

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680037099.6

[51] Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

[43] 公开日 2009年3月25日

[11] 公开号 CN 101395155A

[22] 申请日 2006.10.9

[21] 申请号 200680037099.6

[30] 优先权

[32] 2005.10.7 [33] US [31] 60/724,571

[32] 2006.3.23 [33] US [31] 60/743,719

[86] 国际申请 PCT/US2006/039734 2006.10.9

[87] 国际公布 WO2007/044813 英 2007.4.19

[85] 进入国家阶段日期 2008.4.7

[71] 申请人 埃克塞里艾克西斯公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 T·-G·拜克 C·A·布尔

K·拉拉 马星熏 M·麦克

J·M·努斯 王龙成 王勇

杨敬诚

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘冬 段家荣

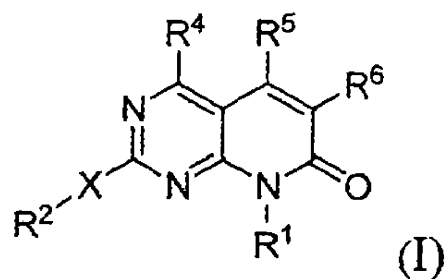
权利要求书 15 页 说明书 108 页

[54] 发明名称

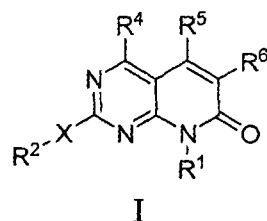
PI3K α 的吡啶并嘧啶酮抑制剂

[57] 摘要

本发明涉及式(I)化合物及其药学可接受的盐或溶剂合物,以及制备和使用所述化合物的方法。



1. 一种式 I 化合物或其药学可接受的盐或溶剂合物:



其中

R^1 为氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂环烷基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基烷基;

R^2 为氢或烷基, 其中所述烷基任选为一个、两个、三个、四个或五个 R^8 基团取代;

X 为 $-NR^3-$;

R^3 为氢;

R^4 为任选取代的烷基;

R^5 为氢; 和

R^6 为苯基、酰基或杂芳基, 其中所述苯基和杂芳基任选为一个、两个、三个、四个或五个 R^9 基团取代;

当存在时, R^8 各自独立为羟基、卤原子、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基烷基或烷氧基烷基氨基; 和

当存在时, R^9 各自独立为卤原子、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基烷基、羧基烷基、烷氧基羧基、氨基烷基、环烷基、芳基、芳烷基、芳氧基、杂环烷基或杂芳基, 其中单独或作为 R^9 中另一基团一部分的环烷基、芳基、杂环烷基和杂芳基各自独立任选为一个、两个、三个或四个选

自卤原子、烷基、卤代烷基、羧基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基的基团取代。

2. 权利要求1的化合物，其中 R^1 为氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基或任选取代的芳烷基；X为-NH-； R^2 为氢或烷基，其中所述烷基任选为一个或两个 R^8 基团取代； R^4 为烷基； R^5 为氢； R^6 为苯基或杂芳基，其中所述苯基和杂芳基任选为一个、两个或三个 R^9 基团取代；当存在时， R^8 各自独立为氨基、烷基氨基、二烷基氨基或卤原子；和当存在时， R^9 各自独立为烷基、芳烷基、氰基、芳基、烷氧基羰基或卤原子。

3. 权利要求1的化合物，其中 R^2 为氢。

4. 权利要求3的化合物，其中 R^4 为甲基。

5. 权利要求3的化合物，其中 R^1 为任选取代的烷基或环烷基。

6. 权利要求4的化合物，其中 R^1 为任选取代的烷基。

7. 权利要求3的化合物，其中 R^6 为任选被一个、两个或三个 R^9 基团取代的苯基。

8. 权利要求7的化合物，其中当存在时， R^9 各自独立为芳基、卤原子、烷氧基、芳氧基或卤代烷基。

9. 权利要求7的化合物，其中 R^4 为甲基。

10. 权利要求3的化合物，其中 R^6 为任选被一个、两个或三个 R^9 基团取代的杂芳基。

11. 权利要求10的化合物，其中当存在时， R^9 各自独立为烷基、芳烷基、氰基、芳基、烷氧基羰基或卤原子。

12. 权利要求3的化合物，其中 R^6 为吡啶基、咪唑基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、呋喃基、吡咯基、三唑基或四唑基；各基团任选为一个、两个或三个 R^9 基团取代。

13. 权利要求3的化合物，其中 R^6 为吡啶-3-基、吡啶-4-基、吡啶-5-基、咪唑-2-基、咪唑-4-基、咪唑-5-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基、噁唑-2-基、噁唑-4-基、噁唑-5-

基、异噁唑基-3-基、异噁唑基-4-基、异噁唑基-5-基、1,2,3-噁二唑-4-基、1,2,3-噁二唑-5-基、1,3,4-噁二唑-2-基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,4-噁二唑-5-基、呋喃-2-基、呋喃-3-基、吡咯-2-基、吡咯-3-基、三唑-4-基、三唑-5-基或四唑-5-基；各基团任选为一个、两个或三个 R^9 基团取代。

14. 权利要求 12 的化合物，其中 R^4 为甲基。

15. 权利要求 3 的化合物，其中 R^6 为吡嗪基、嘧啶基或哒嗪基，各基团任选为一个、两个或三个 R^9 基团取代。

16. 权利要求 15 的化合物，其中 R^4 为甲基。

17. 权利要求 1 的化合物，其中 R^2 为氢， R^4 为甲基， R^1 为任选取代的烷基或环烷基， R^6 为任选被一个、两个或三个 R^9 基团取代的苯基。

18. 权利要求 1 的化合物，其中 R^2 为氢， R^4 为甲基， R^1 为任选取代的烷基或环烷基， R^6 为任选被一个、两个或三个 R^9 基团取代的杂芳基。

19. 权利要求 3 的化合物，其中 R^1 为杂环烷基， R^4 为甲基。

20. 权利要求 19 的化合物，其中 R^6 为任选被一个、两个或三个 R^9 基团取代的苯基。

21. 权利要求 19 的化合物，其中 R^6 为任选被一个、两个或三个 R^9 基团取代的杂芳基。

22. 权利要求 3 的化合物，其中 R^1 为杂环烷基烷基， R^4 为甲基。

23. 权利要求 22 的化合物，其中 R^6 为任选被一个、两个或三个 R^9 基团取代的苯基。

24. 权利要求 22 的化合物，其中 R^6 为任选被一个、两个或三个 R^9 基团取代的杂芳基。

25. 权利要求 1 的化合物，其中 R^2 为任选被一个、两个或三个 R^9 基团取代的烷基。

26. 权利要求 25 的化合物，其中 R^4 为甲基。

27. 权利要求 25 的化合物, 其中 R^1 为任选取代的烷基或环烷基。

28. 权利要求 25 的化合物, 其中 R^1 为任选取代的烷基。

29. 权利要求 25 的化合物, 其中 R^6 为任选被一个、两个或三个 R^9 基团取代的苯基。

30. 权利要求 29 的化合物, 其中当存在时, R^9 各自独立为芳基、卤原子、烷氧基、芳氧基和卤代烷基。

31. 权利要求 29 的化合物, 其中 R^4 为甲基。

32. 权利要求 25 的化合物, 其中 R^6 为任选被一个、两个或三个 R^9 基团取代的杂芳基。

33. 权利要求 32 的化合物, 其中当存在时, R^9 各自独立为烷基、芳烷基、氰基、芳基、烷氧基羰基或卤原子。

34. 权利要求 25 的化合物, 其中 R^6 为吡唑基、咪唑基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、呋喃基、吡咯基、三唑基或四唑基; 各基团任选为一个、两个或三个 R^9 基团取代。

35. 权利要求 25 的化合物, 其中 R^6 为吡唑-3-基、吡唑-4-基、吡唑-5-基、咪唑-2-基、咪唑-4-基、咪唑-5-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基、噁唑-2-基、噁唑-4-基、噁唑-5-基、异噁唑基-3-基、异噁唑基-4-基、异噁唑基-5-基、1,2,3-噁二唑-4-基、1,2,3-噁二唑-5-基、1,3,4-噁二唑-2-基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,4-噁二唑-5-基、呋喃-2-基、呋喃-3-基、吡咯-2-基、吡咯-3-基、三唑-4-基、三唑-5-基或四唑-5-基; 各基团任选为一个、两个或三个 R^9 基团取代。

36. 权利要求 34 的化合物, 其中 R^4 为甲基。

37. 权利要求 25 的化合物, 其中 R^6 为吡嗪基、嘧啶基或哒嗪基, 各基团任选为一个、两个或三个 R^9 基团取代。

38. 权利要求 37 的化合物, 其中 R^4 为甲基。

39. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^2 为氢, R^4 为甲基, R^1 为任选取代的烷基或环烷基, R^6 为任选被一个、两个或三个 R^9 基团取代的苯基。

40. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^2 为氢, R^4 为甲基, R^1 为任选取代的烷基或环烷基, R^6 为任选被一个、两个、三个、四个或五个 R^9 基团取代的杂芳基。

41. 权利要求 25 的化合物, 其中 R^1 为杂环烷基或杂环烷基烷基, R^4 为甲基。

42. 权利要求 41 的化合物, 其中 R^6 为任选被一个、两个或三个 R^9 基团取代的苯基。

43. 权利要求 41 的化合物, 其中 R^6 为任选被一个、两个或三个 R^9 基团取代的杂芳基。

44. 一种选自以下的化合物:

| | |
|-----|---|
| 1) | 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 2) | 6-溴-8-乙基-4-甲基-2-[(1-甲基乙基)氨基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 3) | 6-溴-2-[(1,1-二甲基乙基)氨基]-8-乙基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 4) | 6-联苯-4-基-8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 5) | 6-(2,4-二氟苯基)-8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 6) | 6-(3-氯-4-氟苯基)-8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 7) | 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-[4-(甲氧基)苯基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 8) | 6-(2,4-二氟苯基)-8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 9) | 6-(3,4-二氟苯基)-8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 10) | 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-[2-(甲氧基)苯基]吡啶并[2,3-d]嘧啶 |

| | |
|-----|--|
| | -7(8H)-酮; |
| 11) | 6-溴-2-{[3-(二甲基氨基)丙基]氨基}-8-乙基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 12) | 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-[4-(苯氧基)苯基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 13) | 6-[2,4-二(甲氧基)苯基]-8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 14) | 8-乙基-2-(乙基氨基)-6-(3-氟苯基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 15) | 8-乙基-2-(乙基氨基)-6-(2-氟苯基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 16) | 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-[3-(三氟甲基)苯基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 17) | 8-乙基-2-(乙基氨基)-6-(4-氟苯基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 18) | 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-(2-噻吩基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 19) | 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-[3-(甲氧基)苯基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 20) | 6-(3-氟苯基)-8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 21) | 6-(4-氟苯基)-8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 22) | 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-(3-噻吩基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 23) | 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-(4-甲基-2-噻吩基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 24) | 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-(4-甲基-3-噻吩基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 25) | 2-[8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基]-1H-吡咯-1-甲酸(1,1-二甲基乙基)酯; |
| 26) | 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-(1H-吡咯-2-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 27) | 6-(5-氟-2-噻吩基)-8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |

| | |
|-----|--|
| 28) | 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-嘧啶-5-基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 29) | 8-乙基-2-(乙基氨基)-6-(3-氟吡啶-4-基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 30) | 8-乙基-2-(乙基氨基)-6-咪喃-3-基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 31) | 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-[1-(苯基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 32) | 6-溴-2-(乙基氨基)-4-甲基-8-(1-甲基乙基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 33) | 2-(乙基氨基)-4-甲基-8-(1-甲基乙基)-6-(2-噻吩基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 34) | 8-乙基-2-(乙基氨基)-6-(1H-吡啶-6-基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 35) | 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-(5-苯基-2-噻吩基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 36) | 2-(乙基氨基)-6-咪喃-3-基-4-甲基-8-(1-甲基乙基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 37) | 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 38) | 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-(1H-吡唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 39) | 8-环己基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-(2-噻吩基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 40) | 6-溴-2-(乙基氨基)-4-甲基-8-[3-(甲氧基)丙基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 41) | 6-溴-2-(乙基氨基)-8-[2-(乙氧基)乙基]-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 42) | 6-溴-2-(乙基氨基)-4-甲基-8-(2-哌啶-1-基乙基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 43) | 6-溴-2-(乙基氨基)-8-[3-(乙氧基)丙基]-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 44) | 6-溴-2-(乙基氨基)-4-甲基-8-{3-[(1-甲基乙基)氧基]丙基}吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 45) | 6-溴-2-(乙基氨基)-8-(3-羟基丙基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |

| | |
|-----|---|
| 46) | 6-溴-2-(乙基氨基)-8-(2-羟基乙基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 47) | 6-溴-8-环丙基-2-(乙基氨基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 48) | 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-(1,3-噻唑-2-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 49) | 6-溴-8-环戊基-2-(乙基氨基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 50) | 8-环戊基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-(1H-吡唑-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 51) | 2-(乙基氨基)-4-甲基-8-(1-甲基乙基)-6-(1H-吡唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 52) | 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-(1H-吡唑-1-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 53) | 2-(乙基氨基)-4-甲基-8-(1-甲基乙基)-6-(1H-吡唑-1-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 54) | 8-环戊基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-(1H-吡唑-1-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 55) | 8-乙基-4-甲基-6-(1H-吡唑-5-基)-2-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 56) | 2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-(1H-吡唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 57) | 2-(乙基氨基)-4-甲基-6-(1H-吡唑-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 58) | 8-乙基-4-甲基-2-(甲基氨基)-6-(1H-吡唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 59) | 2-氨基-8-环戊基-4-甲基-6-(1H-吡唑-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 60) | 8-乙基-2-[(2-氟乙基)氨基]-4-甲基-6-(1H-吡唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 61) | 2-氨基-4-甲基-8-(1-甲基乙基)-6-(1H-吡唑-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 62) | 2-氨基-8-乙基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 63) | 2-氨基-4-甲基-8-(苯基甲基)-6-(1H-吡唑-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 64) | 2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-(4-甲基-3-噻吩基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |

| | |
|-----|---|
| 65) | 2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-(2-噻吩基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 66) | 2-氨基-8-乙基-6-(4-氟苯基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 67) | 2-氨基-8-乙基-6-(3-氟苯基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 68) | 2-氨基-8-乙基-6-(2-氟苯基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 69) | 2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-(3-噻吩基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 70) | 2-氨基-8-乙基-6-呋喃-3-基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 71) | 2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 72) | 2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-[4-(甲氧基)苯基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 73) | 2-氨基-6-(4-氟苯基)-8-乙基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 74) | 2-氨基-6-(3-氟苯基)-8-乙基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 75) | 2-氨基-8-乙基-6-异噁唑基-4-基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 76) | 2-氨基-8-乙基-6-呋喃-2-基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 77) | 2-氨基-6-(2,4-二氟苯基)-8-乙基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 78) | 5-(2-氨基-8-乙基-4-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)噻吩-2-甲腈; |
| 79) | 2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-嘧啶-5-基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 80) | 2-氨基-8-乙基-6-(1H-咪唑-5-基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 81) | 2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-(1H-1,2,3-三唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 82) | 2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-(1H-吡唑-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 83) | 2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-(1,3-噻唑-2-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 84) | 2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-(1H-四唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 85) | 2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |
| 86) | 2-氨基-6-溴-8-环戊基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; |

| | |
|-----|---|
| 87) | 2-氨基-4,8-二乙基-6-(1H-吡唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; 和 |
| 88) | 2-氨基-8-环戊基-4-甲基-6-(1,3-噻唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮。 |

45. 权利要求 1 的化合物, 所述化合物选自:

- 1) 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- 2) 6-联苯-4-基-8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- 3) 6-(2,4-二氟苯基)-8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- 4) 6-(3-氟-4-氟苯基)-8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- 5) 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-[4-(甲氧基)苯基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- 6) 6-(2,4-二氟苯基)-8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- 7) 6-(3,4-二氟苯基)-8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- 8) 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-[2-(甲氧基)苯基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- 9) 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-[4-(苯氧基)苯基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- 10) 6-[2,4-二(甲氧基)苯基]-8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- 11) 8-乙基-2-(乙基氨基)-6-(3-氟苯基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- 12) 8-乙基-2-(乙基氨基)-6-(2-氟苯基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- 13) 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-[3-(三氟甲基)苯基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- 14) 8-乙基-2-(乙基氨基)-6-(4-氟苯基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- 15) 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-(2-噻吩基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- 16) 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-[3-(甲氧基)苯基]吡啶并[2,3-d]嘧啶

- 7(8H)-酮;
- 17) 6-(3-氯苯基)-8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
 - 18) 6-(4-氯苯基)-8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮
 - 19) 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-(3-噻吩基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
 - 20) 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-(4-甲基-2-噻吩基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
 - 21) 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-(4-甲基-3-噻吩基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
 - 22) 2-[8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基]-1H-吡咯-1-甲酸(1,1-二甲基乙基)酯;
 - 23) 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-(1H-吡咯-2-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
 - 24) 6-(5-氯-2-噻吩基)-8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
 - 25) 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-嘧啶-5-基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
 - 26) 8-乙基-2-(乙基氨基)-6-(3-氟吡啶-4-基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
 - 27) 8-乙基-2-(乙基氨基)-6-咪喃-3-基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
 - 28) 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-[1-(苯基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
 - 29) 2-(乙基氨基)-4-甲基-8-(1-甲基乙基)-6-(2-噻吩基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
 - 30) 8-乙基-2-(乙基氨基)-6-(1H-咪唑-6-基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
 - 31) 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-(5-苯基-2-噻吩基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
 - 32) 2-(乙基氨基)-6-咪喃-3-基-4-甲基-8-(1-甲基乙基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
 - 33) 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-(1H-吡唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;

- 34) 8-环己基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-(2-噻吩基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- 35) 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-(1,3-噻唑-2-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- 36) 8-环戊基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-(1H-吡唑-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- 37) 2-(乙基氨基)-4-甲基-8-(1-甲基乙基)-6-(1H-吡唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- 38) 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-(1H-吡唑-1-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- 39) 2-(乙基氨基)-4-甲基-8-(1-甲基乙基)-6-(1H-吡唑-1-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- 40) 8-环戊基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-(1H-吡唑-1-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- 41) 8-乙基-4-甲基-6-(1H-吡唑-5-基)-2-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- 42) 2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-(1H-吡唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- 43) 2-(乙基氨基)-4-甲基-6-(1H-吡唑-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- 44) 8-乙基-4-甲基-2-(甲基氨基)-6-(1H-吡唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- 45) 2-氨基-8-环戊基-4-甲基-6-(1H-吡唑-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- 46) 8-乙基-2-[(2-氟乙基)氨基]-4-甲基-6-(1H-吡唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- 47) 2-氨基-4-甲基-8-(1-甲基乙基)-6-(1H-吡唑-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- 48) 2-氨基-4-甲基-8-(苯基甲基)-6-(1H-吡唑-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- 49) 2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-(4-甲基-3-噻吩基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- 50) 2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-(2-噻吩基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- 51) 2-氨基-8-乙基-6-(4-氟苯基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- 52) 2-氨基-8-乙基-6-(3-氟苯基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- 53) 2-氨基-8-乙基-6-(2-氟苯基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;

- 54) 2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-(3-噻吩基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- 55) 2-氨基-8-乙基-6-咪喃-3-基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- 56) 2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- 57) 2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-[4-(甲氧基)苯基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- 58) 2-氨基-6-(4-氯苯基)-8-乙基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- 59) 2-氨基-6-(3-氯苯基)-8-乙基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- 60) 2-氨基-8-乙基-6-异噁唑基-4-基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- 61) 2-氨基-8-乙基-6-咪喃-2-基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- 62) 2-氨基-6-(2,4-二氯苯基)-8-乙基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- 63) 5-(2-氨基-8-乙基-4-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)噻吩-2-甲腈;
- 64) 2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-嘧啶-5-基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- 65) 2-氨基-8-乙基-6-(1H-咪唑-5-基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- 66) 2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-(1H-1,2,3-三唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- 67) 2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-(1H-吡唑-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- 68) 2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-(1,3-噻唑-2-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- 69) 2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-(1H-四唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- 70) 2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-(1-甲基-1H-吡唑-2-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;
- 71) 2-氨基-4,8-二乙基-6-(1H-吡唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮; 和
- 72) 2-氨基-8-环戊基-4-甲基-6-(1,3-噻唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮

46. 一种药物组合物, 所述组合物包含权利要求 1 的化合物或其药学可接受的盐或溶剂合物和药学可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

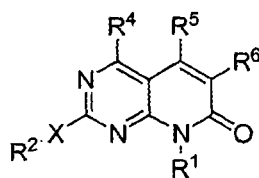
47. 一种治疗疾病、紊乱或综合征的方法, 所述方法包括给予患者治疗有效量的权利要求 1 的化合物或其药学可接受的盐或溶剂合物, 或者包含权利要求 1 的化合物和药学可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。

48. 权利要求 47 的方法, 其中所述疾病为癌症。

49. 权利要求 47 的方法, 其中所述癌症为乳腺癌、结肠癌、直肠癌、子宫内膜癌、胃癌、成胶质细胞瘤、肝细胞癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、黑素瘤、卵巢癌、宫颈癌、胰腺癌、前列腺癌、急性髓性白血病(AML)、慢性髓细胞性白血病(CML)或甲状腺癌。

50. 权利要求 47 的方法, 其中所述癌症为卵巢癌、宫颈癌、乳腺癌、结肠癌、直肠癌或成胶质细胞瘤。

51. 一种治疗疾病、紊乱或综合征的方法, 所述方法包括给予患者治疗有效量的式 II 化合物或其药学可接受的盐或溶剂合物, 或者包含式 II 化合物和药学可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物; 其中式 II 化合物如下:



II

或其药学可接受的盐或溶剂合物, 其中

15 R^1 为氢、任选取代的烷基、任选取代的 C_3 - C_7 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂环烷基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基烷基;

X 为 S、 SO_2 或 $-NR^3-$;

20 R^2 为氢、卤代烷基、任选取代的烷基、任选取代的 C_3 - C_7 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂环烷基烷基、任选取代的杂环烷基芳基或任选取代的杂芳基;
 R^2 还任选为一个或多个 R^8 基团取代;

R^3 、 R^{3a} 和 R^{3b} 独立为氢、任选取代的烷基、任选取代的 C_3 - C_7 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环烷基或任选取代的杂芳基;

25 R^4 为氢、卤原子、卤代烷基、卤代烷氧基、 $-NR^{3a}-$ 、任选取代的烷基、任选取代的 C_1 - C_6 烷氧基、任选取代的 C_1 - C_6 烷氧基烷基、任

选取代的氨基烷基、任选取代的 C₃-C₇ 环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

R⁵ 为氢、卤原子、卤代烷基、卤代烷氧基、任选取代的 C₁-C₆ 烷基、任选取代的 C₁-C₆ 烷氧基、任选取代的 C₁-C₆ 烷氧基烷基、任选取代的氨基烷基、任选取代的 C₃-C₇ 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基 C₁-C₆ 烷基或任选取代的杂芳基; 和

R⁶ 为氢、卤原子、卤代烷基、卤代烷氧基、-NR^{3b}-、任选取代的 C₁-C₆ 烷基、任选取代的 C₁-C₆ 烷氧基、任选取代的 C₁-C₆ 烷氧基烷基、任选取代的酰基、任选取代的氨基烷基、任选取代的 C₃-C₇ 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环烷基或任选取代的杂芳基; 可取代的 R⁶ 基团任选还被一个、两个、三个、四个或五个 R⁹ 基团取代;

当存在时, R⁸ 各自独立为羟基、卤原子、卤代烷基、卤代烷氧基、任选取代的烷基、任选取代的 C₁-C₆ 烷氧基、任选取代的 C₁-C₆ 烷氧基烷基、任选取代的 C₁-C₆ 烷氧基烷基氨基烷基、C₁-C₆ 烷基羧基杂环烷基、羟基(oxy)C₁-C₆ 烷基杂环烷基、任选取代的氨基烷基、任选取代的 C₃-C₇ 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基 C₁-C₆ 烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂环烷基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基烷基;

当存在时, R⁹ 各自独立为卤原子、卤代烷基、卤代烷氧基、任选取代的 C₁-C₆ 烷基、任选取代的 C₁-C₆ 烷氧基、任选取代的 C₁-C₆ 烷氧基烷基、任选取代的 C₁-C₆ 羧基烷基、任选取代的烷氧基羧基、任选取代的氨基烷基、任选取代的 C₃-C₇ 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基 C₁-C₆ 烷基、任选取代的芳氧基、任选取代的杂环烷基或任选取代的杂芳基。

52. 权利要求 51 的方法, 其中所述疾病为癌症。

PI3K α 的吡啶并嘧啶酮抑制剂

发明背景

发明领域

[0001]本发明涉及蛋白质激酶及其抑制剂领域。具体而言，本发明涉及磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)信号路径的抑制剂及其使用方法。

相关申请的交叉引用

[0002]申请人依据 35 U. S. C. 119(e)要求正在审查中的 2005 年 10 月 7 日提交的临时申请 No.60/724,571 和 2006 年 3 月 23 日提交的临时申请 No.60/743,719 的优先权，通过引用将其公开的内容整体结合到本文中。

相关技术概述

[0003]异常蛋白质磷酸化与疾病的起因或结果之间的关系已知道 20 多年了。因此，蛋白质激酶已成为非常重要的一类药物靶。参见 Cohen, *Nature*, 1: 309-315(2002)。各种蛋白质激酶抑制剂已临床用于治疗多种多样的疾病，例如癌和慢性炎症性疾病，包括糖尿病和中风。参见 Cohen, *Eur. J. Biochem.*, 268: 5001-5010(2001)。

[0004]蛋白质激酶为催化蛋白质磷酸化且在细胞信号中起到重要的作用的大且多样化的酶家族。根据其靶向蛋白质，蛋白质激酶可具有积极或消极的调节作用。蛋白质激酶涉及调节细胞功能的特定信号路径，例如但不局限于新陈代谢、细胞周期、细胞粘着、血管功能、凋亡和血管形成。细胞信号功能失常与许多疾病有关，最具有代表意义的包括癌和糖尿病。人们已经充分证明了细胞因子对信号转导的调节以及信号分子与原致癌基因和肿瘤抑制基因的关系。同样，还证明

了糖尿病和相关病症与蛋白质激酶的失调水平的关系。例如参见 Sridhar 等, *Pharmaceutical Research*(药物研究), 17(11): 1345-1353(2000)。病毒感染及其相关病症也与蛋白质激酶调节有关。 Park 等, *Cell*(细胞)101(7), 777-787(2000)。

5 [0005]磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K α) (一种双特异性蛋白质激酶)由分子量为 85 kDa 的调节亚基和分子量为 110 kDa 的催化亚基组成。该基因编码的蛋白质代表催化亚基,该亚基使用 ATP 来磷酸化 PtdIns、PtdIns4P 和 PtdIns(4,5)P₂。PTEN 为肿瘤抑制剂,通过多种机理抑制细胞生长,可脱磷酸化 PIK3CA 的主要产物 PIP₃。而 PIP₃ 需要蛋白
10 质激酶 B(AKT1,PKB)易位至细胞膜,在细胞膜上通过上游激酶磷酸化和活化。通过 PIK3CA/AKT1 路径介导 PTEN 对细胞死亡的影响。

[0006]PI3K α 用于控制细胞骨架重组、凋亡、囊泡运输(vesicular trafficking)、增殖和分化过程。PIK3CA 增加的复制数量和表达与各种恶性肿瘤有关,例如卵巢癌(Campbell 等, *Cancer Res* 2004, 64, 15 7678-7681; Levine 等, *Clin Cancer Res* 2005, 11,2875-2878; Wang 等, *Hum Mutat* 2005, 25, 322; Lee 等, *Gynecol Oncol* 2005, 97, 26-34)、宫颈癌、乳腺癌(Bachman 等, *Cancer Biol Ther* 2004, 3, 772-775; Levine 等, *supra*; Li 等, *Breast Cancer Res Treat* 2006, 96, 91-95; Saal 等, *Cancer Res* 2005, 65, 2554-2559; Samuels 和 Velculescu, 20 *Cell Cycle* 2004, 3, 1221-1224)、结肠直肠癌(Samuels 等, *Science* 2004, 304, 554; Velho 等, *Eur J Cancer* 2005, 41,1649-1654)、子宫内膜癌(Oda 等, *Cancer Res.* 2005, 65, 10669-10673)、胃癌(Byun 等, *Int J Cancer* 2003, 104, 318-327; Li 等, *supra*; Velho 等, *supra*; Lee 等, *Oncogene* 2005, 24, 1477-1480)、肝细胞癌(Lee 等, *id.*)、小细胞和
25 非小细胞肺癌(Tang 等, *Lung Cancer* 2006, 51,181-191; Massion 等, *Am J Respir Crit Care Med* 2004, 170, 1088-1094)、甲状腺癌(Wu 等, *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90, 4688-4693)、急性骨髓性白血病(AML)(Sujobert 等, *Blood* 1997, 106, 1063-1066)、慢性骨髓性白血

病(CML)(Hickey 和 Cotter, J Biol Chem 2006, 281,2441-2450)和成胶质细胞瘤(Hartmann 等, Acta Neuropathol(Berl)2005, 109, 639-642; Samuels 等, supra)。

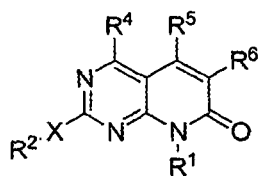
5 [0007]考虑到 PI3K α 在生物过程和疾病状态中的重要作用, 需要该蛋白质激酶的抑制剂。

发明概述

[0008]下文仅归纳了本发明的某些方面, 同时本质上不是限定性的。下文更具体地描述这些方面和其他方面以及实施方案。通过引用
10 将本说明书引用的所有参考文献整体结合到本文。当本说明书详细公开的内容和通过引用结合的参考文献不一致时, 以本说明书详细公开的内容为准。

[0009]本发明提供了抑制、调整和/或调节 PI3K 的化合物, 所述化合物可用于治疗人体高增殖性疾病, 例如癌症。本发明还提供了制备所述化合物的方法、在治疗人体高增殖性疾病中使用此类化合物的方法以及包含此类化合物的药物组合物。

[0010]本发明第一方面提供了式 I 化合物或其药学可接受的盐或溶剂合物:



I

20

其中

R^1 为氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂环烷基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基烷基;

25

R^2 为氢或烷基, 其中所述烷基任选为一个、两个、三个、四个或五个 R^8 基团取代;

X 为 $-NR^3-$;

R^3 为氢;

5 R^4 为任选取代的烷基;

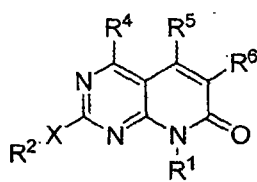
R^5 为氢; 和

R^6 为苯基、酰基或杂芳基, 其中所述苯基和杂芳基任选为一个、两个、三个、四个或五个 R^9 基团取代;

10 当存在时, R^8 各自独立为羟基、卤原子、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基烷基或烷氧基烷基氨基; 和

15 当存在时, R^9 各自独立为卤原子、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷氧基烷基、羧基烷基、烷氧基羧基、氨基烷基、环烷基、芳基、芳烷基、芳氧基、杂环烷基或杂芳基, 其中单独或作为 R^9 中另一基团一部分的环烷基、芳基、杂环烷基和杂芳基各自独立任选为一个、两个、三个或四个选自卤原子、烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基的基团取代。

[0011] 本发明第二方面提供了式 II 化合物或其药学可接受的盐或溶剂合物:



II

其中

25 R^1 为氢、任选取代的烷基、任选取代的 C_3-C_7 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂环烷基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基烷基;

X 为 S、 SO_2 或 $-NR^3-$;

R^2 为氢、卤代烷基、任选取代的烷基、任选取代的 C_3-C_7 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂环烷基烷基、任选取代的杂环烷基芳基或任选取代的杂芳基； R^2 还任选为一个或多个 R^8 基团取代；

5 R^3 、 R^{3a} 和 R^{3b} 独立为氢、任选取代的烷基、任选取代的 C_3-C_7 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环烷基或任选取代的杂芳基；

R^4 为氢、卤原子、卤代烷基、卤代烷氧基、 $-NR^{3a}$ -、任选取代的烷基、任选取代的 C_1-C_6 烷氧基、任选取代的 C_1-C_6 烷氧基烷基、任选取代的氨基烷基、任选取代的 C_3-C_7 环烷基、任选取代的芳基或任
10 选取代的杂芳基；

R^5 为氢、卤原子、卤代烷基、卤代烷氧基、任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的 C_1-C_6 烷氧基、任选取代的 C_1-C_6 烷氧基烷基、任选取代的氨基烷基、任选取代的 C_3-C_7 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基 C_1-C_6 烷基或任选取代的杂芳基；和

15 R^6 为氢、卤原子、卤代烷基、卤代烷氧基、 $-NR^{3b}$ -、任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的 C_1-C_6 烷氧基、任选取代的 C_1-C_6 烷氧基烷基、任选取代的酰基、任选取代的氨基烷基、任选取代的 C_3-C_7 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环烷基或任选取代的杂芳基；可取代的 R^6 基团还任选为一个、两个、三个、四个或
20 五个 R^9 基团取代；

