

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D495/04

A61K 31/505



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 98807378.1

[45] 授权公告日 2003 年 9 月 24 日

[11] 授权公告号 CN 1122037C

[22] 申请日 1998.5.18 [21] 申请号 98807378.1

[30] 优先权

[32] 1997.5.28 [33] SE [31] 9702001-0

[86] 国际申请 PCT/SE98/00935 1998.5.18

[87] 国际公布 WO98/54190 英 1998.12.3

[85] 进入国家阶段日期 2000.1.18

[71] 专利权人 英国阿斯特拉药品有限公司

地址 英国赫特福德郡

[72] 发明人 D·彻施雷 A·科克 M·科珀

D·多纳德 M·弗伯 M·佩里

P·索恩

审查员 刘姝晶

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

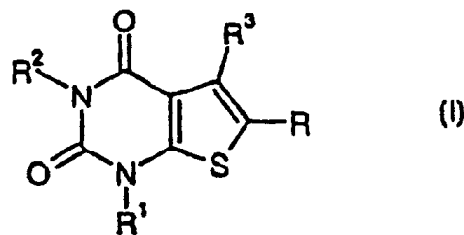
代理人 吴玉和 周慧敏

权利要求书 13 页 说明书 90 页

[54] 发明名称 噻吩并 [2,3-d] 嘧啶二酮类化合物及其制法、用途和含其的药物组合物

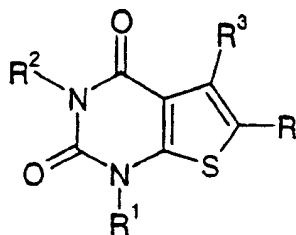
[57] 摘要

本发明提供了式(I)化合物, 其中 R、R¹、R²和 R³的定义在说明书中已有叙述。式(I)化合物可用于(预防)治疗自身免疫疾病、炎症、增殖性疾病和超增殖性疾病以及免疫学介导的疾病, 包括器官或组织移植的排斥反应和获得性免疫缺陷综合症(AIDS)。



ISSN 1008-4274

1. 式 (I) 化合物, 或其药学上适用的盐或溶剂化物



(I)

5 其中 R 为 $-\text{C}(\text{O})\text{Ar}^1$ 、 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)\text{Ar}^1$ 或 Ar^2 ;

Ar^1 为萘基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并呋喃基或苯并噻吩基, 它们中每 1 个均可以由 1 或多个选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素或三氟甲基的取代基任意地取代, 或者 Ar^1 为由 1 个或多个选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素、三氟甲基、氨基、硝基、氰基、三氟甲氧基、
10 苯氧基、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{CF}_3$ 、 C_{1-4} 烷基磺酰氨基、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{6a}$ 、 CO_2R^7 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^{8a}$ 的取代基任意取代的苯基;

R^4 代表 H 或 C_{1-4} 烷基;

R^5 代表 H 或 OH;

每个 R^6 独立地代表 H 或 C_{1-4} 烷基;

15 R^{6a} 代表 H、 C_{1-6} 烷基、芳基或芳基 C_{1-4} 烷基, 这里芳基或在芳烷基中的芳基部分为苯基或吡啶基, 它们中每 1 个均可以由 1 个或多个选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基羰基氨基、卤素或三氟甲基的取代基任意地取代;

R^7 代表 H 或 C_{1-4} 烷基;

20 R^8 和 R^{8a} 各自独立地代表 H、 C_{1-4} 烷基、苯基或吡啶基;

Ar^2 为 2,3-二氢化茛基或羟基取代的 2,3-二氢化茛基、亚氨基二氢苯并呋喃基;

R^1 和 R^2 独立地为 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 链烯基、 $\text{CH}_2\text{C}_{3-5}$ 环烷基或 C_{3-6} 环烷基;

25 R^3 代表 H、 $\text{X}-\text{R}^9$ 或 $\text{X}-\text{Ar}^3$;

X 代表 $\text{S}(\text{O})_n$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{NH}(\text{CO})\text{NR}^{10}$ 、 $\text{NH}(\text{CO})\text{O}$ 或 $\text{SO}_2\text{NR}^{10}$;

n 为零、1 或 2;

R^9 代表由 1 个或多个选自 CN、CO₂H、C₁₋₅ 烷氧基羰基、5-四唑基、SO₂NH₂ 或 C(O)NR¹¹R¹² 的取代基任意取代的甲基，或者 R^9 代表 C₂₋₆ 烷基或 C₃₋₆ 链烯基，它们中每 1 个均可以由 1 个或多个选自以下的取代基任意地取代。OH、CN、CO₂H、C₁₋₅ 烷氧基、C₁₋₅ 烷氧基羰基、5-四唑基、叠氮基、邻苯二甲酰亚氨基、SO₂NH₂、C(O)NR¹¹R¹²、NR¹³R¹⁴、NHC(O)R¹⁵ 或 NHSO₂R¹⁶，这里 R¹¹、R¹²、R¹³ 和 R¹⁴ 各自独立地代表 H 或 C₁₋₄ 烷基，R¹⁵ 代表 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、二(C₁₋₄ 烷基)氨基，或含有直到 6 个碳原子的烷氧基亚烷基，R¹⁶ 代表 C₁₋₄ 烷基或三氟甲基；或者另外地，在其中 X 代表 C(O)NR¹⁰、NH(CO)NR¹⁰ 或 SO₂NR¹⁰ 的情况下，R⁹ 和 R¹⁰ 与它们所连接的氮原子一起可以形成可由 1 个或多个 OH 基团任意取代的四-七元杂环；

R¹⁰ 代表 H、C₁₋₆ 烷基或如以上定义与 R⁹ 相连；以及

Ar³ 为苯基、吡啶基或吡啶 N-氧化物，它们中每 1 个均可以由 1 个或多个选自 OH、NO₂、NH₂、NHSO₂CF₃、C₁₋₄ 烷氧基、双-C₁₋₄ 烷磺酰基氨基、C₁₋₄ 烷基羰基氨基或 C₁₋₄ 烷氧基羰基氨基的取代基任意地取代。

2. 权利要求 1 所述化合物，其中 Ar¹ 为萘基、喹啉基或苯并咪唑基，或者为由 1 个或 2 个选自 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、卤素、三氟甲基、硝基、氨基、氰基、苯氧基或 -NHC(O)R^{6a} 的取代基任意取代的苯基。

3. 权利要求 1 或 2 所述化合物，其中 R⁴ 代表 H、甲基或乙基。

4. 权利要求 1~3 中任何一项所述的化合物，其中 R¹ 和 R² 独立地为 H、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₄ 链烯基或 C₃₋₆ 环烷基。

5. 上述权利要求中任何一项所述的化合物，其中 R⁹ 代表由 CO₂H 或 C(O)NR¹¹R¹² 任意取代的甲基；或为由 1 个或 2 个选自 OH、CO₂H、C₁₋₅ 烷氧基羰基、叠氮基、邻苯二甲酰亚氨基、NR¹³R¹⁴、NHC(O)R¹⁵ 或 NHSO₂R¹⁶ 的取代基任意取代的 C₂₋₄ 烷基；或者 R⁹ 和 R¹⁰ 与它们所连接的氮原子一起形成由 OH 基团任意取代的五-或六-元杂环。

6. 上述权利要求中任何一项所述的化合物，其中 R¹⁰ 代表 H、甲基，或者如以上权利要求 1 所述与 R⁹ 连在一起。

7. 上述权利要求中任何一项所述的化合物, 其中 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 各自代表氢。

8. 上述权利要求中任何一项所述的化合物, 其中 R^{15} 代表甲基、甲氧基、二甲氨基或甲氧基亚甲基。

5 9. 上述权利要求中任何一项所述的化合物, 其中 R^{16} 代表甲基或三氟甲基。

10. 上述权利要求中任何一项所述的化合物, 其中 Ar^3 代表苯基、吡啶基或吡啶 N-氧化物, 它们中每一个可以由 1 个或 2 个选自 OH、 NO_2 、 NH_2 、甲氧基、双-甲磺酰基氨基、甲基羰基氨基或甲氧基羰基氨基的取代基任意地取代。

11. 权利要求 1 所述化合物, 它们系选自:

6 - (4 - 甲氧基苯基甲基) - 3 - 甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 - (1H,3H) - 二酮,

15 6 - (4 - 甲氧基苯基甲基) - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基 - 2 - 丙烯基) 噻吩并[2,3-d] - 嘧啶 - 2,4 - (1H,3H) - 二酮,

1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 (1H,3H) - 二酮,

3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 (1H,3H) - 二酮,

20 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 5 - [(2 - 吡啶基) 硫基] 噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 (1H,3H) - 二酮,

5 - [(3 - 羟丙基) 硫基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 (1H,3H) - 二酮,

25 4 - [(1,2,3,4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2,4 - 二氧代噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 5 - 基) 硫基] 丁酸甲酯,

4 - [(1,2,3,4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2,4 - 二氧代噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 5 - 基) 硫基] 丁酸,

4 - [(1, 2, 3, 4 - 四 氢 - 3 - 甲 基 - 1 - (2 - 甲 基 丙 基) - 6 - (1 - 萘 基 甲 基) - 2, 4 - 二 氧 代 噻 吩 并 [2, 3 - d] 咪 啉 - 5 - 基) 亚 磺 酰 基] 丁 酸 甲 酯,

5 4 - [(1, 2, 3, 4 - 四 氢 - 3 - 甲 基 - 1 - (2 - 甲 基 丙 基) - 6 - (1 - 萘 基 甲 基) - 2, 4 - 二 氧 代 噻 吩 并 [2, 3 - d] 咪 啉 - 5 - 基) 磺 酰 基] 丁 酸 甲 酯,

4 - [(1, 2, 3, 4 - 四 氢 - 3 - 甲 基 - 1 - (2 - 甲 基 丙 基) - 6 - (1 - 萘 基 甲 基) - 2, 4 - 二 氧 代 噻 吩 并 [2, 3 - d] 咪 啉 - 5 - 基) 磺 酰 基] 丁 酸,

10 6 - 苄 基 - 3 - 甲 基 - 1 - (2 - 甲 基 丙 基) 噻 吩 并 [2, 3 - d] 咪 啉 - 2, 4 - (1H, 3H) - 二 酮,

3 - 甲 基 - 1 - (1 - 甲 基 乙 基) - 6 - (萘 基 甲 基) 噻 吩 并 [2, 3 - d] 咪 啉 - 2, 4 - (1H, 3H) - 二 酮,

15 6 - [(1 - 羟 基 - 1 - 萘 基) 甲 基] - 3 - 甲 基 - 1 - (2 - 甲 基 丙 基) 噻 吩 并 [2, 3 - d] - 咪 啉 - 2, 4 (1H, 3H) - 二 酮,

(±) 5 - [(2 - 羟 丙 基) 硫 基] - 3 - 甲 基 - 1 - (2 - 甲 基 丙 基) - 6 - (1 - 萘 基 甲 基) 噻 吩 并 [2, 3 - d] 咪 啉 - 2, 4 (1H, 3H) - 二 酮,

20 1, 2, 3, 4 - 四 氢 - N - (2 - 羟 乙 基) - 3 - 甲 基 - 1 - (2 - 甲 基 丙 基) - 6 - (1 - 萘 基 甲 基) - 2, 4 - 二 氧 代 噻 吩 并 [2, 3 - d] 咪 啉 - 5 - 甲 酰 胺,

(3R) - 1 - { [1, 2, 3, 4 - 四 氢 - 3 - 甲 基 - 1 - (2 - 甲 基 丙 基) - 6 - (1 - 萘 基 甲 基) - 2, 4 - 二 氧 代 噻 吩 并 [2, 3 - d] 咪 啉 - 5 - 基] 羰 基 } 吡 咯 烷 - 3 - 醇,

25 1 - { [1, 2, 3, 4 - 四 氢 - 3 - 甲 基 - 1 - (2 - 甲 基 丙 基) - 6 - (1 - 萘 基 甲 基) - 2, 4 - 二 氧 代 噻 吩 并 [2, 3 - d] 咪 啉 - 5 - 基] 羰 基 } 哌 啉 - 4 - 醇,

(3R) - 1 - { [1, 2, 3, 4 - 四 氢 - 3 - 甲 基 - 1 - (2 - 甲 基 丙 基) - 6 - (1 - 萘 基 甲 基) - 2, 4 - 二 氧 代 噻 吩 并 [2, 3 - d] 咪 啉 - 5 - 基] 羰 基 } 哌 啉 - 3 - 醇,

30 1, 2, 3, 4 - 四 氢 - N - (2 - 羟 乙 基) - 3, N - 二 甲 基 - 1 - (2 - 甲 基 丙 基) - 6 - (1 - 萘 基 甲 基) - 2, 4 - 二 氧 代 噻 吩 并 [2, 3 - d]

嘧啶-5-甲酰胺,

2 - {[1,2,3,4-四氢-3-甲基-1-(2-甲基丙基)-6-(1-萘基甲基)-2,4-二氧代噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酰氨基}乙酸,

5 3 - {[1,2,3,4-四氢-3-甲基-1-(2-甲基丙基)-6-(1-萘基甲基)-2,4-二氧代噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酰氨基}丙酸,

10 2 - {[1,2,3,4-四氢-3-甲基-1-(2-甲基丙基)-6-(1-萘基甲基)-2,4-二氧代噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]甲酰氨基}乙酰胺,

1 - {[1,2,3,4-四氢-3-甲基-1-(2-甲基丙基)-6-(1-萘基甲基)-2,4-二氧代噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-基]羰基}吡咯烷,

15 1,2,3,4-四氢-N-(2-羟乙基)-3-甲基-1-(2-甲基丙基)-6-(1-萘基甲基)-2,4-二氧代噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-磺酰胺,

5 - [(3-甲氧基苯基)硫基]-3-甲基-1-(2-甲基丙基)-6-(1-萘基甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4-(1H,3H)-二酮,

20 5 - [(3-羟基苯基)硫基]-3-甲基-1-(2-甲基丙基)-6-(1-萘基甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4-(1H,3H)-二酮,

5 - [(3-羟基苯基)亚磺酰基]-3-甲基-1-(2-甲基丙基)-6-(1-萘基甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4-(1H,3H)-二酮,

25 5 - [(3-羟基苯基)磺酰基]-3-甲基-1-(2-甲基丙基)-6-(1-萘基甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4-(1H,3H)-二酮,

3-甲基-1-(2-甲基丙基)-6-(1-萘基甲基)-5-[(3-硝基苯基)硫基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4-(1H,3H)-二酮,

30 5 - [(3-氨基苯基)硫基]-3-甲基-1-(2-甲基丙基)-6-(1-萘基甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4-(1H,3H)-二酮,

5 - {[3 - {(双 - 甲磺酰基)氨基}苯基]硫基} - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 - (1H, 3H) - 二酮,

5 - [(3 - 甲氧基羰基氨基苯基)硫基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 - (1H, 3H) - 二酮,

5 - [(3 - 乙酰氨基苯基)硫基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 - (1H, 3H) - 二酮,

10 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 5 - [(4 - 硝基苯基)硫基]噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 - (1H, 3H) - 二酮,

5 - [(4 - 氨基苯基)硫基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 - (1H, 3H) - 二酮,

15 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 5 - [(5 - 硝基吡啶 - 2 - 基)硫基]噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 - (1H, 3H) - 二酮,

2 - {[1,2,3,4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2,4 - 二氧代噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 5 - 基]硫基}吡啶 N - 氧化物,

20 5 - [(3 - 叠氮基丙基)硫基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 (1H, 3H) - 二酮,

5 - [(3 - 氨基丙基)硫基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 (1H, 3H) - 二酮,

25 N - {3 - [(1,2,3,4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2,4 - 二氧代噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 5 - 基)硫基]丙基}乙酰胺,

N - {3 - [(1,2,3,4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2,4 - 二氧代噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 5 - 基)硫基]丙基} - N', N' - 二甲基脲,

30 N - {3 - [(1,2,3,4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2,4 - 二氧代噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 5 - 基)

硫基]丙基}-甲氧基乙酰胺,

N - { 3 - [(1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2, 4 - 二氧代噻吩并[2, 3 - d] 嘧啶 - 5 - 基) 硫基]丙基} 氨基甲酸甲酯,

5 N - { 3 - [(1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2, 4 - 二氧代噻吩并[2, 3 - d] 嘧啶 - 5 - 基) 硫基]丙基} 甲磺酰胺,

N - { 3 - [(1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2, 4 - 二氧代噻吩并[2, 3 - d] 嘧啶 - 5 - 基)

10 硫基]丙基} 三氟甲磺酰胺,

5 - { [3 - (1, 3 - 二氢 - 1, 3 - 二氧代 - 2H - 异吲哚 - 2 - 基) 丙基] 硫基} - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并[2, 3 - d] 嘧啶 - 2, 4 (1H, 3H) - 二酮,

15 N - (2 - 羟乙基) - N' - [1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2, 4 - 二氧代噻吩并[2, 3 - d] 嘧啶 - 5 - 基)] 脲,

[1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2, 4 - 二氧代噻吩并[2, 3 - d] 嘧啶 - 5 - 基] 氨基甲酸 2 - 羟乙酯,

20 N - (2 - 羟乙基) - N - 甲基 - N' - [1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2, 4 - 二氧代噻吩并[2, 3 - d] 嘧啶 - 5 - 基)] 脲,

6 - [(1 - 羟基 - 1 - (3 - 氟苯基)) 甲基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) 噻吩并[2, 3 - d] 嘧啶 - 2, 4 - (1H, 3H) - 二酮,

25 6 - [(3 - 氟苯基) 甲基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) 噻吩并[2, 3 - d] 嘧啶 - 2, 4 - (1H, 3H) - 二酮,

6 - [(1 - 羟基 - 1 - (2 - 溴苯基)) 甲基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) 噻吩并[2, 3 - d] 嘧啶 - 2, 4 (1H, 3H) - 二酮,

30 6 - [(1 - 羟基 - 1 - (2 - 甲基苯基)) 甲基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) 噻吩并[2, 3 - d] 嘧啶 - 2, 4 (1H, 3H) - 二酮,

6 - [(1 - 羟基 - 1 - (3 - 氟苯基)) 甲基] - 3 - 甲基 - 1 -

- (2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
6-[(1-羟基-1-(3-三氟甲基苯基)甲基)-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
6-[(1-羟基-1-(3-苯氧基苯基)甲基)-3-甲基-1-
- 5 (2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
6-[(1-羟基-1-(1-萘基))甲基]-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
6-[(1-羟基-1-(6-喹啉基))甲基]-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
10 6-[(1-羟基-1-(4-喹啉基))甲基]-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
(±)6-[1-(苯并[b]咪唑-2-基)-1-羟甲基]-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
- 15 6-[(1-羟基-1-(2-氯-6-氟苯基))甲基]-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
6-[(1-羟基-1-苯基)乙基]-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
6-[(1-羟基-1-(4-三氟甲基苯基))甲基]-3-甲基-
- 20 1-(2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
(±)6-(2,3-二氢-1-羟基-1H-茛基)-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
6-[(1-羟基-1-(2-喹啉基))甲基]-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
- 25 6-(1-羟基-1-[3-喹啉基]甲基)-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
6-(2-溴苯基甲基)-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
6-(2-甲基苯基甲基)-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩
- 30 并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
6-(3-氟基苯基甲基)-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩

- 并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
 6-(3-三氟甲基苯基甲基)-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
 6-(3-苯氧基苯基甲基)-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
 5 吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
 3-甲基-1-(2-甲基丙基)-6-(4-喹啉基甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
 3-甲基-1-(2-甲基丙基)-6-(6-喹啉基甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
 10 3-甲基-1-(2-甲基丙基)-6-(2-喹啉基甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,三氟乙酸盐,
 6-(2-苯并[b]咪唑基甲基)-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
 6-(2-氟-6-氟苯基甲基)-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
 15 噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
 6-(1-苯基乙基)-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
 6-(4-三氟甲基苯基甲基)-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
 20 (±)6-(2,3-二氢-1H-茚-1-基)-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
 6-(3-亚氨基-1,3-二氢-苯并[c]咪唑-1-基)-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
 25 2-[(1,2,3,4-四氢-3-甲基-1-(2-甲基丙基)-2,4-二氧代噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基]苯甲酰胺,
 (±)6-(1-羟基-1-[1-萘基]甲基)-5-([3-羟丙基]硫基)-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
 30 3-甲基-1-(2-甲基丙基)-6-(1-萘基羰基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,

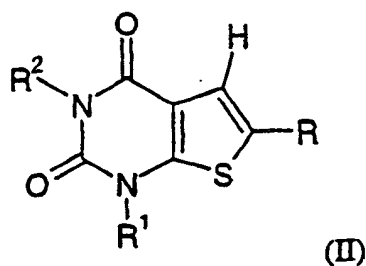
- (±) - 5 - [(3-羟丁基) 硫基] - 3 - 甲基 - 1 - (2-甲基丙基) - 6 - (1-萘基甲基) 噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4(1H,3H) - 二酮,
 6 - (3-氟苯基) 甲基 - 5 - [(3-羟丙基) 硫基] - 3 - 甲基 - 1 - (2-甲基丙基) 噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4(1H,3H) - 二酮,
 5 5 - [(5-氨基-2-吡啶基) 硫基] - 3 - 甲基 - 1 - (2-甲基丙基) - 6 - (1-萘基甲基) 噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4(1H,3H) - 二酮,
 1,2,3,4-四氢-3-甲基-1-(2-甲基丙基)-6-苯基甲基-2,4-二氧代噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸乙酯,
 1,2,3,4-四氢-3,N,N-三甲基-1-(2-甲基丙基)-6-苯基
 10 甲基-2,4-二氧代噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺,
 6-[1-羟基-(4-硝基苯基)甲基]-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
 6-(4-硝基苯基甲基)-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
 15 6-(4-氨基苯基甲基)-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4-(1H,3H)-二酮,
 4-(3,4-二甲氧基苯基)-N-{4-[(1,2,3,4-四氢-3-甲基-1-(2-甲基丙基)-2,4-二氧代噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基]苯基}-丁酰胺, 和
 20 3-乙酰氨基-N-(4-[1,2,3,4-四氢-3-甲基-1-(2-甲基丙基)-2,4-二氧代噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基]苯基)苯甲酰胺。

12. 制备权利要求1中所述式(I)化合物的方法, 该方法包括:

- (a) 制备其中X为SO或SO₂的式(I)化合物: 使其中X为S(O)_n并且n为零或1的式(I)化合物进行氧化; 或
 25

(b) 制备其中X为S的式(I)化合物: 使通式(II)化合物与通式(III)R¹⁷-S-S-R¹⁷化合物反应, 或与通式(IV)L-S-R¹⁷化合物反应,

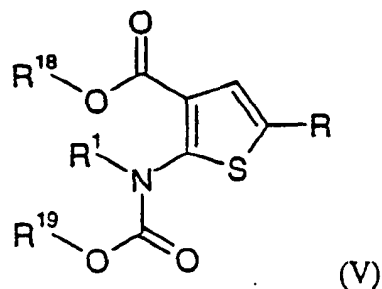
5



- 10 式 (II) 中 R 、 R^1 和 R^2 同权利要求 1 中定义,
 式 (III) 中两个 R^{17} 均代表权利要求 1 中定义的 R^9 或 Ar^3 ,
 式 (IV) 中 L 代表离去基团, R^{17} 定义同上; 或

(c) 制备其中 R^3 代表 H 的式 (I) 化合物: 使通式 (V) 化合物
 与通式 (VI) R^2NH_2 化合物反应,

15



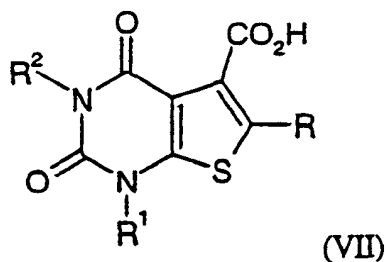
20

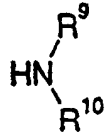
式 (V) 中 R^{18} 和 R^{19} 各自独立地代表烷基或芳基, R 和 R^1 同权利要求
 1 中定义,

式 (VI) 中 R^2 同权利要求 1 中定义; 或

- (d) 制备其中 X 为 $(C=O)NR^{10}$ 的式 (I) 化合物: 使通式 (VII)
 25 化合物与通式 (VIII) 化合物反应,

30





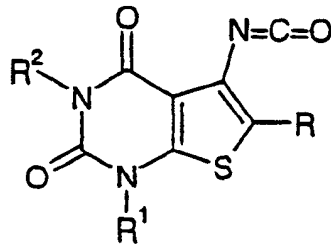
(VIII)

5

式 (VII) 中 R 、 R^1 和 R^2 同权利要求 1 中定义,
式 (VIII) 中 R^9 和 R^{10} 同权利要求 1 中定义; 或

(e) 制备其中 X 为 $\text{NH}(\text{CO})\text{NR}^{10}$ 的式 (I) 化合物: 使通式 (IX) 化合物与以上定义的式 (VIII) 化合物反应,

10



(IX)

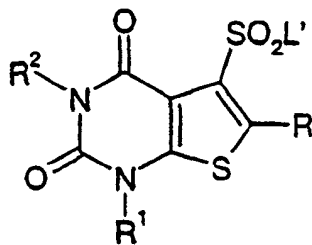
15

其中 R 、 R^1 和 R^2 同权利要求 1 中定义; 或

(f) 制备其中 X 为 $\text{NH}(\text{CO})\text{O}$ 的式 (I) 化合物: 使以上定义的式 (IX) 化合物与通式 (X) R^9OH 化合物反应, 这里 R^9 同权利要求 1 中定义; 或

20

(g) 制备其中 X 为 $\text{SO}_2\text{NR}^{10}$ 的式 (I) 化合物: 使通式 (XI) 化合物与以上定义的式 (VIII) 化合物反应,



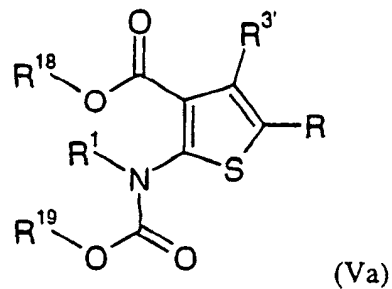
(XI)

25

其中 L' 代表离去基团, R 、 R^1 和 R^2 同权利要求 1 中定义; 或

(h) 制备其中 X 为 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 的式 (I) 化合物: 使通式 (Va) 化合物与以上定义的式 (VI) 化合物反应,

30



其中 $R^{3'}$ 代表 CO_2R^9 或 CO_2Ar^3 , R 、 R^1 、 R^{18} 和 R^{19} 同以上定义;

5 在 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g) 或 (h) 之后可以任选地将得到的式 (I) 化合物转化为另一式 (I) 化合物和/或生成其药学上适用的盐或溶剂化物。

13. 药物组合物, 该组合物含有权利要求 1~11 中任何一项所述的式 (I) 化合物或其药学上适用的盐或溶剂化物, 以及药学上适用的辅助剂、稀释剂或载体。

10 14. 制备权利要求 13 所述药物组合物的方法, 该方法包括将权利要求 1~11 中任何一项所述的式 (I) 化合物或其药学上适用的盐或溶剂化物与药学上适用的辅助剂、稀释剂或载体混合。

16. 权利要求 1~11 中任何一项所述的式 (I) 化合物或其药学上适用的盐或溶剂化物在制备用于治疗的药物中的应用。

15

噻吩并[2,3-d]嘧啶二酮类化合物及其制
法、用途和含其的药物组合物

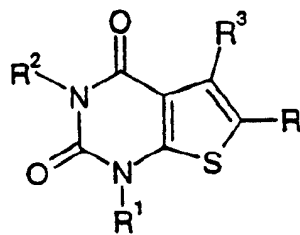
5 本发明涉及药学上有用的化合物、它们的制备方法、含有它们的药物组合物以及涉及它们应用的治疗方法。

T-细胞在免疫反应中起重要的作用，但是在自身免疫疾病中对特定的组织 T-细胞被激活，例如引起与类风湿性关节炎有关的炎症。白介素-2 (IL-2) 是 T-细胞主要的自身内分泌生长因子，因此抑制 IL-2 转录有利于自身免疫疾病的调整。在 IL-2 启动子上蛋白质核因子激活的 T-细胞-1 (NFAT-1) 转录复合体的形成对 IL-2 转录是必不可少的。因此 Y. Baine 等提出将 NFAT-1 转递的转录作为免疫调节合适的分子目标，Y. Baine 等，J. Immunol., 1995, 154, 3667-3677。

