



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101479276 B

(45) 授权公告日 2012. 11. 14

(21) 申请号 200780024503. 0

(22) 申请日 2007. 05. 04

(30) 优先权数据

0608820. 7 2006. 05. 04 GB

(85) PCT申请进入国家阶段日

2008. 12. 29

(86) PCT申请的申请数据

PCT/GB2007/001644 2007. 05. 04

(87) PCT申请的公布数据

W02007/132171 EN 2007. 11. 22

(73) 专利权人 霍夫曼 - 拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 I · S · 楚科夫里 A · J · 富尔克斯

P · 戈德史密斯 T · C · 汉科克斯

S · J · 舒特尔沃思

(74) 专利代理机构 中国专利代理 (香港) 有限公

司 72001

代理人 刘冬 林森

(51) Int. Cl.

C07D 493/04 (2006. 01)

C07D 495/04 (2006. 01)

A61K 31/519 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

WO 2005014558 A1, 2005. 02. 17, 说明书第 00176-00177 段 .

WO 9940091 A1, 1999. 08. 12, 说明书第 13 页, 权利要求 1.

EP 1277738 A1, 2003. 01. 22, 说明书第 0001, 0015, 0037, 0077, 0082 段, 第 1-4 页, 第 41 页化合物 190, 第 42 页, .

WO 2006046031 A1, 2006. 05. 04, 说明书第 1-17 页, 实施例 1-2, 权利要求 1.

EP 1277738 A1, 2003. 01. 22, 说明书第 0001, 0015, 0037, 0077, 0082 段, 第 1-4 页, 第 41 页化合物 190, 第 42 页, .

审查员 付伟

权利要求书 3 页 说明书 31 页

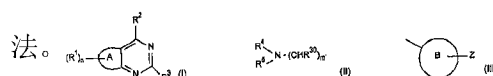
(54) 发明名称

药用化合物

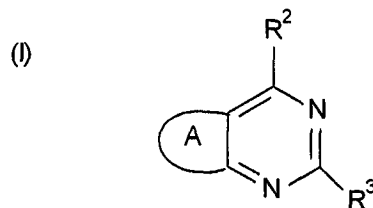
(57) 摘要

式 (I) 稠合的嘧啶 : 其中 A 代表噻吩或呋喃环 ; n 是 0、1 或 2 ; R¹ 是下式基团 : 其中 m 是 0 或 1 ; R³⁰ 是 H 或 C₁-C₆ 烷基 ; R⁴ 和 R⁵ 与它们连接的 N 原子一起形成 5- 或 6- 元饱和的含 N 杂环基, 该杂环基包含 0 或 1 个选自 N、S 和 O 的另外的杂原子, 其可稠合至苯环并且是未取代的或取代的 ; 或 R⁴ 和 R⁵ 之一是烷基和另一个是如上定义的 5- 或 6- 元饱和的含 N 杂环基或由如上定义的 5- 或 6- 元饱和的含 N 杂环基取代的烷基 ; R² 是含 1、2、3 或 4 个环氮原子和 1、2 或 3 个选自 O、N 和 S 的另外的杂原子的杂芳基, 该基团是单环或双环的并且是未取代的或取代的 ; 和 R³ 选自 : (a) 下式基团 : 其中 B 是未取代的或取代的苯基环和 Z 选自 H、-OR、-SR、CH₂OR、-CO₂R、CF₂OH、CH(CF₃)OH、C(CF₃)₂OH、-(CH₂)_qOR、-(CH₂)_qNR₂、-C(O)N(R)₂、-NR₂、-NRC(O)R、-S(O)_mN(R)₂、-OC(O)R、OC(O)N(R)₂、-NRS(O)

_mR、-RC(O)N(R)₂、CN、卤素和 -NO₂, 其中每一个 R 独立选自 H、C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 环烷基和 5-12 元芳基或杂芳基, 所述基团是未取代的或取代的, m 是 1 或 2 和 q 是 0、1 或 2 ; (b) 含 1、2、3 或 4 个环氮原子和 0、1 或 2 个选自 O 和 S 的另外的杂原子的杂芳基, 该基团是单环或双环的并且是未取代的或取代的 ; 和 (c) 包含未取代的或取代的和稠合至如上定义的杂芳基的苯环的基团 ; 和其药学上可接受的盐具有如 PBK 抑制剂的活性, 并且因此可用于治疗由与 PI3 激酶相关的异常的细胞生长、功能或行为所引起的疾病和紊乱, 诸如癌症、免疫紊乱、心血管疾病、病毒性感染、炎症、代谢 / 内分泌紊乱和神经紊乱。也描述合成所述化合物的方法。



1. 一种式 (I) 稠合的嘧啶化合物或其药学上可接受的盐：



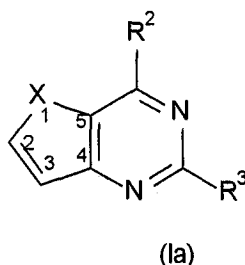
其中

A 代表噻吩或呋喃环，其中所述噻吩环是噻吩并 [3,2-d] 和所述呋喃环是呋喃并 [3,2-d]；

R² 是含 1、2、3 或 4 个环氮原子和 0、1 或 2 个选自 O、N 和 S 的另外的杂原子的 5 或 6 元单环杂芳基，该基团是未取代的或被以下基团取代：氧代、卤素、-NR₂、OH、CN 或 -CONR₂，其中 R 是 H 或 C₁-C₆ 烷基；

和 R³ 选自 -OH 或 -SH 取代的苯基、未取代的吡啶基和未取代的吡唑基。

2. 依据权利要求 1 的化合物，其中稠合的嘧啶具有式 (Ia)：



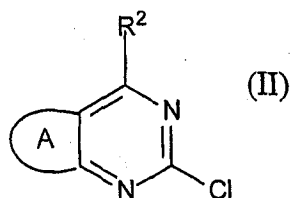
其中 X 是 O 或 S 和 R² 和 R³ 如在权利要求 1 中定义。

3. 依据权利要求 1 的化合物，其选自：

- 3-(4-吡啶-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-2-基)-苯酚；
- 3-(4-咪唑-1-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-2-基)-苯酚；
- 3-[4-(1H-吡唑-4-基)-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-2-基]-苯酚；
- 4-[2-(3-羟基-苯基)-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-4-基]-1H-吡啶-2-酮；
- 3-(4-吡啶-3-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-2-基)-苯酚；
- 2-(1H-吡唑-4-基)-4-吡啶-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶；
- 2-(1H-咪唑-4-基)-4-吡啶-4-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶；
- 3-(4-嘧啶-5-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-2-基)-苯酚；
- 3-[4-(2-氟代-吡啶-4-基)-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-2-基]-苯酚；
- 3-[4-(2-氨基-吡啶-4-基)-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-2-基]-苯酚；
- 3-[4-(3-氯代-吡啶-4-基)-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-2-基]-苯酚；
- 3-[4-(2-二甲基氨基-吡啶-4-基)-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-2-基]-苯酚；
- 5-[2-(3-羟基-苯基)-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-4-基]-吡啶-2-醇；
- 3-[4-(2-氯代-吡啶-4-基)-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-2-基]-苯酚；
- 3-[4-(6-氨基-吡啶-3-基)-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-2-基]-苯酚；
- 4-[2-(3-羟基-苯基)-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-4-基]-吡啶-2-腈；和
- 4-[2-(3-羟基-苯基)-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-4-基]-吡啶-2-甲酰胺；

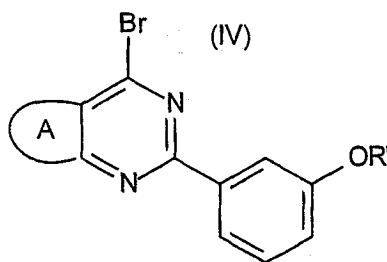
3-(4-噻唑-5-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)-苯酚;和
3-[4-(2-氨基-噻唑-5-基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]-苯酚;
和以上提到的游离化合物的药学上可接受的盐。

4. 一种制备如权利要求1中定义的化合物的方法,该方法包括在Pd催化剂的存在下,用硼酸或其式 $R^3B(OR^{15})_2$ 的酯,其中 R^3 如在权利要求1中定义和每一个 R^{15} 是H或 C_1-C_6 烷基或两个基团 OR^{15} 与它们连接的硼原子一起形成硼酸频哪醇酯基团,处理式(II)化合物:



其中A和 R^2 如在权利要求1中定义。

5. 一种制备如权利要求1定义的化合物的方法,其中 R^3 是3-羟基苯基,该方法包括在Pd催化剂的存在下,用硼酸或其式 $R^2B(OR^{15})_2$ 的酯,其中 R^2 如在权利要求1中定义和每一个 R^{15} 是H或 C_1-C_6 烷基或两个基团 OR^{15} 与它们连接的硼原子一起形成硼酸频哪醇酯基团,处理式(IV)化合物:



其中A如在权利要求1中定义和 R' 是H或羟基保护基团。

6. 依据权利要求5的方法,其中 R' 是保护基团,该方法还包括去除保护基团。

7. 一种制备如在权利要求1中定义的药学上可接受的盐的方法,该方法包括在适宜的溶剂中用适宜的酸处理如在权利要求1中定义的式(I)稠合的嘧啶。

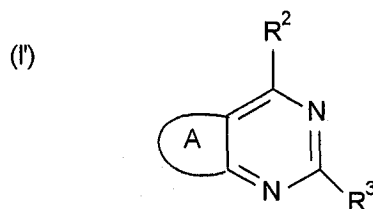
8. 依据权利要求7的方法,其中所述酸选自盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲烷磺酸、苯磺酸、甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、顺丁烯二酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、乙烷磺酸、天冬氨酸和谷氨酸。

9. 依据权利要求7或8的方法,其中所述酸选自甲烷磺酸、苯磺酸、盐酸、磷酸和硫酸。

10. 一种药用组合物,其包含药学上可接受的载体或稀释剂和作为活性成分的如在权利要求1-3中任一项要求的化合物。

11. 依据权利要求10的组合物,其被配制为用于口服给药。

12. 式(I')稠合的嘧啶的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗由与PI3激酶相关的异常的细胞生长、功能或行为所引起的疾病或紊乱的药物中的应用:



其中

A 代表噻吩或呋喃环,其中所述噻吩环是噻吩并 [3,2-d] 和所述呋喃环是呋喃并 [3,2-d] ;

R^2 是含 1、2、3 或 4 个环氮原子和 0、1 或 2 个选自 O、N 和 S 的另外的杂原子的 5 或 6 元单环杂芳基,该基团是未取代的或被以下基团取代:氧代、卤素、 $-NR_2$ 、OH、CN 或 $-CONR_2$,其中 R 是 H 或 C_1-C_6 烷基;

和 R^3 选自 $-OH$ 或 $-SH$ 取代的苯基、未取代的吲哚基和未取代的吲唑基。

13. 一种治疗 PI3K- 介导的病征的药剂盒,其包括:

- (a) 第一种包含如在权利要求 12 中定义的化合物的药用组合物;和
- (b) 使用说明书。

药用化合物

[0001] 发明领域

[0002] 本发明涉及嘧啶衍生物和它们作为磷脂酰肌醇 3- 激酶 (PI3K) 抑制剂的用途。

[0003] 发明背景

[0004] 磷脂酰肌醇 (本文以下缩写为 " PI ") 是在细胞膜中发现的许多磷脂之一。近年来,已经清楚,PI 在细胞内信号传导中起着重要作用。在二十世纪八十年代后期,发现 PI3 激酶 (PI3K) 为使磷脂酰肌醇的肌醇环的 3- 位磷酸化的酶 (D. Whitman 等,1988, Nature, 332, 664)。

[0005] 最初 PI3K 被认为是单一酶,但现在已经阐明 PI3K 中存在多种亚型。每一亚型有其调节活性的机制。基于其体外底物特异性,已鉴别三类主要的 PI3K (B. Vanhaesebroeck, 1997, Trend in Biol. Sci, 22, 267)。适于类别 I PI3Ks 的底物是 PI、PI4- 磷酸盐 (PI4P) 和 PI4,5- 二磷酸盐 (PI (4,5) P2)。根据它们激活机制,类别 I PI3Ks 进一步分为两组,类别 Ia 和类别 Ib。类别 Ia PI3Ks 包括 PI3K p110 α 、p110 β 和 p110 δ 亚型,从酪氨酸激酶 - 偶联的受体传递信号。类别 Ib PI3K 包括由 G 蛋白 - 偶联的受体激活的 p110 γ 亚型。已知 PI 和 PI (4) P 作为类别 II PI3Ks 的底物。类别 II PI3Ks 包括 PI3K C2 α 、C2 β 和 C2 γ 亚型,它们的特征是在 C 末端含有 C2 结构域。类别 III PI3Ks 的底物仅为 PI。

[0006] 在 PI3K 亚型中,类别 Ia 亚型是迄今被最为广泛研究的。类别 Ia 的三个亚型是具催化性的 110kDa 亚单位和 85kDa 或 55kDa 调节亚单位的异构二聚体。调节亚单位含 SH2 结构域和结合至被具有酪氨酸激酶活性或致癌基因产物的生长因子受体磷酸化的酪氨酸残基,由此诱导使其脂质底物磷酸化的 p110 催化性亚单位的 PI3K 活性。因而,类别 Ia 亚型被认为是与细胞增殖和致癌作用相关。

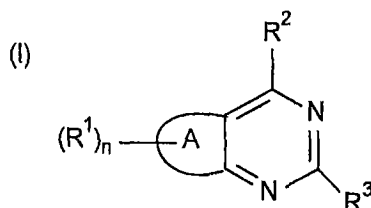
[0007] WO 01/083456 描述具有作为 PI3K 抑制剂活性和抑制癌症细胞生长的一系列缩合的杂芳基衍生物。

[0008] 发明简述

[0009] 现在已经发现,一类新的稠合的嘧啶化合物是具有药物样物理化学和药物动力学特性的 PI3K 有效抑制剂。该化合物表现出对于类别 Ia PI3Ks 超过类别 Ib 的选择性。

[0010] 因此,本发明提供为下式 (I) 稠合的嘧啶的化合物或其药学上可接受的盐:

[0011]



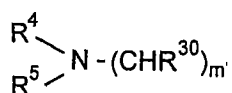
[0012] 其中

[0013] A 代表噻吩或呋喃环;

[0014] n 是 0、1 或 2;

[0015] R¹ 是下式基团:

[0016]



[0017] 其中 m 是 0 或 1；

[0018] R^{30} 是 H 或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；

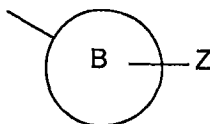
[0019] R^4 和 R^5 与它们连接的 N 原子一起形成 5- 或 6- 元饱和的含 N 杂环基, 该杂环基包含 0 或 1 个选自 N、S 和 O 的另外的杂原子, 其可耦合至苯环并且是未取代的或取代的; 或 R^4 和 R^5 之一是烷基和另一个是如上定义的 5- 或 6- 元饱和的含 N 杂环基或由如上定义的 5- 或 6- 元饱和的含 N 杂环基取代的烷基;

