, J = 2.4Hz, J = 8.9Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.8Hz, 1H),

7.46(t, 1H), 7.29(dd, $J = 1.1\text{Hz}$, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.00(d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 4.33(m, 2H), 3.21(m, 2H), 3.10(m, 6H), 3.05(s, 3H), 1.25(t, 3H), MS m/z : 510.60 $[M+1]$ 。

[0174] 示例 2 至示例 18

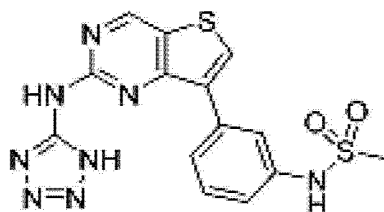
[0175] 根据下面的反应方案, 通过在示例 1 的步骤 7 中合成的 N-(3-(2-氯噻吩并 [3, 2-d] 嘧啶 -7-基) 苯基) 甲磺酰胺与各种胺化合物的 Buchwald 胺化反应来制备示例 2 至示例 18 的目标化合物。Buchwald 胺化反应的条件与示例 1 的步骤 10 的条件相同。

[0176]



[0177] 示例 2 : N-(3-(2-(1H-四唑 -5-基氨基) 噻吩并 [3, 2-d] 嘧啶 -7-基) 苯基) 甲磺酰胺

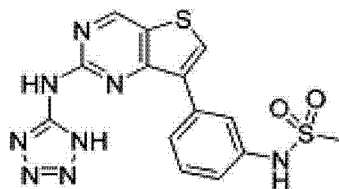
[0178]



[0179] MS m/z : 389.48 $[M+1]$ 。

[0180] 示例 3 : N-(3-(2-(6-氟苯并 [d] 噻唑 -2-基氨基) 噻吩并 [3, 2-d] 嘧啶 -7-基) 苯基) 甲磺酰胺

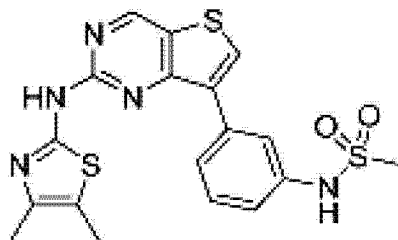
[0181]



[0182] MS m/z : 472.54 $[M+1]$ 。

[0183] 示例 4 : N-(3-(2-(4,5-二甲基噻唑 -2-基氨基) 噻吩并 [3, 2-d] 嘧啶 -7-基) 苯基) 甲磺酰胺

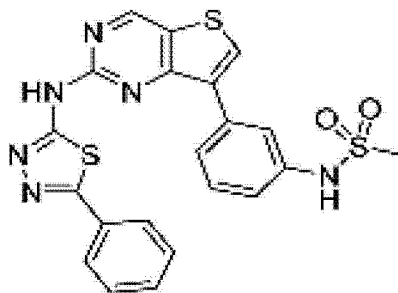
[0184]



[0185] MS m/z : 432.45 $[M+1]$ 。

[0186] 示例 5 : N-(3-(2-(5-苯基 -1,3,4-噻二唑 -2-基氨基) 噻吩并 [3, 2-d] 嘧啶 -7-基) 苯基) 甲磺酰胺

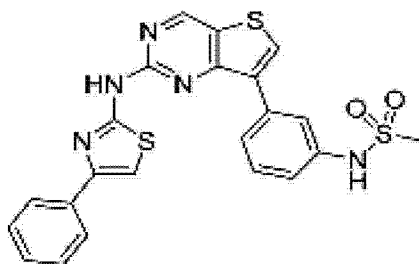
[0187]



[0188] MS m/z :481.54[M+1]。

[0189] 示例 6 :N-(3-(2-(4- 苯基噻唑 -2- 基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基) 苯基) 甲磺酰胺

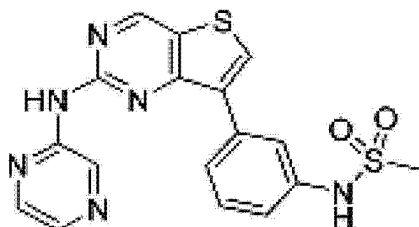
[0190]



[0191] MS m/z. 480.46[M+1]。

[0192] 示例 7 :N-(3-(2-(吡嗪 -2- 基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基) 苯基) 甲磺酰胺

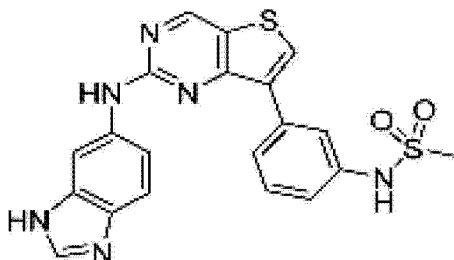
[0193]



[0194] MS m/z :399.58[M+1]。

[0195] 示例 8 :N-(3-(2-(3H- 苯并 [d] 咪唑 -5- 基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基) 苯基) 甲磺酰胺

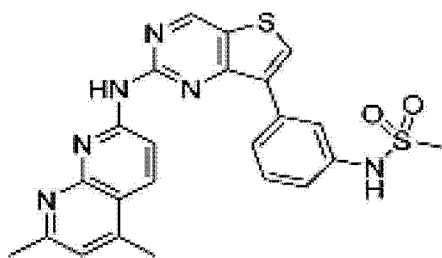
[0196]



[0197] MS m/z :437.61[M+1]。

[0198] 示例 9 :N-(3-(2-(5,7- 二甲基 -1,8- 萘啶 -2- 基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基) 苯基) 甲磺酰胺

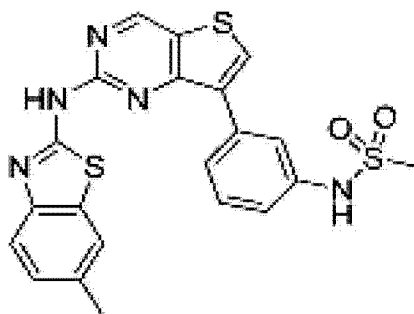
[0199]



[0200] MS m/z :477.65[M+1]。

[0201] 示例 10 :N-(3-(2-(6-甲基苯并[d]噻唑-2-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)甲磺酰胺

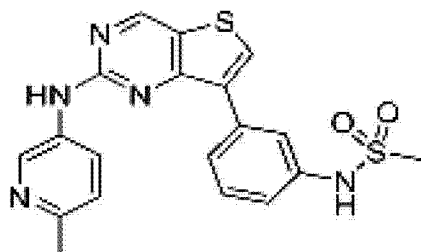
[0202]



[0203] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 9.89(s, 1H), 9.43(s, 1H), 8.63(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.84(d, J = 7.5Hz, 1H), 7.73(s, 1H), 7.56(m, 3H), 7.36(d, J = 8.1Hz, 1H), 7.22(d, J = 8.1Hz, 1H), 3.06(s, 3H), 2.44(s, 3H), MS m/z :468.72[M+1]。

[0204] 示例 11 :N-(3-(2-(6-甲基吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)甲磺酰胺

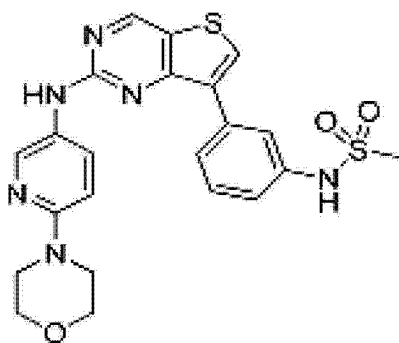
[0205]



[0206] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 10.16(s, 1H), 9.86(s, 1H), 9.32(s, 1H), 9.03(d, J = 2.0Hz, 1H), 8.54(s, 1H), 8.39(dd, J = 2.1Hz, J = 8.6Hz, 1H), 7.74(m, 2H), 7.50(m, 2H), 7.30(d, J = 8.0Hz, 1H), 3.05(s, 3H), 2.54(s, 3H), MS m/z :412.46[M+1]。

[0207] 示例 12 :N-(3-(2-(6-吗啉代吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)甲磺酰胺

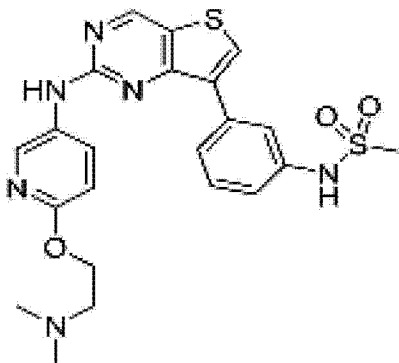
[0208]



[0209] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 9.83(s, 1H), 9.67(s, 1H), 9.23(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.49(d, J = 2.5Hz, 1H), 8.24(d, J = 9.2Hz, 1H), 7.78(s, 1H), 7.62(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.47(t, 1H), 7.26(m, 1H), 7.08(m, 1H), 3.74(m, 4H), 3.45(m, 4H), 3.03(s, 3H), MSm. /z :483.53[M+1]。

[0210] 示例 13 :N-(3-(2-(6-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)甲磺酰胺

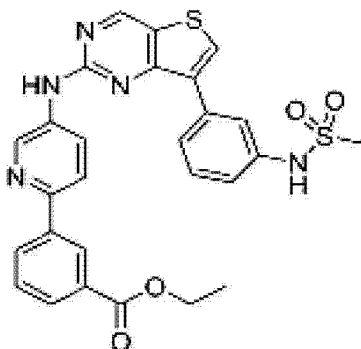
[0211]



[0212] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 9.84(s, 1H), 9.73(s, 1H), 9.24(s, 1H), 8.59(m, 1H), 8.49(s, 1H), 8.24(dd, J = 2.6Hz, J = 8.9Hz, 1H), 7.77(s, 1H), 7.74(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41(t, 1H), 7.30(m, 1H), 6.86(d, J = 9.8Hz, 1H), 4.56(m, 2H), 3.52(m, 2H), 3.05(s, 3H), 2.86(s, 6H), MS m/z :485.55[M+1]。

[0213] 示例 14 :3-(5-(7-(3-(甲基亚磺酰氨基)苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基氨基)吡啶-2-基)苯甲酸乙酯

