

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200380102030.3

[51] Int. Cl.

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 7 月 16 日

[11] 授权公告号 CN 100402523C

[22] 申请日 2003.10.24

[21] 申请号 200380102030.3

[30] 优先权

[32] 2002.10.25 [33] JP [31] 311086/2002

[86] 国际申请 PCT/JP2003/013589 2003.10.24

[87] 国际公布 WO2004/037812 日 2004.5.6

[85] 进入国家阶段日期 2005.4.25

[73] 专利权人 全药工业株式会社

地址 日本东京都

[72] 发明人 川岛诚一郎 松野俊行 矢口信一

土田良雄 齐藤贤一 笹原宏也

渡边哲夫

[56] 参考文献

WO00/43385A 2000.7.7

CN1271355A 2000.10.25

审查员 张 锐

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 郭 煜 王景朝

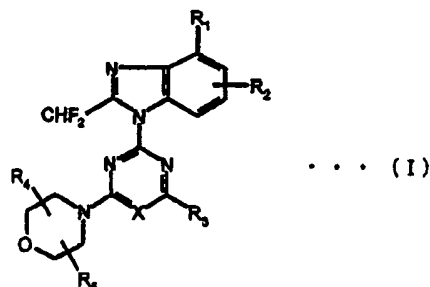
权利要求书 2 页 说明书 13 页

[54] 发明名称

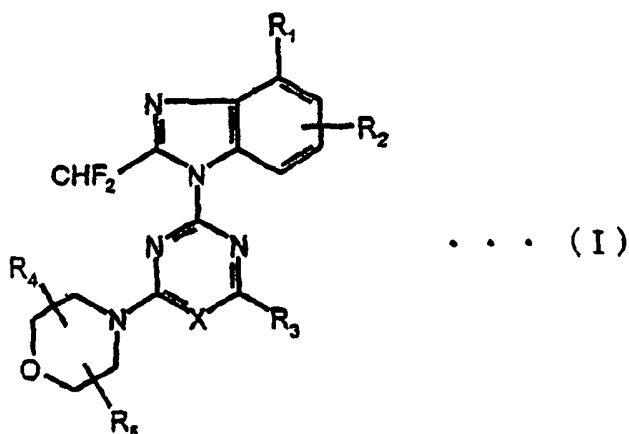
杂环化合物及以其为有效成分的抗肿瘤药

[57] 摘要

本发明涉及通式(I)表示的杂环化合物, [式中, X 表示氮原子或 CH, R₁ 表示卤原子或羟基, R₂ 表示氢原子、羟基或氨基, R₃ 表示吗啉基(也可以被 1~2 个 C₁~C₆ 烷基取代)、吡咯烷基(也可以被羟基 C₁~C₆ 烷基取代)、NR₆R₇ [R₆ 表示 C₁~C₆ 烷基, R₇ 表示哌啶基(也可以被 C₁~C₆ 烷基取代)], R₄、R₅ 表示氢原子或 C₁~C₆ 烷基。其中, R₁ 为羟基时, R₂ 表示氢原子、R₃ 表示吡咯烷基(也可以被羟基 C₁~C₆ 烷基取代)。]



1. 一种通式 (I) 表示的杂环化合物或其可药用盐,



式中, X 表示氮原子或 CH, R₁ 表示卤原子或羟基, R₂ 表示氢原子、羟基或氨基, R₃ 表示吗啉基, 其也可以被 1~2 个 C₁~C₆ 烷基取代; 吡咯烷基, 其也可以被羟基 C₁~C₆ 烷基取代; NR₆R₇, R₆ 表示 C₁~C₆ 烷基, R₇ 表示也可以被 C₁~C₆ 烷基取代的哌啶基; R₄、R₅ 表示氢原子或 C₁~C₆ 烷基, 其中, R₁ 为羟基时, R₂ 表示氢原子、R₃ 表示也可以被羟基 C₁~C₆ 烷基取代的吡咯烷基。

2. 权利要求 1 所述的化合物, 其中, R₁ 为氯。
3. 权利要求 1 所述的化合物, 其中, R₁ 为氯、R₂ 为氨基。
4. 权利要求 1 所述的化合物, 其中, R₁ 为氯, R₂ 为氨基, R₃ 为二甲基吗啉基, R₄、R₅ 为氢原子, X 为氮原子。
5. 权利要求 1 所述的化合物, 其中, R₁ 为氯、R₂ 为羟基。
6. 权利要求 1 所述的化合物, 其中, R₁ 为氯、R₂ 为羟基、R₃ 为吗啉基、R₄、R₅ 为氢原子, X 为氮原子。
7. 权利要求 1 所述的化合物, 其中, R₁ 为羟基、R₂ 为氢原子、R₃ 为也可以被羟甲基取代的吡咯烷基。

8. 权利要求 1 所述的化合物, 其中, 通式 (I) 表示的化合物为 2-(2-二氟甲基-4-羟基苯并咪唑-1-基)-4-(2-羟基甲基吡咯烷-1-基)-6-吗啉基嘧啶、2-(6-氨基-4-氯-2-二氟甲基苯并咪唑-1-基)-4-(2,2-二甲基吗啉基)-6-吗啉基-1,3,5-三嗪、2-(6-氨基-4-氯-2-二氟甲基苯并咪唑-1-基)-4-(2-羟基甲基吡咯烷-1-基)-6-吗啉基-1,3,5-三嗪、2-(6-氨基