[0020] R^2 是含 1、2、3 或 4 个环氮原子和 0、1 或 2 个选自 O、N 和 S 的另外的杂原子的杂芳基, 该基团是单环或双环的并且是未取代的或取代的;

[0021] 和 R^3 选自:

[0022] (a) 下式基团:

[0023]



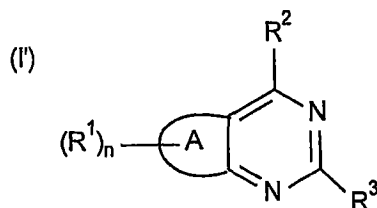
[0024] 其中 B 是未取代的或取代的苯环和 Z 选自 H、-OR、-SR、 CH_2OR 、 $-\text{CO}_2\text{R}$ 、 CF_2OH 、 $\text{CH}(\text{CF}_3)\text{OH}$ 、 $\text{C}(\text{CF}_3)_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{OR}$ 、 $-(\text{CH}_2)_q\text{NR}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{NRS}(\text{O})_m\text{R}$ 、 $-\text{RC}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$ 、CN 和 $-\text{NO}_2$, 其中每一个 R 独立选自 H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 环烷基和 5-12 元芳基或杂芳基, 所述基团是未取代的或取代的, m 是 1 或 2 和 q 是 0、1 或 2;

[0025] (b) 含 1、2、3 或 4 个环氮原子和 0、1 或 2 个选自 O 和 S 的另外的杂原子的杂芳基, 该基团是单环或双环的并且是未取代的或取代的; 和

[0026] (c) 包含未取代的或取代的和耦合至如上定义的杂芳基的苯环的基团。

[0027] 本发明进一步提供用作 PI3 激酶抑制剂的、为下式 (I') 耦合的嘧啶的化合物或其药学上可接受的盐:

[0028]



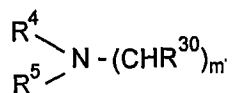
[0029] 其中

[0030] A 代表噻吩或呋喃环;

[0031] n 是 0、1 或 2;

[0032] R^1 是下式基团:

[0033]



[0034] 其中 m 是 0 或 1;

[0035] R^{30} 是 H 或 C_1-C_6 烷基；

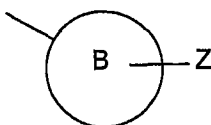
[0036] R^4 和 R^5 与它们连接的 N 原子一起形成 5- 或 6- 元饱和的含 N 杂环基, 该杂环基包含 0 或 1 个选自 N、S 和 O 的另外的杂原子, 其可稠合至苯环并且是未取代的或取代的; 或 R^4 和 R^5 之一是烷基和另一个是如上定义的 5- 或 6- 元饱和的含 N 杂环基或由如上定义的 5- 或 6- 元饱和的含 N 杂环基取代的烷基;

[0037] R^2 是含 1、2、3 或 4 个环氮原子和 0、1 或 2 个选自 O、N 和 S 的另外的杂原子的杂芳基, 该基团是单环或双环的并且是未取代的或取代的;

[0038] 和 R^3 选自:

[0039] (a) 下式基团:

[0040]



[0041] 其中 B 是未取代的或取代的苯环和 Z 选自 H、-OR、-SR、 CH_2OR 、 $-CO_2R$ 、 CF_3OH 、 $CH(CF_3)OH$ 、 $C(CF_3)_2OH$ 、 $-(CH_2)_qOR$ 、 $-(CH_2)_qNR_2$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NR_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-S(O)_mN(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $OC(O)N(R)_2$ 、 $-NRS(O)_mR$ 、 $-RC(O)N(R)_2$ 、CN、卤素和 $-NO_2$, 其中每一个 R 独立选自 H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基和 5-12 元芳基或杂芳基, 所述基团是未取代的或取代的, m 是 1 或 2 和 q 是 0、1 或 2;

[0042] (b) 含 1、2、3 或 4 个环氮原子和 0、1 或 2 个选自 O 和 S 的另外的杂原子的杂芳基, 该基团是单环或双环的并且是未取代的或取代的; 和

[0043] (c) 包含未取代的或取代的和稠合至如上定义的杂芳基的苯环的基团。

[0044] 本发明还提供:

[0045] 为如上定义的式 (I') 稠合的嘧啶的化合物或其药学上可接受的盐, 其用于治疗由异常的细胞生长、功能或行为所引起的疾病或紊乱;

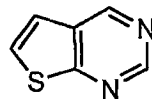
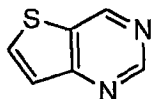
[0046] 治疗由异常的细胞生长、功能或行为所引起的疾病或紊乱的方法, 该方法包括给予有需要的患者以如上定义的式 (I') 稠合的嘧啶的化合物或其药学上可接受的盐; 和

[0047] 如上定义的式 (I') 稠合的嘧啶的化合物或其药学上可接受的盐, 在制备用于治疗由异常的细胞生长、功能或行为所引起的疾病或紊乱的药物中的应用。

[0048] 发明详述

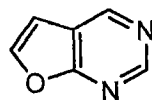
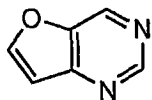
[0049] 式 (I) 中的噻吩或呋喃环 A 采用两个可利用的区域化学取向中的任一个。因此式 (I) 覆盖区域异构体, 即以在噻吩并嘧啶 ($X = \text{硫}$) 或呋喃并嘧啶 ($X = \text{氧}$) 环系统的原子 X 排布不同的化合物。式 (I) 包含的该环系统的四个可能的区域异构形式是:

[0050]



[0051] 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶 噻吩并 [3,2-d] 嘧啶

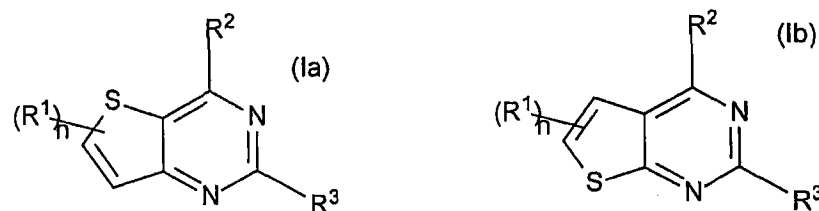
[0052]



[0053] 呋喃并 [3,2-d] 嘧啶 呋喃并 [3,2-d] 嘧啶

[0054] 因此,本发明进一步提供为式 (Ia) 或 (Ib) 稠合的嘧啶的化合物:

[0055]



[0056] 其中 R^1 至 R^3 的每一个和 n 如上定义以及 X 是 S 或 O。

[0057] 在本发明的化合物中,参数 n 典型地为 0,在此情况下呋喃或噻吩环是未取代的。当参数 n 是 1 或 2 时,基团 R^1 (在当 n 是 2 时,给出的化合物中的多个基团 R^1 相同或不同) 可结合至噻吩或呋喃环上两个可利用的环位置之一或两者。因此,提及以上作为实例的结构 (Ia) 和 (Ib),当 n 是 1 时,呋喃或噻吩环是在 2- 位或 3- 位上由 R^1 单 - 取代的。当 n 是 2 时,呋喃或噻吩环是在 2- 或 3- 位上由 R^1 双 - 取代的。

[0058] 如本文指定的,烷基是未取代的或取代的直链或支链饱和的烃基。典型地,其为 C_1 - C_{20} 烷基,例如 C_1 - C_{10} 烷基,诸如 C_1 - C_6 烷基。 C_1 - C_6 烷基典型地为 C_1 - C_4 烷基。其可为,例如,甲基 (Me, $-\text{CH}_3$)、乙基 (Et, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$)、1- 丙基 (n-Pr, 正 - 丙基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2- 丙基 (i-Pr, 异 - 丙基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、1- 丁基 (n-Bu, 正 - 丁基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2- 甲基 -1- 丙基 (i-Bu, 异 - 丁基、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2- 丁基 (s-Bu, 仲 - 丁基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2- 甲基 -2- 丙基 (t-Bu, 叔 - 丁基、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$)、1- 戊基 (正 - 戊基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2- 戊基 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3- 戊基 ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、2- 甲基 -2- 丁基 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3- 甲基 -2- 丁基 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3- 甲基 -1- 丁基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2- 甲基 -1- 丁基 ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、1- 己基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2- 己基 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3- 己基 ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2- 甲基 -2- 戊基 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3- 甲基 -2- 戊基 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、4- 甲基 -2- 戊基 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3- 甲基 -3- 戊基 ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、2- 甲基 -3- 戊基 ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2,3- 二甲基 -2- 丁基 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) 或 3,3- 二甲基 -2- 丁基 ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$)。

[0059] 当烷基是取代的,其典型地具有一个或更多个取代基 R^{20} 选自卤素、烷氧基、碳环基、如上定义的 5- 或 6- 元饱和的含 N 杂环基、OH、SR、CN、硝基、 NR_2 、 $-\text{COOR}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 $\text{S}(\text{O})_m\text{R}$ 和 $-\text{CONR}_2$, 其中每一个 R 是 H、未取代的烷基或 C_3 - C_{10} 环烷基和 m 是 1 或 2。其为,例如,卤代烷基或基团 $-\text{alk}-\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$, 其中 alk 是亚烷基链,以及 R^4 和 R^5 与它们连接的 N 原子一起形成 5- 或 6- 元饱和的含 N 杂环基,该杂环基包括 0 或 1 个选自 N、S 和 O 的另外的杂原子,其可稠合至苯环并且是未取代的或取代的。

[0060] 典型地, R^{20} 选自卤素、烷氧基、碳环基、如上定义的 5- 或 6- 元饱和的含 N 杂环基、OH、CN、 NR_2 、 $-\text{COOR}$ 和 $-\text{CONR}_2$, 其中每一个 R 是 H 或如上定义的未取代的烷基。其为,例如,卤代烷基或基团 $-\text{alk}-\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^5)$, 其中 alk 是亚烷基链,以及 R^4 和 R^5 与它们连接的 N 原子一起形成如上定义的 5- 或 6- 元饱和的含 N 杂环基。

[0061] 亚烷基是未取代的或取代的、直链或支链饱和的二价烃基。典型地,其为 C_1 - C_8 亚烷基,例如 C_1 - C_6 亚烷基。优选其为 C_1 - C_4 亚烷基,例如 C_2 - C_4 亚烷基,诸如亚甲基、亚乙基、异 - 亚丙基、正 - 亚丙基、叔 - 亚丁基、仲 - 亚丁基或正 - 亚丁基。其也可作为亚戊基、亚己基、

亚庚基、亚辛基及其各种支链异构体。当亚烷基被取代时,其典型地被如上定义的基团 R^{20} 所取代。

[0062] 链烯基是具有一个或更多个双键的、未取代的或取代的、直链或支链烃基。典型地,其为 C_2-C_8 链烯基,例如 C_2-C_6 链烯基、诸如烯丙基、丁烯基、丁二烯基、戊烯基或己烯基。当链烯基被取代时,其典型地被如上定义的基团 R^{20} 所取代或者被未取代的或被如上定义的基团 R^{20} 取代的烷基所取代。

[0063] 链炔基是具有一个或更多个三键的、未取代的或取代的、直链或支链烃基。典型地,其为 C_2-C_8 链炔基,例如 C_2-C_6 链炔基,诸如乙炔基、丙炔基或丁炔基。当链炔基被取代时,其典型地被如上定义的基团 R^{20} 所取代或者被未取代的或被如上定义的基团 R^{20} 取代的烷基所取代。

[0064] 卤代烷基是被一个或更多个卤原子取代的、如上定义的烷基。其可为全卤代烷基,例如三氟代甲基或全氟己基。

[0065] 卤素是氯、氟、溴或碘。典型地为溴或碘。

[0066] 烷氧基典型地为 C_1-C_6 烷氧基,例如 C_1-C_4 烷氧基、诸如甲氧基、乙氧基、异-丙氧基、正-丙氧基、叔-丁氧基、正-丁氧基或仲-丁氧基。其是未取代的或取代的,例如被如上定义的基团 R^{20} 所取代或者被未取代的或被如上定义的基团 R^{20} 取代的烷基所取代,或者被未取代的或被如上定义的基团 R^{20} 取代的烷基所取代。典型地,其被碳环基、吗啉代、OH、CN、 NR_2 、 $-COOR$ 或 $-CONR_2$ 所取代,其中每一个 R 是 H 或如上定义的未取代的烷基。

[0067] 碳环基是非芳族饱和的或不饱和的单环烃环,典型地具有 3-10 个碳原子,例如 5-7 个碳原子。因而,其可为 5-、6- 或 7- 元碳环基。其可为 C_3-C_8 环烷基或 C_5-C_{10} 环烷基,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基。或者,其可为环烯基,典型地为 C_4-C_8 环烯基,例如环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基、环辛烯基或环辛二烯基。碳环基可为未取代的或取代的,例如被如上定义的基团 R^{20} 所取代或者被未取代的或被如上定义的基团 R^{20} 取代的烷基所取代。典型地,其被烷氧基、吗啉代、OH、CN、 NR_2 、 $-COOR$ 和 $-CONR_2$ 所取代,其中每一个 R 是 H 或如上定义的未取代的烷基。

[0068] 5-、6- 或 7- 元饱和的杂环基可为 5- 或 6- 元饱和的含 N 杂环基,该杂环基包括 0 或 1 个选自 N、S 和 O 的另外的杂原子,其可稠合至苯环并且是未取代的或取代的。其典型地选自吗啉、哌啶、哌嗪、吡咯烷、硫代吗啉、喹啉、异喹啉、二氮杂环庚烷、氧氮杂环庚烷(oxazepane) 和硫氮杂环庚烷(thiazepane)。

[0069] 当如上定义的 5- 或 6- 元饱和的含 N 杂环基被取代时,其典型地被一个或更多个取代基,例如 1、2 或 3 个取代基,典型地被 1 或 2 个取代基所取代。取代基典型地选自未取代的或取代的烷基、未取代的或取代的烷氧基、 $-NR_2$ 、 $-N(R''')$ -alk-OR、-alk-OR、-O-alk-OR、-alk-C(O) NR_2 、-C(O) NR_2 、-alk-Het、-N(R)-Het、-O-Het、-N(R)-C(O)-alk-OR、-C(O)-N(R)-alk-OR、-alk-S(O) $_2R$ 、-N(R)-alk-OR、-alk-NR' R'' 、-N(R''')-S(O) $_2R$ 、S(O) $_2R'''$ 、-alk-N(R)-alk-OR、-S(O) $_2$ -alk-OR、第二个如上定义的 5- 或 6- 元饱和的含 N 杂环基、未取代的或取代并且可稠合至苯环的 5- 或 6- 元含 N 杂芳基、 $-COOR$ 、 $-CONR_2$ 、氧代(=O)、 $-SO_2NR_2$ 、 $-SO_2$ -alk- NR_2 和 $-CO$ -alk-OR,其中:alk 是如上定义的亚烷基链;Het 是如本文中定义的、未取代的或取代的 5- 或 6- 元含 N 杂芳基;R 是 H 或烷基,或当两个基团 R 结合至 N 时,则它们可与 N 原子一起形成如本文中定义的、未取代的或取代的、饱和的 5- 或 6- 元含 N 杂环基;每一个 R'