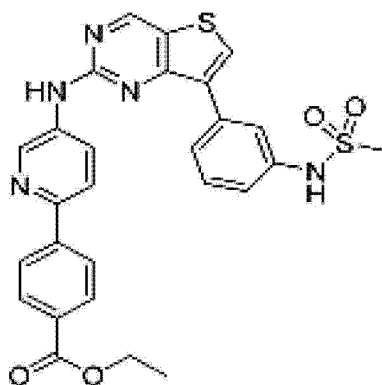
[0214]



[0215] MS m/z :546.68[M+1]。

[0216] 示例 15 :4-(5-(7-(3-(甲基亚磺酰氨基)苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基氨基)吡啶-2-基)苯甲酸乙酯

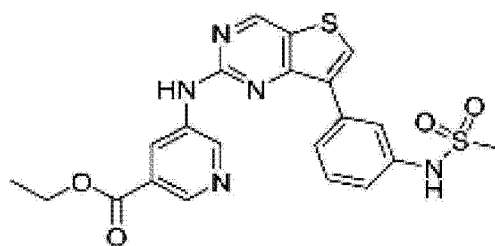
[0217]



[0218] MS m/z :546.71[M+1]。

[0219] 示例 16 :5-(7-(3-(甲基亚磺酰氨基) 苯基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -2- 基氨基) 烟酸乙酯

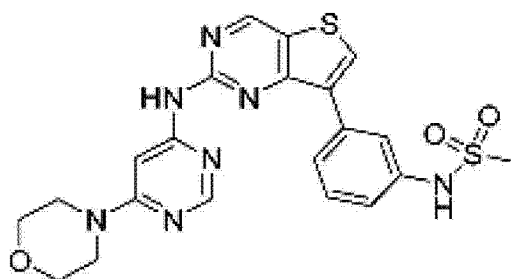
[0220]



[0221] MS m/z :470.71[M+1]。

[0222] 示例 17 :N-(3-(2-(6- 吗啉代嘧啶 -4- 基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基) 苯基) 甲磺酰胺

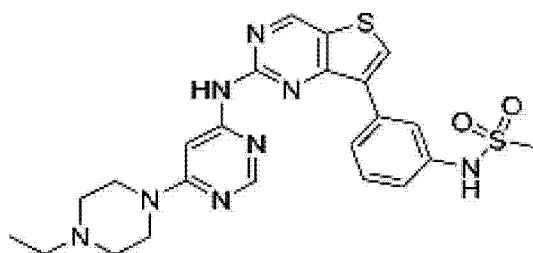
[0223]



[0224] MS m/z :484.04[M+1]。

[0225] 示例 18 :N-(3-(2-(6-(4- 乙基哌嗪 -1- 基) 嘧啶 -4- 基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基) 苯基) 甲磺酰胺

[0226]

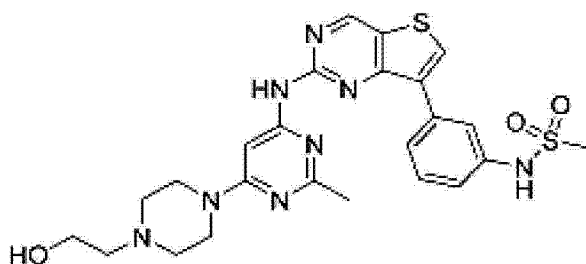


[0227] MS m/z :511.07[M+1]。

[0228] 示例 19 :N-(3-(2-(6-(4- 羟乙基哌嗪 -1- 基) 吡啶 -3- 基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基) 苯基) 甲磺酰胺

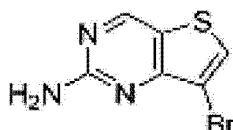
[0229] 如下通过 4 步合成工艺来制备由下面的结构式表示的示例 19 的化合物。

[0230]



[0231] 步骤 1 :7- 溴噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -2- 胺

[0232]

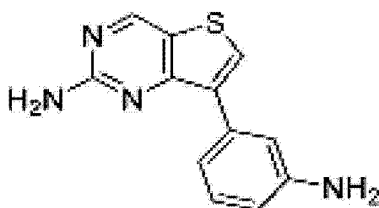


[0233] 将 7- 溴 -2- 氯噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 (1.0g, 4.03mmol) 溶于 2.0M 氨异丙醇 (10mL) 中,并在密封反应器中在 100℃ 搅拌 48 小时。将反应混合物冷却至室温,然后进行浓缩。通过层析 (50% 乙酸乙酯 / 己烷) 进行纯化得到褐色固体化合物 (560mg, 产率为 60%)。

[0234] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.95 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), MS m/z : 230.26, 232.26 [M+1]。

[0235] 步骤 2 :7-(3- 氨基苯基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -2- 胺

[0236]

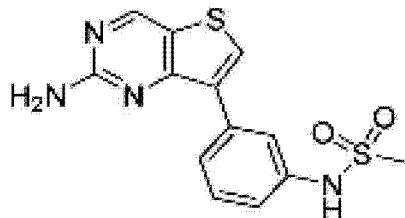


[0237] 使用 7- 溴噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -2- 胺 (200mg, 0.87mmol) 和 3- 氨基苯硼酸 (120mg, 0.87mmol), 以与示例 1 的步骤 6 相同的方式制备 7-(3- 氨基苯基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -2- 胺 (160mg, 产率为 75%)。

[0238] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.96 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.56 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), MS m/z : 243.30 [M+1]。

[0239] 步骤 3 :N-(3-(2- 氨基噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基) 苯基) 甲磺酰胺

[0240]



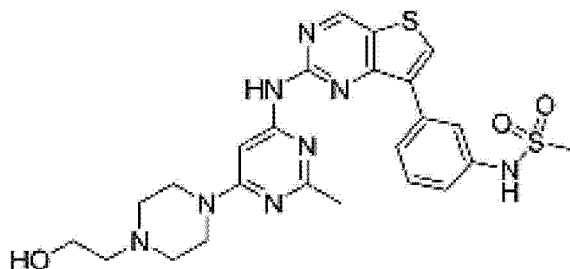
[0241] 使用 7-(3- 氨基苯基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -2- 胺 (160mg, 0.66mmol), 以与示例 1 的步骤 7 相同的方式制备 N-(3-(2- 氨基噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7- 基) 苯基) 甲磺酰胺 (182mg, 产率为 86%)。

[0242] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.00 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.74 (d, 1H),

7.71 (m, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.56 (s, 2H), 3.05 (s, 3H), MS m/z : 320.99 [M+1]。

[0243] 步骤4: N-(3-(2-(6-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)甲磺酰胺

[0244]

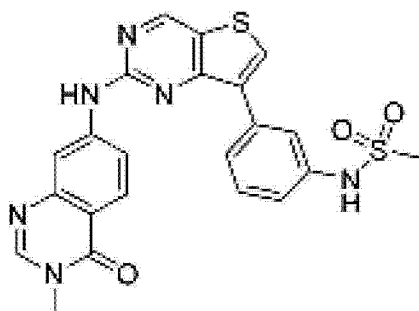


[0245] 使用 N-(3-(2-氨基噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)甲磺酰胺 (20mg, 0.062mmol) 和 2-(4-(6-氯-2-甲基嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙醇 (16mg, 0.062mmol), 以与示例1的步骤10相同的方式制备 N-(3-(2-(6-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)甲磺酰胺 (18mg, 产率为 53%)。

[0246] MS m/z : 541.06 [M+1]。

[0247] 示例20: N-(3-(2-(3-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)甲磺酰胺

[0248]

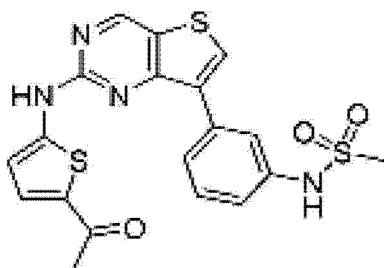


[0249] 使用 7-溴-3-甲基喹唑啉-4(3H)-酮, 以与示例19的步骤4相同的方式制备 N-(3-(2-(3-甲基-4-氧代-3,4-二氢喹唑啉-7-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)甲磺酰胺。

[0250] MS m/z : 479.00 [M+1]。

[0251] 示例21: N-(3-(2-(5-乙酰基噻吩-2-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)甲磺酰胺

[0252]



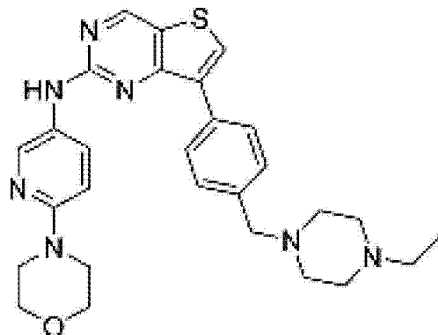
[0253] 使用 1-(5-溴噻吩-2-基)乙酮, 以与示例19的步骤4相同的方式制备 N-(3-(2-(5-乙酰基噻吩-2-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)甲磺酰胺。

[0254] MS m/z : 479.00 [M+1]。

[0255] 示例 22: 7-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-N-(6-吗啉代吡啶-3-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-胺

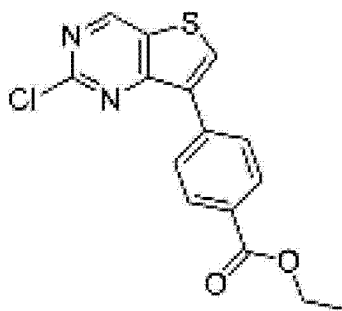
[0256] 如下通过 5 步合成工艺来制备由下面的结构式表示的示例 22 的化合物。

[0257]



[0258] 步骤 1: 4-(2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯甲酸乙酯

[0259]

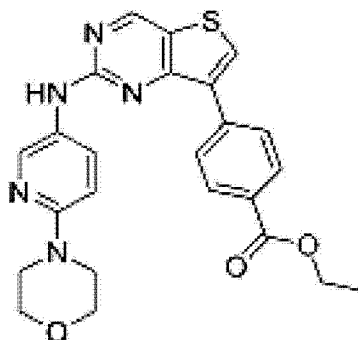


[0260] 使用 7-溴-2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶 (200mg, 0.81mmol) 和 4-(乙氧羰基)苯基硼酸 (157mg, 0.81mmol), 以与示例 1 的步骤 6 相同的方式制备 4-(2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯甲酸乙酯 (185mg, 产率为 72%)。

[0261] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.56 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.3Hz, 2H), 8.09 (d, J = 8.3Hz, 2H), 4.35 (q, 2H), 1.24 (t, 3H), MS m/z : 319.49 [M+1]。