-4-氯-2-二氟甲基苯并咪唑-1-基)-4-[甲基(1-甲基哌啶-4-基)氨基]-6-吗啉基-1,3,5-三嗪、2-(2-二氟甲基-4-羟基苯并咪唑-1-基)-4-(2-羟基甲基吡咯烷-1-基)-6-吗啉基-1,3,5-三嗪或2-(4-氯-2-二氟甲基-5-羟基苯并咪唑-1-基)-4,6-二吗啉基-1,3,5-三嗪。

9. 权利要求1所述的化合物, 其中, 通式(I)表示的化合物为2-(2-二氟甲基-4-羟基苯并咪唑-1-基)-4-(2-羟基甲基吡咯烷-1-基)-6-吗啉基-1,3,5-三嗪。

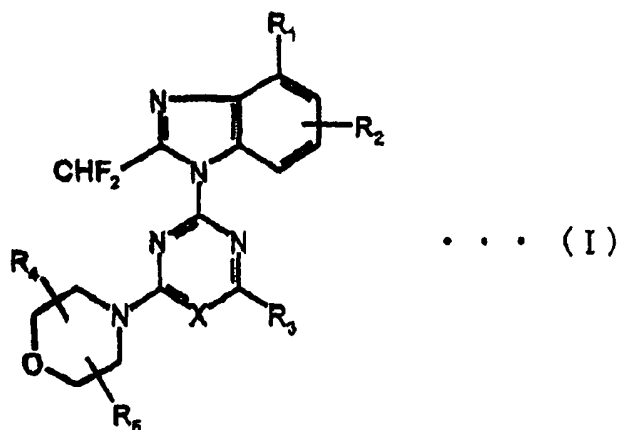
10. 以权利要求1~9所述的至少一种化合物为有效成分的抗肿瘤药。

11. 一种医药组合物, 含有可药用的稀释剂或载体、和作为抗肿瘤活性成分的权利要求1~9所述的至少一种化合物。

杂环化合物及其为有效成分的抗肿瘤药

技术领域

本发明涉及通式 (I) 表示的杂环化合物及其可药用盐、及以该杂环化合物为有效成分的抗肿瘤药。



[式中, X 表示氮原子或 CH, R_1 表示卤原子或羟基, R_2 表示氢原子、羟基或氨基, R_3 表示吗啉基 (也可以被 1~2 个 $C_1 \sim C_6$ 烷基取代)、吡咯烷基 (也可以被羟基 $C_1 \sim C_6$ 烷基取代)、 NR_6R_7 [R_6 表示 $C_1 \sim C_6$ 烷基, R_7 表示哌啶基 (也可以被 $C_1 \sim C_6$ 烷基取代)], R_4 、 R_5 表示氢原子或 $C_1 \sim C_6$ 烷基。其中, R_1 为羟基时, R_2 为氢原子、 R_3 表示吡咯烷基 (也可以被羟基 $C_1 \sim C_6$ 烷基取代)。]

背景技术

以往, 均三嗪[1,3,5-三嗪]衍生物、嘧啶衍生物在合成树脂、合成纤维、染料或农药各领域内被研究, 并合成了众多化合物。另外, 在医药领域内, 抗肿瘤、抗炎、镇痛、镇挛等各领域内也被研究, 特别是作为抗肿瘤药的三乙撑蜜胺 (Triethylenemelamine: TEM) 的类似物开发出来的六甲基蜜胺 (Hexamethylmelamine: HMM) 广为人知 (参见例如 B. L. Johnson et al. Cancer, 42: 2157~2161 (1978))。

TEM 已知为烷化剂, 是具有基于细胞杀灭作用的抗肿瘤作用的

均三嗪衍生物。另外，HMM 已经在欧洲作为适用于卵巢癌、肺泡癌的药物销售，其对实体癌的作用得到关注。

另外，在均三嗪衍生物中，有兼具细胞杀灭作用和选择性芳香化酶抑制作用的咪唑基-均三嗪衍生物，公开了其作为雌激素依赖型疾病（子宫内膜疾病、多囊性卵巢疾病、良性乳房疾病、子宫内膜癌、乳癌等）的治疗药的用途（参见例如 PCT 国际公开公报 WO93/17009）。

另外，本发明人等预先对 HMM 的抗肿瘤作用的增强和咪唑-均三嗪衍生物的芳香化酶抑制作用的减少进行了研究，结果得到了被苯并咪唑取代的均三嗪及嘧啶衍生物（参见例如 PCT 国际公开公报 WO99/05138，PCT 国际公开公报 WO00/43385）。

但是，B. L. Johnson et al. Cancer, 42:2157 ~ 2161 (1978) 中，HMM 对实体癌的抗肿瘤谱或抗肿瘤活性强度仍然留有改善的空间。另外，PCT 国际公开公报 WO93/17009 中公开的咪唑基-均三嗪衍生物的芳香化酶抑制作用远强于细胞杀灭作用，用于雌激素依赖型疾病之外的癌症患者时，存在因缺乏雌激素而导致的月经异常等副作用，限制了其应用范围，希望开发出一种不具有芳香化酶抑制作用、并对实体癌有效的药物。