和 R " 独立为 H、烷基或烷氧基 ; 和 R " ' 是未取代的或取代的烷基, 例如被 CF₃、NR₂、OR、如本文中定义的 5- 或 6- 元饱和的含 N 杂环基或如本文中定义的 5- 或 6- 元含 N 杂芳基取代的烷基, 所述杂环基和杂芳基是未取代的或取代的。其可被如上定义的基团 R²⁰ 所取代或者被未取代的或被如上定义的基团 R²⁰ 取代的烷基所取代。

[0070] 典型地, 如上定义的 5- 或 6- 元饱和的含 N 杂环基被选自以下的基团所取代: 未取代的或取代的烷基、未取代的或取代的烷氧基、第二个如上定义的 5- 或 6- 元饱和的含 N 杂环基、未取代的或取代的并且可稠合至苯环的 5- 或 6- 元饱和的含 N 杂芳基、-COOR、-CONR₂、-CONR、氧代 (= O)、OH、-NSO₂R、-SO₂NR₂ 或 -CO(CH₂)_nOR, 其中 R 是 H 或烷基, -NR' R ", 其中每一个 R' 和 R " 独立为 H、烷基或烷氧基, 和 -SO₂R " ', 其中 R " ' 是未取代的或取代的烷基, 例如被 NR₂ 或如上定义的 5- 或 6- 元饱和的含 N 杂环基取代的烷基。

[0071] 更典型地, 5- 或 6- 元饱和的含 N 杂环基被一个或多个取代基所取代, 所述取代基选自如上定义的、未取代的或取代的烷基 (例如被如上定义的 R²⁰)、如上定义的卤代烷基、如上定义的未取代的或取代的烷氧基、卤素、羟基、CN、硝基、氨基、氧代 (= O) 和 -NR' R ", 其中每一个 R' 和 R " 独立为 H 或烷基。

[0072] 含 1 或 2 个选自 N、S 和 O 的杂原子并且是未取代的或取代的 5-、6- 或 7- 元饱和的杂环基, 典型地选自四氢吡喃、四氢噻喃、四氢呋喃和四氢硫代呋喃。

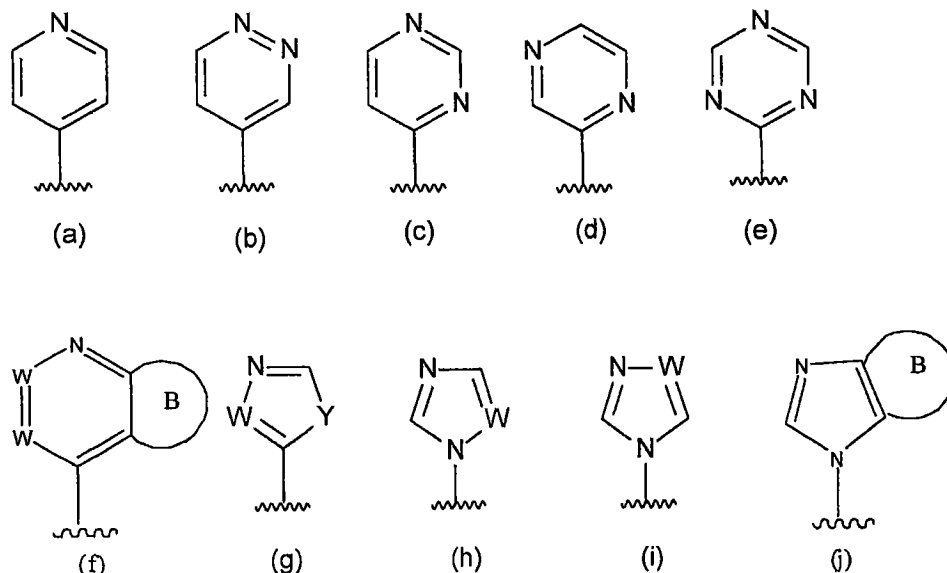
[0073] 当含 1 或 2 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-、6- 或 7- 元饱和的杂环基被取代时, 其可如以上指定的对于 5- 或 6- 元饱和的含 N 杂环基那样被取代。

[0074] 含 1、2、3 或 4 个环氮原子和 0、1 或 2 个选自 O、N 和 S 的另外的杂原子的杂芳基是单环或双环, 并且是未取代的或取代的。其典型地为 5-12 元环。单环的杂芳基, 更典型地是 5- 至 7- 元环, 例如 5- 或 6- 元环。杂芳基的实例包括吡咯、吡唑、三唑、四唑、𧄂唑、噁唑、异噁唑、𧄂唑、异𧄂唑、𧄂唑、异𧄂唑、1,3- 二氢 - 𧄂唑 -2- 酮、吡啶 -2- 酮、吡啶、吡啶 -3- 醇、咪唑、1,3- 二氢 - 苯并咪唑酮、苯并咪唑、苯并噁唑、苯并噁二唑、喹啉、异喹啉、喹喔啉、吡唑并吡啶、氨基吡唑啉酮、咪唑并吡啶、嘧啶、哒嗪、吡嗪和靛红基团。适于 R² 定义中的杂芳基的典型的实例包括吡啶、嘧啶、咪唑和吡唑基团。适于 R³ 定义中的杂芳基的典型的实例包括𧄂唑、𧄂唑、吡唑和四唑基团。

[0075] 杂芳基可经由任何可利用的环碳或杂原子连接。因而, 例如, 嘧啶可连接为嘧啶 -1- 基、嘧啶 -2- 基、嘧啶 -3- 基或嘧啶 -4- 基。吡啶可连接为吡啶 -1- 基、吡啶 -2- 基、吡啶 -3- 基或吡啶 -4- 基。吡咯可连接为吡咯 -1- 基、吡咯 -2- 基或吡咯 -3- 基。咪唑可连接为咪唑 -1- 基、咪唑 -2- 基、咪唑 -3- 基、咪唑 -4- 基或咪唑 -5- 基。

[0076] 于 R² 定义中的杂芳基特别的实例如下:

[0077]



[0078] 其中：

[0079] 每一个 W 独立为 -CH 或 N；

[0080] Y 是 N、O 或 S；和

[0081] B 是 5-、6- 或 7- 元饱和的或不饱和的碳环基或杂环。

[0082] 杂芳基可为未取代的或例如被如以上指定的基团 R^{20} 取代，或者被未取代的或被如上定义的基团 R^{20} 取代的烷基所取代。取代基的典型的实例包括氧代 (= O)、卤素、 $-NR_2$ 、OH、CN 和 $-CONR_2$ 。

[0083] 可耦合至苯环的 5- 或 6- 元含 N 杂芳基典型地选自吡咯、吡唑、三唑、四唑、吡啶、噻唑、异噻唑、噁唑、异噁唑、咪唑、异咪唑、1,3- 二氢 - 咪唑 -2- 酮、吡啶 -2- 酮、吡啶、吡啶 -3- 醇、咪唑、1,3- 二氢 - 苯并咪唑酮、苯并咪唑、苯并噻唑、苯并噻二唑、喹啉、异喹啉、喹啉、吡唑并吡啶、氨基吡唑啉酮、咪唑并吡啶、嘧啶、哒嗪和吡嗪。当这样的杂芳基被取代时，其可被如上定义的基团 R^{20} 所取代或者被未取代的或被如上定义的基团 R^{20} 取代的烷基所取代。

[0084] 在 R^1 中，m 是 0 或 1，典型地为 1。 R^{30} 典型地为 H。 R^4 和 R^5 典型地与它们连接的 N 原子一起形成饱和的含 N 杂环基，所述杂环基选自吗啉、硫代吗啉、哌啶、哌嗪、吡咯烷、喹啉、异喹啉、二氮杂环庚烷、氧氮杂环庚烷和硫氮杂环庚烷。由 R^4 和 R^5 形成的杂环基是未取代的或取代的，例如被以上所列的取代基的实例，诸如被如上定义的基团 R^{20} 所取代或者被未取代的或被如上定义的基团 R^{20} 取代的烷基所取代。

[0085] 在对于 R^3 的定义 (a) 中，苯基环 B 是未取代的（除基团 Z 之外）或是取代的。当其是未取代的时，基团 Z 是单独的取代基。当其被取代的时，典型地包括除基团 Z 之外的一个或多个取代基，所述取代基选自卤代、烷基、链烯基、链炔基、CN、 NO_2 、 OR' 、 SR' 、 NR'_2 、 $C(O)R'$ 、 SOR' 、 SO_2R' 、 $SO_2NR'_2$ 、 $NC(O)R'$ 和 CO_2R' ，其中每一个 R' 独立为 H 或 C_1-C_6 烷基。

[0086] 基团 Z 结合至苯基环 B 的任何可利用的环位置上。因此，其可位于苯基环的 2-、3-、4-、5- 或 6- 位。典型地，其结合至 3 或 4 位。最典型地，Z 不是 H，这样，部分 -BZ 是取代的苯基环。Z 的典型实例是如上定义的基团 OR，特别是 OH。在该实施方案中，OR 基团或 OH 基团，典型地为结合在苯基环 B 的 3 或 4 环位上。典型地，-BZ 是 3- 羟基苯基或 4- 羟基

苯基,或其电子等排物,除了未取代的或取代的吡啶或吡唑。

[0087] 如在本文使用的电子等排物是具有结合特性的官能团,与上下文中的式(I)的结构 3- 羟基苯基或 4- 羟基苯基一样或类似。3- 羟基苯基和 4- 羟基苯基的电子等排物纳入以上对于 R^3 的定义 (b) 和 (c) 中。

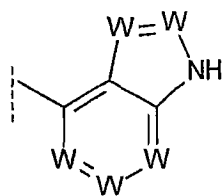
[0088] 在对于 R^3 的定义 (b) 中,杂芳基是未取代的或取代的。如果其是取代的,则其可被一个或多个选自以下的取代基取代:基团 Z、如上定义的 R^{20} 、未取代的或被如上定义的 R^{20} 取代的烷基,以上指定为苯基环 B 上另外的取代基的任何基团,和氧代基团 ($=O$)。典型地,如果被取代,杂芳基被 OH 、 NH_2 或氧代基团取代。在一个实施方案中,杂芳基是未取代的。

[0089] 在对于 R^3 的定义 (c) 中,苯环是未取代的或取代的。如果其是被取代的,其可被一个或多个选自以下的取代基取代:基团 Z、如上定义的 R^{20} 、未取代的或被如上定义的 R^{20} 取代的烷基,以上指定为苯基环 B 上另外的取代基的任何基团。与苯环稠合的杂芳基其本身是未取代的或取代的,例如被基团 Z、 R^{20} 或者未取代的或被如上定义的 R^{20} 取代的烷基取代;被以上指定为苯基环 B 上另外的取代基的任选值的任何基团取代;或被氧代基团 ($=O$) 取代。在一个实施方案中,苯环和杂芳基两者均是未取代的。

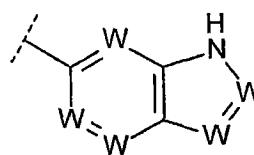
[0090] 包含在对于 R^3 的定义 (b) 和 (c) 中基团的实例包括吡啶、吡唑、吡咯、三唑、四唑、噻唑、异噻唑、噁唑、异噁唑、异吡啶、1,3- 二氢 - 吡啶 -2- 酮、吡啶 -2- 酮、吡啶、吡啶 -3- 醇、咪唑、1,3- 二氢 - 苯并咪唑酮、苯并咪唑、苯并噻唑、苯并噻二唑、喹啉、异喹啉、喹啉、吡唑并吡啶、氨基吡唑啉酮、咪唑并吡啶、嘧啶、哒嗪、吡嗪和靛红基团。优选的实例包括吡啶、吡唑、吡咯和三唑基团。这些基团可为未取代的或取代的,例如被基团 Z、 R^{20} 或者未取代的或被如上定义的基团 R^{20} 取代的烷基所取代。典型地,这些基团是电子等排物。

[0091] 更具体地,包含在对于如上定义的 R^3 的定义 (b) 和 (c) 中基团的实例包括典型地为如上定义电子等排物的以下结构:

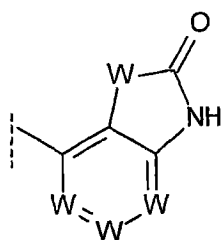
[0092]



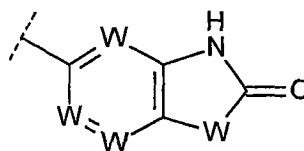
1 i



1 ii

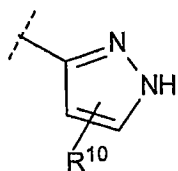


1 iii

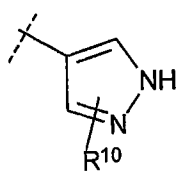


1 iv

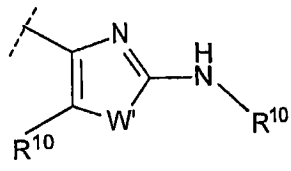
[0093]