15 W. F. Michne 等在 J. Med. Chem. (1995) 38, 2557-2569 中叙述了许多喹唑啉-2,4-二酮类和吡咯并[3,4-d]嘧啶-2,4-二酮类化合物，它们可抑制受结合 NFAT-1 蛋白的 DNA 部位调节的转录。

我们现已发现了新的噻吩并[2,3-d]嘧啶二酮类化合物，它们具有药理学活性，尤其具有免疫抑制活性。

20 因此，第一方面，本发明提供了下式 (I) 化合物或其药学上适用的盐或溶剂化物，



(I)

其中 R 为 $-\text{C}(\text{O})\text{Ar}^1$ 、 $-\text{C}(\text{R}^4)(\text{R}^5)\text{Ar}^1$ 或 Ar^2 ;

25 Ar^1 为萘基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基或苯并噻吩基，它们中每 1 个均可以由 1 或多个选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素或三氟甲基的取代基任意地取代，或者 Ar^1 为由 1 个或多个选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素、三氟甲基、氨基、硝基、氰基、三氟甲氧基、苯氧

基、 $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^6)_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{CF}_3$ 、 C_1-4 烷基磺酰氨基、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{6a}$ 、 CO_2R^7 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^{8a}$ 的取代基任意取代的苯基；

R^4 代表 H 或 C_1-4 烷基；

R^5 代表 H 或 OH；

5 每个 R^6 独立地代表 H 或 C_1-4 烷基，优选甲基或乙基；

R^{6a} 代表 H、 C_1-6 烷基、芳基或芳基 C_1-4 烷基，这里芳基或在芳烷基中的芳基部分为苯基或吡啶基，它们中每 1 个均可以由 1 个或多个选自 C_1-4 烷基、 C_1-4 烷氧基、 C_1-4 烷基羰基氨基、卤素或三氟甲基的取代基任意地取代；

10 R^7 代表 H 或 C_1-4 烷基，优选甲基或乙基；

R^8 和 R^{8a} 各自独立地代表 H、 C_1-4 烷基（优选甲基或乙基）、苯基或吡啶基；

15 Ar^2 为苄基、2,3-二氢化茚基、亚氨基二氢苯并咪唑基或苈基，它们中每 1 个可以由 1 个或多个选自 OH、 C_1-4 烷基、 C_1-4 烷氧基、卤素，或三氟甲基的取代基任意地取代；

R^1 和 R^2 独立地为 H、 C_1-6 烷基、 C_3-6 链烯基、 CH_2C_3-5 环烷基或 C_3-6 环烷基；

R^3 代表 H、 $\text{X}-\text{R}^9$ 或 $\text{X}-\text{Ar}^3$ ；

20 X 代表 $\text{S}(\text{O})_n$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 、 $\text{NH}(\text{CO})\text{NR}^{10}$ 、 $\text{NH}(\text{CO})\text{O}$ 或 $\text{SO}_2\text{NR}^{10}$ ；

n 为零、1 或 2；

25 R^9 代表由 1 个或多个选自 CN、 CO_2H 、 C_1-5 烷氧基羰基、5-四唑基、 SO_2NH_2 或 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 的取代基任意取代的甲基，或者 R^9 代表 C_2-6 烷基或 C_3-6 链烯基，它们中每 1 个均可以由 1 个或多个选自以下的取代基任意地取代。OH、CN、 CO_2H 、 C_1-5 烷氧基、 C_1-5 烷氧基羰基、5-四唑基、叠氨基、邻苯二甲酰亚氨基、 SO_2NH_2 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{15}$ 或 $\text{NHSO}_2\text{R}^{16}$ ，这里 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 各自独立地代表 H 或 C_1-4 烷基， R^{15} 代表 C_1-4 烷基、 C_1-4 烷氧基、二(C_1-4 烷基)氨基，或含有直到 6 个碳原子的烷氧基亚烷基，

30 R^{16} 代表 C_1-4 烷基或三氟甲基；或者另外地，在其中 X 代表 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}$ 、 $\text{NH}(\text{CO})\text{NR}^{10}$ 或 $\text{SO}_2\text{NR}^{10}$ 的情况下， R^9 和 R^{10} 与它们所连接的氮原子一

起可以形成可由1个或多个OH基团任意取代的四~七元杂环;

R^{10} 代表 H、 C_{1-6} 烷基或如以上定义与 R^9 相连; 以及

Ar^3 为苯基、吡啶基或吡啶 N-氧化物, 它们中每1个均可以由1个或多个选自 OH、 NO_2 、 NH_2 、 $NHSO_2CF_3$ 、 C_{1-4} 烷氧基、双- C_{1-4} 烷磺酰基氨基、 C_{1-4} 烷基羰基氨基或 C_{1-4} 烷氧基羰基氨基的取代基任意地取代。

在本说明书中, 除非另有说明, 否则烷基或链烯基或取代基中的烷基或链烯基部分可以为直链或支链的。如果在链烯基中的取代基为 OH、邻苯二甲酰亚氨基、 $NR^{13}R^{14}$ 或 $NHC(O)R^{15}$, 那么该取代基不与未饱和的碳原子相连。在二(C_{1-4} 烷基)氨基中的烷基部分可以是相同或不同。

基团 R 为 $-C(O)Ar^1$ 、 $-C(R^4)(R^5)Ar^1$ 或 Ar^2 。

基团 R^4 代表 H 或 C_{1-4} 烷基, 优选甲基或乙基, 基团 R^5 代表 H 或 OH。

Ar^1 优选萘基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基或苯并噁吩基, 它们中每1个均可以由1~4个, 尤其是1或2个选自 C_{1-4} 烷基(如甲基或乙基)、 C_{1-4} 烷氧基(如甲氧基或乙氧基)、卤素(如氟、氯或溴)或三氟甲基的取代基任意地取代, 或者 Ar^1 为由1~4个, 尤其是1~2个选自 C_{1-4} 烷基(如甲基或乙基)、 C_{1-4} 烷氧基(如甲氧基或乙氧基)、卤素(如氟、氯或溴)、三氟甲基、氨基、硝基、氰基、三氟甲氧基、苯氧基、 $-CH_2N(R^6)_2$ 、 $-NHSO_2CF_3$ 、 C_{1-4} 烷基磺酰氨基、 $-NHC(O)R^{6a}$ 、 CO_2R^7 或 $-C(O)NR^8R^{8a}$ 的取代基任意取代的苯基。

最好 Ar^1 为萘基、喹啉基或苯并咪唑基, 或者为由1或2个选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤素、三氟甲基、硝基、氨基、氰基、苯氧基或 $-NHC(O)R^{6a}$ 的取代基取代的苯基。

基团 Ar^2 优选为萘基、2,3-二氢化茛基、亚氨基二苯并咪唑基或茛基, 它们中每1个可以由1~4个, 尤其是1~2个选自 OH、 C_{1-4} 烷基(如甲基或乙基)、 C_{1-4} 烷氧基(如甲氧基或乙氧基)、卤素(如氟、氯或溴)或三氟甲基的取代基任意地取代。尤其好的是2,3-二氢化茛基、亚氨基二氢苯并咪唑基和羟基取代的2,3-二氢化茛基。

R^{6a} 优选 H、 C_{1-6} (尤其是 C_{1-4}) 烷基、芳基或芳基 C_{1-4} 烷基,

这里芳基或芳基烷基中的芳基部分为苯基或吡啶基，它们中每1个均可以由1~4个，尤其是1~2个选自 C_{1-4} 烷基（如甲基或乙基）、 C_{1-4} 烷氧基（如甲氧基或乙氧基）、 C_{1-4} 烷基羰基氨基（如甲基-或乙基羰基氨基）、卤素（如氟、氯或溴）或三氟甲基的取代基任意地取代。

- 5 最好 R^{6a} 代表在芳香环上由1或2个选自甲氧基和甲基羰基氨基的取代基取代的苯基或苯基 C_{1-4} 烷基。

优选 R^1 和 R^2 独立地为H、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-4} 链烯基或 C_{3-6} 环烷基。

- 10 优选 R^1 为 C_{3-4} 烷基或 C_4 链烯基，尤其是1-甲基乙基、2-甲基丙基或2-甲基丙烯基。

优选 R^2 为H，或尤其为甲基。

R^3 代表H、 $X-R^9$ 或 $X-Ar^3$ 。

X代表 $S(O)_n$ （这里n为零、1或2）、 $C(O)NR^{10}$ 、 $C(O)O$ 、 $NH(CO)NR^{10}$ 、 $NH(CO)O$ 或 SO_2NR^{10} 。

- 15 优选 R^9 代表由CN、 CO_2H 、 C_{1-5} 烷氧基羰基、5-四唑基、 SO_2NH_2 或 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 任意取代的甲基，或者优选 R^9 代表 C_{2-6} 烷基或 C_{3-6} 链烯基，它们中每1个均可以由1~4个，尤其是1~2个选自以下的取代基任意地取代：OH、CN、 CO_2H 、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷氧基羰基、5-四唑基、叠氮基、邻苯二甲酰亚氨基、 SO_2NH_2 、 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 $NHC(O)R^{15}$ 或 $NHSO_2R^{16}$ ，这里 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 各自独立地代表H或 C_{1-4} 烷基，尤其是甲基或乙基， R^{15} 代表 C_{1-4} 烷基（尤其是甲基或乙基）、 C_{1-4} 烷氧基（尤其是甲氧基或乙氧基）、二（ C_{1-4} 烷基）氨基（尤其是二甲氨基或二乙氨基）、或含有2~4个碳原子的烷氧基亚烷基，并且 R^{16} 代表 C_{1-4} 烷基（尤其是甲基或乙基）或三氟甲基；或者，另外地，在其中X代表 $C(O)NR^{10}$ 、 $NH(CO)NR^{10}$ 或 SO_2NR^{10} 的情况下， R^9 和 R^{10} 与它们所连接的氮原子一起形成由1或2个OH基团任意取代的五-或六-元杂环。
- 20
- 25

- 30 更好是 R^9 代表由 CO_2H 或 $C(O)NR^{11}R^{12}$ 任意取代的甲基，或者 R^9 代表由1或2个选自以下的取代基任意取代的 C_{2-4} 烷基（如乙基、丙基或丁基）：OH、 CO_2H 、 C_{1-5} 烷氧基羰基（如甲氧基羰基或乙氧基羰基）、叠氮基、邻苯二甲酰亚氨基、 $NR^{13}R^{14}$ 、 $NHC(O)R^{15}$ 或 $NHSO_2R^{16}$ ，

或者 R^9 和 R^{10} 与它们所连接的氮原子一起形成由 OH 基团任意取代的五-或六-元杂环。

优选 R^{10} 代表 H、 C_{1-2} 烷基 (尤其是甲基), 或者如以上所述与 R^9 相连。

5 最好 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 各自均代表氢。

最好 R^{15} 代表甲基、甲氧基、二甲氨基或甲氧基亚甲基。

最好 R^{16} 代表甲基或三氟甲基。

10 优选 Ar^3 为苯基、吡啶基或吡啶 N-氧化物, 它们中每 1 个可以由 1 ~ 4 个, 尤其是 1 ~ 2 个选自 OH、 NO_2 、 NH_2 、 $NHSO_2CF_3$ 、 C_{1-4} 烷氧基 (尤其是甲氧基或乙氧基)、双- C_{1-4} 烷磺酰基氨基 (尤其是双- C_{1-2} 烷磺酰基氨基)、 C_{1-4} 烷基羰基氨基 (尤其是 C_{1-2} 烷基羰基氨基) 或 C_{1-4} 烷氧基羰基氨基 (尤其是 C_{1-2} 烷氧基羰基氨基) 的取代基任意地取代。

15 基团 Ar^3 最好为苯基、吡啶基或吡啶 N-氧化物, 它们中每 1 个可以由 1 或 2 个选自 OH、 NO_2 、 NH_2 、甲氧基、双-甲磺酰基氨基、甲基羰基氨基或甲氧基羰基氨基的取代基任意地取代。

本发明特别优选的化合物包括:

6 - (4 - 甲氧基苯基甲基) - 3 - 甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 - (1H,3H) - 二酮,

20 6 - (4 - 甲氧基苯基甲基) - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基 - 2 - 丙烯基) 噻吩并[2,3-d] - 嘧啶 - 2,4 - (1H,3H) - 二酮,

1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 (1H,3H) - 二酮,

25 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 (1H,3H) - 二酮,

3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 5 - [(2 - 吡啶基) 硫基] 噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 (1H,3H) - 二酮,

5 - [(3 - 羟丙基) 硫基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 (1H,3H) - 二酮,

30 4 - [(1,2,3,4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2,4 - 二氧代噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 5 - 基) 硫基]

丁酸甲酯,

4 - [(1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2, 4 - 二氧代噻吩并[2, 3 - d]嘧啶 - 5 - 基) 硫基] 丁酸,

5 4 - [(1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2, 4 - 二氧代噻吩并[2, 3 - d]嘧啶 - 5 - 基) 亚磺酰基] 丁酸甲酯,

10 4 - [(1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2, 4 - 二氧代噻吩并[2, 3 - d]嘧啶 - 5 - 基) 磺酰基] 丁酸甲酯,

4 - [(1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2, 4 - 二氧代噻吩并[2, 3 - d]嘧啶 - 5 - 基) 磺酰基] 丁酸,

15 6 - 苄基 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) 噻吩并[2, 3 - d]嘧啶 - 2, 4 - (1H, 3H) - 二酮,

3 - 甲基 - 1 - (1 - 甲基乙基) - 6 - (苄基甲基) 噻吩并[2, 3 - d]嘧啶 - 2, 4 - (1H, 3H) - 二酮,

6 - [(1 - 羟基 - 1 - 苄基) 甲基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) 噻吩并[2, 3 - d] - 嘧啶 - 2, 4 (1H, 3H) - 二酮,

20 (±) 5 - [(2 - 羟丙基) 硫基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并[2, 3 - d]嘧啶 - 2, 4 (1H, 3H) - 二酮,

1, 2, 3, 4 - 四氢 - N - (2 - 羟乙基) - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2, 4 - 二氧代噻吩并[2, 3 - d]嘧啶 - 5 - 甲酰胺,

25 (3R) - 1 - { [1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2, 4 - 二氧代噻吩并[2, 3 - d]嘧啶 - 5 - 基] 羰基 } 吡咯烷 - 3 - 醇,

30 1 - { [1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2, 4 - 二氧代噻吩并[2, 3 - d]嘧啶 - 5 - 基] 羰基 } 哌啶 - 4 - 醇,

(3R) - 1 - { [1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基)

- 6 - (1 - 萘基甲基) - 2,4 - 二氧化噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 5 - 基] 羧基} 哌啶 - 3 - 醇,

1,2,3,4 - 四氢 - N - (2 - 羟乙基) - 3, N - 二甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2,4 - 二氧化噻吩并[2,3-d] 嘧啶 - 5 - 甲酰胺,

2 - {[1,2,3,4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2,4 - 二氧化噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 5 - 基]甲酰氨基} 乙酸,

3 - {[1,2,3,4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2,4 - 二氧化噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 5 - 基]甲酰氨基} 丙酸,

2 - {[1,2,3,4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2,4 - 二氧化噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 5 - 基]甲酰氨基} 乙酰胺,

1 - {[1,2,3,4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2,4 - 二氧化噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 5 - 基]羧基} 吡咯烷,

1,2,3,4 - 四氢 - N - (2 - 羟乙基) - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2,4 - 二氧化噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 5 - 磺酰胺,

5 - [(3 - 甲氧基苯基) 硫基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 - (1H,3H) - 二酮,

5 - [(3 - 羟基苯基) 硫基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 - (1H,3H) - 二酮,

5 - [(3 - 羟基苯基) 亚磺酰基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 - (1H,3H) - 二酮,

5 - [(3 - 羟基苯基) 磺酰基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 - (1H,3H) - 二酮,

- 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 5 - [(3 - 硝基苯基) 硫基] 噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 - (1H,3H) - 二酮,
- 5 - [(3 - 氨基苯基) 硫基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 - (1H,3H) - 二酮,
- 5 5 - {[3 - {(双 - 甲磺酰基) 氨基} 苯基] 硫基} - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 - (1H,3H) - 二酮,
- 5 - [(3 - 甲氧基羰基氨基苯基) 硫基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 - (1H,3H) - 二酮,
- 10 3H) - 二酮,
- 5 - [(3 - 乙酰氨基苯基) 硫基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 - (1H,3H) - 二酮,
- 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 5 - [(4 - 硝基苯基) 硫基] 噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 - (1H,3H) - 二酮,
- 15 - 硝基苯基) 硫基] 噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 - (1H,3H) - 二酮,
- 5 - [(4 - 氨基苯基) 硫基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 - (1H,3H) - 二酮,
- 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 5 - [(5 - 硝基吡啶 - 2 - 基) 硫基] 噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 - (1H,3H) - 二酮,
- 20 - 二酮,
- 2 - {[1,2,3,4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2,4 - 二氧代噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 5 - 基] 硫基} 吡啶 N - 氧化物,
- 5 - [(3 - 叠氨基丙基) 硫基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 - (1H,3H) - 二酮,
- 25 - 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 - (1H,3H) - 二酮,
- 5 - [(3 - 氨基丙基) 硫基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 - (1H,3H) - 二酮,
- N - {3 - [(1,2,3,4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2,4 - 二氧代噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 5 - 基) 硫基] 丙基} 乙酰胺,
- 30 硫基] 丙基} 乙酰胺,
- N - {3 - [(1,2,3,4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) -

6 - (1 - 萘基甲基) - 2,4 - 二氧化噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 5 - 基) 硫基]丙基} - N',N' - 二甲基脲,

N - {3 - [(1,2,3,4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2,4 - 二氧化噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 5 - 基)

5 硫基]丙基} - 甲氧基乙酰胺,

N - {3 - [(1,2,3,4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2,4 - 二氧化噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 5 - 基)

硫基]丙基}氨基甲酸甲酯,

N - {3 - [(1,2,3,4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) -

10 6 - (1 - 萘基甲基) - 2,4 - 二氧化噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 5 - 基) 硫基]丙基}甲磺酰胺,

N - {3 - [(1,2,3,4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2,4 - 二氧化噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 5 - 基)

硫基]丙基}三氟甲磺酰胺,

15 5 - {[3 - (1,3 - 二氢 - 1,3 - 二氧化 - 2H - 异吲哚 - 2 - 基) 丙基]硫基} - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 (1H,3H) - 二酮,

N - (2 - 羟乙基) - N' - [1,2,3,4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2,4 - 二氧化噻吩并[2,3-d]

20 嘧啶 - 5 - 基) | 脲,

[1,2,3,4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2,4 - 二氧化噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 5 - 基] 氨基甲酸 2 - 羟乙酯,

N - (2 - 羟乙基) - N - 甲基 - N' - [1,2,3,4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2,4 - 二氧化噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 5 - 基) | 脲,

25 6 - [(1 - 羟基 - 1 - (3 - 氟苯基))甲基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) 噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 - (1H,3H) - 二酮,

6 - [(3 - 氟苯基)甲基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) 噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 - (1H,3H) - 二酮,

30 6 - [(1 - 羟基 - 1 - (2 - 溴苯基))甲基] - 3 - 甲基 - 1 - (2

- 甲基丙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
6-[(1-羟基-1-(2-甲基苯基))甲基]-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
6-[(1-羟基-1-(3-氟苯基))甲基]-3-甲基-1-
- 5 (2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
6-[(1-羟基-1-(3-三氟甲基苯基))甲基]-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
6-[(1-羟基-1-(3-苯氧基苯基))甲基]-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
- 10 6-[(1-羟基-1-(1-萘基))甲基]-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
6-[(1-羟基-1-(6-喹啉基))甲基]-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
6-[(1-羟基-1-(4-喹啉基))甲基]-3-甲基-1-(2-
- 15 -甲基丙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
(±)6-[1-(苯并[b]咪唑-2-基)-1-羟甲基]-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
6-[(1-羟基-1-(2-氯-6-氟苯基))甲基]-3-甲基-
- 20 -1-(2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
6-[(1-羟基-1-苯基)乙基]-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
6-[(1-羟基-1-(4-三氟甲基苯基))甲基]-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
- 25 (±)6-(2,3-二氢-1-羟基-1H-茛基)-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
6-[(1-羟基-1-(2-喹啉基))甲基]-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
6-(1-羟基-1-[3-喹啉基]甲基)-3-甲基-1-(2-
- 30 甲基丙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
6-(2-溴苯基甲基)-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩并

- [2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
 6-(2-甲基苯基甲基)-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩
 并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
 6-(3-氟基苯基甲基)-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩
 5 并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
 6-(3-三氟甲基苯基甲基)-3-甲基-1-(2-甲基丙基)
 噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
 6-(3-苯氧基苯基甲基)-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻
 吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
 10 3-甲基-1-(2-甲基丙基)-6-(4-喹啉基甲基)噻吩并
 [2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
 3-甲基-1-(2-甲基丙基)-6-(6-喹啉基甲基)噻吩并
 [2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
 3-甲基-1-(2-甲基丙基)-6-(2-喹啉基甲基)噻吩并
 15 [2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,三氟乙酸盐,
 6-(2-苯并[b]咪唑基甲基)-3-甲基-1-(2-甲基丙基)
 噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
 6-(2-氯-6-氟苯基甲基)-3-甲基-1-(2-甲基丙基)
 噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
 20 6-(1-苯基乙基)-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩并[2,
 3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
 6-(4-三氟甲基苯基甲基)-3-甲基-1-(2-甲基丙基)
 噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
 (±)6-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-甲基-1-(2-
 25 -甲基丙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,
 6-(3-亚氨基-1,3-二氢-苯并[c]咪唑-1-基)-3-甲
 基-1-(2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二
 酮,
 2-[(1,2,3,4-四氢-3-甲基-1-(2-甲基丙基)-2,4
 30 -二氧代噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-基)甲基]苯甲酰胺,
 (±)6-(1-羟基-1-[1-萘基]甲基)-5-([3-羟丙基]

硫基) - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) 噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4
(1H,3H) - 二酮,

3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基羰基) 噻吩并[2,
3-d]嘧啶 - 2,4 (1H,3H) - 二酮,

5 (±) - 5 - [(3 - 羟丁基) 硫基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙
基) - 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 (1H,3H) -
二酮,

6 - (3 - 氟苯基) 甲基 - 5 - [(3 - 羟丙基) 硫基] - 3 - 甲基 -
1 - (2 - 甲基丙基) 噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 (1H,3H) - 二酮,

10 5 - [(5 - 氨基 - 2 - 吡啶基) 硫基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基
丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 (1H,3H)
- 二酮,

1,2,3,4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - 苯基甲基
- 2,4 - 二氧化噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 5 - 羧酸乙酯,

15 1,2,3,4 - 四氢 - 3,N,N - 三甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 -
苯基甲基 - 2,4 - 二氧化噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 5 - 甲酰胺,

6 - [1 - 羟基 - (4 - 硝基苯基) 甲基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲
基丙基) 噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 (1H,3H) - 二酮,

20 6 - (4 - 硝基苯基甲基) - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) 噻吩
并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 (1H,3H) - 二酮,

6 - (4 - 氨基苯基甲基) - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) 噻吩
并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 - (1H,3H) - 二酮,

25 4 - (3,4 - 二甲氧基苯基) - N - {4 - [(1,2,3,4 - 四氢 - 3
- 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 2,4 - 二氧化噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 6
- 基) 甲基] 苯基} - 丁酰胺, 和

3 - 乙酰氨基 - N - (4 - [1,2,3,4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2
- 甲基丙基) - 2,4 - 二氧化噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 6 - 基) 甲基] 苯基)
苯甲酰胺。

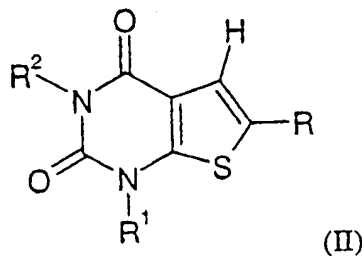
本发明还提供了制备式(I)化合物的方法, 该方法包括:

30 (a) 制备其中 X 为 SO₂ 的式(I)化合物: 在合适的氧化剂(如 3
- 氯过苯甲酸)和合适的溶剂(如二氯甲烷)存在下, 于例如 0 °C - 环

境温度 (20 °C) 下, 使其中 X 为 $S(O)_n$ (n 为零或 1) 的式 (I) 化合物氧化; 或

(b) 制备其中 X 为 SO 的式 (I) 化合物: 在合适量适当的氧化剂 (如过硫酸氢钾, 商业上以商品名 OXONE 出售) 存在下, 于合适的溶剂 (如含水甲醇) 中, 于例如环境温度下使其中 X 为 S 的式 (I) 化合物氧化; 或

(c) 制备其中 X 为 S 的式 (I) 化合物: 在二异丙基氨基化锂存在下, 于 -78 °C ~ 50 °C 使通式 (II) 化合物与通式 (III) $R^{17}-S-S-R^{17}$ 化合物反应, 或与通式 (IV) $L-S-R^{17}$ 反应,

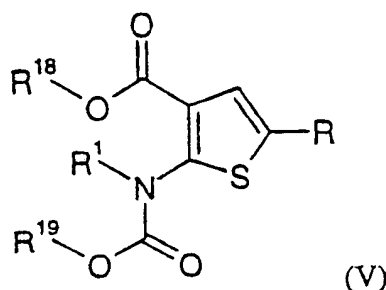


15 式 (II) 中 R、 R^1 和 R^2 定义同上,

式 (III) 中 2 个 R^{17} 均代表以上定义的 R^9 或 Ar^3 ,

式 (IV) 中 L 代表离去基团如芳基亚磺酸酯, R^{17} 定义同上; 或

20 (d) 制备其中 R^3 代表 H 的式 (I) 化合物: 在合适的溶剂 (如乙醇) 中, 于例如升高的温度和压力下使通式 (V) 化合物与通式 (VI) R^2NH_2 化合物反应,

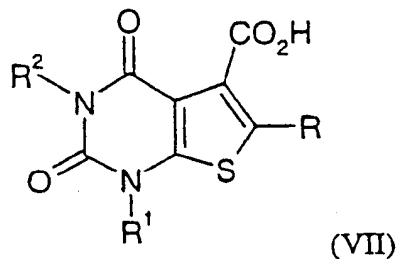


30 式 (V) 中 R^{18} 和 R^{19} 各自独立地代表烷基 (如乙基) 或芳基, R 和 R^1 定义同上,

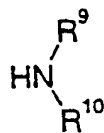
式 (VI) 中 R^2 定义同上; 或

(e) 制备其中 X 为 $C(O)NR^{10}$ 的式 (I) 化合物: 在 1 - (3 - 二甲氨基丙基) - 3 - 乙基碳二亚胺和 1 - 羟基苯并三唑水合物的存在下, 使通式 (VII) 化合物与通式 (VIII) 化合物反应,

5



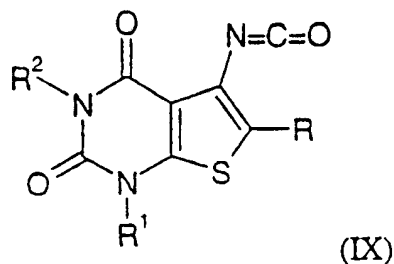
10



15 式 (VII) 中 R、 R^1 和 R^2 定义同上,
式 (VIII) 中 R^9 和 R^{10} 定义同上;

(f) 制备其中 X 为 $NH(CO)NR^{10}$ 的式 (I) 化合物: 在合适的溶剂 (如甲苯) 存在下, 使通式 (IX) 化合物与以上定义的式 (VIII) 化合物反应,