另外，PCT 国际公开公报 WO99/05138、PCT 国际公开公报 WO00/43385 中公开的化合物也难以满足对抗肿瘤活性的要求。

发明内容

本发明人等进行了更进一步的研究，结果发现在苯并咪唑环的 2 位具有特定取代基的通式 (I) 杂环化合物具有显著的活性改善作用，完成了本发明。

本发明的杂环化合物用上述通式 (I) 表示，式中各符号的定义中使用的语句含义的具体例说明如下。

“ $C_1 \sim C_6$ ”如无特别限定，则表示具有 1~6 个碳原子的基团。

作为“ $C_1 \sim C_6$ 烷基”，可以举出甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、正戊基、正己基等直链或支链烷基。

“羟基 $C_1 \sim C_6$ 烷基”是指上述“ $C_1 \sim C_6$ 烷基”定义的基团的任一碳原子上结合了羟基的基团。

“卤原子”可以举出氟原子、氯原子、溴原子、碘原子。

作为本发明的化合物，例如可以举出以下化合物，但是，本发明并不限于下述化合物。

· 2-(6-氨基-4-氯-2-二氟甲基苯并咪唑-1-基)-4-(2,2-二甲基吗啉基)-6-吗啉基-1,3,5-三嗪

· 2-(6-氨基-4-氯-2-二氟甲基苯并咪唑-1-基)-4-[甲基(1-甲基嘧啶-4-基)氨基]-6-吗啉基-1,3,5-三嗪

· 2-(6-氨基-4-氯-2-二氟甲基苯并咪唑-1-基)-4-(2-羟基甲基吡咯烷-1-基)-6-吗啉基-1,3,5-三嗪

· 2-(4-氯-2-二氟甲基-5-羟基苯并咪唑-1-基)-4,6-二吗啉基-1,3,5-三嗪

· 2-(4-氯-2-二氟甲基-5-羟基苯并咪唑-1-基)-4-(2,2-二甲基吗啉基)-6-吗啉基-1,3,5-三嗪

· 2-(2-二氟甲基-4-羟基苯并咪唑-1-基)-4-(2-羟基甲基吡咯烷-1-基)-6-吗啉基-1,3,5-三嗪

· 2-(2-二氟甲基-4-羟基苯并咪唑-1-基)-4-(2-羟基甲基吡咯烷-1-基)-6-吗啉基嘧啶

· 2-(6-氨基-4-氯-2-二氟甲基苯并咪唑-1-基)-4-(2,2-二甲基吗啉基)-6-吗啉基嘧啶

· 2-(4-氯-2-二氟甲基-5-羟基苯并咪唑-1-基)-4,6-二吗啉基嘧啶

· 2-(4-氯-2-二氟甲基-5-羟基苯并咪唑-1-基)-4-(2,2-二甲基吗啉基)-6-吗啉基嘧啶

· 2-(4-溴-2-二氟甲基苯并咪唑-1-基)-4,6-二吗啉基-1,3,5-三嗪

· 2-(4-氯-2-二氟甲基苯并咪唑-1-基)-4,6-二吗啉基-1,3,5-三嗪

本发明化合物的结构中存在手性碳原子时，存在由手性碳原子产生的异构体及其混合物（消旋体），它们也包括在本发明化合物的范畴内。

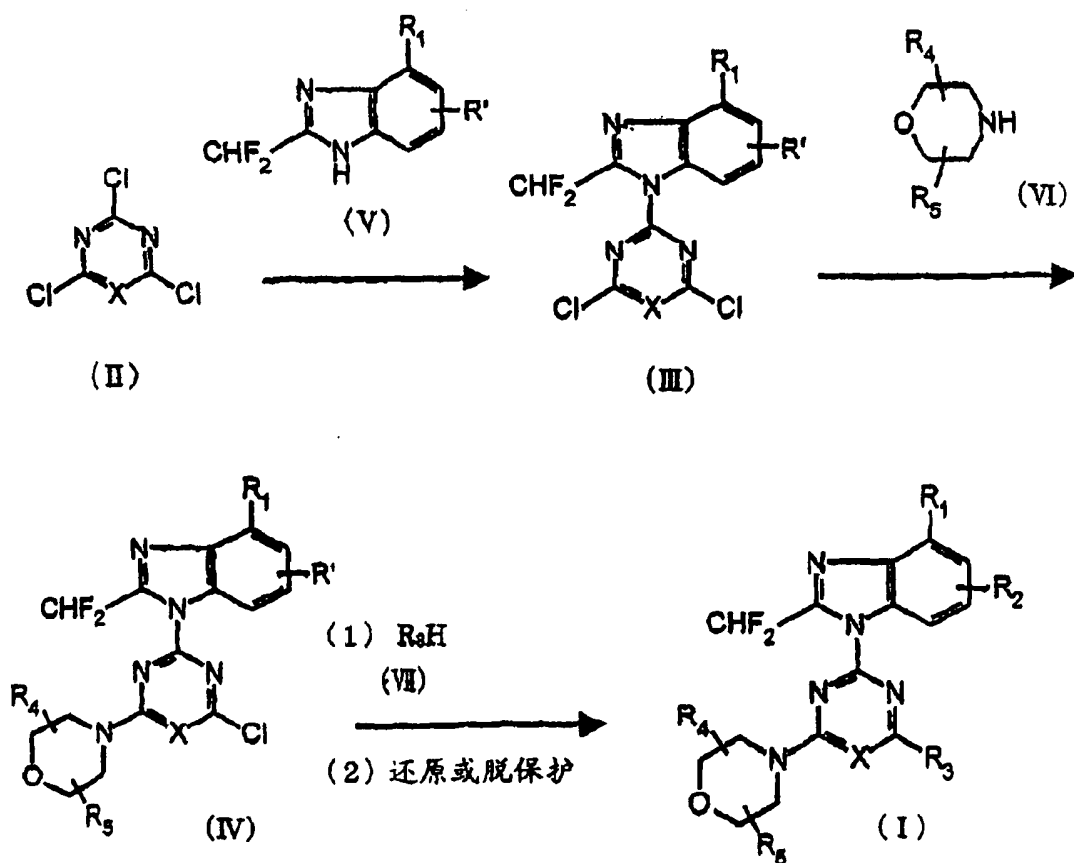
另外，本发明化合物也可以作为可药用盐形成酸盐的形式。作为适当的酸盐，无机酸盐例如可以使用盐酸盐、硫酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、磷酸盐等；有机酸盐例如可以使用乙酸盐、草酸盐、丙酸盐、羟基乙酸盐、乳酸盐、丙酮酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、马来