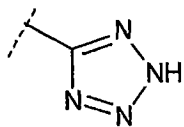
2 i



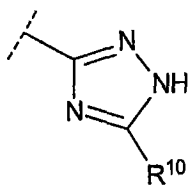
2 ii



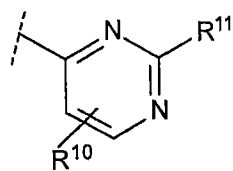
2 iii



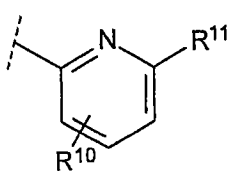
2 iv



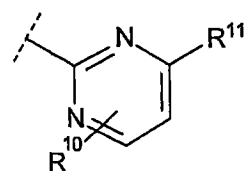
2 v



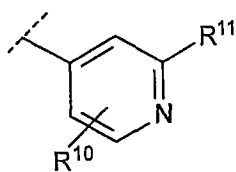
3 i



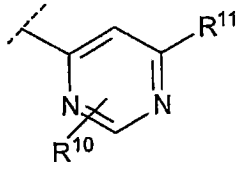
3 ii



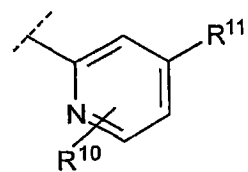
3 iii



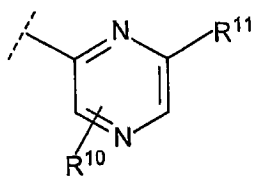
3 iv



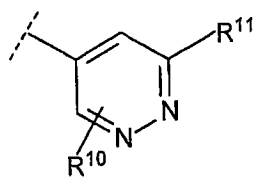
3 v



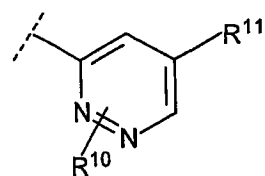
3 vi



3 vii

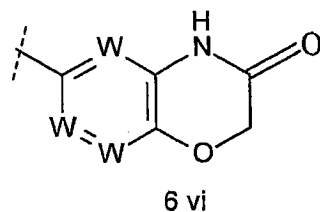
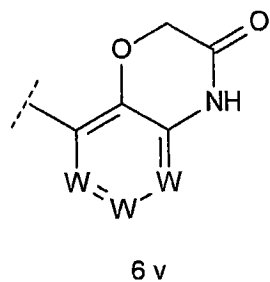
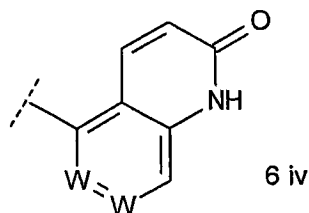
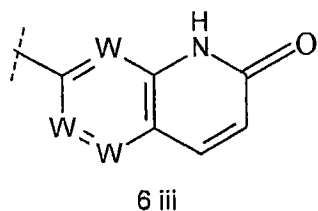
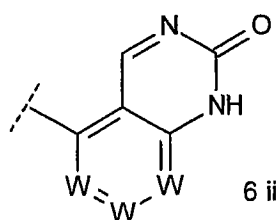
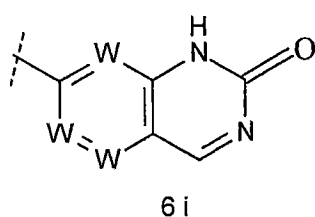
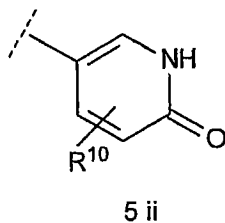
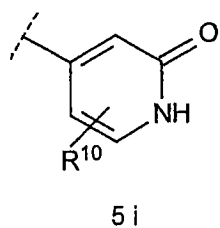
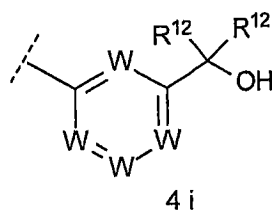


3 viii



3 ix

[0094]



[0095] 其中每一个 R^{10} 独立选自 H、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 酰基、 $-C(O)NR'R''$ 、 $-S(O)_tNR'R''$ 、芳基、杂芳基、磺酰基和卤素，其中 R' 和 R'' 各自独立为 H 或 C_1-C_6 烷基和 t 是 1 或 2；

[0096] 每一个 R^{11} 独立选自 $-OR^{10}$ 和 $-N(R^{10})_2$ ，其中 R^{10} 如上定义；

[0097] 每一个 R^{12} 独立为 H、F 或 CF_3 ；

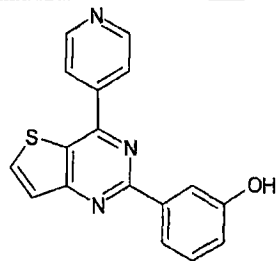
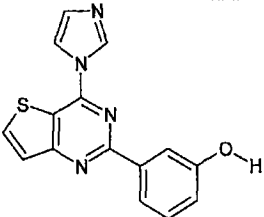
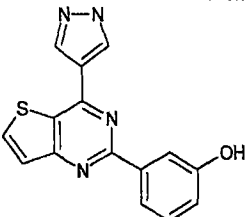
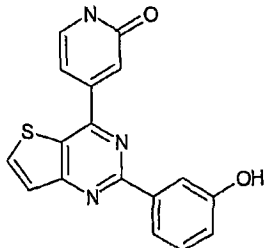
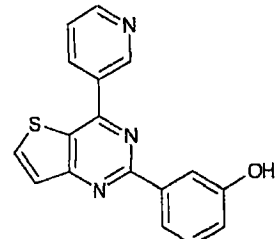
[0098] 每一个 W 独立选自 CR^{10} 和 N，其中 R^{10} 如上定义；

[0099] 和 W' 选自 O、S 和 NR^{12} ，其中 R^{12} 如上定义。

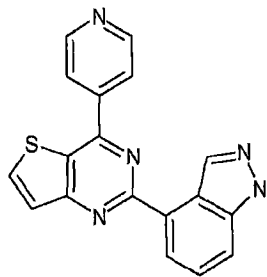
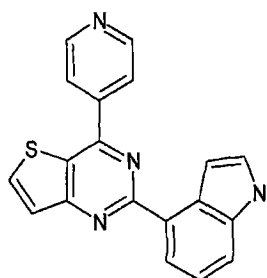
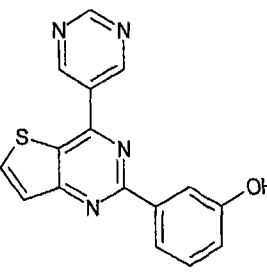
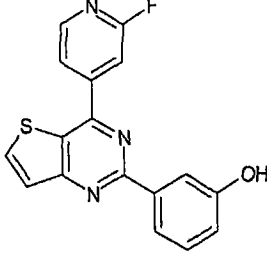
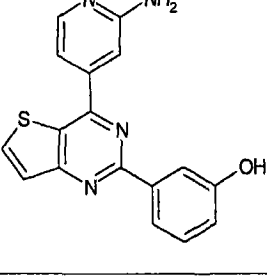
[0100] 本发明化合物的特别的实例包括那些列于下表的化合物及其药学上可接受的

盐：

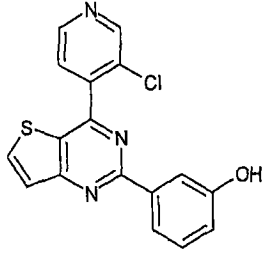
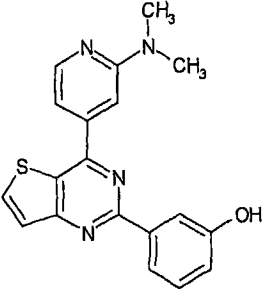
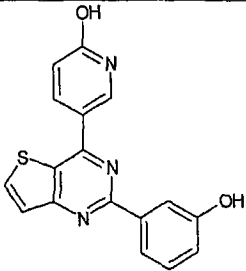
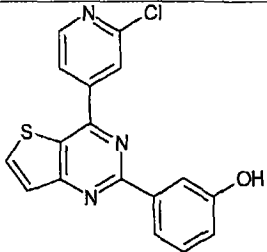
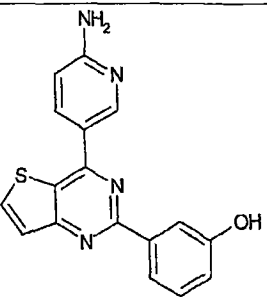
[0101]

化合物号	结构	名称
1		3-(4-吡啶-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)-苯酚
2		3-(4-咪唑-1-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)-苯酚
3		3-[4-(1H-吡唑-4-基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]-苯酚
4		4-[2-(3-羟基-苯基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]-1H-吡啶-2-酮
5		3-(4-吡啶-3-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)-苯酚

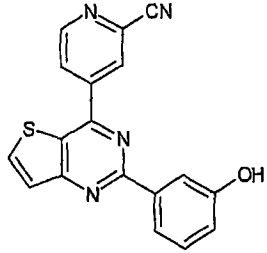
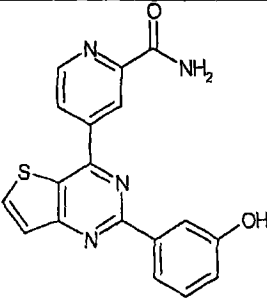
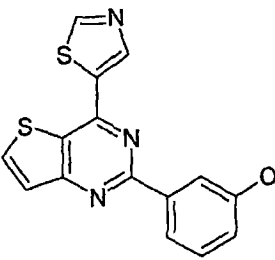
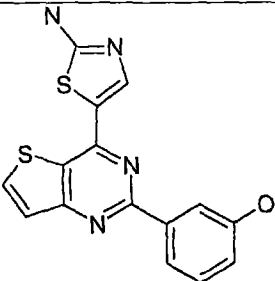
[0102]

化合物号	结构	名称
6		2-(1H-吡啶-4-基)-4-吡啶-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶
7		2-(1H-吡啶-4-基)-4-吡啶-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶
8		3-(4-嘧啶-5-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)-苯酚
9		3-[4-(2-氟代-吡啶-4-基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]-苯酚
10		3-[4-(2-氨基-吡啶-4-基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]-苯酚

[0103]

化合物号	结构	名称
11		3-[4-(3-氯代-吡啶-4-基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]-苯酚
12		3-[4-(2-二甲基氨基-吡啶-4-基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]-苯酚
13		5-[2-(3-羟基-苯基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]-吡啶-2-醇
14		3-[4-(2-氯代-吡啶-4-基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]-苯酚
15		3-[4-(6-氨基-吡啶-3-基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]-苯酚

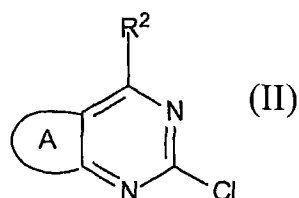
[0104]

化合物号	结构	名称
16		4-[2-(3-羟基-苯基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]-吡啶-2-腈
17		4-[2-(3-羟基-苯基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]-吡啶-2-甲酰胺
18		3-(4-噻唑-5-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)-苯酚
19		3-[4-(2-氨基-噻唑-5-基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]-苯酚

[0105] 式 (I) 化合物可依据取代基的种类以几何异构体或互变异构体的形式存在, 并且这些异构体以分离的形式或其混合物可用于本发明中。当化合物具有不对称的碳原子时, 基于这样的碳原子可存在光学异构体形式。这些光学异构体的所有的混合物和分离的形式用于本发明中。

[0106] 可采用包括作为最终步骤的钯 - 介导的 Suzuki 偶联反应的方法, 制备其中 n 是 0 的本发明化合物。因此本发明提供适于制备如上定义的, 其中 n 是 0 的式 (I) 耦合的嘧啶的方法, 该方法包括在 Pd 催化剂的存在下, 用硼酸或其式 $R^3B(OR^{15})_2$ 的酯 (其中 R^3 如上定义和每一个 R^{15} 是 H 或 C_1-C_6 烷基或两个基团 OR^{15} 与它们连接的硼原子一起形成硼酸频哪醇酯 (pinacolato boronate) 基团) 处理式 (II) 化合物:

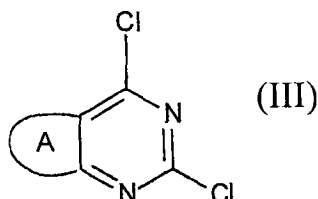
[0107]



[0108] 其中 A 和 R^2 如上定义。

[0109] 可采用以下方法制备如上定义的式 (II) 化合物, 该方法包括在 Pd 催化剂的存在下, 用硼酸或其式 $R^2B(OR^{15})_2$ 的酯 (其中 R^2 如上定义和每一个 R^{15} 是 H 或 C_1-C_6 烷基或两个基团 OR^{15} 与它们连接的硼原子一起形成硼酸频哪醇酯基团), 处理式 (III) 化合物:

[0110]

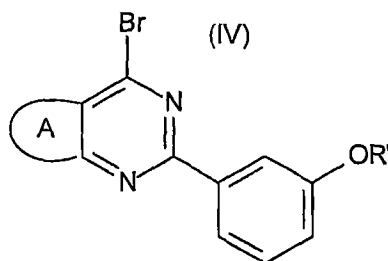


[0111] 其中 A 如上定义。

[0112] 可采用在参考实施例 1 中用于其中 X 是 S 的化合物所描述的方法或类似的方法制备式 (III) 化合物。

[0113] 可采用以下方法制备其中 n 是 0 和 R^3 是 3-羟基苯基的本发明化合物, 该方法包括在 Pd 催化剂的存在下, 用硼酸或其式 $R^2B(OR^{15})_2$ 的酯 (其中 R^2 如上定义和每一个 R^{15} 是 H 或 C_1-C_6 烷基或两个基团 OR^{15} 与它们连接的硼原子一起形成硼酸频哪醇酯基团), 处理式 (IV) 化合物:

[0114]



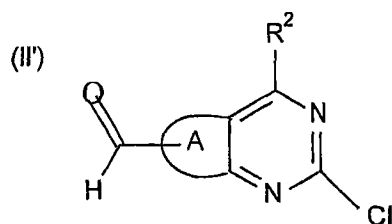
[0115] 其中 A 如上定义和 R' 是 H 或羟基保护基团。

[0116] 当 R' 是羟基保护基团时, 该方法还包括通过任何适宜的手段去除保护基团。例如, 当保护基团是叔-丁基二甲基甲硅烷基时, 其典型地通过用四氢呋喃中的 TBAF 处理被保护的化合物而被去除。

[0117] 可采用在参考实施例 2 中用于 X 是 S 的化合物所描述的方法或类似这样的方法制备式 (IV) 化合物。

[0118] 适宜的用于制备其中 n 是 1 或 2 和 m 是 1 的式 (I) 化合物的合成策略采用前体式 (II') 甲醛:

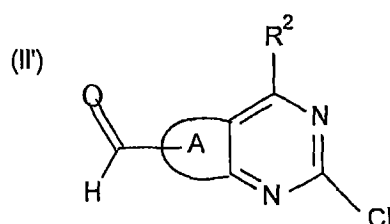
[0119]



[0120] 其中 A 和 R² 如上定义。从该前体开始,合成包括以任一顺序实施钯-介导的 (Suzuki-型) 交叉偶联反应和还原性氨基化 (作用)。本发明因此还提供制备其中 m 是 1 的如上定义的式 (I) 化合物,该方法包括:

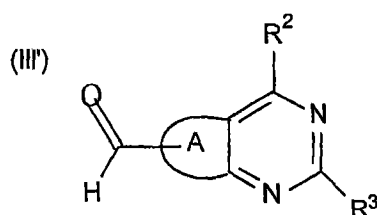
[0121] (a) 在 Pd 催化剂的存在下,用硼酸或其式 R³B(OR¹⁵)₂ 的酯 (其中 R³ 如上定义和每一个 R¹⁵ 是 H 或 C₁-C₆ 烷基或两个基团 OR¹⁵ 与它们连接的硼原子一起形成硼酸频哪醇酯基团),处理式 (II') 化合物:

[0122]



[0123] 其中 A 和 R² 如上定义;和在适宜的还原剂的存在下,用式 NHR⁴R⁵ 胺 (其中 R⁴ 和 R⁵ 如上定义) 处理得到的式 (III') 化合物:

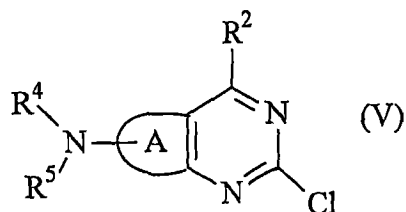
[0124]



[0125] 其中 A、R² 和 R³ 如上定义;或

[0126] (b) 在适宜的还原剂的存在下,用式 NHR⁴R⁵ 胺 (其中 R⁴ 和 R⁵ 如上定义) 处理如上定义的式 (II') 化合物;和在 Pd 催化剂的存在下,用硼酸或其式 R³B(OR¹⁵)₂ 的酯 (其中 R³ 如上定义和每一个 R¹⁵ 是 H 或 C₁-C₆ 烷基或两个基团 OR¹⁵ 与它们连接的硼原子一起形成硼酸频哪醇酯基团),处理得到的式 (V) 化合物:

