



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102260258 B

(45) 授权公告日 2015. 01. 07

(21) 申请号 201110187994. 9

(22) 申请日 2006. 06. 29

(30) 优先权数据

0507032 2005. 07. 01 FR

(62) 分案原申请数据

200680023708. 2 2006. 06. 29

(73) 专利权人 赛诺菲 - 安万特

地址 法国巴黎

(72) 发明人 B. 鲍里 P. 卡塞拉斯 S. 杰加姆

C. 穆诺克斯 P. 佩劳特

(74) 专利代理机构 北京市嘉元知识产权代理事

务所 (特殊普通合伙) 11484

代理人 张永新

(51) Int. Cl.

C07D 471/04 (2006. 01)

C07D 519/00 (2006. 01)

A61K 31/519 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

A61P 35/02 (2006. 01)

A61P 35/04 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1169726 A, 1998. 01. 07, 说明书第 1-8 页、第 32 页第 1 段、权利要求 46.

审查员 楼兴隆

权利要求书 4 页 说明书 27 页

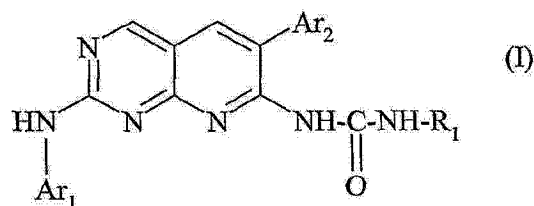
(54) 发明名称

吡啶并 [2,3-d] 嘧啶衍生物, 它们的制备, 在治疗中的用途

(57) 摘要

本发明涉及吡啶并 [2,3-d] 嘧啶衍生物, 它们的制备及其在治疗中的应用。所述化合物在治疗细胞增殖紊乱方面有潜在的用途。

1. 式 (I) 化合物或其盐：

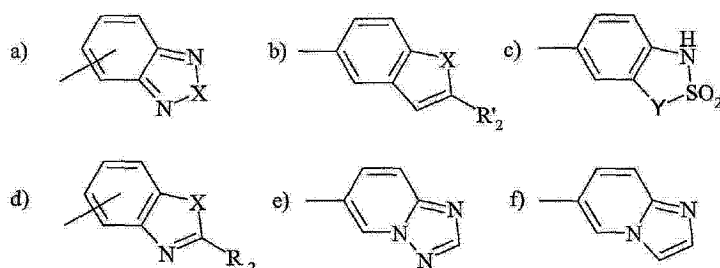


式中：

-R₁ 选自 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₆) 烷基-(C₃-C₇) 环烷基、CH₂COR₃、苯基，或被羟基和 / 或卤素和 / 或 (C₁-C₆) 烷基取代的苯基；

-R₃ 为羟基、(C₁-C₄) 烷氧基、氨基、(C₁-C₄) 烷基氨基、二 (C₁-C₄) 烷基氨基；

-Ar₁ 为选自下述的基团：



式中 X 为 O 或 S, Y 为 CH₂ 或 NH, 且 R₂ 选自 H、(C₁-C₆) 烷基或 (CH₂)_nNR₄R₅, 且 R'₂ 是 (CH₂)_nNR₄R₅；

-R₄ 和 R₅ 各自彼此独立地为选自 H、(C₁-C₄) 烷基、(C₁-C₆) 烷基-(C₃-C₇) 环烷基、(C₃-C₇) 环烷基、C(=NH)NH₂、SO₂(C₁-C₆) 烷基的取代基, R₅ 还可为 CO-(C₁-C₄) 烷基、CO-(C₃-C₇) 环烷基、叔-丁氧基羰基或苄氧基羰基基团；

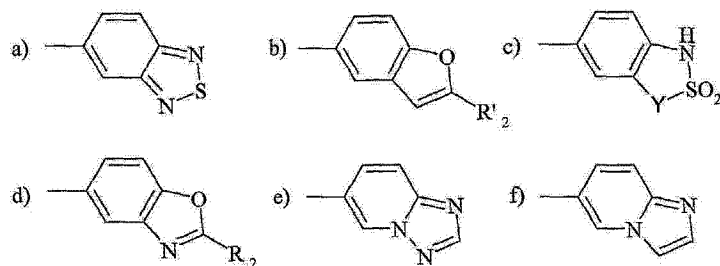
-或 R₄ 和 R₅ 与它们连接的氮原子一起构成吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基, 所述基未被取代或被 (C₁-C₆) 烷基、(C₁-C₄) 烷基-OH、COO(C₁-C₆) 烷基基团取代一次或多次；

-Ar₂ 为未被取代的苯基或被选自卤素原子、(C₁-C₄) 烷基、三氟甲基或 (C₁-C₄) 烷氧基的相同或不同取代基取代 1-5 次的苯基；

-n 为 1、2 或 3。

2. 根据权利要求 1 所述的式 (I) 化合物或其盐, 其特征在于：

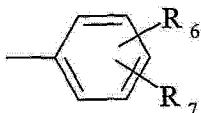
-Ar₁ 为选自下述的基：



式中 R₂ 是 CH₃ 或 (CH₂)_nNR₄R₅, 且 R'₂ 是 CH₂NR₄R₅, 式中 R₄ 和 R₅ 独立地选自 H 和 (C₁-C₄) 烷基, 且 Y 为 CH₂ 或 NH。

3. 根据权利要求 1 或 2 中任一项权利要求所述的式 (I) 化合物或其盐, 其特征在于：

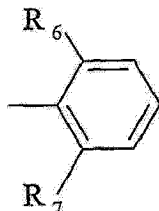
-Ar₂ 是：



式中每个 R₆、R₇ 独立地选自 H、CH₃、OCH₃、F、Cl、Br。

4. 根据权利要求 3 所述的式 (I) 化合物或其盐, 其特征在于：

-Ar₂ 是：



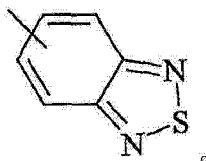
式中每个 R₆、R₇ 独立地选自 H、CH₃、OCH₃、F、Cl、Br。

5. 根据权利要求 3 所述的式 (I) 化合物或其盐, 其特征在于：

Ar₂ 选自苯基、2-甲氧基苯基、2,6-二氯苯基、3,5-二甲氧基苯基、3,4-二甲氧基苯基、2,6-二溴苯基、2-溴-6-氯苯基、2,4-二氯苯基、3,5-二氯苯基、2,6-二甲基苯基和 2,6-二氟苯基。

6. 根据权利要求 4 所述的式 (I) 化合物或其盐, 其特征在于：

-Ar₁ 是：



7. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于它是：

-N-[6-(2,6-二氯苯基)-2-[(1,3-二氢-2,2-二氧化-2,1-苯并异噻唑-5-基)氨基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基]-N'-(1,1-二甲基乙基)-脲；

-N-[6-(2,6-二氯苯基)-2-[(2-甲基-6-苯并噻唑基)氨基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基]-N'-(1,1-二甲基乙基)-脲；

-N-[6-(2,6-二氯苯基)-2-[[2-[(二乙基氨基)甲基]-5-苯并呋喃基]氨基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基]-N'-(1,1-二甲基乙基)-脲；

-[[5-[[6-(2,6-二氯苯基)-7-[[[(1,1-二甲基乙基)氨基]羰基]氨基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基]氨基]-2-苯并噻唑基]甲基]-氨基甲酸 1,1-二甲基乙酯；

-N-[2-[[2-(氨基甲基)-5-苯并噻唑基]氨基]-6-(2,6-二氯苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基]-N'-(1,1-二甲基乙基)-脲；

-N-[6-(2,6-二氯苯基)-2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基]-N'-(1,1-二甲基乙基)-脲；

-N-[6-(2,6-二氯苯基)-2-([1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基]-N'-(1,1-二甲基乙基)-脲；

-N-[2-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基氨基)-6-(2,6-二氯苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基]-N'-(1,1-二甲基乙基)-脲；

-N-[2-(1,3-二氢-2,2-二氧化-2,1,3-苯并噻二唑-5-基氨基)-6-(2,6-二氯苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基]-N'-(1,1-二甲基乙基)-脲。

8. 根据权利要求1-2中任一项权利要求所述的化合物或其盐,其特征在于它呈下述形式:

非手性;或

外消旋;

其特征还在于它任选地成盐。

9. 药物组合物,其特征在于它含有根据权利要求1-8中任一项权利要求所述的式(I)化合物,以及至少一种在药学上可接受的赋形剂。

10. 根据权利要求9所述的药物组合物,其特征在于它还含有至少一种其它抗癌活性组分。

11. 药物,其特征在于它含有根据权利要求1-8中任一项权利要求所述的式(I)化合物,或该化合物与药学上可接受的酸的加成盐。

12. 根据权利要求1-8中任一项权利要求所述的式(I)化合物在制备用于治疗或预防因细胞增生引起或加剧的疾病的药物中的用途。

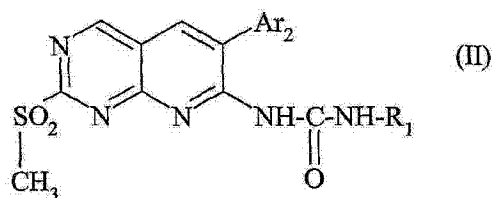
13. 根据权利要求12所述的用途,用于预防或治疗白血病。

14. 根据权利要求12所述的用途,用于预防或治疗原发性和转移性固体肿瘤。

15. 根据权利要求12所述的用途,用于预防或治疗癌症。

16. 根据权利要求12所述的用途,用于预防或治疗癌。

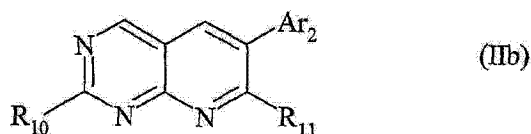
17. 根据权利要求1-8中任一项权利要求所述的式(I)化合物的制备方法,其特征在于让下述化合物:



式中 R_1 和 Ar_2 是如(I)所定义的,与式 Ar'_1NH_2 (III) 胺反应,式中 Ar'_1 为如(I)所定义的 Ar_1 ;如果必要,将如此得到化合物的基团 Ar'_1 转化成基团 Ar_1 。

18. 根据权利要求1-8中任一项权利要求所述的式(I)化合物的制备方法,其特征在于让下述化合物反应:

(i) 下式化合物:



式中 R_{10} 是这样的离去基团,为:(a) 卤素,或(b) 烷基 $-S(O)_m-$,其中 $m = 0, 1, \text{或 } 2$; R_{11} 是 $NHC(O)-NH-R_1$;与

(ii) 式 Ar'_1NH_2 (III) 胺,式中 Ar'_1 为如(I)所定义的 Ar_1 ;如果必要,将如此得到化合

物的基团 Ar'_1 转化成基团 Ar_1 ;式中 :

(a) 当 R_{10} 是卤素或烷基 $-\text{S}(\text{O})_m-$, 其中 $m = 2$ 时, 在环境温度与溶剂回流温度之间的温度下, 在溶剂中进行该反应 ;

(b) 当 R_{10} 是烷基 $-\text{S}(\text{O})_m-$, 其中 $m = 0$ 或 1 时, 在 200°C 温度下与熔融态的 $\text{Ar}'_1\text{NH}_2$ (III) 进行反应 ;

如果必要, 化合物 (III) 的基团 Ar'_1 中存在的胺官能团已预先成盐或进行保护。

19. 权利要求 18 的制备方法, 其中, 所述卤素为 Cl 或 Br。

20. 权利要求 18 的制备方法, 其中, 当 R_{10} 是卤素或烷基 $-\text{S}(\text{O})_m-$, 其中 $m = 2$ 时, 在极性溶剂中进行该反应。