酸盐、富马酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、桂皮酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、水杨酸盐等。

(制造步骤)

通式 (I) 表示的本发明化合物如下述反应式所示, 以氟尿酰氯或 2,4,6-三氯嘧啶 (化合物 II) 为起始原料, 依次与苯并咪唑化合物 (化合物 V)、吗啉化合物 (化合物 VI) 及 R_3H (化合物 VII) 反应, 进行制造。

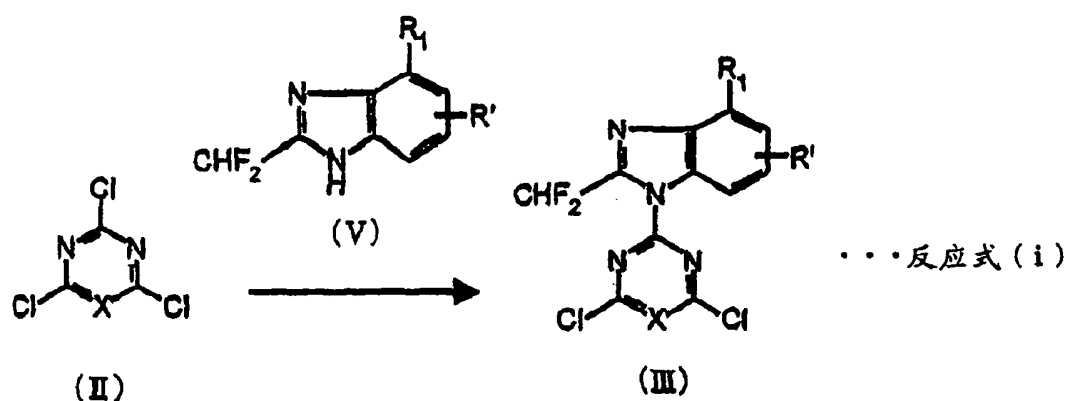
(反应式)



(式中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、X 的定义如上所述, R' 表示氢原子、氨基或叔丁基二甲基甲硅烷氧基。)

下面, 说明各制造步骤。

1) 中间体 III 的制造步骤 (i)



(式中, R_1 、 R' 、 X 的定义同前。)

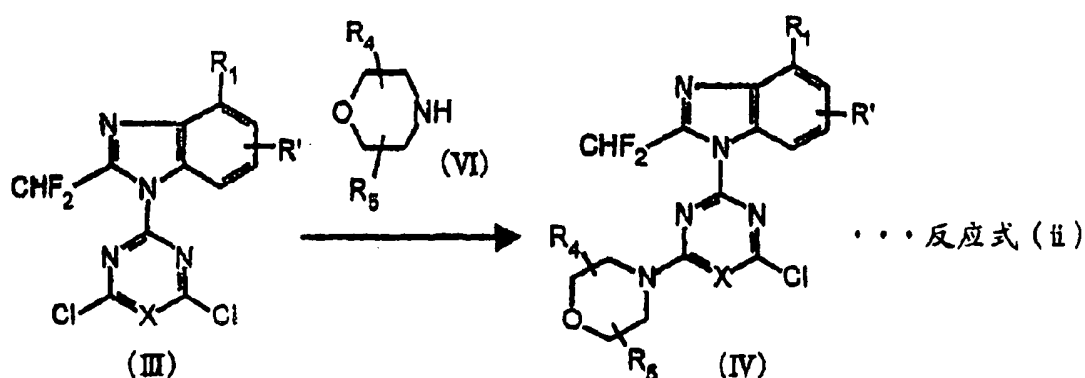
在溶剂中、存在氯化氢捕捉剂的情况下,使氟尿酰氯或 2,4,6-三氯嘧啶(化合物 II)与苯并咪唑化合物(化合物 V)反应,得到中间体 III。

