



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101027309 B

(45) 授权公告日 2010.10.27

(21) 申请号 200580028291.4

代理人 邹锋 梁谋

(22) 申请日 2005.08.16

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

60/602,366 2004.08.18 US

C07D 513/04 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2007.02.17

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 275/00 (2006.01)

(86) PCT申请的申请数据

PCT/GB2005/003207 2005.08.16

C07D 239/00 (2006.01)

C07D 261/00 (2006.01)

(87) PCT申请的公布数据

W02006/018628 EN 2006.02.23

(56) 对比文件

WO 03049678, 2003.06.19, 全文.

(73) 专利权人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

审查员 陈真

(72) 发明人 B·阿奎拉 M·H·布洛克

A·戴维斯 J·埃朱萨钱 T·庞茨

D·J·鲁塞尔 M·-E·西奥克利托

郑晓兰

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

司 72001

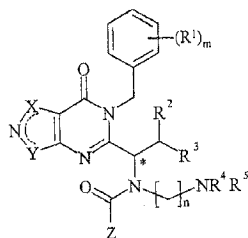
权利要求书 5 页 说明书 89 页

(54) 发明名称

所选择的稠合嘧啶酮的对映体和在治疗和预防癌症中的用途

(57) 摘要

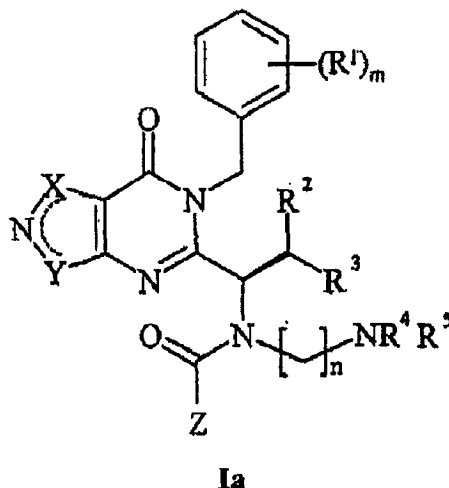
本发明涉及具有结构式 (I) 的新化合物



(I) 和它们的药物组合

B 物和它们的使用方法。这些新化合物提供了癌症的治疗或预防。

1. 式 (Ia) 的 (R) 对映体：



包括其药学可接受的盐或体内可水解的酯，

其中：

X 选自 $-\text{C}(\text{CH}_3)-$ 或 $-\text{S}-$ ，条件是当 X 是 $-\text{S}-$ 时，那么 Y 是 $-\text{C}(\text{CH}_3)-$ ；

Y 选自 $-\text{C}(\text{CH}_3)-$ 或 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-$ ，条件是当 Y 是 $-\text{C}(\text{CH}_3)-$ 时，那么 X 不是 $-\text{C}(\text{CH}_3)-$ ；

m 是 0 或 1；

当 m 是 1 时， R^1 是 F；

R^2 和 R^3 独立地选自 H 或 C_{1-3} 烷基；其中如果 R^2 和 R^3 两者都选自 C_{1-3} 烷基，它们是相同的；

n 是 2 或 3；

R^4 和 R^5 独立地选自 H 或 C_{1-3} 烷基；

Z 是任选取代的苯基，或任选取代的苯并噻吩，其中任选取代基的数目是 1 或 2，并且各自独立地选自 F、Cl、Br、 CH_3 或 CH_2CH_3 ；和

其中所述 (R) 对映体基本上不含 (S) 对映体。

2. 按照权利要求 1 的式 (Ia) 的 (R) 对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯，其中 X 是 $-\text{C}(\text{CH}_3)-$ 。

3. 按照权利要求 1 的式 (Ia) 的 (R) 对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯，其中 X 是 $-\text{S}-$ 。

4. 按照权利要求 1-3 任一项的式 (Ia) 的 (R) 对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯，其中 Y 是 $-\text{C}(\text{CH}_3)-$ 。

5. 按照权利要求 1-3 任一项的式 (Ia) 的 (R) 对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯，其中 Y 是 $-\text{S}-$ 。

6. 按照权利要求 1-3 任一项的式 (Ia) 的 (R) 对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯，其中 Y 是 $-\text{O}-$ 。

7. 按照权利要求 1 的式 (Ia) 的 (R) 对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯，其中 m 是 0。

8. 按照权利要求 1 的式 (Ia) 的 (R) 对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯，其中 m 是 1。

9. 按照权利要求 1 的式 (Ia) 的 (R) 对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯, 其中 R^2 和 R^3 两个都是甲基。

10. 按照权利要求 1 的式 (Ia) 的 (R) 对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯, 其中 R^2 是甲基且 R^3 是 H。

11. 按照权利要求 1 的式 (Ia) 的 (R) 对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯, 其中 n 是 2。

12. 按照权利要求 1 的式 (Ia) 的 (R) 对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯, 其中 n 是 3。

13. 按照权利要求 1 的式 (Ia) 的 (R) 对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯, 其中 R^4 和 R^5 两个都是 H 或两个都是甲基, 或 R^4 是 H 且 R^5 是异丙基。

14. 按照权利要求 1 的式 (Ia) 的 (R) 对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯, 其中 Z 是 4-甲基苯基, 苯并噻吩-2-基, 4-氯苯基, 4-溴苯基, 4-甲基-3-氟苯基或 2,3-二氯苯基。

15. 按照权利要求 1 的式 (Ia) 的 (R) 对映体, 包括其药学可接受的盐或体内可水解的酯,

其中:

X 选自 $-C(CH_3)-$ 或 $-S-$, 条件是当 X 是 $-S-$ 时, 那么 Y 是 $-C(CH_3)-$;

Y 选自 $-C(CH_3)-$ 或 $-O-$ 或 $-S-$, 条件是当 Y 是 $-C(CH_3)-$ 时, 那么 X 不是 $-C(CH_3)-$;

m 是 0 或 1;

当 m 是 1 时, R^1 是 F;

R^2 和 R^3 中的一个为 H 且另一个为甲基, 或 R^2 和 R^3 两个都是甲基;

n 是 2 或 3;

R^4 和 R^5 独立地选自 H 或 C_{1-3} 烷基;

Z 是 4-甲基苯基, 苯并噻吩-2-基, 4-氯苯基, 4-溴苯基, 4-甲基-3-氟苯基或 2,3-二氯苯基; 和

其中所述 (R) 对映体基本上不含 (S) 对映体。

16. 按照权利要求 1 中所述的式 (Ia) 的 (R) 对映体, 包括其药学可接受的盐或体内可水解的酯,

其中:

Y 是 $-S-$, 且 X 是 $-C(CH_3)-$;

m 是 0 或 1;

当 m 是 1 时, R^1 是 F;

R^2 和 R^3 中的一个为 H 且另一个为甲基, 或 R^2 和 R^3 两个都是甲基;

n 是 2 或 3;

R^4 和 R^5 独立地选自 H 或 C_{1-3} 烷基;

Z 是 4-甲基苯基, 苯并噻吩-2-基, 4-氯苯基, 4-溴苯基, 4-甲基-3-氟苯基或 2,3-二氯苯基; 和

其中所述 (R) 对映体基本上不含 (S) 对映体。

17. 按照权利要求 1 中所述的式 (Ia) 的 (R) 对映体, 包括其药学可接受的盐或体内可

水解的酯，

其中：

Y 是 -O- 且 X 是 -C(CH₃)-；

m 是 0 或 1；

当 m 是 1 时，R¹ 是 F；

R² 和 R³ 中的一个为 H 且另一个为甲基，或 R² 和 R³ 两个都是甲基；

n 是 2 或 3；

R⁴ 和 R⁵ 独立地选自 H 或 C₁₋₃ 烷基；

Z 是 4-甲基苯基，苯并噻吩-2-基，4-氯苯基，4-溴苯基，4-甲基-3-氟苯基或 2,3-二氯苯基；和

其中所述 (R) 对映体基本上不含 (S) 对映体。

18. 按照权利要求 1 中所述的式 (Ia) 的 (R) 对映体，包括其药学可接受的盐或体内可水解的酯，

其中：

Y 是 -C(CH₃)- 且 X 是 -S-；

m 是 0 或 1；

当 m 是 1 时，R¹ 是 F；

R² 和 R³ 中的一个为 H 且另一个为甲基，或 R² 和 R³ 两个都是甲基；

n 是 2 或 3；

R⁴ 和 R⁵ 独立地选自 H 或 C₁₋₃ 烷基；

Z 是 4-甲基苯基，苯并噻吩-2-基，4-氯苯基，4-溴苯基，4-甲基-3-氟苯基或 2,3-二氯苯基；和

其中所述 (R) 对映体基本上不含 (S) 对映体。

19. 按照权利要求 1 所述的式 (Ia) 的 (R) 对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯，选自：

(R)N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-4-甲基-苯甲酰胺；

(R)N-(3-氨基-丙基)-N-{1-[5-(4-氟-苄基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基]-丙基}-4-甲基-苯甲酰胺；

(R)N-(3-氨基-丙基)-N-{1-[5-(3-氟-苄基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基]-丙基}-4-甲基-苯甲酰胺；

(R)N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-4-溴-苯甲酰胺；

(R)N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-4-氯-苯甲酰胺；

(R)N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-3-氟-4-甲基-苯甲酰胺；

(R)N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-2,3-二氯-苯甲酰胺；

(R) 苯并 [b] 噻吩 -2- 甲酸 (3- 氨基 - 丙基) - [1- (5- 苄基 -3- 甲基 -4- 氧代 -4,5- 二氢 - 异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -6- 基) - 丙基] 酰胺 ;

(R)N- (2- 氨基 - 乙基) - N- [1- (5- 苄基 -3- 甲基 -4- 氧代 -4,5- 二氢 - 异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -6- 基) - 丙基] -4- 甲基 - 苯甲酰胺 ;

(R)N- [1- (5- 苄基 -3- 甲基 -4- 氧代 -4,5- 二氢 - 异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -6- 基) - 丙基] - N- (3- 二甲基氨基 - 丙基) -4- 甲基 - 苯甲酰胺 ;

(R)N- [1- (5- 苄基 -3- 甲基 -4- 氧代 -4,5- 二氢 - 异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -6- 基) - 丙基] - N- (3- 异丙基氨基 - 丙基) -4- 甲基 - 苯甲酰胺 ;

(R)N- (3- 氨基 - 丙基) - N- [1- (5- 苄基 -3- 甲基 -4- 氧代 -4,5- 二氢 - 异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -6- 基) - 丙基] -4- 甲基 - 苯甲酰胺 ;

(R)N- (3- 氨基 - 丙基) - N- {1- [5- (4- 氟 - 苄基) -3- 甲基 -4- 氧代 -4,5- 二氢 - 异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -6- 基] -2- 甲基 - 丙基} -4- 甲基 - 苯甲酰胺 ;

(R)N- (3- 氨基 - 丙基) - N- [1- (5- 苄基 -3- 甲基 -4- 氧代 -4,5- 二氢 - 异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -6- 基) -2- 甲基 - 丙基] -4- 甲基 - 苯甲酰胺 ;

(R)N- (3- 氨基 - 丙基) - N- {1- [5- (3- 氟 - 苄基) -3- 甲基 -4- 氧代 -4,5- 二氢 - 异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -6- 基] -2- 甲基 - 丙基} -4- 甲基 - 苯甲酰胺 ;

(R)N- (2- 氨基 - 乙基) - N- [1- (5- 苄基 -3- 甲基 -4- 氧代 -4,5- 二氢 - 异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -6- 基) -2- 甲基 - 丙基] -4- 溴 - 苯甲酰胺 ;

(R)N- (2- 氨基 - 乙基) - N- [1- (5- 苄基 -3- 甲基 -4- 氧代 -4,5- 二氢 - 异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -6- 基) -2- 甲基 - 丙基] -4- 甲基 - 苯甲酰胺 ;

(R)N- (2- 氨基 - 乙基) - N- [1- (5- 苄基 -3- 甲基 -4- 氧代 -4,5- 二氢 - 异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -6- 基) -2- 甲基 - 丙基] -3- 氟 -4- 甲基 - 苯甲酰胺 ;

(R)N- (3- 氨基 - 丙基) - N- [1- (5- 苄基 -3- 甲基 -4- 氧代 -4,5- 二氢 - 异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -6- 基) -2- 甲基 - 丙基] -3- 氟 -4- 甲基 - 苯甲酰胺 ;

(R)N- (3- 氨基 - 丙基) - N- [1- (5- 苄基 -3- 甲基 -4- 氧代 -4,5- 二氢 - 异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -6- 基) -2- 甲基 - 丙基] -4- 溴 - 苯甲酰胺 ;

(R)N- [1- (5- 苄基 -3- 甲基 -4- 氧代 -4,5- 二氢 - 异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -6- 基) -2- 甲基 - 丙基] - N- (3- 二甲基氨基 - 丙基) -4- 甲基 - 苯甲酰胺 ;

(R)N- [1- (5- 苄基 -3- 甲基 -4- 氧代 -4,5- 二氢 - 异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -6- 基) -2- 甲基 - 丙基] - N- (3- 二甲基氨基 - 丙基) -4- 溴 - 苯甲酰胺 ;

(R)N- [1- (5- 苄基 -3- 甲基 -4- 氧代 -4,5- 二氢 - 异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -6- 基) -2- 甲基 - 丙基] - N- (3- 二甲基氨基 - 丙基) -3- 氟 -4- 甲基 - 苯甲酰胺 ;

(R)N- (3- 氨基 - 丙基) - N- [1- (5- 苄基 -3- 甲基 -4- 氧代 -4,5- 二氢 - 异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -6- 基) -2- 甲基 - 丙基] -4- 甲基 - 苯甲酰胺 ;

(R)N- (3- 氨基 - 丙基) - N- {1- [5- (4- 氟 - 苄基) -3- 甲基 -4- 氧代 -4,5- 二氢 - 异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -6- 基] -2- 甲基 - 丙基} -4- 甲基 - 苯甲酰胺 ;

(R)N- (3- 氨基 - 丙基) - N- {1- [5- (3- 氟 - 苄基) -3- 甲基 -4- 氧代 -4,5- 二氢 - 异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -6- 基] -2- 甲基 - 丙基} -4- 甲基 - 苯甲酰胺 ; 或

(R)N- (3- 氨基 - 丙基) - N- [1- (6- 苄基 -3- 甲基 -7- 氧代 -6,7- 二氢 - 异噻唑并 [4,

5-d] 嘧啶 -5- 基)- 丙基]-4- 甲基 - 苯甲酰胺。

20. 按照权利要求 1 所述的式 (Ia) 的 (R) 对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯, 其中所述对映体是 (R)N-(3- 氨基 - 丙基)-N-[1-(5- 苄基 -3- 甲基 -4- 氧代 -4,5- 二氢 - 异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -6- 基)-2- 甲基 - 丙基]-4- 甲基 - 苯甲酰胺。

21. 按照权利要求 1 所述的式 (Ia) 的对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯, 其基本上不含其相应的 (S) 对映体。

22. 按照权利要求 1 所述的式 (Ia) 的对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯, 其具有至多 1% w/w 的相应的 (S) 对映体。

23. 按照权利要求 1 所述的式 (Ia) 的对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯, 其具有至多 2% w/w 的相应的 (S) 对映体。

24. 按照权利要求 1-20 任一项所述的式 (Ia) 的对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯在制备用于治疗或预防与癌症有关病症的药物中的用途。

25. 按照权利要求 1-20 任一项所述的式 (Ia) 的对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯在制备用于温血动物例如人类中产生 Eg5 抑制效果的药物中的用途。

26. 一种药物组合物, 包括按照权利要求 1 至 20 任一项所定义的式 (Ia) 的对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯, 以及至少一种药学可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

27. 权利要求 26 的药物组合物在制备用于在温血动物例如人类中产生 Eg5 抑制效果的药物中的用途。

所选择的稠合嘧啶酮的对映体和在治疗和预防癌症中的用途

发明领域

[0001] 本发明涉及新的稠杂环、它们的药物组合物和使用方法。此外,本发明涉及治疗和预防癌症的治疗学方法、和这些化合物在制备用于治疗 and 预防癌症的药物中的用途。

[0002] 发明背景

[0003] 目前在临床中广泛地使用的一小类抗癌症药物(紫杉烷(taxane),长春花-生物碱),是针对微管并通过妨碍有丝分裂纺锤体的正常装配或分解来阻遏细胞增殖周期(参见 Chabner, B. A., Ryan, D. P., Paz-Ares, I., Garcia-Carbonero, R., 和 Calabresi, P.: Antineoplastic agents. In Hardman, J. G., Limbird, L. E. 和 Gilman, A. G., 编. Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th 版, 2001, The MacGraw-Hill Companies, Inc)。这类药物中最有效的一种, Taxol® (太平洋紫杉醇(paclitaxel)) 是微管稳定剂。它妨碍微管的正常生长和收缩,由此阻遏有丝分裂中期中的细胞。有丝分裂阻抑之后,常常继之以滑移到下一个细胞周期中,没有经过适当的分裂,并且最后是这些异常细胞的编程性细胞死亡(Blagosklonny, M. V. 和 Fojo, T.: Molecular effects of paclitaxel: myths and reality (a critical review). Int J Cancer 1999, 83:151-156.)。

[0004] 用太平洋紫杉醇治疗的一些副作用是中性的白细胞减少和周围神经病。已知太平洋紫杉醇可以在分裂间期细胞中引起异常的微管束集。此外,一些肿瘤类型用太平洋紫杉醇是难以治疗的,并且其它肿瘤在治疗期间变得不灵敏。太平洋紫杉醇也是多重耐药性泵 P-糖蛋白的基质((参见 Chabner 等人 2001)。

[0005] 由此,需要有效抗有丝分裂的药剂,其必须比抗微管药物、以及有效针对紫杉烷-耐受性癌症的药剂具有更少的副作用。

[0006] 驱动蛋白是分子发动蛋白(motor) 白的大家族,其使用腺苷 5'-三磷酸(ATP) 水解反应的能量、以沿着微管的逐步方式来移动。对于综述,参见, Sablin, E. P.: Kinesins and microtubules: their structures and motor mechanisms. Curr Opin Cell Biol 2000, 12:35-41 以及 Schief, W. R. 和 Howard, J.: Conformational changes during kinesin motility. Curr Opin Cell Biol 2001, 13:19-28。

[0007] 该家族的一些成员沿着微管输送分子负荷到它们所需要的细胞中的位点。例如,一些驱动蛋白与泡囊结合并沿着轴突中的微管输送它们。几个家族成员是有丝分裂的驱动蛋白,它们在建立双极有丝分裂纺锤体的微管重构中起作用。微管的负极在中心体或纺锤极处起始,同时正极与各个染色体的着丝粒区域处的着丝点结合。有丝分裂纺锤体在有丝分裂的中期将染色体排列起来,协调它们的移动分隔,并在后期和末期(胞质分裂)移动到个体子细胞中。参见 Alberts, B., Bray, D., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., 和 Watson, J. D., Molecular Biology of the Cell, 3rd 版, 第 18 章, The Mechanics of Cell Division, 1994, Garland Publishing, Inc. New York。

[0008] HsEg5(智人(homo sapiens)Eg5)(登记号 X85137; 参见 Blangy, A., Lane

H. A. , d' Heron, P. , Harper, M. , Kress, M. 和 Nigg, E. A. :Phosphorylation by p34cdc2 regulates spindle association of humanEg5, a kinesin-related motor essential for bipolar spindle formation invivo. *Cell* 1995,83(7) :1159-1169) 或 KSP(驱动蛋白纺锤体蛋白),是有丝分裂的驱动蛋白,其在许多生物体中的同系物已经显示是在有丝分裂前期中心体分离所必需的,并是双极有丝分裂纺锤体的装配所必需的。对于综述,参见, Kashina, A. S. , Rogers, G. C. ,和 Scholey, J. M. :The bimC family of kinesins :essential bipolar mitotic motorsdriving centrosome separation. *Biochem Biophys Acta* 1997, 1357 :257-271。Eg5 形成四聚体发动蛋白,并且认为它使微管交联并参与它们的束集过程 (Walczak, C. E. , Vernos, I. , Mitchison, T. J. , Karsenti, E. ,和 Heald, R. :A model for the proposed roles of differentmicrotubule-based motor proteins in establishing spindle bipolarity. *Curr Biol* 1998,8 :903-913)。一些记录显示,抑制 Eg5 功能可以引起中期阻遏,其中细胞显示出了 monastral 纺锤体。最近,在基于细胞的有丝分裂阻断剂筛选中,分离出被称为 monastrol 的 Eg5 抑制剂 (Mayer, T. U. , Kapoor, T. M. , Haggarty, S. J. , King, R. W. , Schreiber, S. L. ,和 Mitchison, T. J. :Small molecule inhibitor of mitotic spindlebipolarity identified in a phenotype-based screen. *Science* 1999, 286 :971-974)。

[0009] monastrol 处理显示出特异性针对 Eg5,超越驱动蛋白重链,驱动蛋白重链是另一种与不同功能紧密相关的发动蛋白 (Mayer 等人,1999)。Monastrol 阻遏了 ADP(腺苷 5' - 二磷酸) 从 Eg5 发动蛋白中的释放 (Maliga, Z. , Kapoor, T. M. ,和 Mitchison, T. J. : Evidence thatmonastrol is an allosteric inhibitor of the mitotic kinesin Eg5. *Chem & Biol* 2002,9 :989-996 和 DeBonis, S. , Simorre, J. -P. , Crevel, I. , Lebeau, L. , Skoufias, D. A. , Blangy, A. , Ebel, C. , Gans, P. , Cross, R. , Hackney, D. D. , Wade, R. H. ,和 Kozielski, F. :Interaction of the mitoticinhibitor monastrol with human kinesin Eg5. *Biochemistry* 2003,42 :338-349), 其是驱动蛋白发动蛋白的催化性循环中的重要步骤 (有关综述参见 Sablin, 2000 ;Schief 和 Howard, 2001)。monastrol 处理显示出是可以逆转的并活化有丝分裂纺锤体关卡,该关卡中止细胞分裂周期的进展,直至所有的 DNA 在适当位置以便发生适当的分裂 (Kapoor, T. M. , Mayer, T. U. , Coughlin, M. L. ,和 Mitchison, T. J. :Probing spindle assembly mechanisms with monastrol, a smallmolecule inhibitor of the mitotic kinesin, Eg5. *J Cell Biol* 2000,150(5) :975-988)。最近的记录也显示,Eg5 的抑制剂可以引起所处理细胞的编程性细胞死亡,并有效针对一些肿瘤细胞系和肿瘤模型 (Mayer 等人,1999)。

[0010] 尽管认为 Eg5 是所有细胞的有丝分裂所必需的,一个记录显示其在肿瘤细胞中过度表达 (国际专利申请 WO 01/31335),表示它们可能对其抑制特别敏感。Eg5 在分裂间期细胞的微管上不存在,并通过在有丝分裂早期点上的磷酸化而靶向到微管上 (Blangy 等人,1995)。参见 :Sawin, K. E. 和 Mitchison, T. J. :Mutations in thekinesin-like protein Eg5 disrupting localization to the mitotic spindle. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995,92(10) :4289-4293,因此, monastrol 对分裂间期细胞中的微管阵列没有可检测的效果 (Mayer 等人,1999)。另一个记录提出, Eg5 与小鼠的神经元发育有关,但出生不久以后, Eg5 从神经元中消失,由此 Eg5 抑制可能不产生与太平洋紫杉醇及其它抗微管药

物治疗相关的周围神经病 (Ferhat, L., Expression of the mitotic motor protein Eg5 in postmitotic neurons: implications for neuronal development. J Neurosci 1998, 18(19):7822-7835)。本文中,我们描述了一类 Eg5 的特异性和有效抑制剂的分离,期待其可有效用于治疗肿瘤病。

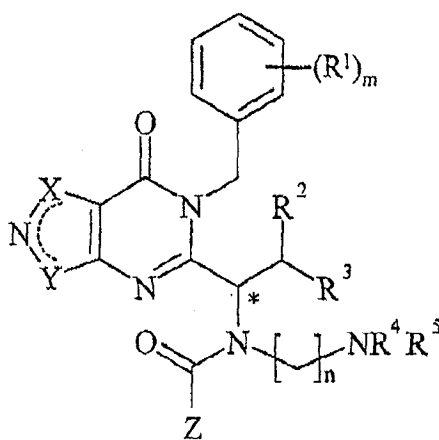
[0011] 最近,描述了作为 KSP 抑制剂的某些嘧啶酮 (WO 03/094839, WO 03/099211, WO 03/050122, WO 03/050064, WO 03/049679, WO03/049527, WO 04/078758, WO 04/106492 和 WO 04/111058)。

[0012] 按照本发明,本发明人已经发现了新化合物,其具有 Eg5 抑制活性,并且相应地可使用其抗细胞增殖(例如抗癌症)活性,因此用于人类或动物体的治疗方法中。

[0013] 发明概述

[0014] 式 (I) 化合物的对映体:

[0015]



I

[0016] 包括其药学可接受的盐或体内可水解的酯,

[0017] 其中:

[0018] X 选自 $-C(CH_3)-$ 或 $-S-$, 条件是当 X 是 $-S-$ 时, 那么 Y 是 $-C(CH_3)-$;

[0019] Y 选自 $-C(CH_3)-$ 或 $-O-$ 或 $-S-$, 条件是当 Y 是 $-C(CH_3)-$ 时, 那么 X 不是 $-C(CH_3)-$;

[0020] m 是 0 或 1;

[0021] 当 m 是 1 时, R^1 是 F;

[0022] R^2 和 R^3 独立地选自 H 或 C_{1-3} 烷基; 其中如果 R^2 和 R^3 两者都选自 C_{1-3} 烷基, 它们是相同的;

[0023] n 是 2 或 3;

[0024] R^4 和 R^5 独立地选自 H 或 C_{1-3} 烷基;

[0025] Z 是任选取代的苯基, 或任选取代的苯并噻吩, 其中任选取代基的数目是 1 或 2, 并且各自独立地选自 F、Cl、Br、 CH_3 或 CH_2CH_3 ; 和

[0026] “*” 表示手性中心;

[0027] 其中所述对映体基本上不含其它对映体; 并且其中当所述对映体以 1mg/ml 的浓度溶解在甲醇中时, 20.0°C 下、589nm 处测定的对映体的旋光性是 (+)。

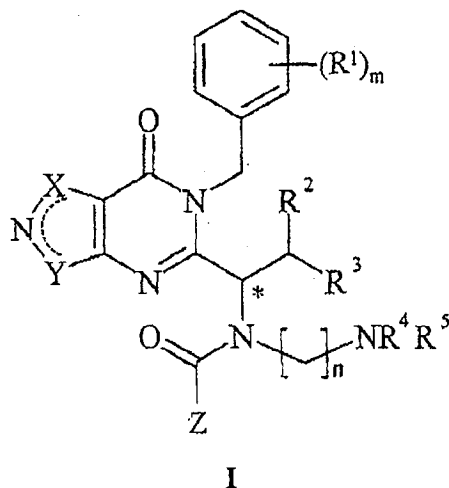
[0028] 本发明包括式 I 化合物的立体异构体、对映体、体内可水解的前体物和药学可接受的盐, 含有它们的药物组合物和制剂, 单独或在与其它治疗活性化合物或物质的组合中

使用它们治疗疾病和病症的方法,用于制备它们的方法和中间体,它们作为药物的用途,它们在制备药物中的用途和它们用于诊断和分析目的的用途。

[0029] 本发明的详细说明

[0030] 在第一个实施方案中,本发明提供了具有结构式 (I) 的新化合物的对映体:

[0031]



[0032] 包括其药学可接受的盐或体内可水解的酯,

[0033] 其中:

[0034] X 选自 $-\text{C}(\text{CH}_3)-$ 或 $-\text{S}-$, 条件是当 X 是 $-\text{S}-$ 时, 那么 Y 是 $-\text{C}(\text{CH}_3)-$;

[0035] Y 选自 $-\text{C}(\text{CH}_3)-$ 或 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-$, 条件是当 Y 是 $-\text{C}(\text{CH}_3)-$ 时, 那么 X 不是 $-\text{C}(\text{CH}_3)-$;

[0036] m 是 0 或 1;

[0037] 当 m 是 1 时, R^1 是 F;

[0038] R^2 和 R^3 独立地选自 H 或 C_{1-3} 烷基; 其中如果 R^2 和 R^3 两者都选自 C_{1-3} 烷基, 它们是相同的;

[0039] n 是 2 或 3;

[0040] R^4 和 R^5 独立地选自 H 或 C_{1-3} 烷基;

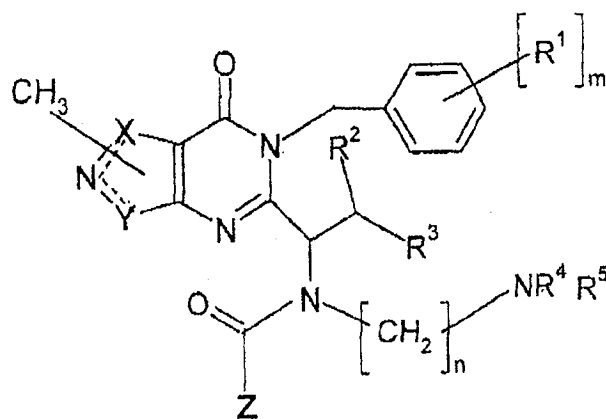
[0041] Z 是任选取代的苯基, 或任选取代的苯并噻吩, 其中任选取代基的数目是 1 或 2, 并且各自独立地选自 F、Cl、Br、 CH_3 或 CH_2CH_3 ; 和

[0042] “*” 表示手性中心;

[0043] 其中所述对映体基本上不含其它对映体; 并且其中当所述对映体以 1mg/ml 的浓度溶解在甲醇中时, 20.0°C 下、 589nm 处测定的对映体的旋光性是 (+)。

[0044] 在本发明的进一步方面中, 提供了具有 (+) 旋光性的式 (I) 的化合物:

[0045]



I

[0046] 包括其药学可接受的盐或体内可水解的酯,

[0047] 其中:

[0048] X 选自 C 或 S, 条件是当 X 是 S 时, 那么 Y 是 C;

[0049] Y 选自 C 或 O 或 S, 条件是当 Y 是 C 时, 那么 X 不是 C;

[0050] m 是 0 或 1;

[0051] 当 m 是 1 时, R¹ 是 F;

[0052] R² 和 R³ 独立地选自 H 或 C₁₋₃ 烷基;

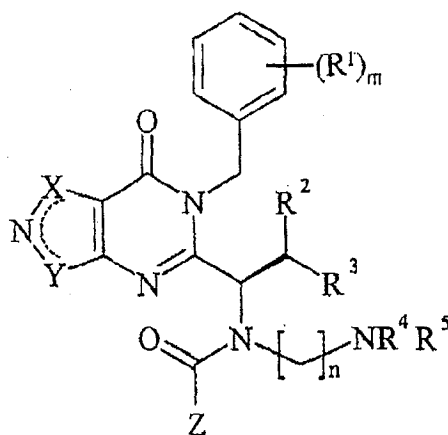
[0053] n 是 2 或 3;

[0054] R⁴ 和 R⁵ 独立地选自 H 或 C₁₋₃ 烷基;

[0055] Z 是任选取代的苯基, 或任选取代的苯并噻吩, 其中任选取代基的数目是 1 或 2, 并且各自独立地选自 F、Cl、Br、CH₃ 或 CH₂CH₃。

[0056] 在另一个实施方案中, 本发明提供了式 (Ia) 的 (R) 对映体:

[0057]



Ia

[0058] 包括其药学可接受的盐或体内可水解的酯,

[0059] 其中:

[0060] X 选自 -C(CH₃)- 或 -S-, 条件是当 X 是 -S- 时, 那么 Y 是 -C(CH₃)-;

[0061] Y 选自 -C(CH₃)- 或 -O- 或 -S-, 条件是当 Y 是 -C(CH₃)- 时, 那么 X 不是 -C(CH₃)-;

[0062] m 是 0 或 1;

[0063] 当 m 是 1 时, R¹ 是 F;