当存在时， R^8 各自独立为羟基、卤原子、卤代烷基、卤代烷氧基、任选取代的烷基、任选取代的 C_1-C_6 烷氧基、任选取代的 C_1-C_6 烷氧基烷基、任选取代的 C_1-C_6 烷氧基烷基氨基烷基、 C_1-C_6 烷基羧基杂环烷基、羟基(oxy) C_1-C_6 烷基杂环烷基、任选取代的氨基烷基、任
25 选取代的 C_3-C_7 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基 C_1-C_6 烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂环烷基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基烷基；

当存在时, R^9 各自独立为卤原子、卤代烷基、卤代烷氧基、任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的 C_1-C_6 烷氧基、任选取代的 C_1-C_6 烷氧基烷基、任选取代的 C_1-C_6 羧基烷基、任选取代的烷氧基羰基、任选取代的氨基烷基、任选取代的 C_3-C_7 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳基 C_1-C_6 烷基、任选取代的芳氧基、任选取代的杂环烷基或任选取代的杂芳基。

[0012]本发明第三方面涉及包含式 I 化合物或其药学可接受的盐和药学可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。

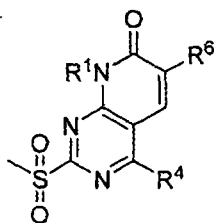
[0013]本发明第四方面包括抑制 PI3K 的方法, 所述方法包括使细胞接触式 I 或 II 化合物或其药学可接受的盐或溶剂合物, 或者包含治疗有效量式 I 或 II 化合物和药学可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。

[0014]本发明第五方面为抑制 PI3K α 体内活性的方法, 所述方法包括给予患者有效 PI3K α 抑制量的式 I 或 II 化合物或药学可接受的盐或溶剂合物或其药物组合物。

[0015]本发明第六方面提供了一种治疗疾病、紊乱或综合征的方法, 所述方法包括给予患者治疗有效量的式 I 或 II 化合物或其药学可接受的盐或溶剂合物, 或者包含治疗有效量式 I 或 II 化合物和药学可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。

[0016]本发明第七方面涉及制备式 I 化合物的方法, 所述方法包括:

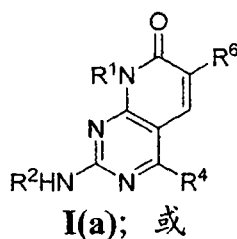
(a) 使式 7(a) 中间体:



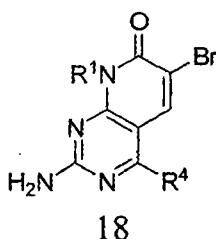
7(a)

其中 R^6 为各自任选为一个、两个、三个、四个或五个 R^9 基团(如在发明概述中所定义)取代的苯基或杂芳基, R^1 和 R^4 如在发明概述中所定义; 与式 R^2NH_2 中间体(其中 R^2 如在发明概述中所定义)反应得式 I(a)化合物:

5

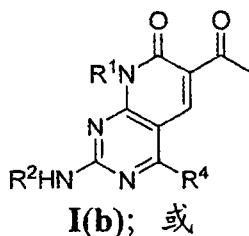


(b) 使式 18 中间体:

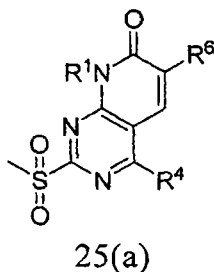


10 其中 R^1 和 R^4 如在发明概述中所定义; 分别与三丁基-1-乙基乙烯基锡或式 $R^6B(OH)_2$ 中间体反应, 其中 R^6 为各自任选为一个、两个、三个、四个或五个 R^9 基团(如在发明概述中所定义)取代的苯基或杂芳基, 得式 I(a)或 I(b)化合物:

15



(c) 使式 25(a)中间体:



其中 R^1 和 R^4 如在发明概述中所定义; 与 R^2NH_2 中间体(其中 R^2 如在发明概述中所定义)反应得式 I(a) 化合物; 和

(d) 任选进一步拆分各异构体; 和

(e) 任选进一步改性 R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^6 中的一个基团。

5


发明详述

缩写和定义

[0017]以下缩写和术语在全文中具有所示含义:

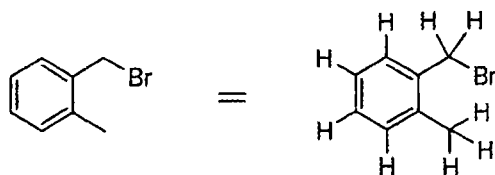
| 缩写 | 含义 |
|---------|----------------|
| Ac | 乙酰基 |
| br | 宽峰 |
| °C | 摄氏度 |
| c- | 环 |
| CBZ | 苄氧羰基 = 苄氧基羰基 |
| d | 双峰 |
| dd | 双重双峰 |
| dt | 双重三峰 |
| DCM | 二氯甲烷 |
| DME | 1,2-二甲氧基乙烷 |
| DMF | N,N-二甲基甲酰胺 |
| DMSO | 二甲亚砜 |
| dppf | 1,1'-二(二苯基膦)二茂 |
| EI | 电子轰击电离 |
| g | 克 |
| h or hr | 小时 |
| HPLC | 高压液相色谱 |
| L | 升 |
| M | 摩尔或摩尔浓度 |
| m | 多重峰 |
| mg | 毫克 |

| 缩写 | 含义 |
|---------|----------|
| MHz | 兆赫(频率) |
| Min | 分钟 |
| mL | 毫升 |
| μ L | 微升 |
| μ M | 微摩尔或微摩尔的 |
| mM | 毫摩尔的 |
| mmol | 毫摩尔 |
| mol | 摩尔 |
| MS | 质谱分析 |
| N | 正常的或常态 |
| nM | 纳摩尔的 |
| NMR | 核磁共振波谱法 |
| q | 四重峰 |
| RT | 室温 |
| s | 单峰 |
| T或tr | 三重峰 |
| TFA | 三氟乙酸 |
| THF | 四氢呋喃 |
| TLC | 薄层色谱 |

[0018]符号“-”指单键，“=”指双键，“≡”指叁键，“====”指单键或双键。符号“”指双键上的基团，所述基团位于所述符号相连的双键两端上的任一位置；也就是说，双键的几何构型 E-或 Z-不确定。当描述从其母体结构式去除某基团时，在理论上断裂的键的末端使用“~”符号以将所述基团从其母体结构式中分隔出来。

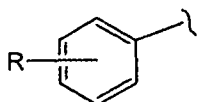
[0019]当描述化学结构时，除非明确说明，否则假定所有的碳具有氢取代，以符合碳的化合价为四。例如，下图左边结构暗含包含9个氢原子。右边结构示出了所述9个氢原子。有时，以具有一个或多个氢原子的化学式描述结构中的特定原子取代基(明确地定义了氢)，

例如 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。本领域普通技术人员应当理解的是上述描述方法是化学领域简洁描述复杂结构的普遍方法。



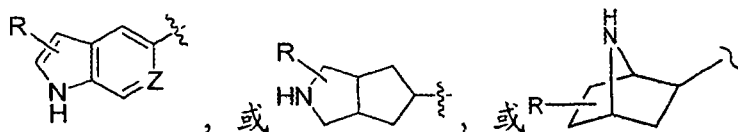
[0020]如果将环体系上的基团“R”标示为“移动的”，例如下

5 式：



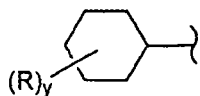
则除非另有指明，否则取代基“R”可位于环体系的任何原子上，并假设其从一个环原子取代了标示的、暗含的或明确定义的氢原子，只要形成稳定结构即可。

10 [0021]如果将稠环体系上的基团“R”标示为移动的，例如下列结构式：

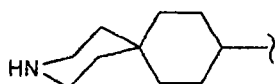


15 则除非另有指明，否则取代基“R”可位于稠环体系的任何原子上，并假设其从一个环原子取代了标示的氢原子(例如上式中的-NH-)、暗含的氢原子(例如上式，其中没有示出氢原子，但理解成其存在)或明确定义的氢原子(例如在上式中，“Z”等于 $=\text{CH}-$)，只要形成稳定结构即可。在所述实例中，“R”可位于稠环体系的5元或6元环上。在上述结构式中，例如当y等于2时，两个“R”可位于环体系上的任意两个原子上，同样地假设各R取代了环上标示的、暗含的或明确定义的氢原子。

20 [0022]如果将基团“R”描述成存在于包含饱和碳原子的环体系上，例如下式：



其中,在该实例中,“y”可大于1,假设各R取代了环上当前标示的、暗含的或明确定义的氢原子,除非另有指明,否则只要所得结构稳定,则两个“R”可位于同一个碳原子上。一个简单的实例如下:当R为甲基时,所示环的一个碳原子(一个“环”碳原子)上可存在偕二甲基。在另一个实例中,同一个碳原子上的两个R可与该碳原子一起形成环,由此与所示环构成螺环(“螺环基”基团)结构,例如下式:



[0023] “酰基”指-C(O)R基团,其中R为如本文所定义的任选取代的烷基、任选取代的烯基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳烷基、杂环烷基或杂环烷基烷基,例如乙酰基、三氟甲基羰基或2-甲氧基乙基羰基等。

[0024] “酰基氨基”指-NRR'基团,其中R为氢、羟基、烷基或烷氧基,R'为如本文所定义的酰基。

[0025] “酰氧基”指-OR基团,其中R为如本文所定义的酰基,例如氰基甲基羰基氧基等。

[0026]涉及本发明化合物的“给予”及其变体(例如“给予”化合物)指将化合物或化合物的前药引入需要治疗的动物的系统内。当本发明的化合物或其前药与一种或多种其他活性药物一起提供(例如外科、辐射和化学疗法等)时,“给予”及其变体各自应理解为包括同时和序列引入化合物或其前药和其他药物。

[0027] “烯基”指包含至少一个双键的1-6个碳原子的线性一价烃基或3-6个碳原子的支化一价烃基,例如乙烯基、丙烯基、1-丁-3-烯基和1-戊-3-烯基等。

[0028] “烷氧基”指-OR基团,其中R为如本文所定义的烷基。实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基和异丙氧基等。

[0029] “烷氧基烷基”指为至少一个，优选一个、两个或三个如本文所定义的烷氧基取代的如本文所定义的烷基。代表性的实例包括甲氧基甲基等。

5 [0030] “烷氧基烷基氨基”指-NRR'基团，其中 R 为氢、烷基或烷氧基烷基，R'为如本文所定义的烷氧基烷基。

[0031] “烷氧基烷基氨基烷基”指为至少一个，特别是一个或两个如本文所定义的烷氧基烷基氨基基取代的烷基。

[0032] “烷氧基羰基”指-C(O)R 基团，其中 R 为如本文所定义的烷氧基。

10 [0033] “烷基”指 1-6 个碳原子的线性饱和一价烃基或 3-6 个碳原子的支化饱和一价烃基，例如甲基、乙基、丙基、2-丙基、丁基(包括所有异构形式)或戊基(包括所有异构形式)等。

[0034] “烷基氨基”指-NHR 基团，其中 R 为如本文所定义的烷基。

15 [0035] “烷基氨基烷基”指为一个或两个如本文所定义的烷基氨基取代的烷基。

[0036] “烷基氨基烷氧基”指-OR 基团，其中 R 为如本文所定义的烷基氨基烷基。

20 [0037] “烷基羰基”指-C(O)R 基团，其中 R 为如本文所定义的烷基。

[0038] “炔基”指包含至少一个三键的 1-6 个碳原子的线性一价烃基或 3-6 个碳原子的支化一价烃基，例如乙炔基、丙炔基、丁炔基和戊炔-2-基等。

[0039] “氨基”指-NH₂。

25 [0040] “氨基烷基”指为至少一个，特别是一个、两个或三个氨基取代的烷基。

[0041] “氨基烷氧基”指-OR 基团，其中 R 为如本文所定义的氨基烷基。

[0042] “芳基”指一价 6-14 元单碳环或双碳环，其中单环为芳族环，且双环中至少一个环为芳族环。除非另外说明，否则只要化合价规则允许，基团的化合价可位于基团内任何环的任何原子上。有代表性的实例包括苯基、萘基和茚满基等。

- 5 [0043] “芳烷基”指为一个或两个如本文所定义的芳基(例如苄基和苯乙基等)取代的如本文所定义的烷基。

[0044] “芳氧基”指-OR 基团，其中 R 为如本文所定义的芳基。

[0045] “羧基烷基”指为至少一个，特别是一个或两个-C(O)OH 基团取代的如本文所定义的烷基。

- 10 [0046] “环烷基”指 3-10 个碳环原子的单环或稠合双环饱和或部分不饱和(非芳族)一价烃基。稠合双环烃基包括桥连环体系。除非另外说明，否则只要化合价规则允许，基团的化合价可位于基团内任何环的任何原子上。一个或两个环碳原子可被-C(O)-、-C(S)-或-C(=NH)-基团置换。更具体地，术语环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环己基或环己-3-烯基等。

[0047] “环烷基烷基”指为至少一个，特别是一个或两个如本文所定义的环烷基取代的烷基。

- [0048] “二烷基氨基”指-NRR'基团，其中 R 和 R'为如本文所定义的烷基或其 N-氧化物衍生物或被保护的衍生物，例如二甲基氨基、二乙基氨基、N,N-甲基丙基氨基或 N,N-甲基乙基氨基等。

[0049] “二烷基氨基烷基”指为一个或两个如本文所定义的二烷基氨基取代的烷基。

- [0050] “二烷基氨基烷氧基”指-OR 基团，其中 R 为如本文所定义的二烷基氨基烷基。代表性的实例包括 2-(N,N-二乙基氨基)-乙氧基等。

[0051] “稠合的多环”或“稠环体系”指包含桥连或稠合环的多环体系，也就是说，环结构中的两个环具有多于一个的共用原子。在本申请中，稠合多环和稠环体系不必均为芳环体系。通常(但不是必

须)稠合多环共用相邻的一组原子,例如萘或1,2,3,4-四氢萘。螺环体系不是该定义下的稠合多环,而是本发明的稠合多环体系本身可具有通过稠合多环的单个环原子与其相连的螺环。在某些实例中,如本领域普通技术人员所理解的,芳族体系上的两个相邻的基团可稠合在一起,形成环结构。稠合结构可包含杂原子,且可任选为一个或多个基团取代。还应注意到这种稠合基团的饱和碳(即饱和环结构)可包含两个取代基。

[0052]“卤原子”或“卤代”指氟、氯、溴或碘。

[0053]“卤代烷氧基”指-OR'基团,其中R'为如本文所定义的卤代烷基,例如三氟甲氧基或2,2,2-三氟乙氧基等。

[0054]“卤代烷基”指为一个或多个卤原子,特别是1-5个卤原子取代的烷基,例如三氟甲基、2-氯乙基和2,2-二氟乙基等。

[0055]“杂芳基”指具有5-14个环原子的单环、稠合双环或稠合三环的一价基团,包含一个或多个,特别是一个、两个、三个或四个独立选自-O-、-S(O)_n(n为0、1或2)、-N-、-N(R^x)-的环杂原子,其余的环原子为碳,其中包含单环基团的环为芳族环,且其中包含双环或三环基团的稠合环中至少一个为芳族环。包含双环或三环基团的任何非芳环的一个或两个环碳原子可被-C(O)-、-C(S)-或-C(=NH)-基团置换。R^x为氢、烷基、羟基、烷氧基、酰基或烷基磺酰基。稠合双环基团包括桥连环体系。除非另外说明,否则只要化合价规则允许,化合价可位于杂芳基的任何环的任何原子上。当化合价的点位于氮上时,R^x不存在。更具体地,术语“杂芳基”包括但不限于1,2,4-三唑基、1,3,5-三唑基、邻苯二甲酰亚氨基、吡啶基、吡咯基、咪唑基、噻吩基、呋喃基、吲哚基、2,3-二氢-1H-吲哚基(例如包括2,3-二氢-1H-吲哚-2-基或2,3-二氢-1H-吲哚-5-基等)、异吲哚基、吲哚啉基、异吲哚啉基、苯并咪唑基、苯并二氧杂环戊烯-4-基、苯并呋喃基、噌啉基、吲嗪基、1,5-二氮杂萘-3-基、2,3-二氮杂萘-3-基、2,3-二氮杂萘-4-基、蝶啶基、嘌呤基、喹唑啉基、喹喔啉基、四唑基、吡唑基、吡嗪基、

嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、苯并噁唑基、喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基(例如包括四氢异喹啉-4-基或四氢异喹啉-6-基等)、吡咯并[3,2-c]吡啶基(例如包括吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基或吡咯并[3,2-c]吡啶-7-基等)、苯并吡喃基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基及其衍生物或 N-氧化物或被保护的衍生物。

[0056] “杂芳基烷基”指为至少一个、特别是一个或两个如本文所定义的杂芳基取代的如本文所定义的烷基。

[0057] “杂原子”指 O、S、N 或 P。

10 [0058] “杂环烷基”指具有 3-8 个环原子的饱和或部分不饱和(非芳族)的一价单环基团或具有 5-12 个环原子的饱和或部分不饱和(非芳族)的一价稠合双环基团, 其中一个或多个, 特别是一个、两个、三个或四个环杂原子独立选自 O、S(O)_n(n 为 0、1 或 2)、N、N(R^y)(其中 R^y 为氢、烷基、羟基、烷氧基、酰基或烷基磺酰基), 其余的环原子为碳。一个或两个环碳原子可被 -C(O)-、-C(S)-或 -C(=NH)-基团置换。稠合双环基团包括桥连环体系。除非另外说明, 否则只要化合价规则允许, 基团的化合价可位于基团内任何环的任何原子上。当化合价的点位于氮原子上时, R^y 不存在。更具体地, 术语“杂环烷基”包括但不局限于氮杂环丁烷基、吡咯烷基、2-氧代吡咯烷基、2,5-二氢-1H-吡咯基、哌啶基、4-哌啶酮基、吗啉基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、四氢吡喃基、2-氧代哌啶基、硫代吗啉基、硫吗啉基(thiomorpholinyl)、全氢氮杂环庚烯基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、噁唑啉基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噻唑啉基、噻唑烷基、奎宁环基、异噻唑烷基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、十氢异喹啉基、四氢呋喃基和四氢吡喃基及其衍生物和 N-氧化物或被保护的衍生物。

15

20

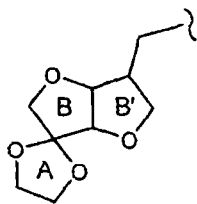
25

[0059] “杂环烷基烷基”指为一个或两个如本文所定义的杂环烷基(例如吗啉基甲基、N-吡咯烷基乙基和 3-(N-氮杂环丁基)丙基等)取代的如本文所定义的烷基。

5 [0060] “杂环烷基烷氧基”指-OR 基团, 其中 R 为如本文所定义
的杂环烷基烷基。

[0061] “饱和的桥连环体系”指非芳族的双环或多环体系。这种体系可包含孤立的或共轭的不饱和键, 但在其核结构中不含芳环或杂芳基(但其上可具有芳族取代基)。例如六氢-咪喃并[3,2-b]咪喃、
2,3,3a,4,7,7a-六氢-1H-茛、7-氮杂-双环[2.2.1]庚烷和 1,2,3,4,4a,5,8,8a-
10 八氢-萘均包括在饱和的桥连环体系类中。

[0062] “螺环基”或“螺环”指来源于另一个环的特定的环碳的环。例如下述的饱和的桥连环体系(环 B 和 B')的环原子(但不是桥头原子)可为饱和的桥连环体系和与其相连的螺环(环 A)之间共享的原子。螺环可为碳环或杂脂环。



15

[0063] “任选的”或“任选”指随后描述的事件或情况可能发生或者可能不发生, 且该描述包括其中所述事件或情况发生的情况和所述事件或情况不发生的情况。本领域普通技术人员应理解的是, 当描述任何分子包含一个或多个任选的取代基时, 仅包括空间位阻可行的
20 和/或合成可行的化合物。术语中的“任选取代的”指所有随后的修饰基团。因此, 例如在术语“任选取代的芳基 C₁₋₈ 烷基”中, 任选的取代可发生在可被取代或可不被取代的分子的“C₁₋₈ 烷基”部分和“芳基”部分。对任选的取代基的示例性的列表出现在以下对“取代的”的定义中。

[0064] “任选取代的烷氧基”指-OR基团，其中R为如本文所定义的任选取代的烷基。

[0065] “任选取代的烷基”指任选为一个或多个基团，特别是一个、两个、三个、四个或五个独立选自以下的基团取代的如本文所定义的烷基：烷基羰基、烯基羰基、环烷基羰基、烷基羰基氧基、烯基羰基氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、氰基、氰基烷基氨基羰基、烷氧基、烯氧基、羟基、羟基烷氧基、卤原子、羧基、烷基羰基氨基、烷基羰基氧基、烷基-S(O)₀₋₂-、烯基-S(O)₀₋₂-、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、二烷基氨基磺酰基、烷基磺酰基-NR^c-(其中R^c为氢、烷基、任选取代的烯基、羟基、烷氧基、烯氧基或氰基烷基)、烷基氨基羰基氧基、二烷基氨基羰基氧基、烷基氨基烷氧基、二烷基氨基烷氧基、烷氧基羰基、烯氧基羰基、烷氧基羰基氨基、烷基氨基羰基氨基、二烷基氨基羰基氨基、烷氧基烷氧基和-C(O)NR^aR^b(其中R^a和R^b独立为氢、烷基、任选取代的烯基、羟基、烷氧基、烯氧基或氰基烷基)。

[0066] “任选取代的烯基”指任选为一个或多个基团，特别是一个、两个、三个、四个或五个独立选自以下的基团取代的如本文所定义的烷基：烷基羰基、烯基羰基、环烷基羰基、烷基羰基氧基、烯基羰基氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、氰基、氰基烷基氨基羰基、烷氧基、烯氧基、羟基、羟基烷氧基、卤原子、羧基、烷基羰基氨基、烷基羰基氧基、烷基-S(O)₀₋₂-、烯基-S(O)₀₋₂-、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、二烷基氨基磺酰基、烷基磺酰基-NR^c-(其中R^c为氢、烷基、任选取代的烯基、羟基、烷氧基、烯氧基或氰基烷基)、烷基氨基羰基氧基、二烷基氨基羰基氧基、烷基氨基烷氧基、二烷基氨基烷氧基、烷氧基羰基、烯氧基羰基、烷氧基羰基氨基、烷基氨基羰基氨基、二烷基氨基羰基氨基、烷氧基烷氧基和-C(O)NR^aR^b(其中R^a和R^b独立为氢、烷基、任选取代的烯基、羟基、烷氧基、烯氧基或氰基烷基)。

[0067] “任选取代的氨基”指-N(H)R 或-N(R)R 基团，其中 R 各自独立选自以下基团：任选取代的烷基、任选取代的烷氧基、任选取代的芳基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂芳基、酰基、羧基、烷氧羰基、-S(O)₂-(任选取代的烷基)，-S(O)₂-(任选取代的芳基)，
5 -S(O)₂-(任选取代的杂环烷基)，-S(O)₂-(任选取代的杂芳基)和 -S(O)₂-(任选取代的杂芳基)。例如，“任选取代的氨基”包括二乙基氨基、甲基磺酰基氨基和咪喃基-氧基磺酰基氨基。

[0068] “任选取代的氨基烷基”指为至少一个、特别是一个或两个如本文所定义的任选取代的氨基取代的如本文所定义的烷基。

10 [0069] “任选取代的芳基”指任选为一个、两个或三个独立选自酰基、酰基氨基、酰氧基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、烷氧基、烯氧基、卤原子、羟基、烷氧羰基、烯氧羰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硝基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、羧基、氰基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氨基磺酰基、烷
15 基氨基磺酰基、二烷基氨基磺酰基、烷基磺酰基氨基、氨基烷氧基或芳基的取代基取代的如本文所定义的芳基，或者芳基为五氟苯基。“芳基”上的任选取代基中，单独或作为另一基团部分(包括例如烷氧羰基中的烷基)的烷基和烯基独立任选为一个、二个、三个、四个或五个卤原子取代。

20 [0070] “任选取代的芳烷基”指为如本文所定义的任选取代的芳基取代的如本文所定义的烷基。

[0071] “任选取代的环烷基”指为一个、二个或三个独立选自以下的基团取代的如本文所定义的环烷基：酰基、酰氧基、酰基氨基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、烷氧基、烯氧基、烷氧羰基、烯
25 氧羰基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、二烷基氨基磺酰基、烷基磺酰基氨基、卤原子、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、硝基、烷氧基烷氧基、氨基烷氧基、烷基氨基烷氧基、二烷

基氨基烷氧基、羧基和氰基。“环烷基”上的上述任选取代基中，单独或作为环烷基环上另一取代基的一部分的烷基和烯基独立任选为一个、两个、三个、四个或五个卤原子取代，例如卤代烷基、卤代烷氧基、卤代烯氧基或卤代烷基磺酰基。

- 5 [0072] “任选取代的环烷基烷基”指为至少一个、特别是一个或两个如本文所定义的任选取代的环烷基取代的如本文所定义的烷基。

[0073] “任选取代的杂芳基”指任选为一个、两个或三个独立选自以下取代基取代的杂芳基：酰基、酰基氨基、酰氧基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、烷氧基、烯氧基、卤原子、羟基、烷氧羰基、
10 烯氧基羰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硝基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、羧基、氰基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、二烷基氨基磺酰基、烷基磺酰基氨基、氨基烷氧基、烷基氨基烷氧基和二烷基氨基烷氧基。

“杂芳基”上的任选取代基中，单独或作为另一基团部分(包括例如
15 烷氧羰基中的烷基)的烷基和烯基独立任选为一个、二个、三个、四个或五个卤原子取代。

[0074] “任选取代的杂芳基烷基”指为至少一个、特别是一个或两个如本文所定义的任选取代的杂芳基取代的如本文所定义的烷基。

[0075] “任选取代的杂环烷基”指任选为一个、两个或三个独立
20 选自酰基、酰基氨基、酰氧基、任选取代的烷基、任选取代的烯基、烷氧基、烯氧基、卤原子、羟基、烷氧羰基、烯氧基羰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、硝基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、羧基、氰基、烷硫基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氨基磺酰基、烷基氨基磺酰基、二烷基氨基磺酰基、烷基磺酰基氨基、氨基烷
25 氧基或芳基的取代基取代的如本文所定义的杂环烷基，或者芳基为五氟苯基。“杂环芳基”上的任选取代基中，单独或作为另一基团部分(包括例如烷氧羰基中的烷基)的烷基和烯基独立任选为一个、二个、三个、四个或五个卤原子取代。

[0076] “任选取代的杂环烷基烷基”指为至少一个、特别是一个或两个如本文所定义的任选取代的杂环烷基取代的如本文所定义的烷基。

[0077] 本文所述各反应的“产率”以理论产率的百分数表示。

5

[0078] 就本发明而言，“患者”包括人和其他动物，特别是哺乳动物和其他生物体。因此，所述方法适用于人的治疗和兽医应用。在优选的实施方案中，患者为哺乳动物，在更优选的实施方案中，患者为人。

10 [0079] “激酶-依赖性疾病或病症”是指依赖一种或多种蛋白质激酶的作用的病症。激酶直接或间接参与各种细胞活动的信号转导路径，包括增殖、粘着、迁移、分化和侵入。与激酶活性有关的疾病包括肿瘤生长、支持实体瘤生长并与其他涉及局部血管形成过度相关的病理性新血管形成，例如眼病(糖尿病型视网膜病、与年龄有关的斑
15 退化(macular degeneration)等)和炎症(银屑病、类风湿性关节炎等)。

[0080] 虽然不希望束缚于理论，但我们认为作为磷酸酶在“激酶-依赖性疾病或病症”中也可与激酶的同源物一样起到作用，也就是说，激酶磷酸化和磷酸酶脱磷酸化例如蛋白质底物。因此，虽然如本文所述，本发明的化合物在调节激酶活性的同时，也可直接或间接调
20 节磷酸酶活性。这种额外的调节作用(如果存在)可对本发明化合物对相关的或互相依赖的激酶或激酶家族的活性具有协同(或不具协同)作用。在任何情况下，如前所述，本发明的化合物用于治疗部分特征为与肿瘤生长有关的细胞增殖异常水平(即肿瘤生长)、程序细胞死亡(凋亡)、细胞迁移和侵入和血管形成的疾病。

25 [0081] “治疗有效量”为当给予患者时改善疾病症状的本发明化合物的量。构成“治疗有效量”的本发明化合物的量随着所述化合物、疾病状态及其严重性、待治疗的患者的年龄等而变化。本领域普通技术人员可根据其知识和本公开常规地确定治疗有效量。

[0082] “癌症”是指细胞增殖性疾病状态，包括但不局限于以下细胞：心脏：肉瘤(血管肉瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肉瘤)、粘液瘤、横纹肌瘤、纤维瘤、脂肪瘤和畸胎瘤；肺：支气管源性癌(鳞状细胞癌、未分化的小细胞癌、未分化的大细胞癌、腺癌)、肺泡

5 (bronchiolar)癌、支气管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、chondromatous hanlartoma(软骨瘤)、间皮瘤；胃肠：食管(鳞状细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃(癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰腺(导管腺癌、胰岛瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌肿瘤、血管活性肠多肽肿瘤)；小肠：腺癌、淋巴瘤、类癌肿瘤、Kerposi's 肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、

10 脂肪瘤、神经纤维瘤、纤维瘤)；大肠：腺癌、管状腺瘤、绒毛腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤)；生殖泌尿道：肾(腺癌、维尔姆斯瘤[肾母细胞瘤]、淋巴瘤、白血病)、膀胱和尿道(鳞状细胞癌、过渡细胞癌、腺癌)、前列腺(腺癌、肉瘤)、睾丸(精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎癌、畸胎瘤、绒毛癌、肉瘤、间隙细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样的肿瘤、脂肪

15 瘤)；肝：肝癌(肝细胞癌)、胆管癌、肝胚细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤、血管瘤)；骨：成骨肉瘤(骨肉瘤)、纤维肉瘤、恶性纤维性组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤因肉瘤、恶性淋巴瘤(网细胞肉瘤)、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞瘤脊索瘤、骨软骨外生骨疣(osteochondroma)、良性软骨瘤、成软骨细胞瘤、软骨粘液纤维瘤、骨样骨瘤和巨细胞瘤；

20 神经系统：头颅骨(骨瘤、血管瘤、肉芽瘤、黄瘤、(osteitis deformans)、脑膜(脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经胶质瘤)、脑(星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤[松果体瘤]、成胶质细胞瘤多态、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、视网膜神经胶质瘤、先天性肿瘤)、脊髓神经纤维瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤、肉瘤)；妇科：子宫(子宫内膜癌)、宫颈(宫颈癌、前肿瘤宫颈发育不良)、卵巢(卵巢癌[血清囊腺癌、粘蛋白囊腺癌、无类别癌]、粒层-鞘细胞瘤、SertoliLeydig

25 细胞瘤、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤)、卵巢(鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑素瘤)、阴道(透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄簇

状肉瘤(胚胎横纹肌肉瘤)、面神经管(癌); 血液: 血液(骨髓白血病[急性和慢性]、急性成淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、骨髓增生疾病、多发性骨髓瘤、骨髓发育不良综合征)、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤[恶性淋巴瘤]; 皮肤: 恶性黑素瘤、基础细胞癌、鳞状细胞癌、Kerposi's 肉瘤、胎块发育不良痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤、疤痕疙瘩、银屑病; 和 肾上腺: 成神经细胞瘤。因此, 本文中的术语“癌细胞”包括遭受以上病症中的任一种的细胞。

[0083]化合物的“药学上可接受的盐”是指为药学上可接受的且具有母体化合物所需的药理活性的盐。应理解的是, 药学上可接受的盐为无毒的。有关合适的药学上可接受的盐的其他信息可见 Remington 的 Pharmaceutical Sciences (药物科学), 第 17 版, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, 该文献通过引用结合到本文中, 或者 S. M. Berge 等, “Pharmaceutical Salts(药用盐)” J. Pharm. Sci., 1977; 66: 1-19, 这两篇文献均通过引用结合到本文中。

[0084]药学上可接受的酸加成盐的实例包括与以下酸形成的那些盐: 无机酸, 例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等; 以及有机酸, 例如乙酸、三氟乙酸、丙酸、己酸、环戊丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基双-(3-羟基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸、对甲苯磺酸和水杨酸等。

[0085]药学上可接受的碱加成盐的实例包括存在于母体化合物中的酸性质子被金属离子置换形成的那些盐, 例如钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝盐等。优选的盐为铵、钾、钠、钙和镁盐。衍生自药学上可接受的有机无毒碱的盐包括但不限于以下物质

的盐：伯、仲和叔胺、取代的胺包括天然存在的取代的胺、环状胺和碱性离子交换树脂。有机碱的实例包括异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、海巴明
5 (hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、氨基丁三醇(tromethamine)、N-甲基葡糖胺、多元胺树脂等。示例性的有机碱为异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己胺、胆碱和咖啡因。