20



25

其中 R、 R^1 和 R^2 定义同上; 或

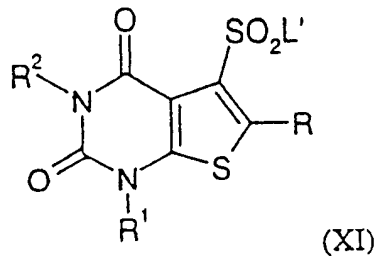
(g) 制备其中 X 为 $NH(CO)O$ 的式 (I) 化合物: 在溶剂 (如甲苯) 存在下, 使以上定义的式 (IX) 化合物与通式 (X) R^9OH 化合物反应,

30 其中 R^9 定义同上; 或

(h) 制备其中 X 为 SO_2NR^{10} 的式 (I) 化合物: 在溶剂 (如二氯

甲烷)存在下,使通式(XI)化合物与以上定义的式(VIII)化合物反应,

5

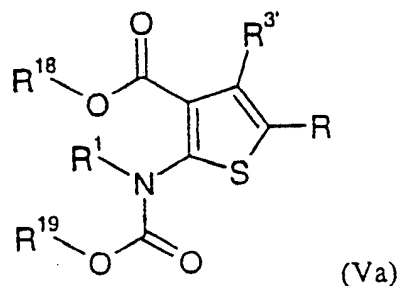


其中L'代表离去基团如卤原子(如氯),

10 R、R¹和R²定义同上;或

(i)制备其中X为C(O)O的式(I)化合物:在合适的溶剂(如乙醇)存在下,于例如升高的温度和压力下,使通式(Va)化合物与以上定义的式(VI)化合物反应,

15



20

其中R^{3'}代表CO₂R⁹或CO₂Ar³,

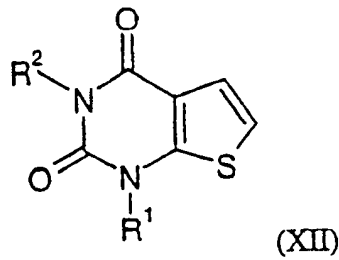
R、R¹、R¹⁸和R¹⁹定义同上;

并且任意地在(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)或(i)之后可将得到的式(I)化合物转变成另一式(I)化合物和/或形成它们的药学上适用的盐或溶剂化物。

25

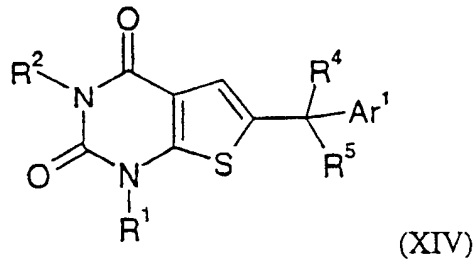
其中R为-C(=O)Ar¹的式(II)化合物可以方便地制得:在三氯化铝和溶剂(如1,2-二氯乙烷)存在下,于回流条件,使通式(XII)化合物与通式(XIII)Ar¹COCl化合物反应,

30



其中 R^1 和 R^2 定义同上,

或者另一方法是: 在高锰酸钾和 1, 4, 17, 10, 13, 16 - 六氧杂环十八碳烷
(商业上以“18 - 冠 - 6”商品名出售)存在下, 于溶剂(如二氯甲烷)
10 中, 在环境温度下, 使通式 (XIV) 化合物氧化,

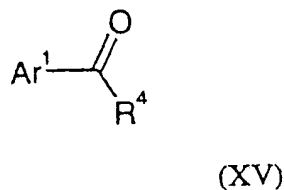


其中 R^4 代表 H,

R^5 代表 OH,

R^1 和 R^2 定义同上。

20 其中 R^5 为 OH、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 和 Ar^1 定义同上的式 (XIV)
化合物可以按下法制得: 在二异丙基氨基化锂存在下, 于温度 $-78\text{ }^\circ\text{C} -$
 $50\text{ }^\circ\text{C}$, 使以上定义的式 (XII) 化合物与通式 (XV) 化合物反应,



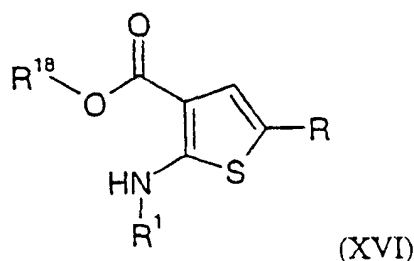
其中 R^4 的定义同上。

30 其中 R^5 为 H、 R^1 、 R^2 、 R^4 和 Ar^1 定义同上的式 (XIV) 化合物
可以容易地制得: 在三乙基硅烷和三氟乙酸存在下, 于环境温度, 使其
中 R^5 为 OH 的相应式 (XIV) 化合物还原。

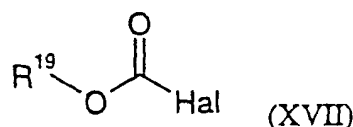
其中 R 为 Ar^2 的式 (II) 化合物可以按下法制得: 在二异丙基氨基化锂和任选的三氯化铯 (III) 存在下, 于 $-78\text{ }^\circ\text{C} \sim 50\text{ }^\circ\text{C}$, 使以上定义的式 (XII) 化合物与 2,3-二氢-1-茛酮、2,3-二氢-2-茛酮、9-茛酮或 1-茛酮反应, 然后再在例如三乙基硅烷和三氟乙酸存在下进行还原。

式 (V) 化合物可以方便地制得: 在合适的碱 (如三乙胺) 和溶剂 (如二氯甲烷) 存在下, 使通式 (XVI) 化合物与通式 (XVII) 化合物反应,

10



15 其中 R、 R^1 和 R^{18} 定义同上,

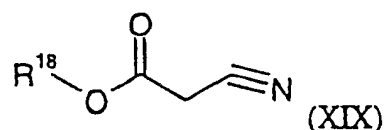


20 其中 R^{19} 定义同上,

Hal 为卤原子 (如氯)。

其中 R^1 为 H 的式 (XVI) 化合物可以按下法制得: 在合适的溶剂 (如二甲基甲酰胺) 中, 使通式 (XVIII) $R-CH_2CHO$ 化合物 (其中 R 定义同上) 与通式 (XIX) 化合物和元素硫反应,

25



其中 R^{18} 定义同上。

30 其中 R^1 为 CH_2C_{1-5} 烷基、 CH_2C_{2-5} 链烯基或 CH_2C_{3-5} 环烷基的式 (XVI) 化合物可以按下法制得: 在没有溶剂的情况下, 使其中 R^1 为 H

的相应式 (XVI) 化合物与通式 (XX) R^2CO_2H 和还原剂如硼氢化钠反应,

式 (XX) 中, R^{20} 代表 C_1-5 烷基、 C_2-5 链烯基或 C_3-5 环烷基。

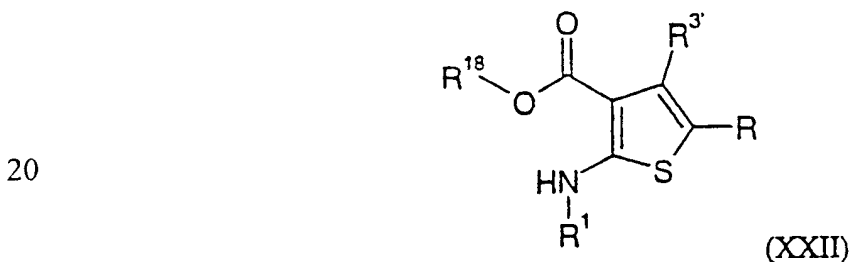
其中 R^1 为 C_1-6 烷基或 C_3-6 环烷基的式 (XVI) 化合物可以方便地制得: 在溶剂 (如甲苯) 和催化剂 (甲苯磺酸) 存在下, 于回流条件, 使其中 R^1 为 H 的相应式 (XVI) 化合物与通式 (XXI) 化合物反应, 接着与还原剂 (如硼氢化钠) 反应,



其中基团 R^{21} 均为甲基或乙基,

R^{22} 和 R^{23} 各自独立地代表氢原子或烷基, 或者一起形成烷基环, R^{22} 和 R^{23} 中的碳原子总数合计不超过 5。

15 式 (Va) 化合物可以按式 (V) 化合物同样的方法制得, 但是用通式 (XXII) 化合物代替式 (XVI) 化合物,



其中 R 、 R^1 、 $R^{3'}$ 和 R^{18} 定义同上。

25 其中 R^1 为 H 的式 (XXII) 化合物可以按下法制得: 在合适的溶剂中, 使通式 (XXIII) $RCH_2C(O)R^{3'}$ 化合物 (其中 R 和 $R^{3'}$ 定义同上) 与以上定义的式 (XIX) 化合物和元素硫反应。

其中 R^1 不是氢的式 (XXII) 化合物可以按上述制备其中 R^1 不是氢的式 (XVI) 化合物类似的方法制得。

30 式 (VII) 化合物可以按下法制得: 在二异丙基氨基化锂存在下, 在例如四氢呋喃中, 于 $-78\text{ }^\circ\text{C} \sim 50\text{ }^\circ\text{C}$, 在加压下使上述式 (II) 化合物与二氧化碳反应。

式 (IX) 化合物可以容易地制得: 在溶剂如三乙胺和甲苯混合物存在下, 使上述式 (VII) 化合物与磷酸叠氮二苯酯 $(C_6H_5O)_2P(O)N_3$ 反应。

其中 L' 代表卤原子 (如氯) 的式 (XI) 化合物可以按下法制得:
5 在溶剂如二氯甲烷存在下, 使上述式 (II) 化合物与二异丙基氨基化锂和二氧化硫反应, 生成的中间体再与 N - 氯琥珀酰亚胺和含水盐酸反应。

应用一般的方法, 可以将式 (I) 化合物转化为另一式 (I) 化合物。例如, 其中 Ar^3 为硝基苯基的式 (I) 化合物可以转化成其中 Ar^3 为氨基苯基的式 (I) 化合物, 其方法是应用铁粉和氯化铵于乙醇中在回流条件下进行还原; 或者, 其中 Ar^3 为吡啶基的式 (I) 化合物可以转化成其中 Ar^3 为吡啶 N - 氧化物的式 (I) 化合物, 其方法是在溶剂如二氯甲烷中使其与 3 - 氯过苯甲酸反应。

式 (III)、(IV)、(VI)、(VIII)、(X)、(XII)、
15 (XIII)、(XV)、(XVII)、(XVIII)、(XIX)、(XX)、(XXI) 和 (XXIII) 或者是市场上可以买到的, 在文献上是已知的, 或者可以用已知方法容易地制得。

熟悉本技术领域的专业人员明白, 在以上所述方法中中间体化合物的官能团 (如羟基、氨基或羧基) 需要用保护基保护。本发明化合物制备的最后步骤包括脱去 1 个或多个保护基。官能团的保护和脱保护在
20 “Protective Groups in Organic Chemistry”(由 J. W. F. McOmie 出版, Plenum Press (1973)) 和 “Protective Groups in Organic Synthesis” (第二版, T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Wiley - Interscience (1991)) 中有充分的叙述。

上述式 (I) 化合物可以转变成药学适用的盐或其水合物, 优选酸
25 加成盐如盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、乙酸盐、富马酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、草酸盐、甲磺酸盐或对甲苯磺酸盐, 或碱金属盐如钠或钾盐。

某些式 (I) 化合物能够以立体异构形式存在。应该懂得, 本发明
30 包括式 (I) 化合物所有的几何异构体和光学异构体以及它们的混合物 (包括外消旋物)。互变异构和它们的混合物也是本发明的一个方面。

异构体可以用一般的方法（例如层析或分级结晶法）进行拆解或分离。对映异构体可以用一般的方法（如手性 HPLC），通过析分外消旋体或所述化合物的其它混合物的方法进行分离。另外，所需的光学异构体可以在不引起外消旋作用的条件下，通过合适的具有旋光活性的起始原料的反应制得，或通过衍生化例如与同手性酸反应，然后用一般方法（如 HPLC、在二氧化硅上进行层析）分离非对映衍生物，或者用非手性起始原料与手性试剂进行制备。所有的立体异构体均包括在本发明的范围内。

本发明化合物可以用一般方法从它们的反应混合物中分离。

10 由于本发明化合物具有药理学活性，因此它们可用于人或非人动物。它们适合作为药物用于自身免疫疾病、痰症、增殖性疾病和超增殖性疾病以及免疫学介导的疾病（包括移植器官或组织的排斥反应和获得性免疫缺陷综合症（AIDS））的（预防）治疗。

上述疾病的例子包括：

15 (1)（呼吸道）可逆性阻塞气道疾病，包括哮喘，如支气管哮喘、变应性哮喘、内因性哮喘、外因性哮喘和尘埃性哮喘，尤其是慢性或慢性顽固性哮喘（如晚期哮喘和气道过度反应）；支气管炎；急性、变应性、萎缩性鼻炎和慢性鼻炎，包括干酪性鼻炎、肥厚性鼻炎、脓性鼻炎、干性鼻炎和药物性鼻炎；膜性鼻炎，包括格鲁布性鼻炎、纤维蛋白性鼻炎和假膜性鼻炎以及腺病性鼻炎；季节性鼻炎，包括神经性鼻炎（枯草热）和血管舒缩性鼻炎；农民肺和有关的疾病，纤维化肺和自发的间质性肺炎；

20 (2)（骨和关节）类风湿性关节炎、血清反应阴性的脊柱关节病（包括关节强硬性脊椎炎、牛皮癣关节炎和莱特尔氏病）、贝切特氏病、斯耶格伦氏综合症和全身硬化病；

(3)（皮肤）牛皮癣、特应性皮炎、接触性皮炎和其他湿疹性皮炎、皮脂溢性皮炎、扁平苔癣、天疱疮、大疱天疱疮、大疱性表皮松解、荨麻疹、着色性干皮病、脉管炎、红斑、皮肤嗜曙红细胞增多、眼色素层炎、斑秃和春季结膜炎；

30 (4)（肠胃道）腹腔疾病、直肠炎、嗜酸性胃肠炎、肥大细胞病、节段性回肠炎、溃疡性结肠炎、与食物有关的变应性（食物离开肠之后

其影响仍久远)，例如偏头痛、鼻炎和湿疹；

(5) (其他组织和全身性疾病) 多发性硬化病、动脉粥样硬化、获得性免疫缺陷综合症 (AIDS)、红斑狼疮、全身狼疮、红斑、淋巴瘤性甲状腺肿、重症肌无力、I型糖尿病、肾病综合症、嗜曙红性筋膜炎、高免疫球蛋白综合症、结节性麻风、赛塞利综合症 (红皮病) 和特发性血小板减少性紫癜；

(6) (移植变异性排异反应) 急性和慢性移植变异性排异反应，如肾、心脏、肝、肺、骨、髓、皮肤和角膜移植的排异反应；对抗宿主的慢性移植疾病。

10 本发明化合物还适用于作为抗菌剂，因此可用于治疗由致病微生物引起的疾病。

因此，本发明提供了如以上所述可用于治疗的式 (I) 化合物或其药学上适用的盐或溶剂化物。

15 另一方面，本发明还提供了应用以上所述式 (I) 化合物或其药学上适用的盐或溶剂化物制备用于治疗的药物。

本发明还提供了影响免疫抑制作用的方法，该方法包括给患者施用有效量的以上所述式 (I) 化合物或其药学上适用的盐或溶剂化物。

20 本发明也提供了治疗可逆性阻塞气道疾病或降低其危险的方法，或抢救处在该疾病危险之中的方法，该方法包括给患者施用治疗有效量的上述式 (I) 化合物或其药学上适用的盐或溶剂化物。

对于以上所述治疗用途，当然，施用的剂量应随应用的化合物、给药方式、希望的治疗情况以及所患的疾病而改变。

25 可以应用式 (I) 化合物及其药学上适用的盐和溶剂化物自身，但是通常施用其药物组合物，组合物中将式 (I) 化合物/盐/溶剂化物 (有效成分) 与药学上适用的辅助剂、稀释剂或载体一起配伍。根据施用的方式，以总的组合物重量为基础，药物组合物优选含有 0.05 - 99 % 重量，更好含有低于 80 % 重量 (如 0.10 - 70 % 重量)，最好含有低于 50% 重量的有效成分，所有的百分比为重量百分比。

30 因此，本发明也提供了含有上述式 (I) 化合物或其药学上适用的盐或溶剂化物以及药学上适用的辅助剂、稀释剂或载体的药物组合物。

本发明还提供了制备本发明药物组合物的方法，该方法包括将上述

式 (I) 化合物或其药学上适用的盐或溶剂化物与药学上适用的辅助剂、稀释剂或载体一起进行混合。

本发明的药物组合物可以溶液剂、混悬液剂、七氟烷烃气溶胶剂和干粉制剂局部应用 (如对肺和/或气道或皮肤) ; 或系统给药, 例如以片剂、胶囊剂、糖浆剂、粉剂或颗粒剂形式口服给药, 或以溶液剂或混悬液剂形式经胃肠道给药, 或皮下给药, 或以栓剂形式经直肠给药, 或经皮肤给药。

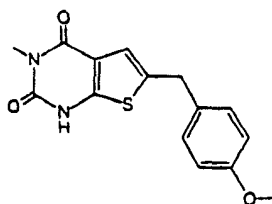
以下实施例详细叙述本发明, 实施例中应用了以下缩写形式: m. p. = 熔点, NMR = 核磁共振谱, MS = 质谱以及 h = 小时。

10

实施例 1

6 - (4 - 甲氧基苯基甲基) - 3 - 甲基噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 2, 4 (1H, 3H) - 二酮

15



a) 3 - (4 - 甲氧基苯基) 丙醛

向搅拌的氯铬酸吡啶鎓 (29 g) 在二氯甲烷 (250 ml) 的混悬液中加入 3 - (4 - 甲氧基苯基) 丙 - 1 - 醇 (15.02 g) 的二氯甲烷 (100 ml) 溶液。将混合物搅拌 2 小时然后经硅藻土垫过滤。残余物用乙醚 (3 × 500 ml) 洗涤, 合并的液体在减压下蒸发。残留的油状物经真空蒸馏纯化得到小标题化合物 (6.81 g), 为油状物。

25

MS (EI) 164 (M⁺), 121 (BP)

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.75 (2H, t); 2.91 (2H, t); 3.79 (3H, s); 6.84 (2H, d); 7.12 (2H, d); 9.81 (1H, s).

b) 2 - 氨基 - 5 - (4 - 甲氧基苯基甲基) - 3 - 噻吩羧酸乙酯

在 20 分钟内向搅拌的氟基乙酸乙酯 (3.4 g), 硫 (0.975 g) 和三乙胺 (3.00 ml) 在二甲基甲酰胺 (10 ml) 的溶液中分次加入 3 - (4

- 甲氧基苯基) 丙醛 (5.17 g)。3 小时后, 混合物用水 (400 ml) 稀释并用乙酸乙酯 (2 × 250 ml) 萃取。有机萃取液经无水硫酸镁干燥, 过滤和减压蒸发。残余物经硅胶柱层析纯化, 用乙酸乙酯 : 石油醚 (1 : 3) 洗脱, 得到小标题化合物 (7.08 g)。

5 MS (EI) 291 (M⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.33 (3H, t); 3.79 (3H, s); 3.85 (2H, s); 4.24 (2H, q); 5.79 (2H, s, br); 6.68 (1H, s); 6.84 (2H, d); 7.13 (2H, d).

10 c) N - [3 - 乙氧基羰基 - 5 - (4 - 甲氧基苯基甲基) - 2 - 噻吩基]
- O - 乙基氨基甲酸酯

在 0 - 5 °C 向搅拌的 2 - 氨基 - 5 - (4 - 甲氧基苯基甲基) - 3 - 噻吩羧酸乙酯 (3.00 g) 和吡啶 (4.00 ml) 在二氯甲烷 (30 ml) 的溶液中加入氯甲酸乙酯 (1.00 ml)。45 分钟后, 混合物用盐酸 (10 %, 50 ml) 洗涤。水相再用二氯甲烷 (30 ml) 萃取。合并的有机萃取液经
15 无水硫酸镁干燥, 过滤和减压蒸发。残余物经硅胶柱层析纯化, 用乙醇 : 二氯甲烷梯度洗脱液 (1:19 - 1:3) 洗脱, 得到小标题化合物 (5.61 g)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.29-1.37 (6H, m); 3.79 (3H, s); 3.95 (2H, s); 4.22-4.32 (4H, m); 6.82-6.85 (3H, m); 7.15 (2H, d); 10.13 (1H, s, br).

20 d) 6 - (4 - 甲氧基苯基甲基) - 3 - 甲基噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 2, 4
(1H, 3H) - 二酮

将甲胺 (8 ml) 通入冷的 N - [3 - 乙氧基羰基 - 5 - (4 - 甲氧基苯基甲基) - 2 - 噻吩基] - O - 乙基氨基甲酸酯 (0.93 g) 的乙醇 (15 ml) 溶液中。所得的溶液在密封的耐压容器中于 120 °C 加热 16 小时。
25 在减压下蒸除溶剂, 残余物与乙醚一起研磨得到标题化合物 (0.31 g), 为固体。

MS (EI) 291 (M⁺)

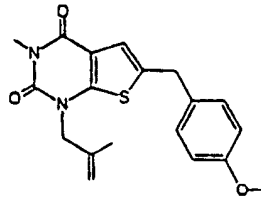
¹H NMR (DMSO-D₆) δ 3.17 (3H, s); 3.73 (3H, s); 4.01 (2H, s); 6.87-6.91 (3H, m); 7.19 (2H, d); 12.10 (1H, s, br).

30

实施例 2

6 - (4 - 甲氧基苯基甲基) - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基 - 2 - 丙烯基) 噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 2, 4 (1H, 3H) - 二酮

5



向搅拌的碳酸钾 (0.203 g) 和 6 - (4 - 甲氧基苯基甲基) - 3 - 甲基噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 2, 4 (1H, 3H) - 二酮 (0.15 g) 在丙酮 (5 ml) 的混悬液中加入 1 - 溴 - 2 - 甲基 - 2 - 丙烯 (0.055 ml) 。于室温 16 小时后, 混合物用饱和的氯化钠水溶液稀释, 并用乙酸乙酯萃取。有机萃取液经无水硫酸镁干燥, 过滤和减压浓缩。残余物经硅胶柱层析纯化, 用乙酸乙酯 : 石油醚 (1 : 3, 3 : 7, 7 : 13 梯度) 洗脱, 得到标题化合物 (0.11 g) 。

15

m. p. 111 °C.

MS (EI) 356 (M⁺)

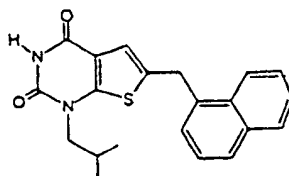
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.75 (3H, s); 3.43 (3H, s); 3.81 (3H, s); 4.00 (2H, s); 4.48 (2H, s); 4.83 (1H, s); 4.98 (1H, s); 6.86 (2H, d); 7.02 (1H, s); 7.14 (2H, d).

20

实施例 3

1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 2, 4 (1H, 3H) - 二酮

25



a) 3 - (1 - 萘基) 丙酸

30

向 3 - (1 - 萘基) 丙烯酸 (50.0 g) 的四氢呋喃 (500 ml) 混悬液中加入 10 % 钨 - 炭 (1.00 g) 。混合物于 6 个大气压下氢化 18 小时,

然后经硅藻土垫过滤，并用乙酸乙酯（ 3×100 ml）洗涤。滤液在减压下蒸发得到小标题化合物（50.0 g），为固体。

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6) δ 2.65 (2H, t); 3.30 (2H, t); 7.37-7.46 (2H, m); 7.49-7.60 (2H, m); 7.79 (1H, d); 7.93 (1H, d); 8.07 (1H, d); 12.10 (1H, s, br).

5

b) 2-氨基-5-(1-萘基甲基)-3-噻吩羧酸乙酯

向搅拌的3-(1-萘基)丙酸（8.50 g）在无水二氯甲烷（100 ml）和二甲基甲酰胺（0.1 ml）的混悬液中滴加草酰氯（7.40 ml）的无水二氯甲烷（50 ml）溶液。2小时后，所得溶液在减压下蒸发，残余的油状物于50 °C真空干燥4小时。

油状物再溶于无水四氢呋喃（45 ml）中，并加到10%钯-炭（0.50g）和无水2,6-二甲基吡啶（5.82 ml）在无水四氢呋喃（30 ml）的混合液中。混合物在2个大气压下氢化4天，然后经硅藻土垫过滤。滤液在减压下蒸发，残余的油状物经真空干燥得到固体。

15 该固体再溶于无水二甲基甲酰胺（20 ml）中。加入氰基乙酸乙酯（4.53 ml）和硫（1.36 ml），混合物于50 °C在氮气下搅拌2小时。依次加入水（300 ml）和饱和氯化钠溶液（50 ml），混合物用乙醚（ 3×300 ml）萃取。合并的有机萃取液经无水硫酸镁干燥，过滤和减压蒸发。残余物经硅胶柱层析纯化，用乙醚：己烷（2:3）洗脱得到小标题化合物（11.00 g）。

MS (APCI) 312.1 ((M+H)⁺),

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- D_6) δ 1.20 (3H, t); 4.12 (2H, q); 4.35 (2H, s); 6.56 (1H, s); 7.08 (2H, s, br); 7.41-7.56 (4H, m); 7.84 (1H, d); 7.90-7.96 (1H, m); 8.09-8.13 (1H, m).

25 c) 2-(2-甲基丙基)氨基-5-(1-萘基甲基)-3-噻吩羧酸乙酯

于0 °C和搅拌下，在5小时内向2-氨基-5-(1-萘基甲基)-3-噻吩羧酸乙酯（5.50 g）的2-甲基丙酸（40 ml）溶液中分10份将硼氢化钠（1.3 g）加入。混合物于室温搅拌16小时，然后在8小时内再分10份加入硼氢化钠（1.8 g），并再次连续搅拌16小时。将溶液倒入水（1000 ml）中，用碳酸氢钠中和，并用乙酸乙酯（ 2×500 ml）

萃取。有机萃取液经无水硫酸镁干燥，过滤和减压蒸发。残余物经硅胶柱层析纯化，用乙醚：己烷（1：3）洗脱得到小标题化合物（6.20 g）。

m. p. 57 - 59 °C

MS (APCI) 368.1 ((M+H)⁺),

5 ¹H NMR (DMSO-D₆) δ 0.86 (6H, d); 1.22 (3H, t); 1.66-1.92 (1H, m); 2.91 (2H, dd); 4.14 (2H, q); 4.40 (2H, s); 6.70 (1H, s); 7.43-7.57 (4H, m); 7.84 (1H, dd); 7.92-7.95 (1H, m); 8.11-8.14 (1H, m).

d) N'-乙酰基-N-(2-甲基丙基)-N-[3-乙氧基羰基-5-
10 - (1-萘基甲基)-2-噻吩基]脲

向搅拌的氰酸银（2.37 g）在无水甲苯（50 ml）的混悬液中加入乙酞氯（1.08 ml）。1小时后，加入2-(2-甲基丙基)氨基-5-(1-萘基甲基)-3-噻吩羧酸乙酯（4.646 g），并继续搅拌16小时。将混合物过滤，固体残余物用乙醚（50 ml）洗涤。合并的液体在
15 减压下蒸发，残余物经硅胶柱层析纯化，用乙醚：己烷（1：1）洗脱得到小标题化合物（5.05 g），为油状物。

MS (APCI) 453.1 ((M+H)⁺),

20 ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.87 (6H, d); 1.29 (3H, t); 1.78-1.92 (1H, m); 2.44 (3H, s); 3.06-3.80 (2H, br); 4.24 (2H, q); 4.53 (2H, s); 7.09 (1H, s); 7.30 (1H, s, br); 7.41-7.58 (4H, m); 7.84 (1H, d); 7.90 (1H, dd); 7.99 (1H, dd).

e) 1-(2-甲基丙基)-6-(1-萘基甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶
- 2,4 (1H, 3H) - 二酮

向N'-乙酰基-N-(2-甲基丙基)-N-[3-乙氧基羰基-5-
25 - (1-萘基甲基)-2-噻吩基]脲（0.20 g）的乙醇（4 ml）溶液中加入乙醇钠（0.036 g）。混合物搅拌3小时，然后再加入乙醇钠（0.036 g）。又一3小时后，将混合物倒入盐酸（2M，20 ml）中，并用乙酸乙酯（2 × 20 ml）萃取。有机萃取液经无水硫酸镁干燥，过滤和减压蒸发。残余的固体用乙酸乙酯/己烷重结晶得到标题化合物
30 （0.105 g）。

m. p. 189 - 190 °C

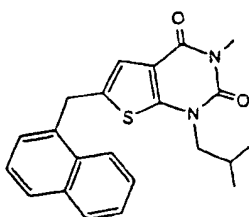
MS (APCI) 365.1 ((M+H)⁺),

¹H NMR (DMSO-D₆) δ 0.84 (6H, d); 2.02-2.18 (1H, m); 3.57 (2H, d); 4.60 (2H, s); 7.01 (1H, s); 7.48-7.59 (4H, m); 7.87 (1H, dd); 7.95 (1H, dd); 8.16 (1H, dd); 11.34 (1H, s, br).