[0262] 步骤 2: 4-(2-(6-吗啉代吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯甲酸乙酯

[0263]



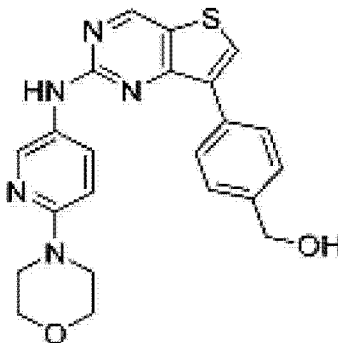
[0264] 使用 4-(2-(6-吗啉代吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯甲酸乙酯 (180mg, 0.57mmol) 和 6-吗啉代吡啶-3-胺 (152mg, 0.81mmol), 以与示例 1 的步骤 10 相同的方式制备 4-(2-(6-吗啉代吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯甲酸乙酯。

酯 (160mg, 产率为 61%)。

[0265] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.50 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.25 (d, 2H), 8.03 (d, 2H), 7.98 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 4.34 (q, 2H), 3.72 (m, 4H), 3.38 (m, 4H), 1.35 (t, 3H), MS m/z : 462.07 [M+1]。

[0266] 步骤 3: (4-(2-(6-吗啉代吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基) 甲醇

[0267]

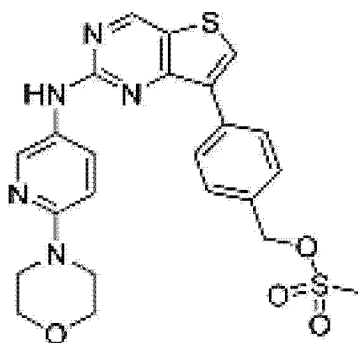


[0268] 将 4-(2-(6-吗啉代吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯甲酸乙酯 (150mg, 0.33mmol) 溶于无水四氢呋喃 (1.5mL) 中, 并在 0°C 缓慢地加入氢化锂铝 2.0M 的四氢呋喃 (0.25mL, 0.50mmol) 溶液。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。一旦反应完成, 就用乙醚 (2.0mL) 将反应混合物稀释。通过非常缓慢地加入水来去除剩余的氢化锂铝。在加入硫酸镁之后, 通过过滤来浓缩混合物。在下面的反应中使用得到的目标化合物 (130mg, 产率为 95%) 而没有进行纯化。

[0269] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.49 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.06 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 6.87 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 5.24 (t, 1H), 4.56 (d, 2H), 3.73 (m, 4H), 3.37 (m, 4H), MS m/z : 420.05 [M+1]。

[0270] 步骤 4: 甲磺酸 4-(2-(6-吗啉代吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基) 苯甲酯

[0271]



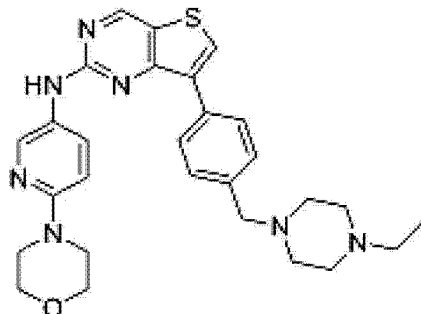
[0272] 将 (4-(2-(6-吗啉代吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基) 甲醇 (120mg, 0.28mmol) 溶于无水四氢呋喃 (2mL) 中, 然后加入甲磺酰氯 (27 μL , 0.34mmol) 和三乙胺 (0.80 μL , 0.57mmol)。将反应混合物搅拌 4 小时, 用乙酸乙酯进行稀释, 并用盐水进行清洗。用硫酸镁干燥有机层, 用 C 盐进行过滤, 然后进行浓缩。通过层析 (50% 乙酸乙酯/己烷) 进行纯化得到目标化合物 (128mg, 产率为 89%)。

[0273] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.71 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.53 (s, 1H),

8.20 (d, 1H), 8.10 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 6.87 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 3.73 (m, 4H), 3.37 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), MS m/z : 498.02 [M+1].

[0274] 步骤5: 7-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-N-(6-吗啉代吡啶-3-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-胺

[0275]

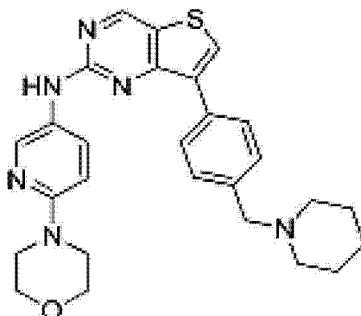


[0276] 将甲磺酸 4-(2-(6-吗啉代吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯甲酯 (30mg, 0.06mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (1mL) 中, 并加入碳酸钾 (17mg, 0.12mmol) 和 1-乙基哌嗪 (38 μ L, 0.30mmol)。将反应混合物在 80°C 搅拌一天, 用乙酸乙酯进行稀释, 并用盐水进行清洗。用硫酸镁干燥有机层, 用 C 盐进行过滤, 然后进行浓缩。通过层析 (5% 甲醇 / 二氯甲烷) 进行纯化得到目标化合物 (22mg, 产率为 70%)。

[0277] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.48 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.51 (s, 2H), 8.05 (d, 1H), 8.01 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 6.82 (d, 1H), 3.71 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.38 (m, 4H), 2.43-2.30 (m, 10H), 0.98 (t, 3H), MS m/z : 516.20 [M+1].

[0278] 示例 23: N-(6-吗啉代吡啶-3-基)-7-(4-(哌啶-1-基甲基)苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-胺

[0279]

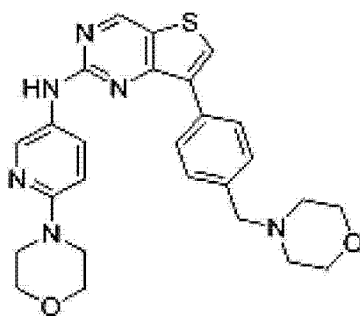


[0280] 使用哌啶, 以与示例 22 的步骤 5 相同的方式制备 N-(6-吗啉代吡啶-3-基)-7-(4-(哌啶-1-基甲基)苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-胺。

[0281] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.47 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 6.82 (d, 1H), 3.71 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 3.37 (m, 4H), 2.35 (m, 4H), 1.49 (m, 4H), 1.39 (m, 2H). MS m/z : 487.16 [M+1].

[0282] 示例 24: 7-(4-(吗啉代甲基)苯基)-N-(6-吗啉代吡啶-3-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-胺

[0283]



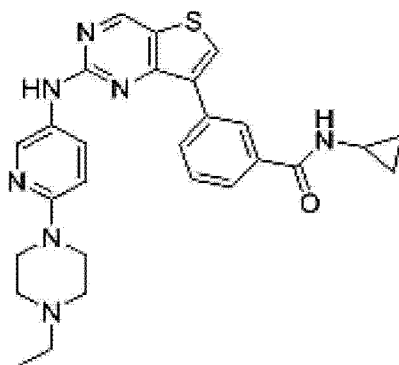
[0284] 使用吗啉, 以与示例 22 的步骤 5 相同的方式制备 7-(4-(吗啉代甲基)苯基)-N-(6-吗啉代吡啶-3-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-胺。

[0285] MS m/z : 489.11 [M+1]。

[0286] 示例 25 : N-环丙基-3-(2-(6-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯甲酰胺

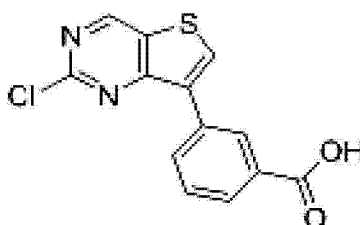
[0287] 如下通过 3 步合成工艺来制备由下面的结构式表示的示例 25 的化合物。

[0288]



[0289] 步骤 1 : 3-(2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯甲酸

[0290]

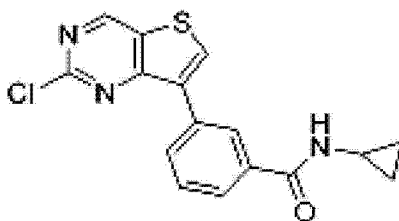


[0291] 使用 7-溴-2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶 (500mg, 2.0mmol) 和 3-羧基苯硼酸 (332mg, 2.0mmol), 以与示例 1 的步骤 6 相同的方式制备 3-(2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯甲酸 (380mg, 产率为 65%)。

[0292] MS m/z : 291.40 [M+1]。

[0293] 步骤 2 : 3-(2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)-N-环丙基苯甲酰胺

[0294]

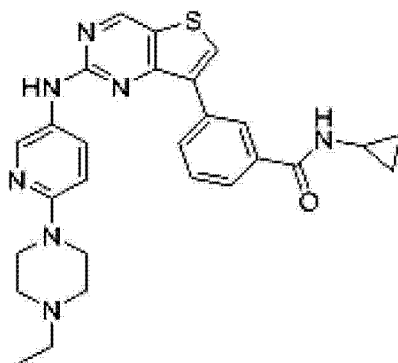


[0295] 将 3-(2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯甲酸(600mg, 2.06mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中,然后加入环丙胺(234mg, 4.12mmol)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳化二亚胺(589mg, 3.09mmol)、羟基苯并三唑(417mg, 3.09mmol)和三甲胺(574mL, 4.12mmol)。将反应混合物在室温下搅拌一天,用乙酸乙酯进行稀释,并用氯化铵水溶液进行清洗。用硫酸镁干燥有机层,用 C 盐进行过滤,然后浓缩。通过层析(20%乙酸乙酯/己烷)进行纯化得到目标化合物(580mg, 产率为 85%)。

[0296] MS m/z :330.54[M+1]。

[0297] 步骤 3 :N-环丙基-3-(2-(6-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯甲酰胺

[0298]

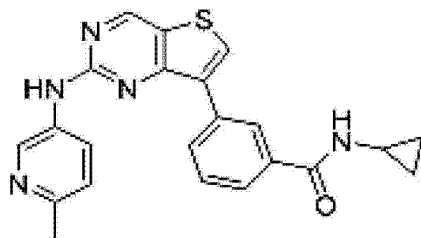


[0299] 使用 3-(2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)-N-环丙基苯甲酰胺(30mg, 0.09mmol)和 6-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺(28mg, 0.14mmol), 以与示例 1 的步骤 10 相同的方式制备 N-环丙基-3-(2-(6-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯甲酰胺(23mg, 产率为 50%)。