[0086] “前药”是指例如通过在血液中水解，体内转化(通常快速)
10 得到上式的母体化合物的化合物。常见的实例包括但不局限于具有含有羧酸部分的活性形式的化合物的酯和酰胺形式。本发明化合物的药学上可接受的酯的实例包括但不局限于烷基酯(例如含有约 1-约 6 个碳)，所述烷基为直链或支链的。可接受的酯还包括环烷基酯和芳基烷基酯，例如但不局限于苜酯。本发明化合物的药学上可接受的酰胺
15 的实例包括但不局限于伯酰胺和仲和叔烷基酰胺(例如含有约 1-约 6 个碳)。可根据常规的方法制备本发明化合物的酰胺和酯。对前药充分的讨论见 T. Higuchi 和 V. Stella 的 Pro-drugs as Novel Delivery Systems(作为新型传输体系的前药)，第 14 卷，A.C.S. Symposium Series 以及在 Bioreversible Carriers in Drug Design(药物设计中的生物可逆载体)
20 体)，Edward B. Roche 编辑，American Pharmaceutical Association 和 Pergamon Press，1987，这两篇文献均通过引用结合到本文中用于所有的目的。

[0087] “代谢物”是指化合物或其盐通过新陈代谢或生物转化在动物或人体中产生的分解产物或终产物，例如通过氧化、还原或水解
25 或缀合生物转化为更具有极性的分子(参见 Goodman 和 Gilman, “The Pharmacological Basis of Therapeutics(治疗的药理基础)，第 8 版，Pergamon Press, Gilman 等(编辑)，1990 对生物转化的讨论)。本文使用的本发明的化合物或其盐的代谢物可为在体内的化合物的生物活

性形式。在一个实例中，可使用前药使得生物活性形式的代谢物在体内释放。在另一个实例中，生物活性代谢物是偶然发现的，也就是说，未对前药本身进行设计。鉴于本公开，本领域技术人员知道本发明化合物的代谢物的活性的测定。

- 5 [0088]本文使用的“治疗”疾病、障碍或综合征包括：(i)预防疾病、障碍或综合征在人中发生，即在可能暴露于或受疾病、障碍或综合征感染，但还未经历或显示出疾病、障碍或综合征的症状的动物中未发展引起疾病、障碍或综合征的临床症状；(ii)抑制疾病、障碍或综合征，即停止其发展；和(iii)缓解疾病、障碍或综合征，即引起疾病、障碍或综合征消退。如本领域已知的，根据年龄、体重、全身健康状况、性别、饮食、给药次数、药物相互作用和病症的严重性，有必要调节全身用药或局部用药，且本领域普通技术人员根据常规实验可确定。
- 10

15 本发明实施方案

- [0089]本发明一个实施方案(A)涉及式 I 化合物，其中 R^1 为氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的环烷基烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的杂环烷基烷基、任选取代的杂芳基或任选取代的杂芳基烷基。具体而言， R^1 为氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳烷基或任选取代的杂环烷基烷基。更具体地， R^1 为氢、烷基、为一个或两个羟基取代的烷基、为烷氧基取代的烷基、环烷基、芳烷基或杂环烷基烷基。更具体地， R^1 为氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、2-羟基丙基、3-羟基丙基、2-乙氧基乙基、3-甲氧基丙基、3-乙氧基丙基、25 3-异丙氧基丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苄基或 2-吡啶-1-基乙基。更具体地， R^1 为乙基、异丙基、环戊基或环己基。更具体地， R^1 为乙基。

[0090]本发明另一个实施方案(B)涉及式 I 化合物, 其中 R^2 为氢或烷基, 其中所述烷基任选为一个、两个、三个、四个或五个 R^8 基团取代。具体而言, R^2 为氢或烷基, 其中所述烷基任选为一个、两个或三个 R^8 基团取代。更具体地, R^2 为氢或烷基, 其中所述烷基任选为一个、两个或三个 R^8 基团取代; 当存在时, R^8 各自独立选自氨基、烷基氨基、二烷基氨基和卤原子。更具体地, R^2 为氢、甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、3-氨基丙基、3-(N-甲基氨基)-丙基、3-(N,N-二甲基氨基)-丙基、2-氟乙基或 2,2,2-三氟乙基。更具体地, R^2 为氢或乙基。更优选 R^2 为氢。

10 [0091]在本发明另一个实施方案中, R^2 为氢。

[0092]在本发明另一个实施方案中, R^2 为任选被一个、两个、三个、四个或五个 R^8 基团取代的烷基。具体而言, R^2 为烷基, 其中所述烷基任选为一个、两个或三个 R^8 基团取代; 当存在时, R^8 各自独立选自氨基、烷基氨基、二烷基氨基和卤原子。更具体地, R^2 为甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、3-氨基丙基、3-(N-甲基氨基)-丙基、3-(N,N-二甲基氨基)-丙基、2-氟乙基或 2,2,2-三氟乙基。更具体地, R^2 为乙基。

[0093]本发明另一个实施方案(C)涉及式 I 化合物, 其中 R^4 为任选取代的烷基。具体而言, R^4 为甲基或乙基。更具体地, R^4 为甲基。

20 [0094]本发明另一个实施方案(D)涉及式 I 化合物, 其中 R^6 为酰基。更具体地, R^6 为烷基羰基。更具体地, R^6 为乙酰基。

[0095]本发明另一个实施方案(E)涉及式 I 化合物, 其中 R^6 为任选被一个、两个、三个、四个或五个 R^9 基团取代的苯基。具体而言, R^6 为任选被一个或两个 R^9 基团取代的苯基; 当存在时, R^9 各自独立选自芳基、卤原子、烷氧基、芳氧基和卤代烷基。更具体地, R^6 为任选被一个或两个 R^9 基团取代的苯基; 当存在时, R^9 各自独立选自苯基、氟、氯、甲氧基、苯氧基和三氟甲基。更具体地, R^6 为苯基、为苯基取代的苯基、氟苯基、二氟苯基、氯苯基、二氯苯基、为氯和氟

取代的苯基、甲氧基苯基、二甲氧基苯基、苯氧基苯基或三氟甲基苯基。更具体地， R^6 为苯基、2-苯基-苯基、3-苯基-苯基、4-苯基-苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2,3-二氟苯基、2,4-二氟苯基、2,5-二氟苯基、2,6-二氟苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2,3-二氯苯基、2,4-二氯苯基、2,5-二氯苯基、2,6-二氯苯基、3,4-二氯苯基、3,5-二氯苯基、3-氯-4-氟-苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、2,3-二甲氧基苯基、2,4-二甲氧基苯基、2,5-二甲氧基苯基、2,6-二甲氧基苯基、3,4-二甲氧基苯基、3,5-二甲氧基苯基、4-苯氧基苯基、2-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基或4-三氟甲基苯基。

[0096]本发明另一个实施方案(F)涉及式 I 化合物，其中 R^6 为一个、两个、三个、四个或五个 R^9 基团取代的苯基。

[0097]本发明另一个实施方案(G)涉及式 I 化合物，其中 R^6 为任选被一个、两个、三个、四个或五个 R^9 基团取代的杂芳基。

[0098]实施方案 G 的一个更具体的实施方案(G1)为式 I 化合物，其中 R^6 为任选被一个或两个 R^9 取代的 6-元杂芳基。更具体地， R^6 为嘧啶基、吡嗪基、嘧啶基或哒嗪基，各基团任选为一个 R^9 取代，其中当存在时， R^9 为卤原子。更具体地， R^6 为吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、3-氟吡啶-4-基、吡嗪-2-基、吡嗪-3-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、哒嗪-3-基或哒嗪-4-基，各基团任选为一个或两个 R^9 取代。

[0099]实施方案 G 的一个更具体的实施方案(G2)为式 I 化合物，其中 R^6 为吡嗪基、嘧啶基或哒嗪基，各基团任选为一个 R^9 取代，其中当存在时， R^9 为卤原子。更具体地， R^6 为吡嗪-2-基、吡嗪-3-基、嘧啶-2-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、哒嗪-3-基或哒嗪-4-基。

[00100]实施方案 G 的一个更具体的特定实施方案(G3)为式 I 化合物，其中 R^6 为任选被一个或两个 R^9 取代的 5-元杂芳基。具体而言， R^6 为吡唑基、咪唑基、噁吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑

基、呋喃基、吡咯基、三唑基或四唑基，各基团任选为一个 R^9 取代，其中当存在时， R^9 为烷基、芳烷基、氰基、芳基、烷氧基羰基或卤原子。更具体地， R^6 为吡唑-1-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、吡唑-5-基、咪唑-1-基、咪唑-2-基、咪唑-4-基、咪唑-5-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基、噁唑-2-基、噁唑-4-基、噁唑-5-基、异噁唑基-3-基、异噁唑基-4-基、异噁唑基-5-基、1,2,3-噁二唑-4-基、1,2,3-噁二唑-5-基、1,3,4-噁二唑-2-基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,4-噁二唑-5-基、呋喃-2-基、呋喃-3-基、吡咯-1-基、吡咯-2-基、吡咯-3-基、三唑-1-基、三唑-4-基、三唑-5-基、四唑-1-基或四唑-5-基；各基团任选为一个 R^9 取代，其中当存在时， R^9 为甲基、苄基、氰基、苯基、N-叔丁氧基羰基或氯。更具体地， R^6 为吡唑-3-基、吡唑-4-基、吡唑-5-基、咪唑-2-基、咪唑-4-基、咪唑-5-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基、噁唑-2-基、噁唑-4-基、噁唑-5-基、异噁唑基-3-基、异噁唑基-4-基、异噁唑基-5-基、1,2,3-噁二唑-4-基、1,2,3-噁二唑-5-基、1,3,4-噁二唑-2-基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,4-噁二唑-5-基、呋喃-2-基、呋喃-3-基、吡咯-2-基、吡咯-3-基、三唑-4-基、三唑-5-基或四唑-5-基；各基团任选为一个 R^9 取代，其中当存在时， R^9 为甲基、苄基、氰基、苯基、N-叔丁氧基羰基或氯。

[00101]实施方案 G 的一个更具体的实施方案(G4)为式 I 化合物，其中 R^6 为噻吩基、吡咯基、呋喃基、吡唑基、噻唑基、异噁唑基、咪唑基、三唑基或四唑基，各基团任选为一个 R^9 取代，其中当存在时， R^9 为甲基、苄基、氰基、苯基、N-叔丁氧基羰基或氯。具体而言， R^6 为噻吩-2-基、噻吩-3-基、吡咯-2-基、呋喃-2-基、呋喃-3-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、吡唑-5-基、噻唑-2-基、噻唑-5-基、异噁唑基-4-基、咪唑-5-基、三唑-5-基、四唑-5-基，各基团任选为一个 R^9 取代，其中当存在时， R^9 为甲基、苄基、氰基、苯基、N-叔丁氧基羰基或氯。更具体地， R^6 为噻吩-2-基、噻吩-3-基、5-氰基-噻吩-2-基、4-甲基-噻吩-2-基、4-甲基-噻吩-3-基、5-氯-噻吩-5-基、5-苯基-噻吩-2-基、吡

咯-2-基、N-叔丁氧基羰基-吡咯-2-基、N-甲基-吡咯-2-基、呋喃-2-基、呋喃-3-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、N-苄基-吡唑-4-基、吡唑-5-基、噁唑-2-基、噁唑-5-基、异噁唑基-4-基、咪唑-5-基、三唑-5-基和四唑-5-基。

5 [00102]实施方案G的一个更具体的实施方案(G5)为式I化合物,其中R⁶为噁吩-2-基、噁吩-3-基、吡咯-2-基、呋喃-2-基、呋喃-3-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、吡唑-5-基、噁唑-2-基、噁唑-5-基、异噁唑基-4-基、咪唑-5-基、三唑-5-基或四唑-5-基,各基团任选为一个R⁹取代,其中当存在时,R⁹为甲基、苄基、氰基、苯基、N-叔丁氧基羰基或氯。

10 [00103]实施方案G的一个更具体的实施方案(G6)为式I化合物,其中R⁶为吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噁唑基或苯并异噁唑基,各基团任选为一个、两个、三个、四个或五个R⁹基团取代。具体而言,R⁶为吲哚-2-基、吲哚-3-基、吲哚-4-基、吲哚-5-基、吲哚-6-基、吲哚-7-基、苯并咪唑-2-基、苯并咪唑-4-基、苯并咪唑-5-基、
15 苯并咪唑-6-基、苯并咪唑-7-基、苯并呋喃-2-基、苯并呋喃-3-基、苯并呋喃-4-基、苯并呋喃-5-基、苯并呋喃-6-基、苯并呋喃-7-基、苯并噁唑-2-基、苯并噁唑-4-基、苯并噁唑-5-基、苯并噁唑-6-基、苯并噁唑-7-基、苯并异噁唑-3-基、苯并异噁唑-4-基、苯并异噁唑-5-基、苯并异噁唑-6-基或苯并异噁唑-7-基;各基团任选为一个、两个、三个、
20 四个或五个R⁹基团取代。更具体地,R⁶为吲哚-6-基。

[00104]本发明另一个实施方案(H)为式1化合物,其中R¹为氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基或任选取代的芳烷基;X为-NH-;R²为氢或烷基,其中所述烷基任选为一个或两个R⁸基团取代;R⁴为烷基;R⁵为氢;R⁶为苯基或杂芳基,其中所述苯基和杂芳基任选为一个、两个或三个R⁹基团取代;当存在时,R⁸各自独立为氨基、烷基氨基、二烷基氨基或卤原子;当存在时,R⁹各自独立为烷基、芳烷基、氰基、芳基、烷氧基羰基或卤原子。

[00105]本发明另一个实施方案(J)为式 1 化合物, 其中 R^6 为吡唑-3-基、吡唑-4-基、吡唑-5-基、咪唑-2-基、咪唑-4-基、咪唑-5-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基、噁唑-2-基、噁唑-4-基、噁唑-5-基、异噁唑基-3-基、异噁唑基-4-基、异噁唑基-5-基、1,2,3-噁二唑-4-基、1,2,3-噁二唑-5-基、1,3,4-噁二唑-2-基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,4-噁二唑-5-基、呋喃-2-基、呋喃-3-基、吡咯-2-基、吡咯-3-基、三唑-4-基、三唑-5-基或四唑-5-基; 各基团任选为一个、两个、三个、四个或五个 R^9 基团取代。

[00106]本发明另一个实施方案(K)为式 I 化合物, 其中 R^1 为烷基或环烷基; R^4 为甲基; R^6 为任选被一个或两个 R^9 基团取代的杂芳基。具体而言, 当存在时, R^9 各自独立为烷基、芳烷基、氰基、芳基、烷氧基羰基或卤原子。具体而言, R^6 为吡唑-3-基、吡唑-4-基、吡唑-5-基、咪唑-2-基、咪唑-4-基、咪唑-5-基、噻吩-2-基、噻吩-3-基、噻唑-2-基、噻唑-4-基、噻唑-5-基、噁唑-2-基、噁唑-4-基、噁唑-5-基、异噁唑基-3-基、异噁唑基-4-基、异噁唑基-5-基、1,2,3-噁二唑-4-基、1,2,3-噁二唑-5-基、1,3,4-噁二唑-2-基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,4-噁二唑-5-基、呋喃-2-基、呋喃-3-基、吡咯-2-基、吡咯-3-基、三唑-4-基、三唑-5-基或四唑-5-基; 各基团任选为一个 R^9 取代, 其中当存在时, R^9 为甲基、苄基、氰基、苯基或 N-叔丁氧基羰基。

[00107]实施方案 K 的一个更具体的实施方案(K1)为式 I 化合物, 其中 R^2 为氢。

[00108]实施方案 K 的一个更具体的实施方案(K2)为式 I 化合物, 其中 R^2 为甲基或乙基。

[00109]本发明另一个实施方案(L)为式 I 化合物, 其中 R^1 为烷基或环烷基; R^4 为甲基; R^6 为任选被一个或两个 R^9 基团取代的苯基。具体而言, 当存在时, R^9 各自独立为卤原子、烷氧基或卤代烷基。

[00110]本发明另一个实施方案(M)为式 I 化合物, 其中 R^1 为烷基或环烷基; R^4 为甲基; R^2 为氢。

[00111]本发明另一个实施方案(N)为式 I 化合物, 其中 R^1 为烷基或环烷基; R^4 为甲基; R^2 为任选取代的烷基。

[00112]本发明另一个实施方案(P)为一种治疗疾病、紊乱或综合征的方法, 其中所述疾病与直接或间接受 PI3K α 影响的不受控、不正常和/或不必要的细胞活性相关, 所述方法包括给予需要其的人治疗有效量式 I 或 II 化合物或药学可接受的盐或溶剂合物, 或其药物组合物。具体而言, 所述化合物为式 I 化合物。

[00113]本发明另一个实施方案(Q)涉及一种治疗疾病、紊乱或综合征的方法, 所述方法包括给予患者治疗有效量的式 I 化合物或其药学可接受的盐或溶剂合物, 或者包含治疗有效量式 I 化合物和药学可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。具体而言, 所述疾病为癌症。更具体而言, 所述癌症为乳腺癌、结肠癌、直肠癌、子宫内膜癌、胃癌、成胶质细胞瘤、肝细胞癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、黑素瘤、卵巢癌、宫颈癌、胰腺癌、前列腺癌、急性髓性白血病(AML)、慢性髓细胞性白血病(CML)或甲状腺癌。更具体地, 所述癌症为卵巢癌、宫颈癌、乳腺癌、结肠癌、直肠癌或成胶质细胞瘤。

[00114]本发明另一个实施方案(R)涉及一种治疗疾病、紊乱或综合征的方法, 所述方法包括给予患者治疗有效量的式 II 化合物或其药学可接受的盐或溶剂合物, 或者包含治疗有效量式 II 化合物和药学可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。具体而言, 所述疾病为癌症。更具体而言, 所述癌症为乳腺癌、结肠癌、直肠癌、子宫内膜癌、胃癌、成胶质细胞瘤、肝细胞癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、黑素瘤、卵巢癌、宫颈癌、胰腺癌、前列腺癌、急性髓性白血病(AML)、慢性髓细胞性白血病(CML)或甲状腺癌。更具体地, 所述癌症为卵巢癌、宫颈癌、乳腺癌、结肠癌、直肠癌或成胶质细胞瘤。

[00115]本发明另一方面为抑制细胞增殖活性的方法, 所述方法包括给予一个细胞或多个细胞有效量的式 I 或 II 化合物或其药学可接

受的盐、溶剂合物或前药，或其药物组合物。具体地讲，所述化合物为式 I 化合物。

[00116]本发明的另一方面涉及本发明的化合物在筛选与例如 PI3K α 结合的候选试剂(candidate agents)中的用途。使蛋白质与载体结合，随后加入本发明的化合物进行测定。或者本发明的化合物与载体结合，随后加入蛋白质。新型结合试剂(binding agents)可选自的候选试剂的类别包括特异性抗体、化学品库的筛选中确定的非天然结合试剂、肽类似物等。特别感兴趣的是对于人细胞毒性低的候选试剂的筛选测试。宽范围的各种测定可用于该目的，包括体外标记蛋白质-蛋白质结合测定、电泳迁移率变动测定、蛋白质结合免疫测定、功能测定(磷酸化测定等)等。

[00117]可采用各种方式确定候选试剂与例如 PI3K α 的结合。在一个实施例中，例如使用荧光或放射活性部分标记候选试剂(本发明的化合物)，直接测定结合。例如可如下进行，将全部或一部分 PI3K α 蛋白质与固体载体附着，加入标记试剂(例如其中至少一个原子被可检测的同位素置换的本发明的化合物)，洗去过量的试剂，确定标记的量是否存在于固体载体上。可使用本领域已知的各种封闭和洗涤步骤。

[00118]本文使用的术语“标记”是指包括使用提供可检测信号的化合物直接和间接标记，例如放射性同位素、荧光标记、酶、抗体、颗粒例如磁性颗粒、化学发光标记或特异性结合分子等。特异性结合分子包括分子对，例如生物素和链霉抗生物素、地高辛和抗地高辛等。对于具体的结合成员，通常根据如上所列已知的方法，使用提供检测的分子标记互补成员。标记可直接或间接提供可检测的信号。

[00119]在某些实施方案中，仅标记组分中的一种。例如可使用 ^{125}I 或荧光团在酪氨酸位置标记 PI3K α 蛋白质。或者可使用不同的标记物来标记多于一种组分；例如使用 ^{125}I 标记蛋白质，使用荧光团标记候选试剂。

[00120]本发明的化合物还可用作筛选另外的药物候选物的竞争剂。本文使用的术语“候选生物活性试剂”或“药物候选物”或合乎语法的等价物描述待测试生物活性的任何分子，例如蛋白质、寡肽、小的有机分子、多糖、多核苷酸等。这些分子能直接或间接改变细胞增殖表型或细胞增殖序列的表达，包括核酸序列和蛋白质序列。在其他情况下，筛选细胞增殖蛋白质结合的改变和/或活性。在筛选蛋白质结合或活性的情况下，某些实施方案排除已知与特定蛋白质结合的分
5 子。本文描述的测定的示例性的实施方案包括不以其内源天然状态结合靶蛋白质的候选试剂，在本文中称为“外源”试剂。在一个实施例中，外源试剂还排除 PI3K α 的抗体。

[00121]候选试剂可包括许多化学种类，但通常为分子量大于约 100 且小于约 2,500 道尔顿的有机分子。候选试剂包括在结构上与蛋白质相互作用的官能团，特别是氢键和亲脂结合，且通常包括至少一种胺、羰基、羟基、醚或羧基，例如这些化学官能团中的至少两种。
15 候选试剂通常包括被一种或多种上述官能团取代的碳环或杂环结构和/或芳环或多芳环结构。还在生物分子中发现候选试剂，包括肽、糖类、脂肪酸、类固醇、嘌呤、嘧啶、其衍生物、结构类似物或组合。

[00122]由宽范围的各种来源得到候选试剂，包括合成或天然的化合物文库。例如许多方式随机得到，且由宽范围的各种有机化合物和生物分子直接合成，包括表达随机的寡核苷酸。或者可得到或容易制备细菌、真菌、植物和动物萃取物形式的天然化合物库。此外，容易地通过常规的化学、物理和生物化学方式修饰天然或合成制备的库和化合物。已知的药理试剂可直接或随机进行化学修饰，例如酰基化、烷基化、酯化、酰胺化来制备结构类似物。
20

[00123]在一个实施例中，通过竞争性结合测定确定候选试剂的结合。在该实施例中，竞争剂为已知与 PI3K α 结合的结合部分，例如抗体、肽、结合配偶体、配体等。在某些情况下，可在候选试剂和结合部分之间存在竞争性结合，这时结合部分置换候选试剂。
25

[00124]在某些实施方案中，标记候选试剂。任选将候选试剂或竞争剂或二者首先加至 PI3K α 蛋白质，时间足够结合。可在促进最佳活性的任何温度下进行培养，通常为 4-40 $^{\circ}$ C。

5 [00125]选择培养时间使活性最佳，但还可最优化以促进快速高通量筛选。通常 0.1-1 小时就足够了。通常除去或洗去过量的试剂。随后加入第二种组分，跟踪是否存在被标记的组分来说明结合。

[00126]在一个实施例中，首先加入竞争剂，随后加入候选试剂。置换竞争剂说明候选试剂与 PI3K α 结合，因此能与 PI3K α 结合，并可能调节 PI3K α 的活性。在该实施方案中，可标记各种组分。因此，
10 例如果标记竞争剂，则在洗液中存在标记物说明被竞争剂置换。或者如果标记候选试剂，在载体上存在标记物说明被置换。

[00127]在一个可选的实施方案中，首先加入候选试剂，培养和洗涤，随后加入竞争剂。不被竞争剂结合可说明候选试剂与 PI3K α 结合的亲和力较高。因此，如果标记候选试剂，在载体上存在标记物
15 以及没有竞争剂结合可说明候选试剂能与 PI3K α 结合。

[00128]确定 PI3K α 的结合部位是有价值的。可采用各种方式进行确定。在一个实施方案中，一旦确定 PI3K α 与候选试剂结合，将 PI3K α 成碎片或将其改性，重复测定以确定结合所需的组分。

[00129]通过筛选能调节 PI3K α 活性的候选试剂测试调节作用，
20 包括以下步骤：如上所述将候选试剂与 PI3K α 组合，测定 PI3K α 生物活性的改变。因此，在该实施方案中，候选试剂应结合(尽管不是必须的)和改变其如本文所定义的生物或生物化学活性。所述方法包括根据细胞生存能力、形态等方面对细胞进行体外筛选和体内筛选。

[00130]或者可使用差分筛选来确定与天然 PI3K α 结合但不与经
25 修饰 PI3K α 结合的药物候选物。

[00131]正控制和负控制可用于测定。例如所有的控制和测试试样进行至少三次，以得到统计上有意义的结果。将试样培养足够的时间，使试剂与蛋白质结合。培养后，洗涤试样使不含非特异性结合物

质，确定结合(通常为标记试剂)的量。例如当使用放射性标记时，用闪烁计数器中对试样进行计数，确定已结合的化合物的量。

[00132]各种其他的试剂可包括在筛选测定中。包括可用于促进最佳蛋白质-蛋白质结合和/或降低非特异或背景相互作用的各种试剂，如盐、中性蛋白质例如清蛋白、洗涤剂。还可使用改进测定效率的其他试剂，例如蛋白酶抑制剂、核酸酶抑制剂、抗微生物试剂等。可以任何顺序加入各种组分的混合物以提供所需的结合。

[00133]本领域普通技术人员应理解的是，某些结晶的蛋白质-配体络合物，特别是PI3K α 配体-配体络合物及其相应的X射线结构配位物(structure coordinate)可用于揭示用于理解如本文所述的激酶的生物活性的新的结构信息。同样，上述蛋白质的关键的结构特征，特别是配体结合部位的形状，用于设计或确定激酶的选择性调节剂和解决具有类似特征的其他蛋白质的结构的方法中。含有本发明的化合物作为其配体组分的这种蛋白质-配体络合物为本发明的一方面。

[00134]同样，本领域普通技术人员理解的是这些合适的X射线品质晶体可用作确定能与激酶结合和调节激酶活性的候选试剂的方法的一部分。该方法可用以下几方面表征：a)引入合适的计算机程序，在构象中确定激酶的配体结合结构域的信息(例如通过由如上所述的合适的X射线品质晶体制得的X射线结构配位物确定)，其中计算机程序产生配体结合结构域的三维结构模型，b)在计算机程序中引入候选试剂的三维结构模型，c)在配体结合结构域的模式上叠加候选试剂的模式，和d)评估候选试剂模式是否在空间上适于配体结合结构域。a-d方面不必按照上述顺序进行。该方法可进一步要求：使用三维结构的模式进行合理的药物设计，结合计算机模型选择可能的候选试剂。

[00135]此外，本领域技术人员应当理解的是，该方法可如下进一步详细化：在激酶调节的生物活性测定中使用在空间上适于配体结合结构域确定的候选试剂，确定所述候选试剂在测定中是否调节激酶

活性。该方法还可包括给予患有可通过例如上所述的激酶调节治疗的病症的哺乳动物确定调节激酶活性的候选试剂。

[00136]同样，本领域技术人员理解的是，本发明的化合物可用于评价与包含激酶的配体结合结构域分子或分子络合物有关的被测药物的能力的方法。该方法可用以下几方面表征：a)使用得自激酶的合适的 X 射线品质晶体的结构配位物产生激酶结合袋的计算机模型，b)使用计算机算法进行被测药物与结合袋的计算机模型之间的匹配操作，和 c)分析匹配操作结果，量化被测药物与结合袋的计算机模型之间的关系。

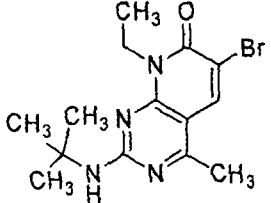
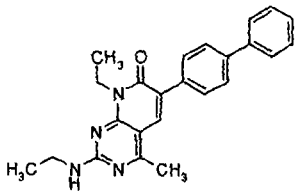
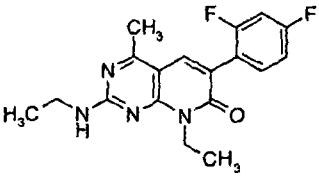
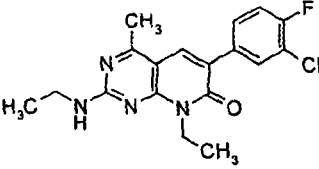
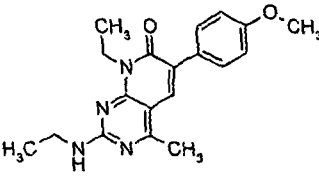
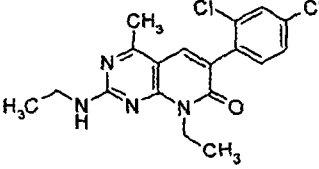
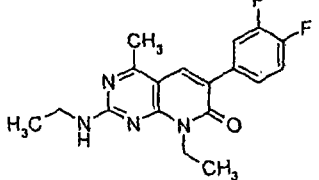
10

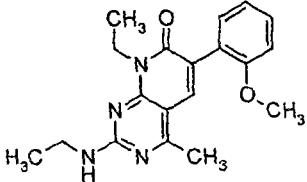
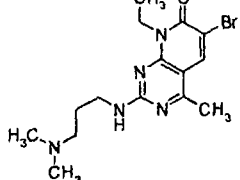
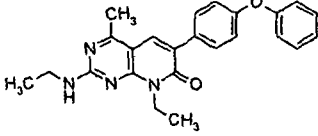
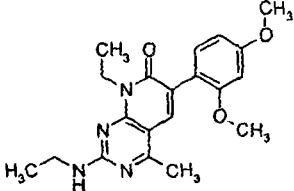
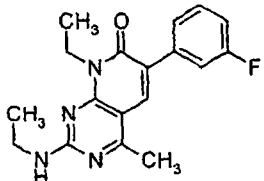
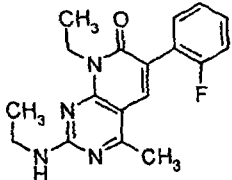
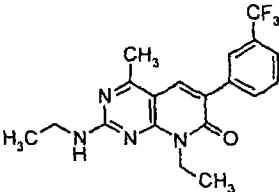
代表性化合物

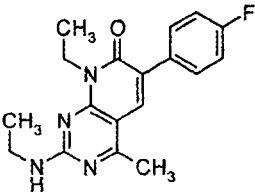
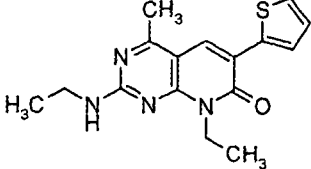
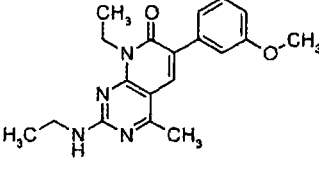
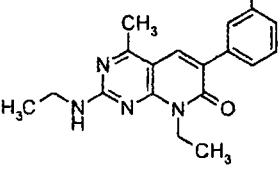
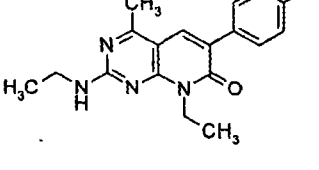
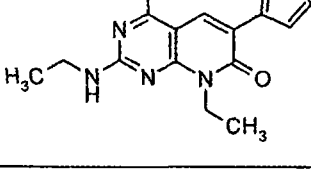
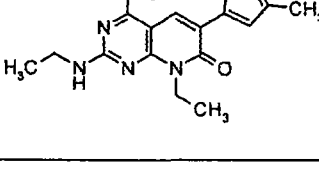
[00137]以下描述式 I 和/或 II 的有代表性的化合物。各实施例仅用于说明，决不是要局限本发明的范围。根据国际纯粹化学和应用化学联合会(IUPAC)、国际生物化学和分子生物学联合会(IUBMB)和化学文摘社(CAS)认同的命名规则的系统应用来命名本发明的化合物。使用 ACD/Labs 命名软件 8.00 版(产品 8.08 版本)进行命名。

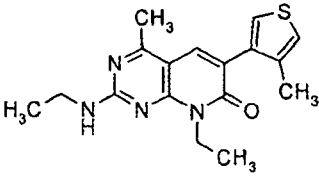
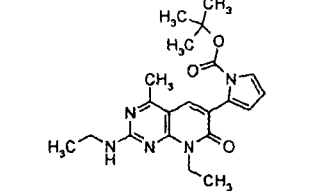
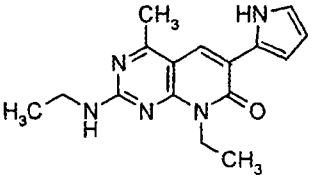
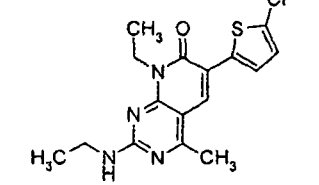
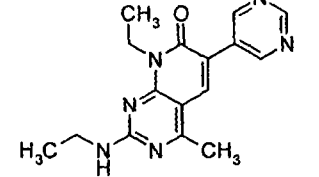
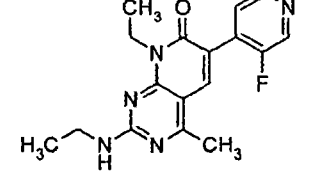
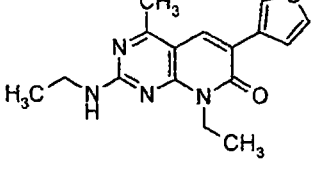
表 1