5 实施例 4

3-甲基-1-(2-甲基丙基)-6-(1-萘基甲基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

10



向搅拌的 N'-乙酰基-N-(2-甲基丙基)-N-[3-乙氧基羰基-5-(1-萘基甲基)-2-噻吩基]脲 (实施例 3, 步骤 c),
15 0.30 g) 在乙醇 (6 ml) 的溶液中加入乙醇钠 (0.18 g)。6 小时后, 加入碘甲烷 (0.165 ml)。又一 16 小时后, 加入碘甲烷 (0.165 ml)。另一 24 小时后, 将反应混合物倒入盐酸 (2M, 30 ml) 中, 并用乙酸乙酯 (2 × 30 ml) 萃取。有机萃取液经无水硫酸镁干燥, 过滤和减压蒸发。残余物经硅胶柱层析纯化, 用乙醚: 己烷 (1:1) 洗脱, 然后与
20 乙醚一起研磨得到标题化合物 (0.24 g)。

m. p. 137 - 138 °C

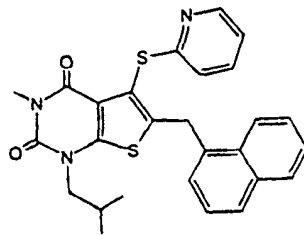
MS (APCI) 379.1 ((M+H)⁺),

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.93 (6H, d); 2.18-2.32 (1H, m); 3.38 (3H, s); 3.68 (2H, d); 4.52 (2H, s); 7.04 (1H, t); 7.40-7.52 (4H, m); 7.82 (1H, d); 7.86-7.90 (1H, m); 7.95-8.02 (1H, m).

25 实施例 5

3-甲基-1-(2-甲基丙基)-6-(1-萘基甲基)-5-[(2-吡啶基) 硫基] 噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

30



5

于 0 °C 在氮气下，向二异丙基胺 (0.093 ml) 的无水四氢呋喃 (5 ml) 溶液中滴加正丁基锂 (2.0 M 己烷溶液, 0.32 ml)。将溶液搅拌 5 分钟，然后冷却至 -78 °C，并加入 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 2, 4 (1H, 3H) - 二酮 (0.20g) 的无水四氢呋喃 (5 ml) 溶液。15 分钟后，加入 2, 2' - 二吡啶基二硫化物 (0.145 g) 的无水四氢呋喃 (2 ml) 溶液。混合物于 -78 °C 再搅拌 1 小时，然后温至室温。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液 (30 ml) 中，然后用乙醚 (2 × 30 ml) 萃取。有机萃取液经无水硫酸镁干燥，过滤和减压蒸发。残余物经硅胶柱层析纯化，用丙酮 : 己烷 (1 : 2) 洗脱，然后用乙酸乙酯 / 己烷重结晶，得到标题化合物 (0.172g)。

15

m. p. 148 - 149 °C

MS (APCI) 488.1 ((M+H)⁺),

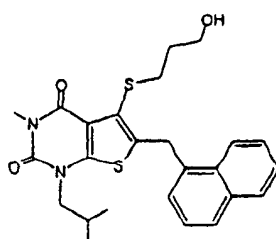
20

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.89 (6H, d); 2.10-2.25 (1H, m); 3.31 (3H, s); 3.63 (2H, d); 4.73 (2H, s); 7.05 (1H, dd); 7.17 (1H, d); 7.36 (1H, td); 7.40-7.58 (4H, m); 7.81 (1H, dd); 7.85 (1H, d); 7.98 (1H, d); 8.42-8.45 (1H, m).

实施例 6

25

5 - [(3 - 羟丙基) 硫基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 2, 4 (1H, 3H) - 二酮



30

从正丁基锂 (2.0 M 己烷溶液, 0.32 ml) 和二异丙基胺 (0.093 ml) 的无水四氢呋喃 (5 ml) 溶液, 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 2, 4 (1H, 3H) - 二酮 (0.20 g) 的无水四氢呋喃 (5 ml) 溶液和 4 - 甲基苯基硫代磺酸 3 - 5 { [二甲基 (1, 1 - 二甲基乙基) 甲硅烷基] 氧基 } 丙基酯 (0.19 g, J. Med. Chem. 1995, 38, 2557) 的无水四氢呋喃 (2 ml) 溶液, 按照实施例 5 所述方法制备。粗制加成物溶于四氢呋喃 (6 ml) 中, 并用氟化四丁基铵水合物 (0.20 g) 处理。16 小时后, 该溶液用水 (30 ml) 稀释, 并用乙醚 (2 × 30 ml) 萃取。有机萃取液经无水硫酸镁干燥, 过滤和 10 减压蒸发。残余物经硅胶柱层析纯化, 用乙醚洗脱, 然后用乙酸乙酯/己烷重结晶得到标题化合物 (0.098 g)。

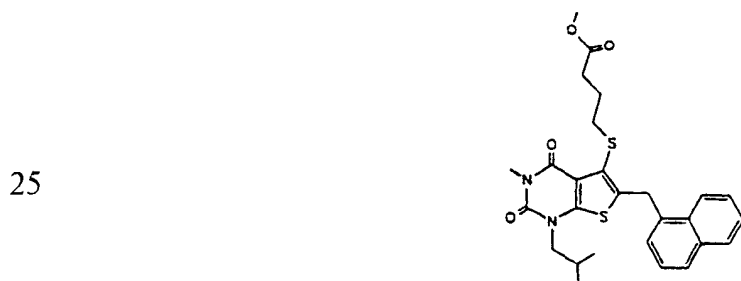
m. p. 130 - 131 °C

MS (APCI) 469 ((M+H)⁺),

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.88 (6H, d); 1.90 (2H, quin); 2.10-2.24 (1H, m); 2.84 (1H, t); 3.17 (2H, t); 3.42 (3H, s); 3.63 (2H, d); 3.89 (2H, q); 4.78 (2H, s); 7.35 (1H, d); 7.44 (1H, t); 7.45-7.56 15 (2H, m); 7.82 (1H, d); 7.84-7.92 (1H, m); 8.01-8.07 (1H, m).

实施例 7

4 - [(1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - 20 (1 - 萘基甲基) - 2, 4 - 二氧化噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 5 - 基) 硫基] 丁酸甲酯



a) 4, 4, 4 - 三甲氧基丁基对甲苯硫代磺酸酯

将对甲苯硫代磺酸钾盐 (8.77 g), 4 - 溴原丁酸三甲酯 (8.00 g) 30 和 18 - 冠醚 - 6 (10.24 g) 在无水四氢呋喃 (60 ml) 中的混悬液超声处理 5 分钟, 然后于室温搅拌 3 天。将混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶

液 (200 ml) 中, 用乙醚 (2 × 200 ml) 萃取。有机萃取液经无水硫酸钠干燥, 过滤和减压蒸发, 得到小标题化合物 (10.52 g), 为油状物。

$^1\text{H NMR}$ (C_6D_6) δ 1.57-1.62 (2H, m); 1.64-1.75 (2H, m); 1.86 (3H, s); 2.88 (2H, t); 3.06 (9H, s); 6.73 (2H, d); 7.84 (2H, d).

5

b) 4 - [(1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2, 4 - 二氧代噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 5 - 基) 硫基] 丁酸甲酯

从正丁基锂 (2.5 M 己烷溶液, 0.77 ml) 和二异丙基胺 (0.277 ml) 的无水四氢呋喃 (5 ml) 溶液, 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 2, 4 (1H, 3H) - 二酮 (0.20 g) 的无水四氢呋喃 (10 ml) 溶液和对甲苯硫代磺酸 4, 4, 4 - 三甲氧基丁基酯 (0.799 g) 的无水四氢呋喃 (5 ml) 溶液, 按照实施例 5 所述方法制备。反应用盐酸 (0.5 M, 20 ml) 中止, 用乙醚 (20 ml) 稀释并搅拌 10 分钟。分离两相, 水相再用乙醚 (20 ml) 萃取。合并的有机萃取液经无水硫酸镁干燥, 过滤和减压蒸发。残余物经硅胶柱层析纯化, 用乙醚 : 己烷 (1 : 1) 洗脱得到标题化合物 (0.365 g), 为固体。

15

m. p. 111 - 112 °C

20

MS (APCD) 511.0 ((M+H)⁺),

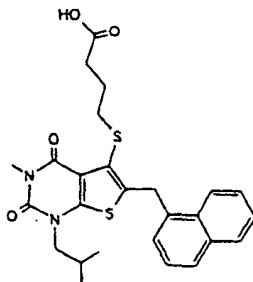
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.87 (6H, d); 1.98 (2H, quin); 2.10-2.20 (1H, m); 2.52 (2H, t); 3.10 (2H, t); 3.42 (3H, s); 3.62 (2H, d); 3.67 (3H, s); 4.76 (2H, s); 7.35 (1H, d); 7.45 (1H, t); 7.48-7.55 (2H, m); 7.81 (1H, d); 7.86-7.92 (1H, m); 7.99-8.04 (1H, m).

25 实施例 8

4 - [(1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2, 4 - 二氧代噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 5 - 基) 硫基] 丁酸

30

5



向 4 - [(1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2, 4 - 二氧代噻吩并 [2, 3 - d] 咪啉 - 5 - 基) 硫

基]丁酸甲酯 (0.382 g) 在甲醇 (8 ml) 和四氢呋喃 (4 ml) 的溶液中

加入氢氧化钠水溶液 (1 M , 4 ml) 。混合物于室温搅拌 4 小时, 用水

(50 ml) 稀释, 用盐酸酸化 (2 M) , 并用乙醚/乙酸乙酯混合液 (5 :

3 , 80 ml) 萃取。有机萃取液经无水硫酸镁干燥, 过滤和减压蒸发。残余

的固体用乙酸乙酯/己烷重结晶, 得到标题化合物 (0.19 g) 。

15 m. p. 172 - 173 °C

MS (APCI) 497 ((M+H⁺)) ,

¹H NMR (DMSO-D₆) δ 0.80 (6H, d); 1.78 (2H, quin); 1.97-2.15 (1H, m); 2.37 (2H, t); 3.04

(2H, t); 3.24 (3H, s); 3.58 (2H, d); 4.76 (2H, s); 7.42 (1H, d); 7.49 (1H, t); 7.53-7.59 (2H,

m); 7.88 (1H, d); 7.96 (1H, dd); 8.06 (1H, d); 12.12 (1H, s, br).

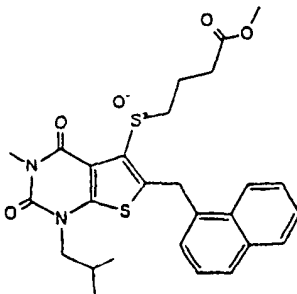
20

实施例 9

4 - [(1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2, 4 - 二氧代噻吩并 [2, 3 - d] 咪啉 - 5 - 基) 亚磺

酰基]丁酸甲酯

25



30

向搅拌的 4 - [(1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2, 4 - 二氧化噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 5 - 基) 硫基] 丁酸甲酯 (0.246 g) 在甲醇 (3 ml)、四氢呋喃 (3 ml) 和水 (3 ml) 的混悬液中加入过 氧一硫酸钾 (0.163g) 。 1 小时后, 将反应混合物倒入饱和的碳酸氢钠水溶液 (20 ml) 中, 并用乙酸乙酯 (2 × 20 ml) 萃取。有机萃取液经无水硫酸镁干燥, 过滤和减压蒸发。残余物经柱层析纯化, 用己烷 : 乙酸乙酯 (1 : 1) 洗脱, 随后与乙酸乙酯/己烷一起研磨得到标题化合物 (0.80 g) 。

m. p. 160 - 161 °C

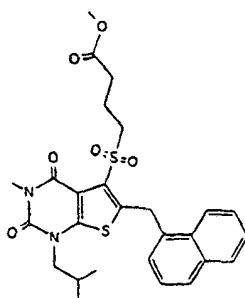
10 MS (APCI) 527.1 ((M+H)⁺),

¹H NMR (DMSO-D₆) δ 0.77 (3H, d); 0.79 (3H, d); 1.95-2.09 (2H, m); 2.10-2.25 (1H, m); 2.56 (2H, t); 3.19 (3H, s); 3.20-3.33 (2H, m); 3.46 (1H, dd); 3.58-3.64 (4H, m); 4.74 (1H, d); 5.58 (1H, d); 7.50-7.59 (4H, m); 7.90 (1H, d); 7.97 (1H, d); 8.21 (1H, d).

15 实施例 10

4 - [(1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2, 4 - 二氧化噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 5 - 基) 磺酰基] 丁酸甲酯

20



25

向 4 - [(1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2, 4 - 二氧化噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 5 - 基) 硫基] 丁酸甲酯 (0.36 g) 的二氯甲烷 (20 ml) 溶液中加入 3 - 氯过苯甲酸 (57 - 86 % , 0.366 g) 。 1 小时后, 溶液用乙酸乙酯 (40 ml) 稀释, 然后用饱和的焦亚硫酸钠水溶液 (20 ml) 洗涤, 随后用饱和的碳酸氢钠水溶液 (20 ml) 洗涤。有机层经无水硫酸镁干燥, 过滤和减压

30

蒸发。残余物用乙酸乙酯/己烷结晶得到标题化合物 (0.182 g)。

m. p. 122 - 124 °C

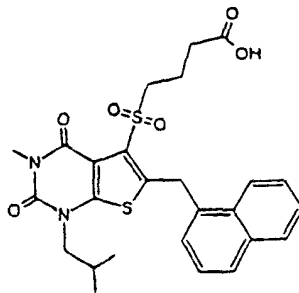
MS (APCI) 543.0 ((M+H)⁺),

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.81 (6H, d); 1.98-2.15 (1H, m); 2.30 (2H, quin); 2.61 (2H, t); 3.40
5 (3H, s); 3.54 (2H, d); 3.71 (3H, s); 3.94 (2H, t); 5.10 (2H, s); 7.43-7.58 (4H, m); 7.86-7.94
(3H, m).

实施例 11

4 - [(1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 -
10 (1 - 萘基甲基) - 2, 4 - 二氧代噻吩并 [2, 3 - d] 咪啉 - 5 - 基) 磺酰基]丁酸

15



向搅拌的 4 - [(1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基)
20 - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2, 4 - 二氧代噻吩并 [2, 3 - d] 咪啉 - 5 - 基)
磺酰基]丁酸甲酯 (0.10 g) 在甲醇 (3 ml) 和四氢呋喃 (3 ml) 的混
悬液中加入氢氧化钠溶液 (1M, 1 ml)。4 小时后, 反应混合物用水
(20 ml) 稀释, 用盐酸 (2 M) 酸化, 并用乙酸乙酯 (2 × 30 ml)
萃取。有机萃取液在减压下蒸发。残余物在乙醚 (30 ml) 和氢氧化钠
25 水溶液 (0.1 M, 30 ml) 之间进行分配。水相用盐酸 (2 M) 酸化,
并用乙酸乙酯 (2 × 30 ml) 萃取。有机萃取液经无水硫酸镁干燥, 过
滤和减压浓缩。残余物与乙酸乙酯/己烷一起研磨得到标题化合物
(0.028g)。

m. p. 174 - 175 °C

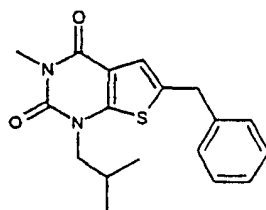
30 MS (APCI) 529.0 ((M+H)⁺),

¹H NMR (DMSO-D₆) δ 0.77 (6H, d); 1.92-2.05 (3H, m); 2.43 (2H, t); 3.24 (3H, s); 3.55

(2H, d) 3.85 (2H, t); 5.10 (2H, s); 7.46-7.61 (4H, m); 7.95 (1H, d); 7.97-8.04 (2H, m);
12.22 (1H, s, br).

实施例 12

- 5 6 - 苄基 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) 噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶
- 2, 4 (1H, 3H) - 二酮



10

- a) 2 - 氨基 - 5 - (苄基甲基) 噻吩 - 3 - 羧酸乙酯

向 3 - 苄基丙醛 (10.0 g), 氨基乙酸乙酯 (7.95 ml) 和硫 (2.40 g)
在二甲基甲酰胺 (30 ml) 的溶液中加入三乙胺 (10.40 ml) 。混合物
15 在氮气下于 50 °C 加热 3 小时, 然后用水 (350 ml) 稀释, 并用乙醚萃
取 4 次。有机萃取液经无水硫酸镁干燥, 过滤和减压蒸发。残余物经柱
层析纯化, 用乙醚 : 异己烷 (1 : 3) 洗脱得到小标题化合物 (14.2 g)。

MS (APCI) 262 ((M+H)⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.33 (3H, t); 3.91 (2H, s); 4.25 (2H, q); 5.78 (2H, bs); 6.70 (1H, s);

20

7.20-7.33 (5H, m)

- b) 2 - (2 - 甲基丙基氨基) - 5 - (苄基甲基) 噻吩 - 3 - 羧酸乙酯

在氮气下于 3 小时内向搅拌的 2 - 氨基 - 5 - (苄基甲基) 噻吩 - 3
- 羧酸乙酯的 2 - 甲基丙酸溶液中分 6 份加入硼氢化钠 (3.0 g) 。混合
25 物于室温搅拌 20 小时, 然后用水稀释, 用碳酸氢钠中和, 并用乙酸乙酯
萃取 4 次。有机萃取液经无水硫酸镁干燥, 过滤和减压蒸发。残余物经
柱层析纯化, 用乙醚 : 异己烷 (1:19) 洗脱得到小标题化合物 (2.80g)。

MS (APCI) 318 ((M+H)⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.96 (6H, d); 1.32 (3H, t); 1.93 (1H, m); 2.97 (2H, dd); 3.92 (2H, s);

30

4.23 (2H, q); 6.75 (1H, s); 7.20-7.34 (5H, m); 7.46 (1H, m)

c) N'-乙酰基-N-(2-甲基丙基)-N-[3-乙氧基羰基-5-(苯基甲基)-2-噻吩基]脲

在氮气下向搅拌的氰酸银 (1.51 g) 在无水甲苯 (30 ml) 的混悬液中加入乙酰氯 (0.69 ml)。1 小时后, 加入 2-(2-甲基丙基氨基)-5-(苯基甲基)噻吩-3-羧酸乙酯 (2.55 g), 并继续搅拌 20 小时。将混合物过滤, 固体残余物用乙醚洗涤。合并的液体在减压下蒸发, 残余物经柱层析纯化, 用乙醚: 异己烷 (1:1) 洗脱得到小标题化合物 (3.08 g)。

MS (APCI) 403 ((M+H)⁺)

10 ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.88 (6H, d); 1.31 (3H, t); 1.92 (1H, m); 2.46 (3H, s); 2.80-3.90 (2x 1H, 2 vbs); 4.08 (2H, s); 4.27 (2H, q); 7.08 (1H, s); 7.25-7.39 (5H, m); 7.46 (1H, m)

d) 3-甲基-1-(2-甲基丙基)-6-(苯基甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

15 在氮气下向 N'-乙酰基-N-(2-甲基丙基)-N-[3-乙氧基羰基-5-(苯基甲基)-2-噻吩基]脲 (2.90 g) 的乙醇 (40 ml) 溶液中加入乙醇钠 (1.96 g)。将混合物搅拌 20 小时, 然后加入碘甲烷 (1.80 ml)。混合物加热回流 3 小时, 然后冷至室温, 并在减压下蒸发。残余物用水稀释并用乙酸乙酯萃取 2 次。有机萃取液经无水硫酸镁干燥, 20 过滤和减压蒸发。残余物经柱层析纯化, 用乙醚: 异己烷 (1:1) 洗脱得到油状物, 该油状物用乙醚/异己烷重结晶得到标题化合物 (1.70 g)。

m. p. 72 - 73 °C

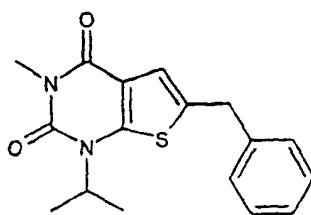
MS (APCI) 329 ((M+H)⁺)

25 ¹H NMR (CDCl₃) δ 0.95 (6H, d); 2.28 (1H, m); 3.41 (3H, s); 3.72 (2H, d); 4.07 (2H, s); 7.05 (1H, s); 7.23-7.37 (5H, m)

实施例 13

3-甲基-1-(1-甲基乙基)-6-(苯基甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

30



5

a) 2-(1-甲基乙基氨基)-5-(苯基甲基)噻吩-3-羧酸, 乙酯

向2-氨基-5-(苯基甲基)噻吩-3-羧酸, 乙酯(2.61 g)和4-甲基苯磺酸(30 mg)的无水甲苯(50 ml)溶液中加入2,2-二甲氧基丙烷。将溶液加热回流5小时, 然后使其冷至室温。向该溶液中加入硼氢化钠(800 mg)的乙醇(100 ml)溶液。混合物在氮气下于室温搅拌24小时。混合物用水稀释, 然后用乙酸乙酯萃取3次。合并的有机萃取液用盐水洗涤, 然后经无水硫酸镁干燥, 过滤和减压蒸发, 得到油状物。残余物经硅胶柱层析纯化, 用乙醚: 异己烷(1:19)洗脱得到小标题化合物(550 mg)。

MS (APCI) 304 ((M+H)⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.25 (6H, d); 1.31 (3H, t); 3.41 (1H, m); 3.93 (2H, s); 4.22 (2H, q);

6.74 (1H, s); 7.20-7.33 (5H, m)

20 b) N'-乙酰基-N-(1-甲基乙基)-N-[3-乙氧基羰基-5-(苯基甲基)-2-噻吩基]脲

用2-(1-甲基乙基氨基)-5-(苯基甲基)噻吩-3-羧酸, 乙酯(500 mg)、氰酸银(340 mg)和乙酰氯(0.155 ml), 按实施例12, 步骤c)的方法制备得到小标题化合物。

25 MS (APCI) 389 ((M+H)⁺)

c) 3-甲基-1-(1-甲基乙基)-6-(苯基甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

用N'-乙酰基-N-(1-甲基乙基)-N-[3-乙氧基羰基-5-(苯基甲基)-2-噻吩基]脲(700 mg)、乙醇钠(400 mg)和碘甲烷(0.45 ml), 按实施例12, 步骤d)的方法制备得到标题化合物。

m. p. 91 - 93 °C

MS (APCI) 315 ((M+H)⁺)

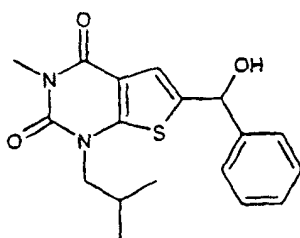
¹H NMR (CDCl₃) δ 1.55 (6H, d); 3.38 (3H, s); 4.07 (2H, s); 4.60 (1H, bs); 7.07 (1H, s); 7.23-7.37 (5H, m)

5

实施例 14

6 - [(1 - 羟基 - 1 - 苯基) 甲基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) 噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 2, 4 (1H, 3H) - 二酮

10



15 在氮气下将 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (苯基甲基) 噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 2, 4 (1H, 3H) - 二酮 (实施例 12, 0.150 g) 和 N - 溴琥珀酰亚胺 (0.090 g) 的无水氯仿 (5 ml) 溶液加热回流 2 小时。混合物在减压下蒸发, 残余物经柱层析纯化, 用乙醚 : 异己烷 (1 : 1) 洗脱得到标题化合物 (0.085 g)。

20 m. p. 140 - 142 °C

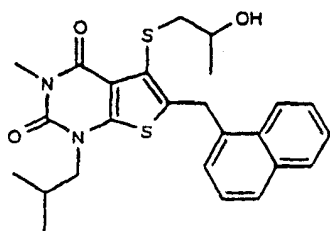
MS (APCI) 345 ((M+H)⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.97 (6H, d); 2.31 (1H, m); 2.57 (1H, d); 3.39 (3H, s); 3.77 (2H, ddd); 5.97 (1H, d); 7.03 (1H, s); 7.33-7.46 (5H, m)

25 实施例 15

(±) 5 - [(2 - 羟丙基) 硫基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 2, 4 (1H, 3H) - 二酮

30



5

a) (±) 和内消旋双 2 - 羟丙基二硫化物

1 - 巯基丙 - 2 - 醇 (2 ml) 溶于二氯甲烷 (10 ml) 中。加入碳酸氢钠 (2.67 g) 和水 (10 ml) 。混悬液剧烈地搅拌并在冰浴中冷却。向混悬液中滴加溴 (0.59 ml) 的二氯甲烷 (5 ml) 溶液。加完后混合物搅拌 10 分钟, 然后分离两相。水相用二氯甲烷萃取, 将二氯甲烷相合并, 然后干燥、过滤和蒸发得到小标题化合物 (2.56 g) 。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1.29 (6H, d), 2.33 (2H, br), 2.67-2.75 (2H, m), 2.83-2.92 (2H, m), 4.05-4.12 (2H, m).

15 b) (±) 和内消旋双 2 - [(1, 1 - 二甲基乙基) (二甲基) 甲硅烷氧基] 丙基二硫化物

(±) 和内消旋双 2 - 羟丙基二硫化物 (2.56 g) 溶于二甲基甲酰胺 (20 ml) 中。加入咪唑 (1.60 g) 和二甲基 (1, 1 - 二甲基乙基) 氯硅烷 (3.46 g) , 得到的溶液搅拌过夜。将反应混合物倒入水 (100 ml) 中, 并用乙醚萃取 3 次。合并乙醚萃取液, 用盐水洗涤, 干燥, 过滤和蒸发。层析, 用异己烷 : 乙醚 (99 : 1) 洗脱, 得到小标题化合物 (3.90g) 。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 0.08 (6H, s), 0.09 (6H, s), 0.89 (18H, s), 1.24 (6H, d), 2.63-2.70 (2H, m), 2.79-2.87 (2H, m), 4.00-4.07 (2H, m).

25

c) (±) 5 - [(2 - 羟丙基) 硫基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并 [2, 3 - d] 咪啉 - 2, 4 (1H, 3H) - 二酮
3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并 [2, 3 - d] 咪啉 - 2, 4 (1H, 3H) - 二酮 (实施例 2) (220 mg) 溶于四氢呋喃 (1 ml) 中并冷却至 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 。滴加 LDA (1 M 四氢呋喃/己烷溶液) 直至呈现持续的红色。溶液搅拌 1 小时, 然后加入 (±) 和内消旋双 2 -

30

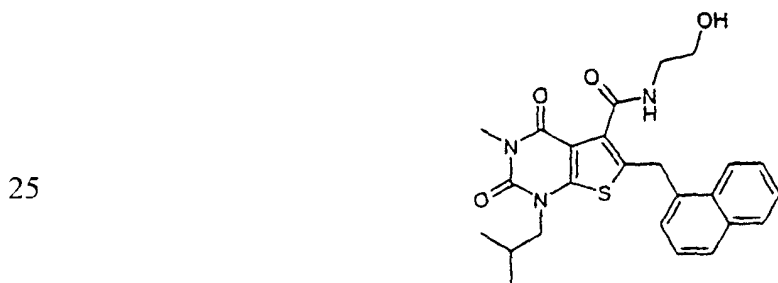
[二甲基(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]丙基二硫化物(298 mg)的四氢呋喃(3 ml)溶液,并将溶液温至0℃。65分钟后加入碳酸氢钠(水溶液),混合物用乙酸乙酯萃取3次。合并乙酸乙酯相,用盐水洗涤,干燥,过滤和蒸发。层析,用异己烷:乙酸乙酯(9:1-4:1)洗脱得到标题化合物的甲硅烷基醚(MS(+ve APCI) 583(M+H)⁺)。甲硅烷基醚溶于乙腈(3 ml)中,加入氢氟酸(40%水溶液,0.6 ml),溶液搅拌40分钟。加入碳酸氢钠(水溶液),反应混合物用乙酸乙酯萃取3次。合并乙酸乙酯相,用盐水洗涤,干燥,过滤和蒸发。层析,用异己烷:乙酸乙酯(3:1),继之用乙酸乙酯洗脱,随后HPLC分析(异己烷:乙酸乙酯50:50-0:100),得到标题化合物(28 mg)。
m. p. 126 - 128 °C

MS(+ve APCI) 469((M+H)⁺)

¹H NMR (DMSO d-6) δ 0.81 (6H, d), 1.17 (3H, d), 1.98-2.11 (1H, m), 2.89-2.95 (1H, m), 3.00-3.06 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.59 (2H, d), 3.70-3.81 (1H, m), 4.79 (2H, s), 4.84 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.49 (1H, t), 7.52-7.58 (2H, m), 7.88 (1H, d), 7.93-7.98 (1H, m) 和 8.08-8.11 (1H, m).