21. 权利要求 20 的制备方法, 其中所述极性溶剂为四氢呋喃、二甲基亚砷或乙醇。

22. 权利要求 21 的制备方法, 其中, 在微量酸存在下进行该反应。

23. 权利要求 22 的制备方法, 其中, 所述酸为盐酸。

24. 权利要求 18 的制备方法, 其中, 当 R_{10} 是卤素或烷基 $-\text{S}(\text{O})_m-$, 其中 $m = 2$ 时, 在二甲基亚砷中在强碱存在下进行该反应。

25. 权利要求 24 的制备方法, 其中, 所述强碱为 tBuOK。

吡啶并 [2,3-d] 嘧啶衍生物, 它们的制备, 在治疗中的用途

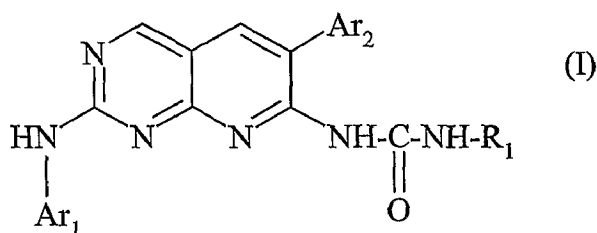
[0001] 本发明申请是基于申请日为 2006 年 06 月 29 日, 申请号为 200680023708.2 (国际申请号为 PCT/FR2006/001518), 发明名称为“吡啶并 [2,3-d] 嘧啶衍生物, 它们的制备, 在治疗中的用途”的专利申请的分案申请。

[0002] 本发明涉及吡啶并 [2,3-d] 嘧啶衍生物, 它们的制备及其在治疗中的用途。

[0003] 专利申请 WO 01/55147 和 WO 03/000011 与专利 EP-B-790997 和 US 5733913 中描述了吡啶并 [2,3-d] 嘧啶衍生的化合物。这些化合物在治疗细胞增殖紊乱方面有潜在的用途。

[0004] 因而, 根据第一个方面, 本发明的目的是符合式 (I) 的化合物:

[0005]



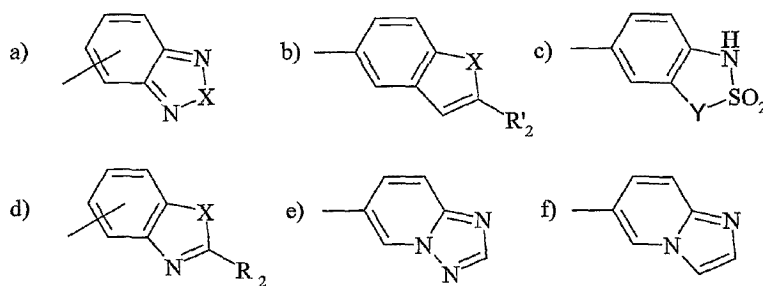
[0006] 式中:

[0007] $-R_1$ 选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基- (C_3-C_7) 环烷基、 CH_2COR_3 、苯基, 或被羟基和 / 或卤素和 / 或 (C_1-C_6) 烷基取代的苯基;

[0008] $-R_3$ 代表羟基、 (C_1-C_4) 烷氧基、氨基、 (C_1-C_4) 烷基氨基、二 (C_1-C_4) 烷基氨基;

[0009] $-Ar_1$ 代表选自下述的基:

[0010]



[0011] 式中 X 代表 O 或 S, Y 代表 CH_2 或 NH, 且 R_2 选自 H、 (C_1-C_6) 烷基或 $(CH_2)_nNR_4R_5$, 且 R'_2 是 $(CH_2)_nNR_4R_5$;

[0012] $-R_4$ 和 R_5 各自彼此独自地代表选自 H、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基- (C_3-C_7) 环烷基、 (C_3-C_7) 环烷基、 $C(=NH)NH_2$ 、 $SO_2(C_1-C_6)$ 烷基的取代基, R_5 还可以代表 $CO-(C_1-C_4)$ 烷基、 $CO-(C_3-C_7)$ 环烷基、 CO -芳基、 SO_2 -芳基、叔-丁氧基羰基或苄氧基羰基基团;

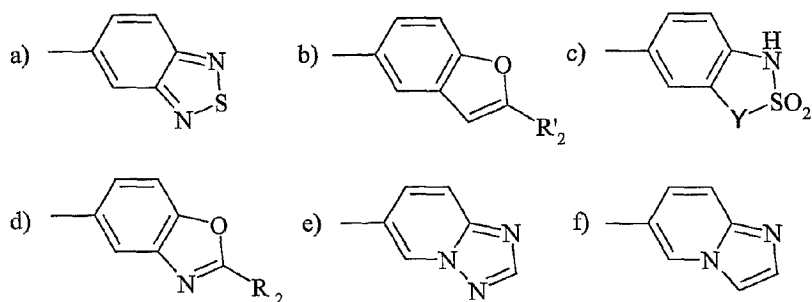
[0013] $-R_4$ 和 R_5 与它们连接的氮原子一起构成吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基, 所述基未被取代或被 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基- OH 、 $COO(C_1-C_6)$ 烷基基团取代一次或多次;

[0014] $-Ar_2$ 代表未被取代的苯基或被选自卤素原子、 (C_1-C_4) 烷基、三氟甲基或 (C_1-C_4) 烷氧基的相同或不同取代基取代 1-5 次;

[0015] -n 代表 1、2 或 3。

[0016] 根据优选的具体实施方案,式(I)化合物有取代基 Ar_1 ,它代表选自下述的基:

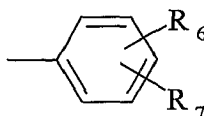
[0017]



[0018] 式中 R_2 是 CH_3 或 $(CH_2)_nNR_4R_5$, 和 R'_2 是 $CH_2NR_4R_5$, 式中 R_4 和 R_5 独立地选自 H 和 (C_1-C_6) 烷基, Y 代表 CH_2 或 NH。

[0019] 本发明的产物有利地有取代基 Ar_2 ,它代表下述基:

[0020]

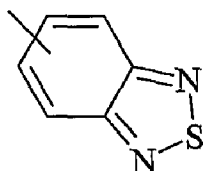


[0021] 式中 R_6 、 R_7 各个独立地选自 H、 CH_3 、 OCH_3 、F、Cl、Br。 R_6 和 R_7 有利地在 2 位和 6 位。

[0022] 本发明的产物有利地有取代基 Ar_2 ,它选自苯基、2-甲氧基苯基、2,6-二氯苯基、3,5-二甲氧基苯基、3,4-二甲氧基苯基、2,6-二溴苯基、2-溴-6-氯苯基、2,4-二氯苯基、3,5-二氯苯基、2,6-二甲基苯基和 2,6-二氟苯基。

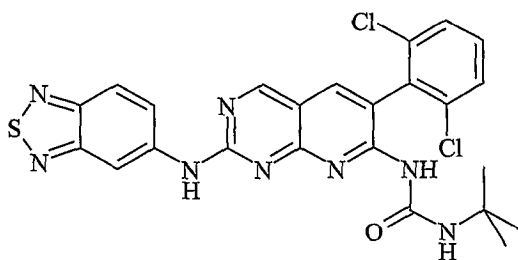
[0023] 根据优选的实施方案,式(I)化合物有取代基 Ar_1 ,它代表选自下述的基:

[0024]



[0025] 本发明更特别优选的化合物是:

[0026]



[0027] (N-[2-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基氨基)-6-(2,6-二氯苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基]-N'-(1,1-二甲基乙基)-脲)。

[0028] 本发明的目的在于下述实施例化合物。

[0029] 本发明的化合物可以 (i) 呈非手性,或外消旋,或富含立体异构体,或富含对映异构体形式;(ii) 任选地成盐,(iii) 任选地进行水合或溶剂化。

[0030] 式(I)化合物可含有一个或多个不对称的碳原子。因此它们可以以对映异构体或

非对映异构体的形式存在。这些对映异构体、非对映异构体以及它们的混合物,包括外消旋混合物,是本发明的一部分。

[0031] 式(I)化合物可以碱或与酸的加成盐的形式存在。当式(I)化合物含有游离酸官能(例如羧酸、磺酸、磷酸)时,这些酸官能可以用碱进行碱化,生成加成盐。这样一些加成盐是本发明的一部分。

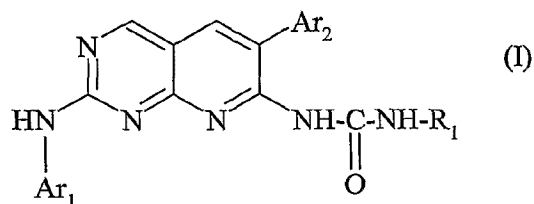
[0032] 有利地,分别使用在药学上可接受的酸或碱制备这些酸或碱的加成盐,但有用的其他酸或碱的盐,例如纯化或分离式(I)化合物时使用的酸或碱的盐也是本发明的一部分。

[0033] 式(I)化合物还能以水合物或溶剂化物形式,即与一个或多个水分子或溶剂缔合或结合的形式存在。这样一些水合物或溶剂化物也是本发明的一部分。

[0034] 本申请包括以下项:

[0035] 项1、式(I)化合物:

[0036]



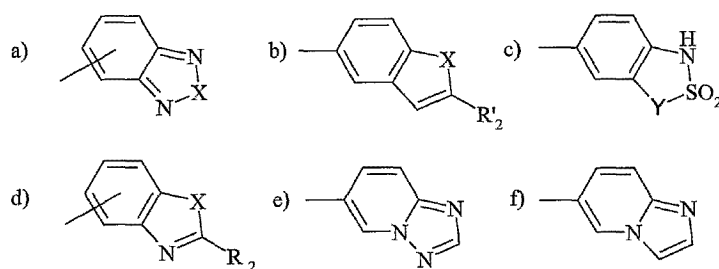
[0037] 式中:

[0038] $-R_1$ 选自 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基- (C_3-C_7) 环烷基、 CH_2COR_3 、苯基,或被羟基和/或卤素和/或 (C_1-C_6) 烷基取代的苯基;

[0039] $-R_3$ 为羟基、 (C_1-C_4) 烷氧基、氨基、 (C_1-C_4) 烷基氨基、二 (C_1-C_4) 烷基氨基;

[0040] $-Ar_1$ 为选自下述的基团:

[0041]



[0042] 式中 X 为 O 或 S, Y 为 CH_2 或 NH, 且 R_2 选自 H、 (C_1-C_6) 烷基或 $(CH_2)_nNR_4R_5$, 且 R'_2 是 $(CH_2)_nNR_4R_5$;

[0043] $-R_4$ 和 R_5 各自彼此独自地为选自 H、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_6) 烷基- (C_3-C_7) 环烷基、 (C_3-C_7) 环烷基、 $C(=NH)NH_2$ 、 $SO_2(C_1-C_6)$ 烷基的取代基, R_5 还可为 $CO-(C_1-C_4)$ 烷基、 $CO-(C_3-C_7)$ 环烷基、 CO -芳基、 SO_2 -芳基、叔-丁氧基羰基或苄氧基羰基基团;

[0044] $-R_4$ 或 R_5 与它们连接的氮原子一起构成吡啶基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基,所述基未被取代或被 (C_1-C_6) 烷基、 (C_1-C_4) 烷基-OH、 $COO(C_1-C_6)$ 烷基基团取代一次或多次;

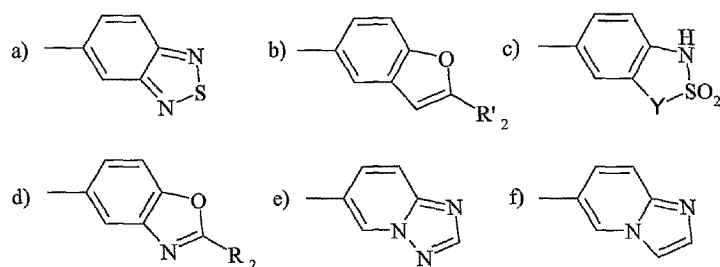
[0045] $-Ar_2$ 为未被取代的苯基或被选自卤素原子、 (C_1-C_4) 烷基、三氟甲基或 (C_1-C_4) 烷氧基的相同或不同取代基取代 1-5 次;