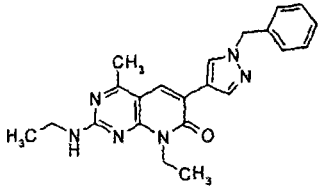
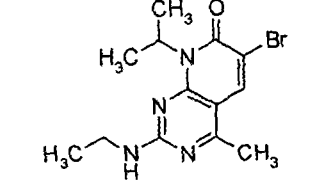
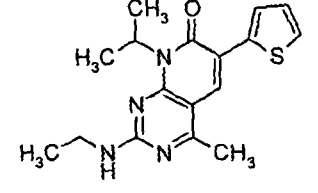
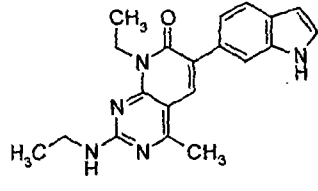
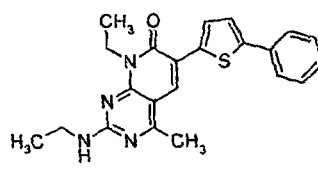
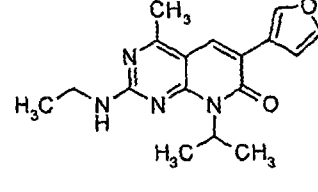
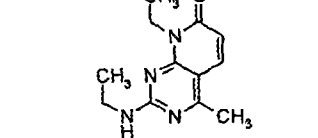
| 实施例 | 结构 | 名称 |
|-----|----|--|
| 1 | | 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 2 | | 6-溴-8-乙基-4-甲基-2-[(1-甲基乙基)氨基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |

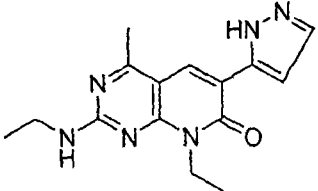
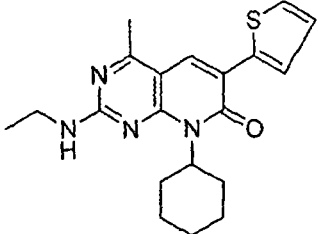
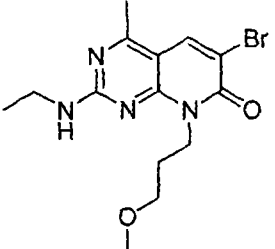
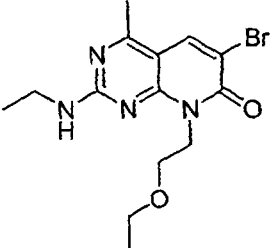
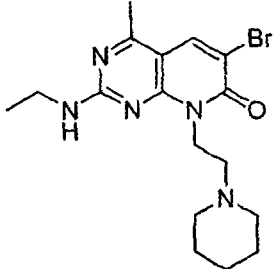
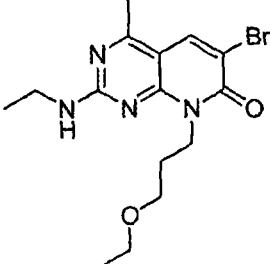
| | | |
|---|---|--|
| 3 |  | 6-溴-2-[(1,1-二甲基乙基)氨基]-8-乙基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 4 |  | 6-联苯-4-基-8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 5 |  | 6-(2,4-二氟苯基)-8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 6 |  | 6-(3-氯-4-氟苯基)-8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 7 |  | 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-[4-(甲氧基)苯基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 8 |  | 6-(2,4-二氯苯基)-8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 9 |  | 6-(3,4-二氟苯基)-8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |

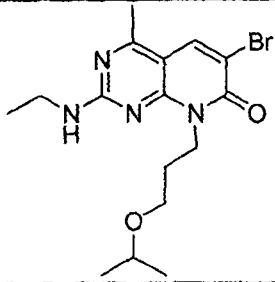
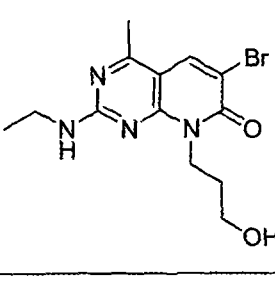
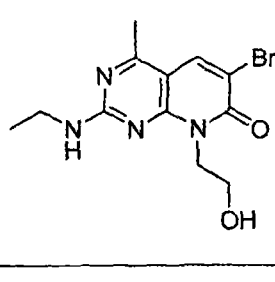
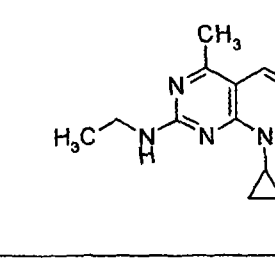
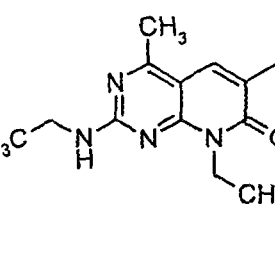
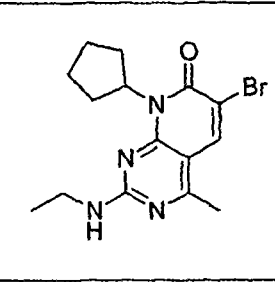
| | | |
|----|---|---|
| 10 |  | 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-[2-(甲氧基)苯基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 11 |  | 6-溴-2-[[3-(二甲基氨基)丙基]氨基]-8-乙基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 12 |  | 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-[4-(苯氧基)苯基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 13 |  | 6-[2,4-二(甲氧基)苯基]-8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 14 |  | 8-乙基-2-(乙基氨基)-6-(3-氟苯基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 15 |  | 8-乙基-2-(乙基氨基)-6-(2-氟苯基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 16 |  | 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-[3-(三氟甲基)苯基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |

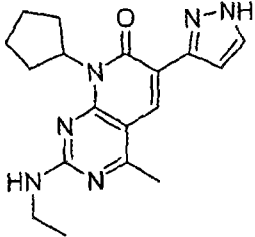
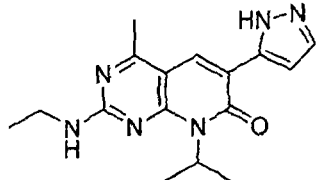
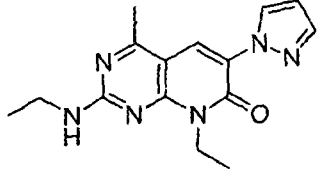
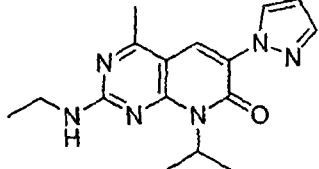
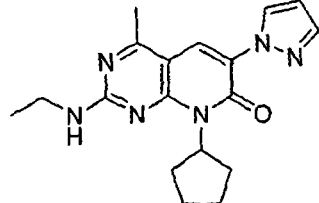
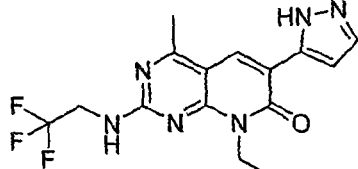
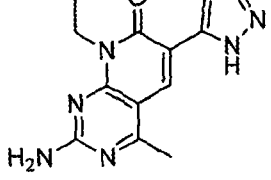
| | | |
|----|---|---|
| 17 |  | 8-乙基-2-(乙基氨基)-6-(4-氟苯基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 18 |  | 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-(2-噻吩基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 19 |  | 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-[3-(甲氧基)苯基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 20 |  | 6-(3-氯苯基)-8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 21 |  | 6-(4-氯苯基)-8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 22 |  | 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-(3-噻吩基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 23 |  | 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-(4-甲基-2-噻吩基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |

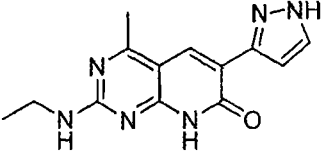
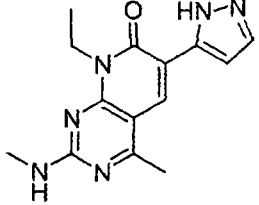
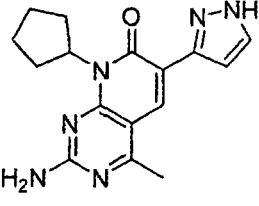
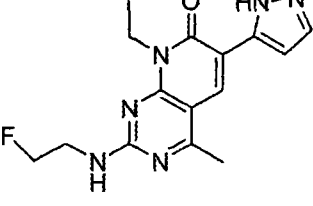
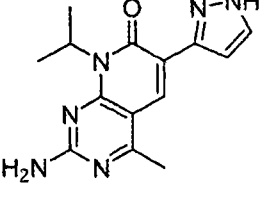
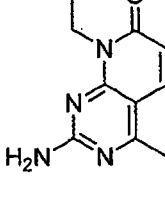
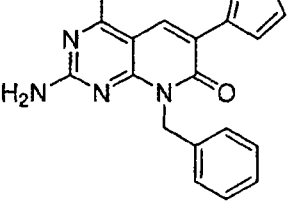
| | | |
|----|---|---|
| 24 |  | 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-(4-甲基-3-噻吩基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 25 |  | 2-[8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基]-1H-吡咯-1-甲酸(1,1-二甲基乙基)酯 |
| 26 |  | 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-(1H-吡咯-2-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 27 |  | 6-(5-氯-2-噻吩基)-8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 28 |  | 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-咪啶-5-基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 29 |  | 8-乙基-2-(乙基氨基)-6-(3-氟吡啶-4-基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 30 |  | 8-乙基-2-(乙基氨基)-6-呋喃-3-基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |

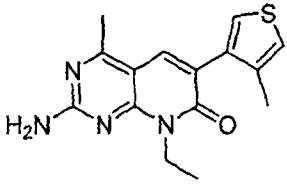
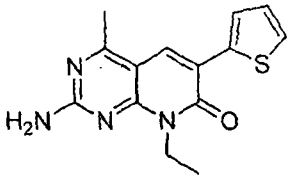
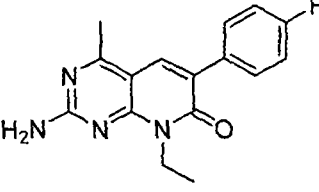
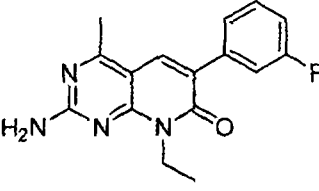
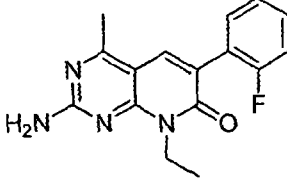
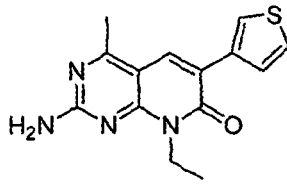
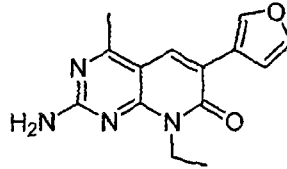
| | | |
|----|---|---|
| 31 |  | 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-[1-(苯基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 32 |  | 6-溴-2-(乙基氨基)-4-甲基-8-(1-甲基乙基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 33 |  | 2-(乙基氨基)-4-甲基-8-(1-甲基乙基)-6-(2-噻吩基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 34 |  | 8-乙基-2-(乙基氨基)-6-(1H-吲哚-6-基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 35 |  | 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-(5-苯基-2-噻吩基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 36 |  | 2-(乙基氨基)-6-呋喃-3-基-4-甲基-8-(1-甲基乙基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 37 |  | 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |

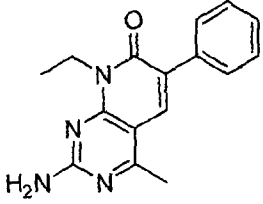
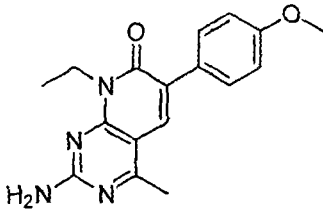
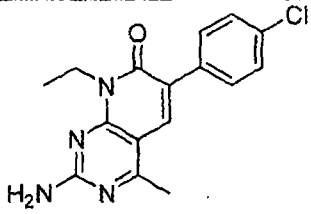
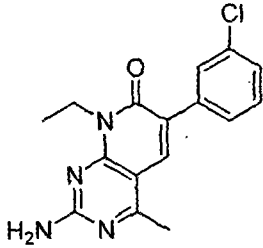
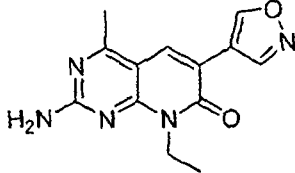
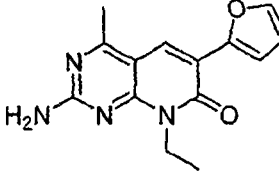
| | | |
|----|---|--|
| 38 |  | 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-(1H-吡唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 39 |  | 8-环己基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-(2-噻吩基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 40 |  | 6-溴-2-(乙基氨基)-4-甲基-8-[3-(甲氧基)丙基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 41 |  | 6-溴-2-(乙基氨基)-8-[2-(乙氧基)乙基]-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 42 |  | 6-溴-2-(乙基氨基)-4-甲基-8-(2-哌啶-1-基乙基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 43 |  | 6-溴-2-(乙基氨基)-8-[3-(乙氧基)丙基]-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |

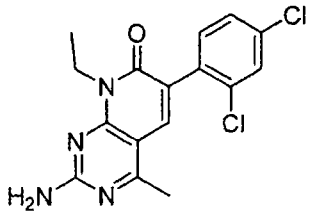
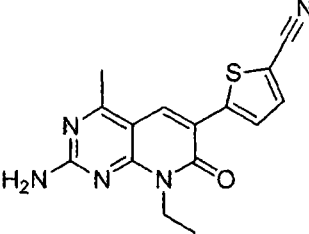
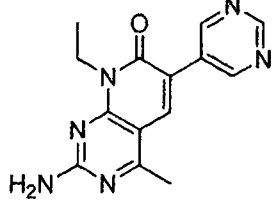
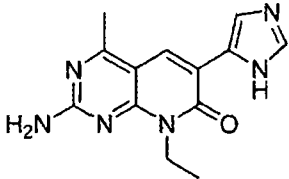
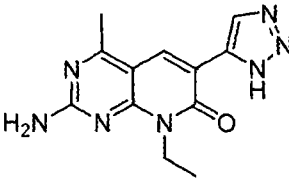
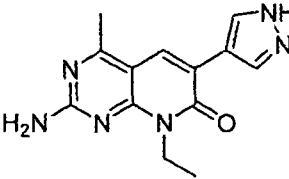
| | | |
|----|---|--|
| 44 |  | 6-溴-2-(乙基氨基)-4-甲基-8-{3-[(1-甲基乙基)氧基]丙基}吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 45 |  | 6-溴-2-(乙基氨基)-8-(3-羟基丙基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 46 |  | 6-溴-2-(乙基氨基)-8-(2-羟基乙基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 47 |  | 6-溴-8-环丙基-2-(乙基氨基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 48 |  | 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-(1,3-噻唑-2-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 49 |  | 6-溴-8-环戊基-2-(乙基氨基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |

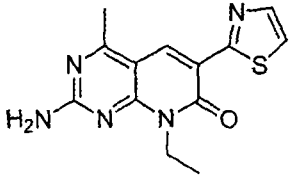
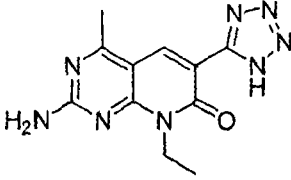
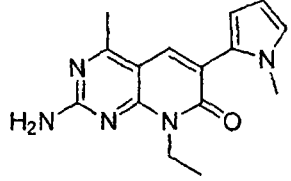
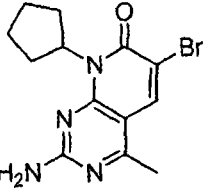
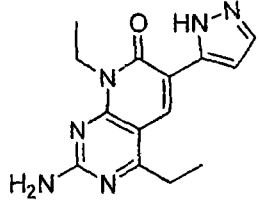
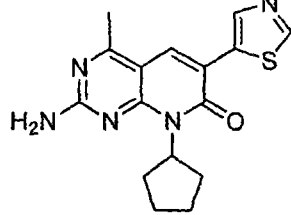
| | | |
|----|---|--|
| 50 |  | 8-环戊基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-(1H-吡唑-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 51 |  | 2-(乙基氨基)-4-甲基-8-(1-甲基乙基)-6-(1H-吡唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 52 |  | 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-(1H-吡唑-1-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 53 |  | 2-(乙基氨基)-4-甲基-8-(1-甲基乙基)-6-(1H-吡唑-1-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 54 |  | 8-环戊基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-(1H-吡唑-1-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 55 |  | 8-乙基-4-甲基-6-(1H-吡唑-5-基)-2-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 56 |  | 2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-(1H-吡唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |

| | | |
|----|---|---|
| 57 |  | 2-(乙基氨基)-4-甲基-6-(1H-吡唑-3-基)吡啶并[2,3-d]咪啉-7(8H)-酮 |
| 58 |  | 8-乙基-4-甲基-2-(甲基氨基)-6-(1H-吡唑-5-基)吡啶并[2,3-d]咪啉-7(8H)-酮 |
| 59 |  | 2-氨基-8-环戊基-4-甲基-6-(1H-吡唑-3-基)吡啶并[2,3-d]咪啉-7(8H)-酮 |
| 60 |  | 8-乙基-2-[(2-氟乙基)氨基]-4-甲基-6-(1H-吡唑-5-基)吡啶并[2,3-d]咪啉-7(8H)-酮 |
| 61 |  | 2-氨基-4-甲基-8-(1-甲基乙基)-6-(1H-吡唑-3-基)吡啶并[2,3-d]咪啉-7(8H)-酮 |
| 62 |  | 2-氨基-8-乙基-4-甲基吡啶并[2,3-d]咪啉-7(8H)-酮 |
| 63 |  | 2-氨基-4-甲基-8-(苯基甲基)-6-(1H-吡唑-3-基)吡啶并[2,3-d]咪啉-7(8H)-酮 |

| | | |
|----|---|---|
| 64 |  | 2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-(4-甲基-3-噻吩基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 65 |  | 2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-(2-噻吩基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 66 |  | 2-氨基-8-乙基-6-(4-氟苯基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 67 |  | 2-氨基-8-乙基-6-(3-氟苯基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 68 |  | 2-氨基-8-乙基-6-(2-氟苯基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 69 |  | 2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-(3-噻吩基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 70 |  | 2-氨基-8-乙基-6-呋喃-3-基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |

| | | |
|----|---|--|
| 71 |  | 2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 72 |  | 2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-[4-(甲氧基)苯基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 73 |  | 2-氨基-6-(4-氯苯基)-8-乙基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 74 |  | 2-氨基-6-(3-氯苯基)-8-乙基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 75 |  | 2-氨基-8-乙基-6-异噁唑基-4-基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 76 |  | 2-氨基-8-乙基-6-呋喃-2-基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |

| | | |
|----|---|--|
| 77 |  | 2-氨基-6-(2,4-二氯苯基)-8-乙基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 78 |  | 5-(2-氨基-8-乙基-4-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)噻吩-2-甲腈 |
| 79 |  | 2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-嘧啶-5-基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 80 |  | 2-氨基-8-乙基-6-(1H-咪唑-5-基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 81 |  | 2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-(1H-1,2,3-三唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 82 |  | 2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-(1H-吡唑-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |

| | | |
|----|---|---|
| 83 |  | 2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-(1,3-噻唑-2-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 84 |  | 2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-(1H-四唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 85 |  | 2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 86 |  | 2-氨基-6-溴-8-环戊基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 87 |  | 2-氨基-4,8-二乙基-6-(1H-吡唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |
| 88 |  | 2-氨基-8-环戊基-4-甲基-6-(1,3-噻唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 |

通用给药

[00138]在一方面,本发明提供了包含本发明的PI3K抑制剂以及药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。在某些其他具

体的实施方案中,通过口服途径给药。可通过任何可接受的给药方式或用于类似用途的药物给予纯形式或适当的药物组合物形式的本发明的化合物或其药学上可接受的盐。因此,可例如口服、经鼻、肠胃外(静脉内、肌肉或皮下)、局部、经皮、阴道内、膀胱内、脑池内
5 (intracisternally)或直肠给予固体、半固体、冻干粉剂或液体剂型形式,例如片剂、栓剂、丸剂、软弹性和硬明胶胶囊剂、粉剂、溶液剂、混悬剂或气溶胶等适用于简单给予精确剂量的特定的单位剂型。

[00139]所述组合物包含常规的药物载体或赋形剂和作为活性剂的本发明化合物,且除此以外,可包含载体和佐剂等。

10 [00140]佐剂包括防腐剂、润湿剂、混悬剂、甜味剂、调味剂、香料、乳化剂和分散剂。可通过各种抗菌剂和抗真菌剂确保防止微生物作用,例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等。还可包含等渗试剂,例如糖、氯化钠等。可通过使用延迟吸收的药物(例如单硬脂酸铝和明胶)达到可注射药物形式的延长吸收,。

15 [00141]如果需要,本发明的药物组合物还可包含少量辅助物质,例如润湿剂或乳化剂、pH 缓冲剂、抗氧化剂等,例如柠檬酸、失水山梨糖醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、丁基化的羟基甲苯等。

[00142]制剂的选择取决于各种因素,例如给药方式(例如口服给予片剂、丸剂或胶囊剂形式的制剂)和药用物质的生物利用率。基于
20 可通过提高表面积即降低粒径来提高生物利用率的原理,近来已开发特别用于生物利用率差的药物的药物制剂。例如美国专利 4,107,288 描述了一种粒径为 10-1,000nm 的药物制剂,其中将活性物质负载于大分子的交联基质上。美国专利 5,145,684 描述了药物制剂的生产,其中在表面改性剂的存在下,将药物物质研磨成纳米颗粒(平均粒径为
25 400nm),随后在液体介质中分散,得到具有非常高生物利用率的药物制剂。

[00143]适用于肠胃外注射的组合物可包含生理学上可接受的无菌水性或非水性溶液剂、分散剂、混悬剂或乳剂和用于重建成无菌可

注射的溶液剂或分散体的无菌粉剂。合适的水性和非水性载体、稀释剂、溶剂或赋形剂的实例包括水、乙醇、多元醇(丙二醇、聚乙二醇、甘油等)、其合适的混合物、植物油(例如橄榄油)和可注射的有机酯例如油酸乙酯。例如通过使用包衣例如卵磷脂,在分散体的情况下,通过保持所需的粒径和通过使用表面活性剂可保持适当的流动性。

[00144]给药的一条具体的途径为口服,使用可根据待治疗的疾病状态的严重性进行调节的方便的日剂量方案。

[00145]用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在这种固体剂型中,将活性化合物与至少一种惰性常规赋形剂(或载体)例如柠檬酸钠或磷酸二钙或以下物质混合:(a)填料或增量剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸;(b)粘合剂,例如纤维素衍生物、淀粉、藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯树胶;(c)润湿剂,例如甘油;(d)崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、交联羧甲基纤维素钠、复杂的硅酸盐和碳酸钠;(e)溶液阻滞剂,例如石蜡;(f)吸收促进剂,例如季铵化合物;(g)润湿剂,例如十六烷醇和甘油单硬脂酸酯、硬脂酸镁等;(h)吸附剂,例如高岭土和膨润土;和(i)润滑剂,例如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠或其混合物。在胶囊剂、片剂和丸剂的情况下,剂型还可包含缓冲剂。

[00146]可使用包衣和外壳(例如肠衣和本领域众所周知的其他形式)制备如上所述的固体剂型。固体剂型可包含安慰剂(pacifying),且还可为以延迟的方式在肠道的某一部分中释放一种或多种活性化合物的组合物。可用的包埋组合物的实例有聚合物物质和蜡。在适当的情况下,活性化合物还可为含有一种或多种上述赋形剂的微胶囊形式。

[00147]用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液剂、混悬剂、糖浆剂和酏剂。例如通过将本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物和任选的药物佐剂溶解、分散等在载体中制备这种剂型,所述载体例如水、盐水、水性右旋糖、甘油、乙醇等;

增溶剂和乳化剂，例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苜醇、苯甲酸苜酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺；油特别是棉子油、落花生油、玉米胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和失水山梨糖醇的脂肪酸酯；或这些物质的混合物等，从而
5 形成溶液或混悬液。

[00148]除了活性化合物以外，混悬剂还可包含混悬剂，例如乙氧基化的异十八醇、聚氧乙烯山梨糖醇和失水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂和黄芪胶或这些物质的混合物等。

[00149]用于直肠给药的组合物例如为栓剂，可通过将本发明的
10 化合物与例如合适的非刺激性赋形剂或载体混合制备，所述赋形剂或载体例如在正常温度下为固体但在体温下为液体的可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡，因此在合适的体腔内熔融并在体腔内释放活性组分。

[00150]用于局部给予本发明化合物的剂型包括软膏、粉剂、喷雾剂和吸入剂。根据需要在无菌条件下，将活性组分与生理学上可接
15 受的载体和任何防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。眼用制剂、眼用软膏、粉剂和溶液剂也包括在本发明的范围内。

[00151]压缩气体可用于以气溶胶的形式分散本发明的化合物。适用于该目的惰性气体为氮气、二氧化碳等。

[00152]通常根据预期的给药方式，所述药学上可接受的组合物
20 包含约 1%-约 99%重量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐以及 99%-1%重量的合适的药用赋形剂。在一个实施例中，所述组合物包含约 5%-约 75%重量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物，其余的为合适的药用赋形剂。

[00153]制备这种剂型的实际的方法为已知的，或者对于本领域
25 技术人员来说是显而易见的，例如参见 Remington 的 Pharmaceutical Sciences(药物科学)，第 18 版，(Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990)。在任何情况下，待给药的组合物包含治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐，用于根据本发明的教导治疗疾病

状态。

[00154]以治疗有效量给予的本发明的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物根据各种因素而变，包括使用的具体化合物的活性、代谢稳定性和化合物作用的时间长短、年龄、体重、全身健康状况、性别、饮食、给药方式和次数、排泄速率、药物联用、具体疾病状态的严重性和患者正进行的治疗。本发明的化合物可以约 0.1-约 1,000mg/天的剂量水平给予患者。对于体重为约 70kg 的正常的成人，例如剂量为约 0.01-约 100mg/kg 体重/天。但是，使用的具体的剂量可变化。例如剂量可取决于各种因素，包括患者的要求、待治疗病症的严重性和使用的化合物的药理活性。为具体患者确定最佳剂量为本领域普通技术人员众所周知的。

[00155]如果制成固定剂量，则该联合产品使用在上述剂量范围的本发明化合物和一种或多种在其批准剂量范围内的其他药物活性剂。当联合制剂不合适时，还可连续使用本发明化合物和已知的药学可接受的试剂。

[00156]以下在药物组合物实施例中描述包含式 I 的化合物的有代表性的药物制剂。

效用

[00157]使用生物实施例 1 中所述的测定测试本发明的某些化合物，确定为 PI3K 抑制剂。因此，式 I 的化合物用于治疗疾病，特别是其中 PI3K 活性对疾病的病理学和/或症状学有影响的癌症。例如其中 PI3K 活性对其病理学和/或症状学有影响的癌症包括乳腺癌、结肠癌、直肠癌、子宫内膜癌、胃癌、成胶质细胞瘤、肝细胞癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、黑素瘤、卵巢癌、宫颈癌、胰腺癌、前列腺癌、急性髓性白血病(AML)、慢性髓细胞性白血病(CML)或甲状腺癌。

[00158]度量 PI3K 活性以及化合物对其抑制的合适的体外测定为已知的。通常测定度量 PI3K 诱导的 ATP 消耗。有关体外测定 PI3K

活性的更进一步的详情参见以下生物实施例，实施例1。可使用如以下生物实施例2、3和4所述的测定确定细胞活性。癌症的合适的体内模型为本领域普通技术人员所公知。有关体内测定的更详细的内容参见以下生物实施例5-10。根据本文公开的各实施例以及本领域公开

5 的各实施例，本领域普通技术人员可确定本发明化合物的抑制活性。

[00158]度量PI3K活性以及化合物对其抑制的合适的体外测定为本领域技术人员所知。有关体外测定度量PI3K活性的更进一步的详情参见以下生物学实施例以及实施例1。根据本文公开的各实施例以及本领域公开

10 的各实施例，本领域普通技术人员可确定本发明化合物的抑制活性。

[00159]用于检测体外治疗癌症有效性的测试为本领域技术人员所知。此外，下文生物学实施例以及实施例2、3和4描述了基于细胞的肿瘤模型。

[00160]癌症的合适的体内模型为本领域普通技术人员所知。有关前腺癌、成胶质细胞瘤、肺癌和黑素瘤体内模型的更进一步的详情参见以下生物学实施例5、6、7、8、9和10。

15

中间体和本发明化合物的制备

[00161]可通过下述合成方法制备本发明的化合物。用于制备这些化合物的原料和试剂或者通过工业供应商例如Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.)或Bachem(Torrance, Calif.)得到，或者采用以下参考文献所述的方法，通过本领域技术人员已知的方法制备，所述参考文献例如Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis(用于有机合成的Fieser和Fieser试剂)，第1-17卷(John Wiley和Sons, 1991); Rodd的Chemistry of Carbon Compounds(碳化合物化学)，第1-5卷和补遗(Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions(有机反应)，第1-40卷(John Wiley和Sons, 1991)，March的Advanced Organic

20

25

Chemistry(高等有机化学), (John Wiley 和 Sons, 第4版)和 Larock 的 Comprehensive Organic Transformations(复杂有机转化)(VCH Publishers Inc., 1989)。这些流程仅用于说明某些可合成本发明化合物的方法, 并且可对这些流程进行各种改变, 参考本公开, 本领域技
5 术人员可提出这些改变。如果需要, 可使用常规的技术分离和纯化反应的原料和中间体, 所述技术包括但不限于过滤、蒸馏、结晶、色谱法等。可使用常规的方式包括物理常数和光谱数据表征这些材料。

[00162]除非另外说明, 否则本文所述的反应在大气压下进行, 温度范围为约-78℃至约 150℃, 更特别是约 0℃至约 125℃, 最特别
10 是约室温(即周围温度), 例如约 20℃下。除非另外说明(如在氢化反应的情况下), 否则所有的反应在氮气气氛下进行。

[00163]可通过本领域技术人员已知的技术制备前药。这些技术通常改变给定化合物中的适当官能团。这些改性的官能团通过常规处理或体内再生初始的官能团。可根据常规的方法制备本发明化合物的
15 酰胺和酯。对前药充分的讨论见 T. Higuchi 和 V. Stella 的“Pro-drugs as Novel Delivery Systems(作为新型递药体系的前药)”, 第14卷, A.C.S. Symposium Series 以及在 Bioreversible Carriers in Drug Design(药物设计中的生物可逆载体), Edward B. Roche 编辑, American
20 过引用结合到本文中用于所有的目的。

本发明的化合物或其药学上可接受的盐的结构中可具有不对称的碳原子或季铵化的氮原子。可通过本文所述的合成制备的式 I 的化合物可以单一的立体异构体、外消旋物以及对映异构体和非对映异构体的混合物形式存在。所述化合物还可以几何异构体形式存在。所有
25 的单一的立体异构体、外消旋物及其混合物和几何异构体意欲包括在本发明的范围内。本发明的某些化合物可以互变异构体形式存在。例如当存在酮或醛时, 分子可以烯醇形式存在; 当存在酰胺时, 分子可以亚氨酸形式存在; 当存在烯胺时, 分子可以亚胺形式存在。所有的

这些互变异构体包括在本发明的范围内。具体而言，咪唑基和吡唑基也可各自分别以其互变异构形式咪唑基和吡唑3基存在。无论使用何种结构或术语，各互变异构体包括在本发明的范围内。

[00164]本发明还包括式 I 化合物的 N-氧化物衍生物和被保护的
5 衍生物。例如当式 I 的化合物包含可氧化的氮原子时，可通过本领域公知的方法将氮原子转化为 N-氧化物。当式 I 的化合物包含基团例如羟基、羧基、巯基或包含氮原子的任何基团时，可使用合适的“保护基团”保护这些基团。合适的保护基团的全面的列举可见 T. W. Greene, protective Groups in Organic Synthesis(有机合成中的保护基
10 团), John Wiley & Sons, Inc. 1991, 其公开的内容通过全文引用结合到本文中来。可通过本领域公知的方法制备式 I 化合物的被保护的衍生物。