[0127]



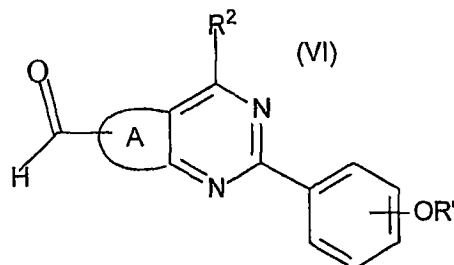
[0128] 其中 A、R²、R⁴ 和 R⁵ 如上定义。

[0129] 在以上描述的方法中,氨基化步骤和 Pd-催化的交叉偶联步骤两者均在常规条件下进行。钯催化剂可为任何的典型地用于 Suzuki-型交叉偶联的催化剂,诸如 PdCl₂(PPh₃)₂。还原剂典型地为硼氢化物,例如 NaBH(OAc)₃、NaBH₄ 或 NaCNBH₄,特别是 NaBH(OAc)₃。

[0130] 本发明进一步提供制备其中 n 是 1 或 2, m 是 1 和 R^3 是 3- 或 4- 羟基苯基的式 (I) 化合物的方法, 该方法包括:

[0131] (a) 在适宜的还原剂的存在下, 用式 NHR^4R^5 胺 (其中 R^4 和 R^5 如上定义) 处理式 (VI) 化合物:

[0132]



[0133] 其中 OR' 连接在与其相连的苯基环的 3 或 4 位, R' 是羟基保护基团和 A 和 R^2 如上定义; 和

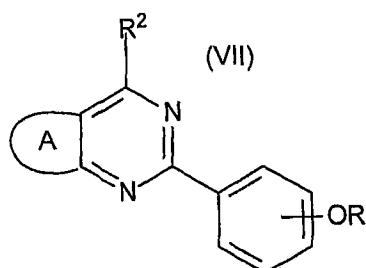
[0134] (b) 去除羟基保护基团。

[0135] 还原剂典型地为硼氢化物, 例如以上特指的那些。

[0136] 羟基保护基团的实例在本领域已知, 例如像在“有机化学的保护基团 (Protective Groups for Organic Chemistry)”第 3 版, T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, 1999 中描述的那样。例如, 羟基可被保护为缩醛、取代的缩醛、酯、黄原酸盐、醚或甲硅烷基醚。缩醛优选地为四氢吡喃。甲硅烷基醚优选地为三甲基甲硅烷基醚、叔-丁基二甲基甲硅烷基醚、三异-丙基甲硅烷基醚或叔-丁基二苯基-甲硅烷基醚。通过常规技术去除这些保护基团。

[0137] 采用以下方法可制备如上定义的式 (VI) 化合物, 该方法包括: 用锂化剂 (lithiating agent), 随后用 N, N' -二甲基甲酰胺 (DMF) 处理式 (VII) 化合物:

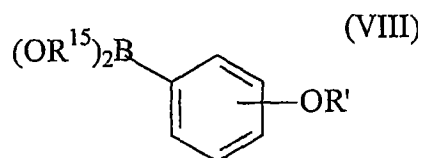
[0138]



[0139] 其中 A 、 R^2 和 R' 如上定义。典型地, 通过将于非极性有机溶剂, 例如烃溶剂, 诸如己烷中的锂化剂溶液加至式 (VI) 化合物于有机溶剂, 诸如四氢呋喃 (THF) 的混悬液中, 实施该反应。如果使用 THF, 则加液过程在约 -78°C 的低温下进行。锂化剂典型地为烷基锂, 例如正-丁基锂。

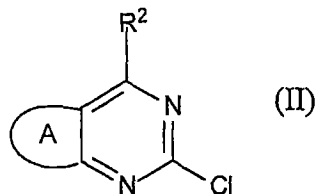
[0140] 采用以下方法可制备如上定义的式 (VII) 化合物, 该方法包括: 在钯催化剂的存在下, 用式 (VIII) 硼酸

[0141]



[0142] 其中 R' 和 R¹⁵ 如上定义, 处理式 (II) 化合物:

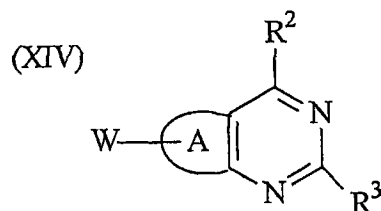
[0143]



[0144] 其中 A 和 R² 如上定义。反应在例如, 如上描述的适于 Suzuki- 型交叉偶联反应的常规条件下进行。

[0145] 可通过 Buchwald- 型钯-催化的氮插入反应, 制备其中 n 是 1 或 2 和 m 是 0 的、如上定义的式 (I) 化合物。这样的方法可包括在钯催化剂的存在下, 用式 NHR⁴R⁵ 胺 (其中 R⁴ 和 R⁵ 如上定义) 处理式 (XIV) 化合物:

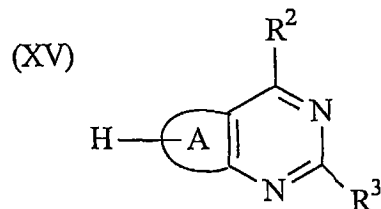
[0146]



[0147] 其中 A、R² 和 R³ 如上定义和 W 是选自 Br 和 I 的卤代基团。

[0148] 通过用锂化剂和选自溴和碘的卤素处理式 (XV) 化合物:

[0149]



[0150] 其中 A、R² 和 R³ 如上定义, 可制备式 (XIV) 化合物。锂化剂典型地为烷基锂, 例如丁基锂。卤素典型地为碘, 得到其中 W 是 I 的式 (XIV) 化合物。

[0151] 也可通过 S_NAr 置换反应, 例如在由 D. Prim 和 G. Kirsch 于 Tetrahedron 55(21), 6511-6526, 1999 描述的条件下, 制备其中 n 是 1 或 2 和 m 是 0 的、如上定义的式 (I) 化合物。这样的方法包括在回流下, 用在 H₂O 中的式 NHR⁴R⁵ 胺 (其中 R⁴ 和 R⁵ 如上定义) 处理其中 W 是 Br 的如上定义的式 (XIV) 化合物 12 小时。

[0152] 或者, 可在 CuI/En 和 K₃PO₄ 的存在下, 用在 1,4-二氧杂环己烷中的式 NHR⁴R⁵ 胺 (其中 R⁴ 和 R⁵ 如上定义) 处理其中 W 是 I 的如上定义的式 (XIV) 化合物, 制备其中 n 是 1 或 2 和 m 是 0 的、如上定义的式 (I) 化合物。该反应在约 110°C 下进行 24 小时。该方法由 Kang S-K 等在 Synlett, (3), 427-430, 2002 中描述。

[0153] 可采用常规技术制备本发明的耦合嘧啶的药学上可接受的盐。典型地, 所述方法包括在适宜的溶剂中, 用适宜的酸处理如上定义的式 (I) 噻吩并嘧啶。同样, 通过常规方法

可将盐转化为游离化合物。

[0154] 药学上可接受的盐的实例包括与无机酸, 诸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸和磷酸形成的盐; 和于有机酸, 诸如甲烷磺酸、苯磺酸、甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、顺丁烯二酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、乙烷磺酸、天冬氨酸和谷氨酸形成的盐。典型地, 所述盐是甲磺酸盐、盐酸盐、磷酸盐、苯磺酸盐或硫酸盐。最典型的盐是甲磺酸盐或盐酸盐。

[0155] 所述盐, 例如与以上提及的任何无机酸或有机酸形成的盐, 可为单-盐或双-盐。因而, 例如, 甲磺酸盐可为一-甲磺酸盐或二-甲磺酸盐。

[0156] 本发明稠合的嘧啶及其盐可作为水合物或溶剂合物存在。

[0157] 在生物学试验中已经发现本发明化合物是 PI3 激酶的抑制剂。该化合物典型地相对于类别 Ib 而言选择性针对类别 Ia PI3 激酶。本发明化合物可因此被用作 PI3 激酶的抑制剂, 特别是类别 Ia PI3 激酶的抑制剂。因此, 本发明化合物可用于治疗由异常的细胞生长、功能或行为所引起的疾病或紊乱。这样的异常的细胞生长、功能或行为典型地与 PI3 激酶相关。这样的疾病和紊乱的实例由 Drees 等在 Expert Opin. Ther. Patents (2004) 14 (5) : 703-732 中讨论。这些包括癌症、免疫紊乱、心血管疾病、病毒性感染、炎症、代谢 / 内分泌紊乱和神经紊乱。代谢 / 内分泌紊乱的实例包括糖尿病和肥胖。

[0158] 本化合物可被用于治疗癌症的实例包括白血病、脑瘤、肾癌、胃癌和皮肤癌、膀胱癌、乳腺癌、子宫癌、肺癌、结肠癌、前列腺癌、卵巢癌和胰腺癌。因此可采用包括给予如上定义的本发明化合物的方法, 治疗罹患免疫紊乱、癌症、心血管疾病、病毒性感染、炎症、代谢 / 内分泌紊乱或神经紊乱的人或动物患者。患者的病症可因此得到改善或缓解。

[0159] 依据本发明方法可治疗的疾病和病症包括, 但不限于患者的癌症、卒中、糖尿病、肝肿大、心血管疾病、阿尔茨海默氏病、囊性纤维化、病毒性疾病、自身免疫疾病、动脉硬化症、再狭窄、银屑病、过敏性疾患、炎症、神经紊乱、激素相关疾病、与器官移植相关的病症、免疫缺陷疾患、破坏性骨代谢紊乱、增殖性疾患、感染性疾病、与细胞死亡相关的病症、凝血酶诱导的血小板聚集、慢性骨髓性白血病 (CML)、肝病、涉及 T 细胞激活的病理性免疫病症和 CNS 紊乱。在一个实施方案中, 用如上定义的本发明化合物和药学上可接受的载体、辅助剂或媒介物治疗病人, 其中所述本发明化合物以可检测的抑制 PI3 激酶活性的量存在。

[0160] 依据本发明方法可治疗的癌症包括, 但不限于乳腺癌、卵巢癌、子宫颈癌、前列腺癌、睾丸癌、泌尿生殖道癌、食道癌、喉癌、胶质母细胞瘤、成神经细胞瘤、胃癌、皮肤癌、角化棘皮瘤、肺癌、表皮癌、大细胞癌、非小细胞肺癌 (NSCLC)、小细胞癌、肺腺癌、骨癌、结肠癌、腺瘤、胰腺癌、腺癌、甲状腺癌、卵泡癌、未分化癌、乳头状癌、精原细胞瘤、黑色素瘤、肉瘤、膀胱癌、肝癌和胆道癌、肾癌、骨髓紊乱、淋巴紊乱、毛细胞瘤、口腔和咽 (口) 癌、唇癌、舌癌、口嘴癌、咽癌、小肠癌、结肠 - 直肠癌、大肠癌、直肠癌、脑癌和中枢神经系统癌、何杰金氏病和白血病。

[0161] 可依据本发明方法治疗的心血管疾病包括, 但不限于再狭窄、心脏肥大、动脉硬化症、心肌梗死和充血性心衰。

[0162] 依据本发明方法可治疗的神经退行性疾病包括, 但不限于阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性侧索硬化症、何杰金氏病和脑缺血, 以及由外伤、谷氨酸盐毒害神经的和组织缺氧引起的神经退行性疾病。

[0163] 依据本发明方法可治疗的炎症性疾病包括,但不限于类风湿性关节炎、银屑病、接触性皮炎和迟发性过敏反应。

[0164] 可以多种剂型给予本发明化合物,例如口服,诸如以片剂、胶囊剂、糖衣片或薄膜包衣片、液体溶液剂或混悬剂形式给药或胃肠外,例如肌肉、静脉或皮下给药。因此,所述化合物可通过注射或输注给药。

[0165] 剂量取决于以下多种因素,包括患者的年龄、体重和病症以及给药途径。日剂量可在大的范围内变化并且将在每个具体的病例中依个体需要调节。然而,典型地,当将该化合物单独给予成人时,每一种给药途径所采用的剂量是 0.0001-50mg/kg 体重,最常见的范围是 0.001-10mg/kg 体重,例如 0.01-1mg/kg。可例如,每天 1-5 次给予这样的剂量。对于静脉注射,适宜的日剂量是 0.0001-1mg/kg 体重,优选 0.0001-0.1mg/kg 体重。可作为单一剂量或依据分次给药方案给予日剂量。

[0166] 典型地,治疗病人剂量范围可从约 10mg 至约 1000mg 的本发明化合物。典型的剂量可为约 100mg 至约 300mg 的化合物。可每天一次 (QID)、每天二次 (BID) 或更多次地给予该剂量,这取决于具体化合物的药动学或药效学特性,包括吸收、分布、代谢和排泄。此外,毒性因素可影响剂量和给药方案。当口服给药时,可每天或具体期间内的更少次数摄入丸剂、胶囊剂或片剂。该给药方案可重复多个治疗周期。

[0167] 将化合物配制成适于用作药用或兽用的组合物,该组合物还包含药学上或兽医学上可接受的载体或稀释剂。典型地按照以下常规方法制备组合物并以药学上或兽医学上适宜的形式给药。可以任何常规的形式给予化合物,例如,如下形式:

[0168] A) 口服,例如,作为片剂、包衣片剂、糖衣丸、锭剂、菱形片剂、水性或油性混悬剂、液体溶液剂、可分散的粉剂或颗粒剂、乳剂、硬或软胶囊剂,或糖浆剂或酏剂。可依据本领域用于制备药用组合物的任何已知方法,制备意欲用于口服的组合物,并且这样的组合物可包含一种或多种选自甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂的物质,以提供药学上雅致的和可口的制剂。

[0169] 片剂包含与适宜制备片剂的、无毒性的药学上可接受的赋形剂相混合的活性成分。这些赋形剂可为,例如,惰性稀释剂,诸如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、葡萄糖、蔗糖、纤维素、玉米淀粉、马铃薯淀粉、磷酸钙或磷酸钠;粒化剂和崩解剂,例如,玉米淀粉、褐藻酸、褐藻酸盐或羧基乙酸淀粉钠;粘合剂,例如淀粉、明胶或阿拉伯树胶;润滑剂,例如硅土、硬脂酸镁或钙、硬脂酸或滑石粉;泡腾混合剂;染料、甜味剂、湿润剂,诸如卵磷脂、聚山梨醇酯或十二烷基硫酸盐。片剂可为不包衣的或它们可通过已知的技术进行包衣,以延迟在胃肠道中的崩解和吸收,并因此提供在比较长的时期内持续不变的作用。例如,可使用延时材料,诸如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。可以已知的手段,例如采用混合、粒化、制片、糖包衣或薄膜包衣方法,制备这样的制剂。