[0064] R^2 和 R^3 独立地选自 H 或 C_{1-3} 烷基；其中如果 R^2 和 R^3 两者都选自 C_{1-3} 烷基，它们是相同的；

[0065] n 是 2 或 3；

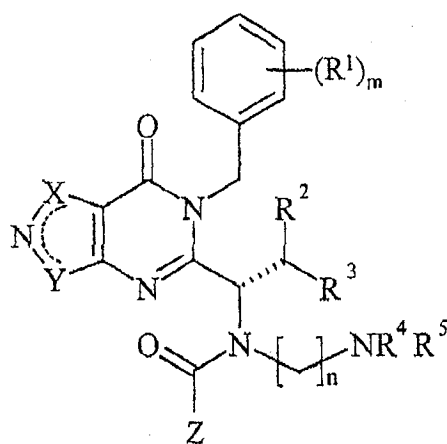
[0066] R^4 和 R^5 独立地选自 H 或 C_{1-3} 烷基；

[0067] Z 是任选取代的苯基，或任选取代的苯并噻吩，其中任选取代基的数目是 1 或 2，并且各自独立地选自 F、Cl、Br、 CH_3 或 CH_2CH_3 ；

[0068] 其中所述对映体基本上不含 (S) 对映体。

[0069] 在另一个实施方案中，本发明提供了式 (Ib) 的 (S) 对映体；

[0070]



Ib

[0071] 包括其药学可接受的盐或体内可水解的酯，

[0072] 其中：

[0073] X 选自 $-C(CH_3)-$ 或 $-S-$ ，条件是当 X 是 $-S-$ 时，那么 Y 是 $-C(CH_3)-$ ；

[0074] Y 选自 $-C(CH_3)-$ 或 $-O-$ 或 $-S-$ ，条件是当 Y 是 $-C(CH_3)-$ 时，那么 X 不是 $-C(CH_3)-$ ；

[0075] m 是 0 或 1；

[0076] 当 m 是 1 时， R^1 是 F；

[0077] R^2 和 R^3 独立地选自 H 或 C_{1-3} 烷基；其中如果 R^2 和 R^3 两者都选自 C_{1-3} 烷基，它们是相同的；

[0078] n 是 2 或 3；

[0079] R^4 和 R^5 独立地选自 H 或 C_{1-3} 烷基；

[0080] Z 是任选取代的苯基，或任选取代的苯并噻吩，其中任选取代基的数目是 1 或 2，并且各自独立地选自 F、Cl、Br、 CH_3 或 CH_2CH_3 。

[0081] 其中所述对映体基本上不含 (R) 对映体。

[0082] 在式 (I) 中，虚线表示单或双键，X 和 Y 中任何一个为 C 时，氮和这 X 与 Y 中任何一个之间的键是双键，另一个键是单键。

[0083] 在另外的实施方案中，本发明提供了其中 X 是 $-C(CH_3)-$ 的式 (I) 化合物的对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯。

[0084] 在另外的实施方案中，本发明提供了其中 X 是 $-S-$ 的式 (I) 化合物的对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯。

[0085] 在另外的实施方案中,本发明提供了其中 Y 是 $-C(CH_3)-$ 的式 (I) 化合物的对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯。

[0086] 在另外的实施方案中,本发明提供了其中 Y 是 $-S-$ 的式 (I) 化合物的对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯。

[0087] 在另外的实施方案中,本发明提供了其中 Y 是 $-O-$ 的式 (I) 化合物的对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯。

[0088] 在另外的实施方案中,本发明提供了其中 Y 是 $-S-$ 且 X 是 $-C(CH_3)-$ 的式 (I) 化合物的对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯。

[0089] 在另外的实施方案中,本发明提供了其中 Y 是 $-O-$ 且 X 是 $-C(CH_3)-$ 的式 (I) 化合物的对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯。

[0090] 在另外的实施方案中,本发明提供了其中 Y 是 $-C(CH_3)-$ 且 X 是 $-S-$ 的式 (I) 化合物的对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯。

[0091] 在另外的实施方案中,本发明提供了其中 m 是 0 的式 (I) 化合物的对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯。

[0092] 在另外的实施方案中,本发明提供了其中 m 是 1 的式 (I) 化合物的对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯。

[0093] 在另外的实施方案中,本发明提供了其中 R^2 是 H 的式 (I) 化合物的对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯。

[0094] 在另外的实施方案中,本发明提供了其中 R^2 是甲基的式 (I) 化合物的对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯。

[0095] 在另外的实施方案中,本发明提供了其中 R^2 是乙基的式 (I) 化合物的对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯。

[0096] 在另外的实施方案中,本发明提供了其中 R^2 是丙基的式 (I) 化合物的对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯。

[0097] 在另外的实施方案中,本发明提供了其中 R^2 是异丙基的式 (I) 化合物的对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯。

[0098] 在另外的实施方案中,本发明提供了其中 R^3 是甲基的式 (I) 化合物的对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯。

[0099] 在另外的实施方案中,本发明提供了其中 R^3 是乙基的式 (I) 化合物的对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯。

[0100] 在另外的实施方案中,本发明提供了其中 R^3 是丙基的式 (I) 化合物的对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯。

[0101] 在另外的实施方案中,本发明提供了其中 R^3 是异丙基的式 (I) 化合物的对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯。

[0102] 在另外的实施方案中,本发明提供了其中 R^2 是 H 且 R^3 是甲基的式 (I) 化合物的对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯。

[0103] 在另外的实施方案中,本发明提供了其中 R^2 和 R^3 是甲基的式 (I) 化合物的对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯。

[0104] 在另外的实施方案中,本发明提供了其中 n 是 2 的式 (I) 化合物的对映体或其药

学可接受的盐或体内可水解的酯。

[0105] 在另外的实施方案中,本发明提供了其中 n 是 3 的式 (I) 化合物的对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯。

[0106] 在另外的实施方案中,本发明提供了其中 R^3 是 H 的式 (I) 化合物的对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯。

[0107] 在另外的实施方案中,本发明提供了其中 R^4 是 H 的式 (I) 化合物的对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯。

[0108] 在另外的实施方案中,本发明提供了其中 R^4 是甲基的式 (I) 化合物的对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯。

[0109] 在另外的实施方案中,本发明提供了其中 R^4 是乙基的式 (I) 化合物的对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯。

[0110] 在另外的实施方案中,本发明提供了其中 R^4 是丙基的式 (I) 化合物的对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯。

[0111] 在另外的实施方案中,本发明提供了其中 R^4 是异丙基的式 (I) 化合物的对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯。

[0112] 在另外的实施方案中,本发明提供了其中 R^5 是 H 的式 (I) 化合物的对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯。

[0113] 在另外的实施方案中,本发明提供了其中 R^5 是甲基的式 (I) 化合物的对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯。

[0114] 在另外的实施方案中,本发明提供了其中 R^5 是乙基的式 (I) 化合物的对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯。

[0115] 在另外的实施方案中,本发明提供了其中 R^5 是丙基的式 (I) 化合物的对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯。

[0116] 在另外的实施方案中,本发明提供了其中 R^5 是异丙基的式 (I) 化合物的对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯。

[0117] 在另外的实施方案中,本发明提供了其中 R^4 和 R^5 两个都是 H 或两个都是甲基、或 R^4 是 H 且 R^5 是异丙基的式 (I) 化合物的对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯。

[0118] 在另外的实施方案中,本发明提供了其中 Z 是任选取代的苯基的式 (I) 化合物的对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯。

[0119] 在另外的实施方案中,本发明提供了其中 Z 是任选取代的苯并噻吩的式 (I) 化合物的对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯。

[0120] 在另外的实施方案中,本发明提供了其中 Z 是 4- 甲基苯基的式 (I) 化合物的对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯。

[0121] 在另外的实施方案中,本发明提供了其中 Z 是苯并噻吩 -2- 基的式 (I) 化合物的对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯。

[0122] 在另外的实施方案中,本发明提供了其中 Z 是 4- 氯苯基的式 (I) 化合物的对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯。

[0123] 在另外的实施方案中,本发明提供了其中 Z 是 4- 溴苯基的式 (I) 化合物的对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯。

[0124] 在另外的实施方案中,本发明提供了其中 Z 是 4-甲基-3-氟苯基的式 (I) 化合物的对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯。

[0125] 在另外的实施方案中,本发明提供了其中 Z 是 2,3-二氯苯基的式 (I) 化合物的对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯。

[0126] 在另外的实施方案中,本发明提供了其中 Z 是 4-甲基苯基、苯并噁吩-2-基、4-氯苯基、4-溴苯基、4-甲基-3-氟苯基或 2,3-二氯苯基的式 (I) 化合物的对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯。

[0127] 可变基团的具体值如下。如果合适的话,这种值可以用于上文或下文定义的任何定义、权利要求或实施方案中。

[0128] X 是 $-\text{C}(\text{CH}_3)-$ 。

[0129] X 是 S。

[0130] Y 是 C。

[0131] Y 是 S。

[0132] Y 是 O。

[0133] Y 是 $-\text{S}-$, 且 X 是 $-\text{C}(\text{CH}_3)-$ 。

[0134] Y 是 $-\text{O}-$ 且 X 是 $-\text{C}(\text{CH}_3)-$ 。

[0135] Y 是 $-\text{C}(\text{CH}_3)-$ 且 X 是 $-\text{S}-$ 。

[0136] m 是 0。

[0137] m 是 1。

[0138] R^2 是 H。

[0139] R^2 是甲基。

[0140] R^2 是乙基。

[0141] R^2 是丙基。

[0142] R^2 是异丙基。

[0143] R^3 是甲基。

[0144] R^3 是乙基。

[0145] R^3 是丙基。

[0146] R^3 是异丙基。

[0147] R^2 是 H 且 R^3 是甲基。

[0148] R^2 和 R^3 是甲基。

[0149] n 是 2。

[0150] n 是 3。

[0151] R^3 是 H。

[0152] R^4 是 H。

[0153] R^4 是甲基。

[0154] R^4 是乙基。

[0155] R^4 是丙基。

[0156] R^4 是异丙基。

[0157] R^5 是 H。

- [0158] R⁵ 是甲基。
- [0159] R⁵ 是乙基。
- [0160] R⁵ 是丙基。
- [0161] R⁵ 是异丙基。
- [0162] R⁴ 和 R⁵ 两个都是 H 或两个都是甲基, 或 R⁴ 是 H 且 R⁵ 是异丙基。
- [0163] Z 是任选取代的苯基。
- [0164] Z 是任选取代的苯并噻吩。
- [0165] Z 是 4- 甲基苯基。
- [0166] Z 是苯并噻吩 -2- 基。
- [0167] Z 是 4- 氯苯基。
- [0168] Z 是 4- 溴苯基。
- [0169] Z 是 4- 甲基 -3- 氟苯基。
- [0170] Z 是 2,3- 二氯苯基。
- [0171] Z 是 4- 甲基苯基, 苯并噻吩 -2- 基, 4- 氯苯基, 4- 溴苯基, 4- 甲基 -3- 氟苯基或 2, 3- 二氯苯基。
- [0172] 在本发明的进一步方面, 提供了式 (I) 化合物的对映体 (如上所述), 包括其药学可接受的盐或体内可水解的酯,
- [0173] 其中:
- [0174] X 选自 -C(CH₃)- 或 -S-, 条件是当 X 是 -S- 时, 那么 Y 是 -C(CH₃)-;
- [0175] Y 选自 -C(CH₃)- 或 -O- 或 -S-, 条件是当 Y 是 -C(CH₃)- 时, 那么 X 不是 -C(CH₃)-;
- [0176] m 是 0 或 1;
- [0177] 当 m 是 1 时, R¹ 是 F;
- [0178] R² 和 R³ 中的一个 H, 另一个是甲基, 或 R² 和 R³ 两个都是甲基;
- [0179] n 是 2 或 3;
- [0180] R⁴ 和 R⁵ 独立地选自 H 或 C₁₋₃ 烷基;
- [0181] Z 是 4- 甲基苯基, 苯并噻吩 -2- 基, 4- 氯苯基, 4- 溴苯基, 4- 甲基 -3- 氟苯基或 2, 3- 二氯苯基; 和
- [0182] “*” 表示手性中心;
- [0183] 其中所述对映体基本上不含其它对映体; 并且其中当所述对映体以 1mg/ml 的浓度溶解在甲醇中时, 20.0°C 下、在 589nm 处测定的对映体的旋光性是 (+)。
- [0184] 在本发明的进一步方面, 提供了式 (Ia) 化合物的 (R) 对映体 (如上所述), 包括其药学可接受的盐或体内可水解的酯,
- [0185] 其中:
- [0186] X 选自 -C(CH₃)- 或 -S-, 条件是当 X 是 -S- 时, 那么 Y 是 -C(CH₃)-;
- [0187] Y 选自 -C(CH₃)- 或 -O- 或 -S-, 条件是当 Y 是 -C(CH₃)- 时, 那么 X 不是 -C(CH₃)-;
- [0188] m 是 0 或 1;
- [0189] 当 m 是 1 时, R¹ 是 F;
- [0190] R² 和 R³ 中的一个 H, 另一个是甲基, 或 R² 和 R³ 两个都是甲基;
- [0191] n 是 2 或 3;

[0192] R^4 和 R^5 独立地选自 H 或 C_{1-3} 烷基 ; 和

[0193] Z 是 4- 甲基苯基, 苯并噻吩 -2- 基, 4- 氯苯基, 4- 溴苯基, 4- 甲基 -3- 氟苯基或 2, 3- 二氯苯基 ;

[0194] 其中所述对映体基本上不含 (S) 对映体。

[0195] 在本发明的进一步方面, 提供了式 (Ib) 化合物的 (S) 对映体 (如上所述), 包括其药学可接受的盐或体内可水解的酯,

[0196] 其中 :

[0197] X 选自 $-C(CH_3)-$ 或 $-S-$, 条件是当 X 是 $-S-$ 时, 那么 Y 是 $-C(CH_3)-$;

[0198] Y 选自 $-C(CH_3)-$ 或 $-O-$ 或 $-S-$, 条件是当 Y 是 $-C(CH_3)-$ 时, 那么 X 不是 $-C(CH_3)-$;

[0199] m 是 0 或 1 ;

[0200] 当 m 是 1 时, R^1 是 F ;

[0201] R^2 和 R^3 中的一个 H, 另一个是甲基, 或 R^2 和 R^3 两个都是甲基 ;

[0202] n 是 2 或 3 ;

[0203] R^4 和 R^5 独立地选自 H 或 C_{1-3} 烷基 ; 和

[0204] Z 是 4- 甲基苯基, 苯并噻吩 -2- 基, 4- 氯苯基, 4- 溴苯基, 4- 甲基 -3- 氟苯基或 2, 3- 二氯苯基 ;

[0205] 其中所述对映体基本上不含 (R) 对映体。

[0206] 在本发明的进一步方面, 提供了式 (I) 化合物的对映体 (如上所述), 包括其药学可接受的盐或体内可水解的酯,

[0207] 其中 :

[0208] Y 是 $-S-$, 且 X 是 $-C(CH_3)-$;

[0209] m 是 0 或 1 ;

[0210] 当 m 是 1 时, R^1 是 F ;

[0211] R^2 和 R^3 中的一个 H, 另一个是甲基, 或 R^2 和 R^3 两个都是甲基 ;

[0212] n 是 2 或 3 ;

[0213] R^4 和 R^5 独立地选自 H 或 C_{1-3} 烷基 ;

[0214] Z 是 4- 甲基苯基, 苯并噻吩 -2- 基, 4- 氯苯基, 4- 溴苯基, 4- 甲基 -3- 氟苯基或 2, 3- 二氯苯基 ; 和

[0215] “*” 表示手性中心 ;

[0216] 其中所述对映体基本上不含其它对映体 ; 并且其中当所述对映体以 1mg/ml 的浓度溶解在甲醇中时, 20.0°C 下、589nm 处测定的对映体的旋光性是 (+)。

[0217] 在本发明的进一步方面, 提供了式 (Ia) 化合物的 (R) 对映体 (如上所述), 包括其药学可接受的盐或体内可水解的酯,

[0218] 其中 :

[0219] Y 是 $-S-$, 且 X 是 $-C(CH_3)-$;

[0220] m 是 0 或 1 ;

[0221] 当 m 是 1 时, R^1 是 F ;

[0222] R^2 和 R^3 中的一个 H, 另一个是甲基, 或 R^2 和 R^3 两个都是甲基 ;

[0223] n 是 2 或 3 ;

[0224] R^4 和 R^5 独立地选自 H 或 C_{1-3} 烷基 ; 和

[0225] Z 是 4- 甲基苯基, 苯并噻吩 -2- 基, 4- 氯苯基, 4- 溴苯基, 4- 甲基 -3- 氟苯基或 2, 3- 二氯苯基 ;

[0226] 其中所述对映体基本上不含 (S) 对映体。

[0227] 在本发明的进一步方面, 提供了式 (Ib) 化合物的 (S) 对映体 (如上所述), 包括其药学可接受的盐或体内可水解的酯,

[0228] 其中 :

[0229] Y 是 -S-, 且 X 是 $-C(CH_3)-$;

[0230] m 是 0 或 1 ;

[0231] 当 m 是 1 时, R^1 是 F ;

[0232] R^2 和 R^3 中的一个为 H, 另一个为甲基, 或 R^2 和 R^3 两个都是甲基 ;

[0233] n 是 2 或 3 ;

[0234] R^4 和 R^5 独立地选自 H 或 C_{1-3} 烷基 ; 和

[0235] Z 是 4- 甲基苯基, 苯并噻吩 -2- 基, 4- 氯苯基, 4- 溴苯基, 4- 甲基 -3- 氟苯基或 2, 3- 二氯苯基 ;

[0236] 其中所述对映体基本上不含 (R) 对映体。

[0237] 在本发明的进一步方面, 提供了式 (I) 化合物的对映体 (如上所述), 包括其药学可接受的盐或体内可水解的酯,

[0238] 其中 :

[0239] Y 是 -O- 且 X 是 $-C(CH_3)-$;

[0240] m 是 0 或 1 ;

[0241] 当 m 是 1 时, R^1 是 F ;

[0242] R^2 和 R^3 中的一个为 H, 另一个为甲基, 或 R^2 和 R^3 两个都是甲基 ;

[0243] n 是 2 或 3 ;

[0244] R^4 和 R^5 独立地选自 H 或 C_{1-3} 烷基 ;

[0245] Z 是 4- 甲基苯基, 苯并噻吩 -2- 基, 4- 氯苯基, 4- 溴苯基, 4- 甲基 -3- 氟苯基或 2, 3- 二氯苯基 ; 和

[0246] “*” 表示手性中心 ;

[0247] 其中所述对映体基本上不含其它对映体 ; 并且其中当所述对映体以 1mg/ml 的浓度溶解在甲醇中时, 20.0°C 下、589nm 处测定的对映体的旋光性是 (+)。

[0248] 在本发明的进一步方面, 提供了式 (Ia) 化合物的 (R) 对映体 (如上所述), 包括其药学可接受的盐或体内可水解的酯,

[0249] 其中 :

[0250] Y 是 -O- 且 X 是 $-C(CH_3)-$;

[0251] m 是 0 或 1 ;

[0252] 当 m 是 1 时, R^1 是 F ;

[0253] R^2 和 R^3 中的一个为 H, 另一个为甲基, 或 R^2 和 R^3 两个都是甲基 ;

[0254] n 是 2 或 3 ;

[0255] R^4 和 R^5 独立地选自 H 或 C_{1-3} 烷基 ; 和

[0256] Z 是 4-甲基苯基, 苯并噻吩-2-基, 4-氯苯基, 4-溴苯基, 4-甲基-3-氟苯基或 2, 3-二氯苯基;

[0257] 其中所述对映体基本上不含 (S) 对映体。

[0258] 在本发明的进一步方面, 提供了式 (Ib) 化合物的 (S) 对映体 (如上所述), 包括其药学可接受的盐或体内可水解的酯,

[0259] 其中:

[0260] Y 是 -O- 且 X 是 -C(CH₃)-;

[0261] m 是 0 或 1;

[0262] 当 m 是 1 时, R¹ 是 F;

[0263] R² 和 R³ 中的一个为 H, 另一个为甲基, 或 R² 和 R³ 两个都是甲基;

[0264] n 是 2 或 3;

[0265] R⁴ 和 R⁵ 独立地选自 H 或 C₁₋₃ 烷基; 和

[0266] Z 是 4-甲基苯基, 苯并噻吩-2-基, 4-氯苯基, 4-溴苯基, 4-甲基-3-氟苯基或 2, 3-二氯苯基;

[0267] 其中所述对映体基本上不含 (R) 对映体。

[0268] 在本发明的进一步方面, 提供了式 (I) 化合物的对映体 (如上所述), 包括其药学可接受的盐或体内可水解的酯,

[0269] 其中:

[0270] Y 是 -C(CH₃)- 且 X 是 -S-;

[0271] m 是 0 或 1;

[0272] 当 m 是 1 时, R¹ 是 F;

[0273] R² 和 R³ 中的一个为 H, 另一个为甲基, 或 R² 和 R³ 两个都是甲基;

[0274] n 是 2 或 3;

[0275] R⁴ 和 R⁵ 独立地选自 H 或 C₁₋₃ 烷基;

[0276] Z 是 4-甲基苯基, 苯并噻吩-2-基, 4-氯苯基, 4-溴苯基, 4-甲基-3-氟苯基或 2, 3-二氯苯基; 和

[0277] “*” 表示手性中心;

[0278] 其中所述对映体基本上不含其它对映体; 并且其中当所述对映体以 1mg/ml 的浓度溶解在甲醇中时, 20.0°C 下、589nm 处测定的对映体的旋光性是 (+)。

[0279] 在本发明的进一步方面, 提供了式 (Ia) 化合物的 (R) 对映体 (如上所述), 包括其药学可接受的盐或体内可水解的酯,

[0280] 其中:

[0281] Y 是 -C(CH₃)- 且 X 是 -S-;

[0282] m 是 0 或 1;

[0283] 当 m 是 1 时, R¹ 是 F;

[0284] R² 和 R³ 中的一个为 H, 另一个为甲基, 或 R² 和 R³ 两个都是甲基;

[0285] n 是 2 或 3;

[0286] R⁴ 和 R⁵ 独立地选自 H 或 C₁₋₃ 烷基; 和

[0287] Z 是 4-甲基苯基, 苯并噻吩-2-基, 4-氯苯基, 4-溴苯基, 4-甲基-3-氟苯基或 2,

3- 二氯苯基；

[0288] 其中所述对映体基本上不含 (S) 对映体。

[0289] 在本发明的进一步方面,提供了式 (Ib) 化合物的 (S) 对映体(如上所述),包括其药学可接受的盐或体内可水解的酯,

[0290] 其中:

[0291] Y 是 $-C(CH_3)-$ 且 X 是 $-S-$;

[0292] m 是 0 或 1;

[0293] 当 m 是 1 时, R^1 是 F;

[0294] R^2 和 R^3 中的一个为 H,另一个为甲基,或 R^2 和 R^3 两个都是甲基;

[0295] n 是 2 或 3;

[0296] R^4 和 R^5 独立地选自 H 或 C_{1-3} 烷基;和

[0297] Z 是 4- 甲基苯基,苯并噻吩-2- 基,4- 氯苯基,4- 溴苯基,4- 甲基-3- 氟苯基或 2, 3- 二氯苯基;

[0298] 其中所述对映体基本上不含 (R) 对映体。

[0299] 在本发明的进一步方面,提供了式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐。

[0300] 在另外的实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物或其药学可接受的盐或体内可水解的酯,选自:

[0301] (+)N-(3- 氨基- 丙基)-N-[1-(5- 苄基-3- 甲基-4- 氧代-4,5- 二氢- 异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶-6- 基)- 丙基]-4- 甲基- 苯甲酰胺盐酸盐;

[0302] (+)N-(3- 氨基- 丙基)-N-{1-[5-(4- 氟- 苄基)-3- 甲基-4- 氧代-4,5- 二氢- 异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶-6- 基]- 丙基}-4- 甲基- 苯甲酰胺盐酸盐;

[0303] (+)N-(3- 氨基- 丙基)-N-{1-[5-(3- 氟- 苄基)-3- 甲基-4- 氧代-4,5- 二氢- 异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶-6- 基]- 丙基}-4- 甲基- 苯甲酰胺盐酸盐;

[0304] (+)N-(3- 氨基- 丙基)-N-[1-(5- 苄基-3- 甲基-4- 氧代-4,5- 二氢- 异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶-6- 基)- 丙基]-4- 溴- 苯甲酰胺盐酸盐;

[0305] (+)N-(3- 氨基- 丙基)-N-[1-(5- 苄基-3- 甲基-4- 氧代-4,5- 二氢- 异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶-6- 基)- 丙基]-4- 氯- 苯甲酰胺盐酸盐;

[0306] (+)N-(3- 氨基- 丙基)-N-[1-(5- 苄基-3- 甲基-4- 氧代-4,5- 二氢- 异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶-6- 基)- 丙基]-3- 氟-4- 甲基- 苯甲酰胺盐酸盐;

[0307] (+)N-(3- 氨基- 丙基)-N-[1-(5- 苄基-3- 甲基-4- 氧代-4,5- 二氢- 异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶-6- 基)- 丙基]-2,3- 二氯- 苯甲酰胺盐酸盐;

[0308] (+) 苯并 [b] 噻吩-2- 甲酸 (3- 氨基- 丙基)-[1-(5- 苄基-3- 甲基-4- 氧代-4, 5- 二氢- 异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶-6- 基)- 丙基] 酰胺盐酸盐;

[0309] (+)N-(2- 氨基- 乙基)-N-[1-(5- 苄基-3- 甲基-4- 氧代-4,5- 二氢- 异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶-6- 基)- 丙基]-4- 甲基- 苯甲酰胺;

[0310] (+)N-[1-(5- 苄基-3- 甲基-4- 氧代-4,5- 二氢- 异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶-6- 基)- 丙基]-N-(3- 二甲基氨基- 丙基)-4- 甲基- 苯甲酰胺;

[0311] (+)N-[1-(5- 苄基-3- 甲基-4- 氧代-4,5- 二氢- 异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶-6- 基)- 丙基]-N-(3- 异丙基氨基- 丙基)-4- 甲基- 苯甲酰胺;

[0312] (+)N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-4-甲基-苯甲酰胺盐酸盐；

[0313] (+)N-(3-氨基-丙基)-N-{1-[5-(4-氟-苄基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-6-基]-2-甲基-丙基}-4-甲基-苯甲酰胺盐酸盐；

[0314] (+)N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-4-甲基-苯甲酰胺盐酸盐；

[0315] (+)N-(3-氨基-丙基)-N-{1-[5-(3-氟-苄基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-6-基]-2-甲基-丙基}-4-甲基-苯甲酰胺盐酸盐；

[0316] (+)N-(2-氨基-乙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-4-溴-苯甲酰胺盐酸盐；

[0317] (+)N-(2-氨基-乙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-4-甲基-苯甲酰胺盐酸盐；

[0318] (+)N-(2-氨基-乙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-3-氟-4-甲基-苯甲酰胺盐酸盐；

[0319] (+)N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-3-氟-4-甲基-苯甲酰胺盐酸盐；

[0320] (+)N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-4-溴-苯甲酰胺盐酸盐；

[0321] (+)N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-N-(3-二甲基氨基-丙基)-4-甲基-苯甲酰胺；

[0322] (+)N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-N-(3-二甲基氨基-丙基)-4-溴-苯甲酰胺；

[0323] (+)N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-N-(3-二甲基氨基-丙基)-3-氟-4-甲基-苯甲酰胺；

[0324] (+)N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-4-甲基-苯甲酰胺盐酸盐；

[0325] (+)N-(3-氨基-丙基)-N-{1-[5-(4-氟-苄基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-6-基]-2-甲基-丙基}-4-甲基-苯甲酰胺盐酸盐；

[0326] (+)N-(3-氨基-丙基)-N-{1-[5-(3-氟-苄基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-6-基]-2-甲基-丙基}-4-甲基-苯甲酰胺盐酸盐；

[0327] (+)N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(6-苄基-3-甲基-7-氧代-6,7-二氢-异噁唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-丙基]-4-甲基-苯甲酰胺。

[0328] 在另外的实施方案中,本发明提供了式(I)化合物或其药学可接受的盐或体内可水解的酯,选自:

[0329] (+)N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-4-甲基-苯甲酰胺；

[0330] (+)N-(3-氨基-丙基)-N-{1-[5-(4-氟-苄基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-6-基]-丙基}-4-甲基-苯甲酰胺；

[0331] (+)N-(3-氨基-丙基)-N-{1-[5-(3-氟-苄基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异

- 噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -6-基]-丙基)-4-甲基-苯甲酰胺；
- [0332] (+)N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -6-基)-丙基]-4-溴-苯甲酰胺；
- [0333] (+)N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -6-基)-丙基]-4-氯-苯甲酰胺；
- [0334] (+)N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -6-基)-丙基]-3-氟-4-甲基-苯甲酰胺；
- [0335] (+)N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -6-基)-丙基]-2,3-二氯-苯甲酰胺；
- [0336] (+) 苯并 [b] 噻吩 -2-甲酸 (3-氨基-丙基)-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -6-基)-丙基] 酰胺；
- [0337] (+)N-(2-氨基-乙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -6-基)-丙基]-4-甲基-苯甲酰胺；
- [0338] (+)N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -6-基)-丙基]-N-(3-二甲基氨基-丙基)-4-甲基-苯甲酰胺；
- [0339] (+)N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -6-基)-丙基]-N-(3-异丙基氨基-丙基)-4-甲基-苯甲酰胺；
- [0340] (+)N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -6-基)-丙基]-4-甲基-苯甲酰胺；
- [0341] (+)N-(3-氨基-丙基)-N-{1-[5-(4-氟-苄基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -6-基]-2-甲基-丙基}-4-甲基-苯甲酰胺；
- [0342] (+)N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -6-基)-2-甲基-丙基]-4-甲基-苯甲酰胺；
- [0343] (+)N-(3-氨基-丙基)-N-{1-[5-(3-氟-苄基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -6-基]-2-甲基-丙基}-4-甲基-苯甲酰胺；
- [0344] (+)N-(2-氨基-乙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -6-基)-2-甲基-丙基]-4-溴-苯甲酰胺；
- [0345] (+)N-(2-氨基-乙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -6-基)-2-甲基-丙基]-4-甲基-苯甲酰胺；
- [0346] (+)N-(2-氨基-乙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -6-基)-2-甲基-丙基]-3-氟-4-甲基-苯甲酰胺；
- [0347] (+)N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -6-基)-2-甲基-丙基]-3-氟-4-甲基-苯甲酰胺；
- [0348] (+)N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -6-基)-2-甲基-丙基]-4-溴-苯甲酰胺；
- [0349] (+)N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -6-基)-2-甲基-丙基]-N-(3-二甲基氨基-丙基)-4-甲基-苯甲酰胺；
- [0350] (+)N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -6-基)-2-甲基-丙基]-N-(3-二甲基氨基-丙基)-4-溴-苯甲酰胺；

[0351] (+)N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-N-(3-二甲基氨基-丙基)-3-氟-4-甲基-苯甲酰胺；

[0352] (+)N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-4-甲基-苯甲酰胺；

[0353] (+)N-(3-氨基-丙基)-N-{1-[5-(4-氟-苄基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基]-2-甲基-丙基}-4-甲基-苯甲酰胺；

[0354] (+)N-(3-氨基-丙基)-N-{1-[5-(3-氟-苄基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基]-2-甲基-丙基}-4-甲基-苯甲酰胺；或

[0355] (+)N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(6-苄基-3-甲基-7-氧代-6,7-二氢-异噻唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-丙基]-4-甲基-苯甲酰胺。

[0356] 在另外的实施方案中,本发明提供了式(Ia)化合物的对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯,选自:

[0357] (R)N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-4-甲基-苯甲酰胺；

[0358] (R)N-(3-氨基-丙基)-N-{1-[5-(4-氟-苄基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基]-丙基}-4-甲基-苯甲酰胺；

[0359] (R)N-(3-氨基-丙基)-N-{1-[5-(3-氟-苄基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基]-丙基}-4-甲基-苯甲酰胺；

[0360] (R)N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-4-溴-苯甲酰胺；

[0361] (R)N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-4-氯-苯甲酰胺；

[0362] (R)N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-3-氟-4-甲基-苯甲酰胺；

[0363] (R)N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-2,3-二氯-苯甲酰胺；

[0364] (R)苯并[b]噻吩-2-甲酸(3-氨基-丙基)-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]酰胺；