[0300] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 9.70(s, 1H), 9.23(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.56(d, J = 2.6Hz, 1H), 8.52(d, J = 4.2Hz, 1H), 8.40(s, 1H), 8.26(m, 1H), 8.17(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.83(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.55(t, 1H), 7.0(d, J = 9.4Hz, 1H), 4.31(m, 2H), 3.61(m, 2H), 3.20(m, 2H), 3.14(m, 4H), 2.90(m, 1H), 1.25(t, 3H), 0.72(m, 2H), 0.57(m, 2H), MS m/z : 500.89[M+1]。

[0301] 示例 26 :N-环丙基-3-(2-(6-甲基吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯甲酰胺

[0302]



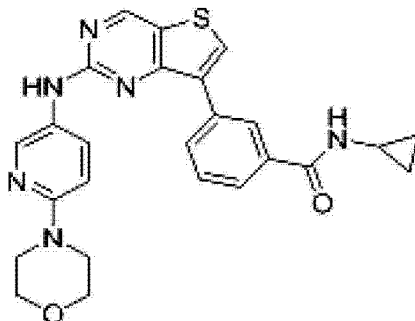
[0303] 使用 6-甲基吡啶-3-胺, 以与示例 1 的步骤 10 相同的方式制备 N-环丙基-3-(2-(6-甲基吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯甲酰胺。

[0304] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 9.84(s, 1H), 9.27(s, 1H), 8.71(d, J = 2.5Hz, 1H), 8.61(s, 1H), 8.51(d, J = 4.0Hz, 1H), 8.39(s, 1H), 8.34(dd, J = 2.3Hz, J = 8.2Hz, 1H),

8.16(d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.84(d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.58(t, 1H), 7.13(d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 2.88(m, 1H), 2.39(s, 3H), 0.72(m, 2H), 0.57(m, 2H), MS m/z : 402.66[M+1]。

[0305] 示例 27: N-环丙基-3-(2-(6-吗啉代吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯甲酰胺

[0306]



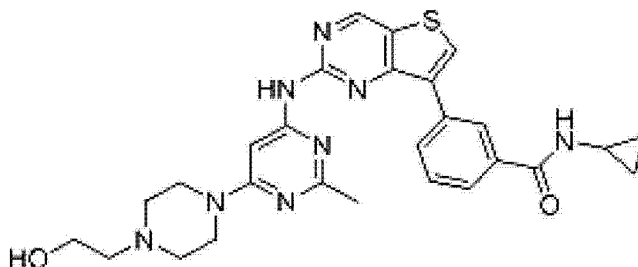
[0307] 使用 6-吗啉代吡啶-3-胺, 以与示例 1 的步骤 10 相同的方式制备 N-环丙基-3-(2-(6-吗啉代吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯甲酰胺。

[0308] ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.54(s, 1H), 9.20(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.48(d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 8.42(d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H), 8.37(s, 1H), 8.18(m, 2H), 7.81(m, 1H), 7.56(t, 1H), 6.80(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 3.72(m, 4H), 3.38(m, 4H), 2.89(m, 1H), 0.72(m, 2H), 0.57(m, 2H), MS m/z : 473.87[M+1]。

[0309] 示例 28: N-环丙基-3-(2-(6-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯甲酰胺

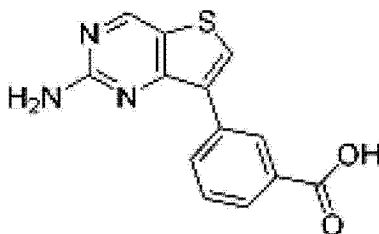
[0310] 如下通过 3 步合成工艺来制备由下面的结构式表示的示例 28 的化合物。

[0311]



[0312] 步骤 1: 3-(2-氨基噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯甲酸

[0313]

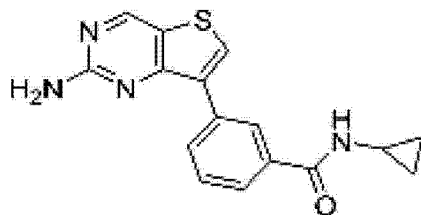


[0314] 使用 7-溴噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-胺 (1.2g, 5.24mmol) 和 3-羧基苯硼酸 (870mg, 5.24mmol), 以与示例 1 的步骤 6 相同的方式制备 3-(2-氨基噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯甲酸 (800mg, 产率为 56%)。

[0315] MS m/z : 272.27[M+1]。

[0316] 步骤 2: 3-(2-氨基噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)-N-环丙基苯甲酰胺

[0317]

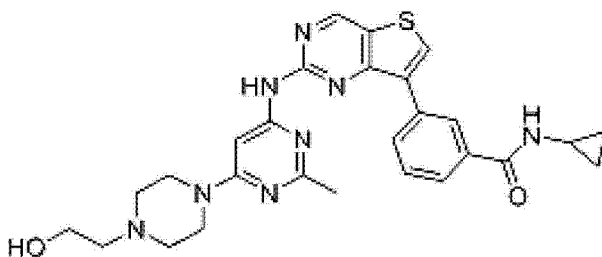


[0318] 使用 3-(2-氨基噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7-基) 苯甲酸 (800mg, 2.95mmol), 以与示例 25 的步骤 2 相同的方式制备 3-(2-氨基噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7-基)-N-环丙基苯甲酰胺 (850mg, 产率为 93%)。

[0319] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.57 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.20 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 0.72 (m, 2H), 0.58 (m, 2H), MS m/z : 311.37 [M+1]。

[0320] 步骤 3: N-环丙基-3-(2-(6-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基氨基)噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-7-基) 苯甲酰胺

[0321]



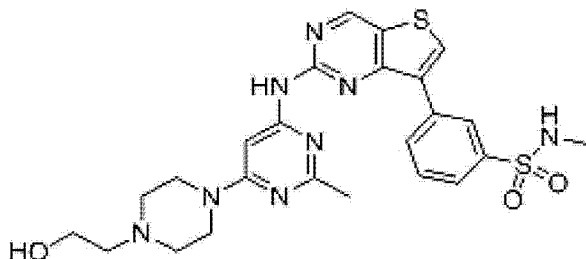
[0322] 使用 3-(2-氨基噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7-基)-N-环丙基苯甲酰胺 (20mg, 0.064mmol) 和 2-(4-(6-氯-2-甲基嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙醇 (17mg, 0.064mmol), 以与示例 1 的步骤 10 相同的方式制备 N-环丙基-3-(2-(6-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基氨基)噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7-基) 苯甲酰胺 (16mg, 产率为 47%)。

[0323] MS m/z : 531.20 [M+1]。

[0324] 示例 29: 3-(2-(6-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基氨基)噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7-基)-N-甲基苯磺酰胺

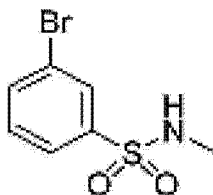
[0325] 如下通过 4 步合成工艺来制备由下面的结构式表示的示例 29 的化合物。

[0326]



[0327] 步骤 1: 3-溴-N-甲基苯磺酰胺

[0328]

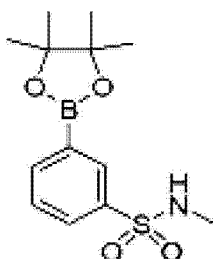


[0329] 将盐酸甲胺 (1057mg, 15.65mmol) 和三乙胺 (3.3mL, 23.48mmol) 溶于二氯甲烷 (20mL) 中, 然后缓慢地加入 3-溴苯-1-磺酰氯 (4.0g, 15.65mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时, 用二氯甲烷进行稀释, 并用盐水进行清洗。用硫酸镁干燥有机层, 用 C 盐进行过滤, 然后进行浓缩。在下面的反应中使用得到的目标化合物 (3.5g, 产率为 90%) 而没有进行纯化。

[0330] MS m/z : 250.32, 252.30 [M+1]。

[0331] 步骤 2: N-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯磺酰胺

[0332]

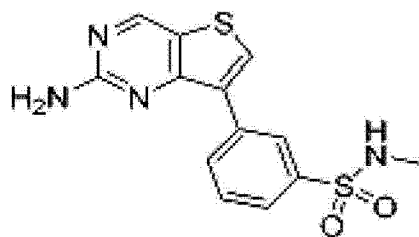


[0333] 将 3-溴-N-甲基苯磺酰胺 (1.6g, 6.39mmol) 溶于无水 DMSO (21mL) 中, 然后加入乙酸钾 (1.57g, 15.99mmol) 和联硼酸频那醇酯 (1.63g, 6.39mmol)。在对反应混合物通氮达 10 分钟之后, 加入 $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (522mg, 0.64mmol)。将反应混合物在 80°C 搅拌 6 小时, 用乙酸乙酯进行稀释, 并用盐水进行清洗。用硫酸镁干燥有机层, 用 C 盐进行过滤, 然后进行浓缩。通过层析 (10% 乙酸乙酯 / 己烷) 进行纯化得到目标化合物 (1.65g, 产率为 86%)。

[0334] MS m/z : 298.52 [M+1]。

[0335] 步骤 3: 3-(2-氨基噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-7-基)-N-甲基苯磺酰胺

[0336]

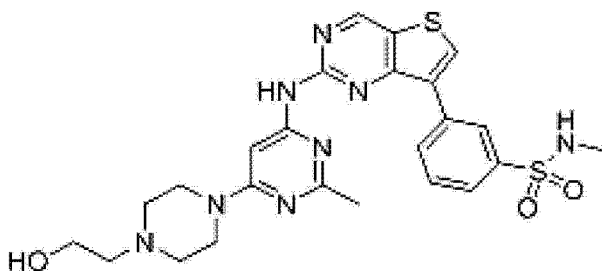


[0337] 使用 7-溴噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-2-胺 (200mg, 0.87mmol) 和 N-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼烷-2-基)苯磺酰胺 (260mg, 0.87mmol), 以与示例 1 的步骤 6 相同的方式制备 3-(2-氨基噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-7-基)-N-甲基苯磺酰胺 (180mg, 产率为 64%)。

[0338] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.03 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.77-7.54 (m, 3H), 6.58 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), MS m/z : 321.05 [M+1]。

[0339] 步骤 4: 3-(2-(6-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基氨基)噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-7-基)-N-甲基苯磺酰胺

[0340]