[0170] 适于口服使用的制剂也可呈现为硬明胶胶囊剂,其中活性成分与惰性固体稀释剂,例如,碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合,或为软明胶胶囊剂,其中活性成分存在于此,或与水或油性介质,例如,花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

[0171] 水性混悬剂包含与适宜于制备水性混悬剂的赋形剂混合的活性原料。这样的赋形剂为助悬剂,例如,羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基-纤维素、褐藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯树胶;分散剂或湿润剂可为天然存在的磷脂,例如卵磷脂,或

环氧烷与脂肪酸的缩合产物,例如硬脂酸聚氧乙烯酯,或环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物,例如十七碳亚乙基氧基鲸蜡醇 (heptadecaethyleneoxycetanol),或环氧乙烷与衍生于脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物例如聚氧乙烯山梨醇单油酸酯,或环氧乙烷与衍生于脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物,诸如聚氧乙烯失水山梨醇单油酸酯。

[0172] 所述水性混悬剂也可包含一个或更多个防腐剂,例如,乙基或正-丙基对-羟基苯甲酸盐,一个或更多个着色剂,诸如蔗糖或糖精。

[0173] 可通过将活性成分悬浮于植物油,例如落花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油,或矿物油,诸如液体石蜡中,配制油性混悬剂。油性混悬剂可包含增稠剂,例如蜂蜡、固体石蜡或十六烷基醇。

[0174] 可加入甜味剂,诸如以上提出的那些,和矫味剂以提供可口的口服制剂。可通过加入抗氧化剂,诸如抗坏血酸,使这些组合物防腐。适宜于通过加入水制备水性混悬剂的可分散粉末和颗粒提供与分散剂或湿润剂、助悬剂和一种或更多种防腐剂混合的活性成分。适宜的分散剂或湿润剂和助悬剂以上文已经提到的那些作为例证。也可存在另外的赋形剂,例如甜味剂、矫味剂和着色剂。

[0175] 本发明药用组合物也可呈现为水包油乳剂的形式。油相可为植物油,例如橄榄油或落花生油,或矿物油,例如液体石蜡或这些的混合物。适宜的乳化剂可为天然存在的树胶,例如阿拉伯树胶或黄蓍胶、天然存在的磷脂,例如大豆卵磷脂和衍生于脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯,例如脱水山梨醇单油酸酯,和所述偏酯与环氧乙烷的缩合产物,例如聚氧乙烯失水山梨醇单油酸酯。乳剂也可包含甜味剂和矫味剂。糖浆剂和酏剂可用甜味剂,例如丙三醇、山梨醇或蔗糖配制。特别是用于糖尿病患者的糖浆剂可包含如仅含载体的产物,例如山梨醇,其不代谢为葡萄糖或仅代谢为非常少量的葡萄糖。

[0176] 这样的制剂也可含缓和剂、防腐剂和矫味剂以及着色剂;

[0177] B) 胃肠外给药,以或者皮下,或静脉,或肌肉,或胸骨内,或通过输注技术,以灭菌可注射的水性或油质的混悬剂的形式实施。可依据已知技艺采用那些以上提及的适宜的湿润剂和助悬剂的分散作用配制该混悬剂。灭菌可注射的制剂也可用于母液可接受的无毒稀释剂或溶剂中的灭菌可注射的溶液剂或混悬剂,例如像于 1,3-丁二醇中的溶液剂。

[0178] 在可使用的可接受的媒介和溶剂中,有水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外,灭菌的、不易挥发的油常规用作溶剂或助悬媒介。为此目的,可使用包含合成甘油单酯或甘油二酯的任何无刺激性的不易挥发的油。此外发现脂肪酸,诸如油酸用于可注射的制剂中;

[0179] C) 通过吸入给药,以气雾剂或适于喷雾器的溶液剂的形式;

[0180] D) 直肠给药,以栓剂的形式,通过使药物与适宜的非刺激性赋形剂混合制备,该赋形剂在常温下是固体,但在直肠温度下是液体,并且因此在直肠中熔化以释放药物。这样的材料为可可油和聚乙二醇;

[0181] E) 局部给药,以霜剂、软膏剂、凝胶剂、洗眼剂、溶液剂或混悬剂的形式。

[0182] F) 阴道给药,以阴道栓剂、棉塞、霜剂、凝胶剂、糊剂、泡沫剂或喷雾剂制剂的形式,所述制剂除含活性成分外,还含有为本领域已知的适当的此类载体。

[0183] 可制备本发明化合物的缓释制剂。该缓释制剂的适宜的实例包括含式 Ia 或 Ib 化合物的固体疏水聚合物的半透性基质,该基质呈现为成形的物品的形式,如,薄膜或微胶

囊。缓释基质的实例包括聚酯、水凝胶（例如，聚（2-羟基乙基-异丁烯酸酯）或聚（乙烯基醇））、聚交酯（美国专利号 3,773,919）、L-谷氨酸和 γ -乙基-L-谷氨酸酯的共聚物、不可降解的醋酸乙烯酯、可降解的乳酸-甘醇酸共聚物，诸如 LUPRONDEPOT™（由乳酸-甘醇酸共聚物和乙酸亮丙立德组成的可注射的微球）和聚-D-(-)-3-羟基丁酸。

[0184] 可单独使用或与其它用于治疗本文描述的疾病或紊乱，诸如过度增殖紊乱（如，癌症）的治疗药物联合使用本发明化合物。在某些实施方案中，在作为联合疗法的药用复方制剂或给药方案中，本发明化合物与具有抗过度增殖特性或用于治疗过度增殖紊乱（如，癌症）的第二种化合物联合。优选地，在药用复方制剂或给药方案中的该第二种化合物对本发明化合物具有补充的活性，这样，它们不相互产生不良影响。这样的化合物适于以有效用于所需目的的量存在于组合药物中。在一个实施方案中，本发明组合物包含与诸如本文描述的化学治疗剂联合的本发明化合物。

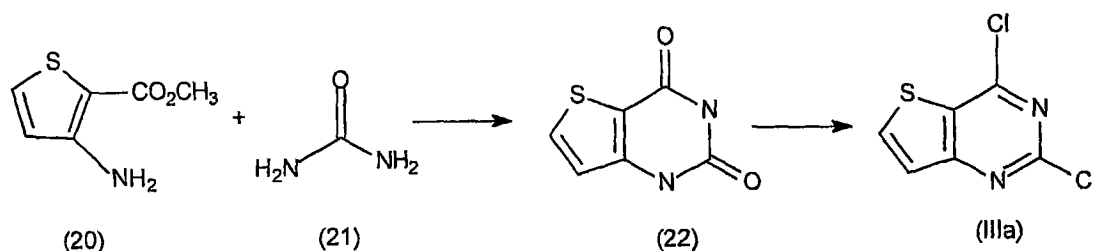
[0185] 可作为同时或序贯给药方案给予联合疗法。当序贯给药时，可以以两次或更多次给药给予组合药物。联合给药包括共同给药，采用分开的制剂或单个的药用制剂，和以任何顺序连续给药，其中优选地存在两个（或全部）活性药物同时发挥它们的生物活性的时期。

[0186] 用于以上任何共同给药的药物的适宜的剂量是目前所用的，并且由于新的相同的药物和其它治疗剂或治疗的联合作用（协同）可降低所述剂量。

[0187] 将以如下的实施例对本发明作进一步描述：

[0188] 参考实施例 1：2,4-二氯-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[0189]

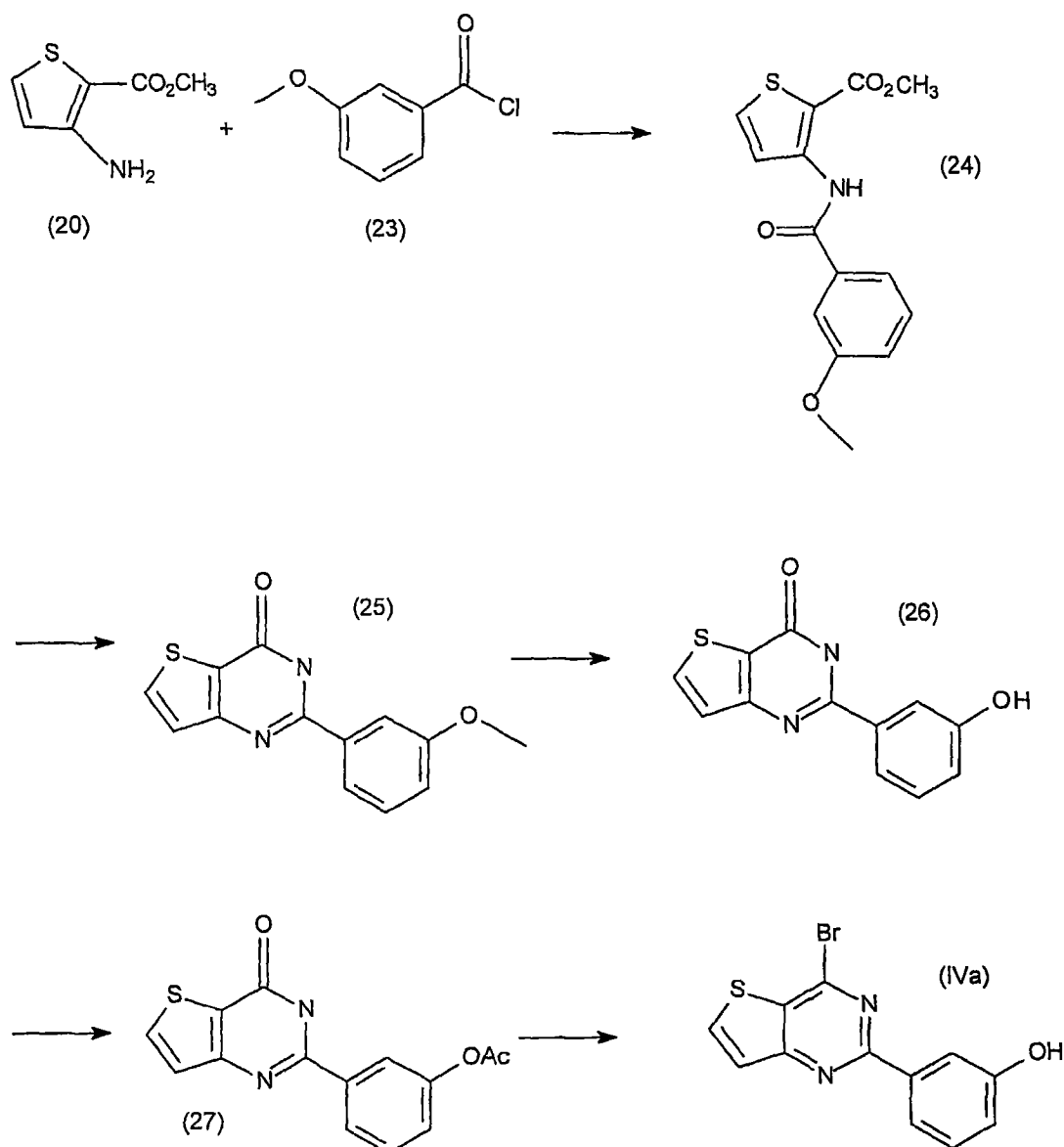


[0190] 将 3-氨基-2-噻吩羧酸甲酯 (20) (13.48g, 85.85mmol) 和脲 (21) (29.75g, 5 当量) 的混合物于 190°C 下加热 2 小时。然后将该热的反应混合物倾倒在氢氧化钠溶液上并且经过滤去除任何不溶性物质。然后使该混合物酸化 (HCl, 2N), 得到 1H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2,4-二酮 (22), 其为经过滤收集和风干的白色沉淀 (9.49g, 66%)。

[0191] 将 1H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2,4-二酮 (22) (9.49g, 56.49mmol) 和氧氯化磷 (150mL) 的混合物于回流下加热 6 小时。然后使该反应混合物冷却并将其倾倒在剧烈搅拌下的冰/水上, 得到沉淀。然后过滤该混合物, 得到白色固体样 2,4-二氯-噻吩并[3,2-d]嘧啶, (IIIa) (8.68g, 75%)。

[0192] 参考实施例 2：3-(4-溴代-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)-苯酚

[0193]



[0194] 24 : 3-(3-甲氧基-苯甲酰基氨基)-噻吩-2-羧酸甲基酯

[0195] 向于乙腈 (100mL) 中的 3-氨基-2-噻吩羧酸甲酯, 20, (8.0g) 溶液中, 加入碳酸钾 (7.73g), 随后加入间-甲氧苯酰氯, 23, (7.51mL)。将反应混合物加热至回流, 然后冷却和用水稀释。随后收集 3-(3-甲氧基-苯甲酰基氨基)-噻吩-2-羧酸甲基酯, 24, (12.78g) 为白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 7.12 (dd, 1H, J = 2.2, 8.4), 7.42 (t, 1H, J = 7.9), 7.54 (d, 1H, J = 5.5), 7.58 (m, 1H), 8.29 (d, 1H, J = 5.5), 11.17 (brs, 1H)。

[0196] 25 : 2-(3-甲氧基-苯基)-3H-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-4-酮

[0197] 将 3-(3-甲氧基-苯甲酰基氨基)-噻吩-2-羧酸甲基酯, 24, (12.78g) 加至事先用氨饱和的甲醇 (200mL)。将该混合物放置在弹型 (bomb) 反应器中, 并加热至 100° 计 2 天。然后真空下去除溶剂和将得到的残余物悬浮于异丙醇 (250mL) 中; 然后加入 2M 氢氧化钠溶液 (83mL), 并用 5 小时将混合物加热至回流。然后使该反应混合物冷却和酸化至 pH1。收集白色固体样 2-(3-甲氧基-苯基)-3H-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-4-酮, 25, (12.16g)。

[0198] ¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO) 3.86 (s, 3H), 7.14 (dd, 1H, J = 2.2, 8.2), 7.45 (m, 2H),

7.70 (s, 1H), 7.74 (d, 1H, J = 7.8), 8.22 (d, 1H, J = 5.2), 12.70 (brs, 1H).

[0199] 26:2-(3-羟基-苯基)-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮

[0200] 于回流温度下,将经搅拌的、于乙酸(75mL)和氢溴酸(75mL的48%水溶液)中的2-(3-甲氧基-苯基)-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮,25,(12.59g,48.7mmol)的混合物加热3天。将冷却的反应混合物倾倒在冰(500mL)上并搅拌直至所有冰融化。经过滤收集得到的沉淀并于真空下干燥,得到灰色固体样2-(3-羟基-苯基)-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮,26,(10.95g,92%)。

[0201] ^1H NMR(400MHz, d_6 -DMSO) 6.87 (m, 1H), 7.23 (t, 1H, J = 8.0), 7.36 (d, 1H, J = 5.2), 7.45 (m, 2H), 8.13 (d, 1H, J = 5.2), 9.67 (brs, 1H), 12.52 (brs, 1H).