[0365] (R)N-(2-氨基-乙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-4-甲基-苯甲酰胺；

[0366] (R)N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-N-(3-二甲基氨基-丙基)-4-甲基-苯甲酰胺；

[0367] (R)N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-N-(3-异丙基氨基-丙基)-4-甲基-苯甲酰胺；

[0368] (R)N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-4-甲基-苯甲酰胺；

[0369] (R)N-(3-氨基-丙基)-N-{1-[5-(4-氟-苄基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基]-2-甲基-丙基}-4-甲基-苯甲酰胺；

[0370] (R)N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并

- [5,4-d] 嘧啶 -6-基)-2-甲基-丙基]-4-甲基-苯甲酰胺；
- [0371] (R)N-(3-氨基-丙基)-N-{1-[5-(3-氟-苄基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基]-2-甲基-丙基}-4-甲基-苯甲酰胺；
- [0372] (R)N-(2-氨基-乙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-4-溴-苯甲酰胺；
- [0373] (R)N-(2-氨基-乙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-4-甲基-苯甲酰胺；
- [0374] (R)N-(2-氨基-乙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-3-氟-4-甲基-苯甲酰胺；
- [0375] (R)N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-3-氟-4-甲基-苯甲酰胺；
- [0376] (R)N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-4-溴-苯甲酰胺；
- [0377] (R)N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-N-(3-二甲基氨基-丙基)-4-甲基-苯甲酰胺；
- [0378] (R)N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-N-(3-二甲基氨基-丙基)-4-溴-苯甲酰胺；
- [0379] (R)N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-N-(3-二甲基氨基-丙基)-3-氟-4-甲基-苯甲酰胺；
- [0380] (R)N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-4-甲基-苯甲酰胺；
- [0381] (R)N-(3-氨基-丙基)-N-{1-[5-(4-氟-苄基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基]-2-甲基-丙基}-4-甲基-苯甲酰胺；
- [0382] (R)N-(3-氨基-丙基)-N-{1-[5-(3-氟-苄基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基]-2-甲基-丙基}-4-甲基-苯甲酰胺；或
- [0383] (R)N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(6-苄基-3-甲基-7-氧代-6,7-二氢-异噻唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-丙基]-4-甲基-苯甲酰胺。
- [0384] 在另外的实施方案中,本发明提供了式(Ib)的对映体或其药学可接受的盐或体内可水解的酯,选自:
- [0385] (S)N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-4-甲基-苯甲酰胺；
- [0386] (S)N-(3-氨基-丙基)-N-{1-[5-(4-氟-苄基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基]-丙基}-4-甲基-苯甲酰胺；
- [0387] (S)N-(3-氨基-丙基)-N-{1-[5-(3-氟-苄基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基]-丙基}-4-甲基-苯甲酰胺；
- [0388] (S)N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-4-溴-苯甲酰胺；
- [0389] (S)N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-4-氯-苯甲酰胺；

- [0390] (S)N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-3-氟-4-甲基-苯甲酰胺；
- [0391] (S)N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-2,3-二氯-苯甲酰胺；
- [0392] (S) 苯并[b]噻吩-2-甲酸(3-氨基-丙基)-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]酰胺；
- [0393] (S)N-(2-氨基-乙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-4-甲基-苯甲酰胺；
- [0394] (S)N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-N-(3-二甲基氨基-丙基)-4-甲基-苯甲酰胺；
- [0395] (S)N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-N-(3-异丙基氨基-丙基)-4-甲基-苯甲酰胺；
- [0396] (S)N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-4-甲基-苯甲酰胺；
- [0397] (S)N-(3-氨基-丙基)-N-{1-[5-(4-氟-苄基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基]-2-甲基-丙基}-4-甲基-苯甲酰胺；
- [0398] (S)N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-4-甲基-苯甲酰胺；
- [0399] (S)N-(3-氨基-丙基)-N-{1-[5-(3-氟-苄基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基]-2-甲基-丙基}-4-甲基-苯甲酰胺；
- [0400] (S)N-(2-氨基-乙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-4-溴-苯甲酰胺；
- [0401] (S)N-(2-氨基-乙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-4-甲基-苯甲酰胺；
- [0402] (S)N-(2-氨基-乙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-3-氟-4-甲基-苯甲酰胺；
- [0403] (S)N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-3-氟-4-甲基-苯甲酰胺；
- [0404] (S)N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-4-溴-苯甲酰胺；
- [0405] (S)N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-N-(3-二甲基氨基-丙基)-4-甲基-苯甲酰胺；
- [0406] (S)N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-N-(3-二甲基氨基-丙基)-4-溴-苯甲酰胺；
- [0407] (S)N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-N-(3-二甲基氨基-丙基)-3-氟-4-甲基-苯甲酰胺；
- [0408] (S)N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-4-甲基-苯甲酰胺；
- [0409] (S)N-(3-氨基-丙基)-N-{1-[5-(4-氟-苄基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异

噁唑并 [5,4-d] 嘧啶 -6-基]-2-甲基-丙基}-4-甲基-苯甲酰胺；

[0410] (S)N-(3-氨基-丙基)-N-{1-[5-(3-氟-苄基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噁唑并 [5,4-d] 嘧啶 -6-基]-2-甲基-丙基}-4-甲基-苯甲酰胺；或

[0411] (S)N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(6-苄基-3-甲基-7-氧代-6,7-二氢-异噁唑并 [4,5-d] 嘧啶 -5-基)-丙基]-4-甲基-苯甲酰胺。

[0412] 本发明的具体实施方案是指式 (I)、(Ia) 或 (Ib) 的化合物或其药学可接受的盐。

[0413] 式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐或体内可水解的酯,其基本上不含其相应的 (-) 对映体。

[0414] 术语“基本上不含”是指另一个异构体小于 10%,更尤其是小于 5%,尤其是小于 2%,更尤其是小于 1%,特别是小于 0.5%,尤其是小于 0.2%。

[0415] 式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐或体内可水解的酯具有至多约 1% w/w 的相应 (-) 对映体。

[0416] 式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐或体内可水解的酯具有至多 1% w/w 的相应 (-) 对映体。

[0417] 式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐或体内可水解的酯具有至多约 2% w/w 的相应 (-) 对映体。

[0418] 式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐或体内可水解的酯具有至多 2% w/w 的相应 (-) 对映体。

[0419] 在另外的实施方案中,本发明提供了用作药物的式 (I) 化合物或其药学可接受的盐或体内可水解的酯。

[0420] 本文中所涉及的式 (I) 的化合物、或包括给予式 (I) 化合物的治疗方法、或包括式 (I) 化合物的药物组合物的用途,应当理解其中式 (I) 化合物是指 (i) 式 (I) 化合物的对映体;或 (ii) 式 (Ia) 的 (R) 对映体;或 (iii) 式 (Ib) 的 (S) 对映体。

[0421] 按照本发明的进一步方面,提供了以上定义的式 (I) 化合物、或其药学可接受的盐或体内可水解的酯在制备用于温血动物例如人类中产生 Eg5 抑制效果的药物的用途。

[0422] 按照本发明的进一步方面,提供了以上定义的式 (I) 化合物、或其药学可接受的盐或体内可水解的酯在制备用于温血动物例如人类中产生抗增殖效果的药物的用途。

[0423] 按照本发明的这个方面,提供了以上定义的式 (I) 化合物、或其药学可接受的盐或体内可水解的酯在制备用于温血动物例如人类中产生抗癌症效果的药物的用途。

[0424] 按照本发明的进一步特征,提供了本文先前定义的式 (I) 化合物、或其药学可接受的盐或体内可水解的酯在制备用于治疗下列疾病的药物中的用途:脑、乳房、卵巢、肺、结肠和前列腺的癌,多发性骨髓瘤白血病,淋巴瘤,中枢和周围神经系统肿瘤,黑素瘤,纤维肉瘤,尤因氏肉瘤和骨肉瘤。

[0425] 在另外的实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物或其药学可接受的盐或体内可水解的酯在制备用于治疗或预防与癌症相关病症的药物中的用途。

[0426] 按照本发明该方面的进一步特征,提供了在需要治疗的温血动物例如人类中产生 Eg5 抑制效果的方法,包括给予所述动物有效量的上述式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐或体内可水解的酯。

[0427] 按照本发明该方面的进一步特征,提供了在需要治疗的温血动物例如人类中产生

抗增殖效果的方法,包括给予所述动物有效量的上述式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐或体内可水解的酯。

[0428] 按照本发明该方面的进一步特征,提供了在需要治疗的温血动物例如人类中产生抗癌效果的方法,包括给予所述动物有效量的上述式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐或体内可水解的酯。

[0429] 在另外的实施方案中,本发明提供了用于预防治疗癌症的方法,包括给予需要这种治疗的人类治疗有效量的式 (I) 的化合物。

[0430] 在进一步实施方案中,本发明提供了用于预防治疗癌症的方法,包括给予需要这种治疗的人类治疗有效量的式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐或体内可水解的酯。

[0431] 在另外的实施方案中,本发明提供了在需要治疗的温血动物例如人类中产生细胞周期抑制(抗细胞增殖)效果的方法,包括给予所述动物有效量的式 (I) 的化合物。

[0432] 在进一步实施方案中,本发明提供了在需要治疗的温血动物例如人类中产生细胞周期抑制(抗细胞增殖)效果的方法,包括给予所述动物有效量的式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐或体内可水解的酯。

[0433] 在另外的实施方案中,本发明提供了用于治疗癌症的方法,包括给予人类治疗有效量的式 (I) 化合物或其药学可接受的盐或体内可水解的酯。

[0434] 在进一步实施方案中,本发明提供了用于治疗癌症的方法,包括给予人类治疗有效量的式 (I) 化合物或其药学可接受的盐或体内可水解的酯。

[0435] 在另外的实施方案中,通过给予式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐或体内可水解的酯,本发明提供了用于治疗乳腺癌、结肠直肠癌、卵巢癌、肺(非小细胞)癌、恶性脑肿瘤、肉瘤、黑素瘤和淋巴瘤的方法。

[0436] 在进一步实施方案中,通过给予式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐或体内可水解的酯,本发明提供了用于治疗乳腺癌、结肠直肠癌、卵巢癌、肺(非小细胞)癌、恶性脑肿瘤、肉瘤、黑素瘤和淋巴瘤的方法。

[0437] 按照本发明该方面的另外特征,提供了在需要治疗的温血动物例如人类中治疗下列疾病的方法:脑、乳房、卵巢、肺、结肠和前列腺的癌,多发性骨髓瘤白血病,淋巴瘤,中枢和周围神经系统肿瘤,黑素瘤,纤维肉瘤,尤因氏肉瘤和骨肉瘤,包括给予所述动物有效量的本文先前定义的式 (I) 化合物或其药学可接受的盐或体内可水解的酯。

[0438] 在另外的实施方案中,本发明通过给予人类治疗有效量的式 (I) 化合物或其药学可接受的盐或体内可水解的酯和抗肿瘤药剂,提供了用于治疗癌症的方法。

[0439] 在另外的实施方案中,本发明提供了药物组合物,包括式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐或体内可水解的酯以及至少一种药学可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0440] 在本发明的进一步方面中,提供了药物组合物,其包括与药学可接受的稀释剂或载体结合的、以上定义的式 (I) 化合物、或其药学可接受的盐或体内可水解的酯,用于在温血动物例如人类中产生 Eg5 抑制效果。

[0441] 在本发明的进一步方面中,提供了药物组合物,其包括与药学可接受的稀释剂或载体结合的、以上定义的式 (I) 化合物、或其药学可接受的盐或体内可水解的酯,用于在温血动物例如人类中产生抗增殖效果。

[0442] 在本发明的进一步方面中,提供了药物组合物,其包括与药学可接受的稀释剂或

载体结合的、以上定义的式 (I) 化合物、或其药学可接受的盐或体内可水解的酯,用于在温血动物例如人类中产生抗癌症效果。

[0443] 在本发明的进一步方面中,提供了药物组合物,其包括与药学可接受的稀释剂或载体结合的、以上定义的式 (I) 化合物、或其药学可接受的盐或体内可水解的酯,用于在温血动物例如人类中治疗下列疾病:脑、乳房、卵巢、肺、结肠和前列腺的癌,多发性骨髓瘤白血病,淋巴瘤,中枢和周围神经系统肿瘤,黑素瘤,纤维肉瘤,尤因氏肉瘤和骨肉瘤。

[0444] 按照本发明的进一步方面,提供了以上定义的式 (I) 化合物、或其药学可接受的盐或体内可水解的酯在温血动物例如人类中产生 Eg5 抑制效果的用途。

[0445] 按照本发明的进一步方面,提供了以上定义的式 (I) 化合物、或其药学可接受的盐或体内可水解的酯在温血动物例如人类中产生抗增殖效果的用途。

[0446] 按照本发明的该方面,提供了以上定义的式 (I) 化合物、或其药学可接受的盐或体内可水解的酯在温血动物例如人类中产生抗癌症效果的用途。

[0447] 按照本发明的进一步特征,提供了本文先前定义的式 (I) 化合物、或其药学可接受的盐或体内可水解的酯用于治疗下列疾病的用途:脑、乳房、卵巢、肺、结肠和前列腺的癌,多发性骨髓瘤白血病,淋巴瘤,中枢和周围神经系统肿瘤,黑素瘤,纤维肉瘤,尤因氏肉瘤和骨肉瘤。

[0448] 在进一步实施方案中,本发明提供了式 (I) 化合物或其药学可接受的盐或体内可水解的酯用于治疗或预防与癌症相关病症的用途。

[0449] 在本节中列出的定义是想要澄清贯穿该申请所使用的术语。术语“本文”是指整个申请。

[0450] 单独或作为前缀使用的术语“C_{m-n}”或“C_{m-n} 基团”,是指具有 m 至 n 个碳原子的任何基团。

[0451] 单独或作为后缀或前缀使用的术语“烃”是指仅仅包括碳和氢原子、至多 14 个碳原子的任何结构。

[0452] 单独或作为后缀或前缀使用的术语“烃原子团”是指由于从烃中除去一个或多个氢的任何结构。

[0453] 单独或作为后缀或前缀使用的术语“烷基 (alkyl)”是指单价直链或支链烃原子团,包括 1 至约 12 个碳原子,除非另有陈述。除非另作说明,“烷基”包括饱和烷基和不饱和烷基两者。尤其“烷基”是指饱和烷基。具体地说,“C₁₋₃ 烷基”是指甲基,乙基,丙基或异丙基。

[0454] 用作前缀的术语“五-元”是指具有包含五个环原子的环基团。

[0455] 用作第一结构、分子或基团的前缀、之前是一个或多个化学基团名称的术语“取代的”,是指第二结构、分子或基团,其是用一个或多个指定化学基团替代第一结构、分子或基团的一个或多个氢的结果。例如,“硝基取代的苯基”是指硝基苯基。

[0456] “RT”或“rt”是指室温。

[0457] 当任何可变量(例如 R¹, R⁴ 等等)在化合物的任一结构或式子中出现一次以上时,其每次出现的定义与其在其它出现中的定义无关。由此,例如,如果显示基团被 0-3 个 R¹ 取代,那么所述基团可以任选被 0、1、2 或 3 个 R¹ 基团取代,并且每次出现的 R¹ 独立地选自 R¹ 的定义。同样,只有当取代基和 / 或变量的组合产生稳定化合物时,才允许这种组合。

[0458] 当显示对取代基的一根键与连接两个环中原子的一根键交叉时,则这种取代基可以与环上的任何原子键合。当列出取代基而没有标明特定原子(取代基通过该原子与所指定式子化合物的其余部分键合)时,则这种取代基可以通过这种取代基中的任一原子键合。只有当取代基和/或变量的组合产生稳定化合物时,才允许这种组合。

[0459] 本文使用的“药学可接受的”是指在合理的医学判断范围内的那些化合物、材料、组合物和/或剂型,适合用于接触人类的和动物的组织而没有过度的毒性、刺激、变态反应或其它问题或并发症,与合理的益处/危险比例相称。

[0460] 本文中使用的“药学可接受的盐”指的是公开化合物的衍生物,其中通过制备其酸或碱盐而修饰母体化合物。药学可接受的盐的例子包括但不限于:碱性残基例如胺的无机或有机酸盐;酸性残基例如羧酸的碱或有机盐;等等。药学可接受的盐包括由例如无毒的无机或有机酸形成的母体化合物的常规无毒盐或季铵盐。例如,这种常规的无毒盐包括那些衍生自无机酸例如盐酸、磷酸等等的盐;和由有机酸例如乳酸、马来酸、柠檬酸、苯甲酸、甲磺酸等等制备的盐。本发明的药学可接受的盐也包括用下列酸中的一种制备的盐:苯磺酸,富马酸,甲磺酸,萘-1,5-二磺酸,萘-2-磺酸或L-酒石酸。

[0461] 由此,在本发明的一方面,提供了本发明的化合物,具体地说,提供了本文描述的实施例中的一种,以药学可接受的盐的形式,具体地说,苯磺酸、富马酸、甲磺酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸或L-酒石酸盐。

[0462] 本发明的药学可接受的盐可以由含有碱性或酸性部分的母体化合物、通过常规化学方法来合成。通常,这种盐可以通过这些化合物的游离酸或碱形式与化学计量数量的合适碱或酸在水或有机溶剂或两者的混合物中反应来制备,通常,非水介质例如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈是优选的。

[0463] 本文中使用的“体内可水解的酯”是指包含羧基或羟基的式(I)化合物的体内可水解的(或可裂解的)酯。例如氨基酸酯, C_{1-6} 烷氧基甲基酯例如甲氧基甲基酯; C_{1-6} 烷酰氧基甲基酯例如新戊酰氧基甲基酯; C_{3-8} 环烷氧基羰基氧基 C_{1-6} 烷基酯例如1-环己基羰基氧基乙基酯,乙酰氧基甲氧基酯,或氨基磷酸环状酯。

[0464] 所有的化学名称是使用被称为 AutoNom Name accessed through ISIS draw 的软件系统产生的。

[0465] 组合

[0466] 本文定义的抗癌治疗可以以单一疗法的形式施用,或除了本发明的化合物之外,还可以包括常规手术或放射疗法或化疗。这种化疗可以包括一或多种下列类型的抗肿瘤药剂:

[0467] (i) 用于医疗肿瘤学的抗增殖/抗肿瘤药和其组合,例如烷基化剂(例如顺铂,卡铂,奥沙利铂,环磷酰胺,氮芥,美法仑,苯丁酸氮芥,白消安,替莫唑胺和亚硝基脲);抗代谢剂(例如吉西他滨和抗叶酸物,例如氟嘧啶类例如5-氟尿嘧啶和替加氟,雷替曲塞,甲氨喋呤,阿糖胞苷和羟基脲);抗肿瘤抗生素(例如蒽环霉素例如阿霉素(adriamycin),博来霉素,多柔比星(doxorubicin),柔红霉素,表柔比星,伊达比星,丝裂霉素-C,更生菌素和光神霉素(mithramycin));抗有丝分裂剂(例如长春花生物碱,例如长春花新碱,长春花碱,长春地辛和长春瑞宾,和紫杉类药物,例如泰素(taxol)和泰索帝(taxotere)) polokinase 抑制剂;和拓扑异构酶抑制剂(例如表鬼臼毒素,例如依托泊苷和替尼泊苷,安

吡啶, 拓扑替康和喜树碱);

[0468] (ii) 细胞生长抑制剂例如抗雌激素药 (例如他莫昔芬, 托瑞米芬, 雷诺昔酚, 屈洛昔芬和 iodoxyfene), 雌激素受体负调节物 (例如氟维司群), 抗雄激素药 (例如比卡鲁胺, 氟他胺, 尼鲁米特和乙酸赛普龙), LHRH 拮抗剂或 LHRH 激动剂 (例如戈舍瑞林, 亮丙瑞林和布舍瑞林), 孕激素 (例如甲地孕酮), 芳香酶抑制剂 (例如如同阿那曲唑, 来曲唑, vorazole 和依西美坦) 和 5α -还原酶的抑制剂例如非那雄胺;

[0469] (iii) 抑制癌细胞侵入的药剂 (例如金属蛋白酶抑制剂, 例如马立马司他和尿激酶纤溶酶原激活物受体功能的抑制剂, 或 SRC 激酶的抑制剂 (例如 4-(6-氯-2,3-二甲氧基苯胺基)-7-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]-5-四氢吡喃-4-基氧基喹唑啉 (AZD0530; 国际专利申请 W001/94341) 和 N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-{6-[4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基]-2-甲基嘧啶-4-基氨基}噻唑-5-甲酰胺 (dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661)) 或乙酰肝素酶的抗体);

[0470] (iv) 生长因子功能抑制剂, 例如此类抑制剂包括生长因子抗体, 生长因子受体抗体 (例如抗 erbb2 抗体曲妥珠单抗 [HerceptinTM] 和抗 erbb1 抗体西妥昔单抗 [Erbbitux, C225]), Ras/Raf 信号传导抑制剂, 例如法尼基转移酶抑制剂 (例如索拉非尼 (sorafenib) (BAY43-9006) 和 tipifarnib), 酪氨酸激酶抑制剂和丝氨酸 / 苏氨酸激酶抑制剂, 例如表皮生长因子家族的抑制剂 (例如 EGFR 家族酪氨酸激酶抑制剂, 例如 N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-胺 (吉非替尼, AZD1839), N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-4-胺 (埃洛替尼, OSI-774) 和 6-丙烯酰氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-吗啉代丙氧基)喹唑啉-4-胺 (CI 1033) 和 erbB2 酪氨酸激酶抑制剂, 例如拉帕替尼 (lapatinib)), 例如血小板衍生生长因子家族的抑制剂, 例如伊马替尼, 和例如肝细胞生长因子家族的抑制剂, c-kit 抑制剂, abl 激酶抑制剂, IGF 受体 (胰岛素样生长因子) 激酶抑制剂和通过 MEK、AKT 和 / 或 PI3K 激酶的细胞信号传导的抑制剂;

[0471] (v) 抗血管形成药剂, 例如抑制血管内皮生长因子效果的那些药剂, (例如抗血管内皮细胞生长因子抗体贝伐单抗 [AvastinTM], 和 VEGF 受体酪氨酸激酶抑制剂, 例如在国际专利申请 WO 97/22596、WO 97/30035、WO 97/32856、WO 98/13354 中公开的那些, 4-(4-溴-2-氟苯胺基)-6-甲氧基-7-(1-甲基哌啶-4-基甲氧基)喹唑啉 (ZD6474; WO 01/32651 中的实施例 2), 4-(4-氟-2-甲基吡啶-5-基氧基)-6-甲氧基-7-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)喹唑啉 (AZD2171; WO 00/47212 中的实施例 240), vatalanib (PTK787; WO 98/35985) 和 SU11248 (舒尼替尼 (sunitinib); WO 01/60814)), 和通过其它机理起作用的化合物 (例如 linomide, 整联蛋白 $\alpha v \beta 3$ 功能抑制剂和血管抑素 (angiostatin)), ang1 和 2 抑制剂;

[0472] (vi) 血管破坏药剂, 例如考布他汀 A4 和在国际专利申请 WO 99/02166、WO 00/40529、WO 00/41669、W001/92224、WO 02/04434 和 WO 02/08213 中公开的化合物, 抗 bcl2;

[0473] (vii) 反义治疗, 例如针对上列目标的那些, 例如 ISIS 2503, 抗-ras 反义;

[0474] (viii) 基因治疗方法, 包括例如替代异常基因例如异常的 p53 或异常的 BRCA1 或 BRCA2 的方法, GDEPT (基因引导酶前体药物治疗) 方法, 例如使用胞嘧啶脱氨酶、胸苷激酶

或细菌硝基还原酶的那些方法,和提高患者对于化疗或放射疗法的耐受性的方法,例如多重耐药性基因治疗;

[0475] (ix) 免疫疗法,包括例如提高患者肿瘤细胞的免疫原性的离体和体内方法,例如用细胞因子例如白介素 2、白介素 4 或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子转染,降低 T 细胞无反应性的方法,使用转染免疫细胞例如细胞因子-转染的树状细胞的方法,使用细胞因子-转染的肿瘤细胞系的方法,和使用抗特应抗体的方法;

[0476] x) 细胞周期药剂,例如 aurora 酶抑制剂(例如 PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528, AX39459 和在 W002/00649、W003/055491、W02004/058752、W02004/058781、W02004/058782、W02004/094410、W02004/105764、W02004/113324 中提到的具体实例,本文将其引入作为参考),和细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂,例如 CDK2 和/或 CDK4 抑制剂(例如 W001/14375、W001/72717、W002/04429、W002/20512、W002/66481、W002/096887、W003/076435、W003/076436、W003/076434、W003/076433、W004/101549 和 W004/101564 中的具体实例,本文将其引入作为参考);和

[0477] xi) 细胞毒素药剂例如 gemcitabine,拓扑异构酶 I 抑制剂(阿霉素,鬼臼亚乙苷)和拓扑异构酶 II 抑制剂。

[0478] 这种联合治疗可以通过同时、顺序或分开给予独立的治疗组分来实现。这种组合产品采用以上所述剂量范围内的本发明的化合物、和批准剂量范围内的其它药理学活性剂。

[0479] 在本发明的进一步方面,提供了式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐或体内可水解的酯,其在与选自本文上述列表中的抗肿瘤药剂或类别的组合中同时、顺序或分开给药。

[0480] 因此,在进一步实施方案中,通过在与选自本文上述列表中的抗肿瘤药剂或类别的组合中同时、顺序或分开给予人类式 (I) 化合物或其药学可接受的盐或体内可水解的酯,本发明提供了治疗癌症的方法。

[0481] 在本发明的进一步方面,在与选自本文上述列表中的抗肿瘤药剂或类别同时、顺序或分开给药的组合中,提供了式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐或体内可水解的酯在制备治疗癌症的药物中的用途。

[0482] 在本发明的进一步方面,在与选自本文上述列表中的抗肿瘤药剂或类别同时、顺序或分开给药的组合中,提供了式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐或体内可水解的酯用于治疗癌症的用途。

[0483] 本文定义的抗癌治疗也可以包括一或多种下列类型的药理学试剂:

[0484] i) 用于治疗贫血的药剂,例如连续红细胞生成 (erythropoiesis) 受体活化剂(例如阿法依泊汀 (epoetin alfa));

[0485] ii) 用于治疗嗜中性白细胞减少的药剂,例如造血生长因子,其调节嗜中性白细胞例如人类粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 的产生和功能,例如非格司亭;和

[0486] iii) 治疗恶心或呕吐的抗呕吐药剂,所述恶心或呕吐包括急性、迟发型、后期和提早发生的呕吐,其可以由单独或与放射治疗一起使用本发明的化合物引起,这种抗呕吐药剂的合适例子包括神经激肽-1 受体拮抗剂,5HT₃ 受体拮抗剂,例如昂丹司琼,格拉司琼,托烷司琼和 zatisetron, GABAB 受体激动剂,例如巴氯芬,皮质甾类例如 Decadron (地塞米松),Kenalog, Aristocort, Nasalide, Preferid 或 Benecorten, 抗多巴胺能药物,例如吩噻

嗪类（例如普鲁氯嗪，氟奋乃静，硫利达嗪和甲砒达嗪），灭吐灵或屈大麻酚。

[0487] 这种联合治疗可以通过同时、顺序或分开给予独立的治疗组分来实现。这种联合治疗采用以上所述剂量范围内的本发明的化合物、和批准剂量范围内的其它药学活性剂。

[0488] 在本发明的进一步方面，提供了式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐或体内可水解的酯，其在与选自本文上述列表中的另一种药学试剂或类别的组合中同时、顺序或分开给药。

[0489] 因此，在进一步实施方案中，通过在与选自本文上述列表中的另一种药学试剂或类别的组合中同时、顺序或分开给予人类式 (I) 化合物或其药学可接受的盐或体内可水解的酯，本发明提供了治疗癌症的方法。

[0490] 在本发明的进一步方面，在与选自本文上述列表中的另一种药学试剂或类别同时、顺序或分开给药的组合中，提供了式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐或体内可水解的酯在制备治疗癌症的药物中的用途。

[0491] 在本发明的进一步方面，在与选自本文上述列表中的另一种药学试剂或类别同时、顺序或分开给药的组合中，提供了式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐或体内可水解的酯用于治疗癌症的用途。

[0492] 除了它们用于治疗医学之外，式 (I) 的化合物和其药学可接受的盐在体外和体内试验系统的形成和标准化过程中也用作药理学工具，这种系统在实验动物例如猫、狗、兔、猴子、大鼠和小鼠中用于评价抑制 Eg5 的效果，作为搜索新治疗剂的一部分。

[0493] 在上述其它药物组合物、过程、方法、使用和药物制备特征中，也运用本文描述的本发明化合物的替代和优选实施方案。

[0494] 制剂

[0495] 本发明的化合物可以以下列方式给予：口服，肠胃外，面颊，阴道，直肠，吸入，吹入，舌下，肌肉内，皮下，局部，鼻内，腹膜内，胸内，静脉内，硬膜外，鞘内，脑室内给药和注入到关节中。

[0496] 当确定最适于具体患者的个体方案和剂量水平时，剂量将取决于给药途径、疾病的严重程度、患者的年龄和体重及其它主治医师通常所考虑的因素。

[0497] 用于治疗感染的有效量的本发明化合物，是在温血动物尤其是人类中足以在症状上减轻感染症状、迟缓感染的发展或降低患者变成更恶化感染症状危险的数量。

[0498] 对于由本发明化合物制备药物组合物，惰性的、药学可接受的载体既可以是固体也可以是液体。固体形式的制剂包括粉末，片剂，可分散的颗粒剂，胶囊，扁囊剂和栓剂。

[0499] 固体载体可以是一或多种物质，其还可以充当稀释剂、矫味剂、增溶剂、润滑剂、助悬剂、结合剂或片剂崩解剂；它还可以是包封材料。

[0500] 在粉末形式中，载体是细碎的固体，其处在与细碎活性组分的混合物中。在片剂中，活性组分与具有必要粘合性能的载体以合适的比例混合，并且以所需的形状和规格压紧。

[0501] 对于制备栓剂组合物，可首先将低熔点的蜡比如脂肪酸甘油酯和可可脂的混合物熔化，并将活性组分通过例如搅拌的方式分散于其中。然后将熔化的均匀混合物倾倒在适当尺寸的模具中，使其冷却并固化。

[0502] 合适的载体包括碳酸镁,硬脂酸镁,滑石粉,乳糖,糖,果胶,糊精,淀粉,黄芪胶,甲基纤维素,羧甲基纤维素钠,低熔点的蜡,可可脂,等等。

[0503] 本发明的一些化合物能够与各种无机和有机的酸和碱形成盐,这种盐也在本发明范围内。这种酸加成盐的例子包括:乙酸盐,己二酸盐,抗坏血酸,苯甲酸盐,苯磺酸盐,碳酸氢盐,硫酸氢盐,丁酸盐,樟脑酸盐,樟脑磺酸盐,胆碱,柠檬酸盐,环己基氨基磺酸盐,二(1,2-亚乙基)二胺,乙磺酸盐,富马酸盐,谷氨酸盐,羟乙酸盐,半硫酸盐(hemisulfate),2-羟乙基磺酸盐,庚酸盐,己酸盐,盐酸盐,氢溴酸盐,氢碘酸盐,羟基马来酸盐,乳酸盐,苹果酸盐,马来酸盐,甲磺酸盐,葡甲胺,2-萘磺酸盐,硝酸盐,草酸盐,双羟萘酸盐,过硫酸盐,苯乙酸盐,磷酸盐,二磷酸盐,苦味酸盐,特戊酸盐,丙酸盐,奎尼酸盐,水杨酸盐,硬脂酸盐,琥珀酸盐,氨基磺酸盐,磺胺酸盐,硫酸盐,酒石酸盐,甲苯磺酸盐(对-甲苯磺酸盐),三氟乙酸盐,和十一烷酸盐。碱盐包括铵盐,碱金属盐例如钠、锂和钾盐,碱土金属盐例如铝、钙和镁盐,与有机碱成的盐,例如二环己基胺盐,N-甲基-D-葡萄糖胺,和与氨基酸例如精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸等等成的盐。同样,碱性含氮的基团可以用下列试剂季铵化:低级烷基卤化物类,例如甲基、乙基、丙基和丁基卤化物;二烷基硫酸酯,例如二甲基、二乙基、二丁基、二戊基硫酸酯;长链卤化物,例如癸基、月桂基、十四烷基和硬脂基卤化物;芳烷基卤化物,例如苄基溴及其它。尽管其它盐也是有用的,例如在分离或纯化产物过程中,但优选无毒的、生理学可接受的盐。