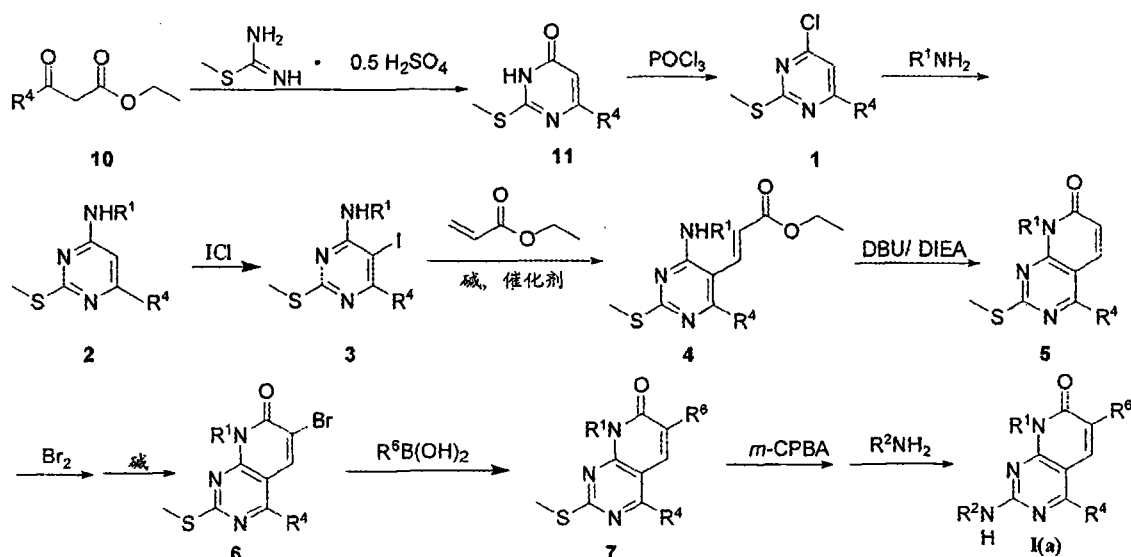
[00165]用于由立体异构体的外消旋混合物或非外消旋混合物制备和/或制备和分离单一的立体异构体的方法为本领域公知的。例如
15 可使用手性合成子或手性试剂制备光学活性(R)-和(S)-异构体,或使用常规的技术拆分。可通过本领域普通技术人员已知的方法拆分对映异构体(R-和 S-异构体),例如通过形成可例如通过结晶分离的非对映异构的盐或络合物;通过形成可例如通过结晶分离的非对映异构的衍生物,一种对映异构体与对映异构体-专一性试剂选择性反应,例如酶
20 氧化或还原,随后分离改性和未改性的对映异构体;或在手性环境中(例如在手性载体上,例如结合有手性配体的二氧化硅或手性溶剂存在下)进行气相-液相或液相色谱法。应理解的是,当通过上述分离方法中的一种将所需的对映异构体转化为另一化学物质时,可需要其他步骤释放所需的对映异构形式。或者可通过不对称合成,使用光学
25 活性试剂、底物、催化剂或溶剂合成特定的对映异构体,或者通过不对称的转化将对映异构体转化为另一种对映异构体。对于富含特定对映异构体的对映异构体的混合物,可通过重结晶进一步纯化为主要组分的对映异构体(伴随产率降低)。

[00166]此外,本发明的化合物可以含有药学上可接受的溶剂(例如水、乙醇等)的非溶剂化以及溶剂化形式存在。通常就本发明的目的而言,认为溶剂化形式等同于非溶剂化形式。

[00167]用于制备本发明化合物的化学知识为本领域熟练技术人员所知。实际上,可存在一种以上制备本发明化合物的方法。就特定实例而言,见 M. Barvian 等药物化学杂志(J. Med. Chem.) 2000, 43, 4606-4616; S. N. VanderWei 等药物化学杂志(J. Med. Chem.) 2005, 48, 2371-2387; P. L. Toogood 等药物化学杂志(J. Med. Chem.) 2005, 48, 2388-2406; J. Kaspavec 等四面体快报(Tetrahedron Letters) 2003, 44, 4567-4570; 及其引用的参考文献。也可见美国授权前公开的 US2004/0009993 A1 (M. Angiolini 等)(通过引用将其结合到本文)及其引用的参考文献。以下实施例阐述本发明,但不对其构成限定。通过引用将本文引用的所有参考文献整体结合到本文。

[00168]本发明化合物可依据流程 1 制备,其中 R^1 为任选取代的烷基, R^2 为氢或任选取代的烷基, R^4 为甲基或乙基, R^6 为苯基或杂芳基,各基团任选为一个、两个、三个、四个或五个 R^9 基团(如在发明概述中所定义)取代, R^2 为氢。

流程 1



20

[00169]在室温下,向市售的2-甲基-2-异硫脲硫酸盐在溶剂(例如水)中的溶液加入碱(例如碳酸钠)和式10中间体。搅拌反应混合物过夜或更短时间。中和后,通过过滤收集11,接着真空干燥。然后用 POCl_3 处理11,加热回流反应物约2h,然后真空浓缩至干。1无需进一步纯化而可直接用于下步反应。

[00170]式2中间体通过式1中间体与伯胺 R^1NH_2 在溶剂(例如水)中和加热条件下反应制备。然后在溶剂(例如甲醇)中和约 0°C 用一氯化碘处理2,并使其反应约过夜或更短时间,以使反应完全生成3。反应完成后,用丙酮研磨残留物。然后在溶剂(例如DMA)中、在碱(例如三乙胺)和催化剂(例如 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 和(+)-BINAP)存在下,使中间体3与丙烯酸乙酯反应。加热反应物至约 100°C ,并使其反应约过夜或更短时间,以使反应完全生成4。然后任选通过柱层析纯化4。

[00171]在室温、碱(例如DIPEA)存在下,用DBU处理4制备5。然后加热回流反应混合物,并反应约15h。蒸发溶剂后,用丙酮研磨残留物,过滤收集残留物得5。

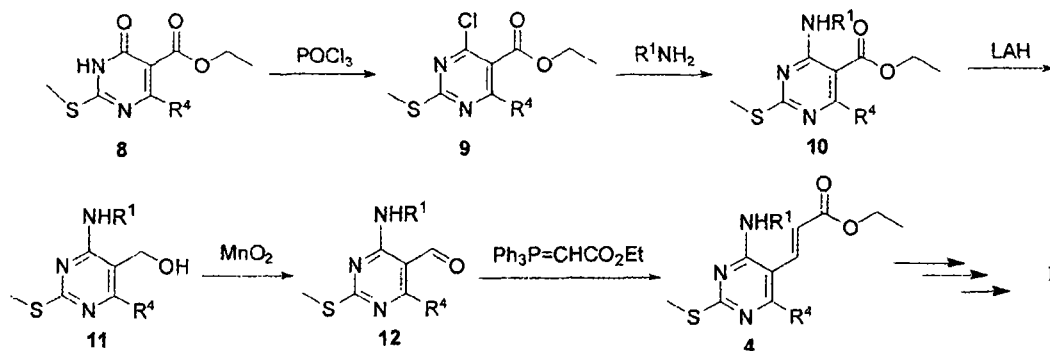
[00172]室温下,使5在(例如DCM)溶剂中与溴化剂(例如 Br_2)反应制备6。然后搅拌反应混合物约过夜。过滤所得产物,然后将其悬浮在溶剂(例如DCM)中,并用碱(例如三乙胺)处理。然后用水洗涤混合物,干燥剂(例如 Na_2SO_4)干燥得6。

[00173]然后在室温下,在溶剂(例如DME- H_2O 混合物)中、催化剂(例如 $\text{Pd}(\text{dpppf})$)和碱(例如三乙胺)存在下,使6与式 $\text{R}^6\text{B}(\text{OH})_2$ 硼酸(或酯)进行Suzuki偶联反应。加热回流反应混合物约4h。冷却至室温后,使反应混合物在水和乙酸乙酯中分配。分层后,干燥剂(例如 Na_2SO_4)干燥有机层得7。

[00174]然后在室温下,在溶剂(例如DCM)中,用m-CPBA氧化7的甲硫基,并搅拌约4h。减压去除溶剂后,在溶剂(例如二氧六环)中用式 R^2NH_2 胺处理所述产物,并室温搅拌约过夜,得式I化合物。

[00175]或者, 本发明化合物可依据流程 2 制备, 其中 R^1 为任选取代的烷基, R^4 为甲基或乙基, R^6 为苯基或杂芳基, 各基团任选为一个、两个、三个、四个或五个 R^9 基团(如在发明概述中所定义)取代, R^2 为氢。

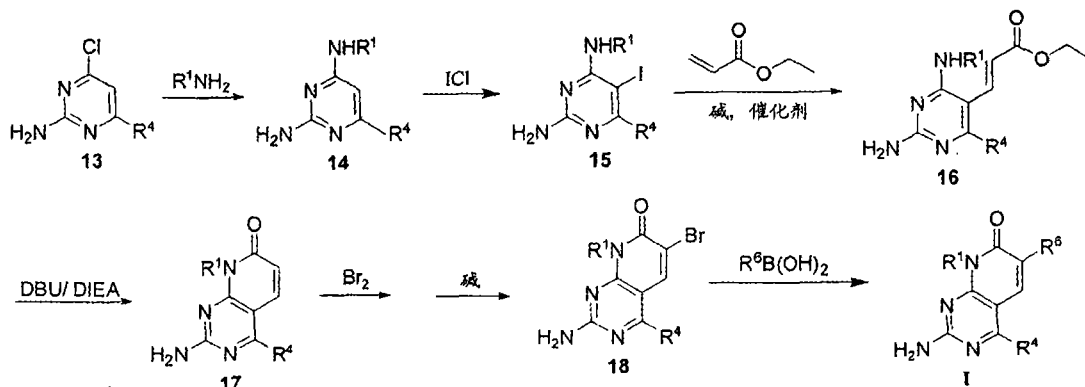
5 流程 2



[00176]式 9 中间体通过式 8 中间体与纯 $POCl_3$ 反应并加热制备。然后在溶剂(例如水、THF 和三乙胺)中和 $0^\circ C$ 下, 用伯胺 R^1NH_2 处理 9 得 10。减压去除溶剂后, 然后在溶剂(例如 THF)中和 $0^\circ C$ 下, 使中
10 中间体 10 与氢化锂铝反应。猝灭反应物并用水后处理后, 去除溶剂得晶体 11, 无需进一步纯化。在溶剂(例如二氯甲烷或氯仿)中和室温下, 用二氧化锰(II)处理 11, 过滤和去除溶剂后得醛 12。醛 12 可与(乙氧基羰基亚甲基)三苯基磷在回流的 THF 中进行 Wittig 反应, 得共用中
15 中间体 4。然后可利用流程 1 所述方法将 4 用于制备式 I 化合物。

[00177]本发明化合物可依据流程 3 制备, 其中 R^1 为任选取代的烷基, R^4 为甲基或乙基, R^6 为苯基或杂芳基, 各基团任选为一个、两个、三个、四个或五个 R^9 基团(如在发明概述中所定义)取代, R^2 为氢。

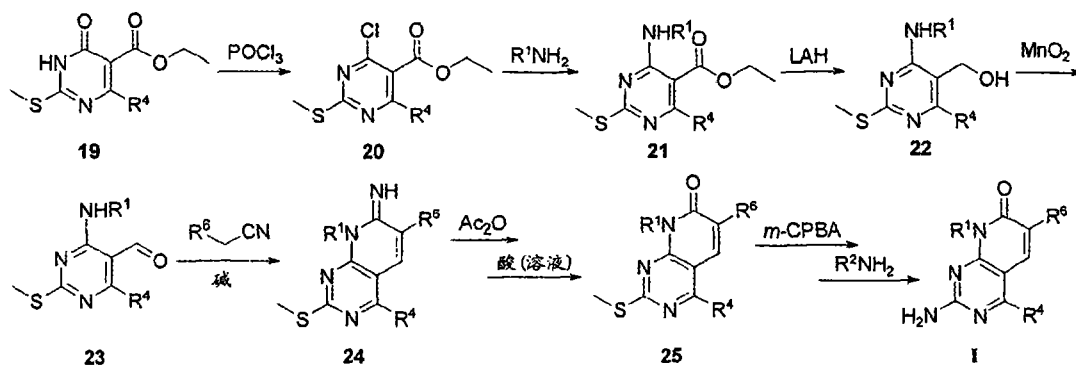
流程 3



[00178]式 14 中间体通过式 13 中间体与伯胺 R^1NH_2 在溶剂(例如水)中和加热条件下反应制备。然后在溶剂(例如甲醇)中和约 $0^\circ C$ ，用一氯化碘处理 14，并使其反应约过夜或更短时间，以使反应完全生成 15。反应完成后，用丙酮研磨残留物。然后在溶剂(例如 DMA)中、碱(例如三乙胺)和催化剂(例如 $Pd(OAc)_2$ 和 (+)BINAP)存在下，使中间体 15 与丙烯酸乙酯反应。加热反应物至约 $100^\circ C$ ，并使其反应约过夜或更短时间，以使反应完全生成 16。然后任选通过柱层析纯化 16。然后可利用流程 1 所述相同反应条件(由 4 制备 5 开始)，由 16 制备式 I 化合物。

[00179]本发明化合物可依据流程 4 制备，其中 R^1 为任选取代的烷基， R^4 为甲基或乙基， R^6 为苯基或杂芳基，各基团任选为一个、两个、三个、四个或五个 R^9 基团(如在发明概述中所定义)取代， R^2 为氢。

15 流程 4

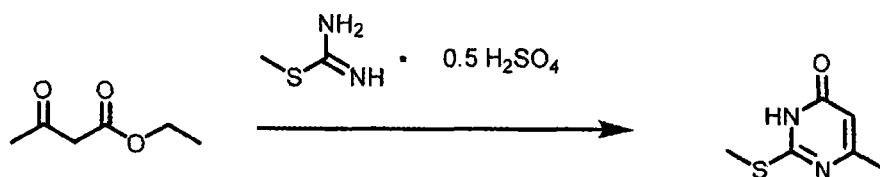


[00180]式 20 中间体通过式 19 中间体与纯 POCl_3 反应并加热制备。然后在溶剂(例如水、THF 和三乙胺)中和 0°C ，用伯胺 R^1NH_2 处理 20 得 21。减压去除溶剂后，在溶剂(例如 THF)中和 0°C 下，使中间体 21 与氢化锂铝反应。猝灭和水后处理后，去除溶剂得晶体 22，
 5 无需进一步纯化。在溶剂(例如二氯甲烷或氯仿)中和室温下，用二氧化锰(II)处理 22，过滤和去除溶剂后得醛 23。在碱(例如碳酸钾或氢氧化钠)存在下和质子溶剂中，使 23 和芳香腈经 Knoevenagel 缩合，得环亚胺 24。用乙酸酐将所述亚胺乙酰化，然后在酸溶液存在下和加热条件下进行水解得 25。接着，可在室温下用 *m*-CPBA 将 25 氧化为相
 10 应的砜，并用铵取代得 I。

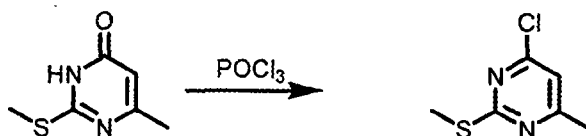
合成实施例

实施例 1

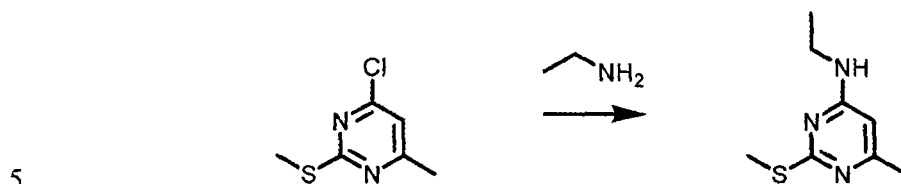
2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-(1H-吡唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-
 15 酮



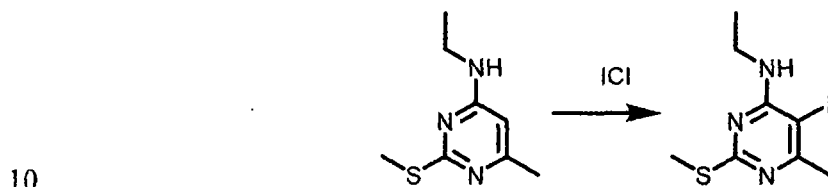
[00181]在室温下，向 2-甲基-2-异硫脲硫酸盐(Aldrich, 58.74 g, 0.422 摩尔)的水(1000 mL)溶液加入碳酸钠(81.44 g, 0.768 摩尔)和乙酰乙酸乙酯(50 g, 0.384 摩尔)。搅拌反应混合物过夜。中和至 $\text{pH}=8$
 20 后，过滤收集固体，接着真空干燥过夜得到产物 6-甲基-2-(甲硫基)嘧啶-4(3H)-酮(57.2 g, 95%产率)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.47 (bs, 1H), 5.96 (bs, 1H), 2.47(s, 3H), 2.17 (s, 3H)。



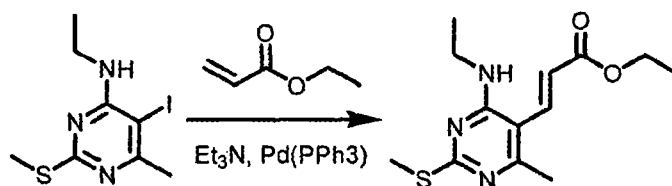
[00182]向含 6-甲基-2-(甲硫基)嘧啶-4(3H)-酮(19 g, 121.6 mmol)的圆底烧瓶加入 POCl_3 (30 mL)。加热回流反应混合物 2 h, 然后在旋转蒸发器上浓缩至干。不进行进一步纯化而直接将粗 4-氯-6-甲基-2-(甲硫基)嘧啶用于下步反应。



[00183]向上述 4-氯-6-甲基-2-(甲硫基)嘧啶加入 30 mL 70%的乙胺水溶液。50℃加热反应混合物 3 h。反应完成后, 在旋转蒸发器上真空蒸发过量乙胺。过滤固体并真空干燥得 N-乙基-6-甲基-2-(甲硫基)嘧啶-4-胺(20 g, 90%产率)。

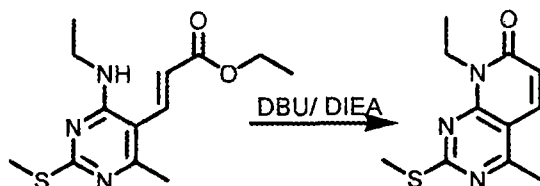


[00184]在 0℃向 N-乙基-6-甲基-2-(甲硫基)嘧啶-4-胺(20 g, 121.6 mmol)的甲醇溶液分批加入一氯化碘(26.58 g, 163.7 mmol)。然后搅拌反应混合物过夜。蒸发溶剂后, 用丙酮研磨残留物。过滤收集产物 N-乙基-5-碘-6-甲基-2-(甲硫基)嘧啶-4-胺(25.2 g, 75%产率)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.37 (bs, 1H), 3.52 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

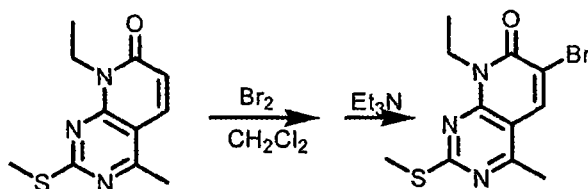


[00185]向 N-乙基-5-碘-6-甲基-2-(甲硫基)嘧啶-4-胺(25.2 g, 81.48 mmol)的 DMA(260 mL)溶液加入丙烯酸乙酯(12.23 g, 122.2 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3.65 g, 16.25 mmol)、(+)-BINAP 和三乙胺(24.68 g, 244.4 mmol)。然后加热反应混合物至 100℃, 并反应过夜。蒸发溶剂后,

用水稀释残留物，用乙酸乙酯萃取水层。通过硅胶柱层析(6-8%的乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱液)分离，得产物(E)-3-(4-(乙基氨基)-6-甲基-2-(甲硫基)嘧啶-5-基)丙烯酸乙酯(16.8 g, 73%产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.65 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.15 (bs, 1H), 4.28 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.54 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

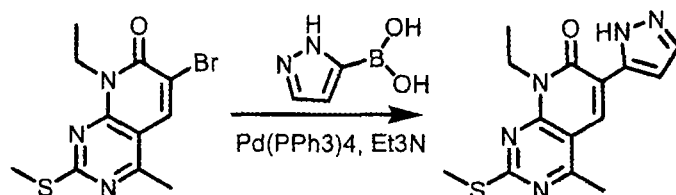


[00186]在室温下，向(E)-3-(4-(乙基氨基)-6-甲基-2-(甲硫基)嘧啶-5-基)丙烯酸乙酯(16.8 g, 59.8 mmol)的 DIPEA 溶液加入 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(DBU, 18.21 g, 119.6 mmol)。然后加热反应混合物至回流，并反应 15 h。蒸发溶剂后，用丙酮研磨残留物。过滤收集产物 8-乙基-4-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(10.77 g, 77%产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.78 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.5 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

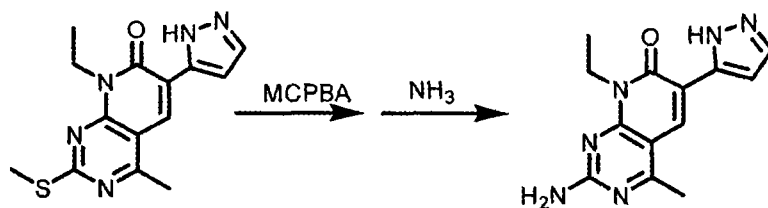


[00187]在室温下，向 8-乙基-4-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(6.31 g, 26.84 mmol)的 DCM 溶液滴加 Br₂(4.79 g, 29.52 mmol)。然后室温搅拌反应物混合物过夜。过滤后，将固体悬浮在 DCM(100 mL)中，并加入三乙胺(20 mL)。用水洗涤混合物，Na₂SO₄ 干燥，蒸发 DCM 后得产物 6-溴-8-乙基-4-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(6.96 g, 83%产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.22 (s,

1H), 4.56 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.2Hz, 3H).



[00188]在室温下,向 6-溴-8-乙基-4-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(0.765 g, 2.43 mmol)的 DME-H₂O(10:1 11 mL)溶液加入 1H-吡唑-5-基硼酸(Frontier, 0.408 g, 3.65 mmol)、[1,1'-二(二苯基膦)二茂]二氯化钯(II)络合物(Pd(dpppf)/CH₂Cl₂, 0.198 g, 0.243 mmol)和三乙胺(0.736 g, 7.29 mmol)。然后加热反应混合物至回流,并反应 4 h。冷却至室温后,使反应混合物在水和乙酸乙酯中分配。分层后,Na₂SO₄干燥有机层,通过硅胶柱层析得产物 8-乙基-4-甲基-2-(甲硫基)-6-(1H-吡唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(0.567 g, 77%产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 13.3 (bs, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.82-7.07 (m, 2H), 4.45 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7.2Hz, 3H)。



[00189]在室温下,向 8-乙基-4-甲基-2-(甲硫基)-6-(1H-吡唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(0.123 g, 0.41 mmol)的 DCM(2 mL)溶液分批加入 MCPBA(0.176 g, 77%, 0.785 mmol)。然后搅拌反应混合物 4 h。蒸发 DCM 后,加入二氧六环(1 mL)和氨水(1 mL)。室温搅拌反应物过夜。通过硅胶柱层析得产物 2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-(1H-吡唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(50.4 mg)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.41 (s, 1H), 7.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.0Hz, 1H), 4.51 (q, J = 7.2Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.2Hz, 3H); MS (EI) C₁₃H₁₄N₆O: 271.3 (MH⁺)。

[00190]利用相同或类似的合成方法和用合适的试剂替代,制备了以下化合物:

实施例 1a. 2-(氨基)-8-乙基-4-乙基-6-(1H-吡唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.40 (s, 1H), 7.27 (bs, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.40 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.95 (d, $J = 7.20$ Hz, 2H), 1.14 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.08 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.89 (m, 1H), 0.24 (m, 2H), 0.01 (m, 2H); MS (EI) $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}$: 285.2 (MH^+).

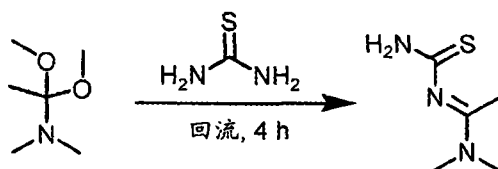
实施例 1b. 8-乙基-4-甲基-2-(甲基氨基)-6-(1H-吡唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$): δ 8.39 (s, 1H), 7.60 (bs, 1H), 6.93 (bs, 1H), 4.53 (bs, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.84 (bs, 3H), 1.33 (bs, 3H); MS (EI) $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}$: 285.3 (MH^+).

实施例 1c. 8-乙基-2-[(2-氟乙基)氨基]-4-甲基-6-(1H-吡唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$): δ 8.34 (bs, 1H), 7.25 (bs, 1H), 6.90 (bs, 1H), 4.60 (dt, $J = 5.2, 2.2$ Hz, 2H), 4.49 (q, $J = 7.20$ Hz, 2H), 3.78 (dt, $J = 5.2, 2.2$ Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (EI) $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{FN}_6\text{O}$: 317.3 (MH^+).

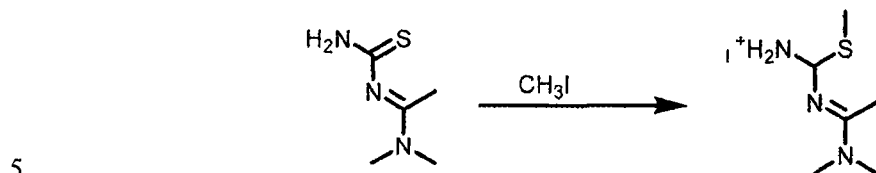
实施例 1d. 2-氨基-8-环戊基-4-甲基-6-(1H-吡唑-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13.10 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.20 (bs, 2H), 6.01 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.60 (m, 2H); MS (EI) $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}$: 311.8 ($\text{M}+\text{H}$).

中间体 1

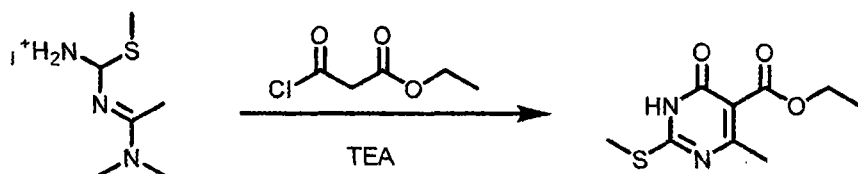
合成(E)-3-(4-(乙基氨基)-6-甲基-2-(甲硫基)嘧啶-5-基)丙烯酸乙酯的其他路线



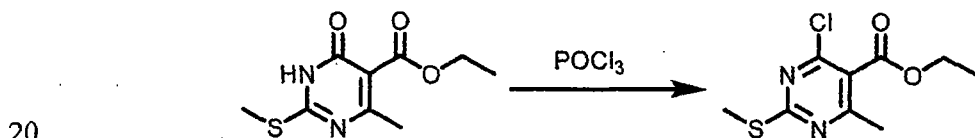
[00191]将 N,N-二甲基乙酰胺缩二甲醇(75 g, 0.56 摩尔)加入硫脲(33.0 g, 0.43 摩尔)的二氯甲烷悬浮液中。加热回流混合物 4 h。去除溶剂, 残留物自 5% 的 MeOH 和乙醚结晶得(IE)-N'-(氨基硫代羰基)-N,N-二甲基乙亚胺酰胺(47.8 g, 76%产率)。



[00192]室温搅拌(IE)-N'-(氨基硫代羰基)-N,N-二甲基乙亚胺酰胺(47.8 g, 0.33 摩尔)的碘甲烷(150 mL)和 THF(350 mL)悬浮液 18 h。减压蒸发混合物。加入 5% 的 MeOH 和乙醚后, 化合物沉淀析出, 过滤收集得(IE)-N'-[氨基(甲硫基)甲基]-N,N-二甲基乙亚胺酰胺氢碘酸盐(91.0 g, 96%产率)。

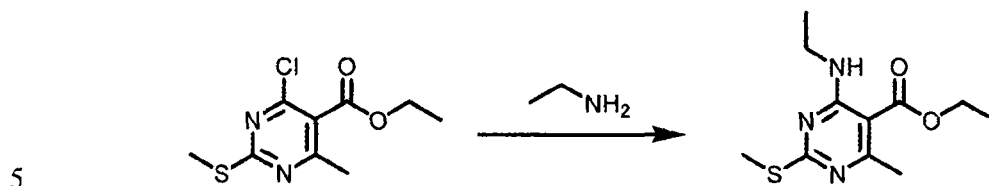


[00193]在氮气气氛中, 向(IE)-N'-[氨基(甲硫基)甲基]-N,N-二甲基乙亚胺酰胺氢碘酸盐(73.0 g, 0.26 摩尔)的无水二氯甲烷(900 mL)溶液加入 3-氯-3-氧代丙酸乙酯(44 mL, 95% Lancaster, 0.34 摩尔)。室温搅拌混合物 4 h, 冷却至 0℃, 然后加入三乙胺(107 mL, 0.78 摩尔)。搅拌反应混合物过夜。去除溶剂, 加入 H₂O。用醋酸调节 pH 至 pH=5.0, 用乙酸乙酯萃取, 然后蒸发, 并从合适的溶剂(乙酸乙酯-己烷混合溶剂, 乙酸乙酯为约 20%)中结晶。真空干燥得 4-甲基-2-(甲硫基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酸乙酯(36.5 g, 62%产率)。



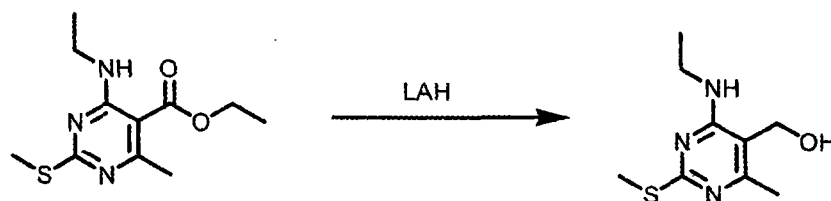
[00194]加热回流 4-甲基-2-(甲硫基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酸乙酯(60 g, 0.26 摩尔)和氯化氧磷(POCl₃, 320 mL)的溶液 4-5 h(利用

TLC 监控反应, 使用 30% 的乙酸乙酯-己烷)。反应完成后, 在旋转蒸发仪上去除氯化氧磷。将残留物倒入冰水中, 并用乙酸乙酯萃取几次。在旋转蒸发仪上蒸发合并的有机层, 得粗 4-氯-6-甲基-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(65 g)。无需纯化而直接使用该化合物。



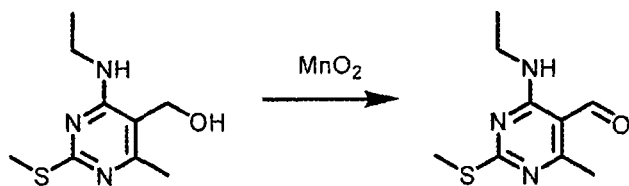
[00195]在 0℃ 下, 向 4-氯-6-甲基-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(65 g) 的 THF(1000 mL)和三乙胺(110 mL, 0.81 摩尔)溶液加入乙胺(2.0 M 的 THF 溶液, 0.81 摩尔)。室温搅拌该反应混合物过夜, 然后在旋转蒸发仪上去除溶剂。加入 H₂O, 用乙酸乙酯萃取混合物几次。在旋转蒸发仪上去除合并的有机层中的溶剂, 得 58 g(86%产率)4-(乙基氨基)-6-甲基-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯。无需进一步纯化而直接使用该原料。

10

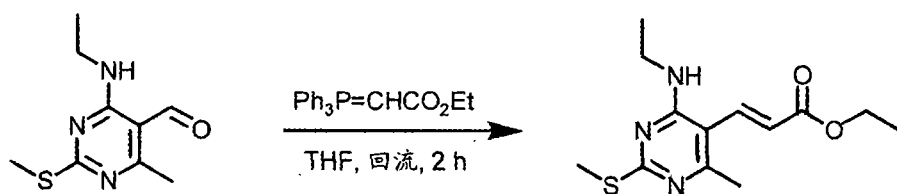


[00196]向氢化锂铝溶液(LAH, 1.0 M 的 THF 溶液, Aldrich, 450 mL)加入 4-(乙基氨基)-6-甲基-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲酸乙酯(57 g)的 THF(1000 mL)溶液。搅拌反应混合物过夜。冷却至 0℃ 后, 用 1:9 的 H₂O/THF 混合物小心猝灭反应混合物直至不再有气体放出, 然后用 H₂O(500 mL)稀释, 充分搅拌 2 h。用乙酸乙酯萃取所得浆状物几次。然后使水层滤过 Celite, 并再次用乙酸乙酯洗涤。用盐水洗涤合并的有机层, 干燥, 减压浓缩得 41.0 g(85%产率)[4-(乙基氨基)-6-甲基-2-(甲硫基)嘧啶-5-基]甲醇浅黄色晶体, 无需纯化而直接将其用于下步反应。

20



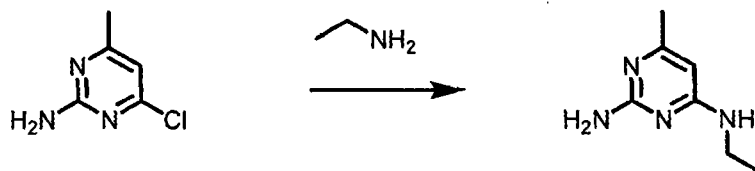
[00197]向4-(乙基氨基)-6-甲基-2-(甲硫基)嘧啶-5-基]甲醇(41.0 g)的氯仿(4000 mL)溶液加入氧化锰(125 g, 1.4 摩尔), 并室温搅拌 4 h. 加入更多的氧化锰直至观察到醇化合物消失。使反应混合物滤过
5 Celite, 用些许氯仿洗涤, 蒸发所有有机溶剂, 得 38 g(92%产率)4-(乙基氨基)-6-甲基-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醛无色固体, 无需纯化而直接将其用于下步反应。