[0202] 27:乙酸3-(4-氧代-3,4-二氢-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)-苯基酯

[0203] 于回流温度下,将于MeCN(150mL)中的2-(3-羟基-苯基)-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮,26,(10.95g,44.8mmol)、KOAc(6.6g,67.2mmol)和Ac₂O(16.5mL,0.175mol)的混合物加热24h。将冷却的反应混合物倾倒在冰(500mL)上和经过滤收集得到的沉淀。然后用水洗涤并干燥,得到灰色固体样乙酸3-(4-氧代-3,4-二氢-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)-苯基酯,27,(10.87g,85%)。

[0204] ^1H NMR(400MHz, d_6 -DMSO) 2.32 (s, 3H), 7.36 (dd, 1H, J = 2.0, 8.0), 7.47 (d, 1H, J = 5.2), 7.59 (d, 1H, J = 8.0), 7.93 (s, 1H), 8.04 (d, 1H, J = 7.9), 8.22 (d, 1H, J = 5.2), 12.75 (brs, 1H).

[0205] IvA:3-(4-溴代-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)-苯酚

[0206] 于氮气氛下,向搅拌的、于MeCN(25mL)中的乙酸3-(4-氧代-3,4-二氢-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)-苯基酯,27,(1.72g,6.0mmol)的混合物中加入POBr₃(8.6g,30mmol),并将得到的混合物于回流下加热2.5h。通过倾倒在冰水(200mL)上猝灭反应混合物,并通过加入固体NaHCO₃中和水层。经过滤收集形成的沉淀和干燥。将得到的棕褐色固体(1.6g)溶解于THF/MeOH(1:1v/v,20mL)中。加入K₂CO₃(1.76g,12.8mmol)并于室温下搅拌该混合物3.5h。用H₂O(20mL)稀释反应混合物,用2M HCl酸化至pH 3-4和用EtOAc(2 x 100mL)提取。使合并的有机提取物干燥(MgSO₄),浓缩和经快速色谱法(70:30 己烷/EtOAc作为洗提液)纯化,得到无色固体样标题化合物,IvA,(0.76g;41%)。

[0207] 参考实施例3:4-溴代-2-[3-(1,1,2,2-四甲基-丙基硅烷基氧基)-苯基]-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[0208] 化合物(IvA)(由如在参考实施例2中描述所制备)的羟基-保护的衍生物制备如下。

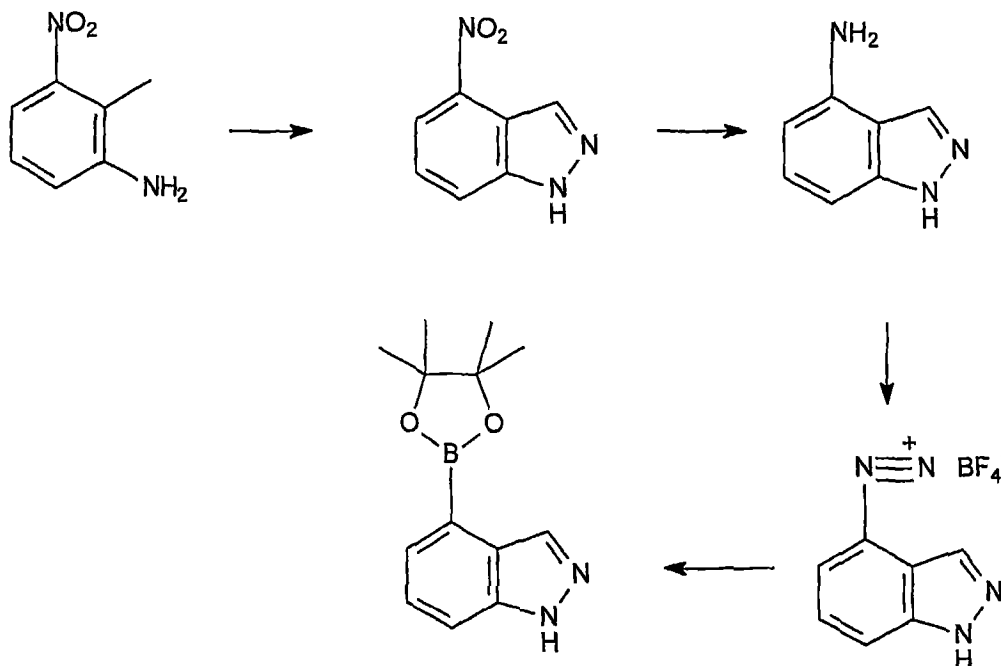
[0209] 向于N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的3-(4-溴代-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)-苯酚,IvA,(240mg)溶液中加入TBDMSCl(350mg),随后加入咪唑(180mg)。将该反应混合物加热至50℃计16小时。冷却后,用水稀释该混合物,萃取入乙醚中,干燥(MgSO₄)和真空下去除溶剂。残余物用快速色谱法纯化,得到标题化合物,(278mg)。

[0210] 参考实施例4:4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂戊环-2-基)-1H-吡唑

[0211] 由以下两个合成策略制备式R³B(OR¹⁵)₂硼酸酯,其中R³是吡唑基团和两个基团OR¹⁵一起形成频哪醇(pinacolato)基团:

[0212] 方法1

[0213]



[0214] 向于乙酸 (60mL) 中的 2-甲基-3-硝基苯胺 (2.27g, 14.91mmol) 的溶液中加入亚硝酸钠 (1.13g, 1.1eq.) 于水 (5mL) 中的溶液。2 小时后, 将深红色溶液倾倒在冰 / 水上和经过滤收集沉淀, 得到 4-硝基-1H-吡唑 (1.98g, 81%)。

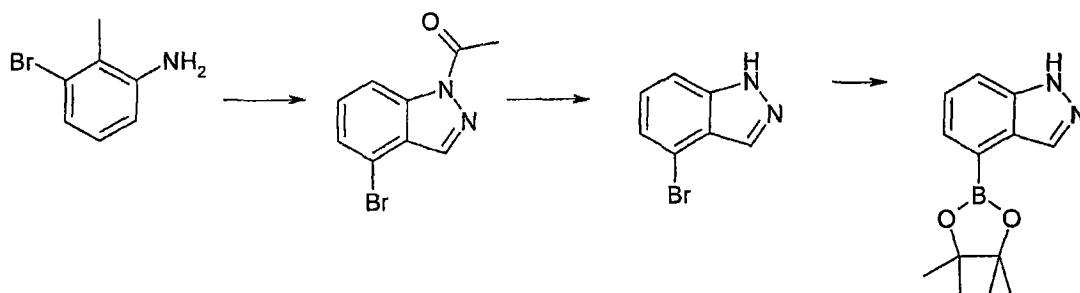
[0215] 将 4-硝基-1H-吡唑 (760mg, 4.68mmol)、披钨炭 (10%, 催化剂) 和乙醇 (30mL) 的混合物于氢气球鼓气下搅拌 4 小时。然后经硅藻土过滤反应混合物, 真空下去除溶剂, 得到 1H-吡唑-4-基胺 (631mg, 100%)。

[0216] 于低于 0°C 下, 将亚硝酸钠 (337mg, 4.89mmol) 于水 (2mL) 中的水溶液逐滴加至于 6M 盐酸 (7.2mL) 中的 1H-吡唑-4-基胺 (631mg, 4.74mmol) 的混悬液中。在搅拌 30 分钟后, 加入四氟硼酸钠 (724mg)。反应混合物变得非常稠厚, 过滤, 并用水短暂洗涤, 得到深红色固体样四氟硼酸 1H-吡唑-4-重氮盐 (218mg, 20%)。

[0217] 用氩气清洗无水甲醇 (4mL) 5 分钟。向其中加入四氟硼酸 1H-吡唑-4-重氮盐 (218mg, 0.94mmol)、二硼酸二频哪醇酯 (bis-pinacolatodiboron) (239mg, 1.0eq.) 和 [1, 1'-双(二苯基膦)二茂铁] 氯化钯 (II) (20mg)。将反应混合物搅拌 5 小时, 然后经 C 盐板过滤。残余物经快速色谱法纯化, 得到需要的标题化合物 (117mg)。

[0218] 方法 2

[0219]



[0220] 向于氯仿 (50mL) 中的 3-溴代-2-甲基苯胺 (5.0g, 26.9mmol) 的溶液中加入乙酸钾 (1.05eq., 28.2mmol, 2.77g)。在于冰-水中冷却的同时加入乙酸酐 (2.0eq., 53.7mmol,

5.07mL)。然后于室温下搅拌该混合物 10 分钟,此后,形成白色胶状固体。然后加入 18-冠-6(0.2eq.,5.37mmol,1.42g),随后加入亚硝酸异戊酯(2.2eq.,59.1mmol,7.94mL)和于回流下加热该混合物 18h。使反应混合物冷却,并在氯仿(3 x 100mL)和饱和的碳酸氢钠水溶液(100mL)之间分配。用盐水(100mL)洗涤合并的有机提取物,分离和干燥(MgSO₄)。

[0221] 将粗产物在硅胶上蒸发和经色谱法用 20%→40% EtOAc-石油洗提纯化,得到橙色固体样 1-(4-溴代-吡啶-1-基)-乙酮(A)(3.14g,49%)和浅橙色固体样 4-溴代-1H-吡啶(B)(2.13g,40%)。

[0222] A¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 2.80(3H, s), 7.41(1H, t, J = 7.8Hz), 7.50(1H, d, J = 7.8Hz), 8.15(1H, s), 8.40(1H, d, J = 7.8Hz)。

[0223] B:¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 7.25(1H, t, J = 7.3Hz), 7.33(1H, d, J = 7.3Hz), 7.46(1H, d, J = 7.3Hz), 8.11(1H, s), 10.20(1H, br s),

[0224] 向于 MeOH(50mL) 中的 1-(4-溴代-吡啶-1-基)-乙酮(3.09g, 12.9mmol) 溶液中加入 6N HCl 水溶液(30mL) 并将该混合物于室温下搅拌 7h。蒸发 MeOH 并将该混合物在 EtOAc(2 x 50mL) 和水(50mL) 之间分配。用盐水(50mL) 洗涤合并的有机层, 分离和干燥(MgSO₄)。减压下蒸发去除溶剂, 得到 4-溴代-1H-吡啶(2.36g, 93%)。

[0225] 向于 DMSO(20mL) 中的 4-溴代-1H-吡啶(500mg, 2.54mmol) 和二硼酸二频哪醇酯(1.5eq., 3.81mmol) 的溶液中加入乙酸钾(3.0eq., 7.61mmol, 747mg; 于干燥枪中干燥) 和 PdCl₂(dppf)₂(3mol%, 0.076mmol, 62mg)。用氩气使混合物除气, 并于 80℃ 下加热 40h。使反应混合物冷却, 并在水(50mL) 和乙醚(3 x 50mL) 之间分配。用盐水(50mL) 洗涤合并的有机层, 分离和干燥(MgSO₄)。将该粗物质经色谱法纯化, 用 30%→40% EtOAc-石油洗提, 得到 4-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2] 二氧杂硼杂戊环-2-基)-1H-吡啶(369mg, 60%) 和吡啶(60mg, 20%) 的未分离的 3:1 混合物; 经分离为黄色树脂, 其经静置固化, 得到浅-白色固体。

[0226] ¹H NMR(400MHz, d₆-DMSO) 1.41(12H, s), 7.40(1H, dd, J = 8.4Hz, 6.9Hz), 7.59(1H, d, J = 8.4Hz), 7.67(1H, d, J = 6.9Hz), 10.00(1H, br s), 8.45(1H, s), 和吡啶: 7.40(1H, t), 7.18(1H, t, J = 7.9Hz), 7.50(1H, d, J = 9.1Hz), 7.77(1H, d, J = 7.9Hz), 8.09(1H, s)。杂质在 1.25

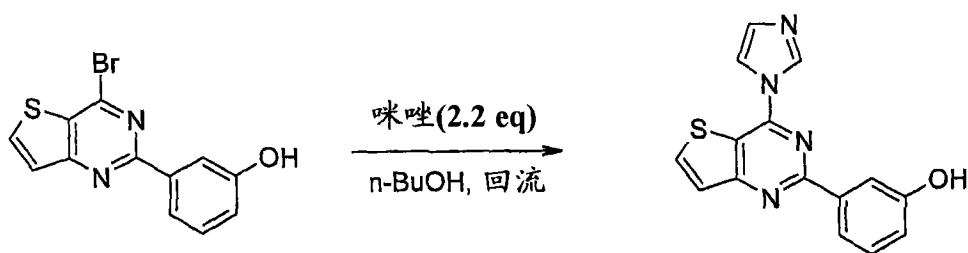
[0227] 实施例 1: 3-(4-吡啶-4-基-噻吩并[3,2-d] 嘧啶-2-基)-苯酚

[0228] 于微波辐射下, 将 4-溴代-2-[3-(1,1,2,2-四甲基-丙基硅烷基氧基)-苯基]-噻吩并[3,2-d] 嘧啶, (72mg), 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-吡啶(52mg)、碳酸钠(57mg), PdCl₂(PPh₃)₂(0.1eq)、甲苯(2mL)、乙醇(1mL) 和水(0.5mL) 的混合物加热至 130℃ 计 5 分钟。使反应混合物冷却, 用氯仿稀释, 用盐水洗涤, 干燥(MgSO₄) 和真空下去除溶剂。残余物经快速色谱法纯化, 得到 4-吡啶-4-基-2-[3-(1,1,2,2-四甲基-丙基硅烷基氧基)-苯基]-噻吩并[3,2-d] 嘧啶(67mg)。

[0229] 将残余物溶解于 THF 中并加入四丁基氟化铵(0.1M 于 THF 中的溶液, 0.22mL)。1 小时后, 真空下使反应混合物减少和用快速色谱法纯化, 得到标题化合物(1)(11mg)。

[0230] 实施例 2: 3-(4-咪唑-1-基-噻吩并[3,2-d] 嘧啶-2-基)-苯酚

[0231]



[0232] 将搅拌的于正丁醇 (2ml) 中的 3-(4-溴代-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-2-基)-苯酚 (92mg ; 0.3mmol) 和咪唑 (45mg ; 0.66mmol) 的溶液于 105℃ 加热 3 天, 到时有白色固体沉淀。经过滤收集固体, 用水 (2ml)、MeOH (2ml) 洗涤, 然后干燥, 得到白色固体样标题化合物 (2) (63mg ; 71%)。

[0233] NMR : (DMSO) : 6.95 (1H, dd, $J = 8.0$ and 1.8), 7.34-7.38 (2H, m), 7.80 (1H, d, $J = 5.4$), 7.99-8.02 (2H, m), 8.17 (1H, s), 8.67 (1H, d, $J = 5.4$), 8.79 (1H, s), 9.64 (1H, br). MS : (ESI+) : MH+295 (38%)

[0234] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ_{H} 6.95 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.48 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 8.04-8.07 (2H, m), 8.22 (2H, d, $J = 4.5$ Hz), 8.63 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 8.93 (2H, d, $J = 4.5$ Hz), 9.62 (1H, s). (ESI+) : MH+306.