[0504] 盐可以由常规方法形成,例如通过游离碱形式的产物与一或多种等量的合适酸在所述盐不能溶解的溶剂或介质中反应,或在溶剂例如水中反应,溶剂的去除通过真空下进行,或通过冷冻干燥或在合适的离子交换树脂上通过已存在盐的阴离子与另一种阴离子交换。

[0505] 为了使用式(I)的化合物或其药学可接受的盐来治疗(包括预防性治疗)包括人类的哺乳动物,通常将它按照标准药物实践配制为药物组合物。

[0506] 除了本发明的化合物之外,本发明的药物组合物还可以包含在治疗本文所提到的一或多种疾病中有一或多种药理学试剂或与其共同给予(同时或顺序)。

[0507] 术语组合物包括活性组分或药学可接受的盐与药学可接受载体的制剂。例如可以将本发明化合物通过本领域已知的方法配制成下列形式:例如片剂,胶囊,水溶液或油性溶液,悬浮液,乳状液,乳膏剂,油膏,凝胶剂,鼻喷雾剂,栓剂,用于吸入的细碎粉末或气溶胶或雾化剂(nebuliser),和对于肠胃外使用(包括静脉内,肌肉内或输液)的无菌水溶液或油性溶液或悬浮液或无菌乳状液。

[0508] 液态组合物包括溶液,悬浮液和乳状液。可以提及活性化合物的无菌水或水-丙二醇溶液作为适合于肠胃外给药的液体制品的例子。还可以在聚乙二醇水溶液中以溶液形式配制液体组合物。可以将活性组分溶解在水中并依照要求加入合适的色料、矫味剂、稳定剂和增稠剂来制备口服水溶液。通过将细碎的活性组分与粘稠材料例如天然合成树胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠及药制剂领域已知的其它助悬剂一起分散在水中来制备口服的水悬浮液。

[0509] 药物组合物可以是单元剂型的形式。在这种形式中,组合物被分成包含合适数量活性组分的单元剂量。单元剂型可以是包装中包含离散数量制品的包装了的制品,例如袋装片剂、胶囊和在管瓶或安瓿瓶中的粉末。单元剂型还可以是胶囊、扁囊剂或片剂本身,或

它可以是合适数量的任何所述这些包装了的形式。

[0510] 合成

[0511] 本发明的化合物可以用有机合成领域技术人员熟知的许多方法来制备。本发明的化合物可以使用如下所述方法、以及合成有机化学领域已知的合成方法或本领域技术人员理解的其变体来合成。这种方法包括但不局限于如下所述的那些。本文引用的所有参考文献,在此以其全部引入本文中作为参考。

[0512] 本发明的新化合物可以使用本文描述的反应和技术来制备。反应是在适合于所采用试剂和材料并适合于实现转化的溶剂中进行的。同样,在如下所述合成方法的说明中,应当理解,所有推荐的反应条件,包括溶剂、反应环境、反应温度、实验的持续时间和处理方法的选择,是按照反应的标准条件选择的,本领域技术人员应该很容易辨别。有机合成领域技术人员可以理解,在分子各部分上存在的官能团必须与所推荐的试剂和反应相适合。这种对于取代基的限定(适合反应条件),对本领域技术人员是显而易见的,否则必须使用替代方法。

[0513] 本文包括的实施例的起始起始材料可商业购买,或通过标准方法、由已知材料很容易制备。例如,下列反应是示例性的例子,而不是限制本文所使用的一些起始起始材料和实施例的制备。

[0514] 分离相应对映体的所有手性纯化是使用 Chiralpak AD 柱(规格 250x20mm, 10 μ 柱)、用 20ml/min 的流速进行的,除非另有说明。近似的洗脱时间可以变化,这取决于所加载化合物的浓度。手性纯化通常产生 99% 纯度的 (+) 对映体。信号是指在 670nm 处的偏振光的旋转方向,通过 Advanced Laser Polarimeter (PDR-Chiral, Inc., Lake Park, FL)、在环境温度、在指明的溶剂组合物中测定(参考文献 Liu Y. S., Yu T., Armstrong D. W., LC-GC 17 (1999), 946-957)。

实施例

[0515] 除非另有说明,本发明将由下列非限制性实施例举例说明,其中:

[0516] (i) 以摄氏温度($^{\circ}\text{C}$)的形式给出温度;操作是在室温或环境温度下进行,即温度在 18-30 $^{\circ}\text{C}$ 范围内;

[0517] (ii) 用无水硫酸钠干燥有机溶液;使用旋转蒸发器进行减压(600-4000 帕斯卡; 4.5-30mmHg) 蒸发溶剂,浴温最多 60 $^{\circ}\text{C}$;

[0518] (iii) 通常,反应过程继之以 TLC 或 MS,反应时间仅供说明之用;

[0519] (iv) 最终产品具有令人满意的质子核磁共振(NMR) 光谱和/或质谱数据;

[0520] (v) 产率仅供说明之用,不是必要的,其可以通过努力开发工艺来获得;如果要求更多的材料,可以重复制备;

[0521] (vi) 当给出时, NMR 数据是以主要诊断性质子的 δ 值的形式,以相对于作为内标的四甲基硅烷(TMS) 的百万分之一(ppm) 形式给予,使用氘化氯仿(CDCl_3) 作为溶剂、在 400MHz 处测定,除非另有陈述;

[0522] (vii) 化学符号具有它们的普通含义;使用 SI 单位和符号;

[0523] (viii) 以体积:体积(v/v) 术语的形式给予溶剂比例;和

[0524] (ix) 质谱(MS) 是使用直接暴露探头、以化学电离(CI) 的方式、用 70 电子伏特

的电子能量进行的；其中指明的离子化是通过电子碰撞 (EI)、快原子轰击 (FAB)；电喷雾 (ESP)；或常压化学电离 (APCI) 实现的；给出 m/z 值；通常只记录表示母体质量的离子；

[0525] (x) 如果将合成描述为类似于先前实施例所描述的合成，使用数量相当于先前实施例中所使用的毫摩尔比例的当量；

[0526] (xi) 使用下面的缩写：

[0527] THF 四氢呋喃；

[0528] DMF N, N- 二甲基甲酰胺；

[0529] EtOAc 乙酸乙酯；

[0530] DCM 二氯甲烷；和

[0531] DMSO 二甲基亚砷；和

[0532] (xii) Vigreux 柱是具有一系列锯齿状缺口的玻璃管，使得交替设置的锯齿状缺口以 45 度的角度指向下方，这是为了促进液体从柱壁至柱中心的重新分配；本文中使用的 Vigreux 柱是 150mm 长（在锯齿状缺口之间）、20mm 直径，其是由 Lab Glass 制造的。

[0533] 方法 1

[0534] 2-(1-乙氧基-亚乙基)-丙二腈

[0535] 将原乙酸三乙酯 (97 克, 0.6 摩尔)、丙二腈 (33 克, 0.5 摩尔) 和冰醋酸 (1.5 克) 放置在 1L 烧瓶中，烧瓶配备有搅拌器、温度计和在其之顶上配置蒸馏冷凝器的 Vigreux 柱 (20x1 in)。加热反应混合物，当反应混合物的温度大约为 85-90°C 时，开始蒸馏出乙醇。约 40 分钟之后，反应混合物的温度达到 140°C。然后将反应在旋转蒸发器上浓缩，以除去低沸点的材料，并将残余物用绝对乙醇结晶，得到纯品产物 (62.2 克, 91%) 浅黄色固体，熔点 91.6°C。

[0536] 方法 2

[0537] (2E)-2-氰基-3-乙氧基丁-2-烯硫代酰胺

[0538] 将 2-(1-乙氧基-亚乙基)-丙二腈 (方法 1) (62 克, 0.45 摩尔) 溶于无水苯 (800 毫升) 中，并加入 1 毫升三乙胺作为催化剂。搅拌混合物，并将硫化氢鼓到此溶液中 40 分钟，形成固体。滤出沉淀的固体并干燥。用绝对乙醇 (100mL) 将固体重结晶，过滤并干燥，分离出纯品 (2E)-2-氰基-3-乙氧基丁-2-烯硫代酰胺 (19.3 克, 25%) 浅棕色晶体。

[0539] 方法 3

[0540] (2E)-3-氨基-2-氰基丁-2-烯硫代酰胺

[0541] 将 (2E)-2-氰基-3-乙氧基丁-2-烯硫代酰胺 (方法 2) (19.2 克, 0.136 摩尔) 溶于饱和的氨 / 甲醇 (500 毫升) 溶液中，并在室温下搅拌过夜。将反应混合物浓缩，并将残余物溶于热水 (600mL) 中，过滤未溶解的固体，干燥，回收 6 克起始的硫代丁烯酰胺。将水溶液静置过夜，提供纯品 (2E)-3-氨基-2-氰基丁-2-烯硫代酰胺 (6.85 克, 63%) 灰白色晶体。

[0542] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 2.22 (s, 3H), 7.73 (bs, 1H), 8.53 (bs, 1H), 9.01 (bs, 1H), 11.60 (bs, 1H).

[0543] 方法 4

[0544] 5-氨基-3-甲基异噻唑-4-腈

[0545] 向 (2E)-3-氨基-2-氰基丁-2-烯硫代酰胺 (方法 3) (6.83 克, 48.4mmol) 的甲

醇 (300 毫升) 搅拌溶液中逐滴加入 13.6 毫升 (124mmol) 的 30% 过氧化氢。将混合物在 60°C 搅拌 4 小时, 然后在旋转蒸发器上蒸发至 60 毫升, 并在冰浴中冷却。滤出结晶产物, 并用 EtOAc 重结晶, 提供纯品产物 5-氨基-3-甲基异噻唑-4-腈 (5.41 克, 80%) 白色结晶固体。

[0546] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 2.24 (s, 3H), 8.00 (bs, 2H).

[0547] 方法 5

[0548] N-(4-氰基-3-甲基-异噻唑-5-基)-丁酰胺

[0549] 在 0°C, 向 5-氨基-3-甲基异噻唑-4-腈 (方法 4) (5.31 克, 38.2mmol) 的 DCM (200 毫升) 溶液中加入 NEt_3 (5 克, 50mmol), 而后逐滴加入丁酰氯 (4.88 克, 45.8mmol) 的 DCM (50 毫升) 溶液。加入结束后, 将反应混合物升温至室温, 并搅拌过夜。将反应混合物用水 (100 毫升)、1N HCl (100 毫升)、盐水 (200 毫升) 洗涤, 并用 Na_2SO_4 干燥。将 DCM 层浓缩, 提供粗产品, 将其用 DCM/己烷 (1/10) 研磨并滤出, 分离出纯品 N-(4-氰基-3-甲基-异噻唑-5-基)-丁酰胺 (7.57 克, 95%) 橙色固体。

[0550] 方法 6

[0551] 5-丁酰基氨基-3-甲基-异噻唑-4-甲酸酰胺

[0552] 在室温下, 向 N-(4-氰基-3-甲基-异噻唑-5-基)-丁酰胺 (方法 5) (4.18 克, 20mmol) 的 30% 含水 NH_4OH (250 毫升) 溶液中逐滴加入 100 毫升的过氧化氢。加入完成之后, 将反应混合物在 60°C 搅拌过夜, 而后 TLC 显示起始材料 (SM) 完全消失。将反应混合物冷却并用氯仿 (3x100mL) 提取。干燥 (Na_2SO_4) 有机层并浓缩, 得到纯品 5-丁酰基氨基-3-甲基-异噻唑-4-甲酸酰胺 (2.9 克, 72%) 白色固体。

[0553] $^1\text{H NMR}$ (300MHz) δ 1.03 (t, 3H), 1.79 (m, 2H), 2.54 (t, 3H), 2.69 (s, 3H), 5.97 (bs, 2H), 11.78 (bs, 1H).

[0554] 方法 7

[0555] 3-甲基-6-丙基-5H-异噻唑并 [5,4-d] 噻啉-4-酮

[0556] 将 5-丁酰基氨基-3-甲基-异噻唑-4-甲酸酰胺 (方法 6) (1.9 克, 8.3mmol) 悬浮在 75 毫升的 30% NH_3 中, 然后在压力反应器中加热至 140°C, 保持 4 小时。冷却混合物, 并中和至 pH 值 8。将沉淀 3-甲基-6-丙基-5H-异噻唑并 [5,4-d] 噻啉-4-酮滤出, 用水 (100 毫升) 洗涤, 在 40°C 真空烘箱中干燥过夜, 得到 800 毫克 (34%) 纯品产物。

[0557] $^1\text{H NMR}$ (300MHz) δ 1.03 (t, 3H), 1.74 (m, 2H), 2.67 (t, 3H), 2.78 (s, 3H).

[0558] 方法 8

[0559] 5-苄基-3-甲基-6-丙基-5H-异噻唑并 [5,4-d] 噻啉-4-酮

[0560] 向 3-甲基-6-丙基-5H-异噻唑并 [5,4-d] 噻啉-4-酮 (方法 7) (800 毫克, 3.8mmol) 的无水 DMF (20 毫升) 溶液中加入 1.38 克 (10mmol) 无水 K_2CO_3 , 而后加入苄基溴 (655 毫克, 3.8mmol), 并将混合物在室温下搅拌过夜。反应混合物的 TLC 显示 SM 完全消失。将反应混合物倒入冰冷的水中, 用 EtOAc (3X100ml) 提取。将合并的提取物用水 (100ml)、盐水 (100 毫升) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 并浓缩。TLC 和 $^1\text{HNMR}$ 显示存在两个产物: 1 : 1 比例的 N-烷基化以及 O-烷基化产物。用柱 (硅胶, 116 克) 色谱分离产物, 使用 10-20% EtOAc/己烷。将所需要的 N-烷基化产物 5-苄基-3-甲基-6-丙基-5H-异噻唑并 [5,4-d] 噻啉-4-酮分离, 为白色结晶固体 (369 毫克, 32%)。

[0561] ^1H NMR (300MHz) δ 0.96 (t, 3H), 1.71-1.84 (m, 2H), 2.73 (t, 3H), 2.81 (s, 3H), 5.38 (s, 2H), 7.14-7.38 (m, 5H).

[0562] 方法 8a-8b

[0563] 下列化合物是按照方法 8 合成的：

[0564]

方法 #	化合物名称	m/z	烷基化剂
8a	5-(4-氟-苄基)-3-甲基-6-丙基-5H-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮	318 (MH ⁺)	4-氟苄基溴
8b	5-(3-氟-苄基)-3-甲基-6-丙基-5H-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮	318 (MH ⁺)	3-氟苄基溴

[0565] 方法 9

[0566] 5-苄基-6-(1-溴-丙基)-3-甲基-5H-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮

[0567] 在 100°C, 在 20 分钟期间内, 向 5-苄基-3-甲基-6-丙基-5H-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮 (方法 8) (369 毫克, 1.23mmol) 和乙酸钠 (1 克) 的乙酸 (5 毫升) 溶液中逐滴加入溴 (318 毫克, 2mmol) 的乙酸 (10 毫升) 溶液。加入之后, 将反应混合物冷却, TLC (洗脱液 10% EtOAc/ 己烷) 和 MS 显示 SM 完全消失, 并且只有产物。将反应混合物倾倒入冰水中, 并用 EtOAc (3x60mL) 提取, 将有机层合并, 用 2% 硫代硫酸钠溶液 (60mL)、水 (100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥。浓缩有机层, 提供纯品 5-苄基-6-(1-溴-丙基)-3-甲基-5H-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮 (460 毫克, 100%) 白色结晶固体。

[0568] ^1H NMR (300MHz) δ 0.76 (t, 3H), 2.1-2.47 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 4.62 (t, 1H), 4.88 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 7.10-7.40 (m, 5H).

[0569] 方法 9a-9b

[0570] 下列化合物是按照方法 9 合成的：

[0571]

方法#	化合物名称	m/z	SM
9a	6-(1-溴丙基)-5-[(4-氟苄基)甲基]-3-甲基-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-4(5H)-酮	396, 398 (MH ⁺)	方法 8a
9b	6-(1-溴丙基)-5-[(3-氟苄基)甲基]-3-甲基-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-4(5H)-酮	396, 398 (MH ⁺)	方法 8b

[0572] 方法 10

[0573] {3-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-氨基甲酸叔丁基酯}

[0574] 向 5-苄基-6-(1-溴-丙基)-3-甲基-5H-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮 (方法 9) (0.46 克, 1.22mmol) 的无水乙醇 (20 毫升) 溶液中加入 3-氨基丙基-氨基甲酸叔丁

基酯 (0.211 克, 1.22mmol), 而后加入无水二异丙基乙基胺 (0.258 克, 2mmol), 并将混合物回流搅拌 16 小时。RM 的 TLC 显示起始溴化物完全消失。将反应混合物冷倾倒在冰水 (200 毫升) 中, 并用 EtOAc (3x100ml) 提取。将有机层用水 (100ml)、盐水 (100 毫升) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4)。浓缩有机层, 提供粗产品, 将其用柱 (硅胶) 色谱纯化, 使用 30-50% EtOAc/己烷, 分离出纯品胺 {3-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-丙基}-氨基甲酸叔丁基酯 (0.1 克, 17%) 白色泡沫体。

[0575] ^1H NMR (300MHz) δ 0.95 (t, 3H), 1.33 (t, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.49-1.51 (m, 2H), 1.87-1.99 (m, 1H), 2.35-2.45 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.92-3.20 (m, 2H), 3.64-3.70 (m, 1H), 4.98 (d, 1H), 5.17 (bs, 1H), 5.85 (d, 1H), 7.10-7.40 (m, 5H).

[0576] 方法 10a-10d

[0577] 下列化合物是按照方法 10 合成的:

[0578]

方法 #	化合物名称	m/z	SM	胺
10a	{3-([1-[5-(4-氟苄基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基]-丙基]-丙基)-氨基甲酸叔丁基酯}	490 (MH ⁺)	方法 9a	3-氨基丙基-氨基甲酸叔丁基酯
10b	{3-([1-[5-(3-氟苄基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基]-丙基]-丙基)-氨基甲酸叔丁基酯}	490 (MH ⁺)	方法 9b	3-氨基丙基-氨基甲酸叔丁基酯
10c	5-苄基-6-[1-(3-二甲基氨基-丙基氨基)-丙基]-3-甲基-5H-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮	400 (MH ⁺)	方法 9	N,N-二甲基丙烷-1,3-二胺
10d	{2-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基氨基]-乙基}-氨基甲酸叔丁基酯	458 (MH ⁺)	方法 9	(2-氨基-乙基)-氨基甲酸叔丁基酯

[0579] 方法 11

[0580] {3-[[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-丙基]-丙基]-丙基}-氨基甲酸叔丁基酯

[0581] 在室温, 向 {3-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基氨基]-丙基}-氨基甲酸叔丁基酯 (方法 10) (0.1 克, 0.21mmol) 和三乙胺 (0.303 克, 3mmol) 的 DCM (20 毫升) 溶液中逐滴加入对-甲苯甲酰氯 (0.1 克, 0.6mmol) 的 DCM (10 毫升) 溶液。将得到的溶液在室温下搅拌 30 分钟, 而后 TLC 显示 SM 消失。将反应混合物用 DCM (60 毫升) 稀释, 用饱和 NaHCO_3 (100mL)、水 (100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 并干燥 (Na_2SO_4)。浓缩有机层, 提供粗产品, 将其用柱 (硅胶) 色谱纯化, 使用 20-30% EtOAc/己烷作为洗脱液。产率是 0.117g (94%)。m/z 590 (MH⁺)。

[0582] 方法 11a-11i

[0583] 下列化合物是按照方法 11 合成的：

[0584]

方法#	化合物名称	m/z	SM	酰化剂
11a	{3-[[1-[5-(4-氟-苄基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基]-丙基]-(4-甲基-苯甲酰)-氨基]-丙基}-氨基甲酸叔丁基酯	608 (MH ⁺)	方 法 10a	4-甲基-苯 甲酰氯
11b	{3-[[1-[5-(3-氟-苄基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基]-丙基]-(4-甲基-苯甲酰)-氨基]-丙基}-氨基甲酸叔丁基酯	608 (MH ⁺)	方 法 10b	4-甲基-苯 甲酰氯
11c	{3-[[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-(4-氯-苯甲酰)-氨基]-丙基}-氨基甲酸叔丁基酯	610 (MH ⁺)	方法 10	4-氯苯甲 酰氯
11d	{3-[[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-(3-氟-4-甲基-苯甲酰)-氨基]-丙基}-氨基甲酸叔丁基酯	608 (MH ⁺)	方法 10	3-氟-4-甲 基-苯甲酰 氯

[0585]

方法#	化合物名称	m/z	SM	酰化剂
11e	{3-[[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-(2,3-二氯-苯甲酰)-氨基]-丙基}-氨基甲酸叔丁基酯	644, 645, 646 (MH ⁺)	方法 10	2,3-二氯-苯甲酰氯
11f	(3-{{(苯并[b]噻吩-2-羰基)-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-氨基}-丙基)-氨基甲酸叔丁基酯	632 (MH ⁺)	方法 10	1-苯并噻吩-2-羰基氯
11g	{3-[[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-(4-溴-苯甲酰)-氨基]-丙基}-氨基甲酸叔丁基酯	654, 656 (MH ⁺)	方法 10	4-溴苯甲酰氯
11h	{2-[[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-(4-甲基-苯甲酰)-氨基]-乙基}-氨基甲酸叔丁基酯	576 (MH ⁺)	方 法 10d	4-甲基-苯甲酰氯
11i	N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-N-(3-二甲基氨基-丙基)-4-甲基-苯甲酰胺	518 (MH ⁺)	方 法 10c	4-甲基-苯甲酰氯

[0586] 方法 12

[0587] (+) (3-[[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-(4-甲基-苯甲酰)-氨基]-丙基)-氨基甲酸叔丁基酯的手性纯化

[0588] 将 100mg 的 (+/-) {3-[[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-(4-甲基-苯甲酰)-氨基]-丙基}-氨基甲酸叔丁基酯 (方法 11) 溶于 2 : 1 IPA : 己烷中, 并使用 Chiralpak AD 250x20mm 的 10 μ 柱纯化该化合物, 流速 20ml/min, 用 80% 己烷、20% 异丙醇 (0.1% 二乙胺) 作为洗脱液。洗脱时间: -10.42 分钟。手性纯化通常产生 99% 纯度的 (+) 对映体。

[0589] 方法 12a-12i

[0590] 下列化合物是用与 (+) (3-[[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-(4-甲基-苯甲酰)-氨基]-丙基)-氨基甲酸叔丁基酯 (方法 12) 的同样办法手性纯化的:

[0591]

方法#	化合物名称	柱型	溶剂组合物	(+) 对映体 保留时间	SM
12a	(+) {3-[[1-[5-(4-氟-苄基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基]-丙基)-(4-甲基-苯甲酰)-氨基]-丙基}-氨基甲酸叔丁基酯	Chiralpak AD	85% 己烷 15% 异丙醇 0.1% 二乙胺	10.7 分钟	方法 11a
12b	(+) {3-[[1-[5-(3-氟-苄基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基]-丙基)-(4-甲基-苯甲酰)-氨基]-丙基}-氨基甲酸叔丁基酯	Chiralpak AD	75% 己烷 25% 异丙醇 0.1% 二乙胺	7.6 分钟	方法 11b
12c	(+) {3-[[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基)-(4-氯-苯甲酰)-氨基]-丙基}-氨基甲酸叔丁基酯	Chiralpak AD	80% 己烷 20% 异丙醇 0.1% 二乙胺	10.8 分钟	方法 11c
12d	(+) {3-[[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基)-(3-氟-4-甲基-苯甲酰)-氨基]-丙基}-氨基甲酸叔丁基酯	Chiralpak AD	80% 己烷 20% 异丙醇 0.1% 二乙胺	8.6 分钟	方法 11d

[0592]

方法#	化合物名称	柱型	溶剂组合物	(+) 对映体 保留时间	SM
12e	(+) {3-[[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-(2,3-二氯-苯甲酰)-氨基]-丙基}-氨基甲酸叔丁基酯	Chiralpak OD	90% 己烷 5% 甲醇 5% 乙醇 0.1% 二乙胺	7.5 分钟	方法 11e
12f	(+) (3-{{(苯并[b]噻吩-2-羰基)-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-氨基}-丙基}-氨基甲酸叔丁基酯	Chiralpak AD	50% 己烷 50% 异丙醇 0.1% 二乙胺	7.2 分钟	方法 11f
12g	(+) {3-[[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-(4-溴-苯甲酰)-氨基]-丙基}-氨基甲酸叔丁基酯	Chiralpak AD	75% 己烷 25% 异丙醇 0.1% 二乙胺	10.5 分钟	方法 11g
12h	(+) {2-[[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-(4-甲基-苯甲酰)-氨基]-乙基}-氨基甲酸叔丁基酯	Chiralpak AD	80% 己烷 20% 异丙醇 0.1% 二乙胺	11.8 分钟	方法 11h

[0593]

方法#	化合物名称	柱型	溶剂组合物	(+) 对映体 保留时间	SM
12i	(+) N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-N-(3-二甲基氨基-丙基)-4-甲基-苯甲酰胺 <u>实施例 A-10</u>	Chiralpak AD	90% 己烷 10% 异丙醇 0.1% 二乙胺	9.5 分 钟	方法 11i

[0594] 手性纯化通常产生 99% 纯度的 (+) 对映体。

[0595] 方法 13 和实施例 A-1

[0596] (+)N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-4-甲基-苯甲酰胺盐酸盐

[0597] 将 (+) {3-[[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-(4-甲基-苯甲酰)-氨基]-丙基}-氨基甲酸叔丁基酯 (方法 12) (0.117 克, 0.19mmol) 溶于 2M HCl/乙醚溶液中, 并将该混合物在室温下搅拌 20 小时。滤出沉淀产物, 用乙醚洗涤, 并真空干燥, 得到纯品 (+)N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-4-甲基-苯甲酰胺盐酸盐 (91 毫克, 87%)。白色粉末, 熔点: 127.8-129.2°C。

[0598] m/z 490 (MH^+), 1H NMR (DMSO- d_6 , 500MHz, 96°C) δ : 0.63 (t, 3H), 1.40-1.74 (m, 2H), 1.75-1.96 (m, 1H), 2.05-2.20 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.46 (t, 2H), 2.72 (s, 3H), 3.36 (t, 2H), 4.83 (d, 1H), 5.50 (bs, 1H), 5.77 (d, 1H), 6.95-7.37 (m, 9H), 7.79 (bs, 3H).

[0599] 方法 13a-13h

[0600] 下列化合物是按照方法 13 合成的:

[0601]

方法#	化合物名称	m/z	SM
13a	(+) N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-{4-氟苄基}-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-4-甲基-苯甲酰胺盐酸盐 实施例 A-2	508 (MH ⁺)	方 法 12a
13b	(+) N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-{3-氟苄基}-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-4-甲基-苯甲酰胺盐酸盐 实施例 A-3	508 (MH ⁺)	方 法 12b
13c	(+) N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-4-氯-苯甲酰胺盐酸盐 实施例 A-5	510 (MH ⁺)	方 法 12c
13d	(+) N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-3-氟-4-甲基-苯甲酰胺盐酸盐 实施例 A-6	508 (MH ⁺)	方 法 12d
13e	(+) N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-2,3-二氯-苯甲酰胺盐酸盐 实施例 A-7	544, 545, 546 (MH ⁺)	方 法 12e
13f	(+) 苯并[b]噻吩-2-甲酸(3-氨基-丙基)-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]酰胺盐酸盐 实施例 A-8	532 (MH ⁺)	方 法 12f
13g	(+) N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-4-溴-苯甲酰胺盐酸盐 实施例 A-4	554, 556 (MH ⁺)	方 法 12g

[0602]

方法#	化合物名称	m/z	SM
13h	(+) N-(2-氨基-乙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-4-甲基-苯甲酰胺盐酸盐 实施例 A-9	476 (MH ⁺)	方 法 12h
13g	N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-4-甲基-苯甲酰胺盐酸盐	490 (MH ⁺)	方 法 11

[0603] 方法 14

[0604] N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-N-(3-异丙基氨基-丙基)-4-甲基-苯甲酰胺

[0605] 在分子筛 (2 克) 的存在下, 向 N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-4-甲基-苯甲酰胺盐酸盐 (方法 13g) (1.24 克, 2.54mmol) 溶液中加入丙酮 (1 毫升), 并将该混合物在室温下搅拌 2 小时。通过 MS 分析反应混合物, 显示完成了希佛碱的形成。向该混合物中加入两滴乙酸, 而后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (220mg), 并搅拌混合物过夜。过滤反应混合物, 并将滤液用水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩, 得到粗产品, 将其用柱色谱 (硅胶) 使用 0-30% EtOAc/ 己烷纯化。分离出 N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-N-(3-异丙基氨基-丙基)-4-甲基-苯甲酰胺白色泡沫体。产率 0.206 克 (15%)。

[0606] m/z 532 (MH⁺); ¹H NMR (DMSO-d₆, 96 °C) δ: 0.65 (t, 3H), 1.05 (d, 6H), 1.26-1.48 (m, 1H), 1.65-1.70 (m, 1H), 1.80-1.98 (m, 1H), 2.00-2.17 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.63 (b, 2H), 2.80 (s, 3H), 3.05 (b, 1H), 3.40 (t, 2H), 4.90 (d, 1H), 5.50 (bs, 1H), 5.80 (d, 1H), 7.35-7.00 (m, 9H).

[0607] 方法 15 和实施例 B-1

[0608] (+)N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-N-(3-异丙基氨基-丙基)-4-甲基-苯甲酰胺的手性纯化

[0609] 下列化合物是用与 (+) (3-[[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-(4-甲基-苯甲酰)-氨基]-丙基)-氨基甲酸叔丁基酯 (方法 12) 的同样办法手性纯化的。手性纯化通常产生 99% 纯度的 (+) 对映体。

[0610]

方法#	化合物名称	柱型	溶剂组合物	(+) 对映体 保留时间	SM
15	(+) N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-N-(3-异丙基氨基-丙基)-4-甲基-苯甲酰胺 <u>实施例 B-1</u>	Chiralpak AD	85% 己烷 15% 异丙醇 0.1% 二乙胺	8.0 分钟	方法 14

[0611] 方法 16

[0612] 5-丁酰基氨基-3-甲基-异噁唑-4-甲酸酰胺

[0613] 将 5-氨基-3-甲基-异噁唑-4-甲酸酰胺 (2 克, 14.18mmol) 在 10 毫升丁酸酐中的混合物在 150°C 下搅拌 0.5 ~ 1 小时。用己烷 (100mL) 稀释褐色溶液, 并冷却至室温。将从混合物中析出的固体过滤, 并用己烷洗涤, 真空干燥。获得标题酰胺 (2.6 克) 白色固体。

[0614] 方法 17

[0615] 3-甲基-6-丙基-5H-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮

[0616] 在 140°C, 对 5-丁酰基氨基-3-甲基-异噁唑-4-甲酸酰胺 (方法 16) (2.6 克, 分成 20 管瓶) 在 3.5 毫升 2N NaOH 水溶液中的悬浮液进行微波照射 20 分钟。将得到的溶液用冰浴冷却, 用浓 HCl 将 pH 值调节至 1 ~ 3。将析出的固体过滤, 用水洗涤, 在 40°C 真空干燥过夜。获得标题嘧啶酮 (1.749 克) 白色固体。

[0617] ^1H NMR (DMSO- d_6): 0.91 (t, 3H), 1.71 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.64 (t, 2H), 12.78 (s, 1H).