[0046] -n 为 1、2 或 3。

[0047] 项 2、根据项 1 所述的式 (I) 化合物,其特征在於:

[0048] -Ar₁ 为选自下述的基:

[0049]

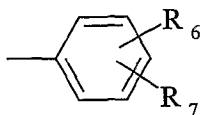


[0050] 式中 R₂ 是 CH₃ 或 (CH₂)_nNR₄R₅, 且 R'₂ 是 CH₂NR₄R₅, 式中 R₄ 和 R₅ 独立地选自 H 和 (C₁-C₆) 烷基, 且 Y 为 CH₂ 或 NH。

[0051] 项 3、根据项 1 或 2 中任一项权利要求所述的式 (I) 化合物,其特征在於:

[0052] -Ar₂ 是:

[0053]

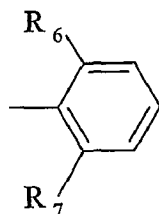


[0054] 式中每个 R₆、R₇ 独立地选自 H、CH₃、OCH₃、F、Cl、Br。

[0055] 项 4、根据项 3 所述的式 (I) 化合物,其特征在於:

[0056] -Ar₂ 是:

[0057]

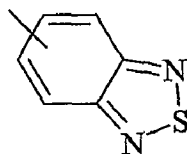


[0058] 式中每个 R₆、R₇ 独立地选自 H、CH₃、OCH₃、F、Cl、Br。

[0059] 项 5、根据项 4 所述的式 (I) 化合物,其特征在於:

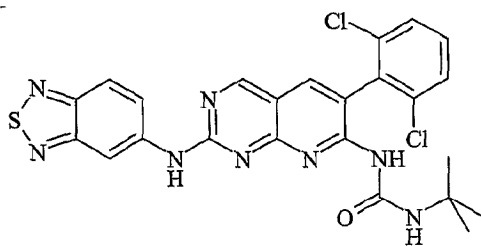
[0060] -Ar₁ 是:

[0061]



[0062] 项 6、根据上述项中任一项的化合物,其特征在於它是:

[0063]



[0064] N-[2-(2,1,3- 苯并噻二唑 -5- 基氨基)-6-(2,6- 二氯苯基) 吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-7- 基]-N' -(1,1- 二甲基乙基)- 脲。

[0065] 7、根据上述权利要求中任一项权利要求所述的化合物,其特征在于它是:

[0066] -N-[2-(2,1,3- 苯并噻二唑 -4- 基氨基)-6-(2,6- 二氯苯基) 吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-7- 基]-N' -(1,1- 二甲基乙基)- 脲;

[0067] -N-[6-(2,6- 二氯苯基)-2-[(1,3- 二氢 -2,2- 二氧化 -2,1- 苯并异噻唑 -5- 基) 氨基] 吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-7- 基]-N' -(1,1- 二甲基乙基)- 脲;

[0068] -N-[6-(2,6- 二氯苯基)-2-[(2- 甲基 -6- 苯并噻唑基) 氨基] 吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-7- 基]-N' -(1,1- 二甲基乙基)- 脲;

[0069] -N-[6-(2,6- 二氯苯基)-2-[[2-[(二乙基氨基) 甲基]-5- 苯并呋喃基] 氨基] 吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-7- 基]-N' -(1,1- 二甲基乙基)- 脲;

[0070] -[[5-[[6-(2,6- 二氯苯基)-7-[[[(1,1- 二甲基乙基) 氨基] 羰基] 氨基] 吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-2- 基] 氨基]-2- 苯并噻唑基] 甲基]- 氨基甲酸 1,1- 二甲基乙酯;

[0071] -N-[2-[[2-(氨基甲基)-5- 苯并噻唑基] 氨基]-6-(2,6- 二氯苯基) 吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-7- 基]-N' -(1,1- 二甲基乙基)- 脲;

[0072] -N-[6-(2,6- 二氯苯基)-2-(咪唑并 [1,2-a] 吡啶 -6- 基氨基) 吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-7- 基]-N' -(1,1- 二甲基乙基)- 脲;

[0073] -N-[6-(2,6- 二氯苯基)-2-([1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶 -6- 基氨基) 吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-7- 基]-N' -(1,1- 二甲基乙基)- 脲;

[0074] -N-[2-(2,1,3- 苯并噻二唑 -5- 基氨基)-6-(2,6- 二氯苯基) 吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-7- 基]-N' -(1,1- 二甲基乙基)- 脲;

[0075] -N-[2-(1,3- 二氢 -2,2- 二氧化 -2,1,3- 苯并噻二唑 -5- 基氨基)-6-(2,6- 二氯苯基) 吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-7- 基]-N' -(1,1- 二甲基乙基)- 脲;

[0076] -N-[2-(2,1,3- 苯并噻二唑 -5- 基氨基)-6-(2- 溴 -6- 氯苯基) 吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-7- 基]-N' -(1,1- 二甲基乙基)- 脲;

[0077] -N-[2-(2,1,3- 苯并噻二唑 -5- 基氨基)-6-(2,6- 二氯苯基) 吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-7- 基]-N' - 乙基 - 脲;

[0078] -N-[2-(2,1,3- 苯并噻二唑 -5- 基氨基)-6-(2,6- 二溴苯基) 吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-7- 基]-N' -(1,1- 二甲基乙基)- 脲;

[0079] -N-[2-(2,1,3- 苯并噻二唑 -5- 基氨基)-6-(2,6- 二溴苯基) 吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-7- 基]-N' - 乙基 - 脲;

[0080] -N-[2-(2,1,3- 苯并噻二唑 -5- 基氨基)-6-(2,6- 二氯苯基) 吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-7- 基]-N' - 苯基 - 脲;

[0081] -N-[2-(2,1,3- 苯并噻二唑 -5- 基氨基)-6-(3,5- 二甲氧基苯基) 吡啶并 [2,3-d]

嘧啶-7-基]-N'-(1,1-二甲基乙基)-脲；

[0082] -N-[2-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基氨基)-6-苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基]-N'-(1,1-二甲基乙基)-脲；

[0083] -N-[2-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基氨基)-6-(2,6-二甲基苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基]-N'-(1,1-二甲基乙基)-脲；

[0084] -N-[2-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基氨基)-6-(2,6-二氟苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基]-N'-(1,1-二甲基乙基)-脲；

[0085] -N-[2-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基氨基)-6-(2,6-二氯苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基]-N'-(1-甲基乙基)-脲。

[0086] 项8、根据上述项中任一项所述的化合物，其特征在于它呈下述形式：

[0087] 非手性；或

[0088] 外消旋；或

[0089] 富含一种立体异构体；或

[0090] 富含一种对映异构体；

[0091] 其特征还在于它任选地成盐，

[0092] 其特征还在于它任选地溶剂化或水合。

[0093] 项9、药物组合物，其特征在于它含有根据项1-8中任一项所述的式(I)化合物，以及至少一种在药学上可接受的赋形剂。

[0094] 项10、根据项9所述的药物组合物，其特征在于它还含有至少一种其它抗癌活性组分。

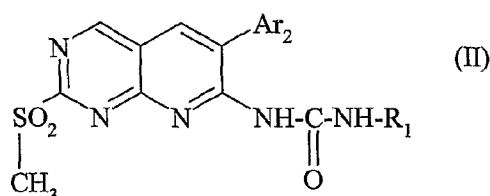
[0095] 项11、药物，其特征在于它含有根据项1-8中任一项所述的式(I)化合物，或该化合物与药学上可接受的酸的加成盐，或式(I)化合物的水合物或溶剂化物。

[0096] 项12、根据项1-8中任一项所述的式(I)化合物在制备用于治疗或预防因细胞增生引起或加剧的疾病的药物中的用途。

[0097] 项13、根据项12所述的用途，其用于预防或治疗白血病、原发性和转移性固体肿瘤、癌症和癌。

[0098] 项14、根据项1-8中任一项所述的式(I)化合物的制备方法，其特征在于让下式化合物：

[0099]

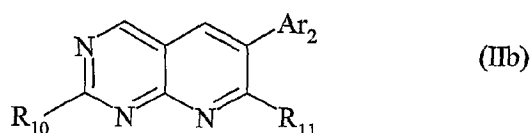


[0100] 式中R₁和Ar₂是如(I)所定义的，与式Ar'₁NH₂(III)胺反应，式中Ar'₁为如(I)所定义的Ar₁或Ar₁的前体；如果必要，将如此得到化合物的基团Ar'₁转化成基团Ar₁。

[0101] 项15、根据项1-8中任一项所述的式(I)化合物的制备方法，其特征在于让下述化合物反应：

[0102] (i) 下式化合物：

[0103]



[0104] 式中 R_{10} 是这样的离去基团, 如: (a) 卤素, 特别地 Cl 或 Br, 或 (b) 烷基 $-S(O)_m-$, 其中 $m = 0, 1$, 或 2 ; R_{11} 是 $NHC(O)-NH-R_1$; 与

[0105] (ii) 式 Ar'_1NH_2 (III) 胺, 式中 Ar'_1 为如 (I) 所定义的 Ar_1 或 Ar_1 的前体; 如果必要, 将如此得到化合物的基团 Ar'_1 转化成基团 Ar_1 ; 式中:

[0106] (a) 当 R_{10} 是卤素或烷基 $-S(O)_m-$, 其中 $m = 2$ 时, 在环境温度与溶剂回流温度之间的温度下, 在溶剂中, 优选地在以下极性溶剂中进行该反应:

[0107] (i) 例如四氢呋喃、二甲基亚砷或乙醇, 优选地在微量酸, 例如盐酸存在下; 或

[0108] (ii) 在二甲基亚砷中, 在如 $tBuOK$ 之类的强碱存在下。

[0109] (b) 当 R_{10} 是烷基 $-S(O)_m-$, 其中 $m = 0$ 或 1 时, 在 $200^\circ C$ 温度下与熔融态的 Ar'_1NH_2 (III) 进行反应;

[0110] 如果必要, 化合物 (III) 的基团 Ar'_1 中存在的胺官能已预先成盐或进行保护。

[0111] 在本发明的范围内, 应该理解:

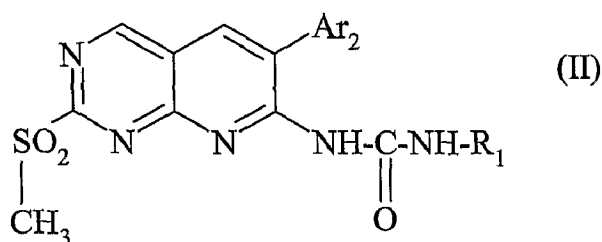
[0112] - 卤素原子: 氟、氯、溴或碘;

[0113] - 烷基: 直链或支链的饱和脂族基团。例如可以列举下述基团: 甲基、乙基、 n -丙基、 n -丁基、 n -戊基、 n -己基、 n -庚基、1-甲基乙基、1-甲基丙基、2-甲基丙基、1,1-二甲基乙基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1-乙基、1-甲基丙基、1-乙基、2-甲基丙基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1-甲基己基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、1,1-二甲基戊基、1,2-二甲基戊基、1,3-二甲基戊基、1,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、3,4-二甲基戊基、4,4-二甲基戊基、1,1,2-三甲基丁基、1,1,3-三甲基丁基、1,2,2-三甲基丁基、1,2,3-三甲基丁基、1,3,3-三甲基丁基、2,2,3-三甲基丁基、2,3,3-三甲基丁基、1,1,2,2-四甲基丙基、1-乙基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、1-乙基、1-甲基丁基、1-乙基、2-甲基丁基、1-乙基、3-甲基丁基、2-乙基、1-甲基丁基、2-乙基、2-甲基丁基、2-乙基、3-甲基丁基、1-丙基丁基、1-(1-甲基乙基)丁基、1-(1-甲基乙基), 2-甲基丙基。

[0114] - 环烷基: 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、双环 [2.2.1] 庚基、环辛基、双环 [2.2.2] 辛基、双环 [3.2.1] 辛基、金刚烷基。