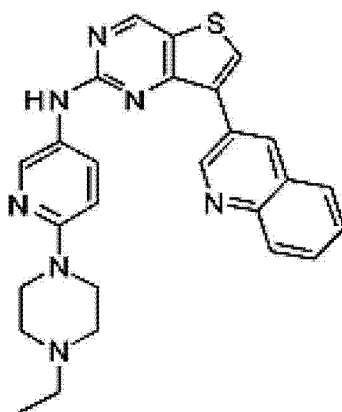
[0341] 使用 3-(2-氨基噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)-N-甲基苯磺酰胺 (20mg, 0.062mmol) 和 2-(4-(6-氯-2-甲基嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)乙醇 (17mg, 0.062mmol), 以与示例 1 的步骤 10 相同的方式制备 3-(2-(6-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)-N-甲基苯磺酰胺 (18mg, 产率为 53%)。

[0342] MS m/z : 541.24[M+1]。

[0343] 示例 30 :N-(6-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-(噻啉-3-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-胺

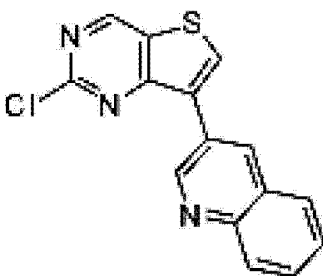
[0344] 如下通过 2 步合成工艺来制备由下面的结构式表示的示例 30 的化合物。

[0345]



[0346] 步骤 1 :2-氯-7-(噻啉-3-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶

[0347]

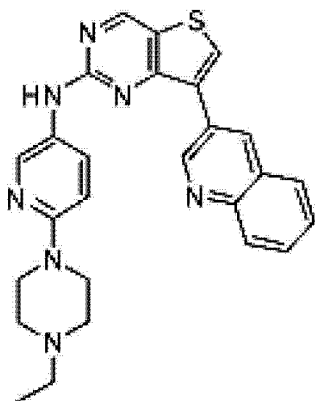


[0348] 使用 7-溴-2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶 (200mg, 0.81mmol) 和噻啉-3-基硼酸 (140mg, 0.81mmol), 以与示例 1 的步骤 6 相同的方式制备 2-氯-7-(噻啉-3-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶 (140mg, 产率为 58%)。

[0349] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.63 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.69 (m, 1H), 2H, MS m/z : 298.46[M+1]。

[0350] 步骤 2 :N-(6-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-(噻啉-3-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-胺

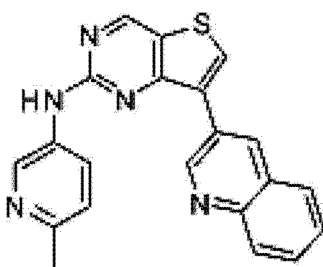
[0351]



[0352] 使用 2-氯-7-(噻吩-3-基)喹啉并[3,2-d]嘧啶 (30mg, 0.10mmol) 和 6-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺 (31mg, 0.15mmol), 以与示例 1 的步骤 10 相同的方式制备 N-(6-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-(噻吩-3-基)喹啉并[3,2-d]嘧啶-2-胺 (32mg, 产率为 67%)。

[0353] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.64 (s, 1H), 9.52 (d, $J = 1.9\text{Hz}$, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.74 (m, 1H), 8.11 (m, 2H), 7.98 (dd, $J = 2.6\text{Hz}$, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.02 (d, $J = 9.1\text{Hz}$, 1H), 4.38 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 1.27 (t, 3H), MS m/z : 468.80 [M+1]。

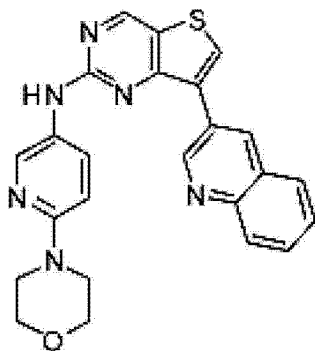
[0354] 示例 31 : N-(6-甲基吡啶-3-基)-7-(噻吩-3-基)喹啉并[3,2-d]嘧啶-2-胺
[0355]



[0356] 使用 6-甲基吡啶-3-胺, 以与示例 30 的步骤 2 相同的方式制备 N-(6-甲基吡啶-3-基)-7-(噻吩-3-基)喹啉并[3,2-d]嘧啶-2-胺。

[0357] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.86 (s, 1H), 9.51 (d, $J = 1.9\text{Hz}$, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.21 (d, $J = 1.9\text{Hz}$, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 2.5\text{Hz}$, 1H), 8.17 (dd, $J = 2.5\text{Hz}$, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.84 (m, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.17 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 2.39 (s, 3H), MS m/z : 370.60 [M+1]。

[0358] 示例 32 : N-(6-吗啉代吡啶-3-基)-7-(噻吩-3-基)喹啉并[3,2-d]嘧啶-2-胺
[0359]



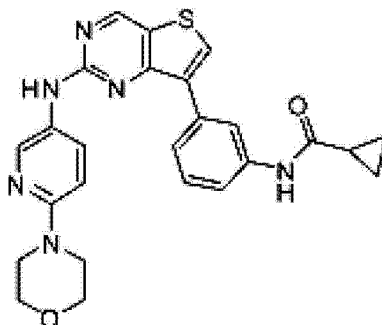
[0360] 使用 6-吗啉代吡啶-3-胺, 以与示例 30 的步骤 2 相同的方式制备 N-(6-吗啉代吡啶-3-基)-7-(喹啉-3-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-胺。

[0361] MS m/z :441.76[M+1]。

[0362] 示例 33 :N-(3-(2-(6-吗啉代吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)环丙酰胺

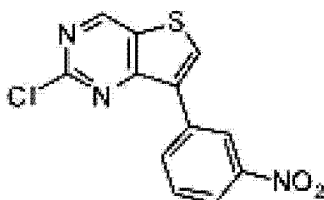
[0363] 如下通过 4 步合成工艺来制备由下面的结构式表示的示例 33 的化合物。

[0364]



[0365] 步骤 1 :2-氯-7-(3-硝基苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶

[0366]

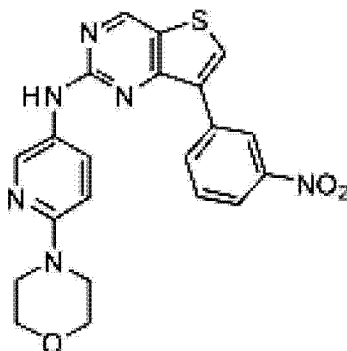


[0367] 使用 7-溴-2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶 (500mg, 2.02mmol) 和 3-硝基苯基硼酸 (337mg, 2.02mmol), 以与示例 1 的步骤 6 相同的方式制备 2-氯-7-(3-硝基苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶 (430mg, 产率为 73%)。

[0368] MS m/z :292.03, 294.04[M+1]。

[0369] 步骤 2 :N-(6-吗啉代吡啶-3-基)-7-(3-硝基苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-胺

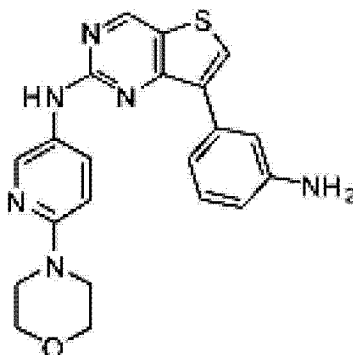
[0370]



[0371] 使用 2-氯-7-(3-硝基苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶 (400mg, 1.37mmol) 和 6-吗啉代吡啶-3-胺 (369mg, 2.06mmol), 以与示例 1 的步骤 10 相同的方式制备 N-(6-吗啉代吡啶-3-基)-7-(3-硝基苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-胺 (480mg, 产率为 78%)。

[0372] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.68 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.86 (t, 1H), 6.78 (d, 1H), 3.70 (m, 4H), 3.38 (m, 4H), MS m/z : 435.08 [M+1]。

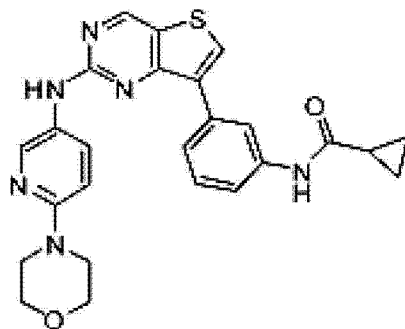
[0373] 步骤 3: 7-(3-氨基苯基)-N-(6-吗啉代吡啶-3-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-胺
[0374]



[0375] 将 N-(6-吗啉代吡啶-3-基)-7-(3-硝基苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-胺 (476mg, 1.10mmol) 溶于乙醇 (3.5mL) 中, 并加入氯化锡(II)二水合物 (1238mg, 5.48mmol)。将反应混合物在 80℃ 搅拌 2 小时。在减压下通过蒸馏去除乙醇之后, 缓慢地加入氨水, 以使 pH 为 5。向如此制备的黄色沉淀物中加入碳酸钠, 直到 pH 达到 7。将沉淀物进行过滤, 并用乙酸乙酯清洗若干次。浓缩滤液, 并使用得到的目标化合物 (338mg, 76%) 而没有进行纯化。

[0376] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.51 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.72 (m, 4H), 3.35 (m, 4H), MS m/z : 405.09 [M+1]。

[0377] 步骤 4: N-(3-(2-(6-吗啉代吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)环丙酰胺
[0378]



[0379] 使用 7-(3-氨基苯基)-N-(6-吗啉代吡啶-3-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-胺 (15mg, 0.037mmol) 和环丙烷甲酰氯 (5mg, 0.044mmol), 以与示例 1 的步骤 7 相同的方式制备 N-(3-(2-(6-吗啉代吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)环丙酰胺 (16mg, 产率为 91%)。

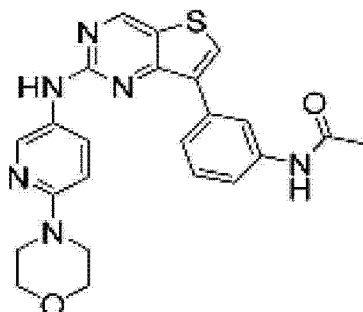
[0380] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.30 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 3.70 (m, 4H), 3.38 (m, 4H), 2.19 (m, 1H), 0.96 (m, 2H), 0.80 (m, 2H). MS m/z : 473.09 [M+1].