[0618] 方法 18

[0619] 5-苄基-3-甲基-6-丙基-5H-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮

[0620] 将 3-甲基-6-丙基-5H-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮 (方法 17) (1.698 克, 8.8mmol)、苄基溴 (1.5 克, 8.8mmol)、碳酸钾 (2.43 克, 17.6mmol) 在 10 毫升 DMF 中的悬浮液在室温下搅拌过夜。将混合物用水稀释, 用 EtOAc (50mlx3) 提取, 干燥合并的有机相, 浓缩, 通过快速柱色谱 (洗脱: 己烷-EtOAc = 5 : 1) 纯化。获得 1.69 克 (68%) 标题化合物白色固体。

[0621] ^1H NMR (DMSO- d_6): 0.80 (t, 3H), 1.61 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.73 (t, 2H), 5.35 (s, 2H), 7.12-7.35 (m, 5H).

[0622] 方法 19

[0623] 5-苄基-6-(1-溴-丙基)-3-甲基-5H-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮

[0624] 将 5-苄基-3-甲基-6-丙基-5H-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮 (方法 18) (3.167

克, 11.2mmol) 和乙酸钠 (4.59 克, 56mmol, 5eq) 的冰醋酸 (26 毫升) 溶液用预制溴溶液 (0.7 毫升溴在 10 毫升冰醋酸中) (8.64 毫升, 22.4mmol, 2eq) 处理。将混合物在 100℃ 下搅拌 24 小时。将过量溴 (8.64ml, 22.4mmol, 2eq) 加入到混合物中。然后将混合物在 100℃ 下另外搅拌 24 小时。将水加入到反应混合物中, 而后加入碳酸钾水溶液。用 DCM (50ml x 3) 提取混合物, 将合并的有机相用水洗涤, 干燥, 然后浓缩, 得到粗产品, 将其通过快速色谱法 (洗脱: 己烷 - EtOAc) 纯化。提供 2.5 克白色固体产物。

[0625] ^1H NMR (DMSO- d_6): 0.79 (t, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 5.12 (t, 1H), 5.25 (d, 1H), 5.80 (d, 1H), 7.27-7.42 (m, 5H).

[0626] 方法 20

[0627] {3-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙氨基]-丙基}-氨基甲酸叔丁基酯

[0628] 向 5-苄基-6-(1-溴-丙基)-3-甲基-5H-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮 (方法 19) (2.8 克, 7.73mmol) 和碳酸钾 (2.67 克, 19.38mmol) 的乙腈 (100 毫升) 悬浮液中加入 N-(3-氨基丙基)-氨基甲酸叔丁基酯 (1.345 克, 7.73mmol)。将混合物在 100℃ 下搅拌过夜。将水 (30 毫升) 加入到混合物中, 将其用 EtOAc (3x50ml) 提取。将合并的有机相用盐水 (10ml) 洗涤, 干燥, 浓缩, 获得粗品标题胺, 将其通过快速色谱柱 (洗脱: EtOAc-己烷 = 1-4 ~ 1-1) 纯化, 得到 2.6 克 (74%) 白色固体产物。

[0629] ^1H NMR (DMSO- d_6): 0.85 (t, 3H), 1.32 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.58 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.81 (m, 2H) m, 3.29 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 5.42 (d, 1H), 5.63 (d, 1H), 6.72 (br, 1H), 7.25-7.45 (m, 5H).

[0630] 方法 21

[0631] (3-[[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]- (4-甲基-苯甲酰)-氨基]-丙基)-氨基甲酸叔丁基酯

[0632] 将 {3-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基氨基]-丙基}-氨基甲酸叔丁基酯 (方法 20) (135 毫克, 0.297mmol) 的 DCM (4 毫升) 溶液加入到 4-甲基-苯甲酰氯 (46mg, 0.297mmol) 中, 而后加入三乙胺 (60 毫克, 0.594mmol)。在室温下搅拌混合物 1 小时。然后用 DCM 稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。干燥有机相, 过滤并浓缩。将粗品油通过快速柱色谱 (溶剂: EtOAc-己烷) 纯化, 提供 (3-[[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]- (4-甲基-苯甲酰)-氨基-1-丙基)-氨基甲酸叔丁基酯 (130mg) (76% 产率) 白色固体。

[0633] ^1H NMR (500MHz, 100 °C, DMSO- d_6): 0.71 (t, 3H), 1.12 (m, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.47 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.57 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 5.01 (d, 1H), 5.68 (m, br, 1H), 5.79 (d, 1H), 6.06 (br, 1H), 7.14-7.36 (m, 9H).

[0634] 方法 22

[0635] (+)(3-[[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]- (4-甲基-苯甲酰)-氨基]-丙基)-氨基甲酸叔丁基酯的手性纯化

[0636] 下列化合物是用与 (+)(3-[[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噁唑

并 [5,4-d] 嘧啶-6-基)-丙基)-(4-甲基-苯甲酰)-氨基]-丙基)-氨基甲酸叔丁基酯 (方法 12) 的同样办法手性纯化的。手性纯化通常产生 99% 纯度的 (+) 对映体。

[0637]

方法 #	化合物名称	柱型	溶剂组合物	(+) 对映体 保留时间	SM
22	(+) (3-[[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基)-(4-甲基-苯甲酰)-氨基]-丙基)-氨基甲酸叔丁基酯	Chiralpak AD	70% 己烷 30% 异丙醇 0.1% 二乙胺	12.1 分钟	方法 21

[0638] 方法 23 和实施例 C-1

[0639] (+)N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噁唑并[5,4-d]-嘧啶-6-基)-丙基]-4-甲基-苯甲酰胺盐酸盐

[0640] 将 (+) (3-[[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基)-(4-甲基-苯甲酰)-氨基]-丙基)-氨基甲酸叔丁基酯 (方法 22) (23mg, 0.04mmol) 在 3 毫升 4M HCl/二噁烷中的溶液在室温下搅拌 2 小时。真空蒸馏出溶剂, 将残余物在 40 ~ 50°C 下真空干燥过夜。获得相应的胺盐酸盐。产率是 19mg (93%)。

[0641] m/z 474 (MH⁺)¹H NMR (500MHz, 100 °C, DMSO-d₆): 0.68 (t, 3H), 1.52 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.51 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 3.41 (m, 2H), 4.85 (br, 1H), 5.50 (br, 1H), 5.77 (d, 1H), 7.07 (br, 2H), 7.24-7.35 (m, 7H), 7.73 (br, 3H).

[0642] 方法 24

[0643] N-(4-氰基-3-甲基-异噁唑-5-基)-3-甲基-丁酰胺

[0644] 在 0°C, 向 5-氨基-3-甲基异噁唑-4-腈 (方法 4) (6.38 克, 45.9mmol) 的吡啶 (20 毫升) 溶液中逐滴加入异戊酰氯 (6.65 克, 55mmol)。加入结束后, 将反应混合物升温至室温, 并搅拌过夜。TLC 和 MS 显示起始材料完全消失, 并将反应混合物用 CHCl₃ (200mL) 稀释, 用水 (200mL)、2N HCl (225mL)、饱和 NaHCO₃ (200mL)、盐水 (200mL) 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥。浓缩 CHCl₃ 层, 提供粗产品, 将其用 DCM/己烷 (1/10) 研磨, 并滤出, 分离出 N-(4-氰基-3-甲基-异噁唑-5-基)-3-甲基-丁酰胺 (8.1 克, 79%) 灰白色结晶固体。

[0645] ¹H NMR (300MHz) δ 1.04 (d, 6H), 2.18-2.32 (m, 1H), 2.46 (d, 2H), 2.53 (s, 3H), 9.87 (bs, 1H).

[0646] 方法 25

[0647] 3-甲基-5-(3-甲基-丁酰基氨基)-异噁唑-4-甲酸酰胺

[0648] 在室温下, 向 N-(4-氰基-3-甲基-异噁唑-5-基)-3-甲基-丁酰胺 (方法 24) (8 克, 35.8mmol) 于 30% 含水 NH₄OH (200 毫升) 中的溶液中逐滴加入 100 毫升的过氧化氢。加入完成之后, 将反应混合物在 60°C 搅拌过夜, 而后 TLC 显示 SM 完全消失。将反应混

合物浓缩至 40 毫升,并用氯仿 (3x100mL) 提取。干燥 (Na_2SO_4) 有机层并浓缩,获得 3-甲基-5-(3-甲基-丁酰基氨基)-异噻唑-4-甲酸酰胺 (6.1 克,71%) 浅黄色固体。

[0649] ^1H NMR(300MHz) δ 1.03(d,6H), 2.24(m,1H), 2.43(d,2H), 2.69(s,3H), 5.98(bs,2H), 11.77(bs,1H).

[0650] 方法 26

[0651] 6-异丁基-3-甲基-5H-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮

[0652] 将 3-甲基-5-(3-甲基-丁酰基氨基)-异噻唑-4-甲酸酰胺 (方法 25) (6 克, 25mmol) 悬浮在 150 毫升 30% NH_3 中,然后在压力反应器中加热至 140 $^\circ\text{C}$,保持 5 小时。冷却混合物,并中和至 pH 值 7。用 EtOAc (3x100mL) 提取反应混合物,并将合并的有机层用水 (100mL)、盐水 (100mL) 洗涤,浓缩,得到粗产品,将其用柱 (硅胶) 色谱进一步纯化,使用 30% EtOAc/己烷作为洗脱液。将纯品产物级份浓缩,提供 6-异丁基-3-甲基-5H-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮 (2.2 克,38%) 灰白色粉末。

[0653] ^1H NMR(300MHz) δ 1.05(d,6H), 2.32(m,1H), 2.69(d,2H), 2.82(s,3H).

[0654] 方法 27

[0655] 5-苄基-6-异丁基-3-甲基-5H-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮

[0656] 向 6-异丁基-3-甲基-5H-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮 (方法 26) (1.31 克, 5.8mmol) 的无水 DMF (20 毫升) 溶液中加入 1.38 克 (10mmol) 无水 K_2CO_3 ,而后加入苄基溴 (1.18 克,6.9mmol),并将混合物在室温下搅拌过夜。反应混合物的 TLC 显示 SM 完全消失。将反应混合物倒入冰冷的水中,用 EtOAc (3X100ml) 提取。将合并的提取物用水 (100ml)、盐水 (100 毫升) 洗涤,干燥 (Na_2SO_4),并浓缩。TLC 和 ^1H NMR 显示存在两个产物:7 : 3 比例的 N 烷基化以及 O-烷基化产物。用柱 (硅胶,116 克) 色谱使用 10% EtOAc/己烷分离产物。分离出 5-苄基-6-异丁基-3-甲基-5H-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮白色结晶固体 (1.3 克,70%)。

[0657] m/z 314(MH^+), ^1H NMR(300MHz) δ 0.94(d,6H), 2.23-2.37(m,1H), 2.64(d,2H), 2.82(s,3H), 5.38(s,2H), 7.10-7.38(m,5H).

[0658] 方法 27a-b

[0659] 下列化合物是按照方法 27 合成的:

[0660]

方法#	化合物名称	m/z	烷基化剂
27a	5-(4-氟-苄基)-6-异丁基-3-甲基-5H-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮	332 (MH^+)	4-氟苄基溴
27b	5-(3-氟-苄基)-6-异丁基-3-甲基-5H-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮	332 (MH^+)	3-氟苄基溴

[0661] 方法 28

[0662] 5-苄基-6-(1-溴-2-甲基-丙基)-3-甲基-5H-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮

[0663] 在 100 $^\circ\text{C}$,在 20 分钟期间内,向 5-苄基-6-异丁基-3-甲基-5H-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮 (方法 27) (1.3 克,4.2mmol) 和乙酸钠 (2 克) 的乙酸 (10 毫升) 溶液中逐

滴加入溴 (1.32 克, 8.4mmol) 的乙酸 (10 毫升) 溶液。在该温度下搅拌该反应混合物 30 分钟, 冷却, TLC (洗脱液 10% EtOAc/ 己烷) 和 MS 显示 SM 完全消失, 只有产物。将反应混合物倾倒入冰水中, 并用 EtOAc (3x60mL) 提取, 将有机层合并, 用 2% 硫代硫酸钠溶液 (60mL)、水 (100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥。浓缩有机层, 提供 5- 苄基 -6-(1- 溴 -2- 甲基 - 丙基) -3- 甲基 -5H- 异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶 -4- 酮 (1.61 克, 99%) 白色结晶固体。

[0664] m/z 392, 394 (MH⁺), ¹H NMR (300MHz) δ 0.54 (d, 3H), 1.11 (d, 3H), 2.62-2.76 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 4.42 (d, 1H), 4.80 (d, 1H), 6.22 (d, 1H), 7.12-7.42 (m, 5H).

[0665] 方法 28a-b

[0666] 下列化合物是按照方法 28 合成的:

[0667]

方法#	化合物名称	m/z	SM
28a	6-(1-溴-2-甲基-丙基)-5-(4-氟-苄基)-3-甲基-5H-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮	410, 412 (MH ⁺)	方 法 27a
28b	6-(1-溴-2-甲基-丙基)-5-(3-氟-苄基)-3-甲基-5H-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮	410, 412 (MH ⁺)	方 法 27b

[0668] 方法 29

[0669] 6-(1-叠氮基-2-甲基-丙基)-5-苄基-3-甲基-5H-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮

[0670] 向 5-苄基-6-(1-溴-2-甲基-丙基)-3-甲基-5H-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮 (方法 28) (0.6 克, 1.52mmol) 的无水 DMF (20 毫升) 溶液中加入叠氮化钠 (0.65 克, 10mmol), 并将该混合物在室温下搅拌 1 小时。RM 的 TLC 显示起始溴化物完全消失。将反应混合物倾倒在冰水 (300 毫升) 中, 并用 EtOAc (3x100ml) 提取。将有机层用水 (100ml)、盐水 (100 毫升) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄)。浓缩有机层, 提供粗产品, 将其用柱 (硅胶) 色谱纯化, 使用 30% EtOAc/ 己烷作为洗脱液, 分离出 6-(1-叠氮基-2-甲基-丙基)-5-苄基-3-甲基-5H-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮 (0.506 克, 94%) 低熔点固体。

[0671] m/z 355 (MH⁺), ¹H NMR (300MHz) δ 0.57 (d, 3H), 1.07 (d, 3H), 2.50-2.74 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 3.71 (d, 1H), 5.05 (d, 1H), 5.78 (d, 1H), 7.12-7.40 (m, 5H).

[0672] 方法 29a-b

[0673] 下列化合物是按照方法 29 合成的:

[0674]

方法 #	化合物名称	m/z	SM
29a	6-(1-叠氮基-2-甲基-丙基)-5-(4-氟-苄基)-3-甲基-5H-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮	373 (MH ⁺)	方法 28a
29b	6-(1-叠氮基-2-甲基-丙基)-5-(3-氟-苄基)-3-甲基-5H-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮	373 (MH ⁺)	方法 28b

[0675] 方法 30

[0676] 6-(1-氨基-2-甲基-丙基)-5-苄基-3-甲基-5H-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮

[0677] 向 6-(1-叠氮基-2-甲基-丙基)-5-苄基-3-甲基-5H-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮 (方法 29) (0.5 克, 1.41mmol) 的甲醇 (20 毫升) 溶液中加入 5% Pd/C (20% wt), 并在室温下、在 H₂ 氛围中搅拌得到的混合物, 通过 MS 监测反应的进展。起始材料消失之后, 将反应混合物通过硅藻土过滤, 并用 EtOAc 洗涤。浓缩滤液, 提供 6-(1-氨基-2-甲基-丙基)-5-苄基-3-甲基-5H-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮稠油。将产物在下一个反应中按原状使用, 不需要进一步纯化。m/z 349(MH⁺)。

[0678] 方法 30a-b

[0679] 下列化合物是按照方法 30 合成的:

[0680]

方法#	化合物名称	m/z	SM
30a	6-(1-氨基-2-甲基-丙基)-5-(4-氟-苄基)-3-甲基-5H-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮	367 (MH ⁺)	方法 29a
30b	6-(1-氨基-2-甲基-丙基)-5-(3-氟-苄基)-3-甲基-5H-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮	367 (MH ⁺)	方法 29b

[0681] 方法 31

[0682] {3-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙氨基]-丙基}-氨基甲酸叔丁基酯

[0683] 向 6-(1-氨基-2-甲基-丙基)-5-苄基-3-甲基-5H-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮 (方法 30) 的 DCM (30 毫升) 溶液中加入 4Å 分子筛 (5 克), 而后加入 (3-氧代-丙基)-氨基甲酸叔丁基酯 (1.2eq), 并在室温下搅拌反应混合物 3 小时, 通过 MS 监测反应的进展。起始胺完全消失之后, 将催化数量的乙酸加入到反应中, 而后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.2eq), 并在室温下搅拌反应混合物过夜。反应完毕后 (MS), 过滤反应混合物, 并将残余物用 DCM 洗涤, 将滤液用水 (100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 浓缩, 得到粗产品, 将其按原状用于下一个反应。m/z 486(MH⁺)。

[0684] 方法 31a-c

[0685] 下列化合物是按照方法 31 合成的：

[0686]

方法#	化合物名称	m/z	SM
31a	(3-{1-[5-(4-氟-苄基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基]-2-甲基-丙基氨基}-丙基)-氨基甲酸叔丁基酯	504 (MH ⁺)	方 法 30a
31b	(3-{1-[5-(3-氟-苄基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基]-2-甲基-丙基氨基}-丙基)-氨基甲酸叔丁基酯	504 (MH ⁺)	方 法 30b

[0687]

方法#	化合物名称	m/z	SM
31c	{2-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基氨基]-乙基}-氨基甲酸叔丁基酯	472 (MH ⁺)	方法 30

[0688] 方法 32

[0689] 5-苄基-6-[1-(2-[1,3]二氧戊环-2-基-乙基氨基)-2-甲基-丙基]-3-甲基-5H-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮

[0690] 向 6-(1-氨基-2-甲基-丙基)-5-苄基-3-甲基-5H-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮 (方法 30) (1.6 克, 4.88mmol) 的无水 DMF (20 毫升) 溶液中加入 2-(2-溴-乙基)-[1,3]二氧戊烷 (0.88 克, 4.88mmol), 并将得到的溶液在 70°C 加热 2 小时。将反应混合物冷却, 用水稀释, 并用 EtOAc (3x60mL) 提取。将合并的有机提取物干燥 (Na₂SO₄), 浓缩, 提供粗产品 (2 克), 将其按原状在下一个反应中使用。

[0691] m/z 429 (MH⁺); ¹H-NMR (300MHz) δ 0.88 (d, 3H), 0.96 (d, 3H), 1.54-1.62 (m, 2H), 1.86-2.05 (m, 2H), 2.18 (bs, 1H), 2.38-2.46 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 3.57 (d, 1H), 3.74-3.94 (m, 4H), 4.78 (t, 1H), 4.99 (d, 1H), 5.85 (d, 1H), 7.15-7.38 (m, 5H).

[0692] 方法 33

[0693] {3-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-(4-甲基-苯甲酰)-氨基]-丙基}-氨基甲酸叔丁基酯

[0694] 在室温, 向粗品 {3-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基氨基]-丙基}-氨基甲酸叔丁基酯 (方法 31) 的吡啶 (10 毫升) 溶液中逐滴加入对-甲苯甲酰氯 (0.616 克, 4mmol) 的 DCM (10 毫升) 溶液, 并将得到的溶液在室温下搅拌 2 天。将反应混合物用 DCM (100mL) 稀释, 用水 (2x100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄)。浓缩有机层, 提供粗产品, 将其用柱 (硅胶) 色谱纯化, 使用 20-30% EtOAc/己烷作为洗脱液。分离的产物是 0.276 克。m/z 604 (MH⁺)。

[0695] 方法 33a-g

[0696] 下列化合物是按照方法 33 合成的：

[0697]

方法 #	化合物名称	m/z	SM	酰化剂
33a	{3-[[1-[5-(4-氟-苄基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基]-2-甲基-丙基]-(4-甲基-苯甲酰)-氨基]-丙基}-氨基甲酸叔丁基酯	622 (MH ⁺)	方法 31a	4-甲基-苯甲酰氯
33b	{3-[[1-[5-(3-氟-苄基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基]-2-甲基-丙基]-(4-甲基-苯甲酰)-氨基]-丙基}-氨基甲酸叔丁基酯	622 (MH ⁺)	方法 31b	4-甲基-苯甲酰氯
33c	{2-[[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-(4-甲基-苯甲酰)-氨基]-乙基}-氨基甲酸叔丁基酯	590 (MH ⁺)	方法 31c	4-甲基-苯甲酰氯
33d	{2-[[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-(4-溴-苯甲酰)-氨基]-乙基}-氨基甲酸叔丁基酯	654, 656 (MH ⁺)	方法 31c	4-溴苯甲酰氯
33e	{2-[[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-(3-氟-4-甲基-苯甲酰)-氨基]-乙基}-氨基甲酸叔丁基酯	608 (MH ⁺)	方法 31c	3-氟-4-甲基-苯甲酰氯
33f	{3-[[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-(3-氟-4-甲基-苯甲酰)-氨基]-丙基}-氨基甲酸叔丁基酯	622 (MH ⁺)	方法 31	3-氟-4-甲基-苯甲酰氯
33g	{3-[[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-(4-溴-苯甲酰)-氨基]-丙基}-氨基甲酸叔丁基酯	668, 670 (MH ⁺)	方法 31	4-溴苯甲酰氯

[0698] 方法 34a-g

[0699] 下列化合物是用与 (+) (3-[[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-(4-甲基-苯甲酰)-氨基]-丙基)-氨基甲酸叔丁基酯 (方法 12) 的同样办法手性纯化的。手性纯化通常产生 99% 纯度的 (+) 对映体。

[0700]

方法 #	化合物名称	柱型	溶剂组合物	(+) 对映体 保留时间	SM
34a	(+) {3-[[1-[5-(4-氟-苄基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基]-2-甲基-丙基]-(4-甲基-苯甲酰)-氨基]-丙基}-氨基甲酸叔丁基酯	Chiralpak AD	85% 己烷 15% 异丙醇 0.1% 二乙胺	7.1 分钟	方法 33a
34b	(+) {3-[[1-[5-(3-氟-苄基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基]-2-甲基-丙基]-(4-甲基-苯甲酰)-氨基]-丙基}-氨基甲酸叔丁基酯	Chiralpak AD	85% 己烷 15% 异丙醇 0.1% 二乙胺	8.0 分钟	方法 33b
34c	(+) {2-[[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-(4-甲基-苯甲酰)-氨基]-乙基}-氨基甲酸叔丁基酯	Chiralpak AD	80% 己烷 20% 异丙醇 0.1% 二乙胺	7.7 分钟	方法 33c

[0701]

方法 #	化合物名称	柱型	溶剂组合物	(+) 对映体 保留时间	SM
34d	(+) {2-[[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-(4-溴-苯甲酰)-氨基]-乙基}-氨基甲酸叔丁基酯	Chiralpak AD	75% 己烷 25% 异丙醇 0.1% 二乙胺	7.9 分钟	方法 33d
34e	(+) {2-[[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-(3-氟-4-甲基-苯甲酰)-氨基]-乙基}-氨基甲酸叔丁基酯	Chiralpak AD	75% 己烷 25% 异丙醇 0.1% 二乙胺	6.3 分钟	方法 33e
34f	(+) {3-[[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-(3-氟-4-甲基-苯甲酰)-氨基]-丙基}-氨基甲酸叔丁基酯	Chiralpak AD	80% 己烷 20% 异丙醇 0.1% 二乙胺	8.6 分钟	方法 33f
34g	(+) {3-[[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-(4-溴-苯甲酰)-氨基]-丙基}-氨基甲酸叔丁基酯	Chiralpak AD	80% 己烷 20% 异丙醇 0.1% 二乙胺	7.0 分钟	方法 33g

[0702] 手性纯化通常产生 99% 纯度的 (+) 对映体。

[0703] 方法 35

[0704] N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-4-甲基-苯甲酰胺盐酸盐

[0705] 将 {3-[[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-(4-甲基-苯甲酰)-氨基]-丙基}-氨基甲酸叔丁基酯 (方法 33) (0.245g, 0.40mmol) 溶于 4M HCl/1,4-二噁烷, 并将该在室温下搅拌 20 分钟, TLC 显

示起始材料完全消失。在旋转蒸发器上浓缩反应混合物,并将残余物用乙醚研磨。滤出沉淀产物,并用乙醚洗涤,真空干燥,得到N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-4-甲基-苯甲酰胺盐酸盐(0.219g,100%)。白色粉末,熔点:139-140°C

[0706] m/z 504(MH⁺), ¹H NMR(DMSO-d₆, 300MHz, 96 °C) δ :0.45(d, 3H), 0.90(d, 3H), 1.12-1.30(m, 1H), 1.46-1.63(m, 1H), 2.25(t, 2H), 2.36(s, 3H), 2.64-2.7(m, 1H), 2.68(s, 3H), 3.34(t, 2H), 5.06(d, 1H), 5.59(d, 1H), 5.90(d, 1H), 7.20-7.40(m, 9H), 7.71(bs, 3H).

[0707] 方法 35a-g

[0708] 下列化合物是按照方法 35 合成的:

[0709]

方法#	化合物名称	m/z	SM
35a	(+) N-(3-氨基-丙基)-N-{1-[5-(4-氟-苄基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基]-2-甲基-丙基}-4-甲基-苯甲酰胺盐酸盐 实施例 D-1	522 (MH ⁺)	方法 34a
35b	(+) N-(3-氨基-丙基)-N-{1-[5-(3-氟-苄基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基]-2-甲基-丙基}-4-甲基-苯甲酰胺盐酸盐 实施例 D-3	522 (MH ⁺)	方法 34b
35c	(+) N-(2-氨基-乙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-4-甲基-苯甲酰胺盐酸盐 实施例 D-5	490 (MH ⁺)	方法 34c

[0710]

方法#	化合物名称	m/z	SM
35d	(+) N-(2-氨基-乙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-4-溴-苯甲酰胺盐酸盐 实施例 D-4	554, 556 (MH ⁺)	方法 34d
35e	(+) N-(2-氨基-乙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-3-氟-4-甲基-苯甲酰胺盐酸盐 实施例 D-6	508 (MH ⁺)	方法 34e
35f	(+) N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-3-氟-4-甲基-苯甲酰胺盐酸盐 实施例 D-7	522 (MH ⁺)	方法 34f
35g	(+) N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-4-溴-苯甲酰胺盐酸盐 实施例 D-8	568, 570 (MH ⁺)	方法 34g

[0711] 方法 36 和实施例 D-2

[0712] (+)N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-4-甲基-苯甲酰胺的手性纯化

[0713] 下列化合物是用与 (+) (3-[[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-(4-甲基-苯甲酰)-氨基]-丙基)-氨基甲酸叔丁基酯 (方法 12) 的同样办法手性纯化的。手性纯化通常产生 99% 纯度的 (+) 对映体。

[0714]

方法#	化合物名称	柱型	溶剂组合物	(+) 对映体 保留时间	SM
36	(+) N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-4-甲基-苯甲酰胺 实施例 D-2	Chiralpak AD	70% 己烷 30% 异丙醇 0.1% 二乙胺	8.0 分钟	方法 35

[0715] 方法 37

[0716] N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-4-溴-N-(2-[1,3]二氧戊环-2-基-乙基)-苯甲酰胺

[0717] 将 5-苄基-6-[1-(2-[1,3]二氧戊环-2-基-乙基氨基)-2-甲基-丙基]-3-甲基-5H-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮 (方法 32) (1 克, 2.33mmol) 溶于氯仿 (70 毫升) 中, 并向该氯仿溶液中加入二异丙基乙基胺 (0.9 克, 6.99mmol), 而后加入 4-溴苯甲酰氯 (0.76 克, 3.49mmol), 将该混合物回流过夜。MS 显示起始材料消失, 并且只有在 611 (MH⁺) 处的产物峰值。浓缩反应混合物, 并柱纯化 (硅胶, 160 克), 使用 10-20% EtOAc/ 己烷作为洗脱液。浓缩产物级份, 提供纯品产物白色泡沫体 (1.1 克, 77%)。

[0718] m/z 611, 613 (MH⁺); ¹H-NMR (300MHz) δ 0.35 (d, 3H), 0.94 (d, 3H), 0.94-1.06 (m, 1H), 1.36-1.46 (m, 1H), 2.68-2.78 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 3.38-3.52 (m, 1H), 3.54-3.70 (m, 5H), 4.34 (t, 1H), 5.18 (d, 1H), 5.73 (d, 1H), 6.13 (d, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.26-7.46 (m, 5H), 7.56 (d, 2H).

[0719] 方法 37a-b

[0720] 下列化合物是按照方法 37 合成的:

[0721]

方法#	化合物名称	m/z	SM	酰化剂
37a	N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-N-(2-[1,3]二氧戊环-2-基-乙基)-4-甲基-苯甲酰胺	547 (MH ⁺)	方法 32	4-甲基-苯甲酰氯
37b	N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-N-(2-[1,3]二氧戊环-2-基-乙基)-3-氟-4-甲基-苯甲酰胺	565 (MH ⁺)	方法 32	3-氟-4-甲基-苯甲酰氯

[0722] 方法 38

[0723] N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-4-溴-N-(3-氧代-丙基)-苯甲酰胺

[0724] 将 N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-4-溴-N-(2-[1,3]二氧戊环-2-基-乙基)-苯甲酰胺 (方法 37) (1.1 克, 1.8mmol) 溶于 20 毫升 80% 乙酸中, 并将该溶液在 80°C 加热 2 小时。在冰浴中冷却反应混合物, 通过加入固体 NaHCO₃ 慢慢地中和, 直至 pH 值 8。用 DCM (3x100mL) 提取由此获得的混合物。将合并的有机层用盐水 (100 毫升) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄)。浓缩 DCM 层, 提供黄色泡沫体 (1g 粗品产率), 并将其按原状用于下一个反应。m/z 567, 569 (MH⁺)。

[0725] 方法 38a-b

[0726] 下列化合物是按照方法 38 合成的:

[0727]

方法 #	化合物名称	m/z	SM
38a	N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-4-甲基-N-(3-氧代-丙基)-苯甲酰胺	503 (MH ⁺)	方法 37a

[0728]

方法 #	化合物名称	m/z	SM
38b	N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-3-氟-4-甲基-N-(3-氧代-丙基)-苯甲酰胺	521 (MH ⁺)	方法 37b

[0729] 方法 39

[0730] N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-4-溴-N-(3-二甲基氨基-丙基)-苯甲酰胺

[0731] 向 N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-4-溴-N-(3-氧代-丙基)-苯甲酰胺 (方法 38) (1 克, 1.76mmol) 的甲醇 (20 毫升) 溶液中加入两滴乙酸, 而后加入二甲胺 (1 毫升, 2M 在 THF 中的溶液) 和氰基硼氢化钠 (0.314 克, 5mmol), 并在室温下搅拌该混合物 3 小时。浓缩该反应混合物, 并将残余物溶于 DCM (100 毫升) 中, 用饱和 NaHCO₃ (3x100mL) 洗涤有机层。将有机层浓缩, 用柱色谱纯化粗品产物, 使用 0-10% MeOH/EtOAc。将纯品产物级份浓缩, 并将由此获得的泡沫体用乙醚/己烷结晶, 得到产物白色结晶固体。产率是 0.366g (35%)。

[0732] m/z 596, 598 (MH⁺); ¹H-NMR (300MHz) δ 0.35 (d, 3H), 0.66-0.77 (m, 1H), 0.93 (d, 3H), 0.18-1.27 (m, 1H), 1.65-1.85 (m, 2H), 1.80 (s, 6H), 2.66-2.76 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 3.30-3.41 (m, 2H), 5.20 (d, 1H), 5.73 (d, 1H), 6.15 (d, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.28-7.41 (m, 5H),

7. 56b (d, 2H).