[0115] 利用下述反应制备式 (I) 化合物, 让式 (II) 化合物:

[0116]

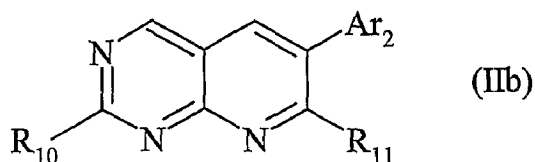


[0117] 式中 R_{10} 和 Ar_2 是如 (I) 所定义的, 与式 Ar'_1NH_2 (III) 胺反应, 式中 Ar'_1 代表如 (I) 所定义的 Ar_1 或 Ar_1 的前体; 如果必要, 如此得到化合物的基团 Ar'_1 转化成基团 Ar_1 。

[0118] 根据本发明, 可以采用下述方法制备式 (I) 化合物, 其特征在于让下述化合物进行反应:

[0119] (i) 下式化合物:

[0120]



[0121] 式中 R_{10} 是离去基团, 例如: (a) 卤素, 特别地 Cl 或 Br, 或 (b) 烷基 $-S(O)_m-$, 其中 $m = 0, 1$, 或 2 ; R_{11} 是 $NHC(O)-NH-R_1$; 与

[0122] (ii) 式 Ar'_1NH_2 (III) 胺, 式中 Ar'_1 代表如 (I) 所定义的 Ar_1 或 Ar_1 的前体; 如果必要, 将如此得到化合物的基团 Ar'_1 转化成基团 Ar_1 。

[0123] 当 R_{10} 是卤素或烷基 $-S(O)_m-$, 其中 $m = 2$ 时, 在溶剂中, 优选地在以下极性溶剂中, 在室温至溶剂回流温度的温度下进行该反应:

[0124] (i) 例如四氢呋喃、二甲基亚砜或乙醇, 任选地在微量酸 (如盐酸) 存在下; 或

[0125] (ii) 在二甲基亚砜中, 在如 $tBuOK$ 之类的强碱存在下。

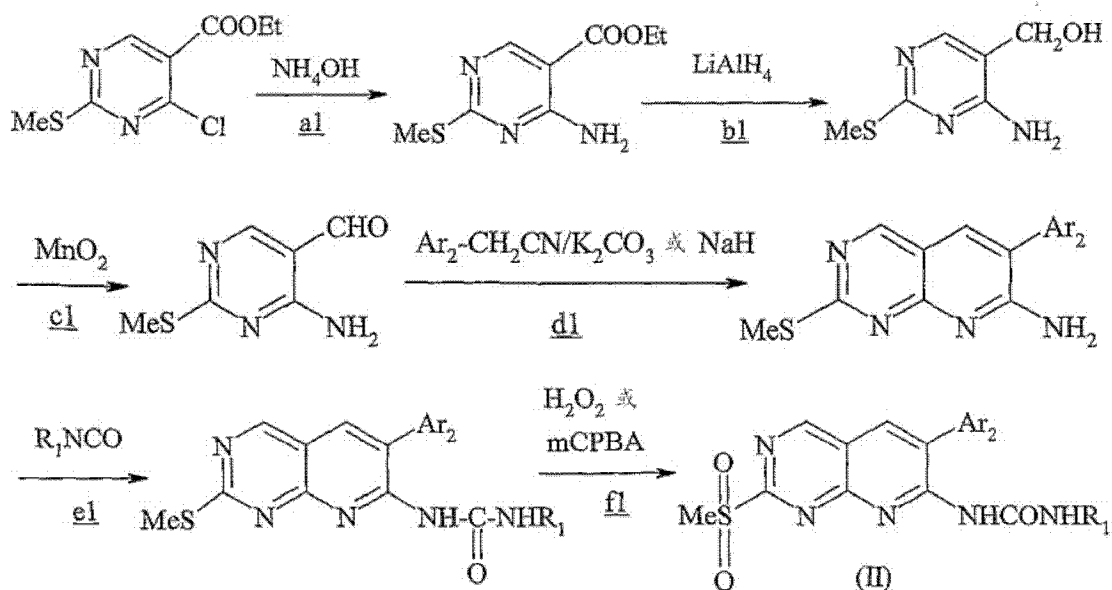
[0126] 当 R_{10} 是烷基 $-S(O)_m-$, 其中 $m = 0$ 或 1 时, 优选地在接近 $200^\circ C$ 的温度下, 没有催化剂时与熔融态 Ar'_1NH_2 (III) 进行反应。

[0127] 如果必要, 化合物 (III) 的基团 Ar'_1 中存在的胺官能已预先成盐或进行保护。

[0128] 采用欧洲专利 790997 和美国专利 5733913 所描述的操作方式, 如下述方案 1 所描述的操作方式, 制备式 (II) 化合物:

[0129] 方案 1

[0130]



[0131] mCPBA: 间-氯过苯甲酸。

[0132] 人们已经知道式 Ar'_1NH_2 (III) 胺, 或者采用已知的方法, 使用相应的硝基衍生物

Ar'-₁NO₂ (IV), 或者 (i) 在酸性介质中在如铁或锌粉之类金属的存在下, 或者 (ii) 在如 Pd/C 之类的催化剂存在下使用氢, 通过还原反应制备式 (III) 胺。Ar' 代表 Ar 或 Ar 的前体。

[0133] 式 (IV) 化合物是已知的或者可以采用已知方法制备。

[0134] 得到呈外消旋形式的本发明化合物; 然后采用本技术领域的技术人员已知的拆分方法, 例如通过与手性剂生成盐的结晶方法, 可以制备光学纯的异构体。采用不对称或立体定向合成法也可以制备光学纯的本发明化合物, 采用色谱技术使用一种手性相。此外, 通过生成非对映异构体、它们的分离, 然后将药理上有用的非对映异构体分解成它的对映异构体纯活性产物, 可以制备本发明的产品。还可以采用酶技术。可以采用已知的辅助分离技术。它们包括在下述资料中论述的技术: 《对映异构体、外消旋体和拆分》(Enantiomers, Racemates, and Resolutions), John Wiley and Sons, New York (1981)。

[0135] 由制备合成中间体, 也可以制备呈富含立体异构体形式的本发明化合物。于是, 通过上述方法可以实现式 (III) 胺或硝基前体 (IV) 对映异构体的拆分。

[0136] 下述实施例描述了本发明某些中间体和化合物的制备。这些实施例是非限制性的, 只是用于说明本发明。

[0137] 在这些实施例中使用了下述缩写:

[0138] Boc: 叔-丁氧基羰基

[0139] BOP: 六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷。

[0140] THF: 四氢呋喃

[0141] TA: 室温

[0142] TFA: 三氟乙酸

[0143] DCM: 二氯甲烷

[0144] DMSO: 二甲基亚砷

[0145] DMF: 二甲基甲酰胺

[0146] MeOH: 甲醇

[0147] DCCI: 二环己基碳化二亚胺

[0148] DIPEA: 二异丙基乙胺

[0149] KHSO₄/K₂SO₄: 5% KHSO₄/K₂SO₄ 溶液

[0150] 除非另外指出, 在 DMSO-d₆ 中在 200MHz 或 250MHz 记录了质子核磁共振 (NMR) 谱。DMSO-d₆ 信号是在 2.5ppm, 并用作参比。解释该光谱时采用了下述缩写: s: 单峰, d: 二重峰, t: 三重峰, m: 未分辨峰, mt: 多重峰, se: 展宽单峰, dd: 分裂二重峰, qd: 四重峰, qt: 五重峰。

[0151] F: 熔化温度 (摄氏度), 以每分钟 1°C 温度梯度, 利用 Büchi B545 设备测定。

[0152] MH+: 质谱。采用 HPLC-UV-MS (液相色谱法-UV 检测-质谱) 联用分析化合物。使用 Agilent 销售的设备由配备 Agilent 二极管条探测器和 MSD Quad 四极质谱仪的 HP1100 色谱仪。

[0153] 分析条件如下:

[0154] 柱: Symmetry C18 (50×2.1mm; 3.5 μm)

[0155] 洗脱剂 A: H₂O+0.005% TFA, pH 3.15

[0156] 洗脱剂 B: CH₃CN+0.005% TFA

[0157] 梯度：

[0158]

时间(min)	% B
0	0
10	90
15	90
16	0

[0159]

20 0

[0160] 柱温度 :30℃

[0161] 流速 :0.4mL/min

[0162] 探测 : $\lambda = 210\text{nm}$

[0163] tr :保留温度

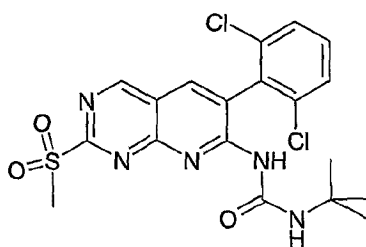
[0164] v :体积。

[0165] 式 (II) 化合物的制备。

[0166] 制备 1

[0167] N-(t-丁基)-N'-[6-(2,6-二氯苯基)-2-(甲基磺酰基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基]脲。

[0168]



[0169] 1.1 4-氨基-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸乙酯。

[0170] 往 50.7g 4-氯-2-(甲硫基)嘧啶-5-羧酸乙酯在 400mL EtOH 中的悬浮液里,同时温度保持约 20℃,在 20 分钟内添加 140mL 20% NH_4OH 溶液。在室温下搅拌 20 小时后,该反应介质真空浓缩接近干燥,然后将残留物溶于 350mL 水中,搅拌 20 分钟,过滤,用 3×60mL 水洗涤,然后在 P_2O_5 存在下进行真空干燥。得到白色固体, $F = 134-135^\circ\text{C}$, $m = 39.9\text{g}$ 。

[0171] 1.2[4-氨基-2-(甲硫基)嘧啶-5-基]甲醇。

[0172] 在 45 分钟内,往溶解在 1 升 THF 中的 39.68g 在前面步骤得到的酯里添加 210mL 1M LiAlH_4 在 THF 中的溶液,同时保持温度低于 30℃。再搅拌 1 小时,然后温度降到 5℃,相继滴加 9mL 水、6.5mL 5N 氢氧化钠,再添加 32mL 水。搅拌 10 分钟后,固体进行过滤,再用 THF 漂洗。滤液真空浓缩至干,残留物再溶于 600mL 沸腾的甲苯中,迅速趁热过滤除去一点不溶物,然后让滤液冷却一夜。得到的白色结晶进行过滤,用少量甲苯洗涤,再用醚洗涤并干燥, $F = 124-127^\circ\text{C}$, $m = 23.9\text{g}$ 。

[0173] 1.3 4-氨基-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醛。

[0174] 在 2 分钟内,往前面步骤得到的 23.8g 醇在 1600mL 氯仿中的悬浮液里添加 79.5g

活性 MnO_2 , 然后在室温下搅拌一夜; 固体进行过滤, 用 $3 \times 75\text{mL}$ CHCl_3 洗涤, 滤液真空浓缩至干; 白色固体残留物溶于醚中, 过滤, 干燥, $F = 184-186^\circ\text{C}$, $m = 21.05\text{g}$ 。

[0175] 1.4 6-(2,6-二氯苯基)-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-胺。

[0176] 在 5 分钟内, 21g 前面步骤得到的醛在 240mL DMF 中的溶液冷却到 5°C 后, 添加 5.47g 60% NaH, 然后在 20 分钟内, 分小份添加 29.05g 2,6-二氯苯基乙腈。在 5°C 下搅拌 30 分钟, 然后在室温下搅拌一夜。该反应介质冷却到 5°C , 再添加 65mL NH_4Cl 饱和溶液, 然后添加 500mL 水/冰混合物; 生成的红色沉淀进行过滤, 用水洗涤 2 次, 充分脱水, 用乙醚、100mL 氯仿洗涤, 再用乙醚洗涤; 干燥后得到浅褐色固体, $F = 250-253^\circ\text{C}$, $m = 29.92\text{g}$ 。