作为该反应中使用的氯化氢捕捉剂,例如可以举出氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、三乙胺或吡啶等;作为溶剂,可以举出丙酮、甲苯、己烷、二甲苯、二噁烷、四氢呋喃或二氯乙烷、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)等。

在该反应中,在相对于化合物 II 1 摩尔为 0.5~2 摩尔的氯化氢捕捉剂的存在下,使 0.5~1.2 摩尔的化合物 V 在 $-15^{\circ}\text{C} \sim -5^{\circ}\text{C}$ 温度下反应 0.5~2 小时,再在室温下反应 5~50 小时。

另外,化合物 V 也可以作为氯化氢捕捉剂使用。

2) 中间体 IV 的制造步骤 (ii)



(式中, R_1 、 R_4 、 R_5 、 R' 、 X 的定义同上。)

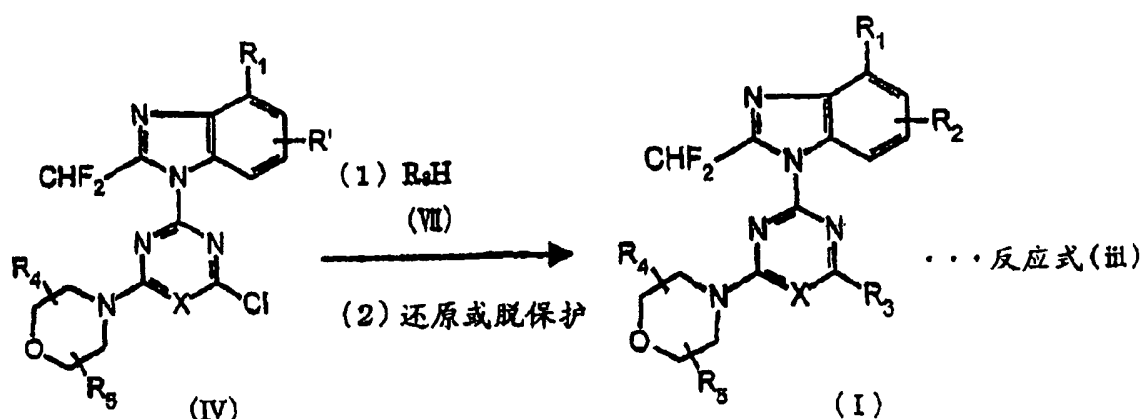
在溶剂中、氯化氢捕捉剂的存在下,使上述制造步骤 (i) 中得

到的中间体 III 与吗啉化合物 (化合物 VI) 反应, 得到中间体 IV。该反应中使用的氯化氢捕捉剂可以举出与上述制造步骤 (i) 的氯化氢捕捉剂相同的化合物; 作为溶剂可以举出 DMF、丙酮、甲苯、二甲苯、二氯乙烷、二氯甲烷等。

在该反应中, 在相对于化合物 III 1 摩尔为 0.5~3 摩尔的氯化氢捕捉剂的存在下, 使 0.5~1.2 摩尔化合物 VI 在 -5°C ~ 0°C 温度下反应 0.5~3 小时, 再在室温下反应 5~50 小时。

另外, 化合物 VI 也可以作为氯化氢捕捉剂使用。

3) 化合物 (I) 的制造步骤 (iii)



(式中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R' 、 X 的定义同上。)

在溶剂中、氯化氢捕捉剂的存在下, 使上述制造步骤 (ii) 中得到的中间体 IV 与 R_3H (化合物 VII) 反应, 得到本发明的化合物 (I)。

该反应中使用的氯化氢捕捉剂可以举出与上述制造步骤 (i) 的氯化氢捕捉剂相同的化合物; 作为溶剂可以举出 DMF、二甲亚砜 (DMSO)、二甲苯、二氯乙烷等。

在该反应中, 使相对于中间体 IV 1 摩尔为 1~5 摩尔的 R_3H (化合物 VII) 在室温~ 140°C 下反应 0.1~16 小时。另外, 在氯化氢捕捉剂的存在下反应时, 使用相对于中间体 IV 1 摩尔为 1~5 摩尔的氯化氢捕捉剂。另外, 化合物 VII 也可以作为氯化氢捕捉剂使用。

但是, 在制造化合物 (I) 时, 化合物 VI 与化合物 VII 相同的情况下, 制造步骤 (ii)、(iii) 可以在一个步骤内完成, 得到化合物 (I)。此时, 使用相对于化合物 III 1 摩尔为 2~10 摩尔的化合物 VI 或 VII, 在 -10°C ~ 5°C 的条件下反应 0.1~5 小时, 再在室温~ 120°C

℃下反应 3~50 小时, 除此之外, 依照上述制造步骤 (ii) 的反应条件。

另外, 制造步骤 (i)、(ii)、(iii) 中使用的化合物 V、VI 或 VII 的反应性低时, 优选在用氢氧化钠处理后进行各步骤的反应。使用氢氧化钠的情况下, 使用相对于各步骤的起始物质 (化合物 II、III 或 IV) 1 摩尔为 1.0~1.2 摩尔的氢氧化钠。