[0733] 方法 39a-b

[0734] 下列化合物是按照方法 39 合成的：

[0735]

方法#	化合物名称	m/z	SM
39a	N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-N-(3-二甲基氨基-丙基)-4-甲基-苯甲酰胺	532 (MH ⁺)	方法 38a

[0736]

方法#	化合物名称	m/z	SM
39b	N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-N-(3-二甲基氨基-丙基)-3-氟-4-甲基-苯甲酰胺	540 (MH ⁺)	方法 38b

[0737] 方法 40-40b

[0738] 下列化合物是用与 (+) (3-[[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-(4-甲基-苯甲酰)-氨基]-丙基)-氨基甲酸叔丁基酯 (方法 12) 的同样办法手性纯化的。手性纯化通常产生 99% 纯度的 (+) 对映体。

[0739]

方法 #	化合物名称	柱型	溶剂组合物	(+) 对映体 保留时间	SM
40	(+) N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-4-溴-N-(3-二甲基氨基-丙基)-苯甲酰胺 实施例 E-2	Chiralpak AD	85% 己烷 15% 异丙醇 0.1% 二乙胺	7.6 分钟	方法 39
40a	(+) N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-N-(3-二甲基氨基-丙基)-4-甲基-苯甲酰胺 实施例 E-1	Chiralpak AD	90% 己烷 10% 异丙醇 0.1% 二乙胺	7.7 分钟	方法 39a

[0740]

方法 #	化合物名称	柱型	溶剂组合物	(+) 对映体 保留时间	SM
40b	(+) N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-N-(3-二甲基氨基-丙基)-3-氟-4-甲基-苯甲酰胺 实施例 E-3	Chiralpak AD	90% 己烷 10% 异丙醇 0.1% 二乙胺	7.5 分钟	方法 39b

[0741] 方法 41

[0742] 3-甲基-5-(3-甲基-丁酰基)-异噻唑-4-甲酸酰胺

[0743] 在 110-145°C, 将 5-氨基-3-甲基-异噻唑-4-甲酸酰胺 (10 克, 70mmol) 在 25 毫升异戊酸酐中的混合物搅拌 1 小时。用己烷 (500mL) 稀释褐色溶液, 并冷却。将沉淀的胶质从混合物中分离, 并用己烷洗涤, 真空干燥。获得 3-甲基-5-(3-甲基-丁酰基)-异噻唑-4-甲酸酰胺黄色胶质。可不经纯化而进一步用于方法 42 中。

[0744] 方法 42

[0745] 6-异丁基-3-甲基-5H-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮

[0746] 在 140℃, 对 3-甲基-5-(3-甲基-丁酰基)-异噁唑-4-甲酸酰胺 (方法 41) (分成 40 个管瓶) 在 3.5 毫升 2N NaOH 水溶液中的悬浮液进行微波照射 20 分钟。将得到的溶液用冰浴冷却, 用浓 HCl 将 pH 值调节至 1~3。将固体过滤, 用水洗涤, 在 40℃ 真空干燥过夜。获得 6-异丁基-3-甲基-5H-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮 (8 克) 白色固体。两步产率 55%。

[0747] m/z : 208 (MH⁺), ¹H NMR (DMSO-d₆) : 0.76 (d, 6H), 1.95 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.32 (d, 2H), 12.55 (s, 1H).

[0748] 方法 43

[0749] 5-苄基-6-异丁基-3-甲基-5H-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮

[0750] 将 6-异丁基-3-甲基-5H-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮 (方法 42) (5 克, 24.4mmol)、苄基溴 (4.17 克, 24.4mmol)、碳酸钾 (6.7 克, 48.8mmol) 在 20 毫升 DMF 中的悬浮液在室温下搅拌 2 天。将混合物用水稀释, 用 EtOAc (100mlx3) 提取, 干燥合并的有机相, 浓缩, 通过快速柱色谱 (洗脱: 己烷-EtOAc = 7:1) 纯化。获得 5-苄基-6-异丁基-3-甲基-5H-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮白色固体 (3 克, 10.1mmol) (41%)。

[0751] m/z : 298 (MH⁺), ¹H NMR (DMSO-d₆) : 0.90 (d, 6H), 2.30 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.75 (d, 2H), 5.42 (s, 2H), 7.22-7.43 (m, 5H).

[0752] 方法 43a-b

[0753] 下列化合物是按照方法 43 合成的:

[0754]

方法#	化合物名称	m/z
43a	5-(4-氟-苄基)-6-异丁基-3-甲基-5H-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮	316 (MH ⁺)
43b	5-(3-氟-苄基)-6-异丁基-3-甲基-5H-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮	316 (MH ⁺)

[0755] 方法 44

[0756] 5-苄基-6-(1-溴-2-甲基-丙基)-3-甲基-5H-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮

[0757] 将 5-苄基-6-异丁基-3-甲基-5H-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮 (方法 43) (130 毫克, 0.44mmol) 和乙酸钠 (90 毫克, 1.09mmol, 2.5eq) 的冰醋酸 (2 毫升) 溶液用预制溴溶液 (0.7 毫升溴在 10 毫升冰醋酸中) (1.54 毫升, 2mmol) 处理。将混合物在 110-120℃ 下搅拌 1 天。在 110-120℃, 每 4 小时, 共两次, 将过量溴 (1.54ml, 2mmol) 加入到混合物中。将水加入到该混合物中, 随后向其中加入碳酸钾, 并用 DCM (20mlx3) 提取, 将合并的有机相用水洗涤, 干燥, 然后浓缩, 得到粗产品, 将其通过 ISCO (洗脱: 己烷-EtOAc) 纯化。获得 100 毫克 (60%) 5-苄基-6-(1-溴-2-甲基-丙基)-3-甲基-5H-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮黄色胶质。

[0758] m/z :376, 378(MH⁺), ¹H NMR(DMSO-d₆) :0.55(d, 3H), 1.02(d, 3H), 2.48(m, 4H), 4.75(d, 1H), 5.60(d, 1H), 5.70(d, 1H), 7.16-7.30(m, 5H).

[0759] 方法 44a-b

[0760] 下列化合物是按照方法 44 合成的:

[0761]

方法#	化合物名称	m/z	SM
44a	6-(1-溴-2-甲基-丙基)-5-(4-氟-苄基)-3-甲基-5H-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮	394, 396 (MH ⁺)	方法 43a
44b	6-(1-溴-2-甲基-丙基)-5-(3-氟-苄基)-3-甲基-5H-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮	394, 396 (MH ⁺)	方法 43b

[0762] 方法 45

[0763] 6-(1-叠氮基-2-甲基-丙基)-5-苄基-3-甲基-5H-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮

[0764] 在 60°C, 将 5-苄基-6-(1-溴-2-甲基-丙基)-3-甲基-5H-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮(方法 44)(100 毫克, 0.266mmol) 和叠氮化钠(34.5 毫克, 0.53mmol) 在 DMF(2 毫升) 中的悬浮液搅拌 1 小时。将水(5 毫升) 加入到该混合物中, 然后用 EtOAc(3x20 毫升) 提取。将合并的有机相用盐水(10 毫升) 洗涤, 干燥, 浓缩, 获得 6-(1-叠氮基-2-甲基-丙基)-5-苄基-3-甲基-5H-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮, 将其通过 ISCO(己烷-EtOAc) 纯化。获得 50mg(56%) 无色油。

[0765] m/z :339(MH⁺), ¹H NMR(DMSO-d₆) :0.60(d, 3H), 0.95(d, 3H), 2.25(m, 1H), 2.45(s, 3H), 4.19(d, 1H), 5.30(d, 1H), 5.42(d, 1H), 7.12-7.30(m, 5H).

[0766] 方法 45a-b

[0767] 下列化合物是按照方法 45 合成的:

[0768]

方法#	化合物名称	m/z	SM
45a	6-(1-叠氮基-2-甲基-丙基)-5-(4-氟-苄基)-3-甲基-5H-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮	357 (MH ⁺)	方法 44a
45b	6-(1-叠氮基-2-甲基-丙基)-5-(3-氟-苄基)-3-甲基-5H-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮	357 (MH ⁺)	方法 44b

[0769] 方法 46

[0770] 6-(1-氨基-2-甲基-丙基)-5-苄基-3-甲基-5H-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮

[0771] 在 60°C, 将 6-(1-叠氮基-2-甲基-丙基)-5-苄基-3-甲基-5H-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮(方法 45)(40 毫克, 1.118mmol)、三苯基膦(62 毫克, 0.237mmol) 和水(4 μL) 在 THF 中的混合物搅拌 5 小时。将过量的水(30 μL) 加入到该混合物中, 并在 60°C

另外搅拌 10 小时。蒸馏出挥发性溶剂,通过 ISCO(EtOAc : 己烷 = 60%) 纯化粗产品。获得 25 毫克 (68%) 6-(1-氨基-2-甲基-丙基)-5-苄基-3-甲基-5H-异噁唑并 [5,4-d] 嘧啶-4-酮无色油。

[0772] m/z :313 (MH^+), 1H NMR(DMSO- d_6) :0.55(d, 3H), 0.95(d, 3H), 2.02(m, 1H), 2.15(br, 2H), 2.55(s, 3H), 3.59(d, 1H), 5.38(d, 1H), 5.65(d, 1H), 7.25-7.42(m, 5H).

[0773] 方法 46a-b

[0774] 下列化合物是按照方法 46 合成的 :

[0775]

方法#	化合物名称	m/z	SM
46a	6-(1-氨基-2-甲基-丙基)-5-(4-氟-苄基)-3-甲基-5H-异噁唑并 [5,4-d] 嘧啶-4-酮	331 (MH^+)	方法 45a
46b	6-(1-氨基-2-甲基-丙基)-5-(3-氟-苄基)-3-甲基-5H-异噁唑并 [5,4-d] 嘧啶-4-酮	331 (MH^+)	方法 45b

[0776] 方法 47

[0777] {3-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噁唑并 [5,4-d] 嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基氨基]-丙基}-氨基甲酸叔丁基酯

[0778] 在室温下,将 6-(1-氨基-2-甲基-丙基)-5-苄基-3-甲基-5H-异噁唑并 [5,4-d] 嘧啶-4-酮 (方法 46) (20 毫克, 0.064mmol) 和 (3-氧代-丙基)-氨基甲酸叔丁基酯 (11 毫克, 0.064mmol) 在含有干燥 4Å 分子筛 (MS) 的 DCM (5 毫升) 中的混合物搅拌 1 小时。然后将三乙酰氧基硼氢化钠 (2eq) 和 1 滴乙酸加入到混合物中。将混合物在室温下搅拌 1 天。将混合物通过 2 μ 柱体过滤,浓缩滤液,将粗品混合物通过 ISCO (洗脱 :EtOAc-己烷 = 30%~60%) 纯化,得到 18 毫克 (60%) {3-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噁唑并 [5,4-d] 嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基氨基]-丙基}-氨基甲酸叔丁基酯白色固体。

[0779] m/z :470 (MH^+), 1H NMR(DMSO- d_6) :0.65(d, 3H), 0.80(d, 3H), 1.10(m, 2H), 1.25(s, 9H), 1.32(d, 1H), 1.70-1.90(m, 2H), 2.18(m, 1H), 2.49(s, 3H), 2.70(m, 2H), 3.48(d, 1H), 5.15(d, 1H), 5.51(d, 1H), 6.55(br, 1H), 7.12-7.32(m, 5H).

[0780] 方法 47a-b

[0781] 下列化合物是按照方法 47 合成的 :

[0782]

方法#	化合物名称	m/z	SM
47a	(3-{1-[5-(4-氟-苄基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-6-基]-2-甲基-丙基氨基}-丙基)-氨基甲酸叔丁基酯	488 (MH ⁺)	方 法 46a
47b	(3-{1-[5-(3-氟-苄基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-6-基]-2-甲基-丙基氨基}-丙基)-氨基甲酸叔丁基酯	488 (MH ⁺)	方 法 46b

[0783] 方法 48

[0784] {3-[[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-(4-甲基-苯甲酰)-氨基]-丙基}-氨基甲酸叔丁基酯

[0785] 向 {3-[[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基氨基]-丙基]-氨基甲酸叔丁基酯 (方法 47) (100 毫克, 0.213mmol) 的 DCM (4 毫升) 溶液中加入对-甲苯甲酰氯 (66mg, 0.426mmol), 而后加入三乙胺 (65 毫克, 0.639mmol)。将混合物在 30-40°C 下搅拌 2 天。然后用 DCM 稀释混合物, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。干燥有机相, 过滤并浓缩。将粗品油通过 ISCO (溶剂: EtOAc-己烷) 纯化, 得到 {3-[[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-(4-甲基-苯甲酰)-氨基]-丙基}-氨基甲酸叔丁基酯白色固体 (115mg, 0.196mmol)。m/z : 588 (MH⁺)。

[0786] 方法 48a-b

[0787] 下列化合物是按照方法 48 合成的:

[0788]

方法#	化合物名称	m/z	SM	酰化剂
48a	{3-[[1-[5-(4-氟-苄基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-6-基]-2-甲基-丙基]-(4-甲基-苯甲酰)-氨基]-丙基}-氨基甲酸叔丁基酯	606 (MH ⁺)	方法 47a	4-甲基-苯甲酰氯
48b	{3-[[1-[5-(3-氟-苄基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-6-基]-2-甲基-丙基]-(4-甲基-苯甲酰)-氨基]-丙基}-氨基甲酸叔丁基酯	606 (MH ⁺)	方法 47b	4-甲基-苯甲酰氯

[0789] 方法 49

[0790] (+) {3-[[1-[5-(3-氟-苄基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-6-基]-2-甲基-丙基]-(4-甲基-苯甲酰)-氨基]-丙基}-氨基甲酸叔丁基酯的

手性纯化

[0791] 下列化合物是用与 (+) (3-[[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-(4-甲基-苯甲酰)-氨基]-丙基)-氨基甲酸叔丁基酯 (方法 12) 的同样办法手性纯化的。手性纯化通常产生 99% 纯度的 (+) 对映体。

[0792]

方法#	化合物名称	柱型	溶剂组合物	(+) 对映体 保留时间	SM
49	(+) {3-[[1-[5-(3-氟-苄基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-6-基]-2-甲基-丙基]-(4-甲基-苯甲酰)-氨基]-丙基}-氨基甲酸叔丁基酯	Chiralpak AD	80% 己烷 20% 异丙醇 0.1% 二乙胺	7.4 分钟	方法 48b

[0793] 方法 50

[0794] N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-4-甲基-苯甲酰胺盐酸盐

[0795] 将 {3-[[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-(4-甲基-苯甲酰)-氨基]-丙基}-氨基甲酸叔丁基酯 (方法 48) (0.058g, 0.1mmol) 于 3 毫升 4M HCl/二噁烷中的溶液在室温下搅拌 2 小时。真空蒸馏出溶剂, 将残余物在 40 ~ 50°C 下真空干燥过夜。获得 N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-4-甲基-苯甲酰胺 HCl 盐。产率是 0.046g (88%)。

[0796] m/z 488 (MH⁺), ¹H NMR (500MHz, 100 °C, DMSO-d₆): 0.48 (d, 3H), 0.94 (d, 3H), 1.30 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 5.11 (d, 1H), 5.64 (d, 1H), 5.90 (d, 1H), 7.23-7.39 (m, 9H), 7.63 (br, 3H).

[0797] 方法 50a-b

[0798] 下列化合物是按照方法 50 合成的:

[0799]

方法#	化合物名称	m/z	SM
50a	N-(3-氨基-丙基)-N-{1-[5-(4-氟-苄基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-6-基]-2-甲基-丙基}-4-甲基-苯甲酰胺盐酸盐	506 (MH ⁺)	方法 48a

[0800]

方法#	化合物名称	m/z	SM
50b	(+) N-(3-氨基-丙基)-N-{1-[5-(3-氟-苄基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-6-基]-2-甲基-丙基}-4-甲基-苯甲酰胺盐酸盐 实施例 F-3	506 (MH ⁺)	方法 49

[0801] 方法 51 和 51a

[0802] 下列化合物是用与 (+) (3-[[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-(4-甲基-苯甲酰)-氨基]-丙基)-氨基甲酸叔丁基酯 (方法 12) 的同样办法手性纯化的。手性纯化通常产生 99% 纯度的 (+) 对映体。

[0803]

方法 #	化合物名称	柱型	溶剂组合物	(+) 对映体 保留时间	SM
51	(+) N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-4-甲基-苯甲酰胺 实施例 F-1	Chiralpak AD	60% 己烷 40% 异丙醇 0.1% 二乙 胺	7.9 分钟	方法 50
51a	(+) N-(3-氨基-丙基)-N-{1-[5-(4-氟-苄基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-6-基]-2-甲基-丙基}-4-甲基-苯甲酰胺 实施例 F-2	Chiralpak AD	60% 己烷 40% 异丙醇 0.1% 二乙 胺	7.5 分钟	方法 50a

[0804] 方法 52

[0805] 3-氨基-2-硫醛基-丁-2-烯酸乙酯

[0806] 向磷酰氯 (20 毫升, 220mmol) 的冰冷溶液中逐滴加入无水 DMF (60 毫升), 并将得到的溶液在 30 分钟期间加入到巴豆酸乙酯 (25.83 克, 200mmol) 的无水 THF (400mL) 搅拌溶液中, 同时温度维持在 0°C。将得到的混合物升温到室温, 并搅拌过夜, 然后在 30°C 搅拌 4 小时; 然后将其在冰箱中放置过夜。加入乙醚 (200 毫升), 产生黄色油, 从中倾析出醚层。将得到的油用乙醚洗涤若干次, 直至醚层变得清晰。将油性产物溶于 DCM (800 毫升) 中, 并

与氢硫化钠 (2M ;500 毫升) 水溶液一起大力摇动。分离有机层,并将水层用 DCM(100mL) 洗涤。将合并的有机层用水 (600ml)、盐水 (400mL) 洗涤,干燥 (Na_2SO_4),并浓缩,得到橙色晶体。将由此获得的产物用 DCM/ 己烷研磨,得到纯品产物橙色晶体 (25.6 克,74%)。

[0807] ^1H NMR(300MHz) δ :1.33(t,3H),2.57(s,3H),4.23(q,2H),6.83(bs,1H),10.97(s,1H),13.93(s,1H)。

[0808] 方法 53

[0809] 3- 甲基 - 异噻唑 -4- 甲酸乙酯

[0810] 在室温下,向 3- 氨基 -2- 硫醛基 - 丁 -2- 烯酸乙酯 (方法 52) (25.6 克,147mmol) 的乙醇 (300 毫升) 溶液中逐滴加入间氯过苯甲酸 (33.3 克,77%,149mmol) 的乙醇 (200 毫升) 溶液,同时搅拌。加入完成之后,将反应混合物在 75°C 加热 2 小时,而后 MS 显示起始材料完全消失。将反应混合物用乙醚 (500 毫升) 稀释,并将醚溶液用 0.1M NaOH 溶液 (3x500mL) 洗涤,用水 (400 毫升) 洗涤一次,干燥 (Na_2SO_4),浓缩,得到纯品产物浅棕色油。产率 23.5g(93%)。

[0811] ^1H NMR(300MHz) δ :1.40(t,3H),2.73(s,3H),5.07(t,1H),4.36(q,2H),9.24(s,1H)。

[0812] 方法 54

[0813] 3- 甲基 - 异噻唑 -4- 甲酸

[0814] 向 3- 甲基 - 异噻唑 -4- 甲酸乙酯 (方法 53) (23.3 克,136mmol) 的 THF (200 毫升) 溶液中加入 NaOH(6.5 克,162mmol,在 100 毫升水中) 水溶液,并将该混合物在室温下搅拌 16 小时。反应混合物的 TLC 显示起始材料完全消失。将反应混合物在冰浴中冷却,并使用 6M HCl 酸化至 pH 值 5,得到的混合物用乙醚 (3x100mL) 提取。将醚层合并,用水 (100 毫升)、盐水 (100 毫升) 洗涤,干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩至约 10 毫升。向上述混合物中加入己烷,产生产物的沉淀,将沉淀滤出,用己烷洗涤,干燥,提供纯品产物褐色粉末。产率 15.3 克 (79%)。

[0815] ^1H NMR(300MHz) δ 2.39(s,3H),8.98(s,1H)。

[0816] 方法 55

[0817] (3- 甲基 - 异噻唑 -4- 基) - 氨基甲酸叔丁基酯

[0818] 向 3- 甲基 - 异噻唑 -4- 甲酸 (方法 54) (14.8 克,103mmol) 的无水 t-BuOH(100 毫升) 溶液中加入三乙基胺 (10.5 克,104mmol),而后逐滴加入二苯基磷酰基叠氮化物 (28.6 克,104mmol),并将得到的混合物回流加热过夜,而后 TLC 显示起始材料完全消失。将反应混合物冷却到室温,并倒入冰冷水 (500ml) 中。将水层用乙醚 (3x100mL) 提取,并将合并的有机层用饱和 NaHCO_3 (100mL)、盐水 (100mL) 洗涤,干燥 (Na_2SO_4)。浓缩醚溶液,提供粗产品,将其用柱色谱纯化,得到纯品产物浅棕色晶体。产率 21.4 克 (97%)。

[0819] ^1H NMR(300MHz) δ 1.53(s,9H),2.40(s,3H),6.50(s,1H),8.66(s,1H)。

[0820] 方法 56

[0821] 4- 叔丁氧羰基氨基 -3- 甲基 - 异噻唑 -5- 甲酸

[0822] 在 -78°C,在 1 小时期间内,向 (3- 甲基 - 异噻唑 -4- 基) - 氨基甲酸叔丁基酯 (方法 55) (21.4 克,100mmol) 的无水 THF (200 毫升) 溶液中逐滴加入 LDA(139 毫升,1.8M 溶液,250mmol)。将反应混合物在该温度下进一步搅拌 3 小时,而后加入粉末干冰,并使反应

慢慢地升温至室温过夜。通过加入饱和 NH_4Cl 溶液猝灭反应混合物,用乙醚 (3x100mL) 提取,并将合并的醚层用饱和 NaHCO_3 (3x100mL) 反萃取。将水层合并,并使用 6M HCl 酸化至 pH 值 5,用乙醚 (4x100mL) 提取。将合并的醚层干燥 (Na_2CO_3) 并浓缩,得到纯品酸灰白色粉末。产率 11 克 (39%)。

[0823] ^1H NMR(300MHz) δ 1.47(s,9H),2.44(s,3H),8.53(bs,1H),9.68(bs,1H).

[0824] 方法 57

[0825] 4-氨基-3-甲基-异噻唑-5-甲酸

[0826] 将 4-叔丁氧羰基氨基-3-甲基-异噻唑-5-甲酸 (方法 56) (11 克,45mmol) 溶于 50 毫升的 4M HCl /1,4-二噁烷 (200mmol) 溶液中,并将得到的溶液在室温下搅拌过夜。TLC 显示起始酸完全消失。浓缩反应,并将残余物用乙醚研磨,滤出沉淀的盐酸盐,并用乙醚洗涤,干燥,提供产物浅棕色粉末。产率 8.2 克 (100%)。

[0827] ^1H NMR(300MHz, DMSO-d_6) δ 2.30(s,3H),8.85(bs,3H).

[0828] 方法 58

[0829] 3-甲基-5-丙基-异噻唑并 [4,5-d] [1,3] 噁嗪-7-酮

[0830] 在 0°C,向 4-氨基-3-甲基-异噻唑-5-甲酸 (方法 57) (2.91 克,15mmol) 的吡啶 (20 毫升) 溶液中逐滴加入丁酰氯 (3.18 克,30mmol) 的氯仿 (30 毫升) 溶液。将反应混合物温热至室温,并搅拌过夜。将氯仿 (200 毫升) 加入到反应混合物中,而后加入 2M HCl (200mL),并搅拌该混合物。将氯仿层用 2M HCl (100 毫升)、水 (100 毫升)、盐水 (100 毫升) 洗涤,并浓缩。将由此获得的粗产品柱纯化,提供纯品产物浅棕色固体。产率 2 克 (64%)。

[0831] ^1H NMR(300MHz) δ 1.03(t,3H),1.80-1.92(m,2H),2.65(s,3H),2.76(t,2H).

[0832] 方法 59

[0833] 6-苄基-3-甲基-5-丙基-6H-异噻唑并 [4,5-d] 噻啶-7-酮

[0834] 将 3-甲基-5-丙基-异噻唑并 [4,5-d] [1,3] 噁嗪-7-酮 (方法 58) (200 毫克,1.02mmol) 装入 10 毫升可微波处理的 pyrex 玻璃管中,并将苄胺 (1 克,9.34mmol) 加入到其中。将得到的混合物在 200°C、在微波合成器 (CEM's Discoverer) 中加热 20 分钟。反应混合物的 MS 显示起始材料消失,并且在 286(MH^+) 处存在产物峰值。将反应混合物用 1N HCl (10mL) 稀释,并用 EtOAc (2x30mL) 提取。将合并的 EtOAc 层用水、盐水洗涤,干燥并浓缩。用柱色谱法纯化由此获得的粗产品,分离出纯品产物白色固体。产率 208 毫克 (71%)。

[0835] ^1H NMR(300MHz) δ 0.98(t,3H),1.76-1.88(m,2H),2.68(s,3H),2.74(t,2H),5.42(s,2H),7.10-7.19(m,2H),7.28-7.39(m,3H).

[0836] 方法 60

[0837] 6-苄基-5-(1-溴-丙基)-3-甲基-6H-异噻唑并 [4,5-d] 噻啶-7-酮

[0838] 在 100°C,在 30 分钟期间内,向 6-苄基-3-甲基-5-丙基-6H-异噻唑并 [4,5-d] 噻啶-7-酮 (方法 59) (208 毫克,0.69mmol) 和乙酸钠 (0.5 克,5mmol) 的乙酸 (10 毫升) 溶液中逐滴加入溴 (0.232 克,1.46mmol) 的乙酸 (20 毫升) 溶液 [通过监测脱色,只在前一滴已经完全反应以后,加入下一滴溴]。加入之后,将反应混合物冷却,TLC(洗脱液 10% EtOAc /己烷) 和 MS 显示 SM 完全消失,并且只有产物。将反应混合物倾倒入冰水中,并用 EtOAc (3x30mL) 提取,将有机层合并,用 2% 硫代硫酸钠溶液 (30mL)、水 (50mL)、盐水 (50mL)

洗涤,干燥 (Na_2SO_4)。浓缩有机层,提供产物,将请求充分纯化,用于下一步。产率 260 毫克 (99%)。

[0839] ^1H NMR (300MHz) δ 0.77 (t, 3H), 2.20-2.54 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 4.67 (t, 1H), 4.95 (d, 1H), 6.25 (d, 1H) 7.10-7.19 (m, 2H), 7.30-7.39 (m, 3H).

[0840] 方法 61

[0841] N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(6-苄基-3-甲基-7-氧代-6,7-二氢-异噻唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-丙基]-4-甲基-苯甲酰胺盐酸盐

[0842] 在室温下,向 6-苄基-5-(1-溴-丙基)-3-甲基-6H-异噻唑并[4,5-d]嘧啶-7-酮(方法 60)(260 毫克,0.70mmol) 的无水 DMF(10 毫升)溶液中加入乙基二异丙基胺(387 毫克,3mmol) 和 N-(3-氨基丙基)氨基甲酸叔丁基酯(174 毫克,1mmol),并将该混合物在室温下搅拌 1 小时,而后 MS 分析显示,起始溴化物完全消失,并且在 472(MH^+) 处只观察到产物峰值。将反应混合物用水(100 毫升)稀释,并用 EtOAc(3x 60 毫升)提取。将合并的有机提取物干燥并浓缩,得到粗品胺,将其溶于氯仿(40 毫升)中,并加入二异丙基乙基胺(387 毫克,3mmol),将该混合物加热至 60 $^\circ\text{C}$ 。向该搅拌的热溶液中逐滴加入对-甲苯甲酰氯(154 毫克,1mmol) 的氯仿(20 毫升)溶液,并将该混合物回流 12 小时,而后 MS 显示胺完全消失,并且在 590(MH^+) 处只有产物峰值。浓缩反应混合物,用柱色谱纯化粗产品,分离出纯品酰化产物(80 毫克,从溴化物起总计收率 20%),将其用 4M HCl/1,4-二噁烷(10 毫升)处理 30 分钟。在旋转蒸发器上蒸发二噁烷,并将残余物溶于水中,冻干,得到纯品产物白色松散固体。产率 60 毫克(从溴化物起,总计收率 16%)。

[0843] m/z 490 (MH^+); ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 96 $^\circ\text{C}$) δ 0.65 (t, 3H), 1.36-1.50 (m, 1H), 1.60-1.72 (m, 1H), 1.88-1.99 (m, 1H), 2.14-2.26 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.47 (t, 2H), 2.68 (s, 3H), 3.32-3.44 (m, 2H), 4.90 (d, 1H), 5.50 (bs, 1H), 5.76 (d, 1H), 6.96-7.34 (m, 9H), 7.68 (bs, 3H).

[0844] 方法 62

[0845] (+)-N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(6-苄基-3-甲基-7-氧代-6,7-二氢-异噻唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-丙基]-4-甲基-苯甲酰胺的手性纯化

[0846] 下列化合物是用与 (+)-3-[[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-(4-甲基-苯甲酰)-氨基]-丙基)-氨基甲酸叔丁基酯(方法 12) 的同样办法手性纯化的。手性纯化通常产生 99%纯度的 (+) 对映体。

[0847]

方法 #	化合物名称	柱型	溶剂组合物	(+) 对映体 保留时间	SM
62	(+) N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(6-苄基-3-甲基-7-氧代-6,7-二氢-异噻唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-丙基]-4-甲基-苯甲酰胺 实施例 G-1	Chiralpak AD	70% 己烷 30% 异丙醇 0.1% 二乙胺	11.7 分钟	方法 61

[0848] 制备某些起始起始材料的替代方法

[0849] 方法 1

[0850] 2-(1-乙氧基-亚乙基)-丙二腈 (替代方法)

[0851] 将原乙酸三乙酯 (1.6L, 9 摩尔)、丙二腈 (500 克, 7.57 摩尔) 和冰醋酸 (25 毫升) 放置在 51 RB 烧瓶中, 该烧瓶配备有搅拌器、温度计和 Vigreux 柱 (20X1 in.), 并且在柱上配置有蒸馏冷凝器。加热反应混合物, 当反应混合物的温度大约为 85-90°C 时, 开始蒸馏出乙醇。约 3 小时之后, 反应混合物的温度达到 140°C。然后将反应在旋转蒸发器上浓缩, 以除去低沸点的起始材料, 将残余物与异丙醇 (1:1) 搅拌, 并在冰浴中冷却。滤出结晶产物, 用异丙醇 (200 毫升)、己烷 (600 毫升) 洗涤, 在 50°C、在真空烘箱中干燥过夜, 得到 2-(1-乙氧基-亚乙基)-丙二腈 (974 克, 94%) 金黄色的固体 [熔点 92. °C (文献值: 90-92°C, MCCA11. M. A. J. Org. Chem. 1962, 27, 2433-2439.)]。

[0852] 方法 2

[0853] (2E)-2-氰基-3-乙氧基丁-2-烯硫代酰胺 (替代方法)

[0854] 将 2-(1-乙氧基-亚乙基)-丙二腈 (方法 1) (300 克, 2.2 摩尔) 溶于无水苯 (3.1L, 要求轻微的温热) 中, 并加入 20 毫升三乙胺。机械搅拌混合物, 并将硫化氢鼓到此溶液中 2 小时, 形成固体。然后向反应混合物中鼓入 N₂ 40 分钟。滤出沉淀的固体, 用冷苯 (200 毫升) 洗涤, 在真空烘箱中干燥过夜, 分离出 (2E)-2-氰基-3-乙氧基丁-2-烯硫代酰胺 (332 克, 88%) 浅棕色晶体。

[0855] 方法 3

[0856] (2E)-3-氨基-2-氰基丁-2-烯硫代酰胺 (替代方法)

[0857] 将 (2E)-2-氰基-3-乙氧基丁-2-烯硫代酰胺 (方法 2) (150 克, 0.88 摩尔) 溶于 7M 氨/甲醇 (2.9L) 溶液中, 并在室温下搅拌过夜。浓缩反应混合物, 并用热水 (1L) 将残余物结晶, 提供 (2E)-3-氨基-2-氰基丁-2-烯硫代酰胺 (111.6 克, 89%) 褐色晶体。

[0858] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 2.22 (s, 3H), 7.73 (bs, 1H), 8.53 (bs, 1H), 9.01 (bs, 1H), 11.60 (bs, 1H).