[0177] 洗涤乙醚和氯仿相浓缩至干, 然后溶于少量氯仿中, 往该溶液里添加乙醚: 得到第二份 3.15g, 总 $m = 33.07\text{g}$ 。

[0178] 1.5 N-(t-丁基)-N'-[6-(2,6-二氯苯基)-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基]脒。

[0179] 在 10 分钟内, 往 29.9g 前面得到的胺在 300mL DMF 中的溶液里, 添加 4.6g 60% NaH, 将温度保持低于 25°C ; 再搅拌 20 分钟, 然后在 20 分钟内添加 12.2mL 异氰酸叔丁酯, 然后搅拌一夜。该反应介质缓慢倒入 800mL 水/冰混合物 + 100mL 6N HCl 中; 生成的沉淀进行过滤, 用水洗涤, 脱水, 然后在 300mL 乙醚中搅拌 1 小时, 再过滤, 用乙醚洗涤并干燥。得到浅褐色固体, $F = 195-196^\circ\text{C}$ (分解), $m = 26.5\text{g}$ 。

[0180] 1.6 N-(t-丁基)-N'-[6-(2,6-二氯苯基)-2-(甲基磺酰基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基]脒。

[0181] 在 25 分钟内, 往 21.95g 前面得到的脒在 300mL 氯仿中的溶液里, 同时将温度保持低于 25°C , 添加 27g 间氯过苯甲酸 (77%)。生成沉淀。2 小时后, 该反应介质用 1 升二氯甲烷稀释, 然后添加 Na_2SO_4 , 再添加 14g $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 。搅拌 30 分钟后, 固体进行过滤, 用二氯甲烷洗涤, 然后滤液浓缩至干。该残留物在 80mL 乙醚中趁热进行研磨; 使其冷却, 然后白色固体进行过滤, 用乙醚洗涤并干燥, $F = 138-140^\circ\text{C}$, $m = 20.5\text{g}$ 。

[0182] 以与制备 1 所描述化合物的同样方式可以制备下述通式 (II) 化合物:

[0183] 表 1

[0184]

制备	Ar2	R1	NMR
1	2,6-二氯苯基	叔-丁基	1.40 : s : 9H; 3.50 : s : 3H; 7.50-7.70 : m : 3H; 8.55 : s : 1H; 9.10 : s : 1H; 9.60 : s : 1H; 9.95 : s : 1H。
2	2,6-二氯苯基	苯基	3.50ppm : s : 3H; 7.10ppm : t : 1H; 7.40ppm : t : 2H; 7.55-7.75ppm : m : 5H; 8.60ppm : s : 1H; 9.60ppm : s : 1H; 9.80ppm : s : 1H; 11.90ppm:s:1H。
3	3,5-二甲氧基苯基	叔-丁基	1.40ppm : s : 9H; 3.50ppm : s : 3H; 3.80ppm : s : 6H; 6.65-6.80ppm : mt : 3H; 7.75ppm : s : 1H; 8.45ppm : s : 1H; 9.60ppm : s : 1H; 9.80ppm:s:1H。
4	2,6-二氯苯基	乙基	1.20ppm : t : 3H; 3.40ppm : qd : 2H; 3.50ppm : s : 3H; 7.50ppm-7.75ppm : m : 3H; 8.55ppm : s : 1H; 9.40ppm : s : 1H; 9.60ppm : s : 1H; 9.70ppm : s : 1H。
5	3,4-二甲氧基苯基	叔-丁基	1.40ppm : s : 9H; 3.45ppm : s : 3H; 3.80ppm : s : 3H; 3.90ppm : s : 3H; 7.10-7.20ppm : m : 3H; 7.75ppm : s : 1H; 8.45ppm : s : 1H; 9.55ppm : s : 1H; 9.80ppm : s : 1H。
6	苯基	叔-丁基	1.40ppm : s : 9H; 3.50ppm : s : 3H; 7.60ppm : se : 6H; 8.45ppm : s : 1H; 9.40ppm : s : 1H; 9.80ppm : s : 1H。
7	2-甲氧基苯基	叔-丁基	1.40ppm : s : 9H; 3.50ppm : s : 3H; 3.80ppm : s : 3H; 7.10-7.40ppm : mt : 4H; 7.60ppm : t : 1H; 8.40ppm : s : 1H; 9.60ppm : s : 1H; 9.80ppm : s : 1H。
8	2,6-二溴苯基	叔-丁基	1.40ppm : s : 9H; 3.50ppm : s : 3H; 7.40ppm : t : 1H; 7.85ppm : d : 2H; 8.50ppm : s : 1H; 9.00ppm : s : 1H; 9.60ppm : s : 1H; 10.00ppm:s:1H。

[0185]

9	2-溴-6-氯苯基	叔-丁基	1.40ppm : s : 9H; 3.45ppm : s : 3H; 7.50ppm : t : 1H; 7.65ppm : d : 1H; 7.80ppm : d : 1H; 8.50ppm : s : 1H; 9.00ppm : s : 1H; 9.50ppm : s : 1H; 9.90ppm : s : 1H。
10	2,6-二溴苯基	乙基	1.15ppm : t : 3H; 3.30ppm : qd : 2H(用 DOH 掩蔽); 3.50ppm : s : 3H; 7.40ppm : t : 1H; 7.85ppm : d : 2H; 8.50ppm : s : 1H; 9.25ppm : s : 1H; 9.60ppm : s : 1H; 9.70ppm : s : 1H。
11	2-溴-6-氯苯基	苯基	(DMSO+TFA) 3.55ppm : s : 3H; 7.10ppm : t : 1H; 7.30-7.90ppm : m : 7H; 8.60ppm : s : 1H; 9.65ppm : s : 1H。
12	2,6-二溴苯基	苯基	3.55ppm : s : 3H; 7.10ppm : t : 1H; 7.35ppm : qd : 3H; 7.60ppm : d : 2H; 7.85ppm : d : 2H; 8.60ppm : s : 1H; 9.70ppm : s : 1H; 9.80ppm : s : 1H; 12.00ppm : s : 1H。
13	2,4-二氯苯基	丁基	1.35ppm : s : 9H; 3.50ppm : s : 3H; 7.45-7.60ppm : mt : 2H; 7.80ppm : s : 1H; 8.40ppm : s : 1H; 8.80ppm : s : 1H; 9.55ppm : s : 1H; 9.80ppm : s : 1H。
14	2,6-二甲基苯基	叔-丁基	1.40ppm : s : 9H; 2.00ppm : s : 6H; 3.50ppm : s : 3H; 7.10ppm : s : 1H; 7.25-7.45 : m : 3H; 8.45ppm : s : 1H; 9.60ppm : s : 1H; 9.80ppm : s : 1H。
15	2,6-二氟苯基	叔-丁基	1.40ppm : s : 9H; 3.50ppm : s : 3H; 7.25-7.40 : mt : 2H; 7.55-7.70ppm : mt : 1H; 8.65ppm : s : 1H; 9.20ppm : s : 1H; 9.60ppm : s : 1H; 9.75ppm : s : 1H。
16	2,6-二氯苯基	异-丙基	1.20ppm : d : 6H; 3.50ppm : s : 3H; 3.85-4.00ppm : mt : 1H; 7.50-7.70ppm : m : 3H; 8.50ppm : s : 1H; 9.25ppm : s : 1H; 9.65ppm : s : 1H; 9.75ppm : se : 1H。

[0186] 式 (III) 化合物的制备。

[0187] 使用的制备号与下表 2 的化合物号联系起来。

[0188] 制备 17 和 18

[0189] 商品。

[0190] 制备 19

[0191] 根据《J. Hetero. Chem. 》, 1986, 23, 1645-1649 制备, 以盐酸盐形式分离。

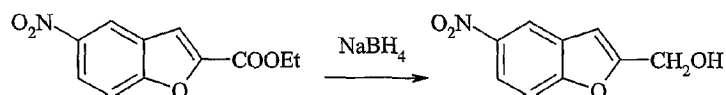
[0192] 制备 20

[0193] 根据《J. Chem. Soc. 》, 1928, 121 制备。

[0194] 制备 21

[0195] 21. 1

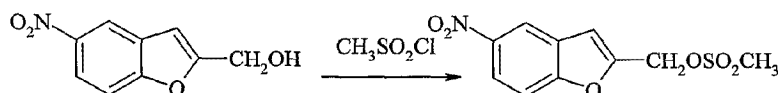
[0196]



[0197] 在 8 小时内, 往在 50mL THF 中的 1. 12g 5-硝基-苯并[b]呋喃-2-羧酸乙酯里, 分小份添加 2. 27g NaBH₄, 然后搅拌 40 小时。添加 5mL 甲醇、5mL 水。该反应介质用 AcOEt 提取, 有机相用水、5% KHSO₄/K₂SO₄ 溶液、水洗涤, 再用饱和 NaCl 溶液洗涤。干燥和减压浓缩后, 收集 0. 74g 固体状期望产物。

[0198] 21. 2

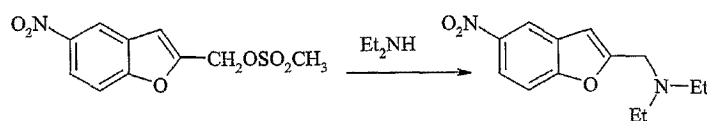
[0199]



[0200] 将 730mg 在步骤 21. 1 得到的产物溶于 9mL DCM 中, 温度保持在 5℃。在 5℃ 下添加 1mL 三乙胺, 然后在 15 分钟内添加 536mg 甲磺酰氯。温度保持在 5℃ 达 15 分钟, 然后使该反应介质升到室温达 55 分钟。该反应介质用 DCM 和水稀释。倾析有机相, 用水、饱和 NaCl 溶液洗涤, 干燥并减压蒸发。得到 0. 98g 油, 含有甲磺酸酯(期望产物)与氯化物(苯并[b]呋喃 2 位的 CH₂OH 被 CH₂Cl 取代的产物)的混合物。

[0201] 21. 3

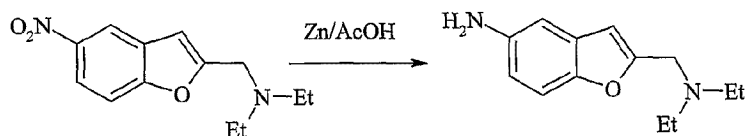
[0202]



[0203] 在 10mL DMF 中 0. 97g 步骤 21. 2 得到的产物用 1. 05g 二乙胺处理 18 小时。该反应介质用 AcOEt 提取, 有机相用水、饱和 NaCl 溶液洗涤, 干燥, 然后溶剂进行减压蒸发。得到 0. 93g 油。

[0204] 21. 4

[0205]



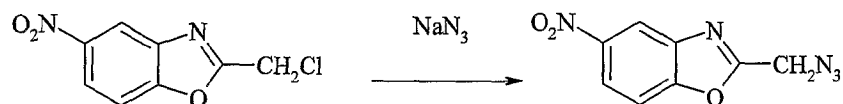
[0206] 在 25 分钟内, 往在 40mL THF 中 1. 16g 步骤 21. 3 得到的产物里, 添加 4. 48g Zn 粉, 在 -5℃ 下, 然后添加 5mL 乙酸。反应 1 小时 15 分钟后, 通过过滤从该反应介质中除去残留的固体, 固体用少量 THF 洗涤, 合并有机相, 用 AcOEt 和水稀释, 用 10N NaOH 调节到 pH =

9. 倾析后,分离有机相,用 15% 的 Na_2CO_3 溶液、水、饱和 NaCl 溶液洗涤,干燥并蒸发。得到 900mg 油。

[0207] 制备 22

[0208] 22. 1

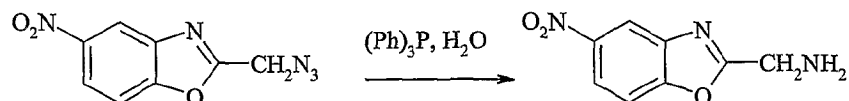
[0209]