[0381] 示例 34 至示例 41

[0382] 通过示例 33 的步骤 2 中合成的 7-(3-氨基苯基)-N-(6-吗啉代吡啶-3-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-胺与各种酰氯化合物的酰胺化反应来制备示例 34 至示例 41 的目标化合物。酰胺化反应的程序与示例 1 的步骤 7 相同。

[0383] 示例 34 :N-(3-(2-(6-吗啉代吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)乙酰胺

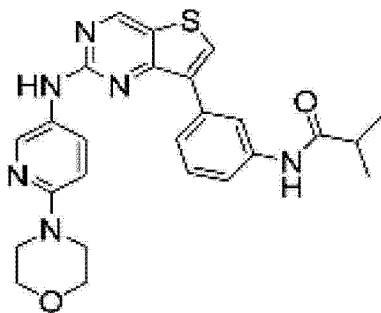
[0384]



[0385] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.02 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.13 (m, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 3.70 (m, 4H), 3.38 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), MS m/z : 447.06 [M+1].

[0386] 示例 35 :N-(3-(2-(6-吗啉代吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)异丙酰胺

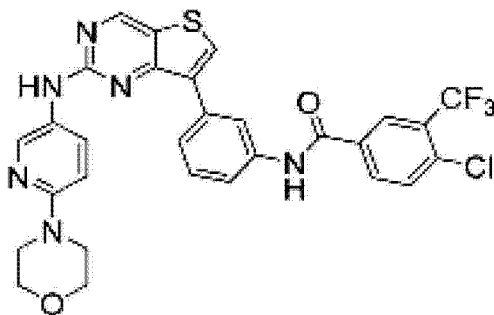
[0387]



[0388] MS m/z :475.09[M+1]。

[0389] 示例 36 :4-氯-N-(3-(2-(6-吗啉代吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺

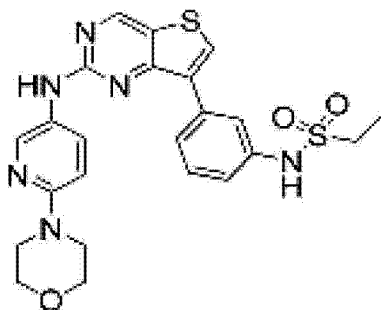
[0390]



[0391] MS m/z :611.12[M+1]。

[0392] 示例 37 :N-(3-(2-(6-吗啉代吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)乙磺酰胺

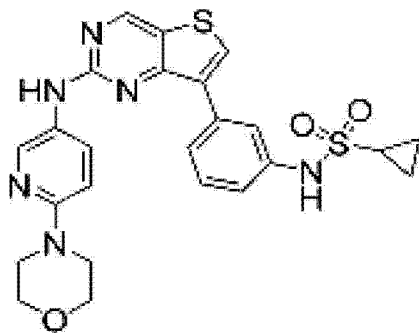
[0393]



[0394] ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 9.88(br, 1H), 9.51(s, 1H), 9.22(s, 1H), 8.47(m, 2H), 8.17(d, 1H), 7.78(m, 2H), 7.45(t, 1H), 7.21(d, 1H), 6.87(d, 1H), 3.71(m, 4H), 3.38(m, 4H), 3.14(m, 2H), 1.19(m, 3H), MS m/z :497.04[M+1]。

[0395] 示例 38 :N-(3-(2-(6-吗啉代吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)环丙磺酰胺

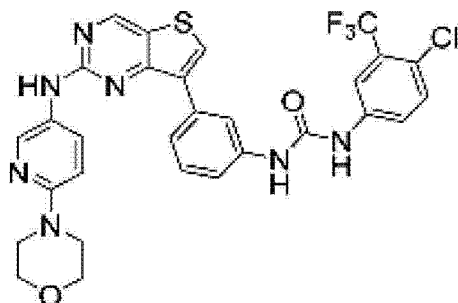
[0396]



[0397] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.76 (br, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.45 (t, 1H), 6.86 (d, 1H), 3.71 (m, 4H), 3.38 (m, 4H), 2.69 (m, 1H), 0.96 (m, 2H), 0.80 (m, 2H), MS m/z : 509.05 [M+1].

[0398] 示例 39: 1-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-3-(3-(2-(6-吗啉代吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)脲

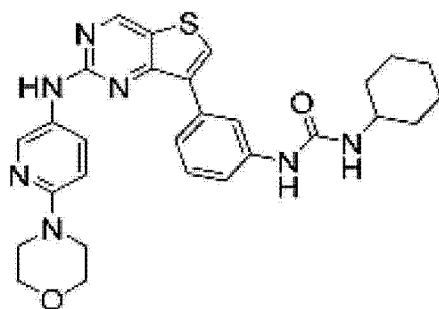
[0399]



[0400] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.51 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.23 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.37 (t, 1H), 6.72 (d, 1H), 3.70 (m, 4H), 3.38 (m, 4H), MS m/z : 626.09 [M+1].

[0401] 示例 40: 1-环己基-3-(3-(2-(6-吗啉代吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)脲

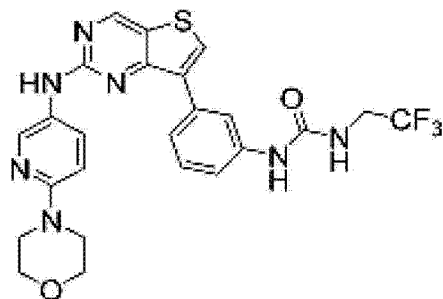
[0402]



[0403] MS m/z : 530.20 [M+1].

[0404] 示例 41: 1-(3-(2-(6-吗啉代吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)-3-(2,2,2-三氟乙基)脲

[0405]

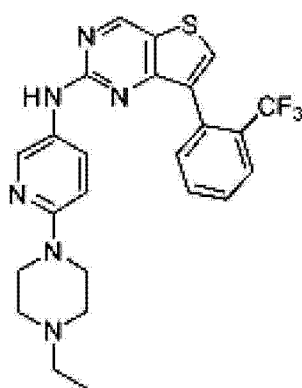


[0406] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.51 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.14 (t, 1H), 6.76 (d, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.71 (m, 4H), 3.38 (m, 4H), MS m/z : 530.10 $[\text{M}+1]$ 。

[0407] 示例 42 :N-(6-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-(2-(三氟甲基)苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-胺

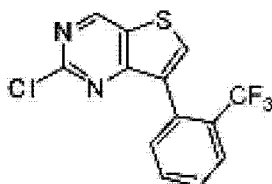
[0408] 如下通过 2 步合成工艺来制备由下面的结构式表示的示例 42 的化合物。

[0409]



[0410] 步骤 1 :2-氯-7-(2-(三氟甲基)苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶

[0411]

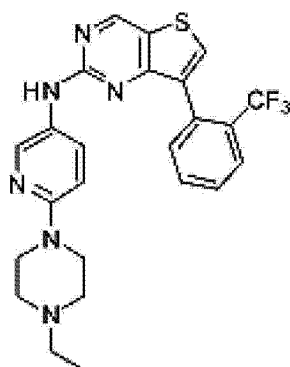


[0412] 使用 7-溴-2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶 (500mg, 2.02mmol) 和 3-硝基苯基硼酸 (337mg, 2.02mmol), 以与示例 1 的步骤 6 相同的方式制备 2-氯-7-(2-(三氟甲基)苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶 (430mg, 产率为 73%)。

[0413] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.19 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.25 (m, 1H)。

[0414] 步骤 2 :N-(6-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-(2-(三氟甲基)苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-胺

[0415]

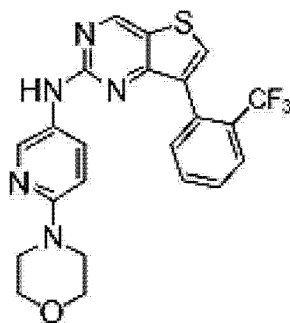


[0416] 使用 2-氯-7-(2-(三氟甲基)苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶 (20mg, 0.64mmol) 和 6-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺 (13mg, 0.064mmol), 以与示例 1 的步骤 10 相同的方式制备 N-(6-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-(2-(三氟甲基)苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-胺 (19mg, 产率为 61%)。

[0417] MS m/z : 485.12 [M+1]。

[0418] 示例 43 : N-(6-吗啉代吡啶-3-基)-7-(2-(三氟甲基)苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-胺

[0419]



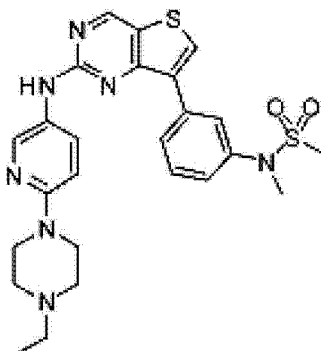
[0420] 使用 6-吗啉代吡啶-3-胺, 以与示例 42 的步骤 2 相同的方式制备 N-(6-吗啉代吡啶-3-基)-7-(2-(三氟甲基)苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-胺。

[0421] MS m/z : 458.09 [M+1]。

[0422] 示例 44 : N-(3-(2-(6-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺

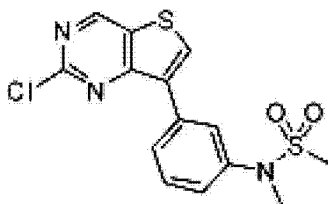
[0423] 如下通过 2 步合成工艺来制备由下面的结构式表示的示例 44 的化合物。

[0424]



[0425] 步骤 1 : N-(3-(2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺

[0426]

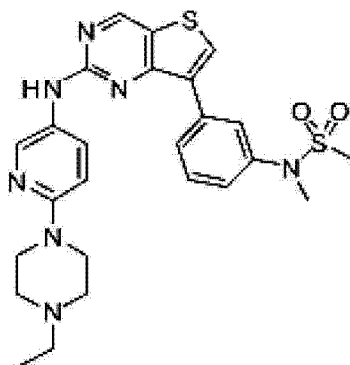


[0427] 将 N-(3-(2-氯噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7-基) 苯基) 甲磺酰胺 (200mg, 0.59mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2.5mL) 中, 并在 0°C 缓慢地加入氢化钠 (36mg, 0.89mmol)。10 分钟后, 在加入碘甲烷 (100mg, 0.71mmol) 之后, 将反应混合物搅拌 1 小时, 用乙酸乙酯进行稀释, 并用盐水进行清洗。用硫酸镁干燥有机层, 过滤, 然后浓缩。在未纯化的情况下获得目标化合物 (195mg, 产率为 94%)。