另外, R_1 、 R_2 为氢原子时, 按常规方法, 使用羟基被叔丁基二甲基甲硅烷基等烷基甲硅烷基保护的苯并咪唑化合物进行反应, 在最终步骤脱去保护基, 得到目标化合物。 R_1 为氯原子、 R_2 为羟基的本发明化合物使用按上述方法同样地得到的 R_1 为氢原子、 R_2 为羟基的化合物 (I)、按常规方法进行卤化而获得。

另外, 上述制造步骤 (i)、(ii)、(iii) 的顺序可以改变, 本领域普通技术人员可以在已知范围内改变此时的反应条件。

另外, 上述各步骤中得到的产物可以根据需要用通常的方法、例如萃取、浓缩、中和、过滤、重结晶、柱色谱法等进行分离精制。

本发明的通式 (I) 化合物的酸盐可以采用本领域内已知的各种方法进行制造。作为优选使用的酸, 无机酸例如可以使用盐酸、硫酸、氢溴酸、硝酸、磷酸盐等; 有机酸例如可以使用乙酸、草酸、丙酸、羟基乙酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、桂皮酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。

下面说明通式 (I) 表示的本发明化合物的抗肿瘤效果。另外, 试验 1 及 2 中的供试化合物编号对应于后述实施例的化合物编号。

另外, 作为对比化合物, 使用下述均三嗪类抗肿瘤药或雌激素依赖型疾病治疗药。

化合物 A: 2-(苯并咪唑-1-基)-4-(反式-2,3-二甲基吗啉基)-6-吗啉基嘧啶[国际公开公报 (WO99/05138) 公开的代表例]

化合物 B: 2-(2-甲基苯并咪唑-1-基)-4,6-二吗啉基-1,3,5-三嗪[国际公开公报 (WO99/05138) 公开的代表例]

化合物 C: 2-(咪唑-1-基)-4,6-二吗啉基-1,3,5-三嗪[国际公开公报 (WO93/17009) 公开的代表例]

化合物 D: 六甲基蜜胺 (HMM)

试验 1

在 MEM 培养基中加入 10% 牛胚胎血清、25mM HEPES 及 0.1mg/ml 卡那霉素得到培养液，在得到的培养液中，于 37℃、5% 碳酸气体的条件下对维持了继代的 MCF-7 人乳癌细胞进行试验。将处于对数增殖期的 MCF-7 细胞用胰蛋白酶/EDTA 处理得到单浮游细胞，用 MEM 培养基（添加 10% 牛胚胎血清、25mM HEPES、0.1mg/ml 卡那霉素）将单细胞浮游液的浓度调制成 4×10^4 个/ml。将供试化合物溶于 DMSO 后，用 RPMI 1640 培养基（添加 10% 牛胚胎血清、25mM HEPES、0.1mg/ml 卡那霉素）进行稀释，将浓度调制为 $2.0 \times 10^{-9} \sim 2.0 \times 10^{-4} \text{M}$ 。

在 96 孔微孔板的每孔内加入 0.1ml 细胞悬浊液，培养 24 小时，将细胞接种在微孔板内后，添加 0.1ml 试样溶液，在 5% 碳酸气体中、37℃ 下培养 72 小时。

利用各种试样浓度下的增殖抑制制度计算 50% 增殖抑制浓度 (GI_{50} μM)，其结果如下表 1 所示。

表 1

供试化合物	GI_{50} (μM)	供试化合物	GI_{50} (μM)
化合物 1	0.07	化合物 A	2.2
化合物 2	0.08	化合物 B	3.7
化合物 3	0.27	化合物 C	20
化合物 5	0.06	化合物 D	>100
化合物 6	0.08		

由上述试验结果可知，本发明化合物对人乳癌细胞具有优于公知的对比化合物 A、B、C、D 的抗肿瘤作用。

另外，本发明化合物在使用人非小细胞性肺癌细胞、人结肠癌细胞的体外试验中也是有效的，因此期待在治疗各种人实体癌治疗方

面的应用。

试验 2

使用突变类 BALB/c 裸鼠得到的继代人结肠癌 WiDr 的 2mm 见方切片作为肿瘤移植片，移植在突变类 BALB/c 裸鼠的左胸皮下，在肿瘤达到指数增殖期时，进行分组，每组 5 只，用于实验。将供试物质溶于生理盐水溶液中，或用玛瑞乳钵将其混悬在 1% 的 HPC 溶液中，分别按 200mg/kg 的给药量每日 1 次、每周 6 次腹腔给药 2 周。按日测量肿瘤的长径和短径，计算肿瘤体积。将各测量日的肿瘤体积除以供试物质给药开始日的肿瘤体积，计算相对肿瘤增殖率，由供试物质给药组的相对肿瘤增殖率 (T) 及对照组的相对肿瘤增殖率 (C) 计算 $T/C (\%)$ 。最终日的 $T/C (\%)$ 为 50% 以下且 Mann-Whitney 的 U 检定中单侧 1% 的危险率存在显著差异时判定为有效 (+)。结果试验 1 中使用的本发明化合物有效，对比化合物 A 无效。