[0210] 往在 25mL DMF 中 1.64g 2-氯甲基-5-硝基-苯并噁唑 (根据《Synth. Communications》,1989,19,2921-2924 制备) 里,添加 1.26g 叠氮化钠,然后在室温下搅拌一夜。该反应介质倒入 150mL AcOEt 中,用冰水洗涤 2 次,再用饱和 NaCl 溶液洗涤。有机相进行干燥并减压浓缩。得到 1.42g 黑色油。

[0211] 22. 2

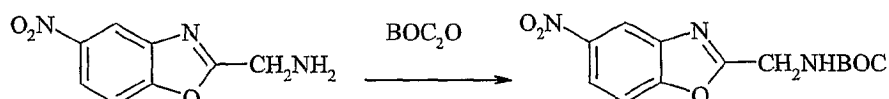
[0212]



[0213] 在 10 分钟内,往在 30mL AcOEt 中 1.40g 步骤 22.1 得到的产物里添加 2.84g 三苯基膦,10 分钟后,在 2 分钟内再添加 1.16mL 水。24 小时后在 60°C 下进行搅拌,然后冷却。该反应介质用 AcOEt 稀释,有机相用水、饱和 NaCl 溶液洗涤。该有机相进行干燥并减压浓缩。残留物溶于 Et_2O 中,然后用 1N HCl 提取 2 次。合并酸性相,与 AcOEt 接触,然后用 10N NaOH 调节到 $\text{pH} = 10$ 。倾析后,有机相用水、饱和 NaCl 溶液洗涤。该有机相进行干燥并减压浓缩。生成 468mg 油状期望产物。

[0214] 22. 3

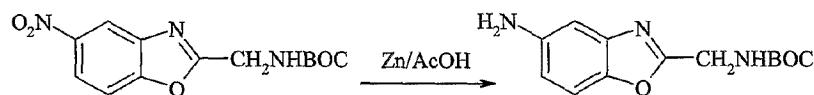
[0215]



[0216] 将步骤 22.2 得到的产物溶于 10mL DCM 中,然后添加 0.4 当量三乙胺,再添加 1.1 当量 BOC_2O 。5 小时后,该反应介质用 CH_2Cl_2 稀释,相继用 5% $\text{KHSO}_4/\text{K}_2\text{SO}_4$ 溶液、水、饱和 NaCl 溶液洗涤。粗产物进行干燥,减压蒸发,得到 388mg 期望产物。

[0217] 22. 4

[0218]



[0219] 根据制备 18.4 描述的方法,使用 Zn/AcOH 定量还原在步骤 19.3 得到的产物得到油。

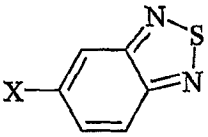
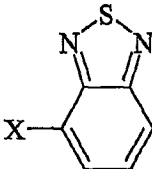
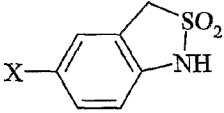
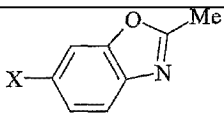
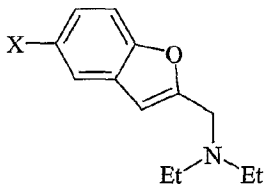
[0220] 制备 23

[0221] 23. 1

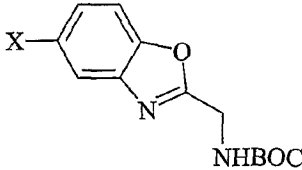
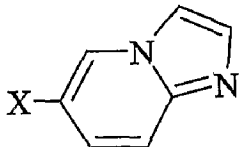
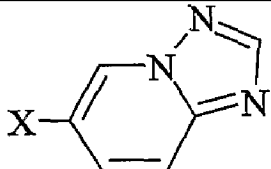
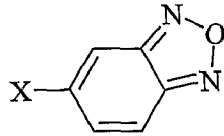
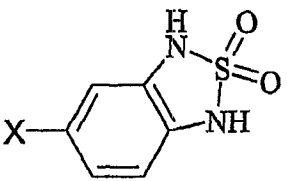
[0222] 根据《J. Hetero. Chem. 》,1973,10,755 制备。

[0223] 23. 2

- [0224] 根据《Chem. Abstr. 》,1950,4474,在水中使用 Sn/HBr 还原在步骤 23.1 得到的产物。
- [0225] 制备 24
- [0226] 根据《J. Hetero. Chem. 》,1970,7,1019-1027 制备。
- [0227] 制备 25
- [0228] 根据《Boll. Sci. Fac. Chim. Ind. Bologna》,1964,第 22 期,第 33-37 页制备。
- [0229] 制备 26
- [0230] 根据专利申请 W092/05164 中描述的操作方式制备。
- [0231] 式 (III) 化合物的特征列于下表 2 中：
- [0232] 表 2 式 (III) 化合物的制备
- [0233]

制备	Ar ₁	X=NO ₂ (IV), HCl NMR	X=NH ₂ (III) NMR
17		-	商品
18		-	商品
19		-	根据《J. Hetero. Chem.》, 1986, 23, 1645-1649 制备, 以盐酸盐形式分离
20		-	根据《J. Chem. Soc.》, 1928, 121 制备
21		21.3 1.00ppm : t : 6H; 2.50ppm : qd : 4H; 3.75ppm : s : 2H; 7.00ppm : s : 1H; 7.75ppm:d:1H; 8.15ppm : d : 1H; 8.50ppm : d : 1H。	21.4 1.00ppm : t : 6H; 2.55ppm : qd : 4H; 3.65ppm : s : 2H; 4.90ppm : se : 2H; 6.45ppm : s : 1H; 6.50ppm : dd : 1H; 6.65ppm : d : 1H; 7.15ppm : d:1H。

[0234]

22		22.3 1.40ppm: s:9H; 4.45ppm: d: 2H; 7.65ppm: t: 1H; 7.95ppm: d: 1H; 8.30ppm: dd: 1H; 8.60ppm: d: 1H。	22.4 1.35ppm: s: 9H; 4.25ppm: d: 2H; 4.95: se: 2H; 6.55ppm: dd: 1H; 6.75ppm: d: 1H; 7.25ppm: d: 1H; 7.45ppm: t: 1H。
23		23.1 根据《J. Hetero. Chem.》, 1973, 10, 755 制备	23.2 根据《Chem. Abstr.》, 1950, 4474 制备
24		-	根据《J. Hetero. Chem.》, 1970, 7, 1019-1027 制备
25		-	根据《Boll. Sci. Fac.Chim.Ind. Bologna》, 1964 第 22 期第 33-37 页制备
26			根据专利申请 WO92/05164 中描述的操作方式制备

[0235] 例举化合物号与下表 3 中所列的号相符,该表说明本发明某些化合物的化学结构和物理性质。当它们含有不对称碳时,得到这些呈外消旋形式的化合物。

[0236] 实施例 1: (化合物编号 1)N-[2-(2,1,3- 苯并噻二唑 -5- 基氨基)-6-(2,6- 二氯苯基)吡啶并 [2,3-d] 嘧啶 -7- 基]-N'-(1,1- 二甲基乙基)- 脲。

[0237] 往在 45mL DMSO 中 3.32g(20mmol) 表 2 制备 17 的胺里,在 15 分钟内添加 3.21g(28.6mmol) t-BuOK,然后在 20 分钟内添加 7.71g(16.5mmol) 表 1 制备 1 的脲。2 小时后添加 1g t-BuOK,然后 2 小时后再添加 1g t-BuOK。反应 6 小时后,该反应介质用冰水稀释,再用 AcOEt 提取。有机相用水洗涤 2 次,用饱和 NaCl 溶液洗涤一次,干燥,进行减压浓缩。粗产物在 Et₂O/ 庚烷的混合物中研磨,沉淀进行过滤,再采用硅胶色谱法纯化,洗脱

$\text{CHCl}_3/\text{AcOEt}$ 88/12(v/v)。得到 5g 期望产物。 $\text{MH}^+ = 539$ 。

[0238] **实施例 2**:(化合物编号 2)N-[2-(2,1,3- 苯并噻二唑-4- 基氨基)-6-(2,6- 二氯苯基)吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-7- 基]-N'-(1,1- 二甲基乙基)- 脲。

[0239] 使用表 2 制备 18 的胺,以与化合物 1 相同的方式制备化合物 2。

[0240] **实施例 3**:(化合物编号 3)N-[6-(2,6- 二氯苯基)-2-[(1,3- 二氢-2,2- 二氧化-2,1- 苯并异噻唑-5- 基)氨基]吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-7- 基]-N'-(1,1- 二甲基乙基)- 脲。

[0241] 437mg 表 2 制备 19 的呈盐酸盐形式的胺与 750mg 表 1 制备 1 的脲的混合物在 15mL 乙醇中加热 5 小时。该反应介质蒸发至干,然后溶于 50mL CHCl_3 和 20mL 饱和 NaHCO_3 的溶液中。倾析有机相,用水、饱和 NaCl 溶液洗涤。该有机相进行干燥并减压蒸发。残留物采用闪式色谱法进行纯化,用 0-20% (v/v) 氯仿中的 AcOEt 梯度洗脱。得到 275mg 黄色固体。 $\text{MH}^+ : 572$ 。

[0242] **实施例 4**:(化合物编号 4)N-[6-(2,6- 二氯苯基)-2-[(2- 甲基-6- 苯并噻唑基)氨基]吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-7- 基]-N'-(1,1- 二甲基乙基)- 脲。

[0243] 210mg 表 2 制备 20 的胺和 562mg 表 1 制备 1 的脲在 45℃下在 20mL 乙醇中加热 8 小时,乙醇中含有 0.02mL 浓 HCl 。减压浓缩后,残留物采用硅胶色谱法纯化,洗脱剂 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH} : 98/2$ (v/v)。分离 300mg 呈黄色固体状的产物。 $\text{MH}^+ : 536$ 。

[0244] **实施例 5**:(化合物编号 5)N-[6-(2,6- 二氯苯基)-2-[[2-[(二乙基氨基)甲基]-5- 苯并呋喃基]氨基]吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-7- 基]-N'-(1,1- 二甲基乙基)- 脲。

[0245] 使用表 2 制备 21 的胺 21.4,以与化合物 4 相同的方式制备化合物 5。

[0246] **实施例 6**:(化合物编号 6)[[5-[[6-(2,6- 二氯苯基)-7-[[[(1,1- 二甲基乙基)氨基]羰基]氨基]吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-2- 基]氨基]-2- 苯并噻唑基]甲基]-氨基甲酸 1,1- 二甲基乙酯。

[0247] 使用表 2 制备 22 的胺 22.4,以与化合物 4 相同的方式制备化合物 6。

[0248] **实施例 7**:(化合物编号 7)N-[2-[[2-(氨基甲基)-5- 苯并噻唑基]氨基]-6-(2,6- 二氯苯基)吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-7- 基]-N'-(1,1- 二甲基乙基)- 脲。

[0249] 在 2mL DCM 中,190mg 化合物 6 用 3mL TFA 处理 1 小时。减压浓缩后,残留物溶于 $\text{DCM}/$ 水的混合物中,然后添加 15% Na_2CO_3 溶液将 pH 调整到 9。倾析后,有机相用水、饱和 NaCl 溶液洗涤,干燥,进行减压浓缩。粗产物采用硅胶闪式色谱法进行纯化,使用 0-10% (v/v) 在 DCM 中的甲醇洗脱。分离 100mg 黄色固体。 $\text{MH}^+ : 551$ 。

[0250] **实施例 8**:(化合物编号 8)N-[6-(2,6- 二氯苯基)-2-(咪唑并 [1,2-a] 吡啶-6- 基氨基)吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-7- 基]-N'-(1,1- 二甲基乙基)- 脲。