[0859] 方法 4

[0860] 5-氨基-3-甲基异噻唑-4-腈 (替代方法)

[0861] 在 30 分钟期间内, 向 (2E)-3-氨基-2-氰基丁-2-烯硫代酰胺 (方法 3) (111 克,

0.78 摩尔) 的甲醇 (2L) 搅拌溶液中逐滴加入 200 毫升的 35% 过氧化氢。加入完成之后, 将混合物在 60°C 搅拌 3 小时, 而后 TLC 显示反应完成。在旋转蒸发器中将反应混合物蒸发至 300 毫升, 并在冰浴中冷却。滤出结晶产物, 并用异丙醇 (100 毫升) 洗涤, 在真空中、在 50°C 干燥过夜, 提供 5-氨基-3-甲基异噻唑-4-腈 (105.63 克, 96%) 浅黄色结晶固体。

[0862] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 2.24 (s, 3H), 8.00 (bs, 2H).

[0863] 方法 24

[0864] N-(4-氰基-3-甲基-异噻唑-5-基)-3-甲基-丁酰胺 (替代方法)

[0865] 在 0°C, 向 5-氨基-3-甲基异噻唑-4-腈 (方法 4) (105.6 克, 0.76 摩尔) 的吡啶 (250 毫升) 溶液中逐滴加入异戊酰氯 (100 克, 0.83 摩尔) 的氯仿 (300 毫升) 溶液。加入结束后, 将反应混合物升温至室温, 并搅拌过夜。TLC 和 MS 显示起始材料完全消失, 并将反应混合物用 CHCl_3 (600mL) 稀释, 用水 (200mL)、2N HCl (600mL)、饱和 NaHCO_3 (200mL)、盐水 (200mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥。浓缩 CHCl_3 层, 提供粗产品, 将其用 DCM/己烷 (1/10) 研磨, 并滤出, 分离出 N-(4-氰基-3-甲基-异噻唑-5-基)-3-甲基-丁酰胺 (149.7 克, 88%) 灰白色结晶固体。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz) δ 1.04 (d, 6H), 2.18-2.32 (m, 1H), 2.46 (d, 2H), 2.53 (s, 3H), 9.87 (bs, 1H)。

[0866] 方法 25

[0867] 3-甲基-5-(3-甲基-丁酰基氨基)-异噻唑-4-甲酸酰胺 (替代方法)

[0868] 在 40°C, 向 N-(4-氰基-3-甲基-异噻唑-5-基)-3-甲基-丁酰胺 (方法 24) (72 克, 322mmol) 的 30% 含水 NH_4OH (2.1L) 溶液中逐滴加入 1.3L 的过氧化氢。20 分钟之后, 反应混合物的温度升高至 60°C。加入在 1.5 小时之内完成。另外 2 小时之后, MS 显示反应完成。在冰中冷却反应混合物, 并慢慢地加入浓 HCl, 同时冷却, 直到反应混合物的 pH 值变成 7.6。过滤沉淀产物, 并在真空烘箱中干燥, 得到纯品酰胺 (36 克, 46%)。用 NaCl 将滤液饱和, 并用超级溶剂 (34 : 66, 叔丁醇 : 1,2-二氯乙烷) 提取, 用水 (500 毫升)、盐水 (600 毫升) 洗涤合并的有机提取物, 干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩。将残余物用 EtOAc/己烷 (1/4) 研磨, 提供额外的 9.8 克纯品产物。总共得到 45.8 克 (58%) 3-甲基-5-(3-甲基-丁酰基氨基)-异噻唑-4-甲酸酰胺。

[0869] $^1\text{H NMR}$ (300MHz) δ 1.03 (d, 6H), 2.24 (m, 1H), 2.43 (d, 2H), 2.69 (s, 3H), 5.98 (bs, 2H), 11.77 (bs, 1H).

[0870] 方法 26

[0871] 6-异丁基-3-甲基-5H-异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶-4-酮 (替代方法)

[0872] 将 3-甲基-5-(3-甲基-丁酰基氨基)-异噻唑-4-甲酸酰胺 (方法 25) (45.8 克, 190mmol) 悬浮在 700 毫升 30% NH_3 中, 然后在压力反应器中加热至 140°C, 保持 5 小时。将混合物倾倒在 4L 烧杯中, 并在冰浴中冷却。向该冷溶液中逐滴加入浓 HCl (560 毫升) 至 pH 值 7.5, 形成白色沉淀。滤出沉淀的产物, 用水 (100 毫升) 洗涤, 并真空干燥过夜。分离出 6-异丁基-3-甲基-5H-异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶-4-酮 (11 克, 26%) 灰白色粉末。

[0873] $^1\text{H NMR}$ (300MHz) δ 1.05 (d, 6H), 2.32 (m, 1H), 2.69 (d, 2H), 2.82 (s, 3H).

[0874] 方法 27

[0875] 5-苄基-6-异丁基-3-甲基-5H-异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶-4-酮 (替代方法)

[0876] 在 0°C, 向 6-异丁基-3-甲基-5H-异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶-4-酮 (方法 26) (11

克, 49mmol) 的无水 DMF (60 毫升) 溶液中加入 13.8 克 (100mmol) 无水 K_2CO_3 , 而后加入苄基溴 (9.3 克, 54mmol), 并在 0-20°C 搅拌该混合物过夜。反应混合物的 TLC 显示 SM 完全消失。将反应混合物倒入冰冻水中, 用 EtOAc (3X100ml) 提取。将合并的提取物用水 (100ml)、盐水 (100 毫升) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 并浓缩。TLC 和 1H NMR 显示存在两个产物: 75 : 25 比例的 N-烷基化以及 O-烷基化产物。用柱 (硅胶) 色谱使用 10% EtOAc/ 己烷分离产物。分离出主要的 N-烷基化产物 5-苄基-6-(1-溴-2-甲基-丙基)-3-甲基-5H-异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶-4-酮白色结晶固体 (10.8 克, 70%)。

[0877] 1H NMR (300MHz) δ 0.94 (d, 6H), 2.23-2.37 (m, 1H), 2.64 (d, 2H), 2.82 (s, 3H), 5.38 (s, 2H), 7.10-7.38 (m, 5H).

[0878] 方法 28

[0879] 5-苄基-6-(1-溴-2-甲基-丙基)-3-甲基-5H-异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶-4-酮 (替代方法)

[0880] 在 100°C, 在 20 分钟期间内, 向 5-苄基-6-(1-溴-2-甲基-丙基)-3-甲基-5H-异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶-4-酮 (方法 27) (5.81 克, 18.5mmol) 和乙酸钠 (10 克) 的乙酸 (100 毫升) 溶液中逐滴加入溴 (6 克, 38mmol) 的乙酸 (60 毫升) 溶液。在该温度下搅拌该反应混合物 30 分钟, 冷却, TLC (洗脱液 10% EtOAc/ 己烷) 和 MS 显示 SM 完全消失, 只有产物。将反应混合物倾倒入冰水中, 并用 EtOAc (3x60mL) 提取, 将有机层合并, 用 2% 硫代硫酸钠溶液 (60mL)、水 (100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥。浓缩有机层, 提供 5-苄基-6-(1-溴-2-甲基-丙基)-3-甲基-5H-异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶-4-酮 (7.27 克, 99%) 白色结晶固体。

[0881] 1H NMR (300MHz) δ 0.54 (d, 3H), 1.11 (d, 3H), 2.62-2.76 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 4.42 (d, 1H), 4.80 (d, 1H), 6.22 (d, 1H), 7.12-7.42 (m, 5H).

[0882] 方法 29

[0883] 6-(1-叠氮基-2-甲基-丙基)-5-苄基-3-甲基-5H-异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶-4-酮 (替代方法)

[0884] 向 5-苄基-6-(1-溴-2-甲基-丙基)-3-甲基-5H-异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶-4-酮 (方法 28) (7.27 克, 18.5mmol) 的无水 DMF (60 毫升) 溶液中加入叠氮化钠 (2.33 克, 37mmol), 并在室温下搅拌该混合物 2 小时。RM 的 TLC 显示起始溴化物完全消失。将反应混合物冷倾倒在冰水 (300 毫升) 中, 并用 EtOAc (3x100ml) 提取。将有机层用水 (100ml)、盐水 (100 毫升) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4)。浓缩有机层, 提供粗产品, 将其用柱 (硅胶) 色谱纯化, 使用 30% EtOAc/ 己烷作为洗脱液, 分离出 6-(1-叠氮基-2-甲基-丙基)-5-苄基-3-甲基-5H-异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶-4-酮 (6.16 克, 94%) 低熔点固体。

[0885] 1H NMR (300MHz) δ 0.57 (d, 3H), 1.07 (d, 3H), 2.50-2.74 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 3.71 (d, 1H), 5.05 (d, 1H), 5.78 (d, 1H), 7.12-7.40 (m, 5H).

[0886] 方法 30

[0887] 6-(1-氨基-2-甲基-丙基)-5-苄基-3-甲基-5H-异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶-4-酮 (替代方法)

[0888] 向 6-(1-叠氮基-2-甲基-丙基)-5-苄基-3-甲基-5H-异噻唑并 [5,4-d] 嘧啶-4-酮 (方法 29) (6.8 克, 19.2mmol) 的甲醇 (400 毫升) 溶液中加入 5% Pd/C (1 克, 20% wt), 并在室温下、在 H_2 氛围中搅拌得到的混合物, 通过 MS 监测反应的进展。起始材料消失

之后,将反应混合物通过硅藻土过滤,并用 EtOAc 洗涤。浓缩滤液,提供 6-(1-氨基-2-甲基-丙基)-5-苄基-3-甲基-5H-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮(5.42克,86%)。

[0889] 方法 31

[0890] {3-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基氨基]-丙基}-氨基甲酸叔丁基酯(替代方法)

[0891] 向 6-(1-氨基-2-甲基-丙基)-5-苄基-3-甲基-5H-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮(方法 30)(5.4g, 16.5mmol) 的 DCM(100 毫升)溶液中加入 4 Å 分子筛(50 克),而后加入 N-boc 保护的 3-氨基丙醛(2.84 克, 16.5mmol),并在室温下搅拌该反应混合物过夜,通过 MS 监测反应的进展。起始胺完全消失之后,将催化数量的乙酸加入到反应中,而后加入三乙酰氧基硼氢化钠(3.49 克, 16.5mmol),并在室温下搅拌反应混合物 4 小时。反应完成之后(MS),过滤反应混合物,并将残余物用 DCM 洗涤,用水(100 毫升)、盐水(100 毫升)洗涤滤液,浓缩,得到 {3-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基氨基]-丙基}-氨基甲酸叔丁基酯(8.3 克,理论收率=7.9 克),将其按原状用于下一个反应。

[0892] 方法 33

[0893] {3-[[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-(4-甲基-苯甲酰)-氨基]-丙基}-氨基甲酸叔丁基酯(替代方法)

[0894] 向从上述替代方法的方法 31 处获得的 {3-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基氨基]-丙基}-氨基甲酸叔丁基酯的氯仿(300 毫升)溶液中加入二异丙基乙基胺(6 克, 46.5mmol),并将反应混合物加热至 60°C。向该热溶液中逐滴加入对-甲苯甲酰氯(3.78 克, 24.4mmol)的氯仿(150 毫升)溶液,并将得到的溶液回流过夜。TLC 显示大部分 SM 消失。将反应混合物用水(2x100mL)、饱和 NaHCO₃(200ml)、盐水(100mL)洗涤,干燥(Na₂SO₄)。浓缩有机层,提供粗产品,将其用柱(硅胶)色谱纯化,使用 10-30% EtOAc/己烷作为洗脱液。产率=6.14 克(62%) {3-[[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-(4-甲基-苯甲酰)-氨基]-丙基}-氨基甲酸叔丁基酯。白色泡沫体,熔点:70-71°C

[0895] ¹H NMR(DMSO-d₆, 300MHz, 95°C) δ :0.48(d, 3H), 0.90(d, 3H), 1.26m, 1H), 1.28(s, 9H), 2.33(s, 3H), 2.47(d, 2H), 2.72-2.64(m, 1H), 2.72(s, 3H), 3.24(t, 2H), 5.08(d, 1H), 5.60(d, 1H), 5.90(d, 1H), 7.20-7.40(m, 9H)。

[0896] 方法 63

[0897] 5-氨基-3-甲基异噻唑-4-甲酰胺

[0898] 向冷却的硫酸(7.2 体积, 12.9 当量)溶液中加入 5-氨基-3-甲基异噻唑-4-腈(方法 4)(1.0 当量)。将温度保持在 55°C 以下。将反应混合物加热至 70°C,保持 1 小时,直至 TLC 显示起始材料消失。将混合物冷却至 60-65°C,而后加入氨(21 体积)至 pH 值 10。冷却混合物至 20°C,老化过夜,过滤。将得到的固体用稀释的氨(3.6 体积)洗涤,在 40°C 干燥,得到淡褐色固体(典型产率 80%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 2.46(s, 3H), 6.28(s, 1H)。

[0899] 方法 26

[0900] 6-异丁基-3-甲基-5H-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮(替代方法)

[0901] 向配备有 Dean Stark 的 2L 烧瓶中加入 5-氨基-3-甲基异噻唑-4-甲酰胺(方法 63)(1 当量)、对-甲苯磺酸(0.049 当量)、DMF(9.75 体积)。搅拌反应,直至获得溶液,并加入异戊醛(1.10 当量)和甲苯(4.9 体积)。将得到的混合物加热至 130℃,并在回流下保持 1 小时,通过 Dean Stark 装置除去水。一旦反应完成,真空蒸馏除去甲苯。加入亚硫酸氢钠(2.50 当量),并将混合物在 115℃ 保持 7 小时,然后冷却至室温过夜。通过 harborlite 过滤除去固体,并用 DMF(1 体积)洗涤。分析显示转化为产物,将反应加热至 50℃,加入水(15 体积),并将得到的沉淀冷却至室温,保持 1 小时。过滤分离产物,用水(2x0.5 体积)洗涤,干燥,得到淡褐色固体(典型产率 89%)。

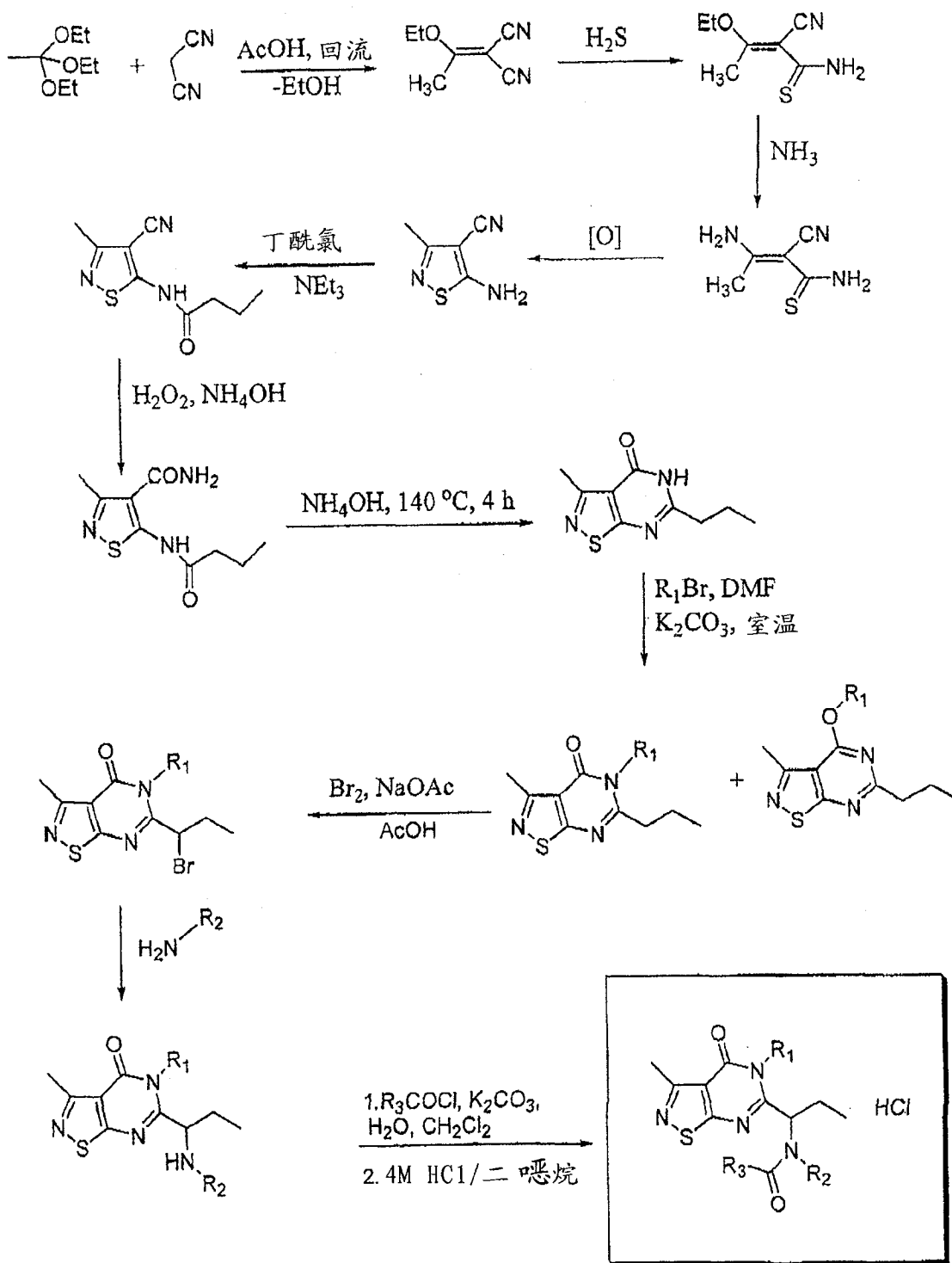
[0902] 方法 31

[0903] {3-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基氨基]-丙基}-氨基甲酸叔丁基酯(替代方法)

[0904] 向(3,3-二乙氧基丙基)胺(1.00 当量)的 THF(2 体积)溶液中加入二-叔丁基二碳酸酯(di-t-butyl dicarbonate)(1.05 当量)的 THF(3 体积)溶液。将反应加热到 45℃,并保持 1/2 小时。分析显示起始材料消失,并将得到的溶液加热至 65℃。用 10 分钟加入对-甲苯磺酸(0.1 当量)和水(5 体积),在 65℃ 继续加热,并保持 1/2 小时。分析显示(3,3-二乙氧基丙基)氨基甲酸叔丁基酯消失。加入甲苯(15 体积),分离各层,并用水(5 体积)洗涤。将一小部分获得的溶液(0.95 当量)加入到包含 6-(1-氨基-2-甲基-丙基)-5-苄基-3-甲基-5H-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-4-酮(方法 30)(1 当量)、甲苯(5 体积)和分子筛(1 重量当量)的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌过夜,直到反应完成。加入 THF(2.5 体积),而后加入乙酰氧基硼氢化钠(2.0 当量),并将得到的混合物保持过夜,直至反应完成。用 10 分钟加入含水乙酸(20% v/v, 2.5 体积),在室温下搅拌 10 分钟,过滤并用水(2.5 体积)洗涤。分离各层,并在 50℃、在真空中浓缩有机层。再加入甲苯(2.5 体积),并除去溶剂。获得产物橙色油(典型产率 92%)。m/z 486(MH⁺)。

[0905] 实施例 A

[0906]



[0907] 实施例 A

[0908] 下列化合物是按照上述合成反应路线 A 合成的：

[0909]

实施例	化合物	¹ H NMR	m/z	SM
A1	(+) N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-4-甲基-苯甲酰胺盐酸盐	(DMSO-d ₆ , 500MHz, 96 °C) δ: 0.63 (t, 3H), 1.40-1.74 (m, 2H), 1.75-1.96 (m, 1H), 2.05-2.20 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.46 (t, 2H), 2.72 (s, 3H), 3.36 (t, 2H), 4.83 (d, 1H), 5.50 (bs, 1H), 5.77 (d, 1H), 6.95-7.37 (m, 9H), 7.79 (bs, 3H)	m/z 490 (MH ⁺)	方法 13
A2	(+) N-(3-氨基-丙基)-N-{1-[5-(4-氟-苄基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基]-丙基}-4-甲基-苯甲酰胺盐酸盐	(DMSO-d ₆ , 500MHz, 96 °C) δ: 0.66 (t, 3H), 1.38-1.74 (m, 2H), 1.82-1.98 (m, 1H), 2.02-2.20 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.42 (t, 2H), 2.72 (s, 3H), 3.36 (t, 2H), 4.85 (d, 1H), 5.49 (bs, 1H), 5.70 (d, 1H), 7.05-7.27 (m, 8H), 7.76 (bs, 3H)	m/z 508 (MH ⁺)	方法 13a
A3	(+) N-(3-氨基-丙基)-N-{1-[5-(3-氟-苄基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基]-丙基}-4-甲基-苯甲酰胺盐酸盐	(500 MHz, DMSO-d ₆ , 100 °C) δ ppm : 0.70 (t, 3H), 1.40 - 1.54 (m, 1H), 1.62 - 1.76 (m, 1H), 1.85 - 2.01 (m, 1H), 2.14 - 2.27 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.44 - 2.49 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 3.35 - 3.46 (m, 2H), 4.87 (br s, 1H), 5.48 (br s, 1H), 5.75 (d, 1H), 6.84 - 6.96 (m, 2H), 7.06 - 7.15 (m, 1H), 7.20 - 7.31 (m, 4H), 7.33 - 7.41 (m, 1H), 7.52 (br s, 3H)	m/z 508 (MH ⁺)	方法 13b
A4	(+) N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-4-溴-苯甲酰胺盐酸盐	(DMSO-d ₆ , 500MHz, 96 °C) δ: 0.68 (t, 3H), 1.50-1.72 (m, 2H), 1.91-1.96 (m, 1H), 2.13-2.17 (m, 1H), 2.47 (t, 2H), 2.77 (s, 3H), 3.38 (t, 2H), 4.95 (d, 1H), 5.57 (bs, 1H), 5.80 (d, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.28-7.36 (m, 5H), 7.64 (d, 2H), 7.80 (br, 1H)	m/z 554, 556 (MH ⁺)	方法 13g

[0910]

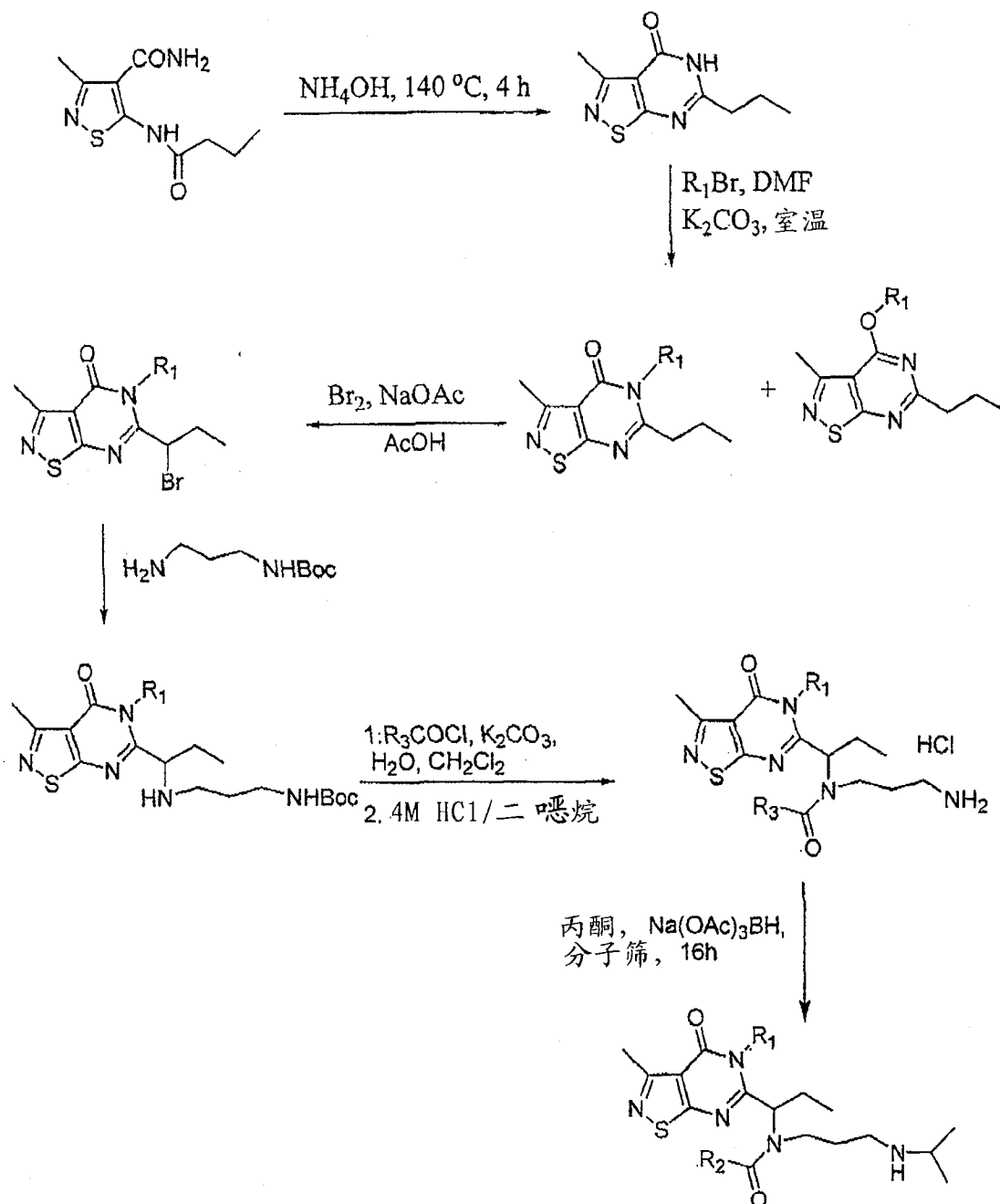
实施例	化合物	¹ H NMR	m/z	SM
A5	(+) N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-4-氯-苯甲酰胺盐酸盐	(DMSO-d ₆ , 500MHz, 96 °C) δ: 0.69 (t, 3H), 1.42-1.83 (m, 2H), 1.89-2.01 (m, 1H), 2.10-2.20 (m, 1H), 2.46 (被DMSO遮蔽, 2H), 2.77 (s, 3H), 3.39 (bm, 2H), 4.94 (d, 1H), 5.58 (bs, 1H), 5.81 (d, 1H), 7.12-7.56 (m, 9H)	m/z 510 (MH ⁺)	方法 13c
A6	(+) N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-3-氟-4-甲基-苯甲酰胺盐酸盐	(DMSO-d ₆ , 500MHz, 96 °C) δ: 0.67 (t, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.46 (2H, 被DMSO遮蔽,), 2.76 (s, 3H), 3.39 (t, 2H), 4.93 (d, 1H), 5.54 (bs, 1H), 5.81 (d, 1H), 7.09-7.52 (m, 8H), 7.74 (br, 3H)	m/z 508 (MH ⁺)	方法 13d
A7	(+) N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-2,3-二氯-苯甲酰胺盐酸盐	(DMSO-d ₆ , 500MHz, 96 °C) δ: 0.70 (t, 3H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.46 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 5.10 (d, 1H), 5.82 (bs, 1H), 5.93 (d, 1H), 7.29-7.72 (m, 8H), 7.72 (br, 3H)	m/z 544, 545, 546 (MH ⁺)	方法 13e
A8	(+) 苯并[b]噻吩-2-甲酸(3-氨基-丙基)-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]酰胺盐酸盐	(DMSO-d ₆ , 500MHz, 96 °C) δ: 0.71 (t, 3H), 1.46-1.61 (m, 1H), 1.88-1.92 (m, 1H), 1.93-1.97 (m, 1H), 2.21-2.26 (m, 1H), 2.62 (t, 2H), 2.76 (s, 3H), 3.65 (t, 2H), 4.96 (d, 1H), 5.66 (bs, 1H), 5.78 (d, 1H), 7.05 (bm, 2H), 7.25 (bm, 3H), 7.30-7.50 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.85-7.99 (m, 2H)	m/z 532 (MH ⁺)	方法 13f

[0911]

实施例	化合物	¹ H NMR	m/z	SM
A9	(+) N-(2-氨基-乙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-4-甲基-苯甲酰胺盐酸盐	(DMSO-d ₆ , 500MHz, 96 °C) δ: 0.60 (t, 3H), 1.85-2.05 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.90 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 4.70 (d, 1H), 5.35 (bs, 1H), 5.80 (d, 1H), 6.88-7.35 (m, 9H), 7.75-7.85 (br, 3H)	m/z 476 (MH ⁺)	方 法 13h
A10	(+) N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-N-(3-二甲基氨基-丙基)-4-甲基-苯甲酰胺	(DMSO-d ₆ , 90 °C) δ: 0.66 (t, 3H), 0.90-1.10 (m, 1H), 1.30-1.49 (m, 1H), 1.81 (m, 8H), 1.85-1.95 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.41 (t, 2H), 4.96 (d, 1H), 5.71 (bs, 1H), 5.92 (d, 1H), 7.10-7.44 (m, 9H)	m/z 518 (MH ⁺)	方 法 12i

[0912] 实施例 B

[0913]



[0914] 实施例 B

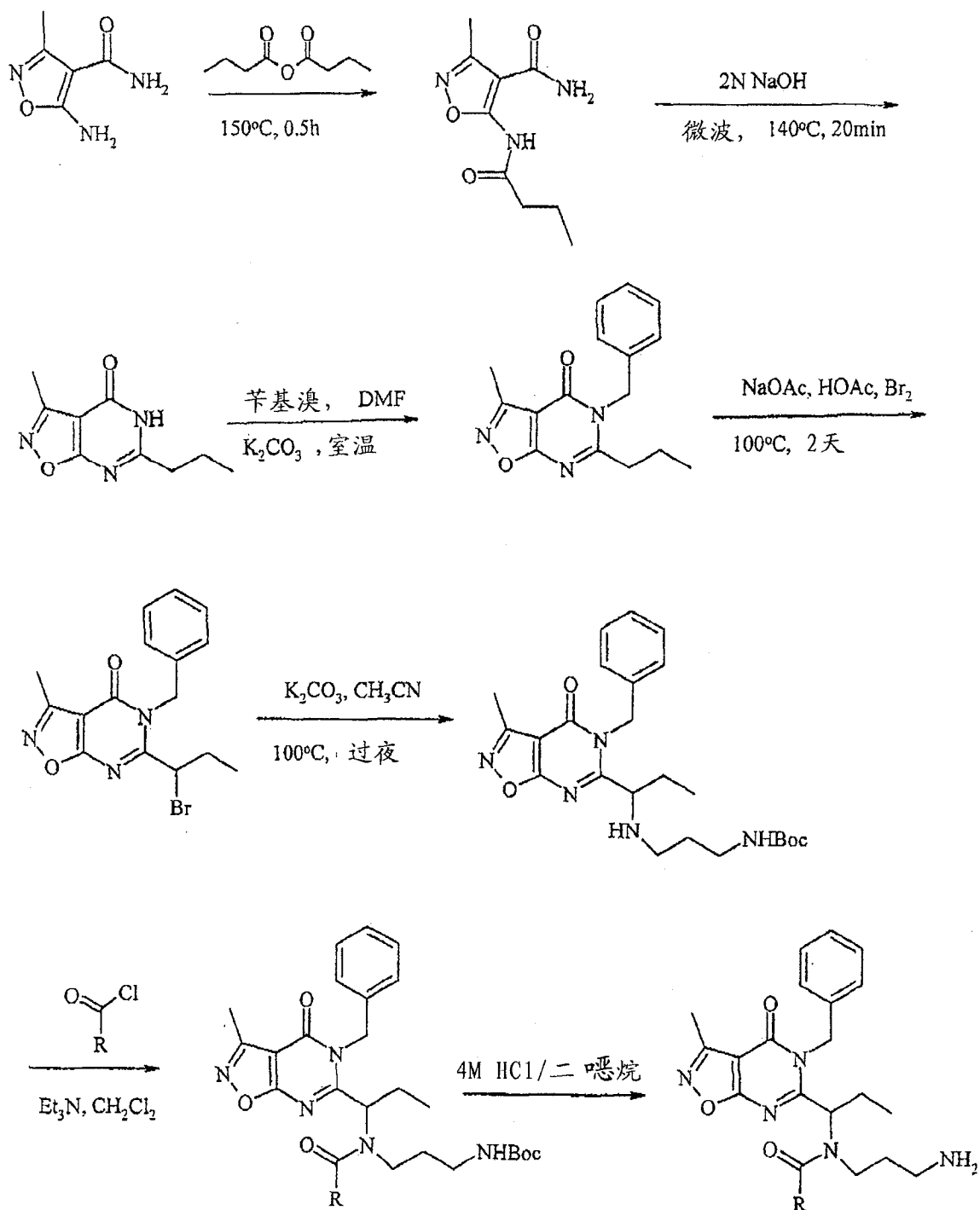
[0915] 下列化合物是按照上述合成反应路线 B 合成的：

[0916]