下面，说明本发明化合物在用于哺乳类中的人类时的给药方法、剂型、给药量。

本发明化合物可以经口给药，也可以非经口给药，作为经口服药的剂型，可以使用片剂、包衣剂、散剂、颗粒剂、胶囊剂、微囊剂、糖浆剂等；作为非经口服药剂型，可以使用注射剂（包括使用时进行溶解再使用的注射用冻干剂）、栓剂等。上述剂型的制备可以使用可药用的赋形剂、粘合剂、润滑剂、崩解剂、悬浊化剂、乳化剂、防腐剂、稳定化剂及分散剂，例如乳糖、白糖、淀粉、糊精、结晶纤维素、高岭土、碳酸钙、滑石粉、硬脂酸镁、蒸馏水或生理盐水。

给药量根据患者的症状、年龄、体重等不同而各异，成人每日量为 100 ~ 1000mg，分 2 ~ 3 次给药。

具体实施方式

下面，给出本发明化合物的实施例，更具体地进行说明，但是，本发明并不限于此。

(实施例 1)

2-(2-二氟甲基-4-羟基苯并咪唑-1-基)-4-(2-羟基甲基吡咯烷-1-基)-6-吗啉基嘧啶

(化合物 1)

(1) 在 DMF (10ml) 中溶解 4-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-2-二氟甲基苯并咪唑 1.49g (5.0mmol), 在室温下加入 2,4,6-三氯嘧啶 0.91g (5.0mmol), 再加入碳酸钾 0.55g, 搅拌 5 小时。反应液中加入水, 用乙酸乙酯萃取数次, 用饱和食盐水进行洗涤后, 用无水硫酸镁干燥。减压下蒸馏除去溶剂, 残渣用硅胶柱色谱法 (正己烷:乙酸乙酯 = 8:1) 进行精制, 得到 2-(4-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-2-二氟甲基苯并咪唑-1-基)-4,6-二氯嘧啶 1.12g (收率 50%)。

(2) 将得到的 2-(4-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-2-二氟甲基苯并咪唑-1-基)-4,6-二氯嘧啶 386mg (0.87mmol) 溶于 DMF (6ml) 中, 在室温下加入 2-吡咯烷甲醇 0.13ml (1.3mmol), 再加入碳酸钾 179mg。在室温下搅拌 30 分钟后, 在反应液中加入水, 用乙酸乙酯萃取数次, 用饱和食盐水进行洗涤后, 用无水硫酸镁干燥。减压下蒸馏除去溶剂, 残渣用硅胶柱色谱法 (正己烷:乙酸乙酯 = 1:1) 进行精制, 得到 2-(4-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-2-二氟甲基苯并咪唑-1-基)-4-(2-羟基甲基吡咯烷-1-基)-6-氯代嘧啶 291mg (收率 64%)。

(3) 将得到的 2-(4-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-2-二氟甲基苯并咪唑-1-基)-4-(2-羟基甲基吡咯烷-1-基)-6-氯代嘧啶 281mg (0.54mmol) 中加入吗啉 4.4g (50mmol), 在室温下搅拌 9 小时。反应液中加入水, 用乙酸乙酯萃取数次, 用饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸镁干燥。减压下蒸馏除去溶剂, 残渣用硅胶柱色谱法 (正己烷:乙酸乙酯 = 2:3) 精制, 得到 2-(4-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-2-二氟甲基苯并咪唑-1-基)-4-(2-羟基甲基吡咯烷-1-基)-6-吗啉基嘧啶 216mg (收率 72%)。

将 2-(4-叔丁基二甲基甲硅烷氧基-2-二氟甲基苯并咪唑-1-基)-4-(2-羟基甲基吡咯烷-1-基)-6-吗啉基嘧啶 213mg (0.38mmol) 溶于无水 THF (7ml) 中, 室温下加入四正丁基溴化铵 0.4ml (1M THF 溶液), 搅拌 30 分钟。反应液中加入水, 用乙酸乙酯萃取数次, 用饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸镁干燥。减压下蒸馏除去溶剂, 残渣用硅胶柱色谱法 (正己烷:乙酸乙酯 = 1:4) 精制, 得到目标化合物的无色结晶 101mg (收率 60%)。

熔点: 195 ~ 198℃

NMR(CDCl₃) δ : 2.0-2.1 (4H, m), 3.4-4.0 (12H, m), 4.0-4.1 (1H, m),
4.3-4.4 (1H, m), 5.36 (1H, s), 6.85 (1H, d, J=8Hz), 7.28 (1H, t, J=8Hz),
7.58 (1H, brs), 7.58 (1H, t, J=54Hz), 7.73 (1H, d, J=8Hz)

MS m/z : 446 (M⁺)

(实施例 2)

2-(6-氨基-4-氯-2-二氟甲基苯并咪唑-1-基)-4-(2,2-二甲基吗啉基)-6-吗啉基-1,3,5-三嗪(化合物 2)

(1) 在丙酮(50ml)中溶解 6-氨基-4-氯-2-二氟甲基苯并咪唑 500mg (2.3mmol), 在-15℃下加入 2,4-二氯-6-吗啉基-1,3,5-三嗪 542mg (2.3mmol), 再加入碳酸钾 500mg. 缓慢升至室温后, 在室温下搅拌 5 小时. 减压下蒸馏除去溶剂, 残渣用硅胶柱色谱法(正己烷:乙酸乙酯=1:4)进行精制, 得到 2-(6-氨基-4-氯-2-二氟甲基苯并咪唑-1-基)-4-氯-6-吗啉基-1,3,5-三嗪 272mg (收率 28%).