实施例 16

1, 2, 3, 4 - 四氢 - N - (2 - 羟乙基) - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2, 4 - 二氧代噻吩并[2, 3 - d]嘧啶 - 5 - 甲酰胺



a) 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2, 4 - 二氧代噻吩并[2, 3 - d]嘧啶 - 5 - 羧酸

30 在氮气下于0℃向二异丙基胺(0.069 ml)的无水四氢呋喃(30 ml)溶液中滴加正丁基锂(2.0 M 己烷溶液, 1.90 ml)。溶液搅拌5

分钟，然后冷却至 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，滴加 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 (1H, 3H) - 二酮 (1.50g) 的四氢呋喃 (15 ml) 溶液。15 分钟后，烧瓶转到含有固态二氧化碳粉末 (2 g) 的密封耐压容器中，加热至 $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保持 18 小时。反应混合物冷至室温，然后加到氢氧化钠水溶液 (0.25 M, 75 ml) 中。并用乙醚 (2 × 75 ml) 洗涤。水层用浓盐酸酸化，并用乙醚 (2 × 75 ml) 萃取。有机萃取液经无水硫酸镁干燥，过滤和减压蒸发。残余物经硅胶柱层析纯化，用异己烷：含 1% 乙酸的乙酸乙酯 (3:1) 洗脱，得到小标题化合物 (0.337 g)，为固体。

10 MS (+ve APCI) 423 ((M+H)⁺)MS.

¹H NMR (DMSO d₆) δ 0.79 (6H, d), 1.96-2.10 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.58 (2H, d), 4.75 (2H, d), 7.49-7.55 (4H, m), 7.88-7.91 (1H, m), 7.95-7.98 (1H, m), 8.09-8.12 (1H, m).

15 b) 1, 2, 3, 4 - 四氢 - N - (2 - 羟乙基) - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2, 4 - 二氧代噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 5 - 甲酰胺

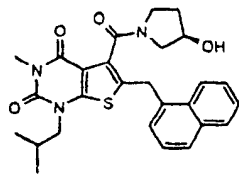
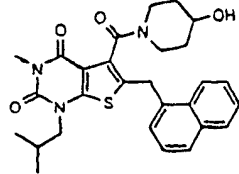
向 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2, 4 - 二氧代噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 5 - 羧酸 (50 mg) 和 2 - 氨基乙醇 (14 μ l) 的二氯甲烷 (2 ml) 溶液中加入 1 - 羟基苯并三唑水合物 (48 mg)，随后再加入 1 - (3 - 二甲氨基丙基) - 3 - 乙基碳二亚胺盐酸盐 (45 mg)。反应混合物于室温搅拌 18 小时，然后加入盐酸 (1 M, 20 ml)，混合物用乙醚 (30 ml) 萃取。有机萃取液用水洗涤，然后用 1 M 氢氧化钠溶液洗涤，经无水硫酸镁干燥，过滤和减压蒸发。残余物用乙酸乙酯：异己烷重结晶，得到标题化合物 (28 mg)。

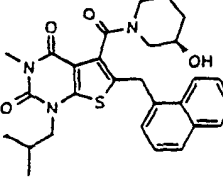
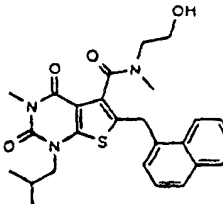
m. p. 193 - 194 $^{\circ}\text{C}$

MS (+ve APCI) 466 ((M+H)⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.84 (6H, d), 2.05-2.20 (1H, m), 3.41 (3H, s), 3.57-3.70 (5H, m), 3.91 (2H, q), 4.92 (2H, s), 7.42-7.52 (4H, m), 7.82-7.90 (2H, m), 8.04-8.08 (1H, m), 8.38 (1H, t, br).

按照实施例 16 的方法, 用 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2, 4 - 二氧代噻吩并[2, 3 - d]嘧啶 - 5 - 羧酸 (实施例 15 a) 和合适的胺制备以下化合物。

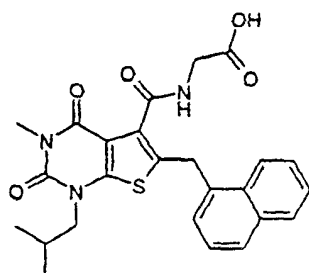
实施例	化合物	m.p. /°C	MS (+ve APCI) ((M+H) ⁺)	¹ H NMR δ
17	 <p>(3R)-1-([1, 2, 3, 4-四氢-3-甲基-1-(2-甲基丙基)-6-(1-萘基甲基)-2, 4-二氧代噻吩并[2, 3-d]嘧啶-5-基]-羧基)吡咯烷-3-醇</p>	198- 199	492	(DMSO d ₆) 0.79-0.86 (6H, m), 1.55-2.15 (3H, m), 2.70-2.97 (1H, m), 3.19 (3H, s), 3.19-3.30 (1H, m), 3.40-3.68 (4H, m), 3.97-4.58 (3H, m), 4.83-5.07 (1H, m), 7.43-7.58 (4H, m), 7.83-7.98 (2H, m), 8.10-8.22 (1H, m).
18	 <p>1-([1, 2, 3, 4-四氢-3-甲基-1-(2-甲基丙基)-6-(1-萘基甲基)-2, 4-二氧代噻吩并[2, 3-d]嘧啶-5-基]-羧基)哌啶-4-醇</p>	210- 211	506	(CDCl ₃) 0.89-0.92 (6H, m), 1.08-1.19 + 1.39-1.56 + 1.70-1.90 + 2.00-2.25 (5H, m), 3.36 (3H, s), 2.70-2.80 + 3.06-3.31 + 3.38-3.59 + 3.66-3.83 + 3.85-3.99 (7H, m), 4.16-4.37 (1H, m), 4.40-4.58 (2H, m), 7.38-7.57 (4H, m), 7.79-7.92 (2H, m), 8.02- 8.08 (1H, m).

实施例	化合物	m.p. /°C	MS (+ve APCI) ((M+H) ⁺)	¹ H NMR δ
19 	(3R)-1-[[1, 2, 3, 4- 四氢-3-甲基-1-(2-甲 基丙基)-6-(1-萘基甲 基)-2, 4-二氧代噻吩 并[2, 3-d]嘧啶-5-基] -羰基}哌啶-3-醇		506	(DMSO d ₆) 0.81-0.88 (6H, m), 1.20-1.59 + 1.67-1.97 (4H, m), 2.00-2.15 (1H, m), 2.57-2.95 +2.99-3.19 (2H), 3.11-3.74 (7H, m), 3.90-4.08 + 4.18-4.58 (3H), 4.72-4.96 (1H, m), 7.49-7.55 (4H, m), 7.85- 7.91 (1H, m), 7.93-7.98 (1H, m), 8.12-8.19 (1H, m).
20 	1, 2, 3, 4-四氢-N-(2- 羟乙基)-3, N-二甲基 -1-(2-甲基丙基)-6-(1 -萘基甲基)-2, 4-二 氧代噻吩并[2, 3-d] 嘧啶-5-甲酰胺	129- 130	480	(DMSO d ₆) 0.78-0.81 (6H, m), 1.98-2.03 (1H, m), 2.78 (s)+ 3.05 (s)(3H), 3.21 (3H, s), 3.04-3.73 (6H, m), 4.34-4.56 (2H, m), 4.66-4.77 (1H, m), 7.45-7.57 (4H, m), 7.88 (1H, d), 7.92-7.99 (1H, m), 8.13-8.26 (1H, m).

实施例 21

2 - { [1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2, 4 - 二氧代噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 5 - 基] 甲酰氨基 } 乙酸

5



10

在室温下向 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2, 4 - 二氧代噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 5 - 羧酸 (实施例 15 a , 222 mg) 和二甲基甲酰胺 (0.01 ml) 的无水二氯甲烷 (5 ml) 溶液中加入草酰氯 (0.092 ml) 。 2 小时后, 溶液减压蒸发得到 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2, 4 - 二氧代噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 5 - 碳酰氯, 为油状物。在搅拌下于室温将该油状物 (58 mg) 的无水二氯甲烷 (2 ml) 溶液加到甘氨酸甲酯盐酸盐 (29 mg) 和三乙胺 (0.037 ml) 在无水二氯甲烷 (1 ml) 的混合物中。1 小时后, 加入乙酸乙酯 (25 ml) 和 2 M 盐酸。有机层用水, 然后用饱和的碳酸氢钠溶液洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 过滤和减压蒸发。残余物溶于四氢呋喃 (4 ml) 、 甲醇 (2 ml) 和 1 M 氢氧化钠溶液 (1 ml) 的混合液中。2 小时后, 加入水 (20 ml) , 溶液用乙醚 (20 ml) 萃取。水层用盐酸酸化, 然后用乙酸乙酯 (3 × 20 ml) 萃取。有机萃取液经无水硫酸镁干燥, 过滤和减压蒸发。残余物用乙酸乙酯 : 异己烷重结晶, 得到标题化合物 (42 mg) 。

25

m. p. 218 - 219 °C

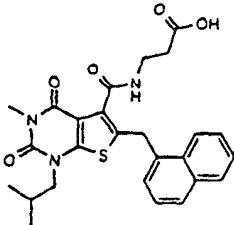
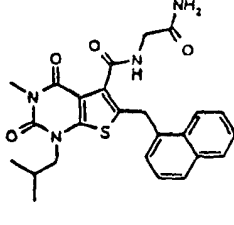
MS (+ve APCI) 480 ((M+H)⁺)

¹H NMR (CDCl₃ / DMSO d₆) δ 0.83 (6H, d), 2.06-2.15 (1H, m), 3.41 (3H, s), 3.59 (2H, d), 4.23 (2H, d), 5.00 (2H, s), 7.43-7.54 (4H, m), 7.80-7.90 (2H, m), 8.01-8.06 (1H, m) 9.73

30

(1H, t).

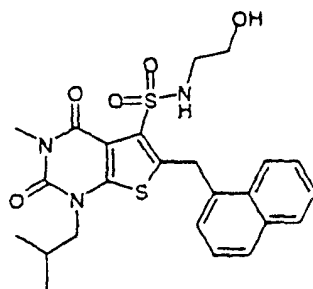
按照实施例 21 的方法, 用 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2, 4 - 二氧代噻吩并[2, 3 - d]嘧啶 - 5 - 碳酰氯 (由实施例 19 制备) 和合适的胺 (除去实施例 23 和 24 的水解步骤) 制备以下实施例化合物。

实施例	化合物	m.p. /°C	MS (+ve APCI) ((M+H) ⁺)	¹ H NMR (DMSO d ₆) δ
22	 <p>3-({[1, 2, 3, 4-四氢-3-甲基-1-(2-甲基丙基)-6-(1-萘基甲基)-2, 4-二氧代噻吩并[2, 3-d]嘧啶-5-基]-甲酰氨基}丙酸</p>	191- 192	494	0.79 (6H, d), 1.98-2.07 (1H, m), 2.57 (2H, t), 3.22 (3H, s), 3.49 (2H, q), 3.57 (2H, d), 4.56 (2H, s), 7.43-7.57 (4H, m), 7.88 (1H, dd), 7.92-7.98 (1H, m), 8.16-8.20 (1H, m), 8.59 (1H, t).
23	 <p>2-({[1, 2, 3, 4-四氢-3-甲基-1-(2-甲基丙基)-6-(1-萘基甲基)-2, 4-二氧代噻吩并[2, 3-d]嘧啶-5-基]-甲酰氨基}乙酰胺</p>	235- 236	479	0.80 (6H, d), 1.98-2.10 (1H, m), 3.24 (3H, s), 3.60 (2H, d), 3.81 (2H, d), 4.61 (2H, s), 7.30 (1H, s), 7.46-7.56 (4H, m), 7.79 (1H, s), 7.88 (1H, d), 7.92-7.96 (1H, m), 8.19-8.23 (1H, m), 8.95 (1H, t).

实施例	化合物	m.p. /°C	MS (+ve APCI) ((M+H) ⁺)	¹ H NMR (DMSO d ₆) δ
24	1-{{1, 2, 3, 4-四氢-3-甲基-1-(2-甲基丙基)-6-(1-萘基甲基)-2, 4-二氧代噻吩并[2, 3-d]嘧啶-5-基}-羧基}吡咯烷	171- 172	476	0.84 (6H, d), 1.44-1.60 (1H, m), 1.61-1.82 (3H, m), 2.02-2.17 (1H, m), 2.64-2.75 (1H, m), 2.98-3.08 (1H, m), 3.19 (3H, s), 3.33-3.48 (2H, m), 3.56-3.70 (2H, m), 4.49 (2H, Abq), 7.49-7.56 (4H, m), 7.84-7.92 (1H, m), 7.95-7.98 (1H, m), 8.13-8.17 (1H, m).

实施例 25

1, 2, 3, 4 - 四氢 - N - (2 - 羟乙基) - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2, 4 - 二氧代噻吩并[2, 3 - d]嘧啶 - 5 - 磺酰胺



a) 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2, 4 - 二氧代噻吩并[2, 3 - d]嘧啶 - 5 - 亚磺酸锂

在氩气下于 -78 °C 向 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并[2, 3 - d]嘧啶 - 2, 4 (1H, 3H) - 二酮 (1.00 g) 的无水四氢呋喃 (20 ml) 溶液中滴加二异丙基氨基化锂 (3.52 mmol) 的无水四氢呋喃 (10 ml) 溶液。 15 分钟后, 将二氧化硫气体鼓泡通入

反应混合物，该混合物在 30 分钟内温至室温。然后将氮气鼓泡通入该溶液 10 分钟。过滤析出的固体，用乙醚洗涤并于 50 °C 真空干燥，得到小标题化合物 (1.20 g)。

MS (+ve APCI) 425 ((M+H-HOLi)⁺)

5 ¹H NMR (DMSO d₆) δ 0.75 (6H, d), 1.85-2.06 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.50 (2H, d), 5.22 (1H, s), 7.43-7.51 (3H, m), 7.55 (1H, d), 7.83 (1H, d), 7.90 (1H, dd), 8.54 (1H, dd).

b) 1, 2, 3, 4 - 四氢 - N - (2 - 羟乙基) - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2, 4 - 二氧化噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 5 - 磺酰胺

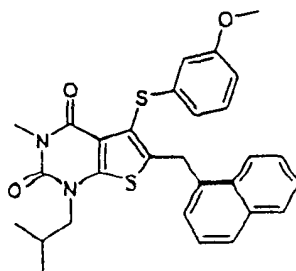
在快速搅拌下向 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2, 4 - 二氧化噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 5 - 亚磺酸锂 (200 mg) 在二氯甲烷 (8 ml) 和 0.22 M 盐酸 (9 ml) 的混悬液中加入 N - 氯代琥珀酰亚胺 (52 mg)。1 小时后，再加入 N - 氯代琥珀酰亚胺 (26 mg)。1 小时后，加入水 (30 ml) 和二氯甲烷 (30 ml)，并分离两相。水相用二氯甲烷 (2 × 10 ml) 萃取。合并的有机萃取液用乙醇胺 (0.071 ml) 处理。30 分钟后，溶液用饱和的碳酸氢钠溶液洗涤，经无水硫酸镁干燥，过滤和减压蒸发。残余物经硅胶柱层析纯化，用乙醚洗脱得到标题化合物 (120 mg)，为泡沫状物。

20 MS (+ve APCI) 502 ((M+H)⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.82 (6H, d), 2.01-2.16 (1H, m), 3.32 (2H, q), 3.41 (3H, s), 3.79-3.85 (2H, m), 5.05 (2H, s), 7.41-7.56 (4H, m), 7.59 (1H, t), 7.83-7.98 (3H, m).

实施例 26

25 5 - [(3 - 甲氧基苯基) 硫基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 2, 4 - (1H, 3H) - 二酮



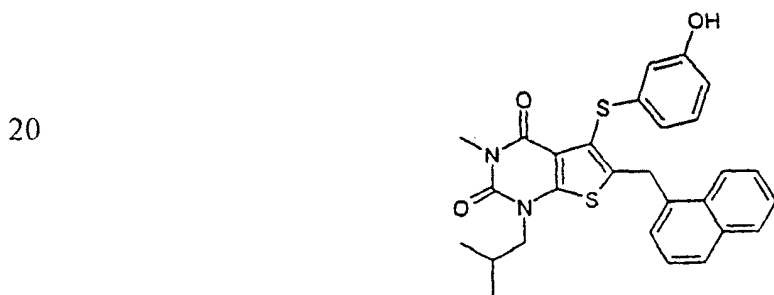
30

在氮气下于 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 向 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 2, 4 (1H, 3H) - 二酮 (1.00 g) 的无水四氢呋喃 (25 ml) 溶液中滴加二异丙基氨基化锂 (3.09 mmol) 的无水四氢呋喃 (10 ml) 溶液。15 分钟后, 加入双 - (3 - 甲氧基苯基) 二硫化物 (J. Amer. Chem. Soc.; 75; 1953; 5736) (0.88 g), 并将混合物温至室温。该混合物加到饱和的碳酸氢钠溶液 (100 ml) 中, 并用乙醚 ($2 \times 100\text{ ml}$) 萃取。有机萃取液经无水硫酸镁干燥, 过滤和减压蒸发。残余物经硅胶柱层析纯化, 用异己烷 : 乙醚 (1 : 1) 洗脱得到标题化合物 (1.00 g), 为油状物。

10 MS (+ve APCI) 517 ((M+H)⁺)
¹H NMR (CDCl₃) δ 0.88 (6H, d), 2.13-2.22 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.62 (2H, d), 3.76 (3H, s), 4.71 (2H, s), 6.71 (1H, dt), 6.79 (1H, t), 6.81 (1H, d), 7.20 (1H, t), 7.37-7.52 (4H, m), 7.81 (1H, d), 7.86 (1H, d), 7.89 (1H, d).

15 实施例 27

5 - [(3 - 羟苯基) 硫基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 2, 4 - (1H, 3H) - 二酮



在氮气下于 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 向搅拌的 5 - [(3 - 甲氧基苯基) 硫基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 2, 4 - (1H, 3H) - 二酮 (实施例 26, 0.97 g) 在无水二氯甲烷 (50 ml) 的溶液中加入三溴化硼 (1 M 二氯甲烷溶液, 5.63 ml)。1 小时后, 加入饱和的碳酸氢钠溶液 (100 ml), 混合物用乙酸乙酯 ($2 \times 100\text{ ml}$) 萃取。有机萃取液经无水硫酸镁干燥, 过滤和减压蒸发。残余物经硅胶柱层析纯化, 用乙酸乙酯 : 异己烷 (3 : 2) 洗脱, 然后用乙酸乙酯 : 异己烷重结晶得到标题化合物 (0.468 g)。

m. p. 200 - 201 °C

MS (+ve APCI) 503 ((M+H)⁺)

¹H NMR (DMSO d₆) δ 0.82 (6H, d), 2.00-2.11 (1H, m), 3.17 (3H, s), 3.61 (2H, d), 4.73

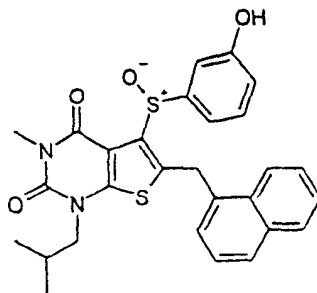
(2H, s), 6.56 (1H, t), 6.58 (1H, dt), 6.64 (1H, dt), 7.11 (1H, t), 7.35 (1H, td), 7.45-7.52 (3H,

5 m), 7.86-7.90 (2H, m), 7.94 (1H, d), 9.49 (1H, s).

实施例 28

5 - [(3 - 羟苯基) 亚磺酰基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) -
- 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并 [2, 3 - d] 咪啉 - 2, 4 - (1H, 3H) - 二

10 酮



15

向 5 - [(3 - 羟苯基) 磺基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) -
6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并 [2, 3 - d] 咪啉 - 2, 4 - (1H, 3H) - 二酮
(实施例 27, 0.20 g) 的二氯甲烷 (5 ml) 溶液中加入 3 - 氯过苯甲
20 酸 (0.12 g) 。 2 小时后, 加入乙酸乙酯 (50 ml) , 溶液依次用饱和
的亚硫酸氢钠溶液 (25 ml) , 饱和的碳酸氢钠溶液 (25 ml) , 盐水 (25
ml) 洗涤。有机层经无水硫酸镁干燥, 过滤和减压蒸发。残余物经制备
正相 HPLC 纯化, 用二氯甲烷 : 乙醇进行梯度洗脱, 然后用乙酸乙酯 :
异己烷重结晶得到标题化合物 (0.05 g) 。

25 m. p. 242 - 243 °C

MS (+ve APCI) 519 ((M+H)⁺)

¹H NMR (DMSO d₆) δ 0.74 (3H, d), 0.75 (3H, d), 1.88-2.02 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.49

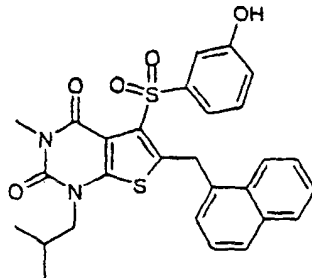
(2H, d), 4.58 (1H, d), 5.37 (1H, d), 6.95 (1H, dt), 7.24-7.36 (3H, m), 7.42 (1H, t), 7.45-7.55

(3H, m), 7.67 (1H, d), 7.89 (1H, d), 7.94 (1H, d).

30

实施例 29

5 - [(3 - 羟基苯基) 磺酰基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) -
6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并 [2,3 - d] 咪啉 - 2,4 - (1H,3H) - 二酮



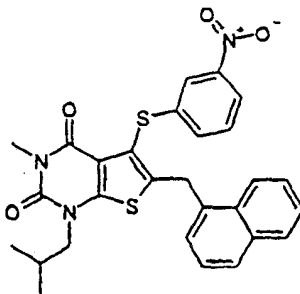
10 向 5 - [(3 - 羟基苯基) 亚磺酰基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) -
6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并 [2,3 - d] 咪啉 - 2,4 - (1H,3H)
- 二酮 (实施例 28, 80 mg) 的二氯甲烷 (2 ml) 溶液中加入 3 - 氯
过苯甲酸 (50 mg)。2 小时后, 加入乙酸乙酯 (25 ml), 溶液依次
15 用饱和的亚硫酸氢钠溶液 (10 ml), 饱和的碳酸氢钠溶液 (10 ml),
盐水 (10 ml) 洗涤。有机层经无水硫酸镁干燥, 过滤和减压蒸发。残
余物用乙酸乙酯 : 异己烷重结晶, 得到标题化合物 (24 mg)。
m. p. 209 - 210 °C。

MS (+ve APCI) 535 ((M+H)⁺)

1H NMR (DMSO d₆) δ 0.76 (6H, d), 1.89-2.01 (1H, m), 3.11 (3H, s), 3.52 (2H, d), 5.25
20 (2H, s), 7.05 (1H, dt), 7.38-7.68 (7H, m), 7.94 (1H, dd), 7.99-8.07 (2H, m).

实施例 30

3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 5 - [(3
- 硝基苯基) 硫基] 噻吩并 [2,3 - d] 咪啉 - 2,4 - (1H,3H) - 二酮



30

在氮气下于 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 向 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 2, 4 (1H, 3H) - 二酮 (1.00 g) 的无水四氢呋喃 (20 ml) 溶液中滴加二异丙基氨基化锂 (3.63 mmol) 的无水四氢呋喃 (5.5 ml) 溶液。15 分钟后, 加入双 (3 - 硝基苯基) 二硫化物 (0.90 g), 混合物在 1 小时内温至室温。加入饱和的碳酸氢钠溶液 (100 ml), 混合物用乙醚 ($2 \times 100\text{ ml}$) 萃取。有机萃取液经无水硫酸镁干燥, 过滤和减压蒸发。残余物经硅胶柱层析纯化, 用乙酸乙酯 : 异己烷 (1 : 1) 洗脱, 得到不完全纯的物质 (1.40 g)。该物质的一部分 (0.20 g) 经制备正相 HPLC 进一步纯化, 用二氯甲烷 : 乙醇进行梯度洗脱, 然后用乙酸乙酯 : 异己烷重结晶得到标题化合物 (22 mg)。

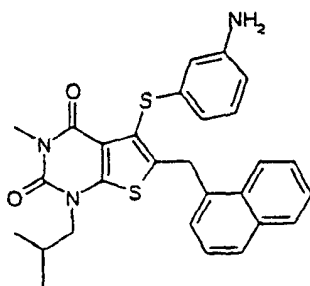
m. p. 144 - 145 $^{\circ}\text{C}$

MS (+ve APCI) 532 ((M+H)⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.91 (6H, d), 2.12-2.28 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.66 (2H, d), 4.75 (2H, s), 7.36-7.53 (5H, m), 7.56 (1H, dt), 7.82 (1H, d), 7.88 (1H, d), 7.92 (1H, d), 7.95 (1H, t), 8.00 (1H, dt).

实施例 31

5 - [(3 - 氨基苯基) 硫基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 2, 4 - (1H, 3H) - 二酮



不完全纯的 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 5 - [(3 - 硝基苯基) 硫基] 噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 2, 4 - (1H, 3H) - 二酮 (实施例 30, 1.20 g), 铁粉 (0.59 g) 和氯化铵 (0.56 g) 在乙醇 (5 ml) 和水 (5 ml) 中的混悬液加热回流 2 小时, 然后冷至室温。加入 2 M 氢氧化钠溶液 (50 ml), 混合物搅拌 30 分钟。从不溶的

固体中茺出生成的溶液。固体和溶液用乙酸乙酯 (3 × 50 ml) 萃取。合并的有机萃取液经无水硫酸镁干燥, 过滤和减压蒸发。残余物经硅胶柱层析纯化, 用乙醚 : 异己烷 (2 : 1) 洗脱, 随后用乙酸乙酯 : 异己烷重结晶得到标题化合物 (0.41 g)。

5 m. p. 149 - 150 °C

MS (+ve APCI) 502 ((M+H)⁺)

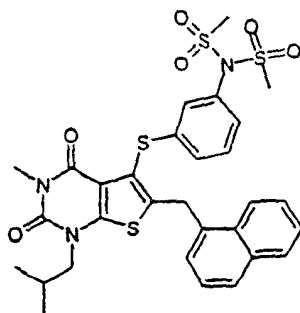
¹H NMR (CDCl₃) δ 0.88 (6H, d), 2.10-2.23 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.62 (2H, d), 3.63 (2H, s), 4.71 (2H, s), 6.48 (1H, dt), 6.59 (1H, t), 6.64 (1H, dt), 7.06 (1H, t), 7.37-7.50 (4H, m), 7.80-7.92 (3H, m).