实施例	化合物	¹ H NMR	m/z	SM
B1	(+) N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-N-(3-异丙基氨基-丙基)-4-甲基-苯甲酰胺	(DMSO-d ₆ , 90 °C) δ :0.65 (t, 3H), 0.75-0.85 (d, 6H), 1.01-1.11 (m, 1H), 1.35-1.50 (m, 1H), 1.80-1.98 (m, 1H), 2.00-2.19 (m, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.00-3.05 (b, 2H), 3.40 (m, 2H), 4.90 (d, 1H), 5.70 (bs, 1H), 5.80 (d, 1H), 7.00-7.40 (m, 9H)	m/z 532 (MH ⁺)	方法 15

[0917] 实施例 C

[0918]



[0919] 实施例 C

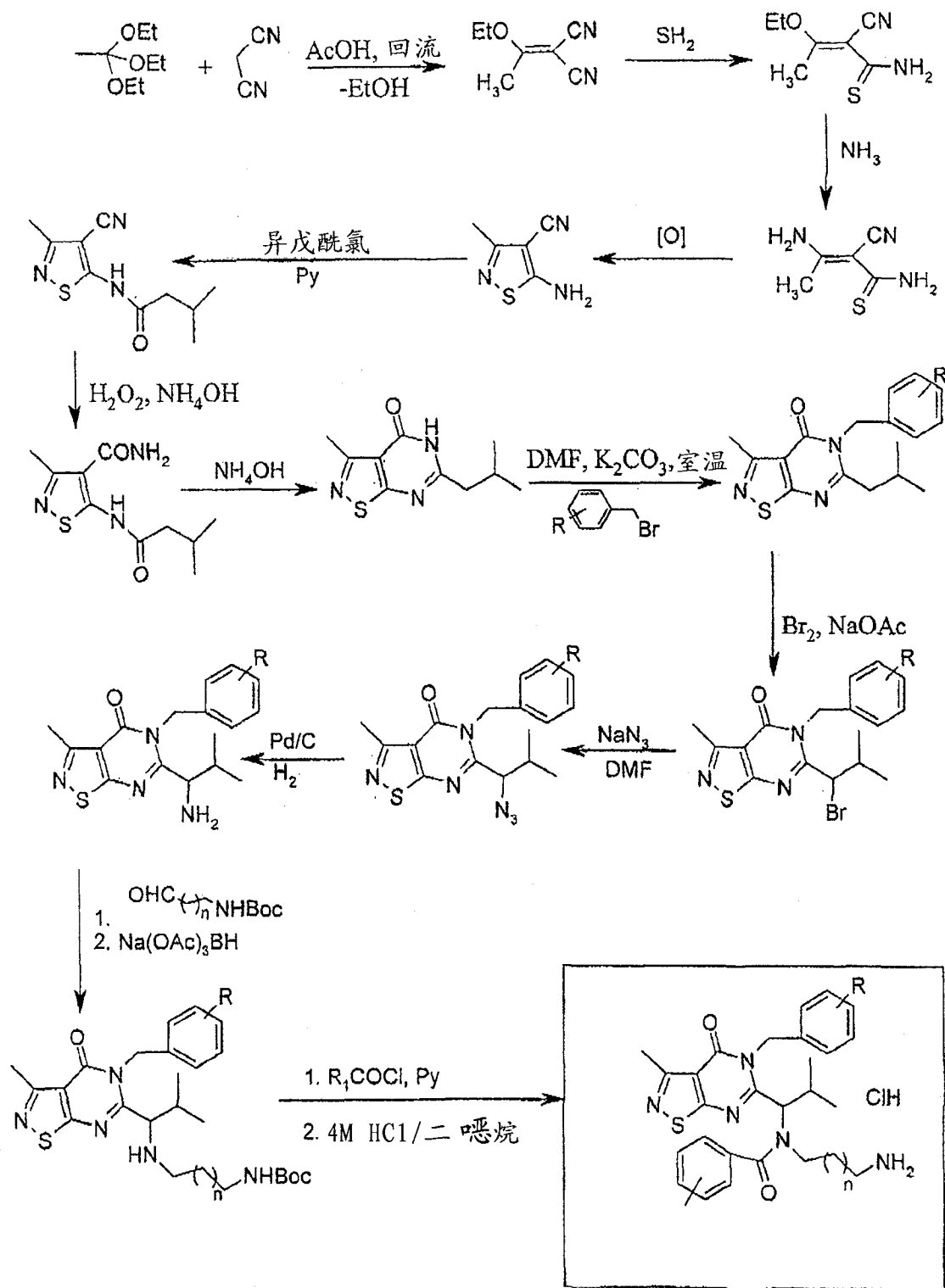
[0920] 下列化合物是按照上述合成反应路线 C 合成的：

[0921]

实施例	化合物	¹ H NMR	m/z	SM
C1	(+) N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-4-甲基-苯甲酰胺盐酸盐	(500 MHz, 100°C, DMSO-d ₆) δ : 0.68 (t, 3H), 1.52 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.51 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 3.41 (m, 2H), 4.85 (br, 1H), 5.50 (br, 1H), 5.77 (d, 1H), 7.07 (br, 2H), 7.24-7.35 (m, 7H), 7.73 (br, 3H)	m/z 474 (MH ⁺)	方法 23

[0922] 实施例 D

[0923]



[0924] 实施例 D

[0925] 下列化合物是按照上述合成反应路线 D 合成的：

[0926]

实施例	化合物	¹ H NMR	m/z	SM
D1	(+) N-(3-氨基-丙基)-N-{1-[5-(4-氟-苄基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基]-2-甲基-丙基}-4-甲基-苯甲酰胺酸盐	(90°C, DMSO-d ₆) δ: 0.47 (d, 3H), 0.92 (d, 3H), 1.10-1.28 (m, 1H), 1.44-1.56 (m, 1H), 2.27 (t, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.66-2.72 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 3.35 (t, 2H), 5.04 (d, 1H), 5.57 (d, 1H), 5.86 (d, 1H), 7.12-7.43 (m, 8H), 7.71-7.81 (m, 3H)	m/z 522 (MH ⁺)	方法 35a
D2	(+) N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-4-甲基-苯甲酰胺	(500 MHz, 96°C, DMSO-d ₆) δ: 0.45 (d, 3H), 0.90 (d, 3H), 1.12-1.30 (m, 1H), 1.46-1.63 (m, 1H), 2.25 (t, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.64-2.7 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 3.34 (t, 2H), 5.06 (d, 1H), 5.59 (d, 1H), 5.90 (d, 1H), 7.20-7.40 (m, 9H), 7.71 (bs, 3H)	m/z 504 (MH ⁺)	方法 36
D3	(+) N-(3-氨基-丙基)-N-{1-[5-(3-氟-苄基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基]-2-甲基-丙基}-4-甲基-苯甲酰胺	(500 MHz, DMSO-d ₆ , 90 °C) δ: 0.52 (d, 3H), 0.94 (d, 3H), 1.15-1.25 (m, 1H), 1.26-1.33 (m, 1H), 1.45-1.58 (m, 1H), 2.32 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.32-3.40 (m, 2H), 5.11 (bd, 1H), 5.56 (bd, 1H), 5.90-5.93 (d, 1H), 7.11-7.38 (m, 8H), 7.58 (b, 2H)	m/z 522 (MH ⁺)	方法 35b

[0927]

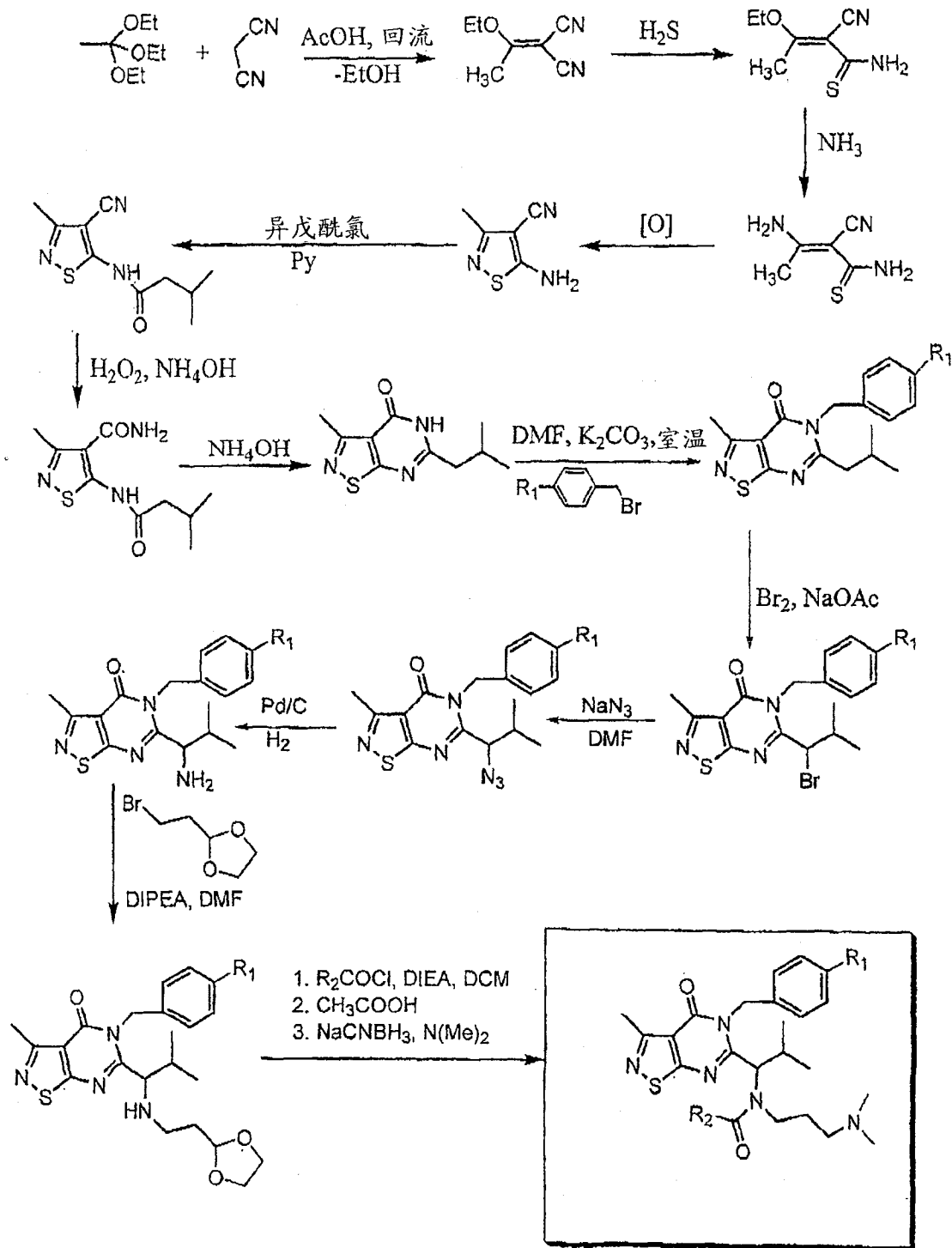
实施例	化合物	¹ H NMR	m/z	SM
D4	(+) N-(2-氨基-乙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-4-溴-苯甲酰胺盐酸盐	(500 MHz, DMSO-d ₆ , 96 °C) δ: 0.44 (d, 3H), 0.90 (d, 3H), 1.09-1.12 (m, 1H), 2.55-2.75 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 3.62-3.75 (m, 2H), 5.05 (m, 1H), 5.60 (d, 1H), 5.93 (d, 1H), 7.21-7.40 (m, 9H), 7.61 (m, 4H)	m/z 554, 556 (MH ⁺)	方法 35d
D5	(+) N-(2-氨基-乙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-4-甲基-苯甲酰胺盐酸盐	(DMSO-d ₆ , 500MHz, 90 °C) δ: 0.39 (d, 3H), 0.93 (d, 3H), 2.40 (bm, 4H), 2.55-2.70 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 3.68-3.75 (m, 2H), 5.00 (b, 1H), 5.55 (b, 1H), 5.91-5.95 (d, 1H), 7.15-7.43 (m, 9H), 7.60-7.71 (bs, 2H).	m/z 490 (MH ⁺)	方法 35c
D6	(+) N-(2-氨基-乙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-3-氟-4-甲基-苯甲酰胺盐酸盐	(500 MHz, DMSO-d ₆ , 90 °C) δ: 0.39 (d, 3H), 0.93 (d, 3H), 2.20-2.39 (m, 4H), 2.60-2.70 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 3.63-3.74 (m, 2H), 5.00 (b, 1H), 5.55 (b, 1H), 5.91-5.95 (d, 1H), 7.15-7.48 (m, 8H), 7.68 (bs, 2H)	m/z 508 (MH ⁺)	方法 35e
D7	(+) N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-3-氟-4-甲基-苯甲酰胺盐酸盐	(500 MHz, DMSO-d ₆ , 90 °C) δ: 0.48 (d, 3H), 0.93 (d, 3H), 1.18 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 2.32-2.51 (s, m, 5H), 2.82 (s, 4H), 3.35-3.43 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 5.94 (d, 1H), 7.11-7.38 (m, 8H), 7.51 (b, 2H)	m/z 522 (MH ⁺)	方法 35f

[0928]

实施例	化合物	¹ H NMR	m/z	SM
D8	(+) N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-4-溴-苯甲酰胺盐酸盐	(DMSO-d ₆ , 90 °C) δ: 0.48 (d, 3H), 0.93 (m, 3H), 1.10-1.20 (m, 1H), 1.45-1.60 (m, 1H), 2.28-2.41 (t, 2H), 2.63-2.79 (m, s, 4H), 3.35-3.43 (m, 2H), 5.08 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 5.96 (d, 1H), 7.30-7.50 (m, 7H), 7.52-7.80 (br, m, 4H)	m/z 568, 570 (MH ⁺)	方法 35g

[0929] 实施例 E

[0930]



[0931] 实施例 E

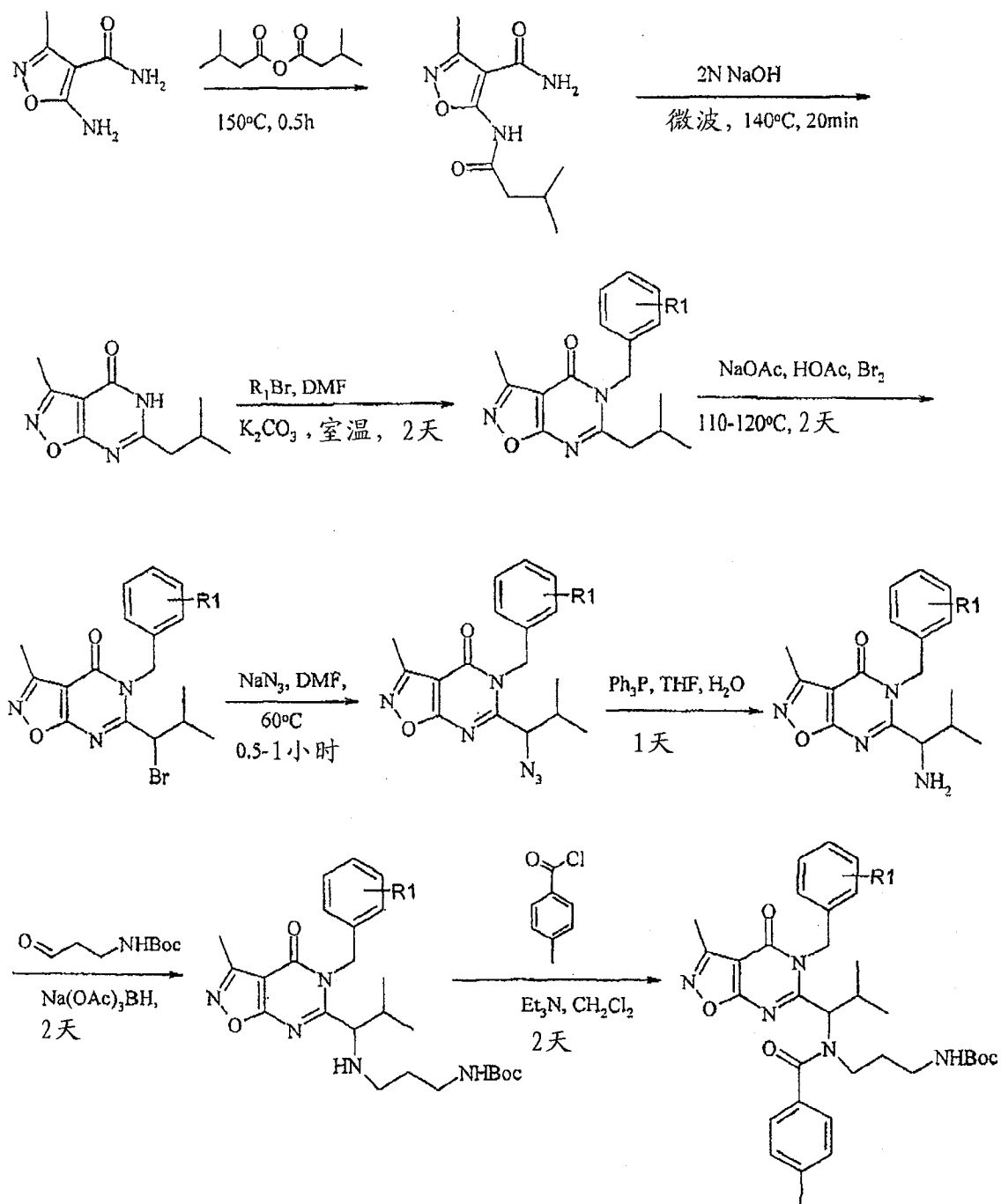
[0932] 下列化合物是按照上述合成反应路线 E 合成的：

[0933]

实施例	化合物	¹ H NMR	m/z	SM
E1	(+) N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-N-(3-二甲基氨基-丙基)-4-甲基-苯甲酰胺	(DMSO-d ₆ , 90 °C) δ: 0.36 (d, 3H), 0.73 (m, 1H), 0.96 (d, 3H), 1.26-1.27 (m, 1H), 1.65-1.87 (br m, s, 8H), 2.37 (s, 3H), 2.72 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 3.35-3.41 (m, 2H), 5.22-5.27 (d, 1H), 5.73-5.76 (d, 1H), 6.12-6.17 (d, 1H), 7.22-7.41 (m, 9H)	m/z 532 (MH ⁺)	方法 40a
E2	(+) N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-N-(3-二甲基氨基-丙基)-4-溴-苯甲酰胺	(DMSO-d ₆ , 90 °C) δ: 0.36 (d, 3H), 0.73 (m, 1H), 0.95 (d, 3H), 1.20-1.23 (m, 1H), 1.64-1.82 (br m, s, 8H), 2.69 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 3.35-3.37 (m, 2H), 5.17-5.22 (d, 1H), 5.71-5.75 (d, 1H), 6.12-6.17 (d, 1H), 7.21-7.57 (m, 9H)	m/z 596, 598 (MH ⁺)	方法 40
E3	(+) N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-N-(3-二甲基氨基-丙基)-3-氟-4-甲基-苯甲酰胺	(DMSO-d ₆ , 90 °C) δ: 0.36 (d, 3H), 0.73 (m, 1H), 0.94 (d, 3H), 1.20-1.23 (m, 1H), 1.65-1.83 (br m, s, 8H), 2.30 (s, 3H), 2.69 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 3.35-3.41 (t, 2H), 5.17-5.23 (d, 1H), 5.71-5.74 (d, 1H), 6.11-6.16 (d, 1H), 6.99-7.39 (m, 8H)	m/z 540 (MH ⁺)	方法 40b

[0934] 实施例 F

[0935]



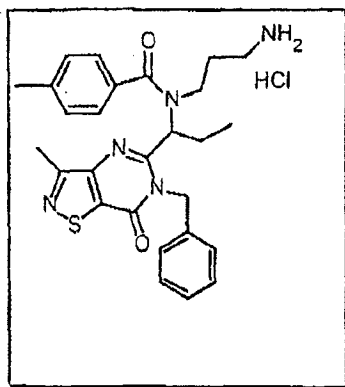
[0936] 实施例 F

[0937] 下列化合物是按照上述合成反应路线 F 合成的：

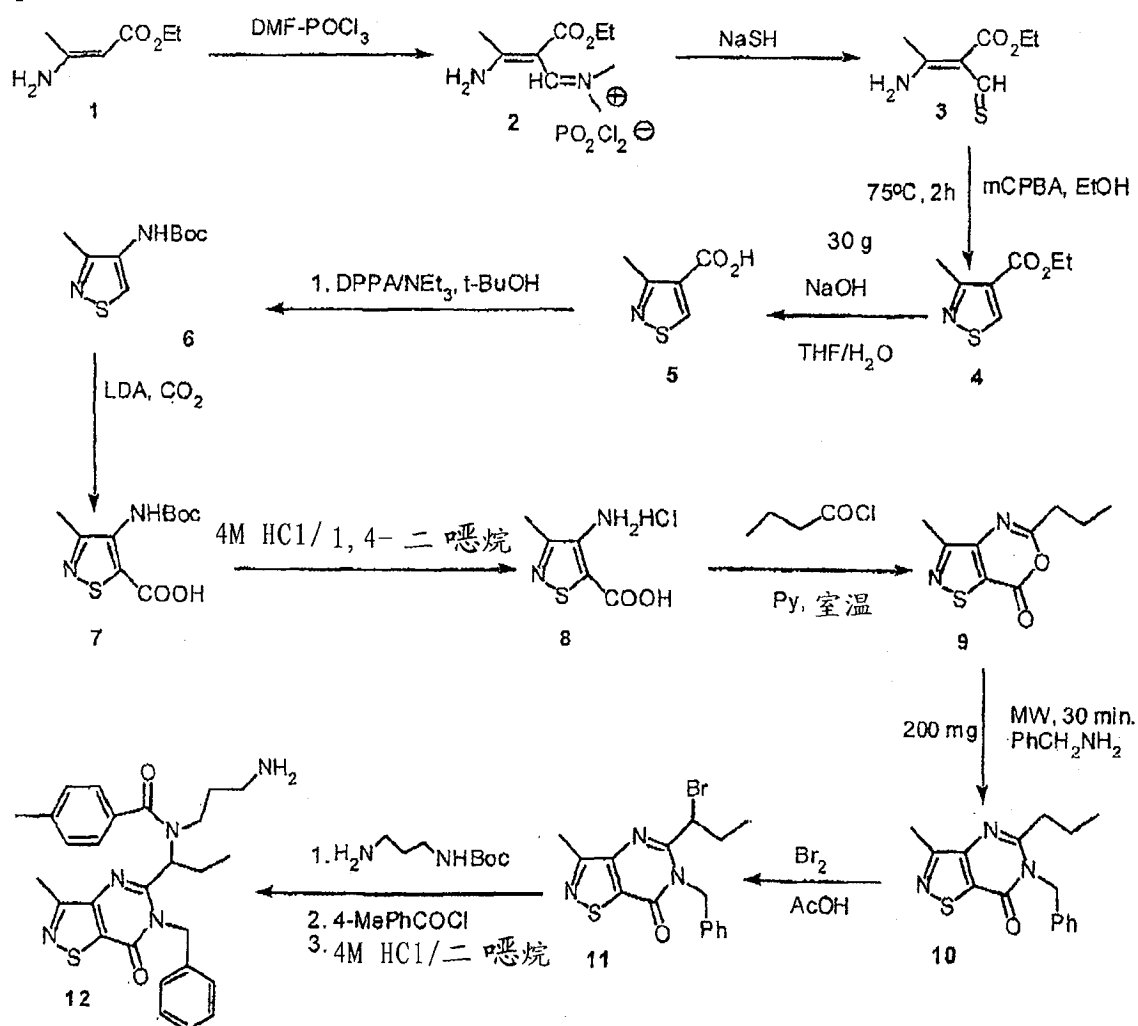
[0938]

实施例	化合物	¹ H NMR	m/z	SM
F1	(+) N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-2-甲基-丙基]-4-甲基-苯甲酰胺	(500 MHz, 100°C, DMSO-d ₆): δ: 0.48 (d, 3H), 0.94 (d, 3H), 1.20-1.45 (m, m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 5.11 (d, 1H), 5.64 (d, 1H), 5.90 (d, 1H), 7.23-7.39 (m, 9H)	m/z 488 (MH ⁺)	方法 51
F2	(+) N-(3-氨基-丙基)-N-{1-[5-(4-氟-苄基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-6-基]-2-甲基-丙基}-4-甲基-苯甲酰胺	(500 MHz, 100°C, DMSO-d ₆) δ: 0.50 (d, 3H), 0.95-1.10 (d, m, 4H), 1.55 (m, 1H), 2.32 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.75 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 5.10 (d, 1H), 5.60 (d, 1H), 5.88 (d, 1H), 7.17-7.34 (m, 8H)	m/z 506 (MH ⁺)	方法 51a
F3	(+) N-(3-氨基-丙基)-N-{1-[5-(3-氟-苄基)-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噁唑并[5,4-d]嘧啶-6-基]-2-甲基-丙基}-4-甲基-苯甲酰胺盐 酸盐	(90°C, DMSO-d ₆) δ: 0.44 (d, 3H), 0.96 (d, 3H), 1.15-1.35 (m, 1H), 1.50-1.71 (m, 1H), 2.36 (m, s, 4H), 2.60 (s, 3H), 2.60-2.80 (m, 2H), 3.43-3.54 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 5.62 (d, 1H), 5.82 (d, 1H), 7.12-7.37 (m, 8H), 7.60 (br, 3H)	m/z 506 (MH ⁺)	方法 50b

[0939] 实施例 G



[0940]



[0941] 实施例 G

[0942] 下列化合物是按照上述合成反应路线 G 合成的：

[0943]

实施例	化合物	¹ H NMR	m/z	SM
G1	(+) N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(6-苄基-3-甲基-7-氧代-6,7-二氢-异噻唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)-丙基]-4-甲基-苯甲酰胺	(DMSO-d ₆ , 90 °C) δ 0.65 (t, 3H), 1.36-1.50 (m, 1H), 1.60-1.72 (m, 1H), 1.88-1.99 (m, 1H), 2.14-2.26 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.47 (t, 2H), 2.68 (s, 3H), 3.32-3.44 (m, 2H), 4.90 (d, 1H), 5.50 (b, 1H), 5.76 (d, 1H), 6.96-7.34 (m, 9H), 7.68 (bs, 3H).	m/z 490 (MH ⁺)	方法 62

[0944] 实施例的手性旋光性

[0945] 在Perkin Elmer Model 341 旋光计上测定旋光性。将化合物在甲醇中溶解至1mg/ml 的浓度,在 20.0°C、在 589nm 处进行测定。使用 1 毫升溶液。

[0946]

实施例	旋光性
A1	+
C1	+
D2	+
A8	+
D5	+
A5	+
A4	+
D4	+
D6	+
A6	+
A7	+
F2	+
实施例	旋光性

实施例	旋光性
F1	+
A3	+
A10	+
A2	+
A9	+
D7	+
D8	+
D3	+
D1	+
B1	+
E2	+
E1	+
E3	+
G1	+
F3	+

[0947] 实用性

[0948] 式 (I) 的化合物已经显示,其可以抑制体外微管发动蛋白 HsEg5。已经显示 Eg5 的抑制剂可以抑制有丝分裂纺锤体的形成,并因此抑制细胞分裂。已经显示 Eg5 的抑制剂可以阻遏有丝分裂中期的细胞,引起受影响细胞的编程性细胞死亡,并因此具有抗增殖效果。人们相信, Eg5 抑制剂可以充当细胞分裂的调节剂,并且期望其针对肿瘤病具有活性,肿瘤病例如脑、乳房、卵巢、肺、结肠、前列腺或其它组织的癌,以及多发性骨髓瘤白血病,例如骨髓性白血病,急性淋巴母细胞性白血病,慢性髓细胞性白血病,慢性淋巴细胞性白血病和淋巴瘤例如霍奇金氏病和非霍奇金淋巴瘤,中枢和周围神经系统肿瘤,及其它肿瘤类型例如黑素瘤,纤维肉瘤,尤因氏肉瘤和骨肉瘤。因此人们相信,式 (I) 的化合物可以用于治疗肿瘤病。因此期望式 (I) 的化合物和其盐和其体内可水解的酯针对下列疾病具有活性:脑、乳房、卵巢、肺、结肠、前列腺或其它组织的癌,以及白血病和淋巴瘤,中枢和周围神经系统肿瘤,及其它肿瘤类型例如黑素瘤,纤维肉瘤和骨肉瘤。期望式 (I) 的化合物和其盐和其体内

可水解的酯针对肿瘤病具有活性,肿瘤病例如脑、乳房、卵巢、肺、结肠、前列腺或其它组织的癌,以及多发性骨髓瘤白血病,例如骨髓性白血病,急性淋巴母细胞性白血病,慢性髓细胞性白血病,慢性淋巴细胞性白血病和淋巴瘤例如霍奇金氏病和非霍奇金淋巴瘤,中枢和周围神经系统肿瘤,及其它肿瘤类型例如黑素瘤,纤维肉瘤,尤因氏肉瘤和骨肉瘤。可以预期,式(I)的化合物多半可以在与各种药剂的组合中使用,但还可以用作单一药剂。

[0949] 通常,在本文描述的孔雀绿试验中已经确定式(I)的化合物具有100微摩尔或更小的 IC_{50} 值。例如化合物A7((+)N-(3-氨基-丙基)-N-[1-(5-苄基-3-甲基-4-氧代-4,5-二氢-异噻唑并[5,4-d]嘧啶-6-基)-丙基]-2,3-二氯-苯甲酰胺盐酸盐)具有136nM的 IC_{50} 值。

[0950] 本发明提供的化合物也可以在测定潜在药品抑制Eg5能力的过程中用作标准和试剂。这些可以以包含本发明化合物的商用试剂盒的形式提供。

[0951] 孔雀绿试验

[0952] Eg5 发动蛋白的酶活性和抑制剂效果是使用孔雀绿试验测定的,所述试验测量从ATP中释放的磷酸,并且先前已被用来测定驱动蛋白发动蛋白的活性(Hackney和Jiang,2001)。酶是重组HsEg5的运动结构域(氨基酸1-369-8His),并且以6nM的最后浓度加入到100 μ l反应中。缓冲液由下列组成:25mM PIPES/KOH, pH值6.8,2mM $MgCl_2$,1mM EGTA,1mM dtt,0.01% Triton X-100和5 μ M太平洋紫杉醇。孔雀绿/钼酸铵试剂制备如下:对于800毫升最终体积,在聚丙烯瓶中,将0.27克孔雀绿(J. T. Baker)溶于600毫升 H_2O 中。将8.4克钼酸铵(Sigma)溶于200毫升4N HCl中。将该溶液混合20分钟,通过0.02 μ m过滤器直接过滤到聚丙烯容器中。将在12% DMSO中稀释的5 μ l化合物加入到96孔板的孔中。每个孔中加入在上述缓冲剂溶液中稀释的80 μ l酶,并用化合物培养20分钟。预培养之后,然后将在15 μ l缓冲剂中的底物溶液(包含2mM ATP(最后浓度:300 μ M)和6.053 μ M聚合微管蛋白(最后浓度:908nM))加入到每个孔中,开始反应。将反应物混合并在室温下额外培养20分钟。然后通过加入150 μ l孔雀绿/钼酸铵试剂猝灭反应,刚好在猝灭之后5分钟,使用Spectramax Plus板读数器(Molecular Devices)、在650纳米处读出吸光度。将数据绘图,并使用Excel Fit(Microsoft)计算 IC_{50} 值。