[00198]向 4-(乙基氨基)-6-甲基-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醛(38 g, 180
10 mmol)的 THF(500 mL)溶液加入(乙氧基羰基亚甲基)三苯基膦(95%, Aldrich, 85.18 g, 244 mmol)。加热回流反应混合物 1.5 h, 同时利用 TLC 监控(己烷/乙酸乙酯为 4:1)。冷却反应物至室温, 并在旋转蒸发器上浓缩。直接柱层析(己烷/乙酸乙酯为 4:1), 得(E)-3-(4-(乙基氨基)-6-甲基-2-(甲硫基)嘧啶-5-基)丙烯酸乙酯白色晶体 46.14 g(91%产率)。
15

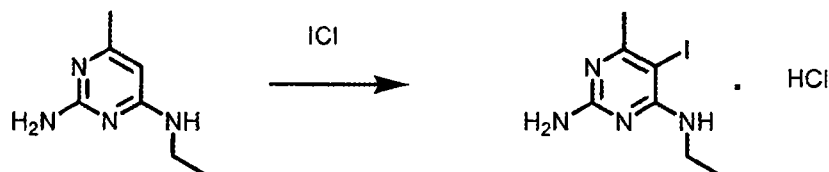
实施例 2

2-氨基-6-溴-8-乙基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮

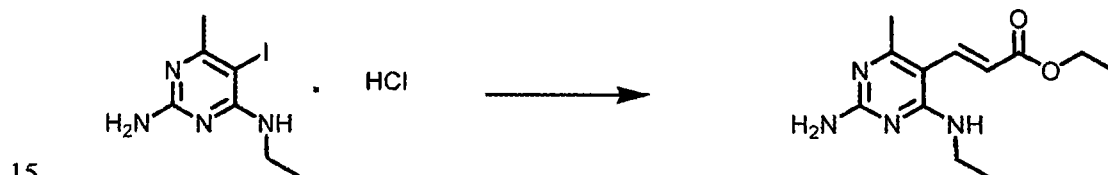


[00199]向装有顶部搅拌器的 3 颈 3L 烧瓶依次加入 2-氨基-4-氯-6-甲基嘧啶(Aldrich, 100 g, 0.696 摩尔, 1 当量)、乙胺(70%的乙胺水

溶液, Lancaster, 625 mL)、625 mL H₂O 和 125 mL TEA(0.889 摩尔, 1.28 当量)。搅拌混合物并加热回流 20 h, 在这段时间内反应物变成均相。使反应物冷却至室温。在旋转蒸发仪上去除挥发性的乙胺。形成沉淀。使包含沉淀的水溶液混合物在室温静置 2 h, 然后过滤。真空干燥得 106 g(100%产率)2-氨基-6-乙基氨基嘧啶无色固体。将该原料直接用于下步反应。

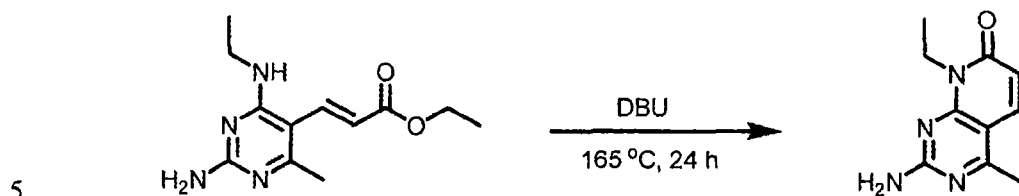


[00200]在 15°C 下, 向 2-氨基-6-乙基氨基嘧啶(98 g, 0.64 摩尔)的甲醇(1.6L)溶液分小批加入 ICl(115.0 g, 0.71 摩尔)。然后室温搅拌反应物混合物 3 h(利用 LC/MS 监控)。利用旋转蒸发仪蒸发溶剂后, 用丙酮研磨残留物。真空过滤和干燥得 2-氨基-6-乙基氨基-4-碘嘧啶盐酸盐(188.5 g, 分离后的产率为 93%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.58 (q, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.11 (t, 3H); MS (EI) C₇H₁₁N₄ClI: 279.1 (MH⁺)。



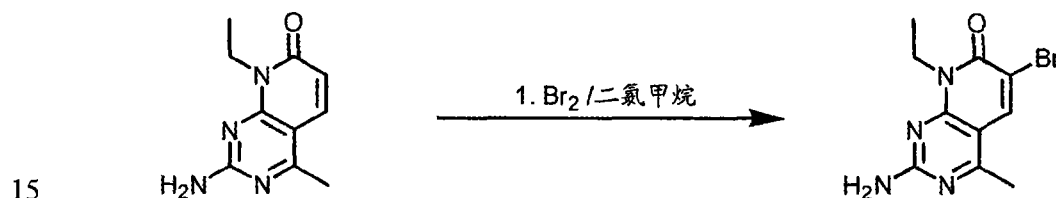
[00201]向装有顶部机械搅拌器的三颈圆底烧瓶加入 2-氨基-6-乙基氨基-4-碘嘧啶盐酸盐(188.5 g, 0.60 摩尔)、丙烯酸乙酯(221 mL, 2.0 摩尔)、三乙胺(285 mL, 2.0 摩尔)、DMF(1.3l)和四(三苯基膦)合钯(0)(Pd(PPh₃)₄, 31.3 g, 0.027 摩尔)。加热反应混合物至 95°C, 并搅拌 3 h(利用 LC/MS 监控)。反应完成后, 蒸发反应混合物至原体积的约 1/10, 并分配在 500 mL 乙酸乙酯和 1000 mL 水中。用乙酸乙酯萃取水层 5 次。蒸发乙酸乙酯后, 从丙酮重结晶得(E)-3-(2-氨基-4-(乙基氨基)-6-甲基嘧啶-5-基)丙烯酸乙酯(100 g, 67%产率)。¹H NMR (400 MHz,

CD₃OD) δ 7.48 (dd, $J_1 = 16.0$ Hz, $J_2 = 4.0$ Hz, 1H), 6.20 (dd, $J_1 = 16$ Hz, $J_2 = 4$ Hz, 1H), 4.25 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.51 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.3 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.2 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H). MS (EI) C₁₂H₁₈N₄O₂: 251.3 (MH⁺).



[00202]将(E)-3-(2-氨基-4-(乙基氨基)-6-甲基咪唑-5-基)丙烯酸乙酯(4.50 g, 18.0 mmol)加入 DBU(10.95 g, 4.0 当量)中, 加热混合物至 165°C, 并搅拌 24 h。然后, 冷却混合物至 70°C, 接着加入 H₂O(20 mL)以沉淀析出晶体, 并室温搅拌 1 h。收集晶体, 用 H₂O 和丙酮洗涤, 真空干燥得 2.70 g(73.5%产率 2-氨基-8-乙基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮浅黄褐色固体。LC/MS: 计算为 C₁₀H₁₂N₄O(204.2)。实测值: 205.31(M+1); HPLC 分析纯度: 98.5%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.9 (d, 1H), 7.20 (bs, 2H), 6.20 (m, 1H), 4.20 (q, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.20 (t, 3H); MS (EI) C₁₀H₁₂N₄O: 205.11 (MH⁺).

10

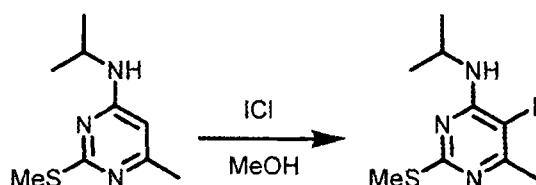


[00203]将 2-氨基-8-乙基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(2.70 g, 13.2 mmol)加入二氯甲烷(100 mL)中, 然后缓慢加入溴(0.75 mL, 1.10 当量)。室温搅拌该反应混合物 3 h。然后, 真空蒸发溶剂近 80% 体积反应混合物, 加入丙酮得 3.54 g 2-氨基-6-溴-8-乙基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮棕褐色固体。LC/MS: 计算为 C₁₀H₁₁BrN₄O(283.12)。实测值: 285.15(M+2)。HPLC 分析纯度: 97.7%。

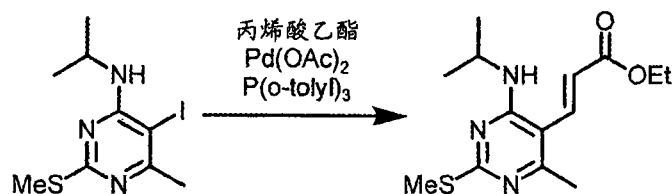
20

实施例 3

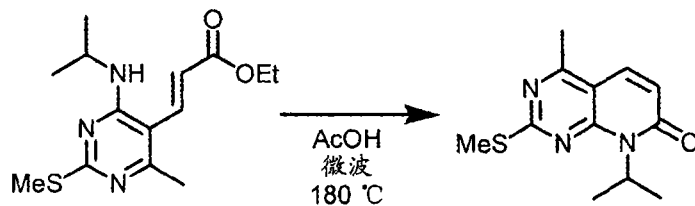
2-氨基-4-甲基-8-(甲基乙基)-6-(1H-吡唑-3-基)吡啉并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮



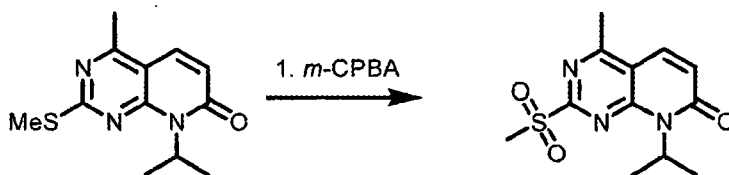
[00204]室温下，向利用如实施例 1 所述类似方法制备的粗 N-异丙基-6-甲基-2-(甲硫基)嘧啶-4-胺(44.6 g, 224 mmol)的甲醇(400 mL)溶液分小批加入 ICl(40.0 g, 246 mmol)。然后搅拌反应混合物 3 h，并利用 LC/MS 监控。旋转蒸发器蒸发溶剂后，用丙酮研磨残留物得 5-碘-N-异丙基-6-甲基-2-(甲硫基)嘧啶-4-胺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.37 (br m, 1H), 4.47 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.41 (d, J = 6.4, 6H)。



[00205]将 5-碘-N-异丙基-6-甲基-2-(甲硫基)嘧啶-4-胺(8.1 g, 26.2 mmol)、丙烯酸乙酯(5.24 g, 52.4 mmol)、三乙胺(10.6 g, 105 mmol)、乙酸钯(II)(1.17 g, 5.23 mmol)和三邻甲苯基膦(1.59 g, 5.23 mmol)依次加入压力管中的 10.8 mL DMA 中，并密封。加热反应混合物至 100 °C，搅拌过夜。所述反应物滤过短二氧化硅柱并用 ACN 洗涤猝灭。蒸发溶剂，用乙酸乙酯稀释，然后依次用 10%的 LiCl 水溶液、水和盐水萃取。备注：萃取为去除所有 DMA 进而层析拆分所必需。硅胶柱层析纯化所述试样，使用 20%的乙酸乙酯/己烷作为洗脱液。合并所需部分，减压得到 2.5 g(34%产率)(2E)-3-[4-(异丙基氨基)-6-甲基-2-(甲硫基)嘧啶-5-基]丙烯酸乙酯黄色/橙色油状物。

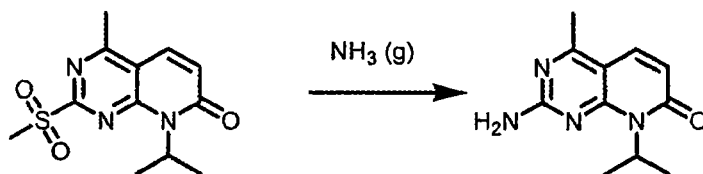


[00206]稍稍加热使(E)-3-(4-(异丙基氨基)-6-甲基-2-(甲硫基)嘧啶-5-基)丙烯酸乙酯(2.5 g, 8.46 mmol)溶解在醋酸中。将试样置于 180 °C、300w 和 200PSI 的微波反应器中 6 h。利用硅胶柱层析纯化所述
5 产物，用 20%的乙酸乙酯/己烷洗脱。合并所需部分，减压得 8-异丙基-4-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮黄色粉末(1.20 g, 57%产率)，然后高真空干燥过夜。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, *J* = 9.6, 1H), 6.58 (d, *J* = 9.6, 1H), 5.84 (br s, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.63 (d, *J* = 6.8, 6H)。



10

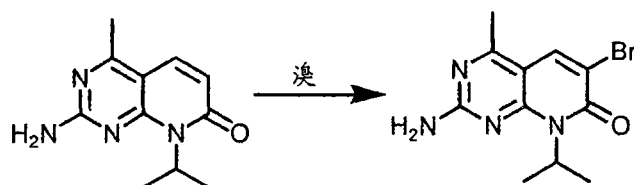
[00207]将 8-异丙基-4-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(5.38 g, 21.59 mmol)溶解在 100 mL DCM 中。搅拌下向所述溶液加入 m-CPBA(13.97 g, 64.78 mmol)。室温搅拌反应物 2.5 h。LCMS 表明反应已完成。用 300 mL DCM 和 300 mL K₂CO₃ 稀释试样，加入碱
15 后形成白色沉淀，溶解在过量 H₂O 中。接着用 H₂O 和盐水萃取有机层，然后 Na₂CO₃ 干燥。蒸发溶剂得产物 8-异丙基-4-甲基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(6.0 g, 99%产率)浅黄色油状物，立即将其用于下步反应。



20

[00208]将 8-异丙基-4-甲基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(约 3.0 g)溶解在 350 mL 压力管中的 50 mL THF 中。搅拌下

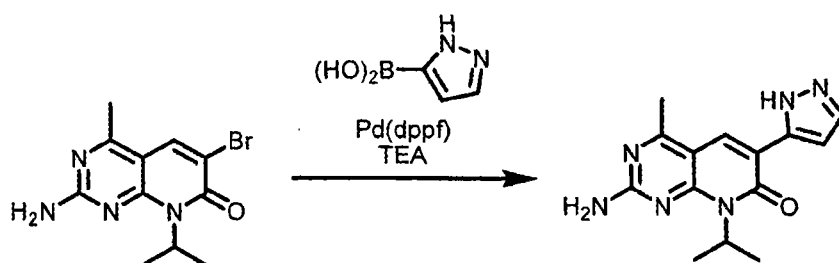
将 $\text{NH}_3(\text{g})$ 鼓入并通过所述溶液 1.5 分钟。在约 120 秒观察到颜色由浅黄色变为橄榄绿。密封所述压力管，室温搅拌过夜。形成沉淀。将包含沉淀的反应混合物减压至基本不含溶剂，过滤，用少量冷 THF 洗涤得 2.88 g 2-氨基-8-异丙基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮。



5

[00209] 在 0°C 向溶解在 80 mL DCM 中的 2-氨基-8-异丙基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 (2.88 g, 13.19 mmol) 溶液加入 (4.21 g, 26.39 mmol) 溴。自冰浴移开反应容器，室温反应过夜。LCMS 表明原料完全转化为产物。蒸发试样以去除 DCM 和过量溴。使橙色固体稀释在乙酸乙酯中，依次用 10% 的 NaHSO_3 、 H_2O 和盐水萃取。 Na_2SO_4 干燥有机层，过滤，减压至干得 2-氨基-6-溴-8-异丙基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮浅黄色粉末 (2.2 g, 56% 产率)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (s, 1H), 5.83 (m, 1H), 5.69 (br s, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.58 (d, $J = 6.8, 6\text{H}$)。

10



15

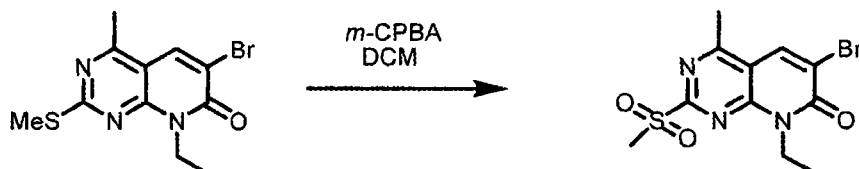
[00210] 在 350 mL 压力管中，将 2-氨基-6-溴-8-异丙基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 (1.50 g, 5.05 mmol)、1H-吡啶-3-基硼酸 (1.12 g, 10.09 mmol)、 K_2CO_3 (336 mg, 15.1 mmol) 和四(三苯基膦)合钯(0) (583 mg, 0.0504 mmol) 溶解在 50 mL 二氧六环和 5 mL H_2O 中。密封所述压力管，加热至 100°C ，反应过夜。观察到颜色发生改变。LCMS 表明不再存在原料。使试样滤过针筒过滤器，蒸干。将化合物溶解在乙酸乙酯中，并在己烷中研磨。利用 HPLC 纯化，得到纯度为 98% 的

20

2-氨基-8-异丙基-4-甲基-6-(1H-吡唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮
(195 mg, 13.7%产率)浅黄色粉末。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 12.97
(br s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.21 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 5.86 (br
s, 1H), 2.50 (m, 6H), 1.54 (s, 3H), MS (EI) C₁₄H₁₆N₆O: 285.0 (MH⁺).

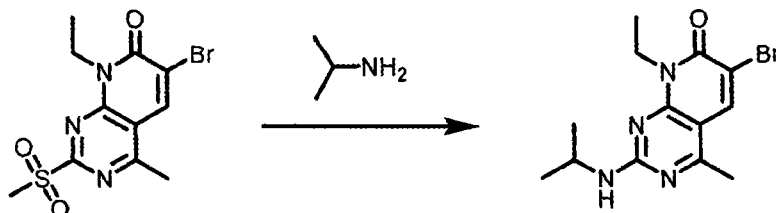
5

实施例 4



[00211]在室温下, 将 3-氯过苯甲酸(0.565 g, 3.27 mmol)加入 6-
溴-8-乙基-4-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(0.308 g,
10 0.980 mmol)的二氯甲烷(5.0 mL)溶液中。30 分钟后, 用二氯甲烷(50
mL)稀释反应物, 用饱和 NaHCO₃ 洗涤两次, 接着用盐水洗涤。分离
有机相, Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 真空浓缩。用乙酸乙酯沉淀残留物得
8-乙基-4-甲基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(302 mg,
89%产率)黄色固体。

15



[00212]搅拌下向(76.5 mg, 0.221 mmol)的 CH₂Cl₂(1.5 mL)溶液加
入异丙胺(709.9 mg, 12.0 mmol, 54 当量)。室温搅拌反应物 15 h。用
CH₂Cl₂ 稀释反应物, 用 2N NaOH、H₂O 和盐水萃取。Na₂SO₄ 干燥有
机层, 过滤, 浓缩。利用制备 HPLC 纯化粗原料。冷冻干燥包含产物
20 的部分, 得 19.9 mg(27.6%产率)6-溴-8-乙基-2-(异丙基氨基)-4-甲基吡
啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H),
5.30 (bs, 1H), 4.48 (bd, 2H), 4.18 (bs, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.62 (bs, 3H),
1.29 (m, 9H), MS (EI) C₁₃H₁₇BrN₄O: 325.2 (MH⁺).

[00213]利用相同或类似的合成方法和用合适的试剂替代,制备了以下化合物:

5 实施例 4b. 6-溴-2-(叔丁基氨基)-8-乙基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.08 (s, 1H), 5.47 (bs, 1H), 4.48 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.58 (bs, 3H), 1.49 (s, 9H), MS (EI) $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{BrN}_4\text{O}$: 339.2 (MH^+)

10 实施例 4c. 从 6-溴-2-(环戊基氨基)-8-乙基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.07 (s, 1H), 5.89 (bs, 1H), 4.49 (bd, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.07 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.31 (t, 3H), MS (EI) $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{BrN}_4\text{O}$: 351.2 (MH^+)

15 实施例 4d. 6-溴-2-(环己基氨基)-8-乙基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.07 (s, 1H), 5.41 (bs, 1H), 4.47 (bd, 2H), 3.84 (bs, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.05 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.64 (br m, 4H), 1.39 (m, 2H), 1.30 (m, 3H), MS (EI) $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{BrN}_4\text{O}$: 365.2 (MH^+)

20 实施例 4e. 6-溴-8-乙基-4-甲基-2-(2-吗啉代乙基氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.08 (s, 1H), 6.22 (bs, 1H), 4.48 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.74 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.57 (q, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.98 (bs, 2H), 2.63 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.30 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), MS (EI) $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BrN}_5\text{O}$: 396.2 (MH^+)

25 实施例 4f. 6-溴-8-乙基-4-甲基-2-[(3-吗啉代-4-基丙基)氨基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.07 (s, 1H), 6.23 (bs, 1H), 4.47 (bs, 1H), 3.75 (m, 4H), 3.57 (m, 2H), 2.52 (m, 4H), 2.48 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.28 (s, 3H), MS (EI) $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{BrN}_5\text{O}$: 410.2 (MH^+)

实施例 4g. 6-溴-2-{[3-(二甲基氨基)丙基]氨基}-8-乙基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.08 (s, 1H), 7.26 (bs, 1H), 4.47 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 2.78 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.52 (s,

3H), 2.50 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), MS (EI) $C_{15}H_{22}BrN_5O$: 369.2 (MH^+)

5 实施例 4h. 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.67 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.31 (bs, 1H), 2.54 (s, 3H), 4.32 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.52 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.15 (m, 6H); MS (EI) $C_{12}H_{16}N_4O$: 233.2 (MH^+).

10 实施例 4j. 6-溴-2-[[2-(二甲基氨基)乙基]氨基]-8-乙基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.37 (s, 1H), 7.83 (bt, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.34 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.42 (q, $J = 4.0$ Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.45 (t, $J = 4.0$ Hz, 2H), 1.83 (s, 6H), 1.20 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H); MS (EI) $C_{14}H_{20}BrN_5O$: 354.3 (M^+).

15 实施例 4k. 6-溴-2-(乙基氨基)-4-甲基-8-(1-甲基乙基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.04 (s, 1H), 6.66 (bs, 1H), 5.83 (sept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.54 (dq, $J = 12.8, 7.6$ Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.60 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (EI) $C_{13}H_{17}BrN_4O$: 324.9 (M^+).

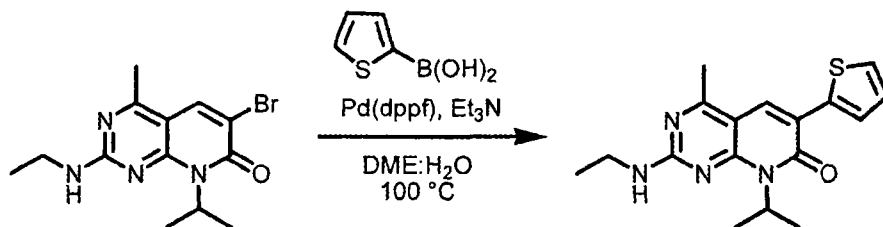
20 实施例 4m. 6-溴-8-乙基-4-甲基-2-吗啉-4-基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.09 (s, 1H), 4.45 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.30 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H); MS (EI) $C_{14}H_{17}BrN_4O_2$: 355.1 ($M2H^+$).

25 实施例 4n. 6-溴-8-乙基-4-甲基-2-[(苯基甲基)氨基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.09 (s, 1H), 7.32 (m, 5H), 5.86 (bs, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.43 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.13 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (EI) $C_{17}H_{17}BrN_4O$: 375.1 ($M2H^+$).

实施例 4p. 6-溴-8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.09 (s, 1H), 5.71 (bs, 1H), 4.48 (bs, 2H), 3.54 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.16 (m, 6H); MS (EI) $C_{12}H_{15}BrN_4O$: 311.9 (MH^+).

实施例 5

2-(乙基氨基)-4-甲基-8-(1-甲基乙基)-6-(2-噻吩基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮



5 [00214]将 Pd(dppf)二氯甲烷加合物(0.077 g, 0.095 mmol)加入 6-溴-2-(乙基氨基)-4-甲基-8-(1-甲基乙基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(0.154 g, 0.474 mmol)、2-噻吩硼酸(0.079 g, 0.616 mmol)和三乙胺(165 μ L, 1.19 mmol)的 DME:水(10:1)(1.5 mL)悬浮液中。加热反应物至
10 100 $^{\circ}$ C。5 h 后, 冷却反应物至室温, 滤过 Celite 柱, 真空浓缩。SiO₂ 纯化残留物(己烷:乙酸乙酯为 3:2), 得 2-(乙基氨基)-4-甲基-8-(1-甲基乙基)-6-(2-噻吩基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(28 mg, 18%产率)浅黄色固体: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.06 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 4.0, 1.2 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 4.8, 3.2 Hz, 1H),
15 5.93 (bsept, 1H), 5.13 (bs, 1H), 3.54 (pent, J = 7.2 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.66 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.28 (t, J = 7.6 Hz, 3H); MS (EI) C₁₇H₂₀N₄OS: 329.0 (MH⁺)。

[00215]利用相同或类似的合成方法和用合适的试剂替代, 制备了以下化合物:

20 实施例 5a. 2-(乙基氨基)-6-咪喃-2-基-4-甲基-8-(1-甲基乙基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.43 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.47 (t, J = 2 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 2.0, 0.8 Hz, 1H), 5.92 (bsept, 1H), 5.25 (bs, 1H), 3.53 (dq, J = 12.5, 7.6 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.65 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (EI) C₁₇H₂₀N₄O₂:
25 313.1 (MH⁺)。

实施例 5b. 2-(乙基氨基)-4-甲基-8-(1-甲基乙基)-6-(1H-吡唑-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.08 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.65 (bs, 1H), 5.93 (bs, 1H), 5.44 (bs, 1H), 3.55 (dq, $J = 12.8, 6.4$ Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.66 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 1.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H); MS (EI) $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}$: 313.3 (MH^+).

实施例 5c. 2-(乙基氨基)-4-甲基-6-(1H-吡唑-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{MeOH-}d_4$: $\text{TFA-}d$, 10:1): δ 8.59 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.59 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.28 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H); MS (EI) $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}$: 271.0 (MH^+).

10 实施例 5e. 8-环戊基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-(1H-吡唑-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.32 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.916 (s, 1H), 5.95 (m, 1H), 2.35 (bs, 2H), 1.95 (bs, 2H), 1.73 (bs, 2H), 1.61 (bs, 2H), 1.12 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), MS (EI) $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}$: 339.1 (MH^+)

15 实施例 5f. 6-(2,4-二氟苯基)-8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.78 (d, 2H), 7.52 (m, 1H), 6.85 (m, 2H), 5.38 (bs, 1H), 4.48 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.39 (m, 6H); MS (EI) $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$: 345.1 (MH^+).

20 实施例 5g. 6-(3-氯-4-氟苯基)-8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.79 (s, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 5.41 (bs, 1H), 4.45 (bs, 2H), 3.58 (m, 2H), 2.59 (m, 3H), 1.36 (m, 6H); MS (EI) $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClFN}_4\text{O}$: 361.0 (MH^+).

25 实施例 5h. 6-(2,4-二氯苯基)-8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.75 (s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 5.38 (bs, 1H), 4.42 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.24 (m, 6H); MS (EI) $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$: 377.0 (M^+), 379.0 ($\text{M}+2$)

实施例 5i. 6-(3,4-二氟苯基)-8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.79 (s, 1H), 7.59

(m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 5.39 (bs, 1H), 4.46 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.27 (m, 6H); MS (EI) $C_{18}H_{18}F_2N_4O$: 345.1 (MH^+).

实施例 5j. 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-[4-(苯氧基)苯基]吡啶并
[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.78 (s, 1H), 7.63
5 (d, 2H), 7.39 (t, 2H), 7.16 (t, 1H), 7.04 (d, 4H), 5.38 (bs, 1H), 4.47 (m,
2H), 3.57 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.26 (m, 6H); MS (EI) $C_{24}H_{24}N_4O_2$:
401.1 (MH^+).

实施例 5k. 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-萘-1-基吡啶并[2,3-d]嘧
啶-7(8H)-酮: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.84 (d, 2H), 7.80 (s, 1H),
10 7.73 (d, 1H), 7.48 (m, 4H), 5.39 (bs, 1H), 4.55 (bs, 2H), 3.59 (m, 2H),
2.54 (s, 3H), 1.37 (m, 6H); MS (EI) $C_{22}H_{22}N_4O$: 359.1 (MH^+).

实施例 5m. 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-[3-(三氟甲基)苯基]吡
啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.82 (m, 3H),
7.56 (m, 2H), 5.59 (bs, 1H), 4.47 (d, 2H), 3.51 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.30
15 (m, 6H); MS (EI) $C_{19}H_{19}F_3N_4O$: 377.1 (MH^+).

实施例 5n. 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-(2-噻吩基)吡啶并[2,3-d]
嘧啶-7(8H)-酮: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.09 (s, 1H), 7.64 (dd, J =
3.60, 1.20 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 5.20, 1.20 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 4.78,
3.60 Hz, 2H), 3.54 (qn, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.30 (m, 6H); MS (EI)
20 $C_{16}H_{18}N_4OS$: 315.0 (MH^+).

实施例 5p. 6-(3-氯苯基)-8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]
嘧啶-7(8H)-酮: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.78 (s, 1H), 7.65 (s, 1H),
7.56 (dd, 1H), 7.34 (m, 2H), 5.39 (bs, 1H), 4.43 (m, 2H), 3.57 (m, 2H),
2.59 (s, 3H), 1.32 (m, 6H); MS (EI) $C_{18}H_{19}ClN_4O$: 343.0 (MH^+).

25 实施例 5q. 6-(4-氯苯基)-8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]
嘧啶-7(8H)-酮: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.77 (s, 1H), 7.62 (dd,
2H), 7.40 (dd, 2H), 5.38 (bs, 1H), 4.47 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 2.59 (s,
3H), 1.39 (m, 6H); MS (EI) $C_{18}H_{19}ClN_4O$: 343.0 (MH^+).

实施例 5r. 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-[4-(三氟甲基)苯基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.80 (m, 3H), 7.63 (dd, 2H), 5.39 (bs, 1H), 4.51 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.33 (m, 6H); MS (EI) $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$: 343.0 (MH^+).

5 实施例 5s. 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-(3-噻吩基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.11 (dd, $J = 2.10, 0.90$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.52 (dd, $J = 3.90, 1.20$ Hz, 1H), 7.35 (qr, 1H), 5.33 (bs, 1H), 4.52 (qr, 2H), 3.54 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.28 (m, 6H); MS (EI) $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{OS}$: 315.0 (MH^+).

10 实施例 5t. 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-(4-甲基-2-噻吩基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.01 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.38 (bs, 1H), 4.58 (qr, 2H), 3.57 (m, 2H), 2.61 (s, 1H), 2.33 (s, 1H), 1.60 (s, 3H); MS (EI) $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OS}$: 329.0 (MH^+).

15 实施例 5u. 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-(4-甲基-3-噻吩基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.69 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 6.99 (m, 1H), 5.35 (bs, 1H), 4.51 (qr, 2H), 3.57 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.32 (m, 6H); MS (EI) $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{OS}$: 329.0 (MH^+).

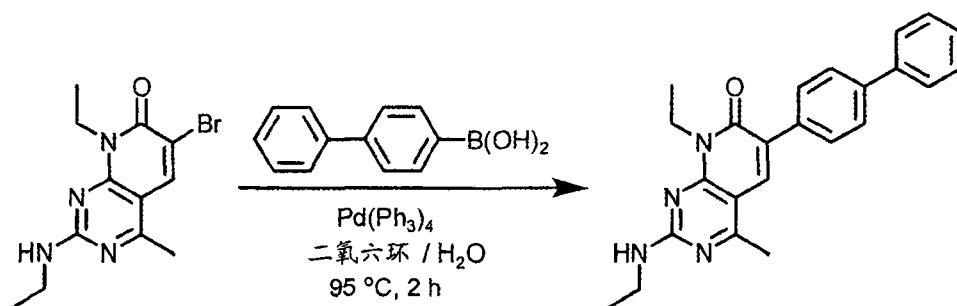
20 实施例 5v. 2-[8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基]-1H-吡咯-1-甲酸(1,1-二甲基乙基)酯: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.65 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 6.22 (m, 2H), 5.29 (bs, 1H), 4.41 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.22 (m, 6H); MS (EI) $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$: 398.0 (MH^+).

25 实施例 5w. 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-(1H-吡咯-2-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 11.1 (bs, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.29 (d, 1H), 5.28 (bs, 1H), 4.57 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.35 (m, 6H); MS (EI) $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$: 298.1 (MH^+).