(2) 将得到的 2-(6-氨基-4-氯-2-二氟甲基苯并咪唑-1-基)-4-氯-6-吗啉基-1,3,5-三嗪 150mg (0.36mmol) 溶解在 DMF (6ml) 中, -15℃下加入 2,2-二甲基吗啉盐酸盐 150mg (1.0mmol), 再加入碳酸钾 500mg. 室温下搅拌 1 夜后, 反应液中加入水, 用乙酸乙酯萃取数次, 用饱和食盐水洗涤后, 用无水硫酸镁干燥. 减压下蒸馏除去溶剂, 残渣用硅胶柱色谱法(正己烷:乙酸乙酯=1:2)精制, 得到目标化合物的无色结晶 130mg (收率 73%).

熔点: 238℃ (分解)

NMR(CDCl₃) δ : 1.27 (6H, s), 3.68 (2H, s), 3.7-3.9 (12H, m), 6.82 (1H, d, J=2.3Hz), 7.42 (1H, dt, J=9.6Hz, J=53Hz), 7.50 (1H, d, J=2.3Hz)

MS m/z : 494 (M⁺)

与(实施例 2)同样地用适当的起始原料制造下述化合物。

2-(6-氨基-4-氯-2-二氟甲基苯并咪唑-1-基)-4-(2-羟基甲基吡咯烷-1-基)-6-吗啉基-1,3,5-三嗪(化合物 3)

熔点: 256℃ (分解)

NMR(CD₃OD-CDCl₃ (1:1)) δ : 1.9-2.2 (4H, m), 3.68 (2H, s), 3.5-4.0 (11H, m), 4.39 (1H, brs), 6.84 (1H, d, J=2.1Hz), 7.58 (1H, t, J=53Hz), 7.64 (1H, d, J=2.1Hz)

MS m/z : 480 (M⁺)

· 2- (6-氨基-4-氯-2-二氟甲基苯并咪唑-1-基) -4-[甲基 (1-甲基哌啶-4-基) 氨基]-6-吗啉基-1,3,5-三嗪 (化合物 4)

熔点: 194℃ (分解)

NMR(CD₃OD-CDCl₃ (1:1)) δ : 1.3-1.5 (2H, m), 1.8-2.1 (4H, m), 2.35 (3H, s), 2.9-3.2 (3H, m), 3.21 (3H, s), 3.5-3.8 (8H, m), 6.84 (1H, d, J=2.2Hz), 7.49 (1H, t, J=53Hz), 7.80 (1H, d, J=2.2Hz)

MS m/z : 507 (M⁺)

· 2- (2-二氟甲基-4-羟基苯并咪唑-1-基) -4- (2-羟基甲基吡咯烷-1-基) -6-吗啉基-1,3,5-三嗪 (化合物 5)

熔点: 245℃ (分解)

NMR(CDCl₃) δ : 1.9-2.1 (4H, m), 3.5-4.0 (12H, m), 4.7-4.8 (1H, m), 5.1-5.3 (1H, m), 6.89 (1H, d, J=9Hz), 7.30 (1H, t, J=9Hz), 7.50 (1H, brs), 7.55 (1H, t, J=54Hz), 7.83 (1H, d, J=9Hz)

MS m/z : 447 (M⁺)

· 2- (2-二氟甲基-5-羟基苯并咪唑-1-基) -4, 6-二吗啉基-1,3,5-三嗪

熔点: >250℃

NMR(CDCl₃) δ : 3.8-4.0 (16H, m), 7.01 (1H, d, J=9Hz), 7.30 (1H, s), 7.54 (1H, t, J=53Hz), 8.19 (1H, d, J=9Hz)

MS m/z : 433 (M⁺)

(实施例3)

2-(4-氯-2-二氟甲基-5-羟基苯并咪唑-1-基)-4,6-二吗啉基-1,3,5-三嗪(化合物6)

将按(实施例2)的方法制造的2-(2-二氟甲基-5-羟基苯并咪唑-1-基)-4,6-二吗啉基-1,3,5-三嗪 433mg (1.00mmol)溶解在氯仿(10ml)中,加入N-氯琥珀酰亚胺 400mg (3.0mmol)。在60℃下搅拌1小时后,反应液中加入水,用氯仿萃取数次,用饱和食盐水洗涤后,用无水硫酸镁干燥。减压下蒸馏除去溶剂,残渣用硅胶柱色谱法(氯仿:甲醇=99:1)进行精制,得到目标化合物的无色结晶 189mg (收率44%)。

熔点: >250℃

NMR(CDCl₃) δ : 3.7-3.9 (16H, m), 5.63 (1H, s), 7.15 (1H, d, J=9Hz), 7.51 (1H, t, J=53Hz), 8.14 (1H, d, J=9Hz)

MS m/z : 467 (M⁺)

工业实用性

本发明的化合物无芳香化酶抑制作用,且具有明显强于现有均三嗪衍生物、嘧啶衍生物的抗肿瘤作用,可以用于治疗实体癌。