10

实施例 32

5 - { [3 - { (双 - 甲磺酰基) 氨基 } 苯基] 硫基 } - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 2, 4 - (1H, 3H) - 二酮

15



20

在室温下向 5 - [(3 - 氨基苯基) 硫基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 2, 4 - (1H, 3H) - 二酮 (60 mg) 和三乙胺 (0.067 ml) 的无水二氯甲烷 (2 ml) 溶液中加入甲磺酰氯 (0.028 ml)。1 小时后, 加入饱和的碳酸氢钠溶液 (10 ml), 混合物用乙醚 (2 × 10 ml) 萃取。有机萃取液经无水硫酸镁干燥, 过滤和减压蒸发。残余物经制备正相 HPLC 纯化, 用异己烷 : 乙酸乙酯进行梯度洗脱, 然后用乙酸乙酯 : 异己烷重结晶得到标题化合物 (28 mg)。

30 m. p. 216 - 217 °C

MS (+ve APCI) 658 ((M+H)⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.88 (6H, d), 2.10-2.24 (1H, m), 3.29 (3H, s), 3.34 (6H, s),

3.63 (2H, d), 4.72 (2H, s), 7.15-7.18 (2H, m), 7.34-7.51 (6H, m), 7.82 (1H, d), 7.87 (1H, d),

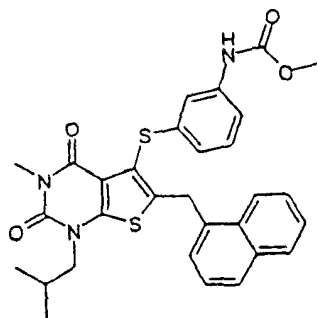
7.95 (1H, d).

5

实施例 33

5 - [(3 - 甲氧基羰基氨基苯基) 硫基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并 [2, 3 - d] 咪啉 - 2, 4 - (1H, 3H) - 二酮

10



15

在室温下向 5 - [(3 - 氨基苯基) 硫基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并 [2, 3 - d] 咪啉 - 2, 4 - (1H, 3H) - 二酮 (60 mg) 和三乙胺 (0.067 ml) 的无水二氯甲烷 (2 ml) 溶液中加入氯甲酸甲酯 (0.028 ml)。4 小时和 24 小时后再分别加入三乙胺 (0.067 ml) 和氯甲酸甲酯 (0.028 ml)。加入饱和的碳酸氢钠溶液 (10 ml)，混合物用乙醚 (2 × 10 ml) 萃取。有机萃取液经无水硫酸镁干燥，过滤和减压蒸发。残余物经制备正相 HPLC 纯化，用二氯甲烷 : 乙醇进行梯度洗脱，然后用乙酸乙酯 : 异己烷重结晶得到标题化合物 (15 mg)。

25

m. p. 167 - 168 °C

MS (+ve APCI) 560 ((M+H)⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.89 (6H, d), 2.11-2.24 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.63 (2H, d), 3.74

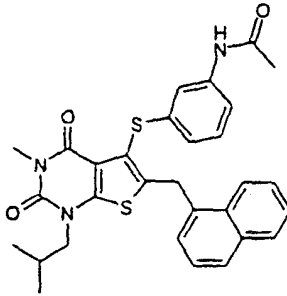
(3H, s), 4.73 (2H, s), 6.52 (1H, s, br), 6.93 (1H, d), 7.17-7.35 (3H, m), 7.35-7.50 (4H, m),

30

7.80-7.91 (3H, m).

实施例 34

5 - [(3 - 乙酰氨基苯基) 硫基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基)
- 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 2, 4 - (1H, 3H) - 二
酮



在室温下向 5 - [(3 - 氨基苯基) 硫基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲
基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 2, 4 - (1H,
3H) - 二酮 (60 mg) 和三乙胺 (0.067 ml) 的无水二氯甲烷 (2 ml)
15 溶液中加入乙酸酐 (0.034 ml) 。 1 小时后, 按实施例 32 的方法处理和
纯化, 得到标题化合物 (15 mg) 。

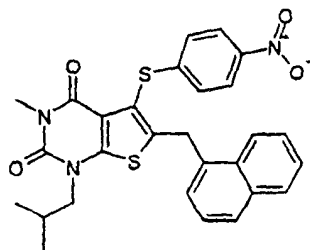
m. p. 173 - 174 °C

MS (+ve APCI) 544 ((M+H)⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.88 (6H, d), 2.08-2.24 (1H, m), 2.14 (3H, s), 3.34 (3H, s), 3.63 (2H,
20 d), 4.73 (2H, s), 6.97 (1H, d), 7.08 (1H, s, br), 7.22 (1H, t), 7.35-7.50 (6H, m), 7.81 (1H, d),
7.86 (1H, d), 7.91 (1H, d).

实施例 35

3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 5 - [(4
25 - 硝基苯基) 硫基] 噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 2, 4 - (1H, 3H) - 二酮



30

在氮气下于 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 向 3-甲基-1-(2-甲基丙基)-6-(1-萘基甲基)噻吩并[2,3-d]咪啉-2,4-(1H,3H)-二酮 (1.00 g) 的无水四氢呋喃 (20 ml) 溶液中滴加二异丙基氨基化锂 (2.6 mmol) 的无水四氢呋喃 (7.5 ml) 溶液。15 分钟后, 加入双(4-硝基苯基)二硫化物 (0.90 g), 混合物温至室温保持 16 小时。加入饱和的碳酸氢钠溶液 (100 ml), 混合物用乙醚 ($2 \times 100\text{ ml}$) 萃取。有机萃取液经无水硫酸镁干燥, 通过二氧化硅垫过滤和减压蒸发, 得到粗制产品 (1.4g)。取该粗品的一部分 (0.14 g) 经制备正相 HPLC 纯化, 用二氯甲烷: 乙醇进行梯度洗脱, 然后用乙酸乙酯: 异己烷重结晶得到标题化合物 (28 mg)。

m. p. 184 - 185 $^{\circ}\text{C}$

MS (+ve APCI) 532 ((M+H)⁺)

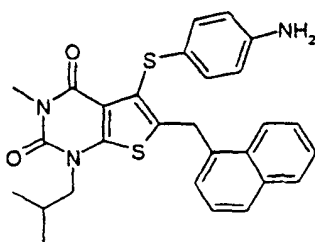
¹H NMR (CDCl₃) δ 0.91 (6H, d), 2.15-2.28 (1H, m), 3.32 (3H, s), 3.66 (2H, d), 4.73 (2H, s), 7.25 (2H, d), 7.33-7.51 (4H, m), 7.82-8.11 (3H, m), 8.12 (2H, d).

15

实施例 36

5-[(4-氨基苯基) 硫基]-3-甲基-1-(2-甲基丙基)-6-(1-萘基甲基)噻吩并[2,3-d]咪啉-2,4-(1H,3H)-二酮

20



25

将粗品 3-甲基-1-(2-甲基丙基)-6-(1-萘基甲基)-5-[(4-硝基苯基)硫基]噻吩并[2,3-d]咪啉-2,4-(1H,3H)-二酮 (实施例 35, 1.26 g)、铁粉 (0.59 g) 和氯化铵 (0.56g) 的乙醇 (5 ml) 和水 (5 ml) 的混悬液加热回流 4 小时, 然后冷至室温。加入氢氧化钠溶液 (10%, 50 ml), 混合物搅拌 1 小时。从不溶的固体中滗出生成的溶液。固体和溶液依次用二氯甲烷 ($3 \times 50\text{ ml}$), 乙酸乙酯 ($3 \times 50\text{ ml}$) 萃取。合并的有机萃取液经无水硫酸镁干燥, 过滤

30

和减压蒸发。残余物经硅胶柱层析不完全地纯化，用乙酸乙酯：异己烷（1：1）洗脱。取一些纯化物质用异己烷：乙酸乙酯重结晶得到标题化合物（0.065 g）。剩余的物质经制备正相 HPLC 纯化，用二氯甲烷：乙醇进行梯度洗脱得到标题化合物（0.163 g）。

5 m. p. 177 - 178 °C

MS (+ve APCI) 502((M+H)⁺)

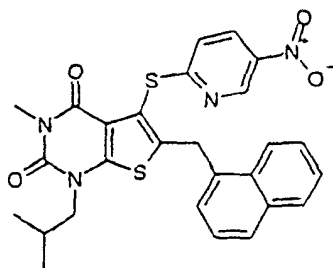
¹H NMR (CDCl₃) δ 0.86 (6H, d), 2.07-2.20 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.59 (2H, d), 3.68 (2H, s, br), 4.74 (2H, s), 6.61 (2H, d), 7.28 (2H, d), 7.34-7.51 (4H, m), 7.81 (1H, d), 7.87 (1H, d), 7.90 (1H, d).

10

实施例 37

3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 5 - [(5 - 硝基吡啶 - 2 - 基) 硫基] 噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 - (1H,3H) - 二酮

15



20

在氮气下于 -78 °C 向 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 - (1H,3H) - 二酮 (2.00 g) 的无水四氢呋喃 (40 ml) 溶液中滴加二异丙基氯化锂 (6.2 mmol) 的无水四氢呋喃 (20 ml) 溶液。20 分钟后，加入 2,2'-二硫代双(5 - 硝基吡啶) (1.97 g)，并将混合物温至室温保持 1 小时。加入饱和碳酸氢钠溶液 (200 ml)，混合物用乙酸乙酯 (200 ml) 萃取。过滤收集混悬在有机萃取液中的固体，用乙酸乙酯洗涤，并于 40 °C 真空干燥得到标题化合物 (2.14 g)。

25 m. p. 200 - 201 °C

30 MS (+ve APCI) 533 ((M+H)⁺)

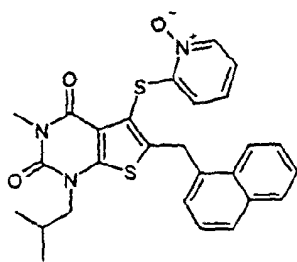
¹H NMR (CDCl₃) δ 0.91 (6H, d), 2.15-2.29 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.66 (2H, d), 4.72 (2H,

s), 7.28 (1H, d), 7.35-7.51 (4H, m), 7.81 (1H, d), 7.87 (1H, d), 7.93 (1H, d), 8.27 (1H, dd),
9.20 (1H, d).

实施例 38

5 2 - {[1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2, 4 - 二氧化噻吩并[2, 3 - d]嘧啶 - 5 - 基]硫基}吡啶 N - 氧化物

10



15 在氮气下于 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 向 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并[2, 3 - d]嘧啶 - 2, 4 (1H, 3H) - 二酮 (0.50 g) 的无水四氢呋喃 (10 ml) 溶液中滴加二异丙基氯化锂 (1.55 mmol) 的无水四氢呋喃 (5 ml) 溶液。20 分钟后, 加入 2, 2' - 二硫代双(吡啶 N - 氧化物) (0.40 g), 并将混合物温至室温。2 小时后, 加入饱和的碳酸氢钠溶液 (100 ml), 混合物用乙酸乙酯 (3 × 50 ml) 萃取。有机萃取液经无水硫酸镁干燥, 过滤和减压蒸发。残余物经硅胶柱层析纯化, 用乙酸乙酯 : 甲醇 (19 : 1) 洗脱, 再用乙酸乙酯重结晶得到标题化合物 (0.18 g)。

20

m. p. 228 - 229 $^{\circ}\text{C}$

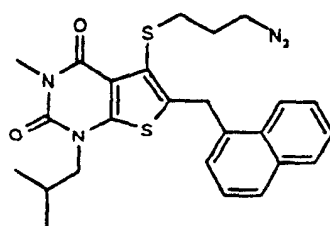
MS (+ve APCI) 504 ((M+H)⁺)

25

¹H NMR (DMSO *d*₆) δ 0.86 (6H, d), 2.03-2.16 (1H, m), 3.15 (3H, s), 3.64 (2H, d), 4.74 (2H, s), 6.86 (1H, dd), 7.17-7.27 (2H, d), 7.34 (1H, td), 7.42-7.53 (3H, m), 7.86 (1H, dd), 7.91 (1H, d), 7.93 (1H, d), 8.36 (1H, dd).

实施例 39

30 5 - [(3 - 叠氨基丙基) 硫基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并[2, 3 - d]嘧啶 - 2, 4 (1H, 3H) - 二酮



5

a) 甲磺酸 3 - [(1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2, 4 - 二氧代噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 5 - 基) 硫基] 丙基酯

5 - [(3 - 羟丙基) 硫基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 -
10 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 2, 4 (1H, 3H) - 二酮 (实
施例 4) (403 mg) 溶于二氯甲烷 (6 ml) 中。加入三乙胺 (300 μ l),
随后加入甲磺酰氯 (150 μ l), 并将混合物搅拌过夜。加入碳酸氢钠 (水
溶液), 并分离两相。水相用二氯甲烷萃取 2 次, 合并有机相, 用盐水
洗涤, 干燥, 过滤和蒸发, 得到小标题化合物 (0.57 g)。

15

MS (+ve APCI) 547 ((M+H)⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.89 (6H, d), 2.09 (2H, quint), 2.09-2.24 (1H, m), 3.16 (2H, t), 3.00
(3H, s), 3.42 (3H, s), 3.64 (2H, d), 4.37 (2H, t), 4.77 (2H, s), 7.34 (1H, d), 7.45 (1H, t),
7.51-7.54 (2H, m), 7.82 (1H, d), 7.87-7.90 (1H, m), 7.99-8.02 (1H, m).

20 b) 5 - [(3 - 叠氮基丙基) 硫基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基)
- 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 2, 4 (1H, 3H) - 二酮
甲磺酸 3 - [(1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基)
- 6 - (1 - 萘基甲基) - 2, 4 - 二氧代噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 5 - 基)
硫基] 丙基酯 (0.57 g) 和叠氮化钠 (501 mg) 混悬于二甲基甲酰胺 (7
25 ml) 中。混悬液声波 (清洁浴) 处理 3 小时。加入水, 混悬液用乙酸乙
酯萃取 3 次。合并萃取液, 依次用盐水、水和盐水洗涤, 再干燥、过滤
和蒸发。经层析 (异己烷 : 乙酸乙酯 4 : 1 ~ 3 : 1) 得到黄色油状物,
该油状物与环己烷一起研磨得到标题化合物 (118 mg)。

m. p. 94 - 96 °C

30

MS (+ve APCI) 494 ((M+H)⁺)

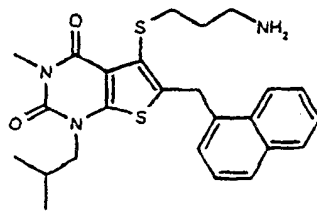
¹H NMR (DMSO d₆) δ 0.81 (6H, d), 1.79 (2H, quin), 1.98-2.10 (1H, m), 3.05 (2H, t),

3.25 (3H, s), 3.46 (2H, t), 3.60 (2H, d), 4.78 (2H, s), 7.41 (1H, d), 7.50 (1H, t), 7.52-7.59 (2H, m), 7.88 (1H, d), 7.95-7.98 (1H, m), 8.06-8.09 (1H, m).

实施例 40

5 5 - [(3 - 氨基丙基) 硫基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) -
6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 2, 4 (1H, 3H) - 二酮

10



15

5 - [(3 - 叠氨基丙基) 硫基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基)
- 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 2, 4 (1H, 3H) - 二酮
(656 mg)、1, 3 - 丙二硫醇 (100 μ l) 和三乙胺 (400 μ l) 溶于二
氯甲烷 (3 ml) 和异丙醇 (5 ml) 的混合液中。加入硼氢化钠 (78 mg),
混合物搅拌过夜。蒸发除去溶剂, 然后滴加稀盐酸直至起泡停止。溶液
用氢氧化钠水溶液碱化, 再用二氯甲烷萃取 (4 次)。萃取液经干燥、
过滤和蒸发。经 HPLC 纯化 (乙醇 : 二氯甲烷 5 ~ 40 : 95 ~ 60), 然
后与乙醚 - 环己烷一起研磨得到标题化合物 (280 mg)。

20

MS (+ve APCI) 468 ((M+H)⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.88 (6H, d), 1.82 (2H, quint), 2.11-2.22 (1H, m), 2.88 (2H, t), 3.12 (2H, t), 3.42 (3H, s), 3.63 (2H, d), 4.78 (2H, s), 7.35 (1H, d), 7.45 (1H, t), 7.49-7.52 (2H, m), 7.82 (1H, d), 7.87-7.89 (1H, m) 和 8.02-8.04 (1H, m).

25

5 - [(3 - 氨基丙基) 硫基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) -
6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 2, 4 (1H, 3H) - 二酮 (142
mg) 溶于二氯甲烷 - 乙醇中, 加入 1 M HCl 的乙醚 (1 ml) 溶液。
蒸发溶液, 固体与乙酸乙酯一起研磨, 得到标题化合物, 为盐酸盐 - 水
合物 (62 mg)。

30

m. p. 200 - 205 $^{\circ}$ C

元素分析: 测定值: C 57.42%, H 6.02%, N 7.87%, S 11.90%

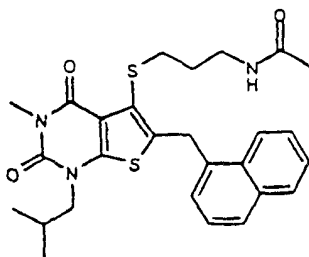
理论值 $C_{25}H_{32}ClN_3O_{22}$: C 57.51%, H 6.18%, N 8.05%, S 12.28%

MS (+ve APCI) 468 ((M+H)⁺)

¹H NMR (DMSO d₆) δ 0.82 (6H, d), 1.83 (2H, quint), 1.99-2.12 (1H, m), 2.94 (2H, t),
3.05 (2H, t), 3.26 (3H, s), 3.61 (2H, d), 4.78 (2H, s), 7.40 (1H, d), 7.50 (1H, t), 7.53-7.62
(2H, m), 7.78 (3H, br), 7.89 (1H, d), 7.96-7.99 (1H, m) 和 8.06 (1H, d).

实施例 41

N - { 3 - [(1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) -
6 - (1 - 萘基甲基) - 2, 4 - 二氧代噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 5 - 基)
硫基] 丙基 } 乙酰胺



15

5 - [(3 - 氨基丙基) 硫基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) -
6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 2, 4 (1H, 3H) - 二酮 (51
20 mg) 和三乙胺 (100 μl) 溶于二氯甲烷 (2 ml) 中, 加入乙酰氯 (25 μl)。
反应液搅拌过夜, 再加入水并分离两相。水相用二氯甲烷萃取, 然后合
并有有机相, 干燥, 过滤并蒸发。经 HPLC 纯化 (乙醇 : 二氯甲烷 1 -
10 : 99 ~ 90) 得到标题化合物 (36 mg)。

m. p. 114 - 117 °C

25

MS (+ve APCI) 510 ((M+H)⁺)

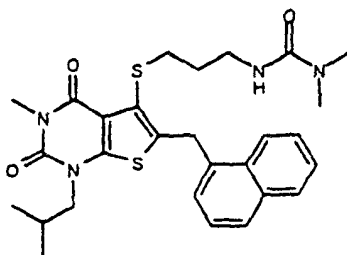
¹H NMR (DMSO d₆) δ 0.81 (6H, d), 1.67 (2H, quint), 1.78 (3H, s), 1.99-2.11 (1H, m),
2.99 (2H, t), 3.14 (2H, q), 3.25 (3H, s), 3.59 (2H, d), 4.77 (2H, s), 7.41 (1H, d), 7.49
(1H, t), 7.52-7.58 (2H, m), 7.84-7.89 (2H, m), 7.95-7.98 (1H, m) 和 8.06-8.09 (1H, m).

30

实施例 42

N - { 3 - [(1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2, 4 - 二氧代噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 5 - 基) 硫基] 丙基 } - N', N' - 二甲脲

5



10

用 5 - [(3 - 氨基丙基) 硫基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 2, 4 (1H, 3H) - 二酮 (10 mg) 和二甲基氨基甲酰氯 (24.8 mg) , 按照实施例 41 的方法制备, 得到标题化合物 (8 mg) 。

15

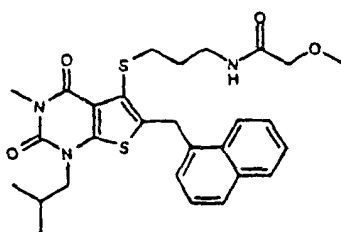
MS (+ve APCI) 539 ((M+H)⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.88 (6H, d), 1.89 (2H, quint), 2.10-2.24 (1H, m), 2.94 (6H, s), 3.12-3.17 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.51 (2H, q), 3.64 (2H, d), 4.78 (2H, s), 5.44 (1H, t), 7.35 (1H, d), 7.44 (1H, t), 7.48-7.53 (2H, m), 7.81 (1H, d), 7.87-7.90 (1H, m) 和 8.02-8.05 (1H, m).

20 实施例 43

N - { 3 - [(1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2, 4 - 二氧代噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 5 - 基) 硫基] 丙基 } - 甲氧基乙酰胺

25



30

用 5 - [(3 - 氨基丙基) 硫基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 2, 4 (1H, 3H) - 二酮 (10 mg) 和甲氧基乙酰胺 (53 mg) , 按照实施例 41 的方法制备, 得

到标题化合物 (6 mg) 。

MS (+ve APCI) 540 ((M+H)⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.88 (6H, d), 1.90 (2H, quint), 2.10-2.24 (1H, m), 3.07-3.14 (2H, m),
3.41 (3H, s), 3.43 (3H, s), 3.52 (2H, q), 3.63 (2H, d), 3.89 (2H, s), 4.78 (2H, s), 7.02

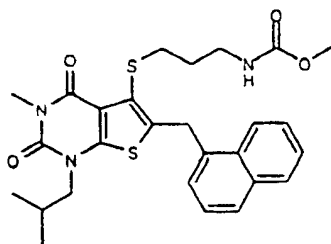
5

(1H, t), 7.35 (1H, d), 7.44 (1H, t), 7.48-7.54 (2H, m), 7.81 (1H, d), 7.87-7.90 (1H, m) 和
8.00-8.04 (1H, m).

实施例 44

N - { 3 - [(1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) -
10 6 - (1 - 萘基甲基) - 2, 4 - 二氧代噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 5 - 基)
硫基] 丙基 } 氨基甲酸甲酯

15



用 5 - [(3 - 氨基丙基) 硫基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基)
- 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 2, 4 (1H, 3H) - 二酮
20 (10 mg) 和 氯甲酸甲酯 (34 mg) , 按照实施例 41 的方法制备, 得到
标题化合物 (4 mg) 。

MS (+ve APCI) 526 ((M+H)⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.88 (6H, d), 1.87 (2H, quint), 2.10-2.24 (1H, m), 3.08 (2H, t), 3.39
(2H, q), 3.43 (3H, s), 3.63 (2H, d), 3.66 (3H, s), 4.77 (2H, s), 5.51 (1H, br), 7.34 (1H, d),

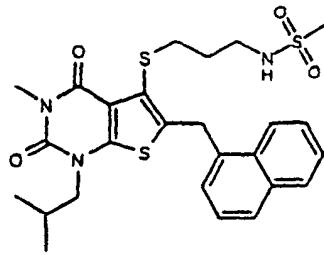
25

7.44 (1H, t), 7.48-7.53 (2H, m), 7.82 (1H, d), 7.87-7.90 (1H, m) 和 8.01-8.04 (1H, m).

实施例 45

N - { 3 - [(1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) -
6 - (1 - 萘基甲基) - 2, 4 - 二氧代噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 5 - 基)
30 硫基] 丙基 } 甲磺酰胺

5



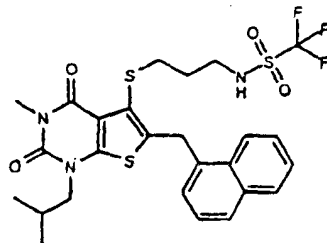
5 - [(3 - 氨基丙基) 硫基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) -
6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并[2,3 - d] 咪啉 - 2,4 (1H,3H) - 二酮 (50
10 滴加甲磺酰氯 (25 μ l), 并将溶液搅拌 1 小时。加入氨水 (稀的), 并
分离两相。水相用二氯甲烷萃取, 将有机相合并、干燥、过滤和蒸发。
经 HPLC 纯化 (乙酸乙酯 : 异己烷 20 - 100 : 80 - 0), 然后与甲醇
一起研磨得到标题化合物 (43 mg)。

15 MS (+ve APCI) 546 ((M+H)⁺)
¹H NMR (DMSO d₆) δ 0.81 (6H, d), 1.76 (2H, quint), 2.00-2.11 (1H, m), 2.87 (3H, s),
3.00-3.09 (4H, m), 3.25 (3H, s), 3.59 (2H, d), 4.77 (2H, s), 7.03 (1H, t), 7.41 (1H, d),
7.50 (1H, t), 7.52-7.60 (2H, m), 7.88 (1H, d), 7.95-7.98 (1H, m) 和 8.07 (1H, d).

实施例 46

20 N - {3 - [(1,2,3,4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) -
6 - (1 - 萘基甲基) - 2,4 - 二氧代噻吩并[2,3 - d] 咪啉 - 5 - 基)
硫基]丙基} 三氟甲磺酰胺

25



30 5 - [(3 - 氨基丙基) 硫基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) -
6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并[2,3 - d] 咪啉 - 2,4 (1H,3H) - 二酮 (48
mg) 和三乙胺 (100 μ l) 溶于二氯甲烷 (5 ml) 中, 然后冷至 -78 $^{\circ}$ C。

向其中滴加三氟甲磺酸酐 (50 μl) 的二氯甲烷 (2 ml) 溶液, 并将溶液搅拌 5 分钟。加入氨的乙醇溶液 (1 M, 0.5 ml), 并使反应混合物温至室温。加入水, 并分离两相。水相用二氯甲烷萃取 2 次, 合并有机相, 干燥, 过滤和蒸发。经 HPLC 纯化 (乙酸乙酯 : 异己烷 5 - 40 : 95 - 60) 得到标题化合物 (23 mg) 。

MS (+ve APCI) 600 ((M+H)⁺)

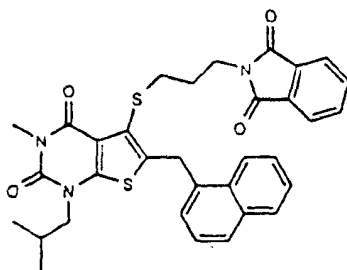
¹H NMR (DMSO d₆) δ 0.82 (6H, d), 1.76 (2H, quint), 2.00-2.11 (1H, m), 3.03 (2H, t), 3.25 (3H, s), 3.27 (2H, t), 3.60 (2H, d), 4.76 (2H, s), 7.39 (1H, d), 7.49 (1H, t), 7.54-7.57 (2H, m), 7.88 (1H, d), 7.96 (1H, d), 8.04 (1H, d), 9.36 (1H, s)。

10

实施例 47

5 - { [3 - (1,3 - 二氢 - 1,3 - 二氧代 - 2H - 异吡啶 - 2 - 基) 丙基] 硫基 } - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并 [2,3 - d] 嘧啶 - 2,4 (1H, 3H) - 二酮

15



20

5 - [(3 - 羟丙基) 硫基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并 [2,3 - d] 嘧啶 - 2,4 (1H, 3H) - 二酮 (实施例 4, 470 mg)、三苯膦 (290 mg) 和邻苯二甲酰亚胺 (162 mg) 溶于四氢呋喃 (7 ml) 中。滴加偶氮二羧酸二乙酯 (170 μl) 的四氢呋喃 (2 ml) 溶液, 混合物搅拌过夜。加入水和乙醚, 并分离两相。水相用二氯甲烷萃取 2 次。有机萃取液用盐水洗涤, 干燥, 过滤和蒸发。经柱层析 (2 : 1 乙醇 : 异己烷) 得到一固体, 该固体与异己烷 : 乙酸乙酯 (4 : 1) 一起热研磨, 然后用异己烷 : 乙酸乙酯 (2 : 1) 重结晶得到标题化合物 (12 mg) 。

30

MS (+ve APCI) 598 ((M+H)⁺)

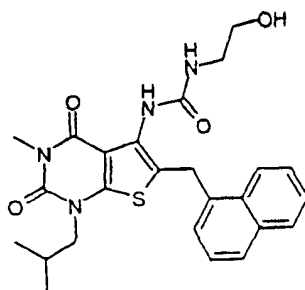
¹H NMR (DMSO d₆) δ 0.81 (6H, d), 1.87 (2H, quint), 1.98-2.10 (1H, m), 3.01 (2H, t), 3.05 (3H, s), 3.57 (2H, d), 3.67 (2H, t), 4.77 (2H, s), 7.38 (1H, d), 7.46 (1H, t), 7.49-7.56 (2H, m), 7.82 (4H, s), 7.85 (1H, d), 7.93-7.96 (1H, m) 和 8.06-8.09 (1H, m).