[0235] 实施例 3 : 更多的本发明化合物

[0236] 用与制备实施例 1 的化合物相同的方法、除了用 3-(4-溴代-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-2-基)-苯酚作为原料, 使用适当的硼酸 / 硼酸酯 (boronate ester) 制备以下化合物。在以下突出提到的化合物的合成中, 不采用在制备实施例 1 化合物的涉及 TBAF 的最后步骤。

[0237] 5 : 3-(4-吡啶-3-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-2-基)-苯酚

[0238] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ_{H} 6.92-6.95 (1H, m), 7.36 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.72-7.75 (1H, m), 7.80 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 8.03-8.05 (2H, m), 8.61-8.65 (2H, m), 8.85-8.86 (1H, m), 9.44-9.45 (1H, m), 9.61 (1H, br). (ESI+) : MH+306.

[0239] 3 : 3-[4-(1H-吡唑-4-基)-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-2-基]-苯酚.

[0240] 使用 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂戊环-2-基)-吡唑-1-羧酸叔-丁基酯制备本化合物 ; 在 Suzuki 交叉偶联步骤期间去除 BOC 保护基团。

[0241] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ_{H} 6.90 (1H, dd), 7.32 (1H, t, $J = 6.5$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 8.03-8.06 (2H, m), 8.50 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 8.45-8.63 (2H, br), 9.55 (1H, br), 13.60 (1H, br). (ESI+) : MH+295.

[0242] 8 : 3-(4-嘧啶-5-基-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-2-基)-苯酚.

[0243] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ_{H} 6.93-6.96 (1H, m), 7.36 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 8.04-8.06 (2H, m), 8.66 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 9.47 (1H, s), 9.61 (1H, br), 9.62 (2H, s). (ESI+) : MH+307.

[0244] 9 : 3-[4-(2-氟代-吡啶-4-基)-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-2-基]-苯酚.

[0245] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ_{H} 6.93-6.96 (1H, m), 7.37 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.94 (1H, s), 8.03-8.05 (2H, m), 8.15-8.17 (1H, m), 8.60 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 8.66 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 9.63 (1H, br). (ESI+) : MH+324.

[0246] 11 : 3-[4-(3-氯代-吡啶-4-基)-噻吩并 [3,2-d] 嘧啶-2-基]-苯酚.

[0247] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ_{H} 6.91–6.93(1H, m), 7.32–7.36(1H, m), 7.81(1H, d, $J = 5.4\text{Hz}$), 7.86(1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$), 7.93–7.95(2H, m), 8.61(1H, d, $J = 5.4\text{Hz}$), 8.81(1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$), 8.96(1H, s), 9.59(1H, s). (ESI+):MH+322.

[0248] 14:3-[4-(2-氯代-吡啶-4-基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]-苯酚.

[0249] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ_{H} 6.95(1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.38(1H, t, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.82(1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 8.01–8.04(2H, m), 8.20–8.22(1H, m), 8.26(1H, s), 8.67(1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 8.78(1H, d, $J = 5.2\text{Hz}$), 9.62(1H, s). (ESI+):MH+340.

[0250] 实施例 4:前述实施例化合物的衍生法

[0251] 通过使以前实施例中描述的化合物衍生化制备以下化合物。

[0252] 4:4-[2-(3-羟基-苯基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]-1H-吡啶-2-酮

[0253] 将 3-[4-(2-氟代-吡啶-4-基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]-苯酚, (60mg)、HCl (2M, 2mL) 水溶液和 1,4-二氧杂环己烷 (2mL) 的混合物加热至回流计 24 小时。冷却后, 形成沉淀; 经过滤收集该沉淀和用水和乙醚洗涤, 得到最终的标题化合物 (50mg)。

[0254] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ_{H} 6.92–6.98(2H, m), 7.11(1H, s), 7.36(1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.68(1H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 7.80(2H, 1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 8.00–8.03(2H, m), 8.61(1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 9.61(1H, s), 12.00(1H, br). (ESI+):MH+322.

[0255] 13:5-[2-(3-羟基-苯基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]-吡啶-2-醇

[0256] 以类似于以上 4 的方式, 从 3-[4-(6-氟代-吡啶-3-基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]-苯酚制备 5-[2-(3-羟基-苯基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]-吡啶-2-醇。

[0257] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ_{H} 6.63(1H, d, $J = 9.5\text{Hz}$), 6.91(1H, d, $J = 9.5\text{Hz}$), 7.35(1H, t, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.72(1H, d, $J = 5.4\text{Hz}$), 7.98–8.02(2H, m), 8.38–8.42(2H, m), 8.53(1H, d, $J = 3.5\text{Hz}$), 9.56(1H, s), 12.20(1H, br). (ESI+):MH+322.

[0258] 12:3-[4-(2-二甲基氨基-吡啶-4-基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]-苯酚

[0259] 将 3-[4-(2-氟代-吡啶-4-基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]-苯酚, (60mg)、盐酸二甲胺 (151mg)、三乙胺 (0.31mL) 和 1,4-二氧杂环己烷 (3mL) 的混合物于密封管中加热至 130°C。加热 24 小时后, 使反应混合物冷却, 用氯仿稀释, 用盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4) 和真空下去除溶剂。残余物用快速色谱法纯化, 得到标题化合物 (40mg)。

[0260] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ_{H} 3.16(6H, s), 6.91–6.95(1H, m), 7.31–7.39(3H, m), 7.79(1H, d, $J = 3.5\text{Hz}$), 8.01–8.03(2H, m), 8.38(1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 8.60(1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 9.60(1H, s). (ESI+):MH+349.

[0261] 15:3-[4-(6-氨基-吡啶-3-基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]-苯酚

[0262] 以类似于 12 的方式, 通过于密封管中用氨水处理 3-[4-(6-氟代-吡啶-3-基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]-苯酚, 制备 3-[4-(6-氨基-吡啶-3-基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]-苯酚。

[0263] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ_{H} 6.69(1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 6.73(2H, br. s), 6.91(1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.32(1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.70(1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 8.00–8.03(2H, m), 8.36(1H, dd, $J = 8.8\text{Hz}$, 2.5Hz), 8.50(1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 8.95(1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$), 9.55(1H, s). (ESI+):MH+321.

[0264] 10:3-[4-(2-氨基-吡啶-4-基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]-苯酚

[0265] 也以类似的方式,通过于密封管中用氨水处理 3-[4-(2-氟代-吡啶-4-基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]-苯酚,制备 3-[4-(2-氨基-吡啶-4-基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]-苯酚。

[0266] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ_{H} 6.35(2H, br), 6.93-6.95(1H, m), 7.25-7.28(2H, m), 7.34-7.38(1H, m), 7.77, (1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 8.01-8.03(2H, m), 8.20(1H, d, $J = 5.2\text{Hz}$), 8.59(1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 9.61(1H, br). (ESI+); MH+322.

[0267] 16: 4-[2-(3-羟基-苯基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]-吡啶-2-腈

[0268] 将 3-[4-(2-氯代-吡啶-4-基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]-苯酚(90mg)、氰化钠(26mg)、溴化镍(II)(58mg)和 NMP 的混合物于微波辐射、200℃下加热 30 分钟。使该混合物冷却,用水稀释和经过滤收集沉淀。经快速柱色谱法分离标题化合物(31mg)。

[0269] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ_{H} 6.95(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.38(1H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.84(1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 8.04-8.09(2H, m), 8.51(1H, d, $J = 5.0\text{Hz}$), 8.70(1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 8.79(1H, s), 9.10(1H, d, $J = 5.2$), 9.62(1H, s). (ESI+); MH+331.

[0270] 17: 4-[2-(3-羟基-苯基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]-吡啶-2-甲酰胺

[0271] 于室温下,将 4-[2-(3-羟基-苯基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]-吡啶-2-腈, (48mg)、氢氧化钠(1M, 0.3mL)和过氧化氢水溶液(30%, 0.1mL)的混合物于甲醇(3mL)中搅拌。搅拌过夜后,真空下浓缩反应混合物,用 HCl(2M)中和,并用水稀释,得到沉淀。经过滤收集该沉淀和用快速色谱法纯化,得到标题化合物(29mg)。

[0272] ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ_{H} 6.94-6.98(1H, m), 7.38(1H, t, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.30-7.36(2H, m), 8.04-8.08(2H, m), 8.30(1H, br), 8.43(1H, dd), 8.67(1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 8.87(1H, s), 9.00(1H, d, $J = 5.1\text{Hz}$), 9.69(1H, s). (ESI+); MH+349.

[0273] 实施例 5:更多的本发明化合物

[0274] 以类似于化合物 14 的方式,从 2-氯代-4-吡啶-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶和适当的硼酸/硼酸酯制备以下化合物。

[0275] 6: 2-(1H-吡唑-4-基)-4-吡啶-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[0276] ^1H NMR(400MHz, MeOD, CDCl_3) δ_{H} 7.58(1H, t, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.69(1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.78(1H, d, $J = 5.4\text{Hz}$), 8.12(1H, d, $J = 5.4\text{Hz}$), 8.22(2H, d, $J = 4.5\text{Hz}$), 8.57(1H, d, $J = 7.4\text{Hz}$), 8.92(2H, d, $J = 4.4\text{Hz}$), 9.21(1H, s), 10.20(1H, br). (ESI+); MH+330.

[0277] 7: 2-(1H-吡唑-4-基)-4-吡啶-4-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶

[0278] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ_{H} 7.36-7.41(2H, m), 7.59(1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.75-7.78(2H, m), 8.04(1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$), 8.22(2H, d, $J = 4.5\text{Hz}$), 8.35(1H, br), 8.48(1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 8.92(2H, d, $J = 4.5\text{Hz}$). (ESI+); MH+329.

[0279] 实施例 6: 3-(4-噻唑-5-基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)-苯酚(18)

[0280] 将 3-(4-溴代-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)-苯酚(150mg, 0.49mmol)、5-三丁基甲锡烷基-噻唑(275mg, 0.735mmol)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (28mg, 0.0245mmol)于无水 DMA(4mL)中的混悬液在 150℃微波中加热 15 分钟。用乙酸乙酯提取反应物,用盐水和水洗,然后使有机层经 MgSO_4 干燥。该粗物质经快速柱色谱法,使用 1:1 乙酸乙酯/石油作为洗提液纯化。用二氯甲烷研磨得到的固体,得到灰白色固体样标题化合物(22mg, 14%)。

[0281] NMR(DMSO, 400MHz), 6.94(1H, dd, $J = 1.6, 0.7$), 7.37(1H, t, $J = 8$), 7.79(1H, d,

$J = 5.5$), 7.97-7.99 (2H, m), 8.63 (1H, d, $J = 5.5$), 8.87 (1H, s), 9.48 (1H, s), 9.68 (1H, s). MS: (ESI+) :MH⁺ = 312 (M+MeCN) = 353

[0282] 实施例 7: 3-[4-(2-氨基-噻唑-5-基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基]-苯酚 (19)

[0283] 将 3-(4-溴代-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)-苯酚 (128mg, 0.42mmol)、(5-三丁基甲锡烷基-噻唑-2-基)-氨基甲酸-叔丁基酯 (306mg, 0.63mmol) 和 Pd(PPh₃)₄ (25mg, 0.021mmol) 于无水 DMA (4ml) 中的混悬液在 150℃ 微波中加热 15 分钟。将反应物吸附在硅胶上, 并用乙酸乙酯中的 10% 甲醇作为洗提液纯化, 得到灰白色固体样标题化合物 (30mg, 22%)。

[0284] NMR(DMSO, 400MHz), 6.97 (1H, dd, $J = 7, 2.3$), 7.38 (1H, t, $J = 8$), 7.73 (1H, d, $J = 5.5$), 7.96-8.0 (4H, m), 8.1 (1H, s), 8.52 (1H, d, $J = 5.4$), 9.65 (1H, s). MS: (ESI+) :MH⁺ = 368.

[0285] 实施例 8: 生物学试验

[0286] 对如在前述实施例中制备的本发明化合物进行 PI3K 生物化学筛选分析。

[0287] 在放射测定分析中, 使用纯化的、重组酶和 1 μM 浓度的 ATP 测定化合物对 PI3K 的抑制作用。用 100% DMSO 对所有化合物进行序列稀释。激酶反应物于室温下孵育 1 小时, 加入 PBS 使反应终止。随后使用 S 形剂量-反应曲线拟合 (可变斜率) 测定 IC₅₀ 值。所有经试验的化合物对 PI3K 的 IC₅₀ 为 50 μM 或更低。

[0288] 实施例 9: 片剂组合物

[0289] 每片重 0.15g 和含 25mg 本发明化合物的片剂制备如下:

[0290] 10,000 片的组成

[0291] 活性化合物 (250g)

[0292] 乳糖 (800g)

[0293] 玉米淀粉 (415g)

[0294] 滑石粉 (30g)

[0295] 硬脂酸镁 (5g)

[0296] 将活性化合物、乳糖和一半玉米淀粉混合。然后将该混合物挤压通过 0.5mm 目大小的筛网。将玉米淀粉 (10g) 悬浮于温水 (90ml) 中。得到的糊状物用于制成粉粒。使颗粒干燥和在 1.4mm 目大小的筛网上粉碎成小碎块。加入剩余量的淀粉、滑石粉和镁, 小心混合并加工成片。

[0297] 实施例 10: 可注射的制剂

[0298] 制剂 A

[0299] 活性化合物 200mg

[0300] 盐酸溶液 0.1M 或氢氧化钠溶液 0.1M 适量至 pH 4.0-7.0

[0301] 无菌水适量, 使至 10ml

[0302] 将本发明化合物溶解于大量的水 (35°-40℃) 中, 合适时, 用盐酸或氢氧化钠将 pH 调节至 4.0-7.0。然后用水制成该批次体积并且经无菌微孔滤器过滤, 装入 10ml 琥珀色玻璃小瓶中 (类型 I), 用无菌塞盖 (closures) 和外盖 (overseals) 密封。

[0303] 制剂 B

[0304] 活性化合物 125mg

- [0305] 无菌、无热源的 pH 7 磷酸缓冲溶液适量,使至 25ml
- [0306] 活性化合物 200mg
- [0307] 苯甲醇 0.10g
- [0308] 四氢呋喃聚乙二醇醚 (Glycofurol) 75 1.45g
- [0309] 注射用水适量,使至 3.00ml
- [0310] 将活性化合物溶解于四氢呋喃聚乙二醇醚中。然后加入苯甲醇并使之溶解,加水至 3ml。然后将该混合物经无菌微孔滤器过滤,于灭菌 3ml 的玻璃小瓶中 (类型 1) 密封。
- [0311] 实施例 11:糖浆剂
- [0312] 活性化合物 250mg
- [0313] 山梨醇溶液 1.5g
- [0314] 丙三醇 2.00g
- [0315] 苯甲酸钠 0.005g
- [0316] 矫味剂 0.0125ml
- [0317] 纯净水适量,使至 5.00ml
- [0318] 将本发明化合物溶解于丙三醇和大量纯净水的混合物中。然后将苯甲酸钠水溶液加至该溶液中,随后加入山梨醇溶液,最后加入矫味剂。用纯极光水调配至指定的体积并且混合均匀。