[0251] 使用表 2 制备 23 的胺 23.2,以与化合物 4 相同的方式制备化合物 8。

[0252] **实施例 9**:(化合物编号 9)N-[6-(2,6- 二氯苯基)-2-([1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 吡啶-6- 基氨基)吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-7- 基]-N'-(1,1- 二甲基乙基)- 脲。

[0253] 使用表 2 制备 24 的胺,以与化合物 4 相同的方式制备化合物 9。

[0254] **实施例 10**:(化合物编号 10)N-[2-(2,1,3- 苯并噻二唑-5- 基氨基)-6-(2,6- 二氯苯基)吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-7- 基]-N'-(1,1- 二甲基乙基)- 脲。

[0255] 往 0.468g 制备 1 产物与 0.202g 表 2 制备 25 的胺 (III) 的混合物里,在 6mL DMSO

中,在 25 分钟内添加 0.168g tBuOK,然后在 1 小时内添加 0.168g。搅拌 2 小时后,该反应介质用乙酸乙酯提取,相继用水和饱和 NaCl 溶液洗涤。用 Na₂SO₄ 干燥和蒸去乙酸乙酯后,粗产物采用硅胶闪式色谱法进行纯化,用 0-8% (v/v) 在二氯甲烷中的乙酸乙酯梯度洗脱。得到浅褐色粉末, $m = 0.22\text{g}$ 。MH⁺ = 523。

[0256] 实施例 11:(化合物编号 11)N-[2-(1,3-二氢-2,2-二氧化-2,1,3-苯并噻二唑-5-基氨基)-6-(2,6-二氯苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基]-N'-(1,1-二甲基乙基)-脲。

[0257] 使用表 2 制备 26 的胺,以与化合物 4 相同的方式制备化合物 11。

[0258] 实施例 12-21:(化合物编号 12-21)

[0259] 使用表 2 制备 17 的胺(III)和选自表 1 制备的式(II)产物的适当脲,以与化合物 1 相同的方式制备化合物 12-21。

[0260] 实施例 12:(化合物编号 12)N-[2-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基氨基)-6-(2-溴-6-氯苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基]-N'-(1,1-二甲基乙基)-脲。

[0261] 实施例 13:(化合物编号 13)N-[2-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基氨基)-6-(2,6-二氯苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基]-N'-乙基-脲。

[0262] 实施例 14:(化合物编号 14)N-[2-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基氨基)-6-(2,6-二溴苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基]-N'-(1,1-二甲基乙基)-脲。

[0263] 实施例 15:(化合物编号 15)N-[2-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基氨基)-6-(2,6-二溴苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基]-N'-乙基-脲。

[0264] 实施例 16:(化合物编号 16)N-[2-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基氨基)-6-(2,6-二氯苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基]-N'-苯基-脲。

[0265] 实施例 17:(化合物编号 17)N-[2-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基氨基)-6-(3,5-二甲氧基苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基]-N'-(1,1-二甲基乙基)-脲。

[0266] 实施例 18:(化合物编号 18)N-[2-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基氨基)-6-苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基]-N'-(1,1-二甲基乙基)-脲。

[0267] 实施例 19:(化合物编号 19)N-[2-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基氨基)-6-(2,6-二甲基苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基]-N'-(1,1-二甲基乙基)-脲。

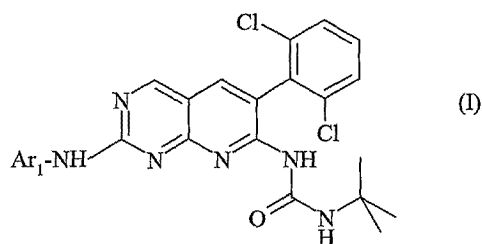
[0268] 实施例 20:(化合物编号 20)N-[2-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基氨基)-6-(2,6-二氟苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基]-N'-(1,1-二甲基乙基)-脲。

[0269] 实施例 21:(化合物编号 21)N-[2-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基氨基)-6-(2,6-二氯苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基]-N'-(1-甲基乙基)-脲。

[0270] 下表 3 和 4 说明了本发明某些实施例的化学结构和物理性质。在这些表中, Me、Et、iPr 和 tBu 分别代表甲基、乙基、异丙基和叔-丁基, Boc(或 BOC)代表基团叔-丁氧基羰基。

[0271] 表 3

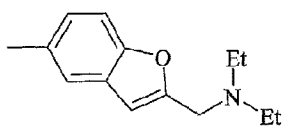
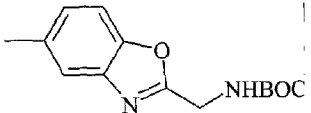
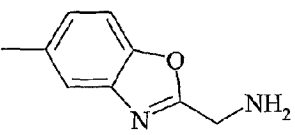
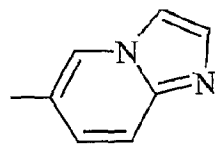
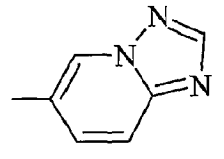
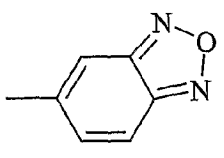
[0272]



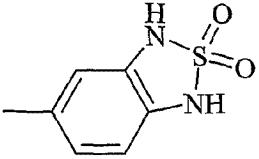
[0273]

化合物	Ar ₁	NMR特征
1		1.50ppm : s : 9H; 7.50-7.70ppm : m : 3H; 7.95ppm : dd : 2H; 8.15ppm : s : 1H; 8.35ppm : s : 1H; 9.20ppm : s : 1H; 9.35ppm : s : 1H; 10.65ppm : s : 1H; 10.75ppm : s : 1H。
2		1.40ppm : s : 9H; 7.45-7.80ppm : m : 5H; 8.15ppm : s : 1H; 8.35ppm : s : 1H; 8.80ppm : d : 1H; 9.20ppm : s : 1H; 9.55ppm : s : 1H; 10.60ppm : s : 1H。
3		1.45ppm : s : 9H; 4.45ppm : s : 2H; 6.75ppm : d : 1H; 7.45-7.70ppm : m : 3H; 7.80ppm : de : 1H; 8.05ppm : s : 1H; 8.15ppm : se : 2H; 9.05ppm : s : 1H; 10.10ppm : s : 1H; 10.20-10.30ppm : se : 1H; 10.60ppm : s : 1H。
4		1.45ppm : s : 9H; 2.60ppm : s : 3H; 7.50-7.70ppm : m : 5H; 8.10ppm : s : 1H; 8.30ppm : se : 1H; 8.90ppm : se : 1H; 9.15ppm : s : 1H; 10.45ppm : s : 1H; 10.75ppm : s : 1H。

[0274]

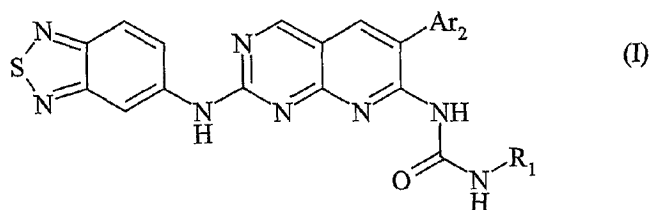
5		1.00ppm : t : 6H; 1.45ppm : s : 9H; 2.50ppm : qd : 4H; 3.70ppm : s : 2H; 6.55ppm : s : 1H; 7.40-7.70ppm : m : 5H; 8.10ppm : s : 2H; 8.55ppm : se : 1H; 9.10ppm : s : 1H; 10.15ppm : s : 1H; 10.65ppm : s : 1H。
6		1.30ppm : s : 9H; 1.40ppm : s : 9H; 4.35ppm : d : 2H; 7.45-7.60ppm : m : 5H; 7.75ppm : dd : 1H; 8.05ppm : s : 1H; 8.10ppm : se : 1H; 8.65ppm : s : 1H; 9.10ppm : s : 1H; 10.30ppm : s : 1H; 10.60ppm : s : 1H。
7		1.45ppm : s : 9H; 2.10ppm : se : 2H; 3.90ppm : s : 2H; 7.45-7.70ppm : m : 4H; 7.80ppm : dd : 1H; 8.05ppm : s : 1H; 8.15ppm : se : 1H; 8.65ppm : s : 1H; 9.10ppm : s : 1H; 10.25ppm : s : 1H; 10.70ppm : s : 1H。
8		1.50ppm : s : 9H; 7.40-7.70ppm : m : 7H; 8.10ppm : s : 1H; 8.20ppm : s : 1H; 9.10ppm : s : 1H; 9.65ppm : s : 1H; 10.30ppm : s : 1H; 10.60ppm : s : 1H。
9		1.50ppm : s : 9H; 7.45-7.70ppm : m : 3H; 7.85ppm : s : 2H; 8.15ppm : s : 1H; 8.25ppm : d : 1H; 8.40ppm : s : 1H; 9.15ppm : s : 1H; 10.10ppm : s : 1H; 10.55ppm : s : 1H; 10.60ppm : s : 1H。
10		1.45ppm : s : 9H; 7.50-7.70ppm : mt : 3H; 7.75ppm : d : 1H; 8.00ppm : d : 1H; 8.20ppm : s : 1H; 8.40ppm : s : 1H; 9.15ppm : s : 1H; 9.25ppm : s : 1H; 10.65ppm : s : 1H; 10.90ppm : s : 1H。

[0275]

11		1.45ppm : s : 9H; 6.65ppm : d : 1H; 7.40ppm : s : 1H; 7.45-7.70ppm : m : 4H; 8.05ppm : s : 2H; 9.05ppm : s : 1H; 10.00ppm : s : 1H; 10.55ppm : s : 1H; 10.75ppm : se : 2H。
----	---	--

[0276] 表 4

[0277]



[0278]

化合物	R1	Ar2	NMR特征
12	叔-丁基	2-溴-6-氯苯基	1.50ppm : s : 9H; 7.45ppm : t : 1H; 7.65ppm : d : 1H; 7.80ppm : d : 1H; 8.00ppm : dd : 2H; 8.15ppm : s : 1H; 8.25ppm : s : 1H; 9.20ppm : s : 1H; 9.30ppm : s : 1H; 10.75ppm : s : 1H; 10.85ppm : s : 1H。
13	乙基	2,6-二氯苯基	(DMSO+氘代TFA) 1.15ppm : t : 3H; 3.35ppm : qd : 2H; 7.50-7.70ppm : m : 3H; 8.00ppm : dd : 2H; 8.45ppm : s : 1H; 9.00ppm : s : 1H; 9.30ppm : s : 1H。
14	叔-丁基	2,6-二溴苯基	1.50ppm : s : 9H; 7.35ppm : t : 1H; 7.80ppm : d : 2H; 8.00ppm : dd : 2H; 8.15ppm : s : 2H; 9.15ppm : s : 1H; 9.30ppm : s : 1H; 10.75ppm : s : 1H; 10.85ppm : s : 1H。

[0279]