- 实施例 5x. 8-乙基-2-(乙基氨基)-6-咪唑-3-基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.42 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.37 (bs, 1H), 4.52 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.30 (m, 6H); MS (EI) $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$: 299.1 (MH^+).
- 5 实施例 5y. 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-[1-(苯基甲基)-1H-吡唑-4-基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.39 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.35 (m, 5H), 5.39 (s, 2H), 5.35 (bs, 1H), 4.52 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.35 (m, 6H); MS (EI) $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}$: 389.3 (MH^+).
- 10 实施例 5z. 6-(3,5-二甲基异噁唑基-4-基)-8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.59 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.43 (bs, 1H), 4.47 (bs, 2H), 3.56 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.29 (m, 6H); MS (EI) $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$: 328.1 (MH^+).
- 15 实施例 5aa. 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-(1H-吡唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.11 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.65 (d, 1H), 5.43 (bs, 1H), 4.58 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.38 (m, 6H); MS (EI) $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}$: 299.1 (MH^+).
- 实施例 5bb. 8-乙基-4-甲基-6-(1H-吡唑-5-基)-2-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.18 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.62 (bs, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.30 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.35 (t, 3H); MS (EI) $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}$: 353.0 (MH^+).
- 20 实施例 5cc. 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-(1,3-噻唑-2-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.87 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.56 (bs, 1H), 4.58 (bs, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.36 (m, 6H); MS (EI) $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{OS}$: 316.0 (MH^+).
- 25

实施例 6

6-联苯-4-基-8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮



[00216]将 2-乙基氨基-6-溴-8-乙基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(60 mg, 0.194 mmol)、 K_2CO_3 (81.0 mg, 3.0 当量)、联苯硼酸(17.8 mg, 1.5 当量)和 $Pd(PPh_3)_4$ (10 摩尔%, 225 mg)加入二氧六环/ H_2O (10 mL/3 mL)。加热反应物至 $95^\circ C$ ，并搅拌 2 h。利用乙酸乙酯(20 mL)、 H_2O (10 mL)和饱和 $NaCl$ 溶液(5 mL)使反应混合物分配在有机层和水层中。无水硫酸镁干燥有机层，过滤，蒸发得 6-联苯-4-基-8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(48.42 mg, 65% 产率): 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.81 (s, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.60 (m, 4H), 7.42 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 4.50 (q, 2H), 3.60 (q, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.30 (m, 6H); MS (EI) $C_{24}H_{24}N_4O$: 385.1 (MH^+)。 10

[00217]利用相同或类似的合成方法和用合适的试剂替代，制备了以下化合物: 15

实施例 6a. 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-[4-(甲氧基)苯基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.81 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 6.96 (d, 2H), 4.50 (q, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.58 (q, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.30 (m, 6H); MS (EI) $C_{19}H_{22}N_4O_2$: 339.1 (MH^+)。 20

实施例 6b. 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-[2-(甲氧基)苯基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.81 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 6.96 (d, 2H), 4.50 (q, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.58 (q, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.30 (m, 6H); MS (EI) $C_{19}H_{22}N_4O_2$: 339.1 (MH^+)。 20

实施例 6c. 6-[2,4-二(甲氧基)苯基]-8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.70 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.60 (m, 2H), 4.50 (q, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.45 (q, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.30 (m, 6H); MS (EI) $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$: 369.1 (MH^+).

5 实施例 6d. 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-[3-(甲氧基)苯基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.81 (s, 1H), 7.60 (d, 2H), 6.96 (d, 2H), 4.50 (q, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.58 (q, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.30 (m, 6H); MS (EI) $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$: 339.1 (MH^+).

10 实施例 6e. 8-(5-氯-2-噻吩基)-8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.00 (s, 1H), 7.38 (d, 2H), 6.96 (d, 2H), 4.50 (q, 2H), 3.58 (q, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.30 (m, 6H); MS (EI) $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{OS}$: 349.2 (MH^+).

15 实施例 6f. 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-嘧啶-5-基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.19 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 4.38 (q, 2H), 3.40 (q, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.30 (m, 6H); MS (EI) $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}$: 311.3 (MH^+).

20 实施例 6g. 8-乙基-2-(乙基氨基)-6-(3-氟吡啶-4-基)-4-甲吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.58 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.60 (t, 1H), 4.50 (q, 2H), 3.58 (q, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.30 (m, 6H); MS (EI) $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}_5\text{O}$: 328.3 (MH^+).

25 实施例 6h. 8-乙基-2-(乙基氨基)-6-(1H-吲哚-6-基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.2 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.40 (q, 2H), 3.40 (q, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.30 (m, 6H); MS (EI) $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$: 348.3 (MH^+).

实施例 6i. 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-(5-苯基-2-噻吩基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.40 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 4.40

(q, 2H), 3.40 (q, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.30 (m, 6H); MS (EI) $C_{22}H_{22}N_4OS$: 391.3 (MH^+).

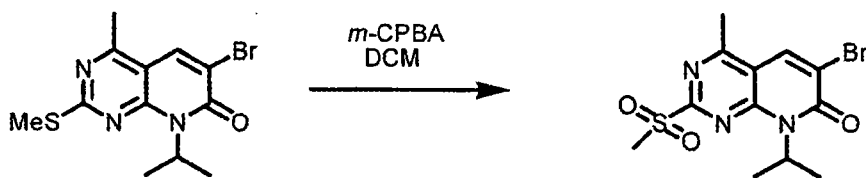
实施例 6j. 8-乙基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.78 (s, 1H), 7.46 (m, 5H),
5 5.41 (bs, 1H), 4.50 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.60 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.30 (m, 6H); MS (EI) $C_{18}H_{20}N_4O$: 309.2 (MH^+).

实施例 6k. 8-乙基-2-(乙基氨基)-6-(3-氟苯基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.79 (s, 1H), 7.46-7.02 (m, 4H), 5.41 (bs, 1H), 4.51 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.55 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.58
10 (s, 3H), 1.34 (t, $J = 6.80$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J = 6.40$ Hz, 3H); MS (EI) $C_{18}H_{19}FN_4O$: 327.3 (MH^+).

实施例 6m. 8-乙基-2-(乙基氨基)-6-(2-氟苯基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.80 (s, 1H), 7.52-7.12 (m, 4H), 5.33 (bs, 1H), 4.49 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.53 (q, $J = 7.2$
15 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.34 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J = 6.80$ Hz, 3H); MS (EI) $C_{18}H_{19}FN_4O$: 327.3 (MH^+).

实施例 6n. 8-乙基-2-(乙基氨基)-6-(4-氟苯基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.75 (s, 1H), 7.66-7.08 (m, 4H), 5.30 (bs, 1H), 4.52 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.54 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.58
20 (s, 3H), 1.34 (t, $J = 6.80$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J = 6.40$ Hz, 3H); MS (EI) $C_{18}H_{19}FN_4O$: 327.3 (MH^+).

中间体 2



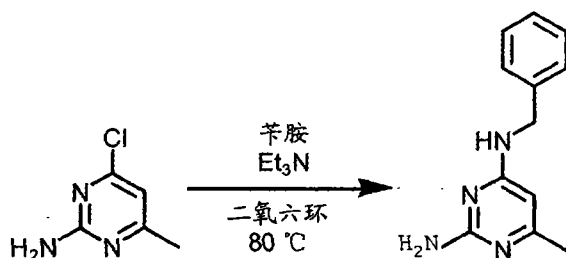
25 [00218]在室温将 3-氯过苯甲酸(1.78 g, 10.4 mmol)加入利用方法类似于实施例 1 所述方法制备的 6-溴-4-甲基-8-(1-甲基乙基)-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(1.33 g, 4.14 mmol)的二氯甲烷(30.0

mL)溶液中。与 1 相同，用二氯甲烷(50 mL)稀释反应物，用饱和 NaHCO_3 洗涤两次，接着用盐水洗涤。分离有机相， Na_2SO_4 干燥，过滤，真空浓缩。用乙酸乙酯/己烷沉淀残留物得相应的砒(1.31 g, 93% 产率)灰白色固体。

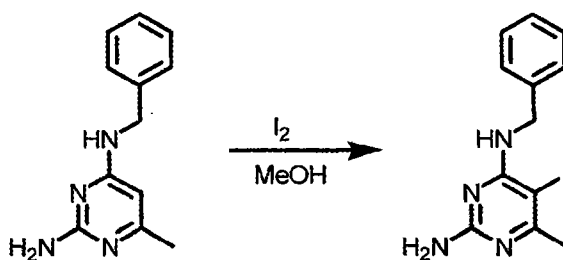
5

实施例 8

2-氨基-4-甲基-8-(苄基甲基)-6-(1H-吡唑-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮



10 [00219]将三乙胺(3.4 mL, 24.6 mmol)加入 2-氨基-4-氯-6-甲基嘧啶 (Aldrich, 1.77 g, 12.3 mmol)和苄胺(1.98 g, 18.5 mmol)的无水二氧六环(20 mL)悬浮液中。加热反应物至 80°C ，并维持 12 h。冷却至室温，形成白色沉淀，真空过滤收集。从丙酮:己烷重结晶固体得 N^4 -苄基-6-甲基嘧啶-2,4-二胺(2.33 g, 89%产率)白色固体。

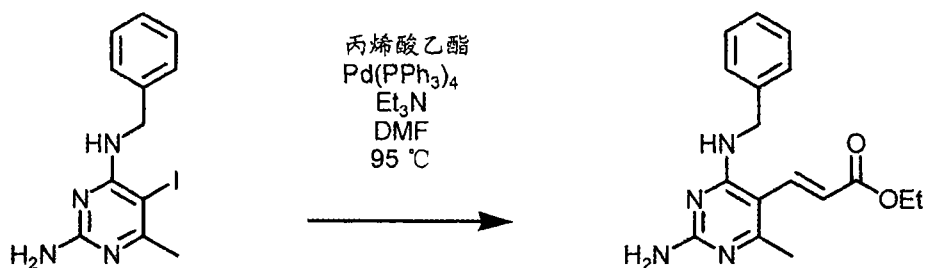


15

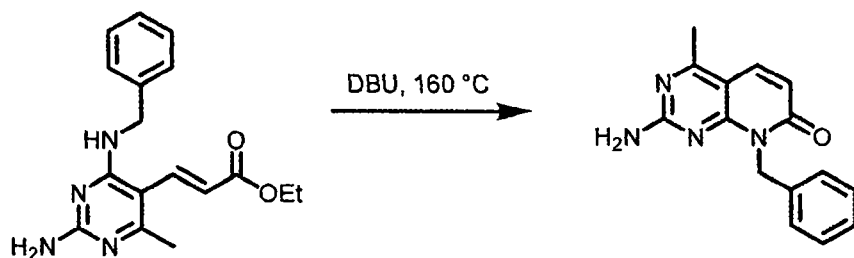
[00220]在 0°C 将碘(3.04 g, 12.0 mmol)加入 N^4 -苄基-6-甲基嘧啶-2,4-二胺(2.33 g, 10.9 mmol)的无水 MeOH(50 mL)溶液中。使反应物升温至室温，过夜。12 小时后，再加入 0.5 当量的碘，并使反应物升温至 50°C 。4 小时后，冷却反应物至室温，真空浓缩。用乙酸乙酯(200 mL)稀释残留物，并用 10% 的 NaHSO_3 (200 mL)洗涤。分离水相，用乙酸乙酯(200 mL)洗涤一次以上。合并有机相，用盐水洗涤，分离，

20

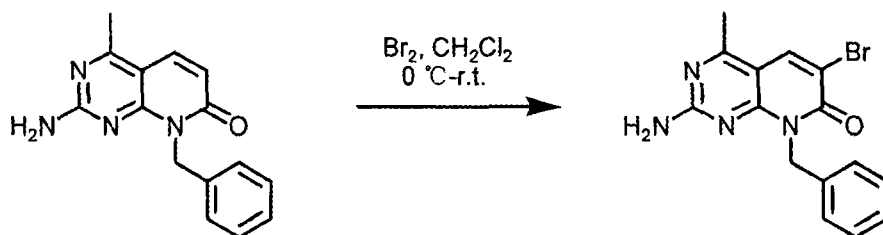
Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩滤液得产物 N^4 -苄基-5-碘-6-甲基嘧啶-2,4-二胺 (3.14 g, 85%产率)。



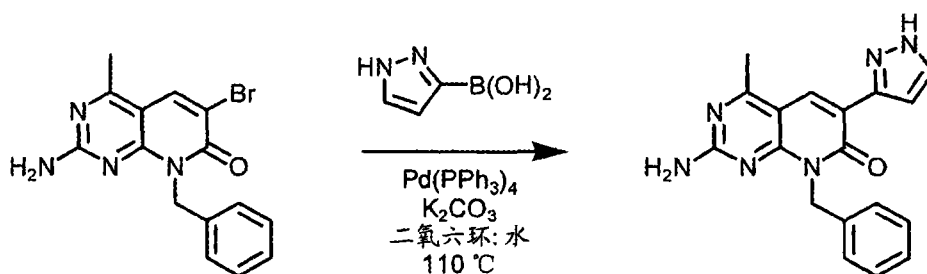
[00221] 将三乙胺(7.60 mL, 54.5 mmol)加入 N^4 -苄基-5-碘-6-甲基嘧啶-2,4-二胺(3.14 g, 10.9 mmol)、丙烯酸乙酯(3.55 mL, 32.7 mmol)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (629 mg, 0.545 mmol)的无水 DMF(20 mL)悬浮液中。在氮气气氛中加热反应物至 95°C 。24 h 后, 使反应物冷却至室温, 真空浓缩。将残留物倒入 10% 的 LiCl 溶液中, 用乙酸乙酯(100 mL)洗涤。分离有机相, 用盐水洗涤, 分离, Na_2SO_4 干燥。真空浓缩滤液, SiO_2 纯化(二氯甲烷:乙酸乙酯为 3:2)得(E)-3-(2-氨基-4-(苄基氨基)-6-甲基嘧啶-5-基)丙烯酸乙酯(0.954 g, 28%产率)浅黄色固体。



[00222] 2-氨基-4-甲基-8-(苄基甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮
将二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(DBU)(1.83 mL, 12.2 mmol)加入装有 (E)-3-(2-氨基-4-(苄基氨基)-6-甲基嘧啶-5-基)丙烯酸乙酯(0.954 g, 3.05 mmol)的烧瓶中, 在 160°C 和氮气气氛中使反应回流。20 小时后, 冷却反应物至室温, 真空浓缩。 SiO_2 纯化(二氯甲烷:乙酸乙酯为 1:1)得产物(0.508 g, 62%产率)灰白色固体。



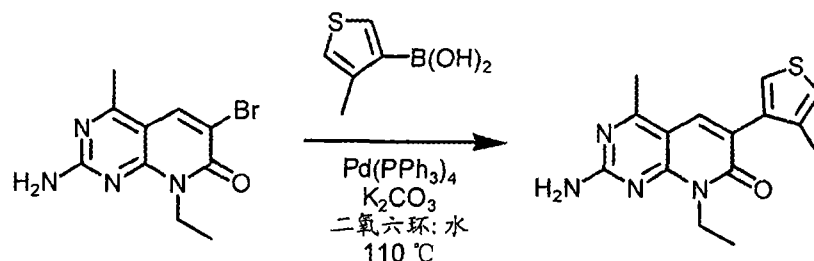
[00223]在 0°C 将溴(72 μ L, 1.40 mmol)加入 2-氨基-4-甲基-8-(苯基甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(0.340 g, 1.27 mmol)的二氯甲烷(20 mL)悬浮液中。1 小时内使反应物升温至室温，真空过滤收集所得沉淀，干燥后得 2-氨基-6-溴-4-甲基-(8-苯基甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(0.435 g, 99%产率)。无需进一步纯化而直接将黄色固体用于下步反应。



[00224]将二氧六环和水为 10:1 的溶液(11 mL)加入装有 2-氨基-6-溴-4-甲基-(8-苯基甲基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(0.435 g, 1.27 mmol)、1H-吡唑-5-硼酸(0.284 g, 2.54 mmol)、Pd(PPh₃)₄(0.073 mg, 0.063 mmol)和 K₂CO₃(0.527 g, 3.81 mmol)的烧瓶中。向烧瓶充入氮气，安装回流冷凝器，并加热至 110°C。12 h 后，冷却反应物至室温，用乙酸乙酯(100 mL)稀释，用水洗涤。酸化水相至 pH1.0，用乙酸乙酯(100 mL)洗涤。合并有机相，用盐水洗涤，分离，Na₂SO₄干燥，过滤，真空浓缩。用乙酸乙酯沉淀残留物，得 2-氨基-4-甲基-8-(苯基甲基)-6-(1H-吡唑-3-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(0.062 g, 15%产率)黄色固体：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.10 (bs, 1H), 12.93 (bs, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.76 (bs, 1H), 7.51 (bs, 1H), 7.28 (m, 5H), 6.97 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 2.55 (bs, 3H); MS (EI) C₁₈H₁₆N₆O: 333.1 (MH⁺)。

实施例 9

2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-(4-甲基-3-噻吩基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮



- 5 [00225]将二氧六环和水为 3:1 的溶液(4 mL)加入装有上述 2-氨基-6-溴-8-乙基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(0.140 g, 0.495 mmol)、4-甲基噻吩-3-硼酸(0.140 g, 0.989 mmol)、Pd(PPh₃)₄(0.057 mg, 0.050 mmol)和 K₂CO₃(0.205 g, 1.48 mmol)的烧瓶中。向烧瓶充入氮气, 安装回流冷凝器, 并加热至 100 °C。12 h 后, 冷却反应物至室温, 用
- 10 乙酸乙酯(70 mL)稀释, 用水洗涤。分离水相, 用另一份乙酸乙酯(70 mL)洗涤。合并有机相, 用盐水洗涤, 分离, Na₂SO₄干燥, 过滤, 真空浓缩。SiO₂纯化(二氯甲烷:乙酸乙酯为 1:1)残留物, 得 2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-(4-甲基-3-噻吩基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(0.081 g, 55%产率)灰白色固体: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.84 (s, 1H),
- 15 7.46 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.19 (m, 3H), 4.32 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.11 (bs, 3H), 1.19 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H); MS (EI) C₁₅H₁₆N₄OS: 301.1 (MH⁺)。

[00226]利用相同或类似的合成方法和用合适的试剂替代, 制备了以下化合物:

- 20 实施例 9a. 2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-(3-噻吩基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.11 (dd, *J* = 2.8, 1.2 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.51 (dd, *J* = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 4.8, 3.2 Hz, 1H), 5.21, (bs, 2H), 4.48 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (EI) C₁₄H₁₄N₄OS: 287.0 (MH⁺)。

实施例 9b. 2-氨基-8-乙基-6-咪喃-3-基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.47 (bs, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.49 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 2.0, 0.8$ Hz, 1H), 5.19, (bs, 2H), 4.48 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (EI) $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$: 271.1 (MH^+).

实施例 9c. 2-氨基-6-(3,5-二甲基异噁唑基-4-基)-8-乙基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.62 (s, 1H), 5.27, (bs, 2H), 4.44 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.31 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H); MS (EI) $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$: 300.1 (MH^+).

10 实施例 9d. 2-氨基-8-乙基-6-异噁唑基-4-基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.36 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 5.30, (bs, 2H), 4.48 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.32 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H); MS (EI) $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$: 272.0 (MH^+).

15 实施例 9e. 2-氨基-8-乙基-6-咪喃-2-基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.19 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J = 3.6, 2.0$ Hz 1H), 5.21, (bs, 2H), 4.48 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.32 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H); MS (EI) $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$: 271.0 (MH^+).

20 实施例 9f. 5-(2-氨基-8-乙基-4-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-基)噻吩-2-甲腈: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.24 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 5.33, (bs, 2H), 4.48 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.33 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H); MS (EI) $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{OS}$: 312.0 (MH^+).

25 实施例 9g. 2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-(1H-吡唑-4-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.88 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.10 (bs, 2H), 4.35 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (EI) $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}$: 271.0 (MH^+).

实施例 9h. 2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-(1,3-噻唑-2-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.94 (s, 1H), 7.94 (d, $J =$

3.2 Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.34 (bs, 2H), 4.54 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (EI) $C_{13}H_{13}N_5OS$: 288.0 (MH^+).

5 实施例 9i. 2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-(1-甲基-1H-吡咯-2-基)吡啶并 [2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7.81 (s, 1H), 7.20 (bs, 2H), 6.81 6.11 (dd, $J = 3.6, 2.0$ Hz, 1H), 6.02 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.32 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (EI) $C_{15}H_{17}N_5O$: 284.1 (MH^+).

10 实施例 9j. 2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-苯基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.79 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.24 (bs, 2H), 4.47 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.31 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), MS (EI) $C_{16}H_{16}N_4O$: 281.2 (MH^+)

15 实施例 9k. 2-氨基-8-乙基-6-(4-甲氧基苯基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.75 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.17 (bs, 2H), 4.47 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.31 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), MS (EI) $C_{17}H_{18}N_4O_2$: 311.2 (MH^+)

20 实施例 9m. 2-氨基-8-乙基-6-(2-甲氧基苯基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.75 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 5.20 (bs, 2H), 4.45 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.31 (m, 3H), MS (EI) $C_{17}H_{18}N_4O_2$: 311.2 (MH^+)

25 实施例 9n. 2-氨基-6-(4-氯苯基)-8-乙基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.78 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.23 (bs, 2H), 4.46 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.31 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), MS (EI) $C_{16}H_{15}ClN_4O$: 315.1 (MH^+)

实施例 9p. 2-氨基-6-(3-氯苯基)-8-乙基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.79 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.56

(m, 1H), 7.35 (m, 2H), 5.25 (bs, 2H), 4.46 (q, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.31 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), MS (EI) $C_{16}H_{15}ClN_4O$: 315.1 (MH^+)

5 实施例 9q. 2-氨基-6-(2-氯苯基)-8-乙基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.75 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.333 (m, 1H), 5.22 (bs, 2H), 4.46 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.31 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), MS (EI) $C_{16}H_{15}ClN_4O$: 315.1 (MH^+)

10 实施例 9r. 2-氨基-6-(2,4-二氯苯基)-8-乙基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.77 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 5.24 (bs, 2H), 4.45 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.30 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), MS (EI) $C_{16}H_{14}Cl_2N_4O$: 349.1 (MH^+)

15 实施例 9t. 2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-(2-噻吩基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.39 (s, 1H), 7.85-7.13 (m, 5H), 4.37 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (EI) $C_{14}H_{14}N_4OS$: 287.1 (MH^+).

实施例 9u. 2-氨基-8-乙基-6-(4-氟苯基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7.99 (s, 1H), 7.76-7.22 (m, 6H), 4.34 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (EI) $C_{16}H_{15}FN_4O$: 299.2 (MH^+).

20 实施例 9v. 2-氨基-8-乙基-6-(3-氟苯基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.06 (s, 1H), 7.61-7.44 (m, 3H), 7.29 (bs, 2H), 7.20-7.15 (m, 1H), 4.34 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (EI) $C_{16}H_{15}FN_4O$: 299.2 (MH^+).

25 实施例 9w. 2-氨基-8-乙基-6-(2-氟苯基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 7.96 (s, 1H), 7.50-7.23 (m, 6H), 4.32 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.19 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H); MS (EI) $C_{16}H_{15}FN_4O$: 299.2 (MH^+).

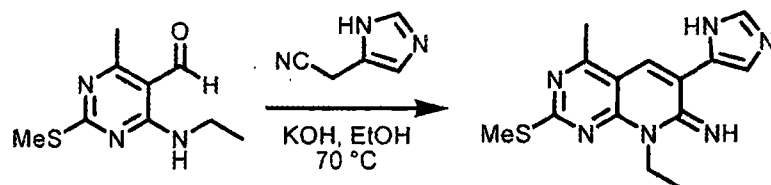
实施例 9x. 3-(2-氨基-8-乙基-4-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-嘧啶-6-基)苯甲酸甲酯: 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.34 (s, 1H),

8.06 (s, 1H), 7.95-7.55 (m, 3H), 7.28 (bs, 1H), 4.35 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.21 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H); MS (EI) $C_{18}H_{18}N_4O_3$: 339.2 (MH^+).

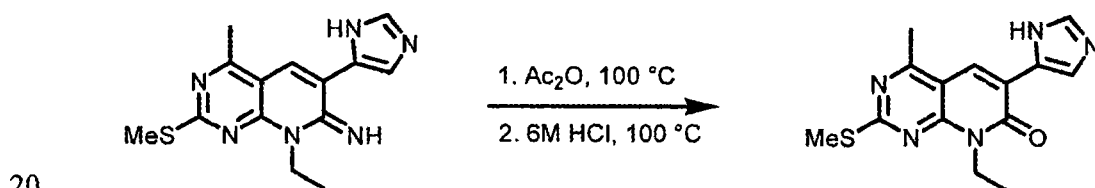
5 实施例 9y. 2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-嘧啶-5-基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.39 (s, 1H), 7.65-7.30 (m, 5H), 4.31 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); MS (EI) $C_{14}H_{14}N_6O$: 283.2 (MH^+).

实施例 10

10 2-氨基-8-乙基-6-(1H-咪唑-5-基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮

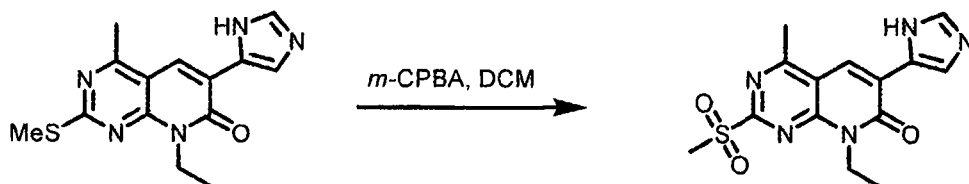


15 [00227]将氢氧化钾(0.139 g, 2.48 mmol)的无水乙醇(3.0 mL)溶液加入装有采用类似于中间体 1 所述方法制备的 4-(乙基氨基)-6-甲基-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醛(0.229 g, 1.08 mmol)和 2-(1H-咪唑-5-基)乙腈(0.174 g, 1.62 mmol)的压力管中, 并加热至 70 $^{\circ}C$ 。12 h 后, 使反应物冷却至室温, 真空浓缩得 8-乙基-6-(1H-咪唑-5-基)-4-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-亚胺固体。无需进一步纯化而直接将所述产物用于下步反应。

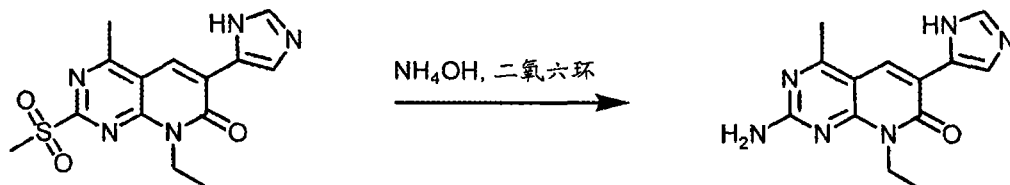


20 [00228]将乙酸酐(15.0 mL)加入装有粗 8-乙基-6-(1H-咪唑-5-基)-4-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-亚胺的烧瓶中, 并加热至 100 $^{\circ}C$ 。30 分钟后, 使反应物冷却至室温, 真空浓缩。然后用 6N

HCl(16 mL)处理乙酰化的剩余物, 95°C加热 30 分钟, 然后转移至大烧瓶中。在 0°C加入 NaHCO₃ 饱和溶液(150 mL)至约 pH=8.0。用乙酸乙酯(100 mL)洗涤水相三次, 合并有机层, 然后用盐水洗涤, Na₂SO₄ 干燥。过滤掉干燥剂, 真空浓缩有机层得粗 8-乙基-6-(1H-咪唑-5-基)-4-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮, 无需进一步而直接将其用于下步反应。



[00229]在室温将 3-氯过苯甲酸(0.299 g, 1.73 mmol)加入粗 8-乙基-6-(1H-咪唑-5-基)-4-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(0.260 g, 0.866 mmol)的二氯甲烷(10.0 mL)溶液中。1.5 h 后, 用二氯甲烷(50 mL)稀释反应物, 用饱和 NaHCO₃ 洗涤两次, 接着用盐水洗涤。分离有机相, Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 真空浓缩。无需进一步纯化而直接将相应的磺用于下步反应。

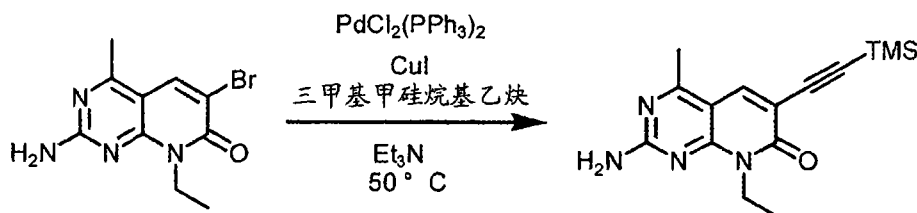


[00230]在 0°C将浓氨水溶液(400 μL)加入所述磺的二氧六环(10 mL)溶液中。密封反应烧瓶, 使其升温至室温, 静置过夜。真空浓缩反应, 反相 HPLC 纯化(乙腈:水(0.1%TFA), 20-60%梯度)。收集包含产物的部分, 浓缩至一半体积, 倒入饱和 NaHCO₃(50 mL)中。用乙酸乙酯(50 mL)快速洗涤水相, Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 真空浓缩。用二氯甲烷和乙酸乙酯研磨残留物, 得 2-氨基-8-乙基-6-(1H-咪唑-5-基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(29 mg, 12%产率)浅黄色固体: ¹H NMR (400 MHz, CH₃OH-*d*₄): δ 8.52 (bs, 1H), 7.88 (bs, 1H), 7.76 (s, 1H), 4.30

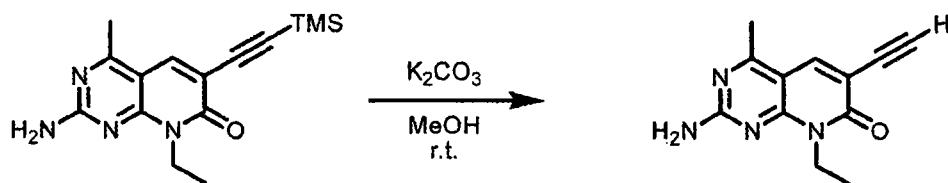
(q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.29 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H); MS (EI) $C_{13}H_{14}N_6O$: 271.0 (MH^+).