5

实施例 48

N - (2 - 羟乙基) - N' - [1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2, 4 - 二氧代噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 5 - 基] 脲

10



15

向 1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2, 4 - 二氧代噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 5 - 羧酸 (实施例 16, 步骤 a), 400 mg) 和三乙胺 (0.18 ml) 的无水甲苯 (12 ml) 溶液中加入叠氮二苯磷酰 (0.27 ml) 。混合物在氮气下于 90 °C 加热 3 小时, 然后冷至室温得到 0.088 M N - [1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2, 4 - 二氧代噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 5 - 基] 异氰酸酯溶液。该溶液的一部分 (3 ml) 用乙醇胺 (0.019 ml) 处理, 1 小时后加入 1 M 盐酸 (50 ml) 。加入甲醇 (20 ml) , 该混合物用乙酸乙酯 (5 × 100 ml) 萃取。合并的有机萃取液用水 (50 ml) , 再用饱和的碳酸氢钠溶液 (50 ml) 洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 过滤和减压浓缩至约 30 ml 体积。16 小时后, 过滤收集析出的固体并真空干燥, 得到标题化合物 (0.058 g) 。

20

25

m. p. 227 - 228 °C

30

MS (+ve APCI) 481 ((M+H)⁺)

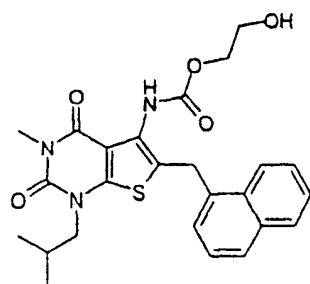
¹H NMR (DMSO d₆) δ 0.77 (6H, d), 1.97-2.07 (1H, m), 3.19 (2H, q), 3.21 (3H, s),

3.46 (2H, q), 3.51 (2H, d), 4.43 (2H, s), 4.72 (1H, t), 7.01 (1H, t), 7.45-7.54 (4H, m),
7.86 (1H, dd), 7.92-7.95 (1H, m), 8.01-8.04 (1H, m), 8.26 (1H, s).

实施例 49

- 5 [1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2, 4 - 二氧代噻吩并[2, 3 - d]嘧啶 - 5 - 基]氨基甲酸 2 - 羟乙基酯

10



- 15 向 0.088 M N - [1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2, 4 - 二氧代噻吩并[2, 3 - d]嘧啶 - 5 - 基]异氰酸酯的甲苯溶液 (实施例 48, 3 ml) 中加入乙二醇 (1 ml)。混合物于 90 °C 加热 1 小时, 然后将其加到 1M 盐酸 (50 ml) 中, 并用乙醚 (100 ml) 萃取。有机萃取液用水 (50 ml), 再用饱和的碳酸氢钠溶液 (50 ml) 洗涤, 然后经无水硫酸镁干燥, 过滤和减压蒸发。残余物经硅胶柱层析纯化, 用乙醚 : 异己烷 (3 : 2) 洗脱, 再用乙酸乙酯 : 异己烷重结晶得到标题化合物 (0.023 g)。

20 m. p. 201 - 202 °C

MS (+ve APCI) 482 ((M+H)⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.84 (6H, d), 2.06-1.99 (1H, m), 2.27 (1H, t), 3.38 (3H, s), 3.55

(2H, d), 3.87-3.92 (2H, m), 4.33-4.37 (2H, m), 4.57 (2H, s), 7.42-7.51 (4H, m), 7.80-7.84

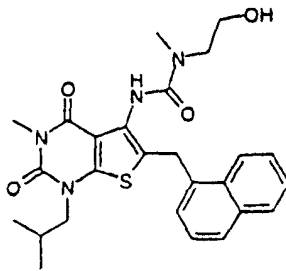
25 (1H, m), 7.86-7.89 (1H, m), 7.93-7.97 (1H, m), 8.16 (1H, s, br).

实施例 50

N - (2 - 羟乙基) - N - 甲基 - N' - [1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2, 4 - 二氧代噻吩并[2, 3 - d]嘧啶 - 5 - 基]脒

30

5



向 0.088 M N - [1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙
基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 2, 4 - 二氧代噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 5
- 基] 异氰酸酯的甲苯溶液 (实施例 48, 3 ml) 中加入 2 - (甲氨基)
10 乙醇 (0.026 ml) 。 16 小时后, 加入乙酸乙酯 (50 ml), 混合物用 1M
盐酸 (50 ml), 水 (50 ml), 再用饱和的碳酸氢钠溶液 (50 ml) 洗
涤, 然后经无水硫酸镁干燥, 过滤和减压蒸发。残余物经硅胶柱层析纯
化, 用乙醚洗脱, 再用乙酸乙酯 : 异己烷重结晶得到标题化合物
(0.061g) 。

15 m. p. 151 - 152 °C

MS (+ve APCI) 495 ((M+H)⁺)

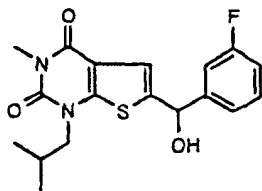
¹H NMR (CDCl₃) δ 0.84 (6H, d), 2.08-2.21 (1H, m), 3.18 (3H, s), 3.23 (1H, t), 3.37
(3H, s), 3.55-3.60 (4H, m), 3.87 (2H, q), 4.54 (2H, s), 7.43-7.49 (4H, m), 7.79-7.82
(1H, m), 7.85 7.88 (1H, m), 7.95-7.99 (1H, m), 8.37 (1H, s).

20

实施例 51

6 - [(1 - 羟基 - 1 - (3 - 氟苯基)) 甲基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 -
- 甲基丙基) 噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 2, 4 (1H, 3H) - 二酮

25



a) 6 - 氯 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 1H - 吡啶 - 2, 4 (1H,
30 3H) - 二酮

在氮气下于 90 °C 将 6 - 氯 - 3 - 甲基 - 1H - 嘧啶 - 2, 4 - (1H,

3H) - 二酮 (J. Amer. Chem. Soc. 1980, 102, 5036) (27.85 g)、
1 - 碘 - 2 - 甲基丙烷 (21.9 ml) 和碳酸钾 (26.36 g) 在无水二甲基
甲酰胺 (110 ml) 中的混合物搅拌 40 小时。反应混合物冷至室温，并
用水 (800 ml) 稀释。加入盐水 (100 ml)，混合物用乙醚 (2 × 500
5 ml) 萃取。有机萃取液经无水硫酸镁干燥，过滤和减压蒸发。残余的油
状物与乙醚一起研磨，所得的结晶经过滤，用乙醚洗涤和真空干燥，得
到小标题化合物 (7.38 g)。在减压下将母液蒸发，经硅胶柱层析纯化，
用异己烷 : 乙醚 (1 : 1) 洗脱又得到小标题化合物 (6.90 g)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.96 (6H, d), 2.10-2.24 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.90 (2H, d),
10 5.92 (1H, s).

b) 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - 硫代 - 嘧啶 - 2, 4 (1H, 3H)
- 二酮

向搅拌的 6 - 氯 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 1H - 嘧啶 -
15 2, 4 (1H, 3H) - 二酮 (31.5 g) 在乙醇 (120 ml) 的溶液中加入硫氢
化钠水合物 (11.83 g)。16 小时后，再加入硫氢化钠水合物 (5.92 g)，
并继续搅拌 5 小时。反应混合物用水稀释，再用乙酸乙酯 (2 × 200 ml)
萃取。水层加浓盐酸酸化，并用乙酸乙酯 (3 × 500 ml) 萃取。合并的
有机萃取液经无水硫酸镁干燥，过滤和减压蒸发，得到小标题化合物，
20 为固体 (25.44 g)。

MS (+ve APCI) 215 ((M+H)⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.94 (6H, d) 2.23-2.38 (1H, m), 3.32 (3H, s), 4.16 (2H, s),
4.30 (2H, d).

25 c) 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) 噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 2, 4 (1H,
3H) - 二酮

向搅拌的 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - 硫代 - 嘧啶 - 2, 4
- (1H, 3H) - 二酮 (25.42 g) 在水 (1 L) 的混悬液中加入乙酸钠
(38.9 g)。5 小时后，过滤混合物。向滤液中加入氯乙醛水溶液 (50
30 重量%， 142 ml)，并将混合物搅拌 16 小时。混合物用浓盐酸酸化，
用乙酸乙酯 (3 × 500 ml) 萃取。合并的有机萃取液用饱和的碳酸氢钠

溶液洗涤，经无水硫酸镁干燥，过滤和减压蒸发。残余的油状物经硅胶柱层析纯化，用异己烷：乙醚（1:1）洗脱得到标题化合物（26.78 g），为固体。

MS (+ve APCI) 239 ((M+H)⁺).

5 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.00 (6H, d), 2.26-2.42 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.81 (2H, d), 6.84 (1h, d), 7.36 (1H, d).

d) 6 - [(1 - 羟基 - 1 - (3 - 氟苯基) 甲基) - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) 噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 (1H, 3H) - 二酮

10 于 -78 °C 向 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) 噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 (1H, 3H) - 二酮 (1 g) 在四氢呋喃 (20 ml) 的溶液中加入二异丙基氯化锂 (1 M, 6.3 ml)。5 分钟后加入间氟苯甲醛的四氢呋喃溶液 (2 ml)，反应液于 -78 °C 搅拌 2 小时。加入水 (10 ml)，将反应液温至室温，再用乙酸乙酯萃取。分出有机层，经硫酸镁干燥和真空浓缩。所得的油状物经层析 (硅胶)，用 1:1 异己烷：乙酸乙酯洗脱得到标题化合物 (461 mg)。

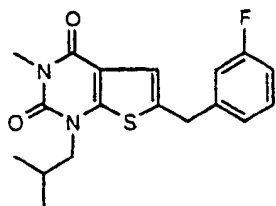
m. p. 54 °C

MS(+ve APCI) 363(M+H)

20 ¹H NMR (DMSO d₆) δ 0.90 (6H, d), 2.17 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.60-3.78 (2H, dm), 5.98 (1H, d), 6.66 (1H, d), 7.03 (1H, s), 7.11 (1H, m), 7.28 (2H, m), 7.41 (1H, m)

实施例 52

25 6 - [(3 - 氟苯基) 甲基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) 噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 - (1H, 3H) - 二酮



30 向 6 - (1 - 羟基 - (3 - 氟苯基) 甲基) - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) 噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 - (1H, 3H) - 二酮 (实施例

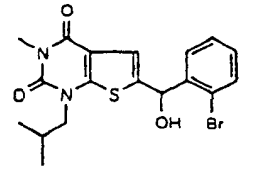
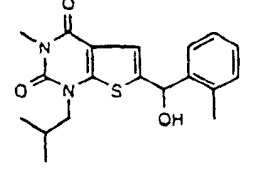
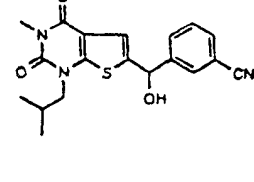
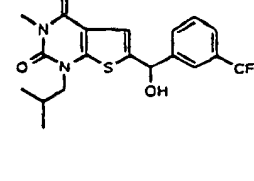
51) (957 mg) 的三氟乙酸 (7 ml) 溶液中加入三乙基甲硅烷 (4 ml) , 将反应液搅拌 16 小时。混合物再倒入 10 % 氢氧化钠中, 并用乙酸乙酯萃取。有机层经硫酸镁干燥, 然后真空浓缩至呈粘稠的油状物。该油状物经正相 HPLC 纯化得到标题化合物 (82 mg) 。

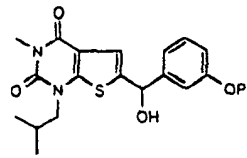
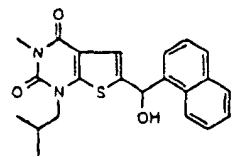
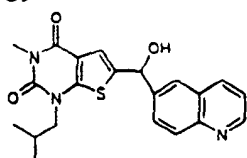
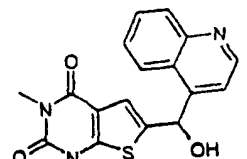
5 m. p. 76 - 78 °C

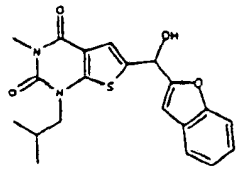
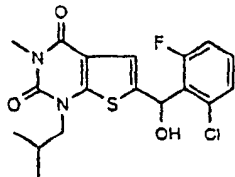
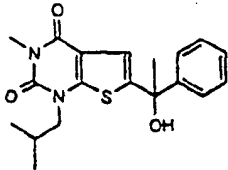
MS(+ve APCI) 347(M+H)

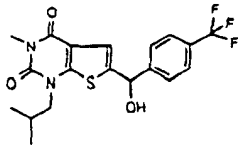
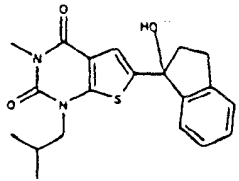
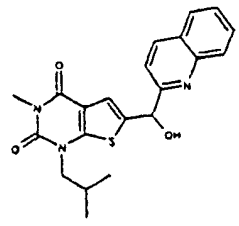
¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0.88 (6H, d), 2.16 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.67 (2H, d), 4.16 (2H, s), 7.04-7.18 (4H, m), 7.37 (H, m).

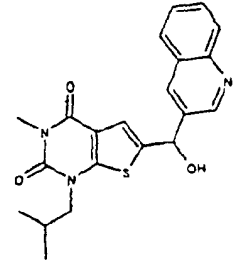
10 用 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) 噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 2, 4 (1H, 3H) - 二酮和合适的醛, 按照实施例 51 的方法制备以下化合物:

实施例	化合物	m.p. /°C	MS (+ve APCI) ((M+H) ⁺)	¹ H NMR (DMSO d ₆) δ
53 	6-[(1-羟基-1-(2-溴苯基))甲基]-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]咪啉-2,4(1H,3H)-二酮	143- 145	424	0.90 (6H, d), 2.18 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.70 (2H, m), 6.10 (1H, d), 6.69 (1H, d), 6.82 (1H, s), 7.28 (1H, t), 7.48 (1H, t), 7.62 (1H, d), 7.69 (1H, d)
54 	6-[(1-羟基-1-(2-甲基苯基))甲基]-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]咪啉-2,4(1H,3H)-二酮	159- 162	359	0.90 (6H, d), 2.18 (1H, m), 2.26 (3H, s), 3.21 (3H, s), 3.71 (2H, m), 6.02 (1H, d), 6.35 (1H, d), 6.78 (1H, s), 7.15-7.28 (3H, m), 7.52 (1H, d)
55 	6-[(1-羟基-1-(3-氰基苯基))甲基]-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]咪啉-2,4(1H,3H)-二酮	73- 75	MS(-ve APCI) 368 (M-H)	0.90 (6H, d), 2.18 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.61-3.79 (2H, m), 6.03 (1H, d), 6.77 (1H, d), 7.06 (1H, s), 7.59 (1H, t), 7.78 (2H, m), 7.89 (1H, s)
56 	6-[(1-羟基-1-(3-三氟甲基苯基))甲基]-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]咪啉-2,4(1H,3H)-二酮	57- 60	MS(+ve APCI) 394 (M+H- H ₂ O) ⁺	0.90 (6H, d), 2.17 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.63-3.79 (2H, m), 6.08 (1H, d), 6.75 (1H, d), 7.04 (1H, s), 7.64 (2H, m), 7.77 (2H, m)

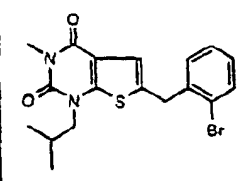
实施例	化合物	m.p./ °C	MS (+ve APCI) (M+H) ⁺	¹ H NMR (DMSO d ₆) δ
57	 <p>6-[(1-羟基-1-(3-苯氧基苯基))甲基]-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4 (1H, 3H)-二酮</p>	168- 171	437	0.89 (6H, d), 2.15 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.62-3.78 (2H, m), 5.93 (1H, d), 6.54 (1H, d), 6.92 (1H, dd), 7.00 (3H, m), 7.10-7.22 (3H, m), 7.35-7.42 (3H, m)
58	 <p>6-[(1-羟基-1-(1-萘基))甲基]-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4 (1H, 3H)-二酮</p>	174-5	395	0.97 (6H,d); 2.3 (1H,m); 2.75 (1H,d); 3.40 (3H,s); 3.75 (2H,dq); 6.65 (1H,d); 7.00 (1H,s); 7.45-7.60 (3H,m); 7.80 (1H,d); 7.85-7.95 (2H,m); 8.03 (1H,dd)
59	 <p>6-[(1-羟基-1-(6-喹啉基))甲基]-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4 (1H, 3H)-二酮</p>	泡沫 物	396	(CDCl ₃) 0.95 (6H, d), 2.29 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.6-3.8 (2H, m), 6.18 (1H, s), 7.10 (1H, s), 7.45 (1H, dd), 7.74 (1H, dd), 7.93 (1H, s), 8.11 (1H, d), 8.18 (1H, d), 8.92 (1H, dd).
60	 <p>6-[(1-羟基-1-(4-喹啉基))甲基]-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4 (1H, 3H)-二酮</p>	泡沫 物	396	(CDCl ₃) 0.95 (6H, d), 2.26 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.6-3.8 (2H, m), 6.65 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.54 (1H, t), 7.70 (1H, t), 7.76 (1H, d), 7.94 (1H, d), 8.15 (1H, d), 8.97 (1H, d).

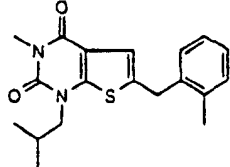
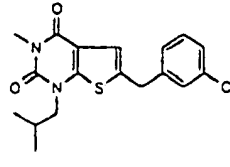
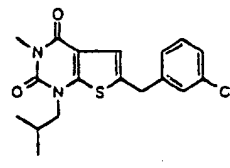
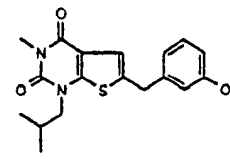
实施例	化合物	m.p./ °C	MS (+ve APCI) ((M+H) ⁺)	¹ H NMR (DMSO d ₆) δ
61	 <p>(±) 6-[1-(苯并[b]咪唑-2-基)- 1-羟甲基]-3-甲基-1 -(2-甲基丙基)噻吩 并[2,3-d]咪啉-2,4 (1H, 3H)-二酮</p>		385	
62	 <p>6-[(1-羟基-1-(2-氯 -6-氟苯基))甲基]-3- 甲基-1-(2-甲基丙基) 噻吩并[2,3-d] 咪啉-2,4(1H, 3H)- 二酮</p>	68.9- 70	397/399	0.92(6H, d), 2.23(1H, m), 3.21(3H, s), 3.74(2H, m), 6.38(1H, d), 6.72(1H, s), 6.78(1H, d), 7.25(1H, dt), 7.35-7.47(2H, m)
63	 <p>6-[(1-羟基-1-苯基) 乙基]-3-甲基-1-(2- 甲基丙基)噻吩并 [2,3-d]咪啉-2,4 (1H, 3H)-二酮</p>	62-64	359	0.89(6H, m), 1.89(3H, s), 2.16(1H, m), 3.22(3H, s), 3.58-3.78(2H, dq), 6.45(1H, s), 7.07(1H, s), 7.23(1H, t), 7.32(2H, t), 7.51(2H, d).

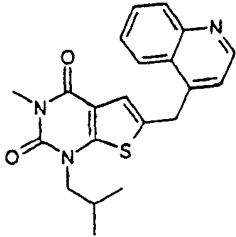
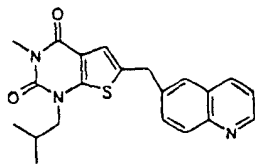
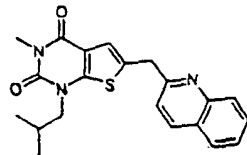
实施例	化合物	m.p./ °C	MS (+ve APCI) ((M+H) ⁺)	¹ H NMR (DMSO d ₆) δ
64 	6-[(1-羟基-1-(4-三 氟甲基苯基))甲基] -3-甲基-1-(2-甲基 丙基)噻吩并[2,3-d] 咪啉-2,4(1H,3H) -二酮	152-4	413	0.89(6H, d), 2.17(1H, m), 3.22(3H, s), 3.61-3.79(2H, m), 6.07(1H, d), 6.73(1H, d), 7.06(1H, s), 7.61(2H, d), 7.61(2H, d)
65 	(±) 6-(2,3-二氢-1- 羟基-1H-茛基)-3- 甲基-1-(2-甲基丙 基)噻吩并[2,3-d] 咪啉-2,4(1H, 3H)-二酮		371	
66 	6-[(1-羟基-1-(2-喹 啉基))甲基]-3-甲基 -1-(2-甲基丙基)噻 吩并[2,3-d]咪啉- 2,4(1H,3H)-二酮		396	0.90(6H, d), 2.20(1H, m), 3.20(3H, s), 3.65-3.75 (2H, m), 6.10(1H, d), 6.87(1H, d), 7.05(1H, s), 7.60(1H, t), 7.7-7.8(2H, m), 8.00(2H, t), 8.43(1H, d).

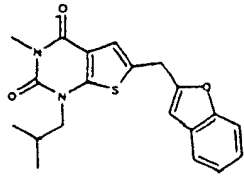
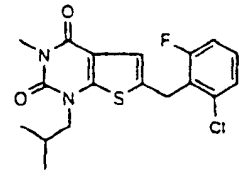
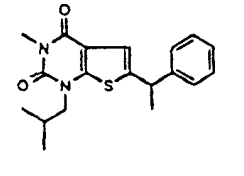
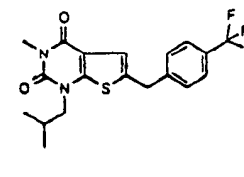
实施例	化合物	m.p./ °C	MS (+ve APCI) ((M+H) ⁺)	¹ H NMR (DMSO d ₆) δ
5 10 67	 <p>6-[(1-羟基-1-(3-喹啉基))甲基]-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮</p>	泡沫物	396	(CDCl ₃) 0.95 (6H, d), 2.28 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.43 (1H, brs), 3.7-3.8 (2H, m), 6.21(1H, brs), 7.13 (1H, s), 7.59 (1H, t), 7.74 (1H, dt), 7.84 (1H, d), 8.12 (1H, d), 8.24(1H, d), 8.92 (1H, d).

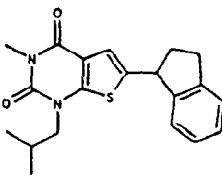
用相应的醇(上面), 按照实施例 52 的方法制备以下化合物:

实施例	化合物	m.p. /°C	MS (+ve APCI) ((M+H) ⁺)	¹ H NMR (DMSO d ₆) δ
68	 <p>6-(2-溴苯基甲基)-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮</p>	102- 106	407/ 409	0.66 (6H, d), 2.16 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.67 (2H, d), 4.24 (2H, s), 6.99 (1H, s), 7.23 (1H, t), 7.39 (1H, t), 7.48 (1H, d), 7.64 (1H, d)

实施例	化合物	m.p. /°C	MS (+ve APCI) ((M+H) ⁺)	¹ H NMR (DMSO d ₆) δ
69	 <p>6-(2- 甲基苯基甲基)-3-甲 基-1-(2-甲基丙基) 噻吩并[2,3-d]嘧啶 -2,4(1H,3H)-二酮</p>	油	343	0.87 (6H, d), 2.15 (1H, m), 2.26 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.66 (2H, d), 4.12 (2H, s), 6.92 (H, s), 7.16-7.24 (4H, m)
70	 <p>6-(3- 氰基苯基甲基)-3- 甲基-1-(2-甲基 丙基)噻吩并[2,3-d] 嘧啶-2,4(1H, 3H)-二酮</p>	112- 113	354	0.88 (6H, d), 2.16 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.67 (2H, d), 4.21 (2H, s), 7.13 (1H, s), 7.55 (1H, t), 7.66-7.44 (2H, m), 7.81 (1H, s)
71	 <p>6-(3-三氟甲基苯基 甲基)-3-甲基-1- (2-甲基丙基)噻吩 并[2,3-d]嘧啶-2, 4(1H,3H)-二酮</p>	119	397	0.88 (6H, d), 2.16 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.67 (2H, d), 4.26 (2H, s), 7.13 (1H, s), 7.55-7.65 (3H, m), 7.70 (1H, s)
72	 <p>6-(3- 苯氧基苯基甲基) -3-甲基-1-(2-甲基 丙基)噻吩并[2,3-d] 嘧啶-2,4(1H,3H)- 二酮</p>	106	421	0.89 (6H, d), 2.16 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.68 (2H, d), 4.13 (2H, s), 6.87 (1H, dd), 6.98-7.01 (3H, m), 7.07-7.16 (3H, m), 7.32- 7.41 (3H, m)

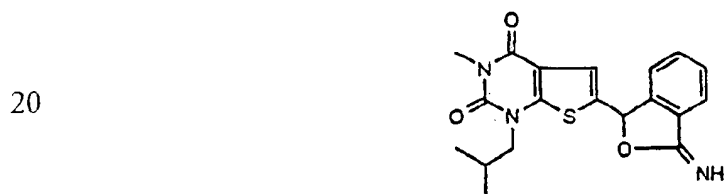
实施例	化合物	m.p. /°C	MS (+ve APCI) (M+H) ⁺	¹ H NMR (DMSO d ₆) δ
73 	3-甲基-1-(2-甲基丙基)-6-(4-喹啉基甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	198- 200	380	0.86 (6H, d), 2.15 (1H, m), 3.20 (3H, s), 3.65 (2H, d), 4.70 (2H, s), 7.17 (1H, s), 7.51 (1H, d), 7.65 (1H, t), 7.78 (1H, t), 8.05 (1H, d), 8.28 (1H, d), 8.88 (1H, d).
74 	3-甲基-1-(2-甲基丙基)-6-(6-喹啉基甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮	115- 122	380	0.86 (6H, d), 2.14 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.66 (2H, d), 4.35 (2H, s), 7.16 (1H, s), 7.53 (1H, dd), 7.70 (1H, dd), 7.88 (1H, d), 7.99 (1H, d), 8.33 (1H, d), 8.88 (1H, dd).
75 	3-甲基-1-(2-甲基丙基)-6-(2-喹啉基甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮, 三氟乙酸盐	143- 148	380 (分解)	0.88 (6H, d), 2.18 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.68 (2H, d), 4.50 (2H, s), 7.20 (1H, s), 7.58 (1H, d), 7.61 (1H, t), 7.80 (1H, t), 8.00 (2H, t), 8.40 (1H, d).

实施例	化合物	m.p. /°C	MS (+ve APCI) ((M+H) ⁺)	¹ H NMR (DMSO d ₆) δ
76	 <p>6-(2-苯并[b]咪唑 基甲基)-3-甲基- 1-(2-甲基丙基) 噻吩并[2,3-d] 咪啉-2,4(1H, 3H)-二酮</p>		369	(CDCl ₃) 0.97 (6H, d), 2.30 (1H, m), 3.41 (3H, s), 3.74 (2H, d), 4.24 (2H, s), 6.54 (1H, s), 7.10-7.30 (3H, m), 7.43 (1H, d), 7.53 (1H, d).
77	 <p>6-(2-氯-6-氟苯基 甲基)-3-甲基-1-(2- 甲基丙基)噻吩并 [2,3-d]咪啉-2,4 (1H, 3H)-二酮</p>	122	381/383	0.88(6H, d), 2.18(1H, m), 3.21(3H, s), 3.67(2H, d), 4.25(2H, s), 6.94(1H, s), 7.27-7.33(1H, m), 7.39(2H, m)
78	 <p>6-(1-苯基乙基)-3- 甲基-1-(2-甲基 丙基)噻吩并[2,3-d] 咪啉-2,4(1H, 3H)- 二酮</p>	油	343	0.85(6H, s), 1.63(3H, d), 2.14(1H, m), 3.23(3H, s), 3.56-3.73(2H, m), 4.35(1H, q), 7.04(1H, s), 7.2-7.37(5H, m)
79	 <p>6-(4-三氟甲基苯基 甲基)-3-甲基-1-(2- 甲基丙基)噻吩并 [2,3-d]咪啉-2,4 (1H, 3H)-二酮</p>	121	397	0.88(6H, d), 2.16(1H, m), 3.23(3H, s), 3.67(2H, d), 4.25(2H, s), 7.13(1H, s), 7.53(2H, d), 7.70(2H, d)

实施例	化合物	m.p. /°C	MS (+ve APCI) ((M+H) ⁺)	¹ H NMR (DMSO d ₆) δ
5 10	80  (±) 6-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]咪啞-2,4(1H,3H)-二酮		355	(CDCl ₃) 0.95 (6H, dd), 2.1-2.2 (1H, m), 2.2-2.3 (1H, m), 2.6-2.7 (1H, m), 2.9-3.1 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.6-3.8 (2H, dq), 4.55 (1H, t), 7.1-7.3 (5H, m).