15	乙基	2,6-二溴苯基	1.30ppm : t : 3H; 3.30ppm : qd : 2H; 7.35ppm : t : 1H; 7.80ppm : d : 2H; 8.00ppm : dd : 2H; 8.15ppm : s : 1H; 8.50ppm : s : 1H; 9.15ppm : s : 1H; 9.20ppm : s : 1H; 10.20ppm : s : 1H; 10.70ppm:s:1H。
16	苯基	2,6-二氯苯基	7.15ppm : t : 1H; 7.50-7.70ppm : mt : 5H; 7.75-8.10ppm : mt : 4H; 8.30ppm : s : 1H; 9.25ppm : s : 1H; 9.35ppm : s : 1H; 9.50ppm : s : 1H; 10.85ppm : s : 1H; 13.30ppm : s : 1H。
17	叔-丁基	3,5-二甲氧基苯基	1.50ppm : s : 9H; 3.70ppm : s : 6H; 6.65ppm : s : 3H; 7.30ppm : s : 1H; 8.00ppm : dd : 2H; 8.20ppm : s : 1H; 9.20ppm : s : 1H; 9.30ppm : s : 1H; 10.50ppm : s : 1H; 10.70ppm : s : 1H。
18	叔-丁基	苯基	1.50ppm : s : 9H; 7.25ppm : s : 1H; 7.45-7.65ppm : m : 5H; 8.00ppm : dd : 2H; 8.20ppm : s : 1H; 9.20ppm : s : 1H; 9.35ppm : s : 1H; 10.50ppm : s : 1H; 10.75ppm : s : 1H。
19	叔-丁基	2,6-二甲基苯基	1.45ppm : s : 9H; 2.00ppm : s : 6H; 6.55ppm : s : 1H; 7.20-7.40 : m : 3H; 7.95ppm : dd : 2H; 8.10ppm : s : 1H; 9.15ppm : s : 1H; 9.30ppm : s : 1H; 10.45ppm : s : 1H; 10.65ppm : s : 1H。
20	叔-丁基	2,6-二氟苯基	1.45ppm : s : 9H; 7.15-7.30 : mt : 2H; 7.50-7.70ppm : mt : 1H; 7.95ppm : dd : 2H; 8.25ppm : s : 1H; 8.45ppm : s : 1H; 9.15ppm : s : 1H; 9.30ppm : s : 1H; 10.50ppm : s : 1H; 10.70ppm : s:1H。

[0280]

21	异-丙基	2,6-二氯苯基	1.35ppm : d : 6H; 3.80-4.00ppm : mt : 1H ; 7.40-7.55ppm : mt : 1H ; 7.60-7.65ppm : mt : 2H; 7.95ppm : dd : 2H; 8.15ppm : s : 1H; 8.60ppm : s : 1H; 9.15ppm : s : 1H; 9.25ppm : s : 1H; 10.45ppm : d : 1H; 10.75ppm : s : 1H。
----	------	----------	--

[0281] 本发明的化合物是能够确定其抗癌活性的药理学试验主题。

[0282] 对一组来自如下人源肿瘤系进行了本发明式 (I) 化合物的体外试验：

[0283] - 乳腺癌 :MDA-MB231(美国典型培养物保藏中心, Rockville, Maryland, USA, ATCC-HTB26)、MDA-A1 或 MDA-ADR(所谓的抗多药细胞系 MDR, E. Collomb 等人在《血细胞计数》(Cytometry), 12(1) :15-25, 1991 描述的), 和 MCF7(ATCC-HTB22),

[0284] - 前列腺癌 :DU145(ATCC-HTB81) 和 PC3(ATCC-CRL1435),

[0285] - 结肠癌 :HCT116(ATCC-CCL247) 和 HCT15(ATCC-CCL225),

[0286] - 肺癌 :H460(Carmichael 在《癌研究》(Cancer Research) 47(4) :936-942, 1987 中所描述的, 并由美国国家癌症研究所、Frederick 癌症研究与发展中心, Frederick, Maryland, USA 提出的),

[0287] - 成胶质细胞瘤 :SF268(Westphal 在《生物化学 & 生物物理研究通讯》(Biochemical & Biophysical Research Communications) 132(1) :284-289, 1985 中描述的, 并由美国国家癌症研究所、Frederick 癌症研究与发展中心, Frederick, Maryland, USA 提出的),

[0288] - 白血病 :CMLT1(Kuriyama 等人在《血液》(Blood), 74 :1989, 1381-1387 中、Soda 等人在《英国血液学杂志》(British Journal of Haematology), 59 :1985, 671-679 中和 Drexler 在《白血病研究》(Leukemia Research), 18 :1994, 919-927 中描述的, DSMZ 公司 (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH), Mascheroder Weg 1b, 38124 Braunschweig, 德国提出的)。K-562(Lozzio 等人, 在 J Natl Cancer Inst 50 : 535(1973) 描述的, Lozzio 等人在《血液》, 45 :321(1975) 描述的, DSMZ n° ACC 10 提出的), KG-1a(Koeffler 等人, 在《血液》, 56 :265(1980) 中描述的, DSMZ n° ACC 421 提出的), 和 Kasumi-1(Asou 等人在《血液》, 77 :2031(1991) 中描述的, DSMZ n° ACC 220 提出的)。

[0289] 根据 Fujishita T. 等人,《Oncology》, 2003, 64(4), 399-406, 通过使用 3-(4, 5-二甲基噻唑-2-基)-5-(3-羧基甲氧基苯基)-2-(4-磺基苯基)-2H-四唑鎓 (MTS) 的试验确定了细胞增生和成活力。在该试验中, 测定了本发明的式 (I) 化合物培养 72 小时后, 活细胞将其 MTS 转化成着色化合物的线粒体能力。根据肿瘤系和试验化合物, 本发明化合物导致细胞增生和成活力下降 50% (CI_{50}) 的浓度是 1nM-10 μ M。例如, 化合物编号 1 对 K-562 细胞系的 CI_{50} 为 40nM, 对 KG-1a 细胞系的 CI_{50} 为 50nM, 对 Kasumi-1 系的 CI_{50} 为 40nM。化合物编号 5 对 K-562 系的 CI_{50} 为 5nM, 化合物编号 9 的 CI_{50} 为 19nM, 化合物编号 13 的 CI_{50} 为 74nM。化合物编号 7 对 SF268 细胞系的 CI_{50} 为 43nM。

[0290] 因此,根据本发明,显然是式 (I) 化合物导致肿瘤细胞增生和成活力下降。于是,看来本发明化合物具有抗癌活性和治疗其他增生疾病的活性,例如像银屑病、再狭窄、动脉硬化、爱滋病,以及在由血管平滑肌细胞增生引起的疾病和在类风湿性多关节炎中有治疗活性。

[0291] 因此,根据其它的方面,本发明的目的是药物,它们含有式 (I) 化合物,或该化合物与在药学上可接受酸的加成盐,或式 (I) 化合物的水合物或溶剂化物。

[0292] 这些药物有治疗应用,尤其是治疗或预防由细胞,尤其是肿瘤细胞增生引起或加剧的疾病。本发明产品可以用于生产在治疗病症,尤其是癌症中使用的药物。

[0293] 作为肿瘤细胞增生的抑制剂,这些化合物用于预防或治疗白血病、原发性和转移性的固体肿瘤、癌和癌症,特别是:乳腺癌;肺癌;小肠癌、结肠癌和直肠癌;呼吸道癌症、口咽和下咽部癌症;食道癌;肝癌、胃癌、胆管癌、胆囊癌、胰腺癌;尿道癌,其中包括肾、尿道上皮和膀胱;女性生殖道癌,其中包括子宫癌、子宫颈癌、卵巢癌、绒毛膜癌和绒毛上皮癌;男性生殖道癌,其中包括前列腺癌、精囊癌、睾丸癌、生殖细胞肿瘤;内分泌腺癌,其中包括甲状腺癌、脑下垂体癌和肾上腺癌;皮肤癌,其中包括血管瘤、黑素瘤、肉瘤,包括 Kaposi 肉瘤;脑肿瘤、神经肿瘤、眼部肿瘤、脑膜肿瘤,其中包括星细胞瘤、神经胶质瘤、胶状母细胞瘤、眼瘤、神经瘤,成神经细胞瘤,神经鞘瘤、脑膜瘤;生血恶性肿瘤引起的肿瘤;白血病(急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性骨髓细胞白血病(AML)、慢性骨髓细胞白血病(CML)、慢性淋巴细胞白血病(CLL))、绿色白血病、浆细胞瘤、T 细胞或 B 细胞白血病、非 Hodgkins 或 Hodgkins 淋巴瘤、骨髓瘤和各种恶性血液病。

[0294] 根据其它的方面,本发明涉及药物组合物,它们含有作为活性组分的本发明化合物。这些药物组合物含有有效剂量的至少一种本发明化合物,或所述化合物在药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,以及至少一种在药学上可接受的赋形剂。药物组合物还可以含有其它抗癌剂。

[0295] 根据期望的药物剂型和给药方式,所述的赋形剂选自本技术领域的技术人员已知的通常赋形剂。

[0296] 在口服、舌下、皮下、肌内、静脉内、外用、局部、气管内、鼻内、经皮或直肠给药的本发明药物组合物中,上述式 (I) 活性组分,或其可能的盐、溶剂化物或水合物与通常的药物赋形剂混合,以单位给药剂型为动物或人给药,用于预防治疗上述紊乱或疾病。

[0297] 适当的单位给药剂型包括口服剂型,例如片剂、软胶囊或硬胶囊、粉剂、颗粒剂和口服液或悬液;通过舌下、口腔、气管内、眼内、鼻内给药剂型吸入、外用、经皮、皮下、肌内或静脉内给药剂型;直肠给药剂型和植入物。对于外敷,可以在乳膏、凝胶、软膏或洗剂中使用本发明的化合物。

[0298] 作为本发明化合物的片剂单位给药剂型可以含有下述组分:

[0299]

本发明化合物	50.0mg
甘露糖醇	223.75mg
交联羟甲纤维素钠	6.0mg
玉米淀粉	15.0mg
羟丙基甲基纤维素	2.25mg
硬脂酸镁	3.0mg

[0300] 上述式 (I) 化合物的用药剂量是每千克被治疗哺乳动物体重每天 0.002-2000mg, 优选地每天剂量 0.1-300mg/kg。用于人时, 根据治疗对象的年龄和治疗类型 (预防或治疗), 该剂量可以优选地是每天 0.02-10000mg, 更特别地 1-3000mg。

[0301] 可能有剂量或高或低都合适的情况; 这样一些剂量没有超出本发明的范围内。根据惯例, 每个病人的合适剂量由医生根据给药方式、所述病人的体重和反应确定。

[0302] 根据本发明的另一个方面, 本发明还涉及上述疾病的治疗方法, 该方法包括让病人服用有效剂量的本发明化合物, 或其在药学上可接受的一种盐、水合物或溶剂化物。

[0303] 根据本发明, 这种或这些式 (I) 化合物可以与一种 (或多种) 抗癌活性成分一起给药, 尤其是抗肿瘤化合物, 例如烷基化剂, 像烷基磺酸盐 (白消安)、氮烯咪胺、甲基苄肼、氮芥 (甲川氯、美法仑、流克宁)、环磷酰胺、异环磷酰胺; 亚硝基脲, 例如卡氮芥、环己亚硝脲、甲基罗氮芥、链脲霉素; 抗肿瘤生物碱类, 例如长春新碱、长春碱; 紫杉烷, 例如紫杉醇或多西他赛; 抗肿瘤抗生素, 例如放线菌素 C; 插入剂、抗肿瘤代谢拮抗剂、叶酸拮抗剂、氮甲喋呤; 嘌呤合成抑制剂; 嘌呤类似物, 例如巯基嘌呤或 6-巯鸟嘌呤; 嘧啶合成抑制剂、芳香酶抑制剂、卡培他滨、嘧啶类似物, 例如氟尿嘧啶、吉西他滨、阿糖胞苷和阿糖胞苷; 布喹那; 拓扑异构酶抑制剂, 例如喜树碱或依托泊苷; 抗癌激素促效剂和同类物, 如三苯氧胺; 激酶抑制、伊马替尼; 生长因子抑制剂; 消炎药, 例如木聚糖多硫酸盐、皮质甾类、强的松、地塞米松、抗拓扑异构酶, 如依托泊苷、anthracyclines, 其中包括阿霉素、博来霉素、丝裂霉素和光神霉素; 抗癌金属复合物、铂复合物、顺铂、卡铂、奥沙利铂; α 干扰素、三苯基噻替派、六甲蜜胺; 抗血管生成剂; 萨立多胺; 免疫疗法辅助药; 疫苗。

[0304] 根据本发明, 式 (I) 化合物还可以与对上述其中一种疾病有效的一种或多种其它活性成分一起给药, 例如止吐剂、止痛药、消炎药、抗恶病体质剂。

[0305] 本发明化合物与放射疗法并合也是可能的。这些治疗可以同时、分开或顺序进行。医生根据被治疗病人调整其治疗法。