[0428] MS m/z :354.03[M+1]。

[0429] 步骤 2 :N-(3-(2-(6-(4-乙基哌嗪 -1-基) 吡啶 -3-基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7-基) 苯基) -N-甲基甲磺酰胺

[0430]

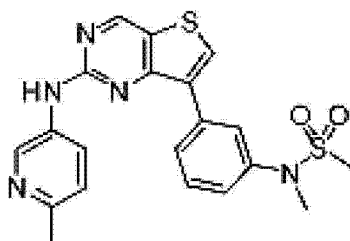


[0431] 使用 N-(3-(2-氯噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7-基) 苯基) -N-甲基甲磺酰胺 (20mg, 0.57mmol) 和 6-(4-乙基哌嗪 -1-基) 吡啶 -3-胺 (18mg, 0.085mmol), 以与示例 1 的步骤 10 相同的方式制备 N-(3-(2-(6-(4-乙基哌嗪 -1-基) 吡啶 -3-基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7-基) 苯基) -N-甲基甲磺酰胺 (19mg, 产率为 64%)。

[0432] MS m/z :524.25[M+1]。

[0433] 示例 45 :N-甲基 -N-(3-(2-(6-甲基吡啶 -3-基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7-基) 苯基) 甲磺酰胺

[0434]

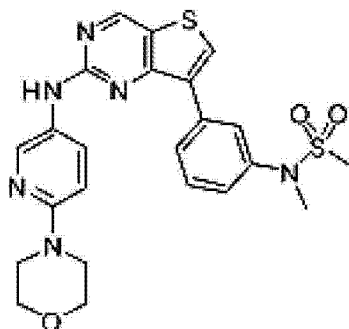


[0435] 使用 6-甲基吡啶 -3-胺, 以与示例 44 的步骤 2 相同的方式制备 N-甲基 -N-(3-(2-(6-甲基吡啶 -3-基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7-基) 苯基) 甲磺酰胺。

[0436] MS m/z :426.11[M+1]。

[0437] 示例 46 :N-甲基 -N-(3-(2-(6-吗啉代吡啶 -3-基氨基) 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 -7-基) 苯基) 甲磺酰胺

[0438]



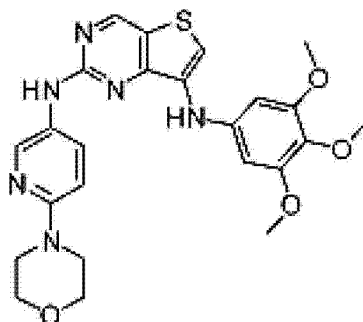
[0439] 使用 6-吗啉代吡啶-3-胺, 以与示例 44 的步骤 2 相同的方式制备 N-甲基-N-(3-(2-(6-吗啉代吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)甲磺酰胺。

[0440] MS m/z : 497.18[M+1]。

[0441] 示例 47: N^2 -(6-吗啉代吡啶-3-基)- N^7 -(3,4,5-三甲氧基苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2,7-二胺

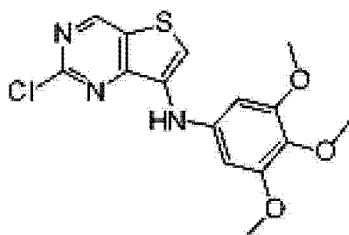
[0442] 如下通过 2 步合成工艺来制备由下面的结构式表示的示例 47 的化合物。

[0443]



[0444] 步骤 1: 2-氯-N-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-胺

[0445]

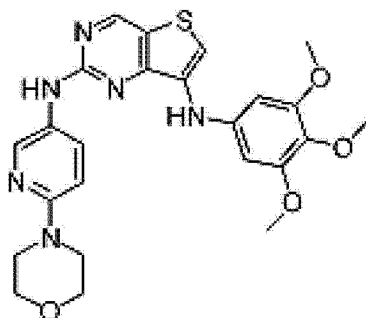


[0446] 将 7-溴-2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶 (200mg, 0.81mmol) 溶于 2-丁醇 (4mL) 中, 然后加入碳酸钾 (223mg, 1.61mmol) 和 3,4,5-三甲氧基苯胺 (110mg, 0.81mmol)。在对反应混合物鼓氮达 10 分钟之后, 加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (50mg, 0.048mmol) 和 Xphos (35mg, 0.073mmol)。将反应混合物在 80℃ 搅拌 2.5 小时, 然后用 C 盐进行过滤。用乙酸乙酯稀释滤液, 并用盐水进行清洗。用硫酸镁干燥有机层, 用 C 盐进行过滤, 然后浓缩。通过层析 (15% 乙酸乙酯/己烷) 进行纯化得到目标化合物 (120mg, 产率为 43%)。

[0447] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.42 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.65 (s, 2H), 3.76 (s, 6H), 3.60 (s, 3H), MS m/z : 352.45[M+1]。

[0448] 步骤 2: N^2 -(6-吗啉代吡啶-3-基)- N^7 -(3,4,5-三甲氧基苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2,7-二胺

[0449]



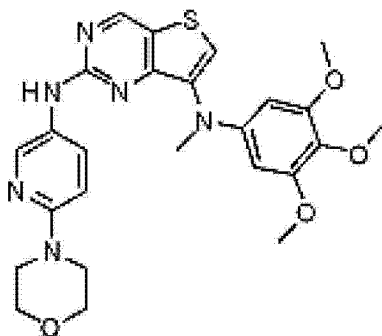
[0450] 使用 2-氯-N-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-胺 (20mg, 0.057mmol) 和 6-吗啉代吡啶-3-胺 (12mg, 0.068mmol), 以与示例 1 的步骤 10 相同的方式制备 N²-(6-吗啉代吡啶-3-基)-N⁷-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2,7-二胺 (21mg, 产率为 74%)。

[0451] MS m/z :495.91[M+1]。

[0452] 示例 48 :N⁷-甲基-N²-(6-吗啉代吡啶-3-基)-N⁷-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2,7-二胺

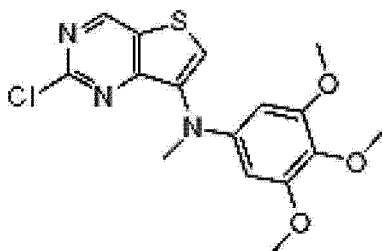
[0453] 如下通过 2 步合成工艺来制备由下面的结构式表示的示例 48 的化合物。

[0454]



[0455] 步骤 1 :2-氯-N-甲基-N-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-胺

[0456]

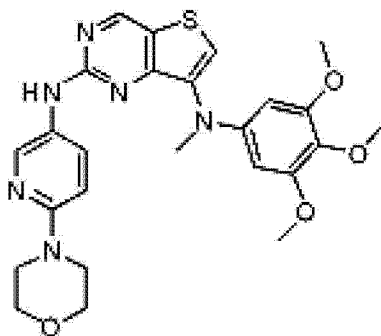


[0457] 将 2-氯-N-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-胺 (30mg, 0.085mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (1mL) 中, 并在 0°C 加入氢化钠 (5.2mg, 0.13mmol)。在搅拌 10 分钟并加入碘甲烷 (15mg, 0.10mmol) 之后, 将混合物搅拌 1 小时, 用乙酸乙酯进行稀释, 并用盐水进行清洗。用硫酸镁干燥有机层, 用 C 盐进行过滤, 然后浓缩。在未纯化的情况下获得目标化合物 (28mg, 产率为 89%)。

[0458] MS m/z :366.05[M+1]。

[0459] 步骤 2 :N⁷-甲基-N²-(6-吗啉代吡啶-3-基)-N⁷-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2,7-二胺

[0460]



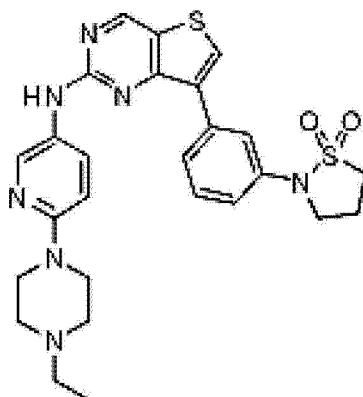
[0461] 使用 2-氯-N-甲基-N-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-胺(15mg, 0.041mmol)和 6-吗啉代吡啶-3-胺(9mg, 0.049mmol), 以与示例 1 的步骤 10 相同的方式制备 N⁷-甲基-N²-(6-吗啉代吡啶-3-基)-N⁷-(3,4,5-三甲氧基苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2,7-二胺(16mg, 产率为 76%)。

[0462] MS m/z :509.16[M+1]。

[0463] 示例 49:7-(3-(1,1-二氧化-2-异噻二唑烷基)苯基)-N-(6-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-胺

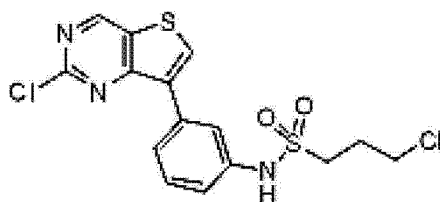
[0464] 如下通过 3 步合成工艺来制备由下面的结构式表示的示例 49 的化合物。

[0465]



[0466] 步骤 1:3-氯-N-(3-(2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)丙烷-1-磺酰胺

[0467]

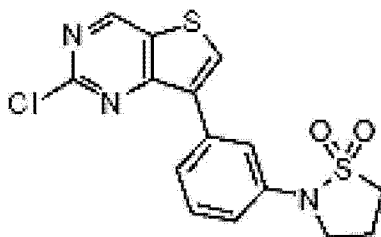


[0468] 使用 3-(2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯胺(200mg, 0.76mmol)和 3-氯丙烷-1-磺酰氯(145mg, 0.84mmol), 以与示例 1 的步骤 7 相同的方式制备 3-氯-N-(3-(2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)丙烷-1-磺酰胺(240mg, 产率为 78%)。

[0469] MS m/z :402.26, 404.27[M+1]。

[0470] 步骤 2:2-氯-7-(3-(1,1-二氧化-2-异噻二唑烷基)苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶

[0471]