实施例 11

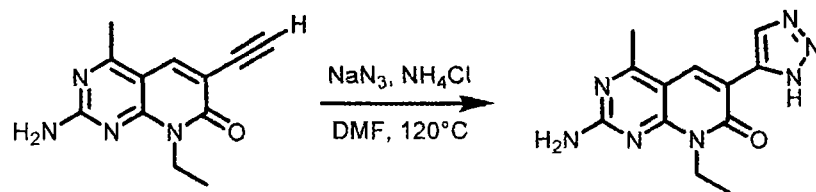
5 2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-(1H-1,2,3-三唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮



[00231]将三甲基甲硅烷基乙炔(1.44 mL, 10.2 mmol)加入装有上述 2-氨基-6-溴-8-乙基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(1.58 g, 5.59
10 mmol)、CuI(0.053 g, 0.279 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂(0.211 g, 0.279 mmol)和三乙胺(20 mL)的压力管中。在氮气气氛中密封压力管, 50°C加热 96 h。冷却反应物至室温, 倒入 NaHCO₃ 饱和溶液(150 mL)中, 然后用乙酸乙酯(50 mL)洗涤 4 次。合并有机层, Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 真空浓缩。SiO₂ 纯化(2:1, 二氯甲烷:乙酸乙酯)残余物, 得到 2-氨基-8-
15 乙基-4-甲基-6-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮 (1.09 g, 65%产率)灰白色固体。



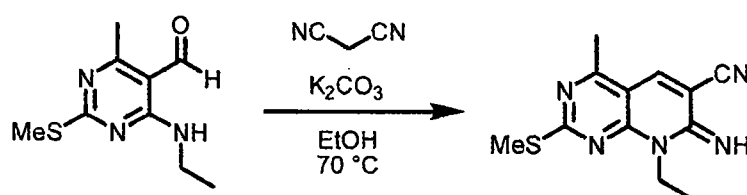
[00232]将碳酸钾(1.00 g, 7.28 mmol)加入装有 2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(1.09 g, 3.64 mmol)/无水甲醇(15 mL)的烧瓶中。在室温和氮气气氛中搅拌反应 16 h。浓缩反应物至一半体积, 真空过滤收集黄色沉淀物, 得 2-氨基-8-乙基-6-乙炔基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮。



[00233]将无水 DMF(5.0 mL)加入装有 2-氨基-8-乙基-6-乙炔基-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(0.204 g, 0.894 mmol)、叠氮化钠(0.070 g, 1.07 mmol)和氯化铵(0.057 g, 1.07 mmol)的烧瓶中。氮气保护反应物，加热至 120°C。48 h 后，冷却反应物至室温，真空浓缩。反相 HPLC 纯化残留物(乙腈:水(0.1%TFA)，20-60%梯度)。收集包含产物的部分，浓缩至一半体积，倒入饱和 NaHCO₃(50 mL)中。用乙酸乙酯(50 mL)快速洗涤水相，Na₂SO₄干燥，过滤，真空浓缩。用二氯甲烷和乙酸乙酯研磨残留物，得 2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-(1H-1,2,3-三唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(14 mg, 6%产率)浅黄色固体：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.55 (bs, 1H), 8.41 (bs, 1H), 7.32 (bs, 2H), 4.37 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (EI) C₁₂H₁₃N₇O: 272.0 (MH⁺)。

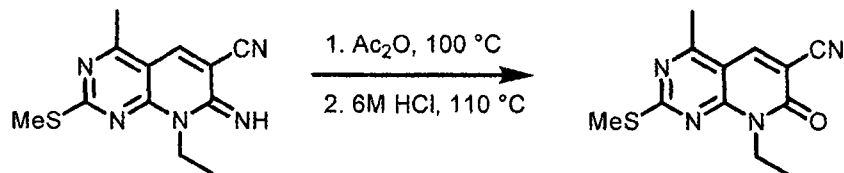
15 实施例 12

2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-(1H-四唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮

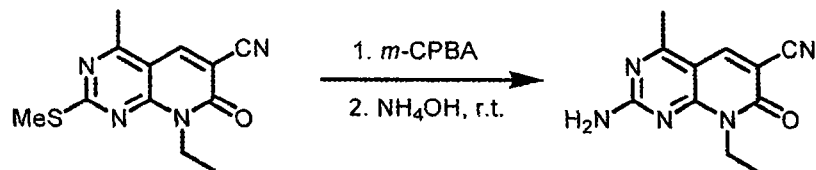


[00234]将碳酸钾(0.539 g, 3.90 mmol)加入上述 4-(乙基氨基)-6-甲基-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醛(0.413 g, 1.95 mmol)和丙二腈(0.194 g, 2.93 mmol)的无水乙醇(15.0 mL)悬浮液中，加热至 70°C。1 h 后，使反应物冷却至室温，真空浓缩。用乙酸乙酯(50 mL)稀释残留物，并用饱和 NaHCO₃(50 mL)和盐水洗涤。分离有机相，真空浓缩。用乙酸

乙酯和己烷沉淀残留物，得 8-乙基-7-亚氨基-4-甲基-2-(甲硫基)-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈褐色固体，无需进一步纯化而直接将其用于下步反应。

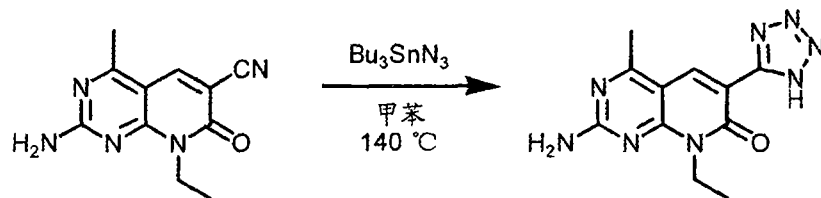


- 5 [00235]将乙酸酐(10.0 mL)加入装有 8-乙基-7-亚氨基-4-甲基-2-(甲硫基)-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈(0.506 g, 1.95 mmol)的烧瓶中，加热至 100°C。1 h 后，使反应物冷却至室温，真空浓缩。然后用 6N HCl(40 mL)处理乙酰化的剩余物，95°C加热 1 小时，然后转移至大烧瓶中。在 0°C缓慢加入 NaHCO₃ 饱和溶液(500 mL)，直至
- 10 达到 pH8.0。用乙酸乙酯(100 mL)洗涤水相三次，合并有机层，然后用盐水洗涤，Na₂SO₄ 干燥。过滤干燥过的试剂，真空浓缩得粗 8-乙基-4-甲基-2-(甲硫基)-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈，无需进一步纯化而直接将其用于下步反应。



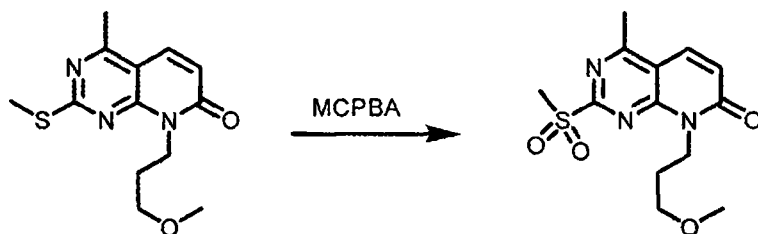
- 15 [00236]在室温下，将 3-氯过苯甲酸(1.00 g, 5.85 mmol)加入粗 8-乙基-4-甲基-2-(甲硫基)-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈(0.507 g, 1.95 mmol)的二氯甲烷(30.0 mL)溶液中。2.5 小时后，用二氯甲烷(50 mL)稀释反应物，用饱和 NaHCO₃ 洗涤两次，接着用盐水洗涤。分离有机相，Na₂SO₄ 干燥，过滤，真空浓缩。无需进一步纯
- 20 化而直接将 2-氨基-8-乙基-4-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈用于下步反应。

[00237]在 0℃将氨水(500 μL)加入上述砜的二氧六环(10 mL)溶液中。密封反应烧瓶,使其升温至室温,静置过夜。真空浓缩反应,用乙酸乙酯研磨得产物,无需进一步纯化而直接将其用于下步反应。



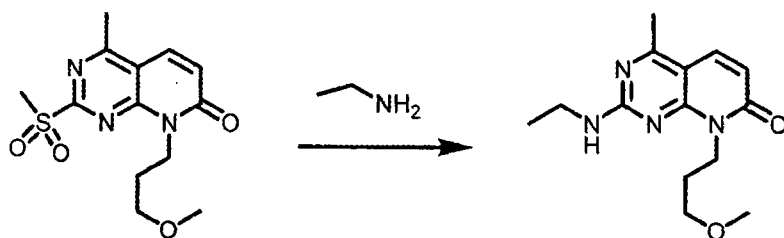
- 5 [00238]将三丁基叠氮化锡(660 μL, 2.41 mmol)加入装有 2-氨基-8-乙基-4-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈(0.184 g, 0.803 mmol)和无水甲苯(5.0 mL)的烧瓶中。使反应装上回流冷凝器,在氮气气氛中加热至 140℃。20 h 后,冷却反应物至室温,真空过滤收集沉淀,用无水乙醇洗涤,得 2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-(1H-四唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(98 mg, 45%产率)浅褐色固体: ¹H NMR (400 MHz, 20 %的 DCl D₂O 溶液) δ 6.97 (s, 1H), 2.42 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.953 (s, 3H), -0.73 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); MS (EI) C₁₁H₁₁N₈O: 271.0 (MH⁺).
- 10

15 实施例 13

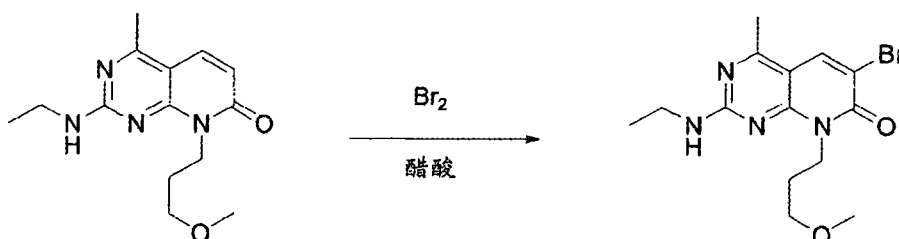


- [00239]搅拌采用类似于实施例 1 所述方法制备的 8-(3-甲氧基丙基)-4-甲基-2-(甲磺基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(0.36 g, 1.29 mmol)、二氯甲烷(10 mL)和 77%的含水 3-氯过苯甲酸(0.723 g, 3.23 mmol)的混合物 1 h。用二氯甲烷稀释混合物,用饱和碳酸氢钠(3 次)和盐水洗涤,硫酸钠干燥,减压去除 DCM。无需进一步纯化而直接将粗 8-(3-
- 20

甲氧基丙基)-4-甲基-2-(甲基磺酰基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮用于下步反应。



[00240] 搅拌 8-(3-甲氧基丙基)-4-甲基-2-(甲基磺酰基)吡啶并
5 [2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮和 2M 的乙胺/THF(20 mL)溶液 2 h。减压去除 THF，快速柱层析纯化粗产物，得 2-(乙基氨基)-8-(3-甲氧基丙基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(0.18 g，两步产率为 50%)。



[00241] 向 2-(乙基氨基)-8-(3-甲氧基丙基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧
10 啶-7(8H)-酮(0.18 g, 0.65 mmol)、醋酸(5 mL)和二氯甲烷(3 mL)的溶液加入溴(36ul, 0.7 mmol)。搅拌混合物 5 分钟，然后用 DCM 和水稀释。用饱和碳酸氢钠(3 次)和盐水洗涤有机层，硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。快速柱层析纯化粗产物得 0.13 g(56%产率)6-溴-2-(乙基氨基)-8-(3-甲氧基丙基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮。¹H NMR
15 (400MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s, 1H), 5.44 (Br. s, 1H), 4.55 (m, 2H), 3.54-3.47 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.05-2.00 (m, 2H), 1.30-1.23 (m, 3H); MS (EI) C₁₄H₁₉BrN₄O₂: 355 (MH⁺)。

[00242] 利用相同或类似的合成方法和用合适的试剂替代，制备了以下化合物：

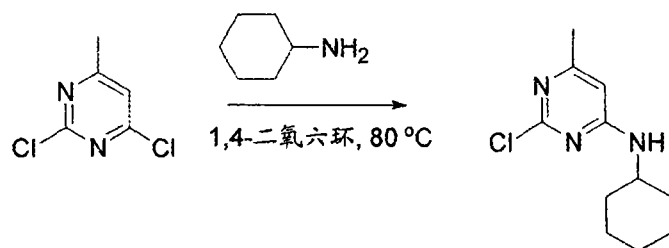
20 实施例 13a. 6-溴-8-(2-乙氧基乙基)-2-(乙基氨基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮：¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s, 1H), 5.37 (Br. s, 1H), 4.67 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.61-3.56 (t, 2H), 3.51 (m, 2H),

2.53 (s, 3H), 1.29-1.25 (t, 3H), 1.19-1.15 (t, 3H); MS (EI) $C_{14}H_{19}BrN_4O_2$: 355 (MH⁺).

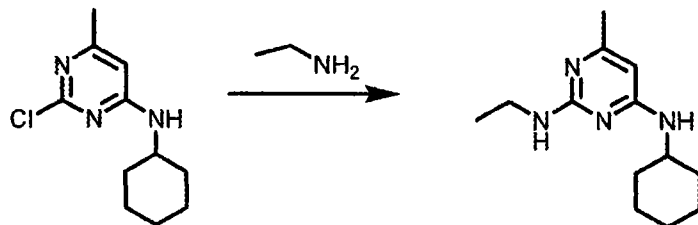
5 实施例 13b. 6-溴-8-(3-乙氧基丙基)-2-(乙基氨基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s, 1H), 5.37 (Br. s, 1H), 4.53 (m, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.48-3.43 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.04-2.00 (m, 2H), 1.29-1.25 (t, 3H), 1.19-1.15 (t, 3H); MS (EI) $C_{15}H_{21}BrN_4O_2$: 369 (MH⁺).

10 实施例 13c. 6-溴-2-(乙基氨基)-8-(3-异丙氧基丙基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s, 1H), 5.37 (Br. s, 1H), 4.53 (m, 2H), 3.59-3.49 (m, 5H), 2.52 (s, 3H), 2.01-1.98 (m, 2H), 1.28-1.25 (t, 3H), 1.13-1.11 (t, 6H); MS (EI) $C_{16}H_{23}BrN_4O_2$: 383 (MH⁺).

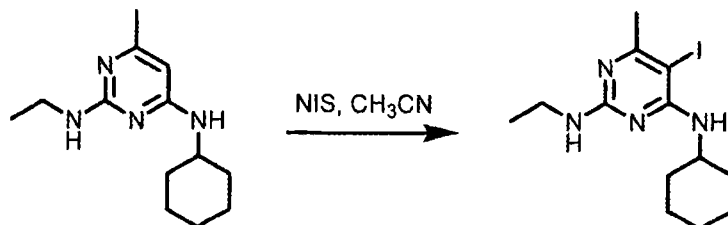
实施例 14



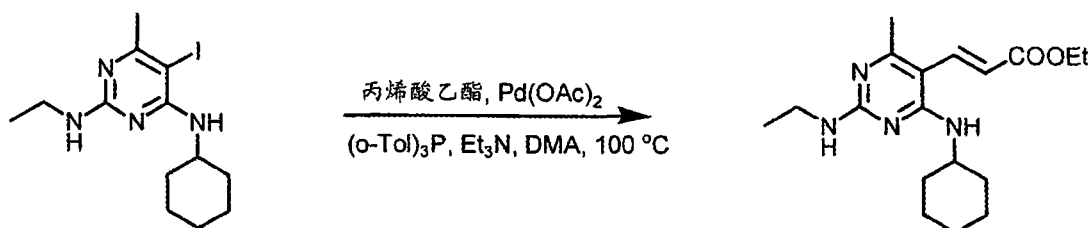
20 [00243]在 80°C 搅拌 2,4-二氯-6-甲基嘧啶(Aldrich, 5 g, 30 mmol)、环己胺(3 g, 30 mmol)和 DIEA(10 mL)的混合物 12 h。减压去除挥发性原料。将残留物载在硅胶柱上,用己烷/乙酸乙酯(3:1)洗脱。得 8-环己基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-(噻吩-2-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮无色油状物(2.8 g, 41%产率)。



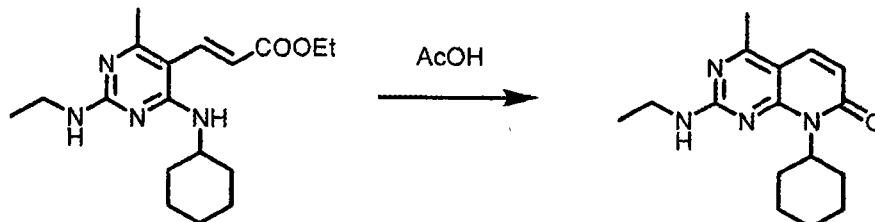
[00244]产物与乙胺(10当量)的 THF 溶液在 100℃反应 12 h。由标准后处理得粗 2-乙基氨基-4-环己基氨基-6-甲基嘧啶, 并将其用于下步反应。



- 5 [00245]向 2-乙基氨基-4-环己基氨基-6-甲基嘧啶(600 mg, 2.56 mmol)的 CH₃CN(10 mL)溶剂加入 N-碘丁二酰亚胺(NIS, 658 mg, 2.92 mmol)。室温搅拌反应物 2 h。去除溶剂后, 将残留物溶解在 EtOAc 中。然后用亚硫酸氢钠和盐水洗涤有机相, Na₂SO₄ 干燥。快速柱层析纯化, 得 660 mg(73%产率)2-乙基氨基-4-环己基氨基-5-碘-6-甲基嘧啶。
- 10

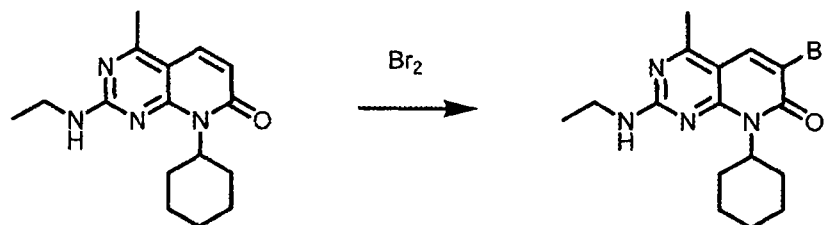


- [00246]向 2-乙基氨基-4-环己基氨基-5-碘-6-甲基嘧啶(660 mg, 1.83 mmol)的 DMA(7 mL)溶液加入丙烯酸乙酯(458 mg, 4.58 mmol)、Pd(OAc)₂(121 mg, 0.18 mmol)、(o-Tol)₃P(110 mg, 0.37 mmol)和 Et₃N(740 mg, 7.32 mmol)。然后在 100℃和 N₂ 气氛中搅拌混合物 12 h。标准后处理和柱层析纯化得 411 mg(67%产率)(E)-3-(4-(环己基氨基)-2-(乙基氨基)-6-甲基嘧啶-5-基)丙烯酸乙酯
- 15



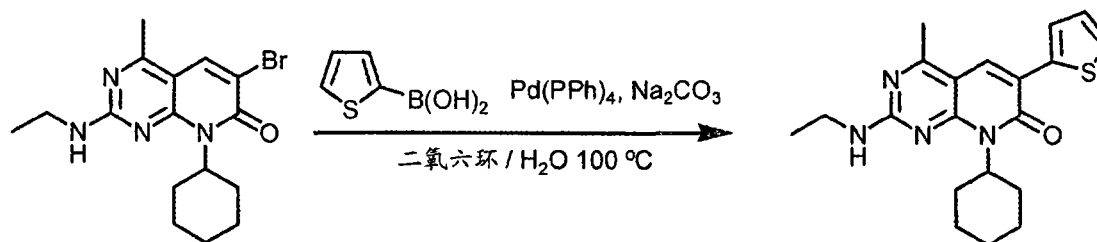
[00247]将(E)-3-(4-(环己基氨基)-2-(乙基氨基)-6-甲基嘧啶-5-基)丙烯酸乙酯(200 mg, 0.6 mmol)溶解在 AcOH(2 mL)中。在密封管中和 186°C 加热该溶液 17 h。标准后处理和柱层析纯化得 65 mg(38%产率)8-环己基-2-(乙基氨基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮。

5



[00248]在 80°C 下,向 8-环己基-2-(乙基氨基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮的 AcOH 和 CH₂Cl₂ 溶液加入 Br₂(22 μL, 0.42 mmol)。标准后处理和柱层析纯化,得 65 mg(0.17 mmol, 80%产率)6-溴-8-环己基-2-(乙基氨基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮。

10



15

[00249]上述所得溴化物(65 mg, 0.17 mmol)与 2-噻吩硼酸(45 mg, 0.36 mmol)在 Pd(PPh₃)₄(20 mg, 0.018 mmol)和 Na₂CO₃(38 mg, 0.36 mmol)存在下,在 1,4-二氧六环/H₂O(1:1)中、100°C 下反应 2 h。去除溶剂,柱层析纯化,得 33 mg(50%产率)8-环己基-2-(乙基氨基)-4-甲基-6-(噻吩-2-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.01 (br s, 1 H), 7.60 (m, 1 H), 7.37 (m, 1 H), 7.10 (m, 1H), 5.60-5.40 (m, 1 H), 3.55 (m, 2 H), 2.85 (m, 1 H), 2.61 (s, 3 H), 1.90 (m, 2 H), 1.71 (m, 4 H), 1.43 (m, 2 H), 1.30-1.2 (m, 2 H), 1.30 (t, 3 H); MS (EI) C₂₀H₂₄N₄OS: 369 (MH⁺).

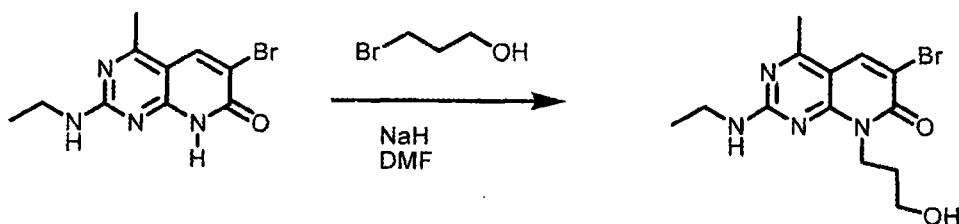
20

[00250]利用相同或类似的合成方法和用合适的试剂替代,制备了以下化合物:

实施例 14a. 6-溴-8-环丙基-2-(乙基氨基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (s, 1 H), 5.37 (br s, 1 H), 3.54 (m, 2 H), 2.94 (br s, 1H), 2.51 (s, 3 H), 1.31-1.25 (m, 5 H), 0.91 (br s, 2 H); MS (EI) $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}$: 323 (MH⁺).

5

实施例 15



[00251]向采用类似于实施例 14 所述方法制备的 6-溴-2-(乙基氨基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(100 mg, 0.35 mmol)的 DMF(2 mL)溶液加入 NaH(30 mg, 60%, 0.7 mmol)。室温搅拌混合物 30 分钟
10 后, 升温至 70°C。然后加入 3-溴丙醇(48 mg, 0.35 mmol)。继续搅拌 12 h。标准后处理和柱层析纯化, 得 33 mg(27%产率)6-溴-2-(乙基氨基)-8-(3-羟基丙基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 13 (s, 1 H), 5.42 (br s, 1 H), 4.59 (br s, 2 H), 3.50-3.47 (m, 5 H), 2.55 (s, 3 H), 2.02 (br s, 2 H), 1.28 (t, 3 H); MS (EI) $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BrN}_4\text{O}_2$: 341 (MH⁺)
15

[00252]利用相同或类似的合成方法和用合适的试剂替代, 制备了以下化合物:

实施例 15a. 6-溴-2-(乙基氨基)-8-(2-羟基乙基)-4-甲基吡啶并
20 [2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (s, 1 H), 4.82 (br s, 1 H), 4.40 (br s, 2 H), 3.62-3.55 (m, 2 H), 3.40-3.20 (m, 3 H), 2.55 (s, 3 H), 1.15 (t, 3 H); MS (EI) $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}_2$: 327 (MH⁺).

实施例 15b. 6-溴-2-(乙基氨基)-4-甲基-8-(2-(哌啶-1-基)乙基)吡啶
25 并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08 (s, 1 H), 5.39 (br s, 1 H), 4.59 (br s, 2 H), 3.55-3.40 (m, 2 H), 2.70-2.50 (m, 6 H),

2.52 (s, 3 H), 1.62-1.58 (m, 4 H), 1.46-1.40 (m, 2 H), 1.27 (t, 3 H); MS (EI) C₁₇H₂₄BrN₅O: 394 (MH⁺).

生物学实施例

5 生物学实施例 1

PI3K α 荧光素酶-偶联化学发光测定方案

[00253]采用荧光素酶-荧光素-偶联化学发光以激酶反应后消耗的 ATP 的百分比度量 PI3K α 活性。在白色介质结合 384 孔微量滴定板(Greiner)中进行反应。通过将测试化合物、ATP、底物(PIP₂)和激酶
10 在 20 μ L 体积的缓冲溶液中混合开始激酶反应。标准 PI3K α 测定缓冲液由 50mM 的 Tris(pH 7.5)、1mM 的 EGTA、10mM 的 MgCl₂、1mM 的 DTT 和 0.03% 的 CHAPS 组成。酶、ATP 和底物的标准测定浓度分别为 0.5-1.1nM、1 μ M 和 7.5 μ M。将反应混合物在室温下温育约 2 小时。进行激酶反应后，加入 10 μ L 等分的荧光素酶-荧光素混合物
15 (Promega Kinase-Glo)，使用 Victor2 读板器(Perkin Elmer)测定化学发光信号。总 ATP 消耗限制在 40-60%，对照化合物的 IC₅₀ 值与参考文献相当吻合。

[00254]本发明的某些化合物在该测定中测试，说明其能与 PI3K 结合。例如在本发明的一个实施方案中，PI3K 抑制剂选自表 1 中 PI3K-
20 结合亲和力为约 9 μ M 以下的化合物。在另一个实施方案中，PI3K 抑制剂选自表 1 中 PI3K-结合亲和力为约 5 μ M 或以下的化合物。在另一个实施方案中，PI3K 抑制剂选自表 1 中 PI3K-结合亲和力为约 3 μ M 或以下的化合物。在另一个实施方案中，PI3K 抑制剂选自表 1 中 PI3K-结合亲和力为约 1.5 μ M 以下的化合物。在另一个实施方案中，PI3K
25 抑制剂选自表 1 中 PI3K-结合亲和力为约 1 μ M 或以下的化合物。在另一个实施方案中，PI3K 抑制剂选自表 1 中 PI3K-结合亲和力为约 0.6 μ M 或以下的化合物。在另一个实施方案中，PI3K 抑制剂选自表 1 中 PI3K-结合亲和力为约 0.3 μ M 或以下的化合物。在另一个实施方案

- 中,PI3K 抑制剂选自表 1 中 PI3K-结合亲和力为约 0.2 μ M 或以下的化合物。在另一个实施方案中,PI3K 抑制剂选自表 1 中 PI3K-结合亲和力为约 0.1 μ M 或以下的化合物。在另一个实施方案中,PI3K 抑制剂选自表 1 中 PI3K-结合亲和力为约 0.04 μ M 或以下的化合物。在另一个实施方案中,PI3K 抑制剂选自表 1 中 PI3K-结合亲和力为约 0.020 μ M 或以下的化合物。

生物学实施例 2

磷酸化 AKT 测定

- 10 将 PC3 细胞以 150,000 细胞/孔接种在 6 孔板上。将细胞温育 3 天,随后在不含血清的培养基中用化合物处理 3 小时。最后 10 分钟加入 EGF(100ng/mL)。细胞溶解于 TENN 缓冲液中。通过根据生物来源测定方案(Biosource assay protocol)进行的 ELISA 对磷酸化 T308 Akt 和总 Akt 进行定量测定。将磷酸化 Akt 的读数相对于总 Akt 读数进行归一化。

生物学实施例 3

磷酸化 S6 测定

- 20 [00256]将 PC3 细胞以 8,000 细胞/孔接种在 96 孔板上。对于每个实验,在双份板中接种细胞并进行处理:一块板用于磷酸化 S6 CellELISA,一块板用于总 S6 CellELISA。将细胞在板中温育 3 天,随后一式三份在不含血清的培养基中用化合物处理 3 小时。细胞用 4%的甲醛固定,用 0.6%的过氧化氢猝灭,用 5%的 BSA 阻断,与磷酸化 S6 抗体或总 S6 抗体温育过夜,与羊抗兔-IgG-HRP 温育 1 小时,随后在化学发光底物中显影。

生物学实施例 4

PIP₃ 测定

- [00257]使在 10cm 盘中生长的 MCF-7 细胞在 DMEM 中饥饿 3 小

- 时, 随后用化合物处理 20 分钟。在与化合物温育的最后 2 分钟里, 加入 EGF(100ng/mL)以刺激产生 PIP3。将培养基吸出, 用 10%的三氯乙酸刮吸细胞。在细胞溶解产物离心分离后, 从沉淀中萃取脂质。使用 AlphaScreen 对细胞脂质萃取物中的 PIP3 进行定量测定, 其中使用 Grp1-PH 作为 PIP3 的特异性探针。由 diC₈PI(3,4,5)P3 标准曲线计算细胞 PIP3 的量。

生物学实施例 5-10

体内模型

- 10 [00258]5-8 周龄且重约 20g 的雌性和雄性无胸腺裸鼠(NCr)用于以下模型。在开始研究之前, 让动物顺应最少 48 小时。在这些研究过程中, 动物可随意进食和饮水, 并安置在控制在 70-75°F 和 60%相对湿度的房间里。使用自动定时器保持 12 小时亮和 12 小时暗的循环。每天检查所有的动物化合物被诱发的或与肿瘤有关的死亡。
- 15 [00259]于 37°C 下, 在潮湿的 5%的 CO₂ 气氛中, 将 PC-3 人前列腺癌细胞在补充有 20%胎牛血清(Hyclone)、青霉素-链霉素和非必需氨基酸的 DMEM(Mediatech)中体外培养。在第 0 天, 通过胰蛋白酶化收集细胞, 且将在 0.1mL 冰冷的 Hank's 平衡盐溶液中的 3×10^6 个细胞(第 13 代, 存活率 99%)皮下植入 5-8 周大的雄性裸鼠的后肋。将发送应答器(transponder)植入每只鼠中用于测定, 每日监测动物的临床症状和存活率。每日记录体重。
- 20 [00260]于 37°C 下, 在潮湿的 5%的 CO₂ 气氛中, 将 U-87 MG 人成胶质细胞瘤细胞在补充有 10%胎牛血清(Hyclone)、青霉素-链霉素和非必需氨基酸的 DMEM(Mediatech)中体外培养。在第 0 天, 通过胰蛋白酶化收集细胞, 且将在 0.1mL 冰冷的 Hank's 平衡盐溶液中的 2×10^6 个细胞(第 5 代, 存活率 96%)皮内植入 5-8 周大的雌性裸鼠的后肋。将发送应答器植入每只鼠中用于测定, 每日监测动物的临床症状和存活率。每日记录体重。

[00261]于 37°C 下, 在潮湿的 5% 的 CO₂ 气氛中, 将 A549 人肺癌细胞在补充有 10% 胎牛血清(Hyclone)、青霉素-链霉素和非必需氨基酸的 DMEM(Mediatech)中体外培养。在第 0 天, 通过胰蛋白酶化收集细胞, 且将在 0.1mL 冰冷的 Hank's 平衡盐溶液中的 10 × 10⁶ 个细胞
5 (第 12 代, 存活率 99%)皮内植入 5-8 周大的雌性无胸腺裸鼠的后肋。将发送应答器植入每只鼠中用于测定, 每日监测动物的临床症状和存活率。每日记录体重。

[00262]于 37°C 下, 在潮湿的 5% 的 CO₂ 气氛中, 将 A2058 人黑素瘤细胞在补充有 10% 胎牛血清(Hyclone)、青霉素-链霉素和非必需
10 氨基酸的 DMEM(Mediatech)中体外培养。在第 0 天, 通过胰蛋白酶化收集细胞, 且将在 0.1mL 冰冷的 Hank's 平衡盐溶液中的 3 × 10⁶ 个细胞(第 3 代, 存活率 95%)皮内植入 5-8 周大的雌性无胸腺裸鼠的后肋。将发送应答器植入每只鼠中用于测定, 每日监测动物的临床症状和存活率。每日记录体重。

[00263]于 37°C 下, 在潮湿的 5% 的 CO₂ 气氛中, 将 WM-266-4
15 人黑素瘤细胞在补充有 10% 胎牛血清(Hyclone)、青霉素-链霉素和非必需氨基酸的 DMEM(Mediatech)中体外培养。在第 0 天, 通过胰蛋白酶化收集细胞, 且将在 0.1mL 冰冷的 Hank's 平衡盐溶液中的 3 × 10⁶ 个细胞(传代 5, 存活率 99%)皮内植入 5-8 周大的雌性无胸腺裸鼠的
20 后肋。将发送应答器植入每只鼠中用于测定, 每日监测动物的临床症状和存活率。每日记录体重。

[00264]对于皮下或皮内肿瘤, 在研究过程中, 测定各对照和治疗组的每只动物的平均肿瘤重量, 每周两次。用卡尺测定垂直直径使用下面的公式来确定肿瘤重量(TW):

25
$$\text{肿瘤重量(mg)} = [\text{肿瘤体积} = \text{长(mm)} \times \text{宽}^2(\text{mm}^2)]/2$$

[00265]记录这些数据并绘制在肿瘤重量与植入后天数的线性图上, 用图表的形式说明肿瘤生长速率。使用下式确定肿瘤生长(TGI)的抑制百分比:

$$\left[1 - \frac{(X_f - X_0)}{(Y_f - X_0)} \right] * 100$$

其中 X_0 = 初始时(on group day)所有肿瘤的平均 TW

X_f = 第 f 天时治疗组的 TW

Y_f = 第 f 天时赋形剂对照组的 TW

- 5 如果肿瘤消退低于其初始大小，则用下式确定肿瘤消退百分比：

$$\left[\frac{(X_0 - X_f)}{X_0} \right] * 100$$

对于每种肿瘤单独计算肿瘤大小，得到各实验组的平均 \pm SEM 值。统计学显著性使用双尾 Student's(2-tailed Student's)t-检验确定统计学显著性(显著性水平规定为 $P < 0.05$)。

10

药物组合物实施例

[00266]以下为包含式 I 化合物的有代表性的药物制剂。

片剂制剂

将以下组分均匀混合，压成单一的划痕片。

| 组分 | 量/片, mg |
|------------------|---------|
| 本发明的化合物 | 400 |
| 玉米淀粉 | 50 |
| croscarmellose 钠 | 25 |
| 乳糖 | 120 |
| 硬脂酸镁 | 5 |

15

胶囊剂制剂

将以下组分均匀混合，装入硬壳明胶胶囊中。

| 组分 | 量/片, mg |
|----|---------|
|----|---------|

| | |
|----------|-----|
| 本发明的化合物 | 200 |
| 乳糖, 喷雾干燥 | 148 |
| 硬脂酸镁 | 2 |

混悬剂制剂

将以下组分混合, 形成用于口服给药的混悬剂。

| 组分 | 量 |
|--------------------------|-------------|
| 本发明的化合物 | 1.0g |
| 富马酸 | 0.5g |
| 氯化钠 | 2.0g |
| 对羟基苯甲酸甲酯 | 0.15g |
| 对羟基苯甲酸丙酯 | 0.05g |
| 粒状糖 | 25.5g |
| 山梨糖醇(70%的溶液) | 12.85g |
| Veegum K(Vanderbilt Co.) | 1.0g |
| 矫味剂 | 0.035mL |
| 着色剂 | 0.5mg |
| 蒸馏水 | 适量, 至 100mL |

5 可注射制剂

将以下组分混合, 形成可注射制剂。

| 组分 | 量 |
|-------------------|-------------|
| 本发明的化合物 | 1.2g |
| 乙酸钠缓冲溶液 | 0.4M 2.0mL |
| HCl(1N)或 NaOH(1M) | 适量, 至合适的 pH |
| 水(蒸馏水, 无菌) | 适量, 至 20mL |

[00267]将所有的以上组分(除水以外)混合, 搅拌加热至 60-70°C。

随后在剧烈搅拌下，加入足量 60℃的水，乳化各组分，随后加适量水至 100g。

栓剂制剂

- 5 [00268]通过将本发明的化合物与 Witepsol.RTM. H-15(饱和植物脂肪酸的甘油三酯; Riches-Nelson, Inc., New York)混合，制备总重 2.5g 的栓剂，且具有以下组成：

| 组分 | 量/片, mg |
|----------------------------|---------|
| 本发明的化合物 | 500 |
| Witepsol [®] H-15 | 余量 |

- 10 为了清楚和便于理解，通过说明和实施例的方式已详述了本发明。参照多个特定实施方案和方法对本发明进行了描述。然而，应当理解的是可在本发明主旨和范围内进行许多变化和改进。对本领域技术人员来说显而易见的是，可在附加的权利要求的范围内进行各种变换和改变。因此，应理解的是，以上描述用于说明而不是局限本发明。因此，不是参考以上描述来确定本发明的范围，而是参考以下随附的
- 15 权利要求以及权利要求赋予权利的等价物的全部范围来确定本发明的范围。在本申请中引用的所有的专利、专利申请和出版物通过全文引用结合到本文中来用于所有的目的，引用的程度与单独的专利、专利申请和出版物。