实施例 81

15 6-(3-亚氨基-1,3-二氢-苯并[c]咪啞-1-基)-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]咪啞-2,4(1H,3H)-二酮



于 -78 °C 向 3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]咪啞-2,4(1H,3H)-二酮 (500 mg) 的四氢咪啞 (10 ml) 溶液中加入二异丙基氯化锂 (1 M, 3.1 ml)。5 分钟后加入邻-氟基苯甲醛的四氢咪啞 (2 ml) 溶液, 反应液搅拌 2 小时。加入水 (10 ml), 将混合物温至室温。混合物用乙酸乙酯萃取。分离出有机层并经硫酸镁干燥, 然后真空浓缩, 经正相 HPLC 纯化得到标题化合物 (15 mg)。

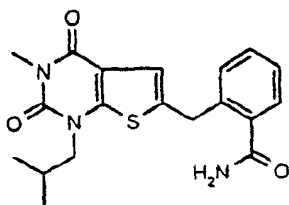
m. p. 152 °C

30 MS (+ve APCI) 370 (M+H)

实施例 82

2 - | (1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 2, 4 - 二氧代噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 6 - 基) 甲基] 苯甲酰胺

5



10 用 6 - (3 - 亚氨基 - 1, 3 - 二氢 - 苯并 [c] 咪喃 - 1 - 基) - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) 噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 2, 4 (1H, 3H) - 二酮, 按照实施例 52 的方法制备。

m. p. 183 °C

MS(+ve APCI) 372 (M+H)

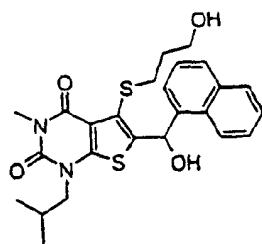
15

¹H NMR DMSO-d₆ δ 0.88(6H, d), 2.16 (1H, m), 3.32 (3H, s), 3.65 (2H, d), 4.31 (2H, s), 7.03 (1H, s), 7.27-7.49 (5H, m), 7.88 (1H, bs).

实施例 83

20 (±) 6 - (1 - 羟基 - 1 - [1 - 萘基] 甲基) - 5 - ([3 - 羟丙基] 硫基) - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) 噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 2, 4 (1H, 3H) - 二酮

25



30 a) (±) 6 - (1 - [二甲基 - (1, 1 - 二甲基乙基) 甲硅烷氧基] - 1 - [1 - 萘基] 甲基) - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) 噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 2, 4 (1H, 3H) - 二酮

向 (±) 6 - (1 - 羟基 - 1 - [1 - 萘基] 甲基) - 3 - 甲基 - 1 -

(2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(500 mg)的二甲基甲酰胺(10 ml)溶液中加入二甲基-(1,1-二甲基乙基)氯硅烷(230 mg)和咪唑(130 mg)。溶液于室温搅拌3天。加入稀盐酸使反应中止,并用乙酸乙酯萃取。分离出有机相,用稀盐酸洗
5 涤2次,用盐水洗涤1次,经硫酸镁干燥和真空浓缩。经硅胶层析纯化,用异己烷:乙酸乙酯(4:1-2:1)洗脱得到小标题产物(0.47 g)。MS(APCI) 509((M+H)⁺)

b)(±)6-(1-羟基-1-[1-萘基]甲基)-5-([3-羟丙基]硫代)-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2,4
10 (1H,3H)-二酮

于-78℃向(±)6-(1-[二甲基-1,1-二甲基乙基甲硅烷氧基]-1-[1-萘基]甲基)-3-甲基-1-(2-甲基丙基)噻吩并
15 [2,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(450 mg)和4-甲基苯基硫酸磺酸3-[[二甲基-(1,1-二甲基乙基)甲硅烷基]氧基]丙基酯(J. Med. Chem. 1995, 38, 2557., 500 mg)的四氢呋喃(15 ml)溶液中加入二异丙基氯化锂(1.40 mmol)的四氢呋喃(5 ml)溶液。于-78℃1小时后将反应混合物温至室温。加入稀盐酸使反应中止,并用乙酸乙酯萃取。分离出有机相,用稀盐酸洗2次,用饱和的碳酸氢钠溶液洗2次
20 并用盐水洗1次,然后经硫酸镁干燥和真空浓缩。残余物溶于乙腈(3 ml)中,加入氢氟酸(40%水溶液,0.1 ml)。24小时后加入饱和的碳酸氢钠溶液使反应中止,并萃取入乙酸乙酯中。分离出有机相,用饱和的碳酸氢钠溶液洗涤2次,用盐水洗涤1次,经硫酸镁干燥和真空浓缩。经硅胶层析纯化,用乙酸乙酯洗脱得到标题化合物(0.012 g)。

25 m. p. 100 - 105 °C

MS(APCI) 467((M+H-H₂O)⁺)

¹H NMR(DMSO d₆) δ 0.3(6H, t); 1.58(2H, quin); 2.10(1H, m); 2.87(1H, m); 2.95

(1H, m); 3.24(3H, s); 3.30(2H, dt); 3.50(1H, dd); 3.70(1H, dd); 4.41(1H, t); 7.14(1H,);

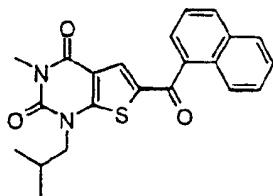
7.38(1H,); 7.49(1H, t); 7.55-7.65(2H, m); 7.93(1H, d); 8.00-8.05(2H, m).

30

实施例 84

3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基羰基) 噻吩并 [2, 3 - d] 咪啉 - 2, 4 (1H, 3H) - 二酮

5



在氮气下向搅拌的氯化铝 (1.1 g) 在 1, 2 - 二氯乙烷 (10 ml) 的
 10 泥浆中加入 1 - 萘甲酰氯 (1.25 ml) 。 向其中滴加 3 - 甲基 - 1 - (2 -
 - 甲基丙基) 噻吩并 [2, 3 - d] 咪啉 - 2, 4 (1H, 3H) - 二酮 (2.0 g)
 的 1, 2 - 二氯乙烷 (10 ml) 溶液, 所得的混合物加热回流 24 小时, 然
 后将其冷至室温。小心地加入水 (2 ml) 使反应中止, 然后真空浓缩。
 残余物溶于乙酸乙酯中, 并用稀盐酸洗涤 3 次, 用饱和的碳酸氢钠溶液
 15 洗涤 2 次, 并用盐水洗涤 1 次, 经硫酸镁干燥和真空浓缩。经硅胶层析
 纯化, 用甲苯 : 乙酸乙酯 (9 : 1) 洗脱得到标题化合物 (0.78 g) 。
 m. p. ~ 150 °C

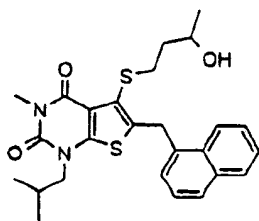
MS (APCI) 393 ((M+H)⁺)

20 ¹H NMR (DMSO d₆) δ 1.00 (6H, d); 2.25 (1H, m); 3.22 (3H, s); 3.80 (2H, d); 7.47 (1H, s);
 7.55-7.65 (2H, m); 7.70 (1H, t); 7.85 (1H, d); 8.05 (1H, dd); 8.10 (1H, dd); 8.20 (1H, d).

实施例 85

(±) - 5 - [(3 - 羟丁基) 硫基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙
 基) - 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并 [2, 3 - d] 咪啉 - 2, 4 (1H, 3H) -
 25 二酮

30



在氮气下于 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 向草酰氯 (0.093 ml) 的无水二氯甲烷 (5 ml) 溶液中加入二甲基亚砷 (0.113 ml) 的无水二氯甲烷 (1 ml) 溶液。5 分钟后, 向其中滴加 5 - [(3 - 羟丙基) 硫基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) 噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 (1H, 3H) - 二酮 (0.25 g) 的无水二氯甲烷 (4 ml) 溶液。10 分钟后, 加入三乙胺 (0.372 ml) 并将混合物温至室温。加入乙醚 (30 ml), 混合物用 2 M 盐酸 (10 ml), 再用饱和的碳酸氢钠溶液 (10 ml) 洗涤, 然后经无水硫酸镁干燥, 过滤和蒸发。残余物溶于无水四氢呋喃 (10 ml) 中, 在氮气下冷却至 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 并用氯化甲基镁 (3.0 M 四氢呋喃溶液, 0.265 ml) 处理。将混合物温至室温, 将其加到饱和的碳酸氢钠溶液 (30 ml) 中, 然后用乙酸乙酯 ($2 \times 30\text{ ml}$) 萃取。有机萃取液经无水硫酸镁干燥, 通过较小的硅胶垫过滤和蒸发。残余物经制备正相 HPLC 纯化, 用乙酸乙酯/异己烷梯度洗脱, 再用乙酸乙酯/异己烷重结晶得到标题化合物 (58 mg)。

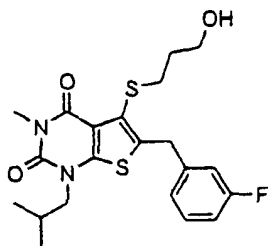
15 m. p. 162 - 163 $^{\circ}\text{C}$

MS (+ve APCI) 483 ((M+H)⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.88 (6H, d), 1.25 (3H, d), 1.76-1.82 (2H, m), 2.10-2.25 (1H, m), 3.10-3.23 (3H, m), 3.42 (3H, s), 3.57-3.75 (2H, m), 4.14-4.26 (1H, m), 4.77 (2H, ABq), 7.35 (1H, d), 7.45 (1H, t), 7.50-7.56 (2H, m), 7.82 (1H, d), 7.87-7.90 (1H, m), 8.02-8.06 (1H, m).

实施例 86

6 - (3 - 氟苯基) 甲基 - 5 - [(3 - 羟丙基) 硫基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) 噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 (1H, 3H) - 二酮



30

- 在氮气下于 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 向 6 - (3 - 氟苯基)甲基 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 (1H, 3H) - 二酮 (实施例 52, 0.24 g) 的无水四氢呋喃 (5 ml) 溶液中加入二异丙基氯化锂的四氢呋喃溶液 (5.0 ml, 0.72 mmol)。15 分钟后, 再加入二异丙基氯化锂溶液 (2.5 ml, 0.36 mmol)。反应混合物于 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 再保持 3 小时。
- 加入 4 - 甲基苯基硫代磺酸 3 - {[二甲基 - (1,1 - 二甲基乙基)甲硅烷基]氧基}丙基酯 (J. Med. Chem. 1995, 38, 2557., 0.286 g), 混合物于 $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 加热 30 分钟。将反应混合物加到饱和的碳酸氢钠溶液 (50 ml) 中并用乙醚 (50 ml) 萃取。有机萃取液经无水硫酸镁干燥, 过滤和蒸发。
- 残余物溶于乙腈 (10 ml) 中, 然后用 40% 氢氟酸 (1 ml) 处理。1 小时后, 将混合物加到饱和的碳酸氢钠溶液 (100 ml) 中, 并用乙醚 ($2 \times 50\text{ ml}$) 萃取。有机萃取液经无水硫酸镁干燥, 过滤和蒸发。残余物经硅胶柱层析纯化, 用乙酸乙酯: 异己烷 (1:1) 洗脱, 随后用乙酸乙酯/异己烷重结晶得到标题化合物 (0.058 g)。
- m. p. $99 - 100\text{ }^{\circ}\text{C}$

MS (+ve APCI) 437 ((M+H)⁺)

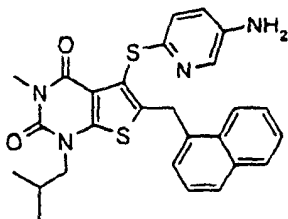
¹H NMR (CDCl₃) δ 0.96 (6H, d), 1.84 (2H, quin), 2.19-2.34 (1H, m), 2.76 (1H, t), 3.06 (2H, t), 3.43 (3H, s), 3.74 (2H, d), 3.85 (2H, q), 4.32 (2H, s), 6.90-7.02 (3H, m), 7.25-7.32 (1H, m).

20

实施例 87

5 - [(5 - 氨基 - 2 - 吡啶基)硫基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 (1H, 3H) - 二酮

25



- 向搅拌的 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - (1 - 萘基甲基) - 5 - [(5 - 硝基吡啶 - 2 - 基)硫基]噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 -

(1H, 3H)-二酮(实施例 37, 2.02 g)在乙醇(10 ml)和水(10 ml)的混悬液中加入铁粉(0.85 g)和氯化铵(0.81 g)。混合物加热回流 3 小时, 然后冷至室温。加入 2 M 氢氧化钠溶液(50 ml)并将混合物剧烈搅拌 1 小时, 加入乙酸乙酯(100 ml), 过滤两相混合物。固体和水相分别用乙酸乙酯(100 ml)洗涤。向固体中加入 2 M 盐酸(25 ml), 并将混合物搅拌 1 小时, 再将其加到氢氧化钠溶液中, 用乙酸乙酯(2 × 100 ml)萃取。合并的有机萃取液经无水硫酸镁干燥, 过滤和蒸发。残余物用乙酸乙酯重结晶得到标题化合物(1.07 g)。将母液蒸发, 并经硅胶柱层析纯化, 用乙酸乙酯洗脱, 再用乙酸乙酯重结晶又得到标题化合物(0.665 g)。

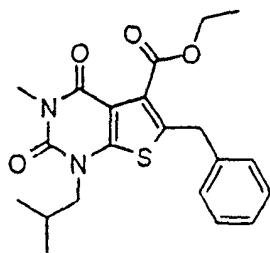
m. p. 208 - 209 °C

MS (+ve APCI) 503 ((M+H)⁺)

¹H NMR (DMSO d₆) δ 0.81 (6H, d), 1.97-2.02 (1H, m), 3.15 (3H, s), 3.58 (2H, d), 4.72 (2H, s), 5.26 (2H, s, br), 6.89 (2H, ABq), 7.38 (1H, td), 7.45-7.55 (3H, m), 7.83 (1H, t), 7.85-7.90 (1H, m), 7.93 (1H, d), 8.02 (1H, d).

实施例 88

1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - 苯基甲基 - 2, 4 - 二氧代噻吩并[2, 3 - d]嘧啶 - 5 - 羧酸乙酯



a) 2 - 氨基 - 5 - 苯基甲基噻吩 - 3, 4 - 二羧酸二乙酯

用硫(0.85 g)、三乙胺(3.69 ml)、2-氧代-4-苯基丁酸乙酯(5.00 ml)和氰基乙酸乙酯(2.81 ml)于二甲基甲酰胺(15 ml)中, 按照实施例 1 步骤 b 的方法制备, 得到小标题化合物(4.13 g), 为油状物。

MS (+ve APCI) 334 ((M+H)⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.30 (3H, t), 1.33 (3H, t), 3.94 (2H, s), 4.24 (2H, q), 4.30 (2H, q), 5.88 (2H, s, br), 7.20-7.35 (5H, m).

5 b) 2 - (2 - 甲基丙基)氨基 - 5 - 苯基甲基噻吩 - 3,4 - 二羧酸二乙酯

用硼氢化钠 (2.2 g) 和 2 - 氨基 - 5 - 苯基甲基噻吩 - 3,4 - 二羧酸二乙酯 (4.10 g) 于 2 - 甲基丙酸 (20 ml) 中, 按照实施例 3 步骤 b 的方法制备, 得到小标题化合物 (2.39 g), 为油状物。

10

MS (+ve APCI) 390 ((M+H)⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.94 (6H, d), 1.29 (3H, t), 1.33 (3H, t), 1.84-1.98 (1H, m), 2.95 (2H, t), 3.94 (2H, s), 4.20 (2H, q), 4.30 (2H, q), 7.19-7.35 (5H, m), 7.66 (1H, t, br).

15 c) 1,2,3,4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - 苯基甲基 - 2,4 - 二氧代噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 5 - 羧酸乙酯

用乙酰氯 (0.60 ml)、氰酸银 (1.35 g) 和 2 - (2 - 甲基丙基) 氨基 - 5 - 苯基甲基噻吩 - 3,4 - 二羧酸二乙酯 (2.38 g), 按照实施例 3 步骤 c 的方法制备, 并按照实施例 4 的方法, 用乙醇钠 (1.24 g) 和碘甲烷 (1.14 ml) 于乙醇 (24 ml) 中处理残余物, 得到标题化合物 (1.58 g)。

20

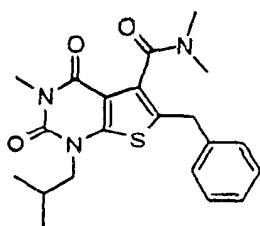
MS (+ve APCI) 401 ((M+H)⁺)

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.93 (6H, d), 1.39 (3H, t), 2.17-2.30 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.69 (2H, d), 4.12 (2H, s), 4.44 (2H, q), 7.24-7.36 (5H, m).

25 实施例 89

1,2,3,4 - 四氢 - 3, N, N - 三甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 6 - 苯基甲基 - 2,4 - 二氧代噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 5 - 甲酰胺

30



5

a) 1,2,3,4-四氢-3-甲基-1-(2-甲基丙基)-6-苯基甲基-2,4-二氧代噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸

向搅拌的 1,2,3,4-四氢-3-甲基-1-(2-甲基丙基)-6-苯基甲基-2,4-二氧代噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸乙酯 (1.50g) 的甲醇 (7.5 ml) 和四氢呋喃 (15 ml) 溶液中加入 1 M 氢氧化钠溶液 (7.5 ml), 16 小时后, 再加入 1M 氢氧化钠溶液 (7.5 ml), 溶液于 50 °C 再搅拌 8 小时。加入水 (100 ml), 该溶液用乙醚 (100 ml) 洗涤。加入浓盐酸使水相酸化, 然后用乙酸乙酯(2 × 100 ml)萃取。将不溶于有机萃取液中的固体过滤, 并于 50 °C 真空干燥得到标题化合物 (1.00 g)。

15 m. p. 238 °C (分解)

MS (+ve APCI) 373 ((M+H)⁺)

¹H NMR (DMSO d₆) δ 0.87 (6H, d), 2.05-2.20 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.68 (2H, d),

4.25 (2H, s), 7.24-7.36 (5H, m), 13.92 (1H, s, br).

20 b) 1,2,3,4-四氢-3,N,N-三甲基-1-(2-甲基丙基)-6-苯基甲基-2,4-二氧代噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-甲酰胺

向搅拌的 1,2,3,4-四氢-3-甲基-1-(2-甲基丙基)-6-苯基甲基-2,4-二氧代噻吩并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸 (0.37 g) 和二甲基甲酰胺 (0.01 ml) 在无水二氯甲烷 (20 ml) 的溶液中加入草酰氯 (0.087 ml)。1 小时后, 将溶液蒸发。残余物溶于无水四氢呋喃 (7 ml) 中, 取 1 ml 该溶液加到搅拌的 40% 二甲胺水溶液 (1 ml) 和饱和碳酸氢钠溶液 (2 ml) 的混合液中。30 分钟后加入水 (10 ml), 混合物用乙酸乙酯 (10 ml) 萃取。有机萃取液经无水硫酸镁干燥, 过滤和蒸发。残余物用乙酸乙酯/异己烷重结晶得到标题化合物 (0.025g)。

30

m. p. 144 - 146 °C

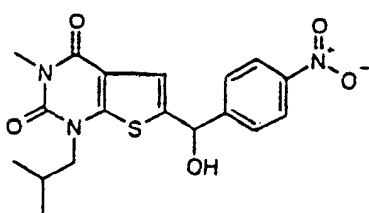
MS (+ve APCI) 400 ((M+H)⁺)

¹H NMR (DMSO d₆) δ 0.89 (6H, d), 2.08-2.21 (1H, m), 2.64 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.21 (3H, s), 3.59-3.76 (2H, m), 3.97 (2H, ABq) 7.21-7.35 (5H, m).

5 实施例 90

6 - [1 - 羟基 - (4 - 硝基苯基) 甲基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) 噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 (1H, 3H) - 二酮

10



用 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) 噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 - (1H, 3H) - 二酮 (实施例 51, 步骤 c) 和 4 - 硝基苯甲醛, 按照实施例 51 步骤 d 的方法制备。

15

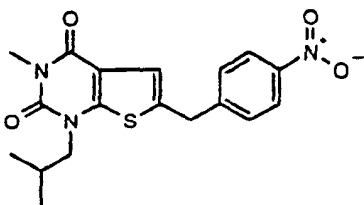
m. p. 156 °C

¹H NMR (DMSO d₆) δ 0.89 (6H, d), 2.17 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.61-3.79 (2H, m), 6.14 (1H, d), 6.84 (1H, d), 7.10 (1H, s), 7.73 (2H, d), 8.24 (2H, d).

20 实施例 91

6 - (4 - 硝基苯基甲基) - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) 噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 (1H, 3H) - 二酮

25



用 6 - [1 - 羟基 - (4 - 硝基苯基) 甲基] - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) 噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 (1H, 3H) - 二酮, 按照实施例 52 的方法制备。

30

m. p. 127 °C

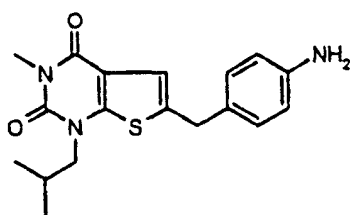
MS (+ve APCI) 372 ((M-H)⁻)

¹H NMR (DMSO d₆) δ 0.88 (6H, d), 2.18 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.67 (2H, d), 4.31 (2H, s), 7.15 (1H, s), 7.59 (2H, d), 8.20 (2H, d).

5 实施例 92

6 - (4 - 氨基苯基甲基) - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) 噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 (1H, 3H) - 二酮

10



15

向 6 - (4 - 硝基苯基甲基) - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) 噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 2,4 (1H, 3H) - 二酮 (275 mg) 在乙醇 (15 ml) 和水 (1 ml) 的溶液中加入铁粉 (82 mg) 和氯化铵 (78 mg)。混合物于 90 °C 加热 6 小时, 然后使其冷至室温。将反应液过滤, 随后蒸发, 在乙酸乙酯和水之间进行分配。收集有机层, 经硫酸镁干燥, 然后蒸发。得到的油状物经正相 HPLC 纯化 (异己烷 : 乙酸乙酯 80 - 0 : 20 - 100) 得到标题化合物 (20 mg)。

20 m. p. 104 °C

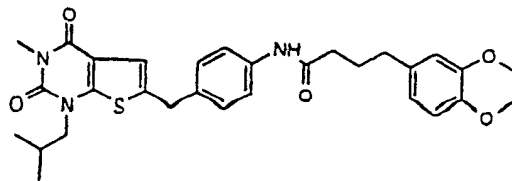
MS (+ve APCI) 344 ((M+H)⁺)

¹H NMR (DMSO d₆) δ 0.87 (6H, d), 2.15 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.66 (2H, d), 3.91 (2H, s), 4.98 (2H, s), 6.51 (2H, d), 6.91 (1H, s), 6.94 (2H, d).

25 实施例 93

4 - (3,4 - 二甲氧基苯基) - N - {4 - [(1,2,3,4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) - 2,4 - 二氧代噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 6 - 基) 甲基]苯基} - 丁酰胺

30



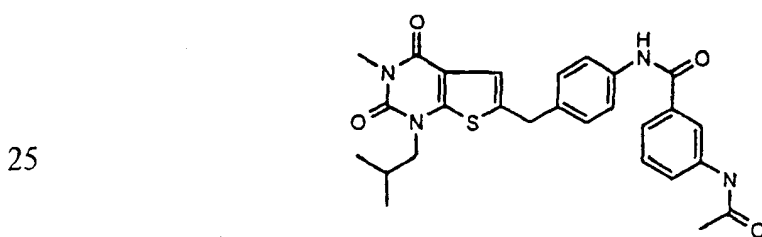
- 5 向 N - 乙基 - N' - [3 - (二甲氨基) 丙基] 碳二亚胺 (37 mg) 、
1 - 羟基苯并三唑 (26 mg) 和 4 - (3, 4 - 二甲氧基苯基) 丁酸 (36
mg) 的二氯甲烷 (6 ml) 溶液中加入 6 - (4 - 氨基苯基甲基) - 3
- 甲基 - 1 - (2 - 甲基丙基) 噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 2, 4 (1H, 3H)
- 二酮 (45 mg) 的二氯甲烷 (2 ml) 溶液。反应混合物搅拌过夜，再
10 用半饱和的碳酸氢钠洗涤，并萃取到乙酸乙酯中。有机层经硫酸镁干燥，
蒸发，残余物经正相 HPLC 纯化 (异己烷 : 乙酸乙酯 50 - 0 : 50 -
100) ，得到标题化合物 (19 mg) ，为泡沫状物。

MS (+ve APCI) 550 ((M+H)⁺)

- 15 ¹H NMR (DMSO d₆) δ 0.87 (6H, d), 1.88 (2H, m), 2.01(1H, m), 2.29(2H, t), 2.51(2H, t),
3.32 (3H, s), 3.66 (2H, d), 3.73 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.06 (2H, s), 6.70 (1H, m), 6.72
(1H, m), 6.84 (1H, m), 7.03 (1H, s), 7.19 (2H, d), 7.53 (2H, d), 9.85 (1H, s).

实施例 94

- 20 3 - 乙酰氨基 - N - (4 - [1, 2, 3, 4 - 四氢 - 3 - 甲基 - 1 - (2
- 甲基丙基) - 2, 4 - 二氧代噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 6 - 基) 甲基] 苯基)
苯甲酰胺



- 按照实施例 93 的方法，用 6 - (4 - 氨基苯基甲基) - 3 - 甲基 -
1 - (2 - 甲基丙基) 噻吩并 [2, 3 - d] 嘧啶 - 2, 4 - (1H, 3H) - 二酮
30 和 3 - 乙酰氨基苯甲酸制备。

m. p. 230 °C

MS (+ve APCI) 505 ((M+H)⁺)

¹H NMR (DMSO d₆) δ 0.88 (6H, d), 2.19 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.67 (2H, d), 4.10 (2H, s), 7.06 (1H, s), 7.23 (2H, d), 7.43 (1H, t), 7.59 (1H, d), 7.71 (2H, d), 7.81 (1H, d), 8.06 (1H, s), 10.13 (1H, s), 10.24 (1H, s).

5

实施例 95

对人混合淋巴细胞反应 (MLR) 的抑制作用

MLR 试验在 96 孔平底微量滴定板上进行。将化合物配制成 10 mM 二甲基亚砷的贮备溶液。用 RPMI 制备其 50 倍稀释液。用该稀释液制备系列稀释液。将 10 μl 50 倍稀释贮备溶液或它的稀释液加到滴定板的孔中，得到试验中开始为 9.5 μm 的浓缩液并记录。在每一孔中放置从两名应答的供血者之一中分离的 1.5×10^5 细胞，细胞在最终体积为 0.2 ml RPMI 1640 培养基中，并补加 10 % 人血清、2 mM L - 谷氨酰胺和青霉素/链霉素。细菌于 37 °C 在增湿环境于 5 % 二氧化碳中培养 120 小时。在培养的最后 6 个小时加入 ³H - 胸腺嘧啶 (0.5 μCi)。测定细胞结合的放射性剂量，它是 T - 细胞增殖的度量标准。

在以上试验中发现，实施例 1 - 94 标题化合物具有的 IA₅₀ 值小于 1×10^{-6} M。