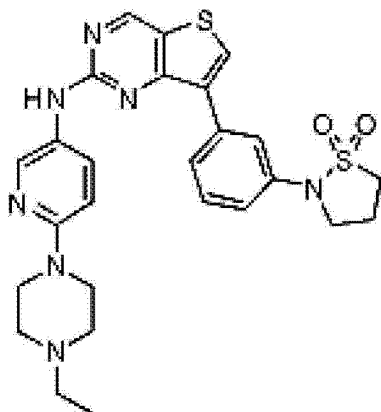


[0472] 将 3-氯-N-(3-(2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)丙烷-1-磺酰胺(200mg, 0.50mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(2.5mL)中,并在0℃加入氢化钠(24mg,0.60mmol)。在搅拌4小时之后,用乙酸乙酯稀释混合物,并用盐水进行清洗。用硫酸镁干燥有机层,用C盐进行过滤,然后浓缩。在未纯化的情况下获得目标化合物(130mg,产率为72%)。

[0473] MS m/z :366.13[M+1]。

[0474] 步骤3:7-(3-(1,1-二氧化-2-异噻二唑烷基)苯基)-N-(6-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-胺

[0475]



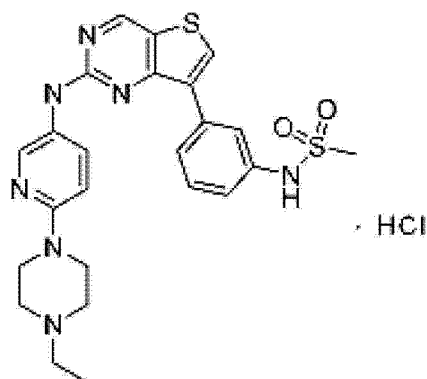
[0476] 使用 2-氯-7-(3-(1,1-二氧化-2-异噻二唑烷基)苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶(20mg,0.55mmol)和 6-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺(17mg,0.082mmol),以与示例1的步骤10相同的方式制备 7-(3-(1,1-二氧化-2-异噻二唑烷基)苯基)-N-(6-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-胺(15mg,产率为51%)。

[0477] MS m/z :536.96[M+1]。

[0478] 下面的示例是制备由化学式1表示的化合物的药学上可接受的盐的示例。然而,本发明的范围不受具体示例的限制。

[0479] 示例50:N-(3-(2-(6-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)甲磺酰胺盐酸盐

[0480]



[0481] 将 N-(3-(2-(6-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)甲磺酰胺 (300mg, 0.589mmol) 溶于四氢呋喃 (5mL) 中, 然后在室温下加入将 4M 氯化氢溶于二氧杂环己烷中所得的溶液 (147 μ L)。30 分钟后, 将如此制备的沉淀物进行过滤, 并在室温下进行干燥。得到目标化合物 N-(3-(2-(6-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-3-基氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-基)苯基)甲磺酰胺盐酸盐 (305mg)。

[0482] 可以根据用途将由化学式 1 表示的新型化合物制备成各种制剂。下面的示例对包括由化学式 1 表示的化合物作为活性成分的一些制剂进行举例说明, 但是它们不限制本发明。

[0483] [制剂示例]

[0484] 制剂示例 1: 片剂 (直接压片)

[0485] 筛选活性成分 (5.0mg), 将活性成分与乳糖 (14.1mg)、聚乙烯聚吡咯烷酮 USNF (0.8mg) 和硬脂酸镁 (0.1mg) 混合, 然后压缩成片。

[0486] 制剂示例 2: 片剂 (湿式制粒)

[0487] 筛选活性成分 (5.0mg), 将活性成分与乳糖 (16.0mg) 和淀粉 (4.0mg) 混合。将适量的所得溶液加入到溶于纯水中的聚山梨醇酯 80 (Polysorbate 80) (0.3mg) 中, 然后成形为颗粒。在干燥后, 筛选颗粒, 并将颗粒与胶态二氧化硅 (2.7mg) 和硬脂酸镁 (2.0mg) 混合。将颗粒压缩成片。

[0488] 制剂示例 3: 粉末和胶囊

[0489] 筛选活性成分 (5.0mg), 并将活性成分与乳糖 (14.8mg)、聚乙烯吡咯烷酮 (10.0mg) 和硬脂酸镁 (0.2mg) 混合。使用适当的装置将该混合物填充在硬 5 号明胶胶囊中。

[0490] 制剂示例 4: 注射剂

[0491] 将活性成分 (100mg) 与甘露醇 (180mg)、 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ (26mg) 和蒸馏水 (2974mg) 混合, 以制备注射剂。

[0492] [试验示例]

[0493] 试验示例 1: FAK 激酶活性的测量 (ULight-LANCE 化验)

[0494] 全序列 FAK 购自于 Cell Signaling (产品编号: 7796)。ULight-poly GT (PerkinElmer#TRF0100-D)、Eu-anti-phospho-Tyr (PT66) (PerkinElmer#AD0068) 和 Lance 检测缓冲液 (PerkinElmer#CR-97-100) 购自于 PerkinElmer。在白色 384OptiPlate 中, 通过加入稀释到 6nM (2X) 的 FAK 来将激酶溶液 (50mM Tris-HCl pH 7.5, 10mM MgCl_2 , 1mM EGTA, 2mM DTT, 0.01% Tween-20) 调节到 3nM 的最终浓度, 并以 5 μ L 的量加入。将 4X

ULight-poly GT 调节到 100nM 的最终浓度。将 ATP(Sigma#A2383) 调节到 10 μ M 的最终浓度和 2.5 μ L 的等份。将试验化合物依序以 12 种浓度进行稀释,并以 0.5 μ L 的量进行处理。在充分地摇动并在室温下反应 60 分钟之后,加入 5 μ L 在 Lance 检测缓冲液 (Lance detection buffer) 中稀释的乙二胺四乙酸 (EDTA,最终浓度 40mM),并使混合物在室温下放置 5 分钟,以使反应停止。在以 5 μ L 的量加入在检测缓冲液中稀释到 2nM 最终浓度的 4X Eu-anti-phospho-Tyr (PT66) 磷酸化的抗体之后,在室温下执行反应达 60 分钟。在调节以在激发波长 320nm 和发射波长 665nm 检测时间分辨荧光能量转移 (TR-FRET) 之后,使用 EnVision Multilabel Reader 检测信号。

[0495] 测量由化学式 1 表示的化合物的 FAK 抑制活性。IC₅₀ 范围为 0.025 μ M 至 20 μ M。在表 1 中给出了根据本发明的一些典型化合物的 FAK 抑制活性。

[0496] [表 1]

[0497]

试验化合物	FAK 抑制活性 (IC ₅₀ , μ M)
示例 1	< 0.5
示例 11	< 1
示例 12	< 1
示例 13	< 0.5
示例 25	< 0.5
示例 26	< 10
示例 27	< 0.5
示例 30	< 0.5

[0498] 试验示例 2 :对 HT-29 人结肠腺癌细胞增殖的抑制活性的测量

[0499] 在 5% CO₂ 的存在下,在 37℃ 在 DMEM[10% FBS,1%青霉素 / 链霉素] 中培育 HT-29 人结肠腺癌细胞。用 0.05%胰蛋白酶-0.02% EDTA 获取培育的 HT-29 细胞,并以每孔 5×10³ 个细胞种在 96 孔板中。

[0500] 采用 3-(4,5- 二甲基 噻唑 -2- 基)-2,5- 二苯基 四唑 鎢 溴化物 (MTT) 化验 (CellTiter 96Assay,Promega) 来测量细胞存活率。在每孔加入 15 μ L 染料并培育 2 小时之后,用 100 μ L 停止液来处理细胞,并在 24 小时后测量吸光度。在平板涂布之后处理试验化合物达一天。使用灭菌后的二甲亚砜 (DMSO) 将试验化合物从 10mM 储备液以 12 种浓度依序进行稀释,并以 0.5 μ L 的量进行处理。使用 EnVision2103 记录 590nm 处的吸光度,并使用 GraphPad Prism4.0 软件计算 GI₅₀ 值。

[0501] 由化学式 1 表示的化合物对 HT-29 人结肠腺癌细胞的增殖展现出抑制活性。GI₅₀ 范围为 0.1 μ M 至 20 μ M。在表 2 中给出了根据本发明的一些典型化合物对 HT-29 人结肠腺

癌细胞增殖的抑制活性。

[0502] [表 2]

[0503]

试验化合物	对 HT-29 细胞增殖的抑制活性 (GI_{50} , μM)
示例 1	< 1
示例 11	< 1
示例 12	< 1
示例 13	< 1
示例 25	< 1
示例 27	< 1
示例 30	< 1

[0504] 由化学式 1 表示的典型化合物对各种激酶的抑制活性如下。使用 Millipore 的 KinaseProfiler™ 获得激酶活性抑制数据。表 3 示出了给定浓度 (1 μM) 的化合物的激酶抑制活性 (%抑制)。

[0505] [表 3]

[0506]

激酶	给定浓度 (1 μM) 的激酶抑制活性 (%抑制)
ALK(h)	67
Aurora-A(h)	100
cKit(D816V)(h)	81
cSRC(h)	92
EphA1(h)	94
Flt3(D835Y)(h)	91
Fms(h)	95
Itk(h)	94
KDR(h)	96
Met(h)	78

Ret (h)	96
Syk (h)	94
Tie2 (h)	98
TrkB (h)	97

[0507] 工业实用性

[0508] 如所描述的, 因为由化学式 1 表示的 2,7- 取代的噻吩并 [3,2-d] 嘧啶化合物或其药学上可接受的盐对蛋白激酶展现出抑制活性, 所以其对于预防和治疗由蛋白激酶引起的异常细胞生长导致的疾病是有用的, 所述疾病例如为从胃癌、肺癌、肝癌、结直肠癌、小肠癌、胰腺癌、脑癌、骨癌、黑素瘤、乳腺癌、硬化性腺病、子宫癌、子宫颈癌、头颈癌、食道癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾癌、肉瘤、前列腺癌、尿道癌、膀胱癌、白血病、多发性骨髓瘤、诸如骨髓增生异常综合症的恶性血液病、诸如霍奇金病和非霍奇金淋巴瘤的淋巴瘤、纤维腺瘤中选择的肿瘤。

[0509] 本申请包含与 2009 年 10 月 22 日在韩国知识产权局提交的第 10-2009-0100867 号韩国专利申请相关的主题, 通过引用将该申请的全部内容并入本文。

[0510] 虽然已经结合具体的实施例描述了本发明, 但是对于本领域技术人员来讲将明显的是, 在不脱离如在下面的权利要求中限定的本发明的精神和范围的情况下, 可以做出各种改变和修改。